200806658

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：951356 58

※ 申請日期：95. 9. 27　　※IPC 分類：C07D 413/12 C07D 413/14 A61K 31/4245

一、發明名稱：（中文/英文）

苯基-1,2,4-噁二唑酮衍生物，其製備方法及其作為醫藥品之用途

PHENYL-1,2,4-OXADIAZOLONE DERIVATIVES, PROCESSES FOR THEIR PREPARATION AND THEIR USE AS PHARMACEUTICALS

二、申請人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

賽諾菲阿凡提斯德意志有限公司

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

代表人：（中文/英文）

1. 魏麥可/ WEIN, ELMAR-MICHAEL
2. 魯　波/ RUPP

住居所或營業所地址：（中文/英文）

德國法蘭克福城 D-65926

D-65926 Frankfurt am Main, Germany

國　籍：（中文/英文）

德國/GERMANY

三、發明人：（共 7 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 康史提/ KEIL, STEFANIE
2. 游瑪斯/ URMANN, MATTHIAS
3. 畢派克/ BERNARDELLI, PATRICK
4. 葛麥克/ GLIEN, MAIKE
5. 溫沃夫/ WENDLER, WOLFGANG
6. 程凱倫/ CHANDROSS, KAREN
7. 李嵐/ LEE, LAN

國　籍：(中文/英文)

1.-2.及 4.-5.皆為德國/ GERMANY

3.為法國/ FRANCE

6.-7.皆為美國/ U.S.A.

四、聲明事項：

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

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

歐洲專利公約；西元 2005 年 09 月 29 日；05021277.8

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

國　籍：(中文/英文)

1.-2.及 4.-5.皆為德國/ GERMANY

3.為法國/ FRANCE

6.-7.皆為美國/ U.S.A.

四、聲明事項：

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

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

歐洲專利公約；西元 2005 年 09 月 29 日；05021277.8

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關噁二唑酮類且有關其顯示 PPARδ 促效劑活性之生理上可接受之鹽類及生理功能衍生物。

【先前技術】

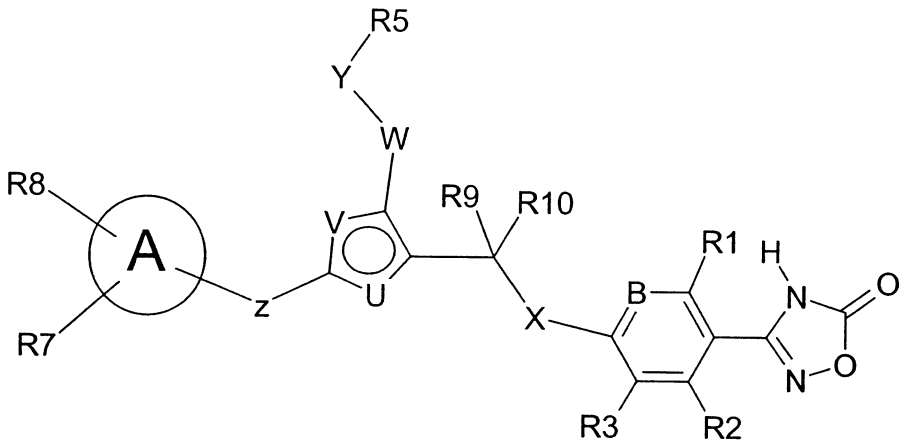
PPARδ 促效劑已描述於先前技術(例如 WO 01/00603、WO 02/092590、WO2004/080943、WO2005/054213 及 WO2005/097786)。作為 Xa 因子抑制劑之化合物，包含噁二唑酮，係揭示於 DE 101 12 768 A1，而降血糖口服劑係揭示於 WO 96/13264。自 WO 97/40017 得知具有連接至雜環之苯基的化合物已知係為具有磷酸酪胺酸辨識單元之分子的調節劑。作為角鯊烯合成酶及蛋白質法呢基轉移酶之抑制劑的苯衍生物係描述於 WO96/34851。

本發明之基本目的係提供可治療性應用調節脂質及/或醣類新陳代謝且因此適於預防及/或治療疾病諸如第 2 型糖尿病及動脈硬化及其各種後遺症之化合物。本發明另一目的係治療中樞及末梢神經系統之脫髓鞘及其他神經退化性病症。

已發現一系列調節 PPA 受體活性之化合物。該等化合物尤其適於活化 PPARδ 或 PPARδ 及 PPARα，然而相對活化可能視特定化合物而定。

【發明內容】

本發明化合物係由式 I 描述：



式 I

其中

B　係為 C(R4)或 N；

R1　係為 H、鹵素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)伸烷基-O-(C0-C4)伸烷基-H、(C3-C7)環烷基、SCH3、CN，其中烷基及伸烷基係未經取代或經 F 取代 1-至 5-次；

R2、R3、R4　係獨立地為

H, 鹵素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)伸烷基-O-(C0-C4)伸烷基-H, SCH3、CN, 其中烷基及伸烷基係未經取代或經 F 取代 1-至 5-次；

R2 及 R3 與其所鍵結之 C-原子一起形成(C6-C10)芳基-或(C5-C10)雜芳基環；

X 係為 O、S、S(O)、S(O)2、O-CH2、S-CH2、CH2-O、CH2-S；

U 及 V 中之一係為 N，另一者係為 S 或 O；

W 係為鍵結、(C1-C8)伸烷基、(C2-C8)伸烯基，其係未經取代或經 OH 及 F 所單-、二-或三取代；

Y 係為鍵結、O、S、S(O)、S(O)2、N(R6)；

R5 係為 H、(C1-C8)烷基、(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基、(C0-C4)伸烷基-(C6-C14)芳基、(C2-C8)烯基、(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環烷基、(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環烯基、(C0-C4)伸烷基-(C5-C15)雜芳基，其中烷基及伸烷基可經(C1-C4)烷基及 O-(C0-C4)伸烷基-H 所單-、二-或三取代，其中烷基及伸烷基可經 F 取代 1-至 5-次，且其中環烷基、芳基、雜環烷基、雜環烯基及雜芳基係經 F、Cl、Br、CF3、(C1-C4)烷基及 O-(C0-C4)伸烷基-H 所單-、二-或三取代；

R6 係為 H、(C1-C8)烷基或(C2-C8)烯基，其係未經取代或經 F 及 O-(C0-C4)-伸烷基-H 所單-、二-或三取代；

R5 及 R6 與其所鍵結之氮原子一起(Y = N(R6))形成(C3-C9)-雜環烷基、(C3-C9)-雜環烯基或(C5-C9)-雜芳基，其可另外含有 1 至 3 個雜原子 N、O、S 且其未經取代或經以下基團所單-或二取代：F、CF3、

(C1-C4)烷基、O-(C1-C4)烷基、OH、CH2-OH、SO2-(C1-C4)烷基、CO-(C1-C4)烷基、CO-NH2、NH-CO-(C1-C4)烷基、(C6-C14)芳基及(C5-C15)雜芳基；

Z　係為鍵結、(C1-C8)伸烷基、(C2-C8)伸烯基、(C2-C8)次烷基、(C1-C6)伸烷基-O-(C1-C6)烷基；

A　係為(C3-C13)環烷基或(C4-C15)雜環烷基、(C4-C15)雜環烯基或(C5-C15)雜芳基環；

R7、R8 係獨立地為H、鹵素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)伸烷基-O-(C0-C4)伸烷基-H、SCF3、SF5、S(O)2CF3、O-(C6-C12)芳基、(C6-C12)芳基、NO2，其中烷基及伸烷基係未經取代或經F所單-、二-或三取代且芳基係未經取代或經鹵素、(C1-C4)烷基或O-(C1-C4)烷基所單-、二或三取代；

R9及R10 係獨立地為H、(C1-C6)烷基、(C2-C6)烯基、(C0-C6)伸烷基-(C6-C14)芳基、(C0-C6)伸烷基-(C5-C15)雜芳基、(C0-C6)伸烷基-(C3-C8)環烷基、(C0-C6)伸烷基-(C3-C8)環烯基，其中烷基及伸烷基係未經取代或經F所單-、二-或三取代且芳基及雜芳基係未經取代或經鹵素、(C1-C4)烷基或O-(C1-C4)烷基所單-、二或三取代；

其所有立體異構形式及任何比例之混合物，及其生理上可接受之鹽類及互變異構形式。

本發明另一具體實施態樣係為式I化合物，其中

B　係為 CH；

R1　係為 H、鹵素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)伸烷基-O-(C0-C4)伸烷基-H、SCH3、CN，其中烷基及伸烷基係未經取代或經 F 所單、二-或三取代；

R2、R3、R4　係獨立地為

H、鹵素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)伸烷基-O-(C0-C4)伸烷基-H、SCH3、CN，其中烷基及伸烷基係未經取代或經 F 所單、二-或三取代；

X　係為 O、S、S(O)、S(O)2、O-CH2、S-CH2、CH2-O、CH2-S；

U 及 V 中之一係為 N，另一者係為 S 或 O；

W　係為鍵結、(C1-C8)伸烷基、(C2-C8)伸烯基，其係未經取代或經 OH 及 F 所單-、二-或三取代；

Y　係為鍵結、O、S、S(O)、S(O)2、N(R6)；

R5　係為 H、(C1-C8)烷基、(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基、(C0-C4)伸烷基-(C6-C14)芳基、(C2-C8)烯基、(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環烷基、(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環烯基、(C0-C4)伸烷基-(C5-C15)雜芳基，其中烷基及伸烷基可經 F、(C1-C4)烷基及 O-(C0-C4)伸烷基-H 所單-、二-或三取代且其中環烷基、芳基、雜環烷基、雜環烯基及雜芳基係經 F、Cl、Br、CF3、(C1-C4)烷基及 O-(C0-C4)伸烷基-H 所單-、二-或三取代；

R6　係為 H、(C1-C8)烷基或(C2-C8)烯基，其係未經取代

或經 F 及 O-(C0-C4)-伸烷基-H 所單-、二-或三取代；

R5 及 R6 與其所鍵結之氮原子一起(Y = N(R6))形成(C3-C9)-雜環烷基、(C3-C9)-雜環烯基或(C5-C9)-雜芳基，其可另外含有 1 至 3 個雜原子 N、O、S 且其未經取代或經以下基團所單-或二取代：F、CF3、(C1-C4)烷基、O-(C1-C4)烷基、CH2-OH、SO2-(C1-C4)烷基、CO-(C1-C4)烷基、CO-NH2、NH-CO-(C1-C4)烷基、(C6-C14)芳基及(C5-C15)雜芳基；

Z 係為鍵結、(C1-C8)伸烷基、(C2-C8)伸烯基、(C2-C8)次烷基、(C1-C6)伸烷基-O-(C1-C6)烷基；

A 係為(C3-C13)環烷基或(C4-C15)雜環烷基、(C4-C15)雜環烯基或(C5-C15)雜芳基環；

R7、R8 係獨立地為 H、鹵素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)伸烷基-O-(C0-C4)伸烷基-H、SCF3、SF5、S(O)2CF3、O-(C6-C12)芳基、(C6-C12)芳基、NO2，其中烷基及伸烷基係未經取代或經 F 所單-、二-或三取代且芳基係未經取代或經鹵素、(C1-C4)烷基或 O-(C1-C4)烷基所單-、二或三取代；

R9 及 R10 係獨立地為 H、(C1-C6)烷基、(C2-C6)烯基、(C0-C6)伸烷基-(C6-C14)芳基、(C0-C6)伸烷基-(C5-C15)雜芳基、(C0-C6)伸烷基-(C3-C8)環烷基、(C0-C6)伸烷基-(C3-C8)環烯基，其中烷基及伸烷基係未經取代或經 F 所單-、二-或三取代；

其所有立體異構形式及任何比例之混合物，及其生理上可

接受之鹽類及互變異構形式。

本發明另一具體實施態樣係為式I化合物，其中

B　係為C(R4)或N；

R1　係為H、鹵素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)伸烷基-O-(C0-C4)伸烷基-H、(C3-C7)環烷基、其中烷基及伸烷基係未經取代或經F所單、二-或三取代；

R2　係為H；

R3　係為H或鹵素；

R4　係為H；

R2及R3與其所鍵結之C-原子一起形成(C6)芳基-或(C5-C6)雜芳基環；

X　係為O、O-CH2；

U及V中之一係為N，另一者係為S或O；

W　係為鍵結、(C1-C5)伸烷基；

Y　係為鍵結、O、N(R6)；

R5　係為H、(C1-C8)烷基、(C0-C4)伸烷基-(C6-C14)芳基；

R6　係為H、(C1-C8)烷基；

R5及R6與其所鍵結之氮原子一起(Y = N(R6))形成(C3-C9)-雜環烷基，其係未經取代或經CF3所單取代；

Z　係為鍵結、(C1-C4)伸烷基、(C2-C4)伸烯基；

A　係為(C3-C8)環烷基、(C5-C6)雜環烷基或(C5-C12)雜芳基環；

R7 係為 H、(C1-C8)烷基、(C0-C4)伸烷基-O-(C0-C4)伸烷基-H、S(O)2CF3、(C6-C12)芳基、其中烷基及伸烷基係未經取代或經 F 所單-、二-或三取代且芳基係未經取代或經鹵素所單-、二-或三取代；

R8 係為 H；

R9 係為 H、(C1-C6)烷基、(C0-C6)伸烷基-(C6-C14)芳基(C0-C6)伸烷基-(C5-C15)雜芳基，其中烷基及伸烷基係未經取代或經 F 所單-、二-或三取代且芳基係未經取代或經鹵素所單-、二-或三取代;

R10 係為 H。

本發明另一具體實施態樣係為式 I 化合物，其中一或多個取代基具有以下意義：

B 係為 CH 或 N

R1 係為 H、鹵素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)伸烷基-O-(C0-C4)伸烷基-H、(C3-C7)環烷基，其中烷基及伸烷基係未經取代或經 F 所單、二-或三取代；

R2、R4 係為 H；

R3 係為 H 或 F；

R2 及 R3 與其所鍵結之 C-原子一起形成(C6)-芳基或(C5-C6)雜芳基；

X 係為 O、OCH2；

V 係為 N 且

U 係為 O、S；

W 係為鍵結、(C1-C4)伸烷基；

Y 係為鍵結、O、N(R6)；

R5 係為 H、(C1-C8)烷基、(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基，其中烷基及伸烷基可經 F、(C1-C4)烷基及 O-(C0-C4)伸烷基-H 所單-、二-或三取代；

R6 係為 H、(C1-C4)烷基；

R5 及 R6 與其所鍵結之氮原子一起(Y = N(R6))形成(C3-C6)-雜環烷基，其可另外含有 1 個雜原子 N 或 O 且其未經取代或經以下基團所單-或二取代：F、CF3、CH3、OCH3 及苯基；

Z 係為鍵結、(C1-C4)伸烷基、(C2-C4)伸烯基；

A 係為(C5-C8)環烷基或(C5-C10)雜環烷基、(C5-C10)雜環烯基或(C5-C10)雜芳基環；

R7、R8 係獨立地為 H、鹵素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)伸烷基-O-(C0-C4)伸烷基-H、(C6-C12)芳基、S(O)2CF3，其中烷基及伸烷基係未經取代或經 F 所單-、二-或三取代且芳基係經鹵素所取代；

R9 H、(C1-C4)烷基、(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基、(C0-C4)伸烷基-(C5-C6)雜芳基，其中烷基、伸烷基、芳基及雜芳基係未經取代或經 F 所單-、二-或三取代；

R10 H。

本發明另一具體實施態樣係為式 I 化合物，其中一或多個取代基具有以下意義：

B 係為 C(R4)；

R1 係為 H、鹵素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)伸烷基-O-(C0-C4)伸烷基-H、(C3-C7)環烷基，其中烷基及伸烷基係未經取代或經 F 所單、二-或三取代，較佳為 H、F、Cl、(C1-C4)烷基、O-(C1-C4)烷基；

R2、R4 係為 H；

R3 係為 H、F；

X 係為 O、S；

V 係為 N 且

U 係為 O、S；

W 係為鍵結、(C1-C4)伸烷基；

Y 係為鍵結、O、N(R6)；

R5 係為 H、(C1-C8)烷基、(C0-C4)伸烷基-(C3-C6)環烷基、(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基、(C0-C4)伸烷基-(C4-C6)雜環烷基、(C0-C4)伸烷基-(C4-C6)雜環烯基、(C0-C4)伸烷基-(C5-C6)雜芳基、 其中烷基及伸烷基可經 F、(C1-C4)烷基及 O-(C0-C4)伸烷基-H 所單-、二-或三取代且其中環烷基、芳基、雜環烷基、雜環烯基及雜芳基係經 F、CF3、(C1-C4)烷基及 O-(C0-C4)伸烷基-H 所單-、二-或三取代；

R6 係為 H、(C1-C4)烷基；

R5 及 R6 與其所鍵結之氮原子一起(Y = N(R6))形成(C3-C6)-雜環烷基、(C3-C6)-雜環烯基或(C5-C6)-雜芳基，其可另外含有 1 個雜原子 N 或 O 且其未經取代或經以下基團所單-或二取代：F、CF3、CH3、

OCH3、苯基及(C5-C6)雜芳基；

Z　係為鍵結、(C1-C4)伸烷基、(C2-C4)亞烷基、(C1-C4)伸烷基-O-(C1-C4)烷基；

A　係為(C5-C8)環烷基或(C5-C10)雜環烷基、(C5-C10)雜環烯基或(C5-C10)雜芳基環；

R7、R8 係獨立地為 H、鹵素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)伸烷基-O-(C0-C4)伸烷基-H、(C6-C12)芳基，其中烷基及伸烷基係未經取代或經 F 所單-、二-或三取代且芳基係經鹵素所取代；

R9 及 R10 係獨立地為 H、(C1-C4)烷基、(C0-C4)伸烷基-苯基、(C0-C4)伸烷基-(C5-C6)雜芳基。

本發明另一具體實施態樣係為式 I 化合物，其中一或多個取代基具有以下意義：

B　係為 CH；

R1　係為鹵素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)伸烷基-O-(C0-C4)伸烷基-H、SCH3、CN，其中烷基及伸烷基係未經取代或經 F 所單、二-或三取代；

R1 係為 F、Cl、(C1-C4)烷基、O-(C1-C4)烷基；

R2、R3、R4　係為 H；

X 係為 O、S；

V 係為 N 且

U 係為 O、S；

W　係為鍵結、(C1-C4)伸烷基；

Y　係為鍵結、O、N(R6)；

R5 係為 H、(C1-C8)烷基、(C0-C4)伸烷基-(C3-C6)環烷基、(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基、(C0-C4)伸烷基-(C4-C6)雜環烷基、(C0-C4)伸烷基-(C4-C6)雜環烯基、(C0-C4)伸烷基-(C5-C6)雜芳基，其中烷基及伸烷基可經 F、(C1-C4)烷基及 O-(C0-C4)伸烷基-H 所單-、二-或三取代且其中環烷基、芳基、雜環烷基、雜環烯基及雜芳基係經 F、CF3、(C1-C4)烷基及 O-(C0-C4)伸烷基-H 所單-、二-或三取代；

R6 係為 H、(C1-C4)烷基；

R5 及 R6 與其所鍵結之氮原子一起(Y = N(R6))形成(C3-C6)-雜環烷基、(C3-C6)-雜環烯基或(C5-C6)-雜芳基，其可另外含有 1 個雜原子 N 或 O 且其未經取代或經以下基團所單-或二取代：F、CF3、CH3、OCH3、苯基及(C5-C6)雜芳基；

Z 係為鍵結、(C1-C4)伸烷基、(C2-C4)次烷基、(C1-C4)伸烷基-O-(C1-C4)烷基；

A 係為(C5-C8)環烷基或(C5-C10)雜環烷基、(C5-C10)雜環烯基或(C5-C10)雜芳基環；

R7、R8 係獨立地為 H、鹵素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)伸烷基-O-(C0-C4)伸烷基-H、(C6-C12)芳基，其中烷基及伸烷基係未經取代或經 F 所單-、二-或三取代且芳基係經鹵素所取代；

R9 及 R10 係獨立地為 H、(C1-C4)烷基、(C0-C4)伸烷基-苯基、(C0-C4)伸烷基-(C5-C6)雜芳基。

本發明另一具體實施態樣係為式I化合物，其中R1係為H、F、Cl、CH3、OCH3、OCHF2、OCH2CF3或環丙基。

本發明另一具體實施態樣係為式I化合物，其中R1係為H、F或OCH3。

本發明另一具體實施態樣係為式I化合物，其中R1係為F或OCH3。

本發明另一具體實施態樣係為式I化合物，其中R1係為OCH3、OCHF2或OCH2CF3。

本發明另一具體實施態樣係為式I化合物，其中R1係為H、F、Cl、CH3或環丙基。

本發明另一具體實施態樣係為式I化合物，其中R1係為Cl或CH3。

本發明另一具體實施態樣係為式I化合物，其中R1係為Cl。

本發明另一具體實施態樣係為式I化合物，其中R1係為F。

本發明另一具體實施態樣係為式I化合物，其中R1係為環丙基。

本發明另一具體實施態樣係為式I化合物，其中R1係為O-CHF2。

本發明另一具體實施態樣係為式I化合物，其中R1係為O-CH2-CF3。

本發明另一具體實施態樣係為式I化合物，其中

R1 係為 H。

本發明另一具體實施態樣係為式 I 化合物，其中 R1 係為 O-CH3、O-CH2CF3 或–O-CHF2 且 R3 係為 F。

本發明另一具體實施態樣係為式 I 化合物，其中 R2 及 R3 係為 H。

本發明另一具體實施態樣係為式 I 化合物，其中 R2 及 R3 與其所鍵結之 C-原子一起形成(C6)芳基-或(C5)雜芳基環；

本發明另一具體實施態樣係為式 I 化合物，其中 R2 及 R3 與其所鍵結之 C-原子及攜帶彼者之環一起形成萘或喹啉-環。

本發明另一具體實施態樣係為式 I 化合物，其中 B 係為 C(R4)且 R4 係為 H；

本發明另一具體實施態樣係為式 I 化合物，其中 X 係為 O 或-O-CH2-。

本發明另一具體實施態樣係為式 I 化合物，其中 X 係為 O。

本發明另一具體實施態樣係為式 I 化合物，其中 X 係為–O-CH2-。

本發明另一具體實施態樣係為式 I 化合物，其中 V 係為 N 且 U 係為 O；或 V 係為 N 且 U 係為 S。

本發明另一具體實施態樣係為式I化合物，其中V係為N且

U 係為S。

本發明另一具體實施態樣係為式I化合物，其中W 係為-CH2-。

本發明另一具體實施態樣係為式I化合物，其中Y 係為鍵結。

本發明另一具體實施態樣係為式I化合物，其中Y 係為N(R6)。

本發明另一具體實施態樣係為式I化合物，其中R5 係為H、CH3。

本發明另一具體實施態樣係為式I化合物，其中R6 係為H、CH2CH3。

本發明另一具體實施態樣係為式I化合物，其中R5 及R6 與其所鍵結之氮原子一起形成(C3-C7)-雜環烷基，其可另外含有1至2個雜原子N、O、S，例如吡咯啶、嗎福啉、硫代嗎福啉、硫代嗎福啉-1-氧化物、硫代嗎福啉-1-二氧化物、六氫吡啶、六氫吡哄、吖丁啶、2,3-二氫-1H-異吲哚、六氫吡哄-2-酮，較佳為六氫吡啶，其係未經取代或經F、CF3、CH3 或OCH3 所單-或二取代。

本發明另一具體實施態樣係為式I化合物，其中Z 係為鍵結。

本發明另一具體實施態樣係為式I化合物，其中A 係為5-至6-員環烷基、雜環烷基、雜環烯基、雜芳基

環，例如環己基、六氫吡啶、吡啶、苯并噻吩、吡唑、喹啉。

本發明另一具體實施態樣係為式I化合物，其中

若A係為6-員環，則R7相對於Z係位於對位或1-4-位置。

本發明另一具體實施態樣係為式I化合物，其中

R7係為 H、F、CH3、CH2CH3、CF3、OCH3、苯基；且

R8係為H。

本發明另一具體實施態樣係為式I化合物，其中

R9係為乙基、CF2CH2CH3、CF3、CH2-苯基、CH2-(4-F-苯基)、CH2-吡啶基且

R10 係為H。

本發明另一具體實施態樣係為式I化合物，其中

R9係為 CH2- (4-F-苯基)。

本發明另一具體實施態樣係為式I化合物，其中

R9 係為 CH2-(2-吡啶基)。

本發明另一具體實施態樣係為式I化合物，其中

R9 係為 CF2-CH2-CH3。

本發明另一具體實施態樣係為式I化合物，其中

R9 係為 CF3。

本發明另一具體實施態樣係為式I化合物，其中

A 係為環己基，

R7 係為 4-CF3，

R8 係為 H。

本發明另一具體實施態樣係為式I化合物，其中

A 係為環己基，

R7 係為 4-CF3，

R8 係為 H 且

R1 係為 O-CH3、O-CH2CF3 或–O-CHF2。

本發明另一具體實施態樣係為式 I 化合物，其中

A 係為 3-吡啶基，

R7 係為 6-CF3，

R8 係為 H。

本發明另一具體實施態樣係為式 I 化合物，其中

W 係為-CH2-，

Y 係為鍵結且

R5 係為 H。

本發明另一具體實施態樣係為式 I 化合物，其中

W 係為-CH2-，

Y 係為 N(R6)且

R5 及 R6 與其所鍵結之氮一起形成經 CF3 所取代之六氫吡啶基。

本發明另一具體實施態樣係為式 I 化合物，其中

B 係為 C(R4)；

R1 係為 Cl；

R2、R3、R4 係為 H；

X 係為 O；

V 係為 N；

U 係為 S；

W 係為-CH2-；

Y 係為鍵結或 O；

R5 係為 H、CH3；

Z 係為鍵結；

A 係為六氫吡啶-4-基、吡啶-2-基或吡啶-3-基；

R7 係為 CF3 或苯基；

R8 係為 H；且

R9、R10 係為 H。

本發明另一具體實施態樣係為式 I 化合物，其中

B 係為 C(R4)；

R1 係為 H、F、Cl；

R2、R3、R4 係為 H；

X 係為 O 或 O-CH2；

V 係為 N；

U 係為 S；

W 係為-CH2-；

Y 係為鍵結；

R5 係為 H；

Z 係為鍵結；

A 係為吡啶基或環己基；

R7 係為 CF3；

R8 係為 H；

R9 係為 CH2-CH3、CF3、CF2-CH2-CH3、CH2-4F-苯基、CH2-吡啶基且

R10 係為 H。

本發明另一具體實施態樣係為式 I 化合物，其中

B 係為 C(R4)；

R1 係為 O-CH3、O-CH2CF3 或–O-CHF2；

R2、R4 係為 H；

R3 係為 H 或 F；

X 係為 O；

V 係為 N；

U 係為 O 或 S；

W 係為鍵結或–CH2-；

Y 係為鍵結或 N(R6)；

R5 係為 CH3；

R6 係為 CH3；

R5 及 R6 與其所鍵結之氮一起形成經 CF3 取代之六氫吡啶環；

Z 係為鍵結；

A 係為環己基；

R7 係為 4-CF3；

R8 係為 H；

R9 係為 H 或乙基；

R10 係為 H。

本發明另一具體實施態樣係下列化合物：

3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-噁唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-[2-氯-4-(2-環己基-4-甲基-噁唑-5-基甲氧)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噁唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(順式-1,4-三氟甲基-環己基)-噁唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-{2-氯-4-[2-(反式-1,4-甲氧-環己基)-4-甲基-噁唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-[2-氯-4-(2-環己基-4-甲基-噻唑-5-基甲氧)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(1-三氟甲磺醯基-六氫吡啶-4-基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-(2-氯-4-{4-甲基-2-[1-(2,2,2-三氟-乙基)-六氫吡啶-4-yl]-噻唑-5-基甲氧}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(1-苯基-六氫吡啶-4-基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-{2-氯-4-[2-(4,4-二氟-環己基)-4-甲氧甲基-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-{2-氯-4-[2-(2-環己基-乙基)-4-甲氧甲基-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-[2-氯-4-(2-環庚基-4-甲氧甲基-噻唑-5-基甲氧)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-(2-氯-4-{2-[反式-1,4-(4-氯-苯基)-環己基]-4-甲氧甲基-噻唑-5-基甲氧}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-[2-氯-4-(2-環戊基-4-甲氧甲基-噁唑-5-基甲氧)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-{2-氯-4-[4-甲氧甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-[2-氯-4-(2-環己基-4-乙氧甲基-噁唑-5-基甲氧)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-[2-氯-4-(2-環己基-4-甲氧甲基-噁唑-5-基甲氧)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-[2-氯-4-(2-環庚基-4-甲氧甲基-噁唑-5-基甲氧)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-{2-氯-4-[4-甲氧甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噁唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-{2-氯-4-[4-甲氧甲基-2-(順式-1,4-三氟甲基-環己基)-噁唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-[2-氯-4-(2-環己基-4-嗎福啉-4-基甲基-噁唑-5-基甲氧)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-[2-氯-4-(2-環己基-4-二乙基胺基甲基-噁唑-5-基甲氧)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-[2-氯-4-(2-環己基-噁唑-4-基甲氧)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-{2-氯-4-[2-(2-環己基-乙烯基)-4-甲氧甲基-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-yl]-2-苯基-乙氧}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-{4-[4-(3-苄氧-丙基)-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基甲氧]-2-氯-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-(2-氯-4-{2-(4-氟-苯基)-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-(2-氯-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-乙氧}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-2-吡啶-2-基-乙氧}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-(2-氟-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-(2-氟-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-(4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-(4-{1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丙氧甲基}-2-三氟甲基-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-(2-氯-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-(2-氯-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-(8-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-喹啉-5-基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-(2-氯-6-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-(2-環丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-(2-環丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(反,1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-(4-{2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁氧甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-(2-氯-4-{2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁氧甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-(4-{2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁氧甲基}-萘-1-基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-(8-{2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁氧甲基}-喹啉-5-基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-[4-(2-苯并[b]噻吩-2-基-4-甲基-噻唑-5-基甲氧)-2-氯-苯基]-2H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-2H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-[2-氯-4-(4-甲基-2-喹啉-8-基-噻唑-5-基甲氧)-苯基]-2H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-(2-甲氧-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-嘧啶-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-{2-甲氧-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-(2-甲氧-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-{5-氟-2-甲氧-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-(5-氟-2-甲氧-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-{2-二氟甲氧-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-(2-二氟甲氧-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-{2-二氟甲氧-5-氟-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-(2-二氟甲氧-5-氟-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-{2-甲氧-4-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-(2-甲氧-4-{1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-{5-氟-2-甲氧-4-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-(5-氟-2-甲氧-4-{1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-{2-二氟甲氧-4-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-(2-二氟甲氧-4-{1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-{2-二氟甲氧-5-氟-4-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-(2-二氟甲氧-5-氟-4-{1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-(5-氟-2-(2,2,2-三氟-乙氧)-4-{1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-{2-氟-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-(2-氟-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑

-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-{2-氟-4-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-(2-氟-4-{1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-[4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基甲氧]-2-(2,2,2-三氟-乙氧)-苯基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

本發明亦涵蓋本發明所述之較佳態樣的所有組合。

使用於本發明時，術語烷基應最廣義地理解為表示可為線性(即直鏈)或分支鏈之飽和烴殘基。若非另有定義，則烷基具有1至8個碳原子。「-(C1-C8)-烷基」之實例為含有1、2、3、4、5、6、7或8個碳原子之烷基殘基，有甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基或辛基，所有此等殘基之n-異構物，異丙基、異丁基、1-甲基丁基、異戊基、新戊基、2,2-二甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、異己基、第二丁基、第三丁基或第三戊基。術語「-(C0-C8)-烷基」係為含1、2、3、4、5、6、7或8個碳原子之烴殘基，其中術語「-C0-烷基」係為共價鍵結。所有此等陳述皆亦適用於術語伸烷基。

使用於本發明時，術語烯基應最廣義地理解為表示具有1至4個雙鍵且可為線性(即直鏈)或分支鏈之烴殘基。若非另有定義，則烯基具有2至8個碳原子。「-(C2-C8)-烯基」

之實例係為含有 2、3、4、5、6、7 或 8 個碳原子之烯基殘基，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基 (= 烯丙基)、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、5-己烯基或 1,3-戊二烯基。所有此等陳述皆亦適用於術語伸烯基。

使用於本發明時，術語炔基應最廣義地理解為表示具有 1 至 4 個參鍵且可為線性(即直鏈)或分支鏈烴殘基。若非另有定義，則炔基具有 2 至 8 個碳原子。「-(C2-C8)-炔基」之實例有含有 2、3、4、5、6、7 或 8 個碳原子之炔基殘基，例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基 (=炔丙基)或 2-丁炔基。所有此等陳述皆亦適用於術語亞烷基。

所有此等陳述皆亦適用於當烷基係為另一殘基之取代基時，例如在烷氧基殘基、烷氧羰基殘基或芳基烷基殘基中。

若非另有定義，則烷基、伸烷基、烯基、伸烯基、炔基及伸炔基係未經取代或彼此獨立地經以下適當之基團所單、二-或三取代，諸如例如：F、Cl、Br、I、CF3、NO2、CN、COOH、CO-O-(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基、CO-O-(C1-C4)烷基、CO-O-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基、CO-O-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環、CO-N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基、CO-N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-H、CO-N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基、CO-N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環、(C0-C4)伸烷基-(C3-C6)

環烷基、(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基、(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環、(C2-C6)-烯基、(C2-C6)-炔基、O-(C0-C6)-烷基、O-(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基、O-(C0-C4)伸烷基-(C3-C12)環烷基、O-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環、O-CO-O-(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基、O-CO-O-(C1-C4)烷基、O-CO-O-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基、O-CO-O-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環、S-(C1-C4)烷基、S-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基、S-(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基、S-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環、SO-(C1-C4)烷基、SO-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基、SO-(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基、SO-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環、SO2-(C1-C4)烷基、SO2-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基、SO2-(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基、SO2-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環、SO2-N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基、SO2-N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-H、SO2-N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基、SO2-N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環，其中該芳基環或雜環性環係未經取代或經以下基團所單-或二取代：F、Cl、Br、OH、CF3、NO2、CN、OCF3、O-(C1-C6)-烷基、(C1-C6)-烷基、N((C0-C4)-伸烷基-H)-(C0-C4)-伸烷基-H；

N((C0-C4)-伸烷基-H)-(C0-C4)-伸烷基-H, N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-H)-(C1-C6)環烷基、N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C6-C12)-芳基、N((C0-C4)伸烷基

-H)-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環、N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-(C0-C4)伸烷基-(C6-C12)-芳基、N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-(C0-C4)烷基、N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基、N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環、N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-O-(C0-C4)伸烷基-(C6-C12)-芳基、N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-O-(C0-C4)烷基、N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-O-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基、N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-O-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環、N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-N((C0-C4)-伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C6-C12)-芳基、N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-N((C0-C4)-伸烷基-H)-(C0-C4)烷基、N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-N((C0-C4)-伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基、N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-N((C0-C4)-伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環，其中該芳基環或雜環性環係未經取代或經以下基團所單-或二取代：F、Cl、Br、I、OH、CF3、NO2、CN、OCF3、O-(C1-C6)-烷基、(C1-C6)-烷基、N((C0-C4)-伸烷基-H)-(C0-C4)-伸烷基-H、SO2-CH3、COOH、COO-(C1-C6)-烷基、SF5、CONH2。

應瞭解術語環烷基係表示單環或雙環、稠合、橋聯或螺環性環中含有 3 至 13 個碳原子之飽和烴環。(C3-C13)-環烷基環烷基殘基之實例係為含有 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 或 13 個環碳原子之環烷基殘基，如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基、環十一碳基或環十二碳基。術語環烷基亦包括雙環

基團，其中任一前述環烷基環係稠合於苯環，例如氫茚及1,2,3,4-四氫萘。

應瞭解術語環烯基係表示單環或雙環、稠合或橋聯環中含有3至8個碳原子之不飽和烴環，其中該一、二或三個雙鍵於環烷基中並非位在產生芳族系統之位置。不飽和環烯基之實例有環戊烯基或環己烯基，其可經任一碳原子鍵結。術語環烯基亦包括雙環基團，其中任一前述環烯基環係稠合於苯環，例如1,2-二氫萘、1,4-二氫萘及1H-茚。

若非另有定義，則環烷基或環烯基係未經取代或彼此獨立地經以下適當之基團所單、二-或三取代，諸如例如：F、Cl、Br、I、CF3、NO2、CN、COOH、CO-O-(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基、CO-O-(C1-C4)烷基、CO-O-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基、CO-O-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環、CO-N((C0-C4)伸烷基-H)-(C1-C6)伸烷基-H、CO-N((C0-C4)伸烷基-H)-(C1-C6)環烷基、CON((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C6-C12)-芳基、(C0-C4)伸烷基-(C3-C6)環烷基、(C3-C6)烷基、(C2-C6)-烯基、(C2-C6)-炔基、(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基、(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環、O-(C0-C6)-烷基、(C0-C4)伸烷基-O-(C0-C4)烷基、(C0-C4)伸烷基-O-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基、(C0-C4)伸烷基-O-(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基、(C0-C4)伸烷基-O-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環、O-CO-O-(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基、O-CO-O-(C1-C4)烷基、O-CO-O-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基、O-CO-O-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)

雜環、O-CO-N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基、O-CO-N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-H, O-CO-N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基、O-CO-N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環,S-(C1-C4)烷基、S-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基、S-(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基、S-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環、SO-(C1-C4)烷基、SO-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基、SO-(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基、SO-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環、SO2-(C1-C4)烷基、SO2-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基、SO2-(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基、SO2-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環、SO2-N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基、SO2-N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-H、SO2-N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基、SO2-N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環，其中該芳基環或雜環性環係未經取代或經以下基團所單-或二取代：F、Cl、Br、OH、CF3、NO2、CN、OCF3、O-(C1-C6)-烷基、(C1-C6)-烷基、N((C0-C4)-伸烷基-H)-(C0-C4)-伸烷基-H；

N((C0-C4)-伸烷基-H)-(C0-C4)-伸烷基-H, N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-H)-(C1-C6)環烷基、N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C6-C12)-芳基、N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環、N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-(C0-C4)伸烷基-(C6-C12)-芳基、N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-(C0-C4)烷基、N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-(C0-C4)伸

烷基-(C3-C13)環烷基、N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環、N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-O-(C0-C4)伸烷基-(C6-C12)-芳基、N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-O-(C0-C4)烷基、N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-O-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基、N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-O-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環、N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-N((C0-C4)-伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C6-C12)-芳基、N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-N((C0-C4)-伸烷基-H)-(C0-C4)烷基、N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-N((C0-C4)-伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基、N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-N((C0-C4)-伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環，其中該芳基或雜環性環係未經取代或經以下基團所單-或二取代：F、Cl、Br、I、OH、CF3、NO2、CN、OCF3、O-(C1-C6)-烷基、(C1-C6)-烷基、N((C0-C4)-伸烷基-H)-(C0-C4)-伸烷基-H,SO2-CH3、COOH、COO-(C1-C6)-烷基、SF5、CONH2。

應瞭解術語「芳基」係表示單環或雙環性環中含有6至14個碳原子之芳族烴環。(C6-C14)-芳基環之實例有苯基、萘基例如1-萘基及2-萘基、聯苯基例如2-聯苯基、3-聯苯基及4-聯苯基、蒽基或芴基。聯苯基環、萘基環及(尤其是)苯基環係為芳基環之其他具體實施態樣。

應瞭解術語雜環係表示單環或雙環、稠合或螺環性環中含有3至15個碳原子之飽和(雜環烷基)、部分不飽和(雜環烯基)或不飽和(雜芳基)烴環，其中該3至15環碳原子中之1至5個碳原子被雜原子諸如氮、氧或硫所置換，其中該

雜原子可進一步被氧化，例如 N=O、S=O、SO2。雜環之實例有吖啶基、氮雜吲哚(1H-吡咯并吡啶基)、氮雜苯并咪唑基、氮雜螺癸基、氮呯基、吖丁啶基、氮丙啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、二氫苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并噻吩基、苯并噌唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并異噌唑基、苯并異噻唑基、咔唑基、4aH-咔唑基、咔啉基、色滿基、色烯基、噌啉基、十氫喹啉基、4,5-二氫噌唑啉基、二噌唑基、二噌呫基、1,3-二氧戊環基、1,3-二氧環戊烯基、3,3-二合氧基[1,3,4]噌噻呫基、6H-1,5,2-二噻呫基、二氫呋喃并[2,3-b]-四氫呋喃基、呋喃基、呋唅基、咪唑啶基、咪唑啉基、咪唑基、1H-噌唑基、吲哚啉基、吲哚呫基、吲哚基、3H-吲哚基、異苯并呋喃基、異色滿基、異噌唑基、異吲哚啉基、異吲哚基、異喹啉基(苯并咪唑基)、異噻唑基、異噻唑烷基、異噻唑啉基、異噌唑基、異噌唑啉基、異噌唑啶基、2-異噌唑啉基、合氧基六氫吡呫基、嗎福啉基、萘啶基、八氫異喹啉基、噌二唑基、1,2,3-噌二唑基、1,2,4-噌二唑基、1,2,5-噌二唑基、1,3,4-噌二唑基、1,2-氧雜-噻庚烷基、1,2-氧硫喃基、1,4-氧氮雜環庚烷基、1,4-氧氮呯基、1,2-噌呫基、1,3-噌呫基、1,4-噌呫基、噌唑啶基、噌唑啉基、噌唑基、環氧丙烷基、氧坎基、菲啶基、菲繞啉基、吩呫基、吩噻呫基、氧硫雜蒽基、吩噌呫基、酞呫基、六氫吡呫基、六氫吡啶基、喋啶基、嘌呤基、哌喃基、吡呫基、吡唑啶基、吡唑啉基、吡唑基、嗒呫基、吡啶并噌唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、吡啶基(pyridyl)、嘧啶基、

吡咯啶基、吡咯啶酮基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹噁啉基、哌啶基、四氫呋喃基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、四氫吡啶基、四氫噻吩基、四啉基、四唑基、6H-1,2,5-噻二啉基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒽基、1,2-噻啉基、1,3-噻啉基、1,4-噻啉基、1,3-噻唑基、噻唑基、噻唑烷基、噻唑啉基、噻吩基、環硫烷基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、硫代嗎福啉基、苯硫酚基、噻吩基、硫代哌喃基、1,2,3-三啉基、1,2,4-三啉基、1,3,5-三啉基、1,2,3-三唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基及呫噸基。

該等雜環性環係未經取代經以下適當基團所單-、二-或三取代，諸如例如：F、Cl、Br、I、CF3、NO2、CN、COOH、CO-O-(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基、CO-O-(C1-C4)烷基、CO-O-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基、CO-O-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環、CO-N((C0-C4)伸烷基-H)-(C1-C6)伸烷基-H、CO-N((C0-C4)伸烷基-H)-(C1-C6)環烷基、CON((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C6-C12)-芳基、(C0-C4)伸烷基-(C3-C6)環烷基、(C3-C6)烷基、(C2-C6)-烯基、(C2-C6)-炔基、(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基、(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環、O-(C0-C6)-烷基、(C0-C4)伸烷基-O-(C0-C4)烷基、(C0-C4)伸烷基-O-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基、(C0-C4)伸烷基-O-(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基、(C0-C4)

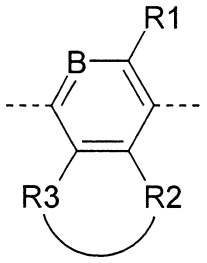
伸烷基-O-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環、O-CO-O-(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基、O-CO-O-(C1-C4)烷基、O-CO-O-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基、O-CO-O-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環、O-CO-N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基、O-CO-N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-H、O-CO-N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基、O-CO-N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環,S-(C1-C4)烷基、S-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基、S-(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基、S-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環、SO-(C1-C4)烷基、SO-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基、SO-(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基、SO-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環、SO2-(C1-C4)烷基、SO2-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基、SO2-(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基、SO2-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環、SO2-N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基、SO2-N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-H、SO2-N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基、SO2-N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環，其中該芳基環或雜環性環係未經取代或經以下基團所單-或二取代：F、Cl、Br、OH、CF3、NO2、CN、OCF3、O-(C1-C6)-烷基、(C1-C6)-烷基、N((C0-C4)-伸烷基-H)-(C0-C4)-伸烷基-H、N((C0-C4)-伸烷基-H)-(C0-C4)-伸烷基-H、N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-H)-(C1-C6)環烷基、N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C6-C12)-芳

基、N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環、N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-(C0-C4)伸烷基-(C6-C12)-芳基、N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-(C0-C4)烷基、N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基、N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環、N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-O-(C0-C4)伸烷基-(C6-C12)-芳基、N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-O-(C0-C4)烷基、N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-O-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基、N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-O-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環、N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-N((C0-C4)-伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C6-C12)-芳基、N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-N((C0-C4)-伸烷基-H)-(C0-C4)烷基、N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-N((C0-C4)-伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基、N((C0-C4)伸烷基-H)-CO-N((C0-C4)-伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環，其中該芳基或雜環性環係未經取代或經以下基團所單-或二取代：F、Cl、Br、I、OH、CF3、NO2、CN、OCF3、O-(C1-C6)-烷基、(C1-C6)-烷基、N((C0-C4)-伸烷基-H)-(C0-C4)-伸烷基-H、SO2-CH3、COOH、COO-(C1-C6)-烷基、SF5、CONH2。

術語「R5及R6與其所鍵結之氮原子可一起(Y = N(R6))形成(C3-C9)-雜環，其可例如另外含有1至3個雜原子」係表示可自下列化合物衍生之雜環結構，諸如例如吡咯啶、嗎福啉、硫代嗎福啉、六氫吡啶、六氫吡咔，吖丁啶、2,3-二氫-1H-異吲哚、六氫吡咔-2-酮、吖丁啶、異吲哚啉、

2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷、硫代嗎福啉 1-氧化物、硫代嗎福啉 1,1-二氧化物、 六氫吡啶-4-酮、六氫吡啶-3-酮、高六氫吡啶、高六氫吡哄，高嗎福啉、2,3,6,7-四氫-(1H)-1,4-二氮呼-5(4H)-酮、4-噁唑啶、吖丁啶-3-酮、噻唑烷、噻唑烷 1-氧化物、噻唑烷 1,1-二氧化物、4-咪唑啶酮、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡哄、1,4-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷、2-氮雜-5-氧雜雙環[2.2.1]庚烷、 2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷、二氮雜雙環[4.4.0]癸烷、4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶、4,5,6,7-四氫-1H-咪唑[4,5-c]-吡啶、4,5,6,7-四氫-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶、3,8-二氮雜-雙環[3.2.1]辛烷、八氫-吡咯并[3,4-c]吡咯、2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷、4-螺-[3-(N-甲基-2-吡咯啶酮)]-六氫吡啶、2,8-二氮雜-螺[5.5]十一碳烷、2,7-二氮雜-螺[4.4]壬烷、3,9-二氮雜-螺[5.5]十一碳烷、2,8-二氮雜-螺[4.5]癸烷、2,7-二氮雜-螺[3.5]壬烷、2,9-二氮雜-螺[5.5]十一碳烷、2,7-二氮雜-螺[4.5]癸烷、1-氧雜-4,9-二氮雜-螺[5.5]十一碳烷、1-氧雜-4,8-二氮雜-螺[5.5]十一碳烷。

術語「R2 及 R3 與其所鍵結之 C-原子一起形成(C6-C10)芳基-或(C5-C10)雜芳基環」



係表示總共包含 10 至 14 個(芳基)或 9 至 14 個(雜芳基)環原子之雙環芳族或雜芳基環的結構。

術語「合氧基-殘基」或「=O」係表示殘基諸如羰基(-C(O)-)或亞硝基(-N=O)。

鹵素係為氟、氯、溴為碘。

存在於式I化合物中之旋光性碳原子可彼此獨立地具有R構型或S構型。式I化合物可以純鏡像異構物或純非鏡像異構物形式或鏡像異構物及/或非鏡像異構物混合物形式存在，例如消旋物形式。本發明係有關純鏡像異構物及鏡像異構物之混合物及純非鏡像異構物及非鏡像異構物之混合物。本發明係包含兩種或兩種以上之式I立體異構物的混合物，且其包含混合物之所有立體異構物比例。若式I化合物可以E異構物或S異構物形式(或順式異構物或反式異構物)存在，則本發明同時有關純E異構物及純Z異構物兩者且有關所有比例之E/Z混合物。本發明亦包含式I化合物之所有互變異構形式。

非鏡像異構物，包括E/Z異構物，可例如藉由層析分離成個別異構物。消旋物可藉習用方法，例如藉著於對掌性相上層析，或藉由離析，例如使以旋光性酸或鹼製得之非鏡像異構鹽結晶，而分離成兩種鏡像異構物。式I之立體化學均一性化合物亦可採用立體化學均一性起始物質或使用立體選擇性反應來製得。

式I化合物可存在為其消旋物、消旋混合物、純鏡像異構物、非鏡像異構物及非鏡像異構物混合物及其互變異構形式。本發明涵蓋式I化合物之所有此等異構及互變異構形式。此等異構形式可藉已知方法製得，即使有些情況並

未詳細描述。

醫藥上可接受之鹽類因為於水中之溶解度大於原始或基本化合物，故特別適於醫藥應用。此等鹽類須具有醫藥上可接受之陰離子或陽離子。本發明化合物適當之醫藥上可接受酸加成鹽有無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸及硫酸及有機酸諸如例如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、檸檬酸、乙磺酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、乙醇酸、羥乙磺酸、乳酸、乳糖醛酸、順丁烯二酸、蘋果酸、甲磺酸、琥珀酸、對-甲苯磺酸及酒石酸之鹽。適當之醫藥上可接受鹼鹽係為銨鹽、鹼金屬鹽(諸如鈉及鉀鹽)、鹼土金屬鹽(諸如鎂及鈣鹽)及胺丁三醇(2-胺基-2-羥甲基-1,3-丙二醇)、二乙醇胺、離胺酸或乙二胺。

含醫藥上不可接受之陰離子的鹽類，諸如例如三氟乙酸鹽亦屬於本發明範圍，作為製備或純化醫藥上可接受之鹽類及/或使用於非治療例如體外應用之有效中間物。

本發明所使用之術語「生理功能性衍生物」係表示本發明式 I 化合物之任何生理上可容受之衍生物，例如酯，其投藥於哺乳類諸如例如人類時，可形成(直接或間接)式 I 化合物或其活性代謝物。

生理功能衍生物亦包括本發明化合物之前藥，如例如 H. Okada 等人，Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 所述。該等前藥可於體內代謝成本發明化合物。此等前藥本身可為活性或非活性。

本發明化合物亦可以各種多晶形式存在，例如為非晶型

及結晶多晶形式。本發明化合物之所有多晶形式皆屬於本發明範圍且為本發明之另一態樣。

下文所有有關「式I化合物」之用語皆表示前述式I化合物及本發明所述之其鹽類、溶劑合物及生理功能衍生物。

用途

本發明進一步有關式I化合物及其醫藥組成物作為PPAR配體之用途。本發明之PPAR配體適於作為PPAR活性之調節劑。

過氧化物酶體增殖物激活受體(PPAR)係為藉配體激活之轉錄因子且屬於細胞核激素受體之類型。有三種PPAR等型，PPARα、PPARγ及PPARδ(如同PPARβ)，其係由不同基因所編碼(過氧化物酶體增殖物激活受體(PPAR)：結構、激活機制及各種不同功能：Motojima K., Cell Struct Funct., 1993, 18(5), 267-77)。

在人體中，PPARγ存在三種變化形式，PPARγ_1、γ_2及γ_3，其係為交替使用啟動基因及不同mRNA剪接的結果。不同之PPAR具有不同之組織分布且調節不同之生理功能。該等PPAR於許多基因之調節的各種層面扮演著關鍵角色，該等基因之產物係直接或間接地關鍵性涉及脂質及醣類新陳代謝。因此，例如，該PPARα受體於肝臟中之脂肪酸分解代謝或脂蛋白新陳代謝的調節中扮演著重要之角色，而PPARγ係關鍵性地涉及例如調節脂肪細胞分化。然而，PPAR亦另外涉及許多其他生理過程的調節，包括非直接與

醣類或脂質新陳代謝有關者。不同 PPAR 之活性可藉由各種不同之脂肪酸、脂肪酸衍生物及合成化合物來進行不同程度之調節。有關功能、生理影響及病理生理學請參見：Berger, J.等人，Annu. Rev. Med., 2002, 53, 409-435; Wilson, T.等人，J. Med. Chem., 2000, 43 (4), 527-550; Kliewer, S.等人，Recent Prog Horm Res., 2001, 56, 239-63; Moller, D.E. and Berger, J.P., Int J Obes Relat Metab Disord., 2003, 27 Suppl 3, 17-21; Ram, V.J., Drugs Today, 2003, 39(8),609-32)。

在三種 PPAR-等型中，PPARδ之生理功能長期以來皆如謎團。最先提出之 PPARδ 醫藥角色係調節膽固醇體內平衡。稍具選擇性之 PPARδ 配體 L-165041 顯示於糖尿病動物模型中升高血漿膽固醇(Berger J.等人，J. Biol. Chem., 1999, 274, 6718-6725; Leibowitz M.D.等人，FEBS Lett., 2000, 473(3), 333-336)。在肥胖、胰島素抗拒性恒河猴體內，強效且選擇性之 PPARδ 配體 GW501516 提高 HDL-膽固醇，降低血漿 LDL-膽固醇、三酸甘油酯及胰島素濃度(Oliver, W.等人，Proc. Natl. Acad. Sci., 2001, 98, 5306-5311)。雙重 PPARδ/PPARα 促效劑 YM-16638 大幅降低恒河猴及食蟹猴(cynomolgus monkey)之血漿脂質(Goto, S.等人，Br. J. Pharm., 1996, 118, 174-178)且在健康志願者的兩週臨床試驗中依類似方式作用(Shimokawa, T.等人，Drug Dev. Res., 1996, 38, 86-92)。

最近之刊物強調 PPARδ 係為用以治療血脂異常、胰島

素抗拒、第 2 型糖尿病、動脈硬化及 X 症候群之重要標的(Wang,Y-X.等人，Cell, 2003, 113, 159-170; Luquet, S.等人，FASEB J., 2003, 17, 209-226 ; Tanaka, T.等人，PNAS, 2003, 100, 15924-15929 ; Holst, D.等人，BioChem. Biophys. Acta, 2003, 1633, 43-50; Dressel, U.等人，Mol. Endocrin., 2003, 17, 2477-2493 ; Lee, C.H.等人，Science, 2003, 302, 453-457)。

除了其作為脂質-、葡萄糖-及膽固醇-新陳代謝之調節劑的作用之外，已知 PPARδ 於胚胎發育、著床及骨骼形成中扮演著某一角色(Lim, H. and Dey, S.K., Trends Endocrinol Metab., 2000, 11(4),137-42; Ding, N.Z.等人，Mol Reprod Dev., 2003, 66(3), 218-24; Mano, H.等人，J Biol Chem., 2000, 275(11), 8126-32)。

數份刊物證實 PPARδ 觸發角質細胞之增殖及分化，此者指出其於皮膚病症及創傷癒合中之角色(Di-Poi, N.等人，J Steroid Biochem Mol Biol., 2003, 85(2-5), 257-65; Tan, N.S.等人，Am J Clin Dermatol., 2003,4(8), 523-30; Wahli, W., Swiss Med Wkly., 2002, 132(7-8),83-91)。

PPARδ 顯然明顯表現於 CNS 中；然而其許多功能仍未明朗。然而，特別重要的是發現 PPARδ 於嚙齒類動物寡突細胞-CNS 中之主要脂質生產細胞-中表現(J. Granneman,等人，J. Neurosci. Res., 1998, 51, 563-573)。而且，亦發現 PPARδ 選擇性促效劑於小鼠培養物中大幅增加寡突膠質骨髓磷脂基因表現及髓鞘直徑(I. Saluja 等人，Glia, 2001, 33,

194-204)。因此，PPARδ 活化劑可用於治療脫髓鞘及髓鞘形成性疾病。使用過氧化物酶體增殖物激活受體δ促效劑以治療 MS 及其他脫髓鞘疾病可顯示描述於 WO2005/097098。

脫髓鞘病症顯現骨髓磷脂- 覆蓋許多神經纖維之多重致密脂質及蛋白質層-之喪失。此等層係由中樞神經系統(CNS)中之寡突膠質及末梢神經系統(PNS)中之 Schwann 細胞提供。患有脫髓鞘病症之患者體內，脫髓鞘可能不可逆；通常伴隨有或後續有軸索退化，經常有細胞退化。脫髓鞘可為神經元損傷或骨髓磷脂本身損傷的結果-不論是因為異常免疫反應、局部損傷、局部缺血、新陳代謝病症、毒性藥劑或病毒感染皆然(Prineas and McDonald, Demyelinating diseases. In Greenfield's Neuropathology, 6.sup.th ed. (Edward Arnold: New York, 1997) 813-811, Beers and Berkow, eds., The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17.sup.th ed. (Whitehouse Station, N.J.: Merck Research Laboratories, 1999) 1299, 1437, 1473-76, 1483)。

中樞脫髓鞘(CNS 之脫髓鞘)出現於數種情況，經常具不特定之病因，已成為已知之原發性脫髓鞘疾病。其中，多發性硬化(MS)最為普遍。其他原發性脫髓鞘疾病係包括大腦白質退化症(ALD)、腎上腺髓鞘神經病變、AIDS-空泡性脊髓病、HTLV-有關之脊髓病變、雷伯氏(Leber's)遺傳性視神經萎縮症、漸進性多病灶腦白質病(PML)、亞急性硬化腦炎、格林-巴利症候群(Guillian-Barre syndrome)及熱帶痙

攣性下肢無力。此外，存在其中脫髓鞘可發生於CNS之急性病症，例如急性散播性腦脊髓炎(ADEM)及急性病毒性腦炎。此外，急性橫貫性脊髓炎-一種其中不明原因之急性脊髓橫切同時影響一或多個相鄰胸節中之灰質及白質兩者的症候群-亦可導致脫髓鞘。而且，其中形成骨髓磷脂之膠質細胞受損的病症係包括脊髓損傷、神經病變及神經損傷。

本發明係有關適於調節PPAR活性之式I化合物，尤其是PPARδ及PPARα之活性。視調節特性而定，式I化合物適用於治療、防治及預防下述適應症及數種與其有關之其他醫藥應用(參見例如 Berger, J.,等人，Annu. Rev. Med., 2002, 53, 409-435; Wilson, T.等人，J. Med. Chem., 2000, 43(4), 527-550; Kliewer, S.等人，Recent Prog Horm Res., 2001, 56, 239-63; Fruchart, J.C. 等人，2001, Pharmacological Research, 44(5), 345-52; Kersten, S.等人，Nature, 2000, 405, 421-424; Torra, I.P.等人，Curr Opin Lipidol, 2001,12, 245-254)。

此類化合物尤其適於治療及/或預防：

1. -脂肪酸新陳代謝之病症及葡萄糖利用病症。

-其中涉及胰島素抗性之病症

2. 糖尿病，尤其是第2型糖尿病，包括預防相關之後遺症。此方面之特別態樣有

- 血糖過高，
- 胰島素抗性之改善，
- 葡萄糖耐受性之改善

- 保護胰臟β細胞

預防大血管及微血管病症

3. 血脂異常及其後遺症，諸如例如動脈硬化、冠心病、腦血管病症等，尤其是具有以下一或多項因素特徵者(但不限於此)：

- 高血漿三酸甘油酯濃度、高餐後血漿三酸甘油酯濃度，

- 低 HDL 膽固醇濃度

- 低 ApoA 脂蛋白濃度

- 高 LDL 膽固醇濃度

- 小型致密 LDL 膽固醇粒子

- 高 ApoB 脂蛋白濃度

4. 各種其他可能與新陳代謝症候群有關之病症，諸如：

- 肥胖(過重)，包括中心性肥胖

- 血栓形成，高凝及血栓形成前狀態(動脈及靜脈)

- 高血壓

- 心臟衰竭諸如例如(但不限於)下列心肌梗塞、高血壓性心臟病或心肌症

5. 其中涉及發炎反應之病症或病況：

-動脈硬化諸如例如(但不限於)冠狀動脈硬化，包括心絞痛或心肌梗塞、中風

-血管再狹窄或再阻塞

-慢性發炎性腸疾諸如例如克隆氏症(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎

-氣喘

-紅斑性狼瘡(LE)或發炎性風濕性病症諸如例如類風濕性關節炎

-其他發炎性狀態

6. 細胞週期或細胞分化過程之病症：

-脂肪細胞腫瘤

-脂瘤性癌諸如例如脂瘤肉瘤

-實體腫瘤及贅瘤諸如例如(但不限於)腸胃道、肝臟、膽道及胰臟之癌瘤、內分泌腫瘤、肺、腎及尿道、生殖道之癌瘤、前列腺癌等

-急性及慢性骨髓增生性病症及淋巴瘤

-血管生成

7. 脫髓鞘及其他中樞及末梢神經系統之神經退化性病症，包括：

-阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)

-多發性硬化

-帕金森氏症(Parkinson's disease)

-大腦白質退化症(ALD)

-腎上腺髓鞘神經病變

-AIDS-空泡性脊髓病

-HTLV-有關之脊髓病變

-雷伯氏(Leber's)遺傳性視神經萎縮症

-漸進性多病灶腦白質病(PML)

-亞急性硬化腦炎

-格林-巴利症候群(Guillian-Barre syndrome)

-熱帶痙攣性下肢無力

-急性散播性腦脊髓炎(ADEM)

-急性病毒性腦炎

-急性橫貫性脊髓炎

-脊髓及腦外傷

-巧口-瑪利-吐司氏症(Charcot-Marie-Tooth disease)

8. 皮膚病症及/或創傷癒合過程之病症：

-紅斑-鱗屑皮膚病諸如例如牛皮癬

-青春豆

-其他由 PPAR 調節之皮膚病症及皮膚病況

-濕疹及神經性皮膚炎

-皮膚炎諸如例如脂溢性皮膚炎或光致皮膚炎

-角膜炎及角化症諸如例如脂溢性角化症、老年性角化症、光化性角化症、光誘發型角化症或毛囊角化症

-瘢痕預防

-疣，包括濕疣或菜花

-人類乳頭瘤病毒(HPV)感染，諸如例如性病乳頭瘤，病毒性疣諸如例如傳染性軟疣、白斑

-丘疹性皮膚炎諸如例如扁平苔蘚

-皮膚癌諸如例如基底細胞癌、黑素瘤或皮膚 T-細胞淋巴瘤

-局部良性上表腫瘤諸如例如皮膚角化症、表皮痣

-凍瘡

-瘡傷癒合

9. 其他病症

-高血壓

-胰腺炎

-X 症候群

-多囊性卵巢症候群(PCOS)

-氣喘

-骨關節炎

-紅斑性狼瘡(LE)或發炎性風濕性病症諸如例如類風濕性關節炎

-血管炎

-消瘦(惡質病)

-痛風

-局部缺血/再灌流症候群

-急性呼吸窘迫症候群(ARDS)

配製物

式I化合物達成所需之生物效果所需之量係視數項因素而定，例如所選擇之特定化合物、所期望之用途、投藥模式及患者之臨床狀況。日劑量通常係介於每日且每公斤體重 0.001 毫克至 100 毫克(一般係自 0.01 毫克至 50 mg)之範圍內，例如 0.1-10 毫克/公斤/日。靜脈內劑量可為例如 0.001 毫克至 1.0 毫克/公斤範圍內，其可以每公斤且每分鐘 10 毫微克至 100 毫微克之輸液形式適當地投藥。適用於此等目的之輸注溶液每毫升可含有例如 0.1 毫微克至 10 毫克，

一般係自 1 毫微克至 10 毫克。單一劑量可含有例如 1 毫克至 10 克之活性成份。因此，注射用安瓿可含有例如 1 毫克至 100 毫克，可口服投藥之單劑型配方，諸如例如膠囊或錠劑，可含有例如 0.05 至 1000 毫克，一般係自 0.5 至 600 毫克。就前述病況之治療而言，式 I 化合物可以化合物本身使用，但較佳係為含有可接受之載體的醫藥組成物。當然，該載體在可與組成物之其他成份相容且不傷害患者健康之層面上須可接受。該載體可為固體或液體或兩者，較佳係與該化合物調配為單劑，例如成為錠劑，其可含 0.05 重量%至 95 重量%之活性成份。亦可存在其他醫藥活性物質，包括其他式 I 化合物。本發明醫藥組成物可藉已知醫藥方法中之一製得，其基本上係混合該等成份與醫藥上可接受之載體及/或賦形劑。

本發明醫藥組成物適於口服、直腸、局部、經口(例如舌下)及非經腸(例如皮下、肌內、皮內或靜脈內)投藥，唯最適當之投藥模式係各視待治療之病症的性質及嚴重性及各情況所使用之式 I 化合物的性質而定。經塗覆配方及經塗覆之緩釋型配方亦屬於本發明範圍。較佳係抗酸及抗胃液配方。適當之抗胃液塗層係包含纖維素乙酸酯苯二甲酸酯、聚乙酸乙烯酯苯二甲酸酯、羥丙基甲基纖維素苯二甲酸酯及甲基丙烯酸及甲基丙烯酸甲酯之陰離子性聚合物。

適於口服投藥之醫藥製劑可為個別單元形式，諸如例如膠囊、扁囊劑、吸吮式錠劑或錠劑，其各含有特定量之式 I 化合物；粉末或顆粒形式、在水性或非水性液體中之溶液

或懸浮液形式；或水包油或油包水乳液形式。此等組成物可如前文所述地藉任何適當之醫藥方法製備，其包括使活性成份及載體(其可由一或多種附加成份組份)接觸之步驟。該等組成物通常係藉著均勻地混合活性成份與液體及/或細粉狀固體載體而製備，之後若需要則加以成型。因此，例如，錠劑可藉由壓製或模塑該化合物之粉末或顆粒而製得，適當地使用一或多種一或多種附加成份。壓錠可藉著於適當之機器中適當地混合以黏合劑、爽滑劑、惰性稀釋劑及/或一(或多)種界面活性劑/分散劑(等)，將自由流動形式諸如例如粉末或顆粒之化合物製錠而製得。模塑錠可藉著於適當之機器中模塑粉末形式且以惰性液體稀釋劑潤濕之化合物而製得。

適用於經口(舌下)投藥之醫藥組成物係包含吸吮式錠劑，其含有式 I 化合物與調味劑，一般為蔗糖與阿拉伯膠或黃著膠，及片劑，其包含處於惰性質基諸如明膠及甘油或蔗糖及阿拉伯膠中之化合物。

適用於非經腸投藥之醫藥組成物較佳係包含式I化合物之無菌水性製劑，其較佳係與待受藥者 血液等張。此等製劑較佳係靜脈內投藥，唯亦可藉皮下、肌內或皮內注射進行投藥。此等製劑較佳可藉混合該化合物與水且使形成之溶液無菌並與血液等張而製得。本發明注射組成物通常含有 0.1 至 5 重量%之活性化合物。

適用於直腸投藥之醫藥組成物較佳係為單劑型栓劑。此等可藉混合式I化合物與一或多種習用固體載體(例如可可

脂)且將形成之混合物成型而製得。

適用於皮膚上局部使用之醫藥組成物較佳係為軟膏、乳霜、洗劑、糊劑、噴劑、氣溶膠或油形式。可使用之載體有凡士林、羊毛脂、聚乙二醇、醇及二或更多種此等物質之組合物。活性成份通常存在濃度為組成物之 0.1 至 15 重量%，例如 0.5 至 2%。

亦可使用經皮投藥。適於經皮使用之醫藥組成物可為單一膠布形式，其適於與患者表皮長期緊密接觸。該等膠布係適當地含有溶解及/或分散於黏著劑或分散於聚合物中之適當緩衝的水溶液形式活性成份。適當之活性成份濃度係約 1%至 35%，較佳約 3%至 15%。活性成份特別可藉電動傳送或離子電滲釋出，如例如 Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986)所述。

式 I 化合物特別對新陳代謝病症具有較佳效果。其對於脂質及糖新陳代謝有正面影響，尤其是降低三酸甘油酯水 ，適於預防及治療第 II 型糖尿病及動脈硬化與其各種後遺症。

與其他藥劑之組合物

本發明化合物可單獨或與一或多種其他醫藥活性物質組合投藥。尤其，本發明化合物可與具有類似醫藥作用之活性成份組合投藥。例如，其可與對於經常與其有關之新陳代謝紊亂或病症具有正面效果之活性成份組合投藥。該等藥劑之實例有

1．降低血糖之藥劑，抗糖尿病劑，

2．用於治療血脂異常之活性成份，

3．抗動脈硬化藥劑，

4．抗肥胖劑，

5．消炎活性成份

6．用於治療惡性腫瘤之活性成份

7．抗血栓活性成份

8．用於治療高血壓之活性成份

9．用於治療心臟衰竭之活性成份及

10．用於治療及/或預防由糖尿病所致或與糖尿病相關之併發症的活性成份。

11．用於治療神經退化性疾病之活性成份

12．用於治療中樞神經系統病症之活性成份

13．用於治療藥物、尼古丁及酒精成癮之活性成份

14．止痛劑

其可與式 I 之本發明化合物組合，尤其是協合增進活性。活性成份組合物之投藥可藉個別將活性成份投藥於患者或以數種活性成份存在於單一醫藥製劑之組合產物形式進行。

特別適於組合製劑的其他活性成份有：Rote Liste 2006 第 12 章所提及之所有抗糖尿病劑；Rote Liste 2006 第 1 章所提及之所有纖瘦劑/食慾抑制劑；Rote Liste 2006 第 58 章所提及之所有降脂劑。其可與本發明式

I化合物組合，尤其是協合增進活性。該活性化合物組合物可藉個別將活性化合物投藥於患者或以醫藥製劑中存在數種活性化合物之組合製劑形式投藥。以下列示之大部分活性化合物皆揭示於 USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001。

抗糖尿病劑包括胰島素及胰島素衍生物，諸如例如 Lantus® (參見 www.lantus.com) 或 HMR 1964 或 WO2005005477 (Novo Nordisk)所述者，速效型胰島素(參見 US 6,221,633)、吸入式胰島素，諸如例如 Exubera ®或口服胰島素，諸如例如 IN-105 (Nobex)或 Oral-lyn™ (Generex Biotechnology)，GLP-1 衍生物，諸如例如 Exenatide、Liraglutide 或 Novo Nordisk A/S 於 WO 98/08871 或 WO2005027978 中、Zealand 於 WO 01/04156 中或 Beaufour-Ipsen 於 WO 00/34331 中所揭示者，醋酸普蘭林肽 (pramlintide acetate) (Symlin; Amylin Pharmaceuticals)，及口服有效之降血糖活性成份。

該等活性化合物較佳係包括

磺醯脲，

雙胍，

美革汀耐(meglitinide)，

噁二唑啶二酮，

噻唑烷二酮，

糖苷酶抑制劑，

肝糖磷解酶之抑制劑，

胰增血糖激素拮抗劑，

葡萄糖激酶活化劑，

果糖-1,6-雙磷酸酶之抑制劑，

葡萄糖轉運體 4 (GLUT4)之調節劑，

穀胺醯胺：果糖-6-磷酸酯醯胺基轉移酶(GFAT)之抑制劑，

GLP-1 促效劑，

鉀離子通道開放劑，諸如例如 Novo Nordisk A/S 於 WO 97/26265 及 WO 99/03861 中所揭示者，

二肽基肽酶IV (DPP-IV)之抑制劑，

胰島素增敏劑，

涉及刺激糖新生作用及/或肝糖分解之肝臟酵素的抑制劑，

葡萄糖攝取、葡萄糖運輸及葡萄糖逆向再吸收之調節劑，

11ß-HSD1 之抑制劑，

蛋白質酪胺酸磷酸酶1B (PTP1B)之抑制劑，

鈉/葡萄糖共轉運子 1 或 2 (SGLT1, SGLT2)之調節劑，

改變脂質新陳代謝之化合物，諸如抗血脂過高活性成份及抗血脂活性成份，

降低食物攝取或食物吸收之化合物，

增加生熱作用之化合物，

PPAR 及 RXR 調節劑及

作用於β細胞之 ATP-依賴性鉀通道上之活性成份。

本發明之一具體實施態樣中，式 I 化合物係與 HMGCoA 還原酶抑制劑諸如西唯司特汀(simvastatin)、弗唯司特汀

(fluvastatin)、普瑞唯司汀(pravastatin)、洛代他汀(lovastatin)、阿托代他汀(atorvastatin)、史代他汀(cerivastatin)、羅蘇代他汀(rosuvastatin)或 L-659699 組合投藥。

本發明之一具體實施態樣中，式 I 化合物膽固醇吸收抑制劑諸如例如伊吉提買(ezetimibe)、替奎安(tiqueside)、帕馬奎安(pamaqueside)、FM-VP4 (谷固醇(sitostanol)/菜籽固醇 抗壞血酸磷酸酯；Forbes Medi-Tech, WO2005042692)、MD-0727 (Microbia Inc., WO2005021497) 或與 WO2002066464 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.)、WO2005062824 (Merck & Co.) 或 WO2005061451 及 WO2005061452 (AstraZeneca AB)所述化合物組合投藥。

本發明之一具體實施態樣中，式 I 化合物係與 PPAR γ 促效劑組合投藥，諸如例如若西塔宗(rosiglitazone)、比葛塔宗(pioglitazone)、JTT-501、Gl 262570、R-483 或 CS-011 (rivoglitazone)。

本發明之一具體實施態樣中，式 I 化合物係與 PPARα 促效劑組合投藥，諸如例如 GW9578、GW-590735、K-111、LY-674、KRP-101 或 DRF-10945。

本發明之一具體實施態樣中，式 I 化合物係與混合 PPARα/γ 促效劑結合投藥，諸如例如慕瑞塔扎(muraglitazar)、特沙塔扎(tesaglitazar)、那唯塔札(naveglitazar)、LY-510929、ONO-5129、E-3030 或如 WO00/64888、WO00/64876、WO03/020269、

WO2004075891、WO2004076402、WO2004075815、WO2004076447、WO2004076428、WO2004076401、WO2004076426、WO2004076427、WO2006018118、WO2006018115及WO2006018116或J.P. Berger等人，TRENDS in Pharmacological Sciences 28(5), 244-251, 2005所述。

本發明之一具體實施態樣中，式I化合物PPARδ促效劑組合投藥，諸如例如GW-501516或如WO2005097762、WO2005097786、WO2005097763及WO2006029699所述。

本發明之一具體實施態樣中，式I化合物係與美塔達森(metaglidasen)或與MBX-2044或其他部分PPARγ促效劑/拮抗劑組合投藥。

本發明之一具體實施態樣中，式I化合物係與纖維酸酯(fibrate)諸如例如吩諾纖維酸酯(fenofibrate)、克洛纖維酸酯(clofibrate)或本札纖維酸酯(bezafibrate)組合投藥。

本發明之一具體實施態樣中，式I化合物係與MTP抑制劑諸如例如因普塔比(implitapide)、BMS-201038、R-103757或WO2005085226所述者組合投藥。

本發明之一具體實施態樣中，式I化合物係與CETP抑制劑諸如例如托西推比(torcetrapib)或JTT-705組合投藥。

本發明之一具體實施態樣中，式I化合物係膽酸吸收抑制劑(參見例如US 6,245,744、US 6,221,897或WO00/61568)諸如例如HMR 1741或DE 10 2005 033099.1及DE 10 2005 033100.9所述者組合投藥。

本發明之一具體實施態樣中，式 I 化合物係與聚合膽酸吸收劑諸如例如膽酪胺(cholestyramine)或考來維崙(colesevelam)組合投藥。

本發明之一具體實施態樣中，式 I 化合物係與 LDL 受體誘發劑(參見 US 6,342,512)諸如例如 HMR1171、HMR1586 或 WO2005097738 所述者組合投藥。

於一具體實施態樣中，式 I 化合物係與 Omacor® (ω-3 脂肪酸；二十碳五烯酸及二十二碳六烯酸之高濃縮乙基酯)組合投藥。

本發明之一具體實施態樣中，式 I 化合物係與 ACAT 抑制劑諸如例如阿唯西邁(avasimibe)組合投藥。

本發明之一具體實施態樣中，式 I 化合物係與抗氧化劑諸如例如 OPC-14117、丙丁酚(probucol)、生育酚、抗壞血酸、ß-胡蘿蔔素或硒組合投藥。

本發明之一具體實施態樣中，式 I 化合物係與維生素，諸如例如維生素 B6 或維生素 B12 組合投藥。

本發明之一具體實施態樣中，式 I 化合物係與脂蛋白脂肪酶調節劑諸如例如依布里平(ibrolipim) (NO-1886)組合投藥。

本發明之一具體實施態樣中，式 I 化合物係與 ATP-檸檬酸裂解酶抑制劑諸如例如 SB-204990 組合投藥。

本發明之一具體實施態樣中，式 I 化合物與角鯊烯合成酶抑制劑諸如例如 BMS-188494 或於 WO2005077907 中所述者組合投藥。

本發明之一具體實施態樣中，式 I 化合物係與脂蛋白(a)拮抗劑諸如例如吉卡賓(gemcabene) (CI-1027)組合投藥。

本發明之一具體實施態樣中，式 I 化合物係與 HM74A 受體促效劑諸如例如菸鹼酸組合投藥。

本發明之一具體實施態樣中，式 I 化合物係與脂肪酶抑制劑諸如例如歐里司特(orlistat)或西提司特(cetilistat) (ATL-962)組合投藥。

本發明之一具體實施態樣中，式 I 化合物係與胰島素組合投藥。

本發明之一具體實施態樣中，式 I 化合物係與磺醯脲組合投藥，諸如例如甲苯磺丁脲(tolbutamide)、葛本克醯胺(glibenclamide)、葛皮吉(glipizide)或葛來米比瑞(glimepiride)。

本發明之一具體實施態樣中，式 I 化合物係與雙胍諸如例如二甲雙胍(metformin)組合投藥。

本發明另一具體實施態樣中，式 I 化合物係與美革汀耐(meglitinide)諸如例如瑞室里耐(repaglinide)或耐特葛尼(nateglinide)組合投藥。

本發明之一具體實施態樣中，式 I 化合物係與噻唑烷二酮諸如例如托革塔宗(troglitazone)、西葛塔宗(ciglitazone)、比葛塔宗(pioglitazone)、若西塔宗(rosiglitazone)或 Dr. Reddy's Research Foundation 於 WO 97/41097 中所揭示之化合物(尤其是 5-[[4-[(3,4-二氫-3-甲基-4-酮基-2-喹唑啉基甲氧)苯基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮組

合投藥。

本發明之一具體實施態樣中，式I化合物係與α-糖苷酶抑制劑諸如例如米葛里托(miglitol)或阿卡伯斯(acarbose)組合投藥。

本發明之一具體實施態樣中，式I化合物係與作用於β細胞之ATP-依賴性鉀通道的活性成份組合投藥，諸如例如甲苯磺丁脲(tolbutamide)、葛本克醯胺(glibenclamide)、葛皮吉(glipizide)、葛來米比瑞(glimepiride)或瑞室里耐(repaglinide)。

本發明之一具體實施態樣中，式I化合物係與多於一種前述化合物組合投藥，例如與磺醯脲及二甲雙胍(metformin)、磺醯脲及阿卡伯斯(acarbose)、瑞室里耐(repaglinide)及二甲雙胍(metformin)、胰島素及磺醯脲、胰島素及二甲雙胍(metformin)、胰島素及托革塔宗(troglitazone)、胰島素及洛代他汀(lovastatin)等組合。

本發明之一具體實施態樣中，式I化合物係與肝糖磷解酶之抑制劑組合投藥，諸如例如PSN-357或FR-258900或WO2003084922、WO2004007455、WO2005073229-31或WO2005067932所述者。

本發明之一具體實施態樣中，式I化合物係與胰增血糖激素受體拮抗劑諸如例如A-770077、NNC-25-2504或諸如於WO2004100875或WO2005065680中者組合投藥。

本發明之一具體實施態樣中，式I化合物係與葡萄糖激酶之活化劑組合投藥，諸如例如RO-4389620、LY-2121260

(WO2004063179)、PSN-105、PSN-110、GKA-50 或例如 Prosidion 於 WO2004072031、WO2004072066、WO 05103021 or WO 06016178、by Roche in WO 00058293、WO 00183465、WO 00183478、WO 00185706、WO 00185707、WO 01044216、GB 02385328、WO 02008209、WO 02014312、WO 0246173、WO 0248106、DE 10259786、WO 03095438、US 04067939 或 WO 04052869 中所述者、Novo Nordisk 於 EP 1532980、WO 03055482、WO 04002481、WO 05049019、WO 05066145 或 WO 05123132 中所述者、Merck/Banyu 於 WO 03080585、WO03097824、WO 04081001、WO 05063738 或 WO 05090332 中所述者、Eli Lilly 於 WO 04063194 中所述者或 Astra Zeneca 於 WO 01020327、WO 03000262、WO 03000267、WO 03015774、WO 04045614、WO 04046139、WO 05044801、WO 05054200、WO 05054233、WO 05056530、WO 05080359、WO 05080360 或 WO 05121110 中所述者。

本發明之一具體實施態樣中，式 I 化合物係與糖新生作用之抑制劑諸如例如 FR-225654 組合投藥。

本發明之一具體實施態樣中，式 I 化合物係與果糖-1,6-雙磷酸酶 (FBPase)之抑制劑諸如例如 CS-917 組合投藥。

本發明之一具體實施態樣中，式 I 化合物係與葡萄糖轉運體 4 (GLUT4)之調節劑諸如例如 KST-48 (D.-O. Lee 等人: Arzneim.-Forsch. Drug Res. 54 (12), 835 (2004))組合投藥。

本發明之一具體實施態樣中，式 I 化合物係與穀胺醯

胺：果糖-6-磷酸酯醯胺基轉移酶(GFAT)之抑制劑，如例如WO2004101528所述者，組合投藥。

本發明之一具體實施態樣中，式I化合物係與二肽基肽酶IV (DPP-IV)之抑制劑組合投藥，諸如例如維格列汀(vildagliptin) (LAF-237)、西塔列汀(sitagliptin) (MK-0431)、沙斯克列汀(saxagliptin) ((BMS-477118)、GSK-823093、PSN-9301、SYR-322、SYR-619、TA-6666、TS-021、GRC-8200、GW-825964X或如WO2003074500、WO2003106456、WO200450658、WO2005058901、WO2005012312、WO2005/012308、PCT/EP2005/007821、PCT/EP2005/008005、PCT/EP2005/008002、PCT/EP2005/008004、PCT/EP2005/008283、DE 10 2005 012874.2或DE 10 2005 012873.4所述者。

本發明之一具體實施態樣中，式I化合物係與11-β-羥基類固醇脫氫酶-1 (11ß-HSD1)之抑制劑組合投藥，諸如例如BVT-2733或例如於WO200190090-94、WO200343999、WO2004112782、WO200344000、WO200344009、WO2004112779、WO2004113310、WO2004103980、WO2004112784、WO2003065983、WO2003104207、WO2003104208、WO2004106294、WO2004011410、WO2004033427、WO2004041264、WO2004037251、WO2004056744、WO2004065351、WO2004089367、WO2004089380、WO2004089470-71、WO2004089896、WO2005016877或WO2005097759所述者。

本發明之一具體實施態樣中，式I化合物係與蛋白質酪胺酸磷酸酶1B (PTP1B)之抑制劑組合投藥，如例如WO200119830-31、WO200117516、WO2004506446、WO2005012295、PCT/EP2005/005311、PCT/EP2005/005321、PCT/EP2005/007151、PCT/EP2005/或DE 10 2004 060542.4所述者。

本發明之一具體實施態樣中，式I化合物係與鈉/葡萄糖共轉運子1或2 (SGLT1, SGLT2)之調節劑組合投藥，諸如例如KGA-2727、T-1095及SGL-0010或如例如WO2004007517、WO200452903、WO200452902、WO2005121161、WO2005085237、JP2004359630或A. L. Handlon於Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11), 1531-1540中所述者。

本發明之一具體實施態樣中，式I化合物係與激素敏感性脂肪酶(HSL)之抑制劑組合投藥，諸如例如於WO01/17981、WO01/66531、WO2004035550、WO2005073199或WO03/051842中所述者。

本發明之一具體實施態樣中，式I化合物係與乙醯基-CoA羧化酶(ACC)之抑制劑組合投藥，諸如例如WO199946262、WO200372197、WO2003072197或WO2005044814中所述者。

本發明之一具體實施態樣中，式I化合物係與磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(PEPCK)之抑制劑諸如例如WO2004074288所述者組合投藥。

本發明之一具體實施態樣中，式I化合物係與肝糖合成酶激酶-3β(GSK-3 beta)之抑制劑組合投藥，諸如例如US2005222220、WO2004046117、WO2005085230、WO2005111018、WO2003078403、WO2004022544、WO2003106410、WO2005058908、US2005038023、WO2005009997、US2005026984、WO2005000836、WO2004106343、EP1460075、WO2004014910、WO2003076442、WO2005087727或WO2004046117所述者。

本發明之一具體實施態樣中，式I化合物係與蛋白質激酶Cβ(PKC beta)之抑制劑諸如例如如伯西妥啉(ruboxistaurin)組合投藥。

本發明之一具體實施態樣中，式I化合物係與內皮素-A受體拮抗劑諸如例如阿沃西坦(avosentan) (SPP-301)組合投藥。

本發明之一具體實施態樣中，式I化合物係與「I-κB激酶」(IKK抑制劑)之抑制劑諸如例如於WO2001000610、WO2001030774、WO2004022553或WO2005097129所述者組合投藥。

本發明之一具體實施態樣中，式I化合物係與糖皮質激素受體之調節劑如例如WO2005090336所述者組合投藥。

本發明另一具體實施態樣中，式I化合物係與下列者組合投藥：CART調節劑(參見"Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice"

Asakawa, A.等人: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558)；

NPY 拮抗劑諸如例如{4-[(4-胺基喹唑啉-2-基胺基)甲基]環己基甲基}萘-1-磺醯胺鹽酸鹽(CGP 71683A)；

胜肽YY 3-36 (PYY3-36)或類似化合物，諸如例如 CJC-1682 (PYY3-36 經由 Cys34 與人類血清蛋白軛合)、CJC-1643 (PYY3-36 之衍生物，其於體內軛合於血清蛋白)或 WO2005080424 中所述者；

大麻素受體 1 拮抗劑諸如例如利莫那班(rimonabant)、SR147778 或例如於 EP 0656354、WO 00/15609、WO 02/076949、WO2005080345、WO2005080328、WO2005080343、WO2005075450、WO2005080357、WO200170700、WO2003026647-48、WO200302776、WO2003040107、WO2003007887、WO2003027069、US6,509,367、WO200132663、WO2003086288、WO2003087037、WO2004048317、WO2004058145、WO2003084930、WO2003084943、WO2004058744、WO2004013120、WO2004029204、WO2004035566、WO2004058249、WO2004058255、WO2004058727、WO2004069838、US20040214837、US20040214855、US20040214856、WO2004096209、WO2004096763、WO2004096794、WO2005000809、WO2004099157、US20040266845、WO2004110453、WO2004108728、WO2004000817、WO2005000820、US20050009870、

WO200500974、WO2004111033-34、WO200411038-39、WO2005016286、WO2005007111、WO2005007628、US20050054679、WO2005027837、WO2005028456、WO2005063761-62、WO2005061509 或 WO2005077897 中所述者；

MC4 促效劑(例如[2-(3a-苄基-2-甲基-3-酮基-2,3,3a,4,6,7-六氫-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(4-氯苯基)-2-酮基乙基]-1-胺基-1,2,3,4-四氫-萘-2-甲醯胺；(WO 01/91752))或 LB53280、LB53279、LB53278 or THIQ、MB243、RY764、CHIR-785、PT-141 或於 WO2005060985、WO2005009950、WO2004087159、WO2004078717、WO2004078716、WO2004024720、US20050124652、WO2005051391、WO2004112793、WOUS20050222014、US20050176728、US20050164914、US20050124636、US20050130988、US20040167201、WO2004005324、WO2004037797、WO2005042516、WO2005040109、WO2005030797、US20040224901、WO200501921、WO200509184、WO2005000339、EP1460069、WO2005047253、WO2005047251、EP1538159、WO2004072076、WO2004072077 或 WO2006024390 中所述者；

進食素(orexin)受體拮抗劑 (例如 1-(2-甲基苯并噁唑-6-基)-3-[1,5]萘啶-4-基脲鹽酸鹽(SB-334867-A)或例如 WO200196302、WO200185093、WO2004085403 或 WO2005075458 中所述者)；

組織胺 H3 受體促效劑(例如 3-環己基-1-(4,4-二甲基-1,4,6,7-四氫咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)-丙烷-1-酮草酸鹽(WO 00/63208)或 WO200064884、WO2005082893 中所述者)；

CRF 拮抗劑(例如[2-甲基-9-(2,4,6-三甲基苯基)-9H-1,3,9-三氮雜芴-4-基]二丙基胺(WO 00/66585))；

CRF BP 拮抗劑 (例如優洛可定(urocortin))；

優洛可定(urocortin)促效劑；

β3 促效劑(諸如例如 1-(4-氯-3-甲磺醯基甲基苯基)-2-[2-(2,3-二甲基-1H-吲哚-6-基氧基)乙基胺基]乙醇鹽酸鹽(WO 01/83451))；

MSH (促黑激素)促效劑；

MCH (黑色素濃集激素)受體拮抗劑(諸如例如 NBI-845、A-761、A-665798、A-798、ATC-0175、T-226296、T-71、GW-803430 或於 WO2003/15769、WO2005085200、WO2005019240、WO2004011438、WO2004012648、WO2003015769、WO2004072025、WO2005070898、WO2005070925、WO2006018280、WO2006018279、WO2004039780、WO2003033476、WO2002006245、WO2002002744、WO2003004027 或 FR2868780 中所述者)；

CCK-A 促效劑(諸如例如{2-[4-(4-氯-2,5-二甲氧苯基)-5-(2-環己基乙基)-噻唑-2-基胺基甲醯基]-5,7-二甲基吲哚-1-基}乙酸三氟乙酸鹽(WO 99/15525)、SR-146131 (WO 0244150)或 SSR-125180)；

血清素再吸收抑制劑(例如右旋氟苯丙胺(dexfenfluramine))；

混合血清素-及去甲腎上腺素化合物(例如 WO 00/71549)；

5-HT 受體促效劑，例如 1-(3-乙基苯并呋喃-7-基)六氫吡咔草酸鹽(WO 01/09111)；

5-HT2C 受體促效劑(諸如例如 APD-356、BVT-933 或 WO200077010、WO20077001-02、WO2005019180、WO2003064423、WO200242304 或 WO2005082859 所述者)；

5-HT6 受體拮抗劑諸如例如 WO2005058858 所述者；

蛙皮素(bombesin)受體促效劑(BRS-3 促效劑)；

甘丙肽(galanin)受體拮抗劑；

生長激素(例如人類生長激素或 AOD-9604)；

生長激素釋放化合物(6-苄氧-1-(2-二異丙基胺基-乙基胺基甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁酯(WO 01/85695))；

生長激素促分泌素受體拮抗劑(飢餓激素(ghrelin)拮抗劑)諸如例如 A-778193 或 WO2005030734 中所述者；

TRH 促效劑(參見例如 EP 0 462 884)；

解偶合蛋白質 2 或 3 調節劑；

纖瘦素(leptin)促效劑(參見例如 Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881)；

DA 促效劑(溴麥角隱亭(bromocriptine)或朵普瑞辛

(Doprexin))；

脂肪酶/澱粉酶抑制劑(如例如 WO 00/40569 所述)；

二醯基甘油 O-醯基轉移酶(DGATs)之抑制劑，諸如例如 US2004/0224997、WO2004094618、WO200058491、WO2005044250、WO2005072740、JP2005206492 或 WO2005013907 所述者；

脂肪酸合成酶(FAS)之抑制劑，諸如例如 C75 或 WO2004005277 所述者；

胃泌酸調節素(oxyntomodulin)；

油醯-雌酮

或甲狀腺激素受體促效劑諸如例如 KB-2115 或 WO20058279、WO200172692、WO200194293、WO2003084915、WO2004018421 或 WO2005092316 所者。

本發明之一具體實施態樣中，該另一活性成份係為纖瘦素(leptin)；參見例如"Perspectives in the therapeutic use of 纖瘦素(leptin)", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622。

本發明之一具體實施態樣中，該另一活性成份係為地塞安非他命(dexamphetamine)或安非他命(amphetamine)。

本發明之一具體實施態樣中，該另一活性成份係為氟苯丙胺(fenfluramine)或右旋氟苯丙胺(dexfenfluramine)。

本發明另一具體實施態樣中，該另一活性成份係為西布托明(sibutramine)。

本發明之一具體實施態樣中，該另一活性成份係為氮苯咪吲哚(mazindol)或苯丁胺(phentermine)。

於一具體實施態樣中，式I化合物係與增量劑，較佳為不可溶增量劑(參見例如 carob/Caromax® (Zunft H J;等人，Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6)組合投藥。Caromax 係為來自 Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main 之含 carob 產物)。可與 Caromax®組合於單一製劑或藉著個別投予式 I 化合物及 Caromax®。此情況下 Caromax®亦可於食品形式下投藥，諸如例如烘焙品或麥條。

本發明之一具體實施態樣中，式I化合物係與 PDE (磷酸二酯酶)抑制劑如例如 WO2003/077949 或 WO2005012485 所述者組合投藥。

本發明之一具體實施態樣中，式 I 化合物係與 NAR-1 (菸鹼酸受體)促效劑如例如 WO2004094429 所述組合投藥。

本發明之一具體實施態樣中，式I化合物係與 CB2 (大麻素受體)促效劑如例如 US2005/143448 所述組合投藥。

本發明之一具體實施態樣中，式I化合物係與組織胺 1 促效劑如例如 WO2005101979 所述組合投藥。

本發明之一具體實施態樣中，式I化合物係與丁氮苯丙酮(bupropion)如 WO2006017504 所述組合投藥。

本發明之一具體實施態樣中，式I化合物係與類鴉片拮

抗劑如例如 WO2005107806 或 WO2004094429 所述組合投藥。

本發明之一具體實施態樣中，式 I 化合物係與中性肽鏈內切酶抑制劑如例如 WO200202513、WO2002/06492、WO2002040008、WO2002040022 或 WO2002047670 所述組合投藥。

本發明之一具體實施態樣中，式 I 化合物係與 NPY 抑制劑(神經肽Y)如例如 WO2002047670 所述組合投藥。

本發明之一具體實施態樣中，式 I 化合物鈉/氫交換抑制劑如例如 WO2003092694 所述組合投藥。

本發明之一具體實施態樣中，式 I 化合物係與糖皮質激素受體之調節劑如例如 WO2005090336 所述組合投藥。

本發明之一具體實施態樣中，式 I 化合物係與菸鹼受體促效劑如例如 WO2004094429 所述組合投藥。

本發明之一具體實施態樣中，式 I 化合物係與 NRI (去甲腎上腺素再吸收抑制劑)如例如 WO2002053140 所述組合投藥。

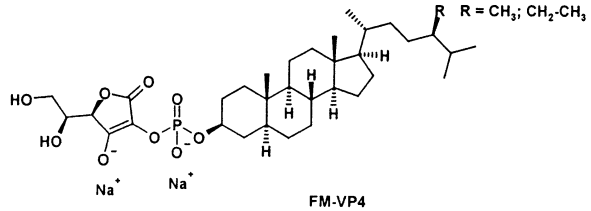
本發明之一具體實施態樣中，式 I 化合物係與 MOA (E-β-甲氧丙烯酸酯)諸如例如西吉啉(segeline)或如例如 WO2002053140 所述組合投藥。

本發明之一具體實施態樣中，式 I 化合物係與抗血栓活性成份諸如例如氯吡格雷(clopidrogel)組合投藥。

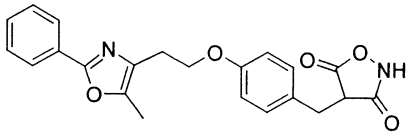
應瞭解本發明化合物與一或多種前述化合物及選擇性一或多種其他醫藥活性物質之各個適當組合物係包括於本

發明範圍內。

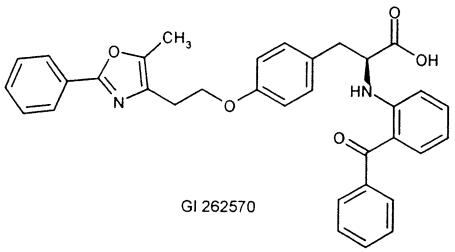
前述有些發展規則之化學式係列於下文。



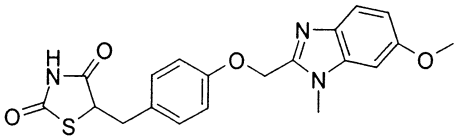
FM-VP4



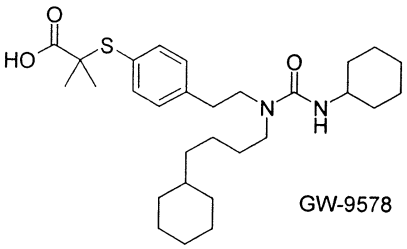
JTT-501



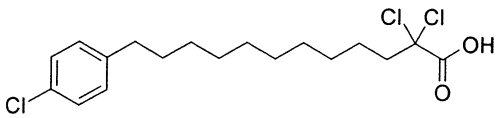
GI 262570



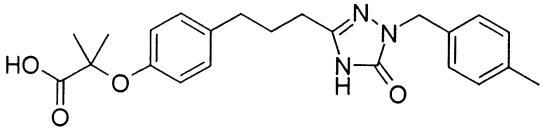
CS-011
Rivoglitazone



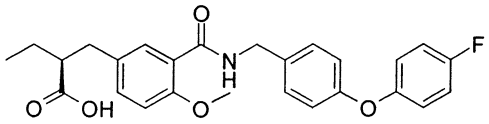
GW-9578



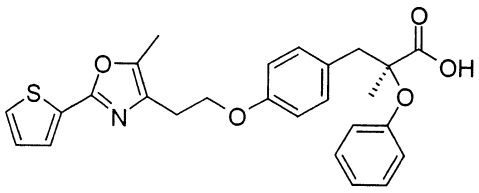
K-111



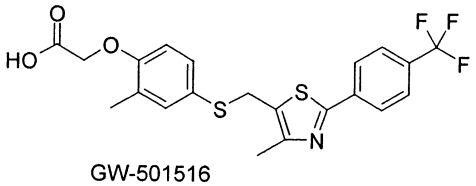
LY-674



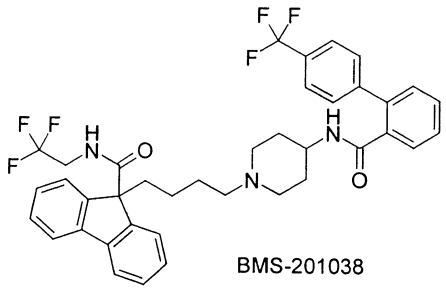
KRP-101



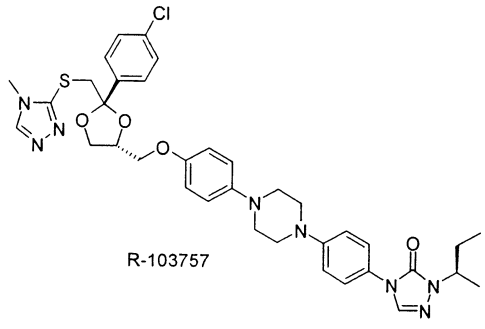
LY-510929



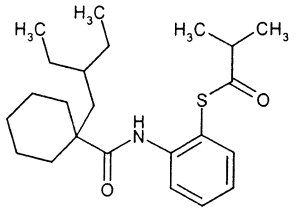
GW-501516



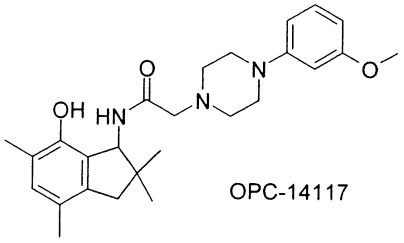
BMS-201038



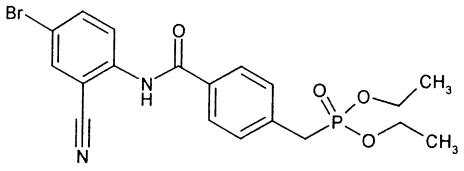
R-103757



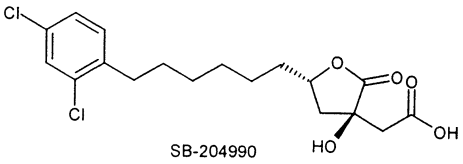
JTT-705



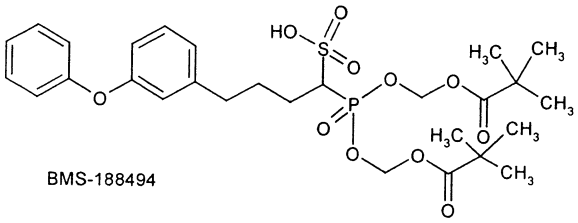
OPC-14117



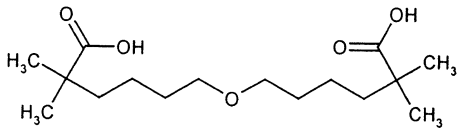
NO-1886



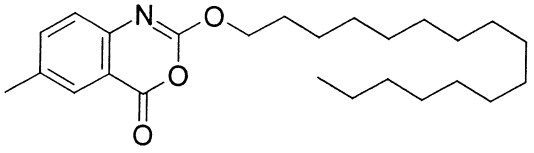
SB-204990



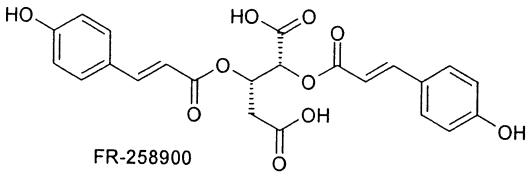
BMS-188494



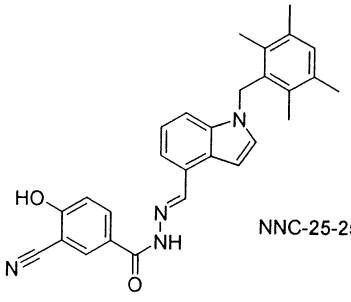
CI-1027



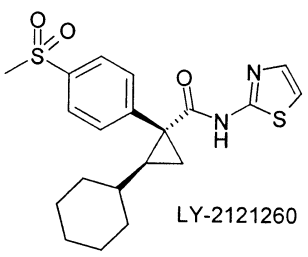
ATL-962



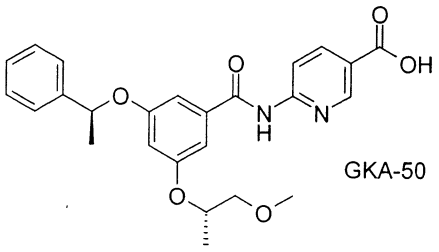
FR-258900



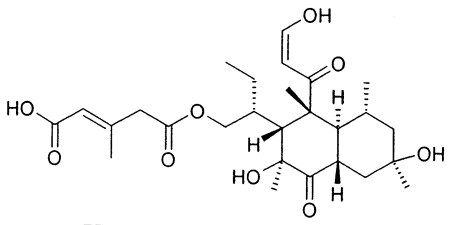
NNC-25-2504



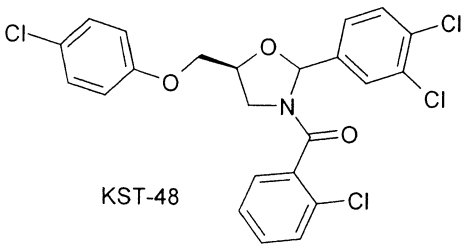
LY-2121260



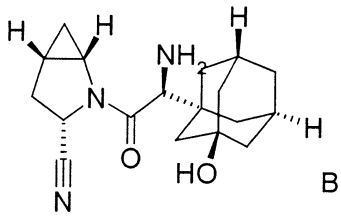
GKA-50



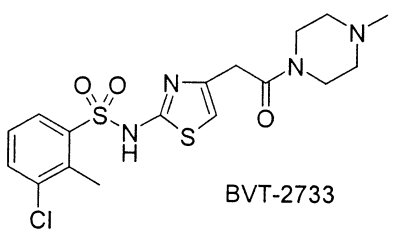
FR-225654



KST-48

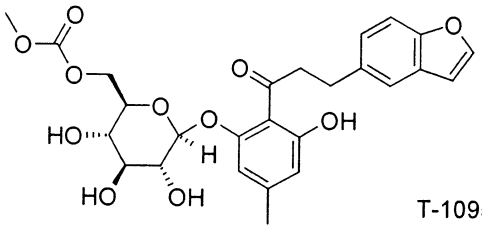


BMS-477118

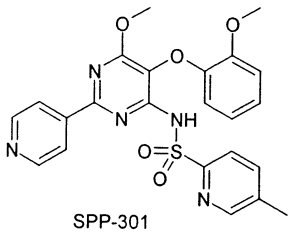


H−Cl

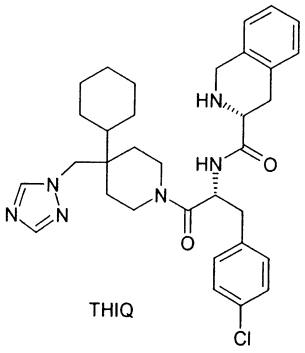
BVT-2733



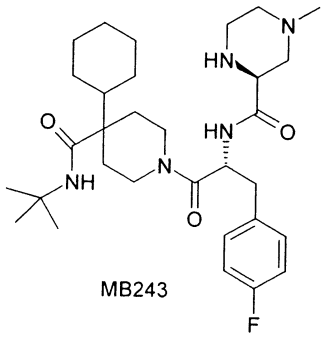
T-1095



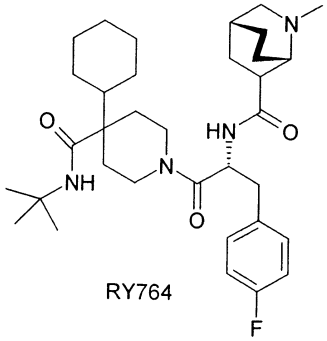
SPP-301



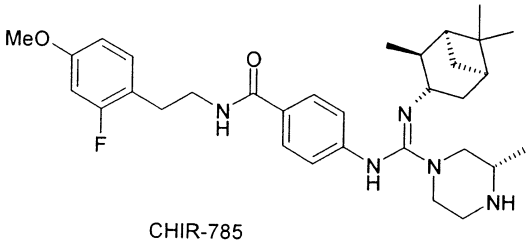
THIQ



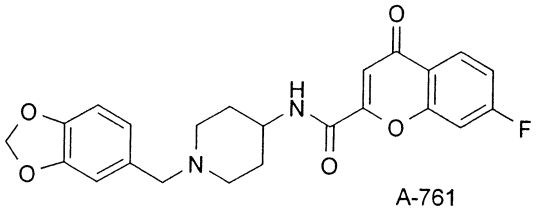
MB243



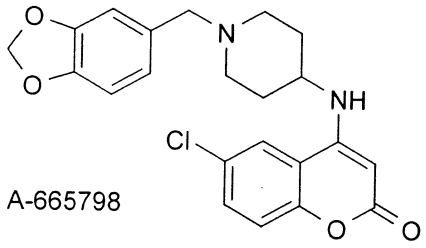
RY764



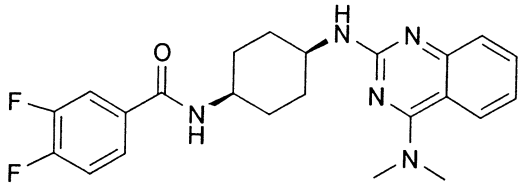
CHIR-785



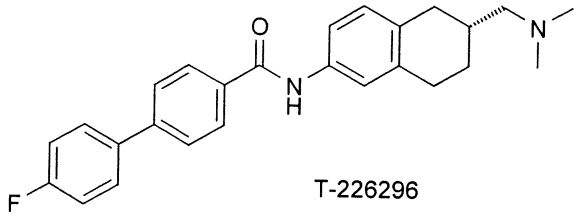
A-761



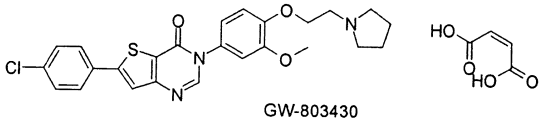
A-665798



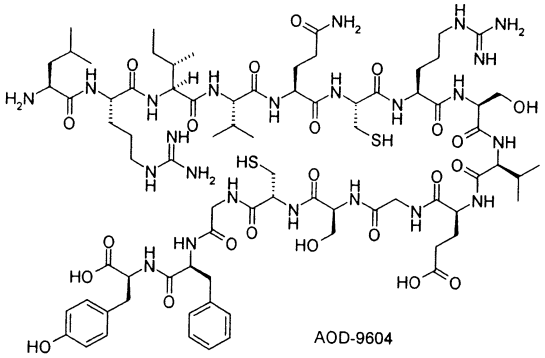
ATC-0175



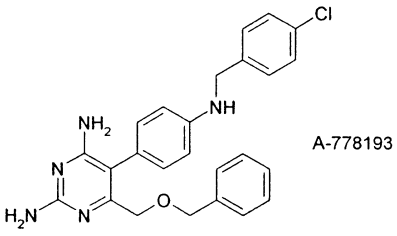
T-226296



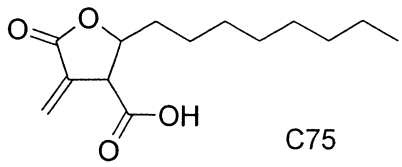
GW-803430



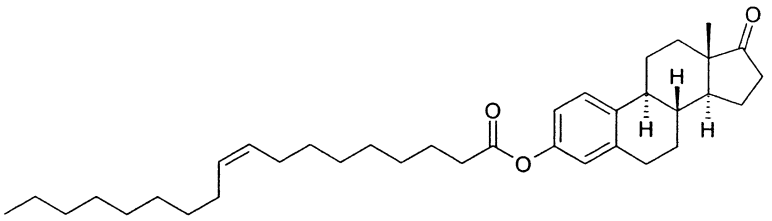
AOD-9604



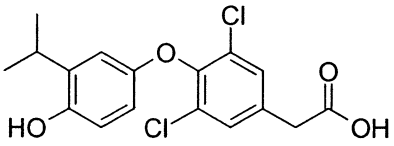
A-778193



C75



油醯基-雌酮



KB-2115

化合物之活性係如下測試：

細胞 PPARα 檢測中 PPAR 促效劑之 EC50 值的測定

原理

結合於人類 PPARα 且依促效方式將其活化之物質之強度係使用本發明稱為PPARα報導體細胞株之經穩定轉染的HEK 細胞株(HEK=人類胚腎)分析。其含有兩個基因元素，螢光素酶報導體基因元素(pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo)及PPARα 融合蛋白質(GR-GAL4-人類 PPARα-LBD)，其傳介依賴於 PPARα 配體之螢光素酶報導體基因元素的表現。該穩定且結構性表現之融合蛋白質 GR-GAL4-人類 PPARα-LBD

於 PPARα 報導體細胞株之細胞核中經由 GAL4 蛋白質部分結合於穩定整合於該細胞株之基因組中的螢光素酶報導體基因元素的 GAL4 DNA 結合位點 5′-上游。若檢測中使用脂肪酸-耗竭牛胎兒血清(cs-FCS)，則螢光素酶報導體基因在不存在 PPARα 配體下僅輕度表現。PPARα 配體結合且活化 PPARα 融合蛋白質以刺激螢光素酶報導基因之表現。所形成之螢光素酶可經由適當之受質藉化學發光偵測。

PPARα 報導體細胞株之構成

該 PPARα 報導體細胞株分兩階段製備。首先，先建構螢光素酶報導體基因元素且穩定轉染至 HEK 細胞內。就此目的而言，酵母轉錄因子 GAL4 (登錄編號 AF264724)之五個結合部位係選殖於 68 bp-長最小 MMTV 啟動子(登錄編號 V01175)之 5′-上游。該最小 MMTV 啟動子區段含有 CCAAT 框及 TATA 元素，以可藉 RNA 聚合酶II 有效地轉錄。該 GAL4-MMTV 結構之選殖及定序係如同 Sambrook J. 等人(Molecular cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989)描述般地進行。之後完全螢火蟲基因(登錄編號 M15077)係選殖於 GAL4-MMTV 元素之 3′-下游。定序之後，由五個 GAL4 結合部位、MMTV 啟動子及螢光素酶基因構成之螢光素酶報導體基因元素再選殖於質體內，其賦予抗吉歐辛 (zeocin) 性，以得到質體 pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo。此載體依 Ausubel, F.M. 等人 (Current protocols in molecular biology, Vol. 1-3, John

Wiley & Sons, Inc., 1995)之陳述轉染至 HEK 細胞。之後使用含吉歐辛(zeocin)-之培養基(0.5 毫克/毫升)以選擇適當之穩定細胞選殖體，其顯示極低之螢光素酶基因基礎表現。

第二步驟中，將該 PPARα 融合蛋白質(GR-GAL4-人類 PPARα-LBD 導入所述之穩定細胞選殖體內。就此目的而言，編碼糖皮質激素受體(登錄編號 P04150)之 N-端 76 個胺基酸的 cDNA 先連接至編碼酵母轉錄因子 GAL4 (登錄編號 P04386)之胺基酸 1 至 147 的 cDNA 部分。人類 PPARα 受體(胺基酸 S167-Y468；登錄編號 S74349)之配體-結合功能部位的 cDNA 選殖於此 GR-GAL4 結構之 3'-端。此方式所製備之融合結構(GR-GAL4-人類 PPARα-LBD)再選殖至質體 pcDNA3 (Invitrogen)內，以藉巨細胞病毒啟動子於其中結構性表現。此質體以限制核酸內切酶直鏈化且穩定轉染至前述含有螢光素酶報導體基因元素之細胞選殖體內。完成之含有螢光素酶報導體基因元素且結構性表現 PPARα 融合蛋白質之 PPARα 報導體細胞株(GR-GAL4-人類 PPARα-LBD)藉以吉歐辛(zeocin)(0.5 毫克/毫升)及 G418 (0.5 毫克/毫升)選擇而單離。

檢測方法

PPARα 促效劑之活性係以下述 3 日檢測法決定：

第 1 日

該 PPARα 報導體細胞株於以下列條件混合之 DMEM (# 41965-039, Invitrogen)中培養至 80%匯合：10% cs-FCS

(牛胎兒血清；#SH-30068.03, Hyclone)，0.5 毫克/毫升吉歐辛(zeocin) (#R250-01, Invitrogen)，0.5 毫克/毫升 G418 (#10131-027, Invitrogen)，1% 青黴素-鏈黴素溶液 (#15140-122, Invitrogen)及 2 mM L-穀胺醯胺 (#25030-024, Invitrogen)。該培養係於標準細胞培養瓶(# 353112, Becton Dickinson)於細胞培養培育器中於 37℃在 5% CO_2 存在下進行。該 80%-匯合細胞係以 15 毫升之 PBS (#14190-094, Invitrogen)洗滌一次，以 3 毫升之胰蛋白酶溶液(#25300-054, Invitrogen)於 37℃處理 2 分鐘，懸浮於 5 毫升之前述 DMEM 中且於細胞計數器中計數。稀釋至 500.000 細胞/毫升之後，將 35,000 個細胞接種於具有透明塑膠底部之 96 孔微量滴定板(#3610, Corning Costar)的各孔中。該板於 37℃及 5% CO_2 於細胞培養培育器中培育 24 小時。

第 2 日

待測試之 PPARα 促效劑溶解於 DMSO 中，濃度為 10 mM。此儲液於混合有 5% cs-FCS (#SH-30068.03, Hyclone)、2 mM L-穀胺醯胺(#25030-024, Invitrogen)及前述抗生素(吉歐辛(zeocin), G418, 青黴素及鏈黴素)之 DMEM (#41965-039, Invitrogen)中稀釋。

試驗物質係於 10 μM 至 100 pM 範圍內之 11 種不同濃度下測試。較強效之化合物係於 1 μM 至 10 pM 或於 100 nM 及 1 pM 之間的濃度範圍內測試。

第 1 日接種之 PPARα 報導體細胞株的培養基藉吸量完全

移除，於培養基中稀釋之試驗物質立即添加於該細胞。該等物質之稀釋及添加係藉自動機械(Beckman FX)進行。於培養基中稀釋之試驗物質的最終體積係為 96 孔微量滴定板之每個孔 100 微升。該檢測中之 DMSO 濃度係低於 0.1 % v/v，以避免溶劑之胞毒性。

每片滴定板皆置以標準 PPARα 促效劑，其亦稀釋成 11 種不同濃度，以證明各片獨立之滴定板的檢測功能。檢測板於 37℃及 5% CO2 於培育器中培育 24 小時。

Day 3

以試驗物質處理之 PPARα 報導基因細胞自培育器取出，吸除培養基。該細胞藉著將 50 微升 of Bright Glo 試劑(得自 Promega)吸量至 96 孔微量滴定板之各孔中而溶解。於室溫在黑暗中培育 10 分鐘後，微量滴定板於光度計(Trilux 得自 Wallac)中測量。微量滴定板之每個孔的測量時間各為 1 秒。

評估

來自光度計之原始數據轉換成 Microsoft Excel 檔。使用如製造者(IDBS)所述之 XL.Fit 程式計算 PPAR 促效劑之劑量-效果曲線及 EC50 值。

此檢測中，實施例 1 至 69 之化合物的 PPARα EC50 值係介於 10 nM 至>33 μM 範圍內。本發明式 I 化合物活化該 PPARα 受體。

以細胞 PPARδ 檢測決定 PPAR 促效劑之 EC50 值

原理

結合於人類 PPARδ 且以促效方式將其活化之物質的強度係使用經穩定轉染 HEK 細胞株(HEK= 人類胚腎)-本發明稱為 PPARδ 報導體細胞株-分析。如同針對 PPARα 所描述之檢測，PPARδ 報導體細胞株亦含兩種基因元素，螢光素酶報導體元素(pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo)及 PPARδ 融合蛋白質(GR-GAL4-人類 PPARδ-LBD)，其依賴 PPARδ 配體介導螢光素酶報導體元素之表現。該穩定且結構性表現之融合蛋白質 GR-GAL4-人類 PPARδ-LBD 於 PPARδ 報導體細胞株之細胞核中經由 GAL4 蛋白質部分結合於穩定整合於該細胞株之基因組中的螢光素酶報導體元素的 GAL4 DNA 結合位點 5′-上游。若檢測中使用脂肪酸-耗竭牛胎兒血清(cs-FCS)，則螢光素酶報導體基因在不存在 PPARδ 配體下僅輕度表現。PPARδ 配體結合且活化 PPARδ 融合蛋白質以刺激螢光素酶報導基因之表現。所形成之螢光素酶可經由適當之受質藉化學發光偵測。

PPARδ 報導體細胞株之構成

穩定 PPARδ 報導體細胞株之製造係基於穩定轉染有螢光素酶報導體元素之穩定 HEK-細胞選殖體。此步驟已於前文描述於「PPARα 報導體細胞株之構成」的部分中。第二步驟中，該 PPARδ 融合蛋白質(GR-GAL4-人類 PPARδ-LBD)

係穩定地導入該細胞選殖體內。就此目的而言，編碼糖皮質激素受體(登錄編號P04150)之N-端76個胺基酸的cDNA鍵合於編碼酵母轉錄因子GAL4 (登錄編號P04386)之胺基酸1至147的cDNA部分。人類PPARδ受體(胺基酸S139-Y441；登錄編號L07592)之配體-結合功能部位的cDNA係選殖於此GR-GAL4結構之3'-端。此方式所製備之融合結構(GR-GAL4-人類PPARδ-LBD)再選殖至質體pcDNA3 (Invitrogen)內，以藉巨細胞病毒啟動基因結構性表現。此質體以限制核酸內切酶直鏈化且穩定轉染至前述含有螢光素酶報導體元素之細胞選殖體內。形成之含有螢光素酶報導體元素且結構性表現PPARδ融合蛋白質之PPARδ報導體細胞株(GR-GAL4-人類PPARδ-LBD)藉以吉歐辛(zeocin) (0.5毫克/毫升)及G418 (0.5毫克/毫升)選擇而單離。

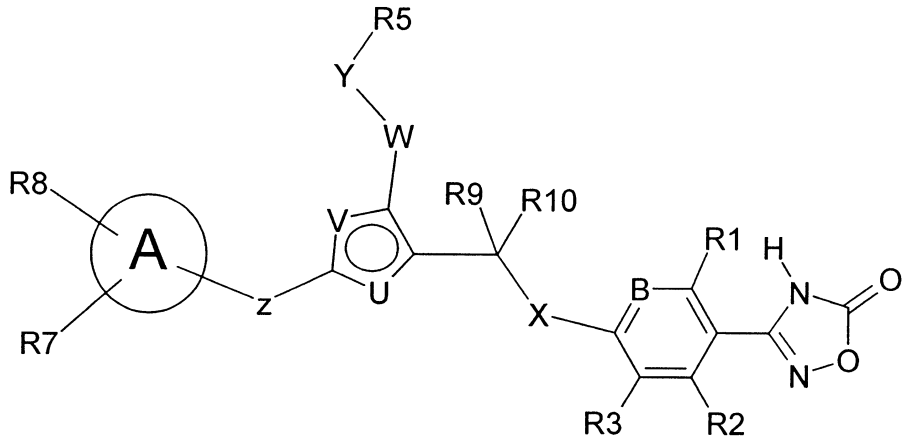
檢測方法及評估

PPARδ促效劑之活性係依實際上如同前文針對PPARα報導體細胞株所描述之方法以3日檢測決定，不同處係使用PPARδ報導體細胞株及專一性PPARδ促效劑作為控制試驗效果之標準。

針對本發明實施例1至69之PPAR促效劑測量0.3 nM至>10 μM範圍內之PPARδ EC50值。式I之本發明化合物活化該PPARδ受體。

表 I 所示之實施例係用以說明本發明，而非限制。

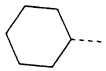
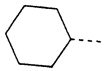
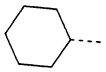
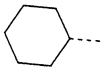
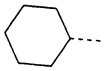
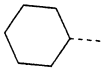
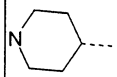
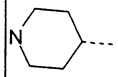
表 I

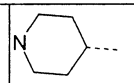
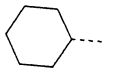
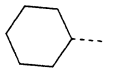
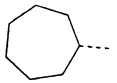
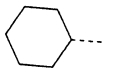
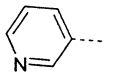
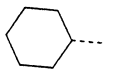
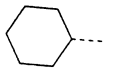


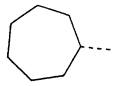
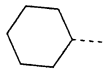
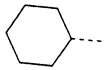
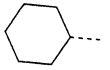
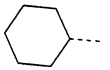
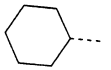
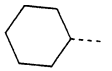
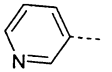
其中 R8 及 R10 = H。

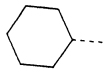
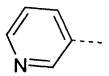
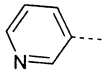
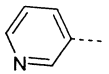
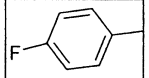
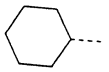
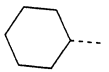
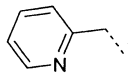
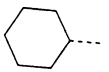
虛線係表示連接點。

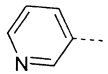
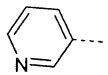
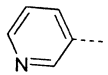
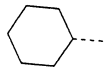
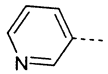
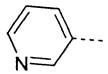
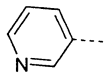
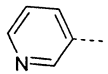
實施例	Z	A	B	X	W	U	V	R1	R2	R3	Y	R5	R6	R7	R9

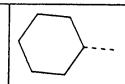
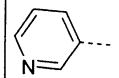
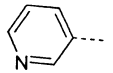
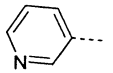
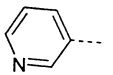
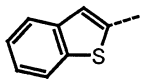
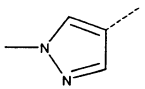
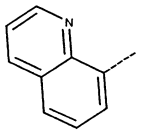
1	鍵結		CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	鍵結	H	-	1-CH3	H
2	鍵結		CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	鍵結	H	-	H	H
3a	鍵結	 反式	CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	鍵結	H	-	4-CF3	H
3b	鍵結	 順式	CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	鍵結	H	-	4-CF3	H
4	鍵結		CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	鍵結	H	-	4-OMe	H
5	鍵結		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	鍵結	H	-	H	H
6	鍵結		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	鍵結	H	-	N-SO2CF3	H
7	鍵結		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	鍵結	H	-	N-CH2CF3	H

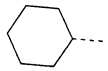
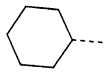
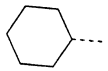
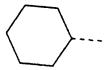
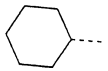
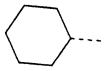
8	鍵結		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	鍵結	H	-	N-Ph	H
9	鍵結		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	O	-CH3	-	4-F	H
10	-CH2 CH2-		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	O	-CH3	-	H	H
11	鍵結		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	O	-CH3	-	H	H
12	鍵結	 反式	CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	O	-CH3	-	4-(4-Chlor 苯基)	H
13	鍵結		CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	O	-CH3	-	H	H
14	鍵結		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	O	-CH3	-	6-CF3	H
15	鍵結		CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	O	-CH2CH 3	-	H	H
16	鍵結		CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	O	-CH3	-	H	H

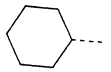
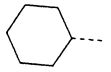
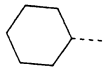
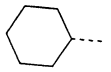
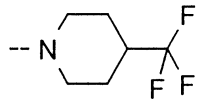
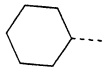
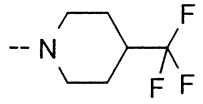
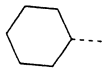
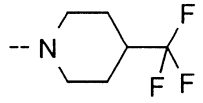
17	鍵結		CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	O	-CH3	-	H	H
18a	鍵結	 反式	CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	O	-CH3	-	4-CF3	H
18b	鍵結	 順式	CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	O	-CH3	-	4-CF3	H
19	鍵結		CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	N	H	H		H
20	鍵結		CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	N	-CH2CH3	-CH2CH3	H	H
21	鍵結		CH	O	鍵結	O	N	Cl	H	H	鍵結	H	-	H	H
22	-CHCH-		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	O	-CH3	-	H	H
23	鍵結		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	鍵結	H	-	6-CF3	H

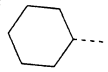
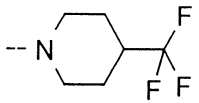
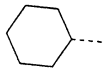
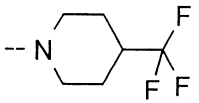
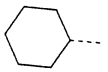
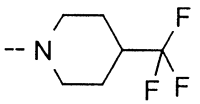
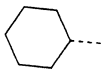
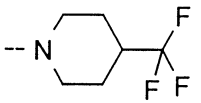
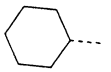
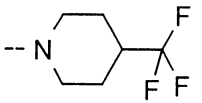
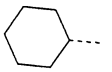
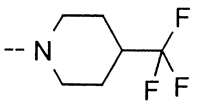
24	鍵結	 反式	CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	鍵結	H	-	4-CF3	-CH2Ph
25	鍵結		CH	O	-(CH2)3-	S	N	Cl	H	H	O	-CH2Ph	-	6-CF3	H
26	鍵結		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	鍵結	H	-	6-CF3	-CH2CH3
27	鍵結		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	鍵結	H	-	6-CF3	
28	鍵結	 反式	CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	鍵結	H	-	4-CF3	-CF3
29	鍵結	 反式	CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	鍵結	H	-	4-CF3	
30	鍵結	 反式	CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	F	H	H	鍵結	H	-	4-CF3	-CF3

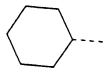
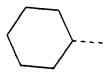
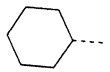
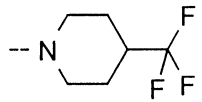
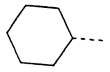
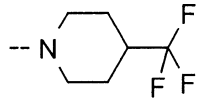
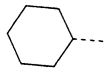
31	鍵結		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	F	H	H	鍵結	H	-	6-CF3	-CF3
32	鍵結		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	H	H	H	鍵結	H	-	6-CF3	-CF3
33	鍵結		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	-CF3	H	H	鍵結	H	-	6-CF3	-CH2CH3
34	鍵結	 反式	CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	Cl	H	H	鍵結	H	-	4-CF3	-CF3
35	鍵結		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	Cl	H	H	鍵結	H	-	6-CF3	-CF3
36	鍵結		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	H			H	鍵結	-	6-CF3	-CF3
37	鍵結		N	-OCH2-	-CH2-	S	N	Cl	H	H	鍵結	H	-	6-CF3	-CF3
38	鍵結		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N		H	H	鍵結	H	-	6-CF3	-CF3

39	鍵結	 反式	CH	-OCH2-	-CH2-	S	N		H	H	鍵結	H	-	4-CF3	-CF3
40	鍵結		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	H	H	H	鍵結	H	-	6-CF3	-CF2-CH3
41	鍵結		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	Cl	H	H	鍵結	H	-	6-CF3	-CF2-CH3
42	鍵結		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	H			H	鍵結	-	6-CF3	-CF2-CH3
43	鍵結		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	H			H	鍵結	-	6-CF3	-CF2-CH3
44	鍵結		CH	O	-CH2-	S	N	H	Cl	H	鍵結	H	-	H	H
45	鍵結		CH	O	-CH2-	S	N	H	Cl	H	鍵結	H	-	H	H
46	鍵結		CH	O	-CH2-	S	N	H	Cl	H	鍵結	H	-	H	H

47	鍵結	 反式	CH	O	-CH2-	O	N	-OCH3	H	H	鍵結	H	-	4-CF3	-CH2CH3
48	鍵結	 反式	CH	O	-CH2-	S	N	-OCH3	H	H	鍵結	H	-	4-CF3	H
49	鍵結	 反式	CH	O	-CH2-	S	N	-OCH3	H	H	鍵結	H	-	4-CF3	-CH2CH3
50	鍵結	 反式	CH	O	-CH2-	S	N	-OCH3	H	F	鍵結	H	-	4-CF3	H
51	鍵結	 反式	CH	O	-CH2-	S	N	-OCH3	H	F	鍵結	H	-	4-CF3	-CH2CH3
52	鍵結	 反式	CH	O	-CH2-	S	N	-OCHF2	H	H	鍵結	H	-	4-CF3	H

53	鍵結	 反式	CH	O	-CH2-	S	N	-OCHF2	H	H	鍵結	H	-	4-CF3	-CH2CH3
54	鍵結	 反式	CH	O	-CH2-	S	N	-OCHF2	H	F	鍵結	H	-	4-CF3	H
55	鍵結	 反式	CH	O	-CH2-	S	N	-OCHF2	H	F	鍵結	H	-	4-CF3	-CH2CH3
56	鍵結	 反式	CH	O	-CH2-	S	N	-OCH3	H	H				4-CF3	H
57	鍵結	 反式	CH	O	-CH2-	S	N	-OCH3	H	H				4-CF3	-CH2CH3
58	鍵結	 反式	CH	O	-CH2-	S	N	-OCH3	H	F				4-CF3	H

59	鍵結	 反式	CH	O	-CH2-	S	N	-OCH3	H	F		4-CF3	-CH2CH3
60	鍵結	 反式	CH	O	-CH2-	S	N	-OCHF2	H	H		4-CF3	H
61	鍵結	 反式	CH	O	-CH2-	S	N	-OCHF2	H	H		4-CF3	-CH2CH3
62	鍵結	 反式	CH	O	-CH2-	S	N	-OCHF2	H	F		4-CF3	H
63	鍵結	 反式	CH	O	-CH2-	S	N	-OCHF2	H	F		4-CF3	-CH2CH3
64	鍵結	 反式	CH	O	-CH2-	S	N	-OCH2CF3	H	F		4-CF3	-CH2CH3

65	鍵結	 反式	CH	O	-CH2-	S	N	F	H	H	鍵結	H	-	4-CF3	H
66	鍵結	 反式	CH	O	-CH2-	S	N	F	H	H	鍵結	H	-	4-CF3	-CH2CH3
67	鍵結	 反式	CH	O	-CH2-	S	N	F	H	H				4-CF3	H
68	鍵結	 反式	CH	O	-CH2-	S	N	F	H	H				4-CF3	-CH2CH3
69	鍵結	 反式	CH	O	-CH2-	S	N	-OCH2CF3	H	H	鍵結	H	-	4-CF3	H

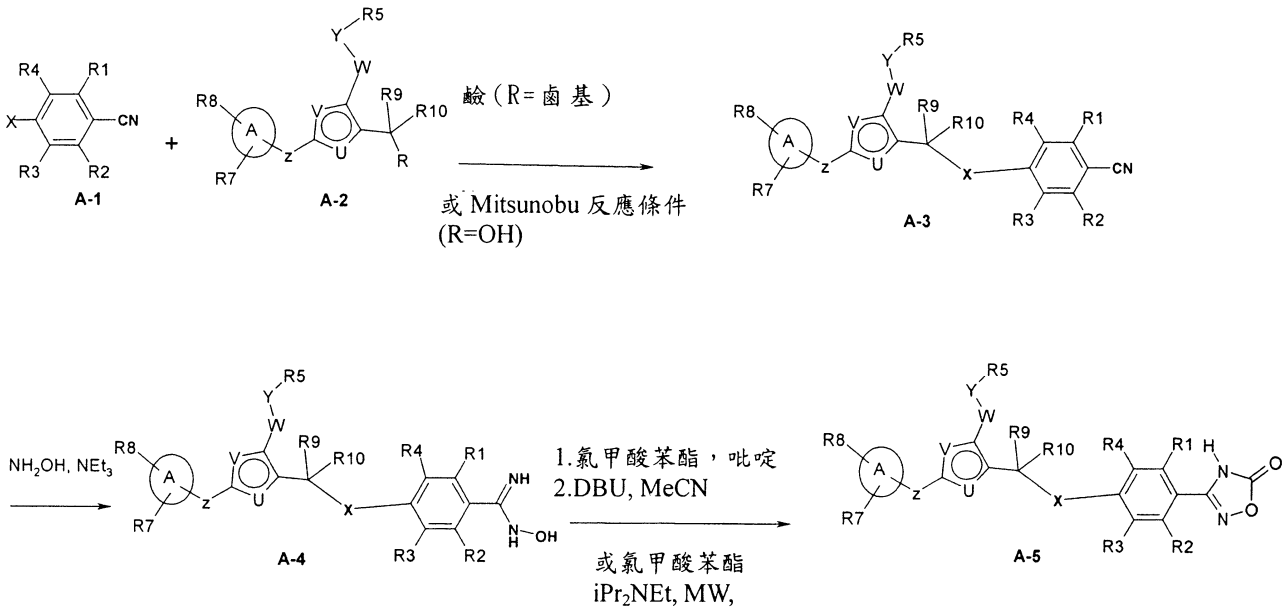
所述實施例中部分之功效係列示於下表：

實施例	PPARα EC50 (μM)	PPARδ EC50 (μM)
5	1.26	0.23
10	0.53	0.07
11	1.25	0.13
12	0.80	0.01
18a	2.5	0.04
25	0.075	0.0003
31	>33	0.014
37	>33	0.059
39	5.44	0.086
46	4.33	7.39
51	0.335	0.007
61	>33	0.007
62	>33	0.052
66	0.304	0.011
68	>33	0.130

方法

本發明通式I化合物可如以下反應流程圖所述般地製得：

方法 A



通式 A-1 之化合物，其中 X 係為–OH 或–SH 且 R1、R2、R3 及 R4 係如定義，或與通式 A-2 之鹵化物(其中 R=鹵基且 U、V、W、Y、Z、A、R5、R6、R7、R8、R9 及 R10 係如定義)於鹼如碳酸銫或氫化鈉存在下於溶劑如二甲基甲醯胺中反應或與通式 A-2 之醇(其中 R = OH 且 U、V、W、Y、Z、A、R5、R6、R7、R8、R9 及 R 係如定義)於 Mitsunobu 反應條件下(例如三苯膦、偶氮基二甲酸二乙酯)於溶劑如二氯甲烷或四氫呋喃中反應，以產生通式 A-3 之化合物。若通式 A-3 之化合物中 X = S，則硫原子可藉技術界已知之方法氧化(X = SO 或 X = SO2)，例如使用氧化劑如間-氯過苯甲酸於非極性溶劑如二氯甲烷中氧化。通式 A-3 之化合物與羥基胺鹽酸鹽於鹼如三乙胺存在下於溶劑如四氫呋喃及甲醇中反應，得到通式 A-4 之化合物。此反應可藉著於微波照射下加熱反應混合物而增進。 此通式 A-4 化合物

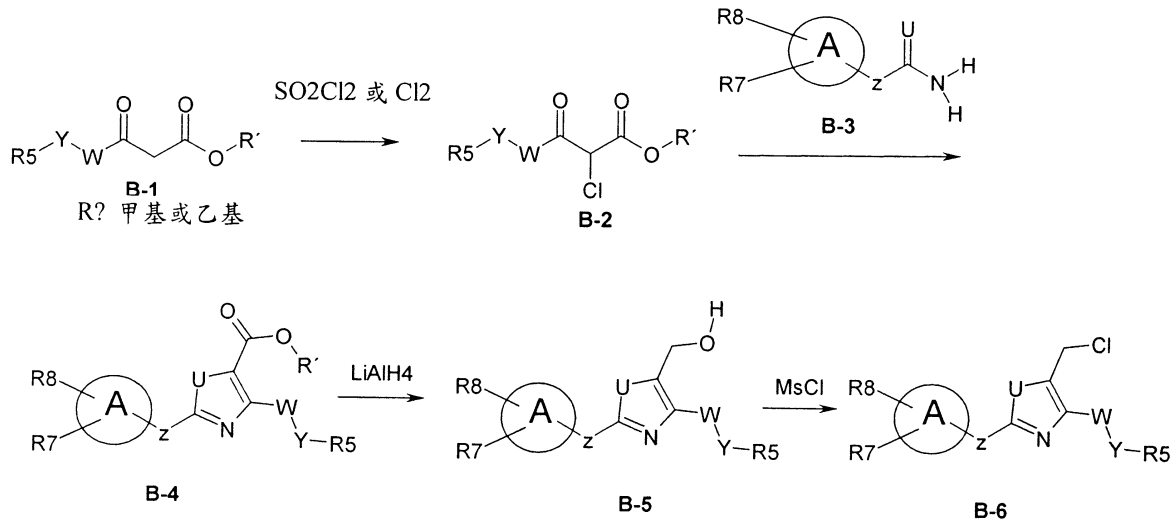
藉著於鹼如吡啶或二異丙基乙基胺存在下與氯甲酸苯酯反應，之後以微波照射加熱該反應混合物以使之環化或單離形成之中間物並於溶劑如乙腈中以鹼如 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯處理，而轉化成通式 A-5 產物。

實施例 1 至 24、65 至 68 係依方法 A 製得。

其他化合物可依此或藉已知方法製得。

方法 B:

此方法係用以合成建構單元 B-5，其係對應於方法 A 之通式 A-2，其中 R=OH，R9 及 R10 = H，V 係為 N 且 A、W、Y、Z、R5、R6、R7 及 R8 係如前文定義且係對應於方法 D 之通式 D-2，其中 R9 及 R10 = H，V 係為 N 且 A、W、Y、Z、R5、R6、R7 及 R8 係如前文定義且係對應於方法 E 之通式 E-2，其中 R9 及 R10 = H，V 係為 N 且 A、W、Y、Z、R5、R6、R7 及 R8 係如前文定義及 B-6，其係對應於方法 A 之通式 A-2，其中 R = Cl 且 R9 及 R10 = H，V 係為 N 且 A、W、Y、Z、R5、R6、R7 及 R8 係如前文定義。



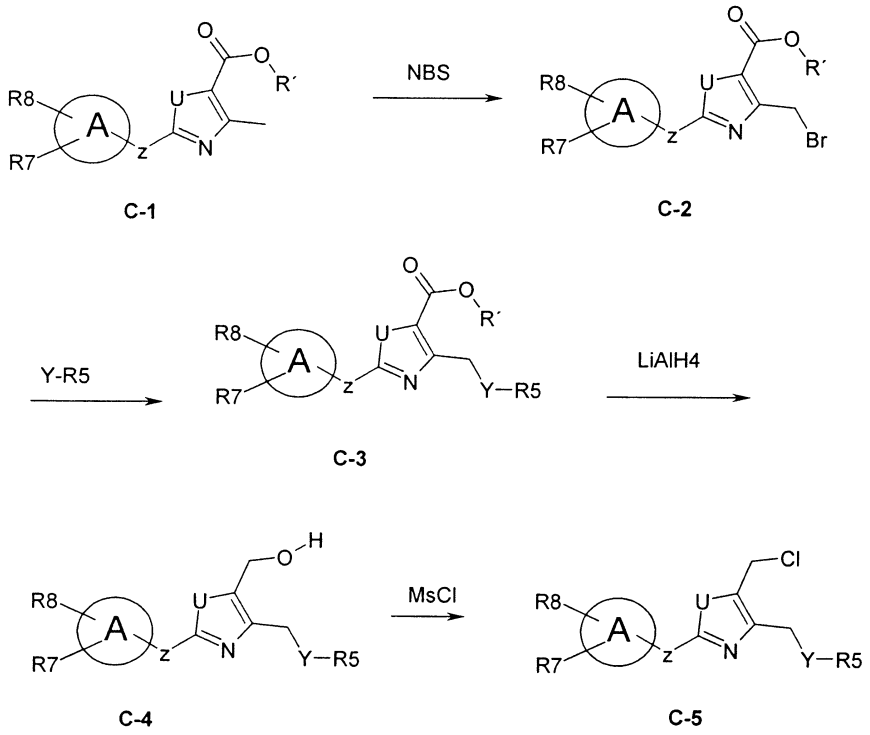
通式 B-1 之 3-酮基-丁酸甲基-或乙基酯，其中 W、Y 及 R5 係如前文定義，與磺醯氯或氯反應成通式 B-2 之經氯取代的化合物。此通式 B-2 之化合物與通式 B-3 之醯胺或硫醯胺反應，其中 A、Z、U、R7 及 R8 係如定義，以得到通式 B-4 之噁唑或噻唑酯。通式 B-4 之酯以還原劑例如氫化鋰鋁還原，成為通式 B-5 之醇。通式 B-5 之醇與甲磺醯氯於鹼如三乙胺存在下於溶劑如二氯甲烷中反應得到通式 B-6 之建構單元。

其他化合物可依此或藉已知方法製得。

方法 C:

此方法係用以合成建構單元 C-4，其係對應於方法 A 之通式 A-2，其中 R = OH，V 係為 N，W 係為 CH2，R9 及 R10 係為 H，Z 係為鍵結、(C2-C6)烷基、-CH=CH-、-C≡C-且 A、Y、R6、R7 及 R8 係如定義且 C-5 係對應於方法 A

之通式 A-2，其中 R = Cl，V 係為 N，W 係為 CH2，R9 及 R10 係為 H，Z 係為鍵結、(C2-C6)烷基、-CH=CH-、-C≡C-且 A、Y、R6、R7 及 R8 係如定義。



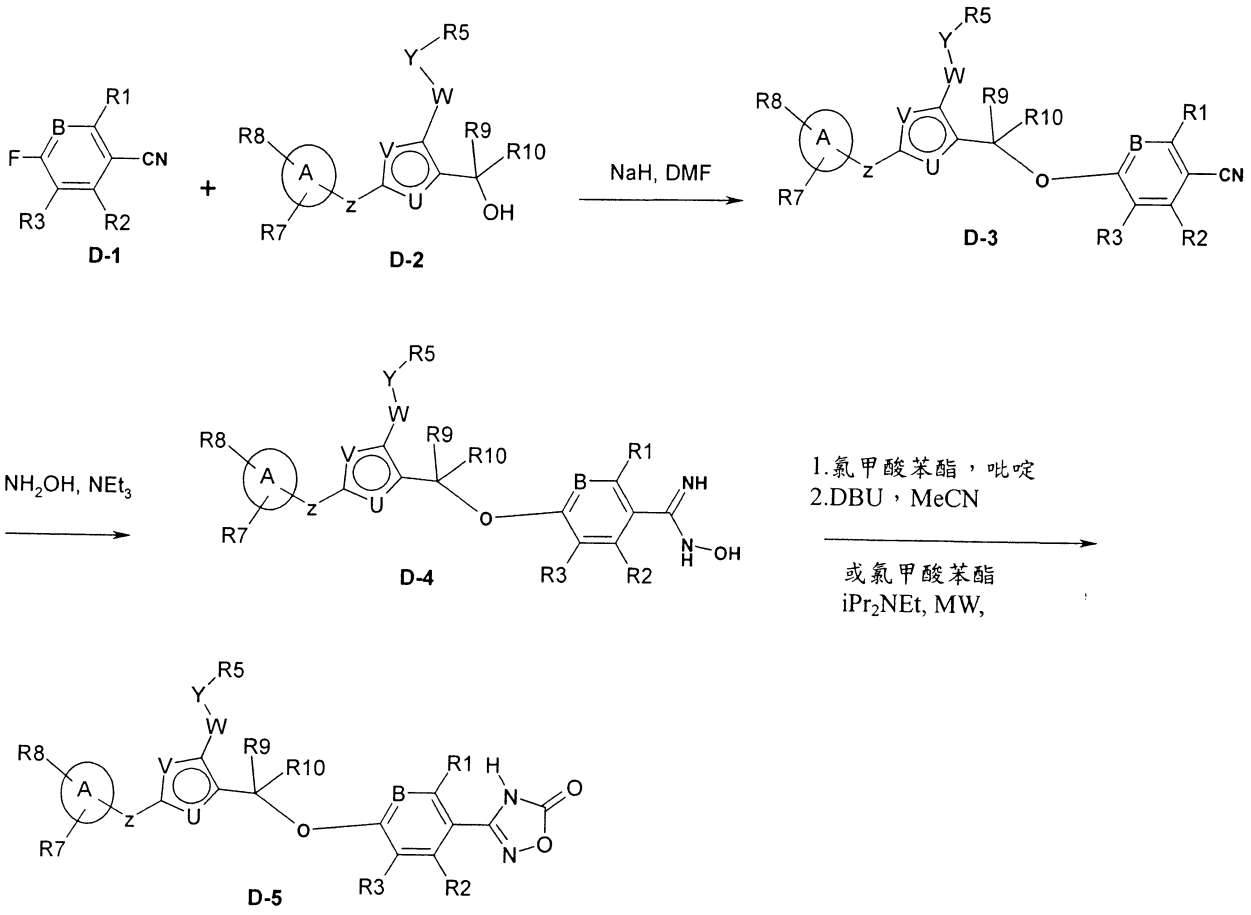
通式 C-1 之喔唑或噻唑酯(其對應於方法 B 之通式 B-4，其中 Z 係為鍵結、(C2-C6)烷基、-CH=CH-或-C≡C-，W 係為 CH2，V 係為 N，Y 係為鍵結，R5 係為 H 且 U、A、R7 及 R8 係如定義)係藉於回流四氯甲烷中於自由基起始劑如 AIBN 存在下以 N-溴琥珀醯亞胺處理而溴化，產生通式 C-2 之溴化產物。若 Z 係為(C2-C6)烷基或若 Z 係為鍵結且環 A 係為脂族碳環或脂族雜環，其中 R7 及 R8 並非鍵結於相同碳原子且直接連接於喔唑或噻唑部分之原子係為碳原子且帶有氫原子，則直接連接於喔唑或噻唑環之碳原子亦經溴

化。通式 C-2 之溴化產物係於極性溶劑如四氫呋喃中於鹼如 DBU 存在下與親核物 Y-R5(其中 Y 係為 OH 或 Y 係為 NH(R6))反應，以得到通式 C-3 之化合物。若通式 C-2 化合物直接連接於喔唑或噻唑環之碳原子亦經溴化，則此於反應條件下消去產生雙鍵。此雙鍵可於鈀觸媒存在下於極性溶劑如乙醇或甲醇中以氫加以氫化。

通式 C-3 之酯以還原劑例如氫化鋰鋁還原，成為通式 C-4 之醇。通式 C-4 之醇與甲磺醯氯於鹼如三乙胺存在下於溶劑如二氯甲烷中反應得到通式 C-5 之建構單元。

其他化合物可依此或藉已知方法製得。

方法 D

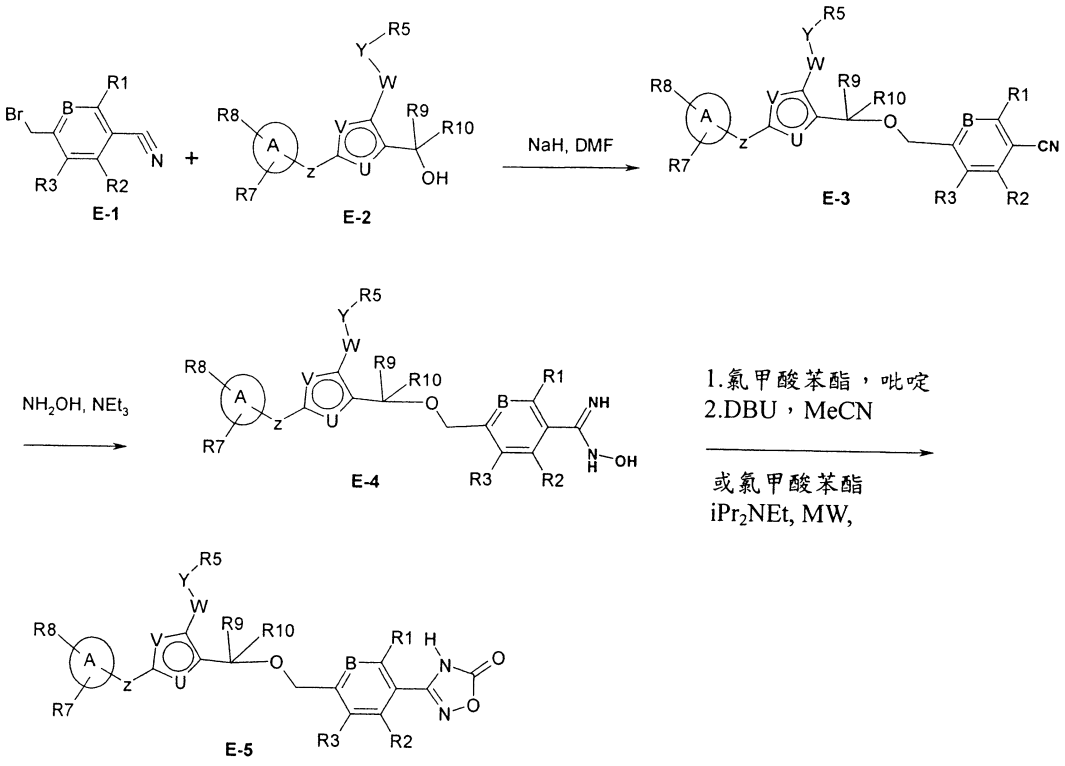


通式 D-2 之化合物，其中 R5、R7、R8、R9、R10、A、U、V、W、Y 及 Z 係如前文定義，係與通式 D-1 之氟-腈(其中 B、R1、R2、R3 及 R4 係如前文定義)於鹼諸如氫化鈉存在下，於溶劑諸如二甲基甲醯胺中反應，產生通式 D-3 之化合物。如方法 A 所述，化合物 D-3 於鹼諸如三乙胺存在下於溶劑如四氫呋喃及甲醇中以羥基胺鹽酸鹽處理，以得到通式 D-4 之化合物。此反應可藉著於微波照射下加熱反應混合物而增進。化合物 D-4 係藉著於鹼如吡啶或二異丙基乙基胺存在下與氯甲酸苯酯反應，接著於微波照射下加

熱該反應混合物以使之環化或單離形成之中間物並於溶劑如乙腈中以鹼如 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯處理，而轉化成通式 B-5 之產物。

實施例 25 至 29、47 至 64 係根據方法 D 製得。

方法 E



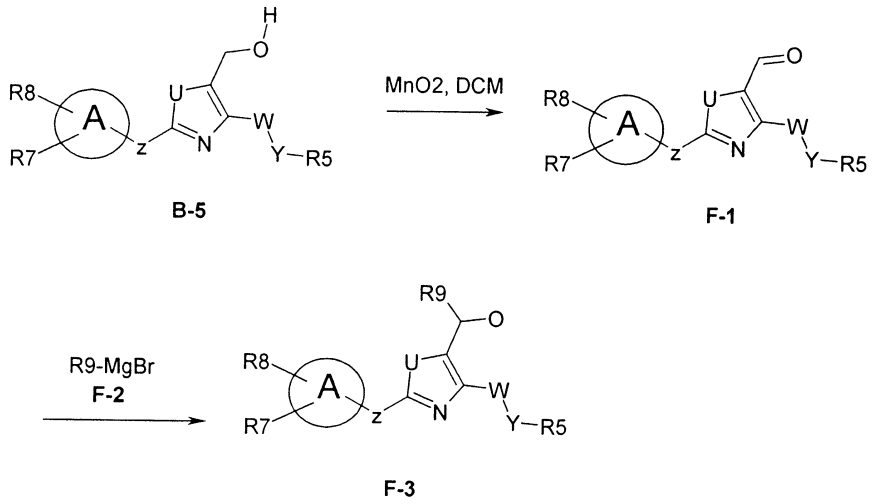
通式 E-2 之化合物，其中 R5、R7、R8、R9、R10、A、U、V、W、Y 及 Z 係如前文定義，係與通式 E-1 之苄基溴(其中 B、R1、R2、R3 及 R4 係如前文定義)於鹼諸如氫化鈉存在下，於溶劑諸如二甲基甲醯胺中反應，以產生通式 E-3

之化合物。如方法 A 所述，化合物 E-3 於鹼諸如三乙胺存在下於溶劑如四氫呋喃及甲醇中以羥基胺鹽酸鹽處理，以得到通式 E-4 之化合物。此反應可藉著於微波照射下加熱反應混合物而增進。 化合物 E-4 係藉著於鹼如吡啶或二異丙基乙基胺存在下與氯甲酸苯酯反應，接著於微波照射下加熱該反應混合物以使之環化或單離形成之中間物並於溶劑如乙腈中以鹼如 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯處理，而轉化成通式 E-5 之產物。

實施例 30 至 43 係根據方法 E 製得。

方法 F:

此方法係用以合成建構單元 F-3，其係對應於方法 A 之通式 A-2，其中 R=OH，R10 = H，V 係為 N 且 A、W、Y、Z、R5、R6、R7、R8 及 R9 係如前文定義且係對應於方法 D 之通式 D-2，其中 R10 = H，V 係為 N 且 A、W、Y、Z、R5、R6、R7、R8 及 R9 係如前文定義且係對應於方法 E 之通式 E-2，其中 R10 = H，V 係為 N 且 A、W、Y、Z、R5、R6、R7、R8 及 R9 係如前文定義。



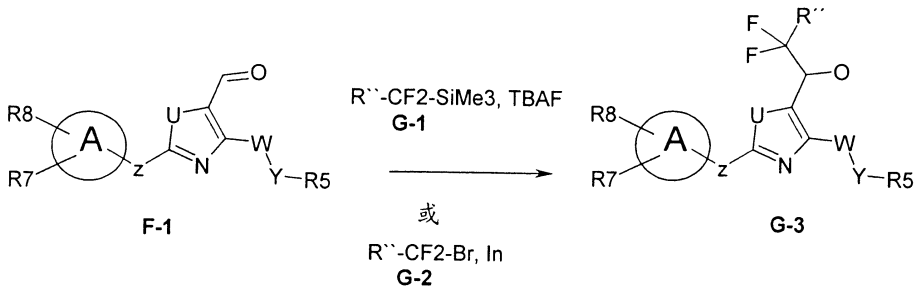
通式 B-5 之化合物(衍生自方法 B)於非極性溶劑如二氯甲烷中以氧化劑如二氧化錳處理，得到通式 F-1 之醛，其中 W、Y、U、Z、A、R5、R7 及 R8 係如定義。通式 F-1 之醛係與通式 F-2 之 Grignard 試劑(其中 R9 係如定義)反應，得到通式 F-3 之二級醇。

其他化合物可依此或藉已知方法製得。

方法 G:

此方法係用以合成建構單元 G-3，其係對應於方法 A 之通式 A-2，其中 R=OH，R9 係為–CF2R``，R10 = H，V 係為 N 且 A、W、Y、Z、R5、R6、R7 及 R8 係如前文定義且係對應於方法 D 之通式 D-2，其中 R9 係為–CF2R``，R10 = H，V 係為 N 且 A、W、Y、Z、R5、R6、R7 及 R8 係如前文定義且係對應於方法 E 之通式 E-2，其中 R9 係為–CF2R``，R10 = H，V 係為 N 且 A、W、Y、Z、R5、R6、

R7 及 R8 係如前文定義。

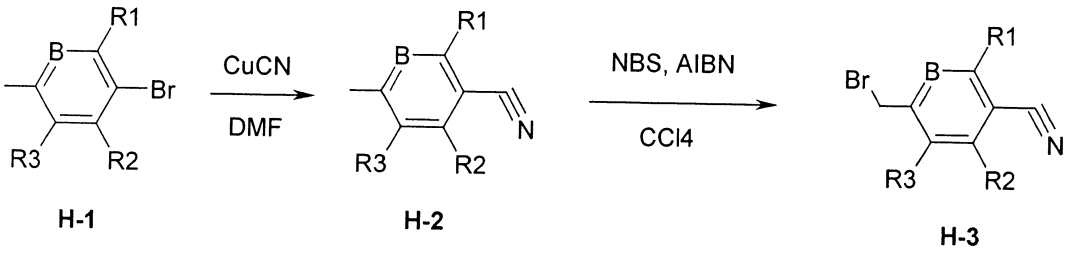


通式 F-1 化合物(衍生自方法 F)使用通式 G-1 之二氟三甲基甲矽烷基試劑於極性溶劑如四氫呋喃中使用催化量之氟離子來源如 KF 或氟化四丁基銨進行處理或使用通式 G-2 之溴二氟甲基試劑於銅存在下於極性溶劑如四氫呋喃中於超音波浴中進行處理，以得到通式 G-3 之二級醇。

其他化合物可依此或藉已知方法製得。

方法 H:

此方法係用以合成建構單元 H-3，其係對應於方法 E 之通式 E-1。

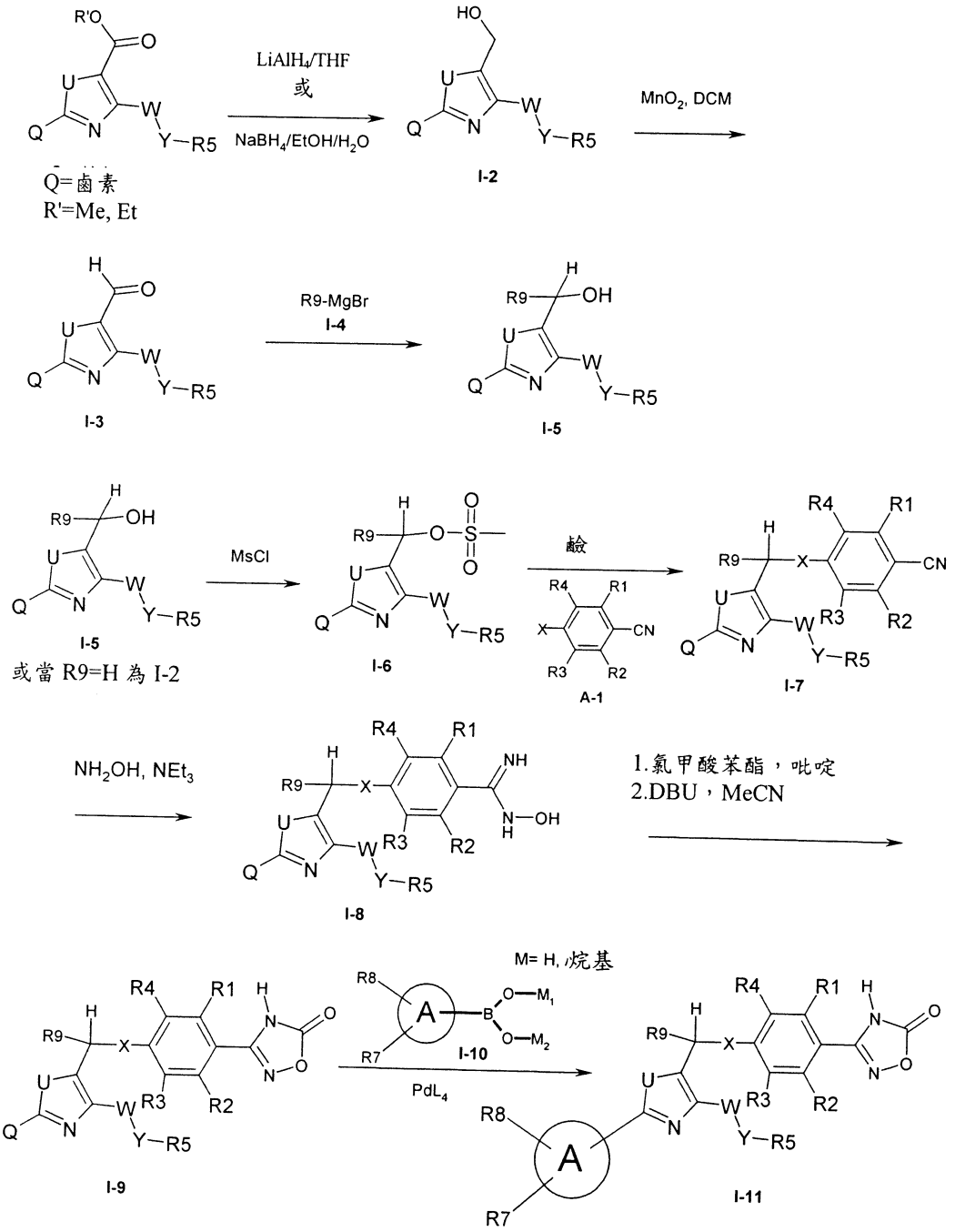


通式 H-1 之 1-溴-4-甲基-苯(其中 B、R1、R2、R3 及 R4 係如前文定義)係於極性溶劑如二甲基甲醯胺中於高溫下

與氰化銅反應以得到通式 H-2 之 4-甲基-苄腈。通式 H-2 之 4-甲基-苄腈係藉於回流四氯甲烷中於自由基起始劑如 AIBN 存在下以 N-溴琥珀醯亞胺處理而溴化，得到機式 H-3 之 4-溴甲基-苄腈。

方法 I:

此方法係用以合成通式 I-7 之化合物。

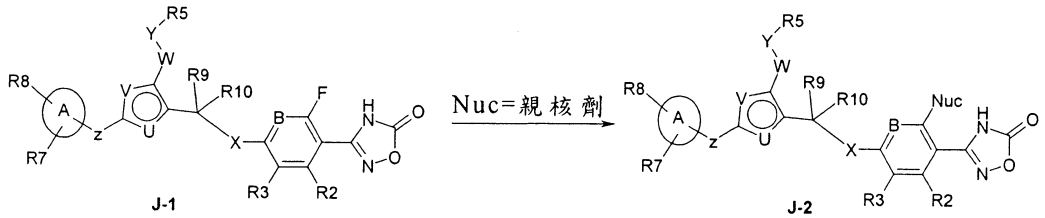


通式 I-1 之化合物(其中 Q=鹵素、R'= CH3 或 CH2CH3 且 U、W、Y、R5 係如前文定義)使用還原劑例如 $LiAlH_4$ 於溶劑如 THF 中或使用 $NaBH_4$ 於溶劑如乙醇/水中轉化成 I-2。通式 I-2 之醇可於通式 I-3 之醛中藉著於非極性溶劑如二氯

甲烷中以氧化劑如二氧化錳處理而加以氧化。通式 I-3 之醛與通式 I-4 之 Grignard 試劑反應，其中 X 係為 Cl 或 Br 且 R9 係如前文定義(H 除外)，以得到通式 I-5 之二級醇。建構單元 I-5 (或當 R9=H 時係為 I-2)係與甲磺醯氯於鹼如三乙胺存在下於溶劑如二氯甲烷中反應，得到通式 I-6 之建構單元。通式 A-1 之化合物，其中 X 係為–OH 或–SH 且 R1、R2、R3 及 R4 係如定義，與通式 I-6 之化合物於鹼如碳酸銫或氫化鈉存在下於溶劑如二甲基甲醯胺中反應，以產生通式 I-7 之化合物。若通式 I-7 化合物中 X=S，則硫原子可藉技術界已知之方法氧化(X = SO 或 X = SO2)，例如使用氧化劑如間-氯過苯甲酸於非極性溶劑如二氯甲烷中氧化。通式 I-7 之化合物係與羥基胺鹽酸鹽於鹼如三乙胺存在下於溶劑如四氫呋喃及甲醇中反應，以得到通式 I-8 之化合物。通式 I-8 之化合物係與氯甲酸苯酯於鹼如吡啶存在下反應且於溶劑如乙腈中以鹼如 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯處理此中間物，而轉化成通式 I-9 之產物。通式 I-9 之化合物係藉著於鹼例如 Cs_2CO_3 存在下於溶劑例如 DMF/水中，使用催化量之過渡金屬如例如鈀及配位體如例如三苯膦，與通式 I-10 之硼酸或硼酸酯(其中 M1 & M2 可獨立地為氫或烷基，若為烷基，則 M1/M2 可形成環系統，且 A、R7 及 R8 係如前文定義)反應，而轉化成通式 I-11 之化合物。

化合物 44 至 46 係依方法 I 製得。

方法 J:

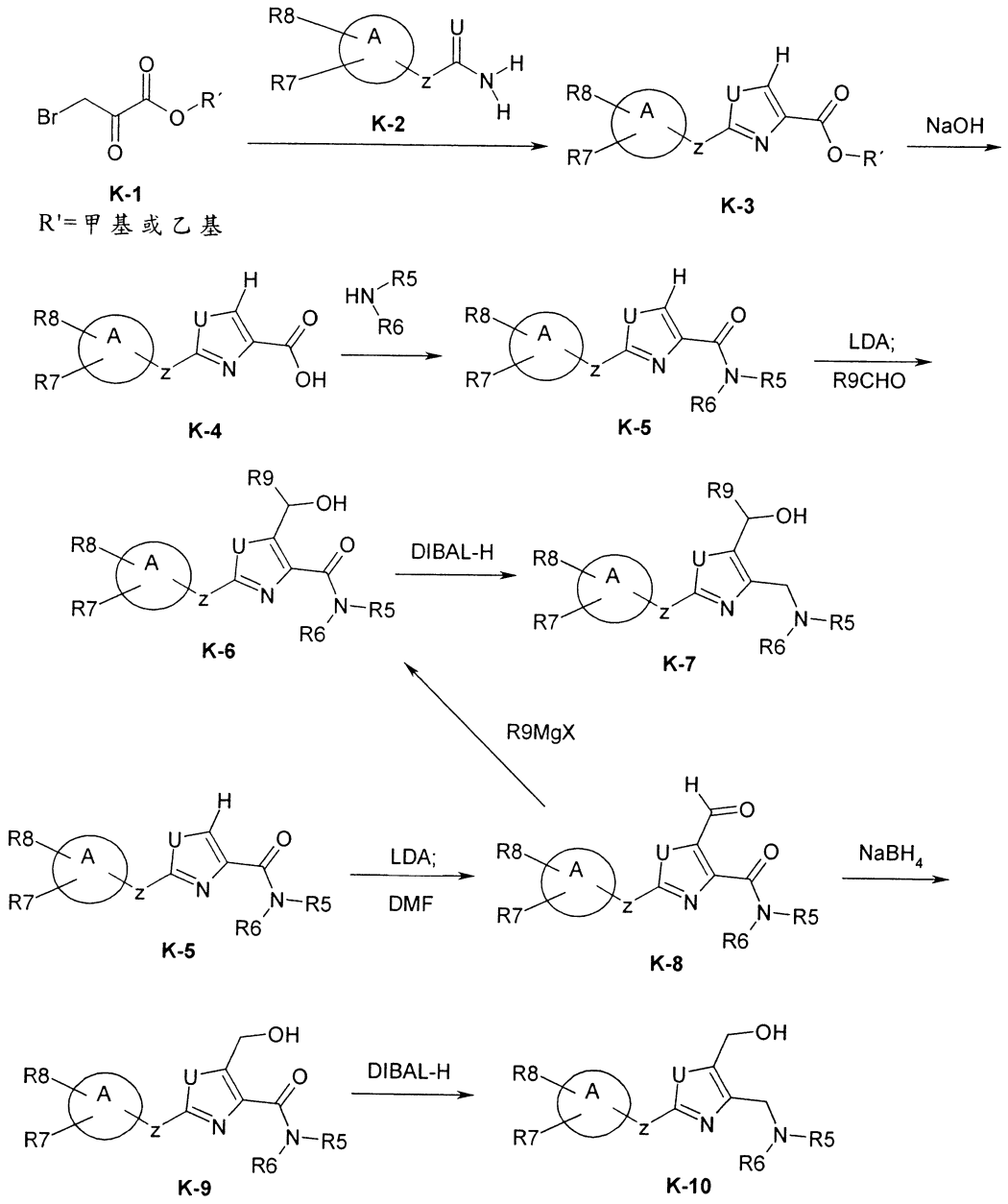


通式 J-1 之化合物(其中 R1 = F 且 B、R2、R3、R5、R7、R8、U、V、X、W、Y 及 Z 係如前文定義)與親核劑諸如甲醇鈉或醇於鹼諸如第三丁醇鉀存在下於微波照射下反應，以得到通式 J-2 之化合物。

實施例 69 係依方法 J 製得。

方法 K:

此方法係用以合成建構單元 K-6、K-7、K-9 及 K-10，其係對應於方法 A 之通式 A-2，其中 R=OH，方法 D 之通式 D-2 及方法 E 之通式 E-2，其中 Y = N，W = CH2 或 C(O)，R10 = H、A、Z、U、R5、R7 及 R8 係如前文定義且 R9 = H 前文定義之另一取代基。



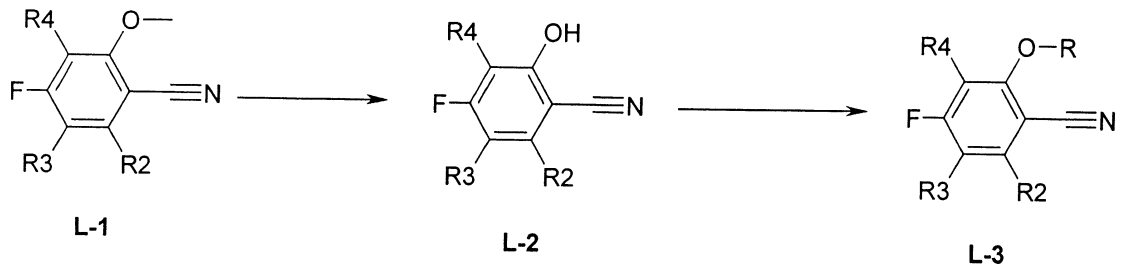
通式 K-1 之溴丙酮酸甲基-或乙基酯係與通式 K-2 之醯胺或硫醯胺(其中 A、Z、U、R7 及 R8 係如前文定義)反應產生通式 K-3 之噁唑或噻唑酯。通式 K-3 之酯係以例如氫氧化鈉皂化成通式 K-4 之羧酸，之後與通式 R5R6NH 之胺(其中 R5 及 R6 係如前文定義)於熟習此技術者已知之反應條件下偶合，產生通式 K-5 之醯胺。或者，通式 K-5 之醯胺可藉著於三甲基鋁存在下於回流甲苯中以通式 R5R6NH

之胺處理，而得自通式 K-3 之酯。通式 K-5 之化合物與強鹼諸如二異丙基胺化鋰(LDA)反應，之後與通式 R9CHO 之醛(其中 R9 係如前文定義)反應，得到通式 K-6 之二級醇。或者，該通式 K-5 之化合物與強鹼諸如二異丙基胺化鋰(LDA)反應之後與二甲基甲醯胺(DMF)反應，以產生通式 K-8 之醛，其係藉通式 R9MgX 之 Grignard 試劑(其中 X 係為 Cl 或 Br 且 R9 係如前文定義)處理，衍生成通式 K-6 之二級醇。通式 K-6 之醯胺係以還原劑諸如氫化二異丁基鋁(DIBAL-H)還原成胺。

通式 K-8 之醛可使用溫和還原諸如硼氫化鈉還原成通式 K-9 之一級醇。通式 K-9 之醯胺隨之以較強之還原諸如氫化二異丁基鋁(DIBAL-H)還原成通式 K-10 之胺。

方法 L:

此方法係用以合成建構單元 L-3，其係對應於方法 B 之通式 B-2，其中 B = C(R4)，R1 = OR，R 係為(C1-C4)烷基或(C0-C2)伸烷基-(C3-C6)環烷基，其中烷基及伸烷基係未經取代或經 F 所單、二-或三取代，且其中 R2、R3 及 R4 係如前文定義。



通式 L-1 之芳基甲基醚(其中 R2、R3 及 R4 係如前文定

義)係於回流二氯乙烷中藉三氯化鋁處理而脫甲基，產生通式 L-2 之酚。通式 L-2 之酚係與親核劑 RX (其中 X 係為脫離基諸如鹵基或磺酸酯基)於極性溶劑如二甲基甲醯胺中於鹼如碳酸鉀存在下反應，以得到通式 L-3 之化合物。使用氯二氟乙酸甲酯作為親核劑時，反應混合物於溶劑諸如二甲基甲醯胺或二甲基乙醯胺中加熱至 60-120℃，製得通式 L-3 之化合物，其中 R 係為 CHF2。

其他化合物可依此或藉已知方法製得。

縮寫列示：

Ac	乙醯基
AIBN	2,2′-偶氮雙(2-甲基丙腈)
Bn	苄基
iBu	異丁基
tBu	第三丁基
BuLi	正丁基鋰
Bz	苯甲醯基
Cy	環己基
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯
DCI	直接化學離子化(MS)
DCM	二氯甲烷
DMAP	N,N-二甲基胺基吡啶

DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞碸
EE	乙酸乙酯
eq	當量
ESI	電動噴霧離子化(MS)
FG	脫離基
Hal	鹵素
HPLC	高效液相層析
LC-MS	液相層析結合質譜
Me	甲基
MS	質譜
MsCl	甲磺醯氯
NBS	N-溴琥珀醯亞胺
NMR	核磁共振
p	對位
Pd/C	碳上鈀
iPr	異丙基
nPr	正丙基
Rf	滯留因素(TLC)
tert	第三
TBAF	氟化四丁基銨

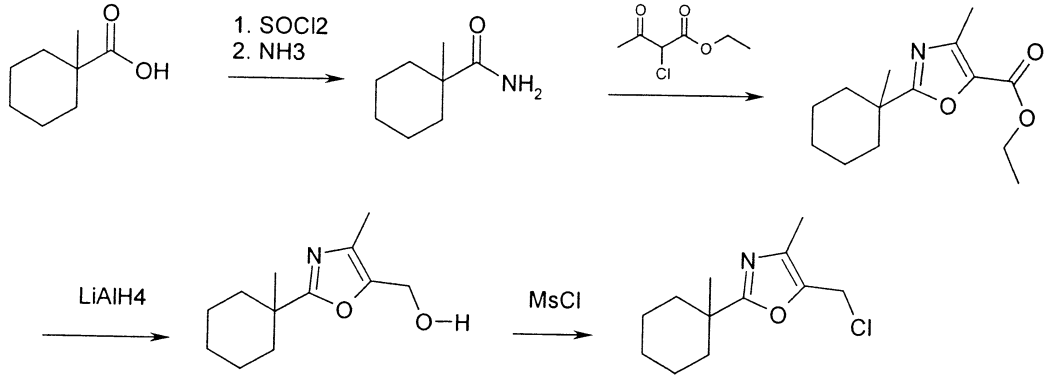
TFA	三氟乙酸
TLC	薄層層析

其他式I化合物可對應地或藉已知方法製備。

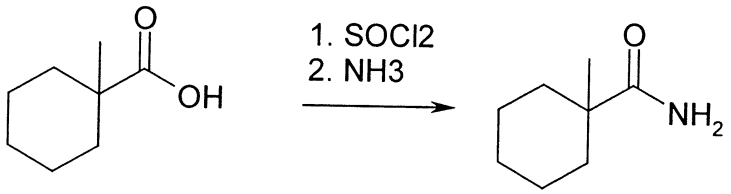
用以製備前述實施例之實驗方法係描述於下文：

依循方法B之建構單元合成：

5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-噁唑



1-甲基-環己烷甲酸醯胺

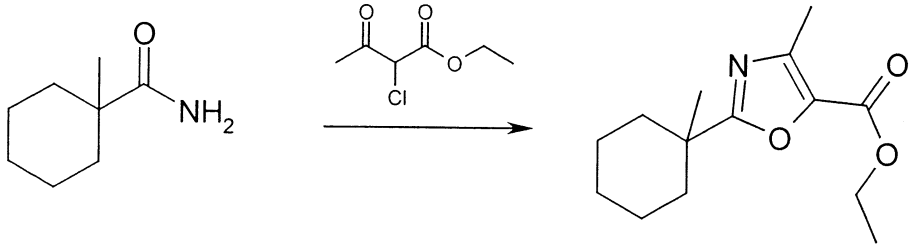


25.0克1-甲基-環己烷甲酸於200毫升亞磺醯氯中回流三小時。冷卻之反應混合物於真空中蒸發。殘留物溶解於200毫升四氫呋喃且逐滴添加於300毫升之冰冷33%氨溶液。完全添加之後，混合物於真空中蒸發，殘留物溶解於200毫升水中且以每份200毫升之乙酸乙酯萃取五次。結合之有機層以MgSO4乾燥且於減壓下移除溶劑產生25.0

克 1-甲基-環己烷甲酸醯胺之油。

C8H15NO (141.21), MS(ESI): 142.2 (M+H+)。

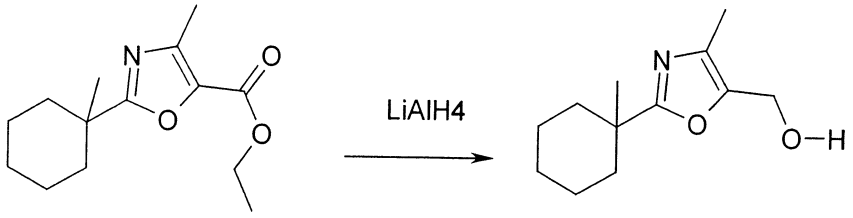
4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-噁唑-5-甲酸乙酯



25.0 克 1-甲基-環己烷甲酸醯胺懸浮於 40 毫升乙醇中且溫至 50°C。於此溫度下添加 29.0 毫升 2-氯乙醯基乙酸乙酯且反應混合物於回流下加熱隔夜。冷卻之反應混合物於減壓下蒸發，形成之殘留物藉層析純化，溶離劑石油醚：乙酸乙酯=4：1 得到 21.0 克 4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-噁唑-5-甲酸乙酯之油，其於靜置時固化。

C14H21NO3 (251.33), MS(ESI): 252.2 (M+H+)。

[4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-噁唑-5-基]-甲醇

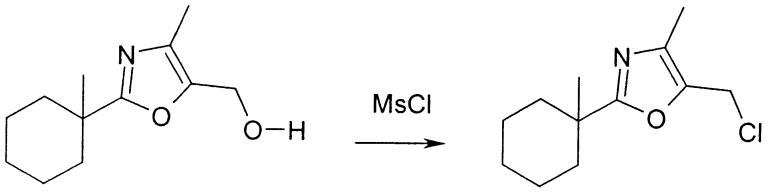


0.30 克氫化鋰鋁溶解於 10 毫升無水四氫呋喃中。添加 2.0 克 4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-噁唑-5-甲酸乙酯(溶解於 20 毫升四氫呋喃中)。反應混合物於室溫攪拌一小時之時

間，之後將 50 毫升乙酸乙酯及 50 毫升飽和氯化銨溶液添加於該冰冷混合物。該反應混合物以每份 60 毫升之乙酸乙酯萃取五次。結合之有機層以 MgSO4 乾燥且於減壓下移除溶劑產生 1.54 克[4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-噁唑-5-基]-甲醇之油。

C12H19NO2 (209.29), MS(ESI): 210.2 (M+H+)。

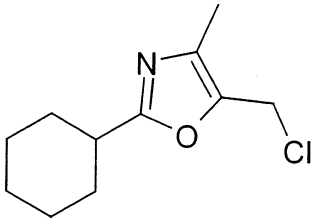
5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-噁唑



1.54 克[4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-噁唑-5-基]-甲醇溶解於 10 毫升二氯甲烷中，添加 1.53 毫升三乙胺及 0.68 毫升甲磺醯氯。反應混合物於室溫攪拌隔夜。之後添加 40 毫升之二氯甲烷且該反應混合物以 50 毫升水及 50 毫升鹽水洗滌。有機層以 MgSO4 乾燥且於減壓下移除溶劑。此產生 1.68 克 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-噁唑之油。

C12H18ClNO (227.74), MS(ESI): 228.2 ($M+H^+$), Rf(正庚烷：乙酸乙酯 = 1:1) = 0.73。

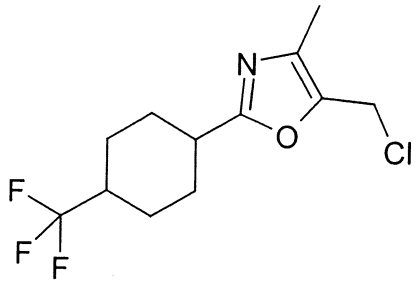
5-氯甲基-2-環己基-4-甲基-噁唑



根據針對 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-噁唑所述方法，自市售環己烷甲醯胺及 2-氯乙醯基乙酸乙酯製得 5-氯甲基-2-環己基-4-甲基-噁唑。

C11H16ClNO (213.71), MS(ESI): 214.1 ($M+H^+$), Rf(正庚烷：乙酸乙酯 = 1:1) = 0.64。

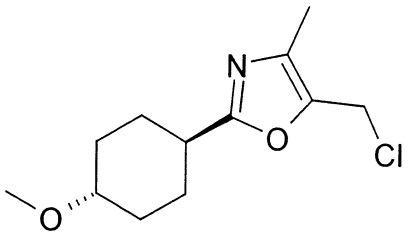
5-氯甲基-4-甲基-2-(順式/反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噁唑



根據針對 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-噁唑所述方法，自市售順式/反式-4-(三氟甲基)環己烷甲酸及 2-氯乙醯基乙酸乙酯製得順式與反式 5-氯甲基-4-甲基-2-(4-三氟甲基-環己基)-噁唑之混合物。

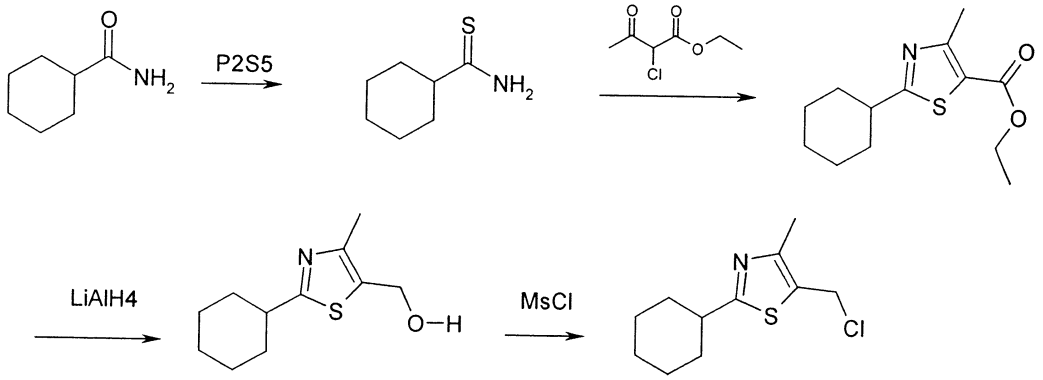
C12H15ClF3NO (281.71), MS(ESI): 282.1 ($M+H^+$), Rf(正庚烷：乙酸乙酯 = 1:1) = 0.64。

5-氯甲基-2-(反式-1,4-甲氧-環己基)-4-甲基-噁唑

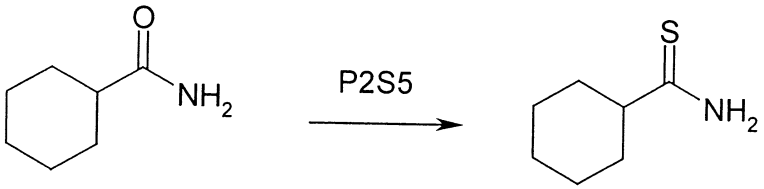


根據針對 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-噁唑所述方法，自市售 4-甲氧環己烷甲酸及 2-氯乙醯基乙酸乙酯製得 5-氯甲基-2-(反式-1,4-甲氧-環己基)-4-甲基-噁唑。C12H18ClNO2 (243.74), MS(ESI): 244.1 ($M+H^+$), Rf(正庚烷：乙酸乙酯 = 1:1) = 0.31。

5-氯甲基-2-環己基-4-甲基-噻唑



環己烷羧硫代酸醯胺

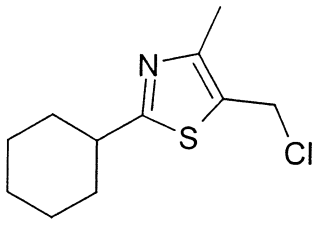


25.0 克環己烷甲醯胺溶解於 200 毫升甲苯。添加 8.74

克五硫化二磷，之後添加 33.0 克碳酸氫鈉。該反應混合物溫至 115℃且攪拌隔夜。該反應混合物以鈣礦石墊過濾，以二氯甲烷洗滌。濾液於減壓下蒸發。殘留物溶解於 250 毫升二氯甲烷且有機層以 100 毫升水洗滌三次且以 100 毫升鹽水洗滌兩次。水層以 100 毫升二氯甲烷萃取五次。結合之有機層以 MgSO4 乾燥且於減壓下移除溶劑。形成之殘留物藉層析純化，溶離劑二氯甲烷：乙酸乙酯 = 1:1，得到 7.92 克環己烷羧硫代酸醯胺之黃色固體。

C7H13NS (143.25), MS(ESI): 144.2 (M+H+)。

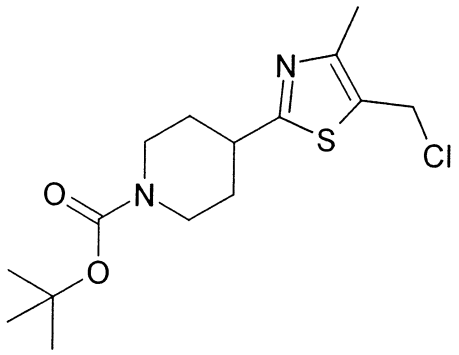
5-氯甲基-2-環己基-4-甲基-噻唑



根據針對 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-噁唑所述方法，自環己烷羧硫代酸醯胺及 2-氯乙醯基乙酸乙酯製得 5-氯甲基-2-環己基-4-甲基-噻唑。

C11H16ClNS (229.77), MS(ESI): 230.1 ($M+H^+$), Rf(正庚烷：乙酸乙酯 = 1:1) = 0.74。

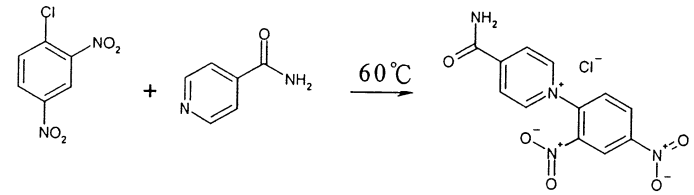
4-(5-氯甲基-4-甲基-噻唑-2-基)-六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯

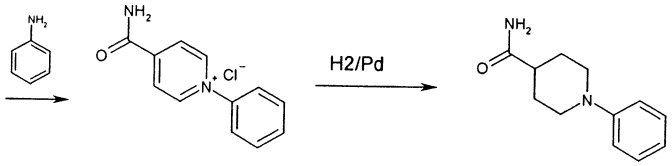


根據針對 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-噁唑所述方法，自市售 4-硫代胺甲醯基-六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯 and 2-氯乙醯基乙酸乙酯製得 4-(5-氯甲基-4-甲基-噻唑-2-基)-六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯。

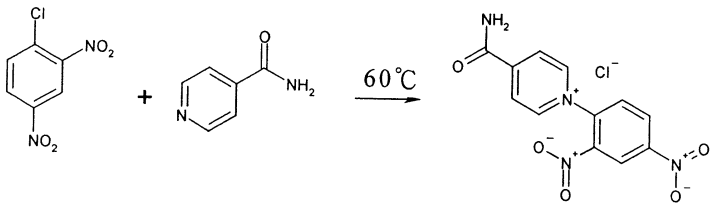
C15H23ClN2O2S (330.88), MS(ESI): 331.1 ($M+H^+$)。

1-苯基-六氫吡啶-4-甲酸醯胺





鹽酸 4-胺甲醯基-1-(2,4-二硝基-苯基)-吡啶鎓

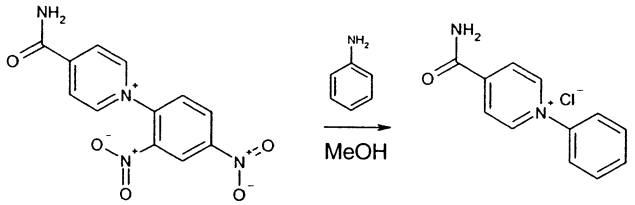


113.4 克 1-氯-2,4-二硝基苯及 57.0 克異菸醯胺之混合物

於 105℃攪拌一小時三十分鐘。冷卻之反應混合物藉添加 300 毫升甲醇而稀釋。將懸浮液溫熱並過濾。不可溶之殘留物以甲醇洗滌，收集並於真空中乾燥得到 99.4 克 4-胺甲醯基-1-(2,4-二硝基-苯基)-吡啶鎓之鹽酸鹽的白色固體。

C12H9N4O5 . Cl (324.68)。

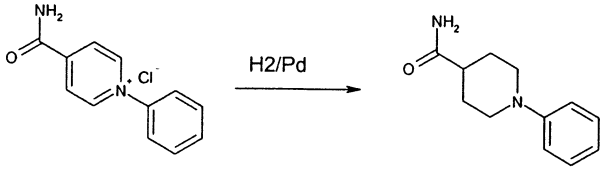
4-胺甲醯基-1-苯基-吡啶鎓氫氯酸鹽



30.0 克鹽酸 4-胺甲醯基-1-(2,4-二硝基-苯基)-吡啶鎓及 22.4 克苯胺於 600 毫升甲醇中之懸浮液於室溫攪拌歷經 4 日。該懸浮液溫至 55℃且於此溫度下攪拌歷經一小時。將形成之溶液冷卻且於真空中移除溶劑。形成之殘留物懸浮於 300 毫升丙烷-2-酮中且於室溫攪拌。濾出不可溶之殘留物且於真空中乾燥得到 27.3 克 4-胺甲醯基-1-苯基-吡啶鎓氫氯酸鹽。

C12H11N2O. Cl (234.69), MS(ESI): 199.1 ($M+H^+$)。

1-苯基-六氫吡啶-4-甲酸醯胺

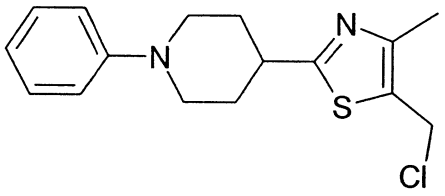


2.0 克炭上鈀(10%)添加於 22.7 克 4-胺甲醯基-1-苯基-吡

啶鎓氫氯酸鹽於 500 毫升乙醇 EtOH 中之溶液中。反應混合物於室溫在 3 巴氫氛圍下攪拌歷經一小時。經鈣礦石墊濾出觸媒且以乙醇洗滌。濾液於真空中蒸發。形成之殘留物於矽膠上藉快速層析純化，溶離劑乙酸乙酯：甲醇= 9:1 => 4:1 得到 6.9 克 1-苯基-六氫吡啶-4-甲酸醯胺之固體。

C12H16N2O (204.27), MS(ESI): 205.0 ($M+H^+$)。

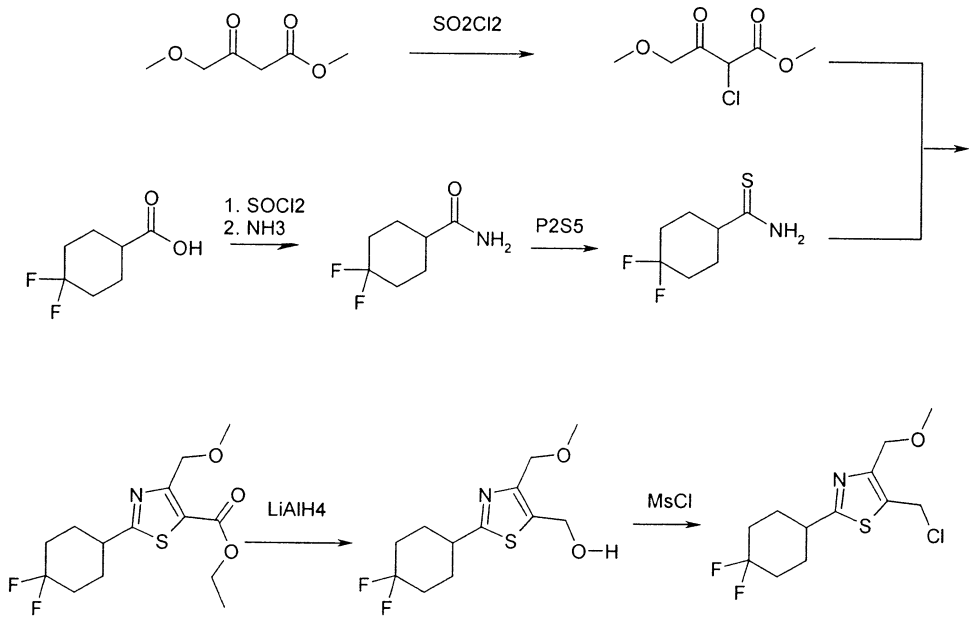
4-(5-氯甲基-4-甲基-噻唑-2-基)-1-苯基-六氫吡啶



根據針對 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-噁唑所述方法，自 1-苯基-六氫吡啶-4-甲酸醯胺及 2-氯乙醯基乙酸乙酯製得 4-(5-氯甲基-4-甲基-噻唑-2-基)-1-苯基-六氫吡啶。

C16H19ClN2S (306.86), MS(ESI): 307.0 (M+H+)。

5-氯甲基-2-(4,4-二氟-環己基)-4-甲氧甲基-噻唑

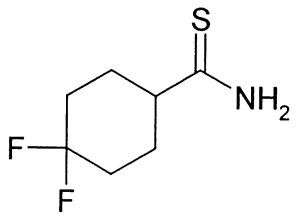


2-氯-4-甲氧-3-酮基-丁酸甲基酯



46.0克4-甲氧乙醯基乙酸甲酯溶解於500毫升二氯甲烷中。單次添加28.1毫升磺醯氯。該反應混合物於室溫攪拌隔夜。於減壓下移除溶劑，形成之殘留物溶解於300毫升乙酸乙酯且以100毫升水及100毫升鹽水洗滌。有機層以MgSO4乾燥且於減壓下移除溶劑。形成之殘留物於矽膠上藉層析純化，溶離劑正庚烷:乙酸乙酯 = 5:1 => 2:1，得到45.0克2-氯-4-甲氧-3-酮基-丁酸甲基酯之黃色油。C6H9ClO4 (180.59), MS(ESI): 181.2 (M+H+), Rf(正庚烷：乙酸乙酯 = 2:1) = 0.31。

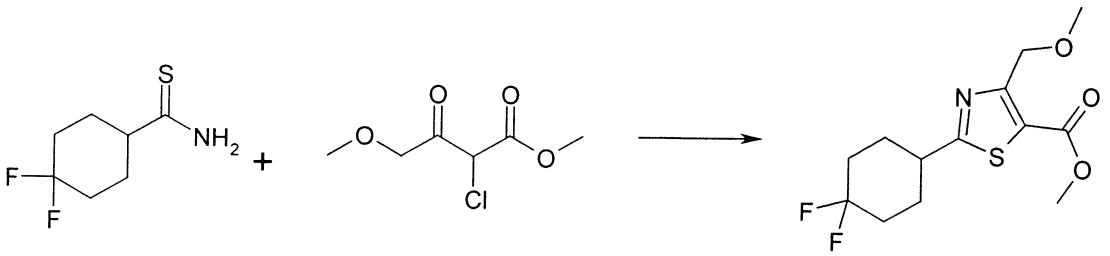
4,4-二氟-環己烷羧硫代酸醯胺



根據針對 1-甲基-環己烷甲醯胺及環己烷羧硫代酸醯胺所述之方法，自市售 4,4-二氟-環己烷甲酸製得 4,4-二氟-環己烷羧硫代酸醯胺。

C7H11F2NS (179.23), MS(ESI): 180.1 ($M+H^+$)。

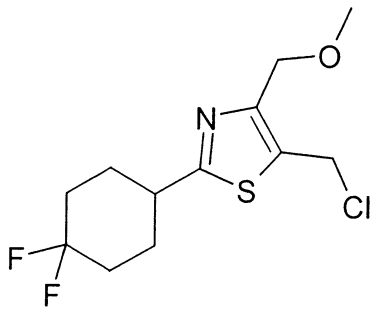
2-(4,4-二氟-環己基)-4-甲氧甲基-噻唑-5-甲酸甲基酯



7.0 克 4,4-二氟-環己烷羧硫代酸醯胺及 8.46 克 2-氯-4-甲氧-3-酮基-丁酸甲基酯溶解於 70 毫升乙醇且於回流下加熱隔夜。冷卻之反應混合物於減壓下蒸發且形成之殘留物以二氧化矽層析純化，溶離劑正庚烷:乙酸乙酯 = 4:1 => 2:1，得到 4.0 克 2-(4,4-二氟-環己基)-4-甲氧甲基-噻唑-5-甲酸甲基酯之油。

C13H17F2NO3S (305.35), MS(ESI): 306.2 (M+H+), $^+$), Rf(正庚烷：乙酸乙酯 = 4:1) = 0.14。

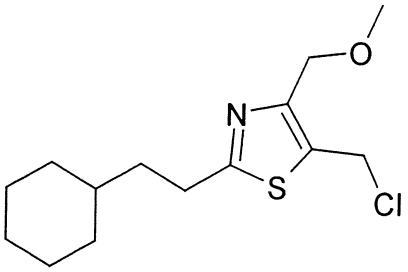
5-氯甲基-2-(4,4-二氟-環己基)-4-甲氧甲基-噻唑



根據針對 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-咢唑所述方法，自 2-(4,4-二氟-環己基)-4-甲氧甲基-噻唑-5-甲酸甲基酯製得 5-氯甲基-2-(4,4-二氟-環己基)-4-甲氧甲基-噻唑。

C12H16ClF2NOS (295.78), MS(ESI): 296.2 (M+H+), Rf(正庚烷：乙酸乙酯 = 1:1) = 0.60。

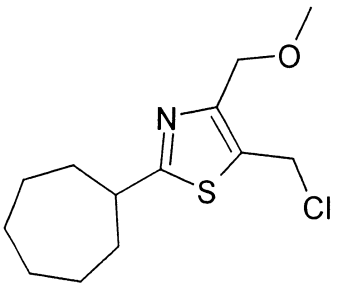
5-氯甲基-2-(2-環己基-乙基)-4-甲氧甲基-噻唑



根據針對 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-咢唑及 5-氯甲基-2-(4,4-二氟-環己基)-4-甲氧甲基-噻唑所述之方法，自 2-氯-4-甲氧-3-酮基-丁酸甲基酯及 3-環己基-丙酸製得 5-氯甲基-2-(2-環己基-乙基)-4-甲氧甲基-噻唑。

C14H22ClNOS (287.85),MS(ESI): 288.0 (M+H+)。

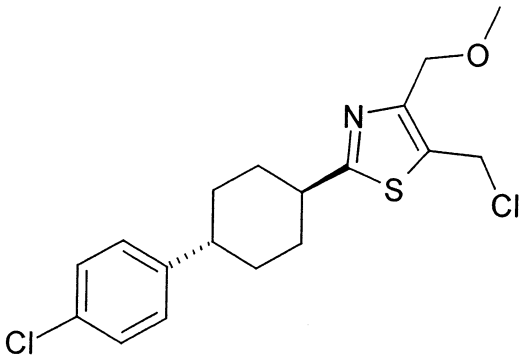
5-氯甲基-2-環庚基-4-甲氧甲基-噻唑



根據針對 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-噁唑及 5-氯甲基-2-(4,4-二氟-環己基)-4-甲氧甲基-噻唑所述之方法，自 2-氯-4-甲氧-3-酮基-丁酸甲基酯及環庚烷甲酸製得 5-氯甲基-2-環庚基-4-甲氧甲基-噻唑。

C13H20ClNOS (273.83),MS(ESI): 274.0 (M+H+), Rf(正庚烷：乙酸乙酯 = 1:1) = 0.71。

5-氯甲基-2-[反式-1,4-(4-氯-苯基)-環己基]-4-甲氧甲基-噻唑

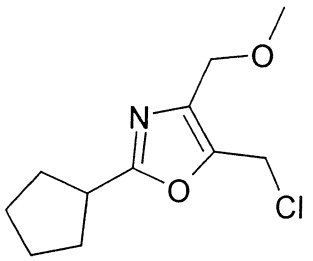


根據針對 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-噁唑及 5-氯甲基-2-(4,4-二氟-環己基)-4-甲氧甲基-噻唑所述之方法，自 2-氯-4-甲氧-3-酮基-丁酸甲基酯及 4-(4-氯-苯基)-環己烷甲酸製得 5-氯甲基-2-[反式-1,4-(4-氯-苯基)-環己

基]-4-甲氧甲基-噻唑。

C18H21Cl2NOS (370.34),MS(ESI): 370.0 (M+H+), Rf(正庚烷：乙酸乙酯 = 1:1) = 0.68。

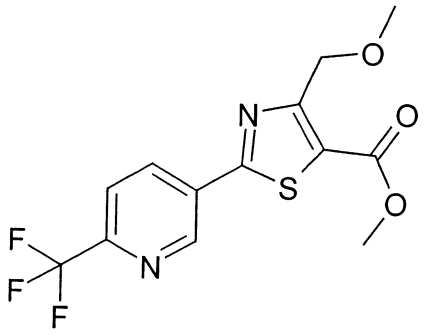
5-氯甲基-2-環戊基-4-甲氧甲基-噁唑



根據針對 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-噁唑及 5-氯甲基-2-(4,4-二氟-環己基)-4-甲氧甲基-噻唑所述之方法，自 2-氯-4-甲氧-3-酮基-丁酸甲基酯及環戊烷甲酸製得 5-氯甲基-2-環戊基-4-甲氧甲基-噁唑。

C11H16ClNO2 (229.71),MS(ESI): 230.1 (M+H+)。

4-甲氧甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-甲酸甲基酯

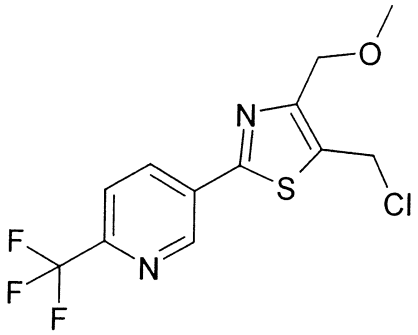


10.5 克 6-三氟甲基-硫代菸醯胺(根據針對 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-噁唑及 5-氯甲基-2-(4,4-二氟-環己基)-4-甲氧甲基-噻唑所述之方法，衍生自 6-三氟甲基-菸鹼

酸)及 10.0 克 2-氯-4-甲氧-3-酮基-丁酸甲基酯溶解於 100 毫升乙醇中且於回流下加熱隔夜。冷卻之反應混合物於減壓下蒸發且形成之殘留物以 RP-HPLC 純化，得到 1.9 克 4-甲氧甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-甲酸甲基酯。

C13H11F3N2O3S (332.30), MS(ESI): 333.0 (M+H+)。

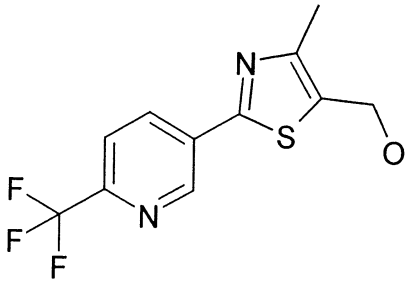
5-(5-氯甲基-4-甲氧甲基-噻唑-2-基)-2-三氟甲基-吡啶



根據針對 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-噁唑所描述之方法，自 4-甲氧甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-甲酸甲基酯製得 5-(5-氯甲基-4-甲氧甲基-噻唑-2-基)-2-三氟甲基-吡啶。

C12H10ClF3N2OS (322.74),MS(ESI): 322.9 (M+H+)。

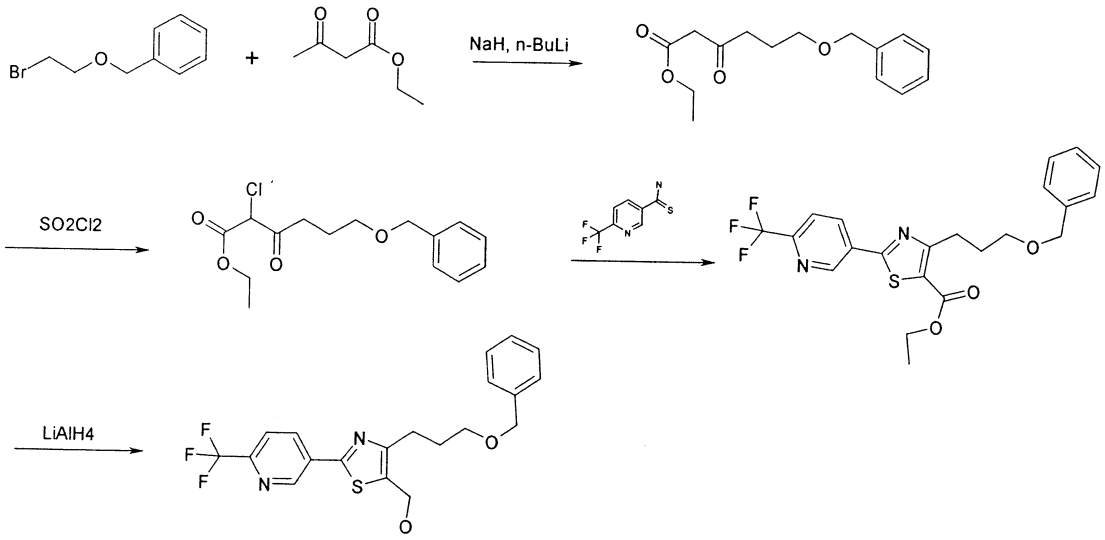
[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-甲醇



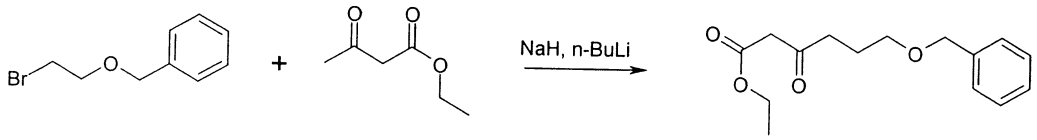
根據針對[4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-噁唑-5-基]-甲醇所描述之方法，自 6-三氟甲基-硫代菸醯胺(根據針對環己烷羧硫代酸醯胺所述之方法衍生自 6-(三氟甲基)菸醯胺)及 2-氯乙醯基乙酸乙酯製得[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-甲醇。

C11H9F3N2OS (274.27), MS(ESI): 275.1 ($M+H^+$)。

[4-(3-苄氧-丙基)-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-甲醇



6-苄氧-3-酮基-己酸乙基酯



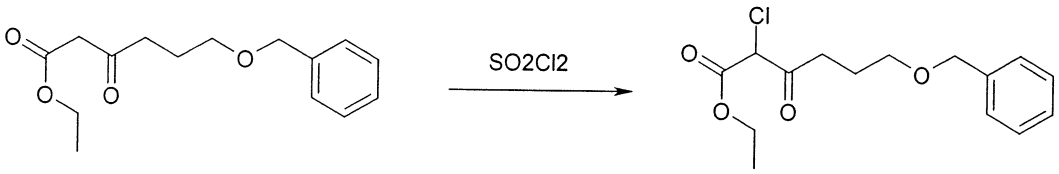
2.44 克氫化鈉(於油中 55%)於 80 毫升四氫呋喃中之攪拌懸浮液於-40℃添加溶解於 25 毫升四氫呋喃中之 7.0 毫升乙醯基乙酸乙酯。形成之混合物於-20℃攪拌三十分鐘。該反應混合物變澄清。之後添加 22.0 毫升正丁基鋰(於正庚

烷中 2.5 M)且該反應混合物於 0℃攪拌歷經十五分鐘。之後添加 7.3 毫升溶解於 25 毫升四氫呋喃中之苄基 2-溴乙基醚。該反應混合物於 0℃攪拌歷經兩小時且隨之於室溫攪拌隔夜。

添加200毫升飽和NH4Cl溶液且混合物以每份150毫升之乙酸乙酯萃取三次。結合之有機層以水洗滌，以MgSO4乾燥且隨之於真空中蒸發溶劑，得到13.9克之粗製6-苄氧-3-酮基-己酸乙基酯之黃色油。此物質使用於後續步驟而不加純化。

C15H20O4 (264.32), Rf(正庚烷：乙酸乙酯 = 4:1) = 0.23。

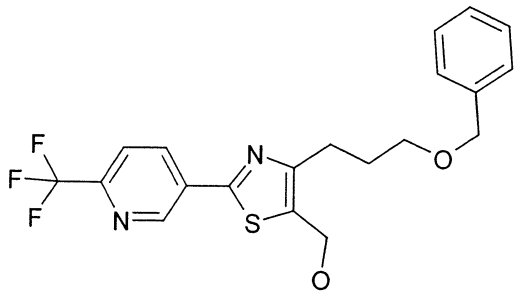
6-苄氧-2-氯-3-酮基-己酸乙基酯



13.9 克之粗製 6-苄氧-3-酮基-己酸乙基酯於 50 毫升二氯甲烷中之攪拌溶液中逐滴添加 4.3 毫升磺醯氯。該反應混合物於 0℃攪拌且隨之於室溫攪拌三十分鐘。該反應混合物倒於冰上且以每份 150 毫升之二氯甲烷萃取三次。結合之有機層以水洗滌，以 MgSO4 乾燥且隨之於真空中蒸發溶劑，得到 14.9 克之粗製 6-苄氧-2-氯-3-酮基-己酸乙基酯之黃色油。

C15H19ClO4 (298.77), Rf(正庚烷：乙酸乙酯 = 9:1) = 0.16。

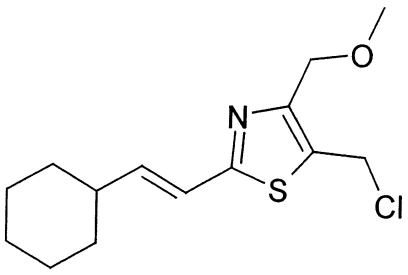
[4-(3-苄氧-丙基)-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-甲醇



根據針對[4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-噁唑-5-基]-甲醇所描述之方法，自 6-三氟甲基-硫代菸醯胺(根據針對環己烷羧硫代酸醯胺所述之方法衍生自 6-(三氟甲基)菸醯胺)及6-苄氧-2-氯-3-酮基-己酸乙基酯製得[4-(3-苄氧-丙基)-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-甲醇。

C20H19F3N2O2S (408.45), MS(ESI): 409.2 ($M+H^+$)。

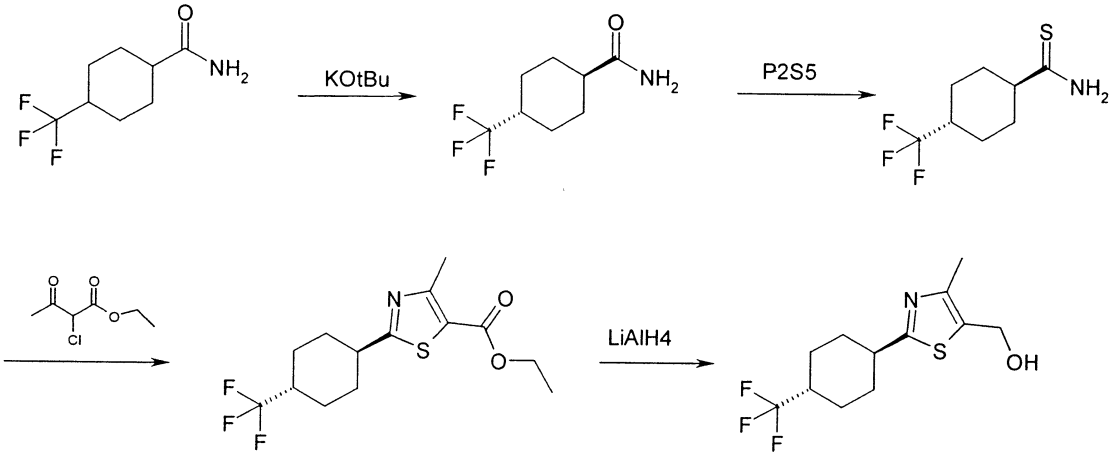
5-氯甲基-2-(2-環己基-乙烯基)-4-甲氧甲基-噻唑



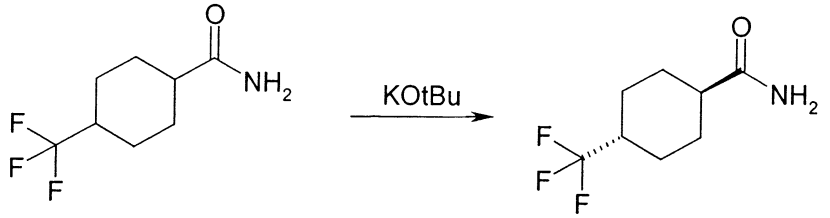
根據針對 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-噁唑及 5-氯甲基-2-(4,4-二氟-環己基)-4-甲氧甲基-噻唑所述之方法，自 2-氯-4-甲氧-3-酮基-丁酸甲基酯及 3-環己基-丙烯酸製得 5-氯甲基-2-(2-環己基-乙烯基)-4-甲氧甲基-噻唑。

C14H20ClNOS (285.84),MS(ESI): 286.1 (M+H+)。

[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-甲醇



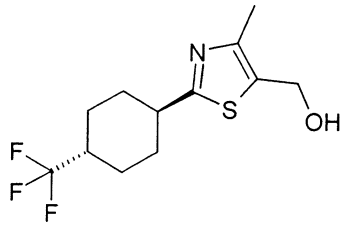
反式-1,4-三氟甲基-環己烷甲醯胺



14.0 克 4-三氟甲基-環己烷甲醯胺 (順式與反式之混合物，根據針對 1-甲基-環己烷甲醯胺所述之方法，自市售 4-(三氟甲基)環己基甲酸製得)溶解於 140 毫升甲醇且分成 10 份。每一份各添加 2.4 克第三丁醇鉀，各混合物係於微波照射下在 90℃加熱三十分鐘。結合各份，於真空中蒸發溶劑，殘留物溶解於 100 毫升乙酸乙酯及 100 毫升水中。水相以每份 100 毫升之乙酸乙酯萃取三次。結合之有機層以 MgSO4 乾燥。於真空中移除溶劑得到 12.68 克反式-1,4-三氟甲基-環己烷甲醯胺之固體。

=C8H12F3NO (195.19),MS(ESI): 196.2 (M+H+)。

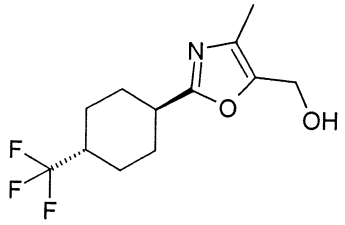
[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-甲醇



根據針對[4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-噁唑-5-基]-甲醇所描述之方法，自反式-1,4-三氟甲基-環己烷羧硫代酸醯胺(根據針對環己烷羧硫代酸醯胺所描述之方法，衍生自反式-1,4-三氟甲基-環己烷甲醯胺)及 2-氯乙醯基乙酸乙酯製得[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-甲醇。

C12H16F3NOS (279.33), MS(ESI): 280.1 ($M+H^+$)。

[4-甲基-2-(4-三氟甲基-環己基)-噁唑-5-基]-甲醇

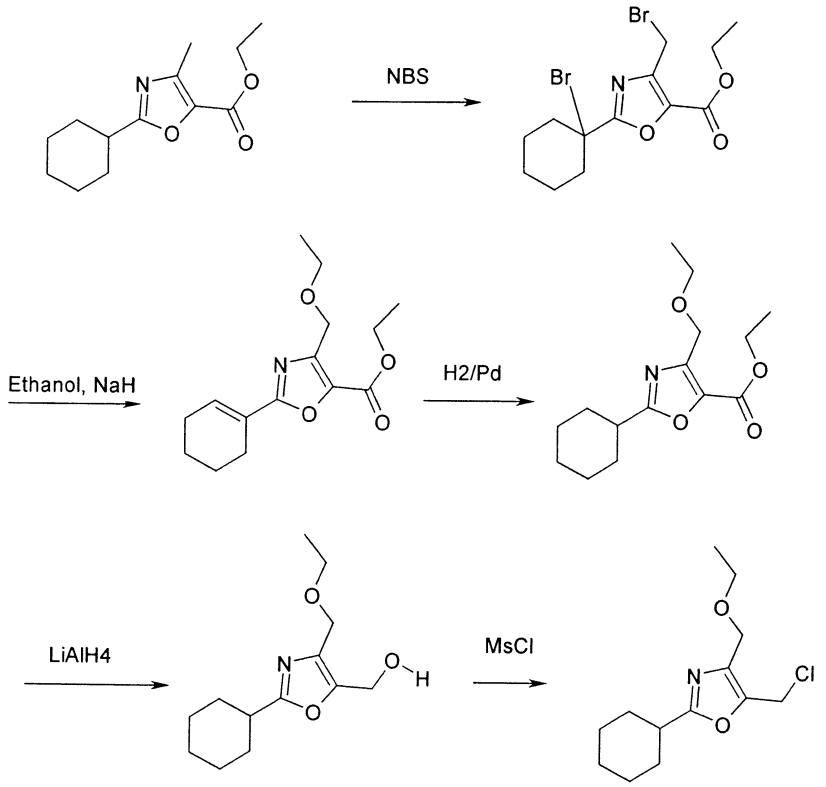


根據針對[4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-噁唑-5-基]-甲醇所描述之方法，自反式-1,4-三氟甲基-環己烷甲醯胺及 2-氯乙醯基乙酸乙酯製得[4-甲基-2-(4-三氟甲基-環己基)-噁唑-5-基]-甲醇。

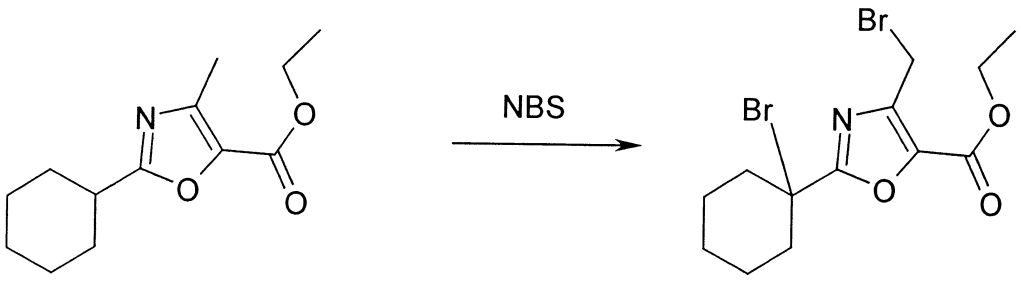
C12H16F3NO2 (263.26), MS(ESI): 264.2 ($M+H^+$)。

依循方法 C 之建構單元合成：

5-氯甲基-2-環己基-4-乙氧甲基-噁唑



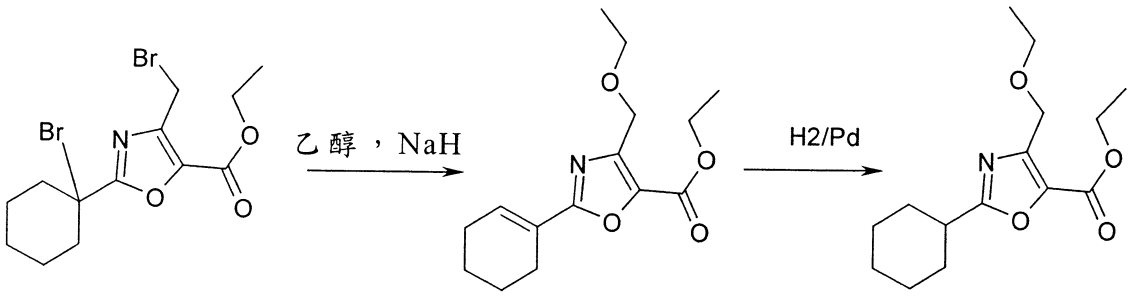
2-(1-溴-環己基)-4-溴甲基-噁唑-5-甲酸乙酯



5.0 克 2-環己基-4-甲基-噁唑-5-甲酸乙酯(根據針對 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-噁唑所述方法，衍生自市售環己烷甲醯胺及 2-氯乙醯基乙酸乙酯)於 150 毫升四氯甲烷中之回流混合物中分批添加 9.38 克 N-溴琥珀醯亞胺與 2.77 克 2,2′-偶氮雙(2-甲基丙腈)之混合物。該反應混合

物於回流下加熱三小時。冷卻之反應混合物以鈣礦石墊過濾，濾液於真空中蒸發且形成之殘留物於矽膠上藉層析純化，溶離劑正庚烷：乙酸乙酯 = 20:1 => 5:1 產生 5.0 克 2-(1-溴-環己基)-4-溴甲基-噁唑-5-甲酸乙酯之油。

C13H17Br2NO3 (395.09),MS(ESI): 394.0, 396.0, 397.9 (M+H+), Rf(正庚烷：乙酸乙酯 = 2:1) = 0.50。

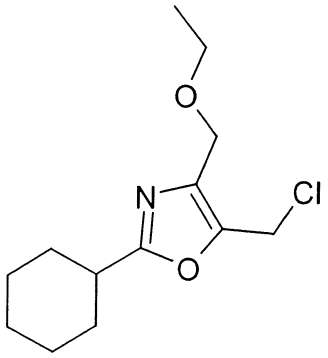


2-環己基-4-乙氧甲基-噁唑-5-甲酸乙酯

1.25 克 2-(1-溴-環己基)-4-溴甲基-噁唑-5-甲酸乙酯溶解於 15 毫升乙醇中。添加 176 毫克氫化鈉且該反應混合物於 65℃攪拌一小時。冷卻之反應混合物藉添加乙酸中和(pH ~ 6)。添加 50 毫克炭上鈀(10%)且該反應混合物於氫氛圍下攪拌一小時。經鈣礦石墊濾出觸媒，濾液於真空中蒸發且形成之粗製物藉逆相 HPLC 純化，得到 370 毫克 2-環己基-4-乙氧甲基-噁唑-5-甲酸乙酯之油。

C15H23NO4 (281.35), MS(ESI): 282.2 (M+H+)。

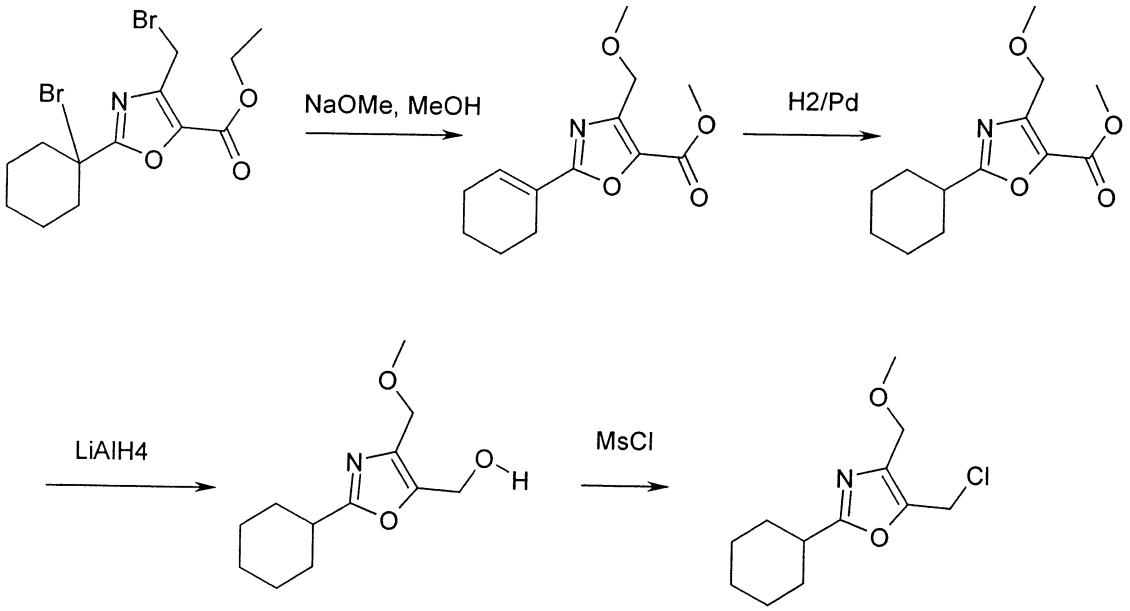
5-氯甲基-2-環己基-4-乙氧甲基-噁唑



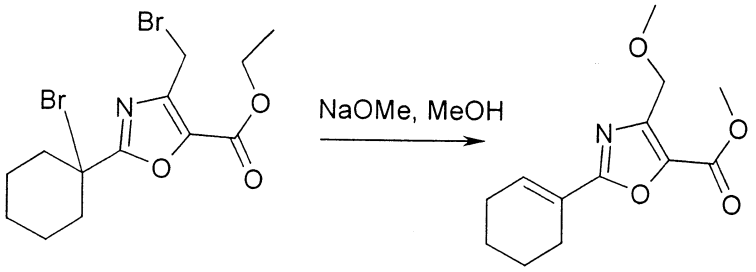
根據針對 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-噁唑所述方法，自 2-環己基-4-乙氧甲基-噁唑-5-甲酸乙酯製得 5-氯甲基-2-環己基-4-乙氧甲基-噁唑。

C13H20ClNO2 (257.76),MS(ESI): 258.2 (M+H+)。

5-氯甲基-2-環己基-4-甲氧甲基-噁唑

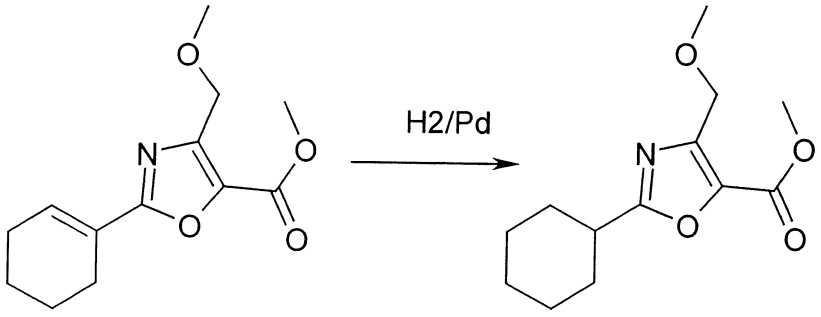


2-環己-1-烯基-4-甲氧甲基-噁唑-5-甲酸甲基酯



14.7 克 2-(1-溴-環己基)-4-溴甲基-噁唑-5-甲酸乙酯溶解於 150 毫升甲醇中。添加 6.03 克甲醇鈉且該反應混合物於 65℃攪拌一小時。冷卻之反應混合物藉添加乙酸加以酸化 (pH ~6)。於真空中移除溶劑。殘留物溶解於 250 毫升乙酸乙酯中且以 80 毫升水及鹽水洗滌，以 MgSO4 乾燥且隨後於真空中移除溶劑。殘留物以逆相 HPLC 純化，得到 5.30 克 2-環己-1-烯基-4-甲氧甲基-噁唑-5-甲酸甲基酯之油。C13H17NO4 (251.28), MS(ESI): 252.2 (M+H+), Rf(正庚烷：乙酸乙酯 = 4:1) = 0.14。

2-環己基-4-甲氧甲基-噁唑-5-甲酸甲基酯

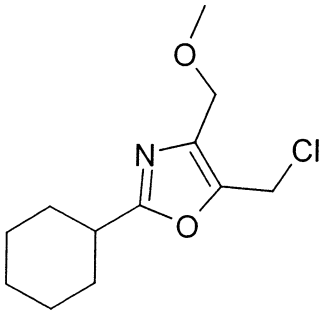


5.30 克 2-環己-1-烯基-4-甲氧甲基-噁唑-5-甲酸甲基酯溶解於 40 毫升甲醇中。添加 500 毫克炭上鈀(10%)且該反應混合物於氫氛圍下攪拌隔夜。經鈣礦石墊濾出觸媒，濾液於真空中蒸發得到 4.70 克 2-環己基-4-甲氧甲基-噁唑-5-

甲酸甲基酯之油。

C13H19NO4 (253.30), MS(ESI): 254.3 (M+H+)。

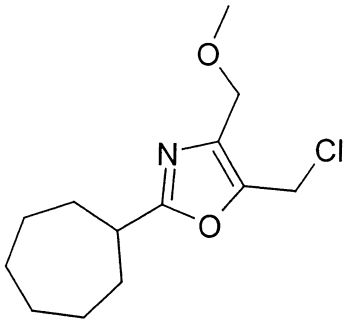
5-氯甲基-2-環己基-4-甲氧甲基-噁唑



根據針對 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-噁唑所述方法，自 2-環己基-4-甲氧甲基-噁唑-5-甲酸甲基酯製得 5-氯甲基-2-環己基-4-甲氧甲基-噁唑。

C12H18ClNO2 (243.74),MS(ESI): 245.2 (M+H+), Rf(正庚烷：乙酸乙酯 = 1:1) = 0.69。

5-氯甲基-2-環庚基-4-甲氧甲基-噁唑

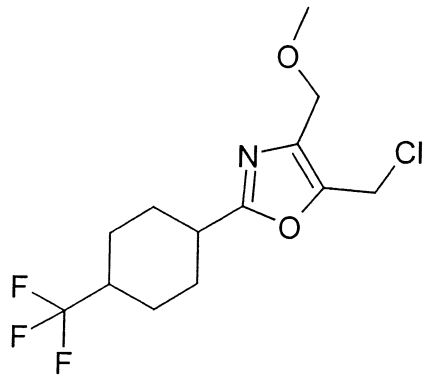


根據針對 5-氯甲基-2-環己基-4-甲氧甲基-噁唑所述之方法，自 2-環庚基-4-甲基-噁唑-5-甲酸乙酯(根據針對 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-噁唑所述方法，衍生自市

售環庚烷甲酸及 2-氯乙醯基乙酸乙酯)製得 5-氯甲基-2-環庚基-4-甲氧甲基-噁唑。

C13H20ClNO2 (257.76), MS(ESI): 258.2 (M+H+)。

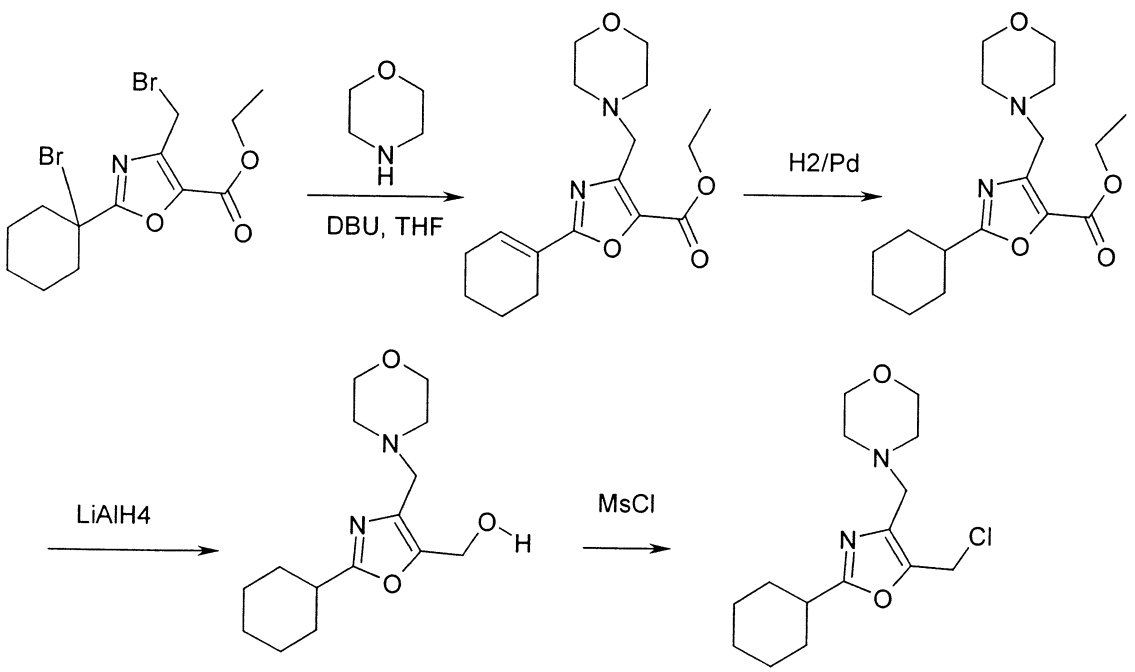
順式/反式-5-氯甲基-4-甲氧甲基-2-(4-三氟甲基-環己基)-噁唑



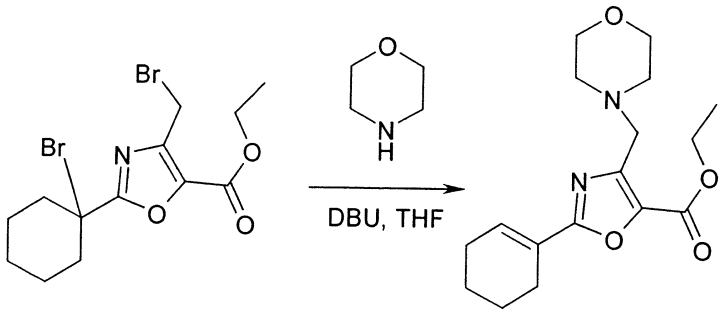
根據針對 5-氯甲基-2-環己基-4-甲氧甲基-噁唑所述之方法，自順式/反式-4-甲基-2-(4-三氟甲基-環己基)-噁唑-5-甲酸乙酯(衍生自市售 4-三氟甲基-環己烷甲酸及 2-氯乙醯基乙酸乙酯根據針對 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-噁唑所述方法)製得順式與反式 5-氯甲基-4-甲氧甲基-2-(4-三氟甲基-環己基)-噁唑之混合物。

C13H17ClF3NO2 (311.73), MS(ESI): 312.1 (M+H+)。

4-(5-氯甲基-2-環己基-噁唑-4-基甲基)-嗎福啉



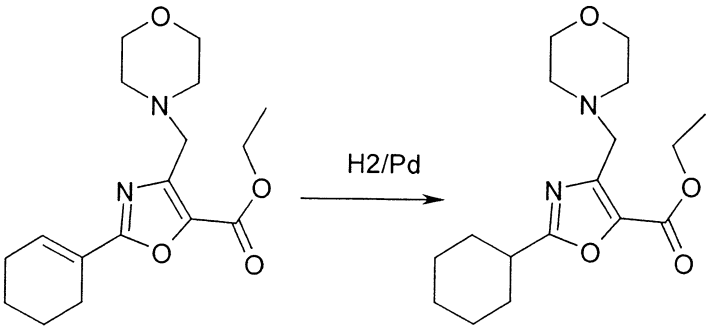
2-環己-1-烯基-4-嗎福啉-4-基甲基-噁唑-5-甲酸乙酯



1.25 克 2-(1-溴-環己基)-4-溴甲基-噁唑-5-甲酸乙酯溶解於 15 毫升四氫呋喃中。添加 1.38 毫升嗎福啉及 0.5 毫升 DBU，該反應混合物於 65℃攪拌三小時。於真空中移除溶劑且形成之粗製物藉逆相 HPLC 純化。該冷凍乾燥物溶解於乙酸乙酯中且以飽和 NaHCO3 及 2N NaOH 溶液洗滌，有機層以 MgSO4 乾燥。於真空中移除溶劑得到 580 毫克 2-環己-1-烯基-4-嗎福啉-4-基甲基-噁唑-5-甲酸乙酯之油。

C17H24N2O4 (320.39), MS(ESI): 321.2 (M+H+)。

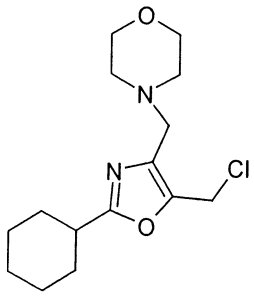
2-環己基-4-嗎福啉-4-基甲基-噁唑-5-甲酸乙酯



580 毫克 2-環己-1-烯基-4-嗎福啉-4-基甲基-噁唑-5-甲酸乙酯溶解於 15 毫升甲醇中。添加 50 毫克炭上鈀(10%)，該反應混合物於氫氛圍下攪拌一小時。經鈣礦石墊濾出觸媒，濾液於真空中蒸發得到 570 毫克 2-環己基-4-嗎福啉-4-基甲基-噁唑-5-甲酸乙酯之油。

C17H26N2O4 (322.41), MS(ESI): 323.3 (M+H+)。

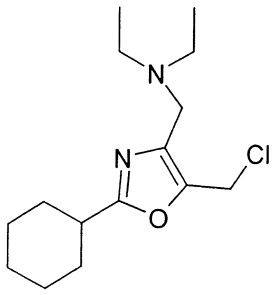
4-(5-氯甲基-2-環己基-噁唑-4-基甲基)-嗎福啉



根據針對 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-噁唑所述方法，自 2-環己基-4-嗎福啉-4-基甲基-噁唑-5-甲酸乙酯製得 4-(5-氯甲基-2-環己基-噁唑-4-基甲基)-嗎福啉。

C15H23ClN2O2 (298.82), MS(ESI): 299.2 (M+H+)。

(5-氯甲基-2-環己基-噁唑-4-基甲基)-二乙基-胺

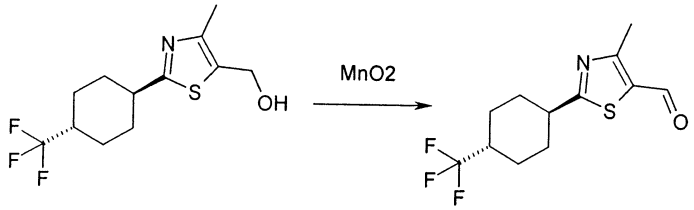


根據針對 4-(5-氯甲基-2-環己基-噁唑-4-基甲基)-嗎福啉及 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-噁唑所述之方法，自 2-(1-溴-環己基)-4-溴甲基-噁唑-5-甲酸乙酯及二乙基胺製得(5-氯甲基-2-環己基-噁唑-4-基甲基)-二乙基-胺。

C15H25ClN2O (284.83), MS(ESI): 285.2 (M+H+)。

依循方法 F 之建構單元合成：

4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-甲醛

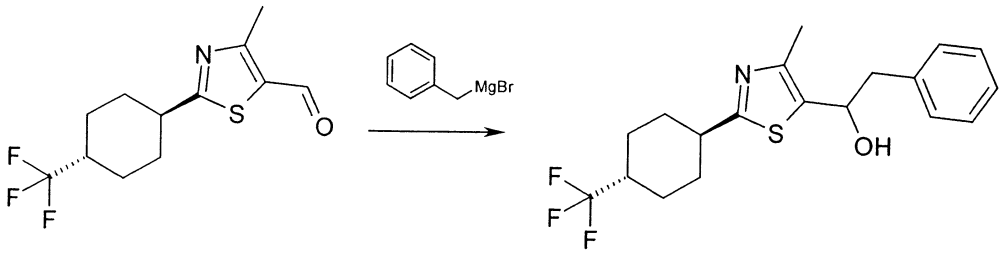


1.0 克[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-甲醇溶解於 30 毫升二氯甲烷中。添加 4.29 克二氧化錳(IV)，形成之混合物於回流下加熱四小時。冷卻之反應混合物經鈣礦石墊過濾。蒸發濾液得到 600 毫克 4-甲基-2-(反

式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-甲醛之黃色油。

C12H14F3NOS (277.31), MS(ESI): 278.1(M+H+)。

1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-2-苯基-乙醇

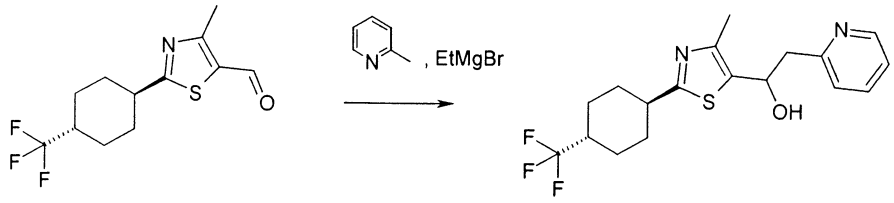


在經氬沖洗之燒瓶中置入 107 毫克鎂。添加小型結晶之碘。十分鐘後，添加 20 毫升二乙醚。添加 0.1 毫升苄基溴。當反應開始時，碘之棕色消失。之後添加 680 毫克之苄基溴。反應溫度升高至 35 °C。當反應溫度降低至室溫時，另外攪拌三十分鐘。之後添加溶解於 10 毫升二乙醚中之 600 毫克 4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-甲醛，且於室溫攪拌十五分鐘。該反應混合物隨後於冰浴中冷卻，藉添加 20 毫升水來中止反應。混合物以每份 50 毫升之乙酸乙酯萃取三次。結合之有機層以 MgSO4 乾燥。溶劑於真空中蒸發，得到 1.10 克 1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-2-苯基-乙醇之黃色油。

C19H22F3NOS (369.45), MS(ESI): 370.2 (M+H+), Rf(正庚烷:乙酸乙酯 = 2.1) = 0.18。

1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-2-吡

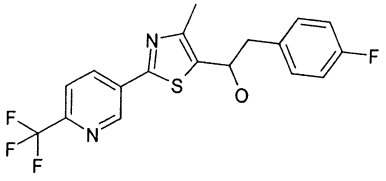
啶-2-基-乙醇



4.3 毫升之溴化乙基鎂之 1M 溶液添加於 0.43 毫升 2-皮考啉於 40 毫升二丁基醚中之溶液中。反應混合物於 140℃攪拌四十分鐘。之後使氬流冒泡通經該反應混合物歷經十分鐘。混合物冷卻至 70℃。添加溶解於 50 毫升四氫呋喃中之 1.0 克 4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-甲醛且於室溫攪拌三十分鐘。該反應混合物倒於冰上且以每份 80 毫升之乙酸乙酯萃取三次。結合之有機層以 MgSO4 乾燥。於真空中蒸發溶劑。形成之殘留物於矽膠上純化，溶離劑正庚烷:乙酸乙酯 = 40:1 => 1:10，得到 580 毫克 1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-2-吡啶-2-基-乙醇之黃色油。

C18H21F3N2OS (370.44), MS(ESI): 371.2 (M+H+), Rf(正庚烷:乙酸乙酯 = 1.1) = 0.06。

2-(4-氟-苯基)-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙醇

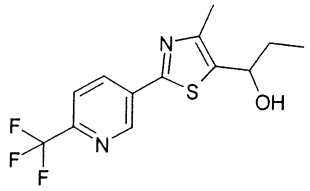


根據針對 1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻

唑-5-基]-2-苯基-乙醇所述之方法，自 4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-甲醛 (根據針對 4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-甲醛所述之方法，衍生自[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-甲醇)及溴化 4-氟苄基鎂製得 2-(4-氟-苯基)-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙醇。

C18H14F4N2OS (382.38), MS(ESI): 383.1 (M+H+)。

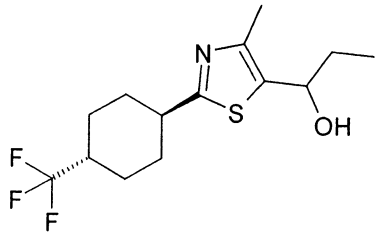
1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇



根據針對 1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-2-苯基-乙醇所述之方法，自 4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-甲醛(根據針對 4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-甲醛所述之方法，衍生自[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-甲醇)及溴化乙基鎂製得 1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇。

C13H13F3N2OS (302.32), MS(ESI): 303.1 (M+H+)。

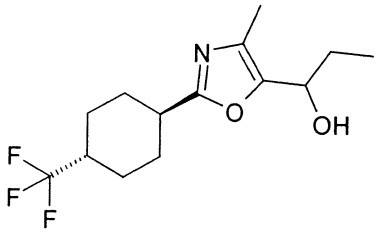
1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇



根據針對 1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-2-苯基-乙醇所述之方法，自 4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-甲醛及溴化乙基鎂製得 1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇。

C14H20F3NOS (307.38), MS(ESI): 308 ($M+H^+$)。

1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-環己基)-噁唑-5-基]-丙烷-1-醇

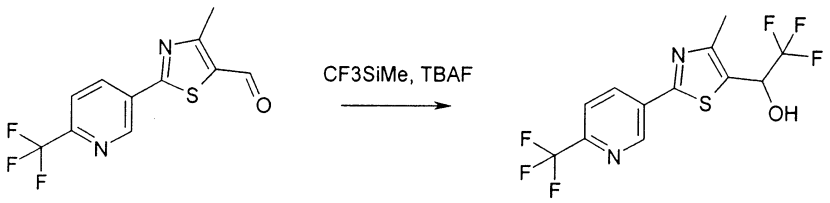


根據針對 1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-2-苯基-乙醇所述之方法，自 4-甲基-2-(4-三氟甲基-環己基)-噁唑-5-甲醛(根據針對 4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-甲醛所述之方法，衍生自[4-甲基-2-(4-三氟甲基-環己基)-噁唑-5-基]-甲醇)及溴化乙基鎂製得 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-環己基)-噁唑-5-基]-丙烷-1-醇。

C14H20F3NO2 (291.32), MS(ESI): 292.2 ($M+H^+$)。

依循方法 G 之建構單元合成：

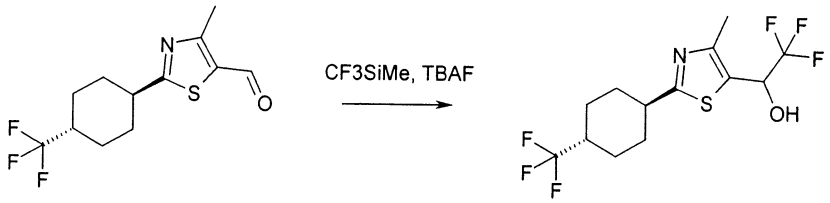
2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙醇



2.0 克 4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-甲醛(根據針對 4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-甲醛所述之方法，衍生自[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-甲醇)及 1.09 毫升(三氟甲基)三甲基矽烷於 10 毫升四氫呋喃中之冰冷溶液中添加 100 毫克氟化四丁基銨。反應混合物於室溫攪拌三十分鐘。之後添加 20 毫升 2N HCL 且混合物於室溫攪拌三十分鐘。混合物以每份 50 毫升之乙酸乙酯萃取三次。結合之有機層以 MgSO4 乾燥。於真空中蒸發溶劑，得到 1.5 克 2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙醇之固體。

C12H8F6N2OS (342.26), MS(ESI): 343.1 (M+H+)。

2,2,2-三氟-1-[反式-1,4-甲基-2-(4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-乙醇

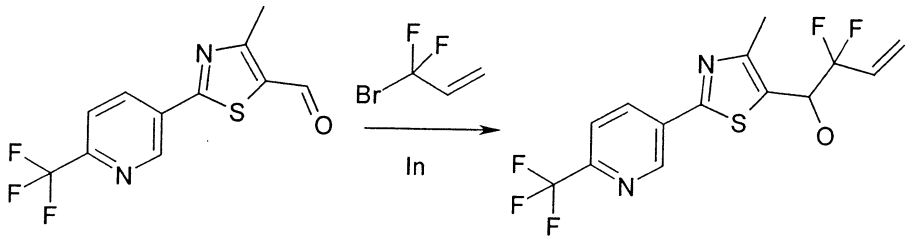


根據針對 2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-

基)-噻唑-5-基]-乙醇所述之方法，自 4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-甲醛及(三氟甲基)三甲基矽烷製得 2,2,2-三氟-1-[反式-1,4-甲基-2-(4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-乙醇。

C13H15F6NOS (347.33), MS(ESI): 348.1 (M+H+)。

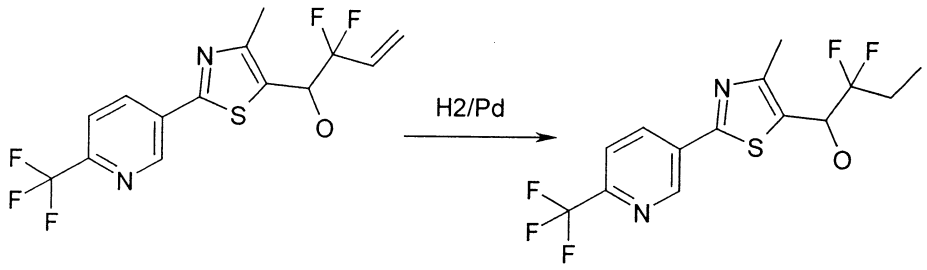
2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁-3-烯-1-醇



5.0 克 4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-甲醛(根據針對 4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-甲醛所述之方法，衍生自[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-甲醇)及 4.33 克 3-溴-3,3-二氟丙烯於 25 毫升二甲基甲醯胺中之溶液中添加 2.11 克銦，形成之懸浮液於超音波浴中攪拌三小時。之後添加 20 毫升 1N HCL 且混合物於室溫攪拌三十分鐘。混合物以每份 50 毫升之乙酸乙酯萃取三次。結合之有機層以 MgSO4 乾燥。於真空中蒸發溶劑。形成之殘留物藉逆相 HPLC 純化，得到 4.67 克 2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁-3-烯-1-醇之無色冷凍乾燥物。

C14H11F5N2OS (350,31), MS(ESI): 351.1 (M+H+)。

2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁烷-1-醇

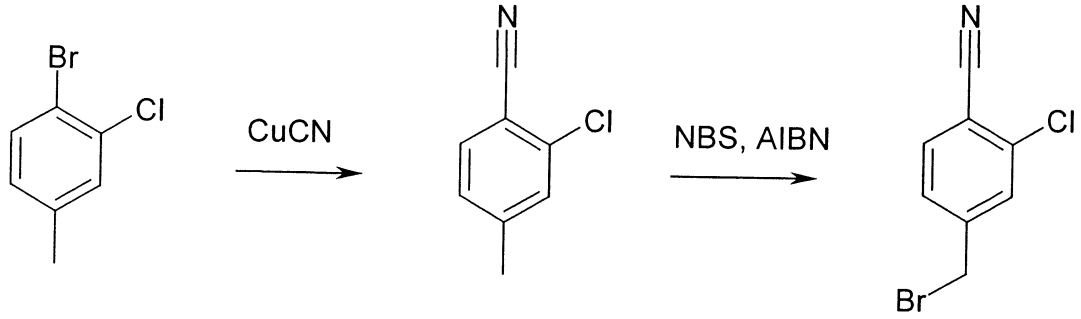


500 毫克 2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁-3-烯-1-醇溶解於 50 毫升乙酸乙酯中。添加 50 毫克鈀(於炭上 5%)，該反應混合物於室溫於氫氛圍下攪拌。三小時後，濾出觸媒且濾液於真空中蒸發，得到 490 毫克 2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁烷-1-醇之白色固體。

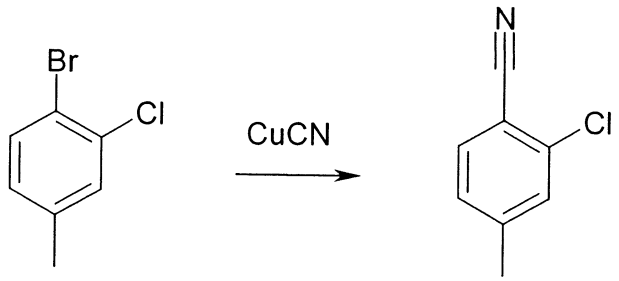
C14H13F5N2OS (352.33), MS(ESI): 353.1 (M+H+)。

依循方法 H 之建構單元合成：

4-溴甲基-2-氯-苄腈



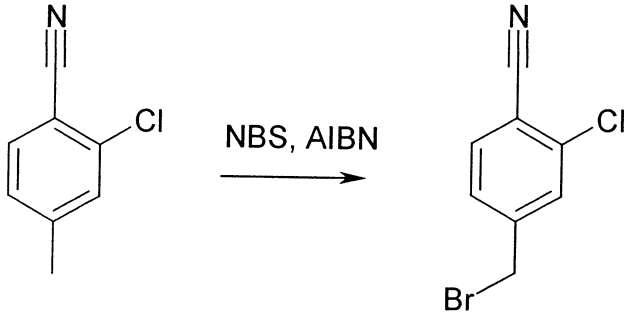
2-氯-4-甲基-苄腈



25.0 克 4-溴-3-氯甲苯及 21.8 克氰化銅(I)溶解於 200 毫升二甲基甲醯胺中且於 150℃三小時。冷卻之反應混合物藉添加 300 毫升乙酸乙酯而稀釋且以每份 150 毫升之飽和 NH4Cl 溶液洗滌三次。濾出沉澱物，濾液以 MgSO4 乾燥且隨後於真空中縮減體積，得到 17.3 克 2-氯-4-甲基-苄腈。此物質在未純化下使用於後續步驟。

C8H6ClN (151.60)。

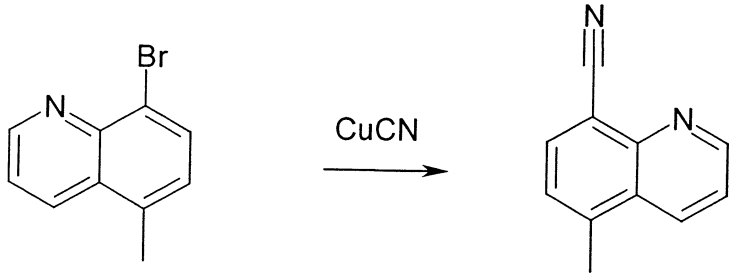
4-溴甲基-2-氯-苄腈



17.3 克 2-氯-4-甲基-苄腈溶解於 50 毫升四氯甲烷中且加熱至回流。24.3 克 N-溴琥珀醯亞胺及 7.48 克 2,2′-偶氮雙(2-甲基丙腈)之混合物以一小時之時間分五次添加。反應混合物於回流下另外加熱三小時。冷卻之反應混合物隨後經鈣礦石墊過濾。濾液以 100 毫升飽和 NaHCO3 溶液洗滌，以 MgSO4 乾燥且於真空中移除溶劑。形成之殘留物溶

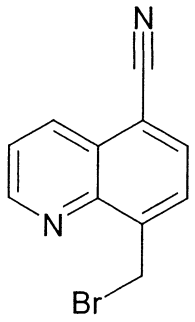
解於 200 毫升四氫呋喃中且於冰浴中冷卻至 0℃。添加 88.0 毫升亞磷酸二乙酯，之後添加 117.0 毫升 N,N-二異丙基乙基胺。移除冷卻浴且該反應混合物於室溫攪拌四小時。該反應混合物倒入 400 毫升 50% NaHCO3 溶液中且以 400 毫升二乙醚萃取。分離有機層，以 200 毫升 50% NaHCO3 溶液及 200 毫升水洗滌，且隨後以 MgSO4 乾燥。於真空中移除溶劑。形成之殘留物於矽膠上純化，溶離劑正庚烷乙酸乙酯 = 19:1，得到 13.0 克 4-溴甲基-2-氯-苄腈之固體。C8H5BrClN (230.49), Rf(正庚烷：乙酸乙酯 = 4:1) = 0.31。

8-甲基-喹啉-5-甲腈



4.0 克 8-溴-5-甲基-喹啉及 1.69 克氰化銅(I)溶解於 16 毫升二甲基甲醯胺中且於 200℃在微波照射下攪拌三十分鐘。冷卻之反應混合物倒入 50 毫升 2N HCL 且以 100 毫升乙酸乙酯萃取。有機層以 50 毫升 2N HCl 及 30 毫升鹽水洗滌且隨後以 MgSO4 乾燥。於真空中移除溶劑。形成之殘留物於矽膠上純化，溶離劑正庚烷乙酸乙酯 = 2:1，得到 3.0 克 8-甲基-喹啉-5-甲腈。C11H8N2 (168.20), Rf(正庚烷：乙酸乙酯 = 4:1) = 0.20。

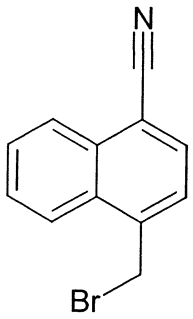
8-溴甲基-喹啉-5-甲腈



根據針對 4-溴甲基-2-氯-苄腈所述方法，自 8-甲基-喹啉-5-甲腈製得 8-溴甲基-喹啉-5-甲腈。

C11H7BrN2 (247.10), Rf(正庚烷：乙酸乙酯 = 4:1) = 0.24。

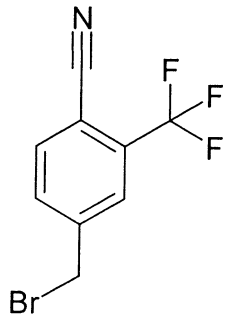
4-溴甲基-萘-1-甲腈



根據針對 4-溴甲基-2-氯-苄腈所述方法，自市售 1-氰基-4-甲基萘製得 4-溴甲基-萘-1-甲腈。

C12H8BrN (246.11), Rf(正庚烷：乙酸乙酯 = 4:1) = 0.38。

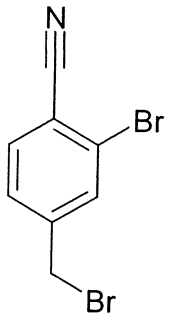
4-溴甲基-2-三氟甲基-苄腈



根據針對 4-溴甲基-2-氯-苄腈所述方法，自市售 4-甲基-2-(三氟甲基)-苄腈製得 4-溴甲基-2-三氟甲基-苄腈。

C9H5BrF3N (264.05), Rf(正庚烷：乙酸乙酯 = 4:1) = 0.25。

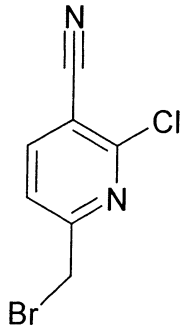
2-溴-4-溴甲基-苄腈



根據針對 4-溴甲基-2-氯-苄腈所述方法，自市售 2-溴-4-甲基-苄腈製得 2-溴-4-溴甲基-苄腈。

C8H5Br2N (274.94), Rf(正庚烷：乙酸乙酯 = 4:1) = 0.30。

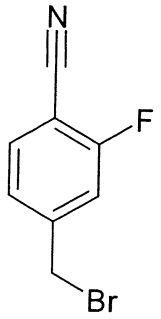
6-溴甲基-2-氯-菸腈



根據針對 4-溴甲基-2-氯-苄腈所述方法，自市售 2-氯-6-甲基-菸腈製得 6-溴甲基-2-氯-菸腈。

C7H4BrClN2 (231.48), Rf(正庚烷：乙酸乙酯 = 1:1) = 0.48。

4-溴甲基-2-氟-苄腈

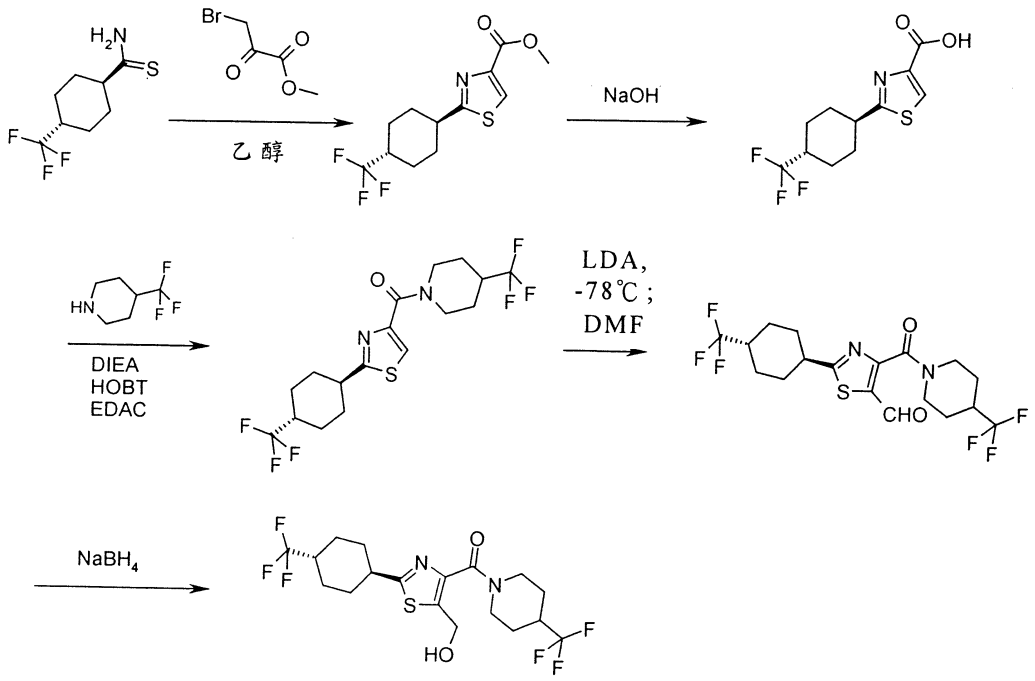


根據針對 4-溴甲基-2-氯-苄腈所述方法，自市售 2-氟-4-甲基-苄腈製得 4-溴甲基-2-氟-苄腈。

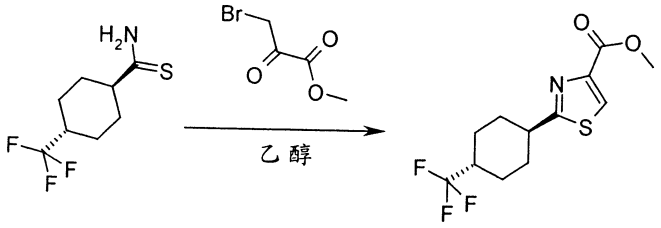
C8H5BrFN (214.04), Rf(正庚烷：乙酸乙酯 = 4:1) = 0.25。

依循方法 K 之建構單元合成：

[5-羥甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-4-基]-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮



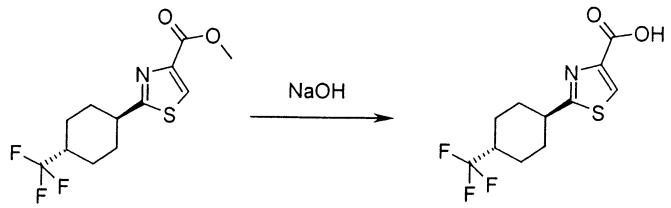
2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-4-甲酸甲基酯



5.2 克之反式-1,4-三氟甲基-環己烷羧硫代酸醯胺於 80 毫升乙醇中之溶液中逐滴添加 3.4 毫升之溴丙酮酸甲酯。形成之混合物於室溫攪拌隔夜，於減壓下濃縮，之後添加 100 毫升之乙酸乙酯。形成之懸浮液於 0℃ 攪拌 45 分鐘且濾出固體，以庚烷及二異丙基醚洗滌，產生 5.7 克之 2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-4-甲酸甲基酯的白色固體。

C12H14F3NO2S (293.31), MS(ESI): 294 ($M+H^+$)。

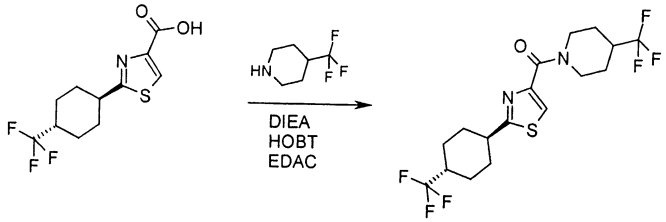
2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-4-甲酸



6.2 克之 2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-4-甲酸甲基酯於 70 毫升乙醇中之溶液於 0℃添加 32 毫升之 1M 氫氧化鈉水溶液。形成之混合物攪拌 1 小時，使溫度溫熱至室溫。添加另外 5 毫升之 1M 氫氧化鈉水溶液且混合物於室溫攪拌 15 分鐘。添加 150 毫升之水且該反應混合物以 20 毫升乙酸乙酯萃取。水層以飽和 KHSO4 水溶液酸化且以乙酸乙酯萃取數次。結合之有機萃取液以硫酸鎂乾燥，過濾並於減壓下濃縮，產生 4.6 克之 2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-4-甲酸的米黃色固體。

C11H12F3NO2S (279.28), MS(EI): 279 (M^+)。

[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-4-基]-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮

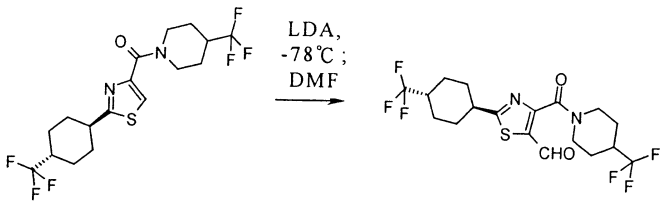


17.8 克之 2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-4-甲酸於 700 毫升之二氯甲烷中之溶液中添加 12.1 克之 4-三氟甲基

六氫吡啶鹽酸鹽、33 毫升之 N,N-二異丙基乙基胺、16 克之 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽及 1.3 克之 1-羥基苯并三唑。形成之混合物於室溫攪拌 7 小時。反應體積於減壓下濃縮成一半，混合物倒於水上並以二氯甲烷萃取。結合之有機萃取液以硫酸鎂乾燥，過濾並於減壓下濃縮。粗產物於矽膠上藉管柱層析純化(梯度係自庚烷 100 至庚烷 50/乙酸乙酯 50)，產生 22 克之 2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-4-甲酸的白色固體。

C17H20F6N2OS (414.42), MS(ESI): 415 ($M+H^+$)。

2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-羰基)-噻唑-5-甲醛

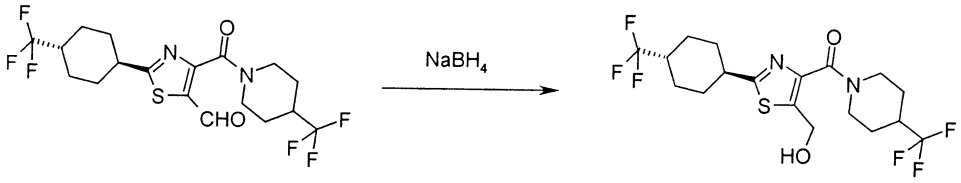


22 克之 2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-4-甲酸於 300 毫升之四氫呋喃中之溶液於–78℃逐滴添加 47.8 毫升之二異丙基胺化鋰於四氫呋喃/庚烷中之 2M 溶液。形成之混合物於–78℃攪拌 5 分鐘且添加 11.7 毫升之無水二甲基甲醯胺。形成之混合物於–78°C 攪拌 15 分鐘。添加 5 毫升之乙酸乙酯及 2 毫升之水，使溫度溫熱至室溫。該反應混合物倒於水上並以乙酸乙酯萃取。結合之有機萃取液以硫酸鎂乾燥，過濾並於減壓下濃縮。粗產物於矽膠上藉管柱層析純化(梯度係自庚烷 100 至庚烷 50/乙酸乙酯 50)，產生

16.8 克之 2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-羰基)-噻唑-5-甲醛的白色固體。

C18H20F6N2O2S (442.43), MS(ESI): 443 ($M+H^+$)。

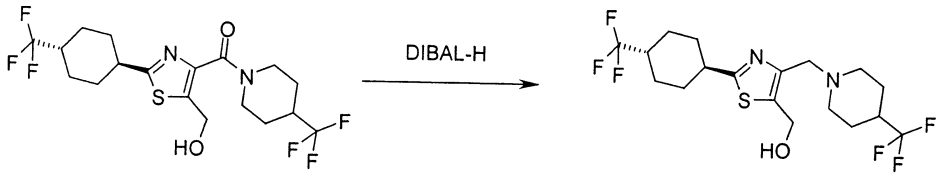
[5-羥甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-4-基]-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮



5 克之 2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-羰基)-噻唑-5-甲醛於 90 毫升之甲醇中之溶液於 0℃添加 427 毫克硼氫化鈉。形成之混合物於 0℃攪拌 15 分鐘且添加乙酸乙酯/水。該反應混合物以乙酸乙酯萃取三次。結合之有機萃取液以硫酸鎂乾燥，過濾並於減壓下濃縮，產生 5 克之[5-羥甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-4-基]-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮的無色膠狀物。

C18H22F6N2O2S (444.41), MS(ESI): 445.0 ($M+H^+$)。

[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-甲醇

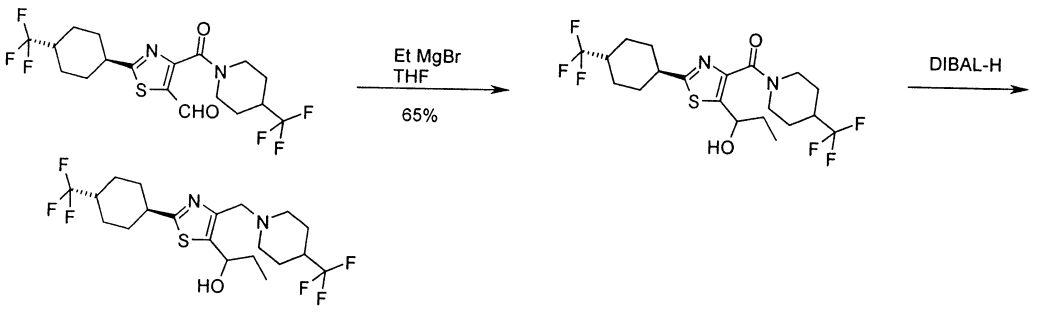


5 克之[5-羥甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑

-4-基]-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮於 50 毫升之四氫呋喃中之溶液於室溫下添加 10 毫升之氫化二異丁基鋁於四氫呋喃中之 1M 溶液。形成之混合物於室溫攪拌 30 分鐘。添加另外 11.5 毫升之氫化二異丁基鋁於四氫呋喃中之 1M 溶液且混合物於室溫攪拌 45 分鐘。因為仍殘留有起始物質，故另外添加 23 毫升之 1M 氫化二異丁基鋁溶液，混合物於室溫攪拌 1 小時。因為仍殘留有起始物質，添加另外 10 毫升之 1M 氫化二異丁基鋁溶液，且混合物於室溫攪拌 30 分鐘。於減壓下部分移除溶劑且混合物倒於 NaHSO4 及二氯甲烷之冷水溶液上。該反應混合物以二氯甲烷萃取。結合之有機萃取液以硫酸鎂乾燥，過濾並於減壓下濃縮；殘留物於二異丙基醚/庚烷中濕磨並過濾，產生 1.75 克之[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-甲醇之白色固體。

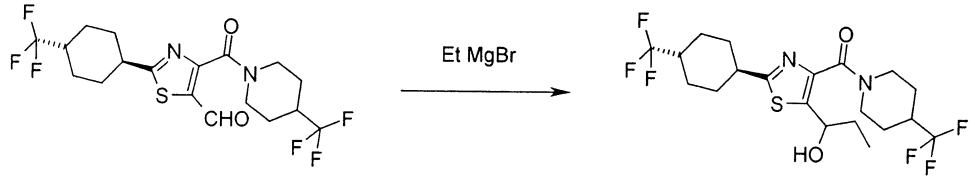
C18H24F6N2OS (430.46), MS(ESI): 431.1 ($M+H^+$)。

1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇



[5-(1-羥基-丙基)-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑

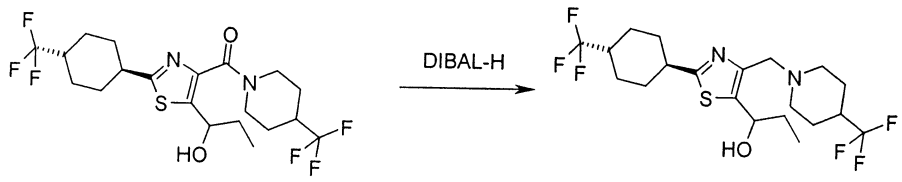
-4-基]-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮



0.67 克之 2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-羰基)-噻唑-5-甲醛於 6 毫升之四氫呋喃中之溶液於 0℃添加 1.5 毫升之 1M 溴化乙基鎂溶液。形成之混合物於 0℃攪拌 35 分鐘。添加另外 0.5 毫升之 1M 溴化乙基鎂溶液。於 0℃經 10 分鐘後，該反應混合物倒於乙酸乙酯/飽和氯化銨水溶液上並以乙酸乙酯萃取。結合之有機萃取液以硫酸鎂乾燥，過濾並於減壓下濃縮。粗產物於矽膠上藉管柱層析純化(梯度係自庚烷 99/乙酸乙酯 1 至庚烷 50/乙酸乙酯 50)，產生 0.5 克之[5-(1-羥基-丙基)-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-4-基]-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮的無色膠狀物。

C20H26F6N2O2S (472.50), MS(ESI): 473.2 ($M+H^+$)。

1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇



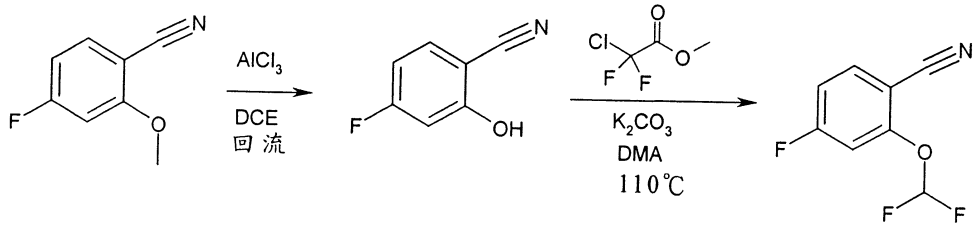
5.9 克之[5-(1-羥基-丙基)-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-4-基]-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮於 60 毫

升之四氫呋喃中之溶液於室溫下添加 15 毫升之氫化二異丁基鋁於四氫呋喃中之 1M 溶液。形成之混合物於室溫攪拌 30 分鐘。添加另外 5 毫升之氫化二異丁基鋁於四氫呋喃中之 1M 溶液，混合物於室溫攪拌 1 小時。 因為仍殘留有起始物質，另外添加 5 毫升之 1M 氫化二異丁基鋁溶液且混合物於室溫攪拌 30 分鐘。混合物倒於 NaHSO4 水溶液及二氯甲烷上並以二氯甲烷萃取。結合之有機萃取液以硫酸鎂乾燥，過濾並於減壓下濃縮。殘留物於矽膠上藉管柱層析純化(梯度係自庚烷 90/乙酸乙酯 10 至庚烷 50/乙酸乙酯 50)，產生 3.5 克之 1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇。

C20H28F6N2OS (458.51), MS(ESI): 459.1 ($M+H^+$)。

依循方法 L 之建構單元合成：

2-二氟甲氧-4-氟-苄腈



4-氟-2-甲氧-苄腈係依先前公開刊物製備：[1]

1 克之 4-氟-2-甲氧-苄腈於 15 毫升之二氯乙烷中之溶液

[1] JP9143139

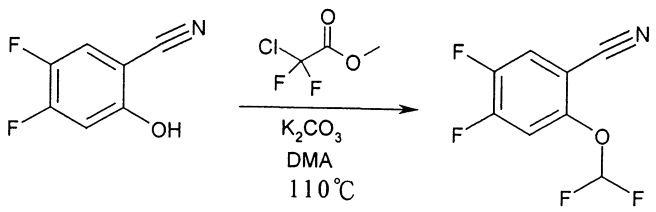
中添加 1.1 克之三氯化鋁。形成之混合物回流 1 日，之後緩緩倒入水中並以乙酸乙酯萃取。有機萃取液以 10%氫氧化鈉水溶液洗滌兩次。結合之鹼層以乙酸乙酯洗滌兩次，以濃鹽酸水溶液酸化並以乙酸乙酯萃取三次。結合之有機萃取液以水、以鹽水洗滌，以硫酸鎂乾燥，過濾並於減壓下濃縮，產生 0.78 克之 4-氟-2-羥基-苄腈的白色固體。

C7H4FNO (137.11), MS(ESI): 138.17 ($M+H^+$)。

4.6 克之 4-氟-2-羥基-苄腈於 15 毫升無水二甲基乙醯胺中之溶液中添加 6.8 克之氯二氟乙酸甲酯及 6.5 克之碳酸鉀。形成之混合物藉通以氬氣泡而脫氣且加熱至 110℃歷經 2 小時，之後添加另外 6.5 克之氯二氟乙酸甲酯及 6.5 克之碳酸鉀。形成之混合物加熱至 110℃歷經另一小時，之後於減壓下濃縮。殘留物溶於乙酸乙酯中，以一體積莫耳濃度之氫氧化鈉水溶液洗滌兩次、以水及鹽水洗滌，以硫酸鎂乾燥，過濾並於減壓下濃縮。粗產物於矽膠上藉管柱層析純化(梯度係自庚烷 100 至庚烷 80/乙酸乙酯 20)，產生 4.78 克之 2-二氟甲氧-4-氟-苄腈的帶黃色液體。

C8H4F3NO (187.12), MS(ESI): 188.0 ($M+H^+$)。

2-二氟甲氧-4,5-二氟-苄腈



1 克之市售 4,5-二氟-2-羥基-苄腈於 5 毫升之無水二甲

基乙醯胺中之溶液中添加 1.3 克之氯二氟乙酸甲酯及 1.28 克之碳酸鉀。形成之混合物藉通以氬氣泡而脫氣且加熱至 110℃歷經 1.5 小時，之後於減壓下濃縮。殘留物溶於乙酸乙酯中，以一體積莫耳濃度之氫氧化鈉水溶液洗滌兩次、以水及鹽水洗滌，以硫酸鎂乾燥，過濾並於減壓下濃縮。粗產物於矽膠上藉管柱層析純化(梯度係自庚烷 100 至庚烷 80/乙酸乙酯 20)，產生 0.42 克之 2-二氟甲氧-4,5-二氟-苄腈的帶黃色液體。

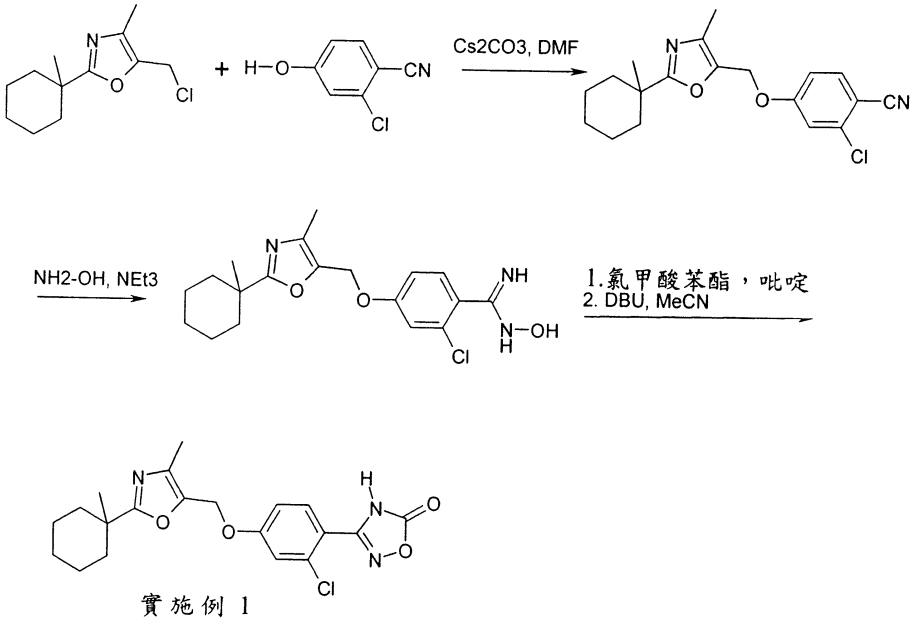
C8H3F4NO (205.11), MS(EI): 205 (M^+)。

以下實施例係依方法 A 製備：

【實施方式】

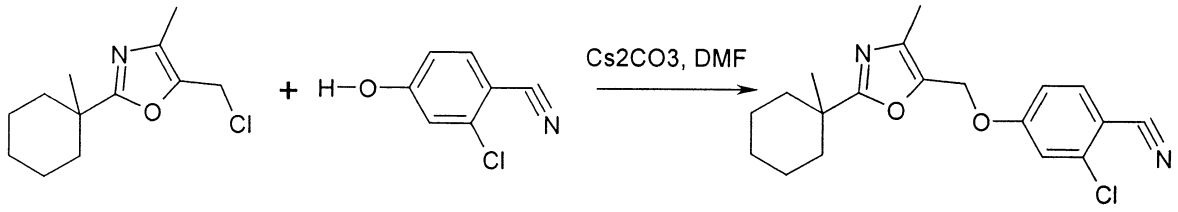
實施例 1

3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-噁唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



實施例 1

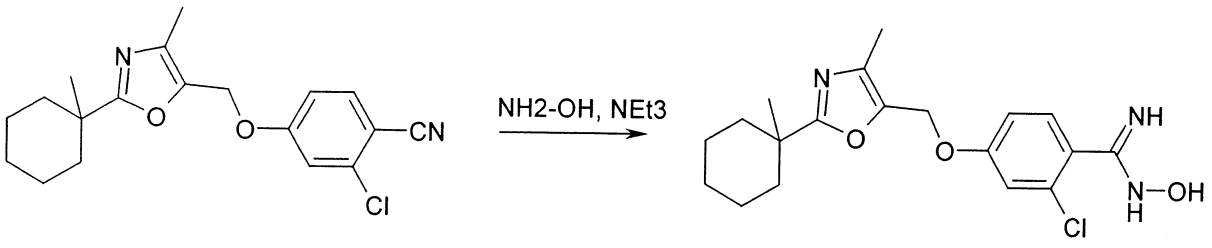
2-氯-4-[4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-噁唑-5-基甲氧]-苄腈



1.70 克 2-氯-4-羥基-苄腈於 25 毫升二甲基甲醯胺中之溶液中添加 1.68 克 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-噁唑及 4.80 克碳酸銫。混合物於室溫攪拌隔夜。之後添加 100 毫升之乙酸乙酯，混合物以 40 毫升水及鹽水洗滌且隨後以 MgSO4 乾燥。於真空中移除溶劑。形成之粗製物質藉逆相 HPLC 純化，得到 1.24 克之 2-氯-4-[4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-噁唑-5-基甲氧]-苄腈的非晶型冷凍乾燥物。

C19H21ClN2O2 (344.84), MS(ESI): 345.2 (M+H+)。

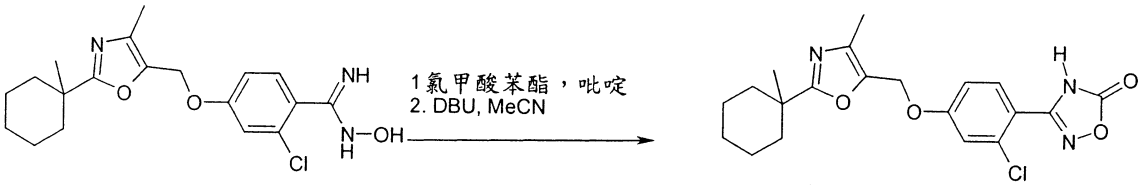
2-氯-N-羥基-4-[4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-噁唑-5-基甲氧]-苯甲脒



1.24 克 2-氯-4-[4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-噁唑-5-基甲氧]-苄腈溶解於 20 毫升四氫呋喃與 20 毫升甲醇之混合物中。添加 5.0 克羥基胺鹽酸鹽，之後添加 10.0 毫升三乙基胺。該反應混合物於 65℃攪拌隔夜。於真空中移除溶劑且形成之殘留物倒入水中並以乙酸乙酯萃取五次。結合之有機萃取液以鹽水洗滌，以 MgSO4 乾燥且於真空中蒸發溶劑，得到 1.39 克 2-氯-N-羥基-4-[4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-噁唑-5-基甲氧]-苯甲脒之油。

C19H24ClN3O3 (377.87), MS(ESI): 378.2 (M+H+)。

3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-噁唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



實施例 1

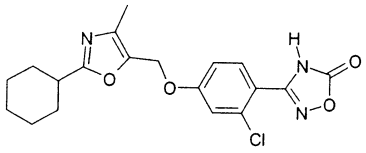
1.39 克 2-氯-N-羥基-4-[4-甲基-2-(1-甲基-環己基)-噁唑-5-基甲氧]-苯甲脒溶解於 10 毫升二氯甲烷中。添加 0,36 毫升吡啶及 0,56 毫升氯甲酸苯酯且混合物於室溫攪拌十分鐘。混合物藉添加 30 毫升乙腈加以稀釋且添加 2,75 毫升 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯。混合物於室溫攪拌 10 分鐘。混合物於真空中蒸發且形成之粗製物藉逆相 HPLC 純化，得到 950 毫克 3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(1-甲基-環己

基)-噁唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮的非晶型冷凍乾燥物。

C20H22ClN3O4 (403.87), MS(ESI): 404.1 ($M+H^+$)。

實施例 2

3-[2-氯-4-(2-環己基-4-甲基-噁唑-5-基甲氧)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



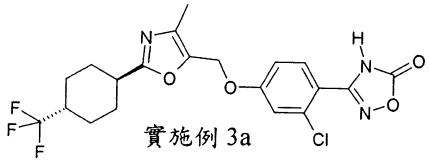
根據實施例 1 所述方法，自 5-氯甲基-2-環己基-4-甲基-噁唑及市售 2-氯-4-羥基-苄腈製得 3-[2-氯-4-(2-環己基-4-甲基-噁唑-5-基甲氧)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

C19H20ClN3O4 (389.84), MS (ESI): 390.2 ($M+H^+$)。

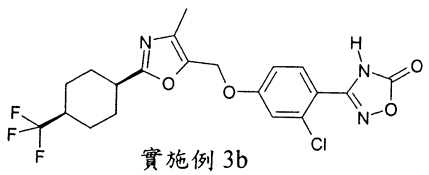
實施例 3

3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噁唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮 3a 及

3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(順式-1,4-三氟甲基-環己基)-噁唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮 3b



實施例 3a



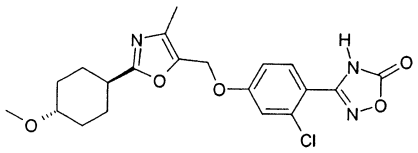
實施例 3b

根據實施例 1 所述方法，自 5-氯甲基-4-甲基-2-(順式/

反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噁唑製得順式與反式 3-[2-氯-4-(2-環己基-4-甲基-噁唑-5-基甲氧)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮之混合物。非鏡像異構物係藉著於對掌相 Chiralpak AD-H/45 上層析而分離，正庚烷:乙醇:甲醇 = 10:1:1+o.1 % 三氟乙酸，得到 3-{2-氯-4-[反式-1,4-甲基-2-(4-三氟甲基-環己基)-噁唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮 3a [C20H19ClF3N3O4 (457.84), MS (ESI): 458.1 ($M+H^+$), Rt = 48.4 min]及 3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(順式-1,4-三氟甲基-環己基)-噁唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮 3b [C20H19ClF3N3O4 (457.84), MS (ESI): 458.1 ($M+H^+$), Rt = 8.6 min]。

實施例 4

3-{2-氯-4-[2-(反式-1,4-甲氧-環己基)-4-甲基-噁唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

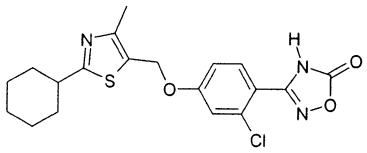


根據實施例 1 所述方法，自 5-氯甲基-2-(反式-1,4-甲氧-環己基)-4-甲基-噁唑及市售 2-氯-4-羥基-苄腈製得 3-{2-氯-4-[2-(反式-1,4-甲氧-環己基)-4-甲基-噁唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

C20H22ClN3O5 (419.87), MS (ESI): 420.1 ($M+H^+$)。

實施例 5

3-[2-氯-4-(2-環己基-4-甲基-噻唑-5-基甲氧)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

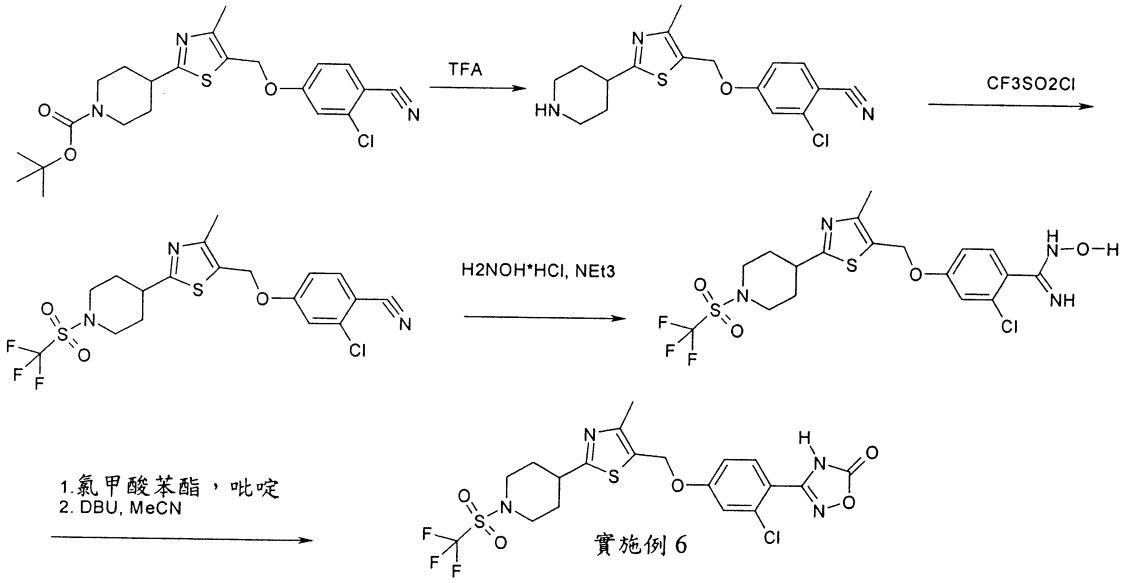


根據實施例 1 所述方法，自 5-氯甲基-2-環己基-4-甲基-噻唑及市售 2-氯-4-羥基-苄腈製得 3-[2-氯-4-(2-環己基-4-甲基-噻唑-5-基甲氧)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

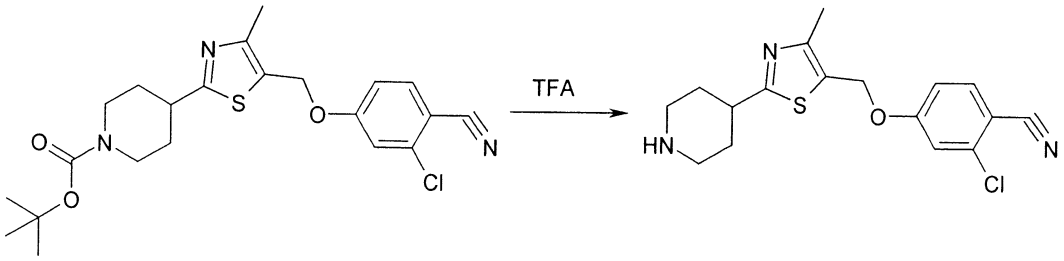
C19H20ClN3O3S (405.91), MS (ESI): 406.1 ($M+H^+$)。

實施例 6

3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(1-三氟甲磺醯基-六氫吡啶-4-基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



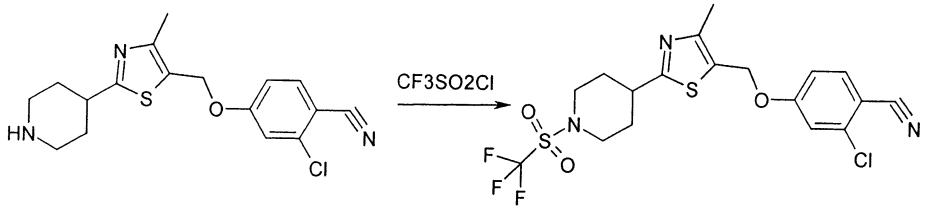
2-氯-4-(4-甲基-2-六氫吡啶-4-基-噻唑-5-基甲氧)-苄腈



4.5 克 4-[5-(3-氯-4-氰基-苯氧甲基)-4-甲基-噻唑-2-基]-六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(根據實施例 1 所述方法，衍生自 4-(5-氯甲基-4-甲基-噻唑-2-基)-六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯及市售 2-氯-4-羥基-苄腈)溶解於 100 毫升二氯甲烷中。添加 20 毫升三氟乙酸且該反應混合物於室溫攪拌一小時。於真空中移除溶劑且殘留物溶解於 200 毫升乙酸乙酯中，以飽和 NaHCO3 溶液洗滌三次且隨後以 MgSO4 乾燥。於真空中移除溶劑，得到 3.5 克 2-氯-4-(4-甲基-2-六氫吡啶-4-基-噻唑-5-基甲氧)-苄腈之無色固體。

C17H18ClN3OS (347.87), MS (ESI): 348.0 ($M+H^+$)。

2-氯-4-[4-甲基-2-(1-三氟甲磺醯基-六氫吡啶-4-基)-噻唑-5-基甲氧]-苄腈

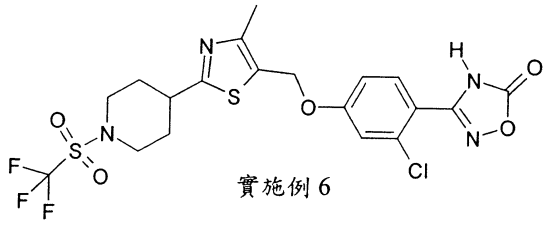


500 毫克 2-氯-4-(4-甲基-2-六氫吡啶-4-基-噻唑-5-基甲氧)-苄腈溶解於 20 毫升二氯甲烷中。添加 0.25 毫升 N,N-二異丙基乙基胺及 50 毫克二甲基胺基吡啶。之後將 0.26 毫升三氟甲磺醯氯添加於冰冷反應混合物中。移除冷卻浴

且該反應混合物於室溫攪拌隔夜。該反應混合物以 10 毫升飽和 NaHCO3 溶液洗滌且隨後以 MgSO4 乾燥。於真空中移除溶劑。形成之粗製物質藉逆相 HPLC 純化，得到 350 毫克 2-氯-4-[4-甲基-2-(1-三氟甲磺醯基-六氫吡啶-4-基)-噻唑-5-基甲氧]-苄腈之非晶型固體。

C18H17ClF3N3O3S2 (479.93), MS (ESI): 479.9 ($M+H^+$)。

3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(1-三氟甲磺醯基-六氫吡啶-4-基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



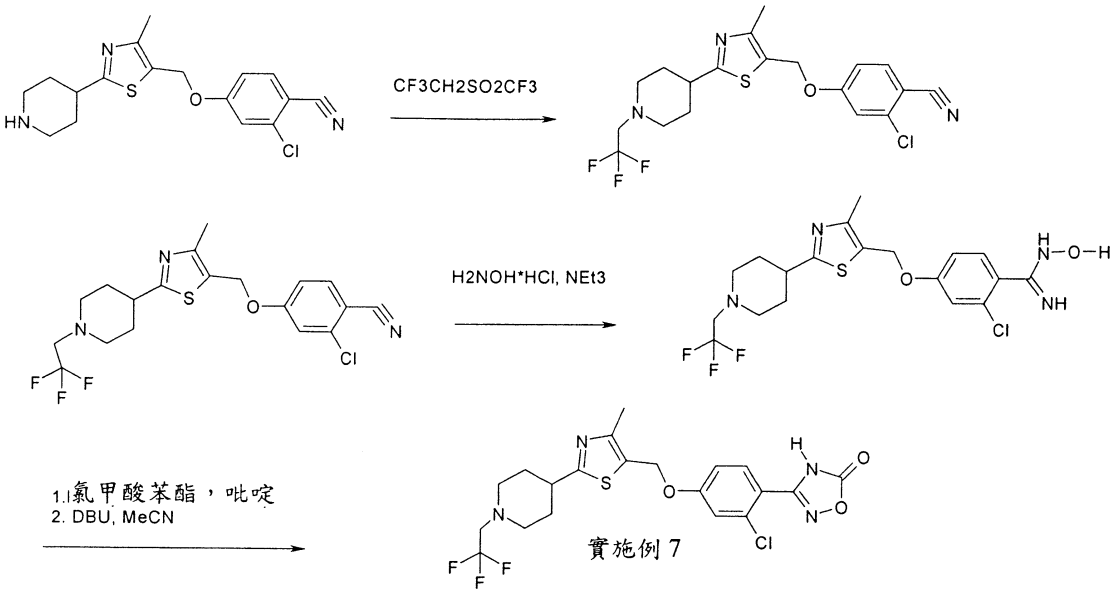
實施例 6

根據實施例 1 所述方法，自 2-氯-4-[4-甲基-2-(1-三氟甲磺醯基-六氫吡啶-4-基)-噻唑-5-基甲氧]-苄腈製得 3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(1-三氟甲磺醯基-六氫吡啶-4-基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

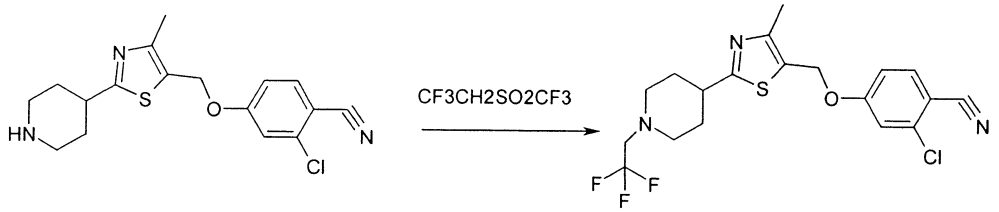
C19H18ClF3N4O5S2 (538.96), MS (ESI): 539.3 ($M+H^+$)。

實施例 7

3-(2-氯-4-{4-甲基-2-[1-(2,2,2-三氟-乙基)-六氫吡啶-4-基]-噻唑-5-基甲氧}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



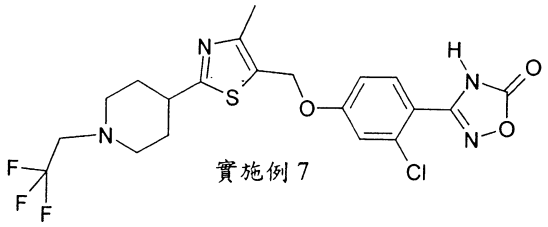
2-氯-4-{4-甲基-2-[1-(2,2,2-三氟-乙基)-六氫吡啶-4-基]-噻唑-5-基甲氧}-苄腈



710 毫克 2-氯-4-(4-甲基-2-六氫吡啶-4-基-噻唑-5-基甲氧)-苄腈溶解於 20 毫升四氫呋喃中。添加 0.55 毫升 N,N-二異丙基乙基胺及 710 毫克三氟甲磺酸 2,2,2-三氟乙酯，該反應混合物於回流下加熱兩小時。冷卻之反應混合物藉添加 100 毫升乙酸乙酯加以稀釋，以 20 毫升水及鹽水洗滌，之後以 MgSO4 乾燥。於真空中移除溶劑得到 1.0 克粗製 2-氯-4-{4-甲基-2-[1-(2,2,2-三氟-乙基)-六氫吡啶-4-基]-噻唑-5-基甲氧}-苄腈。

C19H19ClF3N3OS (429.89), MS (ESI): 430.0 ($M+H^+$)。

3-(2-氯-4-{4-甲基-2-[1-(2,2,2-三氟-乙基)-六氫吡啶-4-基]-噻唑-5-基甲氧}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



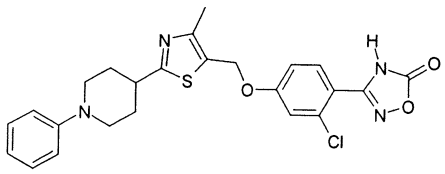
實施例 7

根據實施例 1 所述方法，自 2-氯-4-{4-甲基-2-[1-(2,2,2-三氟-乙基)-六氫吡啶-4-基]-噻唑-5-基甲氧}-苄腈製得 3-(2-氯-4-{4-甲基-2-[1-(2,2,2-三氟-乙基)-六氫吡啶-4-基]-噻唑-5-基甲氧}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

C20H20ClF3N4O3S (488.92), MS (ESI): 489.1 ($M+H^+$)。

實施例 8

3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(1-苯基-六氫吡啶-4-基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

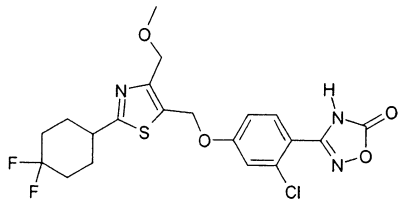


根據實施例 1 所述方法，自 4-(5-氯甲基-4-甲基-噻唑-2-基)-1-苯基-六氫吡啶及市售 2-氯-4-羥基-苄腈製得 3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(1-苯基-六氫吡啶-4-基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

C24H23ClN4O3S (482.99), MS (ESI): 483.4 ($M+H^+$)。

實施例 9

3-{2-氯-4-[2-(4,4-二氟-環己基)-4-甲氧甲基-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

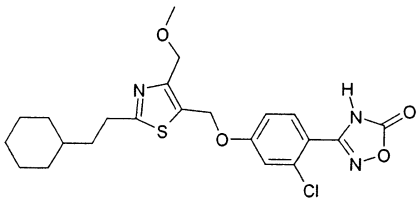


根據實施例 1 所述方法，自 5-氯甲基-2-(4,4-二氟-環己基)-4-甲氧甲基-噻唑及市售 2-氯-4-羥基-苄腈製得 3-{2-氯-4-[2-(4,4-二氟-環己基)-4-甲氧甲基-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

C20H20ClF2N3O4S (471.91), MS (ESI): 472.4 ($M+H^+$)。

實施例 10

3-{2-氯-4-[2-(2-環己基-乙基)-4-甲氧甲基-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

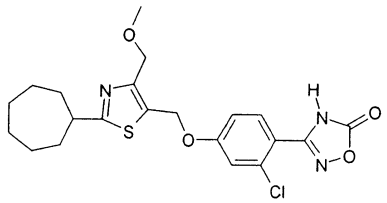


根據實施例 1 所述方法，自 5-氯甲基-2-(2-環己基-乙基)-4-甲氧甲基-噻唑及市售 2-氯-4-羥基-苄腈製得 3-{2-氯-4-[2-(2-環己基-乙基)-4-甲氧甲基-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

C22H26ClN3O4S (463.99), MS (ESI): 464.4 ($M+H^+$)。

實施例 11

3-[2-氯-4-(2-環庚基-4-甲氧甲基-噻唑-5-基甲氧)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

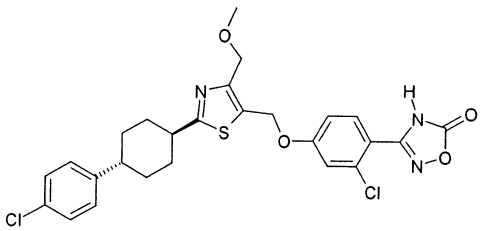


根據實施例 1 所述方法，自 5-氯甲基-2-環庚基-4-甲氧甲基-噻唑 及市售 2-氯-4-羥基-苄腈製得 3-[2-氯-4-(2-環庚基-4-甲氧甲基-噻唑-5-基甲氧)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

C21H24ClN3O4S (449.96), MS (ESI): 450.5 ($M+H^+$)。

實施例 12

反式-3-(2-氯-4-{2-[4-(4-氯-苯基)-環己基]-4-甲氧甲基-噻唑-5-基甲氧}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

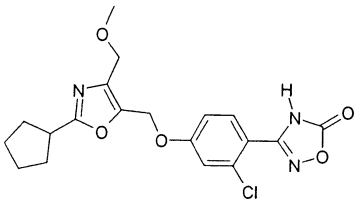


根據實施例 1 所述方法，自反式-5-氯甲基-2-[4-(4-氯-苯基)-環己基]-4-甲氧甲基-噻唑及市售 2-氯-4-羥基-苄腈製得反式-3-(2-氯-4-{2-[4-(4-氯-苯基)-環己基]-4-甲氧甲基-噻唑-5-基甲氧}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

C26H25Cl2N3O4S (546.48), MS (ESI): 546.4 ($M+H^+$)。

實施例 13

3-[2-氯-4-(2-環戊基-4-甲氧甲基-噁唑-5-基甲氧)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

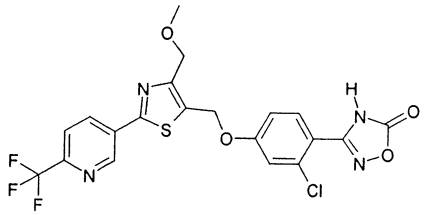


根據實施例 1 所述方法，自 5-氯甲基-2-環戊基-4-甲氧甲基-噁唑及市售 2-氯-4-羥基-苄腈製得 3-[2-氯-4-(2-環戊基-4-甲氧甲基-噁唑-5-基甲氧)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

C19H20ClN3O5 (405.84), MS (ESI): 406.1 ($M+H^+$)。

實施例 14

3-{2-氯-4-[4-甲氧甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

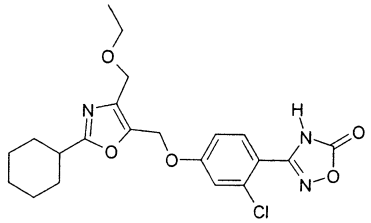


根據實施例 1 所述方法，自 5-(5-氯甲基-4-甲氧甲基-噻唑-2-基)-2-三氟甲基-吡啶及市售 2-氯-4-羥基-苄腈製得 3-{2-氯-4-[4-甲氧甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

C20H14ClF3N4O4S (498.87), MS (ESI): 499.3 ($M+H^+$)。

實施例 15

3-[2-氯-4-(2-環己基-4-乙氧甲基-噁唑-5-基甲氧)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

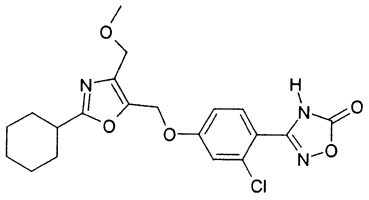


根據實施例 1 所述方法，自 5-氯甲基-2-環己基-4-乙氧甲基-噁唑及市售 2-氯-4-羥基-苄腈製得 3-[2-氯-4-(2-環己基-4-乙氧甲基-噁唑-5-基甲氧)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

$C_{21}H_{24}ClN_3O_5$ (433.90), MS (ESI): 434.2 ($M+H^+$)。

實施例 16

3-[2-氯-4-(2-環己基-4-甲氧甲基-噁唑-5-基甲氧)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

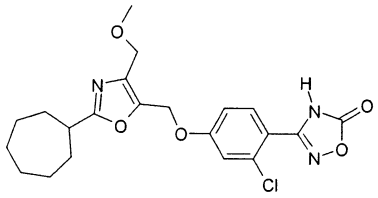


根據實施例 1 所述方法，自 5-氯甲基-2-環己基-4-甲氧甲基-噁唑及市售 2-氯-4-羥基-苄腈製得 3-[2-氯-4-(2-環己基-4-甲氧甲基-噁唑-5-基甲氧)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

$C_{20}H_{22}ClN_3O_5$ (419.87), MS (ESI): 420.1 ($M+H^+$)。

實施例 17

3-[2-氯-4-(2-環庚基-4-甲氧甲基-噁唑-5-基甲氧)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



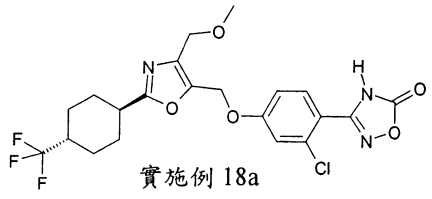
根據實施例 1 所述方法，自 5-氯甲基-2-環庚基-4-甲氧甲基-噁唑及市售 2-氯-4-羥基-苄腈製得 3-[2-氯-4-(2-環庚基-4-甲氧甲基-噁唑-5-基甲氧)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

C21H24ClN3O5 (433.90), MS (ESI): 434.1 ($M+H^+$)。

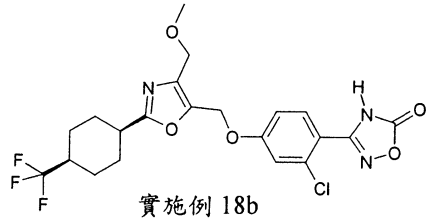
實施例 18

反式-3-{2-氯-4-[4-甲氧甲基-2-(4-三氟甲基-環己基)-噁唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮 18a 及

順式-3-{2-氯-4-[4-甲氧甲基-2-(4-三氟甲基-環己基)-噁唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮 18b



實施例 18a



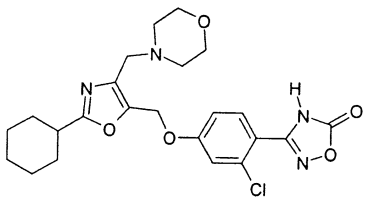
實施例 18b

根據實施例 1 所述方法，自順式/反式-5-氯甲基-4-甲氧甲基-2-(4-三氟甲基-環己基)-噁唑製得順式與反式 3-{2-氯-4-[4-甲氧甲基-2-(4-三氟甲基-環己基)-噁唑-5-基甲氧]-

苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮之混合物。非鏡像異構物係藉著於對掌相 Chiralpak AD-H/45 上層析而分離，正庚烷:甲醇:乙醇 = 10:1:1 + 0.1 % 三氟乙酸，得到反式-3-{2-氯-4-[4-甲氧甲基-2-(4-三氟甲基-環己基)-噁唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮 18a [C21H21ClF3N3O5 (487.87), MS (ESI): 488.2 ($M+H^+$), Rt = 24.5 min]及順式-3-{2-氯-4-[4-甲氧甲基-2-(4-三氟甲基-環己基)-噁唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮 18b [C21H21ClF3N3O5 (487.87), MS (ESI): 488.2 ($M+H^+$), Rt = 8.0 min]。

實施例 19

3-[2-氯-4-(2-環己基-4-嗎福啉-4-基甲基-噁唑-5-基甲氧)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



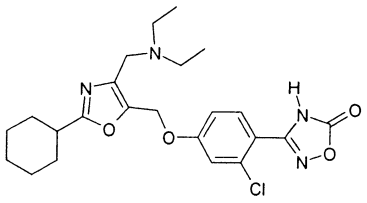
根據實施例 1 所述方法，自 4-(5-氯甲基-2-環己基-噁唑-4-基甲基)-嗎福啉及市售 2-氯-4-羥基-苄腈製得 3-[2-氯-4-(2-環己基-4-嗎福啉-4-基甲基-噁唑-5-基甲氧)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

C23H27ClN4O5 (474.95), MS (ESI): 475.22 ($M+H^+$)。

實施例 20

3-[2-氯-4-(2-環己基-4-二乙基胺基甲基-噁唑-5-基甲氧)-苯

基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

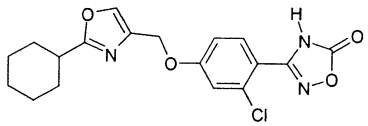


根據實施例 1 所述方法，自(5-氯甲基-2-環己基-噁唑-4-基甲基)-二乙基-胺及市售 2-氯-4-羥基-苄腈製得 3-[2-氯-4-(2-環己基-4-二乙基胺基甲基-噁唑-5-基甲氧)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

C23H29ClN4O4 (460.96), MS (ESI): 461.2 ($M+H^+$)。

實施例 21

3-[2-氯-4-(2-環己基-噁唑-4-基甲氧)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



根據實施例 1 所述方法，自 2-環己基-4-碘甲基-噁唑[2]及市售 2-氯-4-羥基-苄腈製得 3-[2-氯-4-(2-環己基-噁唑-4-基甲氧)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

C18H18ClN3O4 (375.81), MS (ESI): 376.1 ($M+H^+$)。

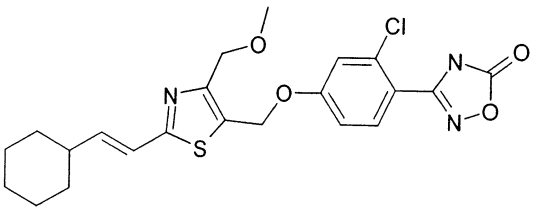
實施例 22

3-{2-氯-4-[2-(2-環己基-乙烯基)-4-甲氧甲基-噻唑-5-基甲

---

[2] WO 2004075815

氧]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

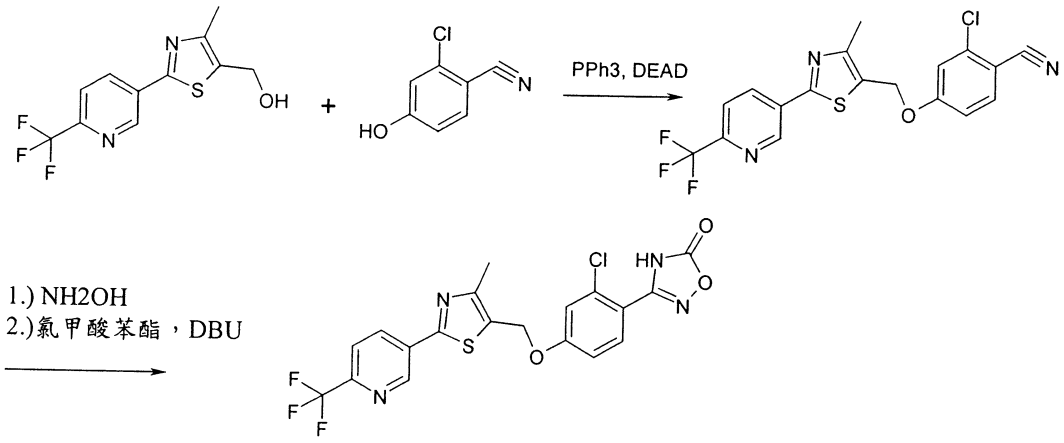


根據實施例1所述方法，自5-氯甲基-2-(2-環己基-乙烯基)-4-甲氧甲基-噻唑及市售2-氯-4-羥基-苄腈製得3-{2-氯-4-[2-(2-環己基-乙烯基)-4-甲氧甲基-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

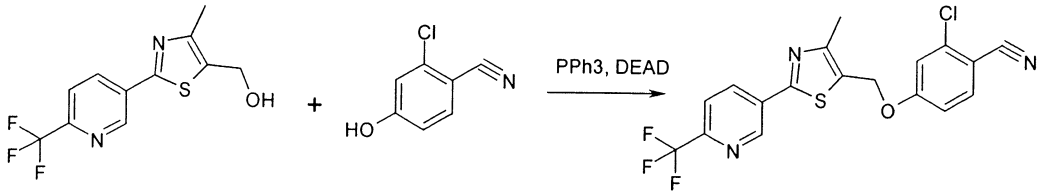
C22H24ClN3O4S (461.97), MS (ESI): 462.1 ($M+H^+$)。

實施例23

3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



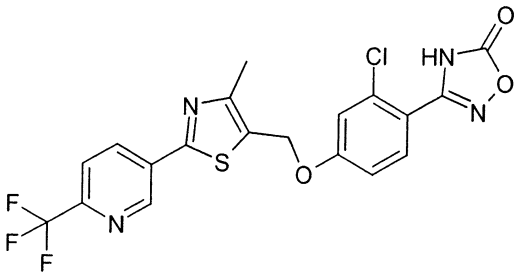
2-氯-4-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基甲氧]-苄腈



2.76 克[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-甲醇、2.06 克 2-氯-4-羥基苄腈及 3.03 克三苯膦於 30 毫升四氫呋喃中之冰冷溶液中添加 1.74 毫升偶氮二甲酸二乙酯。反應混合物於室溫攪拌隔夜。添加 0.56 毫升 30% H2O2 且該反應混合物藉添加 200 毫升二乙醚加以稀釋。有機層以 50 毫升 1N NaOH 及 50 毫升水洗滌，以 MgSO4 乾燥。於真空中移除溶劑。形成之殘留物藉逆相 HPLC 純化，得到 2.02 克 2-氯-4-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基甲氧]-苄腈之冷凍乾燥物。

C18H11ClF3N3OS (409.82), MS (ESI): 410.1 ($M+H^+$)。

3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

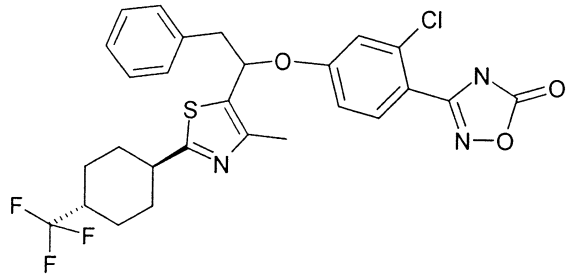


根據實施例 1 所述方法，自 2-氯-4-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基甲氧]-苄腈製得 3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

C19H12ClF3N4O3S (468.84), MS (ESI): 469.2 ($M+H^+$)。

實施例 24

3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-2-苯基-乙氧}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



根據實施例 1 所述方法，自 2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-2-苯基-乙氧}-苄腈 (根據實施例 23 所述之方法，衍生自 1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-2-苯基-乙醇及 2-氯-4-羥基苄腈)製得 3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-2-苯基-乙氧}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

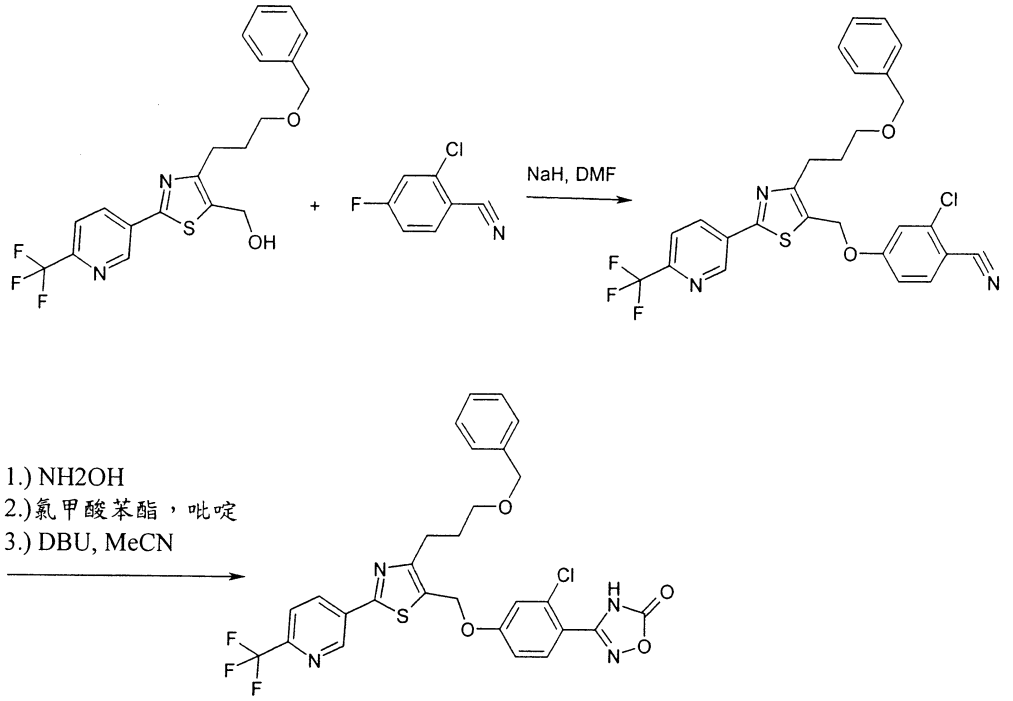
該消旋混合物藉著於對掌相(Chiralpak AD-H/39)上層析而分離成其鏡像異構物，溶離劑正庚烷：丙醇：乙醇=8:1:1，Rt = 7.13 min 及 9.94 min。

C27H25ClF3N3O3S (564.03), MS (ESI): 564.33 ($M+H^+$)。

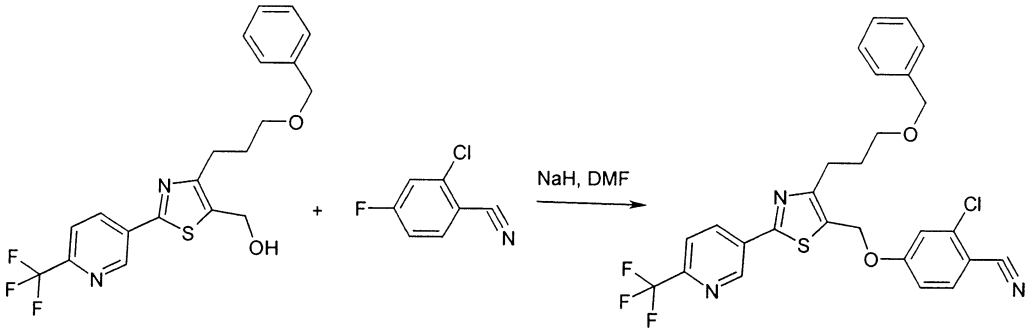
以下實施例係根據方法 D 製備：

實施例 25

3-{4-[4-(3-苄氧-丙基)-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基甲氧]-2-氯-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



4-[4-(3-苄氧-丙基)-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基甲氧]-2-氯-苄腈

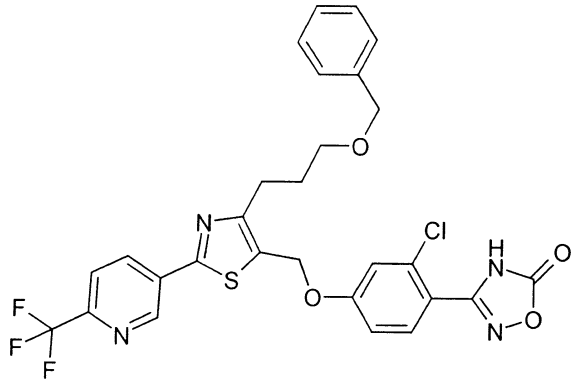


1.44 克[4-(3-苄氧-丙基)-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-甲醇溶解於 15 毫升二甲基甲醯胺中。添加 231 毫克氫化鈉(95%)且該反應混合物於室溫攪拌。三十分鐘後，添加 549 毫克 2-氯-4-氟苄腈且該反應混合物於室溫攪拌一小時。之後反應藉添加 20 毫升水而中止，以每份 50 毫升之甲基第三丁基醚萃取三次。結合之有機相以 MgSO4 乾燥。於真空中移除溶劑。形成之殘留物藉逆相 HPLC 純化，得

到 641 毫克 4-[4-(3-苄氧-丙基)-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基甲氧]-2-氯-苄腈之黃色冷凍乾燥物。

C27H21ClF3N3O2S (544.0), MS (ESI): 544.2 ($M+H^+$), Rf(正庚烷:乙酸乙酯 = 1:1) = 0.66。

3-{4-[4-(3-苄氧-丙基)-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基甲氧]-2-氯-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

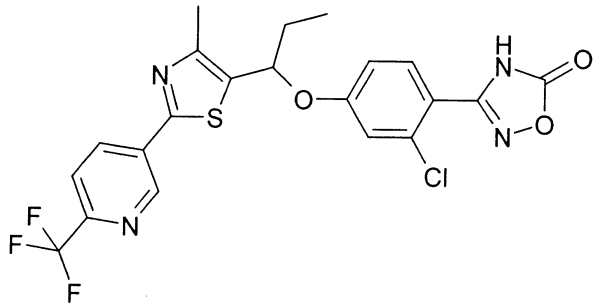


根據實施例 1 所述方法，自 4-[4-(3-苄氧-丙基)-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基甲氧]-2-氯-苄腈製得 3-{4-[4-(3-苄氧-丙基)-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基甲氧]-2-氯-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

C28H22ClF3N4O4S (603.02), MS (ESI): 603.3 ($M+H^+$)。

實施例 26

3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

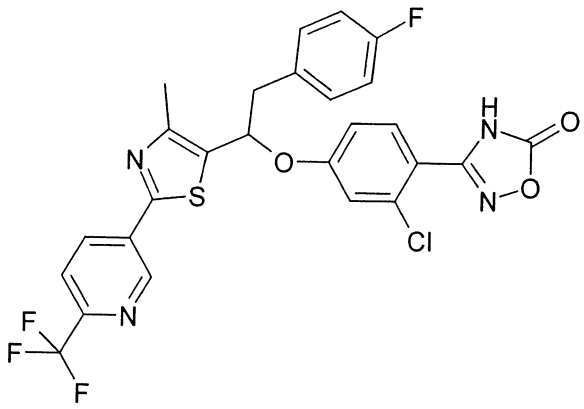


根據實施例 1 所述方法，自 2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丙氧}-苄腈(根據實施例 25 所述之方法，衍生自 1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇及 2-氯-4-氟苄腈)製得 3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

C21H16ClF3N4O3S (496.90), MS (ESI): 497.1 ($M+H^+$)。

實施例 27

3-(2-氯-4-{2-(4-氟-苯基)-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



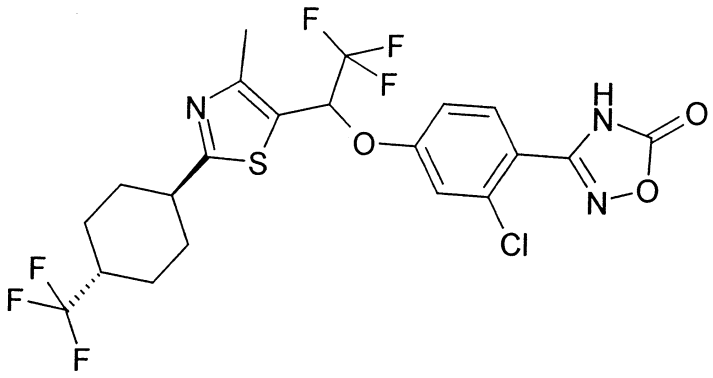
根據實施例 1 所述方法，自 2-氯-4-{2-(4-氟-苯基)-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧}-苄腈

(根據實施例 25 所述之方法，衍生自 2-(4-氟-苯基)-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙醇及 2-氯-4-氟苄腈)製得 3-(2-氯-4-{2-(4-氟-苯基)-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

C26H17ClF4N4O3S (576,96), MS (ESI): 577.0 ($M+H^+$)。

實施例 28

3-(2-氯-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-乙氧}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

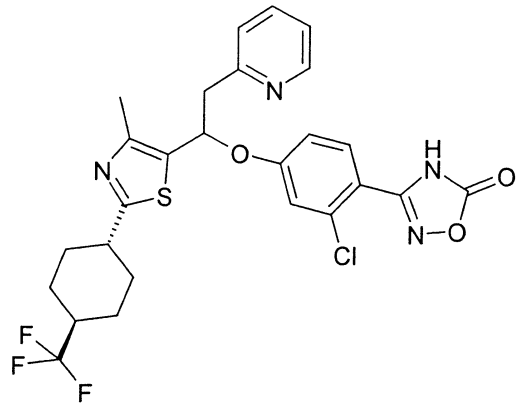


根據實施例 1 所述方法，自 2-氯-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-乙氧}-苄腈(根據實施例 25 所述之方法，衍生自 2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-乙醇及 2-氯-4-氟苄腈)製得 3-(2-氯-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-乙氧}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

C21H18ClF6N3O3S (541,90), MS (ESI): 542.1 ($M+H^+$)。

實施例 29

3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-2-吡啶-2-基-乙氧}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



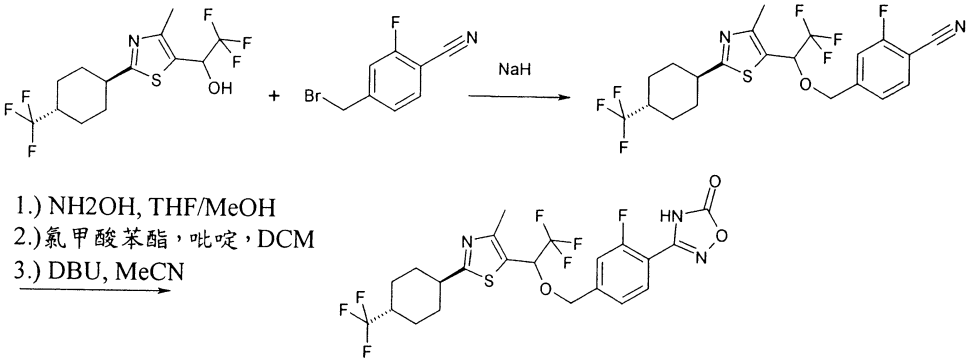
根據實施例 1 所述方法，自 2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-2-吡啶-2-基-乙氧}-苄腈(根據實施例 25 所述之方法，衍生自 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-2-吡啶-2-基-乙醇及 2-氯-4-氟苄腈)製得 3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-2-吡啶-2-基-乙氧}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

C26H24ClF3N4O3S (565.02), MS (ESI): 565.2 ($M+H^+$)。

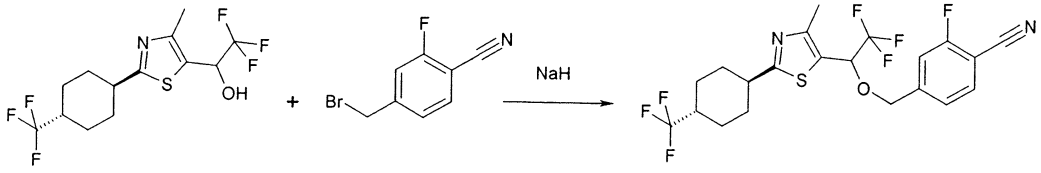
以下實施例係根據方法 E 製備：

實施例 30

3-(2-氟-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



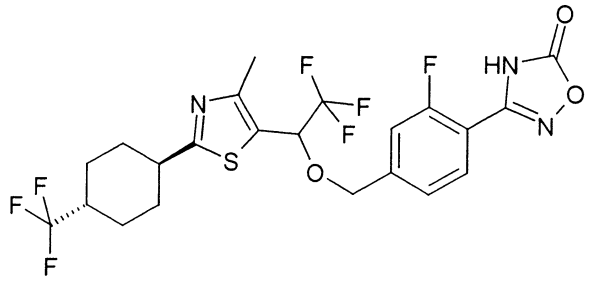
2-氟-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-苄腈



800 毫克 2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-乙醇及 493 毫克 4-溴甲基-2-氟-苄腈溶解於 25 毫升二甲基甲醯胺中且於冰浴中冷卻。於 0℃下添加 116 毫克氫化鈉(95%)。移除冷卻浴且反應混合物於室溫攪拌一小時。之後添加 10 毫升水且反應以每份 30 毫升之乙酸乙酯萃取三次。結合之有機層以 MgSO4 乾燥。於真空中移除溶劑。形成之殘留物藉逆相 HPLC 純化，得到 550 毫克 2-氟-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-苄腈。

C21H19F7N2OS (480.45), MS (ESI): 481.2 ($M+H^+$)。

3-(2-氟-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

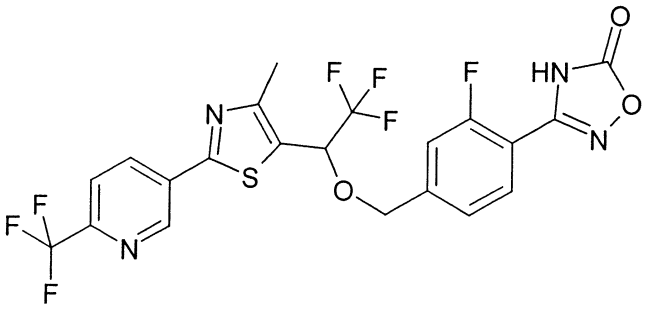


根據實施例 1 所述方法，自 2-氟-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-苄腈製得 3-(2-氟-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

C22H20F7N3O3S (539.48), MS (ESI): 540.2 ($M+H^+$)。

實施例 31

3-(2-氟-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



根據實施例 1 所述方法，自 2-氟-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-苄腈(根據實施例 30 所述之方法，衍生自 2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙醇及 4-溴甲基-2-氟-苄腈)製得 3-(2-氟-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲

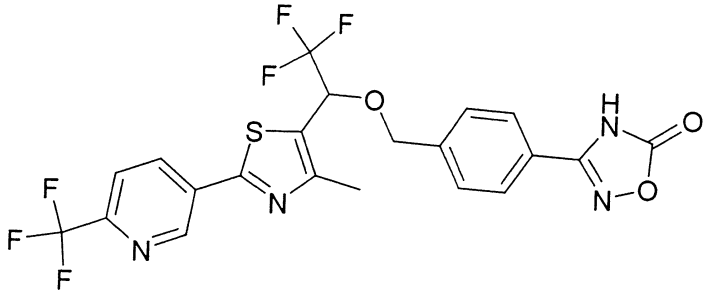
基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

該消旋混合物係藉著於對掌相(Chiralpak AD-H/44)上層析而分離成其鏡像異構物，溶離劑正庚烷：丙醇：乙醇=8:1:1 (以 0.1%三氟乙酸預先處理該管柱)。Rt = 9.51 min 及 11.49 min。

C21H13F7N4O3S (534.42), MS (ESI): 535.2 ($M+H^+$)。

實施例 32

3-(4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

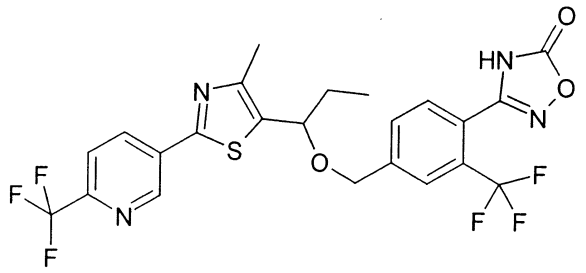


根據實施例 1 所述方法，自 4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-苄腈(根據實施例 30 所述之方法，衍生自 2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙醇及市售 4-溴甲基-苄腈)製得 3-(4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

C21H14F6N4O3S (516.43), MS (ESI): 517.1 ($M+H^+$)。

實施例 33

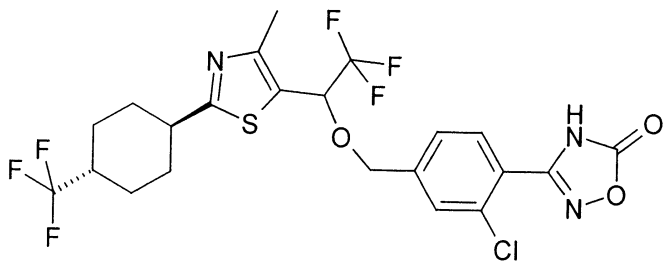
3-(4-{1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丙氧甲基}-2-三氟甲基-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



根據實施例 1 所述方法，自 4-{1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丙氧甲基}-2-三氟甲基-苄腈(根據實施例 30 所述之方法，衍生自 1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇及 4-溴甲基-2-三氟甲基-苄腈)製得 3-(4-{1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丙氧甲基}-2-三氟甲基-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。C23H18F6N4O3S (544.48), MS (ESI): 545.1 ($M+H^+$)。

實施例 34

3-(2-氯-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



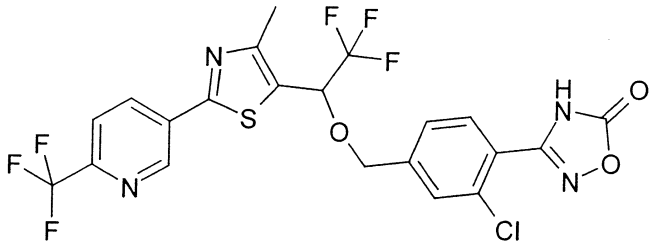
根據實施例 1 所述方法，自 2-氯-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-苄腈(根

據實施例 30 所述之方法，衍生自 2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-乙醇及 4-溴甲基-2-氯-苄腈)製得 3-(2-氯-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

C22H20ClF6N3O3S (555.93), MS (ESI): 556.0 ($M+H^+$)。

實施例 35

3-(2-氯-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

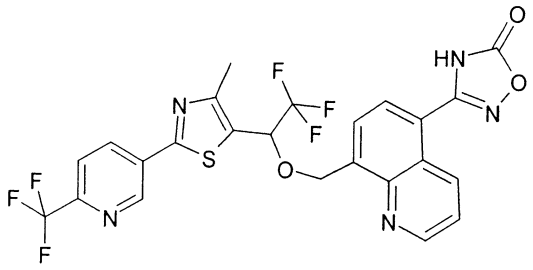


根據實施例 1 所述方法，自 2-氯-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-苄腈(根據實施例 30 所述之方法，衍生自 2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙醇及 4-溴甲基-2-氯-苄腈)製得 3-(2-氯-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

C21H13ClF6N4O3S (550.87), MS (ESI): 550.97 ($M+H^+$)。

實施例 36

3-(8-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-喹啉-5-基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

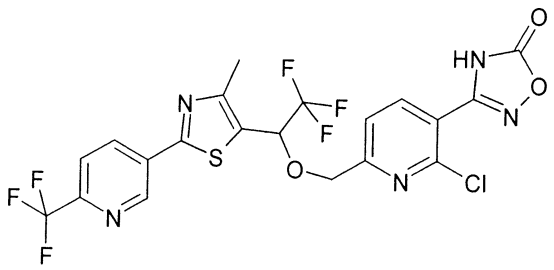


根據實施例 1 所述方法，自 8-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-喹啉-5-甲腈(根據實施例 30 所述之方法，衍生自 2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙醇及 8-溴甲基-喹啉-5-甲腈)製得 3-(8-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-喹啉-5-基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

C24H15F6N5O3S (567.47), MS (ESI): 568.0 ($M+H^+$)。

實施例 37

3-(2-氯-6-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



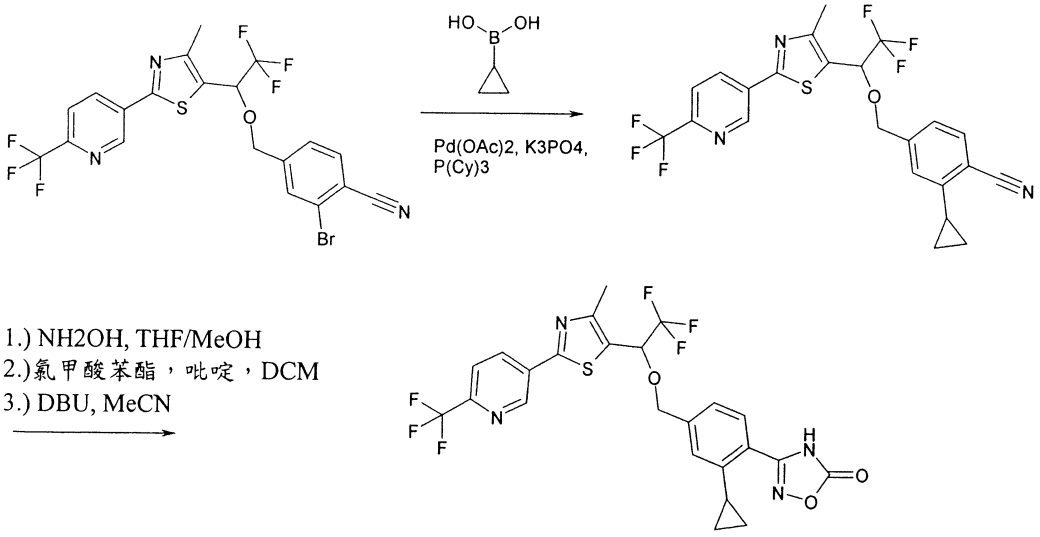
根據實施例 1 所述方法，自 2-氯-6-{2,2,2-三氟-1-[4-甲

基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-菸腈(根據實施例 30 所述之方法，衍生自 2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙醇及 6-溴甲基-2-氯-菸腈)製得 3-(2-氯-6-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

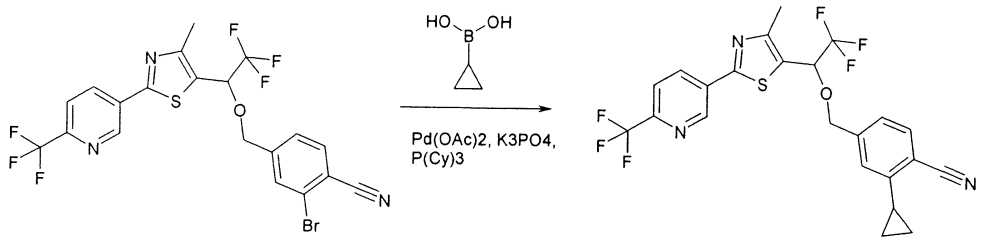
C20H12ClF6N5O3S (551.86), MS (ESI): 552.0 ($M+H^+$)。

實施例 38

3-(2-環丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



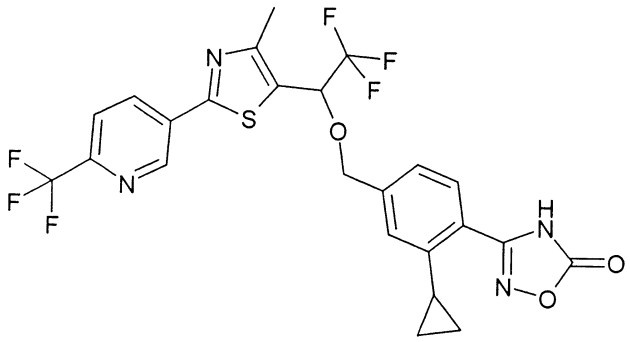
2-環丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-苄腈



309 毫克 2-溴-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-苄腈(根據實施例 30 所述之方法，衍生自 2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙醇及 2-溴-4-溴甲基-苄腈)、32 毫克三環己基膦、148 毫克環丙基硼酸及 470 毫克 K3PO4 單水合物溶解於 4 毫升甲苯與 0.4 毫升水之混合物中。該反應混合物以氬換氣，之後添加 130 毫克乙酸鈀(II)。該反應混合物於 100℃攪拌三小時。冷卻之反應混合物藉添加 100 毫升乙酸乙酯而稀釋且經鈣礦石墊過濾。濾液以 25 毫升水洗滌兩次，之後以 MgSO4 乾燥。於真空中移除溶劑。形成之殘留物藉逆相 HPLC 純化，得到 185 毫克 2-環丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-苄腈。

C23H17F6N3OS (497.47), MS (ESI): 498.2 ($M+H^+$)。

3-(2-環丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

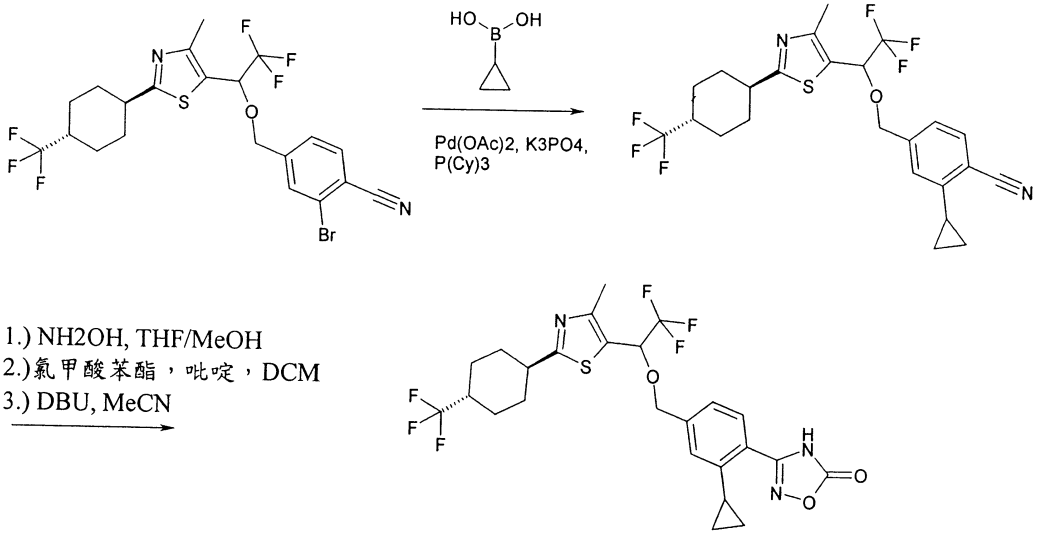


根據實施例 1 所述方法，自 2-環丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-苄腈製得 3-(2-環丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

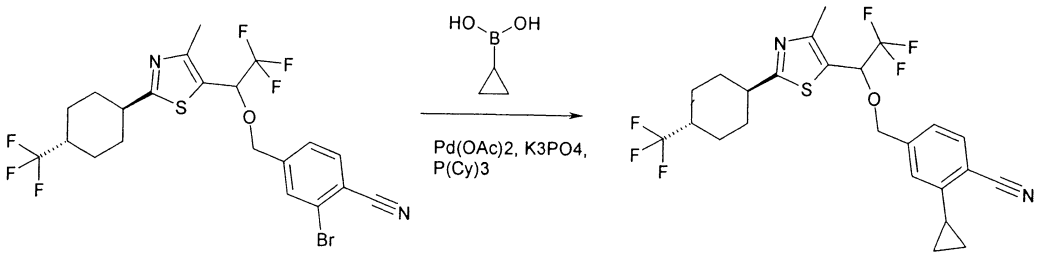
C24H18F6N4O3S (556.49), MS (ESI): 557.1 ($M+H^+$)。

實施例 39

3-(2-環丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(反,1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



2-環丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-苄腈

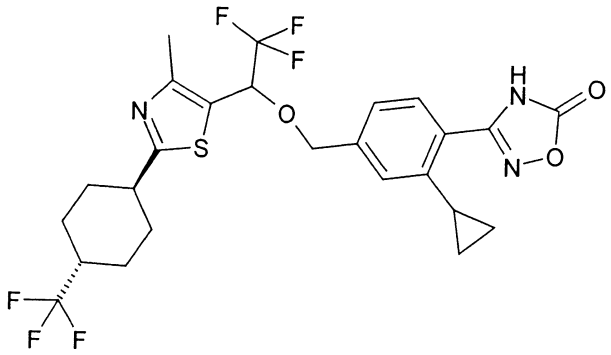


157 毫克 2-溴-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-苄腈(根據實施例 30 所述之方法，衍生自 2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-乙醇及 2-溴-4-溴甲基-苄腈)、8 毫克三環己基膦、32 毫克環丙基硼酸及 237 毫克 K3PO4 單水合物溶解於 2 毫升甲苯與 0.2 毫升水之混合物中。該反應混合物以氬換氣，之後添加 65 毫克乙酸鈀(II)。該反應混合物於 150℃攪拌五小時。冷卻之反應混合物藉添加 100 毫升乙酸乙酯而稀釋且經鈣礦石墊過濾。濾液以 25 毫升水洗滌兩次，之後以 MgSO4 乾燥。於真空中移除溶劑。形成之殘留物於矽膠上純化，溶離劑正庚烷：乙酸乙酯 = 2:1 得到 44 毫克 2-環丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-苄腈。

C24H24F6N2OS (502.53), MS (ESI): 503.2 ($M+H^+$), Rf(正庚烷：乙酸乙酯 = 2:1) =0.28。

3-(2-環丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(反,1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-

酮

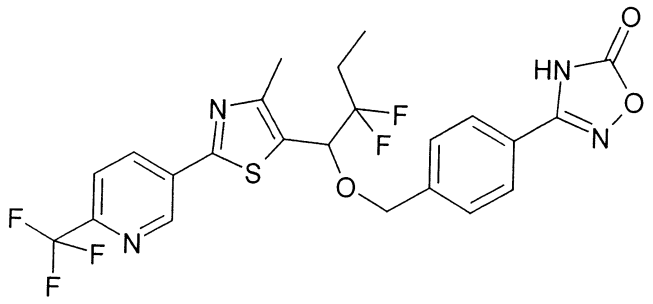


根據實施例 1 所述方法，自 2-環丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-苄腈製得 3-(2-環丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(反,1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-乙氧甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

C25H25F6N3O3S (561.55), MS (ESI): 562.1 ($M+H^+$)。

實施例 40

3-(4-{2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁氧甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



根據實施例 1 所述方法，自 4-{2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁氧甲基}-苄腈(根據實施例 30 所述之方法，衍生自 2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟

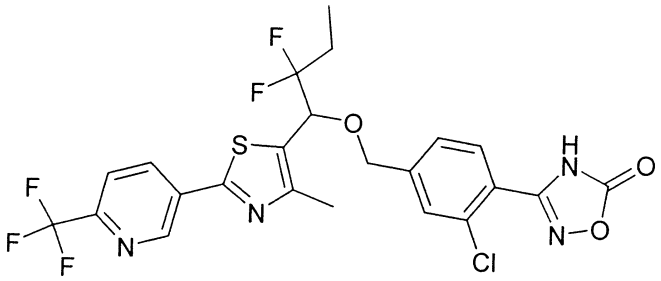
甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁烷-1-醇及市售 4-溴甲基-苄腈)製得 3-(4-{2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁氧甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

該消旋混合物係藉著於對掌相(Chiralpak AD-H/54)上層析分離成其鏡像異構物，溶離劑正庚烷: 乙醇= 5:2+0.1%三氟乙酸，Rt = 6.50 min 及 8.77 min。

C23H19F5N4O3S (526.49), MS (ESI): 527.0 ($M+H^+$)。

實施例 41

3-(2-氯-4-{2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁氧甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

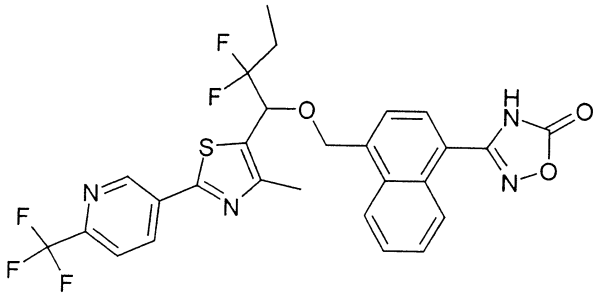


根據實施例 1 所述方法，自 2-氯-4-{2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁氧甲基}-苄腈(根據實施例 30 所述之方法，衍生自 2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁烷-1-醇及 4-溴甲基-2-氯-苄腈)製得 3-(2-氯-4-{2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁氧甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

C23H18ClF5N4O3S (560.93), MS (ESI): 561.1 ($M+H^+$)。

實施例 42

3-(4-{2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁氧甲基}-萘-1-基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

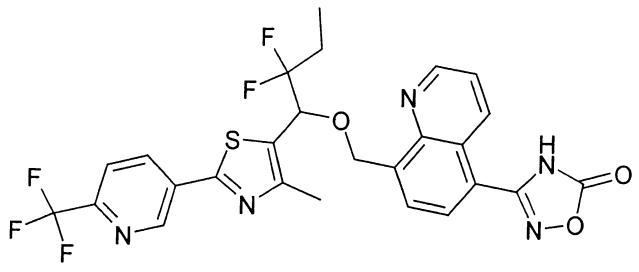


根據實施例 1 所述方法，自 4-{2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁氧甲基}-萘-1-甲腈(根據實施例 30 所述之方法，衍生自 2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁烷-1-醇及 4-溴甲基-萘-1-甲腈)製得 3-(4-{2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁氧甲基}-萘-1-基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

C27H21F5N4O3S (576.55), MS (ESI): 577.2 ($M+H^+$)。

實施例 43

3-(8-{2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁氧甲基}-喹啉-5-基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

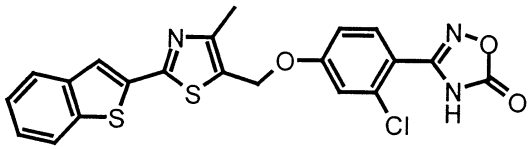


根據實施例 1 所述方法，自 8-{2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁氧甲基}-喹啉-5-甲腈(根據實施例 30 所述之方法，衍生自 2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁烷-1-醇及 8-溴甲基-喹啉-5-甲腈)製得 3-(8-{2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁氧甲基}-喹啉-5-基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

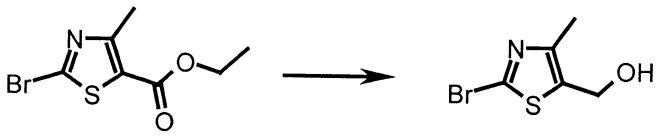
C26H20F5N5O3S (577.54), MS (ESI): 578.2 ($M+H^+$)。

實施例 44

3-[4-(2-苯并[b]噻吩-2-基-4-甲基-噻唑-5-基甲氧)-2-氯-苯基]-2H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



(2-溴-4-甲基-噻唑-5-基)-甲醇

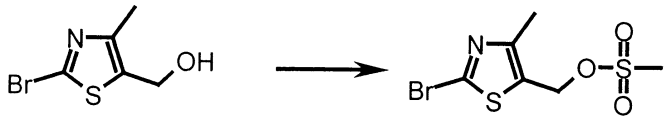


硼氫化鈉(1.2 克，31.2 毫莫耳)謹慎添加於 2-溴-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯(3.6 克，15.6 毫莫耳)於乙醇(100 毫升)及水(1 毫升)中之溶液中且於室溫攪拌十二小時。於減壓下謹慎地移除溶劑，殘留物溶於乙酸乙酯中且以水洗滌。分離有機相且以 MgSO4 乾燥。於減壓下移除有機溶劑，產生 3.2 克之(2-溴-4-甲基-噻唑-5-基)-甲醇，其不進一步純化而

直接使用。

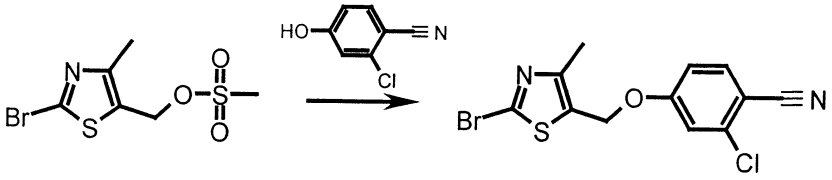
C5H6BrNOS (208.08), MS (ESI): 208.0 ($M+H^+$)。

甲磺酸 2-溴-4-甲基-噻唑-5-基甲基酯



(2-溴-4-甲基-噻唑-5-基)-甲醇(3.2 克，15.6 毫莫耳)及三乙胺(3,2 毫升，23.4 毫莫耳)於二氯甲烷(80 毫升)中之冰冷溶液中緩緩添加甲磺醯氯(2.1 克，18.7 毫莫耳)於二氯甲烷(20 毫升)中之溶液。混合物保持於此溫度下歷經 45 分鐘，之後使之溫至室溫。在 3 小時之後添加水(30 毫升)且混合物以乙酸乙酯萃取。分離有機相且以 MgSO4 乾燥。於減壓下移除有機溶劑，產生 3.0 克之甲磺酸 2-溴-4-甲基-噻唑-5-基甲基酯，其不進一步純化而直接使用。

4-(2-溴-4-甲基-噻唑-5-基甲氧)-2-氯-苄腈

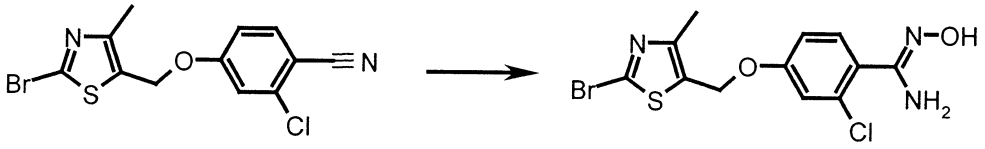


2-氯-4-羥基-苄腈(1.6 克，10.1 毫莫耳)於無水二甲基甲醯胺(30 毫升)中之溶液中謹慎添加氫化鈉(486 毫克，12.1 毫莫耳)。形成之混合物於室溫攪拌 20 分鐘。添加甲磺酸 2-溴-4-甲基-噻唑-5-基甲基酯(3.0 克，10.1 毫莫耳)於無水二甲基甲醯胺(5 毫升)中之溶液且該反應混合物於室溫攪

拌。該反應混合物於 5 小時後以 100 毫升乙酸乙酯稀釋且謹慎添加水(20 毫升)(警告：產生 H_2)。分相且有機以 MgSO4 乾燥。於減壓下移除溶劑且粗產物以逆相 HPLC 純化，產生 2.2 克之 4-(2-溴-4-甲基-噻唑-5-基甲氧)-2-氯-苄腈。

C12H8BrClN2OS (343.63), MS (ESI): 343.0 ($M+H^+$)。

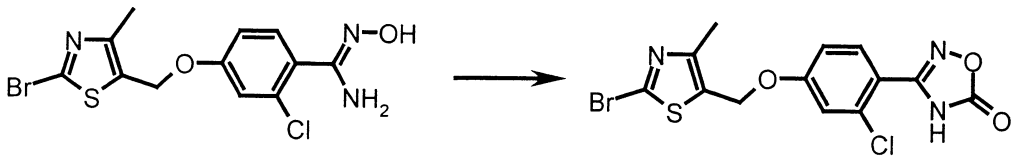
4-(2-溴-4-甲基-噻唑-5-基甲氧)-2-氯-N-羥基-苯甲脒



4-(2-溴-4-甲基-噻唑-5-基甲氧)-2-氯-苄腈(200 毫克，0.6 毫莫耳)溶解於 4 毫升四氫呋喃與 4 毫升甲醇之混合物中。添加羥基胺鹽酸鹽(1.0 克，14.6 毫莫耳)，之後添加 2.1 毫升三乙基胺。該反應混合物於 65℃攪拌隔夜。於真空中移除溶劑且形成之殘留物倒入水中並以乙酸乙酯萃取五次。結合之有機萃取液以鹽水洗滌，以 MgSO4 乾燥且於真空中蒸發溶劑得到 199 毫克 4-(2-溴-4-甲基-噻唑-5-基甲氧)-2-氯-N-羥基-苯甲脒之油。

C12H11BrClN3O2S (376.66), MS (ESI): 376.0 ($M+H^+$)。

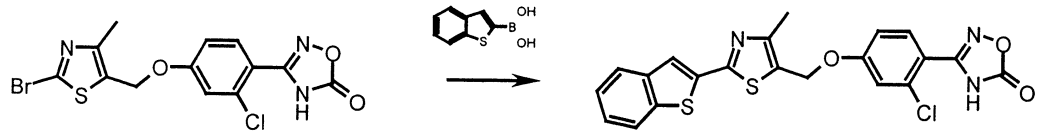
3-[4-(2-溴-4-甲基-噻唑-5-基甲氧)-2-氯-苯基]-2H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



4-(2-溴-4-甲基-噻唑-5-基甲氧)-2-氯-N-羥基-苯甲脒(199 毫克，0.5 毫莫耳)溶解於 6 毫升二氯甲烷中。添加吡啶(55 毫克，0.7 毫莫耳)及氯甲酸苯酯(108 毫克，0.7 毫莫耳)，混合物於室溫攪拌十分鐘。混合物藉添加 25 毫升乙腈而稀釋，添加 0.4 毫升 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯。混合物於室溫攪拌 10 分鐘。混合物於真空中蒸發且形成之粗製物藉逆相 HPLC 純化，得到 142 毫克 3-[4-(2-溴-4-甲基-噻唑-5-基甲氧)-2-氯-苯基]-2H-[1,2,4]噁二唑-5-酮的非晶型冷凍乾燥物。

C13H9BrClN3O3S (402.66), MS (ESI): 402.0 ($M+H^+$)。

3-[4-(2-苯并[b]噻吩-2-基-4-甲基-噻唑-5-基甲氧)-2-氯-苯基]-2H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



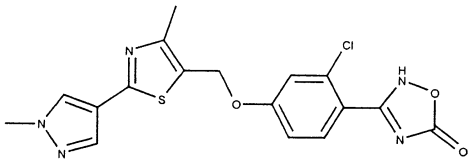
3-[4-(2-溴-4-甲基-噻唑-5-基甲氧)-2-氯-苯基]-2H-[1,2,4]噁二唑-5-酮(300 毫克，0.7 毫莫耳)、苯并[b]噻吩-2-硼酸(142 毫克，0.8 毫莫耳)及碳酸銫(730 毫克，2.2 莫耳)於二甲基甲醯胺(5 毫升)及水(1 毫升)中之混合物使用氬氣流脫氣 15 分鐘。添加四-三苯膦-鈀(0) (34 毫克，0.03 毫莫耳)且混合物溫至 40 ℃歷經 4 小時。於減壓下移除溶

劑且殘留物溶於水(10 毫升)及乙酸乙酯(30 毫升)中。分相且水相另外以乙酸乙酯萃取兩次。結合之有機相以 MgSO4 乾燥且於減壓下移除溶劑。粗產物使用逆相 HPLC 純化，得到 147 毫克 3-[4-(2-苯并[b]噻吩-2-基-4-甲基-噻唑-5-基甲氧)-2-氯-苯基]-2H-[1,2,4]噁二唑-5-酮的非晶型冷凍乾燥物。

C21H14ClN3O3S2 (455.95), MS (ESI): 456.0 ($M+H^+$)。

實施例 45

3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-2H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

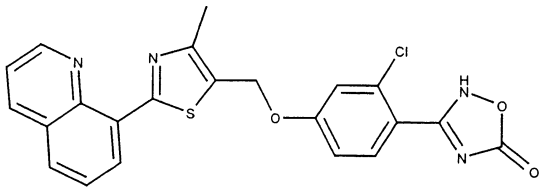


根據實施例 44 所述之方法，藉 3-[4-(2-溴-4-甲基-噻唑-5-基甲氧)-2-氯-苯基]-2H-[1,2,4]噁二唑-5-酮及 1-甲基-4-(4,4,5,5-Tetra 甲基-1,3,2-二氧雜硼胺)-1H-吡唑之反應製得 3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-2H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

C17H14ClN5O3S (403.84), MS (ESI): 404.1 ($M+H^+$)。

實施例 46

3-[2-氯-4-(4-甲基-2-喹啉-8-基-噻唑-5-基甲氧)-苯基]-2H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



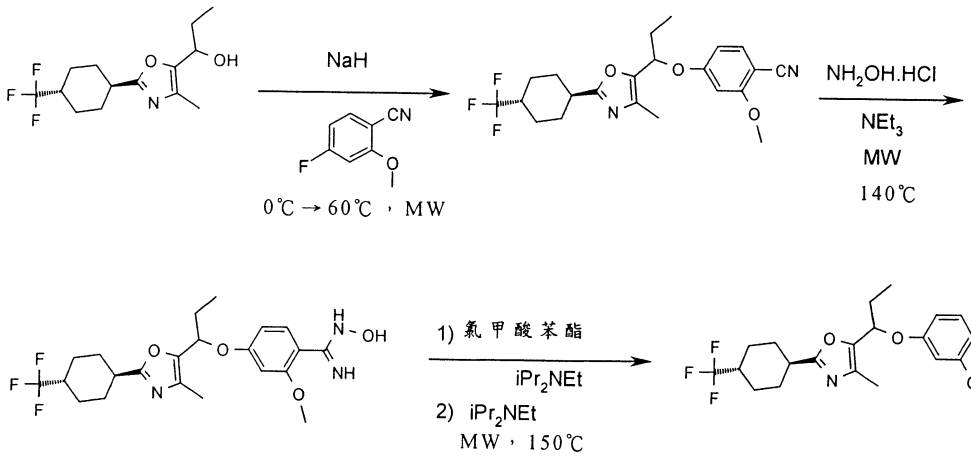
根據實施例 44 所述之方法，藉 3-[4-(2-溴-4-甲基-噻唑-5-基甲氧)-2-氯-苯基]-2H-[1,2,4]噁二唑-5-酮及 8-喹啉硼酸之反應製得 3-[2-氯-4-(4-甲基-2-喹啉-8-基-噻唑-5-基甲氧)-苯基]-2H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

C22H15ClN4O3S (450,91), MS (ESI): 451.1 ($M+H^+$)。

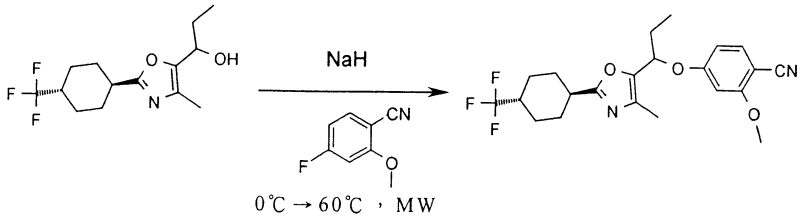
以下實施例係根據方法 D 製備：

實施例 47

3-(2-甲氧-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噁唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮



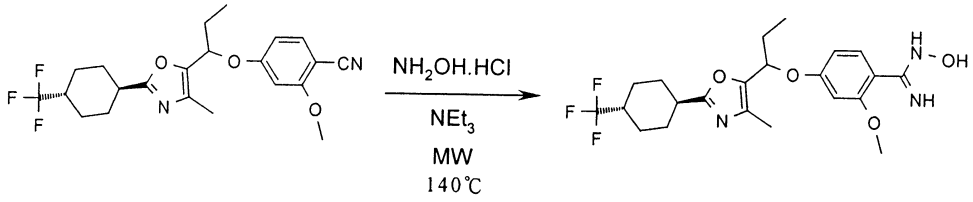
2-甲氧-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噁唑-5-基]-丙氧}-苄腈



0.7 克之 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-環己基)-噁唑-5-基]-丙烷-1-醇於 3 毫升之二甲基甲醯胺中之溶液於 5℃添加 113 毫克 55%氫化鈉於礦油中之懸浮液。該反應混合物於 5℃攪拌 30 分鐘。形成之混合物於 5℃緩緩添加於 429 毫克之 4-氟-2-甲氧-苄腈於 1 毫升之二甲基甲醯胺中之溶液。形成之混合物於 5℃攪拌，使溫度溫熱至室溫。之後於密閉試管中於微波照射下加熱至 60℃歷經 15 分鐘。使其冷卻至室溫後，混合物倒入水中並以二氯甲烷萃取。有機萃取液以硫酸鎂乾燥，過濾並於減壓下濃縮。粗產物於矽膠上藉管柱層析純化(梯度係自庚烷 100 至庚烷 50/乙酸乙酯 50)，產生 1.05 克之 2-甲氧-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噁唑-5-基]-丙氧}-苄腈。

C22H25F3N2O3 (422.45), MS(ESI): ($M+H^+$) 423.4 ($M+H^+$)。

N-羥基-2-甲氧-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噁唑-5-基]-丙氧}-苯甲脒

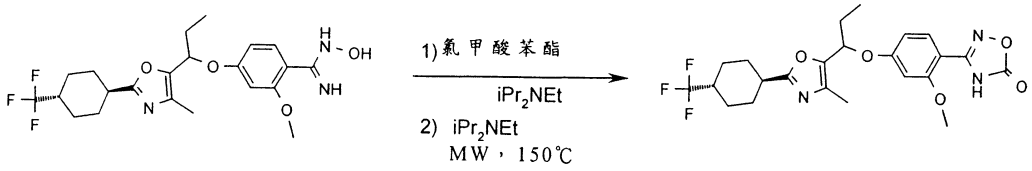


1.07 克之 2-甲氧-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-

環己基)-噁唑-5-基]-丙氧}-苄腈於 15 毫升之甲醇中之溶液中添加 7 毫升之三乙胺，之後添加 792 毫克之羥基胺鹽酸鹽。形成之混合物於密閉試管中於微波照射下加熱至 140℃歷經 30 分鐘。使其冷卻至室溫後，混合物倒入水中並以二氯甲烷萃取。有機萃取液以硫酸鎂乾燥，過濾並於減壓下濃縮。粗產物於矽膠上藉管柱層析純化(梯度係自庚烷 70/乙酸乙酯 30 to 庚烷 10/乙酸乙酯 90)，產生 450 毫克之 N-羥基-2-甲氧-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噁唑-5-基]-丙氧}-苯甲脒。

C22H28F3N3O4 (455.48), MS(ESI): 456.0 ($M+H^+$)。

3-(2-甲氧-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噁唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮



430 毫克之 N-羥基-2-甲氧-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噁唑-5-基]-丙氧}-苯甲脒於 7 毫升之四氫呋喃中之溶液於 0℃添加 2.3 毫升之 N,N-二異丙基乙基胺，之後添加 0.120 毫升之氯甲酸苯酯。形成之混合物 was 於 0℃攪拌 5 分鐘後倒入水中，並以二氯甲烷萃取。有機萃取液以硫酸鎂乾燥，過濾並於減壓下濃縮。殘留物溶於 7 毫升之四氫呋喃及 0.5 毫升之 N,N-二異丙基乙基胺中。形成之溶液於密閉試管中於微波照射下加熱至 150℃歷經

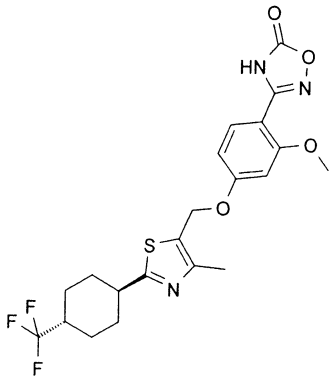
15 分鐘。使其冷卻至室溫後，混合物倒入水中並以二氯甲烷萃取。有機萃取液以硫酸鎂乾燥，過濾並於減壓下濃縮。粗產物於矽膠上藉管柱層析純化(庚烷 50/乙酸乙酯 50)，之後以二氯甲烷/ 二異丙基醚濕磨，產生 210 毫克之 3-(2-甲氧-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-嘧唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮之白色固體。

C23H26F3N3O5 (481.41), MS(ESI): 482.1 ($M+H^+$)。

消旋物藉著於對掌相上超臨界流體層析而分離成其鏡像異構物(Chiralpak AS，管柱 250x50 毫米，20 微米)，以 30%異丙醇/70%二氧化碳作為溶離劑(136 巴，流速：300 毫升/分鐘，UV 230 奈米)。鏡像異構過量之各個鏡像異構物係於對掌相上藉分析超臨界流體層析決定(Chiralpak AS，管柱 250x4.6 毫米，20 微米)，使用 15%異丙醇/85%二氧化碳作為溶離劑(100 巴，流速：3 毫升/分鐘，UV 254 奈米):左旋鏡像異構物：>99% ee，Rt = 6.62 min；右旋鏡像異構物：>99% ee，Rt = 11.0 min。

實施例 48

3-{2-甲氧-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

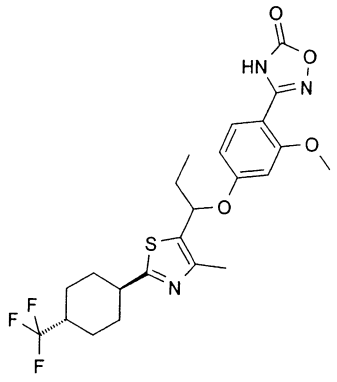


根據針對 3-(2-甲氧-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噁唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮所述之方法，自[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-甲醇及 4-氟-2-甲氧苄腈製得 3-{2-甲氧-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

C21H22F3N3O4S (469.49), MS(ESI): 470.1 ($M+H^+$)。

實施例 49

3-(2-甲氧-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮



根據針對 3-(2-甲氧-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基

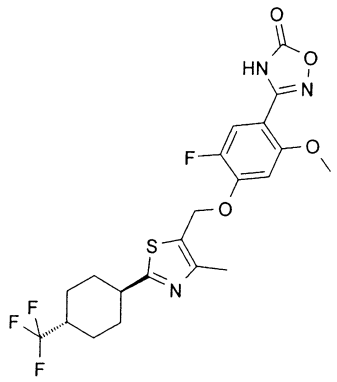
-環己基)-噁唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮所述之方法，自 1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇及 4-氟-2-甲氧苄腈製得 3-(2-甲氧-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

C23H26F3N3O4S (497.54), MS(ESI): 498.1 ($M+H^+$)。

消旋物藉著於對掌相上超臨界流體層析而分離成其鏡像異構物(Chiralpak AS-H，管柱 250x21 毫米，5 微米)，使用 15%甲醇/85%二氧化碳作為溶離劑(流速：90 毫升/分鐘，UV 254 奈米)。鏡像異構過量之各個鏡像異構物係於對掌相上藉分析超臨界流體層析決定(Chiracel AS，管柱 250x4.6 毫米，5 微米)，使用 15%甲醇及於二氧化碳中 0.1%三乙胺作為溶離劑(100 巴，流速：3 毫升/分鐘，UV 254 奈米)：左旋鏡像異構物：>99% ee，Rt = 6.77 min；右旋鏡像異構物：>99% ee，Rt = 11.0 min。

實施例 50

3-{5-氟-2-甲氧-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

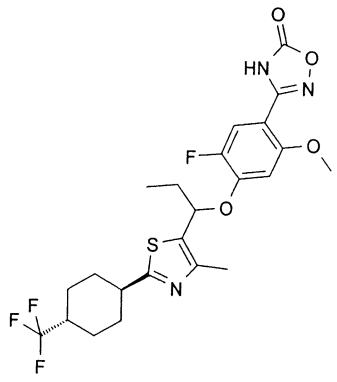


根據針對 3-(2-甲氧-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噁唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮所述之方法，自[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-甲醇及市售 4,5-二氟-2-甲氧苄腈製得 3-{5-氟-2-甲氧-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

C21H21F4N3O4S (487.48), MS(ESI): 488.1 ($M+H^+$)。

實施例 51

3-(5-氟-2-甲氧-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮



根據針對 3-(2-甲氧-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基

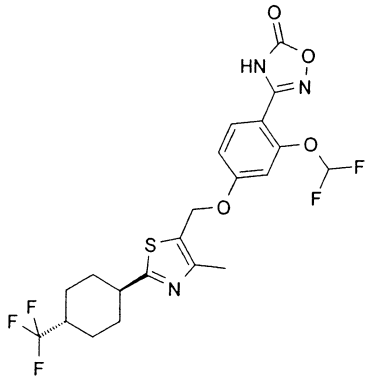
-環己基)-噁唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮所述之方法，自 1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇及市售 4,5-二氟-2-甲氧苄腈製得 3-(5-氟-2-甲氧-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

$C_{23}H_{25}F_4N_3O_4S$ (515.53), MS(ESI): 516 ($M+H^+$)。

消旋物藉著於對掌相上超臨界流體層析而分離成其鏡像異構物(Chiralcel OJ-H，管柱 250x21 毫米，5 微米)，使用 5%甲醇/95% 二氧化碳作為溶離劑(流速：90 毫升/分鐘，UV 230 奈米)。鏡像異構過量之各個鏡像異構物係於對掌相上藉分析超臨界流體層析決定(Chiralcel OJ，管柱 250x4.6 毫米，10 微米)，使用 15%異丙醇/85%二氧化碳作為溶離劑(100 巴，流速：3 毫升/分鐘，UV 230 奈米)：第一鏡像異構物：92.4% ee，Rt = 9.03 min；第二鏡像異構物：>99% ee，Rt = 12.48 min。

實施例 52

3-{2-二氟甲氧-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

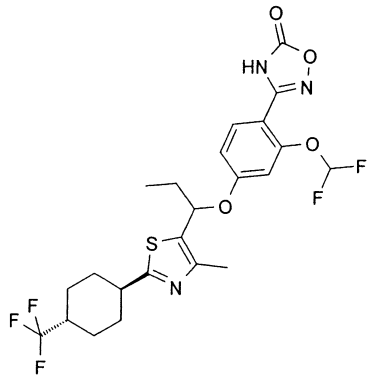


根據針對 3-(2-甲氧-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噁唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮所述之方法，自[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-甲醇及 2-二氟甲氧-4-氟-苄腈製得 3-{2-二氟甲氧-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

C21H20F5N3O4S (505.47), MS(ESI): 506.0 ($M+H^+$)。

實施例 53

3-(2-二氟甲氧-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮



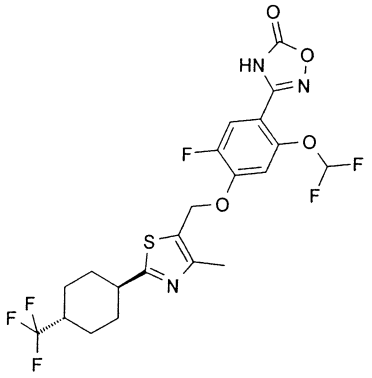
根據針對 3-(2-甲氧-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基

-環己基)-噁唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮所述之方法，自 1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇及 2-二氟甲氧-4-氟-苄腈製得 3-(2-二氟甲氧-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

C23H24F5N3O4S (533.52), MS(ESI): 534.1 ($M+H^+$)。

實施例 54

3-{2-二氟甲氧-5-氟-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

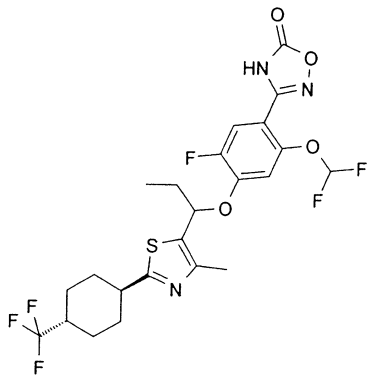


根據針對 3-(2-甲氧-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噁唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮所述之方法，自[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-甲醇及 2-二氟甲氧-4,5-二氟-苄腈製得 3-{2-二氟甲氧-5-氟-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

C21H19F6N3O4S (523.46), MS(ESI): 524.1 ($M+H^+$)。

實施例 55

3-(2-二氟甲氧-5-氟-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

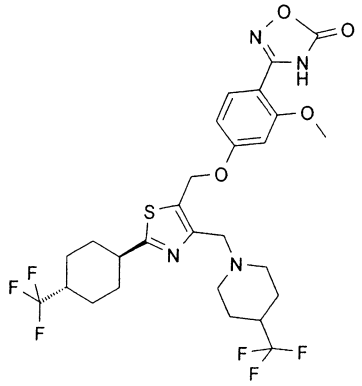


根據針對 3-(2-甲氧-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噁唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮所述之方法，自 1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇及 2-二氟甲氧-4,5-二氟-苄腈製得 3-(2-二氟甲氧-5-氟-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

C23H23F6N3O4S (551.51), MS(ESI): 552.0 ($M+H^+$)。

實施例 56

3-{2-甲氧-4-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

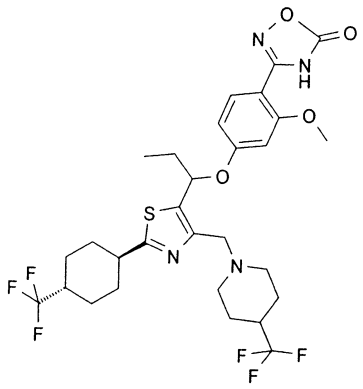


根據針對 3-(2-甲氧-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噁唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮所述之方法，自[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-甲醇及 4-氟-2-甲氧苄腈製得 3-{2-甲氧-4-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

C27H30F6N4O4S (620.19), MS(ESI): 621.2 (M+H+)。

實施例 57

3-(2-甲氧-4-{1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮



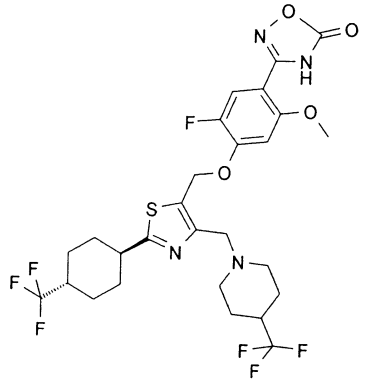
根據針對 3-(2-甲氧-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噁唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮所述之方法，自 1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇及 4-氟-2-甲氧苄腈製得 3-(2-甲氧-4-{1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

C29H34F6N4O4S (648.67), MS(ESI): 649.3 ($M+H^+$)。

消旋物藉著於對掌相上超臨界流體層析而分離成其鏡像異構物(Chiralpak AS-H，管柱 250x50 毫米，5 微米)，使用 15%甲醇/85%二氧化碳作為溶離劑(128 巴，流速：100 毫升/分鐘，UV 254 奈米)。鏡像異構過量之各個鏡像異構物係於對掌相上藉分析超臨界流體層析決定(Chiracel AS-H，管柱 250x4.6 毫米，5 微米)，使用 15%甲醇/85%二氧化碳作為溶離劑(100 巴，流速：3 毫升/分鐘，UV 254 奈米): 第一鏡像異構物：>99% ee，Rt = 4.24 min；第二鏡像異構物：>99% ee，Rt = 8.83 min。

實施例 58

3-{5-氟-2-甲氧-4-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

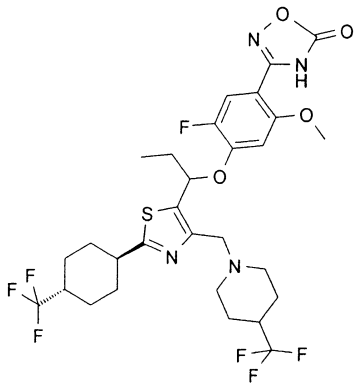


根據針對 3-(2-甲氧-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噁唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮所述之方法，自[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-甲醇及市售 4,5-二氟-2-甲氧苄腈製得 3-{5-氟-2-甲氧-4-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

C27H29F7N4O4S (638.61), MS(ESI): 639.2 ($M+H^+$)。

實施例 59

3-(5-氟-2-甲氧-4-{1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮



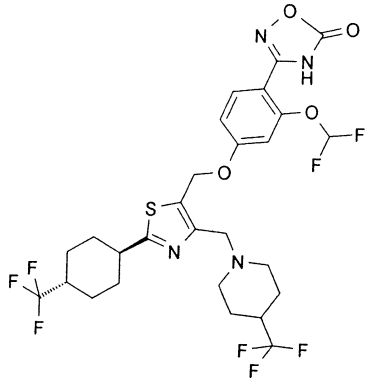
根據針對 3-(2-甲氧-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噁唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮所述之方法，自 1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇及市售 4,5-二氟-2-甲氧苄腈製得 3-(5-氟-2-甲氧-4-{1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

$C_{29}H_{33}F_7N_4O_4S$ (666.66), MS(ESI): 667.2 ($M+H^+$)。

消旋物藉著於對掌相上超臨界流體層析而分離成其鏡像異構物(Chiralcel OD，管柱 250x20 毫米，5 微米)，使用 15%之 75%甲醇/25%異丙醇混合物/85%二氧化碳作為溶離劑(148 巴，流速：100 毫升/分鐘，UV 230 奈米)。鏡像異構過量之各個鏡像異構物係於對掌相上藉分析超臨界流體層析決定(Chiralpak OD，管柱 250x4.6 毫米，5 微米)，使用 10%之 75%甲醇/25%異丙醇混合物/90% 二氧化碳作為溶離劑(100 巴，流速：3 毫升/分鐘，UV 230 奈米)：第一鏡像異構物：>99% ee，Rt = 4.99 min；第二鏡像異構物：>99% ee，Rt = 5.98 min。

實施例 60

3-{2-二氟甲氧-4-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

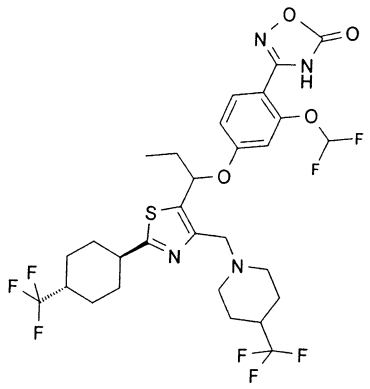


根據針對 3-(2-甲氧-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噁唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮所述之方法，自[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-甲醇及 2-二氟甲氧-4-氟-苄腈製得 3-{2-二氟甲氧-4-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

C21H20F5N3O4S (505.47), MS(ESI): 506.0 ($M+H^+$)。

實施例 61

3-(2-二氟甲氧-4-{1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

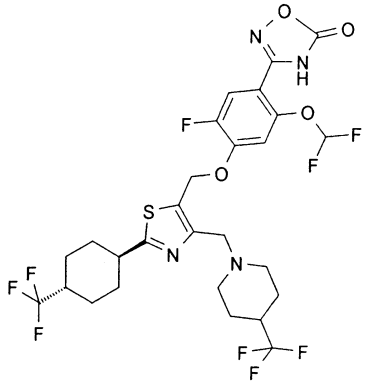


根據針對 3-(2-甲氧-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噁唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮所述之方法，自 1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇及 2-二氟甲氧-4-氟-苄腈製得 3-(2-二氟甲氧-4-{1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

C29H32F8N4O4S (684.65), MS(ESI): 685.1 ($M+H^+$)。

實施例 62

3-{2-二氟甲氧-5-氟-4-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

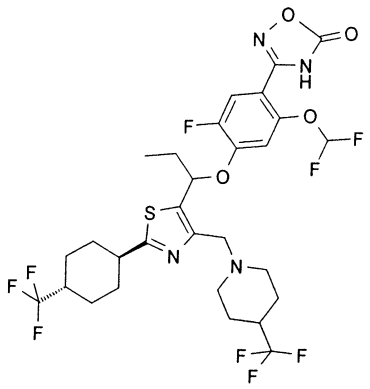


根據針對 3-(2-甲氧-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噁唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮所述之方法，自[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-甲醇及 2-二氟甲氧-4,5-二氟-苄腈製得 3-{2-二氟甲氧-5-氟-4-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

C27H27F9N4O4S (674.59), MS(ESI): 675.1 ($M+H^+$)。

實施例 63

3-(2-二氟甲氧-5-氟-4-{1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

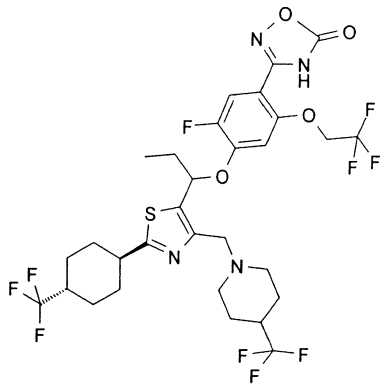


根據針對 3-(2-甲氧-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噁唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮所述之方法，自 1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇及 2-二氟甲氧-4,5-二氟-苄腈製得 3-(2-二氟甲氧-5-氟-4-{1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

C29H31F9N4O4S (702.64), MS(ESI): 703.0 ($M+H^+$)。

實施例 64

3-(5-氟-2-(2,2,2-三氟-乙氧)-4-{1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮



根據針對 3-(2-甲氧-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噁唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮所述之方法，自 1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇及 4,5-二氟-2-(2,2,2-三氟-乙氧)-苄腈製得 3-(5-氟-2-(2,2,2-三氟-乙氧)-4-{1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。[3]

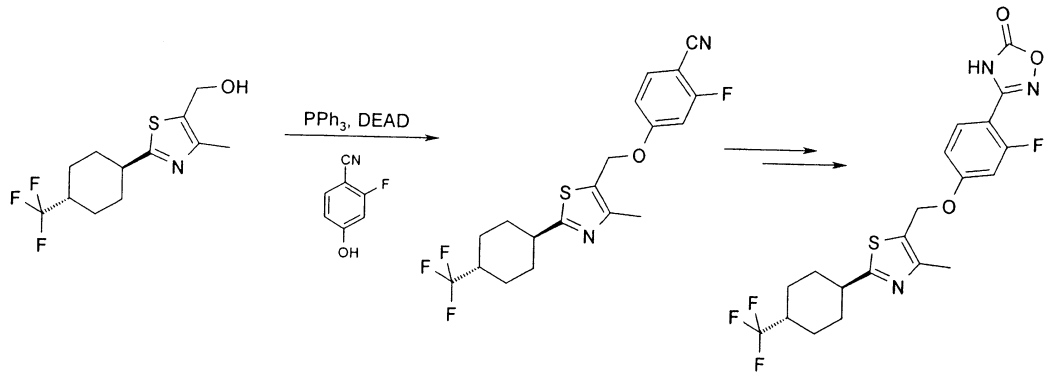
C30H32F10N4O4S (734.66), MS(ESI): 735.0 ($M+H^+$)。

以下實施例係依方法 A 製備：

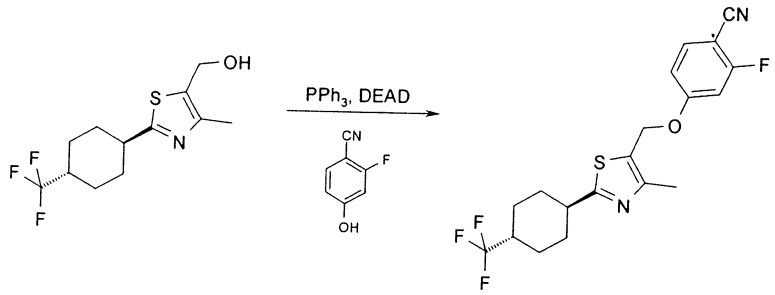
實施例 65

3-{2-氟-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

[3] WO2005/111003



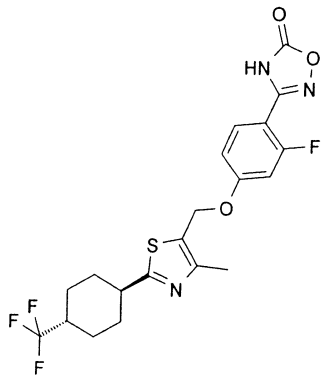
2-氟-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基甲氧]-苄腈



根據針對 2-氯-4-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基甲氧]-苄腈所述之方法，自[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-甲醇及 2-氟-4-羥基-苄腈製得 2-氟-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基甲氧]-苄腈。

C19H18F4N2OS (398.43), MS(ESI): 399.0 ($M+H^+$)。

3-{2-氟-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

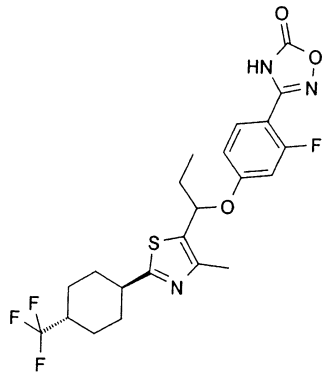


根據針對 3-(2-甲氧-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噁唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮所述之方法，自 2-氟-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基甲氧]-苄腈製得 3-{2-氟-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

C20H19F4N3O3S (457.45), MS(ESI): 458.0 ($M+H^+$)。

實施例 66

3-(2-氟-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮



根據針對 3-{2-氟-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環

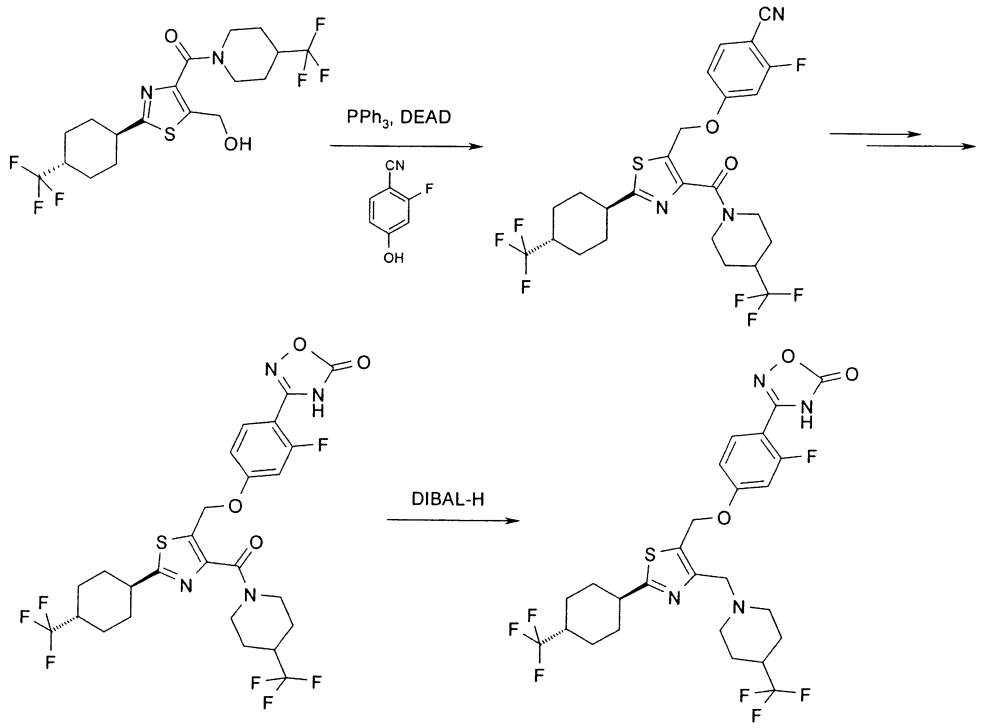
己基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮所述之方法，自 1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇及 2-氟-4-羥基-苄腈製得 3-(2-氟-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

C22H23F4N3O3S (485.50), MS(ESI): 486.1 ($M+H^+$)。

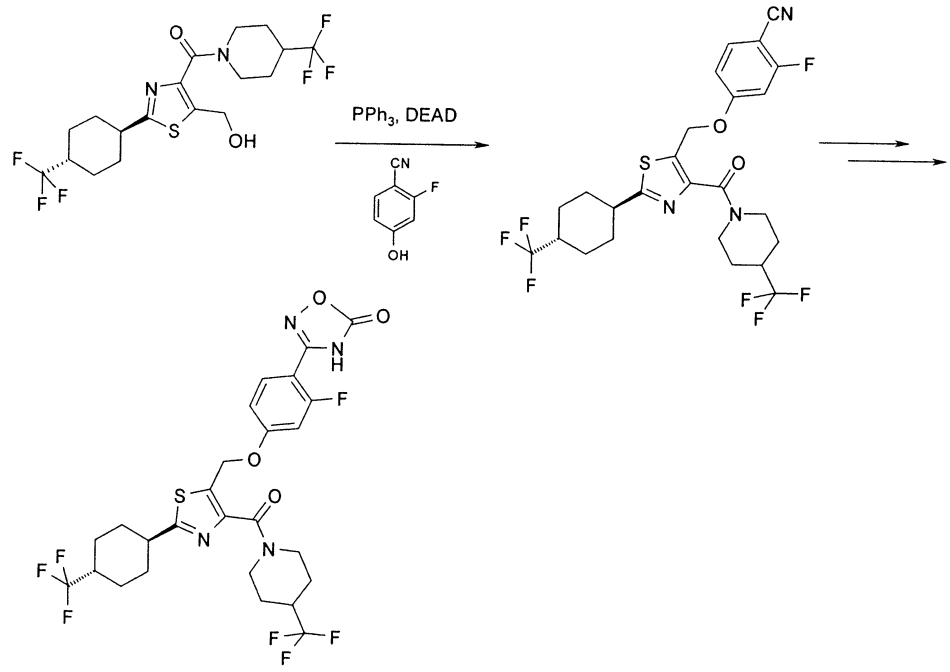
消旋物係於對掌相上藉 HPLC 分離成其鏡像異構物(Chiralpak QN-AX，管柱 35x6 厘米，10 微米)，使用 100%甲醇作為溶離劑(流速：103 毫升/分鐘，UV 254 奈米)。鏡像異構過量之各個鏡像異構物係於對掌相上藉分析 HPLC 決定(Chiralpak 50801，管柱 250x4.6 毫米，20 微米)，使用 2%甲醇/2%異丙醇/96%乙腈作為溶離劑(3 巴，流速：3 毫升/分鐘，UV 254 奈米)：右旋鏡像異構物：>99% ee，Rt = 5.21 min；左旋鏡像異構物：>99% ee，Rt = 8.14 min。

實施例 67

3-{2-氟-4-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮



3-{2-氟-4-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-羰基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

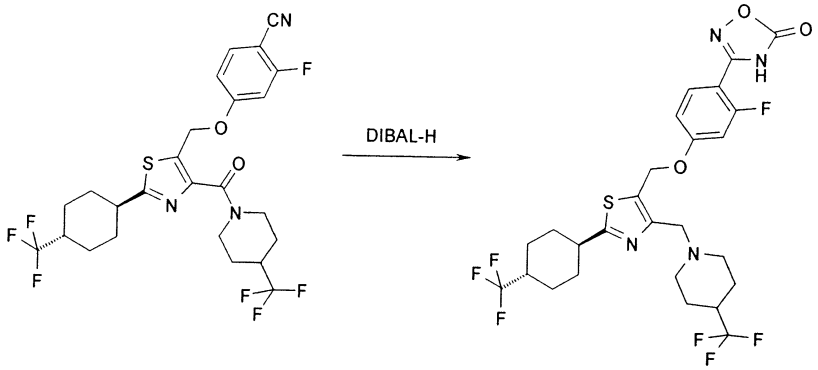


根據針對 3-{2-氟-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環

己基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮所述之方法，自[5-羥甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-4-基]-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮及 2-氟-4-羥基-苄腈製得 3-{2-氟-4-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-羰基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

C26H25F7N4O4S (622.57), MS(ESI): 623.0 ($M+H^+$)。

3-{2-氟-4-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮



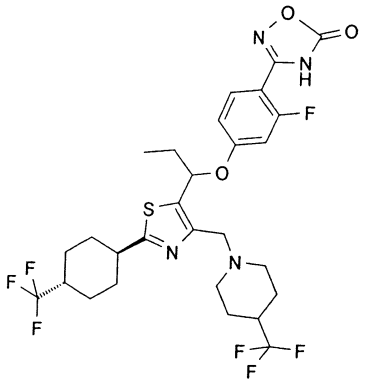
140 毫克之 3-{2-氟-4-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-羰基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮於 3 毫升之四氫呋喃中之溶液於室溫下添加 1.1 毫升之氫化二異丁基鋁於四氫呋喃中之 1M 溶液。形成之混合物於室溫攪拌 1 小時。混合物倒於 NaHSO4 水溶液及二氯甲烷上並以二氯甲烷萃取。結合之有機萃取液以硫酸鎂乾燥，過濾並於減壓下濃縮。殘留物於矽膠上以製備薄層層析純化(二氯甲烷 93/ acetone 7)，產

生 37 毫克之 3-{2-氟-4-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮的白色固體。

C26H27F7N4O3S (608.58), MS(ESI): 609.1 ($M+H^+$)。

實施例 68

3-(2-氟-4-{1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮



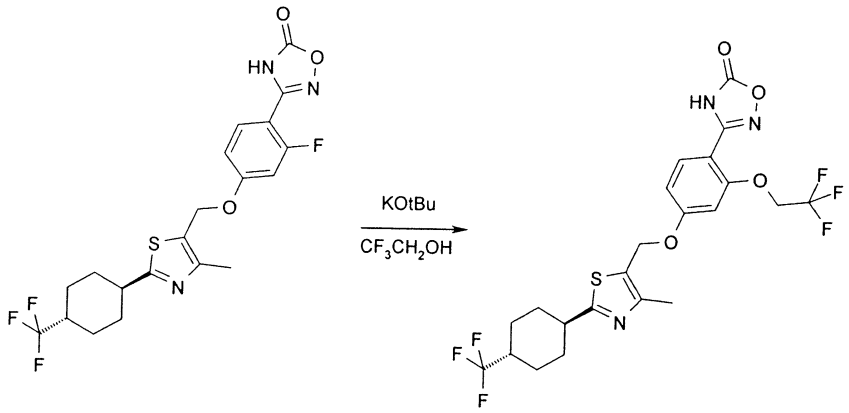
根據針對 3-{2-氟-4-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮所述之方法，自[5-(1-羥基-丙基)-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-4-基]-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基)-甲酮及 2-氟-4-羥基-苄腈製得 3-(2-氟-4-{1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-4-(4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

C28H31F7N4O3S (636.64), MS(ESI): 637.1 ($M+H^+$)。

以下實施例係依方法 J 製備：

實施例 69

3-[4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基甲氧]-2-(2,2,2-三氟-乙氧)-苯基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮



96 微升三氟乙醇之溶液於 0℃緩緩添加 1.31 毫升之第三丁醇鉀於第三丁醇中之一體積莫耳濃度溶液。形成之溶液於 0℃緩緩添加於 100 毫克之 3-{2-氟-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基甲氧]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮於 4 毫升之四氫呋喃中之溶液中。形成之混合物攪拌隔夜，使溫度溫熱至室溫，之後於微波照射下在密閉試管中加熱至 120℃歷經 45 分鐘。添加含有 48 微升三氟乙醇及 0.65 毫升之第三丁醇鉀於第三丁醇中之一體積莫耳濃度溶液的溶液，且混合物於微波照射下於密閉式管中加熱至 120℃歷經 20 分鐘。混合物於減壓下濃縮，殘留物置入 25 毫升之乙酸乙酯及 25 毫升水中。分離水層且以 10 毫升之乙酸乙酯萃取三次。有機萃取液以硫酸鎂乾燥，過濾並於減壓下濃縮。粗產物於矽膠上藉管柱層析純化(梯度係

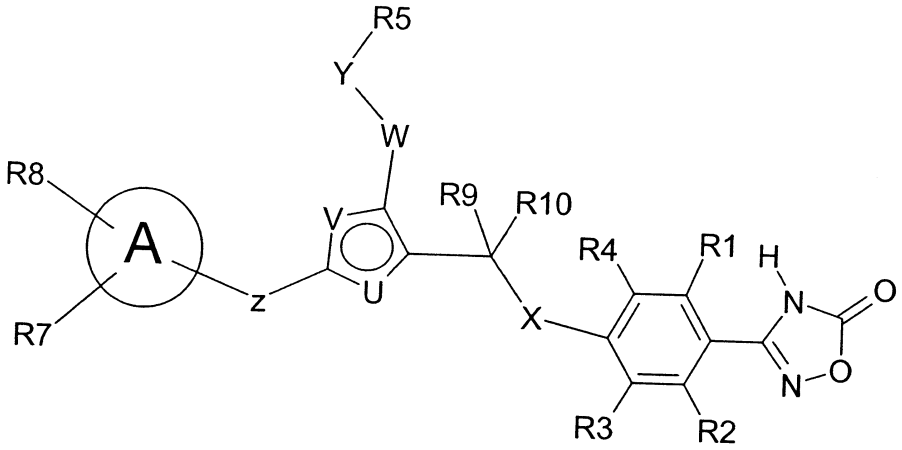
自庚烷 100 至庚烷 30/乙酸乙酯 70)，之後於矽膠上製備薄層層析(庚烷 30/乙酸乙酯 70)，產生 24 毫克之 3-[4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-環己基)-噻唑-5-基甲氧]-2-(2,2,2-三氟-乙氧)-苯基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮的白色固體。

C22H21F6N3O4S (537.48), MS(ESI): 538.0 ($M+H^+$)。

五、中文發明摘要：

本發明有關顯示 PPARδ 促效劑活性之苯基-1,2,4-噁二唑酮衍生物的所有立體異構形式及任一比例之混合物及其生理上可接受之鹽類及互變異構形式。

本發明描述一種式 I 之化合物，

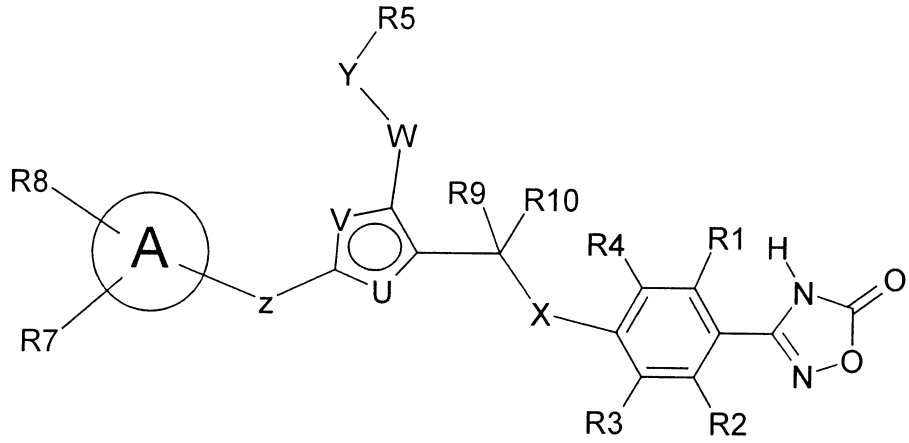


其中基團係如內文所定義，及其生理上可接受之鹽類及其製備方法。該等化合物適用於治療及/或預防脂肪酸新陳代謝障礙及葡萄糖利用障礙與涉及胰島素抗性之病症及中樞與末梢神經系統之脫髓鞘及其他神經退化性病症。

六、英文發明摘要：

The invention relates to phenyl-1,2,4-oxadiazolone derivatives in all its stereoisomeric forms and mixtures in any ratio, and its physiologically acceptable salts and tautomeric forms showing PPARdelta agonist activity.

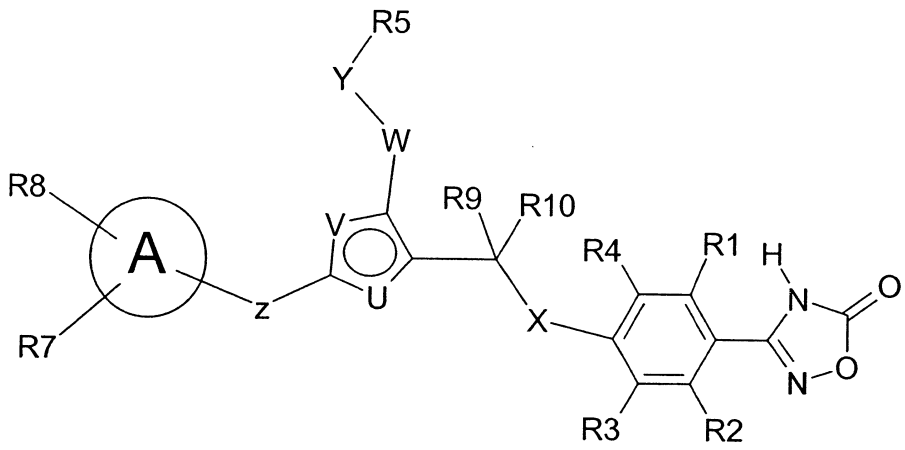
What is described are compounds of the formula I,



wherein the radicals are as defined, and their physiologically acceptable salts and processes for their preparations. The compounds are suitable for the treatment and/or prevention of disorders of fatty acid metabolism and glucose utilization disorders as well as of disorders in which insulin resistance is involved and demyelinating and other neurodegenerative disorders of the central and peripheral nervous system.

十、申請專利範圍：

1. 一種式 I 之化合物，



式 I

其中

B 係為 C(R4)或 N；

R1 係為 H、鹵素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)伸烷基-O-(C0-C4)伸烷基-H、(C3-C7)環烷基、SCH3、CN，其中烷基及伸烷基係未經取代或經 F 所取代 1-至 5-次；

R2、R3、R4 係獨立地為

H、鹵素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)伸烷基-O-(C0-C4)伸烷基-H、SCH3、CN，其中烷基及伸烷基係未經取代或經 F 所取代 1-至 5-次；

R2 及 R3 與其所鍵結之 C-原子一起形成(C6-C10)芳基-或(C5-C10)雜芳基環；

X 係為 O、S、S(O)、S(O)2、O-CH2、S-CH2、CH2-O、CH2-S；

U及V中之一係為N，另一者係為S或O；

W 係為鍵結、(C1-C8)伸烷基、(C2-C8)伸烯基，其係未經取代或經OH及F所單-、二-或三取代；

Y 係為鍵結、O、S、S(O)、S(O)2、N(R6)；

R5 係為 H、(C1-C8)烷基、(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基、(C0-C4)伸烷基-(C6-C14)芳基、(C2-C8)烯基、(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環烷基、(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環烯基、(C0-C4)伸烷基-(C5-C15)雜芳基，其中烷基及伸烷基可經(C1-C4)烷基及O-(C0-C4)伸烷基-H所單-、二-或三取代，其中烷基及伸烷基可經F所取代1-至5-次，且其中環烷基、芳基、雜環烷基、雜環烯基及雜芳基係經F、Cl、Br、CF3、(C1-C4)烷基及O-(C0-C4)伸烷基-H所單-、二-或三取代；

R6 係為H、(C1-C8)烷基或(C2-C8)烯基，其係未經取代或經F及O-(C0-C4)-伸烷基-H所單-、二-或三取代；

R5及R6與其所鍵結之氮原子一起(Y = N(R6))形成(C3-C9)-雜環烷基、(C3-C9)-雜環烯基或(C5-C9)-雜芳基，其可另外含有1至3個雜原子N、O、S且其未經取代或經以下基團所單-或二取代：F、CF3、(C1-C4)烷基、O-(C1-C4)烷基、OH、CH2-OH、

SO2-(C1-C4)烷基、CO-(C1-C4)烷基、CO-NH2、NH-CO-(C1-C4)烷基、(C6-C14)芳基及(C5-C15)雜芳基；

Z　係為鍵結、(C1-C8)伸烷基、(C2-C8)伸烯基、(C2-C8)次烷基、(C1-C6)伸烷基-O-(C1-C6)烷基；

A　係為(C3-C13)環烷基或(C4-C15)雜環烷基、(C4-C15)雜環烯基或(C5-C15)雜芳基環；

R7、R8係獨立地為 H、鹵素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)伸烷基-O-(C0-C4)伸烷基-H、SCF3、SF5、S(O)2CF3、 O-(C6-C12)芳基、(C6-C12)芳基、NO2，其中烷基及伸烷基係未經取代或經F所單-、二-或三取代且芳基係未經取代或經鹵素、(C1-C4)烷基或O-(C1-C4)烷基所單-、二或三取代；

R9及R10係獨立地為H、(C1-C6)烷基、(C2-C6)烯基、(C0-C6)伸烷基-(C6-C14)芳基、(C0-C6)伸烷基-(C5-C15)雜芳基、(C0-C6)伸烷基-(C3-C8)環烷基、(C0-C6)伸烷基-(C3-C8)環烯基，其中烷基及伸烷基係未經取代或經F所單-、二-或三取代且芳基及雜芳基係未經取代或經鹵素、(C1-C4)烷基或O-(C1-C4)烷基所單-、二或三取代；

其所有立體異構形式及任何比例之混合物，及其生理上可接受之鹽類及互變異構形式。

2. 如申請專利範圍第1項之式I化合物，其中

B　係為C(R4)或N；

R1 係為 H、鹵素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)伸烷基-O-(C0-C4)伸烷基-H、(C3-C7)環烷基，其中烷基及伸烷基係未經取代或經 F 所單、二-或三取代；

R2 係為 H；

R3 係為 H 或鹵素；

R4 係為 H；

R2 及 R3 與其所鍵結之 C-原子一起形成(C6)芳基-或(C5-C6)雜芳基環；

X 係為 O、O-CH2；

U 及 V 中之一係為 N，另一者係為 S 或 O；

W 係為鍵結、(C1-C5)伸烷基；

Y 係為鍵結、O、N(R6)；

R5 係為 H、(C1-C8)烷基、(C0-C4)伸烷基-(C6-C14)芳基；

R6 係為 H、(C1-C8)烷基；

R5 及 R6 與其所鍵結之氮原子一起(Y = N(R6))形成(C3-C9)-雜環烷基，其係未經取代或經 CF3 所單取代；

Z 係為鍵結、(C1-C4)伸烷基、(C2-C4)伸烯基；

A 係為(C3-C8)環烷基、(C5-C6)雜環烷基或(C5-C12)雜芳基環；

R7 係為 H、(C1-C8)烷基、(C0-C4)伸烷基-O-(C0-C4)伸烷基-H、S(O)2CF3、(C6-C12)芳基，其中烷基及伸烷基係未經取代或經 F 所單-、二-或三取代且芳

基係未經取代或經鹵素所單-、二-或三取代；

R8 係為 H；

R9 係為 H、(C1-C6)烷基、(C0-C6)伸烷基-(C6-C14)芳基(C0-C6)伸烷基-(C5-C15)雜芳基，其中烷基及伸烷基係未經取代或經 F 所單-、二-或三取代且芳基係未經取代或經鹵素所單-、二-或三取代;

R10 係為 H。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之式 I 化合物，其中

B 係為 CH 或 N；

R1 係為 H、鹵素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)伸烷基-O-(C0-C4)伸烷基-H、(C3-C7)環烷基，其中烷基及伸烷基係未經取代或經 F 所單、二-或三取代；

R2、R4 係為 H；

R3 係為 H 或 F；

R2 及 R3 與其所鍵結之 C-原子一起形成(C6)-芳基或(C5-C6)雜芳基；

X 係為 O、OCH2；

V 係為 N 且

U 係為 O、S；

W 係為鍵結、(C1-C4)伸烷基；

Y 係為鍵結、O、N(R6)；

R5 係為 H、(C1-C8)烷基、(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基，其中烷基及伸烷基可經 F、(C1-C4)烷基及 O-(C0-C4)伸烷基-H 所單-、二-或三取代；

R6 係為 H、(C1-C4)烷基；

R5 及 R6 與其所鍵結之氮原子一起(Y = N(R6))形成(C3-C6)-雜環烷基，其可另外含有 1 個雜原子 N 或 O 且其未經取代或經以下基團所單-或二取代：F、CF3、CH3、OCH3 及苯基；

Z 係為鍵結、(C1-C4)伸烷基、(C2-C4)伸烯基；

A 係為(C5-C8)環烷基或(C5-C10)雜環烷基、(C5-C10)雜環烯基或(C5-C10)雜芳基環；

R7、R8 係獨立地為 H、鹵素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)伸烷基-O-(C0-C4)伸烷基-H、(C6-C12)芳基、S(O)2CF3，其中烷基及伸烷基係未經取代或經 F 所單-、二-或三取代且芳基係經鹵素所取代；

R9 H、(C1-C4)烷基、(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基、(C0-C4)伸烷基-(C5-C6)雜芳基，其中烷基、伸烷基、芳基及雜芳基係未經取代或經 F 所單-、二-或三取代；

R10 H。

4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項之式 I 化合物，其中

B 係為 C(R4)；

R1 係為 H、鹵素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)伸烷基-O-(C0-C4)伸烷基-H、(C3-C7)環烷基，其中烷基及伸烷基係未經取代或經 F 所單、二-或三取代；

R2、R4 係為 H；

R3 係為 H、F；

X　係為 O、S；

V　係為 N 且

U　係為 O、S；

W　係為鍵結、(C1-C4)伸烷基；

Y　係為鍵結、O、N(R6)；

R5　係為 H、(C1-C8)烷基、(C0-C4)伸烷基-(C3-C6)環烷基、(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基、(C0-C4)伸烷基-(C4-C6)雜環烷基、(C0-C4)伸烷基-(C4-C6)雜環烯基、(C0-C4)伸烷基-(C5-C6)雜芳基，其中烷基及伸烷基可經 F、(C1-C4)烷基及 O-(C0-C4)伸烷基-H 所單-、二-或三取代且其中環烷基、芳基、雜環烷基、雜環烯基及雜芳基係經 F、CF3、(C1-C4)烷基及 O-(C0-C4)伸烷基-H 所單-、二-或三取代；

R6　係為 H、(C1-C4)烷基；

R5 及 R6 與其所鍵結之氮原子一起(Y = N(R6))形成(C3-C6)-雜環烷基、(C3-C6)-雜環烯基或(C5-C6)-雜芳基，其可另外含有 1 個雜原子 N 或 O 且其未經取代或經以下基團所單-或二取代：F、CF3、CH3、OCH3、苯基及(C5-C6)雜芳基；

Z　係為鍵結、(C1-C4)伸烷基、(C2-C4)次烷基、(C1-C4)伸烷基-O-(C1-C4)烷基；

A　係為(C5-C8)環烷基或(C5-C10)雜環烷基、(C5-C10)雜環烯基或(C5-C10)雜芳基環；

R7、R8 係獨立地為 H、鹵素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)

伸烷基-O-(C0-C4)伸烷基-H、(C6-C12)芳基，其中烷基及伸烷基係未經取代或經 F 所單-、二-或三取代且芳基係經鹵素所取代；

R9 及 R10 係獨立地為 H、(C1-C4)烷基、(C0-C4)伸烷基-苯基、(C0-C4)伸烷基-(C5-C6)雜芳基。

5. 如申請專利範圍第 1 至 4 項之式 I 化合物，其中

R1 係為 H、F、Cl、CH3、OCH3、OCHF2、OCH2CF3 或環丙基。

6. 如申請專利範圍第 1 至 5 項之式 I 化合物，其中

R1 係為 OCH3、OCHF2 或 OCH2CF3。

7. 如申請專利範圍第 1 至 5 項之式 I 化合物，其中

R1 係為 H、F、Cl、CH3 或環丙基。

8. 如申請專利範圍第 1 至 7 項之式 I 化合物，其中

R2 及 R3 係為 H。

9. 如申請專利範圍第 1 至 8 項之式 I 化合物，其中

X 係為 O 或 O-CH2-。

10. 如申請專利範圍第 1 至 9 項之式 I 化合物，其中

V 係為 N 且 U 係為 O；或

V 係為 N 且 U 係為 S。

11. 如申請專利範圍第 1 至 10 項之式 I 化合物，其中

R5 及 R6 與其所鍵結之氮原子一起形成(C3-C7)-雜環烷基，其可另外含有 1 至 2 個雜原子 N、O、S，其係未經取代或經 F、CF3、CH3 或 OCH3 所單-或二取代。

12. 如申請專利範圍第 1 至 11 項之式 I 化合物，其中

Z 係為鍵結。

13. 如申請專利範圍第 1 至 12 項之式 I 化合物，其中

R7 係為 H、F、CH3、CH2CH3、CF3、OCH3、苯基；且 R8 係為 H。

14. 如申請專利範圍第 1 至 13 項之式 I 化合物，其中

R9 係為乙基、CF2CH2CH3、CF3、CH2-苯基、CH2-(4-F-苯基)、CH2-吡啶基且

R10 係為 H。

15. 如申請專利範圍第 1 至 14 項之式 I 化合物，其中

A 係為環己基，

R7 係為 4-CF3，

R8 係為 H 且

R1 係為 O-CH3、O-CH2CF3 或–O-CHF2。

16. 如申請專利範圍第 1 至 15 項之式 I 化合物，其中

W 係為-CH2-，

Y 係為鍵結且

R5 係為 H。

17. 如申請專利範圍第 1 至 16 項之式 I 化合物，其中

B 係為 C(R4)；

R1 係為 H、F、Cl；

R2、R3、R4 係為 H；

X 係為 O 或 O-CH2；

V 係為 N；

U 係為 S；

W 係為-CH2-；

Y 係為鍵結；

R5 係為 H；

Z 係為鍵結；

A 係為吡啶基或環己基；

R7 係為 CF3；

R8 係為 H；

R9 係為 CH2-CH3、CF3、CF2-CH2-CH3、CH2-4F-苯基、CH2-吡啶基且

R10 係為 H。

18. 如申請專利範圍第 1 至 17 項之式 I 化合物，其中

B 係為 C(R4)；

R1 係為 O-CH3、O-CH2CF3 或–O-CHF2；

R2、R4 係為 H；

R3 係為 H 或 F；

X 係為 O；

V 係為 N；

U 係為 O 或 S；

W 係為鍵結或–CH2-；

Y 係為鍵結或 N(R6)；

R5 係為 CH3；

R6 係為 CH3；

R5 及 R6 與其所鍵結之氮一起形成經 CF3 取代之六氫

吡啶環；

Z　係為鍵結；

A　係為環己基；

R7　係為 4-CF3；

R8　係為 H；

R9　係為 H 或乙基；

R10 係為 H。

19. 一種藥劑，其包含一或多種如申請專利範圍第 1 至 18 項中之一或多項的式 I 化合物。

20. 一種藥劑，其包含一或多種如申請專利範圍第 1 至 18 項中之一或多項的式 I 化合物及一或多種活性物質，其對於新陳代謝紊亂或經常與其相關之病症具有正面效果。

21. 一種藥劑，其包含一或多種如申請專利範圍第 1 至 18 項中之一或多項的式 I 化合物及一或多種抗糖尿病劑。

22. 一種藥劑，其包含一或多種如申請專利範圍第 1 至 18 項中之一或多項的式 I 化合物及一或多種脂質調節劑。

23. 一種如申請專利範圍第 1 至 18 項中一或多項之式 I 化合物於治療及/或預防脂肪酸新陳代謝之病症及葡萄糖利用病症的用途。

24. 一種如申請專利範圍第 1 至 18 項中一或多項之式 I 化合物於治療及/或預防涉及胰島素抗性之病症的用途。

25. 一種如申請專利範圍第 1 至 18 項中一或多項之式 I 化合物於治療及/或預防糖尿病（包括預防與其相關之後

遺症）的用途。

26. 一種如申請專利範圍第 1 至 18 項中一或多項之式 I 化合物於治療及/或預防血脂異常及其後遺症的用途。

27. 一種如申請專利範圍第 1 至 18 項中一或多項之式 I 化合物，於治療及/或預防可能與新陳代謝症候群相關之病況的用途。

28. 一種如申請專利範圍第 1 至 18 項中一或多項之式 I 化合物於治療及/或預防脫髓鞘及中樞及末梢神經系統的其他神經退化性病症的用途。

29. 一種如申請專利範圍第 1 至 18 項中一或多項之化合物組合至少一種其他活性化合物於治療脂肪酸新陳代謝病症及葡萄糖利用病症的用途。

30. 一種如申請專利範圍第 1 至 18 項中一或多項之化合物組合至少一種其他活性化合物於治療涉及胰島素抗拒之病症的的用途。

31. 一種製備包含一或多種如申請專利範圍第 1 至 18 項中一或多項之化合物的藥劑之方法，其包含混合該活性化合物與醫藥上適當之載體，且使此混合物成為適於投藥之形式。

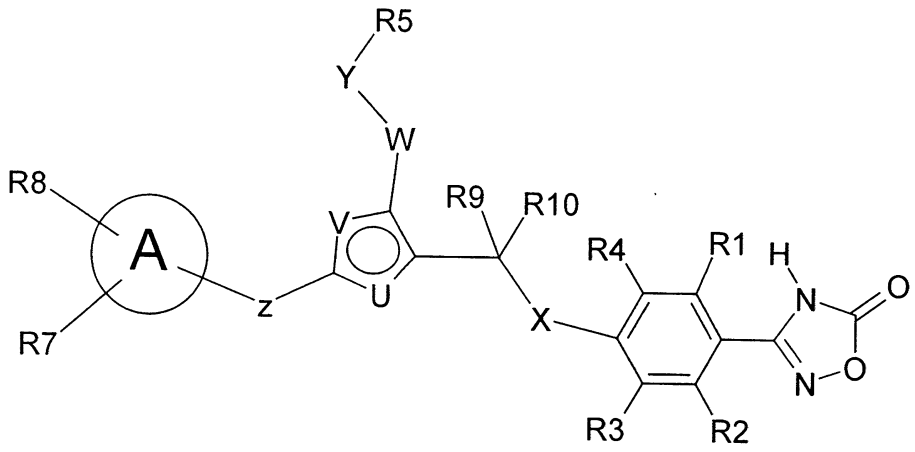
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



200806658

發明專利說明書

96 8 30

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：95135658

※ 申請日期：　　※IPC 分類：

一、發明名稱：（中文/英文）

苯基-1,2,4-噁二唑酮衍生物，其製備方法及其作為醫藥品之用途

PHENYL-1,2,4-OXADIAZOLONE DERIVATIVES, PROCESSES FOR THEIR PREPARATION AND THEIR USE AS PHARMACEUTICALS

二、申請人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

賽諾菲阿凡提斯公司

SANOFI-AVENTIS

代表人：（中文/英文）

桑瑞德/THOURET-LEMAITRE, ELISABETH

住居所或營業所地址：（中文/英文）

法國巴黎市法國大道 174 號

174, AVENUE DE FRANCE, F-75013 PARIS, FRANCE

國　籍：（中文/英文）

法國/FRANCE

三、發明人：（共 7 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 康史提/ KEIL, STEFANIE
2. 游瑪斯/ URMANN, MATTHIAS
3. 畢派克/ BERNARDELLI, PATRICK
4. 葛麥克/ GLIEN, MAIKE
5. 溫沃夫/ WENDLER, WOLFGANG
6. 程凱倫/ CHANDROSS, KAREN
7. 李嵐/ LEE, LAN