

發明人 2

姓名：(中文) 卡帕希·奇達巴瑞斯瓦倫·桑梭斯

(英文) SANTHOSH, Kalpathy Chidambareswaran

(中文) 美國，北卡羅來納州 27265，高點市，月桂崖街

住居所地址：3712A 號

(英文) 3712A Laurel Bluff Circle, High Point, NC 27265, USA

國籍：(中文) 印度

(英文) India

發明人 3

姓名：(中文) 亞德納 M.M.賈利

(英文) MJALLI, Adnan M.M.

(中文) 美國，北卡羅來納州 27282，詹姆士城，伊林頓街

住居所地址：2902 號

(英文) 2902 Ellington Court, Jamestown, NC 27282, USA

國籍：(中文) 美國

(英文) USA

發明人 4

姓名：(中文) 羅伯特·卡爾·安卓斯

(英文) ANDREWS, Robert Carl

(中文) 美國，北卡羅來納州 27282，詹姆士城，莫里斯農

住居所地址：場路 3312 號

(英文) 3312 Morris Farm Drive, Jamestown, NC 27282, USA

國籍：(中文) 美國

(英文) USA

發明人 5

姓名：(中文) 達哈瑪·羅·波利瑟提

(英文) POLISETTI, Dharma Rao

(中文) 美國，北卡羅來納州 27409，格林斯保羅，普拉提

住居所地址：紐路 4460 號，1B 公寓

(英文) 4460 Platinum Drive, Apt #1B, Greensboro, NC 27409, USA

國籍：(中文) 印度

(英文) India

發明人 6

姓名：(中文) 傑諾斯·提包爾·寇德拉

(英文) KODRA, János Tibor

住居所地址：(中文) 丹麥，2100 寇潘哈根市，瑞斯路 111B 號

(英文) Ryesgade 111B, 4., DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark

國籍：(中文) 丹麥

(英文) Denmark

發明人 7

姓名：(中文) 賈斯伯·勞

(英文) LAU, Jesper

住居所地址：(中文) 丹麥，3520 法盧市，羅森街 3 號

(英文) Rosenvænget 3, DK-3520 Farum, Denmark

國籍：(中文) 丹麥

(英文) Denmark

捌、聲明事項

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項第一款但書或第二款但書規定之期間，其日期為：_____

☐ 本案已向下列國家（地區）申請專利，申請日期及案號資料如下：

【格式請依：申請國家（地區）；申請日期；申請案號 順序註記】

1. _____
2. _____
3. _____

☒ 主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

1. 歐洲；2002.02.19；02388015.6
2. PCT；2002.12.19；PCT/DK02/00880
3. _____
4. _____
5. _____
6. _____
7. _____
8. _____
9. _____
10. _____

☐ 主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

【格式請依：申請日；申請案號 順序註記】

1. _____
2. _____
3. _____

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____
2. _____
3. _____

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____
2. _____
3. _____

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於為葡萄糖激酶（GK）活化子的化合物，其可用來管理、治療、控制或輔助治療其中增加葡萄糖激酶活性係有所裨益的疾病。

【先前技術】

發明背景

糖尿病特徵在於葡萄糖代謝不良，尤其是在糖尿病患者中出現升高的血糖含量。基本的缺陷導致糖尿病被分成二個主要的組別：第 1 型糖尿病，或稱胰島素依賴性糖尿病（IDDM），係在患者的胰腺中缺乏製造 β -細胞之胰島素時發生，以及第 2 型糖尿病，或稱非胰島素依賴性糖尿病（NIDDM），係出現在除了一定範圍的其他異常之外還具有受損的 β -細胞功能的患者中出現。

第 1 型糖尿病患者目前係用胰島素治療，而大部分的第 2 型糖尿病患者則是接受可刺激 β -細胞功能的磺醯脲類治療，或接受可增進患者組織對胰島素敏感性的藥劑治療，或接受胰島素治療。在施以增進組織對胰島素敏感性的藥劑中，二甲雙胍（metformin）是一個代表性的例子。

雖然磺醯脲類係廣泛用於 NIDDM 的治療，但此治療在大部分例子中並非令人滿意的：在大多數 NIDDM 患者中，磺醯脲類並不足以使血糖含量正常，患者則因此處於得到糖尿病併發症的高風險中。而且，許多患者逐漸失去對磺醯脲類治療反應的能力，而因此逐漸被迫接受胰島素治療

。病患從口服降血糖藥到胰島素治療的這種轉變，通常被認為是 NIDDM 患者中 β -細胞的耗盡所造成的。

在正常個體以及糖尿病個體中，肝臟會產生葡萄糖以避免低血糖。這種葡萄糖產生係衍生自葡萄糖從糖原存庫的釋放或衍生自葡萄糖生成作用，此為葡萄糖的一種全程細胞內合成。然而，在第 2 型糖尿病患者中，肝糖輸出的調節係控制不良而有所增加，且在過夜空腹之後可能加倍。此外，在這些患者中，在增加的空腹血糖含量與肝糖產生速率之間有強大關聯性。同樣地，如果疾病未藉由胰島素治療做適當控制，則肝糖生產在第 1 型糖尿病中亦會增加。

由於現有的糖尿病治療形式未能得到充分的血糖控制，因而是令人不滿意的，故對於新穎治療方式有強烈需求。

動脈粥樣硬化，一種血管疾病，被認為是美國和西歐國家的首要死因。導致動脈粥樣硬化與閉塞性心臟疾病的致病先後順序係眾所周知的。在此先後順序的最初階段是在頸動脈、冠狀動脈、腦動脈及主動脈中有“脂肪紋”的形成。這些損傷是黃色的，此係由於存在著主要發現於平滑肌細胞內和各動脈與主動脈內膜層巨噬細胞中之脂質沈澱物所致。此外，據推斷，大部分發現於脂肪紋的膽固醇接下來會引起“纖維斑塊”的發展，纖維斑塊係由滿載脂質且被外細胞脂質、膠原、彈性蛋白和黏蛋白所包圍的堆積內膜平滑肌細胞所組成。這些細胞加上基質則構成覆蓋著更

深的細胞碎片沈澱與更多外細胞脂質的纖維帽。該脂質主要是游離且經酯化的膽固醇。纖維斑塊緩慢地形成，且很可能遲早會變得鈣化和壞死，而進展成”複雜的損傷”，其乃晚期動脈粥樣硬化特徵的動脈閉塞和傾向於附壁血栓與動脈肌肉痙攣的原因。

流行病學的證據已經確立高脂血症為造成動脈粥樣硬化所導致心血管疾病（CVD）的主要危險因素。近年來，醫學專家領導者已經重新強調降低血漿膽固醇含量，特別是低密度脂蛋白膽固醇者，為 CVD 預防的必要步驟。現在已經知道”正常”的上限係遠低於先前所瞭解者。結果，現在已經了解西方人口的大部分係處於特高危險中。獨立的危險因素包括葡萄糖耐受性、左心室肥大、高血壓，且是男性。心血管疾病尤其是盛行於糖尿病個體之間，至少有部分是因為在此人口中有多重獨立危險因素的存在。在一般人口中及特別是糖尿病個體中成功地治療高脂血症便因而具有特殊的醫學重要性。

高血壓是一種症狀，其出現在人類族群中而為各種其他失調，如腎動脈狹窄、嗜鉻細胞瘤或內分泌等失調的副症候群。然而，高血壓亦在許多患者中獲得證實其中之致病因素或失調係未知者。雖然這種”基本”高血壓常常與諸如肥胖、糖尿病和高甘油三酯血症等失調有關，但這些失調之間的關係尚不清楚。此外，許多患者在完全沒有任何其他疾病或失調徵兆的情況下顯示出高血壓的症候群。

已知高血壓可直接導致心臟衰竭、腎衰竭和中風（腦

出血)。這些症狀能夠造成患者短期內死亡。高血壓亦可能促成動脈粥樣硬化與冠狀動脈疾病的發展。這些症狀逐漸地使患者虛弱而可能導致慢性死亡。

基本高血壓的實際成因尚不得而知，不過相信有許多因素會促成該疾病的發作。在這類因素當中有：壓力、不受控制的情緒、激素釋放失調（腎素-血管緊張素-醛固酮系統）、由於腎臟機能不良所致的過量鹽和水、造成窄縮血管的壁增厚和肥大及一般性因素。

基本高血壓的治療已經在牢記前述因素下著手。因此已經發展出廣大範圍的 β 受體阻斷劑、血管收縮劑、血管緊張素轉化酶抑制劑及諸如此類，並作為抗高血壓藥販售。利用這些化合物的高血壓治療已經證實在預防諸如心臟衰竭、腎衰竭及腦出血等短期間死亡有所裨益。然而，由於長時間的高血壓而發展的動脈粥樣硬化或心臟疾病仍然是個問題。這表示儘管高血壓被降低，但基本高血壓的根本原因對這種治療並無反應。

高血壓一直與升高的血液胰島素含量，一種稱為高胰島素血症的症狀有關。胰島素為一種肽激素，其主要作用為促進葡萄糖利用性、蛋白質合成及中性脂質之形成與貯存，以及尤其是作用來促進血管細胞生長及增加腎的鈉離子保留。後述的這些作用無須影響葡萄糖含量便可完成且為已知的高血壓原因。舉例來說，周圍血管系統生長會引起周圍毛細血管的窄縮，而鈉離子保留則增加血液體積。因此，降低高胰島素中之胰島素含量可預防因高胰島素含

量所引起之異常血管生長和腎鈉保留，因此舒緩高血壓。

心臟肥大為猝死、心肌梗塞及充血性心臟衰竭發展中的重大危險因素。這些心臟事件至少有部分是由於在局部缺血與再灌注之後對心肌損傷的易感性增加所致，其會發生在門診病人中以及手術前後的調整。對於預防或使不利的心肌手術前後的結果，特別是手術前後的心肌梗塞減到最小有著前所未有的需求。非心臟手術與心臟手術二者都伴隨著實質上的心肌梗塞或死亡危險。將近 7 百萬名接受非心臟手術的患者被認為是處於危險中，其中手術前後的死亡及嚴重心臟併發症的發生率在某些系列中高達 20-25%。除此之外，每年接受冠狀動脈分流手術的 400,000 名患者中，據估計有 5% 會發生手術前後的心肌梗塞，而有 1-2% 會死亡。目前在此領域中並無藥物治療可減少心臟組織受手術前後心肌局部缺血的傷害或是增進心臟對局部缺血發作的抵抗性。這類治療預期是可救命的，並且減少住院治療、增進生活品質及減少高危險患者的整體保健成本。

本發明的另一個領域是肥胖或食慾調節。

肥胖是許多極常見疾病如動脈粥樣硬化、高血壓及糖尿病等疾病發展的知名危險因素。肥胖人口及因而這些疾病的發生率在整個工業世界正在增加。除了運動、節食和食物限制之外，目前並沒有令人信服的藥理治療可供有效且可接受地減輕體重。然而，由於肥胖在致命與常見疾病中身為危險因素的間接但重要的影響，尋找肥胖治療及/或食慾調節手段是很重要的。

肥胖一詞意指過量的脂肪組織。在本文中，肥胖最好是視為任何使健康有危險的過量肥胖程度。在正常與肥胖個體之間的界限可能只是大略的，但因肥胖所增添的健康危險或許是有著漸增肥胖性的連續範圍。Framingham 研究證實，超過理想體重 20% 過量便明顯地增加健康危險（Mann GV N. Engl. J. Med. 291, 226 (1974)）。在美國，國家健康協會對於肥胖之共有意見小組同意，對於青年成人，相對體重增加 20% 或身體質量指數（BMI = 體重(以公斤計) 除以身高(以公尺計)平方）在第 85 百分位以上者即構成健康危險。經由使用這些標準，在美國有 20 至 30 百分比的成年男性與 30 至 40 百分比的成年婦女是肥胖的。（NIH, Ann Intern Med 103, 147 (1985)）。

即使輕微地肥胖都會增加早產兒死亡、糖尿病、高血壓、動脈粥樣硬化、膽囊疾病及某些種類癌症的危險。在工業化西方世界中，肥胖的盛行在過去幾十年來已經顯著地增加。由於肥胖的高盛行率及其健康後果，其預防和治療應為高度優先的大眾健康問題。

當能量攝取量超過消耗量時，過量的卡路里會貯存在脂肪組織中，如果此淨正向平衡持續很久，便會造成肥胖，亦即，體重平衡有二個成分，無論哪一邊（攝取量或消耗量）發生異常都可能導致肥胖。

飲食行為的調節並不完全被了解。在某程度上，食慾可藉下丘腦中的個別區域控制：在下丘腦腹外側核（VLH）中的攝食中樞及在下丘腦腹內側核（VMH）中的飽

中樞。大腦皮層接收來自攝食中樞之刺激攝食的正訊號，而飽中樞則藉由送出抑制脈衝給攝食中樞來調諧此過程。有幾種調節過程可影響這些下丘腦中樞。飽中樞可藉由餐後血糖及/或胰島素增加來活化。用餐所引致之胃膨脹是另一個可能的抑制因素。此外，下丘腦中樞對兒茶酚胺敏感，而 β -腎上腺素能刺激會抑制攝食行為。最後，大腦皮層控制飲食行為，而從攝食中樞至大腦皮層的脈衝只是一個輸入量罷了。生理、社會及遺傳等因素亦會影響食物攝取量。

目前，有各種不同技術可供影響最初的減重。不幸地，最初的減重並非最適治療目標。相反的，問題在於大部分肥胖患者最終又回復他們的體重。達成及/或持續減重的有效手段是今日肥胖治療的主要挑戰。

葡萄糖激酶（GK）在血糖調節平衡中扮演一個必要角色。GK 會催化葡萄糖磷酸化作用，且為肝細胞與胰 β -細胞中糖解作用的速率決定反應。在肝臟中，GK 決定葡萄糖攝取和糖原合成二者的速率，亦被認為對於調節各種葡萄糖敏感型基因是必要的（Girard, J.等人，Annu Rev Nutr 17, 325-352 (1997)）。在 β -細胞中，GK 決定葡萄糖利用性，因此對於經葡萄糖刺激的胰島素分泌是必須的。GK 亦在下丘腦（其中它可能涉及攝食行為）和腸道（其中它可能促進腸促胰液素分泌）中成群的神經元中表現。

GK 有二個主要的區分特徵：其表現，此係限於需要葡萄糖感測的組織（主要是肝臟和胰 β -細胞），以及其對葡

葡萄糖的 5.0 ，此係遠高（ $8-12\text{ mM}$ ）於己糖激酶族中其他成員者。由於這些動力學特徵，血清葡萄糖含量的變化係平行於肝臟中葡萄糖代謝的變化，其依序調節肝葡萄糖輸出與葡萄糖消耗之間的平衡。

葡萄糖激酶的活化子因此可用來治療其中增加葡萄糖激酶活性係有所裨益的疾病。因此，需要可活化葡萄糖激酶並增加葡萄糖激酶之酶活性的藥劑。這類藥劑可用來治療第 I 型糖尿病和第 II 型糖尿病。

發給 Hoffman-La Roche 的 WO 00/58293、WO 01/44216、WO 01/83465、WO 01/83478、WO 01/85706 及 WO 01/85707 揭示作為治療第 2 型糖尿病之葡萄糖激酶活化子的化合物。

【發明內容】

發明摘述

本發明提供為葡萄糖激酶活化子的醯胺衍生物。本發明化合物可用作葡萄糖激酶的活化子，因此可用來管理、治療、控制及輔助治療其中增加葡萄糖激酶活性係有所裨益的疾病。這類疾病包括第 I 型糖尿病和第 II 型糖尿病。本發明提供如以下所述的化合物、包含這些化合物的醫藥組成物、其對於增加葡萄糖激酶活性的用途、其於製備可供治療該疾病與症狀之藥品的用途及本發明化合物或醫藥製劑於治療該疾病與症狀的用途，以及治療該疾病與症狀的方法，該方法包括對有需要的個體投予有效量的根據本發明之化合物。

本發明提供根據本發明之化合物用來增加葡萄糖激酶活性的用途。

本發明提供根據本發明之化合物或根據本發明之醫藥組成物用來治療高血糖症的用途。

本發明提供根據本發明之化合物用來製備治療高血糖症之藥品的用途。

本發明提供根據本發明之化合物或根據本發明之醫藥組成物用來治療 IGT 的用途。

本發明提供根據本發明之化合物用來製備治療 IGT 之藥品的用途。

本發明提供根據本發明之化合物或根據本發明之醫藥組成物用來治療症候群 X 的用途。

本發明提供根據本發明之化合物用來製備治療症候群 X 之藥品的用途。

本發明提供根據本發明之化合物或根據本發明之醫藥組成物用來治療第 2 型糖尿病的用途。

本發明提供根據本發明之化合物用來製備治療第 2 型糖尿病之藥品的用途。

本發明提供根據本發明之化合物或根據本發明之醫藥組成物用來治療第 1 型糖尿病的用途。

本發明提供根據本發明之化合物用來製備治療第 1 型糖尿病之藥品的用途。

本發明提供根據本發明之化合物或根據本發明之醫藥組成物用來治療血脂代謝異常或高脂血症的用途。

本發明提供根據本發明之化合物用來製備治療血脂代謝異常或高脂血症之藥品的用途。

本發明提供根據本發明之化合物或根據本發明之醫藥組成物用來治療高血壓的用途。

本發明提供根據本發明之化合物用來製備治療高血壓之藥品的用途。

本發明提供根據本發明之化合物或根據本發明之醫藥組成物用來降低食物攝取量的用途。

本發明提供根據本發明之化合物用來製備降低食物攝取量之藥品的用途。

本發明提供根據本發明之化合物或根據本發明之醫藥組成物用於食慾調節的用途。

本發明提供根據本發明之化合物用來製備食慾調節之藥品的用途。

本發明提供根據本發明之化合物或根據本發明之醫藥組成物用來治療或預防肥胖的用途。

本發明提供根據本發明之化合物用來製備治療或預防肥胖之藥品的用途。

本發明提供根據本發明之化合物或根據本發明之醫藥組成物用於調節攝食行為的用途。

本發明提供根據本發明之化合物用來製備調節攝食行為之藥品的用途。

本發明提供根據本發明之化合物或根據本發明之醫藥組成物用來增進腸促胰液素分泌的用途。在一個具體實例

中，該腸促胰液素是 GLP-1。

本發明提供根據本發明之化合物用來製備可增進腸促胰液素分泌之藥品的用途。在一個具體實例中，該腸促胰液素是 GLP-1。

在一個具體實例中，如以上所述之根據本發明的用途是用於一種用藥法中，其包括以另外的抗糖尿病藥治療，例如從胰島素或胰島素類似物、磺醯脲類、雙胍類、美格提尼（meglitinide）、胰島素增感劑、噻唑烷二酮類胰島素增感劑、 α -葡萄糖苷酶抑制劑、糖原磷酸化酶抑制劑及作用於胰 β -細胞之 ATP-依賴性鉀離子通道上之藥劑中所選出的抗糖尿病藥。

在一個具體實例中，如以上所述之根據本發明的用途是用於一種用藥法中，其包括以另外的抗高血脂藥治療，例如從消膽胺（cholestyramine）、降膽寧（colestipol）、氟貝丁酯（clofibrate）、吉非貝齊（gemfibrozil）、洛伐司他汀（lovastatin）、普伐司他汀（pravastatin）、辛伐司他汀（simvastatin）、丙丁酚（probucol）及右旋甲狀腺素（dextrothyroxine）中所選出的抗高血脂藥。

在一個具體實例中，如以上所述之根據本發明的用途是用於一種用藥法中，其包括以另外的抗肥胖藥治療

在一個具體實例中，如以上所述之根據本發明的用途是用於一種用藥法中，其包括以另外的抗高血壓藥治療。

其他具體實例和其他方面係如以所附申請專利範圍所定義者。

定義

在此處及整篇專利說明書所列舉的結構式中，下列名詞具有所指示的意義：

“依選擇經取代”一詞，當用於本文時係意謂所討論之基團可未經取代或經一或多個所指定的取代基取代。當所討論之基團係經一個以上取代基取代時，該取代基可相同或不同。

“鹵素”或“鹵基”一詞，係意謂氟、氯、溴或碘。

“全鹵代甲基”一詞，係意謂三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基或三碘甲基。

這種結構： C_{x-y} -烷基、 C_{x-y} -烯基、 C_{x-y} -炔基、 C_{x-y} -環烷基或 C_{x-y} -環烷基- C_{x-y} -烯基中前綴詞的使用表示具有 x 至 y 個碳原子之所示類型基團。

“烷基”一詞當用於本文時，無論單獨或組合，係指具有一至十個碳原子之直鏈或支鏈飽和單價烴基，例如 C_{1-8} -烷基。典型 C_{1-8} -烷基包括，但不限於：例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、4-甲基戊基、新戊基、正戊基、正己基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基及諸如此類。” C_{1-8} -烷基”一詞當用於本文時亦包括二級 C_{3-8} -烷基和三級 C_{4-8} -烷基。

“伸烷基”一詞當用於本文時，無論單獨或組合，係指具有一至十個碳原子之直鏈或支鏈飽和二價烴基，例如 C_{1-8} -伸烷基。本文所使用之“伸烷基”實例包括，但不限於：亞

甲基、伸乙基及諸如此類。

“烯基”一詞當用於本文時，無論單獨或組合，係指具有二至十個碳原子與至少一個碳-碳雙鍵之直鏈或支鏈單價烴基，例如 C_{2-8} -烯基。典型 C_{2-8} -烯基包括，但不限於：乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、異丙烯基、1,3-丁二烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、2,4-己二烯基、5-己烯基及諸如此類。

“伸烯基”一詞當用於本文時，無論單獨或組合，係指具有二至十個碳原子與至少一個碳-碳雙鍵之直鏈或支鏈二價烴基，例如 $C_{(2-8)}$ -伸烯基。典型 $C_{(2-8)}$ -伸烯基包括，但不限於：乙烯-1,2-基、丙烯-1,3-二基、亞甲-1,1-二基及諸如此類。

“炔基”一詞當用於本文時，無論單獨或組合，係指含有 2 至所指定個數碳原子與至少一個碳-碳參鍵之直鏈或支鏈烴基，例如 C_{2-8} -炔基。典型 C_{2-8} -炔基包括，但不限於：乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、5-己炔基、2,4-己二炔基及諸如此類。

“伸炔基”一詞當用於本文時，無論單獨或組合，係指具有二至十個碳原子與至少一個碳-碳參鍵之直鏈或支鏈二價烴基，例如 C_{2-8} -伸炔基。典型 C_{2-8} -伸炔基包括，但不限

於：乙炔-1,2-二基、丙炔-1,3-二基及諸如此類。

“環烷基”一詞當用於本文時，無論單獨或組合，係指具有三至十二個碳原子且依選擇具有一或多個不飽和度之非芳族碳環族單價烴基，例如 C_{3-8} -環烷基。這類環可依選擇稠合至一或多個苯環上或稠合至一或多個其他環烷基環上。典型 C_{3-8} -環烷基包括，但不限於：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基及諸如此類。

“伸環烷基”一詞當用於本文時，無論單獨或組合，係指具有三至十二個碳原子且依選擇具有一或多個不飽和度之非芳族碳環族二價烴基，例如 C_{3-8} -伸環烷基。這類環可依選擇稠合至一或多個苯環上或稠合至一或多個其他環烷基環上。典型 C_{3-8} -伸環烷基包括，但不限於：環丙-1,1-二基、環丙-1,2-二基、環丁-1,2-二基、環戊-1,3-二基、環己-1,4-二基、環庚-1,4-二基或環辛-1,5-二基及諸如此類。

“雜環族”或“雜環基”一詞當用於本文時，無論單獨或組合，係指具有一或多個不飽和度且含有一或多個選自於 S、SO、 SO_2 、O 或 N 之雜原子取代度的三至十二員雜環族環，例如 C_{3-8} -雜環基。這類環可依選擇稠合至一或多個其他的“雜環族”環上或環烷基環上。典型 C_{3-8} -雜環基包括，但不限於：四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,3-二噁烷、哌啶、吡咯烷、嗎啉、哌吡及諸如此類。

“伸雜環基”一詞當用於本文時，無論單獨或組合，係指依選擇具有一或多個不飽和度且含有一或多個選自於 S、SO、 SO_2 、O 或 N 之雜原子的三至十二員雜環族環二基。

這類環可依選擇稠合至一或多個苯環上或稠合至一或多個其他的“雜環族”環上或環烷基環上。“伸雜環基”的實例包括，但不限於：四氫呋喃-2,5-二基、嗎啉-2,3-二基、吡喃-2,4-二基、1,4-二噁烷-2,3-二基、1,3-二噁烷-2,4-二基、哌啶-2,4-二基、哌啶-1,4-二基、吡咯烷-1,3-二基、嗎啉-2,4-二基、哌啡-1,4-二基及諸如此類。

“烷氧基”一詞當用於本文時，無論單獨或組合，係指單價基團 R^aO- ，其中 R^a 為如上文所定義之烷基，例如 $C_{(1-8)}$ -烷基得到 $C_{(1-8)}$ -烷氧基。典型 $C_{(1-8)}$ -烷氧基包括，但不限於：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、異戊氧基、己氧基、異己氧基及諸如此類。

“烷硫基”一詞當用於本文時，無論單獨或組合，係指包含一個經由二價硫原子連接而使其自由價鍵來自該硫原子之上述烷基的直鏈或支鏈單價基團，例如 C_{1-8} -烷硫基。典型 C_{1-8} -烷硫基包括，但不限於：甲硫基、乙硫基、丙硫基、丁硫基、戊硫基、己硫基及諸如此類。

“烷氧羰基”一詞當用於本文時係指單價基團 $R^aOC(O)-$ ，其中 R^a 為如上文所定義之烷基，例如 C_{1-8} -烷氧羰基。典型 C_{1-8} -烷氧羰基包括，但不限於：甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、異丙氧羰基、正丁氧羰基、第二丁氧羰基、第三丁氧羰基、3-甲基丁氧羰基、正己氧羰基及諸如此類。

“胺甲醯基”一詞當用於本文時係指 $NH_2C(O)-$ 。

“芳基”一詞當用於本文時係指具有例如 6 至 8 個成員

原子之碳環族芳族環基團，或指具有例如 12 至 18 個成員原子之芳族環系統基團。芳基亦意欲包括碳環族系統的部分氫化衍生物。

“雜芳基”一詞當用於本文時，無論單獨或組合，係指含有一或多個從氮、氧和硫等雜原子中所選出之雜原子且具有例如 5 至 7 個成員原子的芳族環基團或具有 7 至 18 個成員原子的芳族環系統，其中 N-氧化物及硫的一氧化物和硫的二氧化物是許可的雜芳族取代度；例如：呋喃基、噻吩基、吡咯基，咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、異噻唑基、吡啶基、嗒吡基、吡嗪基、嘧啶基、喹啉基、異喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基和吲唑基及諸如此類。雜芳基亦意欲包括以下所列雜環族系統的部分氫化衍生物。

“芳基”與“雜芳基”的實例包括，但不限於：苯基，聯苯基，茚，芴，萘基（1-萘基、2-萘基），蒽（1-蒽基、2-蒽基、3-蒽基），噻吩（2-噻吩基、3-噻吩基），呋喃基（2-呋喃基、3-呋喃基），吲哚基，噁二唑基，異噁唑基，噻二唑基、噁三唑基、噻三唑基、喹啉、芴基、咕吨基、異二氫茚基、二苯甲基、吡啶基、噻唑基、吡咯基（1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基），吡唑基（1-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、5-吡唑基），咪唑基（1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基），三唑基（1,2,3-三唑-1-基、1,2,3-三唑-4-基、1,2,3-三唑-5-基、1,2,4-三唑-3-基、1,2,4-三唑-

5-基)，嘮唑基（2-嘮唑基、4-嘮唑基、5-嘮唑基），異嘮唑基（異嘮唑-3-基、異嘮唑-4-基、異嘮唑-5-基），異噻唑基（異噻唑-3-基、異噻唑-4-基、異噻唑-5-基），噻唑基（2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基），吡啶基（2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基），嘧啶基（2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基），吡咭基、嗒咭基（3-嗒咭基、4-嗒咭基、5-嗒咭基），喹啉基（2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、6-喹啉基、7-喹啉基、8-喹啉基），異喹啉基（1-異喹啉基、3-異喹啉基、4-異喹啉基、5-異喹啉基、6-異喹啉基、7-異喹啉基、8-異喹啉基），苯并[b]呋喃基（2-苯并[b]呋喃基、3-苯并[b]呋喃基、4-苯并[b]呋喃基、5-苯并[b]呋喃基、6-苯并[b]呋喃基、7-苯并[b]呋喃基），2,3-二氫-苯并[b]呋喃基（2-(2,3-二氫-苯并[b]呋喃基)、3-(2,3-二氫-苯并[b]呋喃基)、4-(2,3-二氫-苯并[b]呋喃基)、5-(2,3-二氫-苯并[b]呋喃基)、6-(2,3-二氫-苯并[b]呋喃基)、7-(2,3-二氫-苯并[b]呋喃基)），苯并[b]噻吩基（苯并[b]噻吩-2-基、苯并[b]噻吩-3-基、苯并[b]噻吩-4-基、苯并[b]噻吩-5-基、苯并[b]噻吩-6-基、苯并[b]噻吩-7-基），2,3-二氫-苯并[b]噻吩基（2,3-二氫-苯并[b]噻吩-2-基、2,3-二氫-苯并[b]噻吩-3-基、2,3-二氫-苯并[b]噻吩-4-基、2,3-二氫-苯并[b]噻吩-5-基、2,3-二氫-苯并[b]噻吩-6-基、2,3-二氫-苯并[b]噻吩-7-基），吡啶基（1-吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、7-吡啶基），吡唑基（1-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、5-吡唑基、6-吡唑基、7-吡唑基），苯并

咪唑基（1-苯并咪唑基、2-苯并咪唑基、4-苯并咪唑基、5-苯并咪唑基、6-苯并咪唑基、7-苯并咪唑基、8-苯并咪唑基），苯并噁唑基（2-苯并噁唑基、3-苯并噁唑基、4-苯并噁唑基、5-苯并噁唑基、6-苯并噁唑基、7-苯并噁唑基），苯并噻唑基（2-苯并噻唑基、4-苯并噻唑基、5-苯并噻唑基、6-苯并噻唑基、7-苯并噻唑基），呋唑基（1-呋唑基、2-呋唑基、3-呋唑基、4-呋唑基），5H-二苯并[b,f]氮雜萘（5H-dibenz[b,f]azepine）（5H-二苯并[b,f]氮雜萘-1-基、5H-二苯并[b,f]氮雜萘-2-基、5H-二苯并[b,f]氮雜萘-3-基、5H-二苯并[b,f]氮雜萘-4-基、5H-二苯并[b,f]氮雜萘-5-基），10,11-二氫-5H-二苯并[b,f]氮雜萘（10,11-二氫-5H-二苯并[b,f]氮雜萘-1-基、10,11-二氫-5H-二苯并[b,f]氮雜萘-2-基、10,11-二氫-5H-二苯并[b,f]氮雜萘-3-基、10,11-二氫-5H-二苯并[b,f]氮雜萘-4-基、10,11-二氫-5H-二苯并[b,f]氮雜萘-5-基），苯并[1,3]間二氧雜環戊烯（2-苯并[1,3]間二氧雜環戊烯、4-苯并[1,3]間二氧雜環戊烯、5-苯并[1,3]間二氧雜環戊烯、6-苯并[1,3]間二氧雜環戊烯、7-苯并[1,3]間二氧雜環戊烯）及四唑基（5-四唑基、N-四唑基）。

本發明亦關於以上所提及環系統的部分或完全飽和類似物。

當用於本文時，“稠合芳基雜環基”一詞係指稠合至雜環基的芳基，此二者具有二個共同原子，且其中芳基是取代度的位置。用於本文中之“稠合芳基雜環基”的實例包括4-(2,3-苯并二氧雜環己烯)、3,4-二亞甲基二氧基-1-苯基及

諸如此類。

當用於本文時，"稠合雜環基芳基"一詞係指稠合至芳基的雜環基，此二者具有二個共同原子，且其中雜環基是取代度的位置。用於本文中之"稠合雜環基芳基"的實例包括 2-(1,3-苯并間二氧雜環戊烯及諸如此類。

當用於本文時，"稠合雜芳基雜環基"一詞係指稠合至雜環基的雜芳基，此二者具有二個共同原子，且其中雜芳基是取代度的位置。用於本文中之"稠合雜芳基雜環基"的實例包括 1,2,3,4-四氫- β -吡啶及諸如此類。

當用於本文時，"稠合雜環基雜芳基"一詞係指稠合至雜芳基的雜環基，此二者具有二個共同原子，且其中雜環基是取代度的位置。用於本文中之"稠合雜環基雜芳基"的實例包括 2-[1,3]-間二氧雜環戊烯并[4,5-c]吡啶及諸如此類。

當用於本文時，"稠合芳基環烷基"一詞係指稠合至環烷基的芳基，此二者具有二個共同原子，且其中芳基是取代度的位置。用於本文中之"稠合芳基環烷基"的實例包括 5-二氫茚基、6-(1,2,3,4-四氫萘基)及諸如此類。

當用於本文時，"稠合環烷基芳基"一詞係指稠合至芳基的環烷基，此二者具有二個共同原子，且其中環烷基是取代度的位置。用於本文中之"稠合環烷基芳基"的實例包括 1-二氫茚基、2-二氫茚基、1-(1,2,3,4-四氫萘基)及諸如此類。

當用於本文時，"稠合雜芳基環烷基"一詞係指稠合至

環烷基的雜芳基，此二者具有二個共同原子，且其中雜芳基是取代度的位置。用於本文中之“稠合雜芳基環烷基”的實例包括 5-氮雜-6-二氫茚基及諸如此類。

當用於本文時，“稠合環烷基雜芳基”一詞係指稠合至雜芳基的環烷基，此二者具有二個共同原子，且其中環烷基是取代度的位置。用於本文中之“稠合環烷基雜芳基”的實例包括 5-氮雜-1-二氫茚基及諸如此類。

“伸芳基”一詞當用於本文時，無論單獨或組合，係指碳環族芳族環二基或指芳族環系統二基。“伸芳基”的實例包括，但不限於：苯-1,4-二基、萘-1,8-二基及諸如此類。

“伸雜芳基”一詞當用於本文時，無論單獨或組合，係指含有一或多個從氮、氧或硫等雜原子中所選出雜原子之五至七員芳族環二基或芳族環系統二基，其中 N-氧化物及硫的一氧化物和硫二的氧化物是許可的雜芳族取代度。用於本文之“伸雜芳基”的實例有：呋喃-2,5-二基、噻吩-2,4-二基、1,3,4-噁二唑-2,5-二基、1,3,4-噻二唑-2,5-二基、1,3-噻唑-2,4-二基、1,3-噻唑-2,5-二基、吡啶-2,4-二基、吡啶-2,3-二基、吡啶-2,5-二基、嘧啶-2,4-二基、喹啉-2,3-二基及諸如此類。

“烷硫基”一詞，當用於本文時係指基團 R^aS- ，其中 R^a 為如上文所敘述之烷基。

“烷亞磺醯基”一詞，當用於本文時係指基團 $R^aS(O)-$ ，其中 R^a 為如上文所敘述之烷基。

“烷磺醯基”一詞，當用於本文時係指基團 R^aSO_2- ，其

中 R^a 為如上文所敘述之烷基。

“醯基”一詞，當用於本文時係指基團 $R^aC(O)-$ ，其中 R^a 為如上文所敘述之烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基或雜環基。

“芳醯基”一詞，當用於本文時係指基團 $R^aC(O)-$ ，其中 R^a 為如上文所敘述之芳基。

“雜芳醯基”一詞，當用於本文時係指基團 $R^aC(O)-$ ，其中 R^a 為如上文所敘述之雜芳基。

“醯氧基”一詞，當用於本文時係指基團 $R^aC(O)O-$ ，其中 R^a 為如上文所敘述之烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基或雜環基。

“芳醯氧基”一詞，當用於本文時係指基團 $R^aC(O)O-$ ，其中 R^a 為如上文所敘述之芳基。

“雜芳醯氧基”一詞，當用於本文時係指基團 $R^aC(O)O-$ ，其中 R^a 為如上文所敘述之雜芳基。

每當“烷基”或“芳基”或其前綴詞根任一者出現在取代基的名稱中時（例如芳基烷氧基芳氧基），它們應解釋成包含以上對“烷基”和“芳基”所給予的限制。

當用於本文時，“側氧”一詞係指取代基 $=O$ 。

當用於本文時，“巯基”一詞係指取代基 $-SH$ 。

當用於本文時，“羧基”一詞係指取代基 $-COOH$ 。

當用於本文時，“氰基”一詞係指取代基 $-CN$ 。

當用於本文時，“胺基磺醯基”一詞係指取代基 $-SO_2NH_2$ 。

當用於本文時，”硫基”一詞係指取代基-S-。

當用於本文時，”亞磺醯基”一詞係指取代基-S(O)-。

當用於本文時，”磺醯基”一詞係指取代基-S(O)₂-。

當用於本文時，”直接鍵”一詞，一個結構變數規格的一部份，係指（前後）包夾被取作”直接鍵”之變數的各取代基的直接結合。

“低級”一詞，當用於本文時係指具有在一與六個之間碳原子的基團，且可用前綴詞 C_{x-6}-表示。低級烷基因此可表示成 C₁₋₆-烷基，而低級伸烷基可表示成 C₂₋₆-伸烷基。

C_{x-y}-環烷基-C_{a-b}-烯基之類的基團係表示基團的附接位置是在最後所提及基團的部分中。

當用於本文時，”依選擇”一詞係意謂隨後所敘述的情形可能發生或不發生，且同時包括發生的情形與不發生的情形。

當用於本文時，”經取代”一詞係指具有所命名之一或多個取代基的取代度，多取代度是可允許的，除非另有敘述。

當用於本文時，”含有”或”含”一詞係指沿著上文所定義之烷基、烯基、炔基或環烷基等取代基之任意位置上具有 O、S、SO₂、N 或 N-烷基中任何一或多個的串聯取代度，包括：例如 -CH₂-O-CH₂-、-CH₂-SO₂-CH₂-、-CH₂-NH₂-CH₃ 等等。

以上所定義之名詞有些可能在結構式中出現不只一次，而當這種情況發生時，各名詞應彼此獨立地定義。

當用於本文時，”溶劑合物”一詞是一種由溶質（在本發明中，為式(I)、(II)或(III)之化合物）與溶劑所形成之可變化學計量錯合物。為本發明目的所用的這類溶劑可不干擾溶質的生物學活性。作為例子而言，溶劑可為水、乙醇或乙酸。

當用於本文時，”生物可水解的酯”一詞是指藥物物質（在本發明中，為式(I)、(II)或(III)的化合物）的酯類，其可 a)不干擾母物質的生物學活性，但賦予該物質有利的活體內性質，例如作用期間、作用開始及諸如此類，或者 b)是生物學上惰性的，但很容易在活體內被個體轉化成具生物學活性的主要成分。舉例來說，優點有：生物可水解的酯是以口服方式從胃腸吸收，而在血漿中被轉變成(I)。許多這類例子在此技藝中已為人所知，作為例子而言，包括低級烷基酯（例如 C_1-C_4 ）、低級醯氧基烷基酯、低級烷氧基醯氧基烷基酯、烷氧基醯氧基酯、烷基醯胺基烷基酯及膽鹼酯。

當用於本文時，”生物可水解的醯胺”一詞是藥物物質（在本發明中，為式(I)、(II)或(III)的化合物）的醯胺，其可 a)不干擾母物質的生物學活性，但賦予該物質有利的活體內性質，例如作用期間、作用開始及諸如此類，或者 b)是生物學上惰性的，但很容易在活體內被個體轉化成具生物學活性的主要成分。舉例來說，優點有：生物可水解的醯胺是口服方式從胃腸吸收，而在血漿中被轉變成(I)。許多這類例子在此技藝中已為人所知，作為例子而言，包括

低級烷基醯胺、 α -胺基酸醯胺、烷氧基醯基醯胺及烷胺基烷羰基醯胺。

當用於本文時，“前藥”一詞包括生物可水解的醯胺和生物可水解的酯，以及涵蓋：a)其中在這種前藥中的生物可水解官能度係涵蓋於式(I)化合物中的化合物：例如藉由在 R^2 上的羧基與在 R^4 上的胺所形成的內醯胺，和 b)可在既定官能基處以生物學方式被氧化或還原得到式(I)藥物的化合物。這些官能基的實例包括，但不限於：1,4-二氫吡啶、N-烷基羰基-1,4-二氫吡啶、1,4-環己二烯、第三丁基及諸如此類。

“藥理學上有效量”一詞係意謂可誘出研究者或臨床醫師所尋求之組織、動物或人類的生物或醫學反應的藥物或醫劑量。此量可為一種治療上有效量。“治療上有效量”一詞係指可誘出所尋求之動物或人類治療反應的藥物或醫劑量。

“治療”一詞當用於本文時係意謂為了消滅疾病、失調或症狀目的所做的患者管理與照顧。此詞係意欲包括對於患者所苦之既定失調的全部範圍治療，例如：延遲疾病、失調或症狀的進展，徵狀和併發症的舒緩或減輕，及/或疾病、失調或症狀的治癒或消除。所欲治療的患者較佳為哺乳動物，尤其是人類。

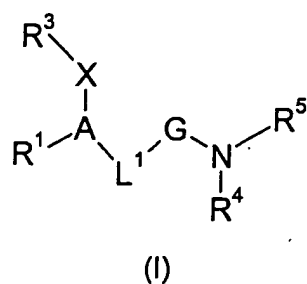
【實施方式】

發明詳細說明

在一個具體實例中，本發明係提供葡萄糖激酶的羧醯

胺或磺醯胺活化子，其分別在相對於該羧醯胺或磺醯胺的 α 、 β 或 γ 位置上具有一個雜原子。

在一個具體實例中，本發明係提供通式(I)的化合物：



其中

G 是 $-S(O_2)-$ 或 $-C(O)-$ ；

A 是 $>N-$ ，以及

X 是直接鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O_2)-$ 或 $-N(R^6)-$ ，其中

R^6 是氫或烷基，其可依選擇被一或多個取代基 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 取代，且

L^1 是 $-(CH_2)_n-C(R^9)(R^{10})_m-Y-$ 或直接鍵，其中

n 是 1 至 6 的整數，

R^9 與 R^{10} 係彼此獨立地選自於依選擇被一或多個取代基 R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 取代的烷基或環烷基；或是選自於依選擇被一或多個取代基 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{42} 和 R^{43} 取代的芳基，

m 是 0 至 1 的整數，及

Y 是直接鍵、 $-O-$ 或 $-N(R^7)-$ ，其中

R^7 是氫或烷基，其可依選擇被一或多個取代基 R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 取代；

或者

X 是伸烷基，其可依選擇被一或多個取代基 R^{25} 、 R^{26} 和 R^{27} 取代，或是直接鍵，且

L^1 是 -O- 或 -N(R^8)-，其中

R^8 是氫或烷基，其可依選擇被一或多個取代基 R^{28} 、 R^{29} 和 R^{30} 取代；

或者

A 是 $>C(R^2)-$ ，其中 R^2 是氫或烷基，其係依選擇被一或多個取代基 R^{28} 、 R^{29} 和 R^{30} 取代，以及

X 是 -O-、-S-、-S(O)-、-S(O₂)- 或 -N(R^6)-，其中

R^6 係如上文所定義，且

L^1 是 $-(CH_2)_n-Y-$ 或直接鍵，其中

n 是 1 至 6 的整數，

Y 是直接鍵、O 或 -N(R^7)-，其中

R^7 係如上文所定義；

或者

X 是伸烷基，其可依選擇被一或多個取代基 R^{25} 、 R^{26} 和 R^{27} 取代，或是直接鍵，且

L^1 是 -O- 或 -N(R^8)-，其中

R^8 係如上文所定義；

R^1 與 R^3 係彼此獨立地選自於依選擇經一或多個取代基 R^{34} 、 R^{35} 和 R^{36} 取代之烷基、烯基、炔基、環烷基及雜環基；或是選自於依選擇經一或多個取代基 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 和 R^{47} 取代之芳基、雜芳基、稠合雜環基芳基、稠合雜芳基雜環

基、稠合雜環基雜芳基、稠合芳基環烷基、稠合環烷基芳基、稠合雜芳基環烷基及稠合環烷基雜芳基；

或者

R^1 與 R^3 可連同它們所附接的原子一起形成一個依選擇經一或多個取代基 R^{34} 、 R^{35} 和 R^{36} 取代之環烷基或雜環基環，且係依選擇稠合至依選擇經一或多個取代基 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 和 R^{47} 取代之雜芳基或芳基環上；

或者，當 A 是 $>C(R^2)$ -時，則

R^1 與 R^2 可連同它們所附接的原子一起形成一個依選擇經一或多個取代基 R^{34} 、 R^{35} 和 R^{36} 取代之環烷基或雜環基環，且係依選擇稠合至依選擇經一或多個取代基 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 和 R^{47} 取代之雜芳基或芳基環上；

或者

R^2 與 R^3 可連同它們所附接的原子一起形成一個依選擇經一或多個取代基 R^{34} 、 R^{35} 和 R^{36} 取代之環烷基或雜環基環，且係依選擇稠合至依選擇經一或多個取代基 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 和 R^{47} 取代之雜芳基或芳基環上；

R^4 是氫或烷基，其係依選擇經一或多個取代基 R^{37} 、 R^{38} 和 R^{39} 取代；及

R^5 是芳基或雜芳基，其係依選擇經一或多個取代基 R^{48} 、 R^{49} 、 R^{50} 和 R^{51} 取代；

其中

R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{37} 、

R^{38} 和 R^{39} 係彼此獨立地選自於：

-CHF₂、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂CF₃、-OCF₂CHF₂、
-S(O)₂CF₃、-SCF₃、-OR⁵²、-NR⁵²R⁵³、-SR⁵²、-
NR⁵²S(O)₂R⁵³、-S(O)₂NR⁵²R⁵³、-S(O)NR⁵²R⁵³、-S(O)R⁵²、-
S(O)₂R⁵²、-C(O)NR⁵²R⁵³、-OC(O)NR⁵²R⁵³、-NR⁵²C(O)R⁵³、-
CH₂C(O)NR⁵²R⁵³、-OCH₂C(O)NR⁵²R⁵³、-CH₂OR⁵²、-
CH₂NR⁵²R⁵³、-OC(O)R⁵²、-C(O)R⁵²和-C(O)OR⁵²；

C₂₋₆-烯基和 C₂₋₆-炔基，其可依選擇經一或多個選自於 -CN-、-CF₃、-OCF₃、-OR⁵²、-NR⁵²R⁵³ 及 C₁₋₆-烷基的取代基取代；

C₃₋₈-環烷基、C₄₋₈-環烯基、雜環基、C₃₋₈-環烷基-C₁₋₆-
烷基、C₃₋₈-環烷基-C₁₋₆-烷氧基、C₃₋₈-環烷氧基、C₃₋₈-環烷
基-C₁₋₆-烷硫基、C₃₋₈-環烷硫基、C₃₋₈-環烷基-C₂₋₆-烯基、C₃₋₈-
環烷基-C₂₋₆-炔基、C₄₋₈-環烯基-C₁₋₆-烷基、C₄₋₈-環烯基-C₂₋₆-
烯基、C₄₋₈-環烯基-C₂₋₆-炔基、雜環基-C₁₋₆-烷基、雜環基-
C₂₋₆-烯基、雜環基-C₂₋₆-炔基、芳基、芳氧基、芳氧羰基、
芳醯基、芳基-C₁₋₆-烷氧基、芳基-C₁₋₆-烷基、芳基-C₂₋₆-烯基
、芳基-C₂₋₆-炔基、雜芳基、雜芳基-C₁₋₆-烷基、雜芳基-C₂₋₆-
烯基、雜芳基-C₂₋₆-炔基，其中的芳基和雜芳基部分可經一
或多個選自於鹵素、-C(O)OR⁵²、-CN、-CF₃、-OCF₃、-NO₂
、-OR⁵²、-NR⁵²R⁵³ 及 C₁₋₆-烷基的取代基取代；

R^{40} 、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 和 R^{47} 係彼此獨立地
選自於：

鹵素、-CN、-CH₂CN、-CHF₂、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、

-OCH₂CF₃、-OCF₂CHF₂、-S(O)₂CF₃、-SCF₃、-NO₂、-OR⁵²、-NR⁵²R⁵³、-SR⁵²、-NR⁵²S(O)₂R⁵³、-S(O)₂NR⁵²R⁵³、-S(O)NR⁵²R⁵³、-S(O)R⁵²、-S(O)₂R⁵²、-C(O)NR⁵²R⁵³、-OC(O)NR⁵²R⁵³、-NR⁵²C(O)R⁵³、-CH₂C(O)NR⁵²R⁵³、-OCH₂C(O)NR⁵²R⁵³、-CH₂OR⁵²、-CH₂NR⁵²R⁵³、-OC(O)R⁵²、-C(O)R⁵²和-C(O)OR⁵²；

C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-烯基和 C₂₋₆-炔基，其可依選擇經一或多個選自於-CN-、-CF₃、-OCF₃、-OR⁵²、-NR⁵²R⁵³及 C₁₋₆-烷基的取代基取代；

C₃₋₈-環烷基、C₄₋₈-環烯基、雜環基、C₃₋₈-環烷基-C₁₋₆-烷基、C₃₋₈-環烷基-C₁₋₆-烷氧基、C₃₋₈-環烷氧基、C₃₋₈-環烷基-C₁₋₆-烷硫基、C₃₋₈-環烷硫基、C₃₋₈-環烷基-C₂₋₆-烯基、C₃₋₈-環烷基-C₂₋₆-炔基、C₄₋₈-環烯基-C₁₋₆-烷基、C₄₋₈-環烯基-C₂₋₆-烯基、C₄₋₈-環烯基-C₂₋₆-炔基、雜環基-C₁₋₆-烷基、雜環基-C₂₋₆-烯基、雜環基-C₂₋₆-炔基、芳基、芳氧基、芳氧羰基、芳醯基、芳基-C₁₋₆-烷氧基、芳基-C₁₋₆-烷基、芳基-C₂₋₆-烯基、芳基-C₂₋₆-炔基、雜芳基、雜芳基-C₁₋₆-烷基、雜芳基-C₂₋₆-烯基、雜芳基-C₂₋₆-炔基，其中的芳基和雜芳基部分可經一或多個選自於鹵素、-C(O)OR⁵²、-CN、-CF₃、-OCF₃、-NO₂、-OR⁵²、-NR⁵²R⁵³及 C₁₋₆-烷基的取代基取代；

以及

在相鄰碳原子上之 R⁴⁰、R⁴¹、R⁴²和 R⁴³中的二者或 R⁴⁴、R⁴⁵、R⁴⁶和 R⁴⁷中的二者，可獨立地一起形成-O-CH₂-O-，其中

R^{52} 與 R^{53} 係彼此獨立地為氫、 C_{1-6} -烷基、芳基- C_{1-6} -烷基或芳基；

或者

R^{52} 與 R^{53} 當附接於同一氮原子時，連同該氮原子一起可形成一個 3 至 8 員雜環族環，其依選擇含有一或二個選自於氮、氧和硫的其他雜原子，且依選擇含有一或二個雙鍵；及

R^{48} 、 R^{49} 、 R^{50} 和 R^{51} 係彼此獨立地選自於：

鹵素、全氟烷基、氰基、烷基-Z-、芳基-Z-、芳基-伸烷基-Z-、 $N(R^{63})(R^{64})$ -伸烷基-Z-及 R^{65} -W-伸烷基-Z-；其中

Z 和 W 係彼此獨立地選自於直接鍵、伸烷基、-O-、- $N(R^{66})$ -、-S-、- SO_2 -、- $C(O)N(R^{66})$ -、- $(R^{66})C(O)$ -、- $N(R^{66})C(O)N(R^{67})$ -、- $N(R^{66})SO_2$ -、- $SO_2N(R^{66})$ -、- $C(O)C$ -、- $OC(O)$ -及 - $N(R^{66})SO_2N(R^{67})$ -；其中

R^{66} 和 R^{67} 係彼此獨立地為氫或烷基；

R^{63} 、 R^{64} 和 R^{65} 係選自於氫、芳基、烷基和芳基-伸烷基-所組成之群組；或者

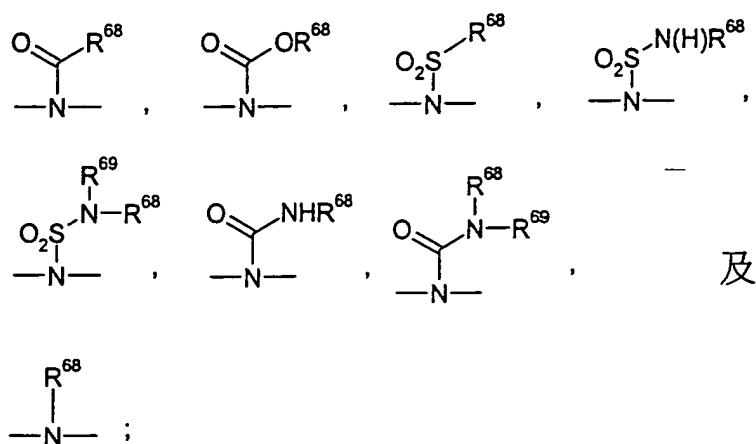
R^{63} 與 R^{64} 可一起形成一個具有式 $-(CH_2)_j-E-(CH_2)_k-$ 且鍵結至 R^{63} 與 R^{64} 所附接氮原子上的環，其中

j 是 1 至 4 的整數；

k 是 1 至 4 的整數；

E 是直接鍵、- CH_2 -、-O-、-S-、- $S(O_2)$ -、- $C(O)$ -、- $C(O)N(H)$ -、- $NHC(O)$ -、- $NHC(O)N(H)$ -、- $NHSO_2$ -、- SO_2NH -、- $C(O)O$ -

、-OC(O)-、NHSO₂NH-、

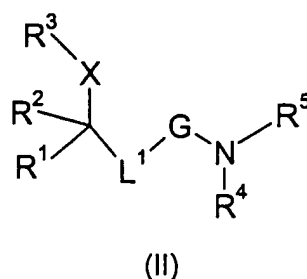


其中

R⁶⁸ 與 R⁶⁹ 係選自於氫、芳基、烷基和芳基-伸烷基-所組成之群組；

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在一個具體實例中，本發明係提供通式(II)的化合物：



其中

G 是 -S(O₂)-或 -C(O)-；

R² 是氫或烷基，其可依選擇被一或多個取代基 R³¹、R³² 和 R³³ 取代，

X 是 -O-、-S-、-S(O)-、-S(O₂)-或 -N(R⁶)-，其中

R⁶ 係如上文所定義；

L¹ 是 -(CH₂)_n-Y-或直接鍵，其中

n 是 1 至 6 的整數，

Y 是直接鍵、O 或 $-N(R^7)-$ ，其中

R^7 係如上文所定義；

R^1 與 R^3 係彼此獨立地選自於依選擇經一或多個取代基 R^{34} 、 R^{35} 和 R^{36} 取代之烷基、烯基、炔基、環烷基及雜環基；或是選自於依選擇經一或多個取代基 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 和 R^{47} 取代之芳基、雜芳基、稠合雜環基芳基、稠合雜芳基雜環基、稠合雜環基雜芳基、稠合芳基環烷基、稠合環烷基芳基、稠合雜芳基環烷基及稠合環烷基雜芳基；

或者

R^1 與 R^3 可連同它們所附接的原子一起形成一個依選擇經一或多個取代基 R^{34} 、 R^{35} 和 R^{36} 取代之環烷基或雜環基環，且係依選擇稠合至依選擇經一或多個取代基 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 和 R^{47} 取代之雜芳基或芳基環上；

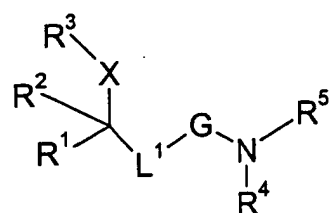
R^4 係如上文所定義；及

R^5 係如上文所定義；

其中 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 和 R^{47} 係如上文所定義；

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在一個具體實例中，本發明係提供通式(II)的化合物：



(II)

其中

G 是 $-S(O_2)-$ 或 $-C(O)-$ ；且

X 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O_2)-$ 或 $-N(R^6)-$ ，其中

R^6 係如上文所定義；

L^1 是 $-(CH_2)_n-$ 或直接鍵，其中

n 是 1 至 6 的整數，

Y 是直接鍵、O 或 $-N(R^7)-$ ，其中

R^7 係如上文所定義；

或者

X 是伸烷基，其可依選擇被一或多個取代基 R^{25} 、 R^{26} 和 R^{27} 取代，或是直接鍵，及

L^1 是 $-O-$ 或 $-N(R^8)-$ ，其中

R^8 係如上文所定義；

R^1 係選自於依選擇經一或多個取代基 R^{34} 、 R^{35} 和 R^{36} 取代之烷基、烯基、炔基、環烷基及雜環基；或是選自於依選擇經一或多個取代基 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 和 R^{47} 取代之芳基、雜芳基、稠合雜環基芳基、稠合雜芳基雜環基、稠合雜環基雜芳基、稠合芳基環烷基、稠合環烷基芳基、稠合雜芳基環烷基及稠合環烷基雜芳基；

R^2 與 R^3 係連同它們所附接的原子一起形成一個依選擇經一或多個取代基 R^{34} 、 R^{35} 和 R^{36} 取代之環烷基或雜環基環，且係依選擇稠合至依選擇經一或多個取代基 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 和 R^{47} 取代之雜芳基或芳基環上；

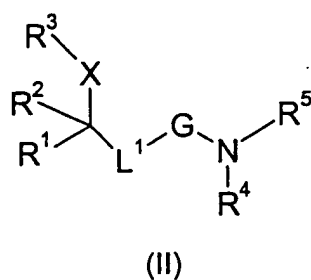
R^4 係如上文所定義；及

R^5 係如上文所定義；

其中 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 和 R^{47} 係如上文所定義；

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在一個具體實例中，本發明係提供通式(II)的化合物：



其中

G 是 $-S(O_2)-$ 或 $-C(O)-$ ；

R^2 是氫或烷基，其可依選擇被一或多個取代基 R^{31} 、 R^{32} 和 R^{33} 取代，

X 是伸烷基，其可依選擇被一或多個取代基 R^{25} 、 R^{26} 和 R^{27} 取代，或是直接鍵；

L^1 是 $-O-$ 或 $-N(R^8)-$ ，其中 R^8 係如上文所定義；

R^1 與 R^3 係彼此獨立地選自於依選擇經一或多個取代基 R^{34} 、 R^{35} 和 R^{36} 取代之烷基、烯基、炔基、環烷基及雜環基；或是選自於依選擇經一或多個取代基 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 和 R^{47} 取代之芳基、雜芳基、稠合雜環基芳基、稠合雜芳基雜環基、稠合雜環基雜芳基、稠合芳基環烷基、稠合環烷基芳基、稠合雜芳基環烷基及稠合環烷基雜芳基；

或者

R^1 與 R^2 可連同它們所附接的原子一起形成一個依選擇經一或多個取代基 R^{34} 、 R^{35} 和 R^{36} 取代之環烷基或雜環基環，且

係依選擇稠合至依選擇經一或多個取代基 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 和 R^{47} 取代之雜芳基或芳基環上；

或者

R^2 與 R^3 可連同它們所附接的原子一起形成一個依選擇經一或多個取代基 R^{34} 、 R^{35} 和 R^{36} 取代之環烷基或雜環基環，且係依選擇稠合至依選擇經一或多個取代基 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 和 R^{47} 取代之雜芳基或芳基環上；

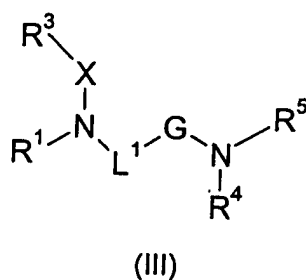
R^4 係如上文所定義；及

R^5 係如上文所定義；

其中 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 和 R^{47} 係如上文所定義；

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在一個具體實例中，本發明係提供通式(III)的化合物：



其中

G 是 $-S(O_2)-$ 或 $-C(O)-$ ；且

X 是直接鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O_2)-$ 或 $-N(R^6)-$ ，其中

R^6 係如上文所定義，及

L^1 是 $-(CH_2)_n-C(R^9)(R^{10})_m-Y-$ 或直接鍵，其中

n 是 1 至 6 的整數，

R^9 與 R^{10} 係如上文所定義；

m 是 0 至 1 的整數，及

Y 是直接鍵、 $-O-$ 或 $-N(R^7)-$ ，其中

R^7 係如上文所定義；

或者

X 是伸烷基，其可依選擇被一或多個取代基 R^{25} 、 R^{26} 和 R^{27} 取代，或是直接鍵，及

L^1 是 $-O-$ 或 $-N(R^8)-$ ，其中

R^8 係如上文所定義；

R^1 與 R^3 係彼此獨立地選自於依選擇經一或多個取代基 R^{34} 、 R^{35} 和 R^{36} 取代之烷基、烯基、炔基、環烷基及雜環基；或是選自於依選擇經一或多個取代基 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 和 R^{47} 取代之芳基、雜芳基、稠合雜環基芳基、稠合雜芳基雜環基、稠合雜環基雜芳基、稠合芳基環烷基、稠合環烷基芳基、稠合雜芳基環烷基及稠合環烷基雜芳基；

或者

R^1 與 R^3 可連同它們所附接的原子一起形成一個依選擇經一或多個取代基 R^{34} 、 R^{35} 和 R^{36} 取代之環烷基或雜環基環，且係依選擇稠合至依選擇經一或多個取代基 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 和 R^{47} 取代之雜芳基或芳基環上；

R^4 係如上文所定義；及

R^5 係如上文所定義；

其中 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 和 R^{47} 係如上文所定義；

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

這些具體實例的進一步具體實例從所附的申請專利範圍可清楚得知。

本發明亦提供用作一種藥品的根據本發明之化合物。

在一個具體實例中，本發明係提供用來治療高血糖症的根據本發明之化合物。

在一個具體實例中，本發明係提供用來治療 IGT 的根據本發明之化合物。

在一個具體實例中，本發明係提供用來治療症候群 X 的根據本發明之化合物。

在一個具體實例中，本發明係提供用來治療第 2 型糖尿病的根據本發明之化合物。

在一個具體實例中，本發明係提供用來治療第 1 型糖尿病的根據本發明之化合物。

在一個具體實例中，本發明係提供用來治療血脂代謝異常或高脂血症的根據本發明之化合物。

在一個具體實例中，本發明係提供用來治療高血壓的根據本發明之化合物。

在一個具體實例中，本發明係提供用來治療或預防肥胖的根據本發明之化合物。

在一個具體實例中，本發明係提供用來降低食物攝取量的根據本發明之化合物。

在一個具體實例中，本發明係提供用於食慾調節的根據本發明之化合物。

在一個具體實例中，本發明係提供用來調節攝食行為的根據本發明之化合物。

在一個具體實例中，本發明係提供用於增進腸促胰液素分泌的根據本發明之化合物。在進一步具體實例中，該腸促胰液素是 GLP-1。

本發明亦提供包含作為活性成分之至少一種根據本發明之化合物以及一或多種醫藥上可接受之載劑或賦形劑的醫藥組成物。

本發明亦提供呈單位劑型，包含作為活性成分之至少一種根據本發明之化合物以及一或多種醫藥上可接受之載劑或賦形劑的醫藥組成物，其包含約 0.05 毫克至約 1000 毫克，較佳約 0.1 毫克至約 500 毫克且尤佳約 0.5 毫克至約 200 毫克的根據本發明之化合物。

在一個具體實例中，根據本發明之醫藥組成物包含另外的抗糖尿病藥。

在一個具體實例中，該另外的抗糖尿病藥是胰島素或一種胰島素類似物。

在一個具體實例中，該另外的抗糖尿病藥是一種磺醯脲。

在一個具體實例中，該另外的抗糖尿病藥是一種雙胍。

在一個具體實例中，該另外的抗糖尿病藥是一種美格提尼。

在一個具體實例中，該另外的抗糖尿病藥是一種胰島

素增感劑。

在一個具體實例中，該另外的抗糖尿病藥是一種噻唑烷二酮胰島素增感劑。

在一個具體實例中，該另外的抗糖尿病藥是一種 α -葡萄糖苷酶抑制劑。

在一個具體實例中，該另外的抗糖尿病藥是一種糖原磷酸化酶抑制劑。

在一個具體實例中，該另外的抗糖尿病藥是一種作用於胰 β -細胞之ATP-依賴性鉀離子通道的藥劑。

在一個具體實例中，根據本發明之醫藥組成物包含另外的抗高血脂藥。

在一個具體實例中，該另外的抗高血脂藥是消膽胺。

在一個具體實例中，該另外的抗高血脂藥是降膽寧。

在一個具體實例中，該另外的抗高血脂藥是氯貝丁酯。

。

在一個具體實例中，該另外的抗高血脂藥是吉非貝齊。

。

在一個具體實例中，該另外的抗高血脂藥是洛伐司他汀。

在一個具體實例中，該另外的抗高血脂藥是普伐司他汀。

在一個具體實例中，該另外的抗高血脂藥是辛伐司他汀。

在一個具體實例中，該另外的抗高血脂藥是丙丁酚。

在一個具體實例中，該另外的抗高血脂藥是右旋甲狀腺素。

包含在本發明範疇內的是由上式(I)所示化合物的個別對映異構體以及其任何完全或部分外消旋的混合物。本發明亦涵蓋由上式(I)所示化合物的個別對映異構體與其非對映異構體的混合物，其中一或多個立構中心是逆轉的。

本發明化合物為葡萄糖激酶的活化子，而因此可用於葡萄糖激酶的活化作用中。

綜上所述，本發明提供一種在有需要的患者中活化葡萄糖激酶的方法，該方法包括對有需要的個體投予本發明之化合物，較佳為式(I)、(II)或(III)化合物，較佳是投予藥理學上有效量，更佳是治療上有效量。本發明亦提供一種在有需要的患者中降低血糖的方法，該方法包括對有需要的個體投予本發明之化合物，較佳為式(I)、(II)或(III)化合物，較佳是投予藥理學上有效量，更佳是治療上有效量。本發明亦提供一種預防及/或治療葡萄糖激酶缺乏所媒介之人類疾病的方法，該方法包括對有需要的人類投予治療上有效量的本發明化合物，較佳為式(I)、(II)或(III)化合物。當用於本文時，”有需要的個體”一詞包括哺乳動物個體，較佳為人類，其若非苦於前述疾病或疾病狀態中之一或多種，即是處於此等危險中。因此，在本發明治療方法的上下文中，此方法亦包括以預防方式或在開始診斷這類疾病或疾病狀態之前治療哺乳動物個體的方法。這類方法的其他具體實例將從以下敘述可清楚得知。

根據本發明之化合物可用來治療其中葡萄糖激酶活化作用係有所裨益的失調、疾病和症狀。

因此，本發明化合物可用來治療高血糖症、IGT（受損的葡萄糖耐受性）、耐胰島素性症候群、症候群 X、第 1 型糖尿病、第 2 型糖尿病、血脂代謝異常、血脂蛋白代謝異常（血液中不正常的脂蛋白），包括糖尿病型血脂異常、高脂血症、高脂蛋白血症（血液中過量的脂蛋白），包括第 I 型、第 II-a 型（高膽固醇血症）、第 II-b 型、第 III 型、第 IV 型（高三酸甘油脂血症）及第 V 型（高三酸甘油脂血症）等類型的高脂蛋白血症，以及肥胖。此外，它們可用來治療蛋白尿、心血管疾病如心臟肥大、高血壓及動脈粥樣硬化（包括動脈粥樣硬化）；胃腸失調；急性胰腺炎；以及食慾調節失調或能量消耗失調。

在根據本發明之方法的一個具體實例中，根據本發明之化合物的有效量是在每天約 0.05 毫克至約 2000 毫克，較佳約 0.1 至約 1000 毫克且尤佳約 0.5 毫克至約 500 毫克的範圍內。

在根據本發明之方法的一個具體實例中，該方法係用於一種用藥法中，其包括用另外的抗糖尿病藥治療，例如選自於下列之另外的抗糖尿病藥：胰島素或胰島素類似物、磺醯脲類、雙胍類、美格提尼類、胰島素增感劑、噻唑烷二酮胰島素增感劑、 α -葡萄糖苷酶抑制劑、糖原磷酸化酶抑制劑及作用於胰 β -細胞之 ATP-依賴性鉀離子通道的藥劑。

在根據本發明之方法的一個具體實例中，該方法係用於一種用藥法中，其包括用另外的抗高血脂藥治療，例如選自於下列之另外的抗高血脂藥：消膽胺、降膽寧、氯貝丁酯、吉非貝齊、洛伐司他汀、普伐司他汀、辛伐司他汀、丙丁酚或右旋甲狀腺素合併投藥。

在根據本發明之方法的一個具體實例中，該方法係用於一種用藥法中，其包括用另外的抗肥胖藥治療。

在根據本發明之方法的一個具體實例中，該方法係用於一種用藥法中，其包括用另外的抗高血壓藥治療。

因此，在進一步方面，本發明係關於用作一種藥品的根據本發明之化合物。

本發明亦關於包含作為活性成分之至少一種本發明化合物以及一或多種醫藥上可接受之載劑或賦形劑的醫藥組成物。

該醫藥組成物較佳係呈單位劑型，其包含約 0.05 毫克至約 1000 毫克，較佳約 0.1 毫克至約 500 毫克且尤佳約 0.5 毫克至約 200 毫克的發明化合物，例如具有式(I)、(II)或(III)的化合物。

在本發明的一個具體實例中，本發明化合物係用來製備治療高血糖症之藥品。當用於本文時，高血糖症係意欲理解成此技藝中普遍所瞭解者，例如可參考公佈於 Diabetes Care 20, 1183-1197 (1997)的糖尿病診斷與分類之專家委員會報告，但通常係用來表示超過約 110 毫克/分升的高血糖含量。本發明化合物可有效降低空腹與餐後二階段中的血糖

在本發明的一個具體實例中，本發明化合物係用來製備治療 IGT 用之醫藥組成物。

在本發明的一個具體實例中，本發明化合物係用來製備治療症候群 X 用之醫藥組成物。

在本發明的一個具體實例中，本發明化合物係用來製備治療第 2 型糖尿病用之醫藥組成物。這類治療尤其包括以延遲從 IGT 發展成第 2 型糖尿病及延遲從非胰島素需要之第 2 型糖尿病發展成胰島素需要之第 2 型糖尿病為目的之治療。

在本發明的一個具體實例中，本發明化合物係用來製備治療第 1 型糖尿病用之醫藥組成物。這類治療正常情況下係伴隨胰島素投藥。

在本發明的一個具體實例中，本發明化合物係用來製備治療血脂代謝異常或高脂血症用之醫藥組成物。

在本發明的一個具體實例中，本發明化合物係用來製備治療肥胖用之醫藥組成物。

在本發明之另一個方面，患者接受本發明化合物的治療係與節食及/或運動結合。

本發明提供在哺乳動物中活化葡萄糖激酶活性的方法，該方法包括對需要活化葡萄糖激酶活性的哺乳動物投予治療上限定量之本發明化合物，例如上文所定義之式(I)、(II)或(III)化合物，以其單晶或多晶型、非晶型、單一對映異構體、外消旋混合物、單一立體異構體、立體異構體混

合物、單一非對映異構體、非對映異構體混合物、溶劑合物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、前藥、生物可水解的酯或生物可水解的醯胺等形式投予。

本發明提供一種活化葡萄糖激酶的方法，包括對有需要的哺乳動物投予藥理學上有效量之本發明化合物的步驟。本發明進一步提供一種包含醫藥上可接受之載劑與足以活化葡萄糖激酶之藥理學上有效量之本發明化合物的醫藥組成物。葡萄糖激酶活化量可為降低或抑制個體中 PTP 酶活性的量。

額外由本發明提供的是包含醫藥上可接受之載劑與足以治療第 I 型糖尿病之藥理學上有效量之本發明化合物的醫藥組成物。

亦由本發明所提供的是包含醫藥上可接受之載劑與足以治療第 II 型糖尿病之藥理學上有效量之本發明化合物的醫藥組成物。

本發明化合物可投予任何需要活化葡萄糖激酶活性的哺乳動物。舉例來說，這類哺乳動物包括：馬、牛、綿羊、豬、小鼠、狗、貓，靈長目動物，如黑猩猩、大猩猩、恆河猴，以及最佳包括人類。

在本發明之進一步方面，本發明化合物係與一或多種另外的活性物質以任意適當比例合併投藥。這類另外的活性藥劑可選自於抗糖尿病藥、抗高血脂藥、抗肥胖藥、抗高血壓藥及用以治療源於或伴隨糖尿病之併發症的藥劑。

適當抗糖尿病藥包括胰島素，GLP-1（類胰高血糖素-1

）衍生物，如揭示於 WO 98/08871（Novo Nordisk A/S）中者，其係以引用方式納入本文，以及口服活性降血糖藥。

適當的口服活性降血糖藥較佳包括：咪唑啉類，磺脲類，雙胍類，美格提尼類，噁二唑烷二酮類，噻唑烷二酮類，胰島素增感劑， α -葡萄糖苷酶抑制劑，作用於胰 β -細胞之 ATP-依賴性鉀離子通道的藥劑，例如鉀離子通道開啓劑（如揭示於 WO 97/26265、WO 99/03861 及 WO 00/37474（Novo Nordisk A/S）中者，其係以引用方式納入本文），鉀離子通道開啓劑如歐米提格尼（ormitiglinide），鉀離子通道阻斷劑如納特格尼（nateglinide）或 BTS-67582，胰高血糖素拮抗劑（如揭示於 WO 99/01423 與 WO 00/39088（Novo Nordisk A/S 與 Agouron 製藥公司）中者，其皆以引用方式納入本文），GLP-1 激動劑（如揭示於 WO 00/42026（Novo Nordisk A/S 與 Agouron 製藥公司）中者，其係以引用方式納入本文），DPP-IV（二肽基肽酶-IV）抑制劑，PTP 酶（蛋白質酪胺酸磷酸酶）抑制劑，涉及糖質新生及/或糖質分解刺激作用之肝臟酶的抑制劑，葡萄糖攝取調諧劑，GSK-3（糖原合成酶激酶-3）抑制劑，修飾脂質代謝作用之化合物，如抗高血脂藥和抗血脂藥，降低食物攝取量之化合物，以及 PPAR（經過氧化物酶體增生子活化之受體）和 RXR（視黃醛衍生物 X 受體）激動劑，如 ALRT-268、LG-1268 或 LG-1069。

在本發明之一個具體實例中，本發明化合物係與胰島素或胰島素類似物合併投藥。

在本發明之一個具體實例中，本發明化合物係與磺醯脲類如甲苯磺丁脲（tolbutamide）、氯磺丙脲（chlopropamide）、妥拉磺脲（tolazamide）、格力本脲（glibenclamide）、吡磺環己脲（glipizide）、格列美脲（glimepiride）、甲磺吡脲（glicazide）或格列苯脲（glyburide）等合併投藥。

在本發明之一個具體實例中，本發明化合物係與雙胍類如二甲雙胍合併投藥。

在本發明之一個具體實例中，本發明化合物係與美格提尼類如瑞帕格尼（repaglinide）或西納格尼（senaglinide）/納特格尼合併投藥。

在本發明之一個具體實例中，本發明化合物係與噻唑烷二酮胰島素增感劑如曲格列酮（troglitazone）、西格列酮（ciglitazone）、吡格列酮（pioglitazone）、羅西格列酮（rosiglitazone）、伊撒格列酮（isaglitazone）、達格列酮（darglitazone）、英格列酮（englitazone）、CS-011/CI-1037 或 T 174，或揭示於 WO 97/41097（DRF-2344）、WO 97/41119、WO 97/41120、WO 00/41121 及 WO 98/45292（瑞迪博士研究基金會（Dr. Reddy's Research Foundation））中之化合物等合併投藥。

在本發明之一個具體實例中，本發明化合物可與胰島素增感劑，例如 GI 262570、YM-440、MCC-555、JTT-501、AR-H039242、KRP-297、GW-409544、CRE-16336、AR-H049020、LY510929、MBX-102、CLX-0940、GW-501516 或

揭示於 WO 99/19313 (NN622/DRF-2725)、WO 00/50414、WO 00/63191、WO 00/63192、WO 00/63192、WO 00/63193 (瑞迪博士研究基金會) 和 WO 00/23425、WO 00/23415、WO 00/23451、WO 00/23445、WO 00/23417、WO 00/23416、WO 00/63153、WO 00/63196、WO 00/63209、WO 00/63190 及 WO 00/63189 (Novo Nordisk A/S) (其皆以引用方式納入本文) 中之化合物合併投藥。

在本發明之一個具體實例中，本發明化合物係與 α -葡萄糖苷酶抑制劑如伏格列波糖 (voglibose)、乙格列酯 (emiglitate)、米格列醇 (miglitol) 或阿卡波糖 (acarbose) 等合併投藥。

在本發明之一個具體實例中，本發明化合物係與糖原磷酸化酶抑制劑如敘述於 WO 97/09040 (Novo Nordisk A/S) 中之化合物合併投藥。

在本發明之一個具體實例中，本發明化合物係與作用於胰 β -細胞之 ATP-依賴性鉀離子通道的藥劑如甲苯磺丁脲、格力本脲、吡磺環己脲、甲磺吡脲、BTS-67582 或瑞帕格尼等合併投藥。

在本發明之一個具體實例中，本發明化合物係與納特格尼合併投藥。

在本發明之一個具體實例中，本發明化合物係與抗高血脂藥或抗血脂藥如消膽胺、降膽寧、氯貝丁酯、吉非貝齊、洛伐司他汀、普伐司他汀、辛伐司他汀、丙丁酚或右旋甲狀腺素等合併投藥。

在本發明之另一方面，本發明化合物係與上述化合物中一種以上合併投藥，例如與二甲雙胍和磺醯脲類（如格列苯脲）；磺醯脲類和阿卡波糖；納特格尼和二甲雙胍；阿卡波糖和二甲雙胍；磺醯脲類、二甲雙胍和曲格列酮；胰島素和磺醯脲類；胰島素和二甲雙胍；胰島素、二甲雙胍和磺醯脲類；胰島素和曲格列酮；胰島素和洛伐他汀；等等合併。

此外，根據本發明之化合物可與一或多種抗肥胖藥或食慾調節藥合併投藥。

此等藥劑可選自由下列各物所組成之群組：CART（經可卡因安非他命調節之轉錄）激動劑，NPY（神經肽 Y）拮抗劑，MC3（黑素皮質素 3）激動劑，MC4（黑素皮質素 4）激動劑，增食欲素（orexin）拮抗劑，TNF（腫瘤壞死因子）激動劑，CRF（促腎上腺皮質素釋放因子）激動劑，CRF BP（促腎上腺皮質素釋放因子結合之蛋白質）拮抗劑，尿腎上腺皮質浸液（urocortin）激動劑， $\beta 3$ 腎上腺素能激動劑如 CL-316243、AJ-9677、GW-0604、LY362884、LY377267 或 AZ-40140，MSH（黑素細胞刺激激素）激動劑，MCH（黑素細胞濃縮激素）拮抗劑，CCK（縮膽囊素）激動劑，血清素再攝取抑制劑（氟西汀(fluoxetine)、賽樂特(seroxat)或西酞普蘭(citalopram)），血清素與正腎上腺素再攝取抑制劑，5HT（血清素）激動劑，蛙皮素激動劑，甘丙肽（galanin）拮抗劑，生長激素，生長因子如催乳激素或胎盤催乳素，生長激素釋放之化合物，TRH（蘇托品

(thyreotropin)釋放激素)激動劑，UCP 2 或 3 (解偶聯蛋白質 2 或 3)調諧劑，瘦蛋白 (leptin)激動劑，DA (多巴胺)激動劑 (溴隱亭(bromocriptin)，多普列新(doprexin))，脂肪酶/澱粉酶抑制劑，PPAR 調諧劑，RXR 調諧劑，TR β 激動劑，腎上腺素能 CNS 刺激劑，AGRP (刺豚鼠(Agouti)相關蛋白質)抑制劑，及 H3 組織胺拮抗劑如揭示於 WO 00/42023、WO 00/63208 及 WO 00/64884 (其係以引用方式納入本文)者，伊仙汀-4 (exendin-4)，GLP-1 激動劑及睫狀神經營養因子 (ciliary neurotrophic factor)。進一步抗肥胖藥有：安非布他酮 (bupropion) (抗抑鬱藥)、托吡酯 (topiramate) (鎮痙藥)、伊可匹泮 (ecopipam) (多巴胺 D1/D5 受體拮抗劑)及納曲酮 (naltrexone) (類鴉片受體拮抗劑)。

在本發明之一個具體實例中，抗肥胖藥為瘦蛋白。

在本發明之一個具體實例中，抗肥胖藥為血清素與正腎上腺素再攝取抑制劑如西布曲明 (sibutramine)。

在本發明之一個具體實例中，抗肥胖藥是脂肪酶抑制劑如奧列斯特 (orlistat)。

在本發明之一個具體實例中，抗肥胖藥為腎上腺素能 CNS 刺激劑，如右旋安非他命、安非他命、芬特明 (phentermine)、馬引噪 (mazindol)、苯雙甲嗎啉 (phendimetrazine)、二乙胺基丙酮 (diethylpropion)、芬氟拉明 (fenfluramine) 或右旋芬氟拉明 (dexfenfluramine)。

此外，本發明化合物可與一或多種抗高血壓藥合併投

藥。抗高血壓藥之實例有： β -受體阻斷劑，如阿普洛爾（alprenolol）、阿替洛爾（atenolol）、噻嗎洛爾（timolol）、吲哚洛爾（pindolol）、普萘洛爾（propranolol）及美托洛爾（metoprolol）；ACE（血管緊張素轉化酵素）抑制劑，如苯萘普利（benazepril）、卡托普利（captopril）、依那普利（enalapril）、福辛普利（fosinopril）、賴諾普利（lisinopril）、奎那普利（quinapril）及雷米普利（ramipril）；鈣離子通道阻斷劑，如硝苯地平（nifedipine）、非洛地平（felodipine）、尼卡地平（nicardipine）、伊拉地平（isradipine）、尼莫地平（nimodipine）、地爾硫卓（diltiazem）及維拉帕米（verapamil）；及 α -受體阻斷劑，如多沙唑嗪（doxazosin）、烏拉地爾（urapidil）、哌唑嗪（prazosin）及特拉唑嗪（terazosin）。進一步參考資料可見：雷明頓：藥劑學之科學與實務第 19 版（Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995）。

應瞭解的是，根據本發明之化合物與節食及/或運動、一或多種上述化合物及選用之一或多種其他活性物質的任何適當組合，皆被認為包含在本發明之範疇內。

醫藥組成物

本發明之化合物可單獨投藥，或與醫藥上可接受之載劑或賦形劑合併投藥，以單劑或多劑方式皆可。依據習知技術，例如揭示於 Gennaro 編著之雷明頓：藥物科學與實

務第 19 版 (Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995) 者，可將根據本發明之醫藥組成物與醫藥上可接受之載劑或稀釋劑及任何其他已知之佐藥和賦形劑一起調配。

醫藥組成物可經特定調配以經由任何適當途徑，如口服、經直腸、經鼻、經肺、局部（包括頰側和舌下的）、經皮、腦池內、腹膜內、經陰道及非經腸胃（包括皮下、肌內、椎管內、靜脈內及真皮內）等途徑來投藥，而以口服途徑較佳。將瞭解到的是，較佳途徑將依據所欲治療個體之一般狀況與年齡、欲治療之症狀性質及所選擇之活性成分而定。

口服投藥用醫藥組成物包括固體藥劑形式，如硬質或軟質膠囊、藥片、糖錠、糖衣藥丸、藥丸、錠劑、粉末及顆粒。在適當時，它們可根據此技藝中熟知的方法而與包衣（如腸衣）一起製備，或者它們可經調配以便提供受控制的活性成分釋放，例如持續或延長的釋放。

口服投藥用液體藥劑形式包括溶液、乳狀液、水性或油性懸浮液、糖漿及酏劑。

非經腸胃投藥用醫藥組成物包括無菌的水性與非水性可注射溶液、分散液、懸浮液或乳狀液，以及待於使用之前復原成無菌可注射溶液或分散液的無菌粉末。貯備可注射調配物亦考慮包含在本發明之範疇內。

其他適當投藥形式包括栓劑、噴霧劑、軟膏、乳膏、凝膠、吸入劑、皮膚貼布、植入物等等。

典型口服劑量係在每天約 0.001 至約 100 毫克/公斤體

重，較佳每天約 0.01 至約 50 毫克/公斤體重，且更佳為每天從約 0.05 至約 10 毫克/公斤體重的範圍內，而以一或多劑，如 1 至 3 劑來投藥。確實劑量將依投藥頻率與模式，受治療個體之性別、年齡、體重及一般狀況，欲治療症狀之性質與嚴重性及所欲治療之任何伴生疾病，以及熟諳此技藝者所明白的其他因素而定。

調配物可合宜地藉由熟諳此技藝者已知之方法以單位劑型提供。供每天一或多次（如每天 1 至 3 次）口服投藥用之典型單位劑型可包含 0.05 至約 1000 毫克，較佳約 0.1 至約 500 毫克，且更佳約 0.5 毫克至約 200 毫克。

對於非經腸胃途徑，如靜脈內、椎管內、肌內及類似的投藥方式而言，典型劑量為口服投藥所使用劑量的大約一半左右。

本發明化合物一般係以游離物質或以其醫藥上可接受之鹽來利用。實例為具有游離鹼利用性之化合物的酸加成鹽以及具有游離酸利用性之化合物的鹼加成鹽。”醫藥上可接受之鹽”一詞係指本發明化合物之無毒性鹽，其一般係經由使游離鹼與適當有機或無機酸反應或使酸與適當有機或無機鹼反應而製得。當本發明之化合物如式(I)、(II)或(III)化合物包含游離鹼時，這類鹽類係以習知方式，藉由以醫藥上可接受之酸的化學等效物來處理化合物溶液或懸浮液而製得。當本發明之化合物如式(I)、(II)或(III)化合物包含游離酸時，這類鹽類係以習知方式，藉由以醫藥上可接受之鹼的化學等效物來處理化合物溶液或懸浮液而製得。具

經基化合物之生理上可接受的鹽，包括該化合物之陰離子與適當陽離子（如鈉離子或銨離子）的結合。不為醫藥上可接受之其他鹽可用來製備本發明之化合物，而這些則構成本發明之進一步方面。

對於非經腸胃投藥，可使用式(I)新穎化合物於無菌水溶液、水性丙二醇或芝麻油或花生油中之溶液。這類水溶液在必要時應該經適當緩衝，且液體稀釋劑係先以足夠食鹽水或葡萄糖使其處於等滲狀態。水溶液特別適合用於靜脈內、肌內、皮下及腹膜內的投藥。所使用之無菌水性媒質都很容易就可藉由熟諳此技藝者所知之標準技術得到。

適當醫藥用載劑包括惰性固體稀釋劑或填充劑、無菌水溶液及各種不同的有機溶劑。固體載劑之實例為乳糖、白土、蔗糖、環糊精、滑石、明膠、瓊脂、果膠、阿拉伯膠、硬脂酸鎂、硬脂酸或纖維素的低級烷基醚類。液體載劑之實例為糖漿、花生油、橄欖油、磷脂、脂肪酸、脂肪酸胺、聚環氧乙烷和水。同樣地，載劑或稀釋劑可包括此技藝中已知之任何持續釋放物質，如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯，單獨使用或與蠟混合使用。經由使本發明新穎化合物與醫藥上可接受載劑結合所形成之醫藥組成物，之後可以適於所揭示投藥途徑之多樣劑型容易地投藥。調配物可藉由藥劑學技藝中已知之方法而合宜地以單位劑型提供。

適合口服投藥之本發明調配物可以離散單位（如膠囊或藥片）提供，各含有預定量之活性成分，且其可包含適

當的賦形劑。此外，這些可供口服的調配物可為粉末或顆粒形式，溶於水性液體或非水性液體之溶液或懸浮液，或水包油型或油包水型液體乳狀液。

擬供口服使用的組成物可根據任何已知的方法製備，且這類組成物可含有一或多種選自於增甜劑、調味劑、著色劑及保存劑中的藥劑，以提供醫藥上美觀且可口的製劑。藥片可含有與適合用來製造藥片之無毒性醫藥上可接受賦形劑摻混的活性成分。舉例來說，這些賦形劑可為：惰性稀釋劑，例如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；成粒劑與崩解劑，例如玉米澱粉或藻酸；黏合劑，例如澱粉、明膠或阿拉伯膠；以及潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。藥片可為未經包覆者，或者其可藉已知技術被包覆以延遲在胃腸道中的崩解和吸收，藉此提供較長時間的持續作用。舉例來說，可使用諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯之類的延時物質。它們亦可藉由以引用方式納入本文之美國專利案號 4,356,108；4,166,452 及 4,265,874 中所敘述的技術來包覆，以形成供控制釋放用的滲透治療藥片。

供口服使用的調配物亦可呈作硬質明膠膠囊，其中活性成分係與惰性固體稀釋劑如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土混合，或是軟質明膠膠囊，其中活性成分係與水或油媒質如花生油、液態石蠟或橄欖油混合。

水性懸浮液可含有與適合製造水性懸浮液之賦形劑摻混的活性成分。這類賦形劑有：懸浮劑，例如羧甲基纖維

素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、藻酸鈉、聚乙烯吡咯烷酮、黃耆及阿拉伯膠；分散或潤濕劑可為天然存在的磷脂，例如卵磷脂，或是氧化乙烯與脂肪酸的縮合產物，例如聚硬脂酸氧乙烯酯，或是氧化乙烯與長鏈脂肪醇的縮合產物，例如十七伸乙基氧鯨蠟醇，或是氧化乙烯與衍生自脂肪酸和己糖醇之部分酯的縮合產物，例如聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯，或是氧化乙烯與衍生自脂肪酸和己糖醇酐之部分酯的縮合產物，例如聚乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯。水性懸浮液亦可含有一或多種著色劑、一或多種調味劑及一或多種增甜劑，例如蔗糖或糖精。

油性懸浮液可經由將活性成分懸浮於植物油如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油中，或懸浮於礦物油如液態石蠟中而調配得到。油性懸浮液可含有增稠劑，例如蜂蠟、硬質石蠟或鯨蠟醇。可添加增甜劑，如以上所述者，以及調味劑來提供可口的口服製劑。這些組成物可藉由添加抗氧化劑如抗壞血酸來保存。

適合藉由添加水來製備水性懸浮液的可分散粉末與顆粒，可提供與分散或潤濕劑、懸浮劑及一或多種保存劑摻混的活性化合物。適當的分散或潤濕劑及懸浮劑係由已經提及於上文者例示。亦可存在額外賦形劑，例如增甜、調味及著色劑等。

本發明之醫藥組成物亦可為水包油型乳狀液形式。油相可為一種植物油，例如橄欖油或花生油，或為礦物油，例如液態石蠟，或其混合物。適當乳化劑可為天然存在的

樹膠，例如阿拉伯膠或黃蓍膠，天然存在的磷脂，例如大豆、卵磷脂，以及衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或部分酯，例如脫水山梨糖醇單油酸酯，以及該部分酯與氧化乙烯的縮合產物，例如聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯。乳狀液亦可含有增甜劑和調味劑。

糖漿和醑劑可與增甜劑如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖一起調配。這類調配物亦可含有潤藥、保存劑及調味與著色劑。此醫藥組成物可為無菌的可注射水性或含油懸浮液。此懸浮液可根據已知方法，利用上述的適當分散或潤濕劑及懸浮劑來調配。無菌可注射製劑亦可為溶於無毒性非經腸用可接受之稀釋劑或溶劑中的無菌可注射溶液或懸浮液，例如溶於 1,3-丁二醇的溶液。在可接受的媒劑和溶劑中，可使用者為水、林格氏（Ringer）溶液及等滲氯化鈉溶液。除此之外，無菌的固定油可方便地用來作為溶劑或懸浮媒質。為此目的，任何品牌的固定油都可使用，例如合成的單酸甘油酯或二酸甘油酯。除此之外，脂肪酸如油酸發現可用於可注射劑的製備。

組成物亦可為供本發明化合物直腸投藥用之栓劑形式。這些組成物可製備如下：將藥物與常溫下為固體但在直腸溫度下為液體而因此可在直腸中熔化來釋放該藥物的適當非刺激性賦形劑混合。這類物質舉例來說包括椰子奶油和聚乙二醇。

就局部使用而言，設想到的是含有本發明化合物的乳霜、軟膏、凍膠、溶液或懸浮液等等。就此使用目的而言

，局部使用應包括漱口劑和含漱劑。

本發明化合物亦可以脂質體輸送系統形式來投予，例如小的單層囊、大單層囊及多層囊。脂質體可由各種不同的磷脂質如膽固醇、硬脂醯胺或磷脂膽鹼形成。

除此之外，本發明化合物中有些可與水或常用有機溶劑形成溶劑合物。這類溶劑合物亦涵蓋於本發明的範疇內。

因此，在進一步具體實例中，提供的是包含本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥以及一或多種醫藥上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑的醫藥組成物。

如果固體載劑係供口服投藥所用，則製劑可為壓成片的，以粉末或丸片形式置於硬式明膠膠囊中，或可為糖錠或錠劑的形式。固體載劑的量變化很大，但通常係從約 25 毫克至約 1 克。如果使用液體載劑，則製劑可為糖漿、乳狀液、軟式明膠膠囊或無菌可注射液體，如水性或非水性液體懸浮液或溶液等形式。

可藉習知壓片技術製備的典型藥片可含有：
核芯：

活性化合物（為游離化合物或其鹽）	5.0 毫克
Lactosum Ph. Eur.	67.8 毫克
纖維素，微晶（Avicel）	31.4 毫克
Amberlite® IRP88*	1.0 毫克
Magnesii stearas Ph. Eur.	適量

包衣：

經丙基甲基纖維素

大約 9 毫克

Mywacett 9-40 T**

大約 0.9 毫克

*Polacrillin potassium NF，藥片崩解劑，Rohm and Haas。

**用作薄膜塗層增塑劑之醯化單酸甘油酯。

若須要，本發明之醫藥組成物可包含與諸如前文所述其他活性物質合併的根據本發明之化合物。

本發明亦提供一種可在式(I)化合物製備中用作中間物之化合物的合成方法，以及製備式(I)化合物的方法。這些化合物可根據下列反應方案（其中所有變數係如先前所定義，除非有所指定），利用容易取得的起始物、試劑及習知合成程序而容易地製備。在這些反應中，亦有可能使用本身為此技藝中具通常知識者所知的變例，但並未做更詳細地提及。

縮寫

用於方案與實例中的縮寫如下：

d = 天數

g = 克

h = 小時

Hz = 赫茲

kD = 千道耳吞

L = 升

M = 體積莫耳濃度

mbar	= 毫巴
mg	= 毫克
min	= 分鐘
ml	= 毫升
mM	= 毫體積莫耳濃度
mmol	= 毫莫耳
mol	= 莫耳
N	= 當量濃度
ppm	= 每百萬之份數
psi	= 每平方英吋之磅數
APCI	= 大氣壓力化學解離
ESI	= 電霧化解離
i.v.	= 靜脈內的
m/z	= 質荷比
mp	= 熔點
MS	= 質量光譜測定法
NMR	= 核磁共振光譜學
p.o.	= 經口
R _f	= 相對 TLC 淌度
rt	= 室溫
s.c.	= 皮下
TLC	= 薄層層析法
t _f	= 滯留時間
BOP	= 六氟磷酸(1-苯并三唑氧基)參(二甲基胺基)鎂

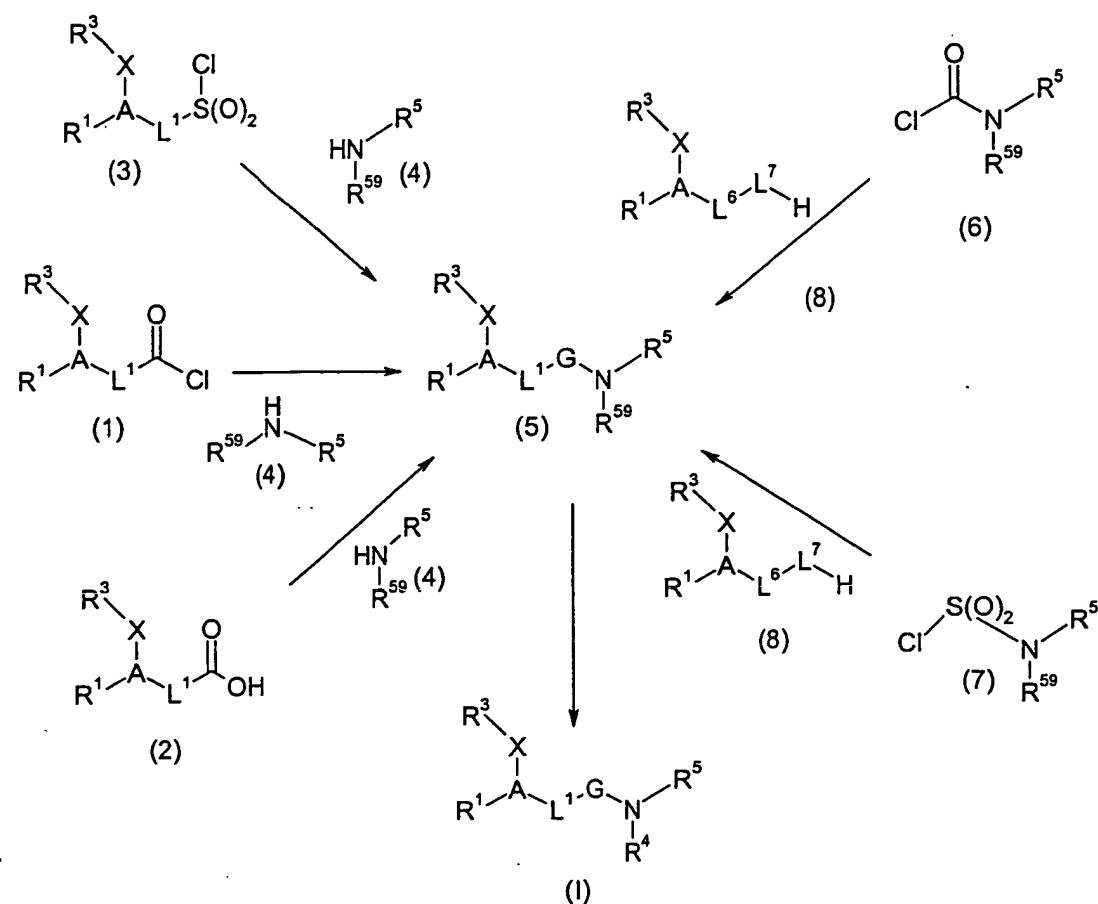
DCM	= 二氯甲烷
DIEA	= 二異丙基乙基胺
DMF	= N,N-二甲基甲醯胺
DMPU	= 1,3-二甲基伸丙基脲
DMSO	= 二甲亞砜
EDC	= 鹽酸 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)-碳二亞胺
醚	= 二乙醚
EtOAc	= 乙酸乙酯
HMPA	= 六甲基磷三醯胺
HOBt	= 1-羥基苯并三唑
LAH	= 氫化鋁鋰
LDA	= 二異丙基醯胺鋰
MeOH	= 甲醇
NMM	= N-甲基嗎啉，4-甲基嗎啉
TEA	= 三乙基胺
TFA	= 三氟乙酸
THF	= 四氫呋喃
THP	= 四氫吡喃基
TTF	= 六氟磷酸氟-N,N,N'-四甲基甲醯銨

反應方案

除非另有指定，方案中的變數係如對式(I)所定義者。

方案 1 敘述式(I)化合物的製備

方案 1



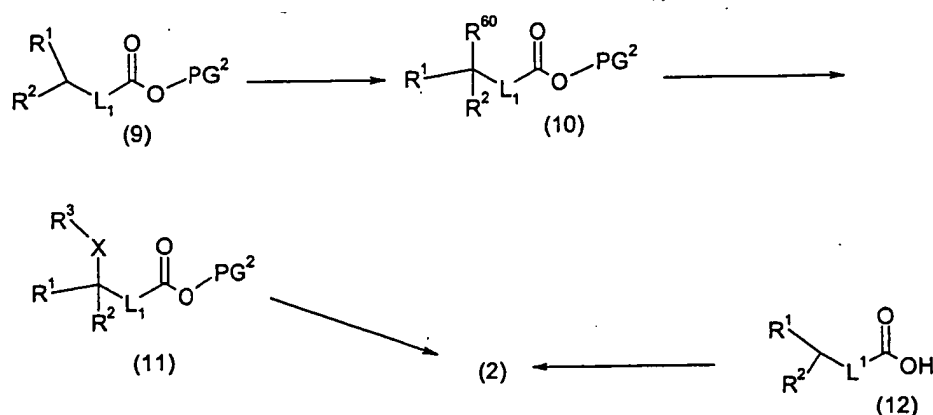
L^6 是 $-(CH_2)_n-C(R^9)(R^{10})_m-$ ，其中 n 、 m 、 R^9 和 R^{10} 係如對式 (I) 所定義者。

磺醯氯 (3) 可在三級胺鹼如 TEA 存在下經胺 (4) 處理，而得到 (5)，其中 G 是 $S(O)_2$ 。 R^{59} 可為 R^4 ，或者 R^{59} 可為連接至聚合物載體如 Wang 樹脂的鍵。在適當溶劑如二氯甲烷中用 TFA 處理這類聚合物載體 (5) 得到 (I)，其中 R^4 是 H。(1) 可用胺 (4) 處理而得到 (5)，然後以類似方式得到 (I)。在溶劑如 DCM 或 DMF 中，在 (4) 存在下用碳二亞胺試劑如 EDC 或用偶合劑如 TFFH 處理酸 (2) 可得到 (5)。(5) 可以類似方式被轉化成 (I)。胺基甲醯氯 (6) 可藉由在溶劑如 DCM 中，於三級胺鹼如 TEA 存在下，經諸如光氣、雙光氣或三光氣處理而

製備得到。在三級胺鹼如 TEA 存在下用(6)處理(8)可得到(5)，然後以類似方式得到(I)。氯磺醯胺(7)可藉由在三級胺鹼如 TEA 或 DIEA 存在下，用硫磺氯處理而製備得到。(7)可在適當溶劑如 DCM 中，於三級胺鹼如 TEA 或 DIEA 存在下經(8)處理而得到(5)，然後以類似先前方式得到(I)。

方案 2 敘述式(2)化合物的製備。

方案 2

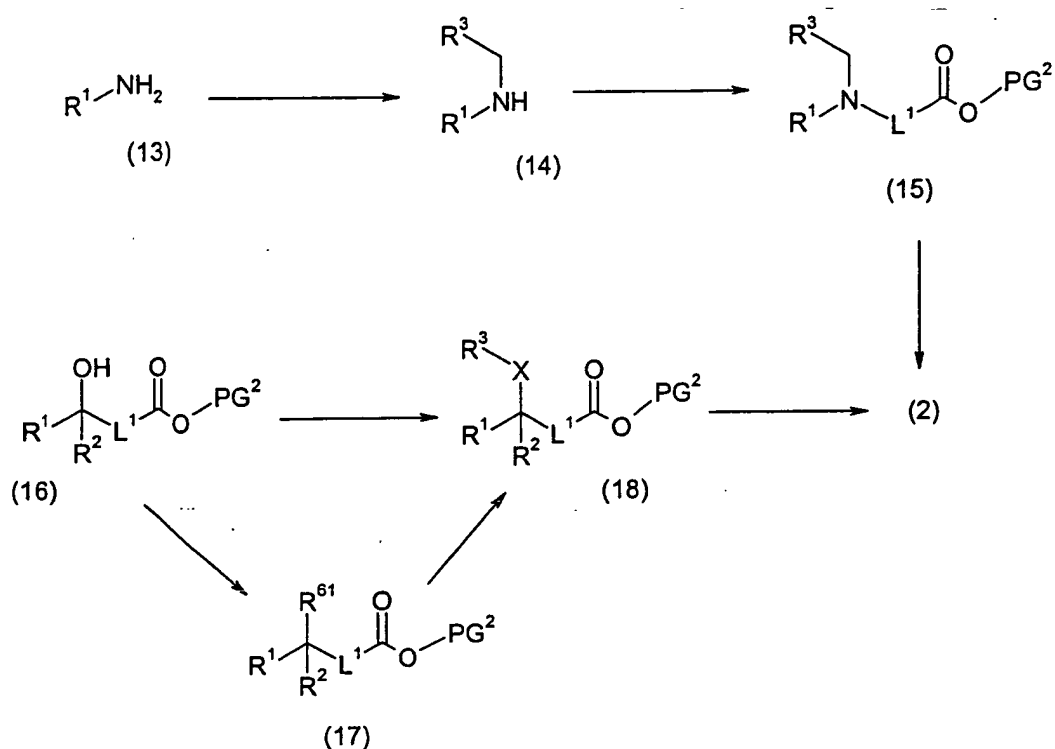


酯(9) (其中 PG^2 是一個羧基保護基) 可在過氧化苯甲醯存在下與 N-溴琥珀醯亞胺反應而得到(10)，其中 R^{60} 是溴。通常，此程序以其中 R^1 是芳基或雜芳基較佳。(10) (其中 R^{60} 是溴) 可與試劑 R^3-SH 、 $R^3-N(R^6)H$ 或 R^3-OH 及鹼如氫化鈉或第三丁醇鈉反應，而得到(11)，其中 X 分別為 S、 $N(R^6)$ 或 O。舉例來說，(11)可用其中 PG^2 是甲基或乙基的水性鹼去保護而得到(2)。當 L^1 是直接鍵時，用鹼如 LDA 和氧化劑如磺醯基氧氮丙啶試劑處理(9)，則得到其中 R^{60} 是 OH 的(10)。用試劑 R^3-LG^1 (其中 LG^1 是離核性基團，如 Br、Cl、I 或磺酸根) 及鹼如 DBU 或氫化鈉做這類處理，可得到(11)。此外，用二當量強鹼如 LDA 和試劑 R^3-S-LG^2 (

其中 LG^2 是芳基亞磺酸酯基或鹵素) 處理(12)，則得到其中 X 是 S 的(2)。

方案 3 敘述式(2)化合物的替代製備方法。

方案 3

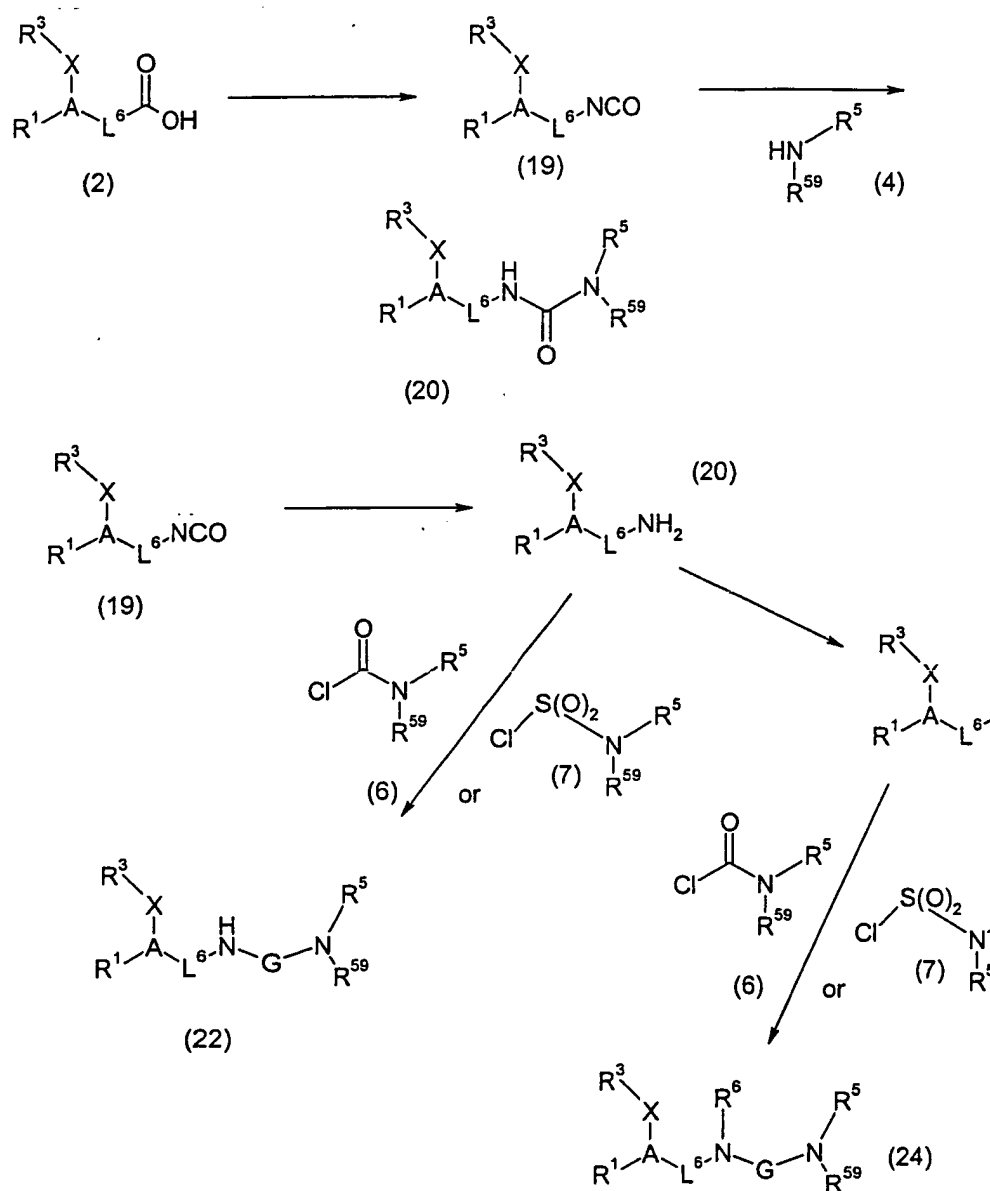


胺(13)可在鹼如碳酸鉀存在下，於溶劑如 DMF 中用烷基鹵 $\text{R}^3\text{-CH}_2\text{-LG}^1$ (其中 LG^1 是離核性基團，如甲苯磺酸根或溴離子或碘離子) 使之烷基化，而得到(14)。或者，(13)可在還原劑如氰基硼氫化鈉存在下用醛 $\text{R}^3\text{-CHO}$ 處理，而得到(14)。胺(14)可在有機鹼如碳酸鉀存在下，於溶劑如 DMF 中用試劑 $\text{LG}^1\text{-L}^1\text{-COO-PG}^2$ (其中 LG^1 是離核性基團，如甲苯磺酸根、碘離子或溴離子) 處理，而得到(15)。 PG^2 是一種羧基保護基，例如烯丙基或甲基，或者是苄基，其可藉由在例如水性鹼中水解除去，而得到(2)。羥基酯(16)可在鹼如 DBU、DIEA 或氫化鈉存在下用 $\text{R}^3\text{-LG}^1$ 處理，而得到

其中 X 是 O 的(18)。或者，可用甲烷磺醯氯、甲苯磺醯氯或三氟甲烷磺酸酐處理(16)，而得到其中 R^{61} 是芳基磺酸酯或烷基磺酸酯基團的(17)。然後(17)可在適當鹼如 TEA、DIEA、NaH、DBU、第三丁醇鉀或諸如此類存在下，用 R^3 -XH (其中 X 是 O、S 或 N- R^6) 處理而得到(18)。(18)可如上述被去保護而得到(2)。

方案 4 敘述式(1)化合物的替代製備方法。

方案 4



L⁶ 係如對方案 1 所定義者。

酸(2)可在溶劑如 DCM 中用草醯氯或亞硫醯氯處理，接著用疊氮化鈉處理而得到一種醯疊氮中間物。或者，(2)可在鹼如 DIEA 存在下用二苯基磷醯疊氮處理，而得到一種醯疊氮中間物。在 25 至 100°C 溫度下加熱該醯疊氮中間物，得到異氰酸酯(19)，其可經胺(4)處理而得到(20)。或者，可在弱酸水溶液或弱鹼水溶液中使(19)水解而得到胺(20)。胺(20)可在還原劑如三乙醯氧基硼氫化鈉存在下用具有 R⁶ 基團之醛或酮處理，而得到(23)。(23)可以類似方案 1 之方式經試劑(6)或(7)處理而得到(24)。胺(20)可以類似方式經試劑(6)或(7)處理而得到(22)。其中 R³⁰ 為固體載體，例如 Wang 樹脂，(22)和(24)可如方案 1 中經 TFA 處理而得到(I)。

在以上各方案中，"PG¹"代表一個胺基保護基。"胺基保護基"一詞當用於本文時，係指在與化合物上其他官能基反應的同時，常被用來阻擋或保護胺基官能度的胺基取代基。這類胺基保護基的實例包括：甲醯基、三苯甲基、苯二甲醯亞胺基、三氯乙醯基、氯乙醯基、溴乙醯基和碘乙醯基，胺基甲酸酯型阻擋基團（如用於本文之 PG¹），如苄氧羰基、4-苯基苄氧羰基、2-甲基苄氧羰基、4-甲氧基苄氧羰基、4-氟苄氧羰基、4-氯苄氧羰基、3-氯苄氧羰基、2-氯苄氧羰基、2,4-二氯苄氧羰基、4-溴苄氧羰基、3-溴苄氧羰基、4-硝基苄氧羰基、4-氰基苄氧羰基、2-(4-聯苯基)異丙氧羰基、1,1-二苯基乙-1-基氧羰基、1,1-二苯基丙-1-基氧羰基、2-苯基丙-2-基氧羰基、2-(對甲苯基)丙-2-基氧羰基、環

戊氧羰基、1-甲基環戊氧羰基、環己氧羰基、1-甲基環己氧羰基、2-甲基環己氧羰基、2-(4-甲苯基磺醯基)乙氧羰基、2-(甲基磺醯基)乙氧羰基、2-(三苯基膦基)乙氧羰基、9-芴基甲氧羰基(“FMOC”)、第三丁氧羰基(“BOC”)、2-(三甲基甲矽烷基)乙氧羰基、烯丙氧羰基、1-(三甲基甲矽烷甲基)丙-1-烯氧羰基、5-苯并異噁唑基甲氧羰基、4-乙醯氧基苄氧羰基、2,2,2-三氯乙氧羰基、2-乙炔基-2-丙氧羰基、環丙基甲氧羰基、4-(癸氧基)苄氧羰基、異冰片氧羰基、1-哌啶氧羰基及諸如此類；苯甲醯基甲基磺醯基、2-(硝基)苯基-亞磺醯基、氧化二苯膦基團及類似的胺基保護基。所採用的胺基保護基種並非決定性者，只要所衍生的胺基對於後續在式(I)化合物其他位置上反應的條件穩定，且可在合意位置被除去而不會中斷分子中其餘者即可。較佳的胺基保護基為醯丙氧羰基、第三丁氧羰基、9-芴基甲氧羰基及三苯甲基團。用於頭孢菌素、盤尼西林及肽的類似胺基保護基亦為上述名詞所囊括。以上述名詞所指稱基團的進一步實例係由 J.W. Barton 敘述於“有機化學中之保護基”，J.G.W. McOmie 編著 (Plenum Press, New York, N.Y., 1973) 第 2 章，及 T.W. Greene, “有機合成中之保護基” (John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1981) 第 7 章。相關名詞“受保護胺基”係定義為一個被以上所討論胺基保護基取代的胺基。在以上各方案中，“PG²”代表羧基保護基。“羧基保護基”一詞當用於本文時，係指在與化合物上其他官能基反應的同時，常被用來阻擋或保護-OH 官能度的羧基取代基

。這類醇保護基的實例包括：2-四氫吡喃基、2-乙氧基乙基、三苯甲基、甲基、乙基、烯丙基、三甲基甲矽烷基乙氧基甲基、2,2,2-三氯乙基、苄基及三烷基甲矽烷基，這類物質的實例為三甲基甲矽烷基、第三丁基二甲基甲矽烷基、苯基二甲基甲矽烷基、三異丙基甲矽烷基及乙基二甲基甲矽烷基。所採用羧基保護基的選擇並非決定性者，只要所衍生的醇基對於後續在各式化合物其他位置上反應的條件穩定，且可在合意位置被除去而不會中斷分子中其餘者即可。以上述名詞所指稱基團的進一步實例係由 J.W. Barton 敘述於“有機化學中之保護基”，J.G.W. McOmie 編著（Plenum Press, New York, N.Y., 1973）及 T.W. Greene，“有機合成中之保護基”（John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1981）。相關名詞“受保護羧基”係定義為一個被以上所討論羧基保護基取代的胺基。

實施例

一般程序 A. 2-芳氧基烷酸之合成

在 2-羥基烷酸的乙酯或甲酯（2.0 毫莫耳）、酚（2.4 毫莫耳）與三苯膦（0.63 克，2.4 毫莫耳）於無水 THF（6 毫升）的混合物中，於 0°C 隨著攪拌逐滴添加偶氮二羧酸二異丙酯（0.47 毫升，2.4 毫莫耳）。使混合物於 0°C 攪拌 1 h 然後於 25°C 攪拌 8 h。將溶劑除去，殘餘物則藉急驟層析〔矽凝膠，乙酸乙酯-己烷（1：9）〕純化，得到 2-芳氧基烷酸的乙酯或甲酯。將該酯溶於甲醇（10 毫升）中，然

後添加 1M 氫氧化鋰溶液（5 毫升）。使所得混合物於 25°C 攪拌 2 h。在真空中濃縮反應混合物。將殘餘物用稀 HCl 酸化並用乙酸乙酯（2x10 毫升）萃取。將有機層乾燥（ Na_2SO_4 ）及濃縮來提供所想要的 2-芳氧基烷酸。

一般程序 B. 2-芳氧基烷酸之合成

在酚（2 毫莫耳）與第三丁醇鉀（0.47 克，4.2 毫莫耳）於無水 THF（6 毫升）的混合物中，於 0°C 迅速地添加 2-溴己烷酸於 DMF（2 毫升）中之溶液。使反應混合物於 25°C 攪拌 15 h。將所得混合物倒入冷的 1N HCl（10 毫升）中，並用醚（2x20 毫升）萃取。將合併的萃出液用食鹽水洗滌，乾燥（ Na_2SO_4 ）及在真空中濃縮，而以 70-80% 產率獲得所想要的酸。此粗製酸係原樣用於醯胺之製備中。

一般程序 C. 2-烷基-及 2-芳硫基烷酸之合成

將芳基乙酸甲酯（10 毫莫耳）、NBS（10.5 毫莫耳）與過氧化苯甲醯（0.2 毫莫耳）於 CCl_4 （50 毫升）中之混合物加熱到回流歷經 5 h。將沈澱的琥珀醯亞胺過濾，並在真空中濃縮濾液。將殘餘物溶於乙酸乙酯（50 毫升）中，並用水（2x50 毫升）、 Na_2HCO_3 （2x30 毫升）和食鹽水（2x30 毫升）洗滌及乾燥（無水 Na_2SO_4 ）。在真空中濃縮後以 75-82% 產率收得 2-溴-2-芳基乙酸甲酯。

在 2-溴-2-芳基乙酸甲酯（2 毫莫耳）於 THF（8 毫升）之溶液中添加烷基硫醇（2.4 毫莫耳），然後添加 Et_3N （

4.4 毫莫耳)。使混合物於 25°C 攪拌 2 h。在真空中濃縮反應混合物，殘餘物則藉由急驟層析（矽凝膠，己烷-乙酸乙酯，9：1）純化，得到 2-烷基硫基-2-芳基乙酸甲酯。對 2-芳硫基-2-芳基乙酸甲酯的合成採取類似程序。

一般程序 D. 2-烷基-及 2-芳硫基烷酸之合成

在 2-羥基-2-芳基烷酸甲酯（2 毫莫耳）於 CH_2Cl_2 （8 毫升）之溶液中，添加 0°C 的 MsCl （2.4 毫莫耳）和 Et_3N （4.4 毫莫耳）並攪拌 1 h。在此溶液中加入 0°C 的烷基硫醇（2.4 毫莫耳）並攪拌 2 h。在真空中濃縮混合物，並將殘餘物溶於乙酸乙酯（30 毫升）中。將有機層用水（2x20 毫升）、食鹽水（2x20 毫升）洗滌及乾燥（無水 Na_2SO_4 ）。在真空中濃縮後得到一種油，此係藉急驟層析（矽凝膠，己烷-乙酸乙酯，9：1）純化，而收得 2-烷基硫基-2-芳基乙酸甲酯。對 2-芳硫基-2-芳基乙酸甲酯的合成採取類似程序。此酯的水解係如程序 A 中所敘述者進行。

一般程序 E. 經取代烷酸之雜芳基醯胺的合成

在 2-芳氧基烷酸（0.25 毫莫耳）於 THF（3 毫升）之溶液中添加 TFFH（80 毫克，0.3 毫莫耳）和 DIEA（0.1 毫升）。使混合物攪拌 30 分鐘並添加胺（0.6 毫莫耳）。使內容物攪拌 10 h 及在真空中濃縮。殘餘物係藉急驟層析〔矽凝膠，乙酸乙酯-己烷（3：7）〕純化，得到所想要的醯胺。

一般程序 F. 芳基-N-環烷基胺基酸之雜芳基醯胺的合成

N-Boc 芳基胺基酸係如程序 E 中所述者與雜芳族胺偶聯。受 N-Boc 保護的芳基胺基酸醯胺（2 毫莫耳）係在二噁烷（5 毫升）中經 4N HCl 處理。使混合物於 25°C 攪拌 30 分鐘。在真空中濃縮溶液並用 TEA（50 毫莫耳）處理殘餘物。用乙酸乙酯（30 毫升）稀釋混合物。將有機層用水（2x20 毫升）、食鹽水（2x20 毫升）洗滌及乾燥（無水 Na_2SO_4 ）。在真空中濃縮得到對應的 Boc 去保護胺。此胺（1 毫莫耳）係在 1,2-二氯乙烷中經環烷酮（1.1 毫莫耳）處理。使混合物於 25°C 攪拌 30 分鐘。在此溶液中加入三乙醯氧基硼氫化鈉（1.1 毫莫耳），並使混合物攪拌 12 h。在真空中濃縮混合物，並將殘餘物溶於乙酸乙酯（30 毫升）中。將溶液用（2x20 毫升）和食鹽水（2x20 毫升）洗滌及乾燥（無水 Na_2SO_4 ）。在真空中濃縮及藉急驟層析（矽凝膠，己烷-乙酸乙酯，7：3）純化後，以 52-63% 產率收得芳基-N-環烷基醯胺。

一般程序 G. 經取代烷酸的合成

在烷酸（1.0 克，5 毫莫耳）於無水 THF（10 毫升）與 HMPA（5 毫升）所成混合物中之溶液內，於 -78°C 逐滴添加 LDA（50 毫升，2M 於庚烷/THF/乙基苯中）。使內容物於 -78°C 攪拌 1 h，然後於 25°C 攪拌 30 分鐘。將反應混合物再次冷卻到 -78°C，並逐滴添加溴烷（5 毫莫耳）於 THF（5 毫升）中之溶液。將冷卻浴除去，並使內容物於 25°C

攪拌 12 h。將燒瓶的內容物倒入冷的 1N HCl (30 毫升) 中，並用乙酸乙酯 (3x50 毫升) 萃取，將合併的萃出液用食鹽水洗滌，乾燥 (Na_2SO_4) 及濃縮。殘餘物係藉急驟層析 (矽凝膠，1% 甲醇的氯仿溶液) 純化，獲得對應酸。

一般程序 H. 經由醯疊氮合成脲

在羧酸 (0.5 毫莫耳) 於無水二氯甲烷 (2 毫升) 之溶液中，於 0°C 添加一滴 DMF 和草醯氮 (88 微升，1 毫莫耳)。使內容物於 0°C 攪拌 10 分鐘，然後於 25°C 攪拌 1 h。在真空中將揮發物氣提除去，並將殘餘物溶於二氯乙烷 (4 毫升) 中。添加疊氮化鈉 (195 毫克，3 毫莫耳)，並將混合物於 80°C 加熱 3 h。使所得異氰酸酯溶液冷卻並添加胺 (1 毫莫耳)。將所得混合物於 80°C 加熱 12 h。藉由旋轉蒸發除去溶劑，而殘餘物則藉急驟層析 [矽凝膠，乙酸乙酯-二氯甲烷 (1:4)] 純化，獲得對應脲。

一般程序 I. 還原性胺化作用

在圓底燒瓶中將胺溶於無水 THF (0.1-0M) 中，然後將醛或酮 (1 當量，或稍微過量) 添加至該溶液中，並於 25°C 下攪拌數分鐘。添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (2 當量)，並使混合物於 rt 下攪拌。然後用飽和碳酸氫鈉 (200 毫升) 洗滌反應混合物，然後用乙酸乙酯萃取之。將有機萃出液合併、乾燥及在真空中濃縮，得到產物二級或三級胺。

一般程序 J. 經由胺基甲醯氯製備脲

將二級胺（1 當量）溶於無水 DCM（0.1-1M）中，並添加三乙基胺（1-3 當量）。然後於 -20°C 下添加三光氣（1-3 當量）。在 25°C 下幾個小時之後，將一級或二級胺（1 當量）添加至反應混合物中。在起始物消耗完之後，使混合物接受水溶液增濃處理。在真空中濃縮後得到產物脲。

一般程序 K. 胺之烷基化作用

將胺溶於無水 DMF 中，並將鹼金屬碳酸鹽（1-5 當量）加至該溶液中。添加烷基鹵或磺酸烷基酯（1-5 當量），並使所得混合物於 0°C 至 100°C 下攪拌幾個小時。對混合物進行水溶液增濃處理。乾燥及濃縮後得到烷基化胺。

一般程序 L. 聚合物承載胺的製備

將一級或二級胺（5 當量）溶於 DCE（1-5M）中，然後將經固體承載之 2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯氧基)乙基官能化聚苯乙烯（1 當量，以醛官能度之負載為基準）添加至該溶液中，並攪拌 30 分鐘。將乙酸（0.5 當量）添加至混合物中，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉（5 當量）。使該樹脂混合物於 25°C 下震盪 4-48 h，然後以三個循環的 DMF/甲醇/DCM 依序洗滌之。然後使樹脂在真空中乾燥，得到經固體承載之一級或二級胺。

一般程序 M. 聚合物承載胺基甲醯氯的製備

在 DCM (0.1-3M) 和二異丙基乙基胺 (3-10 當量) 存在下，將經固體承載之一級或二級 4-胺基甲基-3-甲氧基苯氧基)-1-乙基聚苯乙烯 (1 當量) 用三光氣 (2 當量) 處理。在經固體載體上之產物然後係用三個循環的 DMF/甲醇/DCM 洗滌。然後使樹脂在真空中乾燥，得到對應的胺基甲醯氮。

一般程序 N. 從胺基甲醯氮製備經聚合物承載之脲

在 DCE (0.02-3M) 和二異丙基乙基胺 (3-20) 當量存在下，將聚合物承載之胺基甲醯氮 (1.0 克，1.46 毫莫耳，1 當量) 用一級或二級胺 (3-10 當量) 處理。在 1-10 h 之後，將樹脂用三個循環的 DMF/甲醇/DCM 洗滌及在真空中乾燥，得到脲。

一般程序 O. 在聚合物載體上之脲或胺基甲酸酯或醯胺氮的烷基化作用

在對應的經聚合物承載之具有自由 NH 基團之脲、胺基甲酸酯或醯胺 (1 當量，0.117 克，0.73 毫莫耳) 中添加第三丁醇鉀 (3-10 當量)。使該樹脂混合物於 25°C 下震盪 1 h，然後添加烷基鹵或磺酸烷基酯 3-10 當量。在 16 h 之後，將聚合物用三個循環的 DMF/甲醇/DCM 洗滌及在真空中乾燥，得到烷基化產物。

一般程序 P. 從固體載體裂解

於 25°C 下用 TFA 溶液 (5-50% v/v 於 DCM 中, 過量) 處理聚合物, 以便從聚合物載體上裂解出產物。過濾及在真空中濃縮後得到產物。

一般程序 Q. N,O-二甲基 N-羥基羧醯胺之製備

將溶於 DCM (0.02-2M) 之羧酸 (1 當量) 用鹽酸 N,O-二甲基羥基胺 (1 當量) 處理, 並添加三乙基胺 (1 當量)、DCC、EDC 或其他碳二醯亞胺試劑 (1 當量)。在 1-24 h 之後, 使溶液在真空中濃縮, 並藉過濾除去殘餘物。或者, 可對混合物進行水溶液增濃處理。使濾液在真空中濃縮。產物係直接使用或藉由矽凝膠層析純化。

一般程序 R. 從 N,O-二甲基 N-羥基羧醯胺製備酮類

有機鋰或有機鎂試劑, 無論係當場製備或市面上獲得者, 係在 THF 或醚 (0.02-1M) 中, 於 -20°C 至 25°C 之溫度下經 N,O-二甲基 N-羥基羧醯胺 (1 當量) 處理。一旦起始醯胺消耗完, 對混合物進行水溶液增濃處理。在真空中濃縮後得到產物酮。

一般程序 S1. 從酮製備二級醇

於 0°C-25°C, 將溶於乙醇或甲醇 (0.02-2M) 之酮 (1 當量) 用硼氫化鈉 (0.25-2 當量) 處理, 接著水溶液增濃處理得到二級醇。

一般程序 S2. 從酮製備二級醇

於 -78°C - 25°C ，將溶於 THF 或醚（0.02-2M）之酮（1 當量）用氫化鋁試劑如 LiAlH_4 （0.25-2 當量）處理，接著驟冷和過濾，得到二級醇。

一般程序 S3. 從酮製備三級醇

於 -78°C - 25°C 之溫度下，將溶於 THF 或醚（0.02-2M）之酮（1 當量）用有機鋰或有機鎂試劑處理。水溶液增濃處理後得到三級醇。

一般程序 T. 氯甲酸酯之製備

醇（1 當量，0.259 克，1.0 毫莫耳）於 DCM 中之溶液（0.02-2M，10 毫升），係於 -20°C 經三乙基胺（過量）和光氣（1.5 當量，甲苯溶液）處理，並攪拌 1-5 h。在真空中除去過量的光氣和三乙基胺。產物氯甲酸酯係立即供使用。

一般程序 U. 胺基甲酸酯之製備

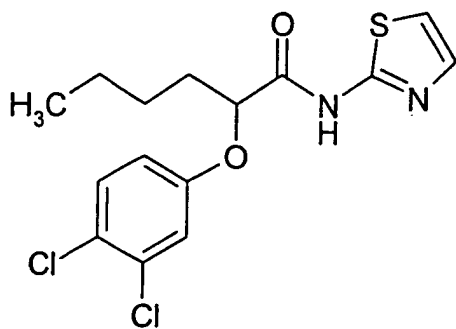
將氯甲酸酯（1 當量）於 DCM（0.02-2M）之溶液用三級胺（2-5 當量）毫莫耳）和一級或二級胺（1 當量）處理。在起始物消耗完之後，對混合物進行水溶液增濃處理。在真空中濃縮後得到產物胺基甲酸酯。

一般程序 X. 經由羰基二咪唑製備脲

將二級胺（1 當量）溶於 DCE（0.1-1M）中，並將催化量的 DMAP（5 毫克）加至該溶液中。添加羰基二咪唑（1-1.5 當量），並使反應混合物於 80°C 加熱 1 h。在觀察到沈澱之後，將一級或二級胺（1 當量）添加至反應混合物中。在起始物消耗完之後，使混合物接受使用乙酸乙酯和己烷混合物（3：7）之矽凝膠層析，得到所想要的脲。

實施例 1

2-(3,4-二氯-苯氧基)-己酸噻唑-2-基醯胺

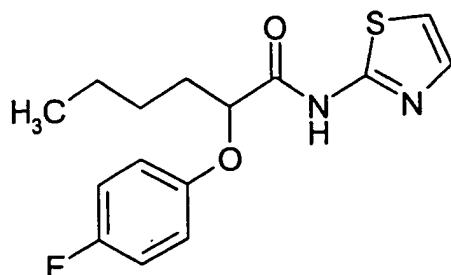


按照一般程序 A，2-(3,4-二氯-苯氧基)-己酸（0.3 克，55%）係從 2-羥基己酸乙酯（0.32 克，2.0 毫莫耳）和 3,4-二氯酚（0.39 克，2.4 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此酸（69 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF（3 毫升）中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(3,4-二氯-苯氧基)-己酸噻唑-2-基醯胺（64 毫克，72%）。

LCMS (m/z): 360 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.89 (t, 3H), 1.30-1.51 (m, 4H), 2.02 (m, 2H), 4.73 (t, 1H), 6.76 (dd, 1H), 7.03 (dd, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 9.98 (br, 1H).

實施例 2

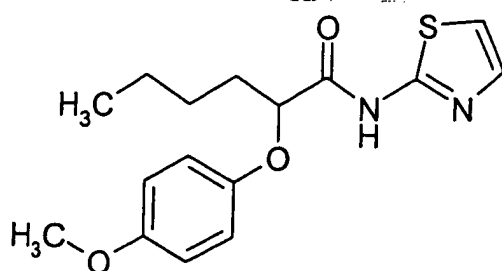
2-(4-氟苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基己醯胺

按照一般程序 A，2-(4-氟苯氧基)-己酸（0.23 克，52%）係從 2-羥基己酸乙酯（0.32 克，2.0 毫莫耳）和 4-氟酚（0.27 克，2.4 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此酸（56 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF（3 毫升）中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(4-氟苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基己醯胺（58 毫克，76%）。

LCMS (m/z): 309 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.89 (t, 3H), 1.32-1.50 (m, 4H), 1.99 (m, 2H), 4.69 (t, 1H), 6.81-6.84 (m, 2H), 6.94-7.02 (m, 3H), 7.50 (d, 1H), 10.24 (br, 1H).

實施例 3

2-(4-甲氧基苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基己醯胺

按照一般程序 A，2-(4-甲氧基苯氧基)己酸（0.23 克，

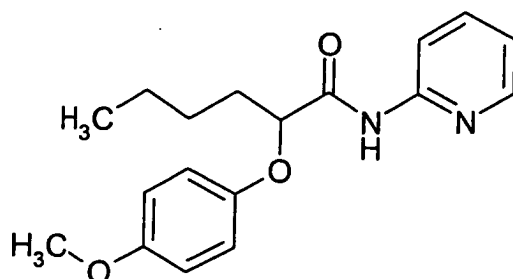
48%) 係從 2-羥基己酸乙酯 (0.32 克, 2.0 毫莫耳) 和 4-甲氧基酚 (0.3 克, 2.4 毫莫耳) 製得。按照一般程序 E, 使此酸 (60 毫克, 0.25 毫莫耳) 於 THF (3 毫升) 中之溶液與 2-胺基嘧啶 (60 毫克, 0.6 毫莫耳) 反應, 獲得 2-(4-甲氧基苯氧基)-N-1,3-嘧啶-2-基己醯胺 (130 毫克, 82%)。

LCMS (m/z): 321 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.89 (t, 3H), 1.31-1.52 (m, 4H), 1.98 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.67 (t, 1H), 6.82 (m, 4H), 7.01 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 10.33 (br, 1H).

實施例 4

2-(4-甲氧基苯氧基)-N-吡啶-2-基己醯胺



按照一般程序 E, 使 2-(4-甲氧基苯氧基)己酸 (60 毫克, 0.25 毫莫耳) 於 THF (3 毫升) 中之溶液與 2-胺基吡啶 (56 毫克, 0.6 毫莫耳) 反應, 獲得 2-(4-甲氧基苯氧基)-N-吡啶-2-基己醯胺 (58 毫克, 75%)。

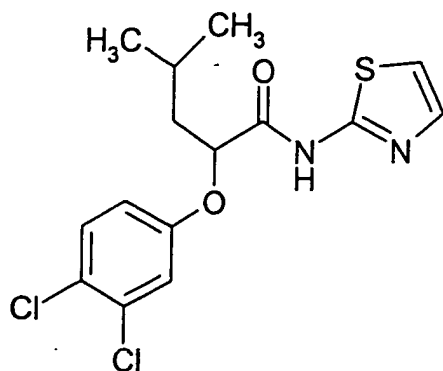
LCMS (m/z): 315 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.89 (t, 3H), 1.31-1.52 (m, 4H), 1.98 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.55 (t, 1H), 6.82 (dd, 2H), 6.90 (dd, 2H), 7.03 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.83 (br,

1H).

實施例 5

2-(3,4-二氯苯氧基)-4-甲基-N-1,3-噻唑-2-基戊醯胺



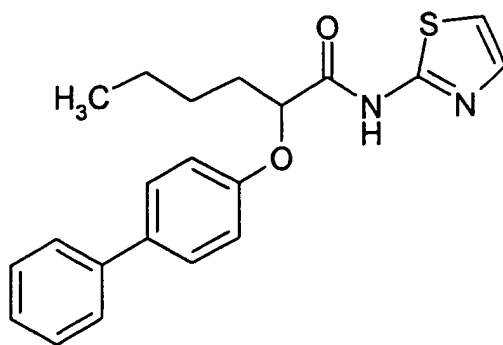
按照一般程序 A，2-(3,4-二氯苯氧基)-4-甲基戊酸（0.26 克，46%）係從 2-羥基-4-甲基戊酸甲酯（0.32 克，2.0 毫莫耳）和 3,4-二氯酚（0.39 克，2.4 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此酸（69 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF（3 毫升）中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(3,4-二氯苯氧基)-4-甲基-N-1,3-噻唑-2-基戊醯胺（74 毫克，82%）。

LCMS (m/z): 359 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.99 (m, 4H), 1.80 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.54 (s, 1H), 10.50 (br, 1H).

實施例 6

2-(1,1'-聯苯-4-基氧基)-N-1,3-噻唑-2-基己醯胺



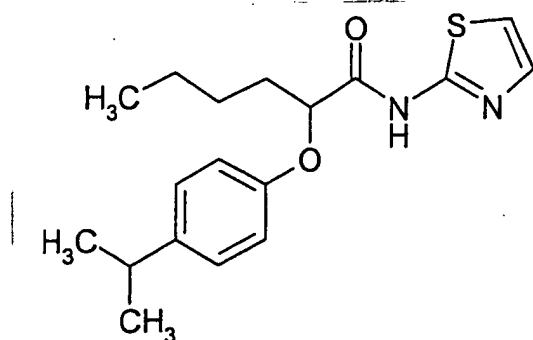
按照一般程序 A，2-(4-苯基苯氧基)己酸（0.15 克，26 %）係從 2-羥基己酸乙酯（0.32 克，2.0 毫莫耳）和 4-羥基聯苯（0.39 克，2.4 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此酸（71 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF（3 毫升）中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(1,1'-聯苯-4-氧基)-N-1,3-噻唑-2-基己醯胺（60 毫克，66 %）。

LCMS (m/z): 367 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.90 (t, 3H), 1.34-1.54 (m, 4H), 2.04 (m, 2H), 4.82 (t, 1H), 6.95 (dd, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.31-7.53 (m, 8H), 10.45 (br, 1H).

實施例 7

2-(4-異丙氧基苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基己醯胺



按照一般程序 A，2-(4-異丙氧基苯氧基)己酸（0.23 克

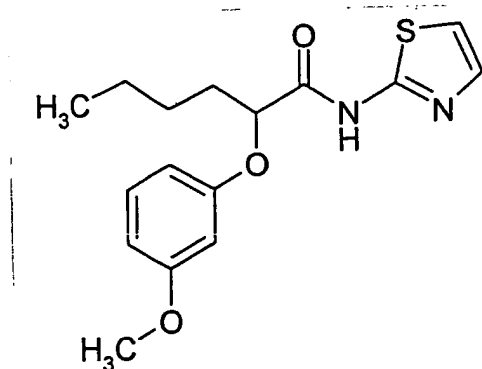
，46%）係從 2-羥基己酸乙酯（0.32 克，2.0 毫莫耳）和 4-異丙基酚（0.33 克，2.4 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此酸（63 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF（3 毫升）中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(4-異丙氧基苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基己醯胺（68 毫克，82%）。

LCMS (m/z): 333 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.99 (t, 3H), 1.21 (dd, 6H), 1.32-1.50 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 6.84 (dd, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.14 (dd, 2H), 7.47 (d, 1H), 9.95 (br, 1H).

實施例 8

2-(3-甲氧基苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基己醯胺



按照一般程序 B，2-(3-甲氧基苯氧基)己酸（0.37 克，46%）係從 2-溴己酸（0.39 克，2.0 毫莫耳）和 3-甲氧基酚（0.25 克，2.0 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此粗製酸（60 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF（3 毫升）中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(3-甲氧

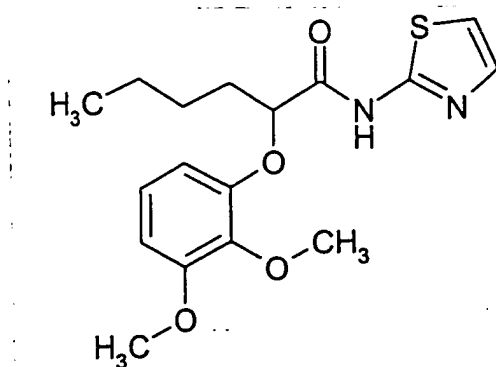
基苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基己醯胺 (61 毫克, 75%)。

LCMS (m/z): 321 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.89 (t, 3H), 1.30-1.51 (m, 4H), 1.99 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.77 (t, 1H), 6.47-6.59 (m, 3H), 7.00 (d, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 10.50 (br, 1H).

實施例 9

2-(2,3-二甲氧基苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基己醯胺



按照一般程序 B, 2-(2,3-二甲氧基苯氧基)己酸 (0.34 克, 64%) 係從 2-溴己酸 (0.39 克, 2.0 毫莫耳) 和 2,3-二甲氧基酚 (0.31 克, 2.0 毫莫耳) 製得。按照一般程序 E, 使此粗製酸 (67 毫克, 0.25 毫莫耳) 於 THF (3 毫升) 中之溶液與 2-胺基噻唑 (60 毫克, 0.6 毫莫耳) 反應, 獲得 2-(2,3-二甲氧基苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基己醯胺 (64 毫克, 73%)。

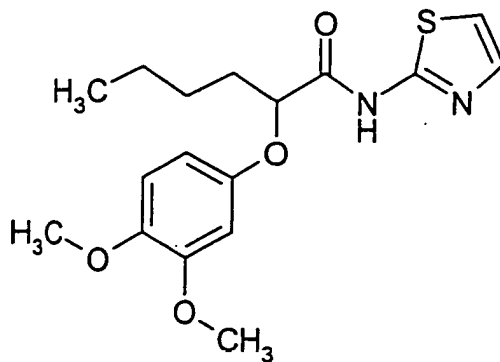
LCMS (m/z): 351 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.92 (t, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.98-2.12 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.71 (t, 1H), 6.60-6.66 (m, 2H), 6.95-6.98 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 10.80

(br, 1H).

實施例 10

2-(3,4-二甲氧基苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基己醯胺



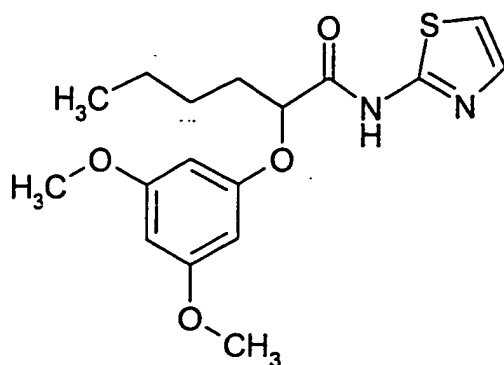
按照一般程序 B，2-(3,4-二甲氧基苯氧基)己酸（0.34 克，63%）係從 2-溴己酸（0.39 克，2.0 毫莫耳）和 3,4-二甲氧基酚（0.31 克，2.0 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此粗製酸（67 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF（3 毫升）中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(3,4-二甲氧基苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基己醯胺（61 毫克，69%）。

LCMS (m/z): 351 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.90 (t, 3H), 1.32-1.51 (m, 4H), 1.98-2.02 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.71 (t, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.71 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 10.00 (br, 1H).

實施例 11

2-(3,5-二甲氧基苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基己醯胺



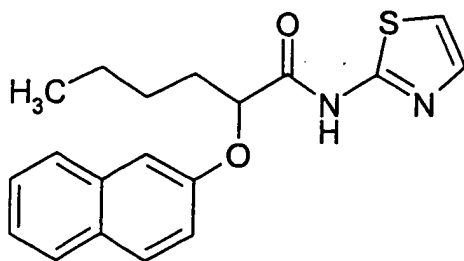
按照一般程序 B，2-(3,5-二甲氧基苯氧基)己酸（0.43 克，81%）係從 2-溴己酸（0.39 克，2.0 毫莫耳）和 3,5-二甲氧基酚（0.31 克，2.0 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此粗製酸（67 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF（3 毫升）中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(3,5-二甲氧基苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基己醯胺（77 毫克，89%）。

LCMS (m/z): 351 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.89 (t, 3H), 1.31-1.49 (m, 4H), 1.98-2.02 (m, 2H), 3.75 (s, 6H), 4.76 (t, 1H), 6.09 (d, 2H), 6.12 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 9.75 (br, 1H).

實施例 12

2-(2-萘氧基)-N-1,3-噻唑-2-基己醯胺



按照一般程序 B，2-(2-萘氧基)己酸（0.39 克，75%）

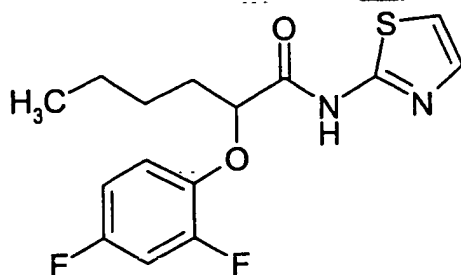
係從 2-溴己酸（0.39 克，2.0 毫莫耳）和 2-萘酚（0.29 克，2.0 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此粗製酸（65 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF（3 毫升）中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(2-萘氧基)-N-1,3-噻唑-2-基己醯胺（62 毫克，73%）。

LCMS (m/z): 341 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.90 (t, 3H), 1.32-1.56 (m, 4H), 2.03-2.11 (m, 2H), 4.95 (t, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.15-7.51 (m, 5H), 7.70 (d, 1H), 7.80 (m, 2H), 10.50 (br, 1H).

實施例 13

2-(2,4-二氟苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基己醯胺



按照一般程序 B，2-(2,4-二氟苯氧基)己酸（0.34 克，71%）係從 2-溴己酸（0.39 克，2.0 毫莫耳）和 2,4-二氟酚（0.26 克，2.0 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此粗製酸（61 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF（3 毫升）中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(2,4-二氟苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基己醯胺（61 毫克，74%）。

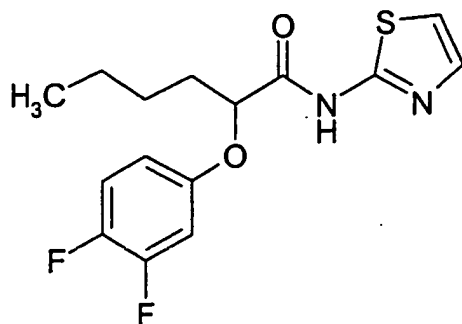
LCMS (m/z): 327 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.25-1.54 (m, 7H), 1.98-2.05 (m,

2H), 4.69 (t, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.86-7.01 (m, 3H), 7.58 (m, 1H), 10.9 (br, 1H).

實施例 14

2-(3,4-二氟苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基己醯胺



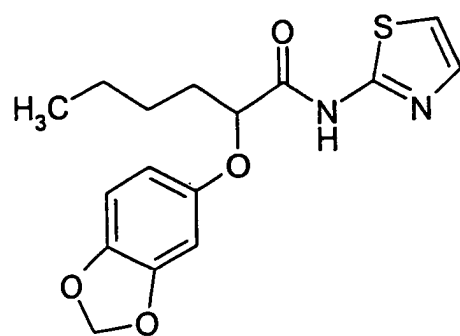
按照一般程序 B，2-(3,4-二氟苯氧基)己酸（0.4 克，82 %）係從 2-溴己酸（0.39 克，2.0 毫莫耳）和 3,4-二氟酚（0.26 克，2.0 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此粗製酸（61 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF（3 毫升）中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(3,4-二氟苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基己醯胺（71 毫克，88 %）。

LCMS (m/z): 327 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.89 (t, 3H), 1.32-1.50 (m, 4H), 1.97-2.03 (m, 2H), 4.69 (t, 1H), 6.59 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 7.03-7.11 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 10.1 (br, 1H).

實施例 15

2-(1,3-苯并二氧戊環-5-基氧基)-N-1,3-噻唑-2-基己醯胺



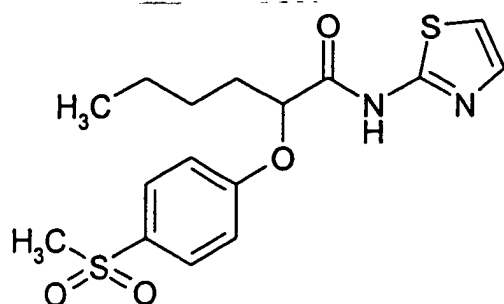
按照一般程序 B，2-(3,4-亞甲二氧基苯氧基)己酸（0.42 克，83%）係從 2-溴己酸（0.39 克，2.0 毫莫耳）和 3,4-亞甲二氧基酚（0.28 克，2.0 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此粗製酸（63 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF（3 毫升）中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(1,3-苯并二氧戊環-5-基氧基)-N-1,3-噻唑-2-基己醯胺（75 毫克，91%）。

LCMS (m/z): 335 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.89 (t, 3H), 1.31-1.49 (m, 4H), 1.95 (m, 2H), 4.65 (t, 1H), 5.93 (m, 2H), 6.33 (dd, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.47 (m, 1H), 9.89 (br, 1H).

實施例 16

2-(4-甲磺醯基苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基己醯胺



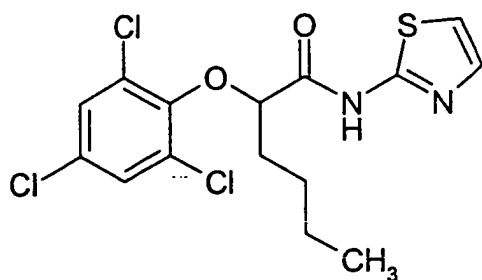
按照一般程序 B，2-(4-甲磺醯基苯氧基)己酸（0.37 克，66%）係從 2-溴己酸（0.39 克，2.0 毫莫耳）和 4-甲磺醯基酚（0.35 克，2.0 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此粗製酸（70 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF（3 毫升）中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(4-甲磺醯基苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基己醯胺（80 毫克，88%）。

LCMS (m/z): 369 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.90 (t, 3H), 1.35-1.52 (m, 4H), 2.07 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 7.02 (dd, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.86 (m, 1H), 10.45 (br, 1H).

實施例 17

2-(2,4,6-三氯苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基己醯胺



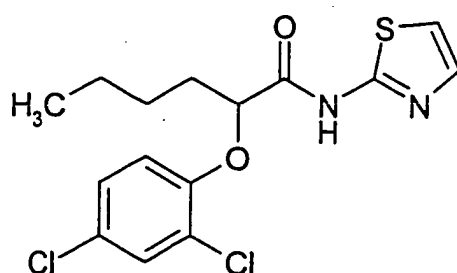
按照一般程序 B，2-(2,4,6-三氯苯氧基)己酸（0.48 克，76%）係從 2-溴己酸（0.39 克，2.0 毫莫耳）和 2,4,6-三氯酚（0.4 克，2.0 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此粗製酸（80 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF（3 毫升）中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(2,4,6-三氯苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基己醯胺（77 毫克，79%）。

LCMS (m/z): 393 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.87 (t, 3H), 1.31 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.85-2.09 (m, 2H), 4.92 (t, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 10.24 (br, 1H).

實施例 18

2-(2,4-二氯苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基己醯胺



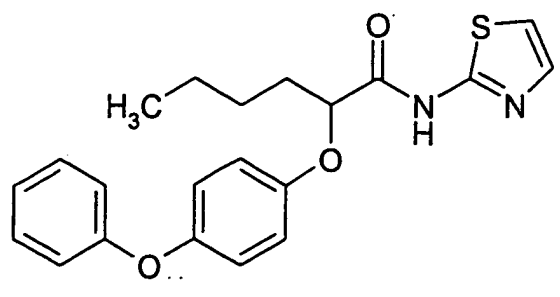
按照一般程序 B，2-(2,4-二氯苯氧基)己酸（0.4 克，72 %）係從 2-溴己酸（0.39 克，2.0 毫莫耳）和 2,4-二氯酚（0.33 克，2.0 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此粗製酸（69 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF（3 毫升）中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(2,4-二氯苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基己醯胺（81 毫克，91 %）。

LCMS (m/z): 359 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.90 (t, 3H), 1.32-1.50 (m, 4H), 2.04-2.08 (m, 2H), 4.80 (t, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 9.98 (br, 1H).

實施例 19

2-(4-苯氧基苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基己醯胺



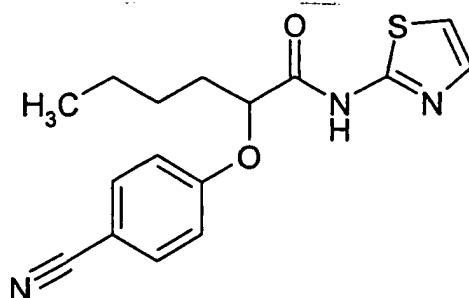
按照一般程序 B，2-(4-苯氧基苯氧基)己酸（0.52 克，87%）係從 2-溴己酸（0.39 克，2.0 毫莫耳）和 4-苯氧基酚（0.37 克，2.0 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此粗製酸（75 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF（3 毫升）中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(4-苯氧基苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基己醯胺（87 毫克，92%）。

LCMS (m/z): 383 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.90 (t, 3H), 1.33-1.54 (m, 4H), 2.01 (m, 2H), 4.72 (t, 1H), 6.87-7.08 (m, 8H), 7.30 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 10.07 (br, 1H).

實施例 20

2-(4-氰基苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基己醯胺



按照一般程序 B，2-(4-氰基苯氧基)己酸（0.35 克，75%）係從 2-溴己酸（0.39 克，2.0 毫莫耳）和 4-氰基酚（0.24 克，2.0 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此粗製酸

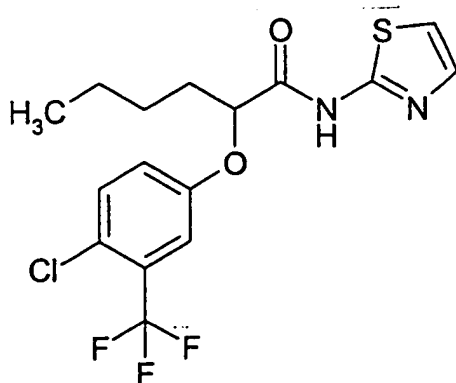
(58 毫克, 0.25 毫莫耳) 於 THF (3 毫升) 中之溶液與 2-氨基噻唑 (60 毫克, 0.6 毫莫耳) 反應, 獲得 2-(4-氰基苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基己醯胺 (67 毫克, 86%)。

LCMS (m/z): 316 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.91 (t, 3H), 1.32-1.49 (m, 4H), 2.02-2.06 (m, 2H), 4.85 (t, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 9.65 (br, 1H).

實施例 21

2-(4-氯-3-三氟甲基苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基己醯胺



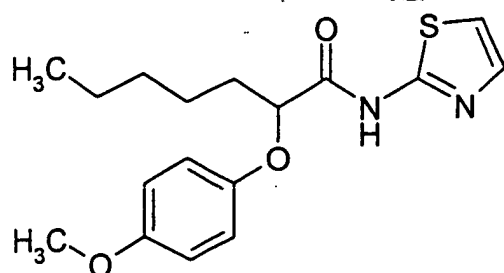
按照一般程序 B, 2-(4-氯-3-三氟甲基苯氧基)己酸 (0.50 克, 82%) 係從 2-溴己酸 (0.39 克, 2.0 毫莫耳) 和 2-氯-5-羥基苯甲基三氟化物 (0.39 克, 2.0 毫莫耳) 製得。按照一般程序 E, 使此粗製酸 (77 毫克, 0.25 毫莫耳) 於 THF (3 毫升) 中之溶液與 2-氨基噻唑 (60 毫克, 0.6 毫莫耳) 反應, 獲得 2-(4-氯-3-三氟甲基苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基己醯胺 (80 毫克, 82%)。

LCMS (m/z): 393 ($M + H$)⁺

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.91 (t, 3H), 1.35-1.49 (m, 4H), 2.00-2.04 (m, 2H), 4.79 (t, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.25-7.49 (m, 3H), 9.90 (br, 1H).

實施例 22

2-(4-甲氧基苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基庚醯胺



在 4-甲氧基酚 (0.25 克, 2.0 毫莫耳) 和第三丁醇鉀 (235 毫克, 2.1 毫莫耳) 於 DMF (4 毫升) 中之溶液內, 於 0°C 快速地加入 2-溴庚酸乙酯 (0.47 克, 2.0 毫莫耳) 於 DMF (2 毫升) 中之溶液。使反應混合物於 25°C 攪拌 15 h。將內容物倒入水 (20 毫升) 中, 並用醚 (2x20 毫升) 萃取。將合併的萃出液濃縮, 並將殘餘物溶於 THF (5 毫升) 中。在該 THF 溶液中加入 1N 氫氧化鋰 (10 毫升), 並使內容物攪拌 2 h。將所得混合物倒入冷的 1N HCl (10 毫升) 中, 並用醚 (2x20 毫升) 萃取。將合併的萃出液用食鹽水洗滌, 乾燥 (Na_2SO_4) 及在真空中濃縮, 獲得所想要的酸 (0.43 克, 82%)。

按照一般程序 E, 使此粗製酸 (63 毫克, 0.25 毫莫耳) 於 THF (3 毫升) 中之溶液與 2-胺基噻唑 (60 毫克, 0.6 毫莫耳) 反應, 獲得 2-(4-甲氧基苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基庚

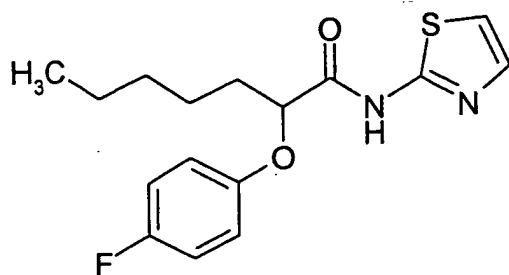
醯胺（65 毫克，78%）。

LCMS (m/z): 335 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.86 (t, 3H), 1.27-1.30 (m, 2H), 1.46-1.51 (m, 2H), 1.94-1.99 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.67 (t, 1H), 6.77-6.87 (m, 4H), 7.00 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 10.15 (br, 1H).

實施例 23

2-(4-氟苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基庚醯胺



在 4-氟酚（0.22 克，2.0 毫莫耳）和第三丁醇鉀（235 毫克，2.1 毫莫耳）於 DMF（4 毫升）中之溶液內，於 0°C 快速地加入 2-溴庚酸乙酯（0.47 克，2.0 毫莫耳）於 DMF（2 毫升）中之溶液。使反應混合物於 25°C 攪拌 15 h。將內容物倒入水（20 毫升）中，並用醚（2x20 毫升）萃取。將合併的萃出液濃縮，並將殘餘物溶於 THF（5 毫升）中。在該 THF 溶液中加入 1N 氫氧化鋰（10 毫升），並使內容物攪拌 2 h。將所得混合物倒入冷的 1N HCl（10 毫升）中，並用醚（2x20 毫升）萃取。將合併的萃出液用食鹽水洗滌，乾燥（Na₂SO₄）及在真空中濃縮，獲得所想要的酸（0.35 克，74%）。

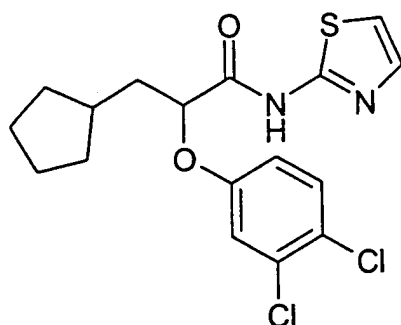
按照一般程序 E，使此粗製酸（60 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF（3 毫升）中之溶液與 2-氨基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(4-氟苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基庚醯胺（65 毫克，78%）。

LCMS (m/z): 323 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.86 (t, 3H), 1.29 (m, 4H), 1.48 (m, 2H), 1.98-2.01 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 6.84-7.00 (2 m, 4H), 7.01 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 10.00 (br, 1H).

實施例 24

2-(3,4-二氯苯氧基)-3-環戊基-N-1,3-噻唑-2-基丙醯胺



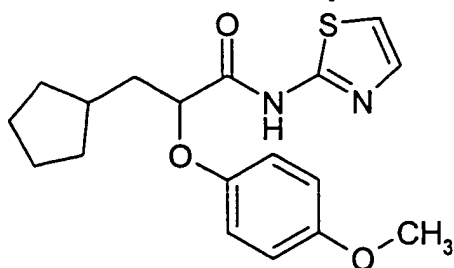
按照一般程序 B，2-(3,4-二氯苯氧基)-3-環戊基丙酸（0.43 克，72%）係從 2-溴-3-環戊基丙酸（0.44 克，2.0 毫莫耳）和 3,4-二氯酚（0.33 克，2.0 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此粗製酸（75 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF（3 毫升）中之溶液與 2-氨基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(3,4-二氯苯氧基)-3-環戊基-N-1,3-噻唑-2-基丙醯胺（75 毫克，78%）。

LCMS (m/z): 385 ($M + H$)⁺

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.16 (m, 2H), 1.50-2.08 (several m, 9H), 4.73 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 10.50 (br, 1H).

實施例 25

2-(4-甲氧基苯氧基)-3-環戊基-N-1,3-噻唑-2-基丙醯胺



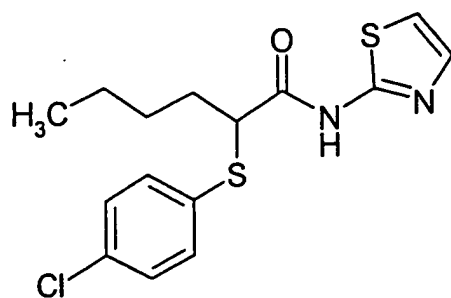
按照一般程序 B，2-(4-甲氧基苯氧基)-3-環戊基丙酸（0.36 克，66%）係從 2-溴-3-環戊基丙酸（0.44 克，2.0 毫莫耳）和 4-甲氧基酚（0.25 克，2.0 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此粗製酸（65 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF（3 毫升）中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(4-甲氧基苯氧基)-3-環戊基-N-1,3-噻唑-2-基丙醯胺（73 毫克，85%）。

LCMS (m/z): 347 ($M + H$) $^+$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.16 (m, 2H), 1.50-2.08 (several m, 9H), 3.75 (s, 3H), 4.67 (m, 1H), 6.81 (m, 4H), 7.00 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 10.59 (br, 1H).

實施例 26

2-(4-氯-苯硫基)-己酸噻唑-2-基醯胺

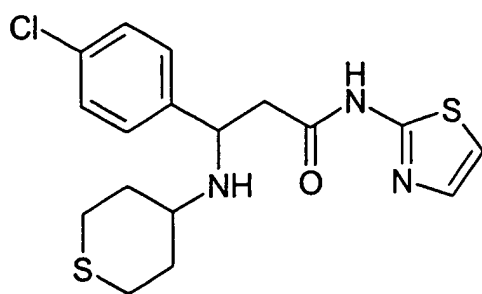


在 2-羧基己酸（0.32 克，2.0 毫莫耳）、4-氯苯硫醇（0.35 克，2.4 毫莫耳）和三苯膦（0.63 克，2.4 毫莫耳）於無水 THF（6 毫升）中之溶液內，於 0°C 伴隨攪拌逐滴加入偶氮二羧酸二異丙酯（0.47 毫升，2.4 毫莫耳）。使反應混合物於 0°C 攪拌 1 h，然後於 25°C 攪拌 8 h。將溶劑除去，而殘餘物則藉由急驟層析〔矽凝膠，乙酸乙酯-己烷（1：20）〕純化，得到 2-(4-氯苯硫基)己酸乙酯（0.22 克，35%）。將此溶於 THF（4 毫升）中，並添加 1 M 氫氧化鋰溶液（10 毫升），然後使所得混合物於 25°C 攪拌 2 h。用稀 HCl 酸化，接著用醚（2x20 毫升）萃取，得到 2-(4-氯苯硫基)己酸（183 毫克，91%）。

按照一般程序 E，使此酸（64 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF（3 毫升）中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(4-氯-苯硫基)-己酸噻唑-2-基醯胺（74 毫克，82%）。

LCMS (m/z): 341 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.89 (t, 3H), 1.33-1.56 (m, 4H), 1.82 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 3.74 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 11.52 (br, 1H).

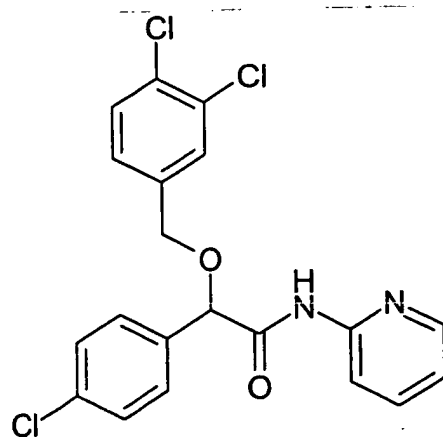


按照一般程序 F，3-(4-氯苯基)-3-(四氫-2H-硫吡喃-4-基胺基)-N-1,3-噻唑-2-基丙醯胺（198 毫克，52%）係從 3-N-Boc-3-(4-氯苯基)丙酸（300 毫克，1 毫莫耳）、2-胺基噻唑（240 毫克，2.4 毫莫耳）和 4-四氫硫吡喃酮（127 毫克，1.1 毫莫耳）製得。

LCMS (m/z): 383 ($M + 2 H$)⁺

實施例 31

2-(3,4-二氯苄氧基)-2-(4-氯苯基)-N-吡啶-2-基乙醯胺



將 4-氯扁桃酸甲酯（402 毫克，2 毫莫耳）和 3,4-二氯苄基溴（0.48 克，2 毫莫耳）於無水醚（10 毫升）中之溶液加至氧化銀（1 克）於醚（10 毫升）之懸浮液中，並攪拌 2 天。將所有固體濾除，並將濾液濃縮及藉由管柱層析（矽凝膠，10% 乙酸乙酯於己烷中）純化，得到對應的酯

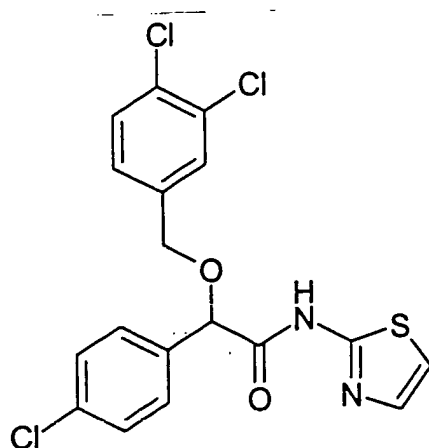
。此酯之水解作用係如程序 A 所述者進行，而得到 2-(3,4-二氯苄氧基)-2-(4-氯苯基)乙酸（358 毫克，52%）。按照一般程序 E，使此酸（86 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基吡啶（57 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(3,4-二氯苄氧基)-2-(4-氯苯基)-N-吡啶-2-基乙醯胺（72 毫克，68%）。

LCMS (m/z): 421 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.52 (dd, 2H), 4.90 (s, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.37-7.44 (m, 6H), 7.68 (m, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.29 (m, 1H), 9.06 (br, 1H).

實施例 32

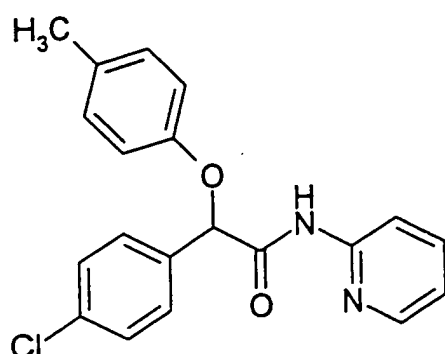
2-(3,4-二氯苄氧基)-2-(4-氯苯基)-N-1,3-噻唑-2-基乙醯胺



按照一般程序 E，使 2-(3,4-二氯苄氧基)-2-(4-氯苯基)乙酸（86 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(3,4-二氯苄氧基)-2-(4-氯苯基)-N-1,3-噻唑-2-基乙醯胺（68 毫克，65%）。

LCMS (m/z): 427 ($M + H$)⁺

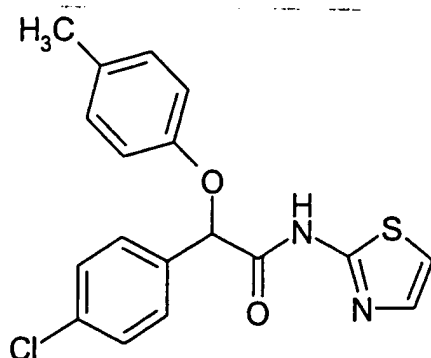
實施例 33

2-(4-氯苯基)-2-(4-甲基苯氧基)-N-吡啶-2-基乙醯胺

按照一般程序 A，2-(4-甲基-苯氧基)-2-(4-氯苯基)乙酸（276 毫克，50%）係從 4-氯-扁桃酸甲酯（402 毫克，2 毫莫耳）和 4-甲基酚（260 毫克，2.4 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此酸（70 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基吡啶（56 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(4-氯苯基)-2-(4-甲基苯氧基)-N-吡啶-2-基乙醯胺（63 毫克，72%）。

LCMS (m/z): 354 ($M + H$)⁺

實施例 34

2-(4-氯苯基)-2-(4-甲基苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基乙醯胺

按照一般程序 E，使 2-(4-甲基-苯氧基)-2-(4-氯苯基)乙

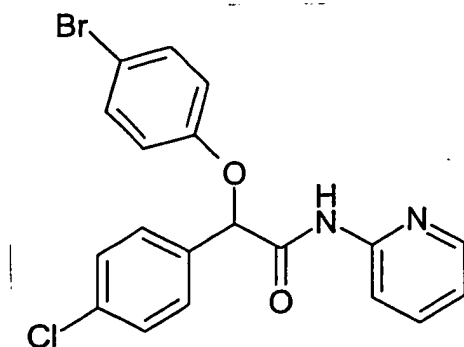
酸（70 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-氨基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(4-氯苯基)-2-(4-甲基苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基乙醯胺（66 毫克，74%）。

LCMS (m/z): 359 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.26 (s, 3H), 5.70 (s, 1H), 6.81 (d, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.05-7.08 (dd, 2H), 7.34-7.36 (dd, 2H), 7.47-7.50 (m, 3H), 10.06 (br, 1H).

實施例 35

2-(4-溴苯氧基)-2-(4-氯苯基)-N-吡啶-2-基乙醯胺



按照一般程序 A，2-(4-溴苯氧基)-2-(4-氯苯基)乙酸（450 毫克，54%）係從 4-氯扁桃酸甲酯（402 毫克，2 毫莫耳）和 4-溴酚（415 毫克，2.4 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此酸（104 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-氨基吡啶（56 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(4-溴苯氧基)-2-(4-氯苯基)-N-吡啶-2-基乙醯胺（75 毫克，72%）。

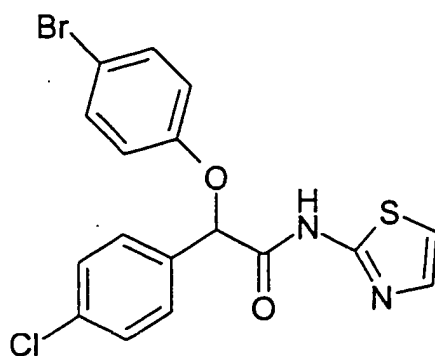
LCMS (m/z): 418 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.59 (s, 1H), 6.84 (dd, 2H), 7.05-7.09 (dd, 1H), 7.31-7.38 (dd, 4H), 7.48-7.50 (dd, 2H),

7.67-7.72 (m, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.29-8.30 (dd, 1H), 9.04 (br, 1H).

實施例 36

2-(4-溴苯氧基)-2-(4-氯苯基)-N-1,3-噻唑-2-基乙醯胺



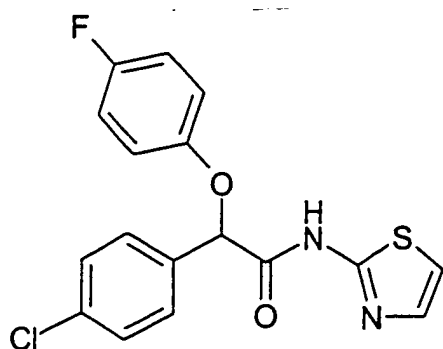
按照一般程序 E，使 2-(4-溴苯氧基)-2-(4-氯苯基)乙酸（104 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(4-溴苯氧基)-2-(4-氯苯基)-N-1,3-噻唑-2-基乙醯胺（78 毫克，74%）。

LCMS (m/z): 424 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.70 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.02-7.03 (d, 1H), 7.35-7.40 (m, 4H), 7.45-7.48 (m, 3H), 10.13 (br, 1H).

實施例 37

2-(4-氯苯基)-2-(4-氟苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基乙醯胺

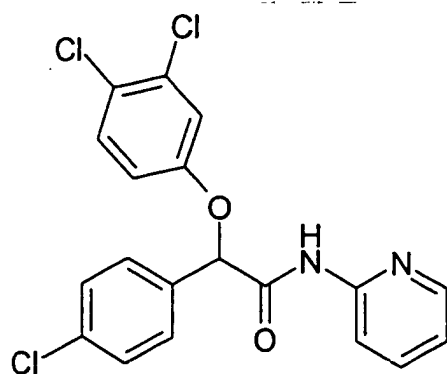


按照一般程序 A，2-(4-氟苯氧基)-2-(4-氯苯基)乙酸（296 毫克，53%）係從 4-氯-扁桃酸甲酯（402 毫克，2 毫莫耳）和 4-氟酚（269 毫克，2.4 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此酸（70 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(4-氯苯基)-2-(4-氟苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基乙醯胺（71 毫克，78%）。

LCMS (m/z): 363 ($M + H$)⁺

實施例 38

2-(4-氯苯基)-2-(3,4-二氯苯氧基)-N-吡啶-2-基乙醯胺



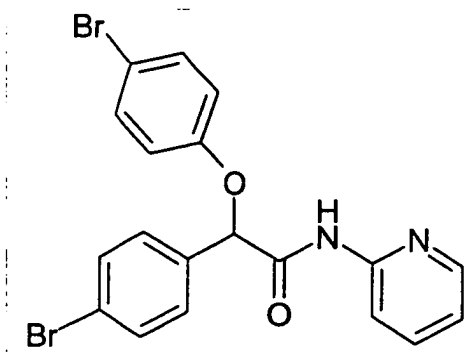
按照一般程序 A，2-(3,4-二氯苯氧基)-2-(4-氯苯基)乙酸（363 毫克，55%）係從 4-氯-扁桃酸甲酯（402 毫克，2 毫莫耳）和 3,4-二氯酚（390 毫克，2.4 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此酸（83 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基吡啶（56 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(4-氯苯基)-2-(3,4-二氯苯氧基)-N-吡啶-2-基乙醯胺（82 毫克，80%）。

LCMS (m/z): 408 ($M + H$)⁺

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.92 (s, 1H), 7.05-7.09 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.05-7.08 (dd, 2H), 7.34-7.36 (dd, 2H), 7.47-7.50 (m, 2H), 10.06 (br, 1H).

實施例 39

2-(4-溴苯氧基)-2-(4-溴苯基)-N-吡啶-2-基乙醯胺



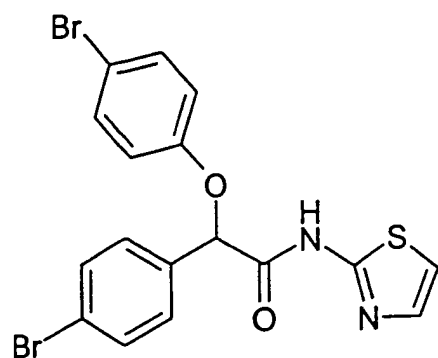
按照一般程序 A，2-(4-溴苯氧基)-2-(4-溴苯基)乙酸（461 毫克，60%）係從 4-溴扁桃酸甲酯（490 毫克，2 毫莫耳）和 4-溴酚（415 毫克，2.4 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此酸（96 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基吡啶（56 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(4-溴苯氧基)-2-(4-溴苯基)-N-吡啶-2-基乙醯胺（104 毫克，90%）。

LCMS (m/z): 463 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.57 (s, 1H), 6.84 (d, 2H), 7.06-7.09 (t, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.78-7.72 (t, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 9.03 (s, 1H).

實施例 40

2-(4-溴苯氧基)-2-(4-溴苯基)-N-1,3-噻唑-2-基乙醯胺



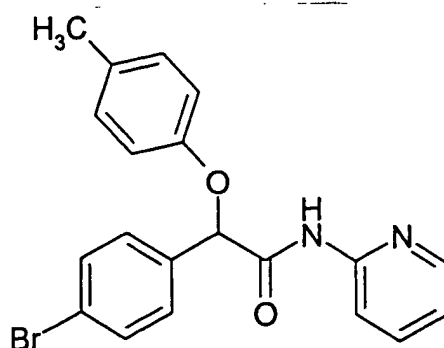
按照一般程序 E，使 2-(4-溴苯氧基)-2-(4-溴苯基)乙酸（96 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(4-溴苯氧基)-2-(4-溴苯基)-N-1,3-噻唑-2-基乙醯胺（103 毫克，88%）。

LCMS (m/z): 469 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.68 (s, 1H), 6.76-6.78 (dd, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 10.36 (br, 1H).

實施例 41

2-(4-溴苯基)-2-(4-甲基苯氧基)-N-吡啶-2-基乙醯胺



按照一般程序 A，2-(4-甲基-苯氧基)-2-(4-溴苯基)乙酸（372 毫克，58%）係從 4-溴扁桃酸甲酯（490 毫克，2 毫

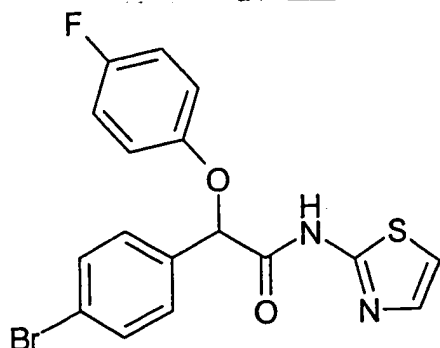
莫耳) 和 4-甲基酚 (260 毫克, 2.4 毫莫耳) 製得。按照一般程序 E, 使此酸 (80 毫克, 0.25 毫莫耳) 於 THF 中之溶液與 2-胺基吡啶 (56 毫克, 0.6 毫莫耳) 反應, 獲得 2-(4-溴苯基)-2-(4-甲基苯氧基)-N-吡啶-2-基乙醯胺 (89 毫克, 90%)。

LCMS (m/z): 398 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.27 (s, 3H), 5.58 (s, 1H), 6.85 (d, 2H), 7.07 (d, 3H), 7.45-7.52 (m, 4H), 7.69 (t, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 9.11 (s, 1H).

實施例 42

2-(4-溴苯基)-2-(4-氟苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基乙醯胺

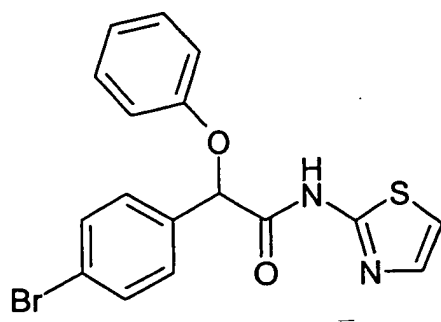


按照一般程序 A, 2-(4-氟苯氧基)-2-(4-溴苯基)乙酸 (472 毫克, 58%) 係從 4-溴扁桃酸甲酯 (490 毫克, 2 毫莫耳) 和 4-氟酚 (268 毫克, 2.4 毫莫耳) 製得。按照一般程序 E, 使此酸 (81 毫克, 0.25 毫莫耳) 於 THF 中之溶液與 2-胺基噻唑 (60 毫克, 0.6 毫莫耳) 反應, 獲得 2-(4-溴苯基)-2-(4-氟苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基乙醯胺 (73 毫克, 72%)。

LCMS (m/z): 408 ($M + H$)⁺

實施例 43

2-(4-溴苯基)-2-苯氧基-N-1,3-噻唑-2-基乙醯胺



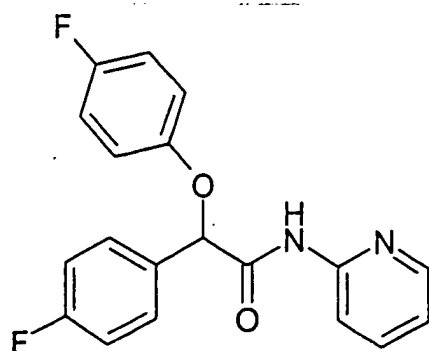
按照一般程序 A，2-苯氧基-2-(4-溴苯基)乙酸（319 毫克，52%）係從 4-溴扁桃酸甲酯（490 毫克，2 毫莫耳）和酚（226 毫克，2.4 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此酸（76.78 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(4-溴苯基)-2-苯氧基-N-1,3-噻唑-2-基乙醯胺（82 毫克，85%）。

LCMS (m/z): 390 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.73 (s, 1H), 6.88-6.90 (dd, 2H), 7.01-7.04 (m, 2H), 7.24-7.28 (t, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.48-7.49 (dd, 1H), 7.50 (d, 2H), 10.50 (br, 1H).

實施例 44

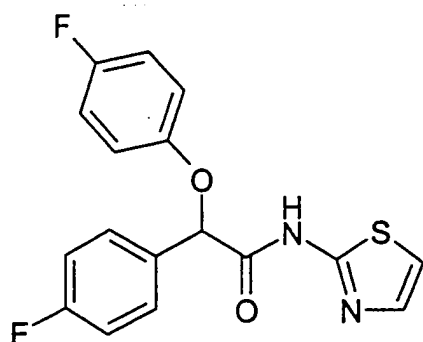
2-(4-氟苯氧基)-2-(4-氟苯基)-N-吡啶-2-基乙醯胺



按照一般程序 A，2-(4-氟苯氧基)-2-(4-氟苯基)乙酸（317 毫克，60%）係從 4-氟扁桃酸甲酯（368 毫克，2 毫莫耳）和 4-氟酚（268 毫克，2.4 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此酸（66 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-氨基吡啶（56 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(4-氟苯氧基)-2-(4-氟苯基)-N-吡啶-2-基乙醯胺（73 毫克，76%）。LCMS (m/z): 341 ($M + H$)⁺

實施例 45

2-(4-氟苯氧基)-2-(4-氟苯基)-N-1,3-噻唑-2-基乙醯胺



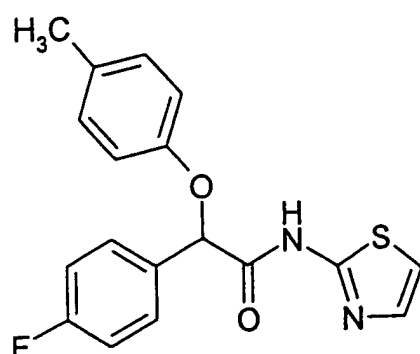
按照一般程序 E，使 2-(4-氟苯氧基)-2-(4-氟苯基)乙酸（66 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-氨基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(4-氟苯氧基)-2-(4-氟苯基)-N-1,3-噻唑-2-基乙醯胺（73 毫克，84%）。

LCMS (m/z): 347 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.72 (d, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 10.42 (br, 1H).

實施例 46

2-(4-氟苯基)-2-(4-甲基苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基乙醯胺

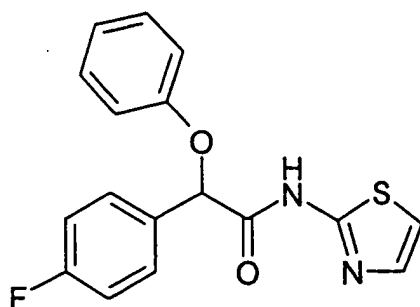


按照一般程序 A，2-(4-甲基-苯氧基)-2-(4-氟苯基)乙酸（264 毫克，50%）係從 4-氟扁桃酸甲酯（368 毫克，2 毫莫耳）和 4-甲基酚（259 毫克，2.4 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此酸（66 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(4-氟苯基)-2-(4-甲基苯氧基)-N-吡啶-2-基乙醯胺（69 毫克，80%）。

LCMS (m/z): 347 ($M + H$)⁺

實施例 47

2-(4-氟苯基)-2-苯氧基-N-1,3-噻唑-2-基乙醯胺



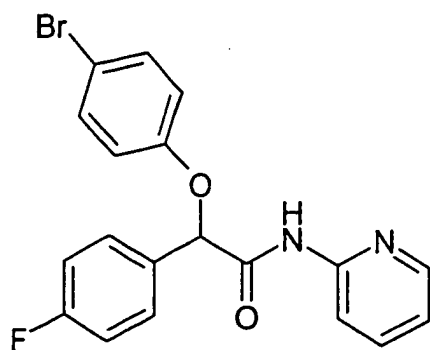
按照一般程序 E，使 2-苯氧基-2-(4-氟苯基)乙酸（62 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫

克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(4-氟苯基)-2-苯氧基-N-1,3-噁唑-2-基乙醯胺（62 毫克，75%）。

LCMS (m/z): 329 ($M + H$)⁺

實施例 48

2-(4-溴苯氧基)-2-(4-氟苯基)-N-吡啶-2-基乙醯胺

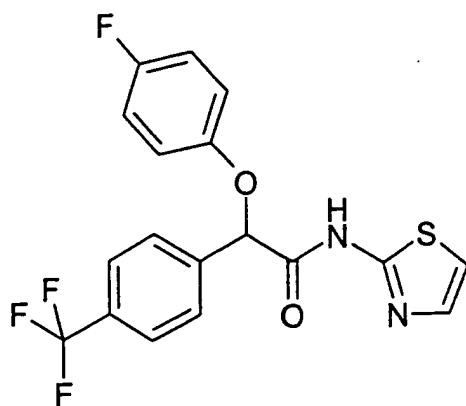


按照一般程序 A，2-(4-溴苯氧基)-2-(4-氟苯基)乙酸（338 毫克，52%）係從 4-氟扁桃酸甲酯（368 毫克，2 毫莫耳）和 4-溴酚（415 毫克，2.4 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此酸（81 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基吡啶（56 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(4-溴苯氧基)-2-(4-氟苯基)-N-吡啶-2-基乙醯胺（86 毫克，86%）。

LCMS (m/z): 402 ($M + H$)⁺

實施例 49

2-(4-氟苯氧基)-N-1,3-噁唑-2-基-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙醯胺



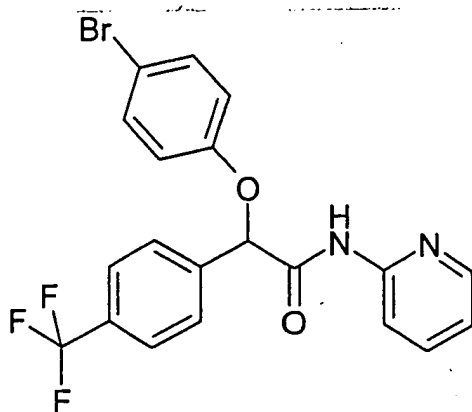
按照一般程序 A，2-(4-氟苯氧基)-2-(4-三氟甲基苯基)乙酸（390 毫克，62%）係從 4-三氟甲基扁桃酸甲酯（468 毫克，2 毫莫耳）和 4-氟酚（269 毫克，2.4 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此酸（79 毫克，0.5 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(4-氟苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙醯胺（87 毫克，88%）。

LCMS (m/z): 397 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.67 (s, 1H), 6.83 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.49 (m, 3H), 10.60 (br, 1H).

實施例 50

2-(4-溴苯氧基)-N-吡啶-2-基-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙醯胺

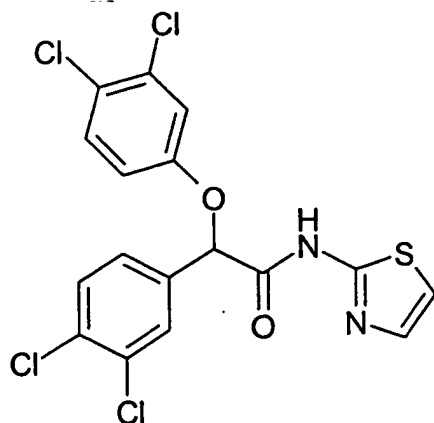


按照一般程序 A，2-(4-溴苯氧基)-2-(4-三氟甲基苯基)乙酸（405 毫克，54%）係從 4-三氟甲基扁桃酸甲酯（468 毫克，2 毫莫耳）和 4-溴酚（415 毫克，2.4 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此酸（94 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基吡啶（56 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(4-溴苯氧基)-N-吡啶-2-基-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙醯胺（102 毫克，90%）。

LCMS (m/z): 452 ($M + H$)⁺

實施例 51

2-(3,4-二氯苯氧基)-2-(3,4-二氯苯基)-N-1,3-噻唑-2-基乙醯胺



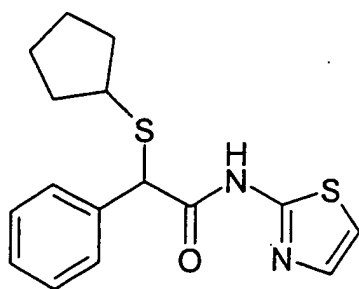
按照一般程序 A，2-(3,4-二氯苯氧基)-2-(3,4-二氯苯基)乙酸（400 毫克，55%）係從 3,4-二氯扁桃酸甲酯（468 毫克，2 毫莫耳）和 3,4-二氯酚（389 毫克，2.4 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此酸（91 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(3,4-二氯苯氧基)-2-(3,4-二氯苯基)-N-1,3-噻唑-2-基乙醯胺（72 毫克，65%）。

LCMS (m/z): 447 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.94 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.14-7.16 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.44-7.45 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 11.04 (br, 1H).

實施例 52

2-環戊硫基-2-苯基-N-1,3-噻唑-2-基-乙醯胺



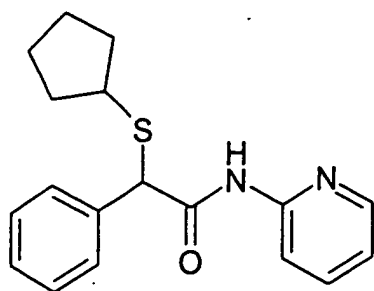
按照一般程序 C，2-環戊硫基-2-苯基乙酸（330 毫克，70%）係從 2-溴苯基乙酸甲酯（458 毫克，2 毫莫耳）和環戊烷硫醇（245 毫克，2.4 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此酸（59 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-環戊硫基-2-苯基-N-1,3-噻唑-2-基-乙醯胺（63 毫克，79%）。

LCMS (m/z): 319 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.48-1.55 (m, 4H), 1.72 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.26-7.36 (m, 5H), 8.38 (dd, 1H), 10.9 (br, 1H).

實施例 53

2-環戊硫基-2-苯基-N-吡啶-2-基-乙醯胺



按照一般程序 E，使 2-環戊硫基-2-苯基乙酸（59 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基吡啶（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-環戊硫基-2-苯基-N-吡啶-2-基-乙醯胺（59 毫克，75%）。

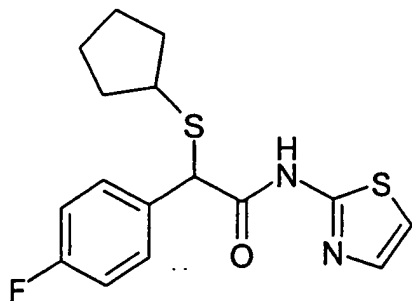
LCMS (m/z): 313 ($M + H$)⁺

LCMS (m/z): 314 ($M + 2H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.56-1.60 (m, 4H), 1.76 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.26-7.36 (m, 5H), 7.70 (t, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.29 (dd, 1H), 9.26 (br, 1H).

實施例 54

2-環戊硫基-2-(4-氟苯基)-N-1,3-噻唑-2-基-乙醯胺



按照一般程序 C，2-環戊硫基-2-(4-氟苯基)乙酸（345 毫克，68%）係從 2-溴-2-(4-氟苯基)乙酸甲酯（494 毫克，2 毫莫耳）和環戊烷硫醇（245 毫克，2.4 毫莫耳）製得。

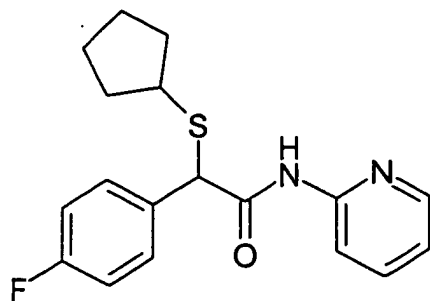
按照一般程序 E，使此酸（64 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-環戊硫基-2-(4-氟苯基)-N-1,3-噻唑-2-基-乙醯胺（59 毫克，70%）。

LCMS (m/z): 337 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.48-1.62 (m, 4H), 1.68-1.78 (m, 2H), 1.94-2.04 (m, 2H), 3.06-3.15 (m, 1H), 4.79 (d, 1H), 7.01-7.05 (m, 2H), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 10.79 (br, 1H).

實施例 55

2-環戊硫基-2-(4-氟苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺



按照一般程序 E，使 2-環戊硫基-2-(4-氟苯基)乙酸（64 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基吡啶（57 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-環戊硫基-2-(4-氟苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺（60 毫克，72%）。

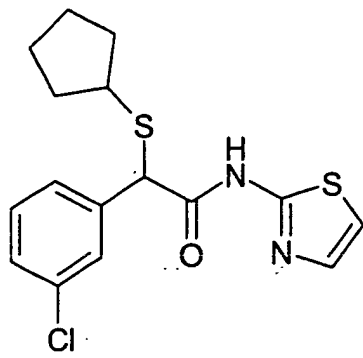
LCMS (m/z): 331 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.50-1.62 (m, 4H), 1.69-1.80 (m, 2H), 1.87-2.08 (m, 2H), 3.09-3.16 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 7.01-

7.07 (m, 3H), 7.40-7.43 (m, 2H), 7.70-7.72 (m, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.29-8.31 (m, 1H), 9.26 (br, 1H).

實施例 56

2-環戊硫基-2-(3-氯苯基)-N-1,3-噻唑-2-基-乙醯胺



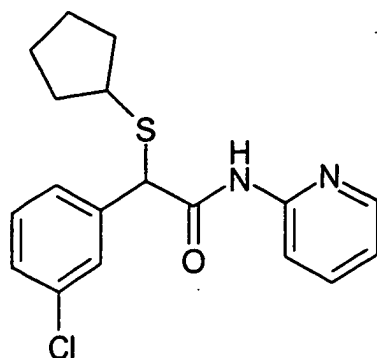
按照一般程序 C，2-環戊硫基-2-(3-氯苯基)乙酸（351 毫克，65%）係從 2-溴-2-(3-氯苯基)乙酸甲酯（527 毫克，2 毫莫耳）和環戊烷硫醇（245 毫克，2.4 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此酸（68 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-環戊硫基-2-(3-氯苯基)-N-1,3-噻唑-2-基-乙醯胺（63 毫克，72%）。

LCMS (m/z): 353 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.48-1.60 (m, 4H), 1.68-1.76 (m, 2H), 1.94-2.04 (m, 2H), 3.06-3.14 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 7.04-7.05 (d, 1H), 7.27-7.29 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.49-7.50 (d, 1H), 10.88 (br, 1H).

實施例 57

2-環戊硫基-2-(3-氯苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺



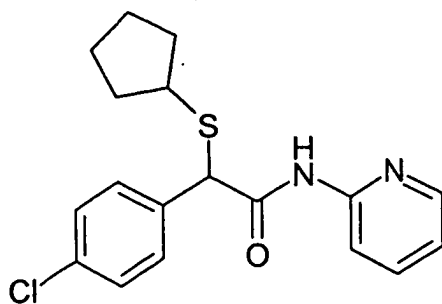
按照一般程序 E，使 2-環戊硫基-2-(3-氯苯基)乙酸（68 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基吡啶（57 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-環戊硫基-2-(3-氯苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺（59 毫克，68%）。

LCMS (m/z): 347 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.52-1.64 (m, 4H), 1.70-1.84 (m, 2H), 1.89-2.08 (m, 2H), 3.09-3.15 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 7.02-7.10 (m, 3H), 7.40-7.42 (m, 2H), 7.70-7.72 (m, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.32-8.33 (m, 1H), 9.34 (br, 1H).

實施例 58

2-環戊硫基-2-(4-氯苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺



按照一般程序 C，2-環戊硫基-2-(4-氯苯基)乙酸（390 毫克，72%）係從 2-溴-2-(4-氯苯基)乙酸甲酯（528 毫克，

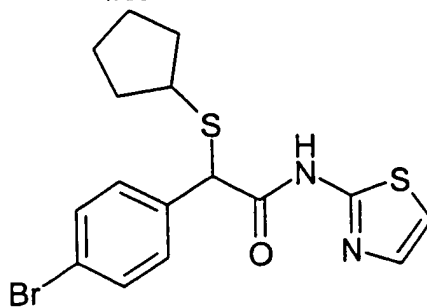
2 毫莫耳) 和環戊烷硫醇 (245 毫克, 2.4 毫莫耳) 製得。按照一般程序 E, 使此酸 (68 毫克, 0.25 毫莫耳) 於 THF 中之溶液與 2-氨基吡啶 (60 毫克, 0.6 毫莫耳) 反應, 獲得 2-環戊硫基-2-(4-氯苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺 (62 毫克, 72%)。

LCMS (m/z): 347 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.52-1.63 (m, 4H), 1.72-1.85 (m, 2H), 1.89-2.10 (m, 2H), 3.09-3.16 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 7.02-7.09 (m, 3H), 7.42-7.44 (m, 2H), 7.71-7.73 (m, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.31-8.32 (m, 1H), 9.25 (br, 1H).

實施例 59

2-環戊硫基-2-(4-溴苯基)-N-1,3-噻唑-2-基-乙醯胺



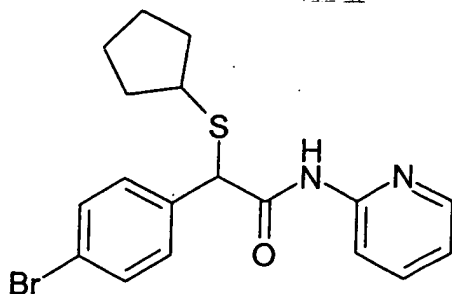
按照一般程序 C, 2-環戊硫基-2-(4-溴苯基)乙酸 (441 毫克, 70%) 係從 2-溴-2-(4-溴苯基)乙酸甲酯 (616 毫克, 2 毫莫耳) 和環戊烷硫醇 (245 毫克, 2.4 毫莫耳) 製得。按照一般程序 E, 使此酸 (79 毫克, 0.25 毫莫耳) 於 THF 中之溶液與 2-氨基噻唑 (60 毫克, 0.6 毫莫耳) 反應, 獲得 2-環戊硫基-2-(4-溴苯基)-N-1,3-噻唑-2-基-乙醯胺 (71 毫克, 72%)。

LCMS (m/z): 398 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.48-1.61 (m, 4H), 1.68-1.76 (m, 2H), 1.96-2.02 (m, 2H), 3.07-3.12 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.28-7.30 (dd, 1H), 7.37-7.44 (m, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 10.65 (br, 1H).

實施例 60

2-環戊硫基-2-(4-溴苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺



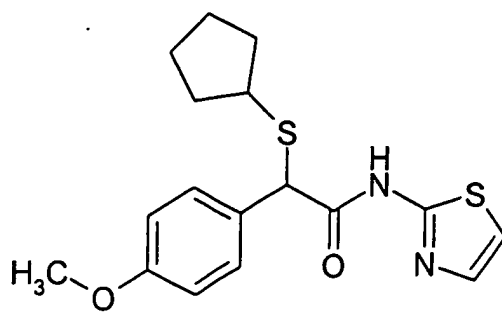
按照一般程序 E，使 2-環戊硫基-2-(4-溴苯基)乙酸（79 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基吡啶（57 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-環戊硫基-2-(4-溴苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺（73 毫克，75%）。

LCMS (m/z): 392 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.50-1.64 (m, 4H), 1.69-1.83 (m, 2H), 1.87-2.10 (m, 2H), 3.09-3.17 (p, 1H), 4.65 (s, 1H), 7.05-7.08 (dd, 1H), 7.31-7.36 (dd, 2H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.68-7.72 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.29-8.30 (m, 1H), 9.23 (br, 1H).

實施例 61

2-環戊硫基-2-(4-甲氧基苯基)-N-1,3-噁唑-2-基-乙醯胺



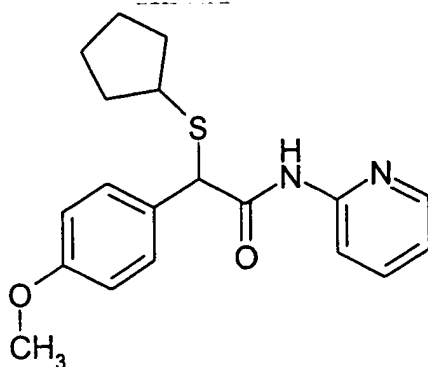
按照一般程序 D，2-環戊硫基-2-(4-甲氧基苯基)乙酸（319 毫克，60%）係從 4-甲氧基扁桃酸甲酯（392 毫克，2 毫莫耳）和環戊烷硫醇（245 毫克，2.4 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此酸（67 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-環戊硫基-2-(4-甲氧基苯基)-N-1,3-噻唑-2-基-乙醯胺（65 毫克，75%）。

LCMS (m/z): 349 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.46-1.63 (m, 4H), 1.68-1.78 (m, 2H), 1.93-2.06 (m, 2H), 3.06-3.13 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.75 (s, 1H), 6.84-6.88 (m, 2H), 7.00-7.02 (dd, 1H), 7.31-7.34 (m, 2H), 7.46-7.48 (dd, 1H), 10.41 (br, 1H).

實施例 62

2-環戊硫基-2-(4-甲氧基苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺



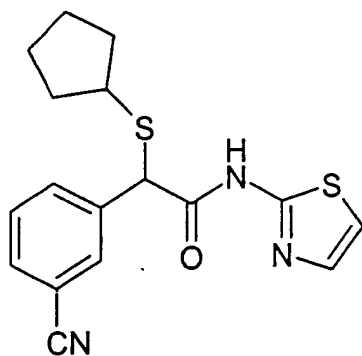
按照一般程序 E，使 2-環戊硫基-2-(4-甲氧基苯基)乙酸（67 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基吡啶（57 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-環戊硫基-2-(4-甲氧基苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺（60 毫克，70%）。

LCMS (m/z): 343 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.50-1.66 (m, 4H), 1.69-1.81 (m, 2H), 1.86-2.07 (m, 2H), 3.09-3.16 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.67 (s, 1H), 6.85-6.87 (m, 2H), 7.03-7.04 (m, 1H), 7.25-7.38 (m, 2H), 7.66-7.71 (m, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.28-8.30 (m, 1H), 9.14 (br, 1H).

實施例 63

2-環戊硫基-2-(3-氰基苯基)-N-1,3-噻唑-2-基-乙醯胺



按照一般程序 D，2-環戊硫基-2-(3-氰基苯基)乙酸（323 毫克，62%）係從 3-氰基扁桃酸甲酯（382 毫克，2 毫莫耳）和環戊烷硫醇（245 毫克，2.4 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此酸（65 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-環戊硫基-2-(3-氰基苯基)-N-1,3-噻唑-2-基-乙醯胺（64 毫克

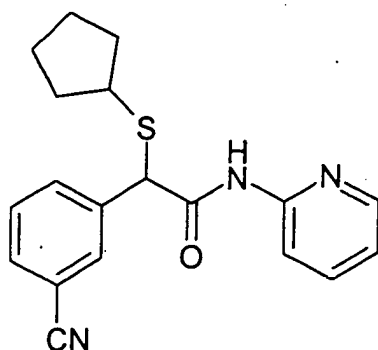
, 74%) 。

LCMS (m/z): 344 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.48-1.61 (m, 4H), 1.68-1.78 (m, 2H), 1.91-2.20 (m, 2H), 3.05-3.12 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 7.07-7.08 (d, 1H), 7.45-7.47 (t, 1H), 7.50-7.51 (d, 1H), 7.58-7.60 (d, 1H), 7.68-7.70 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 11.28 (br, 1H).

實施例 64

2-環戊硫基-2-(3-氰基苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺

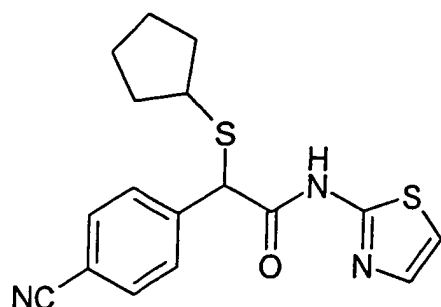


按照一般程序 E，使 2-環戊硫基-2-(3-氰基苯基)乙酸（65 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基吡啶（57 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-環戊硫基-2-(3-氰基苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺（61 毫克，72%）。

LCMS (m/z): 338 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.51-1.62 (m, 4H), 1.73-1.80 (m, 2H), 1.92-2.08 (m, 2H), 3.09-3.17 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 7.08-7.11 (m, 2H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.57-7.60 (m, 1H), 7.68-7.75 (m, 3H), 8.19 (d, 1H), 8.30-8.32 (m, 1H), 9.44 (br, 1H).

實施例 65

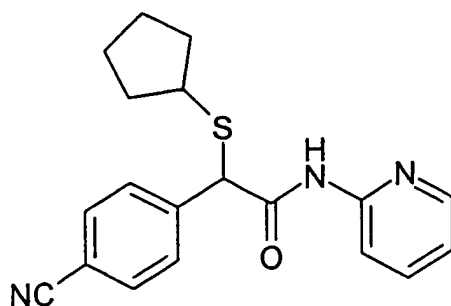
2-環戊硫基-2-(4-氰基苯基)-N-1,3-噻唑-2-基-乙醯胺

按照一般程序 D，2-環戊硫基-2-(4-氰基苯基)乙酸（313 毫克，60%）係從 4-氰基扁桃酸甲酯（382 毫克，2 毫莫耳）和環戊烷硫醇（245 毫克，2.4 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此酸（65 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-環戊硫基-2-(4-氰基苯基)-N-1,3-噻唑-2-基-乙醯胺（58 毫克，68%）。

LCMS (m/z): 344 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.46-1.57 (m, 4H), 1.72-1.78 (m, 2H), 1.94-2.04 (m, 2H), 3.04-3.12 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 7.02-7.04 (m, 2H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.63-7.66 (dd, 1H), 7.80-7.84 (m, 1H), 8.21-8.22 (m, 1H), 10.41 (br, 1H).

實施例 66

2-環戊硫基-2-(4-氰基苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺

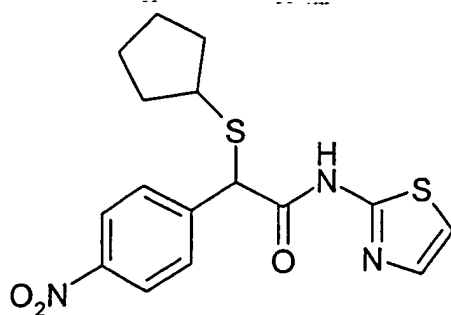
按照一般程序 E，使 2-環戊硫基-2-(4-氰基苯基)乙酸（65 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基吡啶（57 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-環戊硫基-2-(4-氰基苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺（67 毫克，80%）。

LCMS (m/z): 338 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.54-1.61 (m, 4H), 1.70-1.76 (m, 2H), 1.88-2.06 (m, 2H), 3.09-3.16 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.55-7.57 (m, 2H), 7.62-7.64 (m, 1H), 7.69-7.74 (m, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.29-8.31 (m, 1H), 9.32 (br, 1H).

實施例 67

2-環戊硫基-2-(4-硝基苯基)-N-1,3-噻唑-2-基-乙醯胺



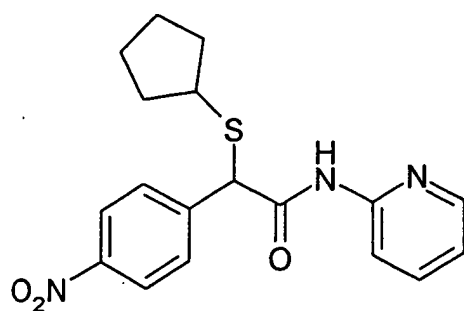
按照一般程序 C，2-環戊硫基-2-(4-硝基苯基)乙酸（270 毫克，48%）係從 2-溴-2-(4-硝基苯基)乙酸甲酯（548 毫克，2 毫莫耳）和環戊烷硫醇（245 毫克，2.4 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此酸（70 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-環戊硫基-2-(4-硝基苯基)-N-1,3-噻唑-2-基-乙醯胺（67 毫克，74%）。

LCMS (m/z): 364 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.26 (m, 4H), 1.40 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 8.18 (m, 2H), 11.2 (br, 1H).

實施例 68

2-環戊硫基-2-(4-硝基苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺

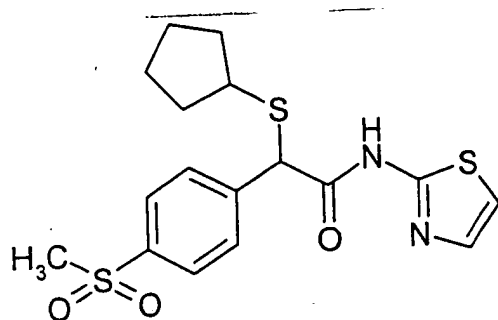


按照一般程序 E，使 2-環戊硫基-2-(4-硝基苯基)乙酸（70 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基吡啶（57 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-環戊硫基-2-(4-硝基苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺（63 毫克，70%）。

LCMS (m/z): 358 ($M + H$)⁺.

實施例 69

2-環戊硫基-2-(4-甲磺醯基)苯基-N-1,3-噻唑-2-基-乙醯胺



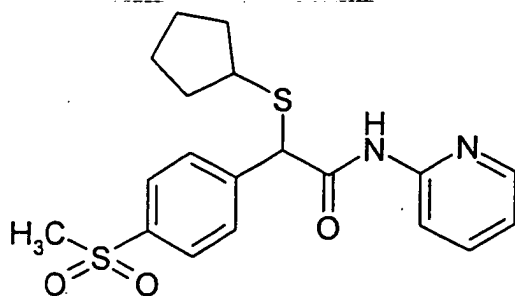
按照一般程序 C，2-環戊硫基-2-(4-甲磺醯基苯基)乙酸（471 毫克，75%）係從 2-溴-2-(4-甲磺醯基苯基)乙酸甲酯（614 毫克，2 毫莫耳）和環戊烷硫醇（245 毫克，2.4 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此酸（79 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-環戊硫基-2-(4-甲磺醯基苯基)-N-1,3-噻唑-2-基-乙醯胺（84 毫克，85%）。

LCMS (m/z): 397 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.59 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.13 (m, 1H), 4.83 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.93 (m, 2H), 10.31 (br, 1H).

實施例 70

2-環戊硫基-2-(4-甲磺醯基苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺



按照一般程序 E，使 2-環戊硫基-2-(4-甲磺醯基苯基)乙酸（79 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基吡啶（57 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-環戊硫基-2-(4-甲磺醯基苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺（80 毫克，82%）。

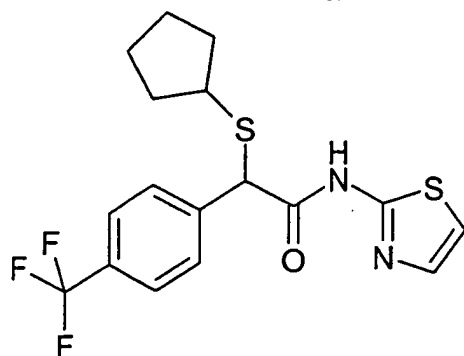
LCMS (m/z): 391 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.58 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 2.03

(m, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.91 (m, 2H), 8.17 (d, 1H), 8.32 (m, 1H), 9.32 (br, 1H).

實施例 71

2-環戊硫基-2-(4-三氟甲基)苯基-N-1,3-噻唑-2-基-乙醯胺

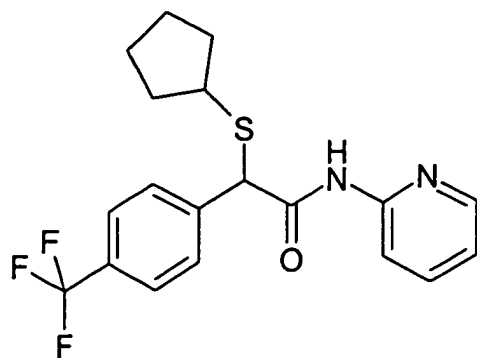


按照一般程序 C，2-環戊硫基-2-(4-三氟甲基苯基)乙酸（413 毫克，68%）係從 2-溴-2-(4-三氟甲基苯基)乙酸甲酯（594 毫克，2 毫莫耳）和環戊烷硫醇（245 毫克，2.4 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此酸（76 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-環戊硫基-2-(4-三氟甲基苯基)-N-1,3-噻唑-2-基-乙醯胺（82 毫克，85%）。

LCMS (m/z): 387 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.50-1.62 (m, 4H), 1.71-1.80 (m, 2H), 1.96-2.08 (m, 2H), 3.06-3.16 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 7.03-7.048 (d, 1H), 7.48-7.49 (d, 1H), 7.53-7.55 (d, 2H), 7.6-7.62 (d, 2H), 10.51 (br, 1H).

實施例 72

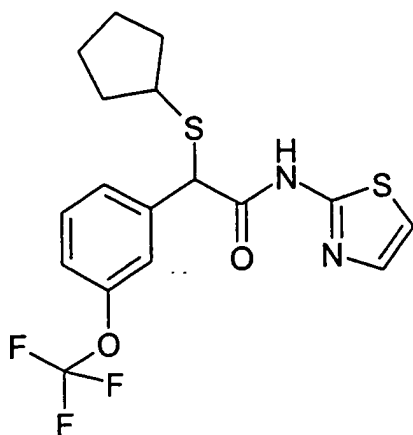
2-環戊硫基-2-(4-三氟甲基)苯基-N-吡啶-2-基-乙醯胺

按照一般程序 E，使 2-環戊硫基-2-(4-三氟甲基苯基)乙酸（76 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基吡啶（57 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-環戊硫基-2-(4-三氟甲基苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺（76 毫克，80%）。

LCMS (m/z): 381 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.57-1.65 (m, 4H), 1.70-1.81 (m, 2H), 1.93-2.05 (m, 2H), 3.11-3.17 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.24-7.25 (m, 1H), 7.56-7.61 (m, 3H), 7.69-7.74 (m, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.29-8.31 (m, 1H), 9.34 (br, 1H).

實施例 73

2-環戊硫基-2-(3-三氟甲氧基苯基)-N-1,3-噻唑-2-基-乙醯胺

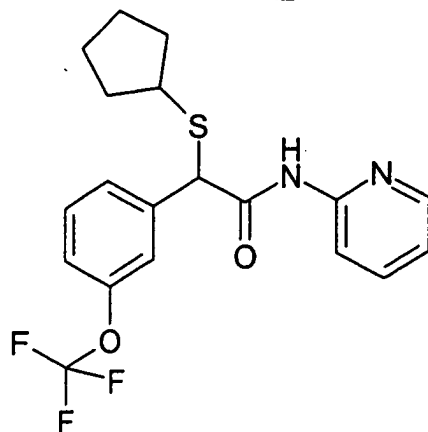
按照一般程序 C，2-環戊硫基-2-(3-三氟甲氧基苯基)乙酸（416 毫克，65%）係從 2-溴-2-(3-三氟甲氧基苯基)乙酸甲酯（626 毫克，2 毫莫耳）和環戊烷硫醇（245 毫克，2.4 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此酸（80 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-環戊硫基-2-(3-三氟甲氧基苯基)-N-1,3-噻唑-2-基-乙醯胺（78 毫克，78%）。

LCMS (m/z): 403 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.61 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 10.25 (br, 1H).

實施例 74

2-環戊硫基-2-(3-三氟甲氧基苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺



按照一般程序 E，使 2-環戊硫基-2-(3-三氟甲氧基苯基)乙酸（80 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基吡啶（57 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-環戊硫基-2-(3-三

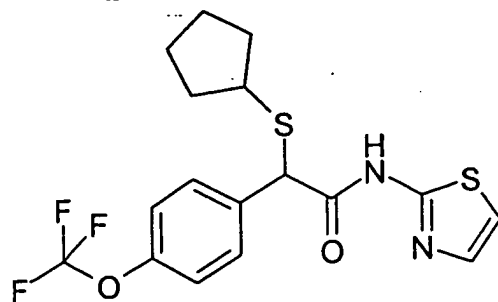
氟甲氧基苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺 (TTP-00176052) (71 毫克, 72%)。

LCMS (m/z): 397 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.58 (m, 4H), 1.73 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 7.05-7.10 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.31 (m, 1H), 9.25 (br, 1H).

實施例 75

2-環戊硫基-2-(4-三氟甲氧基苯基)-N-1,3-噻唑-2-基-乙醯胺



按照一般程序 C, 2-環戊硫基-2-(4-三氟甲氧基苯基)乙酸 (448 毫克, 70%) 係從 2-溴-2-(4-三氟甲氧基苯基)乙酸甲酯 (626 毫克, 2 毫莫耳) 和環戊烷硫醇 (245 毫克, 2.4 毫莫耳) 製得。按照一般程序 E, 使此酸 (80 毫克, 0.25 毫莫耳) 於 THF 中之溶液與 2-胺基噻唑 (60 毫克, 0.6 毫莫耳) 反應, 獲得 2-環戊硫基-2-(4-三氟甲氧基苯基)-N-1,3-噻唑-2-基-乙醯胺 (85 毫克, 85%)。

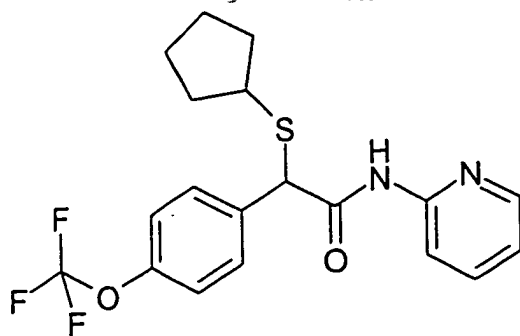
LCMS (m/z): 403 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.55 (m, 4H), 1.74 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.26 (m,

2H), 7.47 (m, 3H), 10.87 (br, 1H).

實施例 76

2-環戊硫基-2-(4-三氟甲氧基苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺



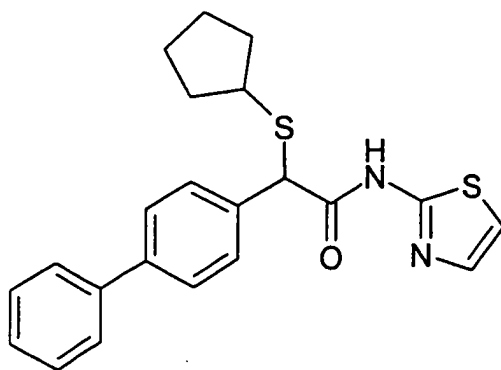
按照一般程序 E，使 2-環戊硫基-2-(4-三氟甲氧基苯基)乙酸（80 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基吡啶（57 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-環戊硫基-2-(4-三氟甲氧基苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺（79 毫克，80%）。

LCMS (m/z): 397 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.58 (m, 4H), 1.74 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.18 (dd, 2H), 7.47 (dd, 2H), 7.71 (m, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.31 (m, 1H), 9.25 (br, 1H).

實施例 77

2-環戊硫基-2-(4-苯基)苯基-N-1,3-噻唑-2-基-乙醯胺



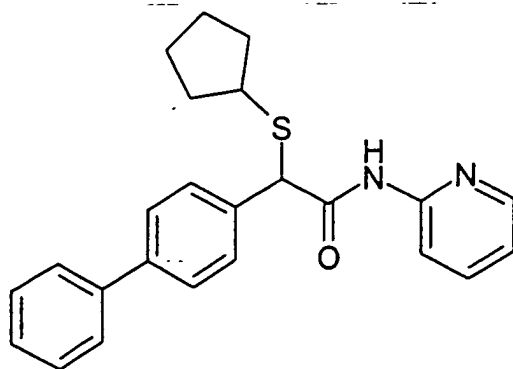
按照一般程序 C，2-環戊硫基-2-(4-苯基)苯基乙酸（406 毫克，65%）係從 2-溴-聯苯乙酸甲酯（610 毫克，2 毫莫耳）和環戊烷硫醇（245 毫克，2.4 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此酸（78 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-環戊硫基-2-(4-苯基)苯基-N-1,3-噻唑-2-基-乙醯胺（69 毫克，70%）。

LCMS (m/z): 395 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.47-1.66 (m, 4H), 1.72-1.81 (m, 2H), 1.99-2.21 (m, 2H), 3.10-3.22 (p, 1H), 4.83 (s, 1H), 6.99-7.01 (m, 1H), 7.41-7.58 (m, 6H), 7.63-7.65 (m, 1H), 7.67-7.77 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 10.42 (br, 1H).

實施例 78

2-環戊硫基-2-(4-苯基)苯基-N-吡啶-2-基-乙醯胺



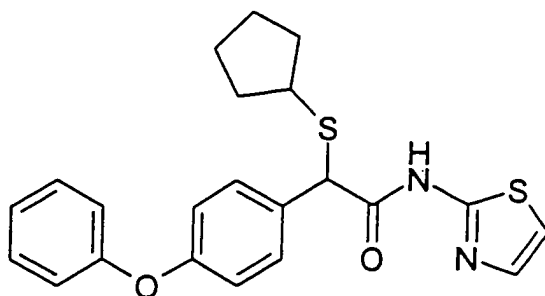
按照一般程序 E，使 2-環戊硫基-2-(4-苯基)苯基乙酸（78 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基吡啶（57 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-環戊硫基-2-(4-苯基)苯基-N-吡啶-2-基-乙醯胺（76 毫克，78%）。

LCMS (m/z): 389 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.53-1.62 (m, 4H), 1.71-1.78 (m, 2H), 2.01-2.12 (m, 2H), 3.08-3.20 (p, 1H), 4.92 (s, 1H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.25-7.58 (m, 6H), 7.61-7.67 (m, 1H), 7.71-7.75 (m, 1H), 7.82-7.86 (m, 1H), 8.29-8.31 (m, 1H), 8.33-8.36 (m, 1H), 8.46-8.48 (d, 1H), 10.39 (br, 1H).

實施例 79

2-環戊硫基-2-(4-苯氧基苯基)-N-1,3-噻唑-2-基-乙醯胺



按照一般程序 C，2-環戊硫基-2-(4-苯氧基苯基)乙酸（459 毫克，70%）係從 2-溴-2-(4-苯氧基苯基)乙酸甲酯（642 毫克，2 毫莫耳）和環戊烷硫醇（245 毫克，2.4 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此酸（82 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-環戊硫基-2-(4-苯氧基苯基)-N-1,3-噻唑-2-基-乙醯胺（81 毫克，79%）。

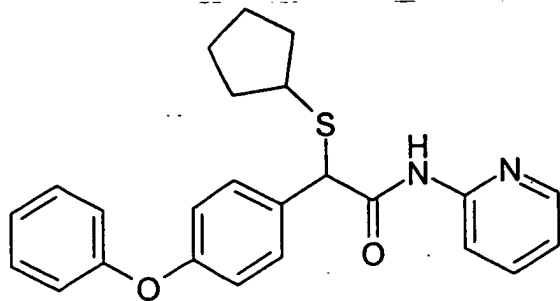
LCMS (m/z): 411 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.60 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 6.95-7.12 (m, 5H), 7.34 (t, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.73 (t, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.30 (dd, 1H),

9.39 (br, 1H).

實施例 80

2-環戊硫基-2-(4-苯氧基苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺



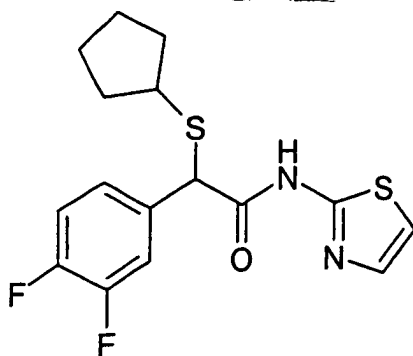
按照一般程序 E，使 2-環戊硫基-2-(4-苯氧基苯基)乙酸（82 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基吡啶（57 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-環戊硫基-2-(4-苯氧基苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺（79 毫克，78%）。

LCMS (m/z): 405 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.53-1.56 (m, 4H), 1.72 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 6.99 (m, 4H), 7.14 (m, 2H), 7.29-7.44 (m, 4H), 7.49 (t, 1H), 7.56 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 10.93 (br, 1H).

實施例 81

2-環戊硫基-2-(3,4-二氟苯基)-N-1,3-噻唑-2-基-乙醯胺



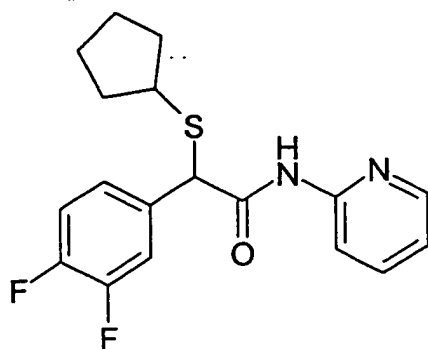
按照一般程序 C，2-環戊硫基-2-(3,4-二氟苯基)乙酸（316 毫克，58%）係從 2-溴-2-(3,4-二氟苯基)乙酸甲酯（530 毫克，2 毫莫耳）和環戊烷硫醇（245 毫克，2.4 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此酸（68 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-環戊硫基-2-(3,4-二氟苯基)-N-1,3-噻唑-2-基-乙醯胺（66 毫克，75%）。

LCMS (m/z): 355 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.50-1.55 (m, 4H), 1.70-1.74 (m, 2H), 1.87-2.02 (m, 2H), 3.03-3.09 (m, 1H), 4.74 (d, 1H), 7.06-7.18 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.29-8.31 (m, 1H), 9.28 (br, 1H).

實施例 82

2-環戊硫基-2-(3,4-二氟苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺



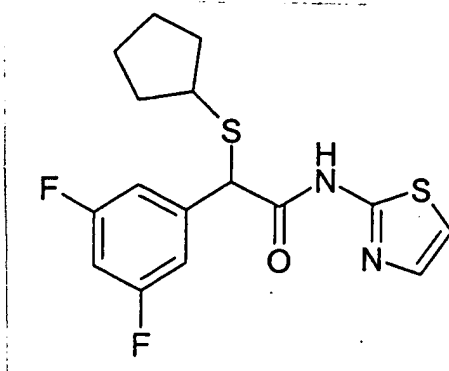
按照一般程序 E，使 2-環戊硫基-2-(3,4-二氟苯基)乙酸（68 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基吡啶（57 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-環戊硫基-2-(3,4-二氟苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺（61 毫克，70%）。

LCMS (m/z): 349 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.50-1.62 (m, 4H), 1.69-1.80 (m, 2H), 1.87-2.08 (m, 2H), 3.09-3.16 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 7.01-7.08 (m, 3H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.72-7.74 (m, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.30-8.32 (m, 1H), 9.88 (br, 1H).

實施例 83

2-環戊硫基-2-(3,5-二氟苯基)-N-1,3-噻唑-2-基-乙醯胺



按照一般程序 C，2-環戊硫基-2-(3,5-二氟苯基)乙酸（326 毫克，60%）係從 2-溴-2-(3,5-二氟苯基)乙酸甲酯（530 毫克，2 毫莫耳）和環戊烷硫醇（245 毫克，2.4 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此酸（68 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-環戊硫基-2-(3,5-二氟苯基)-N-1,3-噻唑-2-基-乙醯胺（62 毫克，70%）。

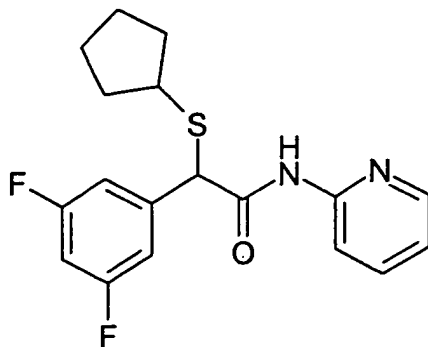
LCMS (m/z): 355 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.48-1.55 (m, 4H), 1.71-1.75 (m, 2H), 1.87-2.05 (m, 2H), 3.04-3.09 (m, 1H), 4.75 (d, 1H), 7.08-7.16 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.71-7.74 (m, 1H), 8.19 (d,

1H), 8.29-8.32 (m, 1H), 9.66 (br, 1H).

實施例 84

2-環戊硫基-2-(3,5-二氟苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺

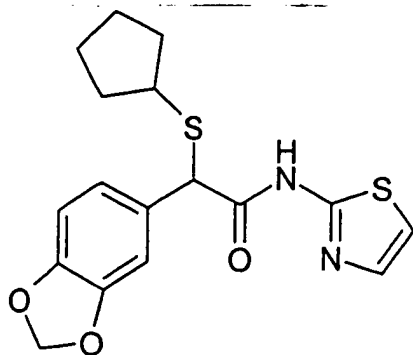


按照一般程序 E，使 2-環戊硫基-2-(3,5-二氟苯基)乙酸（68 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基吡啶（57 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-環戊硫基-2-(3,5-二氟苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺（66 毫克，76%）。

LCMS (m/z): 349 ($M + H$)⁺.

實施例 85

2-環戊硫基-2-{3,4-(亞甲二氧基)苯基}-N-1,3-噻唑-2-基-乙醯胺



按照一般程序 D，2-環戊硫基-2-{3,4-(亞甲二氧基)苯基

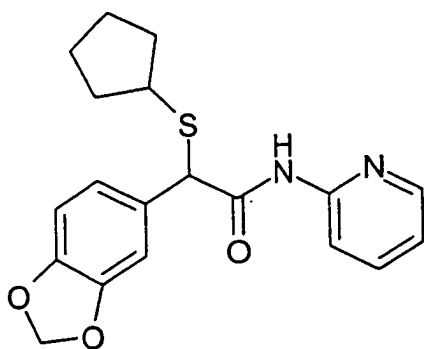
乙酸 (336 毫克, 60%) 係從 3,4-(亞甲二氧基)扁桃酸甲酯 (420 毫克, 2 毫莫耳) 和環戊烷硫醇 (245 毫克, 2.4 毫莫耳) 製得。按照一般程序 E, 使此酸 (70 毫克, 0.25 毫莫耳) 於 THF 中之溶液與 2-氨基噻唑 (60 毫克, 0.6 毫莫耳) 反應, 獲得 2-環戊硫基-2-{3,4-(亞甲二氧基)苯基}-N-1,3-噻唑-2-基-乙醯胺 (59 毫克, 65%)。

LCMS (m/z): 363 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.46-1.61 (m, 4H), 1.68-1.79 (m, 2H), 1.92-2.34 (m, 2H), 3.05-3.12 (m, 1H), 4.71 (s, 3H), 5.94-5.95 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 10.61 (br, 1H).

實施例 86

2-環戊硫基-2-{3,4-(亞甲二氧基)苯基}-N-吡啶-2-基-乙醯胺



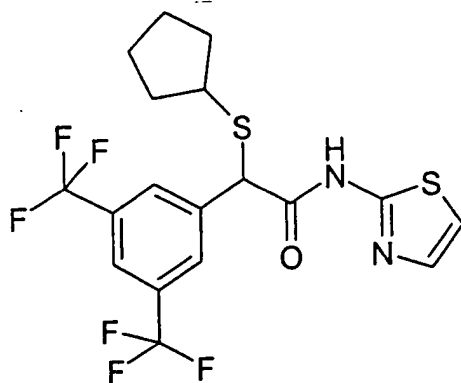
按照一般程序 E, 使 2-環戊硫基-2-{3,4-(亞甲二氧基)苯基}乙酸 (70 毫克, 0.25 毫莫耳) 於 THF 中之溶液與 2-氨基吡啶 (57 毫克, 0.6 毫莫耳) 反應, 獲得 2-環戊硫基-2-{3,4-(亞甲二氧基)苯基}-N-吡啶-2-基-乙醯胺 (53 毫克, 60%)。

LCMS (m/z): 357 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.48-1.62 (m, 4H), 1.67-1.78 (m, 2H), 1.92-2.08 (m, 2H), 3.06-3.14 (m, 1H), 4.62 (s, 3H), 5.93 (d, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.02-7.06 (m, 1H), 7.67-7.71 (t, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 9.17 (s, 1H).

實施例 87

2-環戊硫基-2-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-N-1,3-噻唑-2-基-乙醯胺



按照一般程序 C，2-環戊硫基-2-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙酸 (521 毫克，70%) 係從 2-溴-2-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙酸甲酯 (730 毫克，2 毫莫耳) 和環戊烷硫醇 (245 毫克，2.4 毫莫耳) 製得。按照一般程序 E，使此酸 (93 毫克，0.25 毫莫耳) 於 THF 中之溶液與 2-胺基噻唑 (60 毫克，0.6 毫莫耳) 反應，獲得 2-環戊硫基-2-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-N-1,3-噻唑-2-基-乙醯胺 (93 毫克，82%)。

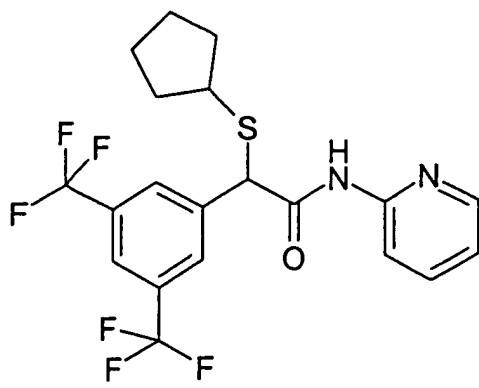
LCMS (m/z): 455 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.51-1.64 (m, 4H), 1.69-1.78 (m, 2H), 1.92-2.00 (m, 2H), 3.14-3.22 (p, 1H), 4.91 (s, 1H), 7.48

(t, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.80 (br, 1H), 8.10 (s, 1H), 11.12 (br, 1H).

實施例 88

2-環戊硫基-2-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-N-吡啶-2-基-乙醯胺



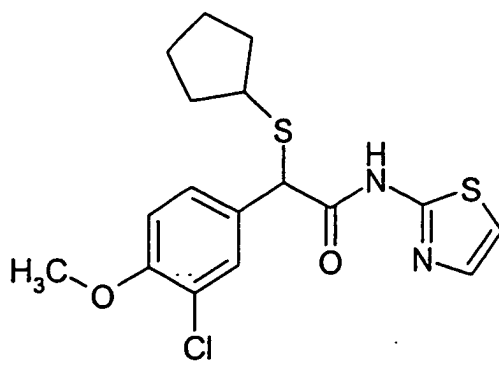
按照一般程序 E，使 2-環戊硫基-2-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙酸（93 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基吡啶（57 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-環戊硫基-2-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-N-吡啶-2-基-乙醯胺（90 毫克，80 %）。

LCMS (m/z): 449 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.52-1.60 (m, 4H), 1.64-1.78 (m, 2H), 1.92-1.99 (m, 2H), 3.26-3.32 (m, 1H), 4.92 (s, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.21-8.33 (dd, 1H), 11.12 (br, 1H).

實施例 89

2-環戊硫基-2-(3-氯-4-甲氧基)苯基-N-1,3-噻唑-2-基-乙醯胺



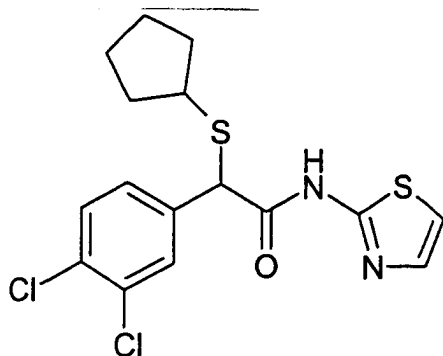
按照一般程序 C，2-環戊硫基-2-(3-氯-4-甲氧基苯基)乙酸（421 毫克，70%）係從 2-溴-2-(3-氯-4-甲氧基苯基)乙酸甲酯（588 毫克，2 毫莫耳）和環戊烷硫醇（245 毫克，2.4 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此酸（75 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-環戊硫基-2-(3-氯-4-甲氧基苯基)-N-1,3-噻唑-2-基-乙醯胺（77 毫克，80%）。

LCMS (m/z): 383 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.60 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.70 (s, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 9.66 (br, 1H).

實施例 90

2-環戊硫基-2-(3,4-二氯苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺



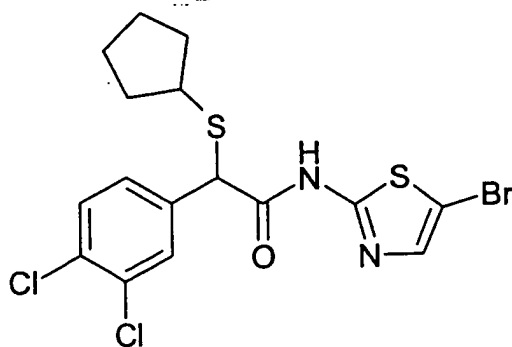
按照一般程序 C，2-環戊硫基-2-(3,4-二氯苯基)乙酸（458 毫克，75%）係從 2-溴-2-(3,4-二氯苯基)乙酸甲酯（594 毫克，2 毫莫耳）和環戊烷硫醇（245 毫克，2.4 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此酸（76 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-環戊硫基-2-(3,4-二氯苯基)-N-噻唑-2-基-乙醯胺（87 毫克，90%）。

LCMS (m/z): 387 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.48-1.62 (m, 4H), 1.71-1.80 (m, 2H), 1.96-2.05 (m, 2H), 3.08-3.15 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 7.03-7.04 (dd, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 10.25 (br, 1H).

實施例 91

N-(5-溴-1,3-噻唑-2-基)-2-(環戊硫基)-2-(3,4-二氯苯基)乙醯胺



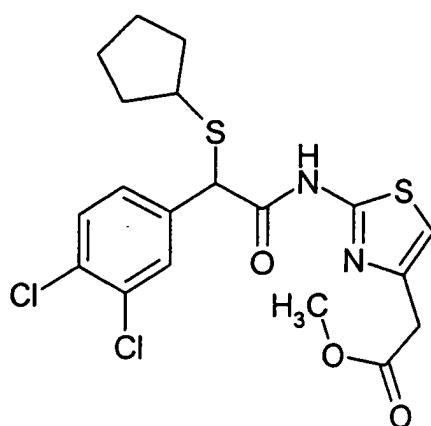
按照一般程序 E，使 2-(環戊硫基)-2-(3,4-二氯苯基)乙酸（76 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基-5-溴-噻唑（107 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 N-(5-溴-1,3-噻

唑-2-基)-2-(環戊硫基)-2-(3,4-二氯苯基)乙醯胺 (93 毫克, 80%)。

LCMS (m/z): 467 ($M + 2H$)⁺

實施例 92

2-環戊硫基-2-(3,4-二氯苯基)-N-[(4-甲氧羰基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-乙醯胺



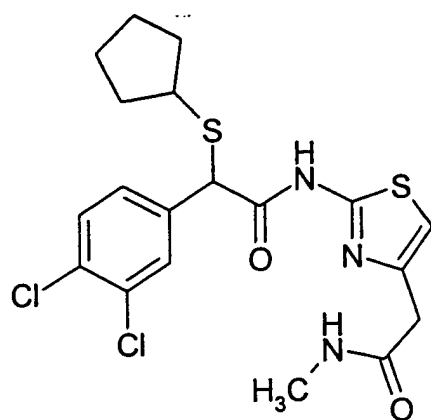
按照一般程序 E，使 2-(環戊硫基)-2-(3,4-二氯苯基)乙酸 (76 毫克, 0.25 毫莫耳) 於 THF 中之溶液與甲基-2-胺基-4-噻唑乙酸酯 (103 毫克, 0.6 毫莫耳) 反應，獲得 2-環戊硫基-2-(3,4-二氯苯基)-N-[(4-甲氧羰基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-乙醯胺 (86 毫克, 75%)。

LCMS (m/z): 459 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.56 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 3.72 (d, 5H), 4.70 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 10.16 (br, 1H).

實施例 93

2-環戊硫基-2-(3,4-二氯苯基)-N-[(4-甲胺基羰基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-乙醯胺



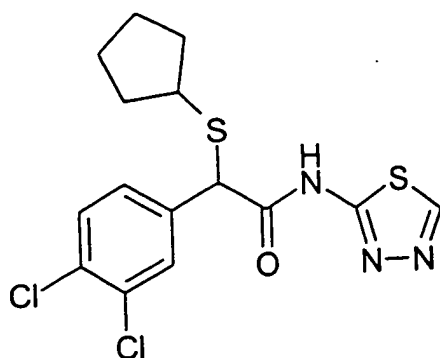
2-環戊硫基-2-(3,4-二氯苯基)-N-[(4-甲氧羰基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-乙醯胺 (114 毫克, 0.25 毫莫耳) 係與甲胺於 THF (5 毫升) 中之 2N 溶液一起加熱 6 h。將混合物濃縮, 而殘餘物則係藉管柱層析 (己烷-乙酸乙酯, 1:1) 純化, 得到 2-環戊硫基-2-(3,4-二氯苯基)-N-[(4-甲胺基羰基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-乙醯胺。

LCMS (m/z): 459 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.58 (m, 4H), 1.76 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 2.81 (d, 3H), 3.12 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 10.10 (br, 1H).

實施例 94

2-(環戊硫基)-2-(3,4-二氯苯基)-N-1,3,4-噻唑-2-基-乙醯胺

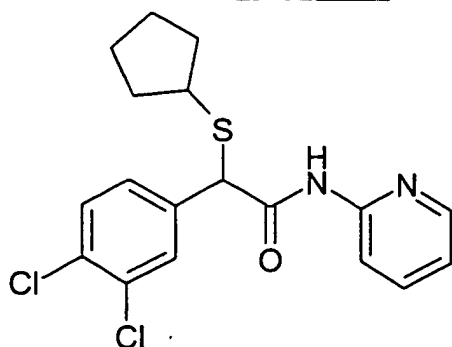


按照一般程序 E，使 2-(環戊硫基)-2-(3,4-二氯苯基)乙酸（76 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基噻唑（120 毫克，1.2 毫莫耳）反應，獲得 2-(環戊硫基)-2-(3,4-二氯苯基)-N-1,3,4-噻唑-2-基-乙醯胺（79 毫克，82%）。

LCMS (m/z): 389 ($M + 2H$)⁺

實施例 95

2-環戊硫基-2-(3,4-二氯-苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺



按照一般程序 E，使 2-(環戊硫基)-2-(3,4-二氯苯基)乙酸（76 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基吡啶（56 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-環戊硫基-2-(3,4-二氯-苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺（84 毫克，88%）。

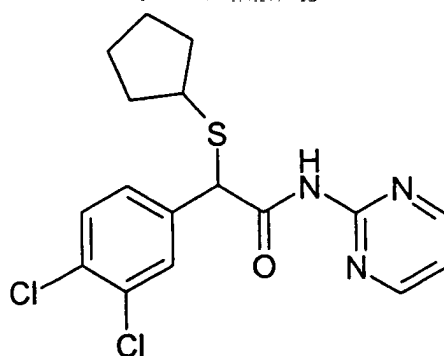
LCMS (m/z): 381 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.52-1.61 (m, 4H), 1.67-1.81 (m,

2H), 1.89-2.10 (m, 2H), 3.08-3.17 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 7.03-7.08 (m, 3H), 7.41-7.42 (m, 1H), 7.73-7.75 (m, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.31-8.32 (m, 1H), 9.66 (br, 1H).

實施例 96

2-環戊硫基-2-(3,4-二氯-苯基)-N-嘧啶-2-基-乙醯胺



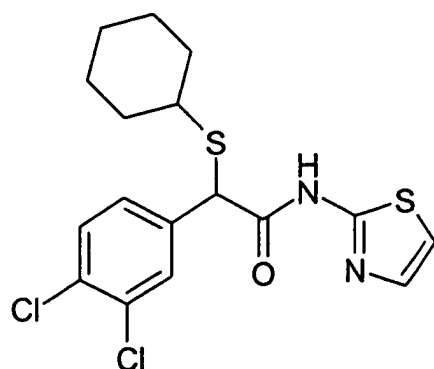
按照一般程序 E，使 2-(環戊硫基)-2-(3,4-二氯苯基)乙酸（76 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基嘧啶（57 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-環戊硫基-2-(3,4-二氯-苯基)-N-嘧啶-2-基-乙醯胺（81 毫克，85%）。

LCMS (m/z): 382 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.53-1.57 (m, 4H), 1.70-1.75 (m, 2H), 1.99-2.04 (m, 2H), 3.11-3.18 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 7.07-7.09 (t, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.11-8.13 (dd, 1H), 8.65 (d, 1H), 9.82 (br, 1H).

實施例 97

2-環己硫基-2-(3,4-二氯苯基)-N-1,3-噁唑-2-基-乙醯胺



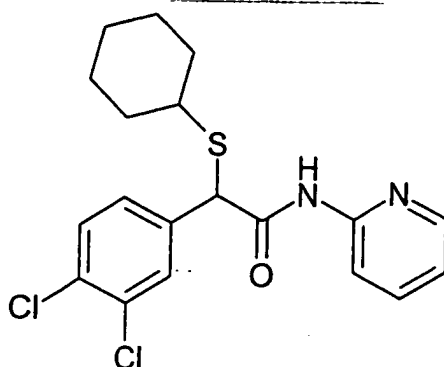
按照一般程序 C，2-環己硫基-2-(3,4-二氯苯基)乙酸（458 毫克，75%）係從 2-溴-2-(3,4-二氯苯基)乙酸甲酯（594 毫克，2 毫莫耳）和環己烷硫醇（278 毫克，2.4 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此酸（76 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-環己硫基-2-(3,4-二氯苯基)-N-1,3-噻唑-2-基-乙醯胺（72 毫克，72%）。

LCMS (m/z): 401 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.84-0.87 (m, 1H), 1.09-1.41 (m, 4H), 1.48-2.02 (m, 4H), 2.65-2.78 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 6.98-7.04 (dd, 1H), 7.33-7.35 (dd, 1H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.62-7.67 (dd, 1H), 11.64 (br, 1H).

實施例 98

2-環己硫基-2-(3,4-二氯苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺



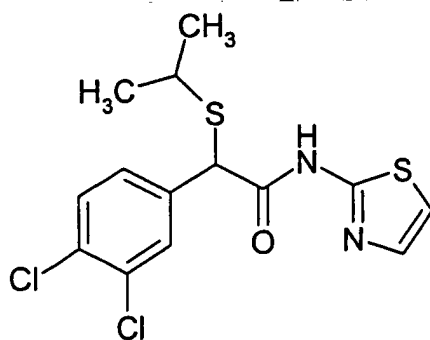
按照一般程序 E，使 2-(環己硫基)-2-(3,4-二氯苯基)乙酸 (76 毫克，0.25 毫莫耳) 於 THF 中之溶液與 2-胺基吡啶 (57 毫克，0.6 毫莫耳) 反應，獲得 2-環己硫基-2-(3,4-二氯苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺 (TTP-00176116) (69 毫克，70%)。

LCMS (m/z): 395 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.81-0.89 (m, 1H), 1.24-1.47 (m, 4H), 1.60-2.11 (m, 4H), 2.74-2.81 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.26-7.33 (m, 1H), 7.37-7.41 (dd, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.69-7.74 (m, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.31-8.32 (dd, 1H), 9.34 (br, 1H).

實施例 99

2-異丙硫基-2-(3,4-二氯苯基)-N-1,3-噻唑-2-基-乙醯胺



按照一般程序 C，2-異丙硫基-2-(3,4-二氯苯基)乙酸 (458 毫克，75%) 係從 2-溴-2-(3,4-二氯苯基)乙酸甲酯 (594 毫克，2 毫莫耳) 和異丙烷硫醇 (183 毫克，2.4 毫莫耳) 製得。按照一般程序 E，使此酸 (76 毫克，0.25 毫莫耳) 於 THF 中之溶液與 2-胺基噻唑 (60 毫克，0.6 毫莫耳) 反

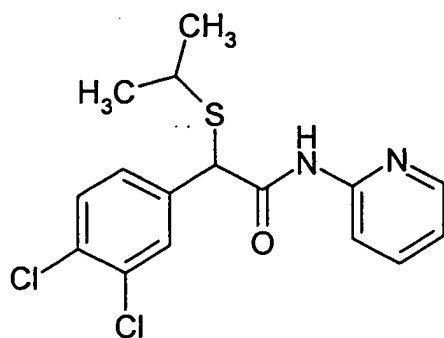
應，獲得 2-異丙硫基-2-(3,4-二氯苯基)-N-1,3-噁唑-2-基-乙醯胺 (TTP-00176084) (67 毫克, 74%)。

LCMS (m/z): 361 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.24-1.27 (dd, 6H), 2.91-3.10 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 7.01-7.03 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.34-7.41 (m, 1H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.97-7.99 (dd, 1H), 11.24 (br, 1H).

實施例 100

2-異丙硫基-2-(3,4-二氯苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺

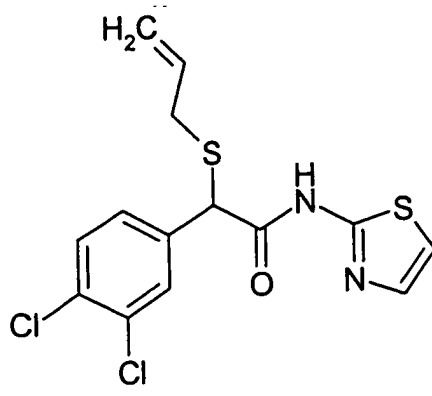


按照一般程序 E，使 2-異丙硫基-2-(3,4-二氯苯基)乙酸 (76 毫克, 0.25 毫莫耳) 於 THF 中之溶液與 2-胺基吡啶 (57 毫克, 0.6 毫莫耳) 反應，獲得 2-異丙硫基-2-(3,4-二氯苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺 (64 毫克, 72%)。

LCMS (m/z): 355 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.30-1.33 (dd, 6H), 2.97-3.05 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 7.06-7.09 (m, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.68-7.73 (m, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.29-8.31 (m, 1H), 9.13 (br, 1H).

實施例 101

2-烯丙硫基-2-(3,4-二氯苯基)-N-1,3-噻唑-2-基-乙醯胺

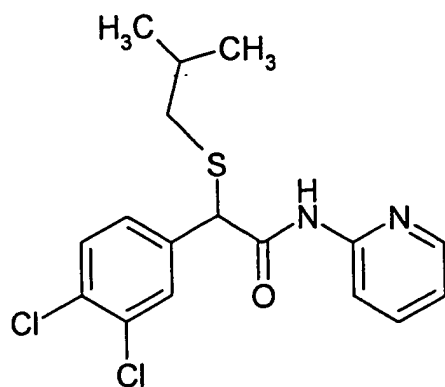
按照一般程序 C，2-烯丙硫基-2-(3,4-二氯苯基)乙酸（458 毫克，75%）係從 2-溴-2-(3,4-二氯苯基)乙酸甲酯（594 毫克，2 毫莫耳）和烯丙烷硫醇（178 毫克，2.4 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此酸（76 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-烯丙硫基-2-(3,4-二氯苯基)-N-1,3-噻唑-2-基-乙醯胺（72 毫克，80%）。

LCMS (m/z): 359 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.09-3.25 (m, 2H), 2.91-3.10 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 5.05-5.19 (m, 2H), 5.73-5.82 (m, 1H), 7.05-7.07 (m, 1H), 7.24-7.27 (dd, 1H), 7.38-7.44 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.94-7.97 (dd, 1H), 11.78 (br, 1H).

實施例 102

2-(3,4-二氯苯基)-2-(異丁硫基)-N-吡啶-2-基乙醯胺



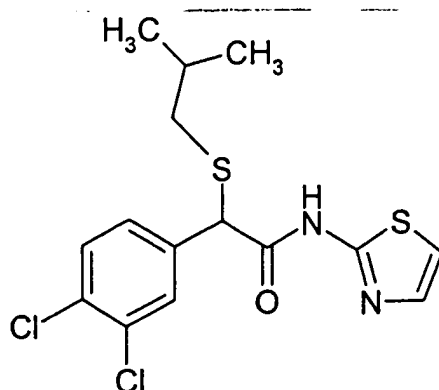
按照一般程序 C，2-(2-甲基丙烷硫基)-2-(3,4-二氯苯基)乙酸 (457 毫克，78%) 係從 2-溴-2-(3,4-二氯苯基)乙酸甲酯 (594 毫克，2 毫莫耳) 和 2-甲基丙烷硫醇 (216 毫克，2.4 毫莫耳) 製得。按照一般程序 E，使此酸 (73 毫克，0.25 毫莫耳) 於 THF 中之溶液與 2-氨基吡啶 (56 毫克，0.6 毫莫耳) 反應，獲得 2-(3,4-二氯苯基)-2-(異丁硫基)-N-吡啶-2-基乙醯胺 (69 毫克，88%)。

LCMS (m/z): 369 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.96-1.01 (dd, 7H), 1.82-1.89 (m, 1H), 2.49-2.51 (m, 2H), 5.3 (s, 1H), 7.08-7.09 (m, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.30-8.32 (m, 1H), 9.19 (br, 1H).

實施例 103

2-(3,4-二氯苯基)-2-(異丁硫基)-N-1,3-噻唑-2-基乙醯胺



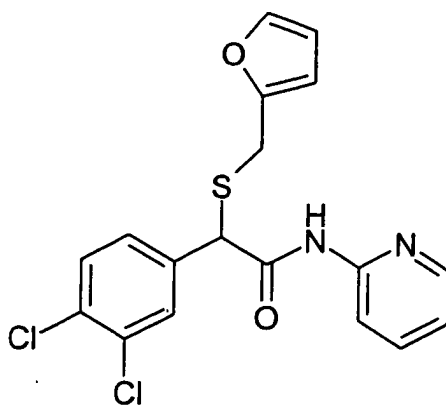
按照一般程序 E，使 2-(2-甲基丙烷硫基)-2-(3,4-二氯苯基)乙酸（73 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基噻唑（60 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(3,4-二氯苯基)-2-(異丁硫基)-N-1,3-噻唑-2-基乙醯胺（72 毫克，90%）。

LCMS (m/z): 375 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.94 (d, 6H), 1.76 (m, 1H), 2.44 (m, 2H), 4.67 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 11.54 (br, 1H).

實施例 104

2-(3,4-二氯苯基)-2-[(2-呋喃基甲基)硫基]-N-吡啶-2-基乙醯胺



按照一般程序 C，2-(2-呋喃基甲硫基)-2-(3,4-二氯苯基)乙酸（482 毫克，76%）係從 2-溴-2-(3,4-二氯苯基)乙酸甲酯（594 毫克，2 毫莫耳）和 2-呋喃甲基硫醇（274 毫克，2.4 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此酸（79 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基吡啶（56 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(3,4-二氯苯基)-2-[(2-呋喃基甲基)硫

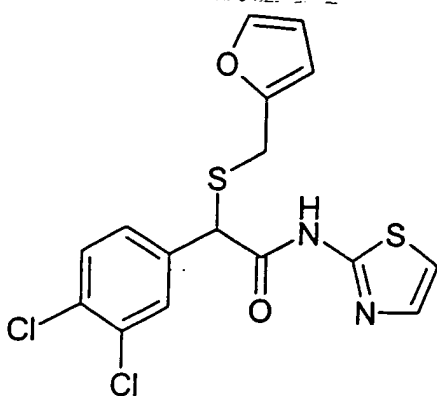
基]-N-吡啶-2-基乙醯胺 (80 毫克, 82%)。

LCMS (m/z): 393 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.78 (dd, 2H), 4.56 (s, 1H), 6.24 (dd, 2H), 7.07 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H), 9.14 (br, 1H).

實施例 105

2-(3,4-二氯苯基)-2-[(2-呋喃基甲基)硫基]-N-1,3-噁唑-2-基乙醯胺

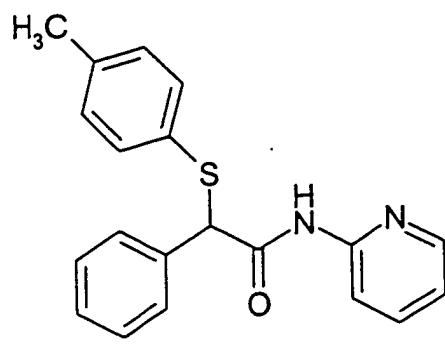


按照一般程序 E, 使 2-(2-呋喃基甲硫基)-2-(3,4-二氯苯基)乙酸 (79 毫克, 0.25 毫莫耳) 於 THF 中之溶液與 2-胺基噁唑 (60 毫克, 0.6 毫莫耳) 反應, 獲得 2-(3,4-二氯苯基)-2-[(2-呋喃基甲基)硫基]-N-1,3-噁唑-2-基乙醯胺 (85 毫克, 85%)。

LCMS (m/z): 399 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.78 (dd, 2H), 4.67 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 11.41 (br, 1H).

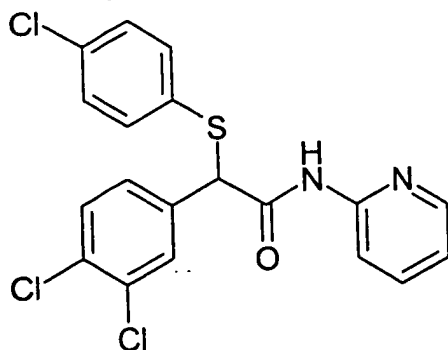
實施例 106

2-(4-甲基苯硫基)-2-苯基-N-吡啶-2-基乙醯胺

按照一般程序 C，2-(4-甲基苯硫基)-2-苯基乙酸（310 毫克，60%）係從 α -溴-苯基乙酸甲酯（458 毫克，2 毫莫耳）和 4-甲基硫酚（298 毫克，2.4 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此酸（65 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基吡啶（57 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(4-甲基苯硫基)-2-苯基-N-吡啶-2-基乙醯胺（61 毫克，72%）。

LCMS (m/z): 335 ($M + H$)⁺

實施例 107

2-(3,4-二氯苯基)-2-[(4-氯苯基)硫基]-N-吡啶-2-基乙醯胺

按照一般程序 C，2-(4-氯苯硫基)-2-(3,4-二氯苯基)乙酸（542 毫克，78%）係從 2-溴-2-(3,4-二氯苯基)乙酸甲酯（

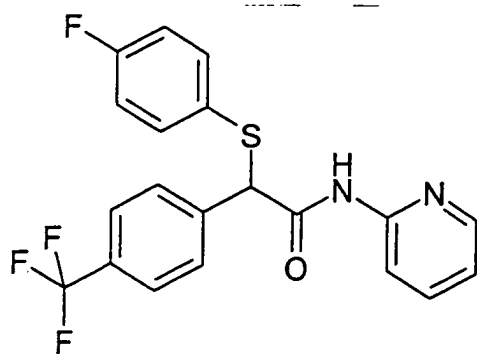
594 毫克，2 毫莫耳）和 4-氯苯硫醇（347 毫克，2.4 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此酸（87 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基吡啶（56 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(3,4-二氯苯基)-2-[(4-氯苯基)硫基]-N-吡啶-2-基乙醯胺（85 毫克，80%）。

LCMS (m/z): 423 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.88 (s, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.24-7.27 (m, 3H), 7.31-7.34 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.27-8.29 (dd, 1H), 8.98 (br, 1H).

實施例 108

2-[(4-氟苯基)硫基]-N-吡啶-2-基-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙醯胺



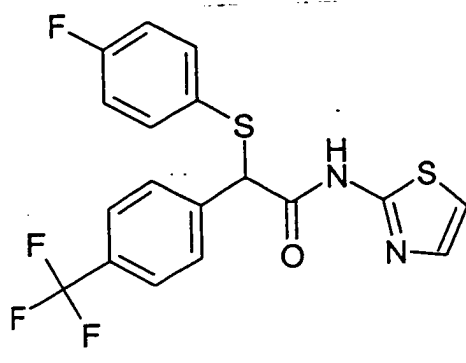
按照一般程序 D，2-(4-氟苯硫基)-2-(4-三氟甲基苯基)乙酸（760 毫克，92%）係從 2-羥基-2-(4-三氟甲基苯基)乙酸甲酯（860 毫克，2.5 毫莫耳）和 4-氟苯硫醇（308 毫克，2.4 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此酸（165 毫克，0.50 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基吡啶（56 毫克，

0.6 毫莫耳) 反應，獲得 2-[(4-氟苯基)硫基]-N-吡啶-2-基-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙醯胺 (0.12 克，59%)，為固體。

LCMS (m/z): 408 ($M + 2H$)⁺

實施例 109

2-[(4-氟苯基)硫基]-N-1,3-噁唑-2-基-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙醯胺

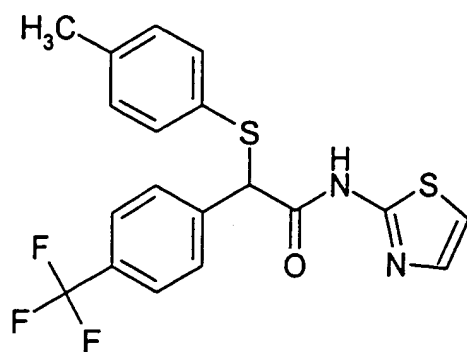


按照一般程序 E，使 2-(4-氟苯硫基)-2-(4-三氟甲基苯基)乙酸 (165 毫克，0.50 毫莫耳) 於 THF 中之溶液與 2-胺基噁唑 (500 毫克，0.5 毫莫耳) 反應，獲得 2-[(4-氟苯基)硫基]-N-1,3-噁唑-2-基-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙醯胺 (93 毫克，45%)，為固體。

LCMS (m/z): 414 ($M + 2H$)⁺

實施例 110

2-[(4-甲基苯基)硫基]-N-1,3-噁唑-2-基-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙醯胺

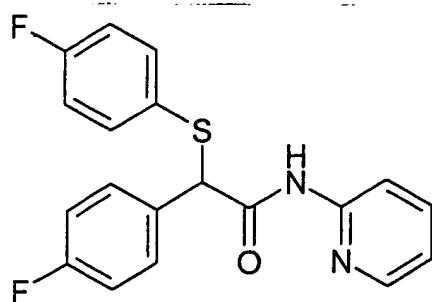


按照一般程序 E，使 2-(4-甲基苯硫基)-2-(4-三氟甲基苯基)乙酸（160 毫克，0.50 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基噻唑（0.50 克，0.5 毫莫耳）反應，獲得 2-[(4-甲基苯基)硫基]-N-1,3-噻唑-2-基-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙醯胺（94 毫克，45%）。

LCMS (m/z): 410 ($M + 2H$)⁺

實施例 111

2-(4-氟苯基)-2-[(4-氟苯基)硫基]-N-吡啶-2-基乙醯胺



按照一般程序 D，2-(4-氟苯硫基)-2-(4-氟苯基)乙酸（400 毫克，75%）係從 2-羥基-2-(4-氟苯基)乙酸甲酯（368 毫克，2 毫莫耳）和 4-氟苯硫醇（307 毫克，2.4 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此酸（66 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基吡啶（56 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(4-氟苯基)-2-[(4-氟苯基)硫基]-N-吡啶-2-基乙醯

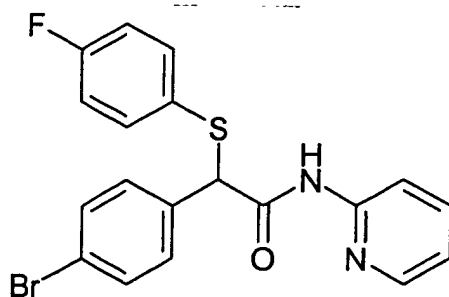
胺（73 毫克，82%）。

LCMS (m/z): 357 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.91 (s, 1H), 6.95-7.08 (m, 5H), 7.37-7.42 (m, 4H), 7.70 (m, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.94 (br, 1H).

實施例 112

2-(4-溴苯基)-2-[(4-氟苯基)硫基]-N-吡啶-2-基乙醯胺

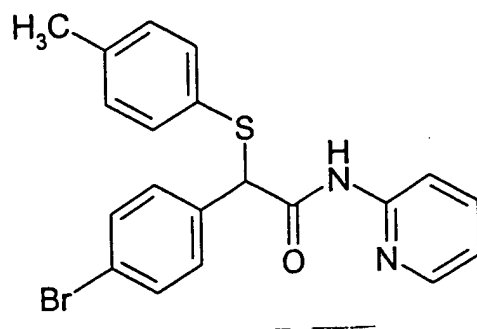


按照一般程序 D，2-(4-氟苯硫基)-2-(4-溴苯基)乙酸（593 毫克，87%）係從 2-羥基-2-(4-溴苯基)乙酸甲酯（490 毫克，2 毫莫耳）和 4-氟苯硫醇（307 毫克，2.4 毫莫耳）製得。按照一般程序 E，使此酸（85 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF 中之溶液與 2-胺基吡啶（56 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(4-溴苯基)-2-[(4-氟苯基)硫基]-N-吡啶-2-基乙醯胺（88 毫克，85%）。

LCMS (m/z): 419 ($M + 2H$)⁺

實施例 113

2-(4-溴苯基)-2-[(4-甲基苯基)硫基]-N-吡啶-2-基乙醯胺



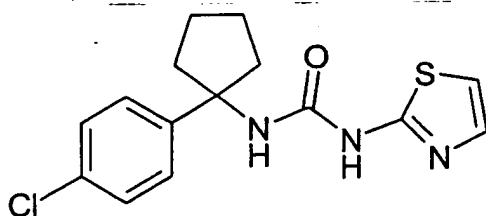
按照一般程序 D，2-(4-甲基苯硫基)-2-(4-溴苯基)乙酸 (559 毫克，83%) 係從 2-羥基-2-(4-溴苯基)乙酸甲酯 (490 毫克，2 毫莫耳) 和 4-甲基苯硫醇 (298 毫克，2.4 毫莫耳) 製得。按照一般程序 E，使此酸 (84 毫克，0.25 毫莫耳) 於 THF 中之溶液與 2-胺基吡啶 (56 毫克，0.6 毫莫耳) 反應，獲得 2-(4-溴苯基)-2-[(4-甲基苯基)硫基]-N-吡啶-2-基乙醯胺 (85 毫克，82%)。

LCMS (m/z): 414 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.29 (s, 3H), 4.90 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.31 (d, 4H), 7.46 (d, 2H), 7.68 (t, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 9.11 (br, 1H).

實施例 114

N-[1-(4-氯苯基)環戊基]-N'-1,3-噻唑-2-基脲



按照一般程序 H，將 1-(4-氯苯基)-1-環戊烷羧酸 (112 毫克，0.5 毫莫耳) 轉變成對應的醯氯，其依次得到異氰酸 1-(4-氯苯基)-1-環戊酯。此異氰酸酯係與 2-胺基噻唑 (100

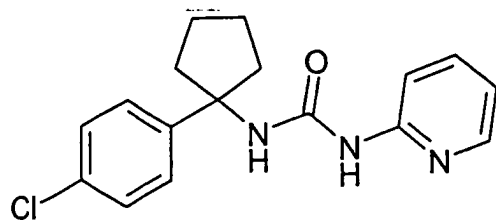
毫克，1.0 毫莫耳）反應，獲得 N-[1-(4-氯苯基)環戊基]-N'-1,3-噁唑-2-基脲（115 毫克，72%）。

LCMS (m/z): 322 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.83 (m, 4H), 2.04 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 7.25-7.36 (m, 5H), 10.00 (br, 2H).

實施例 115

N-[1-(4-氯苯基)環戊基]-N'-吡啶-2-基脲



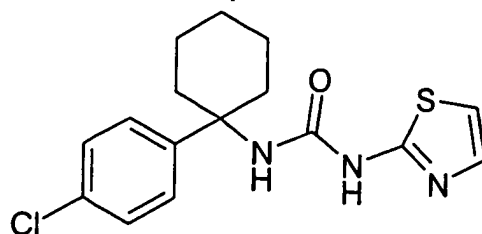
按照一般程序 H，將 1-(4-氯苯基)-1-環戊烷羧酸（112 毫克，0.5 毫莫耳）轉變成對應的醯氯，其依次得到異氰酸 1-(4-氯苯基)-1-環戊酯。此異氰酸酯係與 2-胺基吡啶（94 毫克，1.0 毫莫耳）反應，獲得 N-[1-(4-氯苯基)環戊基]-N'-吡啶-2-基脲（108 毫克，68%）。

LCMS (m/z): 316 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.80-1.92 (m, 4H), 2.02-2.09 (m, 2H), 2.36-2.40 (m, 2H), 6.32 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.87 (br, 1H), 9.94 (br, 1H).

實施例 116

N-[1-(4-氯苯基)環己基]-N'-1,3-噁唑-2-基脲



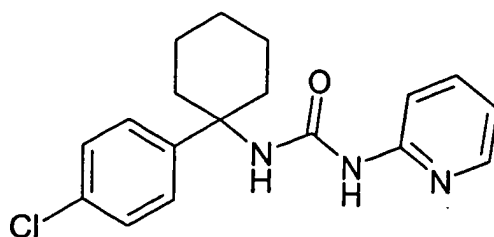
按照一般程序 H，將 1-(4-氯苯基)-1-環己烷羧酸（119 毫克，0.5 毫莫耳）轉變成對應的醯氯，其依次得到異氰酸 1-(4-氯苯基)-1-環己酯。此異氰酸酯係與 2-胺基噻唑（100 毫克，1.0 毫莫耳）反應，獲得 N-[1-(4-氯苯基)環己基]-N'-1,3-噻唑-2-基脲（104 毫克，62%）。

LCMS (m/z): 336 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.28 (m, 1H), 1.57-1.76 (m, 7H), 2.26 (d, 2H), 6.80 (d, 1H), 7.24-7.34 (m, 5H), 10.00 (br, 2H).

實施例 117

N-[1-(4-氯苯基)環己基]-N'-吡啶-2-基脲



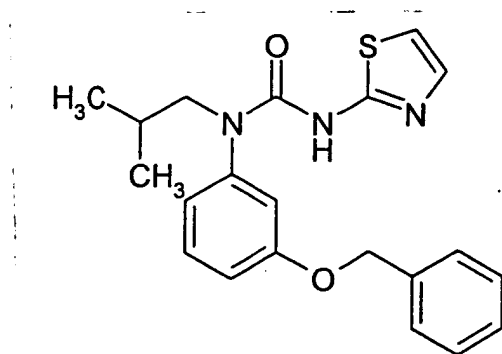
按照一般程序 H，將 1-(4-氯苯基)-1-環己烷羧酸（119 毫克，0.5 毫莫耳）轉變成對應的醯氯，其依次得到異氰酸 1-(4-氯苯基)-1-環己酯。此異氰酸酯係與 2-胺基吡啶（94 毫克，1.0 毫莫耳）反應，獲得 N-[1-(4-氯苯基)環己基]-N'-吡啶-2-基脲（106 毫克，65%）。

LCMS (m/z): 330 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.27 (m, 1H), 1.67-1.80 (m, 7H), 2.38 (m, 2H), 6.30 (br, 1H), 6.87 (m, 1H), 7.25-7.41 (m, 4H), 7.51 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.40 (br, 1H), 10.09 (br, 1H).

實施例 118

1-(3-苄氧基苯基)-1-異丁基-3-(噻唑-2-基)脲



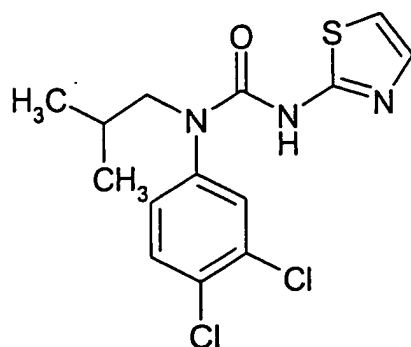
按照一般程序 X，1-(3-苄氧基苯基)-1-異丁基-3-(噻唑-2-基)脲（27 毫克，70.9%）係從(3-苄氧基苯基)-1-異丁基胺（25 毫克，0.1 毫莫耳）製得，而得到標題化合物。

LCMS (m/z): 382 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.00 (d, 6H), 2.21 (d, 2H), 2.36 (s, 2H), 3.02 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.25 (m, 4H), 7.57 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.23 (br, 1H).

實施例 119

1-(3,4-二氯苯基)-1-異丁基-3-(噻唑-2-基)脲



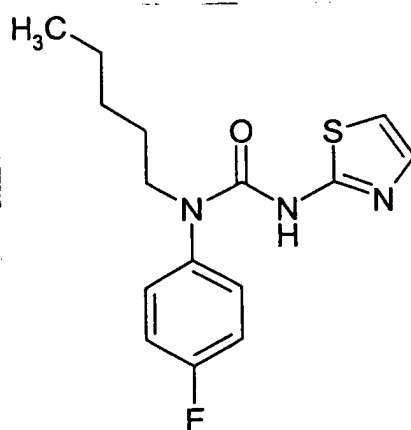
按照一般程序 X，1-(3,4-二氯苯基)-1-異丁基-3-(噻唑-2-基)脲（24 毫克，70%）係從(3,4-二氯苯基)-1-異丁基胺（20 毫克，0.1 毫莫耳）製得，而得到標題化合物。

LCMS (m/z): 344 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.97 (d, 6H), 1.85 (m, 1H), 3.59 (d, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 8.80 (br, 1H).

實施例 120

1-(4-氟苯基)-1-正戊基-3-(噻唑-2-基)脲



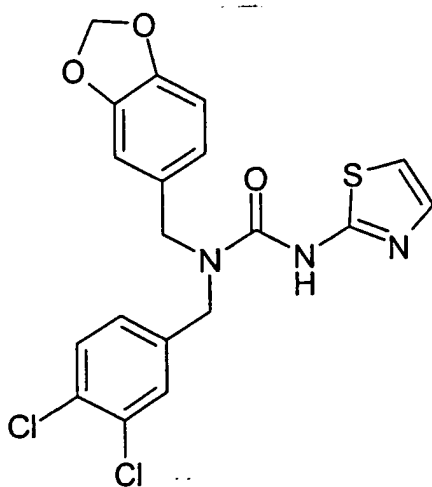
按照一般程序 X，1-(4-氟苯基)-1-正戊基-3-(噻唑-2-基)脲（24 毫克，74.9%）係從(4-氟苯基)-1-正戊基胺（18 毫克，0.1 毫莫耳）製得，而得到標題化合物。

LCMS (m/z): 308 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.87 (t, 3H), 1.30 (m, 4H), 1.58 (m, 2H), 3.71 (t, 2H), 6.87 (d, 1H), 7.24 (m, 4H), 7.29 (d, 1H), 7.60 (br, 1H).

實施例 121

1-(3,4-亞甲二氧基苄基)-1-(3,4-二氯苄基)-3-(噻唑-2-基)脲



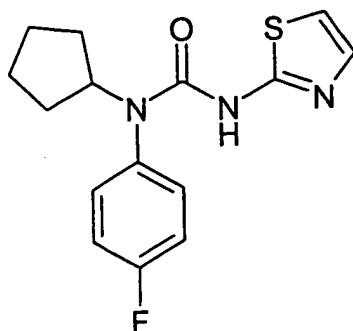
按照一般程序 X，1-(3,4-亞甲二氧基苄基)-1-(3,4-二氯苄基)-3-(噻唑-2-基)脲（29 毫克，66.5%）係從 N-(3,4-亞甲二氧基苄基)-N-(3,4-二氯苄基)胺（30 毫克，0.1 毫莫耳）製得，而得到標題化合物。

LCMS (m/z): 436 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.43 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 5.96 (s, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 8.38 (d, 1H), 9.73 (br, 1H).

實施例 122

1-(4-氟苯基)-1-環戊基-3-(噻唑-2-基)脲



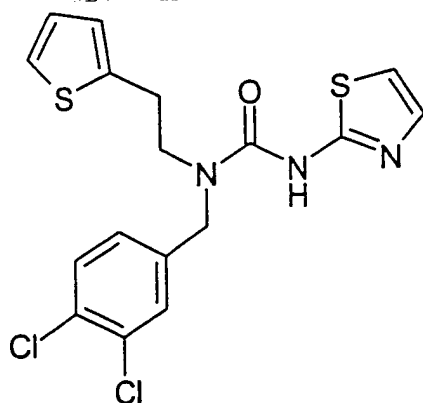
按照一般程序 X，1-(4-氟苯基)-1-環戊基-3-(噻唑-2-基)脲（19 毫克，62.2%）係從(4-氟苯基)環戊基胺（18 毫克，0.1 毫莫耳）製得，而得到標題化合物。

LCMS (m/z): 306 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.25 (m, 4H), 1.55 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 4.85 (p, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.67 (br, 1H), 8.18 (d, 1H).

實施例 123

1-(3,4-二氯苄基)-1-[乙基-(2-噻吩)]-3-(噻唑-2-基)脲



按照一般程序 X，1-(3,4-二氯苄基)-1-[2-(2-噻吩基)乙基]-3-(噻唑-2-基)脲（33 毫克，80.3%）係從 3,4-二氯苄基-

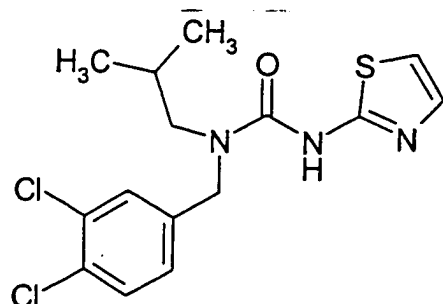
[2-(2-噻吩基)乙基]胺 (28 毫克, 0.1 毫莫耳) 製得, 而得到標題化合物。

LCMS (m/z): 412 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.10 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 4.45 (s, 2H), 6.84 (dd, 2H), 6.94 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 8.02 (d, 1H), 9.74 (br, 1H).

實施例 124

1-(3,4-二氯苄基)-1-異丁基-3-(噻唑-2-基)脲



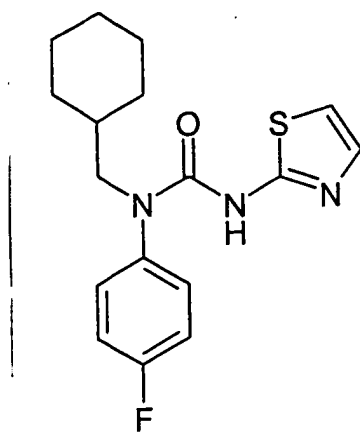
按照一般程序 X, 1-(3,4-二氯苄基)-1-異丁基-3-(噻唑-2-基)脲 (26 毫克, 72.2%) 係從 3,4-二氯苄基異丁基胺 (23 毫克, 0.1 毫莫耳) 製得, 而得到標題化合物。

LCMS (m/z): 358 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.92 (d, 6H), 2.03 (m, 1H), 3.11 (d, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 8.66 (br, 1H).

實施例 125

1-(4-氟苯基)-1-環己基甲基-3-(噻唑-2-基)脲



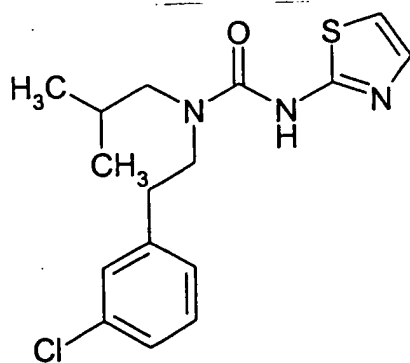
按照一般程序 X，1-(4-氟苯基)-1-環己基甲基-3-(噻唑-2-基)脲（20 毫克，60%）係從環己基甲基 4-氟苯基胺（21 毫克，0.1 毫莫耳）製得，而得到標題化合物。

LCMS (m/z): 334 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.06 (m, 2H), 1.17 (m, 4H), 1.52 (m, 1H), 1.71 (m, 4H), 3.59 (d, 2H), 6.86 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.24-7.31 (m, 4H), 7.64 (br, 1H).

實施例 126

1-(3-氯苯乙基)-1-異丁基-3-(噻唑-2-基)脲



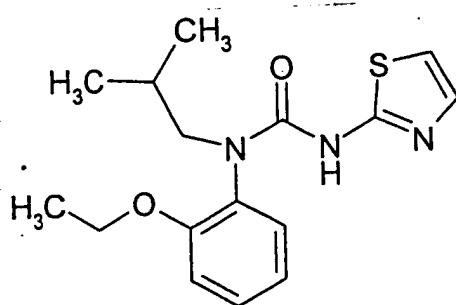
按照一般程序 X，1-(3-氯苯乙基)-1-異丁基-3-(噻唑-2-基)脲（22 毫克，65.3%）係從(3-氯苯乙基)異丁基胺（20 毫克，0.1 毫莫耳）製得，而得到標題化合物。

LCMS (m/z): 338 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.92 (d, 6H), 1.99 (m, 1H), 2.90 (t, 2H), 3.02 (d, 2H), 3.56 (t, 2H), 6.87 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 8.31 (br, 1H).

實施例 127

1-(2-乙氧基苯基)-1-異丁基-3-(噻唑-2-基)脲



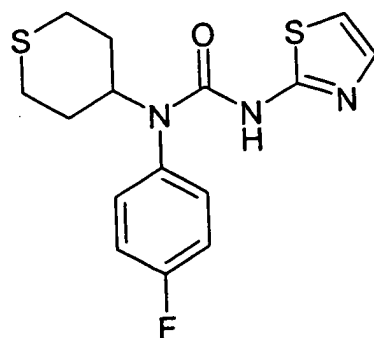
按照一般程序 X，1-(2-乙氧基苯基)-1-異丁基-3-(噻唑-2-基)脲（23 毫克，69%）係從(2-乙氧基苯基)異丁基胺（20 毫克，0.1 毫莫耳）製得，而得到標題化合物。

LCMS (m/z): 320 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.94 (d, 6H), 1.48 (t, 3H), 2.11 (m, 1H), 3.28 (d, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.53 (s, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 8.76 (br, 1H).

實施例 128

1-(4-氟苯基)-1-(4-四氫硫雜吡喃基)-3-(噻唑-2-基)脲



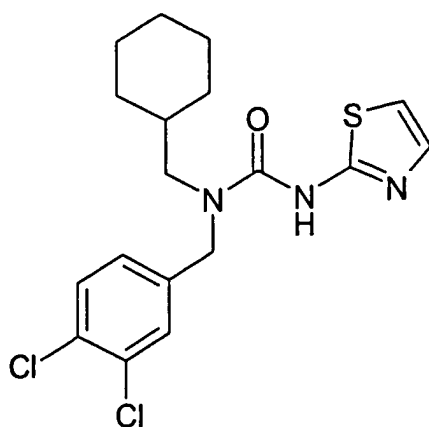
按照一般程序 X，1-(4-氟苯基)-1-(4-四氫硫雜吡喃基)-3-(噻唑-2-基)脲（25 毫克，73.7%）係從 4-氟苯基 4-四氫硫雜吡喃基胺（21 毫克，0.1 毫莫耳）製得，而得到標題化合物。

LCMS (m/z): 338 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.49 (m, 2H), 2.20 (d, 2H), 2.65 (d, 2H), 2.84 (2H), 4.51 (m, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.46 (br, 1H).

實施例 129

1-(3,4-二氯苄基)-1-環己基甲基-3-(噻唑-2-基)脲



按照一般程序 X，1-(3,4-二氯苄基)-1-環己基甲基-3-(噻唑-2-基)脲（30 毫克，75.6%）係從 N-(3,4-二氯苄基)-N-(環己基甲基)胺（26 毫克，0.1 毫莫耳）製得，而得到標題化

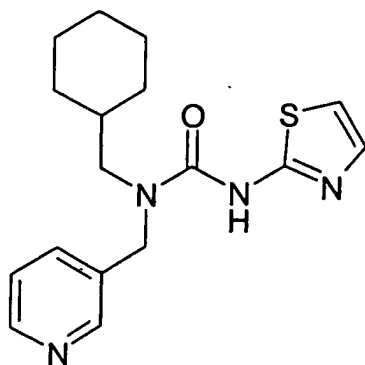
合物。

LCMS (m/z): 398 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.92 (m, 2H), 1.16-1.23 (m, 3H), 1.65-1.74 (m, 6H), 3.11 (d, 2H), 4.58 (s, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.32 (s, 1H), 8.58 (br, 1H).

實施例 130

1-(3-吡啶甲基)-1-(環己基甲基)-3-(噻唑-2-基)脲



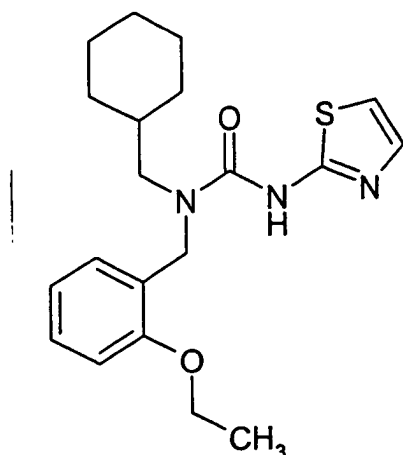
按照一般程序 X，1-(3-吡啶甲基)-1-環己基甲基-3-(噻唑-2-基)脲（26 毫克，78.8%）係從 N-(3-吡啶甲基)-N-(環己基甲基)胺（20 毫克，0.1 毫莫耳）製得，而得到標題化合物。

LCMS (m/z): 331 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.25 (m, 4H), 1.56 (m, 6H), 1.74 (m, 1H), 2.17 (d, 2H), 4.63 (s, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 9.45 (br, 1H).

實施例 131

1-(2-乙氧基苄基)-1-環己基甲基-3-(噻唑-2-基)脲



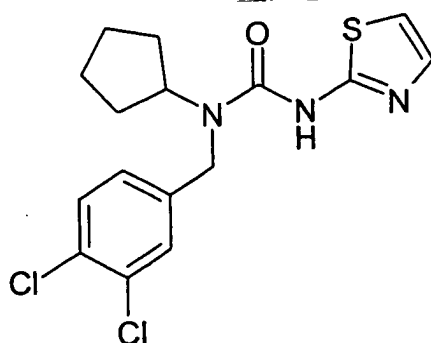
按照一般程序 X，1-(2-乙氧基苄基)-1-環己基甲基-3-(噻唑-2-基)脲（29 毫克，77.7%）係從(2-乙氧基苄基)-N-(環己基甲基)胺（24 毫克，0.1 毫莫耳）製得，而得到標題化合物。

LCMS (m/z): 374 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.98 (m, 2H), 1.6-1.26 (m, 2H), 1.49 (t, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.68-1.84 (m, 6H), 3.28 (d, 2H), 4.14 (q, 2H), 4.53 (s, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.29 (d, 2H), 8.82 (br, 1H).

實施例 132

1-(3,4-二氯苄基)-1-環戊基-3-(噻唑-2-基)脲



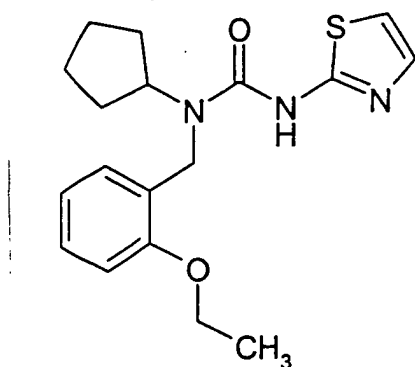
按照一般程序 X，1-(3,4-二氯苄基)-1-環戊基-3-(噻唑-2-基)脲（25 毫克，67.8%）係從 N-(3,4-二氯苄基)-N-環戊基胺（24 毫克，0.1 毫莫耳）製得，而得到標題化合物。

LCMS (m/z): 370 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.29 (m, 2H), 1.48-1.66 (m, 4H), 1.92 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 6.87 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 8.76 (br, 1H).

實施例 133

1-(2-乙氧基苄基)-1-環戊基-3-(噻唑-2-基)脲

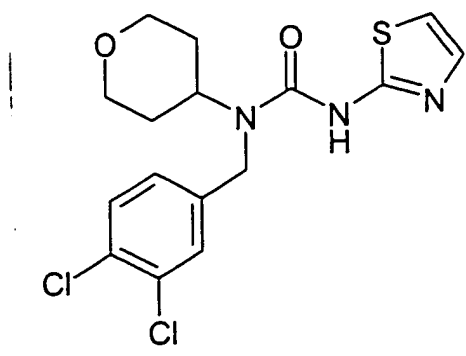


按照一般程序 X，1-(2-乙氧基苄基)-1-環戊基-3-(噻唑-2-基)脲（26 毫克，75.3%）係從(2-乙氧基苄基)-N-環戊基胺（21 毫克，0.1 毫莫耳）製得，而得到標題化合物。

LCMS (m/z): 346 ($M + H$)⁺

實施例 134

1-(3,4-二氯苄基)-1-(4-四氫吡喃基)-3-(噻唑-2-基)脲

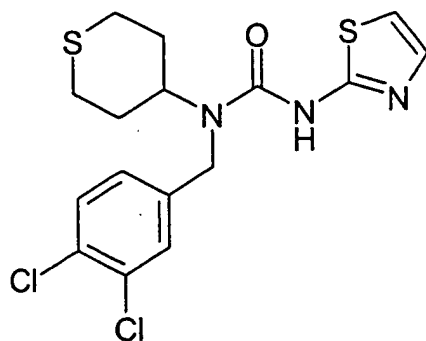


按照一般程序 X，1-(3,4-二氯苄基)-1-(4-四氫吡喃基)-3-(噻唑-2-基)脲（31 毫克，80.5%）係從 N-(3,4-二氯苄基)-N-(4-四氫吡喃基)胺（25 毫克，0.1 毫莫耳）製得，而得到標題化合物。

LCMS (m/z): 386 ($M + H$)⁺

實施例 135

1-(3,4-二氯苄基)-1-(4-四氫硫雜吡喃基)-3-(噻唑-2-基)脲



按照一般程序 X，1-(3,4-二氯苄基)-1-(4-四氫硫雜吡喃基)-3-(噻唑-2-基)脲（33 毫克，82.3%）係從 N-(3,4-二氯苄基)-N-(4-四氫硫雜吡喃基)胺（28 毫克，0.1 毫莫耳）製得，而得到標題化合物。

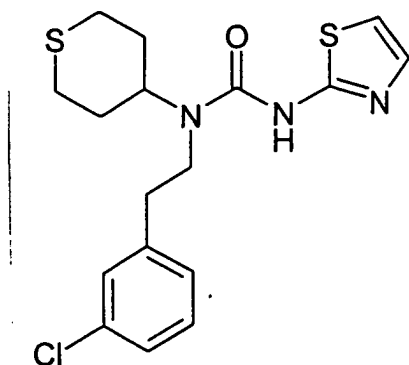
LCMS (m/z): 402 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.25 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 2.04

(m, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 8.45 (br, 1H).

實施例 136

1-(3-氯苯乙基)-1-(4-四氫硫雜吡喃基)-3-(噻唑-2-基)脲



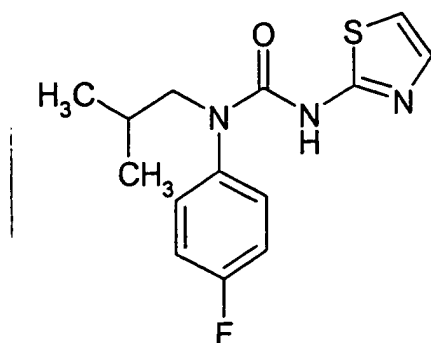
按照一般程序 X，1-(3-氯苯乙基)-1-(4-四氫硫雜吡喃基)-3-(噻唑-2-基)脲（25 毫克，65.3%）係從 N-(3-氯苯乙基)-N-(4-四氫硫雜吡喃基)胺（26 毫克，0.1 毫莫耳）製得，而得到標題化合物。

LCMS (m/z): 382 ($M + 1$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.24 (m, 2H), 1.87 (t, 2H), 2.63-2.75 (m, 4H), 2.89 (t, 2H), 3.47 (t, 2H), 4.08 (m, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 9.14 (br, 1H).

實施例 137

1-(4-氟苯基)-1-異丁基-3-(噻唑-2-基)脲



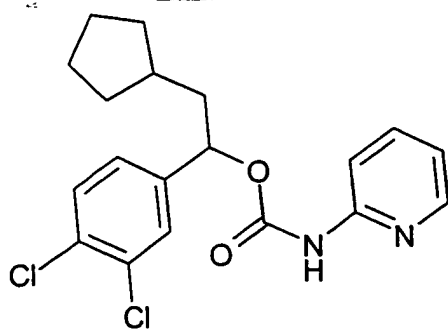
按照一般程序 X，1-(4-氟苯基)-1-(異丁基)-3-(噻唑-2-基)脲（19 毫克，64.8%）係從 N-(4-氟苯基)-N-異丁基胺（16 毫克，0.1 毫莫耳）製得，而得到標題化合物。

LCMS (m/z): 294 ($M + 1$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.96 (d, 6H), 2.82 (m, 1H), 4.13 (d, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 8.28 (br, 1H).

實施例 138

吡啶-2-基胺基甲酸 2-環戊基-1-(3,4-二氯苯基)乙酯



在環戊基乙酸（0.64 克，5.00 毫莫耳）於 DCM（50 毫升）之溶液中，加入鹽酸 N,O-二甲基羥基胺（0.80 克，5.00 毫莫耳）和三乙基胺（0.696 毫升，5.00 毫莫耳）。使混合物於 rt 下攪拌 5 分鐘。將 DCC（1.03 克，5.00 毫莫耳

）添加至溶液中。在 3 h 之後，使溶液在真空中濃縮，將殘餘物懸浮於最小量的乙酮中，並藉過濾除去不溶的白色固體。將濾液蒸發至乾燥。以使用己烷-乙酸乙酯（95：5 至 70：30）作為沖提液之矽凝膠層析後，得到 N,O-二甲基環戊基醯胺（0.72 克，84.2%），為白色固體。

LC-MS (m/z): 172 ($M + 1$)⁺

將溶於 THF（25 毫升）中之金屬鎂（0.073 克，3.00 毫莫耳）用 1-溴-3,4-二氯苯（0.565 克，2.50 毫莫耳）處理。添加催化量的碘（0.005 克），在 rt 下攪拌溶液，直到橙色消失。將 N,O-二甲基環戊基醯胺（0.43 克，2.50 毫莫耳）添加至反應混合物中。在 4 h 之後，對混合物進行水溶液增濃處理。在真空中濃縮後得到 1-(3,4-二氯苯基)-2-環戊基乙醇（0.613 克，94.5%），為一種油。

於 -20°C 將溶於 DCM（10 毫升）之 1-(3,4-二氯苯基)-2-環戊基乙醇（0.259 克，1.0 毫莫耳）用 TEA（0.2 毫升，1.50 毫莫耳）和光氣（0.75 毫升，1.50 毫莫耳，於 20% 甲苯）處理。在 3 h 之後，在真空中除去過量的光氣和三乙基胺，得到所欲產物氯甲酸 1-(3,4-二氯苯基)-2-環戊基乙酯（0.25 克，77.6%），為一種油。

在氯甲酸 1-(3,4-二氯苯基)-2-環戊基乙酯（0.16 克，0.50 毫莫耳）於 DCM（5 毫升）之溶液中加入 DIEA（0.17 毫升，1.0 毫莫耳）和 2-胺基吡啶（0.047 克，0.5 毫莫耳）。對混合物進行水溶液增濃處理。在真空中濃縮後得到吡啶-2-基胺基甲酸 2-環戊基-1-(3,4-二氯苯基)乙酯（0.153 克

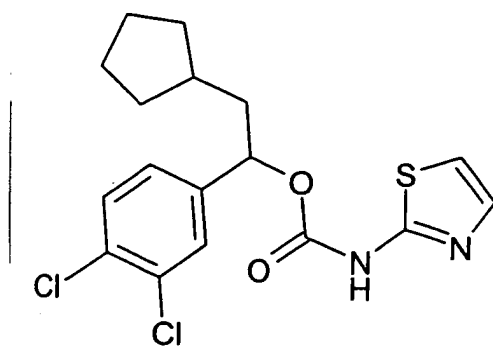
， 80.9%) ， 爲一種油。

LCMS (m/z): 379 ($M + 1$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.12-1.24 (m, 2H), 1.50-1.54 (m, 4H), 1.58 (m, 2H), 1.76-1.83 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 5.62 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 9.46 (br, 1H).

實施例 139

1,3-噻唑-2-基胺基甲酸 2-環戊基-1-(3,4-二氯苯基)乙酯



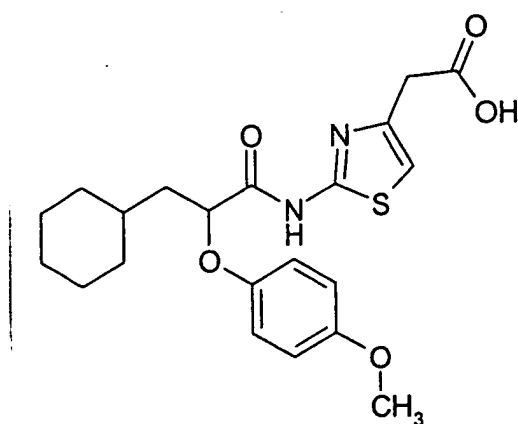
根據一般程序 T，氯甲酸 1-(3,4-二氯苯基)-2-環戊基乙酯 (0.16 克，0.50 毫莫耳) 係從 1-(3,4-二氯苯基)-2-環戊基乙醇合成。使該氯甲酸酯接受使用 2-胺基噻唑之一般程序 U，得到 1,3-噻唑-2-基胺基甲酸 2-環戊基-1-(3,4-二氯苯基)乙酯 (0.175 克，90.9%) 爲一種油。

LCMS (m/z): 385 ($M + 1$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.94-1.12 (m, 2H), 1.46-1.60 (m, 6H), 1.70-1.82 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 4.64 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.54 (dd, 1H), 9.62 (br, 1H).

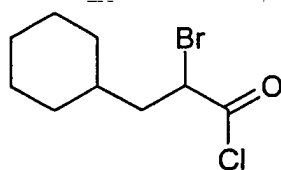
實施例 140

(2-[3-環己基-2-(4-甲氧基苯氧基)丙醯氨基]噻唑-4-基)乙酸



步驟 A：

2-溴-3-環己基丙醯氯之製備



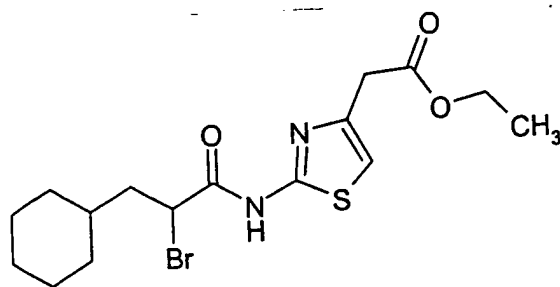
將 3-環己基丙酸（14.9 克，95.7 毫莫耳）溶於 CCl_4 （15 毫升），添加 SOCl_2 （27.6 毫升，382.9 毫莫耳），並使反應混合物於 65°C 加熱 30 分鐘。使反應混合物冷卻，連續添加細磨成粉的 N-溴琥珀醯亞胺（20.4 克，114.8 毫莫耳），然後添加額外的 CCl_4 （75 毫升），最後添加 15 滴的 48% 溴化氫。使反應混合物於 70°C 加熱 10 分鐘，然後於 85°C 加熱，直到反應顏色變成淡黃色（約 2 小時）。

使反應混合物冷卻到 RT，然後在減壓下除去溶劑和過量的亞硫醯氯。將殘餘物抽吸過濾，固體則用 CCl_4 （2x30 毫升）洗滌。除去溶液，利用短路管柱蒸餾殘餘物，得到一種油。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 4.43 (t, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.65 (m, 5H), 1.36 (m, 1H), 1.14 (m, 3H), 0.92 (m, 2H).

步驟 B :

[2-(2-溴-3-環己基丙醯胺基)噻唑-4-基]乙酸乙酯之製備



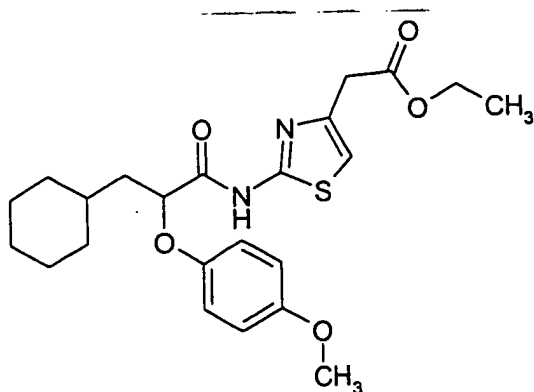
將上 2-溴-3-環己基丙醯氨 (1.0 克, 3.94 毫莫耳) 溶於 THF (15 毫升) 中, 添加 2-胺基-4-噻唑乙酸乙酯 (1.5 克, 7.9 毫莫耳), 靜置過夜。添加額外的 THF (20 毫升), 然後過濾反應混合物。在真空中蒸發濾液後得到黃色油。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 選列數據 δ 12.59 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.71 (t, 3H), 4.09 (t, 2H), 3.70 (s, 2H), 1.18 (t, 3H).

HPLC-MS (方法 B): m/z = 405 ($M+1$); R_t = 4.61 分

步驟 C :

[2-(3-環己基-2-(4-甲氧基苯氧基)丙醯胺基)噻唑-4-基]乙酸乙酯之製備



將上[2-(2-溴-3-環己基丙醯胺基)噻唑-4-基]乙酸乙酯 (0.3 克, 0.74 毫莫耳) 溶於 DMF (10 毫升) 中, 添加碳酸鉀 (0.51 克, 3.72 毫莫耳) 及添加 4-甲氧基酚 (0.28 克, 2.23 毫莫耳), 於 50°C 下靜置約 15 分鐘, 然後使反應混合物於 75°C 下靜置過夜。將反應混合物倒入水 (30 毫升) 中, 並用 EtOAc (50 毫升) 萃取, 再次用水 (3x15 毫升) 洗滌。

在真空中除去溶劑後得到棕色油, 其係於 Waters Deltprep 4000 上純化 (20→90% CH₃CN 40 分鐘, 20 毫升/分鐘, R_t = 35 分, 溶劑 A = 水, 溶劑 B = CH₃CN, 溶劑 C = 0.5% TFA/水)。

HPLC-MS (方法 B): m/z = 447(M+1); R_t = 4.92

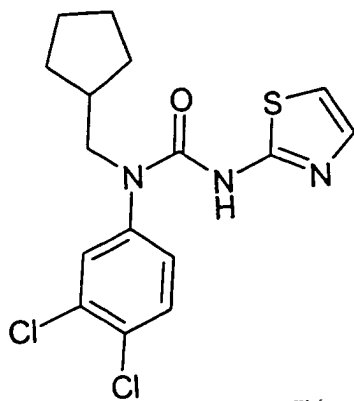
步驟 D:

將上[2-(3-環己基-2-(4-甲氧基苯氧基)丙醯胺基)噻唑-4-基]乙酸乙酯 (0.05 克, 0.11 毫莫耳) 溶於 EtOH (5 毫升) 中, 添加 NaOH (1N, 1 毫升) 並使反應混合物靜置 2 小時。在真空中蒸發溶劑, 添加水 (5 毫升) 及用 1N HCl 調整 pH 至酸性。將所得沈澱物過濾, 用水洗滌及在真空烘箱中乾燥, 得到標題化合物。

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 選列數據 δ 12.51 (s, 1H), 12.41 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.84 (s, 4H), 4.85 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.60 (s, 2H).

HPLC-MS (方法 B): m/z = 419 (M+1); R_t = 4.74 分

實施例 141

1-環戊基甲基-1-(3,4-二氯苯基)-3-(噻唑-2-基)脲

在圓底燒瓶中，將 3,4-二氯苯胺（16.1 克，100 毫莫耳）溶於無水 THF（200 毫升）中，然後將環戊基羧基醛（9.81 克，100 毫莫耳）添加至該溶液中，並於 rt 下攪拌 10 分鐘。將分子篩（4 克，4A⁰）添加至反應混合物中，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉（21.1 克，200 毫莫耳），並使混合物於 25°C 下攪拌 12 h。然後將反應混合物經由矽凝膠過濾，用飽和碳酸氫鈉（200 毫升）洗滌及用乙酸乙酯（3x200 毫升）萃取。將有機萃出液合併，乾燥（硫酸鈉），過濾及在真空中濃縮，得到 N-環戊基甲基-3,4-二氯苯胺（23.8 克，98.7%），為一種油（LC-MS: m/z = 245 ($M + 1$), R_t = 2.92 分）。

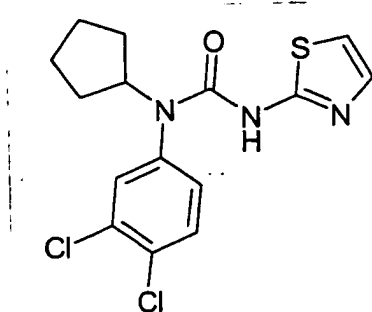
將 N-環戊基甲基-3,4-二氯苯胺（1.21 克，5.00 毫莫耳）溶於無水 DCM（25 毫升）中，然後將三乙基胺（1.4 毫升，10.0 毫莫耳）添加至該溶液中。然後於 -20°C 下添加三光氣（2.97 克，10.0 毫莫耳），攪拌所得混合物並使其在 3 h 內溫熱至 25°C。當溫熱到 rt 時，將 2-胺基噻唑（0.50 克

， 5.0 毫莫耳）添加至反應混合物中，並攪拌 12 h。接著進行 TLC 和 LC-MS，當起始物消耗完，將混合物用水（50 毫升）洗滌，並用乙酸乙酯（3x50 毫升）萃取。將有機萃出液合併，乾燥（硫酸鈉），過濾及在真空中濃縮，得到 1-環戊基甲基-1-(3,4-二氯苯基)-3-(噻唑-2-基)脲（1.42 克，76.5%），為淺黃色固體。

LC-MS: m/z 371 ($M + 1$)⁺

實施例 142

1-環戊基-1-(3,4-二氯苯基)-3-(噻唑-2-基)脲



將三乙醯氧基硼氫化鈉（5.3 克，25.0 毫莫耳）分批添加至攪拌過的 3,4-二氯苯胺（1.62 克，10.0 毫莫耳）、環戊酮（1.80 毫升，20.0 毫莫耳）和乙酸（3.4 毫升，60.0 毫莫耳）於 75 毫升 1,2-二氯乙烷中之溶液內。使所得懸浮液於 25°C 下攪拌 48 h。以碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯對反應混合物進行水溶液增濃處理。將合併的有機萃出液乾燥及在真空中濃縮，得到 N-環戊基-3,4-二氯苯胺，其未經進一步純化即供使用。

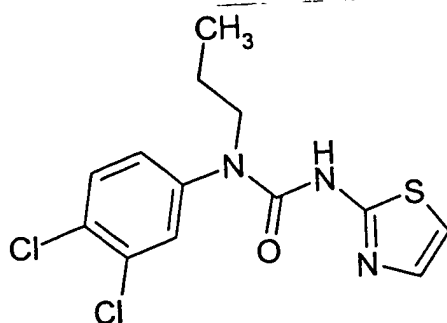
將羰基二咪唑（178 毫克，1.1 毫莫耳）添加至 N-環戊

基-3,4-二氯苯胺（230 毫克，1.0 毫莫耳）之 THF 溶液中。使混合物於 25°C 下攪拌 1 h，在該時間之後，添加 2-胺基噻唑（100 毫克，1.0 毫莫耳）。然後使反應於 25°C 下攪拌 16 h。將反應混合物濃縮，殘餘物則藉由矽凝膠管柱純化，得到 1-環戊基-1-(3,4-二氯苯基)-3-(噻唑-2-基)脲（30 毫克，10% 產率）。

LC-MS: m/z 379 ($M + 1$)⁺

實施例 143

1-(3,4-二氯苯基)-1-丙基-3-噻唑-2-基脲



將 2-胺基噻唑（5.0 克，50.0 毫莫耳）溶於 DCE（20 毫升）中，然後將經固體承載之 2-(4-甲醯基-3-甲氧基苯氧基)乙基聚苯乙烯（6.9 克，10.0 毫莫耳，負載：1.46 毫莫耳/克）添加至該溶液中，並攪拌 30 分鐘。將乙酸（2.1 毫升，5.0 毫莫耳）添加至該混合物中，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉（10.56 克，50.0 毫莫耳）。將樹脂混合物於 rt 下震盪 16 h，然後用三個循環的 DMF/甲醇/DCM 洗滌。然後將樹脂在真空中乾燥，得到經固體承載之 2-胺基噻唑。

在 DCM（25 毫升）和二異丙基乙基胺（7.63 毫升，

43.8 毫莫耳) 存在下，將對應的上述經承載起始物 2-胺基噻唑基-N-2-(3-甲氧基苄氧基)乙基聚苯乙烯 (5.0 克, 7.3 毫莫耳) 用三光氣 (5.30 克, 17.8 毫莫耳) 處理。然後用 DCM 洗滌在固體載體上的產物。然後使樹脂在真空中乾燥，得到對應的胺基甲醯氯 N-[2-(3-甲氧基苄氧基)乙基聚苯乙烯-2-胺基噻唑基氯。

在 DCE (25 毫升) 和二異丙基乙基胺 (2.54 毫升, 14.6 毫莫耳) 存在下，將該對應的胺基甲醯氯樹脂 (1.0 克, 1.46 毫莫耳) 用 3,4-二氯苯胺 (1.17 克, 7.30 毫莫耳) 處理，然後將固體載體上的產物用三個循環的 DMF/甲醇/DCM 洗滌，在真空中乾燥，而得到對應的脲 N[2-(3-甲氧基苄氧基)乙基聚苯乙烯-2-胺基噻唑基-N'-3,4-二氯苯基脲。

在對應的脲 (N[2-(3-甲氧基苄氧基)乙基聚苯乙烯-2-胺基噻唑基-N'-3,4-二氯苯基脲) (0.117 克, 0.73 毫莫耳) 中加入第三丁醇鉀 (3.65 毫升, 3.65 毫莫耳, 於 THF 中之 1M 溶液)。將樹脂混合物於 rt 下震盪 1 h，然後將 1-溴丙烷 (0.332 毫升, 3.65 毫莫耳) 添加至該樹脂混合物，然後震盪 16 h。然後將在固體載體上的產物用三個循環的 DMF/甲醇/DCM 洗滌，在真空中乾燥，而得到對應的丙基化脲：N[2-(3-甲氧基苄氧基)乙基聚苯乙烯-2-胺基噻唑基,N'-3,4-(二氯苯基)-N'-丙基脲。

然後將上述對應的脲用 TFA (5 毫升, 5% DCM 溶液) 處理，以裂解固體載體，而得到標題化合物：1-(3,4-二氯

苯基)-1-丙基-3-噻唑-2-基脲 (0.163 克, 67.9%) , 為淺黃色固體。

LC-MS: m/z 331 ($M + 1$)⁺

生物學檢驗

葡萄糖激酶活性分析(I)

葡萄糖激酶活性係以光譜測定法分析偶聯至葡萄糖 6-磷酸酯脫氫酶, 以測定葡萄糖激酶的化合物活化作用。最終的分析含有: 50 mM Hepes, pH 7.1, 50 mM KCl, 5 mM MgCl₂, 2 mM 二硫蘇糖醇, 0.6 mM NADP, 1 mM ATP, 0.195 μ M G-6-P 脫氫酶 (得自 Sigma), 15 nM 重組人類葡萄糖激酶。該葡萄糖激酶是以一個 N-末端 His-標籤 ((His)8-VEQILA.....Q466) 截去 N-末端的人類肝臟葡萄糖激酶, 且係在大腸桿菌中表現為一種具有可比肝臟萃取 GK 酶活性的可溶性蛋白質。此葡萄糖激酶是來自人類肝臟的少數接合變體 (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 88, 7294-7297(1991))。如所述者, 該基因係經截去 N-末端且具有一個 His-標籤 ((His)8-VEQILA.....Q466), 根據標準程序。該經截端形式同時代表來自肝臟的 GK 變體和胰葡萄糖激酶, 胺基酸序列係沿前 15 個胺基酸以 N-末端方式完全地保留。蛋白質係於 T7 啟動子的控制下, 在大腸桿菌 BL21 DE3 中表現為可溶性蛋白質。該經 His-標示, 截去 N-末端之重組葡萄糖激酶的酶活性可比肝臟萃取的 GK。經 His-標示之人類葡萄糖激酶 (hGK) 的純化係進行如下: 將取自

50 毫升培養物的大腸桿菌細胞小片再懸浮於 5 毫升萃取緩衝液 A (25 mM HEPES , pH 8.0 , 1 mM MgCl_2 , 150 mM NaCl , 2 mM 巰基乙醇) 中 , 伴隨著添加 0.25 毫克/毫升溶菌酶和 50 微克/毫升疊氮化鈉。在室溫下 5 分鐘之後 , 添加 5 毫升萃取緩衝液 B (1.5 M NaCl , 100 mM CaCl_2 , 100 mM MgCl_2 , 0.02 毫克/毫升 DN 酶 1 , 蛋白酶抑制劑藥片 : 1 個藥片大約 20 毫升緩衝液) 。然後使萃出液於 15.000 g 離心 30 分鐘。將所得上層清液裝填至 1 毫升荷有 Ni^{2+} 之金屬螯合物親和力層析 (MCAC) 管柱上。將管柱用 2 體積含 20 mM 咪唑的緩衝液 A 洗滌 , 而所結合的經 his-標示之 hGK 則接著利用 20 分鐘的 20 至 500 mM 咪唑於緩衝液 A 中的梯度來沖提。利用 SDS-凝膠電泳來檢驗餾份 , 並收集含有 hGK (MW : 52Kda) 的餾份。最後 , 利用凝膠過濾步驟做最終的精煉及緩衝液交換。將含 hGK 的餾份裝填至一個 Superdex 75 (16/60) 凝膠過濾管柱上 , 並用緩衝液 B (25 mM HEPES , pH 8.0 , 1 mM MgCl_2 , 150 mM NaCl , 1 mM 二硫蘇糖醇) 沖提。純化的 hGK 係藉由 SDS-凝膠電泳和 MALDI 質譜分析法來檢驗 , 最後在冷凍之前加入 20% 甘油。從 50 毫升大腸桿菌培養物得到的產率一般大約為 2-3 毫克 hGK , 具有 >90% 的純度。

將所欲試驗的化合物以最終 2.5% DMSO 濃度且以足以得到所欲化合物濃度 (例如 50 μM) 的量加至井內。在將葡萄糖添加至 2 mM 的最終濃度之後開始反應。此分析使用一個 96-井 UV 盤 , 而所使用的最終分析體積為 200 微升/井

。使該盤於 25°C 下培育 5 分鐘，而動力學則係在 SpectraMax 中於 340 nm 下每 30 秒測量一次，持續 5 分鐘。在已經自“空白”（其不含葡萄糖激酶，亦不含化合物）減去之後，對各化合物所得結果係以相較於在不含化合物之分析中的葡萄糖激酶酵素活化作用來表示為葡萄糖激酶活性的倍數活化作用。在實施例每一例中的化合物在此分析中皆展現出葡萄糖激酶的活化作用。濃度在 30 μ M 或以下之化合物得到比不含化合物之分析所得結果高出 1.3 倍的葡萄糖激酶活性，其則被視為葡萄糖激酶的活化子。

雖然本發明已經參考其某些較佳具體實例加以敘述和舉例說明，但熟習該項技術者將瞭解，各種變化、改良和代換可在其中做出而不脫離本發明之精神與範疇。舉例言之，如本文所述之較佳劑量以外的有效劑量，可因為所欲治療之哺乳動物對於葡萄糖激酶不足所媒介疾病反應性的變化結果而加以應用。同樣地，所觀察到的特異藥理學反應，可能根據及依據所選擇之特定活性化合物或是否有醫藥載劑存在，以及所採用之配方種類和投藥模式而改變，而這類預期的變化和結果上的差異係根據本發明之目的和實施而已設想在內。

肆、中文發明摘要

本發明係關於通式(I)化合物，其為葡萄糖激酶（GK）的活化子，且其可用來管理、治療、控制或輔助治療其中增加葡萄糖激酶活性係有所裨益的疾病或症狀，例如 IGT、症候群 X、第 2 型糖尿病、第 1 型糖尿病、血脂代謝異常、高脂血症、高血壓及肥胖等疾病。

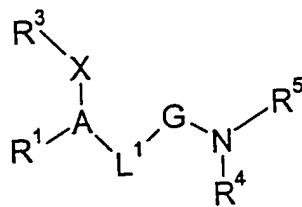
伍、英文發明摘要

This invention relates to compounds of the general formula (I) which are activators of glucokinase (GK), and which may be useful for the management, treatment, control, or adjunct treatment of diseases or conditions, where increasing glucokinase activity is beneficial, for example diseases such as IGT, Syndrome X, type 2 diabetes, type 1 diabetes, dyslipidemia, hyperlipidemia, hypertension, and obesity.

陸、(一)、本案指定代表圖爲：第 (無) 圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)

年 月 日修(更)正
96. 6. 28

公告本

發明專利說明書

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 92100480 ※IPC分類： A61K 31/44, A61P 3/10

※ 申請日期： 92. 1. 10

壹、發明名稱

(中文) 作為治療劑之醯胺衍生物

(英文) AMIDE DERIVATIVES AS THERAPEUTIC AGENTS

貳、發明人 (共 7 人)

發明人 1 (如發明人超過一人，請填說明書發明人續頁)

姓名：(中文) 慕斯塔發·谷瑟爾

(英文) GUZEL, Mustafa

(中文) 美國，北卡羅來納州 27282，詹姆士城，剛史密斯
住居所地址： 街 4058 號

(英文) 4058 Gunsmith Court, Jamestown, NC 27282, USA

國籍：(中文) 土耳其

(英文) Turkey

參、申請人 (共 1 人)

申請人 1 (如發明人超過一人，請填說明書申請人續頁)

姓名或名稱：(中文) 諾佛·儂迪克股份有限公司

(英文) NOVO NORDISK A/S

住居所或營業所地址：(中文) 丹麥 2880，貝格史法爾德，諾佛路

(英文) Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Denmark

國籍：(中文) 丹麥

(英文) Denmark

代表人：(中文) 拉爾斯 貝勒 尼爾森

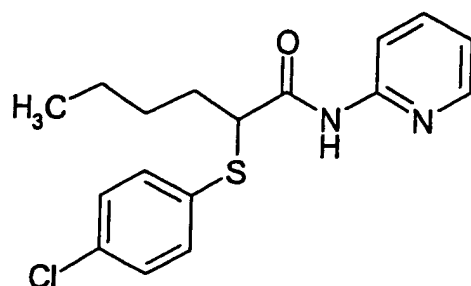
(英文) Lars Balzer Nielsen

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

年 月 日修(更)正第 頁
96 6 28

實施例 27

2-(4-氯-苯硫基)-己酸吡啶-2-基醯胺



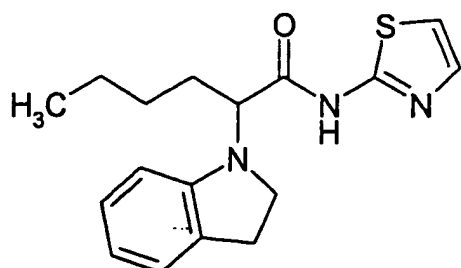
按照一般程序 E，使 2-(4-氯苯硫基)己酸（64 毫克，0.25 毫莫耳）於 THF（3 毫升）中之溶液與 2-胺基吡啶（56 毫克，0.6 毫莫耳）反應，獲得 2-(4-氯-苯硫基)-己酸吡啶-2-基醯胺（70 毫克，85%）。

LCMS (m/z): 335 ($M + H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.91 (t, 3H), 1.35-1.56 (m, 4H), 1.82-1.87 (m, 1H), 1.96-2.02 (m, 1H), 3.73 (t, 1H), 7.03-7.06 (m, 1H), 7.22-7.25 (m, 2H), 7.30-7.33 (m, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.26-8.28 (m, 1H), 8.80 (br, 1H).

實施例 28

2-(吡啶-1-基)-N-(1,3-噻唑-2-基)己醯胺



如一般程序 E 中所述者，2-溴-N-1,3-噻唑-2-基庚醯胺係從 2-溴己酸（0.19 克，1 毫莫耳）和 2-胺基噻唑（0.1 克

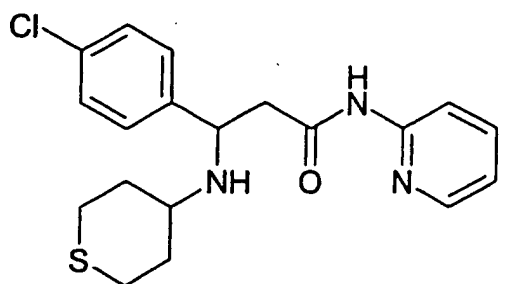
年 月 日修(更)正 96. 6. 28

，1 毫莫耳）製得。在此反應混合物中加入吡啶（0.3 克，2.5 毫莫耳），並於 80°C 攪拌 12 h。將反應混合物濃縮並藉由管柱層析（矽凝膠，10-20% 乙酸乙酯於己烷中）純化，獲得 2-(吡啶-1-基)-N-(1,3-噁唑-2-基)己醯胺（120 毫克，38%）。

LCMS (m/z): 316 ($M + H$)⁺

實施例 29

3-(4-氯苯基)-N-吡啶-2-基-3-(四氫-2H-硫吡喃-4-基胺基)丙醯胺



按照一般程序 F，3-(4-氯苯基)-N-吡啶-2-基-3-(四氫-2H-硫吡喃-4-基胺基)丙醯胺（206 毫克，55%）係從 3-N-Boc-3-(4-氯苯基)丙酸（300 毫克，1 毫莫耳）、2-胺基吡啶（225 毫克，2.4 毫莫耳）和 4-四氫硫吡喃酮（127 毫克，1.1 毫莫耳）製得。

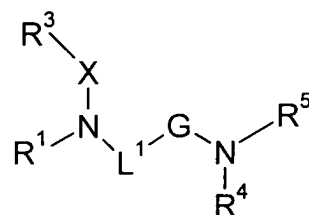
LCMS (m/z): 377 ($M + 2 H$)⁺

實施例 30

3-(4-氯苯基)-3-(四氫-2H-硫吡喃-4-基胺基)-N-1,3-噁唑-2-基丙醯胺

拾、申請專利範圍

1. 一種通式(III)之化合物，



(III)

其中

G 是 -C(O)-；以及

X 是直接鍵、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O₂)-或-N(R⁶)-，其中

R⁶ 是氫或 C₁-C₁₀-烷基，其可依選擇被一或多個取代基 R¹⁶、R¹⁷ 和 R¹⁸ 取代，且

L¹ 是 -(CH₂)_n-C(R⁹)(R¹⁰)-Y-或直接鍵，其中

n 是 1 至 6 的整數，

R⁹ 與 R¹⁰ 係彼此獨立地選自於依選擇被一或多個取代基 R¹⁹、R²⁰ 和 R²¹ 取代的 C₁-C₁₀-烷基或 C₃-C₁₂-環烷基；或是選自於依選擇被一或多個取代基 R⁴⁰、R⁴¹、R⁴² 和 R⁴³ 取代的 C₆-C₁₈-芳基，

m 是 0 至 1 的整數，及

Y 是直接鍵、-O-或-N(R⁷)-，其中

R⁷ 是氫或 C₁-C₁₀-烷基，其可依選擇被一或多個取代基 R²²、R²³ 和 R²⁴ 取代；

或者

X 是伸烷基，其可依選擇被一或多個取代基 R²⁵、R²⁶ 和 R²⁷ 取代，或是直接鍵，且

L^1 是 $-O-$ 或 $-N(R^8)-$ ，其中

R^8 是氫或 C_1-C_{10} -烷基，其可依選擇被一或多個取代基 R^{28} 、 R^{29} 和 R^{30} 取代；

R^3 係選自於依選擇經一或多個取代基 R^{34} 、 R^{35} 和 R^{36} 取代之 C_{3-8} -環烷基及 C_{3-8} -雜環基；

R^1 係選自於依選擇經一或多個取代基 R^{34} 、 R^{35} 和 R^{36} 取代之 C_{3-8} -環烷基及 C_{3-8} -雜環基；

R^4 是氫；及

R^5 是五或六員雜芳基，其係依選擇經一或多個取代基 R^{48} 、 R^{49} 、 R^{50} 和 R^{51} 取代；

其中

R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{34} 、 R^{35} 和 R^{36} 係彼此獨立地選自於：

$-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCF_2CHF_2$ 、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-NR^{52}R^{53}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-NR^{52}S(O)_2R^{53}$ 、 $-S(O)_2NR^{52}R^{53}$ 、 $-S(O)NR^{52}R^{53}$ 、 $-S(O)R^{52}$ 、 $-S(O)_2R^{52}$ 、 $-C(O)NR^{52}R^{53}$ 、 $-OC(O)NR^{52}R^{53}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{53}$ 、 $-CH_2C(O)NR^{52}R^{53}$ 、 $-OCH_2C(O)NR^{52}R^{53}$ 、 $-CH_2OR^{52}$ 、 $-CH_2NR^{52}R^{53}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 和 $-C(O)OR^{52}$ ；

C_{2-6} -烯基和 C_{2-6} -炔基，其可依選擇經一或多個選自於 $-CN-$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-NR^{52}R^{53}$ 及 C_{1-6} -烷基的取代基取代；

C_{3-8} -環烷基、 C_{4-8} -環烯基、 C_3-C_{12} -雜環基、 C_{3-8} -環烷基- C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -環烷基- C_{1-6} -烷氧基、 C_{3-8} -環烷氧基、 C_{3-8} -環烷基- C_{1-6} -烷硫基、 C_{3-8} -環烷硫基、 C_{3-8} -環烷基- C_{2-6} -烯基、 C_{3-8} -環烷基- C_{2-6} -炔基、 C_{4-8} -環烯基- C_{1-6} -烷基、 C_{4-8} -環烯基- C_{2-6} -烯基、 C_{4-8} -環烯基- C_{2-6} -炔基、 C_3-C_{12} -雜環基- C_{1-6} -烷基、 C_3-C_{12} -雜環基- C_{2-6} -烯基、 C_3-C_{12} -雜環基- C_{2-6} -炔基、 C_6-C_{18} -芳基、芳氧基、芳氧羰基、芳醯基、 C_6-C_{18} -芳基- C_{1-6} -烷氧基、 C_6-C_{18} -芳基- C_{1-6} -烷基、 C_6-C_{18} -芳基- C_{2-6} -烯基、 C_6-C_{18} -芳基- C_{2-6} -炔基、 C_4-C_{18} -雜芳基、 C_4-C_{18} -雜芳基- C_{1-6} -烷基、 C_4-C_{18} -雜芳基- C_{2-6} -烯基及 C_4-C_{18} -雜芳基- C_{2-6} -炔基，其中的 C_6-C_{18} -芳基和 C_4-C_{18} -雜芳基部分可依選擇經一或多個選自於鹵素、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-NR^{52}R^{53}$ 及 C_{1-6} -烷基的取代基取代；

R^{40} 、 R^{41} 、 R^{42} 和 R^{43} 係彼此獨立地選自於：

鹵素、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCF_2CHF_2$ 、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-NR^{52}R^{53}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-NR^{52}S(O)_2R^{53}$ 、 $-S(O)_2NR^{52}R^{53}$ 、 $-S(O)NR^{52}R^{53}$ 、 $-S(O)R^{52}$ 、 $-S(O)_2R^{52}$ 、 $-C(O)NR^{52}R^{53}$ 、 $-OC(O)NR^{52}R^{53}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{53}$ 、 $-CH_2C(O)NR^{52}R^{53}$ 、 $-OCH_2C(O)NR^{52}R^{53}$ 、 $-CH_2OR^{52}$ 、 $-CH_2NR^{52}R^{53}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 和 $-C(O)OR^{52}$ ；

C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基和 C_{2-6} -炔基，其可依選擇經一或多個選自於 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-NR^{52}R^{53}$ 及

C₁₋₆-烷基的取代基取代；

C₃₋₈-環烷基、C₄₋₈-環烯基、C₃-C₁₂-雜環基、C₃₋₈-環烷基-C₁₋₆-烷基、C₃₋₈-環烷基-C₁₋₆-烷氧基、C₃₋₈-環烷氧基、C₃₋₈-環烷基-C₁₋₆-烷硫基、C₃₋₈-環烷硫基、C₃₋₈-環烷基-C₂₋₆-烯基、C₃₋₈-環烷基-C₂₋₆-炔基、C₄₋₈-環烯基-C₁₋₆-烷基、C₄₋₈-環烯基-C₂₋₆-烯基、C₄₋₈-環烯基-C₂₋₆-炔基、C₃-C₁₂-雜環基-C₁₋₆-烷基、C₃-C₁₂-雜環基-C₂₋₆-烯基、C₃-C₁₂-雜環基-C₂₋₆-炔基、C₆-C₁₈-芳基、芳氧基、芳氧羰基、芳醯基、C₆-C₁₈-芳基-C₁₋₆-烷氧基、C₆-C₁₈-芳基-C₁₋₆-烷基、C₆-C₁₈-芳基-C₂₋₆-烯基、C₆-C₁₈-芳基-C₂₋₆-炔基、C₄-C₁₈-雜芳基、C₄-C₁₈-雜芳基-C₁₋₆-烷基、C₄-C₁₈-雜芳基-C₂₋₆-烯基及 C₄-C₁₈-雜芳基-C₂₋₆-炔基，其中的 C₆-C₁₈-芳基和 C₄-C₁₈-雜芳基部分可依選擇經一或多個選自於鹵素、-C(O)OR⁵²、-CN、-CF₃、-OCF₃、-NO₂、-OR⁵²、-NR⁵²R⁵³及 C₁₋₆-烷基的取代基取代；

以及

在相鄰碳原子上之 R⁴⁰、R⁴¹、R⁴² 和 R⁴³ 中的二者可獨立地一起用來形成 -O-CH₂-O-；

其中

R⁵² 與 R⁵³ 係彼此獨立地為氫、C₁₋₆-烷基、C₆-C₁₈-芳基-C₁₋₆-烷基或 C₆-C₁₈-芳基；

或者

R⁵² 與 R⁵³ 當附接於同一氮原子時，連同該氮原子一起可形成一個 3 至 8 員雜環族環，其依選

擇含有一或二個選自於氮、氧和硫的其他雜原子，且依選擇含有一或二個雙鍵；及

R^{48} 、 R^{49} 、 R^{50} 和 R^{51} 係彼此獨立地選自於：

鹵素、全氟烷基、氰基、 C_1 - C_{10} -烷基-Z-、 C_6 - C_{18} -芳基-Z-、 C_6 - C_{18} -芳基-伸烷基-Z-、 $N(R^{63})(R^{64})$ -伸烷基-Z-及 R^{65} -W-伸烷基-Z-；其中

Z 和 W 係彼此獨立地選自於直接鍵、伸烷基、-O-、- $N(R^{66})$ -、-S-、-SO₂-、-C(O) $N(R^{66})$ -、- $N(R^{66})$ C(O)-、- $N(R^{66})$ C(O) $N(R^{67})$ -、- $N(R^{66})$ SO₂-、-SO₂ $N(R^{66})$ -、-C(O)C-、-OC(O)-及 - $N(R^{66})$ SO₂ $N(R^{67})$ -；其中

R^{66} 和 R^{67} 係彼此獨立地為氫或 C_1 - C_{10} -烷基；

R^{63} 、 R^{64} 和 R^{65} 係選自於氫、 C_6 - C_{18} -芳基、 C_1 - C_{10} -烷基和 C_6 - C_{18} -芳基-伸烷基-所組成之群組；或者

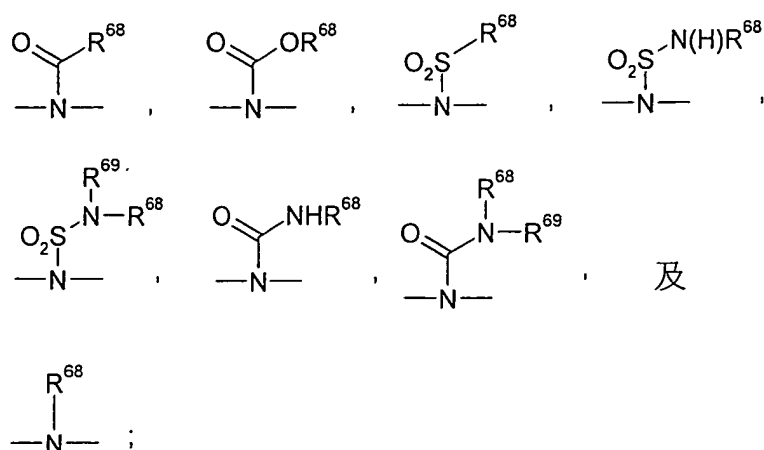
R^{63} 與 R^{64} 可一起形成一個具有式 -(CH₂)_j-E-(CH₂)_k-且鍵結至 R^{63} 與 R^{64} 所附接氮原子上的環，其中

j 是 1 至 4 的整數；

k 是 1 至 4 的整數；

E 是直接鍵、-CH₂-、-O-、-S-、-S(O₂)-、-C(O)-、-C(O) $N(H)$ -、-NHC(O)-、-NHC(O) $N(H)$ -、-NH₂SO₂-、-SO₂NH-、-C(O)O-

、-OC(O)-、NH₂SO₂NH-、



其中

R⁶⁸ 與 R⁶⁹ 係選自於氫、C₆-C₁₈-芳基、
C₁-C₁₀-烷基和 C₆-C₁₈-芳基-伸烷基-所組成
之群組；

或其醫藥上可接受之鹽。

2.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

R³ 係選自於經一或多個取代基 R³⁴、R³⁵ 和 R³⁶ 取代
之 C₃₋₈-環烷基和 C₃₋₈-雜環基，其中

R³⁴、R³⁵ 和 R³⁶ 係如申請專利範圍第 1 項中所
定義者。

3.根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其中

R³ 是依選擇經一或多個取代基 R³⁴、R³⁵ 和 R³⁶ 取代
之 C₅₋₆-環烷基和 C₅₋₆-雜環基，其中

R³⁴、R³⁵ 和 R³⁶ 係如申請專利範圍第 1 項中所
定義者。

4.根據申請專利範圍第 3 項之化合物，其中

R³ 是經一或多個取代基 R³⁴、R³⁵ 和 R³⁶ 取代之 C₅₋₆-

環烷基和 C₅₋₆-雜環基，其中

R^{34} 、 R^{35} 和 R^{36} 係如申請專利範圍第 1 項中所定義者。

5. 根據申請專利範圍第 3 項之化合物，其中

R^3 是依選擇經一或多個取代基 R^{34} 、 R^{35} 和 R^{36} 取代之環戊基、環己基、四氫吡喃基或四氫硫雜吡喃基，其中

R^{34} 、 R^{35} 和 R^{36} 係如申請專利範圍第 1 項中所定義者。

6. 根據申請專利範圍第 5 項之化合物，其中

R^3 是經一或多個取代基 R^{34} 、 R^{35} 和 R^{36} 取代之環戊基、環己基、四氫吡喃基或四氫硫雜吡喃基，其中

R^{34} 、 R^{35} 和 R^{36} 係如申請專利範圍第 1 項中所定義者。

7. 根據申請專利範圍第 2 至 6 項中任一項之化合物，其中

R^{34} 、 R^{35} 和 R^{36} 係彼此獨立地選自於：

$-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{SR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{53}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{53}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ ；

C₂₋₆-烯基和 C₂₋₆-炔基，其可依選擇經一或多個選自於 -CN-、-CF₃、-OCF₃、-OR⁵²、-NR⁵²R⁵³ 及 C₁₋₆-烷基的取代基取代；

C₃₋₈-環烷基、C₄₋₈-環烯基、C₃₋₈-雜環基、C₃₋₈-環烷基-C₁₋₆-烷基、C₃₋₈-環烷基-C₁₋₆-烷氧基、C₃₋₈-環烷氧基、C₃₋₈-環烷基-C₁₋₆-烷硫基、C₃₋₈-環烷硫基、C₃₋₈-環烷基-C₂₋₆-烯基、C₃₋₈-環烷基-C₂₋₆-炔基、C₄₋₈-環烯基-C₁₋₆-烷基、C₄₋₈-環烯基-C₂₋₆-烯基、C₄₋₈-環烯基-C₂₋₆-炔基、C₃₋₈-雜環基-C₁₋₆-烷基、C₃₋₈-雜環基-C₂₋₆-烯基、C₃₋₈-雜環基-C₂₋₆-炔基、C₆₋₁₈-芳基、C₆₋₁₈-芳氧基、C₆₋₁₈-芳氧羰基、C₆₋₁₈-芳醯基、C₆₋₁₈-芳基-C₁₋₆-烷氧基、C₆₋₁₈-芳基-C₁₋₆-烷基、C₆₋₁₈-芳基-C₂₋₆-烯基、C₆₋₁₈-芳基-C₂₋₆-炔基、C₅₋₁₈-雜芳基、C₅₋₁₈-雜芳基-C₁₋₆-烷基、C₅₋₁₈-雜芳基-C₂₋₆-烯基及 C₅₋₁₈-雜芳基-C₂₋₆-炔基，其中的 C₆₋₁₈-芳基和 C₅₋₁₈-雜芳基部分可依選擇經一或多個選自於鹵素、-C(O)OR⁵²、-CN、-CF₃、-OCF₃、-NO₂、-OR⁵²、-NR⁵²R⁵³ 及 C₁₋₆-烷基的取代基取代，其中

R⁵² 和 R⁵³ 係彼此獨立地選自於氫、C₁₋₆-烷基、C₆₋₁₈-芳基-C₁₋₆-烷基或 C₆₋₁₈-芳基；

或者

R⁵² 與 R⁵³ 當附接於同一氮原子時，連同該氮原子一起可形成一個 3 至 8 員雜環族環，其依選擇含有一或二個選自於氮、氧和硫的其他雜原子，且依選擇含有一或二個雙鍵。

8. 根據申請專利範圍第 7 項之化合物，其中

R^{34} 、 R^{35} 和 R^{36} 係彼此獨立地選自於：

$-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{SR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{53}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{53}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ ；

C_{2-6} -烯基和 C_{2-6} -炔基，其可依選擇經一或多個選自於 $-\text{CN}-$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 及 C_{1-6} -烷基的取代基取代；

C_{5-6} -環烷基、 C_{5-6} -環烯基、 C_{5-6} -雜環基、 C_{5-6} -環烷氧基、 C_{5-6} -環烷硫基、 C_{6-10} -芳基、 C_{6-10} -芳氧基、 C_{6-10} -芳氧羰基、 C_{6-10} -芳醯基、 C_{5-7} -雜芳基，其中的 C_{6-10} -芳基和 C_{5-7} -雜芳基部分可依選擇經一或多個選自於鹵素、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 及 C_{1-6} -烷基的取代基取代，其中

R^{52} 和 R^{53} 係彼此獨立地選自於氫、 C_{1-6} -烷基、 C_{6-10} -芳基- C_{1-6} -烷基或 C_{6-10} -芳基；

或者

R^{52} 與 R^{53} 當附接於同一氮原子時，連同該氮原子一起可形成一個 3 至 8 員雜環族環，其依選擇含有一或二個選自於氮、氧和硫的其他雜原子

，且依選擇含有一或二個雙鍵。

9. 根據申請專利範圍第 8 項之化合物，其中

R^{34} 、 R^{35} 和 R^{36} 係彼此獨立地選自於：

$-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{SR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{53}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{53}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ ；

C_{2-6} -烯基和 C_{2-6} -炔基，其可依選擇經一或多個選自於 $-\text{CN}-$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 及 C_{1-6} -烷基的取代基取代；

其中

R^{52} 和 R^{53} 係彼此獨立地選自於氫、 C_{1-6} -烷基、 C_{6-10} -芳基- C_{1-6} -烷基或 C_{6-10} -芳基；

或者

R^{52} 與 R^{53} 當附接於同一氮原子時，連同該氮原子一起可形成一個 3 至 8 員雜環族環，其依選擇含有一或二個選自於氮、氧和硫的其他雜原子，且依選擇含有一或二個雙鍵。

10. 根據申請專利範圍第 7 項之化合物，其中

R^{52} 和 R^{53} 是氫。

11. 根據申請專利範圍第 5 項之化合物，其中

R^3 是環戊基、環己基、四氫吡喃基或四氫硫雜吡喃基

12. 根據申請專利範圍第 1-6 及 11 項中任一項之化合物，其中

R^1 係選自於依選擇經一或多個取代基 R^{34} 、 R^{35} 和 R^{36} 取代之 C_{5-6} -環烷基和 C_{5-6} -雜環基，其中

R^{34} 、 R^{35} 和 R^{36} 係如申請專利範圍第 1 項中所定義者。

13. 根據申請專利範圍第 12 項之化合物，其中

R^1 是依選擇經一或多個取代基 R^{34} 、 R^{35} 和 R^{36} 取代之環戊基、環己基、四氫吡喃基或四氫硫雜吡喃基，其中

R^{34} 、 R^{35} 和 R^{36} 係如申請專利範圍第 1 項中所定義者。

14. 根據申請專利範圍第 12 項之化合物，其中

R^{34} 、 R^{35} 和 R^{36} 係彼此獨立地選自於：

$-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{SR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{53}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{53}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ ；

C_{2-6} -烯基和 C_{2-6} -炔基，其可依選擇經一或多個選自

於 $-\text{CN}-$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 及 C_{1-6} -烷基的取代基取代；

C_{3-8} -環烷基、 C_{4-8} -環烯基、 C_{3-8} -雜環基、 C_{3-8} -環烷基- C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -環烷基- C_{1-6} -烷氧基、 C_{3-8} -環烷氧基、 C_{3-8} -環烷基- C_{1-6} -烷硫基、 C_{3-8} -環烷硫基、 C_{3-8} -環烷基- C_{2-6} -烯基、 C_{3-8} -環烷基- C_{2-6} -炔基、 C_{4-8} -環烯基- C_{1-6} -烷基、 C_{4-8} -環烯基- C_{2-6} -烯基、 C_{4-8} -環烯基- C_{2-6} -炔基、 C_{3-8} -雜環基- C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -雜環基- C_{2-6} -烯基、 C_{3-8} -雜環基- C_{2-6} -炔基、 C_{6-18} -芳基、 C_{6-18} -芳氧基、 C_{6-18} -芳氧羰基、 C_{6-18} -芳醯基、 C_{6-18} -芳基- C_{1-6} -烷氧基、 C_{6-18} -芳基- C_{1-6} -烷基、 C_{6-18} -芳基- C_{2-6} -烯基、 C_{6-18} -芳基- C_{2-6} -炔基、 C_{5-18} -雜芳基、 C_{5-18} -雜芳基- C_{1-6} -烷基、 C_{5-18} -雜芳基- C_{2-6} -烯基及 C_{5-18} -雜芳基- C_{2-6} -炔基，其中的 C_{6-18} -芳基和 C_{5-18} -雜芳基部分可依選擇經一或多個選自於鹵素、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 及 C_{1-6} -烷基的取代基取代，其中

R^{52} 和 R^{53} 係彼此獨立地選自於氫、 C_{1-6} -烷基、 C_{6-18} -芳基- C_{1-6} -烷基或 C_{6-18} -芳基；

或者

R^{52} 與 R^{53} 當附接於同一氮原子時，連同該氮原子一起可形成一個 3 至 8 員雜環族環，其依選擇含有一或二個選自於氮、氧和硫的其他雜原子，且依選擇含有一或二個雙鍵。

15. 根據申請專利範圍第 14 項之化合物，其中

R^{34} 、 R^{35} 和 R^{36} 係彼此獨立地選自於：

$-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{SR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{53}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{53}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ ；

C_{2-6} -烯基和 C_{2-6} -炔基，其可依選擇經一或多個選自於 $-\text{CN}-$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 及 C_{1-6} -烷基的取代基取代；

C_{5-6} -環烷基、 C_{5-6} -環烯基、 C_{5-6} -雜環基、 C_{5-6} -環烷氧基、 C_{5-6} -環烷硫基、 C_{6-10} -芳基、 C_{6-10} -芳氧基、 C_{6-10} -芳氧羰基、 C_{6-10} -芳醯基、 C_{5-7} -雜芳基，其中的 C_{6-10} -芳基和 C_{5-7} -雜芳基部分可依選擇經一或多個選自於鹵素、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 及 C_{1-6} -烷基的取代基取代，其中

R^{52} 和 R^{53} 係彼此獨立地選自於氫、 C_{1-6} -烷基、 C_{6-10} -芳基- C_{1-6} -烷基或 C_{6-10} -芳基；

或者

R^{52} 與 R^{53} 當附接於同一氮原子時，連同該氮原子一起可形成一個 3 至 8 員雜環族環，其依選擇含有一或二個選自於氮、氧和硫的其他雜原子，且依選擇含有一或二個雙鍵。

16. 根據申請專利範圍第 15 項之化合物，其中

R^{34} 、 R^{35} 和 R^{36} 係彼此獨立地選自於：

$-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{SR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{53}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{53}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ ；

C_{2-6} -烯基和 C_{2-6} -炔基，其可依選擇經一或多個選自於 $-\text{CN}-$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{R}^{53}$ 及 C_{1-6} -烷基的取代基取代；

其中

R^{52} 和 R^{53} 係彼此獨立地選自於氫、 C_{1-6} -烷基、 C_{6-10} -芳基- C_{1-6} -烷基或 C_{6-10} -芳基；

或者

R^{52} 與 R^{53} 當附接於同一氮原子時，連同該氮原子一起可形成一個 3 至 8 員雜環族環，其依選擇含有一或二個選自於氮、氧和硫的其他雜原子，且依選擇含有一或二個雙鍵。

17. 根據申請專利範圍第 14 項之化合物，其中

R^{52} 和 R^{53} 是氫。

18. 根據申請專利範圍第 1-6 及 11 項中任一項之化合物，其中

R^5 係選自於呋喃、噻吩、吡咯、咪唑、吡唑、三唑、四唑、噻唑、噁唑、異噁唑、噁二唑、噻二唑、異噻唑、吡啶、嗒吡、吡吡、嘧啶、喹啉、異喹啉、苯并呋喃、苯并噻吩、吲哚和吲唑所組成之群組；其係依選擇經一或多個取代基 R^{48} 、 R^{49} 、 R^{50} 和 R^{51} 取代，其中

R^{48} 、 R^{49} 、 R^{50} 和 R^{51} 係如申請專利範圍第 1 項中所定義者。

19. 根據申請專利範圍第 18 項之化合物，其中

R^{48} 、 R^{49} 、 R^{50} 和 R^{51} 係彼此獨立地選自於鹵素、全氟烷基、氰基、 C_1 - C_{10} -烷基-Z-、 C_6 - C_{18} -芳基-伸烷基-Z-及 R^{65} -W-伸烷基-Z-；其中

Z 和 W 係彼此獨立地選自於直接鍵、-O-、-N(R^{66})-、-N(R^{66})C(O)-及-OC(O)-；其中

R^{66} 是氫或 C_1 - C_{10} -烷基；且

R^{65} 是氫或 C_1 - C_{10} -烷基。

20. 根據申請專利範圍第 19 項之化合物，其中

R^{48} 、 R^{49} 、 R^{50} 和 R^{51} 係彼此獨立地選自於鹵素、全氟- C_{1-8} -烷基、氰基、 C_{1-8} -烷基-OC(O)- C_{1-8} -伸烷基-、 C_{1-8} -伸烷基-NHC(O)- C_{1-8} -伸烷基、N(C_{1-8} -烷基)₂-C(O)- C_{1-8} -伸烷基-、 C_{1-8} -伸烷基-OC(O)-、NH(C_{1-8} -烷基)-C(O)-、N(C_{1-8} -烷基)₂-C(O)-、 C_{6-18} -芳基- C_{1-8} -伸烷基-O-及 C_{6-18} -芳基- C_{1-8} -伸烷基-NH-所組成之群組。

21. 根據申請專利範圍第 18 項之化合物，其中

R^5 係選自於噻唑、噻二唑、異噻唑、吡啶和嘧啶所組成之群組；其係依選擇經一或多個取代基 R^{48} 、 R^{49} 、 R^{50} 和 R^{51} 取代，其中

R^{48} 、 R^{49} 、 R^{50} 和 R^{51} 係如申請專利範圍第 1 項中所定義者。

22. 根據申請專利範圍第 21 項之化合物，其中

R^{48} 、 R^{49} 、 R^{50} 和 R^{51} 係彼此獨立地選自於鹵素、全氟烷基、氰基、 C_1 - C_{10} -烷基-Z-、 C_6 - C_{18} -芳基-伸烷基-Z-及 R^{65} -W-伸烷基-Z-；其中

Z 和 W 係彼此獨立地選自於直接鍵、-O-、-N(R^{66})-、-N(R^{66})C(O)-及-OC(O)-；其中

R^{66} 是氫或 C_1 - C_{10} -烷基；且

R^{65} 是氫或 C_1 - C_{10} -烷基。

23. 根據申請專利範圍第 22 項之化合物，其中

R^{48} 、 R^{49} 、 R^{50} 和 R^{51} 係彼此獨立地選自於鹵素、全氟- C_{1-8} -烷基、氰基、 C_{1-8} -烷基-OC(O)- C_{1-8} -伸烷基-、 C_{1-8} -烷基-NHC(O)- C_{1-8} -伸烷基、N(C_{1-8} -烷基)₂-C(O)- C_{1-8} -伸烷基-、 C_{1-8} -烷基-OC(O)-、NH(C_{1-8} -烷基)-C(O)-、N(C_{1-8} -烷基)₂-C(O)-、 C_{6-18} -芳基- C_{1-8} -伸烷基-O-及 C_{6-18} -芳基- C_{1-8} -伸烷基-NH-所組成之群組。

24. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其是：

2-(3,4-二氯-苯氧基)-己酸噻唑-2-基醯胺，

2-(4-氟苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基己醯胺，

2-(4-甲氧基苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基己醯胺，

2-(4-甲氧基苯氧基)-N-吡啶-2-基己醯胺，
2-(3,4-二氯苯氧基)-4-甲基-N-1,3-噁唑-2-基戊醯胺，
2-(1,1'-聯苯-4-基氧基)-N-1,3-噁唑-2-基己醯胺，
2-(4-異丙基苯氧基)-N-1,3-噁唑-2-基己醯胺，
2-(3-甲氧基苯氧基)-N-1,3-噁唑-2-基己醯胺，
2-(2,3-二甲氧基苯氧基)-N-1,3-噁唑-2-基己醯胺，
2-(3,4-二甲氧基苯氧基)-N-1,3-噁唑-2-基己醯胺，
2-(3,5-二甲氧基苯氧基)-N-1,3-噁唑-2-基己醯胺，
2-(2-萘氧基)-N-1,3-噁唑-2-基己醯胺，
2-(2,4-二氟苯氧基)-N-1,3-噁唑-2-基己醯胺，
2-(3,4-二氟苯氧基)-N-1,3-噁唑-2-基己醯胺，
2-(1,3-苯并二氧戊環-5-基氧基)-N-1,3-噁唑-2-基己醯胺
，
2-(4-甲磺醯基苯氧基)-N-1,3-噁唑-2-基己醯胺，
2-(2,4,6-三氯苯氧基)-N-1,3-噁唑-2-基己醯胺，
2-(2,4-二氯苯氧基)-N-1,3-噁唑-2-基己醯胺，
2-(4-苯氧基苯氧基)-N-1,3-噁唑-2-基己醯胺，
2-(4-氰基苯氧基)-N-1,3-噁唑-2-基己醯胺，
2-(4-氯-3-三氟甲基苯氧基)-N-1,3-噁唑-2-基己醯胺，
2-(4-甲氧基苯氧基)-N-1,3-噁唑-2-基庚醯胺，
2-(4-氟苯氧基)-N-1,3-噁唑-2-基庚醯胺，
2-(3,4-二氯苯氧基)-3-環戊基-N-1,3-噁唑-2-基丙醯胺，
2-(4-甲氧基苯氧基)-3-環戊基-N-1,3-噁唑-2-基丙醯胺，
2-(4-氯-苯硫基)-己酸噁唑-2-基醯胺，

- 2-(4-氯-苯硫基)-己酸吡啶-2-基醯胺，
- 2-(吡啶-1-基)-N-(1,3-噻唑-2-基)己醯胺，
- 3-(4-氯苯基)-N-吡啶-2-基-3-(四氫-2H-硫吡喃-4-基胺基)丙醯胺，
- 3-(4-氯苯基)-3-(四氫-2H-硫吡喃-4-基胺基)-N-1,3-噻唑-2-基丙醯胺，
- 2-(3,4-二氯苄氧基)-2-(4-氯苯基)-N-吡啶-2-基乙醯胺，
- 2-(3,4-二氯苄氧基)-2-(4-氯苯基)-N-1,3-噻唑-2-基乙醯胺，
- 2-(4-氯苯基)-2-(4-甲基苯氧基)-N-吡啶-2-基乙醯胺，
- 2-(4-氯苯基)-2-(4-甲基苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基乙醯胺，
- 2-(4-溴苄氧基)-2-(4-氯苯基)-N-吡啶-2-基乙醯胺，
- 2-(4-溴苄氧基)-2-(4-氯苯基)-N-1,3-噻唑-2-基乙醯胺，
- 2-(4-氯苯基)-2-(4-氟苄氧基)-N-1,3-噻唑-2-基乙醯胺，
- 2-(4-氯苯基)-2-(3,4-二氯苄氧基)-N-吡啶-2-基乙醯胺，
- 2-(4-溴苄氧基)-2-(4-溴苄基)-N-吡啶-2-基乙醯胺，
- 2-(4-溴苄氧基)-2-(4-溴苄基)-N-1,3-噻唑-2-基乙醯胺，
- 2-(4-溴苄基)-2-(4-甲基苯氧基)-N-吡啶-2-基乙醯胺，
- 2-(4-溴苄基)-2-(4-氟苄氧基)-N-1,3-噻唑-2-基乙醯胺，
- 2-(4-溴苄基)-2-苄氧基-N-1,3-噻唑-2-基乙醯胺，
- 2-(4-氟苄氧基)-2-(4-氟苄基)-N-吡啶-2-基乙醯胺，
- 2-(4-氟苄氧基)-2-(4-氟苄基)-N-1,3-噻唑-2-基乙醯胺，
- 2-(4-氟苄基)-2-(4-甲基苯氧基)-N-1,3-噻唑-2-基乙醯胺

2-(4-氟苯基)-2-苯氧基-N-1,3-噁唑-2-基乙醯胺，
2-(4-溴苯氧基)-2-(4-氟苯基)-N-吡啶-2-基乙醯胺，
2-(4-氟苯氧基)-N-1,3-噁唑-2-基-2-[4-(三氟甲基)苯基]
乙醯胺，

2-(4-溴苯氧基)-N-吡啶-2-基-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙醯
胺，

2-(3,4-二氯苯氧基)-2-(3,4-二氯苯基)-N-1,3-噁唑-2-基乙
醯胺，

2-環戊硫基-2-苯基-N-1,3-噁唑-2-基-乙醯胺，

2-環戊硫基-2-苯基-N-吡啶-2-基-乙醯胺，

2-環戊硫基-2-(4-氟苯基)-N-1,3-噁唑-2-基-乙醯胺，

2-環戊硫基-2-(4-氟苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺，

2-環戊硫基-2-(3-氯苯基)-N-1,3-噁唑-2-基-乙醯胺，

2-環戊硫基-2-(3-氯苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺，

2-環戊硫基-2-(4-氯苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺，

2-環戊硫基-2-(4-溴苯基)-N-1,3-噁唑-2-基-乙醯胺，

2-環戊硫基-2-(4-溴苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺，

2-環戊硫基-2-(4-甲氧基苯基)-N-1,3-噁唑-2-基-乙醯胺

2-環戊硫基-2-(4-甲氧基苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺，

2-環戊硫基-2-(3-氰基苯基)-N-1,3-噁唑-2-基-乙醯胺，

2-環戊硫基-2-(3-氰基苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺，

2-環戊硫基-2-(4-氰基苯基)-N-1,3-噁唑-2-基-乙醯胺，

- 2-環戊硫基-2-(4-氰基苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺，
- 2-環戊硫基-2-(4-硝基苯基)-N-1,3-噁唑-2-基-乙醯胺，
- 2-環戊硫基-2-(4-硝基苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺，
- 2-環戊硫基-2-(4-甲磺醯基)苯基-N-1,3-噁唑-2-基-乙醯
胺，
- 2-環戊硫基-2-(4-甲磺醯基苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺，
- 2-環戊硫基-2-(4-三氟甲基)苯基-N-1,3-噁唑-2-基-乙醯
胺，
- 2-環戊硫基-2-(4-三氟甲基)苯基-N-吡啶-2-基-乙醯胺，
- 2-環戊硫基-2-(3-三氟甲氧基苯基)-N-1,3-噁唑-2-基-乙
醯胺，
- 2-環戊硫基-2-(3-三氟甲氧基苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺
，
- 2-環戊硫基-2-(4-三氟甲氧基苯基)-N-1,3-噁唑-2-基-乙
醯胺，
- 2-環戊硫基-2-(4-三氟甲氧基苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺
，
- 2-環戊硫基-2-(4-苯基)苯基-N-1,3-噁唑-2-基-乙醯胺，
- 2-環戊硫基-2-(4-苯基)苯基-N-吡啶-2-基-乙醯胺，
- 2-環戊硫基-2-(4-苯氧基苯基)-N-1,3-噁唑-2-基-乙醯胺
，
- 2-環戊硫基-2-(4-苯氧基苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺，
- 2-環戊硫基-2-(3,4-二氟苯基)-N-1,3-噁唑-2-基-乙醯胺
，

2-環戊硫基-2-(3,4-二氟苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺，

2-環戊硫基-2-(3,5-二氟苯基)-N-1,3-噁唑-2-基-乙醯胺

，

2-環戊硫基-2-(3,5-二氟苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺，

2-環戊硫基-2-{3,4-(亞甲二氧基)苯基}-N-1,3-噁唑-2-基-乙醯胺，

2-環戊硫基-2-{3,4-(亞甲二氧基)苯基}-N-吡啶-2-基-乙醯胺，

2-環戊硫基-2-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-N-1,3-噁唑-2-基-乙醯胺，

2-環戊硫基-2-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-N-吡啶-2-基-乙醯胺，

2-環戊硫基-2-(3-氯-4-甲氧基)苯基-N-1,3-噁唑-2-基-乙醯胺，

2-環戊硫基-2-(3,4-二氯苯基)-N-噁唑-2-基-乙醯胺，

N-(5-溴-1,3-噁唑-2-基)-2-(環戊硫基)-2-(3,4-二氯苯基)乙醯胺，

2-環戊硫基-2-(3,4-二氯苯基)-N-[(4-甲氧羰基甲基)-1,3-噁唑-2-基]-乙醯胺，

2-環戊硫基-2-(3,4-二氯苯基)-N-[(4-甲胺基羰基甲基)-1,3-噁唑-2-基]-乙醯胺，

2-(環戊硫基)-2-(3,4-二氯苯基)-N-1,3,4-噁二唑-2-基-乙醯胺，

2-環戊硫基-2-(3,4-二氯-苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺，

2-環戊硫基-2-(3,4-二氯-苯基)-N-嘧啶-2-基-乙醯胺，

2-環己硫基-2-(3,4-二氯苯基)-N-1,3-噁唑-2-基-乙醯胺

，

2-環己硫基-2-(3,4-二氯苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺，

2-異丙硫基-2-(3,4-二氯苯基)-N-1,3-噁唑-2-基-乙醯胺

，

2-異丙硫基-2-(3,4-二氯苯基)-N-吡啶-2-基-乙醯胺，

2-烯丙硫基-2-(3,4-二氯苯基)-N-1,3-噁唑-2-基-乙醯胺

，

2-(3,4-二氯苯基)-2-(異丁硫基)-N-吡啶-2-基乙醯胺，

2-(3,4-二氯苯基)-2-(異丁硫基)-N-1,3-噁唑-2-基乙醯胺

，

2-(3,4-二氯苯基)-2-[(2-呋喃基甲基)硫基]-N-吡啶-2-基
乙醯胺，

2-(3,4-二氯苯基)-2-[(2-呋喃基甲基)硫基]-N-1,3-噁唑-2-
基乙醯胺，

2-(4-甲基硫基)-2-苯基-N-吡啶-2-基乙醯胺，

2-(3,4-二氯苯基)-2-[(2-呋喃基甲基)硫基]-N-吡啶-2-基
乙醯胺，

2-[(4-氟苯基)硫基]-N-吡啶-2-基-2-[4-(三氟甲基)苯基]
乙醯胺，

2-[(4-氟苯基)硫基]-N-1,3-噁唑-2-基-2-[4-(三氟甲基)苯
基]乙醯胺，

2-[(4-甲基苯基)硫基]-N-1,3-噁唑-2-基-2-[4-(三氟甲基)

苯基]乙醯胺，

2-(4-氟苯基)-2-[(4-氟苯基)硫基]-N-吡啶-2-基乙醯胺，

2-(4-溴苯基)-2-[(4-氟苯基)硫基]-N-吡啶-2-基乙醯胺，

2-(4-溴苯基)-2-[(4-甲基苯基)硫基]-N-吡啶-2-基乙醯胺

N-[1-(4-氯苯基)環戊基]-N'-1,3-噻唑-2-基脲，

N-[1-(4-氯苯基)環戊基]-N'-吡啶-2-基脲，

N-[1-(4-氯苯基)環己基]-N'-1,3-噻唑-2-基脲，

N-[1-(4-氯苯基)環己基]-N'-吡啶-2-基脲，

1-(3-苄氧基苯基)-1-異丁基-3-(噻唑-2-基)脲，

1-(3,4-二氯苯基)-1-異丁基-3-(噻唑-2-基)脲，

1-(4-氟苯基)-1-正戊基-3-(噻唑-2-基)脲，

1-(3,4-亞甲二氧基苄基)-1-(3,4-二氯苄基)-3-(噻唑-2-基)

脲，

1-(4-氟苯基)-1-環戊基-3-(噻唑-2-基)脲，

1-(3,4-二氯苄基)-1-[乙基-(2-噻吩)]-3-(噻唑-2-基)脲，

1-(3,4-二氯苄基)-1-異丁基-3-(噻唑-2-基)脲，

1-(4-氟苯基)-1-環己基甲基-3-(噻唑-2-基)脲，

1-(3-氯苄基)-1-異丁基-3-(噻唑-2-基)脲，

1-(2-乙氧基苄基)-1-異丁基-3-(噻唑-2-基)脲，

1-(4-氟苯基)-1-(4-四氫硫雜吡喃基)-3-(噻唑-2-基)脲，

1-(3,4-二氯苄基)-1-環己基甲基-3-(噻唑-2-基)脲，

1-(3-甲基吡啶)-1-(環己基甲基)-3-(噻唑-2-基)脲，

1-(2-乙氧基苄基)-1-環己基甲基-3-(噻唑-2-基)脲，

1-(3,4-二氯苄基)-1-環戊基-3-(噻唑-2-基)脲，
 1-(2-乙氧基苄基)-1-環戊基-3-(噻唑-2-基)脲，
 1-(3,4-二氯苄基)-1-(4-四氫吡喃基)-3-(噻唑-2-基)脲，
 1-(3,4-二氯苄基)-1-(4-四氫硫雜吡喃基)-3-(噻唑-2-基)脲，

1-(3-氯苄基)-1-(4-四氫硫雜吡喃基)-3-(噻唑-2-基)脲

1-(4-氟苄基)-1-異丁基-3-(噻唑-2-基)脲，

吡啶-2-基胺基甲酸 2-環戊基-1-(3,4-二氯苄基)乙酯，

1,3-噻唑-2-基胺基甲酸 2-環戊基-1-(3,4-二氯苄基)乙酯

(2-[3-環己基-2-(4-甲氧基苯氧基)丙基胺基]噻唑-4-基)乙酸，

1-環戊基甲基-1-(3,4-二氯苄基)-3-(噻唑-2-基)脲，

1-環戊基-1-(3,4-二氯苄基)-3-(噻唑-2-基)脲，

1-(3,4-二氯苄基)-1-丙基-3-噻唑-2-基脲。

25.根據申請專利範圍第 1-6、11 及 24 項中任一項之化合物，其係用來作為一種藥品。

26.根據申請專利範圍第 1-6、11 及 24 項中任一項之化合物，其係用來治療高血糖症、用來治療 IGT、用來治療症候群 X、用來治療第 2 型糖尿病、用來治療第 1 型糖尿病、用來治療血脂代謝異常或高脂血症、用來治療高血壓、用來治療或預防肥胖、用來降低食物攝取量、用於食慾調節、用來調節攝食行為、用來增進腸促胰液素如 GLP-1

的分泌。

27.一種用於治療其中增加葡萄糖激酶活性係有所裨益的疾病或症狀的醫藥組成物，其包含作為活性成分之至少一種根據申請專利範圍第 1 至 26 項中任一項之化合物，以及一或多種醫藥上可接受之載劑或賦形劑。

28.根據申請專利範圍第 27 項之醫藥組成物，其係呈單位劑型，包含約 0.05 毫克至約 1000 毫克的根據申請專利範圍第 1 至 26 項中任一項之化合物。

29.根據申請專利範圍第 28 項之醫藥組成物，其係呈單位劑型，包含約 0.1 毫克至約 500 毫克的根據申請專利範圍第 1 至 26 項中任一項之化合物。

30.根據申請專利範圍第 29 項之醫藥組成物，其係呈單位劑型，包含約 0.5 毫克至約 200 毫克的根據申請專利範圍第 1 至 26 項中任一項之化合物。

31.根據申請專利範圍第 27 至 30 項中任一項之醫藥組成物，其包含另外的抗糖尿病藥。

32.根據申請專利範圍第 31 項之醫藥組成物，其中該另外的抗糖尿病藥是胰島素或胰島素類似物、磺醯脲類、雙胍類、美格提尼、胰島素增感劑、噻唑烷二酮類胰島素增感劑、 α -葡萄糖苷酶抑制劑、糖原磷酸化酶抑制劑或是作用於胰 β -細胞之 ATP-依賴性鉀離子通道的藥劑。

33.申請專利範圍第 27 至 30 項中任一項之醫藥組成物，其包含另外的抗高血脂藥。

34.根據申請專利範圍第 33 項之醫藥組成物，其中該另

外的抗高血脂藥是消膽胺（cholestyramine）、降膽寧（colestipol）、氯貝丁酯（clofibrate）、吉非貝齊（gemfibrozil）、洛伐司他汀（lovastatin）、普伐司他汀（pravastatin）、辛伐司他汀（simvastatin）、丙丁酚（probucol）及右旋甲狀腺素。

35.根據申請專利範圍第 27 至 30 項中任一項之醫藥組成物，其包含另外的抗肥胖藥或食慾調節藥。

36.根據申請專利範圍第 27 至 30 項中任一項之醫藥組成物，其包含另外的抗高血壓藥。

37.一種根據申請專利範圍第 1 至 26 項中任一項之化合物的用途，其係用來製備治療高血糖症、IGT、症候群 X、第 2 型糖尿病、第 1 型糖尿病、血脂代謝異常、高脂血症、高血壓的藥品。

38.一種根據申請專利範圍第 1 至 26 項中任一項之化合物的用途，其係用來製備降低食物攝取量的藥品。

39.一種根據申請專利範圍第 1 至 26 項中任一項之化合物的用途，其係用來製備用於食慾調節的藥品。

拾壹、圖式

（無）