

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

國（地區） 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權

瑞典 1999年12月03日 9904421-6 ☐有 ☒無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

發明之領域

本發明係關於特定三取代苯基衍生物與同系物，製備此種化合物(其可用於伴隨胰島素抗性之臨床病況)之方法，其治療用途之方法，及含其藥學組合物。

發明之背景

胰島素抗性，其定義為在全體或個別組織對胰島素作用之降低敏感性，如骨骼肌肉、心肌、脂肪、及肝，遍及許多有或無糖尿病之個人。胰島素抗性症候群IRS指包括伴隨高胰島素症、可能之第2型糖尿病、動脈高血壓、中央(內臟)肥胖、觀察到如錯亂脂蛋白含量(一般特徵為高VLDL(非常低密度脂蛋白)與低HDL(高密度脂蛋白)濃度)之血脂蛋白異常、小而稠密之LDL(低密度脂蛋白)顆粒之存在、及低血纖維蛋白溶酶之胰島素抗性之許多徵候。

近來之流行性病理研究已報告，具有胰島素抗性之個人發生大為增加之心肌血管病狀與死亡率之危險，其顯著地遭受心肌梗塞與中風。在非胰島素相關糖尿病中，這些動脈硬化相關病況造成達所有死亡之80%。

在臨床醫學，目前僅有限地察覺在IRS中增加胰島素敏感度，因此修正視為造成動脈粥樣硬化加速進行之血脂蛋白異常之需求。

此外，目前不存在可適當地修正伴隨IRS之新陳代謝失序之藥理治療。迄今，第2型糖尿病之治療已集中在修正伴隨疾病之碳水化合物新陳代謝之錯亂控制。藉促分泌素(如磺基尿素)，如果需要，及施加外生胰島素，而造成內

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(2)

生胰島素分泌之刺激，為經常用以使血糖正常化之方法，但是其會進一步增強胰島素抗性且無法修正其他IRS徵候或心肌血管病狀與死亡率。此外，此種治療涉及低血糖及伴隨併發症之危險。

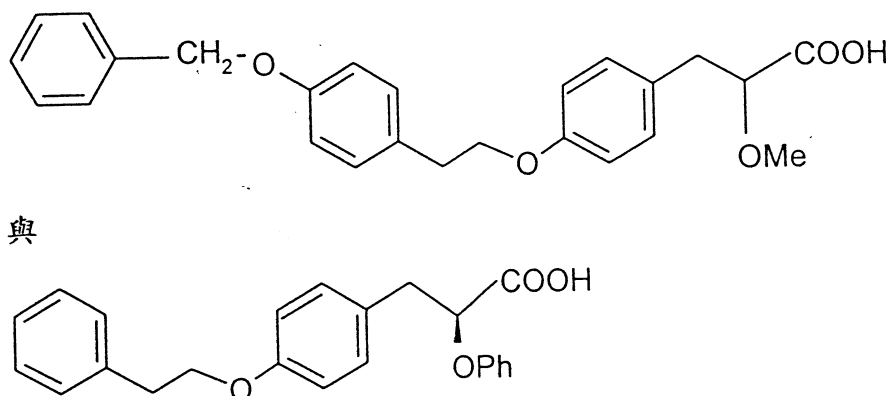
其他治療策略已集中在葡萄糖新陳代謝或吸收之錯亂，其包括縮二脲，如甲基甘油甲酸酯，或葡萄糖苷酶抑制劑，如acarbose。雖然這些藥劑已有一定程度之效果，其有限之臨床效果伴隨副作用。

一種新穎之治療策略涉及胰島素感化劑之使用，如噻唑啉二酮，其至少部份地經對核受體之刺激作用傳達其效果。Ciglitazone為此類之原型。在IRS之動物模型中，這些化合物似乎藉由經由主要在adipocytes之脂質運輸與處理之效果改良敏感度，造成骨骼肌肉、肝、與脂肪組織中之增強胰島素作用，而修正糖尿病之胰島素抗性及其伴隨之高三甘油酯症與高胰島素症、及高血糖症。

Ciglitazone及以後敘述之噻唑啉二酮由於不可接受之素性或顯示不當之藥效，在臨床發展已中斷報告。因此，有新穎及較低之具有胰島素感化性質之化合物之需求。

先行技藝

揭示於US 5 306 726及WO 91/19702專利之下式化合物



五、發明說明 (3)

及其特定衍生物，據稱可作為降血糖劑及降低膽固醇血劑，而且在US 5 232 945專利稱其可用於高血壓之治療。

AU 650 429專利揭示結構相關化合物，但是聲稱具有不同之性質：利尿、抗高血壓、抗血小板凝集、及抗脂肪氧化酶性質。

EP 139 421專利揭示具有降低血脂及血糖程度之能力之化合物。其中之化合物為troglitazone，一種已進入治療NIDDM或降低葡萄糖容忍度市場之化合物。

WO 97/31907專利揭示聲稱顯示良好血液-葡萄糖降低活性，因此具有血糖過高、血脂蛋白異常治療及/或預防之用途，特別是具有第II型糖尿病治療之用途之化合物。

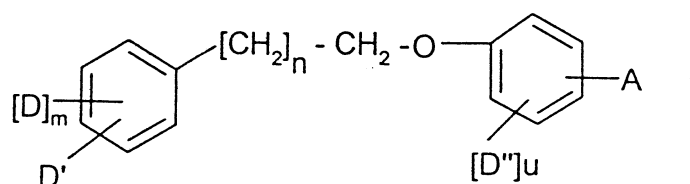
這些化合物亦聲稱具有其他疾病治療及/或預防之用途，其包括第I型糖尿病、高三甘油酯症、X症候群、胰島素抗性、心臟衰竭、糖尿病血脂蛋白異常、高血脂蛋白、高膽固醇血、高血壓、與心臟血管疾病，特別是心肌梗塞。

EP0428423專利揭示可作為抗高血壓或抗血小板凝集劑之特定經取代1-苯基-2-苯氧基乙烷化合物。

WO93/25521專利揭示特定1-取代-4-(苯基甲氧基甲基)苯化合物作為12-脂肪氧化酶抑制劑。

發明之說明

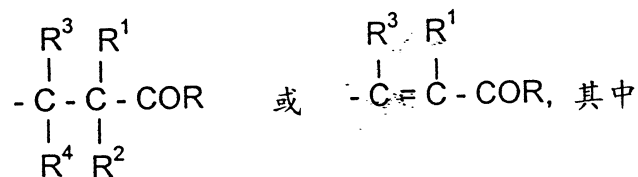
本發明係關於通式(I)之化合物



五、發明說明 (4)

及其立體與光學異構物與消旋物，及其藥學可接受鹽、溶劑合物、與藥物前體形式，式中

A 位於鄰、間或對位置且表示



R 為氫；

-OR^a，其中 R^a 表示氫、烷基、芳基、或烷芳基；

-NR^aR^b，其中 R^a 與 R^b 為相同或不同，而且 R^a 如以上所定義，及 R^b 表示氫、烷基、芳基、氰基、-OH、-O 烷基、-O 芳基、-O 烷芳基、-COR^c、或-SO₂R^d，其中 R^c 表示氫、烷基、芳基、或烷芳基，及 R^d 表示烷基、芳基、或烷芳基；

R¹ 為烷基、芳基、烯屬烴、炔屬烴、氰基；

-OR^e，其中 R^e 為烷基、鹽基、芳基、或烷芳基；

-O-[CH₂]_p-OR^f，其中 R^f 表示氫、烷基、鹽基、芳基、或烷芳基，及 p 表示 1-8 之整數；

-OCONR^aR^c，其中 R^a 與 R^c 如以上所定義；

-SR^d，其中 R^d 如以上所定義；

-SO₂NR^aR^f，其中 R^f 與 R^a 如以上所定義；

-SO₂OR^a，其中 R^a 如以上所定義；

-COOR^d，其中 R^d 如以上所定義；

R² 為氫、鹵素、烷基、芳基、或烷芳基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (5)

R^3 、與 R^4 為相同或不同，而且各表示氫、烷基、芳基、烷芳基、或鹵素；

m 為 0 至 1 之整數，較佳為 m 為 1；

n 為 1 至 6 之整數；

D 位於鄰、間、或對位置且表示

-OSO₂R^d，其中 R^d 如以上所定義；

-OCONR^fR^a，其中 R^f 與 R^a 如以上所定義；

-NR^cCOOR^d，其中 R^c 與 R^d 如以上所定義；

-NR^cCOR^a，其中 R^c 與 R^a 如以上所定義；

-NR^cR^d，其中 R^c 與 R^d 如以上所定義；

-NR^cSO₂R^d，其中 R^c 與 R^d 如以上所定義；

-NR^cCONR^aR^k，其中 R^a、R^c、與 R^k 為相同或不同，而且各表示氫、烷基、芳基、或烷芳基；

-NR^cCSNR^aR^k，其中 R^a、R^c、與 R^k 為相同或不同，而且各表示氫、烷基、芳基、或烷芳基；

-SO₂R^d，其中 R^d 如以上所定義；

-SOR^d，其中 R^d 如以上所定義；

-SR^c，其中 R^c 如以上所定義；

-SO₂NR^aR^f，其中 R^f 與 R^a 如以上所定義；

-SO₂OR^a，其中 R^a 如以上所定義；

-CN，

-CONR^cR^a，其中 R^c 與 R^a 如以上所定義；

或 D 為 -OR^a，其中 R^a 如以上所定義；

D' 位於鄰、間、或對位置且表示氫、烷基、鹽基、芳基、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (6)

烷芳基、鹵素、-CN、-NO₂、-NR^fR^b，其中R^f與R^b如以上所定義；

-OR^f，其中R^f如以上所定義；

-OSO₂R^d，其中R^d如以上所定義；或D'可表示經R^f取代之環烷基、CF₃、或芳基；

D''位於鄰、間、或對位置(較佳為D''位於鄰位置)，各D''

獨立地表示烷基、鹽基、芳基、烷芳基、鹵素、-CN、-NR^fR^b，其中R^f與R^b如以上所定義；

-OR^f，其中R^f如以上所定義；及

-OSO₂R^d，其中R^d如以上所定義；及

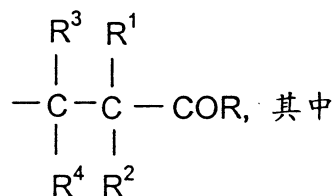
u為1或2之整數。

為了易於參考，以上式I之定義因此在以下稱為如A類中所定義。除非另有所述，各種取代基之定義在本發明全部如A類中所定義。

為了避免疑問，D'在相對連接苯環之-O-之鄰、間、或對位置取代。

式I化合物在伴隨胰島素抗性之臨床病況令人驚奇地有效。

A2類：本發明之較佳化合物為式I，其中A位於間或對位置且表示，



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (7)

R 為 氫 ；

-OR^a，其中 R^a如 A 類中所定義；

-NR^aR^b，其中 R^a與 R^b為相同或不同，而且 R^a如 A 類中所定義，及 R^b表示 氫、烷基、芳基、烷芳基、氰基、

-OH、-O 烷基、或 -O 烷芳基；

R¹ 為 氰 基 ；

-OR^d，其中 R^d如 A 類中所定義；

-O-[CH₂]_p-OR^a，其中 p 與 R^a如 A 類中所定義；

R² 為 氫 或 烷 基 ；

R³ 為 氫 或 烷 基 ；

R⁴ 為 氫 ；

n 為 1-3 之 整 數 ；

u 為 1 或 2 之 整 數 ；

m 為 0-1 之 整 數，較佳為 m 為 1；

D 位 於 鄰、間、或 對 位 置 且 表 示

-OSO₂R^d，其中 R^d如 A 類中所定義；

-OCONR^aR^c，其中 R^a與 R^c如 A 類中所定義；

-NR^cCOOR^d，其中 R^c與 R^d如 A 類中所定義；

-NR^cCOR^a，其中 R^c與 R^a如 A 類中所定義；

-NR^cR^d，其中 R^c與 R^d如 A 類中所定義；

-NR^cSO₂R^d，其中 R^c與 R^d如 A 類中所定義；

-NR^cCONR^kR^c，其中 R^a、R^c、與 R^k如 A 類中所定義；

-NR^cCSNR^aR^k，其中 R^a、R^c、與 R^k如 A 類中所定義；

-SO₂R^d，其中 R^d如 A 類中所定義；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (8)

-CN，

-CONR^aR^c，其中R^a與R^c如A類中所定義；

或D為-OR^a，其中R^a如A類中所定義。

D'位於鄰、間、或對位置且表示

氫、烷基、烷芳基、鹵素、-CN、或-NO₂；

-OR^h，其中R^h為氫或烷基；

D''位於鄰、間、或對位置(較佳為D''為鄰位置)且表示烷

基、烷芳基、鹵素、或-CN；

-OR^h，其中R^h如以上所定義。

A3類：本發明之其他較佳化合物為在A2類內者，其中

A位於間或對位置；

R為-OR^a，其中R^a為氫、烷基、或烷芳基；

-NHR^b，其中R^b為氫、烷基、烷芳基、氰基、-O烷基、或-O烷芳基；

R¹為-O烷基；

R²為氫或烷基；

R³為氫或烷基；

R₄為氫；

n為1-3之整數；

u為1或2之整數；

D位於鄰、間、或對位置且表示

-NR^cCOOR^d，其中R^c與R^d如A類中所定義；

-OSO₂R^d，其中R^d如A類中所定義；

D'為氫；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(9)

D''位於鄰或間位置(較佳為D''為鄰位置)且表示烷基、烷芳基、鹵素、或-CN。

A4類：本發明之其他較佳化合物為在A3類內者，其中

A位於對位置；

R為-OH、-O烷基、或-O烷芳基；

-NH₂、-NHO烷芳基、或-NHCN；

R¹為-O烷基，較佳為-O低碳烷基；

R²為氫；

R³為氫；

m為整數1；

n為整數1；

u為整數1；

D''位於鄰位置且表示烷基、烷芳基、鹵素、或-CN。

A5類：本發明之其他較佳化合物為在A4類內者，其中

D''位於鄰位置且表示烷基或烷芳基。

A6類：本發明之其他較佳化合物為在A5類內者，其中

D''位於鄰位置且表示烷芳基。

A7類：本發明之其他較佳化合物為可能鏡像異構物之一之化合物。

在鹽為可能之處，"藥學可接受鹽"包括藥學可接受酸與鹼及鹼加成鹽。例如，式I化合物之適合藥學可接受鹽為式I化合物之酸加成鹽，其為充份鹼性，例如，具有如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、三氟乙酸、檸檬酸、或順丁烯二酸之無機或有機酸之酸加成鹽；或者，例如，式I化合物之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (10)

鹽，其為充份酸性，例如，鹼或鹼土金屬鹽，如鈉、鈣、或鎂鹽、或銨鹽，或具有有機鹼之鹽，如甲胺、二甲胺、三甲胺、六氫吡啶、嗎啉、或參-(2-羥乙基)胺。

式I化合物之活體可水解酯恰為母分子之一型藥物前體。可預見母分子之其他藥物前體，如鹽胺藥物前體，而且可藉熟悉此技藝者之能力內之固定方法製備。式I化合物之藥物前體在本發明之範圍內。各種藥物前體在此技藝為已知的。例如，此種藥物前體衍生物可參見：

- a) Design of Prodrugs, H. Bundgaard編著，(Elsevier, 1985)及 Methods in Enzymology. 42: 309-396, K. Widder等人編著 (Academic Press, 1985);
- b) A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen與H. Bundgaard編著，Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs", H. Bundgaard p. 113-191 (1991);
- c) H. Bundgaard之Advanced Drug Delivery Reviews, 8:1-38 (1992);
- d) H. Bundgaard等人之Journal of Pharmaceutical Sciences, 77:285 (1988); 及
- e) N. Kakeya等人之Chem Pharm Bull, 32:692 (1984)。

藥物前體之較佳實例包括式I化合物之活體可水解酯。適合之羧基之藥學可接受酯包括C₁₋₈烷酯、C₅₋₈環烷酯、環胺酯、C₁₋₆烷氧基甲酯(例如，甲氧基甲基)、C₁₋₆烷鹽氧基甲酯(例如，三甲基乙鹽氧基甲基)、酞二酯、C₃₋₈環烷氧基羧基C₁₋₆烷酯(例如，1-環己基羧基乙基)；1,3-二噁

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(11)

烯-2-羰基甲酯，例如，5-甲基-1,3-二噁烯-2-羰基甲基；及C₁₋₆烷氧基羰氧基乙酯，例如，1-甲氧基羰氧基乙基，其中烷基、環烷基、與環胺基視情況地經，例如，苯基、雜環基、烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、羥基、烷氧基、芳氧基、或苄氧基取代，而且可在本發明化合物中之任何羰基形成。

亦應了解，本發明之特定化合物可以溶劑化(例如，水合)及未溶劑化形式存在。應了解，本發明包含所有此種溶劑化形式。

在取代基OR^a表示烷芳基時，較佳之烷芳基為苄基。

在全部說明書及所附之申請專利範圍中，特定之化學式或名稱應包含其所有之立體與光學異構物與消旋物，及不同比例之分別鏡像異構物之混合物(在此種異構物與鏡像異構物存在之處)，及其藥學可接受鹽與其溶劑合物，例如，水合物。異構物可使用習知技術分離，例如，層析術或分餾結晶。鏡像異構物可藉消旋物之分離而隔離，例如，藉分餾結晶、HPLC解析。非鏡像異構物可藉異構物混合物之分離而隔離，例如，藉分餾結晶；HPLC、或急驟層析術。或者，立體異構物可以對掌試劑在不造成消旋作用或差向異構作用之條件下，由對掌起始材料藉對掌合成，或藉衍生作用製造。所有之立體異構物均包括在本發明之範圍內。

以下之定義應用於全部說明書及所附之申請專利範圍。

除非另有所述或指示，名詞"烷基"表示具有1至6個碳原

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (12)

子之直鏈或分支烷基，或具有3至6個碳原子之環烷基原子，烷基可經取代或未取代。名詞"低碳烷基"表示具有1至3個碳原子之直鏈或分支烷基，或具有3個碳原子之環烷基原子，烷基可經取代或未取代。該烷基與低碳烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、及直鏈與分支鏈戊基與己基，及環丙基、環丁基、環戊基、與環己基。較佳烷基為具有1至3個碳原子之經取代或未取代直鏈或分支烷基。較佳烷基包括甲基、乙基、丙基、異丙基、與第三丁基。

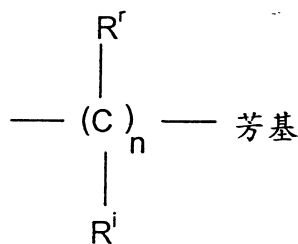
除非另有所述或指示，名詞"烷氧基"表示O-烷基，其中烷基如以上所定義。

除非另有所述或指示，名詞"鹵素"應表示氟、氯、溴、或碘，較佳為氟。

除非另有所述或指示，名詞"芳基"表示經取代或未取代苯基、呋喃基、噻吩基、或吡啶基，或任何這些基之熔融環系統，如萘基。

除非另有所述或指示，名詞"經取代"表示如以上所定義之烷基或芳基，其經一或更多個烷基、烷氧基、鹵素、胺基、氫硫基、硝基、羥基、鹽基、芳基或氫基取代。

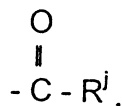
除非另有所述或指示，名詞"烷芳基"表示



五、發明說明 (13)

其中 n 為 1 至 6 之整數，及 R^i 與 R^j 為相同或不同，而且各表示如以上所定義之氫或烷基或芳基。

除非另有所述或指示，名詞"鹽基"表示



其中 R^j 為如以上所定義之氫、烷基、烷氧基、芳基、與烷芳基。

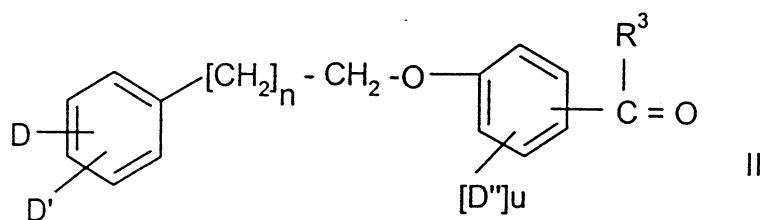
除非另有所述或指示，名詞"烯基"與"炔基"表示具有一或更多個雙或三鍵且具有最多 6 個碳原子，較佳為 3 個碳原子之直鏈或分支，經取代或未取代不飽和烴基。

除非另有所述或指示，名詞"保護基"(R^p)表示敘述於 Greene 與 Wuts 之標準教科書 "Protecting groups in Organic Synthesis"，第 2 版 (1991) 之保護基。保護基亦可為聚合物樹脂，如 Wang 樹脂或 2-氯三苯甲基氯樹脂。

製備之方法

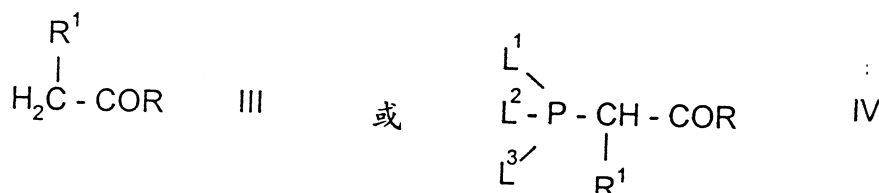
本發明之組合物可如以下所列依照任何以下之方法 A-J 而製備。然而，本發明不限於這些方法，化合物亦可如先行技藝之結構相關化合物所述而製備。

A. 其中 R^2 及 R^4 為氫之本發明式 I 化合物可藉由式 II 之羰基化合物



五、發明說明(14)

與式III或IV化合物之縮合反應，如Knoevenagel或Wittig型反應



其中式D、D'、D''、u、n、R¹、與R³如A類中所定義，及L¹=L²=L³為苯基，或L¹=L²為OR^d(其中R^d如A類中所定義)，及L³為=O，如果需要，繼而為雙鍵之還原及去除保護基而製備。

A1. 在縮合步驟中，在鹼(如乙酸鈉、六氫吡啶鹽、LDA、或第三丁氧化鉀)存在下，混合大約等莫耳量之反應物，以提供其中A為不飽和部份之式I化合物。此步驟可在惰性溶劑存在下或無溶劑而進行，在後者情形，溫度應充份高以造成至少反應混合物部份融化，較佳為之溫度為100°C至250°C之範圍。

有時需要加入如對-甲苯磺酸之脫水劑，以得到雙鍵之形成。

在典型此種反應中，醛或酮起始材料及式III化合物以約等莫耳量組合，而且將莫耳過量，較佳為1-5倍之無水乙酸鈉與混合物加熱，如果需要，在真空下，直到其融化。其中A為不飽和部份之式I化合物然後藉由混合水與丙酮，繼而過濾形成之沉澱而隔離。如果需要，可將粗產物純

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(15)

化，例如，藉再結晶或藉標準層析法。

此反應亦可在乙酸六氫吡啶鹽存在下，在如甲苯之溶劑中方便地實行。反應混合物在Dean-Stark裝置中回流以去除水。反應然後冷卻且藉標準方法隔離及純化烯烴產物。

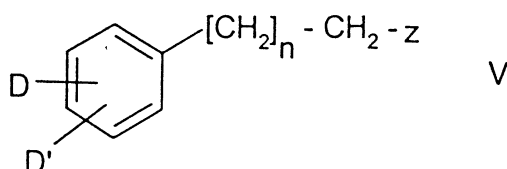
反應亦可藉由在無水四氫呋喃中混合起始材料與式III化合物，在 -20°C 緩慢地加入第三丁基鉀及以乙酸將反應驟冷而實行。隔離粗產物然後溶於甲苯，而且在Dean-Stark裝置中與對-甲苯磺酸回流以去除水。產物然後藉標準方法隔離及純化。

A2. 反應亦可在如氯仿之惰性溶劑中，在氯化鈦(IV)與吡啶存在下實行。

A3. 縮合步驟亦可如Wittig型反應(參考式IV化合物，Comprehensive Organic Synthesis第1卷，第755-781頁，Pergamon Press公司)或如實驗部份所述而實行。

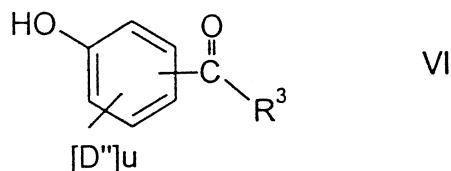
約等莫耳量之反應物II與IV在如四甲基脬或碳酸鉀之1-5倍過量之鹼存在下混合。此反應可在如二氯甲烷或異丙醇之惰性溶劑存在下，在適合之溫度(-10°C 至 $+60^{\circ}\text{C}$)進行夠長之時間。

式II化合物藉由偶合式V化合物



與式VI化合物

五、發明說明 (16)



其中式 D、D'、D''、u、n、與 R³ 如 A 類中所定義，例如，在烷化條件或藉 Mitsunobu 反應 (Tsunoda 之 Tetr. Lett. 34, 1639-42 (1993))，在需要時，繼而藉 D-基之修改而製備。

Z 基可為 -OH 或脫離基，如鹵素、磺酸基或 triflate。

式 III、IV、V、或 VI 化合物為商業可得，或可藉由熟悉此技藝者已知之標準方法由商業可得起始材料製備。

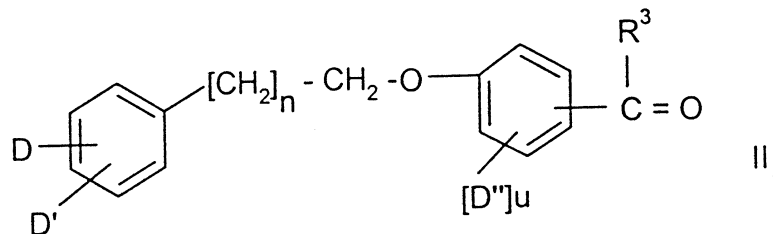
烯烴之還原可藉由使用許多已知之還原方法進行，如在如甲醇之低碳醇中，在適合觸媒、鎂或鈉汞齊存在下之催化氫化，或如二乙基-2,5-二甲基-1,4-二氫吡啶-3,5-二羧酸酯之氫轉移劑，以將碳-碳雙鍵還原。

催化氫化可在醇、賽路蘇、質子極性溶劑、有機溶劑、醚、低碳脂族酸中，而且特別是在甲醇、乙醇、甲氧基乙醇、二甲基甲鹽胺、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、乙酸乙酯、或乙酸中進行，其為單獨或混合使用。使用之觸媒之實例包括鈀黑、鈀於活性碳上、鉑氧化物或 Wilkinson 觸媒。視目標反應之反應性而定，反應可在不同之溫度及壓力進行。

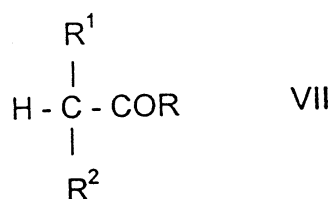
在使用二乙基-2,5-二甲基-1,4-二氫吡啶-3,5-二羧酸酯之氫轉移反應之情形，等莫耳量之反應物混合且在惰性氣氛或真空下將混合物加溫至融化 (140°C-250°C)。

五、發明說明 (17)

B. 本發明之式 I 化合物，其中 $A = -CR^3R^4-CR^1R^2-COR$ ，其中 R^4 為氫，可藉由反應式 II 之羰基化合物



與式 VII 化合物



其中 D、D'、D''、u、n、 R^1 、與 R^3 如 A 類中所定義，及 R^2 為烷基、芳基、或烷芳基，繼而脫羥，如果需要，去除保護基而製備。

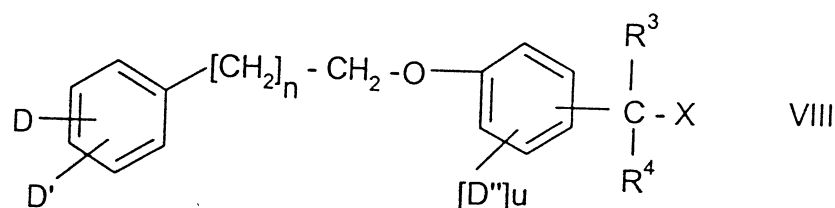
在反應中，在惰性溶劑中在如 LDA 之強鹼存在下，以式 VII 化合物反應式 II 化合物，繼而加入脫羥基。適合之反應條件及試劑敘述於 Smonou I 等人之 Synthetic Communications (1988) 18, 833，及等人之 Synthesis Olag G. (1991) 407，及 Georgiadis, M.P. 等人之 J. Heterocyclic Chemistry (1991) 28(3), 599-604，及 Majeticj, G. 等人之 Synth. Commun. (1993), 23(16), 2331-2335，及 Bioorg. Med. Chem. Lett. (1998) 8(2), 175-178。反應可如實驗部份所述

五、發明說明 (18)

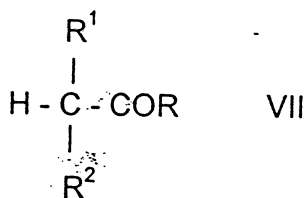
或藉熟悉此技藝者已知之標準方法進行。

式 VII 化合物為商業可得或藉標準步驟製備。

C. 本發明之式 I 化合物，其中 $A = CR^3R^4 - CR^1R^2 - COR$ ，其中 R^4 為氫，可藉由式 VIII 化合物



其中 X 為脫離基，如鹵素、磺酸基、或 triflate，與式 VII 化合物之烷化反應



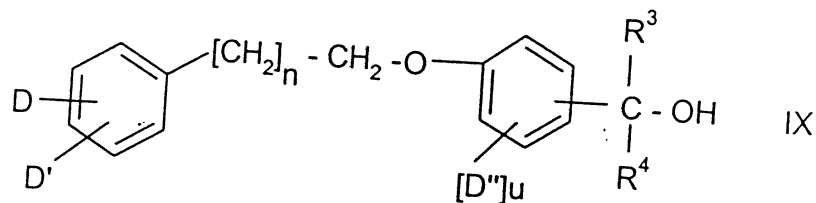
其中式 D、D'、D''、m、n、R、 R^1 、 R^2 、 R^3 、與 R^4 如 A 類中所定義，如果需要，繼而去除保護基而製備。

在烷化步驟中，式 VII 化合物在一或更多種鹼(如碳酸鉀、三乙基苄基銨氯鹽、氫化鈉、LDA、丁基鋰、或 LHMDs)存在下，及在惰性溶劑(如乙腈、DMF、或二氯甲烷)中，在適合之溫度反應式 VIII 化合物適合之時間。

反應可如實例所述或藉文獻(Synth. Comm. 19(788) 1167-1175 (1989))中已知之標準方法進行。

五、發明說明 (19)

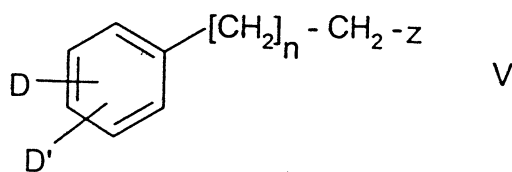
式VIII化合物可使用標準方法，由式IX之醇製備



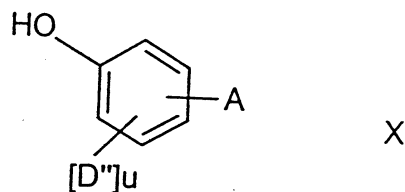
其中式D、D'、D''、u、n、R³與R⁴如A類中所定義。

式IX化合物可由式II化合物，藉由使用已知將羰基轉化成羥基之還原劑(如硼氫化鋰或硼氫化鈉)之還原作用，或藉標準方法藉由使用有機金屬化合物(如有機鋰或格任亞試劑)之反應製備。

D. 本發明之式I化合物可藉由下式化合物



與式X化合物之反應

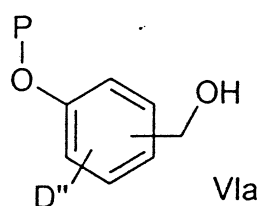


其中式D、D'、D''、u、n、與A如A類中所定義，及Z為-OH或脫離基，如鹵素、磺酸基、triflate，藉烷化反應或Mitsunobu反應，在需要時，繼而去除保護基而製備。

五、發明說明(20)

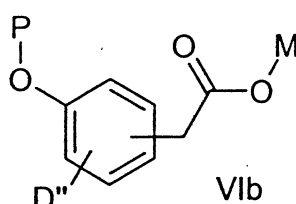
式X化合物可依照A中所述之方法，由其中羥基被保護(例如，使用苄基保護基)之式III化合物，及式VI化合物(其中 R^3 為氫)，繼而去除保護基而製備。

其中 R^3 為氫之式VI化合物可由式VIa化合物之氧化



其中式D''如A類中所定義，及P為適合之脫離基。可使用任何將醇轉化成醛之適合氧化劑，例如，氯鉻酸吡啶鹽。

式VIa化合物可藉由將酯化合物VIb還原成醇VIa而形成



其中M為任何適合用於酯形成醇之基。可使用任何將酯轉化成其醇之適合還原劑，例如， $LiAlH_4$ 。式VIb可由已知起始材料及由文獻中敘述之途徑製備，如J. Amer. Chem. Soc. (1974), 96, 2121-2129。

D1. 在烷化反應中，脫離基 R^1 可為磺酸基，如甲磺酸基、nosylate、甲苯磺酸基，或鹵素，如溴或碘。在鹼(如碳酸鉀或碳酸鈉)存在下，在惰性溶劑(如異丙醇或乙腈)

五、發明說明 (21)

中，將式 V 與 X 化合物以大約等莫耳量或以化合物之一為過量加熱至回流。

將混合物回流所需之時間，一般為 0.5 小時至 24 小時，作業步驟通常包括過濾以去除固態鹽，蒸發，及以水與有機溶劑(如二氯甲烷、乙酸乙酯、或二乙醚)萃取。

如果需要，藉再結晶或藉標準層析法將粗產物純化。

D2. Mitsunobu 反應可依照標準方法進行。

在典型 Mitsunobu 反應中，其中 R^1 基為羥基之式 V 化合物與式 X 化合物在惰性溶劑(如氯仿、二氯甲烷、或 THF)中以大約等莫耳量或以化合物之一為過量混合。加入稍微莫耳過量之偶氮二羧酸酯(1-4 當量)，如 DEAD 或 ADDP，及膦(1-4 當量)，如三丁膦或三苯膦，而且反應在夠高之溫度，例如，室溫，攪拌夠長之時間(1-24 小時)，以得到粗產物，其可依照文獻方法作業，而且如果需要則純化，例如，藉標準層析法。

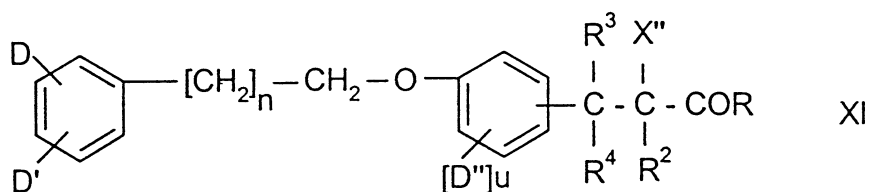
E. 本發明之式 I 化合物，其中 $A = -CR^3R^4-CR^1R^2-COR$ ，其中 R 、 R^2 、 R^3 、與 R^4 如 A 類中所定義，及 R^1 為

$-OR^e$ ，其中 R^e 如 A 類中所定義，

$-O-[CH_2]_m-OR^f$ ，其中 m 與 R^f 如 A 類中所定義，

$-OCONR^aR^c$ ，其中 R^a 與 R^c 如 A 類中所定義，

可藉由轉化式 XI 化合物

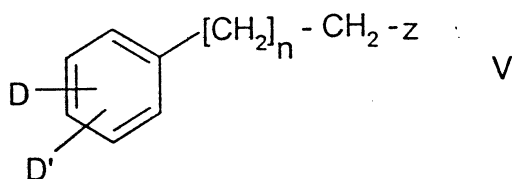


五、發明說明(22)

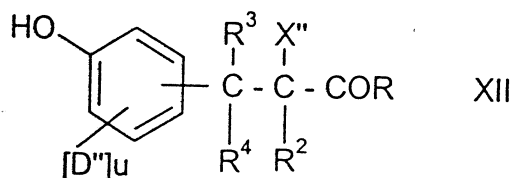
其中 D、D'、D''、u、n、R²、R³、與 R⁴ 如 A 類中所定義，及 X'' 為 -OH，如果需要，繼而去除保護基而製備。

反應可如烷化反應、Mitsunobu 反應、酯化反應、或藉由與異氰酸酯之反應而進行。烷化反應可使用許多種烷化劑進行，如烷基鹵。酯化反應可使用許多種酯化劑進行，如 Cl-CO-R^d (其中 R^d 如 A 類中所定義)，及 Mitsunobu 反應可使用如酚之醇進行。反應可依照熟悉此技藝者已知之方法進行。

式 XI 化合物可由式 V 化合物



與式 XII 化合物之反應，



其中 D、D'、D''、u、n、R、R²、R³、R⁴ 如 A 類中所定義，及 Z 為 -OH 或脫離基 (如鹵素、磺酸基、或 triflate)，及 X'' 為 -OH，如果需要，繼而去除保護基而製備。

反應可如上所述，或藉由熟悉技藝者已知之標準方法進行。

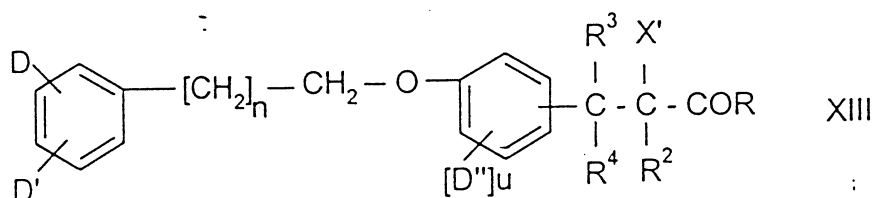
五、發明說明 (23)

式 XII 化合物可依照文獻方法由商業可得起始材料製備。

F. 式 I 化合物，其中 $A = -CR^3R^4-CR^1R^2-COR$ ，及 R 、 R^2 、 R^3 、與 R^4 如 A 類中所定義，及 R^1 為

$-SR^d$ ，其中 R^d 如 A 類中所定義，

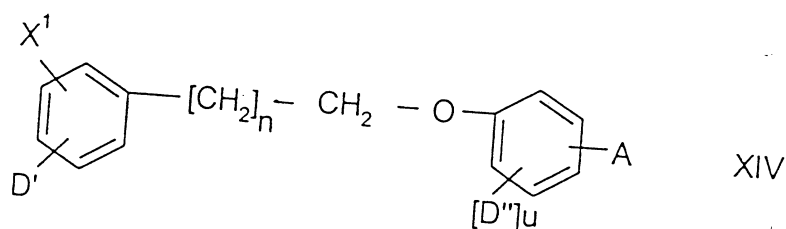
可藉由在取代反應中反應式 XIII 化合物而製備



其中 D 、 D' 、 D'' 、 u 、 n 、 R 、 R^2 、 R^3 、 R^4 如 A 類中所定義，及 X' 為鹵素、硫醇。反應可依照熟悉技藝者已知之方法進行。

式 XIII 化合物可依照方法 D 由商業可得起始材料，或由藉標準方法由商業可得起始材料製備之材料製備。

G. 其中 D 為 $-OSO_2R^d$ 、 $-SR^c$ 、 $-OCONR^fR^a$ 、 $-NR^cCOOR^d$ 、 $-NR^cCOR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^cCONR^aR^k$ 、 $NR^cSO_2R^d$ 、及 $-NR^cCSNR^aR^k$ 之本發明之式 I 化合物，其中 R^a 、 R^c 、 R^d 、 R^f 與 R^k 如 A 類中所定義，可藉由在惰性溶劑中，如二氯甲烷或甲苯，反應式 XIV 化合物



五、發明說明(24)

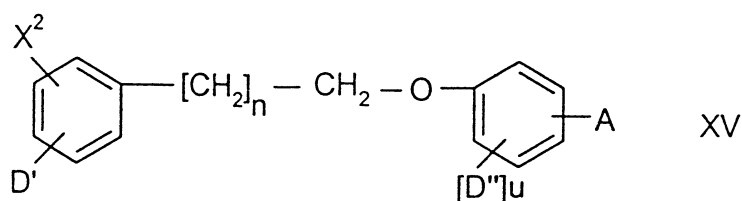
其中 D' 、 D'' 、 u 、 n 、與 A 如 A 類中所定義，及 $X^1 = -OH$ 、 $-SH$ 、或 $-NR^cH$ ，與適合之試劑，如磺基鹵、異氰酸酯、醯基鹵、氯甲酸酯、酐、或烷基酐，而且在需要時在鹼存在下，如三乙胺或吡啶，及最後繼而去除保護基而製備。

反應可依照熟悉此技藝者已知或如實例所述之方法進行。

H. 其中 R 為 $-OH$ 之本發明之式 I 化合物可由其中 R 為 $-OR^p$ 之式 I 化合物，其中 R^p 為保護基，如烷基、芳基、烷芳基、或聚合物，如 Wang 樹脂或 2-氯三苯甲基氯樹脂，藉水解去除保護基而製備。水解可依照在鹼性或酸性條件下之標準方法實行。

I. 其中 R 為 $-NR^aR^b$ 之本發明之式 I 化合物可藉由依照熟悉此技藝者已知或如實例所述之方法，在肽偶合系統(例如，EDC、DCC、HBTU、TBTU、或 PyBop、或 噁 噻 氯 於 DMF)，適合之鹼(例如，吡啶、DMAP、TEA、或 DIPEA)，及適合之有機溶劑(例如，二氯甲烷、乙腈、或 DMF)存在下，以式 HNR^aR^b 化合物反應 R 為 $-OH$ 之式 I 化合物而製備。

J. 其中 D 為 $-SO_2R^d$ 或 $-SOR^d$ 之本發明之式 I 化合物，其中 R^d 如 A 類中所定義，可藉由在惰性溶劑(如二氯甲烷)中，以氧化劑(如間-氯過氧基苯甲酸或過氧化氫)氧化式 XV 化合物



五、發明說明 (25)

其中 D'、D''、u、n、與 A 如 A 類中所定義，及 X² 為 -SOR^d 或 -SR^d，其中 R^d 如 A 類中所定義，最後繼而去除保護基而製備。反應可依照標準步驟進行。

本發明之化合物可使用習知技術自其反應混合物隔離。

熟悉此技藝者應了解，為了在替代及某些場合得到本發明之化合物，較方便之方法，以上提及之個別步驟可以不同之次序實行，及/或可在全部路徑之不同階段實行個別之反應(即，化學轉換可依以上之特定反應在不同之中間階段實行)。

在任何以上製備方法 A-J 中，在需要之處，可使用保護基 R^p 保護羥基、胺基、或其他之反應性基，如 Greene 與 Wuts 之標準教科書 "Protective groups in Organic Synthesis"，第 2 版(1991)所述。保護基 R^p 亦可為樹脂，如 Wang 樹脂或 2-氯三苯甲基氯樹脂。官能基之保護及去保護可在任何以上所述反應步驟之前或之後發生。保護基可依照熟悉此技藝者已知之技術去除。

名詞"惰性溶劑"指不以負面地影響所需產物之產率之方式與起始材料、試劑、中間物、或產物反應之溶劑。

藥學製品

本發明之化合物通常經口服、非經腸胃、靜脈、肌內、皮下、或其他可注射方式、口腔、直腸、陰道、皮膚及/或鼻子途徑及/或經灌注，以包含如自由酸或藥學可接受有機或無機鹼加成鹽之活性成分之藥學製品形式，以藥學可接受劑量形式施藥。視被治療之疾病及病人及施藥途徑

五、發明說明(26)

而定，組合物可以不同之劑量施藥。

本發明之化合物亦可組合其他可用於治療伴隨動脈粥樣硬化發生及進行之疾病(如高血壓、高脂血、血脂蛋白異常、糖尿病、與肥胖)之治療劑。本發明化合物在人類治療之適合之每日劑量為約0.001-10毫克/體重公斤數，較佳為0.01-1毫克/體重公斤數。

依照本發明之另一個狀態，因此提供一種藥學調配物，其包括任何之本發明化合物，或其藥學可接受衍生物，摻合藥學可接受佐藥、稀釋劑及/或載劑。

藥理性質

本發明之式(I)化合物可用於伴隨降低胰島素敏感度(胰島素抗性)及伴隨之新陳代謝疾病之臨床病況之預防及/或治療。這些臨床病況包括但不限於腹部肥胖、動脈高血壓、高胰島素症、高三甘油酯症、第2型糖尿病、及特徵為出現胰島素抗性之血脂蛋白異常。血脂蛋白異常，亦已知為動脈粥樣化脂蛋白外形，B表現型，特徵為中度高不酯化脂肪酸，高度富非常低密度脂蛋白(VLDL)三甘油酯顆粒，低度高密度脂蛋白(HDL)顆粒含量膽固醇，及小、稠密、低密度脂蛋白(LDL)顆粒之存在。本發明化合物之治療預期降低伴隨動脈粥樣化之心肌血管病狀與死亡率。這些心肌血管疾病包括巨血管症，其造成心肌梗塞、腦血管疾病、及末端週邊動脈失效。因為其胰島素感化效果，亦預期式I化合物防止或延遲第2型糖尿病之發生，因此降低伴隨第1型糖尿病之慢性高三甘油酯症之臨床病況之進

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (27)

行，如巨血管症，其造成腎臟疾病、視網膜損壞及下肢週邊肌肉疾病。此外，此化合物亦可用於治療各種伴隨胰島素抗性之心肌系統以外之病況，如多囊卵巢症候群。

作業例

^1H NMR 與 ^{13}C NMR 測量在 VARINA MERCURY 300 或 Varian UNITY 400、500 或 600 光譜儀實行，其各在 300、400、500、與 600 MHz 之 ^1H 頻率，及各在 75、100、125、與 150 MHz 之 ^{13}C 頻率操作。測量可以德他 (δ) 尺規進行。

除非另有指示，以溶劑作為內標準品之化學位移以 ppm 表示。

IRS	胰島素抗性症候群
LDA	二異丙醯胺鋰
LHMDS	六甲基二矽烷基胺鋰
DMF	二甲基甲醯胺
DMAF	二甲胺基吡啶
DEAD	偶氮二羧酸二乙酯
ADDP	偶氮二羧基二-六氫吡啶酯
EDC	1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基羧二醯胺
DCC	二環己基羧二醯胺
HBTU	O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基尿素六氟磷酸鹽
TBTU	O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基尿素四氟硼酸鹽
PyBop	苯并三唑-1-基-氧基-參吡咯啶鎂六氟磷酸鹽

五、發明說明 (28)

TEA	三乙胺
DIPEA	二異丙基乙胺
TLC	薄層層析術
THF	四氫呋喃
Pd/C	鈀於碳上
HOBtxH ₂ O	1-羥基苯并三唑-水合物
DIBAH	二異丁鋁氫化物

實例 1

3-[4-苄基-3-({4-[(甲基磺基)氧基]苯乙基}氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸

將 3-[4-苄基-3-({4-[(甲基磺基)氧基]苯乙基}氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯(0.48克)、LiOH (0.024克)、THF (10 毫升)、乙醇(2 毫升)、及水(2 毫升)加入反應燒瓶。溶液在室溫攪拌 4 小時。將硫酸氫鉀之 1M 水溶液(2 毫升)加入反應燒瓶。將溶劑蒸發。殘渣以乙酸乙酯萃取 2 次。有機相以硫酸鎂乾燥及過濾。將溶劑蒸發且隔離產物(0.4 克)。

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): 15.0, 35.2, 35.7, 37.2, 38.7, 65.8, 66.7, 68.2, 112.6, 121.6, 121.8, 125.7, 128.1, 128.2, 128.8, 130.3, 130.5, 136.2, 138.1, 140.9, 147.7, 156.1, 175.5。

實例 2

3-[4-苄基-3-({4-[(甲基磺基)氧基]苯乙基}氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯

將 3-[4-苄基-3-羥基苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯(0.68 克)、碳

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (29)

酸鉀(0.43克)、PEG 400 (0.40克)、與2-丁酮(25毫升)加入反應燒瓶。在回流時，2-(4-甲基磺氧基苯基)乙基甲烷磺酸酯(1.1克)分成小批經4小時加入反應混合物。將溶劑蒸發。殘渣在乙酸乙酯與水之間分布。有機相以水清洗及將溶劑蒸發。粗產物以梯度25-75至50-50之二乙醚-石油醚之混合物急驟層析，由其隔離產物(0.5克，產率46%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 1.20 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 3.00 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.39 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 4.03 (m, 1H), 4.20 (m, 4H), 6.80 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.22 (m, 3H), 7.29 (m, 4H)。

起始材料(a) 2-(4-甲基磺氧基苯基)乙基甲烷磺酸酯

4-羥基苯乙醇(15克；0.108莫耳)溶於二氯甲烷。加入三乙胺(27.3克；0.27莫耳)，繼而在0℃加入甲烷磺醯氯(27.2克；0.239莫耳)於二氯甲烷之溶液。使反應混合物達到室溫，在室溫攪拌繼而為TLC。將反應混合物過濾。濾液以水清洗，相分離且有機相以硫酸鈉乾燥及真空蒸發，產生28克(產率88%)之所需產物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 2.85 (s, 3H), 3.05 (t, 2H); 3.15 (s, 3H), 4.35 (s, 2H), 7.2 (dm, 2H), 7.25 (dm, 2H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 34.8, 37.3, 69.6, 122.2, 130.5, 135.8, 148.1。

實例3

3-[4-苄基-3-({4-[(甲基磺基)氧基]苯乙基}氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸異丙酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (30)

將 3-(4-苄基-3-羥苯基)-2-乙氧基丙酸異丙酯(0.37克)、PEG 400 (0.25克)、與 2-丁酮(5毫升)加入反應容器。在回流時，2-(4-甲基磺氧基苯基)乙基甲磺酸酯(0.7克)與碳酸鉀(0.44克)分成小批經 5 小時之期間加入反應混合物。反應混合物在回流攪拌又 1 小時。溶液在水與乙酸乙酯之間分布。有機相以硫酸鈉乾燥及過濾。將溶劑蒸發。由二乙醚與石油醚層析。以 0.34 克，產率 58% 之量隔離產物。

起始材料 - 3-(4-苄基-3-羥苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯

將 (Z)-3-[4-(苄基-3-(苄氧基)苯基)]-2-乙氧基-2-丙酸乙酯 (2.1 克)、鉍於活生碳上 (0.1 克)、與乙酸乙酯 (100 毫升) 加入反應燒瓶。在室溫在 1 atm 壓力進行氫化過夜。將粗產物過濾且將溶劑蒸發。粗材料以梯度溶析 5-95 至 20-80 之二乙醚與石油醚層析，產生 2 部份。部份 1 含 0.37 克 3-(4-苄基-3-羥苯基)-2-乙氧基-丙酸異丙酯。部份 2 含 0.67 克之量之粗產物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.18 (t, 3H), 1.22 (t, 3H), 2.96 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.96-4.05 (m, 3H), 4.18 (q, 2H), 6.70-6.80 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.17-7.34 (m, 5H)。

(a) (Z)-3-[4-苄基-3-(苄氧基)苯基]-2-乙氧基-2-丙酸乙酯

將化合物 (b) (2.0 克)、(1,2-二乙氧基-2-氧乙基)(三苯基)磷氧鹽 (3.4 克)、碳酸鉀 (1.37 克)、與異丙醇 (60 毫升) 加入反應容器。混合物在氮氣氣氛下回流。將固態材料過濾且將溶劑蒸發。粗產物溶於二乙醚且以硫酸氫鉀 (1 M) 清洗 2 次。醚溶液以硫酸鈉乾燥且將溶劑蒸發。由二乙醚及石油

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (31)

醚層析產生依照 HPLC 及 ^1H NMR 含許多物質之隔離產物。其為順與反式異構物，及一些異丙酯化合物。在反應時，與溶劑異丙醇發生轉酯化。粗產物 (2.1 克) 直接用於次一步驟，其為氫化 - 參見以上之實例 4。

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): 1.37 (t, 3H), 1.41 (t, 3H), 4.01 (q, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.34 (q, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.18 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.2-7.5 (m, 10H), 7.61 (s, 1H)。

(b) 4-苄基-3-(苄氧基)苯甲醛

氯鉻酸吡啶鹽 (5.3 克) 溶於二氯甲烷 (300 毫升)。化合物 (c) (5.0 克) 於二氯甲烷 (25 毫升) 之溶液逐滴加入反應。溶液在室溫攪拌 3 小時。加入二乙醚且將形成之沉澱過濾。將溶劑蒸發，產物以 20-80 之二乙醚及石油醚溶析之層析產生產物，其以 5.0 克，產率 89% 之量隔離。

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): 4.11 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.20-7.27 (m, 3H), 7.28-7.33 (m, 3H), 7.34-7.45 (m, 6H), 7.48 (s, 1H), 9.26 (s, 1H)。

(c) [4-苄基-3-(苄氧基)苯基]甲醇

將氫化鋁鋰 (1.56 克) 溶於二乙醚 (100 毫升)。化合物 (d) (6.2 克) 於二乙醚 (25 毫升) 之溶液在室溫逐滴加入反應容器且攪拌 1 小時。經過 30 分鐘，加入水 (1.5 毫升)、氫氧化鈉 (10%、1.5 毫升)、與水 (4.5 毫升) 以將反應驟冷。反應容器攪拌又 1 小時。將固態材料過濾且將溶劑蒸發。隔離產物 5.07 克，產率 89%。

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): 4.04 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 5.09

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (32)

(s, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.18-7.42 (m, 10H)。

(d) 4-苄基-3-(苄氧基)苯甲酸甲酯

將 4-苄基-3-羥基苯甲酸甲酯 (3.95 克)、苄基溴 (3.35 克)、N-乙基-N,N-二異丙胺 (3.2 克)、四丁銨碘鹽 (0.6 克)、與乙腈 (100 毫升) 加入反應燒瓶。溶液在氮氣氣氛下回流過夜。反應未完成，所以加入更多之苄基溴 (1.0 克) 與二異丙胺 (1.0 克)，而且再度在氮氣氣氛下回流過夜。將溶液蒸發且殘渣在二乙醚與水之間分布。有機相以硫酸鈉乾燥，過濾，及將溶劑蒸發產生產物 (5.2 克，產率 96%)。

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 3.94 (s, 3H), 4.10 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.19-7.26 (m, 3H), 7.28-7.44 (m, 8H), 7.62-7.66 (m, 2H)。

依照 Erin Campbell、John J Martin、與 Edward F. Kleinman 之 J. Org. Chem, 61, 4806 (1996) 之文獻步驟，製造化合物 4-苄基-3-羥基苯甲酸甲酯。使用之石油醚具有 40-60°C 之沸點。

實例 4 3-[3-苄基-4-({4-[(甲基磺基)氧基]苯乙基}氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸

3-[3-苄基-4-({4-[(甲基磺基)氧基]苯乙基}氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯 - 實例 5 (0.23 克；0.42 毫莫耳) 溶於 THF 與水 (2:1)，加入氫氧化鋰 (0.014 克；0.59 毫莫耳) 且反應混合物攪拌過夜。加入水且將 THF 蒸發。殘餘之水以稀氫氯酸酸化及以乙酸乙酯萃取。有機相以硫酸鎂乾燥。蒸發產生

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (33)

0.15克(產率70%)之產物。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.15 (t, 3H), 2.90-2.97 (m, 1H), 3.00-3.10 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.35-3.42 (m, 1H), 3.56-3.65 (m, 1H), 3.94 (d, 2H), 4.03, q, 1H), 4.16 (t, 2H), 6.79 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.70-7.11 (m, 1H), 7.17-7.32 (m, 9H), 9.36 (bs, -COOH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz; CDCl_3): δ 15.3, 35.6, 36.3, 37.5, 38.2, 67.0, 68.7, 71.6, 80.0, 111.5, 122.4, 126.1, 128.5, 128.6, 129.1, 129.7, 130.9, 132.1, 138.5, 141.3, 148.1, 155.6, 176.8

實例 4 a (2S或2R)-3-[3-苄基-4-({4-[(甲基磺基)氧基]苯乙基}氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸

(2S或2R)-3-[3-苄基-4-({4-[(甲基磺基)氧基]苯乙基}氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯(0.044克; 0.084毫莫耳)溶於THF與水(2:1), 加入1M氫氧化鋰(1毫升)且反應混合物攪拌過夜。加入水且將THF蒸發。殘餘之水以稀氫氯酸酸化及以乙酸乙酯萃取。有機相以硫酸鎂乾燥。蒸發產生0.047克(產率98%)之產物。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.14 (t, 3H), 2.89-2.97 (m, 1H), 3.00-3.10 (m, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.35-3.44 (m, 1H), 3.54-3.63 (m, 1H), 3.93 (d, 2H), 4.02 (q, 1H), 4.16 (t, 2H), 6.78 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.05-7.10 (m, 1H), 7.13-7.22 (m, 5H), 7.24-7.32 (m, 4H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz; CDCl_3): δ 15.3, 35.6, 36.3, 37.5, 38.1, 67.1, 68.6, 80.0, 111.5, 122.2, 126.1, 128.5, 128.6, 129.0,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (34)

129.1, 129.8, 130.9, 132.1, 138.5, 141.3, 148.1, 155.6, 176.8

實例 4b (2R 或 2S)-3-[3-苄基-4-({4-[(甲基磺基)氧基]苯乙基}氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸

(2R 或 2S)-3-[3-苄基-4-({4-[(甲基磺基)氧基]苯乙基}氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯 (0.047 克 ; 0.090 毫莫耳) 溶於 THF 與水 (2:1), 加入 1M 氫氧化鋰 (1 毫升) 且反應混合物攪拌過夜。加入水且將 THF 蒸發。殘餘之水以稀氫氯酸酸化及以乙酸乙酯萃取。有機相以硫酸鎂乾燥。蒸發產生 0.039 克 (產率 83%) 之產物。

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.15 (t, 3H), 2.90-2.97 (m, 1H), 3.01-3.10 (m, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.35-3.43 (m, 1H), 3.56-3.65 (m, 1H), 3.93 (d, 2H), 4.03 (q, 1H), 4.16 (t, 2H), 6.79 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.06-7.11 (m, 1H), 7.14-7.23 (m, 5H), 7.25-7.33 (m, 4H)

¹³C-NMR (125 MHz; CDCl₃): δ 15.3, 35.8, 36.3, 37.5, 38.2, 67.0, 68.7, 80.1, 111.5, 122.2, 126.1, 128.5, 128.6, 129.1, 129.2, 129.7, 130.9, 132.1, 138.5, 141.3, 148.1, 155.6, 176.8

實例 5 3-[3-苄基-4-({4-[(甲基磺基)氧基]苯乙基}氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯

將 3-(3-苄基-4-羥苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯 (0.50 克, 3.73 毫莫耳) 與 4-{2-[(甲基磺基)氧基]乙基}苯基甲烷磺酸酯 (2.20 克, 7.46 毫莫耳) 溶於 2-丁酮 (20 毫升)。將聚乙二醇 400 (0.20 克) 與無水碳酸鉀 (0.78 克, 5.59 毫莫耳) 加入混合物。在回流攪拌 16 小時後, 使用 HPLC 檢查所有之起始材

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (35)

料是否消耗。混合物以水清洗，以硫酸鎂乾燥及蒸發。粗產物使用乙腈(60-80%)於乙酸銨緩衝液(pH 7)作為移動相，以製備性HPLC (Kromasil C8，10微米，50×500毫米)之純化產生0.71克(產率36%)之所需產物。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.17 (t, 3H), 1.24 (t, 3H), 2.93-2.97 (m, 2H), 3.08 (t, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.32-3.40 (m, 1H), 3.57-3.65 (m, 1H), 3.90-4.00 (m, 3H), 4.12-4.20 (m, 4H), 6.79 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.07-7.11 (m, 1H), 7.15-7.33 (m, 9H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz; CDCl_3): δ 14.5, 15.4, 35.6, 36.3, 37.5, 38.8, 53.8, 61.0, 66.4, 68.7, 71.3, 80.6, 111.5, 122.2, 126.1, 128.5, 128.6, 129.1, 129.5, 129.6, 130.9, 132.0, 138.5, 141.4, 148.1, 155.5, 172.8

起始材料(a) 3-(3-苄基-4-羥苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯

在大氣壓力在甲醇(50毫升)中使用Pd/C (5%)作為觸媒，將化合物(b) (0.88克，2.11毫莫耳)氫化。反應混合物經矽藻土過濾且真空蒸發，產生0.61克(產率86%)之所需產物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.19 (t, 3H), 1.23 (t, 3H), 2.97 (d, 2H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.59-3.69 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 4.03 (t, 1H), 4.11-4.21 (m, 2H), 5.93 (bs, -OH), 6.70 (d, 1H), 6.95-7.02 (m, 2H), 7.19-7.35 (m, 5H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): δ 14.5, 15.3, 36.3, 38.8, 61.3, 66.5, 80.8, 115.8, 126.3, 127.4, 128.6, 128.7, 128.9, 129.1,

五、發明說明 (36)

132.1, 140.9, 153.1, 173.3

(b) (E)-3-(3-苄基-4-(苄氧基)苯基]-2-乙氧基-2-丙酸乙酯

化合物(c)與(1,2-二乙氧基-2-氧乙基)(三苯基)磷氯鹽(2.89克, 6.74毫莫耳)溶於異丙醇(100毫升), 而且加入無水碳酸鉀(1.24克, 9.00毫莫耳), 及混合物回流過夜。將沉澱過濾及將溶劑真空蒸發。粗產物用乙腈(50-70%)於乙酸銨緩衝液(pH 7)作為移動相, 以製備性HPLC (Kromasil C8, 10微米, 50×500毫米)之純化產生0.88克(產率46%)之所需產物。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.29 (t, 3H), 1.37 (t, 3H), 3.93 (q, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.29 (q, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.90-6.95 (m, 2H), 7.18-7.41 (m, 10H), 7.62-7.66 (m, 2H)

(c) 3-苄基-4-(苄氧基)苯甲醛

將化合物(d) (2.27克, 7.46毫莫耳)加入氯鉻酸吡啶鹽(2.41克, 11.19毫莫耳)於二氯甲烷(100毫升)之混合物。反應混合物攪拌1小時, 然後以醚驟冷。將沉澱過濾及將溶劑真空蒸發。使用二氯甲烷作為溶析液之層析術產生2.1克(產率84%)之所需產物。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.07 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.18-7.42 (m, 7H), 7.71 (d, 1H), 7.73-7.78 (m, 1H), 9.87 (s, 1H)

(d) [3-苄基-4-(苄氧基)苯基]甲醇

將溶於二乙醚(20毫升)之化合物(e) (2.25克, 6.08毫莫耳)逐滴加入氫化鋁鋰(0.75克, 19.87毫莫耳)於醚(100毫升)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (37)

之混合物。反應以 5 M NaOH (2 毫升) 及水 (1 毫升) 停止後，攪拌反應混合物 1 小時，反應混合物回流 10 分鐘，然後將沉澱過濾及溶劑以硫酸鎂乾燥及真空蒸發，產生 1.67 克 (產率 81%) 之所需產物。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.47 (bs, -OH), 4.06 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.15-7.40 (m, 12H)

(e) 3-苄基-4-(苄氧基)苯甲酸甲酯

3-苄基-4-羥基苯甲酸甲酯 (依照 J. Amer. Chem. Soc. (1974) 96, 2, 2120-2129) 溶於乙腈 (10 毫升) 與苄基溴 (1.22 克, 7.12 毫莫耳)，加入無水碳酸鉀 (1.34 克, 9.70 毫莫耳)。混合物攪拌過夜，將沉澱過濾及將溶劑真空蒸發。殘渣溶於乙酸乙酯。有機相以硫酸鎂乾燥。蒸發產生 2.25 克 (產率 94%) 之所需產物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3.88 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.17-7.39 (m, 10H), 7.88-7.95 (m, 2H)。

實例 5 a (2S 或 2R)-3-[3-苄基-4-({4-[(甲基磺基)氧基]苯乙基}氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯

使用異己烷、異丙醇、與甲醇 92:6:2 作為移動相，使用對掌製備性 HPLC (Chiralpak AD 250 × 50 毫米) 分離 3-[3-苄基-4-({4-[(甲基磺基)氧基]苯乙基}氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯之消旋物 (0.40 克; 0.76 毫莫耳)，產生 0.11 克 (產率 28%) 之鏡像異構純 (97%) 產物。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.16 (t, 3H), 1.23 (t, 3H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (38)

2.91-2.97 (m, 2H), 3.08 (t, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.31-3.40 (m, 1H), 3.57-3.65 (m, 1H), 3.88-4.00 (m, 3H), 4.12-4.21 (m, 4H), 6.79 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.06-7.11 (m, 1H), 7.14-7.34 (m, 9H)

^{13}C -NMR (125 MHz; CDCl_3): δ 14.5, 15.4, 35.6, 36.3, 37.5, 38.8, 61.1, 66.4, 68.7, 80.7, 111.5, 122.2, 126.1, 128.5, 128.6, 129.1, 129.5, 129.6, 130.9, 132.0, 138.5, 141.4, 148.1, 155.5, 172.8

實例 5b (2R 或 2S)-3-[3-苄基-4-({4-(甲基磺基)氧基}苯乙基)氧基]苯乙基]-2-乙氧基丙酸乙酯

使用異己烷、異丙醇、與甲醇 92:6:2 作為移動相，使用對掌製備性 HPLC (Chiralpak AD 250×50 毫米) 分離 3-[3-苄基-4-({4-[(甲基磺基)氧基]苯乙基}氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯之消旋物 (0.40 克；0.76 毫莫耳)，產生 0.11 克 (產率 30%) 之鏡像異構純 (99%) 產物。

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.17 (t, 3H), 1.24 (t, 3H), 2.91-2.97 (m, 2H), 3.08 (t, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.57-3.65 (m, 1H), 3.89-4.00 (m, 3H), 4.12-4.20 (m, 4H), 6.79 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.06-7.11 (m, 1H), 7.14-7.23 (m, 5H), 7.24-7.33 (m, 4H)

^{13}C -NMR (125 MHz; CDCl_3): δ 14.5, 15.4, 35.6, 36.3, 37.5, 38.8, 61.0, 66.4, 68.7, 80.6, 111.5, 122.2, 126.1, 128.5, 128.6, 129.1, 129.5, 129.6, 130.9, 132.0, 138.5, 141.4, 148.1, 155.5, 172.8

五、發明說明 (39)

實例 6 3-[3-第三丁基-4-(2-{4-[(甲基磺基)氧基]苯基}乙氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸

3-[3-第三丁基-4-(2-{4-[(甲基磺基)氧基]苯基}乙氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯(0.025克；0.050毫莫耳)溶於THF與水(2:1)，加入0.1 M氫氧化鋰(2毫升)且反應混合物攪拌過夜。加入水且將THF蒸發。殘餘之水以稀氫氯酸酸化及以乙酸乙酯萃取。有機相以硫酸鎂乾燥。蒸發產生0.019克(產率80%)之產物。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz; CDCl_3): δ 1.20 (t, 3H), 1.31 (s, 9H), 2.94-3.00 (m, 1H), 3.05-3.10 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.20 (t, 2H), 3.40-3.48 (m, 1H), 3.59-3.67 (m, 1H), 4.05 (dd, 1H), 4.24 (t, 2H), 6.80 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.38 (d, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz; CDCl_3): δ 15.4, 30.0, 35.0, 35.7, 37.5, 38.4, 67.1, 68.6, 80.2, 112.0, 122.3, 128.0, 128.4, 128.6, 130.9, 138.4, 148.2, 156.6, 173.0

實例 7 3-[3-第三丁基-4-(2-{4-[(甲基磺基)氧基]苯基}乙氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯

將3-(3-第三丁基-4-羥苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯(0.15克，0.44毫莫耳)與4-{2-[(甲基磺基)氧基]乙基}苯基甲烷磺酸酯(0.26克，0.89毫莫耳)溶於2-丁酮(4毫升)。將聚乙二醇400(0.05克)與無水碳酸鉀(0.092克，0.67毫莫耳)加入混合物。在回流攪拌16小時後，使用HPLC檢查所有之起始材料是否消耗。混合物以水清洗，以硫酸鎂乾燥及蒸發。粗

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (40)

產物使用腈(40-80%)於乙酸銨緩衝液(pH 7)作為移動相，以製備性HPLC (Kromasil C8，7微米，50×250毫米)之純化產生0.048克(產率22%)之所需產物。

¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃): δ 1.18 (t, 3H), 1.24 (t, 3H), 1.30 (s, 9H), 2.94 (d, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.18 (t, 2H), 3.30-3.42 (m, 1H), 3.56-3.67 (m, 1H), 3.97 (t, 1H), 4.17 (t, 2H), 4.22 (t, 2H), 6.77 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 2H)

¹³C-NMR (75 MHz; CDCl₃): δ 14.6, 15.5, 30.1, 35.1, 35.8, 37.5, 39.1, 61.1, 66.5, 68.8, 80.8, 111.9, 122.2, 127.7, 128.3, 129.1, 130.8, 137.8, 138.4, 148.1, 156.4, 172.9

起始材料3-(3-第三丁基-4-羥苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯

在大氣壓力在乙酸乙酯(10毫升)中使用Pd/C (5%)作為觸媒，將(2Z)-3-[4-(苄氧基)-3-第三丁基苯基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯(0.24克，0.56毫莫耳)氫化。混合物經矽藻土過濾且真空蒸發，產生0.15克(產率81%)之所需產物。

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1.19 (t, 3H), 1.24 (t, 3H), 1.41 (s, 9H), 2.95 (d, 2H), 3.33-3.43 (m, 1H), 3.58-3.67 (m, 1H), 4.00 (t, 1H), 4.11-4.22 (m, 2H), 5.30 (-OH), 6.59 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H)

起始材料(2Z)-3-[4-(苄氧基)-3-第三丁基苯基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯

4-(苄氧基)-2-第三丁基苯甲醛(0.66克；2.44毫莫耳)與乙酸乙酯(0.39克；2.93毫莫耳)溶於無水四氫呋喃(10毫升)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(41)

且冷卻至 -20°C 。緩慢地加入溶於無水四氫呋喃(1毫升)之第三丁氧鉀(0.33克；2.93毫莫耳)且反應在 -20°C 攪拌過夜。反應以乙酸(0.19克；3.18毫莫耳)驟冷。將粗產物隔離，再溶於甲苯，而且在Dean-Stark裝置中與對-甲苯磺酸(0.05克；0.25毫莫耳)回流過夜以分離水。將溶液冷卻，以碳酸氫鈉清洗，以硫酸鎂乾燥及蒸發。粗產物使用乙腈(50-100%)於乙酸銨緩衝液(pH 7)作為移動相，以製備性HPLC (Kromasil C8, 7微米, 50×250 毫米)之純化產生0.26克(產率25%)之(2Z)-3-[4-(苄氧基)-3-第三丁基苯基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz; CDCl_3): δ 1.40 (t, 3H), 1.42 (t, 3H), 1.45 (s, 9H), 4.01 (q, 2H), 4.32 (q, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.33-7.51 (m, 5H), 7.66 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H)

實例8 3-[3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-(2-{4-[(甲基磺基)氧基]苯基}乙氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸

3-[3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-(2-{4-[(甲基磺基)氧基]苯基}乙氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯(0.036克；0.100毫莫耳)溶於THF與水(2:1)，加入0.1 M氫氧化鋰(1毫升)且反應混合物攪拌過夜。加入水且將THF蒸發。殘餘之水以稀氫氯酸酸化及以乙酸乙酯萃取。有機相以硫酸鎂乾燥。蒸發產生0.012克(產率52%)之產物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.19 (t, 3H), 1.55 (s, 9H), 2.90-2.98 (m, 1H), 3.05-3.11 (m, 1H), 3.12-3.17 (m, 5H), 3.42-3.52 (m, 1H), 3.56-3.65 (m, 1H), 4.08 (q, 1H), 4.21 (t,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (42)

2H), 6.74 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.99 (-NH)

實例 9 3-[3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-(2-{4-[(甲基磺基)氧基]苯基}乙氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯

將 3-{3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-羥苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯 (0.16 克, 0.44 毫莫耳) 與 4-{2-[(甲基磺基)氧基]乙基}苯基甲烷磺酸酯 (0.26 克, 0.88 毫莫耳) 溶於 2-丁酮 (10 毫升)。將聚乙二醇 400 (0.05 克) 與無水碳酸鉀 (0.092 克, 0.66 毫莫耳) 加入混合物。在回流攪拌 16 小時後, 使用 HPLC 檢查所有之起始材料是否消耗。混合物以水清洗, 以硫酸鎂乾燥及蒸發。粗產物使用乙腈 (60-80%) 於乙酸銨緩衝液 (pH 7) 作為移動相, 以製備性 HPLC (Kromasil C8, 7 微米, 50×250 毫米) 之純化產生 0.052 克 (產率 21%) 之所需產物。

¹H-NMR (500 MHz; CDCl₃): δ 1.17 (t, 3H), 1.24 (t, 3H), 2.93-2.97 (m, 2H), 3.08 (t, 2H), 3.12 (s, 2H), 3.32-3.40 (m, 1H), 3.57-3.65 (m, 1H), 3.90-4.00 (m, 3H), 4.12-4.20 (m, 4H), 6.79 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.07-7.11 (m, 1H), 7.15-7.33 (m, 9H)

¹³C-NMR (125 MHz; CDCl₃): δ 14.5, 15.4, 28.7, 35.4, 37.6, 39.2, 61.1, 66.4, 69.1, 80.5, 80.6, 111.1, 119.2, 122.5, 123.7, 128.3, 130.5, 130.8, 137.9, 145.4, 148.3, 152.9, 172.8

起始材料-3-{3-[(第三丁基羰基)胺基]-4-羥苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (43)

將 3-(3-胺基-4-羥苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯 (0.25 克, 0.92 毫莫耳) 溶於 THF (10 毫升) 且冷卻至 0 °C。加入二碳酸二-第三丁酯 (0.22 克, 1.01 毫莫耳), 而且使反應混合物達到室溫, 然後在室溫攪拌過夜。加入水且將 THF 蒸發, 水相以乙酸乙酯萃取。有機相以硫酸鎂乾燥。粗材料由梯度溶析 0-4% 之甲醇與二氯甲烷層析產生 0.16 克 (產率 46%) 之產物。

¹H-NMR (500 MHz; CDCl₃): δ 1.21 (t, 3H), 1.27 (t, 3H), 1.57 (s, 9H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.34-3.44 (m, 1H), 3.60-3.68 (m, 1H), 4.01 (t, 1H), 4.20 (q, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.85-6.95 (dd, 2H), 7.09 (s, 1H), 8.07 (-NH)

3-(3-胺基-4-羥苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯

在大氣壓力在乙酸乙酯 (10 毫升) 中使用 Pd/C (5%) 作為觸媒, 將 (2Z)-3-[4-(苄氧基)-3-硝基苯基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯 (0.83 克, 1.57 毫莫耳) 氫化。混合物經矽藻土過濾且真空蒸發。粗產物使用乙腈 (0-60%) 於乙酸銨緩衝液 (pH 7) 作為移動相, 以製備性 HPLC (Kromasil C8, 7 微米, 50 × 250 毫米) 之純化產生 0.052 克 (產率 13%) 之所需產物。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.17 (t, 3H), 2.87 (d, 2H), 3.33-3.43 (m, 1H), 3.53-3.66 (m, 1H), 4.00 (t, 1H), 4.10-4.22 (m, 1H), 4.58 (-NH₂), 6.47-6.52 (m, 1H), 6.56-6.68 (m, 2H)

(2Z)-3-[4-(苄氧基)-3-硝基苯基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯

4-(苄氧基)-3-硝基苯甲醛 (4.12 克; 14.4 毫莫耳) 與乙酸乙酯 (2.29 克; 17.3 毫莫耳) 溶於無水四氫呋喃 (20 毫升) 且

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(44)

冷卻至 -20°C 。緩慢地加入溶於無水四氫呋喃(10毫升)之第三丁氧鉀(1.94克；17.3毫莫耳)且反應在 -20°C 攪拌過夜。反應以乙酸(1.3克；21.7毫莫耳)驟冷。將粗產物隔離，再溶於甲苯，而且在Dean-Stark裝置中與對-甲苯磺酸(0.25克；1.44毫莫耳)回流過夜以分離水。將溶液冷卻，以碳酸氫鈉清洗，以硫酸鎂乾燥及蒸發。粗產物由二氯甲烷之層析產生0.85克(產率11%)之(2Z)-3-[4-(苄氧基)-3-硝基苯基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.25 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 3.56-3.70 (m, 1H), 3.70-3.85 (m, 1H), 4.20-4.32 (m, 2H), 4.93 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.35-7.50 (m, 5H), 8.31 (dd, 1H), 8.65 (d, 1H)

實例 10 2-乙氧基-3-{4-[2-(4-羥苯基)乙氧基]-3-甲基苯基}丙酸

將2-乙氧基-3-[3-甲基-4-(2-{4-[(甲基磺基)氧基]苯基}乙氧基)苯基]丙酸乙酯(0.150克；0.330毫莫耳)溶於THF。加入5M氫氧化鈉(10當量)且反應混合物攪拌過夜。加入水且將THF蒸發。殘餘之水以稀氫氯酸酸化及以乙酸乙酯萃取。有機相以硫酸鎂乾燥。粗產物使用乙腈(20-100%)於乙酸銨緩衝液(pH 7)作為移動相，以製備性HPLC(Kromasil C8, 7微米, 50×250 毫米)之純化產生0.012克(產率8%)之所需產物。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz; CDCl_3): δ 1.21 (t, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.91-2.98 (m, 1H), 3.02-3.09 (m, 3H), 3.43-3.51 (m, 1H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (45)

3.59-3.67 (m, 1H), 4.08 (q, 1H), 4.13 (t, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.81 (d, 2H), 7.00-7.05 (m, 2H), 7.16-7.20 (d, 2H)

實例 11 2-乙氧基-3-[3-甲基-4-(2-{4-[(甲基磺基)氧基]苯基}乙氧基)苯基]丙酸乙酯

將 2-乙氧基-3-(4-羥基-3-甲基苯基)丙酸乙酯 (0.27 克, 1.05 毫莫耳) 與 4-{2-[(甲基磺基)氧基]乙基}苯基甲烷磺酸酯 (0.62 克, 2.11 毫莫耳) 溶於 2-丁酮 (10 毫升)。將聚乙二醇 400 (0.20 克) 與無水碳酸鉀 (0.22 克, 1.53 毫莫耳) 加入混合物。在回流攪拌 16 小時後, 使用 HPLC 檢查所有之起始材料是否消耗。混合物以水清洗, 以硫酸鎂乾燥及蒸發。粗產物使用乙腈 (60-80%) 於乙酸銨緩衝液 (pH 7) 作為移動相, 以製備性 HPLC (Kromasil C8, 7 微米, 50×250 毫米) 之純化產生 0.28 克 (產率 54%) 之所需產物。

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1.18 (t, 3H), 1.24 (t, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.92 (d, 2H), 3.08-3.14 (m, 5H), 3.32-3.42 (m, 1H), 3.55-3.65 (m, 1H), 3.98 (t, 3H), 4.10-4.21 (m, 4H), 6.68-6.73 (m, 1H), 6.98-7.03 (m, 2H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.32-7.38 (m, 2H)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ 14.5, 15.4, 16.5, 35.6, 37.5, 38.8, 61.0, 66.4, 68.5, 80.7, 111.0, 122.1, 126.7, 127.8, 129.3, 130.9, 132.1, 138.6, 148.2, 155.8, 172.9

起始材料-2-乙氧基-3-(4-羥基-3-甲基苯基)丙酸乙酯

在大氣壓力在甲醇 (25 毫升) 中使用 Pd/C (5%) 作為觸媒, 將 (2Z)-3-[4-(苄氧基)-3-甲基苯基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (46)

(0.83克，2.40毫莫耳)氫化。混合物經矽藻土過濾且真空蒸發，產生0.54克(產率88%)之所需產物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 1.19 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.93 (d, 2H), 3.33-3.42 (m, 1H), 3.57-3.67 (m, 1H), 3.98 (t, 1H), 4.18 (q, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.01 (s, 1H)

(2Z)-3-[4-(苄氧基)-3-甲基苯基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯

4-(苄氧基)-3-甲基苯甲醛(2.36克；10.2毫莫耳)與乙酸乙酯(1.62克；12.3毫莫耳)溶於無水THF(10毫升)且冷卻至 -20°C 。緩慢地加入溶於無水四氫呋喃(1毫升)之第三丁氧鉀(1.38克；12.3毫莫耳)且反應在 -20°C 攪拌過夜。反應以乙酸(0.80克；13.3毫莫耳)驟冷。將粗產物隔離，再溶於甲苯，而且在Dean-Stark裝置中與對-甲苯磺酸(0.18克；1.0毫莫耳)回流過夜以分離水。將溶液冷卻，以碳酸氫鈉清洗，以硫酸鎂乾燥及蒸發。粗產物使用乙腈(50-100%)於乙酸銨緩衝液(pH 7)作為移動相，以製備性HPLC(Kromasil C8，10微米， 50×500 毫米)之純化產生0.86克(產率25%)之(2Z)-3-[4-(苄氧基)-3-甲基苯基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.41 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 2.34 (s, 3H), 4.03 (q, 2H), 4.34 (q, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.36-7.52 (m, 5H), 7.66-7.71 (m, 2H)

實例 12 3-[3-苄基-4-(2-{4-[(第三丁氧基羰基)胺基]苯基}乙氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

編

五、發明說明 (47)

將 3-[3-(苄基-4-(2-{4-[(第三丁氧基羰基)胺基]苯基}乙氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯(0.3克, 0.5毫莫耳)與氫氧化鉀(0.015克, 0.6毫莫耳)加入 THF (10 毫升)、乙醇(2 毫升)、與水(2 毫升)之混合物。在室溫攪拌 5 小時後, 以飽和硫酸氫鉀將混合物酸化至 pH 3。加入水且混合物以乙酸乙酯萃取。有機相分離及蒸發。殘渣使用異辛烷/乙酸乙酯/甲醇 10:10:1 在矽膠上純化。如此產生 70 毫克(0.1 毫莫耳)之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.12 (t, 3H), 1.53 (s, 9H), 2.9 (m, 1H), 3.02 (m, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 4.0 (m, 2H), 4.11 (t, 2H), 6.58 (bs, 2H), 6.74 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.13-7.31 (m, 9H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 15.2, 28.6, 35.5, 36.2, 38.1, 67.0, 69.1, 80.1, 125.9, 128.4, 128.8, 129.1, 129.7, 129.9, 131.8, 133.5, 136.9, 141.3, 175.5

實例 13 3-[3-苄基-4-(2-{4-[(第三丁氧基羰基)胺基]苯基}乙氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯

將 3-(3-苄基-4-羥苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯(2 克, 6 毫莫耳)、4-甲基苯磺酸 2-{4-[(第三丁氧基羰基)胺基]苯基}乙酯(3.6 克, 9 毫莫耳)溶於 2-丁酮(30 毫升)。加入 PEG 400 (0.8 克)與碳酸鉀(2.6 克, 19 毫莫耳)且混合物回流 8 小時。加入水, 有機層分離及蒸發。殘渣使用異辛烷/乙酸乙酯 2:1 在矽膠上純化, 其產生 0.38 克(0.7 毫莫耳)之標題化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (48)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 1.12 (t, 3H), 1.18 (t, 3H), 1.5 (s, 9H), 2.88 (m, 2H), 2.98 (m, H), 3.31 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.9 (m, 3H), 4.09 (m, 3H), 4.26 (m, 1H), 6.45 (bs, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.14-7.32 (m, 9H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (600 MHz; CDCl_3): δ 14.4, 15.3, 25.7, 28.6, 30.3, 34.6, 35.5, 36.2, 38.7, 61.0, 66.4, 69.1, 80.6, 111.4, 118.9, 125.9, 127.4, 128.4, 129.1, 129.3, 129.6, 129.7, 131.8, 133.4, 136.9, 141.4, 155.5, 172.8

實例 14 2-乙氧基-3-[4-甲氧基-3-(2-{4-[(甲基磺基)氧基]苯基}乙氧基)苯基]丙酸

2-乙氧基-3-[4-甲氧基-3-(2-{4-[(甲基磺基)氧基]苯基}乙氧基)苯基]丙酸乙酯(0.483克, 1.04毫莫耳)在圓底燒瓶溶於THF (5.0毫升)。LiOH (0.027克, 1.14毫莫耳)溶於 H_2O (2.0毫升), 而且溶液在 0°C 逐滴加入燒瓶。在室溫攪拌24小時後, 將反應混合物酸化(2M HCl, 3毫升), 將層分離且水層以EtOAc (3×30 毫升)萃取。將組合之有機萃取液乾燥(MgSO_4), 過濾及在低壓下濃縮, 產生無色油(0.286克)。油溶於EtOAc, 加入 NaHCO_3 (飽和水溶液)(30毫升), 將層分離, 將水層酸化(2M HCl, 20毫升)且以EtOAc (3×30 毫升)萃取。爲了得到產物, 將 CH_2Cl_2 加入有機層, 水層在低壓下濃縮, 加入 CH_3OH (20毫升), 加入濃 CH_2Cl_2 (20毫升), 加入 H_2O (10毫升)與 CH_2Cl_2 (20毫升)。將層分離且有機層在低壓下濃縮, 產生淺灰棕色油(0.217克)。NMR顯示產物與二甲磺酸酯雜質。油溶於少量之EtOAc (5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (49)

毫升)。加入 NaHCO_3 (10 毫升)。將層分離，將水層酸化 (2M HCl , 15 毫升) 且以 EtOAc (3×20 毫升) 萃取。將組合之有機萃取液乾燥 (MgSO_4)，過濾及在低壓下濃縮，產生產物如淺黃色油 (0.046 克，10%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.18 (t, 3H), 2.93 (dd, 1H), 3.06 (dd, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.16 (t, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.05 (m, 1H), 4.21 (t, 2H), 6.78-6.83 (m, 3H), 7.21-7.29 (m, 3H), 7.34-7.39 (m, 2H)。

起始材料-2-乙氧基-3-[4-甲氧基-3-(2-{4-[(甲基磺基)氧基]苯基}乙氧基)苯基]丙酸乙酯

在 Ar 下在 60°C 將 K_2CO_3 (0.352 克，2.55 毫莫耳) 加入 4-{2-[(甲基磺基)氧基]乙基}苯基甲烷磺酸酯 (0.625 克，2.12 毫莫耳) 於 CH_3CN (2 毫升) 之溶液。逐滴加入溶於 CH_3CN (0.5 毫升) 之 2-乙氧基-3-(3-羥基-4-甲氧基苯基)丙酸乙酯 (0.570 克，2.12 毫莫耳)。反應混合物在 60°C 在 Ar 下攪拌 26 小時。將橘紅色漿液過濾及在低壓下濃縮，產生紅色粗油 (0.896 克)。在冷凍庫儲存 3 日之後，油溶於非常少量之 CH_2Cl_2 ，及使用急驟層析術純化 (庚烷/ EtOAc , 1:0-1:1)。得到 0.517 克之不純產物，其中殘留一些 4-{2-[(甲基磺基)氧基]乙基}苯基甲烷磺酸酯。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.16 (t, 3H), 1.24 (t, 3H), 2.93 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.97 (m, 1H), 4.14-4.23 (m, 4H), 6.81 (m, 3H), 7.24 (d, 2H), 7.37 (d, 2H)。

五、發明說明 (50)

實例 15 2-乙氧基-3-[3-甲氧基-4-(2-{4-[(甲基磺基)氧基]苯基}乙氧基)苯基]丙酸

得自 2-乙氧基-3-[3-甲氧基-4-(2-{4-[(甲基磺基)氧基]苯基}乙氧基)苯基]丙酸乙酯 (0.365 克, 0.78 毫莫耳) 之粗產物溶於 THF (3.5 毫升), 而且在 0 °C 逐滴加入 LiOH (0.021 克, 0.86 毫莫耳) 於 H₂O (1.5 毫升) 之溶液。在室溫攪拌 24 小時後, 加入 NaHCO₃ (飽和水溶液) (5 毫升)。將二相分離, 而且水層以 EtOAc (3 × 30 毫升) 清洗, 酸化 (2M HCl, 5 毫升), 及以 EtOAc (3 × 30 毫升) 清洗。將組合之有機相乾燥 (MgSO₄), 過濾及在低壓下濃縮, 產生無色油 (0.306 克, 89%)。

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.19 (t, 3H), 2.96 (dd, 1H), 3.07 (dd, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.15 (t, 2H), 3.43 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.06 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.83 (m, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.36 (d, 2H)。

起始材料-2-乙氧基-3-[3-甲氧基-4-(2-{4-[(甲基磺基)氧基]苯基}乙氧基)苯基]丙酸乙酯

在 Ar 下在 60 °C 將 K₂CO₃ (0.352 克, 2.55 毫莫耳) 加入 4-{2-[(甲基磺基)氧基]乙基}苯基甲烷磺酸酯 (0.625 克, 2.12 毫莫耳) 於 CH₃CN (2 毫升) 之溶液。逐滴加入溶於 CH₃CN (0.5 毫升) 之 2-乙氧基-3-(4-羥基-3-甲氧基苯基)丙酸乙酯 (0.570 克, 2.12 毫莫耳)。反應混合物在 60 °C 在 Ar 下攪拌 26 小時。將淺黃色漿液過濾及在低壓下濃縮, 產生黃色粗油 (1.008 克)。在冷凍庫儲存 3 日之後, 油溶於非常少量之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (51)

CH_2Cl_2 ，及使用急驟層析術純化(庚烷/EtOAc，1:0-1:1)。
隔離無色油(0.363克)，其中殘留一些4-{2-[(甲基磺基)氧基]乙基}苯基甲烷磺酸酯。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.16 (t, 3H), 1.23 (t, 3H), 2.94 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.97 (m, 1H), 4.14-4.20 (m, 4H), 6.76 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.34 (d, 2H)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

公告本

修正
補充
93.2.20

申請日期	89.11.21
案 號	89124657
類 別	C2C 309/66, A61K 31/42, A61P 5/48, 3/0

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

中文說明書替換頁(93年2月)

發 明 專 利 說 明 書 1224590 新 型		
一、發明名稱	中 文	新穎三取代苯基衍生物及含有該等衍生物之醫藥組合物"
	英 文	NOVEL TRI-SUBSTITUTED PHENYL DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING THE SAME "
二、發明人	姓 名	1.瑪麗亞 波吉 2.裘納司 菲格哈 3.伊娃-洛提 林斯泰 歐斯特馬克 4.班格 歐森
	國 籍	均瑞典
住、居所		均瑞典蒙德爾市S-43183阿斯特捷利康蒙德爾公司
三、申請人	姓 名 (名 稱)	瑞典商阿斯特捷利康公司
	國 籍	瑞典
	住、居所 (事務所)	瑞典賽得特來S-15185克瓦伯蓋格街16號
	代 表 人 姓 名	桑亞 賽勒拜歐葛路

四、中文發明摘要(發明之名稱： 新穎三取代苯基衍生物及含有該等衍生物之醫藥組合物)

本發明係關於特定三取代苯基衍生物與同系物，製備此種化合物(其可用於伴隨胰島素抗性之臨床病況)之方法，其治療用途之方法，及含其藥學組合物。

英文發明摘要(發明之名稱： " NOVEL TRI-SUBSTITUTED PHENYL DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING THE SAME ")

The present invention relates to certain tri-substituted phenyl derivatives and analogues, to a process for preparing such compounds, having the utility in clinical conditions associated with insulin resistance, to methods for their therapeutic use and to pharmaceutical compositions containing them.

六、申請專利範圍

公告本

修正
補充 本93年6月21日

1. 一種化合物，其係選自

3-[4-苄基-3-({4-[(甲基磺基)氧基]苯乙基}氧基)苯基]-
2-乙氧基丙酸；

3-[4-苄基-3-({4-[(甲基磺基)氧基]苯乙基}氧基)苯基]-
2-乙氧基丙酸乙酯；

3-[4-苄基-3-({4-[(甲基磺基)氧基]苯乙基}氧基)苯基]-
2-乙氧基丙酸異丙酯；

3-[3-苄基-4-({4-[(甲基磺基)氧基]苯乙基}氧基)苯基]-
2-乙氧基丙酸；

(2S)-3-[3-苄基-4-({4-[(甲基磺基)氧基]苯乙基}氧基)
苯基]-2-乙氧基丙酸；

(2R)-3-[3-苄基-4-({4-[(甲基磺基)氧基]苯乙基}氧基)
苯基]-2-乙氧基丙酸；

3-[3-苄基-4-({4-[(甲基磺基)氧基]苯乙基}氧基)苯基]-
2-乙氧基丙酸乙酯；

(2S)-3-[3-苄基-4-({4-[(甲基磺基)氧基]苯乙基}氧基)
苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯；

(2R)-3-[3-苄基-4-({4-[(甲基磺基)氧基]苯乙基}氧基)
苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯；

3-[3-第三丁基-4-(2-{4-[(甲基磺基)氧基]苯基}乙氧基)
苯基]-2-乙氧基丙酸；

3-[3-第三丁基-4-(2-{4-[(甲基磺基)氧基]苯基}乙氧基)
苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯；

3-[3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-(2-{4-[(甲基磺基)氧基]

六、申請專利範圍

- 苯基}乙氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸；
- 3-[3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-(2-{4-[(甲基磺基)氧基]苯基}乙氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯；
- 2-乙氧基-3-{4-[2-(4-羥苯基)乙氧基]-3-甲基苯基}丙酸；
- 2-乙氧基-3-[3-甲基-4-(2-{4-[(甲基磺基)氧基]苯基}乙氧基)苯基]丙酸乙酯；
- 3-[3-苄基-4-(2-{4-[(第三丁氧基羰基)胺基]苯基}乙氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸；
- 3-[3-苄基-4-(2-{4-[(第三丁氧基羰基)胺基]苯基}乙氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯；
- 2-乙氧基-3-[4-甲氧基-3-(2-{4-[(甲基磺基)氧基]苯基}乙氧基)苯基]丙酸；或
- 2-乙氧基-3-[3-甲氧基-4-(2-{4-[(甲基磺基)氧基]苯基}乙氧基)苯基]丙酸。
2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係作為醫藥劑。
 3. 一種治療或預防伴隨具有降低胰島素抗性之醫藥組合物，其包含根據申請專利範圍第1項之化合物，及藥學可接受佐藥、稀釋劑、或載劑。
 4. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係製備用於治療或預防伴隨具有降低胰島素抗性之病人病況之醫藥劑。