

公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：

92/23445

※申請日期：

92.8.26

※IPC 分類：

C07D 217/24, 417/04
A61K 31/426

壹、發明名稱：(中文/英文)

新穎 PPAR α 及 PPAR γ 激動劑NOVEL PPAR α AND PPAR γ AGONISTS

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商赫孚孟拉羅股份公司

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

代表人：(中文/英文)

1. 菲杜林 克勞士納

FRIDOLIN KLAUSNER

2. 丹尼斯 史崔柏

DENISE STREBEL

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士貝士勞市格蘭山查街 124 號

124 GRENZACHERSTRASSE, CH-4070 BASLE SWITZERLAND

國籍：(中文/英文)

瑞士

SWITZERLAND

參、發明人：(共 7 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 阿爾弗瑞德 賓葛里
ALFRED BINGGELI
2. 威 葛瑞瑟
UWE GREETHER
3. 漢斯 希爾波特
HANS HILPERT
4. 喬治斯 赫斯
GEORGES HIRTH
5. 漢斯-彼得 瑪爾奇
HANS-PETER MAERKI
6. 馬爾庫斯 梅耶
MARKUS MEYER
7. 彼德 摩爾
PETER MOHR

住居所地址：(中文/英文)

1. 瑞士畢尼根市庫格方區 50 號
IM KUGELFANG 50, CH-4102 BINNINGEN, SWITZERLAND
2. 德國雷拉奇市哈根馬它區 10B 號
HUGENMATTWEG 10B, D-79541 LOERRACH, GERMANY
3. 瑞士慕尼黑史坦市古斯塔夫貝街 34 號
GUSTAV BAY-STRASSE 34, CH-4142 MUENCHENSTEIN,
SWITZERLAND
4. 法國杭寧谷市安奇路 7 號
7, RUE DE L' ANCRE, F-68330 HUNINGUE, FRANCE
5. 瑞士貝士勞市瑟堤斯堡葛街 75 號
SELTISBERGERSTRASSE 75, CH-4059 BASEL,
SWITZERLAND
6. 德國紐倫堡市毛恩路 6 號
MAURENWEG 6, D-79395 NEUENBURG, GERMANY
7. 瑞士巴塞爾市貝肯街 26 號
BENKENSTRASSE 26, CH-4054 BASEL, SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

- | | |
|-------------|-------------|
| 1.3.5.7. 瑞士 | SWITZERLAND |
| 2.6. 德國 | GERMANY |
| 4. 法國 | FRANCE |

肆、聲明事項：

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

本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1. 歐洲專利機構； 2002 年 08 月 30 日； 02019146.6

2.

3.

4.

5.

主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 歐洲專利機構； 2002 年 08 月 30 日； 02019146.6

2.

3.

4.

5.

主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

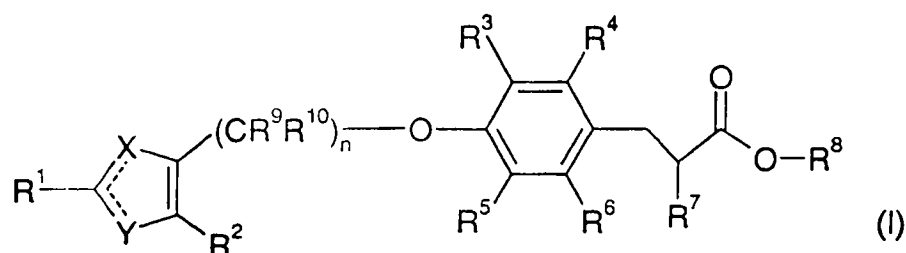
國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明是有關新穎的噻唑衍生物，彼之製法及充作醫藥品上之用途。特言之，本發明是有關下式(I)化合物



其中

X 是 N 且 Y 是 S；或

X 是 S 且 Y 是 N；

R¹ 是芳基或雜芳基；

R² 是氫，低碳烷基或氟-低碳烷基；

R³，R⁴，R⁵及R⁶互相獨立是氫，羥基，低碳烯基，鹵，低碳烷基，氟-低碳烷基，羥基-低碳烷基，低碳烷氧基-低碳烷基，低碳烷氧基，氟-低碳烷氧基，羥基-低碳烷氧基，低碳烷氧基-低碳烷氧基，其中R³，R⁴，R⁵及R⁶至少一者非氫，或者

R³及R⁴互相鍵結，並加上與之黏附之碳原子形成一環，且R³及R⁴一起為-CH=CH-S-，-S-CH=CH-，-CH=CH-O-，-O-CH=CH-，-CH=CH-CH=CH-，-(CH₂)₃₋₅-，-O-(CH₂)₂₋₃-或-(CH₂)₂₋₃-O-，且R⁵及R⁶如上述般定義；

R⁷ 是低碳烷基，低碳烷氧基，低碳烯氧基，芳氧基或芳

基-低碳烷氧基；

R^8 是氫或低碳烷基；

R^9 及 R^{10} 互相獨立是氫，低碳烷基，低碳烯基，環烷基，苯基或[1,3]二噁烷-2-乙基；

n 是1，2或3；

及其醫藥上可接受的鹽及/或其醫藥上可接受的酯。

【先前技術】

過氧化物酶體增植物活化受體(Peroxisome Proliferator Activated Receptors縮寫成PPAR's)為核激素受體超族中成員，其係配體一活化之轉錄因子調控基因表現。其各種亞型已被鑑定及選殖。這些包括 $PPAR\alpha$ ， $PPAR\beta$ (也知為 $PPAR\delta$)，及 $PPAR\gamma$ 。 $PPAR\gamma$ 中存在有至少二種主要的同型。雖然 $PPAR\gamma1$ 可在大多數組織中廣泛表現，較長的同型 $PPAR\gamma2$ 幾乎僅限於在脂肪細胞內。相反的， $PPAR\alpha$ 主要表現在肝、腎及心臟。 $PPAR's$ 可調控各樣的身體反應，包括葡萄糖-及脂質-體內平衡，細胞分化，發炎反應及心血管狀況。

糖尿病是病人控制血中葡萄糖水平能力受損的一種疾病，因為其部份喪失對胰島素作用適度反應之能力。在II型糖尿病中(T2D)，常稱為非胰島素依賴型糖尿病(NIDDM)，其占發展中國家糖尿病患的80-90%，其中胰臟內之蘭氏小島仍可產製胰島素。然而，標的器官，主要是肌肉，肝及脂肪組織，對於胰島素抗性呈現顯著的抗性，且身體以產製非生理學上高水平之胰島素以代償之。然而

在疾病的後期階段，因為胰臟耗損使胰島素分泌減低。此外，T2D是代謝性-心血管疾病症候群。與T2D有關之共同罹患中有如胰島素抗性，異常脂血，高血壓，內皮機能障礙及炎性動脈硬化。

目前對於糖尿病的第一線治療是低脂-及低糖-飲食及運動。然而，順從性會鬆懈且隨著疾病之進行，降血糖藥物之治療變得必要，如磺醯脲類或二甲雙胍(metformin)。目前被引進的新-類型藥物是使病人對其本身的胰島素再敏化(胰島素敏化物)，由是使血糖及三甘油酯水平回復正常，因此消除或至少是減少對外源胰島素之需求。毗格列酮(Pioglitazone商品名ActosTM)及羅格列酮(Rosiglitazone，商品名AvandiaTM)屬於PPAR γ -激動劑之噻唑啉二酮類(TZD)，且在數個國家是許可用於NIDDM之第一代表藥。然而這些化合物有包括罕見但嚴重之肝毒害(於曲格列酮，troglitazone，中可見)及可增加患者體重之副作用。因此極需新穎，更好且更有效率之NIDDM治療藥物。目前的研究提出證據指出，PPAR α 及PPAR γ 之共激動作用可使化合物治療強度加強，即除了葡萄糖-及胰島素水平之正常化之外，此化合物可改善脂質概況(Keller and Wahli: Trends Endocrin. Metab. 1993; 4:291-296, Macdonald and Lane: Current Biology Vol. 5 pp, 618-621 (1995))。近來的觀察進一步推知在胰島素-敏化作用上有無關的PPAR α 調介作用，其接著可使脂質減少(Guerre-Millo et al; J. Biol. Chem. 2000; 275:16638-16642)。因此，預期將PPAR α 活性納入PPAR γ 激

動劑內，可生成糖尿病治療及/或預防上更有效的藥物。

【發明內容】

本發明新穎化合物超越技藝中已知之化合物，此乃由於其可同時且非常有效率地結合及活化PPAR α 及PPAR γ 。因此，這些化合物可結合PPAR γ 活化之抗-糖血作用及PPAR α 活化之抗-異常脂血作用。因此，血糖及胰島素減少(=胰島素敏化)，三甘油酯下降且HDL膽固醇增加(=改善脂質概況)。此外，此化合物也可降低LDL膽固醇，降低血壓及拮抗炎症動脈硬化。由於PPAR α 及 γ 協同激動劑強調T2D疾病症候群之多種情況，與目前技藝中已知化合物比較，預期其具有加強之治療效力。

本發明化合物與已知化合物比較下，可進一步呈現改進的藥理特性。

除非另有所示，以下定義示出以說明及定義，描述此中發現所用的各種術語之定義及範圍。

在本說明書中，"低碳"係表示由1至7個，較好1至4個碳原子組成之基團。

"鹵"指氟、氯、溴及碘。

"保護基"指基團如：醯基，烷氧羰基，芳氧羰基，矽烷基或亞胺-衍生物，其用於暫時阻斷官能基之反應活性。熟知的保護基如，第三丁氧羰基，苄氧羰基，苄基甲氧羰基或二苯亞甲基，可用來保護胺基，或低碳烷基-， β -三甲基矽烷基乙基-及 β -三氯乙基-酯，可用來保護羧基。

"烷基"單獨地或組合以其他基團，指1至20個碳原子，較

好1至16個碳原子，又較好1至10個碳原子之分支或直鏈單價飽和的脂族烴基。

"低碳烷基"，單獨或組合以其他基團，指1至7個碳原子，較好是1至4個碳原子之分支或直鏈單價烷基。此術語可進一步由如甲基，乙基，正-丙基，異丙基，正丁基，第二丁基，第三丁基等進一步示例。

"環烷基"指3至10個碳原子，較好3至6個碳原子之單價碳環基，如環丙基，環丁基，環戊基或環己基。

"氟-低碳烷基"指為氟所單一或多重取代之低碳烷基，如 CF_3 ， CF_3CH_2 及 $(\text{CF}_3)_2\text{CH}$ 。

"烷氧基"指 $\text{R}'\text{-O-}$ 基，其中 R' 是烷基。"低碳烷氧基"指 $\text{R}'\text{-O-}$ 基，其中 R' 是低碳烷基。低碳烷氧基實例有如：甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基，異丁氧基及己氧基。

"氟-低碳烷氧基"指 $\text{R}''\text{-O-}$ ，其中 R'' 是氟-低碳烷基。氟-低碳烷氧基之實例有如： $\text{CF}_3\text{-O}$ ， $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{-O}$ 及 $(\text{CF}_3)_2\text{CH-O}$ 。

"低碳烯基"，單獨或組合下表示直鏈或分支烴殘基，含有烯鍵及多達8個，較好多達6個，特別是多達4個碳原子。烯基之實例有：乙烯基，1-丙烯基，2-丙烯基，異丙烯基，1-丁烯基，2-丁烯基，3-丁烯基及異丁烯基。較佳實例是2-丙烯基。

"低碳烯氧基"指 $\text{R}''\text{-O-}$ 基團，其中 R'' 是低碳烯基。低碳烯氧基實例有：丁烯氧基，特別是3-烯氧基。

"芳基"係有關苯基或萘基，較好是苯基，其可視所需單一或多重取代，特別可為鹵，羥基， CN ， CF_3 ， NO_2 ， NH_2 ，

N(H, 低碳烷基), N(低碳-烷基)₂, 羧基, 胺基羰基, 低碳-烷基, 低碳烷氧基, 芳基及/或芳氧基所單-或二取代。較佳的取代基有鹵, CF₃, 低碳烷基及/或低碳烷氧基。

"雜芳基"指芳族5-或6-員環, 其可含有1, 2或3個原子, 選自氮, 氧及/或硫, 如呋喃基, 吡啶基, 1,2-, 1,3-及1,4-二吡基, 噻吩基, 異噁唑基, 噁唑基, 咪唑基, 或吡咯基。"雜芳基"進一步指二環芳族基, 含有二個5-或6-員環, 其中一或二個環可含有1, 2或3個原子選自氮, 氧或硫, 如吡啶或喹啉, 或部份氫化的二環芳族基, 如吡啶喹啉基。雜芳基可有如先前所述之取代型式, 並配合"芳基"術語。較佳的雜芳基如: 噻吩基及呋喃基, 其可視所需如上述般取代, 較好為鹵, CF₃, 低碳烷基及/或低碳烷氧基取代。

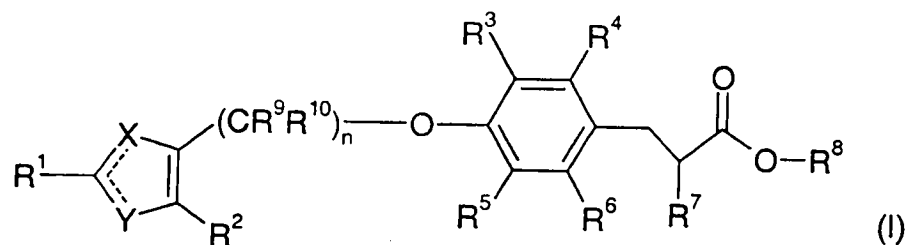
"醫藥上可接受的鹽類"包括式(I)化合物與醫藥上可接受鹼形成之鹽, 如鹼金屬鹽, 如Na-及K-鹽, 鹼土金屬鹽, 如Ca-及Mg-鹽, 及銨或取代的銨鹽, 如三甲基銨鹽。"醫藥上可接受鹽"也是有關此鹽。

式(I)化合物也可被溶劑化, 如水化。溶劑作用可在製造過程中達成, 或可因式(I)化合物最初無水化合物之吸濕特性所致(水合作用)。所謂醫藥上可接受之鹽也包括醫藥上可接受之溶劑化物。

"醫藥上可接受的酯"包括式(I)化合物之衍生物, 其中的羧基被轉化成酯。低碳烷基, 羰基-低碳烷基, 低碳烷氧基-低碳烷基, 胺基-低碳烷基, 單-或二-低碳烷基-胺基-低碳烷基, 嗎福啉並-低碳烷基, 吡咯烷基並-低碳烷基, 六氫吡

啖並-低碳烷基，六氫吡啶並-低碳烷基，低碳烷基-六氫吡啶並-低碳烷基及芳烷基酯為適當酯之實例。甲基及乙基酯為尤佳之酯。"醫藥上可接受的酯"進一步包括式(I)化合物，其中羥基已以無機或有機酸形成相當的酯，如硝酸，硫酸，磷酸，檸檬酸，甲酸，馬來酸，乙酸，丁二酸，酒石酸，甲烷磺酸，對位-甲苯磺酸等，其對活體係無毒的。

詳述之，本發明是有關式(I)化合物



其中

X 是N且Y是S；或

X是S且Y是N；

R¹ 是芳基或雜芳基；

R² 是氫，低碳烷基或氟-低碳烷基；

R³，R⁴，R⁵及R⁶互相獨立是氫，羥基，低碳烯基，鹵，低碳烷基，氟-低碳烷基，羥基-低碳烷基，低碳烷氧基-低碳烷基，低碳烷氧基，氟-低碳烷氧基，羥基-低碳烷氧基，低碳烷氧基-低碳烷氧基，其中R³，R⁴，R⁵及R⁶至少一者非氫，或者

R³及R⁴互相鍵結，加上與之黏附的碳原子形成一環，且R³及R⁴一起是-CH=CH-S-，-S-CH=CH-，-CH=CH-O-，

-O-CH=CH- , -CH=CH-CH=CH- , -(CH₂)₃₋₅- , -O-(CH₂)₂₋₃-或-(CH₂)₂₋₃-O- , 且R⁵及R⁶如上述定義 ;

R⁷ 是低碳烷基 , 低碳烷氧基 , 低碳烯氧基 , 芳氧基或芳基-低碳烷氧基 ;

R⁸ 是氫或低碳烷基 ;

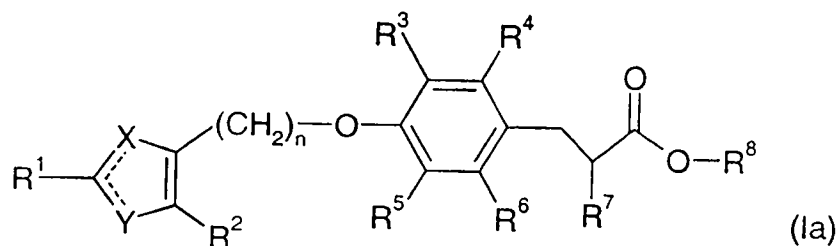
R⁹及R¹⁰互相獨立是氫 , 低碳烷基 , 低碳烯基 , 環烷基 , 苯基或[1,3]二噁烷-2-乙基 ;

n 是1, 2或3 ;

及其醫藥上可接受的鹽及/或其醫藥上可接受的酯。

較好, R⁷是低碳烷氧基, 低碳烯氧基, 芳氧基或芳基。

-低碳烷氧基, R⁹是氫且R¹⁰是氫。此化合物以式(Ia)特示之 :



其中

X 是N且Y是S ; 或

X是S且Y是N ;

R¹ 是芳基或雜芳基 ;

R² 是氫 , 低碳烷基或氟-低碳烷基 ;

R³ , R⁴ , R⁵及R⁶互相獨立是氫 , 羥基 , 低碳烯基 , 鹵 , 低碳烷基 , 氟-低碳烷基 , 羥基-低碳烷基 , 低碳烷氧基-

低碳烷基，低碳烷氧基，氟-低碳烷氧基，羥基-低碳烷氧基，低碳烷氧基-低碳烷氧基，其中 R^3 ， R^4 ， R^5 及 R^6 至少一者非氫，

或者

R^3 及 R^4 互相鍵結，加上與之黏附之碳原子形成一環，且 R^3 及 R^4 一起為 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ ， $-\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-$ ， $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$ ， $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$ ， $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ， $-(\text{CH}_2)_{3-5}-$ ， $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{2-3}-$ 或 $-(\text{CH}_2)_{2-3}-\text{O}-$ ，且 R^5 及 R^6 如上述般定義；

R^7 是低碳烷氧基，低碳烯氧基，芳氧基或芳基-低碳烷氧基；

R^8 是氫或低碳烷基；

n 是1，2或3；

及其醫藥上可接受的鹽類及/或其醫藥上可接受的酯。

本發明較佳化合物為其中X是N且是S者。其中X是S且Y是N之化合物也較佳。如上定義之式(I)化合物，其中 R^1 是芳基也較佳，又化合物中 R^1 是苯基，視所需為1至3個獨立選自由低碳烷基，低碳烷氧基，鹵及 CF_3 組成之群之取代基者也較佳，且化合物中， R^1 是苯基，4-異丙基-苯基，4-氯-苯基，4-三氟甲基-苯基或3,5-二甲氧基-苯基者特佳。化合物中， R^1 是苯基，4-異丙基-苯基，4-氯-苯基或4-三氟甲基-苯基者也特佳。

再者，如上定義之化合物，其中 R^2 是低碳烷基或氫者較佳，以甲基或氫為特佳。甲基及氫個別構成分別較佳之具體實例。其他較佳化合物為其中 R^5 及 R^6 為氫者。

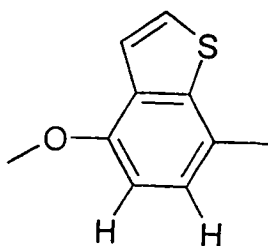
式(I)化合物，其中 R^3 ， R^4 ， R^5 及 R^6 互相獨立為氫，鹵，低碳烷基或低碳烷氧基，其中一或二個 R^3 ， R^4 ， R^5 及 R^6 非氫，或 R^3 及 R^4 互相鍵結，加上與之黏附之碳原子形成一環，且 R^3 及 R^4 一起是 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ ， $-\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-$ ， $-(\text{CH}_2)_{3-5}-$ ， $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ， $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{3-5}-$ ，且 R^5 及 R^6 是氫為較佳。再者，化合物如上述般定義，其中 R^3 ， R^4 ， R^5 及 R^6 之一或二互相獨立是鹵，低碳烷基或低碳烷氧基，且另一者為氫也較佳。如上定義之化合物，其中 R^4 是甲基，且 R^3 ， R^5 及 R^6 是氫者也較佳。

式(I)化合物，其中 R^3 及 R^4 互相獨立是氫，低碳烷基，低碳烷氧基或鹵，其中 R^3 及 R^4 之一非氫，且 R^5 及 R^6 是氫，或 R^3 及 R^4 互相鍵結，加上與之黏附之碳原子形成一環，且 R^3 及 R^4 一起是 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ ， $-\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-$ ， $-(\text{CH}_2)_{3-5}-$ ，且 R^5 及 R^6 是氫也是本發明較佳之具體實例。此化合物，其中 R^5 及 R^6 是氫；且 R^3 是低碳烷基或鹵，且 R^4 是氫，或 R^3 是氫且 R^4 是低碳烷基或鹵者為特佳。

如上述之式(I)進一步較佳化合物為其中 R^5 及 R^6 是氫，且 R^3 及 R^4 鍵結一起加上與之黏附之碳原子形成一環，且 R^3 及 R^4 一起是 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ ， $-\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-$ ， $-(\text{CH}_2)_{3-5}-$ ， $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ， $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$ ，或 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{2-3}-$ 。化合物中， R^5 及 R^6 是氫；且 R^3 及 R^4 互相鍵結加上與之黏附之碳原子形成一環，且 R^3 及 R^4 一起是 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ ， $-(\text{CH}_2)_{3-5}-$ ，或 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ，為特佳。

本發明其他較佳化合物為其中 R^5 及 R^6 是氫；且 R^3 及 R^4 互

相鍵結，加上與之黏附之碳原子形成一環，且 R^3 及 R^4 一起是 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ 。此化合物因此含有以下部份



進一步較佳式(I)化合物為其中 R^7 是低碳烷基或低碳烷氧基，特佳是低碳烷氧基，又更佳為乙氧基。化合物中， R^7 是乙基，乙氧基或異丙氧基也較佳。其中 R^8 是氫之式(I)化合物也較佳。

同時較佳的式(I)化合物有其中n是1者。進一步較佳為其中n是2。又一較佳為n是3者。

在本發明另一較佳具體實例中， R^9 及 R^{10} 互相獨立是氫，低碳烷基或環烷基，較好 R^9 及 R^{10} 是氫。

式(I)化合物之醫藥上可接受鹽及酯個別構成本發明較佳之具體實例。特佳者為式(I)化合物。

較佳之式(I)化合物為選自由下列組成之群：

[外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯並[b]噻吩-7-基}-丙酸，

[外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-5,6,7,8-四氫-萘-1-基}-丙酸，

[外消旋]-2-乙氧基-3-{7-[2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯並[b]噻吩-4-基}-丙酸，

[外消旋]-3-{4-[2-(4-第三丁基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-3-

甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，

[外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-3-甲基-苯基}-丙酸，

[外消旋]-2-乙氧基-3-{3-甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸，

[外消旋]-3-{4-[2-(4-第三丁基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-3-氟-苯基}-2-乙氧基-丙酸，

[外消旋]-2-乙氧基-3-{3-氟-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸，

[外消旋]-2-乙氧基-3-{3-氟-4-[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸，

[外消旋]-2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{2-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸，

[外消旋]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸，

[外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸，

[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-{2-[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-丙酸，

[外消旋]-3-{4-[2-(4-氟-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，

[外消旋]-3-{4-[2-(4-第三丁基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，

[外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基甲

- 氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸，
- (2S)-3-{4-[2-(3-氟-4-氟-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，
- (2S)-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸，
- (2S)-3-{4-[2-(3-氟-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，
- (2S)-3-{4-[2-(4-氟-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙基-丙酸，
- (2S)-3-{4-[2-(4-氟-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲氧基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，
- (2S)-3-{2-氟-4-[2-(4-氟-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸，
- (2S)-3-{4-[2-(4-氟-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-乙基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，
- [外消旋]-2-乙氧基-3-{3-氟-4-[2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸，
- [外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-{2-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸，
- [外消旋]-2-乙氧基-3-{3-氟-4-[2-(2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸，
- [外消旋]-2-乙氧基-3-{3-氟-4-(4-甲基-2-苯基-噻唑-5-基甲氧基)-苯基}-丙酸，
- [外消旋]-2-乙氧基-3-{3-氟-4-[3-(2-苯基-噻唑-4-基)-丙氧

- 基]-苯基}-丙酸，
- [外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-{2-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸，
- [外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-第三丁基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-3-氟-苯基)-2-乙氧基-丙酸，
- [外消旋]-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(2-苯基-噻唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸，
- [外消旋]-3-{4-[2-(2-氟-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，
- [外消旋]-3-{4-[2-(4-第三丁基-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基]-3-氟-苯基}-2-乙氧基-丙酸，
- [外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸，
- [外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-{2-[2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸，
- [外消旋]-3-{4-[2-(4-氟-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，
- [外消旋]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[4-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-丙酸，
- [外消旋]-3-{4-[2-(3-氟-4-氟-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，
- [外消旋]-2-乙氧基-3-(4-{2-[2-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3-甲基-苯基)-丙酸，
- [外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-{2-[2-(4-甲氧基-苯基)-5-甲

基-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸，

[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-{2-[2-(4-異丙基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸，

[外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3-氟-苯基)-2-乙氧基-丙酸，

[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-{3-[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基]-丙氧基}-苯基)-丙酸，及

[外消旋]-3-(4-{3-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-丙氧基}-3-氟-苯基)-2-乙氧基-丙酸，

及其醫藥上可接受的鹽類及/或醫藥上可接受的酯類。

通式(I)其他較佳化合物為選自由下列組成之群：

[外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3,5-二甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸；

[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-{2-[2-(4-異丙基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3,5-二甲基-苯基)-丙酸；

[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-{2-[2-(4-異丙基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3-甲基-苯基)-丙酸；

[外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3-甲氧基-苯基)-2-乙氧基-丙酸；

[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-{2-[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸；

[外消旋]-2-乙氧基-3-{3-氟-4-[2-(2-對位-甲苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸；

[外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙

- 氧基]-萘-1-基}-丙酸；
- [外消旋]-3-{4-[2-(2-苯並[1,3]二噁茂-5-基-5-甲基-噻唑-4-基)-乙氧基]-3-氟-苯基}-2-乙氧基-丙酸；
- [外消旋]-2-乙氧基-3-{3-氟-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-丙酸；
- [外消旋]-3-{3-氟-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-2-異丙氧基-丙酸；
- [外消旋]-3-{4-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-3-氟-苯基}-2-乙氧基-丙酸；
- [外消旋]-2-乙氧基-3-[3-氟-4-(2-苯基-噻唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸；
- [外消旋]-2-乙氧基-3-[3-氟-4-(2-對位-噻唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸；
- [外消旋]-2-乙氧基-3-{2-乙氧基-4-[2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸；
- [外消旋]-2-乙氧基-3-(2-乙氧基-4-{2-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸；
- [外消旋]-2-乙氧基-3-(3-甲基-4-{2-[5-甲基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸；
- [外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-{2-[5-甲基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸；
- [外消旋]-2-異丙氧基-3-{3-甲氧基-4-[2-(5-甲基-2-對位-甲-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸；
- [外消旋]-3-(3-氟-4-{2-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基]-

- 乙氧基}-苯基)-2-異丙氧基-丙酸；
- [外消旋]-3-(4-{2-[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3-甲氧基-苯基)-2-乙氧基-丙酸；
- [外消旋]-3-(4-{2-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3-甲氧基-苯基)-2-異丙氧基-丙酸；
- [外消旋]-3-(4-{2-[2-(3,5-二甲基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3-甲氧基-苯基)-2-異丙氧基-丙酸；
- [外消旋]-3-(4-{2-[2-(3,5-二甲基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3-甲氧基-苯基)-2-乙氧基-丙酸；
- [外消旋]-2-乙氧基-3-{5-乙氧基-2-氟-4-[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸；
- [外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-氟-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-5-乙氧基-2-氟-苯基)-2-乙氧基-丙酸；
- [外消旋]-3-(4-{2-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3,5-二氟-苯基)-2-乙氧基-丙酸；
- [外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-氟-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3,5-二氟-苯基)-2-乙氧基-丙酸；
- [外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(5-甲基-2-對位甲苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯並[b]噻吩-7-基}-丙酸；
- [外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-萘-1-基)-2-乙氧基-丙酸；
- [外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯並[b]噻吩-7-基)-2-乙氧基-丙酸；
- [外消旋]-2-乙氧基-3-(4-{2-[2-(4-異丙基-苯基)-5-甲基-噻

- 唑-4-基]-乙氧基}-苯並[b]噻吩-7-基)-丙酸；
- [外消旋]-2-異丙氧基-3-(4-{2-[2-(4-異丙基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-萘-1-基)-丙酸；
- [外消旋]-2-乙氧基-3-(4-{2-[2-(4-異丙基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-萘-1-基)-丙酸；
- [外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(5-甲基-2-對位-甲苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-萘-1-基}-丙酸；
- [外消旋]-2-異丙氧基-3-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯並[b]噻吩-7-基}-丙酸；
- [外消旋]-3-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-萘-1-基}-2-丙氧基-丙酸；
- [外消旋]-2-甲氧基-3-{4-[2-(5-甲基-2-對位-甲苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-萘-1-基}-丙酸；
- [外消旋]-3-{4-[2-(5-甲基-2-對位-甲苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-萘-1-基}-2-丙氧基-丙酸；
- [外消旋]-3-(4-{2-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯並[b]噻吩-7-基)-2-乙氧基-丙酸；
- [外消旋]-3-(4-{2-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯並[b]噻吩-7-基)-2-甲氧基-丙酸；
- [外消旋]-3-(4-{2-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯並[b]噻吩-7-基)-2-異丙氧基-丙酸；
- [外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-萘-1-基)-2-異丙氧基-丙酸；
- [外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-

- 基]-乙氧基}-苯並[b]噻吩-7-基)-2-丙氧基-丙酸；
- [外消旋]-3-(4-{2-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-萘-1-基)-2-乙氧基-丙酸；
- [外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-萘-1-基}-丙酸；
- [外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯並[b]噻吩-7-基}-丙酸；
- [外消旋]-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(4-甲基-2-苯基-噻唑-5-基甲氧基)-苯基]-丙酸；
- [外消旋]-3-{4-[2-(2-氯-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸；
- (S)-3-{4-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-氟-苯基}-2-乙氧基-丙酸；
- [外消旋]-3-{7-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2,3-二氯-苯並呋喃-4-基}-2-乙氧基-丙酸；
- [外消旋]-3-{7-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯並呋喃-4-基}-2-乙氧基-丙酸；
- [外消旋]-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸；
- [外消旋]-3-{4-[2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸；
- [外消旋]-2-乙氧基-3-(4-{2-[2-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-丙酸；
- [外消旋]-2-乙氧基-3-(4-{2-[2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-4-

- 基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-丙酸；
- [外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(3-甲氧基-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸；
- [外消旋]-3-{4-[2-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸；
- [外消旋]-3-(4-{3-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-丙氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸；
- (S)-3-{4-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2,6-二甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸；
- [外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-氯-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸；
- [外消旋]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-丙酸；
- [外消旋]-3-(4-{2-[2-(2-氯-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸；
- (S)-2-乙氧基-3-{2-乙基-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-丙酸；
- (S)-3-{2,6-二甲基-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸；
- [外消旋]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-丙酸；
- [外消旋]-2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{2-[4-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸；
- [外消旋]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[2-(4-甲基-2-苯基-噻唑-5-

- 基)-乙氧基]-苯基}-丙酸；
- 2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸(二種非對映異構外消旋物之混合物)；
- [外消旋]-2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{1-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸；
- 2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{2-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-丙酸，(二種非對映異構外消旋物之混合物)；
- [外消旋]-2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{1-甲基-1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸；
- 2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸，(二種非對映異構外消旋物之混合物)；
- 2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丁-3-烯基氧基}-苯基)-丙酸，(二種非對映異構外消旋物之混合物)；
- 2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丁氧基}-苯基)-丙酸，(二種非對映異構外消旋物之混合物)；
- (2S)-2-乙氧基-3-(2-乙基-4-{(1R/S)-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸；
- (2S)-2-乙氧基-3-(2-甲氧基-4-{(1R/S)-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸；

- 3-(4-{環丙基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸，(二種非對映異構外消旋物之混合物)；
- 3-(4-{環戊基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸，(二種非對映異構外消旋物之混合物)；
- 2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-苯基-甲氧基}-苯基)-丙酸，(二種非對映異構外消旋物之混合物)；
- 3-(4-{3-[1,3]-二噁烷-2-基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸，(二種非對映異構外消旋物之混合物)；
- [外消旋]-2-{2-甲基-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基-甲氧基]-苄基}-丁酸；
- [外消旋]-2-{2-甲基-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基-甲氧基]-苄基}-庚酸；
- 2-(4-{環丙基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲氧基}-2-甲基-苄基)-庚酸，(二種非對映異構外消旋物之混合物)；
- 2-(4-{環丙基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲氧基}-2-甲基-苄基)-丁酸，(二種非對映異構外消旋物之混合物)；
- [外消旋]-2-(2-甲基-4-{1-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苄基)-丁酸；

- [外消旋]-2-(2-甲基-4-{1-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苄基)-庚酸；
- [外消旋]-2-丁氧基-3-{2-甲基-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苄基}-丙酸；
- 2-丁氧基-3-(4-{環丙基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲氧基}-2-甲基-苄基)-丙酸，(二種非對映異構外消旋物之混合物)；
- [外消旋]-2-乙氧基-3-(4-{2-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-丙酸；
- [外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-5,6,7,8-四氫-萘-1-基}-丙酸；
- [外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-5,6,7,8-四氫-萘-1-基}-丙酸；
- [外消旋]-2-甲氧基-3-{4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-萘-1-基}-丙酸；
- [外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-萘-1-基}-丙酸；
- [外消旋]-2-甲氧基-3-{4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯並[b]硫苯-7-基}-丙酸；
- [外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯並[b]硫苯-7-基}-丙酸；及
- 2-甲氧基-3-(4-{2-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]丙氧基}-苯並[b]硫苯-7-基)-丙酸，(二種非對映異構外消旋物之混合物)；

及其醫藥上可接受的鹽類及/或醫藥上可接受的酯類。

特佳的式(I)化合物係選自由下列組成之群：

[外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)乙氧基]-苯並[b]硫苯-7-基}-丙酸；

[外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-3-甲基-苯基}-丙酸；

[外消旋]-2-乙氧基-3-{3-氟-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]苯基}-丙酸；

[外消旋]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)乙氧基]-苯基}-丙酸；

[外消旋]-3-{4-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸；

(2S)-3-{4-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-乙氧基-丙酸；

(2S)-3-{2-氯-4-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸；及

[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-{2-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸，

及其醫藥上可接受的鹽類及/或醫藥上可接受的酯類。

其他特佳的式(I)化合物為選自由下列組成之群中：

[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-{3-[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基]-丙氧基}-苯基)-丙酸；

[外消旋]-2-乙氧基-3-{5-乙氧基-2-氟-4-[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸；

[外消旋]-3-(4-{2-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯並[b]硫苯-7-基)-2-異丙氧基-丙酸；

(S)-3-{4-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-氟-苯基}-2-乙氧基-丙酸；

2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸，(二種非對映異構外消旋物之混合物)；

2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{2-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-丙酸，(二種非對映異構外消旋物之混合物)；

2-(4-{環丙基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲氧基}-2-甲基-苄基)-丁酸，(二種非對映異構外消旋物之混合物)；

[外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-5,6,7,8-四氫-萘-1-基}丙酸；及

[外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-萘-1-基}丙酸；

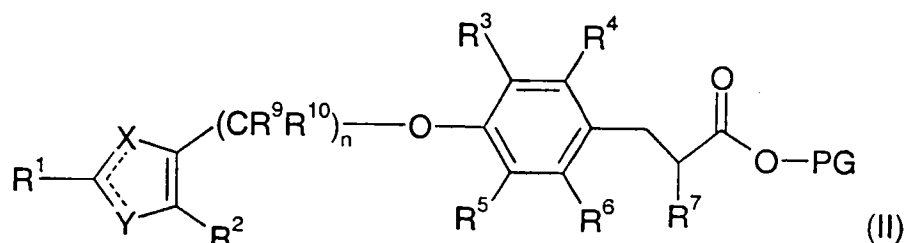
及其醫藥上可接受的鹽及/或醫藥上可接受的酯。

式(I)化合物可有一個以上不對稱碳原子，且可以光學上純的對映體，對映體混合物，如外消旋物，光學上純的非對映立體異構物，非對映異構物之混合物，非對映異構的外消旋物或非對映異構外消旋物之混合物型式存在。光學活性型式可由外消旋物之解析，不對稱合成或不對稱層析(有對掌性吸附物或溶離劑之層析)而得。本發明包括所有的

這些型式。

應了解，本發明的通式(I)化合物可在官能基上衍生化，以生成可在活體內轉化成母化合物之衍生物。生理上可接受的代謝上不安定衍生物，其可於活體內產生通式(I)母化合物者也在本發明範圍之內。

本發明進一步方面是製造如上定義之式(I)化合物之方法，此方法包括移去通式(II)中之保護基



其中R¹，R²，R³，R⁴，R⁵，R⁶，R⁷，R⁹，R¹⁰，X，Y及n如前所定義，且PG是保護基。

在式(II)化合物中可能的保護基是如，低碳烷基-，β-三甲基矽烷基乙基-及β-三氯乙基-酯，其可用來保護相當的羧基。低碳烷基酯保護基可在鹼存在下移去，如LiOH或NaOH於溶劑中如H₂O，乙醇，四氫呋喃，或二噁烷，或此溶劑之混合物中，如溫度範圍在10-50°C間。β-三氯乙基-酯保護基可在Zn於醋酸存在下移去，如在10-50°C溫度範圍中。β-三甲基矽烷基乙基-酯保護基可在四丁基銨化氟於四氫呋喃存在下移去，如在20-65°C溫度範圍中。將如上定義之式(I)化合物轉化成醫藥上可接受鹽之方法是技藝中已知的。

本發明進一步是有關如上文定義之式(I)化合物，此係當

依上文所定義之方法製備時而言。

如上文所述，本發明之式(I)化合物可充作治療及/或預防可為PPAR α 及/或PPAR γ 激動劑所調控之疾病之醫藥品。此疾病之實例有糖尿病，特別是非-胰島素依賴型糖尿病，提高之血壓，增加的脂質及膽固醇水平，動脈粥樣硬化疾病，代謝症候群，內皮功能障礙，凝血前狀態，脂血異常，多囊性卵巢症候群，發炎疾病(如齒套病，發炎性腸疾，結腸炎，胰臟炎，肝之膽汁鬱滯/纖維變性，及有發炎元件之疾病，如阿滋海默氏病，或受損的/可改善的認識力功能)及增殖疾病(癌症如脂肪肉瘤，結腸癌，前列腺癌，胰臟癌及乳癌)。充作非-胰島素依賴型糖尿病治療及/或預防之醫藥品用途是較佳的。

因此，本發明也是有關醫藥組合物，其中含有如上文定義之化合物及醫藥上可接受之載劑及/或佐劑。

再者，本發明也是有關如上定義之化合物，充作治療活性物質之用途，特別是充作治療性活性物質，以治療及/或預防可由PPAR α 及/或PPAR γ 激動劑調控之疾病。此疾病的實例有糖尿病，特別是非胰島素依賴型糖尿病，高血壓，增加之脂質及膽固醇水平，動脈粥樣硬化疾病，代謝症候群，內皮官能障礙，凝血前狀態，異常血脂，多囊性卵巢症候群，發炎疾病及增殖性疾病，較好是非胰島素依賴型糖尿病。

在另一具體實例中，本發明是有關治療及/或預防由PPAR α 及/或PPAR γ 激動劑所調控之疾病之方法，此方法包

括對人類或動物投予式(I)化合物。此疾病之較佳實例是糖尿病，特別是非胰島素依賴型糖尿病，高血壓，增加的脂質及膽固醇水平，動脈粥樣硬化，代謝症候群，內皮官能障礙，凝血前狀態，異常血脂，多囊性卵巢症候群，發炎疾病及增殖性疾病，較好可治療及/或預防非胰島素依賴型糖尿病。

本發明進一步是有關如上述定義之化合物，於治療及/或預防為PPAR α 及/或PPAR γ 激動劑所調控之疾病之用途。此疾病較佳實例是糖尿病，特別是非胰島素依賴型糖尿病，高血壓，增加之脂質及膽固醇水平，動脈粥樣硬化疾病，代謝症候群，內皮官能障礙，凝血前狀態，異常血脂，多囊性卵巢症候群，發炎性疾病及增殖性疾病，較好是非胰島素依賴型糖尿病。

此外，本發明是有關如上述定義之化合物，於製成醫藥品以治療及/或預防疾病之用途，疾病係由PPAR α 及/或PPAR γ 激動劑所調控。此疾病之較佳實例如：糖尿病，特別是非-胰島素依賴型糖尿病，高血壓，增加之脂質及膽固醇水平，動脈粥樣硬化疾病，代謝性症候群，內皮官能障礙，凝血前狀態，異常血脂，多囊性卵巢症候群，發炎疾病及增殖性疾病，較好是非胰島素依賴型糖尿病。此醫藥品含有如上文定義之化合物。

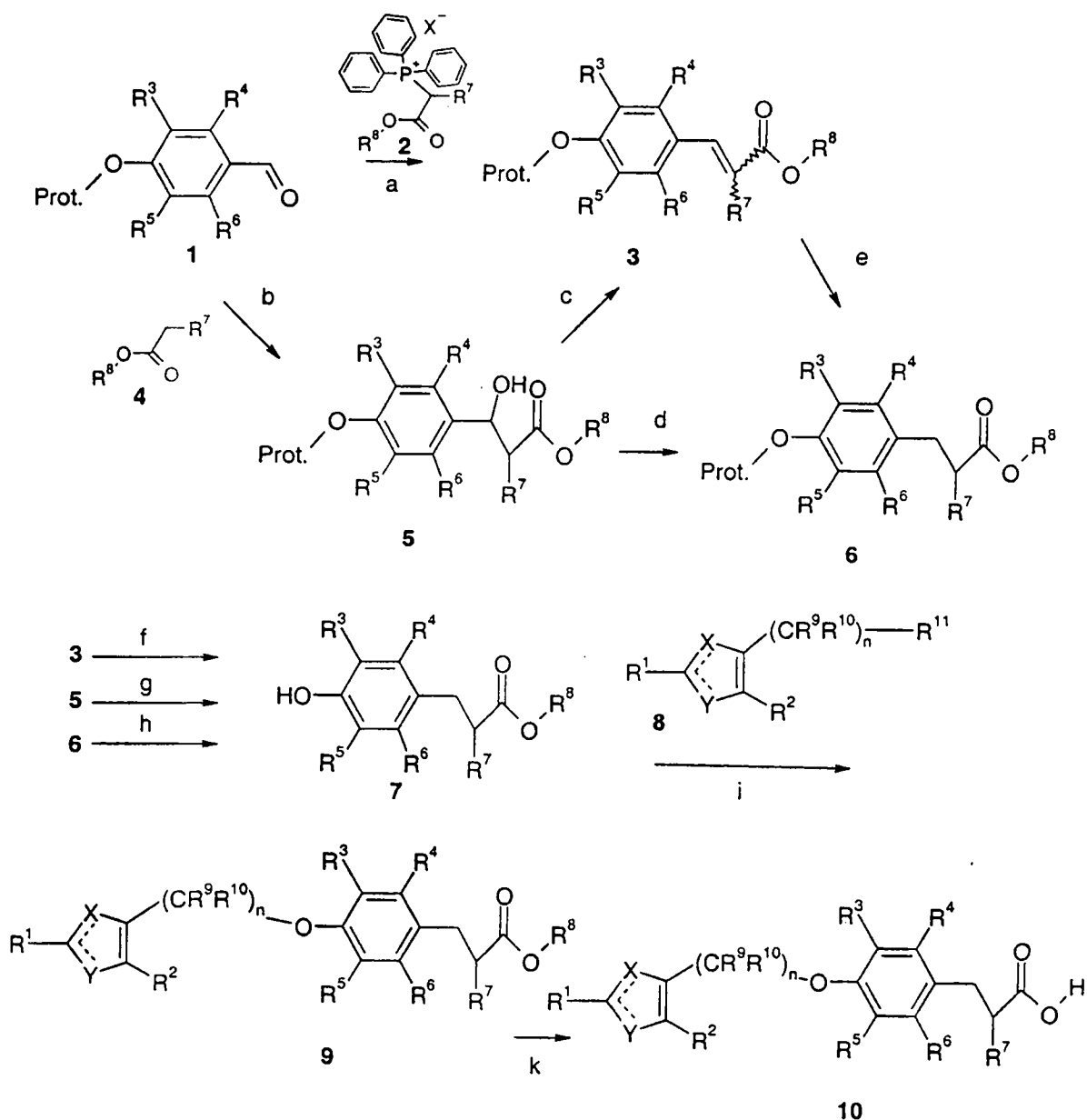
式(I)化合物可以下示之方法製造，利用實例中所示之方法或類似方法。應用於個別反應步驟之適合的反應條件是精藝者已知的。起始物或可買得到，或可以類似下示方法

之方法製備，利用教科書所示參考文獻中之方法，或實例中之方法，或技藝中已知之方法。

式(I)化合物之外消旋物[在流程1中之化合物9及10]可依流程1所示方法，或類似方法合成。

式(I)化合物之同對掌物(流程2中之化合物8及9，及流程3中之化合物6及7)可依流程2及3所示之方法或類似方法製備。

流程 1



醛類 1 與維蒂希鹽 2 (Wittig salt) 反應 (如 (1,2-二乙氧基-2-酮乙基) 三苯氯化鎘或 (1,2-二甲氧基-2-酮乙基) 三苯溴化鎘), 於溶劑中 (如異丙醇, 二氯甲烷或四氫呋喃或其混合物), 並有鹼之存在 (如碳酸鉀, 1,8-二吡二環 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (DBU) 或 1,1,3,3-四甲基胍), 較好在 0°C 及溶劑之迴流溫度間, 可生成呈 E 及 / 或 Z 異構物之丙烯酸酯 (步驟 a)。丙烯酸酯 3 之氫化作用, 利用鈀 / 炭為催化劑, 較佳在室溫及 1 atm 氫壓力下, 於溶劑中 (如甲醇, 乙醇, 四氫呋喃, 醋酸, 二氯甲烷及其混合物), 可生成外消旋之酯 7, 限制條件為保護基予以還原性解離 (步驟 f)。化合物, 其中 R^3 - R^4 加上所黏附之苯環形成苯並呋喃部份, 其氫化可以延長反應時間進行, 生成相當的苯並呋喃類似物。化合物, R^3 - R^4 加上與之黏附之苯環形成苯並噻吩或苯並呋喃部份, 則雙鍵之還原較好以還原性金屬 (如鎂) 進行, 於溶劑混合物中 (如四氫呋喃 / 甲醇), 並在室溫及溶劑之迴流溫度間, 生成飽和的化合物 6 (步驟 e)。接下來解離保護基 (如苄基酯), 利用二甲硫及三氟化硼醚酸二乙酯, 於溶劑中 (如二氯甲烷), 在室溫及溶劑迴流溫度之間, 生成酚系化合物 7 (步驟 h)。

另外, 醛類 1 與烷酸酯之烯醇或烷氧基-或芳氧基-醋酸酯 4 反應 (較好是烯醇鋰, 在 -78°C 下以強且非親核性鹼 (如二異丙基醯胺鋰) 反應處理 4, 於惰性溶劑中 (如四氫呋喃) 而製備), 較好溫度約 -78°C , 於溶劑中 (如四氫呋喃, 可生成醇醛產物 5, 為非對映異構物混合物 (步驟 b)。5 中之苄基羥基以還原劑移去, 還原劑如三乙基矽烷於路易氏酸中, 三氟

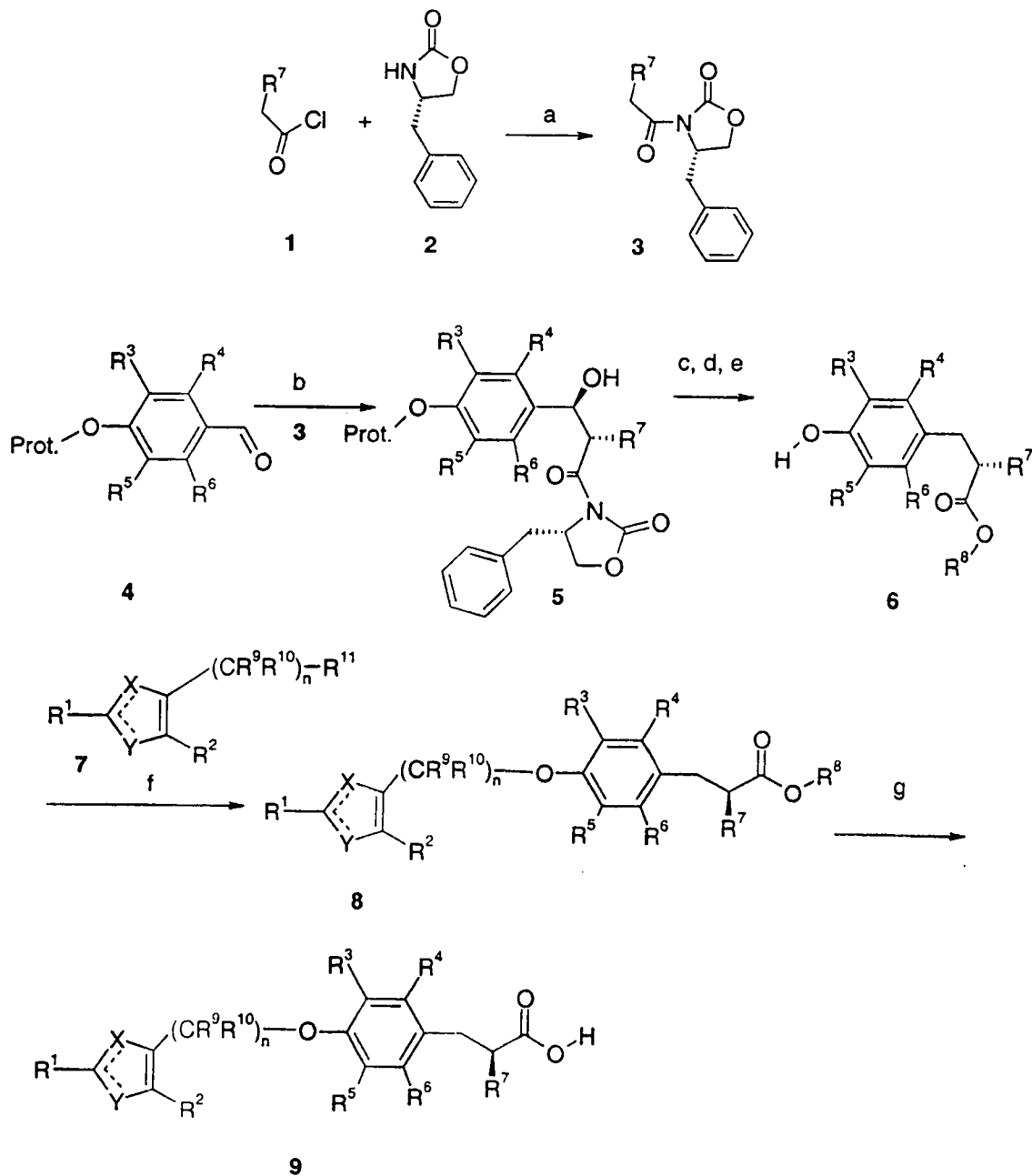
化硼，或質子酸(如三氟醋酸)，於適合的溶劑中(如三氟醋酸本身或二氯甲烷)，介於 0°C 及 60°C 之間，可生成外消旋之酯6(步驟d)；為確定移去保護基(如苄氧基官能基)，可進行標準技術，如催化氫化作用，利用氫及催化劑(如鈀)可生成酚系化合物7(步驟h)。催化氫化作用，也可以單一步驟將苄基保護之羥基化合物轉化成酚系化合物7(步驟g)，較好利用鈀/炭為催化劑，並有酸(如草酸)之存在，於溶劑中(如醇)，溫度約室溫及可高達100巴之氫氣壓力。保護性官能基之解離也可在苄基羥基移去前進行，在此一例子中，為移去苄基羥基可選用如化合物5轉形之類似反應條件。

至於另一方法，化合物5以催化劑量之酸處理(如對位甲苯磺酸)於溶劑中(如苯或甲苯)，較好在可移去所形成之水之條件下(如利用但和斯達克截水閥(Dean Stark)或有分子篩之存在下)，溫度在室溫及溶劑之迴流溫度之間，可生成丙烯酸酯3(步驟c)。

芳基-噻唑化合物8(依流程11-14所列製備)與酚系7依熟知的步驟縮合：若 R^{II} 代表羥基，如經由米蘇由(Mitsunobu)-反應，以三苯膦及偶氮二羧酸二第三丁酯，二異丙酯或二乙酯為試劑；此轉形尤其可在溶劑中進行(如甲苯，二氯甲烷或四氫呋喃)，在環境溫度下。另外，若 R^{II} 代表鹵化物，甲磺酸鹽或甲苯磺酸鹽部份，則芳基-噻唑化合物8可與酚系7反應，於溶劑中(如N,N-二甲替甲醯胺，乙腈，丙酮或甲基乙基酮，並有弱鹼之存在(如碳酸鈉或鉀)，溫度範圍由室溫至 140°C ，較好約 50°C ，以生成酯化合物9(步驟i)。其

可視所需依標準步驟水解，如以鹼金屬氫氧化物處理(如LiOH或NaOH)，於極性溶劑混合物中(如四氫呋喃/乙醇/水)可生成羧酸10(步驟k)。若芳基-噁唑化合物8(依流程11-14所述製備)含有對掌性中心，酯化合物9及羧酸10可以非對映異構物混合物型式獲得，其可以技藝中熟知之方法分離，如HPLC層析或結晶法。

流程2

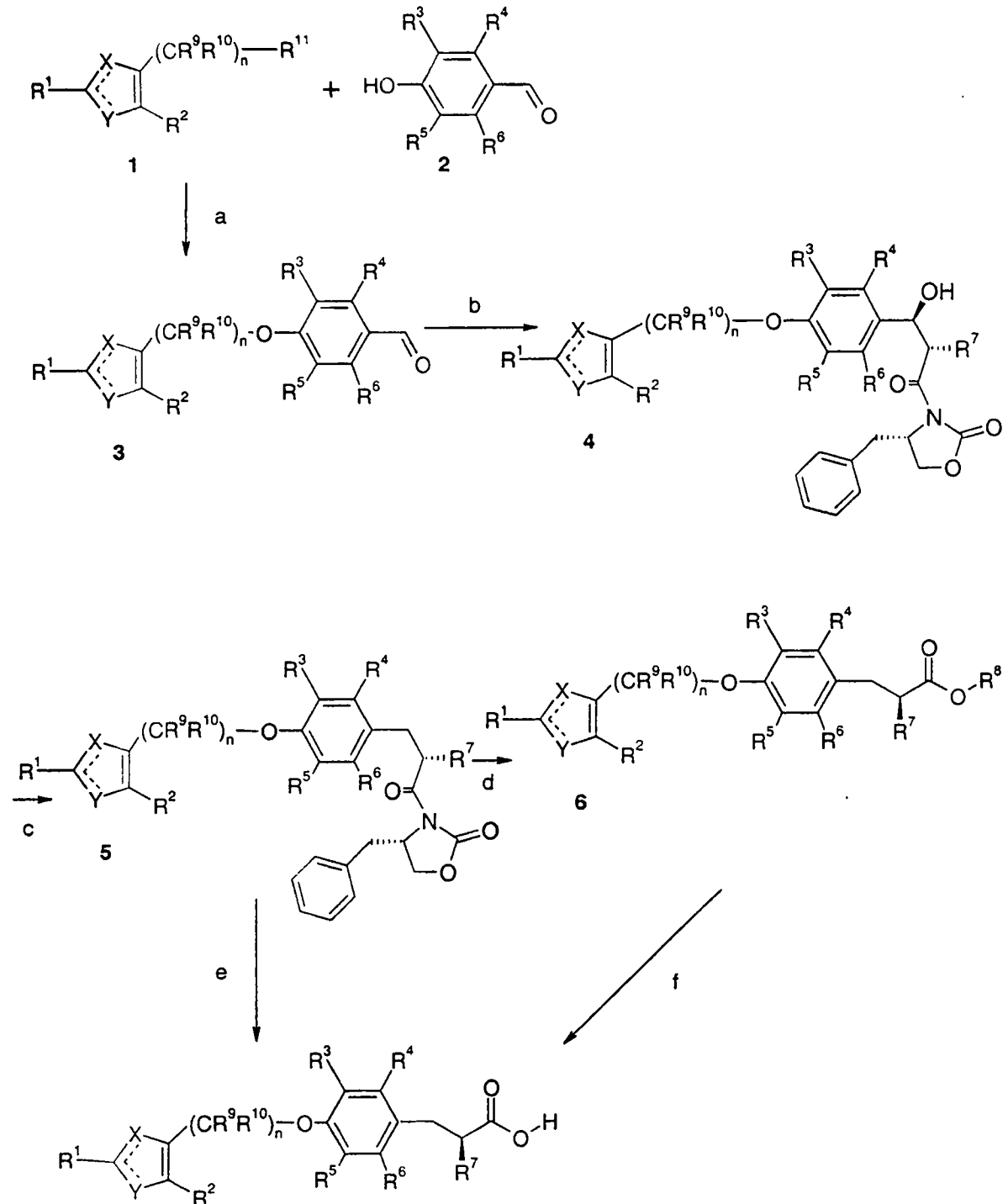


式8之同對掌物 α -取代之-苄基-丙酸酯，及式9之自由態酸可依流程2所示之方法製備，或以技藝中已知之類似方法。

熟知之對掌性佐物2[(S)-4-苄基-噁唑啉-2-酮]與烷醯基氯或烷氧基-或芳氧基-乙醯基氯1縮合，於強鹼存在下(如正丁基鋰)，於惰性溶劑中(如四氫呋喃)，溫度約 -78°C ，以生成建構模塊3(步驟a)。後者再依據文獻步驟處理[Tetrahedron Asymmetry (1999), 10, 1353-1367]，利用二丁基硼-三氟磺酸酯，及三級胺(如三乙胺於二氯甲烷)，可生成相當的烯醇硼，其接著在低溫下與醛4反應，生成化合物5(步驟b)。在化合物5中，所有四種可能的立體異構物之一強烈地占優勢(立體化學如所示，未就苄基位置嚴格地證明)。化合物5經由三個步驟次序轉化成酚系中間物6；i)小心控制酯形成，利用僅微小過量的醇化物於相當的醇為溶劑，或在如四氫呋喃或二噁烷之溶劑中，溫度由 -20°C 至室溫(步驟c)；ii)苄基的羥基還原性移去，如流程1中化合物5轉化成化合物6所述(步驟d)；iii)以標準技術移去保護基(步驟e)，三個反應步驟c，d，e之次序可互換，且同時移去苄基之羥基官能及苄基保護基，如化合物5轉化成化合物7之流程1所述，也是可能的。酚系中間物6轉形成酯8及/或酸9，可完全類似流程1中外消旋酚系中間物7所述進行(步驟f及g)。若如實驗部份中詳述地應用小心控制之反應條件，則在此反應次序中很難發生任何外消旋作用。化合物8及9之光學純度，可利用對掌性HPLC決定，或 $^1\text{H-NMR}$ -分光術，並有對掌性溶劑之存在(如1-(9-蒎基)-2,2,2-三氟乙醇)。若芳基-噁

唑化合物 7(如流程 11-14 中所述地製備)含有對掌中心且非光學上純的，則酯化合物 8 及羧酸 9 可以非對映異構物之混合物被獲得，其可以技藝中熟知之方法分離，如 HPLC 層析或結晶法。

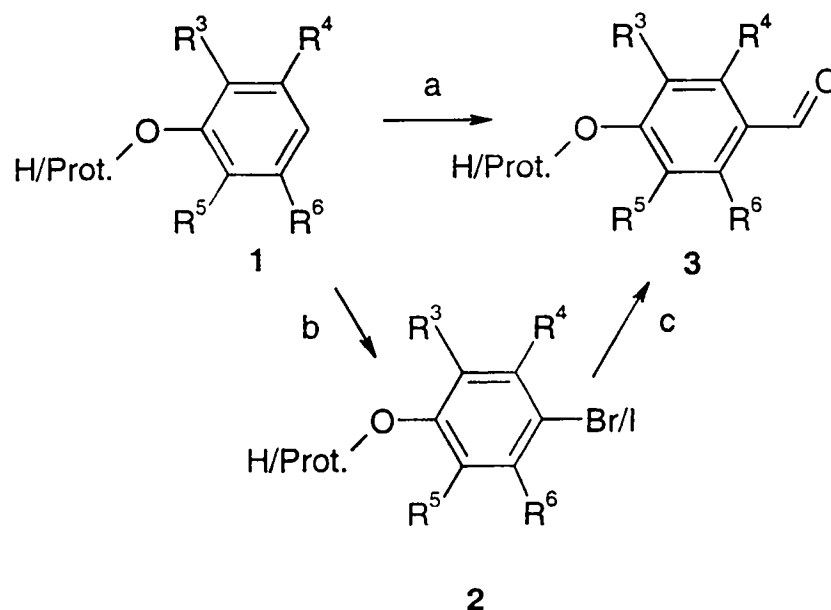
流程 3



式6之同對掌 α -取代的-苯基-丙酸酯及式7之自由態酸1也可依流程3所示之直線合成次序製備。因此，可以不同次序使用流程2所述之反應型式，始自芳基-噻唑合成子1與酚2之縮合，可生成帶有醛部份之醚化合物3(步驟a)。這些醚化合物3再與對掌性合成子(流程2中之化合物3)反應以形成醇醛-加合物4(步驟b)。移去化合物4中之苄基羥基官能可生成化合物5(步驟c)，再如流程1及2中類似反應所述，分別轉化成相當的酯6(步驟d)或酸7(步驟e)。視所需地，酯化合物6可水解成酸7(步驟f)。若芳基-噻唑化合物1(依流程11-14所述製備)含有對掌性中心，且非光學上純的，可得呈非對映異構混合物之酯化合物6及羧酸7，其可以技藝中熟知之方法分離，如HPLC層析或結晶法。

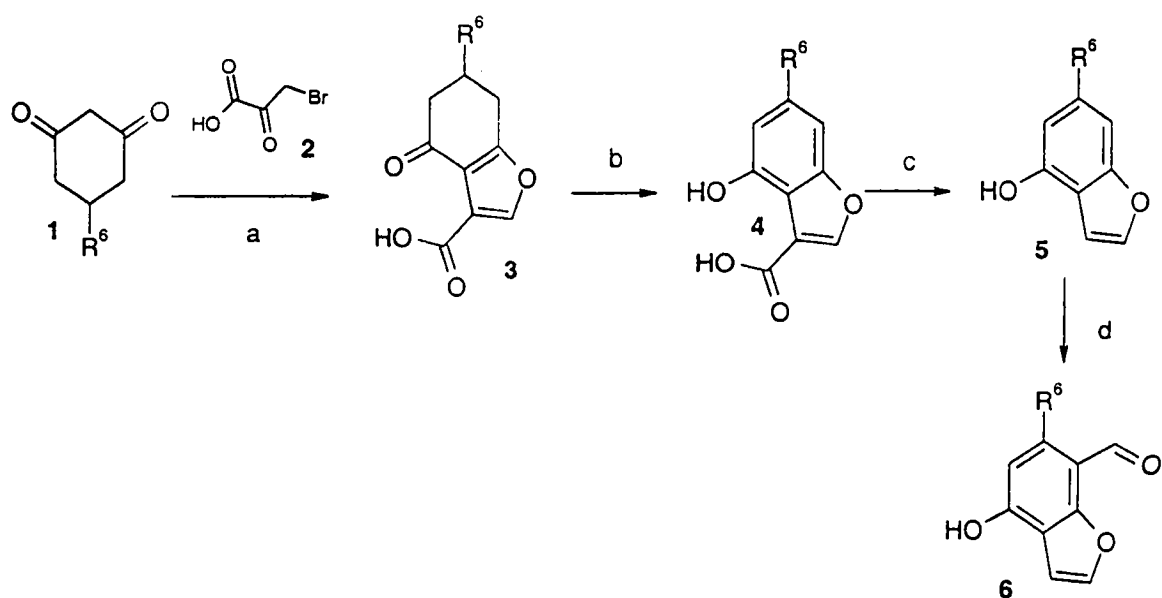
醛1(流程1)，醛4(流程2)，醛2(流程3)係已知的，或可以技藝中已知之方法合成。這些關鍵中間物可能的合成實例示於流程4-10。

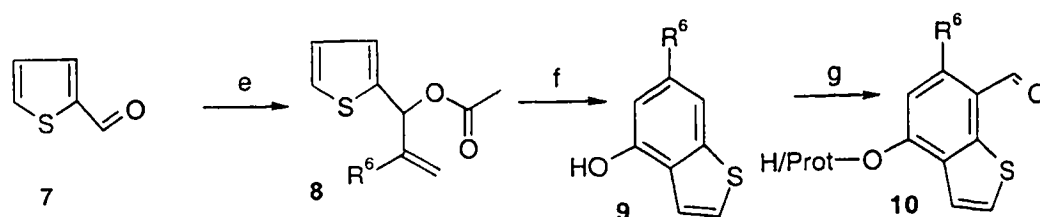
流程4



已知的酚1可轉形成醛3，或以已知之甲醯化反應，如威爾斯梅耳(Vilsmeier)甲醯化作用，以六甲四胺在酸性條件下處理，如由硫酸之存在或較好以三氟醋酸為溶劑，介於0°C及三氟醋酸之迴流溫度間，或以二氯甲基甲基醚行甲醯化作用，並有四氯化鈦之存在，較好在二氯甲烷中，溫度在-78°C及溶劑之迴流溫度間(步驟a)；另外，可使用二步驟法：將鹵原子引入 α 位置，如利用N-溴-或N-碘-琥珀醯亞胺，如在濃硫酸及四氫呋喃混合物中，較好在環境溫度下，繼以金屬鹵交換，據了解是以烷基-鋰試劑處理(如正丁基鋰)，較好在約-78°C左右，再以甲醯基轉移試劑(如N,N-二甲替甲醯胺或N-甲醯基-六氫吡啶)(步驟b及c)驟冷所生成之芳基-鋰。另外，羧化作用反應可用來將甲醯基引入步驟c中，如使用甲酸鈉，雙(三苯膦)鈀(II)二氯化物及CO氣體，於溶劑中(如N,N-二甲替甲醯胺)，溫度較好在約100°C。

流程5



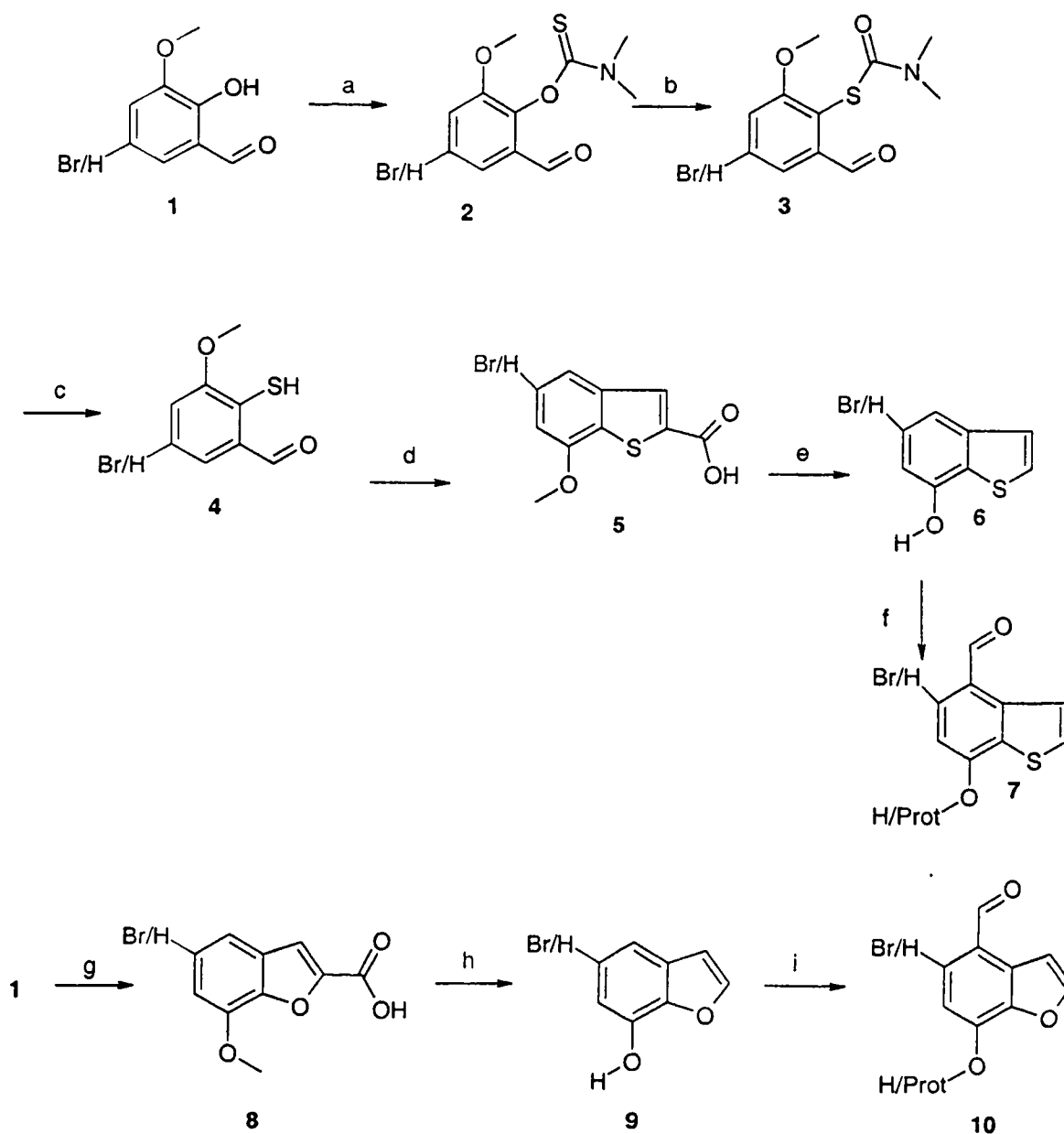


4-羥基-苯並呋喃 5($R^6=H$)[Synthetic Communications (1986), 16(13), 1635-1640; Helvetica Chimica Acta, (1933), 16, 121-129]及4-羥基-苯並噻吩 9($R^6=H$)[Jpn. Kokai. Tokkyo Koho (2001), 2001048876A2]是已知的。因此，環己烷-1,3-二酮 1，在5-位置上攜有可變的取代基 R^6 ，可與溴-丙酮酸在甲醇中反應，並有鹼之存在(如氫氧化鉀)，溫度在 0°C 及甲醇之迴流溫度間，繼以氫氣處理，溫度約 100°C ，可生成呋喃-羧酸 3(步驟 a)。這些呋喃-羧酸 3 在惰性溶劑處理(如十氫-萘)，並有氫受體之存在(如十二碳烯及鈹/炭)，較好在迴流下，可生成羧基-苯並呋喃 4(步驟 b)，其可去羧化成苯並呋喃 5，如利用酮粉，在喹啉中，溫度在 200°C 及 240°C 之間(步驟 c)。和流程 4 所述之轉形作用類似，苯並呋喃 5 最後可轉化成甲醯化之苯並呋喃中間物 6(步驟 d)。

2-噻吩醛 7 以適合的乙烯基-鋰-或乙烯基-鎂-衍生物處理，於溶劑(如四氫呋喃或 1,2-二甲氧基-乙烷，較好在 -78°C 及室溫之間，繼以醋酐原位處理，可生成噻吩 8，有可變的取代基 R^6 (步驟 e)。噻吩 8 以一氧化碳處理，較好在 20 至 60 巴之間，利用鈹催化劑如醋酸鈹，膾如三苯膾，於溶劑混合物中，其可含有醋酸，三乙胺，甲苯或四氫呋喃，較好

在 100°C - 160°C 間，皂化醋酸官能基後可生成苯並噻吩 9 (步驟 f)。和流程 4 所述之轉形作用類似，苯並噻吩 9 最終可轉化成甲醯化的苯並噻吩中間物 10 (步驟 g)。

流程 6



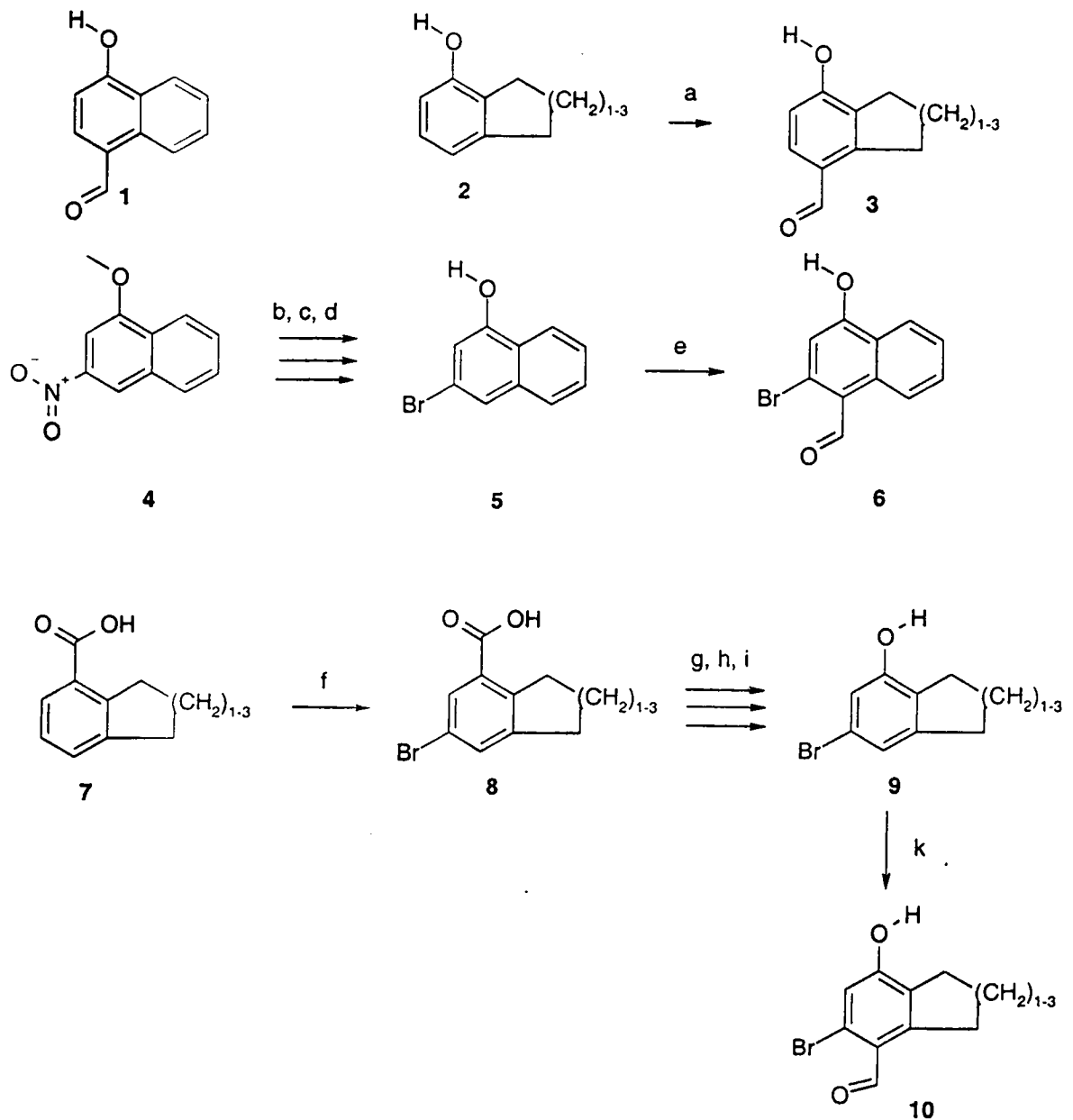
2-羥基-3-甲氧基-苄醛 1，視所需為溴在第 5 位置上所取代，可轉形成苯並 [b] 噻吩 -7-醇 6 或 5-溴-苯並 [b] 噻吩 -7-醇

6。此次序之進行類似 *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1983(12), 2973-7 中所述方法；於 2-羥基-3-甲氧基-苄醛轉形至苯並[b]噻吩-7-醇。其涉及以下步驟：以 N,N-二甲基硫胺甲醯基氯處理，於溶劑中(如四氫呋喃)，並有鹼水溶液之存在(如氫氧化鉀於水)，或於有機鹼之存在(如二異丙基-乙基-胺)，較好溫度在 0°C 及室溫之間，可產生硫胺基甲酸酯 2(步驟 a)；化合物 2 在無溶劑下之熱重排或較好在惰性溶劑中(如二苯基醚)，溫度在 200°C 及 280°C 之間，可生成芳基硫胺基甲酸酯 3(步驟 b)；在溶劑中(如醇)以鹼(如氫氧化鈉或鉀)行皂化作用，較好在室溫及溶劑之迴流溫度下之間，可再生成硫酚類 4(步驟 c)；這些硫酚類 4 與氯醋酸鈉反應，於水或水/醇混合物中，並有鹼之存在(如氫氧化鈉或鉀)，溫度範圍在室溫及溶劑之迴流溫度之間，可再產生苯並噻吩-羧酸 5(步驟 d)；去羧化作用，如在喹啉中，並有青銅之存在，溫度在 200°C 及 240°C 之間，繼之甲基醚官能基之解離，如以氫溴酸在醋酸中迴流下處理，再生成苯並[b]噻吩-7-醇類 6(步驟 e)。和流程 4 所述之轉形類似，苯並[b]噻吩-7-醇 6 可最後再轉化成甲醯化之苯並[b]噻吩-7-醇中間物 7(步驟 f)。

7-羥基-苯並呋喃是已知且已商品化的 [*J. Med. Chem.* (1987), 30(1)], 62-7]。在類似上述之序列中，5-溴-類似物可製備自 2-羥基-3-甲氧基-苄醛 1，係與氯-醋酸乙酯在溶劑中反應(如 N,N-二甲替甲醯胺)，並有鹼之存在(如碳酸鉀)，溫度在 60°C 及 120°C 之間，可生成苯並呋喃羧酸 8(步驟 g)。如上述般去羧化並確使醚解離，較好利用吡啶鹽酸，溫度

約200°C，再生成5-溴-7-羥基-苯並呋喃9(步驟h)。和流程4所述之轉形類似，5-溴-7-羥基-苯並呋喃9最後可轉化成甲醯化之5-溴-7-羥基-苯並呋喃中間物10(步驟i)。

流程7



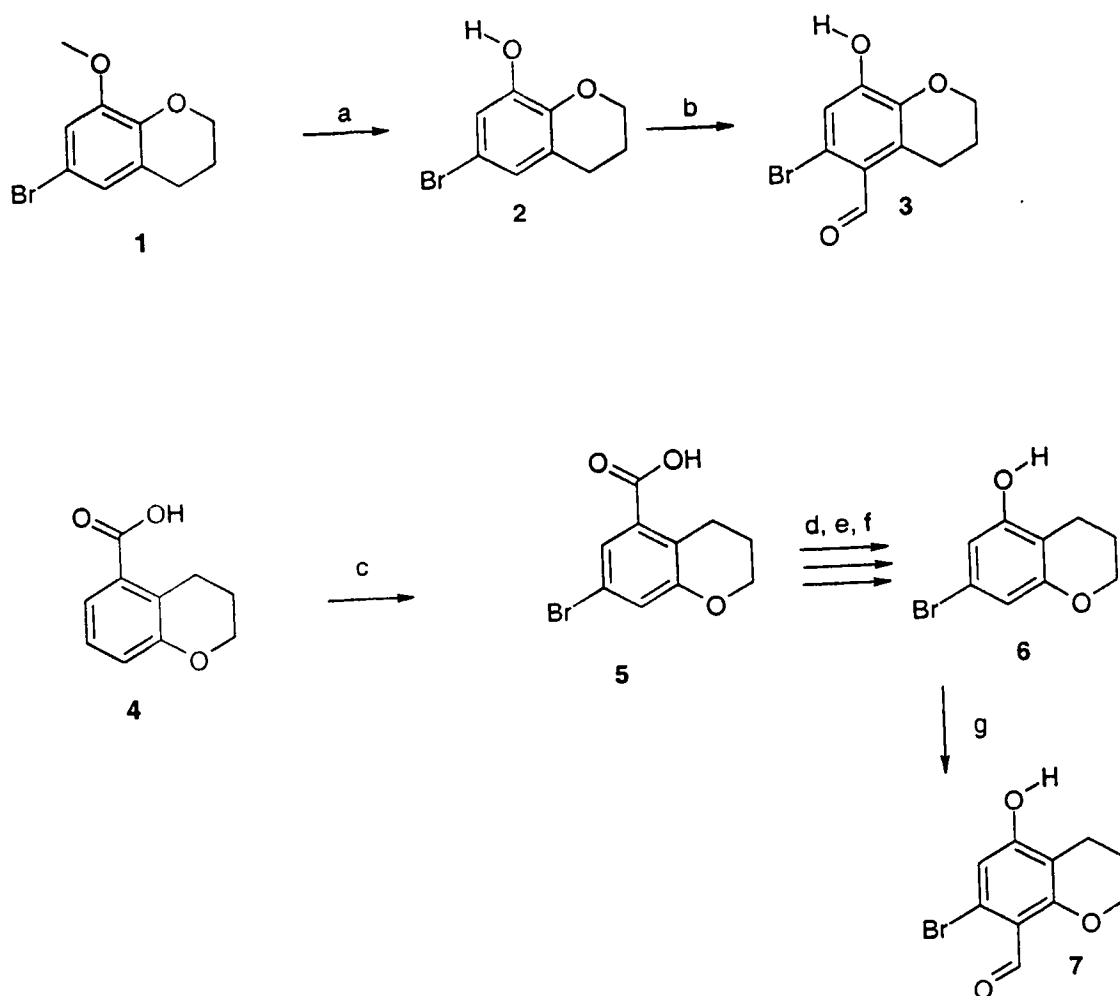
1-羥基-4-甲醯基-萘1及2,3-環接且環大小為5, 6及7之酚

類2，係商品或已知的[見J. Am. Chem. Soc. (1988), 110(19), 6471-6480; US (2000) 6121397; PCT Int. Appl. (1999) WO 99/10339]。和流程4所述之轉形類似，2,3-環接酚2，可轉化成甲醯化之2,3-環接之酚3(步驟a)。

3-溴-1-羥基-萘5，攜有官能基之中間物，可在較後階段合成修飾，可製備自3-硝基-1-甲氧基-萘4[Monatsh, Chem. (1992), 123(6-7), 637-645]，以已確立之步驟進行，即硝基官能基之還原，如在鈀催化劑存在下行氫化作用，繼之重氮化作用，山德梅耶反應(Sandmeyer R)及甲基醚官能基之解離，可生成3-溴-1-羥基-萘5(步驟b, c, d)。類似流程4所述之轉形作用，3-溴-1-羥基-萘5可轉化成3-溴-4-甲醯基-1-羥基-萘6(步驟e)。

2,3-環接之羧酸7係已知的，其3-溴類似物是已知的或可由芳族核溴化之已確立方法製備[J. Org. Chem. (1978), 43(11), 2167-70; Ger. Offen. (1977), DE 2633905](步驟f)。此3-溴-苯甲酸可轉化成相當的酚9，利用已知方法如以甲硼烷充份還原成相當的醇，氧化作用如利用斯渥(Swern)條件(草醯氯-二甲亞砷/三乙胺於二氯甲烷，-78°C至室溫)，生成相當的醛，繼以拜爾-威利格(Baeyer-Villiger)氧化作用，如以過醋酸(40%)於醋酸(步驟g, h, i)。和流程4中所述之轉形作用類似，酚9可轉化成中間物10(步驟k)。

流程 8

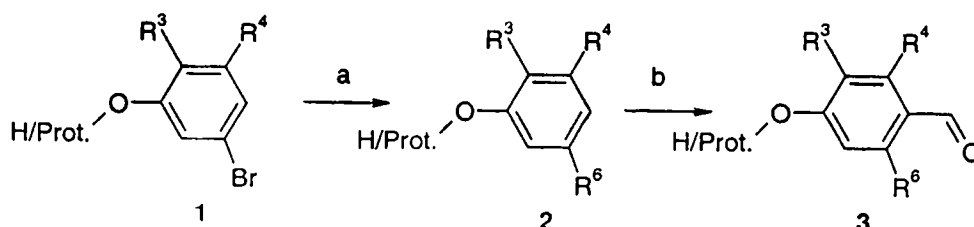


溴-甲氧基化合物 1，特徵在於環接之二氫-2H-吡喃環是已知的 [Can. J. Chem. (1982), 60(16), 2093-8]。以吡啶鹽酸解離甲氧基醚官能基，溫度約 200°C，可生成 3-溴-酚 2 (步驟 a)。和流程 4 中所述之轉形作用類似，化合物 2 可轉化成中間物 3 (步驟 b)。

異構之構築模塊可如下獲得：羧酸 4 [US, (1999), US 5856529A] 可溴化以生成 3-溴衍生物 5 (步驟 c)，其可轉形成酚 6，經由類似流程 7 中化合物 8 轉形成化合物 9 所述次序 (步

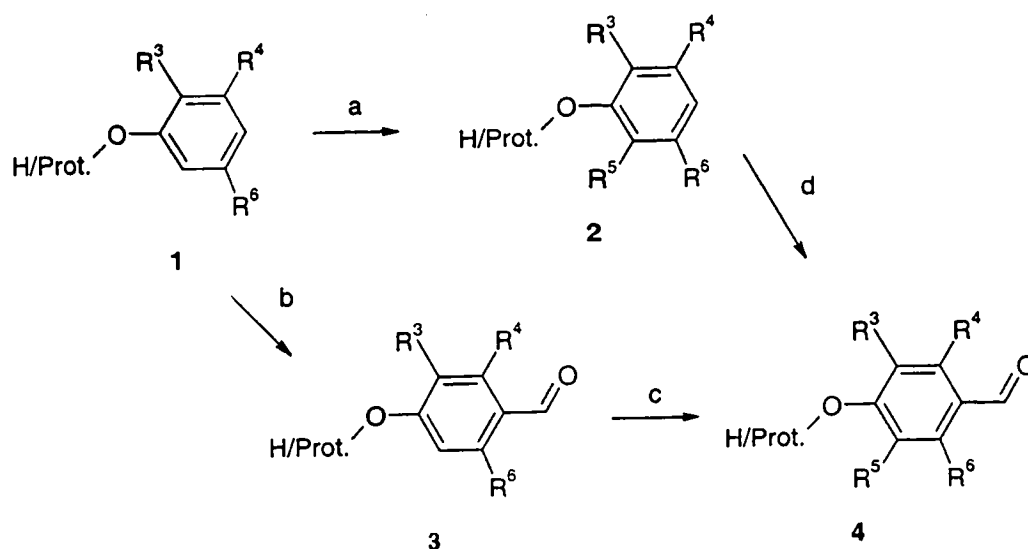
驟 d, e, f)。和流程4所述之轉形作用類似，酚6可轉化成中間物7(步驟g)。

流程9



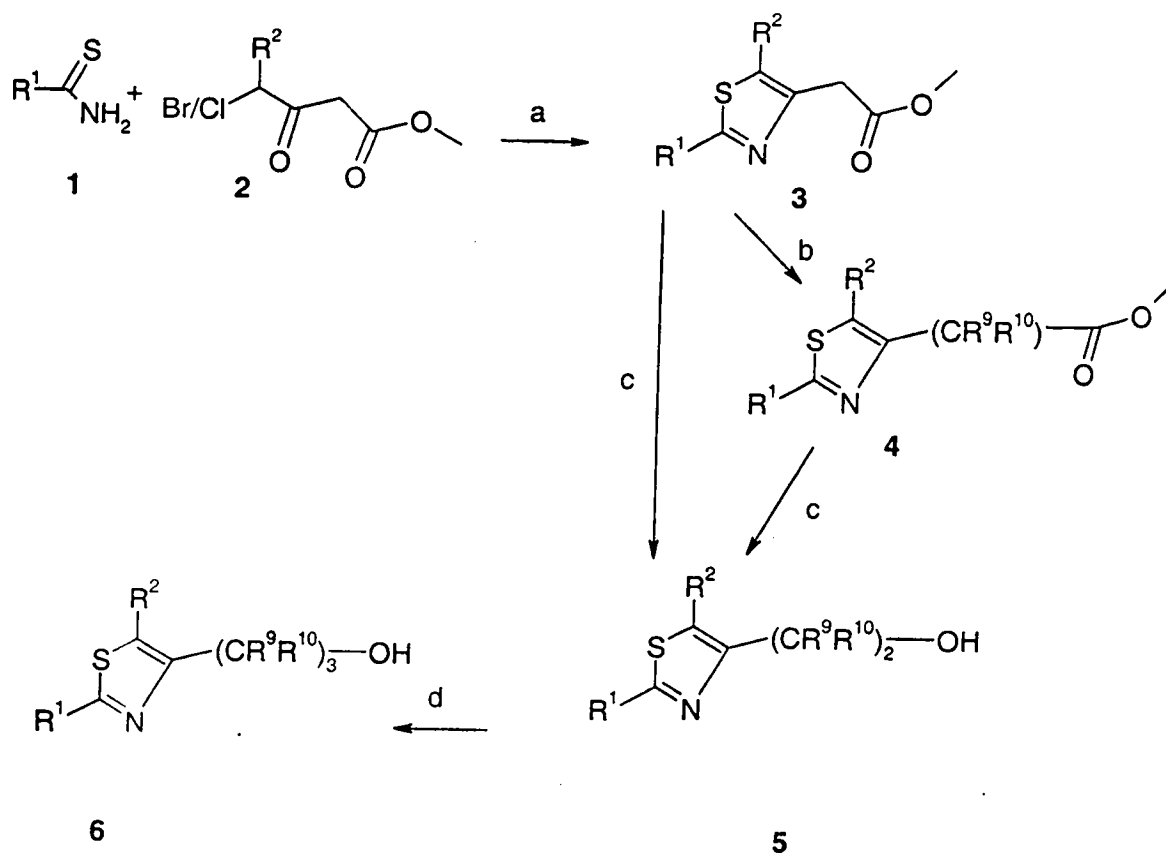
3-溴-酚1(中間物6，流程6，中間物9，流程6，中間物5，流程7，中間物9，流程7，以及中間物2及6，流程8)，視所需攜有保護官能基，可轉化成類似的酚2，攜有多變的取代基 R^6 ，係先將溴-化合物轉形成相當的芳基-鋰衍生物(如利用烷基鋰試劑，於溶劑中(如四氫呋喃)，較好溫度約 -78°C)，再以各樣的親電子試劑驟冷後者，利用技藝中熟知之方法(步驟a)。於酚之形成($R^6=\text{OH}$)，芳基鋰化合物與硼酸三甲酯反應，溫度在 -78°C ，及四氫呋喃之迴流溫度間，繼之氧化作用，如以N-甲基嗎福啉N-氧化物或 $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$ ，較好在四氫呋喃之迴流溫度下[比較Synlett 1995 (09), 931-932]。這些酚2(其中 R^6 等於OH)可再轉形成相當的醚化合物，以熟知之方法進行。和流程4所述之反應次序類似，酚化合物2可於最後轉化成酚之醛中間物3(步驟b)。

流程 10



酚 1，視所需攜有一個保護基，可進一步轉形成酚 2，攜有額外的取代基 R⁵，利用親電子之芳族取代已知方法。在許多例子中，依據精確之反應條件，可依比例形成鄰位(對位-取代-)，及鄰位/對位-二取代-產物之混合物。在此例子中，反應條件可更臻完善以達到單一鄰位產物有最高可能之產率，產物混合物也可以已知方法合成純的異構物，如矽膠層析(步驟 a)。4-甲醯基化合物 3 可得自酚 1，其視所需攜有保護基，係如流程 4 所述地轉形(步驟 b)。4-甲醯基化合物 3 可再充作起始物，應用親電子之芳族取代已知方法，生成化合物 4 攜有額外的 R⁵ 取代基(步驟 c)。另外，化合物 4 可得自酚 2，係如流程 4 所述地行轉形作用(步驟 d)。

流程 11

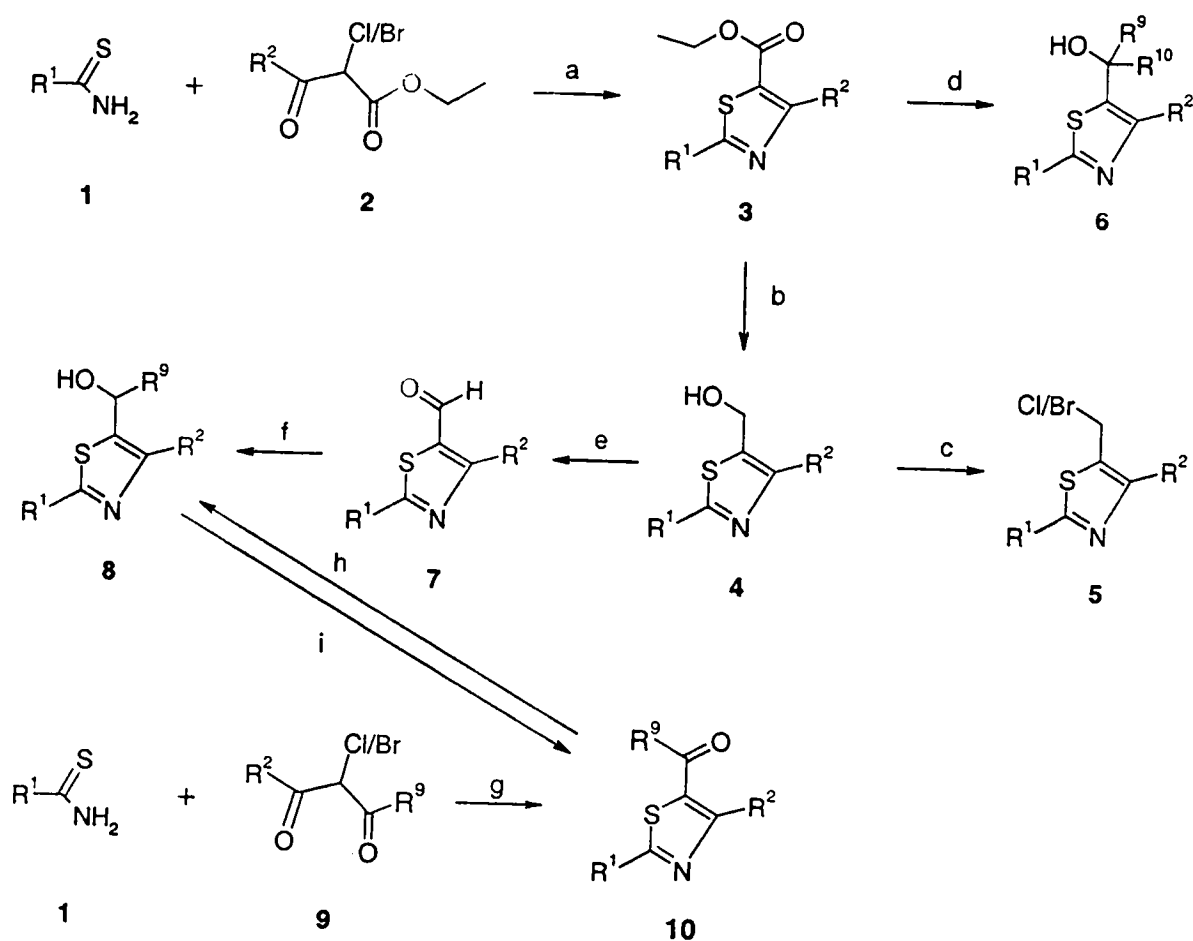


硫醯胺 1 係已知的或可以技藝中已知之方法製備，如相當的羧醯胺以五硫化磷或以勞森氏試劑處理 (Lawesson's Reagent) [2,4-雙(4-甲氧基苯基)-1,3-二噻-2,4-二磷呔-2,4-二硫化物]，於溶劑中(如甲苯)，溫度較好在約 60°C 及溶劑之迴流溫度之間。硫醯胺 1 與適合的雙-親電子試劑縮合，如 4-溴-或 4-氯-3-酮基-烷酸甲酯 2，較好在溶劑中(如甲苯)在提高之溫度下(如迴流溫度)，可生成噻唑類 3，其攜有醋酸酯官能，於位置 4(步驟 a)[比較 PCT Int. Appl. (1997), WO 97/31907A1]。4-溴-3-酮-烷酸酯 2 為已知的，或可以技藝中已知之方法製備 [比較 PCT Int. Appl. (2001), WO

01/79202A1]。噻唑3再還原，如利用氫化鋰鋁，於溶劑中乙醚或四氫呋喃，生成 $R^9=R^{10}=H$ 之噻唑5(步驟c)。另外，烷基 R^9 及/或 R^{10} 可引入酯化合物3，係以鹼處理(如第三丁氧化鉀或氫化鈉)，於溶劑中(如四氫呋喃或1,2-二甲氧基乙烷)，繼之加入一個或依序加入二個不同的烷基鹵，反應較好在 0°C 及 80°C 之間(步驟b)。單及/或二烷基酯化合物4可被還原成化合物5，如利用氫化鋰鋁，於乙醚或四氫呋喃中(步驟c)。另外，酯化合物4可轉形成化合物5，經由i)皂化成相當的酸；ii)以 $R^9\text{Li}$ 處理，視所需有 Cu(I) 鹽之存在，於乙醚或四氫呋喃中，以生成烷基酮- COR^9 ；iii)接下來與 $R^{10}\text{Li}$ 或氫化鋰鋁反應，於乙醚或四氫呋喃中(步驟c)。視所需，可以標準方法進行側鏈之加長作用，如醇官能基轉形成離去基，如甲磺酸鹽，確保與氰化物之處理，皂化及還原作用，可生成噻唑6，在位置4上視所需有羥基-丙基官能基取代黏附(步驟d)。另外，此加長作用過程之氰基中間物可與烷基格利雅試劑(Grignard reagent) $R^9\text{MgX}$ 反應，於溶劑中(如乙醚或四氫呋喃)，溫度在 0°C 及溶劑之迴流溫度之間，以形成相當的 $R^9\text{CO}$ -烷基酮，其一旦與烷基鋰試劑 $R^{10}\text{Li}$ 或氫化鋰鋁處理，在溶劑中(如乙醚或四氫呋喃)可生成醇6(步驟d)。醇化合物5或6，其中含有一個以上的對掌中心，可視所需分離成光學上純的對映體，此係利用技藝中熟知之方法，如在對掌性HPLC管柱上層析，或以光學上純酸衍生化以形成酯，其可以傳統的HPLC層析分離，再回轉化成原先的醇。醇化合物5或6相當於或可轉化成通式8(流程1)，7(流

程2)或1(流程3)之化合物，如以甲烷磺醯氯於二氯甲烷處理，於鹼之存在下(如三乙胺)，較好溫度範圍在 -20°C 及室溫之間，如與四氯化碳或四溴化碳及三苯膦反應，於溶劑中(如四氫呋喃)，溫度範圍在室溫及溶劑之迴流溫度之間。

流程12



硫醯胺1可與2-鹵乙醯醋酸酯2反應，在溶劑中(如乙醇)，較好在迴流溫度下，生成噻唑-羧酸酯3(步驟a)。2-鹵乙醯醋酸酯2係已知的，或可以技藝中已知方法製備[比較PCT Int. Appl. (2002), WO 02/062774 A1]。這些酯3之還原，較好

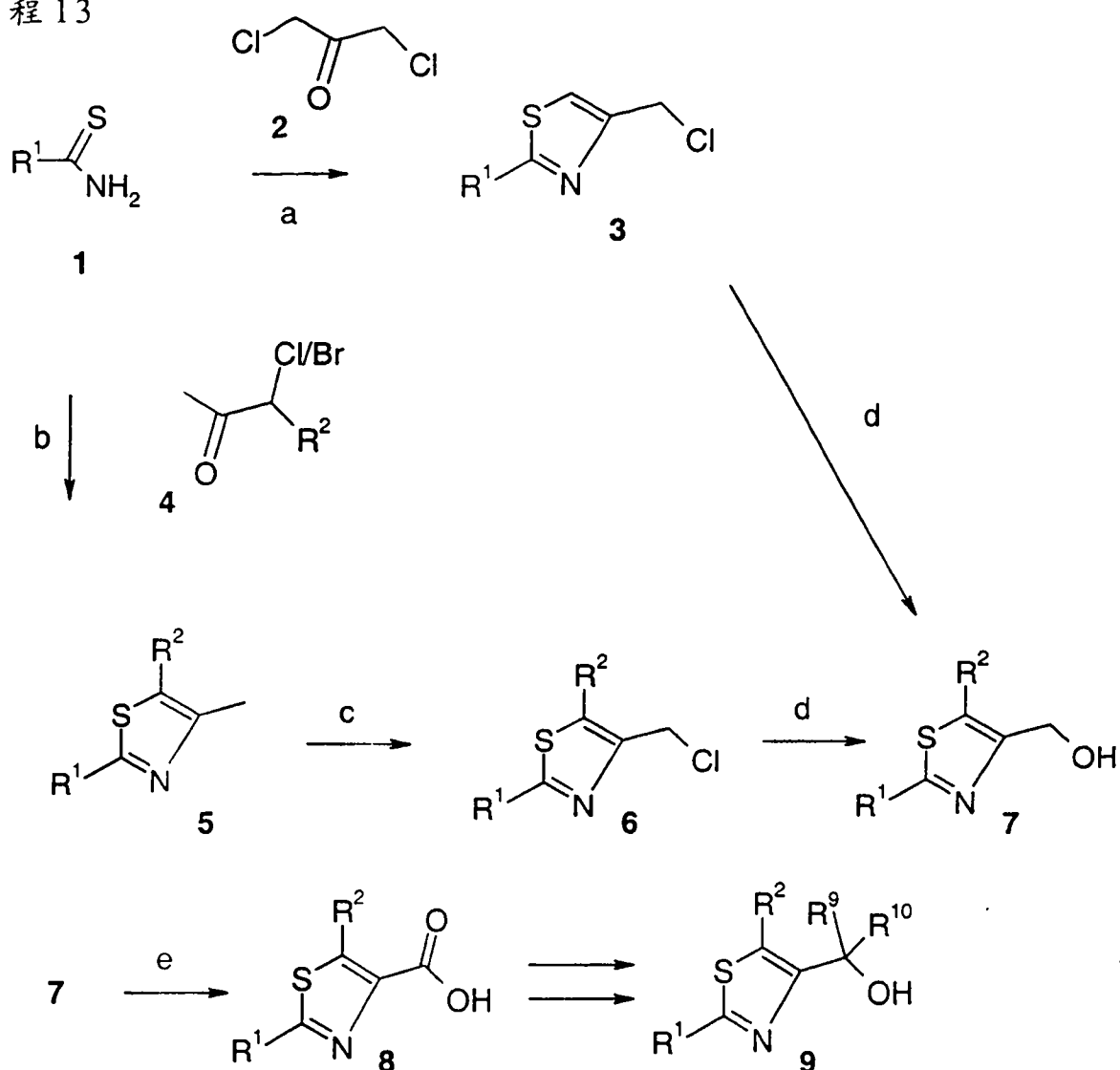
利用氫化鋰鋁，於溶劑中(如乙醚或四氫呋喃，較好在 0°C 及室溫之間，可生成一級醇4(步驟b)，其可如此使用或可轉化成相當的鹵化物5，如以甲烷磺醯氯在二氯甲烷中處理，於2,6-二甲基吡啶存在下，較好在 -20°C 及二氯甲烷之迴流溫度之間[比較PCT Int. Appl. (2002), WO 02/28433]，係以亞硫醯二氯處理，於溶劑中(如二氯甲烷或氯仿)，較好溫度在 -20°C 及 $+50^{\circ}\text{C}$ 之間，或以四溴甲烷，三苯膦處理，在溶劑中(如四氫呋喃)，溫度在 0°C 及四氫呋喃迴流溫度之間(步驟c)。酯3可進一步轉化成三級醇6，在整個反應中 $\text{R}^9=\text{R}^{10}$ ，利用烷基有機金屬試劑，較好是利用烷基格利雅化合物，在溶劑中(如四氫呋喃或乙醚)，較好在 -15°C 及溶劑之迴流溫度之間[比較PCT Int. Appl. (2002), WO 02/062774 A1](步驟d)。烷醇6，其中 R^9 不等於 R^{10} ，可經由依序步驟製備：i) 皂化成酸；ii) 以 R^9Li 處理，視所需有 Cu(I) 鹽之存在，在醚或四氫呋喃中，可生成烷基酮類 $-\text{COR}^9$ ；iii) 接下來與 R^{10}Li 或氫化鋰鋁反應，於乙醚或四氫呋喃中(步驟d)。一級醇4可氧化成醛7，利用技藝中已知之方法，如以氯鉻酸吡啶/二氯甲烷處理，較好溫度在室溫及二氯甲烷之迴流溫度間，或以二氧化錳處理，在溶劑中(如二氯甲烷)，較好在室溫下(步驟e)。這些醛7可轉化成相當的二級醇8，經由與烷基有機金屬化合物之反應，較好在酯3轉形成三級醇6所示之條件下(步驟f)。

硫醯胺1與2-鹵1,3-二酮9之反應，在溶劑中(如乙醇)，較好在迴流溫度下，可生成噻唑酮10(步驟g)。另外，酮10可

得自二級醇8，係利用技藝中已知之方法，如以Cr(VI)試劑處理，如瓊斯試劑(Jones reagent)(Jones et al., J. Chem. Soc. 1953, 2548)(步驟i)。這些酮10可還原成相當的二級醇8，利用技藝中已知之方法，如以氫硼化鈉於醇中處理，較好在 -15°C 及 40°C 之間(步驟h)。此反應也可在立體選擇方式下進行，生成(R)-或(S)-醇8，如以甲硼烷-二甲硫複合物處理，且(S)-或(R)-2-甲基-CBS-噁氮硼啶為對掌性催化劑，於四氫呋喃中，較好溫度在 -78°C 及環境溫度之間，依Corey et al., (E. J. Corey, R.K. Bakshi, S. Shibata J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 5551-5553)。若醇化合物4，6或8，含有一個以上的對掌中心，且非光學上純的，其可視所需分離成光學上純的對映體，利用技藝中熟知之方法，如在對掌HPLC管柱上層析，或者以光學純的酸衍生成成酯，其可經由傳統的HPLC層析分離，且再回轉化成原先之醇。

醇化合物4，6及8及鹵化物5，相當於或可轉化成通式8化合物(流程1)，7(流程2)或1(流程3)，如以甲烷磺醯氯在二氯甲烷中處理，有鹼存在(如三乙胺)，溫度較好在約 -20°C 及室溫之間，或利用四氯化碳或四溴化碳及三苯膦之反應，在溶劑中(如四氫呋喃)，溫度較好在約室溫及溶劑之迴流溫度之間。

流程 13

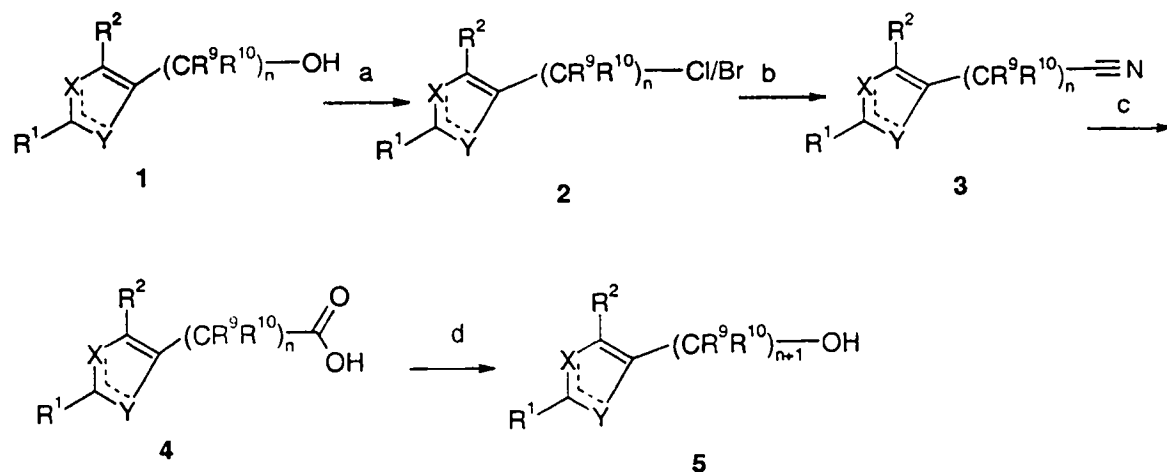


硫醯胺 1 可與 1,3-二氯丙酮縮合，在溶劑中(如丙酮或乙腈)，在室溫及溶劑之迴流溫度間，繼之以強酸處理，如濃硫酸，較好在環境溫度下，造成氯甲基化合物 3(步驟 a)。另外，硫醯胺 1 與 α -溴或 α -氯酮 4 縮合，在溶劑中(如乙醇)，較好在迴流溫度下，以生成芳基-噻唑 5，攜有甲基官能基於 4 位置上(步驟 b)[比較 Eur. Pat. Appl. (1987), EP 207453A2]。這些芳基-噻唑 5 以 N-氯琥珀醯亞胺處理，在溶劑中(如乙腈)，較好在迴流溫度下，可得氯甲基化合物 6(步驟 c)[比較 PCT Int. Appl. (2001), WO 0119805A1]。氯甲基化合物 3 及 6

可轉化成羥甲基化合物7，如形成一級醋酸酯(如以醋酸在碘化鈉及碳酸鉀存在下，於提高的溫度下)，接著皂化，如利用氫氧化鋰於乙醇(水，在室溫下)(步驟d)。羥甲基化合物7可以一步驟氧化成相當的酸8，如使用氧化劑(如鉻酸，高錳酸鹽或硝酸)；另外，可使用二步驟法：i)羥甲基化合物7氧化成相當的醛，利用如史旺條件(Swern)(草醯氯/二甲亞砷/三乙胺於二氯甲烷， -78°C 至室溫)；ii)接下來氧化成酸8，如利用亞氯酸鈉，於醇中(如第三丁醇及水)，並有 NaH_2PO_4 及2-甲基-2-丁烯之存在，較好在室溫下(步驟e)。酸化合物8或相當的酯可如酯3或流程12中相當的酸所述般進一步轉形，生成經取代的醇化合物9。

醇化合物7及9，及鹵化物3及6，相當於或可轉化成通式8化合物(流程1)，7(流程2)，或1(流程3)，如以甲烷磺醯氯於二氯甲烷處理，並有鹼之存在(如三乙胺)，較好在 -20°C 及室溫之間，或如與四氯化碳或四溴化碳及三苯腈反應，於溶劑中(如四氫呋喃)，溫度較好在室溫及溶劑之迴流溫度之間。

流程 14



芳基-噻唑烷醇1，鏈長n個碳原子，可轉化成類似物且鏈長n+1個碳原子，利用技藝中已知之方法，如將一級醇官能基轉化成適合的離去基，如鹵化物(步驟a)，與氰化物離子反應(步驟b)，皂化(步驟c)，再將所形成之酸(化合物4)還原成一級醇5，如利用二硼烷於四氫呋喃(步驟d)。為了引入異於氫之取代基 R^9 及/或 R^{10} ，此延長過程之氰基中間物3可與烷基格利雅試劑 R^9MgX 反應，於溶劑中(如乙醚或四氫呋喃)，介於 $0^\circ C$ 及溶劑之迴流溫度之間，以形成相當的 R^9CO -烷基酮，其一旦以烷基鋰試劑處理，或氫化鋰鋁溶劑中(如乙醚或四氫呋喃)可生成醇5。 R^9CO -烷基酮也可還原，如以氫硼化鈉於醇中處理，較好在 $-15^\circ C$ 及 $40^\circ C$ 之間。此反應也可以立體選擇方式進行，生成(R)-或(S)-醇5，如以甲硼烷-二甲硫複合物處理，並以(S)-或(R)-2-甲基-CBS-噁氮硼啶為對掌性催化劑，於四氫呋喃中，較好溫度在 $-78^\circ C$ 及環境溫度間，依據 Corey et al. (E. J. Corey, P.K. Bakshi, S. Shibata J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 5551-5553)。另外，醇化合物5，其含有一個以上的對掌中心，可視所需分離成光學上純的對映體，以技藝中熟知之方法，如在對掌性HPLC管柱上層析，或以光學上純酸衍生化以形成酯，其可以傳統的HPLC層析法分離，再回轉化成原先之醇。醇化合物5相當於或可轉化成通式8化合物(流程1)，7(流程2)，或1(流程3)，如以甲烷磺醯氯於二氯甲烷中處理，於鹼之存在(如三乙胺)，較好溫度範圍由 $-20^\circ C$ 至室溫，或如與四氯化碳或四溴化碳反應，及三苯膦，於溶劑中(如四氫呋喃)，溫度範圍在室溫及

溶劑之迴流溫度之間。

以下試驗之進行是決定式(I)化合物之活性。

在所進行分析上之背景資料，可見於：Nichols JS et al. "Development of a scintillation proximity assay for peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand binding domain" (1998) *Anal. Biochem.* 257:112-119。

人類PPAR α 及老鼠PPAR γ 之全長cDNA純系，以RT-PCR分別得自人類脂肪及老鼠肝cRNA，選殖至質體載體內，並以DNA定序證實。構築細菌及哺乳動物表現載體，以產生穀胱甘肽-S-轉移酶(GST)及Gal4 DNA結合功能部位蛋白質，融合至PPAR γ (aa174-476)及PPAR α (aa167-469)之配體結合功能部位(LBD)。為完成此，編碼LBDs之經選殖序列部份以PCR擴大大自全長純系，再繼代選殖至質體載體。最終之純係以DNA序列分析證實。

GST-LBD融合蛋白質之引入，表現及純化，依標準方法在E. coli菌株BL21(pLysS)中進行(Ref: Current Protocols in Molecular Biology, Wiley Press, edited by Ausubel et al.)。

放射配體結合分析

PPAR α 受體結合在TKE50中分析(50 mM Tris-HCl pH 8, 50 mM KCl, 2 mM EDTA, 0.1毫克/毫升無脂肪酸之BSA及10 mM DTT)。於各96孔洞之反應中，140毫微克當量之GST-PPAR α -LBD融合蛋白質，結合至10微克SPA珠粒上(Pharmacia Amersham)，終體積為50微升(藉震盪而成)。生成之淤漿在RT下培育1小時，再以1300 g離心2分鐘。移去

含有未結合蛋白質之上清液，且含有塗佈有受體之珠粒之半乾團塊，以50微升TKE中解析。於放射配體結合中，如10000 dpm之2(S)-(2-苄醯基-苯基胺基)-3-{4-[1,1-二氘-2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸或2,3-二氘-2(S)-甲氧基-3-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯並[b]噻吩-7-基}-丙酸於50微升下加入，反應在RT下培育1小時，並進行閃爍接近值計數。所有的結合分析均在96孔洞盤中進行，並在Packard TopCount上利用OptiPlates (Packard)測出已結合配體之量。於 10^{-4} M未標記化合物存在下，決定非特異的結合。劑量反應曲線測三次，範圍在 10^{-10} M至 10^{-4} M濃度間。

PPAR γ 受體結合分析在TKE50中進行(50 mM Tris-HCl pH 8, 50 mM KCl, 2 mM EDTA, 0.1毫克/毫升無脂肪酸之BSA及10 mM DTT)。於各96孔洞反應中，140毫微克當量之GST-PPAR γ -LBD融合蛋白質結合至10微克SPA珠粒(Pharmacia Amersham)，以震盪方便使終體積達50微升。生成之淤漿在RT下培育1小時，再以1300 g離心2分鐘。移去含有未結合蛋白質之上清液，且含有塗佈有受體之珠粒之半乾團塊，在50微升TKE中解析。於放射配體結合中，如10000 dpm之2(S)-(2-苄醯基-苯胺基)-3-{4-[1,1-二氘-2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸於50微升加入，反應在RT下培育1小時，並進行閃爍接近值計數。所有的結合分析均在96孔洞盤上進行，且結合配體之量在Packard TopCount上利用OptiPlates (Packard)測出。非特異性結合在 10^{-4} M未標

記化合物存在下決定。劑量反應曲線測三次，範圍在 10^{-10} M至 10^{-4} M濃度之間。

蟲螢光素酶轉錄告知者基因分析

幼倉鼠腎細胞(BHK21 ATCC CCL10)生長在DMEM培養基中，其中含有10 FBS，在 37°C ，95% O_2 ：5% CO_2 大氣下。細胞種入6孔洞盤內，密度為 10^5 細胞/孔洞，再以pFA-PPAR γ -LBD或pFA-PPAR α -LBD表現質體加上告知者質體及編碼鹼性磷酸酶可分泌型式(SEAP)之表現質體為常規化對照組而批次-轉感。轉感作用利用Fugene 6試劑(Roche Molecular Biochemicals)完成，依所建議之策略進行。轉感後6小時，細胞以胰蛋白酶化回收，並以 10^4 細胞/孔洞之密度種入96孔洞盤中。24小時後令細胞黏附，移去培養基再換上100微升無酚紅之培養基，其中含有受試物質或對照配體(DMSO終濃度：0.1%)。細胞與物質培育24小時後，回收50微升之上清液，再分析SEAP活性(Roche Molecular Biochemicals)。丟棄上清液其餘部份，每孔洞中加入50微升PBS，繼之/體積之蟲螢光素酶 Constant-Light 試劑(Roche Molecular Biochemicals)以溶解細胞並啟動蟲螢光素酶反應。SEAP及蟲螢光素酶之發光在Packard TopCount上測定。蟲螢光素酶活性常規化至SEAP對照組，且於受試物質存在下之轉錄活化作用，以無物質下培育細胞所得活化作用之倍數表示。利用XLfit程式估算出 EC_{50} 值(ID Business Solutions Ltd. UK)。

本發明化合物之自由態酸(R^8 是氫)，呈現介於0.1 nM至50

μM 之 IC_{50} 值，於 $\text{PPAR}\alpha$ 及 $\text{PPAR}\gamma$ 較好是 1 nM 至 $10\ \mu\text{M}$ 。化合物進一步呈現 0.1 nM - $50\ \mu\text{M}$ 之 EC_{50} 值，較好 1 nM 至 $10\ \mu\text{M}$ 於 $\text{PPAR}\alpha$ 及 $\text{PPAR}\gamma$ 。其中 R^8 非氫之化合物，可於活體內轉化成其中 R^8 是氫之化合物。下表示出本發明某些選定化合物之偵測值，以及技藝中已知之化合物(如，Rosiglitazone, Drugs 1999, Vol 57(6), 921-930)。

	$\text{PPAR}\alpha\ \text{IC}_{50}$	$\text{PPAR}\gamma\ \text{IC}_{50}$	$\text{PPAR}\alpha\ \text{EC}_{50}$	$\text{PPAR}\gamma\ \text{EC}_{50}$
實例5	133毫微莫耳/升	96毫微莫耳/升	400毫微莫耳/升	389毫微莫耳/升
實例14	109毫微莫耳/升	457毫微莫耳/升	77毫微莫耳/升	608毫微莫耳/升
實例19	89毫微莫耳/升	179毫微莫耳/升	71毫微莫耳/升	60毫微莫耳/升
實例20	24毫微莫耳/升	738毫微莫耳/升	27毫微莫耳/升	209毫微莫耳/升
實例25	370毫微莫耳/升	535毫微莫耳/升	116毫微莫耳/升	508毫微莫耳/升
實例43	50毫微莫耳/升	52毫微莫耳/升	2115毫微莫耳/升	543毫微莫耳/升
實例60	37毫微莫耳/升	42毫微莫耳/升	748毫微莫耳/升	411毫微莫耳/升
實例64	95毫微莫耳/升	84毫微莫耳/升	513毫微莫耳/升	281毫微莫耳/升
實例95	114毫微莫耳/升	925毫微莫耳/升	54毫微莫耳/升	1580毫微莫耳/升
實例102	15毫微莫耳/升	20毫微莫耳/升	215毫微莫耳/升	42毫微莫耳/升
Rosiglitazone	無活性	1090毫微莫耳/升	無活性	405毫微莫耳/升

式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽及酯，可充作醫藥品，如呈藥學製劑型式以供腸，腸外或局部投藥。其可經口投藥，如呈錠劑，依錠，糖衣錠，硬及軟明膠膠囊劑，溶液劑，乳劑或懸液劑，經直腸如呈栓劑型式，經腸外，如呈注射溶液或輸注溶液劑型式，或局部，如呈油膏，乳劑或油劑型式。

醫藥製劑之產製可以精藝者熟知之方式達成，即將式(I)化合物及其醫藥上可接受的，使成為藥劑投藥型式，並加上適合的，無毒的，惰性，治療上可相容之固體或液體物質，及若欲求時之尋常藥用佐劑。

適合的載劑不僅是無機載劑物質，也有有機載劑物質。因此可使用如乳糖，玉米澱粉或其衍生物，滑石，硬脂酸或其鹽，作為錠劑，衣錠，糖衣及硬明膠膠囊之載劑物質。用於軟明膠膠囊之適合的載劑物質如：植物油，蠟質，脂質及半固體及液體多元醇(依活性組份本質而定，然而在軟明膠膠囊劑例子中勿需載劑)。適於產製溶液劑及糖漿劑之載劑如：水，多元醇，蔗糖，轉化糖，等。用於注射溶液劑之適合的載劑物質如：水，醇類，多元醇，甘醇及植物油。用於栓劑之適合的載劑物質如：天然或硬化油類，蠟質，脂質及半液體或液體多元醇。用於局部製劑之適合的載劑有：甘油酯，半合成及合成的甘油酯，氫化油類，液體石蠟，液態蠟，液體脂肪醇，固醇類，聚乙二醇及纖維素衍生物。

一般的穩定劑，保藏劑，沾濕及乳化劑，硬度改善劑，香味改善劑，變化滲透壓之鹽類，緩衝物質，助溶劑，著色劑及掩飾劑及抗氧化劑，可視為藥用佐劑。

式(I)化合物之劑量，可在大限制範圍內變化，依據控制之疾病，病人之年齡及個別狀況及投藥模式而定，當然必定要適合各特殊病例之個別要求。於成人患者，每天的劑量約1毫克至約1000毫克，尤其約1毫克至約100毫克可予以

考慮。依據劑量，其可以數種劑量單位合宜地投予每天劑量。

醫藥製劑可合宜地含有約0.1-500毫克，較好0.5-100毫克的式(I)化合物。

以下實用用於說明本說明詳情。然而不欲以任何方式限制本發明。

【實施方式】

實例

縮寫：

AcOEt=乙酸乙酯，nBu₂BOTf=二丁基硼三氟磺酸鹽，n-BuLi=正丁基鋰，DBAD=重氮二羧酸二第三丁酯，DBU=1,8-二吡二環[5.4.0]十一碳-7-烯，DEAD=重氮二羧酸二乙酯，DIAD=重氮二羧酸二異丙酯，DMPU=1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘧啶酮，eq.=當量，HPLC=高性能液相層析，LDA=鋰二異丙基醯胺，POCl₃=氧氯化磷，THF=四氫呋喃，TMAD=N,N,N',N'-四甲基重氮二羧醯胺。

實例 1

a] (3-(4-苄氧基-苯並[b]噻吩-7-基)-2-(Z,E)-乙氧基-丙烯酸乙酯

0.537克(2.00毫莫耳)4-苄氧基-苯並[b]噻吩-7-醛[Ger. Offen. (1998) DE 19711617 A1]在氬大氣下溶於15毫升2-丙醇中。於冷卻至-20°C後，加入0.944克(2.20毫莫耳)(1,2-二乙氧基-2-酮乙基)三苯基磷化氯[Tetrahedron 50(25), 7543-56 (1994)]，及0.415克(3.00毫莫耳)無水碳酸鉀。生成的懸

液在冰浴中攪拌，再令其到達室溫並在環境溫度下攪拌一夜。第二次加入相同量之惠汀(Wittig)-試劑及碳酸鉀，在 -20°C 下如上述般進行。溶劑於過濾及蒸發後，殘留物以快速層析純化(矽膠，己烷/AcOEt，由98：2至9：1)可生成0.586克(理論值之77%)的3-(4-苄氧基-苯並[b]噻吩-7-基)-2-(Z,E)-乙氧基-丙烯酸乙酯，呈淺黃色油。

MS: $382.2(\text{M})^+$, 291.2, 189.1。

b] [外消旋]-3-(4-苄氧基-苯並[b]噻吩-7-基)-2-乙氧基-丙酸甲酯

0.383克(1.00毫莫耳)3-(4-苄氧基-苯並[b]噻吩-7-基)-2-(Z,E)-乙氧基-丙烯酸乙酯，在氬大氣下溶於20毫升THF/MeOH(1：1)。加入0.248克(10.2毫莫耳)鎂，且反應混合物再加溫至 50°C 。30分鐘後，冷卻至室溫，且在環境溫度下攪拌一夜。在 25°C 下加入5毫升HCl(25%於水)，反應混合物劇烈攪拌1小時，再以AcOEt萃取(三次)；有機相以鹽水洗滌，於 MgSO_4 上乾燥，過濾及蒸發。黃色油以快速層析純化(矽膠，己烷/AcOEt，由9：1至4：1)可生成0.366克(理論之99%)的[外消旋]-3-(4-苄氧基-苯並[b]噻吩-7-基)-2-乙氧基-丙酸甲酯，呈微黃色油。

MS: $370.1(\text{M})^+$, 311.2, 253.1。

c] [外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-苯並[b]噻吩-7-基)-丙酸甲酯

4.68克(12.6毫莫耳)[外消旋]-3-(4-苄氧基-苯並[b]噻吩-7-基)-2-乙氧基-丙酸甲酯，在氬大氣下溶於150毫升二氧甲

烷，在室溫下。逐滴加入23.9毫升二甲硫及16.03毫升三氟化硼醚酸二乙酯。在室溫下攪拌5小時後，反應混合物倒入碎冰/水中驟冷，再以二氯甲烷萃取三次。有機相以鹽水洗滌，在MgSO₄上乾燥，過濾及蒸發可生成4.92克黃色油。以快速層析純化(矽膠，己烷，CH₂Cl₂及MeOH)可生成3.51克(理論之99%)的[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-苯並[b]噻吩-7-基)-丙酸甲酯，呈淺黃色固體。

MS: 279.1(M-H)⁻。

d] [外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯並[b]噻吩-7-基}-丙酸甲酯

0.282克(1.28毫莫耳)2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙醇 PCT Int. Appl. (2002), WO 02/18355 A1]溶於12毫升THF，再於0°C下以0.30克(1.07毫莫耳)[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-苯並[b]噻吩-7-基)-丙酸甲酯，0.397克(1.50毫莫耳)三苯膦，及0.32克(1.39毫莫耳)DIAD(重氮二羧酸二異丙酯)相繼處理。移去冷卻浴，並繼續攪拌6小時。之後，反應混合物蒸發至乾，於真空下。快速層析(SiO₂，己烷/AcOEt)，繼之蒸發，可得0.474克(理論之92%)的[外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯並[b]噻吩-7-基}-丙酸甲酯，呈無色黏稠狀油。

MS: 482.4(M+H)⁺。

e] [外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯並[b]噻吩-7-基}-丙酸

0.465克(0.97毫莫耳)[外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(5-甲基

-2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯並[b]噻吩-7-基}-丙酸甲酯，溶於10毫升二噁烷中；再於室溫下緩緩加入1.65毫升1 N LiOH-溶液於水(1.65毫莫耳)。生成的混合物在室溫下攪拌5小時，再倒入冰上，以HCl(1 N)中和至pH 4，並以二氯甲烷萃取二次。混合的有機相以水洗，在硫酸鎂上乾燥並蒸發。快速層析(SiO₂, MeCl₂/MeOH)，再蒸發，可得0.200克(理論之39%)[外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯並[b]噻吩-7-基}-丙酸，呈無色黏稠油狀。
MS: 466.2 (M-H)⁻。

實例 2

a] 4-苄氧基-5,6,7,8-四氫-萘-1-醛

1.00克(4.20毫莫耳)5-苄氧基-1,2,3,4-四氫-萘[J. Org. Chem. (2001), 66(5), 1775-1780]及0.765毫升(8.39毫莫耳)二氯甲基甲基醚，溶於25毫升二氯甲烷。此溶液冷卻至0°C，再緩緩加入2.35毫升(20.98毫莫耳)四氯化鈦。生成之暗色溶液在0°C下攪拌30分鐘，在於<5°C下緩緩加入2.0毫升HCl(25%於水)。混合物在0°C下攪拌30分鐘，分2相，且水相以二氯甲烷萃取3次。混合的有機相在MgSO₄上乾燥，蒸發後可生成1.40克淺紅色油。快速層析(矽膠，環己烷/乙酸乙酯=95:5，再環己烷/乙酸乙酯=9:1)最後留下0.73克(理論之65%)4-苄氧基-5,6,7,8-四氫-萘-1-醛，呈黃色固體。
MS: 266.2(M⁺), 91.2。

b] 3-(4-苄氧基-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-2(Z,E)-乙氧基-丙烯酸甲酯及3-(4-苄氧基-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-2(Z,E)-乙氧基

-丙烯酸乙酯

類似實例 1a) 所述之步驟，4-苄氧基-5,6,7,8-四氫-萘-1-醛與 (1,2-二乙氧基-2-酮乙基) 三苯磷化氯反應 [Tetrahedron 50(25), 7543-56 (1994)] 可生成 3-(4-苄氧基-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-2(Z,E)-乙氧基-丙烯酸甲酯，呈無色固體，加上少量的 3-(4-苄氧基-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-2(Z,E)-乙氧基-丙烯酸乙酯，呈無色固體 (於操作過程中使用甲醇可引起所觀察到之轉酯作用)。

MS(甲酯): 367.3 (M+H)⁺。

MS(乙酯): 381.4 (M+H)⁺。

c) [外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-丙酸甲酯

2.5 克的 Pd/C(10%) 在氫下加至 12.5 克 (34.1 毫莫耳) 3-(4-苄氧基-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-2(Z,E)-乙氧基-丙烯酸甲酯，溶於 180 毫升) 甲醇。大氣換上 H₂，且懸液在室溫下快速攪拌 2 小時。在矽藻土上過濾，且溶劑蒸發，留下 9.25 克暗棕色油。快速層析 (矽膠，己烷/乙酸乙酯=9:1) 最後可生成 7.40 克 (理論值之 78%) 的 [外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-丙酸甲酯，呈黃油狀。

MS: 277.2 (M-H)⁻。

d) [外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-5,6,7,8-四氫-萘-1-基}-丙酸甲酯

以類似實例 1d) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-丙酸甲酯，與 2-(5-甲基-2-苯基-噻唑

-4-基)-乙醇[PCT Int. Appl. (2002), WO 02/18355 A1]反應，於四氫呋喃中並有三苯膦及DIAD之存在(重氮二羧酸二異丙酯)可生成[外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-5,6,7,8-四氫-萘-1-基}-丙酸甲酯，呈無色黏稠狀油。

MS: 480.5(M+H)⁺。

e) [外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-5,6,7,8-四氫-萘-1-基}-丙酸

以類似實例1e)之步驟，[外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-5,6,7,8-四氫-萘-1-基}-丙酸甲酯皂化，以生成[外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-5,6,7,8-四氫-萘-1-基}-丙酸，呈無色無晶形固體。

MS: 464.2 (M-H)⁻。

實例3

a) [外消旋]-2-乙氧基-3-(7-羥基-苯並[b]噻吩-4-基)-丙酸甲酯

以類似實例2a)之步驟，7-苄氧基-苯並[b]噻吩(製備自苯並[b]噻吩-7-醇[J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1(1983), (12), 2973-7]及苄基氯，係以碳酸鉀於N,N-二甲替甲醯胺中，在室溫下處理)與二氯甲基甲基醚於二氯甲烷中，在0°C下反應，可生成7-苄氧基-苯並[b]噻吩-4-醛。7-苄氧基-苯並[b]噻吩-4-醛以(1,2-二乙氧基-2-酮乙基)三苯基磷化氯及碳酸鉀在2-丙醇中處理，類似實例1a)中所述之步驟，可生成

3-(7-苄氧基-苯並[b]噻吩-4-基)-2(Z,E)-乙氧基-丙烯酸乙酯。3-(7-苄氧基-苯並[b]噻吩-4-基)-2(Z,E)-乙氧基-丙烯酸乙酯以鎂於THF/MeOH(1:1)在50°C下還原，類似實例1b)所述之步驟，可生成[外消旋]-3-(7-苄氧基-苯並[b]噻吩-4-基)-2-乙氧基-丙酸甲酯；接下來移去苄基保護官能，利用二甲硫及三氟化硼醚酸二乙酯於二氯甲烷中，於室溫下，類似實例1c)所述之步驟，可生成[外消旋]-2-乙氧基-3-(7-羥基-苯並[b]噻吩-4-基)-丙酸甲酯，呈淺黃色油。

MS: 279.0 (M-H)⁻。

b) [外消旋]-2-乙氧基-3-{7-[2-(5-甲基-2-苄氧-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯並[b]噻吩-4-基}-丙酸甲酯

類似實例1d)所述之步驟，[外消旋]-2-乙氧基-3-(7-羥基-苯並[b]噻吩-4-基)-丙酸甲酯與2-(5-甲基-2-苄基-噻唑-4-基)-乙醇反應[PCT Int. Appl. (2002), WO 02/18355 A1]於四氫呋喃中，並有三苯膦及DIAD(重氮二羧酸二異丙酯)之存在，以生成[外消旋]-2-乙氧基-3-{7-[2-(5-甲基-2-苄氧-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯並[b]噻吩-4-基}-丙酸甲酯，呈無色黏稠狀油。

MS: 482.4 (M+H)⁺。

c) [外消旋]-2-乙氧基-3-{7-[2-(5-甲基-2-苄氧-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯並[b]噻吩-4-基}-丙酸

以類似實例1e)所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-{7-[2-(5-甲基-2-苄氧-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯並[b]噻吩-4-基}-丙酸甲酯，皂化以生成[外消旋]-2-乙氧基-3-{7-[2-(5-甲基-2-苄氧-

噻唑-4-基)-乙氧基]-苯並[b]噻吩-4-基}-丙酸，呈無色無晶形固體。

MS: 466.2 (M-H)⁻。

實例 4

a) 2-(4-第三丁基-苯基)-4-氯甲基-噻唑

6.0克4-第三丁基-硫苯醯胺(31毫莫耳)及5.24克1,3-二氯丙酮(41.3毫莫耳)之混合物，溶於20毫升丙酮中，在室溫下攪拌5小時，再迴流2小時。於冷卻至室溫後，所形成之固體化合物收集及乾燥。之後，其溶於20毫升濃硫酸中，且均質之混合物在環境溫度下攪拌15分鐘。反應混合物再倒入碎冰中，且2-(4-第三丁基-苯基)-4-氯甲基-噻唑以二份50毫升第三丁基甲基醚萃取。混合的有機相以水及鹽水洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥並蒸發，可留下6.65克(理論之60.5%)無色黏稠油，其靜置可固化。

MS: 266.3 (M+H)⁺。

b) 3-(4-苄氧基-3-甲基-苯基)-2(Z,E)-乙氧基-丙烯酸乙酯

類似實例1a)所述之步驟，4-苄氧基-3-甲基-苄醛[PCT Int. Appl. (2001), WO 0140172 A1]與(1,2-二乙氧基-2-酮乙基)三苯磷化氯反應[Tetrahedron 50(25), 7543-56 (1994)]，可生成3-(4-苄氧基-3-甲基-苯基)-2(Z,E)-乙氧基-丙烯酸乙酯，呈淺黃色油。

MS: 340.2(M⁺)。

c) [外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-3-甲基-苯基)-丙酸乙酯

0.7克Pd/C在氫氣下加至7.3克3-(4-苄氧基-3-甲基-苯

基)-2(Z,E)-乙氧基-丙烯酸乙酯(21.4毫莫耳)於10毫升四氫呋喃。大氣換上 H_2 ，且懸液快速地在室溫下攪拌4小時。在矽藻土上過濾，並蒸發溶劑留下4.3克(理論之79.4%)[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-3-甲基-苯基)-丙酸乙酯，呈無色黏稠油。

MS: 252.2 (M^+), 206.2 ($M^+ - EtOH$)

d] [外消旋]-3-{4-[2-(4-第三丁基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-3-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸乙酯

150毫克[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-3-甲基-苯基)-丙酸乙酯(0.59毫莫耳)，190毫克2-(4-第三丁基-苯基)-4-氯苯基-噻唑(0.71毫莫耳)及325毫克碳酸鈉(1毫莫耳)於5毫升乙腈之混合物，在 $60^\circ C$ 下攪拌1小時。溶劑再蒸發，且所得之殘留物在矽膠上層析，利用98:2(v/v)的二氯甲烷及二乙醚混合物為溶離劑。因此，可得150毫克(理論之52%)的[外消旋]-3-{4-[2-(4-第三丁基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-3-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸乙酯，呈無色黏稠狀油。

MS: 482.4 ($M+H$)⁺。

e] [外消旋]-3-{4-[2-(4-第三丁基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-3-甲基-苯基}-2-乙氧基丙酸

140毫克的[外消旋]-3-{4-[2-(4-第三丁基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-3-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸乙酯(0.29毫莫耳)溶於5毫升甲醇，加入1毫升2 N氫氧化鋰水溶液，且反應混合物在 $55^\circ C$ 下攪拌1小時。於冷卻至室溫後，加入1毫升2 N鹽酸水溶液，及0.5毫升飽和的硫酸氫鉀溶液。反應混合物

再以二份10毫升二氯甲烷萃取。混合的有機以鹽水洗，在無水硫酸鈉上乾燥並蒸發，可留下130毫克(理論的98.6%)的[外消旋]-3-{4-[2-(4-第三丁基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-3-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，呈無色固體。

MS: 452.3 (M-H)⁻。

實例5

[外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-3-甲基-苯基}-丙酸

類似實例4d]所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-3-甲基-苯基)-丙酸乙酯(實例4c))與4-氯甲基-2-(4-異丙基-苯基)-噻唑(製備自4-異丙基-硫苯醯胺及1,3-二氯丙酮，類似實例4a)所述)於乙腈中，並有碳酸鈉之存在，可生成[外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-3-甲基-苯基}-丙酸乙酯，其可進一步皂化類似實例4e]所述之步驟，可生成[外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-3-甲基-苯基}-丙酸，呈無色膠狀。

MS: 438.2 (M-H)⁻。

實例6

[外消旋]-2-乙氧基-3-{3-甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸

類似實例4d]所述步驟，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-3-甲基-苯基)-丙酸乙酯(實例4c))與4-氯甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑(製備自4-三氟甲基-硫苯醯胺及1,3-二氯丙酮，類似實例4a)所述)，於丙酮中，並有碳酸鈉之存在，可生成

[外消旋]-2-乙氧基-3-{3-甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸乙酯，其可進一步皂化類似實例4e)所述之步驟，可生成[外消旋]-2-乙氧基-3-{3-甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸，呈無色膠狀。

MS: 464.1 (M-H)⁻。

實例7

a) [外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯

類似實例1a)所述的步驟，4-苄氧基-3-氟-苄醛[製備自3-氟-4-羥基-苄醛及苄基溴，碳酸鈉/乙腈]與(1,2-二乙氧基-2-酮乙基)三苯基磷化氯[Tetrahedron 50(25), 7543-56 (1994)]可生成3-(4-苄氧基-3-氟-苯基)-2(Z,E)-乙氧基-丙烯酸乙酯，如實例4c)所述，可生成[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯，呈無色黏稠油。

MS: 255.0 (M-H)⁻。

b) [外消旋]-3-{4-[2-(4-第三丁基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-3-氟-苯基}-2-乙氧基-丙酸

以類似實例4d)所述，[外消旋]-2-乙氧基--3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯與2-(4-第三丁基-苯基)-4-氯甲基-噻唑(實例4a))反應，於乙腈，並有碳酸鈉之存在，以生成[外消旋]-3-{4-[2-(4-第三丁基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-3-氟-苯基}-2-乙氧基-丙酸乙酯，其可進一步皂化，類似實例4e)所述，可生成[外消旋]-3-{4-[2-(4-第三丁基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-3-氟-苯基}-2-乙氧基-丙酸，呈無色固體。

MS: 456.3 (M-H)⁻。

實例 8

[外消旋]-2-乙氧基-3-{3-氟-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸

類似實例 4d]中所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-羥基-苯基)丙酸乙酯(實例 7a))與 4-氯甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑反應(製備自 4-三氟甲基-硫苯醯胺及 1,3-二氯丙酮，類似實例 4a)所述)，於乙腈中，並有碳酸鈉之存在，以生成[外消旋]-2-乙氧基-3-{3-氟-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸乙酯，其可進一步皂化，類似實例 4e)所述之步驟，可生成[外消旋]-2-乙氧基-3-{3-氟-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸，呈無色固體。

MS: 468.1 (M-H)⁻。

實例 9

[外消旋]-2-乙氧基-3-{3-氟-4-[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸

類似實例 4d)所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(實例 7a))與 4-氯甲基-2-(4-異丙基-苯基)-噻唑反應(製備自 4-異丙基-硫苯醯胺及 1,3-二氯丙酮，類似實例 4a)所述)，於乙腈中，並有碳酸鈉之存在，可生成[外消旋]-2-乙氧基-3-{3-氟-4-[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸乙酯，其可進一步皂化，類似實例 4e)所述步驟，可生成[外消旋]-2-乙氧基-3-{3-氟-4-[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸，呈無色固體。

MS: 442.2 (M-H)⁻。

實例 10

a) 3-(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-2(Z,E)-乙氧基-丙烯酸乙酯

(1,2-二乙氧基-2-酮乙基)三苯基磷化氯 [Tetrahedron 50 (25), 7543-56 (1994)] (35.5 克, 82.9 毫莫耳) 及 DBU (13.6 毫升, 91.2 毫莫耳) 於 THF (60 毫升) 之懸液在環境溫度中攪拌 10 分鐘。加入 4-苄氧基-2-甲基-苄醛 (12.5 克, 55.2 毫莫耳), 且反應混合物在迴流下加熱 16 小時。溶劑在減壓下濃縮, 殘留物以 AcOEt 吸收, 再以飽和的 NH₄Cl 水溶液及鹽水洗滌。有機層在硫酸鈉上乾燥, 溶劑移出 (減壓下), 殘留物以管柱層析純化 (矽膠, 己烷 (AcOEt) 可生成 14.5 克 (42.6 毫莫耳, 77%) 標題化合物, 呈黃色液體。

MS: 340.2 (M)⁺, 249.2, 147.1, 91.1。

b) [外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯

3-(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-2(Z,E)-乙氧基-丙烯酸乙酯 (1 克, 2.9 毫莫耳) 於乙醇 (50 毫升) 之溶液在 10% Pd/C (250 毫克) 上氫化, 於環境溫度下歷 2 小時。濾去催化劑, 溶劑在減壓下蒸發可生成 600 毫克 (2.4 毫莫耳, 81%) 的標題化合物, 呈黃色液體, 可勿需再純化即用於下一步驟。

MS: 270.4 (M+NH₄)⁺, 253 (M)⁺, 207.2, 165.3。

c) [外消旋]-2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{2-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸乙酯

對 [外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯 (50 毫克, 0.2 毫莫耳), 2-(5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑

-4-基)-乙醇(85毫克, 0.3毫莫耳)[PCT Int. Appl. (2001), WO 01/00603 A1]及三苯膦(78毫克, 0.3毫莫耳)於二氯甲烷(2毫升)之冰冷溶液中, 加入重氮二羧酸二乙酯(46微升, 0.3毫莫耳)。冷卻浴移去, 並在繼續攪拌6小時。溶劑在減壓下蒸發, 可生成橘色油, 其可以管柱層析純化(矽膠, 環己烷/AcOEt), 可生成34毫克(70微莫耳, 33%)標題化合物, 呈無色油狀。

MS: 522.2 (M+H)⁺, 476.2, 448.2, 270.2。

d) [外消旋]-2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{2-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸

對[外消旋]-2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{2-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸乙酯(34毫克, 70微莫耳)於THF/甲醇2/1(750微升)之溶液中, 加入1 N LiOH水溶液(390微升, 420微莫耳)。反應混合物在環境溫度下攪拌1.5小時, 以1 N HCl水溶液在冰冷卻下中和, 並在減壓下濃縮。殘留物溶於1 N HCl/冰水(1%1)及乙酸乙酯中, 分層, 水層以乙酸乙酯萃取。混合的有機層以冰水/鹽水(1/1)洗滌, 在硫酸鈉上乾燥, 且溶劑於真空下蒸發可生成標題化合物(30毫克, 6微莫耳, 93%), 呈無色固體。

MS: 494.1 (M+H)⁺, 448.2, 420.2, 288.2, 270.2。

實例 11

a) [外消旋]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸乙酯

類似實例 10c) 所述之步驟, [外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基

-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯(實例10b))與2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙醇[PCT Int. Appl. (2002), WO 02/18355 A1]在三苯膦及重氮二羧酸二乙酯存在下反應，可生成[外消旋]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸乙酯，呈無色油。

MS: 454.3 (M+H)⁺, 426.3, 370.2, 342.3, 279.2, 202.1。

b) [外消旋]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸

類似實例10d)所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸乙酯，與LiOH處理，可得[外消旋]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸，呈無色固體。

MS: 424.3 (M-H)⁻, 378.1, 329.1, 260.8。

實例12

a) [2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-醋酸甲酯

6.75克(32.3毫莫耳)的[外消旋]-4-溴-3-酮基-戊酸甲酯[PCT Int. Appl. (2001), WO 01/79200]及5.0克(25.9毫莫耳)4-第三丁基-硫苯醯胺溶於10毫升丙酮中，且混合物迴流加熱1小時。溶劑蒸發。為了再酯化於反應中形成之酸，殘留物溶於25毫升甲醇中，加入0.25克對位-甲苯磺酸單水合物及5毫升鄰位甲酸三甲酯，且混合物迴流加熱2小時。於冷卻至室溫後，加入3克碳酸氫鉀於H₂O之溶液。之後，蒸餾去大多數甲醇，且殘留物以第三丁基甲基醚萃取。溶劑蒸發後，殘留物在矽膠上層析，以二氯甲烷為溶離劑。可得6.2克(理

論之79%)[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-醋酸甲酯，呈黃色固體。

MS: 303.1 (M^+)。

b) 2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙醇

6.2克[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-醋酸甲酯(20.4毫莫耳)於20毫升THF之溶液，加至0.93克(24.5毫莫耳)氫化鋰鋁之懸液，在0-5°C下之氫大氣。之後，混合物在環境溫度下攪拌1小時，以少量水小心地處理，再加50毫升乙酸乙酯及20克無水硫酸鈉，並繼續攪拌0.5小時。之後，過濾反應混合物，濾液蒸發，留下5.5克(理論之97%)2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙醇，為無色固體。

MS: 276.2 ($M+H$)⁺。

c) [外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-2-甲基苯基)-2-乙氧基-丙酸乙酯

類似實例10c)所述之步驟，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯(實例10b))與2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙醇反應，在三苯膦及重氮二羧酸二乙酯存在下，可生成[外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸乙酯，呈無色油。

MS: 510.4 ($M+H$)⁺, 464.2, 436.3, 258.2。

d) [外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸

類似實例10d)之步驟，[外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-第三丁基-

苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸乙酯以LiOH處理，以得[外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸，呈無色液體。

MS: 482.3 (M+H)⁺, 430.3, 408.3, 371.3, 323.3, 276.2, 258.2。

實例 13

a) [2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基]-乙腈

14.5克(57.6毫莫耳)4-氯甲基-2-(4-異丙基-苯基)-噻唑(製備自4-異丙基-硫苯醯胺及1,3-二氯丙酮，類似實例4a)所述步驟)及4.08克(83.4毫莫耳)氰化鈉於50毫升二甲亞砜，在40℃下攪拌2小時。之後，反應混合物倒入冰及水之混合物中，再以3份75毫升第三丁基甲基醚萃取。混合的有機相以水洗，再以鹽水洗，並以無水硫酸鈉乾燥。溶劑蒸發後，可得13.4克(理論之96%)[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基]-乙腈，呈棕色固體。

MS: 243.2 (M+H)⁺。

b) [2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基]-醋酸

13克(53.6毫莫耳)[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基]-乙腈，20克氫氧化鈉(500毫莫耳)，20毫升水及120毫升丙醇之混合物，在100℃下劇烈攪拌。4小時後可完全水解。反應混合物再倒入碎冰及HCl水溶液中，以乙酸乙酯萃取三次，以水及鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。溶劑蒸發，留下13.8克(理論之98.5%)[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基]-乙酸，呈淺棕色固體。

MS: 260.0 (M-H)⁻。

c) [2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基]-醋酸甲酯

6.9克(26.4毫莫耳)[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基]-醋酸及0.5克對位-甲苯磺酸單水合物(催化劑)於70毫升醇及5毫升鄰甲酸三甲酯之溶液，迴流加熱5小時。以碳酸氫鈉水溶液中和後，溶劑蒸發，殘留物以第三丁基甲基醚萃取，在無水硫酸鈉上乾燥，溶劑蒸發。可得6.4克(理論之88%)[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基]-醋酸甲酯，呈淺棕色油。

MS: 275.1 (M⁺)。

d) 2-[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基]-乙醇

類似實例12b)所述步驟，6.3克(22.8毫莫耳)的[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基]-醋酸甲酯，以氫化鋰鋁還原成2-[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基]-乙醇。可得4.8克橘色黏稠狀油。(理論之85%)。

MS: 248.1 (M+H)⁺。

e) [外消旋]-2-乙氧基-3-(4-{2-[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯

類似實例10c)所述之步驟，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯(實例10b))與2-[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基]-乙醇，於三苯膦及重氮二羧酸二乙酯存在下反應，可生成[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-{2-[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯，呈無色油。

MS: 482.3 (M+H)⁺, 436.2, 392.2, 364.2, 320.3, 256.2, 230.2。

f) [外消旋]-2-乙氧基-3-(4-{2-[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-丙酸

類似實例10d)所述之步驟，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-{2-[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯以LiOH處理，可得[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-{2-[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-丙酸，呈無色液體。

MS: 454.3 (M+H)⁺, 439.1, 371.3, 335.0, 258.3, 191.3。

實例14

a) 4-氯甲基-2-(4-氯-苯基)-噻唑

類似實例4a)所述之步驟，4-氯硫苯醯胺與1,3-二氯丙酮反應，再以濃硫酸處理以得4-氯甲基-2-(4-氯-苯基)-噻唑，呈無色晶體。

MS: 244.2 (M+H)⁺, 187.2。

b) [外消旋]-3-{4-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸乙酯

[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯(37毫克，0.15毫莫耳)(實例10b))，4-氯甲基-2-(4-氯-苯基)-噻唑(44克，0.18毫莫耳)，碳酸鉍(59毫克，0.18毫莫耳)及痕量的碘化鉀，懸浮在丙酮上(3毫升)。懸液在迴流下加熱5小時，溶劑在減壓下蒸發，且殘留物溶於2 N HCl/冰水(1/1)中，及乙酸乙酯。分層，水層以乙酸乙酯萃取二次。混合的有機層以鹽水洗二次，再於硫酸鈉上乾燥。溶劑在減壓下移去，殘留物以管柱層析純化(矽膠，環己烷/AcOEt)可生成46

毫克(0.1毫莫耳，68%)標題化合物，呈無色油狀。

MS: 482.2 (M+Na)⁺, 460.2(M+H)⁺, 432.3, 389.2, 317.2, 279.3, 211.3, 184.4。

c) [外消旋]-3-{4-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸

類似實例10d)所述步驟，[外消旋]-3-{4-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸乙酯，以LiOH處理，以得[外消旋]-3-{4-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，呈淺黃色液體。

MS: 432.2 (M+H)⁺, 386.1, 249.2, 218.3, 176.2。

實例15

a) [外消旋]-3-{4-[2-(4-第三丁基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸乙酯

類似實例14b)所述步驟，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯(實例10b))與2-(4-第三丁基-苯基)-4-氯甲基-噻唑(實例4a))反應，有碳酸鈉及碘化鉀之存在，可生成[外消旋]-3-{4-[2-(4-第三丁基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸乙酯，呈無色液體。

MS: 504.3 (M+Na)⁺, 482.3 (M+H)⁺, 438.3, 271.3, 230.2。

b) [外消旋]-3-{4-[2-(4-第三丁基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸

類似實例10d)所述步驟，[外消旋]-3-{4-[2-(4-第三丁基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸乙酯，以LiOH處理，可得[外消旋]-3-{4-[2-(4-第三丁基-苯基)-

噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，呈無色泡沫。

MS: 454.3 (M+H)⁺, 383.1, 320.3, 266.8, 252.3, 234.3, 166.3。

實例 16

a) [外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸乙酯

類似實例 14b) 所述步驟，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯(實例 10b)) 與 4-氯甲基-2-(4-異丙基-苯基)-噻唑(製備自 4-異丙基-硫苯醯胺及 1,3-二氯丙酮，類似實例 4a) 所述步驟) 反應，在碳酸鈉及碘化鉀之存在，可生成 [外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸乙酯，呈無色液體。

MS: 490.2 (M+Na)⁺, 468.2 (M+H)⁺, 424.4, 257.1, 216.3。

b) [外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸

類似實例 10d) 所述步驟，[外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸乙酯，以 LiOH 處理以得 [外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸，呈無色油狀。

MS: 438.2 (M-H)⁻, 392.1, 348.3, 255.2。

實例 17

a) (S)-4-苄基-3-[(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-3-羥基-丙醯胺]-噁唑啉-2-酮

(S)-4-苄基-3-乙氧基乙醯基-噁唑啉-2-酮(12.45 克，47 毫

莫耳)(用於製備(S)-4-苄基-3-乙氧基乙醯基-噁唑啉-2-酮，見：D. Haigh, H.C. Birrell, B.C.C. Cantello, D.S. Eggleston, R.C. Haltiwanger, R.M. Hindley, A. Ramaswamy, N.C. Stevens, *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 10, 1353-1367)溶於無水二氯甲烷(270毫升)，在氬大氣下，且溶液冷卻至 -78°C 。加入三乙胺(7.98毫升，57毫莫耳)，再以約20分鐘，緩緩加入三氟磺酸二正丁基硼(1 M溶液，於二氯甲烷中，25毫升，50毫莫耳)，如此反應溫度保持在 -70°C 以下。混合物在 -78°C 下攪拌50分鐘，冷卻浴更換以冰浴，且混合物在 0°C 下攪拌又50分鐘，再冷卻至 -78°C 。以約45分鐘加入4-苄氧基-2-甲基-苄醛(10.7克，47毫莫耳)於無水二氯甲烷(120毫升)之溶液，如此反應溫度維持在 -70°C 以下。生成的混合物在 -78°C 下攪拌45分鐘，由 -78°C 加溫至 0°C ，並在 0°C 下再攪拌1.5小時。反應混合物倒入冰水/鹽水中，再以二氯甲烷萃取二次。混合的萃取物以鹽水洗，在硫酸鈉上乾燥。溶劑在減壓下移去，且殘留物以管柱層析純化(矽膠，環己烷/AcOEt)，可生成22.3克(45.6毫莫耳，96%)標題化合物，呈無色油。依據 $^1\text{H-NMR}$ 光譜學，四種異構物之一強烈占優勢。依據D. Haigh et al., *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 10, 1353-1367構型暫時命為2S,3R。

MS: 512.3 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 472.3, 447.2, 387.2, 327.2, 295.3, 267.3, 232.1, 175.1。

b) (2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-甲基-苄基)-2-乙氧基-3-羥基-丙酸甲酯

5.4 M 甲氧化鈉 (7.3 毫升, 39.5 毫莫耳) 加至 (S)-4-苄基-3-[(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-甲基-苄基)-2-乙氧基-3-羥基-丙醯胺]-噁唑啉-2-酮 (17.6 克, 36 毫莫耳) 於無水甲醇 (87 毫升) 之冰冷且攪拌懸液中。混合物在 0°C 下攪拌 15 分鐘, 驟冷並加稀鹽酸水溶液 (1.0 M) 中和。溶液在減壓下濃縮, 且殘留物溶於冰水/乙酸乙酯 (1/1) 中。分層, 且水層以乙酸乙酯萃取二次。混合的有機層以冰水洗, 並於硫酸鈉上乾燥。溶劑在減壓下移去, 且殘留物以管柱層析純化 (矽膠, 環己烷/AcOEt) 可生成 8.6 克 (25 毫莫耳, 69%) 標題化合物呈淺黃色油。依據 $^1\text{H-NMR}$ 光譜學, 可得單一非對映異構物。

MS: 367.2 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 362.2 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺, 327.3, 299.3, 239.3, 211.2。

c) (2S)-3-(4-苄氧基-2-甲基-苄基)-2-乙氧基-丙酸甲酯

三乙基矽烷 (23 毫升, 145 毫莫耳) 加至 (2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-甲基-苄基)-2-乙氧基-3-羥基-丙酸甲酯 (5 克, 14.5 毫莫耳) 於三氟醋酸 (84 毫升) 在氬大氣下之劇烈攪拌, 冰冷溶液中。混合物在 0°C 下攪拌 30 分鐘, 再於環境溫度下 2 小時。溶液倒入碎冰中再以乙酸乙酯萃取。有機層以水洗二次, 再以飽和的碳酸氫鈉水溶液中和。乙酸乙酯層以鹽水洗, 並在硫酸鈉上乾燥。溶劑於減壓下移去, 可生成無色油, 再以管柱層析純化 (矽膠, 環己烷/AcOEt) 可生成 2.15 克 (6.5 毫莫耳, 45%) 標題化合物, 呈無色油,

MS: 351.2 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 346.3 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺, 283.2, 276.2, 223.2, 195.5。

d) (2S)-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸甲酯

(2S)-3-(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸甲酯(3.6克, 11毫莫耳)於甲醇(300毫升)之溶液, 在10% Pd/C(1克)下氫化, 於環境溫度下2小時。濾去催化劑, 且溶劑在減壓下蒸發可生成2克(8.4毫莫耳, 77%)標題化合物, 呈黃色液體, 可用於下一步驟勿需再純化。

MS: 261.2 (M+Na)⁺, 256.1 (M+NH₄)⁺, 239.3 (M+H)⁺, 193.2, 151.1。

e) (2S)-3-{4-[2-(3-氯-4-氟-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯

類似實例14b)所述步驟, (2S)-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸甲酯與2-(3-氯-4-氟-苯基)-4-氯甲基-噻唑反應(製備自3-氯-4-氟-硫苯醯胺及1,3-二氯丙酮, 類似實例4a)所述步驟), 有碳酸銨及碘化鉀之存在, 可生成(2S)-3-{4-[2-(3-氯-4-氟-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯, 呈黃色液體。

f) (2S)-3-{4-[2-(3-氯-4-氟-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸

類似實例10d)所述步驟, (2S)-3-{4-[2-(3-氯-4-氟-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯, 以LiOH處理可得(2S)-3-{4-[2-(3-氯-4-氟-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸, 呈無色固體。

MS: 448.1 (M-H)⁻, 402.1, 357.9, 308.8, 283.5, 254.8, 222.8。

實例18

a) (2S)-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸甲酯

類似實例14b)所述步驟，(2S)-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸甲酯(實例17d))與4-氯甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑反應(製備自4-三氟甲基硫苯醯胺及1,3-二氯丙酮，類似實例4a)所述)，並有碳酸鈉及碘化鉀之存在，可生成(2S)-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸甲酯，呈無色液體。

MS: 502.2 (M+Na)⁺, 480.3 (M+H)⁺, 434.2, 420.2, 392.0, 283.1, 242.1, 181.2。

b) (2S)-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸

類似實例10d)所述，(2S)-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸甲酯，以LiOH處理可得(2S)-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸，呈無色固體。

MS: 488.2 (M+Na)⁺, 466.1 (M+H)⁺, 420.1, 371.3, 307.2, 269.2, 217.2, 187.2。

實例19

a) (S)-4-苄基-3-[(2S)-3-(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙醯基]-噁唑啉-2-酮

類似實例17c)所述步驟，(S)-4-苄基-3-[(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-3-羥基-丙醯基]-噁唑啉-2-酮(實例17a))以三乙基矽烷於三氟醋酸中處理，可生成標題化合

物為無色液體。

MS: 496.2 (M+Na)⁺, 491.3 (M+NH₄)⁺, 474.2 (M+H)⁺, 428.3, 352.3, 251.2, 175.2。

b) (S)-4-苄基-3-[(2S)-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙醯基]-噁唑啉-2-酮

類似實例 17d) 所述，(S)-4-苄基-3-[(2S)-3-(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙醯基]-噁唑啉-2-酮，在 10% Pd/C 上氫化以生成標題化合物，呈黃色液體。

MS: 382.1 (M-H)⁻, 324.9, 305.1, 282.9, 261.8, 255.2, 221.4, 175.6。

c) (S)-4-苄基-3-[(2S)-3-{4-[2-(3-氯-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙醯胺]-噁唑啉-2-酮

類似實例 10 以所述步驟，(S)-4-苄基-3-[(2S)-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙醯基]-噁唑啉-2-酮，與 [2-(3-氯-苯基)-噁唑-4-基]-甲醇反應 (於 [2-(3-氯-苯基)-噁唑-4-基]-甲醇之製備，見 C. Lambert, R. Pepis, International Patent. Appl. Publication No. WO 8900568 (A1), 1989)，有三苯膦及重氮二羧酸二乙酯之存在，可產生 (S)-4-苄基-3-[(2S)-3-{4-[2-(3-氯-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙醯胺]-噁唑啉-2-酮，呈無色固體。

MS: 613.3 (M+Na)⁺, 591.2 (M+H)⁺, 561.4, 487.2, 465.2, 419.2, 368.1, 299.3, 211.3, 167.2。

d) (2S)-3-{4-[2-(3-氯-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸

(S)-4-苄基-3-[(2S)-3-{4-[2-(3-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙醯胺]-噁唑啉-2-酮(80毫克, 140微莫耳)溶於冰冷THF中(0.8毫升), 並以1N NaOH處理(0.34毫升, 350微莫耳), 在0°C下2小時。反應混合物倒入冰水/HCl中, 再以二乙醚萃取二次。混合的有機層以水及鹽水洗, 再置硫酸鈉上乾燥。溶劑蒸發可生成52毫克(120微莫耳, 89%)標題化合物, 呈無色固體。

MS: 454.2 (M+Na)⁺, 432.1 (M+H)⁺, 345.1, 269.2, 241.2, 187.2。

實例 20

a) (2S)-3-{4-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯

類似實例14b)之步驟, (2S)-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸甲酯(實例17d))與4-氯甲基-2-(4-氯-苯基)-噻唑(實例14a))反應, 並有碳酸鈉及碘化鉀之存在, 以形成(2S)-3-{4-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯, 呈淺黃色液體。

MS: 446.1 (M+H)⁺, 342.2, 279.1, 242.2, 219.3。

b) (2S)-3-{4-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸

類似實例10d)所述, (2S)-3-{4-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯以LiOH處理, 可得(2S)-3-{4-[2-(3-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸, 呈無色油, 其可自己烷/AcOEt中結晶

以生成無色晶體。依據相當的甲酯之對掌性HPLC(Chiralcel-OJ)，對映體量多出達98.9%。

MS: 430.2 (M-H)⁻, 384.1, 293.1, 255.2。

實例 21

a) (S)-4-苄基-3-[(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-甲氧基-苯基)-2-乙氧基-3-羥基-丙醯基]-喹啉-2-酮

類似實例 17a) 所述步驟，(S)-4-苄基-3-乙氧基乙醯基-喹啉-2-酮(於製備(S)-4-苄基-3-乙氧基乙醯基-喹啉-2-酮，見 D. Haigh, H.C. Birrell, B.C.C. Cantello, D.S. Eggleston, R.C. Haltiwanger, R.M. Hindley, A. Ramaswamy, N.C. Stevens, *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 10, 1353-1367) 與 4-苄氧基-2-甲氧基-苄醛反應，並有三乙胺及三氟硼酸二正丁基硼之存在，以生成(S)-4-苄基-3-[(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-甲氧基-苯基)-2-乙氧基-3-羥基-丙醯基]-喹啉-2-酮，呈淺黃色固體。依據¹H-NMR光譜學，四種異構之一強烈占優勢。構型可依 D. Haigh et al. *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 10, 1353-1367 暫定為 2S,3R。

MS: 528.3 (M+Na)⁺, 523.3 (M+NH₄)⁺, 488.3, 442.4, 311.2, 239.3。

b) (2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-甲氧基-苯基)-2-乙氧基-3-羥基-丙酸甲酯

類似實例 17b) 所述步驟，(S)-4-苄基-3-[(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-甲氧基-苯基)-2-乙氧基-3-羥基-丙醯基]-喹啉-2-酮以甲氧化鈉於甲醇中處理，可生成(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-

甲氧基-苯基)-2-乙氧基-3-羥基-丙酸甲酯，呈無色液體。依據¹H-NMR光譜學可得一個單一非對映異構物。

MS: 383.2 (M+Na)⁺, 378.2 (M+NH₄)⁺, 343.2, 311.2, 283.2, 239.3, 163.2。

c) (2S)-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲氧基-苯基)-丙酸甲酯

(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-甲氧基-苯基)-2-乙氧基-3-羥基-丙酸甲酯(100毫克，200微莫耳)及草酸二水合物(150毫克，1.2毫莫耳)於異丙醇中(2毫升)在50大氣壓力下氫化，於10% Pd/C(20毫克)，在環境溫度下6.5小時。濾出催化劑，且溶劑在減壓下蒸發。殘留物溶於冰水/碳酸氫鈉溶液(1/1)，並以乙酸乙酯萃取二次。混合的萃取物以冰水/鹽(1/1)洗二次，再於硫酸鈉上乾燥。溶劑在減壓下移去，可生成黃色液體，再以管柱層析純化(矽膠，環己烷/AcOEt)可生成43毫克(170微莫耳，85%)標題化合物，呈淺黃色液體。

MS: 277.1 (M+Na)⁺, 209.2, 195.3, 181.2, 177.2, 167.2。

d) (2S)-3-{4-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲氧基-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯

類似實例14b)所述步驟，(2S)-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲氧基-苯基)-丙酸甲酯與4-氯甲基-2-(4-氯-苯基)-噻唑(實例14a))反應，並有碳酸銫及碘化鉀之存在，以生成(2S)-3-{4-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲氧基-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯，呈淺黃色液體。

MS: 462.1 (M+H)⁺, 416.1, 305.4, 251.2, 174.3。

e) (2S)-3-{4-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲氧基-苯

基}-2-乙氧基-丙酸

類似實例 16d) 所述，(2S)-3-{4-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲氧基-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯以 LiOH 處理，以得 (2S)-3-{4-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲氧基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，呈無色固體。

MS: 446.1 (M-H)⁻, 400.1, 356.0, 329.8, 281.0, 255.5, 227.0, 192.1。

實例 22

a) (S)-4-苄基-3-[(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-氯-苯基)-2-乙氧基-3-羥基-丙醯基]-噁唑啉-2-酮

類似實例 17a) 所述，(S)-4-苄基-3-乙氧基乙醯基-噁唑啉-2-酮(於製備(S)-4-苄基-3-乙氧基乙醯基-噁唑啉-2-酮，見 D. Haigh, H.C. Birrell, B.C.C. Cantello, D.S. Eggleston, R.C. Haltiwanger, R.M. Hindley, A. Ramaswamy, N.C. Stevens, Tetrahedron: Asymmetry 1999, 10, 1353-1367) 與 4-苄氧基-2-氯-苄醛反應(4-苄氧基-2-氯-苄醛之製備，見：T. Kimachi, M. Kawase, S. Matsuki, K. Tanaka, F. Yoneda, J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1 1990, 253-256)，於三乙胺及三氟硼酸二正丁基硼之存在，可生成(S)-4-苄基-3-[(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-氯-苯基)-2-乙氧基-3-羥基-丙醯基]-噁唑啉-2-酮，呈無色液體。依據¹H-NMR 光譜學，四種異構物之一強烈占優勢。構型暫定為 2S,3R，依據 D. Haigh et al. Tetrahedron: Asymmetry 1999, 10, 1353-1367。

MS: 532.3 (M+Na)⁺, 527.2 (M+NH₄)⁺, 446.1, 381.2, 315.1,

287.2, 243.2, 178.2。

b) (2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-氯-苯基)-2-乙氧基-3-羥基-丙酸甲酯

類似實例 17b) 所述步驟，(S)-4-苄基-3-[(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-氯-苯基)-2-乙氧基-3-羥基-丙酸甲酯]-噁唑啉-2-酮，以甲氧化鈉處理(於甲醇中)以生成(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-氯-苯基)-2-乙氧基-3-羥基-丙酸甲酯，呈無色液體。依據¹H-NMR 光譜學，可得一種單一非對映異構物。

MS: 387.1 (M+Na)⁺, 382.2 (M+NH₄)⁺, 328.2, 319.2, 279.2, 203.2。

c) (2S)-3-(4-苄氧基-2-氯-苯基)-2-乙氧基-丙酸甲酯

類似實例 17c)，(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-氯-苯基)-2-乙氧基-3-羥基-丙酸甲酯以三乙基矽烷於三氟醋酸中處理，可生成(2S)-3-(4-苄氧基-2-氯-苯基)-2-乙氧基-丙酸甲酯，呈無色液體。

MS: 371.4 (M+Na)⁺, 366.2 (M+NH₄)⁺, 303.2, 269.2, 222.2, 187.2。

d) (2S)-3-(2-氯-4-羥基-苯基)-2-乙氧基-丙酸甲酯

二甲硫(5.8毫升，79毫莫耳)及三氟化硼乙醚酸二乙酯(純度46%，4.3毫升，16毫莫耳)加至(2S)-3-(4-苄氧基-2-氯-苯基)-2-乙氧基-丙酸甲酯(1.1克，3.2毫莫耳)於二氯甲烷(34毫升)在氬大氣下之冰冷溶液中。混合物在環境溫度下攪拌5小時，倒入冰水/鹽水(1/1)，再以二氯甲烷萃取二次。混合的萃取物以冰水/鹽水(1/1)洗滌，並在硫酸鈉上乾燥。移

去減壓下之溶劑，可生成無色油，其以管柱層析純化(矽膠，環己烷/AcOEt)可生成0.6克(2.3毫莫耳，74%)的標題化合物，呈無色油。

MS: 281.0 (M+Na)⁺, 276.1 (M+NH₄)⁺, 251.3, 213.3, 187.2。

e) (2S)-3-{2-氯-4-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯

類似實例14b)，(2S)-3-(2-氯-4-羥基-苯基)-2-乙氧基-丙酸甲酯與4-氯甲基-2-(4-氯-苯基)-噻唑(實例14a))反應，於碳酸鉀及碘化鉀存在下，可生成(2S)-3-{2-氯-4-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯，呈淺黃色固體。

MS: 466.1 (M+H)⁺, 407.2, 371.4, 344.1, 300.2, 269.2, 187.2。

f) (2S)-3-{2-氯-4-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸

類似實例10d)所述，(2S)-3-{2-氯-4-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯以LiOH處理，以得(2S)-3-{2-氯-4-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸，呈無色固體。

MS: 452.1 (M+H)⁺, 420.9, 399.4, 371.4, 299.7, 265.3, 237.0, 190.2。

實例23

a) 1-乙基-3-(苯基甲氧基)-苯

對碳酸鉀(17克，123毫莫耳)於N,N-二甲替甲醯胺(40毫升)之懸液中，加入3-乙基-酚(14.8毫升，123毫莫耳)於N,N-二

甲替甲醯胺(40毫升)之溶液，在氫大氣下(2°C)。在2°C下攪拌50分鐘，以15分鐘加入苄基溴(14.6毫升，123毫莫耳)。懸液在2°C下攪拌30分鐘，在環境溫度下12小時。於加入冰水後(250毫升)，溶液以二乙醚萃取二次。混合的萃取物以鹽水洗二次，並在硫酸鈉上乾燥。溶劑蒸發，可生成黃色油，其以管柱層析純化(矽膠，環己烷)可生成24.3克(114毫莫耳，93%)標題化合物，呈黃色液體。

MS: 212.2 (M+H)⁺, 183.1, 91.2, 65.1。

b) 1-溴-2-乙基-4-(苯基甲氧基)-苯

對1-乙基-4-(苯基甲氧基)-苯(15克，71毫莫耳)於THF(200毫升)之溶液中加入N-溴琥珀醯亞胺(16.3克，92毫莫耳)及濃硫酸(2.4毫升)。溶液在環境溫度下攪拌5小時。在冰冷卻下加入碳酸氫鈉(3.6克)及10% NaHSO₃水溶液(400毫升)。生成之混合物攪拌10分鐘，再倒入乙酸乙酯。分相，水相以乙酸乙酯萃取。混合的萃取物以冰水及鹽水洗滌，在硫酸鈉上乾燥。在減壓下移去溶劑可生成黃色油，其以管柱層析(矽膠，環己烷)可生成17.1克(58.7毫莫耳，83%)標題化合物，呈無色液體。

MS: 292.0 (M)⁺, 290.0 (M)⁺, 212.2, 91.1, 65.2。

c) 4-苄氧基-2-乙基-苄醛

正-BuLi於己烷之1.6 M溶液(44.4毫升，69.9毫莫耳)在10分鐘內加至1-溴-2-乙基-4-(苯基甲氧基)-苯(18.5克，63.5毫莫耳)於無水THF(22毫升)之攪拌冷卻(-85°C)溶液中。混合物在-85°C下攪拌1小時，在氫大氣下，加入N,N-二甲替甲

醯胺(25.5毫升, 330.4毫莫耳), 且令溫度緩緩升至室溫。在冰冷卻下加入NH₄Cl飽和水溶液(70毫升)。混合物以二氯甲烷萃取二次, 混合的萃取物以鹽水洗滌, 在硫酸鈉上乾燥。於減壓下移去溶劑, 可生成黃色油, 其以管柱層析純化(矽膠, 環己烷/AcOEt)可生成11.9克(49.5毫莫耳, 78%)標題化合物, 呈黃色油。

MS: 240.1 (M+H)⁺, 91.1, 77.1, 65.2。

d) (S)-4-苄基-3-[(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-乙基-苯基)-2-乙氧基-3-羥基-丙醯基]-喹啉-2-酮

類似實例17a)所述, (S)-4-苄基-3-乙氧基乙醯基-喹啉-2-酮(製備(S)-4-苄基-3-乙氧基乙醯基-喹啉-2-酮, 見D. Haigh, H.C. Birrell, B.C.C. Cantello, D.S. Eggleston, R.C. Haltiwanger, R.M. Hindley, A. Ramaswamy, N.C. Stevens, Tetrahedron: Asymmetry 1999, 10, 1353-1367)與4-苄氧基-2-氯-苄醛反應, 於三乙胺及三氟磺酸二-正丁基硼存在下, 可生成(S)-4-苄基-3-[(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-乙基-苯基)-2-乙氧基-3-羥基-丙醯基]-喹啉-2-酮, 呈黃色泡沫。依據¹H-NMR光譜學, 四種異構物之一強烈占優勢。構型暫定為2S,3R, 依據D. Haigh et al. Tetrahedron: Asymmetry 1999, 10, 1353-1367。

MS: 526.3 (M+Na)⁺, 521.3 (M+NH₄)⁺, 486.2, 381.2, 309.2, 281.2, 253.3, 178.1。

e) (2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-乙基-苯基)-2-乙氧基-3-羥基-丙酸甲酯

類似實例17b)所述，(S)-4-苄基-3-[(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-乙基-苯基)-2-乙氧基-3-羥基-丙醯基]-噁唑啉-2-酮，以甲氧化鈉處理(於甲醇中)，可生成(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-乙基-苯基)-2-乙氧基-3-羥基-丙酸甲酯，呈無色液體。依據¹H-NMR光譜學，可得一種單一非對映異構物。

MS: 381.2 (M+Na)⁺, 376.3 (M+NH₄)⁺, 341.3, 295.3, 253.2, 225.3。

f) (2S)-3-(4-苄氧基-2-乙基-苯基)-2-乙氧基-丙酸甲酯

類似實例17c)所述，(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-乙基-苯基)-2-乙氧基-3-羥基-丙酸甲酯，以三乙基矽烷於三氟醋酸中處理，可生成(2S)-3-(4-苄氧基-2-乙基-苯基)-2-乙氧基-丙酸甲酯，呈無色液體。

MS: 365.2 (M+Na)⁺, 360.2 (M+NH₄)⁺, 297.3, 283.2, 237.2, 209.3, 181.2。

g) (2S)-2-乙氧基-3-(2-乙基-4-羥基-苯基)-丙酸甲酯

類似實例17d)所述，(2S)-3-(4-苄氧基-2-乙基-苯基)-2-乙氧基-丙酸甲酯，在10% Pd/C上氫化，可生成(2S)-2-乙氧基-3-(2-乙基-4-羥基-苯基)-丙酸甲酯，呈無色液體。

MS: 275.2 (M+Na)⁺, 270.3 (M+NH₄)⁺, 253.3 (M+H)⁺, 207.2, 175.2, 165.3, 147.2。

h) (2S)-3-{4-[2-(4-氯-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-2-乙基-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯

類似實例14b)所述步驟，(2S)-2-乙氧基-3-(2-氯-4-羥基-苯基)-丙酸甲酯與4-氯甲基-2-(4-氯-苯基)-噁唑(實例14a))

反應，於碳酸鈉及碘化鉀存在下，可生成(2S)-3-{4-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-乙基-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯，呈無色液體。

MS: 482.2 (M+Na)⁺, 460.2 (M+H)⁺, 414.1, 383.1, 354.1, 293.3, 249.2, 208.1。

i) (2S)-3-{4-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-乙基-苯基}-2-乙氧基-丙酸

類似實例10d)所述，(2S)-3-{4-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-乙基-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯以LiOH處理，可得(2S)-3-{4-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-乙基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，呈淺黃色固體。

MS: 444.1 (M-H)⁻, 397.9, 353.7, 328.3, 232.7, 189.9。

實例24

[外消旋]-2-乙氧基-3-{3-氟-4-[2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸

類似實例1d)所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(實例7a))與2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙醇[PCT Int. Appl. (2002), WO 02/18355 A1]反應，於四氫呋喃中，並有三苯膦及DEAD(重氮二羧酸二乙酯)之存在，可生成[外消旋]-2-乙氧基-3-{3-氟-4-[2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸乙酯，可如實例4e)所述進一步皂化，可生成[外消旋]-2-乙氧基-3-{3-氟-4-[2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸，呈摻白色固體。

MS: 428.2 (M-H)⁻。

實例 25

[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-{2-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸

類似實例 1d) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(實例 7a)) 與 2-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基]-乙醇(製備自 4-氯甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑(實例 18a) 及 4a))，類似實例 13a) 至 13d) 所述之序列，於四氫呋喃中，並有三苯膦及 DEAD(重氮二羧酸二乙酯) 之存在，可生成 [外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-{2-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸乙酯，其可類似實例 4e) 所述步驟進一步皂化，以生成 [外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-{2-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸，呈無色膠狀。

MS: 482.2 (M-H)⁻。

實例 26

[外消旋]-2-乙氧基-3-{3-氟-4-[2-(2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸

類似實例 1d) 所述步驟，[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(實例 7a)) 與 2-(2-苯基-噻唑-4-基)-乙醇(製備自硫苯醯胺及 1,3-二氯丙酮，類似實例 4a) 所述步驟，以生成 4-氯甲基-2-苯基-噻唑，繼之鏈延長作用，類似實例 13a) 至 13d)，於四氫呋喃中，並有三苯膦及 DEAD(重氮二羧酸二乙酯) 之存在，以生成 [外消旋]-2-乙氧基-3-{3-氟-4-[2-(2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸乙酯，其可類

似實例 4e) 步驟進一步皂化，可生成 [外消旋]-2-乙氧基-3-{3-氟-4-[2-(2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸，呈無色膠狀。

MS: 414.2 (M-H)⁻。

實例 27

a) (4-甲基-2-苯基-噻唑-5-基)-甲醇

5.9 克 (23.85 毫莫耳) 的 4-甲基-2-苯基-噻唑-5-羧酸乙酯於 30 毫升無水 THF 之溶液，加至 1.1 克 (29 毫莫耳) 氫化鋰鋁於 20 毫升 THF 之懸液，在 0-5°C 之氫大氣下。之後，混合物在環境溫度下攪拌 1 小時。之後，小心地加入少量水，繼之 50 毫升乙酸乙酯及 20 克無水硫酸鈉，並繼續攪拌 0.5 小時。之後，反應混合物過濾，濾液蒸發，留下 3.85 克 (理論之 78.6%) 的 (4-甲基-2-苯基-噻唑-5-基)-甲醇，呈黃色固體。

MS: 206.1 (M+H)⁺。

b) [外消旋]-2-乙氧基-3-[3-氟-4-(4-甲基-2-苯基-噻唑-5-基甲氧基)-苯基]-丙酸

類似實例 1d) 之步驟，[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯 (實例 7a)) 與 (4-甲基-2-苯基-噻唑-5-基)-甲醇於四氫呋喃反應，於三苯膦及 EDAD (重氮二羧酸二乙酯) 之存在，可生成 [外消旋]-2-乙氧基-3-[3-氟-4-(4-甲基-2-苯基-噻唑-5-基甲氧基)-苯基]-丙酸乙酯，其可類似實例 4e) 所述進一步皂化，以生成 [外消旋]-2-乙氧基-3-[3-氟-4-(4-甲基-2-苯基-噻唑-5-基甲氧基)-苯基]-丙酸，呈淺黃色固體。

MS: 414.1 (M-H)⁻。

實例 28

a) 4-碘甲基-2-苯基-噻唑

2克(13.35毫莫耳)碘化鈉加至0.56克(2.67毫莫耳)4-氯甲基-2-苯基-噻唑(製備自硫苯醯胺及1,3-二氯丙酮,類似實例4a)所述步驟)於10毫升丙酮,且懸液迴流攪拌2小時。於冷卻至環境溫度後,加入30毫升第三丁基甲基醚及10毫升水,且混合物轉移至分液漏斗。有機相以水及鹽水洗滌,以無水硫酸鈉乾燥,最後蒸發,留下0.8克4-碘甲基-2-苯基-噻唑,為淺黃色固體(理論之99%)。

MS: 300.9 (M)⁺。

b) 3-(2-苯基-噻唑-4-基)-丙酸乙酯

LDA之製備係將4.7毫升正-BuLi(1.6 M, 己烷)加至0.76克(7.5毫莫耳)二異丙基胺於3毫升無水THF之溶液。之後,混合物冷卻至-78°C,加入0.77克(8.74毫莫耳)乙酸乙酯,且混合物在該溫度下保持15分鐘以確保完全去質子化。之後,0.79克(2.5毫莫耳)4-碘甲基-2-苯基-噻唑溶於5毫升無水THF,與3毫升1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘧啶酮(DMPU)一起加入,並在-78°C下繼續攪拌0.5小時。之後,反應混合物以氯化銨溶液驟冷,以AcOEt萃取二次,以水洗,在無水硫酸鈉上乾燥,並蒸發至乾。殘留物在矽膠上層析,以二氯甲烷為溶離劑。可得0.46克3-(2-苯基-噻唑-4-基)-丙酸乙酯,呈淺黃色液體(理論值之70%)。

MS: 262.1 (M+H)⁺。

c) 3-(2-苯基-噻唑-4-基)-丙-1-醇

類似實例 12b) 所述，0.44 克 (1.68 毫莫耳) 3-(2-苯基-噻唑-4-基)-丙酸乙酯與氫化鋰鋁反應，可生成 0.28 克 3-(2-苯基-噻唑-4-基)-丙-1-醇，呈無色液體 (理論之 75.8%)。

MS: 220.2 (M+H)⁺。

d) [外消旋]-2-乙氧基-3-{3-氟-4-[3-(2-苯基-噻唑-4-基)-丙氧基]-苯基}-丙酸

類似實例 1d) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯 (實例 7a)) 與 3-(2-苯基-噻唑-4-基) 丙-1-醇於四氫呋喃反應，並有三苯膦及 DEAD (重氮二羧酸二乙酯) 之存在，可生成 [外消旋]-2-乙氧基-3-{3-氟-4-[3-(2-苯基-噻唑-4-基)-丙氧基]-苯基}-丙酸乙酯，其可進一步皂化，類似實例 4e) 所述步驟，可生成 [外消旋]-2-乙氧基-3-{3-氟-4-[3-(2-苯基-噻唑-4-基)-丙氧基]-苯基}-丙酸，呈無色膠狀。

MS: 428.3 (M-H)⁻。

實例 29

[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-{2-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸

類似實例 1d) 所述步驟，[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯 (實例 7a)) 以 2-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基]-乙醇 [PCT Int. Appl. (2001), WO 01/00603 A1] 反應，於四氫呋喃中，並有三苯膦及 DEAD (重氮二羧酸二乙酯) 之存在，以生成 [外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-{2-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸乙酯，其可進一步皂化，類似實例 4e) 所述，可生成 [外消

旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-{2-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸，呈淺黃色固體。

MS: 496.1 (M-H)⁻。

實例 30

[外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-第三丁基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-3-氟-苯基)-2-乙氧基-丙酸

類似實例 1d) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(實例 7a)) 與 2-[2-(4-第三丁基-苯基)-噻唑-4-基]-乙醇反應(製備自 2-(4-第三丁基-苯基)-4-氯甲基-噻唑(實例 4a)) 類似實例 13a) 至 13d) 之次序)，於四氫呋喃中，並有三苯膦及 DEAD(重氮二羧酸二乙酯) 之存在，可生成 [外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-第三丁基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-3-氟-苯基)-2-乙氧基-丙酸乙酯，其可類似實例 4e) 所述進一步皂化，可生成 [外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-第三丁基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-3-氟-苯基)-2-乙氧基-丙酸，呈淺黃色固體。

MS: 470.2 (M-H)⁻。

實例 31

a) [外消旋]-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(2-苯基-噻唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸乙酯

類似實例 14b) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯(實例 10b)) 與 4-氯甲基-2-苯基-噻唑反應(製備自硫苯醯胺及 1,3-二氯丙酮，類似實例 4a) 所述)，並有碳酸鈉及碘化鉀之存在，可生成 [外消旋]-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(2-苯基-噻唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸乙酯，呈無色液

體。

MS: 448.2 (M+Na)⁺, 426.3 (M+H)⁺, 380.2, 347.4, 291.3, 248.3, 215.3, 174.2。

b) [外消旋]-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(2-苯基-噻唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸

類似實例 10d) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(2-苯基-噻唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸乙酯，以 LiOH 處理可得 [外消旋]-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(2-苯基-噻唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸，呈無色晶體。

MS: 396.2 (M-H)⁻, 350.2, 306.1, 255.0。

實例 32

a) [外消旋]-3-{4-[2-(2-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸乙酯

類似實例 14b) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯(實例 10b)) 與 4-氯甲基-2-(2-氯苯基)-噻唑反應(製備自 2-氯-硫苯醯胺及 1,3-二氯丙酮，類似實例 4a) 所述)，並有碳酸鈉及碘化鉀之存在，以生成 [外消旋]-3-{4-[2-(2-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸乙酯，呈無色液體。

MS: 482.2 (M+Na)⁺, 460.2 (M+H)⁺, 426.2, 386.1, 347.4, 291.4, 248.3, 208.1。

b) [外消旋]-3-{4-[2-(2-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸

類似實例 10d) 所述，[外消旋]-3-{4-[2-(2-氯-苯基)-噻唑

-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸乙酯，以LiOH處理以得[外消旋]-3-{4-[2-(2-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，呈無色固體。

MS: 430.2 (M-H)⁻, 384.0, 313.0, 255.2。

實例 33

a) 2-(4-第三丁基-苯基)-4-甲基-噻唑-5-羧酸乙酯

3.87克(20毫莫耳)4-第三丁基硫苯醯胺及3.45克(21毫莫耳)2-氯-乙醯基醋酸乙酯於15毫升乙醇之溶液，迴流加熱3小時。之後，反應混合物冷卻至環境溫度，且加入3克碳酸氫鉀於15毫升水之溶液，且混合物攪拌直到氣體停止逸出為止(CO₂)。化合物以3份第三丁基甲基醚萃取，混合的有機相以水洗，再以鹽水洗，在無水硫酸鈉上乾燥，最後蒸發可生成5.3克2-(4-第三丁基-苯基)-4-甲基-噻唑-5-羧酸乙酯(理論之87.4%)，呈淺黃色黏稠油狀。

MS: 304.2 (M+H)⁺。

b) [2-(4-第三丁基-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基]-甲醇

類似實例12b)所述，5.3克(17.4毫莫耳)2-(4-第三丁基-苯基)-4-甲基-噻唑-5-羧酸乙酯，還原成[2-(4-第三丁基-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基]-甲醇，利用氫化鋰鋁，可生成4.3克(理論之94.1%)[2-(4-第三丁基-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基]-甲醇，呈淺黃色固體。

MS: 262.1 (M+H)⁺。

c) [外消旋]-3-{4-[2-(4-第三丁基-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基]-3-氯-苯基}-2-乙氧基-丙酸

類似實例 1d) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(實例 7a)) 與 [2-(4-第三丁基-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基]-甲醇反應，於四氫呋喃中，並有三苯膦及 DEAD(重氮二羧酸二乙酯)之存在，可生成 [外消旋]-3-{4-[2-(4-第三丁基-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基]-3-氟-苯基}-2-乙氧基-丙酸乙酯，其類似實例 4e) 之步驟進一步皂化，可生成 [外消旋]-3-{4-[2-(4-第三丁基-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基]-3-氟-苯基}-2-乙氧基-丙酸，呈淺黃色固體。

MS: 470.2 (M-H)⁻。

實例 34

[外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸

類似實例 1d) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-3-甲基-苯基)-丙酸乙酯(實例 4c)) 與 2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙醇(實例 12b)) 反應，於四氫呋喃中，並有三苯膦及 DEAD(重氮二羧酸二乙酯)之存在，可生成 [外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸乙酯，可類似實例 4e) 所述進一步皂化，可生成 [外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸，呈無色固體。

MS: 480.4 (M-H)⁻。

實例 35

[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-{2-[2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑

-4-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸

類似實例 1d) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(實例 7a)) 與 2-[2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-乙醇反應(製備自 4-甲氧基-硫苯醯胺及 1,3-二氯丙酮，類似實例 4a) 所述，可生成 4-氟甲基-2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑，繼之側鏈加長，類似實例 13a) 至 13d) 之次序，於四氫呋喃中，並有三苯膦及 DEAD(重氮二羧酸二乙酯) 之存在，可生成 [外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-{2-[2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸乙酯，其可類似實例 4e) 所述步驟進一步皂化，可生成 [外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-{2-[2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸，呈淺黃色固體。

MS: 444.2 (M-H)⁻。

實例 36

a) [外消旋]-3-{4-[2-(4-氟-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸乙酯

類似實例 10c) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯(實例 10b)) 與 [2-(4-氟-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基]-甲醇反應(製備自 4-氟-硫苯醯胺及 2-氟-乙醯基醋酸乙酯，類似實例 33a) 及 33b) 所述，並有三苯膦及重氮二羧酸二乙酯之存在，可生成 [外消旋]-3-{4-[2-(4-氟-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸乙酯，呈無色油狀。

MS: 474.2 (M+H)⁺, 402.5, 350.1, 321.2, 257.2, 243.3, 222.1。

b) [外消旋]-3-{4-[2-(4-氯-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸

類似實例10b)所述，[外消旋]-3-{4-[2-(4-氯-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸乙酯，以LiOH處理，可得[外消旋]-3-{4-[2-(4-氯-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，呈無色液體。
MS: 444.1 (M-H)⁻, 398.0, 354.0, 285.9, 242.1。

實例37

a) [外消旋]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[4-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-丙酸乙酯

類似實例10c)所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯(實例10b))與[4-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲醇(製備自3-三氟甲基-硫苯醯胺及2-氯-乙醯基醋酸乙酯，類似實例33a)及33b)所述)，並有三苯膦及重氮二羧酸二乙酯之存在，以生成[外消旋]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[4-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-丙酸乙酯，呈無色液體。

MS: 530.3 (M+Na)⁺, 508.3 (M+H)⁺, 464.2, 391.2, 256.0, 207.2, 162.3。

b) [外消旋]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[4-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-丙酸

類似實例10b)之步驟，[外消旋]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[4-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-丙酸乙酯以LiOH處理，以得[外消旋]-2-乙氧基-3-{2-甲基

-4-[4-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-丙酸，呈無色油。

MS: 502.2 (M+Na)⁺, 480.3 (M+H)⁺, 391.2, 279.2, 256.1。

實例 38

a) [外消旋]-3-{4-[2-(3-氯-4-氟-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸乙酯

類似實例 10c) 所述步驟，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯(實例 10b)) 與 [2-(3-氯-4-氟-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基]-甲醇反應(製備自 3-氯-4-氟-硫苯醯胺及 2-氯-乙醯基醋酸乙酯，類似實例 33a) 及 33b) 所述)，並有三苯腈及重氮二羧酸二乙酯之存在，可生成 [外消旋]-3-{4-[2-(3-氯-4-氟-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸乙酯，呈淺黃色液體。

MS: 493.2 (M+H)⁺, 454.4, 391.3, 279.2, 240.2。

b) [外消旋]-3-{4-[2-(3-氯-4-氟-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸

類似實例 10b) 所述，[外消旋]-3-{4-[2-(3-氯-4-氟-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸乙酯以 LiOH 處理，可得 [外消旋]-3-{4-[2-(3-氯-4-氟-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，呈淺黃色泡沫。

MS: 464.1 (M-H)⁻, 342.2, 310.1, 279.2, 274.1, 240.2。

實例 39

[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-{2-[2-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-噻

唑-4-基]-乙氧基}-3-甲基-苯基)-丙酸

類似實例 1d) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-3-甲基-苯基)-丙酸乙酯(實例 4c)) 與 2-[2-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙醇反應(製備自[外消旋]-4-溴-3-酮-戊酸甲酯 [PCT Int. Appl. (2001), WO 01/79202] 及 4-甲氧基-硫苯醯胺，類似實例 12a) 及 12b) 所述步驟)，於四氫呋喃中，並有三苯膦及 DEAD(重氮二羧酸二乙酯)之存在，可生成[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-{2-[2-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3-甲基-苯基)-丙酸乙酯，其可類似實例 4e) 所述皂化，生成[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-{2-[2-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3-甲基-苯基)-丙酸，呈淺黃色膠狀。

MS: 454.3 (M-H)⁻。

實例 40

[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-{2-[2-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸

類似實例 1d) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(實例 7a)) 與 2-[2-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙醇(製備自[外消旋]-4-溴-3-酮基-戊酸甲酯 [PCT Int. Appl. (2001), WO 01/79202] 及 4-甲氧基-硫苯醯胺，類似實例 12a) 及 12b)) 反應，於四氫呋喃中並有三苯膦及 DEAD(重氮二羧酸二乙酯)之存在，可生成[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-{2-[2-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸乙酯，其可類似實例 4e) 所述，進一步皂化，

生成[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-{2-[2-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸，呈淺黃色固體。

MS: 460.4 (M-H)⁻。

實例 41

[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-{2-[2-(4-異丙基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸

類似實例 1d)所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(實例 7a))與 2-[2-(4-異丙基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙醇反應(製備自[外消旋]-4-溴-3-酮-戊酸甲酯[PCT Int. Appl. (2001), WO 01/79202]及 4-異丙基-硫苯醯胺，類似實例 12a)及 12b)所述)，於四氫呋喃中，並有三苯膦及 DEAD(重氮二羧酸二乙酯)之存在，可生成[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-{2-[2-(4-異丙基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸乙酯，其可類似實例 4e)所述進一步皂化，可生成[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-{2-[2-(4-異丙基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸，呈無色膠狀。

MS: 470.2 (M-H)⁻。

實例 42

[外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-2-乙氧基-丙酸

類似實例 1d)所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(實例 7a))與 2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-

噻唑-4-基]-乙醇(實例12b))反應，於四氫呋喃中，並有三苯膦及EDAD(重氮二羧酸二乙酯)之存在，可生成[外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3-氟-苯基)-2-乙氧基-丙酸乙酯，其可類似實例4e)所述進一步皂化，可生成[外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3-氟-苯基)-2-乙氧基-丙酸，呈無色固體。

MS: 484.3 (M-H)⁻。

實例43

[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-{3-[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基]-丙氧基}-苯基)-丙酸

類似實例1d)所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(實例7a))與3-[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基]-丙-1-醇反應(製備自4-氯甲基-2-(4-異丙基-苯基)-噻唑(得自4-異丙基-硫苯醯胺及1,3-二氯丙酮，類似實例4a)所述)依據實例28a)至c)所述次序)，於四氫呋喃中，並有三苯膦及EDAD(重氮二羧酸二乙酯)之存在，可生成[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-{3-[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基]-丙氧基}-苯基)-丙酸乙酯，其可類似實例4e)所述進一步皂化，生成[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-{3-[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基]-丙氧基}-苯基)-丙酸，呈淺黃色膠狀。

MS: 470.2 (M-H)⁻。

實例44

[外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-

基]-丙氧基}-3-氟-苯基)-2-乙氧基-丙酸

類似實例1d)所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(實例7a))與3-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-丙-1-醇反應(製備自甲烷磺酸2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙酯[得自2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙醇(實例12b)]及甲烷磺醯基氯，於吡啶中，在0°C下)，依據實例13a)至d)所述次序)，於四氫呋喃中，並有三苯膦及EDAD之存在(重氮二羧酸二乙酯)，可生成[外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-丙氧基}-3-氟-苯基)-2-乙氧基-丙酸乙酯，其可進一步皂化，類似實例4e)所述，可生成[外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-丙氧基}-3-氟-苯基)-2-乙氧基-丙酸，呈無色固體。

MS: 500.3 (M-H)⁻。

實例45

a) [外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-3,5-二甲基-苯基)-丙酸乙酯

類似實例1a)所述，4-苄氧基-3,5-二甲基-苄醛與(1,2-二乙氧基-2-酮乙基)-三苯磷化氯[Tetrahedron 50(25), 7543-56 (1994)]，可生成3-(4-苄氧基-3,5-二甲基-苯基)-2(Z,E)-乙氧基-丙烯酸乙酯。3-(4-苄氧基-3,5-二甲基-苯基)-2(Z,E)-乙氧基-丙烯酸乙酯，如實例4c)所述氫化，可生成[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-3,5-二甲基-苯基)-丙酸乙酯，呈淺黃色黏稠油狀。

MS: 265.2 (M-H)⁻。

b) [外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3,5-二甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸

類似實例 1d) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-3,5-二甲基-苯基)-丙酸乙酯與 2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙醇(製備 12b)) 反應，於四氫呋喃中，並有三苯膦及 DEAD(重氮二羧酸二乙酯) 之存在，以生成 [外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3,5-二甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸乙酯，可類似實例 4e) 所述皂化，以生成 [外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3,5-二甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸，呈無色固體。

MS: 494.4 (M-H)⁻。

實例 46

[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-{2-[2-(4-異丙基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3,5-二甲基-苯基)-丙酸

類似實例 1d) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-3,5-二甲基-苯基)-丙酸乙酯(實例 45a)) 與 2-[2-(4-異丙基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙醇反應(製備自 [外消旋]-4-溴-3-酮-戊酸甲酯 [PCT Int. Appl. (2001), WO 01/79202] 及 4-異丙基-硫苯醯胺，類似實例 12a) 及 12b) 所述)，於四氫呋喃中，並有三苯膦及 DEAD(重氮二羧酸二乙酯) 之存在，可生成 [外消旋]-2-乙氧基-3-(4-{2-[2-(4-異丙基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3,5-二甲基-苯基)-丙酸乙酯，其可類似實例 4e)

所述進一步皂化，以生成[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-{2-[2-(4-異丙基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3,5-二甲基-苯基)-丙酸，呈黃色無晶形固體。

MS: 480.3 (M-H)⁻。

實例 47

[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-{2-[2-(4-異丙基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3-甲基-苯基)-丙酸

類似實例 1d)所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-3-甲基-苯基)-丙酸乙酯(實例 4c))與 2-[2-(4-異丙基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙醇反應(製備自[外消旋]-4-溴-3-酮-戊酸甲酯[PCT Int. Appl. (2001), WO 01/79202]及 4-異丙基-硫苯醯胺，類似實例 12a)及 12b))所述，於四氫呋喃中，並有三苯磷及 DEAD(重氮二羧酸二乙酯)之存在，可生成[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-{2-[2-(4-異丙基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3-甲基-苯基)-丙酸乙酯，其可類似實例 4e)所述進一步皂化，以生成[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-{2-[2-(4-異丙基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3-甲基-苯基)-丙酸，呈淺黃色固體。

MS: 466.3 (M-H)⁻。

實例 48

a) [外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-3-甲氧基-苯基)-丙酸乙酯

類似實例 1a)所述，4-苄氧基-3-甲氧基-苄醛與(1,2-二乙氧基-2-酮乙基)-三苯磷化氯反應[Tetrahedron 50(25), 7543-56 (1994)]，可生成 3-(4-苄氧基-3-甲氧基-苯基)-2(Z,E)-乙

氧基-丙烯酸乙酯。3-(4-苄氧基-3-甲氧基-苯基)-2(Z,E)-乙氧基-丙烯酸乙酯，如實例4c)所述般氫化，可生成[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-3-甲氧基-苯基)-丙酸乙酯，呈無色固體。

MS: 268.1 (M)⁺。

b) [外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3-甲氧基-苯基)-2-乙氧基-丙酸

類似實例1d)所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-3-甲氧基-苯基)-丙酸乙酯，與2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙醇(實例12b))反應，於四氫呋喃中，並有三苯膦及DEAD(重氮二羧酸二乙酯)之存在，可生成[外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3-甲氧基-苯基)-2-乙氧基-丙酸乙酯，其依類似實例4e)所述進一步皂化，可生成[外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3-甲氧基-苯基)-2-乙氧基-丙酸，呈淺黃色無晶形固體。

MS: 496.4 (M-H)⁻。

實例49

[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-{2-[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸

類似實例1d)所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(實例7a))與2-[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基]-乙醇反應(製備自4-氟甲基-2-(4-異丙基-苯基)-噻唑(實例5)，依實例13a)至d)之次序)，於四氫呋喃中，並有三苯膦

及DEAD(重氮二羧酸二乙酯)之存在，可生成[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-{2-[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸乙酯，可依類似實例4e)所述進一步皂化，生成[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-{2-[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸，呈淺黃色固體。

MS: 456.3 (M-H)⁻。

實例50

[外消旋]-2-乙氧基-3-{3-氟-4-[2-(2-對位-甲苯-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸

類似實例1d)所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(實例7a))與2-(2-對位-甲苯-噻唑-4-基)-乙醇反應(製備自(2-對位-甲苯基-噻唑-4-基)-醋酸乙酯[Collection of Czechoslovak Chemical Communications (2001), 66(12), 1809-1830]與氫化鋰鋁，類似實例12b)所述)，於四氫呋喃中，並有三苯膦及DEAD(重氮二羧酸二乙酯)之存在，可生成[外消旋]-2-乙氧基-3-{3-氟-4-[2-(2-對位-甲苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸乙酯，其可類似實例4e)所述地進一步皂化，生成[外消旋]-2-乙氧基-3-{3-氟-4-[2-(2-對位-甲苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸，呈淺黃色固體。

MS: 428.3 (M+H)⁺。

實例51

a) [外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-萘-1-基)-丙酸乙酯

類似實例1a)所述，4-苄氧基-萘-1-醛(製備自4-羥基-萘-1-

醛，苄基氯，碳酸鉀於N,N-二甲替甲醯胺，在室溫下)與(1,2-二乙氧基-2-酮乙基)-三苯磷化氯[Tetrahedron 50(25), 7543-56 (1994)]反應，可生成3-(4-苄氧基-萘-1-基)-2-乙氧基-(Z,E)-丙烯酸乙酯。3-(4-苄氧基-萘-1-基)-2-乙氧基-(Z,E)-丙烯酸乙酯如實例2c)所述地氫化，可生成[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-萘-1-基)-丙酸乙酯，呈淺棕色油。

MS: 288.3 (M)⁺, 242.2, 215.3, 157.2。

b) [外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-萘-1-基}-丙酸

類似實例1d)所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-萘-1-基)-丙酸乙酯，與2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙醇反應[PCT Int. Appl. (2002), WO 02/18355 A1]於四氫呋喃中，於三苯磷及DIAD(重氮二羧酸二乙酯)存在下，可生成[外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-萘-1-基}-丙酸乙酯，其可類似實例1e)所述地進一步皂化，生成[外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-萘-1-基}-丙酸，呈無色無晶形固體。

MS: 462.3 (M+H)⁺。

實例52

[外消旋]-3-{4-[2-(2-苯並[1,3]-二噁茂-5-基-5-甲基-噻唑-4-基)-乙氧基]-3-氟-苯基}-2-乙氧基-丙酸

類似實例1d)所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(實例7a))與2-(2-苯並[1,3]-二噁茂-5-基-5-甲基-噻唑-4-基)-乙醇反應(製備自[外消旋]-4-溴-3-酮-戊酸甲

酯[PCT Int. Appl. (2001), WO 01/79202]及苯並[1,3]-二噁茂-5-羧硫代酸醯胺，類似實例12a)及12b)中所述)，於四氫呋喃中，並有三苯膦及DEAD(重氮二羧酸二乙酯)之存在，可生成[外消旋]-3-{4-[2-(2-苯並[1,3]-二噁茂-5-基-5-甲基-噻唑-4-基)-乙氧基]-3-氟-苯基}-2-乙氧基-丙酸乙酯，其類似實例4e)所述進一步皂化，可生成[外消旋]-3-{4-[2-(2-苯並[1,3]-二噁茂-5-基-5-甲基-噻唑-4-基)-乙氧基]-3-氟-苯基}-2-乙氧基-丙酸，呈無色固體。

MS: 472.3 (M-H)⁻。

實例53

[外消旋]-2-乙氧基-3-{3-氟-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-丙酸

類似實例1d)所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(實例7a))與[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲醇反應，於四氫呋喃中，並有三苯膦及DEAD(重氮二羧酸二乙酯)之存在，可生成[外消旋]-2-乙氧基-3-{3-氟-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-丙酸乙酯，其可類似實例4e)所述進一步皂化，可生成[外消旋]-2-乙氧基-3-{3-氟-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-丙酸，呈淺黃色固體。

MS: 482.2 (M-H)⁻。

實例54

a) 3-(4-苄氧基-3-氟-苯基)-3-羥基-2-異丙氧基-丙酸乙酯
(非對映異構物之混合物)

LDA在Ar大氣下製備，係將18.75毫升(30毫莫耳)的正丁基鋰溶液(1.6 M於己烷)加至3.13克(31毫莫耳)二異丙基胺於20毫升無水THF，在 -5°C 下之攪拌溶液中。於冷卻至 -78°C 之後，加入4.38克異丙氧基-醋酸乙酯(Tetrahedron (1982), 38(17), 2733-9)(30毫莫耳)於10毫升THF，並有繼續攪拌15分鐘。之後，加入3.6克4-苄氧基-3-氟-苄醛(製備自3-氟-4-羥基-苄醛，苄基溴及碳酸鈉於乙腈)(15.6毫莫耳)溶於15毫升THF及20毫升1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘓啶酮(DMPU)混合物，且反應混合物在 -78°C 下攪拌30分鐘，再於 0°C 下30分鐘。之後，加飽和的氯化銨水溶液中止，且化合物以乙酸乙酯萃取二次。混合的有機相以水，再以鹽水洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥，並蒸發至乾。殘留物在矽膠上層析(二氯甲烷-二乙烷1/1(v/v)為溶離劑)。可得4.9克的3-(4-苄氧基-3-氟-苄基)-3-羥基-2-異丙氧基-丙酸乙酯(非對映異構物之混合物)，呈無色油(理論之83.3%)。

MS: 376.0 (M)⁺。

b) [外消旋]-3-(4-苄氧基-3-氟-苄基)-2-異丙氧基-丙酸乙酯

4.9克3-(4-苄氧基-3-氟-苄基)-3-羥基-2-異丙氧基-丙酸乙酯(非對映異構物之混合物)(13毫莫耳)於25毫升三氟醋酸之冷卻溶液(冰浴)中，加入23.8毫升三乙基矽烷(26.5毫莫耳)及15毫升二氯甲烷。溶液在 0°C 下攪拌1小時，在環境溫度下2小時。之後，反應混合物倒入水，碳酸氫鈉及冰之混合物中。化合物以第三丁基甲基醚萃取，之後再蒸發至乾，殘留物在矽膠上層析，以二氯甲烷為溶離劑。可得3.27克[外

消旋]-3-(4-苄氧基-3-氟-苯基)-2-異丙氧基-丙酸乙酯，呈無色油(理論之69.7%)。

MS: 360.2 (M)⁺。

c) [外消旋]-3-(3-氟-4-羥基-苯基)-2-異丙氧基-丙酸乙酯

0.5克10% Pd/C加至3.7克[外消旋]-3-(4-苄氧基-3-氟-苯基)-2-異丙氧基-丙酸乙酯(10.26毫莫耳)於30毫升THF之溶液中，化合物在H₂大氣下攪拌，於正常壓力及環境溫度下，直到氣體之吸收停止為止。催化劑過濾且濾液蒸發後，可得2.7克[外消旋]-3-(3-氟-4-羥基-苯基)-2-異丙氧基-丙酸乙酯，呈無色黏稠狀油(理論之97.3)。

MS: 269.2 (M-H)⁻。

d) [外消旋]-3-{3-氟-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-2-異丙氧基-丙酸

類似實例1d)所述，[外消旋]-3-(3-氟-4-羥基-苯基)-2-異丙氧基-丙酸乙酯與[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲醇反應，於四氫呋喃中，並有三苯膦及EDAD(重氮二羧酸二乙酯)之存在，可生成[外消旋]-3-{3-氟-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-2-異丙氧基-丙酸乙酯，可類似實例4e)所述進一步皂化，以生成[外消旋]-3-{3-氟-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-2-異丙氧基-丙酸，呈淺黃色固體。

MS: 496.2 (M-H)⁻。

實例 55

[外消旋]-3-{4-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]

基]-3-氟-苯基}-2-乙氧基-丙酸

類似實例 14b) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(實例 7a)) 與 4-氯-甲基-2-(3,5-二甲氧基-苯基)-噻唑反應(製備自 3,5-二甲氧基-硫苯醯胺及 1,3-二氯丙酮，類似實例 4a) 所述)，於碳酸鈉及碘化鉀之存在下，可生成 [外消旋]-3-{4-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-3-氟-苯基}-2-乙氧基-丙酸乙酯，其類似實例 4e) 所述進一步皂化，可生成 [外消旋]-3-{4-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-3-氟-苯基}-2-乙氧基-丙酸，呈淺黃色固體。

MS: 460.1 (M-H)⁻。

實例 56

[外消旋]-2-乙氧基-3-[3-氟-4-(2-苯基-噻唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸

類似實例 14b) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(實例 7a)) 與 4-氯甲基-2-苯基-噻唑反應(製備自硫苯醯胺及 1,3-二氯丙酮，類似實例 4a) 所述)，於碳酸鈉及碘化鉀之存在下，可生成 [外消旋]-2-乙氧基-3-[3-氟-4-(2-苯基-噻唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸乙酯，可類似實例 4e) 所述進一步皂化，生成 [外消旋]-2-乙氧基-3-[3-氟-4-(2-苯基-噻唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸，呈淺黃色固體。

MS: 400.1 (M-H)⁻。

實例 57

[外消旋]-2-乙氧基-3-[3-氟-4-(2-對位-甲苯基-噻唑-4-基甲

氧基)-苯基-丙酸

類似實例 14b) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(實例 7a)) 與 4-氯甲基-2-對位-甲苯-噻唑反應(製備自 4-甲基-硫苯醯胺及 1,3-二氯丙酮，類似實例 4a) 所述)，於碳酸鈉及碘化鉀之存在下，可生成[外消旋]-2-乙氧基-3-[3-氟-4-(2-對位-甲苯基-噻唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸乙酯，可類似實例 4e) 所述進一步皂化，生成[外消旋]-2-乙氧基-3-[3-氟-4-(2-對位-甲苯-噻唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸，呈淺黃色固體。

MS: 414.2 (M-H)⁻。

實例 58

a) 外消旋-3-(4-苄氧基-2-乙氧基-苯基)-2-乙氧基-3-羥基-丙酸乙酯[非對映異構物之混合物]

LDA 之製備係加 13.3 毫升 n-BuLi (1.5 M, 己烷) 至 2.85 毫升 (20.0 毫莫耳) 二異丙胺於 90 毫升無水 THF，在 -5°C 下之溶液中 (1.5 M, 己烷)。於冷卻至 -78°C 後，加入於 10 毫升無水 THF 之 2.81 毫升 (20.0 毫莫耳) 乙氧基乙酸乙酯，且混合物保持在該溫度下 15 分鐘，以確保完全的去質子化作用。2.05 克 (8.0 毫莫耳) 4-苄氧基-2-乙氧基-苄醛 [製備自 2-羥基-4-苄氧基-苄醛及乙基化碘，類似 4-苄氧基-2-異丙氧-苄醛所述步驟，於 Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1998), 46(2), 222-230: 2-羥基-4-苄氧基-苄醛，異丙基溴，碘化鉀，碳酸鉀，N,N-二甲替甲醯胺，100°C]，溶於 20 毫升無水 THF，再予以加入。在乾冰溫度下攪拌 30 分鐘後，反應混合物以氯化銨

溶液中止，加溫至 0°C ，再以AcOEt萃取二次，以水洗，在硫酸鈉上乾燥，並蒸發至乾。快速層析(SiO_2 ，己烷/AcOEt=9:1至1:1)可生成3.09克(理論之99%)的外消旋-3-(4-苄氧基-2-乙氧基-苯基)-2-乙氧基-3-羥基-丙酸乙酯[非對映異構物之混合物]，呈淺黃色油。

MS: 371.4 $[(\text{M}+\text{H})^+-\text{H}_2\text{O}]$ 。

b) 3-(4-苄氧基-2-乙氧基-苯基)-2(Z,E)-乙氧基-丙烯酸乙酯

3.26克(8.39毫莫耳)[外消旋]-3-(4-苄氧基-2-乙氧基-苯基)-2-乙氧基-3-羥基-丙酸乙酯[非對映異構物之混合物]及0.15克(0.84毫莫耳)4-甲苯磺酸，在200毫升甲苯中迴流30分鐘。蒸發至乾再快速層析(SiO_2 ，己烷/AcOEt=95:5至4:1)可生成2.12克(理論之68%)的3-(4-苄氧基-2-乙氧基-苯基)-2(Z,E)-乙氧基-丙酸乙酯，呈淺黃色油。

MS: 370.1 $(\text{M})^+$ 。

c) [外消旋]-2-乙氧基-3-(2-乙氧基-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯

0.90克10% Pd/C在氫下加至4.49克(12.1毫莫耳) 3-(4-苄氧基-2-乙氧基-苯基)-2(Z,E)-乙氧基-丙烯酸乙酯，溶於80毫升乙醇。大氫壓換上 H_2 ，且懸液在室溫下快速攪拌2小時。在矽藻土上過濾並蒸發溶劑，留下4.23克淺棕色油。快速層析(SiO_2 ，己烷/AcOEt=95:5至1:1)可生成3.41克(理論之99%)[外消旋]-2-乙氧基-3-(2-乙氧基-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯，呈淺黃色油。

MS: 281.0 $(\text{M}-\text{H})^-$ 。

d) [外消旋]-2-乙氧基-3-{2-乙氧基-4-[4-(5-甲基-2-苯基-噻

唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸

類似實例 1d) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(2-乙氧基-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯，與 2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙醇 [PCT Int. Appl. (2002), WO 02/18355 A1] 反應，於四氫呋喃中，並有三苯膦及 DBAD 之存在(重氮二羧酸二第三丁酯)，可生成 [外消旋]-2-乙氧基-4-[4-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸乙酯，其可類似實例 1e) 所述步驟進一步皂化，可生成 [外消旋]-2-乙氧基-3-{2-乙氧基-4-[4-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸，呈無水油。

MS: 454.3 (M-H)⁻。

實例 59

[外消旋]-2-乙氧基-3-(2-乙氧基-4-{2-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸

類似實例 1d) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(2-乙氧基-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(實例 58c) 與 2-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基]-乙醇反應 [PCT Int. Appl. (2001), WO 01/00603 A1] 反應，於四氫呋喃中，並有三苯膦及 DBAD 之存在(重氮二羧酸二第三丁酯)，可生成 [外消旋]-2-乙氧基-3-(2-乙氧基-4-{2-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸乙酯，可類似實例 1e) 所述進一步皂化，以生成 [外消旋]-2-乙氧基-3-(2-乙氧基-4-{2-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸，呈無色油狀。

MS: 522.3 (M-H)⁻。

實例 60

[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-甲基-4-{2-[5-甲基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸

類似實例 1d) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-3-甲基-苯基)-丙酸乙酯(實例 4c)) 與 2-[5-甲基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-乙醇反應(製備自 [外消旋]-4-溴-3-酮基-戊酸甲酯 [PCT Int. Appl. (2001), WO 01/79202] 及 4-三氟甲氧基-硫苯醯胺，類似實例 12a) 及 12b) 所述)，於四氫呋喃中，並有三苯膦及 DEAD(重氮二羧酸二乙酯)之存在，可生成 [外消旋]-2-乙氧基-3-(3-甲基-4-{2-[5-甲基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸乙酯，可類似實例 4e) 所述進一步皂化，可生成 [外消旋]-2-乙氧基-3-(3-甲基-4-{2-[5-甲基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸，呈淺黃色固體。

MS: 508.3 (M-H)⁻。

實例 61

[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-{2-[5-甲基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸

類似實例 1d) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(實例 7a)) 與 2-[5-甲基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-乙醇反應(製備自 [外消旋]-4-溴-3-酮基-戊酸甲酯 [PCT Int. Appl. (2001), WO 01/79202] 及 4-三氟甲氧基-硫苯醯胺，類似實例 12a) 及 12b) 所述)，於四氫呋喃及有三苯膦及 DEAD(重氮二羧酸二乙酯)之存在，可生成 [外消旋]-2-

乙氧基-3-(3-氟-4-{2-[5-甲基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸乙酯，可類似實例4e)所述進一步皂化，生成[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-{2-[5-甲基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸，呈無色固體。

MS: 514.2 (M+H)⁺。

實例 62

[外消旋]-2-異丙氧基-3-{3-甲氧基-4-[2-(5-甲基-2-對位-甲苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸

類似實例1d)所述，[外消旋]-3-(4-羥基-3-甲氧基-苯基)-2-異丙基-丙酸乙酯[製備自異丙氧基-醋酸乙酯(Tetrahedron (1982), 38 (17), 2733-9)及4-苄氧基-3-甲氧基-苄醛，類似實例54a)至c)所述]與2-(5-甲基-2-對位-甲苯基-噻唑-4-基)-乙醇反應(製備自[外消旋]-4-溴-3-酮基-戊酸甲酯[PCT Int. Appl. (2001), WO 01/79202]及4-甲基-硫苯醯胺，類似實例12a)及12b)所述)，於四氫呋喃中，並有三苯膦及DEAD(重氮二羧酸二乙酯)之存在，可生成[外消旋]-2-異丙氧基-3-{3-甲氧基-4-[2-(5-甲基-2-對位-甲苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸乙酯，可類似實例4e)所述進一步皂化，可生成[外消旋]-2-異丙氧基-3-{3-甲氧基-4-[2-(5-甲基-2-對位-甲苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸，呈無色無晶形固體。

MS: 470.2 (M+H)⁺。

實例 63

[外消旋]-3-(3-氟-4-{2-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-2-異丙氧基-丙酸

類似實例 1d) 所述，[外消旋]-3-(3-氟-4-羥基-苯基)-2-異丙氧基-丙酸乙酯(實例 54c)與 2-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基]-乙醇反應(製備自 4-氟甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑(實例 18a)及 4a))，類似實例 13a)至 13d) 所述次序，於四氫呋喃中，並有三苯膦及 DEAD(重氮二羧酸二乙酯)之存在，可生成 [外消旋]-3-(3-氟-4-{2-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-2-異丙氧基-丙酸乙酯，可類似實例 4e) 所述進一步皂化，可生成 [外消旋]-3-(3-氟-4-{2-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-2-異丙氧基-丙酸，呈無色固體。

MS: 498.2 (M+H)⁺。

實例 64

[外消旋]-3-(4-{2-[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3-甲氧基-苯基)-2-乙氧基-丙酸

類似實例 1d) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-3-甲氧基-苯基)-丙酸乙酯(實例 48a)]與 2-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙醇反應(製備自 [外消旋]-4-溴-3-酮基-戊酸甲酯 [PCT Int. Appl. (2001), WO 01/79202] 及 3,5-二甲氧基-硫苯醯胺 (PCT Int. Appl. (1992), WO 92/09586 A1)，類似實例 12a) 及 12b) 所述)，於四氫呋喃中，並有三苯膦及 DEAD(重氮二羧酸二乙酯)之存在，可生成 [外消旋]-3-(4-{2-[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙

氧基}-3-甲氧基-苯基)-2-乙氧基-丙酸乙酯，可類似實例4e)所述進一步皂化，生成[外消旋]-3-(4-{2-[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3-甲氧基-苯基)-2-乙氧基-丙酸，呈淺黃色固體。

MS: 500.3 (M-H)⁻。

實例 65

[外消旋]-3-(4-{2-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3-甲氧基-苯基)-2-異丙氧基-丙酸

類似實例1d)所述，[外消旋]-3-(4-羥基-3-甲氧基-苯基)-2-異丙氧基-丙酸乙酯[製備自異丙氧基-醋酸乙酯(Tetrahedron (1982), 38 (17), 2733-9)及4-苄氧基-3-甲氧基-苄醛，類似實例54a)至c)所述]，與2-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙醇反應(製備自[外消旋]-4-溴-3-酮基-戊酸甲酯[PCT Int. Appl. (2001), WO 01/79202]及3,5-二甲氧基-硫苯醯胺(PCT Int. Appl. (1992), WO 92/09586 A1)，類似實例12a)及12b)所述)，於四氫呋喃中，並有三苯膦及DEAD(重氮二羧酸二乙酯)之存在，可生成[外消旋]-3-(4-{2-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3-甲氧基-苯基)-2-異丙氧基-丙酸乙酯，其可類似實例4e)所述進一步皂化，生成[外消旋]-3-(4-{2-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3-甲氧基-苯基)-2-異丙氧基-丙酸，呈無色固體。

MS: 514.3 (M-H)⁻。

實例 66

[外消旋]-3-(4-{2-[2-(3,5-二甲基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3-甲氧基-苯基)-2-異丙氧基-丙酸

類似實例 1d) 所述，[外消旋]-3-(4-羥基-3-甲氧基-苯基)-2-異丙氧基-丙酸乙酯 [製備自異丙氧基-醋酸乙酯 (Tetrahedron (1982), 38 (17), 2733-9) 及 4-苄氧基-3-甲氧基-苄醛，類似實例 54a) 至 c) 所述]，與 2-[2-(3,5-二甲基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙醇製備自 [外消旋]-4-溴-3-酮基-戊酸甲酯 [PCT Int. Appl. (2001), WO 01/79202] 及 3,5-二甲基-硫苯醯胺 (來自 3,5-二甲基-苄腈及 NaSH, NH₄Cl 於 N,N-二甲替甲醯胺)，類似實例 12a) 及 12b) 所述) 反應，於四氫呋喃中，並有三苯膦及 DEAD (重氮二羧酸二乙酯) 之存在，可生成 [外消旋]-3-(4-{2-[2-(3,5-二甲基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3-甲氧基-苯基)-2-異丙氧基-丙酸乙酯，可類似實例 4e) 所述進一步皂化，生成 [外消旋]-3-(4-{2-[2-(3,5-二甲基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3-甲氧基-苯基)-2-異丙氧基-丙酸，呈淺黃色固體。

MS: 482.3 (M-H)⁻。

實例 67

[外消旋]-3-(4-{2-[2-(3,5-二甲基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3-甲氧基-苯基)-2-乙氧基-丙酸

類似實例 1d) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-3-甲氧基-苯基)-丙酸乙酯 (實例 48a) 與 2-[2-(3,5-二甲基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙醇反應 (製備自 [外消旋]-4-溴-3-酮基-戊酸甲酯 [PCT Int. Appl. (2001), WO 01/79202] 及 3,5-二甲基-

硫苯醯胺(來自3,5-二甲基-苄腈及NaSH, NH₄Cl於N,N-二甲替甲醯胺), 類似實例12a)及12b)所述), 於四氫呋喃中, 並有三苯膦及DEAD(重氮二羧酸二乙酯)之存在, 可生成[外消旋]-3-(4-{2-[2-(3,5-二甲基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3-甲氧基-苯基)-2-乙氧基-丙酸乙酯, 其可類似實例4e)所述進一步皂化, 生成[外消旋]-3-(4-{2-[2-(3,5-二甲基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3-甲氧基-苯基)-2-乙氧基-丙酸, 呈無色固體。

MS: 468.3 (M-H)⁻。

實例68

a) [外消旋]-2-乙氧基-3-(5-乙氧基-2-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯

類似實例1a)所述, 4-苄氧基-5-乙氧基-2-氟-苄醛[製備自5-乙氧基-2-氟-4-羥基-苄醛[PCT Int. Appl. (2001), WO 01/90051 A1]及苄基溴, 碳酸鉍於乙腈]與(1,2-二乙氧基-2-酮乙基)三苯基磷化氯反應[Tetrahedron 50(25), 7543-56 (1994)], 可生成3-(4-苄氧基-5-乙氧基-2-氟-苯基)-2(Z,E)-乙氧基-丙烯酸乙酯。3-(4-苄氧基-5-乙氧基-2-氟-苯基)-2(Z,E)-乙氧基-丙烯酸乙酯, 如實例4c)所述地氫化, 可生成[外消旋]-2-乙氧基-3-(5-乙氧基-2-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯, 呈無色黏稠油狀。

MS: 299.2 (M-H)⁻。

b) [外消旋]-2-乙氧基-3-{5-乙氧基-2-氟-4-[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸

類似實例4d)所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(5-乙氧基-2-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯與4-氯甲基-2-(4-異丙基-苯基)-噻唑反應(製備自4-異丙基-硫苯醯胺及1,3-二氯丙酮，類似實例4a)所述，於乙腈中，並有碳酸鈉之存在，可生成[外消旋]-2-乙氧基-3-{5-乙氧基-2-氟-4-[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸乙酯，其可類似實例4e)所述地進一步皂化，生成[外消旋]-2-乙氧基-3-{5-乙氧基-2-氟-4-[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸，呈淺黃色固體。

MS: 486.3 (M-H)⁻。

實例69

[外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-5-乙氧基-2-氟-苯基)-2-乙氧基-丙酸

類似實例4d)所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(5-乙氧基-2-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(實例68a)]與2-[2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙醇反應(製備自[外消旋]-4-溴-3-酮基-戊酸甲酯[PCT Int. Appl. (2001), WO 01/79202]及4-氯-硫苯醯胺，類似實例12a)及12b)所述)，於四氫呋喃中，並有三苯磷及DEAD(重氮二羧酸二乙酯)之存在，可生成[外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-5-乙氧基-2-氟-苯基)-2-乙氧基-丙酸乙酯，其可類似實例4e)所述進一步皂化，生成[外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-5-乙氧基-2-氟-苯基)-2-乙氧基-丙酸，呈淺黃色固體。

MS: 508.1 (M+H)⁺。

實例 70

a) [外消旋]-3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-2-乙氧基-丙酸乙酯

類似實例 1a) 所述，4-苄氧基-3,5-二氟-苄醛 [製備自 3,5-二氟-4-羥基-苄醛 [Journal of Medicinal Chemistry (1989), 32(2), 450-5] 及苄基溴，碳酸鈉於乙腈]，與 (1,2-二乙氧基-2-酮乙基) 三苯基磷化氯反應 [Tetrahedron 50(25), 7543-56 (1994)] 可生成 3-(4-苄氧基-3,5-二氟-苯基)-2(Z,E)-乙氧基-丙烯酸乙酯，3-(4-苄氧基-3,5-二氟-苯基)-2(Z,E)-乙氧基-丙烯酸乙酯，如實例 4c) 所述般氫化，可生成 3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-2(Z,E)-乙氧基-丙烯酸乙酯。為了氫化丙烯酸部份中之雙鍵，3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-2(Z,E)-乙氧基-丙烯酸乙酯皂化成 3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-2(Z,E)-乙氧基-丙烯酸。3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-2(Z,E)-乙氧基-丙烯酸以 Pd/C 於醋酸中氫化，可生成 [外消旋]-3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-2-乙氧基-丙酸，可再於乙醇中再酯化，於對位-甲苯磺酸存在下，可生成 [外消旋]-3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-2-乙氧基-丙酸乙酯，呈淺黃色黏稠油狀。

MS: 274 (M)⁺。

b) [外消旋]-3-(4-{2-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3,5-二氟-苯基)-2-乙氧基-丙酸

類似實例 1d) 所述，[外消旋]-3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-2-乙氧基-丙酸乙酯，與 2-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙醇反應 (製備自 [外消旋]-4-溴-3-酮基-戊酸甲酯

[PCT Int. Appl. (2001), WO 01/79202]及3,5-二甲氧基-硫苯醯胺(PCT Int. Appl. (1992), WO 92/09586 A1)類似實例12a)及12b))所述，於四氫呋喃中，並有三苯膦及DEAD(重氮二羧酸二乙酯)之存在，可生成[外消旋]-3-(4-{2-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3,5-二氟-苯基)-2-乙氧基-丙酸乙酯，可類似實例4e)所述進一步皂化，生成[外消旋]-3-(4-{2-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3,5-二氟-苯基)-2-乙氧基-丙酸，呈無色固體。
MS: 506.1 (M-H)⁻。

實例71

[外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3,5-二氟-苯基)-2-乙氧基-丙酸

類似實例4d)所述，[外消旋]-3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-2-乙氧基-丙酸乙酯(實例70a))與2-[2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙醇反應(製備自[外消旋]-4-溴-3-酮基-戊酸甲酯[PCT Int. Appl. (2001), WO 01/79202]及4-氯-硫苯醯胺，類似實例12a)及12b)所述)，於四氫呋喃中，並有三苯膦及DEAD(重氮二羧酸二乙酯)之存在，可生成[外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3,5-二氟-苯基)-2-乙氧基-丙酸乙酯，可類似實例4e)所述進一步皂化，生成[外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-3,5-二氟-苯基)-2-乙氧基-丙酸，呈淺黃色無晶形固體。

MS: 480.1 (M-H)⁻。

實例 72

a) [外消旋]-4-[2-(5-甲基-2-對位-甲苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯並[b]噻吩-7-醛

0.275克上述製備(實例 62)之2-(5-甲基-2-對位-甲苯基-噻唑-4-基)-乙醇(1.18毫莫耳)溶於6毫升甲苯中，再於0°C下以0.210克4-羥基-苯並[b]噻吩-7-醛(1.18毫莫耳)，0.309克三苯膦(1.18毫莫耳)，及0.238克(1.18毫莫耳)DIAD相繼處理。之後移去冷卻浴，並繼續攪拌6小時。倒入碎冰，以AcOEt二倍萃取，以稀NaOH洗滌，再以水及NH₄Cl溶液洗滌，在硫酸鎂上乾燥，溶劑蒸發，繼之快速層析(SiO₂，己烷/AcOEt=8/2)，最後產生0.201克標題化合物，呈無色油。

MS: 394.1 (M+H)⁺。

b) [外消旋]-2-乙氧基-3-羥基-3-{4-[2-(5-甲基-2-對位-甲苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯並[b]噻吩-7-基}-丙酸乙酯

LDA於THF之溶液，依據標準步驟製備自0.102克二異丙胺(1.0毫莫耳)及0.61毫升1.5 M BuLi(己烷)於2毫升無水THF，在-10°C下。冷卻至-75°C後，加入溶於1毫升THF之0.121克乙氧基醋酸乙酯(0.92毫莫耳)，並繼續攪拌30分鐘，使烯醇化物完全形成。再於-75°C下加入溶於2毫升THF中之0.120克上述製備之[外消旋]-4-[2-(5-甲基-2-對位-甲苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯並[b]噻吩-7-醛(0.305毫莫耳)，且混合物在此溫度下再保持30分鐘。倒入碎冰/NH₄Cl中，以AcOEt二倍萃取，以水洗，在硫酸鎂上乾燥，溶劑蒸發，繼之快速層析(SiO₂，己烷/AcOEt=7/3)，可生成0.139克標題化

合物(同側/對側-異構物)，呈微黃色油狀。

MS: 526.3 (M+H)⁺。

c) [外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(5-甲基-2-對位-甲苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯並[b]噻吩-7-基}-丙酸乙酯

0.138克上述製備之[外消旋]-2-乙氧基-3-羥基-3-{4-[2-(5-甲基-2-對位-甲苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯並[b]噻吩-7-基}-丙酸乙酯(0.263毫莫耳)溶於1.3毫升三氟醋酸中，在0°C下以0.417毫升三乙基矽烷(10當量)處理，再保持在0°C下及劇烈攪拌中4小時，當TLC顯示起始物消失時。反應混合物再倒入碎冰/AcOEt/NaHCO₃中，有機層以水洗(水相之pH值~8)，再以鹽水洗，在硫酸鎂上乾燥，並蒸發至乾。快速層析(SiO₂，己烷/AcOEt=82/18)可生成0.090克粗製化合物，呈無色油。

MS: 510.4 (M+H)⁺。

c) [外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(5-甲基-2-對位-甲苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯並[b]噻吩-7-基}-丙酸

0.089克上述製備之[外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(5-甲基-2-對位-甲苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯並[b]噻吩-7-基}-丙酸乙酯(0.175毫莫耳)溶於1.1毫升THF/EtOH=1/1中，以0.53毫升NaOH(3當量)處理，在環境溫度下保持1小時。反應混合物再倒入碎冰/AcOEt/HCl(稀)中，有機層以水洗，在硫酸鎂上乾燥，並蒸發至乾。自己烷/AcOEt中結晶，可生成最終0.074克標題化合物，呈白色晶體，mp 126-27°C。

MS: 480.3 (M-H)⁻。

實例 73

[外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯-1-基)-2-乙氧基-丙酸

類似實例 72 般製備，但是在 a) 步驟中使用 4-羥基-苯-1-醛，取代 4-羥基-苯並[b]噻吩-7-醛，及 2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙醇(實例 12b)) 取代 2-(5-甲基-2-對位-甲苯基-噻唑-4-基)-乙醇，呈白色固體，mp 90-93°C。

MS: 516.4 (M-H)⁻。

實例 74

[外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯並[b]噻吩-7-基)-2-乙氧基-丙酸

類似實例 72 般製備，但在 a) 步驟中使用 2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙醇(實例 12b)) 取代 2-(5-甲基-2-對位-甲苯基-噻唑-4-基)-乙醇，呈白色固體，mp 152-154°C。

MS: 522.4 (M-H)⁻。

實例 75

[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-{2-[2-(4-異丙基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯並[b]噻吩-7-基)-2-乙氧基-丙酸

類似實例 72 般製備，但在步驟 a) 中使用 2-[2-(4-異丙基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙醇(見實例 41) 取代 2-(5-甲基-2-對位-甲苯基-噻唑-4-基)-乙醇，呈白色晶體，mp 120-22°C。

MS: 508.3 (M-H)⁻。

實例 76

[外消旋]-2-異丙氧基-3-(4-{2-[2-(4-異丙基-苯基)-5-甲基-

噻唑-4-基]-乙氧基}-萘-1-基)-丙酸

類似實例 73 製備，但在步驟 a) 中使用 2-[2-(4-異丙基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙醇(見實例 41) 取代 2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙醇，及於步驟 b) 中以異丙氧基醋酸乙酯取代乙氧基醋酸乙酯，呈白色泡沫。

MS: 516.4 (M-H)⁻。

實例 77

[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-{2-[2-(4-異丙基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-萘-1-基)-丙酸

類似實例 76 製備，但在步驟 b) 中以乙氧基醋酸乙酯取代異丙氧基乙酸乙酯，呈白色晶體，111-13°C。

MS: 504.2 (M+H)⁺。

實例 78

[外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(5-甲基-2-對位-甲苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-萘-1-基}-丙酸

類似實例 72 所述，但在步驟 c) 中 4-羥基-萘-1-醛取代 4-羥基-苯並[b]噻吩-7-醛，呈白色晶體，mp 140-41°C。

MS: 474.3 (M-H)⁻。

實例 79

[外消旋]-2-異丙氧基-3-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-萘並[b]噻吩-7-基}-丙酸

依實例 72 製備，但在步驟 a) 中使用 2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙醇(見實例 1) 取代 2-(5-甲基-2-對位-甲苯基-噻唑-4-基)-乙醇，及在步驟 b) 中異丙氧基醋酸乙酯取代乙氧基

醋酸乙酯，呈摻白色固體，mp 73°C。

MS: 482.2 (M+H)⁺。

實例 80

[外消旋]-3-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-萘-1-基}-2-丙氧基-丙酸

類似實例 76 製備，但在步驟 a) 中以 2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙醇 (見實例 1) 取代 2-[2-(4-異丙基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙醇，及在步驟 b) 中以丙氧基醋酸乙酯取代異丙氧基醋酸乙酯，呈白色固體，95-99°C。

MS: 474.3 (M-H)⁻。

實例 81

[外消旋]-2-甲氧基-3-{4-[2-(5-甲基-2-對位-甲苯-噻唑-4-基)-乙氧基]-萘-1-基}-丙酸

類似實例 78，但在步驟 b) 中以甲氧基乙酸乙酯取代乙氧基乙酸乙酯，呈白色晶體，155-56°C。

MS: 462.2 (M+H)⁺。

實例 82

[外消旋]-3-{4-[2-(5-甲基-2-對位-甲苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-萘-1-基}-2-丙氧基-丙酸

類似實例 81，但在步驟 b) 中以丙氧基醋酸乙酯取代甲氧基醋酸乙酯，呈白色晶體，mp 123-24°C。

MS: 488.3 (M-H)⁻。

實例 83

[外消旋]-3-(4-{2-[2-(3,5-二甲基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-

乙氧基}-苯並[b]噻吩-7-基)-2-乙氧基-丙酸

類似實例 72 所述，但在步驟 a) 中使用 2-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙醇(見實例 70b)) 取代 2-(5-甲基-2-對位-甲苯基-噻唑-4-基)-乙醇，呈白色晶體，mp 148-50 °C。

MS: 526.3 (M-H)⁻。

實例 84

[外消旋]-3-(4-{2-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯並[b]噻吩-7-基)-2-甲氧基-丙酸

類似實例 83，但在步驟 b) 中以甲氧基醋酸乙酯替代乙氧基醋酸乙酯，呈白色晶體，mp 156-57 °C。

MS: 512.3 (M-H)⁻。

實例 85

[外消旋]-3-(4-{2-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯並[b]噻吩-7-基)-2-異丙氧基-丙酸

類似實例 83，但在步驟 b) 中以異丙氧基醋酸乙酯替代乙氧基醋酸乙酯，呈白色晶體，mp 150-52 °C。

MS: 540.3 (M-H)⁻。

實例 86

[外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯-1-基)-2-異丙氧基-丙酸

類似實例 73，但在步驟 b) 中以異丙氧基醋酸乙酯替代乙氧基醋酸乙酯，呈白色固體，mp 75-85 °C。

MS: 530.3 (M-H)⁻。

實例 87

[外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯並[b]噻吩-7-基)-2-丙氧基-丙酸

類似實例 74，但在步驟 b) 中使用丙氧基醋酸乙酯取代乙氧基醋酸乙酯，呈白色固體，mp 76°C。

MS: 536.3 (M-H)⁻。

實例 88

[外消旋]-3-(4-{2-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-萘-1-基)-2-乙氧基-丙酸

類似實例 83，但在步驟 a) 中使用 4-羥基-萘-1-醛取代 4-羥基-苯並[b]噻吩-7-醛，呈白色晶體，mp 133-35°C。

MS: 520.3 (M-H)⁻。

實例 89

[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-{2-[2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-萘-1-基}-丙酸

類似實例 80，但在步驟 b) 中使用乙氧基醋酸乙酯取代丙氧基醋酸乙酯，呈白色固體，mp 140-43°C。

MS: 460.3 (M-H)⁻。

實例 90

[外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯並[b]噻吩-7-丙酸

類似實例 89，但在步驟 a) 中以 4-羥基-苯並[b]噻吩-7-醛替代 4-羥基-萘-1-醛，呈白色固體，mp 146-48°C。

MS: 466.2 (M-H)⁻。

實例 91

a) [外消旋]-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(4-甲基-2-苯基-噻唑-5-基甲氧基)-苯基]-丙酸乙酯

類似實例 10c) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯(實例 10b)) 與 (4-甲基-2-苯基-噻唑-5-基)-甲醇反應 [PCT Int. Appl. WO 02/80899 A1]，於三苯膦及重氮二羧酸二乙酯之存在下，可生成 [外消旋]-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(4-甲基-2-苯基-噻唑-5-基甲氧基)-苯基]-丙酸乙酯，呈無色油。

MS: 440.2 (M+H)⁺, 396.3, 227.3。

b) [外消旋]-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(4-甲基-2-苯基-噻唑-5-基甲氧基)-苯基]-丙酸

類似實例 10d) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(4-甲基-2-苯基-噻唑-5-基甲氧基)-苯基]-丙酸乙酯，以 LiOH 處理，以得 [外消旋]-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(4-甲基-2-苯基-噻唑-5-基甲氧基)-苯基]-丙酸，呈無色油。

MS: 434.4 (M+Na)⁺, 412.2 (M+H)⁺, 315.1, 228.3。

實例 92

a) [外消旋]-3-{4-[2-(2-氯-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸乙酯

類似實例 10c) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯(實例 10b)) 與 [2-(2-氯-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基]-甲醇反應(製備自 2-氯-硫苯醯胺及 2-氯-乙醯基醋酸乙酯，類似實例 33a) 所述及 33b))，於三苯膦及重氮二羧酸

二乙酯之存在下，可生成[外消旋]-3-{4-[2-(2-氯-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸乙酯，呈無色油。

MS: 496.2 (M+Na)⁺, 474.1 (M+H)⁺。

b) [外消旋]-3-{4-[2-(2-氯-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸

類似實例10d)所述，[外消旋]-3-{4-[2-(2-氯-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸乙酯以LiOH處理，以得[外消旋]-3-{4-[2-(2-氯-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，呈無色油。

MS: 468.1 (M+Na)⁺, 446.2 (M+H)⁺, 371.3。

實例93

a) 1-溴-2-氟-4-(苯基甲氧基)-苯

類似實例23b)所述，1-氟-3-(苯基甲氧基)苯(於製備1-氟-3-(苯基甲氧基)-苯，見A.A. Durrani, J.H.P. Tyman, J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1 1979, 8, 2079-2087)以N-溴琥珀醯亞胺處理，於濃硫酸存在下可生成1-溴-2-氟-4-(苯基甲氧基)-苯，呈無色油。

b) 4-苄氧基-2-氟-苄醛

類似實例23c)所述，1-溴-2-氟-4-(苯基甲氧基)-苯以n-BuLi及N,N-二甲替甲醯胺在無水四氫呋喃中處理，可生成4-苄氧基-2-氟-苄醛，呈摻白色晶體。

MS: 230.1(M)⁺

c) (S)-4-苄基-3-[(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-氟-苯基)-2-乙氧基

-3-羥基-丙醯基]-噁唑啉-2-酮

類似實例 17a) 所述，(S)-苄基-3-乙氧基乙醯基-噁唑啉-2-酮(於製備(S)-苄基-3-乙氧基乙醯基-噁唑啉-2-酮，見 D. Haigh, H.C. Birrell, B.C.C. Cantello, D.S. Eggleston, R.C. Haltiwanger, R.M. Hindley, A. Ramaswamy, N.C. Stevens, *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 10, 1353-1367) 與 4-苄氧基-2-氟-苄醛反應，於三乙胺及三氟磺酸二正丁基硼之存在下，可生成(S)-4-苄基-3-[(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-氟-苄基)-2-乙氧基-3-羥基-丙醯基]-噁唑啉-2-酮，呈無色泡沫。依據¹H-NMR 光譜學，四種異構物之一強烈優勢。構型暫定為 2S,3R，依據 D. Haigh et al., *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 10, 1353-1367。

MS: 516.2 (M+Na)⁺, 476.2, 435.3, 419.3, 387.1, 330.2, 203.1。

d) (2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-氟-苄基)-2-乙氧基-3-羥基-丙酸甲酯

類似實例 17b) 所述，(S)-4-苄基-3-[(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-氟-苄基)-2-乙氧基-3-羥基-丙醯基]-噁唑啉-2-酮與甲氧化鈉於甲醇中處理，可生成(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-氟-苄基)-2-乙氧基-3-羥基-丙酸甲酯，呈無色液體。依據¹H-NMR 質譜學，可得一個單一非對映異構物。

MS: 371.3 (M+Na)⁺, 331.3, 303.2, 279.2, 242.2。

e) (2S)-3-(4-苄氧基-2-氟-苄基)-2-乙氧基-丙酸甲酯

類似實例 17c) 所述，(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-氟-苄基)-2-乙氧基-3-羥基-丙酸甲酯以三乙基矽烷於三氟醋酸中處

理，可生成(2S)-3-(4-苄氧基-2-氟-苯基)-2-乙氧基-丙酸甲酯，呈無色液體。

MS: 355.2 (M+Na)⁺, 350.3 (M+NH₄)⁺, 333.3 (M+H)⁺, 245.3。

f) (2S)-2-乙氧基-3-(2-氟-4-羥基-苯基)-丙酸甲酯

類似實例17d)所述，(2S)-3-(4-苄氧基-2-氟-苯基)-2-乙氧基-丙酸甲酯，在10% Pd/C上氫化，可生成(2S)-2-乙氧基-3-(2-氟-4-羥基-苯基)-丙酸甲酯，呈無色液體。

MS: 265.2 (M+Na)⁺, 260.2 (M+NH₄)⁺, 243.3 (M+H)⁺, 197.1, 155.3。

g) (S)-3-{4-[2-(4-氟-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-氟-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯

類似實例14b)所述，(2S)-2-乙氧基-3-(2-氟-4-羥基-苯基)-丙酸甲酯與4-氟甲基-2-(4-氟-苯基)-噻唑(實例14a))反應，在碳酸鈉及碘化鉀之存在下，可生成(S)-3-{4-[2-(4-氟-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-氟-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯，呈淺黃色油。

MS: 472.0 (M+Na)⁺, 450.2 (M+H)⁺。

h) (S)-3-{4-[2-(4-氟-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-氟-苯基}-2-乙氧基-丙酸

類似實例10d)所述，(S)-3-{4-[2-(4-氟-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-氟-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯，與LiOH處理，可得(S)-3-{4-[2-(4-氟-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-氟-苯基}-2-乙氧基-丙酸，呈淺黃色固體。

MS: 436.1 (M+H)⁺, 390.9, 304.2, 261.7, 241.3。

實例 94

a) 4-苄氧基-苯並呋喃

對碳酸鉀(2.68克, 19.4毫莫耳)於N,N-二甲替甲醯胺(8毫升)之懸液中, 加入4-羥基-苯並呋喃(2.6克, 19.4毫莫耳)於N,N-二甲替甲醯胺(8毫升)之溶液, 2°C及氫大氣之下(4-羥基-苯並呋喃之製備見: G. Kneen, P.J. Maddocks, Syn. Commun. 1986, 16, 1635-1640)。經過2°C下攪拌50分鐘後, 以5分鐘加入苄基溴(3.3毫升, 19.4毫莫耳)於2°C下。懸浮液在2°C下再攪拌30分鐘, 於環境溫度下1.5小時。於加入冰水後(20毫升), 溶液以二乙醚萃取二次。混合的萃取物以鹽水洗三次, 再於硫酸鈉上乾燥。溶劑蒸發可生成黃色油, 其以管柱層析純化(矽膠, 己烷)可生成4.3克(19.2毫莫耳, 99%)標題化合物, 呈無色油狀。

MS: 224.1 (M)⁺。

b) 4-苄氧基-苯並呋喃-7-醛

無水N,N-二甲替甲醯胺(12.1克, 166毫莫耳)在氫大氣下, 以攪拌及冷卻方式逐滴加至磷醯氯中(11.4克, 75毫莫耳), 如此速率使溫度不超過10°C。在10°C下30分鐘後, 以30分鐘逐滴加入於N,N-二甲替甲醯胺(9毫升)中之4-苄氧基-苯並呋喃溶液(9.3克, 41毫莫耳)。反應混合物在環境溫度下攪拌30分鐘, 再繼續加熱至100°C。在100°C下10分鐘後, 混合物在85°C下加熱3小時, 冷卻至10°C, 以25%醋酸鈉水溶液中和, 在冷卻下以二乙醚萃取。萃取物以飽和的碳酸氫鈉水溶液洗滌, 再以水洗, 並於硫酸鈉上乾燥。在減壓

下移去溶劑，可生成棕色油，其可以管柱層析純化(矽膠，己烷/AcOEt=19/1)可生成1.8克(7毫莫耳，17%)標題化合物，呈黃油狀。

MS: 252.1 (M)⁺。

c) 3-(4-苄氧基-苯並呋喃-7-基)-2Z-乙氧基-丙烯酸乙酯

(1,2-二乙氧基-2-酮乙基)三苯磷化氯(2.04克，4.8毫莫耳)及DBU(0.8克，5.2毫莫耳)於THF(40毫莫耳)之懸液，在環境溫度及氬大氣下攪拌10分鐘[(1,2-二乙氧基-2-酮乙基)三苯磷化氯之製備，見K.K. Bach, H.R. El-Seedi, H.M. Jensen, H.B. Nielson, I. Thomson, K.B.G. Torsell, Tetrahedron 1994, 50, 7543-7556]。加入4-苄氧基-苯並呋喃-7-醛(0.8克，3.2毫莫耳)，且混合物在迴流下加熱12小時。溶劑在減壓下濃縮，殘留物以乙酸乙酯吸收，以飽和的NH₄C水溶液洗滌，再以鹽水洗二次。有機層在硫酸鈉上乾燥，溶劑於減壓下移去，且殘留物以管柱層析純化(矽膠，己烷/AcOEt= 9/1)可生成0.8克(2.2毫莫耳，69%)標題化合物，呈無色油。

MS: 366.1 (M)⁺, 275.1, 173.0。

d) [外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-2,3-二氫-苯並呋喃-7-基)-丙酸乙酯

3-(4-苄氧基-苯並呋喃-7-基)-2Z-乙氧基-丙烯酸乙酯(420毫克，1.15毫莫耳)於甲醇(17毫升)在10% Pd/C(100毫克)上氫化，於環境溫度下20小時。濾去催化劑，溶劑於減壓下蒸發，且殘留物層析(矽膠，己烷/AcOEt=4/1)可生成240毫克(0.86毫莫耳，75%)的標題化合物，呈無色液體。

MS: 279.1 (M-H)⁻, 265.2, 141.0。

e) [外消旋]-3-{7-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2,3-二氫-苯並呋喃-4-基}-2-乙氧基-丙酸乙酯

類似實例14b)所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-2,3-二氫-苯並呋喃-7-基)-丙酸乙酯，與4-氯甲基-2-(4-氯苯基)-噻唑(實例14a))反應，於碳酸鈉及碘化鉀存在下，可生成[外消旋]-3-{7-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2,3-二氫-苯並呋喃-4-基}-2-乙氧基-丙酸乙酯，呈無色油。

MS: 490.2 (M+H)⁺, 488.3 (M+H)⁺, 442.2, 414.2, 249.2。

f) [外消旋]-3-{7-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2,3-二氫-苯並呋喃-4-基}-2-乙氧基-丙酸

類似實例10d)所述，[外消旋]-3-{7-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2,3-二氫-苯並呋喃-4-基}-2-乙氧基-丙酸乙酯，以LiOH處理以得[外消旋]-3-{7-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2,3-二氫-苯並呋喃-4-基}-2-乙氧基-丙酸，呈無色油。

MS: 458.3 (M-H)⁻, 340.2, 283.2, 255.4。

實例95

a) [外消旋]-3-(3-苄氧基-苯並呋喃-7-基)-2-乙氧基-丙酸甲酯

鎂屑(0.5克，20.6毫莫耳)加至3-(4-苄氧基-苯並呋喃-7-基)-2Z-乙氧基-丙烯酸乙酯(0.8克，2.18毫莫耳；實例94c))於甲醇(26毫升)及THF(13毫升)在環境溫度下之攪拌溶液中。懸液加溫至40°C，直到氫氣停止逸出為止。之後，加

熱浴以水浴替代，加入額外的鎂屑(1克，41.2毫莫耳)且反應混合物繼續攪拌12小時。懸液冷卻至0°C，再加25%鹽酸水溶液直到固體溶解為止。混合物以乙酸乙酯萃取二次，且混合的乙酸乙酯溶液以水洗三次，再於硫酸鈉上乾燥。溶劑蒸發可生成標題化合物(0.77克，2.16毫莫耳，99%)，其可用於下一步驟勿需再進一步純化。

MS: 354.2 (M)⁺, 237.2。

b) [外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-苯並呋喃-7-基)-丙酸甲酯

二甲硫(4.4毫升，60毫莫耳)及三氟化硼二乙基醚化物(46%純度，3.3毫升，12毫莫耳)加至[外消旋]-3-(3-苄氧基-苯並呋喃-7-基)-2-乙氧基-丙酸甲酯(0.85克，2.4毫莫耳)於二氯甲烷(25毫升)在氬大氣下之冰冷溶液中。混合物在環境溫度下攪拌6小時，倒入冰水中，以二氯甲烷萃取三次。混合的萃取物以鹽水洗，再於硫酸鈉上乾燥，在減壓下移去溶劑，可生成棕色油，其以管柱層析純化(矽膠，己烷/AcOEt = 4/1)可生成0.45克(1.7毫莫耳，71%)標題化合物，呈淺黃色油。

MS: 263.0 (M-H)⁻。

c) [外消旋]-3-{7-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯並呋喃-4-基}-2-乙氧基-丙酸甲酯

類似實例14b)所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-苯並呋喃-7-基)-丙酸甲酯與4-氯甲基-2-(4-氯-苯基)-噻唑(實例14a))反應，於碳酸鈉及碘化鉀之存在下，可生成[外消旋]-3-{7-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯並呋喃-4-

基}-2-乙氧基-丙酸甲酯，呈無色油。

MS: 489.3 (M+NH₄)⁺, 472.2 (M+H)⁺, 426.3, 325.3, 225.3。

d) [外消旋]-3-{7-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯並呋喃-4-基}-2-乙氧基-丙酸

類似實例 10d)，[外消旋]-3-{7-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯並呋喃-4-基}-2-乙氧基-丙酸甲酯以 LiOH 處理，以生成 [外消旋]-3-{7-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯並呋喃-4-基}-2-乙氧基-丙酸，呈無色固體。

MS: 456.2 (M-H)⁻, 410.2, 340.1。

實例 96

a) [外消旋]-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸乙酯

類似實例 14b)，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯(實例 10b))與 4-溴甲基-5-甲基-2-苯基-噻唑反應 [PCT Int. Appl. (2001), WO 01/19805 A1])，於碳酸鈉及碘化鉀之存在下，以生成 [外消旋]-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸乙酯，呈無色液體。

MS: 462.3 (M+Na)⁺, 440.4 (M+H)⁺, 394.3, 229.2。

b) [外消旋]-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸

類似實例 10d) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸乙酯以 LiOH 處理，可得 [外消旋]-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(5-甲基-2-苯基-

噻唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸，呈無色液體。

MS: 434.2 (M+Na)⁺, 412.3 (M+H)⁺, 313.2, 229.2。

實例 97

a) [外消旋]-3-{4-[2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸乙酯

類似實例 14b) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯(實例 10b)) 與 4-溴甲基-2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噻唑(JP 62178590 A2) 反應，於碳酸鈉及碘化鉀存在下，可生成 [外消旋]-3-{4-[2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸乙酯，呈淺黃色晶體。

MS: 496.1 (M+Na)⁺, 476.3 (M+H)⁺, 474.2 (M+H)⁺, 263.2。

b) [外消旋]-3-{4-[2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸

類似實例 10d) 所述，[外消旋]-3-{4-[2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸乙酯，以 LiOH 處理，可得 [外消旋]-3-{4-[2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，呈無色固體。

MS: 468.3 (M+Na)⁺, 446.2 (M+H)⁺。

實例 98

a) [外消旋]-2-乙氧基-3-(4-{2-[2-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯

類似實例 10c) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯(實例 10b)) 與 2-[2-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙醇反應(製備 [外消旋]-4-溴-3-酮基-戊酸甲酯

[PCT Int. Appl. (2001), WO 01/79202]及4-甲氧基-硫苯醯胺，類似實例12a)及12b)所述)，於三苯膦及重氮二羧酸二第三丁酯之存在下，可生成[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-{2-[2-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯，呈黃色晶體。

b) [外消旋]-2-乙氧基-3-(4-{2-[2-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-丙酸

類似實例10d)所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-{2-[2-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯以LiOH處理，可生成[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-{2-[2-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-丙酸，呈無色油。

MS: 478.5 (M+Na)⁺, 456.5 (M+H)⁺。

實例99

a) [外消旋]-2-乙氧基-3-(4-{2-[2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯

類似實例10c)所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯(實例10b))與2-[2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-乙醇(製備4-甲氧基-硫苯醯胺及1,3-二氯丙酮，類似實例4a)所述)，可生成4-氯甲基-2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑，繼之側鏈延長，類似實例13a)至13d)所述次序，於三苯膦及重氮二羧酸二第三丁酯之存在下，可生成[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-{2-[2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯，呈淺黃色固體。

MS: 492.3 (M+Na)⁺, 470.2 (M+H)⁺, 424.3, 396.3。

b) [外消旋]-2-乙氧基-3-(4-{2-[2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-丙酸

類似實例10d)所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-{2-[2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯以LiOH處理，可得[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-{2-[2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-丙酸，呈無色液體。

MS: 440.3 (M-H)⁻, 394.1。

實例100

a) [外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(3-甲氧基-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸乙酯

類似實例10c)所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯(實例10b))與[2-(3-甲氧基-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基]-甲醇反應(製備自3-甲氧基-硫苯醯胺[PCT Int. Appl. (2002), WO 0100433 A1]及2-氯-乙醯基乙酸乙酯，類似實例33a)及33b)所述)，並有三苯膦及重氮二羧酸二第三丁酯之存在，可生成[外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(3-甲氧基-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸乙酯，呈淺黃色固體。

MS: 492.3 (M+Na)⁺, 470.2 (M+H)⁺, 426.4, 339.2, 255.2。

b) [外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(3-甲氧基-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸

類似實例10d)所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(3-甲氧基

基-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸乙酯以LiOH處理，可得[外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(3-甲氧基-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸，呈無色泡沫。

MS: 440.3 (M-H)⁻, 394.1, 255.3。

實例 101

a) [外消旋]-3-{4-[2-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸乙酯

類似實例 10c) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯(實例 10b)) 與 2-(2,4-二氯-苯基)-5-甲氧基甲基-4-甲基-噻唑反應(製備自 2,4-二氯-硫苯醯胺及 2-氯-乙醯基醋酸乙酯，類似實例 33a) 及 33b) 所述)，並有三苯膦及 N,N,N',N'-四甲基重氮二羧醯胺之存在，以生成[外消旋]-3-{4-[2-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸乙酯，呈無色液體。

MS: 510.4 (M+H)⁺, 509.3 (M+H)⁺, 508.3 (M+H)⁺。

b) [外消旋]-3-{4-[2-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸

類似實例 10d) 所述，[外消旋]-3-{4-[2-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸乙酯以LiOH處理，可得到[外消旋]-3-{4-[2-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，呈無色固體。

MS: 478.1 (M-H)⁻, 432.2。

實例 102

a) [外消旋]-3-(4-{3-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-丙氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸乙酯

類似實例 10c) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯(實例 10b)) 與 3-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-丙-1-醇反應(製備自甲烷磺酸 2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]乙酯[得自 2-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙醇(實例 12b)]及甲烷磺醯氯，於吡啶，0°C) 依據實例 13a) 至 d) 所述之次序)，於三苯膦及 N,N,N',N'-四甲基重氮二羧醯胺存在下，可生成 [外消旋]-3-(4-{3-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-丙氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸乙酯，呈無色液體。

MS: 546.4 (M+Na)⁺, 524.4 (M+H)⁺, 425.5。

b) [外消旋]-3-(4-{3-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-丙氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸

類似實例 10d) 所述，[外消旋]-3-(4-{3-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-丙氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸乙酯以 LiOH 處理，可得 [外消旋]-3-(4-{3-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-丙氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸，呈無色液體。

MS: 494.4 (M-H)⁻, 450.2。

實例 103

a) 4-苄氧基-2,6-二甲基-苄醛

類似實例 23d) 所述，4-羥基-2,6-二甲基-苄醛與苄基溴反

應，於碳酸鉀之存在下，可生成4-苄氧基-2,6-二甲基-苄醛，呈橘色液體。

MS: 241.2 (M+H)⁺, 181.0。

b) (S)-4-苄基-3-[(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2,6-二甲基-苯基)-2-乙氧基-3-羥基-丙醯胺]-喹啉-2-酮

類似實例17a)所述，(S)-4-苄基-3-乙氧基乙醯基-喹啉-2-酮(於製備(S)-4-苄基-3-乙氧基乙醯基-喹啉-2-酮，見D. Haigh, H.C. Birrell, B.C.C. Cantello, D.S. Eggleston, R.C. Haltiwanger, R.M. Hindley, A. Ramaswamy, N.C. Stevens, Tetrahedron: Asymmetry 1999, 10, 1353-1367)與4-苄氧基-2,6-二甲基-苄醛反應，於三乙胺及三氟磺酸二正丁基硼之存在下，可生成(S)-4-苄基-3-[(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2,6-二甲基-苯基)-2-乙氧基-3-羥基-丙醯基]-喹啉-2-酮，呈無色液體。依據¹H-NMR光譜學，四種異構物之一強烈優勢。構型暫定為2S,3R，依據D. Haigh et al., Tetrahedron: Asymmetry 1999, 10, 1353-1367。

MS: 526.3 (M+Na)⁺, 486.3, 358.2, 309.1, 281.2, 237.2。

c) (2S,3R)-3-(4-苄氧基-2,6-二甲基-苯基)-2-乙氧基-3-羥基-丙酸甲酯

類似實例17b)所述，(S)-4-苄基-3-[(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2,6-二甲基-苯基)-2-乙氧基-3-羥基-丙醯基]-喹啉-2-酮，以甲氧化鈉於甲醇中處理，可生成(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2,6-二甲基-苯基)-2-乙氧基-3-羥基-丙酸甲酯，呈無色液體。依據¹H-NMR質譜學，可得一個單一非對映異構物。

MS: 381.2 (M+Na)⁺, 376.3 (M+NH₄)⁺, 341.2, 313.2, 213.3。

d) (2S)-3-(4-苄氧基-2,6-二甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸甲酯

類似實例 17c) 所述，(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2,6-二甲基-苯基)-2-乙氧基-3-羥基-丙酸甲酯以三乙基矽烷於三氟醋酸中處理，可生成(2S)-3-(4-苄氧基-2,6-二甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸甲酯，呈無色液體。

MS: 360.3 (M+NH₄)⁺, 284.1, 201.1。

e) (2S)-2-乙氧基-3-(4-羥基-2,6-二甲基-苯基)-丙酸甲酯

類似實例 17d) 所述，(2S)-3-(4-苄氧基-2,6-二甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸甲酯在 10% Pd/C 上氫化，可生成(2S)-2-乙氧基-3-(4-羥基-2,6-二甲基-苯基)-丙酸甲酯，呈無色液體。

MS: 275.2 (M+Na)⁺, 270.3 (M+NH₄)⁺, 253.3 (M+H)⁺。

f) (S)-3-{4-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2,6-二甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯

類似實例 14b) 所述，(2S)-2-乙氧基-3-(4-羥基-2,6-二甲基-苯基)-丙酸甲酯與 4-氯甲基-2-(4-氯-苯基)-噻唑(實例 14a)) 反應，於碳酸鈉及碘化鉀之存在下，可生成(S)-3-{4-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2,6-二甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯，呈摻白色固體。

g) (S)-3-{4-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2,6-二甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸

類似實例 10d) 所述，(S)-3-{4-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2,6-二甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯，以 LiOH 處

理，可得(S)-3-{4-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2,6-二甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，呈淺黃色固體。

MS: 444.3 (M-H)⁻, 381.0, 309.2。

實例 104

a) 5-氯甲基-2-(4-氯-苯基)-甲基-噻唑

對[2-(4-氯-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基]-甲醇(643毫克，2.7毫莫耳，得自4-氯-硫苯醯胺及2-氯-乙醯基乙酸乙酯，類似實例33a)及33b)所述，於四氫呋喃(4毫升)中，在-10°C及氬大氣下加入亞硫醯二氯(390微升，5.4毫莫耳)。反應混合物攪拌30分鐘，加入飽和的碳酸氫鈉水溶液/冰水1/1，且予以分層。水層以二氯甲烷萃取二次。混合的有機層以冰水/鹽水(1/1)洗二次，在硫酸鈉上乾燥，且溶劑於真空下蒸發，可生成標題化合物(595毫克，2.3毫莫耳，86%)，呈無色固體。

MS: 262.3 (M)⁺, 240.2。

b) [2-(4-氯-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基]-乙腈

四丁基銨化氰(804毫克，3毫莫耳)加至5-氯甲基-2-(4-氯-苯基)-甲基-噻唑(595毫克，2.3毫莫耳)於乙腈(25毫升)之溶液中。溶液在環境溫度下攪拌16小時。加入飽和的碳酸氫鈉水溶液/冰水(1/1)及二乙醚，且予以分層。水層以二乙醚萃取一次以上，混合的有機層以冰水/鹽水(1/1)洗滌，在硫酸鈉上乾燥，且溶劑於真空下蒸發，可生成橘色晶體，其可以管柱層析純化(矽膠，環己烷/AcOEt)以生成370毫克(1.5毫莫耳，65%)標題化合物，呈淺黃色固體。

MS: 249.4 (M+H)⁺, 224.5, 217.5。

c) [2-(4-氯-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基]-乙醇

[2-(4-氯-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基]-醋酸(300毫克, 1.1毫莫耳; 製備自[2-(4-氯-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基]-乙腈, 類似實例13b)所述), 於四氫呋喃(4.5毫升), 在0°C下以甲硼烷-四氫呋喃複合物處理(1 M溶液, 於四氫呋喃中; 2.8毫升, 2.8毫莫耳)。移去冷卻浴, 且反應混合物在環境溫度下攪拌16小時。以MeOH及冰水小心地驟冷, 以AcOEt二倍萃取, 以冰水/鹽水(1/1)洗滌, 在硫酸鎂上乾燥, 並蒸發溶劑留下粗製產物, 可在MeOH中迴流30分鐘釋出定量自由態醇。溶劑於真空下蒸發, 且殘留物以管柱層析純化(矽膠, 庚烷/AcOEt)以生成240毫克(0.95毫莫耳, 84%)標題化合物, 為無色固體。

MS: 254.3 (M+H)⁺, 228.3。

d) [外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-氯-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸乙酯

類似實例10c)所述, [外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯(實例10b))與2-[2-(4-氯-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基]-乙醇反應, 於三丁膦及N,N,N',N'-四甲基重氮二羧醯胺存在下, 可生成[外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-氯-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸乙酯, 呈無色液體。

MS: 490.2 (M+H)⁺, 488.3 (M+H)⁺, 444.2, 356.3。

e) [外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-氯-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基]-乙

氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸

類似實例 10d) 所述，[外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-氯-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸乙酯，以 LiOH 處理，可得到 [外消旋]-3-(4-{2-[2-(4-氯-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸，呈淺黃色固體。

MS: 458.3 (M-H)⁻, 412.2。

實例 105

a) [外消旋]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-丙酸乙酯

類似實例 14b) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯(實例 10b)) 與 5-氯甲基-4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑反應 [PCT Int. Appl. (2002), WO 0292590 A1]，於碳酸銨及碘化鉀之存在下，可生成 [外消旋]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-丙酸乙酯，呈無色液體。

MS: 530.3 (M+Na)⁺, 508.3 (M+H)⁺, 256.1。

b) [外消旋]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-丙酸

類似實例 10d) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-丙酸乙酯，以 LiOH 處理，可得 [外消旋]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-丙酸，呈淺黃色固體。

MS: 478.2 (M-H)⁻, 434.3。

實例 106

a) [外消旋]-3-(4-{2-[2-(2-氯-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸乙酯

類似實例 10c) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯(實例 10b)) 與 2-[2-(2-氯-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基]-乙醇反應(製備自 [2-(2-氯-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基]-甲醇(得自 2-氯-硫苯醯胺及 2-氯-乙醯基醋酸乙酯，類似實例 33a) 及 33b) 所述)，依據實例 104a) 及 c) 所述)，於三苯膦及重氮二羧酸二第三丁酯之存在下，可生成 [外消旋]-3-(4-{2-[2-(2-氯-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸乙酯，呈無色液體。

MS: 510.3 (M+Na)⁺, 490.4 (M+H)⁺, 488.2 (M+H)⁺, 350.3, 296.4, 250.3。

b) [外消旋]-3-(4-{2-[2-(2-氯-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸

類似實例 10d) 所述，[外消旋]-3-(4-{2-[2-(2-氯-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸乙酯，以 LiOH 處理，可得 [外消旋]-3-(4-{2-[2-(2-氯-苯基)-4-甲基-噻唑-5-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸，呈無色液體。

MS: 458.1 (M-H)⁻, 412.0, 255.2。

實例 107

a) (S)-2-乙氧基-3-{2-乙基-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-

噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-丙酸甲酯

類似實例 14b) 所述，(S)-2-乙氧基-3-(2-乙基-4-羥基-苯基)-丙酸甲酯(實例 23g)) 與 5-氯甲基-4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑反應[PCT Int. Appl. (2002), WO 0292590 A1] 於碳酸鉀及碘化鉀之存在下，可生成(S)-2-乙氧基-3-{2-乙基-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-丙酸甲酯，呈無色油。

MS: 530.3 (M+Na)⁺, 508.4 (M+H)⁺, 343.3, 300.3, 259.3。

b) (S)-2-乙氧基-3-{2-乙基-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-丙酸

類似實例 10d) 所述，(S)-2-乙氧基-3-{2-乙基-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-丙酸甲酯以 LiOH 處理，可得(S)-2-乙氧基-3-{2-乙基-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-丙酸，呈黃色固體。

MS: 516.2 (M+Na)⁺, 494.2 (M+H)⁺, 429.0, 371.3, 256.1。

實例 108

a) (S)-3-{2,6-二甲基-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯

類似實例 14b) 所述，(2S)-2-乙氧基-3-(4-羥基-2,6-二甲基-苯基)-丙酸甲酯(實例 103e)) 與 5-氯甲基-4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑反應[PCT Int. Appl. (2002), WO 0292590 A1]，於碳酸鉀及碘化鉀之存在下，可生成(S)-3-{2,6-二甲基-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯

基}-2-乙氧基-丙酸甲酯，呈黃色油狀。

MS: 530.3 (M+Na)⁺, 508.3 (M+H)⁺, 443.5, 342.1, 269.2。

b) (S)-3-{2,6-二甲基-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸

類似實例 10d) 所述，(S)-3-{2,6-二甲基-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯，以 LiOH 處理，可得 (S)-3-{2,6-二甲基-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸，呈黃色固體。

MS: 494.2 (M+H)⁺, 388.3。

實例 109

a) [外消旋]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-丙酸乙酯

類似實例 10c) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯 (實例 10b)) 與 [2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲醇反應 [PCT Int. Appl. (2002), WO 02/062774 A1]，於三苯膦及 N,N,N',N'-四甲基重氮二羧醯胺存在下，可生成 [外消旋]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-丙酸乙酯，呈黃色晶體。

MS: 516.2 (M+Na)⁺, 494.2 (M+H)⁺, 356.3, 242.4。

b) [外消旋]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-丙酸

類似實例 10d) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-丙酸乙

酯以 LiOH 處理，可得 [外消旋]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-丙酸，呈摻白色固體。

MS: 488.1 (M+Na)⁺, 466.1 (M+H)⁺, 420.0, 300.1, 242.1。

實例 110

a) [外消旋]-2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{2-[4-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸乙酯

類似實例 10c) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯(實例 10b)) 與 2-[4-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙醇反應(製備自 [4-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲醇(得自 3-三氟甲基硫苯醯胺及 2-氯-乙醯基乙酸乙酯，類似實例 33a) 及 33b) 所述，依據實例 104a) 至 c) 所述之反應次序)，於三苯膦及重氮二羧酸二第三丁酯之存在下，可生成 [外消旋]-2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{2-[4-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸乙酯，呈無色油。

MS: 522.3 (M+H)⁺, 478.4, 448.2。

b) [外消旋]-2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{2-[4-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸

類似實例 10d) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{2-[4-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸乙酯以 LiOH 處理，可得 [外消旋]-2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{2-[4-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸，呈黃色油。

MS: 492.2 (M-H)⁻, 446.1。

實例 111

a) [外消旋]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[2-(4-甲基-2-苯基-噻唑-5-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸乙酯

類似實例 10c) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯(實例 10b)) 與 2-(4-甲基-2-苯基-噻唑-5-基)-乙醇(製備自(4-甲基-2-苯基-噻唑-5-基)-甲醇[PCT Int. Appl. (2002), WO 02/80899 A1]反應，依據實例 104a) 至 c) 所述反應次序)，於三苯膦及重氮二羧酸二第三丁酯之存在下，可生成[外消旋]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[2-(4-甲基-2-苯基-噻唑-5-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸乙酯，呈無色液體。

MS: 476.3 (M+Na)⁺, 454.4 (M+H)⁺, 380.3, 202.1。

b) [外消旋]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[2-(4-甲基-2-苯基-噻唑-5-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸

類似實例 10d) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[2-(4-甲基-2-苯基-噻唑-5-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸乙酯，以 LiOH 處理，可得[外消旋]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[2-(4-甲基-2-苯基-噻唑-5-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸，呈無色液體。

MS: 424.4 (M-H)⁻, 378.4。

實例 112

a) 2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸乙酯(二種非對映異構外消旋物之混合物)

類似實例 10c) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯(實例 10b)) 與 [外消旋]-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]乙醇反應 [PCT Int. Appl. (2002), WO 02/062774 A1]，於三丁膦及 N,N,N',N'-四甲基重氮二羧醯胺存在下，可生成 2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸乙酯，呈二種非對映異構外消旋物混合物)，為無色液體。

MS: 544.2 (M+Na)⁺, 522.3 (M+H)⁺, 478.3, 298.4, 219.4。

b) 2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸(二種非對映異構外消旋物之混合物)

類似實例 10d) 所述，2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸乙酯(二種非對映異構外消旋物之混合物) 以 LiOH 處理，可得 2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸，呈二種非對映異構外消旋物之混合物，為無色泡沫。

MS: 516.1 (M+Na)⁺, 494.2 (M+H)⁺, 450.1, 371.3。

實例 113

a) [外消旋]-2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{1-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸乙酯

類似實例 10c) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯(實例 10b)) 與 2-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙-2-醇反應 [PCT Int. Appl. (2002), WO

02/062774 A1]反應，於三丁膦及N,N,N',N'-四甲基重氮二羧醯胺存在下，可生成[外消旋]-2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{1-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸乙酯，呈淺黃色液體。

MS: 558.4 (M+Na)⁺, 536.4 (M+H)⁺, 492.2, 284.1。

b) [外消旋]-2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{1-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸

類似實例10d)所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{1-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸乙酯，以LiOH處理，可得到[外消旋]-2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{1-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸，呈無色液體。

MS: 506.2 (M-H)⁻, 462.1。

實例114

a) 2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{2-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-丙酸乙酯(二種非對映異構外消旋物之混合物)

類似實例10c)所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯(實例10b))與[外消旋]-2-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙-1-醇反應[PCT Int. Appl. (2002), WO 02/062774 A1]，於三丁膦及N,N,N',N'-四甲基重氮二羧醯胺，可生成2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{2-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-丙酸乙酯，呈二種非對映異構外消旋物之混合物，為淺

黃色液體。

MS: 572.3 (M+Na)⁺, 550.3 (M+H)⁺, 508.4, 298.4。

b) 2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{2-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-丙酸(二種非對映異構外消旋物之混合物)

類似實例10d)所述，2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{2-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-丙酸乙酯(二種非對映異構外消旋物之混合物)，以LiOH處理，可得2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{2-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-丙酸，呈二種非對映異構外消旋物之混合物，呈無色泡沫。

MS: 520.2 (M-H)⁻, 473.8, 255.2。

實例115

a) [外消旋]-2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{1-甲基-1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸乙酯

類似實例10c)所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯(實例10b))與2-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙-2-醇反應[PCT Int. Appl. (2002), WO 02/062774 A1]，於三丁膦及N,N,N',N'-四甲基重氮二羧醯胺存在下，可生成[外消旋]-2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{1-甲基-1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸乙酯，呈黃色液體。

MS: 544.3 (M+Na)⁺, 522.2 (M+H)⁺, 478.3。

b) [外消旋]-2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{1-甲基-1-[2-(4-三氟甲

基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸

類似實例10d)所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{1-甲基-1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸乙酯，以LiOH處理，可得[外消旋]-2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{1-甲基-1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸，呈無色油。

MS: 516.2 (M+Na)⁺, 494.2 (M+H)⁺, 450.1。

實例116

a) 2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸乙酯(二種非對映異構外消旋物之混合物)

類似實例10c)所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯(實例10b))與[外消旋]-1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙醇[PCT Int. Appl. (2002), WO 02/062774 A1]反應，於三丁膦及N,N,N',N'-四甲基重氮二羧醯胺存在下，可生成2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸乙酯，為二種非對映異構外消旋物之混合物，呈無色液體。

b) 2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸(二種非對映異構外消旋物之混合物)

類似實例10d)所述，2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸乙酯(二種非對

映異構外消旋物之混合物)以LiOH處理，可得2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸，呈二種非對映異構外消旋物之混合物，呈淺黃色液體。

MS: 478.1 (M-H)⁻, 432.2, 388.2。

實例 117

a) 2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丁-3-烯氧基}-苯基)-丙酸乙酯(二種非對映異構外消旋物之混合物)

類似實例 10c)所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯(實例 10b))與[外消旋]-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丁-3-烯-1-醇[PCT Int. Appl. (2002), WO 02/062774 A1]，於三丁膦及N,N,N',N'-四甲基重氮二羧醯胺之存在，可生成2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丁-3-烯基氧基}-苯基)-丙酸乙酯，呈二種非對映異構外消旋物之混合物，呈黃色液體。

MS: 570.3 (M+Na)⁺, 548.2 (M+H)⁺, 343.3, 296.3。

b) 2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丁-3-烯氧基}-苯基)-丙酸(二種非對映異構外消旋物之混合物)

類似實例 10d)所述，2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丁-3-烯氧基}-苯基)-丙酸乙酯(二種非對映異構外消旋物之混合物)，以LiOH處

理，可得2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丁-3-烯氧基}-苯基)-丙酸，呈二種非對映異構外消旋物之混合物，呈無色固體。

MS: 518.2 (M-H)⁻, 474.2, 392.2。

實例118

a) 2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丁氧基}-苯基)-丙酸乙酯(二種非對映異構外消旋物之混合物)

2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丁-3-烯氧基}-苯基)-丙酸乙酯(二種非對映異構外消旋物之混合物；100毫克，180微莫耳；實例117a))於乙醇(5毫升)之溶液以10% Pd/C(10毫克)處理，在氫大氣及環境溫度下歷2小時。混合物經由Celite過濾，再以乙醇潤洗。濾液濃縮至乾，且殘留物以管柱層析純化(矽膠，庚烷/AcOEt)，可生成60毫克(110微莫耳，60%)標題化合物，呈無色油。

MS: 573.3 (M+Na)⁺, 550.3 (M+H)⁺, 298.3, 256.1。

b) 2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丁氧基}-苯基)-丙酸(二種非對映異構外消旋物之混合物)

類似實例10d)所述，2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丁氧基}-苯基)-丙酸乙酯(二種非對映異構外消旋物之混合物)以LiOH處理，可得2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑

-5-基]-丁氧基}-苯基)-丙酸，呈二種非對映異構外消旋物之混合物，呈無色泡沫。

MS: 520.3 (M-H)⁻, 476.2。

實例 119

a) (2S)-2-乙氧基-3-(2-乙基-4-{(1R/S)-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸甲酯

類似實例 10c) 所述，(2S)-2-乙氧基-3-(2-乙基-4-羥基-苯基)-丙酸甲酯(實例 23g) 與 [外消旋]-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙醇 [PCT Int. Appl. (2002), WO 02/062774 A1] 於三丁膦及 N,N,N',N'-四甲基重氮二羧醯胺之存在下，可生成 (2S)-2-乙氧基-3-(2-乙基-4-{(1R/S)-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸甲酯，呈無色油。

MS: 544.2 (M+Na)⁺, 522.2 (M+H)⁺。

b) (2S)-2-乙氧基-3-(2-乙基-4-{(1R/S)-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸

類似實例 10d) 所述，(2S)-2-乙氧基-3-(2-乙基-4-{(1R/S)-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸甲酯，以 LiOH 處理可得 (2S)-2-乙氧基-3-(2-乙基-4-{(1R/S)-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸，呈黃油狀。

MS: 530.3 (M+Na)⁺, 508.4 (M+H)⁺, 367.3。

實例 120

a) (2S)-2-乙氧基-3-(2-甲氧基-4-{(1R/S)-[4-甲基-2-(4-三氟

甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸甲酯

類似實例 10c) 所述，(2S)-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲氧基-苯基)-丙酸甲酯(實例 21c)) 與 [外消旋]-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙醇 [PCT Int. Appl. (2002), WO 02/062774 A1]，於三丁膦及 N,N,N',N'-四甲基重氮二羧醯胺存在下，可生成 (2S)-2-乙氧基-3-(2-甲氧基-4-((1R/S)-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基)-苯基)-丙酸甲酯，呈無色油。

MS: 508.4 (M-15)⁺。

b) (2S)-2-乙氧基-3-(2-甲氧基-4-((1R/S)-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基)-苯基)-丙酸

類似實例 10d) 所述，(2S)-2-乙氧基-3-(2-甲氧基-4-((1R/S)-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基)-苯基)-丙酸甲酯，以 LiOH 處理可得 (2S)-2-乙氧基-3-(2-甲氧基-4-((1R/S)-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基)-苯基)-丙酸，呈無色油。

MS: 530.3 (M-15)⁺。

實例 121

a) [外消旋]-環丙基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲醇

對 4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-醛 (500 毫克，1.8 毫莫耳； PCT Int. Appl. (2002), WO 02/062774 A1) 於四氫呋喃 (25 毫升) 之溶液，緩緩加入環丙基鎂化溴於四氫呋喃之 0.5 M 溶液 (4 毫升，2 毫莫耳)，在 -10°C 之氫大氣下。混合物

自然加溫至室溫，攪拌1.5小時，以飽和的NH₄Cl溶液驟冷(50毫升)，並以乙酸乙酯萃取二次。混合的有機層以鹽水及水洗滌，再於硫酸鈉上乾燥。濾液濃縮至乾，可生成560毫克(1.79毫莫耳，97%)標題化合物，呈黃色固體。

b) 3-(4-{環丙基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸乙酯(二種非對映異構外消旋物之混合物)

類似實例10c)所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯(實例10b))與[外消旋]-環丙基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲醇反應，於三丁膦及N,N,N',N'-四甲基重氮二羧醯胺存在下，可生成3-(4-{環丙基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸乙酯，為二種非對映異構外消旋物之混合物，呈黃色液體。

MS: 570.3 (M+Na)⁺, 548.2 (M+H)⁺, 494.2, 416.3, 296.3。

c) 3-(4-{環丙基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸(二種非對映異構外消旋物之混合物)

類似實例10d)所述，3-(4-{環丙基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸乙酯(二種非對映異構外消旋物之混合物)以LiOH處理，可得3-(4-{環丙基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸，呈二種非對映異構外消旋物之混合物，為無色固體。

MS: 542.2 (M+Na)⁺, 520.2 (M+H)⁺, 480.2, 392.2, 296.1。

實例 122

a) 3-(4-{環戊基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸乙酯(二種非對映異構外消旋物之混合物)

類似實例 10c) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯(實例 10b)) 與 [外消旋]-環戊基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲醇反應 [PCT Int. Appl. (2002), WO 02/062774 A1]，於三丁膦及 N,N,N',N'-四甲基重氮二羧醯胺之存在下，可生成 3-(4-{環戊基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸乙酯，呈二種非對映異構外消旋物之混合物，為無色液體。

MS: 598.3 (M+Na)⁺, 576.3 (M+H)⁺, 340.3, 312.2, 247.1。

b) 3-(4-{環戊基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸乙酯(二種非對映異構外消旋物之混合物)

類似實例 10d) 所述，3-(4-{環戊基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸乙酯(二種非對映異構外消旋物之混合物) 以 LiOH 處理，可得 3-(4-{環戊基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸，呈二種非對映異構外消旋物之混合物，為無色液體。

MS: 546.3 (M-H)⁻, 424.4。

實例 123

a) 2-乙氧基-3-(2-甲基-{[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-苯基-甲氧基}-苯基)-丙酸乙酯(二種非對映異構外消旋物之混合物)

類似實例 10c) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯(實例 10b)) 與 [外消旋]-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-苯基-甲醇反應 [PCT Int. Appl. (2002), WO 02/062774 A1]，於三丁膦及 N,N,N',N'-四甲基重氮二羧醯胺存在下，可生成 2-乙氧基-3-(2-甲基-{[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-苯基-甲氧基}-苯基)-丙酸乙酯，呈二種非對映異構外消旋物之混合物，呈無色液體。

MS: 606.2 (M+Na)⁺, 584.4 (M+H)⁺, 540.3, 508.3, 356.3。

b) 2-乙氧基-3-(2-甲基-{[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-苯基-甲氧基}-苯基)-丙酸(二種非對映異構外消旋物之混合物)

類似實例 10d) 所述，2-乙氧基-3-(2-甲基-{[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-苯基-甲氧基}-苯基)-丙酸乙酯(二種非對映異構外消旋物之混合物) 以 LiOH 處理，可得 2-乙氧基-3-(2-甲基-{[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-苯基-甲氧基}-苯基)-丙酸，呈二種非對映異構外消旋物之混合物，為摻白色膠狀。

MS: 578.2 (M+Na)⁺, 556.2 (M+H)⁺, 512.3, 493.2, 441.1, 332.1。

實例 124

a) [外消旋]-3-[1,3]-二噁烷-2-基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙-1-醇

對4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-醛(130毫克, 480微莫耳; PCT Int. Appl. (2002), WO 02/062774 A1)於四氫呋喃(10毫升), 緩緩加入0.5 M(1,3-二噁烷-2-基)鎂化溴於四氫呋喃(1.3毫升, 679微莫耳)之溶液, 在環境溫度下之氫大氣中。混合物在30°C下攪拌5小時, 以飽和的NH₄Cl溶液(10毫升)驟冷, 再以乙酸乙酯萃取二次。混合的有機層以鹽水及水洗滌, 再於硫酸鈉上乾燥。濾液濃縮至乾可生成185毫克(478微莫耳, 99%)標題化合物, 呈黃色固體。

MS: 388.2 (M+H)⁺, 330.5, 275.4, 248.5。

b) 3-(4-{3-[1,3]-二噁烷-2-基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸乙酯(二種非對映異構外消旋物之混合物)

類似實例10c)所述, [外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯(實例10b))與[外消旋]-3-[1,3]-二噁烷-2-基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙-1-醇反應, 於三丁膦及N,N,N',N'-四甲基重氮二羧醯胺之存在下, 可生成3-(4-{3-[1,3]-二噁烷-2-基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸乙酯, 為二種非對映異構外消旋物之混合物, 為無色油狀。

MS: 644.4 (M+Na)⁺, 622.3 (M+H)⁺, 370.2, 268.4。

c) 3-(4-{3-[1,3]-二噁烷-2-基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯

基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸(二種非對映異構外消旋物之混合物)

依據實例10d)所述，3-(4-{3-[1,3]-二噁烷-2-基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸乙酯(二種非對映異構外消旋物之混合物)以LiOH處理，可得3-(4-{3-[1,3]-二噁烷-2-基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸乙酯，呈二種非對映異構外消旋物之混合物，為無色液體。

MS: 592.4 (M-H)⁻, 548.3。

實例125

a) 2-[(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-羥基-甲基]-丁酸乙酯(二種非對映異構外消旋物之混合物)

對丁酸乙酯(2.9毫升，22.1毫莫耳)於四氫呋喃(125毫升)之溶液，加入2 M二異丙基醯胺鋰於四氫呋喃(11.6毫升，23.2毫莫耳)在-78°C 氬大氣下以15分鐘逐滴加入。攪拌10分鐘後，以30分鐘逐滴加入4-苄氧基-2-甲基-苄醛(5克，22.1毫莫耳)於四氫呋喃(125毫升)之溶液，並在-78°C下攪拌20小時。逐滴加入飽和的氯化銨(60毫升)，且混合物加溫至環境溫度。加入冰水/鹽水(1/1)且混合物以乙酸乙酯萃取二次。混合的有機層以冰水/鹽水(1/1)洗滌，再於硫酸鈉上乾燥。濾液濃縮至乾，且殘留物以管柱層析純化(矽膠，庚烷/AcOEt)可生成3.4克(9.9毫莫耳，45%)標題化合物，呈二種非對映異構外消旋物之混合物，為淺黃色油。

MS: 365.3 (M+Na)⁺, 360.3 (M+NH₄)⁺, 325.4。

b) (E,Z)-3-(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-2-乙基-丙烯酸乙酯

對 2-[(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-羥基-甲基]-丁酸乙酯 (3.4 克, 9.9 毫莫耳; 二種非對映異構外消旋物之混合物) 於二甲替甲醯胺 (34 毫升) 之溶液, 加入濃硫酸 (1.4 毫升), 且混合物在 100°C 之氫大氣下攪拌 1.5 小時。反應混合物冷卻至環境溫度, 加入冰水/飽和碳酸氫水溶液 (1/1) 及乙酸乙酯, 再予以分層。水層以乙酸乙酯萃取, 混合的有機層以冰水/鹽水 (1/1) 洗滌, 再於硫酸鈉上乾燥。濾液濃縮至乾, 且殘留物以管柱層析純化 (矽膠, 庚烷/AcOEt) 可生成 1.9 克 (5.9 毫莫耳, 59%) 的 (E,Z)-3-(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-2-乙基-丙烯酸乙酯, 呈無色油。

MS: 342.3 (M+NH₄)⁺, 325.4 (M+H)⁺, 225.5。

c) [外消旋]-2-(4-羥基-2-甲基-苄基)-丁酸乙酯

類似實例 118a) 所述, (E,Z)-3-(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-2-乙基-丙烯酸乙酯, 在 Pd/C 存在下氫化, 以得 [外消旋]-2-(4-羥基-2-甲基-苄基)-丁酸乙酯, 呈無色液體。

MS: 254.4 (M+NH₄)⁺。

d) [外消旋]-2-{2-甲基-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苄基}-丁酸乙酯

類似實例 14b) 所述, [外消旋]-2-(4-羥基-2-甲基-苄基)-丁酸乙酯與 5-氯甲基-4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑反應 [PCT Int. Appl. (2002), WO 0292590 A1], 於碳酸鉀及碘化鉀之存在下, 可得 [外消旋]-2-{2-甲基-4-[4-甲基-2-(4-三氟

甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苄基}-丁酸乙酯，呈無色油。

e) [外消旋]-2-{2-甲基-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苄基}-丁酸

類似實例10d)所述，[外消旋]-2-{2-甲基-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苄基}-丁酸乙酯以3 N NaOH處理，可得[外消旋]-2-{2-甲基-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苄基}-丁酸，呈無色固體。

MS: 462.2 (M-H)⁻, 311.2。

實例126

a) 2-[(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-羥基-甲基]-庚酸甲酯(二種非對映異構外消旋物之混合物)

類似實例125a)所述，庚酸甲酯以二異丙基醯胺鋰去質子化，再與4-苄氧基-2-甲基-苄醛於四氫呋喃反應，可得2-[(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-羥基-甲基]-庚酸甲酯，為二種非對映異構外消旋物之混合物，呈淺黃色油。

MS: 393.3 (M+Na)⁺, 388.3 (M+NH₄)⁺, 353.3。

b) (E,Z)-3-(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-2-戊基-丙烯酸甲酯

類似實例125b)所述，2-[(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-羥基-甲基]-庚酸甲酯(二種非對映異構外消旋物之混合物)以濃硫酸於二甲替甲醯胺中處理，可生成(E,Z)-3-(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-2-戊基-丙烯酸甲酯，呈黃色油。

MS: 370.4 (M+NH₄)⁺。

c) [外消旋]-2-(4-羥基-2-甲基-苄基)-庚酸甲酯

類似實例118a)所述，(E,Z)-3-(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-2-

戊基-丙烯酸甲酯，在Pd/C存在下氫化，可得[外消旋]-2-(4-羥基-2-甲基-苄基)-庚酸甲酯，呈淺棕色油。

MS: 282.4 (M+NH₄)⁺。

d) [外消旋]-2-{2-甲基-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苄基}-庚酸甲酯

類似實例14b)所述，[外消旋]-2-(4-羥基-2-甲基-苄基)-庚酸甲酯與5-氯甲基-4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑反應[PCT Int. Appl. (2002), WO 02/92590 A1]，於碳酸鉀及碘化鉀存在下，可生成[外消旋]-2-{2-甲基-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苄基}-庚酸甲酯，呈無色油。

MS: 520.4 (M+H)⁺。

e) [外消旋]-2-{2-甲基-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苄基}-庚酸

類似實例10d)所述，[外消旋]-2-{2-甲基-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苄基}-庚酸甲酯，以3 N NaOH處理，可得[外消旋]-2-{2-甲基-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苄基}-庚酸，呈黃色晶體。

MS: 504.3 (M-H)⁻。

實例127

a) 2-(4-{環丙基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲氧基}-2-甲基-苄基)-庚酸甲酯(二種非對映異構外消旋物之混合物)

類似實例10c)所述，[外消旋]-2-(4-羥基-2-甲基-苄基)-庚酸甲酯(實例126c))與[外消旋]-環丙基-[4-甲基-2-(4-三氟甲

基-苯基)-噻唑-5-基]-甲醇反應(實例 121a))，於三丁膦及 N,N,N',N'-四甲基重氮二羧醯胺存在下，可生成 2-(4-{環丙基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲氧基}-2-甲基-苄基)-庚酸甲酯，為二種非對映異構外消旋物之混合物，呈黃油狀。

MS: 560.5 (M+H)⁺, 421.5。

b) 2-(4-{環丙基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲氧基}-2-甲基-苄基)-庚酸(二種非對映異構外消旋物之混合物)

類似實例 10d)所述，2-(4-{環丙基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲氧基}-2-甲基-苄基)-庚酸甲酯(二種非對映異構外消旋物之混合物)以 LiOH 處理，可得 2-(4-{環丙基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲氧基}-2-甲基-苄基)-庚酸，呈二種非對映異構外消旋物之混合物，為無色油。

MS: 568.3 (M+Na)⁺, 546.2 (M+H)⁺。

實例 128

a) 2-(4-{環丙基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲氧基}-2-甲基-苄基)-丁酸乙酯(二種非對映異構外消旋物之混合物)

類似實例 10c)所述，[外消旋]-2-(4-羥基-2-甲基-苄基)-丁酸乙酯(實例 125c))與[外消旋]-環丙基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲醇反應(實例 121a))，於三丁膦及 N,N,N',N'-四甲基重氮二羧醯胺存在下，可生成 2-(4-{環丙

基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲氧基}-2-甲基-苄基)-丁酸乙酯，呈二種非對映異構外消旋物之混合物，呈淺黃色液體。

MS: 532.5 (M+H)⁺, 345.4。

b) 2-(4-{環丙基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲氧基}-2-甲基-苄基)-丁酸(二種非對映異構外消旋物之混合物)

類似實例10d)所述，2-(4-{環丙基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲氧基}-2-甲基-苄基)-丁酸乙酯(二種非對映異構外消旋物之混合物)以LiOH處理，可得2-(4-{環丙基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲氧基}-2-甲基-苄基)-丁酸，呈二種非對映異構外消旋物之混合物，為無色液體。

MS: 504.4 (M+H)⁺。

實例129

a) [外消旋]-2-(2-甲基-4-{1-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苄基)-丁酸乙酯

類似實例10c)所述，[外消旋]-2-(4-羥基-2-甲基-苄基)-丁酸乙酯(實例125c))與2-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲醇反應[PCT Int. Appl. (2002), WO 02/062774 A1]，於三丁磷及N,N,N',N'-四甲基重氮二羧醯胺存在下，可生成[外消旋]-2-(2-甲基-4-{1-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苄基)-丁酸乙酯，呈無色油狀。

MS: 520.2 (M+H)⁺, 284.1。

b) [外消旋]-2-(2-甲基-4-{1-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苄基)-丁酸

類似實例 10d) 所述，[外消旋]-2-(2-甲基-4-{1-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苄基)-丁酸乙酯，以 3 N NaOH 處理可得 [外消旋]-2-(2-甲基-4-{1-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苄基)-丁酸，為無色液體。

MS: 492.3 (M+H)⁺。

實例 130

a) [外消旋]-2-(2-甲基-4-{1-甲基-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苄基)-庚酸甲酯

類似實例 10c) 所述，[外消旋]-2-(4-羥基-2-甲基-苄基)-庚酸甲酯 (實例 126c)) 與 2-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙-2-醇反應 [PCT Int. Appl. (2002), WO 02/062774 A1]，於三丁磷及 N,N,N',N'-四甲基重氮二羧醯胺之存在下，可生成 [外消旋]-2-(2-甲基-4-{1-甲基-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苄基)-庚酸甲酯，為無色油。

MS: 548.4 (M+H)⁺。

b) [外消旋]-2-(2-甲基-4-{1-甲基-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苄基)-庚酸

類似實例 10d) 所述，[外消旋]-2-(2-甲基-4-{1-甲基-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苄基)-庚酸甲酯以 LiOH 處理，可得 [外消旋]-2-(2-甲基-4-{1-甲基-[2-(4-三氟

甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苄基)-庚酸，呈無色液體。

MS: 532.3 (M+H)⁺。

實例 131

a) 3-(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-2-丁氧基-3-羥基-丙酸甲酯
(二種非對映異構外消旋物之混合物)

類似實例 125a) 所述，丁氧基-醋酸甲酯 (V. Franzen, L. Fikentscher, Ann. 1958, 617, 1-10) 以二異丙基醯胺去質子化，再以 4-苄氧基-2-甲基-苄醛於四氫呋喃中處理，在 -78 °C 下歷 3 小時，可得 3-(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-2-丁氧基-3-羥基-丙酸甲酯，呈二種非對映異構外消旋物之混合物，為黃色液體。

MS: 395.4 (M+Na)⁺, 390.4 (M+NH₄)⁺, 336.5。

b) (E,Z)-3-(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-2-丁氧基-丙烯酸甲酯

類似實例 125b) 所述，3-(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-2-丁氧基-3-羥基-丙酸甲酯 (二種非對映異構外消旋物之混合物) 以濃硫酸於二甲替甲醯胺中處理，可生成 (E,Z)-3-(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-2-丁氧基-丙烯酸甲酯，呈橘色液體。

MS: 372.5 (M+NH₄)⁺, 355.4 (M+H)⁺。

c) [外消旋]-2-丁氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸甲酯

類似實例 118a) 所述，(E,Z)-3-(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-2-丁氧基-丙烯酸甲酯，在 Pd/C 存在下氫化，可得 [外消旋]-2-丁氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸甲酯，呈黃色液體。

MS: 284.4 (M+NH₄)⁺。

d) [外消旋]-2-丁氧基-3-{2-甲基-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-

苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-丙酸甲酯

類似實例 14b) 所述 [外消旋]-2-丁氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸甲酯與 5-氯甲基-4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑反應 [PCT Int. Appl. (2002), WO 0292590 A1]，於碳酸鉀及碘化鉀之存在下，可生成 [外消旋]-2-丁氧基-3-{2-甲基-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-丙酸甲酯，呈無色液體。

MS: 544.3 (M+Na)⁺, 522.2 (M+H)⁺。

e) [外消旋]-2-丁氧基-3-{2-甲基-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-丙酸

類似實例 10d) 所述，[外消旋]-2-丁氧基-3-{2-甲基-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-丙酸甲酯，以 1 N LiOH 處理，可得 [外消旋]-2-丁氧基-3-{2-甲基-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-丙酸，呈黃色固體。

MS: 506.2 (M-H)⁻。

實例 132

a) 2-丁氧基-3-(4-{環丙基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲氧基}-2-甲基-苯基)-丙酸甲酯(二種非對映異構外消旋物之混合物)

類似實例 10c) 所述，[外消旋]-2-丁氧基-3-(4-羥基-2-甲基-苯基)-丙酸甲酯(實例 131c)) 與 [外消旋]-環丙基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲醇反應(實例 121a))，於三丁磷及 N,N,N',N'-四甲基重氮二羧醯胺存在下，可生成

2-(4-{環丙基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲氧基}-2-甲基-苄基)-丁酸乙酯，呈二種非對映異構外消旋物之混合物，為黃色液體。

MS: 584.5 (M+Na)⁺, 562.4 (M+H)⁺, 370.4。

b) 2-丁氧基-3-(4-{環丙基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲氧基}-2-甲基-苄基)-丙酸(二種非對映異構外消旋物之混合物)

類似實例10d)所述，2-丁氧基-3-(4-{環丙基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲氧基}-2-甲基-苄基)-丙酸甲酯(二種非對映異構外消旋物之混合物)以LiOH處理，可得2-丁氧基-3-(4-{環丙基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲氧基}-2-甲基-苄基)-丙酸，呈二種非對映異構外消旋物之混合物，呈黃色液體。

MS: 546.3 (M-H)⁻。

實例133

[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-{2-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-丙酸

類似實例1d)所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-丙酸甲酯(實例2c))與2-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙醇反應[PCT Int. Appl. (2001), WO 01/00603 A1]，於四氫呋喃中，並有三苯膦及DBAD(重氮二羧酸二第三丁酯)之存在，可生成[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-{2-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-丙酸甲酯，其可類似實例1e)所述進

一步皂化，生成[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-{2-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-丙酸，呈無色油。

MS: 532.3 (M-H)⁻。

實例 134

[外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-5,6,7,8-四氫-萘-1-基}-丙酸

類似實例 14b) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-丙酸甲酯(實例 2c)) 與 5-氯甲基-4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑反應[PCT Int. Appl. (2001), WO 01/00603 A1] 於 N,N-二甲替甲醯胺中，於碳酸鈉存在下，可生成[外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-5,6,7,8-四氫-萘-1-基}-丙酸甲酯，其可類似實例 1e) 所述進一步皂化，可生成[外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-5,6,7,8-四氫-萘-1-基}-丙酸，呈無色固體。

MS: 518.3 (M-H)⁻。

實例 135

[外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-5,6,7,8-四氫-萘-1-基}-丙酸

類似實例 14b) 所述，[外消旋]-2-乙氧基-3-(4-羥基-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-丙酸甲酯(實例 2c)) 與 5-氯甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑反應(製備自[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲醇[PCT Int. Appl. (2002), WO 02/62774

A1]及甲烷磺醯氯，三乙胺於二氯甲烷)，於N,N-二甲替甲醯胺中，於碳酸鈉之存在下，可生成[外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-5,6,7,8-四氫-萘-1-基}-丙酸甲酯，其可類似實例1e)所述進一步皂化，以生成[外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-5,6,7,8-四氫-萘-1-基}-丙酸，呈淺黃色固體。

MS: 504.2 (M-H)⁻。

實例136

a) 4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-萘-1-醛

0.50克4-羥基-萘-1-醛(2.90毫莫耳)溶於12毫升丙酮中，再於0°C下以0.847克5-氯甲基-4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑(1.0當量)及1.04克Cs₂CO₃(1.1當量)處理，並在環境溫度下保持4小時，及在35°C及攪拌下1小時，後者係當TLC顯示起始物已消失時。大量溶劑於真空下移去，殘留物倒入碎冰/AcOEt中，有機層以水洗，於硫酸鈉上乾燥，再蒸發至乾。快速層析(SiO₂，己烷/AcOEt=7/3)可生成0.882克標題化合物，為無色晶體。

MS: 427.3 (M)⁺。

b) 3-羥基-2-甲氧基-3-{4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-萘-1-基}-丙酸乙酯

依據標準步驟製備LDA-溶液於THF，始自0.391克的二異丙胺(3.86毫莫耳)及2.19毫升1.6 M nBuLi(己烷)，於-10°C下

之15毫升無水THF中。在冷卻至 -75°C 之後，加入溶於1毫升THF中之0.415克甲氧基醋酸乙酯(3.51毫莫耳)，並繼續再攪拌30分鐘，以使烯醇化物完全形成。0.500克上述製備之4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-萘-1-醛(1.17毫莫耳)，溶於8毫升THF，再於 -75°C 下加入，且混合物在此溫度下再保持30分鐘。倒入碎冰/ NH_4Cl 中，以AcOEt二倍萃取，以水洗，在硫酸鈉上乾燥，並蒸發溶劑，繼之快速層析(SiO_2 ，己烷/AcOEt=55/45)可生成0.64克標題化合物(同側/對側-異構物)，呈無色油。

MS: 546.3 (M+H)⁺。

c) 2-甲氧基-3-{4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-萘-1-基}-丙酸乙酯

0.64克上述的3-羥基-2-甲氧基-3-{4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-萘-1-基}-丙酸乙酯(1.18毫莫耳)溶於5毫升三氟醋酸，在 0°C 下以1.87毫升三乙基矽烷(10當量)處理，再於 0°C 及劇烈攪拌下保持3小時，此時TLC顯示起始物已消失。反應混合物再倒入碎冰/AcOEt/ Na_2CO_3 中，有機層以水洗(水相之pH值約8)，在硫酸鈉上乾燥，並蒸發至乾。快速層析(SiO_2 ，己烷/AcOEt=8/2)可生成0.61克標題化合物，呈無色油。

MS: 530.1 (M+H)⁺。

d) [外消旋]-2-甲氧基-3-{4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-萘-1-基}-丙酸

0.61克上述製備的2-甲氧基-3-{4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-

苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-萘-1-基}-丙酸乙酯(1.15毫莫耳)溶於5毫升THF/EtOH=1/1，以1.15毫升2 N NaOH(2當量)處理，並保持在環境溫度下1小時。反應混合物再倒入碎冰/AcOEt/稀HCl中，有機層以水洗，在硫酸鈉上乾燥，並蒸發至乾。自己烷/AcOEt中結晶，可生成0.50克標題化合物，呈白色晶體，mp. 190-92°C。

MS: 500.2 (M-H)⁻。

實例 137

[外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-萘-1-基}-丙酸

類似實例136所述，但在步驟b)中以乙氧基醋酸乙酯取代甲氧基醋酸乙酯，呈白色晶體，mp. 186-88°C。

MS: 514.3 (M-H)⁻。

實例 138

[外消旋]-2-甲氧基-3-{4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯並[b]噻吩-7-基}-丙酸

類似實例136所述，但在步驟a)中以4-羥基-苯並[b]噻吩-7-醛取代4-羥基-萘-1-醛，呈白色固體，mp. 140-42°C。

MS: 506.2 (M-H)⁻。

實例 139

[外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯並[b]噻吩-7-基}-丙酸

類似實例137所述，但在步驟a)中4-羥基-苯並[b]噻吩-7-醛替代4-羥基-萘-1-醛，呈白色固體，mp. 178-79°C。

MS: 520.2 (M-H)⁻。

實例 140

[外消旋]-2-甲氧基-3-(4-{2-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯並[b]噻吩-7-基)-丙酸(1:1非對映異構混合物)

類似實例 138，但在步驟 a) 中以 5-(1-氯-2-甲基-丙基)-4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑(製備自 [外消旋]-2-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙-1-醇 [PCT Int. Appl. (2002), WO 02/062774 A1]，類似實例 104a) 所述) 替代 5-氯甲基-4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑，呈無色油。

MS: 548.2 (M-H)⁻。

實例 A

可依傳統方式製造含有下列組份之錠劑：

<u>組份</u>	<u>每錠</u>
式(I)化合物	10.0-100.0毫克
乳糖	125.0毫克
玉米澱粉	75.0毫克
滑石	4.0毫克
硬脂酸鎂	1.0毫克

實例 B

可依傳統方式製造含有下列組份之膠囊劑：

<u>組份</u>	<u>每膠囊劑</u>
式(I)化合物	25.0毫克
乳糖	150.0毫克
玉米澱粉	20.0毫克
滑石	5.0毫克

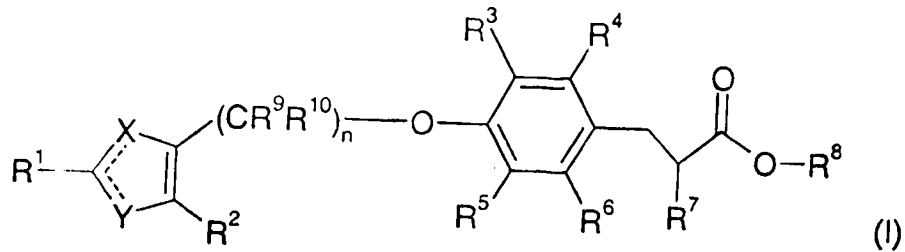
實例 C

注射溶液劑可有下列組成：

式(I)化合物	3.0毫克
明膠	150.0毫克
酚	4.7毫克
碳酸鈉	可得pH 7最終值
注射用水	加至1.0毫升

伍、中文發明摘要：

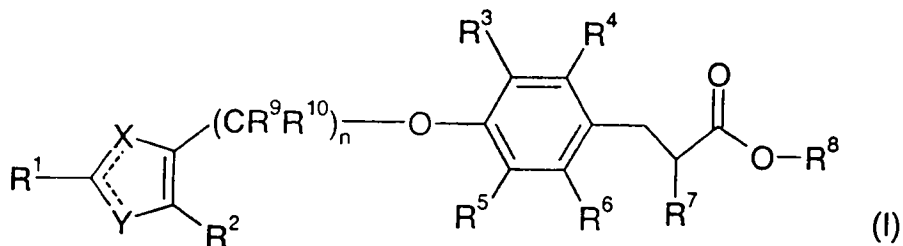
本發明是有關式(I)化合物



其中 R^1 至 R^{10} ， X ， Y 及 n 如實施方式及申請專利範圍中所定義，及其醫藥上可接受的鹽類及酯類。該化合物可用於治療如糖尿病之疾病。

陸、英文發明摘要：

The present invention relates to compounds of formula (I)



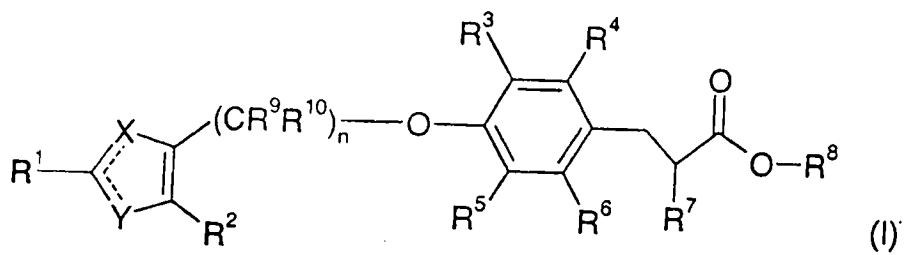
wherein R^1 to R^{10} ， X ， Y and n are as defined in the description and claims, and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof. The compounds are useful for the treatment of diseases such as diabetes.

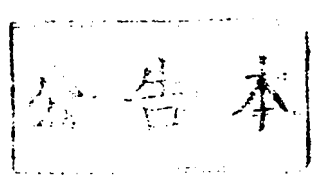
柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

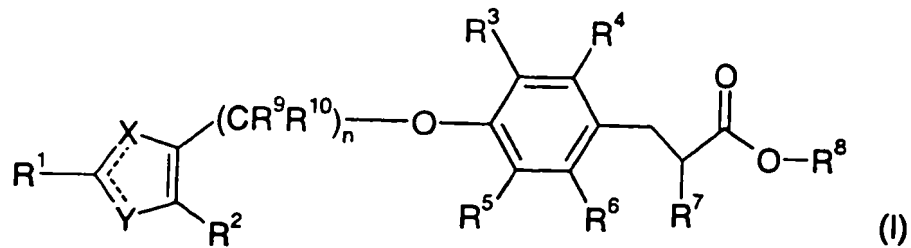
捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：





拾、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物，



其中

X 是 N 且 Y 是 S；或者

X 是 S 且 Y 是 N；

R¹ 是芳基或雜芳基；R² 是氫，低碳烷基或氟-低碳烷基；

R³，R⁴，R⁵及R⁶互相獨立是氫，羥基，低碳烯基，鹵，低碳烷基，氟-低碳烷基，羥基-低碳烷基，低碳烷氧基-低碳烷基，低碳烷氧基，氟-低碳烷氧基，羥基-低碳烷氧基，低碳烷氧基-低碳烷氧基，其中R³，R⁴，R⁵及R⁶至少一者非氫，或者

R³及R⁴互相鍵結，加上與之黏附之碳原子形成一環，且R³及R⁴一起為-CH=CH-S-，-S-CH=CH-，-CH=CH-O-，-O-CH=CH-，-CH=CH-CH=CH-，-(CH₂)₃₋₅-，-O-(CH₂)₂₋₃-或-(CH₂)₂₋₃-O-，且R⁵及R⁶如上文般定義；

R⁷ 是低碳烷基或低碳烷氧基；R⁸ 是氫或低碳烷基；

R^9 及 R^{10} 互相獨立是氫，低碳烷基，低碳烯基，環烷基，
苯基或[1,3]二噁烷-2-乙基；

n 是1，2或3；

用語"低碳烷基"，單獨地或組合於其他基團，指1至4個碳
原子之分支或直鏈單價烷基；

用語"低碳烷氧基"指 $R'-O-$ 基，其中 R' 是低碳烷基；

用語"低碳烯基"，單獨地或組合地，代表含有烯鍵及多達
4個碳原子之直鏈或分支烴殘基；

"環烷基"係環丙基至環戊基；

用語"芳基"係指苯基，其可視所需經鹵、 CF_3 、低碳烷基
及/或低碳烷氧基單-或二取代；及

用語"雜芳基"係噻吩基或呋喃基；

及其醫藥上可接受的鹽。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^7 是低碳烷氧基，
 R^9 是氫且 R^{10} 是氫。
3. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中X是N且Y是S。
4. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^1 是芳基。
5. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^1 是苯基，視所
需為1至3個獨立選自低碳烷基，低碳烷氧基，鹵及 CF_3 組
成之群中之取代基所取代。
6. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^1 是苯基，4-異
丙基-苯基，4-氯-苯基，4-三氟甲基-苯基或3,5-二甲氧基-
苯基。
7. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^2 是低碳烷基或

氫。

8. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^2 是甲基或氫。
9. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^3 ， R^4 ， R^5 及 R^6 互相獨立是氫，鹵，低碳烷基或低碳烷氧基，其中 R^3 ， R^4 ， R^5 及 R^6 之一或二非氫，或者
 R^3 及 R^4 互相鍵結加上與之黏附之碳原子形成一環，且 R^3 及 R^4 一起是 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ ， $-\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-$ ， $-(\text{CH}_2)_{3-5}-$ ， $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ， $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{2-3}-$ ，且 R^5 及 R^6 是氫。
10. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^3 ， R^4 ， R^5 及 R^6 之一或二互相獨立是鹵，低碳烷基或低碳烷氧基，且另一者是氫。
11. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^4 是甲基且 R^3 ， R^5 及 R^6 是氫。
12. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^5 及 R^6 是氫；且 R^3 及 R^4 互相鍵結加上與之黏附之碳原子形成一環，且 R^3 及 R^4 一起是 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ ， $-\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-$ ， $-(\text{CH}_2)_{3-5}-$ ， $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ， $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{2-3}-$ 。
13. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^5 及 R^6 是氫；且 R^3 及 R^4 互相鍵結加上與之黏附之碳原子形成一環，且 R^3 及 R^4 一起是 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ ， $-(\text{CH}_2)_{3-5}-$ ，或 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 。
14. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^7 是乙基，乙氧基或異丙氧基。
15. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^8 是氫。
16. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中n是1。
17. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中n是2。

18. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中n是3。
19. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R⁹及R¹⁰互相獨立是氫，低碳烷基或環烷基。
20. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R⁹及R¹⁰是氫。
21. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係選自由下列組成之群中：

[外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯並[b]噻吩-7-基}-丙酸，

[外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-3-甲基-苯基}-丙酸，

[外消旋]-2-乙氧基-3-{3-氟-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸，

[外消旋]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸，

[外消旋]-3-{4-[2-(4-氟-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，

(2S)-3-{4-[2-(4-氟-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，

(2S)-3-{2-氟-4-[2-(4-氟-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸，及

[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-{2-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸，

及其醫藥上可接受之鹽類。

22. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係選自由下列組成

之群中：

[外消旋]-2-乙氧基-3-(3-氟-4-{3-[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基]-丙氧基}-苯基)-丙酸；

[外消旋]-2-乙氧基-3-{5-乙氧基-2-氟-4-[2-(4-異丙基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸；

[外消旋]-3-(4-{2-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基]-乙氧基}-苯並[b]噻吩-7-基)-2-異丙基-丙酸；

(S)-3-{4-[2-(4-氟-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-2-氟-苯基}-2-乙氧基-丙酸；

2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸；

2-乙氧基-3-(2-甲基-4-{2-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-丙酸；

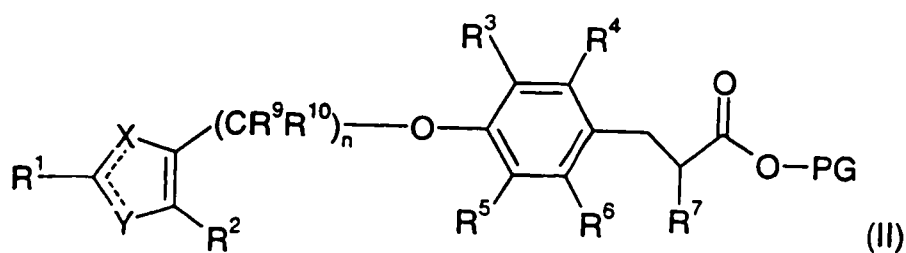
2-(4-{環丙基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲氧基}-2-甲基-苯基)-丁酸；

[外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]-5,6,7,8-四氫-萘-1-基}-丙酸；及

[外消旋]-2-乙氧基-3-{4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基甲氧基]萘-1-基}-丙酸；

及其醫藥上可接受之鹽類。

23. 一種根據申請專利範圍第1至22項中任一項之化合物之製法，此方法包括移去式(II)化合物中之保護基



其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{10} , X , Y 及 n 如申請專利範圍第1至22項中任一項所定義，且PG是一保護基。

24. 一種用於治療經PPAR α 及/或PPAR γ 激動劑所調控之疾病之醫藥組合物，其包含根據申請專利範圍第1至22項中任一項之化合物及醫藥上可接受之載劑及/或佐劑。
25. 根據申請專利範圍第1至22項中任一項之化合物，可作為治療活性物質，以治療由PPAR α 及/或PPAR γ 激動劑所調控之疾病。
26. 根據申請專利範圍第25項之化合物，其中的疾病是糖尿病，非胰島素依賴型糖尿病，高血壓，高脂肪及膽固醇水平，動脈粥樣硬化疾病，代謝症候群，內皮官能障礙，凝血前狀態，異常脂血，多囊性卵巢症候群，發炎性疾病或增殖性疾病。
27. 一種根據申請專利範圍第1至22項中任一項之化合物之用途，可製成醫藥品以治療由PPAR α 及/或PPAR γ 激動劑所調控之疾病。
28. 根據申請專利範圍第27項之用途，其中的疾病是糖尿病，非胰島素依賴型糖尿病，高血壓，高脂肪及膽固醇水平，動脈粥樣硬化疾病，代謝症候群，內皮官能障礙，

凝血前狀態，異常脂血，多囊性卵巢症候群，發炎性疾病或增殖性疾病。