

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：96122999

C07D<sup>307</sup>/<sub>80</sub> (2006.01)

※申請日期：96.6.7

※IPC 分類：

A61K<sup>31</sup>/<sub>343</sub> (2006.01)

## 一、發明名稱：(中文/英文)

稠和環狀化合物

FUSED CYCLIC COMPOUNDS

A61P<sup>31</sup>/<sub>10</sub> (2006.01)

## 二、申請人：(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文)

武田藥品工業股份有限公司

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

代表人：(中文/英文) 長谷川閑史 / HASEGAWA, YASUCHIKA

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國大阪府大阪市中央區道修町四丁目1番1號

1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japan

國籍：(中文/英文) 日本國 / JAPAN

## 三、發明人：(共4人)

姓名：(中文/英文)

1. 安間常雄 / YASUMA, TSUNEO

2. 根來伸行(根来伸行) / NEGORO, NOBUYUKI

3. 山下真之 / YAMASHITA, MASAYUKI

4. 伊東昌宏 / ITOU, MASAHIRO

國籍：(中文/英文)

1. 至 4. 日本國 / JAPAN

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項  第一款或  第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 日本國；2006年06月27日；特願2006-177099（主張優先權）

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

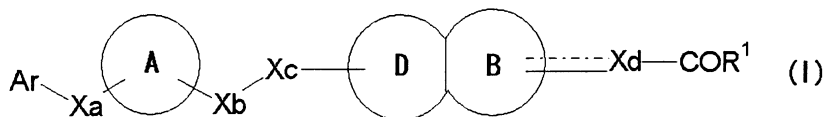
本發明乃有關具有 GPR40 受體功能調節作用之新穎之稠合環狀化合物。

### 【先前技術】

關於作為糖尿病預防或治療劑等用之 GPR40 受體促效劑，下述化合物曾被述及。

(1) W02004/041266 揭示由具有芳族環與能釋放陽離子的基團之化合物組成之 GPR40 受體功能調控劑。

(2) W02004/106276 揭示下式(I)所示之化合物：



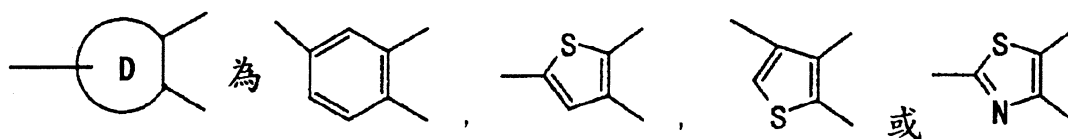
式中，

Ar 為視需要經取代之環狀基團；

A 環為視需要經取代之環(該環不可為噻唑、噁唑、咪唑與吡唑)；

Xa 與 Xb 各自為鍵結或於主鏈中具有 1 至 5 個原子之間隔基；

Xc 為 O、S、SO 或 SO<sub>2</sub>；

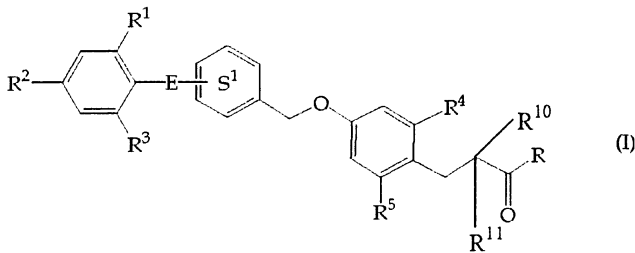


B 環為 5 至 7 員環；

Xd 為鍵結、CH 或 CH<sub>2</sub>；及

$R^1$  為視需要經取代之羥基。

(3) W02005/063729 揭示下式(I)所示之化合物：



式中，

$R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  與  $R^5$  各自為氫原子、鹵原子、視需要經取代之烴基或視需要經取代之羥基；

$R^{10}$  與  $R^{11}$  各自為氫原子、鹵原子或  $C_{1-6}$  烷氧基；

$R$  為視需要經取代之羥基或視需要經取代之胺基；

$R^2$  為鹵原子、硝基、視需要經取代之烴基、視需要經取代之羥基、視需要經取代之胺基、視需要經取代之巰基、視需要經取代之醯基或視需要經取代之雜環基；

$E$  為鍵結、視需要經取代之  $C_{1-4}$  伸烷基、 $-W^1-O-W^2-$ 、 $-W^1-S-W^2-$  或  $-W^1-N(R^6)-W^2-$  (式中  $W^1$  與  $W^2$  各自為鍵結或視需要經取代之  $C_{1-3}$  伸烷基， $R^6$  為氫原子、視需要經取代之醯基或視需要經取代之烴基)；及

$S^1$  環視需要進一步被選自鹵原子、視需要經取代之烴基、視需要經取代之羥基與視需要經取代之胺基之取代基取代；

惟  $R^1$  與  $R^3$  不可同時為  $H$ 。

然而，無任何彼等文件具體揭示本發明化合物。

關於作為合成中間產物用之二氫苯并呋喃化合物，下



述化合物曾被述及。

(1) W02004/106276 揭示(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-3-基)乙酸甲酯。

(2) Helvetica Chimica Acta (1982), 65(6), 1837-1852 揭示 7-甲氧基-3-(羧甲基)-2,3-二氫苯并咪喃之光學解析。

(3) W001/14358 揭示 3-(羧甲基)-2,3-二氫苯并咪喃之光學解析。

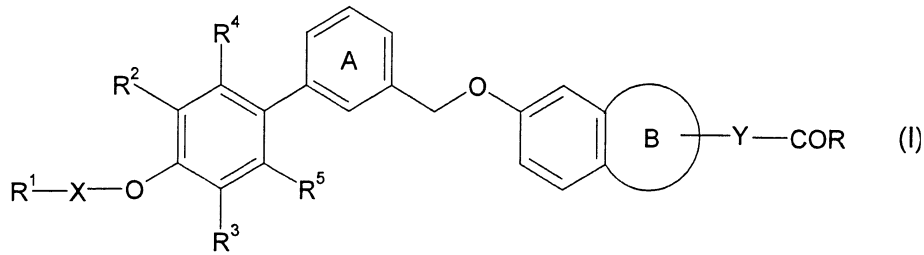
### 【發明內容】

本發明之目的在於提供具有 GPR40 受體功能調節作用之新穎之稠合環狀化合物，彼等可作為胰島素促泌素或糖尿病預防或治療劑等之用。

本發明人等經精深進行各項研究發現，下式(I)所示化合物基於其特定之化學結構，出乎意料地具有優越之 GPR40 受體促效劑活性，顯示優越之作為醫藥產品之性質例如安定性等(特別是具有低毒性)，及顯示良好之藥物動力性質例如血液持續性等，因此可作為預防或治療哺乳動物 GPR40 受體相關病變或疾病之安全且有用之醫藥劑，因而完成本發明。

因此，本發明係有關：

[1] 下式(I)所示之化合物或其鹽(下文簡稱為化合物(I))：



式中，

$R^1$  為  $R^6-SO_2-$  (式中  $R^6$  為取代基) 或視需要經取代之 1,1-二氧離子基四氫噻喃基；

$X$  為鍵結或二價烴基；

$R^2$  與  $R^3$  相同或不同，各為氫原子、鹵原子、視需要經取代之烴基或視需要經取代之羥基；

$R^4$  與  $R^5$  相同或不同，各為視需要經羥基取代之  $C_{1-6}$  烷基；

A 環為苯環，視需要進一步具有選自鹵原子、視需要經取代之烴基、視需要經取代之羥基與視需要經取代之胺基之取代基；

B 環為 5 至 7 員環；

Y 為鍵結或  $CH_2$ ；及

R 為視需要經取代之羥基；

[2] 化合物 (I)，其中， $R^1$  為  $R^6-SO_2-$  (式中  $R^6$  為取代基)；

[3] 上述 [2] 之化合物，其中， $R^6$  為  $C_{1-6}$  烷基；

[4] 化合物 (I)，其中， $X$  為  $C_{1-6}$  伸烷基；

[5] 化合物 (I)，其中， $R^2$  與  $R^3$  相同或不同，各為氫原子、鹵原子或  $C_{1-6}$  烷基；

[6] 化合物 (I)，其中， $R^4$  與  $R^5$  相同或不同，各為  $C_{1-6}$  烷基；

[7] 化合物 (I)，其中，A 環為未經取代之苯環；

[8] 化合物(I)，其中，B環為四氫呋喃；

[9] 化合物(I)，其中，Y為CH<sub>2</sub>；

[10] 化合物(I)，其中，R為羥基；

[11] 化合物(I)，係選自

[(3S)-6-({4'-[(4-羥基-1,1-二氧離子基四氫-2H-噻喃-4-基)甲氧基]-2',6'-二甲基聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸、

(3S)-6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸、

[(3S)-6-({3'-氟-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸、

[(3S)-6-({3'-氟-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸、

[(3S)-6-({3',5'-二氟-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸、與

(3S)-6-({2',6'-二乙基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸；

[12] 一種式(I)化合物之前驅藥物；

[13] 一種 GPR40 受體功能調節劑，包括化合物(I)或其前驅藥物；

[14] 一種醫藥劑，包括化合物(I)或其前驅藥物；

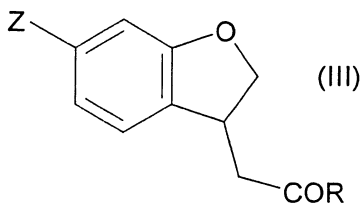
[15] 上述[14]之醫藥劑，其為糖尿病預防或治療劑；

[16] 一種用於預防或治療哺乳動物糖尿病之方法，該方法包括投與該該哺乳動物有效量之化合物(I)或其前驅藥物；

[17] 一種化合物(I)或其前驅藥物之用途，係用於製造糖尿病預防或治療劑；

[18] (6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基)乙酸或其鹽；

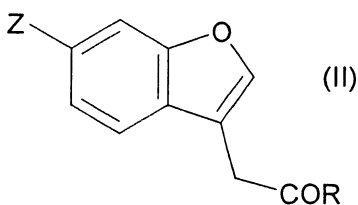
[19] 一種下式(III)所示化合物或其鹽(下文簡稱為化合物(III))之光學活性型之製造方法：



式中，

Z 為鹵原子或視需要經取代之羥基；及

R 為視需要經取代之羥基，該方法包括使下式(II)所示化合物或其鹽(下文簡稱為化合物(II))進行不對稱還原反應：



式中各符號如上文所界定；等。

本發明化合物具有優越之 GPR40 受體促效劑活性，顯示優越之作為醫藥產品之性質例如安定性等(特別是具有低毒性)，及顯示良好之藥物動力性質例如血液持續性等，因此可作為預防或治療哺乳動物 GPR40 受體相關病變或疾

病之安全且有用之醫藥劑。

### 【實施方式】

除非另行說明，否則本說明書中之「鹵原子」，可述及者為氟原子、氯原子、溴原子及碘原子。

除非另行說明，否則本說明書中之「視需要經取代之烴基」，可述及者為，例如，「視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷基」、「視需要經取代之  $C_{2-6}$  烯基」、「視需要經取代之  $C_{2-6}$  炔基」、「視需要經取代之  $C_{3-8}$  環烷基」、「視需要經取代之  $C_{6-14}$  芳基」、「視需要經取代之  $C_{7-16}$  芳烷基」等。

除非另行說明，否則本說明書中之「 $C_{1-6}$  烷基」，可述及者為，例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、己基等。

除非另行說明，否則本說明書中之「 $C_{2-6}$  烯基」，可述及者為，例如，乙烯基、丙烯基、異丙烯基、2-丁烯-1-基、4-戊烯-1-基、5-己烯-1-基等。

除非另行說明，否則本說明書中之「 $C_{2-6}$  炔基」，可述及者為，例如，2-丁炔-1-基、4-戊炔-1-基、5-己炔-1-基等。

除非另行說明，否則本說明書中之「 $C_{3-8}$  環烷基」，可述及者為，環丙基、環丁基、環戊基、環己基等。

除非另行說明，否則本說明書中之「 $C_{6-14}$  芳基」，可述及者為，例如，苯基、1-萘基、2-萘基、2-聯苯基、3-聯苯基、4-聯苯基、2-蒽基等。 $C_{6-14}$  芳基可為部分飽和，至

於部分飽和之 C<sub>6-14</sub> 芳基，可述及者為，例如，四氫萘基等。

除非另行說明，否則本說明書中之「C<sub>7-16</sub> 芳烷基」，可述及者為，例如，苄基、苯乙基、二苯基甲基、1-萘基甲基、2-萘基甲基、2,2-二苯基乙基、3-苯基丙基、4-苯基丁基、5-苯基戊基、2-聯苯基甲基、3-聯苯基甲基、4-聯苯基甲基等。

除非另行說明，否則本說明書中之「視需要經取代之羥基」，可述及者為，例如，「羥基」、「視需要經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷氧基」、「視需要經取代之雜環基氧基」、「視需要經取代之 C<sub>6-14</sub> 芳基氧基」、「視需要經取代之 C<sub>7-16</sub> 芳烷基氧基」等。

除非另行說明，否則本說明書中之「C<sub>1-6</sub> 烷氧基」，可述及者為，例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、己氧基等。

除非另行說明，否則本說明書中之「C<sub>1-6</sub> 烷氧基-C<sub>1-6</sub> 烷氧基」，可述及者為，例如，甲氧甲氧基、甲氧乙氧基、乙氧甲氧基、乙氧乙氧基等。

本說明書中之「雜環基氧基」，可述及者為被下文「雜環基」取代之羥基。雜環基氧基之較佳實例可述及者為雜環基氧基、四氫吡喃基氧基、噻唑基氧基、吡啶基氧基、吡唑基氧基、噁唑基氧基、噻吩基氧基、呋喃基氧基等。

除非另行說明，否則本說明書中之「C<sub>6-14</sub> 芳基氧基」，可述及者為，例如，苯氧基、1-萘基氧基、2-萘基氧基等。

除非另行說明，否則本說明書中之「C<sub>7-16</sub> 芳烷基氧基」，可述及者為，例如，苄基氧基、苯乙基氧基等。

除非另行說明，否則本說明書中之「視需要經取代之巰基」，可述及者為，例如，「巰基」、「視需要經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷硫基」、「視需要經取代之雜環基硫基」、「視需要經取代之 C<sub>6-14</sub> 芳基硫基」、「視需要經取代之 C<sub>7-16</sub> 芳烷基硫基」等。

除非另行說明，否則本說明書中之「C<sub>1-6</sub> 烷硫基」，可述及者為，例如，甲硫基、乙硫基、丙硫基、異丙硫基、丁硫基、第二丁硫基、第三丁硫基等。

除非另行說明，否則本說明書中之「雜環基硫基」可述及者為被下文「雜環基」取代之巰基。雜環基硫基之較佳實例可述及者為四氫吡喃基硫基、噻唑基硫基、吡啶基硫基、吡唑基硫基、噁唑基硫基、噻吩基硫基、呋喃基硫基等。

除非另行說明，否則本說明書中之「C<sub>6-14</sub> 芳基硫基」，可述及者為，例如，苯基硫基、1-萘基硫基、2-萘基硫基等。

除非另行說明，否則本說明書中之「C<sub>7-16</sub> 芳烷基硫基」，可述及者為，例如，苜基硫基、苜乙基硫基等。

除非另行說明，否則本說明書中之「雜環基」，可述及者為，例如，除了碳原子外，含有一或兩種選自氮原子、硫原子與氧原子之 1 至 4 個雜原子作為環組成原子之 5 至 14 員(單環、雙環或三環)雜環基，較佳為(i) 5 至 14 員(較佳為 5 至 10 員)芳族雜環基、(ii) 5 至 10 員非芳族雜環基等；其中，以 5 或 6 員芳族雜環基較佳。詳言之，可述及者為芳族雜環基，例如噻吩基(例如，2-噻吩基、3-噻吩

基)、呋喃基(例如, 2-呋喃基、3-呋喃基)、吡啶基(例如, 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、噻唑基(例如, 2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基)、噁唑基(例如, 2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基)、吡嗪基、嘧啶基(例如, 2-嘧啶基、4-嘧啶基)、吡咯基(例如, 1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基)、咪唑基(例如, 1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基)、吡唑基(例如, 1-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基)、三唑基(例如, 1-三唑基、2-三唑基)、四唑基、嗒嗪基(例如, 3-嗒嗪基、4-嗒嗪基)、異噻唑基(例如, 3-異噻唑基、4-異噻唑基、5-異噻唑基)、異噁唑基(例如, 3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基)、吡啶基(例如, 1-吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基)、2-苯并噻唑基、2-苯并噁唑基、苯并咪唑基(例如, 1-苯并咪唑基、2-苯并咪唑基)、苯并[b]噻吩基(例如, 2-苯并[b]噻吩基、3-苯并[b]噻吩基)、苯并[b]呋喃基(例如, 2-苯并[b]呋喃基、3-苯并[b]呋喃基)、喹啉基(例如, 2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、8-喹啉基)、異喹啉基(例如, 1-異喹啉基、3-異喹啉基、4-異喹啉基、5-異喹啉基)等;

非芳族雜環基, 例如吡咯啶基(例如, 1-吡咯啶基、2-吡咯啶基、3-吡咯啶基)、噁唑啶基(例如, 2-噁唑啶基)、咪唑啉基(例如, 1-咪唑啉基、2-咪唑啉基、4-咪唑啉基)、哌啶基(例如, N-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基)、哌嗪基(例如, 1-哌嗪基、2-哌嗪基)、嗎啉基(例如, 2-嗎啉基、3-嗎啉基、N-嗎啉基)、硫代嗎啉基(例如, 2-硫



代嗎啉基、3-硫代嗎啉基、N-硫代嗎啉基)、四氫吡喃基等。

除非另行說明，否則本說明書中之「C<sub>1-6</sub>烷基-羰基」，可述及者為，例如，乙醯基、異丁醯基、異戊醯基等。

除非另行說明，否則本說明書中之「C<sub>1-6</sub>烷氧基-羰基」，可述及者為，例如，甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、第三丁氧羰基等。

除非另行說明，否則本說明書中之「C<sub>3-8</sub>環烷基-羰基」，可述及者為，例如，環戊基羰基、環己基羰基等。

除非另行說明，否則本說明書中之「C<sub>6-14</sub>芳基-羰基」，可述及者為，例如，苯甲醯基、1-萘甲醯基、2-萘甲醯基等。

除非另行說明，否則本說明書中之「C<sub>7-16</sub>芳烷基-羰基」，可述及者為，例如，苯基乙醯基、2-苯基丙醯基等。

除非另行說明，否則本說明書中之「C<sub>6-14</sub>芳氧基-羰基」，可述及者為，例如，苯氧羰基、萘氧羰基等。

除非另行說明，否則本說明書中之「C<sub>7-16</sub>芳烷氧基-羰基」，可述及者為，例如，苄基氧羰基、苯乙基氧羰基等。

除非另行說明，否則本說明書中之「含氮雜環基-羰基」，可述及者為，例如，吡咯啉基羰基、N-哌啉基羰基等。

除非另行說明，否則本說明書中之「C<sub>1-6</sub>烷基磺醯基」，可述及者為，例如，甲基磺醯基、乙基磺醯基等。

除非另行說明，否則本說明書中之「C<sub>6-14</sub>芳基磺醯基」，可述及者為，例如，苯基磺醯基、1-萘基磺醯基、2-萘基磺醯基等。

除非另行說明，否則本說明書中之「 $C_{1-6}$  烷基亞磺醯基」，可述及者為，例如，甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基等。

除非另行說明，否則本說明書中之「 $C_{6-14}$  芳基亞磺醯基」，可述及者為，例如，苯基亞磺醯基、1-萘基亞磺醯基、2-萘基亞磺醯基等。

除非另行說明，否則本說明書中之「視需要酯化之羧基」，可述及者為，例如，羧基、 $C_{1-6}$  烷基氧基-羧基、 $C_{6-14}$  芳基氧基-羧基、 $C_{7-16}$  芳烷基氧基-羧基等。

除非另行說明，否則本說明書中之「視需要鹵化之  $C_{1-6}$  烷基」，可述及者為視需要被 1 至 5 個上述「鹵原子」取代之上述「 $C_{1-6}$  烷基」；可述及者為，例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三丁基、異丁基、三氟甲基等。

除非另行說明，否則本說明書中之「視需要鹵化之  $C_{1-6}$  烷氧基」，可述及者為視需要被 1 至 5 個上述「鹵原子」取代之上述「 $C_{1-6}$  烷氧基」；可述及者為，例如，甲氧基、乙氧基、異丙氧基、第三丁氧基、三氟甲氧基等。

除非另行說明，否則本說明書中之「單-或二- $C_{1-6}$  烷基-胺基」，可述及者為被上述「 $C_{1-6}$  烷基」單-或二-取代之胺基；可述及者為，例如，甲胺基、乙胺基、丙胺基、二甲胺基、二乙胺基等。

除非另行說明，否則本說明書中之「單-或二- $C_{6-14}$  芳基-胺基」，可述及者為被上述「 $C_{6-14}$  芳基」單-或二-取代之胺基；可述及者為，例如，苯基胺基、二苯基胺基、1-萘基胺基、2-萘基胺基等。

除非另行說明，否則本說明書中之「單-或二- $C_{7-16}$ 芳烷基-胺基」，可述及者為被上述「 $C_{7-16}$ 芳烷基」單-或二-取代之胺基；可述及者為，例如，苄基胺基、苯乙基胺基等。

除非另行說明，否則本說明書中之「 $N-C_{1-6}$ 烷基- $N-C_{6-14}$ 芳基-胺基」，可述及者為被上述「 $C_{1-6}$ 烷基」及上述「 $C_{6-14}$ 芳基」取代之胺基；可述及者為，例如， $N$ -甲基- $N$ -苯基胺基、 $N$ -乙基- $N$ -苯基胺基等。

除非另行說明，否則本說明書中之「 $N-C_{1-6}$ 烷基- $N-C_{7-16}$ 芳烷基-胺基」，可述及者為被上述「 $C_{1-6}$ 烷基」及上述「 $C_{7-16}$ 芳烷基」取代之胺基；可述及者為，例如， $N$ -甲基- $N$ -苄基胺基、 $N$ -乙基- $N$ -苄基胺基等。

除非另行說明，否則本說明書中之「單-或二- $C_{1-6}$ 烷基-胺甲醯基」，可述及者為被上述「 $C_{1-6}$ 烷基」單-或二-取代之胺甲醯基；可述及者為，例如，甲基胺甲醯基、乙基胺甲醯基、二甲基胺甲醯基、二乙基胺甲醯基、乙甲基胺甲醯基等。

除非另行說明，否則本說明書中之「單-或二- $C_{6-14}$ 芳基-胺甲醯基」，可述及者為被上述「 $C_{6-14}$ 芳基」單-或二-取代之胺甲醯基；可述及者為，例如，苯基胺甲醯基、1-萘基胺甲醯基、2-萘基胺甲醯基等。

除非另行說明，否則本說明書中之「單-或二- $C_{3-8}$ 環烷基-胺甲醯基」，可述及者為被上述「 $C_{3-8}$ 環烷基」單-或二-取代之胺甲醯基；可述及者為，例如，環丙基胺甲醯基

等。

除非另行說明，否則本說明書中之「單-或二- $C_{7-16}$ 芳烷基-胺甲醯基」，可述及者為被上述「 $C_{7-16}$ 芳烷基」單-或二-取代之胺甲醯基；可述及者為，例如，苜基胺甲醯基等。

除非另行說明，否則本說明書中之「單-或二-5至7員雜環基-胺甲醯基」，可述及者為被上述5至7員雜環基單-或二-取代之胺甲醯基。至於5至7員雜環基，可述及者為除了碳原子外，含有一或兩種選自氮原子、硫原子與氧原子之1至4個雜原子作為環組成原子之雜環基。「單-或二-5至7員雜環基-胺甲醯基」之較佳實例，可述及者為2-吡啶基胺甲醯基、3-吡啶基胺甲醯基、4-吡啶基胺甲醯基、2-噁吩基胺甲醯基、3-噁吩基胺甲醯基等。

除非另行說明，否則本說明書中之「單-或二- $C_{1-6}$ 烷基-磺醯胺基」，可述及者為被上述「 $C_{1-6}$ 烷基」單-或二-取代之磺醯胺基；可述及者為，例如，甲基磺醯胺基、乙基磺醯胺基、二甲基磺醯胺基、二乙基磺醯胺基等。

除非另行說明，否則本說明書中之「單-或二- $C_{6-14}$ 芳基-磺醯胺基」，可述及者為被上述「 $C_{6-14}$ 芳基」單-或二-取代之磺醯胺基；可述及者為，例如，苯基磺醯胺基、二苯基磺醯胺基、1-萘基磺醯胺基、2-萘基磺醯胺基等。

除非另行說明，否則本說明書中之「單-或二- $C_{7-16}$ 芳烷基-磺醯胺基」，可述及者為被上述「 $C_{7-16}$ 芳烷基」單-或二-取代之磺醯胺基；可述及者為，例如，苜基磺醯胺基

等。

除非另行說明，否則本說明書中之「視需要經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基」、「視需要經取代之 C<sub>2-6</sub> 烯基」、「視需要經取代之 C<sub>2-6</sub> 炔基」、「視需要經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷氧基」及「視需要經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷硫基」，可述及者為，例如，

「C<sub>1-6</sub> 烷基」、「C<sub>2-6</sub> 烯基」、「C<sub>2-6</sub> 炔基」、「C<sub>1-6</sub> 烷氧基」及「C<sub>1-6</sub> 烷硫基」，各者視需要於可取代位置具有選自於下述基團之 1 至 5 個取代基：

(1) 鹵原子；

(2) 羥基；

(3) 胺基；

(4) 硝基；

(5) 氰基；

(6) 雜環基(較佳為咪喃基、吡啶基、噻吩基、吡唑基、噻唑基、嘔唑基)，視需要被選自於下述基團之 1 至 3 個取代基取代：鹵原子、羥基、胺基、硝基、氰基、視需要鹵化之 C<sub>1-6</sub> 烷基、單-或二-C<sub>1-6</sub> 烷基-胺基、C<sub>6-14</sub> 芳基、單-或二-C<sub>6-14</sub> 芳基-胺基、C<sub>3-8</sub> 環烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基-C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷硫基、C<sub>1-6</sub> 烷基亞磺醯基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基、視需要酯化之羧基、胺甲醯基、硫代胺甲醯基、單-或二-C<sub>1-6</sub> 烷基-胺甲醯基、單-或二-C<sub>6-14</sub> 芳基-胺甲醯基、磺醯胺基、單-或二-C<sub>1-6</sub> 烷基-磺醯胺基與單-或二-C<sub>6-14</sub> 芳基-磺醯胺基；

(7) 單-或二-C<sub>1-6</sub> 烷基-胺基；

- (8) 單-或二- $C_{6-14}$  芳基-胺基；
- (9) 單-或二- $C_{7-16}$  芳烷基-胺基；
- (10) N- $C_{1-6}$  烷基-N- $C_{6-14}$  芳基-胺基；
- (11) N- $C_{1-6}$  烷基-N- $C_{7-16}$  芳烷基-胺基；
- (12)  $C_{3-8}$  環烷基；
- (13) 視需要鹵化之  $C_{1-6}$  烷氧基；
- (14)  $C_{1-6}$  烷硫基；
- (15)  $C_{1-6}$  烷基亞磺醯基；
- (16)  $C_{1-6}$  烷基磺醯基；
- (17) 視需要酯化之羧基；
- (18)  $C_{1-6}$  烷基-羰基；
- (19)  $C_{3-8}$  環烷基-羰基；
- (20)  $C_{6-14}$  芳基-羰基；
- (21) 胺甲醯基；
- (22) 硫代胺甲醯基；
- (23) 單-或二- $C_{1-6}$  烷基-胺甲醯基；
- (24) 單-或二- $C_{6-14}$  芳基-胺甲醯基；
- (25) 單-或二-5 至 7 員雜環基-胺甲醯基；
- (26)  $C_{1-6}$  烷基-羰胺基(例如，乙醯胺基、丙醯胺基)，視需要被羧基取代；
- (27)  $C_{6-14}$  芳氧基，視需要被選自於下述基團之 1 至 3 個取代基取代：鹵原子、羥基、胺基、硝基、氰基、視需要鹵化之  $C_{1-6}$  烷基、單-或二- $C_{1-6}$  烷基-胺基、 $C_{6-14}$  芳基、單-或二- $C_{6-14}$  芳基-胺基、 $C_{3-8}$  環烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$

烷氧基、 $C_{1-6}$  烷硫基、 $C_{1-6}$  烷基亞磺醯基、 $C_{1-6}$  烷基磺醯基、視需要酯化之羧基、胺甲醯基、硫代胺甲醯基、單-或二- $C_{1-6}$  烷基-胺甲醯基、單-或二- $C_{6-14}$  芳基-胺甲醯基、磺醯胺基、單-或二- $C_{1-6}$  烷基-磺醯胺基與單-或二- $C_{6-14}$  芳基-磺醯胺基；

(28)  $C_{6-14}$  芳基，視需要被選自於下述基團之 1 至 3 個取代基取代：鹵原子、羥基、胺基、硝基、氰基、視需要鹵化之  $C_{1-6}$  烷基、單-或二- $C_{1-6}$  烷基-胺基、 $C_{6-14}$  芳基、單-或二- $C_{6-14}$  芳基-胺基、 $C_{3-8}$  環烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷硫基、 $C_{1-6}$  烷基亞磺醯基、 $C_{1-6}$  烷基磺醯基、視需要酯化之羧基、胺甲醯基、硫代胺甲醯基、單-或二- $C_{1-6}$  烷基-胺甲醯基、單-或二- $C_{6-14}$  芳基-胺甲醯基、磺醯胺基、單-或二- $C_{1-6}$  烷基-磺醯胺基與單-或二- $C_{6-14}$  芳基-磺醯胺基；

(29) 雜環基氧基；

(30) 磺醯胺基；

(31) 單-或二- $C_{1-6}$  烷基-磺醯胺基；

(32) 單-或二- $C_{6-14}$  芳基-磺醯胺基；

(33)  $C_{7-16}$  芳烷基氧基，視需要被選自於下述基團之 1 至 3 個取代基取代：鹵原子、羥基、胺基、硝基、氰基、視需要鹵化之  $C_{1-6}$  烷基、單-或二- $C_{1-6}$  烷基-胺基、 $C_{6-14}$  芳基、單-或二- $C_{6-14}$  芳基-胺基、 $C_{3-8}$  環烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷硫基、 $C_{1-6}$  烷基亞磺醯基、 $C_{1-6}$  烷基磺醯基、視需要酯化之羧基、胺甲醯基、硫代胺甲醯基、

單-或二- $C_{1-6}$  烷基-胺甲醯基、單-或二- $C_{6-14}$  芳基-胺甲醯基、磺醯胺基、單-或二- $C_{1-6}$  烷基-磺醯胺基與單-或二- $C_{6-14}$  芳基-磺醯胺基等。

本說明書中之「視需要經取代之  $C_{3-8}$  環烷基」、「視需要經取代之  $C_{6-14}$  芳基」、「視需要經取代之  $C_{7-16}$  芳烷基」、「視需要經取代之雜環基」、「視需要經取代之雜環基氧基」、「視需要經取代之  $C_{6-14}$  芳氧基」、「視需要經取代之  $C_{7-16}$  芳烷基氧基」、「視需要經取代之雜環基硫基」、「視需要經取代之  $C_{6-14}$  芳硫基」及「視需要經取代之  $C_{7-16}$  芳烷基硫基」，可述及者為，例如，「 $C_{3-8}$  環烷基」、「 $C_{6-14}$  芳基」、「 $C_{7-16}$  芳烷基」、「雜環基」、「雜環基氧基」、「 $C_{6-14}$  芳氧基」、「 $C_{7-16}$  芳烷基氧基」、「雜環基硫基」、「 $C_{6-14}$  芳硫基」及「 $C_{7-16}$  芳烷基硫基」，各者視需要於可取代位置具有選自於下述基團之 1 至 5 個取代基：

- (1) 鹵原子；
- (2) 羥基；
- (3) 胺基；
- (4) 硝基；
- (5) 氰基；
- (6) 視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷基；
- (7) 視需要經取代之  $C_{2-6}$  烯基；
- (8) 視需要經取代之  $C_{2-6}$  炔基；
- (9)  $C_{6-14}$  芳基，視需要被選自於下述基團之 1 至 3 個取代基取代：鹵原子、羥基、胺基、硝基、氰基、視需要鹵化



之  $C_{1-6}$  烷基、單-或二- $C_{1-6}$  烷基-胺基、 $C_{6-14}$  芳基、單-或二- $C_{6-14}$  芳基-胺基、 $C_{3-8}$  環烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷硫基、 $C_{1-6}$  烷基亞磺醯基、 $C_{1-6}$  烷基磺醯基、視需要酯化之羧基、胺甲醯基、硫代胺甲醯基、單-或二- $C_{1-6}$  烷基-胺甲醯基、單-或二- $C_{6-14}$  芳基-胺甲醯基、磺醯胺基、單-或二- $C_{1-6}$  烷基-磺醯胺基與單-或二- $C_{6-14}$  芳基-磺醯胺基等；

(10)  $C_{6-14}$  芳氧基，視需要被選自於下述基團之 1 至 3 個取代基取代：鹵原子、羥基、胺基、硝基、氰基、視需要鹵化之  $C_{1-6}$  烷基、單-或二- $C_{1-6}$  烷基-胺基、 $C_{6-14}$  芳基、單-或二- $C_{6-14}$  芳基-胺基、 $C_{3-8}$  環烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷硫基、 $C_{1-6}$  烷基亞磺醯基、 $C_{1-6}$  烷基磺醯基、視需要酯化之羧基、胺甲醯基、硫代胺甲醯基、單-或二- $C_{1-6}$  烷基-胺甲醯基、單-或二- $C_{6-14}$  芳基-胺甲醯基、磺醯胺基、單-或二- $C_{1-6}$  烷基-磺醯胺基與單-或二- $C_{6-14}$  芳基-磺醯胺基等；

(11)  $C_{7-16}$  芳烷基氧基，視需要被選自於下述基團之 1 至 3 個取代基取代：鹵原子、羥基、胺基、硝基、氰基、視需要鹵化之  $C_{1-6}$  烷基、單-或二- $C_{1-6}$  烷基-胺基、 $C_{6-14}$  芳基、單-或二- $C_{6-14}$  芳基-胺基、 $C_{3-8}$  環烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷硫基、 $C_{1-6}$  烷基亞磺醯基、 $C_{1-6}$  烷基磺醯基、視需要酯化之羧基、胺甲醯基、硫代胺甲醯基、單-或二- $C_{1-6}$  烷基-胺甲醯基、單-或二- $C_{6-14}$  芳基-胺甲醯基、磺醯胺基、單-或二- $C_{1-6}$  烷基-磺醯胺基與單-或二- $C_{6-14}$

芳基-磺醯胺基等；

(12) 雜環基(較佳為呋喃基、吡啶基、噻吩基、吡唑基、噻唑基、噁唑基)，視需要被選自於下述基團之 1 至 3 個取代基取代：鹵原子、羥基、胺基、硝基、氰基、視需要鹵化之  $C_{1-6}$  烷基、單-或二- $C_{1-6}$  烷基-胺基、 $C_{6-14}$  芳基、單-或二- $C_{6-14}$  芳基-胺基、 $C_{3-8}$  環烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷硫基、 $C_{1-6}$  烷基亞磺醯基、 $C_{1-6}$  烷基磺醯基、視需要酯化之羧基、胺甲醯基、硫代胺甲醯基、單-或二- $C_{1-6}$  烷基-胺甲醯基、單-或二- $C_{6-14}$  芳基-胺甲醯基、磺醯胺基、單-或二- $C_{1-6}$  烷基-磺醯胺基與單-或二- $C_{6-14}$  芳基-磺醯胺基等；

(13) 單-或二- $C_{1-6}$  烷基-胺基；

(14) 單-或二- $C_{6-14}$  芳基-胺基；

(15) 單-或二- $C_{7-16}$  芳烷基-胺基；

(16)  $N-C_{1-6}$  烷基- $N-C_{6-14}$  芳基-胺基；

(17)  $N-C_{1-6}$  烷基- $N-C_{7-16}$  芳烷基-胺基；

(18)  $C_{3-8}$  環烷基；

(19) 視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基；

(20) 視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷硫基；

(21)  $C_{1-6}$  烷基亞磺醯基；

(22)  $C_{1-6}$  烷基磺醯基；

(23) 視需要酯化之羧基；

(24)  $C_{1-6}$  烷基-羰基；

(25)  $C_{3-8}$  環烷基-羰基；

- (26)  $C_{6-14}$  芳基-羰基；
- (27) 胺甲醯基；
- (28) 硫代胺甲醯基；
- (29) 單-或二- $C_{1-6}$  烷基-胺甲醯基；
- (30) 單-或二- $C_{6-14}$  芳基-胺甲醯基；
- (31) 單-或二-5 至 7 員雜環基-胺甲醯基；
- (32) 磺醯胺基；
- (33) 單-或二- $C_{1-6}$  烷基-磺醯胺基；
- (34) 單-或二- $C_{6-14}$  芳基-磺醯胺基；
- (35)  $C_{1-6}$  烷基-羰胺基(例如，乙醯胺基、丙醯胺基)，視需要被羧基取代；
- (36) 雜環基氧基等。

除非另行說明，否則本說明書中之「視需要經取代之胺基」可述及者為，視需要被選自於下述基團之 1 或 2 個取代基取代之胺基：

- (1) 視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷基；
- (2) 視需要經取代之  $C_{2-6}$  烯基；
- (3) 視需要經取代之  $C_{2-6}$  炔基；
- (4) 視需要經取代之  $C_{3-8}$  環烷基；
- (5) 視需要經取代之  $C_{6-14}$  芳基；
- (6) 視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基；
- (7) 視需要經取代之醯基；
- (8) 視需要經取代之雜環基(較佳為咪喃基、吡啶基、噻吩基、吡唑基、噻唑基、嘔唑基)；

- (9) 磺醯胺基；  
 (10) 單-或二-C<sub>1-6</sub>烷基-磺醯胺基；  
 (11) 單-或二-C+芳基-磺醯胺基等。

當「視需要經取代之胺基」係被 2 個取代基取代之胺基時，彼等取代基可與鄰接氮原子一起形成含氮雜環。至於「含氮雜環」，可述及者為，例如，除了碳原子外還含有至少一個氮原子及視需要進一步含有選自氧原子、硫原子與氮原子之 1 或 2 個雜原子作為環組成原子之 5 至 7 員含氮雜環。此含氮雜環之較佳實例，可述及者為吡咯啉、咪唑啉、吡啶、哌啶、哌嗪、嗎啉、硫代嗎啉、噻唑啉、噁唑啉等。

除非另行說明，否則本說明書中之「視需要經取代之醯基」可述及者為，下文諸式所示之基團： $-\text{COR}^7$ 、 $-\text{CO-OR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{PO}(\text{OR}^7)(\text{OR}^8)$ 、 $-\text{CO-NR}^{7a}\text{R}^{8a}$  與  $-\text{CS-NR}^{7a}\text{R}^{8a}$ ，式中  $\text{R}^7$  與  $\text{R}^8$  相同或不同，各為氫原子、視需要經取代之烴基或視需要經取代之雜環基， $\text{R}^{7a}$  與  $\text{R}^{8a}$  相同或不同，各為氫原子、視需要經取代之烴基或視需要經取代之雜環基，或  $\text{R}^{7a}$  與  $\text{R}^{8a}$  可與鄰接氮原子一起形成視需要經取代之含氮雜環等。

至於  $\text{R}^{7a}$  與  $\text{R}^{8a}$  和鄰接氮原子一起形成之「視需要經取代之含氮雜環」的「含氮雜環」，可述及者為，例如，除了碳原子外還含有至少一個氮原子及視需要進一步含有選自氧原子、硫原子與氮原子之 1 至 2 個雜原子作為環組成原子之 5 至 7 員含氮雜環。此「含氮雜環」之較佳實例，可

述及者為吡咯啉、咪唑啉、吡啶啉、哌啉、哌啶、嗎啉、  
 硫代嗎啉、噻唑啉、噁唑啉等。

該含氮雜環視需要於可取代位置具有 1 至 2 個取代  
 基。彼等取代基，可述及者為羥基、視需要鹵化之  $C_{1-6}$  烷  
 基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{7-16}$  芳烷基等。

「視需要經取代之醯基」之較佳實例可述及者為，

甲醯基；

羧基；

胺甲醯基；

$C_{1-6}$  烷基-羧基；

$C_{1-6}$  烷氧基-羧基；

$C_{3-8}$  環烷基-羧基；

$C_{6-14}$  芳基-羧基；

$C_{7-16}$  芳烷基-羧基；

$C_{6-14}$  芳基氧-羧基；

$C_{7-16}$  芳烷基氧-羧基；

單-或二- $C_{1-6}$  烷基-胺甲醯基；

單-或二- $C_{6-14}$  芳基-胺甲醯基；

單-或二- $C_{3-8}$  環烷基-胺甲醯基；

單-或二- $C_{7-16}$  芳烷基-胺甲醯基；

$C_{1-6}$  烷基磺醯基；

$C_{6-14}$  芳基磺醯基，視需要被硝基取代；

含氮雜環基-羧基；

$C_{1-6}$  烷基亞磺醯基；

$C_{6-14}$  芳基亞磺醯基；

硫代胺甲醯基；

磺醯胺基；

單-或二- $C_{1-6}$  烷基-磺醯胺基；

單-或二- $C_{6-14}$  芳基-磺醯胺基；

單-或二- $C_{7-16}$  芳烷基-磺醯胺基等。

茲於下文詳述式(I)中之各符號。

$R^1$  為  $R^6-SO_2-$ (式中  $R^6$  為取代基)或視需要經取代之  
1,1-二氧離子基四氫噻喃基。

於本文中,所用  $R^6$  所示之「取代基」,可述及者為,「視需要經取代之烴基」、「視需要經取代之雜環基」、「視需要經取代之羥基」、「視需要經取代之胺基」、「視需要經取代之巰基」、「氰基」、「視需要經取代之醯基」、「鹵原子」等。

$R^6$  較佳為視需要經取代之烴基、更佳為  $C_{1-6}$  烷基(較佳為甲基、乙基)。

$R^1$  所示「視需要經取代之1,1-二氧離子基四氫噻喃基」中之「1,1-二氧離子基四氫噻喃基」視需要於可取代位置具有1至5個,較佳為1至3個,取代基。至於「取代基」,可使用前述「視需要經取代之  $C_{3-8}$  環烷基」例示之取代基。當「1,1-二氧離子基四氫噻喃基」具有兩個或多個取代基時,各個取代基可相同或不同。

該「取代基」較佳為羥基等。

$R^1$  較佳為  $C_{1-6}$  烷基磺醯基(較佳為甲基磺醯基、乙基磺醯基)或1,1-二氧離子基四氫噻喃基,各者為視需要被選

自羥基等之 1 至 3 個取代基取代；更佳為視需要被羥基取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基（較佳為甲基磺醯基、乙基磺醯基）、或 1,1-二氧離子基四氫噻喃基。

於另一具體實例中，R<sup>1</sup> 較佳為 R<sup>6</sup>-SO<sub>2</sub>-（式中 R<sup>6</sup> 為取代基），更佳為 C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基（較佳為甲基磺醯基、乙基磺醯基）。

X 為鍵結或二價烴基。

X 所示之「二價烴基」，可述及者為，例如，二價鏈烴基、二價環狀烴基、二價鏈-環狀烴基，詳言之，可述及者為

(1) C<sub>1-10</sub> 伸烷基（例如，-CH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-、-CHCH<sub>3</sub>-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-）；

(2) C<sub>2-10</sub> 伸烯基（例如，-CH=CH-、-CH<sub>2</sub>-CH=CH-、-CH=CH-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH=CH-、-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH-、-CH=CH-CH=CH-、-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-）；

(3) C<sub>2-10</sub> 伸炔基（例如，-C≡C-、-CH<sub>2</sub>-C≡C-、-CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-）；

(4) C<sub>3-8</sub> 伸環烷基（例如，1,2-伸環丙基、1,3-伸環丁基、1,3-伸環戊基、1,3-伸環己基、1,4-伸環己基、1,4-伸環庚基、1,5-伸環辛基）；

(5) C<sub>6-14</sub> 伸芳基（例如，伸苯基（例如，1,2-伸苯基、1,3-伸苯基、1,4-伸苯基）、伸萘基（例如，1,2-伸萘基、1,3-

伸萘基、1,4-伸萘基、1,5-伸萘基、1,6-伸萘基、1,7-伸萘基、1,8-伸萘基、2,3-伸萘基、2,6-伸萘基、2,7-伸萘基)、伸聯苯(例如, 2,2'-伸聯苯、3,3'-伸聯苯、4,4'-伸聯苯)等; 該 C<sub>6-14</sub> 伸芳基可為部分飽和, 至於部分飽和之 C<sub>6-14</sub> 伸芳基, 可述及者為, 例如, 四氫伸萘基等);

(6) 選自上述(1)至(5)之任何二者之組合(例如, 亞甲基-伸萘基、伸萘基-亞甲基、伸乙基-伸萘基、伸萘基-伸乙基、亞甲基-伸環己基、伸環己基-亞甲基、亞甲基-伸萘基、伸萘基-亞甲基)等。

X 較佳為鏈結或 C<sub>1-10</sub> 伸烷基(較佳為 C<sub>1-6</sub> 伸烷基, 更佳為直鏈 C<sub>1-3</sub> 伸烷基), 更佳為 C<sub>1-6</sub> 伸烷基(較佳為直鏈 C<sub>1-3</sub> 伸烷基, 更佳為 -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-)。

R<sup>2</sup> 與 R<sup>3</sup> 相同或不同, 各為氫原子、鹵原子、視需要經取代之烴基或視需要經取代之羥基。

較佳為, R<sup>2</sup> 與 R<sup>3</sup> 相同或不同及各為氫原子;

鹵原子; 或

C<sub>1-6</sub> 烷基(較佳為甲基);

更佳為, R<sup>2</sup> 與 R<sup>3</sup> 各為氫原子。

R<sup>4</sup> 與 R<sup>5</sup> 相同或不同, 各為視需要被羥基取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基。

較佳為, R<sup>4</sup> 與 R<sup>5</sup> 相同或不同及各為 C<sub>1-6</sub> 烷基, 更佳為, R<sup>4</sup> 與 R<sup>5</sup> 各為甲基。

A 環為苯環, 視需要進一步具有選自鹵原子、視需要



經取代之烴基、視需要經取代之羥基與視需要經取代之胺基之取代基。

A 環較佳為苯環，視需要進一步具有選自下述基團之 1 至 3 個取代基：

鹵原子；

C<sub>1-6</sub> 烷基，視需要被 1 至 3 個 C<sub>6-14</sub> 芳氧基(較佳為苯氧基)取代；

C<sub>1-6</sub> 烷氧基，視需要被 1 至 3 個 C<sub>6-14</sub> 芳基(較佳為苯基)取代；及

C<sub>6-14</sub> 芳氧基(較佳為苯氧基)；

更佳為視需要進一步具有選自鹵原子、C<sub>1-6</sub> 烷基與 C<sub>1-6</sub> 烷氧基之 1 至 3 個取代基之苯環；特佳為未經取代之苯環。

B 環為 5 至 7 員環。

至於 B 環所示之「5 至 7 員環」，可述及者為，例如，5 至 7 員芳族環例如苯環、5 至 7 員芳族雜環等；5 至 7 員非芳族環例如 5 至 7 員脂環烴、5 至 7 員非芳族雜環等。

5 至 7 員芳族雜環，可述及者為，例如，除了碳原子外還含有選自氧原子、硫原子與氮原子之 1 至 4 個雜原子作為環組成原子之 5 至 7 員單環芳族雜環。

單環芳族雜環之較佳實例，可述及者為，呋喃、噻吩、吡啶、嘧啶、嗒吡、吡吡、吡咯、咪唑、吡唑、異噁唑、異噻唑、噁唑、噁二唑、噻二唑、三唑、四唑、三吡等。

至於 5 至 7 員脂環烴，可述及者為，具有 5 至 7 個碳

原子之飽和或不飽和脂環烴，例如， $C_{5-7}$ 環烷、 $C_{5-7}$ 環烯等。

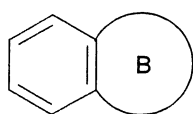
$C_{5-7}$ 環烷之較佳實例，可述及者為，環戊烷、環己烷、環庚烷等。

$C_{5-7}$ 環烯之較佳實例，可述及者為，環戊烯、環己烯、環庚烯等。

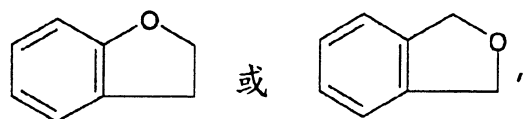
至於 5 至 7 員非芳族雜環，可述及者為，例如，除了碳原子外還含有選自氧原子、硫原子與氮原子之 1 至 4 個雜原子作為環組成原子之 5 至 7 員單環非芳族雜環。

單環非芳族雜環之較佳實例，可述及者為，二氫呋喃、四氫呋喃、二氫噁吩、四氫噁吩、吡咯啉、吡咯啉、吡啶啉、吡啶啉、哌啶、哌啶、嗎啉、硫代嗎啉、六亞甲亞胺(hexamethylenimine)、噁啶啉、噁啶啉、噁啶啉、噁啶啉、咪啶啉、咪啶啉、氮雜環庚烷、氧雜氮雜環庚烷、四氫吡啶、二氫吡啶等。

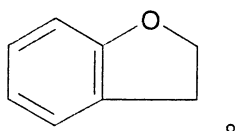
B 環較佳為 5 至 7 員單環非芳族雜環，更佳為四氫呋喃。亦即，下式



所示環為



特佳為



Y 為鍵結或 CH<sub>2</sub>。

Y 較佳為 CH<sub>2</sub>。

R 為視需要經取代之羥基。

於本文中，「視需要經取代之羥基」視需要具有之「取代基」較佳為 C<sub>1-6</sub> 烷基。

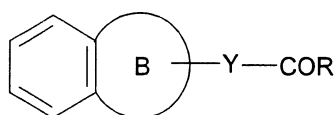
R 較佳為

羥基；或

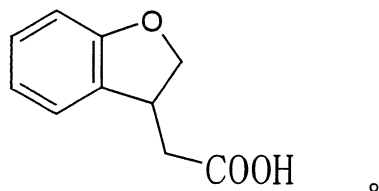
C<sub>1-6</sub> 烷氧基（較佳為甲氧基）；

更佳為羥基。

式 (I) 中，部分結構式：



較佳為 (2, 3-二氫-1-苯并呋喃-3-基) 乙酸，亦即，



尤其是，以具有 ((3S)-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-3-基) 乙酸部分結構之化合物 (I) 具有極佳之 GPR40 受體促效劑活性而較佳。

至於化合物 (I) 之較佳實例，可述及者為下述化合物。

[化合物 A]

化合物 (I) 中，

R<sup>1</sup> 為 C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基（較佳為甲基磺醯基、乙基磺醯基）或 1, 1-二氧離子基四氫噻喃基，各者視需要被選自羥基等之

1 至 3 個取代基取代

[ $R^1$  較佳為視需要被羥基取代之  $C_{1-6}$  烷基磺醯基(較佳為甲基磺醯基、乙基磺醯基)、或 1,1-二氧離子基四氫噻喃基];

X 為鍵結或  $C_{1-6}$  伸烷基(較佳為直鏈  $C_{1-3}$  伸烷基);

$R^2$  與  $R^3$  相同或不同, 各為

氫原子;

鹵原子; 或

$C_{1-6}$  烷基(較佳為甲基);

$R^4$  與  $R^5$  相同或不同, 各為  $C_{1-6}$  烷基(較佳為甲基);

A 環為苯環, 視需要進一步具有選自鹵原子、 $C_{1-6}$  烷基與  $C_{1-6}$  烷氧基之 1 至 3 個取代基(較佳為未經取代之苯環);

B 環為 5 至 7 員單環非芳族雜環(較佳為四氫呋喃);

Y 為  $CH_2$ ; 及

R 為羥基或  $C_{1-6}$  烷氧基

[R 較佳為羥基]者。

[化合物 B]

化合物(I)中,

$R^1$  為  $C_{1-6}$  烷基磺醯基(較佳為甲基磺醯基、乙基磺醯基)或 1,1-二氧離子基四氫噻喃基, 各者視需要被選自羥基等之 1 至 3 個取代基取代

[ $R^1$  較佳為視需要被羥基取代之  $C_{1-6}$  烷基磺醯基(較佳為甲基磺醯基、乙基磺醯基)、或 1,1-二氧離子基四氫噻喃基];

X 為鍵結或  $C_{1-6}$  伸烷基(較佳為直鏈  $C_{1-3}$  伸烷基);

$R^2$  與  $R^3$  相同或不同, 各為

氫原子；

鹵原子；或

C<sub>1-6</sub> 烷基(較佳為甲基)；

R<sup>4</sup> 與 R<sup>5</sup> 相同或不同，各為視需要被羥基取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基(較佳為甲基、乙基)

[較佳為，R<sup>4</sup> 與 R<sup>5</sup> 相同或不同，各為 C<sub>1-6</sub> 烷基(較佳為甲基)]；

A 環為苯環，視需要進一步具有選自下述基團之 1 至 3 個取代基：

鹵原子；

視需要被 1 至 3 個 C<sub>6-14</sub> 芳氧基(較佳為苯氧基)取代之 C<sub>1-6</sub> 烷基；

視需要被 1 至 3 個 C<sub>6-14</sub> 芳基(較佳為苯基)取代之 C<sub>1-6</sub> 烷氧基；與

C<sub>6-14</sub> 芳氧基(較佳為苯氧基)

[A 環較佳為視需要進一步具有選自鹵原子、C<sub>1-6</sub> 烷基與 C<sub>1-6</sub> 烷氧基之 1 至 3 個取代基之苯環，特佳為未經取代之苯環]；

B 環為 5 至 7 員單環非芳族雜環(較佳為四氫呋喃)；

Y 為 CH<sub>2</sub>；及

R 為羥基或 C<sub>1-6</sub> 烷氧基

[R 較佳為羥基]者。

[化合物 C]

選自於下之化合物(I)：

[(3S)-6-({4'-[(4-羥基-1,1-二氧離子基四氫-2H-噻喃-4-基)甲氧基]-2',6'-二甲基聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二

氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸(實例 6)、

[(3S)-6-({2', 6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯  
苯-3-基}甲氧基)-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸(實例  
10)、

[(3S)-6-({3'-氟-2', 6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙  
氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙  
酸(實例 13)、

[(3S)-6-({3'-氟-2', 6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙  
氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙  
酸(實例 22)、

[(3S)-6-({3', 5'-二氟-2', 6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯  
基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-3-  
基]乙酸(實例 24)、與

[(3S)-6-({2', 6'-二乙基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯  
苯-3-基}甲氧基)-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸(實例  
26)。

至於式(I)化合物之鹽，可述及者為，例如，金屬鹽、  
銨鹽、與有機鹼形成之鹽、與無機酸形成之鹽、與有機酸  
形成之鹽、與鹼性或酸性胺基酸形成之鹽等。

金屬鹽之較佳實例包括鹼金屬鹽例如鈉鹽、鉀鹽等；  
鹼土金屬鹽例如鈣鹽、鎂鹽、鋇鹽等；鋁鹽等。

與有機鹼形成之鹽之較佳實例包括與三甲胺、三乙  
胺、吡啶、甲基吡啶、2, 4-二甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇  
胺、三乙醇胺、環己胺、二環己胺、N, N'-二苄基伸乙二胺

等形成之鹽。

與無機酸形成之鹽之較佳實例包括與鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等形成之鹽。

與有機酸形成之鹽之較佳實例包括與甲酸、乙酸、三氟乙酸、酞酸、富馬酸、草酸、酒石酸、馬來酸、檸檬酸、琥珀酸、蘋果酸、甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸等形成之鹽。

與鹼性胺基酸形成之鹽之較佳實例包括與精胺酸、離胺酸、鳥胺酸等形成之鹽。與酸性胺基酸形成之鹽之較佳實例包括與天冬胺酸、麩胺酸等形成之鹽。

上述鹽中，以藥理學上可接受之鹽較佳。

化合物(I)之前驅藥物係指於活體內生理條件下，由於酵素、胃酸等之反應而轉化成化合物(I)之化合物，亦即，利用酵索性氧化、還原、水解等作用而轉化成化合物(I)之化合物；利用由於胃酸等之水解等作用而轉化成化合物(I)之化合物。

化合物(I)之前驅藥物包括化合物(I)之胺基被醯基化、烷基化或磷醯基化之化合物(例如，化合物(I)之胺基被花生醯基化、丙胺醯基化、戊胺基羰基化、(5-甲基-2-酮基-1,3-二噁環戊烯-4-基)甲氧羰基化、四氫呋喃基化、吡咯啉基甲基化、三甲基乙醯氧基甲基化或第三丁基化之化合物)；化合物(I)之羥基被醯基化、烷基化、磷醯基化或硼酸化之化合物(例如，化合物(I)之羥基被乙醯基化、棕櫚醯基化、丙醯基化、三甲基乙醯基化、琥珀醯基化、

富馬醯基化、丙胺醯基化或二甲基胺甲基羰基化之化合物); 化合物(I)之羧基被酯化或醯胺化之化合物(例如化合物(I)之羧基被 C<sub>1-6</sub> 烷基酯化、苯基酯化、羧甲基酯化、二甲胺基甲基酯化、三甲基乙醯氧基甲基酯化、乙氧羰氧基乙基酯化、酞基酯化、(5-甲基-2-酮基-1,3-二噁環戊烯-4-基)甲基酯化、環己氧羰基乙基酯化或甲基醯胺化之化合物)。其中以化合物(I)之羧基被 C<sub>1-6</sub> 烷基(例如甲基、乙基、第三丁基等)酯化之化合物較佳。彼等化合物可根據本質上已知之方法以化合物(I)製得。

化合物(I)之前驅藥物可為於 Development of Pharmaceutical Products, vol. 7, Molecule Design, 163-198, Hirokawa Shoten (1990)所述之生理條件下轉化成化合物(I)之化合物。

茲於下文說明式(I)化合物之製造方法。

下文反應圖式中諸化合物之各符號除非特別敘述，否則係如上文所界定。反應圖式中敘述之各化合物可形成鹽，只要其不抑制該反應，該等鹽可述及者為與式(I)化合物之鹽類似者。

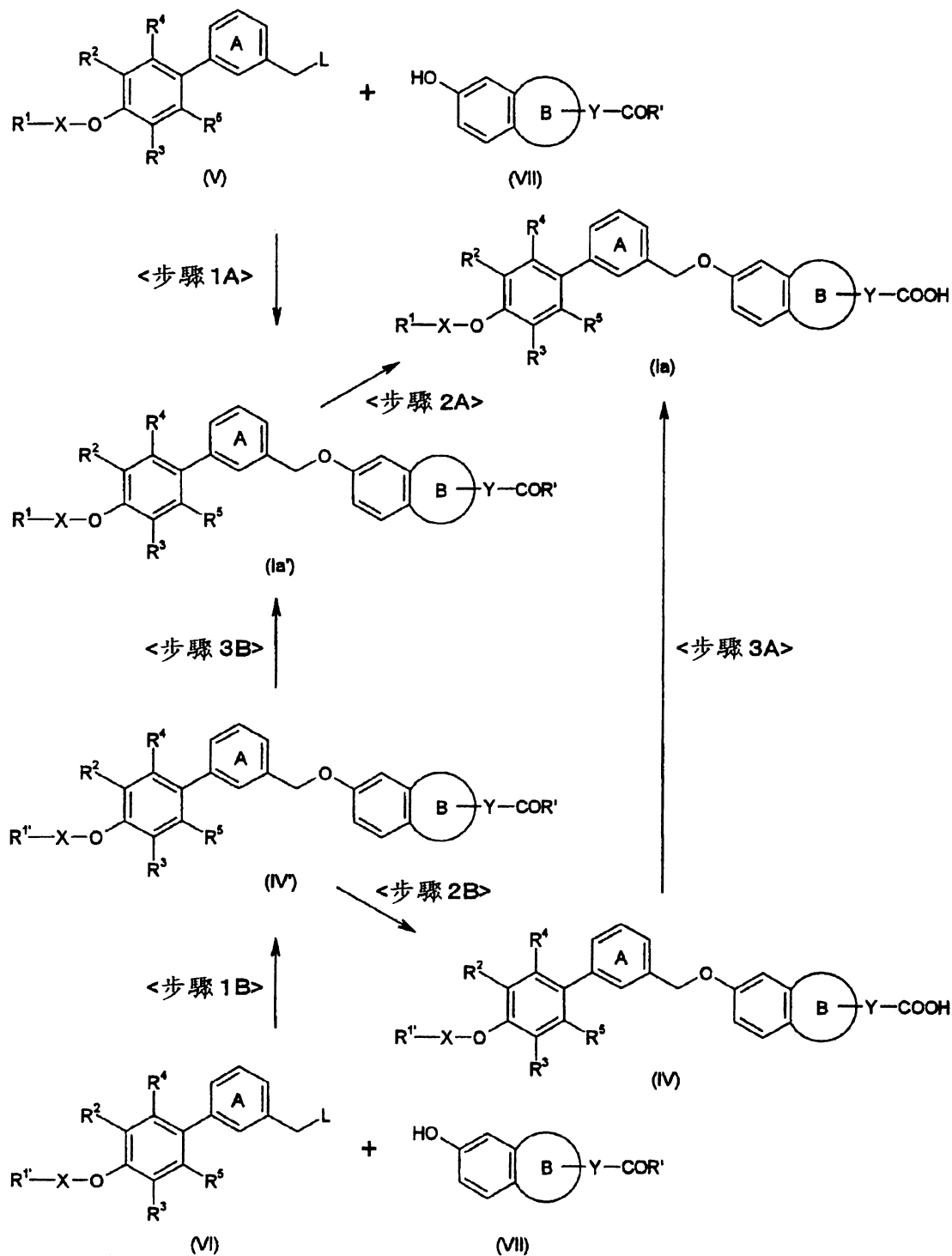
各步驟中製得之化合物亦可呈粗產物於下一反應中以反應混合物之形式使用，或者可根據習知方法自反應混合物中單離，進一步利用例如再結晶、蒸餾、層析法等分離方法容易地予以純化。

化合物(I) (例如，(Ia)與(Ia'))所示化合物)(分別簡稱為化合物(Ia)與化合物(Ia'))，舉例而言，可根據下文



反應圖式 1 或其類似方法製造。

反應圖式 1



式中， $R^1$  為  $R^6-S-$  (其中  $R^6$  如上文所界定) 或四氫噻喃基， $R'$  為視需要經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基，L 為釋離基或羥基，其他符號如上文所界定。

<步驟 1A>

(i) 當 L 為羥基時，化合物(Ia')可藉由使式(V)所示化合物與式(VII)所示化合物(分別簡稱為化合物(V)與化合物(VII))進行光延反應(Mitsunobu reaction) (Synthesis, 1981, pages 1-27)予以製造。

於光延反應中，化合物(V)與化合物(VII)係於偶氮二羰基化合物(例如，偶氮二甲酸二乙酯、偶氮二甲酸二異丙酯、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶)與磷(例如，三苯磷、三丁磷)存在下進行反應。

每 1 莫耳化合物(V)所用化合物(VII)之量通常為約 0.2 至約 5 莫耳，較佳為約 0.5 至約 2 莫耳。

每 1 莫耳化合物(V)所用偶氮二羰基化合物與磷之量通常分別為約 1 至約 5 莫耳，較佳為約 1 至約 2 莫耳。

該反應有利地使用對反應惰性之溶劑進行。只要能進行反應，溶劑並未特別限制，較佳為，例如，醚類如乙醚、二異丙醚、二苯醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧乙烷等；芳族烴例如苯、甲苯等；飽和烴例如環己烷、己烷等；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、六甲基磷醯胺等；鹵化烴例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等；腈類例如乙腈、丙腈等；酮類例如丙酮、乙基甲基酮等；亞砷類例如二甲亞砷等；其混合溶劑等。

反應溫度通常為-20 至 200°C，較佳為 0 至 100°C。反應時間通常為 5 分鐘至 100 小時，較佳為 30 分鐘至 72 小

時。

(ii) 當 L 為釋離基時，化合物(Ia')可藉由使化合物(V)與化合物(VII)於鹼存在下反應予以製造。

L 所示之釋離基，可述及者為，例如，鹵原子、視需要鹵化之 C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯氧基(例如，甲烷磺醯氧基、乙烷磺醯氧基、三氟甲磺醯氧基、三氟甲磺醯氧基)、視需要具有取代基之 C<sub>6-10</sub> 芳基磺醯氧基[例如，視需要具有選自 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基與硝基等之 1 至 3 個取代基之 C<sub>6-10</sub> 芳基磺醯氧基(例如，苯基磺醯氧基、萘基磺醯氧基)；詳言之，苯基磺醯氧基、間硝苯基磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基等]、醯氧基(例如，三氟乙醯氧基、三氟乙醯氧基)等。

至於鹼，可述及者為，例如，鹼金屬氫氧化物例如氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀等；鹼土金屬氫氧化物例如氫氧化鋇等；鹼金屬碳酸鹽例如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈹等；鹼金屬碳酸氫鹽例如碳酸氫鈉等；鹼金屬磷酸鹽例如磷酸三鉀等；乙酸鹽例如乙酸鈉、乙酸鉍等；芳族胺例如吡啶、二甲基吡啶等；三級胺例如三乙胺、三丙胺、三丁胺、N-乙基二異丙胺、環己基二甲胺、4-二甲胺基吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吡咯啶、N-甲基嗎啉等；鹼金屬氫化物例如氫化鈉、氫化鉀等；金屬胺化物例如胺化鈉、二異丙基胺化鋰、六甲基二矽烷基胺化鋰等；具有 1 至 6 個碳原子之鹼金屬醇鹽例如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鈉、第三丁醇鉀等；有機鋰例如甲基鋰、正丁基鋰、第二丁基鋰、第三丁基鋰等。

每 1 莫耳化合物(V)所用化合物(VII)之量通常為約 0.2 至約 10 莫耳，較佳為約 0.5 至約 2 莫耳。

每 1 莫耳化合物(V)所用鹼之量通常分別為約 1 至約 10 莫耳，較佳為約 1 至約 3 莫耳。

該反應有利地使用對反應惰性之溶劑進行。該等溶劑，可述及者為步驟 1A-(i)中例示者。

反應溫度通常為 $-70$  至  $150^{\circ}\text{C}$ ，較佳為 $-20$  至  $100^{\circ}\text{C}$ 。反應時間通常為 10 分鐘至 100 小時，較佳為 20 分鐘至 72 小時。

#### <步驟 1B>

式(IV')所示化合物(簡稱為化合物(IV'))可根據步驟 1A 所示方法或其類似方法，使式(VI)所示化合物(簡稱為化合物(VI))與化合物(VII)反應予以製造。

#### <步驟 2A>

化合物(Ia)可藉由使化合物(Ia')進行水解反應予以製造。

此水解反應係根據習知方法使用酸或鹼進行。

至於酸，可述及者為，例如，無機酸例如鹽酸、硫酸等；路易氏酸(Lewis acids)例如三氯化硼、三溴化硼等；有機酸例如三氟乙酸、對甲苯磺酸等。路易氏酸可與硫醇或硫化物同時使用。

至於鹼，可述及者為，例如，鹼金屬氫氧化物例如氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀等；鹼土金屬氫氧化物例如氫氧化鋇等；鹼金屬碳酸鹽例如碳酸鈉、碳酸鉀等；具有

1 至 6 個碳原子之鹼金屬醇鹽例如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀等；有機鹼(包括水合物)例如三乙胺、咪唑、甲脒等。

每 1 莫耳化合物(Ia')所用酸或鹼之量通常為約 0.5 至約 10 莫耳，較佳為約 0.5 至約 6 莫耳。

該水解反應係不使用溶劑，或使用對反應惰性之溶劑進行。只要能進行反應，溶劑並未特別限制，較佳為，例如，醇類例如甲醇、乙醇、丙醇等；芳族烴例如苯、甲苯等；飽和烴例如環己烷、己烷等；有機酸例如甲酸、乙酸等；醚類例如四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧乙烷等；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；鹵化烴例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等；腈類例如乙腈、丙腈等；酮類例如丙酮、乙基甲基酮等；亞砷類例如二甲亞砷等；水；其混合溶劑等。

反應溫度通常為 $-10$  至  $200^{\circ}\text{C}$ ，較佳為  $0$  至  $120^{\circ}\text{C}$ 。反應時間通常為 10 分鐘至 100 小時，較佳為 10 分鐘至 24 小時。

#### <步驟 2B>

化合物(IV)可藉由使化合物(IV')進行水解反應予以製造。

此水解反應係根據步驟 2A 所示方法或其類似方法進行。

#### <步驟 3A>

化合物(Ia)可藉由使化合物(IV)進行氧化反應予以製

造。

此氧化反應通常係根據習知方法使用氧化劑進行。至於氧化劑，可述及者為，例如，過氧化氫、過乙酸、間氯過苯甲酸、第三丁基過氧化氫、過氧硫酸鉀、偏過碘酸鈉、過硼酸鈉、次氯酸鈉、硝酸、鉻酸、重鉻酸鈉、高錳酸鉀、氧化鐵(VII)、氧化釷(VII)、二氯化碘苯、二乙酸碘苯、鹵素、臭氧、單重態氧等。

所用氧化劑之量可根據氧化劑種類適當地決定；每 1 莫耳化合物(IV)通常為約 0.25 至約 10 莫耳，較佳為約 0.5 至約 5 莫耳。

該反應有利地使用對反應惰性之溶劑進行。該等溶劑，可述及者為步驟 2A 中例示者。

反應溫度通常為 $-10$  至  $200^{\circ}\text{C}$ ，較佳為  $0$  至  $120^{\circ}\text{C}$ 。反應時間通常為 10 分鐘至 100 小時，較佳為 10 分鐘至 24 小時。

#### <步驟 3B>

化合物(Ia')可藉由使化合物(IV')進行氧化反應予以製造。

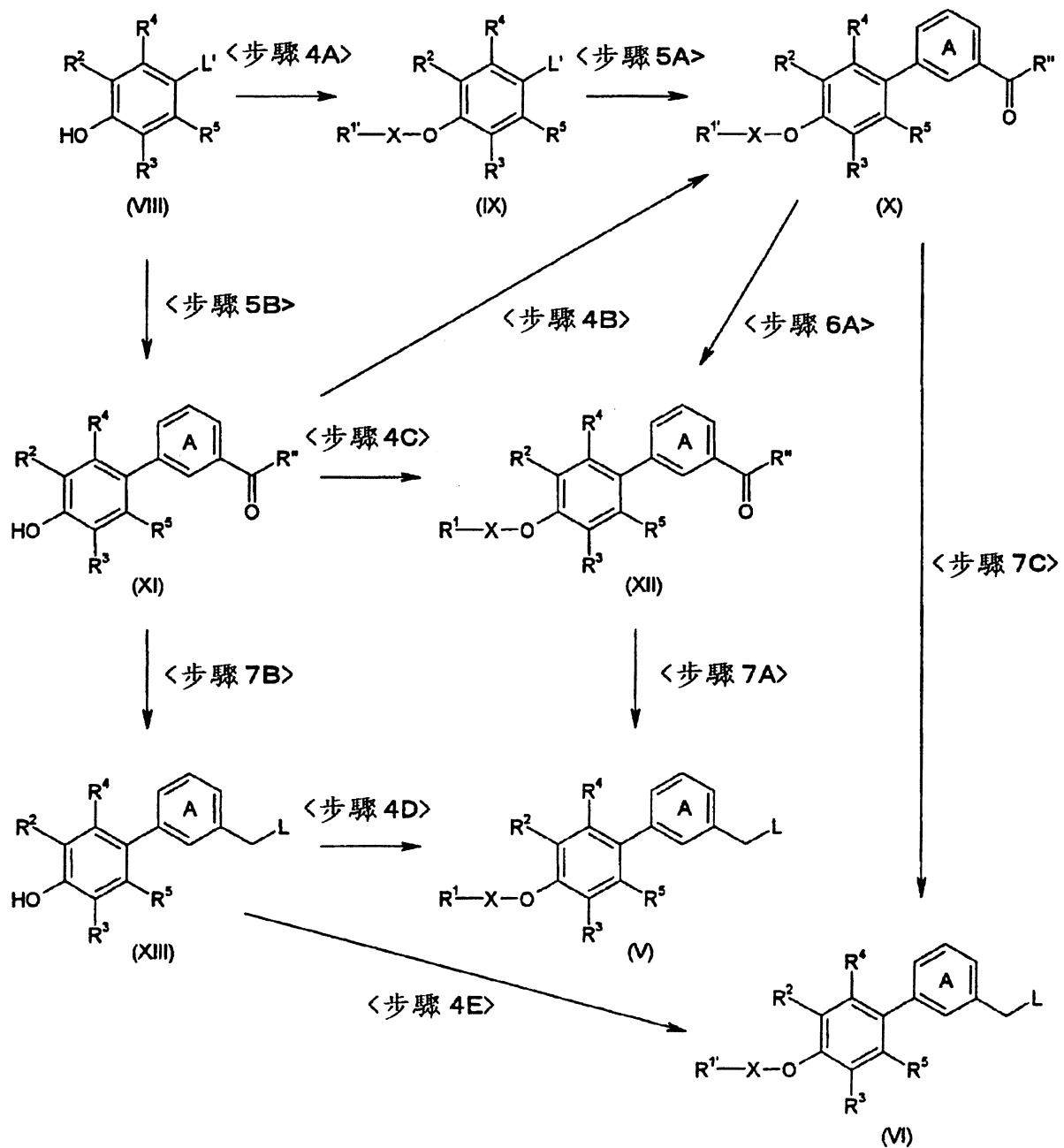
此氧化反應係根據步驟 3A 所示方法或其類似方法進行。

上述反應圖式 1 中所用化合物(VII)，舉例而言，可根據 *Journal of Medicinal Chemistry*, vol.39, pages 4928-4934, 1996; *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, vol.9, pages 1325-1335, 2001; *Heterocycles*, vol.41,

pages 647-650, 1995 ; Journal of Medicinal Chemistry, vol. 43, pages 2049-2063, 2000 ; Journal of Chemical Society Perkin Transactions 1, pages 2895-2900, 1996 等中敘述之方法或其類似方法製造。

上述反應圖式 1 中所用化合物 (V) 與化合物 (VI)，舉例而言，可根據下述反應圖式 2 所示方法或其類似方法製造。

反應圖式 2



式中，R<sup>''</sup>為氫原子或視需要經取代之 C<sub>1-6</sub> 烷氧基，L' 為釋離基，其他符號如上文所界定。

L' 所示之「釋離基」，可述及者為前述 L 所例示者。

<步驟 4A>

式(IX)所示化合物(簡稱為化合物(IX))可根據步驟 1A 所示方法或其類似方法，使式(VIII)所示化合物(簡稱為化合物(VIII))與式：R<sup>1'</sup>-X-L'' 所示化合物(簡稱為化合物 R<sup>1'</sup>-X-L'')或 1-噶-6-噻螺[2.5]辛烷反應予以製造。

此處，L'' 為釋離基或羥基，其他符號如上文所界定。L'' 所示之「釋離基」，可述及者為前述 L 所例示者。

<步驟 4B>

式(X)所示化合物(簡稱為化合物(X))可根據步驟 1A 所示方法或其類似方法，使式(XI)所示化合物(簡稱為化合物(XI))與化合物 R<sup>1'</sup>-X-L'' 或 1-噶-6-噻螺[2.5]辛烷反應予以製造。

<步驟 4C>

式(XII)所示化合物(簡稱為化合物(XII))可根據步驟 1A 所示方法或其類似方法，使化合物(XI)與式：R<sup>1</sup>-X-L'' 所示化合物(簡稱為化合物 R<sup>1</sup>-X-L'')或 1-噶-6-噻螺[2.5]辛烷 6,6-二氧化物反應予以製造。

<步驟 4D>

化合物(V)可根據步驟 1A 所示方法或其類似方法，使式(XIII)所示化合物(簡稱為化合物(XIII))與化合物 R<sup>1</sup>-X-L'' 或 1-噶-6-噻螺[2.5]辛烷 6,6-二氧化物反應予以



製造。

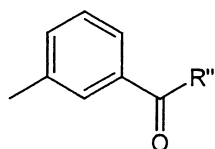
<步驟 4E>

化合物(VI)可根據步驟 1A 所示方法或其類似方法，使化合物(XIII)與化合物  $R^{1'}-X-L''$  或 1-噶-6-噻螺[2.5]辛烷反應予以製造。

<步驟 5A>

化合物(X)可藉由使化合物(IX)與式： $Ar-M$  所示化合物(簡稱為化合物  $Ar-M$ )進行偶聯反應；或根據本質上已知之方法將化合物(IX)之  $L'$  轉化為金屬(例如，鉀、鈉、鋰、鎂、銅、鋅、錫、鉈等，彼等可被錯合)，然後使所得化合物與  $Ar-L'''$  所示化合物(簡稱為化合物  $Ar-L'''$ )進行偶聯反應予以製造。

此處， $Ar$  為



$M$  為金屬(例如，鉀、鈉、鋰、鎂、銅、鋅、錫、鉈等，彼等可被錯合)， $L'''$  為釋離基，其他符號如上文所界定。 $L'''$  所示之「釋離基」，可述及者為前述  $L$  所例示者。

該偶聯反應通常於鹼存在下進行。至於鹼，可述及者為，例如，鹼金屬氫化物例如氫化鈉、氫化鉀等；鹼金屬氫氧化物例如氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀等；鹼土金屬氫氧化物例如氫氧化鎂、氫氧化鈣、氫氧化鋇等；鹼金屬碳酸鹽例如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鉍等；鹼金屬碳酸氫

鹽例如碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等；鹼金屬磷酸鹽例如磷酸三鉀等；具有 1 至 6 個碳原子之鹼金屬醇鹽例如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鈉等；有機鹼例如三甲胺、三乙胺、二異丙基乙胺、吡啶、甲基吡啶、N-甲基吡咯啶、N-甲基嗎啉、1,5-二吡雙環[4.3.0]-5-壬烯、1,4-二吡雙環[2.2.2]辛烷、1,8-二吡雙環[5.4.0]-7-十一烯等；有機鋰例如甲基鋰、正丁基鋰、第二丁基鋰、第三丁基鋰等；金屬胺化物例如胺化鈉、二異丙基胺化鋰、六甲基二矽烷基胺化鋰等。

每 1 莫耳化合物(IX)所用化合物 Ar-M 或化合物 Ar-L'' 之量通常為約 0.1 至約 10 莫耳，較佳為約 0.5 至約 2 莫耳。每 1 莫耳化合物(IX)所用鹼之量通常分別為約 1 至約 20 莫耳，較佳為約 1 至約 5 莫耳。

該偶聯反應有利地使用對反應惰性之溶劑進行。只要能進行反應，溶劑並未特別限制，較佳為，例如，醇類例如甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇、第三丁醇等；醚類例如 1,4-二噁烷、四氫呋喃、乙醚、第三丁基甲基醚、二異丙醚、1,2-二甲氧乙烷等；酯類例如甲酸乙酯、乙酸乙酯、乙酸正丁酯等；鹵化烴例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、三氯乙烯等；烴類例如正己烷、苯、甲苯等；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；腈類例如乙腈、丙腈等；亞碲類例如二甲亞碲等；環丁碲；六甲基磷醯胺；水；其混合溶劑等。

需要時，可使用金屬觸媒促進該偶聯反應。至於金屬觸媒，可使用具有多個配位體之金屬錯合物，可述及者，

例如，鈮化合物[例如，乙酸鈮(II)、肆(三苯膦)鈮(0)、氯化雙(三苯膦)鈮(II)、二氯雙(三乙膦)鈮(II)、參(二亞苄基基丙酮)二鈮-2, 2'-雙(二苯膦基)-1, 1'-聯萘、乙酸鈮(II)與 1, 1'-雙(二苯膦基)二茂鐵之錯合物]；鎳化合物[例如，肆(三苯膦)鎳(0)、氯化雙(三乙膦)鎳(II)、氯化雙(三苯膦)鎳(II)]；銻化合物[例如，氯化參(三苯膦)銻(III)]；鈷化合物；銅化合物[例如，氧化銅、氯化銅(II)、]；鉑化合物等。其中，以鈮化合物、鎳化合物與銅化合物較佳。

每 1 莫耳化合物(IX)所用金屬觸媒之量通常為約 0.000001 至約 5 莫耳，較佳為約 0.0001 至約 0.2 莫耳。此反應中若使用於氧氣中不安定之金屬觸媒時，較佳為於惰性氣體(例如，氫氣或氮氣)氣流中進行反應。

反應溫度通常為-10 至 250°C，較佳為 0 至 150°C。反應時間視化合物(IX)種類、化合物 Ar-M 或化合物 Ar-L''、金屬觸媒、鹼與溶劑、反應溫度等而不同，通常為 1 分鐘至 200 小時，較佳為 5 分鐘至 100 小時。

#### <步驟 5B>

化合物(XI)可藉由使化合物(VIII)與化合物 Ar-M 進行偶聯反應予以製造。

該偶聯反應可根據步驟 5A 所示方法或其類似方法進行。

#### <步驟 6A>

化合物(XII)可藉由使化合物(X)進行氧化反應予以製

造。

該氧化反應可根據步驟 3A 所示方法或其類似方法進行。

#### <步驟 7A>

化合物(V)可自化合物(XII)製造。

化合物(V)中 L 為羥基者(下文有時簡稱為化合物(V'))可藉由使式(XII)化合物進行還原反應予以製造。

該還原反應通常係根據習知方法，使用還原劑進行。至於還原劑，可述及者為，例如，金屬氫化物例如氫化鋁、氫化二異丁基鋁、氫化三丁基錫等；金屬氫化物錯合物例如氰基硼氫化鈉、三乙醯氧基硼氫化鈉、硼氫化鈉、氫化鋁鋰等；硼烷錯合物例如硼烷四氫呋喃錯合物、硼烷二甲基硫錯合物等；烷基硼烷類例如 1,1,2-三甲基丙基硼烷(thexylborane)、1,2-二甲基丙-1-基硼烷(disiamylborane)等；二硼烷；金屬類例如鋅、鋁、錫、鐵等；鹼金屬例如鈉、鋰等/液態氫(Birch 還原反應)等。

所用還原劑之量係根據還原劑種類適當地決定。例如，每 1 莫耳化合物(XII)所用金屬氫化物、金屬氫化物錯合物、硼烷錯合物、烷基硼烷或二硼烷之量通常為約 0.25 至約 10 莫耳，較佳為約 0.5 至約 5 莫耳；及每 1 莫耳化合物(XII)所用金屬(包含 Birch 還原反應所用之鹼金屬)量通常為約 1 至約 20 莫耳，較佳為約 1 至約 5 莫耳。

該還原反應有利地使用對反應惰性之溶劑進行。只要能進行反應，溶劑並未特別限制，較佳為，例如，醇類例

如甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、第三丁醇等；醚類例如乙醚、二異丙醚、二苯醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧乙烷等；芳族烴例如苯、甲苯等；飽和烴例如環己烷、己烷等；醯胺類例如N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、六甲基磷醯胺等；有機酸例如甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、甲磺酸等；其混合溶劑等。

反應溫度通常為 $-20$ 至 $100^{\circ}\text{C}$ ，較佳為 $0$ 至 $80^{\circ}\text{C}$ 。反應時間視所用試劑或溶劑而不同，通常為10分鐘至100小時，較佳為30分鐘至50小時。

化合物(V)中L為釋離基者可藉由使化合物(V')與鹵化劑或磺醯基化劑反應予以製造。

至於鹵化劑，可使用例如亞硫醯氯、三溴化磷等。於此情形下，可製造出L為鹵原子(例如，氯、溴)之化合物(V)。

化合物(V')與鹵化劑之反應係不使用溶劑，或使用對反應惰性之溶劑進行。至於對反應惰性之溶劑，可述及者為，例如，鹵化烴例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳等；芳族烴例如苯、甲苯、二甲苯等；醚類例如乙醚、二異丙醚、第三丁基甲基醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧乙烷等；酯類例如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸正丁酯、乙酸第三丁酯等。替代地，可使用過量鹵化劑取代溶劑。

每1莫耳化合物(V')所用鹵化劑之量通常為約1至約10莫耳，較佳為約1至約5莫耳。

反應溫度通常為 $-20$ 至 $100^{\circ}\text{C}$ ，較佳為 $0$ 至 $80^{\circ}\text{C}$ 。反

應時間通常為 10 分鐘至 100 小時，較佳為 30 分鐘至 48 小時。

至於磺醯基化劑，可使用例如磺醯基鹵化物例如甲磺醯氯、苯磺醯氯、對甲苯磺醯氯等；磺酸酐類例如甲磺酸酐、三氟甲磺酸酐等。於此情形下，可製造出 L 為例如甲磺醯氧基、苯磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基、三氟甲磺醯氧基等之化合物(V)。

化合物(V')與磺醯基化劑之反應通常於鹼存在下，在對反應惰性之溶劑中進行。至於對反應惰性之溶劑，可述及者為上述化合物(V')與鹵化劑之反應中例示者。

每 1 莫耳化合物(V')所用磺醯基化劑之量通常為約 1 至約 10 莫耳，較佳為約 1 至約 5 莫耳。

至於鹼，可述及者為，例如，胺類例如三乙胺、N-甲基嗎啉等；鹼金屬碳酸氫鹽例如碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等；鹼金屬碳酸鹽例如碳酸鉀等。

每 1 莫耳化合物(V')所用鹼之量通常為約 1 至約 10 莫耳，較佳為約 1 至約 5 莫耳。

反應溫度通常為 -20 至 100°C，較佳為 -10 至 80°C。反應時間通常為 10 分鐘至 24 小時，較佳為 30 分鐘至 8 小時。

<步驟 7B>

化合物(XIII)可根據步驟 7A 所示方法或其類似方法，以化合物(XI)製造。

<步驟 7C>

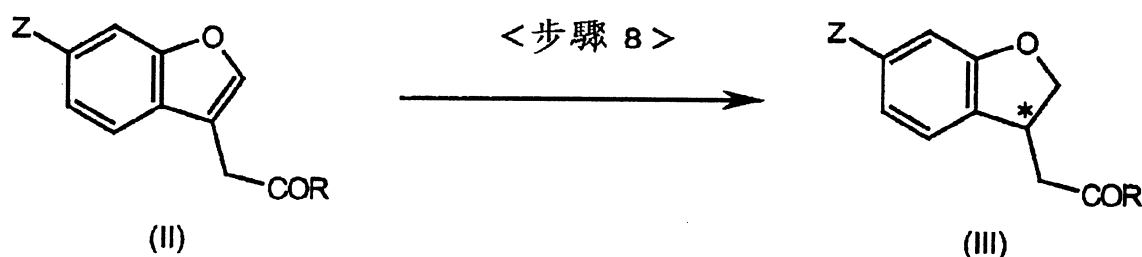
化合物(VI)可根據步驟 7A 所示方法或其類似方法，以

化合物(X)製造。

上述反應圖式 2 中所用化合物(VIII)、化合物  $R^1-X-L''$ 、化合物  $R^1-X-L''$ 、化合物  $Ar-M$  與化合物  $Ar-L''$  均為市售易得，亦可根據本質上已知之方法或其類似方法製造。

於化合物(VII)中，舉例而言，可根據下述反應圖式 3 或其類似方法製造出(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基)乙酸(其為特別有用之化合物)之光學活性型或其鹽或包括該化合物之化合物(III)。

反應圖式 3



其中標記\*之碳原子係不對稱碳原子，其他符號如上文所界定。

<步驟 8>

光學活性型化合物(III)可藉由使化合物(II)進行不對稱還原反應予以製造。

該不對稱還原反應係有利地於鹼存在下，使用光學活性銦-磷錯合物作為觸媒進行氫化反應。

光學活性銦-磷錯合物可由光學活性磷與銦錯合物根據已知方法製造，並根據已知方式(例如，濃縮法、溶劑萃取法、分餾法、結晶法、再結晶法、層析法)單離或純化獲

得。

光學活性銦-磷錯合物亦可藉由添加光學活性磷與銦錯合物至反應系統中予以製備。

於此情形下，添加光學活性磷與銦錯合物至反應系統中之時間與順序並未特別限制，彼等可同時添加，或者以錯開方式分別添加至反應系統。

至於光學活性磷，可述及者為，例如，2,2'-雙-(二苯磷基)-1,1'-聯萘(下文有時簡稱為 BINAP)；於 BINAP 萘基環上具有取代基(例如，C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>6-14</sub> 芳基等)之 BINAP 衍生物，例如，2,2'-雙-(二苯磷基)-6,6'-二甲基-1,1'-聯萘；BINAP 之萘基環部分氫化之 BINAP 衍生物，例如，2,2'-雙-(二苯磷基)-5,6,7,8,5',6',7',8'-八氫-1,1'-聯萘(H8 BINAP)；與 BINAP 之磷原子結合之一苯環上具有 1 至 5 個取代基(例如，C<sub>1-6</sub> 烷基等)之 BINAP 衍生物，例如，2,2'-雙-(二-對甲苯磷基)-1,1'-聯萘(tol-BINAP)、2,2'-雙[雙(3,5-二甲基苯基)磷基]-1,1'-聯萘(xyl-BINAP)；2,2'-雙(二環己磷基)-6,6'-二甲基-1,1'-聯萘(BICHEP)、2,3-雙(二苯磷基)丁烷(CHIRAPHOS)、1-環己基-1,2-雙(二苯磷基)乙烷(CYCPHOS)、1,2-雙[(2-甲氧基苯基)苯磷基]乙烷(DIPAMP)、1,2-雙(二苯磷基)丙烷(PROPHOS)、2,4-雙(二苯磷基)戊烷(SKEWPHOS)、1-[1'-2-雙(二苯磷基)二茂鐵基]伸乙二胺(BPPFA)、1-經取代之-3,4-雙(二苯磷基)吡咯啉(DEGPHOS)、2,3-0-亞異丙基-2,3-二羥基-1,4-雙(二苯磷基)丁烷(DIOP)、經取代之-1,2-雙磷烷苯(DuPHOS)、經取



代之-1, 2-雙磷烷乙烷(BPE)、5, 6-雙-(二苯膦基)-2-降萜烯(NORPHOS)、N, N'-雙(二苯膦基)-N, N'-雙(1-苯基乙基)伸乙二胺(PNNP)、2, 2'-二苯膦基-1, 1'-雙環戊基(BICP)、4, 12-雙(二苯膦基)-[2, 2]-對環芬(paracyclophane)(PhanePHOS)、N-經取代之-N-二苯膦基-1-[2-(二苯膦基)二茂鐵基]乙胺(BoPhoz)、1-[2-(2-經取代之-膦基)二茂鐵基]乙基-2-經取代之-膦(Josiphos)、1-[2-(2'-2-經取代之-膦苯基)二茂鐵基]乙基-2-經取代之-膦(Walphos)、2, 2'-雙( $\alpha$ -N, N-二甲胺基苯基甲基)-1, 1'-雙(2-經取代之-膦基)二茂鐵(Mandyphos)、2-經取代之-膦基-2-[ $\alpha$ -(N, N-二甲胺基)-鄰-2-經取代之-膦苯基-甲基]二茂鐵(Taniaphos)、1, 1-雙(2-經取代之-磷烷基)二茂鐵(FerroTANE)、經取代之-Solphos等。其中, 以DIOP、DuPHOS、BPE、BoPhoz、Josiphos、Walphos、Mandyphos、Taniaphos、FerroTANE等較佳, 特佳者為FerroTANE與BPE。

至於銻錯合物, 可述及者為, 例如, 乙醯丙酮配位基雙(環辛烯)銻(I)、乙醯丙酮配位基雙(伸乙基)銻(I)、乙醯丙酮配位基雙(1, 5-環辛二烯)銻(I)、四氟硼酸雙(1, 5-環辛二烯)銻(I)、三氟甲磺酸(1, 5-環辛二烯)銻(I)、氯雙(環辛烯)銻(I)二聚體、氯雙(伸乙基)銻(I)二聚體、氯(1, 5-環辛二烯)銻(I)二聚體、氯(二羰基)銻(I)二聚體、氯降萜二烯銻(I)二聚體、氯參(三苯膦)銻(I)、羥基(1, 5-環辛二烯)銻(I)二聚體、二羰基乙醯丙酮配位基銻(I)、二羰基(五甲基環戊二烯基)銻(III)等。其中, 以四氟硼酸雙

(1,5-環辛二烯)銻(I)與三氟甲磺酸(1,5-環辛二烯)銻(I)較佳，特佳者為三氟甲磺酸(1,5-環辛二烯)銻(I)。

所用光學活性銻-磷錯合物之量雖然視反應容器、反應方式等而不同，惟舉例而言，每1莫耳化合物(II)，為約0.1至約0.00001莫耳，較佳為約0.02至約0.0001莫耳。

至於此反應中所用之鹼，可述及者為，例如，鹼金屬氫氧化物例如氫氧化鉀、氫氧化鈉、氫氧化銻等；具有1至6個碳原子之鹼金屬醇鹽例如甲醇鋰、甲醇鈉、甲醇鉀、乙醇鋰、乙醇鈉、乙醇鉀、丙醇鋰、丙醇鈉、丙醇鉀、異丙醇鋰、異丙醇鈉、異丙醇鉀、第三丁醇鉀等；具有1至6個碳原子之鹼金屬硫醇鹽例如硫代甲醇鈉等。其中，以鹼金屬氫氧化物及鹼金屬醇鹽較佳，特佳者為具有1至6個碳原子之鹼金屬醇鹽。

每1莫耳化合物(II)所用鹼之量為約0.01至約100莫耳，較佳為約0.1至約10莫耳。

此反應通常於溶劑中進行；溶劑並未特別限制，只要其對反應具惰性且可溶解起始物質化合物與觸媒即可，可使用，例如，芳族烴例如甲苯、二甲苯等；脂族烴例如庚烷、己烷等；鹵化烴例如二氯甲烷等；醚類例如乙醚、四氫呋喃等；醇類例如甲醇、乙醇、2-丙醇、丁醇、苄醇等；腈類例如乙腈等；醯胺類例如N,N-二甲基甲醯胺等；亞砷類例如二甲亞砷等。彼等溶劑可呈適當比率之混合物使用。溶劑較佳為醇，特佳者為甲醇。

上述溶劑較佳為於乾燥及除氣後使用。

所用溶劑之量係根據化合物(II)之溶解度等適當地決定。舉例而言，使用醇(較佳為甲醇)作為溶劑時，反應係於從接近無溶劑系至相對於化合物(II)，不小於100倍重之醇溶劑之溶劑系條件下進行。通常，所用溶劑相對於化合物(II)，較佳為約2至約50倍重。

該氫化反應可利用任何批式反應及連續式反應進行。此外，該氫化反應係於氫氣存在下進行，其中氫氣壓為，例如，1至200 atm，較佳為1至10 atm。

反應溫度通常為 $-30^{\circ}\text{C}$ 至 $100^{\circ}\text{C}$ ，較佳為 $10^{\circ}\text{C}$ 至 $80^{\circ}\text{C}$ ，更佳為 $20^{\circ}\text{C}$ 至 $50^{\circ}\text{C}$ 。反應時間通常為0.5至48小時，較佳為1至24小時。

利用不對稱還原反應製得之光學活性型化合物(III)可利用已知方式(例如，分級再結晶法、對掌性管柱法)予以純化。

於上述各反應中，當起始化合物具有胺基、羧基、羥基或巰基等取代基時，可於彼等基團中引入胜肽化學等中常用之保護基。反應後依需要去除保護基，可獲得標的化合物。

胺基保護基可使用例如甲醯基； $\text{C}_{1-6}$ 烷基-羰基(例如，乙醯基、丙醯基)、苯甲醯基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基-羰基(例如，甲氧羰基、乙氧羰基、第三丁氧羰基(Boc))、烯丙基氧羰基(Alloc)、苯基氧羰基、苝基甲基氧羰基(Fmoc)、 $\text{C}_{7-10}$ 芳烷基氧羰基(例如，苜基氧羰基)、三苯甲基、酞醯基、二噻琥珀醯基與N,N'-二甲胺基亞甲基等，各者視需要具有取

代基。至於取代基係使用例如苯基、鹵原子、 $C_{1-6}$  烷基-羰基(例如，乙醯基、丙醯基、戊醯基)、視需要鹵化之  $C_{1-6}$  烷氧基、硝基等。取代基個數約 1 至 3 個。

羧基保護基可使用例如  $C_{1-6}$  烷基、烯丙基、苄基、苯基、三苯甲基與三烷基矽烷基(例如，三甲基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、三異丙基矽烷基)等，各者視需要具有取代基。至於取代基係使用例如鹵原子、甲醯基、 $C_{1-6}$  烷基-羰基(例如，乙醯基、丙醯基、戊醯基)、視需要鹵化之  $C_{1-6}$  烷氧基、硝基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{6-10}$  芳基(例如，苯基、萘基)等。取代基個數約 1 至 3 個。

羥基保護基可使用例如甲醯基； $C_{1-6}$  烷基、 $C_{7-10}$  芳烷基、 $C_{1-6}$  烷基-羰基(例如，乙醯基、丙醯基)、苯甲醯基、苯基氧羰基、 $C_{7-10}$  芳烷基氧-羰基(例如，苄基氧羰基)、 $C_{7-10}$  芳烷基-羰基(例如，苄基羰基)、四氫吡喃基、四氫呋喃基、呋喃基與三烷基矽烷基(例如，三甲基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、三異丙基矽烷基)等，各者視需要具有取代基。至於取代基係使用例如鹵原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{7-10}$  芳烷基(例如，苄基)、 $C_{6-10}$  芳基(例如，苯基、萘基)、 $C_{1-6}$  烷氧基、硝基等。取代基個數約 1 至 4 個。

巰基保護基可述及者為，例如， $C_{1-6}$  烷基與  $C_{7-20}$  芳烷基(例如，苄基、三苯甲基)等，各者視需要具有取代基。至於取代基係使用例如鹵原子、 $C_{1-6}$  烷基、苯基、 $C_{7-10}$  芳烷基(例如，苄基)、 $C_{1-6}$  烷氧基、硝基等。取代基個數約 1 至 4 個。

去除保護基時，係使用本質上已知之方法或其類似方法；例如，以酸、鹼、紫外線、聯胺、苯基聯胺、N-甲基二硫代胺基甲酸鈉、氟化四丁基銨、乙酸鈮(II)等處理或進行還原反應。

於上述各反應步驟中，需要時，可進一步單獨使用水解、脫保護、醯基化、烷基化、氫化、氧化、還原、碳鏈延伸及交換取代基反應或組合其二或更多種合成本發明化合物。彼等反應，舉例而言，係使用 Shin Jikken Kagaku Koza, Vols. 14 and 15, 1977 (Maruzen Press) 等中敘述之方法。

於標的產物呈游離型以上述反應製得時，該產物可利用習知方法轉化為鹽型；於呈鹽型製得時，則可利用習知方法將產物轉化為游離型或不同鹽型。如此製得之本發明化合物可利用已知方法例如相轉移、濃縮、溶劑萃取、分餾法、結晶法、再結晶法、層析法等自反應混合物中單離及純化。

當化合物(I)呈結構異構物(立體異構物)、非鏡像異構物、構象異構物等存在時，各者可依需要利用上述分離及純化方法予以單離。此外，當化合物(I)呈消旋型時，彼等可利用任何習知光學解析法分離為S-及R-型。

當化合物(I)包含立體異構物時，單純異構物及異構物之混合物二者均涵蓋於本發明範圍之內。

此外，化合物(I)可為水合物或非水合物。化合物(I)之水合物通常顯示極佳之貯存穩定性。

化合物(I)可使用同位素(例如,  $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ 等)等予以標記。

由於化合物(I)及其前驅藥物(下文中, 彼等簡稱為本發明化合物)具有 GPR40 受體功能調節作用, 特別是, GPR40 受體促效劑活性, 且毒性(例如, 對血液學參數例如紅血球細胞數、血容比值、血紅素濃度、MCH、MCHC、MCV、血小板計數、白血球計數、網狀紅血球計數、白血球分類等; 血液生化參數例如總蛋白質、白蛋白、A/G 比、葡萄糖、總膽固醇、三酸甘油酯、尿素氮、肌酸酐、總膽紅素、AST、ALT、LDH、ALP、CK、Na、K、Cl、鈣、無機磷、維生素 A 等)低, 且較少副作用(例如, 急毒性、慢毒性、遺傳毒性、生殖毒性、心臟毒性、藥物交互作用、致癌性), 因此可作為安全之 GPR40 受體功能調節劑, 較佳為 GPR40 促效劑用。

本發明化合物於哺乳動物中(例如, 小鼠、大鼠、倉鼠、兔、貓、狗、牛、羊、猴、人類)顯示優越之 GPR40 受體功能調節作用, 可作為涉及 GPR40 受體的生理功能之調節劑用, 或作為涉及 GPR40 受體的病變或疾病之預防或治療劑用。

詳言之, 本發明化合物可作為胰島素分泌調節劑(較佳為胰島素促泌素)、降血糖劑及胰臟  $\beta$  細胞保護劑之用。

特別是, 本發明化合物基於其 GPR40 受體促效劑活性, 可作為血糖量依賴型胰島素促泌素用。亦即, 與磺醯基脲類不同地, 本發明化合物可作為胰島素促泌素用而不會引致血糖過少。

此外，本發明化合物可作為下述疾病之預防或治療劑用：例如，糖尿病、葡萄糖耐受性不良、酮症、酸中毒、糖尿病併發症（例如，糖尿病性神經病變、糖尿病性腎病變、糖尿病性視網膜病變、大血管病變、糖尿病性壞疽）、黃斑水腫、高血脂症、生殖器疾病、皮膚病、關節病變、骨質缺乏、動脈硬化症、血栓性疾病、消化不良、記憶與學習失調、憂鬱症、躁鬱症、精神分裂症、注意力不足過動症、視覺失調、食慾調控機制失調（例如，食慾過盛）、肥胖、血糖過少、高血壓、水腫、胰島素抗阻、不穩定型糖尿病、脂肪萎縮、胰島素過敏症、胰島素瘤、脂質毒性、血胰島素過多、癌症（例如，乳癌）、代謝症候群、免疫疾病（例如，免疫缺乏症）、炎性疾病（例如，腸炎、關節炎、過敏症）、多發性硬化症、急性腎衰竭等。此處，糖尿病包含 1 型糖尿病、2 型糖尿病、妊娠期糖尿病與肥胖性糖尿病。此外，高血脂症包含高三酸甘油血症、高膽固醇血症、高甘油三酯-低高密度脂蛋白血症、飯後高血脂症等。

關於糖尿病之診斷標準，日本糖尿病學會(Japan Diabetes Society)於 1999 年記述新的診斷準則。

根據此報告，糖尿病乃顯示空腹血糖量（靜脈血漿中之葡萄糖濃度）不低於 126 毫克/分升、75 克口服葡萄糖耐受試驗（75 克 OGTT）2 小時之值（靜脈血漿中之葡萄糖濃度）不低於 200 毫克/分升、及非空腹血糖量（靜脈血漿中之葡萄糖濃度）不低於 200 毫克/分升任一者之狀況。未落於上述糖尿病界定範圍內，及與「顯示空腹血糖量（靜脈血漿中

之葡萄糖濃度)低於 110 毫克/分升、或 75 克口服葡萄糖耐受試驗(75 克 OGTT) 2 小時之值(靜脈血漿中之葡萄糖濃度)低於 140 毫克/分升的狀況」(正常型)不同之狀況，稱為「邊緣型」。

此外，ADA(美國糖尿病協會)與 WHO 記述糖尿病之新診斷標準。

根據彼等報告，糖尿病乃顯示空腹血糖量(靜脈血漿中之葡萄糖濃度)不低於 126 毫克/分升及 75 克口服葡萄糖耐受試驗 2 小時之值(靜脈血漿中之葡萄糖濃度)不低於 200 毫克/分升之狀況。

根據上述 ADA 與 WHO 之報告，葡萄糖耐受性不良乃顯示 75 克口服葡萄糖耐受試驗 2 小時之值(靜脈血漿中之葡萄糖濃度)不低於 140 毫克/分升且低於 200 毫克/分升之狀況。根據 ADA 之報告，顯示空腹血糖量(靜脈血漿中之葡萄糖濃度)不低於 110 毫克/分升且低於 126 毫克/分升之狀況，稱為 IFG(空腹葡萄糖障礙);根據 WHO 之報告，IFG(空腹葡萄糖障礙)意指顯示空腹血糖量(靜脈血漿中之葡萄糖濃度)不低於 110 毫克/分升且低於 126 毫克/分升之狀況，稱之為 IFG(空腹血糖障礙)。

本發明化合物亦可作為根據上述新診斷準則確定之糖尿病、邊緣型、葡萄糖耐受性不良、IFG(空腹葡萄糖障礙)及 IFG(空腹血糖障礙)之預防或治療劑用。再者，本發明化合物可用於防止邊緣型、葡萄糖耐受性不良、IFG(空腹葡萄糖障礙)或 IFG(空腹血糖障礙)進展成為糖尿病。



本發明化合物亦為具有磺醯脲續發失效的糖尿病之治療劑，並為磺醯脲化合物與速效型胰島素促泌素無法提供胰島素分泌效果因而無法提供充分降血糖效果之病患提供優越之胰島素分泌效果及降血糖效果。

此處之磺醯脲化合物，可述及者為化合物具有磺醯脲骨架或其衍生物(例如，甲苯磺丁脲(tolbutamide)、優降糖(glibenclamide)、甲磺雙環脲(gliclazide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、甲磺氮桌脲(tolazamide)、乙磺環己脲(acetohexamide)、氯苯磺醯吡咯啉脲(glyclopyramide)、亞曼瑞(glimepiride)、泌樂得(glipizide)、甘丁唑(glybuzole)等。

至於速效型胰島素促泌素，可述及者為以與磺醯脲化合物相同之方式促使胰島素自胰臟 $\beta$ 細胞分泌，惟未具磺醯脲架構之化合物，例如利耐類化合物(glinide compounds)[例如，瑞帕利耐(repaglinide)、絲那利耐(senaglinide)、那替利耐(nateglinide)、密帝利耐(mitiglinide)、其鈣鹽水合物等]等。

本發明化合物顯示低毒性，因此可就這樣呈本發明化合物形式，或根據醫藥製劑一般製法所用本質上已知方法摻合藥理上可接受之載劑得到醫藥製劑後，安全地經口或非經腸投與(例如，局部、經直腸、靜脈內投與)。

前述醫藥製劑之劑型為，例如，口服劑如錠劑(包括舌下錠劑與經口崩解錠劑)、膠囊(包括軟膠囊及微膠囊)、粒劑、粉劑、片劑、糖漿、乳液、懸浮液等；或非經腸製劑

例如注射劑(例如，皮下注射劑、靜脈內注射劑、肌內注射劑、腹膜內注射劑、滴注劑等)、外用製劑(例如，經皮製劑、軟膏等)、栓劑(例如，直腸栓劑、陰道栓劑等)、丸劑、鼻用製劑、肺部用製劑(吸入劑)、眼用製劑等。

彼等製劑可為控制釋放製劑例如迅速釋放型製劑、緩釋型製劑(例如，緩釋型微膠囊)等。

本發明化合物於醫藥製劑中之含量，相對於總製劑，為約 0.01 至約 100 重量%。本發明化合物之劑量視投與對象、投與途徑、疾病、症狀等而不同；舉例而言，可作為活性成分以每天每公斤體重約 0.01 至約 30 毫克，較佳為每天每公斤體重約 0.1 至約 20 毫克，更佳為每天每公斤體重約 1 至約 20 毫克之劑量經口投與糖尿病病患(體重約 60 公斤)，一天投與 1 次或分為數次。

至於上述藥理上可接受之載劑，可述及者為使用習知作為製劑原料用的各種有機或無機載劑物質；例如，用於固體製劑之賦形劑、潤滑劑、黏合劑與崩解劑；及用於液體製劑之溶劑、溶解助劑、懸浮劑、等張劑、緩衝劑與舒緩劑。如果需要，則可使用習知添加劑例如防腐劑、抗氧化劑、著色劑、增甜劑、吸附劑、濕潤劑等。

賦形劑，可述及者為，例如，乳糖、蔗糖、D-甘露糖醇、澱粉、玉米澱粉、結晶纖維素、輕質矽酸酐等。

潤滑劑，可述及者為，例如，硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石、膠態矽石等。

黏合劑，可述及者為，例如，結晶纖維素、蔗糖、D-

甘露糖醇、糊精、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、澱粉、蔗糖、明膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉等。

崩解劑，可述及者為，例如，澱粉、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基澱粉鈉、L-羥丙基纖維素等。

溶劑，可述及者為，例如，注射用水、醇、丙二醇、聚乙二醇、芝麻油、玉米油、橄欖油等。

溶解助劑，可述及者為，例如，聚乙二醇、丙二醇、D-甘露糖醇、苯甲酸苄酯、乙醇、三胺基甲烷、膽固醇、三乙醇胺、碳酸鈉、檸檬酸鈉等。

懸浮劑，可述及者為，例如，界面活性劑例如硬脂醯三乙醇胺、月桂基硫酸鈉、月桂基胺基丙酸酯、卵磷脂、氯化苄烷銨、氯化苄乙氧銨、單硬脂酸甘油酯等；親水性聚合物例如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素等。

等張劑，可述及者為，例如，葡萄糖、D-山梨糖醇、氯化鈉、甘油、D-甘露糖醇等。

緩衝劑，可述及者為，例如，磷酸鹽、乙酸鹽、碳酸鹽、檸檬酸鹽等緩衝溶液。

舒緩劑，可述及者為，例如，苄醇等。

防腐劑，可述及者為，例如，對羥苯甲酸酯類、氯丁醇、苄醇、苯乙醇、脫氫乙酸、山梨酸等。

抗氧化劑，可述及者為，例如，亞硫酸鹽、抗壞血酸、

$\alpha$ -生育酚等。

著色劑，可述及者為，例如，水溶性食用焦油色素(tar pigment)(例如，食用紅色 2 號與 3 號、食用黃色 4 號與 5 號、食用藍色 1 號與 2 號等食品色素)、水不溶性色澱(例如，前述水溶性食用焦油色素之鋁鹽等)、天然色素(例如， $\beta$ -胡蘿蔔素、葉綠素、紅色氧化鐵等)等。

增甜劑，可述及者為，例如，糖精鈉、甘草酸二鉀、阿斯巴甜、甜菊等。

再者，本發明化合物可與本發明化合物以外之藥物組合使用。

可與本發明化合物組合使用之藥物(下文有時簡稱附隨藥物)，可述及者為，例如其他糖尿病治療劑、糖尿病併發症治療劑、高脂血症治療劑、降血壓劑、減肥劑、利尿劑、化學治療劑、免疫治療劑、抗炎藥物、抗血栓劑、骨質疏鬆症治療劑、維生素、癡呆症用藥、頻尿或尿失禁治療劑、排尿困難治療劑等。詳言之，可述及者為下述製劑。

其他糖尿病治療劑之實例包括胰島素製劑[例如，自牛與豬胰臟抽取之動物性胰島素製劑；使用大腸桿菌、酵母經遺傳工程技術合成之人類胰島素製劑；胰島素鋅；魚精蛋白鋅胰島素；胰島素片段或衍生物(例如，INS-1 等)、口服胰島素製劑]、PPAR 功能調節劑[例如，皮利酮(pioglitazone)或其鹽(較佳為鹽酸鹽)、洛西利塔宗(rosiglitazone)或其鹽(較佳為馬來酸鹽)、瑞格利杉(Reglixane)、內多利塔宗(Netoglitazone)、FK-614、利

佛利塔宗(Rivoglitazone)、W001/38325 中敘述之化合物、特沙利塔雜(Tesaglitazar)、拉加利塔雜(Ragaglitazar)、目雷利塔雜(Muraglitazar)、ONO-5816、依大利塔宗(Edaglitazone)、LM-4156、美塔利大森(Metaglidasen)(MBX-102)、那維利塔雜(Naveglitazar)、MX-6054、LY-510929、巴拉利塔宗(Balaglitazone)、T-131或其鹽、THR-0921等]、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑[例如，培欣(voglibose)、阿卡波糖(acarbose)、米格利妥(miglitol)、依米利特(emigliate)]、雙縮脲類[例如，苯乙雙脲、二甲雙脲、丁二脲或其鹽(例如，鹽酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽)]、胰島素促泌素[磺醯脲(例如，甲苯磺丁脲、優降糖、甲磺雙環脲、氯磺丙脲、甲磺氮桌脲、乙磺環己脲、氯苯磺醯吡咯啉脲、亞曼瑞等)、瑞帕利耐、絲那利耐、密帝利耐或其鈣鹽水合物、那替利耐]、GLP-1受體促效劑[例如，GLP-1、GLP-1MR製劑、NN-2211、AC-2993(exendin-4)、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH<sub>2</sub>、CJC-1131]、二肽基肽酶IV抑制劑(例如，NVP-DPP-278、PT-100、P32/98、P93/01、NVP-DPP-728、維達利亭(Vidagliptin)、沙雜利亭(Saxagliptin)、T-6666、西塔利亭(sitagliptin)、TS-021、阿洛利亭(alogliptin)或其鹽(較佳為苯甲酸鹽)、2-[[6-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]-3,4-二氫-3-甲基-2,4-二酮基-1(2H)-嘓啶基]甲基]-4-氟苯甲脞或其鹽(較佳為琥珀酸鹽)、2-[2-(3-(R)-氨基-哌啶-1-基)-5-氟-6-酮基-6H-嘓啶-1-基甲基]-苯甲脞或

其鹽(較佳為酒石酸鹽))、 $\beta 3$  促效劑(例如, AJ-9677)、胰澱粉樣多肽(amylin)促效劑[例如, 普蘭林太(pramlintide)]、磷酸酪胺酸磷酸酶抑制劑(例如, 鈦酸鈉)、葡萄糖生成作用抑制劑(例如, 肝糖磷解酶抑制劑、葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑、胰高血糖素拮抗劑)、SGLT(鈉-葡萄糖共同運輸子)抑制劑(例如, T-1095)、 $11\beta$ -羥基類固醇脫氫酶抑制劑(例如, BVT-3498)、脂網素或其促效劑、IKK 抑制劑(例如, AS-2868)、瘦體素抗阻改善藥物、生長激素釋放抑制因子受體促效劑(W001/25228、W003/42204、W098/44921、W098/45285、W099/22735 中敘述之化合物)、葡萄糖激酶活化劑(例如, RO-4389620、PSN-010)、GIP(葡萄糖依賴性胰島素促泌肽)、PACAP(腦垂體腺苷酸環化酶活化肽)、GPR119 促效劑(例如, PSN-119-1)等。

糖尿病併發症治療劑之實例包括醛糖還原酶抑制劑[例如, 托瑞司他(Tolrestat)、依帕司他(Epalrestat)、珍那司他(Zenarestat)、捉頗司他(Zopolrestat)、非達司他(Fidarestat)、明那司他(Minalrestat)、雷尼司他(ranirestat)、CT-112]、神經營養因子及其增加藥物[例如, NGF、NT-3、BDNF、W001/14372 中敘述之神經營養素製造-分泌促進劑(例如, 4-(4-氯苯基)-2-(2-甲基-1-咪唑基)-5-[3-(2-甲基苯氧基)丙基]噁唑)]、蛋白激酶(PKC)抑制劑[例如, 魯波西林(ruboxistaurin)甲磺酸鹽]、AGE 抑制劑[例如, ALT-945、皮瑪格代因(pimagedine)、吡妥沙辛(pyratoxanthine)、溴化 N-苯醯甲基噻唑鎊

(ALT-766)、EXO-226、ALT-711、吡哆啉(Pyridorin)、吡哆胺(Pyridoxamine)]、活性氧清除劑(例如，硫辛酸)、腦血管擴張劑[例如，太普萊(tiapuride)]、生長激素釋放抑制因子受體促效劑(例如，BIM23190)、細胞凋亡訊號調控激酶-1 (ASK-1)抑制劑等。

高脂血症治療劑之實例包括 HMG-CoA 還原酶抑制劑 [例如，普拉伐他汀(pravastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、福路伐他汀(fluvastatin)、匹塔伐他汀(pitavastatin)、羅素伐他汀(rosuvastatin)及其鹽(例如，鈉鹽、鈣鹽)]、角鯊烯合成酶抑制劑(例如，W097/10224 中敘述之化合物，例如 N-[[[(3R, 5S)-1-(3-乙醯氧基-2, 2-二甲基丙基)-7-氯-5-(2, 3-二甲氧苯基)-2-酮基-1, 2, 3, 5-四氫-4, 1-苯并噁吡呼-3-基]乙醯基]哌啶-4-乙酸)、纖維酸酯(fibrate)化合物[例如，倍紫纖維酸酯(bezafibrate)、克洛纖維酸酯(clofibrate)、辛纖維酸酯(simfibrate)、克利諾纖維酸酯(clinofibrate)]、抗氧化劑(例如，硫辛酸、丙丁酚)、ACAT 抑制劑[例如，阿瓦邁(Avasimibe)、伊氟邁(Eflucimibe)、佩替邁(pactimibe)]、陰離子交換樹脂[例如，可勒烯胺(cholestyramine)]、匹洛布克(probucol)、菸鹼酸藥物[例如，尼可目(nicomol)、百脂喜妥(niceritrol)]、廿碳戊酸乙酯、植物固醇(例如，大豆固醇、 $\gamma$ -谷維醇)等。

降血壓劑之實例包括血管收縮素轉化酶抑制劑[例

如，卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、德拉普利(delapril)]、血管收縮素 II 拮抗劑[例如，羅沙坦(losartan)、肯德沙坦錠(candesartan cilexetil)、愛普洛沙坦(eprosartan)、瓦沙坦(valsartan)、特密沙坦(telmisartan)、爾貝沙坦(irbesartan)、奧美沙坦酯(olmesartan medoxomil)、塔索沙坦(tasosartan)、1-[[2'-(2,5-二氫-5-酮基-4H-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基]-2-乙氧基-1H-苯并咪唑-7-甲酸]、鈣通道封阻劑[例如，玫尼滴平(manidipine)、尼費滴平(nifedipine)、安洛滴平(amlodipine)、愛佛尼滴平(efonidipine)、尼卡滴平(nicardipine)]、鉀通道開啓劑[例如，左馬加林(levcromakalim)、L-27152、AL0671、NIP-121]、可樂寧(clonidine)等。

減肥劑之實例包括作用於中樞神經系統之減肥劑[例如，地芬佛拉明(dexfenfluramine)、芬佛拉明(fenfluramine)、酚特明(phentermine)、西布曲明(sibutramine)、安非拉蒙(amfepramone)、地塞酚塔明(dexamphetamine)、氣苯咪咧啉(mazindol)、苯基丙醇胺、氣苳苳丙胺(clobenzorex)；MCH 受體拮抗劑(例如，SB-568849；SNAP-7941；WO 01/82925 及 WO 01/87834 中敘述之化合物)、神經胜肽 Y 拮抗劑(例如，CP-422935)；大麻鹼受體拮抗劑(例如，SR-141716、SR-147778)；葛瑞林(ghrelin)拮抗劑； $11\beta$ -羥基類固醇脫氫酶抑制劑(例如，BVT-3498)]、胰脂肪酶抑制劑[例如，奧利司他



(orlistat)、西替利達(cetilistat)(ATL-962)]、 $\beta$ 3 促效劑(例如, AJ-9677)、抑制食慾之胜肽[例如, 瘦體素、CNTF(纖毛狀神經營養因子)]、縮膽囊肽促效劑[例如, 林替崔特(lintitript)、FPL-15849]、餵飼制止劑(例如, P-57)、ACC2 抑制劑(例如, CP-640186)等。

利尿劑之實例包括黃嘌呤衍生物(例如, 柳酸鈉與可可鹼、柳酸鈣與可可鹼等)、噻吡化物(thiazide)製劑(例如, 乙噻吡化物、環戊噻吡化物、三氯甲噻吡化物、雙氫氣噻吡化物、氫氣甲噻吡化物、苜雙氫氣噻吡化物、五氯噻吡化物、多噻吡化物、甲氯噻吡化物)、抗醛固酮製劑(例如, 螺旋內酯固醇、三胺喋呤(triamterene))、碳酸鹽脫水酶抑制劑(例如, 乙醯唑胺)、氯苯磺醯胺製劑[例如, 氣噻酮、倍可降(mefruside)、達帕胺(indapamide)]、阿佐西邁(azosemide)、異山梨糖醇、利尿酸、皮瑞塔耐(piretanide)、丁苯氧酸(bumetanide)、利尿磺胺(furosemide)等。

化學治療劑之實例包括烷化劑[例如, 環磷醯胺、愛佛沙邁(ifosfamide)]、新陳代謝拮抗劑(例如, 胺甲喋呤(methotrexate)、5-氟尿嘧啶)、抗腫瘤抗生素[例如, 絲裂黴素、阿黴素(adriamycin)]、植物衍生之抗腫瘤劑[例如, 長春新鹼、溫得辛(vindesine)、紫杉醇]、順鉑錠、卡鉑錠(carboplatin)、依托泊苷(etoposide)等; 其中, 以 5-氟尿嘧啶衍生物例如飛耳突隆(Furtulon)與新飛耳突隆(NeoFurtulon)較佳。

免疫治療劑之實例包括由微生物或細菌衍生的成分 [例如，牧胺醯基(muramyl)二肽衍生物、匹西巴尼(Picibanil)]、具免疫潛力活性之多醣類 [例如，香菇糖、裂褶菌多醣、蛋白多醣(krestin)]、利用遺傳工程技術製得之細胞介素 [例如，干擾素、介白素(IL)]、群落刺激因子 (例如，粒性細胞群落刺激因子、促紅血球生成素)；其中，較佳者為介白素例如 IL-1、IL-2、IL-12 等。

抗炎藥物之實例包括非類固醇性抗炎劑例如阿斯匹靈(aspirin)、乙醯胺酚(acetaminophen)、消炎痛(indomethacin)等。

抗血栓劑之實例包括肝素 [例如，肝素鈉、肝素鈣、達特杷寧鈉(dalteparin sodium)]、殺鼠靈(warfarin)(例如，殺鼠靈鉀)、抗凝血酶藥物 [例如，阿拉加本(argatroban)]、血栓溶解劑 [例如，尿激酶、替索激酶(tisokinase)、阿替普酶(alteplase)、那替普酶(nateplase)、蒙替普酶(montepase)、帕米替普酶(pamiteplase)]、血小板凝集抑制劑 [例如，鹽酸得泰寧(ticlopidine)、西羅塔唑(cilostazol)、愛可沙酸乙酯(ethyl icosapentate)、貝拉普洛鈉(beraprost sodium)、鹽酸莎波酸酯(sarpogrelate)] 等。

骨質疏鬆症治療劑之實例包括  $\alpha$  骨化醇(alfacalcidol)、鈣三醇、依降鈣素(elcatonin)、鮭魚降鈣素、雌三醇、異丙黃酮、帕米磷酸(pamidronate)二鈉、阿蘭卓酸(alendronate)鈉水合物、因卡卓酸(incadronate)

二鈉、利塞膦酸(risedronate)二鈉等。

維生素之實例包括維生素 B<sub>1</sub>、維生素 B<sub>12</sub> 等。

癡呆症用藥之實例包括達可寧(tacrine)、多奈培齊(donepezil)、利佛斯狄明(rivastigmine)、加蘭他敏(galanthamine)等。

頻尿或尿失禁治療劑之實例包括鹽酸福樂舒(flavoxate)、鹽酸氧布托寧(oxybutynin)、鹽酸普洛派佛(propiverine)等。

排尿困難治療劑之實例包括乙醯膽鹼酯酶抑制劑[例如，地斯的明(distigmine)]等。

進一步地，於動物模式及臨床狀況中建立之具改善惡病質作用之藥物例如環氧酶抑制劑(例如，消炎痛)、黃體酮衍生物(例如，乙酸甲地孕酮)、類皮質糖類[例如，地塞米松(dexamethasone)]、滅吐靈(metoclopramide)製劑、四氫大麻酚製劑、脂肪代謝改善劑(例如，廿碳戊酸)、生長激素、IGF-1、惡病質誘發因子例如 TNF- $\alpha$ 、LIF、IL-6、製瘤素 M(oncostatin M)等之抗體等，可與本發明化合物組合使用。

再者，糖化作用抑制劑(例如，ALT-711)、神經再生促進藥物[例如，Y-128、VX853、普羅沙泰(prosaptide)]、抗抑鬱劑[例如，去鬱敏(desipramine)、阿米替靈(amitriptyline)、丙咪吡(imipramine)]、抗痙攣劑[例如，拉姆提汀(lamotrigine)、除癲達(Trileptal)、左乙拉西坦(Keppra)、佐內格蘭(Zonegran)、普瑞巴林

(Pregabalin)、哈可絲瑞(Harkoseride)、卡馬西平(carbamazepine)]、抗心律不整劑[例如，慢心利(mexiletine)]、乙醯膽鹼受體配位體(例如，ABT-594)、內皮素受體拮抗劑(例如，ABT-627)、單胺攝取抑制劑[例如，挫麥醇(tramadol)]、麻醉鎮痛劑(例如，嗎啡)、GABA受體促效劑[例如，加巴噴丁(gabapentin)、加巴噴丁MR製劑]、 $\alpha_2$ -受體促效劑(例如，可樂寧(clonidine))、局部鎮痛劑(例如，辣椒素)、抗焦慮藥物(例如，苯并噻吡呼)、磷酸二酯酶抑制劑[例如，西地那非(sildenafil)]、多巴胺受體促效劑[例如，阿撲嗎啡(apomorphine)]、咪達唑侖(midazolam)、酮康唑(Ketoconazole)等亦可與本發明化合物組合使用。

組合藥物較佳為胰島素製劑、PPAR功能調節劑(較佳為皮利酮或其鹽酸鹽)、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑(較佳為培欣)、雙縮脲(較佳為二甲雙脲或其鹽酸鹽)、磺醯脲(較佳為優降糖、亞曼瑞)、密帝利耐或其鈣鹽水合物、那替利耐、二肽基肽酶IV抑制劑(較佳為阿洛利亭或其苯甲酸鹽、2-[[[6-[(3R)-3-胺基-1-哌啶基]-3,4-二氫-3-甲基-2,4-二酮基-1(2H)-嘓啶基]甲基]-4-氟苯甲腈或其琥珀酸鹽、2-[2-(3-(R)-胺基-哌啶-1-基)-5-氟-6-酮基-6H-嘓啶-1-基甲基]-苯甲腈或其酒石酸鹽)等。

藉由組合本發明化合物與附隨藥物，可達成例如下文所述之優越效果：

(1) 相較於單一投與本發明化合物或附隨藥物，本發明化

合物或附隨藥物之劑量減少；

(2) 藉由選擇與本發明化合物具有不同作用及機制之附隨藥物，治療期間得以設定得更長；

(3) 藉由選擇與本發明化合物具有不同作用及機制之附隨藥物，得以設計持續之治療效果；

(4) 藉由組合使用本發明化合物與附隨藥物，可獲得增效作用。

於組合使用本發明化合物及附隨藥物時，本發明化合物與附隨藥物之投與時間並未受限，可同時或錯開時間投與病患。附隨藥物之劑量可根據臨床使用劑量決定，及可視投與對象、投與途徑、疾病、組合等適當選定。

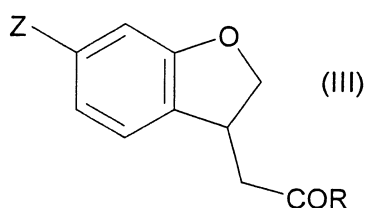
關於本發明化合物與附隨藥物之投與模式，可述及者為下述方法：(1)同時調配本發明化合物與附隨藥物，得到供投與之單一製劑；(2)分別調配本發明化合物及附隨藥物，得到兩種製劑，彼等經由相同投與途徑同時投與；(3)分別調配本發明化合物及附隨藥物，得到兩種製劑，彼等經由相同投與途徑錯開時間投與；(4)分別調配本發明化合物及附隨藥物，得到兩種製劑，彼等經由不同投與途徑同時投與；(5)分別調配本發明化合物及附隨藥物，得到兩種製劑，彼等經由不同投與途徑錯開時間投與(例如，依本發明化合物然後附隨藥物之順序投與，或依相反順序投與)等。

本發明亦有關有用之化合物，(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基)乙酸，其係用於製造本發明化合物或其鹽

之起始物質。

該化合物舉例而言，可根據下述實例 17 中敘述之方法予以製造；其可呈消旋物或光學活性型。至於該化合物之鹽，可述及者為與化合物(I)之鹽類似者，較佳者為金屬鹽。

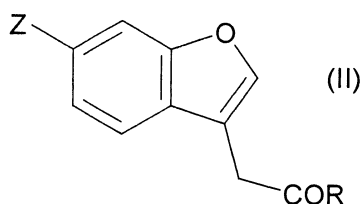
此外，本發明提供下式(III)所示化合物或其鹽之光學活性型之製法：



式中，

Z 為鹵原子或視需要經取代之羥基；及

R 為視需要經取代之羥基；該方法包括使下式(II)所示化合物或其鹽進行不對稱還原反應：



式中各符號如上文所界定。

此處，Z 較佳為羥基或 C<sub>1-6</sub> 烷氧基，更佳為羥基。

R 較佳為羥基或 C<sub>1-6</sub> 烷氧基，更佳為羥基。

至於化合物(II)與化合物(III)之鹽，可述及者分別為與化合物(I)之鹽類似者，較佳者為金屬鹽。

### 實例

茲參照下述參考例、實例、調配例及實驗例進一步詳細說明本發明，彼等僅為實施例，不擬構成侷限，且在不

偏離本發明範圍下，可加以變化。

下文參考例及實例中之「室溫」一詞表示通常約 10°C 至約 35°C 之範圍。化學產率為單離產率(莫耳/莫耳%)或係利用高效能液相層析法獲得。光學活性型之光學純度(不對稱產率)根據鏡像異構物過量值(% e. e.)評估。鏡像異構物過量值利用下式決定：

$$\text{鏡像異構物過量值}(\% \text{ e. e.}) = 100 \times [(\text{R}) - (\text{S})] / [(\text{R}) + (\text{S})]$$

或  $100 \times [(\text{S}) - (\text{R})] / [(\text{R}) + (\text{S})]$

式中(R)與(S)各自為各鏡像異構物於高效能液相層析法中之面積。

層析法所用溶劑呈容積%，其餘「%」為重量%。

數據中未包含由於寬峰而無法利用質子 NMR 光譜證實之 OH 質子、NH 質子等。

本文所用之其他符號具有下示意義：

s：單峰

d：二重峰

t：三重峰

q：四重峰

m：多重峰

br：寬峰

J：偶合常數

Hz：赫茲

CDCl<sub>3</sub>：氘化氯仿

DMSO-d<sub>6</sub>：氘化二甲亞砜

<sup>1</sup>H NMR：質子核磁共振

(R, R)-Me-BPE：(+)-1, 2-雙((2R, 5R)-2, 5-二甲基磷烷)乙烷

(S, S)-Et-FerroTANE：(-)-1, 1'-雙((2S, 4S)-2, 4-二乙基磷烷)二茂鐵

於下文參考例及實例中，熔點、質譜(MS)與核磁共振光譜(NMR)係於下文條件下進行測量。

熔點測量工具：使用 Yanagimoto 微熔點測量裝置或 Büchi 熔點測量裝置 B-545 型。

MS 測量工具：Waters Corporation ZMD, Waters Corporation ZQ2000 或 Micromass Ltd., II 型平臺。

電離方法：電噴灑離子化法(ESI)或大氣壓化學電離法(APCI)。除非詳細指明，否則係使用 ESI。

NMR 測量工具：Varian Inc. Varian Gemini 200 (200 MHz), Varian Gemini 300 (300 MHz), Bruker BioSpin Corp. AVANCE 300, JEOL JNM-AL400。

於參考例及實例中，係於下文條件下利用製備性 HPLC 進行純化。

製備性 HPLC 工具：Gilson, Inc., 高產能純化系統

管柱：YMC Combiprep ODS-A S-5 微米，20 × 50 毫米

溶劑：

溶液 A；含 0.1% 三氟乙酸之水，

溶液 B；含 0.1% 三氟乙酸之乙腈

梯度週期 A：0.00 分鐘(溶液 A/溶液 B= 90/10)，1.20 分



鐘(溶液 A/溶液 B=90/10)，4.75 分鐘(溶液 A/溶液 B=0/100)，7.30 分鐘(溶液 A/溶液 B=0/100)，7.40 分鐘(溶液 A/溶液 B=90/10)，7.50 分鐘(溶液 A/溶液 B=90/10)。

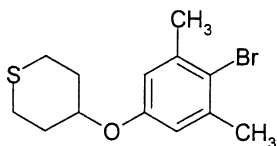
梯度週期 B: 0.00 分鐘(溶液 A/溶液 B=95/5)，1.00 分鐘(溶液 A/溶液 B=95/5)，5.20 分鐘(溶液 A/溶液 B=5/95)，6.40 分鐘(溶液 A/溶液 B=5/95)，6.50 分鐘(溶液 A/溶液 B=95/5)，6.60 分鐘(溶液 A/溶液 B=95/5)。

流速：25 毫升/分鐘，

檢測法：UV 220 奈米(nm)

於實例中，高效能液相層析法條件「滯留時間」括弧中之數值顯示該光學異構物混合物中所產生的各光學異構物之比率。

參考例 1 4-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)四氫-2H-噻喃

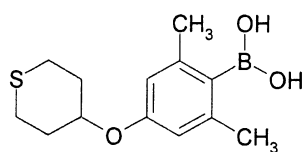


於 4-溴-3,5-二甲基苯酚(0.201 克，1.00 毫莫耳)、四氫-2H-噻喃-4-醇(0.130 克，1.10 毫莫耳)與三苯膦(0.341 克，1.30 毫莫耳)之四氫呋喃(5 毫升)溶液中，添加偶氮二甲酸二乙酯(於甲苯中之 40%溶液，0.591 毫升，1.30 毫莫耳)，於室溫攪拌此混合物 1.5 小時。接著添加四氫-2H-噻喃-4-醇(0.0591 克，0.500 毫莫耳)、三苯膦(0.157 克，0.600 毫莫耳)與偶氮二甲酸二乙酯(於甲苯中之 40%溶液，0.272 毫升，0.600 毫莫耳)，進一步攪拌此混合物 1.5 小時。減壓濃縮反應混合物，殘留物利用矽膠

管柱層析法進行純化(乙酸乙酯:己烷=0:100-20:80),  
得到呈無色結晶之標題化合物(0.261克,產率86%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.93-2.07(2H, m), 2.10-2.23(2H, m),  
2.37(6H, s), 2.49-2.61(2H, m), 2.85-2.98(2H, m),  
4.26-4.35(1H, m), 6.65(2H, s).

參考例 2 [2,6-二甲基-4-(四氫-2H-噻喃-4-基氧基)苯基]硼酸(boronic acid)

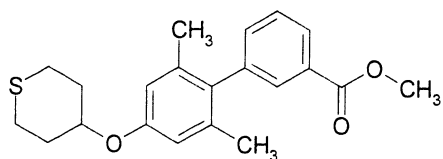


-78°C 下,於 4-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)四氫-2H-噻喃(3.01 克, 10.0 毫莫耳)之四氫呋喃溶液(50 毫升)中,逐滴添加正丁基鋰己烷溶液(1.6 M, 6.57 毫升, 10.5 毫莫耳),相同溫度下,攪拌此反應混合物 1.5 小時。添加硼酸三異丙酯(6.92 毫升, 30.0 毫莫耳),攪拌此混合物隔夜,其間令混合物回升至室溫。以冰冷卻反應混合物,添加 2 M 鹽酸(50 毫升),攪拌此混合物 2.5 小時。分離水層與有機層,有機層以飽和鹽水及飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌,同時調至中性。此有機層以無水硫酸鎂乾燥,減壓濃縮。殘留物以冷己烷洗滌,得到呈無色結晶之標題化合物(1.89 克,產率 71%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.90-2.06(2H, m), 2.09-2.23(2H, m),  
2.35(6H, s), 2.48-2.62(2H, m), 2.83-2.98(2H, m),  
4.28-4.40(1H, m), 6.51(2H, s), 6.59(2H, s).

參考例 3 2',6'-二甲基-4'-(四氫-2H-噻喃-4-基氧基)

## 聯苯-3-甲酸甲酯

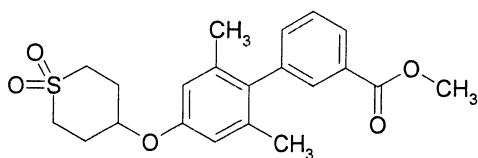


以參考例 6 之相同方式，由 [2,6-二甲基-4-(四氫-2H-噻喃-4-基氧基)苯基] 酞酸與 3-溴-苯甲酸甲酯製得呈無色結晶之化合物。

產率 86%

熔點 69 至 71°C

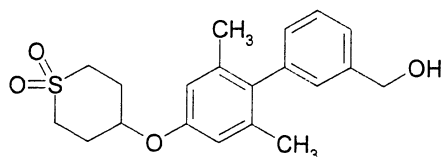
參考例 4 4'-[(1,1-二氧離子基四氫-2H-噻喃-4-基)氧基]-2',6'-二甲基聯苯-3-甲酸甲酯



以冰冷卻下，於 2',6'-二甲基-4'-(四氫-2H-噻喃-4-基氧基)聯苯-3-甲酸甲酯 (1.56 克, 4.38 毫莫耳) 之乙酸乙酯 (20 毫升) 溶液中，添加間氯過苯甲酸 (65%, 2.44 克, 9.20 毫莫耳)，攪拌此混合物 16 小時，其間令混合物逐漸回升至室溫。添加乙酸乙酯於反應混合物。此混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液與硫代硫酸鈉水溶液之混合物洗滌，然後以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮。殘留物以乙酸乙酯-己烷再結晶，得到呈無色結晶之標題化合物 (1.45 克，產率 85%)。

熔點 180°C

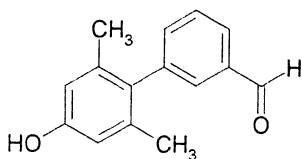
參考例 5 {4'-[(1,1-二氧離子基四氫-2H-噻喃-4-基)氧基]-2',6'-二甲基聯苯-3-基} 甲醇



以冰冷卻下，於 4'-[(1,1-二氧離子基四氫-2H-噻喃-4-基)氧基]-2',6'-二甲基聯苯-3-甲酸甲酯(0.128 克，0.33 毫莫耳)之四氫呋喃(2 毫升)溶液中，分少量多次添加氫化鋁鋰(80%，15.7 毫克，0.33 毫莫耳)，此混合物於相同溫度攪拌 1.5 小時。分少量多次添加硫酸鈉 10 水合物(0.106 克，0.33 毫莫耳)至反應混合物中，於室溫攪拌此混合物 1 小時。通過矽藻土過濾去除不溶物質，減壓濃縮濾液，得到呈無色非晶粉末之標題化合物(0.111 克，產率 93%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.76(1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 2.00(6H, s), 2.29-2.44(2H, m), 2.44-2.58(2H, m), 2.87-3.02(2H, m), 3.37-3.53(2H, m), 4.63-4.70(1H, m), 4.74(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.68(2H, s), 7.05(1H, dt,  $J=7.4, 1.5\text{Hz}$ ), 7.12(1H, s), 7.31-7.38(1H, m), 7.42(1H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ).

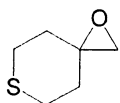
參考例 6 4'-羥基-2',6'-二甲基聯苯-3-甲醛



使 4-溴-3,5-二甲基苯酚(10.3 克，51.0 毫莫耳)與(3-

甲醯基苯基)酮酸(7.67克, 51.2毫莫耳)溶於1 M 碳酸鈉水溶液(150毫升)、乙醇(50毫升)與甲苯(150毫升)之混合物中。經氫氣替換後, 添加肆(三苯膦)鈀(0)(2.95克, 2.55毫莫耳), 氫氣氛圍下, 於80°C攪拌反應混合物24小時。令反應混合物冷卻, 添加水。此混合物以乙酸乙酯稀釋, 通過矽藻土過濾去除不溶物質, 其濾液之有機層以飽和鹽水洗滌, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓濃縮。殘留物利用矽膠管柱層析法進行純化(乙酸乙酯: 己烷=10: 90-40: 60), 得到呈淡黃色結晶之標題化合物(9.53克, 產率83%)。MS  $m/z$  227 (M+H)<sup>+</sup>

參考例 7 1-噶-6-噻螺[2.5]辛烷

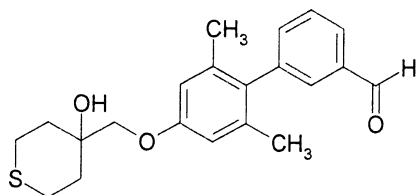


室溫下, 於碘化三甲基硫福宋鎊(sulfoxonium)(37.1克, 165.1毫莫耳)之二甲亞砷(120毫升)懸浮液中, 緩緩添加氫化鈉(60%油溶液, 6.10克, 152.4毫莫耳), 氫氣氛圍下, 攪拌此混合物1小時。以20分鐘逐滴添加四氫-4H-噻喃-4-酮(14.8克, 127.0毫莫耳)之二甲亞砷(60毫升)溶液至反應混合物中, 於室溫攪拌此反應溶液14小時。以水稀釋混合物, 並以乙醚萃取。其有機層相繼以水與飽和鹽水洗滌, 以無水硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮。殘留物於室溫下靜置, 其結晶沉澱以少量己烷洗滌, 乾燥, 得到呈無色針晶之標題化合物(8.22克, 產率50%)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.69-1.82(2H, m), 1.93-2.09(2H, m),

2.56-2.73(4H, m), 2.85-3.01(2H, m).

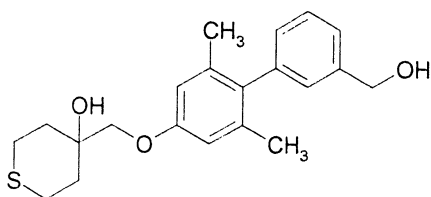
參考例 8 4'-[(4-羥基四氫-2H-噻喃-4-基)甲氧基]-2',6'-二甲基聯苯-3-甲醛



室溫下，於 1-噶-6-噻螺[2.5]辛烷(6.33 克，48.6 毫莫耳)與 4'-羥基-2',6'-二甲基聯苯-3-甲醛(10.0 克，44.2 毫莫耳)之 N,N-二甲基甲醯胺(150 毫升)溶液中，添加碳酸鉀(6.11 克，44.2 毫莫耳)，此混合物於 100°C 攪拌 12 小時。減壓濃縮反應混合物，殘留物以 1 M 鹽酸中和，此混合物以乙酸乙酯萃取。萃取物以無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮。殘留物以二異丙醚結晶，得到呈無色結晶之標題化合物(12.3 克，產率 78%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.77-1.91(2H, m), 2.00(6H, s), 2.06-2.16(2H, m), 2.19(1H, s), 2.42-2.53(2H, m), 3.04-3.18(2H, m), 3.81(2H, s), 6.69(2H, s), 7.41(1H, dt,  $J=7.5, 1.5\text{Hz}$ ), 7.59(1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.66(1H, t,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.87(1H, dt,  $J=7.5, 1.5\text{Hz}$ ), 10.05(1H, s).

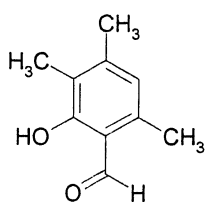
參考例 9 4-([3'-(羥甲基)-2,6-二甲基聯苯-4-基]氧基)甲基)四氫-2H-噻喃-4-醇



以冰冷卻下，於 4'-[(4-羥基四氫-2H-噻喃-4-基)甲氧基]-2',6'-二甲基聯苯-3-甲醛(2.12 克，5.95 毫莫耳)之四氫呋喃(8 毫升)與甲醇(4 毫升)混合溶劑溶液中，添加硼氫化鈉(0.225 克，5.95 毫莫耳)，此混合物於相同溫度攪拌 20 分鐘。減壓濃縮反應溶液，添加氯化銨水溶液於殘留物，此混合物以乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，得到呈無色結晶之標題化合物(1.87 克，產率 88%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.70(1H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 1.76-1.90(2H, m), 2.01(6H, s), 2.05-2.16(2H, m), 2.20(1H, s), 2.40-2.53(2H, m), 3.03-3.18(2H, m), 3.80(2H, s), 4.73(2H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 6.67(2H, s), 7.02-7.09(1H, m), 7.12(1H, s), 7.31-7.37(1H, m), 7.41(1H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ).

參考例 10 2-羥基-3,4,6-三甲基苯甲醛

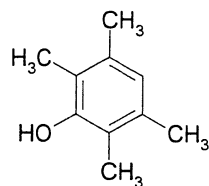


以冰冷卻 2,3,5-三甲基苯酚(13.6 克，100 毫莫耳)之二氯甲烷(20 毫升)溶液，氮氣氛圍下，以 0.5 小時逐滴添加四氯化鈦(41.7 克，220 毫莫耳)，攪拌此反應混合物 1 小時。逐滴添加二氯甲基甲基醚(11.5 克，100 毫莫耳)，進一步攪拌此混合物 6 小時。以飽和氯化銨水溶液處理反應混合物，並以二氯甲烷萃取。萃取物相繼以稀鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，

減壓濃縮。殘留物利用矽膠管柱層析法進行純化(乙酸乙酯：己烷=5：95-50：50)，得到呈淡褐色結晶之標題化合物(6.58克，產率40%)。

MS  $m/z$  165 (M+H)<sup>+</sup>

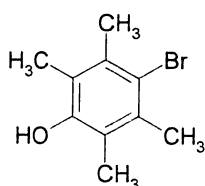
參考例 11 2,3,5,6-四甲基苯酚



使 2-羥基-3,4,6-三甲基苯甲醛(6.58克，40.1毫莫耳)溶於甲醇(120毫升)中，氫氣氛圍(汽球壓力)下，添加 10%鈀-碳(50%含水產物，1.0克)，此混合物於室溫攪拌 22 小時。過濾去除觸媒，減壓濃縮濾液。結晶沉澱以甲醇再結晶，得到呈無色結晶之標題化合物(0.73克，產率12%)。減壓濃縮母液，得到第二批產物(5.10克，產率85%)。

MS  $m/z$  151 (M+H)<sup>+</sup>

參考例 12 4-溴-2,3,5,6-四甲基苯酚



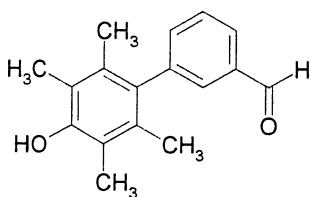
室溫下，於 2,3,5,6-四甲基苯酚(5.10克，34.0毫莫耳)之乙酸(90毫升)懸浮液中，逐滴添加溴(1.98毫升，38.6毫莫耳)之乙酸(30毫升)溶液，攪拌此混合物 5 小時。減壓濃縮反應混合物，殘留物以乙酸乙酯稀釋，並相繼以硫代硫酸鈉水溶液及飽和鹽水洗滌。其有機層以無水硫酸



鎂乾燥，減壓濃縮。結晶沉澱以石油醚洗滌，得到呈淡黃色結晶之標題化合物(5.10 克，產率 66%)。減壓濃縮母液，以石油醚洗滌，得到第二批產物(1.38 克，產率 18%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.23(6H, s), 2.40(6H, s), 4.59(1H, s).

參考例 13 4'-羥基-2',3',5',6'-四甲基聯苯-3-甲醛

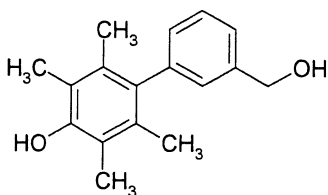


以參考例 6 之相同方式，由 4-溴-2,3,5,6-四甲基苯酚與(3-甲醯基苯基)酞酸製得呈無色結晶之化合物。

產率 79%

MS  $m/z$  255 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

參考例 14 3'-(羥甲基)-2,3,5,6-四甲基聯苯-4-醇

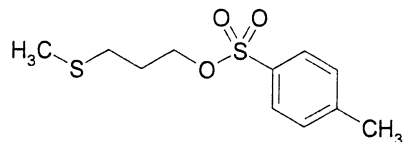


以冰冷卻 4'-羥基-2',3',5',6'-四甲基聯苯-3-甲醛(2.03 克，8.00 毫莫耳)之甲醇(10 毫升)與四氫呋喃(20 毫升)混合溶劑溶液，添加硼氫化鈉(90%，0.336 克，8.00 毫莫耳)，氮氣氛圍下，攪拌此混合物 2 小時。以稀鹽酸處理反應混合物，並以乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮。所得結晶以庚烷-乙酸乙酯再結晶，得到呈無色結晶之標題化合物(1.90 克，產

率 93%)。

熔點 152 至 153°C

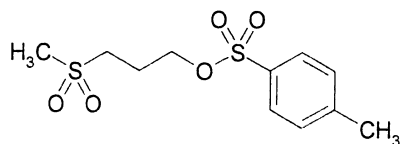
參考例 15 4-甲基苯磺酸 3-(甲硫基)丙酯



以冰冷卻 3-(甲硫基)-1-丙醇(5.30 克, 50.0 毫莫耳)、三乙胺(10.5 毫升, 75.0 毫莫耳)與 N,N,N',N'-四甲基-1,6-己二胺(0.861 克, 5.00 毫莫耳)之甲苯(50 毫升)溶液, 氮氣氛圍下, 逐滴添加對甲苯磺醯氯(14.3 克, 75.0 毫莫耳)之甲苯(50 毫升)溶液。逐滴添加完後, 攪拌此混合物 3 小時, 其間令混合物回升至室溫。添加水至反應混合物中, 此混合物以乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌, 以無水硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮。殘留物利用矽膠管柱層析法進行純化(乙酸乙酯: 己烷=10: 90-40: 60), 得到呈無色油之標題化合物(12.2 克, 產率 94%)。

MS m/z 261 (M+H)<sup>+</sup>

參考例 16 4-甲基苯磺酸 3-(甲基磺醯基)丙酯

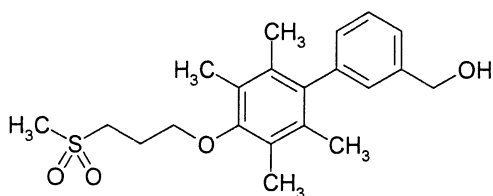


以冰冷卻下, 於 4-甲基苯磺酸 3-(甲硫基)丙酯(12.2 克, 46.9 毫莫耳)之甲醇(250 毫升)溶液中, 逐滴添加過氧硫酸鉀(商品名: OXONE, 57.7 克, 93.8 毫莫耳)之水(250 毫升)溶液。逐滴添加完後, 攪拌此混合物 20 小時, 其間令混合物逐漸回升至室溫。減壓蒸發甲醇, 此混合物以水

稀釋，並以乙酸乙酯萃取有機物質。萃取物以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮。結晶沉澱以乙酸乙酯-庚烷洗滌，得到呈無色結晶之標題化合物(13.1克，產率96%)。

MS  $m/z$  293 (M+H)<sup>+</sup>

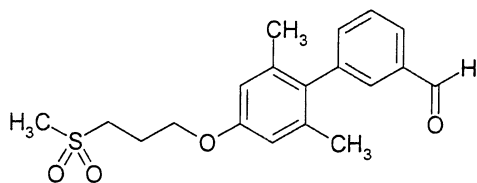
參考例 17 {2', 3', 5', 6'-四甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基} 甲醇



於 3'-(羥甲基)-2, 3, 5, 6-四甲基聯苯-4-醇(0.616克，2.40 毫莫耳)與 4-甲基苯磺酸 3-(甲基磺醯基)丙酯(1.05 克，3.60 毫莫耳)之 N,N-二甲基甲醯胺(5 毫升)溶液中，添加碳酸鉀(0.597 克，4.32 毫莫耳)，氮氣氛圍下，於 90°C 攪拌此混合物 12 小時。添加水至反應混合物中，此混合物以乙酸乙酯萃取。萃取物相繼以 1M 氫氧化鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮。殘留物利用矽膠管柱層析法進行純化(乙酸乙酯：己烷= 40：60-80：20)，所得結晶以庚烷-乙酸乙酯再結晶，得到呈無色結晶之標題化合物(0.577 克，產率 85%)。

熔點 132 至 134°C

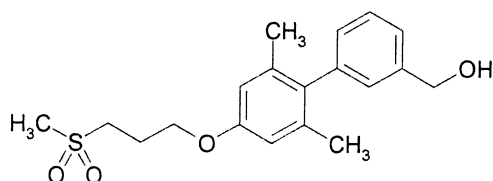
參考例 18 2', 6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-甲醚



於 4'-羥基-2',6'-二甲基聯苯-3-甲醛(2.26 克, 10.0 毫莫耳)與 4-甲基苯磺酸 3-(甲基磺醯基)丙酯(3.51 克, 12.0 毫莫耳)之 N,N-二甲基甲醯胺(20 毫升)溶液中, 添加碳酸鉀(1.80 克, 13.0 毫莫耳), 氮氣氛圍下, 於 90°C 攪拌此混合物 24 小時。添加水至反應混合物中, 此混合物以乙酸乙酯萃取。萃取物相繼以 1 M 氫氧化鈉水溶液及飽和鹽水洗滌, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓濃縮。殘留物利用矽膠管柱層析法進行純化(乙酸乙酯: 己烷=40:60-80:20), 所得結晶以庚烷-乙酸乙酯再結晶, 得到呈無色結晶之標題化合物(2.68 克, 產率 77%)。

MS  $m/z$  347 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

參考例 19 {2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基} 甲醇

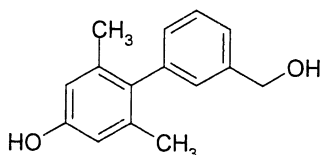


以冰冷卻 2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-甲醛(2.66 克, 7.68 毫莫耳)之甲醇(10 毫升)與四氫呋喃(20 毫升)混合溶劑溶液, 添加硼氫化鈉(90%, 0.323 克, 7.68 毫莫耳), 氮氣氛圍下, 攪拌此混合物 6 小時。以稀鹽酸處理反應混合物, 並以乙酸乙酯萃取。萃取物以

飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮。所得結晶以庚烷-乙酸乙酯再結晶，得到呈無色結晶之標題化合物(2.60克，產率97%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.68(1H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 2.00(6H, s), 2.30-2.40(2H, m), 2.97(3H, s), 3.24-3.31(2H, m), 4.13(2H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 4.73(2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 6.64(2H, s), 7.03-7.08(1H, m), 7.12(1H, s), 7.31-7.37(1H, m), 7.41(1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ).

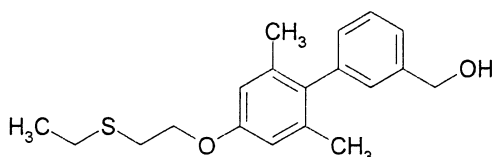
參考例 20 3'-(羥甲基)-2,6-二甲基聯苯-4-醇



以冰冷卻 4'-羥基-2',6'-二甲基聯苯-3-甲醛(6.95克, 30.7毫莫耳)之甲醇(30毫升)與四氫呋喃(60毫升)混合溶劑溶液，添加硼氫化鈉(90%, 1.29克, 30.7毫莫耳)，氮氣氛圍下，攪拌此混合物 20 小時，其間令混合物逐漸回升至室溫。減壓濃縮反應混合物，殘留物以稀鹽酸處理，此混合物以乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮。所得結晶以庚烷-乙酸乙酯再結晶，得到呈無色結晶之標題化合物(6.56克，產率93%)。

熔點  $175^\circ\text{C}$

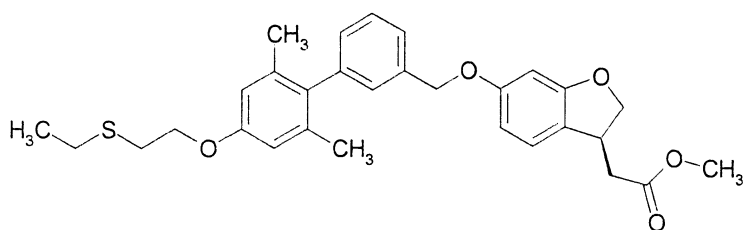
參考例 21 {4'-[2-(乙硫基)乙氧基]-2',6'-二甲基聯苯-3-基} 甲醇



於 3'-(羥甲基)-2,6-二甲基聯苯-4-醇(1.83 克, 8.00 毫莫耳)與 2-氯乙基乙基硫化物(1.07 毫升, 12.0 毫莫耳)之 N,N-二甲基甲醯胺(15 毫升)溶液中, 添加碳酸鉀(1.33 克, 9.60 毫莫耳)與碘化鉀(0.132 克, 0.800 毫莫耳), 氮氣氛圍下, 於 95°C 攪拌此混合物 24 小時。添加水至反應混合物中, 以乙酸乙酯萃取此混合物。萃取物相繼以 1 M 氫氧化鈉水溶液及飽和鹽水洗滌, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓濃縮。殘留物利用矽膠管柱層析法進行純化(乙酸乙酯: 己烷=10: 90-50: 50), 得到呈無色油之標題化合物(1.19 克, 產率 47%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.31(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.67(1H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 2.00(6H, s), 2.67(2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.92(2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.16(2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.73(2H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 6.66(2H, s), 7.06(1H, dt,  $J=7.3, 1.3\text{Hz}$ ), 7.12(1H, s), 7.30-7.36(1H, m), 7.41(1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ).

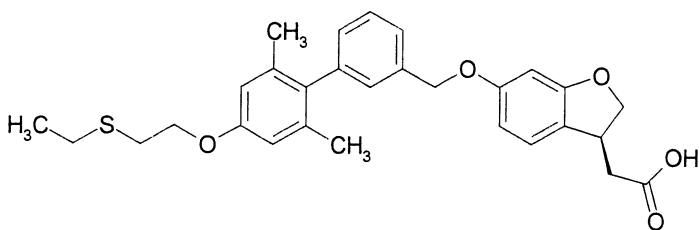
參考例 22 [(3S)-6-({4'-[2-(乙硫基)乙氧基]-2',6'-二甲基聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基] 乙酸甲酯



攪拌 [(3S)-6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯 (0.250 克, 1.20 毫莫耳)、{4'-[2-(乙硫基)乙氧基]-2',6'-二甲基聯苯-3-基}甲醇 (0.380 克, 1.20 毫莫耳) 與三丁膦 (0.388 克, 1.92 毫莫耳) 之甲苯 (20 毫升) 溶液, 添加 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶 (0.484 克, 1.92 毫莫耳), 氮氣氛圍下, 於室溫此混合物攪拌 1 小時。添加己烷 (10 毫升) 至反應混合物中, 過濾去除不溶物沉澱, 減壓濃縮濾液。殘留物利用矽膠管柱層析法進行純化 (乙酸乙酯: 己烷 = 5:95-40:60), 得到呈淡黃色油之標題化合物 (0.363 克, 產率 60%)。

MS  $m/z$  507 (M+H)<sup>+</sup>

參考例 23 [(3S)-6-({4'-[2-(乙硫基)乙氧基]-2',6'-二甲基聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸

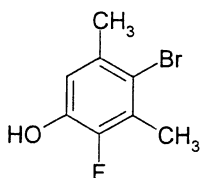


於 [(3S)-6-({4'-[2-(乙硫基)乙氧基]-2',6'-二甲基聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯 (0.358 克, 0.707 毫莫耳) 之甲醇 (1.5 毫升) 與四氫呋 (3 毫升) 混合溶劑溶液中, 添加 2 M 氫氧化鈉水溶液 (1 毫升), 此混合物於 50°C 攪拌 1.5 小時。以水稀釋化合物, 以 1M 鹽酸酸化, 並以乙酸乙酯萃取。萃取鹽水洗滌, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓濃縮, 得

之標題化合物(0.309 克，產率 89%)。

MS  $m/z$  493 (M+H)<sup>+</sup>

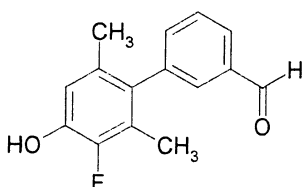
參考例 24 4-溴-2-氟-3,5-二甲基苯酚



於 4-溴-3,5-二甲基苯酚(2.00 克，9.95 毫莫耳)之 1,2-二氯乙烷(20 毫升)溶液中，添加三氟甲磺酸 N-氟吡錠(6.15 克，24.9 毫莫耳)，回流加熱此混合物 7 小時。以 1M 硫代硫酸鈉水溶液處理反應混合物，並以乙酸乙酯萃取。萃取物相繼以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮。殘留物利用矽膠管柱層析法進行純化(乙酸乙酯：己烷=0：100-30：70)，得到呈無色油之標題化合物(0.790 克，產率 36%)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.29-2.36(6H, m), 5.04(1H, d, J=4.0Hz), 6.79(1H, d, J=9.0Hz).

參考例 25 3'-氟-4'-羥基-2',6'-二甲基聯苯-3-甲醛

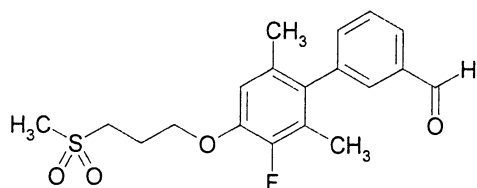


以參考例 6 之相同方式，由 4-溴-2-氟-3,5-二甲基苯酚與(3-甲醯基苯基)硼酸製得呈無色結晶之化合物。產率 49%。

MS  $m/z$  245 (M+H)<sup>+</sup>



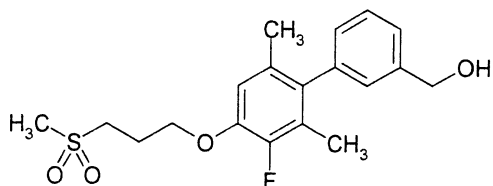
參考例 26 3'-氟-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-甲醛



於 3'-氟-4'-羥基-2',6'-二甲基聯苯-3-甲醛 (2.44 克, 10.0 毫莫耳) 與 4-甲基苯磺酸 3-(甲基磺醯基)丙酯 (3.51 克, 12.0 毫莫耳) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (20 毫升) 溶液中, 添加碳酸鉀 (1.80 克, 13.0 毫莫耳), 氮氣氛圍下, 於 90°C 攪拌此混合物 24 小時。添加水至反應混合物中, 此混合物以乙酸乙酯萃取。萃取物相繼以 1 M 氫氧化鈉水溶液及飽和鹽水洗滌, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓濃縮。殘留物利用矽膠管柱層析法進行純化 (乙酸乙酯: 己烷=40: 60-80: 20), 所得結晶以庚烷-乙酸乙酯再結晶, 得到呈無色結晶之標題化合物 (3.45 克, 產率 95%)。

MS  $m/z$  365 (M+H)<sup>+</sup>

參考例 27 {3'-氟-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基} 甲醇

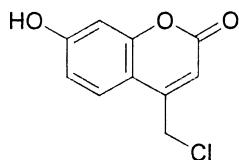


以冰冷卻 3'-氟-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-甲醛 (2.77 克, 8.00 毫莫耳) 之甲醇 (10 毫升) 與四氫呋喃 (20 毫升) 混合溶劑溶液, 添加硼氫化鈉

(90%，0.336 克，8.00 毫莫耳)，氮氣氛圍下，攪拌此混合物 8 小時。以稀鹽酸處理反應混合物，並以乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮。殘留物利用矽膠管柱層析法進行純化(乙酸乙酯：己烷=40：60-80：20)，所得結晶以庚烷-乙酸乙酯再結晶，得到呈無色結晶之標題化合物(2.75 克，產率 94%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.67(1H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 1.91-1.95(3H, m), 1.97(3H, s), 2.32-2.45(2H, m), 2.98(3H, s), 3.27-3.35(2H, m), 4.20(2H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 4.74(2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 6.70(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.03(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.10(1H, s), 7.32-7.47(2H, m).

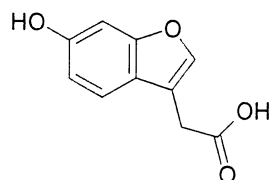
參考例 28 4-(氯甲基)-7-羥基-2H-吡啶-2-酮



以冰冷卻下，使 4-氯乙醯乙酸乙酯(14.0 克，85.0 毫莫耳)溶於濃硫酸(30 毫升)中，分少量多次添加間苯二酚(8.81 克，80.0 毫莫耳)，於室溫攪拌此混合物 2 小時。將反應混合物傾入冰水中，過濾收集固體沉澱，以水洗滌，風乾，得到呈米色粉末之標題化合物(14.1 克，產率 84%)。

MS  $m/z$  211 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

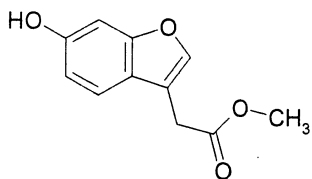
參考例 29 (6-羥基-1-苯并咪喃-3-基)乙酸



使 4-(氯甲基)-7-羥基-2H-吡喃-2-酮(10.9 克, 51.8 毫莫耳)溶於 1 M 氫氧化鈉水溶液(500 毫升)中, 回流加熱此混合物 2 小時。令反應混合物冷卻, 以濃硫酸酸化, 並以乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓濃縮, 得到呈褐色結晶之標題化合物(8.27 克, 產率 83%)。

MS  $m/z$  193 (M+H)<sup>+</sup>

參考例 30 (6-羥基-1-苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯

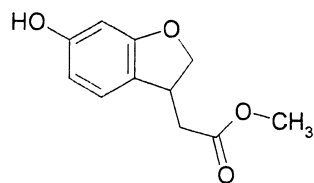


使(6-羥基-1-苯并呋喃-3-基)乙酸(9.85 克, 51.3 毫莫耳)懸浮於甲醇(45 毫升)中, 添加濃硫酸(5 毫升), 回流加熱此混合物 4 小時。減壓濃縮反應混合物, 添加水, 此混合物以乙醚萃取。萃取物相繼以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓濃縮。殘留物利用矽膠管柱層析法進行純化(乙酸乙酯: 己烷=10: 90-50: 50), 所得結晶以乙酸乙酯-己烷再結晶, 得到呈淡黃色稜晶之標題化合物(7.38 克, 產率 70%)。

MS  $m/z$  207 (M+H)<sup>+</sup>

參考例 31 (6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基)乙酸甲

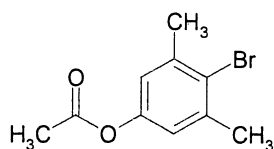
酯



於(6-羥基-1-苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(11.4克, 55.3毫莫耳)之甲醇(100毫升)溶液中, 添加10%鈀-碳(50%含水產物, 2克), 氫氣氛圍(汽球壓力)下, 於室溫攪拌此混合物18小時。過濾去除觸媒, 減壓濃縮濾液。殘留物利用矽膠管柱層析法進行純化(乙酸乙酯: 己烷=20: 80-50: 50), 所得固體以乙酸乙酯-己烷再結晶, 得到呈無色稜晶之標題化合物(8.74克, 產率76%)。

MS  $m/z$  209 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

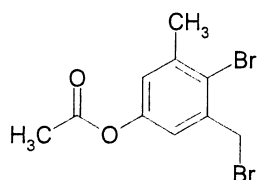
參考例 32 乙酸 4-溴-3,5-二甲基苯酯



於4-溴-3,5-二甲基苯酚(10.1克, 50.0毫莫耳)之吡啶(13毫升)溶液中, 添加乙酸酐(7.66克, 38.6毫莫耳), 此混合物於50°C攪拌30分鐘。以冰冷卻反應混合物, 以0.5 M鹽酸稀釋, 並以乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓濃縮, 得到呈黃色油之標題化合物(12.1克, 產率99%)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.28(3H, s), 2.40(6H, s), 6.82(2H, s).

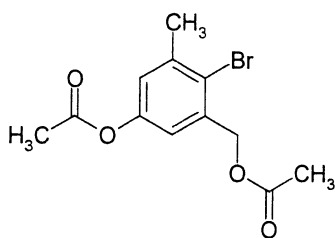
參考例 33 乙酸 4-溴-3-(溴甲基)-5-甲基苯酯



氮氣氛圍下，於 75°C，攪拌乙酸 4-溴-3,5-二甲基苯酯 (12.1 克，49.8 毫莫耳)、N-溴琥珀醯亞胺 (9.79 克，55.0 毫莫耳) 與 2,2'-偶氮雙異丁腈 (82.1 毫克，0.500 毫莫耳) 之四氯化碳 (100 毫升) 懸浮液 5 小時。以冰冷卻反應混合物，減壓濃縮。殘留物以乙醚稀釋，過濾去除不溶物質，減壓濃縮濾液。殘留物利用矽膠管柱層析法進行純化 (乙酸乙酯：己烷=0：100-25：75)，得到呈無色結晶之標題化合物 (11.7 克，產率 73%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.29 (3H, s), 2.43 (3H, s), 4.60 (2H, s), 6.97 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 7.07 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ).

參考例 34 乙酸 5-乙醯氧基-2-溴-3-甲基苯酯

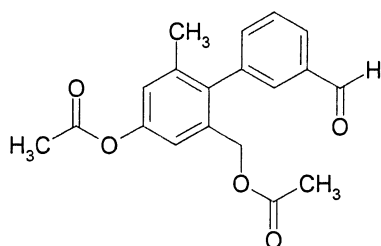


於乙酸 4-溴-3-(溴甲基)-5-甲基苯酯 (11.7 克，36.3 毫莫耳) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (60 毫升) 溶液中，添加乙酸钠 (5.96 克，72.6 毫莫耳)，氮氣氛圍下，於 70°C 攪拌此混合物 4 小時。添加乙酸乙酯至反應混合物中，此混合物相繼以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮。殘留物利用矽膠管柱層析法進行純化 (乙酸乙酯：己烷=0：100-25：75)，得到呈淡黃色油之標題化合物 (7.29 克，產

率 67%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.15(3H, s), 2.30(3H, s), 2.42(3H, s), 5.18(2H, s), 6.95-7.03(2H, m).

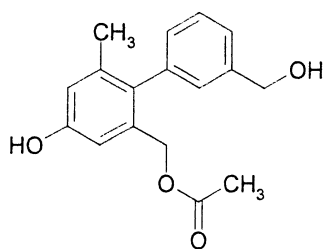
參考例 35 乙酸(4-乙醯氧基-3'-甲醯基-6-甲基聯苯-2-基)甲酯



以參考例 6 之相同方式，由乙酸 5-乙醯氧基-2-溴-3-甲基苄酯與(3-甲醯基苯基)酞酸製得呈黃色油之標題化合物。產率 50%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.00(3H, s), 2.03(3H, s), 2.33(3H, s), 4.74(2H, s), 7.02(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.07(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.43-7.48(1H, m), 7.62(1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.71(1H, t,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.88-7.93(1H, m), 10.05(1H, s).

參考例 36 乙酸[4-羥基-3'-(羥甲基)-6-甲基聯苯-2-基]甲酯

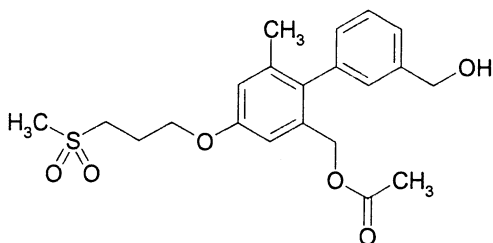


以冰冷卻下，於乙酸(4-乙醯氧基-3'-甲醯基-6-甲基聯苯-2-基)甲酯(1.63 克，4.99 毫莫耳)之四氫呋喃(10 毫

升)與甲醇(5 毫升)混合溶劑溶液中，添加硼氫化鈉(90%，0.210 克，5.00 毫莫耳)，氮氣氛圍下，於相同溫度攪拌此混合物 3 小時。添加檸檬酸水溶液至反應混合物中，以乙酸乙酯萃取此混合物。萃取物以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮。殘留物利用矽膠管柱層析法進行純化(乙酸乙酯：己烷=20：80-80：20)，得到呈無色油之標題化合物(1.02 克，產率 71%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.00(3H, s), 2.01(3H, s), 4.72(2H, s), 4.75(2H, s), 5.20(1H, br s), 6.73(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 6.78(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.05-7.11(1H, m), 7.15(1H, s), 7.31-7.43(2H, m).

參考例 37 乙酸{3'-(羥甲基)-6-甲基-4-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-2-基}甲酯

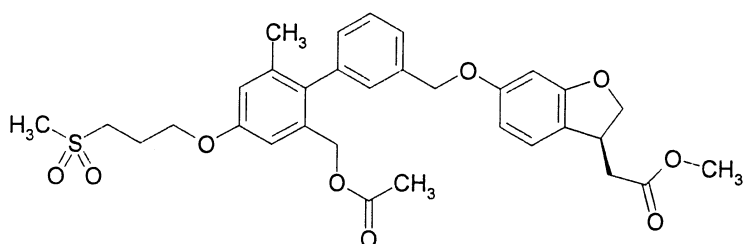


於乙酸[4-羥基-3'-(羥甲基)-6-甲基聯苯-2-基]甲酯(1.02 克，3.56 毫莫耳)與 4-甲基苯磺酸 3-(甲基磺醯基)丙酯(1.25 克，4.27 毫莫耳)之  $N,N$ -二甲基甲醯胺(10 毫升)溶液中，添加碳酸鉀(0.640 克，4.32 毫莫耳)，氮氣氛圍下，於  $90^\circ\text{C}$  攪拌此混合物 21 小時。添加水至反應混合物中，此混合物以乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮。殘留物利用矽膠管柱層析

法進行純化(乙酸乙酯:己烷=50:50-100:0),得到呈無色油之標題化合物(0.87克,產率60%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.81(1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 2.01(3H, s), 2.03(3H, s), 2.31-2.43(2H, m), 2.97(3H, s), 3.24-3.32(2H, m), 4.16(2H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 4.72(2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.76(2H, s), 6.78(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 6.83(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.05-7.10(1H, m), 7.15(1H, s), 7.32-7.43(2H, m).

參考例 38 [(3S)-6-({2'-(乙醯氧甲基)-6'-甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯



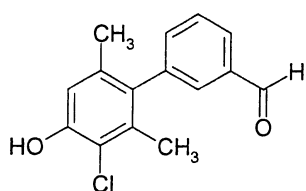
攪拌[(3S)-6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯(0.208克,1.00毫莫耳)、乙酸{3'-(羥甲基)-6-甲基-4-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-2-基}甲酯(0.360克,1.00毫莫耳)與三丁膦(0.324克,1.60毫莫耳)之甲苯(15毫升)溶液,添加1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(0.404克,1.60毫莫耳),氮氣氛圍下,於室溫攪拌此混合物3小時。添加己烷(8毫升)至反應混合物中,過濾去除不溶物沉澱,減壓濃縮濾液。殘留物利用矽膠管柱層析法進行純化(乙酸乙酯:己烷=30:70-70:30),得到呈無色油之標題



化合物(0.432 克，產率 79%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.01(6H, s), 2.31-2.42(2H, m), 2.50-2.61(1H, m), 2.70-2.80(1H, m), 2.98(3H, s), 3.24-3.32(2H, m), 3.72(3H, s), 3.75-3.86(1H, m), 4.12-4.18(2H, m), 4.26(1H, dd,  $J=9.2, 6.0\text{Hz}$ ), 4.71-4.79(3H, m), 5.04(2H, s), 6.43-6.50(2H, m), 6.78(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 6.83(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.02(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.07-7.12(1H, m), 7.19(1H, s), 7.36-7.45(2H, m).

參考例 39 3'-氯-4'-羥基-2',6'-二甲基聯苯-3-甲醛

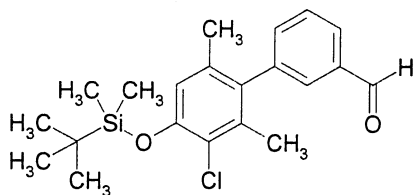


以冰冷卻下，於 4'-羥基-2',6'-二甲基聯苯-3-甲醛(11.3 克，50.0 毫莫耳)之  $N,N$ -二甲基甲醯胺(50 毫升)溶液中，分少量多次添加  $N$ -氯琥珀醯亞胺(6.68 克，50.0 毫莫耳)，此混合物於室溫攪拌 13 小時，然後於  $50^\circ\text{C}$  攪拌 3 小時。添加  $N$ -氯琥珀醯亞胺(1.34 克，10.0 毫莫耳)至反應混合物中，於相同溫度攪拌此混合物 3 小時。再添加  $N$ -氯琥珀醯亞胺(0.668 克，5.00 毫莫耳)，此混合物進一步於相同溫度攪拌 1 小時。添加水至反應混合物中，以乙酸乙酯萃取此混合物。萃取物以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮。殘留物利用矽膠管柱層析法進行純化(乙酸乙酯：己烷 5：95-40：60)，所得結晶以乙酸乙酯-

庚烷再結晶，得到呈無色結晶之標題化合物(8.47克，產率 65%)。

MS  $m/z$  261 (M+H)<sup>+</sup>

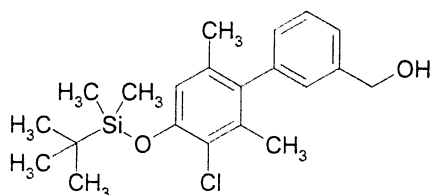
參考例 40 4'-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-3'-氯-2',6'-二甲基聯苯-3-甲醛



室溫下，於 3'-氯-4'-羥基-2',6'-二甲基聯苯-3-甲醛(1.41克，5.41毫莫耳)與咪唑(1.10克，16.2毫莫耳)之 N,N-二甲基甲醯胺(10毫升)溶液中，添加第三丁基二甲基氯矽烷(1.22克，8.09毫莫耳)，氮氣氛圍下，於室溫攪拌此混合物 24 小時。添加水至反應混合物中，此混合物以乙醚萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮。殘留物利用矽膠管柱層析法進行純化(乙酸乙酯:己烷=0:100-20:80)，得到呈無色油之標題化合物(1.78克，產率 88%)。

MS  $m/z$  375 (M+H)<sup>+</sup>

參考例 41 (4'-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-3'-氯-2',6'-二甲基聯苯-3-基)甲醇

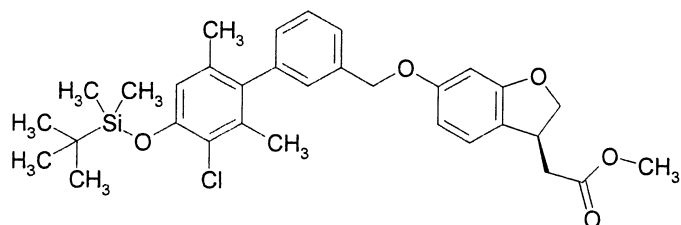


以冰冷卻下，於 4'-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}

-3'-氯-2',6'-二甲基聯苯-3-甲醛(1.78克,4.75毫莫耳)之四氫呋喃(10毫升)與甲醇(5毫升)混合溶劑溶液中,添加硼氫化鈉(90%,90毫克,2.38毫莫耳),氮氣氛圍下,於相同溫度攪拌此混合物2小時。添加水至反應混合物中,以乙酸乙酯萃取此混合物。萃取物以飽和鹽水洗滌,以無水硫酸鈉乾燥,減壓濃縮。殘留物利用矽膠管柱層析法進行純化(乙酸乙酯:己烷=5:95-40:60),得到呈無色油之標題化合物(1.74克,產率97%)。

MS  $m/z$  377 (M+H)<sup>+</sup>

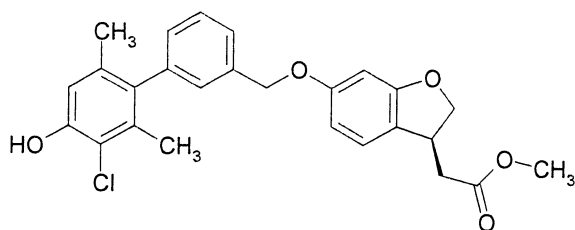
參考例 42 {(3S)-6-[(4'-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-3'-氯-2',6'-二甲基聯苯-3-基)甲氧基]-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基}乙酸甲酯



以參考例 22 之相同方式,由(4'-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-3'-氯-2',6'-二甲基聯苯-3-基)甲醇與[(3S)-6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯製得呈無色結晶之化合物。產率 77%。

MS  $m/z$  567 (M+H)<sup>+</sup>

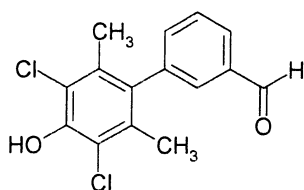
參考例 43 {(3S)-6-[(3'-氯-4'-羥基-2',6'-二甲基聯苯-3-基)甲氧基]-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基}乙酸甲酯



室溫下，於{(3S)-6-[(4'-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-3'-氯-2',6'-二甲基聯苯-3-基)甲氧基]-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基}乙酸甲酯(2.01克, 3.54毫莫耳)之四氫呋喃(20毫升)溶液中，添加1M 氟化四丁銨四氫呋喃溶液(3.9毫升, 3.9毫莫耳)，氮氣氛圍下，於相同溫度攪拌此混合物3小時。減壓濃縮反應混合物，加水於殘留物，以乙酸乙酯萃取此混合物。萃取物以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮。殘留物利用矽膠管柱層析法進行純化(乙酸乙酯:己烷=10:90-50:50)，得到呈無色油之標題化合物(1.41克, 產率88%)。

MS  $m/z$  453 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

參考例 44 3',5'-二氯-4'-羥基-2',6'-二甲基聯苯-3-甲醛

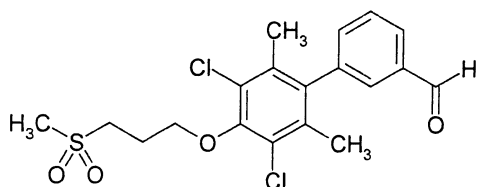


以冰冷卻下，於4'-羥基-2',6'-二甲基聯苯-3-甲醛(11.3克, 50.0毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(50毫升)溶液中，分少量多次添加N-氯琥珀醯亞胺(13.4克, 100毫莫耳)，於室溫攪拌此混合物14小時，然後於50°C攪拌2小時。添加水至反應混合物中，以乙酸乙酯萃取此混合物。

萃取物以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮。結晶沉澱以乙酸乙酯-庚烷洗滌，得到呈無色結晶之標題化合物(8.88克，產率60%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.03(6H, s), 6.00(1H, s), 7.35-7.40(1H, m), 7.60-7.66(2H, m), 7.88-7.94(1H, m), 10.06(1H, s).

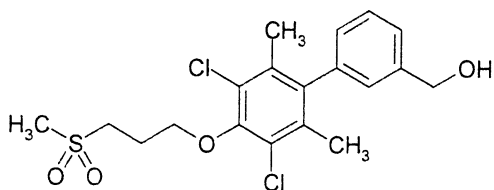
參考例 45 3',5'-二氯-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-甲醛



以參考例 18 之相同方式，由 3',5'-二氯-4'-羥基-2',6'-二甲基聯苯-3-甲醛與 4-甲基苯磺酸 3-(甲基磺醯基)丙酯製得呈無色結晶之標題化合物。產率 53%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.03(6H, s), 2.37-2.48(2H, m), 3.00(3H, s), 3.44-3.51(2H, m), 4.18(2H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 7.34-7.39(1H, m), 7.61-7.68(2H, m), 7.89-7.94(1H, m), 10.06(1H, s).

參考例 46 [3',5'-二氯-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基]甲醇

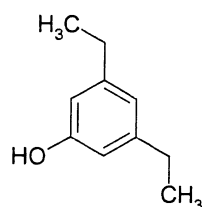


以參考例 41 之相同方式，由 3',5'-二氯-2',6'-二甲

基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-甲醛製得呈無色油之標題化合物。產率 98%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.76(1H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 2.03(6H, s), 2.36-2.47(2H, m), 3.00(3H, s), 3.43-3.51(2H, m), 4.16(2H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 4.75(2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 6.97-7.03(1H, m), 7.07-7.08(1H, m), 7.36-7.48(2H, m).

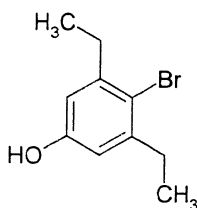
#### 參考例 47 3,5-二乙基苯酚



氮氣氛圍下，於  $115^\circ\text{C}$  攪拌 4-乙基苯酚(25.7 克，210 毫莫耳)與氯化鋁(62.5 克，469 毫莫耳)之混合物 4 小時。冷卻反應混合物至  $60^\circ\text{C}$ ，將其傾入冰水中，以乙酸乙酯萃取此混合物。萃取物以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮。殘留物利用矽膠管柱層析法進行純化(乙酸乙酯：己烷=0：100-25：75)，得到呈紅褐色油之標題化合物(12.3 克，產率 78%)。

MS  $m/z$  151 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

#### 參考例 48 4-溴-3,5-二乙基苯酚

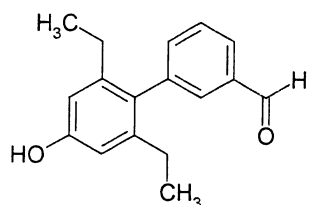


於 3,5-二乙基苯酚(9.30 克，61.9 毫莫耳)之甲醇(100

毫升)溶液中，添加三溴化四丁鋁(29.8克，61.9毫莫耳)，於室溫攪拌此混合物15小時。減壓蒸發溶劑，加水於殘留物，混合物以乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮。殘留物利用矽膠管柱層析法進行純化(乙酸乙酯：己烷=0：100-25：75)，所得結晶以庚烷再結晶，得到呈無色結晶之標題化合物(1.85克)。減壓濃縮母液，得到呈暗褐色結晶之標題化合物(8.68克)(共10.5克，總產率74%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.21(6H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.73(4H, q,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 4.65(1H, s), 6.59(2H, s).

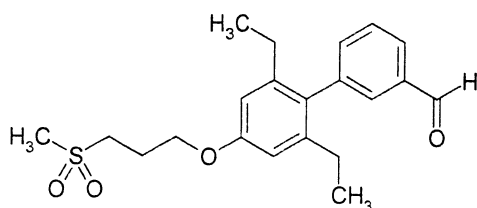
參考例 49 2',6'-二乙基-4'-羥基聯苯-3-甲醛



以參考例 6 之相同方式，由 4-溴-3,5-二乙基苯酚與(3-甲磺基苯基)酮酸製得呈黃色油之標題化合物。產率 68%。

MS  $m/z$  255 ( $M+H$ ) $^+$

參考例 50 2',6'-二乙基-4'-[3-(甲基磺基)丙氧基]聯苯-3-甲醛

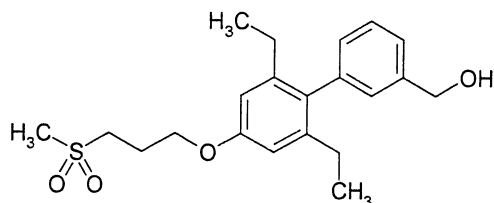


於 2',6'-二乙基-4'-羥基聯苯-3-甲醛(2.44克，9.59

毫莫耳)與 4-甲基苯磺酸 3-(甲基磺醯基)丙酯(3.36 克, 11.5 毫莫耳)之 N,N-二甲基甲醯胺(20 毫升)溶液中, 添加碳酸鉀(1.73 克, 12.5 毫莫耳), 氮氣氛圍下, 於 90°C 攪拌此混合物 70 小時。添加水至反應混合物中, 以乙酸乙酯萃取此混合物。萃取物以飽和鹽水洗滌, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓濃縮。殘留物利用矽膠管柱層析法進行純化(乙酸乙酯: 己烷=30: 70-70: 30), 得到呈淡黃色油之標題化合物(2.86 克, 產率 80%)。

MS  $m/z$  375 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

參考例 51 {2', 6'-二乙基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基} 甲醇



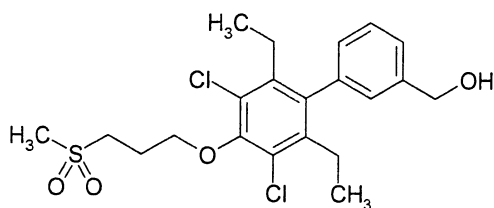
以冰冷卻 2', 6'-二乙基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-甲醚(2.86 克, 7.64 毫莫耳)之甲醇(8 毫升)與四氫呋喃(16 毫升)混合溶劑溶液, 添加硼氫化鈉(90%, 0.161 克, 3.82 毫莫耳), 氮氣氛圍下, 攪拌此混合物 2 小時。以 10%檸檬酸水溶液處理反應混合物, 並以乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓濃縮。殘留物利用矽膠管柱層析法進行純化(乙酸乙酯: 己烷=40: 80-80: 20), 所得結晶以庚烷-乙酸乙酯再結晶, 得到呈無色結晶之標題化合物(2.41 克, 產率 84%)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.01(6H, t, J=7.5Hz), 1.66(1H, t,



$J=5.9\text{Hz}$ ), 2.24-2.42(6H, m), 2.97(3H, s), 3.25-3.33(2H, m), 4.16(2H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 4.73(2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 6.67(2H, s), 7.06-7.10(1H, m), 7.12-7.16(1H, m), 7.32-7.43(2H, m).

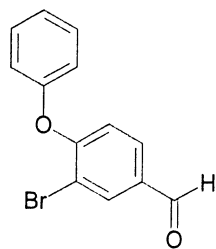
參考例 52 {3',5'-二氯-2',6'-二乙基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲醇



於 {2',6'-二乙基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲醇(0.377 克, 1.00 毫莫耳)之乙腈(5 毫升)溶液中, 添加 N-氯琥珀醯亞胺(0.267 克, 2.00 毫莫耳), 於室溫攪拌此混合物 3 天。添加水至反應混合物中, 以乙酸乙酯萃取此混合物。萃取物以飽和鹽水洗滌, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓濃縮。殘留物利用矽膠管柱層析法進行純化(乙酸乙酯: 己烷=15: 85-50: 50), 得到呈無色油之標題化合物(0.260 克, 產率 58%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94(6H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.74(1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 2.36-2.48(6H, m), 3.00(3H, s), 3.44-3.53(2H, m), 4.18(2H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 4.75(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.05-7.11(1H, m), 7.14(1H, s), 7.37-7.47(2H, m).

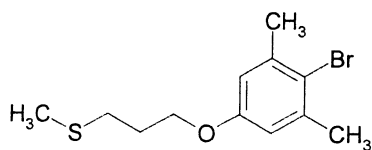
參考例 53 3-溴-4-苯氧苯甲醛



於 3-溴-4-氟苯甲醛(2.03 克, 10.0 毫莫耳)與苯酚(0.941 克, 10.0 毫莫耳)之 N,N-二甲基甲醯胺(10 毫升)溶液中, 添加碳酸鉀(1.66 克, 12.0 毫莫耳), 氮氣氛圍下, 於 90°C 攪拌此混合物 16 小時。添加水至反應混合物中, 以乙酸乙酯萃取此混合物。萃取物以飽和鹽水洗滌, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓濃縮。殘留物利用矽膠管柱層析法進行純化(乙酸乙酯: 己烷=0: 100-15: 85), 得到呈淡黃色油之標題化合物(2.27 克, 產率 82%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.90(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.05-7.11(2H, m), 7.21-7.29(1H, m), 7.38-7.47(2H, m), 7.72(1H, dd,  $J=8.5, 2.1\text{Hz}$ ), 8.17(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 9.89(1H, s).

參考例 54 2-溴-1,3-二甲基-5-[3-(甲硫基)丙氧基]苯

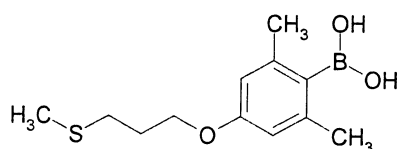


於 4-溴-3,5-二甲基苯酚(4.02 克, 20.0 毫莫耳)、3-(甲硫基)-1-丙醇(2.12 克, 20.0 毫莫耳)與三丁膦(7.97 毫升, 32.0 毫莫耳)之甲苯(320 毫升)溶液中, 添加 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(8.07 克, 32.0 毫莫耳), 氮氣氛圍下, 於室溫攪拌此混合物 18 小時。添加己烷(160 毫升)至反應混合物中, 過濾去除不溶物, 減壓濃縮濾液。殘

留物利用矽膠管柱層析法進行純化(乙酸乙酯:己烷=0:100-25:75), 得到呈淡黃色油之標題化合物(5.03克, 產率87%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.00-2.10(2H, m), 2.12(3H, s), 2.37(6H, s), 2.67(2H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.02(2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 6.65(2H, s).

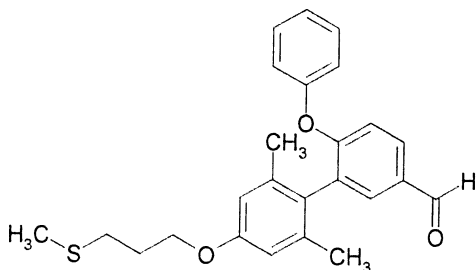
參考例 55 {2,6-二甲基-4-[3-(甲硫基)丙氧基]苯基} 硼酸



以參考例 2 之相同方式, 由 2-溴-1,3-二甲基-5-[3-(甲硫基)丙氧基]苯製得呈無色結晶之標題化合物。產率87%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.00-2.10(2H, m), 2.12(3H, s), 2.36(6H, s), 2.67(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.04(2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 4.53(2H, s), 6.55(2H, s).

參考例 56 2',6'-二甲基-4'-[3-(甲硫基)丙氧基]-6-苯氧聯苯-3-甲醛

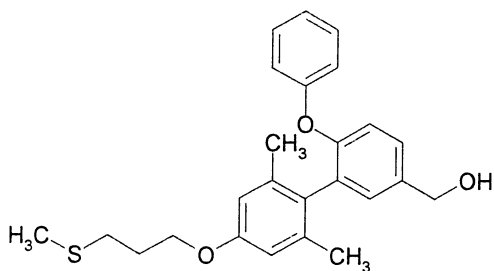


使 3-溴-4-苯氧苯甲醛(1.11克, 4.00毫莫耳)、{2,6-二甲基-4-[3-(甲硫基)丙氧基]苯基} 硼酸(1.02克, 4.00

毫莫耳)、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯(0.263克,0.640毫莫耳)與磷酸三鉀(1.70克,8.00毫莫耳)溶於甲苯(20毫升)與水(4毫升)之混合溶劑中。經氫氣替換後,添加參(二亞苄基基丙酮)二鈹(0)(0.147克,0.160毫莫耳)。氫氣氛圍下,於100°C攪拌此反應混合物18小時。令反應混合物冷卻,添加水。此混合物以乙酸乙酯稀釋,通過矽藻土過濾去除不溶物。其濾液之有機層以飽和鹽水洗滌,以無水硫酸鎂乾燥,減壓濃縮。殘留物利用矽膠管柱層析法進行純化(乙酸乙酯:己烷=0:100-20:80),得到呈黃色油之標題化合物(1.13克,產率70%)。

MS  $m/z$  407 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

參考例 57 {2',6'-二甲基-4'-[3-(甲硫基)丙氧基]-6-苯氧聯苯-3-基} 甲醇

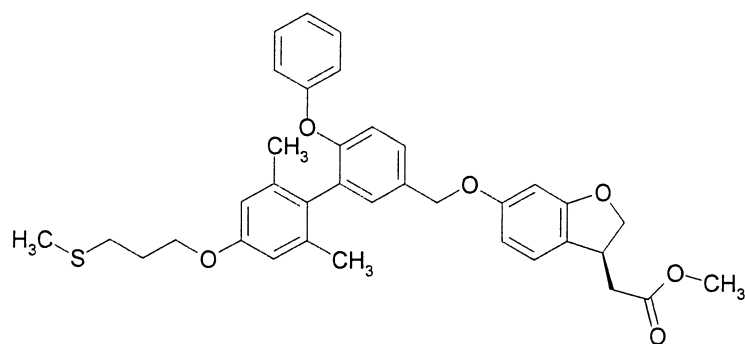


以參考例 41 之相同方式,由 2',6'-二甲基-4'-[3-(甲硫基)丙氧基]-6-苯氧聯苯-3-甲醛製得呈無色油之標題化合物。產率 92%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.63(1H, t, J=5.8Hz), 2.00-2.10(8H, m), 2.12(3H, s), 2.68(2H, t, J=7.2Hz), 4.04(2H, t, J=6.1Hz), 4.69(2H, d, J=5.8Hz), 6.61(2H, s), 6.82-6.89(2H, m), 6.93-7.04(2H, m), 7.14(1H, d,

$J=2.1\text{Hz}$ ), 7.18-7.32(3H, m).

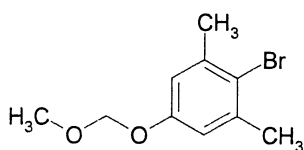
參考例 58 [(3S)-6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲硫基)丙氧基]-6-苯氧聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯



以參考例 22 之相同方式，由 {2',6'-二甲基-4'-[3-(甲硫基)丙氧基]-6-苯氧聯苯-3-基} 甲醇與 [(3S)-6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基] 乙酸甲酯製得呈無色油之標題化合物。產率 71%。

MS  $m/z$  599 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

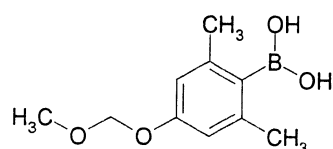
參考例 59 2-溴-5-(甲氧甲氧基)-1,3-二甲基苯



氮氣氛圍下，添加己烷(50 毫升)至氫化鈉(50%油溶液，12.6 克，264 毫莫耳)中。攪拌此混合物 30 秒，予以靜置，去除上澄液。於其內添加四氫呋喃(460 毫升)，冷卻此混合物至 0°C。然後緩緩地逐滴添加 4-溴-3,5-二甲基苯酚(53.0 克，264 毫莫耳)之四氫呋喃(50 毫升)溶液。逐滴添加完後，於 0°C 攪拌此混合物 10 分鐘，令其回升至室溫，攪拌 20 分鐘。然後，於室溫下，緩緩添加氯甲基甲基

醚(22.3 克, 277 毫莫耳), 攪拌此混合物 24 小時。反應混合物以 1M 氫氧化鈉水溶液(80 毫升)稀釋。減壓蒸發四氫呋喃, 殘留物以乙醚萃取。萃取物相繼以 2 M 氫氧化鈉水溶液及飽和鹽水洗滌, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓濃縮。殘留物利用矽膠管柱層析法進行純化(乙酸乙酯:己烷=0:100-10:90), 得到呈無色油之標題化合物(47.6 克, 產率 74%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.38(6H, s), 3.47(3H, s), 5.13(2H, s), 6.79(2H, s).

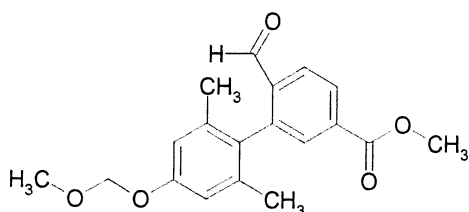
參考例 60 [4-(甲氧甲氧基)-2,6-二甲基苯基]硼酸



以參考例 2 之相同方式, 由 2-溴-5-(甲氧甲氧基)-1,3-二甲基苯製得呈無色結晶之化合物。產率 91%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.36(6H, s), 3.46(3H, s), 4.65(2H, s), 5.15(2H, s), 6.68(2H, s).

參考例 61 6-甲醯基-4'-(甲氧甲氧基)-2',6'-二甲基聯苯-3-甲酸甲酯

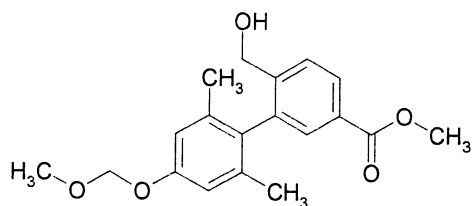


以參考例 56 之相同方式, 由 [4-(甲氧甲氧基)-2,6-二甲基苯基]硼酸與 3-溴-4-甲醯基苯甲酸甲酯製得呈黃色油之標題化合物。產率 79%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.94(6H, s), 3.52(3H, s), 3.95(3H,

s), 5.21(2H, s), 6.84(2H, s), 7.89-7.91(1H, m), 8.06-8.10(1H, m), 8.11-8.17(1H, m), 9.73(1H, d,  $J=0.8\text{Hz}$ ).

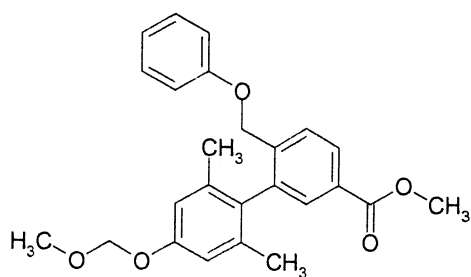
參考例 62 6-(羥甲基)-4'-(甲氧甲氧基)-2',6'-二甲基聯苯-3-甲酸甲酯



以參考例 41 之相同方式，由 6-甲醯基-4'-(甲氧甲氧基)-2',6'-二甲基聯苯-3-甲酸甲酯製得呈無色油之標題化合物。產率 93%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.58(1H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 1.92(6H, s), 3.52(3H, s), 3.91(3H, s), 4.38(2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 5.20(2H, s), 6.81(2H, s), 7.68(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.73(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 8.06(1H, dd,  $J=8.0, 1.7\text{Hz}$ ).

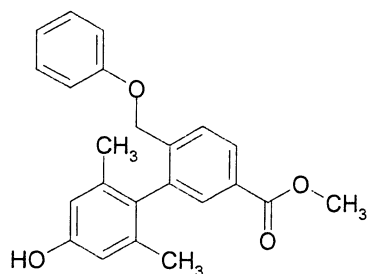
參考例 63 4'-(甲氧甲氧基)-2',6'-二甲基-6-(苯氧甲基)聯苯-3-甲酸甲酯



以參考例 22 之相同方式，由 6-(羥甲基)-4'-(甲氧甲氧基)-2',6'-二甲基聯苯-3-甲酸甲酯與苯酚製得呈無色油之標題化合物。產率 96%。

MS m/z 407 (M+H)<sup>+</sup>

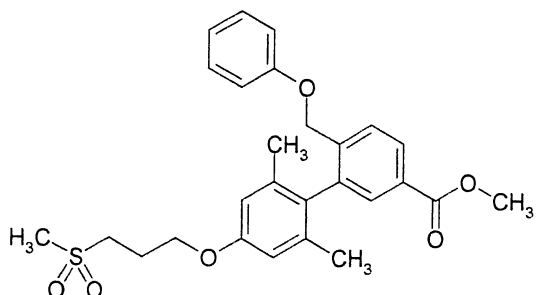
參考例 64 4'-羥基-2',6'-二甲基-6-(苯氧甲基)聯苯-3-甲酸甲酯



於 4'-(甲氧甲氧基)-2',6'-二甲基-6-(苯氧甲基)聯苯-3-甲酸甲酯(1.77 克, 4.35 毫莫耳)之甲醇(10 毫升)與二甲氧乙烷(5 毫升)混合溶劑溶液中, 添加 10% 氯化氫-甲醇溶液(1 毫升), 於 45°C 攪拌此混合物 16 小時。減壓濃縮反應混合物, 使殘留物進行矽膠管柱層析法(乙酸乙酯: 己烷=10: 90-25: 75), 得到呈無色非晶粉末之標題化合物(1.47 克, 產率 93%)。

MS m/z 363 (M+H)<sup>+</sup>

參考例 65 2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]-6-(苯氧甲基)聯苯-3-甲酸甲酯

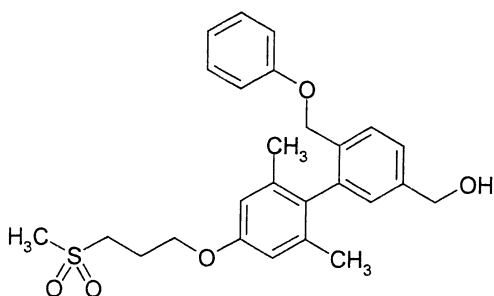


以參考例 18 之相同方式, 由 4'-羥基-2',6'-二甲基-6-(苯氧甲基)聯苯-3-甲酸甲酯與 4-甲基苯磺酸 3-(甲基磺醯基)丙酯製得呈無色油之標題化合物。產率 92%。



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.95(6H, s), 2.28-2.42(2H, m), 2.96(3H, s), 3.22-3.32(2H, m), 3.91(3H, s), 4.13(2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 4.68(2H, s), 6.65(2H, s), 6.77-6.85(2H, m), 6.88-6.97(1H, m), 7.17-7.28(2H, m), 7.71-7.80(2H, m), 8.07(1H, dd,  $J=8.0, 1.9\text{Hz}$ ).

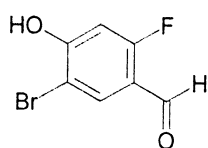
參考例 66 {2', 6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]-6-(苯氧甲基)聯苯-3-基} 甲醇



以參考例 5 之相同方式，由 2', 6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]-6-(苯氧甲基)聯苯-3-甲酸甲酯。產率 100%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.72(1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 1.96(6H, s), 2.29-2.41(2H, m), 2.95(3H, s), 3.23-3.31(2H, m), 4.11(2H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 4.64(2H, s), 4.74(2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.63(2H, s), 6.77-6.84(2H, m), 6.88-6.96(1H, m), 7.08(1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.18-7.26(2H, m), 7.40(1H, dd,  $J=7.9, 1.6\text{Hz}$ ), 7.64(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ).

參考例 67 5-溴-2-氟-4-羥基苯甲醛

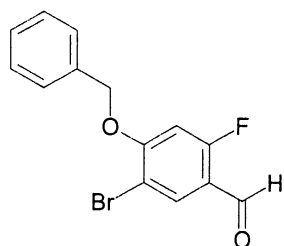


於 2-氟-4-羥基苯甲醛(2.16 克, 15.4 毫莫耳)之乙酸

(70 毫升)溶液中，添加溴(2.71 克，17.0 毫莫耳)之乙酸(10 毫升)溶液，於 45°C 攪拌此混合物 26 小時。減壓濃縮反應混合物，添加鹽水於殘留物，以乙酸乙酯萃取此混合物。萃取物以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮。殘留物利用矽膠管柱層析法進行純化(乙酸乙酯：己烷=5：95-40：60)，得到呈無色結晶之標題化合物(2.74 克，產率 81%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 6.85(1H, d,  $J=12.2\text{Hz}$ ), 7.94(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 9.96(1H, s), 12.08(1H, br s).

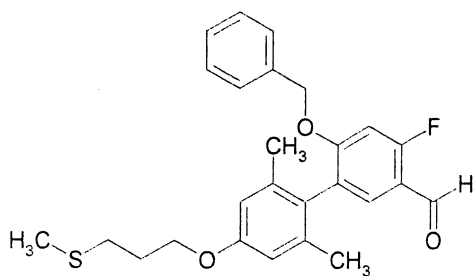
參考例 68 4-(苄氧基)-5-溴-2-氟苯甲醛



以參考例 18 之相同方式，由 5-溴-2-氟-4-羥基苯甲醛與苄基溴製得呈無色結晶之標題化合物。產率 85%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 5.35(2H, s), 7.33-7.53(6H, m), 8.01(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 10.03(1H, s).

參考例 69 6-(苄氧基)-4-氟-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲硫基)丙氧基]聯苯-3-甲醛

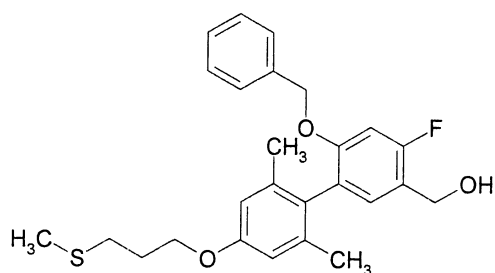


以參考例 56 之相同方式，由 4-(苄氧基)-5-溴-2-氟

苯甲醛與{2,6-二甲基-4-[3-(甲硫基)丙氧基]苯基}酮酸製得呈黃色油之標題化合物。產率 88%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.97(6H, s), 2.06-2.12(2H, m), 2.14(3H, s), 2.71(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.09(2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 5.12(2H, s), 6.67(2H, s), 6.74(1H, d,  $J=12.4\text{Hz}$ ), 7.16-7.22(2H, m), 7.27-7.36(3H, m), 7.58(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 10.23(1H, s).

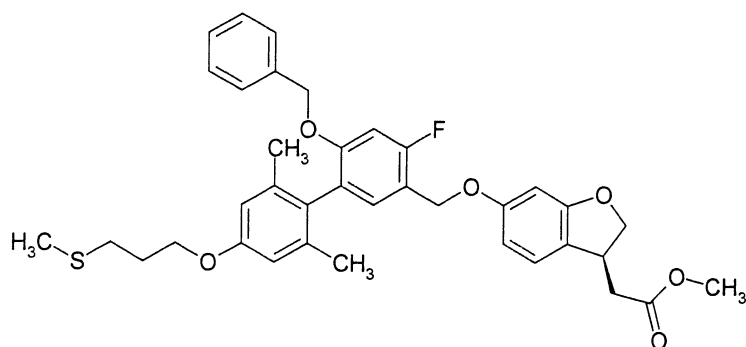
參考例 70 {6-(苄氧基)-4-氟-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲硫基)丙氧基]聯苯-3-基}甲醇



以參考例 41 之相同方式，由 6-(苄氧基)-4-氟-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲硫基)丙氧基]聯苯-3-甲醛製得呈無色油之標題化合物。產率 89%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.68(1H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 1.99(6H, s), 2.03-2.14(2H, m), 2.14(3H, s), 2.71(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.09(2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 4.69(2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 5.01(2H, s), 6.67(2H, s), 6.72(1H, d,  $J=11.9\text{Hz}$ ), 7.05(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.14-7.20(2H, m), 7.20-7.34(3H, m).

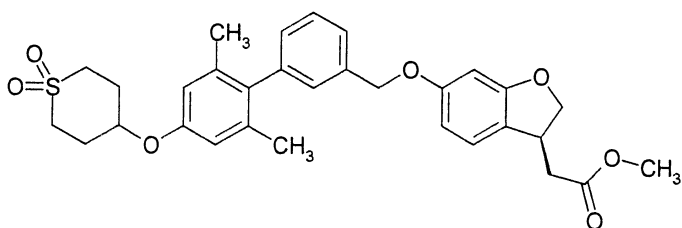
參考例 71 [(3S)-6-({6-(苄氧基)-4-氟-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲硫基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯



以參考例 22 之相同方式，由 {6-(苄氧基)-4-氟-2', 6'-二甲基-4'-[3-(甲硫基)丙氧基]聯苯-3-基} 甲醇與 [(3S)-6-羥基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-3-基] 乙酸甲酯製得呈無色油之標題化合物。產率 80%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.97(6H, s), 2.04-2.13(2H, m), 2.14(3H, s), 2.54(1H, dd,  $J=16.5, 9.3\text{Hz}$ ), 2.66-2.79(3H, m), 3.71(3H, s), 3.73-3.85(1H, m), 4.08(2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 4.25(1H, dd,  $J=9.1, 6.1\text{Hz}$ ), 4.74(1H, t,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 5.02(4H, s), 6.42-6.50(2H, m), 6.66(2H, s), 6.73(1H, d,  $J=11.7\text{Hz}$ ), 7.00(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.10(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.14-7.34(5H, m).

實例 1 [(3S)-6-((4'-[[(1, 1-二氧離子基四氫-2H-噻喃-4-基)氧基]-2', 6'-二甲基聯苯-3-基]甲氧基)-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯

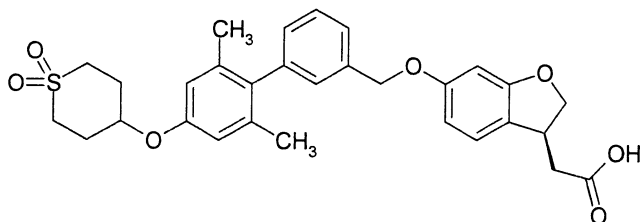


攪拌 [(3S)-6-羥基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-3-基] 乙酸甲酯 (0.208 克, 1.00 毫莫耳)、{4'-[[(1, 1-二氧離子基四

氫-2H-噻喃-4-基)氧基]-2',6'-二甲基聯苯-3-基}甲醇(0.360克,1.00毫莫耳)與三丁膦(0.324克,1.60毫莫耳)之甲苯(15毫升)溶液,添加1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(0.404克,1.60毫莫耳),氮氣氛圍下,於室溫攪拌此混合物3小時。添加己烷(8毫升)至反應混合物中,過濾去除不溶物沉澱,減壓濃縮濾液。殘留物利用矽膠管柱層析法進行純化(乙酸乙酯:己烷=30:70-70:30),得到呈無色油之標題化合物(0.432克,產率79%)。

MS  $m/z$  551 (M+H)<sup>+</sup>

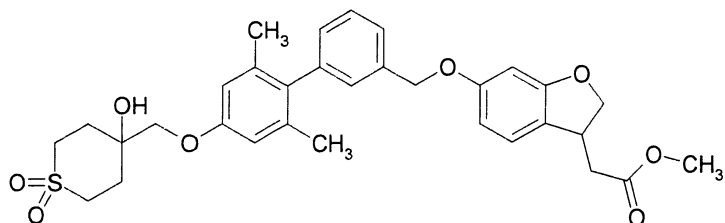
實例2 [(3S)-6-({4'-[(1,1-二氧離子基四氫-2H-噻喃-4-基)氧基]-2',6'-二甲基聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸



於[(3S)-6-({4'-[(1,1-二氧離子基四氫-2H-噻喃-4-基)氧基]-2',6'-二甲基聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯(0.427克,0.775毫莫耳)之甲醇(2毫升)與四氫呋喃(4毫升)混合溶劑溶液中,添加2 M 氫氧化鈉水溶液(1毫升),此混合物於50°C攪拌2小時。以水稀釋反應混合物,以1M鹽酸酸化,並以乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌,以無水硫酸鎂乾燥,減壓濃縮。結晶沉澱以己烷-乙酸乙酯再結晶,得到呈無色結晶之標題化合物(0.352克,產率85%)。

MS m/z 537 (M+H)<sup>+</sup>

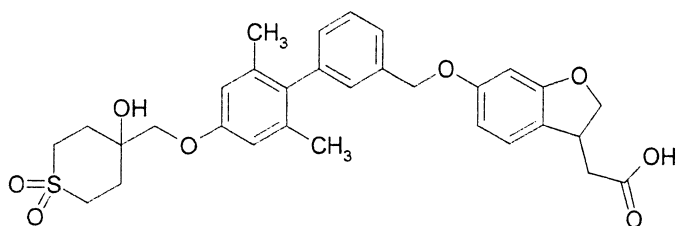
實例 3 [6-({4'-[(4-羥基-1,1-二氧離子基四氫-2H-噻喃-4-基)甲氧基]-2',6'-二甲基聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯



於 [6-({4'-[(4-羥基四氫-2H-噻喃-4-基)甲氧基]-2',6'-二甲基聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯 (0.689 克, 1.26 毫莫耳) 之乙酸乙酯 (5 毫升) 溶液中, 添加間氯過苯甲酸 (72%, 0.602 克, 2.51 毫莫耳), 於室溫攪拌此混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 相繼以 1M 氫氧化鈉水溶液及飽和鹽水洗滌, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓濃縮。殘留物利用矽膠管柱層析法進行純化 (乙酸乙酯: 己烷=50:50-100:0), 所得結晶以己烷-乙酸乙酯再結晶, 得到呈無色結晶之標題化合物 (0.416 克, 產率 57%)。

MS m/z 581 (M+H)<sup>+</sup>

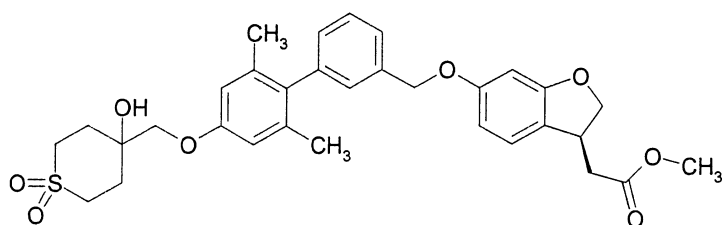
實例 4 [6-({4'-[(4-羥基-1,1-二氧離子基四氫-2H-噻喃-4-基)甲氧基]-2',6'-二甲基聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸



以實例 2 之相同方式，由 [6-({4'-[(4-羥基-1,1-二氧離子基四氫-2H-噻喃-4-基)甲氧基]-2',6'-二甲基聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯製得呈無色結晶之標題化合物。產率 89%。

MS m/z 567 (M+H)<sup>+</sup>

實例 5 [(3S)-6-({4'-[(4-羥基-1,1-二氧離子基四氫-2H-噻喃-4-基)甲氧基]-2',6'-二甲基聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯

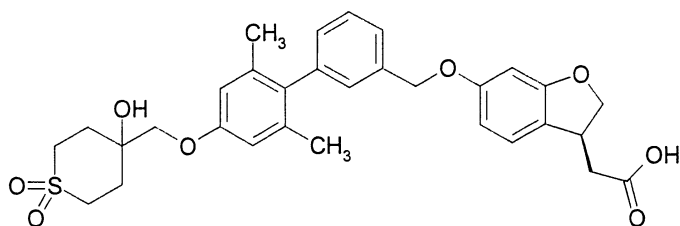


以冰冷卻下，於 [(3S)-6-({4'-[(4-羥基四氫-2H-噻喃-4-基)甲氧基]-2',6'-二甲基聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯 (1.43 克，2.61 毫莫耳) 之乙酸乙酯 (15 毫升) 溶液中，添加間氯過苯甲酸 (65%，1.39 克，5.22 毫莫耳)，相同溫度下，攪拌此混合物 2 小時。以乙酸乙酯稀釋反應混合物，相繼以硫代硫酸鈉水溶液、1M 氫氧化鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮。殘留物利用矽膠管柱層析法純化 (乙酸乙酯：己烷=40：60-80：20)，所得結晶以庚烷-乙酸乙酯再結晶，得到呈無色結晶之標題化合物 (1.20 克，產率 79%)。

MS m/z 581 (M+H)<sup>+</sup>

實例 6 [(3S)-6-({4'-[(4-羥基-1,1-二氧離子基四氫-2H-噻喃-4-基)甲氧基]-2',6'-二甲基聯苯-3-基}甲氧基)

## -2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸



於[(3S)-6-({4'-[(4-羥基-1,1-二氧離子基四氫-2H-噻喃-4-基)甲氧基]-2',6'-二甲基聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯(0.482克, 0.830毫莫耳)之甲醇(2毫升)與四氫呋喃(4毫升)混合溶劑溶液中, 添加 2M 氫氧化鈉水溶液(1毫升), 於 50°C 攪拌此混合物 2 小時。以水稀釋反應混合物, 以 1M 鹽酸酸化, 並以乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓濃縮。結晶沉澱以庚烷-乙酸乙酯再結晶, 得到呈無色結晶之標題化合物(0.358克, 產率 76%)。

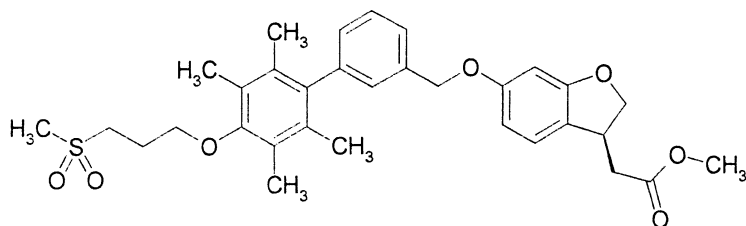
MS  $m/z$  567 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

$C_{31}H_{34}O_8S$  之元素分析:

計算值: C, 65.71; H, 6.05;

實測值: C, 65.69; H, 6.03。

實例 7 [(3S)-6-({2',3',5',6'-四甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯



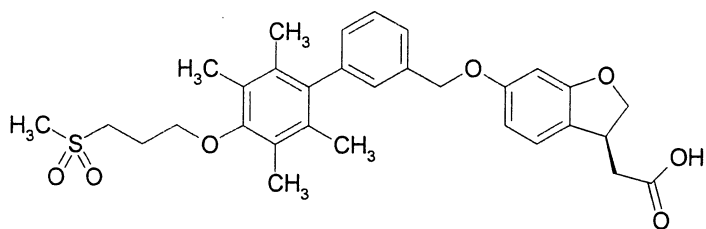
攪拌[(3S)-6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸



甲酯(0.208克, 1.00毫莫耳)、{2', 3', 5', 6'-四甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲醇(0.377克, 1.00毫莫耳)與三丁磷(0.324克, 1.60毫莫耳)之甲苯(15毫升)溶液, 添加 1, 1'-(偶氮二羰基)二哌啶(0.404克, 1.60毫莫耳), 氮氣氛圍下, 於室溫攪拌此混合物 1.5 小時。添加己烷(8 毫升)至反應混合物中, 過濾去除不溶物沉澱, 減壓濃縮濾液。殘留物利用矽膠管柱層析法進行純化(乙酸乙酯: 己烷=30: 70-80: 20), 得到呈無色油之標題化合物(0.462克, 產率 82%)。

MS  $m/z$  567 (M+H)<sup>+</sup>

實例 8 [(3S)-6-({2', 3', 5', 6'-四甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸

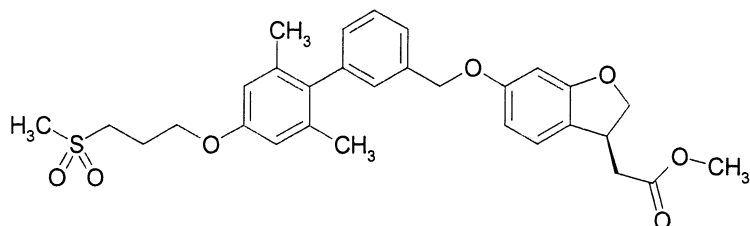


於 [(3S)-6-({2', 3', 5', 6'-四甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯(0.457克, 0.806毫莫耳)之甲醇(2 毫升)與四氫呋喃(4 毫升)混合溶劑溶液中, 添加 2 M 氫氧化鈉水溶液(1 毫升), 於 50°C 攪拌此混合物 2 小時。以水稀釋反應混合物, 以 1M 鹽酸酸化, 並以乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓濃縮。結晶沉澱以庚烷-乙酸乙酯再結晶, 得到呈無色結晶之標題化合物

(0.417 克，產率 94%)。

MS  $m/z$  553 (M+H)<sup>+</sup>

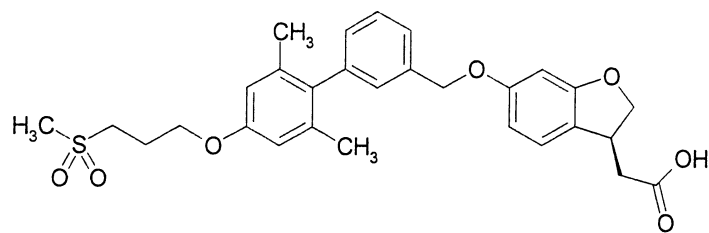
實例 9 [(3S)-6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯



攪拌 [(3S)-6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯 (0.208 克，1.00 毫莫耳)、{2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲醇 (0.348 克，1.00 毫莫耳) 與三丁膦 (0.324 克，1.60 毫莫耳) 之甲苯 (15 毫升) 溶液，添加 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶 (0.404 克，1.60 毫莫耳)，氮氣氛圍下，於室溫攪拌此混合物 1.5 小時。添加己烷 (8 毫升) 至反應混合物中，過濾去除不溶物沉澱，減壓濃縮濾液。殘留物利用矽膠管柱層析法進行純化 (乙酸乙酯：己烷 = 40：60-80：20)，得到呈無色油之標題化合物 (0.442 克，產率 82%)。

MS  $m/z$  539 (M+H)<sup>+</sup>

實例 10 [(3S)-6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸



於[(3S)-6-({2', 6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯(0.438克, 0.813毫莫耳)之甲醇(2毫升)與四氫呋喃(4毫升)混合溶劑溶液中, 添加 2M 氫氧化鈉水溶液(1毫升), 於 50°C 攪拌此混合物攪拌 2 小時。以水稀釋反應混合物, 以 1M 鹽酸酸化, 並以乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓濃縮。結晶沉澱以庚烷-乙酸乙酯再結晶, 得到呈無色結晶之標題化合物(0.377克, 產率 88%)。

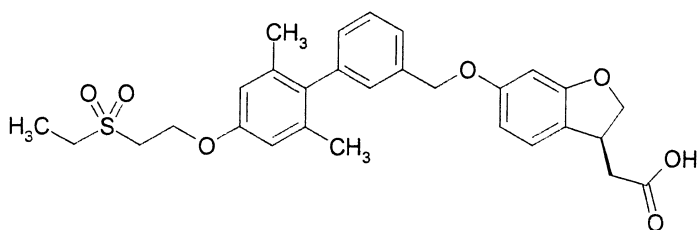
MS  $m/z$  525 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

$C_{29}H_{32}O_7S$  之元素分析:

計算值: C, 66.39; H, 6.15;

實測值: C, 66.23; H, 6.14。

實例 11 [(3S)-6-({4'-[2-(乙基磺醯基)乙氧基]-2', 6'-二甲基聯苯-3-基}甲氧基)-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸

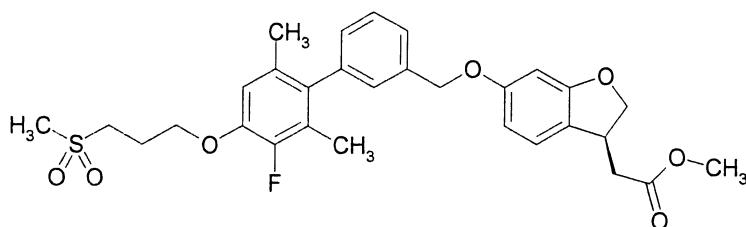


以冰冷卻下, 於[(3S)-6-({4'-[2-(乙硫基)乙氧基]-2', 6'-二甲基聯苯-3-基}甲氧基)-2, 3-二氫-1-苯并呋喃

-3-基)乙酸(0.304 克, 0.617 毫莫耳)之甲醇(10 毫升)溶液中, 逐滴添加過氧硫酸鉀(商品名: OXONE, 0.569 克, 0.926 毫莫耳)之水(5 毫升)溶液, 攪拌此混合物 12 小時, 其間令混合物逐漸回升至室溫。以水稀釋反應混合物, 並以乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓濃縮。殘留物利用製備性 HPLC 進行純化, 所得結晶以庚烷-乙酸乙酯再結晶, 得到呈無色結晶之標題化合物(0.237 克, 產率 73%)。

MS  $m/z$  525 (M+H)<sup>+</sup>

實例 12 [(3S)-6-({3'-氟-2', 6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯

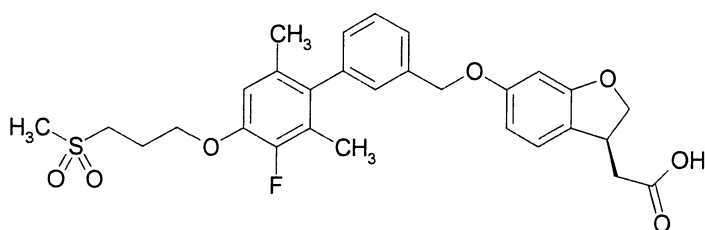


攪拌 [(3S)-6-羥基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯(0.729 克, 3.50 毫莫耳)、{3'-氟-2', 6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲醇(1.28 克, 3.50 毫莫耳)與三丁磷(1.13 克, 5.60 毫莫耳)之甲苯(45 毫升)與四氫呋喃(5 毫升)混合溶劑溶液, 添加 1, 1'-(偶氮二羰基)二哌啶(1.41 克, 5.60 毫莫耳), 氮氣氛圍下, 於室溫攪拌此混合物 4 小時。添加己烷(50 毫升)至反應混合物中, 過濾去除不溶物沉澱, 減壓濃縮濾液。殘留物利用矽膠管柱層析法(乙酸乙酯: 己烷=40: 60-80: 20)與鹼性矽

膠管柱層析法(乙酸乙酯:己烷=40:60-100:0)進行純化,所得結晶以庚烷-乙酸乙酯再結晶,得到呈無色結晶之標題化合物(1.50克,產率77%)。

MS  $m/z$  557 (M+H)<sup>+</sup>

實例 13 [(3S)-6-({3'-氟-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸



於[(3S)-6-({3'-氟-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯(0.418克,0.740毫莫耳)之甲醇(4毫升)與四氫呋喃(8毫升)混合溶劑溶液中,添加2M氫氧化鈉水溶液(2毫升),於50°C攪拌此混合物2小時。以水稀釋反應混合物,以1M鹽酸酸化,並以乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌,以無水硫酸鎂乾燥,減壓濃縮。殘留物利用矽膠管柱層析法進行純化(乙酸乙酯:己烷=50:50-100:0),所得結晶以己烷-乙酸乙酯再結晶,得到呈無色結晶之標題化合物(0.248克,產率62%)。

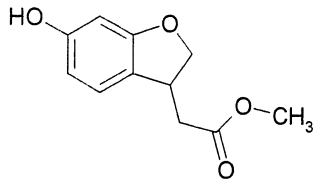
MS  $m/z$  543 (M+H)<sup>+</sup>

C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>FO<sub>7</sub>S 之元素分析:

計算值:C, 64.19; H, 5.76;

實測值:C, 64.40; H, 5.92。

實例 14 光學活性型(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯



於三氟甲磺酸(1,5-環辛二烯)鉍(12 毫克)與(R,R)-Me-BPE(6.5 毫克)之混合物中，添加充分以氫氣替換之甲醇(2.5 毫升)，於室溫攪拌此混合物 15 分鐘。將其添加至(6-羥基-1-苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(51 毫克)中，0.7 MPa 氫氣氛圍下，於 70°C 攪拌此混合物 3 小時。利用 HPLC 定量反應混合物。結果，鏡像異構物過量值為 47.9%，產率 41.5%。

(高效能液相層析法條件)

管柱：CHIRALPAK AS (DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD. 製造)

移動相：正己烷/2-丙醇(容積比：85/15)

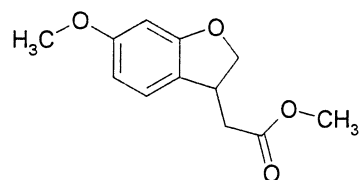
流速：0.75 毫升/分鐘

檢測：UV (220 奈米)

溫度：室溫

滯留時間：15 分鐘(74.0%)，19 分鐘(26.0%)

實例 15 光學活性型(6-甲氧基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯



於三氟甲磺酸(1,5-環辛二烯)鎊(12毫克)與(R,R)-Me-BPE(6.5毫克)之混合物中，添加充分以氫氣替換之甲醇(2.5毫升)，於室溫攪拌此混合物15分鐘。將其添加至(6-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(55毫克)中，0.7 MPa 氫氣氛圍下，於70°C攪拌此混合物3小時。利用HPLC定量反應混合物。結果，鏡像異構物過量值為52.8%，產率24.3%。

(高效能液相層析法條件)

管柱：CHIRALPAK AD-RH (DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD. 製造)

移動相：乙腈/水(容積比：40/60)

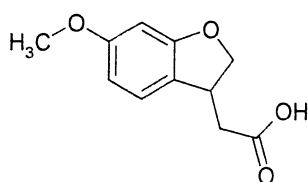
流速：1.0 毫升/分鐘

檢測：UV (220 奈米)

溫度：室溫

滯留時間：19 分鐘(76.4%)，25 分鐘(23.6%)

實例 16 光學活性型(6-甲氧基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基)乙酸



於三氟甲磺酸(1,5-環辛二烯)鎊(5.9毫克)與(S,S)-

Et-FerroTANE (5.5 毫克)之混合物中，添加充分以氫氣替換之甲醇(2.5 毫升)，於室溫攪拌此混合物 15 分鐘。將其添加至(6-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基)乙酸(51.5 毫克)與甲醇鈉(7 毫克)中，0.7 MPa 氫氣氛圍下，於室溫攪拌此混合物 5 小時。利用 HPLC 定量反應混合物。結果，鏡像異構物過量值為 86.2%，產率 88.4%。

(高效能液相層析法條件)

管柱：CHIRALPAK AS-H (DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD. 製造)

移動相：正己烷/2-丙醇/三氟乙酸鹽(容積比：95/5/0.1)

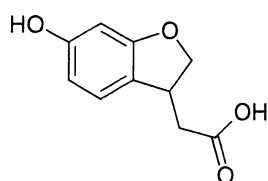
流速：1.0 毫升/分鐘

檢測：UV (220 奈米)

溫度：室溫

滯留時間：22 分鐘(93.1%)，24 分鐘(6.9%)

實例 17 光學活性型(6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基)乙酸



於三氟甲磺酸(1,5-環辛二烯)銻(47 毫克)與(S,S)-Et-FerroTANE (44 毫克)之混合物中，添加充分以氫氣替換之甲醇(15 毫升)，於室溫攪拌此混合物 15 分鐘。於(6-羥基-1-苯并呋喃-3-基)甲酸(1.92 克)與甲醇鈉(270 毫克)之混合物中，添加充分以氫氣替換之甲醇(35 毫升)。於其



內添加先前製備之甲醇溶液，0.7 MPa 氫氣氛圍下，於室溫攪拌此混合物 2 小時。利用 HPLC 定量反應混合物。結果，鏡像異構物過量值為 91.2%，產率 98.5%。

(高效能液相層析法條件)

管柱：CHIRALPAK AD-H (DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD. 製造)

移動相：正己烷/乙醇/三氟乙酸鹽(容積比：90/10/0.1)

流速：1.0 毫升/分鐘

檢測：UV (220 奈米)

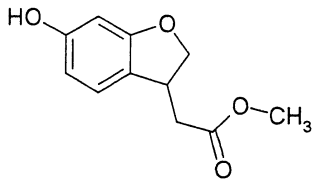
溫度：室溫

滯留時間：27 分鐘(4.4%)，29 分鐘(95.6%)

中和反應混合物，減壓濃縮。使殘留物分配於水與乙酸乙酯之間。其有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，自然過濾，減壓濃縮。所得殘留物利用矽膠層析法予以純化，得到無色結晶(1.56 克)。產率 80.5%，鏡像異構物過量值 90.3%。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, 四氫呋喃- $d_6$ )  $\delta$  : 2.43(1H, dd,  $J=16, 11\text{Hz}$ ), 2.67(1H, dd,  $J=16, 11\text{Hz}$ ), 3.67(1H, m), 4.15(1H, dd,  $J=9\text{Hz}$ ) 4.64(1H, t-like,  $J=9\text{Hz}$ ), 6.13(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 6.20(1H, dd,  $J=8, 2\text{Hz}$ ), 6.93(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) 8.03(1H, br s), 10.9(1H, s).

實例 18 [(3S)-6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯



於三氟甲磺酸(1,5-環辛二烯)銻(656 毫克)與(S,S)-Et-FerroTANE(620 毫克)之混合物中，添加充分以氫氣替換之甲醇(200 毫升)，於室溫攪拌此混合物 15 分鐘。於(6-羥基-1-苯并呋喃-3-基)乙酸酯(26.1 克)與甲醇鈉(3.8 克)之混合物中，添加充分以氫氣替換之甲醇(500 毫升)。於其內添加先前製備之甲醇溶液，0.7 MPa 氫氣氛圍下，於室溫攪拌此混合物 2 小時。利用 HPLC 定量反應混合物。結果，鏡像異構物過量值為 90.8%，產率可定量。

(高效能液相層析法條件)

管柱：CHIRALPAK AD-H (DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD. 製造)

移動相：正己烷/乙醇/三氟乙酸鹽(容積比：90/10/0.1)

流速：1.0 毫升/分鐘

檢測：UV (220 奈米)

溫度：室溫

滯留時間：27 分鐘(4.6%)，29 分鐘(95.4%)

減壓濃縮反應混合物，使殘留物分配於稀鹽酸與乙酸乙酯之間。其有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，自然過濾，減壓濃縮。使殘留物懸浮於甲醇(200 毫升)中，於 0°C 添加濃硫酸(14.9 毫升)，回流加熱此混合物 1.5 小時。減壓濃縮反應混合物，添加冰水，以乙酸乙酯萃取此

混合物。萃取物相繼以飽和碳酸氫鈉水溶液與飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮。殘留物利用矽膠管柱層析法進行純化(乙酸乙酯)，得到呈淡褐色固體之標題化合物(26.3克，產率93%)。此產物利用下述高效能液相層析法條件進行純化，得到標題化合物(24.4克，鏡像異構物過量值99.6%，產率93%)。

管柱：CHIRALPAK AD (DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD. 製造)

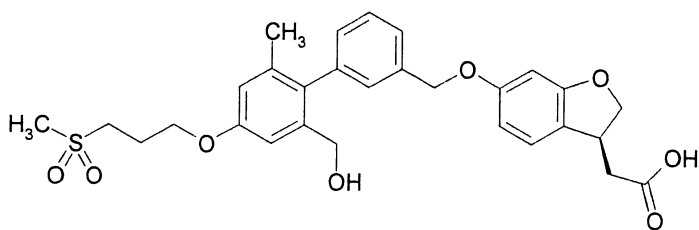
移動相：正己烷/2-丙醇(容積比：88/12)

流速：60毫升/分鐘

檢測：UV (220奈米)

溫度：30°C

實例 19 [(3S)-6-({2'-(羥甲基)-6'-甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸

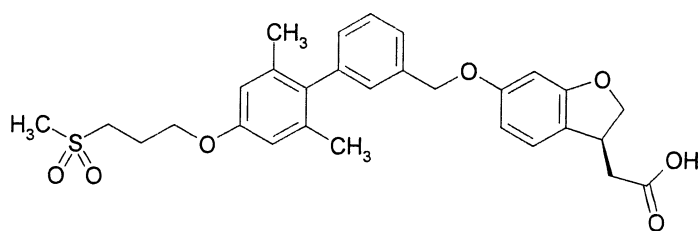


於[(3S)-6-({2'-(乙醯氧甲基)-6'-甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯(1.11克，1.86毫莫耳)之甲醇(4毫升)與四氫呋喃(8毫升)混合溶劑溶液中，添加2M氫氧化鈉水溶液(2毫升)，於50°C攪拌此混合物2小時。以水稀釋反應混合物，以1M鹽酸酸化，並以乙酸乙酯萃取。萃取

物以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮。殘留物利用矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=50：50-100：0)與製備性 HPLC 進行純化，所得結晶以庚烷-乙酸乙酯再結晶，得到呈無色結晶之標題化合物(0.508 克，產率 51%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.00(3H, s), 2.30-2.41(2H, m), 2.55-2.67(1H, m), 2.72-2.81(1H, m), 2.96(3H, s), 3.23-3.31(2H, m), 3.73-3.85(1H, m), 4.16(2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.25-4.34(3H, m), 4.69-4.78(1H, m), 5.08(2H, s), 6.40-6.50(2H, m), 6.74(1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.93(1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 7.00-7.10(2H, m), 7.16(1H, s), 7.36-7.46(2H, m).

實例 20 [(3S)-6-({2', 6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸 0.5 水合物



[(3S)-6-({2', 6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸以乙醇-水再結晶，得到呈無色結晶之標題化合物，產率 85%。

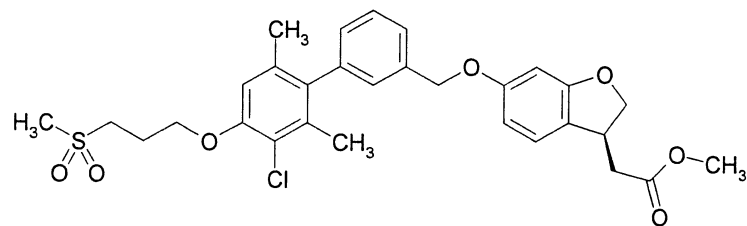
$\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_7\text{S} \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$  之元素分析：

計算值：C, 66.39；H, 6.15；

實測值：C, 66.23；H, 6.14。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.99 (6H, s), 2.29-2.41(2H, m), 2.61(1H, dd,  $J=16.9, 9.2\text{Hz}$ ), 2.81(1H, dd,  $J=16.9, 5.5\text{Hz}$ ), 2.97(3H, s), 3.23-3.31(2H, m), 3.75-3.87(1H, m), 4.13(2H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 4.28(1H, dd,  $J=9.1, 6.0\text{Hz}$ ), 4.76(1H, t,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 5.06(2H, s), 6.44-6.52(2H, m), 6.64(2H, s), 7.02-7.10(2H, m), 7.16(1H, s), 7.35-7.46(2H, m).

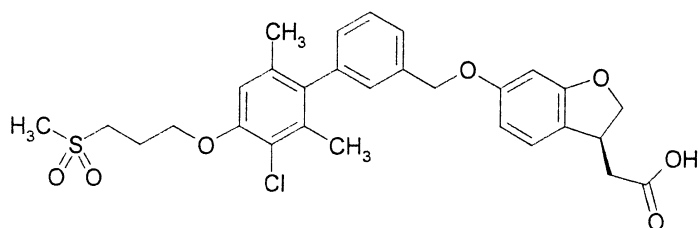
實例 21 [(3S)-6-({3'-氯-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯



以參考例 18 之相同方式，由 {(3S)-6-[(3'-氯-4'-羥基-2',6'-二甲基聯苯-3-基)甲氧基]-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基}乙酸甲酯與 4-甲基苯磺酸 3-(甲基磺醯基)丙酯製得呈無色黏稠油之標題化合物。產率 88%。

MS  $m/z$  573 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

實例 22 [(3S)-6-({3'-氯-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸



於[(3S)-6-({3-氯-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯(0.676克,1.18毫莫耳)之甲醇(2毫升)與四氫呋喃(4毫升)混合溶劑溶液中,添加2M氫氧化鈉水溶液(1.2毫升),於50°C攪拌此混合物2小時。以水稀釋反應混合物,以1M鹽酸酸化,並以乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌,以無水硫酸鎂乾燥,減壓濃縮。結晶沉澱以乙醚-乙酸乙酯再結晶,得到呈無色結晶之標題化合物(0.418克,產率63%)。

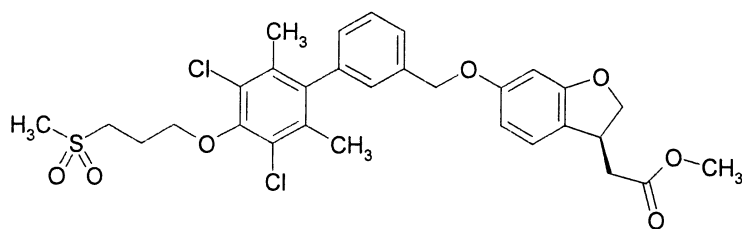
MS  $m/z$  559 (M+H)<sup>+</sup>

C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S 之元素分析:

計算值: C, 62.30; H, 5.59;

實測值: C, 62.03; H, 5.58。

實例 23 [(3S)-6-({3',5'-二氯-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯

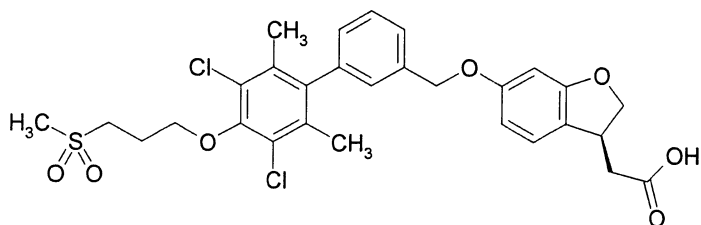


攪拌[(3S)-6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯(0.237克,1.14毫莫耳)、{3',5'-二氯-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲醇(0.475克,1.14毫莫耳)與三丁磷(0.453毫升,1.82毫莫耳)之甲苯(18毫升)溶液,添加1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶

(0.459 克, 1.82 毫莫耳), 氮氣氛圍下, 於室溫攪拌此混合物 1 小時。添加己烷(9 毫升)至反應混合物中, 過濾去除不溶物沉澱, 減壓濃縮濾液。殘留物利用矽膠管柱層析法進行純化(乙酸乙酯: 己烷=30: 70-70: 30), 得到呈黃色油之標題化合物(0.622 克, 產率 89%)。

MS  $m/z$  607 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

實例 24 [(3S)-6-({3', 5'-二氯-2', 6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸



於[(3S)-6-({3', 5'-二氯-2', 6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯(0.617 克, 1.02 毫莫耳)之甲醇(2 毫升)與四氫呋喃(4 毫升)混合溶劑溶液中, 添加 2M 氫氧化鈉水溶液(1 毫升), 於 50°C 攪拌此混合物 2 小時。以水稀釋反應混合物, 以 10% 檸檬酸水溶液酸化, 並以乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓濃縮。結晶沉澱以庚烷-乙酸乙酯再結晶, 得到呈無色結晶之標題化合物(0.520 克, 產率 86%)。

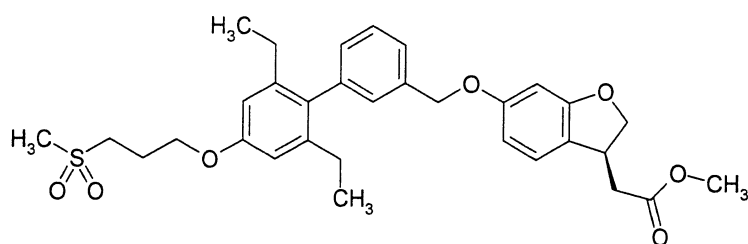
MS  $m/z$  593 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S 之元素分析:

計算值: C, 58.69; H, 5.09;

實測值：C, 58.69；H, 4.99。

實例 25 [(3S)-6-({2',6'-二乙基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯

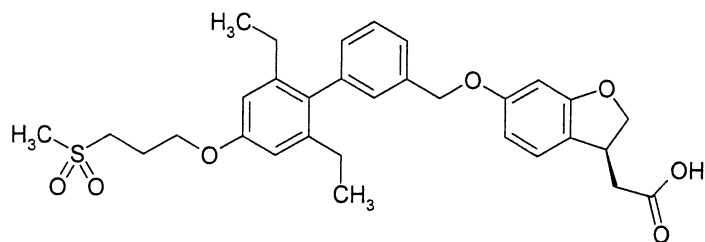


攪拌 [(3S)-6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基] 乙酸甲酯 (0.208 克, 1.00 毫莫耳)、{2',6'-二乙基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基} 甲醇 (0.377 克, 1.00 毫莫耳) 與三丁膦 (0.399 毫升, 1.60 毫莫耳) 之甲苯 (16 毫升) 溶液, 添加 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶 (0.404 克, 1.60 毫莫耳), 氮氣氛圍下, 於室溫攪拌此混合物 2 小時。添加己烷 (8 毫升) 至反應混合物中, 過濾去除不溶物沉澱, 減壓濃縮濾液。殘留物利用矽膠管柱層析法進行純化 (乙酸乙酯: 己烷=30:70-70:30), 得到呈黃色油之標題化合物 (0.526 克, 產率 93%)。

MS  $m/z$  567 (M+H)<sup>+</sup>

實例 26 [(3S)-6-({2',6'-二乙基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基] 乙酸



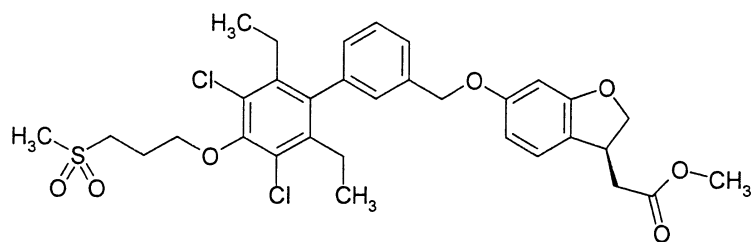


於[(3S)-6-({2', 6'-二乙基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯(0.521克, 0.919毫莫耳)之甲醇(2毫升)與四氫呋喃(4毫升)混合溶劑溶液中, 添加2 M 氫氧化鈉水溶液(1毫升), 於50°C攪拌此混合物1.5小時。以水稀釋反應混合物, 以10%檸檬酸水溶液酸化, 並以乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓濃縮。結晶沉澱以庚烷-乙酸乙酯再結晶, 得到呈無色結晶之標題化合物(0.413克, 產率81%)。

MS  $m/z$  553 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.98(6H, t, J=7.5Hz), 2.22-2.42(6H, m), 2.55-2.66(1H, m), 2.75-2.85(1H, m), 2.97(3H, s), 3.25-3.33(2H, m), 3.74-3.86(1H, m), 4.15(2H, t, J=5.7Hz), 4.28(1H, dd, J=9.1, 6.1Hz), 4.75(1H, t, J=9.1Hz), 5.07(2H, s), 6.43-6.51(2H, m), 6.66(2H, s), 7.04(1H, d, J=8.3Hz), 7.06-7.12(1H, m), 7.18(1H, s), 7.35-7.45(2H, m).

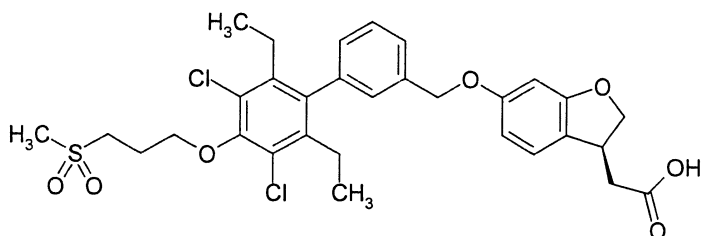
實例 27 [(3S)-6-({3', 5'-二氯-2', 6'-二乙基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯



以實例 23 之相同方式，由 [(3S)-6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯與 {3',5'-二氯-2',6'-二乙基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基} 甲醇製得呈無色油之標題化合物。產率 74%。

MS  $m/z$  635 (M+H)<sup>+</sup>

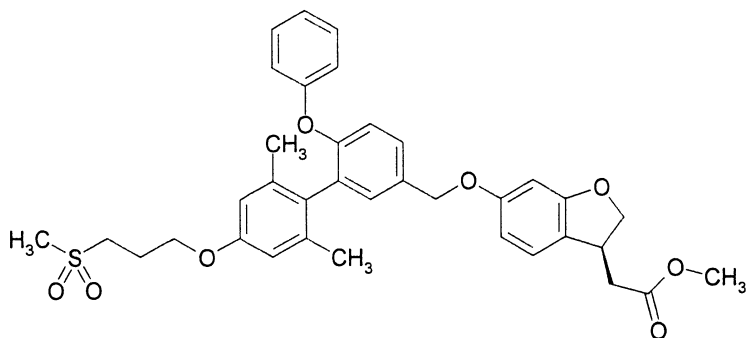
實例 28 [(3S)-6-({3',5'-二氯-2',6'-二乙基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸



以實例 24 之相同方式，由 [(3S)-6-({3',5'-二氯-2',6'-二乙基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯製得呈無色結晶之標題化合物。產率 66%。

MS  $m/z$  621 (M+H)<sup>+</sup>

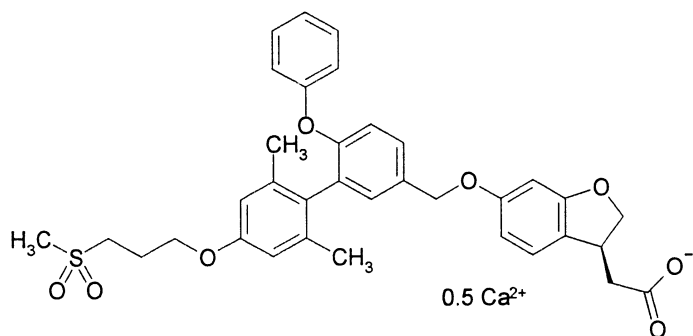
實例 29 [(3S)-6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]-6-苯氧聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯



以實例 5 之相同方式，由 [(3S)-6-({2', 6'-二甲基-4'-[3-(甲硫基)丙氧基]-6-苯氧聯苯-3-基}甲氧基)-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯製得呈無色油之標題化合物。

MS  $m/z$  631 (M+H)<sup>+</sup>

實例 30 [(3S)-6-({2', 6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]-6-苯氧聯苯-3-基}甲氧基)-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸 0.5 鈣鹽

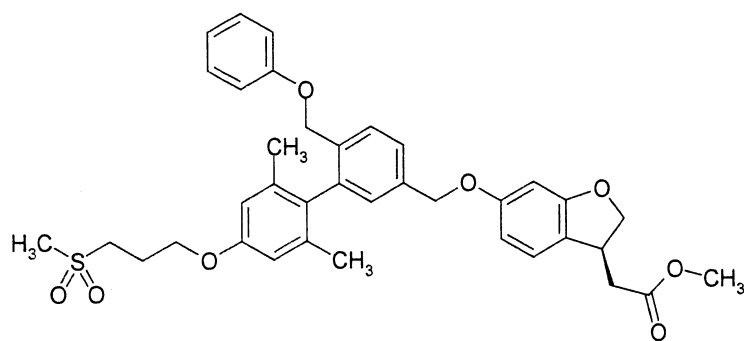


於 [(3S)-6-({2', 6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]-6-苯氧聯苯-3-基}甲氧基)-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯 (0.371 克, 0.588 毫莫耳) 之甲醇 (2 毫升) 與四氫呋喃 (4 毫升) 混合溶劑溶液中，添加 2M 氫氧化鈉水溶液 (0.6 毫升)，於 50°C 攪拌此混合物 2 小時。以水稀釋反應混合物，以 1N 鹽酸酸化，並以乙酸乙酯萃取。萃取物

以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮。殘留物利用矽膠管柱層析法進行純化(乙酸乙酯：己烷=40：60-100：0)，得到油(0.342克)。使所得油溶於甲醇(2毫升)與水(1毫升)之混合溶劑溶液中，添加 1M 氫氧化鈉水溶液(0.555 毫升)。於其內添加 1M 氯化鈣水溶液(0.333 毫升)。過濾收集固體沉澱，以水洗滌，乾燥，得到呈無色粉末之標題化合物(0.256 克，產率 68%)。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.95(6H, s), 2.01-2.29(3H, m), 2.43-2.55(1H, m), 3.01(3H, s), 3.20-3.29(2H, m), 3.62-3.74(1H, m), 4.04(2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.11-4.19(1H, m), 4.68(1H, t,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 4.99(2H, s), 6.36-6.43(2H, m), 6.64(2H, s), 6.79-6.85(2H, m), 6.95(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.00-7.12(2H, m), 7.16(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.23-7.31(2H, m), 7.37(1H, dd,  $J=8.5, 2.0\text{Hz}$ ).

實例 31 [(3S)-6-( $\{2', 6'$ -二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]-6-(苯氧甲基)聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯

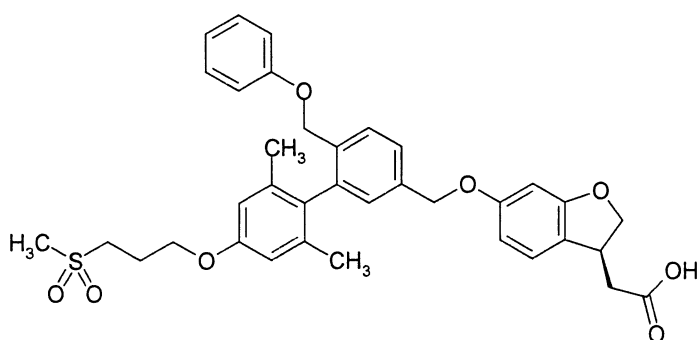


以實例 1 之相同方式，由  $\{2', 6'$ -二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]-6-(苯氧甲基)聯苯-3-基}甲醇與 [(3S)

-6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯製得呈無色油之標題化合物。產率 72%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.95(6H, s), 2.28-2.41(2H, m), 2.55(1H, dd,  $J=16.5, 9.1\text{Hz}$ ), 2.74(1H, dd,  $J=16.5, 5.4\text{Hz}$ ), 2.95(3H, s), 3.22-3.31(2H, m), 3.71(3H, s), 3.74-3.87(1H, m), 4.11(2H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 4.26(1H, dd,  $J=9.0, 6.1\text{Hz}$ ), 4.64(2H, s), 4.75(1H, t,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 5.06(2H, s), 6.43-6.50(2H, m), 6.62(2H, s), 6.77-6.84(2H, m), 6.87-6.95(1H, m), 7.01(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.12(1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.18-7.26(2H, m), 7.44(1H, dd,  $J=7.9, 1.8\text{Hz}$ ), 7.65(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ).

實例 32 [(3S)-6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]-6-(苯氧甲基)聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸

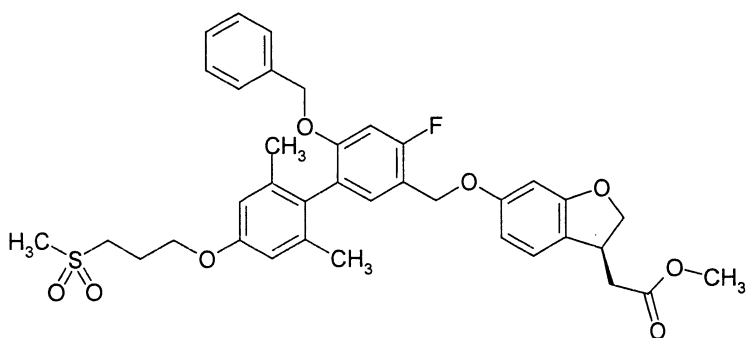


以實例 2 之相同方式，由 [(3S)-6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]-6-(苯氧甲基)聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯製得呈無色油之標題化合物。產率 99%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.95(6H, s), 2.28-2.42(2H, m),

2.61(1H, dd,  $J=16.7, 9.1\text{Hz}$ ), 2.80(1H, dd,  $J=16.7, 5.3\text{Hz}$ ), 2.95(3H, s), 3.21-3.33(2H, m), 3.73-3.88(1H, m), 4.11(2H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.28(1H, dd,  $J=9.1, 6.1\text{Hz}$ ), 4.64(2H, s), 4.75(1H, t,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 5.06(2H, s), 6.42-6.52(2H, m), 6.62(2H, s), 6.77-6.97(3H, m), 7.00-7.26(4H, m), 7.40-7.50(1H, m), 7.65(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ).

實例 33 [(3S)-6-({6-(苄氧基)-4-氟-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯

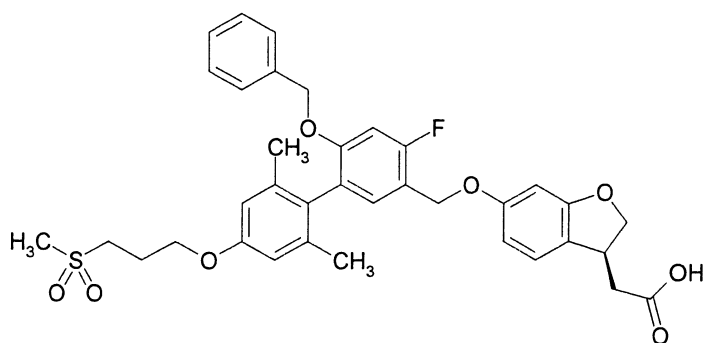


以實例 5 之相同方式，由 [(3S)-6-({6-(苄氧基)-4-氟-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲硫基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯製得呈無色油之標題化合物。產率 78%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.97(6H, s), 2.29-2.41(2H, m), 2.54(1H, dd,  $J=16.3, 9.1\text{Hz}$ ), 2.73(1H, dd,  $J=16.3, 5.3\text{Hz}$ ), 2.95(3H, s), 3.22-3.32(2H, m), 3.71(3H, s), 3.73-3.86(1H, m), 4.12(2H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 4.25(1H, dd,  $J=9.1, 6.1\text{Hz}$ ), 4.73(1H, t,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 5.01(4H, s),

6.41-6.50(2H, m), 6.64(2H, s), 6.74(1H, d, J=11.7Hz),  
7.00(1H, d, J=8.0Hz), 7.09(1H, d, J=8.7Hz),  
7.14-7.34(5H, m).

實例 34 [(3S)-6-({6-(苄氧基)-4-氟-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸



以實例 2 之相同方式，由 [(3S)-6-({6-(苄氧基)-4-氟-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯製得呈無色非晶粉末之標題化合物。產率 81%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.97(6H, s), 2.29-2.41(2H, m), 2.60(1H, dd, J=16.6, 9.1Hz), 2.79(1H, dd, J=16.6, 5.6Hz), 2.95(3H, s), 3.23-3.31(2H, m), 3.74-3.86(1H, m), 4.12(2H, t, J=5.7Hz), 4.28(1H, dd, J=9.1, 6.0Hz), 4.75(1H, t, J=9.1Hz), 5.02(4H, s), 6.42-6.50(2H, m), 6.64(2H, s), 6.74(1H, d, J=11.7Hz), 7.04(1H, d, J=8.1Hz), 7.09(1H, d, J=8.7Hz), 7.14-7.21(2H, m), 7.22-7.34(3H, m).

調配例 1 (膠囊之製造)

1) 實例 1 化合物	30 毫克
2) 微晶纖維素	10 毫克
3) 乳糖	19 毫克
4) 硬脂酸鎂	1 毫克
總共	60 毫克

混合上述 1)、2)、3) 與 4)，將其裝填於明膠膠囊中。

#### 調配例 2 (錠劑之製造)

1) 實例 1 化合物	30 克
2) 乳糖	50 克
3) 玉米澱粉	15 克
4) 羧甲基纖維素	44 克
5) 硬脂酸鎂	1 克
1000 錠總共	140 克

以水混練上述 1)、2) 與 3) 全量及 30 克 4)，真空乾燥並予以粒化。使粒化後的粉劑與 14 克 4) 及 1 克 5) 混合，以製錠機製錠。以此方式，製得 1000 個錠劑，每錠含 30 毫克實例 1 化合物。

#### 實驗例 1 對人類衍生的 GPR40 之受體功能調節作用 (促效劑作用)

使用穩定表現人類衍生的 GPR40 之 CHO 細胞株測定該促效劑活性。除非特別敘述，否則 CHO 細胞株係以含經透析之 10% 胎牛血清 (TRA Thermo Electron) 之  $\alpha$ -MEM 培養基 (Invitrogen 或 Wako Pure Chemical Industries, Ltd) 培養。



於進行試驗前一天，以 PBS(Invitrogen)清洗培養至接近全面生長(confluence)之細胞，使用 0.5 mM EDTA (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)進行剝離，離心回收。計算所得細胞數，稀釋細胞，俾使每 1 毫升培養基含有  $3 \times 10^5$  個細胞。以每槽 100 微升之量，將其分配於黑色槽壁、底部透明之 96 槽盤(Coster)中，於 CO<sub>2</sub> 保溫器中培養隔夜。添加各種測試化合物至如此製備之 CHO 細胞中，使用 FLIPR (Molecular Device)或 Cell Lux (PerkinElmer)測量細胞內鈣濃度之變化。於使用 FLIPR 或 Cell Lux 測量細胞內鈣濃度變化之前，先進行下述前處理。

為了添加螢光染料 Fluo3-AM (Molecular Device)至細胞中，於  $\alpha$ -MEM 培養基中添加不含脂肪酸之 BSA 至最終濃度為 0.1%，以得到試驗緩衝液。製備螢光染料溶液時係於 1N NaOH 中溶解 500 mM 丙磺舒(Probenecid)，添加此溶液至試驗緩衝液中至最終濃度為 2.5 mM，然後添加所得溶液(10 毫升)至 1 小瓶成分 A (Molecular Device)中。將進行試驗一天前已接種 CHO 細胞的黑壁透明底 96 槽盤內之培養基去除。以 D-PBS(-)洗滌細胞，進一步於其內添加 50 微升試驗緩衝液(添加不含脂肪酸的 BSA 之  $\alpha$ -MEM 培養基，最終濃度 0.1%)，於 CO<sub>2</sub> 保溫器中，37°C，培養 60 分鐘。然後分配螢光染料溶液，每槽 100 微升，於 CO<sub>2</sub> 保溫器中培養細胞 1 小時，令細胞攝入螢光染料。

其間，以試驗緩衝液將測試化合物稀釋至指定濃度，

並分配至聚丙烯 96 槽盤(試樣盤)中，每槽 100 微升。將細胞盤與試樣盤同時置入 FLIPR 或 Cell Lux 中。經前述處理後，使用 FLIPR 或 Cell Lux 測定添加 50 微升各種測試化合物後細胞內鈣濃度之變化。根據其結果，計算各化合物(1  $\mu$ M)之促效劑活性-當 10  $\mu$ M  $\gamma$ -次亞麻油酸(GPR40 促效劑)活性為 100%時之相對活性值。結果示於表 1。

實例 2、6、8、10、11 與 13 之化合物試驗係使用 FLIPR；實例 19、20、22、24、26、28、30、32 與 34 之化合物試驗則係使用 Cell Lux。

表 1

化合物編號	相對活性值
實例 2	107
實例 6	102
實例 8	112
實例 10	114
實例 11	120
實例 13	125
實例 19	118
實例 20	118
實例 22	121
實例 24	96
實例 26	101
實例 28	92
實例 30	108
實例 32	104
實例 34	119
$\gamma$ -次亞麻油酸	100

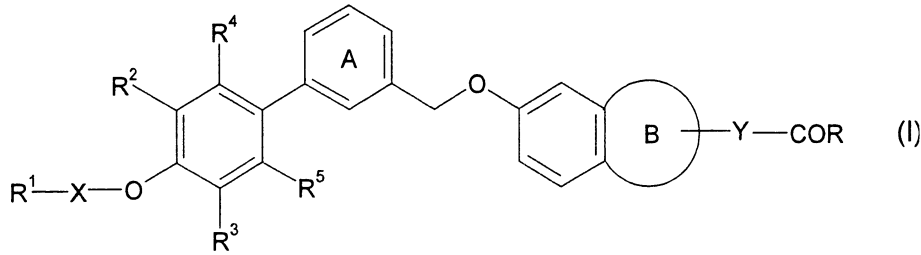
產業利用性

本發明化合物具有優越之 GPR40 受體功能調節作用，可作為胰島素促泌素或糖尿病等之預防或治療劑用。

本申請案係根據在日本申請的 177099/2006 專利申請案，其內容併入本文以資參考。

### 五、中文發明摘要：

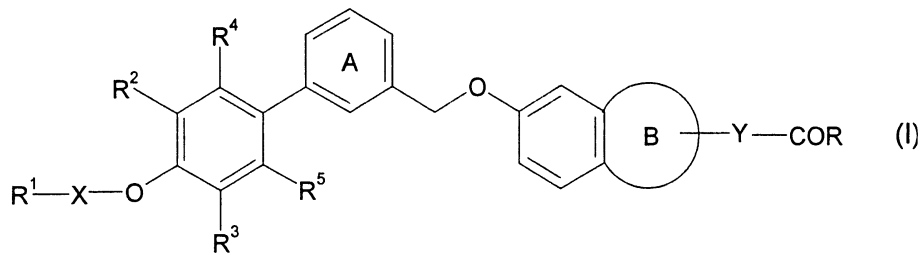
本發明提供下式(I)所示之化合物或其鹽：



式中各符號如本說明書中所界定。該化合物或其鹽或其前驅藥物具有 GPR40 受體功能調節作用，可作為胰島素促泌素或糖尿病預防或治療劑等之用。

### 六、英文發明摘要：

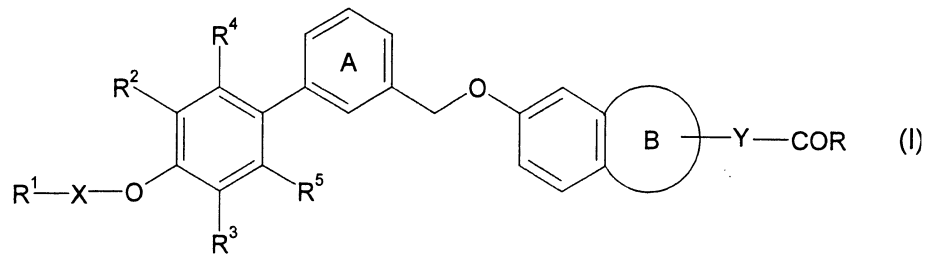
The present invention provides a compound represented by the formula (I):



wherein each symbol is as defined in the description, or a salt thereof. The compound or a salt thereof or a prodrug thereof has a GPR40 receptor function modulating action and is useful as an insulin secretagogue or an agent for the prophylaxis or treatment of diabetes and the like.

## 十、申請專利範圍：

1. 一種下式(I)所示之化合物或其鹽：



式中，

$R^1$  為  $R^6-SO_2-$  (式中  $R^6$  為取代基) 或視需要經取代之 1,1-二氧離子基四氫噻喃基；

$X$  為鍵結或二價烴基；

$R^2$  與  $R^3$  相同或不同，各為氫原子、鹵原子、視需要經取代之烴基或視需要經取代之羥基；

$R^4$  與  $R^5$  相同或不同，各為視需要經烴基取代之  $C_{1-6}$  烷基；

$A$  環為苯環，視需要進一步具有選自鹵原子、視需要經取代之烴基、視需要經取代之羥基與視需要經取代之胺基之取代基；

$B$  環為 5 至 7 員環；

$Y$  為鍵結或  $CH_2$ ；及

$R$  為視需要經取代之羥基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中， $R^1$  為  $R^6-SO_2-$  (式中  $R^6$  為取代基)。

3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中， $R^6$  為  $C_{1-6}$  烷基。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中， $X$  為  $C_{1-6}$  伸烷基。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中， $R^2$  與  $R^3$  相同或不同，各為氫原子、鹵原子或  $C_{1-6}$  烷基。
6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中， $R^4$  與  $R^5$  相同或不同，各為  $C_{1-6}$  烷基。
7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中，A 環為未經取代之苯環。
8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中，B 環為四氫呋喃。
9. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中，Y 為  $CH_2$ 。
10. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中，R 為羥基。
11. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，係選自

[(3S)-6-({4'-[(4-羥基-1,1-二氧離子基四氫-2H-噻喃-4-基)甲氧基]-2',6'-二甲基聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸、

(3S)-6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸、

[(3S)-6-({3'-氟-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸、

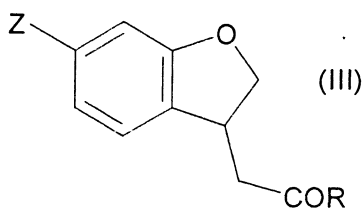
[(3S)-6-({3'-氯-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸、

[(3S)-6-({3',5'-二氯-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺

醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸、與

(3S)-6-({2',6'-二乙基-4'-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]聯苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]乙酸。

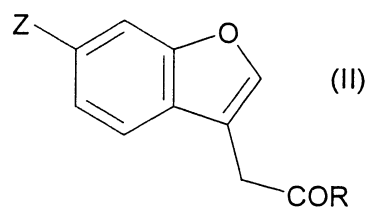
12. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物之前驅藥物。
13. 一種 GPR40 受體功能調節劑，包括如申請專利範圍第 1 項之化合物或其前驅藥物。
14. 一種醫藥劑，包括如申請專利範圍第 1 項之化合物或其前驅藥物。
15. 一種如申請專利範圍第 14 項之醫藥劑，其為糖尿病預防或治療劑。
16. 一種用於預防或治療哺乳動物糖尿病之方法，該方法包括投與該哺乳動物有效量之如申請專利範圍第 1 項之化合物或其前驅藥物。
17. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物或其前驅藥物之用途，係用於製造糖尿病預防或治療劑。
18. (6-羥基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基)乙酸或其鹽。
19. 一種下式(III)所示化合物或其鹽之光學活性型之製造方法：



式中，

Z 為鹵原子或視需要經取代之羥基；及

R 為視需要經取代之羥基，該方法包括使下式(II)所示化合物或其鹽進行不對稱還原反應：



式中各符號如上文所界定。



## 七、指定代表圖：無

(一)本案指定代表圖為：第( )圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

## 八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

