

公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：92107732

※ 申請日期：92.4.4

※IPC 分類：

C07C59/70; A61K31/19;
A61P3/06

壹、發明名稱：(中文/英文)

調節過氧化酶體增殖體活化受體(PPAR)活性之化合物及其製法
COMPOUNDS THAT MODULATE PPAR ACTIVITY AND METHODS
FOR THEIR PREPARATION

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商華納蘭茂公司

WARNER-LAMBERT COMPANY LLC

代表人：(中文/英文)

J. 翠佛 盧

J. TREVOR LUMB

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐及塞州摩理士白蘭市德卜路201號

201 TABOR ROAD, MORRIS PLAINS, NEW JERSEY 07950,
U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

參、發明人：(共 6 人)

姓 名：(中文/英文)

- | | |
|------------------------|------------------------|
| 1.蓋瑞 費德瑞克 費爾森 | 2.安德魯 喬治 蓋爾 |
| GARY FREDERICK FILZEN | ANDREW GEORGE GEYER |
| 3.保羅 查爾斯 烏南斯特 | 4.勞瑞 唐 布雷頓 |
| PAUL CHARLES UNANGST | LARRY DON BRATTON |
| 5.布魯斯 傑佛瑞 奧巴克 | 6.巴哈特 卡利達斯 翠維迪 |
| BRUCE JEFFREY AUERBACH | BHARAT KALIDAS TRIVEDI |

住居所地址：(中文/英文)

- 1-6.均美國密西根州安艾伯市普利茅斯路2800號
- 1.6. 2800 PLYMOUTH ROAD, ANN ARBOR, MICHIGAN 48105,
U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

- 1-6.均美國 U.S.A.

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1. 美國；2002年04月05日；60/370,508

2. 美國；2002年06月05日；60/386,026

3.

4.

5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國；2002年04月05日；60/370,508

2. 美國；2002年06月05日；60/386,026

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

本申請案聲明2002年4月5日提出申請的美國臨時申請序號60/370,508和2002年6月5日提出申請的60/386,026之優先權。

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關可以治療由核激素受體媒介的狀況所用之化合物和醫藥調配物，更特定言之，有關可以調節過氧化酶體增殖體活化受體(PPAR)活性之化合物和醫藥調配物。

【先前技術】

高膽固醇血症，血脂肪異常，糖尿病和肥胖症都是動脈粥樣硬化和冠狀心臟疾病起始的公認危險因素。該等疾病的特徵在於血液中有高水平的膽固醇和脂質。血膽固醇池(pool)通常依賴來自小腸的膽固醇食物攝取，及整個身體，特別是肝，的膽固醇生物合成。血漿中的大部份膽固醇都是承載在含有脫輔基脂蛋白B的脂蛋白上，例如低密度脂蛋白(LDL)和非常低密度脂蛋白(VLDL)。人類冠狀動脈疾病的危險性會再LDL和VLDL水平增加時增高。相反地，在高密度脂蛋白(HDL)中所載高膽固醇水平會對抗冠狀動脈疾病(Am. J. Med., 1977; 62:707-714)。

Statin類代表可能為最重要類別的脂質降低性藥物。此等化合物會抑制涉及細胞膽固醇生物合成的速率限制步驟中之HMG-CoA還原酶。代表性statins包括atorvastatin，lovastatin，pravastatin和simvastatin。此等化合物的效用性決定於對LDL受體調節作用。其他重要的抗脂血症藥物包括fibrates

例如 gemfibрил 和 clofibrate，膽酸錯隔劑例如消膽胺 (cholestyramine) 和 colestipol，probucol 和菸鹼酸類似物。

到目前為止，已開發出許多種口服抗糖尿病藥。最常用的降血糖要為磺醯基脲類 (sulfonylureas)。磺醯基脲類通常是用來刺激胰島素。雙胍，二甲雙胍 (metformin)，通常是用來改良胰島素敏感性及減低肝的葡萄糖輸出。Acarbose 係用來限制餐後高血糖。噻唑啉 2,4 二酮係用以增強胰島素作用而不增加胰島素分泌。

肥胖症為一種在現代社會中高度普及的慢性病且不僅與社會污名有關聯，而且也關聯到遞減的一生與多種醫學問題，包括糖尿病，胰島素抗性，高血壓，高膽固醇血症，血栓性阻塞性疾病與冠狀心臟病。Rissanen et al, British Medical Journal, 301:835-837 (1990)。肥胖症的治療仍然是一項問題且不清楚吃規定的食物 (dieting) 是否會導致長期以來的早期死亡危險性。另一項重要的肥胖症介入因素為身體活動。不過，運動在促進體重減低上經察一般僅有中等的成功性。組合著吃規定食物和運動以及行為改變的計畫被廣泛地視為減輕體重的最佳法門。研究證實食物限制和運動兩者的組合可促進脂肪的實質減少同時維持住無脂肪組織。

過氧化酶體增殖體活化受體 (PPAR) 涉及在許多生物程序和疾病狀態之中包括高膽固醇血症，血脂肪異常和糖尿病。PPARs 為轉錄因子的核受體超族之成員，包括類固醇，甲狀腺和維生素 D 等的受體。彼等對於可調節脂質新陳代謝的蛋

白質的表現之控制上有起作用。另外，PPARs係由脂肪酸和脂肪酸代謝物所活化者。有三種PPAR亞型，PPAR α ，PPAR β (也稱為PPAR δ)，與PPAR γ 。每一種受體顯示出不同的組織表現樣式，及由構造不同的化合物所致活化之差異。例如，PPAR γ 在脂肪組織中表現得最豐盛，而在骨骼肌，心臟，肝臟，腸，腎，血管內皮和平滑肌等細胞內以及巨噬細胞內則有較低的水平。PPAR受體與胰島素敏感性和血液葡萄糖水平的調節，巨噬細胞分化，炎性反應和細胞分化等都有關聯。因此之故，PPARs與肥胖症，糖尿病，致癌作用，增生，動脈粥樣硬化，血脂肪異常和高膽固醇血症有關聯。

此外，PPAR α 激動劑會降低血漿三酸甘油脂和LDL膽固醇且因而可用來治療高三酸甘油脂血症，血脂肪異常和肥胖症。PPAR γ 係與非胰島素依賴性糖尿病(NIDDM)，高血壓，冠狀動脈疾病，血脂肪異常和某些惡質病有關聯。最後，PPAR β 的活化經證實可增加HDL水平。(Leibowitz, WO 97/28149, Aug. 1997)。更最近時，PPAR β 選擇性激動劑經報導在胰島素抗拒性中年恆河猴中有顯示出在血清HDL-C上有劑量相關性增加且其LDL-C和VLDL-TG有減低。(W. R. Oliver et al., PNAS, v.98, pp. 5306-5311, 2001)。

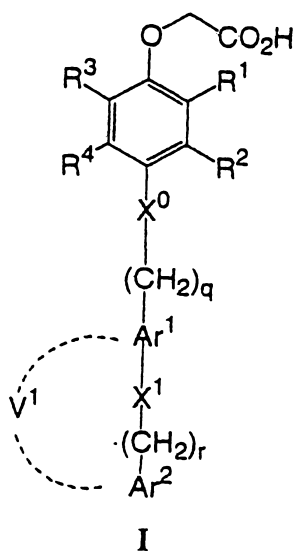
抗脂血藥，抗糖尿病藥和抗肥胖症劑仍然被認為具有不一致的效用性。抗糖尿病和抗脂血療法係有限者，特別是因為不可接受的副作用而具有不良的患者順應性。此等副作用包括腹瀉和胃腸不舒服，且於抗糖尿病的情況中，有

水腫，低糖血症和肝毒性。再者，每一類型的藥物不能對所有的患者都有同等效用。

於上述諸理由之下，對於可單獨或組合使用的抗脂血藥，抗糖尿病藥和抗肥胖症劑仍然有需要。再者，可能需要多種PPARs的活化，例如PPAR β 單獨活化或配合著PPAR α 及/或PPAR γ 的同時活化，來調配HDL有增加且LDL降低的血脂肪異常所用的治療。

【發明內容】

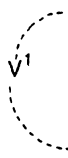
本發明提出能夠調制PPAR活性的化合物。本發明化合物為式I所描述者：



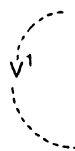
與其醫藥可接受鹽，其中：

X^0 和 X^1 獨立地為不存在，O，S， $-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$ ， $-\text{CH=CH}-$ ， $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ， $-\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{S}(\text{O})-$ ；

Ar^1 和 Ar^2 各獨立地為未經取代或經取代的芳基或雜芳基，但其限制條件為 Ar^1 不是三唑基或呋唑基；

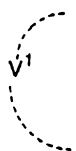


為不存在；或於存在時，



為經取代或未經

取代的飽和或不飽和烴鏈，其中該鏈具有1到4個原子，使得



， Ar^1 ， X^1 ， $(\text{CH}_2)_r$ 和 Ar^2 一起形成一個5到8員環；

R^1 和 R^2 係選自下列之中者：氫，低碳數烷基，低碳數烷氧基，鹵烷基， $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m\text{CF}_3$ ，鹵素，硝基，氰基， $-\text{OH}$ ， $-\text{SH}$ ， $-\text{CF}_3$ ， $-\text{S}(\text{O})_p$ 烷基， $\text{S}(\text{O})_p$ 芳基， $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}^5$ ， $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^6\text{R}^7$ ， $-\text{COR}^5$ ， $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 或 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ，或與彼等所接著的原子一起形成一5到8員環；

R^3 和 R^4 係選自下列之中者：氫，低碳數烷基，低碳數烷氧基，鹵烷基， $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m\text{CF}_3$ ，鹵素，硝基，氰基， $-\text{OH}$ ， $-\text{SH}$ ， $-\text{CF}_3$ ， $-\text{S}(\text{O})_p$ 烷基， $\text{S}(\text{O})_p$ 芳基， $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}^5$ ， $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^6\text{R}^7$ ， $-\text{COR}^5$ ， $-\text{CO}_2\text{H}$ ， $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 或 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ；

但其限制條件為 R^1 至 R^4 中至少有一者為H，低碳數烷基，低碳數烷氧基，鹵烷基， $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m\text{CF}_3$ ，鹵素，硝基，氰基， $-\text{OH}$ ， $-\text{SH}$ ， $-\text{CF}_3$ ， $-\text{S}(\text{O})_p$ 烷基， $\text{S}(\text{O})_p$ 芳基， $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}^5$ ， $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^6\text{R}^7$ 或 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ；

R^5 為氫，烷基，烯基，炔基或芳基；

R^6 和 R^7 各獨立地為氫，烷基，烯基，炔基， $-\text{CO}$ 烷基， $-\text{CO}$ 芳基，環烷基， $-\text{CO}_2$ 烷基， $-\text{CO}_2$ 芳基，或 R^6 和 R^7 與彼等所接著的原子一起形成一具有1至3個雜原子的4到7員環；

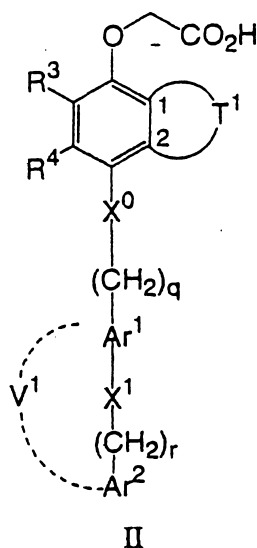
m 為 0 至 5；

p 為 0，1 或 2；

q 為 0 至 6；且

r 為 0 至 6。

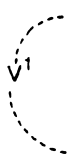
本發明也提出式 (II) 化合物：



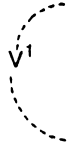
與其醫藥可接受鹽，其中：

X^0 和 X^1 獨立地為不存在，O，S， $-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}=\text{CH}-$ ， $-\text{CH}\equiv\text{CH}-$ ， $-\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{S}(\text{O})-$ ；

Ar^1 和 Ar^2 各獨立地為未經取代或經取代的芳基或雜芳基，但其限制條件為 Ar^1 不是三唑基或呋唑基；



為不存在；或於存在時，



為經取代或未經

取代的飽和或不飽和烴鏈，其中該鏈具有 1 到 4 個原子，使得

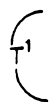


, Ar^1 , X^1 , $(\text{CH}_2)_r$ 和 Ar^2 一起形成一個 5 到 8 員環；

R^3 和 R^4 係選自下列之中者：氫，低碳數烷基，低碳數烷氧基，鹵烷基， $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m\text{CF}_3$ ，鹵素，硝基，氰基， $-\text{OH}$ ， $-\text{SH}$ ， $-\text{CF}_3$ ， $-\text{S}(\text{O})_p$ 烷基， $\text{S}(\text{O})_p$ 芳基， $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}^5$ ， $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^6\text{R}^7$ ， $-\text{COR}^5$ ， $-\text{CO}_2\text{H}$ ， $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 或 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ；

R^5 為氫，烷基，烯基，炔基或芳基；

R^6 和 R^7 各獨立地為氫，烷基，烯基，炔基， $-\text{CO}$ 烷基， $-\text{CO}$ 芳基，環烷基， $-\text{CO}_2$ 烷基， $-\text{CO}_2$ 芳基， $-\text{SO}_2$ 烷基， $-\text{SO}_2$ 芳基，或 R^6 和 R^7 與彼等所接著的原子一起形成一具有 1 至 3 個離原子的 4 到 7 員環；



為飽和或不飽和，經取代或未經取代具有 3 到 6 個原子的烴鏈或烴-離原子鏈其中在位置 2 的碳原子係連接到位置 3 碳原子而形成一 5 到 8 員環；

m 為 0 至 5；

p 為 0 至 2；

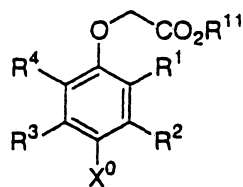
q 為 0 至 6；且

r 為 0 至 6。

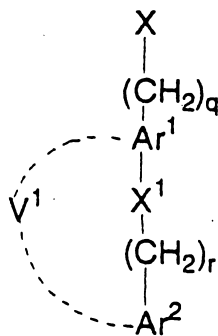
於本發明另一具體實例中，提出一種治療，預防或控制哺乳動物高膽固醇血症和血脂肪異常之方法。該方法包括給有此需要的哺乳動物施用一治療有效量的本發明化合物。此外，本發明化合物也可以用於本發明方法中用以治療，預防或控制肥胖症，攝食失調症，高糖血症，動脈粥樣

硬化，高三酸甘油脂血症，高胰島素血症和糖尿病。再者，本發明化合物也可以用於壓制哺乳動物的食慾，調節哺乳動物瘦素水平和治療展現出與循環糖皮質激素，生長激素，兒茶酚胺，胰高血糖素或副甲狀腺激素相關聯的葡萄糖失調症之方法。對於可用本發明方法治療，預防或控制的每一種疾病狀態，都給有此需要的哺乳動物施用一治療有效量的本發明化合物。

於本發明又另一具體實例中，提出一種製備式I-II化合物或其醫藥可接受鹽之方法。此具體實例的方法包括用



在一溶劑內，於鹼例如碳酸鈉的存在中，與

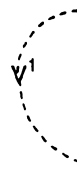


反應，

其中

X^0 為 OH 或 SH；

$n, q, r, R^1, R^2, R^3, R^4, X^1,$



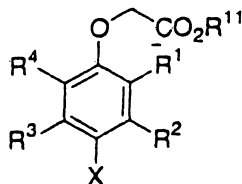
$, Ar^1$ 和 Ar^2 為皆

為對式I所定義者；

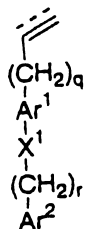
R^{11} 為低碳數烷基；且

X 為鹵素。

於本發明又另一具體實例中，提出一種製備式 I-II 化合物或其醫藥可接受鹽之另一方法。此具體實例的方法包括用

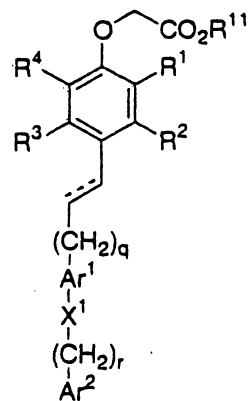


其中 X 為鹵素， R^1 至 R^4 具有上面所定義的任何意義；且 R^{11} 為低碳數烷基；



其中 ---- 為一鍵或不存在且其中 n , q , r , X^0 , X^1 , Ar^1 和 Ar^2 為皆為對式 I 所定義者；

在一觸媒例如鈀觸媒的存在中反應形成

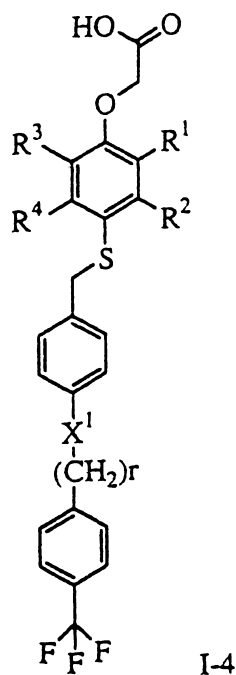


其中 ---- 為一鍵或不存在。

該雙鍵可視需要移除掉，例如，經由氫化且較佳者將所

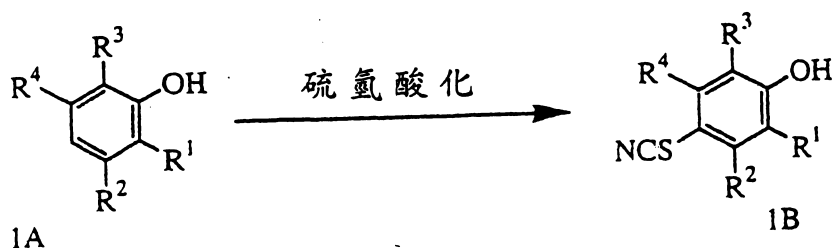
得酯水解形成式I或II化合物。

於又另一具體實例中，本發明提出一種製備式I-4化合物，該化合物為：

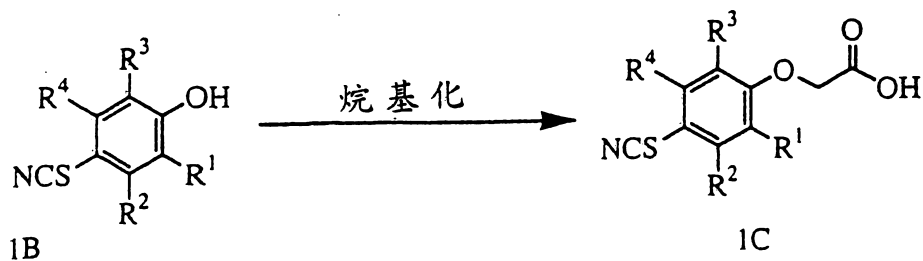


或其醫藥可接受鹽之方法，包括：

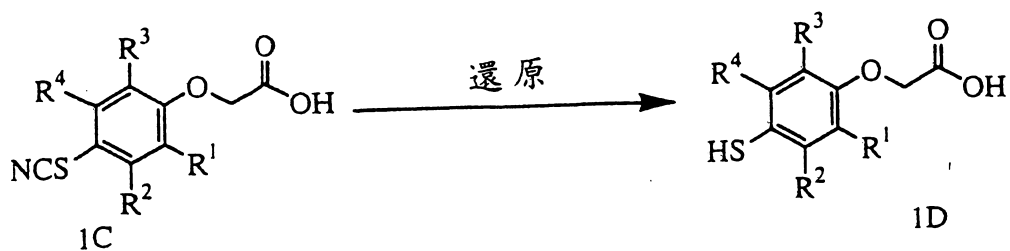
(a) 將酚1A轉化為硫氰酸酯1B；



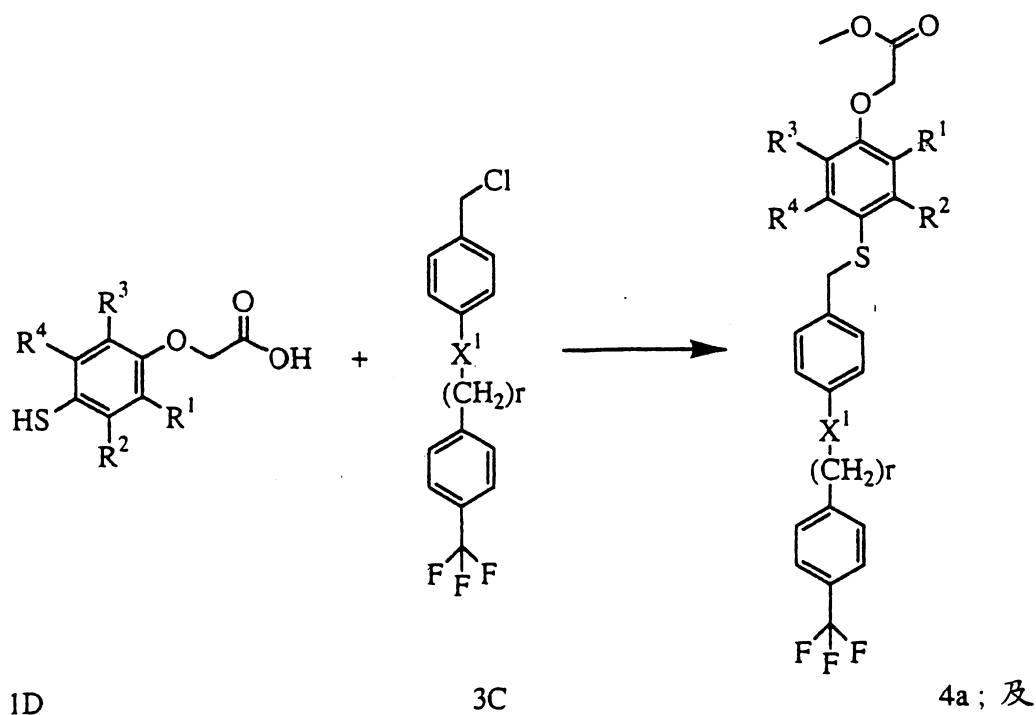
(b) 將硫氰酸酯1B所含酚分子團烷基化成為乙醯氧基酯1C；



(c) 將 1C 所含硫氰酸酯分子團還原形成硫醇 1D；



(d) 用氯化物 3C 將硫醇 1D 烷基化形成 4a；



(e) 將 4a 所含酯分子團皂化形成 I-4；

其中

R^1 為氫或與 R^2 一起形成一 5 員碳環；

R^2 為甲氧基或與 R^1 一起形成一 5 員碳環；

R^3 為氫或甲基；

R^4 為氫；

X^1 為不存在或為 O；且

r 為 0 或 1。

【實施方式】

發明詳細說明

除非另有不同的說明，否則都使用下列定義：鹵基為氟基、氯基、溴基或碘基。烷基、烷氧基、烯基、炔基等同時表直鏈基和支鏈基；不過在指稱個別基例如“丙基”係只涵蓋直鏈基，其支鏈異構物例如“異丙基”則要特定地指稱。

術語“烷基”如本文中所用者係指具有1至11個碳原子的直鏈或支鏈烴基且包括，例如，甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、正己基和類似者。烷基也可含有一或多個選自下列之中的取代基：低碳數烷氧基、低碳數硫代烷氧基， $-O-(CH_2)_{1-5}CF_3$ ，鹵素，硝基，氰基， $=O$ ， $=S$ ， $-OH$ ， $-SH$ ， $-CF_3$ ， $-OCF_3$ ， $-CO_2H$ ， $-CO_2C_1-C_6$ 烷基， $-NH_2$ ， $-NHC_1-C_6$ 烷基， $-CONR'R''$ 或 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ ，其中 R' 和 R'' 獨立地為烷基，烯基，炔基，芳基，或接合在一起成為4至7員環。較佳的烷基具有1至6個碳原子(C_1-C_6 烷基)。

術語“低碳數烷基”如本文中所用者係指一烷基亞組其意為具有1至6個碳原子的直鏈或支鏈烴基且包括，例如，甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、正己基和類似者。視情況，於本文中烷基也稱為“ C_1-C_6 烷基”。

術語“鹵烷基”如本文中所用者意指載有至少一個鹵素取代基的上面所定義之烷基，例如，氯甲基、氯乙基、三氯甲基或1,1,1-三氯乙基和類似者。鹵烷基也可包括全氟烷基

，其中低碳數烷基的所有氫都用氟原子置換掉。

術語“烯基”意指具有2至12個碳原子的直鏈或支鏈不飽和烴基且包括，例如，乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-甲基-3-丁烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、3-庚烯基、1-辛烯基、1-壬烯基、1-癸烯基、1-十一烯基、1-十二烯基和類似者。

術語“炔基”意指具有2至12個碳原子且具有至少一個參鍵的直鏈或支鏈烴基且包括，例如，1-丙炔基、1-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、3-戊炔基、3-甲基-3-丁炔基、1-己炔基、3-己炔基、3-庚炔基、1-辛炔基、1-壬炔基、1-癸炔基、1-十一炔基、1-十二炔基和類似者。

術語“伸烷基”如本文中所用者意指從具有1至10個碳原子的直鏈或支鏈飽和烴基經由移除2個氫原子所衍生的二價基，例如1,2-伸乙基，1,1-伸乙基，1,3-伸丙基，2,2-二甲基伸丙基等。本發明伸烷基可視需要含取代基。伸烷基也可含有一或多個選自下列之中的取代基：低碳數烷基、低碳數烷氧基、低碳數硫代烷氧基， $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{CF}_3$ ，鹵素，硝基，氰基， $=\text{O}$ ， $=\text{S}$ ， $-\text{OH}$ ， $-\text{SH}$ ， $-\text{CF}_3$ ， $-\text{CO}_2\text{H}$ ， $-\text{CO}_2\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基， $-\text{NH}_2$ ， $-\text{NHC}_1\text{-C}_6$ 烷基， $-\text{CONR}'\text{R}''$ ，或 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ ，其中 R' 和 R'' 獨立地為烷基，烯基，炔基，芳基，或接合在一起成為4至7員環。較佳的伸烷基具有1至6個碳原子($\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)。

術語“環烷基”意指具有3至12個碳原子的烴環，例如，環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、十氫

萘基、原蒎烷基和金剛烷基。於可能時，環烷基可含有雙鍵，例如，3-環己烯-1-基。環烷基環可為未經取代者或含1至3個選自下列之中的取代基者：烷基、烷氧基、硫代烷氧基、羥基、硫醇基、硝基、鹵素、胺基、一烷胺基及二烷胺基、甲醯基、羧基、CN、-NH-CO-R'、-CO-NHR'、-CO²R'、-COR'、芳基或雜芳基，其中烷基、芳基和雜芳基皆為本文中所定義者。經取代環烷基的例子包括氟環丙基、2-碘環丁基、2,3-二甲基環戊基、2,2-二甲氧基環己基和3-苯基環戊基。

術語“雜原子”如本文中所用者，除非另有不同的指明，否則表氧、氮或硫(O、N或S)以及硫氧基或磺基(SO或SO₂)。

術語“雜環烷基”意指單環狀，稠合或螺旋雙環狀雜環族環系統。單環狀雜環族環的環中含有約3至12個環原子，有1至5個選自N、O和S之中的雜原子，且較佳者為3至7員環原子。雙環狀雜環族環中含有約7至約17員環原子，較佳者7至12員環原子。雙環狀雜環族環可為稠合，螺旋或橋聯環系統。雜環基的例子包括環醚類(環氧烷類)例如環氧乙烷，四氫呋喃，二氧雜環己烷與經取代環醚類，其中該等取代基為上面對烷基和環烷基所述及者。典型的經取代環醚類包括環氧丙烷，苯基環氧乙烷(氧化苯乙烯)，順-2-丁烯-氧化物(2,3-二甲基環氧乙烷)，3-氯四氫呋喃，2,6-二甲基-1,4-二氧雜環己烷和類似者。含氮的雜環為諸如下列基：吡咯啉，哌啉，哌啶，四氫三吡啶，四氫吡啶和經取代基例如3-胺基吡咯啉，4-甲基哌啶-1-基和類似者。典型的含硫雜環

基包括四氫噻吩，二氫-1,3-二硫環戊烷基和六氫噻-4-萆基(hexahydrothiepin-4-yl)。其他常用的雜環包括二氫-氧雜硫雜環戊烷-4-基，四氫-呋唑基，四氫-呋二唑基，四氫-二呋唑基，四氫-呋噻唑基，六氫三吡基，四氫-呋吡基，嗎啉基，硫代嗎啉基，四氫嘧啶基，二氧雜環戊烷基，八氫苯并呋喃基，八氫苯并咪唑喃基和八氫苯并噻唑基。對於含硫的雜環，也包括含有SO或SO₂的氧化含硫雜環。其例子包括亞砷和四氫噻吩的砷形式。

術語“烴鏈”具有2至6個碳原子的直鏈烴。烴鏈可視需要含有一或多個選自下列之中的取代基：低碳數烷基、低碳數烷氧基、低碳數硫代烷氧基，-O(CH₂)₀₋₂CF₃，鹵素，硝基，氰基，=O，=S，-OH，-SH，-CF₃，-CO₂H，-CO₂(C₁-C₆烷基)，-NH₂，-NHC₁-C₆烷基，-CONR'R''或-N(C₁-C₆烷基)₂，其中R'和R''獨立地為烷基，烯基，炔基，芳基，或接合在一起成為4至7員環。

術語“芳基”意指具有5到12個碳原子的環狀或多環狀芳族環，其可為未經取代者或經多達4個選自下列之中的基取代者：C₁-C₆烷基，環烷基，雜芳基，二烷胺基烷氧基，或上面對烷基所述的彼等取代基。術語芳基包括單價者，例如Ar²為芳基的情況，與二價者，例如Ar¹為芳基的情況。芳基的例子包括，但不限於，苯基、聯苯、萘基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2-氯-3-甲基苯基、2-氯-4-甲基苯基、2-氯-5-甲基苯基、3-氯-2-

甲基苯基、3-氯-4-甲基苯基、4-氯-2-甲基苯基、4-氯-3-甲基苯基、5-氯-2-甲基苯基、2,3-二氯苯基、2,5-二氯苯基、3,4-二氯苯基、2,3-二甲基苯基、3,4-二甲基苯基、4-三氟甲基和類似者。

術語“雜芳基”意指摻加著一或多個(亦即1-4個)選自N, O和S中的雜原子之芳族單-, 雙-或多環狀環。術語雜芳基包括單價物種, 例如 Ar^2 為雜芳基的情況, 與二價物種, 例如 Ar^1 為雜芳基的情況。要了解者, 雜環可視情況經多達4個選自下列之中的基所取代: $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, 環烷基, 雜芳基, 二烷基基烷氧基, 或上面對烷基所述的彼等取代基。適當單環狀雜芳基的例子包括, 但不限於, 經取代或未經取代的噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、異噻唑基、異呋唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哌啶基、吡咯啶基、哌嗪基、氮雜環丁烷基、氮雜環丙烷基、嗎啉基、硫雜環丁烷基、氧雜環丁烷基。較佳的單環狀雙雜環基包括, 但不限於, 1-、2-、4-或5-咪唑基, 1-、3-、4-或5-吡唑基, 3-、4-或5-異噻唑基, 3-、4-或5-異呋唑基, 1-、3-或5-三唑基, 1-、2-或3-四唑基, 2-吡嗪基, 2-、4-或5-嘧啶基, 1-或2-哌嗪基, 2-、3-或4-嗎啉基。適當雙環狀及多環狀雜芳基的例子包括, 但不限於, 1-、2-、3-、5-、6-、7-或8-吡啶基, 1-、3-、4-、5-、6-或7-異吡啶基, 2-、3-、4-、5-、6-或7-吡啶基, 2-、3-、4-、5-、6-或7-吡唑基, 2-、4-、5-、6-、7-或8-嘌呤基, 1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-或9-喹啉基, 2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-喹啉

基，1-、3-、4-、5-、6-、7-或8-異喹啉基，1-、4-、5-、6-、7-或8-吡啶基，2-、3-、4-、5-或6-噻啶基，2-、3-、5-、6-、7-或8-噻唑啉基，3-、4-、5-、6-、7-或8-噻啉基，2-、4-、6-或7-噻啶基，1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-4aH吡啶基，1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-吡啶基，1-、3-、4-、5-、6-、7-、8-或9-吡啶基，1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、9-或10-啡啶基，1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、8-或9-吡啶基，1-、2-、4-、5-、6-、7-、8-或9-哌啶基(perimidinyl)，2-、3-、4-、5-、6-、8-、9-或10-啡啶基，1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-或9-啡啶基，1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、9-或10-啡噻啶基，1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、9-或10-啡噻啶基，2-、3-、4-、5-、6-或1-、3-、4-、5-、6-、7-、8-、9-或10-苯并異喹啉基，2-、3-、4-或噻吩并[2,3-b]呋喃基，2-、3-、5-、6-、7-、8-、9-、10-或11-7H-吡啶并[2,3-c]吡啶基，2-、3-、5-、6-或7-2H-呋喃并[3,2-b]哌喃基，2-、3-、4-、5-、7-或8-5H-吡啶并[2,3-d]-o-噻吩基，1-、3-或5-1H-吡啶并[4,3-d]-噻吩基，2-、4-或5-4H-咪唑并[4,5-d]噻吩基，3-、5-或8-吡啶并[2,3-d]噻吩基、2-、3-、5-或6-咪唑并[2,1-b]噻吩基、1-、3-、6-、7-、8-或9-呋喃并[3,4-c]噻吩基，1-、2-、3-、4-、5-、6-、8-、9-、10-或11-4H-吡啶并[2,3-c]吡啶基，2-、3-、6-或7-咪唑并[1,2-b][1,2,4]三吡啶基，7-苯并[b]噻吩基，2-、4-、5-、6-或7-苯并噻吩基，2-、4-、5-、6-或7-苯并咪唑基，2-、4-、5-、6-或7-苯并噻唑基，1-、2-、4-、5-、6-、7-、8-或9-苯并氧雜萘基，2-、4-、5-、

6-、7-或8-苯并嘔吩基，1-、2-、3-、5-、6-、7-、8-、9-、10-或11-1H-吡咯并[1,2-b][2]苯并氮雜葎基。典型的稠合雜芳基包括，但不限於，2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-喹啉基，1-、3-、4-、5-、6-、7-或8-異喹啉基，2-、3-、4-、5-、6-或7-吡啶基，2-、3-、4-、5-、6-或7-苯并[b]噻吩基，2-、4-、5-、6-或7-苯并嘔唑基，2-、4-、5-、6-或7-苯并咪唑基，2-、4-、5-、6-或7-苯并噻唑基。

術語“煙-雜原子鏈”如本文中所用者指一煙鏈其中有一或多個碳原子被雜原子所置換。煙-雜原子鏈可視需要含有一或多個選自下列之中的取代基：低碳數烷基、低碳數烷氧基、低碳數硫代烷氧基， $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CF}_3$ ，鹵素，硝基，氰基， $=\text{O}$ ， $=\text{S}$ ， $-\text{OH}$ ， $-\text{SH}$ ， $-\text{CF}_3$ ， $-\text{CO}_2\text{H}$ ， $-\text{CO}_2\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基， $-\text{NH}_2$ ， $-\text{NHC}_1\text{-C}_6$ 烷基， $-\text{CONR}'\text{R}''$ 或 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ ，其中 R' 和 R'' 獨立地為烷基，烯基，炔基，芳基，或接合在一起成為4至7員環。

術語“伸雜烷基”如本文中所用者意指在碳鏈或碳鏈終端包括一或多個諸如氧、硫或氮的雜原子(以氫或氧將價數補足)的上面所定義之伸烷基。

術語“低碳數烷氧基”及“低碳數硫代烷氧基”如本文中所用者意指如上文所定義的“低碳數烷基”具有1至6個碳原子之O-烷基或S-烷基。

術語“環烯基”意指具有一或多個碳-碳雙鍵的環烷基。其例子包括環丁烯、環戊烯、環己烯、環庚烯、環丁二烯、環戊二烯和類似者。

符號“ \sim ”意指鍵結到一基的鍵其中有形成一4至8員環。典型地此符號係以成對出現。

當一鍵以線段例如“---”表出時，其意為代表該鍵可為不存在或存在，但其限制條件為所得化合物為穩定者且具有合用的價數。

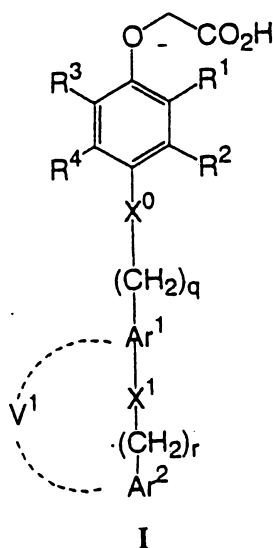
術語“患者”意指所有哺乳動物包括人類。患者的例子人類、牛、狗、貓、山羊、綿羊、豬和兔子。

“治療有效量”為本發明化合物於給患者服用時可以改善下列徵候的量：血脂肪異常，非胰島素依賴性糖尿病，肥胖症，高糖血症，高膽固醇血症，高血脂症，動脈硬化，高三酸甘油脂血症，高胰島素血症，與循環糖皮質激素，生長激素，兒茶酚胺，胰高血糖素或副甲狀腺激素相關聯的糖失調症。此外，“治療有效量”為本發明化合物於給患者服用時可以改善攝食失調症徵候，壓制食慾或調制瘦素含量。

“醫藥可接受鹽”指的是本發明化合物的相當無毒性，無機或有機鹼或酸加成鹽。此等鹽可在化合物的最後離析和純化之中原位(in situ)製備或可分開地用游離形式的純化合物與適當的有機或無機鹼或酸反應並分離如此所形成的鹽而製備。代表性鹽類包括氫溴酸鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、硝酸鹽、乙酸鹽、草酸鹽、戊酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽、月桂酸鹽、硼酸鹽、苯甲酸鹽、乳酸鹽、磷酸鹽、甲苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、丁二酸鹽、酒石酸鹽、萘甲酸鹽、甲烷磺

酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、乳糖酸鹽和月桂基磺酸鹽與類似者。此等也包括以鹼金屬和鹼土金屬，例如鈉、鋰、鉀、鈣、鎂等為基的鹽，以及以無毒性銨、季銨和胺陽離子包括，但不限於，銨、四甲銨、四乙銨、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺等為基的鹽。(參看，例如，Berge S.M., et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977; 66:1-19，其以引用方式併於本文)。游離鹼形式可以經由將鹽形式與鹼接觸而再生。雖然游離鹼與鹽形式在物理性質，例如，溶解度上面可能有所不同，但對於本發明目的而言，鹽與彼等的個別游離鹼係等效的。

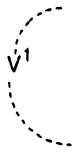
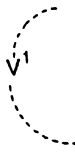
本發明化合物為式I所描述者：

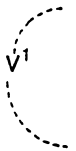


與其醫藥可接受鹽，其中：

X^0 和 X^1 獨立地為不存在，O，S， $-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}=\text{CH}-$ ， $-\text{CH}\equiv\text{CH}-$ ， $-\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{S}(\text{O})-$ ；

Ar^1 和 Ar^2 各獨立地為未經取代或經取代的芳基或雜芳基，但其限制條件為 Ar^1 不是三唑基或呋唑基；


 為不存在；或於存在時，
 
 為經取代或未經取代的飽和或不飽和烴鏈，其中該鏈具有1到4個原子，使得


 ， Ar^1 ， X^1 ， $(\text{CH}_2)_r$ 和 Ar^2 一起形成一個5到8員環；

R^1 和 R^2 係選自下列之中者：氫，低碳數烷基，低碳數烷氧基，鹵烷基， $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m\text{CF}_3$ ，鹵素，硝基，氰基， $-\text{OH}$ ， $-\text{SH}$ ， $-\text{CF}_3$ ， $-\text{S}(\text{O})_p$ 烷基， $\text{S}(\text{O})_p$ 芳基， $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}^5$ ， $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^6\text{R}^7$ ， $-\text{COR}^5$ ， $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 或 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ，或與彼等所接著的原子一起形成一5到8員環；

R^3 和 R^4 係選自下列之中者：氫，低碳數烷基，低碳數烷氧基，鹵烷基， $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m\text{CF}_3$ ，鹵素，硝基，氰基， $-\text{OH}$ ， $-\text{SH}$ ， $-\text{CF}_3$ ， $-\text{S}(\text{O})_p$ 烷基， $\text{S}(\text{O})_p$ 芳基， $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}^5$ ， $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^6\text{R}^7$ ， $-\text{COR}^5$ ， $-\text{CO}_2\text{H}$ ， $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 或 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ；

但其限制條件為 R^1 至 R^4 中至少有一者為H，低碳數烷基，低碳數烷氧基，鹵烷基， $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m\text{CF}_3$ ，鹵素，硝基，氰基， $-\text{OH}$ ， $-\text{SH}$ ， $-\text{CF}_3$ ， $-\text{S}(\text{O})_p$ 烷基， $\text{S}(\text{O})_p$ 芳基， $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}^5$ ， $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^6\text{R}^7$ 或 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ；

R^5 為氫，烷基，烯基，炔基或芳基；

R^6 和 R^7 各獨立地為氫，烷基，烯基，炔基， $-\text{CO}$ 烷基， $-\text{CO}$ 芳基，環烷基， $-\text{CO}_2$ 烷基， $-\text{CO}_2$ 芳基，或 R^6 和 R^7 與彼等所接著的原子一起形成一具有1至3個雜原子的4到7員環；

m 為 0 至 5；

p 為 0，1 或 2；

q 為 0 至 6；且

r 為 0 至 6。

於式 I 化合物中， R^1 ， R^2 ， R^3 和 R^4 較佳地為選自氫，烷基或烷氧基之中者。更佳者， R^2 和 R^3 為氫；且 R^1 和 R^4 為烷基或烷氧基。於式 I 的一特別較佳具體實例中， R^2 和 R^3 為氫； R^1 為烷基；且 R^4 為烷氧基。較佳的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、異丙氧基、正丙氧基、第三丁氧基、正丁氧基或異丁氧基。類似地、較佳的烷基包括正甲基、乙基、異丙基、正丙基、第三丁基、正丁基或異丁基。於式 I 的一最佳具體實例中， q 為 1， Ar^1 為苯基； X^1 為不存在， r 為 0， V^1 為不存在且 Ar^2 為 4-三氟甲基苯基。

於式 I 中，

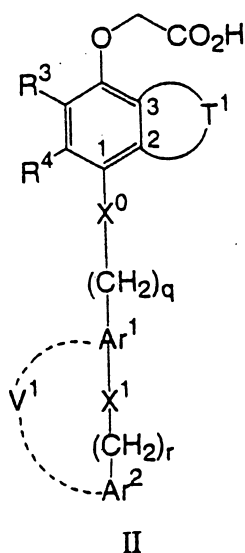


較佳者為 $(CH_2)_t$ 其中 t 為 1 至 4。此外，



可視情況含有至少一個取代基，其中該取代基包括，但不限於，低碳數烷基、低碳數烷氧基、低碳數硫代烷氧基， $-O(CH_2)_{0-2}CF_3$ ，鹵素，硝基，氰基， $=O$ ， $=S$ ， $-OH$ ， $-SH$ ， $-CF_3$ ， $-OCF_3$ ， $-CO_2H$ ， $-CO_2C_1-C_6$ 烷基， $-NH_2$ ， $-NHC_1-C_6$ 烷基， $-CONR'R''$ 或 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ ，此處 R' 和 R'' 獨立地為烷基，烯基，炔基，芳基，或接合在一起成為 4 至 7 員環。

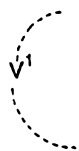
於式I的一較佳具體實例中， R^1 和 R^2 接合在一起形成一具有式II的5至8員環。此等環包括，例如，環烷基，芳基，雜環烷基或雜芳基環，其中每一此等環如上述般視情況經取代。



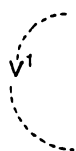
與其醫藥可接受鹽，其中：

X^0 和 X^1 獨立地為不存在，O，S， $-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}=\text{CH}-$ ， $-\text{CH}\equiv\text{CH}-$ ， $-\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{S}(\text{O})-$ ；

Ar^1 和 Ar^2 各獨立地為未經取代或經取代的芳基或雜芳基，但其限制條件為 Ar^1 不是三唑基或呋唑基；

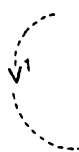


為不存在；或於存在時，



為經取代或未經

取代的飽和或不飽和烴鏈，其中該鏈具有1到4個原子，使得




， Ar^1 ， X^1 ， $(\text{CH}_2)_r$ 和 Ar^2 一起形成一個5到8員環；

R^3 和 R^4 係選自下列之中者：氫，低碳數烷基，低碳數烷氧基，鹵烷基， $-O-(CH_2)_mCF_3$ ，鹵素，硝基，氰基， $-OH$ ， $-SH$ ， $-CF_3$ ， $-S(O)_p$ 烷基， $S(O)_p$ 芳基， $-(CH_2)_mOR^5$ ， $-(CH_2)_mNR^6R^7$ ， $-COR^5$ ， $-CO_2H$ ， $-CO_2R^5$ 或 $-NR^6R^7$ ；

R^5 為氫，烷基，烯基，炔基或芳基；

R^6 和 R^7 各獨立地為氫，烷基，烯基，炔基， $-CO$ 烷基， $-CO$ 芳基，環烷基， $-CO_2$ 烷基， $-CO_2$ 芳基， $-SO_2$ 烷基， $-SO_2$ 芳基，或 R^6 和 R^7 與彼等所接著的原子一起形成一具有1至3個雜原子的4到7員環；


 為飽和或不飽和，經取代或未經取代具有3到6個原子的烴鏈或烴雜原子鏈其中在位置2的碳原子係連接到位置3碳原子而形成一5至8員環；

m 為0至5；

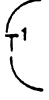
p 為0至2；


q 為0至6；且


r 為0至6。

較佳者， 為 $-CH_2CH_2CO-O-$ ， $-CH_2CH_2-O-CO-$ ， $-CH_2CH_2-CH_2CH_2-$ ， $-HC=CH-HC=CH-$ ， $-N=CH-HC=CH-$ ， $-HC=N-HC=CH-$ ， $-HC=CH-N=CH-$ ， $-HC=CH-HC=N-$ ， $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ， $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$ ， $-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ ， $-CH_2-HC=CH-CH_2-$ ， $-CH_2-HC=CH-$ ， $-CH_2-CH_2-NR^4-CH_2-$ ， $-COCH=CH-O-$ ， $-O-CH=CH-CO-$ ， $-CH=CH-NR^4-$ ， $-NR^4-CH=CH-$ ， $-CH=CH-CH_2-$ ， $-CH_2-CH_2-NR^4-$ ， $-NR^4-CH_2-$

CH₂- , -O-CH₂-CH₂- , -CH₂-CH₂-O- , -CH₂-CH₂-CO- , -CH₂-CO-CH₂- , -CO-CH₂-CH₂- , -CH₂-CH₂-CH₂-CO- , -CO-CH₂-CH₂-CH₂- , -CH₂-CO-CH₂-CH₂- , -CH₂-CH₂-CO-CH₂- , -CH₂-CH₂-CH₂-NR⁴- , -NR⁴-CH₂-CH₂-CH₂- , -O-CH₂-CH₂-CH₂- , -CH₂-CH₂-CH₂-O- , -CO-NR⁴-CH₂-CH₂- , NR⁴CO-CH₂-CH₂- , -CH₂-CH₂-NR⁴-CO-或-CH₂-CH₂-CO-NR⁴。要了解者此等基的最左邊原子係接著到式I中標記為“3”的原子且此等基的最右邊原子係接著到式I中標記為“2”的原子。

於本發明中，視情況含有一或多個選自包括下列的群組中之取代基：低碳數烷基、低碳數烷氧基、低碳數硫代烷氧基，-O(CH₂)₁₋₅CF₃，鹵素，硝基，氰基，=O，=S，-OH，-SH，-CF₃，-CO₂H，-CO₂C₁-C₆烷基，-NH₂，-NHC₁-C₆烷基，-OCH₂O-及-N(C₁-C₆烷基)₂。

於式II化合物中，R³和R⁴較佳地為選自氫，烷基或烷氧基之中者；更佳者，R³和R⁴為氫且為飽和或不飽和，未經取代具有3到6個原子的烴鏈其中在位置2的碳原子係連接到位置3碳原子而形成一5至8員環例如環戊基或環己基環。於式II的一最佳具體實例中，q為1，Ar¹為苯基，X¹為-O，r為1，V¹為不存在且Ar²為4-三氟甲基苯基。

亦於此具體實例中，較佳者為(CH₂)_t其中t為1



至4。此外，可視情況含有至少一個取代基，其中該取代基包括，但不限於，低碳數烷基、低碳數烷氧基、低碳數硫代烷氧基， $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CF}_3$ ，鹵素，硝基，氰基， $=\text{O}$ ， $=\text{S}$ ， $-\text{OH}$ ， $-\text{SH}$ ， $-\text{CF}_3$ ， $-\text{OCF}_3$ ， $-\text{CO}_2\text{H}$ ， $-\text{CO}_2\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基， $-\text{NH}_2$ ， $-\text{NHC}_1\text{-C}_6$ 烷基， $-\text{CONR}'\text{R}''$ 或 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ ，此處 R' 和 R'' 獨立地為烷基，烯基，炔基，芳基，或接合在一起成為4至7員環。

式I和式II化合物的例子包括

[4-(聯苯-4-基甲基硫烷基)-5-甲氧基-2-甲基-苯氧基]-乙酸；

[4-(聯苯-4-基甲基硫烷基)-2-甲基-苯氧基]-乙酸；

[2-甲基-4-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸；

[5-甲氧基-2-甲基-4-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸；

[5-甲氧基-2-甲基-4-(2',4',6'-三甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸；

[4-(4'-氯-3'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-2-甲基-苯氧基]-乙酸；

[4-(2',4'-二氯-聯苯-4-基甲基硫烷基)-5-甲氧基-2-甲基-苯氧基]-乙酸；

[4-(3',4'-二氯-聯苯-4-基甲基硫烷基)-5-甲氧基-2-甲基-

苯氧基]-乙酸；

[5-甲氧基-2-甲基-4-(3'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-
苯氧基]-乙酸；

[4-(4'-氟-聯苯-4-基甲基硫烷基)-5-甲氧基-2-甲基-苯氧
基]-乙酸；

[5-甲氧基-2-甲基-4-(3'-三氟甲氧基-聯苯-4-基甲基硫烷
基)-苯氧基]-乙酸；

[7-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-氫茛-4-基氧基]-
乙酸；

[4-(4-苯甲氧基-苯甲基硫烷基)-2-甲基-苯氧基]-乙酸；

{5-甲氧基-2-甲基-4-[4-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫
烷基]-苯氧基}-乙酸；

{2-甲基-4-[4-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-苯
氧基}-乙酸；

[5-甲氧基-2-甲基-4-(3'-三氟甲氧基-聯苯-3-基甲基硫烷
基)-苯氧基]-乙酸；

[4-(9H-芴-2-基甲基硫烷基)-2-甲基-苯氧基]-乙酸；

{5-甲氧基-2-甲基-4-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲基
硫烷基]-苯氧基}-乙酸；

{5-甲氧基-2-甲基-4-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基甲
基硫烷基]-苯氧基}-乙酸；

[5-氟-2-甲基-4-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-苯
氧基]-乙酸；

[3-甲氧基-4-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-苯氧基]-

乙酸；

{2-甲基-4-[2-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基)-乙基硫烷基]-苯氧基}-乙酸；

{5-甲氧基-2-甲基-4-[2-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基)-乙基硫烷基]-苯氧基}-乙酸；

{2-甲基-4-[2-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基)-乙烯基]-苯氧基}-乙酸；

{2-甲基-4-[2-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基)-乙基]-苯氧基}-乙酸；

{7-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸；

{5-甲基-7-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸；

[5-甲基-7-[4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基]-乙酸；

(4-{4-[2-(3-氟-苯基)-乙烯基]-苯甲基硫烷基}-5-甲氧基-2-甲基-苯氧基)-乙酸；

{2-甲基-4-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)苯甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸；

{4-[4-(2,4-二氟-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；

{4-[4-(2,4-二氯-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；

{4-[4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}

基}-乙酸；

{4-[4-(4-第三丁基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；

{2-甲基-4-[4-(4-三氟甲氧基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸；

{6-甲基-8-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲基硫烷基]-吡啶-5-基氧基}-乙酸；

{5-氯-2-甲基-4-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸；

[5-羧基-2-甲基-4-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸；

[5-甲氧基-2-甲基-4-(3-甲基-4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸；

{7-[4-(4-三氟甲基-苯甲基)-苯甲基硫烷基]-氮茛-4-基氧基}-乙酸；

{4-[5-(4-氯-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫烷基]-5-甲氧基-2-甲基-苯氧基}-乙酸；

{2-甲基-4-[5-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸；

{5-甲氧基-2-甲基-4-[5-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸；

{7-[5-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫烷基]-氮茛-4-基氧基}-乙酸；

{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-5-基甲基硫烷基]-

苯氧基}-乙酸；

{5-甲氧基-2-甲基-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-5-基
甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸；

[2-甲基-4-(4-苯氧基-苯甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸；

[7-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基硫烷基)-氫茛-4-基氧基]-
乙酸；

[5-甲氧基-2-甲基-4-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基硫烷基)-
苯氧基]-乙酸；

[5-甲氧基-2-甲基-4-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲烷磺醯基)-
苯氧基]-乙酸；

[5-甲氧基-2-甲基-4-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲烷亞磺醯
基)-苯氧基]-乙酸；

[2-丙基-4-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-苯氧基]-
乙酸；

{7-[3-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基
氧基}-乙酸；

(5-甲氧基-2-甲基-4-{2-[1-(4-三氟甲基-苯甲基)-1H-吡啶
-3-基]-乙基硫烷基}-苯氧基)-乙酸；

[7-(4'-三氟甲基-聯苯-2-基甲基硫烷基)-氫茛-4-基氧基]-
乙酸；

{5-甲氧基-2-甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫
烷基]-苯氧基}-乙酸；

{4-[4-(4-氟-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-
乙酸；

{4-[4-(4-氯-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-
乙酸；

4-[4-(2,5-二氯-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-
乙酸；

{2-甲基-4-[4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基硫烷基]-苯氧基}-
乙酸；

{5-氯-2-甲基-4-[4-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-
苯氧基}-乙酸；

{7-[4-(2,4-二氯-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氩茛-4-基氧
基}-乙酸；

{7-[4-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氩茛-4-基
氧基}-乙酸；

{5-甲基-7-[4-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氩
茛-4-基氧基}-乙酸；

{7-[4-(4-氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氩茛-4-基氧
基}-乙酸；

{7-[4-(2,4-二氯-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氩茛-4-基氧
基}-乙酸；

{7-[4-(4-第三丁基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氩茛-4-基
氧基}-乙酸；

{7-[4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氩茛-4-基氧
基}-乙酸；

[7-(4-苯甲氧基-苯甲基硫烷基)-氩茛-4-基氧基]-乙酸；

{7-[4-(4-氯-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氩茛-4-基氧基}-

乙酸；

{7-[4-(2,5-二氯-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸；

{7-[4-(3,4-二氯-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸；

{7-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸；

{7-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸；

{7-[4-(4-三氟甲氧基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸；

{7-[4-(4-氟-2-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸；

{7-[4-(3,5-二氯-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸；

{7-[4-甲氧基-3-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸；

{7-[3-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸；

{7-[3-(4-氯-3-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸；

{7-[2-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸；

{7-[3,5-二氯-4-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基磺醯基]-氫

節-4-基氧基]-乙酸；

{8-[4-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-吡-5-基氧基}-乙酸；

{8-[3-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-吡-5-基氧基}-乙酸；

{8-[4-(2,5-二氯-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-吡-5-基氧基}-乙酸；

{8-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲基硫烷基]-吡-5-基氧基}-乙酸；

{7-[5-(2-氯-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫烷基]-氮節-4-基氧基}-乙酸；

{7-[3-(2,6-二氯-苯基)-5-甲基-異噁唑-4-基甲基硫烷基]-氮節-4-基氧基}-乙酸；

{7-[3-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-5-基甲基硫烷基]-氮節-4-基氧基}-乙酸；

{7-[2-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基)-乙基硫烷基]-氮節-4-基氧基}-乙酸；

{7-[2-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基)-乙基]-氮節-4-基氧基}-乙酸；

{5-甲基-7-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲基硫烷基]-2,3-二氮-苯并呋喃-4-基氧基}-乙酸；

[8-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-吡-5-基氧基]-乙酸；

{8-[5-(4-氯-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫烷基]-吡-5-基氧基}-

乙酸；

{4-[5-(4-氯-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；

{7-[5-(4-氯-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸；

{7-[3-(4-氯-苯基)-異噁唑-5-基甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸；

{5-氯-2-甲基-4-[5-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸；

2-[2-丁基-4-({4-[4-(三氟甲基)苯基]苯基}甲硫基)苯氧基]乙酸；

{6-甲基-8-[4-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-吡-5-基氧基}-乙酸；

{4-[5-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫烷基]-5,6,7,8-四氫-萘-1-基氧基}-乙酸；

(4-{2-丁基-5-氯-1-[4-(1-氟基-環戊基)-苯甲基]-1H-咪唑-4-基甲基硫烷基}-2-甲基-苯氧基)-乙酸；

[4-(5-聯苯-4-基-2-噻吩-2-基-4,5-二氫-噁唑-4-甲基硫烷基)-5-甲氧基-2-甲基-苯氧基]-乙酸；

{4-[2-(4-溴-苯氧基)-乙基硫烷基]-2,6-二甲基-苯氧基}-乙酸；

[4-(3-{2-[4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-苯并咪唑-1-基}-丙基硫烷基)-5-甲氧基-2-甲基-苯氧基]-乙酸；

[4-(5-聯苯-4-基-2-噻吩-2-基-4,5-二氫-噁唑-4-基甲基硫

烷基)-2-甲基-苯氧基]-乙酸；

(4-{2-[3-(4-氟-苯基)苯并[b]-噻吩-7-基]-乙基硫烷基}-2-甲基-苯氧基)-乙酸；

{2-甲基-4-[2-(5-苯基-萘-1-基氧基)-乙基硫烷基]-苯氧基}-乙酸；

[2-甲基-4-(3-苯氧基-苯甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸；

[2,5-二甲基-4-(5-對-甲苯基-1,3,4-噁二唑-2-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸；

[2-甲基-4-(4-吡唑-1-基-苯甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸；

[2-甲基-4-(5-甲基-3-苯基-異噁唑-4-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸；

[4-(聯苯-2-基甲基硫烷基)-2-甲基-苯氧基]-乙酸；

{4-[5-(4-氯-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；

[2-甲基-4-(5-對-甲苯基-1,3,4-噁二唑-2-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸；

{4-[3-(4-氯-苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；

[2,5-二甲基-4-(4-吡唑-1-基-苯甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸；

[4-(聯苯-2-基甲基硫烷基)-2,5-二甲基-苯氧基]-乙酸；

[4-(4-苯甲氧基-苯甲基硫烷基)-5,6,7,8-四氫-萘-1-基氧基]-乙酸；

[4-(4-苯甲氧基-苯甲基硫烷基)-2,6-二甲基-苯氧基]-乙酸；

[4-(4-苯甲氧基-苯甲基硫烷基)-2,5-二甲基-苯氧基]-乙酸;
 [4-(4-苯甲氧基-苯甲基硫烷基)-2-甲基-苯氧基]-乙酸;
 [4-(4-苯甲氧基-苯甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸;
 [4-(4-聯苯-4-基甲基硫烷基)-5,6,7,8-四氫-萘-1-基氧基]-
 乙酸;
 [4-(聯苯-4-基-甲基硫烷基)-2,6-二甲基-苯氧基]-乙酸;
 [4-(聯苯-4-基-甲基硫烷基)-2,5-二甲基-苯氧基]-乙酸;
 [4-(聯苯-4-基-甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸;
 {4-[3-(2-氟-苯氧基)-苯甲基硫烷基]-2,6-二甲基-苯氧基}-
 乙酸;
 [4-(2-{4-[2-(3-氯-4-環己基-苯基)-乙基]-哌啶-1-基}-乙基
 硫烷基)-2-甲基-苯氧基]-乙酸;
 [5-甲氧基-2-甲基-4-(2-{4-[2-(3-苯基-苯并呋喃-7-基)-乙
 基]-哌啶-1-基}-乙基硫烷基)-苯氧基]-乙酸;
 {4-[2-(2,6-二苯基-哌啶-1-基)-乙基硫烷基]-5-甲氧基-2-
 甲基-苯氧基}-乙酸;
 [2-甲基-4-(2-{4-[2-(3-苯基-苯并呋喃-7-基)-乙基]-哌啶
 -1-基}-乙基硫烷基)-苯氧基]-乙酸;
 {4-[2-(2,6-二苯基-哌啶-1-基)-乙基硫烷基]-2-甲基-苯氧
 基}-乙酸;

及彼等的醫藥可接受鹽。

一亞組範例式I和式II化合物包括

[4-(聯苯-4-基甲基硫烷基)-5-甲氧基-2-甲基-苯氧基]-乙
 酸;

[5-甲氧基-2-甲基-4-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-
苯氧基]-乙酸；

[4-(2',4'-二氯-聯苯-4-基甲基硫烷基)-5-甲氧基-2-甲基-
苯氧基]-乙酸；

[5-甲氧基-2-甲基-4-(3'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-
苯氧基]-乙酸；

[4-(4'-氟-聯苯-4-基甲基硫烷基)-5-甲氧基-2-甲基-苯氧
基]-乙酸；

[7-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-氫茛-4-基氧基]-
乙酸；

{5-甲氧基-2-甲基-4-[4-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫
烷基]-苯氧基}-乙酸；

[5-甲氧基-2-甲基-4-(3'-三氟甲氧基-聯苯-4-基甲基硫烷
基)-苯氧基]-乙酸；

{5-甲氧基-2-甲基-4-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲基
硫烷基]-苯氧基}-乙酸；

{5-甲氧基-2-甲基-4-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基甲
基硫烷基]-苯氧基}-乙酸；

[3-甲氧基-4-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-苯氧基]-
乙酸；

{5-甲氧基-2-甲基-4-[2-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基)-乙基硫
烷基]-苯氧基}-乙酸；

(4-{4-[2-(3-氟-苯基)-乙烯基]-苯甲基硫烷基}-5-甲氧基
-2-甲基-苯氧基)-乙酸；

[5-甲氧基-2-甲基-4-(3-甲基-4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸；

{4-[5-(4-氯-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫烷基]-5-甲氧基-2-甲基-苯氧基}-乙酸；

{5-甲氧基-2-甲基-4-[5-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸；

{5-甲氧基-2-甲基-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-5-基甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸；

[5-甲氧基-2-甲基-4-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸；

{7-[4-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸；

{5-甲基-7-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲基硫烷基]-2,3-二氫-苯并呋喃-4-基氧基}-乙酸；

及彼等的醫藥可接受鹽。

某些本發明化合物擁有一或多個對掌中心且每一中心可呈R或S構型存在。本發明包括所有非鏡像異構物，鏡像異構物和表異構物，以及彼等的恰當混合物。立體異構物可於需要時經由技藝中已知的方法得到，例如，使用對掌性管柱層析術分離立體異構物。此外，本發明化合物可呈幾何異構物存在。本發明包括所有順式、反式、同側、對側、反(entgegen)(E)和順(zusammen)(Z)異構物以及彼等的恰當混合物。

於某些情況中，化合物可呈互變異構物。所有互變異構

物都包括在式I和式II之內且由本發明所提出。

此外，本發明化合物可呈未溶劑合形式或與醫藥可接受溶劑例如水、乙醇等溶劑合的形式存在。一般而言，溶劑合形式對本發明目的來說係經視為與未溶劑合形式等效。

本發明化合物包括式I和II化合物的所有醫藥可接受，無毒性酯類。此等酯類包括C₁-C₆烷基酯其中的烷基為直鏈或支鏈者。可接受的酯也包括C₅-C₇環烷基酯以及芳烷基酯例如，但不限於，苯甲基。較佳者為C₁-C₄酯。本發明化合物的酯可以按照傳統方法製備。

本發明化合物適合於給患者服用以治療，控制或預防高膽固醇血症，血脂肪異常，肥胖症，高糖血症，高膽固醇血症，動脈粥樣硬化，高三酸甘油脂血症和高胰島素血症。本發明化合物也適合於給患者服用以壓制食慾與調制瘦素。據此，該等化合物可以單獨地或作為含有其他成分例如賦形劑、稀釋劑和載劑等技藝中熟知者之組合物的部份之形式給患者服用。該等組合物可以經口，經直腸，非經腸(靜脈內、肌肉內或皮下)，腦池內，陰道內，腹膜內，膀胱內，局部(粉末、軟膏或滴藥)等方式，或以頰含或鼻噴藥形式給人類及/或動物服用。

適合以非經腸注射的組合物可以包括生理可接受的無菌水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液，及無菌粉末供重調成無菌注射溶液或分散液。適當的水性和非水性載劑、稀釋劑、溶劑或媒劑之例子包括水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇，甘油等)，彼等的適當混合物，植物油(例如

橄欖油)和可注射的有機酯類例如油酸乙酯。恰當的流體性可以經由，例如使用塗料例如卵磷脂，於分散液情況中經由維持需要的粒度及經由使用界面活性劑等而維持住。

此等組合物也可以包含佐劑例如防腐劑、濕潤劑、乳化劑和分散劑。微生物作用的預防可以經由使用各種抗菌劑和抗真菌劑，例如對苯甲酸酯類，氯丁醇，苯酚，山梨酸等以確保。也可能需要包括等張劑，例如糖類、氯化鈉等。注射型藥劑形式的延長吸收可以經由使用延遲吸收劑例如，一硬脂酸鋁和明膠予以促成。

供口服所用的固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、散劑和粒劑。於此等固體劑型中，係將活性化合物與至少一種惰性習用賦形劑(或載劑)例如檸檬酸鈉或磷酸二鈣或(a)填充劑或增充劑，例如，澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和矽酸；(b)黏合劑，例如，羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烷基吡咯烷酮、蔗糖和阿膠；(c)保濕劑，例如，甘油；(d)崩解劑，例如，瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯澱粉或木薯澱粉、海藻酸、某些種複雜矽酸鹽和碳酸鈉；(e)溶解滯緩劑，例如，石蠟；(f)吸收加速劑，例如，季銨化合物；(g)濕潤劑，例如，鯨蠟醇和甘油一硬脂酸酯；(h)吸附劑，例如，高嶺土和膨潤土；與(i)潤滑劑，例如，滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉或彼等的混合物。於膠囊、錠劑和丸劑的情況中，劑型也可以包括緩衝劑。

相似類型的固體組合物也可以使用賦形劑例如乳糖或奶

糖，以及高分子量聚乙二醇，等以填充料形式用於軟質-或硬質-填充明膠膠囊中。

固體劑型例如錠劑、糖衣錠、膠囊、丸劑和粒劑可以使用塗料和蟲膠，例如腸溶性塗料和技藝中熟知的其他者，予以製造。彼等可包含不透光劑，且也可以為在腸道中的某一部份以延遲方式釋放活性化合物或多化合物之組合物。可以使用的包覆型組成物之例子為聚合物型物質和蠟類。活性化合物也可於恰當處，為具有一或多種上述賦形劑之微包膠形式。

供經口服用的液體劑型包括醫藥可接受的乳液，溶液，懸浮液，糖漿和酏劑。除了上述化合物之外，液體劑型可以包含技藝中常用的惰性稀釋劑，例如水或其他溶劑，溶解化劑和乳化劑，例如，乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油類、特別者，棉子油、花生油、玉米胚芽油、橄欖油、蓖麻油和芝麻油，甘油，四氫呋喃甲醇，聚乙二醇與山梨糖醇酐脂肪酸酯及此等物質的混合物和類似者。

除了此等惰性稀釋劑之外，該組合物也可以包括佐劑，例如，濕潤劑、乳化劑和懸浮劑，甜味劑，調味劑和芳香劑。

除了活性化合物之外，懸浮劑可含有懸浮劑，例如，乙氧基化異硬脂醇、聚乙二醇，山梨糖醇和山梨糖醇酐酯類、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂和黃蓍膠，或

此等物質的混合物和類似者。

供直腸給藥所用的組合物較佳者為栓藥，其可經由將本發明化合物與適當的非-刺激性賦形劑或載劑例如可可豆脂，聚乙二醇或栓藥蠟混合而製備成，比等在常溫下為固體但在體溫下為液體，所以會在直腸腔或陰道腔內融化而釋放出活性成分。

供本發明化合物局部給用所用的劑型包括軟膏、散劑、噴劑和吸入劑。活性成分係在無菌狀況下與生理可接受的載劑和視需要的任何防腐劑、緩衝劑或氣霧劑基質摻合。眼用調配物，眼用軟膏，散劑和溶液也都涵蓋在本發明範圍之內。

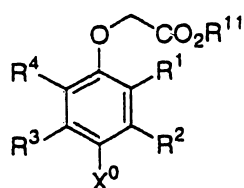
本發明化合物可以用在約0.1至約2,000毫克/天範圍內的劑量水平給患者服用。對於體重約70公斤的成人患者而言，較佳者為在約0.01至約10毫克/公斤/天範圍內的劑量。例如，該劑量可決定於許多因素包括患者的要求，要治療的狀況之嚴重性及所用化合物的藥學活性。對一特別患者的最佳劑量之決定係諳於此技者所熟知者。

本發明化合物之製備

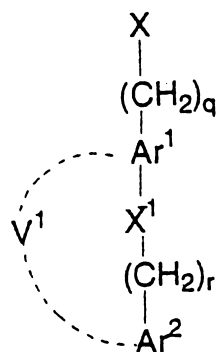
本發明包含可以用諳於有機合成技藝者所熟知的多種方法合成之化合物。本文所述述的化合物都可以根據下面所述方法，加上合成化學家所典型利用的方法與此等方法的組合或變異予以合成，此等方法通常皆為諳於合成化學者所知者。本發明化合物的合成途徑不限於下面所述方法。諳於此技者應該能夠使用下述諸流程以合成本發明所揭示

的化合物。個別化合物可能需要調整條件以順應各種官能基。可能需要用到為諳於此技者所通常知悉的各種保護基。於需要時，可以在矽膠管柱上使用恰當的有機溶劑系統進行溶析而完成純化。此外，也可以採用逆相HPLC或再結晶。

許多種式I和式II化合物較佳者係經由將：



在溶劑內於鹼例如碳酸鈉存在中，與芳基鹵化物反應而進行製備：



其中：

n ， R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 ， X^0 ， X^1 ， V^1 ， Ar^1 和 Ar^2 皆與上文中對式I所定義者相同；

R^{11} 為低碳數烷基；且

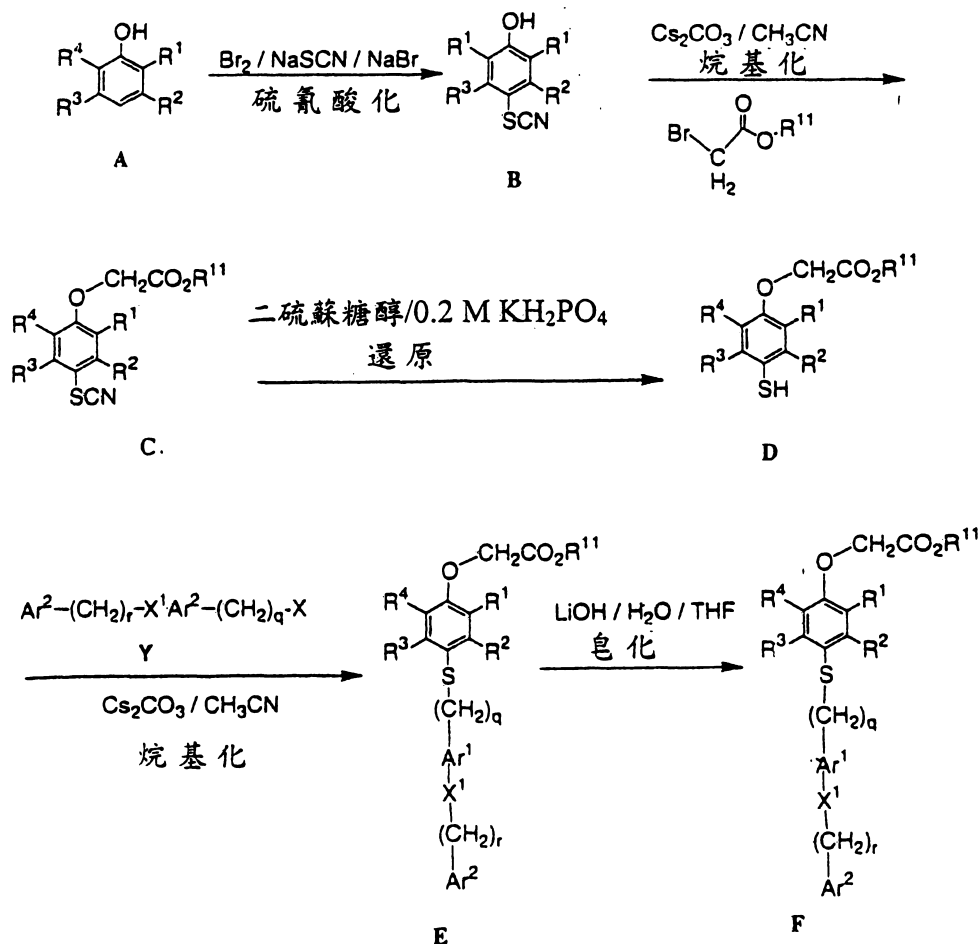
X 為鹵素。

然後較佳者將所得酯水解形成式I和II化合物。特定言之，可以使用流程1-6所概述的合成途徑以製備式I和II化合物。

流程1包括式I和II中 X^0 為S， q 為0-3， X^1 為不存在，

為不存在且 r 為 0 之化合物的製備。將通式 A 化合物用溴和硫氰酸鈉的混合物予以硫氰酸化而得通式 B 化合物。然後將通式 B 化合物用鹵羧酸烷基酯予以烷基化而得通式 C 化合物。較佳的鹵羧酸烷基酯為溴乙酸甲酯。式 C 化合物的其他途徑為諳於有機合成技藝者所輕易明白者。然後經由用二硫蘇糖醇在甲醇內將 C 還原而製備通式 D 化合物。接著用通式 Y 化合物以對 B 所用的相同方式將通式 D 化合物烷基化而得 E。通式 Y 化合物係按流程 7 (下文) 中所述製備者或可從商業來源順利取得者。然後將通式 E 化合物用 LiOH 在 THF 內予以皂化而得最後化合物 F。

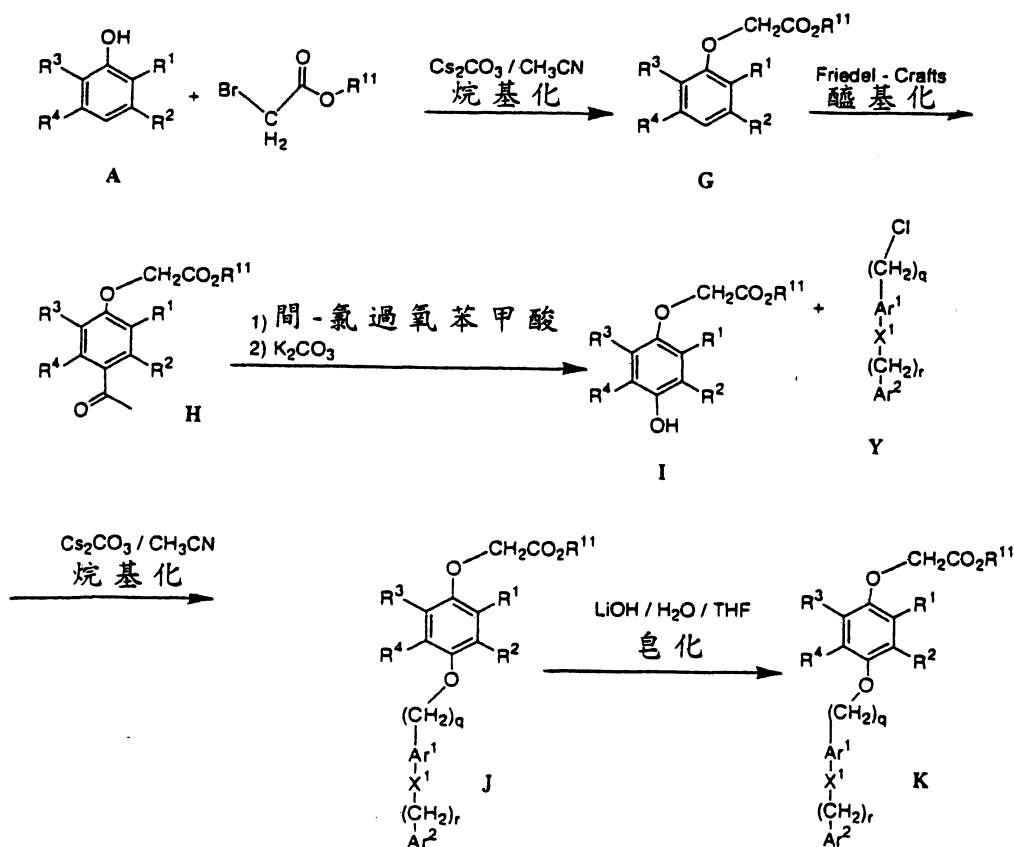
流程 1




流程2包括式I-II中 X^0 為 O， q 為 0-3， X^1 為不存在，

為不存在且 r 為 0 之化合物的製備。將通式 A 化合物用鹵羧酸烷基酯予以烷基化而得通式 G 化合物。較佳的鹵羧酸烷基酯為溴乙酸甲酯。當 Y 為 O 時式 G 化合物的其他途徑為諳於有機合成技藝者所輕易明白者。然後使用 Friedel-Crafts 條件將通式 G 化合物醃基化而得通式 H 化合物，其然後用間-氯過氧苯甲酸予以氧化接著水解而得通式 I 酚化合物。之後將通式 I 化合物以對 D 的相同方式反應且在用 LiOH 在 THF 內予以皂化之後得到通式 K 化合物。

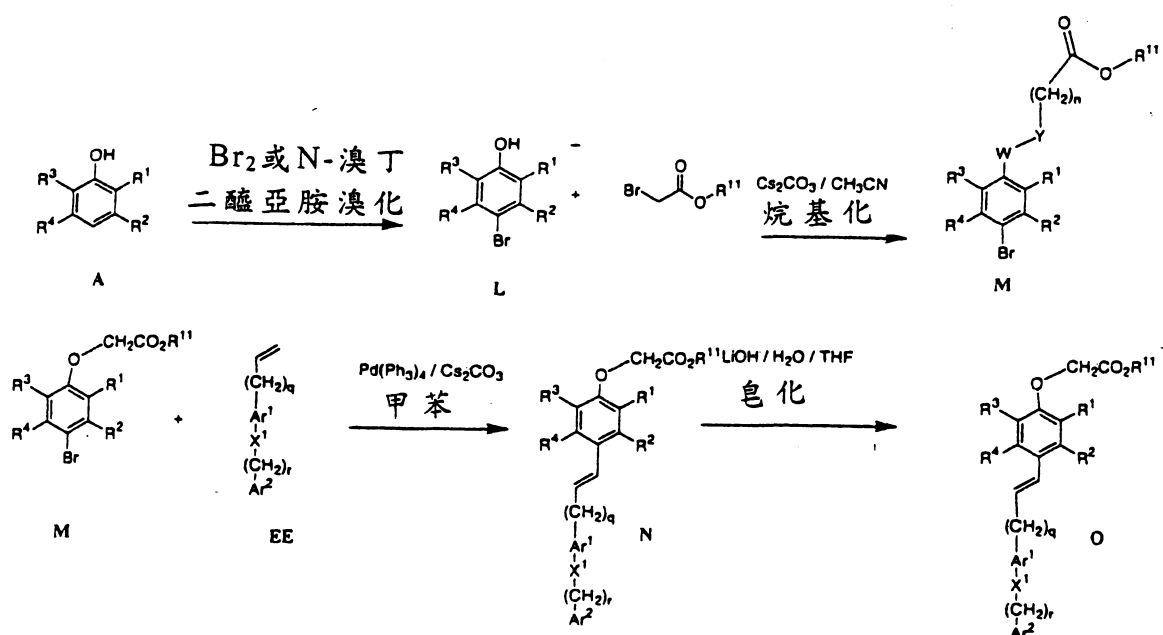
流程 2




流程3包括式I-II中 X^0 為 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{C}=\text{C}-$, q 為 0-3 , X^1

為不存在， 為不存在且 r 為 0 之化合物的製備。將通式A化合物用溴以乙酸作為溶劑予以溴化而得L。另外，可以使用N-溴丁二醯亞胺取代溴且用二氯甲烷取代乙酸作為溶劑。然後將通式L化合物用鹵羧酸烷基酯予以烷基化而得通式M化合物。較佳的鹵羧酸烷基酯為溴乙酸甲酯。達到M化合物的其他途徑為諳於有機合成技藝者所輕易明白者。通式M化合物然後在四(三苯基膦)鉀(0)和通式EE聯苯基化合物的存在中反應而得到通式N化合物。通式EE化合物係按照流程9中所述製備者或可從商業來源順利取得者。然後將通式N化合物用LiOH在THF內予以皂化而得最後化合物O。

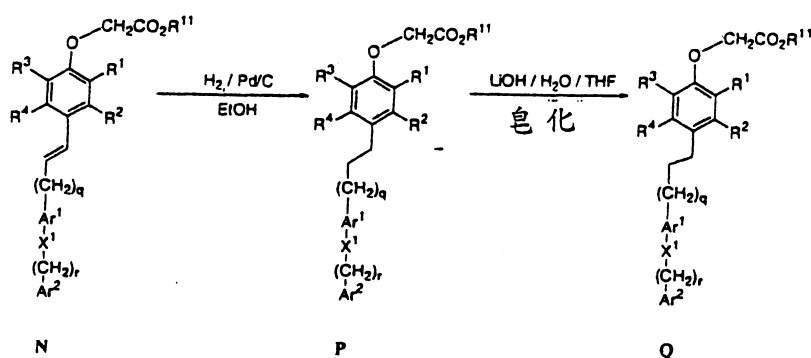
流程3




流程4包括式I-II中 X^0 為 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ， q 為0-3， X^1 為不存在

，為不存在且 r 為0之化合物的製備。將通式N化合物用氫和鈀作為觸媒予以還原而得通式P化合物，其再經用LiOH在THF內予以皂化而得最後化合物Q。

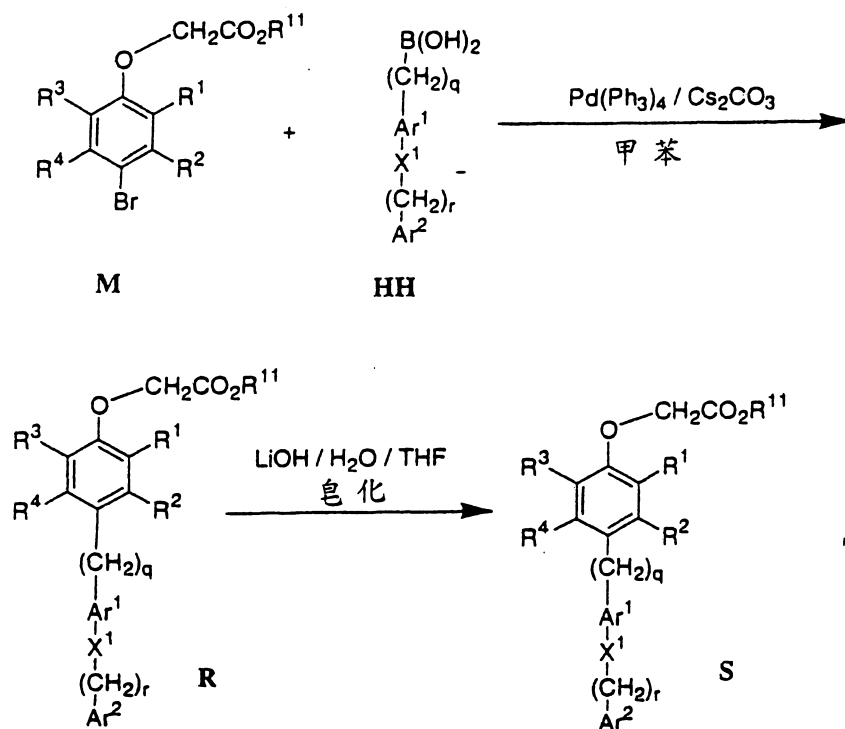
流程4



流程5包括式I-II中 X^0 為不存在， q 為0， X^1 為不存在，

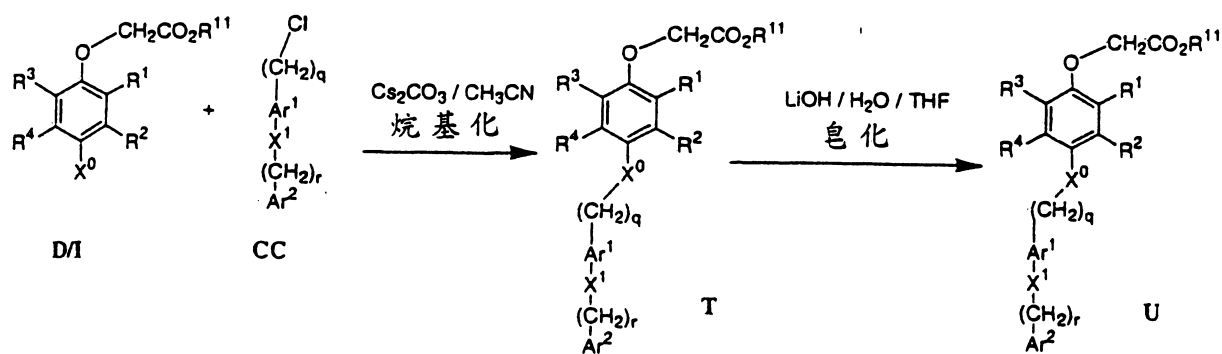
為不存在且 r 為0之化合物的製備。將通式M化合物與四(三苯基膦)鈀(0)和通式HH聯苯基化合物反應而得到通式R化合物。通式HH化合物係按照流程10中所述製備者或可從商業來源順利取得者。然後將通式R化合物用LiOH在THF內予以皂化而得最後化合物S。

流程 5



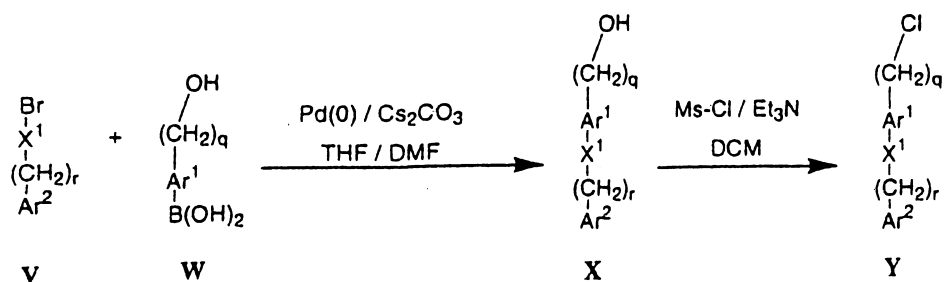
參照流程 6，式 I-II 中 X^0 為 S 或 O， q 為 1-3， X^1 為 O，且 r 為 1-3 的化合物係使用對 K 的製備所用條件予以製備。

流程 6



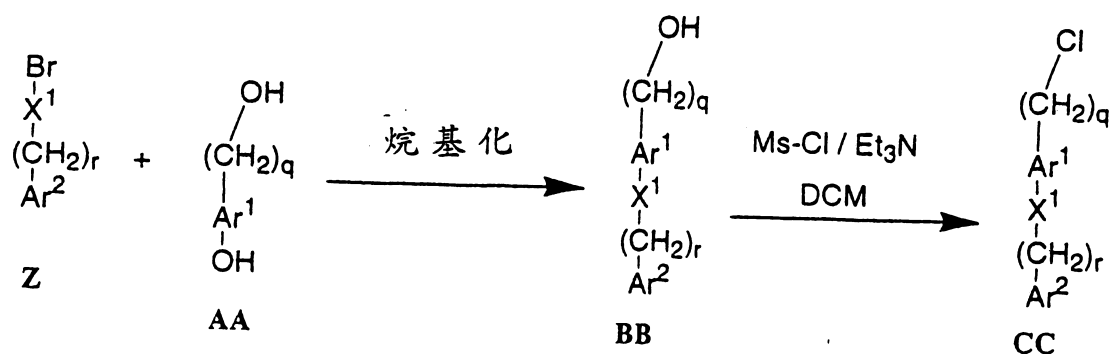
參照流程 7，通式 X 化合物係經由用芳基硼酸 W 與芳基溴化物 V 於 $Pd(0)$ 和碳酸鉀存在中反應而製成。然後將通式 X 化合物與甲烷磺醯氯反應而得通式 Y 氯化物。

流程 7



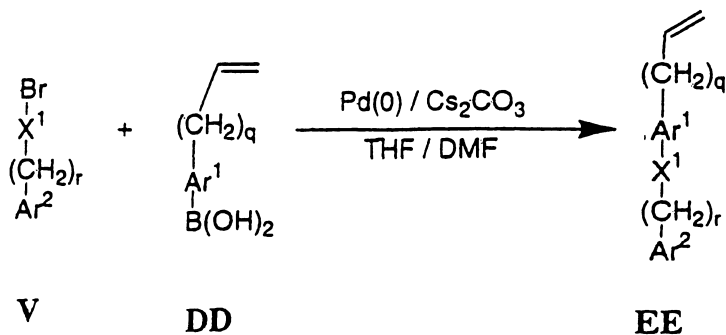
參照流程 8，製備通式 CC 化合物，其中係將恰當的羥基苯甲醇 AA 用恰當的溴化物 Z 予以烷基化。然後將所得化合物 BB 與甲磺酰氯反應而得通式 CC 氯化物。

流程 8



參照流程 9，通式 EE 化合物係經由用芳基硼酸 V 與芳基溴化物 DD 於 Pd(0) 和碳酸鈉存在中反應而製成。

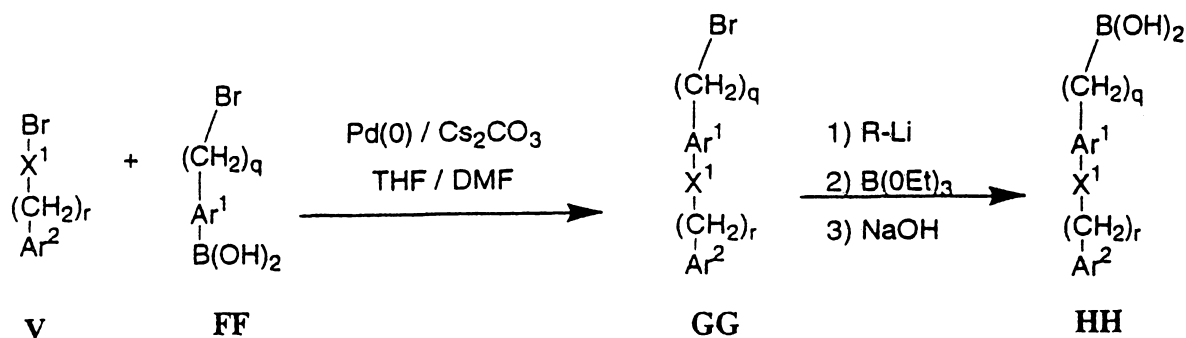
流程 9



參照流程 10，通式 HH 化合物係經由用芳基溴化物 V 與硼酸 FF 反應而得 GG。然後將通式 GG 化合物與烷基鋰藥劑反應

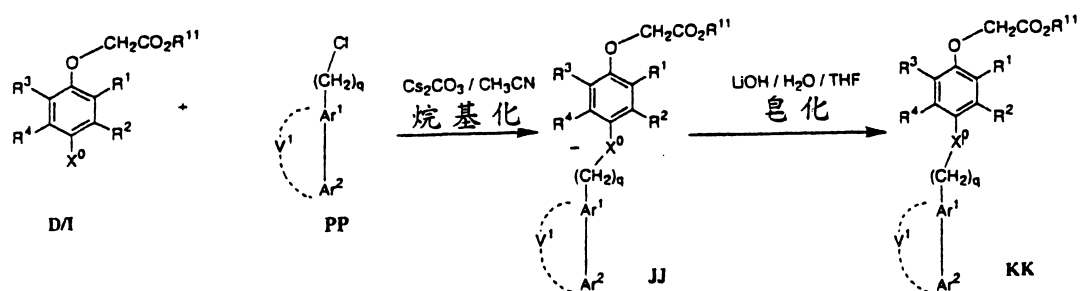
且接著與硼酸酯反應，於水解後得到通式HH化合物。

流程 10



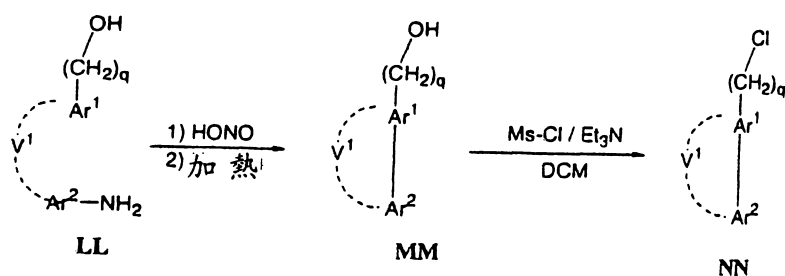
參照流程 11，式 I-II 中 X^0 為 S 或 O， q 為 1-3， X^1 為不存在， r 為 0 且 V^1 為一經取代或未經取代的飽和或不飽和烴鏈之化合物係使用對 K 的製備所用相同條件予以製備。通式 NN 化合物係按照流程 12 中所述製備者或可從商業來源順利取得者。

流程 11



參照流程 12，通式 NN 化合物可經由用恰當的經取代芳基胺 LL 於 Sandmeyer 條件下反應後加熱而得中間產物 MM。然後用所得中間產物 MM 與與甲烷磺醯氯反應而得通式 NN 氯化物。

流程 12

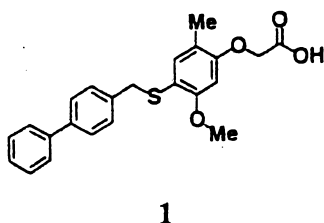


並非所有落於一所給類別內的式I-II化合物都可以與所述的某些反應條件相容。此等限制皆為諳於有機合成技藝者所輕易明白者，且應隨即使用替代方法。

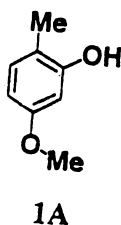
下面非限制性說明也展示出式I及II化合物合成所用方法。

實施例 1

[4-(聯苯-4-基甲基硫烷基)-5-甲氧基-2-甲基-苯氧基]-乙酸
(化合物1)之合成



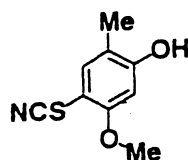
步驟 1. 5-甲氧基-2-甲基-酚(化合物1A)之製備



於26毫升冰醋酸中加入2-羥基-4-甲氧基-苯甲醛(3克，19.7毫莫耳)，甲酸銨(6.2克，99毫莫耳)和鈀/碳(900毫克@10%)並在110°C下加熱1小時。將反應冷卻，過濾及用水(100

毫升)稀釋。用氯仿(3 x 50毫升)萃取粗產物，用水，鹽水萃洗，並以無水硫酸鈉脫水。將所得溶液濃縮並不進一步純化即用於下一步驟中。MS m/z 139 ($M+1$)。

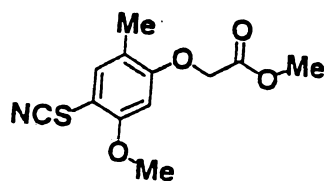
步驟2. 5-甲氧基-2-甲基-4-硫氰酸基-酚(化合物1B)之製備



1B

將實施例1A產物(3.5克，25毫莫耳)，硫氰酸鈉(6.48克，80毫莫耳)和溴化鈉(2.6克，25毫莫耳)溶解在30毫升無水甲醇中。於15分鐘期間滴加溴(4.4克，28毫莫耳)並在室溫下攪拌1小時。加入鹽水(50毫升)並將粗產物萃取到乙酸乙酯內(3 x 100毫升)。將合併有機萃取液用鹽水萃洗，以無水硫酸鈉脫水，傾析並濃縮而得良好純度的標題產物。400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10.13 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.0 (s, 3H); MS m/z 196 ($M+1$)。

步驟3. (5-甲氧基-2-甲基-4-硫氰酸基-苯氧基)-乙酸甲酯(化合物1C)之製備

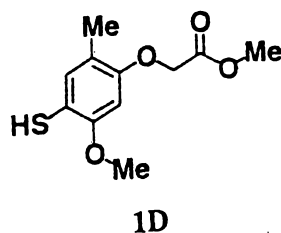


1C

將實施例1B產物(620毫克，3.2毫莫耳)，溴乙酸甲酯(854毫克，3.5毫莫耳)和碳酸鉀(3.1克，9.6毫莫耳)置於10毫升

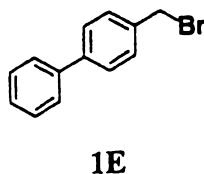
無水乙腈中在室溫下攪拌1小時。將反應濾過Celite[®]，濃縮並使用正相層析術予以純化。400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.33 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); MS m/z 268 (M+1)。

步驟4. (4-巰基-5-甲氧基-2-甲基-苯氧基)-乙酸甲酯(化合物1D)之製備



將實施例1C產物(1.1克，4.1毫莫耳)和二硫蘇糖醇(824毫克，5.4毫莫耳)溶解於20毫升甲醇和2.5毫升水中。將該溶液回流4小時，濃縮並使用正相層析術予以純化。400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.02 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.41 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); MS m/z 243 (M+1)。

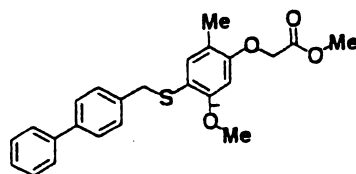
步驟5. 4-溴甲基-聯苯(化合物1E)之製備



將聯苯-4-基-甲醇(500毫克，2.72毫莫耳)，三溴化磷(809毫克，2.99毫莫耳)和溴化鋰(260毫克，2.99毫莫耳)溶解於10毫升DMF中並在室溫下攪拌1小時。加入水(10毫升)並將粗產物萃取到二氯甲烷中，以無水硫酸鈉脫水，濾過矽藻

土並濃縮。MS m/z 167 ($M+1-\text{Br}$)。

步驟 6. [4-(聯苯-4-基甲基硫烷基)-5-甲氧基-2-甲基-苯氧基]-乙酸甲酯(化合物 1F)之製備



1F

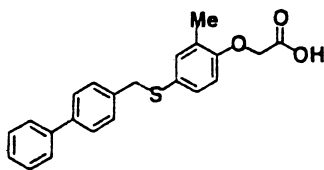
將實施例 1D 產物 (100 毫克, 0.38 毫莫耳), 實施例 1E 產物 (92 毫克, 0.38 毫莫耳) 和碳酸鉍 (250 毫克, 0.76 毫莫耳) 加到 5 毫升乙腈中在室溫下攪拌 4 小時。將反應濾過 Celite[®], 濃縮並透過正相層析術予以純化。MS m/z 409 ($M+1$)。

步驟 7. [4-(聯苯-4-基甲基硫烷基)-5-甲氧基-2-甲基-苯氧基]-乙酸(化合物 1)之製備

將實施例 1F 產物 (101 毫克) 溶解在 10 毫升 THF/水溶液 (10 : 1) 內。加入氫氧化鋰一水合物 (300 毫克) 並攪拌 30 分鐘。加入 2 N HCl 水溶液到 pH < 5 後, 用乙酸乙酯萃取。將有機相以無水硫酸鈉脫水, 傾析並濃縮。將標題化合物用氯仿/己烷再結晶。mp 60-62°C; 400 MHz ¹H NMR (DMSO- d_6) δ 12.94 (br(s), 1H), 7.58 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7.52 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7.39 (t, 2H, $J=7.2$ Hz), 7.30 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.01 (s, 3H)。MS m/z 393 ($M-1$)。元素分析 $\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 計算值: C, 69.05; H, 5.07; 實測值: C, 69.04; H, 5.35。

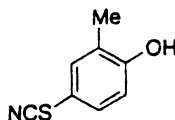
實施例 2

[4-(聯苯-4-基甲基硫烷基)-2-甲基-苯氧基]-乙酸(化合物2)
之合成



2

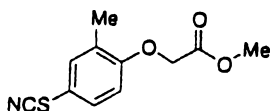
步驟 1. 2-甲基-4-硫氰酸基-酚(化合物 2A)之製備



2A

以類似實施例 1B 之方式用 2-甲基酚製備標題化合物。400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.09 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 6.83 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 2.08 (s, 3H); MS m/z 166 (M+1)。

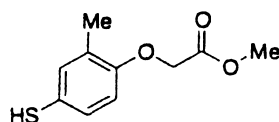
步驟 2. (2-甲基-4-硫氰酸基-苯氧基)乙酸甲酯(化合物 2B)之製備



2B

以類似實施例 1C 之方式用實施例 2A 製備標題化合物。400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.46 (s, 1H), 6.95 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 6.80 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 4.86 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); MS m/z 238 (M+1)。

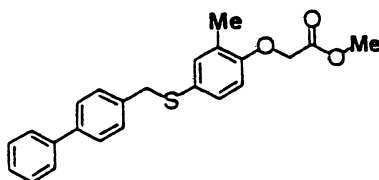
步驟 3. (4-巯基-2-甲基-苯氧基)乙酸甲酯(化合物 2C)之製備



2C

以類似實施例 1D 之方式用 (2-甲基-4-硫氰酸基-苯氧基) 乙酸甲酯製備標題化合物。400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.05 (s, 1H), 7.00 (d, 1H, $J=10.3$ Hz), 6.70 (d, 1H, $J=10.3$ Hz), 5.00 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); MS m/z 213 ($M+1$)。

步驟 4. [4-(聯苯-4-基甲基硫烷基)-2-甲基-苯氧基]-乙酸甲酯(化合物 2D)之製備



2D

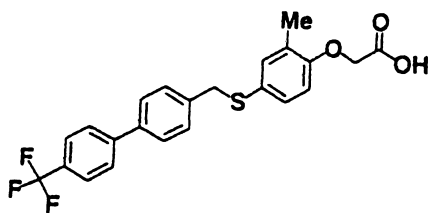
以類似實施例 1F 之方式用 2C 和 1E 製備標題化合物。MS m/z 379 ($M+1$)。

步驟 5. [4-(聯苯-4-基甲基硫烷基)-2-甲基-苯氧基]-乙酸(化合物 2)之製備

以類似實施例 1 之方式製備標題化合物。mp 138°C ; 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.59 (d, 2H, $J=9.5$ Hz); 7.53 (d, 2H, $J=9.5$ Hz), 7.40 (m, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.14 (d, 1H, $J=1.7$ Hz), 7.09 (d, 1H, $J=10.7$ Hz), 6.70 (d, 1H, $J=10.7$ Hz), 4.62 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 2.09 (s, 3H); MS m/z 363 ($M-1$)。

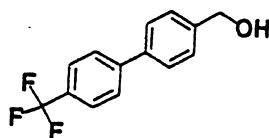
實施例 3

[2-甲基-4-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸(化合物3)之合成



3

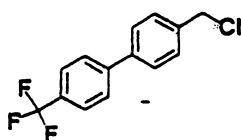
步驟 1. (4'-三氟甲基-聯苯-4-基)-甲醇(化合物3A)之製備



3A

將1-溴-4-三氟甲基-苯(814毫克，3.62毫莫耳)，4-羥基甲基苯基硼酸(600毫克，3.98毫莫耳)，碳酸鉀(2.36克，7.24毫莫耳)和PdCl₂(dppf)(132毫克，0.181毫莫耳)加到10毫升DMF/THF的1:1溶液之內。用氮氣充滌反應物並加熱到90°C 1小時。將反應物冷卻，倒在乙醚內並用水(2 x 50毫升)，鹽水(1 x 50毫升)萃洗且以無水硫酸鈉脫水。將粗產物濾過矽膠，用乙醚溶析且濃縮而得標題化合物。MS m/z 251 (M-1)。

步驟 2. 4-氯甲基-4'-三氟甲基-聯苯(化合物3B)之製備

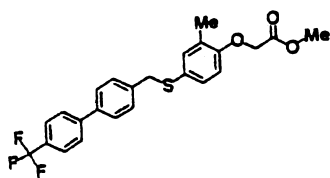


3B

將實施例3A產物溶解在10毫升二氯甲烷中。然後加入三乙胺(468毫克，4.62毫莫耳)和甲烷磺醯氯(422毫克，3.68毫莫耳)並攪拌18小時。將反應物倒在水中並用二氯甲烷萃

取。將有機溶液以無水硫酸鈉脫水，傾析並濃縮而得標題化合物且不進一步純化即可使用。MS m/z 235 ($M-Cl+1$)。

步驟3. [2-甲基-4-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸甲酯(化合物3C)之製備



3C

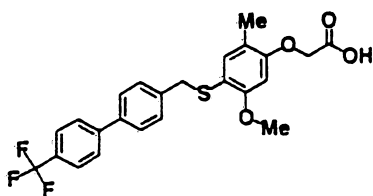
以類似實施例1F之方式使用3B和2C製備標題化合物。MS m/z 447 ($M+1$)。

步驟4. [2-甲基-4-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸(化合物3)之製備

以類似實施例1之方式使用3C製備標題化合物。mp 140-141°C; 400 MHz 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 12.95 (br(s), 1H), 7.82 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.74 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.61 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.35 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.10 (m, 2H), 6.70 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 4.62 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 2.08 (s, 3H); MS m/z 431 ($M-1$)。元素分析 $C_{23}H_{19}F_3O_3S \cdot 0.7H_2O$ 計算值: C, 62.07; H, 4.62; 實測值: C, 61.98; H, 4.22。

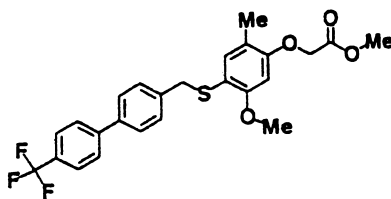
實施例4

[5-甲氧基-2-甲基-4-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸(化合物4)之合成



4

步驟1. [5-甲氧基-2-甲基-4-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸甲酯(化合物4A)之製備



4A

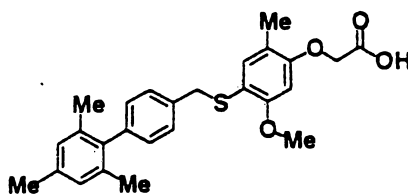
以類似實施例1F之方式使用1D和3B製備標題化合物。MS m/z 477 ($M+1$)。

步驟2. [5-甲氧基-2-甲基-4-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸(化合物4)之製備

以類似實施例1之方式使用4A製備標題化合物。mp 170-171°C。400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.81 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7.60 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.32 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.02 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.00 (s, 3H)。MS m/z 463 ($M+1$)。元素分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S} \cdot 0.1 \text{H}_2\text{O}$ 計算值：C, 62.09；H, 4.60；實測值：C, 62.00；H, 4.36。

實施例5

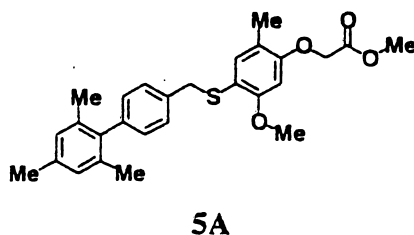
[5-甲氧基-2-甲基-4-(2',4',6'-三甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸(化合物5)之合成



5

步驟1. [5-甲氧基-2-甲基-4-(2',4',6'-三甲基-聯苯-4-基甲基

硫烷基)-苯氧基]-乙酸甲酯(化合物5A)之製備



將2-溴-1,3,5-三甲基-苯(396毫克，2毫莫耳)，4-羥基甲基苯基硼酸(334毫克，2.2毫莫耳)，碳酸鉍(1.3克，4毫莫耳)和PdCl₂(dppf)(82毫克，0.1毫莫耳)加到5毫升DMF/THF的1:1溶液之內。用氮氣充滌反應物並加熱到90°C 1小時。將反應物冷卻，倒在乙醚內並用水(2 x 10毫升)，鹽水(1 x 10毫升)萃洗且以無水硫酸鈉脫水。將有機溶液濾過矽膠，用乙醚溶析且濃縮。將粗產物溶解在10毫升二氯甲烷中。然後加入三乙胺(202毫克，2毫莫耳)和甲烷磺醯氯(184毫克，1.6毫莫耳)並在室溫下攪拌18小時。將反應物倒在水中並用二氯甲烷萃取。將有機溶液以無水硫酸鈉脫水，傾析並濃縮而得粗製烷基氯化物。將實施例1D產物(387毫克，1.6毫莫耳)，粗製4'-氯甲基-2,4,6-三甲基-聯苯和碳酸鉍(1克，3.06毫莫耳)置於10毫升乙腈中攪拌3小時，過濾，濃縮並以正相層析術予以純化而得標題產物。MS m/z 451 (M+1)。

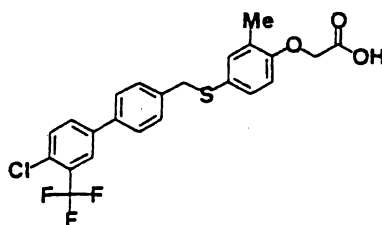
步驟2. [5-甲氧基-2-甲基-4-(2',4',6'-三甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸(化合物5)之製備

以類似實施例1之方式使用5A製備標題化合物。mp 141°C；400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.81 (br(s), 1H), 7.04 (d, 2H, J=8.4 Hz), 6.77 (m, 3H), 6.69 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.43

(s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.67 (s, 6H)。MS m/z 437 (M+1)。

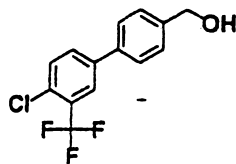
實施例 6

[4-(4'-氯-3'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-2-甲基-苯氧基]-乙酸(化合物 6)之合成



6

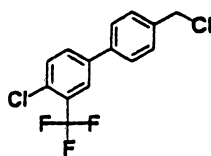
步驟 1. (4'-氯-3'-三氟甲基-聯苯-4-基)-甲醇(化合物 6A)之製備



6A

以類似實施例 3A 之方式使用 4-溴-1-氯-2-三氟甲基-苯製備標題化合物。MS m/z 288 (M+1)。

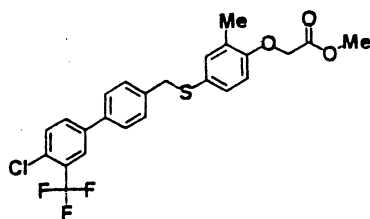
步驟 2. 4-氯-4'-氯甲基-3-三氟甲基-聯苯(化合物 6B)之製備



6B

以類似實施例 3B 之方式使用 6A 製備標題化合物。MS m/z 305 (M)。

步驟 3. [4-(4'-氯-3'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-2-甲基-苯氧基]-乙酸甲酯(化合物 6C)之製備



6C

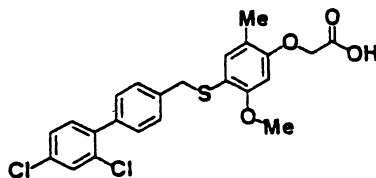
以類似實施例1F之方式使用2C和6B製備標題化合物。MS m/z 481 ($M+1$)。

步驟4. [4-(4'-氯-3'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-2-甲基-苯氧基]-乙酸(化合物6)-之製備

以類似實施例1之方式使用6C製備標題化合物。400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.97 (s, 1H), 7.92 (d, 1H, $J=10.5$ Hz), 7.74 (d, 1H, $J=10.5$ Hz), 7.64 (d, 2H, $J=8.9$ Hz), 7.34 (d, 2H, $J=8.9$ Hz), 7.14 (s, 1H), 7.08 (d, 1H, $J=11.0$ Hz), 6.70 (d, 1H, $J=11.0$ Hz), 4.62 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 2.08 (s, 3H); MS m/z 465 ($M-1$)。

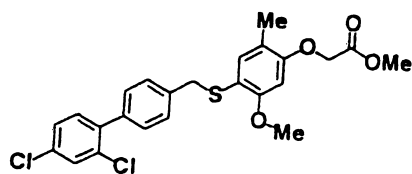
實施例7

[4-(2',4'-二氯-聯苯-4-基甲基硫烷基)-5-甲氧基-2-甲基-苯氧基]-乙酸(化合物7)-之合成



7

步驟1. [4-(2',4'-二氯-聯苯-4-基甲基硫烷基)-5-甲氧基-2-甲基-苯氧基]-乙酸甲酯(化合物7A)-之製備



7A

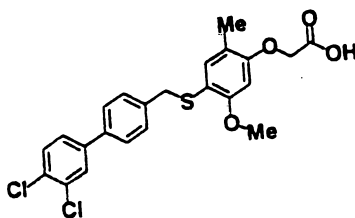
以類似實施例 5A 之方式使用 1D 和 1-溴-2,4-二氯-苯製備標題化合物。MS m/z 479 ($M+2$)。

步驟 2. [4-(2',4'-二氯-聯苯-4-基甲基硫烷基)-5-甲氧基-2-甲基-苯氧基]-乙酸(化合物 7)之製備

以類似實施例 1 之方式使用 7A 製備標題化合物。400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.95 (br(s), 1H), 7.67 (dd, 1H, $J=2$ Hz, $J'=8.4$ Hz), 7.43 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 7.37 (s, 1H), 7.28 (s, 4H), 7.02 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.01 (s, 3H); MS m/z 465 ($M+2$)。

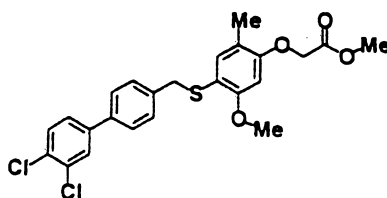
實施例 8

[4-(3',4'-二氯-聯苯-4-基甲基硫烷基)-5-甲氧基-2-甲基-苯氧基]-乙酸(化合物 8)之合成



8

步驟 1. [4-(3',4'-二氯-聯苯-4-基甲基硫烷基)-5-甲氧基-2-甲基-苯氧基]-乙酸甲酯(化合物 8A)之製備



8A

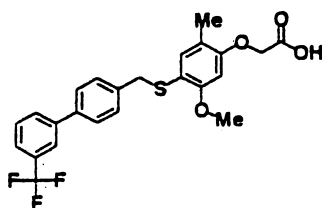
以類似實施例 5A 之方式使用 1D 和 4-溴-1,2-二氯-苯製備標題化合物。MS m/z 479 ($M+2$)。

步驟 2. [4-(3',4'-二氯-聯苯-4-基甲基硫烷基)-5-甲氧基-2-甲基-苯氧基]-乙酸(化合物 8)之製備

以類似實施例 1 之方式使用 8A 製備標題化合物。mp 161-162°C ; 400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.87 (d, 1H, $J=2$ Hz), 7.57-7.66 (m, 4H), 7.29 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.01 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.03 (s, 3H); MS m/z 494 ($M+1$)。

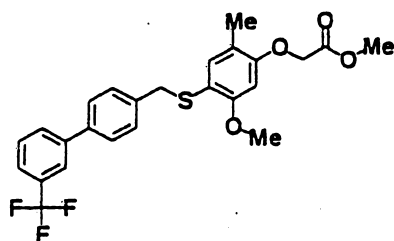
實施例 9

[5-甲氧基-2-甲基-4-(3'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸(化合物 9)之合成



9

步驟 1. [5-甲氧基-2-甲基-4-(3'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸甲酯(化合物 9A)之製備



9A

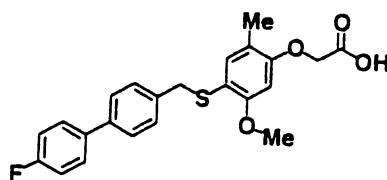
以類似實施例 5A 之方式使用 1D 和 1-溴-3-三氟甲基-苯製備標題化合物。MS m/z 477 ($M+1$)。

步驟2. [5-甲氧基-2-甲基-4-(3'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸(化合物9)之製備

以類似實施例1之方式使用9A製備標題化合物。mp 138-139°C ; 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.95 (br(s), 1H), 7.91 (m, 2H), 7.63 (m, 4H), 7.32 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.02 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); MS m/z 463 (M+1)。

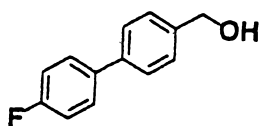
實施例10

[4-(4'-氟-聯苯-4-基甲基硫烷基)-5-甲氧基-2-甲基-苯氧基]-
乙酸(化合物10)之合成



10

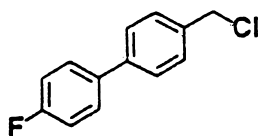
步驟1. (4'-氟-聯苯-4-基)甲醇(化合物10A)之製備



10A

以類似實施例3A之方式使用1-溴-4-氟苯製備標題化合物。
。MS m/z 185 (M- H_2O)。

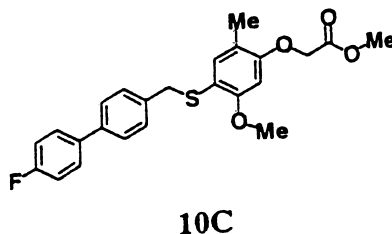
步驟2. 4-氯甲基-4'-氟-聯苯(化合物10B)之製備



實例10B

以類似實施例 3B 之方式使用 10A 製備標題化合物。MS m/z 222 ($M+2$)。

步驟 3. [4-(4'-氟-聯苯-4-基甲基硫烷基)-5-甲氧基-2-甲基-苯氧基]-乙酸甲酯(化合物 10C)之製備



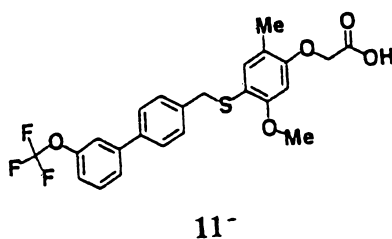
以類似實施例 1F 之方式使用 10B 和 1D 製備標題化合物。MS m/z 427 ($M+1$)。

步驟 4. [4-(4'-氟-聯苯-4-基甲基硫烷基)-5-甲氧基-2-甲基-苯氧基]-乙酸之製備

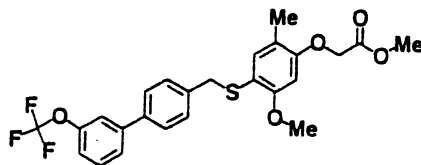
以類似實施例 1 之方式使用 10C 製備標題化合物。400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.93 (br(s), 1H), 7.62 (m, 2H), 7.49 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.27 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.22 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.01 (s, 3H)。MS m/z 411 ($M-1$)。

實施例 11

[5-甲氧基-2-甲基-4-(3'-三氟甲氧基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸(化合物 11)之合成



步驟 1. [5-甲氧基-2-甲基-4-(3'-三氟甲氧基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸甲酯(化合物 11A)之製備



11A

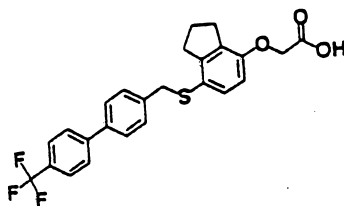
以類似實施例 5A 之方式使用 1D 和 1-溴-3-三氟甲氧基-苯製備標題化合物。MS m/z 493 ($M+1$)。

步驟 2. [5-甲氧基-2-甲基-4-(3'-三氟甲氧基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸 (化合物 11) 之製備

以類似實施例 1 之方式使用 11A 製備標題化合物。mp 137°C ; 400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.95 (br(s), 1H), 7.66 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 7.56 (m, 4H), 7.30 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.01 (s, 3H) 。 MS m/z 493 ($M+1$) 。

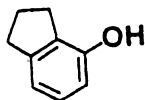
實施例 12

[7-(4'-三氟甲氧基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-氫茚-4-基氧基]-乙酸(化合物 12)之合成



12

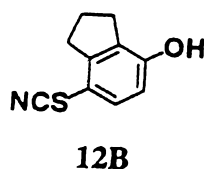
步驟 1. 氫茚-4-醇(化合物 12A)之製備



12A

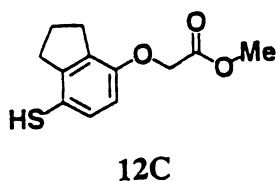
將4-羥基-氫茛-1-酮(5.0克，33.7毫莫耳)，氰硼氫化鈉(6.4克，101.1毫莫耳)和碘化鋅(32.3克，101.1毫莫耳)在二氯乙烷中的混合物回流加熱2小時。然後將反應混合物趁熱濾過50克的SiO₂，用二氯乙烷進一步溶析。收集濾液並真空濃縮。將剩餘物加到乙醚內並濾掉所得白色沉澱物。收集濾液並真空濃縮而得4.2克標題化合物，其具有夠高的純度供後續使用。400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.06 (s, 1H), 6.86 (t, 1H, J=7.8 Hz), 6.59 (d, 1H, J=7.8 Hz), 6.48 (d, 1H, J=7.8 Hz), 2.75 (t, 2H, J=7.3 Hz), 2.67 (t, 2H, J=7.3 Hz), 1.92 (m, 2H)。

步驟2. 7-硫氰酸基-氫茛-4-醇(化合物12B)之製備



以類似實施例1B之方式使用12A製備標題化合物。MS m/z 192 (M+1)。

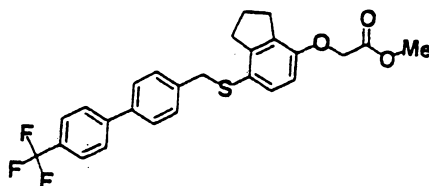
步驟3. (7-巰基-氫茛-4-基氧基)-乙酸甲酯(化合物12C)之製備



將7-硫氰酸基-氫茛-4-醇(實施例12B)(1.47克，7.7毫莫耳)，碳酸鉀(3.77克，11.6毫莫耳)和溴乙酸甲酯(1.24克，8.08毫莫耳)置於20毫升乙腈內在室溫下攪拌4小時。將反應物

過濾並濃縮。在實施例1D的條件下處理粗產物而得標題產物。MS m/z 239 ($M+1$)。

步驟4. [7-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-氫茛-4-基氧基]-乙酸甲酯(化合物12D)之製備



12D

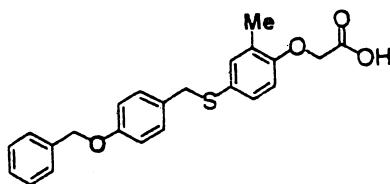
以類似實施例1F之方式使用12C和3B製備標題化合物。MS m/z 473 ($M+1$)。

步驟5. [7-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-氫茛-4-基氧基]-乙酸(化合物12)之製備

以類似實施例1之方式使用12D製備標題化合物。mp 158-159°C ; 400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.94 (br(s), 1H), 7.82 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7.74 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.60 (d, 2H, $J=6.4$ Hz), 7.31 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7.08 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 6.58 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 4.61 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.72 (m, 4H), 1.90 (q, 2H) ; MS m/z 457 ($M-1$)。

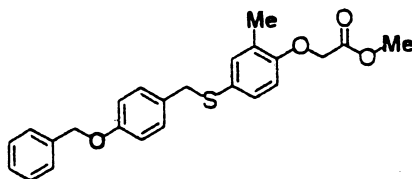
實施例13

[4-(4-苯甲氧基-苯甲基硫烷基)-2-甲基-苯氧基]-乙酸(化合物13)之合成



13

步驟 1. [4-(4-苯甲氧基-苯甲基硫烷基)-2-甲基-苯氧基]-乙酸甲酯(化合物 13A)之製備



13A

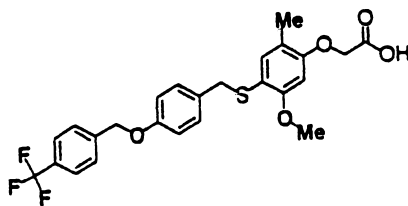
以類似實施例 1F 之方式使用 1-氯甲基-4-苯甲氧基-苯和 2C 製備標題化合物。MS m/z 409 ($M+1$)。

步驟 2. [4-(4-苯甲氧基-苯甲基硫烷基)-2-甲基-苯氧基]-乙酸(化合物 13)之製備

以類似實施例 1 之方式使用 13A 製備標題化合物。mp 120-121°C; 400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.39-7.25 (m, 5H), 7.15-7.03 (m, 4H), 6.85 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 6.68 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 5.00 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.08 (s, 3H); MS m/z 395 ($M+1$)。

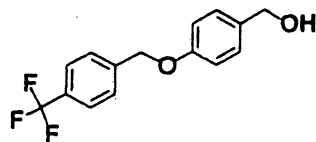
實施例 14

{5-甲氧基-2-甲基-4-[4-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸(化合物 14)之合成



14

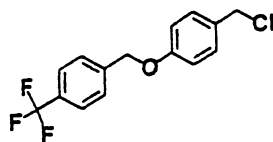
步驟 1. [4-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯基]-甲醇(化合物 14A)之製備



14A

將4-羥基甲基-酚(1克，8.06毫莫耳)，1-氯甲基-4-三氟甲基-苯(1.57克，8.06毫莫耳)和碳酸鉀(5.26克，16.12毫莫耳)置於乙腈內回流20小時，冷卻，過濾並濃縮而得標題化合物。MS m/z 265 ($M-H_2O+1$)。

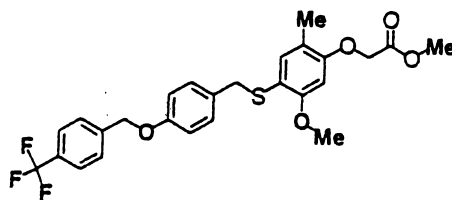
步驟2. 4-氯甲基-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯(化合物14B)之製備



14B

以類似實施例3B之方式使用14A製備標題化合物。MS m/z 265 ($M-Cl+1$)。

步驟3. [5-甲氧基-2-甲基-4-[4-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲硫烷基]-苯氧基]-乙酸甲酯(化合物14C)之製備



14C

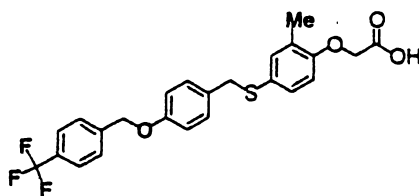
以類似實施例1F之方式使用14B和1D製備標題化合物。MS m/z 507 ($M+1$)。

步驟4. {5-甲氧基-2-甲基-4-[4-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲硫烷基]-苯氧基}-乙酸(化合物14)之製備

以類似實施例1之方式使用14C製備標題化合物。mp 145°C；400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.94 (br(s), 1H), 7.70 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7.76 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7.14 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 6.97 (s, 1H), 6.87 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.00 (s, 3H)；MS m/z 491 (M-1)。

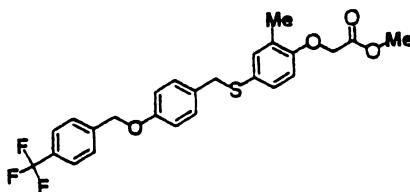
實施例 15

{2-甲基-4-[4-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸(化合物15)之合成



15

步驟1. {2-甲基-4-[4-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸甲酯(化合物15A)之製備



15A

以類似實施例1F之方式使用2C和14B製備標題化合物。MS m/z 477 (M+1)。

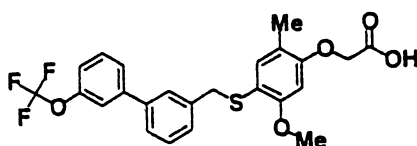
步驟2. {2-甲基-4-[4-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸(化合物15)之製備

以類似實施例1之方式使用15A製備標題化合物。mp 133°C

; 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.70 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7.76 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7.14 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.09 (m, 1H), 7.04 (dd, 1H, $J=2.4$ Hz, $J'=8.4$ Hz), 6.87 (m, 2H), 6.68 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 5.14 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.08 (s, 3H); MS m/z 461 (M-1)。

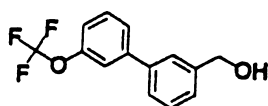
實施例 16

[5-甲氧基-2-甲基-4-(3'-三氟甲氧基-聯苯-3-基甲基硫烷基)-
苯氧基]-乙酸(化合物 16)之合成



16

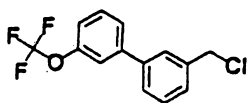
步驟 1. (3'-三氟甲氧基-聯苯-3-基)-甲醇(化合物 16A)之製備



16A

以類似實施例 3A 之方式使用 3-羥基甲基苯基硼酸和 1-溴-3-三氟甲氧基-苯製備標題化合物。MS m/z 251 (M-1)。

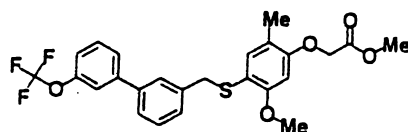
步驟 2. 3-氯甲基-3'-三氟甲氧基-聯苯(化合物 16B)之製備



16B

以類似實施例 3B 之方式使用 16A 製備標題化合物。MS m/z 251 (M-1)。

步驟3. [5-甲氧基-2-甲基-4-(3'-三氟甲氧基-聯苯-3-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸甲酯(化合物16C)之製備



16C

以類似實施例1F之方式使用16B和1D製備標題化合物。

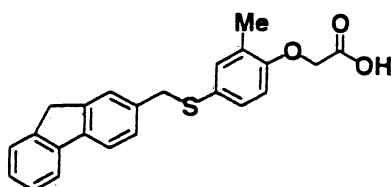
MS m/z 491 (M-1)。

步驟4. [5-甲氧基-2-甲基-4-(3'-三氟甲氧基-聯苯-3-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸(化合物16)之製備

以類似實施例1之方式使用16C製備標題化合物。mp 92-94°C ; 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.96 (br(s), 1H), 7.55-7.24 (m, 8H), 7.01 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 1.99 (s, 3H); MS m/z 479 (M+1)。

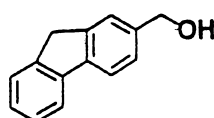
實施例17

[4-(9H-芴-2-基甲基硫烷基)-2-甲基-苯氧基]-乙酸(化合物17)之合成



17

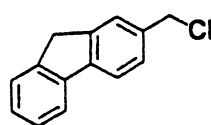
步驟1. (9H-芴-2-基)-甲醇(化合物17A)之製備



17A

將 9H-蒽-2-甲醛 (500 毫克, 2.6 毫莫耳) 溶解在 10 毫升甲醇中。加入 硼氫化鈉 (200 毫克, 5.2 毫莫耳) 並在室溫下攪拌 1 小時。加入水 (10 毫升) 並將粗產物萃取到乙酸乙酯 (50 毫升) 內, 用鹽水 (50 毫升) 萃洗, 以無水硫酸鈉脫水, 傾析並濃縮而得良好純度的標題產物。MS m/z 195 ($M+1$)。

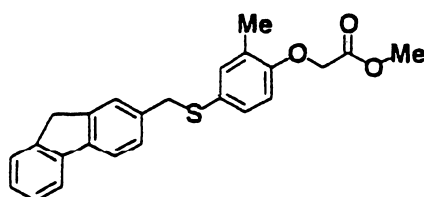
步驟 2. 2-氯甲基-9H-蒽 (化合物 17B) 之製備



17B

以類似實施例 3B 之方式使用 17A 製備標題化合物。MS m/z 179 ($M-Cl+1$)。

步驟 3. [4-(9H-蒽-2-基甲基硫烷基)-2-甲基-苯氧基]-乙酸甲酯 (化合物 17C) 之製備



17C

以類似實施例 1F 之方式使用 17B 和 2C 製備標題化合物。MS m/z 422 ($M+1$)。

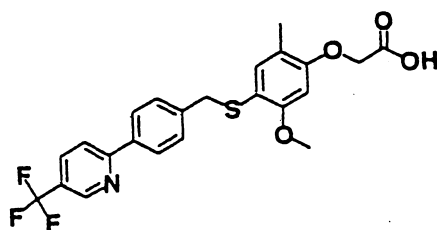
步驟 4. [4-(9H-蒽-2-基甲基硫烷基)-2-甲基-苯氧基]-乙酸 (化合物 17) 之製備

以類似實施例 1 之方式使用 17C 製備標題化合物。400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.93 (br(s), 1H), 7.80 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.23 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7.5 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.43 (s, 1H),

7.31 (t, 1H, J=6.4 Hz), 7.24 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.08 (dd, 1H, J=2.4 Hz, J'=8.4 Hz), 6.7 (d, 1H, J=8.8 Hz), 4.62 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 2.09 (s, 3H)。MS m/z 375 (M-1)。
 元素分析 $C_{23}H_{20}O_3S \cdot 0.3 H_2O$ 計算值：C, 72.34；H, 5.44；實測值：C, 72.46；H, 5.20。

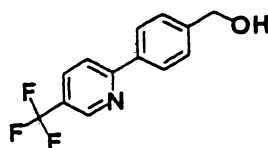
實施例 18

{5-甲氧基-2-甲基-4-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸(化合物 18)之合成



18

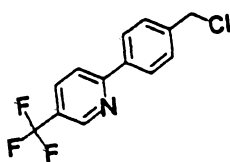
[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯基]-甲醇(化合物 18A)之製備



18A

以類似實施例 3A 之方式自 2-氯-5-三氟甲基-吡啶和 4-(羥基甲基)硼酸 $PdCl_2(dppb)$ 觸媒製備標題化合物。400 MHz 1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.2 (dd, 1H, J=2.4 Hz, J'=8.4 Hz), 8.09 (m, 3H), 7.42 (d, 2H, J=8.54 Hz), 5.23 (t, 1H), 4.54 (d, 2H, J=6 Hz)；MS m/z 254 (M+1)。

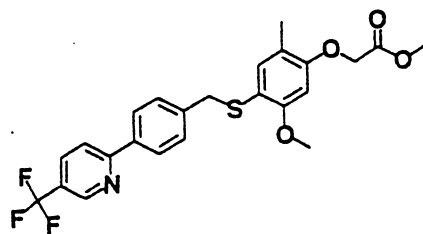
2-(4-氯甲基-苯基)-5-三氟甲基-吡啶(化合物 18B)之製備



18B

以類似實施例3B之方式使用18A製備標題化合物。MS
m/z 272 (M+1)。

{5-甲氧基-2-甲基-4-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲基硫
烷基]-苯氧基}-乙酸甲酯(化合物18C)之製備



18C

以類似實施例1F之方式使用1D和18B製備標題化合物。

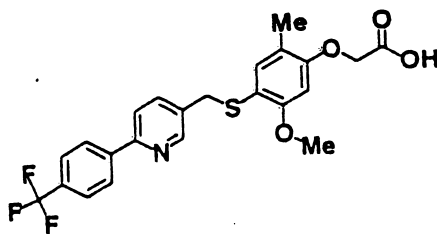
MS m/z 478 (M+1)

{5-甲氧基-2-甲基-4-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲基硫
烷基]-苯氧基}-乙酸(化合物18)之製備

以類似實施例1之方式自實施例18C的產物製備標題化合
物。mp 225°C (dec.) ; 400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.97 (s,
1H), 8.2 (dd, 1H, J=2.4 Hz, J'=8.4 Hz), 8.13 (m, 1H), 8.01 (d,
2H, J=8.4 Hz), 7.34 (s, 2H, J=8.4 Hz), 6.95 (s, 1H), 6.42 (s,
1H), 4.23 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.96 (s, 3H) ;
MS m/z 464 (M+1)。

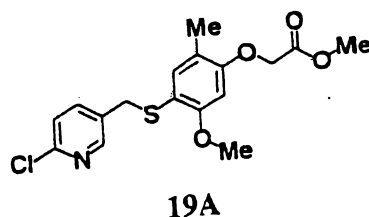
實施例19

{5-甲氧基-2-甲基-4-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基甲基
硫烷基]-苯氧基}-乙酸(化合物19)之合成



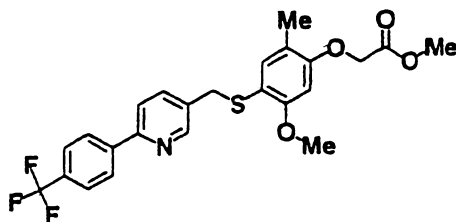
19

步驟 1. [4-(6-氯-吡啶-3-基甲基硫烷基)-5-甲氧基-2-甲基-苯氧基]-乙酸甲酯(化合物 19A)之製備



以類似實施例 1F 之方式自 2-氯-5-氯甲基-吡啶和 1D 製備標題化合物。MS m/z 370 ($M+2$)。

步驟 2. {5-甲氧基-2-甲基-4-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸甲酯(化合物 19B)之製備



以類似實施例 3A 之方式自實施例 19A 的產物和 1-溴-4-三氟甲基-苯製備標題化合物。MS m/z 478 ($M+1$)。

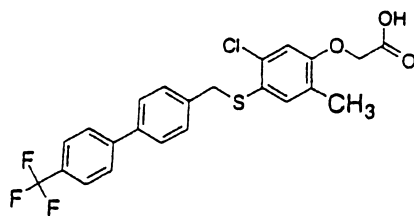
步驟 3. {5-甲氧基-2-甲基-4-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸(化合物 19)之製備

以類似實施例 1 之方式自實施例 19B 的產物製備標題化合物。mp 203°C (dec.); 400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.34 (d, 1H, $J=1.6$ Hz), 8.21 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7.92 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.77 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.65 (dd, 1H, $J=2.4$ Hz, $J'=8.4$ Hz), 6.93 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.66 (s,

3H), 1.95 (s, 3H)。MS m/z 464 (M+1)。

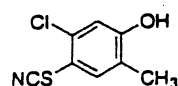
實施例 20

[5-氯-2-甲基-4-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸(化合物 20)之合成



20

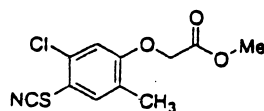
步驟 1. 5-氯-2-甲基-4-硫氰酸基-酚(化合物 20A)之製備



20A

以類似實施例 1B 之方式自 5-氯-2-甲基-酚製備標題化合物。400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.60 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 2.07 (s, 3H)。

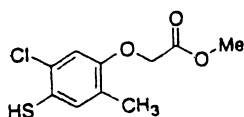
步驟 2. (5-氯-2-甲基-4-硫氰酸基-苯氧基)-乙酸甲酯(化合物 20B)之製備



20B

以類似實施例 1C 之方式自實施例 20A 的產物製備標題化合物。400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.62 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。

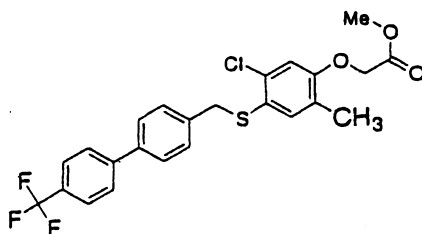
步驟3. (5-氯-4-巰基-2-甲基-苯氧基)-乙酸甲酯(化合物20C)之製備



20C

以類似實施例1D之方式自(5-氯-2-甲基-4-硫氰酸基-苯氧基)-乙酸甲酯製備標題化合物。400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.27 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。

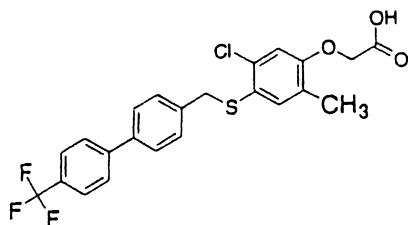
步驟4. [5-氯-2-甲基-4-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸甲酯(化合物20D)之製備



20D

以類似實施例1F之方式使用3B和20C製備標題化合物。400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.82 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.74 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.62 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.39 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.27 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); MS m/z 480 (M^+)。

步驟5. [5-氯-2-甲基-4-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸(化合物20)之製備

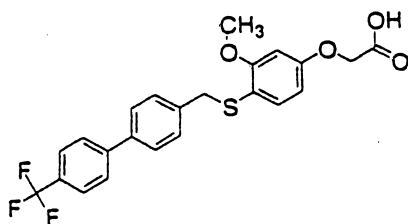


20

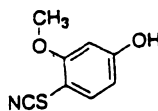
以類似實施例 1 之方式使用 20D 製備標題化合物。mp 161-162°C ; 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.83 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.74 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.62 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.51 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.26 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.08 (s, 3H) ; MS m/z 467 ($M+1$)。

實施例 21

[3-甲氧基-4-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸(化合物 21)之合成



步驟 1. 3-甲氧基-4-硫氰酸基-酚(化合物 21A)之製備

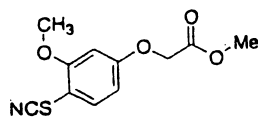


21A

以類似實施例 1B 之方式自 3-甲氧基-酚製備標題化合物。
400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.21 (s, 1H), 7.34 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 6.53 (s, 1H), 6.43 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 3.81 (s, 3H)。

步驟 2. (3-甲氧基-4-硫氰酸基-苯氧基)-乙酸甲酯(化合物

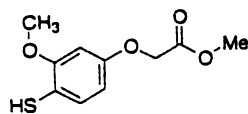
21B)之製備



21B

以類似實施例 1C 之方式自實施例 21A 的產物製備標題化合物。MS m/z 227 (M-CN)。

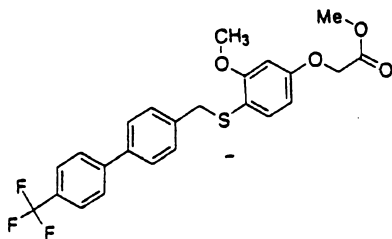
步驟 4. (4-巰基-3-甲氧基-苯氧基)-乙酸甲酯(化合物 21C)之製備



21C

以類似實施例 1D 之方式自 (3-甲氧基-4-硫氰酸基-苯氧基)-乙酸甲酯製備標題化合物。400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.13 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 6.56 (s, 1H), 6.39 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 4.72 (s, 2H), 4.51 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.64 (s, 3H)。

步驟 5. [3-甲氧基-4-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸甲酯(化合物 21D)之製備

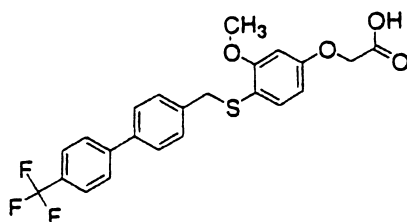


21D

以類似實施例 1F 之方式使用 3B 和 21C 製備標題化合物。400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.81 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.53 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.59 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.32 (d, 2H, $J=8.3$ Hz)。

Hz), 7.11 (d, 1H, J=8.5 Hz), 6.56 (s, 1H), 6.37 (d, 1H, J=8.5 Hz), 4.73 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.63 (s, 3H); MS m/z 463 (M+1)。

步驟6. [3-甲氧基-4-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸(化合物21)之製備

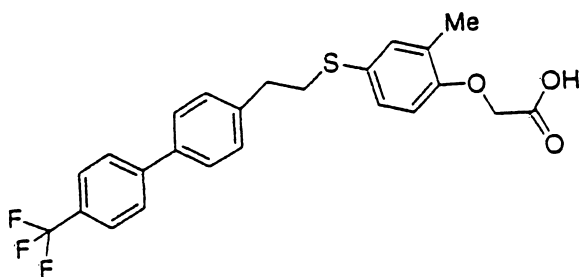


21

以類似實施例1之方式使用21D製備標題化合物。400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.83 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.76 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.61 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.34 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.13 (d, 1H, J=8.5 Hz), 6.56 (s, 1H), 6.39 (d, 1H, J=8.5 Hz), 4.63 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.77 (s, 3H); MS m/z 449 (M+1)。
 元素分析 $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$ 計算值：C, 61.60; H, 4.27; 實測值：C, 61.35; H, 4.25。

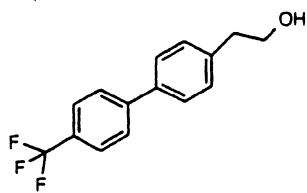
實施例22

{2-甲基-4-[2-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基)-乙基硫烷基]-苯氧基}-
乙酸(化合物22)之合成



22

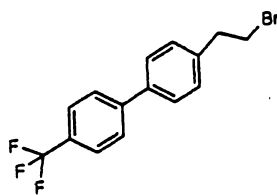
步驟 1. 2-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基)-乙醇(化合物 22A)之製備



22A

將 2-(4-溴-苯基)-乙醇(2.3 毫升, 3.3 克, 16.4 毫莫耳), 4-三氟甲基苯基硼酸(5.0 克, 26.3 毫莫耳), 1.0 M 碳酸鈉水溶液(44.0 毫升)和四(三苯基膦)鈰(0.98 克, 0.85 毫莫耳)在 180 毫升乙醇和 180 毫升甲苯中的混合物回流加熱 4 小時。將經冷卻的反應混合物用 500 毫升乙酸乙酯稀釋並濾過一床 Celite 過濾助劑。將濾液用 5% 碳酸鈉水溶液(2 x 750 毫升)和鹽水(3 x 750 毫升)萃洗, 然後以無水硫酸鈉脫水且濃縮。將粗產物以正相層析術純化。MS m/z 266 (M)。

步驟 2. 4-(2-溴-乙基)-4'-三氟甲基-聯苯(化合物 22B)之製備

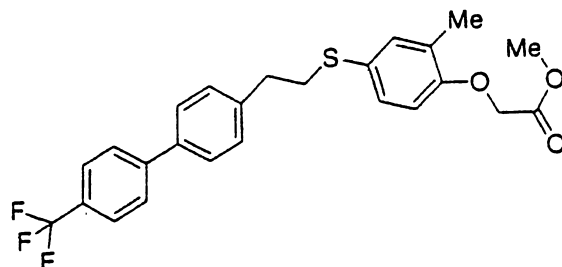


22B

將 2-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基)-乙醇(2.8 克, 10.3 毫莫耳)和四溴化碳(3.8 克, 11.5 毫莫耳)在 50 毫升二氯甲烷中的溶液置於冰中冷卻並於 10 分鐘內分數份地加入三苯基膦(2.9 克, 11.1 毫莫耳)。在室溫下攪拌混合物 18 小時, 並移除掉溶劑。將剩餘物置於 75 毫升乙醚中攪拌並過濾混合物。用新鮮乙醚(3 x 75 毫升)洗滌在漏斗上的不溶物質。將合併的乙醚

濾液濃縮，並將粗產物以正相層析術純化。MS m/z 328 (M-1)。

步驟3. {2-甲基-4-[2-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基)-乙基硫烷基]-苯氧基}-乙酸甲酯(化合物22C)之製備



22C

將4-(2-溴-乙基)-4'-三氟甲基-聯苯(0.66克，2.0毫莫耳)和(4-巰基-2-甲基-苯氧基)-乙酸甲酯(0.42克，2.0毫莫耳)在10毫升乙腈內的溶液用碳酸鉀(1.3克，4.0毫莫耳)處理並在室溫下攪拌該混合物18小時。將反應混合物加到200毫升鹽水中並用乙酸乙酯(4 x 75毫升)萃取。將合併萃取液以鹽水(2 x 200毫升)萃洗後，以無水硫酸鈉脫水且濃縮。將粗產物以正相層析術純化。MS m/z 461 (M+1)。

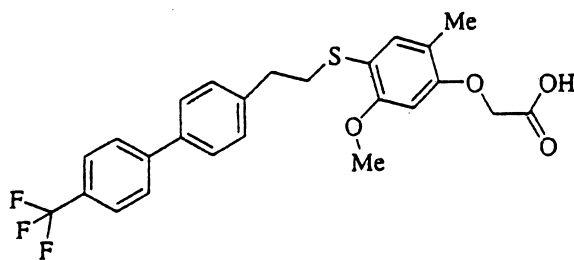
步驟4. {2-甲基-4-[2-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基)-乙基硫烷基]-苯氧基}-乙酸(化合物22)之製備

將{2-甲基-4-[2-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基)-乙基硫烷基]-苯氧基}-乙酸甲酯(0.78克，1.7毫莫耳)在10毫升四氫呋喃和2.0毫升水中的溶液用氫氧化鋰一水合物(0.21克，5.0毫莫耳)處理並在室溫下攪拌該混合物2小時。將反應混合物用5.0毫升水稀釋並經由添加4.0 N鹽酸使其成為強酸性。用乙酸乙酯(4 x 30毫升)萃取該混合物，並將合併萃取液以鹽水(2 x

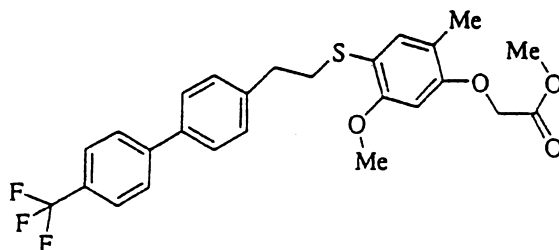
50毫升)萃洗後，以無水硫酸鈉脫水且濃縮。將粗產物以乙酸乙酯/己烷再結晶。mp 132-134°C；IR (薄膜) cm^{-1} : 1741, 1709, 1490, 1326, 1239, 1110; 400 MHz ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 7.82 (d, 2H, $J=8.0$ Hz), 7.74 (d, 2H, $J=8.0$ Hz), 7.61 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.31 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.15 (m, 2H), 6.75 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 4.64 (s, 2H), 3.11 (t, 2H, $J=7.6$ Hz), 2.82 (t, 2H, $J=7.6$ Hz), 2.12 (s, 3H); MS m/z 447 ($M+1$)。元素分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$ 計算值: C, 64.56; H, 4.74; 實測值: C, 64.45; H, 4.58。

實施例 23

{5-甲氧基-2-甲基-4-[2-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基)-乙基硫烷基]-苯氧基}-乙酸(化合物23)之合成



步驟 1. {5-甲氧基-2-甲基-4-[2-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基)-乙基硫烷基]-苯氧基}-乙酸甲酯(化合物23A)之製備



23A

以類似實施例 22C 之方式使用 4-(2-溴-乙基)-4'-三氟甲基-

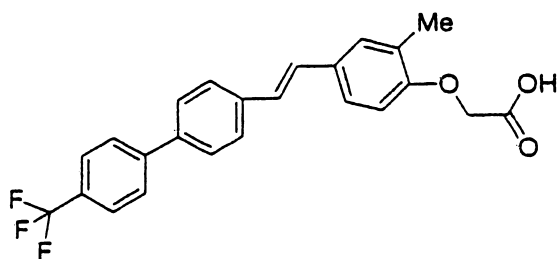
聯苯和1D製備標題化合物。MS m/z 491 ($M+1$)。

步驟2. {5-甲氧基-2-甲基-4-[2-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基)-乙基硫烷基]-苯氧基}-乙酸(化合物23)之製備

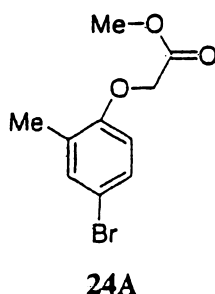
以類似實施例1之方式使用{5-甲氧基-2-甲基-4-[2-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基)-乙基硫烷基]-苯氧基}-乙酸甲酯製備標題化合物。mp 169-171°C ; IR (薄膜) cm^{-1} : 1718, 1500, 1330, 1162, 1109, 1052; 400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.82 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.74 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.61 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.31 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.06 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.02 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 2.78 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 2.06 (s, 3H); MS m/z 477 ($M+1$)。元素分析 $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$ 計算值: C, 63.02; H, 4.87; 實測值: C, 62.77; H, 4.62。

實施例 24

{2-甲基-4-[2-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基)-乙基]-苯氧基}-乙酸(化合物24)之合成

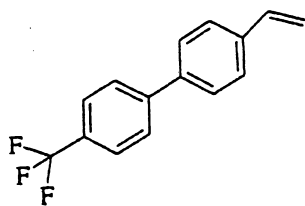


步驟1. (4-溴-2-甲基-苯氧基)-乙酸甲酯(化合物24A)之製備



對鄰-甲苯氧基-乙酸甲酯(Belleney J., et al., J. Heterocyclic Chem., 1984; 21: 1431; 3.7克, 20.5毫莫耳)/70毫升乙腈溶液用N-溴丁二醯亞胺(3.8克, 21.3毫莫耳)於10分鐘內分數份處理。在室溫下攪拌該混合物18小時並移除掉溶劑。將剩餘物置於75毫升四氯化碳中攪拌,並過濾該混合物。用新鮮四氯化碳(2x50毫升)洗滌在漏斗上的不溶物質。將合併的濾液濃縮並將粗產物以正相層析術純化。MS m/z 258 (M-1)。

步驟2. 4-三氟甲基-4'-乙烯基-聯苯(化合物24B)之製備



24B

以類似實施例3A之方式使用1-溴-4-乙烯基-苯和4-三氟甲基苯基硼酸製備標題化合物。MS m/z 248 (M)。

步驟3. {2-甲基-4-[2-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基)-乙烯基]-苯氧基}-乙酸甲酯和{2-甲基-4-[2-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基)-乙烯基]-苯氧基}-乙酸(化合物24)之製備

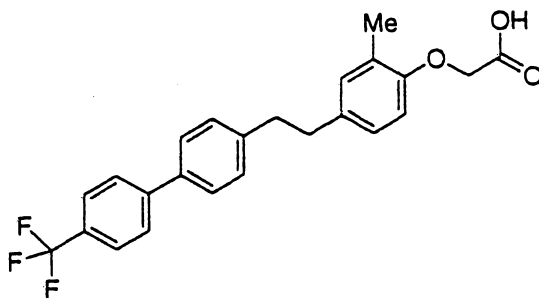
將4-三氟甲基-4'-乙烯基-聯苯(1.9克, 7.7毫莫耳), (4-溴-2-甲基-苯氧基)-乙酸甲酯(2.0克, 7.7毫莫耳), 無水乙酸鈉(1.2克, 14.6毫莫耳), N,N-二甲基甘胺酸(0.23克, 2.2毫莫耳)和乙酸鈣(0.025克, 0.11毫莫耳)在10毫升1-甲基-吡咯啉-2-酮中的混合物在130°C下加熱10小時。將反應混合物置於250毫升鹽水與300毫升乙酸乙酯之間分溶。將整個混合物濾過一床Celite過濾助劑。將有機層用5%碳酸鈉水溶液(3 x

250毫升)和鹽水(2 x 250毫升)萃洗，然後以無水硫酸鈉脫水且濃縮。將粗產物以正相層析術純化而得{2-甲基-4-[2-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基)-乙基]-苯氧基}-乙酸甲酯；MS m/z 427 ($M+1$)。

於上述碳酸鈉萃洗中，形成一沉澱物，將其過濾取出。將該固體置於150毫升水，50毫升甲醇和50毫升4.0 N鹽酸的溶液中攪拌18小時。過濾出經酸化的產物並用水性乙腈再結晶而得{2-甲基-4-[2-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基)-乙基]-苯氧基}-乙酸。mp 243-245°C；IR(薄膜) cm^{-1} : 1746, 1717, 1502, 1323, 1125, 1069；400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.88 (d, 2H, $J=8.0$ Hz), 7.76 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.71 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.64 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.43 (d, 1H, $J=1.7$ Hz), 7.32 (dd, 1H, $J=2.1, 8.5$ Hz), 7.21 (d, 1H, $J=16.5$ Hz), 7.10 (d, 1H, $J=16.4$ Hz), 6.79 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 4.68 (s, 2H), 2.18 (s, 3H)；MS m/z 413 ($M+1$)。元素分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_3$ 計算值：C, 69.90；H, 4.64；實測值：C, 69.77；H, 4.57。

實施例 25

{2-甲基-4-[2-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基)-乙基]-苯氧基}-乙酸
(化合物 25)之合成

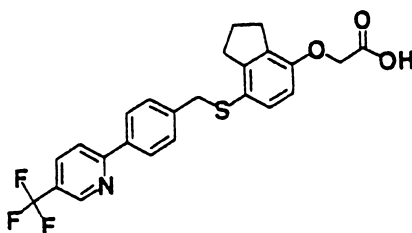


25

將 {2-甲基-4-[2-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基)-乙烯基]-苯氧基}-乙酸 (0.98 克, 2.4 毫莫耳) 在 100 毫升四氫呋喃中的溶液用 0.16 克的 20% 鈀/碳觸媒予以氫化。過濾移除掉觸媒並蒸發濾液。將粗產物用水性乙腈再結晶。mp 174-176°C; IR (薄膜) cm^{-1} : 1747, 1711, 1500, 1318, 1160, 1123; 400 MHz ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 7.83 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 7.74 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.60 (d, 2H, $J=6.5$ Hz), 7.32 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.01 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 6.94 (dd, 1H, $J=2.0, 8.3$ Hz), 6.66 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 4.59 (s, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 2.11 (s, 3H); MS m/z 413 ($M-1$)。元素分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_3$ 計算值: C, 69.56; H, 5.11; 實測值: C, 69.28; H, 4.96。

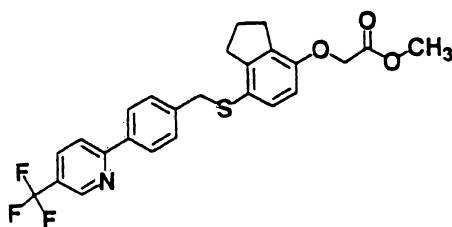
實施例 26

{7-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸(化合物 26)之合成



26

步驟 1. {7-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸甲酯(化合物 26A)之製備

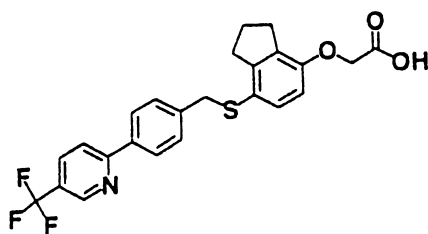


26A

以類似實施例1F之方式使用18B和12C製備標題化合物。

MS m/z 474 ($M+1$)。

步驟2. {7-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸(化合物26)之製備

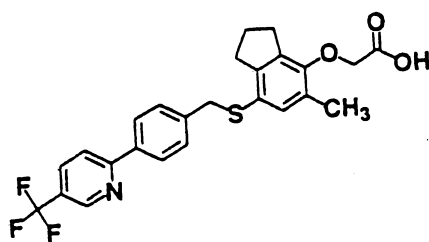


26

以類似實施例1之方式自實施例26A的產物製備標題化合物。mp 220°C (分解); 400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.94 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.2 (dd, 1H, $J=2$ Hz, $J'=8.8$ Hz), 8.13 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 8.01 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.34 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.07 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 6.57 (d, 1H, $J=8$ Hz), 4.61 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 2.72 (m, 4H), 1.89 (m, 2H)。MS m/z 460 ($M+1$)。

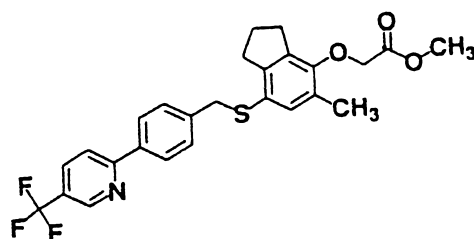
實施例27

{5-甲基-7-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸(化合物27)之合成



27

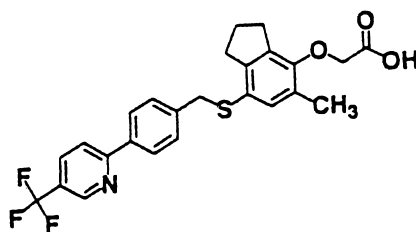
步驟1. {5-甲基-7-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸甲酯(化合物27A)之製備



27A

以類似實施例 1F 之方式自實施例 18B 的產物和 (7-巰基-5-甲基-氫茛-4-基氧基)-乙酸甲酯(以類似於實施例 12C 所述方式製備者)製備標題化合物。MS m/z 488 ($M+1$)。

步驟 2. {5-甲基-7-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸(化合物 27)之製備

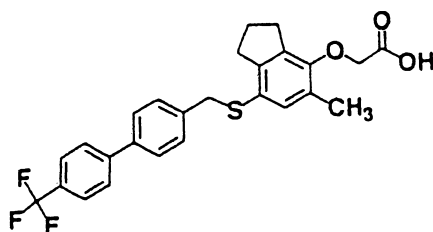


27

以類似實施例 1 之方式自實施例 27A 的產物製備標題化合物。mp 186°C ; 400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.94 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.24 (dd, 1H, $J=2$ Hz, $J'=8.8$ Hz), 8.14 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 8.01 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.34 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 6.99 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 2.83 (t, 2H, $J=7.2$ Hz), 2.62 (t, 2H, $J=7.2$ Hz), 2.13 (s, 3H), 1.87 (m, 2H)。MS m/z 474 ($M+1$)。

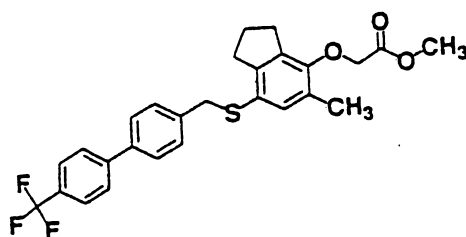
實施例 28

[5-甲基-7-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-氫茛-4-基氧基]-乙酸(化合物 28)之合成



28

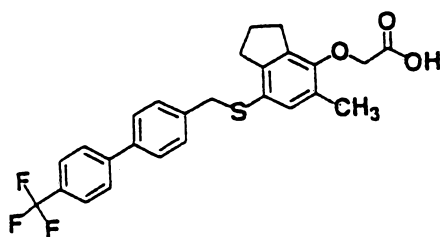
步驟 1. [5-甲基-7-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-氮茛-4-基氧基]-乙酸甲酯(化合物 28A)之製備



28A

以類似實施例 1F 之方式自實施例 3B 的產物和 (7-巰基-5-甲基-氮茛-4-基氧基)-乙酸甲酯製備標題化合物。MS m/z 487 ($M+1$)。

步驟 2. [5-甲基-7-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-氮茛-4-基氧基]-乙酸(化合物 28)之製備



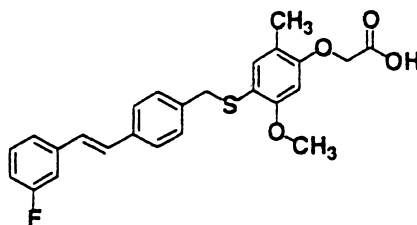
28

以類似實施例 1 之方式自實施例 28A 的產物製備標題化合物。mp 177°C ; 400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.82 (s, 1H), 7.82 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7.75 (d, $J=8$ Hz), 7.61 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7.35 (d, 2H, $J=8$ Hz), 6.99 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 2.83 (t, 2H, $J=7.2$ Hz), 2.62 (t, 2H, $J=7.2$ Hz), 2.13 (s, 3H),

1.89 (m, 2H)。MS m/z 473 (M+1)。

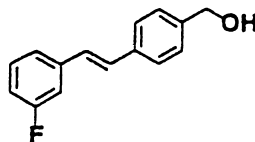
實施例 29

(4-{4-[2-(3-氟-苯基)-乙烯基]-苯甲基硫烷基}-5-甲氧基-2-甲基-苯氧基)-乙酸(化合物 29)之合成



29

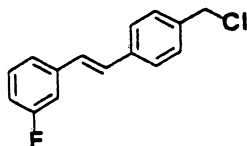
步驟 1. {4-[2-(3-氟-苯基)-乙烯基]-苯基}-甲醇(化合物 29A)之製備



29A

將(4-溴-苯基)-甲醇(1克，5.35毫莫耳)，3-氟苯乙烯(718毫克，5.89毫莫耳)，乙酸鈹(60毫克，0.3毫莫耳)和三苯基膦(140毫克，0.6毫莫耳)置於密封的管子內，在三乙胺中，於90℃下加熱18小時。將反應物濃縮並以正相層析術純化而得標題化合物。MS m/z 227 (M-1)。

步驟 2. {4-[2-(3-氟-苯基)-乙烯基]-苯基}-氯甲烷(化合物 29B)之製備

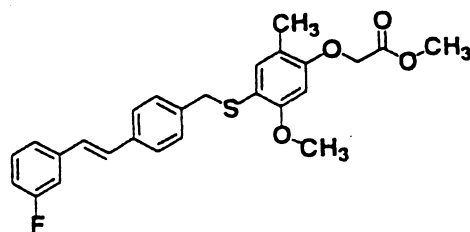


29B

以類似實施例 3B 之方式自實施例 29A 的產物製備標題化

合物。MS m/z 245 ($M-1$)。

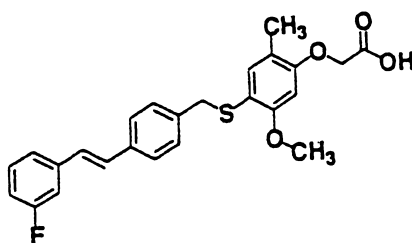
步驟 3. (4-{4-[2-(3-氟-苯基)-乙烯基]-苯甲基硫烷基}-5-甲氧基-2-甲基-苯氧基)-乙酸甲酯(化合物 29C)之製備



29C

以類似實施例 1F 之方式自實施例 29B 的產物和實施例 1D 的產物製備標題化合物。MS m/z 453 ($M+1$)。

步驟 4. (4-{4-[2-(3-氟-苯基)-乙烯基]-苯甲基硫烷基}-5-甲氧基-2-甲基-苯氧基)-乙酸(化合物 29)之製備

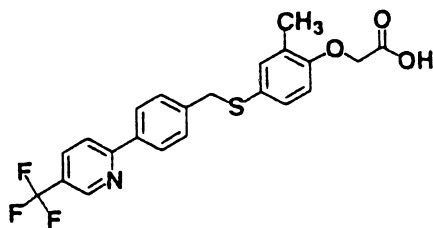


29

以類似實施例 1 之方式自實施例 29C 的產物製備標題化合物。mp 154°C (分解); 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.94 (s, 1H), 7.46-7.34 (m, 5H), 7.27-7.15 (m, 4H), 7.06-6.99 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), MS m/z 439 ($M+1$)。

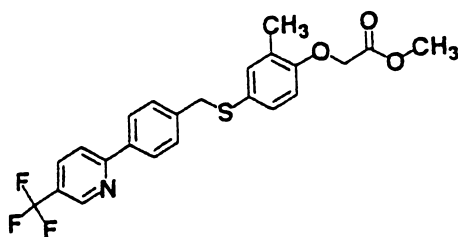
實施例 30

{2-甲基-4-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)苯甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸(化合物 30)之合成



30

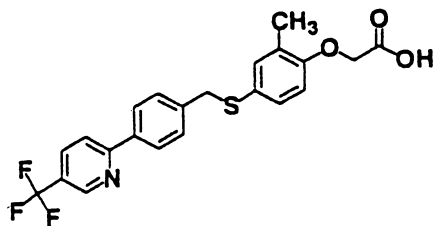
步驟 1. {2-甲基-4-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸甲酯(化合物 30A)之製備



30A

以類似實施例 1F 之方式自實施例 2C 的產物和實施例 18B 的產物製備標題化合物。MS m/z 448 ($M+1$)。

步驟 2. {2-甲基-4-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸之製備

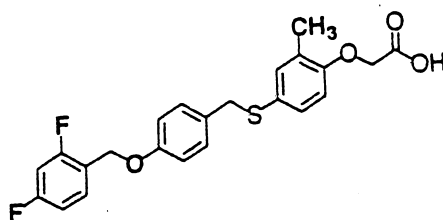


30

以類似實施例 1 之方式自實施例 30A 的產物製備標題化合物。400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.97 (s, 1H), 8.2 (dd, 1H, $J=2$ Hz, $J'=8.8$ Hz), 8.13 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 8.01 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.36 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.07 (s, 1H), 7.01 (dd, 1H, $J=8.4$ Hz, $J'=2.4$ Hz), 6.57 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 4.09 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.04 (s, 3H)。MS m/z 434 ($M+1$)。

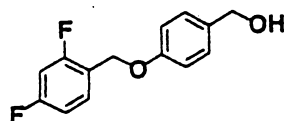
實施例 31

{4-[4-(2,4-二氟-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-
乙酸(化合物 31)之合成



31

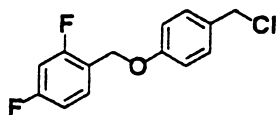
步驟 1. [4-(2,4-二氟-苯甲氧基)-苯基]-甲醇(化合物 31A)之製備



31A

以類似實施例 14A 之方式使用 1-溴甲基-2,4-二氟-苯和 4-羥基甲基-酚製備標題化合物。MS m/z 233 (M-OH)。

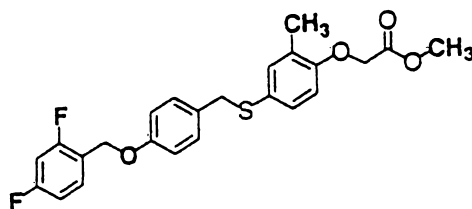
步驟 2. 1-(4-氯甲基-苯氧基甲基)-2,4-二氟-苯(化合物 31B)之製備



31B

以類似實施例 3B 之方式使用 31A 製備標題化合物。MS m/z 233 (M-Cl)。

步驟 3. {4-[4-(2,4-二氟-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸甲酯(化合物 31C)之製備

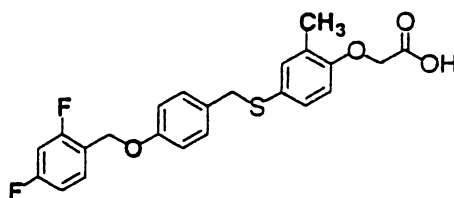


31C

以類似實施例 1F 之方式使用 31B 和 2C 製備標題化合物。

MS m/z 445 ($M+1$)。

步驟 4. {4-[4-(2,4-二氟-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸之製備

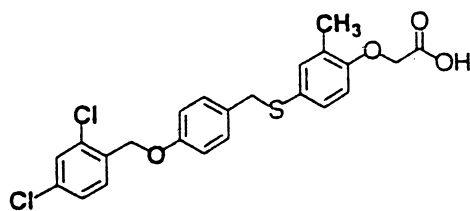


31

將實施例 31C 產物 (1.5 克, 3.3 毫莫耳) 在 20 毫升四氫呋喃及 4 毫升水混合物中的溶液內加入氫氧化鋰一水合物 (0.42 克, 9.9 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 18 小時後蒸發得到剩餘物, 將其懸浮於 50 毫升水中。用 1 N HCl 將混合物酸化到 pH 2。過濾收集沉澱固體, 用水萃洗, 然後脫水而得標題化合物, 不再進一步純化。mp 139-141°C; IR (KBr) cm^{-1} : 3081, 2917, 1735, 1604, 1508, 1233; 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.51-7.59 (m, 1H), 7.02-7.31 (m, 6H), 6.85-6.92 (m, 2H), 6.68 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 5.01 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.08 (s, 3H); MS m/z 429 ($M-1$)。元素分析 $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{O}_4\text{S}$ 計算值: C, 64.17; H, 4.68; 實測值: C, 64.11; H, 4.59。

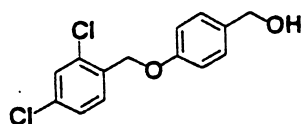
實施例 32

{4-[4-(2,4-二氟-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-
乙酸(化合物 32)之合成



32

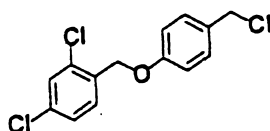
步驟 1. [4-(2,4-二氯-苯甲氧基)-苯基]-甲醇(化合物 32A)之製備



32A

以類似實施例 14A 之方式使用 2,4-二氯-1-氯甲基-苯和 4-羥基甲基-酚製備標題化合物。MS m/z 265 (M-OH)。

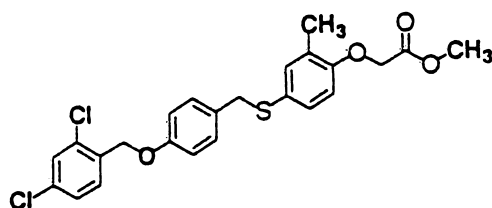
步驟 2. 2,4-二氯-1-(4-氯甲基-苯氧基甲基)-苯(化合物 32B)之製備



32B

以類似實施例 3B 之方式使用 32A 製備標題化合物。MS m/z 265 (M-Cl)。

步驟 3. {4-[4-(2,4-二氯-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸甲酯(化合物 32C)之製備

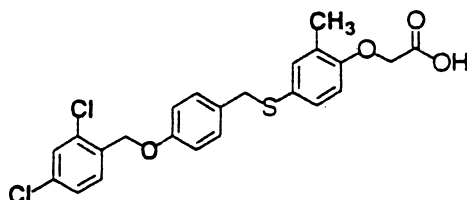


32C

以類似實施例 1F 之方式使用 32B 和 2C 製備標題化合物。

MS m/z 477 ($M+1$)。

步驟 4. {4-[4-(2,4-二氯-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸(化合物 32)之製備

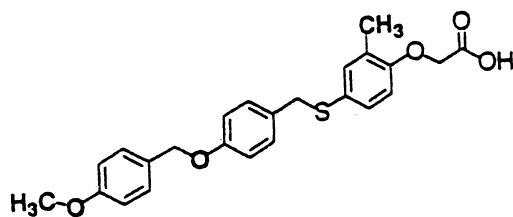


32

以類似實施例 1 之方式使用 32C 製備標題化合物。mp 143-145°C ; IR (KBr) cm^{-1} : 3062, 2936, 1724, 1492, 1227, 1192 ; 400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12.97 (br(s), 1H), 7.64 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 7.54 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 7.42 (dd, 1H, $J=8.3$, 2.0 Hz), 7.01-7.20 (m, 4H), 6.84-6.92 (m, 2H), 6.69 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 5.05 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.08 (s, 3H) ; MS m/z 461 ($M-1$)。元素分析 $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{O}_4\text{S}$ 計算值 : C, 59.62 ; H, 4.35 ; 實測值 : C, 59.33 ; H, 4.28 。

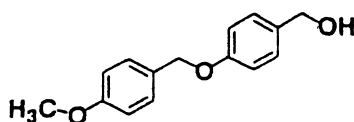
實施例 33

{4-[4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-
乙酸(化合物 33)之合成



33

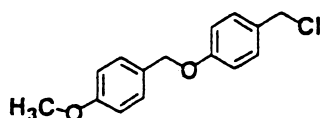
步驟 1. [4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-苯基]-甲醇(化合物 33A)之製備



33A

以類似實施例 14A 之方式使用 1-氯甲基-4-甲氧基-苯和 4-羥基甲基-酚製備標題化合物。MS m/z 227 (M-OH)。

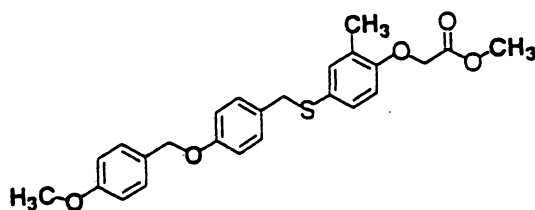
步驟 2. 4-甲氧基-1-(4-氯甲基-苯氧基甲基)-苯(化合物 33B)之製備



33B

以類似實施例 3B 之方式使用 33A 製備標題化合物。MS m/z 227 (M-Cl)。

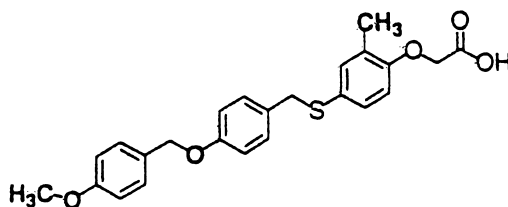
步驟 3. {4-[4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸甲酯(化合物 33C)之製備



33C

以類似實施例 1F 之方式使用 33B 和 2C 製備標題化合物。MS m/z 439 (M+1)。

步驟 4. {4-[4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸(化合物 33)之製備

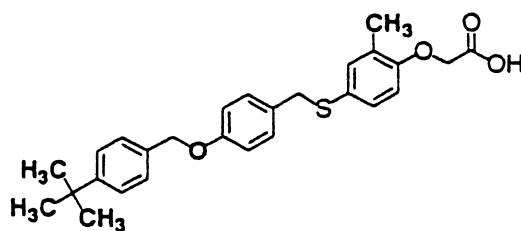


33

以類似實施例 1 之方式使用 33C 製備標題化合物。mp 150-152°C ; HPLC : 面積%=96.69 , r.t.=2.93 分鐘 , γ =214 奈米 , 移動相=乙腈/水+0.10% TFA ; IR (KBr) cm^{-1} : 2929, 1728, 1707, 1513, 1491, 1225 ; 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 12.98 (br(s), 1H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.02-7.16 (m, 4H), 6.81-6.91 (m, 4H), 6.69 (d, 1H, J =8.6 Hz), 4.91 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.08 (s, 3H) ; MS m/z 423 (M-1) 。元素分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{S}$ 計算值 : C, 67.90 ; H, 5.70 ; 實測值 : C, 67.48 ; H, 5.59 。

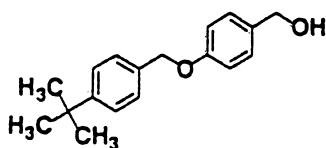
實施例 34

{4-[4-(4-第三丁基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸(化合物 34)之合成



34

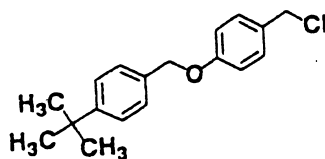
步驟 1. [4-(4-第三丁基-苯甲氧基)-苯基]-甲醇(化合物 34A)之製備



34A

以類似實施例 14A 之方式使用 1-溴甲基-4-第三丁基-苯和 4-羥基甲基-酚製備標題化合物。MS m/z 253 (M-OH)。

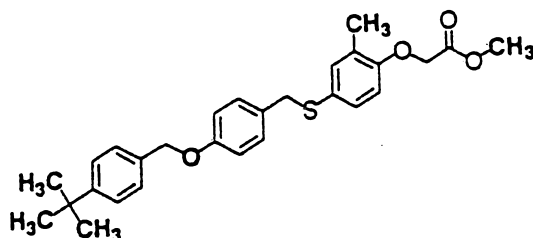
步驟 2. 4-第三丁基-1-(4-氯甲基-苯氧基甲基)-苯(化合物 34B)之製備



34B

以類似實施例 3B 之方式使用 34A 製備標題化合物。MS m/z 253 (M-Cl)。

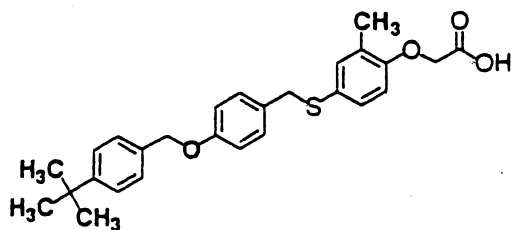
步驟 3. {4-[4-(4-第三丁基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸甲酯(化合物 34C)之製備



34C

以類似實施例 1F 之方式使用 34B 和 2C 製備標題化合物。MS m/z 465 (M+1)。

步驟 4. {4-[4-(4-第三丁基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸(化合物 34)之製備



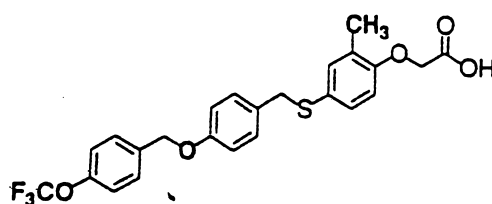
34

以類似實施例 1 之方式使用 34C 製備標題化合物。mp 135-137°C ; IR(KBr) cm^{-1} : 2961, 2908, 1751, 1495, 1233,

1194 ; 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 13.00 (br(s), 1H), 7.27-7.38 (m, 4H), 7.02-7.17 (m, 4H), 6.82-6.88 (m, 2H), 6.69 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 4.96 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.22 (s, 9H); MS m/z 451 ($M+1$)。元素分析 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{S}$ 計算值 : C, 71.97 ; H, 6.71 ; 實測值 : C, 71.66 ; H, 6.52。

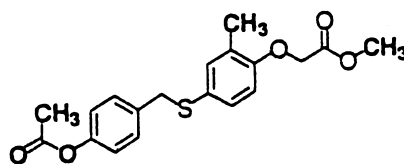
實施例 35

{2-甲基-4-[4-(4-三氟甲氧基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸(化合物 35)-之合成



35

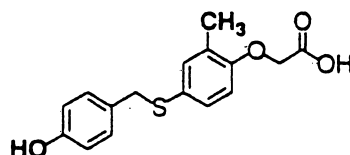
步驟 1. [4-(4-乙醯氧基-苯甲基硫烷基)-2-甲基-苯氧基]-乙酸甲酯(化合物 35A)-之製備



35A

以類似實施例 1F 之方式使用乙酸 4-氯甲基-苯基酯和 2C 製備標題化合物。MS m/z 361 ($M+1$)。

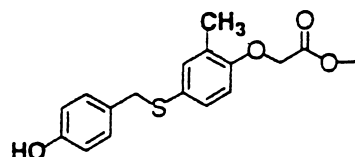
步驟 2. [4-(4-羥基-苯甲基硫烷基)-2-甲基-苯氧基]-乙酸(化合物 35B)-之製備



35B

以類似實施例1之方式使用35A製備標題化合物。MS m/z 303 (M-1)。

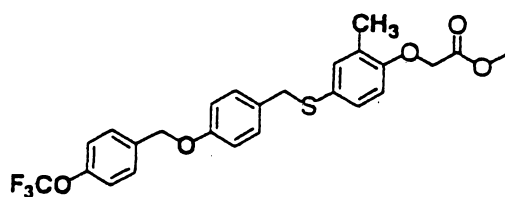
步驟3. [4-(4-羥基-苯甲基硫烷基)-2-甲基-苯氧基]-乙酸甲酯(化合物35C)之製備



35C

於實施例35B產物(0.43克, 1.4毫莫耳)在14毫升2,2-二甲氧基丙烷中的溶液內加入1.4毫升濃鹽酸。在室溫下攪拌反應混合物18小時。將該混合物濃縮並以快速層析術純化而得標題化合物。MS m/z 317 (M-1)。

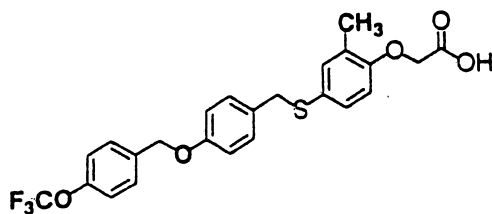
步驟4. {2-甲基-4-[4-(4-三氟甲氧基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸甲酯(化合物35D)之合成



35D

以類似實施例1F之方式使用1-溴甲基-4-三氟甲氧基-苯和35C製備標題化合物。MS m/z 493 (M+1)。

步驟5. {2-甲基-4-[4-(4-三氟甲氧基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸(化合物35)之合成

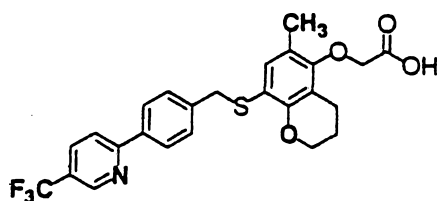


35

以類似實施例1之方式使用35D製備標題化合物。mp 141-142°C ; 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 12.96 (br(s), 1H), 7.46-7.57 (m, 2H), 7.28-7.38 (m, 2H), 7.00-7.20 (m, 4H), 6.82-6.91 (m, 2H), 6.69 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 5.05 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.08 (s, 3H); MS m/z 477 (M-1)。元素分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$ 計算值: C, 60.25; H, 4.42; 實測值: C, 59.92; H, 4.07。

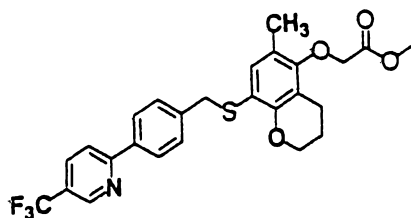
實施例36

{6-甲基-8-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲基硫烷基]-吡喃-5-基氧基}-乙酸(化合物36)之合成



36

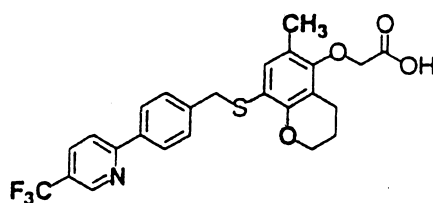
步驟1. {6-甲基-8-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲基硫烷基]-吡喃-5-基氧基}-乙酸甲酯(化合物36A)



36A

以類似實施例1F之方式使用(8-巰基-6-甲基-吡喃-5-基氧基)-乙酸甲酯和18B製備標題化合物。MS m/z 504 (M+1)。

步驟2. {6-甲基-8-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲基硫烷基]-吡喃-5-基氧基}-乙酸甲酯(化合物36)

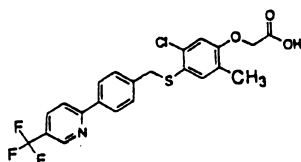


36

以類似實施例1之方式使用36A製備標題化合物。mp 156-157°C ; IR (KBr) cm^{-1} : 2928, 1731, 1710, 1603, 1329, 1113, 1082 ; 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 12.84 (br(s), 1H), 8.97 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H, $J=8.4, 2.0$ Hz), 8.12 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 8.04 (d, 2H, $J=8.2$ Hz), 7.42 (d, 2H, $J=8.2$ Hz), 6.88 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.05-4.14 (m, 4H), 2.64 (t, 2H, $J=6.3$ Hz), 2.04 (s, 3H), 1.81 (五重線, 2H) ; MS m/z 490 ($M+1$)。元素分析 $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$ 計算值 : C, 61.34 ; H, 4.53 ; N, 2.86 ; 實測值 : C, 60.96 ; H, 4.48 ; N, 2.79。

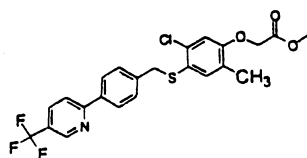
實施例37

{5-氯-2-甲基-4-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸(化合物37)之合成



37

步驟1. {5-氯-2-甲基-4-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸甲酯(化合物37A)之製備



37A

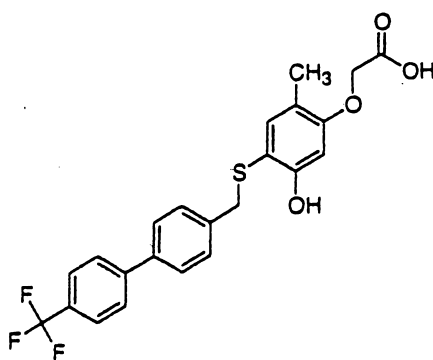
以類似實施例1F之方式使用實施例18B和實施例20C的產物製備化合物37A。MS m/z 482 (M^+)。

步驟2. {5-氯-2-甲基-4-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸(化合物37)之製備

以類似實施例1之方式使用37A製備標題化合物。IR cm^{-1} : 1708, 1122; 400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.97 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 8.12 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 8.04 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.43 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.25 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.06 (s, 3H)。元素分析 $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{NO}_3\text{S}$ 計算值: C, 56.47; H, 3.66; N, 2.99; 實測值: C, 56.48; H, 3.28; N, 3.04。

實施例38

[5-羥基-2-甲基-4-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸(化合物38)之合成



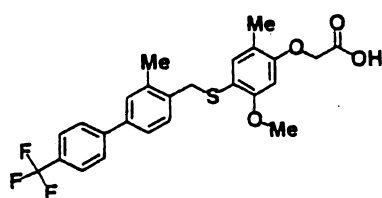
38

對根據實施例4所製[5-甲氧基-2-甲基-4-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸(1.0克, 2.2毫莫耳)/75毫升DCM溶液於0°C下經由滴加 BBr_3 (5.5毫升的1.0 M DCM溶液)予以處理。30分鐘之後, 用50% NH_4OH 小心地將反應驟

止。然後用濃HCl將反應酸化到pH 1並用EtOAc萃取。將有機層脫水(Na_2SO_4)並真空濃縮。然後將粗反應混合物溶在MeOH內，接著添加50微升 H_2SO_4 並再回流3小時。然後用EtOAc稀釋反應，用1x50毫升水萃取，脫水(Na_2SO_4)並將反應真空濃縮。將所得酯用EtOAc/己烷再結晶純化。然後將該酯以實施例1所述相同方式予以皂化而得標題化合物，總產率37%。IR cm^{-1} : 3408, 1752, 1323; 400 MHz ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 9.56 (s, 1H), 7.82 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.74 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.31 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 6.92 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 1.95 (s, 3H)。元素分析 $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S} \cdot 0.1 \text{H}_2\text{O}$ 計算值: C, 61.35; H, 4.30; 實測值: C, 61.08; H, 3.92。

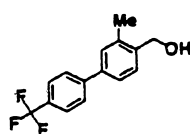
實施例 39

[5-甲氧基-2-甲基-4-(3-甲基-4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸(化合物39)之合成



39

步驟 1. (3-甲基-4'-三氟甲基-聯苯-4-基)-甲醇(化合物39A)之製備

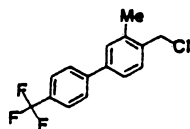


39A

以類似實施例3A之方式使用(4-溴-2-甲基-苯基)-甲醇和

4-(三氟甲基)苯硼酸製備標題化合物。MS m/z 249 (M-OH)。

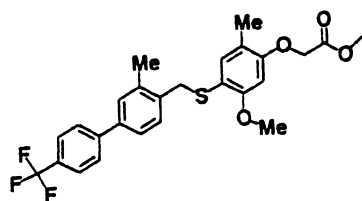
步驟2. 4-氯甲基-3-甲基-4'-三氟甲基-聯苯(化合物39B)之製備



39B

以類似實施例3B之方式使用39A製備標題化合物。400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.84 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.76 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.57 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 2.41 (s, 3H)。

步驟3. [5-甲氧基-2-甲基-4-(3-甲基-4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸甲酯(化合物39C)之製備



39C

以類似實施例1F之方式使用1D和39B製備標題化合物。MS m/z 491 (M+1)。

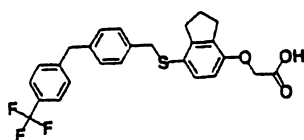
步驟4. [5-甲氧基-2-甲基-4-(3-甲基-4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸(化合物39)之製備

以類似實施例1之方式使用39C製備標題化合物。IR cm^{-1} : 1740, 1322; 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.81 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 7.73 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 7.51 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.16 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.04 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); MS

m/z 477 ($M+1$)。元素分析 $C_{25}H_{23}F_3O_4S \cdot 0.1 H_2O$ 計算值：C, 62.78；H, 4.89；實測值：C, 62.57；H, 4.82。

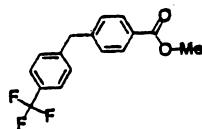
實施例 40

{7-[4-(4-三氟甲基-苯甲基)-苯甲基硫烷基]-萘-4-基氧基}-
乙酸(化合物 40)之合成



40

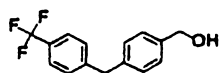
步驟 1. 4-(4-三氟甲基-苯甲基)-苯甲酸甲酯(化合物 40A)之
製備



40A

將 1-溴-4-三氟甲基-苯(10.0 克, 44.4 毫莫耳)/THF 溶液在 -78°C 經由滴加正丁基鋰(33.3 毫升的 1.6 M 己烷溶液)予以處理。20 分鐘之後, 加入 4-甲氧基-苯甲酸甲酯/50 毫升 THF。使反應回到室溫並於 1 小時之後, 用飽和 NH_4Cl 予以驟止。然後將反應真空濃縮, 溶在 EtOAc 內並用 2 M HCl (1 x 100 毫升), 鹽水(1 x 100 毫升)予以萃洗, 脫水(Na_2SO_4)並真空移除溶劑而得醇中間體。以快速層析術純化(梯度溶析: 5% EtOAc/己烷至 40% EtOAc/己烷)得到 6.2 克醇中間體。然後將 4.0 克(12.9 毫莫耳)該中間體在 EtOAc 中用 0.5 克的 10% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ 作為觸媒予以氫化。濾過 Celite® 並真空濃縮而得標題化合物(3.60 克, 95%)。MS m/z 295 ($M+1$)。

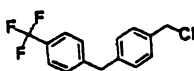
步驟2. [4-(4-三氟甲基-苯甲基)-苯基]-甲醇(化合物40B)之製備



40B

將40A (3.6克, 12.2毫莫耳)/75毫升THF溶液在室溫下經由部份添加氫化鋰鋁(0.97克, 25.6毫莫耳)予以處理。1小時之後, 用飽和NH₄Cl小心地驟止反應混合物。然後將反應混合物用EtOAc萃取並將有機層用2 M HCl (1 x 50毫升), 鹽水 (1 x 50毫升)予以萃洗, 脫水(Na₂SO₄)並真空移除溶劑。以快速層析術純化(梯度溶析: 5% EtOAc/己烷至40% EtOAc/己烷)得到標題化合物(2.8克, 86%)。MS m/z 265 (M-1)。

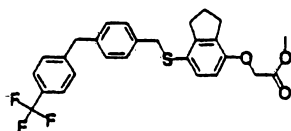
步驟3. 氯-[4-(4-三氟甲基-苯甲基)-苯基]-甲烷(化合物40C)之製備



40C

以類似對3B所述方式使用40B和亞磺醯氯製備標題化合物。400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆) 7.59 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.40 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.31 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.20 (d, 2H, J=8.4 Hz), 4.67 (s, 2H), 3.99 (s, 2H)。

步驟4. {7-[4-(4-三氟甲基-苯甲基)-苯甲基硫烷基]-萘-4-基氧基}-乙酸甲酯(化合物40D)之合成



40D

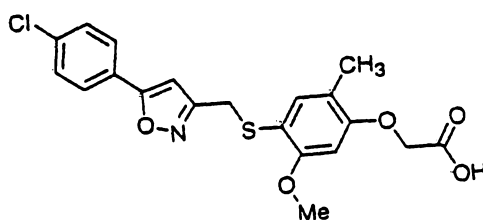
以類似實施例1F之方式使用實施例12C和實施例40C的產物製備標題化合物。MS m/z 487 ($M+1$)。

步驟5. {7-[4-(4-三氟甲基-苯甲基)-苯甲基硫烷基]-氮茛-4-基氧基}-乙酸(化合物40)之製備

以類似實施例1之方式使用40D製備標題化合物。IR cm^{-1} : 1745, 1704, 1325; 400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.58 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 7.37 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 7.09 (s, 2H), 7.05 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 6.55 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 4.60 (s, 2H), 3.94 (s, 4H), 2.71 (t, 2H, $J=8.3$ Hz), 2.58 (t, 2H, $J=8.3$ Hz), 1.81 (m, 2H); MS m/z 473 ($M+1$)。元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 0.1 \text{H}_2\text{O}$ 計算值: C, 65.84; H, 4.93; 實測值: C, 65.58; H, 4.96。

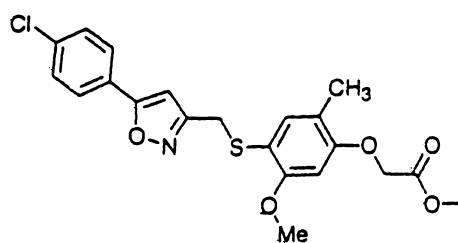
實施例41

{4-[5-(4-氯-苯基)-異呔唑-3-基甲基硫烷基]-5-甲氧基-2-甲基-苯氧基}-乙酸(化合物41)之合成



41

步驟1. {4-[5-(4-氯-苯基)-異呔唑-3-基甲基硫烷基]-5-甲氧基-2-甲基-苯氧基}-乙酸甲酯(化合物41A)之製備



41A

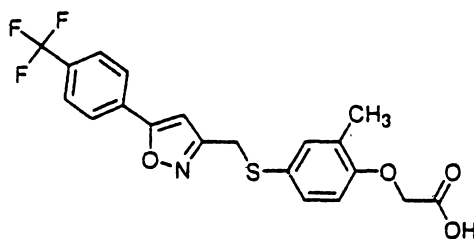
以類似實施例1F之方式使用1D和3-氯甲基-5-(4-氯-苯基)-異噁唑製備標題化合物。MS m/z 434 ($M+1$)。

步驟2. {4-[5-(4-氯-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫烷基]-5-甲氧基-2-甲基-苯氧基}-乙酸(化合物41)之製備

以類似實施例1之方式使用41A製備標題化合物。IR cm^{-1} : 1747, 1432; 400 MHz ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 7.81 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.53 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.05 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.00 (s, 3H); MS m/z 420 ($M+1$)。元素分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClINO}_5\text{S}$ 計算值: C, 57.21; H, 4.32; N, 3.34; 實測值: C, 56.84; H, 4.62; N, 2.96。

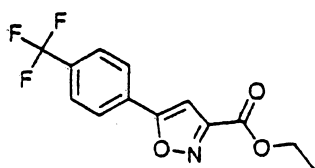
實施例42

{2-甲基-4-[5-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸(化合物42)之合成



42

步驟1. 5-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-羧酸乙酯(化合物42A)之製備

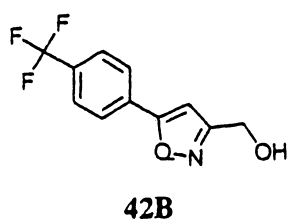


42A

於1-(4-三氟甲基-苯基)-乙酮(10.0克, 53.1毫莫耳)和草酸

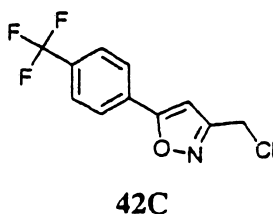
二乙酯(8.7毫升, 63.7毫莫耳)在75毫升無水DMF中的溶液內於0°C下加入氫化鈉(1.6克, 63.7毫莫耳, 95%)。使反應回到室溫下, 再加熱到45°C 45分鐘。然後將反應冷卻, 真空濃縮並將剩餘物溶在EtOAc中。將有機層用2 M HCl (1 x 100毫升)予以萃洗, 脫水(Na_2SO_4)並真空移除溶劑。以快速層析術純化(梯度溶析: 5% EtOAc/己烷至55% EtOAc/己烷)得到中間產物2,4-二酮基-4-(4-三氟甲基-苯基)-丁酸乙酯(12.2克, 80%), 將其溶在EtOH內並在羥基胺鹽酸鹽(10.2克, 132.3毫莫耳)的存在中回流3小時。將反應冷卻, 用EtOAc稀釋, 用稀 NaHCO_3 , 鹽水萃洗, 脫水(Na_2SO_4)並真空濃縮。用EtOAc/己烷再結晶而得5.2克標題化合物。MS m/z 286 ($M+1$)。

步驟2. [5-(4-三氟甲基-苯基)-異呋唑-3-基]-甲醇(化合物42B)之製備



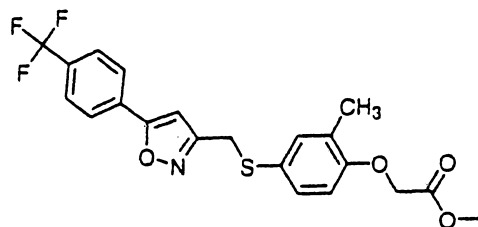
以類似實施例40B之方式使用42A製備標題化合物。MS m/z 244 ($M+1$)。

步驟3. 3-氯甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-異呋唑(化合物42C)之製備



以類似實施例 3B 之方式使用 42B 製備標題化合物。MS m/z 262 ($M+1$)。

步驟 4. {2-甲基-4-[5-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-5-基甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸甲酯(化合物 42D)之製備



42D

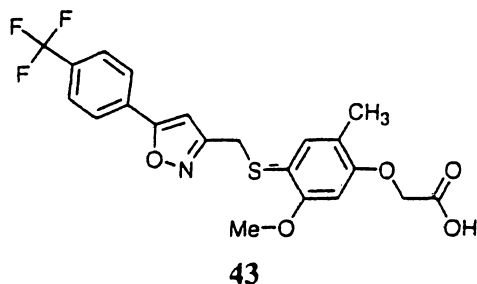
以類似實施例 1F 之方式使用 42C 和 2C 製備標題化合物。MS m/z 438 ($M+1$)。

步驟 5. {2-甲基-4-[5-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-5-基甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸(化合物 42)之製備

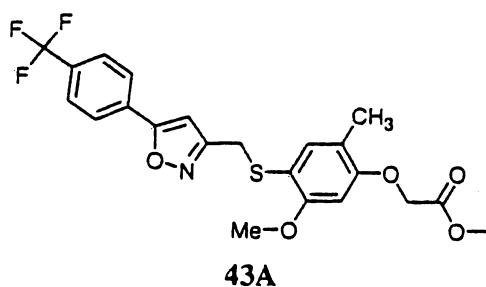
以類似實施例 1 之方式使用 42D 製備標題化合物。IR cm^{-1} : 1746, 1326; 400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.97 (br(s), 1H), 8.02 (d, 2H, $J=8.0$ Hz), 7.83 (d, 2H, $J=8.0$ Hz), 7.20 (s, 1H), 7.15 (s, 2H), 6.71 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 4.63 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 2.08 (s, 3H); MS m/z 424 ($M+1$)。元素分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$ 計算值: C, 56.73; H, 3.81; N, 3.31; 實測值: C, 56.59; H, 3.58; N, 3.22。

實施例 43

{5-甲氧基-2-甲基-4-[5-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸(化合物 43)之合成



步驟 1. {5-甲氧基-2-甲基-4-[5-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸甲酯(化合物 43A)之製備



以類似實施例 1F 之方式使用 42C 和 1D 製備標題化合物。

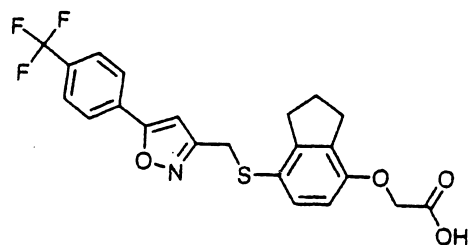
MS m/z 468 ($M+1$)。

步驟 2. {5-甲氧基-2-甲基-4-[5-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸(化合物 43)之製備

以類似實施例 1 之方式使用 43A 製備標題化合物。IR cm^{-1} : 1745, 1322; 400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.96 (br(s), 1H), 8.01 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.83 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.07 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.99 (s, 3H); MS m/z 454 ($M+1$)。元素分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S} \cdot 0.1 \text{H}_2\text{O}$ 計算值: C, 54.46; H, 3.92; N, 3.01; 實測值: C, 54.54; H, 3.74; N, 2.93。

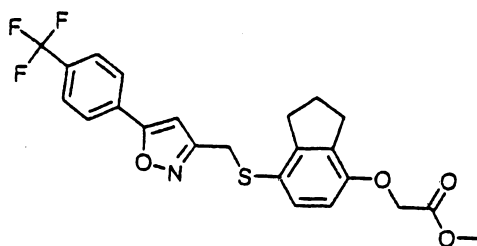
實施例 44

{7-[5-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫烷基]-萘-4-基氧基}-乙酸(化合物 44)之合成



44

步驟 1. {7-[5-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫烷基]-
氮茛-4-基氧基}-乙酸甲酯(化合物 44A)之製備



44A

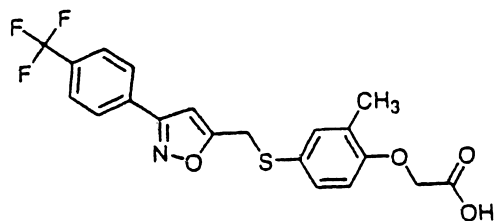
以類似實施例 1F 之方式使用 42C 和 12C 製備標題化合物。
MS m/z 464 (M+1)。

步驟 2. {7-[5-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫烷基]-
氮茛-4-基氧基}-乙酸(化合物 44)之製備

以類似實施例 1 之方式使用 44A 製備標題化合物。400
MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.94 (br(s), 1H), 8.01 (d, 2H,
J=8.4 Hz), 7.83 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.09 (s, 2H), 6.58 (d, 1H,
J=8.6 Hz), 4.62 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 2.77 (m, 4H), 1.89 (m,
2H); MS m/z 450 (M+1)。元素分析 $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$ 計算值:
C, 58.79; H, 4.04; N, 3.12; 實測值: C, 58.59; H, 3.80; N, 3.01。

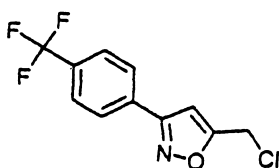
實施例 45

{2-甲基-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-5-基甲基硫烷基]-
苯氧基}-乙酸(化合物 45)之合成



45

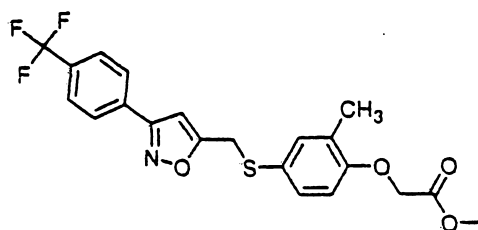
步驟 1. 5-氯甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑(化合物 45A)之製備



45A

將 4-三氟甲基-苯甲醛肟(8.9 克，47.1 毫莫耳)/100 毫升 DCM 溶液於 0°C 下加到快速攪拌的丙炔氯(47.1 毫莫耳)，三乙胺(4.71 毫莫耳)和 91 毫升市售漂白水(6.5 重量%)在 50 毫升 DCM 內的溶液中。於 1 小時之後，分開液層並將有機層脫水(Na_2SO_4)並真空濃縮。以快速層析術純化(梯度溶析：5% EtOAc/己烷至 25% EtOAc/己烷)得到標題化合物(2.9 克，23%)。MS m/z 262 ($M+1$)。

步驟 2. {2-甲基-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-5-基甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸甲酯(化合物 45B)之製備



45B

以類似實施例 1F 之方式使用 45A 和 2C 製備標題化合物。

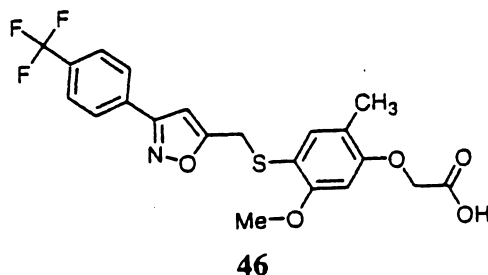
MS m/z 438 ($M+1$)。

步驟3. {2-甲基-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-5-基甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸(化合物45)之製備

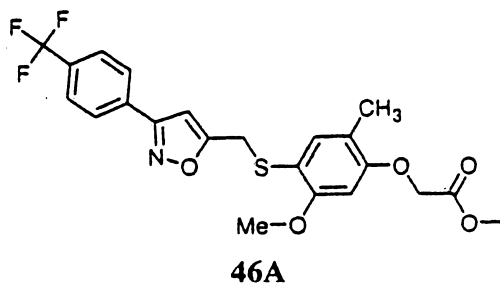
以類似實施例1之方式使用45B製備標題化合物。IR cm^{-1} : 1747; 400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.97 (br(s), 1H), 7.99 (d, 2H, $J=8.0$ Hz), 7.81 (d, 2H, $J=8.0$ Hz), 7.21 (s, 1H), 7.16 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 6.86 (s, 1H), 6.74 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 4.63 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 2.09 (s, 3H); MS m/z 424 ($M+1$)。

實施例46

{5-甲氧基-2-甲基-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-5-基甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸(化合物46)之合成



步驟1. {5-甲氧基-2-甲基-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-5-基甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸甲酯(化合物46A)之製備



以類似實施例1F之方式使用45A和1D製備標題化合物。

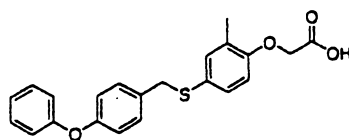
MS m/z 468 ($M+1$)。

步驟 2. {5-甲氧基-2-甲基-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-5-基甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸(化合物 46)之製備

以類似實施例 1 之方式使用 46A 製備標題化合物。IR cm^{-1} : 1752, 1711; 400 MHz ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 12.96 (br(s), 1H), 7.98 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 7.81 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 7.09 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.00 (s, 3H); MS m/z 454 ($M+1$)。

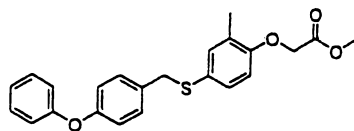
實施例 47

[2-甲基-4-(4-苯氧基-苯甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸(化合物 47)之合成



47

步驟 1. [2-甲基-4-(4-苯氧基-苯甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸(化合物 47)之製備



47A

以類似實施例 1F 之方式以 1-氯甲基-4-苯氧基-苯和 2C 製備標題化合物。MS m/z 321 (M -乙酸甲酯)。

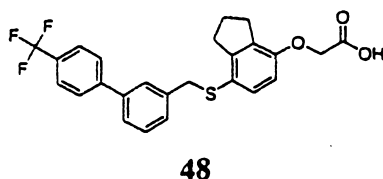
步驟 2. [2-甲基-4-(4-苯氧基-苯甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸甲酯(化合物 47)之製備

以類似實施例 1 之方式使用 47A 製備標題化合物。400

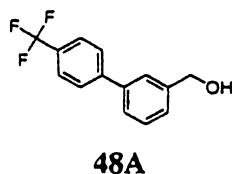
MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.95 (br(s), 1H), 7.33 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.07 (m, 3H), 6.93 (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 6.71 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 4.62 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 2.09 (s, 3H)。MS m/z 379 (M-1)。

實施例 48

[7-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基硫烷基)-氫茛-4-基氧基]-乙酸(化合物 48)之合成

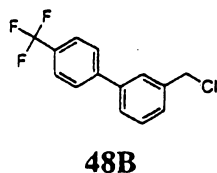


步驟 1. (4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-甲醇(化合物 48A)之製備



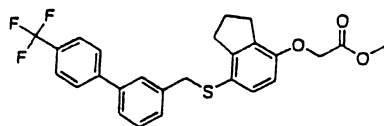
以類似實施例 3A 之方式以 1-溴-4-三氟甲基-苯和 3-(羥基甲基)苯基硼酸製備標題化合物。MS m/z 251 (M-1)。

步驟 2. 3-氯甲基-4'-三氟甲基-聯苯(化合物 48B)之製備



以類似實施例 3B 之方式使用 48A 製備標題化合物。MS m/z 236 (M+1-Cl)。

步驟 3. [7-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基硫烷基)-氫茛-4-基氧基]-乙酸甲酯(化合物 48C)之製備



48C

以類似實施例1F之方式使用12C和48B製備標題化合物。

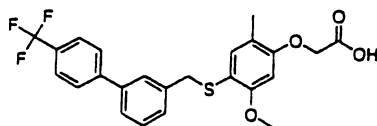
MS m/z 473 (M+1)。

步驟4. [7-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基硫烷基)-氫茛-4-基氧基]-乙酸(化合物48)-之製備

以類似實施例1之方式使用48C製備標題化合物。400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.96 (br(s), 1H), 7.75 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.67 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 7.52 (m, 1H), 7.37 (t, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.29 (m, 2H), 7.13 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 6.61 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 4.63 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.71 (t, 2H), 2.58 (t, 2H), 1.81 (m, 2H)。MS m/z 459 (M+1)。

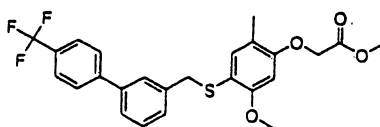
實施例49

[5-甲氧基-2-甲基-4-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸(化合物49)-之合成



49

步驟1. [5-甲氧基-2-甲基-4-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸甲酯(化合物49A)-之製備



49A

以類似實施例1F之方式使用48B和1D製備標題化合物。

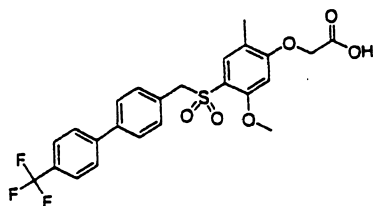
MS m/z 477 ($M+1$)。

步驟2. [5-甲氧基-2-甲基-4-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基磺烷基)-苯氧基]-乙酸(化合物49)之製備

以類似實施例1之方式使用49A製備標題化合物。400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.96 (br(s), 1H), 7.73 (d, 2H, $J=9$ Hz), 7.71 (d, 2H, $J=9$ Hz), 7.50 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.36 (t, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.28 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.99 (s, 3H)。MS m/z 463 ($M+1$)。

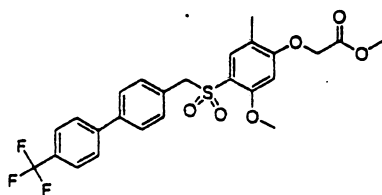
實施例50

[5-甲氧基-2-甲基-4-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲烷磺醯基)-苯氧基]-乙酸(化合物50)之合成



50

步驟1. [5-甲氧基-2-甲基-4-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲烷磺醯基)-苯氧基]-乙酸甲酯(化合物50A)之製備



50A

將實施例4 (200毫克)溶解於5毫升二氯甲烷中。加入過量

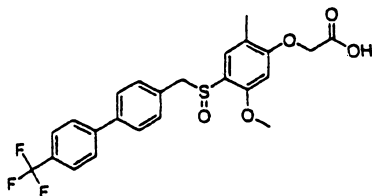
的間-氯過苯甲酸(300毫克)並攪拌反應3小時。真空移除溶劑並以MPLC純化粗產物。MS m/z 509 ($M+1$)。

步驟2. [5-甲氧基-2-甲基-4-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲烷磺醯基)-苯氧基]-乙酸(化合物50)之製備

以類似實施例1之方式使用50A製備標題化合物。400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13.13 (br(s), 1H), 7.85 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 7.77 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.66 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.3 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。MS m/z 495 ($M+1$)。

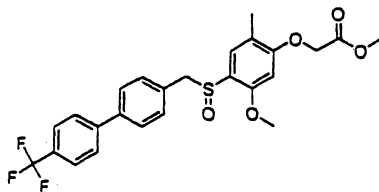
實施例51

[5-甲氧基-2-甲基-4-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲烷亞磺醯基)-苯氧基]-乙酸(化合物51)之合成



51

步驟1. [5-甲氧基-2-甲基-4-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲烷亞磺醯基)-苯氧基]-乙酸甲酯(化合物51A)之製備



51A

將實施例4 (0.5克, 1.0毫莫耳)溶解於25毫升二氯甲烷中, 接著加入2-苯磺醯基-3-苯基-氧雜氮丙啶(0.274克, 1.04

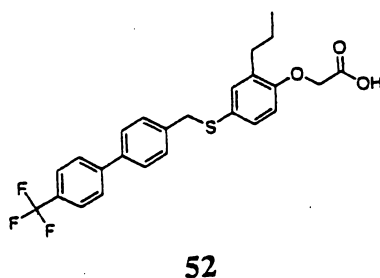
毫莫耳)。攪拌反應1小時。加入10毫升水，分開液層並將二氯甲烷溶液以無水硫酸鈉脫水，傾析並濃縮。將產物以乙酸乙酯再結晶可得標題產物。MS m/z 493 ($M+1$)。

步驟2. [5-甲氧基-2-甲基-4-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲烷亞磺醯基)-苯氧基]-乙酸(化合物51)之製備

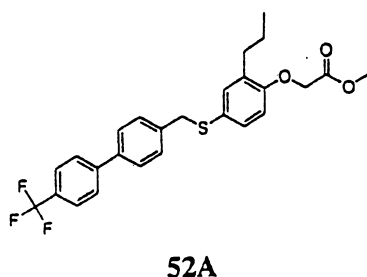
以類似實施例1之方式使用51A製備標題化合物。400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.83 (d, 2H, $J=8.78$ Hz), 7.76 (d, 2H, $J=8.30$ Hz), 7.59 (d, 2H, $J=8.30$ Hz), 7.11 (d, 2H, $J=8.30$ Hz), 7.02 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.20 (d, 1H, $J=12.7$ Hz), 3.91 (d, 1H, $J=12.4$ Hz), 3.76 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)。
MS m/z 479 ($M+1$)。

實施例52

[2-丙基-4-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸(化合物52)之合成



步驟1. [2-丙基-4-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸甲酯(化合物52A)之製備



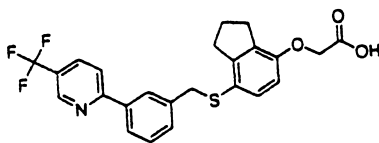
以類似實施例 1F 之方式使用 48B 和用 2-丙基酚以類似實施例 2 的方式製成的 (4-巰基-2-丙基-苯氧基)-乙酸甲酯製備標題化合物。MS m/z 475 ($M+1$)。

步驟 2. [2-丙基-4-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸(化合物 52)之製備

以類似實施例 1 之方式使用 52A 製備標題化合物。400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.81 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.74 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.60 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 7.33 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.10 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.71 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 4.60 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 1.43 (m, 2H), 0.77 (m, 3H)。MS m/z 459 ($M-1$)。

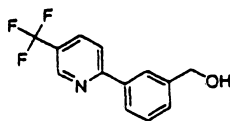
實施例 53

{7-[3-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸(化合物 53)之合成



53

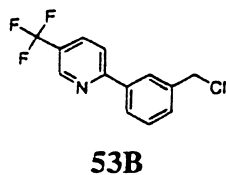
步驟 1. [3-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯基]-甲醇(化合物 53A)之製備



53A

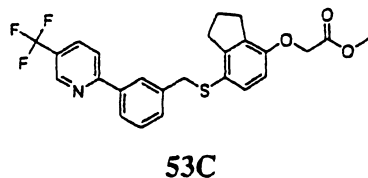
以類似實施例 3A 之方式使用 3-(羥基甲基)苯基硼酸和 2-氯-5-三氟甲基-吡啶製備標題化合物。MS m/z 253 ($M+1$)。

步驟 2. 2-(3-氯甲基-苯基)-5-三氟甲基-吡啶(化合物 53B)之製備



以類似實施例 3B 之方式使用 53A 製備標題化合物。MS m/z 237 ($M+1-Cl$)。

步驟 3. {7-[3-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸甲酯(化合物 53C)之製備



以類似實施例 1F 之方式使用 12C 和 53B 製備標題化合物。MS m/z 474 ($M+1$)。

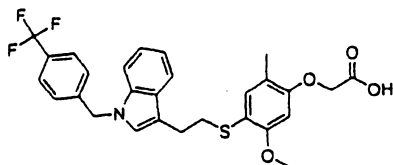
步驟 4. {7-[3-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸(化合物 53)之製備

以類似實施例 1 之方式使用 53C 製備標題化合物。400 MHz 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 8.98 (m, 1H), 8.23 (dd, 1H, $J=1.7$ Hz, $J'=8.5$ Hz), 7.99 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.39 (t, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.33 (m, 1H), 7.11 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 6.58 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 4.61 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 2.70 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 2.63 (t, 2H, $J=7.6$ Hz), 1.84 (m, 2H)。MS m/z 460 ($M+1$)。

實施例 54

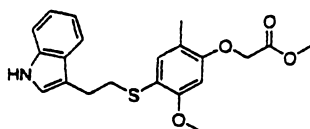
(5-甲氧基-2-甲基-4-{2-[1-(4-三氟甲基-苯甲基)-1H-吡啶-3-

基]-乙基硫烷基}-苯氧基)-乙酸(化合物54)之合成



54

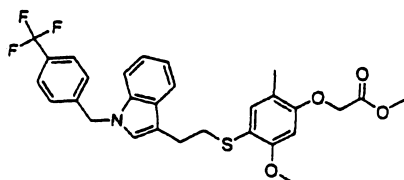
步驟 1. {4-[2-(1H-吲哚-3-基)-乙基硫烷基]-5-甲氧基-2-甲基-苯氧基}-乙酸甲酯(化合物54A)之製備



54A

將化合物 1D (1.622 克, 6.7 毫莫耳) 和 3-(2-溴-乙基)-1H-吲哚 (1.50 克, 6.69 毫莫耳) 溶解於 5 毫升 DMF 中。加入碳酸鉀 (1.11 克, 8.03 毫莫耳) 接著在室溫下攪拌 3 小時。將反應物過濾, 濃縮並以 MPLC 純化而得標題化合物。MS m/z 225 ($M+1$)。

步驟 2. (5-甲氧基-2-甲基-4-{2-[1-(4-三氟甲基-苯甲基)-1H-吲哚-3-基]-乙基硫烷基}-苯氧基)-乙酸甲酯(化合物54B)之製備



54B

將化合物 54A (0.300 克, 0.778 毫莫耳) 溶解在 5 毫升 DMF 中, 加入 NaH 並攪拌 1/2 小時。加入 4-三氟甲基苯甲基溴 (0.223 克, 0.934 毫莫耳) 並攪拌反應 1.5 小時。加入 10 毫升 2 N HCl 到 pH < 4。將該 DMF 溶液置於 30 毫升水與 30 毫升乙酸乙酯

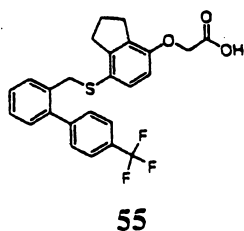
之間分溶。將有機溶液用 2 x 30 毫升水，1 x 30 毫升鹽水萃洗，以無水硫酸鈉脫水，傾析，濃縮並以 MPLC 純化而得標題產物。MS m/z 544 ($M+1$)。

步驟 3. (5-甲氧基-2-甲基-4-{2-[1-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙基硫烷基}-苯氧基)-乙酸(化合物 54)之製備

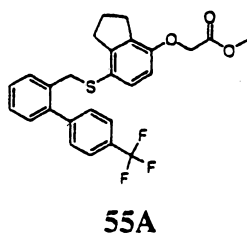
以類似實施例 1 之方式使用 54B 製備標題化合物。400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13.0 (br(s), 1H), 7.60 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.42 (d, 1H, $J=7.96$ Hz), 7.31 (m, 4H), 7.04 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.03 (t, 2H, $J=8.8$ Hz), 2.86 (t, 2H, $J=7.6$ Hz), 2.04 (s, 3H)。MS m/z 530 ($M+1$)。

實施例 55

[7-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-吲哚-4-基氧基]-乙酸(化合物 55)之合成



步驟 1. [7-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-吲哚-4-基氧基]-乙酸甲酯(化合物 55A)之製備



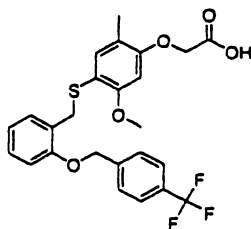
以類似實施例 1F 之方式使用 12C 和以類似實施例 3A 和 3B 之方式製得之 2-氯甲基-4'-三氟甲基-聯苯製備標題化合物。MS m/z 473 ($M+1$)。

步驟 2. [7-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-氫茛-4-基氧基]-乙酸(化合物 55)之製備

以類似實施例 1 之方式使用 55A 製備標題化合物。400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.97 (br(s), 1H), 7.68 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.32 (m, 5H), 7.11 (m, 1H), 6.77 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 6.47 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 4.62 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.70 (m, 2H), 1.76 (m, 2H)。MS m/z 459 ($M+1$)。

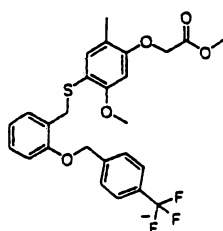
實施例 56

{5-甲氧基-2-甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸(化合物 56)之合成



56

步驟 1. {5-甲氧基-2-甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸甲酯(化合物 56A)之製備



56A

以類似實施例1F之方式使用81A和1D製備標題化合物。

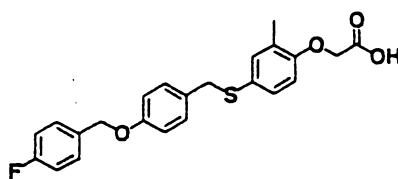
MS m/z 507 ($M+1$)。

步驟2. {5-甲氧基-2-甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸(化合物56)之製備

以類似實施例1之方式使用56A製備標題化合物。400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.95 (br(s), 1H), 7.67 (m, 4H), 7.12 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。
 • MS m/z 493 ($M+1$)。

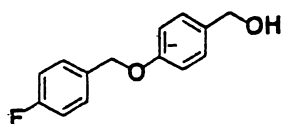
實施例57

{4-[4-(4-氟-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸(化合物57)之合成



57

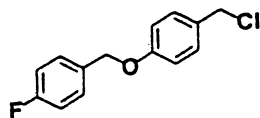
步驟1. [4-(4-氟-苯甲氧基)-苯基]-甲醇(化合物57A)之製備



57A

以類似實施例14A之方式使用1-溴甲基-4-氟-苯和4-羥基甲基-酚製備標題化合物。MS m/z 215 ($M-\text{OH}$)。

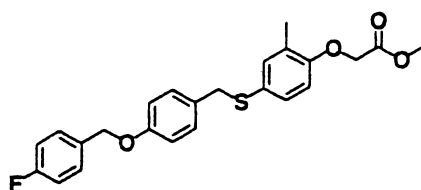
步驟2. 1-(4-氯甲基-苯氧基甲基)-4-二氟-苯(化合物57B)之製備



57B

以類似實施例 3B 之方式使用 57A 製備標題化合物。MS m/z 215 (M-C1)。

步驟 3. {4-[4-(4-氟-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸甲酯(化合物 57C)之製備



57C

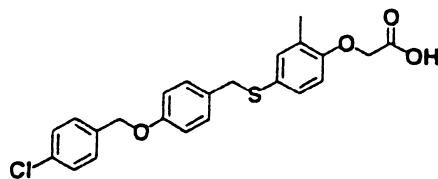
以類似實施例 1F 之方式使用 57B 和 2C 製備標題化合物。MS m/z 427 (M+1)。

步驟 4. {4-[4-(4-氟-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸(化合物 57)之製備

以類似實施例 1 之方式使用 57C 所得產物製備標題化合物。
 mp 154-155°C ; IR (KBr) cm^{-1} : 3050, 2925, 1727, 1495, 1228, 1156 ; 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.00 (br(s), 1H), 7.37-7.48 (m, 2H), 6.99-7.22 (m, 6H), 6.80-6.90 (m, 2H), 6.69 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 4.98 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.08 (s, 3H) ; MS m/z 411 (M-1)。元素分析 $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FO}_4\text{S}$ 計算值 : C, 66.97 ; H, 5.13 ; 實測值 : C, 66.64 ; H, 4.88。

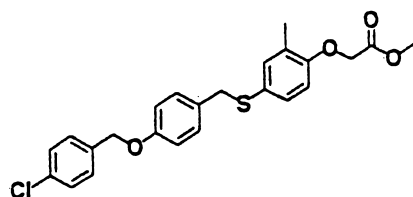
實施例 58

{4-[4-(4-氟-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙

酸(化合物58)之合成

58

步驟1. {4-[4-(4-氯-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸甲酯(化合物58A)之製備



58A

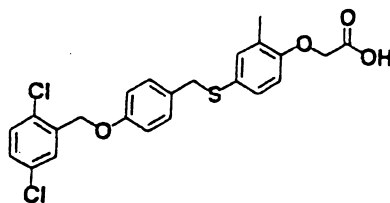
以類似實施例1F之方式使用1-溴甲基-4-氯-苯和實施例35C的產物製備標題化合物。MS m/z 443 ($M+1$)。

步驟2. {4-[4-(4-氯-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸(化合物58)之製備

以類似實施例1之方式使用58A製備標題化合物。mp 164°C；IR (KBr) cm^{-1} : 3062, 1727, 1612, 1493, 1226, 1193；400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12.99 (br(s), 1H), 7.36-7.44 (m, 4H), 7.01-7.17 (m, 4H), 6.81-6.89 (m, 2H), 6.69 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 5.01 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.08 (s, 3H)；MS m/z 427 ($M-1$)。元素分析 $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClO}_4\text{S}$ 計算值：C, 64.40；H, 4.93；實測值：C, 64.43；H, 4.81。

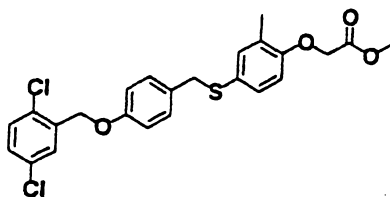
實施例59

4-[4-(2,5-二氯-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-

乙酸(化合物59)之合成

59

步驟1. 4-[4-(2,5-二氯-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸甲酯(化合物59A)之製備



59A

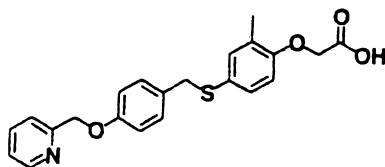
以類似實施例1F之方式使用2-溴甲基-1,4-二氯-苯和實施例35C所製產物製備標題化合物。m/z 265 (M-211)。

步驟2. {4-[4-(2,4-二氯-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸(化合物59)之製備

以類似實施例1之方式使用59A製備標題化合物。mp 101-103°C; IR (KBr) cm^{-1} : 3077, 1715, 1608, 1496, 1437, 1234; 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.37-7.63 (m, 3H), 6.99-7.20 (m, 4H), 6.85-6.94 (m, 2H), 6.63 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 5.05 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.07 (s, 3H); HPLC: 面積%=97.61, r.t.=5.56分鐘, $\lambda=214$ 奈米, 移動相=乙腈/水+0.10% TFA; MS m/z 461 (M-1)。元素分析 $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{O}_4\text{S}$ 計算值: C, 59.62; H, 4.35; 實測值: C, 58.04; H, 4.26。

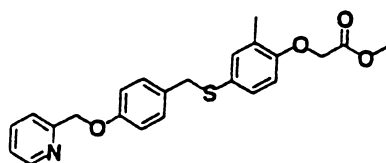
實施例60

{2-甲基-4-[4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基硫烷基]-苯氧基}-
乙酸(化合物60)之合成



60

步驟1. {2-甲基-4-[4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸甲酯(化合物60A)之製備



60A

以類似實施例1F之方式使用2-溴甲基-吡啶鹽酸鹽和實施例35C所製產物製備標題化合物。MS m/z 410 ($M+1$)。

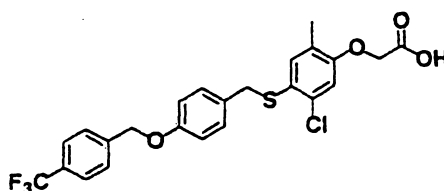
步驟2. {2-甲基-4-[4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸(化合物60)之製備

以類似實施例1之方式使用60A製備標題化合物。mp 150°C ; IR (KBr) cm^{-1} : 2917, 1723, 1605, 1511, 1490, 1217; 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 12.95 (brs, 1H), 8.49-8.55 (s, 1H), 7.73-7.81 (m, 1H), 7.40-7.48 (m, 1H), 7.24-7.33 (m, 1H), 7.00-7.19 (m, 4H), 6.83-6.93 (m, 2H), 6.69 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 5.08 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.08 (s, 3H); HPLC : 面積%=96.24, r.t.=1.95分鐘, $\gamma=214$ 奈米, 移動相=乙腈/水+0.10% TFA; MS m/z 396 ($M+1$)。元素分析 $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$

計算值：C, 66.82；H, 5.35；N, 3.54；實測值：C, 66.12；
H, 5.09；N, 3.44。

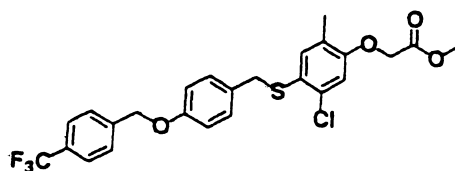
實施例 61

{5-氯-2-甲基-4-[4-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-
苯氧基}-乙酸(化合物 61)之合成



61

步驟 1. {5-氯-2-甲基-4-[4-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫
烷基]-苯氧基}-乙酸甲酯(化合物 61A)之製備



61A

以類似實施例 1F 之方式使用 14B 和 20C 製備標題化合物。
MS m/z 265 (M-245)。

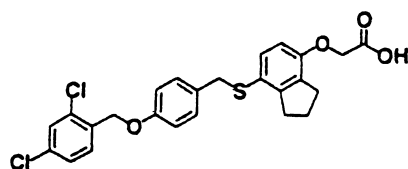
步驟 2. {5-氯-2-甲基-4-[4-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫
烷基]-苯氧基}-乙酸(化合物 61)之製備

以類似實施例 1 之方式使用 61A 製備標題化合物。mp
142-143°C；IR (KBr) cm^{-1} : 3074, 1747, 1321, 1234, 1175, 1124
；400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 13.01 (br(s), 1H), 7.67-7.73
(m, 2H), 7.57-7.64 (m, 2H), 7.16-7.25 (m, 4H), 6.87-6.95 (m,
4H), 5.15 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 2.07 (s, 3H)；MS

m/z 495 (M-1)。元素分析 $C_{24}H_{20}ClF_3O_4S$ 計算值：C, 58.01；H, 4.06；實測值：C, 57.73；H, 4.06。

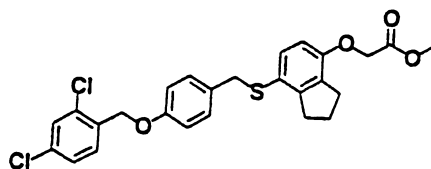
實施例 62

{7-[4-(2,4-二氯-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氮茛-4-基氧基}-
乙酸(化合物 62)之合成



62

步驟 1. {7-[4-(2,4-二氯-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氮茛-4-基氧基}-乙酸甲酯(化合物 62A)之製備



62A

以類似實施例 1F 之方式使用 12C 和從 4-羥基甲基-酚與 1-氯甲基-2,4-二氯-苯以類似實施例 14A 和 14B 的方式製得之 4-氯甲基-(2,4-二氯-苯甲氧基-苯)製備標題化合物。MS m/z 503 (M+1)。

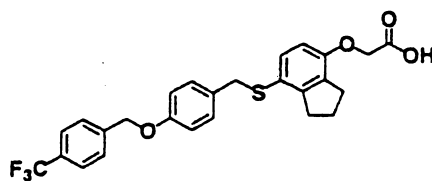
步驟 2. {7-[4-(2,4-二氯-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氮茛-4-基氧基}-乙酸(化合物 62)之製備

以類似實施例 1 之方式使用 62A 製備標題化合物。mp 149-150°C；IR (KBr) cm^{-1} : 3089, 1734, 1512, 1473, 1295, 1234；400 MHz 1H NMR (DMSO- d_6): δ 13.11 (br(s), 1H), 7.40-7.71

(m, 3H), 6.88-7.19 (m, 5H), 6.58 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 5.07 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.77 (t, 2H, $J=7.4$ Hz), 2.69 (t, 2H, $J=7.4$ Hz), 1.91 (五重線, 2H); MS m/z 487 ($M-1$)。元素分析 $C_{25}H_{22}Cl_2O_4S$ 計算值: C, 61.35; H, 4.53; 實測值: C, 60.95; H, 4.41。

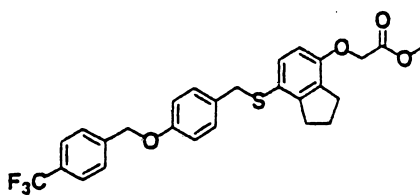
實施例 63

{7-[4-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸(化合物 63)之合成



63

步驟 1. {7-[4-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸甲酯(化合物 63A)之製備



63A

以類似實施例 1F 之方式使用 14B 和 12C 製備標題化合物。
MS m/z 265 ($M-237$)。

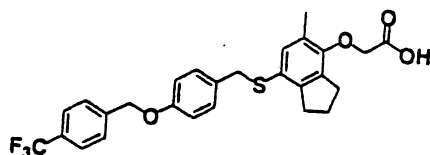
步驟 2. {7-[4-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸(化合物 63)之製備

以類似實施例 1 之方式使用 63A 製備標題化合物。mp 145°C ;
IR (KBr) cm^{-1} : 2968, 1740, 1510, 1325, 1248, 1110; 400 MHz

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 12.99 (br(s), 1H), 7.66-7.75 (m, 2H), 7.55-7.65 (m, 2H); 7.01-7.15 (m, 3H), 6.83-6.90 (m, 2H), 6.56 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 5.14 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.74 (t, 2H, $J=7.6$ Hz), 2.65 (t, 2H, $J=7.4$ Hz), 1.87 (五重線, 2H); MS m/z 487 (M-1)。元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$ 計算值: C, 63.92; H, 4.75; 實測值: C, 63.95; H, 4.65。

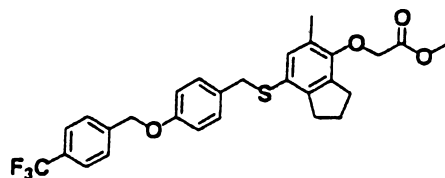
實施例 64

{5-甲基-7-[4-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸(化合物 64)之合成



64

步驟 1. {5-甲基-7-[4-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸甲酯(化合物 64A)之製備



64A

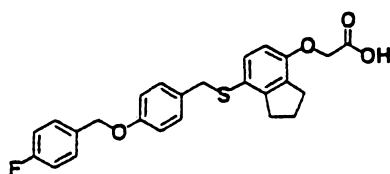
以類似實施例 1F 之方式使用 14B 和以類似實施例 12C 的方式製得之(7-巰基-5-甲基-氫茛-4-基氧基)-乙酸甲酯製備標題化合物。MS m/z 265 (M-251)。

步驟 2. {5-甲基-7-[4-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸(化合物 64)之製備

以類似實施例1之方式使用64A製備標題化合物。mp 165-167°C; IR (KBr) cm^{-1} : 3039, 1707, 1510, 1329, 1163, 1112; 400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12.81 (br(s), 1H), 7.66-7.74 (m, 2H), 7.56-7.64 (m, 2H); 7.11-7.19 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.85-6.91 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.81 (t, 2H, $J=7.4$ Hz), 2.59 (t, 2H, $J=7.4$ Hz), 2.13 (s, 3H), 1.86 (五重線, 2H); MS m/z 501 (M-1)。元素分析 $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$ 計算值: C, 64.53; H, 5.01; 實測值: C, 64.33; H, 4.82。

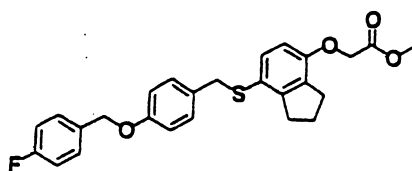
實施例65

{7-[4-(4-氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氮茛-4-基氧基}-乙酸(化合物65)之合成



65

步驟1. {7-[4-(4-氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氮茛-4-基氧基}-乙酸甲酯(化合物65A)之製備



65A

以類似實施例1F之方式使用12C和從4-羥基甲基-酚與1-溴甲基-4-氟-苯以類似實施例14A和14B的方式製得之4-氟甲基-(4-氟-苯甲氧基-苯)製備標題化合物。MS m/z 453

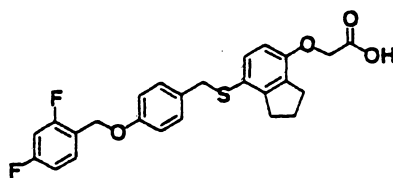
(M+1)。

步驟2. {7-[4-(4-氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸(化合物65)之製備

以類似實施例1之方式使用65A製備標題化合物。mp 153-155°C; IR (KBr) cm^{-1} : 3117, 3028, 1731, 1512, 1471, 1231; 400 MHz ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 12.94 (br(s), 1H), 7.39-7.47 (m, 2H), 7.01-7.20 (m, 5H); 6.82-6.89 (m, 2H), 6.56 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 4.99 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.75 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 2.67 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 1.89 (五重線, 2H); MS m/z 437 (M-1)。元素分析 $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{FO}_4\text{S}$ 計算值: C, 68.48; H, 5.29; 實測值: C, 68.24; H, 5.15。

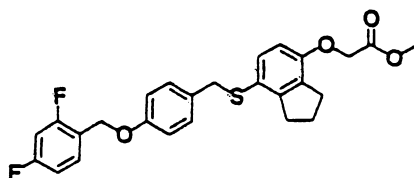
實施例66

{7-[4-(2,4-二氟-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸(化合物66)之合成



66

步驟1. {7-[4-(2,4-二氟-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸甲酯(化合物66A)之製備



66A

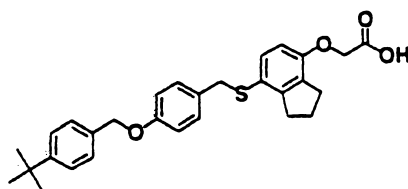
以類似實施例 1F 之方式使用 12C 和從 4-羥基甲基-酚與 1-溴甲基-2,4-二氟-苯以類似實施例 14A 和 14B 的方式製得之 4-氯甲基-(2,4-二氟-苯甲氧基-苯)製備標題化合物。MS m/z 471 ($M+1$)。

步驟 2. {7-[4-(2,4-二氟-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-萘-4-基氧基}-乙酸(化合物 66)之製備

以類似實施例 1 之方式使用 66A 製備標題化合物。mp 158-160°C; IR (KBr) cm^{-1} : 3065, 3043, 1751, 1510, 1433, 1239; 400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12.94 (br(s), 1H), 7.51-7.61 (m, 1H), 7.21-7.30 (m, 1H); 7.01-7.16 (m, 4H), 6.83-6.92 (m, 2H), 6.57 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 5.01 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.76 (t, 2H, $J=7.4$ Hz), 2.68 (t, 2H, $J=7.4$ Hz), 1.90 (五重線, 2H); MS m/z 455 ($M-1$)。元素分析 $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{O}_4\text{S}$ 計算值: C, 65.78; H, 4.86; 實測值: C, 65.58; H, 4.83。

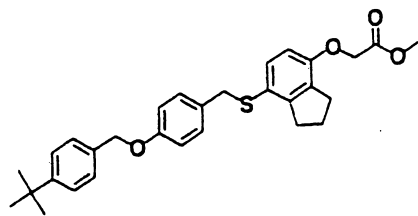
實施例 67

{7-[4-(4-第三丁基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-萘-4-基氧基}-乙酸(化合物 67)之合成



67

步驟 1. {7-[4-(4-第三丁基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-萘-4-基氧基}-乙酸甲酯(化合物 67A)之製備



67A

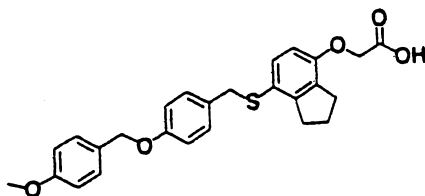
以類似實施例 1F 之方式使用 12C 和從 4-羥基甲基-酚與 1-溴甲基-4-第三丁基-苯以類似實施例 14A 和 14B 的方式製得之 4-氯甲基-(4-第三丁基-苯)製備標題化合物。MS m/z 491 (M+1)。

步驟 2. {7-[4-(4-第三丁基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸(化合物 67)之製備

以類似實施例 1 之方式使用 67A 製備標題化合物。mp 152-153°C; IR (KBr) cm^{-1} : 3134, 3032, 1745, 1708, 1473, 1228; 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 12.94 (br(s), 1H), 7.25-7.39 (m, 4H), 7.01-7.14 (m, 3H), 6.80-6.89 (m, 2H), 6.57 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 4.97 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.75 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 2.67 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 1.89 (五重線, 2H), 1.22 (s, 9H); MS m/z 475 (M-1)。元素分析 $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{S}$ 計算值: C, 73.08; H, 6.77; 實測值: C, 72.97; H, 6.84。

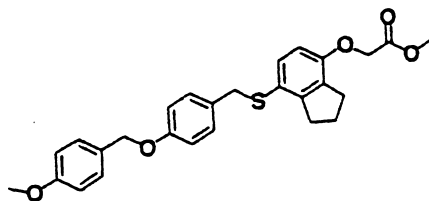
實施例 68

{7-[4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸(化合物 68)之合成



68

步驟 1. {7-[4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸甲酯(化合物 68A)之製備



68A

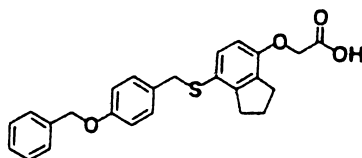
以類似實施例 1F 之方式使用 12C 和從 4-羥基甲基-酚與 1-溴甲基-4-甲氧基-苯以類似實施例 14A 和 14B 的方式製得之 4-氯甲基-(4-甲氧基-苯)製備標題化合物。MS m/z 465 ($M+1$)。

步驟 2. {7-[4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸(化合物 68)之製備

以類似實施例 1 之方式使用 68A 製備標題化合物。mp 183-185°C; IR (KBr) cm^{-1} : 3015, 2588, 1742, 1716, 1514, 1243; 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 12.97 (br(s), 1H), 7.26-7.34 (m, 2H), 7.06-7.13 (m, 2H), 7.04 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 6.80-6.92 (m, 4H), 6.56 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 4.92 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.75 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 2.67 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 1.89 (五重線, 2H); MS m/z 449 ($M-1$)。元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{S}$ 計算值: C, 69.31; H, 5.82; 實測值: C, 69.00; H, 5.74。

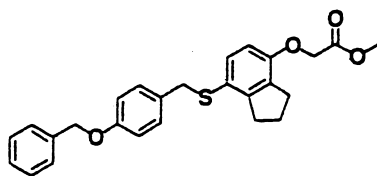
實施例 69

[7-(4-苯甲氧基-苯甲基硫烷基)-氫茛-4-基氧基]-乙酸(化合物 69)之合成



69

步驟 1. [7-(4-苯甲氧基-苯甲基硫烷基)-氫茛-4-基氧基]-乙酸甲酯(化合物 69A)之製備



69A

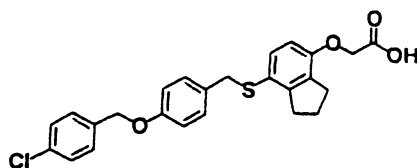
以類似實施例 1F 之方式使用 12C 和從 4-羥基甲基-酚與 4-溴甲基-苯以類似實施例 14A 和 14B 的方式製得之 1-苯甲氧基-4-氯甲基-苯製備標題化合物。MS m/z 435 ($M+1$)。

步驟 2. [7-(4-苯甲氧基-苯甲基硫烷基)-氫茛-4-基氧基]-乙酸(化合物 69)之製備

以類似實施例 1 之方式使用 69A 製備標題化合物。mp 145-147°C ; IR (KBr) cm^{-1} : 3066, 2584, 1742, 1511, 1234; 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 12.94 (br(s), 1H), 7.21-7.44 (m, 5H), 6.99-7.15 (m, 3H), 6.80-6.90 (m, 2H), 6.56 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 5.01 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.75 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 2.67 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 1.89 (五重線, 2H); MS m/z 419 ($M-1$)。元素分析 $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{S}$ 計算值: C, 71.40; H, 5.75; 實測值: C, 71.46; H, 5.75。

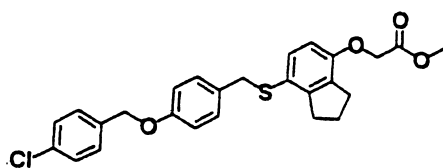
實施例 70

{7-[4-(4-氯-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙

酸(化合物 70)之合成

70

步驟 1. {7-[4-(4-氯-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氮茛-4-基氧基}-乙酸甲酯(化合物 70A)之製備



70A

以類似實施例 1F 之方式使用 12C 和從 1-溴甲基-4-氯-苯與 4-羥基甲基-酚以類似實施例 14A 和 14B 的方式製得之 1-(4-氯-苯甲氧基)-4-氯甲基苯製備標題化合物。MS m/z 469 ($M+1$)。

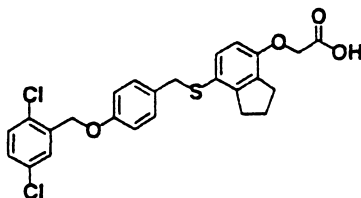
步驟 2. {7-[4-(4-氯-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氮茛-4-基氧基}-乙酸(化合物 70)之製備

以類似實施例 1 之方式使用 70A 製備標題化合物。mp 170-172°C; IR (KBr) cm^{-1} : 3054, 2577, 1731, 1710, 1471, 1234; 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 12.95 (br(s), 1H), 7.39 (s, 4H), 6.99-7.25 (m, 3H), 6.79-6.97 (m, 2H), 6.56 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 5.01 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.74 (t, 2H, $J=7.4$ Hz), 2.66 (t, 2H, $J=7.4$ Hz), 1.88 (五重線, 2H); MS m/z 453 ($M-1$)。元素分析 $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClO}_4\text{S}$ 計算值: C, 66.00; H, 5.10;

實測值：C, 65.95；H, 4.97。

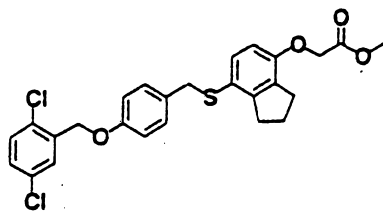
實施例 71

{7-[4-(2,5-二氯-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-
乙酸(化合物 71)之合成



71

步驟 1. {7-[4-(2,5-二氯-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸甲酯(化合物 71A)之製備



71A

以類似實施例 1F 之方式使用 12C 和從 1,4-二氯-2-氯甲基-苯與 4-羥基甲基-酚以類似實施例 14A 和 14B 的方式製得之 1,4-二氯-2-(4-氯甲基-苯氧基甲基)-苯製備標題化合物。MS m/z 265 ($M-237$)。

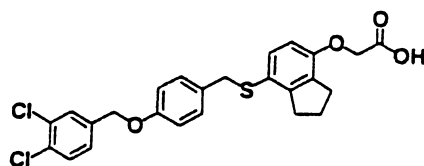
步驟 2. {7-[4-(2,5-二氯-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸(化合物 71)之製備

以類似實施例 1 之方式使用 71A 製備標題化合物。mp 158-160°C；IR (KBr) cm^{-1} : 3070, 2573, 1747, 1716, 1236, 1106；400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12.95 (br(s), 1H), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.38-7.45 (m, 1H), 7.08-7.16 (m,

2H), 7.04 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 6.85-6.92 (m, 2H), 6.56 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 5.06 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.75 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 2.67 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 1.89 (五重線, 2H); MS m/z 487 (M-1)。元素分析 $C_{25}H_{22}Cl_2O_4S$ 計算值: C, 61.35; H, 4.53; 實測值: C, 61.24; H, 4.43。

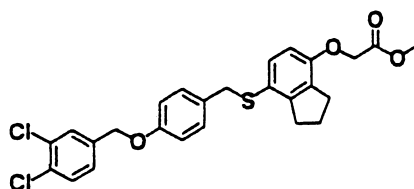
實施例 72

{7-[4-(3,4-二氯-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-
乙酸(化合物 72)之合成



72

步驟 1. {7-[4-(3,4-二氯-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸甲酯(化合物 72A)之製備



72A

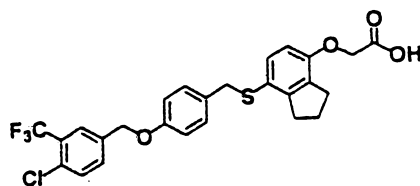
以類似實施例 1F 之方式使用 12C 和從 1-溴甲基-3,4-二氯-苯與 4-羥基甲基-酚以類似實施例 14A 和 14B 的方式製得之 1,2-二氯-4-(4-氯甲基-苯氧基甲基)-苯製備標題化合物。MS m/z 503 (M+1)。

步驟 2. {7-[4-(3,4-二氯-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸(化合物 72)之製備

以類似實施例1之方式使用72A製備標題化合物。mp 168°C；IR (KBr) cm^{-1} : 3084, 3039, 1744, 1708, 1244, 1226；400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 12.95 (br(s), 1H), 7.57-7.67 (m, 2H), 7.37 (dd, 1H, $J=8.3, 2.0$ Hz), 7.01-7.14 (m, 3H), 6.82-6.89 (m, 2H), 6.56 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 5.04 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.75 (t, 2H, $J=7.4$ Hz), 2.66 (t, 2H, $J=7.4$ Hz), 1.88 (五重線, 2H)；MS m/z 487 ($M-1$)。元素分析 $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{O}_4\text{S}$ 計算值：C, 61.35；H, 4.53；實測值：C, 61.13；H, 4.38。

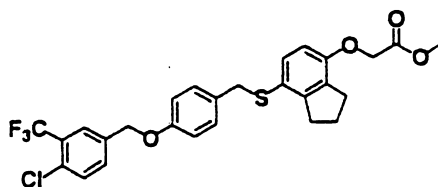
實施例 73

{7-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氈茛-4-基氧基}-乙酸(化合物73)之合成



73

步驟1. {7-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氈茛-4-基氧基}-乙酸甲酯(化合物73A)之製備



73A

以類似實施例1F之方式使用12C和從1-溴甲基-4-氯-3-三氟甲基-苯與4-羥基甲基-酚以類似實施例14A和14B的方式製得之1-氯-4-(4-氯甲基-苯氧基甲基)-2-三氟甲基-苯製備

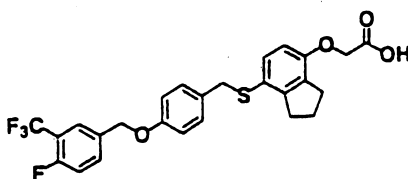
標題化合物。MS m/z 299 (M-237)。

步驟 2. {7-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸(化合物 73)之製備

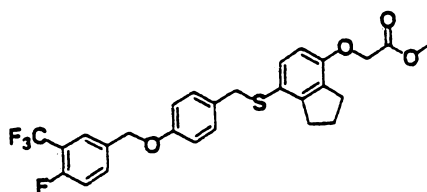
以類似實施例 1 之方式使用 73A 製備標題化合物。mp 151-152°C; IR (KBr) cm^{-1} : 3076, 3050, 1748, 1426, 1244, 1109; 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 12.94 (br(s), 1H), 7.87 (s, 1H), 7.68-7.72 (m, 2H), 7.00-7.15 (m, 3H), 6.82-6.92 (m, 2H), 6.56 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 5.12 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.74 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 2.66 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 1.87 (五重線, 2H); MS m/z 521 (M-1)。元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{ClF}_3\text{O}_4\text{S}$ 計算值: C, 59.71; H, 4.24; 實測值: C, 59.54; H, 4.11。

實施例 74

{7-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸(化合物 74)之合成



步驟 1. {7-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸甲酯(化合物 74A)之製備



74A

以類似實施例 1F 之方式使用 12C 和從 1-溴甲基-4-氯-3-三

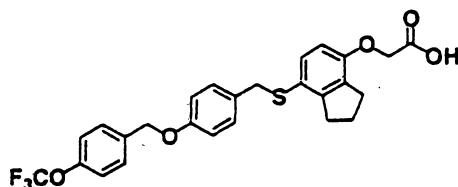
氟甲基-苯與4-羥基甲基-酚以類似實施例14A和14B的方式製得之4-(4-氟甲基-苯氧基甲基)-1-氟-2-三氟甲基-苯製備標題化合物。MS m/z 283 (M-237)。

步驟2. {7-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸(化合物74)之製備

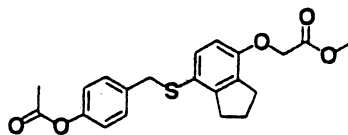
以類似實施例1之方式使用74A製備標題化合物。mp 116-117°C; IR (KBr) cm^{-1} : 3028, 1741, 1704, 1511, 1235, 1110; 400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12.96 (br(s), 1H), 7.74-7.85 (m, 2H), 7.45-7.54 (m, 1H), 7.08-7.15 (m, 2H), 7.04 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 6.84-6.91 (m, 2H), 6.56 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 5.09 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.75 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 2.66 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 1.88 (五重線, 2H); MS m/z 505 (M-1)。元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{O}_4\text{S}$ 計算值: C, 61.65; H, 4.38; 實測值: C, 61.50; H, 4.07。

實施例75

{7-[4-(4-三氟甲氧基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸(化合物75)之合成



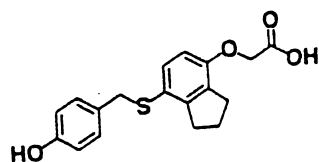
步驟1. [7-(4-乙醯氧基-苯甲基硫烷基)-氫茛-4-基氧基]-乙酸甲酯(化合物75A)之製備



75A

以類似實施例 35A 之方式使用乙酸-4-氯甲基-苯基酯和 12C 製備標題化合物。MS m/z 387 ($M+1$)。

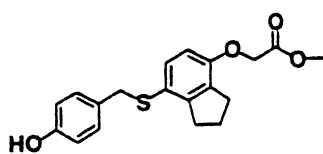
步驟 2. [7-(4-羥基-苯甲基硫烷基)-氫茛-4-基氧基]-乙酸(化合物 75B)之製備



75B

以類似實施例 35B 之方式使用 75A 製備標題化合物。MS m/z 391 ($M-1$)。

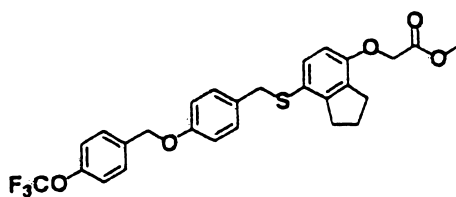
步驟 3. [7-(4-羥基-苯甲基硫烷基)-氫茛-4-基氧基]-乙酸甲酯(化合物 75C)之製備



75C

以類似實施例 35C 之方式使用 75B 製得之產物製備標題化合物。MS m/z 237 ($M-107$)。

步驟 4. {7-[4-(4-三氟甲氧基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸甲酯(化合物 75D)之製備



75D

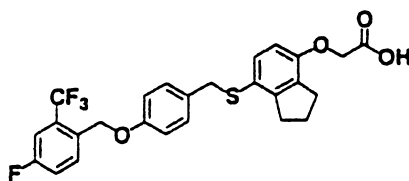
以類似實施例 1F 之方式使用 1-溴甲基-4-三氟甲氧基-苯與 75C 製備標題化合物。MS m/z 519 ($M+1$)。

步驟 5. {7-[4-(4-三氟甲氧基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸(化合物 75)之製備

以類似實施例 1 之方式使用 75D 製備標題化合物。mp 140-142°C ; IR (KBr) cm^{-1} : 3072, 3043, 1724, 1511, 1226, 1156 ; 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 12.95 (br(s), 1H), 7.47-7.57 (m, 2H), 7.29-7.39 (m, 2H), 7.00-7.16 (m, 3H), 6.81-6.91 (m, 2H), 6.56 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 5.05 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.75 (t, 2H, $J=7.4$ Hz), 2.67 (t, 2H, $J=7.4$ Hz), 1.88 (五重線, 2H) MS m/z 503 (M-1)。元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$ 計算值: C, 61.90 ; H, 4.60 ; 實測值: C, 61.53 ; H, 4.36。

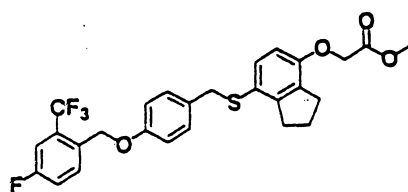
實施例 76

{7-[4-(4-氟-2-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸(化合物 76)之合成



76

步驟 1. {7-[4-(4-氟-2-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸甲酯(化合物 76A)之製備



76A

以類似實施例 1F 之方式使用 1-溴甲基-4-氟-2-三氟甲基-

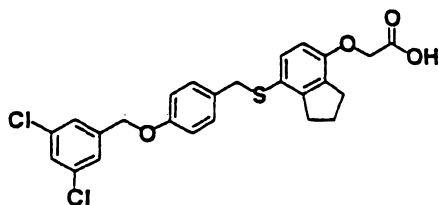
苯和實施例 75C 製得之產物製備標題化合物。MS m/z 283。

步驟 2. {7-[4-(4-氟-2-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-
 氫茚-4-基氧基}-乙酸(化合物 76)之製備

以類似實施例1之方式使用76A製備標題化合物。mp 125-127°C；IR (KBr) cm^{-1} : 3132, 3032, 1742, 1708, 1244, 1110；400 MHz ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 12.95 (br(s), 1H), 7.71-7.81 (m, 1H), 7.65 (dd, 1H, $J=9.3, 2.6$ Hz), 7.51-7.61 (m, 1H), 7.01-7.19 (m, 3H), 6.81-6.91 (m, 2H), 6.57 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 5.11 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.75 (t, 2H, $J=7.4$ Hz), 2.66 (t, 2H, $J=7.4$ Hz), 1.89 (五重線, 2H)；MS m/z 502 (M-1)。
元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{O}_4\text{S}$ 計算值：C, 61.65；H, 4.38；實測值：C, 61.28；H, 4.12。

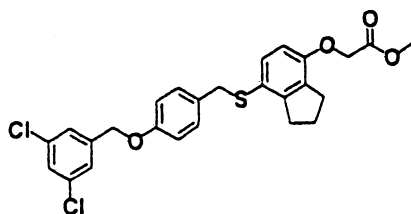
實施例 77

{7-[4-(3,5-二氯-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-
乙酸(化合物77)之合成



77

步驟 1. {7-[4-(3,5-二氯-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氮茛-4-基氧基}-乙酸甲酯(化合物 77A)之製備



77A

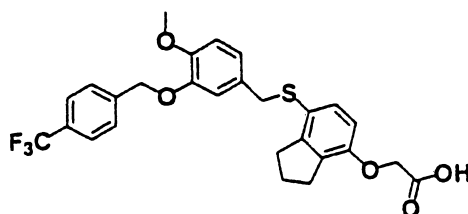
將實施例 75C 產物 (0.42 克, 1 毫莫耳), (3,5-二氯苯基)-甲醇 (0.24 克, 1.3 毫莫耳), 三苯基膦 (0.38 克, 1.5 毫莫耳) 和 0.23 毫升偶氮二羧酸二乙酯 (0.25 克, 1.5 毫莫耳) 溶解在 9 毫升四氫呋喃中, 將反應混合物在室溫氮氣下攪拌 18 小時。將反應混合物蒸發而得一剩餘物, 其經快速層析分離 (矽膠, 20% 乙酸乙酯/己烷) 而得良好純度的標題化合物。MS m/z 265。

步驟 2. {7-[4-(3,5-二氯-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸 (化合物 77) 之製備

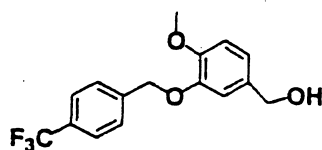
以類似實施例 1 之方式使用 77A 製備標題化合物。mp 134-135°C; IR (KBr) cm^{-1} : 3070, 1747, 1708, 1572, 1432, 1244; 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 12.95 (br(s), 1H), 7.51-7.53 (m, 1H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.04 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 6.83-6.90 (m, 2H), 6.56 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 5.05 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.75 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 2.66 (t, 2H, 7.5 Hz), 1.88 (五重線, 2H); MS m/z 487 (M-1)。元素分析 $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{O}_4\text{S}$ 計算值: C, 61.35; H, 4.53; 實測值: C, 61.01; H, 4.36。

實施例 78

{7-[4-甲氧基-3-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸 (化合物 78) 之合成



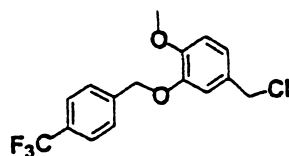
步驟 1. [4-甲氧基-3-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯基]-甲醇(化合物 78A)之製備



78A

以類似實施例 14A 之方式使用 1-溴甲基-4-三氟甲基-苯和 5-羥基甲基-2-甲氧基-酚製備標題化合物。MS m/z 295 (M-OH)。

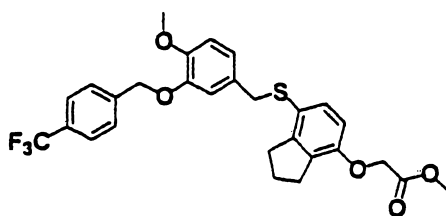
步驟 2. 4-氯甲基-1-甲氧基-2-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯(化合物 78B)之製備



78B

以類似實施例 3B 之方式使用 78A 製備標題化合物。MS m/z 295 (M-Cl)。

步驟 3. {7-[4-甲氧基-3-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸甲酯(化合物 78C)之製備



78C

以類似實施例 1F 之方式使用 78B 和 12C 製備標題化合物。MS m/z 373 (M-159)。

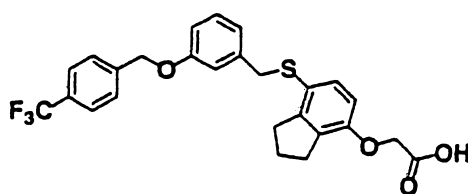
步驟 4. {7-[4-甲氧基-3-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基}

基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸(化合物78)之製備

以類似實施例1之方式使用78C製備標題化合物。mp 150-151°C; IR (KBr) cm^{-1} : 3046, 1722, 1515, 1328, 1232, 1106; 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 12.95 (br(s), 1H), 7.71 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 7.58 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 7.03 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 6.70-6.86 (m, 3H), 6.57 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 5.01 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.75 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 2.62 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 1.87 (五重線, 2H); MS m/z 517 (M-1)。元素分析 $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$ 計算值: C, 62.54; H, 4.86; 實測值: C, 62.54; H, 4.71。

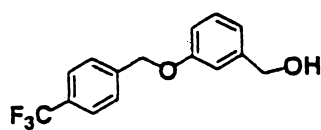
實施例79

{7-[3-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸(化合物79)之合成



79

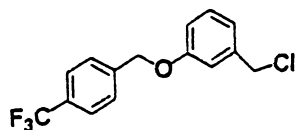
步驟1. [3-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯基]-甲醇(化合物79A)之製備



79A

以類似實施例14A之方式使用1-溴甲基-4-三氟甲基-苯和3-羥基甲基-酚製備標題化合物。MS m/z 265 (M-OH)。

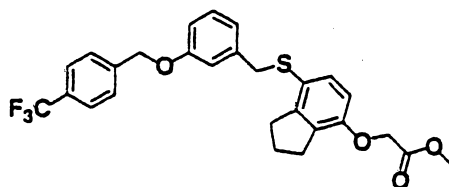
步驟 2. 1-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-3-氯甲基-苯(化合物 79B)之製備



79B

以類似實施例 3B 之方式使用 79A 製備標題化合物。MS m/z 265 (M-Cl)。

步驟 3. {7-[3-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸甲酯(化合物 79C)之製備



79C

以類似實施例 1F 之方式使用 79B 和 12C 製備標題化合物。MS m/z 503 (M+1)。

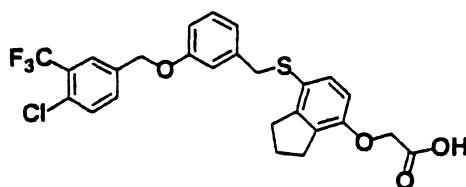
步驟 4. {7-[3-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸(化合物 79)之製備

以類似實施例 1 之方式使用 79C 製備標題化合物。mp 145-146°C; IR (KBr) cm^{-1} : 3076, 3028, 1705, 1318, 1232, 1109; 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 12.94 (br(s), 1H), 7.71 (d, 2H, $J=8.2$ Hz), 7.59 (d, 2H, $J=8.0$ Hz), 7.10-7.19 (m, 1H), 7.05 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 6.75-6.86 (m, 4H), 6.58 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 5.08 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.75 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 2.64 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 1.88 (五重線, 2H); MS m/z 487 (M-1)

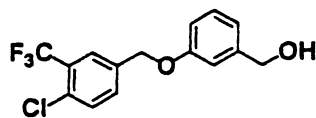
。元素分析 $C_{26}H_{23}F_3O_4S$ 計算值：C, 63.92；H, 4.75；實測值：C, 63.78；H, 4.53。

實施例 80

{7-[3-(4-氯-3-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸(化合物80)之合成



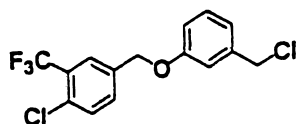
步驟 1. [3-(4-氯-3-三氟甲基-苯甲氧基)-苯基]-甲醇(化合物 80A)之製備



80A

以類似實施例 14A 之方式使用 4-溴甲基-1-氯-2-三氟甲基-苯和 3-羥基甲基-酚製備標題化合物。MS m/z 299 (M-OH)。

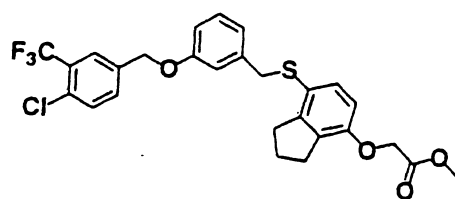
步驟 2. 1-氯-4-(3-氯甲基-苯氧基甲基)-2-三氟甲基-苯(化合物 80B)之製備



80B

以類似實施例 3B 之方式使用 80A 製備標題化合物。MS m/z 299 (M-Cl)。

步驟 3. {7-[3-(4-氯-3-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸甲酯(化合物 80C)之製備



80C

以類似實施例1F之方式使用80B和12C製備標題化合物。

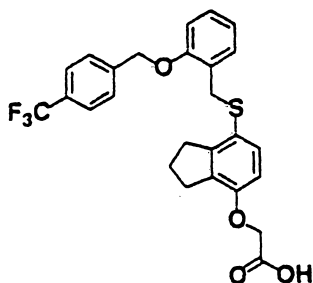
MS m/z 537 ($M+1$)。

步驟4. {7-[3-(4-氯-3-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-
氫茚-4-基氧基}-乙酸(化合物80)之製備

以類似實施例1之方式使用80C製備標題化合物。mp 121-122°C; IR (KBr) cm^{-1} : 3027, 2584, 1742, 1255, 1129, 1109; 400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12.95 (br(s), 1H), 7.87 (s, 1H), 7.64-7.75 (m, 2H), 7.09-7.19 (m, 1H), 7.01-7.09 (m, 1H), 6.73-6.88 (m, 3H), 6.56 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 5.06 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.74 (t, 2H, $J=7.4$ Hz), 2.63 (t, 2H, $J=7.4$ Hz), 1.87 (五重線, 2H); MS m/z 523 ($M+1$)。元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{ClF}_3\text{O}_4\text{S}$ 計算值: C, 59.71; H, 4.24; 實測值: C, 59.45; H, 4.08。

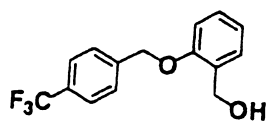
實施例81

{7-[2-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茚-4-基氧基}-
乙酸(化合物81)之合成



81

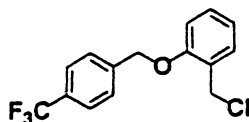
步驟 1. [2-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯基]-甲醇(化合物 81A)之製備



81A

以類似實施例 14A 之方式使用 1-溴甲基-4-三氟甲基-苯和 2-羥基甲基-酚製備標題化合物。MS m/z 265 (M-OH)。

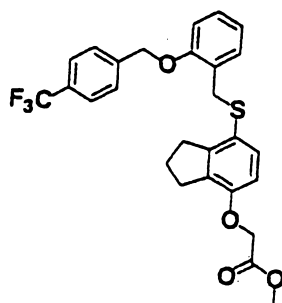
步驟 2. 1-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-2-氯甲基-苯(化合物 81B)之製備



81B

以類似實施例 3B 之方式使用 81A 製備標題化合物。MS m/z 265 (M-Cl)。

步驟 3. {7-[2-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸甲酯(化合物 81C)之製備



81C

以類似實施例 1F 之方式使用 81B 和 12C 製備標題化合物。MS m/z 503 (M+1)。

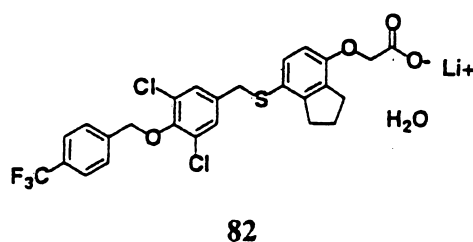
步驟 4. {7-[2-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氫茛

-4-基氧基}-乙酸(化合物81)之製備

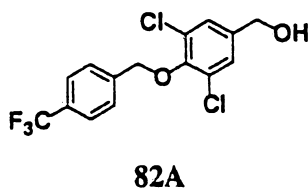
以類似實施例1之方式使用81C製備標題化合物。mp 150-152°C ; IR (KBr) cm^{-1} : 3074, 3042, 1701, 1324, 1124, 1099 ; 400 MHz ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 7.58-7.75 (m, 2H), 6.92-7.20 (m, 4H), 6.80 (t, 1H, $J=7.5$ Hz), 6.51 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 5.16 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.70 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 2.62 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 1.80 (五重線, 2H) ; MS m/z 487 (M-1)。元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$ 計算值 : C, 63.92 ; H, 4.75 ; 實測值 : C, 63.54 ; H, 4.52。

實施例82

{7-[3,5-二氯-4-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯基]-甲氧基}-5,6,7,8-四氫萘-1-基}-乙酸鋰鹽(化合物82)之合成

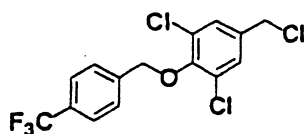


步驟1. [3,5-二氯-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯基]-甲醇(化合物82A)之製備



以類似實施例14A之方式使用1-溴甲基-4-三氟甲基-苯和2,6-二氯-4-羥基甲基-酚製備標題化合物。MS m/z 191 (M-159)。

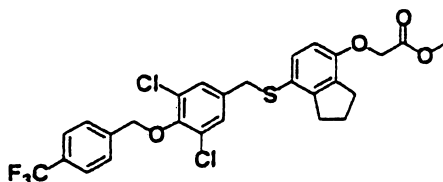
步驟2. 1,3-二氯-5-氯甲基-2-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯(化合物82B)之製備



82B

以類似實施例3B之方式使用82A製備標題化合物。MS m/z 333 ($M-Cl$)。

步驟3. {7-[3,5-二氯-4-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基磺醯基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸甲酯(化合物82C)之製備



82C

以類似實施例1F之方式使用82B和12C製備標題化合物。MS m/z 571 ($M+1$)。

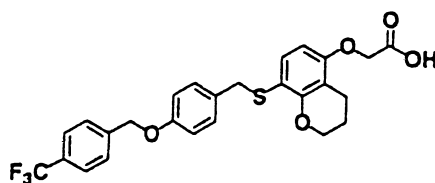
步驟4. {7-[3,5-二氯-4-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基磺醯基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸(化合物82)之製備

以類似實施例1之方式使用82C製備未質子化形式的標題化合物。mp 235°C 分解；IR (KBr) cm^{-1} : 3414, 1622, 1591, 1472, 1326, 1265；400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.66-7.77 (m, 4H), 7.26 (s, 2H), 6.99 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 6.45 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 5.03 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.73 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 2.65 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 1.88 (五重線, 2H)；MS m/z 555 ($M-1$)。元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$: Li: 0.50 H_2O 計算值：

C, 54.56 ; H, 3.70 ; Li, 1.21 ; H₂O, 1.57 ; 實測值 : C, 54.63
; H, 3.68 ; Li, 1.46 ; H₂O, 1.61 。

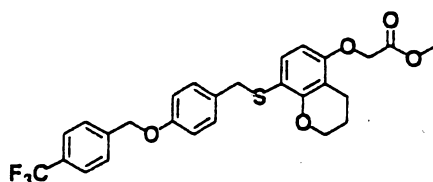
實施例 83

{8-[4-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-吡-5-基氧基}-
乙酸(化合物 83)之合成



83

步驟 1. {8-[4-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-吡-5-基氧基}-乙酸甲酯(化合物 83A)之製備



83A

以類似實施例 1F 之方式使用 (8-巯基-吡-5-基氧基)-乙酸甲酯和 14B 製備標題化合物。MS m/z 519 (M+1)。

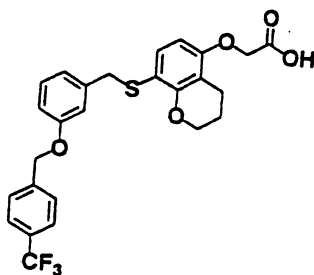
步驟 2. {8-[4-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-吡-5-基氧基}-乙酸(化合物 83)之製備

以類似實施例 1 之方式使用 83A 製備標題化合物。mp 143-144°C ; HPLC : 面積%=96.02 , r.t.=3.770 分鐘 , γ =214 奈米 , 移動相=乙腈/水+0.10% TFA ; IR (KBr) cm⁻¹: 3042, 2581, 1739, 1714, 1325, 1116 ; 400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 12.95 (br(s), 1H), 7.66-7.74 (m, 2H), 7.56-7.63 (m, 2H);

7.10-7.17 (m, 2H), 6.92 (d, 1H, $J=8.7$ Hz), 6.83-6.89 (m, 2H), 6.26 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 5.13 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.08 (t, 2H, $J=4.8$ Hz), 3.90 (s, 2H), 2.55 (t, 2H, $J=6.5$ Hz), 1.83 (五重線, 2H); MS m/z 503 (M-1)。元素分析 $C_{26}H_{23}F_3O_5S$: 計算值: C, 61.90; H, 4.60; 實測值: C, 61.41; H, 4.50。

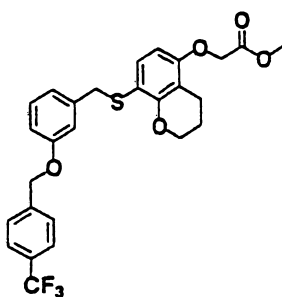
實施例 84

{8-[3-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-吡-5-基氧基}-
乙酸(化合物 84)之合成



84

步驟 1. {8-[3-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-吡-5-基氧基}-乙酸甲酯(化合物 84A)之製備



84A

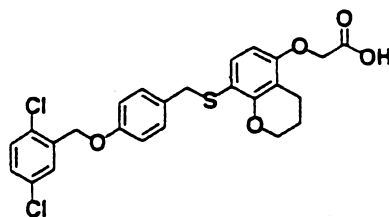
以類似實施例 1F 之方式使用 (8-巯基-吡-5-基氧基)-乙酸甲酯和 79B 製備標題化合物。MS m/z 519 (M+1)。

步驟 2. {8-[3-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-吡-5-基氧基}-乙酸(化合物 84)之製備

以類似實施例 1 之方式使用 84A 製備標題化合物。mp 113-115°C ; HPLC : 面積 % = 97.30 , r.t. = 3.140 分鐘 , γ = 214 奈米 , 移動相 = 乙腈 / 水 + 0.10% TFA ; IR (KBr) cm^{-1} : 2952, 2577, 1742, 1582, 1323, 1120 ; 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 7.67-7.74 (m, 2H), 7.56-7.63 (m, 2H); 7.13 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 6.76-6.93 (m, 4H), 6.22 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 5.08 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.08 (t, 2H, J = 4.8 Hz), 3.91 (s, 2H), 2.54 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 1.82 (五重線, 2H) ; MS m/z 505 ($M+1$)。元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$: 計算值 : C, 61.90 ; H, 4.60 ; 實測值 : C, 61.49 ; H, 4.44。

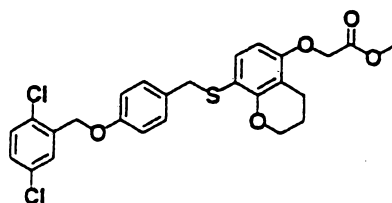
實施例 85

{8-[4-(2,5-二氯-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-吡啶-5-基氧基}-乙酸(化合物 85)之合成



85

步驟 1. {8-[4-(2,5-二氯-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-吡啶-5-基氧基}-乙酸甲酯(化合物 85A)之製備



85A

以類似實施例 1F 之方式使用 (8-巯基-吡啶-5-基氧基)-乙酸

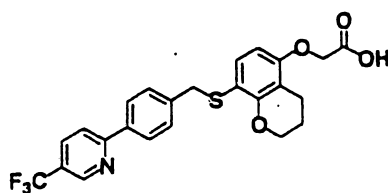
甲酯和以類似實施例 71A 製得之 1,4-二氯-2-(4-氯甲基-苯氧基甲基)-苯製備標題化合物。MS m/z 519 ($M+1$)。

步驟 2. {8-[4-(2,5-二氯-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-吡-5-基氧基}-乙酸(化合物 85)之製備

以類似實施例 1 之方式使用 85A 製備標題化合物。mp 98-100°C ; IR (KBr) cm^{-1} : 3038, 2854, 1729, 1508, 1240, 1124 ; 400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12.95 (br(s), 1H), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.39-7.53 (m, 2H); 7.12-7.20 (m, 2H), 6.84-6.96 (m, 3H), 6.26 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 5.05 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.09 (t, 2H, $J=4.9$ Hz), 3.92 (s, 2H), 2.55 (t, 2H, $J=6.5$ Hz), 1.83 (五重線, 2H); MS m/z 503 ($M-1$)。元素分析 $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{O}_5\text{S}$: 計算值: C, 59.41; H, 4.39; 實測值: C, 59.20; H, 4.20。

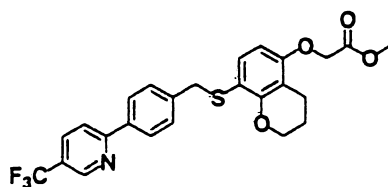
實施例 86

{8-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲基硫烷基]-吡-5-基氧基}-乙酸(化合物 86)之合成



86

步驟 1. {8-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲基硫烷基]-吡-5-基氧基}-乙酸甲酯(化合物 86A)之製備



86A

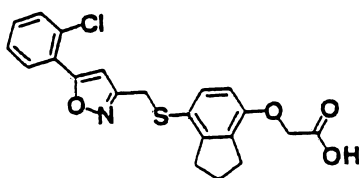
以類似實施例 1F 之方式使用 (8-巰基-吡-5-基氧基)-乙酸甲酯和 18B 製備標題化合物。MS m/z 490 ($M+1$)。

步驟 2. {8-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲基硫烷基]-吡-5-基氧基}-乙酸(化合物 86)之製備

以類似實施例 1 之方式使用 86A 製備標題化合物。mp 178-179°C ; IR (KBr) cm^{-1} : 3034, 2577, 1707, 1604, 1332, 1111 ; 400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12.95 (br(s), 1H), 8.97 (s, 1H), 7.99-8.24 (m, 4H), 7.33-7.40 (m, 2H), 6.95 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 6.26 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 4.57 (s, 2H), 4.11 (t, 2H, $J=4.9$ Hz), 4.04 (s, 2H), 2.56 (t, 2H, $J=6.5$ Hz), 1.84 (五重線, 2H) ; MS m/z 476 ($M+1$)。元素分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$: 計算值 : C, 60.63 ; H, 4.24 ; N, 2.95 ; 實測值 : C, 60.31 ; H, 4.24 ; N, 3.02。

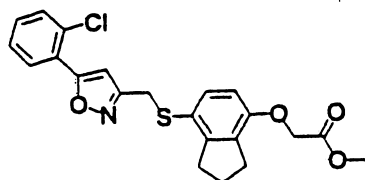
實施例 87

{7-[5-(2-氯-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-
乙酸(化合物 87)之合成



87

步驟 1. {7-[5-(2-氯-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸甲酯(化合物 87A)之製備



87A

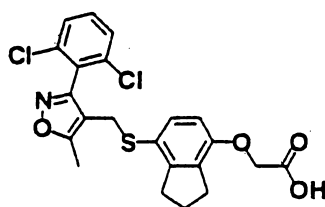
以類似實施例 1F 之方式使用市售的 3-氯甲基-5-(2-氯-苯基)-異噁唑和 12C 製備標題化合物。MS m/z 430 ($M+1$)。

步驟 2. {7-[5-(2-氯-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸(化合物 87)之製備

以類似實施例 1 之方式使用 87A 製備標題化合物。mp 161-162°C; IR (KBr) cm^{-1} : 3177, 3065, 1706, 1475, 1432, 1233; 400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 13.00 (bs, 1H), 7.78-7.85 (m, 1H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.42-7.53 (m, 2H), 7.15 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 6.84 (s, 1H), 6.60 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 4.62 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 2.72-2.82 (m, 4H), 1.91 (五重線, 2H); MS m/z 416 ($M+1$)。元素分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClINO}_4\text{S}$: 計算值: C, 60.65; H, 4.36; N, 3.37; 實測值: C, 60.56; H, 4.28; N, 3.16。

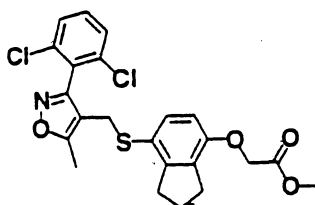
實施例 88

{7-[3-(2,6-二氯-苯基)-5-甲基-異噁唑-4-基甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸(化合物 88)之合成



88

步驟 1. {7-[3-(2,6-二氯-苯基)-5-甲基-異噁唑-4-基甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸甲酯(化合物 88A)之製備



88A

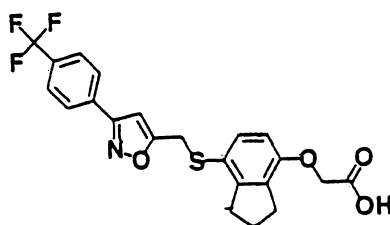
以類似實施例 1F 之方式使用市售的 4-溴甲基-3-(2,6-二氯-苯基)-5-甲基-異噁唑和 12C 製備標題化合物。MS m/z 478 ($M+1$)。

步驟 2. {7-[3-(2,6-二氯-苯基)-5-甲基-異噁唑-4-基甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸(化合物 88)之製備

以類似實施例 1 之方式使用 88A 製備標題化合物。mp 151-152°C; IR (KBr) cm^{-1} : 3084, 1743, 1430, 1277, 1245, 1106; 400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12.97 (br(s), 1H), 7.47-7.70 (m, 3H), 6.90 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 6.52 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 4.63 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.75 (t, 2H, $J=7.6$ Hz), 2.65 (t, 2H, $J=7.6$ Hz), 2.07 (s, 3H), 1.89 (五重線, 2H) MS m/z 464 ($M+1$)。元素分析 $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{S}$: 計算值: C, 56.90; H, 4.12; N, 3.02; 實測值: C, 56.51; H, 3.96; N, 2.95。

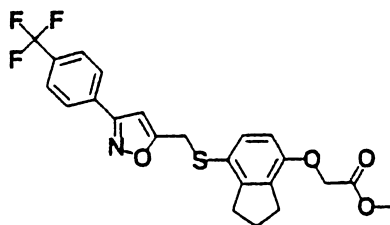
實施例 89

{7-[3-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-5-基甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸(化合物 89)之合成



89

步驟 1. {7-[3-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-5-基甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸甲酯(化合物 89A)之製備



89A

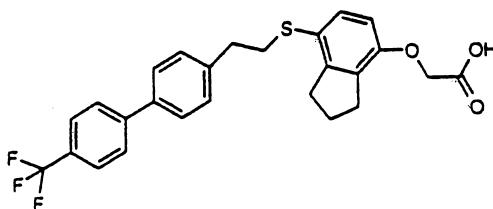
以類似實施例1F之方式使用42C和12C製備標題化合物。
MS m/z 464 ($M+1$)。

步驟2. {7-[3-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-5-基甲基硫烷基]-
氫茛-4-基氧基}-乙酸(化合物89)之製備

以類似實施例1之方式使用89A製備標題化合物。mp
166-168°C；HPLC：面積%=96.95， $r.t.$ =3.140分鐘， γ =214
奈米，移動相=乙腈/水+0.10% TFA；IR (KBr) cm^{-1} : 3140,
3085, 1742, 1322, 1255, 1109；400 MHz 1H NMR (DMSO- d_6):
 δ 12.96 (br(s), 1H), 7.99 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.81 (d, 2H, $J=8.3$
Hz), 7.14 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 6.81 (s, 1H), 6.61 (d, 1H, $J=8.4$ Hz),
4.63 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.76 (t, 4H, $J=7.5$ Hz), 1.91 (五重
線, 2H)；MS m/z 450 ($M+1$)。元素分析 $C_{22}H_{18}F_3NO_4S$ ：計算
值：C, 58.79；H, 4.04；N, 3.12；實測值：C, 58.38；H, 3.92
；N, 2.95。

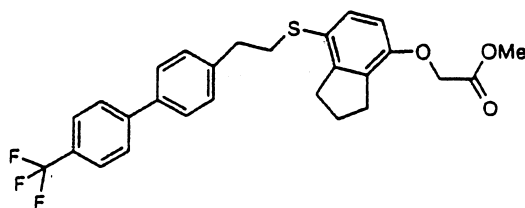
實施例90

{7-[2-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基)-乙基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-
乙酸(化合物90)之合成



90

步驟 1. {7-[2-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基)-乙基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸甲酯(化合物 90A)之製備



90A

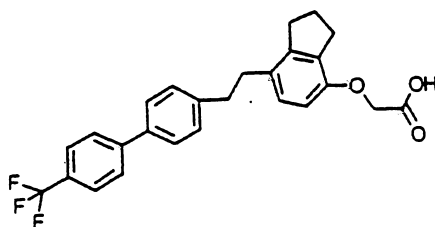
以類似實施例 1F 之方式使用 12C 和 4-(2-溴-乙基)-4'-三氟甲基-聯苯(化合物 22B)製備標題化合物。MS m/z 487 ($M+1$)。

步驟 2. {7-[2-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基)-乙基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸(化合物 90)之製備

以類似實施例 1 之方式使用 90A 製備標題化合物。mp 170-172°C ; IR(薄膜) cm^{-1} : 1724, 1471, 1327, 1239, 1175, 1110 ; 400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.96 (br s, 1H), 7.82 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.74 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.61 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.31 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.12 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 6.62 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 4.63 (s, 2H), 3.08 (t, 2H, $J=7.6$ Hz), 2.80 (m, 6H), 1.96 (m, 2H) ; MS m/z 471 ($M-1$)。元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$: 計算值 : C, 66.09 ; H, 4.91 ; 實測值 : C, 65.95 ; H, 4.63。

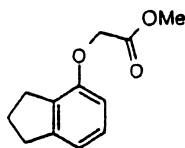
實施例 91

{7-[2-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基)-乙基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸(化合物 91)之合成



91

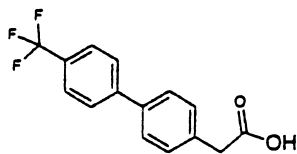
步驟 1. (氫茛-4-基氧基)-乙酸甲酯(化合物 91A)之製備



91A

自氫茛-4-醇和溴-乙酸甲酯以類似實施例 1C 之方式製備化合物 91A。400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.00 (t, 1H, $J=8.7$ Hz), 6.79 (d, 1H, $J=7.3$ Hz), 6.56 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 4.74 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.77 (m, 4H), 1.95 (m, 2H)。

步驟 2. (4'-三氟甲基-聯苯-4-基)-乙酸(化合物 91B)之製備

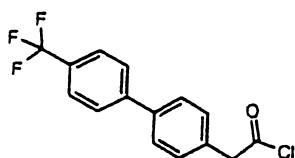


91B

對(4-溴-苯基)-乙酸(10.2克，47.4毫莫耳)，4-三氟甲基苯基硼酸(10.0克，52.7毫莫耳)和 50% 水-濕 5% 鈦/碳觸媒(4.6克)在 50 毫升水及 8.0 毫升 2-丙醇中的混合物於 30 分鐘期間使用碳酸鈉(6.8克，64.2毫莫耳)/18 毫升水溶液予以處理。在 65-70°C 下加熱該混合物 3 小時後，冷卻到 40°C 並用 13.0 毫升的 2-丙醇/水/2.0 N 氫氧化鈉水溶液(70/15/1)的溶液處理。將反應混合物濾過一床的 Celite 過濾助劑並用上述 2-丙醇/水/2.0 N 氫氧化鈉水溶液的溶液洗濾餅 5x。將合併濾液用 125 毫升的水稀釋並將該溶液與碳一起在蒸汽浴上蒸煮後再過濾。將濾液用另一份 150 毫升的水稀釋並添加 4.0 N 鹽酸使呈強酸性。過濾沉澱產物並懸浮在 350 毫升水加 50 毫升甲

醇之中。攪拌該新混合物數小時後再過濾。將粗產物用水性乙腈再結晶。用第二份水性乙腈再結晶的樣品具有 mp 158-160°C ; MS m/z 280 (M)。

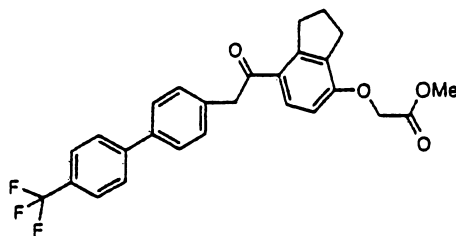
步驟 3. (4'-三氟甲基-聯苯-4-基)-乙醯氯(化合物 91C)之製備



91C

將 91B (2.0 克, 7.1 毫莫耳) 和 5 滴的 N,N-二甲基甲醯胺在 30 毫升二氯甲烷中的懸浮液置於冰中冷卻並使用草醯氯 (0.70 毫升, 1.0 克, 8.0 毫莫耳)/10 毫升二氯甲烷溶液逐滴處理。移開冰浴, 並在室溫下攪拌該混合物 3 小時。過濾該溶液, 並將濾液蒸發。剩餘物快速結晶而得酸氯化物中間產物, 其直接用於下一步驟中。

步驟 4. {7-[2-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基)-乙醯基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸甲酯(化合物 91D)之製備

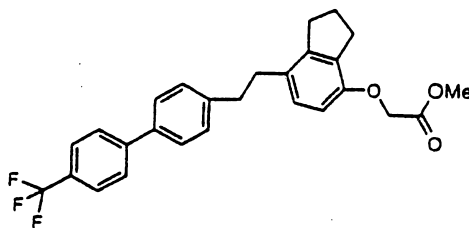


91D

將 91C (2.1 克, 7.0 毫莫耳) 在 25 毫升 1,2-二氯-乙烷中的溶液置於冰中冷卻並用無水氯化鐵 (1.2 克, 7.4 毫莫耳) 處理。攪拌該混合物並滴加 91A (1.5 克, 7.3 毫莫耳) 在 10 毫升 1,2-二氯-乙烷中的溶液。在室溫下攪拌該混合物 18 小時。將該

反應混合物加到300克冰和鹽水中並用乙酸乙酯(4 x 100毫升)萃取。合併萃取液用5%碳酸氫鈉水溶液(4 x 250毫升)及鹽水(1 x 250毫升)洗滌，再以無水硫酸鈉脫水並濃縮。將粗產物以正相層析術純化。用乙酸乙酯/己烷再結晶的樣品具有mp 141-143°C；MS m/z 467 (M-1)。

步驟5. {7-[2-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基)-乙基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸甲酯(化合物91E)之製備



91E

對91D (1.0克，2.1毫莫耳)/10.0毫升三氟乙酸溶液用三乙基矽烷(1.5毫升，1.1克，9.4毫莫耳)逐滴處理。在室溫下攪拌該混合物3小時後加到200克冰和水中。用乙酸乙酯(4 x 100毫升)萃取出沉澱固體。合併萃取液用鹽水(1 x 250毫升)，5%碳酸氫鈉水溶液(4 x 250毫升)且再度用鹽水予以萃洗，然後以無水硫酸鈉脫水並濃縮。將粗產物以正相層析術純化。400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.82 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.75 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.61 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.30 (d, 2H, J=8.3 Hz), 6.90 (d, 1H, J=8.3 Hz), 6.53 (d, 1H, J=8.3 Hz), 4.71 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.77 (m, 8H), 1.94 (m, 2H)。

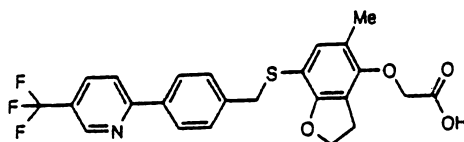
步驟6. {7-[2-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基)-乙基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸(化合物91)之製備

以類似實施例1之方式使用91E製備標題化合物。mp

188-190°C ; IR (薄膜) cm^{-1} : 1745, 1322, 1252, 1170, 1112, 1071 ; 400 MHz ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 12.89 (br s, 1H), 7.83 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 7.74 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.61 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 7.30 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 6.90 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 6.51 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 4.58 (s, 2H), 2.75 (m, 8H), 2.45 (m, 2H) ; MS m/z 439 ($M-1$)。元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_3$: 計算值 : C, 70.90 ; H, 5.26 ; 實測值 : C, 70.92 ; H, 5.01。

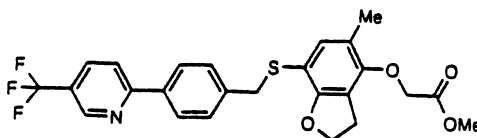
實施例 92

{5-甲基-7-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲基硫烷基]-2,3-二氫-苯并呋喃-4-基氧基}-乙酸(化合物92)之合成



92

步驟 1. {5-甲基-7-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲基硫烷基]-2,3-二氫-苯并呋喃-4-基氧基}-乙酸甲酯(化合物92A)之製備



92A

以類似實施例 1F 之方式使用 18B 和 (7-巰基-5-甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-4-基氧基)-乙酸甲酯(以類似實施例 12C 所述製成者)製備標題化合物。mp 94-95°C ; MS m/z 490 ($M+1$)。

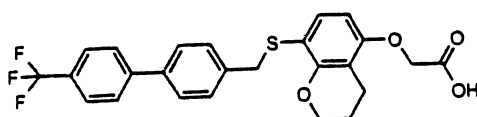
步驟 2. {5-甲基-7-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲基硫烷基]-2,3-二氫-苯并呋喃-4-基氧基}-乙酸(化合物92)之製備

以類似實施例 1 之方式使用 92A 製備標題化合物。mp

155-157°C ; IR (薄膜) cm^{-1} : 1732, 1587, 1416, 1331, 1211, 1129 ; 400 MHz ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 12.89 (br s, 1H), 8.97 (m, 1H), 8.21 (dd, 1H, $J=2.0, 8.5$ Hz), 8.12 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 8.02 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.34 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 6.83 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.48 (t, 2H, $J=8.7$ Hz), 4.08 (s, 2H), 3.24 (t, 2H, $J=8.7$ Hz), 2.02 (s, 3H) ; MS m/z 474 ($M-1$)。元素分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$; 計算值 : C, 60.63 ; H, 4.24 ; N, 2.95 ; 實測值 : C, 60.54 ; H, 4.19 ; N, 2.94。

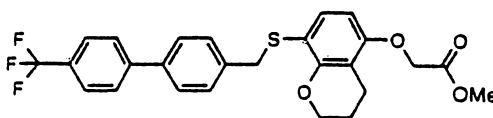
實施例 93

[8-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-吡啶-5-基氧基]-乙酸(化合物 93)之合成



93

步驟 1. [8-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-吡啶-5-基氧基]-乙酸甲酯(化合物 93A)之製備



93A

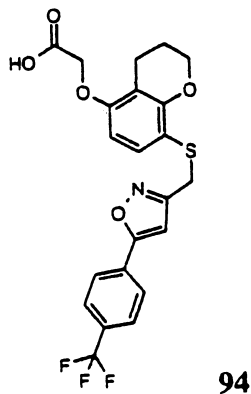
以類似實施例 1F 之方式使用 18B 和 (8-巰基-吡啶-5-基氧基)-乙酸甲酯製備標題化合物。mp 122-124°C ; MS m/z 489 ($M+1$)。

步驟 2. [8-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-吡啶-5-基氧基]-乙酸(化合物 93)之製備

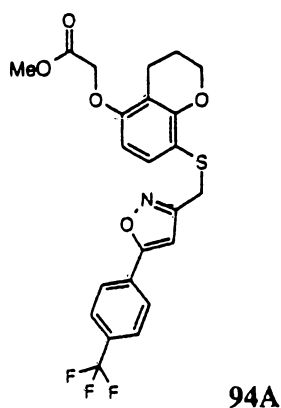
以類似實施例1之方式使用93A製備標題化合物。mp 170-172°C ; IR (薄膜) cm^{-1} : 1717, 1584, 1473, 1330, 1231, 1118 ; 400 MHz ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 12.94 (br s, 1H), 7.82 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 7.74 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.60 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.34 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 6.96 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 6.28 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 4.58 (s, 2H), 4.11 (t, 2H, $J=5.0$ Hz), 4.03 (s, 2H), 2.56 (t, 2H, $J=6.5$ Hz), 1.84 (m, 2H) ; MS m/z 473 ($M-1$) 。元素分析 $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$; 計算值 : C, 63.28 ; H, 4.46 ; 實測值 : C, 63.28 ; H, 4.26 。

實施例94

{8-[5-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫烷基]-吡啶-5-基氧基}-乙酸(化合物94)之合成



步驟1. {8-[5-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫烷基]-吡啶-5-基氧基}-乙酸甲酯(化合物94A)之製備



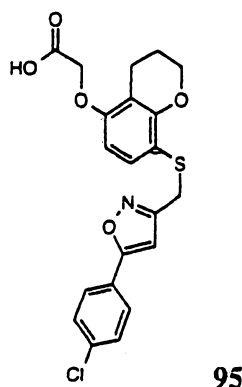
以類似實施例 1F 之方式使用 42C 和 (8-巰基-吡-5-基氧基)-乙酸甲酯製備標題化合物。mp 112-113°C ; MS m/z 480 (M+1)。

步驟 2. {8-[5-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫烷基]-吡-5-基氧基}-乙酸(化合物 94)之製備

以類似實施例 1 之方式使用 94A 製備標題化合物。粗產物用乙酸乙酯/己烷再結晶而得最後產物。mp 171-173°C ; IR (薄膜) cm^{-1} : 1722, 1432, 1322, 1232, 1103, 1065 ; 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.94 (br s, 1H), 8.01 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 7.84 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.09 (s, 1H), 7.03 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 6.29 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 4.59 (s, 2H), 4.08 (t, 2H, $J=5.0$ Hz), 4.04 (s, 2H), 2.55 (t, 2H, $J=6.5$ Hz), 1.83 (m, 2H) ; MS m/z 464 (M-1)。元素分析 $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$; 計算值 : C, 56.77 ; H, 3.90 ; N, 3.01 ; 實測值 : C, 56.80 ; H, 3.58 ; N, 3.07。

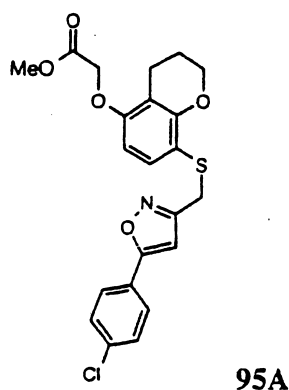
實施例 95

{8-[5-(4-氯-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫烷基]-吡-5-基氧基}-乙酸(化合物 95)之合成



步驟 1. {8-[5-(4-氯-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫烷基]-吡-5-基

氧基}-乙酸甲酯(化合物95A)之製備



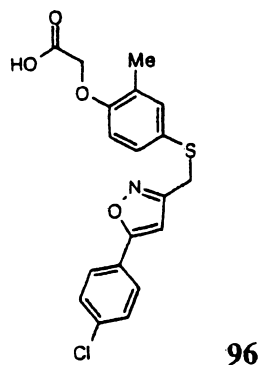
以類似實施例1F之方式使用3-氯甲基-5-(4-氯-苯基)-異噁唑和(8-巰基-吡-5-基氧基)-乙酸甲酯製備標題化合物。mp 131-133°C ; MS m/z 446 (M+1)。

步驟2. {8-[5-(4-氯-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫烷基]-吡-5-基氧基}-乙酸(化合物95)之製備

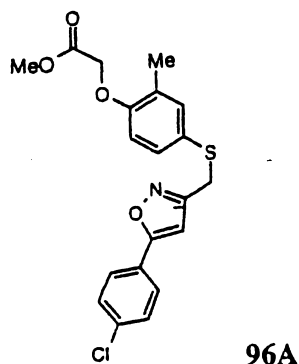
以類似實施例1之方式使用95A製備標題化合物。mp 181-183°C ; IR (薄膜) cm^{-1} : 1723, 1612, 1479, 1428, 1231, 1134 ; 400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.95 (br s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.02 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 6.94 (s, 1H), 6.29 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 4.59 (s, 2H), 4.08 (t, 2H, $J=5.0$ Hz), 4.01 (s, 2H), 2.55 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 1.83 (m, 2H) ; MS m/z 430 (M-1)。元素分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClNO}_5\text{S}$; 計算值 : C, 58.40 ; H, 4.20 ; N, 3.24 ; 實測值 : C, 58.30 ; H, 3.91 ; N, 3.28。

實施例96

{4-[5-(4-氯-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-
乙酸(化合物96)之合成



步驟 1. {4-[5-(4-氯-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸甲酯(化合物 96A)之製備



以類似實施例 1F 之方式使用 3-氯甲基-5-(4-氯-苯基)-異噁唑和 2C 製備標題化合物。mp 79-80°C ; MS m/z 404 (M+1)。

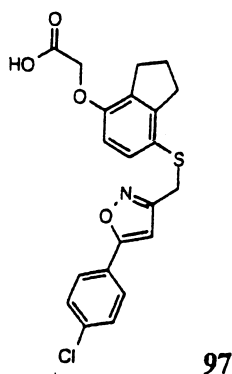
步驟 2. {4-[5-(4-氯-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸(化合物 96)之製備

以類似實施例 1 之方式使用 96A 製備標題化合物。mp 152-153°C ; IR (薄膜) cm^{-1} : 1724, 1495, 1433, 1309, 1225, 1196 ; 400 MHz ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 12.96 (br s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.19 (d, 1H, $J=1.5$ Hz), 7.12 (dd, 1H, $J=2.1, 8.4$ Hz), 6.97 (s, 1H), 6.72 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 4.63 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 2.09 (s, 3H) ; MS m/z 388 (M-1)。元素分

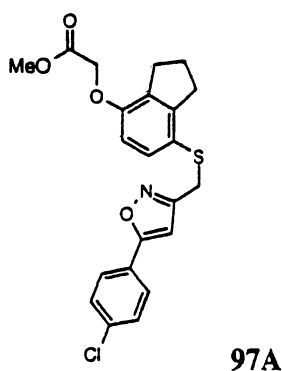
析 $C_{19}H_{16}ClNO_4S$: 計算值 : C, 58.54 ; H, 4.14 ; N, 3.59 ; 實測值 : C, 58.53 ; H, 4.08 ; N, 3.50 。

實施例 97

{7-[5-(4-氯-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-
乙酸(化合物 97)之合成



步驟 1. {7-[5-(4-氯-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸甲酯(化合物 97A)之製備



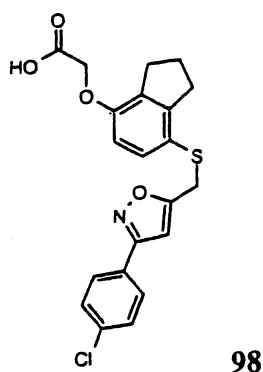
以類似實施例 1F 之方式使用 3-氯甲基-5-(4-氯-苯基)-異噁唑和 12C 製備標題化合物。mp 112-114°C ; MS m/z 430 (M+1) 。

步驟 2. {7-[5-(4-氯-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸(化合物 97)之製備

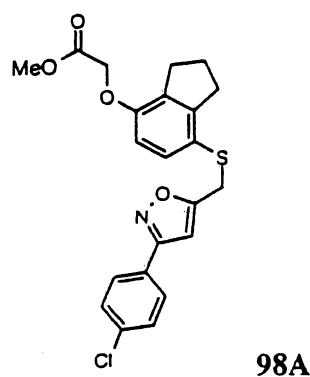
以類似實施例1之方式使用97A製備標題化合物。mp 157-159°C ; IR (薄膜) cm^{-1} : 1731, 1612, 1465, 1433, 1231, 1110 ; 400 MHz ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 7.81 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.10 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 6.95 (s, 1H), 6.59 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 4.62 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.77 (m, 4H), 1.92 (m, 2H) ; MS m/z 414 ($M-1$)。元素分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4\text{S}$; 計算值 : C, 60.65 ; H, 4.36 ; N, 3.37 ; 實測值 : C, 60.62 ; H, 4.10 ; N, 3.31。

實施例98

{7-[3-(4-氯-苯基)-異噁唑-5-基甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-
乙酸(化合物98)之合成



步驟1. {7-[3-(4-氯-苯基)-異噁唑-5-基甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸甲酯(化合物98A)之製備



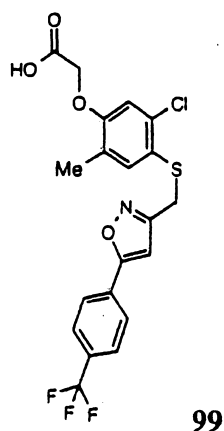
以類似實施例 1F 之方式使用 5-氯甲基-3-(4-氯-苯基)-異噁唑和 12C 製備標題化合物。mp 92-94°C; MS m/z 430 (M+1)。

步驟 2. {7-[3-(4-氯-苯基)-異噁唑-5-基甲基硫烷基]-氫茛-4-基氧基}-乙酸之製備

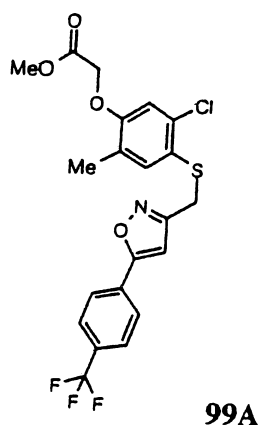
以類似實施例1之方式使用98A製備標題化合物。mp 158-160°C；IR (薄膜) cm^{-1} : 1741, 1574, 1476, 1429, 1252, 1110；400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.78 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.13 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 6.72 (s, 1H), 6.60 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 4.62 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.76 (m, 4H), 1.91 (m, 2H)；MS m/z 414 (M-1)。元素分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClINO}_4\text{S}$ ：計算值：C, 60.65；H, 4.36；N, 3.37；實測值：C, 60.55；H, 4.17；N, 3.34。

實施例 99

{5-氯-2-甲基-4-[5-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫
烷基]-苯氧基}-乙酸(化合物99)之合成



步驟 1. {5-氯-2-甲基-4-[5-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-基
甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸甲酯(化合物 99A)之製備



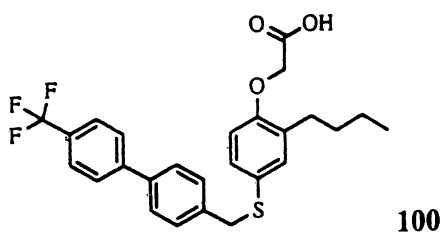
以類似實施例 1F 之方式使用 3-氯甲基-5-(4-氯-苯基)-異噁唑和 20C 製備標題化合物。mp 120-121°C ; MS m/z 472 (M+1)。

步驟 2. {5-氯-2-甲基-4-[5-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸(化合物 99)之製備

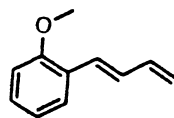
以類似實施例 1 之方式使用 99A 製備標題化合物。mp 180-182°C ; IR(薄膜) cm^{-1} : 1743, 1484, 1325, 1236, 1165, 1111 ; 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.03 (br s, 1H), 8.03 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 7.84 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.33 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.07 (s, 3H) ; MS m/z 456 (M-1)。元素分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{NO}_4\text{S}$: 計算值 : C, 52.47 ; H, 3.30 ; N, 3.06 ; 實測值 : C, 52.39 ; H, 3.02 ; N, 2.86。

實施例 100

2-[2-丁基-4-({4-[4-(三氟甲基)苯基]苯基}甲硫基)苯氧基]乙酸(化合物 100)之合成



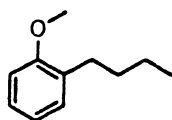
步驟 1. 2-((1E)丁-1,3-二烯基)-1-甲氧基苯(化合物 100A)之製備



100A

將溴化甲基三苯基鏷(42.9克，0.12毫莫耳)於氮氣下懸浮在400毫升無水THF中並冷卻到-78℃。將氫化鈉(60%礦油中，6.0克，0.15毫莫耳)分數份加入。使反應混合物慢慢地熱至室溫並在相同溫度下攪拌1小時，然後於室溫下滴加2-甲氧基肉桂醛(16.2克，0.10莫耳)/200毫升THF，並在相同溫度下攪拌3小時。加入水(20毫升)和乙醚(800毫升)。分開有機層，以硫酸鈉脫水，濃縮並使用正相層析術純化而得標題產物。400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.48-6.56 (m, 7H), 5.32 (d, 1H), 5.16 (d, 1H), 3.84 (s, 3H)。

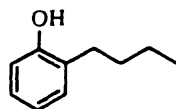
步驟 2. 2-丁基-1-甲氧基苯(化合物 100B)之製備



100B

將實施例 100A 所得產物(12.8克，0.08莫耳)和鈀/碳(10%，50%水，12克)在400毫升乙酸乙酯中的混合物在室溫下以50 psi氫化整夜，然後濾過Celite®並濃縮而得100B。400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.16 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.61 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 0.92 (t, 3H)。

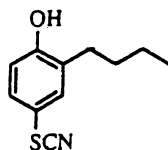
步驟 3. 2-丁基酚(化合物 100C)之製備



100C

於實施例100B所得產物(13.1克，0.08莫耳)/400毫升二氯甲烷在 -78°C 下的攪拌溶液中滴加三溴化硼(100.2克，0.4莫耳)/200毫升二氯甲烷溶液。於完全添加三溴化硼之後，將反應混合物維持在 -78°C 1小時，然後使其到達室溫並在相同溫度下攪拌整夜。將該混合物冷卻到 0°C 並用100毫升水小心地驟止。用乙酸乙酯萃取該混合物，用鹽水萃洗，以硫酸鈉脫水並濃縮而得100C。400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.10 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.61 (brs, 1H), 2.61 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 0.96 (t, 3H)。

步驟4. (3-丁基-4-羥基苯基)硫脲(化合物100D)之製備

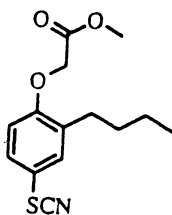


100D

以類似實施例1B之方式使用實施例100C所得產物(2.38克，0.016莫耳)，硫氰酸鈉(5.14克，0.063莫耳)，溴化鈉(1.63克，0.016莫耳)和溴(2.8克，0.017莫耳)在甲醇中製備標題化合物。400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.30 (m, 2H), 6.81 (d, 1H), 5.49 (brs, 1H), 2.60 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 0.95 (t, 3H)。

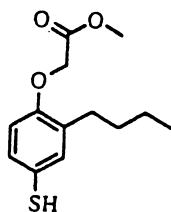
步驟5. 2-(2-丁基4-氰基硫苯氧基)乙酸甲酯(化合物100E)之

製備

**100E**

以類似實施例 1C 之方式使用實施例 100D 所得產物 (2.80 克, 0.014 莫耳), 溴乙酸甲酯 (2.28 克, 0.015 莫耳) 和碳酸鉀 (6.60 克, 0.020 莫耳) 在 100 毫升乙腈中製備標題化合物。400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.38 (m, 2H), 6.72 (d, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.67 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 0.98 (t, 3H)。

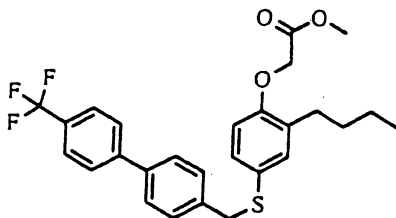
步驟 6. 2-(2-丁基 4-硫烷基苯氧基)乙酸甲酯 (化合物 100F) 之製備

**100 F**

以類似實施例 1D 之方式使用實施例 100E 所得產物 (2.79 克, 10.0 毫莫耳), 二硫蘇糖醇 (3.08 克, 20.0 毫莫耳) 和 0.2 M 磷酸二氫鉀 (15 毫升) 在 60 毫升甲醇中製備標題化合物。400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.11 (m, 2H), 6.60 (d, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.36 (s, 1H), 2.63 (m, 2H), 1.57 (m, 2H),

1.38 (m, 2H), 0.98 (t, 3H)。

步驟 7. 2-[2-丁基-4-({4-[4-(三氟甲基)苯基]苯基}甲硫基)苯氧基]乙酸甲酯(化合物 100G)之製備



100G

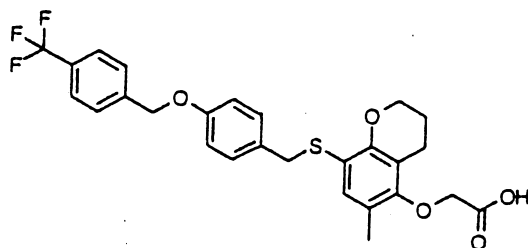
以類似實施例 1F 之方式使用 100F 和從三溴化磷與 (4'-三氟甲基-聯苯-4-基)-甲醇以類似實施例 3B 之方式製得之 1-溴甲基-4-[4-(三氟甲基)苯基]苯製備標題化合物。400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.68 (m, 4H), 7.51 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.60 (d, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 0.88 (t, 3H)。

步驟 8. 2-[2-丁基-4-({4-[4-(三氟甲基)苯基]苯基}甲硫基)苯氧基]乙酸(化合物 100)之製備

以類似實施例 1 之方式使用實施例 100G 製備標題化合物。mp 155-157°C ; 400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.88 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.17 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 0.81 (t, 3H)。MS m/z 473 (M-1)。元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{SF}_3$: 計算值 : C, 65.81 ; H, 5.31 ; 實測值 : C, 65.95 ; H, 5.36。

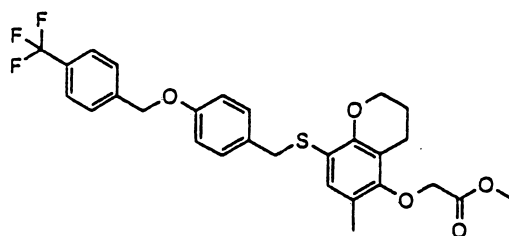
實施例 101

{6-甲基-8-[4-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-吡-5-基氧基}-乙酸(化合物101)之合成



101

步驟1. {6-甲基-8-[4-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-吡-5-基氧基}-乙酸甲酯(化合物101A)之製備



101A

以類似實施例1F之方式使用(8-巰基-6-甲基-吡-5-基氧基)-乙酸甲酯和實施例14B製得之產物製備標題化合物。MS m/z 533 ($M+1$)。

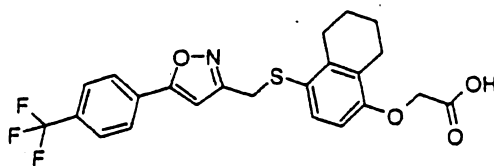
步驟2. {6-甲基-8-[4-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-吡-5-基氧基}-乙酸(化合物101)之製備

於實施例101A的產物(0.4克, 0.75毫莫耳)/2-3毫升甲醇攪拌漿液中加入2 N KOH溶液(5毫升)並將混合物置於蒸汽浴上略為加熱直到近乎澄清為止, 然後在室溫下攪拌。3小時之後, 用15-20毫升冰-水稀釋該混合物並用 H_3PO_4 予以酸化。15分鐘之後, 濾出沉澱物, 用水清洗3次並乾燥而得標題

產物，0.2克，51%。400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.70 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7.59 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7.18 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 6.88 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 6.83 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.06 (t, 2H, $J=4.9$ Hz), 3.95 (s, 2H), 2.63 (t, 2H, $J=6.3$ Hz), 2.03 (s, 3H), 1.79 (五重線, 2H); MS m/z 517 (M-1)。

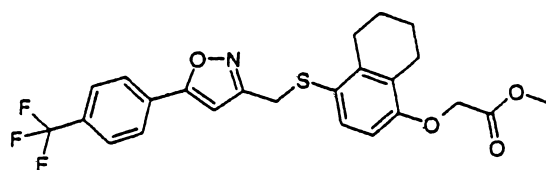
實施例 102

{4-[5-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫烷基]-5,6,7,8-四氫-萘-1-基氧基}-乙酸(化合物102)之製備



102

步驟 1. {4-[5-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫烷基]-5,6,7,8-四氫-萘-1-基氧基}-乙酸甲酯(化合物102A)



102A

以類似實施例 1F 之方式使用 (4-巯基-5,6,7,8-四氫-萘-1-基氧基)-乙酸甲酯和實施例 42C 的產物製備標題化合物；用甲醇再結晶而得標題化合物。MS m/z 478 (M+1)。

步驟 2. {4-[5-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫烷基]-5,6,7,8-四氫-萘-1-基氧基}-乙酸(化合物102)

以類似實施例 1 之方式使用實施例 102A 的產物製備標題

化合物。mp 167-170°C ; 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.01 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7.83 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.14 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.07 (s, 1H), 6.58 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 4.56 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 1.60 (m, 4H); MS m/z 464 ($M+1$)。

本發明化合物也可以使用組合化學方法予以製備。特別者，實施例103-134化合物係使用類似於前面所述實施例1-102的組合化學製備者。可用於本發明中的組合化學方法包括其中將活化醇與硫醇接觸後將所得酯皂化而得所欲產物。此等方法可以使用前面所述流程1中化合物D為範例硫醇，化合物Y為範例活化醇且化合物F為範例所欲產物之情況予以示範說明。

實施例103-134

實施例 No.	名稱	MS m/z
103	(4-{2-丁基-5-氯-1-[4-(1-氰基-環戊基)-苯甲基]-1H-咪唑-4-基甲基硫烷基}-2-甲基-苯氧基)-乙酸	552.37
104	[4-(5-聯苯-4-基-2-噻吩-2-基-4,5-二氫-呋唑-4-基甲基硫烷基)-5-甲氧基-2-甲基-苯氧基]-乙酸	546.33
105	{4-[2-(4-溴-苯氧基)-乙基硫烷基]-2,6-二甲基-苯氧基}-乙酸	451.33
106	[4-(3-{2-[4-(2-二乙氨基-乙氧基)-苯基]-苯并咪唑-1-基}-丙基硫烷基)-5-甲氧基-2-甲基-苯氧基]-乙酸	578.43

107	[4-(5-聯苯-4-基-2-噻吩-2-基-4,5-二氫-噁唑-4-甲基硫烷基)-2-甲基-苯氧基]-乙酸	516.31
108	(4-{2-[3-(4-氟-苯基)-苯并[b]噻吩-7-基]-乙基硫烷基}-2-甲基-苯氧基)-乙酸	451.24
109	{2-甲基-4-[2-(5-苯基-萘-1-基氧基)-乙基硫烷基]-苯氧基}-乙酸	443.3
110	[2-甲基-4-(3-苯氧基-苯甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸	379.23
111	[2,5-二甲基-4-(5-對-甲苯基-1,3,4-噁二唑-2-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸	385.22
112	[2-甲基-4-(4-吡唑-1-基-苯甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸	355.2
113	[2-甲基-4-(5-甲基-3-苯基-異噁唑-4-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸	370.2
114	[4-(聯苯-2-基甲基硫烷基)-2-甲基-苯氧基]-乙酸	363.2
115	{4-[5-(4-氟-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸	390.16
116	[2-甲基-4-(5-對-甲苯基-1,3,4-噁二唑-2-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸	371.19
117	{4-[3-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基甲基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸	391.14
118	[2,5-二甲基-4-(4-吡唑-1-基-苯甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸	369.2

119	[4-(聯苯-2-基甲基硫烷基)-2,5-二甲基-苯氧基]-乙酸	377.19
120	[4-(4-苯甲氧基-苯甲基硫烷基)-5,6,7,8-四氫-萘-1-基氧基]-乙酸	433.41
121	[4-(4-苯甲氧基-苯甲基硫烷基)-2,6-二甲基-苯氧基]-乙酸	407.39
122	[4-(4-苯甲氧基-苯甲基硫烷基)-2,5-二甲基-苯氧基]-乙酸	407.38
123	[4-(4-苯甲氧基-苯甲基硫烷基)-2-甲基-苯氧基]-乙酸	393.38
124	[4-(4-苯甲氧基-苯甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸	379.35
125	[4-(聯苯-4-基甲基硫烷基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基氧基]-乙酸	403.4
126	[4-(聯苯-4-基甲基硫烷基)-2,6-二甲基-苯氧基]-乙酸	377.38
127	[4-(聯苯-4-基甲基硫烷基)-2,5-二甲基-苯氧基]-乙酸	377.37
128	[4-(聯苯-4-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸	349.32
129	{4-[3-(2-氟-苯氧基)-苯甲基硫烷基]-2,6-二甲基-苯氧基}-乙酸	411.2
130	[4-(2-{4-[2-(3-氯-4-環己基-苯基)-乙基]-哌咁-1-基}-乙基硫烷基)-2-甲基-苯氧基]-乙酸	531.31

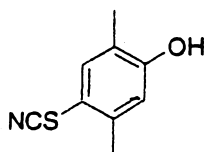
131	[5-甲氧基-2-甲基-4-(2-{4-[2-(3-苯基-苯并呋喃-7-基)-乙基]-哌啶-1-基}-乙基硫烷基)-苯氧基]-乙酸	561.37
132	{4-[2-(2,6-二苯基-哌啶-1-基)-乙基硫烷基]-5-甲氧基-2-甲基-苯氧基}-乙酸	492.31
133	[2-甲基-4-(2-{4-[2-(3-苯基-苯并呋喃-7-基)-乙基]-哌啶-1-基}-乙基硫烷基)-苯氧基]-乙酸	531.32
134	{4-[2-(2,6-二苯基-哌啶-1-基)-乙基硫烷基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸	462.25

下面要進一步說明實施例103-134之製備。

組合方法中所用的硫醇之製備

硫醇 WW

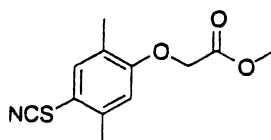
2,5-二甲基-4-硫氰酸基-酚(化合物 WWA)之製備



WWA

以類似實施例1B之方式製備標題化合物。400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.0 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 2.3 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); MS m/z 180 (M+1)。

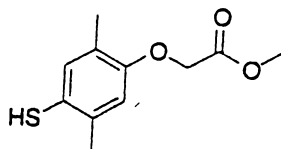
(2,5-二甲基-4-硫氰酸基-苯氧基)-乙酸甲酯(化合物 WWB)之製備



WWB

以類似實施例 1C 之方式自化合物 WWA 製備標題化合物。
 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.07 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); MS m/z 252 ($m+1$)。

(4-巰基-2,5-二甲基-苯氧基)-乙酸甲酯(化合物 WW)之製備

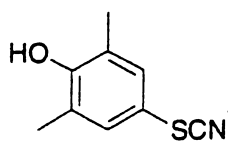


WW

以類似實施例 1D 之方式自化合物 WWB 製備標題化合物。
 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.07 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.07 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); MS m/z 227 ($M+1$)。

硫醇 XX

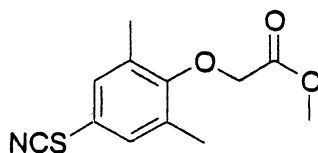
2,6-二甲基-4-硫氰酸基-酚(化合物 XXA)之製備



XXA

以類似實施例 1B 之方式自 2,6-二甲基酚製備化合物 XXA。
 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.96 (s, 1H), 7.22 (s, 2H), 2.13 (s, 6H)。

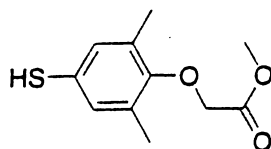
(2,6-二甲基-4-硫氰酸基-苯氧基)-乙酸甲酯(化合物 XXB)之製備



XXB

以類似實施例1C之方式自化合物XXA製備化合物XXB，產生2.5克(46%)之標題化合物，其純度足以接續使用。400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.11 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.14 (s, 6H)。

(4-巰基-2,6-二甲基-苯氧基)-乙酸甲酯(化合物XX)之製備

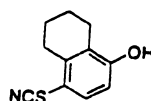


XX

以類似實施例1D之方式自化合物XXB，於快速層析術純化(梯度溶析：100%己烷至30%EtOAc/己烷)製備化合物XX，1.8克(82%)為標題化合物。400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 6.90 (s, 2H), 5.51 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.10 (s, 6H); MS m/z 225 (M-1)。

硫醇YY

4-硫氰酸基-5,6,7,8-四氫-萘-1-酚(化合物YYA)之製備

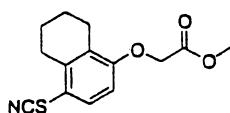


YYA

將5,6,7,8-四氫-萘-1-酚(1克，6.8毫莫耳)溶解在25毫升乙腈中。加入硫氰酸鈉(1.76克，22毫莫耳)和溴化鈉(0.7克，6.8毫莫耳)並在周溫下攪拌5分鐘。於5分鐘期間滴加溴(1.2克，7.48毫莫耳)。攪拌有機溶液2小時。加入鹽水並將粗產物萃取到乙酸乙酯內2次。將合併有機萃取液用鹽水萃洗1次之後，以硫酸鈉脫水，傾析並濃縮。正相層析術純化得

到標題產物，1.28克，92%。400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.1 (s, 1H), 7.40 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 6.61 (d, 1H, 8.8 Hz), 2.78 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 1.70 (m, 4H)。MS m/z 278 ($m+1$)。

(4-硫氰酸基-5,6,7,8-四氫-萘-1-基氧基)-乙酸甲酯(化合物YYB)之製備

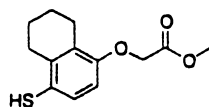


YYB

以類似實施例1C之方式使用化合物YYA製備標題化合物。

400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.4 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 6.80 (d, 1H, 8.8 Hz), 4.84 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.78 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 1.70 (m, 4H)。MS m/z 278 ($m+1$)。

(4-巰基-5,6,7,8-四氫-萘-1-基氧基)-乙酸甲酯(化合物YY)之製備



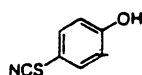
YY

以類似實施例1D之方式使用化合物YYB製備標題化合物。

400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.08 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 6.55 (d, 1H, 8.8 Hz), 4.71 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 1.65 (m, 4H)。MS m/z 253 ($M+1$)。

硫醇ZZ

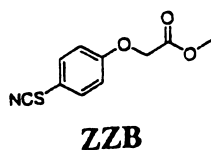
4-硫氰酸基-酚(化合物ZZA)之製備



ZZA

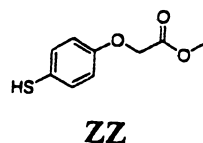
以類似實施例1B之方式使用酚製備標題化合物。MS m/z 152 ($M+1$)。

(4-硫氰酸基-苯氧基)-乙酸甲酯(化合物ZZB)之製備



以類似實施例1C之方式使用ZZA製備標題化合物。MS m/z 224 ($M+1$)。

(4-巰基-苯氧基)-乙酸甲酯(化合物ZZ)之製備



以類似實施例1D之方式使用ZZB製備標題化合物。MS m/z 197 ($M-1$)。

實施例103-134之製備

醇製備：

將鹽形式的恰當醇(0.65毫莫耳)溶解在3.0毫升低水含量MeOH中。然後於含有該醇的每一管瓶加入 $MP-CO_3$ (3.21毫莫耳/克，相對於醇為3.70當量，2.41毫莫耳)並於周溫下搖盪3小時。然後將樣品過濾到稱重過的管瓶中並濃縮。

醇活化：

之後將醇樣品用DCM稀釋到0.15 M並各取1.0毫升到一反應管內。接著於每一反應管中加入PS-嗎啉(4.0毫莫耳/克，相對於醇為2當量，0.3毫莫耳)與25微升甲烷磺醯氯。於周溫下搖盪反應管16小時。然後將樣品過濾到收集管中，用兩份的1.0毫升液份的DCM清洗樹脂並濃縮。

烷基化：

以下述方式使用硫醇產物 2C、1D、WW、XX、YY 或 ZZ 與恰當的活化醇或烷基鹵化物合成實施例 103-134。將每一硫醇用 CH_3CN 稀釋到 0.15 M 並將每一活化醇用 CH_3CN 稀釋到 0.15 M。然後於一反應管內給入 1.0 毫升液份的每一種硫醇 (0.15 毫莫耳) 和 1.0 毫升液份的每一種活化醇 (1.0 當量，0.15 毫莫耳) 並加入 100 毫克的 Cs_2CO_3 (2 當量，0.3 毫莫耳)。在 60°C 下搖盪反應管 2.5 小時。將反應混合物過濾到收集管中，用兩份的 1.0 毫升液份的 CH_3CN 清洗樹脂並濃縮。

皂化：

以下面的方式使用得自上面所討論的烷基化步驟之產物合成實施例 103-134。將每一烷基化產物用 3.0 毫升的 0.5 M LiOH 在 4:1 甲氧基乙醇： H_2O 予以稀釋，在 60°C 下搖盪 4 小時並冷卻到室溫。之後，於每一反應中加入 1.0 毫升的 1 N HCl 和 1.0 毫升的鹽水。用 2.0 毫升 EtOAc 萃取每一反應物 2 次並將有機層濃縮而得所欲產物。

生物學檢定

本發明化合物具有在諳於此技者常用的標準檢定中展示出的 PPAR 調制活性。因此，此等化合物與包括此等化合物的調配物可用來壓制食慾，調制瘦素和治療，預防或控置高膽固醇血症，血脂肪異常，肥胖症，攝食失調症，高糖血症，動脈粥樣硬化，高三酸甘油脂血症，高胰島素血症和糖尿病。

A. 選擇率測量

1. 檢驗 A. 使用 HepG2 肝癌細胞系的短暫轉染

用編碼 hPPAR α ，hPPAR β 或 mPPAR γ 嵌合型受體的表現質體與含有在控制蟲螢光素酶報導子基因的病毒 E1B 啟動基因上游處的酵母上游活化序列 (UAS) 之報導子 (reporter) 短暫地轉染 HepG2 細胞。此外，使用質體 pRSV β -gal 來控制轉染效率。將 HepG2 細胞置於補充 10% FBS 和 1 μ M 非必需胺基酸的 DMEM 中生長。於第一天，將細胞以 2.5×10^6 /皿分開到 100 毫米的皿中並在 37°C / 5% CO₂ 下培育整夜。於第二天，用編碼嵌合型受體的質體 DNA，蟲螢光素酶報導子基因和 β -gal 短暫地轉染該細胞。對於每一 100 毫米的皿，將 15 微克蟲螢光素酶報導子 (PG5E1b) DNA，15 微克 Gal4-PPAR 嵌合型受體 DNA 和 1.5 微克 β -gal 質體 DNA 與 1.4 毫升 opti-MEM 在管子內混合。於管子內的 1.4 毫升 opti-MEM 加入 28 微升 LipoFectamine-2000 藥劑並在室溫下溫置 5 分鐘。將稀釋過的 Lipofectamine-2000 藥劑與該 DNA 混合物組合並在室溫下溫置 20 分鐘。於每一 100 毫米皿的細胞內加入新鮮培養基之後，於裝有 14 毫升培養基的 100 毫米皿中逐滴加入 2.8 毫升的 Lipofectamine-2000-DNA 混合物，並在 37°C 下溫置整夜。於第三天，將細胞用胰蛋白酶處理移開該等 100 毫米皿並重新在 96 洞板上平板培養。細胞係在 150 微升培養基中以 2.5×10^4 細胞/洞平板培養並加入以培養基稀釋過的 50 微升化合物。所加入的化合物係在 50 μ M 到 50 pM 的範圍內。於添加化合物之後，將諸板置於 37°C 下 24 小時。隨後，用 100 微升 PBS 洗滌細胞一次，予以溶裂，並使用得自 Tropix® 的

Dual-Light 蟲螢光素酶套組根據製造商的建議予以處理而在 EG&G Bethold MicroLumat LB96P 光度計上測量蟲螢光素酶和 β -gal 的活性。使用 GraphPad Prism™ 程式得到 EC_{50} 值。令人訝異者，本發明化合物展現出對 PPAR α 和 PPAR β 兩者的抑制活性。本發明化合物展現出從 0 到約 20 μ M 的 Hep G2-hBeta EC_{50} 值 (“ $EC_{50\beta}$ ”) 和 Hep G2-hAlpha EC_{50} 值 (“ $EC_{50\alpha}$ ”) 範圍。特定言之，如表 1 中所示者，本發明化合物的 Hep G2-hBeta EC_{50} 值和 Hep G2-hAlpha EC_{50} 值都落於下列 6 組中：

- I) >0-300 nM
- II) >300-500 nM
- III) >500-1000 nM
- IV) >1000-2000 nM
- V) >2000-5000 nM
- VI) >5000 nM

表 1

化 合 物	$EC_{50\beta}$ nM (組)	$EC_{50\alpha}$ nM (組)
1	I	I
3	I	V
4	I	I
5	IV	-
7	I	I
9	I	I
10	I	II

11	I	III
12	I	-
14	I	I
15	I	-
16	I	I
17	IV	V
18	I	VI
19	I	I
20	I	V
21	I	I
22	IV	III
23	I	I
25	V	IV
26	I	-
27	V	III
28	IV	IV
29	I	I
30	IV	IV
31	VI	IV
32	II	IV
33	IV	IV
34	I	I
35	II	I
36	V	I
37	I	-
38	I	-
39	I	-
40	III	-

41	I	V
42	I	V
43	I	III
44	III	VI
45	I	-
46	I	I
47	VI	-
48	I	V
49	I	II
50	V	-
51	V	-
52	I	III
53	I	IV
54	II	-
57	V	IV
58	V	-
59	IV	VI
60	VI	-
61	II	-
62	IV	VI
63	I	V
64	VI	-
65	VI	-
66	VI	-
67	I	-
68	IV	-
69	V	-
70	III	-

71	III	
72	IV	-
73	I	V
74	I	V
75	III	-
76	IV	-
77	II	-
78	II	-
79	II	VI
80	IV	-
81	I	VI
84	II	VI
85	IV	-
87	V	-
88	VI	-
89	IV	-
90	III	-
91	V	-
92	I	I
93	III	-
97	III	VI
98	V	-
99	II	-
100	III	-

B. PPAR調制劑對於hApoA1轉殖基因型小鼠體內脂質和人類脫輔基蛋白A1濃度的影響

人類apoA1轉殖基因型小鼠係購自Jackson實驗室。所有動

物都在溫度控制室內給予正常食物(Ralston-Purina)及自由飲用水，且處於從6 AM開始的12-小時照光，12-小時黑暗循環。於研究的處理階段中，每日在6與9 AM之間使用指定化合物在1.5%羧甲基纖維素+0.2% Tween-20 (CMC/Tween)媒劑中的懸浮液經口管餵給小鼠投藥。對照動物只接受媒劑。媒劑體積為體重的0.25%。於麻醉之下，每星期在所指定的研究日早上取得尾部血液。於研究終止時，採去組織樣品(肝、腸、脂肪和肌肉)以研究對於會影響脂質新陳代謝的基因之影響。接受檢驗的每一種本發明化合物都對對照動物所觀察到的值造成HDL的明顯增加。此外，此等化合物都導致比在對照組中所觀察到者較為低的三酸甘油脂水平。在hApoA1轉殖基因型小鼠模型中檢驗的本發明化合物於以30毫克/公斤/天的劑量下都顯示出一範圍的HDL-c增高和三酸甘油脂降低。例如，實施例4相對於對照族群提高HDL-c 97%而降低三酸甘油脂65%，實施例6相對於對照族群提高HDL-c 24%而降低三酸甘油脂59%，且實施例3相對於對照族群提高HDL-c 9%而降低三酸甘油脂70%。

C. 本發明化合物對於胰島素抗性或糖尿病性食蟹猴(Cynomolgus Monkeys)的影響

對胰島素抗性或(第II型)糖尿病性食蟹猴用[5-甲氧基-2-甲基-4-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸以遞增劑量方式(0.1至1毫克/公斤)處理8週。每兩星期採取血漿樣品並分析血糖和瘦素。於研究期間也於不同時點測量體重。表2列出糖尿病猴的平均體重而表3列出胰島素抗

性猴子的平均體重。

表 2

糖尿病猴的平均體重

	-7wk	-4wk	平均基線	2wk	5wk	7wk	8wk
Diab Ctl平均值	8.10	8.05	8.08	8.17	8.18	8.17	8.19
Diab Ctl StDev	3.77	3.77	3.77	3.74	3.70	3.70	3.64
Diab Ctl SEM	1.89	1.88	1.89	1.87	1.85	1.85	1.82
Diab Txt平均值	8.84	8.91	8.87	8.75	8.37	8.08	7.80
Diab Txt StDev	3.73	3.68	3.70	3.61	3.52	3.34	3.20
Diab Txt SEM	1.32	1.30	1.31	1.28	1.24	1.18	1.13

IR=胰島素抗性，Diab=糖尿病，Ctl=對照組，Txt=實驗組，
StDev=標準偏差，SEM=平均值的標準誤差

表 3

胰島素抗性猴的平均體重

	-7wk	-4wk	平均基線	2wk	4wk	6wk	8wk
IR Ctl平均值	6.18	6.15	6.17	6.04	6.00	5.94	5.91
IR Ctl StDev	3.48	3.43	3.46	3.22	3.19	3.16	3.17
IR Ctl SEM	1.74	1.72	1.73	1.61	1.60	1.58	1.59
IR Txt平均值	5.25	5.32	5.29	5.26	5.04	4.91	4.71
IR Txt StDev	3.17	3.22	3.19	3.42	3.40	3.34	3.20
IR Txt SEM	0.95	0.97	0.96	1.03	1.03	1.01	0.96

IR=胰島素抗性，Diab=糖尿病，Ctl=對照組，Txt=實驗組，

StDev=標準偏差，SEM=平均值的標準誤差

以相對於8-週處理的基線值表出的血漿瘦素值係以ELISA測定且列於表4之中。[5-甲氧基-2-甲基-4-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸對糖尿病性和胰島素抗性肥胖食蟹猴血漿瘦素值的影響係由對有接受處理的動物所看到的血漿瘦素值之較小幅增加而證實。

表4也以相對於8-週處理的基線值表出糖尿病猴所接受以維持恰當葡萄糖水平之外源胰島素量，外源胰島素需求量。胰島素抗性猴的定義為尚未罹患糖尿病且未接受外源胰島素者。外源胰島素需求量的減低為有改善的胰島素敏感性和葡萄糖控制之量度。

表 4

瘦素和外源胰島素

	處理前	處理後
外源胰島素需求量(U/天)		
糖尿病對照組	89±71	101±73
糖尿病處理組	66±16	18±4
瘦素(毫微克/毫升)		
糖尿病對照組	6.55±1.38	18.83±0.24
糖尿病處理組	7.22±0.93	10.89±2.7
胰島素抗性對照組	9.85±0.45	13.60±3.45
胰島素抗性處理組	7.33±1.16	5.73±2.14

調配物

本發明化合物可以單獨地給用或以與一或多種治療劑的組合之形式給用。此等包括，例如，用以治療，控制或預防高膽固醇血症，血脂肪異常，肥胖症，高糖血症，高膽固醇血症，動脈粥樣硬化，高三酸甘油脂血症和高胰島素血症。本發明化合物可以單獨地給用或以與一或多種治療劑的組合之形式給用以壓制食慾及調節瘦素。

該等化合物因而非常適合於調配來給哺乳動物方便給用以預防和治療此等疾病。

下面的實施例進一步示範說明由本發明所提出的典型調配物。

調配物 1

成分	量
式 I-V 化合物	0.5 至 800 毫克
苯甲酸鈉	5 毫克
等張性食鹽水	1000 毫升

混合上述成分並溶在鹽水中，作為經 IV 投予病患。

調配物 2

成分	量
式 I-V 化合物	0.5 至 800 毫克
微晶纖維素	400 毫克
硬脂酸	5 毫克
二氧化矽	10 毫克
糖，製糖用	50 毫克

將諸成分摻合到均勻並壓製成非常適合於給患者口服的錠劑。

調配物 3

成分	量
式 I-V 化合物	0.5 至 800 毫克
澱粉，乾燥過	250 毫克
硬脂酸鎂	10 毫克

將諸成分組合並研磨成適合於填充到給患者服用的硬質明膠膠囊內之物質。

調配物 4

成分	量，% 重量 / (總重量)
式 I-V 化合物	1 至 50
聚乙二醇 1000	32 至 75
聚乙二醇 4000	16 至 25

將諸成分透過熔化組合後倒在模子內，裝載量 2.5 克總重量。

雖然已經示範說明過本發明具體實例，不過此等具體實例無意用來示範說明本發明的所有可能形式。反而，本說明書所用的語詞為說明性語詞而非限制性者，且要了解者，可以做出多種改變而不違離本發明旨意和範圍。

伍、中文發明摘要：

本發明揭示會變更PPAR活性的化合物。本發明也揭示該等化合物的醫藥可接受鹽類，包括該等化合物或彼等的鹽之醫藥可接受組成物，及使用彼等作為治療劑以治療或預防哺乳動物高脂血症，高膽固醇血症，肥胖症，飲食失調症，高糖血症，動脈粥樣硬化，高三酸甘油脂血症，高胰島素血症和糖尿病之方法，以及對哺乳動物壓制食慾和調制瘦素(leptin)水平之方法。本發明也揭示製造所揭示的化合物之方法。

陸、英文發明摘要：

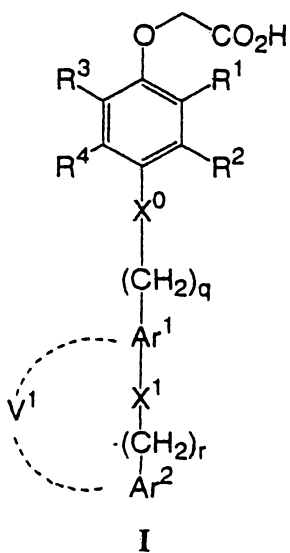
This invention discloses compounds that alter PPAR activity. The invention also discloses pharmaceutically acceptable salts of the compounds, pharmaceutically acceptable compositions comprising the compounds or their salts, and methods of using them as therapeutic agents for treating or preventing hyperlipidemia, hypercholesteremia, obesity, eating disorders, hyperglycemia, atherosclerosis, hypertriglyceridemia, hyperinsulinemia and diabetes in a mammal as well as methods of suppressing appetite and modulating leptin levels in a mammal. The present invention also discloses methods for making the disclosed compounds.

柒、指定代表圖：

(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：

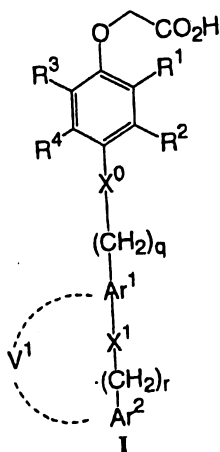
捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



拾、申請專利範圍：

94年9月23日修(更)正本

1. 一種式I化合物：

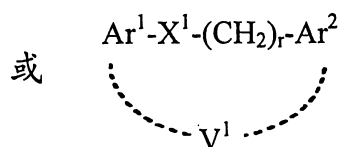


與其醫藥可接受鹽，其中：

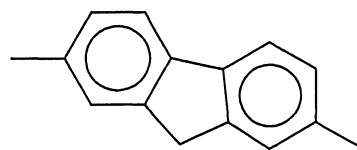
X^0 和 X^1 獨立地為不存在、O、S、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-$ ；

Ar^1 為可經取代之苯基、吡啶基、異噁唑基、吡啶基、咪唑基、苯基咪唑基、哌啶基或哌啶基（取代基為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵素或苯基）或 Ar^1 為可經噻吩基取代之4,5-二氫異噁唑基；

Ar^2 為可經取代之苯基、吡啶基或苯并呋喃基（取代基為鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷氧基、苯基或可經氰基取代之 C_{3-6} 環烷基或二- C_{1-6} 烷基胺 C_{1-6} 烷氧基）；



共同形成



基團；

R^1 和 R^2 係選自下列之中者：氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵 C_{1-6} 烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{CF}_3$ 、鹵素、硝基、氰基、OH

或與彼等所接著之原子一起形成一5至7員環（其中環可含一個氧原子）；

R^3 和 R^4 係選自下列之中者：氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵 C_{1-6} 烷基、 $-O(CH_2)_mCF_3$ 、鹵素、硝基、氰基或OH；

m 為0-5；

q 為0-6；及

r 為0-6。

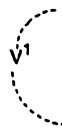
2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中：

X^0 為S；

X^1 為不存在；

Ar^1 為可經取代之苯基（取代基為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵素或苯基）；

Ar^2 為可經取代之苯基（取代基為鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷氧基、苯基、可經氰基取代之 C_{3-6} 環烷基或二- C_{1-6} 烷基胺 C_{1-6} 烷氧基）；



為不存在；

R^1 為氫；

R^2 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵 C_{1-6} 烷基、 $-O(CH_2)_mCF_3$ 、鹵素、硝基、氰基或OH；

R^3 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵 C_{1-6} 烷基、 $-O(CH_2)_mCF_3$ 、鹵素、硝基、氰基或OH；

R^4 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵 C_{1-6} 烷基、

$-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{CF}_3$ 、鹵素、硝基、氰基或 OH ；

m 為 0-5；

q 為 1；及

r 為 0。

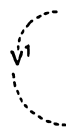
3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中：

X^0 為 S ；

X^1 為不存在；

Ar^1 為苯基；

Ar^2 為經取代之苯基（取代基為鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷氧基、苯基或可經氰基取代之 C_{3-6} 環烷基或二- C_{1-6} 烷基胺 C_{1-6} 烷氧基）；



為不存在；

R^1 為氫；

R^2 為 C_{1-6} 烷基；

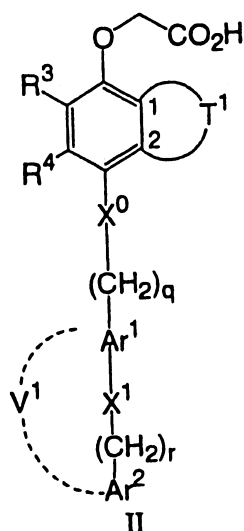
R^3 為 C_{1-6} 烷基；

R^4 為氫；

q 為 1；及

r 為 0。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其具式 II

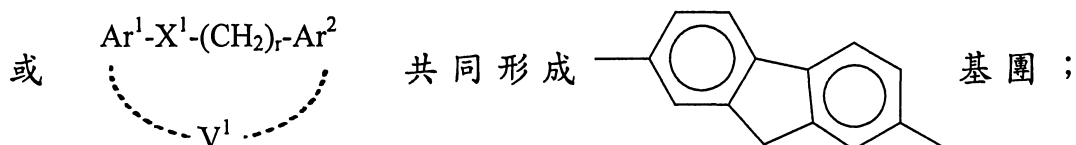


與其醫藥可接受鹽，其中：

X^0 和 X^1 獨立地為不存在、O、S、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-$ ；

Ar^1 為可經取代之苯基、吡啶基、異噁唑基、吡啶基、咪唑基、苯基咪唑基、哌啶基或哌啶基（取代基為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵素或苯基）或 Ar^1 為可經噻吩基取代之4,5二氫異噁唑基；

Ar^2 為可經取代之苯基、吡啶基或苯并呋喃基（取代基為鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷氧基、苯基或可經氰基取代之 C_{3-6} 環烷基或二- C_{1-6} 烷基胺 C_{1-6} 烷氧基）；



R^3 和 R^4 係選自下列之中者：氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵 C_{1-6} 烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{CF}_3$ 、鹵素、硝基、氰基或OH；

$\begin{pmatrix} r^1 \end{pmatrix}$ 為如申請專利範圍第1項所定義之一5至7員環；

m 為 0-5；

q 為 0-6；及

r 為 0-6。

5. 如申請專利範圍第4項之化合物，其中：

X^0 為 S；

X^1 為 O；

Ar^1 為 苯基；

Ar^2 為 4-三氟甲基苯基；

R^3 為 氫， C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

R^4 為 氫， C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

m 為 0-5；

q 為 1；

r 為 1；及

$\begin{pmatrix} r^1 \end{pmatrix}$ 為 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ ， $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ， $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$ ， $-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ ， $-CH_2CH_2-NR^4-CH_2-$ ， $-CH_2-CH_2-NR^4-$ ， $-NR^4-CH_2-CH_2-$ ， $-O-CH_2-CH_2-$ ， $-CH_2-CH_2-O-$ ， $-CH_2-CH_2-CH_2-NR^4-$ ， $-NR^4-CH_2-CH_2-CH_2-$ ， $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$ 或 $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ 。

6. 如申請專利範圍第4項之化合物，其中 $\begin{pmatrix} r^1 \end{pmatrix}$ 為

$-CH_2CH_2CO-O-$ ， $-CH_2CH_2-O-CO-$ ， $-CH_2CH_2-CH_2CH_2-$ ， $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ， $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$ ， $-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ ， $-CH_2CH_2-NR^4-CH_2-$ ， $-CH_2-CH_2-NR^4-$ ， $-NR^4-CH_2-CH_2-$

， -O-CH₂-CH₂-， -CH₂-CH₂-O-， -CH₂-CH₂-CO-， -CH₂-CO-CH₂-
 ， -CO-CH₂-CH₂-， -CH₂-CH₂-CH₂-CO-， -CO-CH₂-CH₂-CH₂-
 ， -CH₂-CO-CH₂-CH₂-， -CH₂-CH₂-CO-CH₂，
 -CH₂-CH₂-CH₂-NR⁴-， -NR⁴-CH₂-CH₂-CH₂-， -O-CH₂-CH₂-CH₂-
 ， -CH₂-CH₂-CH₂-O-， -CO-NR⁴-CH₂-CH₂-， -NR⁴CO-CH₂-CH₂-
 ， -CH₂-CH₂-NR⁴-CO-或-CH₂-CH₂-CO-NR⁴-。

7. 如申請專利範圍第1項之化合物，其為選自下列之中者：

[4-(聯苯-4-基甲基硫烷基)-5-甲氧基-2-甲基-苯氧基]-
 乙酸；

[5-甲氧基-2-甲基-4-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-
 苯氧基]-乙酸；

[4-(2',4'-二氯-聯苯-4-基甲基硫烷基)-5-甲氧基-2-甲
 基-苯氧基]-乙酸；

[5-甲氧基-2-甲基-4-(3'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-
 苯氧基]-乙酸；

[4-(4'-氯-聯苯-4-基甲基硫烷基)-5-甲氧基-2-甲基-苯
 氧基]-乙酸；

[7-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-氮茛-4-基氧
 基]-乙酸；

{5-甲氧基-2-甲基-4-[4-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲
 基硫烷基]-苯氧基}-乙酸；

[5-甲氧基-2-甲基-4-(3'-三氟甲氧基-聯苯-3-基甲基硫
 烷基)-苯氧基]-乙酸；

{5-甲氧基-2-甲基-4-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲

基硫烷基]-苯氧基}-乙酸；

{5-甲氧基-2-甲基-4-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸；

[3-甲氧基-4-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸；

{5-甲氧基-2-甲基-4-[2-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基)-乙基硫烷基]-苯氧基}-乙酸；

(4-{4-[2-(3-氟-苯基)-乙烯基]-苯甲基硫烷基}-5-甲氧基-2-甲基-苯氧基)-乙酸；

[5-甲氧基-2-甲基-4-(3-甲基-4'-三氟甲基-聯苯-4-基-甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸；

{4-[5-(4-氯-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫烷基]-5-甲氧基-2-甲基-苯氧基}-乙酸；

{5-甲氧基-2-甲基-4-[5-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-3-基甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸；

{5-甲氧基-2-甲基-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-異噁唑-5-基甲基硫烷基]-苯氧基}-乙酸；

[5-甲氧基-2-甲基-4-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基-甲基硫烷基)-苯氧基]-乙酸；

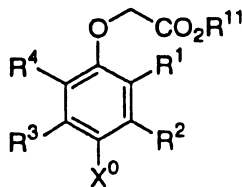
{7-[4-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲基硫烷基]-氮茛-4-基氧基}-乙酸；

{5-甲基-7-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯甲基硫烷基]-2,3-二氮-苯并呋喃-4-基氧基}-乙酸；

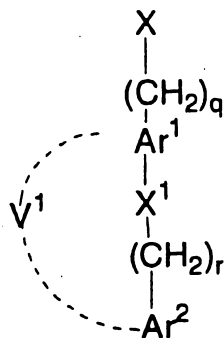
及彼等的醫藥可接受鹽。

8. 一種用於調製過氧化酶體增殖體活化受體(PPAR)活性之醫藥組合物，其包括如申請專利範圍第1項所述化合物摻合著載劑，稀釋劑或賦形劑。
9. 一種用以治療、預防或控制哺乳動物非胰島素依賴性糖尿病之醫藥組合物，該醫藥組合物包括一治療有效量的如申請專利範圍第1項所述化合物與用於彼的醫藥可接受稀釋劑，賦形劑或載劑。
10. 一種用以治療、預防或控制哺乳動物肥胖症之醫藥組合物，該醫藥組合物包括一治療有效量的如申請專利範圍第1項所述化合物與用於彼的醫藥可接受稀釋劑，賦形劑或載劑。
11. 一種用以調制哺乳動物瘦素(leptin)水平之醫藥組合物，該醫藥組合物包括一治療有效量的如申請專利範圍第1項所述化合物與用於彼的醫藥可接受稀釋劑，賦形劑或載劑。
12. 一種用以治療、預防或控制哺乳動物血脂肪異常之醫藥組合物，該醫藥組合物包括一治療有效量的如申請專利範圍第1項所述化合物與用於彼的醫藥可接受稀釋劑，賦形劑或載劑。
13. 一種用以治療、預防或控制哺乳動物高膽固醇血症之醫藥組合物，該醫藥組合物包括一治療有效量的如申請專利範圍第1項所述化合物與用於彼的醫藥可接受稀釋劑，賦形劑或載劑。
14. 一種製備如申請專利範圍第1項所述化合物或其醫藥可

接受鹽之方法，包括用



與



反應；

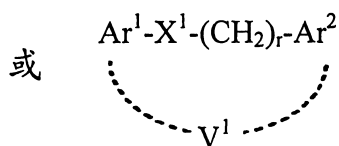
其中：

X^0 為 OH 或 SH；

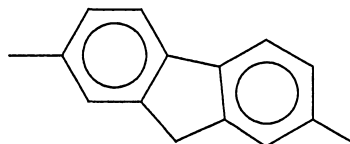
X^1 為不存在、O 或 S；

Ar^1 為可經取代之苯基、吡啶基、異噁唑基、吡啶基、咪唑基、苯基咪唑基、哌啶基或哌啶基（取代基為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵素或苯基）、或 Ar^1 為可經噻吩基取代之 4,5-二氫異噁唑基；

Ar^2 為可經取代之苯基、吡啶基或苯并呋喃基（取代基為鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷氧基、苯基、可經氰基取代之 C_{3-6} 環烷基或二- C_{1-6} 烷基胺 C_{1-6} 烷氧基）；



共同形成



基團；

R^1 和 R^2 係選自下列之中者：氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵 C_{1-6} 烷基、 $-O(CH_2)_mCF_3$ 、鹵素、硝基、氰基、OH或與彼等所接著之原子一起形成-5至7員環(其中環可含一個氧原子)；

R^3 和 R^4 係選自下列之中者：氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵 C_{1-6} 烷基、 $-O(CH_2)_mCF_3$ 、鹵素、硝基、氰基或OH；

R^{11} 為 C_{1-6} 烷基；

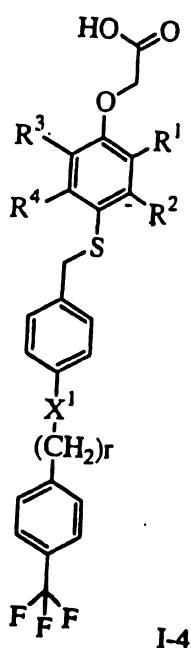
X為鹵素；

m為0-5；

q為0-6；及

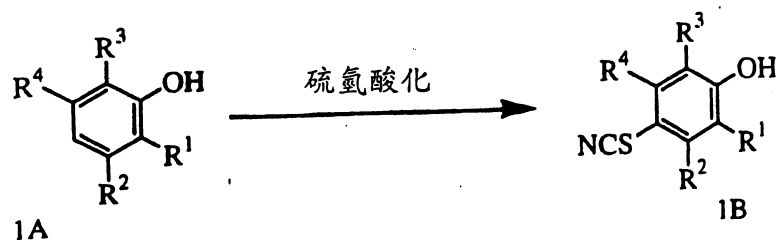
r為0-6。

15. 一種製備式I-4化合物的方法，

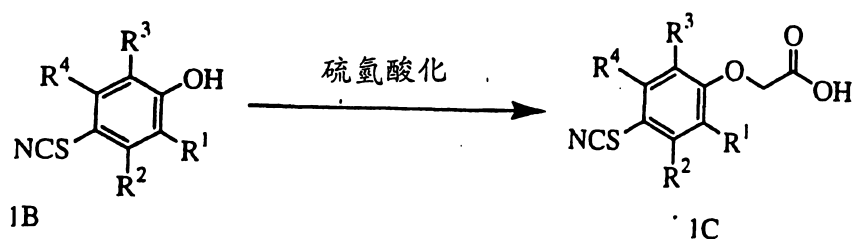


該方法包括：

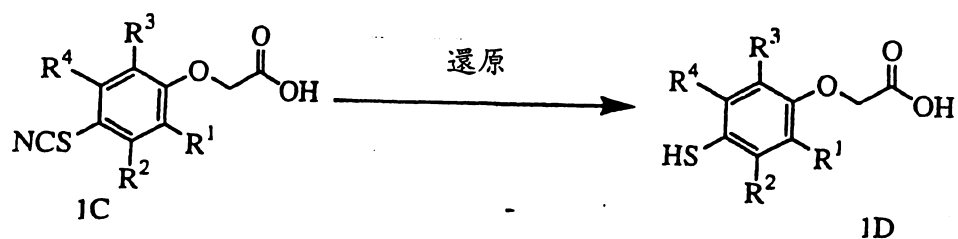
(a)將酚1A轉化為硫氰酸酯1B：



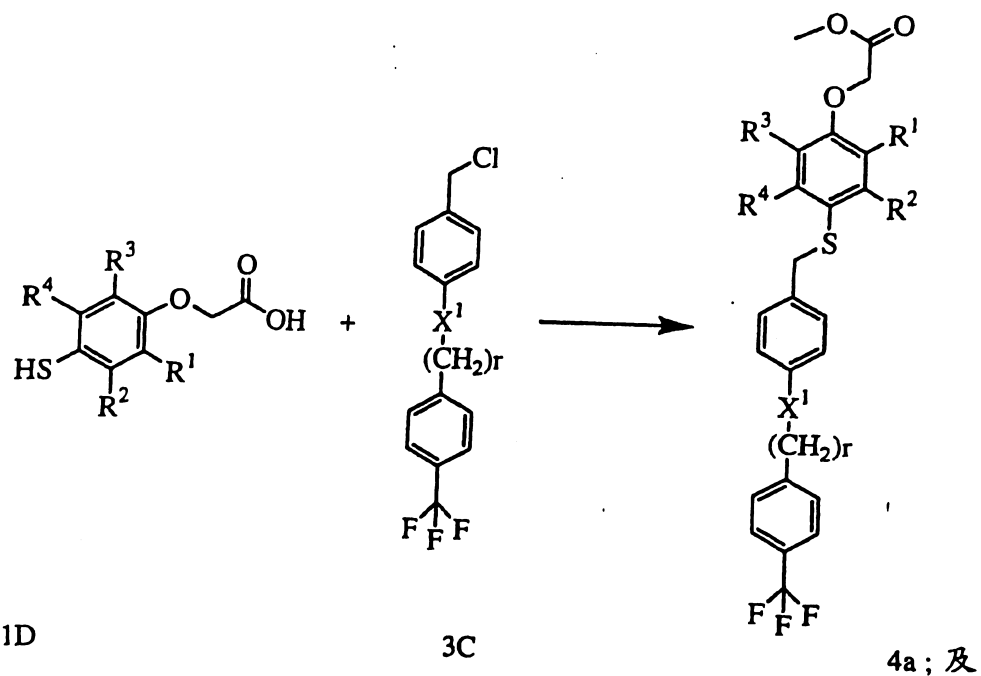
(b) 將硫氰酸酯 1B 所含之酚分子團烷基化成為乙醯氧基酯 1C :



(c) 將 1C 所含硫氰酸酯分子團還原形成硫醇 1D :



(d) 用氯化物 3C 將硫醇 1D 烷基化形成 4a :



(e)將4a所含酯分子團皂化形成I-4；

其中

R¹為氫或與R²一起形成一5員碳環；

R²為甲氧基或與R¹一起形成一5員碳環；

R³為氫或甲基；

R⁴為氫；

X¹為不存在或為O；且

r為0或1。