

# 發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97140166

※申請日期：97年10月20日

※IPC分類：

A61K 31/4245 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

C07D 413/10 (2006.01)

C07D 271/06 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

## 一、發明名稱：

(中) 噁二唑啉二酮化合物

(英) Oxadiazolidinedione compound

## 二、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 阿斯泰來製藥股份有限公司

(英) ASTELLAS PHARMA INC.

代表人：(中) 1. 野木森 雅郁

(英) 1. NOGIMORI, MASAFUMI

地址：(中) 日本國東京都中央區日本橋本町二丁目三番一一號

(英) 3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8411,  
JAPAN

國籍：(中英) 日本

JAPAN

## 三、發明人：(共 8 人)

1. 姓名：(中) 根來 賢二

(英) NEGORO, KENJI

國籍：(中) 日本

(英) JAPAN

2. 姓名：(中) 岩崎 史良

(英) IWASAKI, FUMIYOSHI

國籍：(中) 日本

(英) JAPAN

3. 姓名：(中) 大貫 圭

(英) OHNUKI, KEI

國籍：(中) 日本

(英) JAPAN

4. 姓名：(中) 黑崎 壽夫

(英) KUROSAKI, TOSHIO

國 籍：(中) 日本  
(英) JAPAN

5. 姓 名：(中) 土屋 和之  
(英) TSUCHIYA, KAZUYUKI  
國 籍：(中) 日本  
(英) JAPAN

6. 姓 名：(中) 倉本 和幸  
(英) KURAMOTO, KAZUYUKI  
國 籍：(中) 日本  
(英) JAPAN

7. 姓 名：(中) 吉田 茂  
(英) YOSHIDA, SHIGERU  
國 籍：(中) 日本  
(英) JAPAN

8. 姓 名：(中) 曾我 孝利  
(英) SOGA, TAKATOSHI  
國 籍：(中) 日本  
(英) JAPAN

#### 四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利  主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本 ; 2007/10/24 ; 2007-275840  有主張優先權

國 籍：(中) 日本  
(英) JAPAN

5. 姓 名：(中) 土屋 和之  
(英) TSUCHIYA, KAZUYUKI

國 籍：(中) 日本  
(英) JAPAN

6. 姓 名：(中) 倉本 和幸  
(英) KURAMOTO, KAZUYUKI

國 籍：(中) 日本  
(英) JAPAN

7. 姓 名：(中) 吉田 茂  
(英) YOSHIDA, SHIGERU

國 籍：(中) 日本  
(英) JAPAN

8. 姓 名：(中) 曾我 孝利  
(英) SOGA, TAKATOSHI

國 籍：(中) 日本  
(英) JAPAN

#### 四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利  主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本 ; 2007/10/24 ; 2007-275840  有主張優先權

## 九、發明說明

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於醫藥，特別作為胰島素分泌促進劑、糖尿病之預防及/或治療劑為有用之噁二唑啉二酮化合物。

### 【先前技術】

糖尿病係為慢性高血糖為主要特徵的疾病，因胰島素作用之絕對性或相對性不足而發病。臨床上由該特徵分為胰島素依存性糖尿病（1型糖尿病）與胰島素非依存性糖尿病（2型糖尿病）。胰島素非依存性糖尿病中，由胰β細胞之胰島素分泌降低為主要發病的原因之一，特別為因初期胰島素分泌障害而導致食後高血糖。

最近，藉由大規模臨床試驗，確認出糖尿病性合併症之發病以及進展之抑制中係以食後高血糖的調整為重要。又，僅於食後高血糖時期動脈硬化發病，食後輕度高血糖之持續會導致心血管疾病等原因而提高死亡率。食後高血糖即使為輕度，但顯示心血管死亡的獨立危險因子。由上述的認知，瞭解到對於食後高血糖之藥物治療的必要性。

現今，已知作為胰島素分泌促進劑係以硫醯基尿素類（Sulfonylurea）（SU）劑為主流，但容易引起低血糖。長期投予下會因胰臟之衰竭而引起二次無效。又，SU劑對於空腹時的血糖控制為有效，但難以控制食後的過血糖。

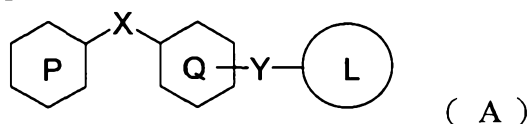
GPR40 係被鑑定為脂肪酸之受體的高度表現於胰臟的

$\beta$  細胞之 G 蛋白質共軛型受體，其與脂肪酸之胰島素分泌作用有關連（非專利文獻 1）。

因此，GPR40 受體增效劑基於胰島素分泌促進作用，期待可調整食後高血糖，並作為胰島素依存性糖尿病（1 型糖尿病）、胰島素非依存性糖尿病（2 型糖尿病）及其臨界型（耐糖能・空腹時血糖值異常）之預防及/或治療劑而有用。

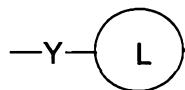
專利文獻 1 中揭示，含有廣範圍的化合物的式（A）之化合物具有 GPR40 受體調節作用，可作為胰島素分泌促進藥或糖尿病之預防及/或治療藥使用。然而，未具體揭示具有噁二唑啉二酮結構之化合物。

[化 1]



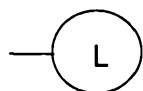
（式中，環 P 表示可具有取代基之芳香環，環 Q 表示具有

[化 2]



以外，可進一步具有取代基之芳香環，X 及 Y 表示間隔物，

[化 3]

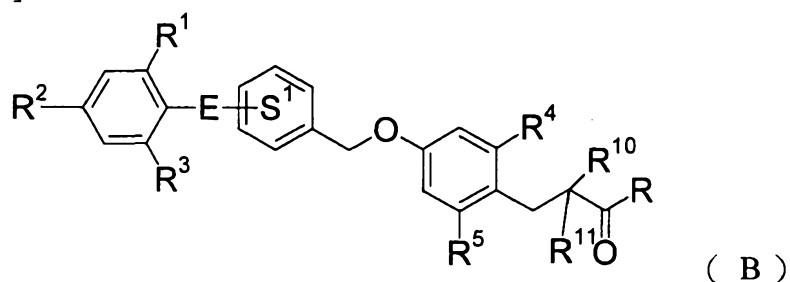


為釋出陽離子的基。）

專利文獻 2 中揭示，式（B）之化合物具有 GPR40 受體調節作用，可作為胰島素分泌促進藥或糖尿病之預防及

/或治療藥使用。

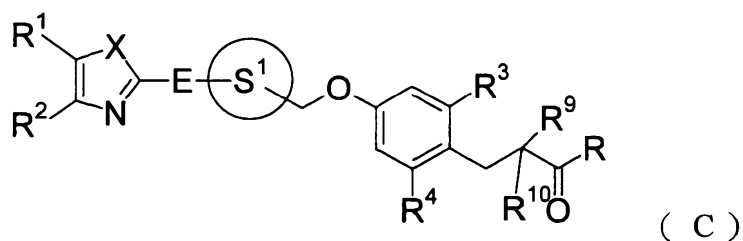
[化 4]



(式中的記號參照該公報。)

專利文獻 3 中揭示，式 (C) 的化合物具有 GPR40 受體調節作用，可作為胰島素分泌促進藥或糖尿病之預防及 /或治療藥使用。

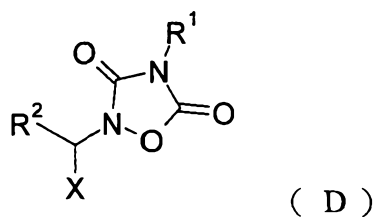
[化 5]



(式中的記號參照該公報。)

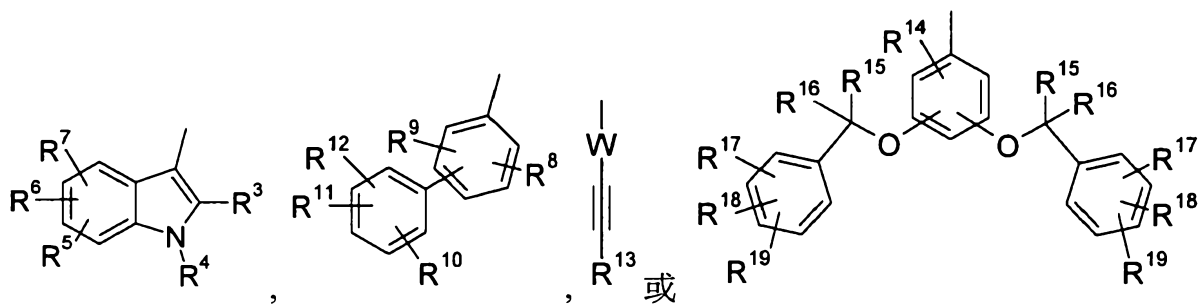
專利文獻 4 中揭示式 (D) 的噁二唑啉二酮化合物具有纖維蛋白溶酶原活化阻斷因子 (PAI) -1 阻斷作用，對於血栓、心房細動、心肌虛血、糖尿病等治療上 useful。

[化 6]



(式中，X 表示

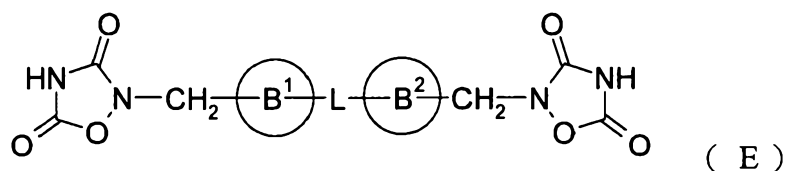
[化 7]



。其他記號參照該公報。)

專利文獻 5 中揭示，式 (E) 之具有 2 個噁二唑啉二酮結構之化合物具有胰島素感受性增強作用，對於糖尿病之治療上有用。

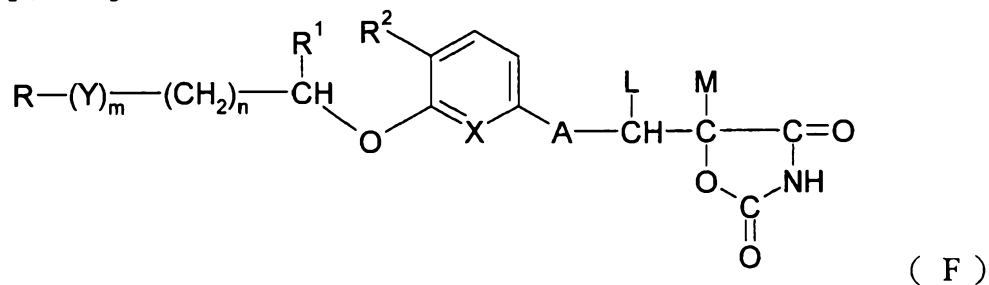
[化 8]



(式中的記號參照該公報。)

專利文獻 6 中揭示，式 (F) 之噁唑烷二酮化合物具有血糖降低作用及血中脂質降低作用，於糖尿病之治療上有用。

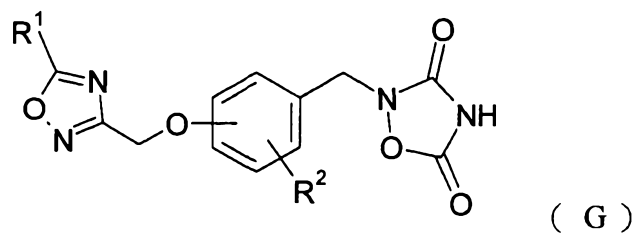
[化 9]



(式中的記號參照該公報。)

專利文獻 7 中揭示，式 (G) 之噁二唑啉二酮化合物具有血糖降低作用，對糖尿病之治療上有用。

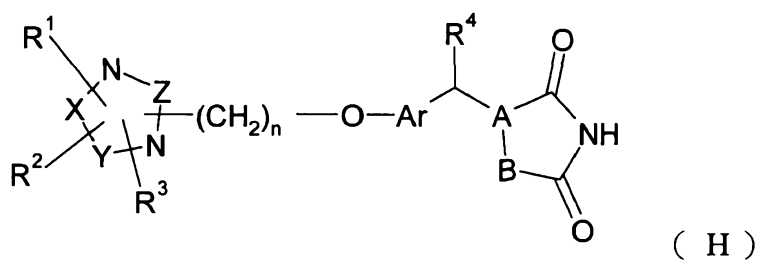
[化 10]



(式中的記號參照該公報。)

專利文獻 8 中揭示，式 (H) 之化合物具有血糖降低作用，於糖尿病之治療上有用。

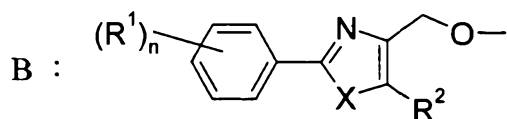
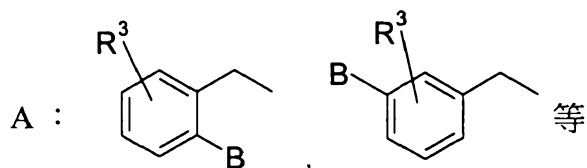
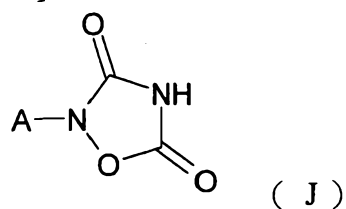
[化 11]



(式中的記號參照該公報。)

專利文獻 9 中揭示，式 (J) 之噁二唑啉二酮化合物具有血糖降低作用，對糖尿病之治療上有用。

[化 12]

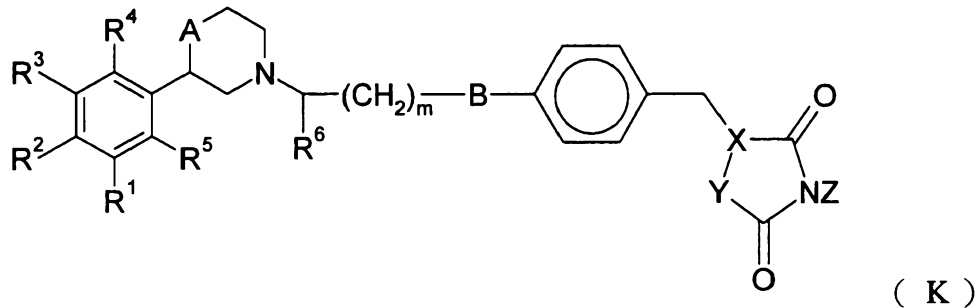




(式中之 X 表示氧原子或硫原子。其他記號參照該公報。)

專利文獻 10 中揭示，式 (K) 之化合物於高脂血症、高血糖症、肥胖等上有用。

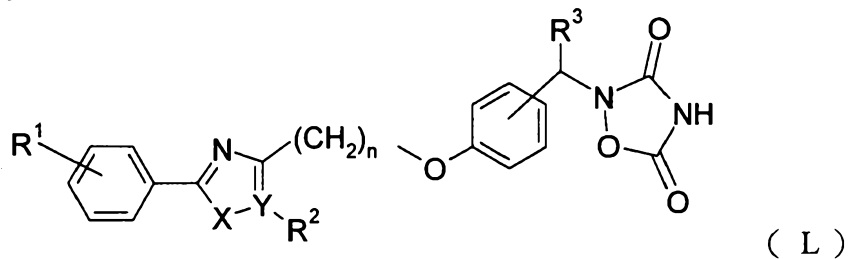
[化 13]



(式中之 A 表示氧原子或硫原子。其他記號參照該公報。)

非專利文獻 2 中揭示，式 (L) 之噁二唑啉二酮化合物具有血糖降低作用，於糖尿病之治療上有用。

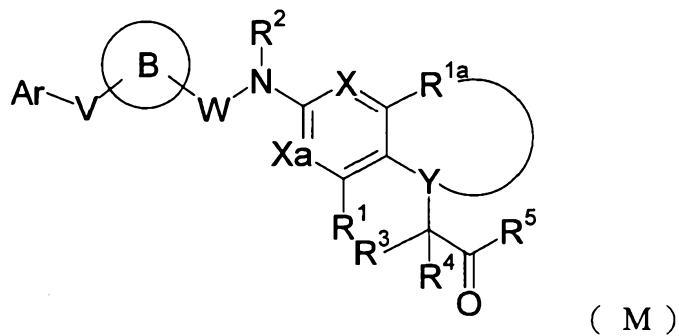
[化 14]



(式中之 X 表示 O、S 或 N，Y 表示 C 或 N，n 表示 1 或 2。其他記號參照該文獻。)

專利文獻 11 中揭示，式 (M) 之化合物具有 GPR40 受體調節作用，作為胰島素分泌促進藥或糖尿病之預防及/或治療藥上有用。

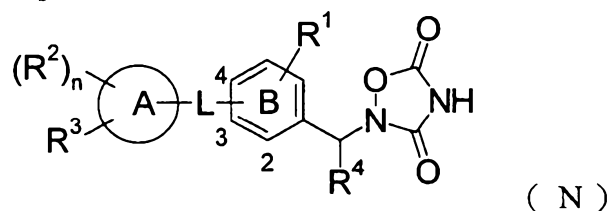
[化 15]



( 式中的記號參照該公報。 )

又，本案之優先日後所公開之專利文獻 12 中揭示，式 ( N ) 之化合物具有 GPR40 受體調節作用，作為胰島素分泌促進藥或糖尿病之預防及 / 或治療藥上有用。

[化 16]



( 式中的記號參照該公報。 )

[非專利文獻 1] 「Nature」、( 英國 )、2003 年、422 卷、p.173-176

[非專利文獻 2] European Journal of Medicinal Chemistry、( 法國 )、2001 年、36 卷、p.31-42

[專利文獻 1] 國際公開第 2004/041266 號手冊

[專利文獻 2] 國際公開第 2005/063729 號手冊

[專利文獻 3] 國際公開第 2005/063725 號手冊

[專利文獻 4] 國際公開第 2005/030203 號手冊

[專利文獻 5] 國際公開第 94/25448 號手冊

[專利文獻 6] 日本國專利申請 特開 2000-212174 號

公報

[專利文獻 7] 國際公開第 95/30664 號手冊

[專利文獻 8] 國際公開第 97/41097 號手冊

[專利文獻 9] 美國專利第 5480896 號公報

[專利文獻 10] 日本國專利申請 特開平 7-2848 號公報

[專利文獻 11] 國際公開第 2005/087710 號手冊

[專利文獻 12] 國際公開第 2007/123225 號手冊

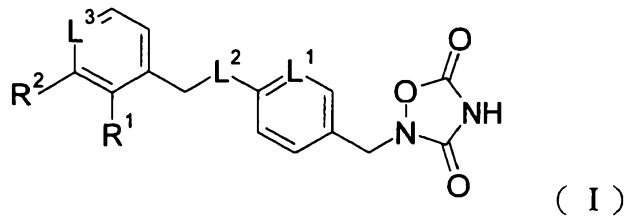
【發明內容】

本發明提供一種具有 GPR40 受體增效劑作用之醫藥，特別作為胰島素分泌促進劑、糖尿病之預防及/或治療劑上之有用之化合物。

本發明者們對於具有 GPR40 受體增效劑作用之化合物進行檢討結果，發現於噁二唑啉二酮環之第 2 位上介著連結物與苯基等取代基結合之具有苯甲基等之取代基為特徵之噁二唑啉二酮化合物具有優良 GPR40 受體增效劑作用。且，發現這些噁二唑啉二酮化合物具有優良胰島素分泌促進作用，可強力抑制糖負荷後之血糖上昇而完成本發明。

即，本發明係關於一種含有式 (I) 之化合物或其製藥學上可被許可的鹽、以及含有式 (I) 之化合物或其製藥學上可被許可的鹽、及製藥學上可被許可的賦形劑之醫藥組成物。

[化 17]



(式中之記號表示以下意思。)

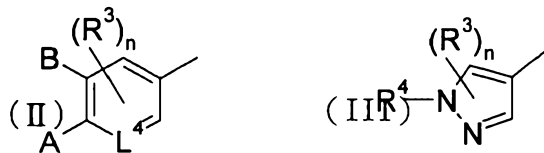
$L^1$  及  $L^3$  表示相同或彼此相異之 CH 或 N，

$L^2$  表示 O 或 NH，

$R^1$  表示 -H 或  $C_{1-6}$  烷基，

$R^2$  表示式 (II) 或式 (III) 之基，

[化 18]



$L^4$  表示 CH 或 N，

A 及 B 表示相同或彼此相異之 -O- (可由選自  $G^1$  群之 1 個以上的基所取代之  $C_{1-6}$  烷基)、可由選自  $G^2$  群之 1 個以上之基所取代之胺基、-H 或  $-R^3$  (但，A 與 B 中至少一方表示 -H 及  $-R^3$  以外之基) 、

$R^3$  表示相同或彼此相異之可由選自 -OH 及鹵素所成群之 1 個以上的基所取代之  $C_{1-6}$  烷基、鹵素或 -O- ( $C_{1-6}$  烷基) ，

$R^4$  表示由選自  $G^1$  群之 1 個以上的基所取代之  $C_{1-6}$  烷基，

n 表示 1 或 2，

$G^1$  群表示  $-NHCO_2R^2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCOR^2$ 、 $-NHCO-$  (環

烷基)、 $-\text{NHCO}-$ (芳基)、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^Z$ 、可由 1~5 個之  $\text{C}_{1-6}$  烷基所取代之 1,3-二噁戊烷-4-基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCOR}^Z$ 、 $-\text{OR}^Z$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^Z$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CONHR}^Z$  及  $-\text{CON}(\text{R}^Z)_2$  所成群

$\text{G}^Z$  群表示  $-\text{CO}_2\text{R}^Z$  及  $-\text{R}^Z$  所成群，

$\text{R}^Z$  表示相同或彼此相異之可由選自  $-\text{OH}$  及  $-\text{OCO}-$ ( $\text{C}_{1-6}$  烷基) 所成群之 1 個以上的基所取代之  $\text{C}_{1-6}$  烷基。

以下同樣。)

又，本發明係關於含有式 (I) 之化合物或其製藥學上可被許可的鹽的 GPR40 受體增效劑或胰島素分泌促進劑。

又，本發明係關於含有式 (I) 之化合物或其製藥學上可被許可的鹽之糖尿病的預防及/或治療用醫藥組成物，即有關含有式 (I) 之化合物或其製藥學上可被許可的鹽的糖尿病之預防及/或治療劑。

且，本發明係關於製造胰島素分泌促進劑或糖尿病之預防及/或治療用醫藥組成物的式 (I) 之化合物或其製藥學上可被許可的鹽之使用、以及將式 (I) 之化合物或其製藥學上可被許可的鹽的有效量投予於患者所成之胰島素分泌促進方法或糖尿病之預防及/或治療方法。

即，

(1) 含有式 (I) 之化合物或其製藥學上可被許可的鹽、及製藥學上可被許可的賦形劑之醫藥組成物。

(2) 含有式 (I) 之化合物或其製藥學上可被許可的

鹽之 GPR40 增效劑。

(3) 含有式 (I) 之化合物或其製藥學上可被許可的鹽之胰島素分泌促進劑。

(4) 含有式 (I) 之化合物或其製藥學上可被許可的鹽之糖尿病的預防及/或治療用醫藥組成物。

(5) 使用於胰島素分泌促進劑或糖尿病之預防及/或治療藥的製造之式 (I) 之化合物或其製藥學上可被許可的鹽的使用。

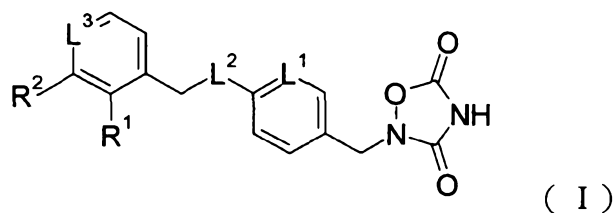
(6) 含有將式 (I) 之化合物或其鹽之有效量投予於患者之胰島素分泌促進方法或糖尿病之預防及/或治療方法。

式 (I) 的化合物或其製藥學上可被許可的鹽具有 GPR40 受體增效劑作用，可作為胰島素分泌促進劑、糖尿病（胰島素依存性糖尿病（1 型糖尿病）、胰島素非依存性糖尿病（2 型糖尿病）及其臨界型（耐糖能・空腹時血糖值異常））、及肥胖等 GPR40 之相關疾病的預防及/或治療劑使用。

本發明提供以下者。

[1] 式 (I) 之化合物或其製藥學上可被許可的鹽。

[化 19]



(式中的記號表示以下意思。

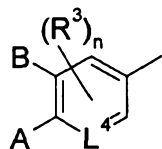
L<sup>1</sup> 及 L<sup>3</sup> 表示相同或彼此相異之 CH 或 N，

$L^2$  表示 O 或 NH，

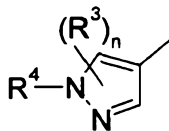
$R^1$  表示 -H 或  $C_{1-6}$  烷基，

$R^2$  表示式 (II) 或式 (III) 之基，

[化 20]



(II)



(III)

$L^4$  表示 CH 或 N，

A 及 B 表示相同或彼此相異之 -O- (由選自  $G^1$  群之 1 個以上的基所取代之  $C_{1-6}$  烷基)、可由選自  $G^2$  群之 1 個以上的基所取代之胺基、-H 或  $-R^3$  (但，A 與 B 之中至少一方表示 -H 及  $-R^3$  以外之基)。

$R^3$  表示相同或彼此相異之可由選自 -OH 及鹵素所成群之 1 個以上的基所取代之  $C_{1-6}$  烷基、鹵素或 -O- ( $C_{1-6}$  烷基)。

$R^4$  表示由選自  $G^1$  群之 1 個以上之基所取代之  $C_{1-6}$  烷基。

n 表示 1 或 2，

$G^1$  群表示  $-NHCO_2R^Z$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCOR^Z$ 、 $-NHCO-$  (環烷基)、 $-NHCO-$  (芳基)、 $-NHSO_2R^Z$ 、可由 1~5 個之  $C_{1-6}$  烷基所取代之 1,3-二噁戊烷-4-基、-OH、 $-OCOR^Z$ 、 $-OR^Z$ 、 $-CO_2R^Z$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONHR^Z$  及  $-CON(R^Z)_2$  所成群。

$G^2$  群表示  $-CO_2R^Z$  及  $-R^Z$  所成群。

$R^Z$  表示相同或彼此相異之可由選自 -OH 及 -OCO- (C<sub>1-6</sub> 烷基) 所成群之 1 個以上的基所取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基。

[2]

$L^3$  表示 CH,  $R^1$  表示 -H 或甲基,  $R^2$  表示式 (II) 之基, A 或 B 中任一方為 -O- (由選自 G<sup>1</sup> 群之 1 個以上的基所取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基), A 或 B 剩下之另一方為 -H 或 -R<sup>3</sup>,  $R^3$  表示相同或彼此相異之可由 1 個以上之鹵素所取代之甲基、鹵素或 -O-甲基之 [1] 記載之化合物或其製藥學上可被許可的鹽。

[3]

A 或 B 中任一方為可由選自 -O- (-NHCOR<sup>Z</sup>、-NHCO- (環烷基)、-OH 及 -OR<sup>Z</sup> 所成群之 1 個以上的基所取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基),  $R^Z$  表示可由 1 個以上之 -OH 所取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基, A 或 B 剩下的另一方為 -H、甲基或鹵素之 [2] 記載的化合物或其製藥學上可被許可的鹽。

[4]

$R^3$  為甲基之 [3] 記載的化合物或其製藥學上可被許可的鹽。

[5]

$R^1$  為甲基之 [4] 記載的化合物或其製藥學上可被許可的鹽。

[6]

A 或 B 中任一方為 -H, n 為 2 之 [5] 記載的化合物或其製藥學上可被許可的鹽。



[7]

A 或 B 中任一方為甲基或鹵素，n 為 1 之 [5] 記載的化合物或其製藥學上可被許可的鹽。

[8]

A 為由選自 -O- ( -NHCOR<sup>Z</sup>、-NHCO- ( 環烷基 )、-OH 及 -OR<sup>Z</sup> 所成群之 1 個以上之基所取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基 ) 的 [6] 或 [7] 記載之化合物或其製藥學上可被許可的鹽。

[9]

A 為 -O- ( 由 1 個以上之 -OH 所取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基 ) 的 [8] 記載之化合物或其製藥學上可被許可的鹽。

[10]

L<sup>1</sup> 為 CH 之 [9] 記載的化合物或其製藥學上可被許可的鹽。

[11]

L<sup>2</sup> 為 O 之 [10] 記載的化合物或其製藥學上可被許可的鹽。

[12]

L<sup>2</sup> 為 NH 之 [10] 記載的化合物或其製藥學上可被許可的鹽。

[13]

2- ( 4- { [ ( 4'- { [ ( 2S ) -2,3-二羥基丙基] 氧基 } -2,2',6'-三甲基聯苯基-3-基 ) 甲基] 胺基 } 苯甲基 ) -1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2- ( 4- { [ ( 4'- { [ ( 2R ) -2,3-二羥基丙基] 氧基 } -

2,2',6'-三甲基聯苯基-3-基)甲基]胺基}苯甲基)-1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2-[4-( { [5'-氟-4'-(2-羥基乙氧基)-2,2'-二甲基聯苯基-3-基]甲基}胺基)苯甲基]-1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2-[4-( { 3-[6-(2-羥基乙氧基)-2,5-二甲基吡啶-3-基]-2-甲基苯甲基}胺基)苯甲基]-1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2-(4-{ [5'-氟-4'-(2-羥基乙氧基)-2,2'-二甲基聯苯基-3-基]甲氧基}苯甲基)-1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2-(4-{ [(4'-{ [(2S)-2,3-二羥基丙基]氧基})-2,2',5'-三甲基聯苯基-3-基)甲基]胺基}苯甲基)-1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2-(4-{ [(4'-{ [(2R)-2,3-二羥基丙基]氧基})-2,2',5'-三甲基聯苯基-3-基)甲基]胺基}苯甲基)-1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2-(4-{ [(4'-{ [(3R)-3,4-二羥基丁基]氧基})-2,2',6'-三甲基聯苯基-3-基)甲基]胺基}苯甲基)-1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2-(4-{ [(4'-{ [(3S)-3,4-二羥基丁基]氧基})-2,2',6'-三甲基聯苯基-3-基)甲基]胺基}苯甲基)-1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2-[4-( { 2,2',6'-三甲基-4'-[3-(丙醯基胺基)丙氧基]聯苯基-3-基}甲氧基)苯甲基]-1,2,4-噁二唑啉-3,5-二

酮、

2- { 4-[ ( 4'- { 3-[ ( 環丙基羰基 ) 胺基 ] 丙氧基 } - 2,2',6'-三甲基聯苯基 -3-基 ) 甲氧基 ] 苯甲基 } -1,2,4-噁二唑啉 -3,5-二酮、

2- { 4-[ ( 4'- { [ ( 2S ) -2,3-二羥基丙基 ] 氧基 } - 2,2',6'-三甲基聯苯基 -3-基 ) 甲氧基 ] 苯甲基 } -1,2,4-噁二唑啉 -3,5-二酮、

2- { 4-[ ( 4'- { [ ( 2R ) -2,3-二羥基丙基 ] 氧基 } - 2,2',6'-三甲基聯苯基 -3-基 ) 甲氧基 ] 苯甲基 } -1,2,4-噁二唑啉 -3,5-二酮、

2- ( 4- { [ 3'- ( 3-羥基 -3-甲基丁氧基 ) -2,2'-二甲基聯苯基 -3-基 ] 甲氧基 } 苯甲基 ) -1,2,4-噁二唑啉 -3,5-二酮、

2- ( 4- { [ 4'- ( 3-羥基 -3-甲基丁氧基 ) -2,2',5'-三甲基聯苯基 -3-基 ] 甲氧基 } 苯甲基 ) -1,2,4-噁二唑啉 -3,5-二酮、

2- ( 4- { [ 4'- ( 3-羥基 -3-甲基丁氧基 ) -2,2',3'-三甲基聯苯基 -3-基 ] 甲氧基 } 苯甲基 ) -1,2,4-噁二唑啉 -3,5-二酮、

2- ( { 6-[ ( 4'- { [ ( 3R ) -3-羥基丁基 ] 氧基 } - 2,2',6'-三甲基聯苯基 -3-基 ) 甲氧基 ] 吡啉 -3-基 } 甲基 ) -1,2,4-噁二唑啉 -3,5-二酮、

2- ( { 6-[ ( 4'- { [ ( 3S ) -3-羥基丁基 ] 氧基 } - 2,2',6'-三甲基聯苯基 -3-基 ) 甲氧基 ] 吡啉 -3-基 } 甲基 ) -1,2,4-噁二唑啉 -3,5-二酮、

2- { 4- [ ( 4'- { [ ( 2R ) -2-羥基-3-甲氧基丙基]氧基 } -2,2',6'-三甲基聯苯基-3-基) 甲氧基]苯甲基 } -1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2-[4- ( { 3-[6- ( 3-羥基-3-甲基丁氧基 ) -2,4-二甲基吡啉-3-基]-2-甲基苯甲基 } 氧基 ) 苯甲基]-1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2-[ ( 6- { [4'- ( 2-羥基乙氧基 ) -2,2',6'-三甲基聯苯基-3-基]甲氧基 } 吡啉-3-基 ) 甲基]-1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2- ( 4- { [4'- ( 2-羥基乙氧基 ) -2,2',5'-三甲基聯苯基-3-基]甲氧基 } 苯甲基 ) -1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2-[4- ( { [4'- ( 2-羥基乙氧基 ) -2,2',6'-三甲基聯苯基-3-y1]甲基 } 胺基 ) 苯甲基]-1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2- { 4- [ ( 4'- { [ ( 2S ) -3-羥基-2-甲氧基丙基]氧基 } -2,2',6'-三甲基聯苯基-3-基) 甲氧基]苯甲基 } -1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2- { [6- ( { [4'- ( 2-羥基乙氧基 ) -2,2',6'-三甲基聯苯基-3-基]甲基 } 胺基 ) 吡啉-3-基]甲基 } -1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2- ( 4- { [3- ( 6- { [ ( 3R ) -3-羥基丁基]氧基 } -2,4-二甲基吡啉-3-基) -2-甲基苯甲基]胺基 } 苯甲基 ) -1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、或、

2- ( 4- { [3- ( 6- { [ ( 3R ) -3-羥基丁基]氧基 } -2,4-二甲基吡啉-3-基) -2-甲基苯甲基]氧基 } 苯甲基 ) -1,2,4-噁

二唑啉-3,5-二酮之[1]記載的化合物或其製藥學上可被許可的鹽。

[14]

2- ( 4- { [ ( 4'- { [ ( 2S ) -2,3-二羥基丙基]氧基 } - 2,2',6'-三甲基聯苯基-3-基) 甲基]胺基 } 苯甲基 ) -1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2- ( 4- { [ ( 4'- { [ ( 2R ) -2,3-二羥基丙基]氧基 } - 2,2',6'-三甲基聯苯基-3-基) 甲基]胺基 } 苯甲基 ) -1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2-[4- ( { [5'-氟-4'- ( 2-羥基乙氧基 ) -2,2'-二甲基聯苯基-3-基]甲基 } 胺基 ) 苯甲基]-1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2-[4- ( { 3-[6- ( 2-羥基乙氧基 ) -2,5-二甲基吡啉-3-基]-2-甲基苯甲基 } 胺基 ) 苯甲基]-1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2- ( 4- { [5'-氟-4'- ( 2-羥基乙氧基 ) -2,2'-二甲基聯苯基-3-基]甲氧基 } 苯甲基 ) -1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2- ( 4- { [ ( 4'- { [ ( 2S ) -2,3-二羥基丙基]氧基 } - 2,2',5'-三甲基聯苯基-3-基) 甲基]胺基 } 苯甲基 ) -1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2- ( 4- { [ ( 4'- { [ ( 2R ) -2,3-二羥基丙基]氧基 } - 2,2',5'-三甲基聯苯基-3-基) 甲基]胺基 } 苯甲基 ) -1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2- ( 4- { [ ( 4'- { [ ( 3R ) -3,4-二羥基丁基]氧基 } -

2,2',6'-三甲基聯苯基-3-基)甲基]胺基}苯甲基)-1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、或、

2-(4-{[(4'-{(3S)-3,4-二羥基丁基]氧基)-2,2',6'-三甲基聯苯基-3-基)甲基]胺基}苯甲基)-1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮之[1]記載的化合物或其製藥學上可被許可的鹽。

[15]

含有[1]記載的化合物或其製藥學上可被許可的鹽、及製藥學上可被許可的賦形劑之醫藥組成物。

[16]

含有[1]記載的化合物或其製藥學上可被許可的鹽之GPR40 增效劑。

[17]

含有[1]記載的化合物或其製藥學上可被許可的鹽之胰島素分泌促進劑。

[18]

含有[1]記載的化合物或其製藥學上可被許可的鹽之糖尿病的預防及/或治療用醫藥組成物。

[19]

使用於胰島素分泌促進劑或糖尿病之預防及/或治療藥的製造之[1]記載的化合物或其製藥學上可被許可的鹽之使用。

[20]

含將[1]記載的化合物或其鹽之有效量投予於患者之胰

島素分泌促進方法或糖尿病的預防及/或治療方法。

以下詳細說明本發明。

本說明書中，所謂「C<sub>1-6</sub> 烷基」為直鏈或分支狀碳數為 1 之 6 的烷基，例如有甲基、乙基、n-丙基、異丙基、n-丁基、異丁基、sec-丁基、tert-丁基、n-戊基、n-己基等。

「鹵素」表示 F、Cl、Br 及 I。

所謂「環烷基」表示 C<sub>3-10</sub> 之飽和烴環基，例如有環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、金剛烷基等。作為另一型態有環丙基、環丁基、環戊基、環己基。

所謂「芳基」為 C<sub>6-14</sub> 之芳香族烴環基，例如有苯基、萘基及四氫萘基等。作為另一型態為苯基。

本說明書中，所謂「可被取代」表示無取代、或具有 1 至 5 個之取代基，作為另一型態表示無取代、或具有 1 至 2 個之取代基。所謂「被取代」表示具有 1 至 5 個之取代基，作為另一型態表示具有 1~2 個取代基。且，具有複數個取代基時，這些取代基可為相同或相異。

本發明之型態如以下所示。

(1) (1-1) R<sup>1</sup> 為 -H 或甲基之化合物。(1-2) 作為另一型態係 R<sup>1</sup> 為 -H 之化合物。(1-3) 作為進一步另一型態係 R<sup>1</sup> 為甲基之化合物。

(2) (2-1) R<sup>2</sup> 為式 (II) 或式 (III) 之基的化合物。(2-2) 作為另一型態係 R<sup>2</sup> 為式 (II) 之基的化合物。

(3) (3-1)  $R^2$  為式 (II) 之基，A 或 B 中任一方為 -O- (由選自  $G^1$  群之 1 個以上的基所取代之  $C_{1-6}$  烷基)，A 或 B 剩餘之另一方為 -H 或  $-R^3$  之化合物。(3-2) 作為另一型態， $R^2$  為式 (II) 之基，A 或 B 中任一方為由選自 -O- (-NHCOR<sup>Z</sup>、-NHCO- (環烷基)、-OH 及 -OR<sup>Z</sup> 所成群之 1 個以上的基所取代之  $C_{1-6}$  烷基)， $R^Z$  為可由 1 個以上之 -OH 所取代之  $C_{1-6}$  烷基，A 或 B 剩餘之另一方為 -H、甲基或鹵素之化合物。(3-3) 作為進一步另一型態係  $R^2$  為式 (II) 之基，A 或 B 中任一方為由選自 -O- (-NHCOR<sup>Z</sup>、-NHCO- (環烷基)、-OH 及 -OR<sup>Z</sup> 所成群之 1 個以上的基所取代之  $C_{1-6}$  烷基)， $R^Z$  為可由 1 個以上之 -OH 所取代之  $C_{1-6}$  烷基，A 或 B 剩餘的另一方為 -H，n 為 2 之化合物。(3-4) 作為進一步另一型態， $R^2$  為式 (II) 之基，A 或 B 中任一方為由選自 -O- (-NHCOR<sup>Z</sup>、-NHCO- (環烷基)、-OH 及 -OR<sup>Z</sup> 所成群之 1 個以上的基所取代之  $C_{1-6}$  烷基)， $R^Z$  表示可由 1 個以上之 -OH 所取代的  $C_{1-6}$  烷基，A 或 B 剩餘另一方為甲基或鹵素，n 為 1 之化合物。(3-5) 作為進一步另一型態，A 為由選自 -O- (-NHCOR<sup>Z</sup>、-NHCO- (環烷基)、-OH 及 -OR<sup>Z</sup> 所成群之 1 個以上的基所取代之  $C_{1-6}$  烷基)， $R^Z$  為可由 1 個以上之 -OH 所取代之  $C_{1-6}$  烷基，B 為 -H、甲基或鹵素之化合物。(3-6) 作為進一步另一型態， $R^2$  為式 (II) 之基，A 為由選自 -O- (-NHCOR<sup>Z</sup>、-NHCO- (環烷基)、-OH 及 -OR<sup>Z</sup> 所成群之 1 個以上的基所取代之  $C_{1-6}$  烷基)， $R^Z$  為可由 1 個以上之 -OH



所取代之  $C_{1-6}$  烷基，B 爲 -H，n 爲 2 之化合物。(3-7) 作爲進一步另一型態， $R^2$  爲式 (II) 之基，A 爲由選自 -O- ( -NHCOR<sup>2</sup>、-NHCO- (環烷基)、-OH 及 -OR<sup>2</sup> 所成群之 1 個以上的基所取代之  $C_{1-6}$  烷基 )， $R^2$  爲可由 1 個以上之 -OH 所取代之  $C_{1-6}$  烷基，B 爲甲基或鹵素，n 爲 1 之化合物。(3-8) 作爲進一步另一型態， $R^2$  爲式 (II) 之基，A 爲由 -O- ( 1 個以上之 -OH 所取代之  $C_{1-6}$  烷基 )，B 爲 -H、甲基或鹵素之化合物。(3-9) 作爲進一步另一型態， $R^2$  爲式 (II) 之基，A 爲 -O- ( 由 1 個以上之 -OH 所取代之  $C_{1-6}$  烷基 )，B 爲 -H，n 爲 2 之化合物。(3-10) 作爲進一步另一型態， $R^2$  爲式 (II) 之基，A 爲 -O- ( 由 1 個以上之 -OH 所取代之  $C_{1-6}$  烷基 )，B 爲甲基或鹵素，n 爲 1 之化合物。

(4) (4-1)  $R^2$  爲式 (II) 之基， $R^3$  爲相同或彼此相異之可由 1 個以上之鹵素所取代之甲基、鹵素或 -O-甲基之化合物。(4-2) 作爲另一型態， $R^2$  爲式 (II) 之基， $R^3$  爲甲基之化合物。

(5) (5-1)  $L^1$  爲 CH 或 N 之化合物。(5-2) 作爲另一型態， $L^1$  爲 CH 之化合物。(5-3) 作爲進一步另一型態， $L^1$  爲 N 之化合物。

(6) (6-1)  $L^2$  爲 O 或 NH 之化合物。(6-2) 作爲另一型態， $L^2$  爲 O 之化合物。(6-3) 作爲進一步另一型態， $L^2$  爲 NH 之化合物。

(7) (7-1)  $L^3$  爲 CH 或 N 之化合物。(7-2) 作爲

另一型態， $L^3$  為 CH 之化合物。(7-3) 作為進一步另一型態， $L^3$  為 N 之化合物。

(8) (8-1)  $R^2$  為式 (II) 之基， $L^4$  為 CH 或 N 之化合物。(8-2) 作為另一型態， $R^2$  為式 (II) 之基， $L^4$  為 CH 之化合物。(8-3) 作為進一步另一型態， $R^2$  為式 (II) 之基， $L^4$  為 N 之化合物。

(9) 上述 (1) 至 (8) 所記載的各基不會產生矛盾之任二以上之組合的化合物。

作為本發明所包含之化合物，可舉出以下化合物。

2-(4-{[(4'-{[(2S)-2,3-二羥基丙基]氧基})-2,2',6'-三甲基聯苯基-3-基]甲基]胺基}苯甲基)-1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2-(4-{[(4'-{[(2R)-2,3-二羥基丙基]氧基})-2,2',6'-三甲基聯苯基-3-基]甲基]胺基}苯甲基)-1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2-[4-( { [5'-氟-4'-(2-羥基乙氧基)-2,2'-二甲基聯苯基-3-基]甲基 } 胺基 ) 苯甲基]-1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2-[4-( { 3-[6-(2-羥基乙氧基)-2,5-二甲基吡啉-3-基]-2-甲基苯甲基 } 胺基 ) 苯甲基]-1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2-(4-{[5'-氟-4'-(2-羥基乙氧基)-2,2'-二甲基聯苯基-3-基]甲氧基}苯甲基)-1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2-(4-{[(4'-{[(2S)-2,3-二羥基丙基]氧基})-

2,2',5'-三甲基聯苯基-3-基) 甲基]胺基} 苯甲基) -1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2-(4-{[(4'-{[(2R)-2,3-二羥基丙基]氧基}-2,2',5'-三甲基聯苯基-3-基) 甲基]胺基} 苯甲基) -1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2-(4-{[(4'-{[(3R)-3,4-二羥基丁基]氧基}-2,2',6'-三甲基聯苯基-3-基) 甲基]胺基} 苯甲基) -1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2-(4-{[(4'-{[(3S)-3,4-二羥基丁基]氧基}-2,2',6'-三甲基聯苯基-3-基) 甲基]胺基} 苯甲基) -1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮。

又，作為本發明所包含之化合物的另一型態，可舉出以下化合物。

2-[4-( { 2,2',6'-三甲基-4'-[3-(丙醯基胺基) 丙氧基]聯苯基-3-基 } 甲氧基) 苯甲基]-1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2-{4-[ (4'-{3-[ (環丙基羰基) 胺基]丙氧基 } -2,2',6'-三甲基聯苯基-3-基) 甲氧基] 苯甲基 } -1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2-{4-[ (4'-{ [(2S)-2,3-二羥基丙基]氧基 } -2,2',6'-三甲基聯苯基-3-基) 甲氧基] 苯甲基 } -1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2-{4-[ (4'-{ [(2R)-2,3-二羥基丙基]氧基 } -2,2',6'-三甲基聯苯基-3-基) 甲氧基] 苯甲基 } -1,2,4-噁二

啞啞 -3,5-二酮、

2- ( 4- { [3'- ( 3-羥基 -3-甲基丁氧基 ) -2,2'-二甲基聯  
苯基 -3-基 ]甲氧基 } 苯甲基 ) -1,2,4-噁二啞啞 -3,5-二酮、

2- ( 4- { [4'- ( 3-羥基 -3-甲基丁氧基 ) -2,2',5'-三甲  
基聯苯基 -3-基 ]甲氧基 } 苯甲基 ) -1,2,4-噁二啞啞 -3,5-二  
酮、

2- ( 4- { [4'- ( 3-羥基 -3-甲基丁氧基 ) -2,2',3'-三甲  
基聯苯基 -3-基 ]甲氧基 } 苯甲基 ) -1,2,4-噁二啞啞 -3,5-二  
酮、

2- ( { 6- [ ( 4'- { [ ( 3R ) -3-羥基丁基 ]氧基 } -  
2,2',6'-三甲基聯苯基 -3-基 ) 甲氧基 ]吡啞 -3-基 } 甲基 ) -  
1,2,4-噁二啞啞 -3,5-二酮、

2- ( { 6- [ ( 4'- { [ ( 3S ) -3-羥基丁基 ]氧基 } -2,2',6'-  
三甲基聯苯基 -3-基 ) 甲氧基 ]吡啞 -3-基 } 甲基 ) -1,2,4-噁  
二啞啞 -3,5-二酮、

2- { 4- [ ( 4'- { [ ( 2R ) -2-羥基 -3-甲氧基丙基 ]氧基 } -  
2,2',6'-三甲基聯苯基 -3-基 ) 甲氧基 ]苯甲基 } -1,2,4-噁二  
啞啞 -3,5-二酮、

2- [ 4- ( { 3- [ 6- ( 3-羥基 -3-甲基丁氧基 ) -2,4-二甲基  
吡啞 -3-基 ] -2-甲基苯甲基 } 氧基 ) 苯甲基 ] -1,2,4-噁二啞  
啞 -3,5-二酮、

2- [ ( 6- { [4'- ( 2-羥基乙氧基 ) -2,2',6'-三甲基聯苯  
基 -3-基 ]甲氧基 } 吡啞 -3-基 ) 甲基 ] -1,2,4-噁二啞啞 -3,5-  
二酮、

2- ( 4- { [4'- ( 2-羥基乙氧基 ) -2,2',5'-三甲基聯苯基 -3-基 ]甲氧基 } 苯甲基 ) -1,2,4-噁二唑啉 -3,5-二酮、

2-[4- ( { [4'- ( 2-羥基乙氧基 ) -2,2',6'-三甲基聯苯基 -3-y1]甲基 } 胺基 ) 苯甲基 ]-1,2,4-噁二唑啉 -3,5-二酮、

2- { 4-[ ( 4'- { [ ( 2S ) -3-羥基 -2-甲氧基丙基 ]氧基 } -2,2',6'-三甲基聯苯基 -3-基 ) 甲氧基 ]苯甲基 } -1,2,4-噁二唑啉 -3,5-二酮、

2- { [6- ( { [4'- ( 2-羥基乙氧基 ) -2,2',6'-三甲基聯苯基 -3-基 ]甲基 } 胺基 ) 吡啉 -3-基 ]甲基 } -1,2,4-噁二唑啉 -3,5-二酮、

2- ( 4- { [3- ( 6- { [ ( 3R ) -3-羥基丁基 ]氧基 } -2,4-二甲基吡啉 -3-基 ) -2-甲基苯甲基 ]胺基 } 苯甲基 ) -1,2,4-噁二唑啉 -3,5-二酮、

2- ( 4- { [3- ( 6- { [ ( 3R ) -3-羥基丁基 ]氧基 } -2,4-二甲基吡啉 -3-基 ) -2-甲基苯甲基 ]氧基 } 苯甲基 ) -1,2,4-噁二唑啉 -3,5-二酮。

式 ( I ) 之化合物及其製藥學上可被許可的鹽 ( 以下有時記為「式 ( I ) 之化合物」) 有時會依據取代基種類而存在其他互變異構物或幾何異構物。本說明書中，雖僅記載這些異構物之一形態，但本發明亦包含彼等之異構物、異構物經分離者、或這些混合物。

又，式 ( I ) 之化合物具有不對稱碳原子或軸不對稱時，基於此存在 ( R ) 體、( S ) 體等光學異構物。本發明包含所有這些光學異構物之混合物或經分離者。

且，本發明中亦包含式 (I) 之化合物的藥理學上可被許可之前驅藥物 (prodrug)。所謂藥理學上可被許可之前驅藥物 (prodrug) 為，於加溶劑分解下或生理學條件下具有可轉變為式 (I) 之化合物的胺基、羥基、羧基等之基的化合物。作為形成前驅藥物 (prodrug) 之基，例如可舉出 Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985)、或「醫藥品之開發」(廣川書店、1990年)第7卷 分子設計 163-198 所記載的基。

又，式 (I) 之化合物依據取代基之種類，有時會形成酸加成鹽或與鹼之鹽，該鹽若為製藥學上可被許可的鹽則包含於本發明。具體可舉出氫酸、溴氫酸、碘氫酸、硫酸、硝酸、磷酸等無機酸、或甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、馬來酸、乳酸、蘋果酸、苦杏仁酸、酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、二甲苯甲醯酒石酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、p-甲苯磺酸、天門冬胺酸、麩胺酸等與有機酸之酸加成鹽、鈉、鉀、鎂、鈣、鋁等無機鹼、甲基胺、乙基胺、乙醇胺、賴胺酸、鳥胺酸等與有機鹼之鹽、乙醯亮胺酸等各種胺基酸及與胺基酸衍生物之鹽或銨鹽等。

且，本發明亦包含式 (I) 之化合物及其製藥學上可被許可的鹽之各種水合物或溶劑合物、及結晶多形之物質。又，本發明亦包含種種放射性或非放射性同位體下經標示之化合物。

( 製造法 )

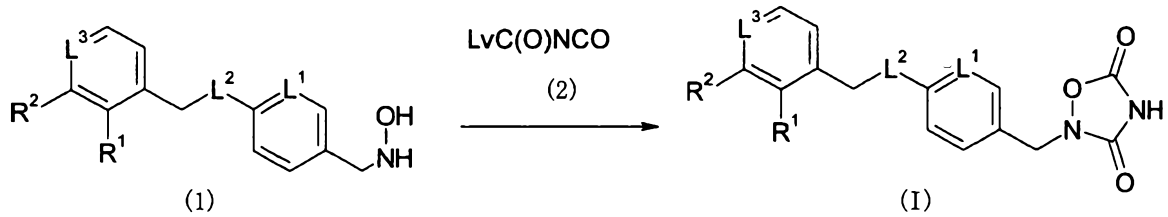
式 ( I ) 之化合物及其製藥學上可被許可的鹽為，利用該基本骨格、或取代基之種類為準之特徵，適當使用種種公知合成法而可製造。此時，依官能基之種類，將該官能基於原料至中間體之階段下取代為適當保護基 ( 可容易地轉化為該官能基之基 ) 時於製造技術上具有效果。作為如此保護基，例如可舉出 Greene 及 Wuts 著、「Protective Groups in Organic Synthesis ( 第 3 版、1999 年 ) 」所記載的保護基等，配合這些反應條件適宜選擇使用即可。如此方法中，導入該保護基進行反應後，視必要除去保護基而可得到所望之化合物。

又，式 ( I ) 之化合物的前驅藥物 ( prodrug ) 與上述保護基同樣地，於原料至中間體之階段導入特定基、或使用所得之式 ( I ) 的化合物進一步進行反應下可製造。反應可使用一般之酯化、醯胺化、脫水等、斯業者所公知之方法進行。

以下對式 ( I ) 之化合物的代表性製造法做說明。各製法可參照該說明的參考文獻進行。且本發明之製造法並未限定於以下所示例。

製法 1：環化反應

[化 21]



(式中，Lv 表示脫離基。以下同樣。)

本製法為藉由使用化合物(1)與化合物(2)之環構築反應，製造出本發明化合物(I)之方法。作為Lv之脫離基，以氯、溴等鹵素、甲氧基、乙氧基等烷氧基為佳。

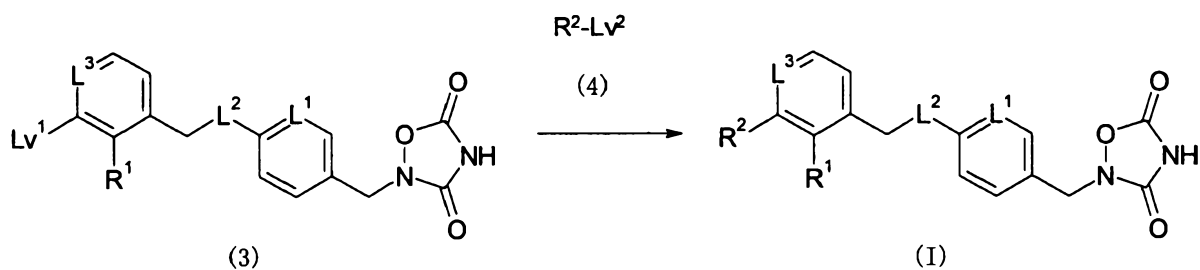
反應為可使用化合物(1)與化合物(2)之等量或一方過剩量於二乙醚、四氫呋喃(THF)、二噁烷或二甲氧基乙烷(DME)等醚類、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或氯仿等鹵化烴類、苯、甲苯或二甲苯等芳香族烴類等溶劑中，冷卻下於室溫下至加熱下進行。

化合物(1)為羥基胺基以外具有羥基時，羥基可為經胺基甲醯基化者。胺基甲醯基之除去可使用斯業者於脫胺基甲醯基化一般使用的方法而進行。例如於甲醇、乙醇等醇類或水等溶劑中，使用甲氧化鈉、鈉乙氧化物、氫氧化鈉等鹼，可冷卻下於室溫下至加熱下進行。

製法 2：偶合反應



[化 22]



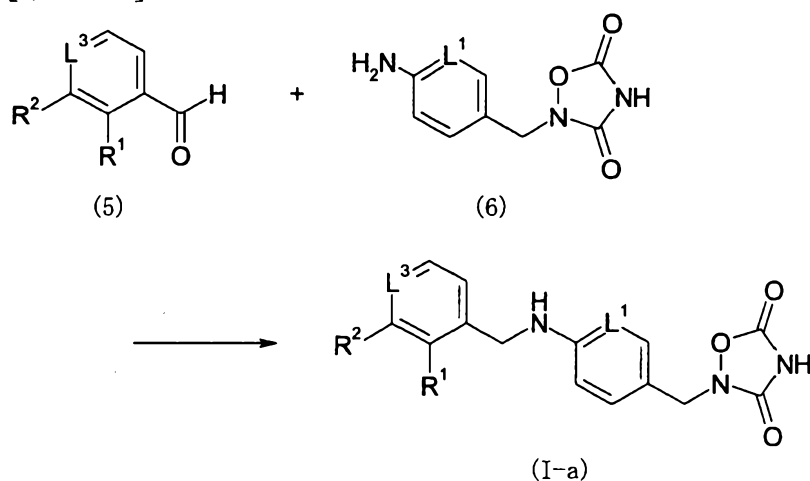
(式中， $\text{Lv}^1$  及  $\text{Lv}^2$  任一方表示鹵素或三氟甲磺醯氧基，  
 另一方表示  $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^0)_2$  或  $-\text{Sn}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_3$ ，  
 $\text{R}^0$  表示  $\text{C}_{1-6}$  烷基、或 2 個  $\text{R}^0$  成爲一體之  $\text{C}_{2-6}$  伸烷基。  
 以下同樣。)

本製法爲藉由化合物 (3) 與化合物 (4) 之偶合反應，  
 製造出本發明化合物 (I) 之方法。

反應爲將肆三苯基磷鈀、乙酸鈀等鈀錯體作爲觸媒使用，  
 於醚類、醇類、鹵素化烴類、芳香族烴類或水等溶劑中、  
 或這些混合溶劑中，冷卻下，室溫下至加熱下可使用  
 化合物 (3) 與化合物 (4) 之等量或一方過剩量下進行。  
 又，碳酸鈉、碳酸鉍、鈉 *tert*-丁氧化物等鹼或氯化鋰、  
 溴化鋰等鋰鹽之存在下進行反應時，反應可順利地進行而  
 爲較佳狀況。

製法 3：還原的胺基化

[化 23]



本製法為使用化合物(6)，藉由將化合物(5)經還原性胺基化而製造出本發明化合物(I-a)之方法。

反應為使用化合物(5)與化合物(6)之等量或一方過剩量下，還原劑之存在下，反應於惰性溶劑中，由 $-45^{\circ}\text{C}$ 至加熱迴流下，較佳為 $0^{\circ}\text{C}$ ~室溫中，一般為0.1小時至5天進行攪拌而進行。其中作為溶劑，例如可舉出醇類、醚類、或彼等混合物。作為還原劑，可舉出氰化氫化硼鈉、三乙酸基氫化硼鈉、氫化硼鈉等。分子篩等脫水劑、或乙酸、氨酸、鈦(IV)異丙氧化物錯體等酸存在下進行反應者為較佳狀況。藉由反應，欲使作為中間體於反應系內中所生成之亞胺體可安定下分離時，得到該亞胺體後，亦可另外進行還原反應。

[文獻] A. R. Katritzky 及 R. J. K. Taylor 著、「Comprehensive Organic Functional Group Transformations II」、第2卷、Elsevier Pergamon、2005年

日本化學會編「實驗化學講座(第5版)」14卷(2005年)(丸善)

#### 製法 4：其他製法

且，式 (I) 之幾個化合物可由如以上所得之本發明化合物以公知醯胺化、氧化、水解等斯業者一般採用之步驟做任意組合而製造。例如可適用以下之反應。

##### 4-1：醯胺化

醯胺化合物可藉由羧酸化合物與胺化合物之反應而得到。

該反應中，使用羧酸化合物與胺化合物之等量或一方過剩量，將這些混合物於縮合劑之存在下，於反應為惰性之溶劑中，冷卻下至加熱下，較佳為  $-20^{\circ}\text{C} \sim 60^{\circ}\text{C}$  中，一般進行 0.1 小時 ~ 5 天攪拌。其中所使用的溶劑的例子，雖無特別限定，可舉出芳香族烴類、鹵素化烴類、醚類、N,N-二甲基甲醯胺 (DMF)、二甲基亞砜 (DMSO)、二甲基乙醯胺 (DMA)、乙酸乙酯、乙腈或水、及彼等之混合物。作為縮合劑之例子，可舉出 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二胺 (EDCI) 或其鹽、二環己基碳化二胺、1,1'-羰基二咪唑、二苯基磷酸疊氮基、氧基氯化磷，但未限定於此。使用添加劑 (例如 1-羥基苯並三唑) 時可順利進行而為較佳狀況。於三乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺或 N-甲基嗎啉等有機鹼、或碳酸鉀、碳酸鈉或氫氧化鉀等無機鹼之存在下進行反應時，反應可順利進行而為有利情況。

又，將羧酸化合物轉換為反應性衍生物後使與胺化合物進行反應之方法亦可使用。作為羧酸之反應性衍生物的例子，可舉出與氧基氯化磷、氯化亞硫醯等鹵化劑進行反應所得之酸鹵化物、與氯甲酸異丁基等進行反應所得之混合酸酐、與 1-羥基苯並三唑等進行縮合所得之活性酯等。這些反應性衍生物與胺化合物之反應可於鹵化烴類、芳香族烴類、醚類等反應為惰性之溶劑中，冷卻下～加熱下，較佳為  $-20^{\circ}\text{C} \sim 60^{\circ}\text{C}$  下進行。

#### 4-2：氧化

將硫化物之 S 原子以種種氧化劑進行氧化後，可製造出亞磺化合物或磺化合物。反應為例如可將 m-氯過安息香酸、過乙酸、過氧化氫水、戴斯-馬丁 ( Dess-Martin ) 試藥 ( 1,1,1-三乙酸基-1,1-二氫-1,2-苯並碘氧雜環戊烯-3 ( 1H ) -酮 ) 等作為氧化劑使用等量至過剩量，於鹵化烴類、乙酸、水等溶劑中，冷卻下，室溫下至加熱下進行。

#### 4-3：水解

藉由水解具有酯基之化合物，可製造出具有羧基之化合物。例如於芳香族烴類、醚類、鹵素化烴類、醇類、DMF、DMA、N-甲基-2-環丙醯酮 ( NMP )、DMSO、吡啶、水等於反應為惰性之溶劑中，硫酸、氯酸、溴化氫酸等無機酸、甲酸、乙酸等有機酸等酸存在下；或氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸銨或氨等鹼

存在下，冷卻下至加熱下進行。

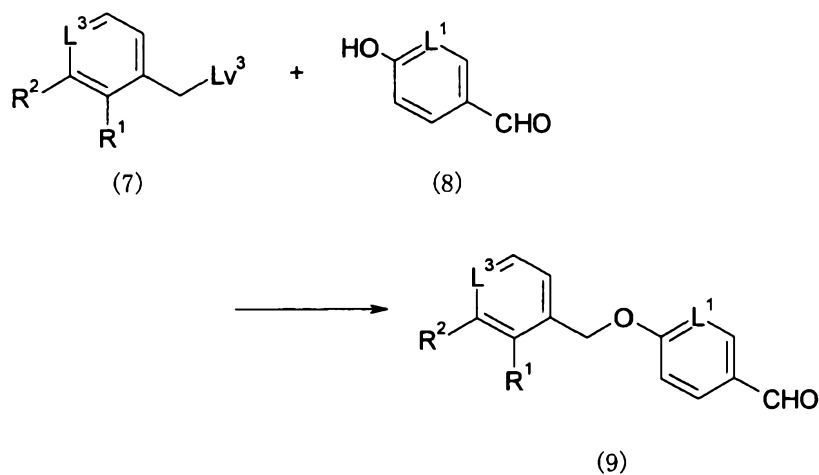
(原料化合物之製法)

本發明化合物之製造中所使用之原料，例如可藉由使用下述方法、後述製造例所記載的方法、公知方法或斯業者為自明之方法、或這些變化法而製造。

原料合成

原料合成 1：O-烷基化

[化 24]



(式中， $\text{Lv}^3$  表示 -OH 或鹵素、甲磺醯氧基、p-甲苯磺醯氧基等脫離基。以下同樣。)

本製法為以化合物 (7) 將化合物 (8) 經 O-烷基化，得到化合物 (9) 之製法。

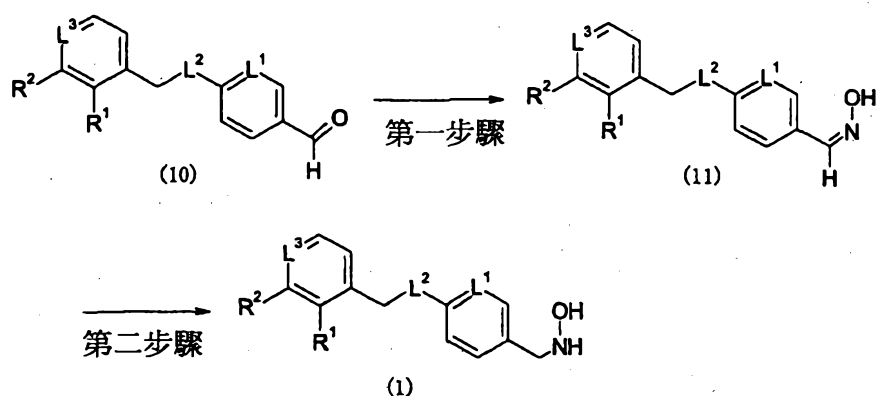
使用  $\text{Lv}^3$  為 -OH 之化合物 (7) 時，可進行斯業者一般使用的光延反應。例如藉由使用三丁基磷、三苯基磷等磷化合物與偶氮二羧酸二乙基、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶等偶氮二羰基化合物所調整之活性化劑或氰伸甲基三丁

基硫環磷等試藥，於鹵素化烴類、醚類、芳香族烴類等溶劑中，冷卻下，室溫下至加熱下進行。

$L^3$  為鹵素、甲磺醯氧基、p-甲苯磺醯氧基等脫離基之化合物（7）時，例如可於碳酸鉀、碳酸鈉、甲氧化鈉、氫化鈉等鹼存在下，使用化合物（7）與化合物（8）之等量或一方過剩量下，鹵素化烴類、醚類、芳香族烴類等、DMF 等溶劑中，冷卻下，室溫下至加熱下進行。

## 原料合成 2

[化25]



### 第一步驟：肟化

本步驟為將化合物（10）經肟化後，得到化合物（11）之步驟。

肟化可使用斯業者一般使用的肟化方法。例如使用化合物（10）與羥基胺或其鹽之等量或一方過剩量下，於醇類、乙酸、吡啶、水等溶劑中，冷卻下，室溫下至加熱下進行。依化合物之種類，加入乙酸鈉、p-甲苯磺酸等時有利於反應之進行。

## 第二步驟：還原

本步驟為將化合物（11）經還原後得到化合物（1）之步驟。

肟之還原反應可使用斯業者一般使用的肟的還原方法。例如使用化合物（11）與硼烷-吡啶錯體、氰化氫化硼鈉等還原劑之等量或一方過剩量下，於醚類、醇類、芳香族烴類等、乙酸等溶劑中，冷卻下，室溫下至加熱下進行。

式（I）之化合物為游離化合物、其製藥學上可被許可的鹽、水合物、溶劑合物、或結晶多形之物質經分離、或經純化者。式（I）之化合物的製藥學上可被許可的鹽可藉由常法之造鹽反應而製造。

分離、純化可使用萃取、分離結晶化、各種劃分層析等、一般化學操作而進行。

各種異構物可藉由選擇適當原料化合物而製造，或可利用異構物間之物理化學性性質之差而分離。例如，光學異構物可藉由一般光學分割法（例如導入於與光學活性之鹼或酸為非對稱異構物鹽而分離結晶化、或使用 chiral column 等之層析等），可光學性地導入於單純異構物。又，亦可由適當光學活性之原料化合物而製造。

式（I）之化合物的藥理活性可由以下試驗而確認。且，若無特別情況，以下所示試驗例可依據公知方法實施，使用販賣的試藥或套組等時，可依據商品之指示說明書

而實施。

試驗方法 1：GPR40 增效劑活性測定

i) 人類 GPR40 之選殖

依據以下所示順序，將人類 genomic DNA (Clontech 公司) 作為模板，藉由 PCR 法取得 GPR40 之全配列。

將由配列號碼 1 所示鹼基序列所成之寡核苷酸作為前置引子 (forward primer)，將由配列號碼 2 所示鹼基序列所成之寡核苷酸作為逆引子使用。且，前述前置引子 (forward primer) 及逆引子之各 5' 末端上加成含有 XbaI 辨識部位之鹼基序列。PCR 使用 Taq DNA 聚合酶 (Ex Taq DNA polymerase; Takara bio 公司)，於 5% DMSO 存在下，94°C (15 秒) / 55°C (30 秒) / 72°C (1 分鐘) 所成之循環重複進行 30 次。其結果，增幅約 0.9 kbp 之 DNA 片段。將該 DNA 片段以 XbaI 消化後，藉由插入於質體 pEF-BOS-dhfr (Nucleic Acids Research, 18, 5322, 1990) 之 XbaI 部位而得到質體 pEF-BOS-dhfr-GPR40。

質體 pEF-BOS-dhfr-GPR40 中之 GPR40 基因的鹼基序列為使用 DNA 排序 (ABI377 DNA Sequencer; Applied Biosystems 公司) 藉由雙去氧終結法而鑑定。GPR40 基因之鹼基序列係如配列號碼 3 所示鹼基序列。配列號碼 3 所示鹼基序列為具有 903 鹼之開放轉譯架構 (ORF)，由該 ORF 經預測之胺基酸配列 (300 胺基酸) 係如配列號碼 4 所示胺基酸配列。



## ii) GPR40 安定表現細胞之取得

作為表現 GPR40 蛋白質之細胞，使用 CHO dhfr<sup>-</sup>細胞（二氫葉酸還原酶（dhfr）基因欠缺之 CHO 細胞）。又，作為欲表現 GPR40 蛋白質之表現質體，使用前述 i) 所得之質體 pEF-BOS-dhfr-GPR40。於 6 溝板（旭 TECHNO GLASS 公司）將 CHO dhfr<sup>-</sup>細胞可使 80-90% 融合下播種於含有 10% 牛胎血清（FCS）之  $\alpha$ MEM 培養基中並進行一晚培養後，將每 1 溝為 2  $\mu$ g 之質體 pEF-BOS-dhfr-GPR40 使用轉染（transfection）試藥（Lipofectamine2000；Invitrogen 公司）進行基因導入。經自基因導入後 24 小時之培養後，稀釋細胞而再次重新播種。此時，由含有 10% FCS 之  $\alpha$ MEM 培養基變更為雖含有 10% FCS，但未含核酸之  $\alpha$ MEM 培養基。經 20 天培養後，將所形成之細胞菌落個別回收並培養後，得到可安並表現 GPR40 之 CHO 細胞。由其中選擇出內在性配位基之對油酸、亞油酸的反應性高之細胞。

## iii) GPR40 增效劑活性測定

細胞內鈣濃度之變動作為指標，以 FLIPR（註冊商標，分子裝置公司）進行測定。以下表示試驗方法。

將表現人類 GPR40 之 CHO 細胞株於 384 孔黑板（Becton, Dickinson 公司）上，每 1 孔播種  $6 \times 10^3$  個，再於 CO<sub>2</sub> 恆溫培養下進行一晚培養。

發光色素為使用 Calcium-3 測試套組（分子裝置公司），對 1 瓶而言於 HBSS-HEPES 緩衝液（PH7.4、1×HBSS

、20 mM HEPES、Invitrogen 公司) 10 ml 進行溶解。將羧苯磺二丙胺 (Sigma 公司) 35.68 mg 溶解於 1M NaOH 250  $\mu$ l 後，加入 HBSS-HEPES 緩衝液 250  $\mu$ l 並調整。螢光色素溶液為每 1 片培養板，混合 HBSS-HEPES 緩衝液 16 ml、螢光色素 640  $\mu$ l、32  $\mu$ l 羧苯磺二丙胺而調整。除去培養板之培養基，將螢光色素溶液於每 1 孔中注入 40  $\mu$ l 後，於室溫下進行 2 小時培養。被檢化合物為以 DMSO 溶解後，以 HBSS-HEPES 緩衝液進行稀釋，再將 10  $\mu$ l 分注於培養板後開始反應，將細胞內鈣濃度之變動以 FLIPR 測定。由測定 1 分鐘後之螢光強度變化的用量反應曲線，算出被檢化合物之 EC<sub>50</sub> 值。

其結果，本發明化合物為顯示 GPR40 增效劑活性作用。對於幾個本發明化合物之 EC<sub>50</sub> 值表示於表 1。Ex 表示實施例化合物號碼。

[表 1]

Ex	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	Ex	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	Ex	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
7	0.41	61	0.094	89	0.11
21	0.60	63	0.38	94	0.64
26	0.41	68	0.022	96	0.19
27	0.23	69	0.069	97	0.19
31	0.069	70	0.070	101	0.23
32	0.068	74	0.32	102	0.23
44	0.19	80	0.25	107	0.093
45	0.28	81	0.16	119	0.81
56	0.82	84	0.28		
60	0.16	85	0.42		

試驗方法 2：使用 MIN6 細胞之胰島素分泌促進作用

使用老鼠胰 β 細胞株之 MIN6 細胞檢討被檢化合物之胰島素分泌促進作用。以下表示試驗方法。

於 96 孔培養板播種 MIN6 細胞至  $5 \times 10^4$  個/孔 (200  $\mu$ l)。培養基為使用含有 10% FBS、55  $\mu$ M 2-氫硫乙醇、100 U/ml 青黴素、100  $\mu$ g/ml 放射線菌之 DMEM (25 mM 葡萄糖)。2 天後將培養基以吸引器除去，以保溫於 37°C 之含有 2.8 mM 葡萄糖之 KRB-HEPES (116 mM NaCl、4.7 mM KCl、1.2 mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 、1.2 mM  $\text{MgSO}_4$ 、0.25 mM  $\text{CaCl}_2$ 、25 mM  $\text{NaHCO}_3$ 、0.005% FFA Free BSA、24 mM HEPES (pH 7.4)) 200  $\mu$ l 洗淨一次，再次放入相同緩衝液 200  $\mu$ l 進行 1 小時，37°C 下之培養。將上述緩衝液以吸引器除去，再次以緩衝液洗淨 (200  $\mu$ l) 後，將於含有 2.8 mM 或 22.4 mM 葡萄糖之 KRB-HEPES 添加所定濃度之被檢化合物者，於各孔各加入 100  $\mu$ l，進行 2 小時 37°C 之培養。分取出上述試品，稀釋 100 倍，將胰島素濃度使用胰島素 RIA 套組 (AmershamRI 公司) 進行定量。

其結果，本發明化合物之幾個化合物於本試驗中，顯示 120% 以上之胰島素分泌促進作用，確認本發明化合物具有優良的該作用。

試驗方法 3：正常老鼠單次經口糖負荷試驗

使用正常老鼠對於被檢化合物之糖負荷後的血糖上昇

抑制作用做檢討。以下表示試驗方法。

將進行 1 週預備飼育之雄性 ICR 老鼠（6 週齡）進行一晚絕食，而作為被檢動物使用。被檢化合物為 0.5% 甲基纖維素懸濁液，於葡萄糖（2 g/kg）負荷 30 分鐘前進行經口投予。且對於幾個被檢化合物，測定對於前採血（0 分鐘值）後經口投予被檢化合物時的葡萄糖負荷後 5、15、30、60、120 分鐘之血糖值。對照群為 0.5% 甲基纖維素投予群。評估以以下方法進行。

（評估 1）算出對於將被檢化合物以 10 mg/kg 進行經口投予時之葡萄糖負荷 30 分鐘時的對照群之血糖上昇抑制率（%）。其結果，本發明化合物之幾個化合物顯示血糖上昇抑制作用，確認本發明化合物具有優良的該作用。結果如表 2 所示。Ex 表示實施例化合物號碼。

[表 2]

Ex	血糖上昇抑制率(%)	Ex	血糖上昇抑制率(%)	Ex	血糖上昇抑制率(%)
7	30	61	43	89	25
21	26	63	22	94	39
26	27	68	23	96	23
27	42	69	34	97	29
31	50	70	31	101	39
32	47	74	23	102	48
44	34	80	26	119	26
45	35	81	33		
56	29	84	35		
60	45	85	24		

(評估 2) 算出對於將被檢化合物以 10、3、1、0.3、或 0.1 mg/kg 進行經口投予時的葡萄糖負荷 30 分鐘時之對照群的血糖上昇抑制率(%)，血糖上昇抑制率顯示 20% 以上的最小投予量、或對於對照群為顯示有意 (Dunnett 多重比較檢定) 降低之最小投予量作為最小有效用量 (MED)。結果如表 3 表示。Ex 表示實施例化合物號碼。又，表 3 中，對於記載「以下」之 MED，表示未實施未達所記載的用量之試驗。

[表 3]

Ex	MED (mg/kg)	Ex	MED (mg/kg)	Ex	MED (mg/kg)
7	10	61	3	89	3
21	3	63	1 以下	94	3
26	10	68	3	96	10
27	1	69	1	97	10
31	1	70	10	101	3
32	1	74	3	102	10
44	0.3 以下	80	10	119	3
45	1	81	3 以下		
56	3	84	3 以下		
60	3 以下	85	3		

(評估 3) 由前採血之血糖值、及被檢化合物以 30、10、3、1、或 0.3 mg/kg 進行經口投予時之葡萄糖負荷後 5、15、30、60、120 分鐘的血糖值算出 0~120 分鐘的血糖值之血中濃度-時間曲線下之面積 (AUC)，並算出對於對照群顯示有意 (Dunnett 多重比較檢定) 降低之用量

及血糖上昇抑制率爲 20% 之用量 (ED<sub>20</sub> 值)。其結果，比較化合物 (國際公開第 2005/087710 號手冊所記載的實施例 36 之化合物) 爲 30 mg/kg 之用量下爲有意血糖值降低，ED<sub>20</sub> 值爲 17.8 mg/kg。另一方面，本發明化合物爲 3 mg/kg 以下之用量亦顯示有意血糖值之降低，ED<sub>20</sub> 值爲 3 mg/kg 以下之化合物。

以上各試驗之結果得知，本發明化合物具有優良 GPR40 增效劑作用，故可作爲胰島素分泌促進劑、糖尿病 (胰島素依存性糖尿病 (1 型糖尿病)、胰島素非依存性糖尿病 (2 型糖尿病) 及其臨界型 (耐糖能・空腹時血糖值異常)) 等 GPR40 相關疾病之預防・治療劑使用。

含有式 (I) 之化合物或其製藥學上可被許可的鹽的 1 種或 2 種以上作爲有效成分之醫藥組成物，可使用於該領域中一般使用的藥劑用賦形劑、藥劑用載體等，藉由一般使用的方法調製出。

投予可爲藉由錠劑、丸劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑、液劑等方式進行經口投予、或關節內、靜脈內、肌肉內等注射劑、塞劑、點眼劑、眼軟膏、經皮用液劑、軟膏劑、經皮用貼付劑、經黏膜液劑、經黏膜貼付劑、吸入劑等之非經口投予的任一形態。

作爲使用於經口投予之固體組成物，使用錠劑、散劑、顆粒劑等。對於如此固體組成物，將 1 種或 2 種以上之有效成分與至少 1 種之惰性賦形劑、例如乳糖、甘露糖醇、葡萄糖、羥基丙基纖維素、微結晶纖維素、澱粉、聚乙

烯吡咯烷酮、及 / 或矽酸鋁酸鎂等進行混合。組成物為依據常法，可含有惰性添加劑，例如如硬脂酸鎂之潤滑劑或如羧基甲基澱粉鈉等之崩壞劑、安定化劑、溶解補助劑。錠劑或丸劑依所需可以糖衣或胃溶性或腸溶性物質的薄膜包膜。

欲經口投予之液體組成物含有藥劑上被許可之乳濁劑、溶液劑、懸濁劑、糖漿劑或柑香酒劑等，含有一般使用的惰性稀釋劑，例如含有純化水或乙醇。該液體組成物亦可含有除惰性稀釋劑以外亦可含有如可溶化劑、濕潤劑、懸濁劑之補助劑、甜味劑、風味劑、芳香劑、防腐劑。

欲非經口投予之注射劑含有無菌水性或非水性溶液劑、懸濁劑或乳濁劑。作為水性溶劑，例如含有注射用蒸餾水或生理食鹽液。作為非水性溶劑，例如丙二醇、聚乙二醇或橄欖油之植物油、如乙醇之醇類、或 polysorbate 80 (局方名) 等。如此組成物可進一步含有等張化劑、防腐劑、濕潤劑、乳化劑、分散劑、安定化劑、或溶解補助劑。這些例如可藉由通過細菌保留濾器之過濾、殺菌劑的添加或經照射使其無菌化。又，亦可製造這些無菌固體組成物，於使用前溶解或懸浮於無菌水或無菌注射用溶劑中後使用。

作為外用劑，包含軟膏劑、硬膏劑、乳霜劑、凝膠劑、貼劑、噴霧劑、乳液劑、點眼劑、眼軟膏等。含有一般使用的軟膏基劑、乳液基劑、水性或非水性之液劑、懸濁劑、乳劑等。例如作為軟膏或乳液基劑，可舉出聚乙二醇

、丙二醇、白色凡士林、白蠟、聚環氧乙烷硬化蓖麻油、單硬脂酸甘油、硬脂醯醇、十六烷醇、聚桂醇、失水山梨醇倍半油酸酯等。

吸入劑或經鼻劑等經黏膜劑可使用固體、液體或半固體狀者，可依據過去公知方法而製造。例如公知之賦形劑、或進一步可適宜地添加 pH 調整劑、防腐劑、界面活性劑、潤滑劑、安定劑或增黏劑等。投予可使用適當吸入或吹送時的裝置。例如可使用計量投予吸入裝置等公知裝置或噴霧器，將化合物於單獨下或作為經處方之混合物粉末、或與醫藥上被許可之載體組合作為溶液或懸濁液而進行投予。乾燥粉末吸入器等可單次或多數次之投予使用者為佳，可利用乾燥粉末或含有粉末之膠囊。或適當之驅出劑，例如使用氯氟鏈烷、氫氟鏈烷或二氧化碳等適當氣體之加壓氣溶膠噴霧等形態。

通常經口投予時，1 日投予量為體重下約 0.0001~50 mg/kg，較佳為約 0.001~10 mg/kg 為恰當，更佳為 0.01~1 mg/kg 為恰當，此可經 1 次、或分為 2 至 4 次進行投予。經靜脈投予時，1 日投予量為體重下約 0.0001~3 mg/kg，較佳為約 0.0001~0.3 mg/kg 為恰當，可分為 1 日 1 次至複數次進行投予。投予量考慮到症狀、年齡、性別等配合各個情況作適宜決定。

式 (I) 之化合物為前述式 (I) 之化合物顯示有效性時，可並用相關疾病之種種治療劑或預防劑。該併用可同時投予、或各別連續、或所望時間間隔下進行投予。同時



投予製劑可為混合劑或各別製劑化。

作為併用之藥劑，可舉出胰島素、GLP-1 受體增效劑、SU<sub>1</sub>劑、DPP4 阻斷劑、 $\alpha$ -糖苷酶阻斷劑、SGLT 阻斷劑、雙胍劑及胰島素抵抗性改善劑，具體的可舉出 Byetta、Glibenclamide、Glimepiride、Sitagliptin、vildagliptin、Acarbose、voglibose、metformine 及 pioglitazone 等藥劑。

### 【實施方式】

#### [實施例]

以下以實施例為準，更詳細說明式 (I) 之化合物的製造法。且，本發明並未限定於下述實施例所記載的化合物。又，原料化合物之製法以製造例表示。又，式 (I) 之化合物的製造法並未僅限定於以下所示具體實施例之製造法，式 (I) 之化合物可藉由這些製造法之組合、或斯業者自明之方法而製造。

又，實施例、製造例及後述表中，有時使用以下簡稱。

PE<sub>x</sub>：製造例號碼、Ex：實施例號碼、Str：結構式（結構式中為 HCl 或 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 時，該化合物表示各氨酸鹽或硫酸鹽。）、Syn：製造法（僅為數字時，表示同樣製造之化合物的實施例號碼，數字前有 P 匙表示同樣製造之化合物的製造例號碼。）、Data：物理化學的數據（NMR1：DMSO-d<sub>6</sub> 中之 <sup>1</sup>H NMR 的  $\delta$  (ppm)、NMR2：CDCl<sub>3</sub> 中之

$^1\text{H}$  NMR 的  $\delta$  (ppm) 、 NMR3 :  $\text{CD}_3\text{OD}$  中之  $^1\text{H}$  NMR 的  $\delta$  (ppm) 、 FAB+ : FAB-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  、 FAB- : FAB-MS  $[\text{M}-\text{H}]^-$  、 ESI+ : ESI-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  、 ESI- : ESI-MS  $[\text{M}-\text{H}]^-$  、 APCI+ : APCI-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  、 APCI- : APCI-MS  $[\text{M}-\text{H}]^-$  、 EI : EI-MS  $[\text{M}]^+$  、 CI : CI-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ) 、 Me : 甲基 、 Et : 乙基 、 Boc : *tert*-丁氧基羰基 、 TBS : *tert*-丁基二甲基甲矽烷基 、 Ac : 乙醯基 。

### 製造例 1

冰冷下於 *tert*-丁基 [5-(羥基甲基)吡啶-2-基]胺基甲酸酯 (2.13 g) 、 三乙基胺 (5.3 ml) 及 DMSO (15 ml) 之混合物中滴入三氧化硫-吡啶錯體 (3.02 g) 之 DMSO (15 ml) 溶液，室溫下進行 4.5 小時攪拌。反應混合物中加入水，並以乙酸乙酯進行萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液進行洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥，將乾燥劑除去後，將溶劑進行減壓餾去。將所得之殘渣以矽膠管柱層析 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化，得到 *tert*-丁基 (5-甲醯基吡啶-2-基) 胺基甲酸酯 2.00 g。

### 製造例 2

於 *tert*-丁基 (5-甲醯基吡啶-2-基) 胺基甲酸酯 (1.99 g) 、 THF (20 ml) 及甲醇 (20 ml) 之混合物中，滴入羥基胺 氯酸鹽 (747 mg) 及乙酸鈉 (955 mg) 之水溶液 (4 ml) ，室溫下進行 1 小時攪拌。反應混合物中加入飽和碳

酸氫鈉水溶液，以氯仿進行萃取。將有機層以無水硫酸鎂進行乾燥後，將乾燥劑除去，將溶劑進行減壓下餾去。於所得之殘渣中加入乙酸（50 ml）及氰化氫化硼鈉（4.90 g），並於室溫下進行 27 小時攪拌。將反應混合物以氯仿進行稀釋，加入 1M 氫氧化鈉水溶液使其成為鹼性後，以氯仿-甲醇（4：1）進行萃取。將有機層以無水硫酸鎂進行乾燥後，除去乾燥劑，將溶劑進行減壓下餾去。所得之殘渣以矽膠管柱層析（氯仿-甲醇）進行純化後所得之固體（0.79 g）中加入 THF（10 ml）及氯羰基異氰酸酯（0.293 ml），室溫下進行 1.5 小時攪拌，將析出之固體經濾取後，減壓下加熱乾燥而得到 tert-丁基 { 5-[（3,5-二氧代-1,2,4-噁二唑啶-2-基）甲基]吡啶-2-基 } 胺基甲酸酯 氫酸鹽 805 mg。

### 製造例 3

於 tert-丁基 { 5-[（3,5-二氧代-1,2,4-噁二唑啶-2-基）甲基]吡啶-2-基 } 胺基甲酸酯 氫酸鹽（773 mg）之甲醇（5 ml）溶液中加入 4M 氰化氫二噁烷溶液（15 ml），室溫下進行一晚攪拌。殘渣中加入乙酸乙酯，過濾所生成的固體後，藉由減壓下加熱乾燥後得到 2-[（6-胺基吡啶-3-基）甲基]-1,2,4-噁二唑啶-3,5-二酮 氫酸鹽 712 mg。

### 製造例 4

於 3-溴-2-甲基酚（2.60 g）、咪唑（1.23 g）及 DMF

(30 ml) 之混合物中室溫下加入 *tert*-丁基 (二甲基) 甲矽烷基氯化物 (2.70 g)，室溫下進行 2 天攪拌。於反應混合物中加入己烷 (30 ml) 及水 (100 ml)，以二乙醚進行萃取。將有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨後，以無水硫酸鎂進行乾燥。除去乾燥劑後，減壓下餾去溶劑。所得之殘渣以矽膠管柱層析 (己烷) 進行純化，得到 (3-溴-2-甲基苯氧基) (*tert*-丁基) 二甲基矽烷 3.86 g。

#### 製造例 5

於 (3-溴-2-甲基苯氧基) (*tert*-丁基) 二甲基矽烷 (3.85 g) 之 THF (40 ml) 溶液，-75°C 下滴入 1.57 M *n*-丁基鋰 己烷溶液 (9.0 ml)。將反應混合物於 -75°C 下進行 1 小時攪拌。於反應混合物中 -75°C 下滴入硼酸三異丙基酯 (3.6 ml) 之 THF (7 ml) 溶液。將反應混合物於 -75°C 下進行 1 小時攪拌後，經 3 小時升溫至室溫。於反應混合物中加入甲醇 (7 ml) 後，將反應混合物注入於 1M 氫酸 (30 ml)，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和氯化鈉水溶液進行洗淨後，再以無水硫酸鎂進行乾燥。除去乾燥劑後，減壓下餾去溶劑。殘渣藉由矽膠管柱層析 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化，得到 (3- { [ *tert*-丁基 (二甲基) 甲矽烷基 ] 氧基 } -2-甲基苯基) 佛爾酮酸 3.05 g。

#### 製造例 6

於氮氣環境下，將 3-溴-2-甲基安息香酸甲基 (53.00

g) 、 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙-1,3,2-二氧硼戊烷 ( 88.10 g ) 、 二氯化雙三苯基磷鈣 ( 8.12 g ) 、 三苯基磷 ( 6.07 g ) 、 乙酸鉀 ( 68.10 g ) 及二噁烷 ( 530 ml ) 之混合物於 100°C 下進行 29 小時攪拌後，放冷至室溫。將反應混合物以矽藻過濾，並以乙酸乙酯進行洗淨。將所得之濾液於減壓下進行濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析 ( 己烷-乙酸乙酯 ) 進行純化後得到 2-甲基-3-( 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基 ) 安息香酸甲基 54.00 g 。

#### 製造例 7

氮氣環境下，於 tert-丁基 ( 3,5-二甲氧基苯氧基 ) 二甲基矽烷 ( 10.00 g ) 之 THF ( 80 ml ) 溶液中將 1.6 M n-丁基鋰己烷溶液 ( 26 ml ) 以 -78°C 滴入。將反應液升溫至室溫，同溫下進行 5 小時攪拌後，再次冷卻至 -78°C。此後於反應液中滴入 2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷 ( 9.12 ml ) 之 THF ( 20 ml ) 溶液，將反應液升溫至室溫，同溫下進行 3 小時攪拌。將反應液於冰-甲醇浴下冷卻，加入二乙醚 ( 100 ml ) 、 水 ( 250 ml ) ，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和氯化鈉水溶液進行洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，經過濾將乾燥劑除去，將濾液於減壓下進行濃縮。於所得之殘渣中加入甲醇 ( 6 ml ) ，冰冷後過濾固體，以少量冷甲醇進行洗淨後，減壓下進行乾燥而得到、tert-丁基 [ 3,5-二甲氧基-4-( 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基 ) 苯氧基 ] 二甲基矽烷 6.67 g 。

## 製造例 8

於 3-( 羥基甲基 ) -6-甲基吡啶 -2 ( 1H ) -酮 ( 5.77 g ) 之乙酸 ( 50 ml ) 溶液中，加入 10% 鈰-活性炭 ( 50% 含水量， 4.42 g ) ，於  $4 \text{ kg/cm}^2$  之氫氣環境下，室溫中進行 1 小時攪拌。將觸媒經矽藻過濾除去，以乙醇進行洗淨。藉由將濾液於減壓下進行濃縮後得到 3,6-二甲基吡啶 -2 ( 1H ) -酮 6.26 g。

## 製造例 9

於 3,6-二甲基吡啶 -2 ( 1H ) -酮 ( 7.23 g ) 之乙酸 ( 60 ml ) 溶液中，於  $10^\circ\text{C}$  左右下滴入溴素 ( 2.6 ml ) 之乙酸 ( 25 ml ) 溶液。將反應混合物升溫至室溫，同溫下進行 1 小時攪拌。將反應混合物於減壓下進行濃縮，於所得之殘渣中慢慢加入飽和碳酸氫鈉水溶液 ( 100 ml ) ，其後加入水 ( 100 ml ) ，再以乙酸調整至 pH6。過濾析出物，以水洗淨後，減壓下於  $60^\circ\text{C}$  進行乾燥而得到 5-溴 -3,6-二甲基吡啶 -2 ( 1H ) -酮 6.91 g。

## 製造例 10

將溴 -4-氟 -2-( 三氟甲基 ) 苯 ( 3.00 g ) 、乙酸 2-羥基乙基 ( 1.74 ml ) 、氫化鈉 ( 礦物油約 40% 添加、642 mg ) 及 DMF ( 30 ml ) 之混合物於室溫進行 1 小時攪拌。於反應混合物中加入水，減壓下餾去溶劑，殘渣中加入水

，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和氯化鈉水溶液進行洗淨後，以無水硫酸鎂進行乾燥。除去乾燥劑，將溶劑減壓下餾去所得之殘渣中，加入甲醇（15 ml）、THF（15 ml）、1M 氫氧化鈉水溶液（15 ml），於室溫下進行 25 分鐘攪拌。於反應混合物中加入 1M 氫酸（15 ml），以乙酸乙酯進行萃取，將有機層以飽和氯化鈉水溶液進行洗淨後，以無水硫酸鎂進行乾燥。除去乾燥劑，將溶劑減壓下餾去，所得之殘渣以矽膠管柱層析（己烷-乙酸乙酯）進行純化後得到 2-[4-溴-3-(三氟甲基)苯氧基]乙醇 1.59 g。

#### 製造例 11

氮氣環境下，於碳酸鈉（5.67 g）、水（28 ml）、4-溴-3-甲基酚（5.00 g）、（3-甲醯基苯基）佛爾酮酸（4.40 g）、乙醇（20 ml）及甲苯（40 ml）之混合物中加入肆三苯基膦鈰（1.54 g），80℃下進行 13 小時攪拌後，放冷至室溫。於反應混合物中加入活性炭（0.5 g），經 5 分鐘攪拌後，經矽藻過濾，以乙酸乙酯、水進行洗淨。將所得之濾液進行分液，將水層以乙酸乙酯進行萃取。合併有機層，以水及飽和氯化鈉水溶液進行洗淨後，加入無水硫酸鎂與活性炭（0.5 g）。經過濾後除去乾燥劑與活性炭，將濾液於減壓下進行濃縮。所得之殘渣以矽膠管柱層析（己烷-乙酸乙酯）進行純化而得到 4'-羥基-2'-甲基聯苯基-3-甲醛 4.42 g。

## 製造例 12

氮氣環境下，將 *tert*-丁基 [3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基) 苯氧基] 二甲基矽烷 (9.49 g)、3-溴-2-甲基安息香酸甲基 (5 g)、乙酸鈣 (II) (245 mg)、二環己基 (2',6'-二甲氧基聯苯基-2-基) 膦 (896 mg)、磷酸三鉀 (9.27 g)、甲苯 (100 ml) 及水 (10 ml) 之混合物於 60°C 下進行 17 小時攪拌。減壓下餾去溶劑，於殘渣中加入飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和氯化鈉水溶液進行洗淨後，以無水硫酸鎂進行乾燥。除去乾燥劑，將溶劑減壓下餾去，所得之殘渣以矽膠管柱層析 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化後得到 4'-{ [ *tert*-丁基 (二甲基) 甲矽烷基 ] 氧基 } -2,2',6'-三甲基聯苯基-3-羧酸甲基 8.40 g。

## 製造例 13

於 3-(6-胺基-2,4-二甲基吡啶-3-基)-2-甲基安息香酸甲基 (4.00 g) 之 *tert*-丁醇 (40 ml) 溶液中，加入二碳酸二-*tert*-丁基 (4.84 g)，並於 95°C 進行 13 小時攪拌。減壓下將溶劑餾去後，將殘渣以矽膠管柱層析 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化而得到 3-{ 6-[( *tert*-丁氧基羰基) 胺基]-2,4-二甲基吡啶-3-基 } -2-甲基安息香酸甲基 3.24 g。

## 製造例 14



於 4'-甲氧基-2,2',5'-三甲基聯苯基-3-羧酸甲基 (2.70 g) 之二氯甲烷 (15 ml) 溶液中，冰冷下加入氯化鋁 (3.80 g)，升溫至室溫。室溫中於反應混合物中加入十二烷-1-硫醇 (4.6 ml)，室溫下進行 2 小時攪拌。將反應混合物注入於冰中，將混合物於室溫下進行 1 小時攪拌後並分液。將有機層以無水硫酸鎂乾燥後，除去乾燥劑，減壓下餾去溶劑。殘渣以矽膠管柱層析 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化後得到 4'-羥基-2,2',5'-三甲基聯苯基-3-羧酸甲基 2.30 g。

#### 製造例 15

氮氣環境下，冰冷下於 THF (40 ml) 中加入氫化鋁鋰 (700 mg)，其次慢慢滴入 4'-{ [tert-丁基 (二甲基) 甲矽烷基] 氧基 } -2,2'-二甲基聯苯基-3-羧酸甲基 (4.67 g) 之 THF (20 ml) 溶液。將反應混合物於冰冷下進行 2 小時攪拌後，慢慢滴入乙酸乙酯 (0.4 ml)、飽和氯化銨水溶液 (10 ml)，同溫下進行 0.5 小時攪拌。於反應混合物加入乙酸乙酯-甲醇-三乙基胺 (87:10:3) 之混合溶液 (100 ml)，進行 0.5 小時攪拌。將混合物經矽藻過濾，除去不溶物。將所得之濾液於減壓下進行濃縮，於所得之殘渣中加入飽和碳酸氫鈉水溶液 (100 ml)，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和氯化鈉水溶液進行洗淨後，以無水硫酸鎂進行乾燥。過濾將乾燥劑除去，將濾液於減壓下進行濃縮。所得之殘渣以矽膠管柱層析 (己烷-乙酸乙

酯) 進行純化後得到 (4'-{ [tert-丁基 (二甲基) 甲矽烷基] 氧基 } -2,2'-二甲基聯苯基 -3-基) 甲醇 3.74 g。

#### 製造例 16

於 (4'-{ [tert-丁基 (二甲基) 甲矽烷基] 氧基 } -2,2'-二甲基聯苯基 -3-基) 甲醇 (3.58 g) 之氯仿 (70 ml) 溶液中, 加入二氧化錳 (4.55 g), 將反應混合物於 50°C 下進行 3 小時攪拌。將反應混合物升溫至 60°C, 同溫下進行 11 小時攪拌。將不溶物藉由矽藻過濾除去, 再以氯仿進行洗淨。將濾液於減壓下進行濃縮後得到 4'-{ [tert-丁基 (二甲基) 甲矽烷基] 氧基 } -2,2'-二甲基聯苯基 -3-甲醛 3.39 g。

#### 製造例 17

於 3-[6-(2-羥基乙氧基) -2,4-二甲基吡啶 -3-基]-2-甲基苯甲醛 (1.67 g) 之吡啶 (7 ml) 溶液滴入乙酸酐 (1.0 ml), 室溫下進行 2 小時攪拌。於反應混合物中加入乙醇 (2 ml), 經 10 分鐘攪拌後, 減壓下進行濃縮。於所得之殘渣中加入乙酸乙酯及水並分液後, 水層再次以乙酸乙酯進行萃取。合併有機層, 以 10% 檸檬酸水溶液、飽和氯化鈉水溶液進行洗淨後, 以無水硫酸鎂進行乾燥。經過過濾除去乾燥劑, 將濾液於減壓下進行濃縮。所得之殘渣以矽膠管柱層析 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化後, 得到乙酸 2-{ [5-(3-甲醯基 -2-甲基苯基) -4,6-二甲基吡啶 -2-

基]氧基}乙基 1.48 g。

#### 製造例 18

將 2,2'-{ [3'-( 羥基甲基 ) -2',6-二甲基聯苯基 -3,4-二基]雙(氧基)二乙醇(0.95 g)、二氧化錳(1.25 g)及 THF(20 ml)之混合物於 50℃下進行 12 小時攪拌。於反應混合物加入二氧化錳(1.25 g)，60℃下進行 12 小時攪拌。於反應混合物加入二氧化錳(2.50 g)，60℃下進行 4 天攪拌。將不溶物藉由矽藻過濾除去後，減壓下餾去溶劑。殘渣藉由矽膠管柱層析(氯仿-甲醇)進行純化後得到 4',5'-雙(2-羥基乙氧基)-2,2'-二甲基聯苯基-3-甲醛 42 mg。於所得之 4',5'-雙(2-羥基乙氧基)-2,2'-二甲基聯苯基-3-甲醛(74 mg)及吡啶(1.5 ml)之混合物中，室溫下加入乙酸酐(0.085 ml)，於室溫下進行 2 小時攪拌。於反應混合物中加入乙醇(0.5 ml)，經 10 分鐘攪拌後，加入水，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以 1M 氫酸、水、飽和氯化鈉水溶液之順次進行洗淨後，以無水硫酸鎂進行乾燥。除去乾燥劑後，減壓下餾去溶劑。將殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)進行純化，得到(3'-甲醯基-2',6-二甲基聯苯基-3,4-二基)雙(氧基乙烷-2,1-二基)二乙酸酯 78 mg。

#### 製造例 19

將 2,2',6'-三甲基-4'-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]

聯苯基-3-甲醛 (1.00 g) 溶解於 THF (60 ml) 及水 (100 ml)，冰冷下將 4-甲基嗎啉 4-氧化物及 2.5 wt% 四氧化鐵 tert-丁醇溶液 (3.1 ml) 依順序加入。同溫下進行 30 分攪拌後，升溫至室溫後進行 12 小時攪拌。加入 10% 硫酸鈉水溶液並進行 1 小時攪拌後，減壓下餾去溶劑。於殘渣加入水後，以氯仿進行萃取。將有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液進行洗淨後，以無水硫酸鎂進行乾燥。除去乾燥劑後，減壓下餾去溶劑，所得之殘渣以矽膠管柱層析 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化而得到 4'- (2,3-二羥基-2-甲基丙氧基)-2,2',6'-三甲基聯苯基-3-甲醛 1.22 g。

#### 製造例 20

於 4'- (3-羥基-3-甲基丁氧基)-2'-甲基聯苯基-3-甲醛 (2.60 g)、吡啶 (1.5 ml)、N,N-二甲基吡啶-4-胺 (1.07 g) 及氯仿 (25 ml) 之混合溶液中，冰冷下滴入乙酸酐 (1.65 ml)。將反應混合物升溫至室溫，同溫下進行 11 小時攪拌。於反應混合物中加入飽和氯化銨水溶液 (100 ml)，以氯仿進行萃取。以飽和氯化鈉水溶液洗淨後，以無水硫酸鎂進行乾燥。經過濾除去乾燥劑，將濾液於減壓下進行濃縮。所得之殘渣以矽膠管柱層析 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化而得到乙酸 3-[ (3'-甲醯基-2-甲基聯苯基-4-基) 氧基]-1,1-二甲基丙基 1.57 g。

## 製造例 21

於 3- { 6-[ ( tert-丁氧基羰基 ) 胺基 ]-2,4-二甲基吡啶-3-基 } -2-甲基安息香酸甲基 ( 3.20 g ) 之 THF ( 48 ml ) 溶液中，冰冷下滴入 1.0 M 氫化二異丁基鋁 甲苯溶液 ( 22 ml ) 。同溫下進行 40 分攪拌後，室溫下進行 2 小時攪拌。再度冰冷下，滴入 1.0 M 氫化二異丁基鋁 甲苯溶液 ( 11 ml ) ，室溫下進行 12 小時攪拌。冰冷下，於反應混合物加入飽和酒石酸鉀鈉水溶液並進行 10 分鐘攪拌後，減壓下餾去溶劑。將所得之殘渣中加入水並以氯仿進行萃取。將有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及以飽和氯化鈉水溶液洗淨後，以無水硫酸鎂進行乾燥。除去乾燥劑，將溶劑減壓下餾去後得到 tert-丁基 { 5-[3- ( 羥基甲基 ) -2-甲基苯基]-4,6-二甲基吡啶-2-基 } 胺基甲酸酯 2.87 g 。

## 製造例 22

氮氣環境下，冰冷下於 THF ( 50 ml ) 中加入氫化鋁鋰 ( 1.00 g ) ，其次慢慢滴入 3-[6- ( 2-乙酰基乙氧基 ) -2,5-二甲基吡啶-3-基]-2-甲基安息香酸甲基 ( 4.64 g ) 之 THF ( 40 ml ) 溶液。將反應混合物於同溫下進行 2 小時攪拌後，慢慢滴入水 ( 3.0 ml ) ，其後加入 THF ( 100 ml ) 並進行 15 分鐘攪拌。於反應混合物加入無水硫酸鈉進行乾燥後，以矽藻過濾並以 THF 洗淨。藉由將所得之濾液於減壓下進行濃縮，得到 2- ( { 5-[3- ( 羥基甲基 ) -2-甲基苯基]-3,6-二甲基吡啶-2-基 } 氧基 ) 乙醇之粗純化物 3.84

g。於所得之 2- ( { 5-[3- ( 羥基 甲基 ) -2-甲基 苯基]-3,6-二甲基 吡啶-2-基 } 氧基 ) 乙醇之粗純化物 ( 3.84 g ) 的氯仿 ( 75 ml ) 溶液中加入二氧化錳 ( 5.65 g ) ，將反應混合物升溫至 60°C ，同溫下進行 17 小時攪拌後，放冷至室溫。將不溶物以矽藻過濾而除去，以氯仿進行洗淨。將濾液於減壓下進行濃縮，所得之殘渣以矽膠管柱層析 ( 己烷-乙酸乙酯 ) 進行純化而得到 3-[6- ( 2-羥基 乙氧基 ) -2,5-二甲基 吡啶-3-基]-2-甲基 苯甲醛 3.38 g。

#### 製造例 23

於冷卻至 -76°C 之甲基 2- ( 4- { [tert-丁基 ( 二甲基 ) 甲矽烷基] 氧基 } -2-甲基 苯基 ) 異煙酸 ( 4.1 g ) 的甲苯 ( 41 ml ) 溶液中，將 1.0 M 氫化二異丁基鋁甲苯溶液 ( 27.5 ml ) 於 -70°C 以下滴下，於 -75°C 下進行 30 分鐘攪拌。於反應混合物加入甲醇 ( 10 ml ) 、飽和酒石酸鉀鈉水溶液 ( 30 ml ) ，升溫至室溫後，以室溫進行 1 小時攪拌。藉由矽藻過濾將不溶物過濾，減壓下餾去溶劑，將殘渣以矽膠管柱層析 ( 己烷-乙酸乙酯 ) 純化後得到 2- ( 4- { [tert-丁基 ( 二甲基 ) 甲矽烷基] 氧基 } -2-甲基 苯基 ) 異煙醛 3.09 g。

#### 製造例 24

冰冷下於 2- ( 4- { [tert-丁基 ( 二甲基 ) 甲矽烷基] 氧基 } -2-甲基 苯基 ) 異煙醛 ( 3.09 g ) 之乙醇 ( 31 ml ) 溶

液中加入氫化硼鈉 ( 428 mg ) ，同溫下進行 30 分鐘攪拌。於反應混合物中加入 1M 氫酸，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和氫化鈉水溶液進行洗淨後，以無水硫酸鎂進行乾燥。除去乾燥劑，將溶劑減壓下餾去，所得之殘渣以矽膠管柱層析 ( 己烷-乙酸乙酯 ) 進行純化後得到 [2- ( 4- { [tert-丁基 ( 二甲基 ) 甲矽烷基 ] 氧基 } -2-甲基苯基 ) 吡啶-4-基 ] 甲醇 2.57 g。

#### 製造例 25

於 4'- { [tert-丁基 ( 二甲基 ) 甲矽烷基 ] 氧基 } -2,2'-二甲基聯苯基-3-甲醛 ( 3.39 g ) 之 THF ( 35ml ) 溶液中，冰冷下滴入 1.0 M 四丁基銨氟化物之 THF 溶液 ( 11.0 ml ) ，同溫下進行 2 小時攪拌。將反應混合物以乙酸乙酯 ( 100 ml ) 稀釋，加入飽和氫化銨水溶液 ( 50 ml ) ，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和氫化鈉水溶液進行洗淨後，以無水硫酸鎂進行乾燥。經過濾除去乾燥劑，將濾液於減壓下進行濃縮。所得之殘渣以矽膠管柱層析 ( 己烷-乙酸乙酯 ) 進行純化而得到 4'-羥基-2,2'-二甲基聯苯基-3-甲醛 2.23 g。

#### 製造例 26

冰冷下於 ( 3-溴-2-甲基苯基 ) 甲醇 ( 13.40 g ) 、三乙基胺 ( 11.15 ml ) 、乙酸乙酯 ( 134 ml ) 之混合物中，滴入甲磺醯基氯化物 ( 5.67 ml ) ，0℃下進行 1 小時攪拌

。過濾不溶物，減壓下將溶劑餾去所得之油狀物中，加入 4-羥基苯甲醛（9.77 g）、碳酸鈉（26.10 g）、DMF（134 ml），並於 50℃ 下進行 1 小時攪拌。減壓下餾去溶劑，殘渣中加入水，以乙酸乙酯進行萃取，以 1M 氫氧化鈉水溶液進行 3 次洗淨，再以飽和氯化鈉水溶液進行洗淨後，以無水硫酸鎂進行乾燥。減壓下餾去溶劑所得之固體中加入己烷，過濾固體，減壓下加熱乾燥後得到 4-[(3-溴-2-甲基苯甲基)氧基]苯甲醛 8.14 g。再由濾液經減壓下餾去溶劑，減壓下加熱乾燥後得到 4-[(3-溴-2-甲基苯甲基)氧基]苯甲醛 4.37 g。

#### 製造例 27

於冰冷之（3-溴-2-甲基苯基）甲醇（6.09 g）的 DMF（51 ml）溶液中，加入氫化鈉（礦物油約 40% 添加，1.21 g），同溫下進行 25 分鐘攪拌後，加入 6-氯煙腈（3.50 g），室溫下進行 1 小時攪拌。減壓下餾去溶劑，殘渣中加入水，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和氯化鈉水溶液進行洗淨後，以無水硫酸鎂進行乾燥。除去乾燥劑，將溶劑減壓下餾去，所得之殘渣以矽膠管柱層析（己烷-乙酸乙酯）進行純化後得到 6-[(3-溴-2-甲基苯甲基)氧基]煙腈 7.66 g。

#### 製造例 28

於冷卻至 -75℃ 之 6-[(3-溴-2-甲基苯甲基)氧基]煙



睛 ( 8.90 g ) 的二氯甲烷 ( 50 ml ) 溶液中將 1.0M 氫化二異丁基鋁 甲苯溶液 ( 44 ml ) 以  $-70^{\circ}\text{C}$  以下滴下，於  $-73^{\circ}\text{C}$  進行 1.5 小時攪拌。於反應混合物中加入甲醇 ( 10 ml )、飽和酒石酸鉀鈉水溶液 ( 40 ml )，升溫至室溫，藉由矽藻過濾將不溶物過濾，將濾液以水洗淨後減壓下餾去溶劑。將殘渣以矽膠管柱層析 ( 己烷-乙酸乙酯 ) 進行純化後得到 6-[ ( 3-溴-2-甲基苯甲基 ) 氧基 ] 煙醛 9.01 g。

#### 製造例 29

氮氣環境下，於 ( 4'- { [tert-丁基 ( 二甲基 ) 甲矽烷基 ] 氧基 } -2,2',6'-三甲基聯苯基-3-基 ) 甲醇 ( 51.50 g )、4-羥基苯甲醛 ( 21.17 g ) 之 THF ( 500 ml ) 溶液之，冰冷下加入 1,1'- ( 偶氮二羰基 ) 二哌啶 ( 47.40 g )，其次滴入三丁基磷 ( 47 ml )。將反應混合物升溫至室溫，同溫下進行 2 小時攪拌。過濾除去不溶物，以 THF 洗淨後，將濾液於減壓下進行濃縮。所得之殘渣以矽膠管柱層析 ( 己烷-乙酸乙酯 ) 進行純化而得到 4-[ ( 4'- { [tert-丁基 ( 二甲基 ) 甲矽烷基 ] 氧基 } -2,2',6'-三甲基聯苯基-3-基 ) 甲氧基 ] 苯甲醛 59.68 g。

#### 製造例 30

將 4-[ ( 4'-羥基-2,2',6'-三甲基聯苯基-3-基 ) 甲氧基 ] 苯甲醛 ( 7.00 g )、tert-丁基 ( 3-溴丙基 ) 胺基甲酸酯 ( 5.77 g )、碳酸銫 ( 7.90 g ) 及 DMF ( 70 ml ) 之懸濁液於

60℃ 進行 13 小時攪拌。減壓下餾去溶劑，於殘渣加入飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和氯化鈉水溶液進行洗淨後，以無水硫酸鎂進行乾燥。除去乾燥劑後，將溶劑減壓下餾去後得到 tert-丁基 [3- ( { 3'-[ ( 4-甲醯基苯氧基 ) 甲基 ]-2,2',6-三甲基聯苯基 -4-基 } 氧基 ) 丙基 ] 胺基甲酸酯 9.20 g。

### 製造例 31

於 4-[ ( 4'- { [ ( 4R ) -2,2-二甲基 -1,3-二噁戊烷 -4-基 ] 甲氧基 } -2,2',6'-三甲基聯苯基 -3-基 ) 甲氧基 ] 苯甲醛 ( 1.23 g ) 之 THF ( 12.3 ml ) 溶液中加入 1M 氫酸 ( 5 ml ) ，並於室溫下進行 30 分鐘攪拌。將溶劑減壓下餾去，所得之殘渣中加入水，以氯仿進行萃取。將有機層以飽和氯化鈉水溶液進行洗淨後，以無水硫酸鎂進行乾燥。除去乾燥劑後，將溶劑減壓下餾去，所得之殘渣以矽膠管柱層析 ( 氯仿 - 甲醇 ) 進行純化後得到 4-[ ( 4'- { [ ( 2S ) -2,3-二羥基丙基 ] 氧基 } -2,2',6'-三甲基聯苯基 -3-基 ) 甲氧基 ] 苯甲醛 770 mg。

### 製造例 32

於 4-[ ( 4'- { [ ( 2S ) -2,3-二羥基丙基 ] 氧基 } -2,2',6'-三甲基聯苯基 -3-基 ) 甲氧基 ] 苯甲醛 ( 770 mg ) 及三乙基胺 ( 0.38 ml ) 之二氫甲烷 ( 4.0 ml ) 溶液，冰冷下加入 tert-丁基 ( 二甲基 ) 甲矽烷基氯化物 ( 414 mg ) 之二

氯甲烷 (1.6 ml) 溶液，同溫下進行 1 小時攪拌後，室溫下進行 3 小時攪拌。加入水及氯仿並分液後，將有機層以飽和氯化鈉水溶液進行洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥。除去乾燥劑，將溶劑減壓下餾去，所得之殘渣以矽膠管柱層析 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化而得到 4-[ (4'- { [ (2R) -3- { [tert-丁基 (二甲基) 甲矽烷基] 氧基 } -2-羥基丙基] 氧基 } -2,2',6'-三甲基聯苯基-3-) 甲氧基] 苯甲醛 350 mg。

#### 製造例 33

於 4-[ (4'- { [ (2R) -3- { [tert-丁基 (二甲基) 甲矽烷基] 氧基 } -2-羥基丙基] 氧基 } -2,2',6'-三甲基聯苯基-3-基) 甲氧基] 苯甲醛 (350 mg) 及碘化甲基 (0.4 ml) 之乙腈 (3.5 ml) 溶液中加入氧化銀 (I) (227 mg)，60℃ 下進行 13 小時攪拌。將固體濾別後，將溶劑減壓下餾去，所得之殘渣以矽膠管柱層析 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化後得到 4-[ (4'- { [ (2R) -3- { [tert-丁基 (二甲基) 甲矽烷基] 氧基 } -2-甲氧基丙基] 氧基 } -2,2',6'-三甲基聯苯基-3-基) 甲氧基] 苯甲醛 132 mg。

#### 製造例 34

氮氣環境下，於乙酸 2- { [5- (3-甲醯基-2-甲基苯基) -4,6-二甲基吡啶-2-基] 氧基 } 乙基 (856 mg) 之乙醇 (17 ml) 溶液中冰冷下加入氫化硼鈉 (150 mg)，同溫進行 0.5 小時攪拌。於反應混合物中慢慢加入 10% 檸檬酸水

溶液 ( 20 ml ) , 以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和氯化鈉水溶液進行洗淨後, 以無水硫酸鎂進行乾燥。經過濾除去乾燥劑, 將濾液於減壓下濃縮後得到乙酸 2- ( { 5-[3- ( 羥基甲基 ) -2-甲基苯基]-4,6-二甲基吡啶-2-基 } 氧基 ) 乙基之粗純化物 934 mg。於所得之乙酸 2- ( { 5-[3- ( 羥基甲基 ) -2-甲基苯基]-4,6-二甲基吡啶-2-基 } 氧基 ) 乙基之粗純化物 ( 934 mg ) 及 4-羥基苯甲醛 ( 383 mg ) 之 THF ( 7 ml ) 溶液中加入三丁基膦 ( 0.85 ml ) 、 1,1'- ( 偶氮二羰基 ) 二哌啶 ( 860 mg ) , 將反應混合物於室溫下進行 11 小時攪拌。過濾並除去不溶物, 以 THF 進行洗淨後, 減壓下進行濃縮。所得之殘渣以矽膠管柱層析 ( 己烷-乙酸乙酯 ) 進行純化而得到乙酸 2-[ ( 5- { 3-[ ( 4-甲醯基苯氧基 ) 甲基 ] -2-甲基苯基 } -4,6-二甲基吡啶-2-基 ) 氧基 ] 乙基 599 mg。

### 製造例 35

冰冷乙酸 2- ( { 5-[3- ( 羥基甲基 ) 苯基]-6-甲基吡啶-2-基 } 氧基 ) 乙基 ( 750 mg ) 、 4-羥基苯甲醛 ( 365 mg ) 及三丁基膦 ( 0.80 ml ) 之 THF ( 7.5 ml ) 溶液, 加入 1,1'- ( 偶氮二羰基 ) 二哌啶 ( 816 mg ) 並於室溫下進行 3 小時攪拌。過濾除去不溶物, 以乙酸乙酯洗淨後, 減壓下進行濃縮。所得之殘渣以矽膠管柱層析 ( 己烷-乙酸乙酯 ) 進行純化, 得到油狀物。將所得之油狀物溶解於乙醇 ( 3 ml ) 及 THF ( 6 ml ) , 加入 1 M 氫氧化鈉水溶液 ( 3 ml

)，並於室溫下進行 30 分鐘攪拌。於反應混合物中加入水，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以無水硫酸鎂進行乾燥後，除去乾燥劑，減壓下餾去溶劑後得到 4- ( { 3-[6-(2-羥基乙氧基)-2-甲基吡啶-3-基]苯甲基 } 氧基 ) 苯甲醛 850 mg。

### 製造例 36

於乙酸 2- { [5-氟-3'-(羥基甲基)-2,2'-二甲基聯苯基-4-基]氧基 } 乙基 ( 1.00 g )、4-羥基苯甲醛 ( 0.45 g )、三丁基膦 ( 0.98 ml ) 及 THF ( 10 ml ) 之混合物中，冰冷下加入 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶 ( 1.00 g )，室溫下進行 2 天攪拌。過濾不溶物後，減壓下餾去溶劑。將殘渣藉由矽膠管柱層析 ( 己烷-乙酸乙酯 ) 進行純化，於所得之固體 ( 1.20 g )、THF ( 10 ml ) 及甲醇 ( 10 ml ) 之混合物中，室溫下加入 1 M 氫氧化鈉水溶液 ( 10 ml )，於室溫進行 1 小時攪拌。減壓下餾去溶劑後，將所得之殘渣以氯仿進行萃取。將有機層以水進行洗淨後，以無水硫酸鎂進行乾燥。除去乾燥劑，減壓下餾去溶劑後所得之殘渣於減壓下進行乾燥，得到固體 ( 0.99 g )。於所得之固體 ( 0.99 g )、吡啶 ( 3 ml ) 之混合物中，室溫下加入乙酸酐 ( 0.48 ml )，室溫下進行 2 小時攪拌。於反應混合物中加入乙醇 ( 5 ml )，經 10 分鐘攪拌後，減壓下餾去溶劑。所得之殘渣中加入水，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和氯化鈉水溶液進行洗淨後，以無水硫酸鎂進行乾燥。

除去乾燥劑後，減壓下餾去溶劑。所得之殘渣以矽膠管柱層析（己烷-乙酸乙酯）進行純化後得到乙酸 2-（ { 5-氟 - 3'-[（ 4-甲醯基苯氧基）甲基]-2,2'-二甲基聯苯基-4-基 } 氧基）乙基 1.00 g。

### 製造例 37

氮氣環境下於 5-溴-6-甲基吡啶-2-酮（2.00 g）之 DMF（20 ml）懸濁液中冰冷下加入氫化鈉（礦物油約 40 % 添加，468 mg），同溫下進行 1 小時攪拌。將反應混合物升溫至室溫後，進行 30 分鐘攪拌。於反應混合物室溫中加入 4-甲基苯磺酸 3-羥基-3-甲基丁基（3.02 g），進行 2 天攪拌。於反應混合物中加入飽和氯化銨水溶液及水，以氯仿進行萃取。將有機層以無水硫酸鎂進行乾燥後，除去乾燥劑，減壓下餾去溶劑。所得之殘渣以矽膠管柱層析（己烷-乙酸乙酯）進行純化後得到 4-[（ 5-溴-6-甲基吡啶-2-基）氧基]-2-甲基丁烷-2-醇 2.13 g。

與上述製造例 1~37 之方法同樣下，製造例化合物 38~235 使用各對應之原料而製造。表 4~30 表示製造例化合物之製造法、結構及物理化學的數據。

### 實施例 1

於 tert-丁基 [3-（ { 3'-[（ 4-甲醯基苯氧基）甲基]-2,2',6-三甲基聯苯基-4- } 氧基）丙基]胺基甲酸酯（9.10 g）之乙醇（91 ml）溶液，將羥基胺 氯酸鹽（1.50 g）及

2.8 M 乙酸鈉水溶液 ( 8.4 ml ) 依順序加入，室溫下進行 12 小時攪拌。減壓下餾去溶劑後，於殘渣中加入水並以氯仿進行萃取。將有機層以無水硫酸鎂進行乾燥後，除去乾燥劑，減壓下餾去溶劑。將殘渣溶解於乙酸 ( 91 ml ) ，加入氰化氫化硼鈉 ( 2.84 g ) 並於室溫下進行攪拌。於反應溶液中加入氯仿後，加入 1 M 氫氧化鈉水溶液使其成為鹼性，進行分液操作。將水層以氯仿 -2-丙醇 ( 10 : 1 ) 進行萃取，合併所得之有機層，以飽和氯化鈉水溶液進行洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥。除去乾燥劑後，減壓下餾去溶劑，所得之殘渣以矽膠管柱層析 ( 氯仿 - 甲醇 ) 進行純化後得到泡狀物。將所得之泡狀物溶解於 THF ( 136 ml ) ，冰冷下滴入氯羰基異氰酸酯 ( 1.53 ml ) ，同溫下進行 30 分鐘攪拌後，升溫至室溫後進行 1 小時攪拌。減壓下餾去溶劑，所得之殘渣中加入水，以氯仿進行萃取。將有機層以飽和氯化鈉水溶液進行洗淨後，以無水硫酸鎂進行乾燥。除去乾燥劑後，減壓下餾去溶劑，所得之殘渣以矽膠管柱層析 ( 己烷 - 乙酸乙酯 ) 進行純化後得到 tert-丁基 ( 3- { [3'- ( { 4- [ ( 3,5-二氧代 -1,2,4-噁二唑啉 -2-基 ) 甲基 ] 苯氧基 } 甲基 ) -2,2',6-三甲基聯苯基 -4-基 ] 氧基 } 丙基 ) 胺基甲酸酯 7.20 g 。

## 實施例 2

於 tert-丁基 ( 3- { [3'- ( { 4- [ ( 3,5-二氧代 -1,2,4-噁二唑啉 -2-基 ) 甲基 ] 苯氧基 } 甲基 ) -2,2',6-三甲基聯苯

基-4-基]氧基}丙基)胺基甲酸酯(7.20g)之乙酸乙酯(3.6 ml)溶液中，冰冷下滴入4 M 氯化氫二噁烷溶液(6.1 ml)並進行1小時攪拌後，升溫至室溫後進行4小時攪拌。減壓下餾去溶劑，過濾析出之固體，減壓下進行加熱乾燥後得到2-(4-{[4'-(3-胺基丙氧基)-2,2',6'-三甲基聯苯基-3-基]甲氧基}苯甲基)-1,2,4-噁二唑啶-3,5-二酮氯酸鹽5.83 g。

### 實施例 3

於2-(4-{[4'-(3-胺基丙氧基)-2,2',6'-三甲基聯苯基-3-基]甲氧基}苯甲基)-1,2,4-噁二唑啶-3,5-二酮氯酸鹽(500 mg)、乙酸(0.082 ml)、EDCI 氯酸鹽(273 mg)及3H-[1,2,3]三唑並[4,5-b]吡啶-3-醇(194 mg)之DMF(7.5 ml)懸濁液中將三乙基胺(0.27 ml)冰冷下滴下，於室溫下進行12小時攪拌。加入N,N-二甲基丙烷-1,3-二胺(0.18 ml)並進行10分鐘攪拌後，加入1 M 氯酸後加入氯仿-2-丙醇(10:1)，進行分液操作。將有機層以飽和氯化鈉水溶液進行洗淨後，以無水硫酸鎂進行乾燥。除去乾燥劑後，減壓下餾去溶劑。將殘渣以矽膠管柱層析(氯仿-甲醇)進行純化而得到泡狀物424 mg。將所得之泡狀物溶解於THF(5 ml)，加入1 M 氫氧化鈉水溶液(0.79 ml)並進行1小時攪拌後，減壓下餾去溶劑。將所得之殘渣以ODS管柱層析(乙腈-水)進行純化，得到泡狀物。於所得之泡狀物中加入二乙醚並經粉碎後，藉由



過濾後得到鈉 2- ( 4- { [4'- ( 3-乙醯胺丙氧基 ) -2,2',6'-三甲基聯苯基 -3-基 ]甲氧基 } 苯甲基 ) -3,5-二氧代 -1,2,4-噁唑烷 -4-基 299 mg。

#### 實施例 4

於 2- ( 4- { [4'- ( 3-胺基丙氧基 ) -2,2',6'-三甲基聯苯基 -3-基 ]甲氧基 } 苯甲基 ) -1,2,4-噁二唑啉 -3,5-二酮 氯酸鹽 ( 800 mg ) 之吡啶 ( 8 ml ) 溶液中滴入甲磺酸酐 ( 0.8 ml )。減壓下餾去溶劑後，以 1 M 氯酸及氯仿 -2-丙醇 ( 10 : 1 ) 進行萃取。將所得之有機層以飽和氯化鈉水溶液進行洗淨後，以無水硫酸鎂進行乾燥。除去乾燥劑，減壓下餾去溶劑後，所得之殘渣以矽膠管柱層析 ( 氯仿 - 甲醇 ) 進行純化後得到泡狀物 318 mg。將所得之泡狀物溶解於 THF ( 8 ml )，加入 1M 氫氧化鈉水溶液 ( 0.56 ml ) 後進行 1 小時攪拌後，減壓下餾去溶劑，於殘渣加入二乙醚並粉碎後，藉由過濾得到鈉 3,5-二氧代 -2- { 4- [ ( 2,2',6'-三甲基 -4'- { 3-[甲磺醯基 ) 胺基 ]丙氧基 } 聯苯基 -3-基 ) 甲氧基 ] 苯甲基 } -1,2,4-噁二唑啉 -4-基 198 mg。

#### 實施例 5

於乙酸 2- [ ( 3- { [3'- ( { 4- [ ( 3,5-二氧代 -1,2,4-噁二唑啉 -2-基 ) 甲基 ] 苯氧基 } 甲基 ) -2,2',6-三甲基聯苯基 -4-基 ] 氧基 } 丙基 ) 胺基 ] -2-氧代基 ( oxo ) 乙基 ( 375 mg ) 之 THF ( 3.75 ml ) 溶液中加入 1 M 氫氧化鈉水溶液 ( 1.5

ml) ，並進行 2 小時攪拌。加入 1 M 氫酸，使 pH 至約 5 後，減壓下餾去溶劑。於所得之殘渣中加入水並以氯仿-異丙醇 (10 : 1) 進行萃取。將所得之有機層以飽和氯化鈉水溶液進行洗淨後，以無水硫酸鎂進行乾燥。除去乾燥劑，減壓下餾去溶劑後，所得之殘渣以矽膠管柱層析 (氯仿-甲醇) 進行純化後得到泡狀物 278 mg。將所得之泡狀物溶解於 THF (3.75 ml) ，加入 1 M 氫氧化鈉水溶液 (0.61 ml) 後進行 1 小時攪拌。減壓下餾去溶劑，將所得之殘渣以 ODS 管柱層析 (乙腈-水) 進行純化，得到泡狀物。於所得之泡狀物中加入二乙醚並使其粉碎，過濾後得到鈉 2-[4- ( { 4'-[3- ( 乙醇醯胺基 ) 丙氧基 ]-2,2',6'-三甲基聯苯基-3-基 } 甲氧基 ) 苯甲基 ]-3,5-二氧代-1,2,4-噁二唑啉-4-基 220 mg。

#### 實施例 6

於 4-[ ( 4'- { [ ( 4R ) -2,2-二甲基-1,3-二噁戊烷-4-基 ] 甲氧基 } -2,2',6'-三甲基聯苯基-3-基 ) 甲氧基 ] 苯甲醛 ( 997 mg ) 之乙醇 ( 10 ml ) 溶液中，以羥基胺 氫酸鹽 ( 180 mg ) 及 2.8 M 乙酸鈉水溶液 ( 1 ml ) 之順序加入，室溫下進行 12 小時攪拌。減壓下餾去溶劑，所得之殘渣中加入水，以氯仿進行萃取。將有機層以無水硫酸鎂進行乾燥，除去乾燥劑，減壓下餾去溶劑後得到泡狀物。於所得之泡狀物中，加入乙酸 ( 5 ml ) 及氰化氫化硼鈉 ( 408 mg ) 並於室溫下進行攪拌。將反應混合物加入氯仿進行稀釋

，加入 1 M 氫氧化鈉水溶液使其成爲鹼性後進行分液操作。將所得之有機層以無水硫酸鎂進行乾燥。除去乾燥劑，減壓下餾去溶劑。所得之殘渣以矽膠管柱層析（氯仿-甲醇）進行純化後得到泡狀物。將所得之泡狀物溶解於 THF（15 ml），將乙氧基羰基異氰酸酯（0.23 ml）於冰冷下滴下。同溫下進行 1 小時攪拌後，室溫下進行 1 小時攪拌。於反應液中加入 1 M 氫氧化鈉水溶液（2.2 ml），室溫下進行 12 小時攪拌。於反應液中加入 5% 檸檬酸水溶液使 pH 爲約 5 後，以氯仿進行萃取。將有機層以飽和氯化鈉水溶液進行洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥。除去乾燥劑，減壓下餾去溶劑，所得之殘渣以矽膠管柱層析（己烷-乙酸乙酯）進行純化後得到 2- { 4-[ ( 4'- { [ ( 4R ) -2,2-二甲基 1-1,3-二噁戊烷-4-基]甲氧基 } -2,2',6'-三甲基聯苯基-3-基 ) 甲氧基]苯甲基 } -1,2,4-噁二唑啶-3,5-二酮 700 mg。

#### 實施例 7

於 2- { 4-[ ( 4'- { [ ( 4R ) -2,2-二甲基 1-1,3-二噁戊烷-4-基]甲氧基 } -2,2',6'-三甲基聯苯基-3-基 ) 甲氧基]苯甲基 } -1,2,4-噁二唑啶-3,5-二酮（700 mg）之 THF（7 ml）溶液中加入 1 M 氯酸（1.3 ml），並於室溫下進行 30 分鐘攪拌後，50℃下進行 14 小時攪拌。減壓下餾去溶劑後，於所得之殘渣中加入水並以氯仿進行萃取。將有機層以飽和氯化鈉水溶液進行洗淨後，以無水硫酸鎂進行乾燥。

。除去乾燥劑後，減壓下餾去溶劑，所得之殘渣以矽膠管柱層析（氯仿-甲醇）進行純化後，得到泡狀物 325 mg。將所得之泡狀物溶解於 THF（7 ml），加入 1 M 氫氧化鈉水溶液（0.64 ml）後進行 1 小時攪拌。減壓下餾去溶劑，將所得之殘渣以 ODS 管柱層析（乙腈-水）進行純化後得到泡狀物。於所得知泡狀物中加入二乙醚並粉碎，藉由過濾得到鈉 2- { 4- [ ( 4'- { [ ( 2S ) -2,3-二羥基丙基]氧基 } -2,2',6'-三甲基聯苯基-3-基) 甲氧基] 苯甲基 } -3,5-二氧代-1,2,4-噁二唑啶-4-基 258 mg。

#### 實施例 8

於 { [3'- ( { 4- [ ( 3,5-二氧代-1,2,4-噁二唑啶-2-基) 甲基] 苯氧基 } 甲基) -2,2',6-三甲基聯苯基-4-基] 氧基 } 乙酸乙酯之乙醇（18 ml）溶液中，加入 1 M 氫氧化鈉水溶液（7 ml），室溫下進行 1.5 小時攪拌。減壓下餾去溶劑，於殘渣中加入 1 M 氯酸使其成爲酸性，以氯仿進行萃取。將有機層以飽和氯化鈉水溶液進行洗淨後，以無水硫酸鎂進行乾燥。除去乾燥劑，將溶劑減壓下餾去後得到 { [3'- ( { 4- [ ( 3,5-二氧代-1,2,4-噁二唑啶-2-基) 甲基] 苯氧基 } 甲基) -2,2',6-三甲基聯苯基-4-基] 氧基 } 乙酸 1.69 g。

#### 實施例 9

將乙酸（1S）-2- ( { 3'- [ ( 4-甲醯基苯氧基) 甲基]-

2,2'-二甲基聯苯基-4-基 } 氧基 ) -1-甲基乙基溶解於乙醇 ( 5 ml ) 及 THF ( 5 ml ) ，加入羥基胺氨酸鹽 ( 104 mg ) 及乙酸鈉 ( 142 mg ) 之水溶液 ( 1.5 ml ) ，室溫下進行 22 小時攪拌。於反應混合物中加入水，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和氯化鈉水溶液進行洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥。除去乾燥劑，減壓下餾去溶劑後得到糖漿狀物質。將所得之糖漿狀物質溶解於甲醇 ( 4 ml ) 及 THF ( 4 ml ) ，加入氰化氫化硼鈉 ( 218 mg ) 並使其冰冷，滴入 4 M 氰化氫二噁烷溶液 ( 1.7 ml ) 。將反應混合物升溫至室溫，進行 5.5 小時攪拌。將反應混合物冰冷下，加入 1 M 氫氧化鈉水溶液 ( 10 ml ) ，以氯仿進行萃取。將有機層以無水硫酸鎂進行乾燥後，除去乾燥劑，餾去減壓下溶劑後得到糖漿狀物質。將所得之糖漿狀物質的 THF ( 5 ml ) 溶液冰冷下，加入乙氧基羰基異氰酸酯 ( 0.13 ml ) ，進行 30 分鐘攪拌。將反應混合物升溫至室溫，進行 1 小時攪拌。於反應混合物中加入 1 M 氫氧化鈉水溶液 ( 2.5 ml ) ，室溫下進行 12 小時攪拌。於反應混合物中加入 1 M 氯酸，並以氯仿進行萃取。將有機層以無水硫酸鎂進行乾燥後，除去乾燥劑，減壓下餾去溶劑。所得之殘渣以矽膠管柱層析 ( 己烷-乙酸乙酯 ) 進行純化後得到糖漿狀物質 ( 250 mg ) 。將所得之糖漿狀物質 ( 250 mg ) 溶解於 THF ( 5 ml ) ，加入 1 M 氫氧化鈉水溶液 ( 0.53 ml ) ，室溫下進行 15 分鐘攪拌。減壓下餾去溶劑，於所得之殘渣中加入二乙醚，將所生成的固體經濾取後，減壓下加熱乾燥，得到鈉

2- { 4-[ ( 4'- { [ ( 2S ) -2-羥基丙基]氧基 } -2,2'-二甲基聯  
苯基 -3-基 ) 甲氧基 ] 苯甲基 } -3,5-二氧代 -1,2,4-噁二啞啉 -  
4-基 225 mg。

#### 實施例 10

將乙酸 3-[ ( 3'-甲醯基 -2-甲基聯苯基 -4-基 ) 氧基 ]-  
1,1-二甲基丙基 ( 500 mg )、2- ( 4-胺基苯甲基 ) -1,2,4-  
噁二啞啉 -3,5-二酮 ( 320 mg ) 及乙酸 ( 6 ml ) 之混合物於  
室溫下進行 12.5 小時攪拌。於反應混合物中加入三乙酸  
基氫化硼鈉 ( 623 mg )，室溫下進行 2 小時攪拌。於反應  
混合物中加入水，以氯仿進行萃取。將有機層以無水硫酸  
鎂進行乾燥後，除去乾燥劑，將溶劑進行減壓下餾去。所  
得之殘渣以矽膠管柱層析 ( 己烷 - 乙酸乙酯 ) 進行純化而  
得到泡狀物 700 mg。將所得之泡狀物 ( 700 mg ) 溶解於  
乙醇 ( 3.5 ml ) 及 THF ( 3.5 ml )，加入 1 M 氫氧化鈉水  
溶液 ( 2.7 ml )，將反應混合物於 50°C 下進行 5 小時攪拌  
。於反應混合物中加入 1 M 氫氧化鈉水溶液 ( 1.3 ml )，  
於 50°C 下進行 1.5 小時攪拌。將反應混合物放冷至室溫，  
加入 1 M 氯酸，使其成爲弱酸性後，以氯仿進行萃取。將  
有機層以無水硫酸鎂進行乾燥後，除去乾燥劑，將溶劑進  
行減壓下餾去。所得之殘渣以矽膠管柱層析 ( 己烷 - 乙酸  
乙酯 ) 進行純化而得到糖果狀物 170 mg。將所得之糖果狀  
物 ( 170 mg ) 溶解於 THF ( 5 ml )，加入 1 M 氫氧化鈉水  
溶液 ( 0.35 ml )，室溫下進行 30 分鐘攪拌。減壓下餾去

溶劑，於所得之殘渣中加入二乙醚，過濾所生成的固體後，減壓下加熱乾燥後得到鈉 2-[4-( { [4'-(3-羥基-3-甲基丁氧基)-2'-甲基聯苯基-3-基]甲基} 胺基) 苯甲基]-3,5-二氧代-1,2,4-噁二唑啉-4-基 140 mg。

### 實施例 11

將乙酸 2-[ (3'-甲醯基-2,2'-二甲基聯苯基-4-基) 氧基]乙基 (600 mg)、2-(4-胺基苯甲基)-1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮 (478 mg) 及乙酸 (7.5 ml) 之混合物於室溫下進行 20.5 小時攪拌。於反應混合物中加入三乙酸基氫化硼鈉 (814 mg)，室溫下進行 40.5 小時攪拌。於反應混合物中加入水，以氯仿進行萃取。將有機層以無水硫酸鎂進行乾燥後，除去乾燥劑，將溶劑進行減壓下餾去。將所得之殘渣以矽膠管柱層析 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化而得到泡狀物。將所得之泡狀物溶解於甲醇 (6 ml)，加入甲氧化鈉 (415 mg)，於 50°C 進行 7 小時攪拌。將反應混合物放冷至室溫，加入 10% 檸檬酸水溶液，以氯仿-2-丙醇進行萃取。將有機層以無水硫酸鎂進行乾燥後，除去乾燥劑，將溶劑進行減壓下餾去。所得之殘渣以矽膠管柱層析 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化而得到泡狀物 570 mg。將所得之泡狀物 (570 mg) 溶解於 THF (10 ml)，加入 1 M 氫氧化鈉水溶液 (1.2 ml)，室溫下進行 10 分鐘攪拌。減壓下餾去溶劑，於所得之殘渣中加入二乙醚，過濾所生成的固體後，減壓下加熱乾燥而得到鈉 2-[4-( { [4'-(2-

經基乙氧基)-2,2'-二甲基聯苯基-3-基]甲基}胺基)苯甲基]-3,5-二氧代-1,2,4-噁二唑啉-4-基 550 mg。

### 實施例 12

將 4'-{[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二噁戊烷-4-基]甲氧基}-2,2'-二甲基聯苯基-3-甲醛 (491 mg)、2-(4-胺基苯甲基)-1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮 (359 mg) 及乙酸 (6.5 ml) 之混合物於室溫下進行 20.5 小時攪拌。於反應混合物中加入三乙酸基氫化硼鈉 (611 mg)，室溫下進行 40.5 小時攪拌。於反應混合物中加入水，以氯仿進行萃取。將有機層以無水硫酸鎂進行乾燥後，除去乾燥劑，將溶劑進行減壓下餾去。所得之殘渣以矽膠管柱層析 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化而得到泡狀物。將所得之泡狀物溶解於 THF (10 ml)，加入 1 M 氫酸 (10 ml)，將反應混合物於 50°C 進行 7 小時攪拌。將反應混合物放冷至室溫，加入 1 M 氫氧化鈉水溶液及飽和碳酸氫鈉水溶液使其成為弱酸性後，以氯仿進行萃取。將有機層以無水硫酸鎂進行乾燥後，除去乾燥劑，將溶劑進行減壓下餾去。所得之殘渣以矽膠管柱層析 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化而得到泡狀物 370 mg。將所得知泡狀物 (370 mg) 溶解於 THF (10 ml)，加入 1 M 氫氧化鈉水溶液 (0.75 ml)，室溫下進行 10 分鐘攪拌。減壓下餾去溶劑，於所得之殘渣中加入二乙醚，過濾所生成的固體後，減壓下加熱乾燥後得到鈉 2-(4-{[(4'-{[(2S)-2,3-二羥基丙基]氧基}-2,2'-二



甲基聯苯基-3-基) 甲基]胺基} 苯甲基)-3,5-二氧代-1,2,4-噁二唑啉-4-基 250 mg。

### 實施例 13

於 4- ( { 3-[1- ( 3-羥基-3-甲基丁基 ) -3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基]-2-甲基苯甲基 } 氧基 ) 苯甲醛 ( 1.15 g ) 之乙醇 ( 20 ml ) 溶液中加入羥基胺 氫酸鹽 ( 600 mg ) 及 2.8 M 乙酸鈉水溶液 ( 4 ml ) ，室溫進行 15 小時攪拌。將反應混合物於減壓下進行濃縮，於殘渣中加入水 ( 50 ml ) ，以氯仿進行萃取。將有機層以無水硫酸鎂進行乾燥後，除去乾燥劑，減壓下餾去溶劑，得到糖漿狀物質 1.16 g。於所得之糖漿狀物質 ( 1.16 g ) 之乙醇 ( 10 ml ) 及 THF ( 10 ml ) 溶液中加入氰化氫化硼鈉 ( 712 mg ) ，其後冰冷下慢慢滴入 4 M 氰化氫二噁烷溶液 ( 5.7 ml ) 。將反應混合物升溫至室溫，進行 2 小時攪拌。於反應混合物中加入氰化氫化硼鈉 ( 300 mg ) ，其後於室溫下進行 0.5 小時攪拌。於反應混合物中冰冷下加入 5 M 氫氧化鈉水溶液 ( 8 ml ) 、水 ( 30 ml ) ，以氯仿進行萃取。將有機層以無水硫酸鎂進行乾燥後，除去乾燥劑，減壓下餾去溶劑而得到糖漿狀物質 1.56 g。於所得之糖漿狀物質 ( 1.56 g ) 的 THF ( 14 ml ) 溶液中，冰冷下滴入乙氧基羰基異氰酸酯 ( 0.30 ml ) ，冰冷下進行 15 分鐘攪拌。於反應混合物，冰冷下加入 1 M 氫氧化鈉水溶液 ( 4.0 ml ) 及乙醇 ( 4 ml ) ，升溫至室溫後，同溫下靜置 18 小時。於反應混合物中

加入 1 M 氫酸 (50 ml) , 以氯仿進行萃取。將有機層以無水硫酸鎂進行乾燥後, 除去乾燥劑, 減壓下餾去溶劑。藉由將所得之殘渣以矽膠管柱層析 (氯仿-甲醇) 進行純化後所得之糖漿狀物質 (1.43 g) 溶解於甲醇 (4 ml) , 加入 1 M 氫氧化鈉水溶液 (2.83 ml) , 直接以 ODS 管柱層析 (乙腈-水) 進行純化, 得到泡狀物 433mg。於所得之泡狀物 (400 mg) 之甲醇 (30 ml) 溶液中加入甲氧化鈉 (890 mg) , 將反應混合物升溫至 60°C , 進行 16 小時攪拌。於反應混合物中, 冰冷下加入 1 M 氫酸 (30 ml) 及水 (100 ml) , 以氯仿進行萃取。將有機層以無水硫酸鎂進行乾燥後, 除去乾燥劑, 減壓下餾去溶劑。將所得之殘渣溶解於甲醇 (2 ml) , 加入 1 M 氫氧化鈉水溶液 (0.65 ml) 。減壓下餾去溶劑, 將所得之殘渣藉由 ODS 管柱層析 (乙腈-水) 進行純化後得到泡狀物。於所得之泡狀物加入二乙醚 (20 ml) 使其粉末固體化。過濾固體, 以二乙醚進行洗淨後, 減壓下 60°C 中進行乾燥後得到鈉 2-[4-( { 3-[1-(3-羥基-3-甲基丁基) -3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基]-2-甲基苯甲基 } 氧基) 苯甲基]-3,5-二氧代-1,2,4-噁二唑啉-4-基 224 mg。

#### 實施例 14

將 3-[6-(3-羥基-3-甲基丁氧基)-2,4-二甲基吡啶-3-基]苯甲醛 (300 mg) 、 2-(4-胺基苯甲基)-1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮 (238 mg) 之乙酸 (5 ml) 溶液於室溫下進行

12 小時攪拌。於反應混合物加入三乙酸基氫化硼鈉 (406 mg)，室溫下進行 4 小時攪拌。於反應混合物中加入水，以氯仿進行萃取，將有機層以飽和氯化鈉水溶液進行洗淨後，以無水硫酸鎂進行乾燥。除去乾燥劑，減壓下餾去溶劑。將殘渣藉由矽膠管柱層析 (氯仿-甲醇) 進行純化後得到油狀物 (400 mg)。於油狀物甲醇 (5.8 ml) 溶液中室溫下加入 1 M 氫氧化鈉水溶液 (0.75 ml)，減壓下餾去溶劑。於殘渣中加入二乙醚使其粉末化，過濾粉末後，減壓下加熱乾燥，得到鈉 2-[4-( { 3-[6-(3-羥基-3-甲基丁氧基)-2,4-二甲基吡啶-3-基]苯甲基 } 胺基) 苯甲基]-3,5-二氧代-1,2,4-噁二唑啶-4-基 373 mg。

#### 實施例 15

於乙酸 (1S) -3-[(5-{3-[(4-甲醯基苯氧基)甲基]-2-甲基苯基}-6-甲基吡啶-2-基)氧基]-1-甲基丙基之乙醇 (4 ml) 及 THF (4 ml) 溶液加入羥基胺 氫酸鹽 (71 mg) 及乙酸鈉 (97 mg) 之水溶液 (1 ml)，室溫下進行 16.5 小時攪拌。於反應混合物中加入水，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和氯化鈉水溶液進行洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，除去乾燥劑，減壓下餾去溶劑，得到糖漿狀物質。將所得之糖漿狀物質溶解於甲醇 (3 ml) 及 THF (3 ml)，加入氫化氫化硼鈉 (149 mg) 使其冰冷，滴入 4 M 氯化氫二噁烷溶液 (1.2 ml)。將反應混合物升溫至室溫，進行 3 小時攪拌。將反應混合物冰冷後，加入

1 M 氫氧化鈉水溶液使其成爲弱酸性後，加入飽和碳酸氫鈉水溶液使其成爲弱鹼性，以氯仿進行萃取。將有機層以飽和氯化鈉水溶液進行洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，除去乾燥劑，減壓下餾去溶劑，得到糖漿狀物質。將所得之糖漿狀物質的 THF ( 10 ml ) 溶液以冰-甲醇浴進行冷卻，加入乙氧基羰基異氰酸酯 ( 0.081 ml ) ，進行 30 分鐘攪拌。於反應混合物中加入 1 M 氫氧化鈉水溶液 ( 0.30 ml ) ，升溫至室溫後進行 12 小時攪拌。於反應混合物中加入 1M 氯酸使其成爲弱酸性後，以氯仿進行萃取。將有機層以無水硫酸鎂進行乾燥後，除去乾燥劑，減壓下餾去溶劑。所得之殘渣以矽膠管柱層析 ( 己烷-乙酸乙酯 ) 進行純化後得到糖漿狀物質。於所得之糖漿狀物質的甲醇 ( 3 ml ) 溶液加入甲氧化鈉 ( 40 mg ) ，將反應混合物於 60℃ 下進行 2 小時攪拌。於反應混合物中加入甲氧化鈉 ( 60 mg ) ，60℃ 下進行 2 小時攪拌。將反應混合物放冷至室溫，加入 10% 檸檬酸水溶液 ( 10 ml ) ，以氯仿進行萃取。將有機層以無水硫酸鎂進行乾燥後，除去乾燥劑，減壓下餾去溶劑。將所得之殘渣溶解於甲醇 ( 4 ml ) ，加入 1 M 氫氧化鈉水溶液 ( 0.30 ml ) ，室溫下進行 30 分鐘攪拌。將反應混合物以 ODS 管柱層析 ( 乙腈-水 ) 進行純化，得到泡狀物。於所得之泡狀物中加入二乙醚，將所生成的固體經過濾後，減壓下加熱乾燥後得到鈉 2- ( 4- { [3- ( 6- { [ ( 3S ) -3-羥基丁基]氧基 } -2-甲基吡啶-3-基 ) -2-甲基苯甲基]氧基 } 苯甲基 ) -3,5-二氧代-1,2,4-噁二唑啶-4-基

50 mg。

### 實施例 16

於 4-[ ( 2'-氯 -4'- { [ ( 4R ) -2,2-二甲基 -1,3-二噁戊烷 -4-基 ] 甲氧基 } -2-甲基聯苯基 -3-基 ) 甲氧基 ] 苯甲醛 ( 1.22 g )、乙醇 ( 5 ml )、甲醇 ( 5 ml ) 及 THF ( 5 ml ) 之混合物中滴入羥基胺 氫酸鹽 ( 218 mg )、乙酸鈉 ( 279 mg ) 之水溶液 ( 3 ml )，室溫下進行 3 小時攪拌。減壓下餾去溶劑，殘渣中加入水，以氯仿進行萃取後，將有機層以無水硫酸鎂進行乾燥。除去乾燥劑，減壓下餾去溶劑後得到之油狀物中，加入氰化氫化硼鈉 ( 775 mg )、乙酸 ( 10 ml )，並於室溫進行 5 小時攪拌。將反應混合物以氯仿進行稀釋，加入 1 M 氫氧化鈉水溶液使其成爲鹼性後，以氯仿進行萃取。將有機層以水洗淨後，以無水硫酸鎂進行乾燥。除去乾燥劑，減壓下餾去溶劑，所得之殘渣以矽膠管柱層析 ( 氯仿 - 甲醇 ) 進行純化後所得之泡狀物 650 mg 中加入 THF ( 10 ml ) 並使其冰冷，滴入乙氧基羰基異氰酸酯 ( 0.2 ml ) 後暫時於冰冷下進行攪拌後室溫下進行 30 分鐘攪拌。於反應混合物加入 1 M 氫氧化鈉水溶液 ( 2.6 ml )，室溫下進行 25 小時攪拌。減壓下餾去溶劑，於殘渣中加入 1 M 氫氧化鈉水溶液，以二乙醚洗淨後，於水層加入 1 M 氫酸使其成爲弱酸性 ( pH5 )，以氯仿進行萃取。將有機層以無水硫酸鎂進行乾燥，除去乾燥劑，將溶劑減壓下餾去，所得之殘渣以矽膠管柱層析 ( 己烷 - 乙酸

乙酯) 進行純化後所得之泡狀物 588 mg 中加入 1 M 氫酸 (2.6 ml)、THF (5 ml)、甲醇 (1 ml)，於 50°C 下進行 3 小時攪拌。於反應混合物中加入水，以氯仿進行萃取。將有機層以無水硫酸鎂進行乾燥。除去乾燥劑，減壓下餾去溶劑。所得之殘渣以矽膠管柱層析 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化後所得之油狀物 218 mg 中加入 1 M 氫氧化鈉水溶液 (0.425 ml)、甲醇 (3 ml)、THF (3 ml)，室溫下進行 5 分鐘攪拌。減壓下餾去溶劑，將所得之殘渣以 ODS 管柱層析 (乙腈-水) 進行純化後得到鈉 2- { 4- [ ( 2'-氯-4'- { [ ( 2S ) -2,3-二羥基丙基]氧基 } -2-甲基聯苯基-3-基) 甲氧基] 苯甲基 } -3,5-二氧代-1,2,4-噁二唑啶-4-基 148 mg。

#### 實施例 17

將 tert-丁基 { 5-[3- ( { 4- [ ( 3,5-二氧代-1,2,4-噁唑啶-2-基) 甲基] 苯氧基 } 甲基) -2-甲基苯基]-4,6-二甲基吡啶-2-基 } 胺基甲酸酯 氫酸鹽 (2.19 g) 溶解於甲醇 (10 ml)，加入 4 M 氯化氫二噁烷溶液 (4.8 ml) 並於室溫下進行 13 小時攪拌。減壓下餾去溶劑後，加入飽和碳酸氫鈉水溶液，使 pH 成爲約 8。過濾析出之固體，減壓下乾燥並以二乙醚進行洗淨後得到 2- ( 4- { [3- ( 6-胺基-2,4-二甲基吡啶-3-基) -2-甲基苯甲基] 氧基 } 苯甲基) -1,2,4-噁二唑啶-3,5-二酮 1.39 g。

## 實施例 18

於 2- ( 4- { [3- ( 6-胺基 -2,4-二甲基吡啶 -3-基 ) -2-甲基苯甲基]氧基 } 苯甲基 ) -1,2,4-噁二唑啶 -3,5-二酮 ( 1.00 g ) 之乙酸 ( 30 ml ) 溶液中，加入 { [tert-丁基 ( 二甲基 ) 甲矽烷基]氧基 } 乙醛 ( 0.53 ml ) ，室溫下進行 11 小時攪拌。於反應液中加入三乙酸基氫化硼鈉 ( 0.98 g ) ，並進行 6 小時攪拌後，加入水，以氯仿進行萃取。將有機層以無水硫酸鎂進行乾燥，除去乾燥劑後，減壓下餾去溶劑。將殘渣以矽膠管柱層析 ( 氯仿 - 甲醇 ) 進行純化後得到油狀物。將所得之油狀物溶解於 THF ( 10 ml ) ，加入 5 M 氫酸 ( 2 ml ) 並於室溫下進行 2 小時攪拌。加入飽和碳酸氫鈉水溶液使 pH 為約 7 後，以氯仿 - 2-丙醇 ( 10 : 1 ) 進行萃取，將所得之有機層以飽和氯化鈉水溶液進行洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥。除去乾燥劑後，減壓下餾去溶劑。所得之殘渣以矽膠管柱層析 ( 氯仿 - 甲醇 ) 進行純化後得到泡狀物。將所得之泡狀物溶解於甲醇 ( 10 ml ) ，以冰 - 甲醇浴進行冷卻下，加入 1 M 氫氧化鈉水溶液並進行 10 分鐘攪拌後，減壓下餾去溶劑，以 ODS 管柱層析 ( 乙腈 - 水 ) 進行純化後得到泡狀物 366 mg。於所得之泡狀物的甲苯 ( 5 ml ) 溶液中加入己烷 - 2,5-二酮 ( 0.27 ml ) 及乙酸 ( 0.027 ml ) ，使用迪安 - 斯塔克 ( Dean-Stark ) 裝置進行 14 小時加熱迴流。於反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液使 pH 成爲約 7，以氯仿進行萃取。將有機層以飽和氯化鈉水溶液進行洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥。除去乾燥

劑後，減壓下餾去溶劑。將殘渣以矽膠管柱層析（氯仿-甲醇）進行純化後得到泡狀物（17 mg）。於所得之泡狀物中加入 THF（0.2 ml）及 1 M 氯酸（0.036 ml）並進行 10 分鐘攪拌後，減壓下餾去溶劑後得到 2- { 4- [ ( 3- { 6- [ ( 2- 羥基乙基 ) 胺基 ] - 2, 4- 二甲基吡啶 - 3- 基 } - 2- 甲基苯甲基 ) 氧基 ] 苯甲基 } - 1, 2, 4- 噁二唑啶 - 3, 5- 二酮 氯酸鹽 18 mg 之泡狀物。

#### 實施例 19

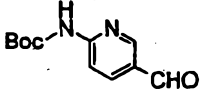
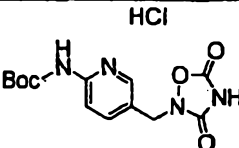
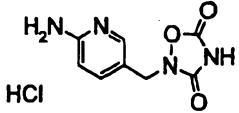
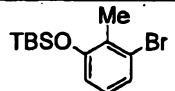
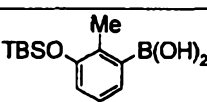
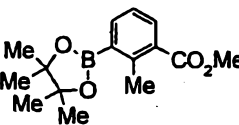
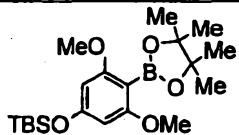
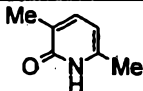
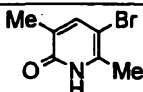
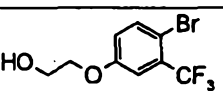
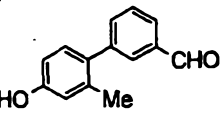
於 2- ( 4- { [ ( 4'- { [ ( 2R ) - 2, 3- 二羥基丙基 ] 氧基 } - 2, 2', 6'- 三甲基聯苯基 - 3- 基 ) 甲基 ] 胺基 } 苯甲基 ) - 1, 2, 4- 噁二唑啶 - 3, 5- 二酮 ( 1.72 g )、乙腈 ( 8.5 ml ) 及水 ( 0.6 ml ) 之混合物中，冰冷下慢慢加入濃硫酸 ( 0.18 ml ) 及水 ( 0.6 ml ) 之混合物後，於外溫 50°C 下進行加溫溶解。於該溶液中慢慢滴入乙腈 ( 7.5 ml ) 下，徐徐地冷卻至室溫並確認固體之析出後，再於冰冷下進行 1 小時攪拌。過濾析出之固體，以乙腈 ( 2 ml ) 洗淨後，減壓下 40°C 中進行 3 小時乾燥後得到 2- ( 4- { [ ( 4'- { [ ( 2R ) - 2, 3- 二羥基丙基 ] 氧基 } - 2, 2', 6'- 三甲基聯苯基 - 3- 基 ) 甲基 ] 胺基 } 苯甲基 ) - 1, 2, 4- 噁二唑啶 - 3, 5- 二酮 硫酸鹽 1.56 g 之微黃色結晶。

與上述實施例 1~19 之同樣方法下，使用各對應實施例化合物 20~119 之原料而製造。表 31~45 表示實施例化合物之結構。又，這些實施例化合物之製造法及機器分



析數據如表 46~57 所示。

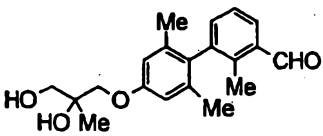
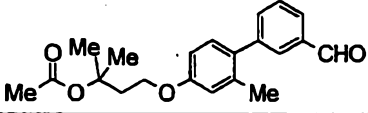
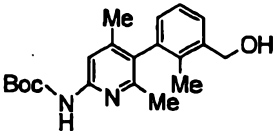
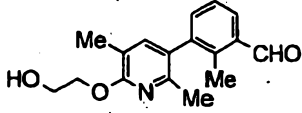
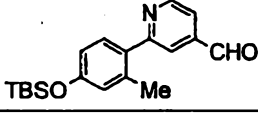
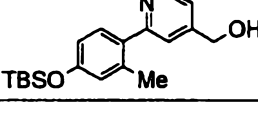
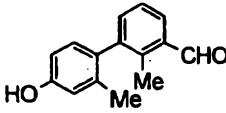
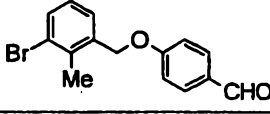
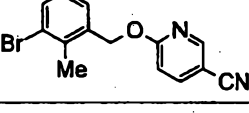
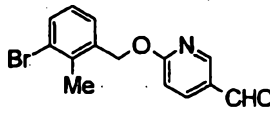
[表4]

PEX	Syn	Structure	Data
1	P1		FAB+: 223
2	P2		ESI-: 307
3	P3		ESI+: 209
4	P4		EI: 300
5	P5		FAB-: 265
6	P6		ESI+: 277
7	P7		ESI+: 395
8	P8		ESI+: 124
9	P9		ESI+: 202, 204
10	P10		ESI+: 285
11	P11		ESI-: 211

[表5]

PEX	Syn	Structure	Data
12	P12		ESI+: 385
13	P13		FAB+: 371
14	P14		EI: 270
15	P15		EI: 342
16	P16		ESI+: 341
17	P17		NMR2: 1.89(3H,s),2.06(3H,s),2.12(3H,s),2.33(3H,s),4.39-4.49(2H,m),4.51-4.62(2H,m),6.57(1H,s),7.24-7.31(1H,m),7.44(1H,t,J=7.6Hz),7.82-7.88(1H,m),10.37(1H,s)
18	P18		NMR2: 1.96(3H,s),2.08(3H,s),2.12(3H,s),2.38(3H,s),4.11-4.34(4H,m),4.35-4.59(4H,m),6.67(1H,s),6.85(1H,s),7.29-7.49(2H,m),7.75-7.90(1H,m),10.36(1H,s)

[表6]

PEX	Syn	Structure	Data
19	P19		EI: 328
20	P20		ESI-MS [M-OAc] <sup>+</sup> : 281
21	P21		ESI+: 343
22	P22		EI: 285
23	P23		ESI+: 328
24	P24		ESI+: 330
25	P25		ESI-: 225
26	P26		ESI-: 303, 305
27	P27		EI: 302, 304
28	P28		ESI-: 304

[表7]

PEX	Syn	Structure	Data
29	P29		ESI+: 461
30	P30		ESI-: 502
31	P31		ESI-: 419
32	P32		ESI+: 535
33	P33		ESI+: 549
34	P34		ESI+: 434
35	P35		ESI+: 364
36	P36		ESI+: 437
37	P37		EI: 273, 275
38	P37		EI: 273, 275

[表8]

PEX	Syn	Structure	Data
39	P37		EI: 259, 261
40	P37		EI: 259, 261
41	P37		EI: 287, 289
42	P37		EI: 287, 289
43	P37		ESI+: 273, 275
44	P37		ESI+: 273, 275
45	P37		ESI+: 288, 290
46	P37		EI: 287, 289
47	P37		EI: 273, 275
48	P37		EI: 273, 275
49	P30		ESI-MS [M-OH] <sup>+</sup> : 243, 245
50	P30		CI: 291, 293
51	P30		EI: 374, 376

[表9]

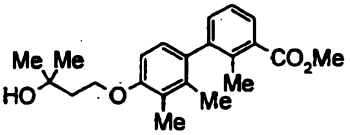
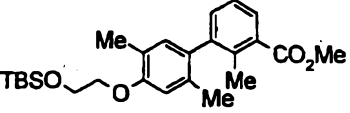
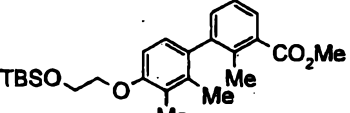
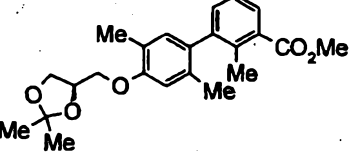
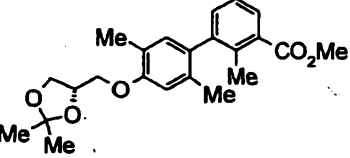
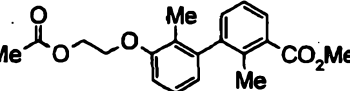
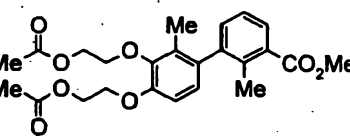
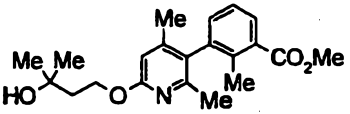
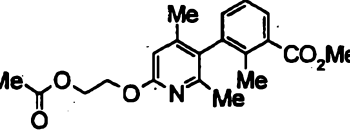
PEX	Syn	Structure	Data
52	P30		EI: 316, 318
53	P15		EI: 246, 248
54	P17		EI: 330, 332
55	P11		ESI+: 371
56	P11		EI: 370
57	P11		EI: 284
58	P11		EI: 284
59	P12		ESI+: 358
60	P12		ESI+: 271
61	P11		EI: 300
62	P12		ESI+: 417

[表10]

PEX	Syn	Structure	Data
63	P14		EI: 270
64	P14		EI: 272
65	P15		EI: 356
66	P15		ESI+: 389
67	P16		ESI+: 355
68	P16		ESI+: 387
69	P25		ESI+: 241
70	P25		EI: 256
71	P25		ESI+: 273
72	P30		EI: 356



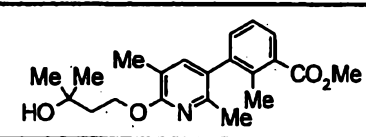
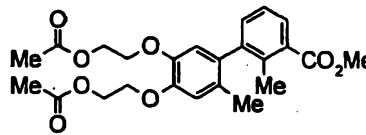
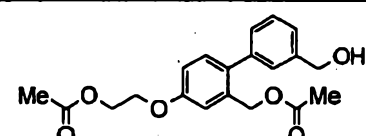
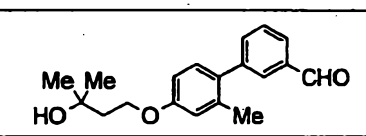
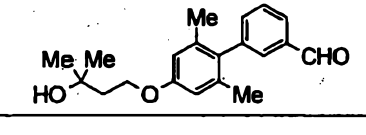

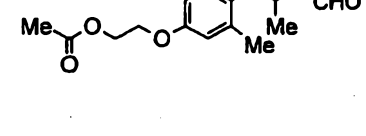
[表11]

PEX	Syn	Structure	Data
73	P30		EI: 356
74	P30		CI: 429
75	P30		CI: 429
76	P30		EI: 385
77	P30		EI: 385
78	P30		EI: 342
79	P30		FAB+: 445
80	P12		ESI+: 358
81	P12		ESI+: 358

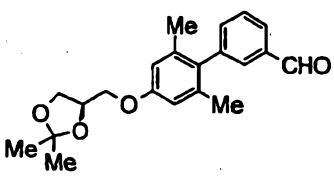
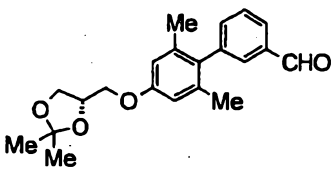
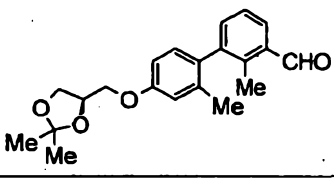
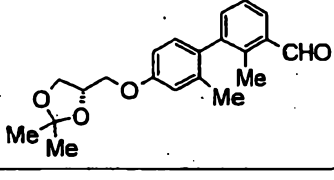
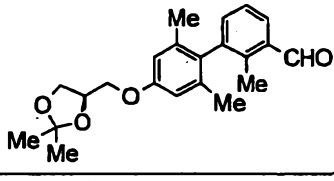
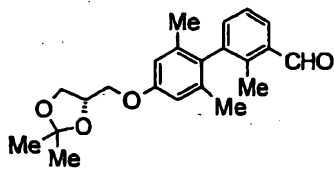
[表12]

PEX	Syn	Structure	Data
82	P12		ESI+: 331
83	P12		ESI+: 344
84	P12		ESI+: 330
85	P12		ESI+: 330
86	P12		ESI+: 344
87	P12		ESI+: 344
88	P12		CI: 361
89	P12		EI: 357
90	P12		EI: 343
91	P12		EI: 343

[表13]

PEx	Syn	Structure	Data
92	P12		EI: 357
93	P12		EI: 444
94	P11		EI: 358
95	P30		ESI-MS [M-OH] <sup>+</sup> : 281
96	P30		ESI-MS [M-OH] <sup>+</sup> : 295
97	P30		NMR2: 2.01(3H,s),2.12(3H,s),2.37 (3H,s),4.18-4.25(2H,m),4.42-4. 50(2H,m),6.81(1H,dd,J=2.6,8.3 Hz),6.86(1H,d,J=2.6Hz),7.00(1 H,d,J=8.3Hz),7.34(1H,dd,J=1.7, 7.5Hz),7.39(1H,t,J=7.5Hz),7.82 (1H,dd,J=1.7,7.5Hz),10.37(1H,s )
98	P30		ESI <sup>+</sup> : 327

[表14]

PEX	Syn	Structure	Data
99	P30		NMR2: 1.42(3H,s),1.49(3H,s),1.99 (6H,s),3.86-4.02(2H,m),4.04 -4.24(2H,m),4.44-4.56(1H,m ) ,6.70(2H,s),7.38-7.45(1H,m ) ,7.59(1H,t,J=7.6Hz),7.63-7. 68(1H,m),7.83-7.89(1H,m),1 0.05(1H,s)
100	P30		NMR2: 1.42(3H,s),1.49(3H,s),1.99 (6H,s),3.86-4.02(2H,m),4.04 -4.24(2H,m),4.44-4.56(1H,m ) ,6.70(2H,s),7.38-7.45(1H,m ) ,7.59(1H,t,J=7.6Hz),7.63-7. 68(1H,m),7.83-7.89(1H,m),1 0.05(1H,s)
101	P30		ESI+: 341
102	P30		ESI+: 341
103	P30		ESI+: 355
104	P30		ESI+: 355

[表15]

PEX	Syn	Structure	Data
105	P30		EI: 368
106	P30		EI: 368
107	P30		NMR2: 2.07(3H,s),2.26(3H,s), 3.64(6H,s),4.23-4.32(2H, m),4.32-4.42(2H,m),6.37 (2H,s),7.25-7.33(1H,m),7 .38(1H,t,J=7.6Hz),7.72-7. 80(1H,m),10.28(1H,s)
108	P30		NMR1: 1.33(3H,s),1.39(3H,s), 2.26(3H,s),3.64(6H,s),3.7 4-3.83(1H,m),4.02-4.19(3 H,m),4.37-4.52(1H,m),6. 36(2H,s),7.29(1H,dd,J=1. 4,7.5Hz),7.38(1H,t,J=7.6 Hz),7.75(1H,dd,J=1.4,7.7 Hz),10.28(1H,s)
109	P30		NMR1: 1.33(3H,s),1.39(3H, s),2.26(3H,s),3.64(6H,s), 3.74-3.83(1H,m),4.02-4.1 9(3H,m),4.37-4.52(1H,m), .6.36(2H,s),7.29(1H,dd,J =1.4,7.5Hz),7.38(1H,t,J= 7.6Hz),7.75(1H,dd,J=1.4, 7.7Hz),10.28(1H,s)
110	P20		ESI-MS [M-OAc] <sup>+</sup> : 295

[表16]

PEX	Syn	Structure	Data
111	P15		EI: 328
112	P15		EI: 328
113	P15		CI: 401
114	P15		CI: 401
115	P15		ESI+: 330
116	P15		ESI+: 288
117	P15		ESI+: 303
118	P15		EI: 273
119	P15		EI: 301
120	P15		EI: 301

[表17]

PEX	Syn	Structure	Data
121	P15		ESI+: 316
122	P15		ESI+: 316
123	P15		EI: 290
124	P15		ESI+: 357
125	P15		ESI+: 357
126	P15		EI: 272
127	P15		EI: 332
128	P15		ESI+: 333
129	P11		ESI+: 302
130	P12		ESI+: 316

[表18]

PEX	Syn	Structure	Data
131	P12		EI: 315
132	P11		ESI+: 302
133	P16		ESI+: 314
134	P16		EI: 271
135	P16		CI: 300
136	P16		CI: 300
137	P16		ESI+: 314
138	P16		ESI+: 314
139	P16		ESI+: 286
140	P16		EI: 313



[表19]

PEX	Syn	Structure	Data
141	P16		EI: 288
142	P16		EI: 355
143	P16		EI: 355
144	P16		EI: 270
145	P22		EI: 313
146	P22		EI: 313
147	P22		EI: 327
148	P20		EI: 313
149	P20		EI: 341

[表20]

PEx	Syn	Structure	Data
150	P20		EI: 341
151	P17		EI: 356
152	P17		ESI+: 356
153	P17		CI: 331
154	P17		FAB+: 328
155	P17		FAB+: 356
156	P17		FAB+: 356
157	P20		FAB+: 370
158	P17		EI: 312

[表21]

PEX	Syn	Structure	Data
159	P18		NMR2: 1.96(3H,s),2.09(3H,s), 2.12(3H,s),2.36(3H,s), 4.15-4.58(8H,m),6.73-6.8 8(2H,m),7.29-7.46(2H,m) ,7.74-7.92(1H,m),10.36(1 H,s)
160	P30		EI: 294
161	P20		EI: 412
162	P24		EI: 315
163	P24		EI: 343
164	P24		EI: 343
165	P24		EI: 358
166	P24		EI: 358

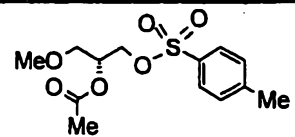
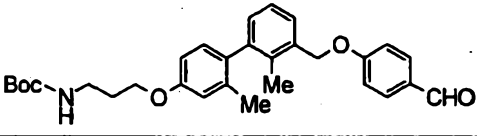
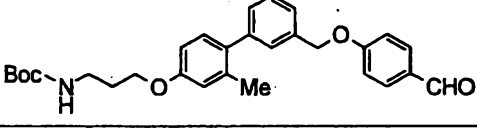
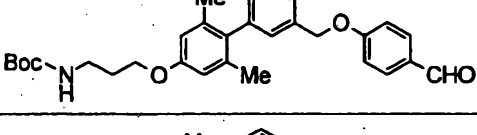
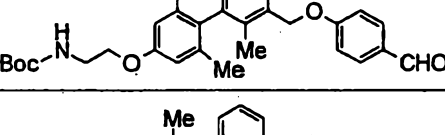
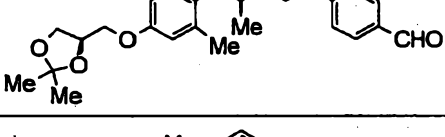
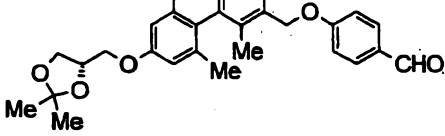
[表22]

PEx	Syn	Structure	Data
167	P24		EI: 332
168	P24		FAB+: 330
169	P24		EI: 314
170	P7		CI: 352
171	P29		ESI+: 434
172	P29		ESI+: 493

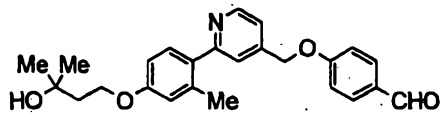
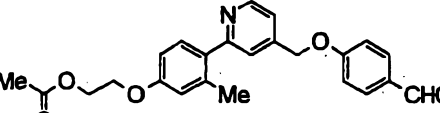
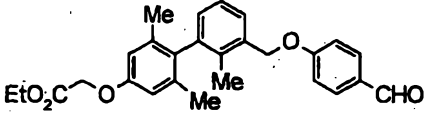
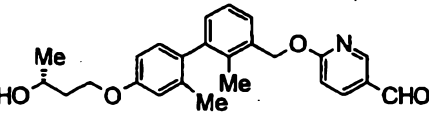
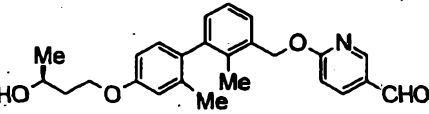
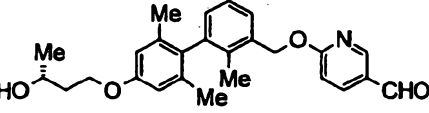
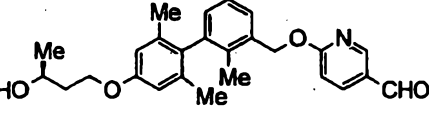
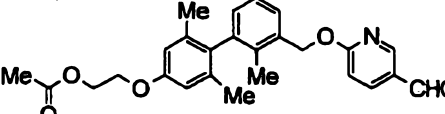
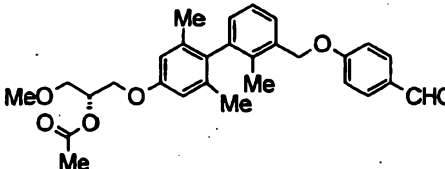
[表23]

PEX	Syn	Structure	Data
173	P12		EI: 447
174	P12		ESI-: 460
175	P11		ESI+: 447
176	P12		ESI-: 351
177	P25		ESI+: 320
178	P25		ESI-: 332
179	P25		ESI-: 346
180	P25		ESI-: 345
181	P25		ESI+: 333
182	P25		ESI-: 377

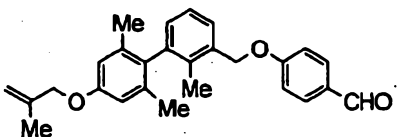
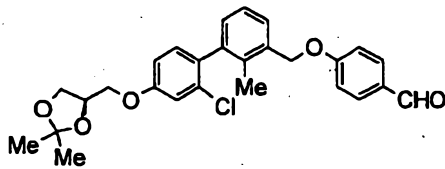
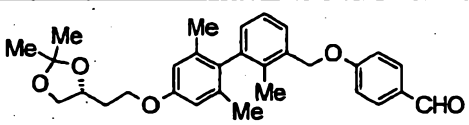
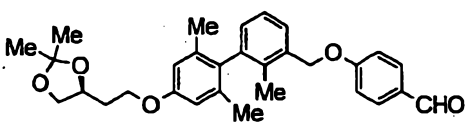
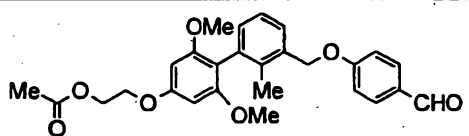
[表24]

PEX	Syn	Structure	Data
183	P17		FAB+: 303
184	P30		ESI-: 488
185	P30		ESI+: 476
186	P30		ESI-: 488
187	P30		FAB-: 488
188	P30		ESI-: 459
189	P30		ESI-: 459

[表25]

PEx	Syn	Structure	Data
190	P30		ESI+: 406
191	P30		ESI+: 406
192	P30		ESI+: 433
193	P30		CI: 405
194	P30		CI: 405
195	P30		CI: 419
196	P30		CI: 419
197	P30		EI-: 433
198	P30		ESI-: 475

[表26]

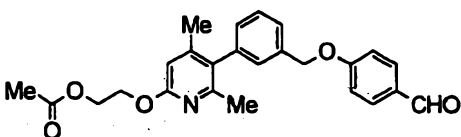
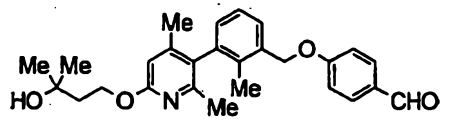
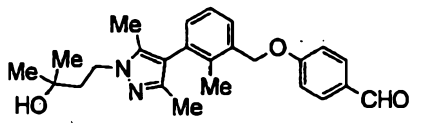
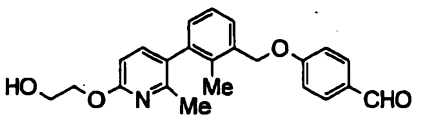
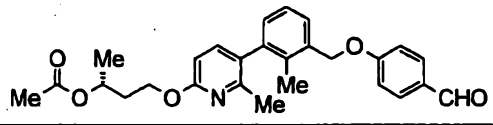
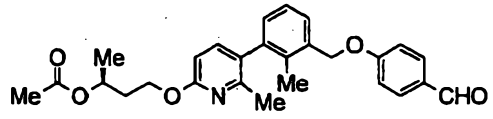
PEX	Syn	Structure	Data
199	P30		ESI-: 399
200	P30		ESI-: 465
201	P30		ESI-: 473
202	P30		ESI-: 473
203	P30		ESI-: 463



[表27]

PEX	Syn	Structure	Data
204	P25		ESI-: 433
205	P19		ESI-: 433
206	P17		FAB+: 477
207	P29		FAB+: 433
208	P29		FAB+: 433
209	P29		FAB+: 505
210	P29		FAB+: 505
211	P29		ESI+: 406
212	P29		ESI+: 420

[表28]

PEX	Syn	Structure	Data
213	P29		ESI+: 420
214	P29		ESI+: 434
215	P29		ESI+: 407
216	P35		FAB+: 378
217	P29		FAB+: 448
218	P29		FAB+: 448

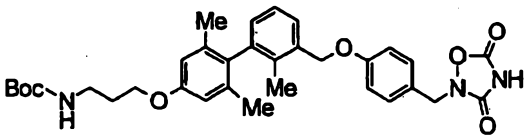
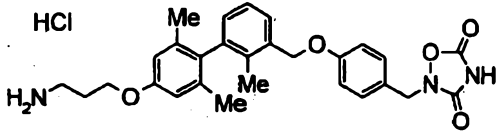
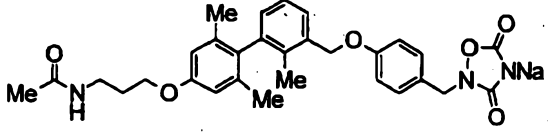
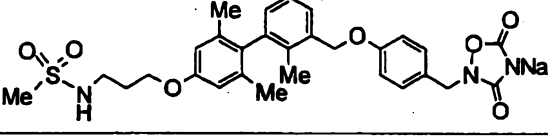
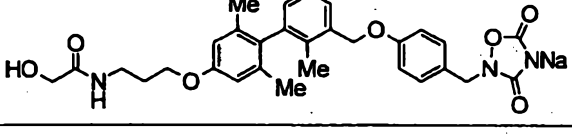
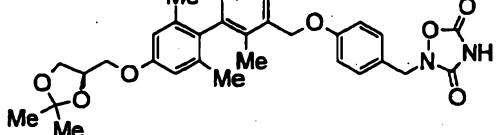
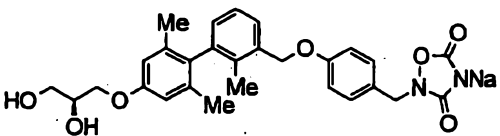
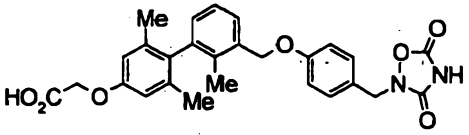
[表29]

PEX	Syn	Structure	Data
219	P29		ESI+: 462
220	P29		ESI+: 462
221	P29		ESI+: 434
222	P29		ESI-: 459
223	P29		ESI-: 459
224	P29		ESI-: 445
225	P29		ESI+: 419
226	P29		FAB+: 463

[表30]

PEX	Syn	Structure	Data
227	P30		ESI-: 417
228	P30		ESI-: 431
229	P30		ESI+: 419
230	P30		ESI-: 431
231	P30		FAB-MS [M] <sup>+</sup> : 418
232	P30		ESI-: 418
233	P25		EI: 390
234	P25		CI: 391
235	P12		ESI-: 429

[表31]

Ex	Structure
1	
2	HCl 
3	
4	
5	
6	
7	
8	

[表32]

Ex	Structure
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	

[表33]

Ex	Structure
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	

[表34]

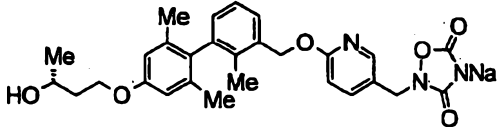
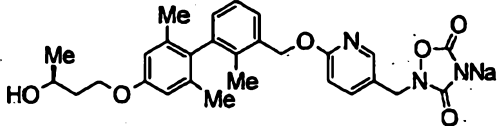
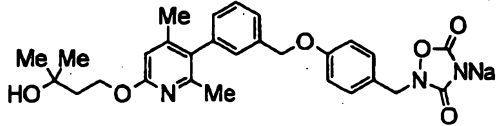
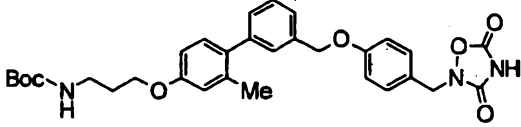
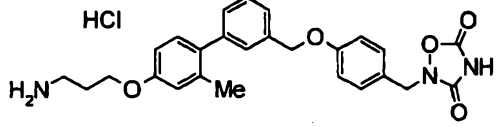
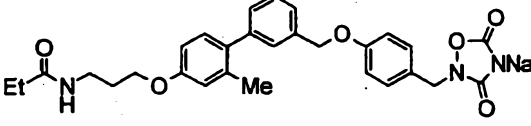
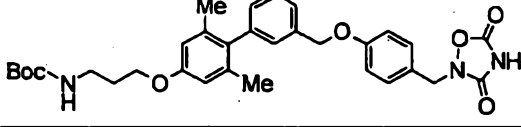
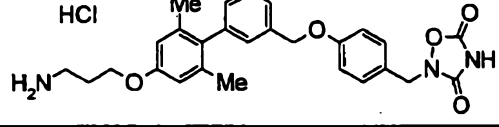
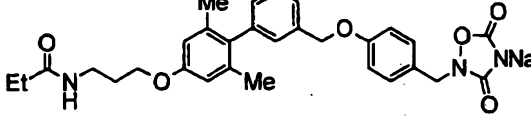
Ex	Structure
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	



[表35]

Ex	Structure
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	

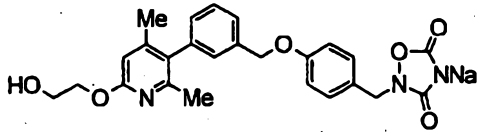
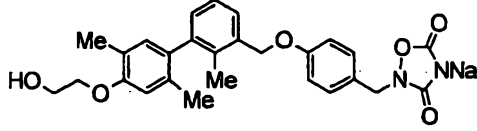
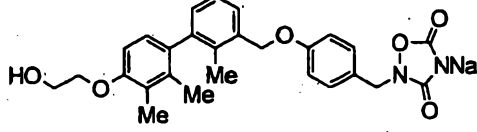
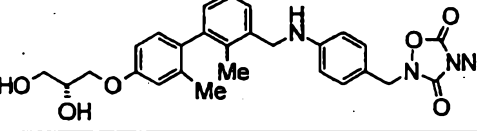
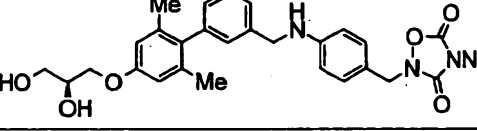
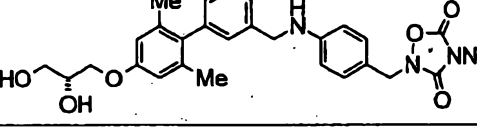
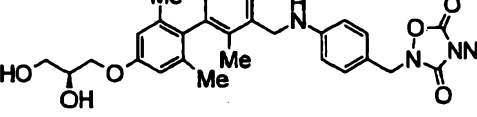
[表36]

Ex	Structure
44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	

[表37]

Ex	Structure
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	

[表38]

Ex	Structure
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	

[表39]

Ex	Structure
69	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(C)COC2=CC=NC=C2COCCO</chem>
70	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(C)COC2=CC=NC=C2COCCO</chem>
71	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(C)COC2=CC=NC=C2COCCO</chem>
72	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(C)COC2=CC=NC=C2COCCO</chem>
73	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(C)COC2=CC=NC=C2COCCO</chem>
74	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(C)COC2=CC=NC=C2COCCO</chem>
75	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(C)COC2=CC=NC=C2COCCO</chem>

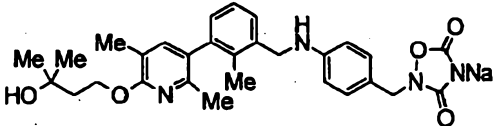
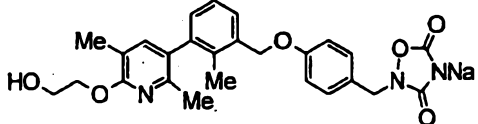
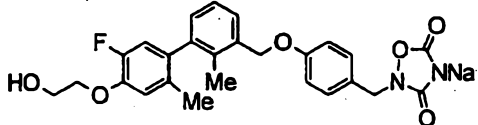
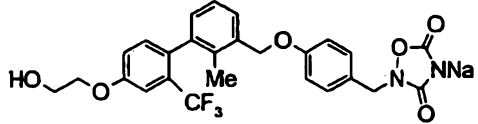
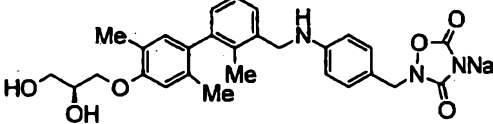
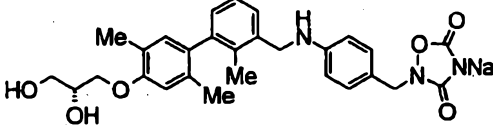
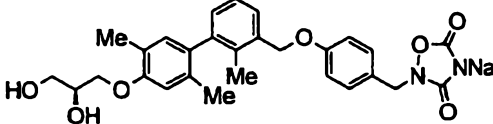
[表40]

Ex	Structure
76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	
83	

[表41]

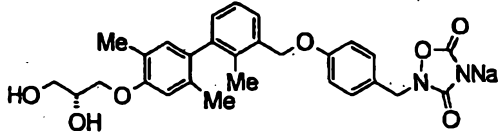
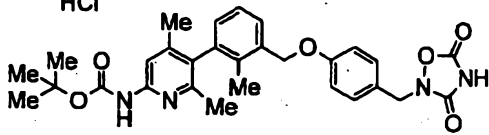
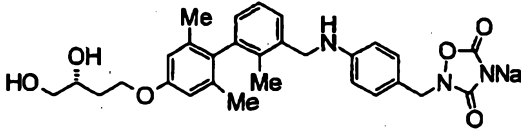
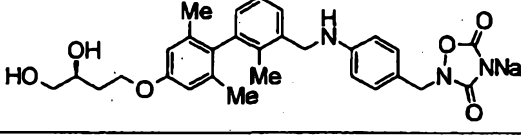
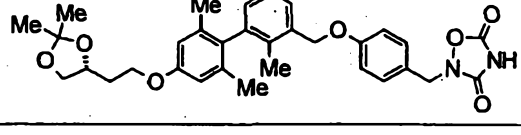
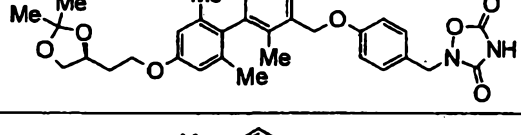
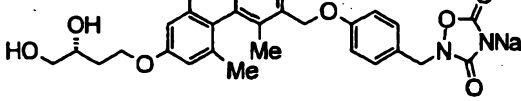
Ex	Structure
84	
85	
86	
87	
88	
89	
90	
91	

[表42]

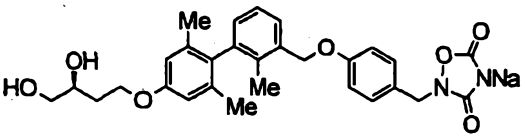
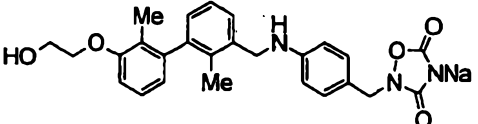
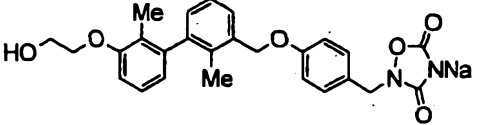
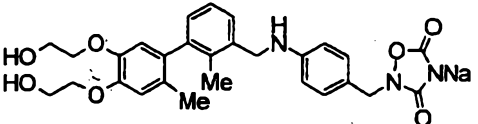
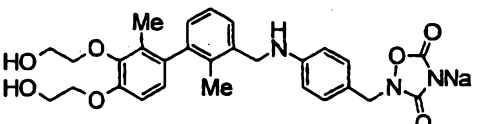
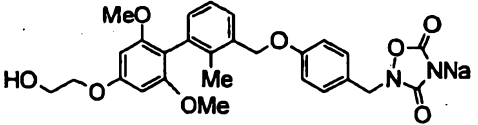
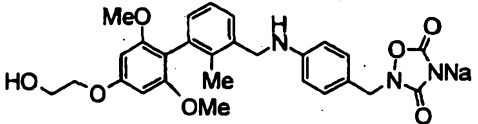
Ex	Structure
92	
93	
94	
95	
96	
97	
98	



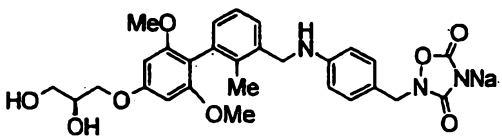
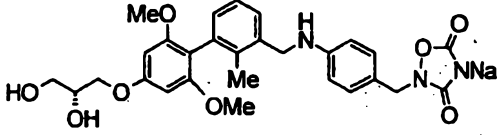
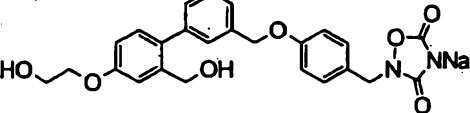
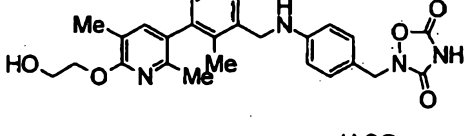
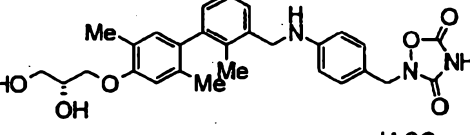
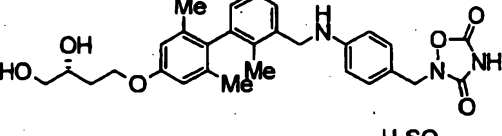
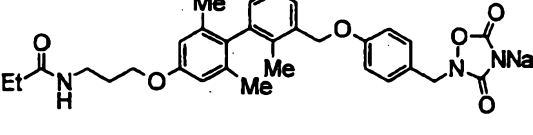
[表43]

Ex	Structure
99	
100	<p>HCl</p> 
101	
102	
103	
104	
105	

[表44]

Ex	Structure
106	
107	
108	
109	
110	
111	
112	

[表45]

Ex	Structure
113	
114	
115	
116	 <p style="text-align: center;"><math>H_2SO_4</math></p>
117	 <p style="text-align: center;"><math>H_2SO_4</math></p>
118	 <p style="text-align: center;"><math>H_2SO_4</math></p>
119	

[表46]

Ex	Syn	Data
1	1	ESI-:588
2	2	ESI+:490
3	3	NMR1:1.74-1.89(11H,m),1.92(3H,s),3.12-3.25(2H,m),3.95-4.06(2H,m),4.33(2H,s),5.11(2H,s),6.71(2H,s),6.95(1H,d,J=7.2Hz),6.99(2H,d,J=8.4Hz),7.21(2H,d,J=8.4Hz),7.26(1H,dd,J=7.6,7.6Hz),7.43(1H,d,J=7.2Hz),7.90-7.98(1H,m) ESI+:532
4	4	ESI-:566
5	5	ESI-:546
6	6	ESI-:545
7	7	NMR1:1.85(6H,s),1.92(3H,s),3.29-3.48(2H,m),3.76-3.90(2H,m),3.96-4.03(1H,m),4.33(2H,s),4.67(1H,brs),4.95(1H,brs),5.11(2H,s),6.71(2H,s),6.95(1H,d,J=7.6Hz),6.99(2H,d,J=8.4Hz),7.21(2H,d,J=8.4Hz),7.26(1H,dd,J=7.6,7.6Hz),7.42(1H,d,J=7.2Hz) ESI-:505
8	8	ESI-:489
9	9	FAB-:475
10	10	ESI+:490
11	11	NMR1:1.97(3H,s),1.99(3H,s),3.73(2H,m),4.01(2H,t,J=5.0Hz),4.19-4.27(4H,m),4.88(1H,bs),6.02(1H,t,J=5.6Hz),6.54(2H,d,J=8.4Hz),6.78-6.83(1H,m),6.86-6.89(1H,m),6.92-7.00(4H,m),7.13-7.19(1H,m),7.28(1H,d,J=7.3Hz) ESI-:460
12	12	NMR1:1.97(3H,s),1.99(3H,s),3.42-3.51(2H,m),3.76-3.85(1H,m),3.85-3.92(1H,m),3.99-4.05(1H,m),4.18-4.26(4H,m),4.66-4.74(1H,m),4.94-5.02(1H,m),6.02(1H,t,J=5.5Hz),6.54(2H,d,J=8.5Hz),6.77-6.83(1H,m),6.86-6.89(1H,m),6.92-7.01(4H,m),7.13-7.19(1H,m),7.28(1H,d,J=7.5Hz) ESI-:490
13	13	ESI+:493
14	14	ESI-:503
15	15	ESI-:490

[表47]

Ex	Syn	Data
16	16	NMR1:2.04(3H,s),3.45-3.48(2H,m),3.79-3.83(1H,m),3.92-3.96(1H,m),4.06-4.10(1H,m),4.34(2H,s),4.69-4.72(1H,m),5.00-5.01(1H,m),5.08-5.14(2H,m),6.98-7.01(3H,m),7.09-7.10(1H,m),7.13-7.14(1H,m),7.19-7.28(4H,m),7.46-7.47(1H,m) FAB-:511
17	17	ESI-:431
18	18	ESI-:475
19	19	NMR1:1.84(6H,s),1.88(3H,s),3.41-3.50(2H,m),3.76-3.83(1H,m),3.83-3.89(1H,m),3.97-4.02(1H,m),4.20-5.00(9H,m),6.71(2H,s),6.72-6.78(2H,m),6.86-6.91(1H,m),7.11(2H,d,J=8.4Hz),7.21(1H,t,J=7.5Hz),7.27-7.32(1H,m),12.26-12.50(1H,br) ESI-:504
20	3	ESI+:560
21	3	NMR1:0.60-0.69(4H,m),1.50-1.57(1H,m),1.80-1.90(8H,m),1.92(3H,s),3.19-3.26(2H,m),3.97-4.03(2H,m),4.33(2H,s),5.11(2H,s),6.72(2H,s),6.95(1H,d,J=6.8Hz),6.98(2H,d,J=8.8Hz),7.21(2H,d,J=8.4Hz),7.26(1H,dd,J=7.6,7.6Hz),7.42(1H,d,J=7.2Hz),8.13-8.19(1H,m) ESI+:558
22	3	ESI+:600
23	3	ESI+:594
24	3	ESI-:588
26	7	NMR1:1.85(6H,s),1.92(3H,s),3.26-3.49(2H,m),3.76-3.89(2H,m),3.94-4.03(1H,m),4.33(2H,s),4.67(1H,brs),4.95(1H,brs),5.11(2H,s),6.72(2H,s),6.95(1H,d,J=6.8Hz),6.98(2H,d,J=8.8Hz),7.21(2H,d,J=8.8Hz),7.26(1H,dd,J=7.6,7.6Hz),7.42(1H,d,J=7.6Hz) ESI-:505
27	6	FAB-:503

[表48]

Ex	Syn	Data
28	6	NMR1:1.18(6H,s),1.86(2H,t,J=7.0,7.2Hz),1.97(3H,s),2.00(3H,s), 4.10(2H,t,J=7.0,7.2Hz),4.36(2H,s),4.38(1H,s),5.37(2H,s),6.78-6. 81(1H,m),6.84-6.87(2H,m),6.96-6.98(1H,m),7.03-7.05(1H,m),7. 20-7.24(1H,m),7.40-7.42(1H,m),7.62-7.64(1H,m),8.07-8.08(1H, m) ESI+:506
29	1	ESI-:517
30	3	ESI+:504
31	6	NMR1:1.20(6H,s),1.89(2H,t,J=6.9Hz),1.96(3H,s),2.00(3H,s),2.1 2(3H,s),4.11(2H,t,J=6.9Hz),4.34(2H,s),4.39(1H,s),5.10(2H,s),6.8 3(1H,s),6.86(1H,s),6.99(2H,d,J=8.5Hz),7.02(1H,m),7.16-7.26(3 H,m),7.35-7.44(1H,m) FAB-:517
32	6	NMR1:1.19(6H,s),1.84-1.93(5H,m),1.98(3H,s),2.14(3H,s),4.10(2 H,t,J=6.9Hz),4.33(2H,s),4.38(1H,s),5.10(2H,s),6.87(2H,s),6.99(2 H,d,J=8.5Hz),7.01-7.06(1H,m),7.17-7.26(3H,m),7.36-7.45(1H,m ) FAB-:517
33	6	ESI+:492
34	9	FAB-:461
35	10	NMR1:1.17(6H,s),1.83(2H,t,J=7.1Hz),1.88(6H,s),4.06(2H,t,J=7. 1Hz),4.19(2H,s),4.29(2H,d,J=5.9Hz),4.38(1H,s),6.21(1H,t,J=6.1 Hz),6.49(2H,d,J=8.5Hz),6.65(2H,s),6.91-6.97(3H,m),7.06(1H,s), 7.30(1H,d,J=7.7Hz),7.33-7.39(1H,m) ESI+:504
36	9	FAB-:461
37	9	FAB-:475
38	3	FAB+:518
39	6	FAB+:492
40	1	FAB+:492
41	5	ESI+:450
42	6	ESI-:490

[表49]

Ex	Syn	Data
43	6	FAB-:490
44	6	NMR1:1.12(3H,d,J=6.2Hz),1.69-1.80(2H,m),1.83(6H,s),1.90(3H,s),3.77-3.87(1H,m),3.97-4.08(2H,m),4.35(2H,s),4.54-4.59(1H,m),5.35(2H,s),6.61(2H,s),6.83-6.86(1H,m),6.91-6.95(1H,m),7.21-7.27(1H,m),7.37-7.42(1H,m),7.59-7.64(1H,m),8.04-8.08(1H,m) ESI-:504
45	6	NMR1:1.12(3H,d,J=6.2Hz),1.69-1.80(2H,m),1.83(6H,s),1.90(3H,s),3.77-3.87(1H,m),3.97-4.08(2H,m),4.35(2H,s),4.54-4.59(1H,m),5.35(2H,s),6.61(2H,s),6.83-6.86(1H,m),6.91-6.95(1H,m),7.21-7.27(1H,m),7.37-7.42(1H,m),7.59-7.64(1H,m),8.04-8.08(1H,m) ESI-:504
46	6	ESI-:504
47	1	ESI-:560
48	2	ESI-:460
49	3	ESI-:516
50	1	ESI-:574
51	2	ESI-:474
52	3	ESI-:530
53	1	ESI-:574
54	2	ESI-:474
55	3	ESI-:530
56	9	NMR1:1.85(6H,s),1.92(3H,s),3.27-3.47(5H,m),3.84-3.99(3H,m),4.33(2H,s),5.08-5.15(3H,m),6.72(2H,s),6.95(1H,d,J=7.2Hz),6.98(2H,d,J=8.8Hz),7.21(2H,d,J=8.4Hz),7.26(1H,dd,J=7.4,7.4Hz),7.42(1H,d,J=7.2Hz) ESI-:519
57	11	ESI+:477
58	9	ESI-:462
59	9	ESI-:476

]

[表50]

Ex	Syn	Data
60	6	NMR1:1.18(6H,s),1.82-1.87(5H,m),1.95(3H,s),2.01(3H,s),4.32-4.38(5H,m),5.13(2H,s),6.58(1H,s),6.96-7.05(3H,m),7.17-7.24(2H,m),7.26-7.32(1H,m),7.44-7.49(1H,m) FAB+:520
61	9	NMR1:1.84(6H,s),1.91(3H,s),3.67-3.73(2H,m),3.95-4.00(2H,m),4.35(2H,s),4.74-4.90(1H,m),5.36(2H,s),6.70(2H,s),6.83-6.86(1H,m),6.91-6.95(1H,m),7.21-7.27(1H,m),7.38-7.42(1H,m),7.59-7.64(1H,m),8.05-8.08(1H,m) ESI+:478
62	10	ESI:-461
63	6	NMR1:1.95(3H,s),2.00(3H,s),2.15(3H,s),3.69-3.80(2H,m),4.02(2H,t,J=5.1Hz),4.33(2H,s),4.84(1H,bs),5.10(2H,s),6.84(1H,s),6.85(1H,s),6.94-7.07(3H,m),7.17-7.27(3H,m),7.37-7.45(1H,m) ESI:-475
64	6	NMR1:1.90(3H,s),1.98(3H,s),2.17(3H,s),3.71-3.80(2H,m),4.01(2H,t,J=5.0Hz),4.33(2H,s),4.85(1H,bs),5.11(2H,s),6.81-6.91(2H,m),6.95-7.08(3H,m),7.18-7.27(3H,m),7.38-7.46(1H,m) ESI:-475
65	12	NMR1:1.97(3H,s),1.99(3H,s),3.42-3.51(2H,m),3.76-3.85(1H,m),3.85-3.92(1H,m),3.99-4.05(1H,m),4.18-4.26(4H,m),4.68(1H,t,J=5.7Hz),4.95(1H,d,J=5.1Hz),6.02(1H,t,J=5.5Hz),6.54(2H,d,J=8.5Hz),6.77-6.83(1H,m),6.86-6.89(1H,m),6.92-7.01(4H,m),7.13-7.19(1H,m),7.28(1H,d,J=7.5Hz) ESI:-490
66	12	NMR1:1.89(6H,s),3.41-3.48(2H,m),3.73-3.87(2H,m),3.94-4.01(1H,m),4.19(2H,s),4.29(2H,d,J=5.9Hz),4.65(1H,t,J=5.5Hz),4.92(1H,d,J=5.0Hz),6.20(1H,t,J=6.1Hz),6.49(2H,d,J=8.5Hz),6.66(2H,s),6.91-6.97(3H,m),7.05(1H,s),7.30(1H,d,J=7.7Hz),7.33-7.39(1H,m) ESI:-490



[表51]

Ex	Syn	Data
67	12	NMR1:1.89(6H,s),3.41-3.48(2H,m),3.73-3.87(2H,m),3.94-4.01(1H,m),4.19(2H,s),4.29(2H,d,J=5.9Hz),4.65(1H,t,J=5.5Hz),4.92(1H,d,J=5.0Hz),6.20(1H,t,J=6.1Hz),6.49(2H,d,J=8.5Hz),6.66(2H,s),6.91-6.97(3H,m),7.05(1H,s),7.30(1H,d,J=7.7Hz),7.33-7.39(1H,m) ESI-:490
68	12	NMR1:1.86(6H,s),1.91(3H,s),3.43-3.50(2H,m),3.76-3.90(2H,m),3.96-4.03(1H,m),4.18-4.27(4H,m),4.65(1H,t,J=5.6Hz),4.92(1H,d,J=5.3Hz),5.99(1H,t,J=5.6Hz),6.54(2H,d,J=8.5Hz),6.71(2H,s),6.85(1H,d,J=6.5Hz),6.98(2H,d,J=8.5Hz),7.15-7.22(1H,m),7.28(1H,d,J=6.8Hz) ESI-:504
69	12	NMR1:1.86(6H,s),1.91(3H,s),3.43-3.50(2H,m),3.76-3.90(2H,m),3.96-4.03(1H,m),4.18-4.27(4H,m),4.65(1H,t,J=5.6Hz),4.92(1H,d,J=5.3Hz),5.99(1H,t,J=5.6Hz),6.54(2H,d,J=8.5Hz),6.71(2H,s),6.85(1H,d,J=6.5Hz),6.98(2H,d,J=8.5Hz),7.15-7.22(1H,m),7.28(1H,d,J=6.8Hz) ESI-:504
70	11	NMR1:1.86(6H,s),1.91(3H,s),3.68-3.76(2H,m),3.99(2H,t,J=5.1Hz),4.18-4.28(4H,m),4.85(1H,t,J=5.5Hz),6.01(1H,t,J=5.6Hz),6.54(2H,d,J=8.4Hz),6.71(2H,s),6.85(1H,d,J=7.2Hz),6.98(2H,d,J=8.4Hz),7.14-7.22(1H,m),7.28(1H,d,J=7.5Hz) ESI-:474
71	15	ESI-:490
72	6	ESI-:448
73	6	ESI-:462
74	13	NMR3:1.89(6H,s),1.97(3H,s),3.52(3H,s),3.59-3.81(3H,m),4.01-4.06(1H,m),4.09-4.14(1H,m),4.59(2H,s),5.10(2H,s),6.71(2H,s),6.94-7.01(3H,m),7.24(1H,dd,J=7.6,7.6Hz),7.29(2H,d,J=8.8Hz),7.40(1H,d,J=7.2Hz) ESI-:519

[表52]

Ex	Syn	Data
75	1	ESI-:574
76	2	ESI-:474
77	3	ESI-:574
78	5	ESI-:532
79	14	ESI+:519
80	5	NMR1:1.85(6H,s),1.90(3H,s),3.67-3.76(2H,m),3.95-4.03(2H,m), 4.20(2H,s),4.43-4.51(2H,m),4.80-4.89(1H,m),6.46-6.53(1H,m),6. 65(2H,s),6.80-6.91(2H,m),7.14-7.33(3H,m),7.81-7.86(1H,m) ESI-:475
81	11	NMR1:1.13(3H,d,J=6.2Hz),1.68-1.82(2H,m),1.86(3H,s),1.94(3H ,s),2.01(3H,s),3.76-3.87(1H,m),4.23(2H,s),4.25(2H,d,J=5.5Hz),4 .30(2H,t,J=6.5Hz),4.54-4.62(1H,m),6.04(1H,t,J=5.5Hz),6.54(2H, d,J=8.4Hz),6.59(1H,s),6.91(1H,d,J=7.5Hz),6.98(2H,d,J=8.4Hz),7 .18-7.25(1H,m),7.31(1H,d,J=7.4Hz) ESI+:505
82	11	NMR1:1.13(3H,d,J=6.2Hz),1.68-1.82(2H,m),1.86(3H,s),1.94(3H ,s),2.01(3H,s),3.76-3.87(1H,m),4.23(2H,s),4.25(2H,d,J=5.5Hz),4 .30(2H,t,J=6.5Hz),4.54-4.62(1H,m),6.04(1H,t,J=5.5Hz),6.54(2H, d,J=8.4Hz),6.59(1H,s),6.91(1H,d,J=7.5Hz),6.98(2H,d,J=8.4Hz),7 .18-7.25(1H,m),7.31(1H,d,J=7.4Hz) ESI+:505
83	15	NMR1:1.13(3H,d,J=6.2Hz),1.69-1.82(2H,m),1.85(3H,s),1.95(3H ,s),2.00(3H,s),3.76-3.85(1H,m),4.27-4.36(4H,m),4.55-4.60(1H,m ,),5.12(2H,s),6.59(1H,s),6.97-7.04(3H,m),7.22(2H,d,J=8.6Hz),7.2 6-7.32(1H,m),7.46(1H,d,J=7.3Hz) ESI+:506
84	15	NMR1:1.13(3H,d,J=6.2Hz),1.69-1.82(2H,m),1.85(3H,s),1.95(3H ,s),2.00(3H,s),3.76-3.85(1H,m),4.27-4.36(4H,m),4.55-4.60(1H,m ,),5.12(2H,s),6.59(1H,s),6.97-7.04(3H,m),7.22(2H,d,J=8.6Hz),7.2 6-7.32(1H,m),7.46(1H,d,J=7.3Hz) ESI+:506

[表53]

Ex	Syn	Data
85	11	NMR1:1.96(3H,s),2.01(3H,s),3.71-3.80(2H,m),4.10(2H,t,J=5.0Hz),4.19-4.27(4H,m),4.95(1H,bs),6.04(1H,t,J=5.7Hz),6.53(2H,d,J=8.5Hz),6.91(1H,d,J=11.9Hz),6.94-7.01(3H,m),7.11(1H,d,J=8.9Hz),7.17(1H,t,J=7.6Hz),7.26-7.33(1H,m) ESI:-478
86	6	ESI:-561
87	5	NMR3:1.28(3H,s),1.89(6H,s),1.97(3H,s),3.52-3.63(2H,m),3.85-3.93(2H,m),4.58(2H,s),5.11(2H,s),6.73(2H,s),6.94-7.00(3H,m),7.24(1H,dd,J=7.6,7.6Hz),7.29(2H,d,J=8.4Hz),7.40(1H,d,J=7.2Hz) ESI:-519
88	10	NMR3:1.28(3H,s),1.89(6H,s),1.96(3H,s),3.52-3.64(2H,m),3.83-3.94(2H,m),4.29(2H,s),4.50(2H,s),6.58(2H,d,J=8.8Hz),6.72(2H,s),6.87(1H,d,J=7.2Hz),7.10(2H,d,J=8.4Hz),7.17(1H,dd,J=7.6,7.6Hz),7.32(1H,d,J=7.6Hz) ESI:-518
89	11	NMR1:2.02(3H,s),2.08(3H,s),2.15(3H,s),3.67-3.81(2H,m),4.15-4.28(4H,m),4.29-4.40(2H,m),4.81(1H,t,J=5.6Hz),6.03(1H,t,J=5.6Hz),6.54(2H,d,J=8.5Hz),6.90-7.04(3H,m),7.18(1H,t,J=7.6Hz),7.24(1H,s),7.31(1H,d,J=7.5Hz) ESI+:477
90	11	NMR1:1.14(3H,d,J=6.2Hz),1.70-1.90(1H,m),2.02(3H,s),2.08(3H,s),2.12(3H,s),3.78-3.94(1H,m),4.16-4.30(4H,m),4.37(2H,t,J=6.5Hz),4.56(1H,dd,J=2.4,4.9Hz),6.03(1H,t,J=5.6Hz),6.53(2H,d,J=8.4Hz),6.88-7.05(3H,m),7.18(1H,t,J=7.6Hz),7.23(1H,s),7.30(1H,d,J=7.3Hz) ESI+:505
91	11	NMR1:1.14(3H,d,J=6.4Hz),1.70-1.90(1H,m),2.02(3H,s),2.08(3H,s),2.12(3H,s),3.78-3.94(1H,m),4.16-4.30(4H,m),4.36(2H,t,J=6.5Hz),4.56(1H,dd,J=2.3,4.8Hz),6.03(1H,t,J=5.5Hz),6.53(2H,d,J=8.4Hz),6.88-7.05(3H,m),7.18(1H,t,J=7.6Hz),7.23(1H,s),7.30(1H,d,J=7.4Hz) ESI+:505

[表54]

Ex	Syn	Data
92	11	NMR1:1.20(6H,s),1.87(2H,t,J=7.0Hz),2.02(3H,s),2.09(3H,s),2.12(3H,s),4.16-4.30(4H,m),4.36(1H,s),4.41(2H,t,J=7.0Hz),6.04(1H,t,J=5.5Hz),6.54(2H,d,J=8.4Hz),6.90-7.05(3H,m),7.18(1H,t,J=7.6Hz),7.23(1H,s),7.31(1H,d,J=7.3Hz) ESI+:519
93	9	NMR1:2.03(3H,s),2.07(3H,s),2.14(3H,s),3.65-3.85(2H,m),4.30-4.39(4H,m),4.65-4.90(1H,m),5.12(2H,s),6.99(2H,d,J=8.6Hz),7.05-7.13(1H,m),7.17-7.32(4H,m),7.45(1H,d,J=7.1Hz) ESI+:478
94	9	NMR1:1.95(3H,s),2.01(3H,s),3.70-3.81(2H,m),4.10(2H,t,J=4.9Hz),4.33(2H,s),4.87-4.96(1H,m),5.11(2H,s),6.93(1H,d,J=11.9Hz),6.99(2H,d,J=8.7Hz),7.03-7.08(1H,m),7.11(1H,d,J=8.9Hz),7.18-7.29(3H,m),7.41-7.48(1H,m) FAB-:479
95	6	NMR1:1.96(3H,s),3.74-3.78(2H,m),4.12-4.14(2H,m),4.34(2H,s),4.92-4.94(1H,m),5.07-5.13(2H,m),6.99(2H,d,J=8.7Hz),7.08-7.10(1H,m),7.22(2H,d,J=8.7Hz),7.22-7.32(4H,m),7.46-7.48(1H,m) ESI-:515
96	12	NMR1:1.96(3H,s),1.99(3H,s),2.14(3H,s),3.45-3.55(2H,m),3.78-3.87(1H,m),3.87-3.94(1H,m),3.97-4.03(1H,m),4.17-4.25(4H,m),4.63-4.70(1H,m),4.89-4.96(1H,m),6.02(1H,t,J=5.6Hz),6.53(2H,d,J=8.5Hz),6.82(1H,s),6.84(1H,s),6.93(1H,d,J=7.2Hz),6.98(2H,d,J=8.4Hz),7.11-7.19(1H,m),7.27(1H,d,J=7.5Hz) ESI-:504

[表55]

Ex	Syn	Data
97	12	NMR1:1.96(3H,s),1.99(3H,s),2.14(3H,s),3.45-3.55(2H,m),3.78-3.87(1H,m),3.87-3.94(1H,m),3.97-4.03(1H,m),4.17-4.25(4H,m),4.63-4.70(1H,m),4.89-4.96(1H,m),6.02(1H,t,J=5.6Hz),6.53(2H,d,J=8.5Hz),6.82(1H,s),6.84(1H,s),6.93(1H,d,J=7.2Hz),6.98(2H,d,J=8.5Hz),7.11-7.19(1H,m),7.27(1H,d,J=7.5Hz) ESI-:504
98	16	NMR1:1.95(3H,s),2.00(3H,s),2.14(3H,s),3.43-3.56(2H,m),3.79-3.87(1H,m),3.87-3.95(1H,m),3.97-4.04(1H,m),4.33(2H,s),4.63-4.70(1H,m),4.89-4.96(1H,m),5.10(2H,s),6.83(1H,s),6.84(1H,s),6.99(2H,d,J=8.4Hz),7.03(1H,d,J=7.3Hz),7.18-7.26(3H,m),7.41(1H,d,J=7.5Hz) ESI-:505
99	16	NMR1:1.95(3H,s),2.00(3H,s),2.14(3H,s),3.43-3.56(2H,m),3.79-3.87(1H,m),3.87-3.95(1H,m),3.97-4.04(1H,m),4.33(2H,s),4.63-4.70(1H,m),4.89-4.96(1H,m),5.10(2H,s),6.83(1H,s),6.84(1H,s),6.99(2H,d,J=8.4Hz),7.03(1H,d,J=7.3Hz),7.18-7.26(3H,m),7.41(1H,d,J=7.5Hz) ESI-:505
100	6	ESI-:531
101	12	NMR1:1.58-1.70(1H,m),1.80-1.99(10H,m),3.27-3.42(2H,m),3.61-3.70(1H,m),4.01-4.12(2H,m),4.17-4.27(4H,m),4.52-4.63(2H,m),5.96-6.02(1H,m),6.54(2H,d,J=8.4Hz),6.70(2H,s),6.85(1H,d,J=6.8Hz),6.98(2H,d,J=8.4Hz),7.18(1H,dd,J=7.6,7.6Hz),7.28(1H,d,J=7.6Hz) ESI+:520
102	12	NMR1:1.59-1.71(1H,m),1.78-1.99(10H,m),3.29-3.39(2H,m),3.61-3.70(1H,m),4.02-4.11(2H,m),4.18-4.28(4H,m),4.51-4.66(2H,m),5.96-6.04(1H,m),6.54(2H,d,J=8.8Hz),6.70(2H,s),6.85(1H,d,J=7.2Hz),6.98(2H,d,J=8.4Hz),7.18(1H,dd,J=7.4,7.4Hz),7.28(1H,d,J=7.6Hz) ESI+:520

[表56]

Ex	Syn	Data
103	6	ESI-:559
104	6	ESI-:559
105	7	NMR1:1.58-1.70(1H,m),1.88-2.00(10H,m),3.24-3.47(2H,m),3.60-3.71(1H,m),4.02-4.13(2H,m),4.34(2H,s),4.53-4.68(2H,m),5.11(2H,s),6.71(2H,s),6.96(1H,d,J=7.2Hz),6.99(2H,d,J=8.4Hz),7.21(2H,d,J=8.8Hz),7.26(1H,dd,J=7.6,7.6Hz),7.42(1H,d,J=7.2Hz) ESI-:519
106	7	NMR1:1.58-1.71(1H,m),1.79-1.99(10H,m),3.25-3.46(2H,m),3.60-3.71(1H,m),4.02-4.13(2H,m),4.33(2H,s),4.49-4.71(2H,m),5.11(2H,s),6.71(2H,s),6.96(1H,d,J=7.6Hz),6.99(2H,d,J=8.8Hz),7.21(2H,d,J=8.4Hz),7.26(1H,dd,J=7.6Hz),7.42(1H,d,J=7.6Hz) ESI-:519
107	11	ESI+:462
108	9	ESI-:461
109	11	ESI-:520
110	11	ESI-:520
111	9	FAB-:507
112	10	ESI+:508
113	12	ESI+:538
114	12	ESI+:538
115	9	NMR1:3.69-3.79(2H,m),4.03(2H,t,J=5.1Hz),4.32(2H,s),4.37(2H,d,J=5.4Hz),4.88(1H,t,J=5.6Hz),5.12(2H,s),5.17(1H,t,J=5.4Hz),6.85-6.92(1H,m),6.96(2H,d,J=8.7Hz),7.11-7.16(2H,m),7.20(2H,d,J=8.5Hz),7.25-7.31(1H,m),7.35-7.46(3H,m) FAB-:463

[表57]

Ex	Syn	Data
116	19	NMR1:1.98(3H,s),2.05(3H,s),2.13(3H,s),3.69-3.78(2H,m),4.19-4.98(10H,m),6.74-6.84(2H,m),6.98-7.05(1H,m),7.09-7.25(4H,m),7.29-7.36(1H,m),12.30-12.49(1H,br) ESI-:475
117	19	NMR1:1.95(3H,s),1.98(3H,s),2.14(3H,s),3.45-3.55(2H,m),3.60-4.32(10H,m),4.63(2H,s),6.71(2H,d,J=8.2Hz),6.80(1H,s),6.84(1H,s),6.94-7.00(1H,m),7.10(2H,d,J=8.5Hz),7.17(1H,t,J=7.6Hz),7.28(1H,d,J=7.6Hz),12.30-12.48(1H,br) ESI-:504
118	19	NMR1:1.57-1.72(1H,m),1.84(6H,s),1.86-2.01(4H,m),3.25-3.42(2H,m),3.50-4.22(8H,m),4.25-4.37(2H,m),4.62(2H,s),6.62-6.76(4H,m),6.88(1H,d,J=7.0Hz),7.08(2H,d,J=8.4Hz),7.20(1H,t,J=7.6Hz),7.28(1H,d,J=7.3Hz),12.20-12.80(1H,br) ESI-:518
119	3	NMR1:0.99(3H,t,J=7.6Hz),1.79-1.89(8H,m),1.92(3H,s),2.07(2H,q,J=7.6Hz),3.16-3.26(2H,m),3.95-4.02(2H,m),4.33(2H,s),5.11(2H,s),6.71(2H,s),6.95(1H,d,J=7.2Hz),6.98(2H,d,J=8.4Hz),7.21(2H,d,J=8.4Hz),7.26(1H,dd,J=7.6,7.6Hz),7.42(1H,d,J=7.2Hz),7.82-7.90(1H,m) ESI+:546

產業上可利用性

式 ( I ) 之化合物或其製藥學上可被許可的鹽具有 GPR40 受體增效劑作用，可作為胰島素分泌促進劑、糖尿病（胰島素依存性糖尿病（1 型糖尿病）、胰島素非依存性糖尿病（2 型糖尿病）及其臨界型（耐糖能・空腹時血糖值異常））及肥胖等 GPR40 相關疾病之預防及/或治療劑使用。

以下配列表之數字 <223> 中，記載「Artificial Sequence（人工序列）」之說明。具體為配列表之配列號碼 1 的配列所示鹼基序列為人工合成之引子的鹼基序列。又，配列表之配列號碼 2 的配列所示鹼基序列為人工合成之引子的鹼基序列。



200932219

## 序列表

<110> Astellas Pharma Inc.

<120> 噁二唑啉二酮化合物

<130> A08031

<160> 4

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> Description of Artifical Sequence:an artificailly synthesized primer sequence

<220>

<223> Inventor: Negoro, Kenji; Iwasaki, Fumiyoishi; Ohnuki, Kei;

Inventor: Kurosaki, Toshio; Tsuchiya, Kazuyuki; Kuramoto, Kazuyuki;

Inventor: Yoshida, Shigeru; Soga, Takatoshi

<400> 1

ggcttagaat ggacctgccc ccgca

25

<210> 2

<211> 27

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> Description of Artifical Sequence:an artificailly synthesized primer sequence

<400> 2

ggcttagatt acttctggga cttgccc

27

<210> 3

<211> 903

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 3  
atggacctgc cccgcagct ctcttcggc ctctatgtg cgcctttgc gctgggcttc 60  
ccgctcaacg tcctggccat ccgaggcgc acggcccacg cccggctccg tctcaccct 120  
agcctggtct acgccctgaa cctgggctgc tccgacctg tgctgacagt ctctctgcc 180  
ctgaaggcgg tggaggcgt agcctccggg gcctggcctc tgccggcctc gctgtgccc 240  
gtcttcggg tggcccactt cttcccactc tatgcccggc ggggcttct ggcccctg 300  
agtgcaggcc gctacctggg agcagcctc ccctgggct accaagcct cggaggccg 360  
tgctattcct ggggggtgtg cgcggccatc tgggcccctg tcctgtgtca cctgggtctg 420  
gtctttgggt tggaggctcc aggaggctgg ctggaccaca gcaacacctc cctgggcatc 480  
aacacaccgg tcaacggctc tccggtctgc ctggaggcct gggaccggc ctctgccggc 540  
cggcccgtct tcagcctctc tctcctgctc tttttctgc ccttgccat cacagcctc 600  
tgctacgtgg gctgcctccg ggcactggcc cactccggcc tgacgcacag gcggaagctg 660  
cgggcccctc ggttgccgg cggggccctc ctcaagctgc tgctctgctg aggaccctac 720  
aacgcctcca acgtggccag cttcctgtac cccaatctag gaggctcctg gcggaagctg 780  
gggctcatca cgggtgcctg gagtgtgtg cttaatccgc tggtagccgg ttacttggga 840  
aggggtcctg gcctgaagac agtgtgtgcg gcaagaagc aagggggcaa gtcccagaag 900  
taa 903

<210> 4  
<211> 300  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Asp Leu Pro Pro Gln Leu Ser Phe Gly Leu Tyr Val Ala Ala Phe  
1 5 10 15

Ala Leu Gly Phe Pro Leu Asn Val Leu Ala Ile Arg Gly Ala Thr Ala  
20 25 30

His Ala Arg Leu Arg Leu Thr Pro Ser Leu Val Tyr Ala Leu Asn Leu  
 35 40 45

Gly Cys Ser Asp Leu Leu Leu Thr Val Ser Leu Pro Leu Lys Ala Val  
 50 55 60

Glu Ala Leu Ala Ser Gly Ala Trp Pro Leu Pro Ala Ser Leu Cys Pro  
 65 70 75 80

Val Phe Ala Val Ala His Phe Phe Pro Leu Tyr Ala Gly Gly Gly Phe  
 85 90 95

Leu Ala Ala Leu Ser Ala Gly Arg Tyr Leu Gly Ala Ala Phe Pro Leu  
 100 105 110

Gly Tyr Gln Ala Phe Arg Arg Pro Cys Tyr Ser Trp Gly Val Cys Ala  
 115 120 125

Ala Ile Trp Ala Leu Val Leu Cys His Leu Gly Leu Val Phe Gly Leu  
 130 135 140

Glu Ala Pro Gly Gly Trp Leu Asp His Ser Asn Thr Ser Leu Gly Ile  
 145 150 155 160

Asn Thr Pro Val Asn Gly Ser Pro Val Cys Leu Glu Ala Trp Asp Pro  
 165 170 175

Ala Ser Ala Gly Pro Ala Arg Phe Ser Leu Ser Leu Leu Leu Phe Phe  
 180 185 190

Leu Pro Leu Ala Ile Thr Ala Phe Cys Tyr Val Gly Cys Leu Arg Ala  
 195 200 205

Leu Ala His Ser Gly Leu Thr His Arg Arg Lys Leu Arg Ala Ala Trp  
 210 215 220

Val Ala Gly Gly Ala Leu Leu Thr Leu Leu Leu Cys Val Gly Pro Tyr  
225 230 235 240

Asn Ala Ser Asn Val Ala Ser Phe Leu Tyr Pro Asn Leu Gly Gly Ser  
245 250 255

Trp Arg Lys Leu Gly Leu Ile Thr Gly Ala Trp Ser Val Val Leu Asn  
260 265 270

Pro Leu Val Thr Gly Tyr Leu Gly Arg Gly Pro Gly Leu Lys Thr Val  
275 280 285

Cys Ala Ala Arg Thr Gln Gly Gly Lys Ser Gln Lys  
290 295 300

## 五、中文發明摘要

發明之名稱：噁二唑啉二酮化合物

本發明提供一種具有 GPR40 受體增效劑作用之醫藥，特別作為胰島素分泌促進劑、糖尿病之預防及/或治療劑有用之化合物。

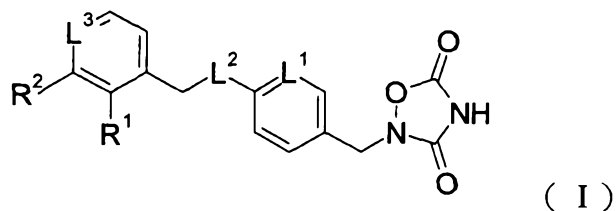
本發明者們對於具有 GPR40 受體增效劑作用之化合物進行檢討，確認於噁二唑啉二酮環之第 2 位上具有介著連結物與苯基等取代基結合的苯甲基等取代基為特徵之噁二唑啉二酮化合物或其製藥學上可被許可的鹽具有優良之 GPR40 增效劑活性，而完成本發明。本發明之噁二唑啉二酮化合物具有優良胰島素分泌促進作用、血糖上昇抑制作用，可作為胰島素分泌促進劑或糖尿病之預防及/或治療劑使用。

## 六、英文發明摘要

發明之名稱：

## 十、申請專利範圍

1. 一種式 (I) 之化合物或其製藥學上可被許可的鹽，  
[化 26]



(式中之記號表示以下意義；

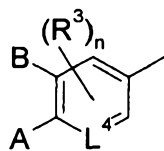
$L^1$  及  $L^3$  表示相同或彼此相異之 CH 或 N，

$L^2$  表示 O 或 NH，

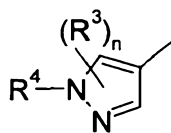
$R^1$  表示 -H 或  $C_{1-6}$  烷基，

$R^2$  表示式 (II) 或式 (III) 之基，

[化 27]



(II)



(III)

$L^4$  表示 CH 或 N，

A 及 B 表示相同或彼此相異之 -O- (可由選自  $G^1$  群之 1 個以上之基所取代之  $C_{1-6}$  烷基)、可由選自  $G^2$  群的 1 個以上之基所取代之胺基、-H 或  $-R^3$  (但，A 與 B 中至少一方表示 -H 及  $-R^3$  以外之基)、

$R^3$  表示相同或彼此相異之可由選自 -OH 及鹵素所成群之 1 個以上的基所取代之  $C_{1-6}$  烷基、鹵素或 -O- ( $C_{1-6}$  烷基)，

$R^4$  表示由選自  $G^1$  群之 1 個以上的基所取代之  $C_{1-6}$  烷

基，

$n$  表示 1 或 2，

$G^1$  群表示  $-\text{NHCO}_2\text{R}^Z$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCOR}^Z$ 、 $-\text{NHCO}-$ （環烷基）、 $-\text{NHCO}-$ （芳基）、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^Z$ 、可由 1~5 個之  $\text{C}_{1-6}$  烷基所取代之 1,3-二噁戊烷-4-基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCOR}^Z$ 、 $-\text{OR}^Z$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^Z$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CONHR}^Z$  及  $-\text{CON}(\text{R}^Z)_2$  所成群，

$G^2$  群表示  $-\text{CO}_2\text{R}^Z$  及  $-\text{R}^Z$  所成群，

$\text{R}^Z$  表示相同或彼此相異之可由選自  $-\text{OH}$  及  $-\text{OCO}-$ （ $\text{C}_{1-6}$  烷基）所成群之 1 個以上的基所取代之  $\text{C}_{1-6}$  烷基）。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其製藥學上可被許可的鹽，其中  $\text{L}^3$  為  $\text{CH}$ ， $\text{R}^1$  為  $-\text{H}$  或甲基， $\text{R}^2$  為式（II）之基， $\text{A}$  或  $\text{B}$  中任一方為  $-\text{O}-$ （由選自  $G^1$  群之 1 個以上的基所取代之  $\text{C}_{1-6}$  烷基）， $\text{A}$  或  $\text{B}$  剩餘之另一方為  $-\text{H}$  或  $-\text{R}^3$ ， $\text{R}^3$  為相同或彼此相異之可由 1 個以上的鹵素所取代之甲基、鹵素或  $-\text{O}-$  甲基。

3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物或其製藥學上可被許可的鹽，其中  $\text{A}$  或  $\text{B}$  中任一方為由選自  $-\text{O}-$ （ $-\text{NHCOR}^Z$ 、 $-\text{NHCO}-$ （環烷基）、 $-\text{OH}$  及  $-\text{OR}^Z$  所成群之 1 個以上的基所取代之  $\text{C}_{1-6}$  烷基）， $\text{R}^Z$  為可由 1 個以上之  $-\text{OH}$  所取代的  $\text{C}_{1-6}$  烷基， $\text{A}$  或  $\text{B}$  剩餘的另一方為  $-\text{H}$ 、甲基或鹵素。

4. 如申請專利範圍第 3 項之化合物或其製藥學上可被許可的鹽，其中  $\text{R}^3$  為甲基。

5. 如申請專利範圍第 4 項之化合物或其製藥學上可



被許可的鹽，其中  $R^1$  為甲基。

6. 如申請專利範圍第 5 項之化合物或其製藥學上可被許可的鹽，其中 A 或 B 中任一方為 -H，n 為 2。

7. 如申請專利範圍第 5 項之化合物或其製藥學上可被許可的鹽，其中 A 或 B 中任一方為甲基或鹵素，n 為 1。

8. 如申請專利範圍第 6 項或第 7 項之化合物或其製藥學上可被許可的鹽，其中 A 為由選自 -O- ( -NHCOR<sup>Z</sup>、-NHCO- (環烷基)、-OH 及 -OR<sup>Z</sup> 所成群之 1 個以上的基所取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基)。

9. 如申請專利範圍第 8 項之化合物或其製藥學上可被許可的鹽，其中 A 為 -O- (由 1 個以上之 -OH 所取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基)。

10. 如申請專利範圍第 9 項之化合物或其製藥學上可被許可的鹽，其中 L<sup>1</sup> 為 CH。

11. 如申請專利範圍第 10 項之化合物或其製藥學上可被許可的鹽，其中 L<sup>2</sup> 為 O。

12. 如申請專利範圍第 10 項之化合物或其製藥學上可被許可的鹽，其中 L<sup>2</sup> 為 NH。

13. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其製藥學上可被許可的鹽，其為

2- ( 4- { [ ( 4'- { [ ( 2S ) -2,3-二羥基丙基]氧基 } -2,2',6'-三甲基聯苯基-3-基) 甲基]胺基 } 苯甲基) -1,2,4-噁二啞啶-3,5-二酮、

2- ( 4- { [ ( 4'- { [ ( 2R ) -2,3-二羥基丙基]氧基 } -

2,2',6'-三甲基聯苯基-3-基)甲基]胺基}苯甲基)-1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2-[4-( { [5'-氟-4'-(2-羥基乙氧基)-2,2'-二甲基聯苯基-3-基]甲基}胺基)苯甲基]-1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2-[4-( { 3-[6-(2-羥基乙氧基)-2,5-二甲基吡啶-3-基]-2-甲基苯甲基}胺基)苯甲基]-1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2-(4-{ [5'-氟-4'-(2-羥基乙氧基)-2,2'-二甲基聯苯基-3-基]甲氧基}苯甲基)-1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2-(4-{ [(4'-{ [(2S)-2,3-二羥基丙基]氧基})-2,2',5'-三甲基聯苯基-3-基)甲基]胺基}苯甲基)-1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2-(4-{ [(4'-{ [(2R)-2,3-二羥基丙基]氧基})-2,2',5'-三甲基聯苯基-3-基)甲基]胺基}苯甲基)-1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2-(4-{ [(4'-{ [(3R)-3,4-二羥基丁基]氧基})-2,2',6'-三甲基聯苯基-3-基)甲基]胺基}苯甲基)-1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2-(4-{ [(4'-{ [(3S)-3,4-二羥基丁基]氧基})-2,2',6'-三甲基聯苯基-3-基)甲基]胺基}苯甲基)-1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2-[4-( { 2,2',6'-三甲基-4'-[3-(丙醯基胺基)丙氧基]聯苯基-3-基}甲氧基)苯甲基]-1,2,4-噁二唑啉-3,5-二

酮、

2- { 4-[ ( 4'- { 3-[ ( 環丙基羰基 ) 胺基 ] 丙氧基 } - 2,2',6'-三甲基聯苯基 -3-基 ) 甲氧基 ] 苯甲基 } -1,2,4-噁二唑啉 -3,5-二酮、

2- { 4-[ ( 4'- { [ ( 2S ) -2,3-二羥基丙基 ] 氧基 } - 2,2',6'-三甲基聯苯基 -3-基 ) 甲氧基 ] 苯甲基 } -1,2,4-噁二唑啉 -3,5-二酮、

2- { 4-[ ( 4'- { [ ( 2R ) -2,3-二羥基丙基 ] 氧基 } - 2,2',6'-三甲基聯苯基 -3-基 ) 甲氧基 ] 苯甲基 } -1,2,4-噁二唑啉 -3,5-二酮、

2- ( 4- { [ 3'- ( 3-羥基 -3-甲基丁氧基 ) -2,2'-二甲基聯苯基 -3-基 ] 甲氧基 } 苯甲基 ) -1,2,4-噁二唑啉 -3,5-二酮、

2- ( 4- { [ 4'- ( 3-羥基 -3-甲基丁氧基 ) -2,2',5'-三甲基聯苯基 -3-基 ] 甲氧基 } 苯甲基 ) -1,2,4-噁二唑啉 -3,5-二酮、

2- ( 4- { [ 4'- ( 3-羥基 -3-甲基丁氧基 ) -2,2',3'-三甲基聯苯基 -3-基 ] 甲氧基 } 苯甲基 ) -1,2,4-噁二唑啉 -3,5-二酮、

2- ( { 6-[ ( 4'- { [ ( 3R ) -3-羥基丁基 ] 氧基 } - 2,2',6'-三甲基聯苯基 -3-基 ) 甲氧基 ] 吡啶 -3-基 } 甲基 ) -1,2,4-噁二唑啉 -3,5-二酮、

2- ( { 6-[ ( 4'- { [ ( 3S ) -3-羥基丁基 ] 氧基 } -2,2',6'-三甲基聯苯基 -3-基 ) 甲氧基 ] 吡啶 -3-基 } 甲基 ) -1,2,4-噁二唑啉 -3,5-二酮、

2- { 4- [ ( 4'- { [ ( 2R ) -2-羥基 -3-甲氧基丙基]氧基 } -2,2',6'-三甲基聯苯基 -3-基 ) 甲氧基 ] 苯甲基 } -1,2,4-噁二唑啉 -3,5-二酮、

2-[4- ( { 3-[6- ( 3-羥基 -3-甲基丁氧基 ) -2,4-二甲基吡啉 -3-基 ]-2-甲基苯甲基 } 氧基 ) 苯甲基]-1,2,4-噁二唑啉 -3,5-二酮、

2-[ ( 6- { [4'- ( 2-羥基乙氧基 ) -2,2',6'-三甲基聯苯基 -3-基 ] 甲氧基 } 吡啉 -3-基 ) 甲基]-1,2,4-噁二唑啉 -3,5-二酮、

2- ( 4- { [4'- ( 2-羥基乙氧基 ) -2,2',5'-三甲基聯苯基 -3-基 ] 甲氧基 } 苯甲基 ) -1,2,4-噁二唑啉 -3,5-二酮、

2-[4- ( { [4'- ( 2-羥基乙氧基 ) -2,2',6'-三甲基聯苯基 -3-y1] 甲基 } 胺基 ) 苯甲基]-1,2,4-噁二唑啉 -3,5-二酮、

2- { 4- [ ( 4'- { [ ( 2S ) -3-羥基 -2-甲氧基丙基]氧基 } -2,2',6'-三甲基聯苯基 -3-基 ) 甲氧基 ] 苯甲基 } -1,2,4-噁二唑啉 -3,5-二酮、

2- { [6- ( { [4'- ( 2-羥基乙氧基 ) -2,2',6'-三甲基聯苯基 -3-基 ] 甲基 } 胺基 ) 吡啉 -3-基 ] 甲基 } -1,2,4-噁二唑啉 -3,5-二酮、

2- ( 4- { [3- ( 6- { [ ( 3R ) -3-羥基丁基]氧基 } -2,4-二甲基吡啉 -3-基 ) -2-甲基苯甲基 ] 胺基 } 苯甲基 ) -1,2,4-噁二唑啉 -3,5-二酮、或、

2- ( 4- { [3- ( 6- { [ ( 3R ) -3-羥基丁基]氧基 } -2,4-二甲基吡啉 -3-基 ) -2-甲基苯甲基 ] 氧基 } 苯甲基 ) -1,2,4-噁

二唑啉-3,5-二酮。

14.如申請專利範圍第 1 項之化合物或其製藥學上可被許可的鹽，其為

2- ( 4- { [ ( 4'- { [ ( 2S ) -2,3-二羥基丙基]氧基 } - 2,2',6'-三甲基聯苯基-3-基) 甲基]胺基 } 苯甲基) -1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2- ( 4- { [ ( 4'- { [ ( 2R ) -2,3-二羥基丙基]氧基 } - 2,2',6'-三甲基聯苯基-3-基) 甲基]胺基 } 苯甲基) -1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2-[4- ( { [5'-氟-4'- ( 2-羥基乙氧基 ) -2,2'-二甲基聯苯基-3-基]甲基 } 胺基 ) 苯甲基]-1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2-[4- ( { 3-[6- ( 2-羥基乙氧基 ) -2,5-二甲基吡啉-3-基]-2-甲基苯甲基 } 胺基 ) 苯甲基]-1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2- ( 4- { [5'-氟-4'- ( 2-羥基乙氧基 ) -2,2'-二甲基聯苯基-3-基]甲氧基 } 苯甲基) -1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2- ( 4- { [ ( 4'- { [ ( 2S ) -2,3-二羥基丙基]氧基 } - 2,2',5'-三甲基聯苯基-3-基) 甲基]胺基 } 苯甲基) -1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2- ( 4- { [ ( 4'- { [ ( 2R ) -2,3-二羥基丙基]氧基 } - 2,2',5'-三甲基聯苯基-3-基) 甲基]胺基 } 苯甲基) -1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、

2- ( 4- { [ ( 4'- { [ ( 3R ) -3,4-二羥基丁基]氧基 } -

2,2',6'-三甲基聯苯基-3-基)甲基]胺基}苯甲基)-1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮、或、

2-(4-{[(4'-{(3S)-3,4-二羥基丁基]氧基}-2,2',6'-三甲基聯苯基-3-基)甲基]胺基}苯甲基)-1,2,4-噁二唑啉-3,5-二酮。

15.一種醫藥組成物，其特徵為含有如申請專利範圍第1項之化合物或其製藥學上可被許可的鹽、及製藥學上可被許可的賦形劑者。

16.一種 GPR40 增效劑，其特徵為含有如申請專利範圍第1項之化合物或其製藥學上可被許可的鹽。

17.一種胰島素分泌促進劑，其特徵為含有如申請專利範圍第1項之化合物或其製藥學上可被許可的鹽。

18.一種糖尿病的預防及/或治療用醫藥組成物，其特徵為含有如申請專利範圍第1項之化合物或其製藥學上可被許可的鹽。

19.一種使用，其特徵為欲製造胰島素分泌促進劑或糖尿病之預防及/或治療藥時之如申請專利範圍第1項之化合物或其製藥學上可被許可的鹽的使用。

20.一種胰島素分泌促進方法或糖尿病之預防及/或治療方法，其特徵為含有將如申請專利範圍第1項之化合物或其鹽的有效量投予於患者。

七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：無

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

