

公告本

## 發明專利說明書

96年8月30日

(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：95135660

C07D 271/07 (2006.01)

※申請日期：95. 9. 27

※IPC 分類：

A61K 31/4245 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 25/60 (2006.01)

## 一、發明名稱：(中文/英文)

具苯基之苯基-[1,2,4]-噁二唑-5-酮衍生物，其製備方法及其作為醫藥品之用途

PHENYL-[1,2,4]-OXADIAZOL-5-ONE DERIVATIVES WITH  
PHENYL GROUP, 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 8 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 康史提/ KEIL, STEFANIE
2. 畢派克/ BERNARDELLI, PATRICK
3. 游瑪斯/ URMANN, MATTHIAS
4. 馬漢斯/ MATTER, HANS
5. 溫沃夫/ WENDLER, WOLFGANG
6. 葛麥克/ GLIEN, MAIKE

7. 程凱倫/ CHANDROSS, KAREN

8. 李嵐/ LEE, LAN

國 籍：(中文/英文)

1.及 3.-6.皆為德國/ GERMANY

2.為法國/ FRANCE

7.-8.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；05021235.6

☐ 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】

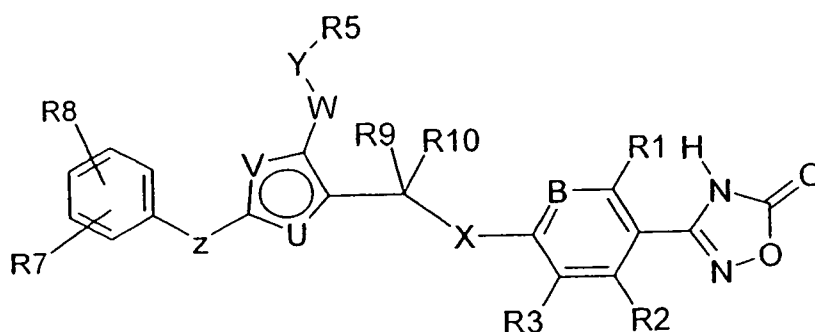
☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 五、中文發明摘要：

本發明係有關一種具有 PPAR  $\delta$  促效劑活性之具苯基之  
 苯基-[1,2,4]-噁二唑-5-酮衍生物之所有立體異構型及其依  
 任何比例形成之混合物，及其生理上可接受之鹽與生理功  
 能衍生物。

本發明說明一種式 I 化合物，



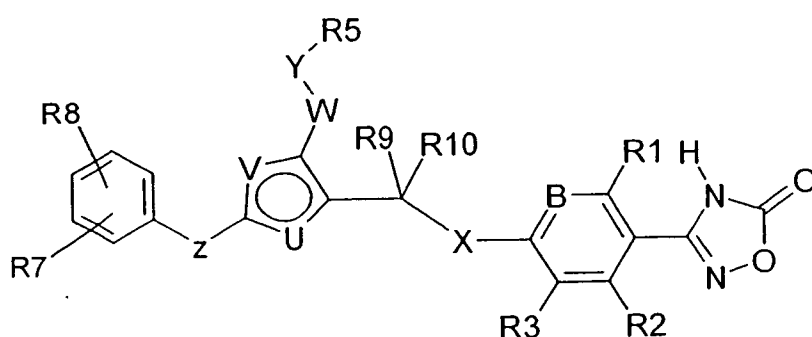
其中基團如本文中定義，

與其生理上可接受之鹽及其製法。該等化合物適用於治療  
 與/或預防脂肪酸代謝病變與葡萄糖利用病變，及其中涉及  
 胰島素抗性及中樞與周邊神經系統之脫髓鞘與其他神經變  
 性病變。

## 六、英文發明摘要：

The invention relates to phenyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-one derivatives with phenyl group 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.

## 七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

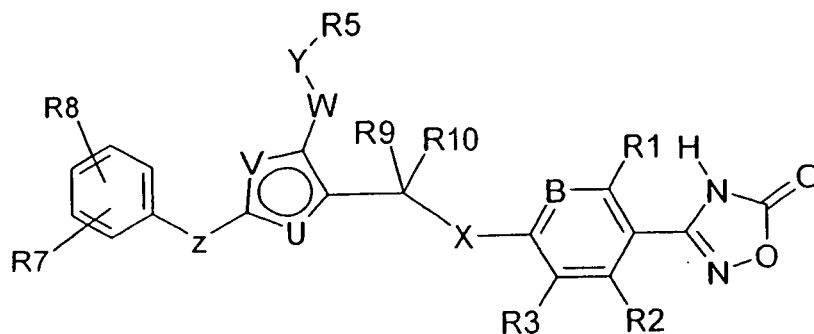
(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

5

10

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



式 I

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係有關一種具有 PPAR $\delta$ 促效劑活性之具有苯基之苯基-1,2,4-噁二唑-5-酮，及其生理上可接受之鹽與生理功能衍生物。

### 【先前技術】

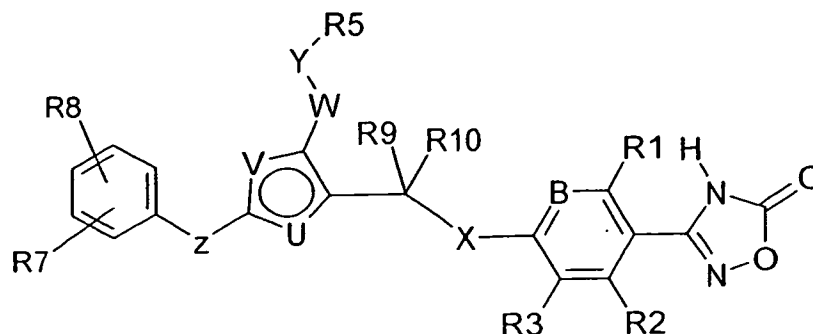
PPAR $\delta$  促效劑已說明於先前技藝中（例如：WO01/00603 、 WO02/092590 、 WO2004/080943 、 WO2005/054213 與 WO2005/097786）。可作為因子 Xa 之抑制劑之包含噁二唑酮化合物揭示於 DE 101 12 768 A1，WO 96/13264 之口服降血糖劑。由 WO 97/40017 已知，具有苯基連結雜環之化合物可作為具有磷酸酪胺酸辨識單位之分子之調節劑。作為鯊烯合成酶及蛋白質法呢基轉化酶抑制劑之苯衍生物說明於 WO96/34851。

本發明係基於提供可在醫療上用於調控脂質與/或碳水化合物代謝作用之化合物，且因此適用於預防與/或治療如：2 型糖尿病與動脈粥樣硬化與其不同後遺症。本發明另一個目的為治療中樞與周邊神經系統之脫髓鞘與其他神經變性病變。

已發現一系列可調控 PPA 受體活性之化合物。該等化合物特別適合活化 PPAR $\delta$ 與 PPAR $\alpha$ ，然而亦可能隨特定化合物而出現相對不同活化作用。

【發明內容】

本發明化合物如式 I



式 I

其中

R1 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、SCH<sub>3</sub>、CN、(C6-C10)芳基，其中烷基、伸烷基與芳基係未經取代或經 F 取代 1 至 5 次；

B 為 C(R4)或 N；

R2、R3 分別獨立為 H、鹵素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)伸烷基-O-(C0-C4)伸烷基-H、(C3-C7)環烷基、SCH<sub>3</sub>、CN、(C6-C10)芳基，其中烷基、伸烷基與芳基係未經取代或經 F 取代 1 至 5 次；

R2 與 R3 與其所附接之碳原子共同形成(C6-C10)芳基或(C5-C10)雜芳基環；

R4 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、SCH<sub>3</sub>、CN、(C6-C10)芳基，其中烷基、伸烷基與芳基係未經取代或經 F 取代 1 至 5 次；

X 為 O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、O-CH<sub>2</sub>、S-CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>-O、CH<sub>2</sub>-S、  
-CH<sub>2</sub>-；

Z 為一鍵結、(C1-C8)伸烷基、(C2-C8)伸烯基、(C2-C8)  
亞烷基、(C1-C6)伸烷基-O-(C1-C6)烷基；

U 與 V 中之一為 N，另一個為 S 或 O；

W 為一鍵結、(C1-C8)伸烷基、(C2-C8)伸烯基，其中伸  
烷基與伸烯基係未經取代或經 OH 與 F 單-、二或三-  
取代；

Y 為一鍵結、O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、N(R6)及

R5 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  
基與伸烷基可經下列基團單-、二或三-取代：F、(C1-C4)  
烷基與 O-(C0-C4)伸烷基-H，且其中環烷基、芳基、  
雜環烷基、雜環烯基與雜芳基經下列基團單-、二或  
三-取代：F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、(C1-C4)烷基與 O-(C0-C4)  
伸烷基-H；

R6 為 H、(C1-C8)烷基、(C2-C8)烯基、(C0-C4)伸烷基  
-(C3-C6)環烷基，其中烷基與烯基係未經取代或經下  
列基團單-、二或三-取代：F 與 O-(C0-C4)-伸烷基-H；

R5 與 R6 與其所附接之氮原子 (Y=N(R6)) 共同形成  
(C3-C9)-雜環烷基、(C3-C9)-雜環烯基或 (C5-C9)-雜芳  
基，其可另包含 1 至 3 個選自 N、O、S 之雜原子，

且係未經取代或經下列基團單-或二取代：F、CF<sub>3</sub>、(C1-C4)烷基、O-(C1-C4)烷基、CH<sub>2</sub>-OH、SO<sub>2</sub>-(C1-C4)烷基、CO-(C1-C4)烷基、CO-NH<sub>2</sub>、NH-CO-(C1-C4)烷基、(C6-C14)芳基與(C5-C15)雜芳基；

5 R7、R8 分別獨立選自下列各物所組成群中：H、鹵素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)伸烷基-O-(C0-C4)伸烷基-H、SCF<sub>3</sub>、SF<sub>5</sub>、S(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、(C0-C4)伸烷基-O-(C6-C12)芳基、(C0-C4)伸烷基-(C6-C12)芳基、NO<sub>2</sub>，其中烷基與伸烷基係未經取代或經F單-、二或三-取代，且芳基係未經取代或經下列基團單-、二或三-取代：鹵素、(C1-C4)烷基或O-(C1-C4)烷基；

R9 為 (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，其中烷基與伸烷基係未經取代或經F單-、二或三-取代，且芳基、雜芳基、環烷基與環烯基係未經取代或經下列基團單-、二或三-取代：鹵素、(C1-C4) 烷基、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub> 或 O-(C1-C4) 烷基；

20 R10 為 H、F、(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，其中烷基與伸烷基未經取代或經F單-、二或三-取代，且芳基、雜芳基、環烷基與環烯基係未經取代或經下列基團單-、二或三-取代：鹵素、

(C1-C4)烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$  或  $\text{O}-(\text{C1-C4})$ 烷基；

其所有立體異構型、對映異構型及其依任何比例形成之混合物，與其生理上可接受之鹽類與互變異構型。

根據本發明另一項具體實施例為式 I 化合物，其中  
 5 B 為  $\text{C}(\text{R}_4)$  及  
 $\text{R}_4$  為 H。

根據本發明另一項具體實施例為式 I 化合物，其中  
 X 為 O、 $\text{O}-\text{CH}_2$ 。

根據本發明另一項具體實施例為式 I 化合物，其中  
 10 X 為 O。

根據本發明另一項具體實施例為式 I 化合物，其中  
 X 為  $\text{O}-\text{CH}_2$ 。

根據本發明另一項具體實施例為式 I 化合物，其中  
 R1 為 H、鹵素、(C1-C4)烷基、(C0-C4)伸烷基- $\text{O}-(\text{C0-C2})$   
 15 伸烷基-H、(C3-C6)環烷基、苯基，其中烷基、伸烷基  
 與苯基係未經取代或經 F 單-、二或三-取代。

根據本發明另一項具體實施例為式 I 化合物，其中  
 R2 為 H，及  
 R3 為 H、F  
 20 或 R2 與 R3 與其所附接之碳原子共同形成(C6)-芳基或  
 (C5-C6)雜芳基環。

根據本發明另一項具體實施例為式 I 化合物，其中  
 R2 為 H，及  
 R3 為 H、F。

根據本發明另一項具體實施例為式 I 化合物，其中  
R2 與 R3 與其所附接之碳原子共同形成 (C6)-芳基或  
(C5-C6)雜芳基環。

根據本發明另一項具體實施例為式 I 化合物，其中  
5 W 為 CH<sub>2</sub>，  
Y 為一鍵結，及  
R5 為 H。

根據本發明另一項具體實施例為式 I 化合物，其中  
Z 為一鍵結。

10 根據本發明另一項具體實施例為式 I 化合物，其中  
U 為 O、S 及  
V 為 N。

根據本發明另一項具體實施例為式 I 化合物，其中  
U 為 S，及  
15 V 為 N。

根據本發明另一項具體實施例為式 I 化合物，其中  
R7 為 F、Cl、(C1-C4)烷基、(C0-C2)伸烷基-O-(C1-C2)  
伸烷基-H、(C0-C4)伸烷基-苯基，其中烷基、伸烷基  
與苯基係未經取代或經 F 單-、二或三-取代；及  
20 R8 為 H。

根據本發明另一項具體實施例為式 I 化合物，其中  
R7 位於 Z 之對位。

根據本發明另一項具體實施例為式 I 化合物，其中  
R8 為 H。

根據本發明另一項具體實施例為式 I 化合物，其中  
 R9 為 (C1-C4) 烷基、(C0-C3) 伸烷基、(C6-C10) 芳基、  
 (C0-C3) 伸烷基、(C5-C6) 雜芳基、(C0-C3) 伸烷基  
 -(C3-C6) 環烷基，其中烷基與伸烷基係未經取代或經  
 F 單-、二或三-取代，且芳基、雜芳基與環烷基係未  
 經取代或經下列基團單-、二或三-取代：鹵素、(C1-C4)  
 烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$  或  $\text{O}-(\text{C1-C4})$  烷基；及  
 R10 為 H。

根據本發明另一項具體實施例為式 I 化合物，其中  
 W 為一鍵結、(C1-C3) 伸烷基；  
 Y 為一鍵結、N(R6) 及  
 R5 為 H、(C1-C3) 烷基，其中烷基可經 F 單-、二或三-  
 取代；  
 R6 為 H、(C1-C3) 烷基，其中烷基可經 F 單-、二或三-取代；  
 R5 與 R6 與其所附接之氮原子 ( $\text{Y}=\text{N}(\text{R6})$ ) 共同形成  
 (C4-C6)-雜環烷基，其可另包含 1 至 2 個選自 N、O、  
 S 之雜原子，且係未經取代或經下列基團單-或二-取  
 代：F、 $\text{CF}_3$ 、(C1-C3) 烷基、 $\text{O}-(\text{C1-C3})$  烷基；

根據本發明另一項具體實施例為式 I 化合物，其中  
 R1 為 H、鹵素、(C1-C4) 烷基、(C0-C4) 伸烷基、 $\text{O}-(\text{C0-C2})$   
 伸烷基、H、(C3-C6) 環烷基、苯基，其中烷基、伸烷  
 基與苯基係未經取代或經 F 單-、二-或三-取代；  
 R9 為 (C1-C4) 烷基、(C0-C3) 伸烷基、苯基、(C0-C3) 伸烷  
 基、(C5-C6) 雜芳基、(C0-C3) 伸烷基、(C3-C6) 環烷基，

其中烷基、伸烷基、苯基、雜芳基與環烷基係未經取代或經 F 單-、二或三-取代；及

R10 為 H。

根據本發明另一項具體實施例為式 I 化合物，其中

R1 為 H、鹵素、(C1-C4)烷基、(C0-C4)伸烷基-O-(C0-C2)伸烷基-H、(C3-C6)環烷基、苯基，其中烷基、伸烷基與苯基係未經取代或經 F 單-、二-或三-取代；

W 為一鍵結、(C1-C3)伸烷基；

Y 為一鍵結、N(R6)及

R5 為 H、(C1-C3)烷基，其中烷基可經 F 單-、二或三-取代；

R6 為 H、(C1-C3)烷基，其中烷基可經 F 單-、二或三-取代；

R5 與 R6 與其所附接之氮原子(Y=N(R6))共同形成(C4-C6)-雜環烷基，其可另包含 1 至 2 個選自 N、O、S 之雜原子，且係未經取代或經下列基團單-或二-取代：F、CF<sub>3</sub>、(C1-C3)烷基、O-(C1-C3)烷基。

根據本發明另一項具體實施例為式 I 化合物，其中

R1 為 H、鹵素、(C1-C4)烷基、(C0-C4)伸烷基-O-(C0-C2)伸烷基-H、(C3-C6)環烷基、苯基，其中烷基、伸烷基與苯基係未經取代或經 F 單-、二或三-取代；

R9 為(C1-C4)烷基、(C0-C3)伸烷基-苯基，(C0-C3)伸烷基-(C5-C6)雜芳基、(C0-C3)伸烷基-(C3-C6)環烷基，其中烷基、伸烷基、苯基、雜芳基與環烷基係未經取

代或經 F 單-、二或三-取代；及

R10 為 H

W 為一鍵結、(C1-C3)伸烷基；

Y 為一鍵結、N(R6)及

5 R5 為 H、(C1-C3)烷基，其中烷基可經 F 單-、二或三-取代；

R6 為 H、(C1-C3)烷基，其中烷基可經 F 單-、二或三-取代；

10 R5 與 R6 與其所附接之氮原子 (Y=N(R6)) 共同形成 (C4-C6)-雜環烷基，其可另包含 1 至 2 個選自 N、O、S 之雜原子，且係未經取代或經下列基團單-或二-取代：F、CF<sub>3</sub>、(C1-C3)烷基、O-(C1-C3)烷基；

根據本發明另一項具體實施例為式 I 化合物，其中一個或多個取代基如下列定義：

15 R1 為 H、鹵素、OH、O-(C1-C2)烷基、(C3-C6)環烷基，其中烷基未經取代或經 F 單-、二或三-取代；

R2 為 H；

R3 為 H、F；

B 為 C(R4)及

20 R4 為 H；

X 為 O、O-CH<sub>2</sub>；

V 為 N；及

U 為 O、S；

W 為一鍵結、CH<sub>2</sub>；

Y 為一鍵結、N(R6)；

R5 為 H、(C1-C3)烷基，其中烷基可經 F 單-、二或三-取代；

R6 為 H、(C1-C3)烷基，其中烷基可經 F 單-、二或三-取代；

R5 與 R6 與其所附接之氮原子(Y=N(R6))共同形成(C4-C6)-雜環烷基，其可另包含 1 至 2 個選自 N、O、S 之雜原子，且係未經取代或經下列基團單-或二-取代：F、CF<sub>3</sub>、(C1-C3)烷基、O-(C1-C3)烷基；較佳為哌啶，其係未經取代或經下列基團單-或二-取代：F、CF<sub>3</sub>、(C1-C3)烷基、O-(C1-C3)烷基；最佳為經 CF<sub>3</sub> 單取代之哌啶；

Z 為一鍵結；

R7 為 H、鹵素、(C1-C3)烷基、O-(C1-C3)烷基、苯基，其中烷基與苯基係未經取代或經 F 單-、二或三-取代；

R8 為 H；

R9 為(C1-C4)烷基、(C0-C3)伸烷基-苯基、(C0-C3)伸烷基-(C5-C6)雜芳基、(C0-C3)伸烷基-(C3-C6)環烷基，其中烷基、伸烷基、苯基與雜芳基係未經取代或經 F 單-、二或三-取代；

R10 為 H。

根據本發明另一項具體實施例為式 I 化合物，其中一個或多個取代基如下列定義：

R1 為 H、鹵素、(C1-C2)伸烷基-O-(C1-C2)烷基、(C3-C6)

環烷基，其中伸烷基與烷基係未經取代或經 F 單-、二或三-取代；

R2 為 H；

R3 為 H、F；

5 B 為 C(R4)及

R4 為 H；

X 為 O、O-CH<sub>2</sub>；

V 為 N 及

U 為 O、S；

10 W 為 CH<sub>2</sub>；

Y 為一鍵結；

R5 為 H；

Z 為一鍵結；

R7 為 H、鹵素、(C1-C3)烷基、O-(C1-C3)烷基、苯基，  
15 其中烷基與苯基係未經取代或或經 F 單-、二或三-取代；

R8 為 H；

R9 為(C1-C4)烷基、(C0-C3)伸烷基-苯基、(C0-C3)伸烷基-(C5-C6)雜芳基、(C0-C3)伸烷基-(C3-C6)環烷基，  
20 其中烷基、伸烷基、苯基、環烷基與雜芳基係未經取代或經 F 單-、二或三-取代；

R10 為 H。

根據本發明另一項具體實施例為式 I 化合物，其中一個或多個取代基之定義如下：

B 為 C(R4)、N；

R1 為 H、F、Cl、Br、OH、O-CH<sub>3</sub>、O-CHF<sub>2</sub>、O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、  
CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、  
CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>；環丙基；

5 R2 為 H；

R3 為 H、F；

R4 為 H；

R2 與 R3 與其所鍵結之碳原子及帶著該等基團之環共同形  
成茶或喹啉環；

10 X 為 O、CH<sub>2</sub>、O-CH<sub>2</sub>；

V 為 N；

U 為 S；

W 為 CH<sub>2</sub>；

Y 為一鍵結、N(R6)；

15 R5 為 H；

R5 與 R6 與其所附接之氮原子(Y=N(R6))共同形成經 CF<sub>3</sub>  
單取代之嘓啉；

Z 為一鍵結；

R7 為 CF<sub>3</sub>；

20 R8 為 H；

R9 為 CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>、C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>、CF<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、  
苯基、CH<sub>2</sub>-苯基、CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-苯基、CH<sub>2</sub>-4-F-苯基、CH<sub>2</sub>-  
吡啶基、CF<sub>2</sub>-環丙基、CF<sub>2</sub>-4-CHF<sub>2</sub>-苯基；

R10 為 H。

根據本發明另一項具體實施例為式 I 化合物，其中一個或多個取代基之定義如下：

R1 為 F、OH、OCH<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；

R2 為 H；

5 R3 為 H、F；

B 為 C(R4)，及

R4 為 H；

X 為 O；

V 為 N，及

10 U 為 S；

W 為一鍵結、CH<sub>2</sub>；

Y 為一鍵結、N(R6)；

R5 為 CH<sub>3</sub>；

R5 與 R6 與其所附接之氮原子(Y=N(R6))共同形成哌啶，

15 其係未經取代或經下列基團單-或二-取代：F、CF<sub>3</sub>、  
(C1-C3)烷基、O-(C1-C3)烷基，較佳為 CF<sub>3</sub>；

Z 為一鍵結；

R7 為 CF<sub>3</sub>；

R8 為 H；

20 R9 為 CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>；

R10 為 H。

根據本發明另一項具體實施例為式 I 化合物，其中一個或多個取代基之定義如下：

R1 為 H、Cl、F、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、環丙基、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、

$\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_3$ 、4-F-苯基；

R2 為 H；

R3 為 H；

B 為 C(R4)及 H；

5 R4 為 H；

X 為 O、O- $\text{CH}_2$ ；

V 為 N，及

U 為 S；

W 為  $\text{CH}_2$ ；

10 Y 為一鍵結；

R5 為 H；

Z 為一鍵結；

R7 為  $\text{CF}_3$ ；

R8 為 H；

15 R9 為  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ 、 $\text{CH}_2$ -苯基、 $\text{CH}_2$ -4-F-苯基、 $\text{CH}_2$ -吡啶基、  
 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_2\text{-CH}_3$ 、 $-\text{CF}_2$ -環丙基；

R10 為 H。

最佳化合物為：

20 3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙  
 氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

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

3-(2-氯-4-{3-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-  
 基]-丁氧基}-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-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-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-苯基)-噻唑-5-基]-2-苯基-乙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮
- 5 3-(2-氯-4-{[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-苯基-甲氧基}-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-苯基)-噻唑-5-基]-3-苯基-丙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮
- 10 3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-3-苯基-丙氧基}-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-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-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-苯基)-噻唑-5-基]-2-吡啶-2-基-乙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮
- 15 3-(2-溴-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮
- 3-[4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-2-(2,2,2-三氟-乙氧基甲基)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮
- 20 3-(2-甲氧基甲基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮
- 3-(2-乙氧基甲基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮
- 3-(2-乙基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-

丙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]嘧二唑-5-酮

3-(2-環丙基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]嘧二唑-5-酮

3-(4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-萘-1-基)-4H-[1,2,4]嘧二唑-5-酮

3-(4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-2-三氟甲基-苯基)-4H-[1,2,4]嘧二唑-5-酮

3-(4'-氟-5-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-聯苯-2-基)-4H-[1,2,4]嘧二唑-5-酮

3-(2-氯-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]嘧二唑-5-酮

3-(2-氯-4-{2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丁氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]嘧二唑-5-酮

3-(2-氟-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]嘧二唑-5-酮

3-(2-氯-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]嘧二唑-5-酮

3-(2-環丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]嘧二唑-5-酮

3-(8-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-喹啉-5-基)-4H-[1,2,4]嘧二唑-5-酮

3-(4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-萘-1-基)-4H-[1,2,4]嘧二唑-5-酮

3-(2-氯-6-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻

- 唑-5-基]-乙氧基甲基}-吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]喹二唑-5-酮
- 3-(2-氟-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]喹二唑-5-酮
- 5 3-(4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基甲基}-萘-1-基)-4H-[1,2,4]喹二唑-5-酮
- 3-(4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]喹二唑-5-酮
- 3-(4-{2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丁氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]喹二唑-5-酮
- 10 3-(4-{2-環丙基-2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]喹二唑-5-酮
- 3-(4-{2-(4-二氟甲基-苯基)-2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]喹二唑-5-酮
- 15 3-(2-氟-4-{2-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-己基}-苯基)-4H-[1,2,4]喹二唑-5-酮
- 3-(2-氟-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-喹二唑-5-酮
- 3-(2-氟-4-{(R)-1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三氟甲基-吡啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-喹二唑-5-酮
- 20 3-(2-二氟甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-喹二唑-5-酮
- 3-(2-甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-

基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

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

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

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

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

10 3-(2-二氟甲氧基-5-氟-4-{(R)-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

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

15 ● 3-(5-氟-2-甲氧基-4-{1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-(2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-{1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

20 3-(2-二氟甲氧基-4-{1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-(2-二氟甲氧基-4-{(R)-1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三

氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-(2-二氟甲氧基-5-氟-4-{1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三  
5 氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

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

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

10 3-[4-{(R)-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧  
基}-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-(5-氟-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-{1-[2-(4-三氟甲基-苯  
基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯  
基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

15 本發明亦包括如本文說明之本發明較佳方面之所有  
組合。

如本文所採用名詞烷基咸了解，其廣義係指飽和烴殘  
基，其可為線性，亦即直鏈，或分支。

除非本文中另有說明，否則烷基具有 1 至 8 個碳原  
20 子。"(C1-C8)-烷基"實例為包含 1、2、3、4、5、6、7 或  
8 個碳原子之烷基，例如：甲基、乙基、丙基、丁基、戊  
基、己基、庚基或辛基，所有此等殘基之正-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。名詞"-(C0-C8)-烷基"為包含 1、2、3、4、5、6、7 或 8 個碳原子之烴殘基，其中名詞"-C0-烷基"為一共價鍵。所有此等說明亦適用於伸烷基一詞。

如本文所採用名詞烯基咸了解，其廣義係指具有 1 至 4 個雙鍵之烴殘基，其可為線性，亦即直鏈，或分支。除非本文中另有說明，否則烯基具有 2 至 8 個碳原子。"-(C2-C8)-烯基"實例為包含 2、3、4、5、6、7 或 8 個碳原子之烯基，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。所有此等說明亦適用於伸烯基一詞。

如本文所採用名詞炔基咸了解，其廣義係指具有 1 至 4 個參鍵之烴殘基，其可為線性，亦即直鏈，或分支。除非本文中另有說明，否則炔基具有 2 至 8 個碳原子。"-(C2-C8)-炔基"實例為包含 2、3、4、5、6、7 或 8 個碳原子之炔基，例如：乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基(=炔丙基)或 2-丁炔基。所有此等說明亦適用於亞炔基一詞。

若烷基作為另一個殘基之取代基，例如：出現在烷氧基、烷基氧羰基或芳基烷基上時，所有此等說明亦適用。

除非本文中另有說明，否則烷基、伸烷基、烯基、伸烯基、炔基與亞炔基均可未經取代或分別獨立經下列合適基團單-、二-或三-取代，如，例如：F、Cl、Br、I、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、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  
 基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷基、CO-N((C0-C4)伸烷  
 5 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  
 10 -(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、  
 15 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、SO<sub>2</sub>-(C1-C4)烷基、SO<sub>2</sub>-(C0-C4)伸烷基  
 -(C3-C13)環烷基、SO<sub>2</sub>-(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基、  
 SO<sub>2</sub>-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環、SO<sub>2</sub>-N((C0-C4)伸烷基  
 20 -H)-(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基、SO<sub>2</sub>-N((C0-C4)伸烷基  
 -H)-(C0-C4)伸烷基-H、SO<sub>2</sub>-N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)  
 伸烷基-(C3-C13)環烷基、SO<sub>2</sub>-N((C0-C4)伸烷基  
 -H)-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環，其中芳基環或雜環未  
 經取代或經下列基團單-或二-取代：F、Cl、Br、OH、CF<sub>3</sub>、

$\text{NO}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{O}-(\text{C1-C6})$ -烷基、 $(\text{C1-C6})$ -烷基、  
 $\text{N}((\text{C0-C4})\text{-伸烷基-H})-(\text{C0-C4})\text{-伸烷基-H}$ ； $\text{N}((\text{C0-C4})\text{-伸烷基-H})-(\text{C0-C4})\text{-伸烷基-H}$ 、 $\text{N}((\text{C0-C4})\text{-伸烷基-H})-(\text{C0-C4})$   
 $\text{伸烷基-H})-(\text{C1-C6})$ 環烷基、 $\text{N}((\text{C0-C4})\text{-伸烷基-H})-(\text{C0-C4})$   
 $\text{伸烷基-H})-(\text{C6-C12})$ -芳基、 $\text{N}((\text{C0-C4})\text{-伸烷基-H})-(\text{C0-C4})\text{-伸烷基-H}$   
 $\text{伸烷基-H})-(\text{C3-C15})$ 雜環、 $\text{N}((\text{C0-C4})\text{-伸烷基-H})-\text{CO}-(\text{C0-C4})\text{-伸烷基-H}$   
 $\text{伸烷基-H})-(\text{C6-C12})$ -芳基、 $\text{N}((\text{C0-C4})\text{-伸烷基-H})-\text{CO}-(\text{C0-C4})\text{-伸烷基-H}$   
 $\text{伸烷基-H})-(\text{C3-C13})$ 環烷基、 $\text{N}((\text{C0-C4})\text{-伸烷基-H})-\text{CO}-(\text{C0-C4})\text{-伸烷基-H}$   
 $\text{伸烷基-H})-(\text{C3-C15})$ 雜環、 $\text{N}((\text{C0-C4})\text{-伸烷基-H})-\text{CO}-\text{O}-(\text{C0-C4})\text{-伸烷基-H}$   
 $\text{伸烷基-H})-(\text{C6-C12})$ -芳基、 $\text{N}((\text{C0-C4})\text{-伸烷基-H})-\text{CO}-\text{O}-(\text{C0-C4})\text{-伸烷基-H}$   
 $\text{伸烷基-H})-(\text{C3-C13})$ 環烷基、 $\text{N}((\text{C0-C4})\text{-伸烷基-H})-\text{CO}-\text{O}-(\text{C0-C4})\text{-伸烷基-H}$   
 $\text{伸烷基-H})-(\text{C3-C15})$ 雜環、 $\text{N}((\text{C0-C4})\text{-伸烷基-H})-\text{CO}-\text{N}((\text{C0-C4})\text{-伸烷基-H})-(\text{C0-C4})\text{-伸烷基-H}$   
 $\text{伸烷基-H})-(\text{C6-C12})$ -芳基、 $\text{N}((\text{C0-C4})\text{-伸烷基-H})-\text{CO}-\text{N}((\text{C0-C4})\text{-伸烷基-H})-(\text{C0-C4})\text{-伸烷基-H}$   
 $\text{伸烷基-H})-(\text{C3-C13})$ 環烷基、 $\text{N}((\text{C0-C4})\text{-伸烷基-H})-\text{CO}-\text{N}((\text{C0-C4})\text{-伸烷基-H})-(\text{C0-C4})\text{-伸烷基-H}$   
 $\text{伸烷基-H})-(\text{C3-C15})$ 雜環，其中芳基環或雜環未經取代或經下列基團單-或二-取代： $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{I}$ 、  
 $\text{OH}$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{O}-(\text{C1-C6})$ -烷基、 $(\text{C1-C6})$ -烷基、 $\text{N}((\text{C0-C4})\text{-伸烷基-H})-(\text{C0-C4})\text{-伸烷基-H}$ 、  
 $\text{SO}_2\text{-CH}_3$ 、 $\text{COOH}$ 、 $\text{COO}-(\text{C1-C6})$ -烷基、 $\text{SF}_5$ 、 $\text{CONH}_2$ 。

名詞環烷基或了解係指包含 3 至 13 個碳原子之單環

或雙環、稠合、橋連或螺環狀之飽和烴環。(C3-C13)-環烷基環狀烷基實例為包含 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 或 13 個環碳原子之環烷基，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、環十一碳烷基或環十二碳烷基。名詞環烷基亦包括雙環基，其中如上述任何環烷基環與苯環稠合，例如：茛滿與 1,2,3,4-四氫萘。

名詞環烯基咸了解，係指包含 3 至 8 個碳原子之單環或雙環、稠合或橋連環之不飽和烴環，其中 1、2 或 3 個雙鍵不在會造成芳香系之環狀烷基內。不飽和環烯基實例為環戊烯基或環己烯基，其可利用任何碳原子鍵結。名詞環烯基亦包括任何如上述環烯基環與苯環稠合形成之雙環基，例如：1,2-二氫萘、1,4-二氫萘與 1H-茛。

除非本文中另有說明，否則環烷基或環烯基為未經取代或分別獨立經合適基團單-、二-或三取代，如，例如：F、Cl、Br、I、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、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)  
 5 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  
 10 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  
 15 -(C3-C15)雜環、SO<sub>2</sub>-(C1-C4)烷基、SO<sub>2</sub>-(C0-C4)伸烷基  
 -(C3-C13)環烷基、SO<sub>2</sub>-(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基、  
 SO<sub>2</sub>-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環、SO<sub>2</sub>-N((C0-C4)伸烷基  
 -H)-(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基、SO<sub>2</sub>-N((C0-C4)伸烷基  
 -H)-(C0-C4)伸烷基-H、SO<sub>2</sub>-N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)  
 20 伸烷基-(C3-C13)環烷基、SO<sub>2</sub>-N((C0-C4)伸烷基  
 -H)-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環，其中芳基環或雜環未  
 經取代或經下列合適基團單-或二取代：F、Cl、Br、OH、  
 CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、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，其中芳基或雜環未經取代或經下列基團單-或二-取代：F、Cl、Br、I、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、O-(C1-C6)-烷基、(C1-C6)-烷基、N((C0-C4)-伸烷基-H)-(C0-C4)-伸烷基-H、SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、COOH、COO-(C1-C6)-烷基、SF<sub>5</sub>、CONH<sub>2</sub>。

名詞"芳基"咸了解係指包含6至14個碳原子之單環或雙環狀芳香烴環。(C6-C14)-芳基環實例為苯基、萘基，例如：1-萘基與2-萘基、聯苯基，例如：2-聯苯基、3-聯苯

基與 4-聯苯基、蒽基或芴基。芳基環之另一項具體實施例為聯苯基環、萘基環及特定言之苯基環。

名詞雜環咸了解係指包含 3 至 15 個碳原子之單環或雙環狀、稠合、橋連或螺環狀飽和(雜環烷基)、部份不飽和(雜環烯基)或不飽和(雜芳基)烴環，其中 3 至 15 個環碳原子中 1 至 5 個碳原子被如：氮、氧或硫之雜原子置換，其中雜原子可進一步氧化，例如：N=O、S=O、SO<sub>2</sub>。雜環實例為吡啶基、氮雜吡啶(1H-吡咯并吡啶基)、氮雜苯并咪唑基、氮雜螺癸烷基、吡嗪基、吡嗪基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、二氫苯并呋喃基、苯并硫呋喃基、苯并硫苯基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并異噁唑基、苯并異噻唑基、呋唑基、4aH-呋唑基、呋啉基、色滿基、色烯基、噌啉基、十氫喹啉基、4,5-二氫噁唑啉基、二噁唑基、二噁呋基、1,3-二噁茂烷基、1,3-二噁茂烯基、3,3-二氧代[1,3,4]噁噻呋基、6H-1,5,2-二噻呋基、二氫呋喃并[2,3-b]-四氫呋喃基、呋喃基、呋喃基、咪唑啶基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡啶基、吡啶基、吡啶基、3H-吡啶基、異苯并呋喃基、異色滿基、異吡啶基、異吡啶基、異噻啉基(苯并咪唑基)、異噻唑基、異噻唑啶基、異噻唑啉基、異噁唑基、異噁唑啉基、異噁唑啶基、2-異噁唑啉基、酮基哌呋基、嗎啉基、萘啶基、八氫異喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2-氧雜-噻呋基、1,2-氧硫戊環基、1,4-噁吡呋基、1,4-噁

吡呋基、1,2-呋呋基、1,3-呋呋基、1,4-呋呋基、呋唑啉基、  
 呋唑啉基、呋唑基、氧雜環丙烷基、氧雜環丁烷基、菲啉  
 基、菲繞啉基、吩呋基、吩噻呋基、吩氧硫雜環己二烯基、  
 吩呋呋基、酞呋基、哌呋基、哌啉基、蝶啉基、嘌呤基、  
 5 吡喃基、吡呋基、吡唑啉基、吡唑啉基、吡唑基、噻呋基、  
 吡啉并呋唑基、吡啉并咪唑基、吡啉并噻唑基、吡啉基  
 (pyridinyl、pyridyl)、嘧啉基、吡咯啉基、吡咯啉酮基、  
 吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H-  
 喹呋基、喹呋基、奎寧環基、四氫呋喃基、四氫異喹啉  
 10 基、四氫喹啉基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、四氫吡啉基、  
 四氫硫苯基、四呋基、四唑基、6H-1,2,5-噻二呋基、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、噻噁基、1,2-噻呋基、1,3-噻呋基、1,4-噻呋基、1,3-  
 噻唑基、噻唑基、噻唑啉基、噻唑啉基、噻吩基、硫雜  
 15 環丁烷基、噻吩并噻唑基、噻吩并呋唑基、噻吩并咪唑  
 基、硫嗎啉基、硫苯酚基、硫苯基、硫吡喃基、1,2,3-  
 三呋基、1,2,4-三呋基、1,3,5-三呋基、1,2,3-三唑基、1,2,3-  
 三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基與咕  
 嚨基。

20 該雜環為未經取代或經合適基團單-、二-或三取代，  
 如，例如：F、Cl、Br、I、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、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、

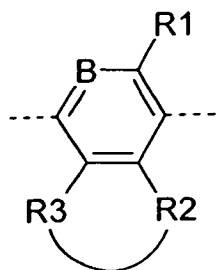
CO-N((C0-C4)伸烷基-H)-(C1-C6)環烷基、CON((C0-C4)  
 伸烷基-H)-(C0-C4)伸烷基-(C6-C12)-芳基、(C0-C4)伸烷基  
 -(C3-C6)環烷基、(C3-C6)烷基、(C2-C6)-烯基、(C2-C6)-  
 炔基、(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基、(C0-C4)伸烷基  
 5 -(C3-C15)雜環、O-(C0-C6)-烷基、(C0-C4)伸烷基-O-(C0-C4)  
 烷基、(C0-C4)伸烷基-O-(C0-C4)伸烷基-(C3-C13)環烷  
 基、(C0-C4)伸烷基-O-(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基、  
 (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)  
 10 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  
 15 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  
 20 -(C3-C15)雜環、SO<sub>2</sub>-(C1-C4)烷基、SO<sub>2</sub>-(C0-C4)伸烷基  
 -(C3-C13)環烷基、SO<sub>2</sub>-(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基、  
 SO<sub>2</sub>-(C0-C4)伸烷基-(C3-C15)雜環、SO<sub>2</sub>-N((C0-C4)伸烷基  
 -H)-(C0-C4)伸烷基-(C6-C10)芳基、SO<sub>2</sub>-N((C0-C4)伸烷基  
 -H)-(C0-C4)伸烷基-H、SO<sub>2</sub>-N((C0-C4)伸烷基-H)-(C0-C4)

伸烷基-(C3-C13)環烷基、SO<sub>2</sub>-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  
 未經取代或經下列基團單-或二-取代：F、Cl、Br、OH、  
 CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、O-(C1-C6)-烷基、(C1-C6)-烷基、  
 5 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  
 10 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  
 15 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  
 20 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，其中芳基或雜環  
 未經取代或經下列基團單-或二-取代：F、Cl、Br、I、OH、  
 CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、O-(C1-C6)-烷基、(C1-C6)-烷基、

N((C0-C4)-伸烷基-H)-(C0-C4)-伸烷基-H、 $\text{SO}_2\text{-CH}_3$ 、 $\text{COOH}$ 、 $\text{COO}-(\text{C1-C6})\text{-烷基}$ 、 $\text{SF}_5$ 、 $\text{CONH}_2$ 。

"R5 與 R6 與其所附接之氮原子( $\text{Y}=\text{N}(\text{R6})$ )共同形成(C3-C9)-雜環，其可另包含 1 至 3 個雜原子"一詞係指衍生自如，例如：下列化合物之雜環結構式：吡咯啉、嗎啉、硫嗎啉、哌啉、哌啶、吡啶、吡喃、2,3-二氫-1H-異吲哚、哌啶-2-酮、吡喃、異吲哚啉、2,5-重氮雙環[2.2.1]庚烷、硫嗎啉 1-氧化物、硫嗎啉 1,1-二氧化物、哌啉-4-酮、哌啉-3-酮、高碳哌啉、高碳哌啶、高碳嗎啉、2,3,6,7-四氫-(1H)-1,4-二吡喃-5(4H)-酮、4-噁唑啉、吡喃-3-酮、噁唑啉、噁唑啉 1-氧化物、噁唑啉 1,1-二氧化物、4-咪唑啉酮、5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶、1,4-重氮雙環[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、重氮雙環[4.4.0]癸烷、4,5,6,7-四氫噁吩并[3,2-c]吡啉、4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]-吡啉、4,5,6,7-四氫-1H-吡唑并[4,3-c]吡啉、3,8-重氮-雙環[3.2.1]辛烷、八氫-吡咯并[3,4-c]吡咯、2,5-重氮雙環[2.2.2]辛烷、4-螺-[3-(N-甲基-2-吡咯啉酮)]-哌啉、2,8-重氮-螺[5.5]十一碳烷、2,7-重氮-螺[4.4]壬烷、3,9-重氮-螺[5.5]十一碳烷、2,8-重氮-螺[4.5]癸烷、2,7-重氮-螺[3.5]壬烷、2,9-重氮-螺[5.5]十一碳烷、2,7-重氮-螺[4.5]癸烷、1-氧雜-4,9-重氮-螺[5.5]十一碳烷、1-氧雜-4,8-重氮-螺[5.5]十一碳烷。

"R2 與 R3 與其所附接之碳原子共同形成(C6-C10)芳基-或(C5-C10)雜芳基環"一詞



5

係指共包含 10 至 14(芳基)或 9 至 14(雜芳基)個環原子之雙環芳香系或雜芳基環結構式。

名詞"氧代基"或" $=O$ "係指如：羰基( $-CO-$ )、亞硝基( $-N=O$ )、亞磺醯基( $-SO-$ )或磺醯基( $-SO_2-$ )之殘基。

10

鹵素為氟、氯、溴或碘。

15

式 I 化合物中之光學活性碳原子可分別獨立呈 R 組態或 S 組態。式 I 化合物可呈純對映異構物或純非對映異構物型式或對映異構物與/或非對映異構物之混合物型式，例如：消旋物型。本發明係有關純對映異構物及對映異構物之混合物及純非對映異構物與非對映異構物之混合物。本發明包括兩種或兩種以上式 I 立體異構物之混合物，且其包括所有比例之立體異構物形成之混合物。若式 I 化合物可呈 E 異構物或 Z 異構物(或順式異構物或反式異構物)時，本發明係有關這兩種純 E 異構物與純 Z 異構物與所有比例之 E/Z 混合物。本發明亦包括式 I 化合物之所有互變異構型。

20

非對映異構物(包括 E/Z 異構物)可利用例如：層析法分離成個別異構物。消旋物可利用習知方法分離成兩種對映異構物，例如：於對掌相上進行層析法或解析法，例如：

使用光學活性酸或鹼形成之非對映異構性鹽類結晶。立體化學性質均一之式 I 化合物亦可採用立體化學性質均一之起始物或採用立體選擇性反應製得。

式 I 化合物可呈消旋物型、消旋性混合物、純對映異構物、非對映異構物與非對映異構物之混合物及其互變異構型。本發明包括式 I 化合物之所有此等異構型與互變異構型。此等異構型即使未明確說明，仍可依已知方法製得。

由於醫藥上可接受之鹽於水中之溶解度高於原始化合物或基本化合物，因此特別適合醫藥用途。此等鹽類必須具有醫藥上可接受之陰離子或陽離子。本發明化合物之合適之醫藥上可接受之酸加成鹽為無機酸之鹽類，如：鹽酸、氫溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸與硫酸，及有機酸之鹽類，如，例如：乙酸、苯磺酸、苯甲酸、檸檬酸、乙磺酸、富馬酸、葡糖酸、乙醇酸、羥乙磺酸、乳酸、乳糖醛酸、馬來酸、蘋果酸、甲磺酸、琥珀酸、對甲苯磺酸與酒石酸。合適之醫藥上可接受之鹼性鹽類為銨鹽、鹼金屬鹽類(如：鈉與鉀鹽)與鹼土金屬鹽類(如：鎂與鈣鹽)及 2-胺基-2-羥甲基-1,3-丙二醇(trometamol)、二乙醇胺、離胺酸或乙二胺之鹽類。

本發明範圍亦包括含有醫藥上不可接受之陰離子之鹽類，如，例如：三氟乙酸鹽，該鹽類適用為製備或純化醫藥上可接受之鹽類之中間物與/或用於非醫療性，例如：活體外之用途。

本文中，"生理功能衍生物"一詞指本發明式 I 化合物之任何生理上可接受之衍生物，例如：酯，亦即，投與哺乳動物(如，例如：人類)時，可(直接或間接)形成式 I 化合物或活性代謝物。

5 生理功能衍生物亦包括本發明化合物之前藥，其說明於例如：H. Okada 等人之 Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61。此等前藥可於活體內代謝成根據本發明化合物。此等前藥本身可能有活性或可能沒有活性。

● 本發明化合物亦可呈多種不同多晶型，例如：呈非晶型及呈多晶型。本發明範圍包括本發明化合物之所有多晶型，其形成本發明另一方面。

下文中，所有提及之"式 I 化合物"係指上述式 I 化合物及本文所說明之其鹽類、溶合物與生理功能衍生物。

## 15 用途

● 本發明進一步有關以式 I 化合物與其醫藥組合物作為 PPAR 配位體之用途。本發明 PPAR 配位體適用為 PPAR 活性之調控劑。

20 過氧化物酶體增生劑-活化受體(PPAR)為可被配位體活化之轉錄因子，且屬於核激素受體類。有三種 PPAR 同功型：PPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ 與 PPAR $\delta$ (與 PPAR $\beta$ 相同)，其分別由不同基因編碼(過氧化物酶體增生劑-活化受體(PPAR)：結構、活化機轉與多樣功能(Peroxisome proliferator-activated receptors(PPAR)：structure, mechanisms of activation and

diverse functions): Motojima K., Cell Struct Fund, 1993, 18(5), 267-77)。

人體中 PPAR $\gamma$ 呈三種變異體：PPAR $\gamma$ 1、 $\gamma$ 2 與 $\gamma$ 3，其係交替使用發動子與不同 mRNA 接合結果所致。不同 PPAR 具有不同組織分佈及調控不同生理功能。PPAR 在調節許多種基因之不同方面上扮演關鍵角色，該基因產物直接或間接決定性地涉及脂質與碳水化合物代謝作用。因此例如：PPAR $\alpha$ 受體在肝中調節脂肪酸分解代謝或脂蛋白代謝作用上扮演重要角色，而 PPAR $\gamma$ 則決定性地涉及例如：調節脂肪細胞分化。然而 PPAR 亦涉及調節許多其他生理過程，包括彼等與碳水化合物或脂質代謝作用無直接相關性者。不同 PPAR 之活性可受多種不同脂肪酸、脂肪酸衍生物與合成性化合物依不同程度調控。有關其功能、生理效應與病理生理學說明可參見：Berger, J.等人之 Annu. Rev. Med., 2002, 53, 409-435；Wilson, T. 等人之 J. Med. Chem., 2000, 43(4), 527-550；Kliwer, S.等人之 Recent Prog Horm Res., 2001, 56, 239-63；Moller,D.E.與 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)。

這三種 PPAR-同功型中，PPAR $\delta$ 之生理功能仍是一個謎。有關 PPAR $\delta$ 第一個提出之藥理角色為調節膽固醇穩衡作用。已知有些選擇性 PPAR $\delta$ 配位體 L-165041 會在糖尿病動物模式中提高血漿膽固醇濃度(Berger J. 等人之 J. Biol. Chem., 1999,274,6718-6725；Leibowitz M.D. 等人之 FEBS

Lett., 2000, 473(3), 333-336)。罹患肥胖症之胰島素抗性恆河猴中，強力與選擇性 PPAR $\delta$ 配位體 GW501516 會提高 HDL-膽固醇，降低血漿 LDL-膽固醇、三酸甘油酯與胰島素濃度(Oliver, W.等人之 Proc. Natl. Acad. Sci., 2001, 98, 5306-5311)。雙重 PPAR $\delta$  /PPAR $\alpha$ 促效劑 YM-16638 顯著降低恆河猴與食蟹猴之血漿脂質濃度(Goto, S. 等人之 Br. J.Pharm., 1996, 118, 174-178)，且其在健康自願者之 2 周臨床試驗中依類似方式產生作用(Shimokawa, T. 等人之 Drug Dev. Res., 1996, 38, 86-92)。

最近之公開文獻指出，PPAR $\delta$ 為治療血脂異常症、胰島素抗性、2 型糖尿病、動脈粥樣硬化與 X 症候群之重要標靶(Wang,Y-X.等人之 Cell, 2003, 113, 159-170; Luquet, S. 等人之 FASEB J.,2003, 17, 209-226; Tanaka, T. 等人之 PNAS, 2003, 100,15924-15929 ;Hoist, D.等人之 BioChem. Biophys. Acta, 2003, 1633, 43-50; Dressel, U. 等人之 Mol. Endocrin., 2003, 17, 2477-2493 ;Lee, C.H. 等人之 Science, 2003, 302, 453-457)。

除了作為脂質-、葡萄糖-與膽固醇-代謝作用之調節劑外，已知 PPAR $\delta$ 在胚胎發育、植入與骨骼形成中扮演重要角色(Lim, H.與 Dey, S.K., Trends Endocrinol Metab., 2000, 11(4),137-42; Ding, N.Z. 等人之 Mol Reprod Dev., 2003, 66(3), 218-24; Mano, H. 等人之 J Biol.Chem., 2000, 275(11), 8126-32)。

許多文獻證實，PPAR $\delta$ 啟動角質細胞增生與分化，此

表示其在皮膚病變與傷口愈合中扮演某種角色(Di-Poi, N. 等人之 J Steroid Biochem Mol Biol., 2003, 85(2-5), 257,65, Tan N.S. 等人之 Am J Clin Dermatol., 2003,4(8), 523-30 ; Wahli, W., Swiss Med Wkly.,2002, 132(7-8),83-91)。

5 PPAR $\delta$ 似乎主要表現在 CNS；然而其中大多數功能仍待發掘。然而有一項發現為 PPAR $\delta$ 表現在嚙齒類之少突神經膠質細胞，係 CNS 產生脂質之主要細胞(J. Granneman, 等人之 J. Neurosci. Res., 1998, 51, 563-573)。此外，亦發現 PPAR $\delta$ 選擇性促效劑在小鼠培養物中顯著提高少突神經膠質髓鞘質基因表現與髓鞘質鞘直徑(I. Saluja 等人之 Glia, 2001, 33, 194-204)。因此，PPAR $\delta$ 活化劑可用於治療脫髓鞘與髓鞘形成障礙疾病。用於治療 MS 與其他脫髓鞘疾病之過氧化物酶體增生劑活化受體 $\delta$ 促效劑說明於 WO2005/097098。

15 脫髓鞘病症之症狀為髓鞘質(覆蓋許多神經纖維之多層密集脂質與蛋白質)流失。此等多層係由中樞神經系統(CNS)之少突神經膠質與周邊神經系統(PNS)之史旺(Schwann)細胞形成。脫髓鞘病症患者之脫髓鞘症可能無法回復；其通常伴隨或接續發生軸索退化，經常出現細胞退化。脫髓鞘症可能因神經元受傷所致或髓鞘質本身因異常免疫反應、局部傷害、絕血、代謝異常、毒性劑或病毒感染造成之傷害所致(Prineas 與 McDonald,"脫髓鞘疾病(Demyelinating Diseases)。說明於格林菲神經學(Greenfield's Neuropathology)，第 6 補充版(Edward

Arnold : New York, 1997)813-811, Beers 與 Berkow 編輯，默克診斷與療法手冊(The Merck Manual of Diagnosis and Therapy)，第 17 補充版(Whitehouse Station, N.J. : Merck Research Laboratories, 1999)1299, 1437, 1473-76, 1483)。

5           中樞脫髓鞘症(CNS 之脫髓鞘症)出現在數種病症中，其病因經常不明，稱為原發性脫髓鞘症。其中以多發性硬化(MS)最常見。其他原發性脫髓鞘症包括腎上腺腦白質營養不良(ALD)、腎上腺脊髓神經病、AIDS-空泡脊髓病變、HTLV-相關脊髓病、萊伯氏(Leber's)先天性視神經萎縮  
10           症、漸進性多病灶腦白質病(PML)、亞急性硬化性全腦炎、格列-巴利症候群(Guillian-Barre syndrome)與局部僵直性癱瘓。此外，CNS 會發生脫髓鞘症之急性病症為例如：急性散發性腦脊髓炎(ADEM)與急性病毒性腦炎。此外，急性橫貫性脊髓炎亦可能造成脫髓鞘，其症狀為未知原因之  
15           急性橫切脊柱，同時影響一個或多個相鄰胸節段之灰質與白質。此外，其中形成髓鞘質之膠質細胞受損之病變尚包括脊柱傷害、神經病變與神經傷害。

          本發明係有關一種適用於調控 PPAR 活性，尤指 PPAR $\delta$ 與 PPAR $\alpha$ 活性之式 I 化合物。依式 I 化合物之調控  
20           圖形而定，其適用於治療、控制與預防下文說明之病症，及其他許多相關醫療用途(參見例如：Berger, J., 等人之 Annu. Rev. Med.,2002, 53, 409-435；Wilson, T. 等人之 J.Med. Chem., 2000, 43(4), 527-550；Kliwer, S. 等人之 Recent Prog Horm Res., 2001,56, 239-63；Fruchart, J.C. 等

人之 2001, Pharmacological Research, 44(5), 345-52 ;  
Kersten, S. 等人之 Nature, 2000, 405, 421-424 ; Torra, I.P.  
等人之 Curr Opin Lipidol, 2001, 12, 245-254)。

此類化合物特別適用於治療與/或預防：

1. - 脂肪酸代謝病變與葡萄糖利用病變。
  - 其中涉及胰島素抗性之病變。
2. 糖尿病，尤指 2 型糖尿病，包括預防其相關後遺症。

此方面特別指

- 高血糖症，
  - 改善胰島素抗性，
  - 改善葡萄糖耐受性，
  - 保護胰島β細胞，
  - 預防大血管與微血管病變。
3. 血脂異常與其後遺症，如，例如：動脈粥樣硬化、冠狀動脈心臟病、腦血管病變，等等，尤指彼等(但不限於)：出現下列一項或多項特徵者：
    - 血漿三酸甘油酯濃度高、餐後血漿三酸甘油酯濃度高
    - HDL 膽固醇濃度低
    - ApoA 脂蛋白濃度低
    - LDL 膽固醇濃度高
    - 密集 LDL 膽固醇粒子小
    - ApoB 脂蛋白濃度高
  4. 可能與代謝症候群相關之其他不同病症為如：
    - 肥胖症(過重)，包括中樞肥胖症

- 血栓、凝血性過高與促凝血病症(動脈與靜脈)
- 高血壓
- 心臟衰竭如，例如(但不限於)：心肌梗塞、高血壓心臟病或心肌病變之後

5

5. 涉及發炎反應之病變或病症：

- 動脈粥樣硬化如，例如：(但不限於)：冠狀動脈硬化，包括心絞痛或心肌梗塞、中風
- 血管術後再狹窄或再阻塞
- 慢性發炎腸部疾病如，例如：克隆氏症(Crohn's disease)與潰瘍性結腸炎
- 氣喘
- 紅斑性狼瘡(LE)或發炎性風濕病變如，例如：類風濕關節炎
- 其他炎症

10

15

6. 細胞循環或細胞分化過程病變：

- 脂肪細胞腫瘤
- 脂肪瘤癌瘤如，例如：脂肉瘤
- 固體腫瘤與新生贅瘤如，例如：(但不限於)：胃腸道、肝、膽道及胰臟之癌瘤、內分泌腫瘤、肺部、腎臟與泌尿道、生殖道之癌瘤、攝護腺癌瘤，等等
- 急性與慢性脊髓增生病變與淋巴瘤
- 新血管分佈形成

20

7. 中樞與周邊神經系統之脫髓鞘與其他神經變性病變，包括：

- 阿茲海默氏症
- 多發性硬化
- 巴金森氏症
- 腎上腺腦白質營養不良(ALD)

5

- 腎上腺脊髓神經病
- AIDS-空泡脊髓病
- HTLV-相關脊髓病

- 萊伯氏(Leber's)先天性視神經萎縮症
- 漸進性多病灶腦白質病(PML)

10

- 亞急性硬化性全腦炎
- 格列-巴利(Guillian-Barre)症候群
- 局部僵直性癱瘓

- 急性散發性腦脊髓炎(ADEM)

- 急性病毒性腦炎

15

- 急性橫貫性脊髓炎

- 脊柱與腦創傷

- 沙-馬-圖萎縮症(Charcot-Marie-Tooth disease)

# 8. 皮膚病變與/或傷口愈合過程異常：

- 紅斑-鱗狀皮膚病如，例如：乾癬

20

- 尋常痤瘡

- 其他皮膚病變與受 PPAR 調控之皮膚病

- 濕疹與神經性皮膚炎

- 皮膚炎如，例如：皮脂漏皮膚炎或光皮膚炎

- 角膜炎與角化病如，例如：皮脂漏角化病、老年角化

病、光化性角化病、光誘發性角化病或毛囊角化病

- 癍痕瘤與預防癍痕瘤
- 疣，包括濕疣或性病濕疣
- 人類乳頭狀瘤病毒(HPV)感染如，例如：性病乳頭狀瘤、病毒性疣如，例如：傳染性軟疣、黏膜白斑病
- 丘疹性皮膚病如，例如：扁平苔癬
- 皮膚癌如，例如：基底細胞癌瘤、黑色素瘤或皮膚 T-細胞淋巴瘤
- 局部良性表皮腫瘤如，例如：角皮病、表皮痣
- 凍瘡
- 傷口愈合

## 9. 其他病變

- 高血壓
- 胰炎
- 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)或發炎性風濕病變如，例如：類風濕關節炎
- 血管炎
- 耗弱(惡性病)
- 痛風
- 絕血/再灌流症候群

- 急性呼吸困難症候群(ARDS)

調配物

要達到所需生物效果之式 I 化合物用量依許多因素而定，例如：所選用之特定化合物、計畫用途、投藥模式與患者之臨床病症。通常，其每日劑量範圍為每公斤體重 0.001 毫克至 100 毫克(典型為 0.01 毫克至 50 毫克)，例如：0.1-10 毫克/公斤/天。經靜脈內劑量範圍可為例如：0.001 至 1.0 毫克/公斤，其可呈輸液，依每公斤體重每分鐘投與 10 毫微克至 100 毫微克。適合此等目的之輸液中每毫升可包含例如：0.1 毫微克至 10 毫克，典型為 1 毫微克至 10 毫克。單一劑量可包含例如：1 毫克至 10 克活性成分。因此，注射用安瓶可包含例如：1 毫克至 100 毫克，可經口投藥之單一劑量調配物，如，例如：膠囊或錠劑，可包含例如：0.05 至 1000 毫克，典型為 0.5 至 600 毫克。供治療上述病症之式 I 化合物本身可用為化合物，但最好與可接受之載劑形成醫藥組合物使用。載劑當然必須在可與組合物中其他組成分相容及不傷害患者健康下方為可接受者。載劑可為固體或液體或兩者，且最好可與化合物調配成單一劑量，例如：錠劑，其可包含 0.05% 至 95% 重量比活性成分。亦可包含其他醫藥活性物質，包括其他式 I 化合物。本發明醫藥組合物可依已知之製藥方法製備，其基本上包括混合組成分與醫藥上可接受之載劑與/或賦形劑。

本發明醫藥組合物為彼等適合口服、經直腸、局部、經口(例如：舌下)及非經腸式(例如：皮下、肌內、皮內或靜脈內)投藥者，但最適合之投藥方式仍分別依所治療病症之性質與嚴重性及各病例所使用式 I 化合物之型態而定。包衣調配物與包衣緩釋調配物亦包括在本發明範圍內。以抗酸與抗胃液之調配物較佳。抗胃液之合適包衣包括纖維素乙酸酯酞酸酯、聚乙烯乙酸酯酞酸酯、羥丙基甲基纖維素酞酸酯及甲基丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯之陰離子性聚合物。

適合口服之醫藥化合物可呈分開之單位，如，例如：膠囊、膜衣錠、口含錠或錠劑，其分別包含指定量之式 I 化合物；呈散劑或粒劑；含於水性或非水性液體中之溶液或懸浮液；或呈水包油性或油包水性乳液。如上已述，此等組合物可依據任何合適之製藥方法製備，其包括使活性成分與載劑(其中可包括一種或多種其他組成分)接觸之步驟。通常組合物之製法為均勻混合活性成分與液體與/或細碎之固體載劑，之後，若必要時，再使產物成型。因此，例如：可使化合物之粉末或顆粒，若適當時，再使用一種或多種其他組成分進行壓縮或成型，製成錠劑。壓縮錠劑製法則使呈自由流動形式之化合物如，例如：粉末或顆粒，若適當時，與結合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑與/或一種或多種界面活性劑/勻散劑，於合適機器中混合壓錠。成型之錠劑製法可使粉末狀化合物使用惰性液體稀釋劑，於合適機器中濕化成型。

適合經口(舌下)投藥之醫藥組合物包括口含錠，其中可包含式 I 化合物與調味劑(通常為蔗糖)與阿拉伯膠或黃耆膠，及糖衣錠，其中在惰性基質中如：明膠與甘油或蔗糖與阿拉伯膠中包含化合物。

5 適合非經腸式投藥之醫藥組合物最好包括呈式 I 化合物之無菌水性製劑，其最好與計畫接受者之血液呈等張性。此等製劑最好經靜脈內投藥，但亦可經皮下、肌內或皮內注射。此等製劑之製法最好由化合物與水混合，所得溶液經過殺菌，並與血液呈等張性。本發明之注射用組合物  
10 通常包含 0.1 至 5% 重量比之活性化合物。

適合經直腸投藥之醫藥組合物最好呈單劑量栓劑。其製法為混合式 I 化合物與一種或多種常用之固態載體，例如：可可奶油，並使所得之混合物成型。

適合於皮膚上局部施用之醫藥組合物最好呈油膏、乳霜、洗液、糊劑、噴液、氣霧劑或油型式。可使用之載體  
15 為白凡士林、羊毛脂、聚乙二醇、醇類、與其中兩種或多種物質之組合。活性成份之含量通常占組合物重量 0.1 至 15%，例如：0.5 至 2%。

亦可穿皮式投藥。適合穿皮式投藥用之醫藥組合物可  
20 呈適合與患者表皮長時間緊密接觸之單一貼布。此等貼布宜包含活性成份之水溶液(適當時，可經過緩衝)，然後溶解與/或勻散於膠黏劑中，或勻散於聚合物中。合適之活性成份濃度為約 1% 至 35%，以約 3% 至 15% 較佳。有一種特殊可能作法為利用電傳送法或離子電滲療法釋出活性

成份，其說明於例如：Pharmaceutical Research, 2(6)：318(1986)。

式 I 化合物之特徵在於對代謝病變具有有利效應。其有利於影響脂質與糖代謝作用，特定言之其可降低三酸甘油酯濃度，且適合預防及治療 II 型糖尿病與動脈粥樣硬化及其多種後遺症。

### 與其他醫藥之組合

本發明化合物可單獨投與或組合一種或多種其他醫藥活性物質投藥。特定言之，本發明化合物可組合具有類似醫藥作用之活性成份投藥。例如：其可組合對代謝障礙或經常與其相關之病變具有有利效果之活性成份投藥。此等醫藥實例為

1. 降低血糖之藥物、抗糖尿病劑
2. 治療血脂異常之活性成份
3. 抗動脈粥樣硬化症藥物
4. 抗肥胖劑
5. 消炎活性成份
6. 治療惡性腫瘤之活性成份
7. 抗血栓活性成份
8. 治療高血壓之活性成份
9. 治療心臟衰竭之活性成份，與
10. 治療與/或預防因糖尿病或糖尿病相關病症所引起併發症之活性成份

- 11.治療神經變性疾病之活性成份
- 12.治療中樞神經系統病變之活性成份
- 13.治療藥物、尼古丁與酒精上癮之活性成份
- 14.止痛劑

5           其可與本發明式 I 化合物組合，特別用於協同加強活性。活性成份組合之投藥法可分開投與活性成份或由許多活性成份組合成單一醫藥製劑之產品投藥。

●           組合製劑中特別合適之其他活性成分為：述於 Rote Liste 2006 之第 12 章中所有抗糖尿病劑；述於 Rote Liste 10 2006 之第 1 章中所有減肥劑/食慾壓抑劑；述於 Rote Liste 2006 之第 58 章中所有降脂劑。其可與根據本發明式 I 化合物組合，特別用於協同加強活性。活性化合物組合之投藥法可分開投與活性化合物給患者或由許多活性成份組合成單一醫藥製劑之產品投與患者。下文中所列之大多數 15 活性成分揭示於美國藥典(US Pharmacopeia, Rockville 2001)之 USAN 與國際藥物名稱之 USP 指令(USP Dictionary of USAN and International Drug Names)。

●           抗糖尿病劑包括胰島素與胰島素衍生物，如，例如：Lantus<sup>®</sup>(參見 [www.lantus.com](http://www.lantus.com))或 HMR 1964 或彼等說明於 20 WO2005005477(Novo Nordisk)、快速作用性胰島素(參見 US 6,221,633)、吸入性胰島素如，例如：Exubera<sup>®</sup>或口服用胰島素如，例如：IN-105(Nobex)或 Oral-lyn<sup>™</sup>(Generex Biotechnology)、GLP-1 衍生物如，例如：抑糖太(Exenatide)、利格太(Liraglutide)或彼等揭示於 Novo

Nordisk A/S 之 WO 98/08871 或 WO2005027978、Zealand 之 WO 01/04156 或 Beaufour-Ipsen 之 WO 00/34331、普米太乙酸鹽 (pramlintide acetate)(Symlin ; Amylin Pharmaceuticals)及具口服效力之降血糖活性成分。

5           該活性化合物較佳為包括

磺醯脲類

雙胍類

● 米格汀類(Meglitinides)

噁二唑啉二酮類

10           噻唑啉二酮類

糖苷酶抑制劑

肝糖磷酸酶抑制劑

胰增血糖素拮抗劑

葡萄糖激酶活化劑

15           果糖-1,6-雙磷酸酶抑制劑

● 葡萄糖轉運子 4(GLU4)調控劑

麩胺醯胺：果糖-6-磷酸酯醯胺基轉化酶(GFAT)抑制劑

GLP-1 促效劑

鉀通道開放劑如，例如：彼等述於 Novo Nordisk A/S 之  
20           WO 97/26265 與 WO 99/03861 中者

二肽基肽酶 IV(DPP-IV)抑制劑

胰島素敏化劑

涉及刺激葡萄糖生成作用與/或肝糖生成作用之肝臟酵素之抑制劑

葡萄糖吸收、葡萄糖轉運及葡萄糖再吸收調控劑

11 $\beta$ -HSD-1 之抑制劑

蛋白質酪胺酸磷酸酶 1B(PTP1B)之抑制劑

鈉/葡萄糖共同轉運子 1 或 2(SGLT1、SGLT2)之調控劑

5 改變脂質代謝之化合物，如：抗高血脂活性成分與抗血脂  
活性成分

減少攝食量或食物吸收量之化合物

提高生熱作用之化合物

PPAR 與 RXR 調控劑及

10 作用在  $\beta$ -細胞之依賴 ATP 之鉀通道上之活性成分。

本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與 HMG-CoA  
還原酶抑制劑組合投藥，如：辛瓦斯定(simvastatin)、佛  
瓦斯定(fluvastatin)、普瓦斯定(pravastatin)、洛瓦斯定  
(lovastatin)、特瓦斯定(atorvastatin)、色瓦斯定  
15 (cerivastatin)、魯瓦斯定(rosuvastatin)或 L-659699。

本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與膽固醇吸  
收抑制劑組合投藥，如，例如：抑丁本(ezetimibe)、狄克  
賽(tiqueside)、派克賽(pamaqueside)、FM-VP4(谷固醇  
(sitostanol)/菜油固醇(campesterol)抗壞血基磷酸酯；  
20 Forbes Medi-Tech，WO2005042692)、MD-0727(Microbia  
Inc.，WO2005021497)或說明於 WO2002066464(Kotobuki  
Pharmaceutical Co.Ltd.)、WO2005062824(Merck & Co.)或  
WO2005061451 與 WO2005061452(AstraZeneca AB)之化  
合物。

本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與 PPAR $\gamma$ -促效劑組合投藥，如，例如：洛格塔松(rosiglitazone)、皮格塔松(pioglitazone)、JTT-501、GI 262570、R-483 或 CS-011(利弗塔松(rivoglitazone))。

5 本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與 PPAR $\alpha$  促效劑組合投藥，如，例如：GW9578、GW-590735、K-111、LY-674、KRP-101 或 DRF-10945。

● 本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與 PPAR $\alpha/\gamma$ -促效劑組合投藥，如，例如：姆格賽(Muraglitazar)、特格賽(tesaglitazar)、納格賽(naveglitazar)、LY-510929、10 ONO-5129、E-3030 或說明於 WO00/64888、WO00/64876、WO03/020269、WO2004075891、WO2004076402、WO2004075815、WO2004076447、WO2004076428、WO2004076401、WO2004076426、WO2004076427、15 WO2006018118、WO2006018115 與 WO2006018116 或 J.P. Berger 等人之 TRENDS Pharmacological Sciences 28(5), 244-251, 2005。

● 本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與 PPAR $\delta$ 促效劑組合投藥，如，例如：GW-501516 或說明於20 WO2005097762、WO2005097786、WO2005097763 與 WO2006029699 中者。

本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與美格松(Metaglidasen)或 MBX-2044 或其他部份 PPAR $\gamma$ 促效劑/撷抗劑組合投藥。

本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與祛脂乙酯製劑組合投藥，如，例如：吩布瑞特(fenofibrate)、克布瑞特(clofibrate)或賽布瑞特(bezafibrate)。

5 本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與 MTP 抑制劑組合投藥，如，例如：英普特(implitapide)、BMS-201038、R-103757 或說明於 WO2005085226。

本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與 CETP 抑制劑組合投藥，如，例如：特希伯(torcetrapib)或 JTT-705。

10 本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與膽酸吸收抑制劑組合投藥(參見例如：US 6,245,744、US 6221,897 或 WO00/61568)，如，例如：HMR 1741 或彼等說明於 DE 10 2005 033099.1 與 DE 10 2005 033100.9。

15 本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與聚合性膽酸吸附劑組合投藥，如，例如：消膽胺(cholestyr amine)或克速凡(colesevelam)。

● 本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與 LDL 受體誘導劑(參見 US6,342,512)組合投藥，如，例如：HMR1171、HMR1586 或彼等說明於 WO2005097738。

20 本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與 Omacor®( $\omega$ -3 脂肪酸；高濃度二十碳五烯酸與二十二碳六烯酸之乙酯)。

本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與 ACAT 抑制劑組合投藥，如，例如：阿瓦賽(avasimibe)。

本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與抗氧化劑

組合投藥，如，例如：OPC-14117、普羅布考(probucol)、生育酚、抗壞血酸、 $\beta$ -胡蘿蔔素或硒。

本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與維生素組合投藥，如，例如：維生素 B6 或維生素 B12。

5 本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與脂蛋白脂酶調控劑組合投藥，如，例如：抑普本(ibrolipim)(NO-1886)。

本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與 ATP 檸檬酸鹽裂解酶抑制劑組合投藥，如，例如：SB-204990。

10 本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與鯊烯合成酶抑制劑組合投藥，如，例如：BMS-188494 或說明於 WO2005077907。

本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與脂蛋白撷抗劑組合投藥，如，例如：真卡本(gemcabene)(CI-1027)。

15 本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與 HM74A 受體促效劑組合投藥，如，例如：菸酸。

本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與脂酶抑制劑組合投藥，如，例如：歐拉斯特(Orlistat)或希拉斯特(cetilistat)(ATL-962)。

20 本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與胰島素組合投藥。

本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與磺醯脲類組合投藥，如，例如：特布醯胺(tolbutamide)、克本醯胺(glibenclamide)、格普賽(glipizide)或格林普(glimepiride)。

本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與雙胍類組合投藥，如，例如：二甲雙胍(Metformin)。

本發明另一項具體實施例中，由式 I 化合物與米格汀(Meglitinide)組合投藥，如，例如：里格耐(repaglinide)或納特奈(nateglinide)。

本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與噻唑啉二酮類組合投藥，如，例如：特卡松(troglitazone)、希塔松(ciglitazone)、皮塔松(pioglitazone)、洛塔松(rosiglitazone)或瑞迪博士(Dr. Reddy)研究基金會之 WO 97/41097 所揭示之化合物，特定言之 5-[[4-[(3,4-二氫-3-甲基-4-氧代-2-噻唑啉基甲氧基)苯基]甲基]-2,4-噻唑啉二酮。

本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與  $\alpha$ -糖苷酶抑制劑組合投藥，如，例如：米格妥(Miglitol)或阿卡布斯(acarbose)。

本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與作用在  $\beta$ -細胞之依賴 ATP 之鉀通道上之活性成分組合投藥，如，例如：特布醯胺(tolbutamide)、克本醯胺(glibenclamide)、格普賽(glipicide)、格林普(glimepiride)或里格耐(repaglinide)。

本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與上述一種以上化合物組合投藥，例如：與磺醯脲類及二甲雙胍組合、與磺醯脲類及阿卡布斯(acarbose)組合、與里格耐(repaglinide)及二甲雙胍組合、與胰島素及磺醯脲類組

合、與胰島素及二甲雙胍組合、與胰島素及特卡松(troglitazone)組合、與胰島素及洛瓦斯定(lovastatin)組合等等。

5 本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與肝糖磷酸酶抑制劑組合投藥，如，例如：PSN-357 或 FR-258900 或彼等說明於 WO2003084922、WO2004007455、WO2005073229-31 或 WO2005067932。

● 本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與胰增血糖素受體拮抗劑組合投藥，如，例如：A-770077、10 NNC-25-2504 或如說明於 WO2004100875 或 WO2005065680。

本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與葡萄糖激酶活化劑組合投藥，如，例如：RO-4389620、LY-2121260(WO2004063179)、PSN-105、PSN-110、GKA-50  
15 或彼等說明於例如：Prosidion 藥廠之 WO2004072031、WO2004072066、WO 05103021 或 WO 06016178，Roche 藥廠之 WO 00058293、WO 00183465、WO 00183478、WO 00185706、WO 00185707、WO 01044216、GB 02385328、WO 02008209、WO 02014312、WO 0246173、WO  
20 0248106、DE 10259786、WO 03095438、US 04067939 或 WO 04052869，Novo Nordisk 藥廠之 EP 1532980、WO 03055482、WO 04002481、WO 05049019、WO 05066145 或 WO 05123132，Merck/Banyu 藥廠之 WO 03080585、WO03097824、WO 04081001、WO 05063738 或 WO

05090332，Eli-Lilly 藥廠之 WO 04063194 或 Astra Zeneca 藥廠之 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 WO05121110。

本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與糖生成作用之抑制劑組合投藥，如，例如：FR-225654。

本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與果糖-1,6-雙磷酸酶(FBPase)之抑制劑組合投藥，如，例如：CS-917。

本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與葡萄糖轉運子 4(GLUT4)之調控劑組合投藥，如，例如：KST-48(D.-O. Lee 等人之 *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 54(12),835(2004))。

本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與麩胺醯胺：果糖-6-磷酸酯醯胺基轉化酶(GFAT)之抑制劑組合投藥，其說明於例如：WO2004101528。

本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與二肽基肽酶 IV(DPP-IV)之抑制劑組合投藥，如，例如：威格汀(vildagliptin)(LAF-237)、希格汀(sitagliptin)(MK-0431)、賽格汀(saxagliptin)((BMS-477118)、GSK-823093、PSN-9301、SYR-322、SYR-619、TA-6666、TS-021、GRC-8200、GW-825964X 或說明於 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。

本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與 11- $\beta$ -羥基類固醇脫氫酶-1(11 $\beta$ -HSD1)之抑制劑組合投藥，如，例如：BVT-2733 或彼等說明於例如：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。

本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與蛋白質酪胺酸磷酸酶 1B(PTP1B)之抑制劑組合投藥，其說明於例如：WO200119830-31、WO200117516、WO2004506446、WO2005012295、PCT/EP2005/005311、PCT/EP2005/005321、PCT/EP2005/007151、PCT/EP2005/或 DE 10 2004 060542.4。

本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與鈉/葡萄糖共同轉運子 1 或 2(SGLT1、SGLT2)之調控劑組合投藥，如，例如：KGA-2727、T-1095 與 SGL-0010 或說明於例如：WO2004007517、WO200452903、WO200452902、WO2005121161、WO2005085237、JP2004359630 或 A. L.

Handlon 說明於 Expert Opin. Ther. Patents(2005)15(11), 1531-1540。

本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與激素-敏感性脂酶(HSL)之抑制劑組合投藥，如，彼等說明於例如：  
5 WO01/17981 、 WO01/66531 、 WO2004035550 、  
WO2005073199 或 WO03/051842。

本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與乙醯基-CoA 羧酸酶(ACC)之抑制劑組合投藥，如彼等說明於例如：  
10 WO199946262、WO200372197、WO2003072197 或  
WO2005044814。

本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與磷烯醇丙酮酸酯羧基激酶(PEPCK)之抑制劑組合投藥，如彼等說明於例如：  
WO2004074288。

本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與肝糖合成酶激酶-3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ )之抑制劑組合投藥，如彼等說明於例如：  
15 US2005222220、WO2004046117、WO2005085230、  
WO2005111018 、 WO2003078403 、 WO2004022544 、  
WO2003106410 、 WO2005058908 、 US2005038023 、  
WO2005009997 、 US2005026984 、 WO2005000836 、  
20 WO2004106343 、 EP1460075 、 WO2004014910 、  
WO2003076442、WO2005087727 或 WO2004046117。

本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與蛋白質激酶 C $\beta$ (PKC  $\beta$ )之抑制劑組合投藥，如，例如：樂保靈(ruboxistaurin)。

本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與內皮肽-A 受體拮抗劑組合投藥，如，例如：阿弗丹 (avosentan)(SPP-301)。

5 本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與"I- $\kappa$ B 激酶"之抑制劑(IKK 抑制劑)組合投藥，如彼等說明於例如：WO2001000610、WO2001030774、WO2004022553 或 WO2005097129。

● 本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與糖皮質激素受體之調控劑組合投藥，其說明於例如：10 WO2005090336。

本發明另一項具體實施例中，由式 I 化合物與下列藥物組合投藥：CART 調控劑(參見"古柯鹼-安非他命-調節之轉錄本影響小鼠之能量代謝、焦慮及胃排空 (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，如，例如：{4-[(4-胺基喹啉-2-基胺基)甲基]-環己基甲基} 茶-1-磺胺鹽酸鹽 (CGP 15 71683A)；肽 YY 3-36(PYY3-36)或類似化合物，如，例如：20 CJC-1682(與人類血清白蛋白利用 Cys34 共軛之 PYY3-36)、CJC-1643(PYY3-36 之衍生物，其於活體內與血清白蛋白共軛)或彼等說明於 WO2005080424；

類大麻酚受體 1 拮抗劑如，例如：林納本 (rimonabant)、SR147778 或彼等說明於例如：EP 0656354、

WO 00/15609 、 WO 02/076949 、 WO2005080345 、  
 WO2005080328 、 WO2005080343 、 WO2005075450 、  
 WO2005080357 、 WO200170700 、 WO2003026647-48 、  
 WO200302776 、 WO2003040107 、 WO2003007887 、  
 5 WO2003027069 、 US6,509,367 、 WO200132663 、  
 WO2003086288 、 WO2003087037 、 WO2004048317 、  
 WO2004058145 、 WO2003084930 、 WO2003084943 、  
 WO2004058744 、 WO2004013120 、 WO2004029204 、  
 WO2004035566 、 WO2004058249 、 WO2004058255 、  
 10 WO2004058727 、 WO2004069838 、 US20040214837 、  
 US20040214855 、 US20040214856 、 WO2004096209 、  
 WO2004096763 、 WO2004096794 、 WO2005000809 、  
 WO2004099157 、 US20040266845 、 WO2004110453 、  
 WO2004108728 、 WO2004000817 、 WO2005000820 、  
 15 US20050009870 、 WO200500974 、 WO2004111033-34 、  
 WO200411038-39 、 WO2005016286 、 WO2005007111 、  
 WO2005007628 、 US20050054679 、 WO2005027837 、  
 WO2005028456 、 WO2005063761-62 、 WO2005061509 或  
 WO2005077897 ；

20 MC4 促效劑(例如：[2-(3a-苯甲基-2-甲基-3-氧代-2,3,3a,4,6,7-六氫-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(4-氯苯基)-2-氧代乙基]-1-胺基-1,2,3,4-四氫-萘-2-羧醯胺；(WO 01/91752))或 LB53280、LB53279、LB53278 或 THIQ、MB243、RY764、CHIR-785、PT-141 或彼等說明於：

WO2005060985 、 WO2005009950 、 WO2004087159 、  
 WO2004078717 、 WO2004078716 、 WO2004024720 、  
 US20050124652 、 WO2005051391 、 WO2004112793 、  
 WO20050222014 、 US20050176728 、 US20050164914 、  
 5 US20050124636 、 US20050130988 、 US20040167201 、  
 WO2004005324 、 WO2004037797 、 WO2005042516 、  
 WO2005040109 、 WO2005030797 、 US20040224901 、  
 WO200501921 、 WO200509184 、 WO2005000339 、  
 EP1460069 、 WO2005047253 、 WO2005047251 、  
 10 EP1538159 、 WO2004072076 、 WO2004072077 或  
 WO2006024390 ；

食慾素(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)或彼等說  
 明於例如：WO200196302、WO200185693、WO2004085403  
 15 或 WO2005075458)；

組織胺 H<sub>3</sub> 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 彼 等 說 明 於 WO200064884 、  
 WO2005082893)；

20 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：尿可定(urocortin))；

尿可定(urocortin)促效劑；

β<sub>3</sub> 促效劑(如，例如：1-(4-氯-3-甲磺醯基甲基苯

基)-2-[2-(2,3-二甲基-1H-吡啶-6-基氧)乙基胺基]乙醇鹽酸鹽(WO 01/83451))；

MSH(黑色素細胞刺激激素)促效劑；

MCH(黑色素集中激素)受體拮抗劑(如，例如：  
5 NBI-845、A-761、A-665798、A-798、ATC-0175、T-226296、  
T-71、GW-803430 或彼等說明於 WO2003/15769、  
WO2005085200、WO2005019240、WO2004011438、  
WO2004012648、WO2003015769、WO2004072025、  
WO2005070898、WO2005070925、WO2006018280、  
10 WO2006018279、WO2004039780、WO2003033476、  
WO2002006245、WO2002002744、WO2003004027 或  
FR2868780 之化合物)；

CCK-A 促效劑(如，例如：{2-[4-(4-氯-2,5-二甲氧基  
苯基)-5-(2-環己基乙基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-5,7-二甲基  
15 吡啶-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：狄夫胺  
(dexfenfluramine))；

混合血清素激導性與正腎上腺素激導性化合物(例  
20 如：WO 00/71549)；

5HT 受體促效劑，例如：1-(3-乙基苯并呋喃-7-基)哌  
啉草酸鹽(WO 01/09111)；

5-HT<sub>2C</sub> 受體促效劑(如，例如：APD-356、BVT-933  
或彼等說明於 WO200077010、WO20077001-02、

WO2005019180 、 WO2003064423 、 WO200242304 或 WO2005082859)；

5-HT6 受體拮抗劑如，彼等說明於例如：WO2005058858；

5 鈴蟾素受體促效劑(BRS-3 促效劑)；

高良薑黃素(galanin)受體拮抗劑；

生長激素(例如：人類生長激素或 AOD-9604)；

● 釋出生長激素之化合物(6-苯甲氧基-1-(2-二異丙胺基乙基胺甲鹽基)-3,4-二氫-1H-異喹琳-2-羧酸第三丁酯(WO 10 01/85695))；

生長激素促分泌素受體拮抗劑(生長素釋質拮抗劑)，如，例如：A-778193 或彼等說明於 WO2005030734；

TRH 促效劑(參見例如：EP 0 462 884)；

去偶合蛋白質 2 或 3 調控劑；

15 肥胖蛋白促效劑(參見例如：Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia.”用於治療肥胖症之肥胖蛋白促效劑(Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity)”. Drugs of the Future(2001), 26(9), 873-881)；

20 DA 促效劑(溴克定(bromocriptine)、得普辛(Doprexin))；

脂酶/澱粉酶抑制劑(其說明於例如：WO 00/40569)；

二鹽基甘油 O-鹽基轉化酶(DGAT)之抑制劑如，說明於例如：US2004/0224997 、 WO2004094618 、

WO200058491 、 WO2005044250 、 WO2005072740 、  
JP2005206492 或 WO2005013907 ；

脂肪酸合成酶(FAS)抑制劑如，例如：C75 或彼等說明  
於 WO2004005277 ；

5 胃泌酸調節素；

油醯基-雌酮；

或甲狀腺激素受體促效劑如，例如：KB-2115 或彼等  
說明於 WO20058279 、 WO200172692 、 WO200194293 、  
WO2003084915 、 WO2004018421 或 WO2005092316 。

10 本發明一項具體實施例中，其他活性成分為肥胖蛋  
白；參見例如："肥胖蛋白之醫療用途(Perspectives in the  
therapeutic use of leptin)", Salvador, Javier ；  
Gomez-Ambrosi, Javier ； Fruhbeck, Gema, Expert Opinion  
on Pharmacotherapy(2001),2(10), 1615-1622 。

15 本發明一項具體實施例中，其他活性成份為右旋安非  
他命或安非他命。

本發明一項具體實施例中，其他活性成份為夫拉胺  
(fenfluramine)或右旋夫拉胺(dexfenfluramine)。

20 本發明另一項具體實施例中，其他活性成份為希他胺  
(sibutramine)。

本發明另一項具體實施例中，其他活性成份為麥辛妥  
(Mazindol)或吩特明(phentermine)。

本發明一項具體實施例中，式 I 化合物係與膨脹劑一  
起投藥，以不可溶之膨脹劑較佳(參見例如：角豆膠

/Caromax®(Zunft H J; 等人之”治療高血膽固醇之角豆膠  
果肉製劑 (Carob pulp preparation for treatment of  
hypercholesterolemia)”, ADVANCES IN THERAPY(2001  
Sep-Oct), 18(5), 230-6)。Caromax 為一種來自 Nutrition  
Specialties & Food Ingredients GmbH 公司(Industriepark  
Hoechst, 65926 Frankfurt/Main)之含角豆膠之產品。與  
Caromax®之組合可形成同一個製劑，或可分開投與式 I  
化合物與 Caromax®。Caromax®亦可呈食品形式投藥，  
如，例如：含在糕點類產品或早餐穀片棒中。

本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與 PDE(磷酸  
二酯酶)抑制劑組合投藥，其說明於例如：WO2003/077949  
或 WO2005012485。

本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與 NAR-1(菸  
鹼酸受體)促效劑組合投藥，其說明於例如  
WO2004094429。

本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與 CB2(類大  
麻酚受體)促效劑組合投藥，其說明於例如：  
US2005/143448。

本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與組織胺 1  
促效劑組合投藥，其說明於例如：WO2005101979。

本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與安非他酮  
(bupropion)組合投藥，其說明於 WO2006017504。

本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與類鴉片癮  
抗劑組合投藥，其說明於例如：WO2005107806 或

WO2004094429。

本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與中性肽內切酶抑制劑組合投藥，其說明於例如：WO200202513、WO2002/06492、WO 2002040008、WO2002040022 或  
5 WO2002047670。

本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與 NPY 抑制劑(神經肽 Y) 組合投藥，其說明於例如：WO2002047670。

本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與鈉/氫交換抑制劑組合投藥，其說明於例如：WO2003092694。

10 本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與糖皮質激素受體之調控劑組合投藥，其說明於例如：WO2005090336。

本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與菸鹼受體促效劑組合投藥，其說明於例如：WO2004094429。

15 本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與 NRI(正腎上腺素再吸收抑制劑)組合投藥，其說明於例如：WO2002053140。

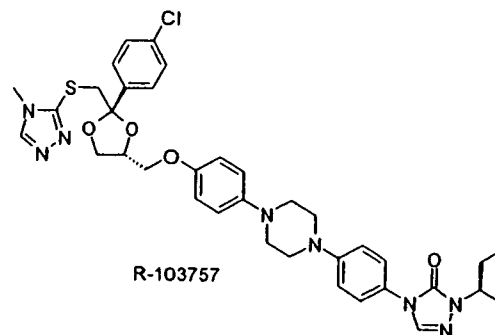
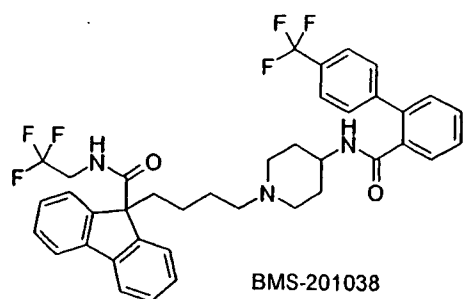
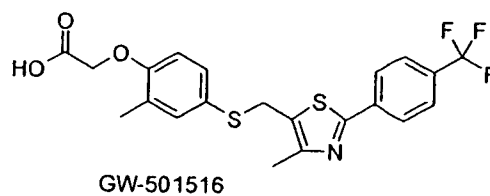
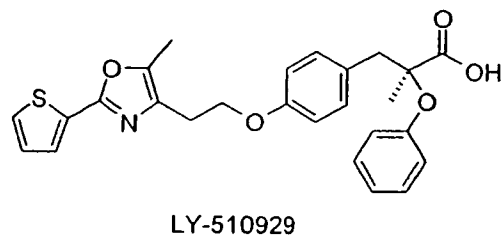
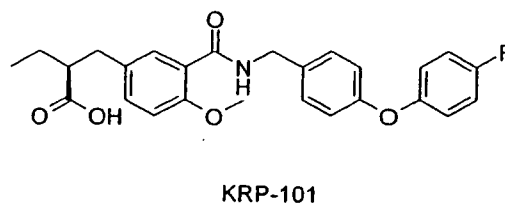
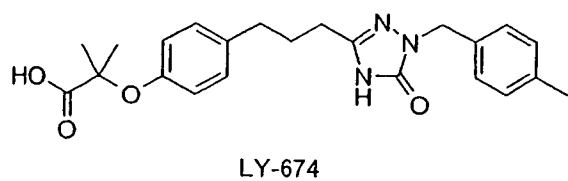
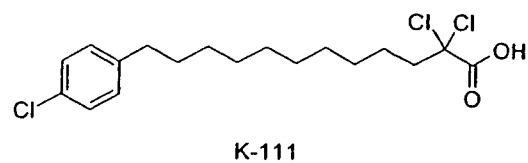
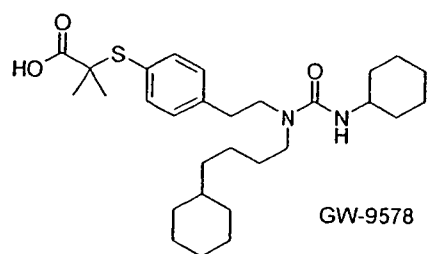
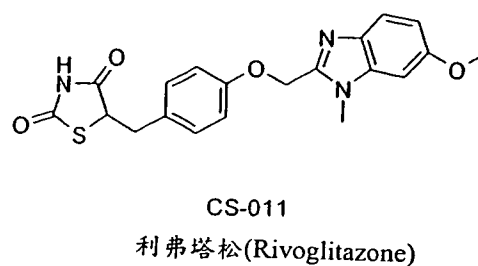
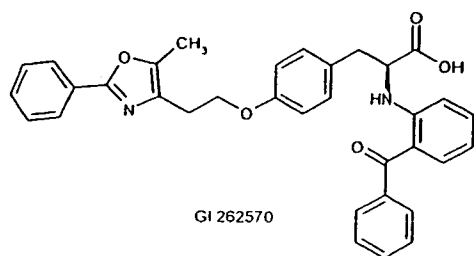
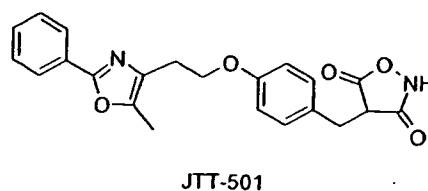
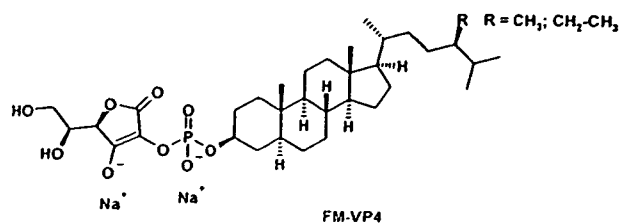
本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與 MOA(E- $\beta$ -甲氧基丙烯酸酯)組合投藥，如，例如：希格林(segeline)或說明於例如：WO2002053140。  
20

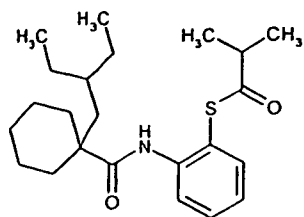
本發明一項具體實施例中，由式 I 化合物與抗栓塞活性成份組合投藥，如，例如：克得奇(clopidrogel)。

咸了解，根據本發明化合物與如上述一種或多種化合物及視需要選用之一種或多種其他醫藥活性物質之組合

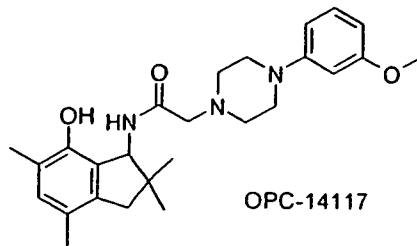
均包括在本發明範圍內。

如上述提出之一些代號之化學式如下。

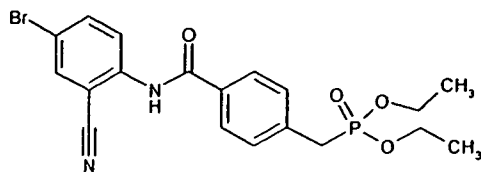




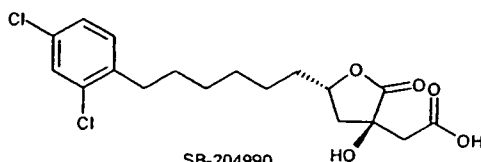
JTT-705



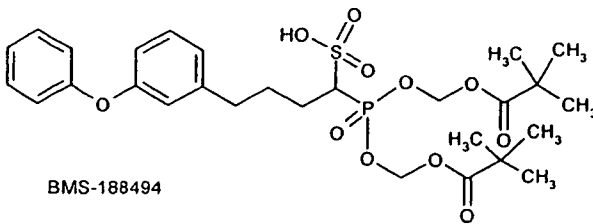
OPC-14117



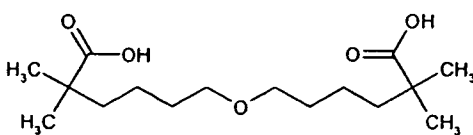
NO-1886



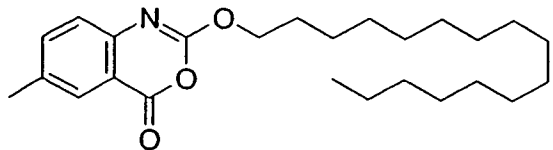
SB-204990



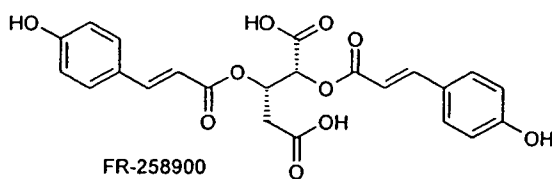
BMS-188494



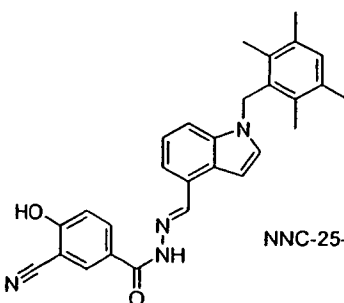
CI-1027



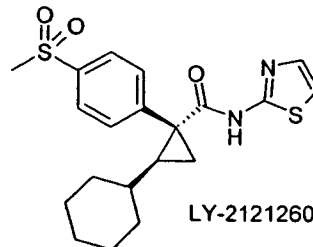
ATL-962



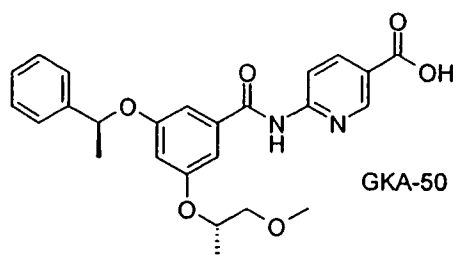
FR-258900



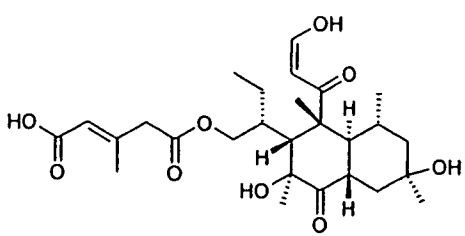
NNC-25-2504



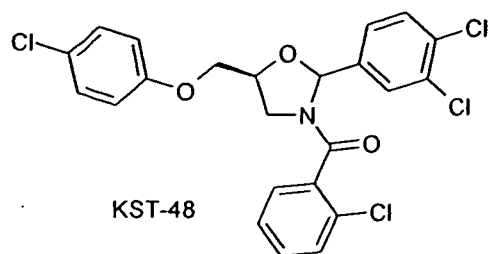
LY-2121260



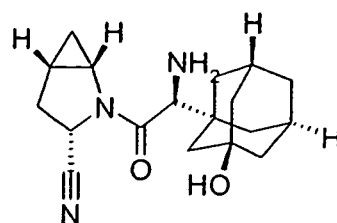
GKA-50



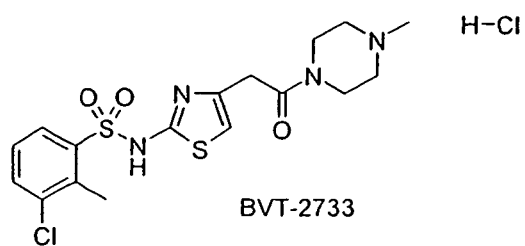
FR-225654



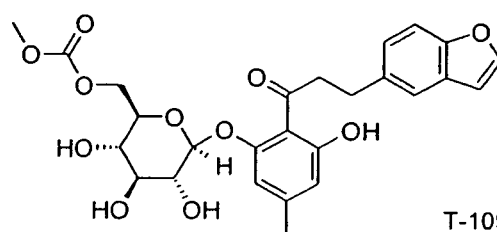
KST-48



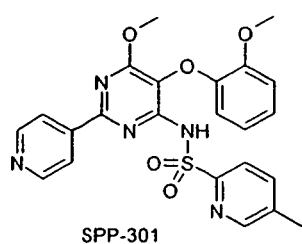
BMS-477118



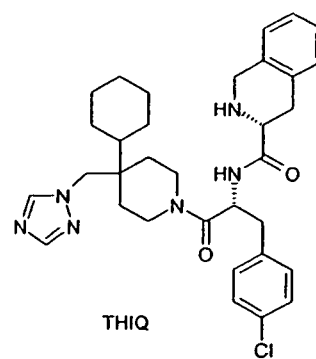
BVT-2733



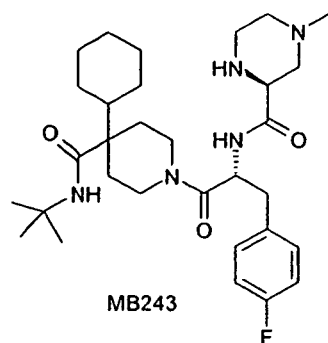
T-1095



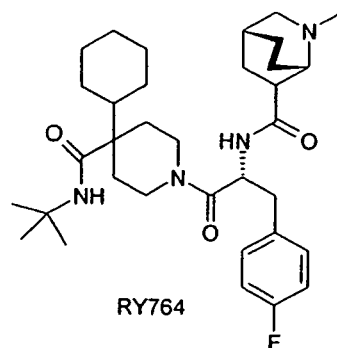
SPP-301



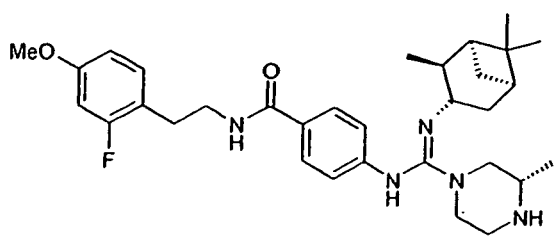
THIQ



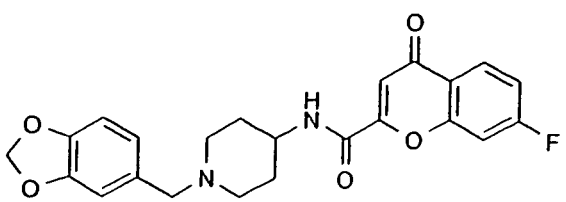
MB243



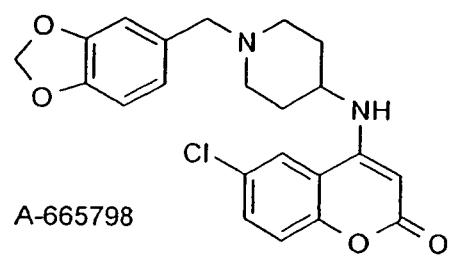
RY764



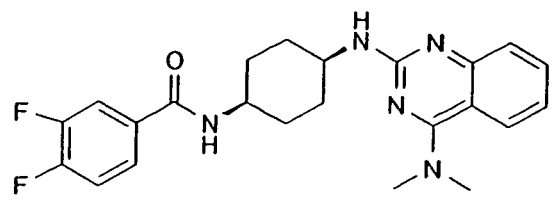
CHIR-785



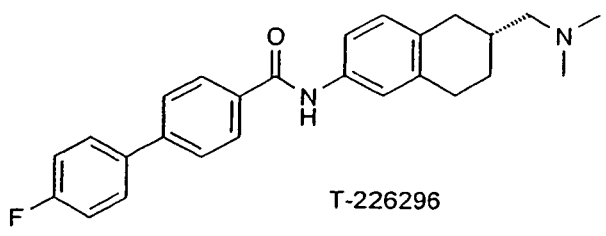
A-761



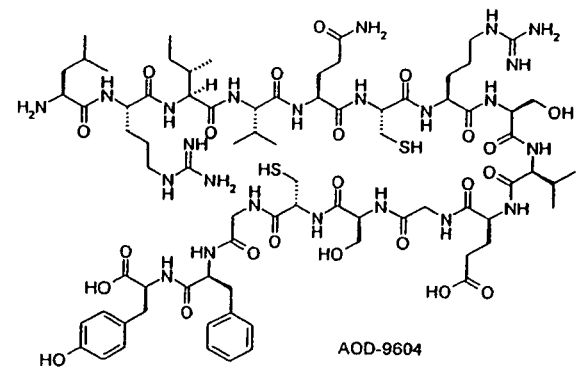
A-665798



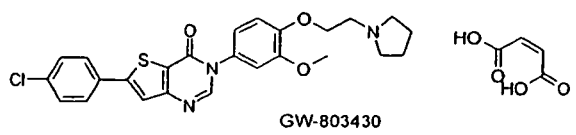
ATC-0175



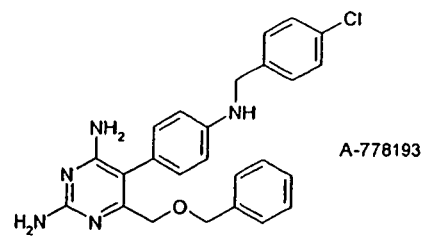
T-226296



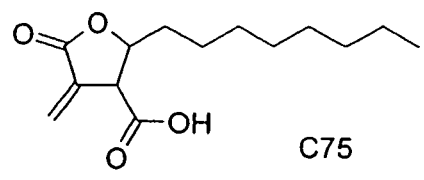
AOD-9604



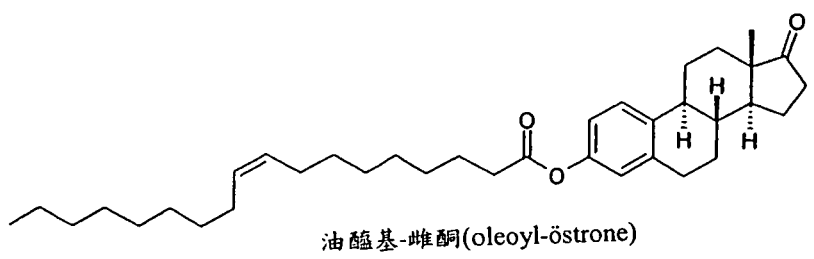
GW-803430



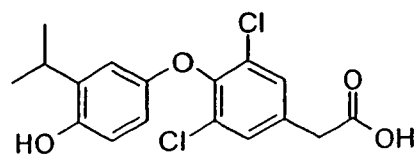
A-778193



C75



油酰基-雌酮(oleoyl-östrone)



KB-2115

5 化合物活性之試驗法如下：

以細胞 PPAR $\alpha$ 分析法決定 PPAR 促效劑之 EC50 值

原理

採用經穩定轉染之 HEK 細胞株(HEK=人類胚胎腎臟)(本文中稱為 PPAR $\alpha$ 報導子細胞株)分析試驗物質與人類 PPAR $\alpha$ 結合並依促效性方式活化之效力。其中包含兩個遺傳元素：蟲螢光素酶報導子元素(p $\mu$ M-GAL4-Luc-Zeo)與 PPAR $\alpha$ 融合蛋白質(GR-GAL4-人類 PPAR $\alpha$ -LBD)，其依賴 PPAR $\alpha$ 配位體來媒介蟲螢光素酶報導子元素之表現。經穩定且構成性表現之融合蛋白質 GR-GAL4-人類 PPAR $\alpha$ -LBD 在 PPAR $\alpha$ 報導子細胞株中，利用 GAL4 蛋白質部份結合已穩定整合至細胞株基因組中之蟲螢光素酶報導子元素之 5'-上游 GAL4 DNA 結合基序。若分析法中使用不含脂肪酸之胎牛血清(cs-FCS)時，沒有 PPAR $\alpha$ 存在下之蟲螢光素酶報導子基因僅呈微弱表現。PPAR $\alpha$ 配位體結合並活化 PPAR $\alpha$ 融合蛋白質，藉以刺激蟲螢光素酶報導子基因表現。可利用適當受質進行化學發光法檢測所形成之蟲螢光素酶。

PPAR $\alpha$ 報導子細胞株構築法

PPAR $\alpha$ 報導子細胞株分成兩個階段製備。首先，構築蟲螢光素酶報導子元素，然後穩定轉染至 HEK 細胞中。因此選殖酵母轉錄因子 GAL4(登錄編號 AF264724)之 5 個結合位置至長度 68 bp 之最小 MMTV 發動子(登錄編號 V01175)之 5'-上游。該最小 MMTV 發動子節段包含 CCAAT 段及 TATA 元素，以使 RNA 聚合酶 II 進行有效轉錄。GAL4-MMTV 構築體之選殖與定序方法類似 Sambrook J. 等人說明之方法(分子選殖法(Molecular cloning), Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989)。然後選殖完整之北美螢火蟲(*Photinus pyralis*)基因(登錄編號 M15077)至 GAL4-MMTV 元素之 3'-下游。定序後，再選殖包括 5 個 GAL4 結合位置、MMTV 發動子與蟲螢光素酶基因之蟲螢光素酶報導子元素至賦與勻黴素(zeocin)抗性之質體中，以得到質體 p  $\delta$ M-GAL4-Luc-Zeo。根據 Ausubel, F.M. 等人(最新分子生物學方法(Current protocols in molecular biology), Vol. 1-3, John Wiley & Sons, Inc., 1995)說明之方法轉染此載體至 HEK 細胞。

使用含勻黴素培養基(0.5 毫克/毫升)選拔展現極低基礎表現之蟲螢光素酶基因之合適穩定細胞純系。

第二個步驟中，將 PPAR $\alpha$ 融合蛋白質(GR-GAL4-人類 PPAR $\alpha$ -LBD)引進至如上述穩定細胞純系中。因此，先取編碼糖皮質激素受體(登錄編號 P04150)之 N-末端 76 個胺基酸之 cDNA 與編碼酵母轉錄因子 GAL4(登錄編號 P04386)之胺基酸 1-147 之 cDNA 節段連接。選殖人類

PPAR $\alpha$ 受體(胺基酸 S167-Y468；登錄編號 S74349)之配位體結合性功能部位之 cDNA 至此 GR-GAL4 構築體之 3'-末端。再選殖依此方式製備之融合構築體(GR-GAL4-人類 PPARA-LBD)至質體 pcDNA3(Invitrogen)中，使之得以在其中利用細胞巨病毒發動子進行構成性表現。此質體經限制內切酶線性化後，穩定轉染至如上述包含蟲螢光素酶報導子元素之細胞純系中。使用勻黴素(0.5 毫克/毫升)與 G418(0.5 毫克/毫升)選拔法單離所製成包含蟲螢光素酶報導子元素且構成性表現 PPAR $\alpha$ 融合蛋白質之 PPAR $\alpha$ 報導子細胞株(GR-GAL4-人類 PPAR $\alpha$ -LBD)。

### 分析法

依如下說明之 3-天分析法決定 PPAR $\alpha$ 促效劑之活性：

#### 第 1 天

於已混合下列添加物：10%cs-FCS(胎牛血清；#SH-30068.03, Hyclone)、0.5 毫克/毫升勻黴素(#R250-01, Invitrogen 藥廠)、0.5 毫克/毫升 G418(#10131-027, Invitrogen 藥廠)、1%青黴素-鏈黴素溶液(#15140-122, Invitrogen 藥廠)與 2mM L-麩胺鹽胺(#25030-024, Invitrogen)之 DMEM(#41965-039, Invitrogen 藥廠)中培養 PPAR $\alpha$  報導子細胞株至 80%融合度。培養過程係於標準細胞培養瓶(#353112, Becton Dickinson)中，在 37°C 之細胞培養箱中，於 5%CO<sub>2</sub> 之存在下進行。取 80%融合度細胞使用 15 毫升 PBS(#14190-094, Invitrogen 藥廠)洗滌一

次，於 37°C 下以 3 毫升胰蛋白酶溶液(#25300-054，Invitrogen)處理 2 分鐘，溶於 5 毫升如上述 DMEM 中，於細胞計數器中計數。稀釋至 500,000 個細胞/毫升後，在透明塑膠底板之 96 孔微滴定板(#3610，Corning Costar)之各孔中接種 35,000 個細胞。分析板於 37°C 與 5%CO<sub>2</sub> 之細胞培養箱培養 24 小時。

## 第 2 天

取待試驗之 PPAR $\alpha$ 促效劑溶於濃度 10 mM 之 DMSO 中。此母溶液於已與 5%cs-FCS(#SH-30068.03，Hyclone)、2 mM L-麩胺鹽胺(#25030-024，Invitrogen)及上述抗生素(勻黴素、G418、青黴素與鏈黴素)混合之 DMEM(#41965-039，Invitrogen 藥廠)中稀釋。

試驗物質在 10 $\mu$ M 至 100pM 範圍內之 11 種濃度下測試。取較強效之化合物在 1 $\mu$ M 至 10pM 或 100nM 至 1pM 之濃度範圍下測試。

完全吸除第一天接種之 PPAR $\alpha$ 報導子細胞株之培養基，立即添加以培養基稀釋之試驗物質至細胞中。以自動機器(Beckman FX)方式稀釋及添加試驗物質。於培養基中稀釋之試驗物質最終體積為 96 孔微滴定板中各孔 100 微升。分析法中 DMSO 濃度低於 0.1%v/v，以避免溶劑之細胞毒性效應。

在各分析板中添加標準 PPAR $\alpha$ 促效劑，同樣稀釋成 11 種不同濃度，以證實各分析板之分析功能。分析板於 37°C 與 5%CO<sub>2</sub> 中培養 24 小時。

### 第 3 天

自培養箱中取出經試驗物質處理之 PPAR $\alpha$ 報導子細胞，吸除培養基。滴加 50 微升 Bright Glo 試劑(來自 Promega 藥廠)至 96 孔微滴定板各孔中。於室溫與黑暗下培養 10 分鐘後，微滴定板於光度計(Wallac 公司之 Trilux)下測定。微滴定板各孔之測定時間為 1 秒。

### 評估法

取來自光度計之原始數據送至 Microsoft Excel 程式。採用製造商(IDBS)指定之 XL.Fit 程式畫出劑量-效應曲線並計算 PPAR 促效劑之 EC50 值。

實例 1 至 49 化合物於本分析法中之 PPAR $\alpha$ EC50 值在 5nM 至 >33 $\mu$ M 之範圍內。本發明式 I 化合物可活化 PPAR $\alpha$  受體。

### 於細胞 PPAR $\delta$ 分析法中決定 PPAR 促效劑之 EC50 值 原理

採用經穩定轉染之 HEK 細胞株(HEK=人類胚胎腎臟)(本文中稱為 PPAR $\delta$ 報導子細胞株)分析試驗物質與人類 PPAR $\delta$ 結合並依促效性方式活化之效力。類似 PPAR $\alpha$ 說明之分析法，PPAR $\delta$ 報導子細胞株亦包含兩個遺傳元素：蟲螢光素酶報導子元素(p $\delta$ M-GAL4-Luc-Zeo)與 PPAR $\delta$ 融合蛋白質(GR-GAL4-人類 PPARA-LBD)，其依賴 PPAR $\delta$ 配位體來媒介蟲螢光素酶報導子元素之表現。經穩定且構

成性表現之融合蛋白質 GR-GAL4-人類 PPAR $\delta$ -LBD 在 PPAR $\delta$  報導子細胞株中，利用 GAL4 蛋白質部份結合已穩定整合至細胞株基因組中之蟲螢光素酶報導子元素之 5'-上游 GAL4 DNA 結合基序。若分析法中使用不含脂肪酸之胎牛血清(cs-FCS)時，沒有 PPAR $\delta$  存在下之蟲螢光素酶報導子基因僅呈微弱表現。PPAR $\delta$  配位體結合並活化 PPAR $\delta$  融合蛋白質，藉以刺激蟲螢光素酶報導子基因表現。可利用適當受質進行化學發光法檢測所形成之蟲螢光素酶。

#### PPAR $\delta$ 報導子細胞株構築法

穩定 PPAR $\delta$  報導子細胞株之製法係以經蟲螢光素酶報導子元素穩定轉染之穩定 HEK-細胞株為主。此步驟已說明於上述"PPAR $\delta$  報導子細胞株構築法"一節中。第二個步驟中，將 PPAR $\delta$  融合蛋白質(GR-GAL4-人類 PPAR $\delta$ -LBD)穩定引進此細胞純系中。因此，先取編碼糖皮質激素受體(登錄編號 P04150)之 N-末端 76 個胺基酸之 cDNA 與編碼酵母轉錄因子 GAL4(登錄編號 P04386)之胺基酸 1-147 之 cDNA 節段連接。選殖人類 PPAR $\delta$  受體(胺基酸 S139-Y441；登錄編號 L07592)之配位體結合性功能部位之 cDNA 至此 GR-GAL4 構築體之 3'-末端。再選殖依此方式製備之融合構築體(GR-GAL4-人類 PPAR $\delta$ -LBD)至質體 pcDNA3(Invitrogen)中，使之得以在其中利用細胞巨病毒發動子進行構成性表現。此質體經限制內切酶線性化後，

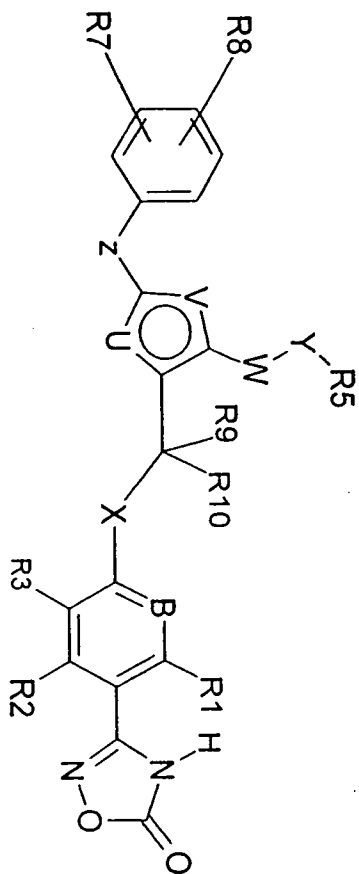
穩定轉染至如上述包含蟲螢光素酶報導子元素之細胞純系中。使用勻黴素(0.5 毫克/毫升)與 G418(0.5 毫克/毫升)選拔法單離所製成包含蟲螢光素酶報導子元素且構成性表現 PPAR $\delta$  融合蛋白質之 PPAR $\delta$  報導子細胞株 (GR-GAL4-人類 PPAR $\delta$ -LBD)。

#### 分析法與評估法

PPAR $\delta$  促效劑活性係類似如上述 PPAR $\alpha$  報導子細胞株說明之 3-天分析法測定，但其中改用 PPAR $\delta$  報導子細胞株與指定之 PPAR $\delta$  促效劑作為控制試驗效力之標準物。

本申請案說明之實例 1 至 49 測定之 PPAR $\delta$ EC<sub>50</sub> 值在 0.2nM 至 >10 $\mu$ M 之範圍內。本發明式 I 化合物可活化 PPAR $\delta$  受體。

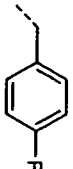
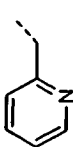
表 I 所示實例係用於說明本發明，但未加以限制。

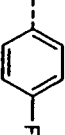


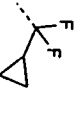
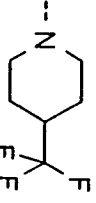
其中 R8 與 R10=H，Z 為一鍵結  
虛線代表與鹼胺之附接點。

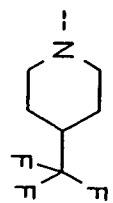
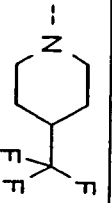
表 1

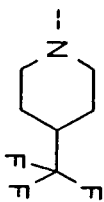
| 實例 | X | W     | Y  | R5 | R6 | U | V | R1 | R2 | R3 | R7    | B  | R9           |
|----|---|-------|----|----|----|---|---|----|----|----|-------|----|--------------|
| 1  | O | -CH2- | 鍵結 | H  | -  | S | N | Cl | H  | H  | p-CF3 | CH | -CH3         |
| 2  | O | -CH2- | 鍵結 | H  | -  | S | N | Cl | H  | H  | p-CF3 | CH | -CH(CH3)2    |
| 3  | O | -CH2- | 鍵結 | H  | -  | S | N | Cl | H  | H  | p-CF3 | CH | -CH2CH(CH3)2 |
| 4  | O | -CH2- | 鍵結 | H  | -  | S | N | Cl | H  | H  | p-CF3 | CH | -CH2CH3      |

| 實例 | X | W     | Y  | R5 | R6 | U | V | R1                                                                                  | R2 | R3 | R7    | B  | R9                                                                                  |
|----|---|-------|----|----|----|---|---|-------------------------------------------------------------------------------------|----|----|-------|----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 5  | O | -CH2- | 鏈結 | H  | -  | S | N | Cl                                                                                  | H  | H  | p-CF3 | CH | -CH2-Ph                                                                             |
| 6  | O | -CH2- | 鏈結 | H  | -  | S | N | Cl                                                                                  | H  | H  | p-CF3 | CH | -Ph                                                                                 |
| 7  | O | -CH2- | 鏈結 | H  | -  | S | N | Cl                                                                                  | H  | H  | p-CF3 | CH | -(CH2)2Ph                                                                           |
| 8  | O | -CH2- | 鏈結 | H  | -  | O | N | Cl                                                                                  | H  | H  | p-CF3 | CH | -(CH2)2Ph                                                                           |
| 9  | O | -CH2- | 鏈結 | H  | -  | S | N | Cl                                                                                  | H  | H  | p-CF3 | CH |  |
| 10 | O | -CH2- | 鏈結 | H  | -  | S | N | Cl                                                                                  | H  | H  | p-CF3 | CH |  |
| 11 | O | -CH2- | 鏈結 | H  | -  | S | N | Br                                                                                  | H  | H  | p-CF3 | CH | -CH2CH3                                                                             |
| 12 | O | -CH2- | 鏈結 | H  | -  | S | N | -CH2OCH2CF3                                                                         | H  | H  | p-CF3 | CH | -CH2CH3                                                                             |
| 13 | O | -CH2- | 鏈結 | H  | -  | S | N | -CH2OCH3                                                                            | H  | H  | p-CF3 | CH | -CH2CH3                                                                             |
| 14 | O | -CH2- | 鏈結 | H  | -  | S | N | -CH2OCH2CH3                                                                         | H  | H  | p-CF3 | CH | -CH2CH3                                                                             |
| 15 | O | -CH2- | 鏈結 | H  | -  | S | N | -CH2CH3                                                                             | H  | H  | p-CF3 | CH | -CH2CH3                                                                             |
| 16 | O | -CH2- | 鏈結 | H  | -  | S | N |  | H  | H  | p-CF3 | CH | -CH2CH3                                                                             |

| 實例 | X      | W     | Y  | R5 | R6 | U | V | R1                                                                                  | R2                                                                                    | R3 | R7    | B  | R9      |
|----|--------|-------|----|----|----|---|---|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|----|---------|
| 17 | O      | -CH2- | 鍵結 | H  | -  | S | N | H                                                                                   |  |    | p-CF3 | CH | -CH2CH3 |
| 18 | O      | -CH2- | 鍵結 | H  | -  | S | N | -CF3                                                                                |                                                                                       |    | p-CF3 | CH | -CH2CH3 |
| 19 | O      | -CH2- | 鍵結 | H  | -  | S | N |  | H                                                                                     | H  | p-CF3 | CH | -CH2CH3 |
| 20 | O      | -CH2- | 鍵結 | H  | -  | S | N | Cl                                                                                  | H                                                                                     | H  | p-CF3 | CH | -CF3    |
| 21 | O      | -CH2- | 鍵結 | H  | -  | S | N | Cl                                                                                  | H                                                                                     | H  | p-CF3 | CH | -CH2CH3 |
| 22 | -OCH2- | -CH2- | 鍵結 | H  | -  | S | N | F                                                                                   | H                                                                                     | H  | p-CF3 | CH | -CF3    |
| 23 | -OCH2- | -CH2- | 鍵結 | H  | -  | S | N | Cl                                                                                  | H                                                                                     | H  | p-CF3 | CH | -CF3    |
| 24 | -OCH2- | -CH2- | 鍵結 | H  | -  | S | N |  | H                                                                                     | H  | p-CF3 | CH | -CF3    |
| 25 | -OCH2- | -CH2- | 鍵結 | H  | -  | S | N | H                                                                                   |    |    | p-CF3 | CH | -CF3    |
| 26 | -OCH2- | -CH2- | 鍵結 | H  | -  | S | N | H                                                                                   |                                                                                       |    | p-CF3 | CH | -CF3    |
| 27 | -OCH2- | -CH2- | 鍵結 | H  | -  | S | N | Cl                                                                                  | H                                                                                     | H  | p-CF3 | N  | -CF3    |

| 實例 | X      | W     | Y                                                                                 | R5 | R6 | U | V | R1     | R2                                                                                    | R3 | R7    | B  | R9                                                                                  |
|----|--------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|----|----|---|---|--------|---------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 28 | -OCH2- | -CH2- | 鍵結                                                                                | H  | -  | S | N | F      | H                                                                                     | H  | p-CF3 | CH | -CH2CH3                                                                             |
| 29 | -OCH2- | -CH2- | 鍵結                                                                                | H  | -  | S | N | H      |  |    | p-CF3 | CH | -CH2CH3                                                                             |
| 30 | -OCH2- | -CH2- | 鍵結                                                                                | H  | -  | S | N | H      |                                                                                       | H  | p-CF3 | CH | -CH2CH3                                                                             |
| 31 | -OCH2- | -CH2- | 鍵結                                                                                | H  | -  | S | N | H      | H                                                                                     | H  | p-CF3 | CH | -CF2CH2CH3                                                                          |
| 32 | -OCH2- | -CH2- | 鍵結                                                                                | H  | -  | S | N | H      | H                                                                                     | H  | p-CF3 | CH |  |
| 33 | -OCH2- | -CH2- | 鍵結                                                                                | H  | -  | S | N | H      | H                                                                                     | H  | p-CF3 | CH |                                                                                     |
| 34 | -CH2-  | -CH2- | 鍵結                                                                                | H  | -  | S | N | F      | H                                                                                     | H  | p-CF3 | CH | -(CH2)3CH3                                                                          |
| 35 | O      | -CH2- | 鍵結                                                                                | H  | -  | S | N | F      | H                                                                                     | H  | p-CF3 | CH | -CH2CH3                                                                             |
| 36 | O      | -CH2- |  |    |    | S | N | F      | H                                                                                     | H  | p-CF3 | CH | -CH2CH3                                                                             |
| 37 | O      | -CH2- |                                                                                   |    |    | S | N | -OCHF2 | H                                                                                     | H  | p-CF3 | CH | -CH2CH3                                                                             |
| 38 | O      | -CH2- | 鍵結                                                                                | H  | -  | S | N | -OCH3  | H                                                                                     | H  | p-CF3 | CH | -CH2CH3                                                                             |

| 實例 | X | W     | Y                                                                                 | R5 | R6 | U | V | R1       | R2 | R3 | R7    | B  | R9      |
|----|---|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|----|----|---|---|----------|----|----|-------|----|---------|
| 39 | O | -CH2- | 鏈結                                                                                | H  | -  | S | N | -OH      | H  | H  | p-CF3 | CH | -CH2CH3 |
| 40 | O | -CH2- | 鏈結                                                                                | H  | -  | S | N | -OCH3    | H  | F  | p-CF3 | CH | -CH2CH3 |
| 41 | O | -CH2- | 鏈結                                                                                | H  | -  | S | N | -OCHF2   | H  | F  | p-CF3 | CH | -CH2CH3 |
| 42 | O | -CH2- |  |    |    | S | N | -OCH3    | H  | H  | p-CF3 | CH | -CH2CH3 |
| 43 | O | -CH2- |                                                                                   |    |    | S | N | -OCH3    | H  | F  | p-CF3 | CH | -CH2CH3 |
| 44 | O | -CH2- |                                                                                   |    |    | S | N | -OCH2CF3 | H  | H  | p-CF3 | CH | -CH2CH3 |
| 45 | O | -CH2- |                                                                                   |    |    | S | N | -OCHF2   | H  | H  | p-CF3 | CH | -CH2CH3 |
| 46 | O | -CH2- |  |    |    | S | N | -OCHF2   | H  | F  | p-CF3 | CH | -CH2CH3 |
| 47 | O | -CH2- |                                                                                   | H  | -  | S | N | -OCH2CF3 | H  | F  | p-CF3 | CH | -CH2CH3 |
| 48 | O | -CH2- | 鏈結                                                                                | H  | -  | S | N | -OCH2CF3 | H  | H  | p-CF3 | CH | -CH2CH3 |

| 實例 | X | W     | Y                                                                                   | R5 | R6 | U | V | R1       | R2 | R3 | R7    | B  | R9      |
|----|---|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|----|---|---|----------|----|----|-------|----|---------|
| 49 | O | -CH2- |  |    |    | S | N | -OCH2CF3 | H  | F  | p-CF3 | CH | -CH2CH3 |

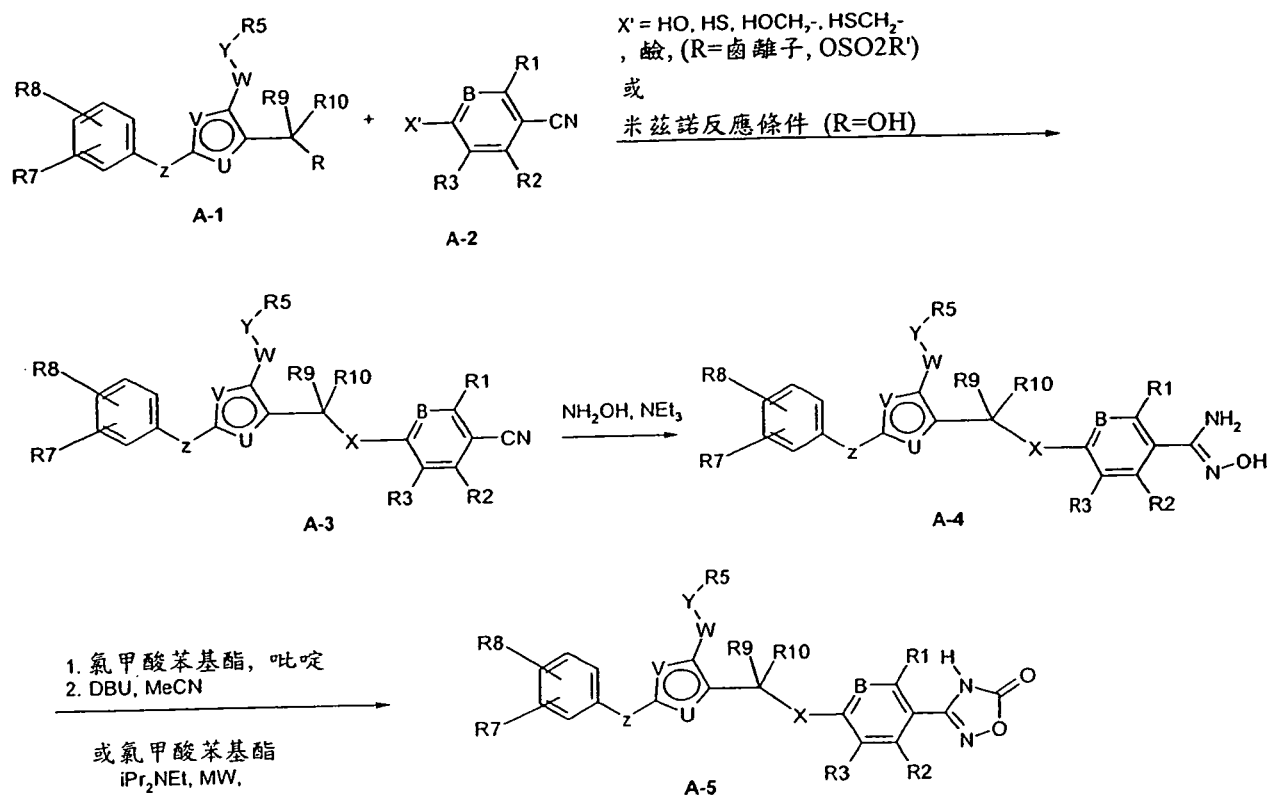
如上述有些實例於 GAL4 分析法中之效力示於下表中：

| 實例     | PPAR $\delta$ (EC50 $\mu$ m) | PPAR $\alpha$ (EC50 $\mu$ m) |
|--------|------------------------------|------------------------------|
| 4      | 0.0002                       | 0.012                        |
| 10     | 0.006                        | 4.38                         |
| 16     | 0.001                        | 0.117                        |
| 20     | 0.001                        | 0.307                        |
| 22     | 0.017                        | 2.64                         |
| 25     | 0.003                        | 0.544                        |
| 27     | 0.017                        | 1.21                         |
| 32     | 0.127                        | >33                          |
| 34     | 0.001                        | 1.07                         |
| 35     | 0.004                        | 0.269                        |
| 37     | 0.0005                       | 0.223                        |
| (+)-40 | 0.001                        | 0.677                        |
| 42     | 0.008                        | >33                          |
| (+)-45 | 0.0003                       | 1.23                         |
| 48     | 0.001                        | 0.087                        |

製法

根據本發明通式 I 化合物可依下文中說明之反應圖製得：

製法 A：

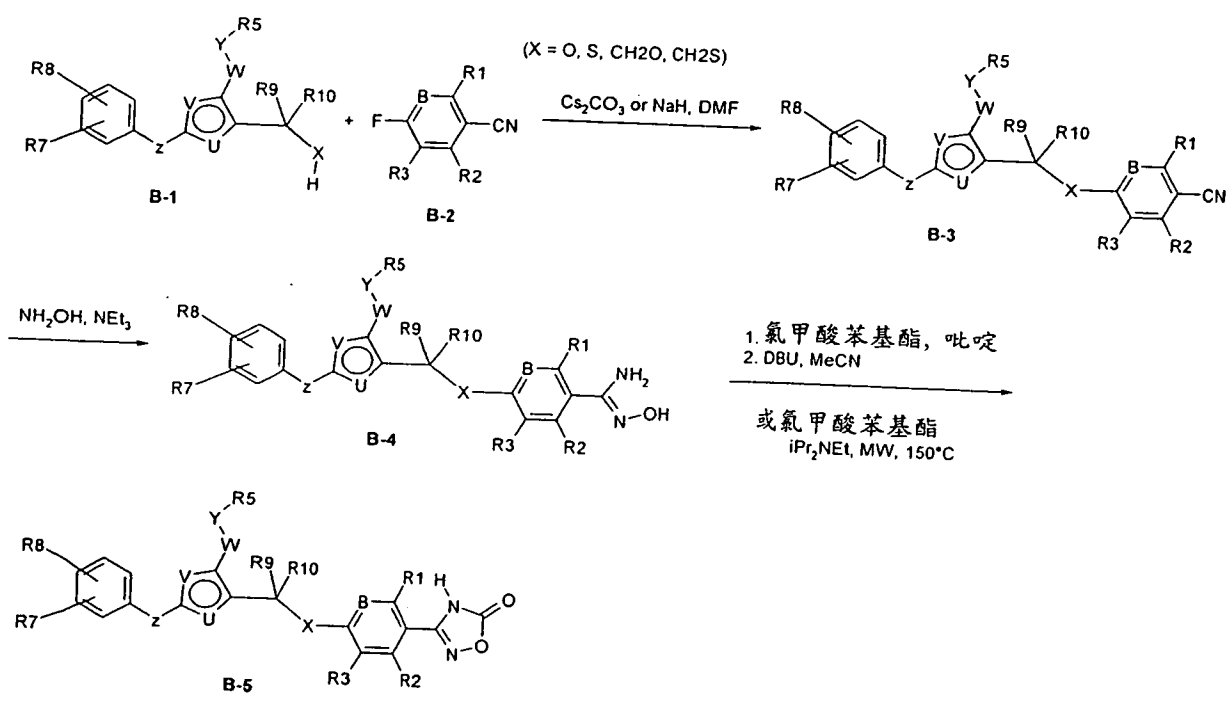


由通式 A-2 中  $X'$  為  $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$  或  $-\text{CH}_2\text{SH}$  及  
 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$  與  $\text{B}$  如上述定義之化合物與通式 A-1 中  $\text{R}$  為  
 鹵離子 ( $\text{I}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{Cl}$ ) 或磺酸根 ( $\text{OSO}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ )，及  
 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_7$ 、 $\text{R}_8$ 、 $\text{R}_9$ 、 $\text{R}_{10}$ 、 $\text{U}$ 、 $\text{V}$ 、 $\text{W}$ 、 $\text{Y}$  與  $\text{Z}$  如上述定義  
 之化合物，於鹼 (如：碳酸鈉或氫化鈉) 之存在下，於溶劑  
 (如：二甲基甲醯胺) 中，或使用通式 A-1 中  $\text{R} = \text{OH}$ ，且  
 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_7$ 、 $\text{R}_8$ 、 $\text{R}_9$ 、 $\text{R}_{10}$ 、 $\text{U}$ 、 $\text{V}$ 、 $\text{W}$ 、 $\text{Y}$  與  $\text{Z}$  如上述定義  
 之醇，於米茲諾 (Mitsunobu) 反應條件 (例如：三苯基膦、  
 偶氮二羧酸二乙酯) 下，於非極性溶劑 (如：二氯甲烷) 中反  
 應，產生通式 A-3 中  $\text{X}=\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $-\text{OCH}_2-$  或  $-\text{SCH}_2-$  之化合物。  
 由通式 A-3 化合物與羥基胺鹽酸鹽，於鹼 (如：三乙基胺)

之存在下，於溶劑(如：四氫呋喃與甲醇)中反應，得到通式 A-4 化合物。此反應可藉由反應混合物於微波照射下加熱加速反應。此通式 A-4 化合物轉化成通式 A-5 產物之製程係經由與氯甲酸苯基酯，於鹼(如：吡啶或二異丙基乙基胺)之存在下反應後，微波照射加熱反應混合物，以進行環化反應，或者單離所得中間物，以鹼(如：1,8-重氮雙環[5.4.0]十一碳-7-烯)，於溶劑(如：乙腈)中處理。

實例 1-10 與 35-36 係依據製法 A 製備。  
其他化合物可依類似製法或已知製法製備。

製法 B：



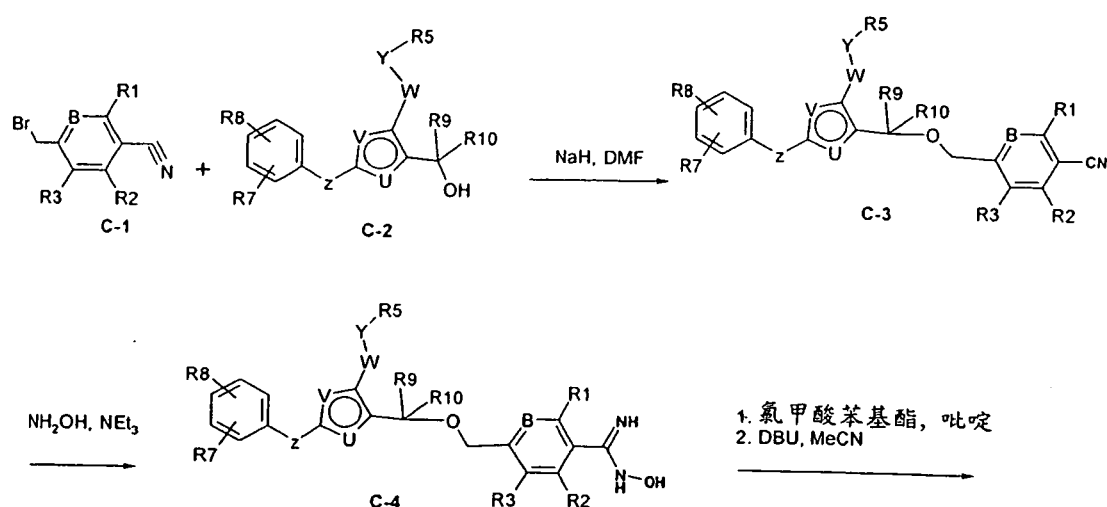
由通式 B-1 中 X 為 O、S、CH<sub>2</sub>O 或 CH<sub>2</sub>S，且 R5、R7、R8、R9、R10、U、V、W、Y 與 Z 如上述定義之化

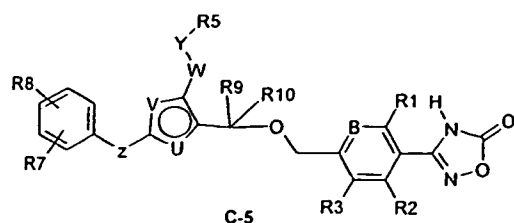
合物與通式 B-2 中 R1、R2、R3 與 B 如上述定義之氟-腈，  
於鹼(如：碳酸鉀或氫化鈉)之存在下，於溶劑(如：二甲基  
甲醯胺)中反應，產生通式 B-3 化合物。如製法 A 所述，  
由化合物 B-3 與羥基胺鹽酸鹽，於鹼(如：三乙基胺)之存  
在下，於溶劑(如：四氫呋喃與甲醇)中反應，得到通式 B-4  
化合物。反應混合物可於微波照射下加熱加速反應。化合  
物 B-4 轉化成通式 B-5 產物之方法係與氯甲酸苯基酯，於  
鹼(如：吡啶或二異丙基乙基胺)之存在下反應，然後於微  
波照射下加熱反應混合物，進行環化反應，或者單離所得  
中間物，以鹼(如：1,8-重氮雙環[5.4.0]十一碳-7-烯)，於  
溶劑(如：乙腈)中處理。

實例 11-21 與 37-46 係依據製法 B 製備。

其他化合物可依類似製法或已知製法製備。

### 製法 C：



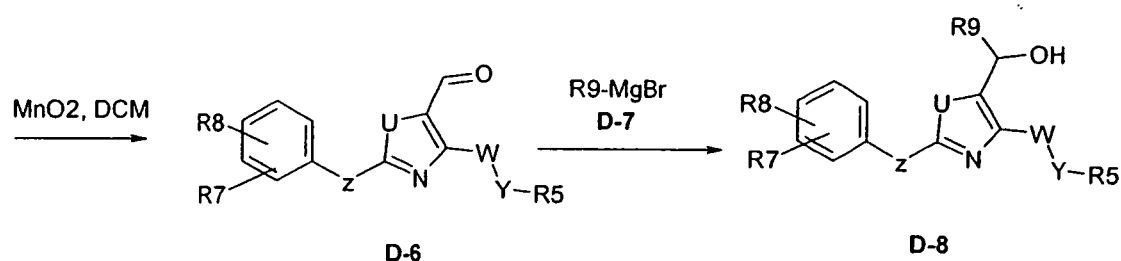
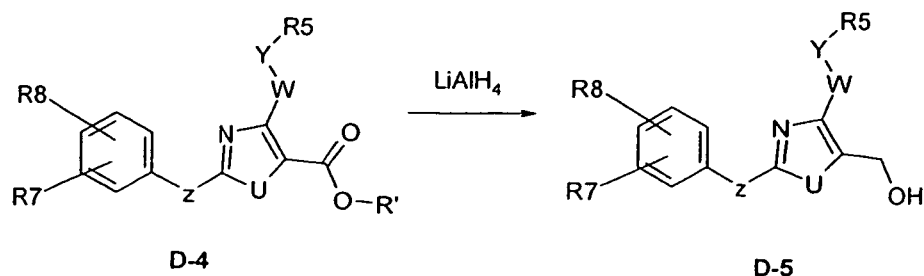
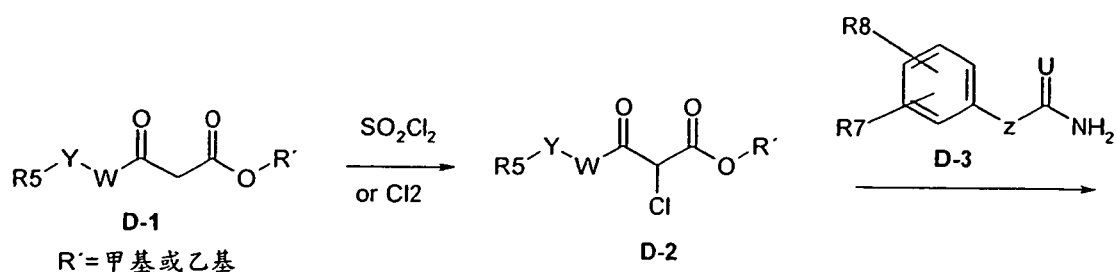


由通式 C-2 中 R5、R7、R8、R9、R10、U、V、W、Y 與 Z 如上述定義之化合物與通式 C-1 中 B、R1、R2、R3 與 R4 如上述定義之苯甲基溴，於鹼(如：氫化鈉)之存在下，於溶劑(如：二甲基甲醯胺)中反應，產生通式 C-3 化合物。依製法 A 所述，由化合物 C-3 經羥基胺鹽酸鹽，於鹼(如：三乙基胺)之存在下，於溶劑(如：四氫呋喃與甲醇)中處理，得到通式 C-4 化合物。可於微波照射下加熱反應混合物，加速此反應。化合物 C-4 轉化成通式 C-5 產物之方法係與氯甲酸苯基酯，於鹼(如：吡啶或二異丙基乙基胺)之存在下反應後，反應混合物於微波照射下加熱，進行環化反應，或者單離所得中間物，以鹼(如：1,8-重氮雙環[5.4.0]十一碳-7-烯)，於溶劑(如：乙腈)中處理。

實例 21-33 係依據製法 C 製備。

#### 製法 D：

此製法係用於合成構成物 D-8，其相應於製法 A 之通式 A-1，製法 B 之通式 B-1 與製法 C 之通式 C-2，其中 R=OH，R10=H，V 為 N，及 U、W、Y、Z、R5、R7、R8 與 R9 如上述定義。

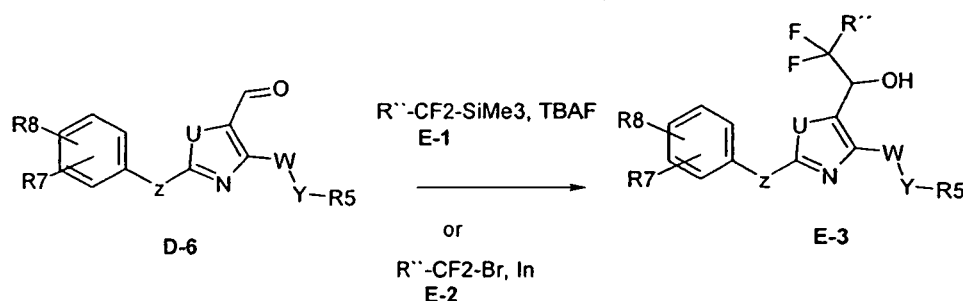


由通式 D-1 中 R5、Y 與 W 如上述定義之 3-氧代-羧酸甲酯或乙酯與硫醯氯或氯氣反應，產生相應通式 D-2 氯化物。由此通式 D-2 化合物與通式 D-3 中 U 為 S 或 O，及 R7、R8 與 Z 如上述定義之苯醯胺或硫代苯醯胺反應，得到通式 D-4 噻唑或嘔唑酯。由通式 D-4 酯經還原劑(例如：氫化鋁鎂)還原成通式 D-5 中 R5、R7、R8、U、W、Y 與 Z 如上述定義之醇。由通式 D-5 化合物經氧化劑(如：二氧化錳)，於非極性溶劑(如：二氯甲烷)中反應，得到通式 D-6 中 W、Y、U、Z、A、R5、R7 與 R8 如上述定義之醛。由通式 D-6 醛與通式 D-7 中 R9 如上述定義之格林納試劑反應，得到通式 D-8 二級醇。

其他化合物可依類似製法或已知製法製備。

製法 E：

此製法係用於合成構成物 E-3，其相應於製法 A 之通式 A-1，製法 B 之通式 B-1 與製法 C 之通式 C-2，其中 R=OH，R<sub>9</sub> 為 -CF<sub>2</sub>R''，R<sub>10</sub>=H，V 為 N，且 U、W、Y、Z、R<sub>5</sub>、R<sub>7</sub> 與 R<sub>8</sub> 如上述定義。

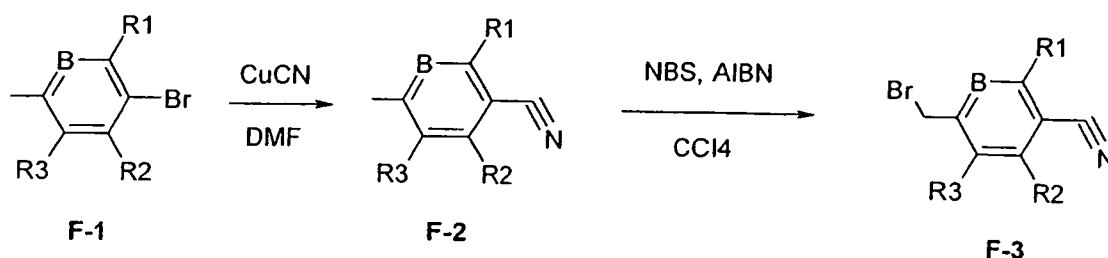


由通式 D-6 化合物(衍生自製法 D)經通式 E-1 二氟三甲基矽烷基試劑(其中 R'' 為 (C1-C5) 烷基、(C2-C5) 烯基、(C0-C5) 伸烷基、(C6-C14) 芳基、(C0-C5) 伸烷基、(C5-C15) 雜芳基、(C0-C5) 伸烷基、(C3-C8) 環烷基、(C0-C5) 伸烷基、(C3-C8) 環烯基，其中烷基與伸烷基係未經取代或經 F 單、二或三-取代，且芳基、雜芳基、環烷基與雜環烷基係未經取代或經下列基團單、二-或三-取代：鹵素、(C1-C4) 烷基、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub> 或 O-(C1-C4) 烷基)，於極性溶劑(如：四氫呋喃)中，使用觸媒量氟離子來源(如：KF 或四丁基銨化氟)處理，或者使用通式 E-2 溴二氟甲基試劑，於銨之存在下，於極性溶劑(如：四氫呋喃)中，於超音波槽中處理，得到通式 E-3 二級醇。

其他化合物可依類似製法或已知製法製備。

# 製法 F：

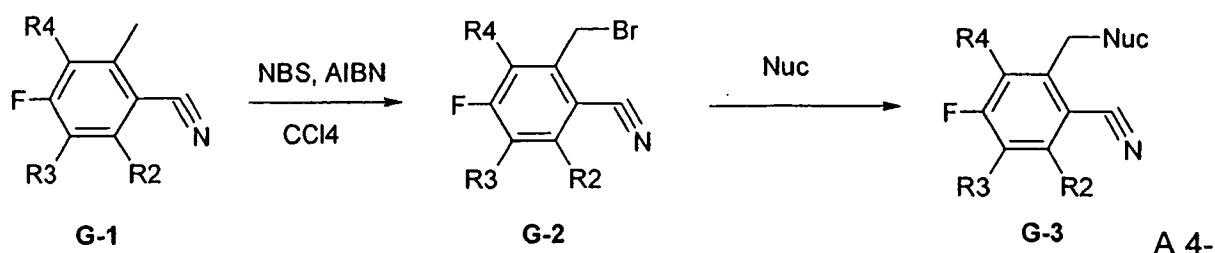
此製法係用於合成構成物 F-3，其相應於製法 C 之通式 C-1。



由通式 F-1 中 B、R1、R2、R3 與 R4 如上述定義之 1-溴-4-甲基-苯與氰化銅，於極性溶劑(如：二甲基甲醯胺)中，於加溫例如：150-200°C 下反應，得到通式 F-2 4-甲基-苯基氰。由通式 F-2 4-甲基-苯基氰經 N-溴琥珀醯亞胺，於回流之四氯甲烷中，於自由基引發劑(如：AIBN)之存在下反應，得到通式 F-3 4-溴甲基-苯基氰。

# 製法 G：

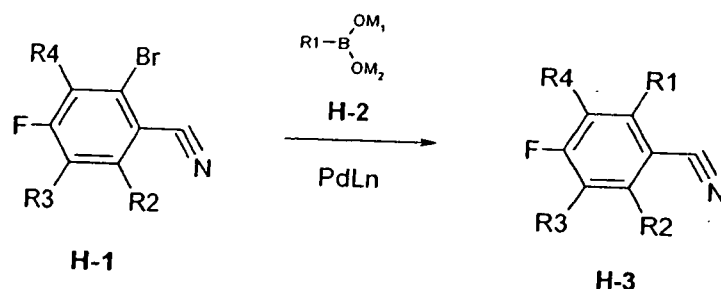
此製法係用於合成構成物 G-3，其相應於製法 B 之通式 B-2，其中 B=C(R4)，R1=-CH<sub>2</sub>-Nuc，及 R2、R3 與 R4 如上述定義。



通式 G-1 之 4-氟-2-甲基苯基氰之溴化反應係使用 N-  
 溴琥珀鹽亞胺，於回流之四氯甲烷中，於自由基引發劑  
 (如：AIBN)之存在下處理，得到通式 G-2 2-溴甲基-苯基  
 氰。由通式 G-2 化合物與親核物(例如：一級或二級胺或  
 5 硫醇或醇之鈉鹽)，於極性溶劑(如：二甲基甲醯胺)中反  
 應，得到通式 G-3 化合物。

### 製法 H：

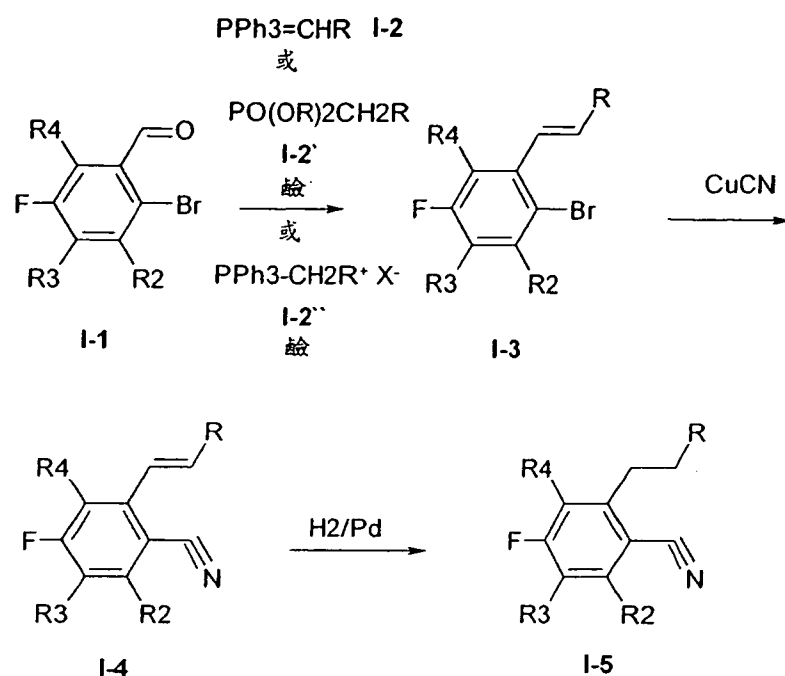
此製法係用於合成構成物 H-3，其相應於製法 B 之通  
 10 式 B-2，其中  $B=C(R4)$ ，R1、R2、R3 與 R4 如上述定義。



通式 H-14-氟-2-溴苯基氰轉化成通式 H-3a 化合物之  
 方法係與通式 H-2 中 M1 與 M2 可分別獨立為氫或(C1-C8)  
 烷基之二羥硼酸或二羥硼酸酯之化合物反應。若為烷基  
 時，M1/M2 可形成環系，R1 如上述定義，其係使用觸媒  
 量過渡金屬(如，例如：鈀)與配位體(如，例如：三苯基膦)，  
 20 於鹼(如，例如：Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)之存在下，於溶劑(如，例如：  
 DMF/水)中反應。

### 製法 I：

此製法係用於合成構成物 I-5，其相應於製法 B 之通式 B-2，其中  $B=C(R_4)$ ， $R_1$  為  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}$  與  $R_2$ 、 $R_3$  及  $R_4$  如上述定義。

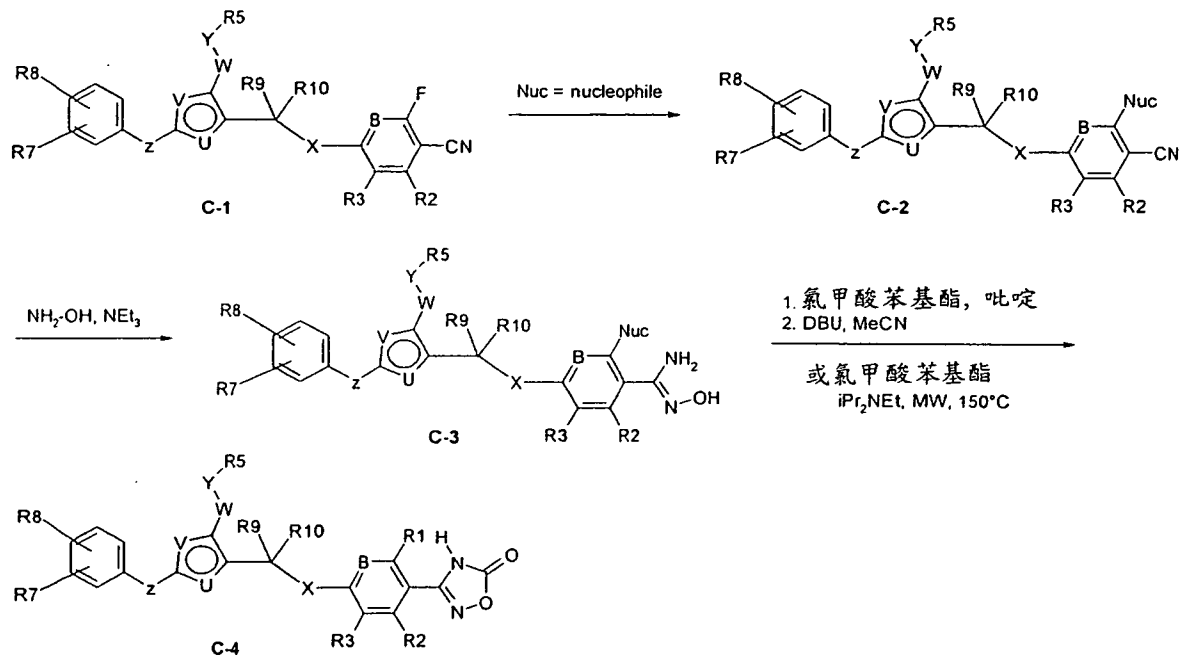


取通式 I-1 中  $R_2$ 、 $R_3$  與  $R_4$  如上述定義之 2-溴-5-氟苯甲醛於威特型(Wittig type) 反應條件下，與通式 I-2 中  $R$  為  $(\text{C}_1\text{-C}_7)$  烷基(其中烷基經  $F$  取代 1 至 5 次)之三苯基磷烷(phosphoranylidene)反應；或與通式 I-2' 中  $R$  為  $(\text{C}_1\text{-C}_7)$  烷基(其中烷基經  $F$  取代 1 至 5 次)之磷酸酯，於鹼(如：氫化鈉)之存在下反應，或與通式 I-2'' 中  $R$  為  $(\text{C}_1\text{-C}_7)$  烷基(其中烷基經  $F$  取代 1 至 5 次)之磷鹽，於鹼(如：正丁基鋰)之存在下，於極性溶劑(如：四氫呋喃)中反應，得到通式 I-3 中  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  與  $R$  如上述定義之化合物。由通式 I-3 中  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  與  $R$  如上述定義之化合物與氰化銅，於極性溶劑(如：二甲基甲醯胺)中，於加溫(例如： $150\text{-}200^\circ\text{C}$ )

下反應，得到通式 I-4 中 R2、R3、R4 與 R 如上述定義之 4-氟-苯基氰。通式 I-4 化合物之雙鍵可使用氫與鈀觸媒，於極性溶劑(如：甲醇)中氫化，得到通式 I-5 中 R2、R3、R4 與 R 如上述定義之化合物。

5

製法 J



10

15

由通式 C-1 中 R1=F，及 B、R2、 R3、 R5、 R7、 R8、 R9、 R10、 U、 V、 W、 Y 與 Z 如上述定義之化合物與親核物(例如：甲醇鈉)反應，得到通式 C-2 化合物。由通式 C-2 化合物與羥基胺鹽酸鹽，於鹼(如：三乙基胺)之存在下，於溶劑(如：四氫呋喃與甲醇)中反應，得到通式 C-3 化合物。於微波照射下加熱此反應混合物，以加速反應。通式 C-3 化合物轉化成通式 C-4 產物之方法係與氯甲酸苯基酯，於鹼(如：吡啶或二異丙基乙基胺)之存在下反應後，

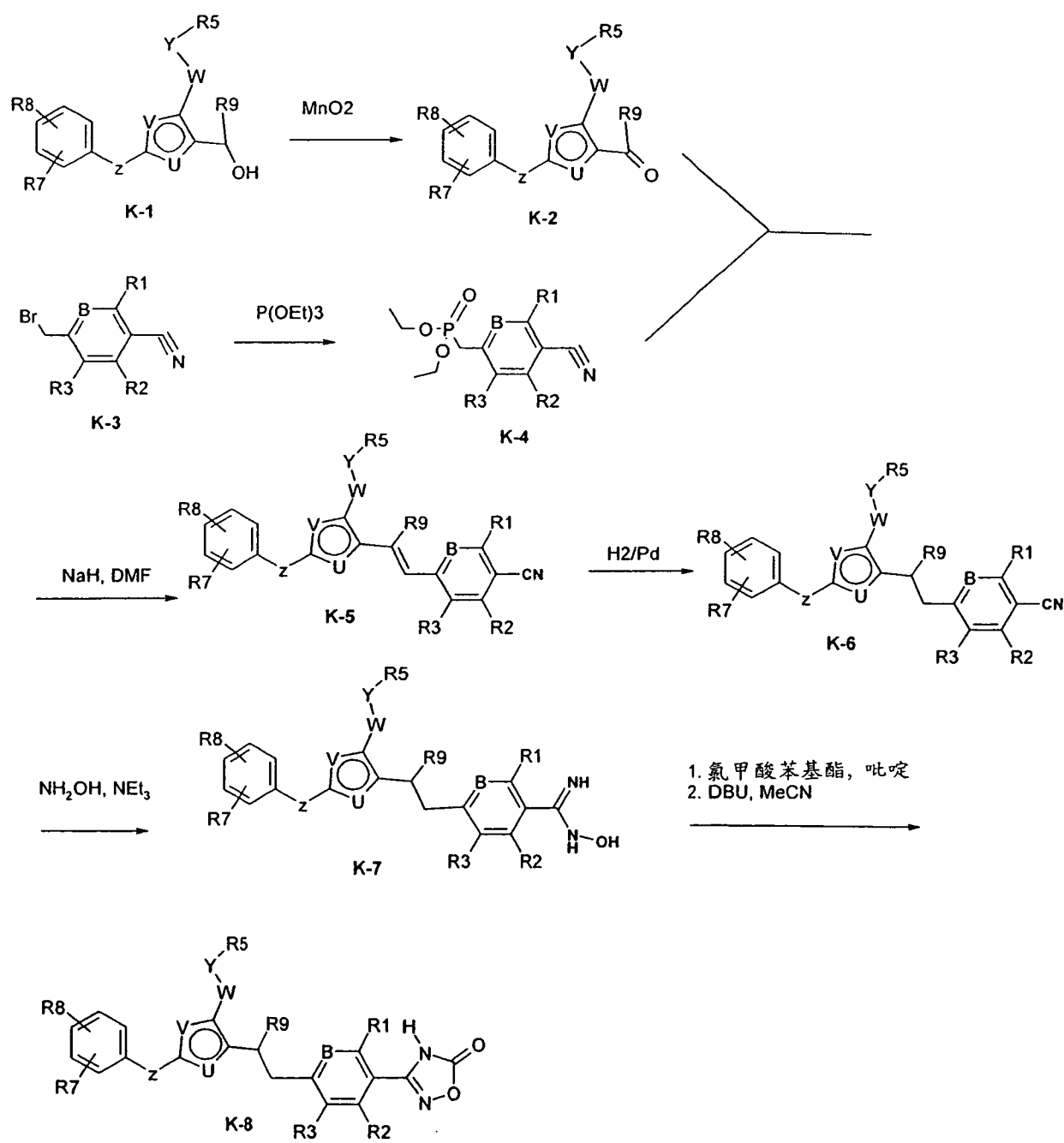
20

於微波照射下加熱反應混合物，進行環化反應，或者單離所得中間物，以鹼(如：1,8-重氮雙環[5.4.0]十一碳-7-烯)，於溶劑(如：乙腈)中處理。

實例 47-49 係依據製法 J 製備。

5

製法 J



10

15

20

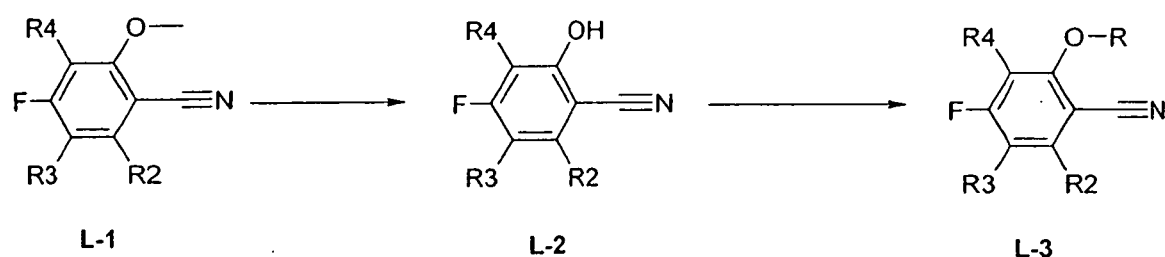
由通式 K-1 中 R5、R7、R8、R9、U、V、W、Y 與 Z 如上述定義之化合物經氧化劑(如二氧化錳)，於非極性溶劑(如：二氯甲烷)中處理，得到通式 K-2 中 R5、R7、R8、R9、U、V、W、Y 與 Z 如上述定義之酮。由通式 K-3 中 R1、R2、R3、R4 與 B 如上述定義之 4-溴甲基-苯基氰與亞磷酸酯(如：亞磷酸三乙酯)，於加溫(如，例如：120-180°C)下反應，得到通式 K-4 中 R1、R2、R3、R4 與 B 如上述定義之膦酸酯。由通式 K-4 中 R1、R2、R3、R4 與 B 如上述定義之膦酸酯與通式 K-2 中 R5、R7、R8、R9、U、V、W、Y 與 Z 如上述定義之酮，於威特型條件，於鹼(如：氫化鈉)之存在下，於極性溶劑(如：四氫呋喃)中反應，得到通式 K-5 其中 R1、R2、R3、R4、R5、R7、R8、R9、B、U、V、W、Y 與 Z 如上述定義之化合物。通式 K-5 化合物之雙鍵使用氫與鈀觸媒，於極性溶劑(如：甲醇)中氫化，得到通式 K-6 中 R1、R2、R3、R4、R5、R7、R8、R9、B、U、V、W、Y 與 Z 如上述定義之化合物。依製法 A 所述，由 K-6 中 R1、R2、R3、R4、R5、R7、R8、R9、B、U、V、W、Y 與 Z 如上述定義之化合物與羥基胺鹽酸鹽，於鹼(如：三乙基胺)之存在下，於溶劑(如：四氫呋喃與甲醇)中反應，得到通式 K-7 中 R1、R2、R3、R4、R5、R7、R8、R9、B、U、V、W、Y 與 Z 如上述定義之化合物。於微波照射下加熱此反應混合物，以加速反應。化合物 K-7 轉化成通式 K-8 中 R1、R2、R3、R4、R5、R7、R8、R9、B、U、V、W、Y 與 Z 如上述定義之產物之方法係與

氯甲酸苯基酯，於鹼(如：吡啶或二異丙基乙基胺)之存在下反應，然後於微波照射下加熱此反應混合物，以進行環化反應，或者單離所得中間物，以鹼(如：1,8-重氮雙環[5.4.0]十一碳-7-烯)，於溶劑(如：乙腈)中處理。

5 實例 34 係依據製法 K 製備。

製法 L：

此製法係用於合成構成物 L-3，其相應於製法 B 之通式 B-2，其中  $B=C(R_4)$ ,  $R_1=OR$ , R 為(C1-C4)烷基或(C0-C2)伸烷基-(C3-C6)環烷基，其中烷基與伸烷基係未經取代或經 F 單-、二或三-取代，且其中  $R_2$ 、 $R_3$  與  $R_4$  如上述定義。

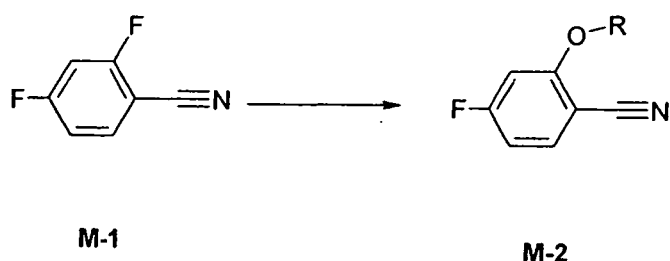


由通式 L-1 中  $R_2$ 、 $R_3$  與  $R_4$  如上述定義之芳基甲基醚經三氯化鋁，於回流之二氯乙烷中處理，脫除甲基，產生通式 L-2 苯酚。通式 L-2 苯酚再與親電子物 RX(其中 X 為脫離基，如：鹵離子或磺酸根)，於極性溶劑(如：二甲基甲醯胺)中，於鹼(如：碳酸鉀)之存在下反應，得到通式 L-3 化合物。當使用氯二氟乙酸甲酯作為親電子物時，該反應混合物係於溶劑(如：二甲基甲醯胺或二甲基乙醯胺)中加熱至 60-20°C，得到通式 L-3 中 R 為  $\text{CHF}_2$  之化合物。

其他化合物可依類似製法或已知製法製備。

### 製法 M：

此製法係用於合成構成物 M-2，其相應於製法 B 之通式 B-2，其中  $B=C(R_4)$ 、 $R_1=OR$ ，R 為 (C1-C4) 烷基或 (C0-C2) 伸烷基-(C3-C6) 環烷基，其中烷基與伸烷基係未經取代或經 F 單-、二或三-取代，且其中  $R_2$ 、 $R_3$  與  $R_4$  為 H。



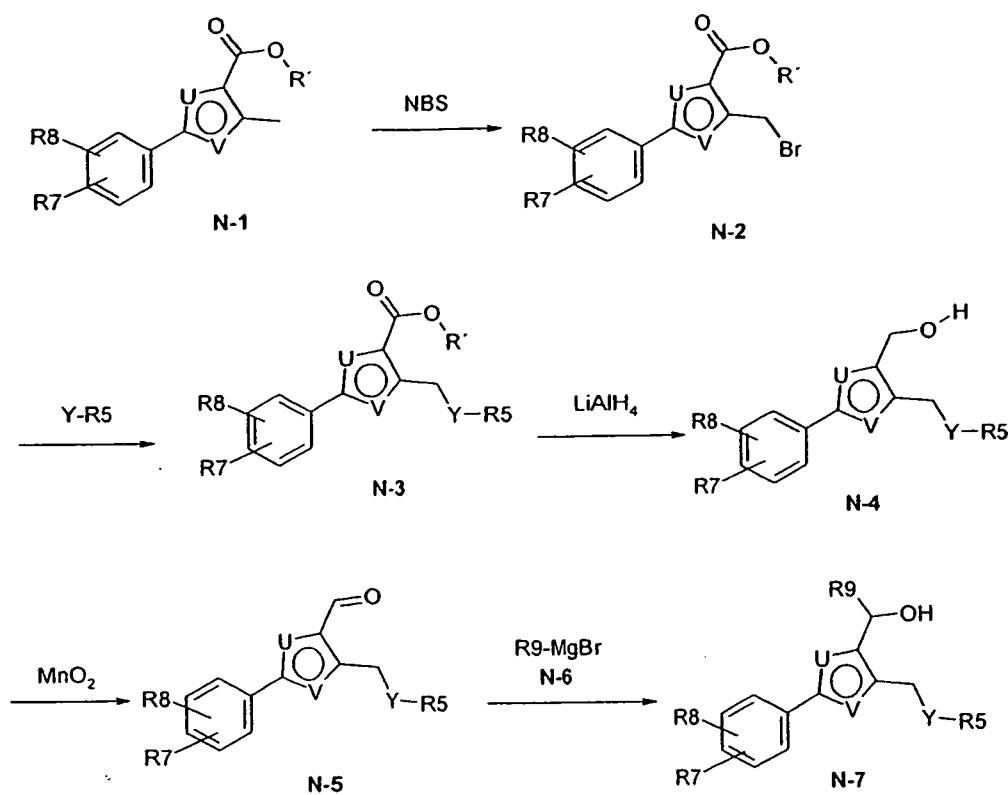
式 M-1 2,4-二氟-苯基氰經醇 ROH，於溶劑(如：四氫呋喃)中，於鹼(如：第三丁醇鉀)之存在下，於 0-5°C 下處理，產生通式 M-2 中 R 為 (C1-C4) 烷基或 (C0-C2) 伸烷基-(C3-C6) 環烷基之醚，其中烷基與伸烷基係未經取代或經 F 單-、二-或三取代。

其他化合物可依類似製法或已知製法製備。

### 製法 N：

此製法係用於合成構成物 N-4 與 N-7，其相應於製法 A 之通式 A-1，其中  $R=OH$ ，製法 B 之通式 B-1，其中 X 為 O，及製法 C 之通式 C-2，其中 W 為  $CH_2$ ， $R_{10}$  為 H，Z 為一鍵結，且 U、V、Y、 $R_5$ 、 $R_7$  與  $R_8$  如上述定義， $R_9$  為 H(N-4)

或如上述定義(N-7)。



通式 N-1 中 R' 為低碳數烷基，U、V、R7 與 R8 如上述定義之嘓唑或噻唑酯之溴化反應係經 N-溴琥珀醯亞胺，於回流之四氯甲烷或二氯甲烷中，於自由基引發劑(如：AIBN 或苯甲醯基過氧化物)之存在下處理，產生通式 N-2 溴化產物。由通式 N-2 之烷基溴與親核物 Y-R5(其中 Y 為 OH 或 Y 為 NH(R6)，R5、R6 如上述定義)之化合物，於極性溶劑(如：乙腈)中，於鹼(如：碳酸鉀)之存在下反應，得到通式 N-3 化合物。該通式 N-3 酯經還原劑(如：氫化鋰鋁)還原成通式 N-4 醇。通式 N-4 化合物經氧化劑(如：二氧化錳)，於非極性溶劑(如：二氯甲烷)中處理，得到通式 N-5 中 Y、U、V、R5、R7 與 R8 如上述定義之醛。該通式 N-5 醛再與通式 N-6

中 R9 如上述定義之格林鈉試劑反應，得到通式 N-7 二級醇。

其他化合物可依類似製法或已知製法製備。

# 縮寫列表

|    |      |                        |
|----|------|------------------------|
|    | Ac   | 乙醯基                    |
| 5  | AIBN | 2,2'-偶氮雙(2-甲基丙腈)       |
|    | Bn   | 苯甲基                    |
|    | iBu  | 異丁基                    |
|    | tBu  | 第三丁基                   |
|    | BuLi | 正丁基鋰                   |
| 10 | Bz   | 苯甲醯基                   |
|    | CI   | 化學離子化(MS)              |
|    | Cy   | 環己基                    |
|    | DBU  | 1,8-重氮雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 |
|    | DEAD | 偶氮二羧酸二乙酯               |
| 15 | 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 | 二甲亞砜                   |
| 20 | EE   | 乙酸乙酯                   |
|    | eq   | 當量                     |
|    | EI   | 電子撞擊離子化(MS)            |
|    | ESI  | 電噴灑離子化(MS)             |
|    | FG   | 官能基                    |

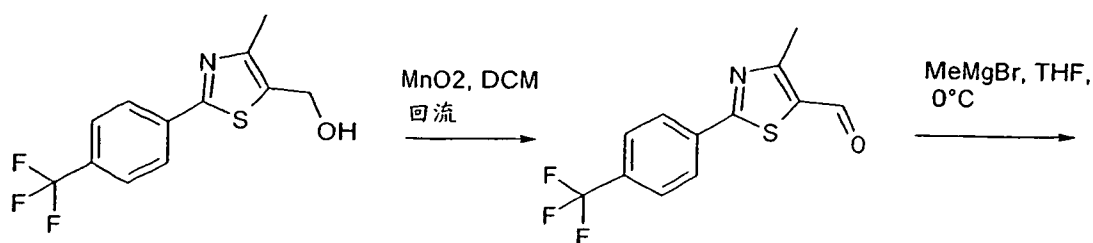
|    |                |                                     |
|----|----------------|-------------------------------------|
|    | F-TEDA         | 1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮雙環[2.2.2]辛烷雙(四氫硼酸鹽) |
|    | Hal            | 鹵素                                  |
|    | HPLC           | 高效液相層析法                             |
|    | LC-MS          | 配合質譜儀之液相層析法                         |
| 5  | LG             | 脫離基                                 |
|    | Me             | 甲基                                  |
|    | MCPBA          | 間氯過苯甲酸                              |
|    | MS             | 質譜                                  |
|    | MsCl           | 甲磺醯氯                                |
| 10 | MW             | 微波                                  |
|    | NBS            | N-溴琥珀醯亞胺                            |
|    | NMR            | 核磁共振                                |
|    | p              | 對位                                  |
|    | Pd/C           | 鈀/碳                                 |
| 15 | PG             | 保護基                                 |
|    | iPr            | 異丙基                                 |
|    | nPr            | 正丙基                                 |
|    | pTSOH          | 對甲苯磺酸                               |
|    | R <sub>f</sub> | 滯留因數(TLC)                           |
| 20 | SFC            | 超臨界液相層析法                            |
|    | TBAF           | 四丁基銨化氟                              |
|    | tert           | 第三                                  |
|    | TLC            | 薄層層析法                               |
|    | TMS            | 三甲基矽烷基                              |

其他式 I 化合物可依相應方法製備或依已知方法製備。

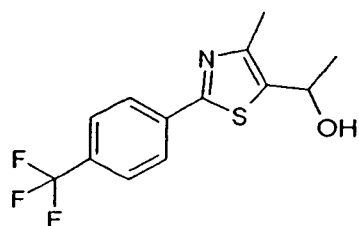
製備如上述實例之實驗過程說明如下：

依據製法 D 之構成物合成法：

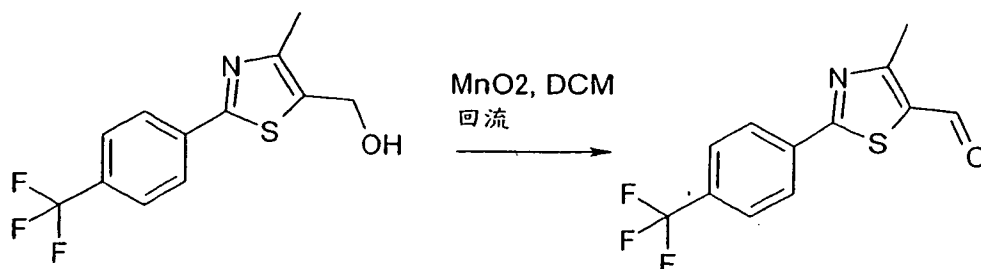
5 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)-噻唑-5基]-乙醇



10



15 4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-甲醛



20

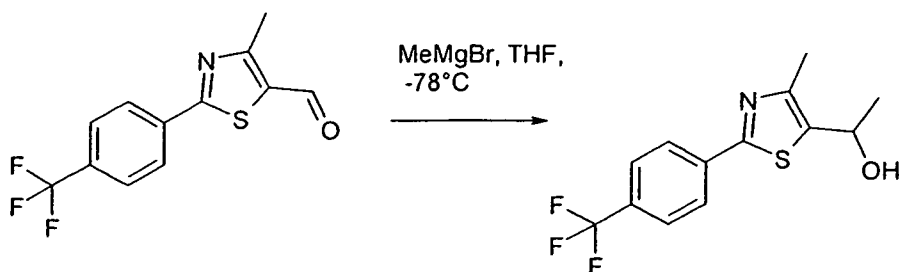
取 18.5 克[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-甲  
醇<sup>1</sup>(<sup>1</sup>EP1586573)溶於 200 毫升二氯甲烷。添加 65.3 克氧化  
錳(IV)(經活性碳(charcoal)活化)，所得混合物於回流下加熱  
4 小時。冷卻之反應混合物經寅氏鹽過濾。濾液真空蒸發，  
得到 17.1 克 4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-甲醛之淺

黃色固體。

C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>NOS(271.26), MS(ESI): 272.1(M+H<sup>+</sup>)。

1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)噻唑-5-基]-乙醇

5



10

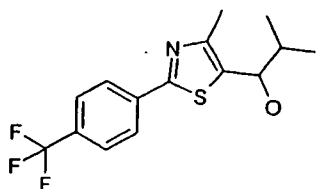
取 2.5 克 4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-甲醛溶於 100 毫升四氫呋喃。於 0°C 下滴加 3.38 毫升 1M 甲基鎂化溴之四氫呋喃溶液。離開冷卻槽，反應混合物於室溫下攪拌 1 小時。然後將反應混合物倒至 100 毫升冰冷之飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液上，以各 80 毫升乙酸乙酯萃取 5 次。合併之有機層經 100 毫升鹽水洗滌後，經硫酸鎂脫水。蒸發溶劑，得到 2.7 克粗產物 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙醇之淺黃色固體，其未再純化即使用。

15

C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NOS(287.36), MS(ESI): 288.1(M+H<sup>+</sup>)。

20

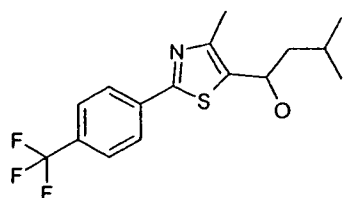
2-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇



依據 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙醇說明之製法，由 4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-甲醛與異丙基鎂化溴製得 2-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇。

5 C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NOS(315.36), MS(ESI): 316.1(M+H<sup>+</sup>)。

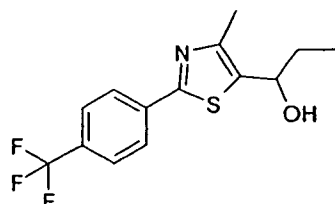
3-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丁烷-1-醇



依據 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙醇說明之製法，由 4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-甲醛與異丁基鎂化溴製得 3-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丁烷-1-醇。

15 C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NOS(329.39), MS(ESI): 330.0(M+H<sup>+</sup>)。

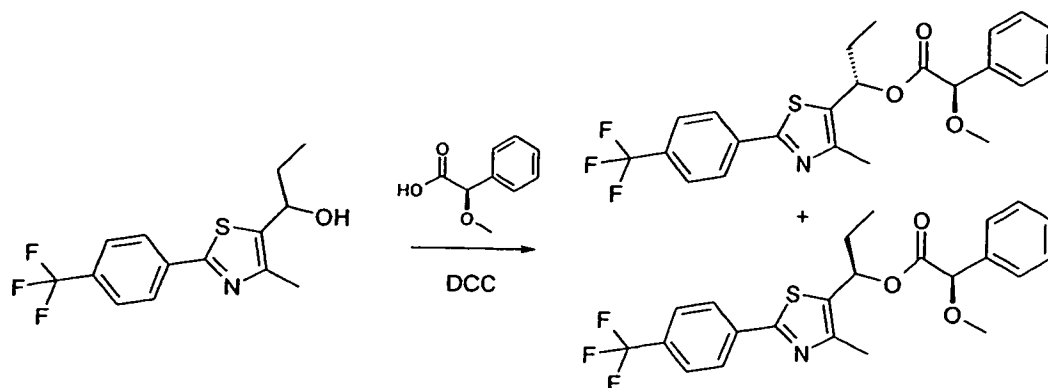
1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇



依據 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙醇說明之製法，由 4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-甲醛與

乙基鎂化溴製得 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇。

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NOS(301.33), MS(ESI): 302.0(M+H<sup>+</sup>)。



在含 10.48 克消旋性 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇之 210 毫升四氫呋喃溶液中添加 5.9 克 (R)-(-)-α-甲氧基苯基乙酸、40 毫升 1M N,N-二環己基碳化二亞胺之二氯甲烷溶液與幾毫克 N,N-二甲基胺基吡啶。所得混合物於室溫下攪拌 1 小時後，過濾。濾液減壓濃縮，利用矽膠管柱層析法分離非對映異構物(梯度溶液庚烷 100 至庚烷 90/乙酸乙酯 10)，產生：4.09 克(+)-(R)-甲氧基-苯基-乙酸(S)-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙酯(極性較低溶離份)(依據 <sup>1</sup>H NMR 分析法<sup>2</sup>)

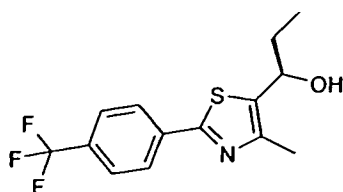
C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>S(449.50), MS(ESI): 450.1(M+H<sup>+</sup>)，

與 5.42 克(-)-(R)-甲氧基-苯基-乙酸(R)-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙酯(極性較高溶離份)(依據 <sup>1</sup>H NMR 分析法<sup>2</sup>)

C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>S(449.50), MS(ESI): 450.1(M+H<sup>+</sup>)。

<sup>2</sup>Trost, B.M.; Belletire, J.L.; Godleski, S.; McDougal, P.G.; Balkovec, J.M. J. Org. Chem. 1986, 51, 2370

(+)-(R)-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇



5

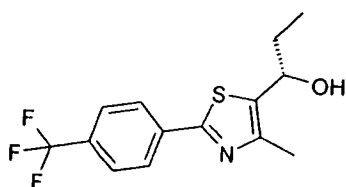
在含 3.74 克 (-)-(R)-甲氧基-苯基-乙酸 (R)-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙酯之 19 毫升四氫呋喃與 19 毫升乙醇溶液中，於 0°C 下滴加 24.5 毫升 1M 氫氧化鈉之 20.4 毫升水溶液。所得混合物於 0°C 下攪拌 15 分鐘後，添加 24.5 毫升 5N 鹽酸之 20.4 毫升水溶液。真空排除有機溶劑後，混合物經乙酸乙酯萃取，使用經矽酮處理過之濾紙過濾，減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(二氯甲烷 90/乙酸乙酯 10)，產生 2.09 克 (+)-(R)-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇。

10

15

$C_{14}H_{14}F_3NOS$  (301.33), MS(EI): 301( $M^+$ )。

(-)-(S)-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇



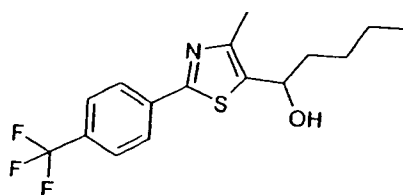
20

依據 (+)-(R)-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇說明之製法，由 (+)-(R)-甲氧基-苯基-乙酸 (S)-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙酯皂化

後，製得(-)-(S)-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇。

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NOS(301.33), MS(ESI) : 302.2(M+H<sup>+</sup>)。

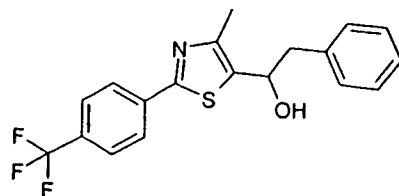
5 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-戊烷-1-醇



10 依據 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙醇說明之製法，由 4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-甲醛與丁基鎂化溴製得 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-戊烷-1-醇。

15 C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NOS(329.39), MS(ESI) : 330.1(M+H<sup>+</sup>), R<sub>f</sub>(正庚烷：乙酸乙酯=1：1)

20 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-2-苯基-乙醇

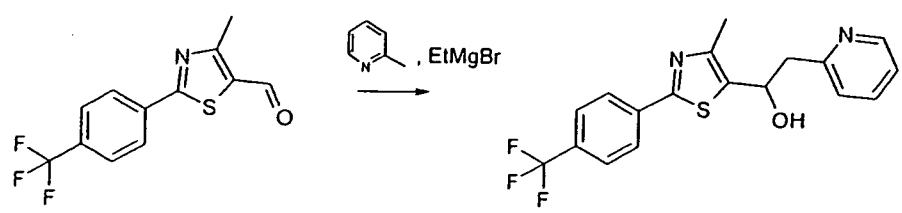


依據 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙醇說明之製法，由 4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-甲醛與苯甲基鎂化溴製得 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-

基]-2-苯基-乙醇。

C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NOS(363.40), MS(ESI)：364.0(M+H+)。

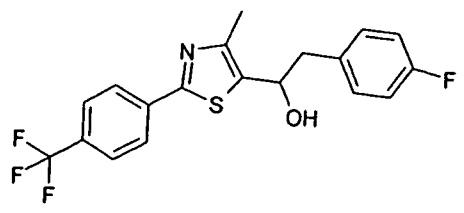
1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-2-吡啶-2-基-乙醇



取 1.47 毫升 3M 乙基鎂化溴溶液加至含 0.44 毫升 2-皮考啉之 40 毫升二丁基醚溶液中。反應混合物於 140℃ 下攪拌 40 分鐘。然後通入氫氣流至反應混合物中 10 分鐘。混合物冷卻至 70℃。添加含 1.0 克 4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-甲醛之 50 毫升四氫呋喃溶液，於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物倒至冰上，以各 80 毫升乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機層經硫酸鎂脫水。真空蒸發溶劑，得到 1.49 克粗產物 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-2-吡啶-2-基-乙醇之油狀物。此產物未再純化即使用。

C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>OS(364.39), MS(ESI)：365.1(M+H+), R<sub>f</sub>(正庚烷：乙酸乙酯=1.1)=0.08。

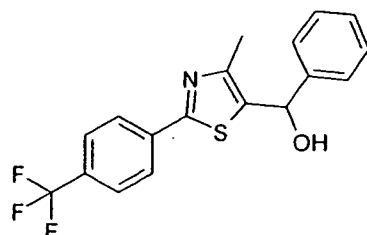
2-(4-氟-苯基)-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)噻唑-5-基]-乙醇



依據 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙醇說明之製法，由 4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-甲醛與 4-氟苯甲基鎂化溴製得 2-(4-氟-苯基)-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙醇。

5 C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>OS(302.32), MS(ESI): 303.1(M+H<sup>+</sup>)。

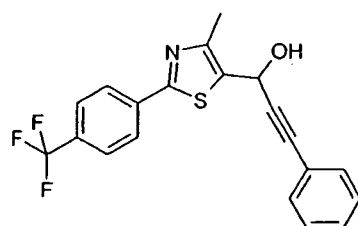
1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-苯基-甲醇



依據 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙醇說明之製法，由 4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-甲醛與苯基鎂化氯製得[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-苯基-甲醇。

15 C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>4</sub>NOS(381.40), MS(ESI): 382.0(M+H<sup>+</sup>)。

1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-3-苯基-丙-2-炔-1-醇



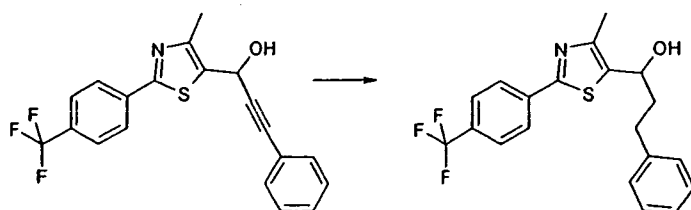
依據 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙醇

說明之製法，由 4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-甲醛與  
苯基乙炔基鎂化溴製得 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻  
唑-5-基]-3-苯基-丙-2-炔-1-醇。

C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NOS(373.40), MS(ESI): 374.0(M+H+)。

5

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



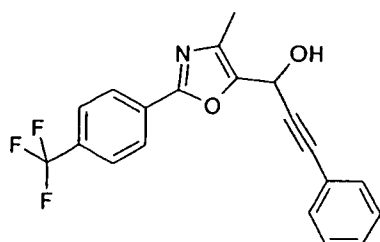
10

1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-3-苯基-丙  
烷-1-醇製法係由 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-  
基]-3-苯基-丙-2-炔-1-醇於甲醇中，使用鈀/碳(10%)，於氫  
蒙氣下氫化一夜後製得。

15

C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NOS (377.43), MS(ESI): 376.1 (M+H+)。

1-[4-甲基-(三氟甲基-苯基)-噁唑-5-基]-3-苯基]-丙-2-炔-1-  
醇



20

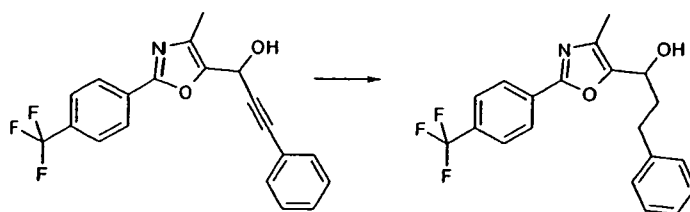
依據 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]乙醇說

明之製法，由 4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噁唑-5-甲醛(由  
[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噁唑-5-基]-甲醇<sup>3</sup>與二氧化錳  
(IV)依據 4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-甲醛說明之合  
成法製得)與苯基乙炔基鎂化溴製得 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲  
基-苯基)-噁唑-5-基]-3-苯基-丙-2-炔-1-醇。

C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (357.34), MS(ESI); 358.1 (M+H<sup>+</sup>)。

<sup>3</sup>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2003), 13(9), 1517-1521

1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噁唑-5-基]-3-苯基-丙烷-1-醇



1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噁唑-5-基]-3-苯基-丙  
烷-1-醇製法係由 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噁唑-5-  
基]-3-苯基-丙-2-炔-1-醇於甲醇中，使用鈀/碳(10%)，於氫  
蒙氣下氫化一夜後製得。

C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (361.37), MS(ESI): 362.0 (M+H<sup>+</sup>)。

依據製法 E 之構成物合成法：

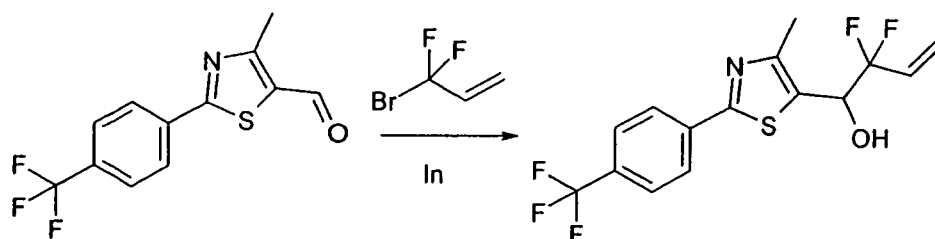
2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙醇



在含 1.0 克 4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-甲醛與 0.55 毫升(三氟甲基)三甲基矽烷之 10 毫升四氫呋喃冰冷溶液中添加 100 毫克四丁基銨化氟。反應混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。添加 20 毫升 2N HCL，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。以各 50 毫升乙酸乙酯萃取混合物 3 次。合併之有機層經硫酸鎂脫水。真空蒸發溶劑，得到 2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙醇之固體。

C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>F<sub>6</sub>NOS(341.28), MS(ESI): 342.0 (M+H<sup>+</sup>), R<sub>f</sub>(正庚烷: 乙酸乙酯=1:1)=0.54。

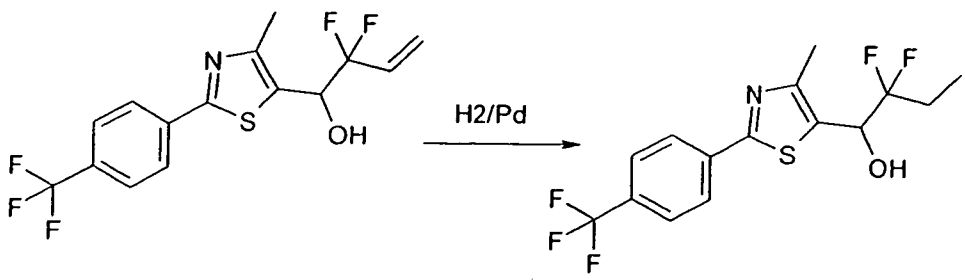
2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丁-3-烯-1-醇



在含 1.0 克 4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-甲醛與 868 毫克 3-溴-3,3-二氟丙烯之 10 毫升二甲基甲醯胺溶液中添加 425 毫克鈰，所得懸浮液於超音波槽中攪拌 2 小時。然後添加 20 毫升 1N 鹽酸，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。以各 50 毫升乙酸乙酯萃取混合物 3 次。合併之有機層經硫酸鎂脫水。真空蒸發溶劑。所得殘質經逆向 HPLC 純化，得到 740 毫克 2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丁-3-烯-1-醇之無色冷凍乾燥物。

C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>5</sub>NOS (349.32), MS(ESI) : 350.1 (M+H<sup>+</sup>), R<sub>f</sub>(正庚烷 : 乙酸乙酯=1:1)=0.52。

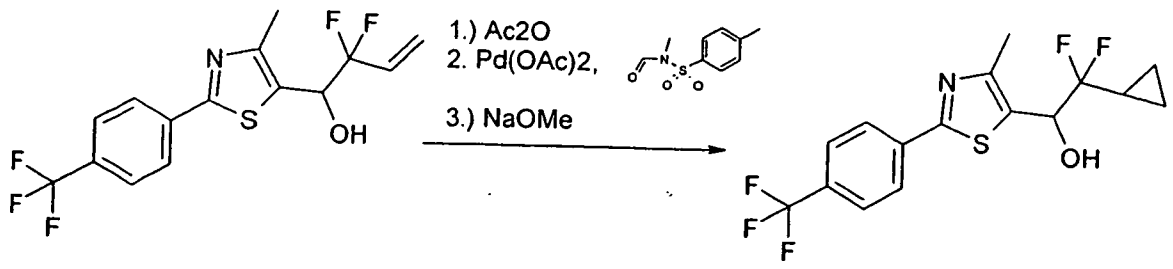
2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丁烷-1-醇



取 740 毫克 2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丁-3-烯-1-醇溶於 50 毫升乙酸乙酯。添加 50 毫克鈀(5%活性碳上)，於氫蒙氣與室溫下攪拌反應混合物。3 小時後，濾出觸媒，真空蒸發濾液，得到 720 毫克 2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丁烷-1-醇之白色固體。

C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>F<sub>5</sub>NOS (351.34), MS(ESI) : 352.1 (M+H<sup>+</sup>)。

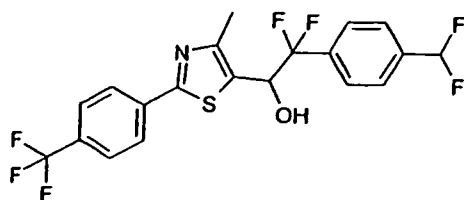
2-環丙基-2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙醇



在含 365 毫克 2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丁-3-烯-1-醇之 10 毫升吡啶冰冷溶液中添加 5 毫升乙酸酐。離開冰浴，於室溫下攪拌反應混合物 1 小時。添加冰，添加 100 毫升二氯甲烷稀釋反應混合物。分離有機層，以 50 毫升水、1M HCl、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液與鹽水洗滌。有機層經硫酸鎂脫水，真空排除溶劑。所得殘質溶於 30 毫升乙醚中(反應瓶 1)。添加 246 毫克乙酸鈹(II)，於冰浴中冷卻混合物。在第二個燒瓶中，取 4.0 克 N-甲基-N-亞硝基-對甲苯磺胺懸浮於 30 毫升乙醇中。使氫氣流恆定通過反應瓶 2，然後通入反應瓶 1 中。滴加 2N NaOH 至反應瓶 2，直到 N-甲基-N-亞硝基-對甲苯磺胺溶解為止，中止通入氫氣。反應混合物(反應瓶 1)於 0°C 下攪拌 1 小時。然後添加 10 毫升乙酸，反應混合物經添加 80 毫升乙酸乙酯稀釋。有機層經鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水。真空排除溶劑，所得殘質溶於 20 毫升甲醇，添加 1 毫升甲醇鈉溶液(30%)，反應混合物於室溫下攪拌 1 小時。在反應混合物中添加乙酸中和，真空排除溶劑，殘質經逆向 HPLC 純化，得到 120 毫克 2-環丙基-2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙醇之冷凍乾燥物。

C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>5</sub>NOS (363.35), MS(ESI): 364.1 (M+H<sup>+</sup>)。

2-(4-二氟甲基-苯基)-2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)噻唑-5-基]-乙醇

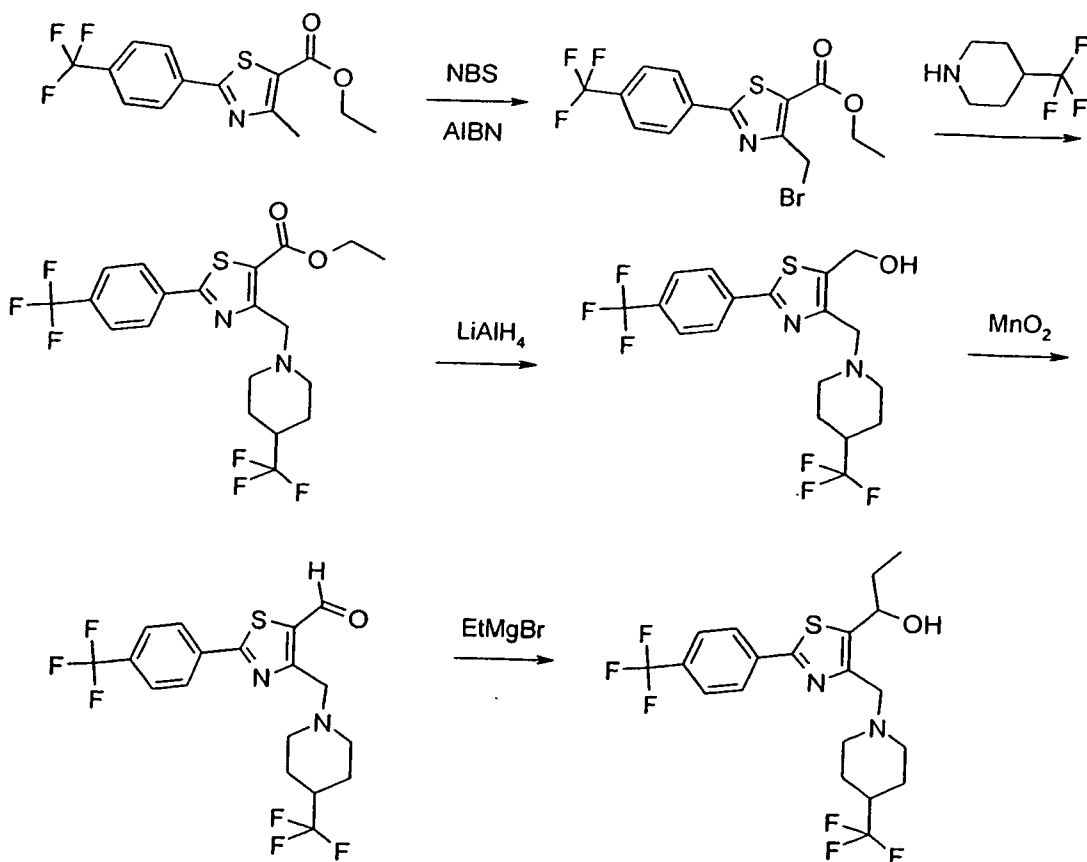


5 在含 1.0 克 4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-甲醛與  
1.42 克 4-(溴二氟甲基)-1-(二氟甲基)苯之 10 毫升二甲基甲  
醯胺溶液中添加 508 毫克鈦，所得懸浮液於超音波槽中攪  
拌 12 小時。然後再添加 1.42 克 4-(溴二氟甲基)-1-(二氟甲  
基)苯與 508 毫克鈦，所得懸浮液再於超音波槽中攪拌 12  
10 小時。然後添加 20 毫升 1N 鹽酸，於室溫下攪拌混合物 30  
分鐘。混合物經各 50 毫升乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機  
層經硫酸鎂脫水。真空蒸發溶劑。所得殘質經逆向 HPLC  
純化，得到 620 毫克 2-(4-二氟甲基-苯基)-2,2-二氟-1-[4-甲  
基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙醇之無色冷凍乾燥  
15 物。

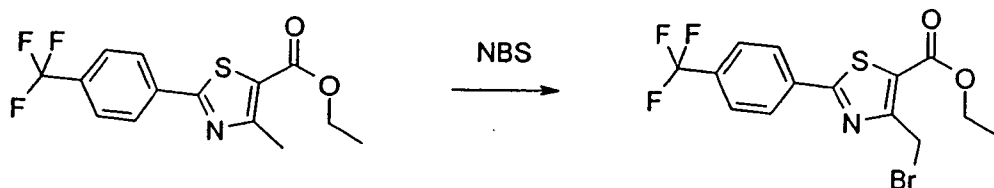
C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>F<sub>7</sub>NOS (449.39), MS(ESI): 450.1 (M+H<sup>+</sup>)。

依據製法 N 之構成物合成法：

20 1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻  
唑-5-基]-丙烷-1-醇



4-溴甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-羧酸乙酯<sup>4</sup>



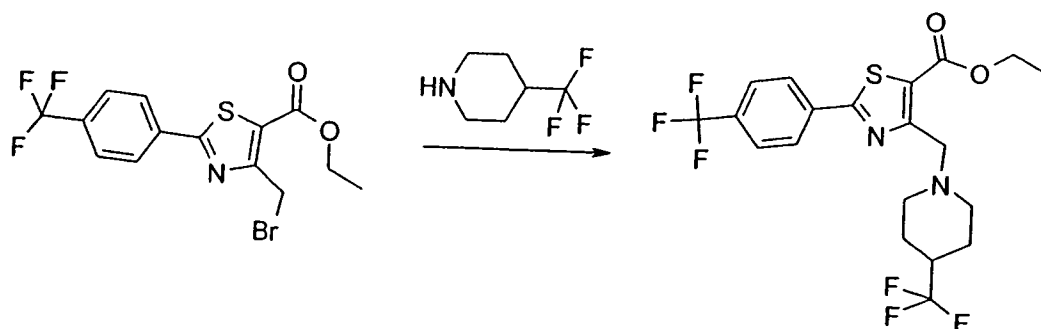
<sup>4</sup>WO02067912

在含 200 克自商品取得之 4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-羧酸乙酯之 1.6 升二氯甲烷溶液中添加 20.5 克苯甲醯基過氧化物與 124 克 NBS。所得混合物於黑暗中回流 22 小時。冷卻至 0°C 後，混合物過濾。濾液減壓濃縮至一半體

積，以水洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾與減壓濃縮，產生白色固體。固體於 900 毫升二異丙基醚 80/二氯甲烷 20 中再結晶，產生第一批產物 101 克 4-溴甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-羧酸乙酯。濾液減壓濃縮後，於 300 毫升二異丙基醚 90/二氯甲烷 10 中再結晶，產生第二批產物 72 克。共產生 173 克 4-溴甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-羧酸乙酯之白色固體。

$C_{14}H_{11}BrF_3NO_2S$  (394.21), MS(EI): 394 ( $M^+$ )。

2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-羧酸乙酯

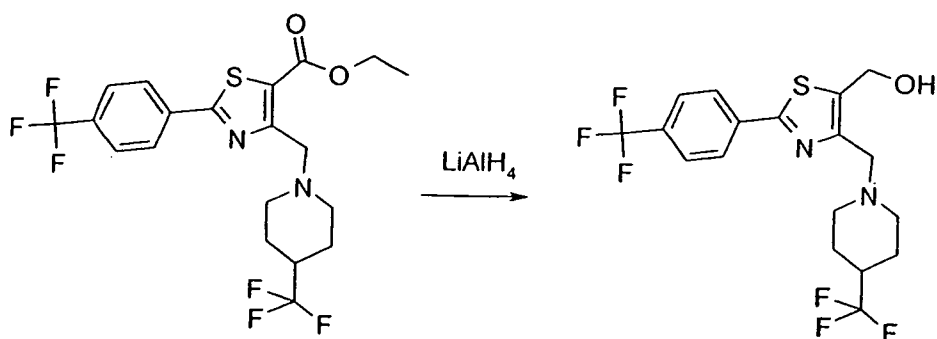


在含 107.7 克 4-三氟甲基哌啶鹽酸鹽之 450 毫升水溶液中添加 2.7 升乙腈、224 克 4-溴甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-羧酸乙酯與 157 克碳酸鉀。所得混合物加熱至 40℃ 2 小時，使之冷卻至室溫後，減壓濃縮。殘質溶於 2 升二氯甲烷中後，以 500 毫升水洗滌 2 次。有機層經硫酸鎂脫水，過濾及減壓濃縮。粗產物經矽膠管柱層析法純化(梯度溶液二氯甲烷/乙醇 100/0 至 90/10)，然後以二異丙基醚洗滌所收集之固體，產生 212 克 2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三氟甲

基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-羧酸乙酯之白色固體。

C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (466.45), MS(EI) : 466 (M<sup>+</sup>)。

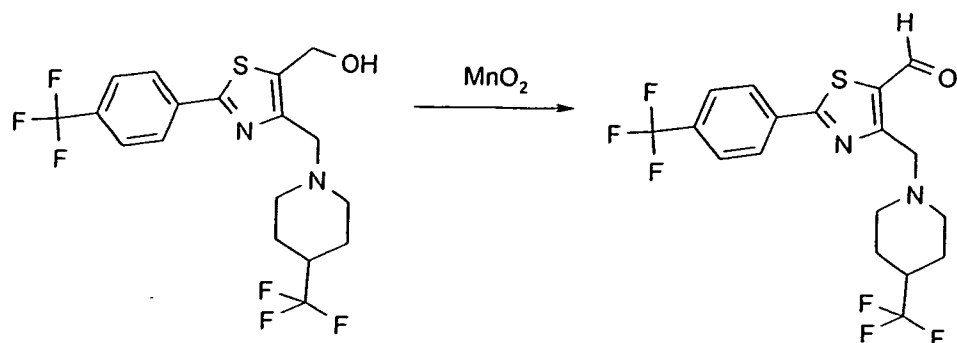
[2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-甲醇



在含 220 克 2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-羧酸乙酯之 2.2 升四氫呋喃溶液中，於 0°C 下，滴加 250 毫升 2M 氫化鋰鋁之四氫呋喃溶液。攪拌所得混合物 1 小時，使之回升至室溫後，慢慢倒至 1 升冷水中，以 1.5 L 升乙酸乙酯萃取 2 次。合併之有機萃液經硫酸鎂脫水，過濾與減壓濃縮。粗產物經 500 毫升熱二異丙基醚洗滌後，經矽膠管柱層析法純化(梯度溶液二氯甲烷/乙醇，100/0 至 90/10)，產生 163 克[2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-甲醇之白色固體。

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>OS (424.41), MS(ESI) : 425 (M+H<sup>+</sup>)。

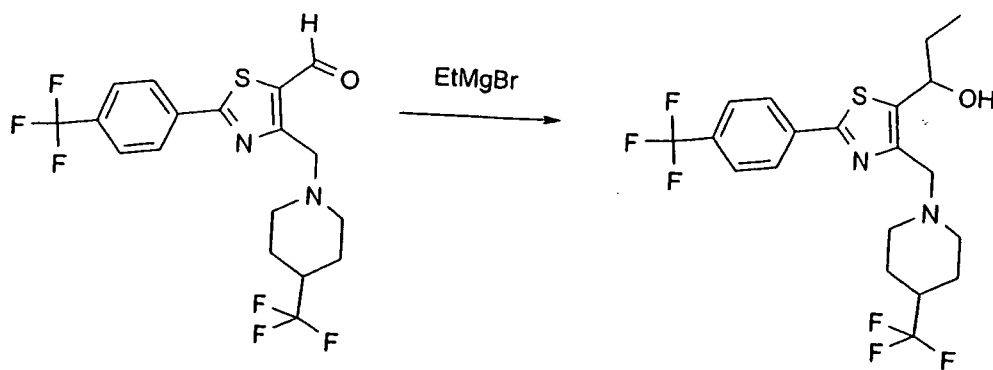
[2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-甲醇



在含 1 克[[2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-甲醇之 7 毫升二氯甲烷溶液中添加 2.35 克氧化錳(IV)(經活性碳(charcoal)活化)。所得混合物於回流下加熱 4 小時。冷卻之反應混合物經寅氏鹽過濾。濾液減壓濃縮，經矽膠管柱層析法純化(庚烷 80/乙酸乙酯 20)，產生 0.53 克 2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-甲醛。

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_2\text{OS}$  (422.39), MS(ESI): 423.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

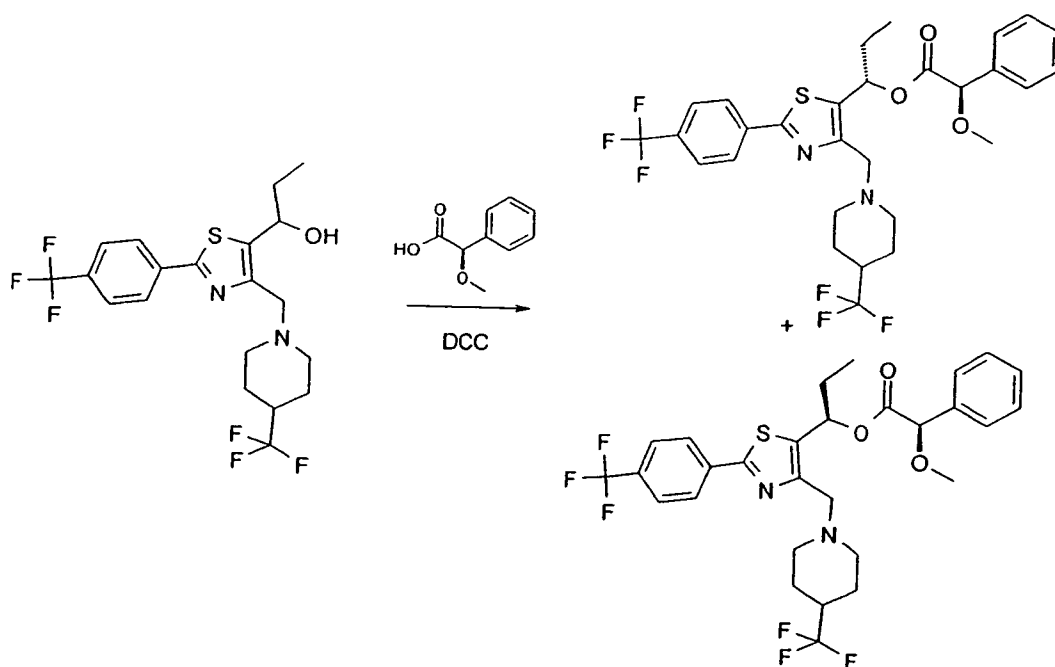
1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇



在含 530 毫克 2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三氟甲基-哌啶

-1-基甲基)-噻唑-5-甲醛之 43 毫升四氫呋喃溶液中，於 0℃ 下慢慢添加 2.2 毫升 1M 乙基鎂化溴之第三丁基甲基醚溶液。反應混合物於 0℃ 下攪拌 1 小時後，倒至  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  水溶液中，以二氯甲烷萃取。合併之有機萃液經硫酸鎂脫水，過濾與減壓濃縮，產生 545 毫克 1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇，其未再純化即使用。

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{N}_2\text{OS}$  (452.47), MS(ESI): 453 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。



在含 3.78 克消旋性 1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇之 66 毫升四氫呋喃溶液中添加 1.5 克(R)-(-)- $\alpha$ -甲氧基苯基乙酸、9 毫升 1M N,N-二環己基碳化二亞胺之二氯甲烷及幾毫克 N,N-二甲基胺基吡啶。所得混合物於室溫下攪拌一夜後，過濾。濾液減壓濃縮，經矽膠管柱層析法分離非對映異構物(梯度溶液

二氯甲烷 100 至二氯甲烷 90/乙酸乙酯 10)，產生 1.06 克 (-)-(R)-甲氧基-苯基-乙酸(S)-1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙酯(極性較低之溶離份)(依據  $^1\text{H}$  NMR 分析法<sup>2)</sup>)

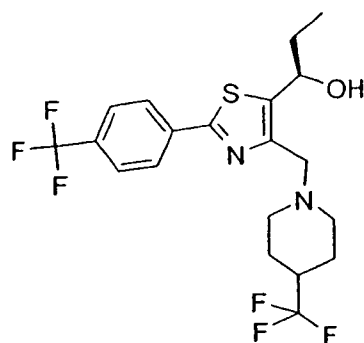
5 C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (600.62), MS(ESI): 601.2 (M+H<sup>+</sup>),

及 0.67 克(+)-(R)-甲氧基-苯基-乙酸(R)-1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙酯(極性較高之溶離份)(依據  $^1\text{H}$  NMR 分析法<sup>2)</sup>)

C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (600.62), MS(ESI): 601.2 (M+H<sup>+</sup>)。

10

(R)-1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]丙烷-1-醇



15

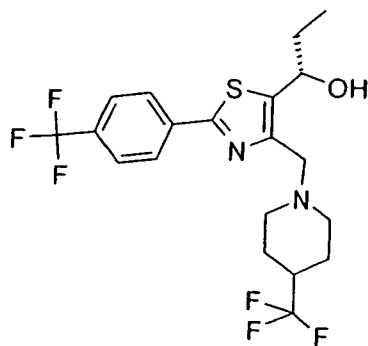
20

在含 0.67 克(R)-甲氧基-苯基-乙酸(R)-1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙酯之 2.5 毫升四氫呋喃與 2.5 毫升乙醇溶液中，於 0℃ 下滴加 3.5 毫升 1M 氫氧化鈉之 2.7 毫升水溶液。所得混合物於 0℃ 下攪拌 15 分鐘後，添加 0.6 毫升 5N 鹽酸之 2.7 毫升水溶液。真空排除有機溶劑後，以二氯甲烷萃取混合物，利用經過

矽酮處理之濾紙過濾及減壓濃縮。殘質經膠管柱層析法純化(二氯甲烷 90/乙酸乙酯 10)，產生 270 毫克(R)-1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇。

5 C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>OS (452.46), MS(ESI) : 453.2(M+H+)。

(S)-1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇

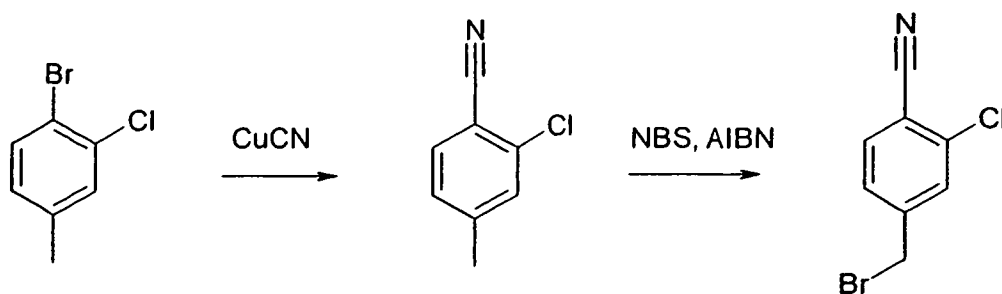


15 依據(R)-1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇說明之製法，由(R)-甲氧基-苯基-乙酸(S)-1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙酯皂化後，製得(S)-1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇。

20 C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>OS (452.46), MS(ESI) : 453.1 (M+H+)。

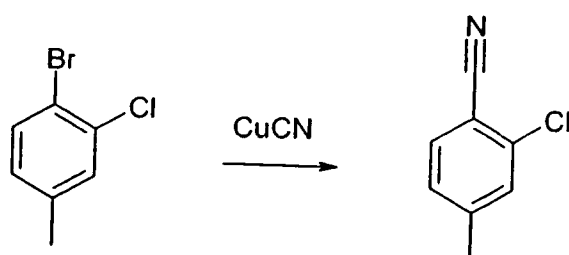
依據製法 F 構成物之合成法：

4-溴甲基-2-氯-苯基氰



5

2-氯-4-甲基-苯基氰



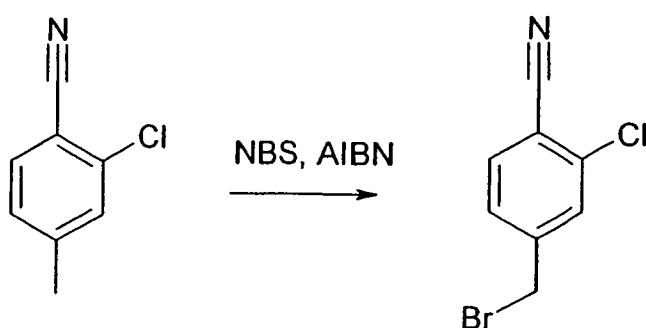
10

取 25.0 克 4-溴-3-氯甲苯與 21.8 克氰化亞銅(I)溶於 200 毫升二甲基甲醯胺，於  $150^{\circ}\text{C}$  下攪拌 3 小時。冷卻之反應混合物經添加 300 毫升乙酸乙酯稀釋，以各 150 毫升飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液洗滌 3 次。濾出沉澱，濾液經硫酸鎂脫水後，真空濃縮，得到 17.3 克 2-氯-4-甲基-苯基氰。此產物未再純化即用於下一個步驟。

15

$\text{C}_8\text{H}_6\text{ClN}$ (151.60)。

4-溴甲基-2-氯-苯基氰

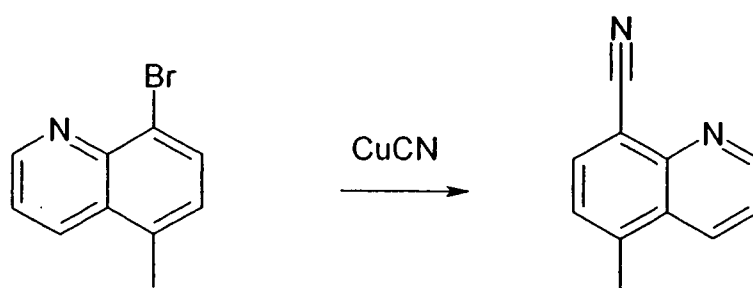


20

取 17.3 克 2-氯-4-甲基-苯基氰溶於 50 毫升四氯甲烷，加熱至回流。以 1 小時時間，分 5 份添加 24.3 克 N-溴琥珀醯亞胺與 7.48 克 2,2'-偶氮雙(2-甲基丙腈)之混合物。反應混合物再於回流下加熱 3 小時。冷卻之反應混合物經寅氏鹽過濾。濾液經 100 毫升飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液洗滌，經硫酸鎂脫水，真空排除溶劑。所得殘質溶於 200 毫升四氫呋喃，於冰浴中冷卻至  $0^\circ\text{C}$ 。添加 88.0 毫升亞磷酸二乙酯後，添加 117.0 毫升 N,N-二異丙基乙基胺。離開冷卻槽，於室溫下攪拌反應混合物 4 小時。反應混合物倒至 400 毫升 50% $\text{NaHCO}_3$  溶液中，以 400 毫升乙醚萃取。分離有機層，以 200 毫升 50% $\text{NaHCO}_3$  溶液與 200 毫升水洗滌，經硫酸鎂脫水。真空排除溶劑。所得殘質經矽膠使用溶離液正庚烷：乙酸乙酯=19:1 純化，得到 13.0 克 4-溴甲基-2-氯-苯基氰之固體。

$\text{C}_8\text{H}_5\text{BrClN}$  (230.49),  $R_f$ (正庚烷：乙酸乙酯=4:1) = 0.31。

### 8-甲基-喹啉-5-甲腈

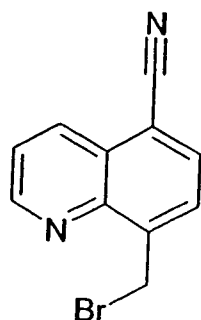


取 4.0 克 8-溴-5-甲基-喹啉與 1.69 克氰化亞銅(I)溶於 16 毫升二甲基甲醯胺中，於  $200^\circ\text{C}$  微波照射下攪拌 30 分

鐘。冷卻之反應混合物倒至 50 毫升 2N HCL，以 100 毫升  
乙酸乙酯萃取。有機層經 50 毫升 2N HCl 與 30 毫升鹽水洗  
滌，然後經硫酸鎂脫水。真空排除溶劑。所得殘質經矽膠，  
使用溶離液正庚烷：乙酸乙酯=2：1 純化，產生 3.0 克 8-  
5 甲基-喹啉-5-甲腈。

$C_{11}H_8N_2$  (168.20),  $R_f$ (正庚烷：乙酸乙酯=4:1) = 0.20。

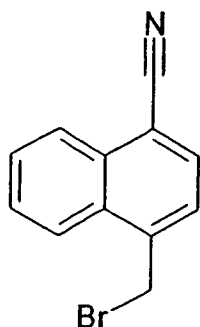
8-溴甲基-喹啉-5-甲腈



依據 4-溴甲基-2-氯-苯基氰說明之製法，由 8-甲基-喹  
15 啉-5-甲腈製得 8-溴甲基-喹啉-5-甲腈。

$C_{11}H_7BrN_2$  (247.10),  $R_f$ (正庚烷：乙酸乙酯=4:1) = 0.24。

4-溴甲基-萘-1-甲腈



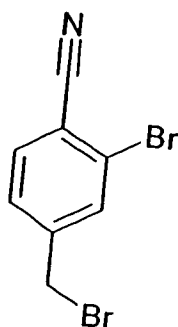
依據 4-溴甲基-2-氯-苯基氰說明之製法，由自商品取得

之 1-氰基-4-甲基萘製得 4-溴甲基-萘-1-甲腈。

$C_{12}H_8BrN$  (246.11),  $R_f$ (正庚烷：乙酸乙酯=4:1) = 0.38。

2-溴-4-溴甲基-苯基氰

5



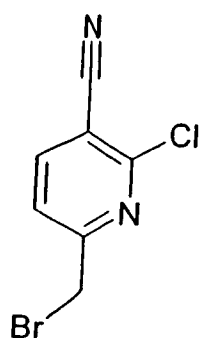
10

依據 4-溴甲基-2-氯-苯基氰說明之製法，由自商品取得之 2-溴-4-甲基-苯基氰製得 2-溴-4-溴甲基-苯基氰。

$C_8H_5Br_2N$  (274.94),  $R_f$ (正庚烷：乙酸乙酯=4:1) = 0.30。

6-溴甲基-2-氯-菸基氰

15

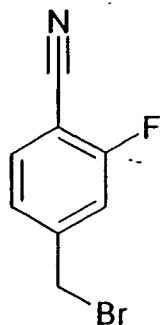


20

依據 4-溴甲基-2-氯-苯基氰說明之製法，由自商品取得之 2-氯-6-甲基-菸基氰製得 6-溴甲基-2-氯-菸基氰。

$C_7H_4BrClN_2$  (231.48),  $R_f$ (正庚烷：乙酸乙酯=1:1) = 0.48。

4-溴甲基-2-氯-苯基氰



5

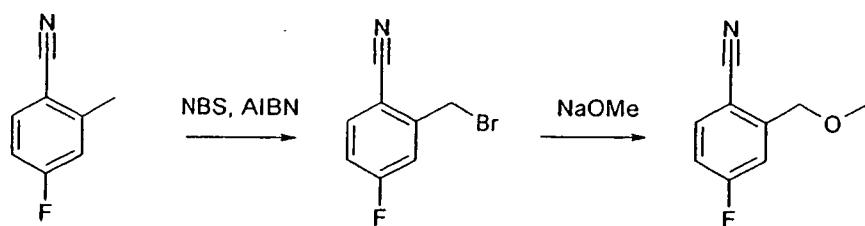
依據 4-溴甲基-2-氟-苯基氰說明之製法，由自商品取得之 2-氟-4-甲基-苯基氰製得 4-溴甲基-2-氟-苯基氰。

$C_8H_5BrFN$  (214.04),  $R_f$ (正庚烷：乙酸乙酯=4:1) = 0.25。

依據製法 G 之構成物合成法：

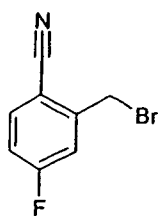
10

4-氟-2-甲氧基甲基-苯基氰



15

2-溴甲基-4-氟-苯基氰

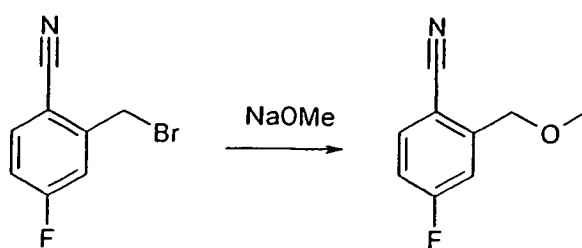


20

依據 4-溴甲基-2-氟-苯基氰說明之製法，由自商品取得之 4-氟-2-甲基苯基氰製得 2-溴甲基-4-氟-苯基氰。

$C_8H_5BrFN$  (214.04),  $R_f$ (正庚烷：乙酸乙酯=4:1) = 0.25。

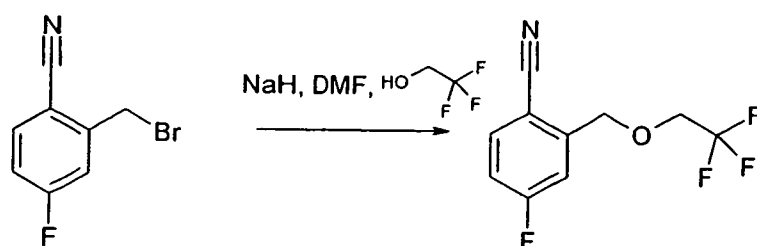
4-氟-2-甲氧基甲基-苯基氰



5 取 1.0 克 2-溴甲基-4-氟-苯基氰溶於 10 毫升甲醇與 10 毫升四氫呋喃之混合物中。添加 500 毫克甲醇鈉，於室溫下攪拌反應混合物一夜。反應混合物倒至 30 毫升水上，以各 25 毫升乙酸乙酯萃取 5 次。合併之有機層經硫酸鎂脫水，真空排除溶劑，所得殘質經矽膠使用溶離液庚烷=>正庚烷：乙酸乙酯=9：1 純化，得到 526 毫克 4-氟-2-甲氧基甲基-苯基氰之油狀物。

C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>FNO(165.17), R<sub>f</sub>(正庚烷：乙酸乙酯=9：1)=0.25。

4-氟-2-(2,2,2-三氟-乙氧基甲基)-苯基氰



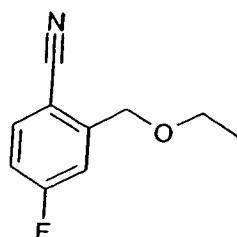
20 取 336 微升 2,2,2-三氟乙醇溶於 10 毫升二甲基甲醯胺中，添加 243 毫克氫化鈉，混合物於室溫下攪拌 1 小時。一次添加全量 1.0 克 2-溴甲基-4-氟-苯基氰，於室溫下攪拌反應混合物 3 小時。反應混合物倒至 50 毫升水上，以各 25 毫升乙酸乙酯萃取 5 次。合併之有機層經硫酸鎂脫水，真

空排除溶劑，所得殘質經矽膠使用溶離液庚烷=>正庚烷：  
乙酸乙酯=4：1 純化，得到 750 毫克 4-氟-2-(2,2,2-三氟-乙  
氧基甲基)-苯基氰。

$C_{10}H_7F_4NO(233.17)$ ,  $R_f(\text{正庚烷} : \text{乙酸乙酯}=4 : 1) = 0.31$ 。

5

### 2-乙氧基甲基-4-氟-苯基氰



10

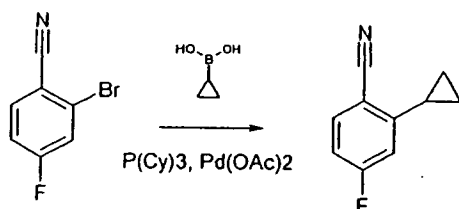
依據 4-氟-2-(2,2,2-三氟-乙氧基甲基)-苯基氰說明之製  
法，由 2-溴甲基-4-氟-苯基氰與乙醇製得 2-乙氧基甲基-4-  
氟-苯基氰。

$C_{10}H_{10}FNO(179.20)$ 。

15

依據製法 H 之構成物合成法：

### 2-環丙基-4-氟-苯基氰



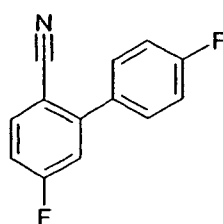
20

取 500 毫克自商品取得之 2-溴-4-氟苯基氰、70 毫克三  
環己基磷、2.04 克磷酸三鉀單水合物與 278 毫克環丙基二  
羧硼酸置入反應瓶中，添加 11 毫升甲苯。混合物經氫氣脫

氣後，添加 561 毫克乙酸鈹(II)，反應混合物於 100°C 下攪拌 1.5 小時。在冷卻之反應混合物中添加 30 毫升水，以各 30 毫升乙酸乙酯萃取混合物 5 次。合併之有機層經硫酸鎂脫水，真空排除溶劑，所得殘質經矽膠使用溶離液庚烷=>正庚烷：乙酸乙酯=5：1 純化，得到 310 毫克 2-環丙基-4-氟-苯基氰之黃色固體。

C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>FN(161.18), R<sub>f</sub>(正庚烷：乙酸乙酯=4：1) = 0.48。

### 5,4'-二氟-聯苯-2-甲腈

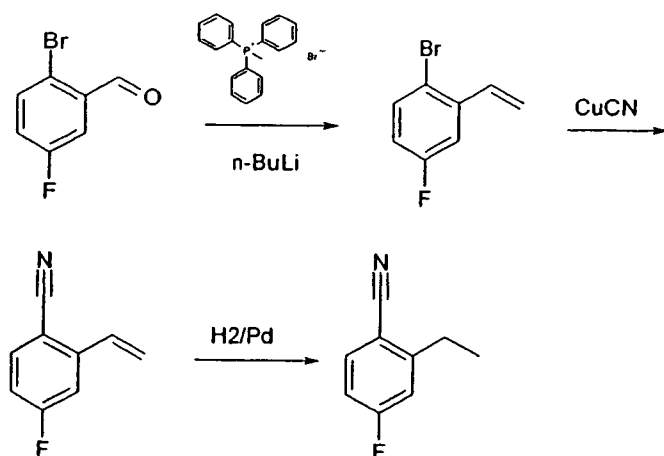


依據 2-環丙基-4-氟-苯基氰說明之製法，由 2-溴-4-氟苯基氰與 4-氟苯二羥硼酸製得 5,4'-二氟-聯苯-2-甲腈。

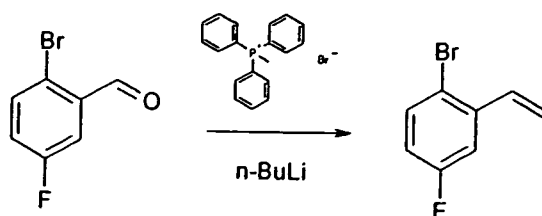
C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>F<sub>2</sub>N(215.20)。

依據製法 I 之構成物合成法：

### 2-乙基-4-氟-苯基氰

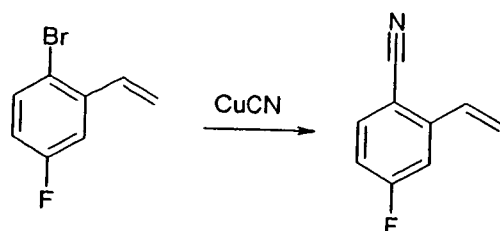


# 1-溴-4-氟-2-乙烯基-苯



取 21.12 克甲基三苯基磷化溴懸浮於 150 毫升四氫呋喃，於冰浴中冷卻。滴加 21.68 毫升正丁基鋰(2.5M 正庚烷溶液)，反應混合物於 0℃下攪拌 30 分鐘。慢慢添加 10.0 克自商品取得之 2-溴-5-氟苯甲醛，並保持反應溫度不超過 +5℃。添加完畢後，離開冷卻槽，反應混合物於室溫下攪拌 1 小時。添加 300 毫升乙酸乙酯稀釋反應混合物，以各 120 毫升鹽水洗滌 3 次。有機層經硫酸鎂脫水，真空排除溶劑，所得殘質經矽膠使用溶離液庚烷=>正庚烷：乙酸乙酯=9：1 純化，得到 7.9 克 1-溴-4-氟-2-乙烯基-苯之油狀物。C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>BrF(201.04), R<sub>f</sub>(正庚烷：乙酸乙酯=9：1) = 0.61。

# 4-氟-2-乙烯基-苯基氰

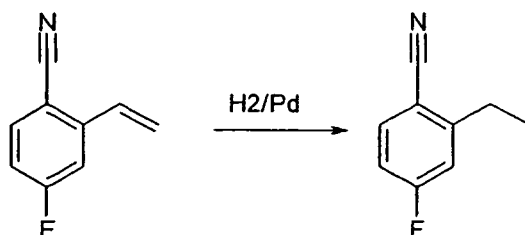


取 4.0 克 1-溴-4-氟-2-乙烯基-苯與 1.87 克氰化亞銅(I)溶於 16 毫升二甲基甲醯胺，於 200℃微波照射下加熱 25 分鐘。冷卻之反應混合物倒至 200 毫升 1M HCl 中，以各 60

毫升乙酸乙酯萃取 5 次。合併之有機層經 100 毫升 1N HCl 洗滌，經硫酸鎂脫水，真空排除溶劑，所得殘質經矽膠使用溶離液庚烷=>正庚烷：乙酸乙酯=6：1 純化，得到 1.77 克 4-氟-2-乙基-苯基氰之固體。

C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>FN(147.15), R<sub>f</sub>(正庚烷：乙酸乙酯=4：1) = 0.33。

### 2-乙基-4-氟-苯基氰

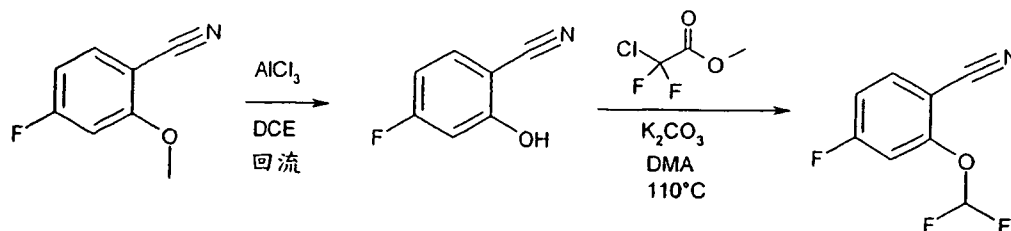


取 800 毫克 4-氟-2-乙基-苯基氰溶於 5 毫升甲醇，添加 80 毫克鈀(10%承載於活性碳(charcoal)上)，於氫蒙氣下攪拌反應 1 小時。經寅氏鹽濾出觸媒。濾液蒸發，得到 625 毫克 2-乙基-4-氟-苯基氰。

C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>FN(149.17), R<sub>f</sub>(正庚烷：乙酸乙酯=4：1) = 0.37。

依據製法 L 之構成物合成法：

### 2-二氟甲氧基-4-氟-苯基氰



依據已公開之方法製備 4-氟-2-甲氧基-苯基氰<sup>5</sup>：

在含 1 克 4-氟-2-甲氧基-苯基氰之 15 毫升二氯乙烷溶液中添加 1.1 克三氯化鋁。所得混合物回流 1 天後慢慢倒至水中，以乙酸乙酯萃取。有機萃液經 10% 氫氧化鈉水溶液洗滌 2 次。合併之鹼性層經乙酸乙酯洗滌 2 次，以濃鹽酸水溶液酸化，以乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機萃液經水、鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾與減壓濃縮，產生 0.78 克 4-氟-2-羥基-苯基氰之白色固體。

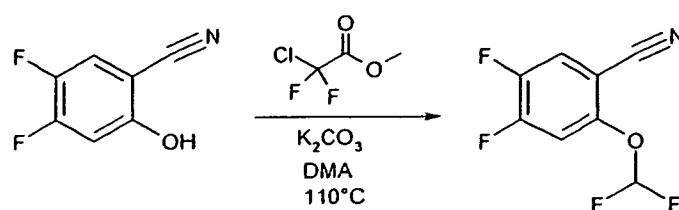
C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>FNO(137.11), MS(ESI)：138.17(M+H+)。

在含 4.6 克 4-氟-2-羥基-苯基氰之 15 毫升無水二甲基乙醯胺溶液中添加 6.8 克氯二氟乙酸甲酯與 6.5 克碳酸鉀。所得混合物經通入氫氣脫氣，加熱至 110°C 2 小時後，再加 6.5 克氯二氟乙酸甲酯與 6.5 克碳酸鉀。再加熱所得混合物至 110°C 1 小時後，減壓濃縮。殘質溶於乙酸乙酯，以 1M 氫氧化鈉水溶液洗滌 2 次，以水與鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾與減壓濃縮。粗產物經矽膠管柱層析法純化(梯度溶液庚烷 100 至庚烷 80/乙酸乙酯 20)，產生 4.78 克 2-二氟甲氧基-4-氟-苯基氰之黃色液體。

C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>F<sub>3</sub>NO(187.12), MS(ESI)：188.0(M+H+)。

<sup>5</sup> JP9143139

2-二氟甲氧基-4,5-二氟-苯基氰

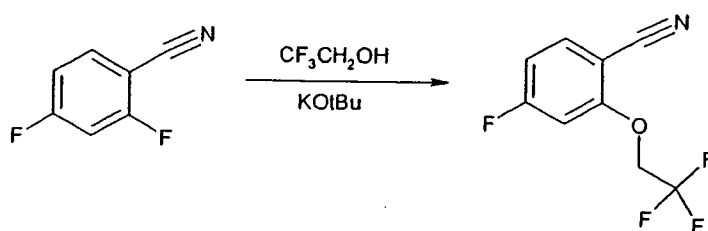


5 在含 1 克自商品取得之 4,5-二氟-2-羥基-苯基氰之 5 毫升無水二甲基乙醯胺溶液中添加 1.3 克氯二氟乙酸甲酯與 1.28 克碳酸鉀。所得混合物經通入氫氣而脫氣，並加熱至 110°C 1.5 小時後，減壓濃縮。殘質溶於乙酸乙酯，以 1M 氫氧化鈉水溶液萃取 2 次，以水與鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水，  
10 過濾與減壓濃縮。粗產物經矽膠管柱層析法純化(梯度溶液庚烷 100 至庚烷 80/乙酸乙酯 20)，產生 0.42 克 2-二氟甲氧基-4,5-二氟-苯基氰之黃色液體。

C<sub>8</sub>H<sub>3</sub>F<sub>4</sub>NO(205.11), MS(EI): 205(M<sup>+</sup>)。

依據製法 M 之構成物合成法：

15 4-氟-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基氰



20 在含 359 毫克三氟乙醇之 3 毫升無水四氫呋喃溶液中，於 5°C 下慢慢添加 3.6 毫升 1M 第三丁醇鉀之第三丁醇溶液。所得溶液於 5°C 下攪拌 30 分鐘後，慢慢加至 5°C 下含 500 毫克 2,4-二氟-苯基氰之 3 毫升無水四氫呋喃溶液中。所得混合物於 5°C 下攪拌 1 小時後，倒至水中，以乙酸乙酯

萃取。有機萃液經硫酸鎂脫水，過濾與減壓濃縮。粗產物經矽膠管柱層析法純化(梯度溶液庚烷 100 至庚烷 90/乙酸乙酯 10)，產生 640 毫克 4-氟-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基氰之白色固體。

5 C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>F<sub>4</sub>NO(219.14), MS(ESI) ; 220(M+H<sup>+</sup>)。

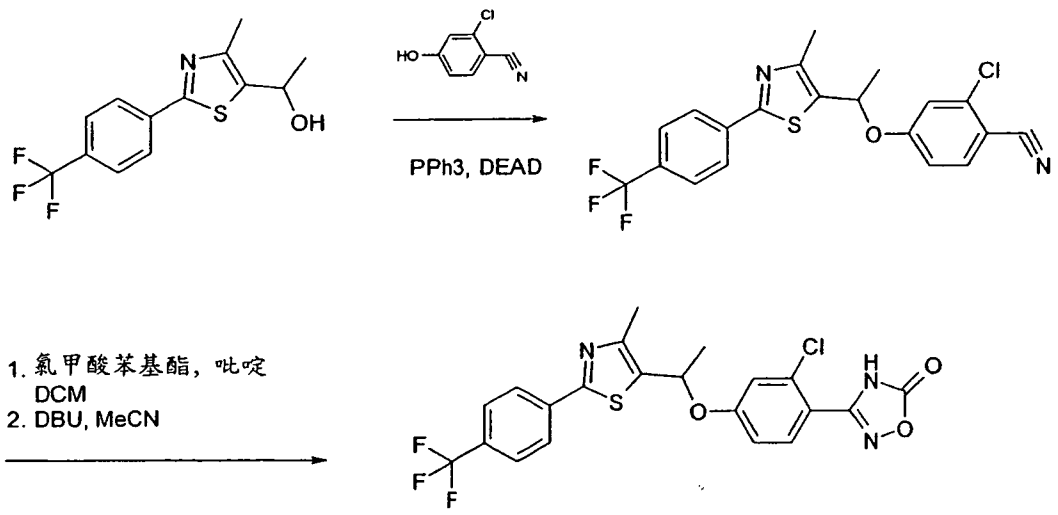
【實施方式】

下列實例係依製法 A 製備：

實例 1

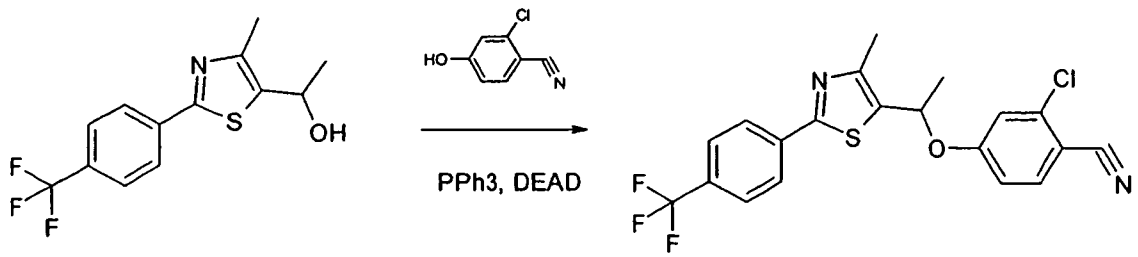
10 3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]嘓二唑-5-酮

15



20

2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基



取 2.0 克 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙醇與 1.18 克 2-氯-4-羥基苯基氰溶於 50 毫升四氫呋喃。於 -20℃ 下添加 2.74 克三苯基膦與 1.82 克偶氮二羧酸二乙酯。離開冷卻槽，反應混合物於室溫下攪拌 4 小時。然後將反應混合物倒至 100 毫升冰冷之飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液中，以各 80 毫升乙酸乙酯萃取 5 次。合併之有機層經 100 毫升鹽水洗滌後，經硫酸鎂脫水。真空蒸發溶劑，所得殘質經矽膠管柱層析法，以溶離液正庚烷：乙酸乙酯=4：1 純化，得到 2.1 克 2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基氰之淺黃色固體。  
C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>OS(422.86), MS(ESI)：422.9(M+H+)。

3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]嘓二唑-5-酮



取 2.1 克 2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基氰溶於 20 毫升四氫呋喃與 20 毫升甲醇之混合物中。依序添加 3.29 克羥基胺鹽酸鹽及 5.74 毫升三乙基胺。反應混合物於 60℃ 下攪拌一夜。真空排除溶劑，所得殘質倒至水中，以乙酸乙酯萃取 5 次。合併之有機萃液經水洗滌，經硫酸鎂脫水，真空蒸發溶劑。殘質溶於 10

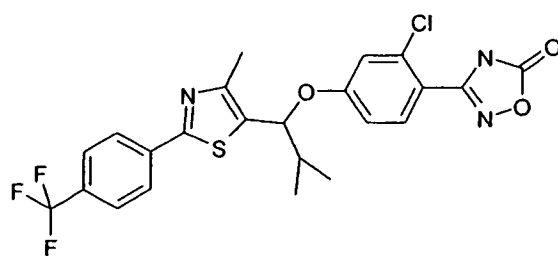
毫升二氯甲烷。添加 0.50 毫升吡啶與 0.77 毫升氯甲酸苯基酯，混合物於室溫下攪拌 15 分鐘。添加 25 毫升乙腈稀釋混合物，添加 3.54 毫升 1,8-重氮雙環[5.4.0]十一碳-7-烯。混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。混合物真空蒸發，所得粗產物經 RP-HPLC 純化，產生 0.50 克 3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

以對掌相層析法(Chiralpak AD-H/40)，使用溶離液正庚烷：丙醇=5+1 分離消旋物，產生其對映異構物， $R_t=5.4$  分鐘與 7.4 分鐘。

$C_{21}H_{15}ClF_3N_3O_3S(481.88)$ , MS(ESI): 482.1。

## 實例 2

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



依據 3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮說明之製法，由 2-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇與 2-氯-4-羥基苯基氯製得 3-(2-氯-4-{2-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

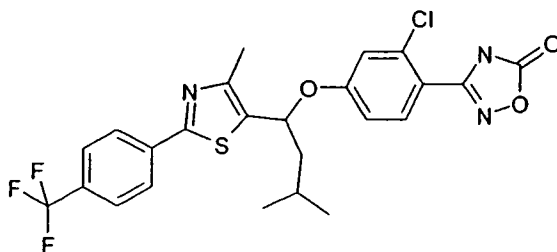
基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

以對掌相層析法(Chiralpak AD-H/40)，使用溶離液正庚烷：丙醇=5+1 分離消旋物，產生其對映異構物， $R_t = 6.3$  分鐘與 11.3 分鐘。

C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S(509.94), MS(ESI)：510.1(M+H+)。

### 實例 3

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



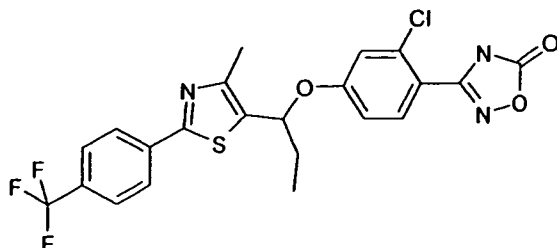
依據 3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮說明之製法，由 3-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丁烷-1-醇與 2-氯-4-羥基苯基氰製得 3-(2-氯-4-{3-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丁氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

以對掌相層析法(Chiralpak AD-H/40)，使用溶離液正庚烷：丙醇=5+2 分離消旋物，產生其對映異構物， $R_t = 3.5$  分鐘與 5.4 分鐘。

C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S(523.97), MS(ESI)：524.2(M+H+)。

實例 4

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



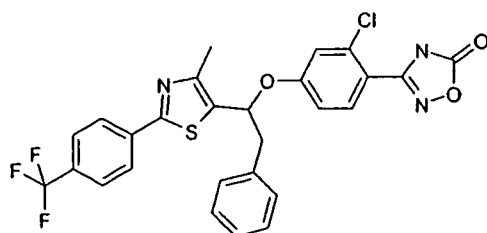
依據 3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮說明之製法，由 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇與 2-氯-4-羥基苯基氯製得 3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

以對掌相層析法(Chiralpak AD-H/40)，使用溶離液正庚烷：丙醇=5+2 分離消旋物，產生其對映異構物， $R_t = 6.0$  分鐘與 9.7 分鐘。

$C_{22}H_{17}ClF_3N_3O_3S$ (495.91), MS(ESI): 496.1(M+H+)。

實例 5

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



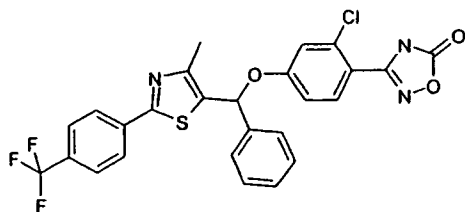
依據 3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮說明之製法，由 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-2-苯基-乙醇與 2-氯-4-羥基苯基氰製得 3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-2-苯基-乙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

以對掌相層析法(Chiralpak AD-H/40)，使用溶離液乙醇：甲醇=1+1+ 0.1%三氟乙酸分離消旋物，產生其對映異構物， $R_t = 4.5$  分鐘與 7.3 分鐘。

$C_{27}H_{19}ClF_3N_3O_3S$ (557.98), MS(ESI): 558.1(M+H+)。

#### 實例 6

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

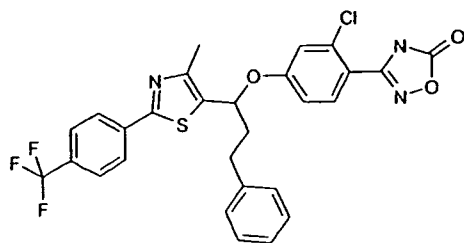


依據 3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮說明之製法，由 [4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-苯基-甲醇與 2-氯-4-羥基苯基氰製得 3-(2-氯-4-{[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-苯基-甲氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。依上述方法分離消旋物形成其對映異構物。

C<sub>26</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S(543.96), MS(ESI): 544.1(M+H<sup>+</sup>)

### 實例 7

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

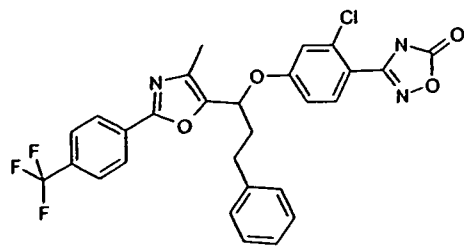


依據 3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮說明之製法，由 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-3-苯基-丙烷-1-醇與 2-氯-4-羥基苯基氯製得 3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-3-苯基-丙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。依上述方法分離消旋物形成其對映異構物。

C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S(572.01), MS(ESI): 572.4(M+H<sup>+</sup>)。

### 實例 8

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



5

依據 3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮說明之製法，由 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-3-苯基-丙烷-1-醇與 2-氯-4-羥基苯基氰製得 3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-3-苯基-丙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。依上述方法分離消旋物形成其對映異構物。

10

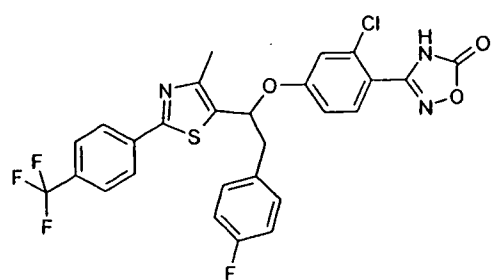
C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>(555.95), MS(ESI)：556.2(M+H+)。

15

實例 9

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

20

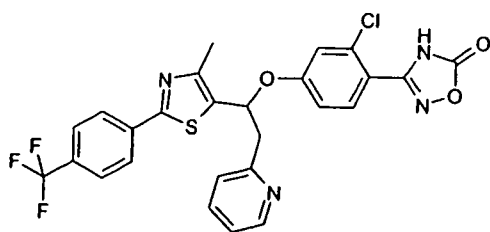


依據 3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮說明之製法，由

2-(4-氟-苯基)-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙醇與 2-氯-4-羥基苯基氰製得 3-(2-氯-4-{2-(4-氟-苯基)-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。以對掌相層析法(Chiralpak AD-H/39)，使用溶離液正庚烷：異丙醇=2：1 分離消旋物，產生其對映異構物， $R_t = 5.75$  分鐘及 14.84 分鐘。  
 $C_{27}H_{18}ClF_4N_3O_3S$ (575.97), MS(ESI)：576.2(M+H+)。

#### 實例 10

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



依據 3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮說明之製法，由 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-2-吡啶-2-基-乙醇與 2-氯-4-羥基苯基氰製得 3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-2-吡啶-2-基-乙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

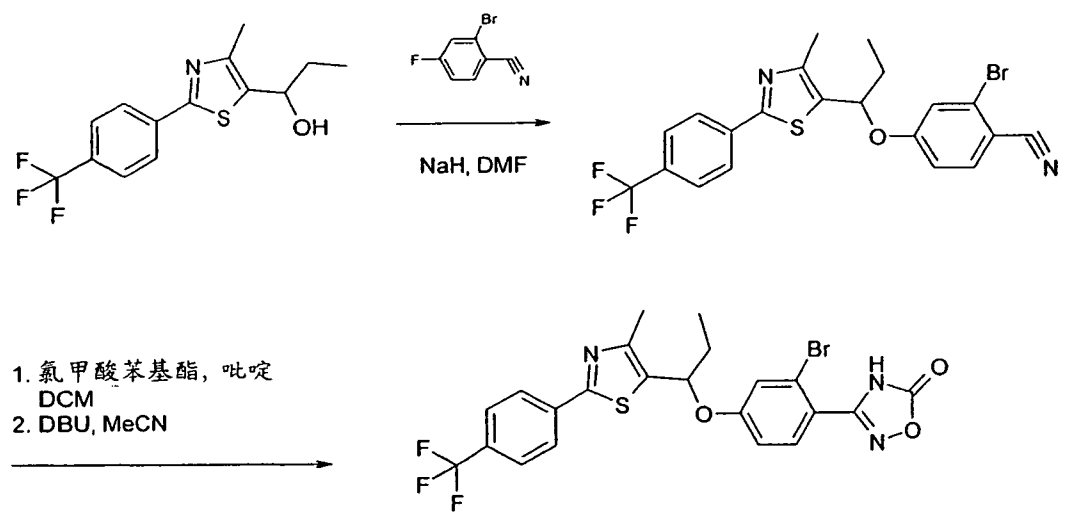
以對掌相層析法(Chiralpak AD-H/40)，使用溶離液正庚烷：異丙醇=2：1 分離消旋物，產生其對映異構物， $R_t = 6.87$  分鐘與 12.04 分鐘。

C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S(558.97), MS(ESI) : 559.2(M+H<sup>+</sup>), R<sub>f</sub>(乙酸乙酯) = 0.18。

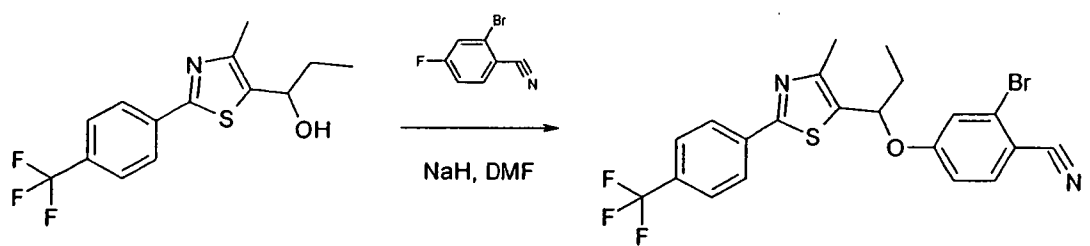
下列實例係依據製法 B 製備：

實例 11

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



2-溴-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]丙氧基}-  
苯基氰

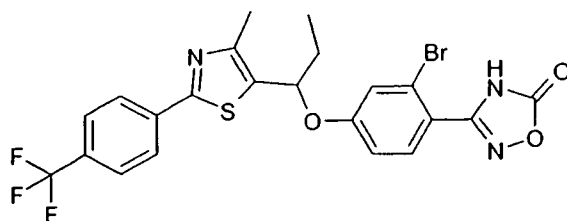


取 500 毫克 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-  
丙烷-1-醇溶於 5 毫升二甲基甲醯胺中。添加 108 毫克氫化

鈉，於室溫下攪拌混合物。30 分鐘後，添加自商品取得之 2-溴-4-氟苯基氰，於室溫下攪拌反應混合物 1 小時。然後添加 5 毫升水，以各 30 毫升乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機層經硫酸鎂脫水，真空排除溶劑。殘質經逆向 HPLC 純化，得到 375 毫克 2-溴-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基氰之油狀物。

C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>OS(481.34), MS(ESI): 481.0(M+H<sup>+</sup>)。

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



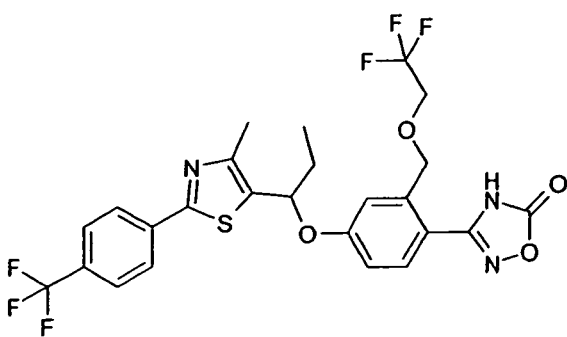
依據 3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮說明之製法，由 2-溴-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基氰製得 3-(2-溴-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。依上述方法分離消旋物形成其對映異構物。

C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S(540.36), MS(ESI): 540.0(M+H<sup>+</sup>)。

## 實例 12

3-[4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}

基}-2-(2,2,2-三氟-乙氧基甲基)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-  
酮

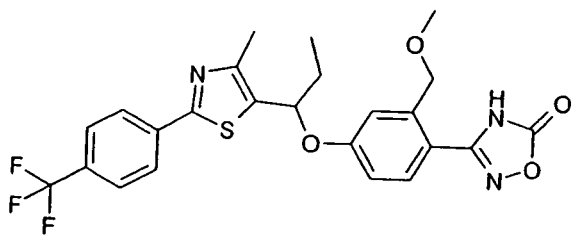


依據 3-(2-溴-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑  
-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮說明之製法，由  
1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇與 4-  
氟-2-(2,2,2-三氟-乙氧基甲基)-苯基氬製得 3-[4-{1-[4-甲基  
-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-2-(2,2,2-三氟-乙  
氧基甲基)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。依上述方法分離消  
旋物形成其對映異構物。

C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S(573.52), MS(ESI)：574.1(M+H<sup>+</sup>)。

實例 13

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

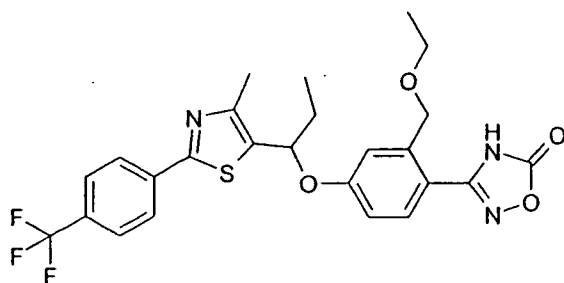


依據 3-(2-溴-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮說明之製法，由 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇與 4-氟-2-甲氧基甲基-苯基氬製得 3-(2-甲氧基甲基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。依上述方法分離消旋物形成其對映異構物。

C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S(505.52), MS(ESI): 506.1(M+H<sup>+</sup>)。

#### 實例 14

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



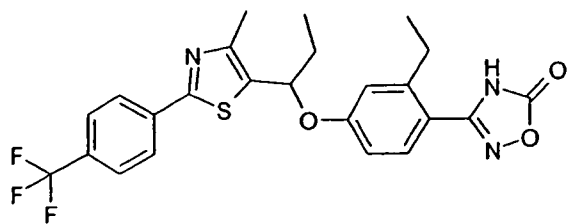
依據 3-(2-溴-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮說明之製法，由 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇與 2-乙氧基甲基-4-氟-苯基氬製得 3-(2-乙氧基甲基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

依上述方法分離消旋物形成其對映異構物。

C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S(519.55), MS(ESI) : 520.1(M+H<sup>+</sup>)。

實例 15

3-(2-乙基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙  
氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

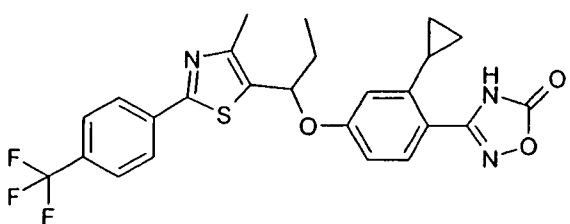


依據 3-(2-溴-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙  
氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮說明之製法，由  
1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇與 2-  
乙基-4-氟-苯基氰製得 3-(2-乙基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲  
基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-  
酮。依上述方法分離消旋物形成其對映異構物。

C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S(489.52), MS(ESI) : 490.1(M+H<sup>+</sup>)

實例 16

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



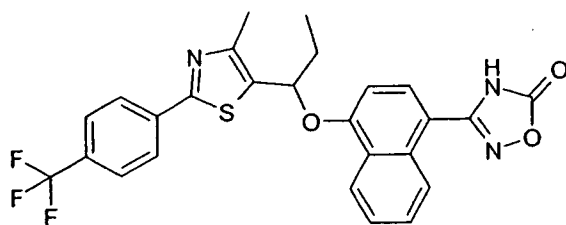
依據 3-(2-溴-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮說明之製法，由 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇與 2-環丙基-4-氟-苯基氰製得 3-(2-環丙基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三

5 氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。依上述方法分離消旋物形成其對映異構物。

C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S(501.53), MS(ESI): 502.1(M+H+)。

### 實例 17

10 3-(4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-  
萘-1-基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



依據 3-(2-溴-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮說明之製法，由 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇與自

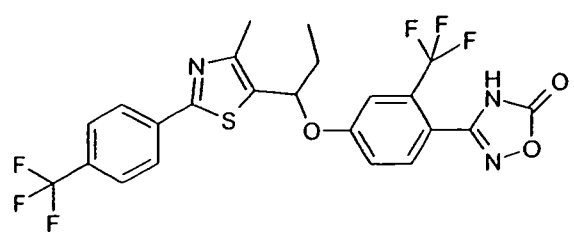
20 商品取得之 1-氰基-4-氟萘製得 3-(4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲

基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-萘-1-基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。依上述方法分離消旋物形成其對映異構物。

C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S(511.53), MS(ESI): 512.2(M+H+)。

實例 18

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

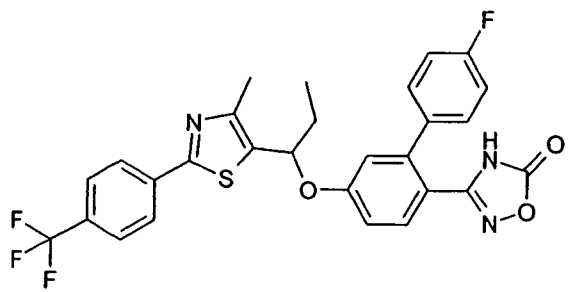


依據 3-(2-溴-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮說明之製法，由 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇與自商品取得之 4-氟-2-(三氟甲基)苯基氬製得 3-(4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-2-三氟甲基-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。依上述方法分離消旋物形成其對映異構物。

C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S(529.46), MS(ESI)：530.1(M+H<sup>+</sup>)。

實例 19

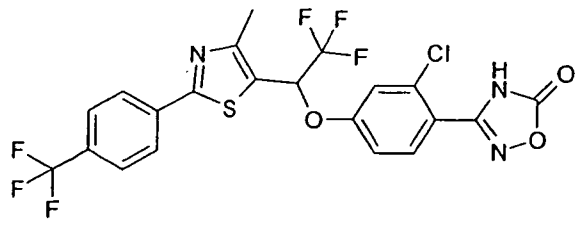
3-(4'-氟-5-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-聯苯-2-基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



依據 3-(2-溴-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮說明之製法，由 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇與 5,4'-二氟-聯苯-2-甲腈製得 3-(4'-氟-5-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-聯苯-2-基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。依上述方法分離消旋物形成其對映異構物。  
C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S(555.56), MS(ESI)：556.1(M+H+)。

實例 20

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

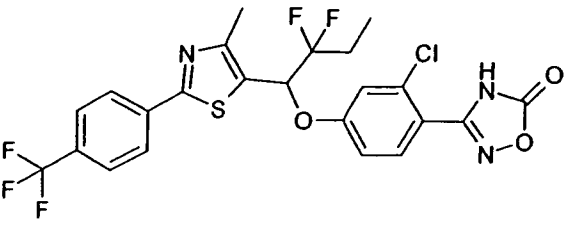


依據 3-(2-溴-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮說明之製法，由 2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙醇與 2-氯-4-氟-苯基氰製得 3-(2-氯-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。依上述方法分離消旋物形成其對映異構物。

C<sub>21</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S(535.86), MS(ESI)：536.1(M+H+)。

實例 21

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



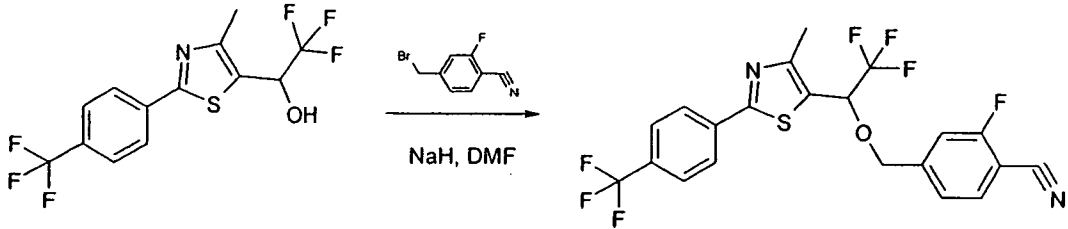
依據 3-(2-溴-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮說明之製法，由 2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丁烷-1-醇與 2-氯-4-氟-苯基氰製得 3-(2-氯-4-{2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丁氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。依上述方法分離消旋物形成其對映異構物。

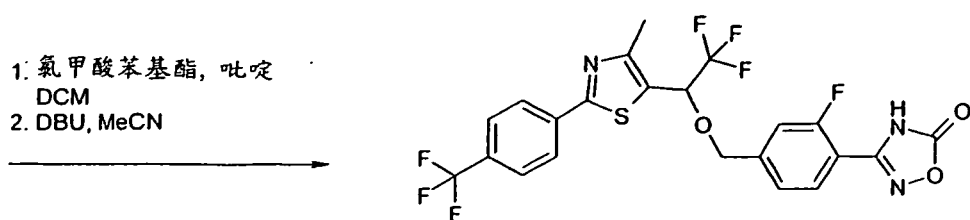
C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S(545.92), MS(ESI)：546.1(M+H<sup>+</sup>)。

下列實例係依據製法 C 製備：

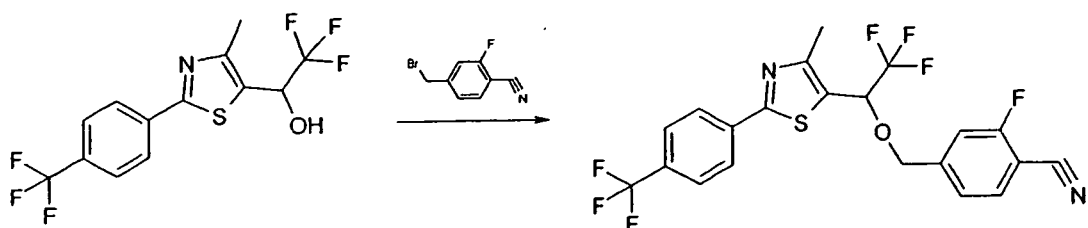
實例 22

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





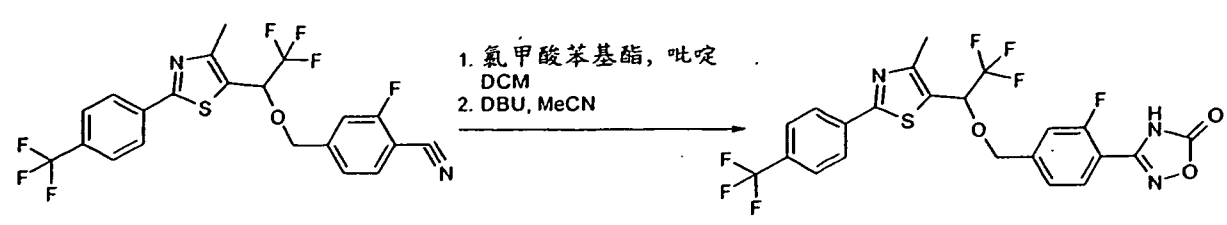
5 2-氟-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]乙氧基甲基}苯基氰



取 1.30 克 2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙醇與 815 毫克 4-溴甲基-2-氟-苯基氰溶於 40 毫升二甲基甲醯胺。添加 192 毫克氫化鈉，混合物於室溫下攪拌 1 小時。然後添加 15 毫升水，以各 50 毫升乙酸乙酯萃取混合物 3 次。合併之有機層經硫酸鎂脫水，真空排除溶劑。殘質經逆向 HPLC 純化，得到 840 毫克 2-氟-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基氰之油狀物。

20 C<sub>21</sub>H<sub>13</sub>F<sub>7</sub>N<sub>2</sub>OS(474.40), MS(ESI): 475.1(M+H<sup>+</sup>), R<sub>f</sub>(正庚烷: 乙酸乙酯=1:1)= 0.57。

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

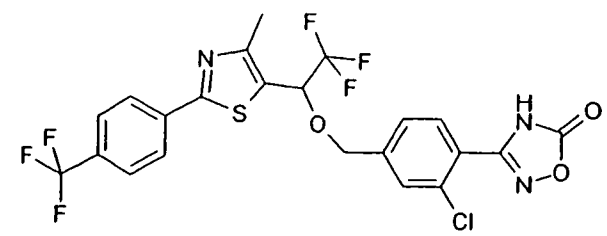


依據 3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮說明之製法，由 2-氟-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基氰製得 3-(2-氯-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

以對掌相層析法(Chiralpak AD-H/39)，使用溶離液正庚烷：異丙醇：乙醇=8：1:1 分離消旋物，產生其對映異構物， $R_t=8.13$  分鐘與 11.09 分鐘。  
 $C_{22}H_{14}F_7N_3O_3S(533.43)$ , MS(ESI)：534.1(M+H<sup>+</sup>),  $R_f$ (正庚烷：乙酸乙酯=1：1)=0.14。

實例 23

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

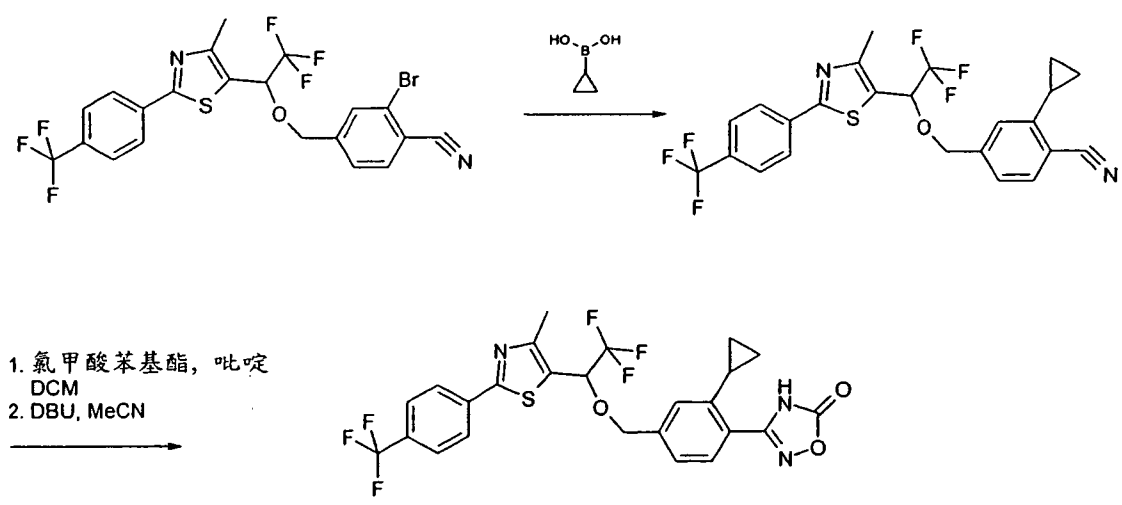


依據 3-(2-氟-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮說明之製法，由 2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙醇與 4-溴甲基-2-氯-苯基氰製得 3-(2-氯-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。依上述方法分離消旋物形成其對映異構物。

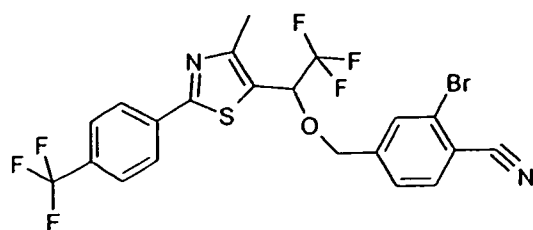
C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S(549.88), MS(ESI): 550.0(M+H<sup>+</sup>)。

實例 24

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



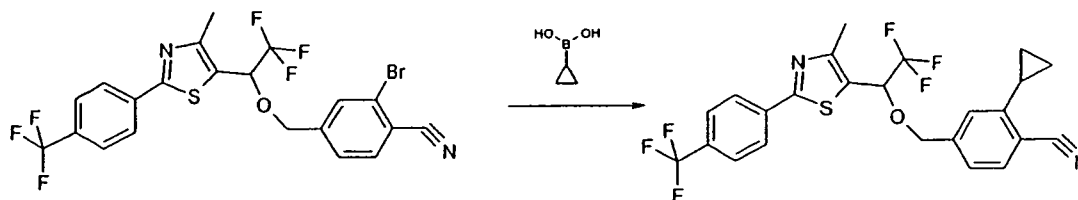
2-溴-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基氰



5 依據 2-氟-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基氰說明之製法，由 2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙醇與 2-溴-4-溴甲基-苯基氰製得 2-溴-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基氰。

10 C<sub>21</sub>H<sub>13</sub>BrF<sub>6</sub>N<sub>2</sub>OS(535.3), MS(ESI): 335.0(M+H<sup>+</sup>), R<sub>f</sub>(正庚烷; 乙酸乙酯=4:1)=0.10。

2-環丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基氰

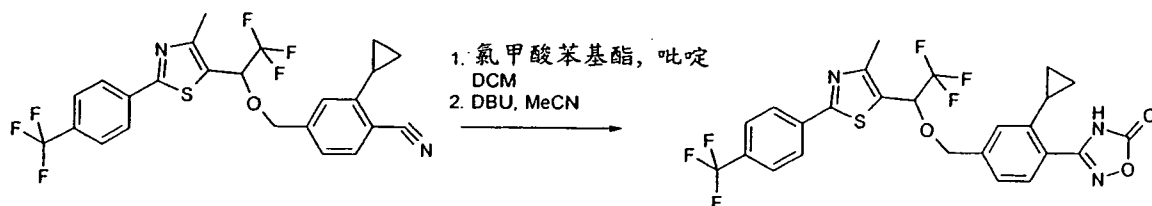


20 取 147 毫克 2-溴-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基氰、15 毫克三環己基膦、71 毫克環丙基二羥硼酸與 224 毫克磷酸三鉀單水合物溶於 2 毫升甲苯與 0.2 毫升水之混合物中。反應混合物脫氣，添加 62 毫克乙酸鈹(II)，反應混合物於 100°C 微波照射下加熱 2.5 小時。在冷卻之反應混合物中添加 50 毫升乙酸

與過濾。濾液蒸發，殘質經逆相 HPLC 純化，得到 97 毫克 2-環丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基氰之油狀物。

C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>OS(496.48), MS(ESI): 497.2(M+H<sup>+</sup>), R<sub>f</sub>(正庚烷: 乙酸乙酯=4: 1)=0.16。

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

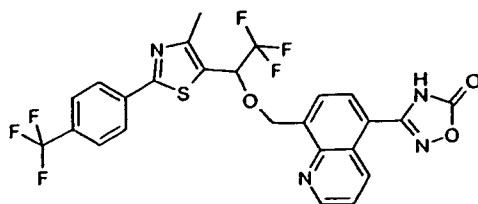


依據 3-(2-環丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮說明之製法，由 2-環丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基氰製得 3-(2-環丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。依上述方法分離消旋物形成其對映異構物。

C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S(555.50), MS(ESI): 556.1(M+H<sup>+</sup>)。

## 實例 25

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

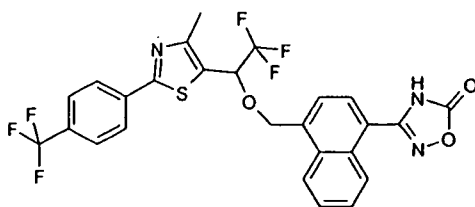


5 依據 3-(2-氯-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯  
基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮  
說明之製法，由 2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-  
噻唑-5-基]-乙醇與 8-溴甲基-喹啉-5-甲腈製得 3-(8-{2,2,2-  
三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲  
10 基}-喹啉-5-基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。依上述方法分離消  
旋物形成其對映異構物。

C<sub>25</sub>H<sub>16</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S(566.49), MS(ESI): 567.1(M+H<sup>+</sup>)。

### 實例 26

15 3-(4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-  
基]-乙氧基甲基}-萘-1-基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



20 依據 3-(2-氯-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯  
基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮  
說明之製法，由 2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-  
噻唑-5-基]-乙醇與 5-溴甲基-萘-1-甲腈製得 3-(4-{2,2,2-三

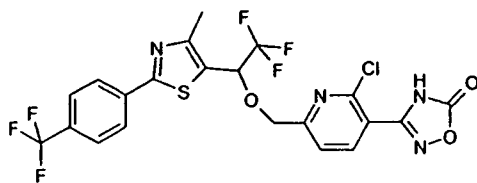
氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-萘-1-基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。依上述方法分離消旋物形成其對映異構物。

C<sub>26</sub>H<sub>17</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S(565.50), MS(ESI): 566.0(M+H<sup>+</sup>)。

5

### 實例 27

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



10

依據 3-(2-氯-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮說明之製法，由 2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙醇與 6-溴甲基-2-氯-菸基氰製得 3-(2-氯-6-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。依上述方法分離消旋物形成其對映異構物。

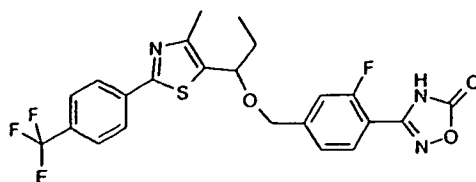
15

20

C<sub>21</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S(550.87), MS(ESI): 551.3(M+H<sup>+</sup>)。

### 實例 28

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

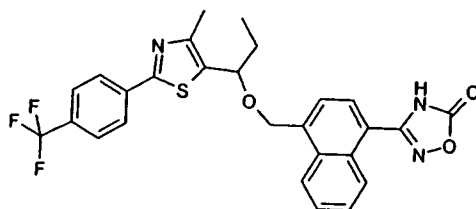


5 依據 3-(2-氯-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯  
基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮  
說明之製法，由 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-  
丙烷-1-醇與 4-溴甲基-2-氟-苯基氰製得 3-(2-氟-4-{1-[4-甲  
基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基甲基}-苯  
基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。依上述方法分離消旋物形成其  
對映異構物。

C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S(493.48), MS(ESI): 494.2(M+H<sup>+</sup>)。

### 實例 29

15 3-(4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基甲  
基}-萘-1-基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



20 依據 3-(2-氯-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯  
基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮  
說明之製法，由 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-  
丙烷-1-醇與 5-溴甲基-萘-1-甲腈製得 3-(4-{1-[4-甲基-2-(4-

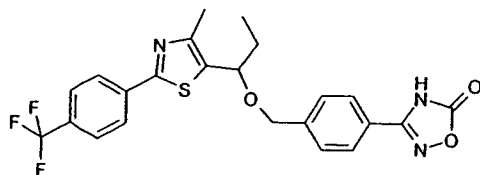
三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基甲基}-萘-1-基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。依上述方法分離消旋物形成其對映異構物。

C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S(525.55), MS(ESI): 526.1(M+H<sup>+</sup>)。

5

### 實例 30

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



10

依據 3-(2-氯-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮說明之製法，由 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇與自商品取得之 4-溴甲基-苯基氰製得 3-(4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。依上述方法分離消旋物形成其對映異構物。

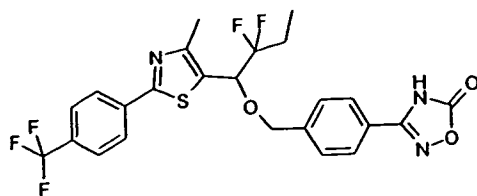
15

20

C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S(475.49), MS(ESI): 476.1.1(M+H<sup>+</sup>)。

### 實例 31

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

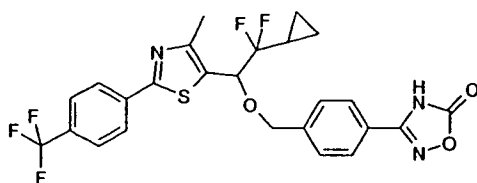


5 依據 3-(2-氯-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮說明之製法，由 2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丁烷-1-醇與自商品取得之 4-溴甲基-苯基氰製得 3-(4-{2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丁氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。依上述方法分離消旋物形成其對映異構物。

C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S(525.50), MS(ESI): 526.0(M+H<sup>+</sup>)。

### 實例 32

15 3-(4-{2-環丙基-2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



20 依據 3-(2-氯-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮說明之製法，由 2-環丙基-2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙醇與自商品取得之 4-溴甲基-苯基氰製

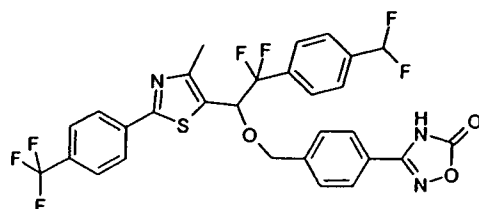
得 3-(4-{2-環丙基-2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。依上述方法分離消旋物形成其對映異構物。

C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S(537.51), MS(ESI): 538.0(M+H<sup>+</sup>)。

5

### 實例 33

3-(4-{2-(4-二氟甲基-苯基)-2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



10

依據 3-(2-氯-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮說明之製法，由 2-(4-二氟甲基-苯基)-2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙醇與自商品取得之 4-溴甲基-苯基氰製得 3-(4-{2-(4-二氟甲基-苯基)-2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。依上述方法分離消旋物形成其對映異構物。

15

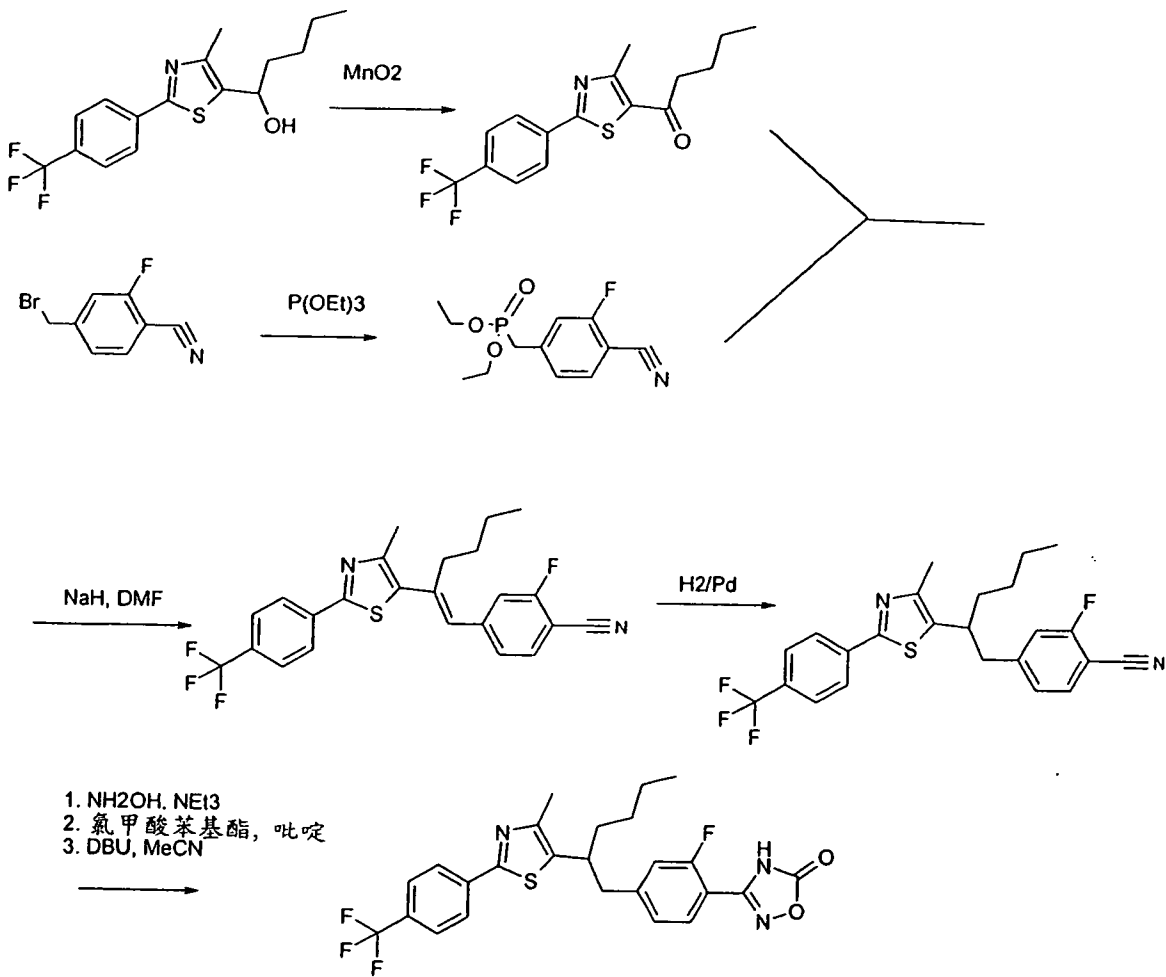
20

C<sub>29</sub>H<sub>20</sub>F<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S(623.55), MS(ESI): 624.4(M+H<sup>+</sup>)

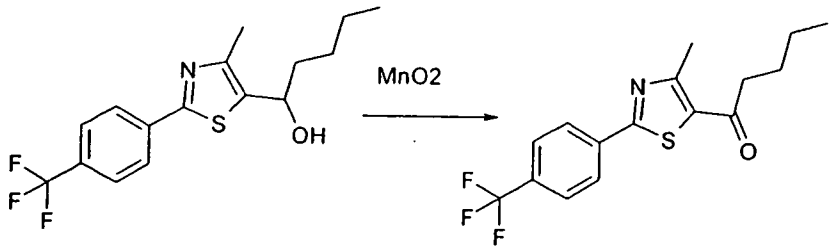
下列實例係依據製法 K 製備：

實例 34

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



1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-戊烷-1-醇

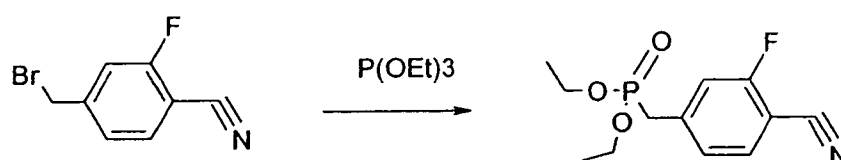


取 1.50 克 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-  
戊烷-1-醇溶於 30 毫升二氯甲烷。添加 5.46 克氧化錳(IV)(經

活性碳(charcoal)活化), 所得混合物於回流下加熱 2.5 小時。冷卻之反應混合物經寅氏鹽過濾。濾液真空蒸發, 得到 1.2 克 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-戊烷-1-酮之油狀物。

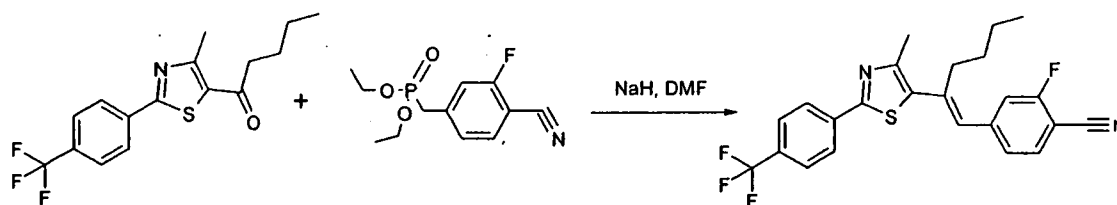
5 C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NOS(327.37), MS(ESI): 328.1(M+H<sup>+</sup>)。

(4-氟基-3-氟-苯甲基)-膦酸二乙酯



取 2.2 克 4-溴甲基-2-氟-苯基氰溶於 2.0 毫升亞磷酸三乙酯中, 於 150°C 下攪拌 4 小時。然後真空排除亞磷酸三乙酯, 得到 2.5 克(4-氟基-3-氟-苯甲基)-膦酸二乙酯之油狀物。  
15 C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>FNO<sub>3</sub>P(271.23), MS(ESI): 272.1(M+H<sup>+</sup>)。

2-氟-4-{(E)-2-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-己-1-烯基}苯基氰

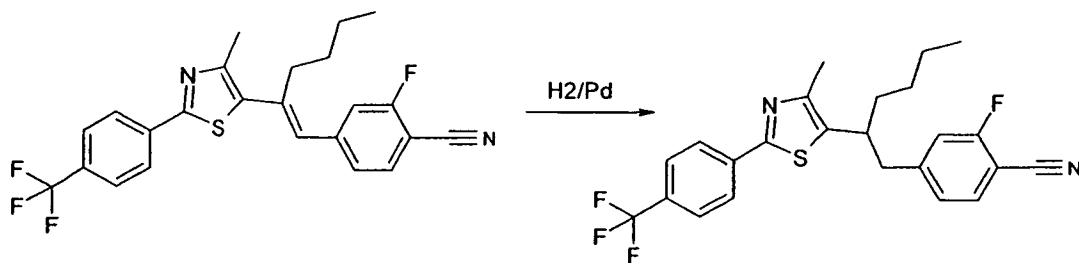


取 1.0 克(4-氟基-3-氟-苯甲基)-膦酸二乙酯溶於 50 毫升四氫呋喃, 於冰浴中冷卻。於 0°C 下添加 103 毫克氫化鈉,

攪拌混合物 15 分鐘。然後滴加含 1.2 克 1-[4-甲基-2-(4-三  
 氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-戊烷-1-酮之 20 毫升四氫呋喃溶  
 液。離開冷卻槽，於室溫下攪拌反應混合物 2 小時。然後  
 添加 1.0 克(4-氟基-3-氟-苯甲基)-膦酸二乙酯與 103 毫克氫  
 化鈉，再攪拌反應混合物 1 小時。然後添加 20 毫升水，以  
 各 25 毫升乙酸乙酯萃取混合物 5 次。合併之有機層經硫酸  
 鎂脫水，真空排除溶劑，得到 1.6 克 2-氟-4-{(E)-2-[4-甲基  
 -2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-己-1-烯基}-苯基氟之黃色  
 油狀物。

C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>S(444.50), MS(ESI): 445.1(M+H<sup>+</sup>), R<sub>f</sub>(正庚  
 烷: 乙酸乙酯=1:1)=0.65。

2-氟-4-{2-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-己基}-  
 苯基氟

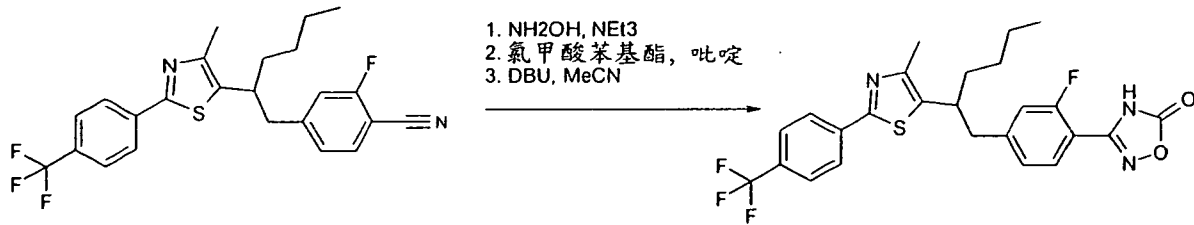


取 1.6 克 2-氟-4-{(E)-2-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-  
 噻唑-5-基]-己-1-烯基}-苯基氟溶於 10 毫升甲醇與 10 毫升  
 乙酸乙酯混合物中。添加 300 毫克鈀(5%活性碳(charcoal)  
 上)，混合物於氫蒙氣下攪拌。3 小時後經寅氏鹽濾出觸媒，  
 濾液真空蒸發。殘質經逆向 HPLC 純化，得到 1.2 克 2-氟

-4-{2-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-己基}-苯基  
氟之冷凍乾燥物。

C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>S(446.51), MS(ESI) : 447.2(M+H+)。

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



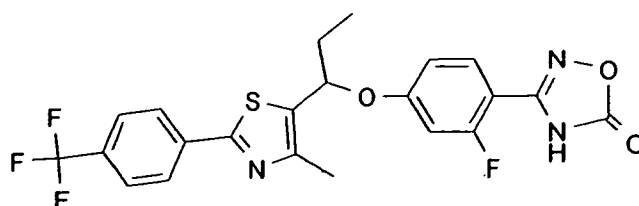
依據 3-(2-氟-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑  
-5-基]-乙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮說明之製法，由  
2-氟-4-{2-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-己基}-  
15      苯基氟製得 3-(2-氟-4-{2-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑  
-5-基]-己基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。依上述方法分離  
消旋物形成其對映異構物。

C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S(505.54), MS(ESI) : 506.1(M+H+)。

下列實例係依據製法 A 製備：

實例 35

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



5 依據 3-(2-氟-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑  
-5-基]-乙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮說明之製法，由  
1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇與 2-  
10 氟-4-羥基苯基氟製得 3-(2-氟-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-  
苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S(479.46), MS(ESI): 480.0(M+H)<sup>+</sup>

消旋物係於對掌相上進行超臨界液相層析法(Chiralpak  
AD, 管柱 350x50 mm, 20 μm), 以 25% 甲醇/75% 二氧化碳  
為溶離液(120 巴, 流速: 230 毫升/分鐘, UV 230nm)分離成  
其對映異構物。各對映異構物之對映異構性超量係於對掌  
15 相上進行分析級超臨界液相層析法(Chiralpak AD, 管柱  
250x4.6 mm, 20 μm), 使用 10% 甲醇/90% 二氧化碳為溶離液  
決定(100 巴, 流速: 3 毫升/分鐘, UV 230nm): 左旋對映異  
構物: >99% ee, R<sub>t</sub> = 5.22 分鐘; 右旋對映異構物: >99% ee,  
R<sub>t</sub> = 6.81 分鐘。

### 實例 36

(+)-3-(2-氟-4-{(R)-1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三氟甲基-  
哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑  
-5-酮

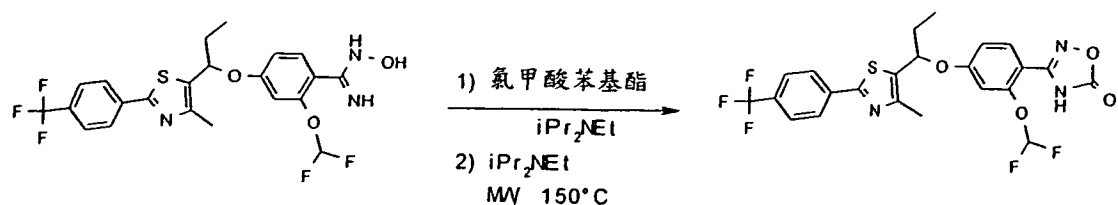


15

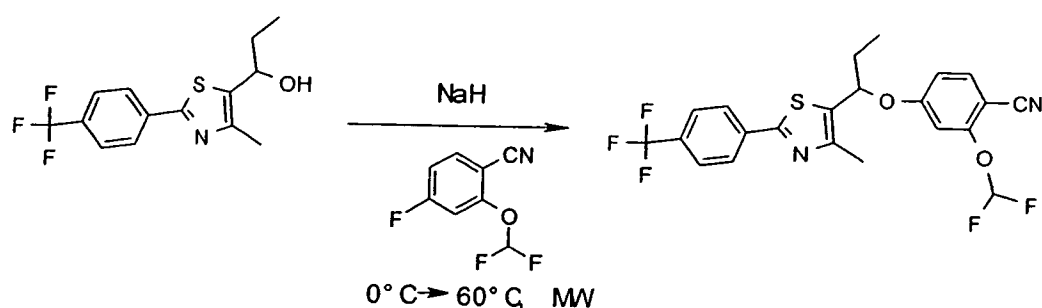
20

3-(2-二氟甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑  
-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-嘧二唑-5-酮





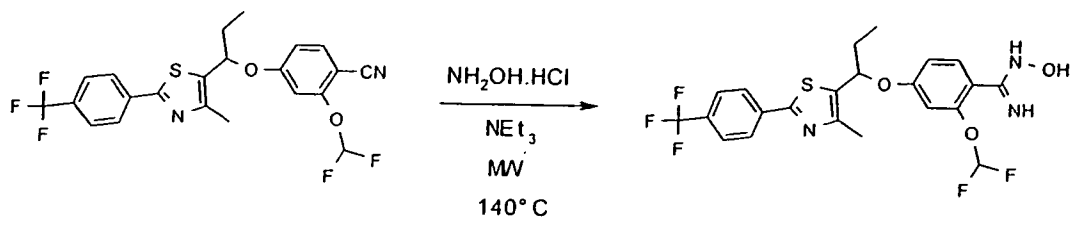
5 2-二氟甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基氰



在含 1.7 克 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇之 4.7 毫升二甲基甲醯胺溶液中，於 5°C 下添加 250 毫克 55% 氫化鈉之礦物油懸浮液。以二甲基甲醯胺補充反應體積至約 8.5 毫升。於 5°C 下攪拌反應混合物 30 分鐘。慢慢添加 4.3 毫升所得混合物至 5°C 之含 450 毫克 2-二氟甲氧基-4-氟-苯基氰之 2 毫升二甲基甲醯胺溶液中。所得混合物於 5°C 下攪拌，使溫度回升至室溫。然後於密封管中，在微波照射下加熱至 60°C 15 分鐘。冷卻至室溫後，混合物倒至水中，以二氯甲烷萃取。有機萃液經硫酸鎂脫水，過濾與減壓濃縮。粗產物經矽膠管柱層析法純化(梯度溶液庚烷 100 至庚烷 50/乙酸乙酯 50)，產生 490 毫克 2-二氟甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基氰。

C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S(468.45), MS(ESI) : (M+H<sup>+</sup>), 469.0(M+H<sup>+</sup>) 。

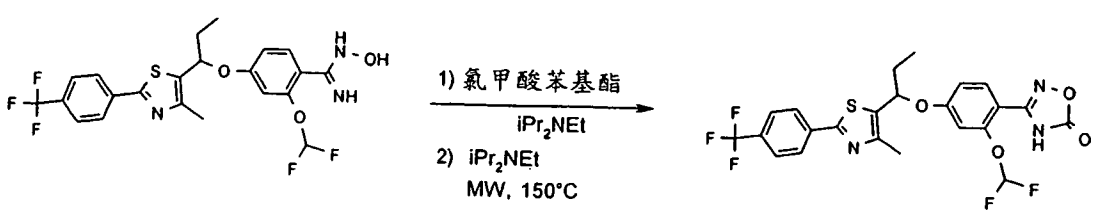
2-二氟甲氧基-N-羥基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基



在含 485 毫克 2-二氟甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲  
基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基氰之 10 毫升甲醇溶液中  
添加 4.166 毫升三乙基胺後，添加 316 毫克羥基胺鹽酸鹽。  
所得混合物於密封管中，在微波照射下加熱至  $140^\circ\text{C}$  30 分  
鐘。冷卻至室溫後，混合物倒至水中，以二氯甲烷萃取。  
有機萃液經硫酸鎂脫水，過濾與減壓濃縮。粗產物經矽膠  
管柱層析法純化(梯度溶液庚烷 100 至庚烷 60/乙酸乙酯  
40)，產生 320 毫克 2-二氟甲氧基-N-羥基-4-{1-[4-甲基-2-(4-  
三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基。

C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S(501.48), MS(ESI) : 502.0(M+H<sup>+</sup>) 。

3-(2-二氟甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-嘔二唑-5-酮

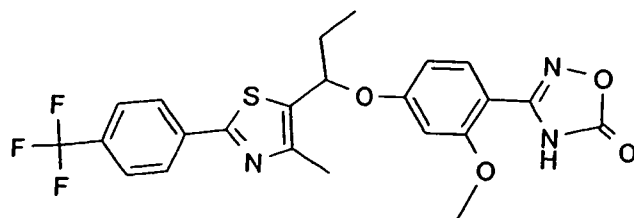


在含 315 毫克 2-二氟甲氧基-N-羥基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯甲醚之 6.5 毫升四氫呋喃溶液中，於 0°C 下添加 1.5 毫升 N,N-二異丙基乙基胺後，添加 0.08 毫升氯甲酸苯基酯。所得混合物於 0°C 下攪拌 5 分鐘後，倒至水中，以二氯甲烷萃取。有機萃液經硫酸鎂脫水，過濾與減壓濃縮。殘質溶於 6.5 毫升四氫呋喃與 0.3 毫升 N,N-二異丙基乙基胺中。所得溶液於密封管中，在微波照射下加熱至 150°C 15 分鐘。使之回升室溫後，混合物倒至水中，以二氯甲烷萃取。有機萃液經硫酸鎂脫水，過濾與減壓濃縮。粗產物經矽膠管柱層析法純化(二異丙基醚 100 後，梯度溶液二氯甲烷 100 至二氯甲烷 90/甲醇 10)，產生 31 毫克 3-(2-二氟甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-嘔二唑-5-酮。  
C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S(527.47), MS(ESI): 528.0(M+H<sup>+</sup>)。

消旋物係於對掌相上進行超臨界液相層析法(Chiralpak AD, 管柱 350x50 mm, 20μm)，使用 25% 甲醇/75% 二氧化碳為溶離液(108 巴，流速：200 毫升/分鐘，UV 254nm)分離成其對映異構物。各對映異構物之對映異構性超量係於對掌相上進行分析級超臨界液相層析法(Chiralpak AD, 管柱 250x4.6 mm, 5μm)，使用 20% 甲醇/80% 二氧化碳為溶離液決定(100 巴，流速：3 毫升/分鐘，UV 220nm)：左旋對映異構物：>99%ee，R<sub>t</sub>=3.20 分鐘；右旋對映異構物：>99%ee，R<sub>t</sub>=6.30 分鐘。

實例 38

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



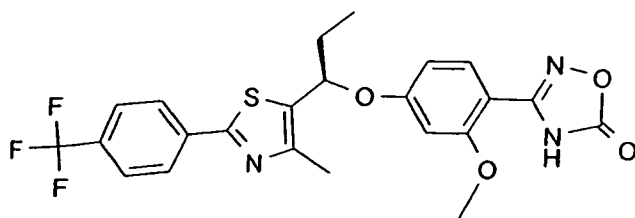
依據 3-(2-二氟甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮說明之製法，由 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇與 4-氟-2-甲氧基苯基氰製得 3-(2-甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S(491.49), MS(ESI): 492(M+H<sup>+</sup>)。

消旋物係經對掌相 HPLC(Chiralcel OJ-H, 管柱 210x20 mm, 5μm), 使用 30%乙醇/70%庚烷為溶離液(流速: 25 毫升/分鐘, UV 254nm)分離成其對映異構物。各對映異構物之對映異構性超量係由對掌相分析級 HPLC(Chiralcel OJ-H, 管柱 250x4.6mm, 5μm), 使用 30%乙醇/70%庚烷為溶離液決定(流速: 1 毫升/分鐘, UV 254nm): 左旋對映異構物: >99%ee, Rt=8.06 分鐘; 右旋對映異構物: >99%ee, Rt=11.66 分鐘。

(+)-3-(2-甲氧基-4-{(R)-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻

唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮



5

依據 3-(2-二氟甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮說明之製法，由(+)-(R)-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇與 4-氟-2-甲氧基苯基氬製得(+)-3-(2-甲氧基-4-{(R)-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

10

C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S(491.49), MS(ESI): 492.1(M+H<sup>+</sup>)。

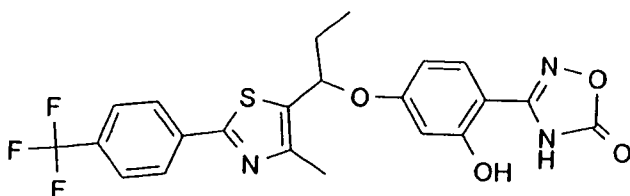
此右旋對映異構物之對映異構性超量係經對掌相分析級 HPLC(Chiralcel OJ-H, 管柱 250x4.6mm, 5μm), 使用 30% 乙醇/70% 庚烷為溶離液決定(流速: 1 毫升/分鐘, UV 254nm), 與消旋性混合物比較: ee 96%, Rt=10.43 分鐘。

15

實例 39

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

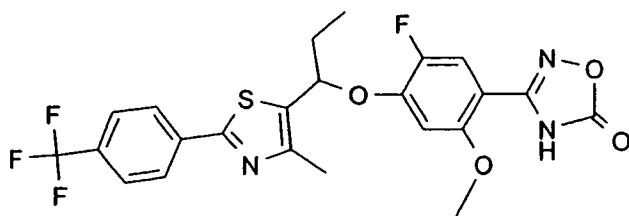
20



在含 136 毫克 3-(2-甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮之 5 毫升二氯甲烷攪拌溶液中，於-70℃下添加 0.6 毫升 1M 三溴化硼之二氯甲烷溶液。於-60℃下 1 小時後，反應混合物倒至甲醇與飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液中，以二氯甲烷萃取。合併之有機層經硫酸鎂脫水，過濾與減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(梯度溶液二氯甲烷/甲醇 100/0 至 90/10)，產生 22 毫克 3-(2-羥基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。  
C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S(477.47), MS(ESI): 478(M+H+)。

#### 實例 40

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

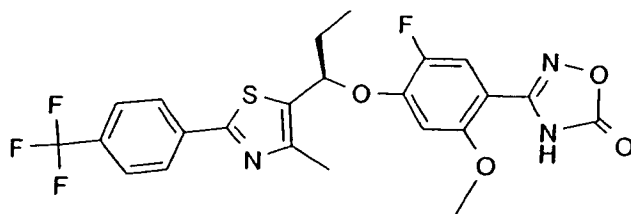


依據 3-(2-二氟甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮說明之製法，由 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇與自商品取得之 4,5-二氟-2-甲氧基苯基氬製得 3-(5-氟-2-甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S(509.48), MS(ESI): 509.9(M+H<sup>+</sup>)。

消旋物係於對掌相上進行超臨界液相層析法(Chiralpak OJ, 管柱 250x21 mm, 5μm), 使用 15% 甲醇/85% 二氧化碳為溶離液(流速: 90 毫升/分鐘, UV 210nm)分離成其對映異構物。各對映異構性超量係於對掌相上進行分析級超臨界液相層析法(Chiralpak OJ, 管柱 250x4.6 mm, 10μm), 使用 10% 甲醇/90% 二氧化碳為溶離液決定(100 巴, 流速: 3 毫升/分鐘, UV 210nm): 左旋對映異構物: >99%ee, Rt=8.67 分鐘; 右旋對映異構物: >99%ee, Rt=11.42 分鐘。

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



依據 3-(2-二氟甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮說明之製法, 由(+)-(R)-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇與 4,5-二氟-2-甲氧基苯基氰製得(+)-3-(5-氟-2-甲氧基-4-{(R)-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

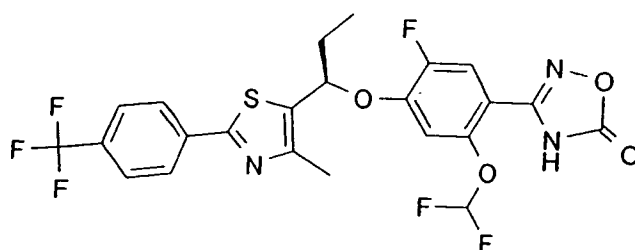
C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S(509.48), MS(ESI): 510.0(M+H<sup>+</sup>)。

此右旋對映異構物之對映異構性超量係經對掌相分析

級 HPLC(Chiralcel OJ-H, 管柱 250x4.6mm, 5 $\mu$ m), 使用 30% 乙醇/70%庚烷為溶離液決定(流速: 1 毫升/分鐘, UV 254nm), 與消旋性混合物比較: ee 96%, Rt=8.63 分鐘。

# 實例 41

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

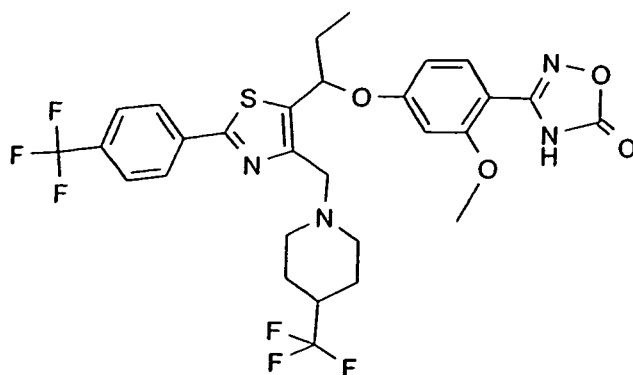


依據 3-(2-二氟甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮說明之製法, 由(+)-(R)-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇與 2-二氟甲氧基-4,5-二氟-苯基氰製得(+)-3-(2-二氟甲氧基-5-氟-4-{(R)-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S(545.46), MS(ESI): 546.0(M+H<sup>+</sup>)。

# 實例 42

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



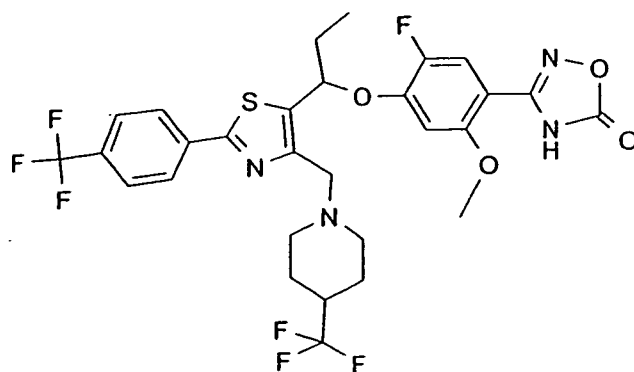
依據 3-(2-二氟甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮說明之製法，由 1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇與 4-氟-2-甲氧基-苯基氰製得 3-(2-甲氧基-4-{1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S(642.63), MS(ESI): 643.2(M+H<sup>+</sup>)。

消旋物係於對掌相上進行超臨界液相層析法(Chiralpak AD, 管柱 250x50 mm, 20μm), 使用 35%甲醇/65%二氧化碳為溶離液(70 巴, 30°C, 流速: 250 毫升/分鐘, UV 254nm)分離成其對映異構物。各對映異構物之對映異構性超量係於對掌相上進行分析級超臨界液相層析法(Chiralpak AD, 管柱 250x4.6 mm, 10μm), 使用 35%甲醇/65%二氧化碳為溶離液決定(100 巴, 流速: 3 毫升/分鐘, UV 254nm): 左旋對映異構物: >99%ee, Rt=2.7 分鐘; 右旋對映異構物: >99%ee, Rt=5.7 分鐘。

## 實例 43

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



依據 3-(2-二氟甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮說明之製法，由 1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇與自商品取得之 4,5-二氟-2-甲氧基-苯基氰製得 3-(5-氟-2-甲氧基-4-{1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

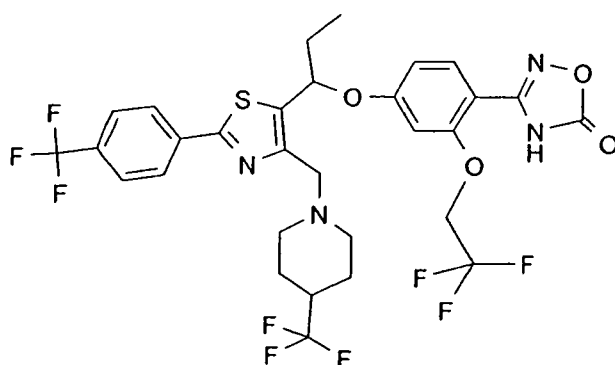
C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>F<sub>7</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S(660.62), MS(ESI): 661.0(M+H<sup>+</sup>)。

消旋物係於對掌相上進行超臨界液相層析法(Chiralpak AD, 管柱 250x50 mm, 20μm), 使用 10%甲醇/90%二氧化碳為溶離液(140 巴, 流速: 250 毫升/分鐘, UV 254nm)分離成其對映異構物。各對映異構物之對映異構性超量係於對掌相上進行分析級超臨界液相層析法(Chiralpak AD, 管柱 250x4.6 mm, 20 μm), 使用 10%甲醇/90%二氧化碳為溶離

液決定(100 巴，流速：3 毫升/分鐘，UV254nm)：左旋對映異構物：>99%ee，Rt=11.89 分鐘；右旋對映異構物>99%ee，Rt=16.92 分鐘。

#### 5 實例 44

3-(2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-{1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮



15 依據 3-(2-二氟甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮說明之製法，由 1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇與 4-氟-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-  
20 苯基氰製得 3-(2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-{1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-  
苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

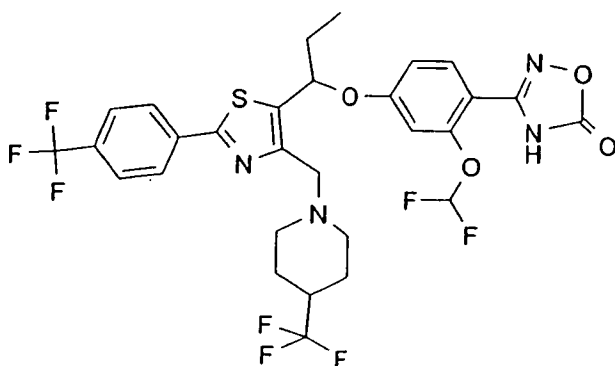
C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>F<sub>9</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S(710.62), MS(ESI)：712.1(M+H<sup>+</sup>)。

消旋物係於對掌相上進行超臨界液相層析法(Chiralpak AD-H，管柱直徑 20mm，5μm)，使用 15%甲醇/85%二氧化

碳為溶離液(70 巴，30℃，流速：100 毫升/分鐘，UV254nm) 分離成其對映異構物。各對映異構物之對映異構性超量係於對掌相上進行分析級超臨界液相層析法(Chiralpak AD-H，管柱 250x4.6mm，5μm)，使用 15% 甲醇/85% 二氧化碳為溶離液決定(100 巴，流速：3 毫升/分鐘，UV 254nm)：第一種對映異構物：>99%ee，Rt=2.85 分鐘；第二種對映異構物：>99%ee，Rt=5.74 分鐘。

#### 實例 45

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



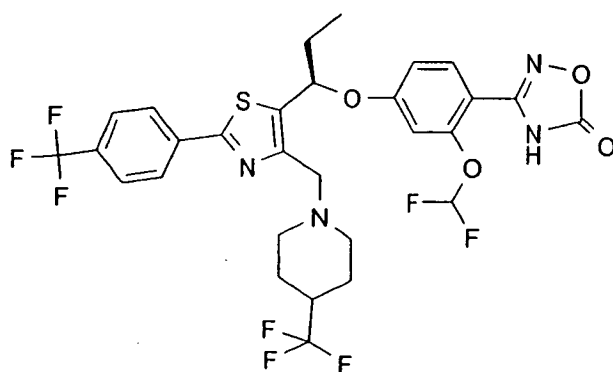
依據 3-(2-二氟甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮說明之製法，由 1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇與 2-二氟甲氧基-4-氟-苯基氰製得 3-(2-二氟甲氧基-4-{1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁

二唑-5-酮。

C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>F<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S(678.61), MS(ESI): 680.4(M+H<sup>+</sup>)。

消旋物係於對掌相上進行超臨界液相層析法(Chiralpak AD, 管柱 250x50 mm, 20μm), 使用 20%乙腈/80%二氧化碳為溶離液(105 巴, 流速: 200 毫升/分鐘, UV 254nm)分離成其對映異構物。各對映異構物之對映異構性超量係於對掌相上進行分析級超臨界液相層析法(Chiralpak AD-H, 管柱 250x4.6 mm, 5μm), 使用 15%甲醇/85%二氧化碳為溶離液決定(100 巴, 流速: 3 毫升/分鐘, UV254nm): 左旋對映異構物: >99%ee, Rt=3.14 分鐘; 右旋對映異構物: >99%ee, Rt=5.34 分鐘。

(+)-3-(2-二氟甲氧基-4-{(R)-1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮



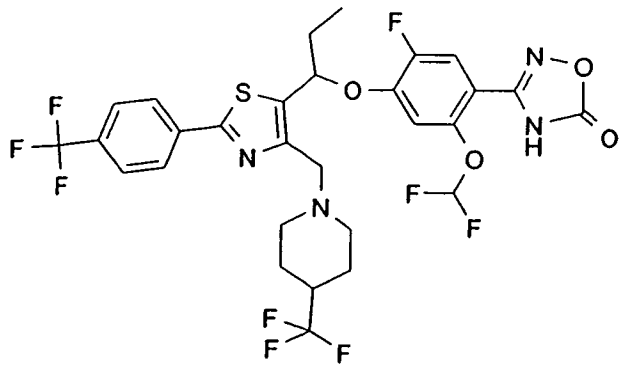
依據 3-(2-二氟甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮說明之製法(但其中羥基胺加成步驟改於 100°C 微波照射 2 小時),

由(R)-1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇與 2-二氟甲氧基-4-氟-苯基氰製得  
(+)-3-(2-二氟甲氧基-4-{(R)-1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>F<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S(678.61), MS(ESI): 679.3(M+H+)。

實例 46

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



依據 3-(2-二氟甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮說明之  
製法，由 1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇與 2-二氟甲氧基-4,5-二氟-苯基  
氰製得 3-(2-二氟甲氧基-5-氟-4-{1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

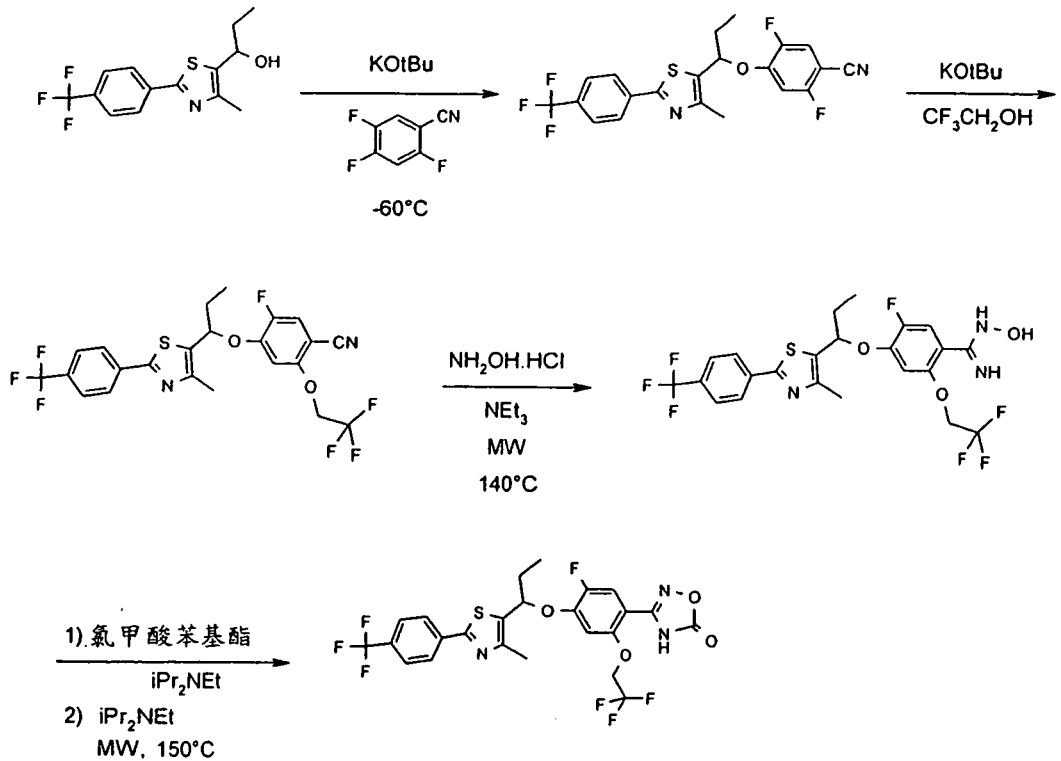
C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>F<sub>9</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S(696.60), MS(ESI) : 698.5(M+H<sup>+</sup>)。

消旋物係於對掌相上進行超臨界液相層析法(Chiralpak AD-H, 管柱 250x50 mm, 5μm), 使用 5% 甲醇/95% 二氧化碳為溶離液(129 巴, 流速: 100 毫升/分鐘, UV 254nm)分離成其對映異構物。各對映異構物之對映異構性超量係於對掌相上進行分析級超臨界液相層析法(Chiralpak AD-H, 管柱 250x4.6 mm, 5μm), 使用 5% 甲醇/95% 二氧化碳為溶離液決定(100 巴, 流速: 3 毫升/分鐘, UV254nm): 左旋對映異構物: >99%ee, Rt=10.1 分鐘; 右旋對映異構物: >99%ee, Rt= 15.5 分鐘。

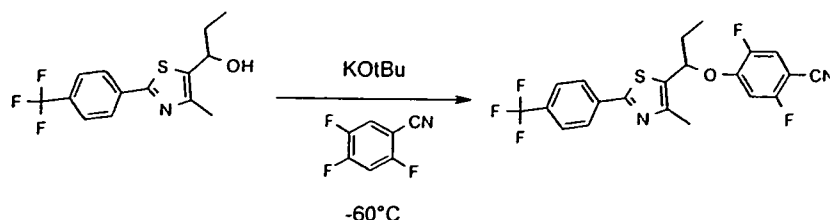
下列實例係依據製法 J 製備:

實例 47

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

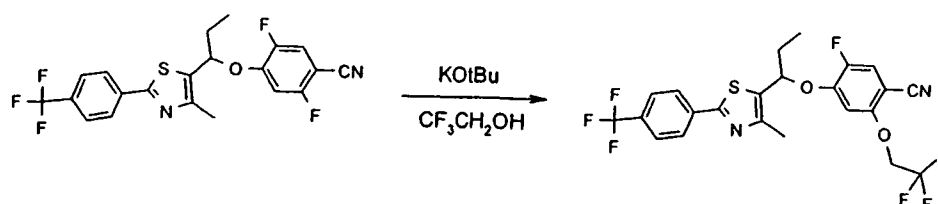


2,5-二氟-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基氰



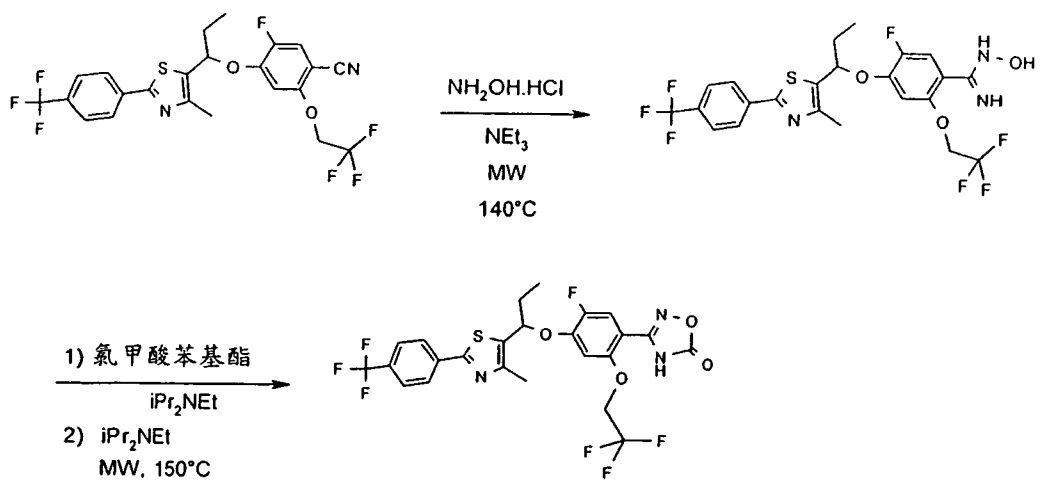
在含 900 毫克 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇之 2 毫升四氫呋喃溶液中，於 5℃ 下，慢慢添加 3.3 毫升 1M 第三丁醇鉀之第三丁醇溶液。於 5℃ 下攪拌 30 分鐘後，所得溶液慢慢加至 -60℃ 之含 469 毫克 2,4,5-三氟-苯基氰之 2 毫升四氫呋喃溶液中。所得混合物於 -60℃ 攪拌 1 小時後，攪拌一夜，使之回升室溫。倒至水中，以二氯甲烷萃取。有機萃液經硫酸鎂脫水，過濾與減壓濃縮。粗產物經矽膠管柱層析法純化(梯度溶液庚烷 100 至庚烷 80/乙酸乙酯 20)，產生 1.25 克 2,5-二氟-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基氰。  
 $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_5\text{N}_2\text{OS}$ (438.42), MS(ESI): 439.0(M+H+).

5-氟-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基氰



在含 342 毫克三氟乙醇之 2.1 毫升四氫呋喃溶液中，於 5°C 下，慢慢添加 4 毫升 1M 第三丁醇鉀之第三丁醇溶液。於 5°C 下攪拌 30 分鐘後，所得溶液慢慢加至 -60°C 下之含 1.25 克 2,5-二氟-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基氟之 5.6 毫升四氫呋喃溶液中。所得混合物攪拌一夜，使之慢慢回升至室溫。倒至水中，以二氯甲烷萃取。有機萃液經硫酸鎂脫水，過濾與減壓濃縮。粗產物經矽膠管柱層析法純化(梯度溶液庚烷 100 至庚烷 70/乙酸乙酯 30)，產生 1.09 克 5-氟-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基氟。C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>F<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S(518.45), MS(ESI): 519.0(M+H+)。

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



依據 3-(2-二氟甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮說明之

製法，由 5-氟-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基氰製備 3-[5-氟-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

5 C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>F<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S(577.48), MS(ESI): 578.0(M+H<sup>+</sup>)。

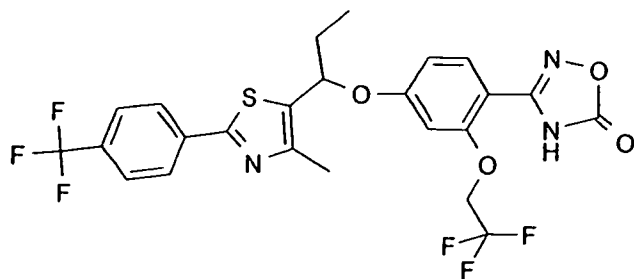
消旋物係於對掌相上進行超臨界液相層析法(Chiralpak AD, 管柱 350x50 mm, 20μm), 使用 15%甲醇/85%二氧化碳為溶離液(123 巴, 流速: 250 毫升/分鐘, UV 230nm)分離成其對映異構物。各對映異構物之對映異構性超量係於對掌相上進行分析級超臨界液相層析法(Chiralpak AD, 管柱 250x4.6 mm, 205μm), 使用 10%甲醇/90%二氧化碳為溶離液決定(100 巴, 流速: 3 毫升/分鐘, UV230nm): 左旋對映異構物: >99%ee, Rt=5.22 分鐘; 右旋對映異構物: >99%ee, Rt=6.81 分鐘。

15 3-[5-氟-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮亦可依據 3-(2-二氟甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮說明之製法, 以 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇與 4,5-二氟-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基氰為起始物製備  
20 6。

<sup>6</sup> WO2005/111003

實例 48

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

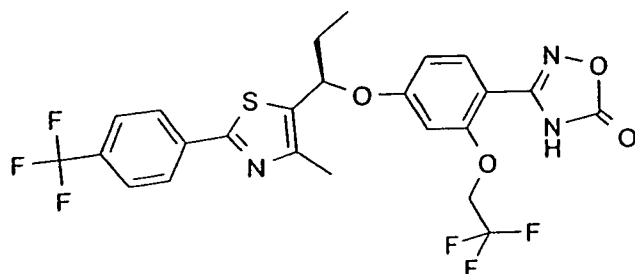


依據 3-[5-氟-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-4H-1,2,4-噁二  
 唑-5-酮說明之製法，由 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻  
 唑-5-基]-丙烷-1-醇與 2-氟-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯  
 基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基氟(其係依製法 A 製備)製得  
 3-[4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧  
 基}-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S(559.49), MS(ESI): 560(M+H<sup>+</sup>)。

消旋物係於對掌相上進行超臨界液相層析法(Chiralpak  
 AD, 管柱 250x50 mm, 5 $\mu$ m), 使用 25%MeOH 與 0.1%三  
 乙基胺之二氧化碳溶液為溶離液(130 巴, 流速: 90 毫升/  
 分鐘, UV 205 nm)分離成其對映異構物。各對映異構物之  
 對映異構性超量於對掌相上進行分析級超臨界液相層析法  
 (Chiralpak AD, 管柱 250x4.6 mm, 5 $\mu$ m), 使用 20%MeOH  
 與 0.1%三乙基胺之二氧化碳為溶離液決定(100 巴, 流速:  
 3 毫升/分鐘, UV 205nm): 左旋對映異構物: >99%ee, Rt=2.94  
 分鐘; 右旋對映異構物: >99%ee, Rt=5.11 分鐘。

(+)-3-[4-{(R)-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮



依據製法 B，根據 3-(2-二氟甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮說明之製法，由(+)-(R)-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇與 4-氟-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基氟製得(+)-3-[4-{(R)-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

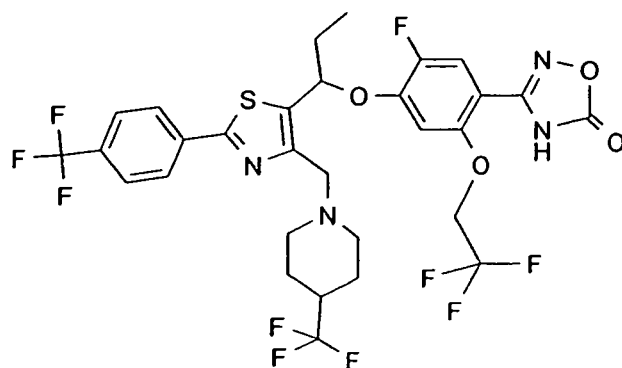
C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S(559.49), MS(ESI): 560.1(M+H<sup>+</sup>)。

此右旋對映異構物之對映異構性超量於對掌相上進行分析級超臨界液相層析法(Chiralpak AD，管柱 250x4.6 mm，5μm)，使用 20% 甲醇/80% 二氧化碳為溶離液決定(100 巴，流速：3 毫升/分鐘，UV 254nm)，其係與消旋性混合物比較：ee >99%，R<sub>t</sub>=5.49 分鐘。

#### 實例 49

3-(5-氟-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-{1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯

基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮



依據 3-[5-氟-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-4H-1,2,4-噁二  
 唑-5-酮說明之製法，由 1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-4-(4-三氟甲  
 基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇與 2,4,5-三氟-苯基  
 氰製得 3-(5-氟-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-{1-[2-(4-三氟甲基-  
 苯基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-  
 苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

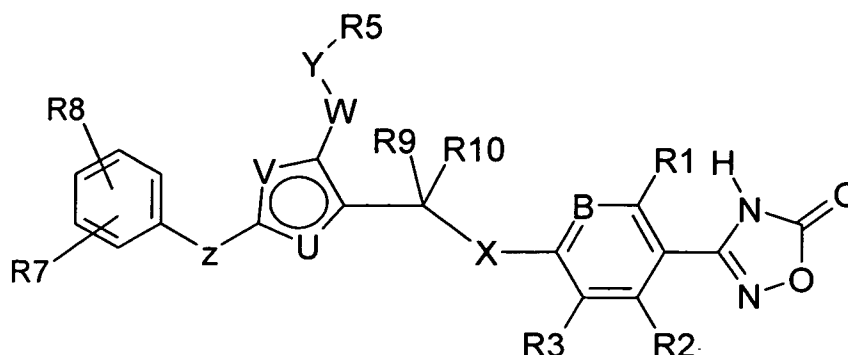
C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>F<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S(728.61), MS(ESI): 730.6(M+H<sup>+</sup>)。

公告本

2012 年 11 月 15 日修正  
101 年 11 月 15 日修(更)正本

## 十、申請專利範圍：

## 1. 一種式 I 化合物



式 I

其中

R1 為 H、鹵素、(C1-C4)烷基、(C0-C4)伸烷基-O-(C0-C2)伸烷基-H、苯基，其中烷基、伸烷基與苯基係未經取代或經 F 取代 1 至 2 次；

B 為 C(R4)或 N；

R2 為 H；

R3 為 H 或鹵素；

R4 為 H；

X 為 O、CH<sub>2</sub>、O-CH<sub>2</sub>；

Z 為一鍵結；

V 為 N；

U 為 O 或 S；

W 為一鍵結、(C1-C3)伸烷基；

Y 為一鍵結、N(R6)及

R5 為 H；

R5 與 R6 與其所附接之氮原子( $Y=N(R6)$ )共同形成哌啶，其可經  $CF_3$  單取代；

R7 為  $CF_3$ ；

R8 為 H；

R9 為(C1-C4)烷基、(C0-C3)伸烷基-苯基、(C0-C3)伸烷基-(C5-C6)雜芳基，其中一或多個碳原子係選自如下列群組之雜原子所取代：N、O 以及 S；(C0-C3)伸烷基-(C3-C6)環烷基，其中烷基與伸烷基係未經取代或經 F 單-、二或三-取代；

R10 為 H；

其所有立體異構型、對映異構型及其依任何比例形成之混合物，與其生理上可接受之鹽類與互變異構型。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，其中

B 為  $C(R4)$ 及

R4 為 H。

3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之式 I 化合物，其中

X 為 O、O- $CH_2$ 。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，其中

R2 為 H，及

R3 為 H、F。

5. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，其中

W 為  $CH_2$ ，

Y 為一鍵結，及

R5 為 H。

6. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，其中

U 為 S，及

V 為 N。

7. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，其中一個或多  
5 個取代基之定義如下：

B 為 C(R4)、N；

R1 為 H、F、Cl、Br、OH、O-CH<sub>3</sub>、O-CHF<sub>2</sub>、O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、  
CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、  
CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>；

10 R2 為 H；

R3 為 H、F；

R4 為 H；

X 為 O、CH<sub>2</sub>、O-CH<sub>2</sub>；

V 為 N；

15 U 為 S；

W 為 CH<sub>2</sub>；

Y 為一鍵結、N(R6)；

R5 為 H；

R5 與 R6 與其所附接之氮原子(Y=N(R6))共同形成經 CF<sub>3</sub>  
20 單取代之吡啶；

Z 為一鍵結；

R7 為 CF<sub>3</sub>；

R8 為 H；

R9 為 CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>、C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>、CF<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、

苯基、CH<sub>2</sub>-苯基、CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-苯基、CH<sub>2</sub>-吡啶基、CF<sub>2</sub>-環丙基、CF<sub>2</sub>-4-CHF<sub>2</sub>-苯基；

R10 為 H。

8. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，其中該系列係選自：

3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)-噻唑-5-基]乙氧基}苯基)-4H-[1,2,4]-嘔二唑-5-酮

3-(2-氯-4-{2-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)噻唑-5-基]丙氧基}苯基)-4H-[1,2,4]-嘔二唑-5-酮

3-(2-氯-4-{3-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)噻唑-5-基]丁氧基}苯基)-4H-[1,2,4]-嘔二唑-5-酮

3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)噻唑-5-基]丙氧基}苯基)-4H-[1,2,4]-嘔二唑-5-酮

3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)噻唑-5-基]-2-苯基乙氧基}苯基)-4H-[1,2,4]-嘔二唑-5-酮

3-(2-氯-4-{[4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)噻唑-5-基]苯基甲氧基}苯基)-4H-[1,2,4]-嘔二唑-5-酮

3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)噻唑-5-基]-3-苯基丙氧基}苯基)-4H-[1,2,4]-嘔二唑-5-酮

3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)噻唑-5-基]-3-苯基丙氧基}苯基)-4H-[1,2,4]-嘔二唑-5-酮

3-(2-氯-4-{2-(4-氟苯基)-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)噻唑-5-基]乙氧基}苯基)-4H-[1,2,4]-嘔二唑-5-酮

3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)噻唑-5-基]2-吡

啉-2-基乙氧基}苯基)-4H-[1,2,4]-嘮二唑-5-酮

3-(2-溴-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)噻唑-5-基]丙氧基}苯基)-4H-[1,2,4]-嘮二唑-5-酮

3-[4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)噻唑-5-基]丙氧基}2-(2,2,2-三氟乙氧基甲基)苯基]-4H-[1,2,4]-嘮二唑-5-酮

3-(2-甲氧基甲基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)噻唑-5-基]丙氧基}苯基)-4H-[1,2,4]-嘮二唑-5-酮

3-(2-乙氧基甲基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)噻唑-5-基]丙氧基}苯基)-4H-[1,2,4]-嘮二唑-5-酮

3-(2-乙基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)噻唑-5-基]丙氧基}苯基)-4H-[1,2,4]-嘮二唑-5-酮

3-(2-環丙基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)噻唑-5-基]丙氧基}苯基)-4H-[1,2,4]-嘮二唑-5-酮

3-(4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)噻唑-5-基]丙氧基}萘-1-基)-4H-[1,2,4]-嘮二唑-5-酮

3-(4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)噻唑-5-基]丙氧基}2-三氟甲基苯基)-4H-[1,2,4]-嘮二唑-5-酮

3-(4'-氟-5-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)噻唑-5-基]丙氧基}聯苯-2-基)-4H-[1,2,4]-嘮二唑-5-酮

3-(2-氯-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)噻唑-5-基]乙氧基}苯基)-4H-[1,2,4]-嘮二唑-5-酮

3-(2-氯-4-{2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)噻唑-5-基]丁氧基}苯基)-4H-[1,2,4]-嘮二唑-5-酮

5

3-(2-氟-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)噻唑-5-基]乙氧基甲基}苯基)-4H-[1,2,4]-嘧二唑-5-酮  
3-(2-氯-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)噻唑-5-基]乙氧基甲基}苯基)-4H-[1,2,4]-嘧二唑-5-酮  
3-(2-環丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)噻唑-5-基]乙氧基甲基}苯基)-4H-[1,2,4]-嘧二唑-5-酮

10

3-(8-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)噻唑-5-基]乙氧基甲基}喹啉-5-基)-4H-[1,2,4]-嘧二唑-5-酮  
3-(4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)噻唑-5-基]乙氧基甲基}-萘-1-基)-4H-[1,2,4]-嘧二唑-5-酮

15

3-(2-氯-6-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]-嘧二唑-5-酮

3-(2-氟-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)噻唑-5-基]丙氧基甲基}苯基)-4H-[1,2,4]-嘧二唑-5-酮

3-(4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)噻唑-5-基]丙氧基甲基}-萘-1-基)-4H-[1,2,4]-嘧二唑-5-酮

3-(4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)噻唑-5-基]丙氧基甲基}苯基)-4H-[1,2,4]-嘧二唑-5-酮

20

3-(4-{2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)噻唑-5-基]丁氧基甲基}苯基)-4H-[1,2,4]-嘧二唑-5-酮

3-(4-{2-環丙基-2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)噻唑-5-基]乙氧基甲基}苯基)-4H-[1,2,4]-嘧二唑-5-酮

3-(4-{2-(4-二氟甲基苯基)-2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟

甲基苯基)噻唑-5-基]乙氧基甲基}苯基)-4H-[1,2,4]-噁二唑-5-酮

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

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

3-(2-氟-4-{(R)-1[2-(4-三氟甲基苯基)-4-(4-三氟甲基哌啶-1-基甲基)噻唑-5-基]丙氧基}苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

10 3-(2-二氟甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)噻唑-5-基]丙氧基}苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

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

15 3-(2-甲氧基-4-{(R)-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)噻唑-5-基]丙氧基}苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

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

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

20 3-(5-氟-2-甲氧基-4-{(R)-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)噻唑-5-基]丙氧基}苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

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

3-(2-甲氧基-4-{1-[2-(4-三氟甲基苯基)-4-(4-三氟甲基哌

啉-1-基甲基)噻唑-5-基]丙氧基}苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-(5-氟-2-甲氧基-4-{1-[2-(4-三氟甲基苯基)-4-(4-三氟甲基哌啶-1-基甲基)噻唑-5-基]丙氧基}苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)-4-{1-[2-(4-三氟甲基苯基)-4-(4-三氟甲基哌啶-1-基甲基)噻唑-5-基]丙氧基}苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-(2-二氟甲氧基-4-{1-[2-(4-三氟甲基苯基)-4-(4-三氟甲基哌啶-1-基甲基)噻唑-5-基]丙氧基}苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-(2-二氟甲氧基-4-{(R)-1-[2-(4-三氟甲基苯基)-4-(4-三氟甲基哌啶-1-基甲基)噻唑-5-基]-丙氧基}苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-(2-二氟甲氧基-5-氟-4-{1-[2-(4-三氟甲基苯基)-4-(4-三氟甲基哌啶-1-基甲基)噻唑-5-基]丙氧基}苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-[5-氟-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)噻唑-5-基]-丙氧基}-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-[4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)噻唑-5-基]丙氧基}-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-[4-{(R)-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)噻唑-5-基]丙氧基}-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-(5-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-4-{1-[2-(4-三氟甲基苯基)

基)-4-(4-三氟甲基吡啶-1-基甲基)噻唑-5-基]丙氧基}苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

9. 根據申請專利範圍第 8 項之該系列化合物，係選自：

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

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

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

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

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

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

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

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

10. 一種醫藥，其包含一種或多種如申請專利範圍第 1 至 9 項中一項或多項之式 I 化合物。

11. 一種醫藥，其包含一種或多種如申請專利範圍第 1 至 9 項中一項或多項之式 I 化合物，與一種或多種對代謝障礙或經常與其相關之病變具有有利效應之活性物質。

12. 一種醫藥，其包含一種或多種如申請專利範圍第 1 至 9 項中一項或多項之式 I 化合物，與一種或多種抗糖尿病劑。
13. 一種醫藥，其包含一種或多種如申請專利範圍第 1 至 9 項中一項或多項之式 I 化合物，與一種或多種脂質調控劑。
14. 一種以根據申請專利範圍第 1 至 9 項中一項或多項之式 I 化合物於製備治療脂肪酸代謝病變與葡萄糖利用病變上之藥物的用途。
15. 一種以根據申請專利範圍第 1 至 9 項中一項或多項之式 I 化合物於製備治療涉及胰島素抗性之病變上之藥物的用途。
16. 一種以根據申請專利範圍第 1 至 9 項中一項或多項之式 I 化合物於製備治療糖尿病，包括預防與其相關之後遺症上之藥物的用途。
17. 一種以根據申請專利範圍第 1 至 9 項中一項或多項之式 I 化合物於製備治療血脂異常與其後遺症上之藥物的用途。
18. 一種以根據申請專利範圍第 1 至 9 項中一項或多項之式 I 化合物於製備治療可能與代謝症候群有關之病症上之藥物的用途。
19. 一種以根據申請專利範圍第 1 至 9 項中一項或多項之式 I 化合物於製備治療中樞與周邊神經系統之脫髓鞘與其他神經變性病變上之藥物的用途。

20. 一種以根據申請專利範圍第 1 至 9 項中一項或多項之化合物於與至少另一種活性化合物組合使用於製備治療脂肪酸代謝病變及葡萄糖利用病變之藥物的用途。
21. 一種以根據申請專利範圍第 1 至 9 項中一項或多項之化合物於與至少另一種活性化合物組合使用於製備治療涉及胰島素抗性之病變之藥物的用途。
22. 一種製備包含一種或多種根據申請專利範圍第 1 至 9 項中一項或多項之化合物之醫藥之方法，其包括混合活性化合物與醫藥上合適之載劑，並使此混合物形成適合投藥之型式。