

發明專利說明書

200400027

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※申請案號：A2104847 ※IPC分類：A61K31/4295
C07D417/125
C07D217/06 A61K31/426

壹、發明名稱

(中文) 調節過氧小體增生活化受體(PPAR)之活性的化合物

(英文) COMPOUNDS THAT MODULATE PPAR ACTIVITY

貳、發明人(共6人)

發明人 1 (如發明人超過一人，請填說明書發明人續頁)

姓名：(中文) 程雪明

(英文) Xue-Min Cheng

住居所地址：(中文) 美國密西根州安亞伯·普里茅斯路 2800 號
·輝瑞全球研究及發展中心安亞伯實驗室

(英文) Pfizer Global Research and Development, Ann Arbor
Laboratories, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105, USA

國籍：(中文) 美國 (英文) USA

參、申請人(共1人)

申請人 1 (如申請人超過一人，請填說明書申請人續頁)

姓名或名稱：(中文) 美商·華納-蘭伯特股份有限公司

(英文) Warner-Lambert Company LLC

住居所或營業所地址：(中文) 美國紐澤西州莫理斯草原·塔
伯爾路 201 號

(英文) 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ
07950, USA

國籍：(中文) 美國 (英文) USA

代表人：(中文) J. 泰瑞佛 魯伯

(英文) J. Trevor Lumb

☐ 續發明人或申請人續頁 (發明人或申請人欄位不敷使用時，請註記並使用續頁)

發明人 2

姓名：(中文) 諾伊 O. 伊拉斯葛

(英文) Noe Ouano Erasga

住居所地址：(中文) 美國密西根州安亞伯・普里茅斯路 2800 號

・輝瑞全球研究及發展中心安亞伯實驗室

(英文) Pfizer Global Research and Development, Ann Arbor

Laboratories, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105, USA

國籍：(中文) 美國

(英文) USA

發明人 3

姓名：(中文) 蓋瑞 F. 費爾森

(英文) Gary Frederick Filzen

住居所地址：(中文) 美國密西根州安亞伯・普里茅斯路 2800 號

・輝瑞全球研究及發展中心安亞伯實驗室

(英文) Pfizer Global Research and Development, Ann Arbor

Laboratories, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105, USA

國籍：(中文) 美國

(英文) USA

發明人 4

姓名：(中文) 安德烈 G. 葛伊爾

(英文) Andrew George Geyer

住居所地址：(中文) 美國密西根州安亞伯・普里茅斯路 2800 號

・輝瑞全球研究及發展中心安亞伯實驗室

(英文) Pfizer Global Research and Development, Ann Arbor

Laboratories, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105, USA

國籍：(中文) 美國

(英文) USA

發明人 5

姓名：(中文) 希塔斯·李

(英文) Chitase LEE

住居所地址：(中文) 美國密西根州安亞伯·普里茅斯路 2800 號

·輝瑞全球研究及發展中心安亞伯實驗室

(英文) Pfizer Global Research and Development, Ann Arbor

Laboratories, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105, USA

國籍：(中文) 美國 (英文) USA

發明人 6

姓名：(中文) 巴哈拉特 K. 泰瑞維迪

(英文) Bharat Kalidas Trivedi

住居所地址：(中文) 美國密西根州安亞伯·普里茅斯路 2800 號

·輝瑞全球研究及發展中心安亞伯實驗室

(英文) Pfizer Global Research and Development, Ann Arbor

Laboratories, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105, USA

國籍：(中文) 美國 (英文) USA

捌、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：_____

☐ 本案已向下列國家（地區）申請專利，申請日期及案號資料如下：

【格式請依：申請國家（地區）；申請日期；申請案號 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

☒ 主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

1. 美國； 2002, 03, 07； 60/362,400

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

6. _____

7. _____

8. _____

9. _____

10. _____

☐ 主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

【格式請依：申請日；申請案號 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

☒ 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】

1. _____

2. _____

3. _____

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

☒ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明

(發明說明應敘明：發明所屬之技術領域、先前技術、內容、實施方式及圖式簡單說明)

【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明係關於可被用以治療由核激素受體所媒介之病症的化合物，特別有關於調節PPAR活性之化合物及藥學配方。

【先前技術】

發明背景

高膽固醇血症、高血脂症及糖尿病已知為動脈粥樣硬化及冠狀心臟疾病發作的危險因子。高膽固醇血症及高血脂症的特徵為過高的血膽固醇及血脂。血膽固醇庫通常視飲食上由腸所攝取的膽固醇，以及整個身體，特別是肝臟的膽固醇生物合成。血漿中之膽固醇多載於含載脂蛋白質B的脂蛋白上，例如低密度脂蛋白(LDL)和極低密度脂蛋白(VLDL)。當LDL和VLDL水平升高時，即有人類疾病中之冠狀動脈的危險。相反地，高密度脂蛋白(HDL)中所載膽固醇的水平高時，可以對抗冠狀動脈疾病(Am. J. Med., 1977; 62:707-714)。

他汀(statins)類可能是降血脂藥劑最重要的代表。此等化合物抑制和細胞的膽固醇生物合成過程中之速度限制步驟有關的HMG-CoA還原酶。代表性的他汀類包括阿托伐他汀(atorvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、普拉伐他汀(pravastatin)，及西伐他汀(simvastatin)。此等化合物的效力視LDL受體調節而定。其他重要的抗血脂藥劑包括

玖、發明說明

(fibrates)，例如 gemfibрил 和 clofibrate；膽酸多價螯合劑(bile acid sequestrants)，例如消膽胺(cholestyramine)和 colestipol、普羅布考(probucol)、煙酸類似物(nicotinic acid analogs)。

目前已有許多口服抗糖尿病製劑被研發出來。最常用的降血糖藥為磺醯脲。磺醯脲通常用以刺激胰島素。二甲雙胍(biguanide metformin)通常用以增進胰島素敏感性並降低肝糖的排出。Acarbose被用來限制飯後血糖過高的情形。四氫噻唑-2,4-雙酮類(thiazolidine-2,4-diones)被用以增進胰島素作用而不增加胰島素的分泌。

過氧小體增生活化受體(Peroxisome Proliferator Activation Receptors, PPAR)和許多生物過程和疾病狀態，包括高膽固醇血症、高血脂症及糖尿病相關。PPARs為轉錄因子的核受體超科之成員，包括類固醇、甲狀腺和維他命D受體。其等在控制調節脂質代謝的蛋白質之表現上扮演一角。此外，PPARs為脂肪酸和脂肪酸代謝物所激活。有三種PPAR的亞型PPAR α 、PPAR β (亦稱PPAR δ)及PPAR γ 。各受體顯現一種不同的組織表現型式，而且在結構不一樣的化合物中活性不同。例如PPAR γ 在脂肪組織中表現得最豐富，在骨骼肌肉、心臟、腸、腎、血管內皮細胞和平滑肌細胞，以及巨噬細胞中則是低水平。PPAR受體與胰島素敏感度的調節和血糖水平、巨噬細胞分化、發炎反應，以及細胞分化相關。因此，PPARs與肥胖、糖尿病、致癌作用、增生、動脈粥樣硬化、高血脂、高膽固醇血症相關聯。

玖、發明說明

另外，PPAR α 激動劑降低三酸甘油酯和LDL膽固醇，因此在治療高甘油酯血症、高血脂症與肥胖症上有效。PPAR γ 與非胰島素依賴性的糖尿病(non-insulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM)、高血壓、冠狀動脈疾病、高血
5 脂血症與特殊惡性腫瘤相關。最後，PPAR β 的活性顯示在增加HDL水平上(Leibowitz, WO 97/28149, Aug. 1997.)。晚近，有一種PPAR β 選擇性激動劑被報導為在胰島素-抗性的中年恆河猴，血清中DHL-C表現出一劑量相關的增加，而LDL-C和VLDL-TG則是減少(W. R. Oliver et al., PANS,
10 v. 98, pp. 5306-5311, 2001)。

抗脂血症及抗糖尿病製劑仍然被認為效果不一致。抗糖尿病和抗脂血症的治療被認為效果有限，部份係因不能被接受的副作用造成病患順應性差所致。這些作用包括腹瀉和腸胃不適，而在抗糖尿病的情形中，則是有水腫、高
15 血糖和肝毒性。此外，每一型的藥物都無法在所有病患身上產生一樣好的效果。

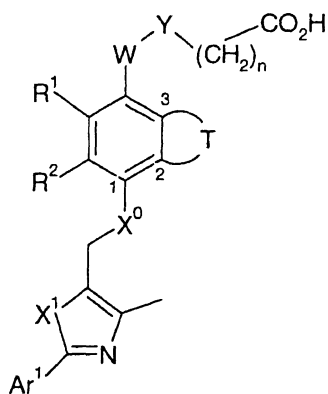
針對上述原因，需要有一種可以單獨或組合使用之新穎的抗脂血症及抗糖尿病製劑。此外，在設計血脂異常的治療上，可能需要單獨取PPAR β 活化作用，或者同時與
20 PAR α 及/或PPAR γ 活化作用相組合。

【發明內容】

發明概要

本發明提供可以改變PPAR活性之化合物。本發明之化合物係以式I表示：

玖、發明說明



I

或其一藥學上可接受鹽類，

其中：

T為一飽和或不飽和，經取代或未經取代之具有3至6
5 個原子的碳氫鏈或碳氫-雜原子鏈，其中2號碳原子與3號
碳原子連結而形成五員至八員環；

W為O、S、CH₂、CR⁴R⁵、NR³、亞環烷基
(cycloalkylene)，或雜亞環烷基(heterocycloalkylene)；

Y或不存在，或為O或CR⁴R⁵，其中

10 當W為O、S或NR³時，Y為CR⁴R⁵或不存在；而

當W為CH₂或CR⁴R⁵時，Y為O或不存在；

R¹和R²各自獨立，分別為氫、低烷基、低烷氧基、鹵
烷基、-O-(CH₂)_pCF₃、鹵素、硝基、氰基、-OH、-SH、-
CF₃、-S(O)_p烷基、-S(O)_p芳基、-(CH₂)_mOR³、-
15 (CH₂)_mNR⁶R⁷、-COR³、-CO₂H、-CO₂R³，或-NR⁶R⁷；

R³為氫、烷基、烯基、炔基或芳基；

R⁴和R⁵各自獨立分別為氫、烷基、烯基、炔基或芳基

玖、發明說明

，或鍵結在一起而形成一含有0至3個雜原子之四至七員環；

R^6 和 R^7 各自獨立，分別為氫、烷基、烯基、炔基、-CO烷基、-CO芳基、環烷基、-CO₂烷基、-CO₂芳基、-SO₂烷基、-SO₂芳基，或鍵結在一起而形成一含有1至3個雜原

5 子的四至七員環；

X^0 和 X^1 各自獨立，分別為O或S；

Ar^1 為經取代或未經取代之芳基或雜芳基；

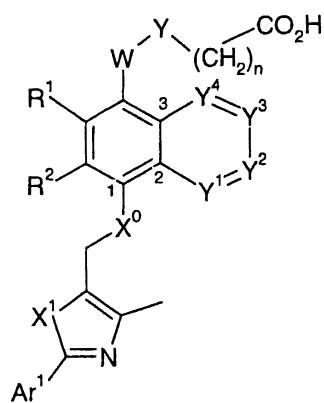
m為0至5；

n為0至5；且

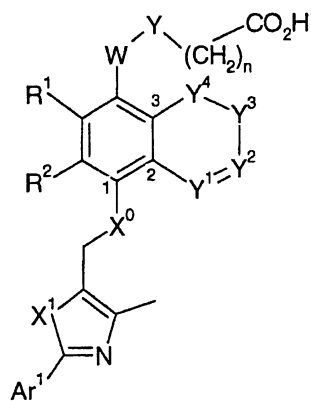
10 p為0至2。

在一具體實施態樣中，本發明提供以式IIa、IIb、IIc

、IIId或式IIe所示的化合物：

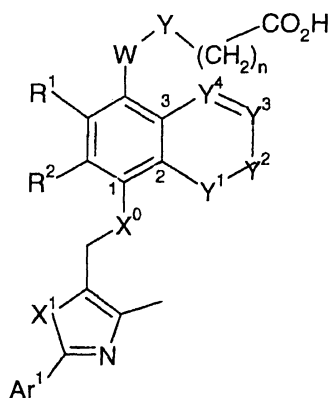


IIa

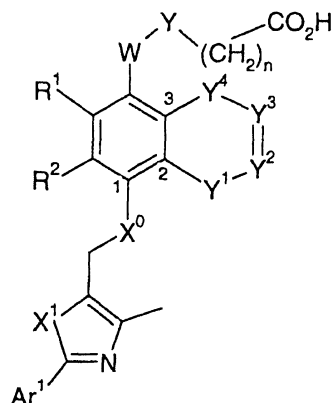


IIb

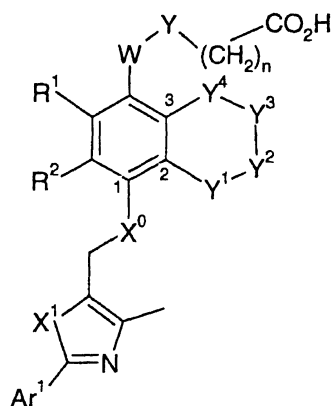
玖、發明說明



IIc



IIId



IIe

或其等之一藥學上可接受鹽類，

其中：

5 W為O、S、CH₂、CR⁴R⁵、NR³、環烯基，或雜環烯基；

Y或不存在，或為O或CR⁴R⁵，其中

當W為O、S或NR³時，Y為CR⁴R⁵或不存在；而

當W為CH₂或CR⁴R⁵時，Y為O或不存在；

R¹和R²各自獨立，分別為氫、低烷基、低烷氧基、鹵烷

10 基、-O-(CH₂)_pCF₃、鹵素、硝基、氰基、-OH、-SH、-CF₃

、-S(O)_p烷基、-S(O)_p芳基、-(CH₂)_mOR³、-(CH₂)_mNR⁶R⁷

玖、發明說明

、 $-\text{COR}^3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^3$ ，或 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ；

R^3 為氫、烷基、烯基、炔基或芳基；

R^4 和 R^5 各自獨立為氫、烷基、烯基、炔基或芳基，或鍵結在一起而形成一含有0至3個雜原子之四至七員環；

- 5 R^6 和 R^7 各自獨立，分別為氫、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，或鍵結在一起而形成一含有1至3個雜原子的四至七員環；

X^0 和 X^1 各自獨立，分別為O或S；

- 10 Ar^1 為經取代或未經取代之芳基或雜芳基；

m 為0至5；

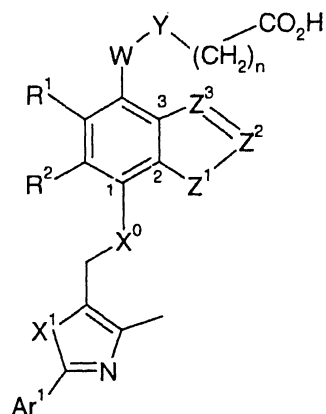
n 為0至5；

p 為0至2；且

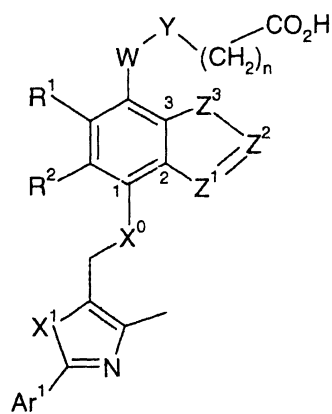
- 15 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 各自獨立，分別為一個碳原子或一個雜原子，其中該碳原子和該雜原子鍵結至足夠數目的氫原子或取代基以使各原子的原子價完整，但是 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 不是全部為雜原子，且 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 中，不能有兩個以上的相鄰原子為雜原子，並且式IIa、IIb、IIc、IIId和式IIe中， Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 不是全部為碳。

- 20 本發明之一具體實施態樣提供式IIIa或式IIIb或式IIIc所示之化合物，

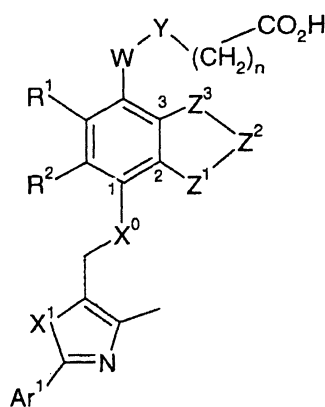
玖、發明說明



IIIa



IIIb



IIIc

或其等之一藥學上可接受鹽類，

其中：

W為O、S、CH₂、CR⁴R⁵、NR³、亞環烷基，或雜亞環

5 烷基；

Y或不存在，或為O或CR⁴R⁵，其中

當W為O、S或NR³時，Y為CR⁴R⁵或不存在；而

當W為CH₂或CR⁴R⁵時，Y為O或不存在；

R¹和R²各自獨立，分別為氫、低烷基、低烷氧基、鹵

玖、發明說明

烷基、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p\text{CF}_3$ 、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、 $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}^3$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{COR}^3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^3$ ，或 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ；

R^3 為氫、烷基、烯基、炔基或芳基；

- 5 R^4 和 R^5 各自獨立，分別為氫、烷基、烯基、炔基或芳基，或鍵結在一起而形成一含有0至3個雜原子之四至七員環；

- R^6 和 R^7 各自獨立，分別為氫、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
10 基、 $-\text{SO}_2$ 芳基，或鍵結在一起而形成一含有1至3個雜原子的四至七員環；

X^0 和 X^1 各自獨立，分別為O或S；

Ar^1 為經取代或未經取代之芳基或雜芳基；

m 為0至5；

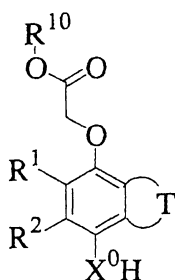
- 15 n 為0至5；

p 為0至2；且

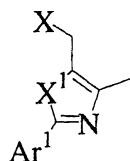
- Z^1 、 Z^2 和 Z^3 各自獨立，分別為一個碳原子或一個雜原子，其中該碳原子和該雜原子鍵結至足夠數目的氫原子或
取代基以使各原子的原子價完整，前提是 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 不是
20 全部為雜原子，而且式IIIa和式IIIb中， Z^1 、 Z^2 和 Z^3 不是全部為碳原子。

本發明之另一實施態樣提供一種式I-III化合物之製備方法。本發明之方法包含使

玖、發明說明



在一例如碳酸鈉之鹼的存在下，於一溶劑中與



反應，其中

5 T、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、X⁰、X¹、Ar¹、m

、n和p係如上所述；

X為一鹵素；且

R¹⁰為一環烷基。

10 本發明之另一實施態樣提供一種藥學組成，其中包含式I和一或多種藥學上可接受之載劑、稀釋劑，或賦形劑。

本發明之另一實施態樣提供一種治療、預防或控制哺乳動物之高膽固醇血症的方法。該方法包含對有需要的哺乳類動物投與一治療有效量之本發明化合物。

15 本發明之另一實施態樣提供一種治療、預防或控制肥胖症的方法。

本發明之另一實施態樣提供一種治療、預防或控制高血糖症的方法。

本發明之另一實施態樣提供一種治療、預防或控制動脈粥樣硬化的方法。

玖、發明說明

本發明之另一實施態樣提供一種治療、預防或控制高甘油酯血症的方法。

本發明之另一實施態樣提供一種治療、預防或控制高胰島素血症的方法。

- 5 本發明之另一實施態樣提供一種治療、預防或控制糖尿病的方法。

本發明之另一實施態樣提供一種治療表現出與環循糖皮質類固醇、生長激素、兒茶酚胺、胰升糖素，或甲狀旁腺激素相關的葡萄糖疾病之病患的方法。

- 10 為能以本發明之方法對各種疾病狀態有效地加以治療、預防或控制，一治療有效量之本發明化合物被投與有需要的哺乳類。

本發明之另一實施態樣提供一種製造式I化合物的方法。

【實施方式】

- 15 發明之詳細說明

除非另有記載，將採用下述定義：烷基、烷氧基、烯基、炔基等同時表示直鏈及分枝鏈狀的基團；但是個別的原子團，例如“丙基”則僅包括直鏈基團，一分枝鏈狀異構物例如“異丙基”將特別指明。

- 20 此處所使用之“烷基”一詞係指一碳原子數從1至11的直鏈或分枝鏈狀烴基，例如甲基、乙基、n-丙基、異丙基、n-丁基、sec-丁基、異丁基、tert-丁基、n-戊基、n-己基，以及其它類似者。烷基也可以被一或多個選自低烷氧基、低硫代烷氧基(lower thioalkoxy)、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CF}_3$ 、鹵素

玖、發明說明

、硝基、氰基、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 CO_2C_{1-6} 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基、 $-CONR'R''$ ，或 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ ，其中 R' 和 R'' 各自獨立，分別為烷基、烯基、炔基、芳基，或鍵結在一起而形成一個四至七員環。有用的烷基具有1至6個碳原子(C_{1-6} 烷基)。

此處所使用之“低烷基”一詞係指烷基之一子集，意指具有1至6個碳原子之直鏈或分枝鏈狀碳氫基團，包含例如，甲基、乙基、*n*-丙基、異丙基、*n*-丁基、*sec*-丁基、異丁基、*tert*-丁基、*n*-戊基、*n*-己基，及類似物。選擇性地將低烷基表示為“ C_{1-6} 烷基”。

“烯基”一詞意指具有2至12個碳原子之直鏈或分枝鏈狀的不飽和碳氫基團，包含例如，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、1-十一碳烯基、1-十二碳烯基，及類似物。

“炔基”一詞意指具有2至12個碳原子之直鏈或分枝鏈狀而至少有一三鍵之碳氫基團，包含例如，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、1-十一碳炔基、1-十二碳炔基，及類似物。

此處所採用之“亞烷基”一詞意指從具有1至10個碳原子之直鏈或分枝鏈狀的飽和烴基，藉移除2個氫原子而衍生成之二價基，例如，亞甲基、1,2-亞乙基、1,1-亞乙基

玖、發明說明

、1,3-亞丙基、2,2-二甲基亞丙基，及類似物。本發明之亞烷基可以任意地被取代。亞烷基亦可被一或多個選自低烷基、低烷氧基、低硫代烷氧基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CF}_3$ 、鹵素硝基、氰基、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 5 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ ，或 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 取代，其中 R' 和 R'' 各自獨立，分別為烷基、烯基、炔基、芳基，或鍵結在一起而形成一個四至七員環。有用的亞烷基具有1至6個碳原子(C_{1-6} 亞烷基)。

“鹵素”一詞包含氯、氟、溴和碘。

10 此處所使用之“雜原子”一詞除非有其他說明，代表氧、氮，或硫(O、N、S)，以及硫氧基(sulfoxyl)或磺醯基(SO 或 SO_2)。

此處所使用之“雜烷基”一表示一烷基在其碳鏈中含有一或多個例如氧、硫，或氮(其原子價以氫或氧而達到完 15 整)，或者形成碳鏈終端。

此處所使用之“烴鏈”一詞表示2至6個碳原子所形成之一直鏈烴。烴鏈可任意地為一或多個選自低烷基、低烷氧基、低硫代烷氧基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CF}_3$ 、鹵素、硝基、氰基、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 20 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ ，或 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 所取代，其中 R' 和 R'' 各自獨立，分別為烷基、烯基、炔基、芳基，或鍵結在一起而形成一個四至七員環。

此處所使用之“烴-雜原子鏈”係指一烴鏈，其中一個或多個碳原子被一雜原子所取代。烴-雜原子鏈任意

玖、發明說明

地為一或多個選自低烷基、低烷氧基、低硫代烷氧基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CF}_3$ 、鹵素、硝基、氰基、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ ，或 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 所取代，其中 R' 和 R'' 各自獨立，分別為烷基、烯基、炔基、芳基，或鍵結在一起而形成一個四至七員環。

此處所使用之“雜亞烷基”一詞係指一如上所述之亞烷基團在其碳鏈中含有一或多個如氧、硫，或氮（其原子價以氫或氧而達到完整），或者形成碳鏈終端。

10 此處所使用之“低烷氧基”和“低硫代烷氧基”一詞係指如上所述之從1至6個碳的低烷基之O-烷基或S-烷基。

此處所使用之“鹵烷基”一詞係指一如上所述之低烷基，帶有至少一個鹵素取代基，例如，氯甲基、氟甲基，或三氟甲基，及類似物。鹵烷基亦可包含全氟烷基，其中一
15 低烷基之所有的氫都被氟取代。

此處所使用之“芳基”一詞係指一芳香環，或未被取代，或任意為1至4個選自低烷基、低烷氧基、低硫代烷氧基、鹵素、硝基、氰基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{SO}_2$ 烷基、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ ，或 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 的取代基所取代，其中 R' 和 R'' 各自獨立，分別為烷基、烯基、炔基、芳基，或鍵結在一起而形成一個四至七員環。舉例而言，包含但不限定於苯基、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
20

玖、發明說明

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，及類似者。

此處所使用之“亞芳基”一詞係指從一芳香環衍生來的二價基團。亞芳基亦可以被一或多個如上所列之芳基的取代基所取代。

此處所使用之“雜芳基”一詞係指一芳香環含有一或多個雜原子。雜芳基可為一或多個在芳基中所列舉之基團所取代。雜芳基之例包含但不限於噻吩基(thienyl)、呋喃基(furanyl)、吡咯基(pyrrolyl)、吡啶基(pyridyl)、嘧啶基(pyrimidyl)、咪唑基(imidazolyl)、吡嗪基(pyrazinyl)、噁唑基(oxazolyl)、噻唑基(thiazolyl)、苯并噻吩基(benzothienyl)、吲哚基(indolyl)、喹啉基(quinoliny)、異喹啉基(isoquinoliny)，噻唑基(quina-zoliny)，和類似物。

此處所使用之“亞環烷基”一詞係指從一具有3至8個碳原子之環狀飽和烴經移除2個氫原子而衍生成之二價基團。本發明之亞環烷基可以任意地被取代。亞環烷基亦可被一或多個選自低烷基、低烷氧基、低硫代烷氧基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CF}_3$ 、鹵素、硝基、氰基、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ ，或 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 所取代，其中 R' 和 R'' 各自獨立，分別為烷基、烯基、炔基、芳基，或鍵結在一

玖、發明說明

起而形成一個四至七員環。有用的亞環烷基具有3至6個碳原子(C₃₋₆烷基)。

此處所使用之“雜亞環烷基”一詞係指一亞環烷基在其碳鏈上含有一或多個如同氧、硫或氮(原子價藉氫或氧而獲得完整)之雜原子，或形成碳鏈的終端。

“雜環”一詞意指飽和或不飽和之單-或多環(即雙環)結合了一或多個(即1-4個)選自N、O和S之雜原子。雜環被任意地以-OH、-O(烷基)、SH、S(烷基)、胺、鹵素、酸、酯、醯胺、脒、烷基酮(alkyl ketone)、醛、腈、鹵烷基、硝基、磺、亞磺或C₁₋₆烷基。合適的單環雜環基之例包含但
 10 不限於飽和或不飽和噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基(pyrazolyl)、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、三唑基(triazolyl)、四唑基(tetrazolyl)、吡啶基(pyridinyl)、吡嗪基、嘧啶基(pyrimidinyl)、哌啶基(piperidinyl)、吡咯烷基
 15 (pyrrolidinyl)、哌嗪基(piperazinyl)、氮雜環丁烷(azetidiny)l、吖丙啶基(aziridinyl)、嗎啉基(morpholinyl)、硫雜環丁烷基(thietanyl)、氧雜芳基(oxetaryl)。單環雜環基之例包含但不限於1-,2-,4-,或5-咪唑基、1-,3-,4-,或5-吡唑基、2-,4-,或5-噻唑基、3-,4-,或5-異噻唑基、2-,4-,或
 20 5-噁唑基、3-,4-,或5-異噁唑基、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。合適的雙環雜環基之例包含但不限於中氮茛(indolizinyl)、異氮雜茛(isoindolyl)、苯并呋喃基(bezofuran-yl)、苯并噻吩基(benzothieryl)、苯并噁唑基

玖、發明說明

(benzoxazolyl)、苯并咪唑基(benzimidazolyl)、喹啉基(quinolinylyl)、異喹啉基(isoquinolinylyl)、喹唑啉基(quinazolinylyl)、1-,2-,3-,4-,5-,6-,或7-吡啶基、1-,2-,3-,4-,5-,6-,或7-中氮茛基、1-,2-,3-,4-,5-,6-,或7-異吡啶基、2-,3-,4-,5-,6-,或7-苯并噻吩基、2-,4-,5-,6-,或7-苯并噁唑基、1-,2-,4-,5-,6-,或7-苯并咪唑基、2-,3-,4-,5-,6-,7-,或8-喹啉基,和1-,3-,4-,5-,6-,7-,或8-異喹啉基。

“環烯基”一詞意指環烷基上有一或多個碳-碳雙鍵。具體例包含環丁烯、環戊烯、環己烯、環庚烯、環丁二烯、環戊二烯及類似物。

“雜環烷基”一詞意指四至八員，至多具有四個例如N、O和S之雜原子的非芳香環。雜環烷基之例包含但不限於2-或3-四氫噻吩基(2-或3-tetrahydrothieno)、2-或3-四氫呋喃基(2-或3-tetrahydrofurano)、2-或3-吡咯烷基(2-或3-pyrrolidino)、2-,4-或5-噻唑烷基(2-,4-或5-thiazolidino)、2-,4-或5-噁唑烷基(2-,4-或5-oxazolidino)、2-,3-或4-哌啶子基(2-,3-或4-piperidino)、N-嗎啉基或N-硫嗎啉基(N-thiamorpholinylyl)或四氫吡喃基(tetrahydropyrano)。

“環烷基”一詞意指一飽和烴環，包含例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基和環辛基及類似物。環烷基可任意地為1至3個如上所述之芳基的取代基所取代。有用的環烷基包含具有3至8個碳原子者。

“病患”一詞意指包括人類在內之所有哺乳類。病患之例包括人類、牛、狗、貓、山羊、綿羊、豬和兔子。

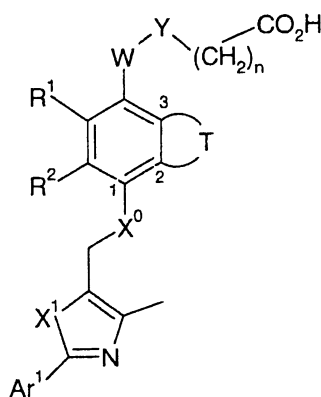
玖、發明說明

一“治療有效量”係本發明之一化合物，在投與一個病患時會改善異常異常血脂症、非胰島素依賴性糖尿病、肥胖症、高血糖症、高膽固醇血症、高血脂症、動脈粥樣硬化、高甘油酯血症或高胰島素血症的一種徵狀之量。

- 5 “藥學上可接受鹽類”一詞係指本發明之化合物的相當無毒性之無機和有機酸添加。該等鹽類可以在該等化合物之最終分離和純化期間於原位製備，或者透過分別使經過純化的化合物以其游離鹼形式與一合適的有機或無機酸反應，並分離藉而形成之鹽類。代表性的鹽類包含氫溴酸鹽
- 10 、鹽酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、硝酸鹽、醋酸鹽、草酸鹽、戊酸、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、馬來酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、萘甲磺酸鹽(naphthalate mesylate)、葡庚糖酸鹽、乳糖酸鹽和月桂
- 15 基磺酸鹽(laurylsulphonate)等鹽類及類似物。其等亦包含以鹼金屬或鹼土金屬為基礎的陽離子，例如鈉、鋰、鉀、鈣、鎂及類似物，以及無毒性之銨、季銨，及胺陽離子，包含但不限於銨、四甲銨、四乙銨、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺和類似物(參見，例如 Berge S.M., et al.,
- 20 “Pharmaceutical Salts,” J. Pharm. Sci., 1977; 66:1-19, 併於此處做參考)。游離鹼形式可以過使鹽類與一鹼接觸而再生。儘管游離鹼可能和鹽類在物理性質，例如溶解度上有所差異，但是鹽類和其各自的游離在供本發明之目的所用上是相等的。

玖、發明說明

本發明提供可以改變PPAR活性之具有式I的化合物：



I

或其一藥學上可接受鹽類，

其中：

- 5 T 為一飽和或不飽和，經取代或未經取代之具有3至6個原子的碳氫鏈或碳氫-雜原子鏈，其中2號碳原子與3號碳原子連結而形成五員至八員環；

W 為 O 、 S 、 CH_2 、 CR^4R^5 、 NR^3 、亞環烷基，或雜亞環烷基；

- 10 Y 或不存在，或為 O 或 CR^4R^5 ，其中

當 W 為 O 、 S 或 NR^3 時， Y 為 CR^4R^5 或不存在；而

當 W 為 CH_2 或 CR^4R^5 時， Y 為 O 或不存在；

R^1 和 R^2 各自獨立，分別為氫、低烷基、低烷氧基、鹵烷基、 $-O-(CH_2)_pCF_3$ 、鹵素、硝基、氰基、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CF_3$

- 15 $-S(O)_p$ 烷基-、 $-S(O)_p$ 芳基-、 $-(CH_2)_mOR^3$ 、 $-(CH_2)_mNR^6R^7$ 、 $-COR^3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^3$ ，或 $-NR^6R^7$ ；

R^3 為氫、烷基、烯基、炔基或芳基；

玖、發明說明

R^4 和 R^5 各自獨立分別為氫、烷基、烯基、炔基或芳基，或鍵結在一起而形成一含有0至3個雜原子之四至七員環；

R^6 和 R^7 各自獨立，分別為氫、烷基、烯基、炔基、-CO
 5 烷基、-CO芳基、環烷基、-CO₂烷基、-CO₂芳基、-SO₂烷
 基、-SO₂芳基，或鍵結在一起而形成一含有1至3個雜原子的
 四至七員環；

X^0 和 X^1 各自獨立，分別為O或S；

Ar^1 為經取代或未經取代之芳基或雜芳基；

m為0至5；

10 n為0至5；且

p為0至2。

在本態樣中，T任意地為1或多數選自包含低烷基、低
 烷氧基、低硫代烷氧基、-O(CH₂)₀₋₂CF₃、鹵素、硝基、氰
 基、=O、=S、-OH、-SH、-CF₃、-CO₂H、-CO₂C₁₋₆烷基
 15 、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-OCH₂O-，和-N(C₁₋₆烷基)₂。

T之例包括但不限於-CH₂CH₂CO-O-、-CH₂-CH₂-O-CO-
 、 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- 、 -HC=CH-HC=CH- 、 -N=CH-
 HC=CH- 、 -HC=N-HC=CH- 、 -HC=CH-N=CH- 、 -HC=CH-
 HC=N- 、 -CH₂-CH₂-CH₂- 、 -CH₂-CH₂-O-CH₂- 、 -CH₂-HC=CH-
 20 CH₂- 、 -CH₂-HC=CH- 、 -CH₂CH₂-NH-CH₂- 、 -COCH=CH-O-
 、 -O-CH=CH-CO- 、 -CH=CH-NR⁴- 、 -NR⁴-CH=CH- 、 -CH=CH-
 CH₂- 、 -CH₂CH₂-NR⁴- 、 NR⁴-CH₂-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-

玖、發明說明

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-、-NR⁴-CO-CH₂-CH₂-、-CH₂-
 CH₂-NR⁴-CO-和-CH₂-CH₂-CO-NR⁴-。此等基團最左邊的原
 5 子連結於式I中標示為“3”的原子，而此等基團最右邊的原
 子則是連結於式I中標示為“2”的原子。

式I化合物之例包含W為O，Y不存在，而n為1者。

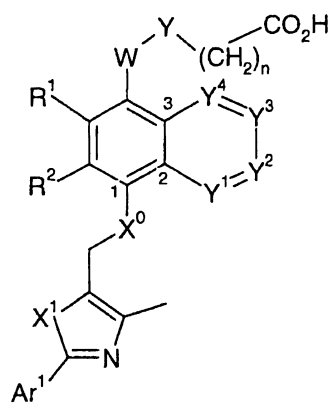
式I化合物其他的例子包含R¹和R²各自獨立，分別為
 氫、烷基，或烷氧基者。式I化合物中R¹和R²各自獨立，
 10 分別為烷基之例包含但不限於R¹和R²各自獨立，分別為甲
 基、乙基、異丙基、n-丙基、t-丁基、n-丁基，或異丁基
 者。式I化合物中R¹和R²各自獨立，分別為烷氧基之例包
 含但不限於R¹和R²各自獨立，分別為甲氧基、乙氧基、異
 丙氧基、n-丙氧基、t-丁氧基、n-丁氧基，或異丁氧基者。

15 式I化合物其他的例子包含R¹為氫，而R²為烷基或烷
 氧基者。式I化合物中R¹為氫，而R²為烷基或烷氧基之例
 包含但不限於R²為甲氧基、乙氧基、異丙氧基、n-丙氧基
 、t-丁氧基、n-丁氧基、異丁氧基、甲基、乙基、異丙基
 、n-丙基、t-丁基、n-丁基，或異丁基者。

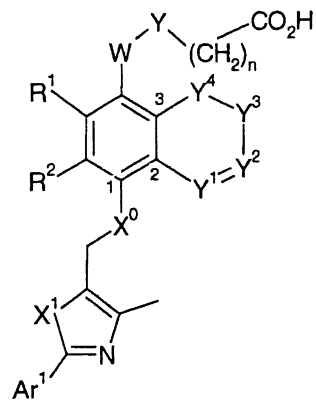
20 在本發明化合物之其他例中，式I中之T為-Y⁴=Y³-
 Y²=Y¹-、-Y⁴-Y³-Y²-Y¹-、-Y⁴=Y³-Y²-Y¹-、-Y⁴-Y³-Y²=Y¹-
 或-Y⁴-Y³-Y²-Y¹-。本發明化合物中，式I中之T為-Y⁴=Y³-
 Y²=Y¹-、-Y⁴-Y³-Y²-Y¹-、-Y⁴=Y³-Y²-Y¹-、-Y⁴-Y³-Y²=Y¹-
 或-Y⁴-Y³-Y²-Y¹-之例包含但不限於式IIa、式IIb、IIc、式

玖、發明說明

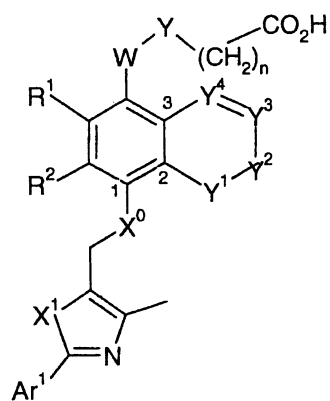
IIId，及IIe的化合物：



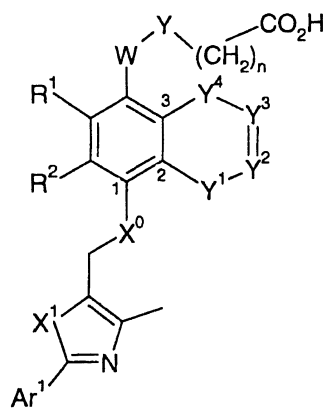
IIa



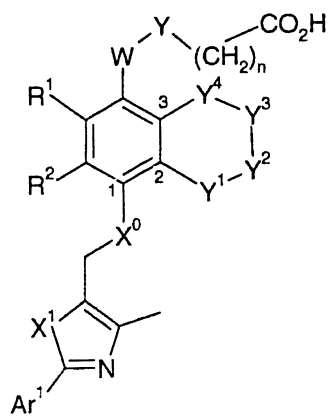
IIb



IIc



IIId



IIe

玖、發明說明

或其藥學上可拉受鹽類；其中： W 、 Y 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 X^0 、 X^1 、 Ar^1 、 m 、 n 和 p 與上述式I之定義相同；且

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 各自獨立，分別為一個碳原子或一個
 5 雜原子，其中該碳原子和該雜原子鍵結至足夠數目的氫原子或上面所列之 T 的取代基以使各原子之原子價完整，其前提在於 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 不全是雜原子，而且 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 中不能有多於兩個相鄰原子為雜原子，並且在式IIb、IIc、和式IIId中， Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 不全是碳原子。

10 式II、式IIa、式IIb、IIc、式IIId，及IIe的化合物之例包含 W 為 O ， Y 不存在，且 n 為1者。

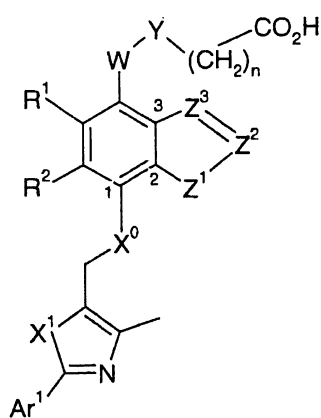
式II、式IIa、式IIb、IIc、式IIId，及IIe化合物之其他例包含 R^1 和 R^2 各自獨立，分別為氫、烷基，或烷氧基者。
 式II、式IIa、式IIb、IIc、式IIId，及IIe化合物中 R^1 和 R^2 各自獨立，分別為烷基之例包含但不限於 R^1 和 R^2 各自獨立，分別為甲基、乙基、異丙基、 n -丙基、 t -丁基、 n -丁基，或異丁基者。式II、式IIa、式IIb、IIc、式IIId，及IIe化合物中 R^1 和 R^2 各自獨立，分別為烷氧基之例包含但不限於 R^1 和 R^2 各自獨立，分別為甲氧基、乙氧基、異丙氧基、 n -丙
 15 氧基、 t -丁氧基、 n -丁氧基，或異丁氧基者。
 20 氧基、 t -丁氧基、 n -丁氧基，或異丁氧基者。

式II、式IIa、式IIb、IIc、式IIId，及IIe化合物之其他例包含 R^1 為氫，而 R^2 為烷基或烷氧基者。式II、式IIa、式IIb、IIc、式IIId，及IIe化合物中 R^1 為氫，而 R^2 為烷基或烷氧基之例包含但不限於 R^2 為甲氧基、乙氧基、異丙氧基、

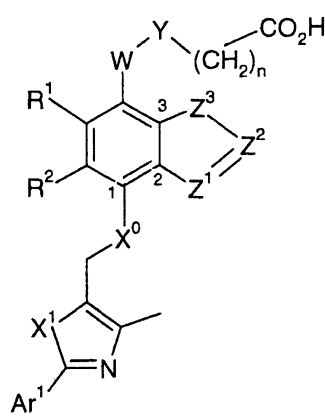
玖、發明說明

n-丙氧基、t-丁氧基、n-丁氧基、異丁氧基、甲基、乙基、異丙基、n-丙基、t-丁基、n-丁基，或異丁基者。

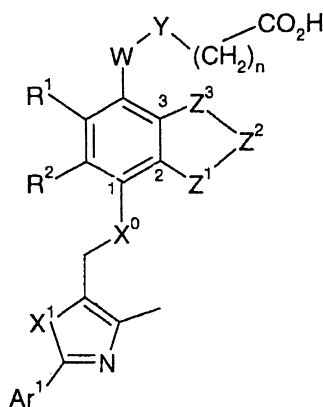
在本發明化合物之其他例中，式I中之T為 $-Z^3=Z^2-Z^1-$ 、 $-Z^3-Z^2=Z^1-$ 、或 $Z^3-Z^2-Z^1-$ 。本發明化合物中，式I中之T為 $Z^3=Z^2-Z^1-$ 、 $-Z^3-Z^2=Z^1-$ 、或 $Z^3-Z^2-Z^1-$ 之例包含但不限於式IIIa、式IIIb及IIIc的化合物：



IIIa



IIIb



IIIc

或其藥學上可拉受鹽類；其中：W、Z、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 Ar^1 、 X^0 、 X^1 、m、n和p與上述式I之定義

玖、發明說明

相同；且

Z^1 、 Z^2 和 Z^3 各自獨立，分別為一個碳原子或一個雜原子，其中該碳原子和該雜原子鍵結至足夠數目的氫原子或上面所列之T的取代基以使各原子之原子價完整，其前提在於式IIIa和式IIIb中， Z^1 、 Z^2 和 Z^3 不全是雜原子。式IIIc化合物之一例為 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 全部都是碳原子。

式III、式IIIa、式IIIb和IIIc化合物之例包含W為O，Y不存在，且n為1者。

式III、式IIIa、式IIIb和IIIc化合物之其他例包含 R^1 和 R^2 各自獨立，分別為氫、烷基，或烷氧基者。式III、式IIIa、式IIIb和IIIc化合物中 R^1 和 R^2 各自獨立，分別為烷基之例包含但不限於 R^1 和 R^2 各自獨立，分別為甲基、乙基、異丙基、n-丙基、t-丁基、n-丁基，或異丁基者。化合物中 R^1 和 R^2 各自獨立，分別為烷氧基之例包含但不限於 R^1 和 R^2 各自獨立，分別為甲氧基、乙氧基、異丙氧基、n-丙氧基、t-丁氧基、n-丁氧基，或異丁氧基者。

式III、式IIIa、式IIIb和IIIc化合物之其他例包含 R^1 為氫，而 R^2 為烷基或烷氧基者。式III、式IIIa、式IIIb和IIIc化合物中 R^1 為氫，而 R^2 為烷基或烷氧基之例包含但不限於 R^2 為甲氧基、乙氧基、異丙氧基、n-丙氧基、t-丁氧基、n-丁氧基、異丁氧基、甲基、乙基、異丙基、n-丙基、t-丁基、n-丁基，或異丁基者。

式I化合物之例包括

{4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-5-

玖、發明說明

氧代-5,6,7,8-四氫-萘-1-基氧代}-乙酸

{4-[4-methyl-2-(4-trifluoro-methyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethylsulfanyl]-5-oxo-5,6,7,8-tetra-hydro-naphthalen-1-yloxy}-acetic acid ;

5 {4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-8-

氧代-5,6,7,8-四氫-萘-1-基氧代}-乙酸

{4-[4-methyl-2-(4-trifluoro-methyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethylsulfanyl]-8-oxo-5,6,7,8-tetra-hydro-naphthalen-1-yloxy}-acetic acid ;

10 {4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-7-

氧代-5,6,7,8-四氫-萘-1-基氧代}-乙酸

{4-[4-methyl-2-(4-trifluoro-methyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethylsulfanyl]-7-oxo-5,6,7,8-tetra-hydro-naphthalen-1-yloxy}-acetic acid ;

15 {4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-6-

氧代-5,6,7,8-四氫-萘-1-基氧代}-乙酸

{4-[4-methyl-2-(4-trifluoro-methyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethylsulfanyl]-6-oxo-5,6,7,8-tetra-hydro-naphthalen-1-yloxy}-acetic acid ;

20 {5-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-4-

氧代-4H-苯并二氫吡喃-8-基氧代}-乙酸

{5-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethylsulfanyl]-4-oxo-4H-chroman-8-yloxy}-acetic acid ;

{8-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-4-

玖、發明說明

氧代-4H-苯并二氫吡喃-5-基氧代}-乙酸

{8-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethylsulfanyl]-4-oxo-4H-chroman-5-yloxy}-acetic acid ;

{8-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-4-

5 氧代-苯并二氫吡喃-5-基氧代}-乙酸

{8-[4-methyl-2-(4-trifluoro-methyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethylsulfanyl]-4-oxo-chroman-5-yloxy}-acetic acid ;

{5-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-4-

氧代-苯并二氫吡喃-8-基氧代}-乙酸

10 {5-[4-methyl-2-(4-trifluoro-methyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethylsulfanyl]-4-oxo-chroman-8-yloxy}-acetic acid ;

{8-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-喹

啉-5-基氧代}-乙酸

{8-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-

15 ylmethylsulfanyl]-quinolin-5-yloxy}-acetic acid ;

{8-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-異

喹啉-5-基氧代}-乙酸

{8-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-

ylmethylsulfanyl]-isoquinolin-5-yloxy}-acetic acid ;

20 {1-甲基-7-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-1H-苯并咪唑-4-基氧代}-乙酸

{1-methyl-7-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethylsulfanyl]-1H-benzo-imidazol-4-yloxy}-acetic acid ;

玖、發明說明

{3-甲基-7-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲
硫基]-1H-苯并咪唑-4-基氧代}-乙酸

{3-methyl-7-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-
5-ylmethylsulfanyl]-1H-benzo-imidazol-4-yloxy}-acetic

5 acid ;

{7-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-
1H-吲哚-4-基氧代}-乙酸

{7-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-
ylmethylsulfanyl]-1H-indol-4-yloxy}-acetic acid ;

10 {1-甲基-7-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲
硫基]-1H-吲哚-4-基氧代}-乙酸

{1-methyl-7-[4-methyl-2-(4-tri-fluoromethyl-phenyl)-
thiazol-5-ylmethylsulfanyl]-1H-indol-4-yloxy}-acetic acid ;

{7-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-苯
15 并[b]噻吩-4-基氧代}-乙酸

{7-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-
ylmethylsulfanyl]-benzo[b]thiophen-4-yloxy}-acetic acid ;

{7-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-苯
并呋喃-4-基氧代}-乙酸

20 {7-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-
ylmethylsulfanyl]-benzofuran-4-yloxy}-acetic acid ; 及

其等之藥學上可接受鹽類。

式I化合物之其他例包括

{8-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-苯

玖、發明說明

并二氫吡喃-5-基氧代}-乙酸

{8-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethylsulfanyl]-chroman-5-yloxy}-acetic acid ;

{4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-

5 5,6,7, 8-四氫-萘-1-基氧代}-乙酸

{4-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethylsulfanyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yloxy}-acetic acid ;

{4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-

10 萘-1-基氧代}-乙酸

{4-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethylsulfanyl]-naphthalen-1-yloxy}-acetic acid ;

2-[6-甲基-8-({4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-(1,3-噻唑-5-基)}甲硫基)-苯并二氫吡喃-5-基氧代]-乙酸

15 2-[6-methyl-8-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-(1,3-thiazol-5-yl)}methylthio)-chroman-5-yloxy]-acetic acid ;

2-[5-甲基-7-({4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-(1,3-噻唑-5-基)}甲硫基)-2,3-二氫苯并[b]呋喃-4-基氧代]-乙酸

20 2-[5-methyl-7-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-(1,3-thiazol-5-yl)} methylthio)-2,3-dihydrobenzo[b]furan-4-yloxy]-acetic acid ;

{5-甲基-7-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-茚滿-4-基氧代}-乙酸

玖、發明說明

{5-methyl-7-[4-methyl-2-(4-trifluoro-methyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethylsulfanyl]-indan-4-yloxy}-acetic acid；及

其等之藥學上可接受鹽類。

式I化合物之另一例包含

- 5 {7-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-茛滿-4-基氧代}-乙酸

{7-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethylsulfanyl]-indan-4-yloxy}-acetic acid；及

其藥學上可接受鹽類。

- 10 本發明之特定化合物具有一或多個對掌性中心，而各個中心可能存在R或S構型。本發明包含所有非鏡像異構、鏡像異構和差向異構型，以及其等之合適的混合物。如果需要，可以利用本項技藝中之習知方法取得立體異構，例如以對掌色譜柱(chiral chromatographic column)分離立體
- 15 異構物。

此外，本發明化合物亦可以幾何異構物的形式存在。本發明包含所有的順式(cis)、反式(trans)、順(syn)、反(anti)、相反(entgegen, E)和共同(zusammen, Z)異構物，及其等之合適的混合物。

- 20 某些情況中，化合物可以互變異構物的形式存在。在式I-III的範圍中包含所有的互變異構物，且由本發明提供。

本發明包含本發明化合物之所有藥學上可接受的無毒性酯類，包括C₁-C₆烷基酯，其中烷基為一直鏈或分枝鏈。可接受之酯類亦包含C₅-C₇環烷基酯，以及芳烷基酯，

玖、發明說明

例如但不限於苄基。以C₁-C₄烷基酯為佳。本發明化合物之酯類可以依據傳統的方法製備。

此外，本發明化合物可以和藥學上可接受溶劑，如水、乙醇及類似物共同以非溶劑化形式及溶劑化形式存在。

5 通常，溶劑化形式被認為和非溶劑化形式同樣適合本發明之目的。

本發明化合物適合於投與一病患以治療、控制或預防非胰島素依賴性糖尿病、高膽固醇血症、高血脂症、肥胖症、高血糖症、動脈粥樣硬化、高甘油酯血症和高胰島素血症。如前所述，該等化合物可單獨，或做為含有其他成份如賦形劑、稀釋劑和載劑等所有屬此項技藝之公知成分的組成配方之一部分而投與一病患。該等組成可以經口、經直腸、非腸道(靜脈、肌內，或皮下)、腦池內(intracisternal)、陰道內、腹膜內、膀胱內、局部(粉劑、
10 軟膏或滴劑)，或當做頰或鼻噴霧劑投與人類及/或動物。

適合用於非腸道注射的組合物可包含生理上可接受之無菌水或非水溶液、分散液、懸浮液或乳液，以及無菌粉劑以供再製成無菌的可注射溶液或分散劑。合適的水及非水載劑、稀釋劑、溶劑或賦形劑之例包含水、乙醇、多元
20 醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油及類似物)，其等之合適的混合物，植物油(如橄欖油)，和可注射之有機酯，例如油酸乙酯。適當的流動性可透過例如，使用一例如卵磷脂之包衣、在分枝劑的情形中藉維持所需的粒子尺寸，以及藉表面活性劑而加以維持

玖、發明說明

此等組合物亦可含有佐劑，例如保存濕潤、乳化和和調配劑。防止微生物的活動可藉各抗細菌和抗真菌劑，例如對羥基苯甲酸酯(parabens)、氯代丁醇、酚、山梨酸和類以物加以確保。亦可依需要而含有等張劑，例如糖、氯化鈉和類似物。可注射的藥學劑型之延長吸收可藉使用延遲吸收的助劑，例如單硬脂酸鋁和明膠而獲致。

供口服之固態劑型包括膠囊、片劑、丸劑、粉劑和粒劑。在此種固態劑型中，有效化合物與至少一種惰性的習用賦形劑(或載劑)，例如檸檬酸鈉或磷酸二鈣，或(a)填充劑或增容劑，例如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇，及矽酸(silicic acid)；(b)粘結劑，例如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯膠；(c)致濕劑，例如甘油；(d)崩解劑，例如洋菜、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、藻酸、特定的絡合矽酸鹽(certain complex silicates)和碳酸鈉；(e)溶解抑制劑，例如石蠟；(f)吸收加速劑，例如季銨化合物；(g)濕潤劑，例如十六烷醇和甘油單硬脂醯酯；(h)吸附劑，例如高嶺土和皂土；及(i)潤滑劑例如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固態聚乙二醇、十二烷基硫酸鈉，或其等之混合物。在膠囊、片劑和丸劑的情形中，各劑型亦可含有緩衝劑。

一種類似型式的固態組成物亦可在軟質和硬質填充的明膠膠囊中，使用像是乳糖及高分子量的聚乙二醇及類似物，而當做填充劑使用。

固態劑型如片劑、糖錠劑、膠囊、丸劑和粒劑可以製

玖、發明說明

成含有包衣與外殼，像是腸溶性包衣和其他此項技藝中所習知者。其等可以含有不透明劑，而且也可以是一種在腸道的特定部分以延遲模式釋放有效化合物的組成。可以採用的包埋組成物之例為聚合物質及臘。有效化合物，如果
5 合適，亦可以和上述賦形劑之一或多者一起呈現微膠囊狀。

供口服之液態劑型包含藥學上可接受之乳劑、溶液、懸浮液、糖漿和酏劑。除了有效化合物以外，液態劑型可含有此項技藝中常用之惰性稀釋劑，像是水或其他溶劑，加溶劑和乳化劑，例如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙
10 酯、苜醇；苯甲酸苜酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺；油，特別是棉花籽油、花生油、玉米胚牙油、橄欖油、蓖麻油和芝麻油，甘油、四氫糠醇(tetrahydrofurfuryl alcohol)、聚乙二醇和脫水山梨糖醇的脂肪酸酯，以及此等物質之混合物和類似物。

15 除了此種惰性稀釋劑以外，組成物亦可含有佐劑，像是濕潤劑、乳化和懸浮劑、增甜劑、調味劑和香味劑

懸浮液除有效化合物外可以含有懸浮劑，例如乙氧基化異十八烷醇(ethoxylated isostearyl alcohols)、聚氧乙烯山梨糖醇(polyoxyethylene sorbitol)和山梨糖醇酯、微晶纖
20 維素、偏氫氧化鋁(aluminum metahydroxide)、皂土、洋菜-洋菜和西黃蓍膠，或此等物質之混合物及類似物。

直腸投與的組成物以栓劑為佳，可以藉混合本發明化合物與合適的無刺激性賦形劑或載劑，像是可可油、聚乙二醇，或者一種栓劑臘來製備，其於正常的溫度下為固態

玖、發明說明

，但是在體溫下為液態，因此會在直腸或陰道腔內融化並釋放該有效成分

本發明化合物之局部投藥劑型包含軟膏、粉劑、噴劑和吸入劑。有效成分係於無菌的條件下與一生理上可接受載劑和任一種可能需要的保存劑、緩衝劑或推進劑混合。眼科配方、眼用軟膏、粉劑和溶液也在本發明之範疇內。

本發明化合物可以在每天大約0.1至大約2,000 mg的範圍之劑量水準下投與一病患。一正常成年人類，體重約70公斤，以每日投與每公斤體重約0.01至約10 mg的劑量範圍為佳。然而，所使用的特殊劑量可以改變。例如，劑量可以視多重因素，包括病患的需要、治療中的病況嚴重程度和所使用的化合物之藥理學上的活性而定。一特定病患之最適劑量的決定為此項技藝人士所熟知者。

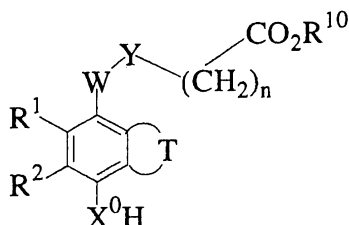
本發明化合物之製備

本發明包含可以用多種為習於有機合成者所熟知的方法加以合成之化合物。此處所概括記載的化合物可以依照以下所述的方法，以及一合成化學家所採用之典型的方法，和結合或改變一熟習合成化學技術者所周知之方法來進行合成。本發明化合物之合成途徑不不限於以下所整理出來的方法。一般熟習此項技術者將可利用以下所列的方式合成本發明所請求的化合物。個別的化合物可能需要控制各項條件以適應不同的官能基。熟習此項技術者所周知的許多保護基可能都會用到。如果需要，可以在矽膠管柱上以合適的有機溶劑系統洗出而獲得純化。如果需要，也可

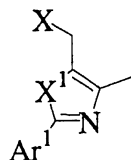
玖、發明說明

以用逆相HPLC或再結晶來進行純化。

本發明之另一具體實施態樣提供式I-III化合物的一種製備方法。式I-III化合物之製備可以透過：



5 於一溶劑中，在一像是碳酸鉍的鹼之存在下，與芳基鹵



反應，其中

T、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、X⁰、X¹、Ar¹、W

、Y、m、n和p與上述者相同；

10 X為鹵素；且

R¹⁰為低烷基。

所得之酯類接著以各種此項技藝中所習知之將酯類轉化成酸類的方法，例如像是透過水解，而轉化成式I-III的化合物。一有用的芳基鹵為，例如，5-氯甲基-4-甲基-2-
 15 (4-三氟甲基-苯基)-噻唑。當TY⁴=Y³-Y²=Y¹-、-Y⁴-Y³-Y²-Y¹-、-Y⁴=Y³-Y²-Y¹-、-Y⁴-Y³-Y²=Y¹-，或-Y⁴-Y³=Y²-Y¹-時，所提供者為具有式IIa-e的化合物之合成途徑。當T為如上所述之-Z³=Z²-Z¹-、-Z³-Z²=Z¹-或-Z³-Z²-Z¹-時，所提供者為具有式IIIa-c的化合物之製備。

玖、發明說明

本發明化合物可以透過例如圖1-3所載的方法製成。

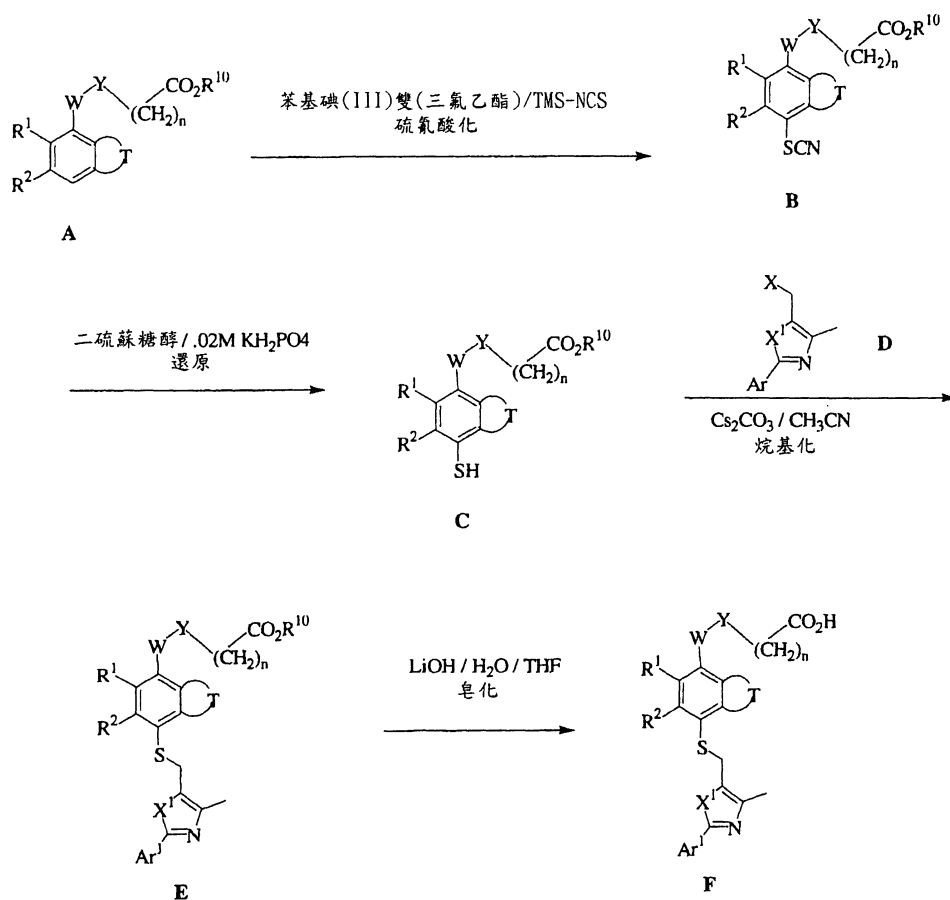
圖1提供本發明化合物之一種替代性製備方法。關於圖1，一般式A的化合物係和三甲基甲矽烷基異硫氰酸酯與苯基碘(III)雙(三氟乙酯)反應形成一般式B的化合物。接著利用

5 甲醇中之二硫蘇糖醇(dithiothreitol)使一般式B還原以製備一般式C的化合物。一般式C的化合物接著用鹵化物D烷基化而形成化合物E。一有用的芳基鹵化合物D可舉例如5-氯甲基-4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑。一般式E之化合物接著以THF中之LiOH皂合以製成最終化合物F。化合物F

10 對應於本發明化合物中以式I表示者。當T $Y^4=Y^3-Y^2=Y^1-$ 、 $-Y^4-Y^3-Y^2-Y^1-$ 、 $-Y^4=Y^3-Y^2-Y^1-$ 、 $-Y^4-Y^3-Y^2=Y^1-$ ，或 $-Y^4-Y^3=Y^2-Y^1-$ 時，所提供者為具有式IIa-e的化合物之合成途徑。當T為如上所述之 $-Z^3=Z^2-Z^1-$ 、 $-Z^3-Z^2=Z^1-$ 或 $-Z^3-Z^2-Z^1-$ 時，所提供者為具有式IIIa-c的化合物之製備。

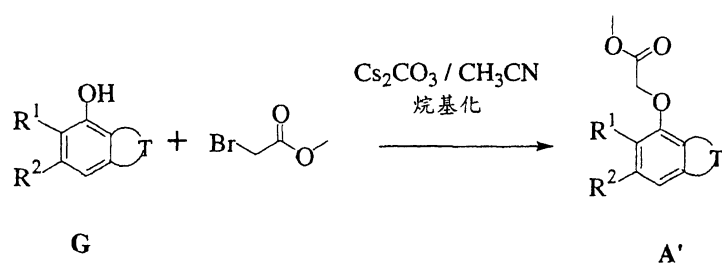
玖、發明說明

圖 1



當 W 為 O ， Y 不存在， R^{10} 為甲基，且 n 為 1 時，圖 2 提供一合成圖 1 中之化合物 A 的合成途徑。關於圖 2，一般式 G 的化合物接著以溴乙酸甲酯 (methyl bromoacetate) 進行烷基化而獲得一般式 A' 的化合物。

圖 2



當 W 為 O ， Y 不存在， R^{10} 為甲基，且 n 為 1 時，圖 3 提供化合物 B 的一種替代性合成途徑。關於圖 3，一般式 H 的化

玖、發明說明

合物係以溴和硫氰酸鈉的混合物進行硫氰酸化以獲得一般式J的化合物。一般式J的化合物可以得自商業來源，或者由熟習該項技術者合成。一般式J的化合物接著以溴乙酸甲酯加以烷基化而生成一般式B的化合物。

5

圖 3

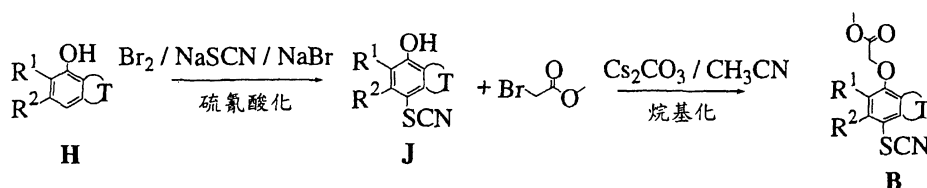
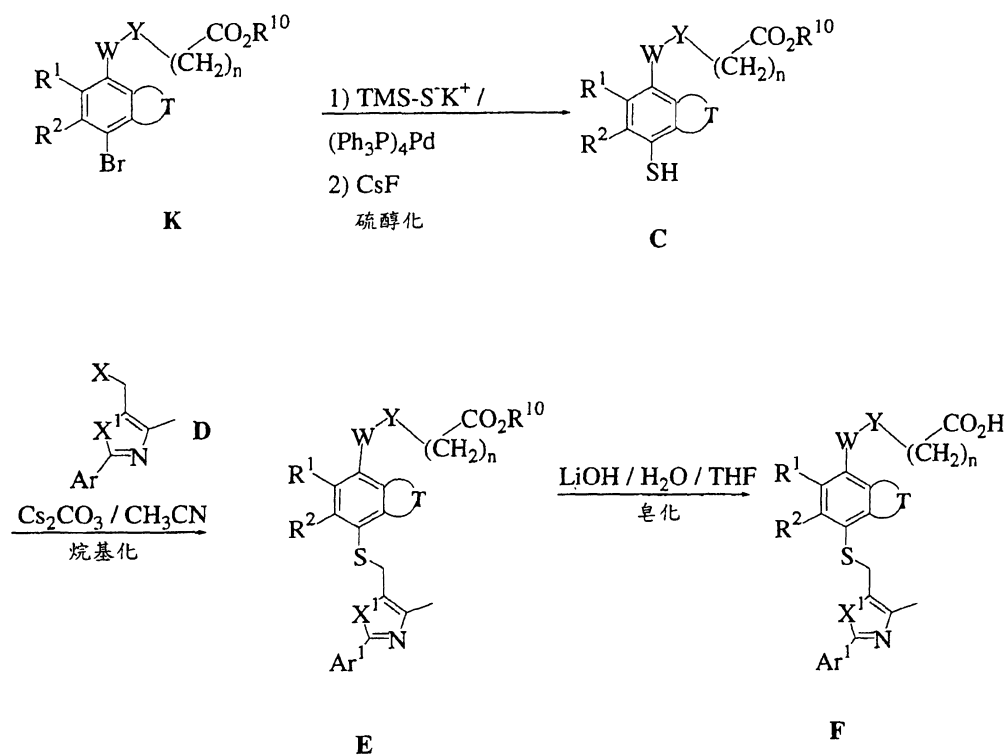


圖4提供製備本發明化合物之又另一種替代方法。關於圖4，一般式K的化合物係與三異丙基矽烷硫醇鈉 (potassium triisopropylsilanethiolate) 和四重(三苯膦)合鈹 (0)反應，接著以氟化鈉將所獲得之產物還原以製成一般式C的化合物。一般式K的化合物可以從對應化合物之溴化、商業來源或習知該項技藝者之合成而得。一般式C的化合物接著以鹵化物D予以烷基化而形成化合物E。一有用之芳基鹵化合物D可舉例如5-氯甲基-4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑。一般式C的化合物接著以THF中之LiOH加以皂化而獲得最終化合物F。化合物F對應於本發明化合物中以式I表示者。當 $\text{TY}^4=\text{Y}^3-\text{Y}^2=\text{Y}^1-$ 、 $-\text{Y}^4-\text{Y}^3-\text{Y}^2-\text{Y}^1-$ 、 $-\text{Y}^4=\text{Y}^3-\text{Y}^2-\text{Y}^1-$ 、 $-\text{Y}^4-\text{Y}^3-\text{Y}^2=\text{Y}^1-$ ，或 $-\text{Y}^4-\text{Y}^3=\text{Y}^2-\text{Y}^1-$ 時，所提供者為具有式IIa-e的化合物之合成途徑。當T為如上所述之 $-\text{Z}^3=\text{Z}^2-\text{Z}^1-$ 、 $-\text{Z}^3-\text{Z}^2=\text{Z}^1-$ 或 $-\text{Z}^3-\text{Z}^2-\text{Z}^1-$ 時，所提供者為具有式IIIa-c的化合物之製備。

玖、發明說明

圖 4

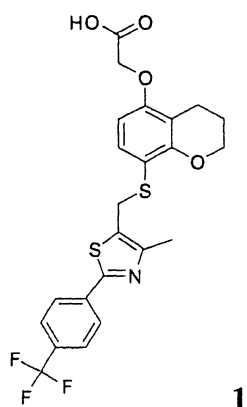


以下之非限制性敘述亦提供式I-III化合物的合成方法。

實施例 1

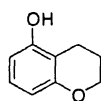
5 {8-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲基]-苯并二
氫吡喃-5-基氧代}-乙酸(化合物1)之合成

{8-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-
ylmethylsulfanyl]-chroman-5-yloxy}-acetic acid



玖、發明說明

苯并二氫吡喃-5-醇（化合物1A）之製備

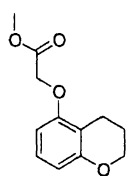


1A

將0.5 g之10% Pd/C加到5-羥基-苯并二氫吡喃-4-酮(5-hydroxy-chromen-4-one, *J. Het. Chem*, 13, 1976, 211)(2.5 g, 5 15.4 mmol)和1mL HCl(c)之75 mL除氣的EtOH/THF (3:1)溶液中。在1 atm H₂(g)的氣氛下，於室溫中攪拌反應混合物20 h。接著濾除Pd/C，收集並在真空中濃縮濾液，獲得2.1 g (91%)之純度足供後續使用的標題化合物。

400 MHz ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.27 (s, 1H), 6.76 (t, 10 1H, *J*= 8.1 Hz), 6.26 (d, 1H, *J*=8.1 Hz), 6.12 (d, 1H, *J*=8.1 Hz), 3.98 (t, 2H, *J*=5.0 Hz), 2.46 (m, 2H), 1.80 (m, 2H).

(苯并二氫吡喃-5-基氧代)-乙酸甲酯(化合物1B)之製備



1B

將苯并二氫吡喃-5-酮(2.1 g, 14 mmol)、溴乙酸甲酯15 (1.6mL, 16.8 mmol)，和碳酸鉀之50 mL乙腈溶液在60°C加熱3小時。將PS-三胺去除劑樹脂加到加熱過的溶液中，再另外加熱30分鐘。接著將反應混合物冷卻並加以過濾。收集濾液，以100 mL乙醚稀釋，用鹽水(1×50 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)，在真空中移除溶劑而獲得2.1 g (68%)之純度20 足供後續使用的標題化合物。

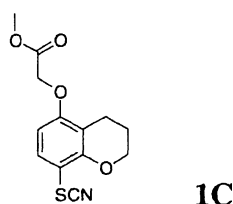
400 MHz ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 6.92 (t, 1H, *J*=8.3 Hz),

玖、發明說明

6.33 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 6.31 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 4.72 (s, 2H),
4.02 (t, 2H, $J=5.1$ Hz), 3.64 (s, 3H), 2.56 (t, 2H, $J=6.6$ Hz),
1.83 (m, 2H).

(8-氰硫基-苯并二氫吡喃-5-基氧代)-乙酸甲酯(化合物1C)

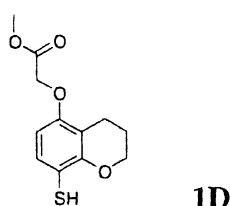
5 之製備



在一 N_2 氣氛下，將經過攪拌之(苯并二氫吡喃-5-基氧代)-乙酸甲酯(2.1 g, 9.4 mmol)和三甲基甲矽烷基異氰酸酯(2 mL, 14.1 mmol)的30 mL之1,1,1, 3,3,3-六氟-丙-2-醇溶液
10 以苯基碘(III)雙(三氟乙酯)處理。反應混合物在室溫下攪拌1小時，並且在真空中濃縮。以高速管柱層析法(flash column chromatography)(溶劑梯度洗提：10% EtOAc/己烷至40% EtOAc/己烷)純化而獲得淡黃色固體之標題化合物(1.3g, 50%)。

15 400 MHz 1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.31 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 6.54 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 4.83 (s, 2H), 4.21 (t, 2H, $J=4.9$ Hz), 3.64 (s, 3H), 2.60 (t, 2H, $J=6.4$ Hz), 1.89 (m, 2H).

(8-氫硫基-苯并二氫吡喃-5-基氧代)-乙酸甲酯(化合物1D)
之製備



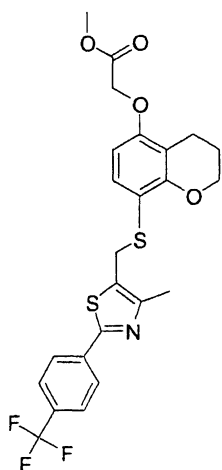
玖、發明說明

將(8-氫硫基-苯并二氫吡喃-5-基氧代)-乙酸甲酯(1.3 g, 4.6 mmol)、二硫蘇糖醇(910 mg, 6 mmol), 和 KH_2PO_4 (0.02M溶液 4.6 mL)之 30 mL MeOH溶液, 在回流下加熱 1 小時, 反應時間結束後予以冷卻並在真空中濃縮。以高速 5 管柱層析法(溶劑梯度洗提: 10% EtOAc/己烷至 35% EtOAc/己烷)純化而獲得淡黃色固體之標題化合物(710 mg, 61%)。

400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 6.97 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 6.31 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 4.70 (s, 2H), 4.40 (s, 1H), 4.11 (t, 10 2H, $J=5.4$ Hz), 3.63 (s, 3H), 2.56 (t, 2H, $J=6.3$ Hz), 1.84 (m, 2H);

MS m/z 255 ($M+1$).

{8-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-苯并二氫吡喃-5-基氧代}-乙酸甲酯(化合物 1E)之製備



1E

15

將(8-氫硫基-苯并二氫吡喃-5-基氧代)-乙酸甲酯(410 mg, 1.6 mmol)、5-氯甲基-4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑(564 mg, 1.9 mmol)和碳酸鉍(787 mg, 2.4 mmol)之 15 mL

玖、發明說明

無水乙腈溶液，在60℃攪拌2.5小時。接著使反應冷卻，加以過濾並在真空中濃縮。殘渣以高速管柱層析法(梯度洗提：10% EtOAc/己烷至35% EtOAc/己烷)純化而產生標題化合物(95%)。

5 IR (薄膜) cm^{-1} : 1759;

400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.98 (d, 2H, $J=8.3$ Hz),
7.75 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 6.96 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 6.29 (d, 1H,
 $J=8.6$ Hz), 4.72 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.12 (t, 2H, $J=5.1$ Hz),
3.61 (s, 3H), 2.56 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 2.15 (s, 3H), 1.84 (m,
10 2H);

MS m/z 510 ($M+1$).

$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_1\text{O}_4\text{S}_2$ 之分析計算值 C, 56.57; H, 4.35; N,
2.75;

確認值: C, 56.45; H, 4.27; N, 2.68.

15 {8-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-苯并二
氫吡喃-5-基氧代}-乙酸(化合物1)之製備

將溶於5 ml THF及1 ml水中之{8-[4-甲基-2-(4-三氟甲
基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-苯并二氫吡喃-5-基氧代}-乙酸
甲酯，以氫氧化鋰一水合物(327 mg, 7.8 mmol)處理；
20 在室溫攪拌1小時。接著將反應混合物以2 N HCl酸化成大
約pH 3。然後將反應萃取到乙酸乙酯(2×20 ml)中。有機萃
取物以鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，經過傾析，並在真
空中濃縮。從氯仿/己烷再結晶後，產生淡黃色固體之標
題化合物(750 mg, 96%)。

玖、發明說明

IR (薄膜) cm^{-1} : 1745;

400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.98 (d, 2H, $J=8.0$ Hz),
7.75 (d, 2H, $J=8.0$ Hz), 6.97 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 6.27 (d, 1H,
 $J=8.5$ Hz), 4.60 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.11 (t, 2H, $J=4.6$ Hz),
5 2.56 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 2.15 (s, 3H), 1.83 (m, 2H);

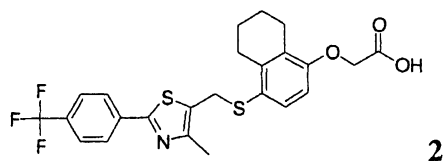
MS m/z 496 ($M+1$).

$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_1\text{O}_4\text{S}_2$ 0.3 CHCl_3 之分析計算值 C, 52.67; H,
3.85; N, 2.64; 確認值: C, 52.49; H, 3.77; N, 2.54.

實施例2

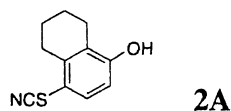
- 10 {4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-5,6,7,8-
四氫-萘-1-基氧代}-乙酸(化合物2)之合成
{4-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-
ylmethylsulfanyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yloxy}-
acetic acid

15



2

4-氰硫基-5,6,7,8-四氫-萘-1-醇(化合物2A)之製備



2A

- 將 5,6,7,8-四氫-萘-1-醇 (1 g, 6.8 mmol) 溶於 25 ml
MeOH 中。加入硫氰酸鈉 (1.76 g, 22 mmol) 和溴化鈉 (0.7 g,
20 6.8 mmol) 並在室溫下攪拌 5 分鐘。以 5 分鐘的時間將溴 (1.2
g, 7.48 mmol) 一滴一滴的加入。持續攪拌橙色溶液 2 小時

玖、發明說明

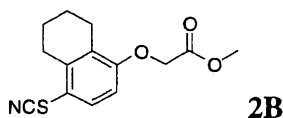
。加入鹽水並將粗產物萃取到乙酸乙酯中2次。合併的有機萃取物以鹽水洗一次，用無水硫酸鈉乾燥，經過傾析並濃縮。經過正相色譜法(normal phase chromatography)產生標題化合物1.28 g，92%。

- 5 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.1 (s, 1H), 7.40 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 6.61 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 2.78 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 1.70 (m, 4H).

MS m/z 278 ($m+1$).

(4-氰硫基-5,6,7,8-四氫-萘-1-基氧代)-乙酸甲酯(化合物2B)

10 之製備



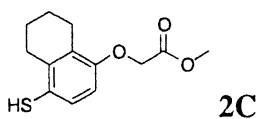
用化合物2A，以類似實施例1B的方式製備標題化合物。

- 15 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.4 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 6.80 (d, 1H, $J=8.8$ 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-氫硫基-5,6,7,8-四氫-萘-1-基氧代)-乙酸甲酯(化合物2C)

之製備



20

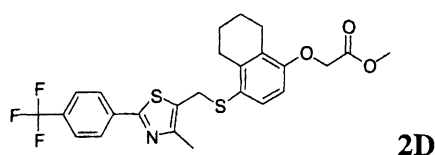
用化合物2B，以類似實施例1D的方式製備標題化合物。

玖、發明說明

400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.08 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 6.55 (d, 1H, $J=8.8$ 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 ($m+1$).

- 5 {4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-5,6,7,8-四氫-萘-1-基氧代}-乙酸甲酯(化合物2D)之製備



用化合物2C，以類似實施例1E的方式製備標題化合物。

- 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.98 (d, 2H, $J=8$ Hz),
 10 7.66 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7.11 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 6.61 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 4.74 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.63 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 1.59 (m, 4H).

MS m/z 508 ($m+1$).

- {4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-5,6,7,8-
 15 四氫-萘-1-基氧代}-乙酸(化合物2)之製備

用化合物2D，以類似實施例1的方式製備標題化合物。

Mp 166-167°C;

IR (薄膜) cm^{-1} : 2928, 1744, 1711, 1326, 1245, 1118;

- 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.93 (br, 1H), 8.00 (d,
 20 2H, $J=8$ Hz), 7.76 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7.13 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 6.60 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 4.62 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 1.58 (m, 4H);

玖、發明說明

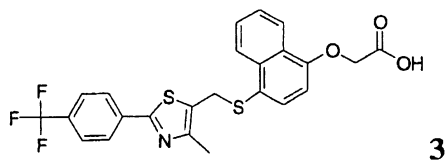
MS m/z 494 (M+1).

$C_{24}H_{22}F_3N_1O_3S_2$ 之分析計算值 C, 58.40; H, 4.49; N, 2.84; 確認值: C, 58.10; H, 4.38; N, 2.80.

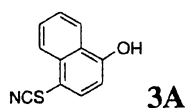
實施例3

5 {4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-萘-1-基氧代}-乙酸(化合物3)之合成

{4-[4-methyl-2-(4-trifluoro-methyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethylsulfanyl]-naphthalen-1-yloxy}-acetic acid



10 4-氰硫基-萘-1-醇(化合物3A)之製備

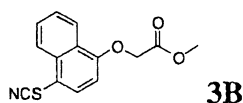


以類似實施例2A的方式製備標題化合物。

400 MHz 1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 8.17 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.84 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7.74 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 6.91 (d, 1H, $J=8$ Hz).

MS m/z 202 (m+1).

(4-氰硫基-萘-1-基氧代)-乙酸甲酯(化合物3B)之製備



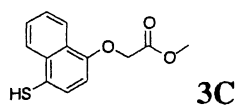
用化合物3A，以類似實施例1B的方式製備標題化合物。

玖、發明說明

400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.31 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 8.22 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.95 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7.81 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.01 (d, 1H, $J=8$ Hz), 5.08 (s, 2H), 3.69 (s, 3H).

5 MS m/z 274 (m+1).

(4-氫硫基-萘-1-基氧代)-乙酸甲酯(化合物3C)之製備

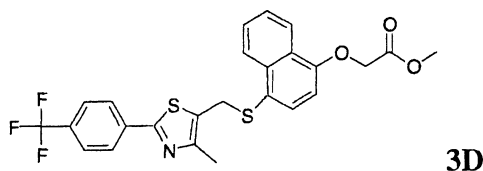


用化合物3B，以類似實施例1D的方式製備標題化合物。

10 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.20 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 8.05 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.60 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.50 (d, 1H, $J=8$ Hz), 6.8 (d, 1H, $J=8$ Hz), 5.32 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.67 (s, 3H).

MS m/z 249 (m+1).

15 {4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-萘-1-基氧代}-乙酸甲酯(化合物3D)之製備



用化合物3C，以類似實施例1E的方式製備標題化合物。

400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.29 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 8.21 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7.93 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7.74 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.55 (m, 2H), 7.49 (d, 1H, $J=8$ Hz), 6.81 (d, 1H,

玖、發明說明

$J=8$ Hz), 4.97 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 1.86 (s, 3H).

MS m/z 504 ($m+1$).

{4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-萘-1-基

5 氧代}-乙酸(化合物3)之製備

用化合物3D，以類似實施例1的方式製備標題化合物。

Mp 181-183°C;

IR (薄膜) cm^{-1} : 2924, 1719, 1323, 1110;

400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13.1 (br, 1H), 8.28
 10 (d, 2H, $J=7.2$ Hz), 8.22 (d, 2H, $J=7.2$ Hz), 7.94 (d, 2H, $J=8$
 Hz), 7.75 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7.54 (m, 2H), 7.52 (d, 1H, $J=8$
 Hz), 6.80 (d, 1H, $J=8$ Hz), 4.85 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 1.87
 (s, 3H);

MS m/z 490 ($M+1$).

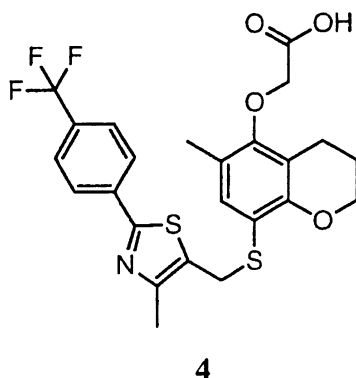
15 $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}_2$ 之分析計算值 C, 58.88; H, 3.71; N,
 2.86; 確認值: C, 58.40; H, 3.62; N, 2.76.

實施例4

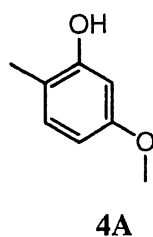
2-[6-甲基-8-({4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基](1,3-噻唑-5-基
)}甲硫基)苯并二氫吡喃-5-基氧代]-乙酸(化合物4)之合成

20 2-[6-methyl-8-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl](1,3-
 thiazol-5-yl)}methylthio)chroman-5-yloxy]-acetic acid

玖、發明說明



5-甲氧基-2-甲酚(化合物4A)之製備

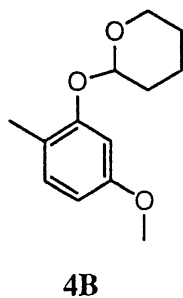


1500 ml 乙酸乙酯中之2-羥基-4-甲氧基-苯甲醛(30.4 g, 0.20 mol)、鈀/碳(10%, 50%水, 30 g)、濃縮的HCl(15 ml)之混合物在50 psi下被氫化，室溫下過夜，然後經過Celite[®]過濾。濾液以水、鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，經過濃縮並以正相色譜法純化。

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.01 (d, 1H), 6.44-6.38 (m, 2H), 4.65 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

4-甲氧基-1-甲基-2-全氫吡喃-2-基苯酚(化合物4B)之製備

4-methoxy-1-methyl-2-perhydropyran-2-yloxybenzene



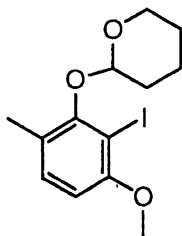
玖、發明說明

於室溫下，在實施例4A之產物(18.6 g, 0.135 mol)的二氯甲烷(250ml)溶液中加入3,4-二氫-2H-吡喃(28.4 g, 0.338 mol)和

-甲苯磺酸吡啶鎗(pyridinium *p*-toluenesulfonate, 1.70 g, 6.75 mmol)。在室溫下攪拌此溶液並放置過夜，接著用飽和碳酸氫鈉(40 ml)使其驟冷。分離有機成分，而水溶液則以二氯甲烷(100 ml)萃取兩次。合併的有機部分用鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，經濃縮得到純度良好之4B。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.04 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.44 (dd, 1H), 5.40 (t, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.61 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.65 (m, 3H).

步驟3. 3-碘-4-甲氧基-1-甲基-2-全氫吡喃-2-基苯酚(化合物4C)之製備



4C

於0°C下，將丁基鋰(2.5 M之己烷溶液, 73.2 ml, 0.183 mol)加入實施例4B之產物(27.1 g, 0.122 mol)的庚烷(500 ml)溶液中。在0°C攪拌此溶液3小時，然後在0°C下緩慢地加入碘(52.6 g)之600 ml的二乙醚溶液。反應混合物在0°C攪拌30分鐘後，以飽和硫代硫酸鈉(800 ml)使之驟冷，並且用二乙醚(3×800 ml)萃取。合併的有機部分用硫代硫酸鈉、鹽水洗滌，再以硫酸鈉乾燥，經濃縮得到純度良好之

玖、發明說明

4C。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.10 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.52 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.16-1.24 (m, 6H).

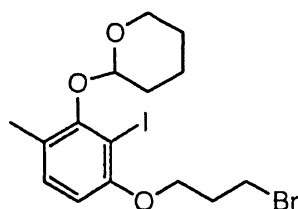
5 2-碘-4-甲基-3-全氫吡喃-2-基氧代苯酚(化合物4D)之製備

2-iodo-4-methyl-3-perhydropyran-2-yloxyphenol

室溫下將乙硫醇鈉(sodium ethanethiolate, 80%, 12.62 g, 0.12 mol)加入實施例4C之產物(20.88 g, 0.06 mol)的200 ml 1-甲基-2-吡咯烷酮溶液中，然後將該混合物在160°C加
10 熱20分鐘。冷卻後，加入2N HCl至pH 6~7，再以乙酸乙酯萃取。有機部分以鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，經濃縮後採用正相色譜法加以純化而產生標題化合物。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.02 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 2.35
15 (s, 3H), 2.04-1.62 (m, 6H).

4-(3-溴代丙氧基)-3-碘-1-甲基-2-全氫吡喃-2-基苯酚(化合物4E)之製備



4E

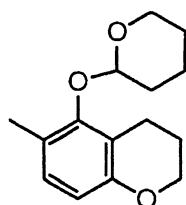
於0°C下，將氫化鈉(在礦物油中，60%，4.8 g, 0.12
20 mol)一次一部分地加入實施例4D之產物(20.04 g, 0.06 mol)的200 ml DMF溶液中，然後在室溫攪拌30分鐘。加入1,3-

玖、發明說明

二溴丙烷(14.54 g, 0.072 mol)，並且在室溫下攪拌該混合物30分鐘，然後傾倒於冰上，用二乙醚萃取，再以鹽水洗過，然後用硫酸鈉乾燥，經濃縮後以正相色譜法進行純化而得到標題化合物。

- 5 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.6 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.14 (m, 3H), 3.74 (t, 2H), 3.55 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.16-1.62 (m, 6H).

6-甲基-5-全氫吡喃-2-基氧代苯并二氫吡喃(化合物4F)之製備



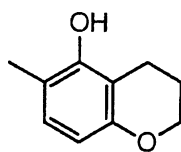
4F

- 10 於 -78°C 下，將丁基鋰(2.5 M之己烷溶液，13.2 ml, 0.033 mol)逐滴加入實施例4E之產物(13.65 g, 0.030 mol)的 250 ml THF溶液中，在相同溫度下攪拌30分鐘，然後以飽和的氯化銨溶液使之驟冷，加熱至室溫，用二乙醚萃取，再以鹽水洗過，然後用硫酸鈉乾燥，經濃縮後以正相色譜
- 15 法純化而得到標題化合物。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.89 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.10 (m, 3H), 3.55 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.96-1.60 (m, 8H).

6-甲基苯并二氫吡喃-5-醇(化合物4G)之製備

玖、發明說明



4G

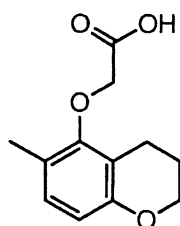
將實施例4F之產物(94.96 g, 0.02 mol)與

-甲 苯磺酸吡啶鎰(600 ml)於乙醇(200 ml)中的混合物，在70℃加熱2小時，然後冷卻至室溫，並於真空中將溶劑移除。將殘渣溶

5 於乙酸乙酯，以鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，經過濃縮獲得純度良好之4G。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.84 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.12 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.02 (m, 2H).

10 2-(6-甲基苯并二氫吡喃-5-基氧代)乙酯(化合物4H)之製備
2-(6-methylchroman-5-yloxy)acetate



4H

將實施例4G之產物(3.28 g, 0.020 mol)、溴乙酸甲酯(3.36 g, 0.022 mol)，和碳酸鉍(9.77 g, 0.030 mol)於100 ml

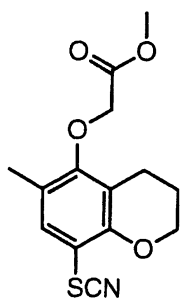
15 之無水乙腈中的混合物，在60℃加熱2小時。冷卻後使反應混合物通過Celite[®]加以過濾。濾液以500 ml二乙醚稀釋，用鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，經過濃縮獲得純度良好之4H。

玖、發明說明

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.90 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.79 (t, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.98 (m, 2H).

2-(8-氰硫基-6-甲基苯并二氫吡喃-5-基氧代)乙酸甲酯(化合物 4I)之製備

methyl 2-(8-cyanothio-6-methylchroman-5-yloxy)acetate



4I

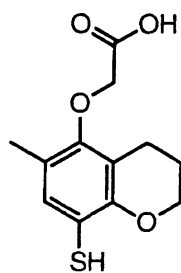
0°C 下，於經過攪拌之實施例 4H 的產物 (4.72 g, 0.02 mol)、硫氰酸鈉 (6.48 g, 0.08 mol)，和溴化鈉 (2.06 g, 0.02 mol) 之 15 ml 甲醇溶液中，以 20 分鐘的時間逐滴加入溴 (3.52 g, 0.022 mol) 的 15 ml 甲醇溶液。完成溴的添加後，在室溫下攪拌反應混合物 1 小時，然後在真空中濃縮至約 5 ml。所產生之殘渣以乙酸乙酯萃取，用飽和的碳酸氫鈉溶液、鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，經過濃縮並以正相色譜法純化而獲得標題產物。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.20 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.26 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.00 (m, 2H).

2-(6-甲基-8-硫氫基苯并二氫吡喃-5-基氧代)乙酸甲酯(化合物 4J)之製備

玖、發明說明

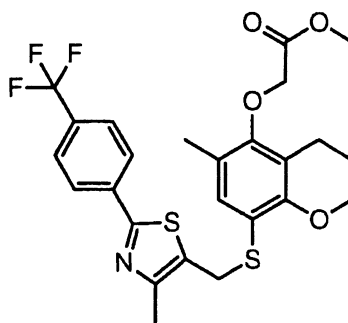
methyl 2-(6-methyl-8-sulfanylchroman-5-yloxy)acetate

**4J**

將實施例4I的產物(5.16 g, 17.6 mmol)、二硫蘇糖醇
(5.43 g, 35.2 mmol)，和0.2 M磷酸二氫鉀(25 ml)之100 ml
5 甲醇溶液在氮氣下回流1小時，然後在真空中冷卻並且濃
縮。生成的殘渣以二乙醚(200 ml)萃取，用鹽水洗滌，以
硫酸鈉乾燥，經過濃縮並以正相色譜法純化而獲得標題產
物。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.93 (s, 1H), 4.41 (s, 2H),
10 4.22 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.64 (s, 1H), 2.79 (t, 2H), 2.19
(s, 3H), 1.98 (m, 2H).

2-[6-甲基-8-({4-甲基2-[4-(三氟甲基)苯基](1,3-噻唑-5-基)}
甲硫基)苯并二氫吡喃-5-基氧代]乙酸甲酯(化合物4K)之製備
methyl 2-[6-methyl-8-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]
15 (1,3-thiazol-5-yl)}methylthio)chroman-5-yloxy]acetate

**4K**

玖、發明說明

將實施例4J的產物(0.80 g, 3.0 mmol)溶於20 ml之無水乙腈，然後先加入5-(氯甲基)-4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑(0.96 g, 3.3 mmol)，再加入碳酸鉍(1.95 g, 6.0 mmol)。在室溫下攪拌該混合物2小時，然後使其通過
5 Celite[®]加以過濾，濃縮，並以正相色譜法純化而生成標題產物。

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.98 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.97 (m,
10 2H).

步驟12. 2-[6-甲基-8-({4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基](1,3-噻唑-5-基)}甲硫基)苯并二氫吡喃-5-基氧代]乙酸(化合物4)之製備

2-[6-methyl-8-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl](1,3-
15 thiazol-5-yl)}methylthio)chroman-5-yloxy]acetic acid

將實施例4K的產物(1.58 g, 2.98 mmol)溶於20 ml THF和4 ml水的混合物中，然後以氫氧化鋰一水合物(0.38 g, 9.0 mmol)處理。在室溫下攪拌1小時後，以1N HCl將反應混合物酸化至pH 3，然後用乙酸乙酯(2×40 ml)萃取。合併
20 的有機部分以鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並且濃縮。從乙酸乙酯/己烷再結晶出標題產物，mp 203.5-205.5°C。

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 12.96 (brs, 1H), 8.06 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.17 (m, 2H), 2.71 (t, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.84

玖、發明說明

(m, 2H).

MS m/z 510 (M+1).

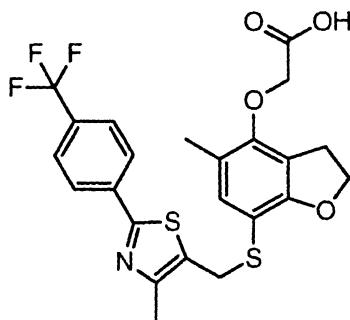
$C_{24}H_{22}NO_4S_2F_3$ 之分析計算值: C, 56.57; H, 4.35; N, 2.75; 確認值: C, 56.18; H, 4.31; N, 2.68.

5 實施例5

2-[5-甲基-7-({4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基](1,3-噻唑-5-基)}甲基硫基)-2,3-二氫苯并[b]呋喃-4-基氧代]乙酸(化合物5)之合成

2-[5-methyl-7-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl](1,3-thiazol-5-yl)}methylthio)-2,3-dihydrobenzo[b]furan-4-

10 yl-oxy]-acetic acid

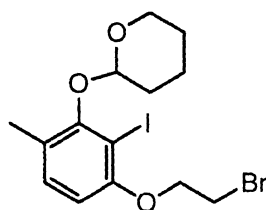


5

4-(2-溴乙氧基)-3-碘-1-甲基-2-全氫吡喃-2-基苯酚(化合物5A)之製備

4-(2-bromoethoxy)-3-iodo-1-methyl-2-perhydropyran-2-

15 yloxy-benzene



5A

玖、發明說明

將4D(8.0 g, 0.023 mol)、1,2-二溴乙烷(14.54 g, 0.072 mol)，和碳酸鉍(23.25 g, 0.069 mol)於30 ml的N,N-二甲基甲醯胺中之混合物，在80°C加熱2小時，然後將之冷卻，令其通過Celite®加以過濾。在濾液中加入500 ml乙酸乙酯，以水、

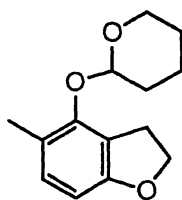
5 鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥並濃縮而獲得純度良好之5A。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.08 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.30 (t, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.69 (t, 2H), 3.50 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.17-1.52 (m, 6H).

5-甲基-4-全氫吡喃-2-基氧代-2,3-二氫苯并[b]呋喃(化合物

10 5B)之製備

5-methyl-4-perhydropyran-2-yloxy-2,3-dihydrobenzo[b] furan



5B

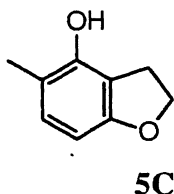
在實施例5A的產物(7.27 g, 0.0164 mol)之100 ml四氫呋喃和30 ml己烷溶液中，以30分鐘的時間，在-78°C下逐滴加入n-丁基鋰(2.5 M己烷中，7.9 ml, 0.0196 mol)，並且在相同溫度下攪拌1小時，在環境溫度下攪拌1.5小時，接著以乙酸乙酯(3×100 ml)萃取，以水、鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，濃縮後不進一步純化地供下一步驟使用。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.90 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.55 (t, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.30 (t, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.90-1.80 (m, 3H), 1.70-1.55 (m, 3H).

玖、發明說明

5-甲基-2,3-二氫苯并[b]呋喃-4-醇(化合物5C)之製備

5-methyl-2,3-dihydrobenzo[b]furan-4-ol



將實施例5B的產物(3.5 g, 0.014 mol)和

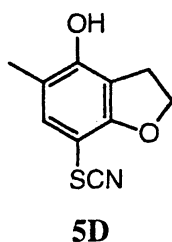
-

甲 苯 磺 酸 吡 啶 鎰(0.7 g)於 甲 醇(50 ml)中 之 混 合 物 回 流 2 小 時， 然 後 加 以 冷 卻 並 濃 縮。 將 殘 渣 溶 於 乙 酸 乙 酯(100 ml)， 以 水、 鹽 水 洗 滌， 用 無 水 硫 酸 鈉 乾 燥， 濃 縮 後 以 正 相 色 譜 法 純 化。

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.87 (d, 1H), 6.34 (d, 1H), 4.61 (t, 2H), 4.55 (s, 1H), 3.15 (t, 2H), 2.20 (s, 3H).

10 [4-羥基-5-甲基-(2,3-二氫苯并[2,3-b]呋喃-7-基)]硫腈(化合物5D)之製備

[4-hydroxy-5-methyl-(2,3-dihydrobenzo[2,3-b]furan-7-yl)]
thio-carbonitrile



15 用 20 ml 無 水 甲 醇 中 之 實 施 例 5C 的 產 物(1.47 g, 0.0098 mol)、硫 氰 酸 鈉(2.6g, 0.03 mol)、溴 化 鈉(0.99 g, 0.0098 mol)， 和 溴(1.67 g, 0.0107 mol)， 以 類 似 於 實 施 例 2A 之 方 式 製 備 標 題 化 合 物。

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.08 (s, 1H), 4.85 (s, 1H),

玖、發明說明

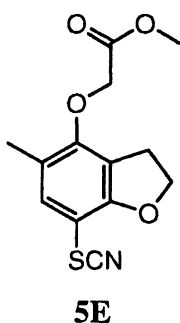
4.73 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.20 (s, 3H).

2-(7-氰硫基-5-甲基-2,3-二氫苯并[b]呋喃-4-基氧代)乙酸甲

酯(化合物5E)之製備

methyl 2-(7-cyanothio-5-methyl-2,3-dihydrobenzo[b]furan-

5 4-yl-oxy)acetate



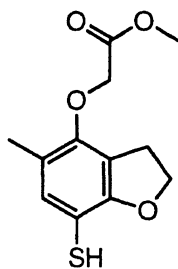
用 5 ml 乙腈中之實施例5D的產物(1.98 g, 0.0095 mol)、溴乙酸甲酯(1.60g, 0.010 mol)和碳酸鉀(4.6 g, 0.014 mol)，以類似於實施例1B之方式製備標題化合物。

10 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.12 (s, 1H), 4.70 (t, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.35 (t, 2H), 2.22 (s, 3H).

2-(5-甲基-7-硫氫基-2,3-二氫苯并[b]呋喃-4-基氧代)乙酸甲
酯(化合物5F)之製備

methyl 2-(5-methyl-7-sulfanyl-2,3-dihydrobenzo[b]furan-4-

15 yl-oxy)acetate



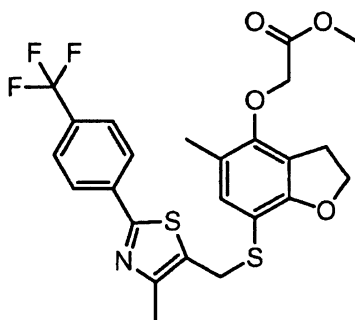
玖、發明說明

用 40 ml 甲醇中之實施例 5E 的產物 (2.6 g, 0.0093 mol)、二硫蘇糖醇 (1.85 g; 0.0119 mol) 和 0.2 M 磷酸二氫鉀 (4.42 ml)，以類似於實施例 1D 之方式製備標題化合物。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.87 (s, 1H), 4.69 (s, 2H),
5 4.52 (t, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.27 (t, 2H), 2.10 (s, 3H).

2-[5-甲基-7-({4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基](1,3-噻唑-5-基)}甲硫基)-2,3-二氫苯并[b]呋喃-4-基氧代]乙酸甲酯 (化合物 5G) 之製備

methyl 2-[5-methyl-7-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]
10 (1,3-thiazol-5-yl)}methylthio)-2,3-dihydrobenzo[b]furan-4-yloxy]acetate



5G

用 25 ml 無水乙腈中之實施例 5F 的產物 (600 mg, 2.36 mmol)、5-(氯甲基)-4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑
15 (760 mg, 2.59 mmol) 和碳酸鉍 (1.54 g, 4.72 mmol)，以類似於實施例 1E 之方式製備標題化合物。

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.97 (d, 2H), 7.4 (d, 2H),
6.90 (s, 1H), 4.60 (t, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.80
(s, 3H), 3.29 (t, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

玖、發明說明

2-[5-甲基-7-({4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基](1,3-噻唑-5-基)}甲
 硫基)-2,3-二氫苯并[b]呋喃-4-基氧代]乙酸(化合物5)之製備

2-[5-methyl-7-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl](1,3-
 thiazol-5-yl)}methylthio)-2,3-dihydrobenzo[b]furan-4-yloxy]

5 acetate

用 15 ml 四氫呋喃/水混合物(10 : 1)中之實施例5g的產
 物(1.0 g, 0.0019 mol)和氫氧化鋰一水合物(0.25 g, 0.0058
 mol), 以類似於實施例1之方式製備標題化合物。

mp 157-158°C . MS m/z 496 (M+1)

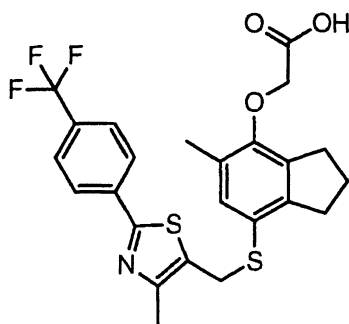
10 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.05 (d, 2H), 7.82 (d,
 2H), 6.90 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.52 (t, 2H), 4.30 (s, 2H),
 3.30 (t, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{S}_2\text{F}_3$ 分析計算值 : C, 55.75; H, 4.07; N,
 2.83; 確認值 : C, 55.38; H, 4.18; N, 2.66.

15 實施例6

{5-甲基-7-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-
 茚滿-4-基氧代}-乙酸(化合物6)之合成

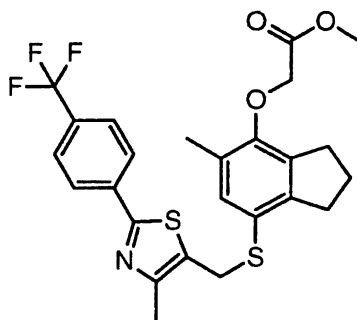
{5-methyl-7-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-
 5-yl]}methyl- sulfanyl]-indan-4-yloxy]-acetic acid



玖、發明說明

{5-甲基-7-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-
茚滿-4-基氧代}-乙酸甲酯(化合物6A)之製備

{5-methyl-7-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-
yl]}methyl- sulfanyl]-indan-4-yloxy]-acetic acid methyl ester



6A

5

從5-(三氟甲基)-4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑
和(7-氫硫基-5-甲基-茚滿-4-基氧)-乙酸甲酯(以類似於實施
例1D所述之方式製得)，以類似於實施例1E之方式製備標
題化合物。

10 MS m/z 508 (M+1)

{5-甲基-7-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-
茚滿-4-基氧代}-乙酸(化合物6)之製備

從實施例6A之產物，以類似於實施例1之方式製備標
題化合物。

15 Mp: 184°C ;

400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.83 (s, 1H), 7.82 (d,
2H), J=8 Hz), 7.76 (d, J=8.4 Hz), 7.00 (s, 1H), 4.43 (s, 2H),
4.29 (s, 2H), 2.83 (t, 2H, J=7.2 Hz), 2.65 (t, 2H, J=7.2 Hz),
2.12 (s, 3H), 1.86 (m, 2H). MS m/z 494 (M+1).

玖、發明說明

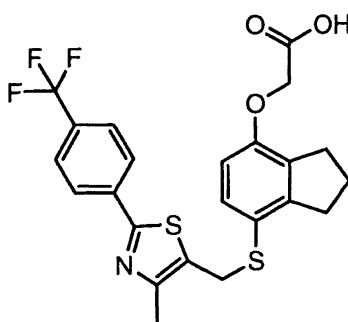
實施例7

{7-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-茚滿-4-

基氧代}-乙酸(化合物7)之合成

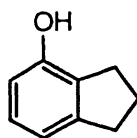
{7-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]}

5 methylsulfanyl]-indan-4-yloxy]-acetic acid



茚滿-4-醇(化合物7A)之製備

Indan-4-ol



7A

- 10 將二氯乙烷中之4-基-茚滿-1-酮(5.0 g, 33.7 mmol)、氰基硼氫化鈉(sodium cyanoborohydride)(6.4 g, 101.1 mmol)，和碘化鋅(32.3 g, 101.1 mmol)的混合物在回流下加熱2小時。然後在反應混合物還溫熱時使其通過50 g的SiO₂加以過濾，再進一步用二氯乙烷洗提。收集濾液並在真空下將其濃縮。將殘渣加到二乙醚並濾除生成的白色沈澱。收集
- 15 濾液並在真空下濃縮，得到4.2 g純度夠高而足供後續操作使用之標題化合物。

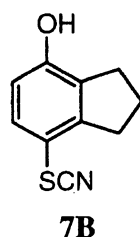
400 MHz ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.06 (s, 1H), 6.86 (t,

玖、發明說明

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).

7-硫氰基-茛滿-4-醇(化合物7B)之製備

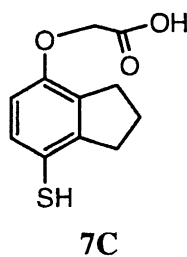
5 7-thiocyanato-indan-4-ol



用實施例7A之產物，以類似於實施例2A之方式製備標題化合物。MS m/z 192 (M+1)

(7-硫氫基-茛滿-4-基氧代)-乙酸甲酯(化合物7C)之製備

10 (7-mercapto-indan-4-yloxy)-acetic acid methyl ester

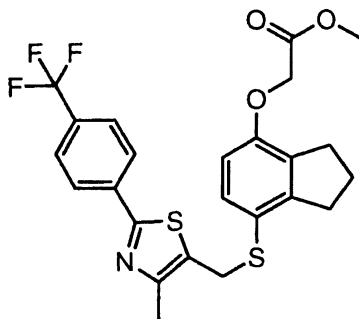


將7-硫氰基-茛滿-4-醇(實施例7B)(1.47 g, 7.7 mmol)、碳酸鉀(3.77 g, 11.6 mmol)和溴乙酸甲酯(1.24 g, 8.08 mmol)於20 ml乙腈中，在室溫下攪拌4小時。反應物經過
15 濾並濃縮。粗產物在實施例2D的條件下進行處理以獲得標題產物。MS m/z 239 (M+1)。

{7-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-茛滿-4-基氧代}-乙酸甲酯(化合物7D)之製備

玖、發明說明

{7-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethyl-sulfanyl]-indan-4-yloxy}-acetic acid methyl ester



7D

用得自實施例7C的產物和5-(氯甲基)-4-甲基-2-[4-(三
5 氯甲基)苯基]-1,3-噻唑，以類似於實施例1E的方式製備標
題化合物。MS m/z 494 ($M+1$)。

{7-[4-甲基-2-(4-三氯甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-茚滿-4-
基氧代}-乙酸(化合物7)之製備

{7-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethyl-
10 sulfanyl]-indan-4-yloxy}-acetic acid

用得自實施例7D的產物，以類似於實施例1的方式製
備標題化合物。

400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.99 (d, 2H, $J=8.1$ Hz),
7.77 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.09 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 6.59 (d, 1H,
15 $J=8.5$ Hz), 4.63 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.75 (m, 4H), 2.09 (s,
3H), 1.89 (m, 2H). MS m/z 480 ($M+1$).

生物性分析法

本發明之化合物在熟習此項技藝者所常用的標準測定
中顯示出PPAR調節活性。因此，此等化合物及含有此等

玖、發明說明

化合物配方在治療、預防或控制高膽固醇血症與高血脂症上是有用的。

A.選擇性測定

1.試驗A.使用HepG2肝癌細胞系進行瞬時轉染

- 5 HepG2細胞以一編碼hPPAR α 、hPPAR β 或mPPAR γ 嵌合型受體，和包含控制一蟲螢光素酶報告基因(luciferase reporter gene)之病毒E1B的酵母菌上游活化序列(UAS)上游的一個報告子之表現質體予以短暫轉染。此外，質體pRSV β -gal被用來控制轉染效率。HepG2細胞在被補充以
- 10 10%FBS及1 μ M非必需胺基酸的DMEM中生長。第一天，將細胞以2.5 $\times 10^6$ /盤分到100 mm盤中，並在37 $^{\circ}$ C /5% CO₂下維持恆溫過夜。第二天，以編碼一嵌合型受體、該蟲螢光素酶報告基因之質體DNA，及 β -gal將細胞短暫轉染。每一個100 mm盤中，將15 μ g的蟲螢光素酶報告(PG5E1b)
- 15 DNA、15 μ g的Gal4-PPAR嵌合型報告DNA，及1.5 μ g的 β -gal質體DNA與1.4 ml之試管中的opti-MEM混合。將28 μ l之LipoFectamine-2000試劑加到1.4 ml之試管中的opti-MEM，並在RT保溫5分鐘。經過稀釋的LipoFectamine-2000試劑與DNA混合物配合，並在RT保溫20分鐘。待新鮮媒質被加
- 20 到細胞的每一個100 mm盤以後，將2.8 ml之LipoFectamine 2000-DNA逐滴地加到含有14 ml媒質的100 mm盤中，並在37 $^{\circ}$ C保溫過夜。第三天，將細胞以胰蛋白酶從該等100 mm盤切下並重植到96槽培養盤。將細胞以2.5 $\times 10^4$ 細胞每槽的密度植150 μ l的媒質中，並且添加以媒質稀釋之化合物50 μ l

玖、發明說明

。所添加之受測化合物介於50μM至50pM的範圍。加入化合物後，將該等培養盤在37℃保溫24小時。接著以100μl之PNS清洗細胞一次，經溶解，處理以供利用Tropix[®]製之Dual-Light luciferase kit，在製造商的建議下於一

5 EG&Gbethold MicroLumat LB96P照度測量儀(luminometer)上測定蟲螢光素酶和β-gal活性。採用GraphPad PrismTM程序獲得EC₅₀值。令人驚訝地，本發明化合物對PPARα及PPARβ都表示出活性。因此，本發明化合物應可在高膽固醇血症和高血脂症上找到許多治療方面的應用。本發明化

10 合物之Hep G2-hBeta EC₅₀(“EC_{50β}”)數據以及Hep G2-hAlpha EC₅₀(“EC_{50α}”)數據示於下表。

表 1

實施例	Hep G2-hβ EC ₅₀ nM	Hep G2-hα EC ₅₀ nM
1	187	402694
2	52	2966
3	76	3581
4	45	1761
5	0.8	52
6	133	191
7	34	2716

配方

15 本發明化合物可以單獨投與，或與一或多種治療劑合併使用。包括例如，其他供治療、預防或控制異常異常血脂症(dyslipidemia)、非胰島素依賴性糖尿病、肥胖症、高血糖症、高膽固醇血症、高血脂症、動脈粥樣硬化、高甘

玖、發明說明

油酯血症或高胰島素血症的藥劑。

該等化合物亦適合於製備成可供方便地投與哺乳類以預聚防及治療該等病症之配方。

以下進一步例示本發明所提供之典型的配方。

5

配方 1

成分	量
式 I-III 之化合物	0.5 至 800 mg
苯甲酸鈉	5 mg
等張食鹽水	1000 mL

以上成分經過混合並溶解於鹽水中以供投與一病患。

以下進一步例示本發明所提供之典型的配方。

配方 2

成分	量
式 I-III 之化合物	0.5 至 800 mg
纖維素，微晶質的	400 mg
硬脂酸	5 mg
二氧化矽	10 mg
糖，糖膏	50 mg

10

將以上成分混合至均質並壓製成極適合供經口投與一病患的片劑。

配方 3

成分	量
式 I-III 之化合物	0.5 至 800 mg
澱粉，乾燥的	250 mg
硬脂酸鎂	10 mg

玖、發明說明

將以上成分混合並研磨成適合填充到投與病患之硬明膠膠囊的材料。

配方 4

成分	量 % wt./(總重量)
式I-III之化合物	1至50 mg
聚乙二醇1000	32至75
聚乙二醇4000	16至25

- 5 將以上成分混合並熔融，再倒入含有2.5 g總重量之鑄模。

本發明之具體例業經例示並詳述，惟此等具體例並非用以說明本發明之所有型態。更確實地說，說明書中所使用的文字係說明文字而非限制文字，許多不同的變化都可以在不偏離本發明之精神與範疇下完成。

10

【圖式簡單說明】

(無)

【圖式之主要元件代表符號表】

(無)

肆、中文發明摘要

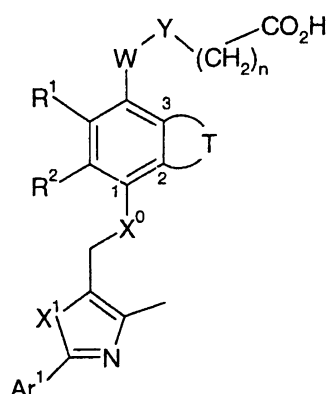
本發明揭示一種改變PPAR活性的化合物。本發明亦揭示該化合物之藥學上可接受鹽類，含有該化合物或其等之鹽類的藥學上可接受之組成，及以其等做為治療或預防哺乳類動物之高血脂症及高膽固醇血症的治療制劑之方法。本發明亦揭露製造所揭示之化合物的方法。

伍、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 and hypercholesteremia in a mammal. The present invention also discloses method for making the disclosed compounds.

拾、申請專利範圍

1. 一種具有式I之化合物：



I

或其一藥學上可接受鹽類，

其中：

5 T為一飽和或不飽和，經取代或未經取代之具有3至6個原子的碳氫鏈或碳氫-雜原子鏈，其中2號碳原子與3號碳原子連結而形成五員至八員環；

 W為O、S、CH₂、CR⁴R⁵、NR³、亞環烷基，或雜亞環烷基；

10 Y或不存在，或為O或CR⁴R⁵，其中

 當W為O、S或NR³時，Y為CR⁴R⁵或不存在；而

 當W為CH₂或CR⁴R⁵時，Y為O或不存在；

 R¹和R²各自獨立，分別為氫、低烷基、低烷氧基、鹵烷基、-O-(CH₂)_pCF₃、鹵素、硝基、氰基、-OH、-SH
15 、-CF₃、-S(O)_p烷基-、-S(O)_p芳基-、-(CH₂)_mOR³、-(CH₂)_mNR⁶R⁷、-COR³、-CO₂H-、-CO₂R³-，或-NR⁶R⁷；

 R³為氫、烷基、烯基、炔基或芳基；

拾、申請專利範圍

R^4 和 R^5 各自獨立分別為氫、烷基、烯基、炔基或芳基，或鍵結在一起而形成一含有0至3個雜原子之四至七員環；

5 R^6 和 R^7 各自獨立，分別為氫、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，或鍵結在一起而形成一含有1至3個雜原子的四至七員環；

X^0 和 X^1 各自獨立，分別為O或S；

Ar^1 為經取代或未經取代之芳基或雜芳基；

10 m 為0至5；

n 為0至5；且

p 為0至2。

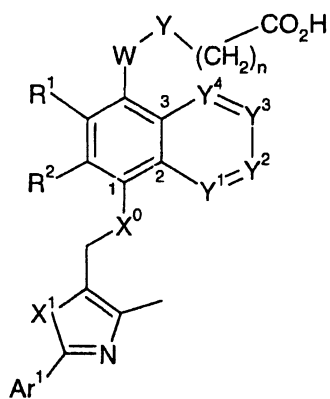
2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中：

15 T為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{HC}=\text{CH}-\text{HC}=\text{CH}-$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-\text{HC}=\text{CH}-$ 、 $-\text{HC}=\text{N}-\text{HC}=\text{CH}-$ 、 $-\text{HC}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ 、 $-\text{HC}=\text{CH}-\text{HC}=\text{N}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{HC}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{HC}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{COCH}=\text{CH}-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NR}^4-$ 、 $-\text{NR}^4-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NR}^4-$ 、 $\text{NR}^4-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^4-$ 、 $-\text{NR}^4-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$

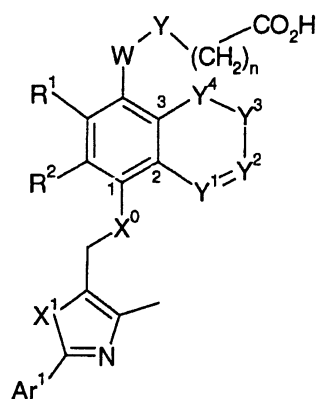
拾、申請專利範圍

$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$ 、 $\text{-CO-NR}^4\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-NR}^4\text{-CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NR}^4\text{-CO-}$ ，或 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-NR}^4\text{-}$ 。

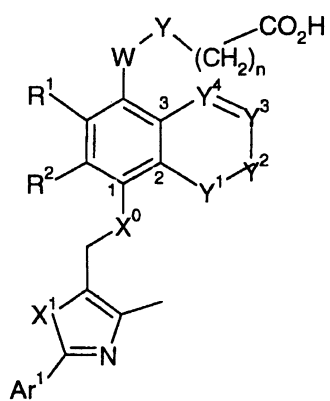
3. 一種具有式IIa、式IIb、式IIc、式IId或式IIe之化合物



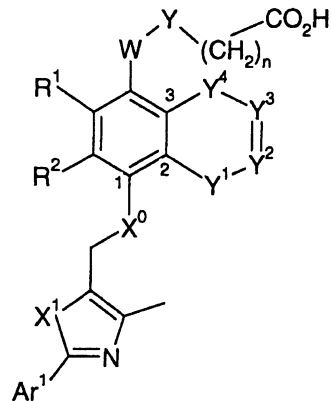
IIa



IIb

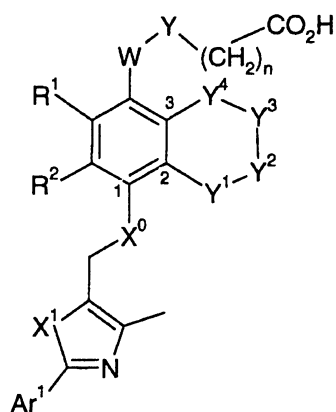


IIc



IIId

拾、申請專利範圍



IIc

或其等之一藥學上可接受鹽類，

其中：

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 各自獨立，分別為一個碳原子或
 5 一個雜原子，其中該碳原子和該雜原子鍵結至足夠數
 目的氫原子或取代基以使各原子之原子價完整，其前
 提在於 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 不全是雜原子，而且 Y^1 、 Y^2 、
 Y^3 和 Y^4 中不能有多於兩個相鄰原子為雜原子，並且在
 式IIb、IIc、和式IIId中， Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 不全是碳原子；

10 W為O、S、 CH_2 、 CR^4R^5 、 NR^3 、亞環烷基，或雜
 亞環烷基；

Y或不存在，或為O或 CR^4R^5 ，其中

當W為O、S或 NR^3 時，Y為 CR^4R^5 或不存在；而

當W為 CH_2 或 CR^4R^5 時，Y為O或不存在；

15 R^1 和 R^2 各自獨立，分別為氫、低烷基、低烷氧基
 、鹵烷基、 $-O-(CH_2)_pCF_3$ 、鹵素、硝基、氰基、 $-OH$
 、 $-SH$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O)_p$ 烷基-、 $-S(O)_p$ 芳基-、 $-(CH_2)_mOR^3$
 、 $-(CH_2)_mNR^6R^7$ 、 $-COR^3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^3$ ，或-

拾、申請專利範圍

NR⁶R⁷；

R³為氫、烷基、烯基、炔基或芳基；

R⁴和R⁵各自獨立為氫、烷基、烯基、炔基或芳基，或鍵結在一起而形成一含有0至3個雜原子之四至七員環；

R⁶和R⁷各自獨立，分別為氫、烷基、烯基、炔基、-CO烷基、-CO芳基、環烷基、-CO₂烷基、-CO₂芳基、-SO₂烷基、-SO₂芳基，或鍵結在一起而形成一含有1至3個雜原子的四至七員環；

X⁰和X¹各自獨立，分別為O或S；

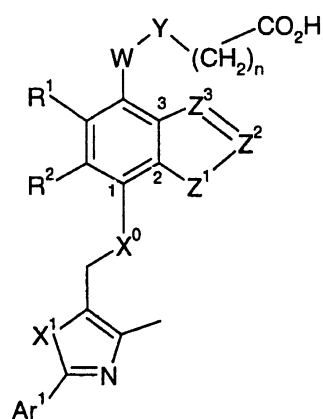
Ar¹為經取代或未經取代之芳基或雜芳基；

m為0至5；

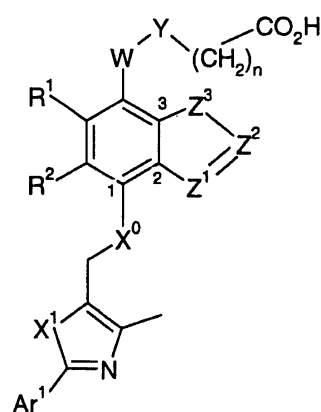
n為0至5；

p為0至2。

4. 一種具有式IIIa、式IIIb，或式IIIc之化合物

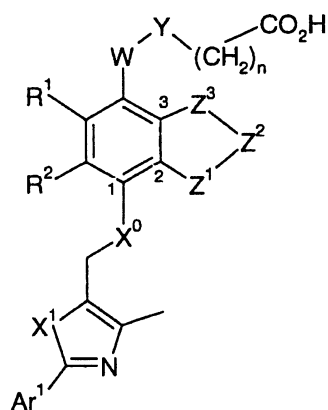


IIIa



IIIb

拾、申請專利範圍



IIIc

或其等之一藥學上可接受鹽類，

其中：

W為O、S、CH₂、CR⁴R⁵、NR³、亞環烷基，或雜
5 亞環烷基；

Y或不存在，或為O或CR⁴R⁵，其中

當W為O、S或NR³時，Y為CR⁴R⁵或不存在；而

當W為CH₂或CR⁴R⁵時，Y為O或不存在；

R¹和R²各自獨立，分別為氫、低烷基、低烷氧基
10 、鹵烷基、-O-(CH₂)_pCF₃、鹵素、硝基、氰基、-OH
、-SH、-CF₃、-S(O)_p烷基-、-S(O)_p芳基-、-(CH₂)_mOR³
、-(CH₂)_mNR⁶R⁷、-COR³、-CO₂H-、-CO₂R³-，或-
NR⁶R⁷；

R³為氫、烷基、烯基、炔基或芳基；

15 R⁴和R⁵各自獨立，分別為氫、烷基、烯基、炔基
或芳基，或鍵結在一起而形成一含有0至3個雜原子之
四至七員環；

拾、申請專利範圍

R^6 和 R^7 各自獨立，分別為氫、烷基、烯基、炔基、
 -CO烷基、-CO芳基、環烷基、-CO₂烷基、-CO₂芳基、
 -SO₂烷基、-SO₂芳基，或鍵結在一起而形成一含有1
 至3個雜原子的四至七員環；

5 X^0 和 X^1 各自獨立，分別為O或S；

Ar^1 為經取代或未經取代之芳基或雜芳基；

m 為0至5；

n 為0至5；

p 為0至2；且

10 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 各自獨立，分別為一個碳原子或一個
 雜原子，其中該碳原子和該雜原子鍵結至足夠數目的
 氫原子或取代基以使各原子的原子價完整，前提是 Z^1
 、 Z^2 和 Z^3 不是全部為雜原子，而且式IIIa和式IIIb中，
 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 不是全部為碳原子。

15 5. 如申請專利範圍第1、3或第4項之化合物，其中W為O
 ，Y不存在，且 n 為1。

6. 如申請專利範圍第1、3或第4項之化合物，其中：

R^1 和 R^2 各自獨立為氫、烷基或烷氧基。

7. 如申請專利範圍第1、3或第4項之化合物，其中：

20 R^1 為氫；且

R^2 為烷基或烷氧基。

8. 如申請專利範圍第1、3或第4項之化合物，其中：

R^1 為氫；且

R^2 為烷氧基。

拾、申請專利範圍

9. 一種化合物，係選自：

{4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-5-氧代-5,6,7,8-四氫-萘-1-基氧代}-乙酸；

5 {4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-8-氧代-5,6,7,8-四氫-萘-1-基氧代}-乙酸；

{4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-7-氧代-5,6,7,8-四氫-萘-1-基氧代}-乙酸；

{4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-6-氧代-5,6,7,8-四氫-萘-1-基氧代}-乙酸；

10 {5-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-4-氧代-4H-苯并二氫吡喃-8-基氧代}-乙酸；

{8-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-4-氧代-4H-苯并二氫吡喃-5-基氧代}-乙酸；

15 {8-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-4-氧代-苯并二氫吡喃-5-基氧代}-乙酸；

{5-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-4-氧代-苯并二氫吡喃-8-基氧代}-乙酸；

{8-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-喹啉-5-基氧代}-乙酸；

20 {8-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-異喹啉-5-基氧代}-乙酸；

{1-甲基-7-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-1H-苯并咪唑-4-基氧代}-乙酸；

{3-甲基-7-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基

拾、申請專利範圍

甲硫基]-1H-苯并咪唑-4-基氧代}-乙酸；

{7-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-1H-吡啶-4-基氧代}-乙酸；

5 {1-甲基-7-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-1H-吡啶-4-基氧代}-乙酸；

{7-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-苯并[b]噻吩-4-基氧代}-乙酸；

{7-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-苯并呋喃-4-基氧代}-乙酸；

10 {8-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-苯并二氫吡喃-5-基氧代}-乙酸；

{4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-5,6,7,8-四氫-萘-1-基氧代}-乙酸；

15 {4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-萘-1-基氧代}-乙酸；

2-[6-甲基-8-({4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-(1,3-噻唑-5-基)}甲硫基)-苯并二氫吡喃-5-基氧代]-乙酸；

2-[5-甲基-7-({4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-(1,3-噻唑-5-基)}甲硫基)-2,3-二氫苯并[b]呋喃-4-基氧代]-
20 乙酸；

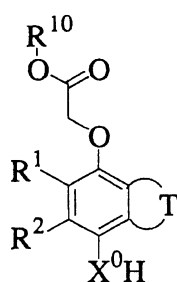
{5-甲基-7-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-茚滿-4-基氧代}-乙酸；

{7-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲硫基]-茚滿-4-基氧代}-乙酸；及

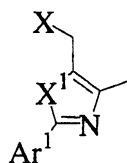
拾、申請專利範圍

其等之藥學上可接受鹽類。

10. 一種藥學組成物，其包含一種申請專利範圍第1項之化合物和一或多個藥學上可接受的載劑、稀釋劑或賦形劑。
- 5 11. 一種供治療、預防或控制非胰島素依賴性糖尿病之藥學組成物，其包含一治療有效量之申請專利範圍第1項的化合物。
12. 一種供治療、預防或控制高血脂症之藥學組成物，其包含一治療有效量之申請專利範圍第1項的化合物。
- 10 13. 一種供治療、預防或控制高膽固醇血症之藥學組成物，其包含一治療有效量之申請專利範圍第1項的化合物。
14. 一種供治療、預防或控制動脈粥樣硬化之藥學組成物，其包含一治療有效量之申請專利範圍第1項的化合物。
15. 一種製造申請專利範圍第1項之化合物的方法，該方法包含使



與



反應，其中

拾、申請專利範圍

X為一鹵素；

X^0 和 X^1 各自獨立，分別為O或S；

Ar^1 為經取代或未經取代之芳基或雜芳基；

5 T為一飽和或不飽和，經取代或未經取代之具有3至6個原子的碳氫鏈或碳氫-雜原子鏈，其中2號碳原子與3號碳原子連結而形成五員至八員環；

W為O、S、 CH_2 、 CR^4R^5 、 NR^3 、亞環烷基，或雜亞環烷基；

Y或不存在，或為O或 CR^4R^5 ，其中

10 當W為O、S或 NR^3 時，Y為 CR^4R^5 或不存在；而

當W為 CH_2 或 CR^4R^5 時，Y為O或不存在；

R^1 和 R^2 各自獨立，分別為氫、低烷基、低烷氧基、鹵烷基、 $-O-(CH_2)_pCF_3$ 、鹵素、硝基、氰基、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O)_p$ 烷基-、 $-S(O)_p$ 芳基-、 $-(CH_2)_mOR^3$ 、
15 $-(CH_2)_mNR^6R^7$ 、 $-COR^3$ 、 $-CO_2H$ -、 $-CO_2R^3$ -，或 $-NR^6R^7$ ；

R^3 為氫、烷基、烯基、炔基或芳基；

R^4 和 R^5 各自獨立分別為氫、烷基、烯基、炔基或芳基，或鍵結在一起而形成一含有0至3個雜原子之四
20 至七員環；

R^6 和 R^7 各自獨立，分別為氫、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，或鍵結在一起而形成一含有1至3個雜原子的四至七員環；

拾、申請專利範圍

m 為 0 至 5 ；

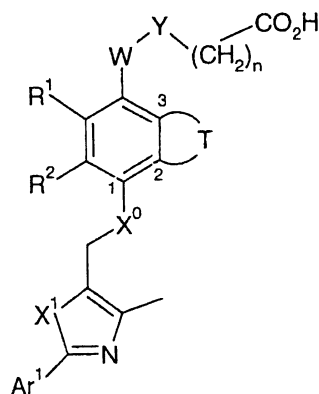
n 為 0 至 5 ； 且

p 為 0 至 2 。

陸、(一)、本案指定代表圖爲：第____圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I