



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I691332 B

(45)公告日：中華民國 109 (2020) 年 04 月 21 日

(21)申請案號：106107199

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 03 月 06 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/426 (2006.01)**A61K31/427 (2006.01)**A61P25/00 (2006.01)*

(30)優先權：2016/03/07 美國

62/304,557

(71)申請人：財團法人國家衛生研究院(中華民國) NATIONAL HEALTH RESEARCH
INSTITUTES (TW)

苗栗縣竹南鎮科研路 35 號

明尼蘇達大學董事會(美國) REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MINNESOTA
(US)

美國

(72)發明人：翁紹華 UENG, SHAU HUA (TW)；葉修華 YEH, SHIU HWA (TW)；林書玉 LIN,
SHU YU (TW)；石 全 SHIH, CHUAN (US)；羅浩 LOH, HORACE (US)

(74)代理人：蘇建太；林志鴻；蘇清澤

(56)參考文獻：

CN 102786493A

ChemInform, 37(28).2006

JPBMS, 2012, 16 (13), 1-4

Journal of Chemistry, vol. 2013, Article ID 819462, 8 pages

審查人員：張子威

申請專利範圍項數：18 項 圖式數：1 共 580 頁

(54)名稱

噻唑烷酮化合物及其用途

(57)摘要

一種包含式(I)化合物之用於治療鴉片受體相關病症之醫藥組成物，也揭露了使用這種化合物治療鴉片受體相關病症之方法，進一步揭露兩組式(I)之噻唑烷酮化合物：(i)各自具有大於 90%鏡像超越值之化合物以及(ii)各自經氘取代之化合物

A pharmaceutical composition containing a compound of Formula (I) for treating an opioid receptor-associated condition. Also disclosed is a method for treating an opioid receptor-associated condition using such a compound. Further disclosed are two sets of thiazolidinone compounds of formula (I): (i) compounds each having an enantiomeric excess greater than 90% and (ii) compounds each being substituted with deuterium.

指定代表圖：



(I)

其中，U、V、X、Y及W係如說明書之定義。

【發明摘要】

【中文發明名稱】噻唑烷酮化合物及其用途

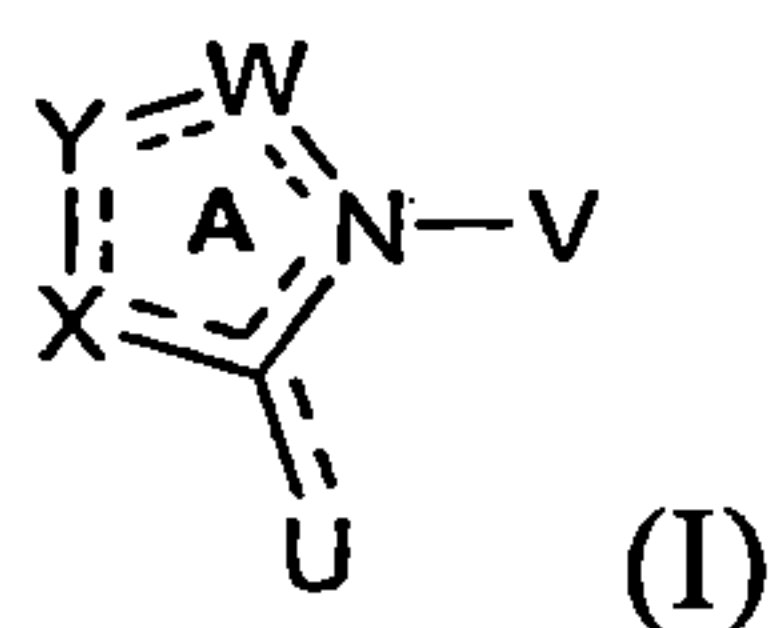
【英文發明名稱】THIAZOLIDINONE COMPOUNDS AND USE THEREOF

【中文】一種包含式(I)化合物之用於治療鴉片受體相關病症之醫藥組成物，也揭露了使用這種化合物治療鴉片受體相關病症之方法，進一步揭露兩組式(I)之噻唑烷酮化合物：(i)各自具有大於90%鏡像超越值之化合物以及(ii)各自經氘取代之化合物

【英文】A pharmaceutical composition containing a compound of Formula (I) for treating an opioid receptor-associated condition. Also disclosed is a method for treating an opioid receptor-associated condition using such a compound. Further disclosed are two sets of thiazolidinone compounds of formula (I): (i) compounds each having an enantiomeric excess greater than 90% and (ii) compounds each being substituted with deuterium.

【指定代表圖】圖1

【特徵化學式】



其中，U、V、X、Y及W係如說明書之定義。

【發明說明書】

【中文發明名稱】噻唑烷酮化合物及其用途

【英文發明名稱】THIAZOLIDINONE COMPOUNDS AND USE THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明提供一種噻唑烷酮化合物及其醫藥組成物，可用於治療鴉片受體相關病症。

【先前技術】

【0002】 鴉片被分為天然鴉片(例如嗎啡和可待因諾斯托品(codeine noscopine))、半合成鴉片(例如海洛因、氧化嗎啡酮(oxymorphone)和氫化嗎啡酮(hydromorphone))、合成鴉片(例如美沙酮(methadone)、嗎啡喃(morphinians)和苯並嗎喃(benzamorphans))和胜肽鴉片(peptides opioid)(例如腦內啡(endorphins)、腦啡肽(enkephalins)和強啡肽(dynorphins))。

【0003】 在本領域中熟知，鴉片作用於中樞及外周神經系統以產生各種藥理作用，包含止痛、嗜眠、情緒轉變(mood changes)、呼吸抑制、眩暈、精神混濁、煩躁搔癢(dysphoria pruritus)、噁心、嘔吐、增加腸道中的壓力、減少胃腸蠕動、改變內分泌或自主神經系統。他們一直以來是治療急性疼痛(如手術後疼痛)和慢性及癌症疼痛的最有力和有效的鎮痛劑。

【0004】 鴉片主要活化鴉片受體的三種典型亞型，即 μ -型鴉片受體(mu-opioid receptor，MOR)、 δ -型鴉片受體(delta-opioid receptor，DOR)和 κ -型鴉片受體(kappa-opioid receptor，KOR)，以發揮治療效果，這些鴉片受體皆為G蛋

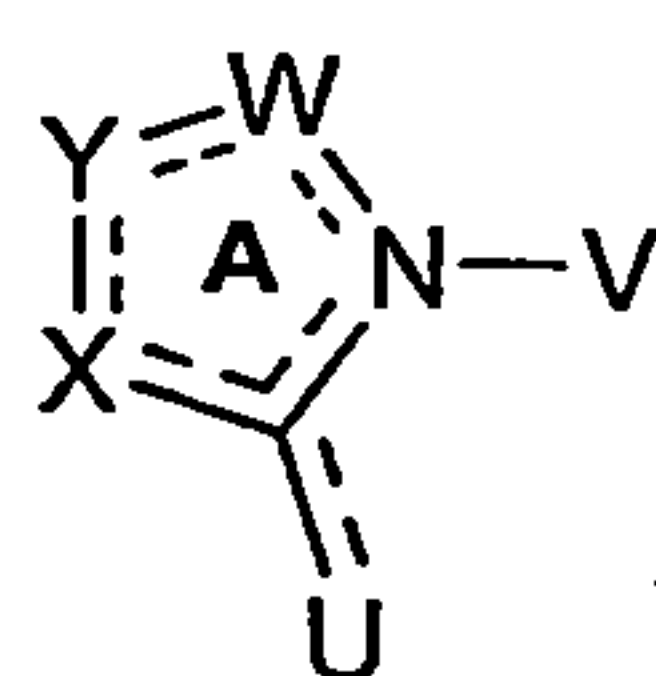
白耦合受體(G-protein-coupled receptors)。大多數臨床上作為止痛劑的鴉片類止痛劑會產生非期望的效果，例如抑制呼吸。此外，長期使用鴉片類止痛劑來控制慢性疼痛會產生嚴重的副作用，例如耐受性、依賴及成癮性。

【0005】 有需要開發新的鴉片類止痛劑化合物，其可調節鴉片受體並產生較少的副作用，以治療鴉片受體相關病症(opioid receptor-associated conditions)，例如疼痛、免疫功能和胃食道逆流(esophageal reflux)。

【發明內容】

【0006】 本發明涉及MOR之拮抗劑轉促效劑之異構調節劑(antagonist-to-agonist allosteric modifier)，用以治療鴉片受體相關病症。這種調節劑與MOR拮抗劑合併產生止痛作用，不產生嚴重副作用。

【0007】 在一態樣中，本發明涉及治療鴉片受體相關病症之方法，該方法包含給予 μ -型鴉片受體拮抗劑和有效劑量的式(I)之化合物：



(I)

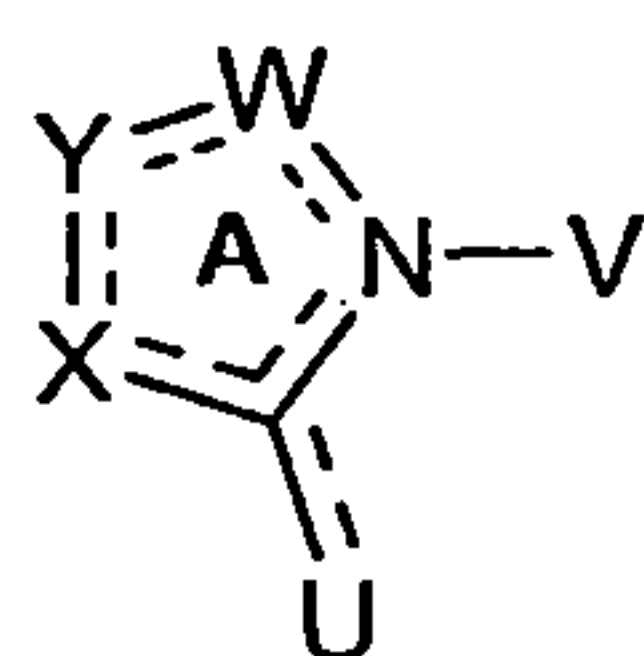
其中，U為C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基、C₂₋₈雜環烷基、C₆₋₁₄芳基或C₁₋₁₃雜芳基；V為C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基、C₂₋₈雜環烷基、-L-C₆₋₁₄芳基或-L-C₁₋₁₃雜芳基，L為一鍵、NR或S(O)₂；X為S、SO₂、CRR'、O或N；Y為CRR'、O或N；且W為-C(O)-、-CH=、-CH₂-、N或O，其中，每一C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基、C₂₋₈雜環烷基、C₆₋₁₄芳基和C₁₋₁₃雜芳基各自獨立，或者選擇性地經單-、二-或三-取代基取代，該取代基係選自鹵素、OH、CN、CF₃、NH₂、NO₂、SO₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₂₋₆烯基、C₃₋₈

環烷基、C₂₋₈雜環烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷氧基、C₁₋₆烷氨基、C₂₋₆二烷氨基、C₇₋₁₂芳烷基、C₁₋₁₂雜芳烷基、C₆₋₁₄芳基、C₁₋₁₃雜芳基、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-C(O)R、-C(O)NRS(O)₂R'、-C(O)NRS(O)₂NR'R"、-C(=NH)NRR'、-S(O)₂R、-S(O)₂NRR'、-NRR'、-NRC(O)R'、-NRS(O)₂R'或-NRS(O)₂NR'R"；或選擇性地與C₃₋₈環烷基、C₂₋₈雜環烷基、C₆₋₁₄芳基或C₁₋₁₃雜芳基稠和；每一R、R'和R"各自獨立為H、鹵素、OH、CN、COOH、單-、二-或三-烷基取代之矽基、乙醯基、乙醯胺基、二烷氨基、烷氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆多鹵代烷基(multihaloalkyl)、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆多鹵代烷氧基(multihaloalkoxy)、C₃₋₈環烷基、C₂₋₈雜環烷基、C₆₋₁₄芳基或C₁₋₁₃雜芳基；且--是單鍵或雙鍵。

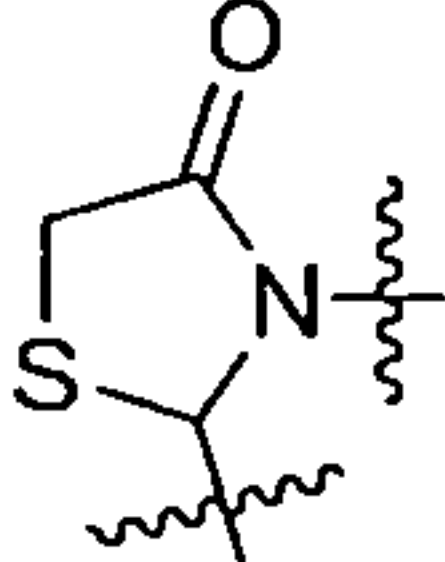
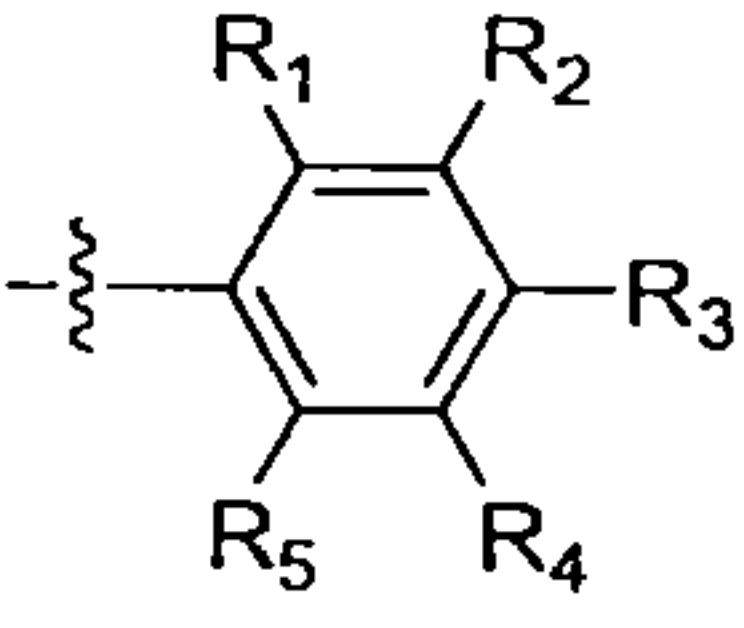
【0008】除了施用式(I)之化合物外，上述用於治療鴉片受體相關病症之方法還可包含施用MOR拮抗劑，例如納洛酮(naloxone)、納曲酮(naltrexone)、samidorphan、cyprodime、clocinnamox和β-FNA。他們可以共同(即在一種醫藥組成物中)或分開(即在兩種醫藥組成物中)施用。

【0009】此方法藉由獨特的機制作用，即鴉片受體拮抗劑介導的(opioid antagonist-mediated)MOR活化以產生止痛作用(analgesia)。與使用MOR促效劑(agonist)不同，本發明之方法將異構調節劑(allosteric modifier)與MOR拮抗劑合併使用以產生止痛作用，而不產生嚴重副作用，例如耐受性、依賴及成癮性。

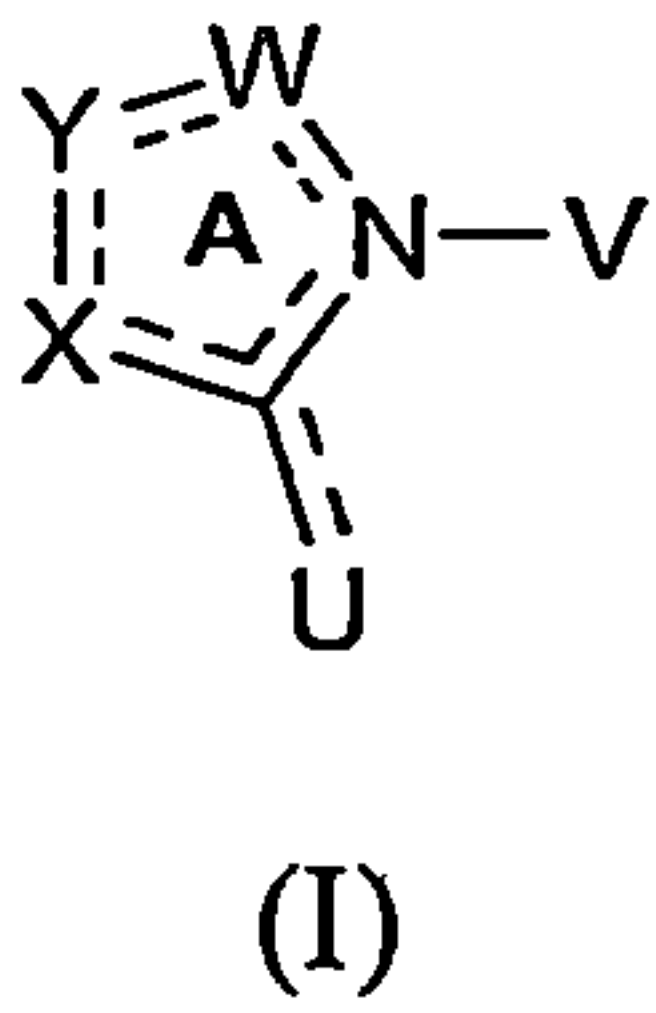
【0010】在另一態樣中，本發明涉及式(I)之化合物：

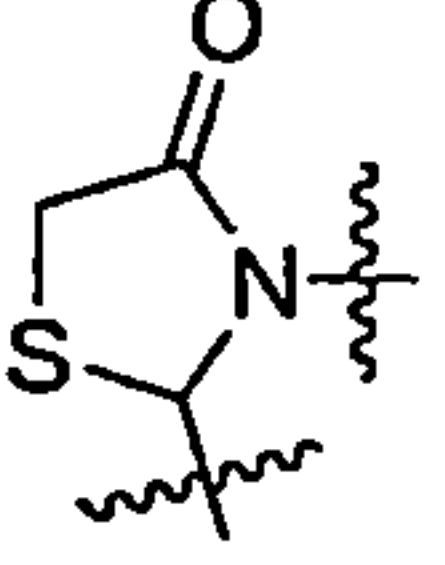
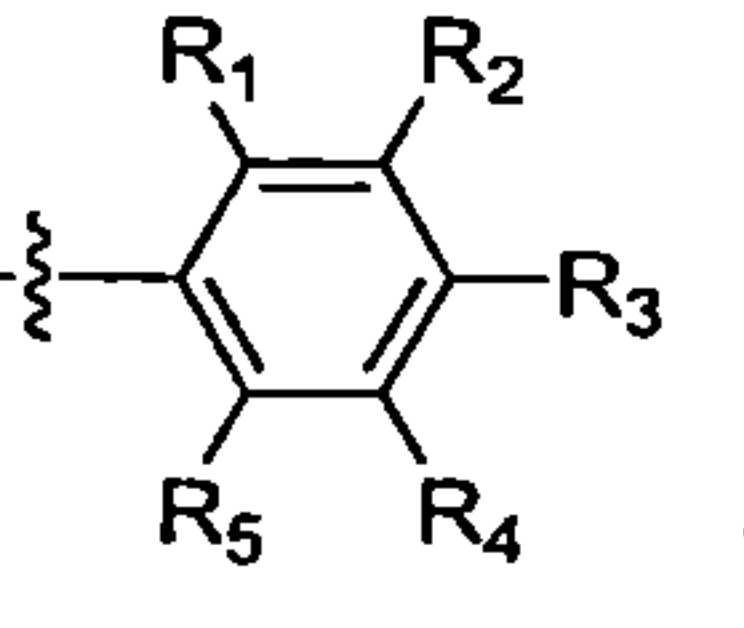


(I)

其中X為S，Y為-CH₂-，W為-C(O)-，A環為 ，U為C₆₋₁₄芳基或C₁₋₁₃雜芳基，且V為 ，其中，R₁為鹵素、C₁₋₆烷基或C₂₋₆烯基；每一R₂、R₄和R₅各自獨立為H、C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基、C₂₋₈雜環烷基、C₁₋₆烷氧基、C₆₋₁₄芳基或C₁₋₁₃雜芳基；且R₃為鹵素、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₁₃雜芳基、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-C(O)R、-C(O)NRS(O)₂R'、-C(O)NRS(O)₂NR'R''、-C(=NH)NRR'、-NRC(O)R'、-NRR'或-NRS(O)₂R'，每一R、R'和R''各自獨立為H、鹵素、OH、CN、COOH、單-、二-、三-烷基取代之矽基、乙醯基、乙醯胺基、二烷氨基、烷氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆多鹵代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆多鹵代烷氧基、C₃₋₈環烷基、C₂₋₈雜環烷基、C₆₋₁₄芳基或C₁₋₁₃雜芳基；且該化合物具有大於90%之鏡像超越值(enantiomeric excess)。

【0011】 在另一態樣中，本發明涉及式(I)之化合物：



其中X為S，Y為-CH₂-，W為-C(O)-，A環為 ，U為C₆₋₁₄芳基或C₁₋₁₃雜芳基，且V為 ，其中，R₁為鹵素、C₁₋₆烷基或C₂₋₆烯基；每一R₂、R₄和R₅各自獨立為H、C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基、C₂₋₈雜環烷基、C₁₋₆烷氧基、C₆₋₁₄芳基或C₁₋₁₃雜芳基；R₃為鹵素、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₁₃雜芳基、-C(O)OR、-C(O)NRR'、

-C(O)R、-C(O)NRS(O)₂R'、-C(O)NRS(O)₂NR'R"、-C(=NH)NRR'、-NRC(O)R'、-NRR'或-NRS(O)₂R'，每一R、R'和R"各自獨立為H、鹵素、OH、CN、COOH、單-、二-、三-烷基取代之矽基、乙醯基、乙醯胺基、二烷氨基、烷氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆多鹵代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆多鹵代烷氧基、C₃₋₈環烷基、C₂₋₈雜環烷基、C₆₋₁₄芳基或C₁₋₁₃雜芳基；且R₁、Y、U和V所連接的碳中的至少一個經氮原子單-、二-或三-取代。

【0012】 本文術語「烷基」是指直鏈或支鏈包含1-20(例如1-10以及1-6)個碳原子之烴基團，例子包含甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基和叔丁基。術語「鹵烷基」是指烷基經一或多個鹵素(氯、氟、溴或碘)原子取代，例子包含三氟甲基、溴甲基和4,4,4-三氟丁基。術語「烷氧基」是指-O-烷基之基團，例子包含甲氧基、乙氧基、丙氧基和異丙氧基。術語「鹵烷氧基」是指烷氧基經一或多個鹵素原子取代，例子包含-O-CH₂Cl和-O-CHClCH₂Cl。

【0013】 術語「環烷基」是指飽和及部分不飽和的單環、雙環、三環或四環具有3-12個碳原子之烴基團，例子包含環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基和環辛基。

【0014】 術語「雜環烷基」是指非芳香族具有一或多個雜原子(例如O、N、P和S)的5-8員之單環、8-12員之雙環或11-14員之三環系統，例子包含哌嗪基(piperazinyl)、咪唑啉基(imidazolidinyl)、氮雜環庚基(azepanyl)、吡咯啉基(pyrrolidinyl)、二氫噻二唑基(dihydrothiadiazolyl)、二氧環己基(dioxanyl)、嗎啉基(morpholinyl)、四氫吡喃基(tetrahydropuranyl)和四氫呋喃基(tetrahydrofuranyl)。

【0015】 術語「芳基」是指6-碳單環、10-碳雙環、14-碳三環之芳香族環系統，其中各環可以有1-5個取代基，芳香基團例子包含苯基、萘基和蒽基

(anthracenyl)。術語「芳烷基」是指經芳基團取代之烷基，例子包含苺基和萘甲基。

【0016】術語「雜芳基」是指具有一或多個雜原子(例如O、N、P和S)的5-8員之單環、8-12員之雙環或11-14員之三環系統，例子包含三唑基(triazolyl)、噁唑基(oxazolyl)、噻二唑基(thiadiazolyl)、四唑基(tetrazolyl)、吡唑基(pyrazolyl)、吡啶基(pyridyl)、呋喃基(furyl)、咪唑基(imidazolyl)、苯並咪唑基(benzimidazolyl)、嘧啶基(pyrimidinyl)、噻吩基(thienyl)、喹啉基(quinolyl)、吲哚基(indolyl)、噻唑基(thiazolyl)和苯並噻唑基(benzothiazolyl)。術語「雜芳烷基」是指經雜芳基取代之烷基基團，例子包含吡啶甲基(pyridylmethyl)和呋喃甲基(furylmethyl)。

【0017】術語「鹵素」是指氟、氯、溴或碘。術語「氨基」是指衍生自未經取代或經烷基、芳基、環烷基、雜環烷基或雜芳基取代之單-/二-取代之氨基基團。術語「烷氨基」是指烷基-NH-。術語「二烷氨基」是指烷基-N(烷基)-。

【0018】本文所提及之烷基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烷氨基、二烷氨基、芳基和雜芳基皆包含經取代和未經取代之基團。取代基的例子包含但不侷限於鹵素、羥基、氨基、氰基、硝基、巰基(mercapto)、烷氧羰基(alkoxycarbonyl)、醯胺基、羧基、烷磺醯基(alkanesulfonyl)、烷羰基(alkylcarbonyl)、脲基(carbamido)、胺甲醯基(carbamyl)、硫脲基(thioureido)、氰硫基(thiocyanato)、磺醯胺基(sulfonamide)、烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳基、雜芳基、環烷基和雜環烷基，其中烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳基、雜芳基、環烷基和雜環烷基可進一步被取代。

【0019】本文中，術語「化合物」是指上述式(I)之化合物，如果適用也包含他們的鹽類及溶劑合物(solvate)。可以在化合物上的陰離子和帶正電的基團(如氨基)間形成鹽類，合適的陰離子包含氯、溴、碘、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、檸檬酸鹽(citrate)、甲磺酸鹽(methanesulfonate)、三氟醋酸鹽(trifluoroacetate)、醋酸鹽、蘋果酸鹽(malate)、甲苯磺酸鹽(tosylate)、酒石酸鹽(tartrate)、延胡索酸鹽(fumurate)、麩胺酸鹽(glutamate)、葡萄糖醛酸鹽(glucuronate)、乳酸鹽(lactate)、戊二酸鹽(glutarate)和順丁烯二酸鹽(maleate)。也可以在陽離子和帶負電的基團間形成鹽類，合適的陽離子包含鈉離子、鉀離子、鎂離子、鈣離子和銨陽離子(如四甲基銨離子)。鹽類進一步包含那些含有四級氮原子的鹽類。溶劑合物是指在活性化合物和藥學上可接受的溶劑之間形成的複合物，藥學上可接受的溶劑包含水、乙醇、異丙醇、乙酸乙酯、乙酸和乙醇胺(ethanolamine)。

【0020】本發明的範圍內還包含用於治療鴉片受體相關病症之醫藥組成物。該醫藥組成物包含上述式(I)之化合物。

【0021】該醫藥組成物可進一步包含MOR拮抗劑，MOR拮抗劑包含但不侷限於納洛酮(naloxone)、納曲酮(naltrexone)、samidorphan、cyprodime、clocinnamox、 β -FNA。這種組成物可以藉由上述機制，即鴉片受體拮抗劑介導的(opioid antagonist-mediated)MOR活化，以治療鴉片受體相關病症，例如疼痛。

【0022】本發明還包含這種組成物在製備用於治療鴉片受體相關病症之藥物的用途。

【0023】用於口服給藥的組合物可以是任何口服可接受的劑型，包含膠囊、片劑、乳劑和水性懸浮液、分散劑和溶液。在片劑的情況下，常用的載體包含乳糖和玉米澱粉，通常還加入潤滑劑(lubricating agent)，如硬脂酸鎂。對於

以膠囊形式口服給藥，有用的稀釋劑包含乳糖和乾的玉米澱粉。當以水性懸浮液或乳劑口服給藥時，活性成分可以懸浮或溶解在與乳化劑或懸浮劑結合的油相中。如果需要，可以加入一些甜味劑、矯味劑或著色劑。口服固體劑型可以藉由噴霧乾燥技術製備；熱熔擠出策略、微粉化(micronization)、以及奈米研磨技術製備。

【0024】鼻噴劑(nasal aerosol)或吸入組合物可以根據藥物製劑領域已知的技術製備，例如組合物可以製備成鹽水溶液，採用苯甲醇或其他合適的防腐劑、增加生物可用率的吸收促進劑、碳氟化合物及/或其他本領域已知的助溶劑或分散劑。具有活性化合物之組成物也可以以用於直腸給藥的栓劑形式給予。

【0025】藥學組合物中的載體必須是「可接受的」，在意義上其與組成物的活性成分相容(並且優選為能夠穩定該活性成分)，且對於治療者無害。一或多種助溶劑可以用來作為輸送活性化合物之藥物賦形劑。其他載體的例子包含膠質氧化矽(colloidal silicon oxide)、硬脂酸鎂，纖維素、硫酸月桂酯鈉(sodium lauryl sulfate)和D&C Yellow # 10。

【0026】上述化合物或含有這種化合物的醫藥組成物可以口服、腸胃外(parenterally)、藉由吸入噴霧、局部、直腸、鼻、頰(buccally)、陰道或經由植入式儲藥槽(implanted reservoir)給予主體。本文所用術語「腸胃外」包含皮下(subcutaneous)、皮內(intracutaneous)、靜脈內(intravenous)、肌肉內(intramuscular)、關節內(intraarticular)、動脈內(intraarterial)、滑囊(腔)內(intrasynovial)、胸骨內(intrasternal)、蜘蛛膜下腔(intrathecal)、疾病部位內(intralesional)和頭顱內(intracranial)注射，或灌注技術。

【0027】術語「治療」是指將該化合物施用或給予主體，目的是治癒、減輕、緩解、改變、補救、改善或影響該疾病，其症狀或傾向。術語「有效劑量」是指賦予主體期望效果所需的化合物的量。如本領域技術人員所認識的，有效劑量會依據施用途徑、賦形劑用法以及與其他治療(例如使用其他活性劑)共同使用的可能性而變化。

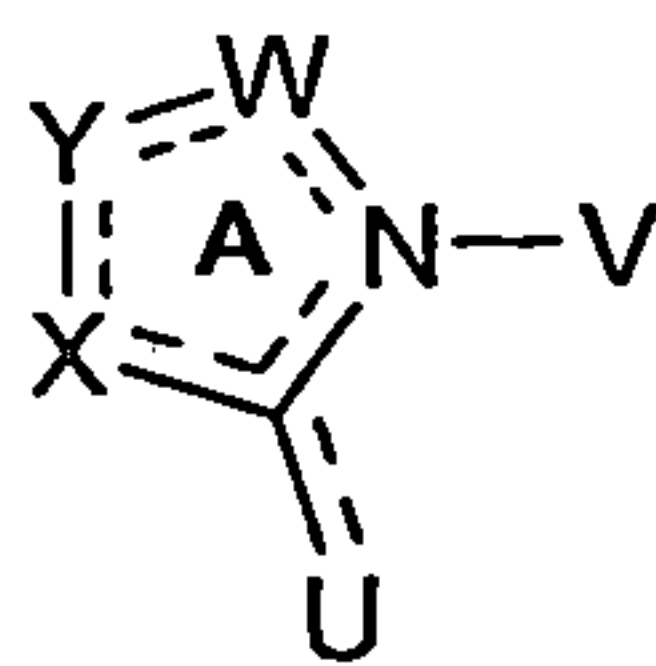
【0028】在下面的描述中闡述了本發明之一或多個實施例的細節。本發明的其他特徵、目的及優點將於說明書和請求範圍中顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0029】圖1為化合物152在4個不同溫度下測量之可變溫¹H NMR光譜：
(a)25°C；(b)40°C；(c)60°C和(d)80°C。

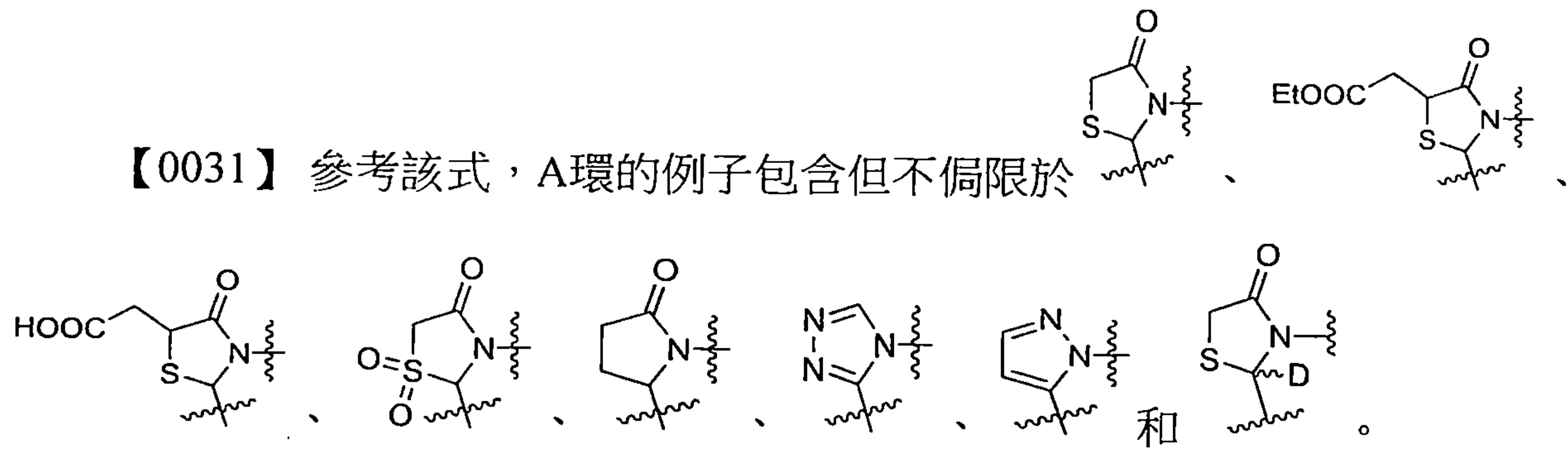
【實施方式】

【0030】本文詳細公開了用於治療鴉片受體相關病症之醫藥組成物，該組成物包含如式(I)之化合物：

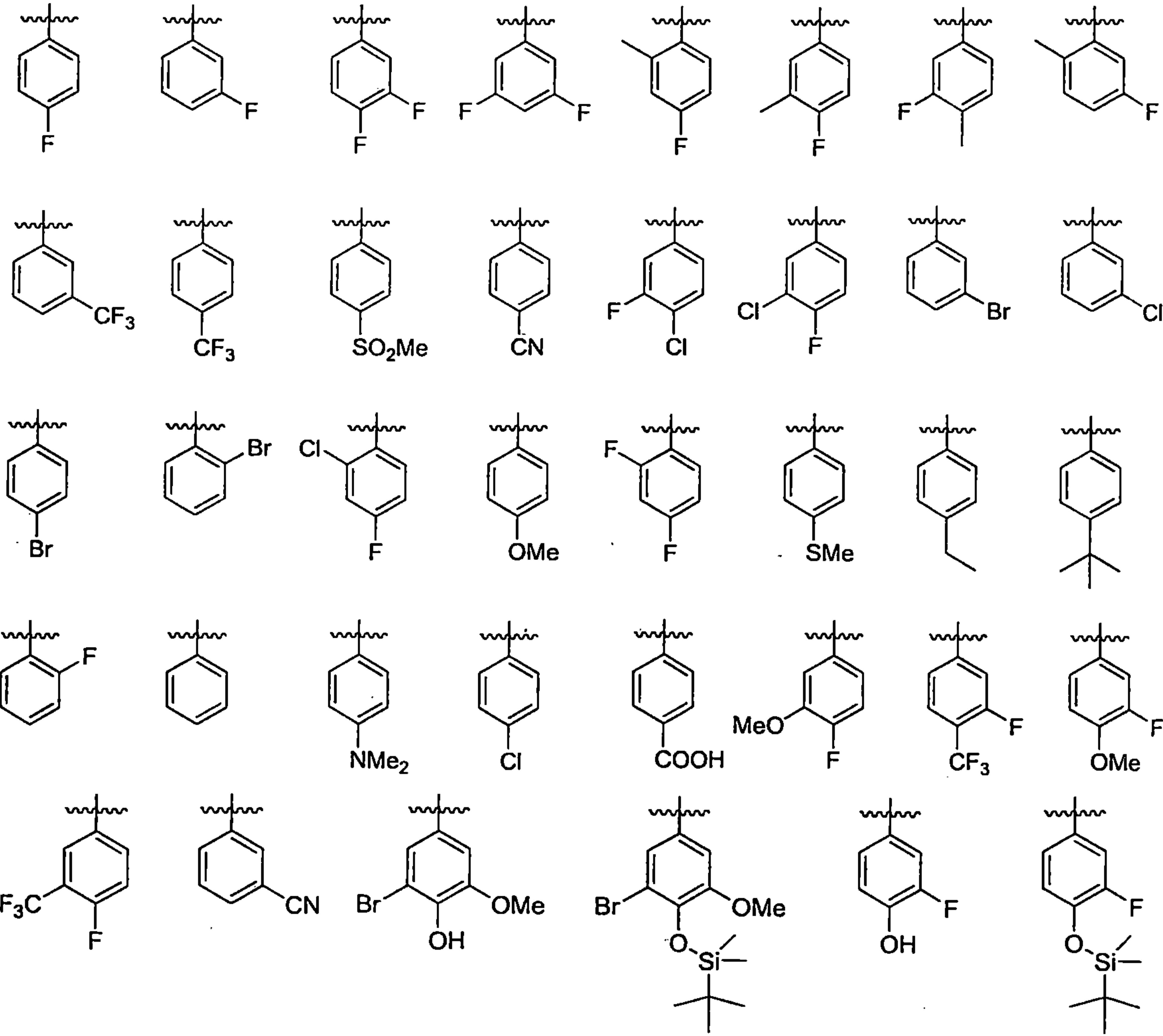


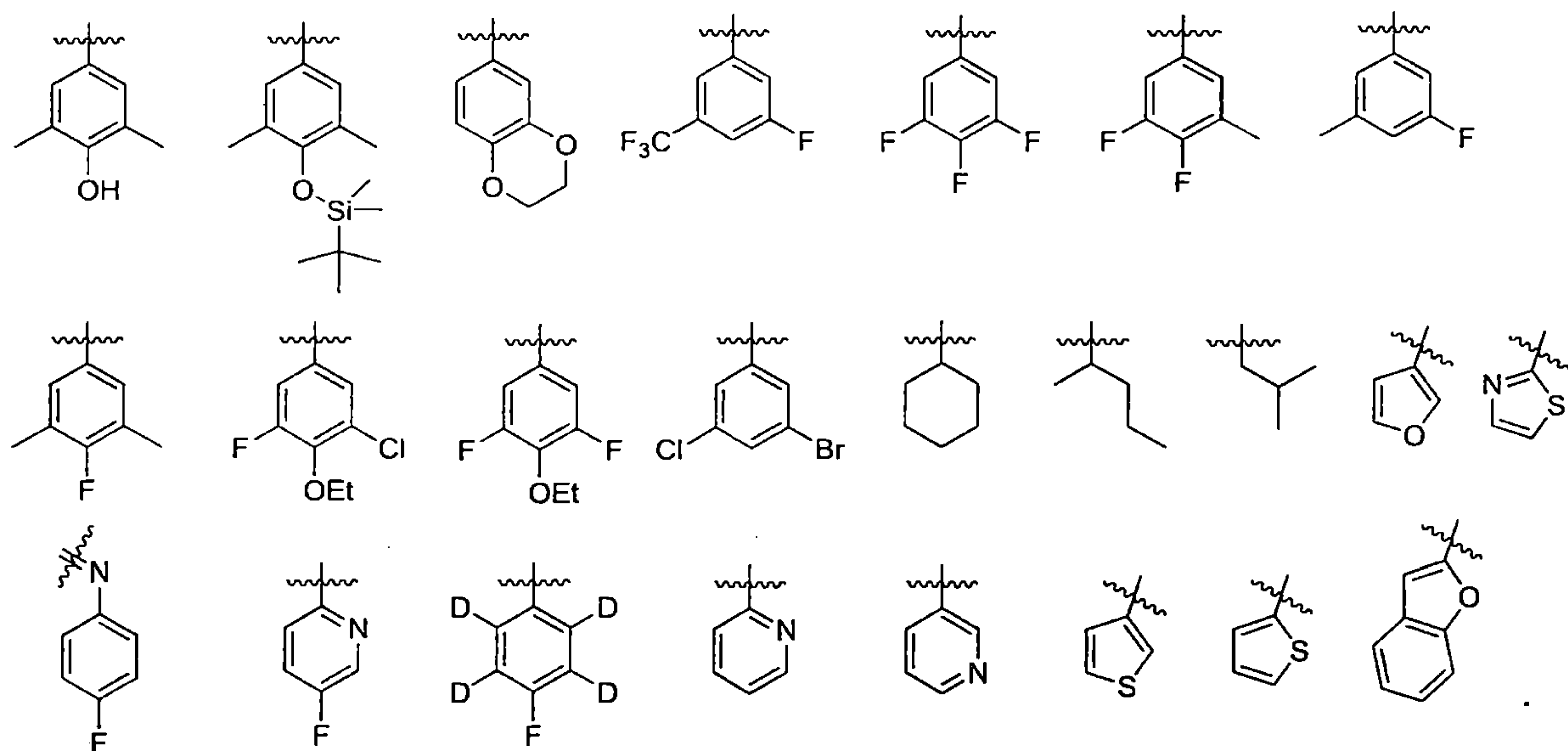
(I)

【0031】 參考該式，A環的例子包含但不侷限於

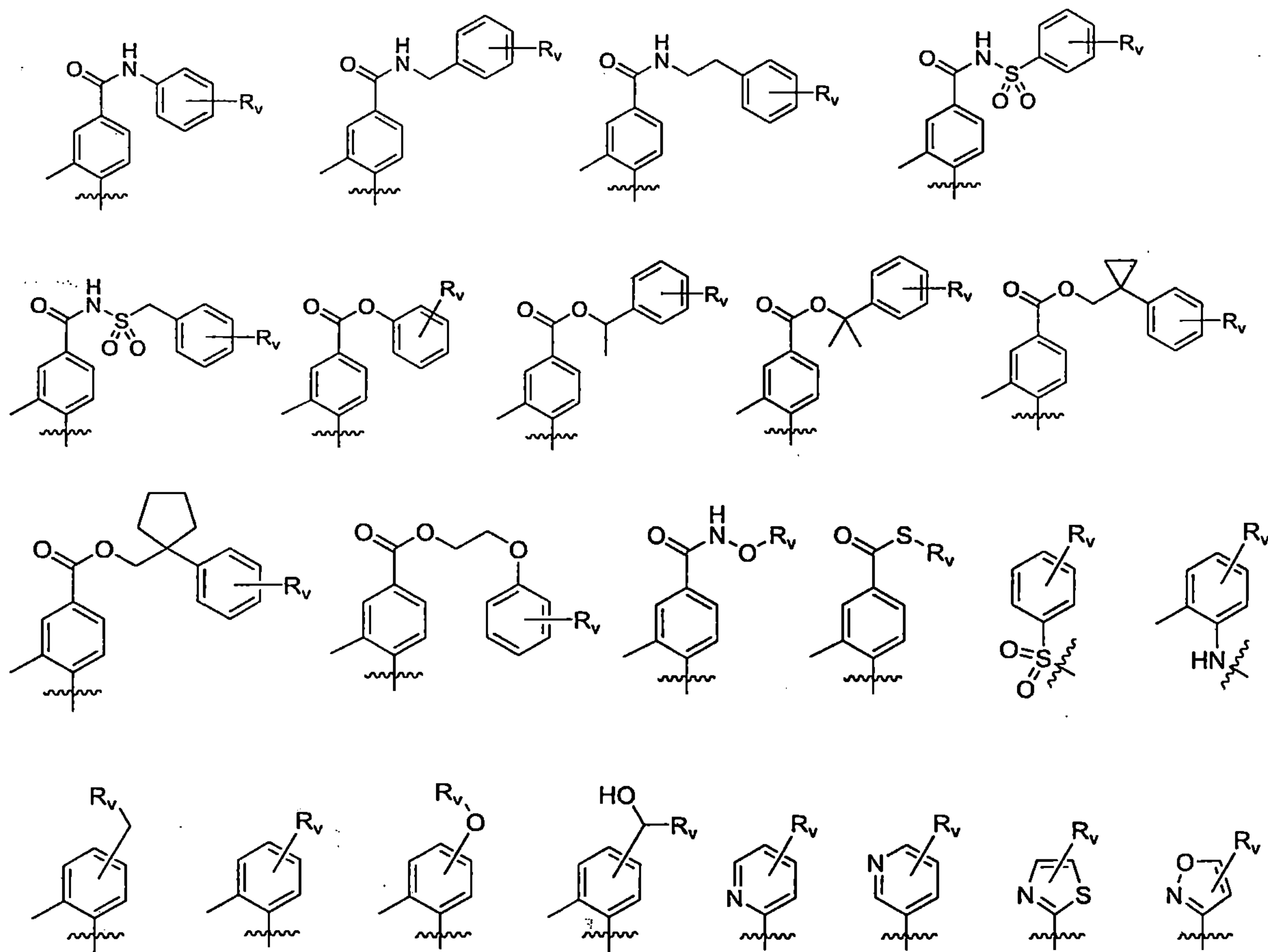


【0032】 U可以為以下基團之一者：





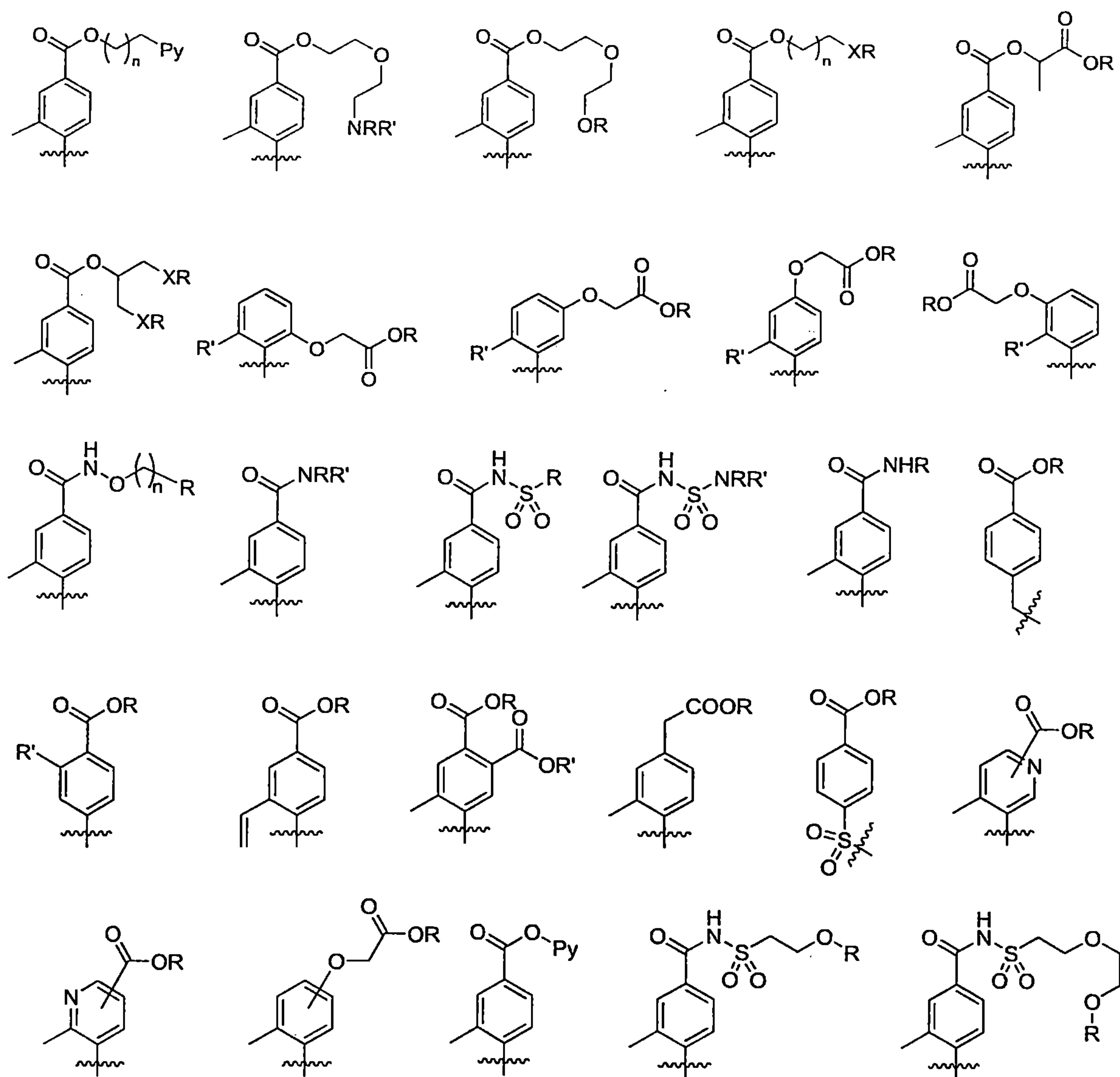
【0033】 在一子集中，式(I)之化合物各自具有V，其為以下基團之一者：

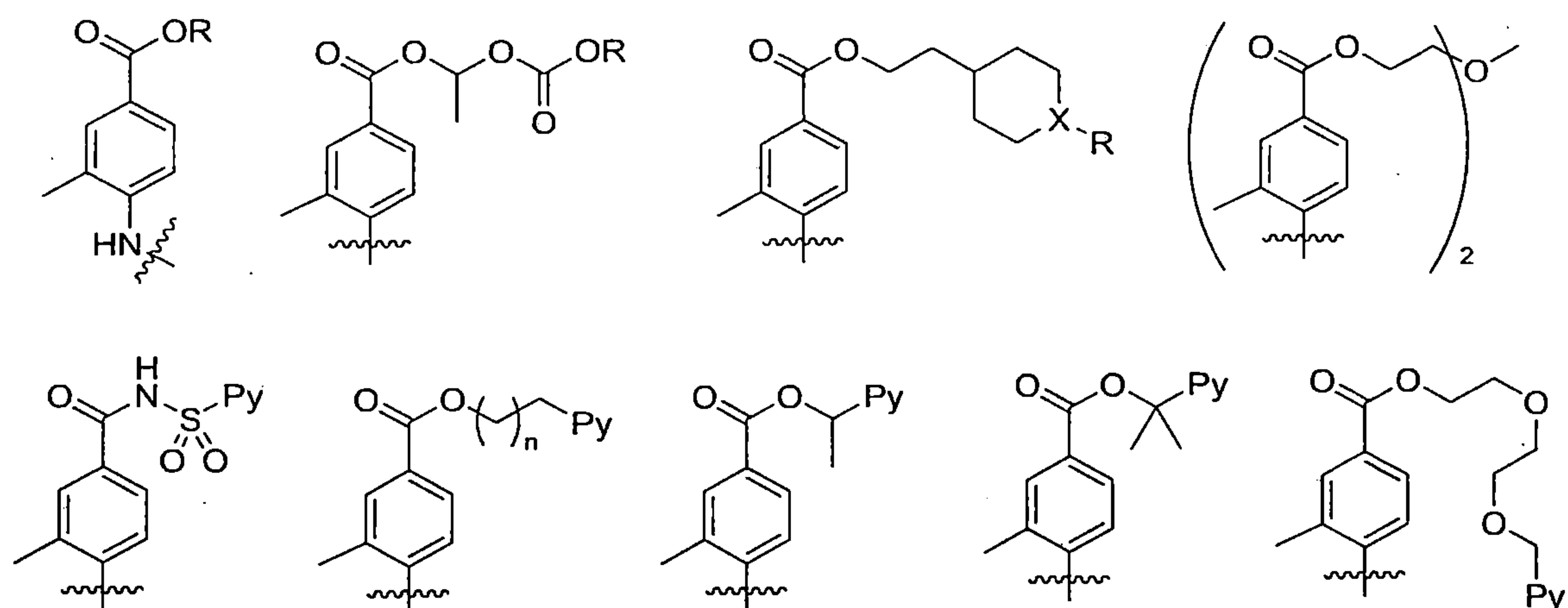


其中， R_v 為單-、二-或三-取代之基團，其選自由H、鹵素、OH、CN、COOH、單-、二-或三-烷基取代之矽基、乙醯基、乙醯胺基、二烷氨基、烷氨基、 C_{1-6} 烷

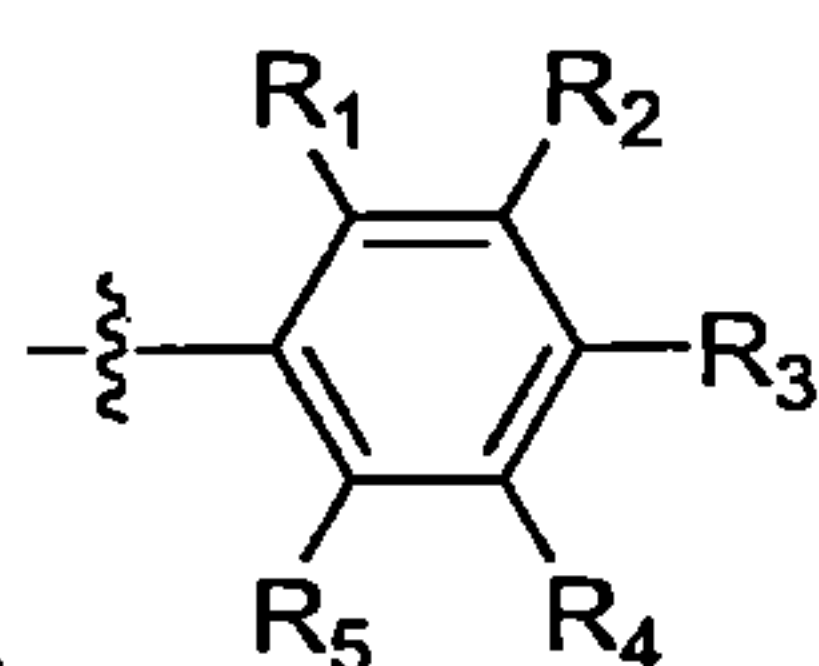
基、 C_{1-6} 多鹵代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 多鹵代烷氧基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{2-8} 雜環烷基、 C_{6-14} 芳基和 C_{1-13} 雜芳基所組成之群組。

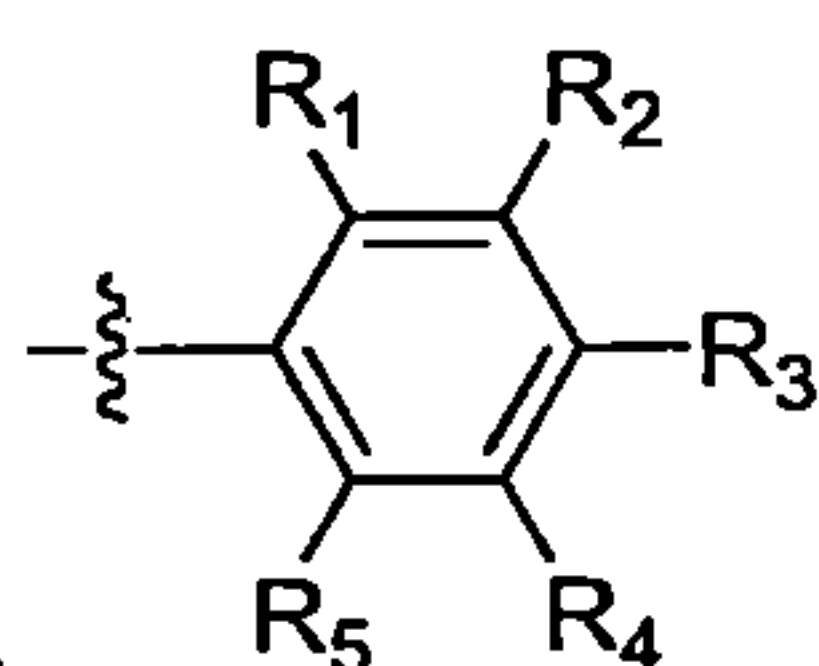
【0034】 在另一子集中，式(I)之化合物各自具有V，其為以下基團之一者：



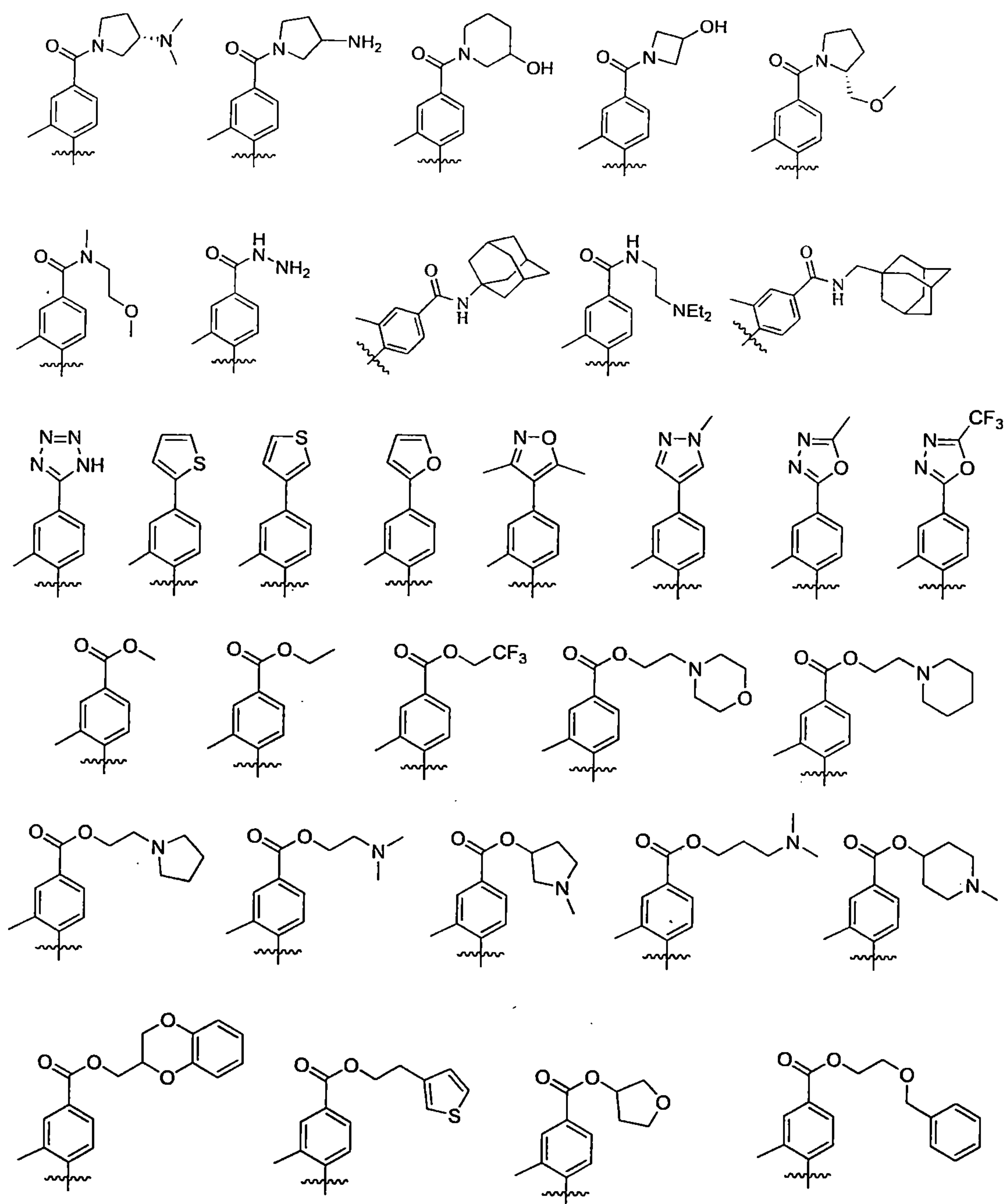


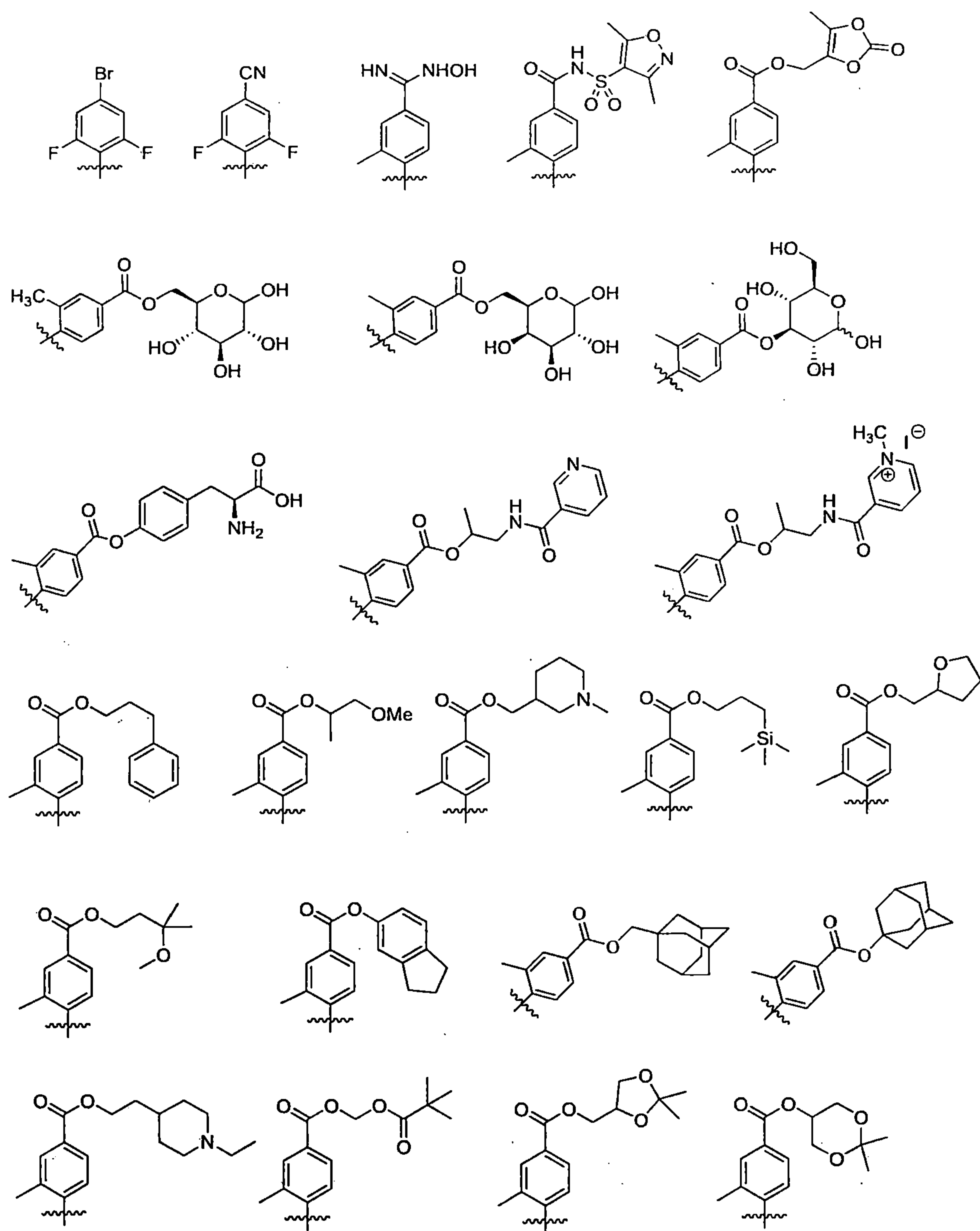
其中，每一R和R'各自獨立為H、鹵素、OH、CN、COOH、單-、二-或三-烷基取代之矽基、乙醯基、乙醯胺基、二烷氨基、烷氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆多鹵代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆多鹵代烷氧基、C₃₋₈環烷基、C₂₋₈雜環烷基、C₆₋₁₄芳基、或C₁₋₁₃雜芳基；n為1至6；X為S、SO₂、CRR'、O或NR'；且Py為經取代或未經取代之鄰-、間-、或對-吡啶(pyridine)。

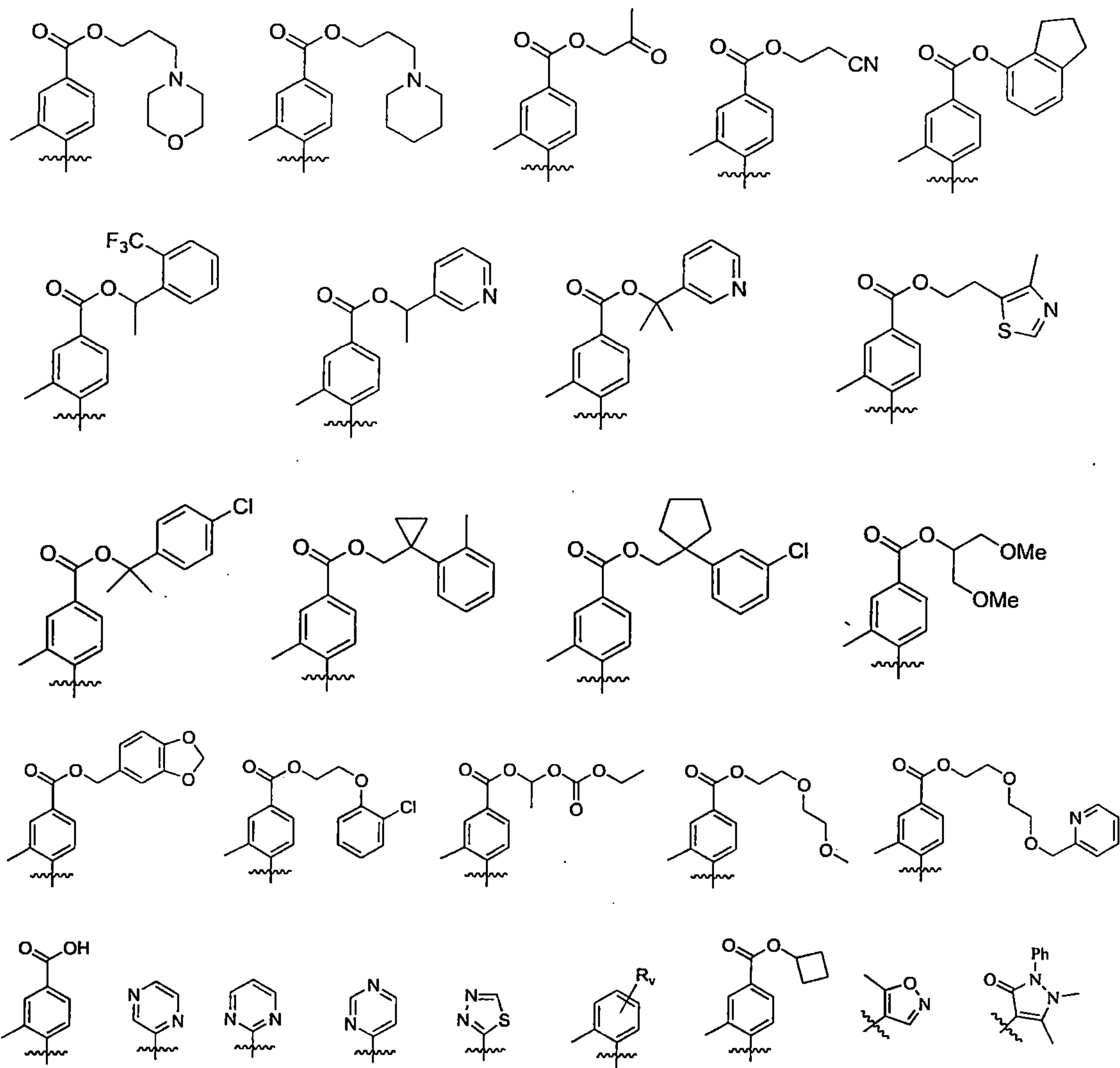


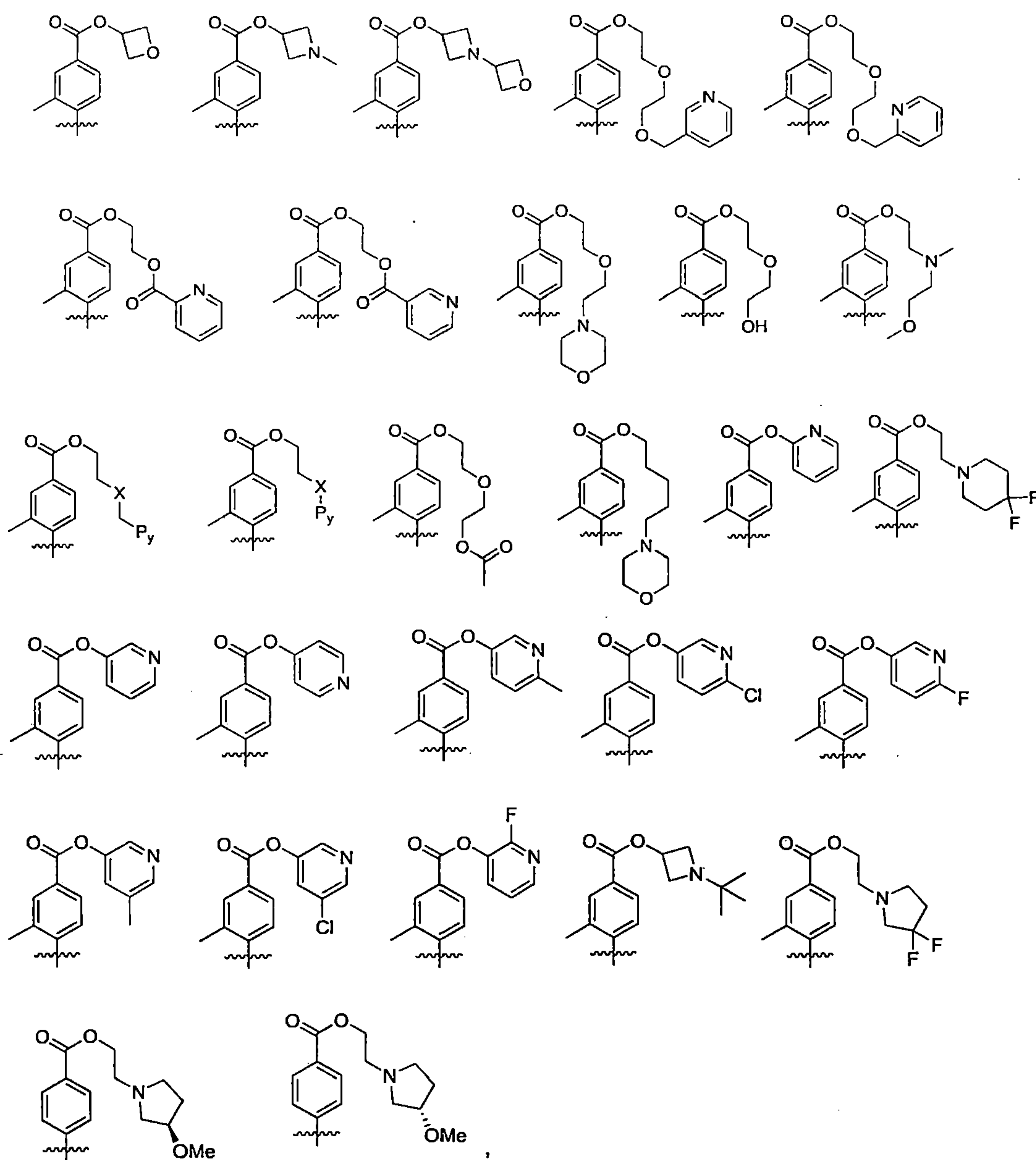
【0035】通常地，V為  或C₁₋₁₃雜芳基，其中R₁為鹵素、C₁₋₆烷基或C₂₋₆烯基；每一R₂、R₄和R₅各自獨立為H、C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基、C₂₋₈雜環烷基、C₁₋₆烷氧基、C₆₋₁₄芳基或C₁₋₁₃雜芳基；且R₃為鹵素、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₁₃雜芳基、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-C(O)R、-C(O)NRS(O)₂R'、-C(O)NRS(O)₂NR'R''、-C(=NH)NRR'、-NRC(O)R'、-NRR'或-NRS(O)₂R'，每一R、R'和R''各自獨立為H、鹵素、OH、CN、COOH、單-、二-、三-烷基取代之矽基、乙醯基、乙醯胺基、二烷氨基、烷氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆多鹵代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆多鹵代烷氧基、C₃₋₈環烷基、C₂₋₈雜環烷基、C₆₋₁₄芳基或C₁₋₁₃雜芳基。

【0036】V的例子包含但不侷限於以下基團：



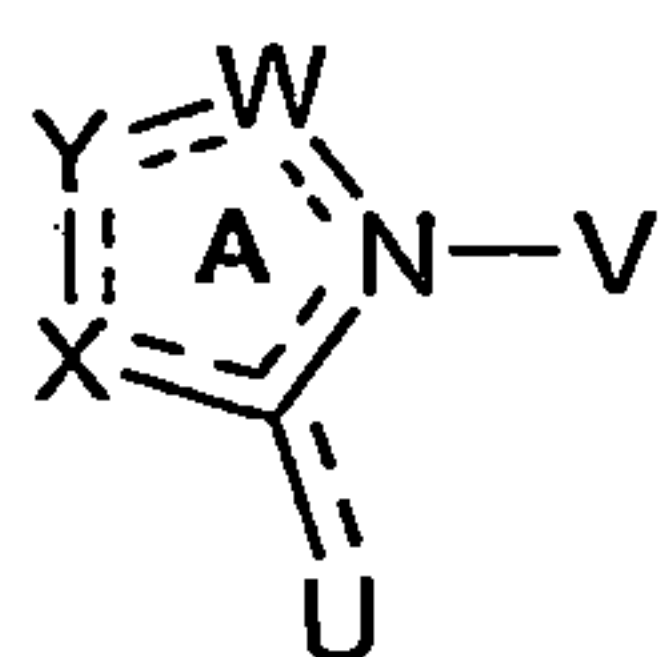




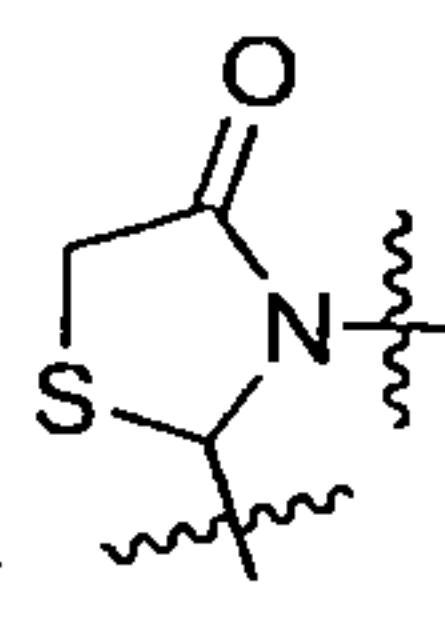


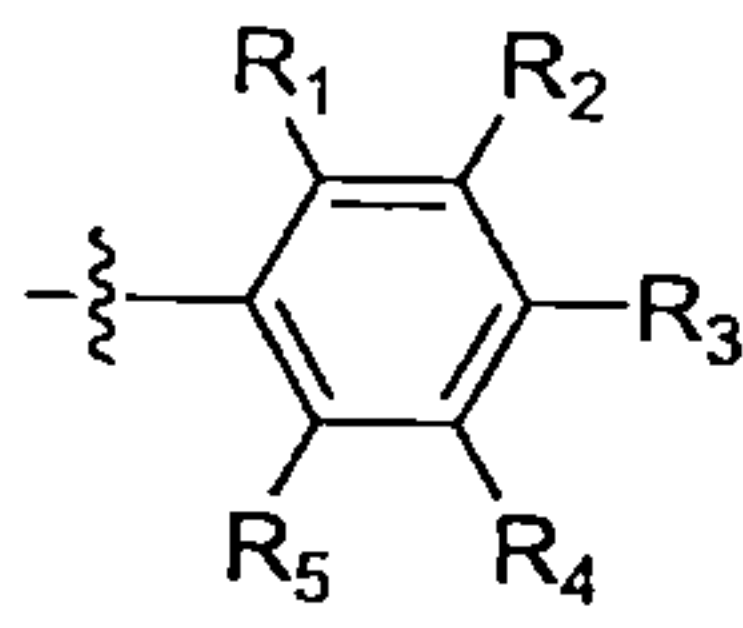
其中， R_v 為  或  (在苯環的任何位置)；X為O、S或NH；且 P_y 為經取代或未經取代之鄰-、間-、或對-吡啶(pyridine)。

【0037】 本發明還包含兩組式(I)之噻唑烷酮化合物：



(I)

其中X為S，Y為-CH₂-，W為-C(O)-，A環為 ，U為C₆₋₁₄芳基或C₁₋₁₃雜

芳基，且V為 。在一組中，式(I)之化合物各自具有大於90%的鏡像超越值(enantiomeric excess)；在另一組中，式(I)之化合物各自具有R₁、Y和U所連接的碳中的至少一個經氬單-、二-或三-取代。通常地，在兩組化合物中，R₁為CH₃且R₃為-C(O)OR、-C(O)NRR'、-C(O)R、-C(O)NRS(O)₂R'或-C(O)NRS(O)₂NR'R"。

【0038】 本發明進一步包含治療鴉片受體相關病症之方法，該方法包含給予MOR拮抗劑和有效劑量的上述式(I)之化合物。

【0039】 通常地，該鴉片受體相關病症為疼痛、免疫疾病、胃食道逆流(esophageal reflux)、腹瀉(diarrhea)、焦慮(anxiety)或海洛因成癮(heroine addiction)。該疼痛可以為癌症疼痛、手術後疼痛(post operative pain)、下背疼痛(low back pain)、類風濕性關節炎疼痛(rheumatoid arthritis pain)、骨關節炎疼痛(osteoarthritis pain)、神經性疼痛(neuropathic pain)或纖維肌疼痛(fibromyalgia pain)。

【0040】 在用來鑑定MOR之拮抗劑轉促效劑之異構調節劑的體外篩選法中，在細胞鈣離子螢光分析法(cellular calcium fluorescent assay)中以待測試化合物及合併MOR拮抗劑處理表達MOR的細胞，接著測量螢光強度以判定MOR是否被活化，如果MOR被活化，則該測試化合物為MOR拮抗劑轉促效劑之異構調節劑。

【0041】 通常在這種測定法中使用兩種參數即EC₅₀和AUC，以測量藉由測試化合物活化MOR的程度，本文中EC₅₀是指在特定暴露時間後於基線和最大值

間誘導中段反應的化合物濃度。AUC是指反應曲線下的面積，其為當與MOR拮抗劑合併時，化合物活化MOR之能力的指標。

【0042】 在小鼠疼痛模型(mouse pain model)中，將測試化合物及MOR拮抗劑注入(例如靜脈內，但不侷限於)至小鼠體內，在處理前記錄基礎延遲時間(basal latency)，以及在注射後於各種特定時間記錄測試延遲時間(test latency)，並記錄時間-反應曲線(time-response curve)和計算AUC值，以判定是否對小鼠發揮止痛效果。在觀察止痛效果時，證實測試化合物為MOR拮抗劑轉促效劑之異構調節劑(antagonist-to-agonist allosteric modifier)。

【0043】 合成式(I)之化合物的方法是本領域熟知的，參見例如R. Larock, Comprehensive Organic Transformations (2nd Ed., VCH Publishers 1999); P. G. M. Wuts and T. W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4th Ed., John Wiley and Sons 2007); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis (John Wiley and Sons 1994); L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (2nd ed., John Wiley and Sons 2009); S. Miyazawa et al., "Benzimidazole Compound" WO 2006112442; M.R. Mautino et al., "IDO Inhibitors" WO2009132238; T. Axenrod et al., "Synthesis and Characterization of 5-Substituted 1,3-Diazacyclohexane Derivatives" J. Org. Chem. 2000, 65, 1200–1206; C.D. Magnusson et al., "Chemoenzymatic Synthesis of Symmetrically Structured Triacylglycerols Possessing Short-chain Fatty Acids" Tetrahedron, 2010, 66, 2728–2731. T.D. Cushing et al., Heterocyclic compounds and their uses. WO 2010151791 A1, December. 29, 2010. M.D.H. Bhuiyan et al., "Synthesis of Symmetric Diester-Functionalised Tröger's Base Analogues." Eur. J. Org. Chem. 2010, 24, 4662–4670. Kelgtermans, H. et al., "A Fragment-Based Approach toward Substituted

Trioxa[7]helicenes.” Org. Lett. 2012, 14, 5200–5203. Persichetti, R. A.; Harbeson, S. L. Substituted morpholinyl compounds. US20080261983 A1, October. 23, 2008.

Wang, J.-Z.; Zhou, J.; Xu, C.; Sun, H.; Kürti, L.; Xu, Q.-L. “Symmetry in Cascade Chirality-Transfer Processes: A Catalytic Atroposelective Direct Arylation Approach to BINOL Derivatives.” J. Am. Chem. Soc. 2016, 138, 5202–5205. Plewe, M. B. et al., “Azaindole Hydroxamic Acids are Potent HIV-1 Integrase Inhibitors.” J. Med. Chem. 2009, 52, 7211–7219。

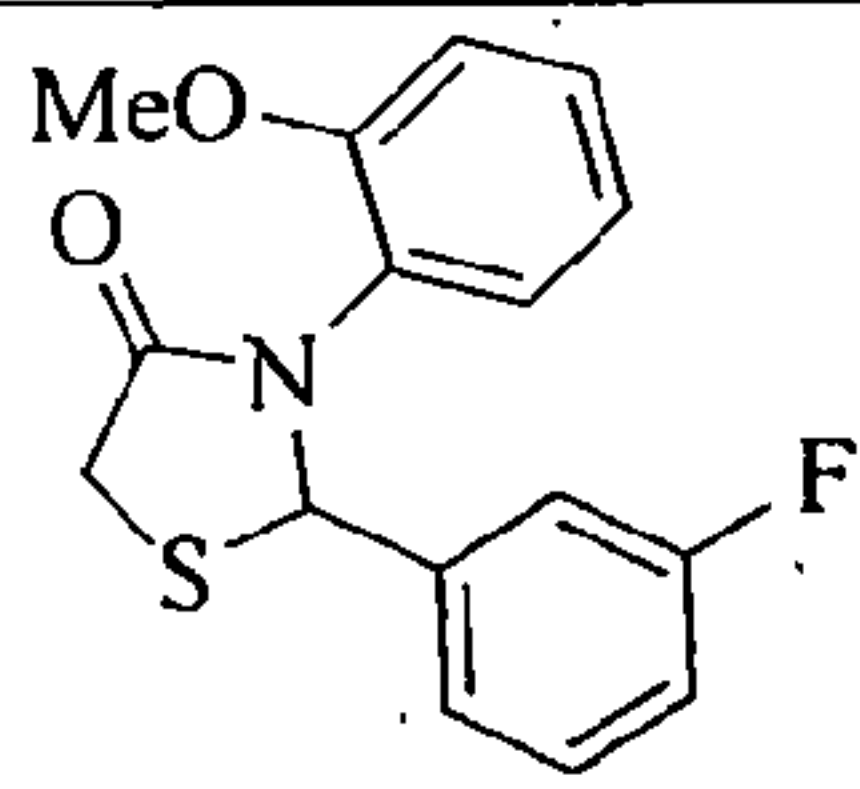
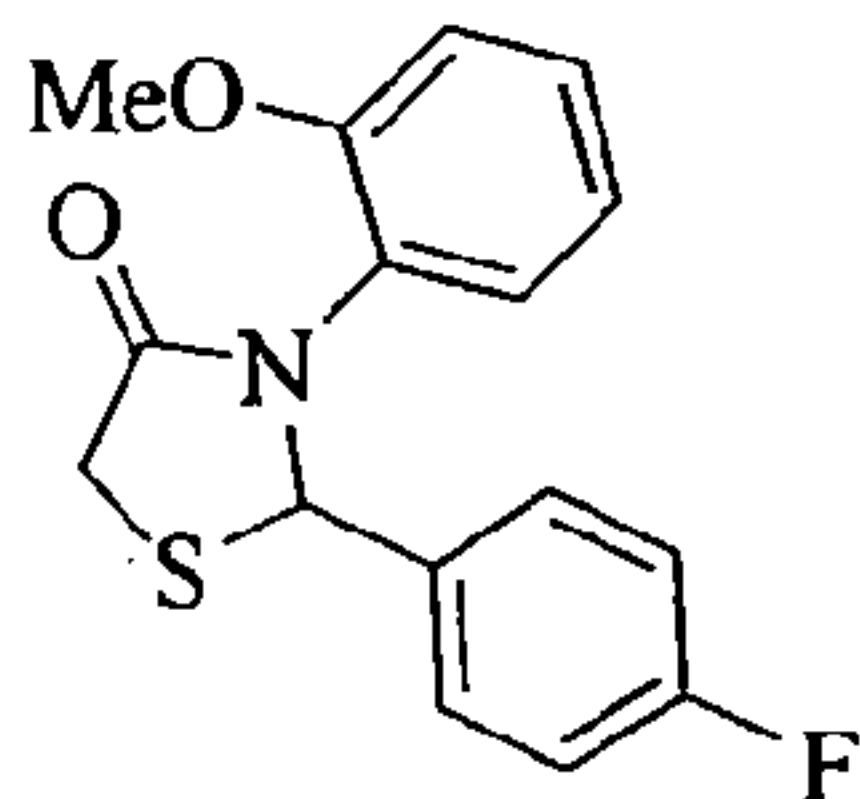
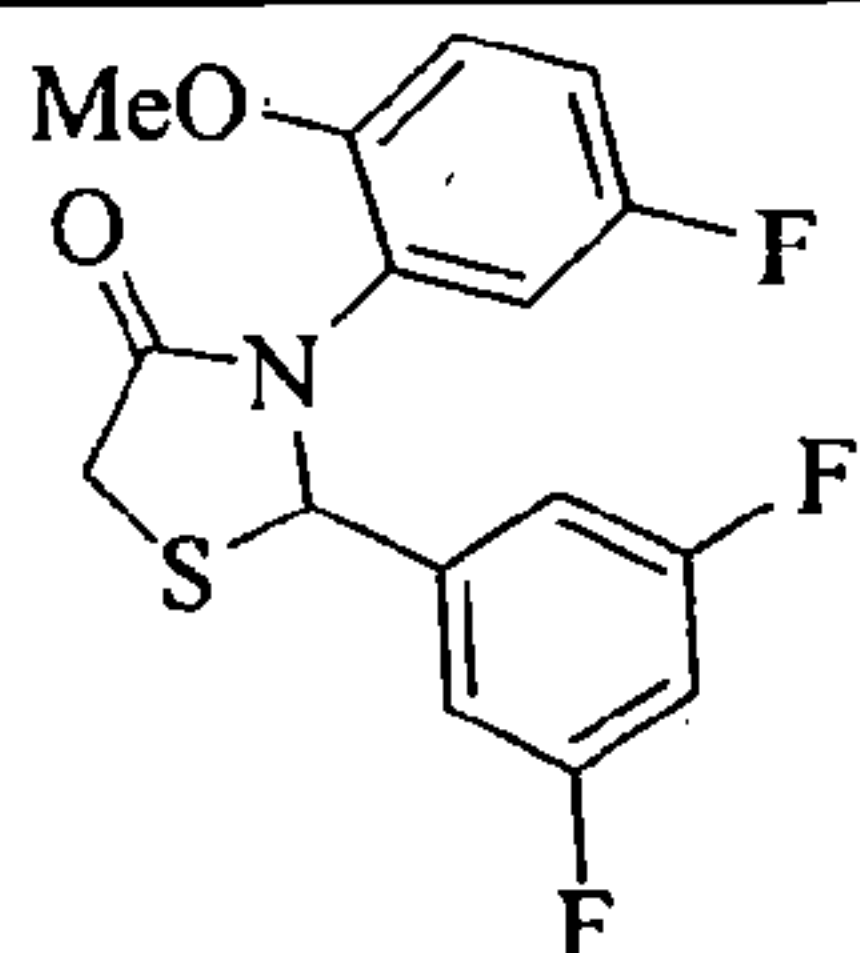
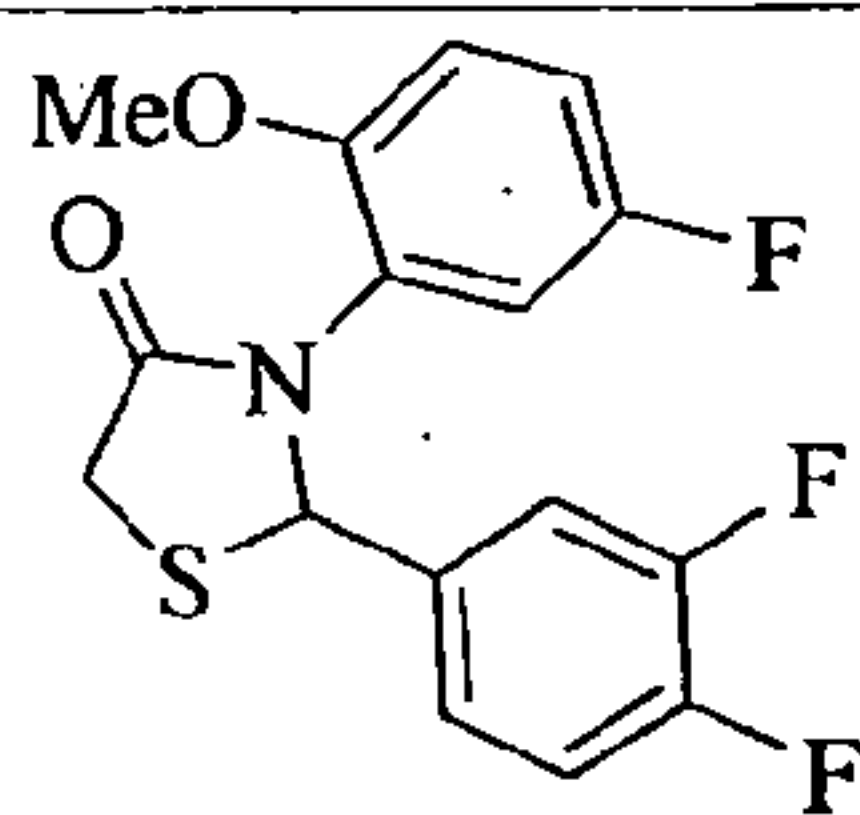
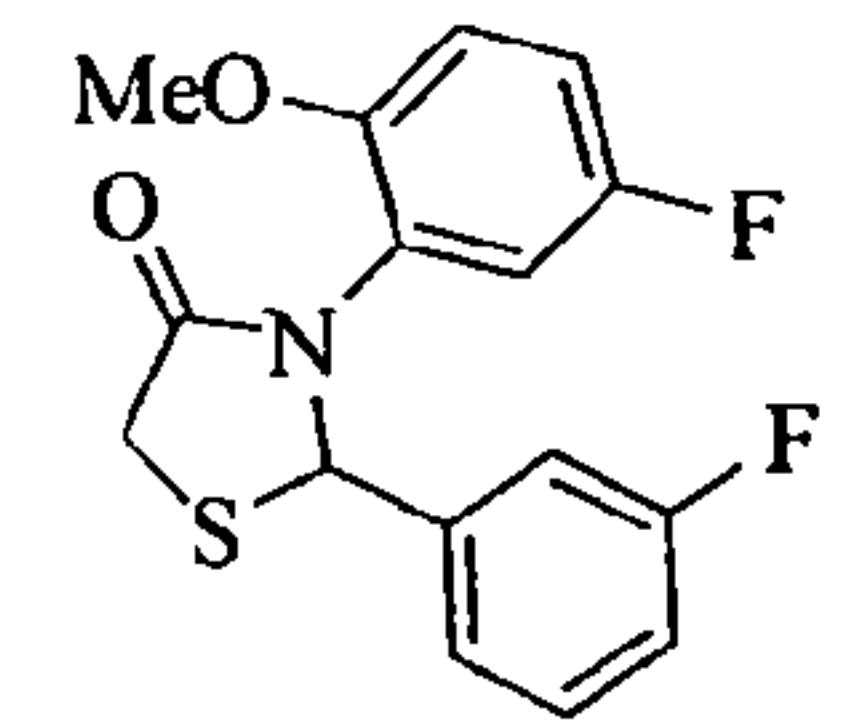
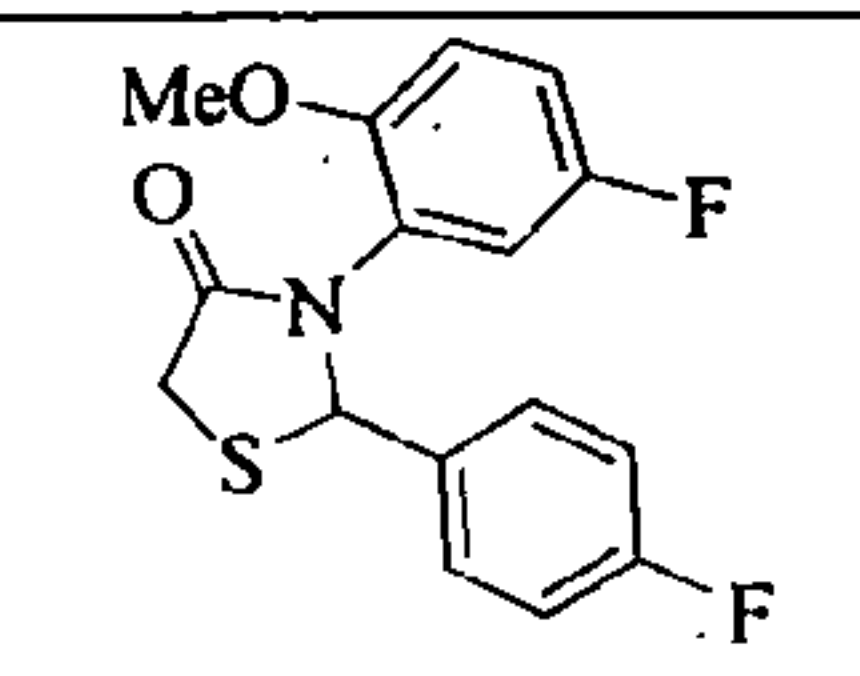
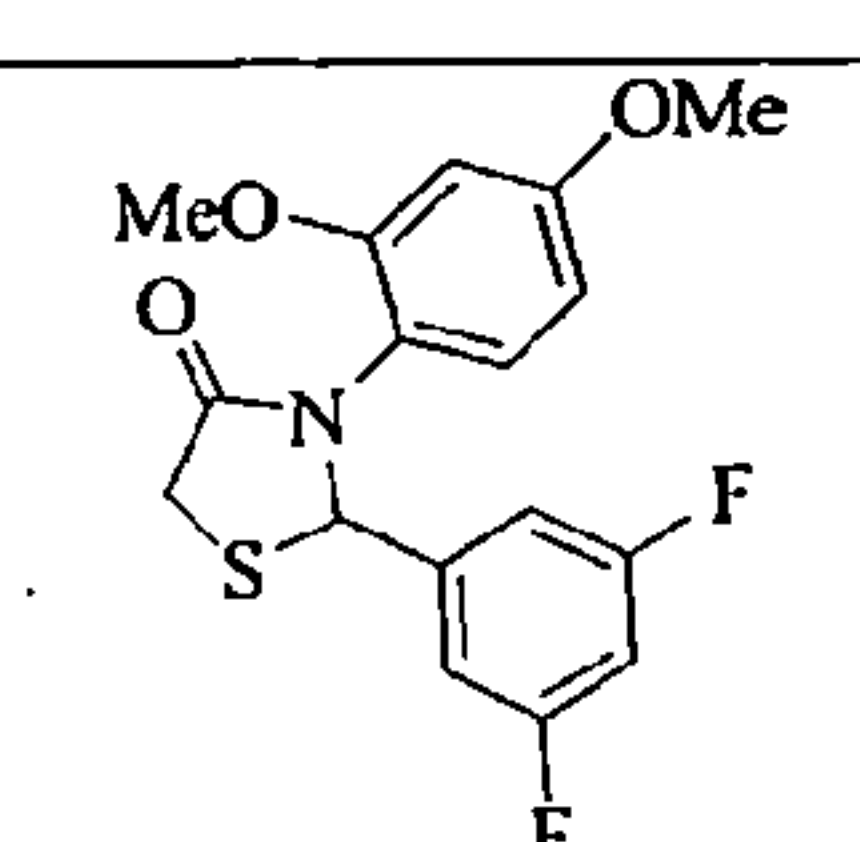
【0044】 所製備的式(I)化合物可以使用體外測定方法初步篩選，例如下文實施例488所描述之FLIPR[®]鈣離子測定法(calcium assay)，來篩選其在細胞中活化MOR的效價。接著使用體內測定法，例如下文實施例489描述之閃尾測試(tail-flick test assay)，評估其在哺乳類動物中調節細胞間的鴉片受體構造的藥效。式(I)化合物可以與MOR拮抗劑，例如納洛酮(naloxone)、納曲酮(naltrexone)、samidorphan、cyprodime、clocinnamox、 β -FNA、naloxonazine或納美芬(nalmefene))共同施用(co-administered)於動物體內，然後評估其止痛效果。基於結果，可以判定適當的劑量範圍以及給予途徑。

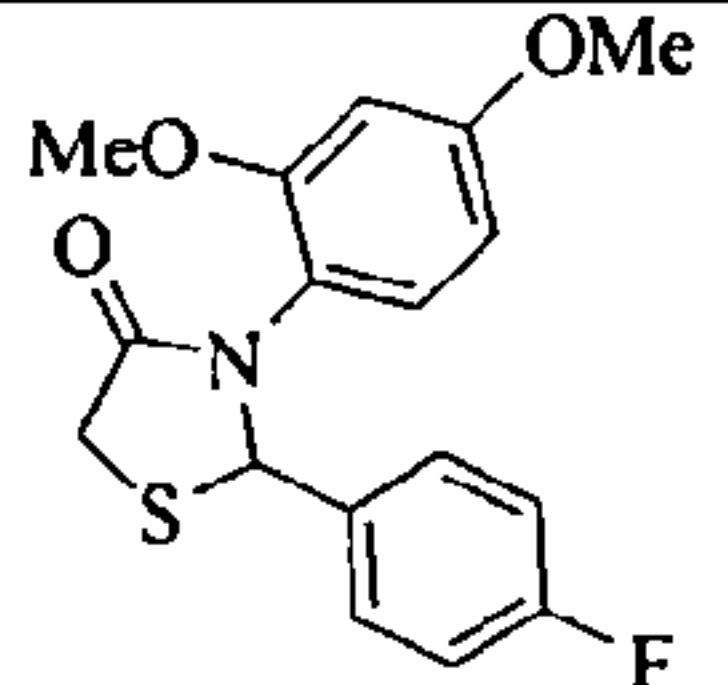
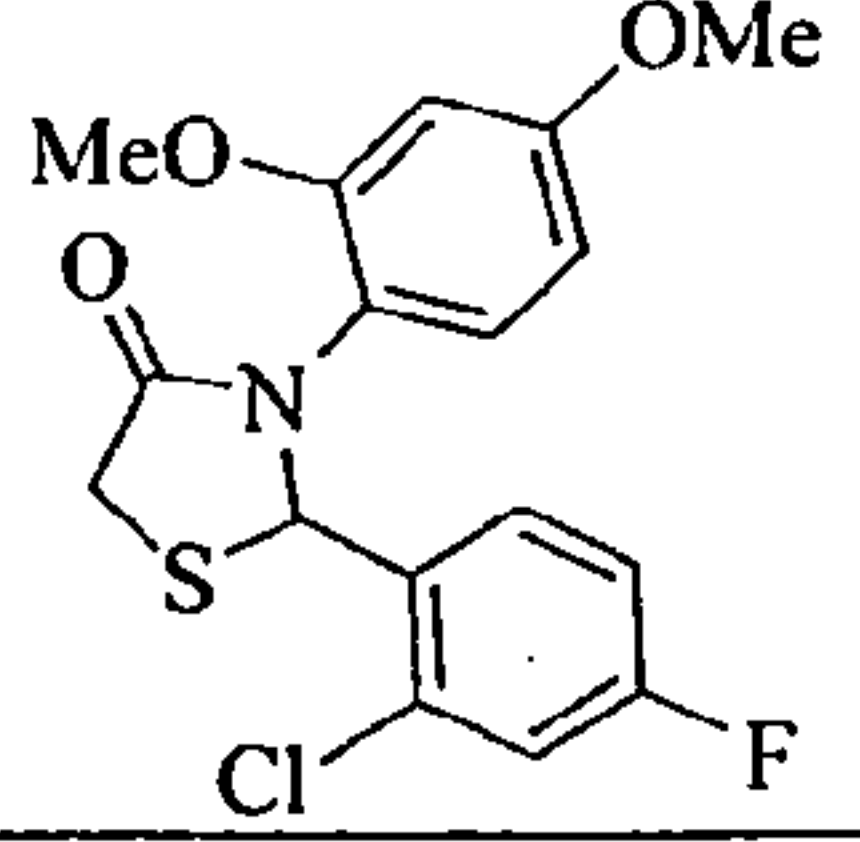
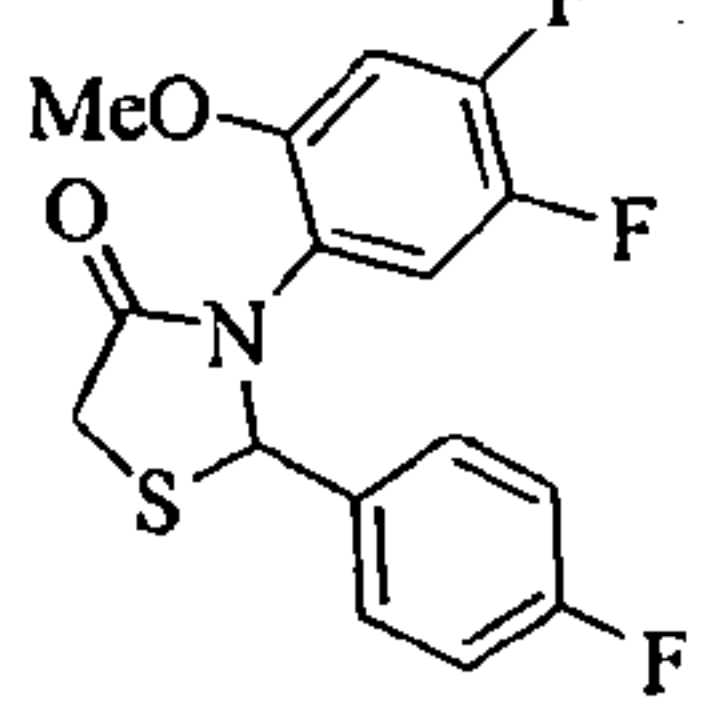
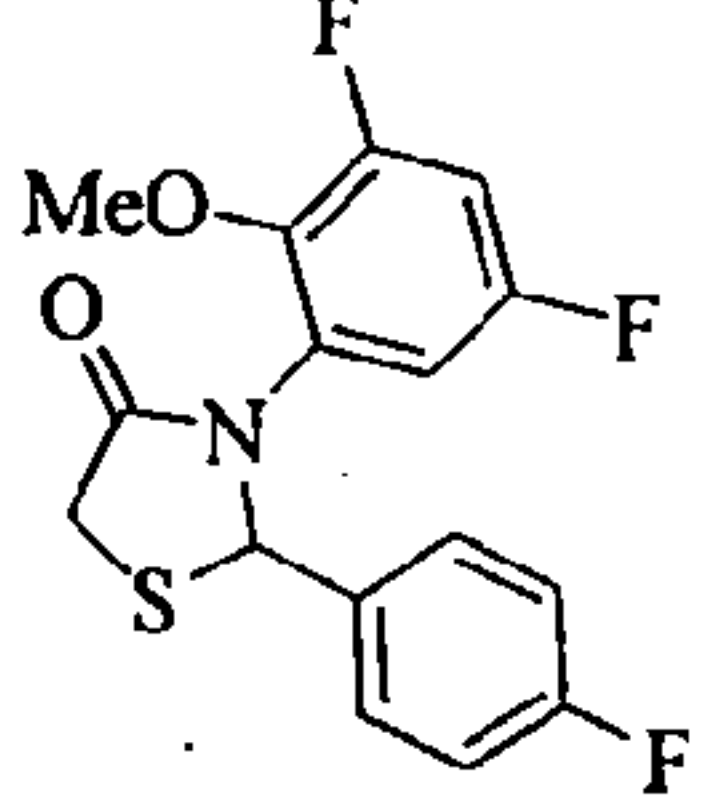
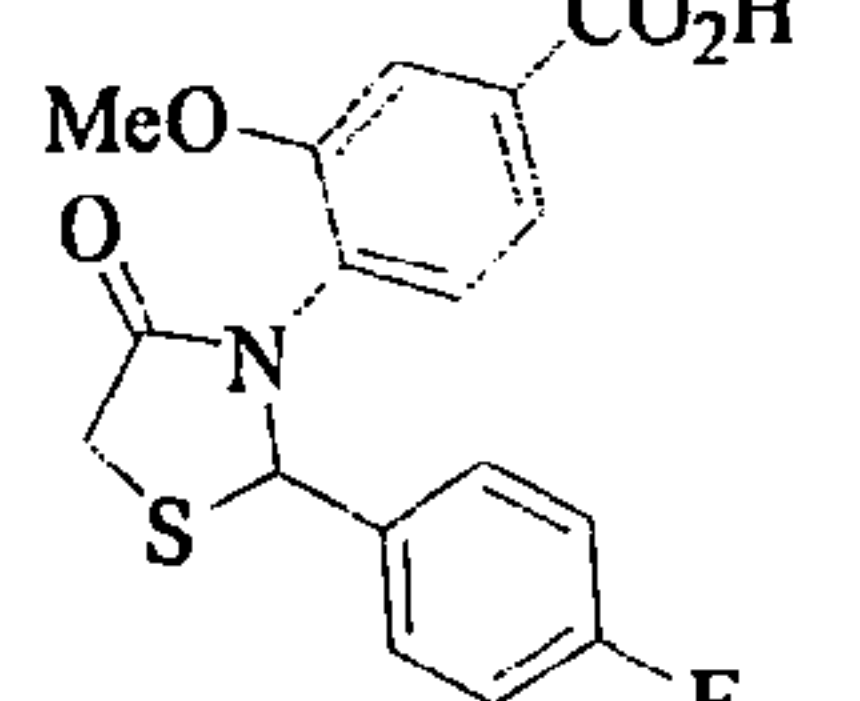
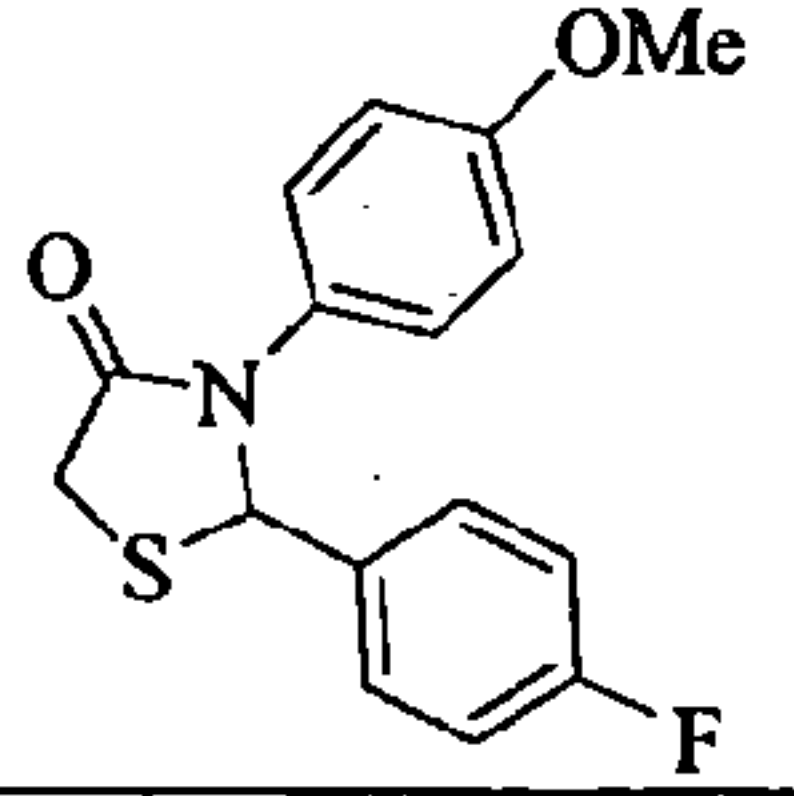
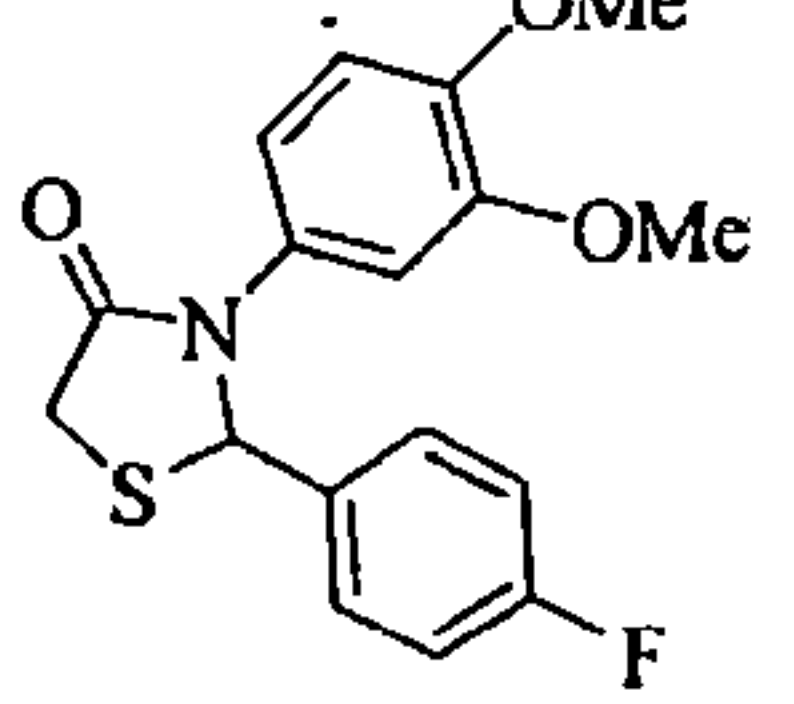
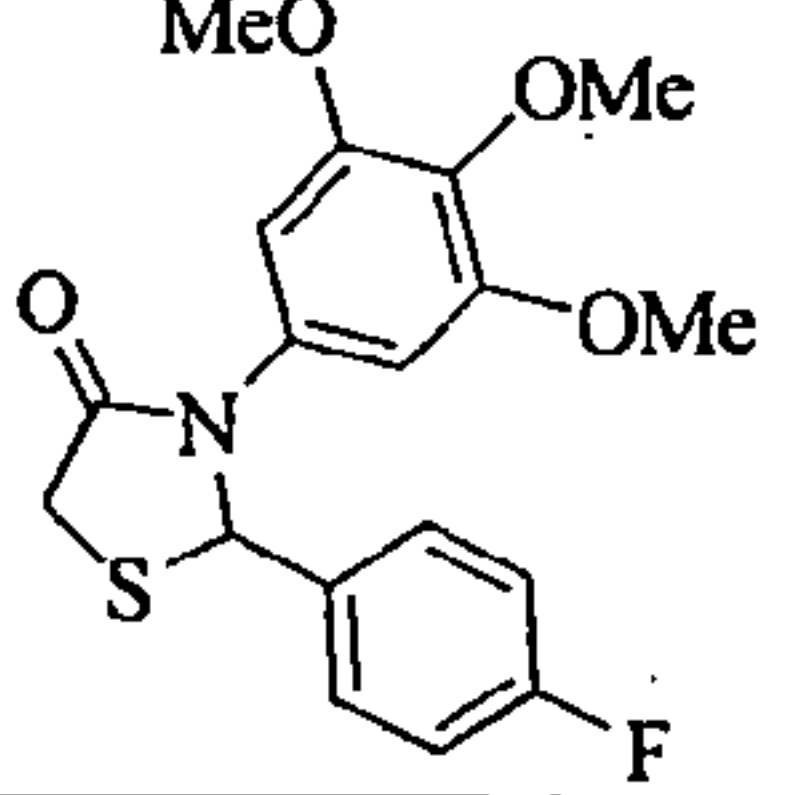
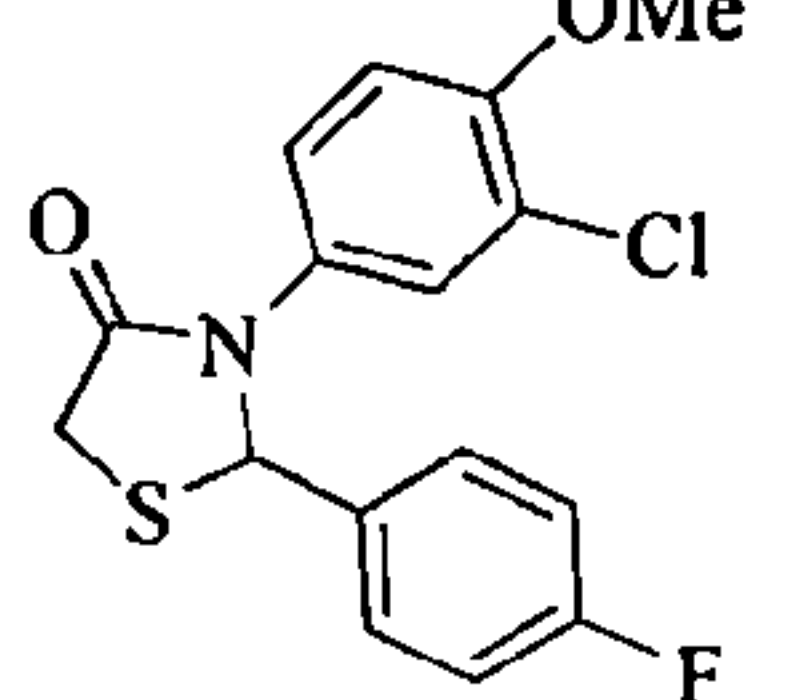
【0045】 即便未進一步詳細描述，相信本領域技術人員可基於以上描述最大程度地利用本發明。因此，以下的具體實施例應被解釋為僅僅是說明性的，而不以任何方式限制本公開的其餘部分，本文引用的所有出版物均併入本發明以供參考。

【0046】 下表1顯示式(I)之486個示例性化合物的結構和命名。製備這些化合物的方法，以及由此製備的化合物的分析數據闡述於以下實施例1-486。測試這些化合物的步驟描述於下文實施例488和489。

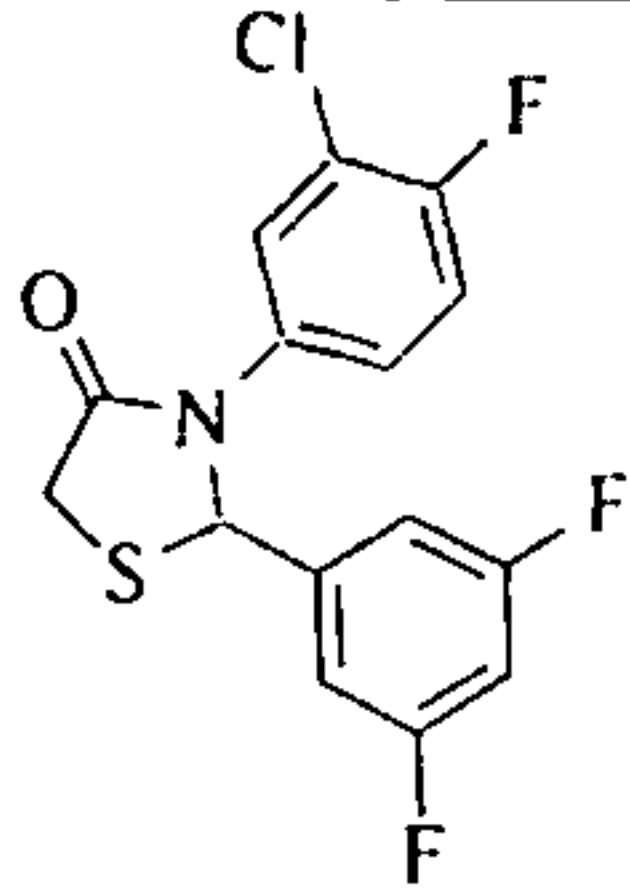
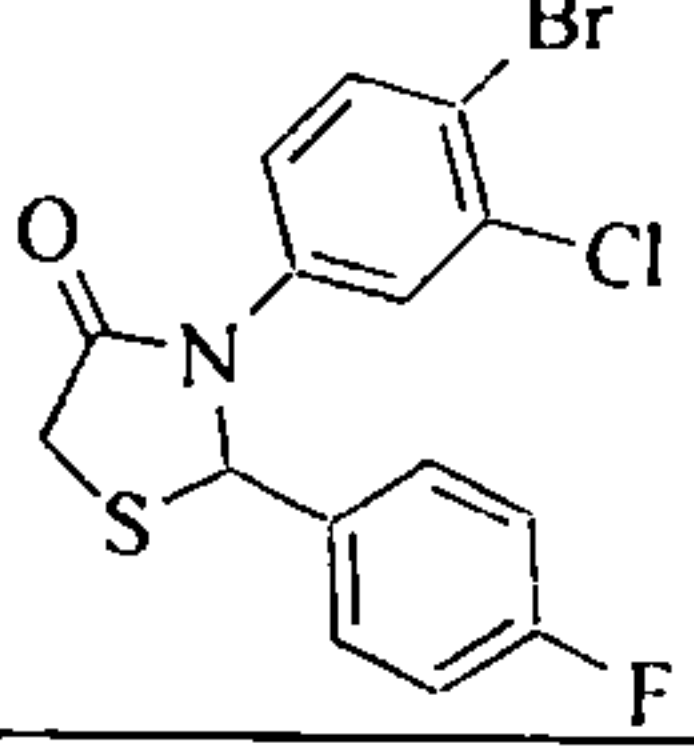
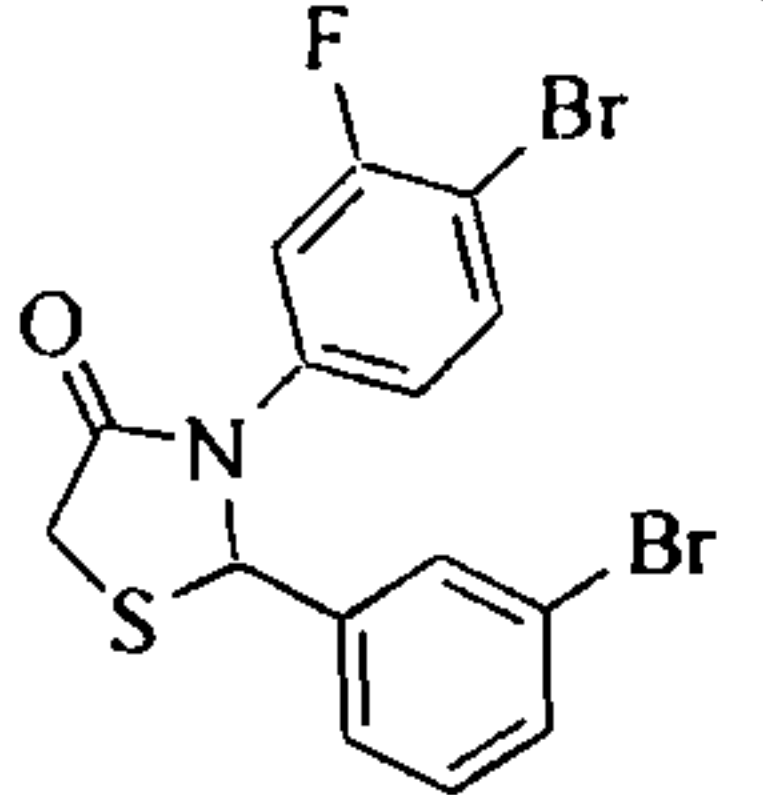
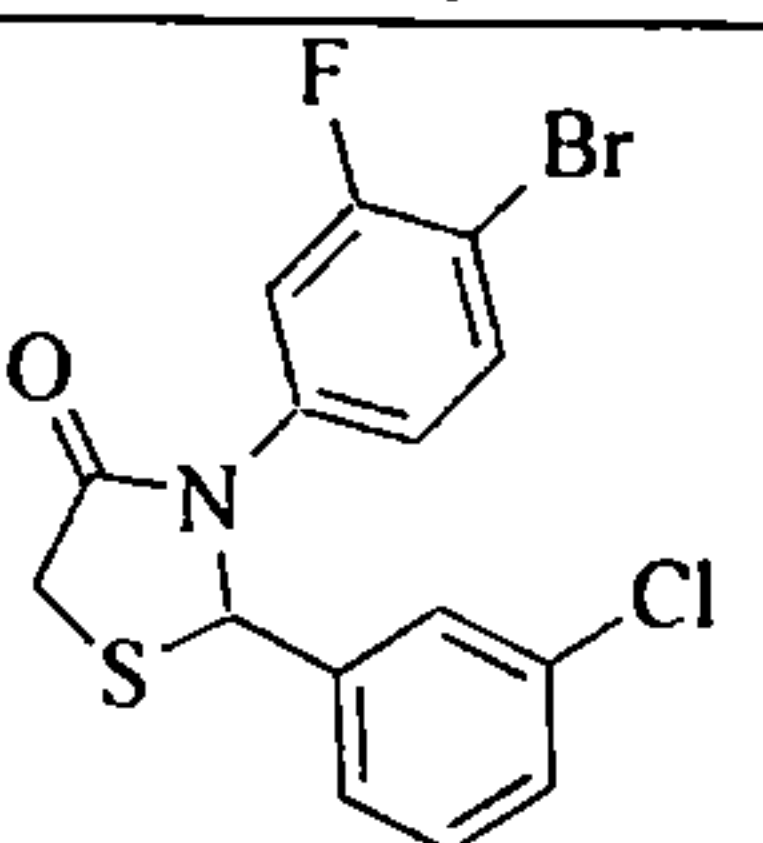
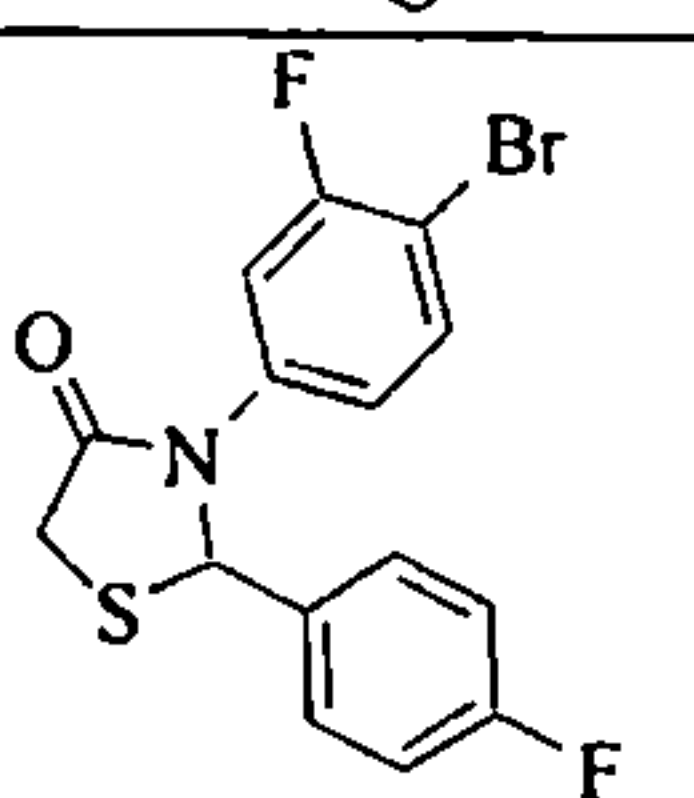
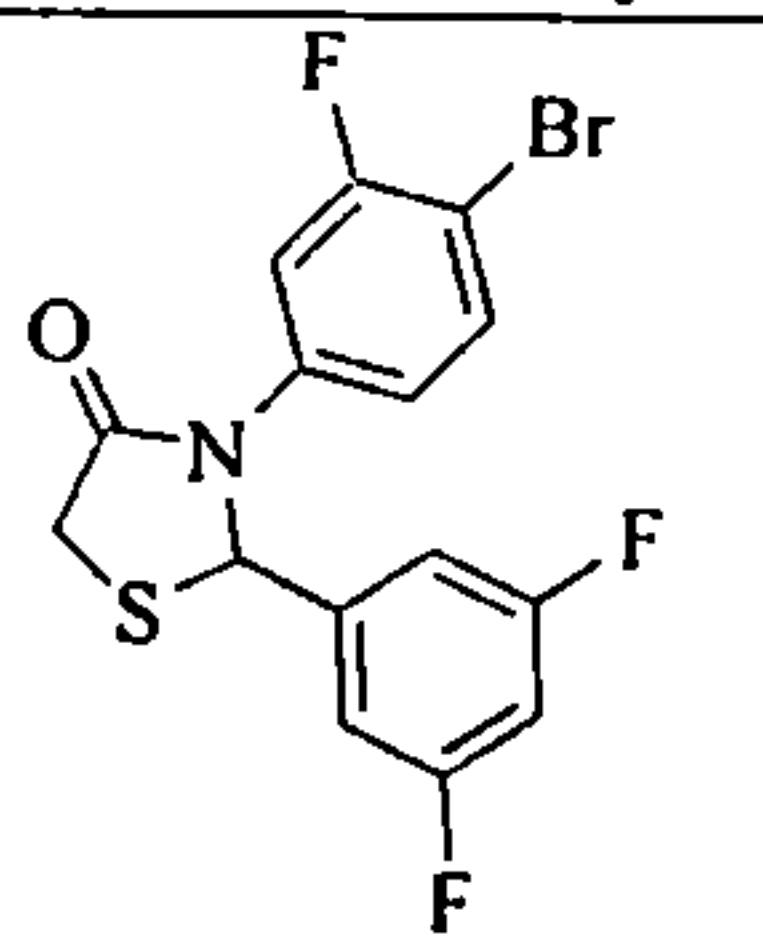
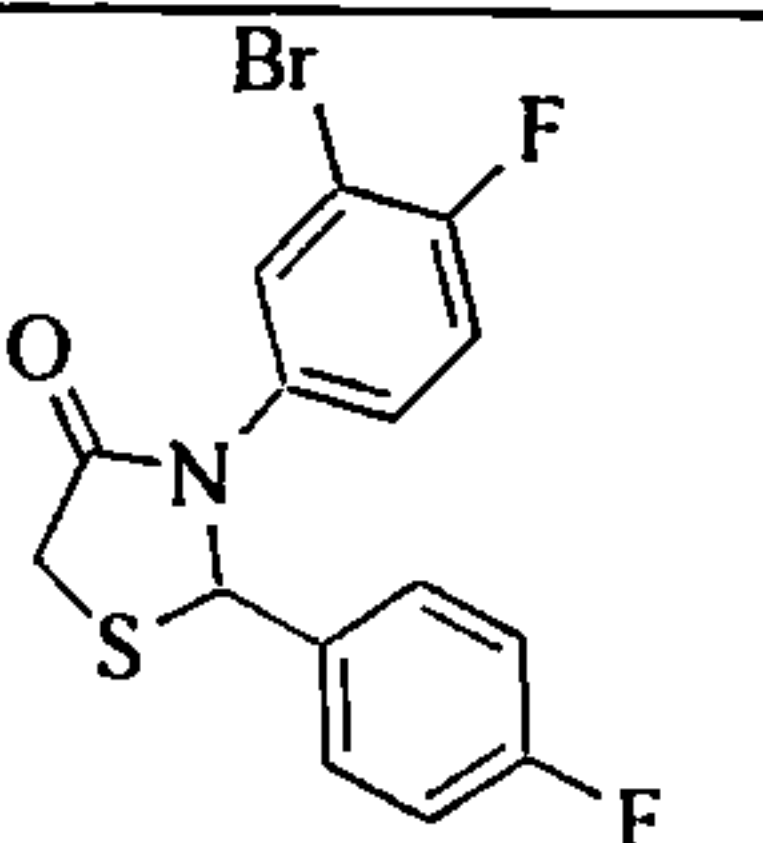
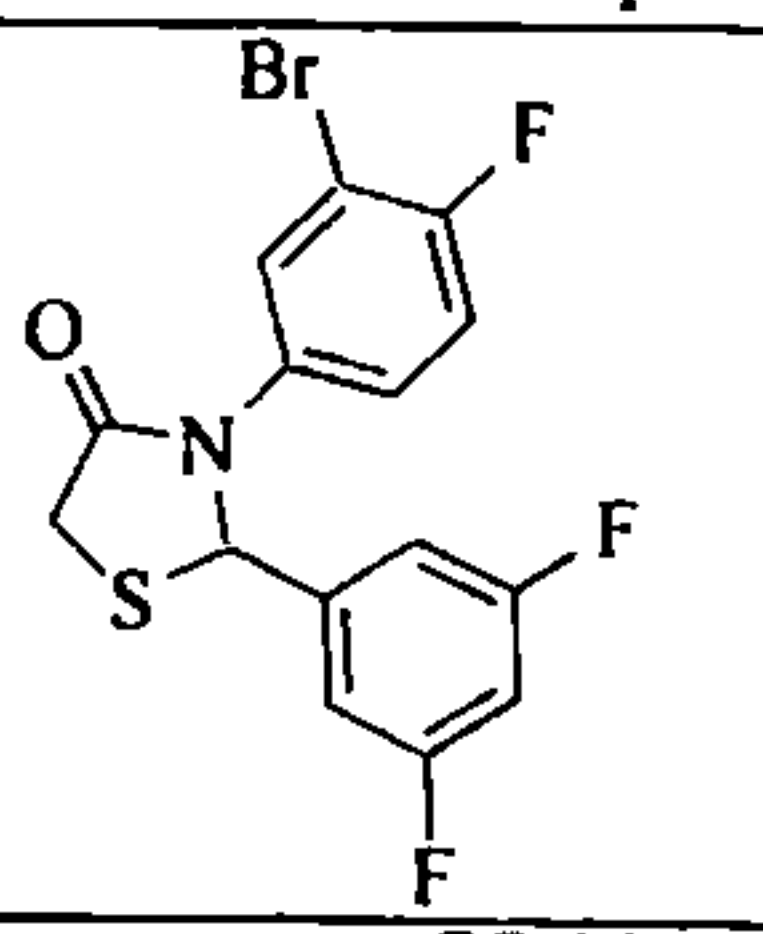
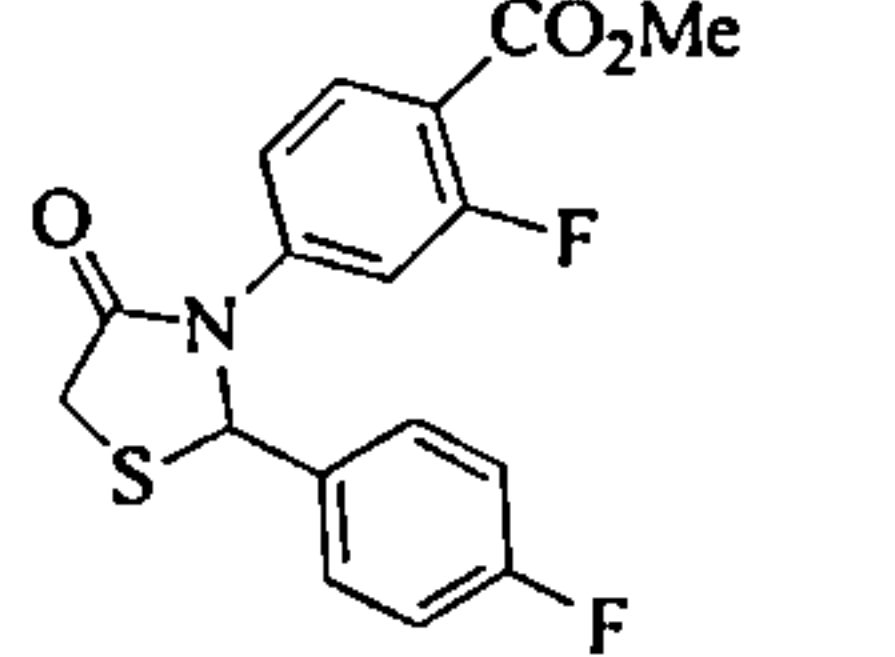
【0047】 當與MOR拮抗劑合併時，發現所有486種化合物可將MOR活化至各種程度，如下表的EC₅₀和AUC值所表示。-：沒有測；TBD：待確定。

【0048】 表1. 示例性化合物及其活性

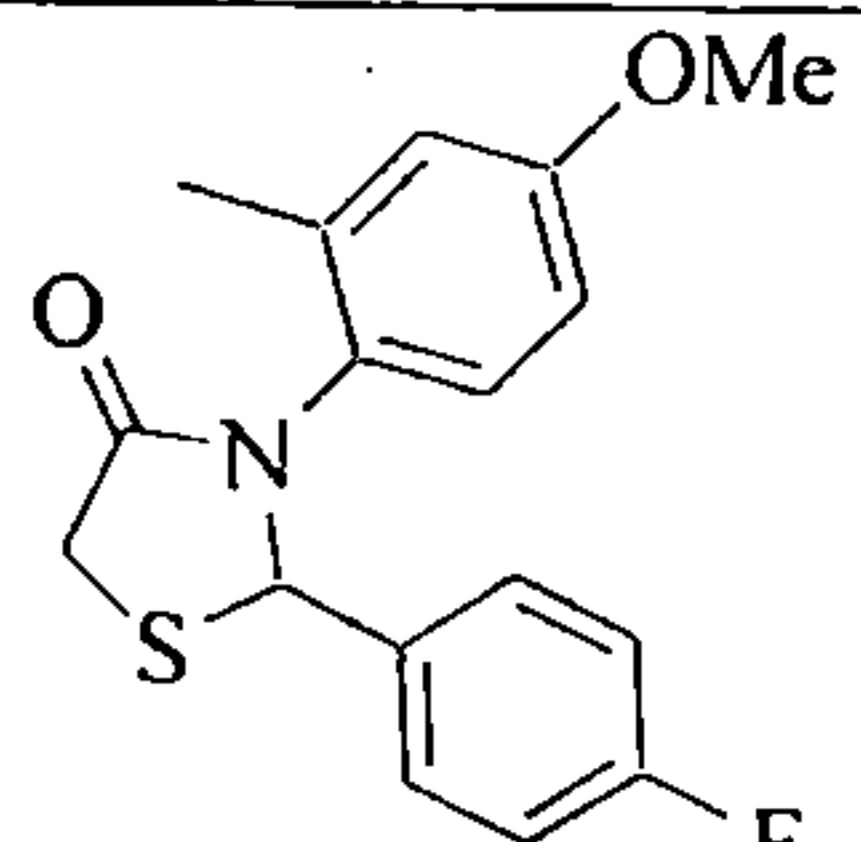
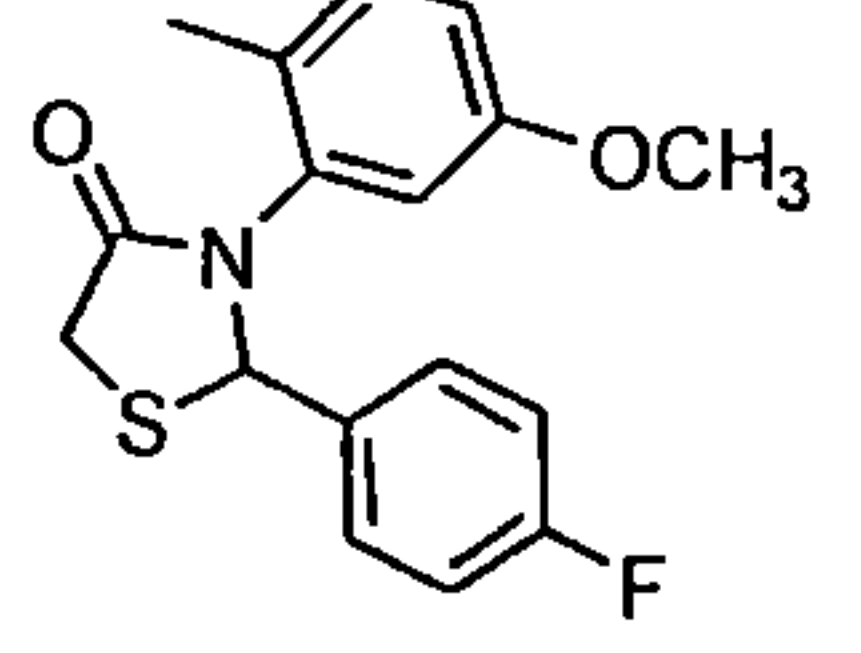
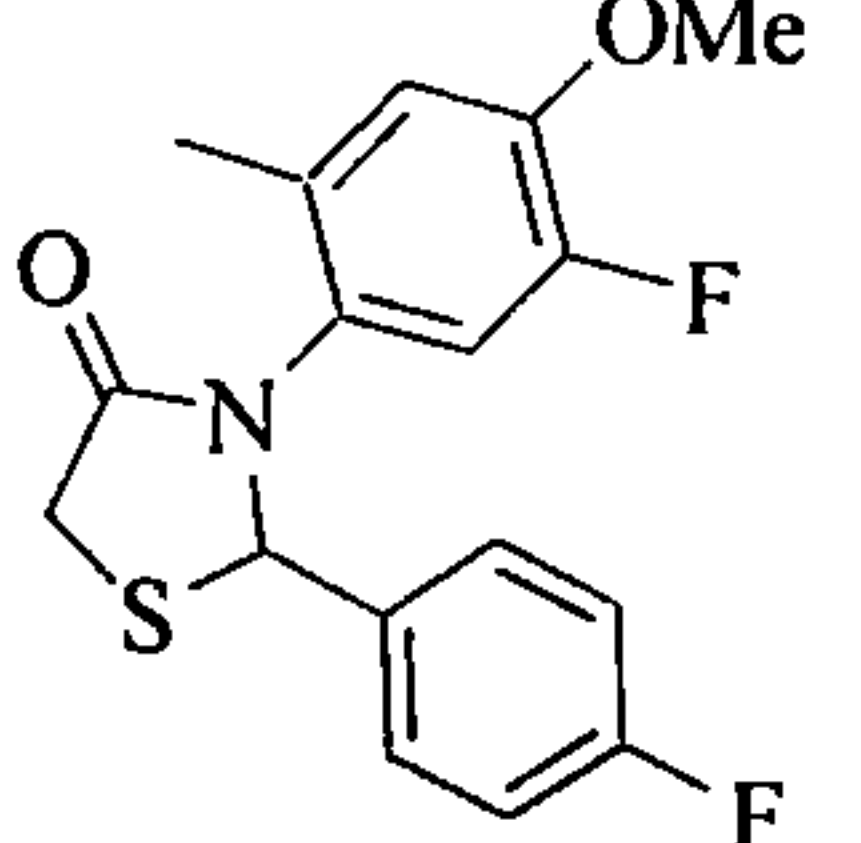
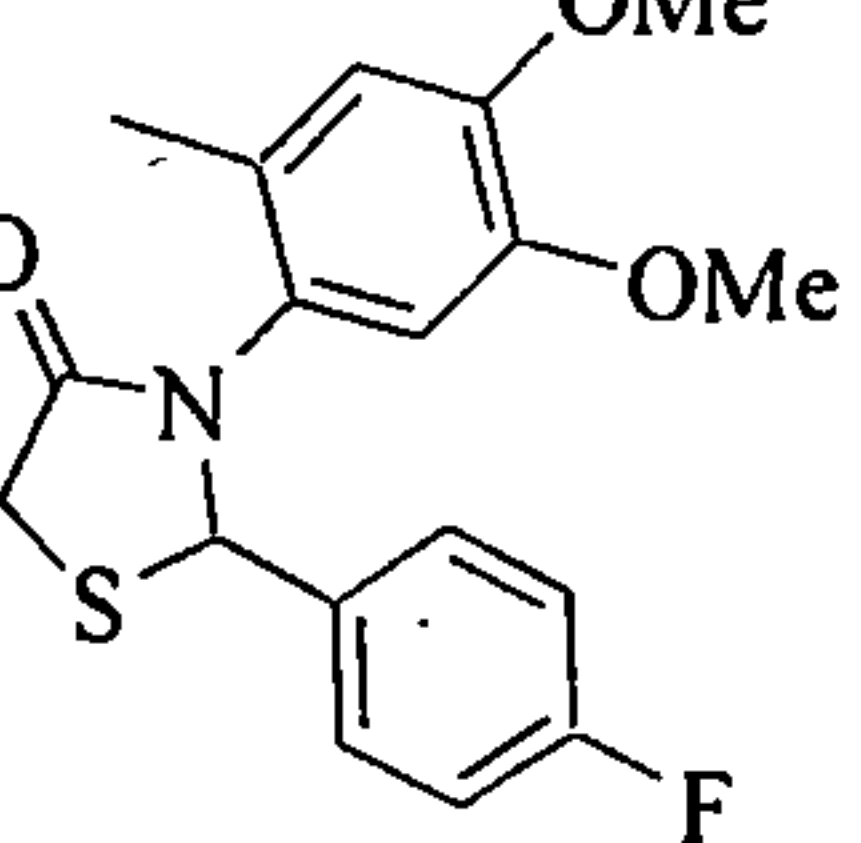
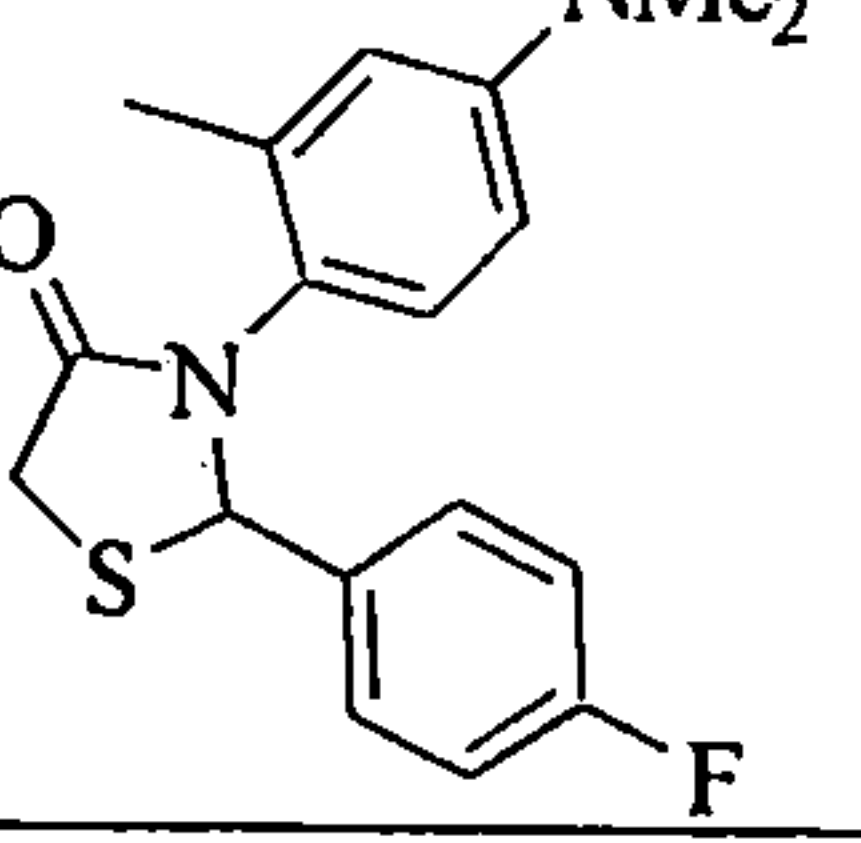
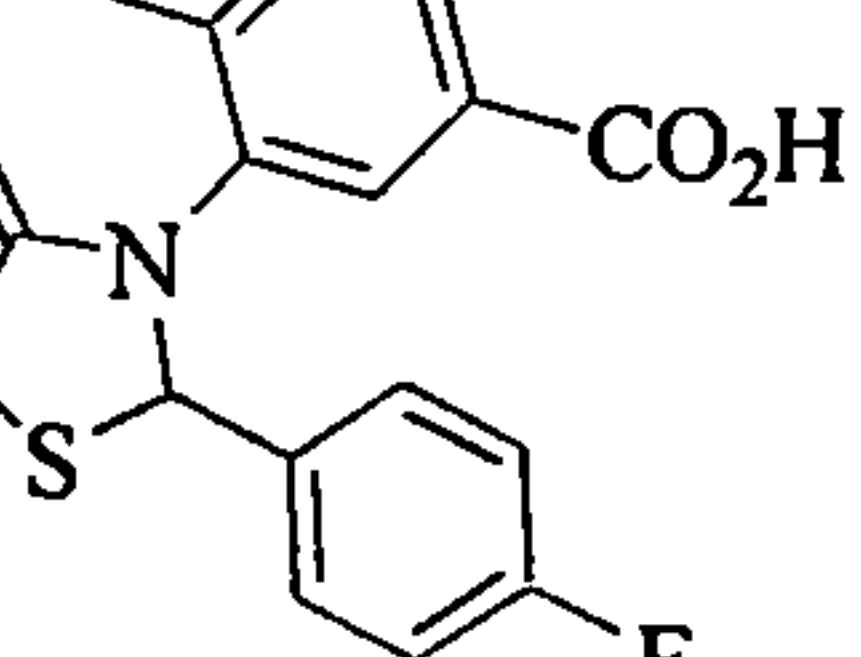
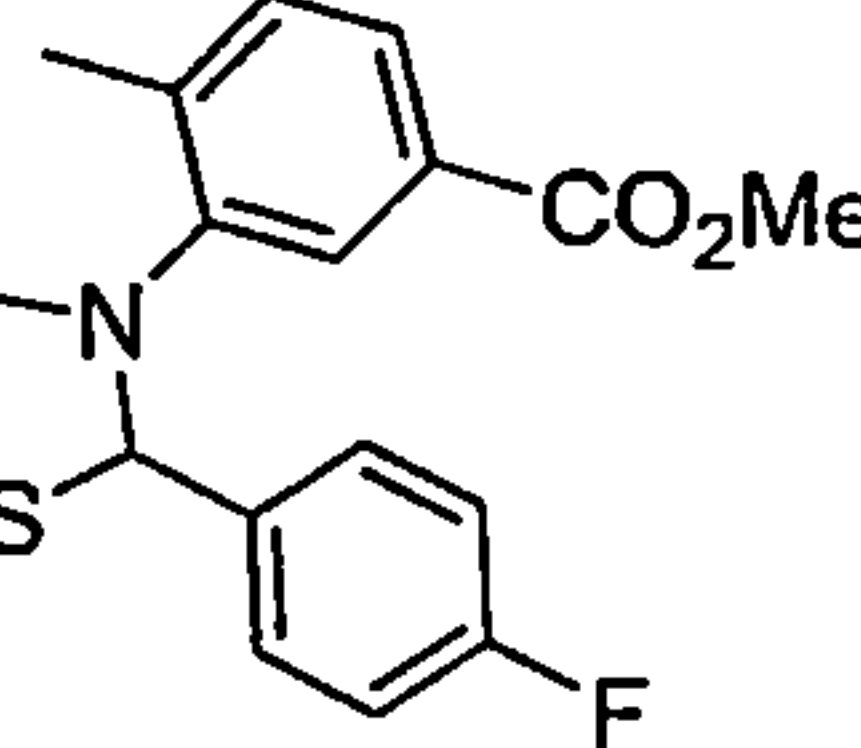
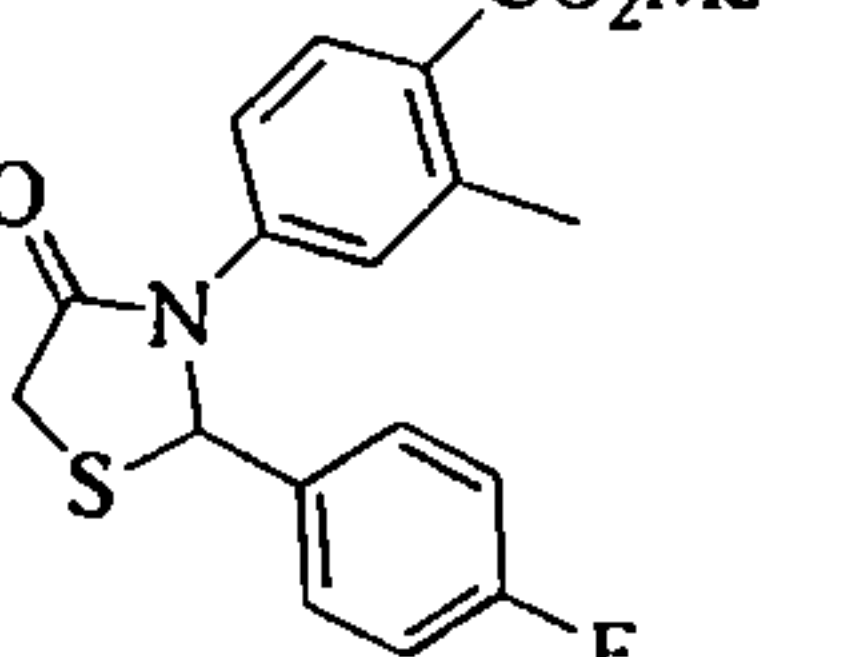
編號	結構	命名	FLIPR Ca ²⁺ EC ₅₀ (μM)	AUC
1		2-(3-氟苯基)-3-(2-甲氧基苯基)噻唑烷-4-酮	12.4	4897
2		2-(4-氟苯基)-3-(2-甲氧基苯基)噻唑烷-4-酮	19.0	10472
3		2-(3,5-二氟苯基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
4		2-(3,4-二氟苯基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯基)噻唑烷-4-酮	3.3	8199
5		3-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(3-氟苯基)噻唑烷-4-酮	5.2	14312
6		3-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮	3.9	9196
7		2-(3,5-二氟苯基)-3-(2,4-二甲氧基苯基)噻唑烷-4-酮	—	—

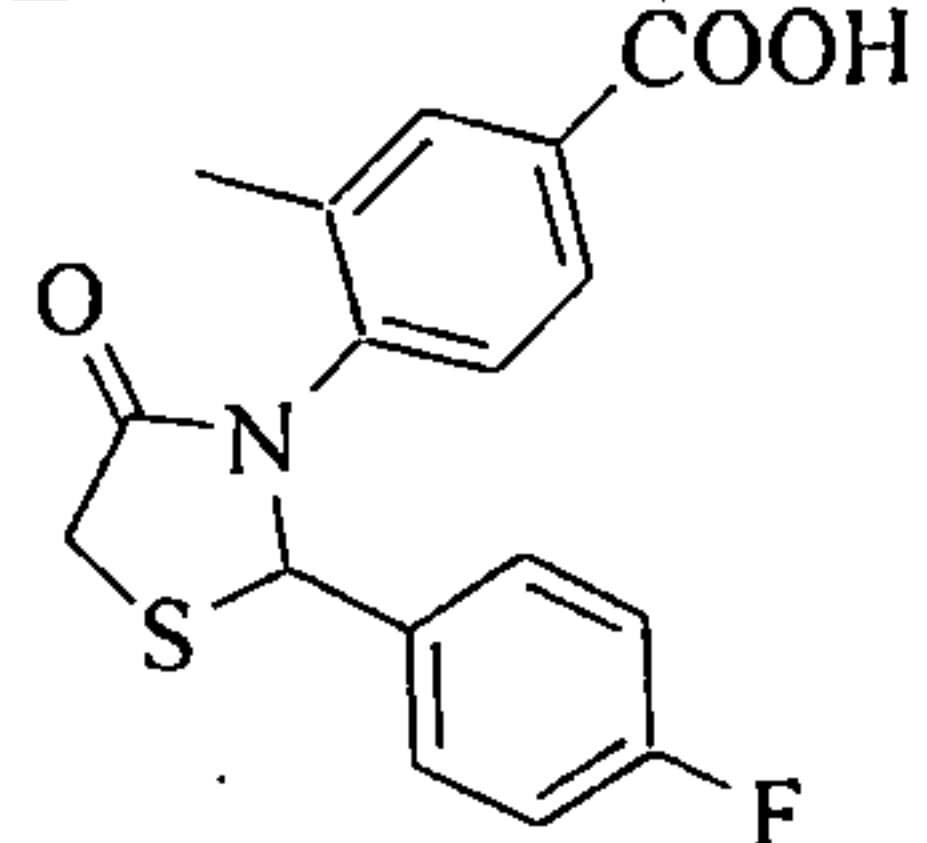
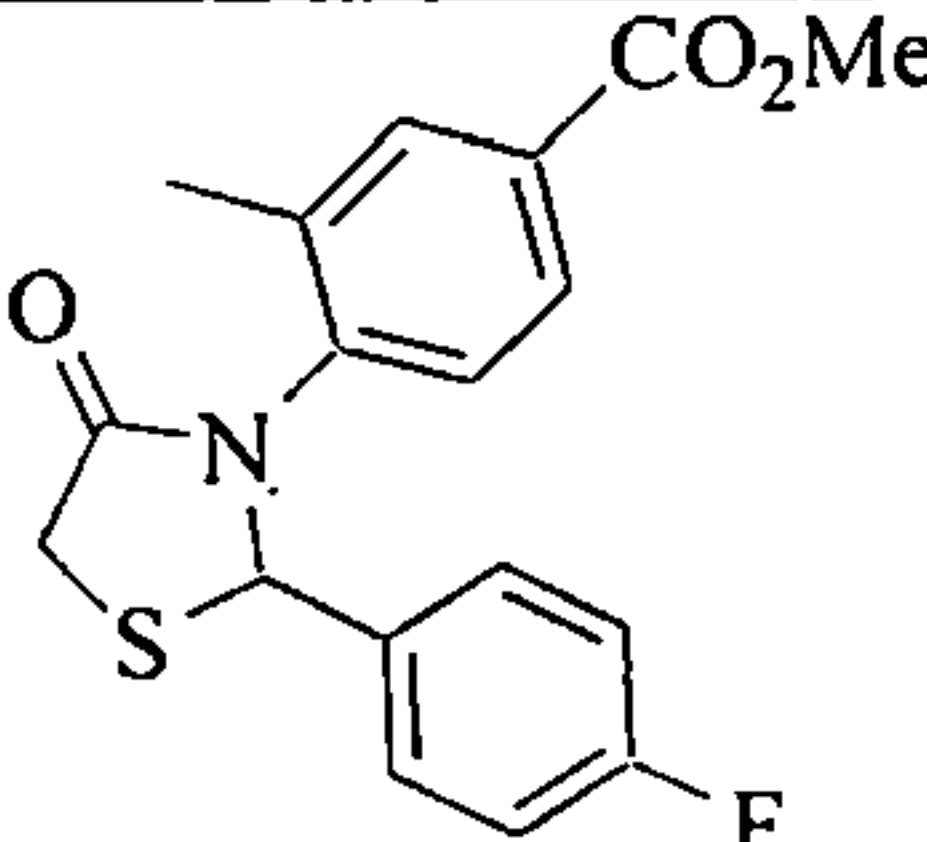
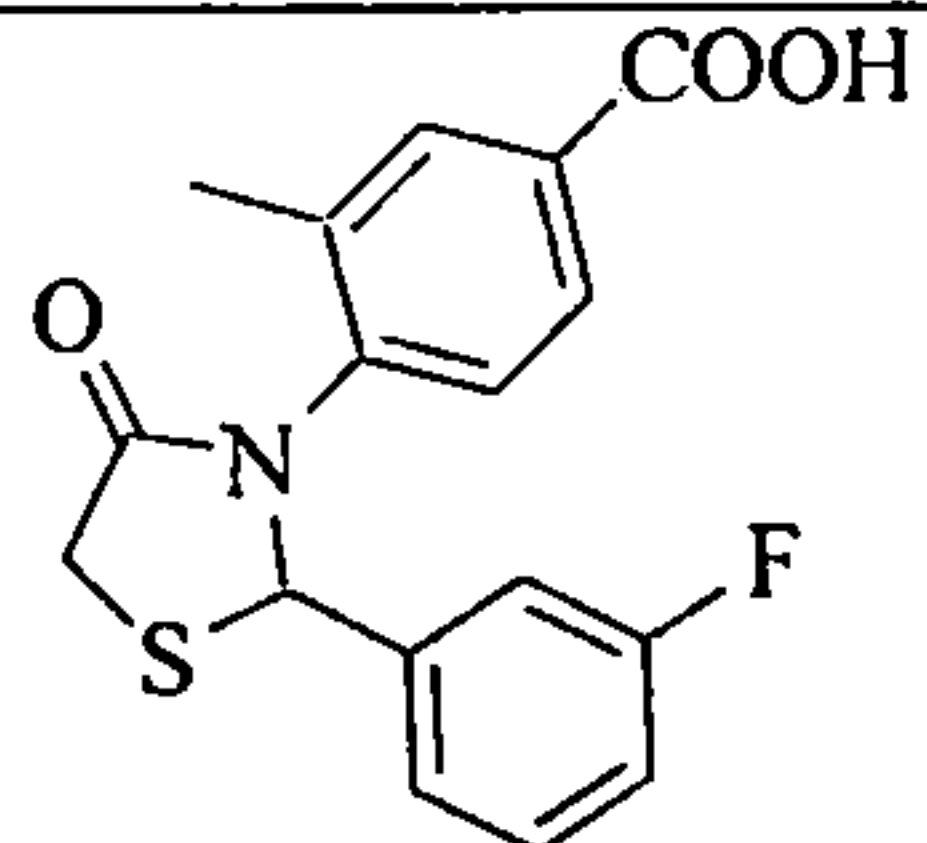
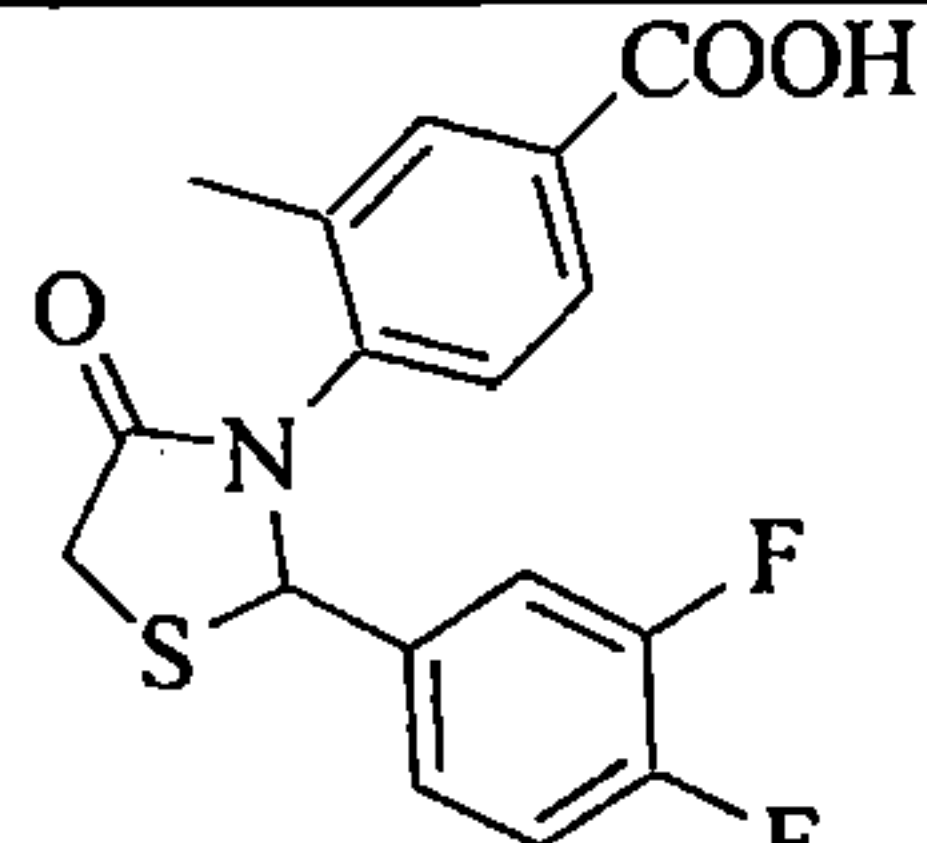
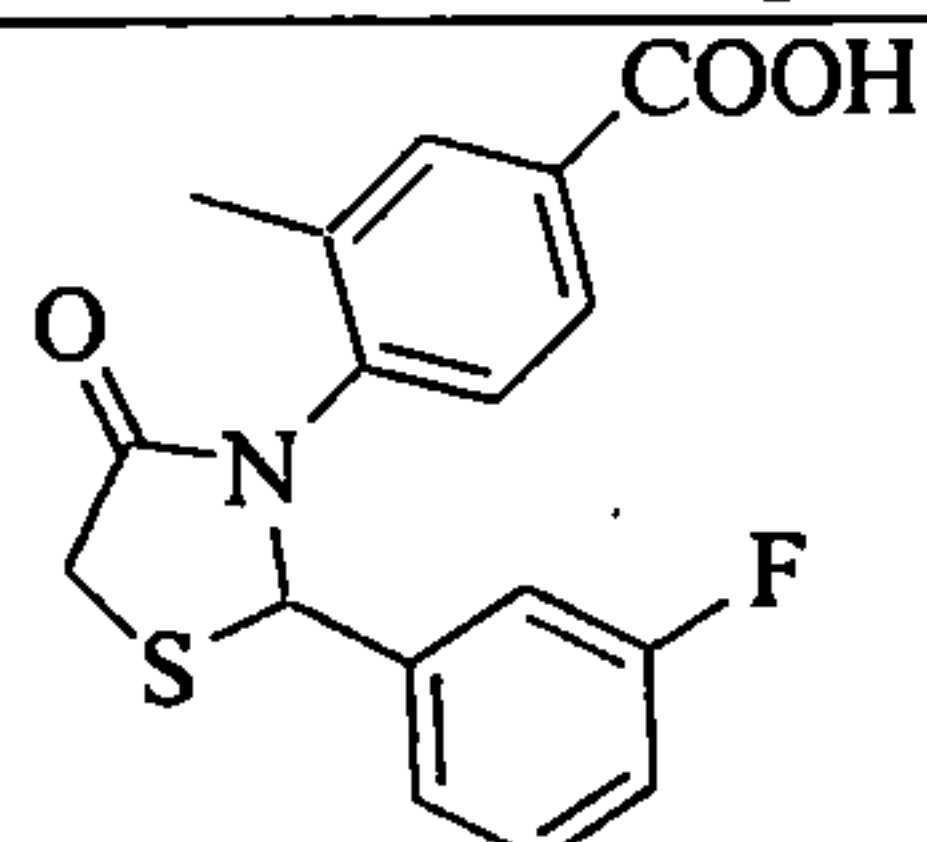
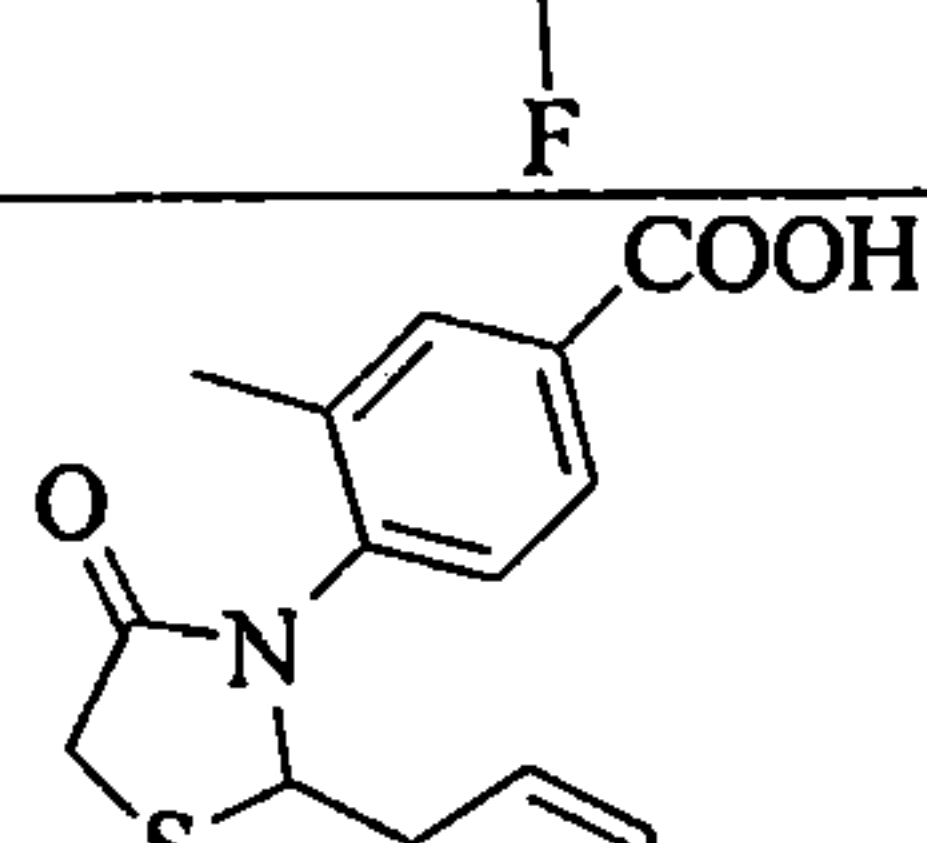
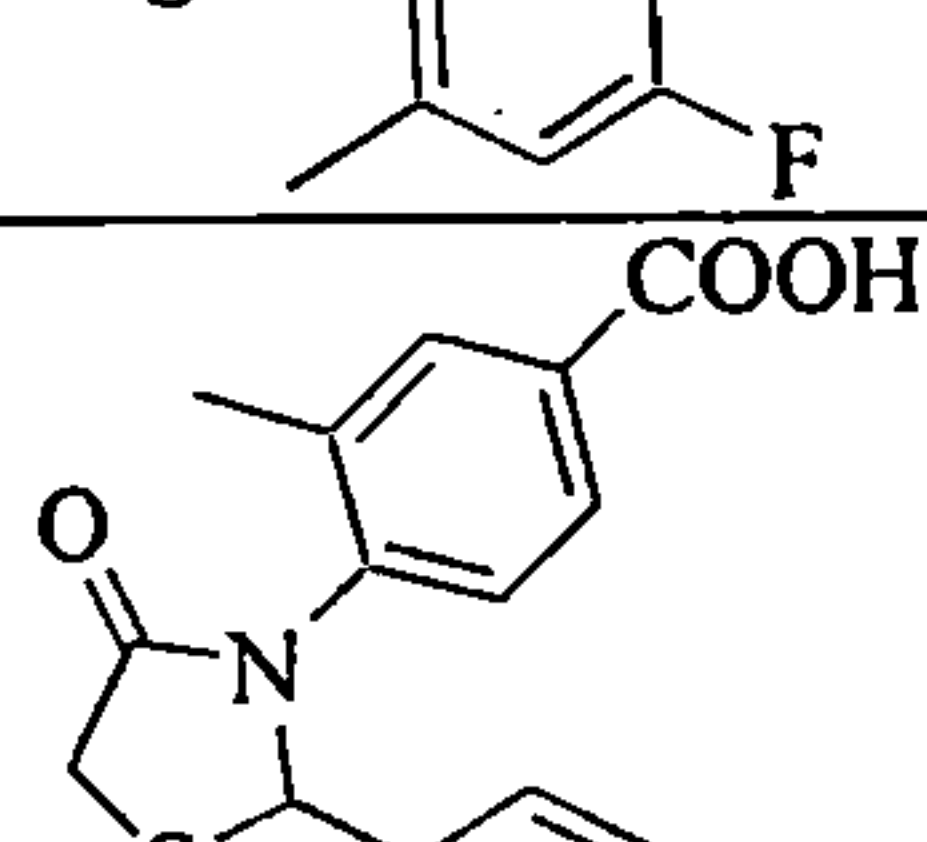
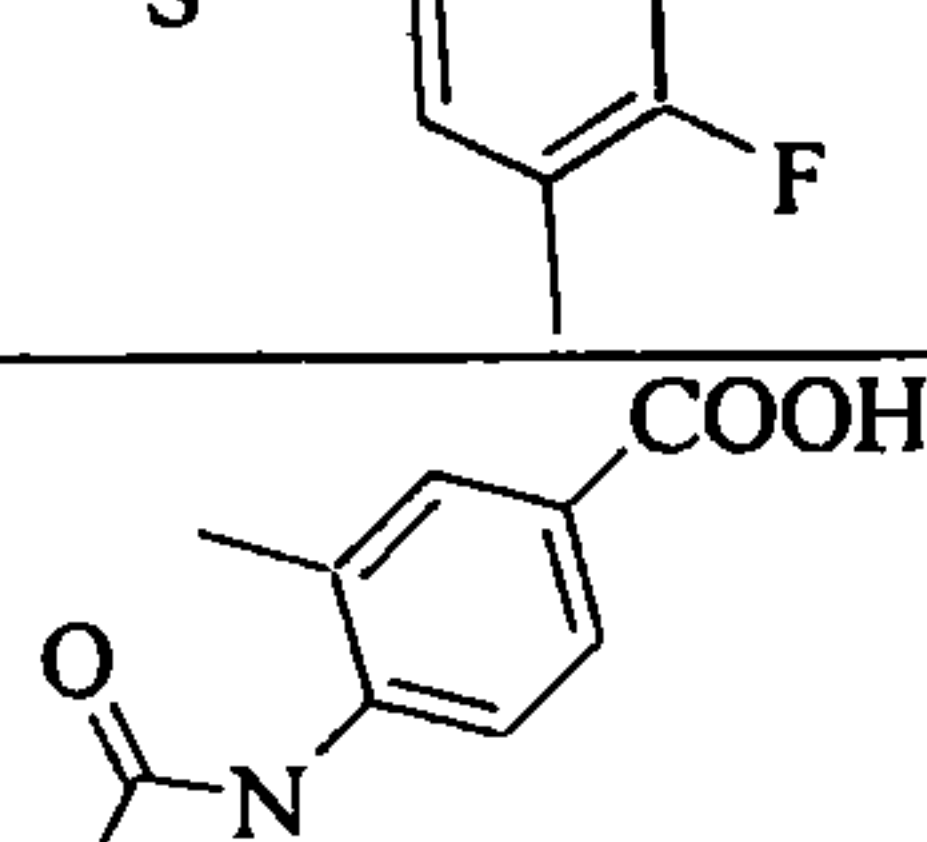
8		3-(2,4-二甲氧基苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮	0.3	3020
9		2-(2-氯-4-氟苯基)-3-(2,4-二甲氧基苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
10		3-(4,5-二氟-2-甲氧基苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮	2.0	6152
11		3-(3,5-二氟-2-甲氧基苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮	1.6	5451
12		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲氧基-苯甲酸	10.6	12252
14		2-(4-氟苯基)-3-(4-甲氧基苯基)噻唑烷-4-酮	3.9	5051
15		3-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮	10.0	10260
16		2-(4-氟苯基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻唑烷-4-酮	8.3	10655
17		3-(3-氯-4-甲氧基苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮	—	—

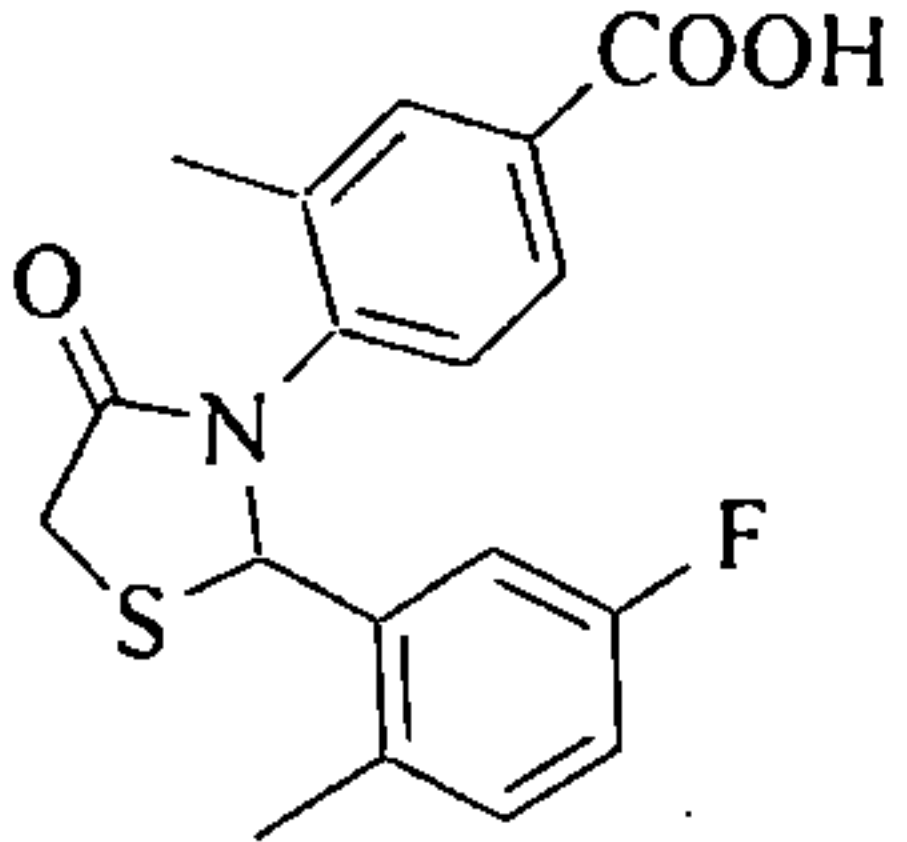
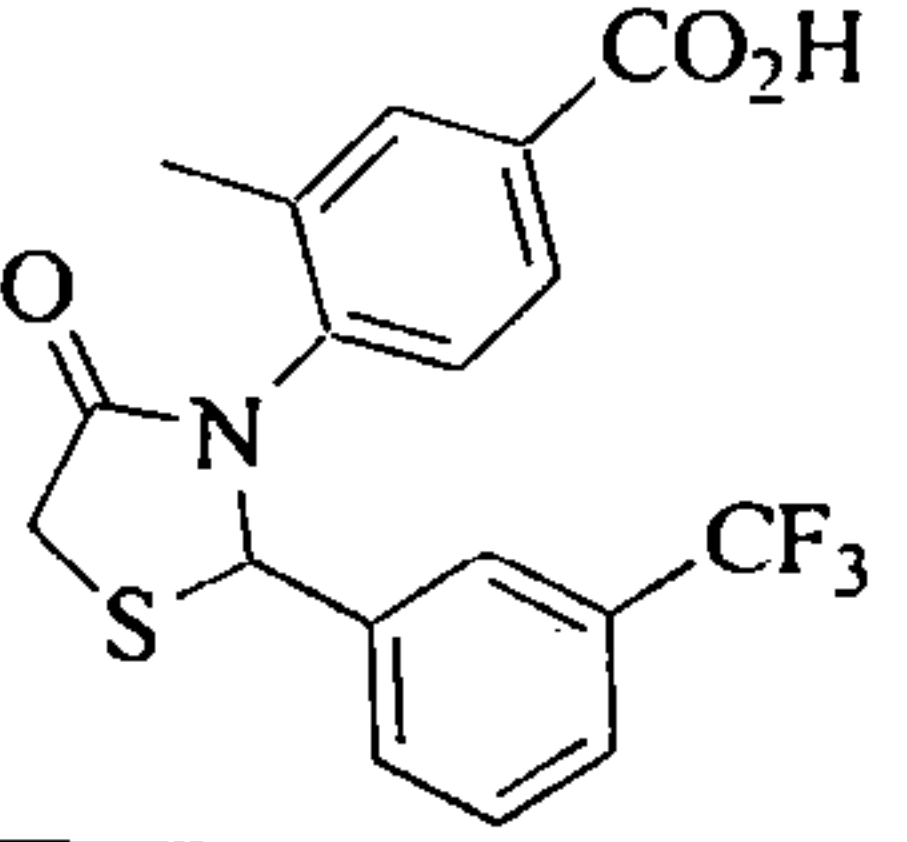
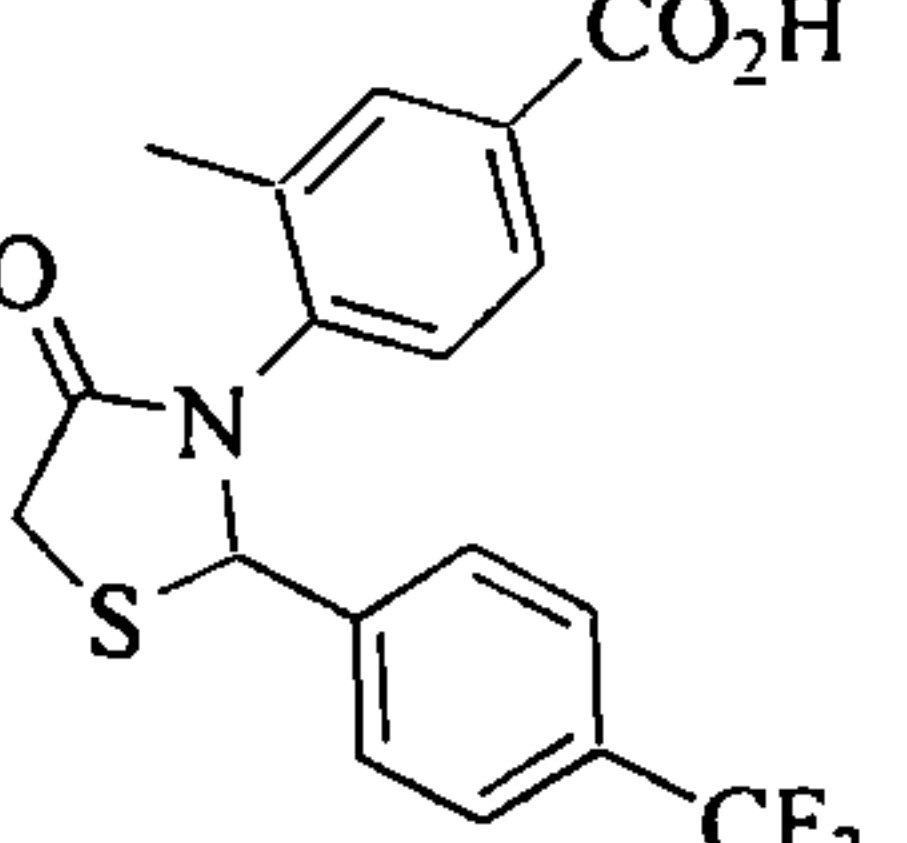
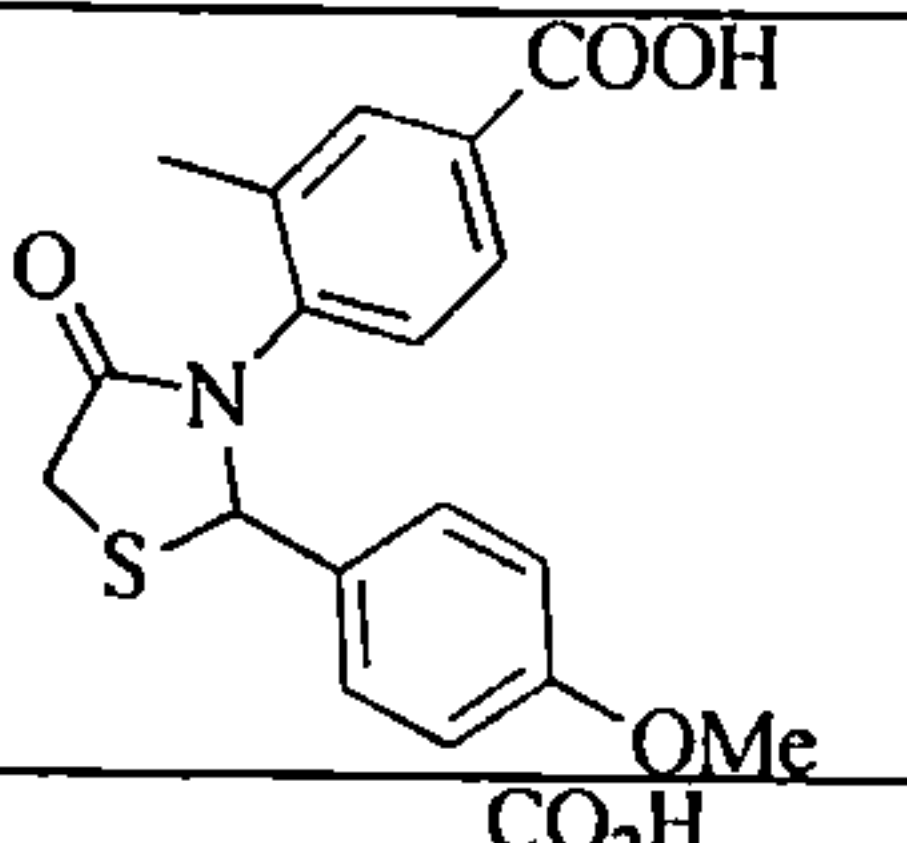
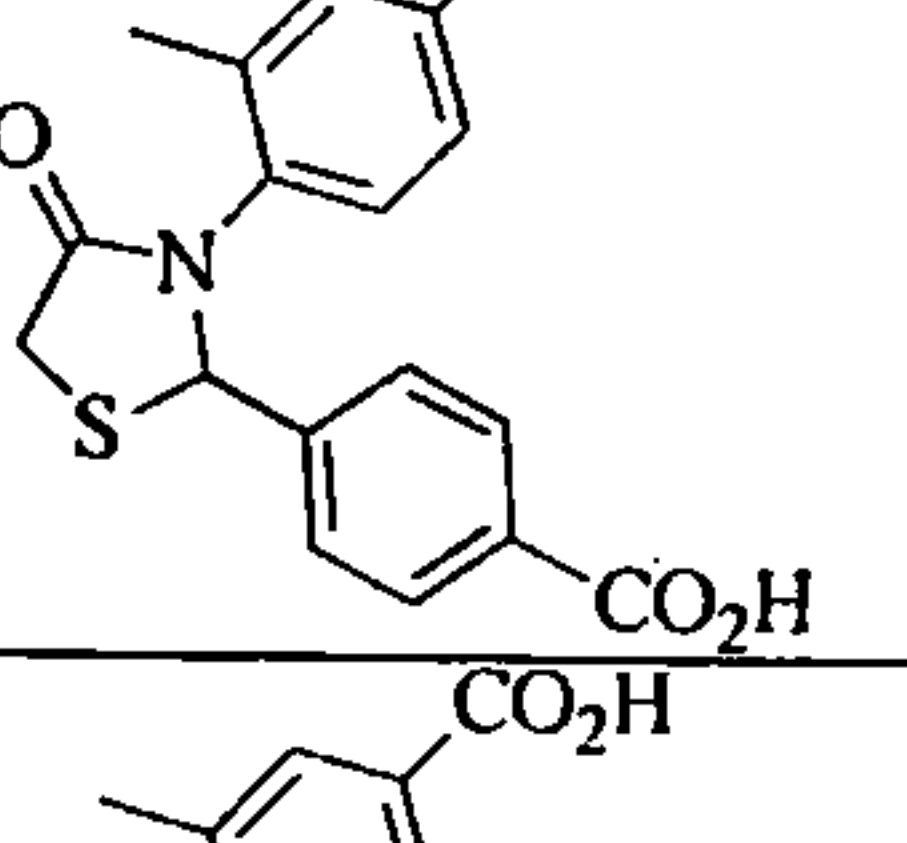
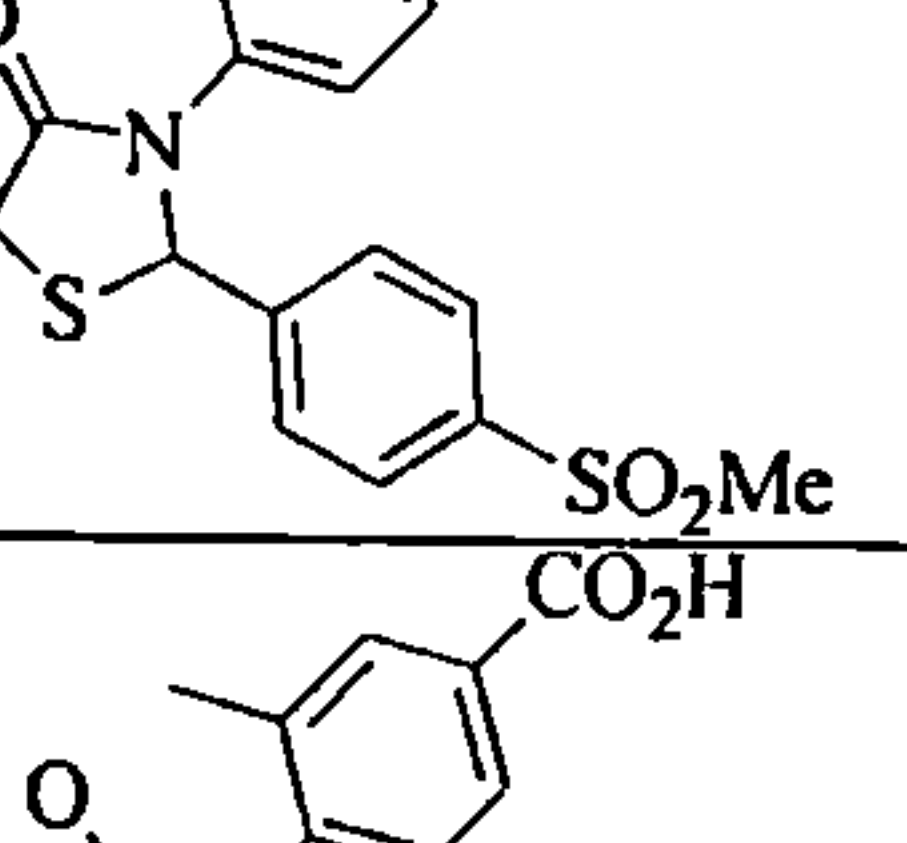
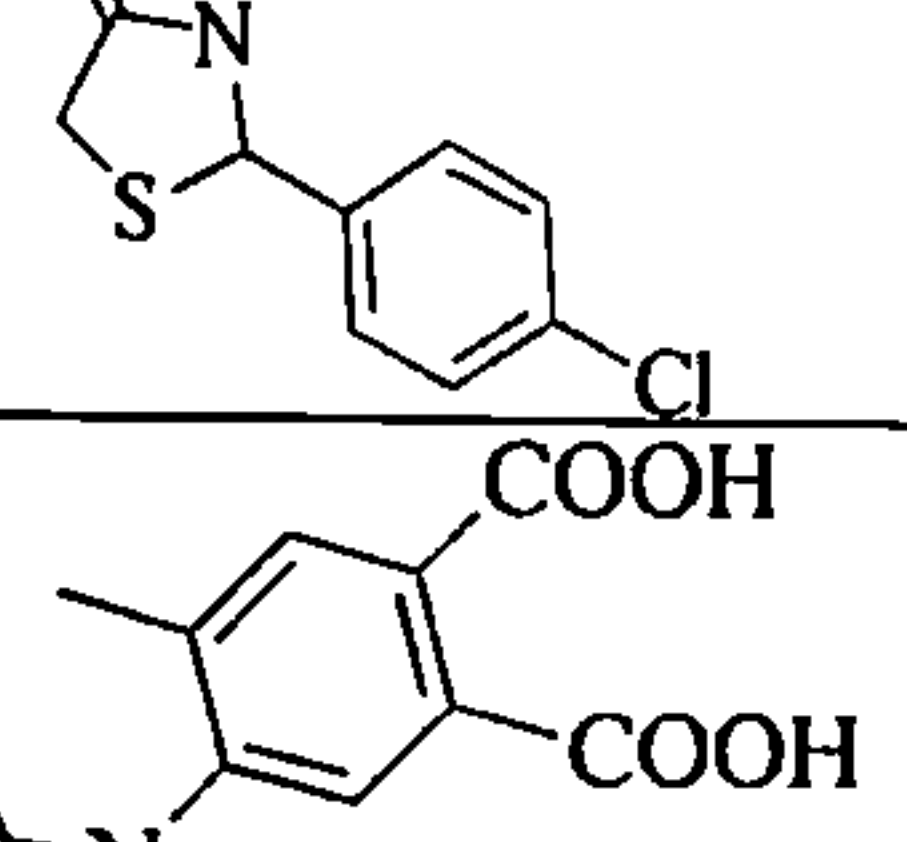
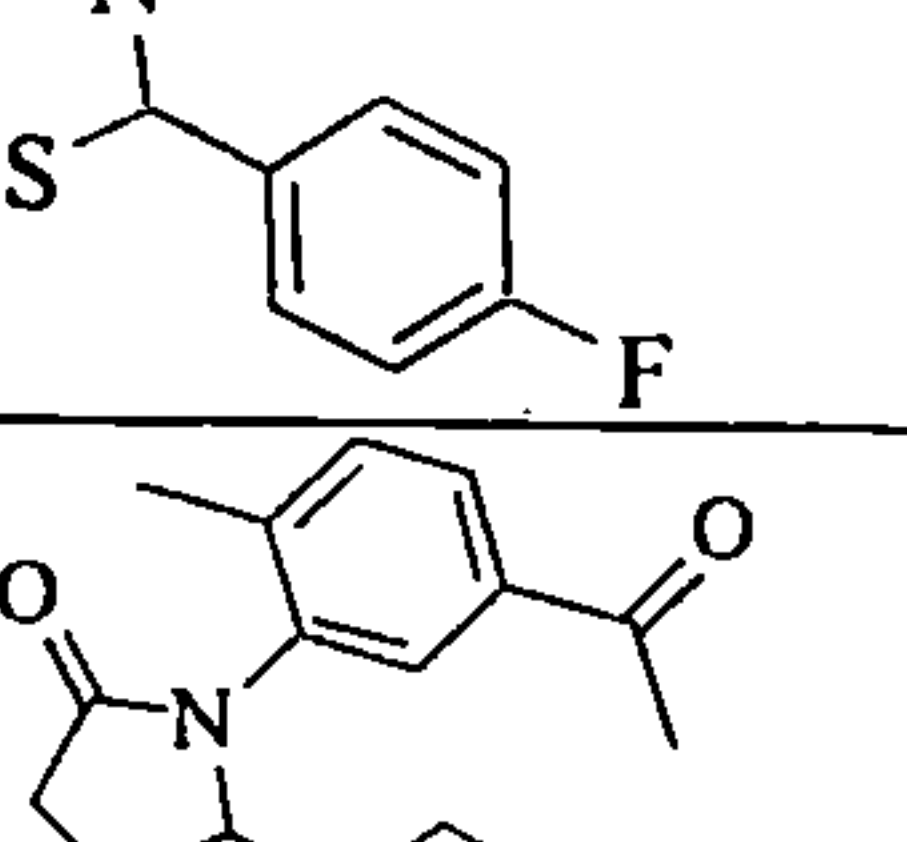
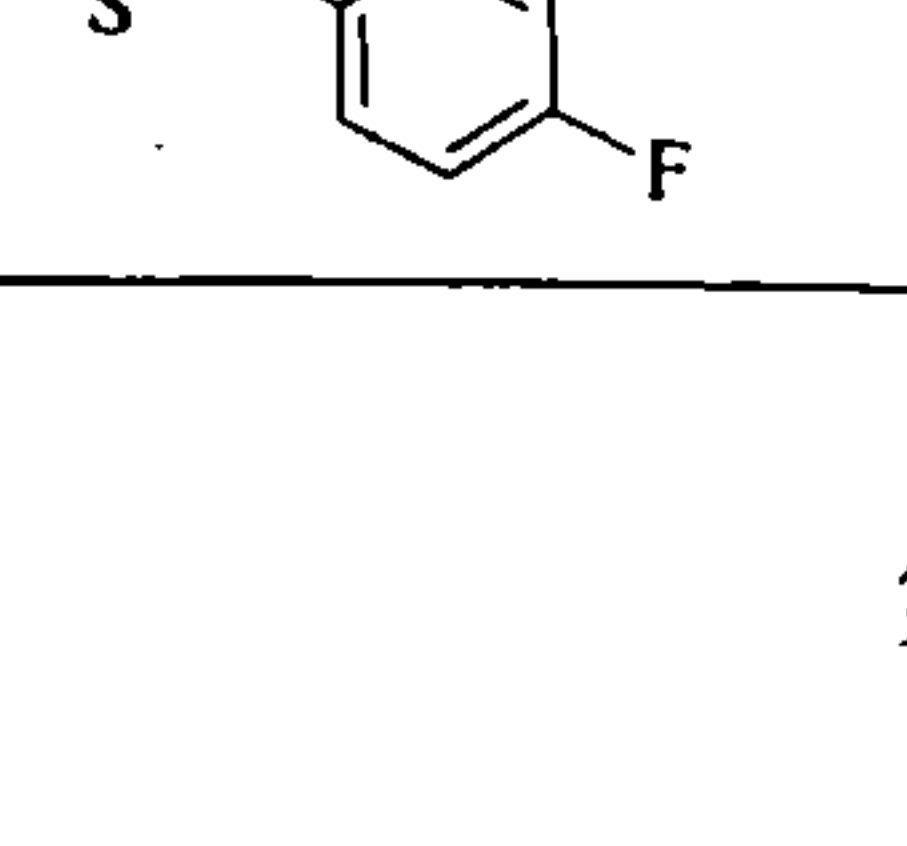
18		3-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
19		3-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)-2-(3,5-二氟苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
20		3-(3-氯-4-乙氧基苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮	7.3	4633
21		3-(3-氯-4-乙氧基苯基)-2-(3,5-二氟苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
22		2-(3-氯苯基)-3-(3,4-二氯苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
23		2-(3-溴苯基)-3-(3,4-二氯苯基)噻唑烷-4-酮	TBD	TBD
24		2-(2-溴苯基)-3-(3,4-二氯苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
25		2-(4-溴苯基)-3-(3,4-二氯苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
26		3-(3-氯-4-氟苯基)-2-(3-氯苯基)噻唑烷-4-酮	—	—

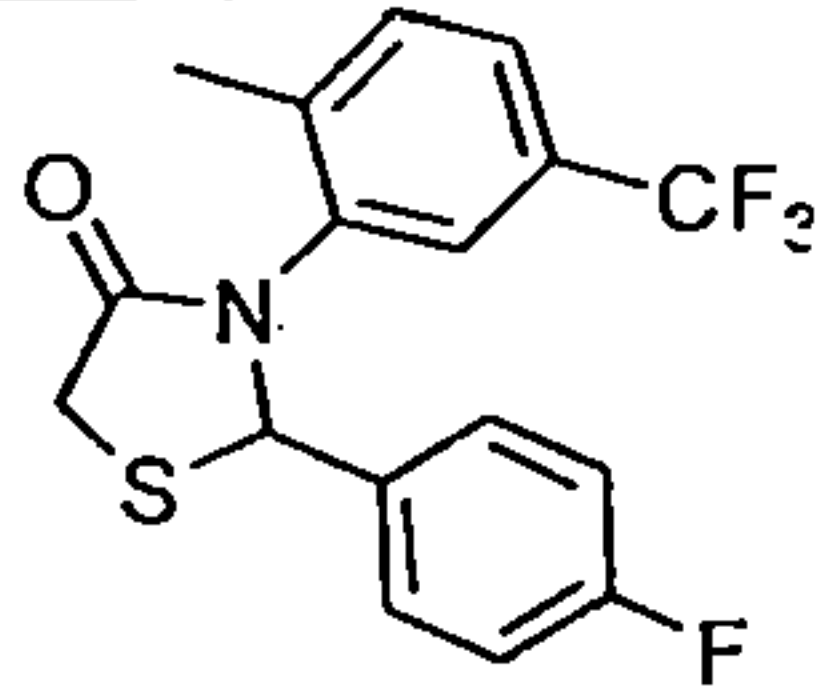
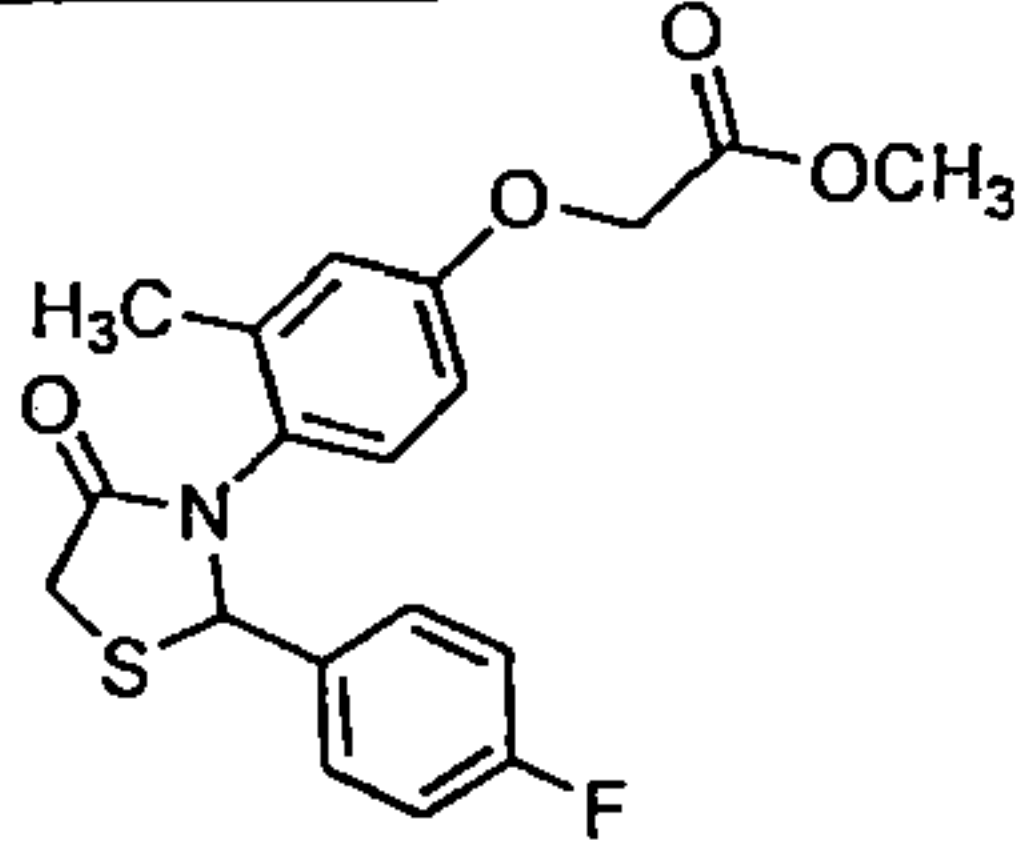
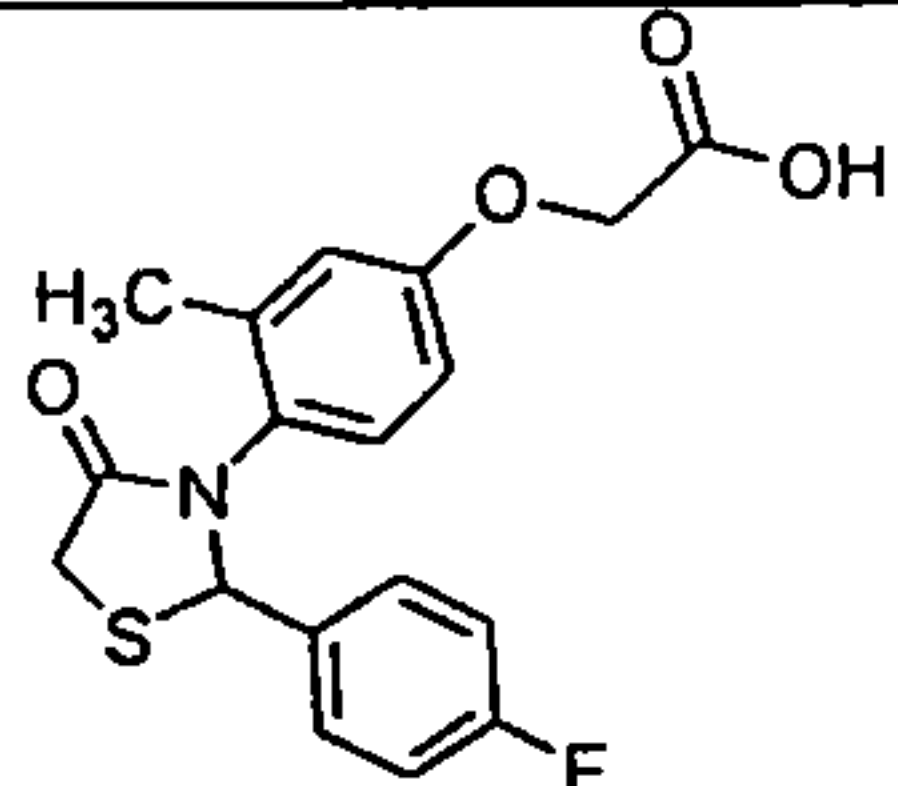
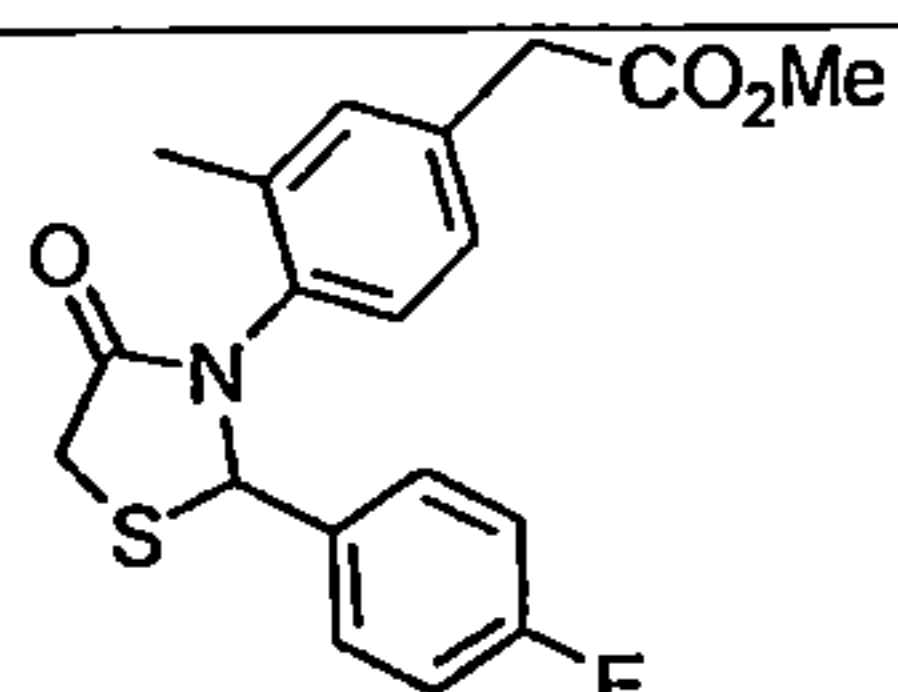
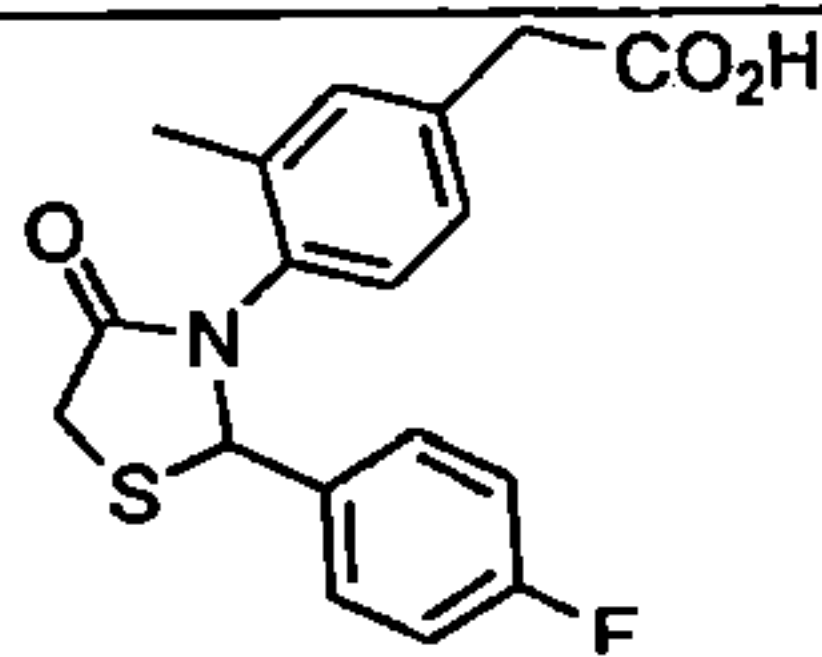
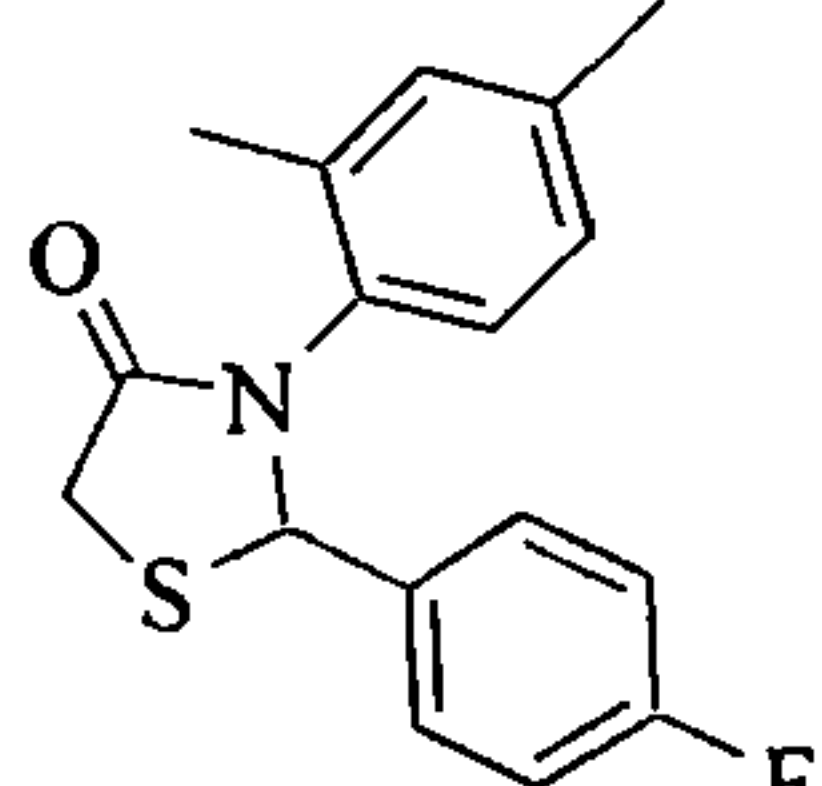
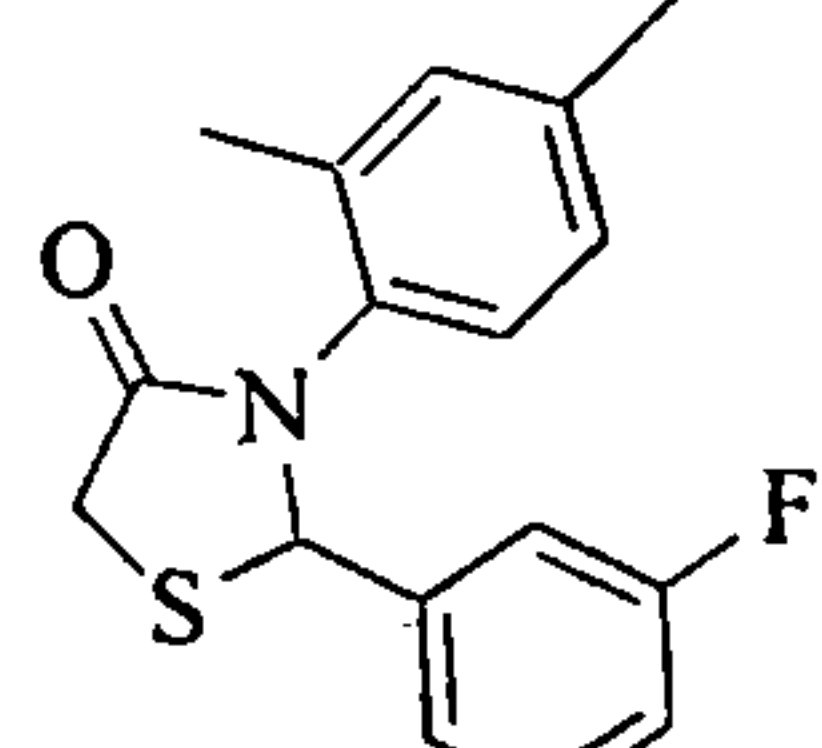
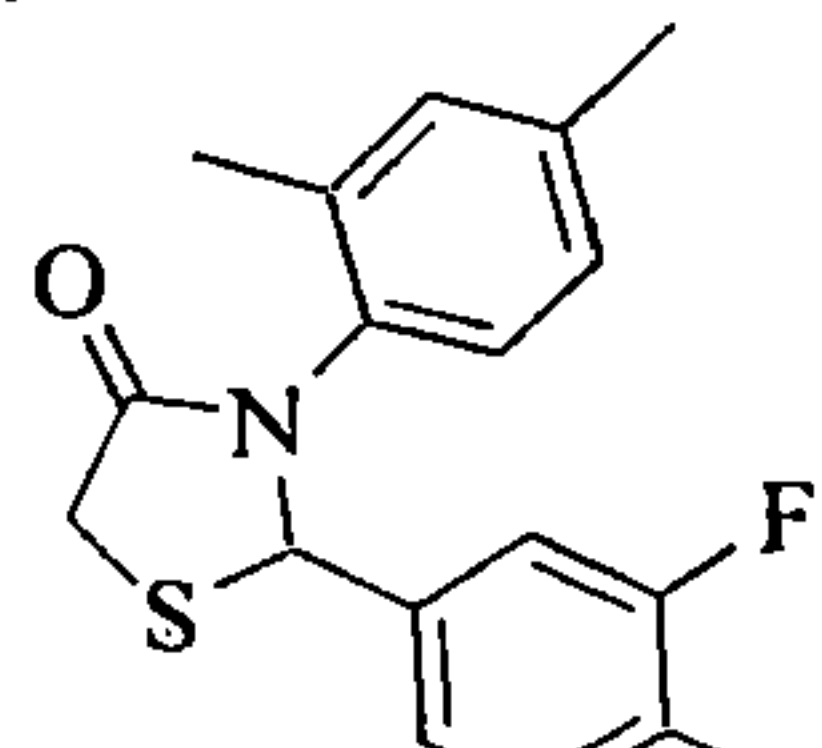
27		3-(3-氯-4-氟苯基)-2-(3,5-二氟苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
28		3-(4-溴-3-氯苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
29		3-(4-溴-3-氟苯基)-2-(3-溴苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
30		3-(4-溴-3-氟苯基)-2-(3-氯苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
31		3-(4-溴-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
32		3-(4-溴-3-氟苯基)-2-(3,5-二氟苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
33		3-(3-溴-4-氟苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
34		3-(3-溴-4-氟苯基)-2-(3,5-二氟苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
35		2-氟-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-苯甲酸甲酯	—	—

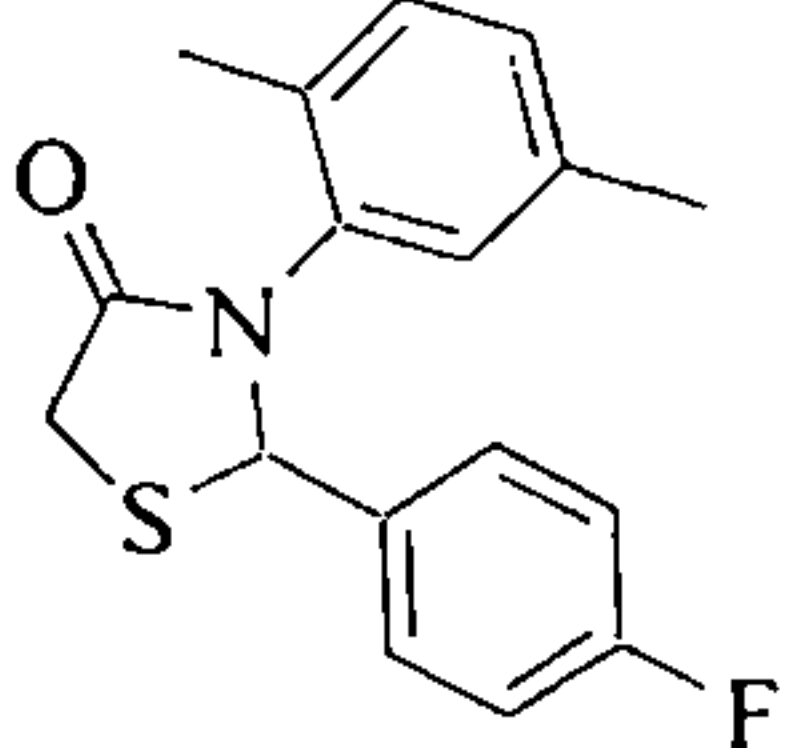
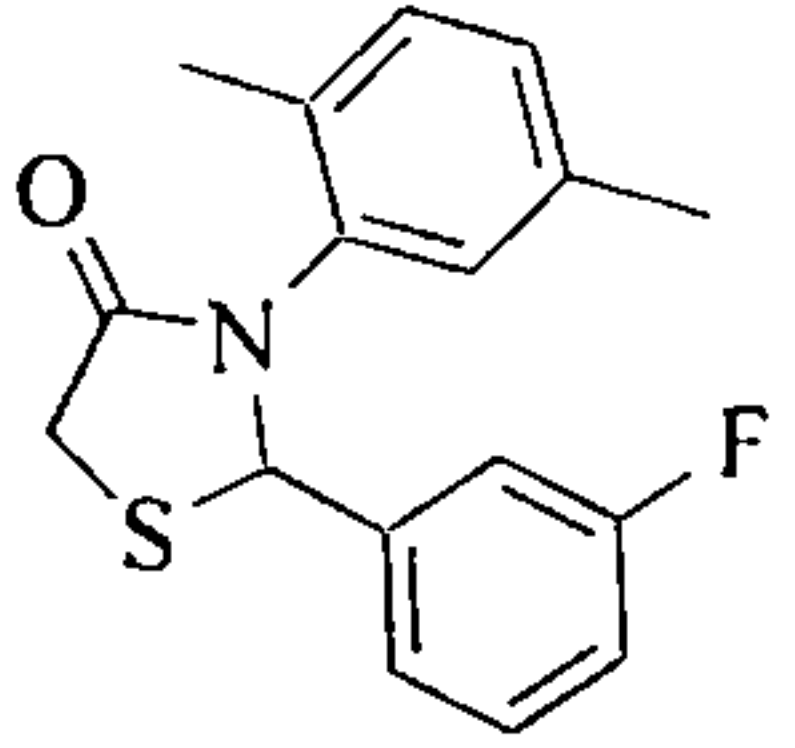
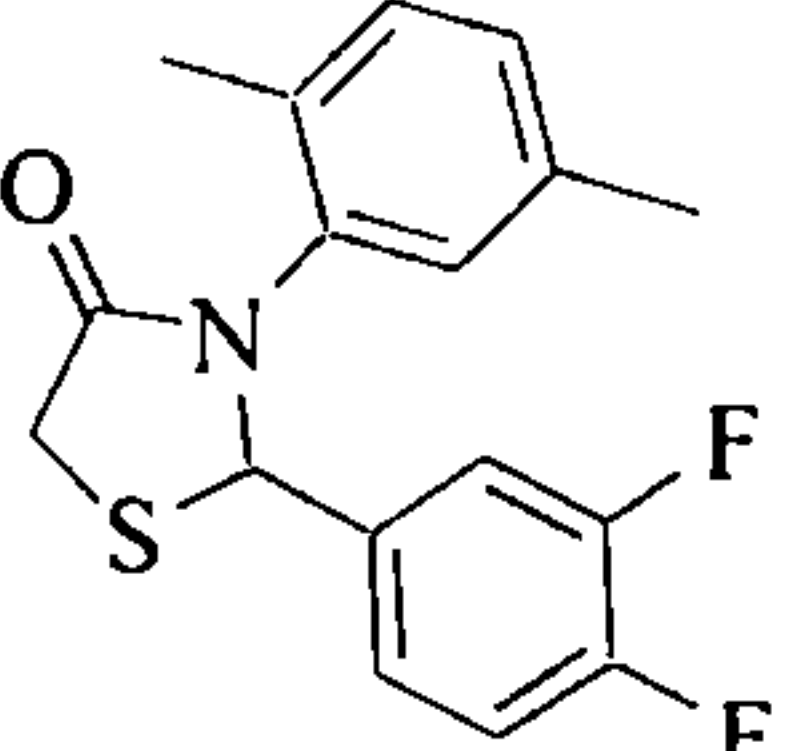
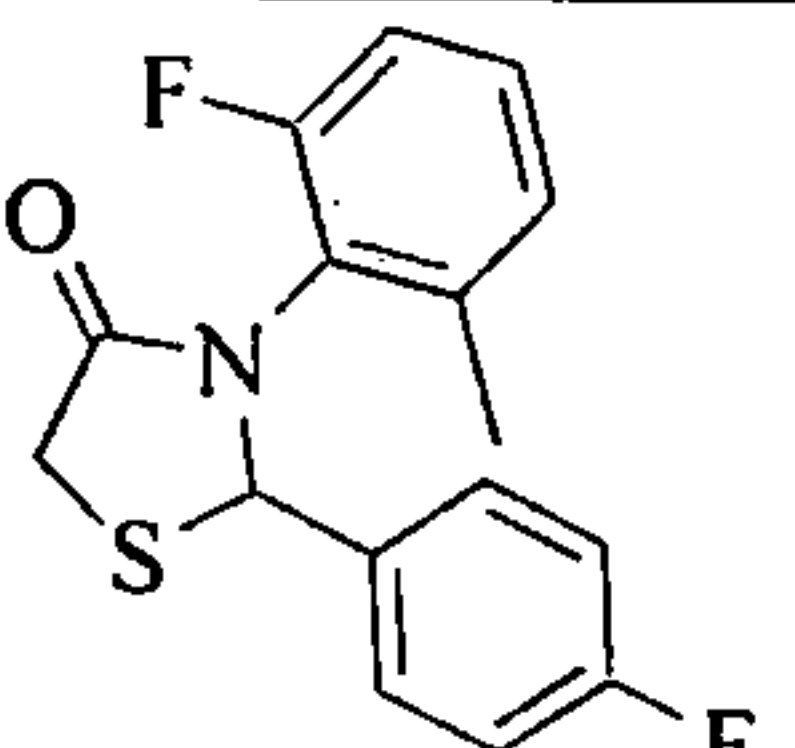
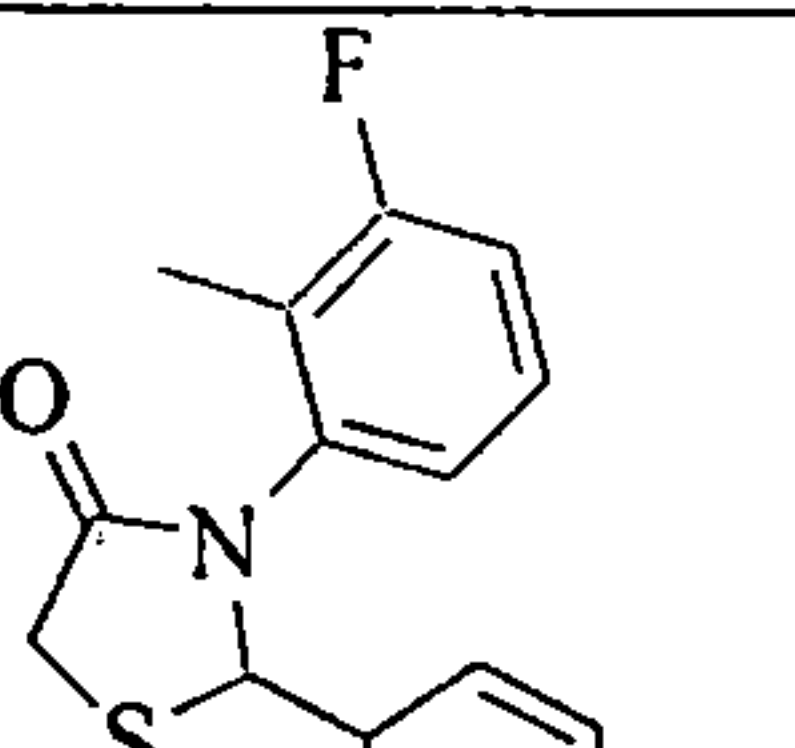
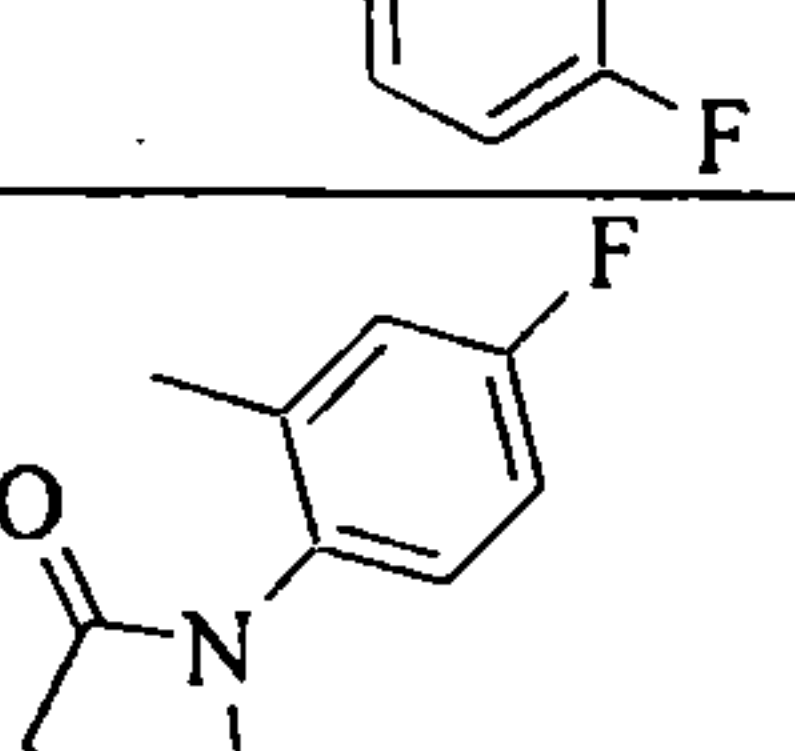
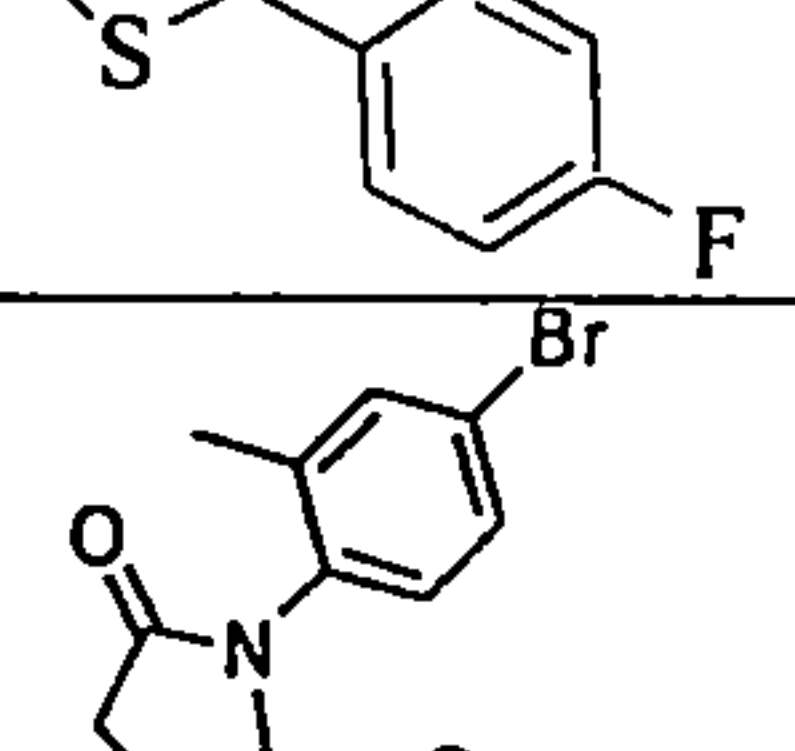
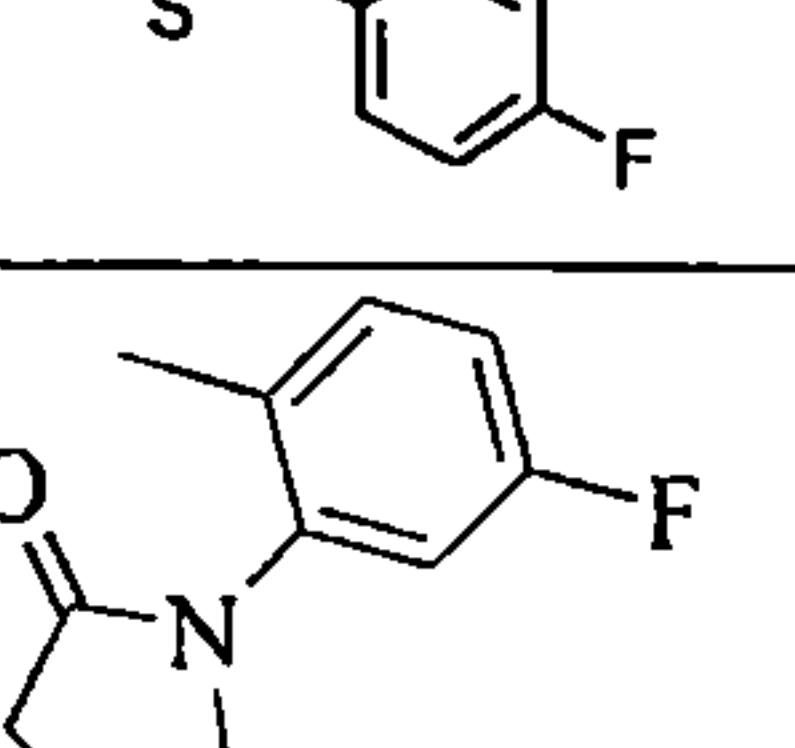
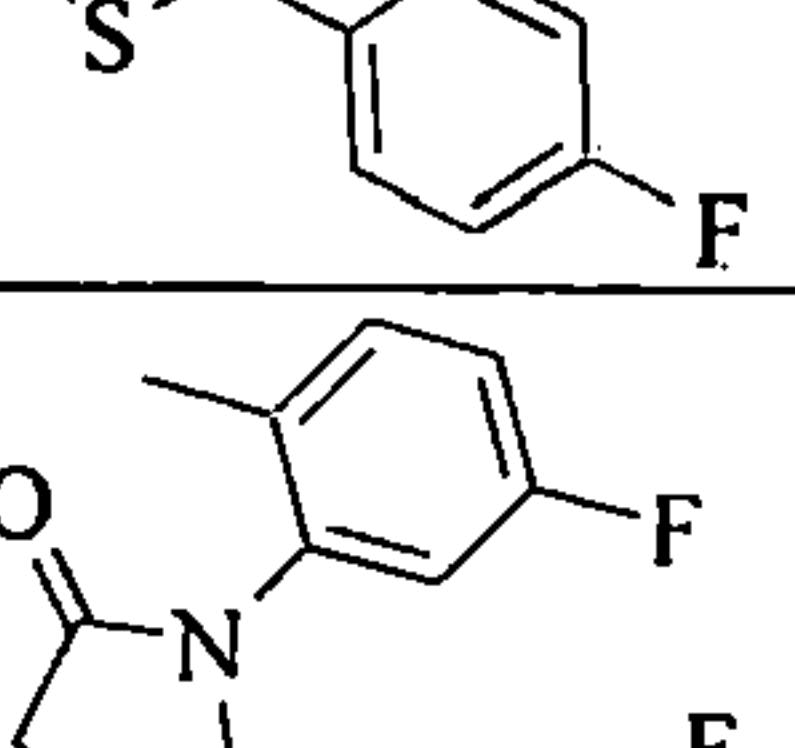
37		4-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基)苄腈	8.2	3288
38		4-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基)苯甲酸	5.4	5620
39		3-(4-氟苯基)-2-(4-甲氧基苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
40		3-氟-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]苯甲酸甲酯	—	—
41		3-氟-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]苯甲酸	—	—
42		3-(4-溴-2,6-二氟苯基)-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮	—	—
43		3,5-二氟-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]苄腈	11.2	12926
44		3-氯-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]苯甲酸	3.3	13250
46		4-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基)-3-甲基苄腈	10	15394

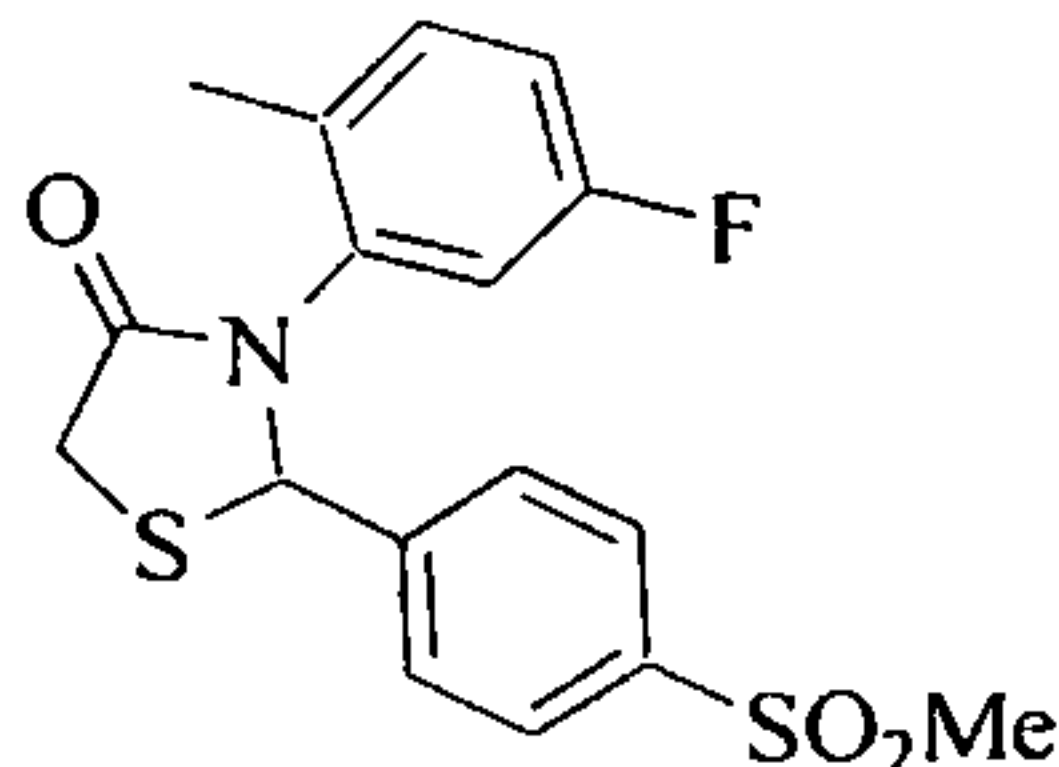
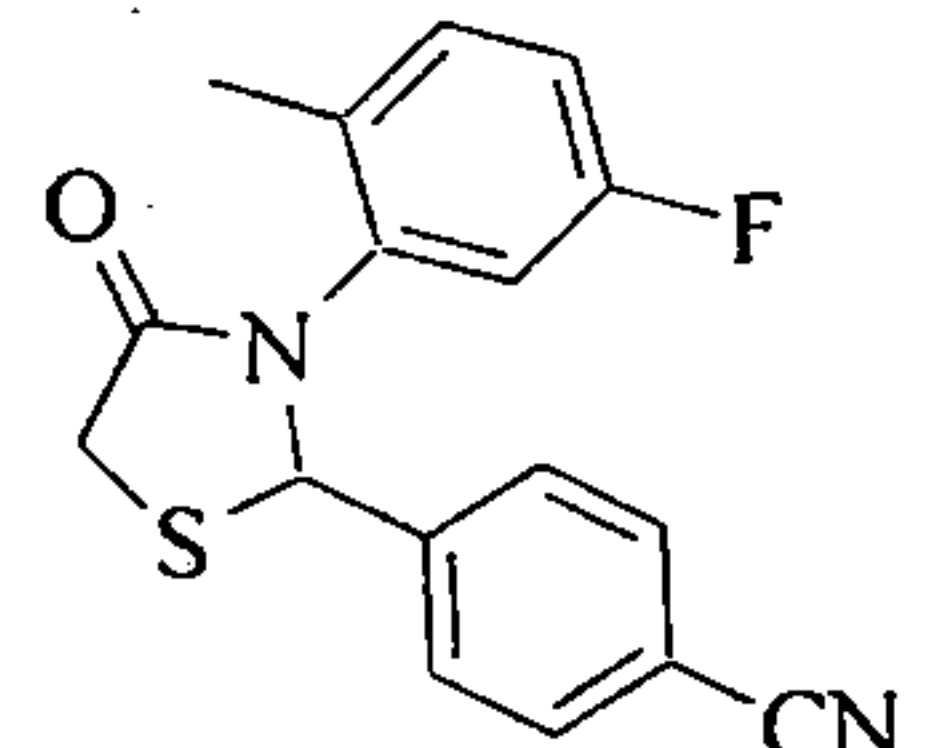
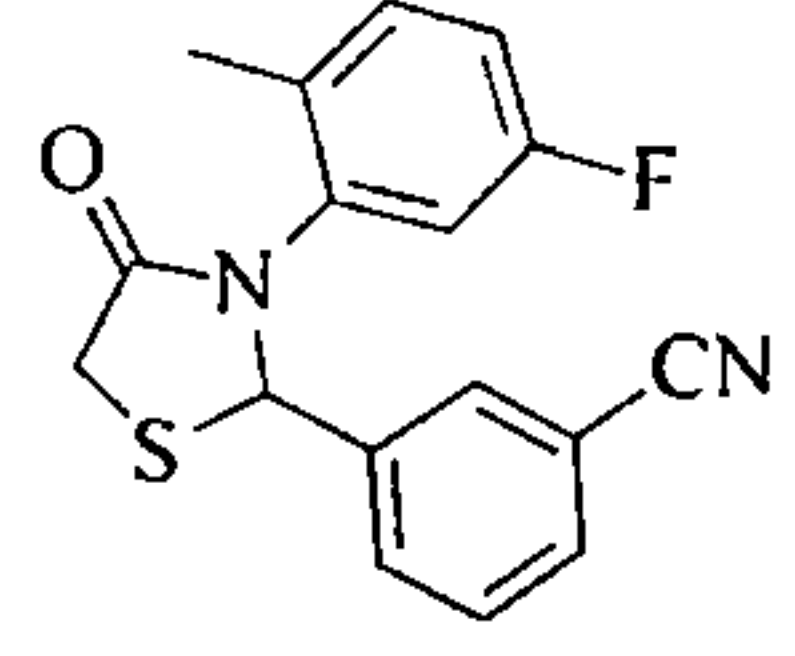
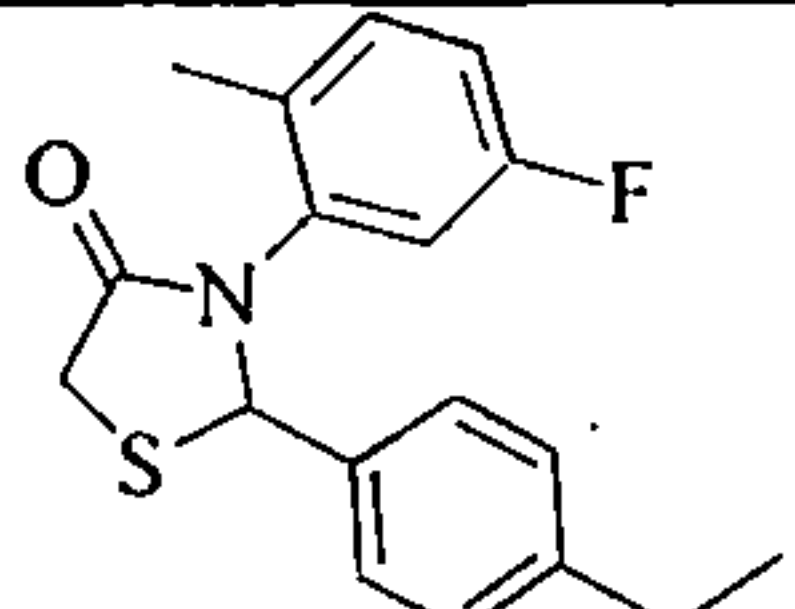
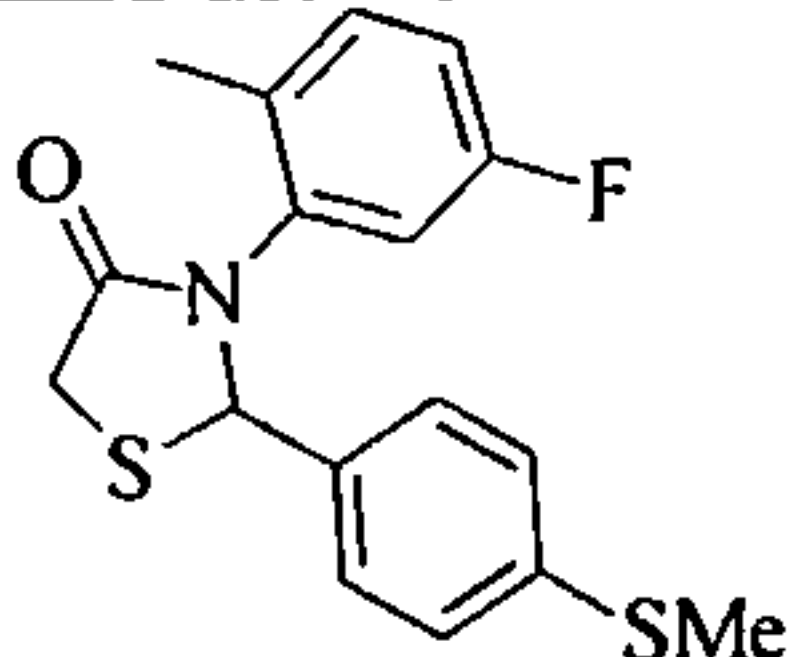
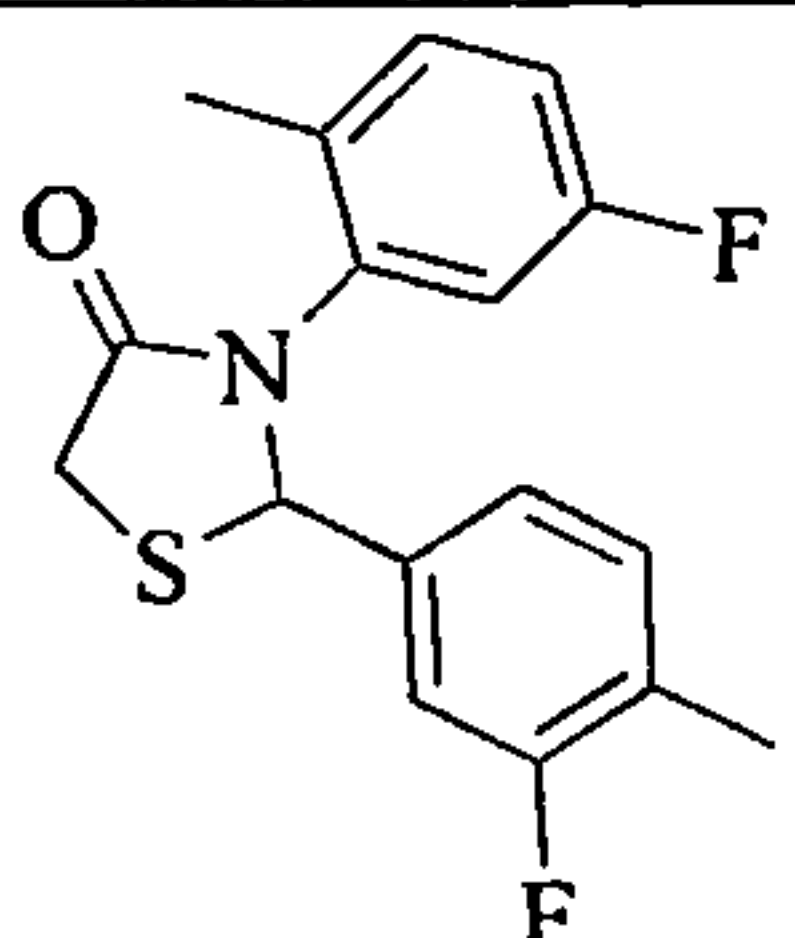
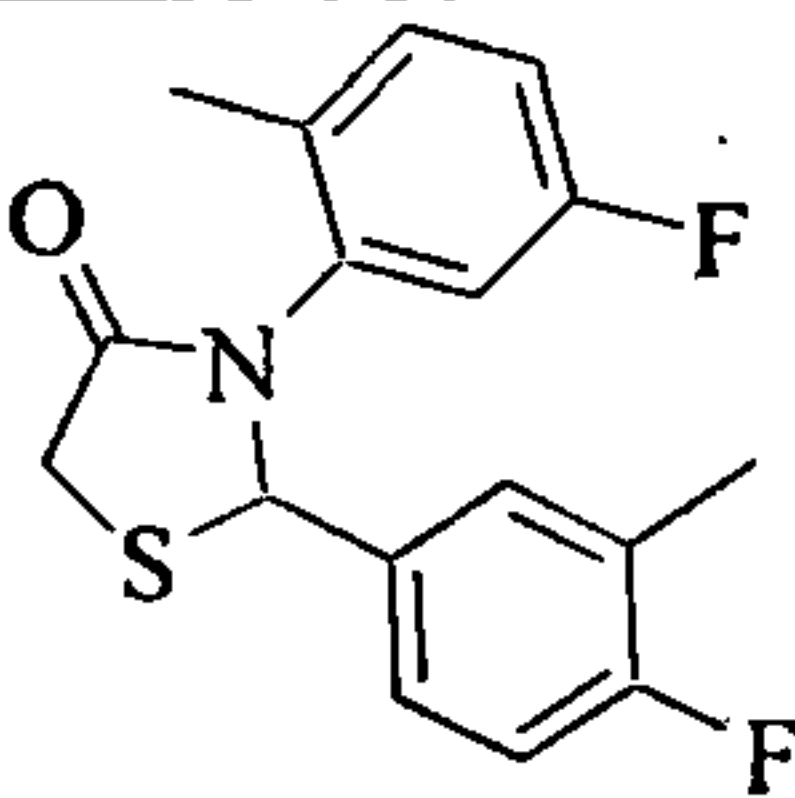
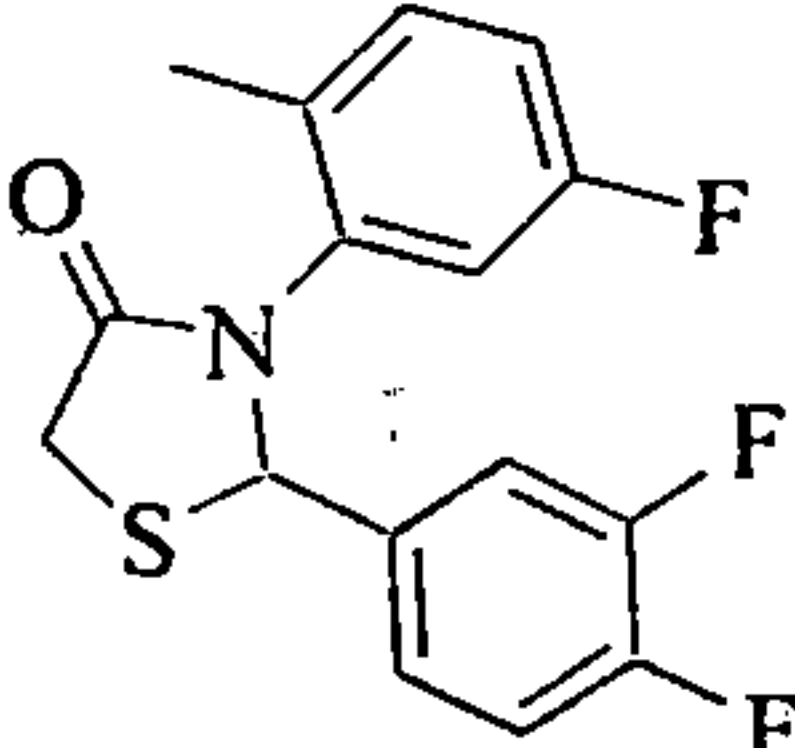
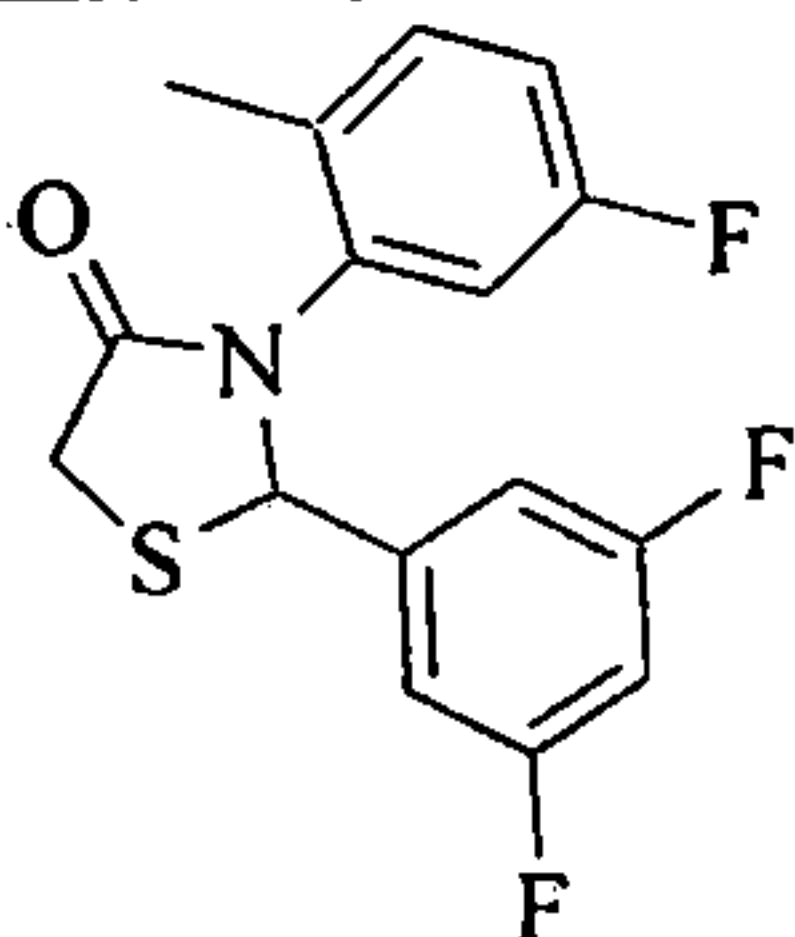
47		2-(4-氟苯基)-3-(4-甲氧基-2-甲基苯基)噻唑烷-4-酮	3.3	12268
48		2-(4-氟苯基)-3-(5-甲氧基-2-甲基苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮	—	—
49		3-(5-氟-4-甲氧基-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮	1.8	13102
52		3-(4,5-二甲氧基-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮	3.6	7780
53		3-(4-(二甲基胺)-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮	0.5	6407
54		3-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基)-4-甲基苯甲酸	3.3	8906
55		3-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基)-4-甲基苯甲酸甲酯	TBD	TBD
56		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-2-甲基苯甲酸甲酯	—	—

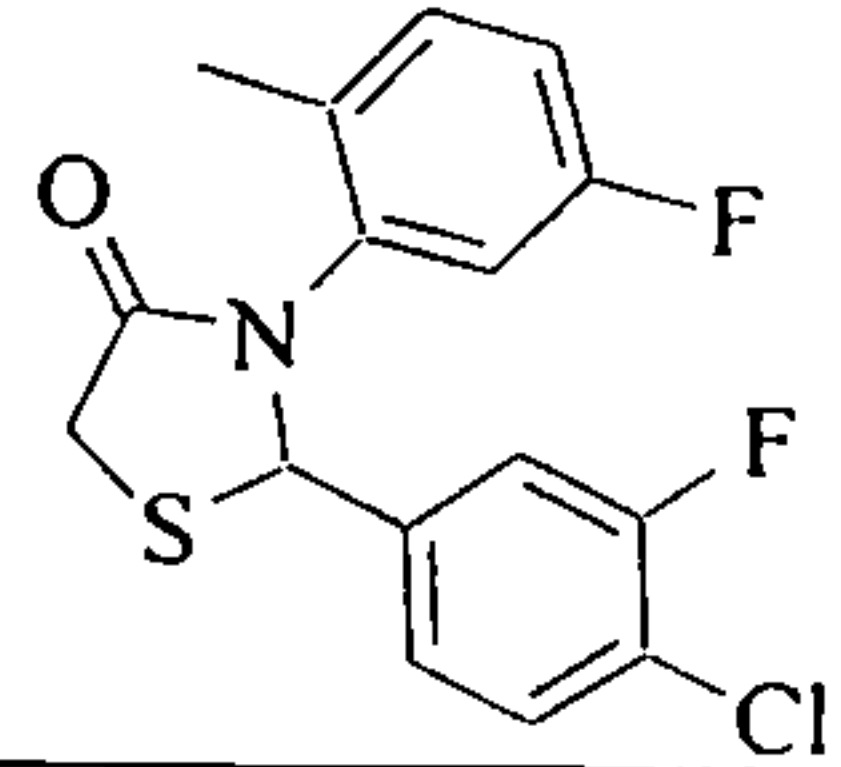
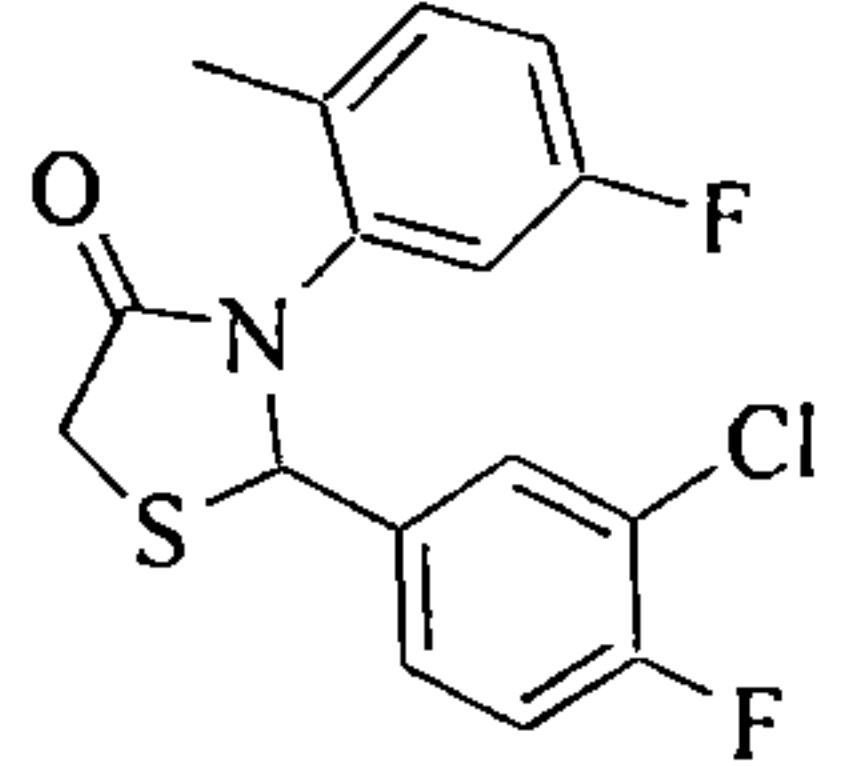
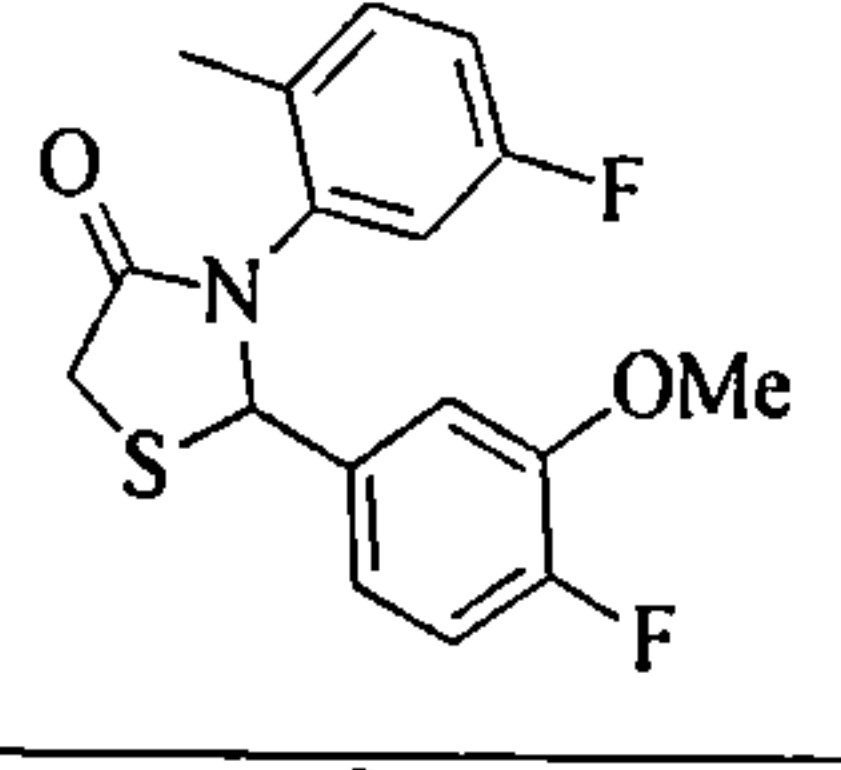
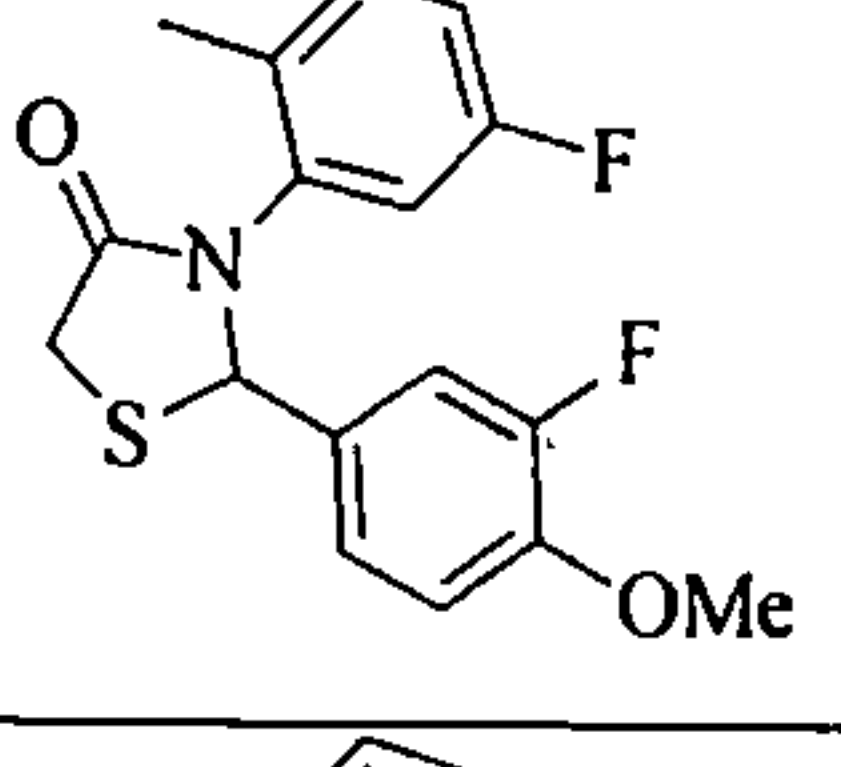
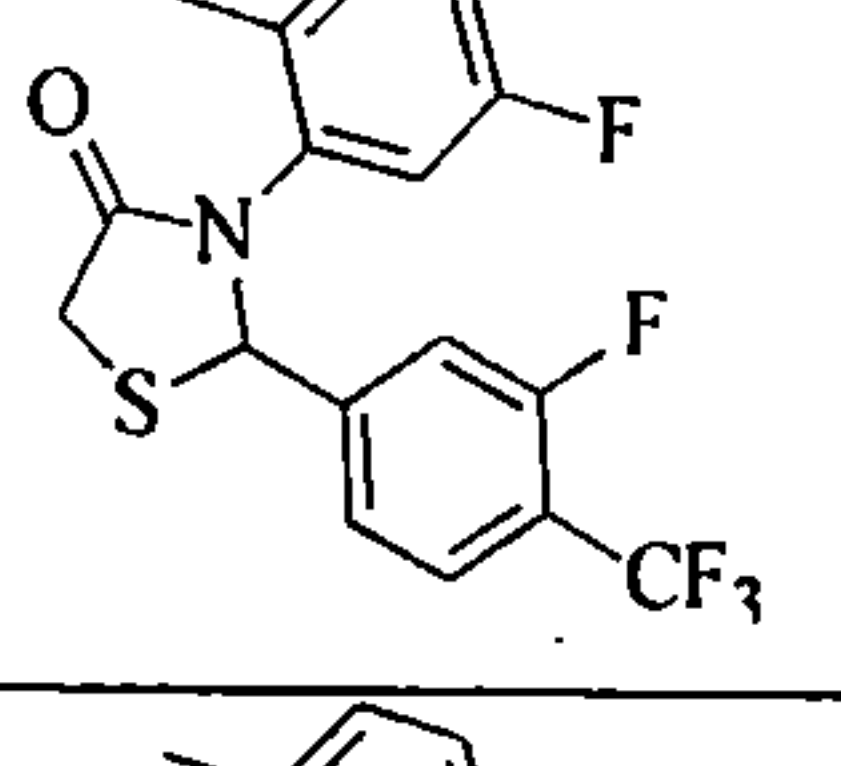
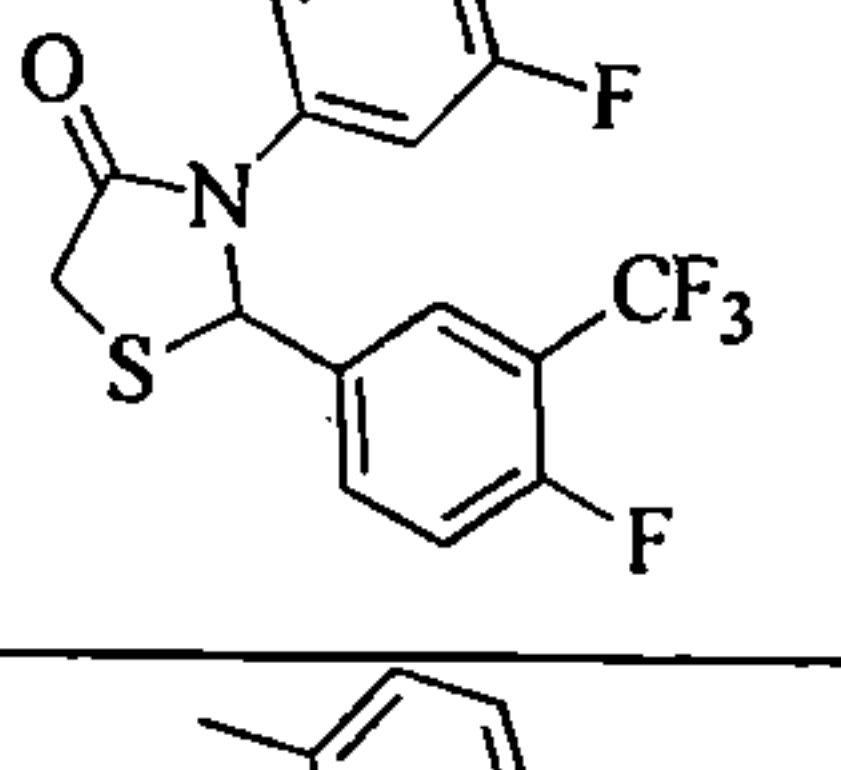
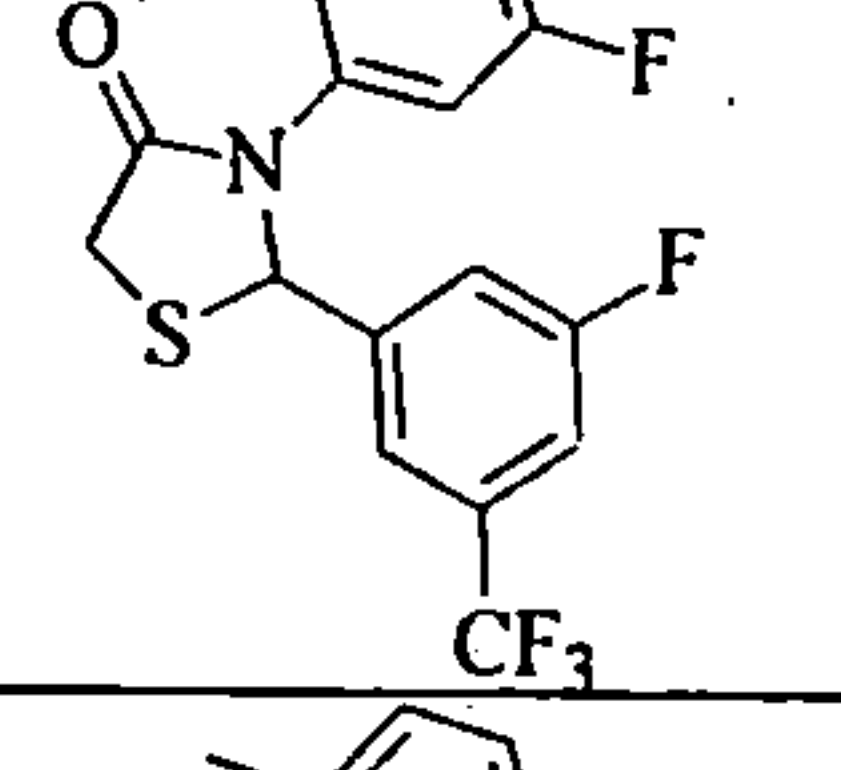
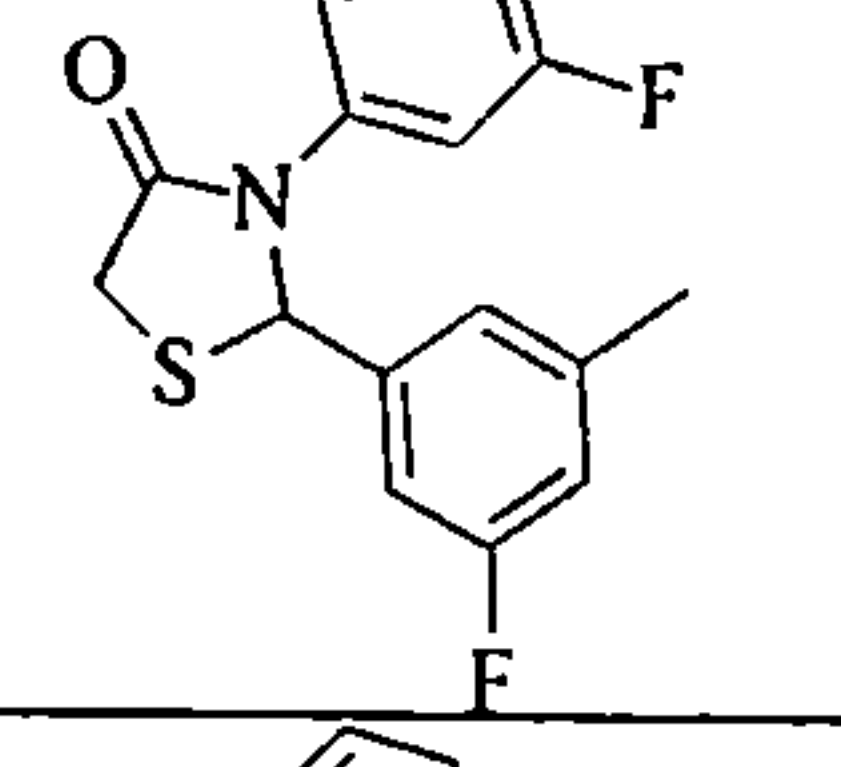
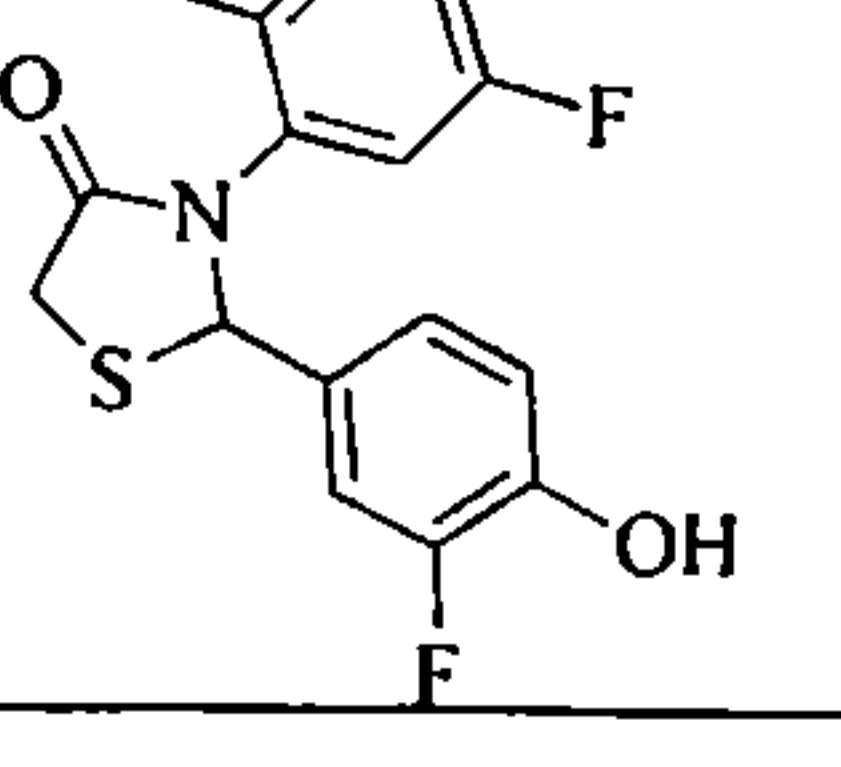
58		4-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸	1.1	16361
59		4-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸甲酯	2.6	11534
60		4-(2-(3-氟苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸	1.1	20700
62		4-(2-(3,4-二氟苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸	1.6	21586
64		4-(2-(3,5-二氟苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸	6.0	9368
66		4-(2-(4-氟-2-甲苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸	—	—
68		4-(2-(4-氟-3-甲苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸	6.4	7951
70		4-(2-(3-氟-4-甲苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸	—	—

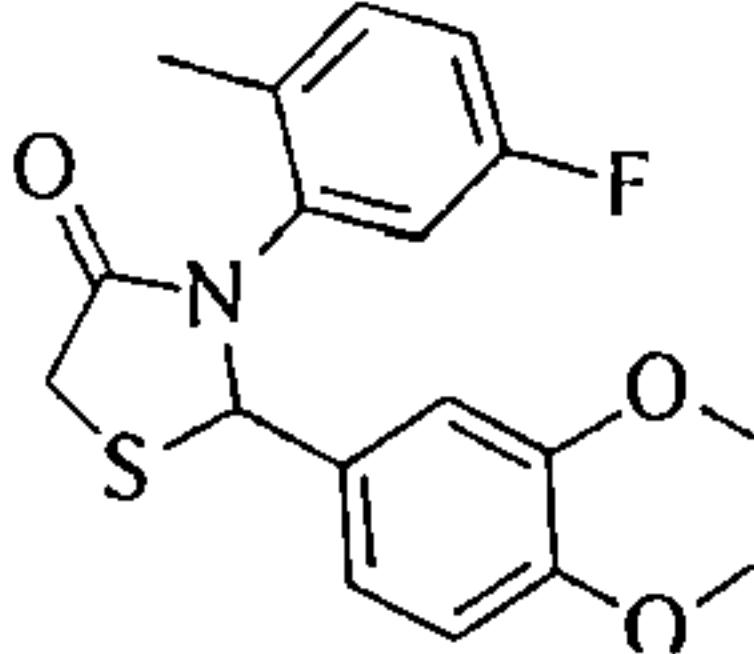
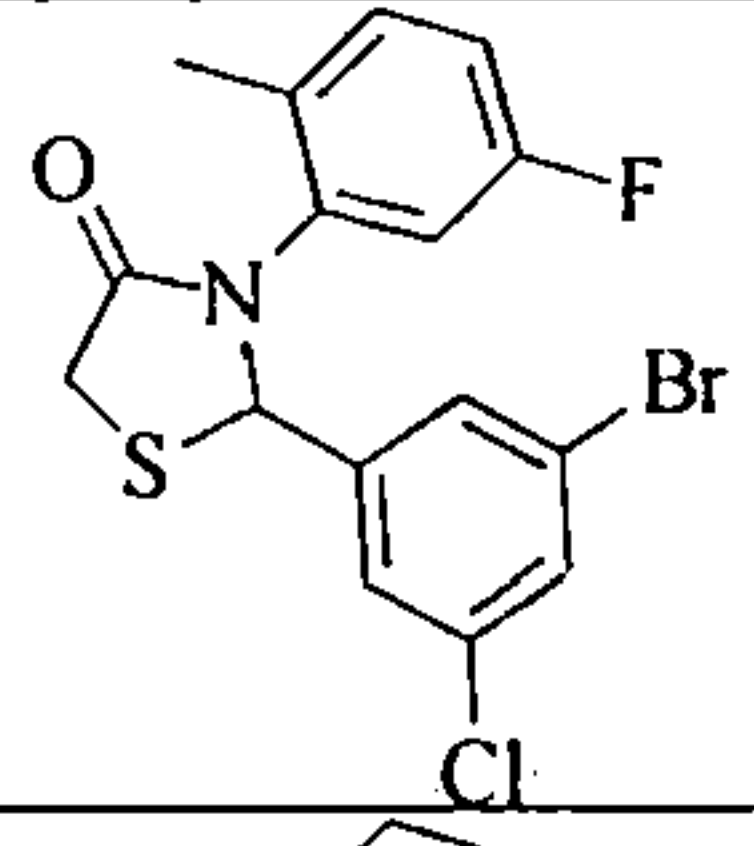
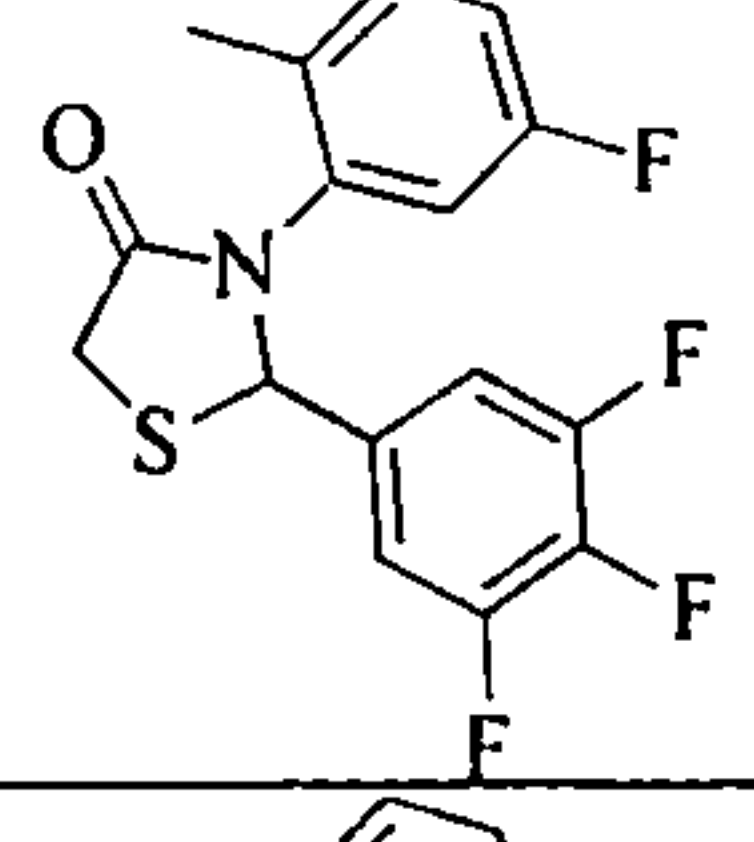
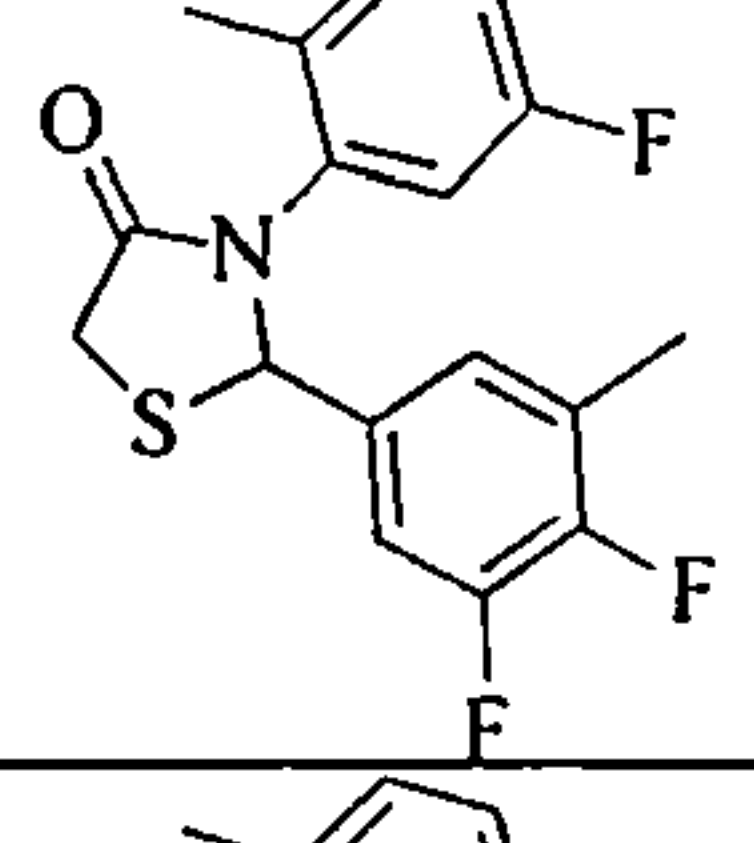
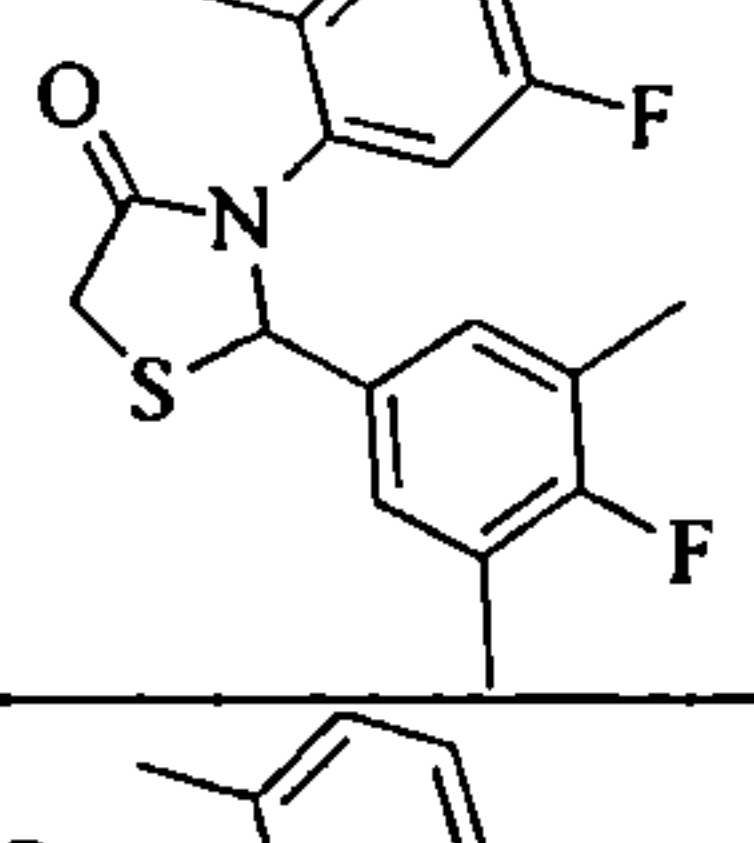
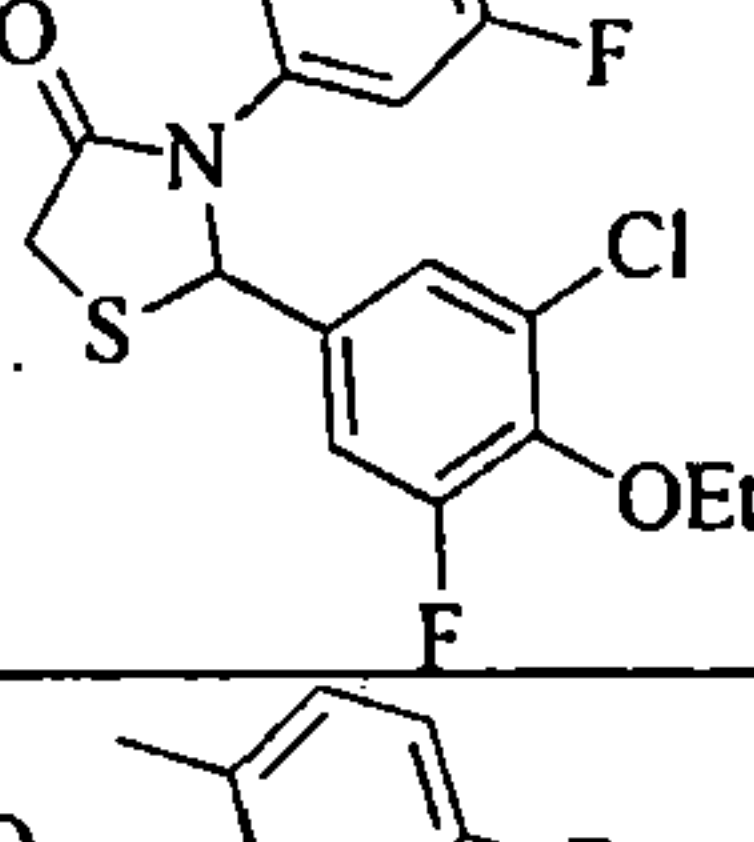
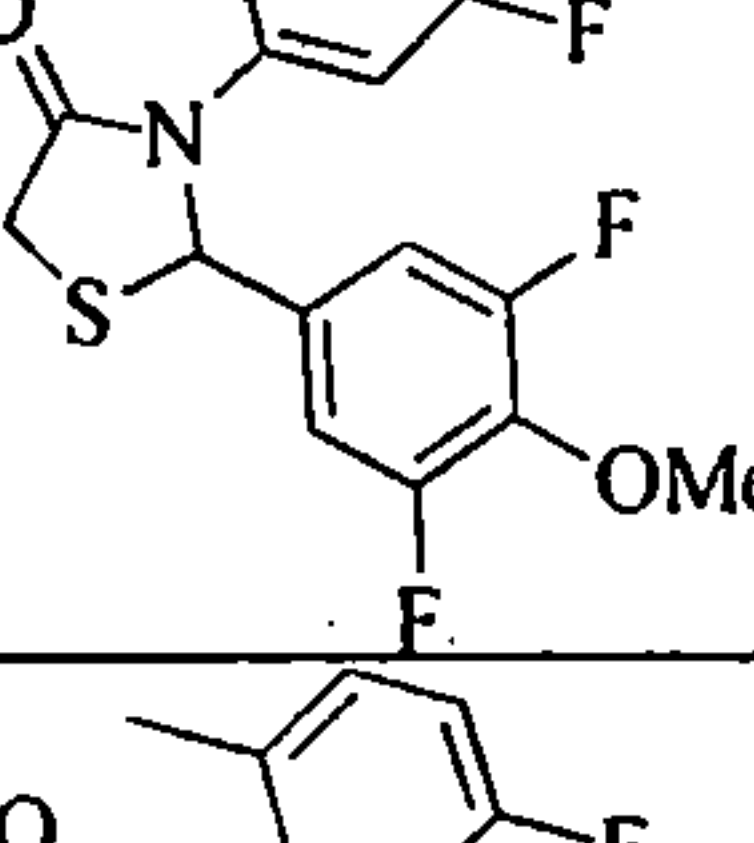
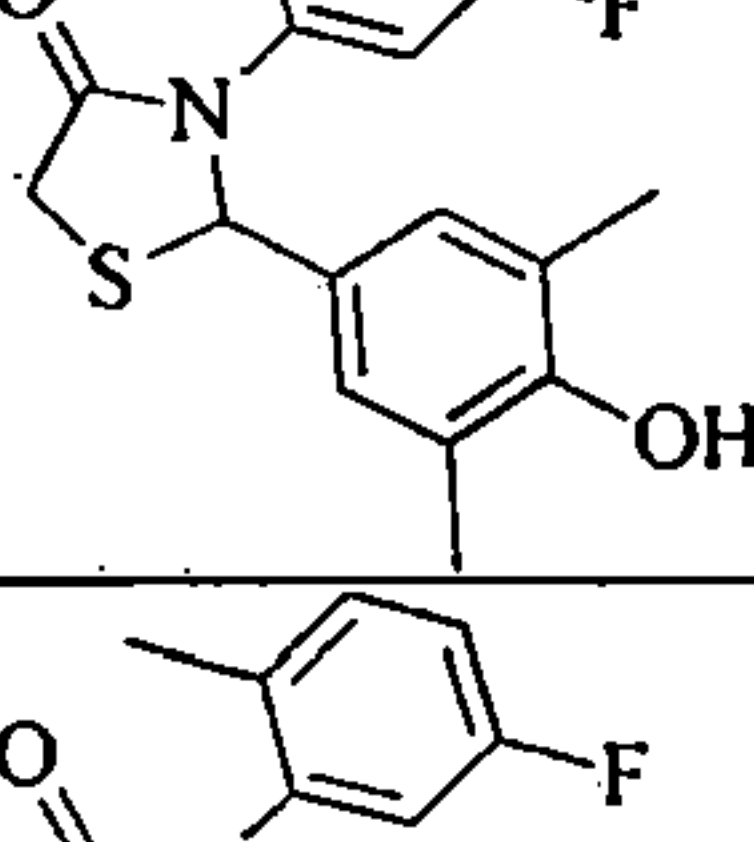
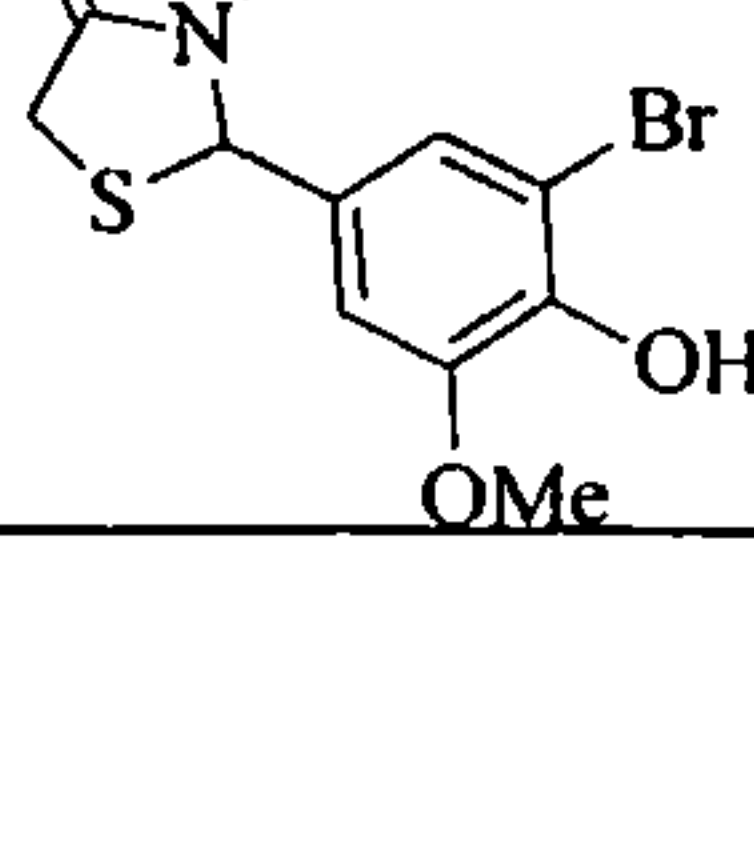
72		4-(2-(5-氟-2-甲基)-4-侧氧基-噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸	0.4	3237
74		3-甲基-4-(4-侧氧基-2-(3-(三氟甲基)苯基)噻唑烷-3-基)苯甲酸	4.9	13835
76		3-甲基-4-(4-侧氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)噻唑烷-3-基)苯甲酸	—	—
78		4-[2-(4-甲氧基苯基)-4-侧氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸	6.0	9368
80		4-[2-(4-羧基苯基)-4-侧氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸	—	—
82		4-[2-(4-甲磺酰基苯基)-4-侧氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸	—	—
84		4-[2-(4-氯苯基)-4-侧氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸	7.2	5509
86		4-(2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-噻唑烷-3-基)-5-甲基苯甲酸	6.6	9544
90		3-(5-乙酰基-2-甲基)-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮	8.4	9401

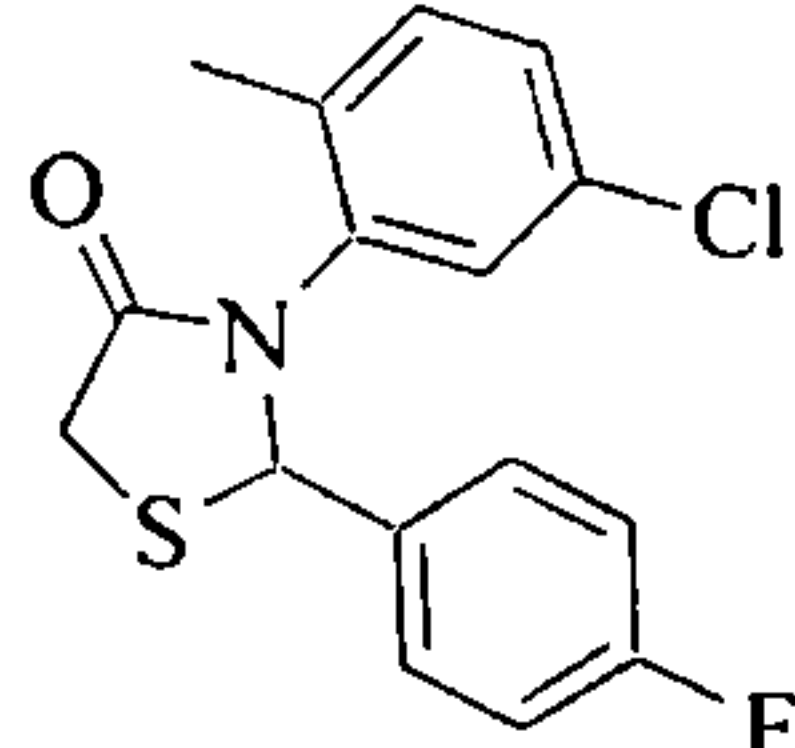
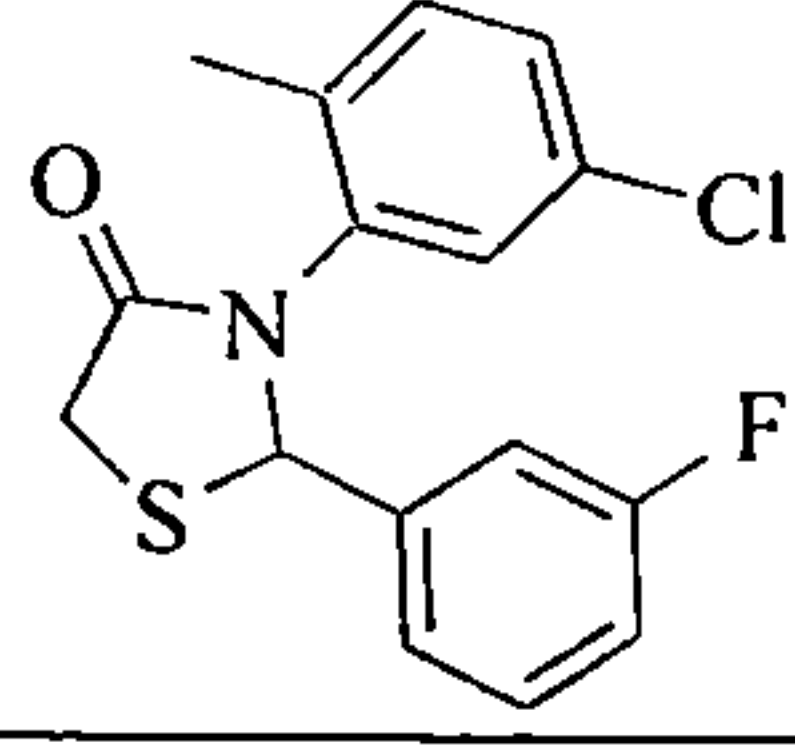
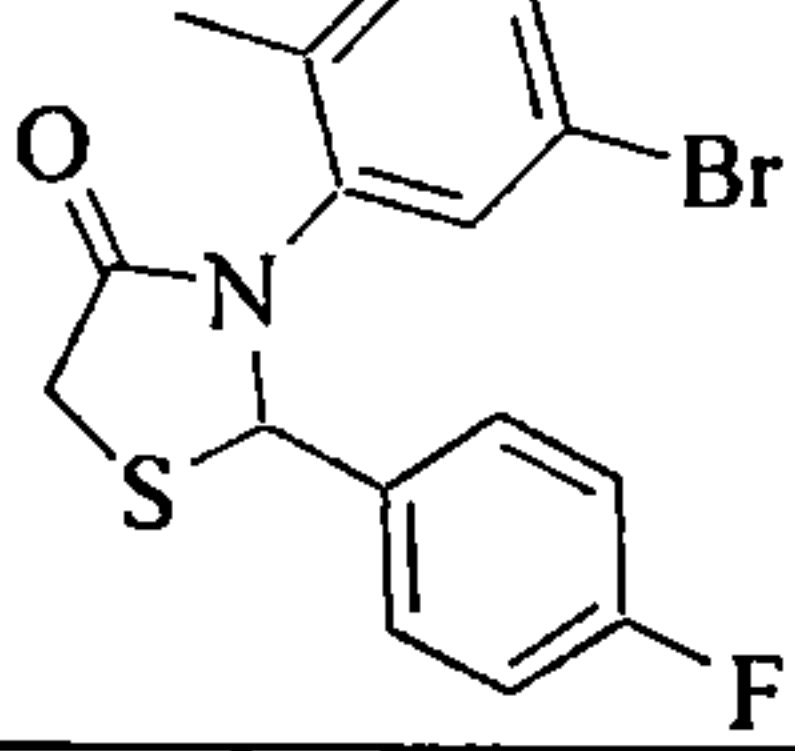
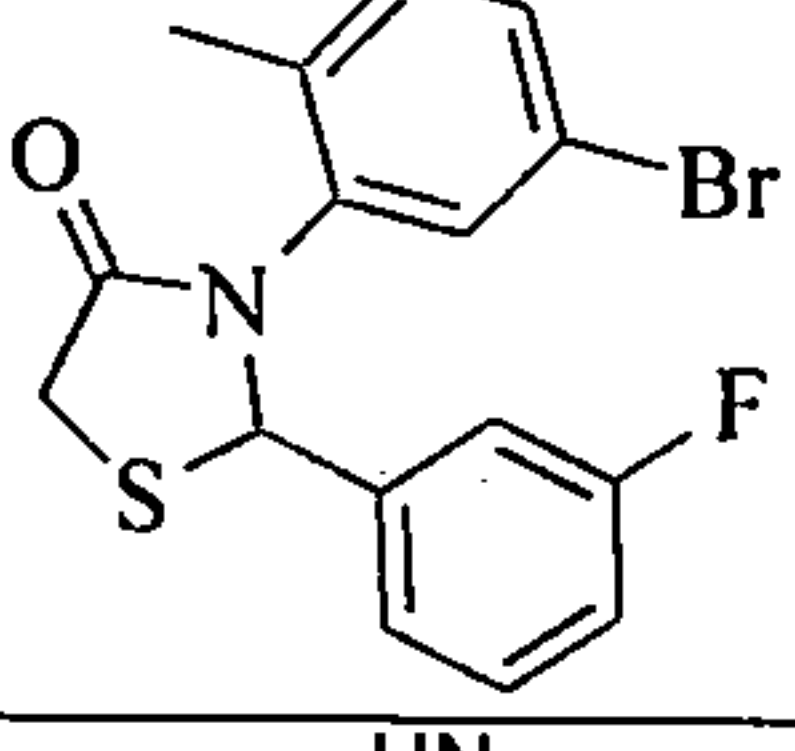
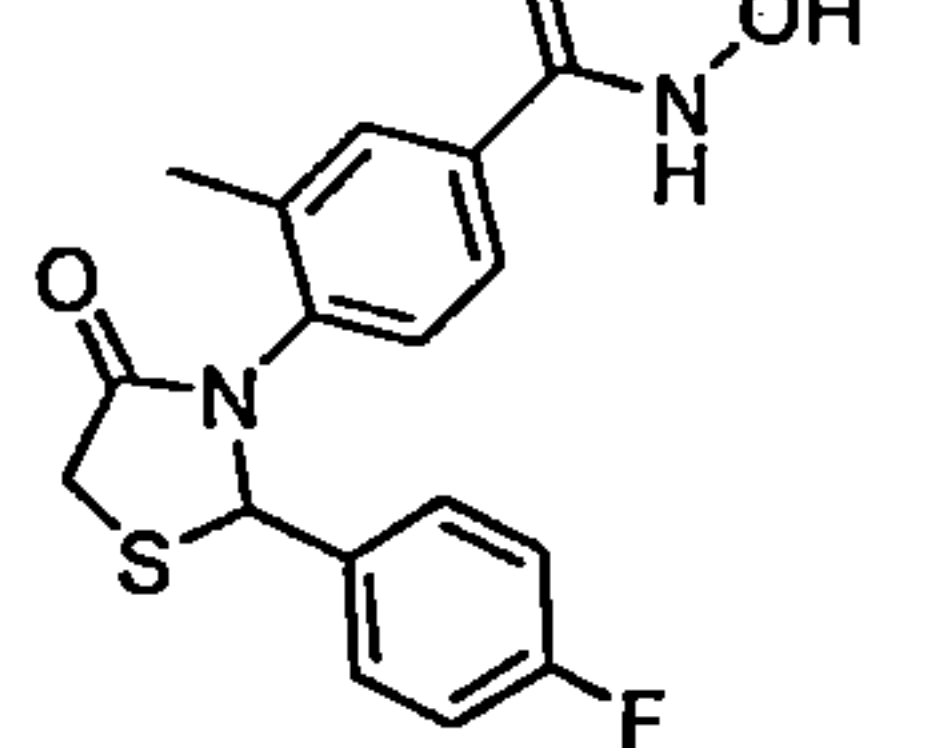
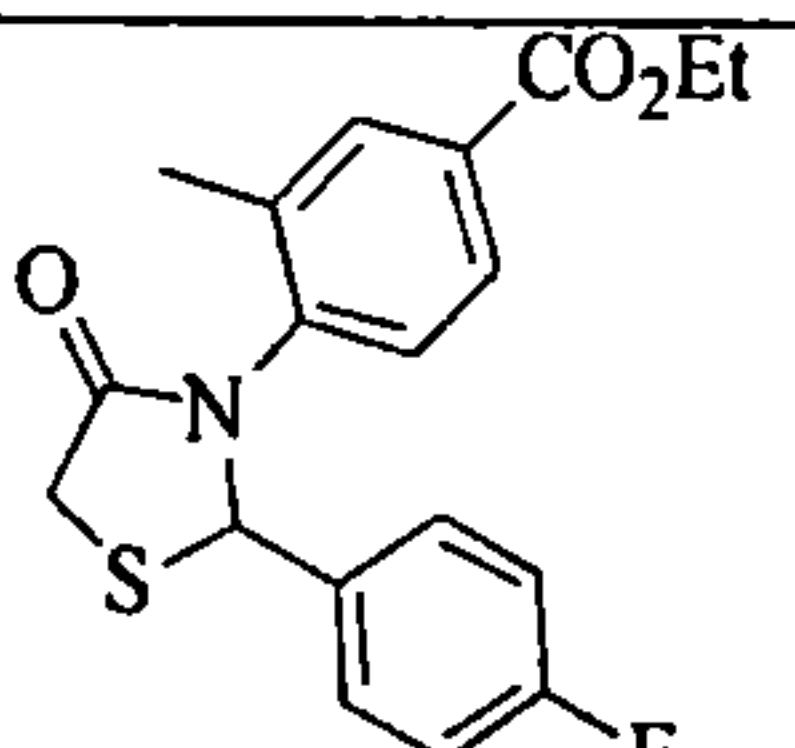
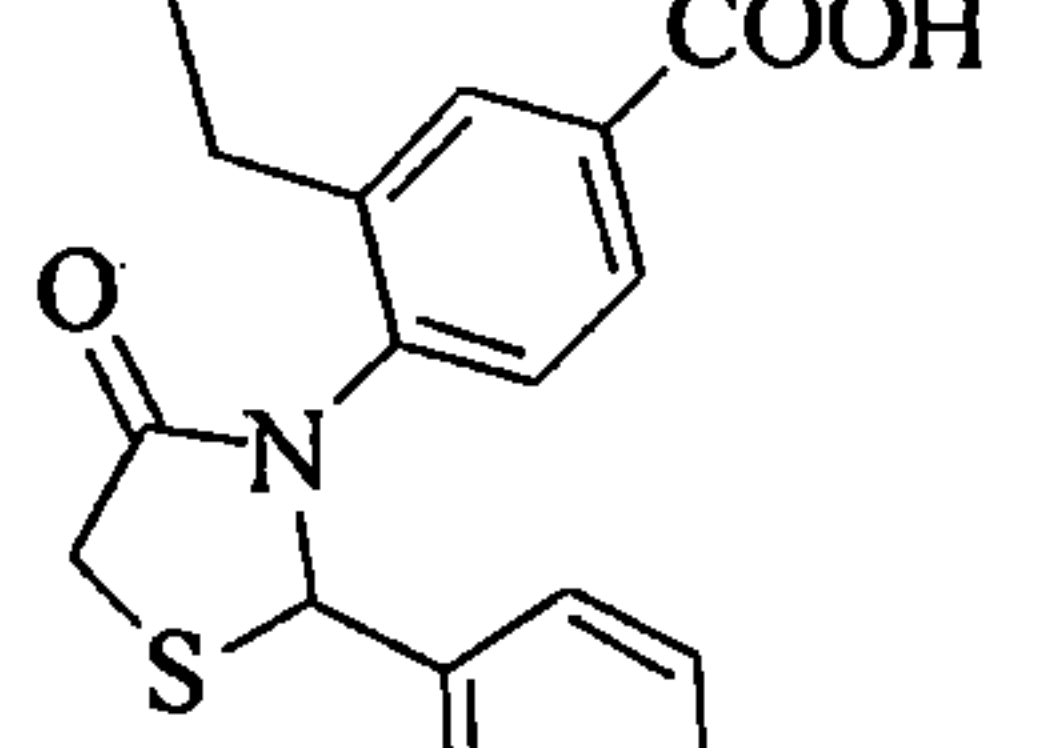
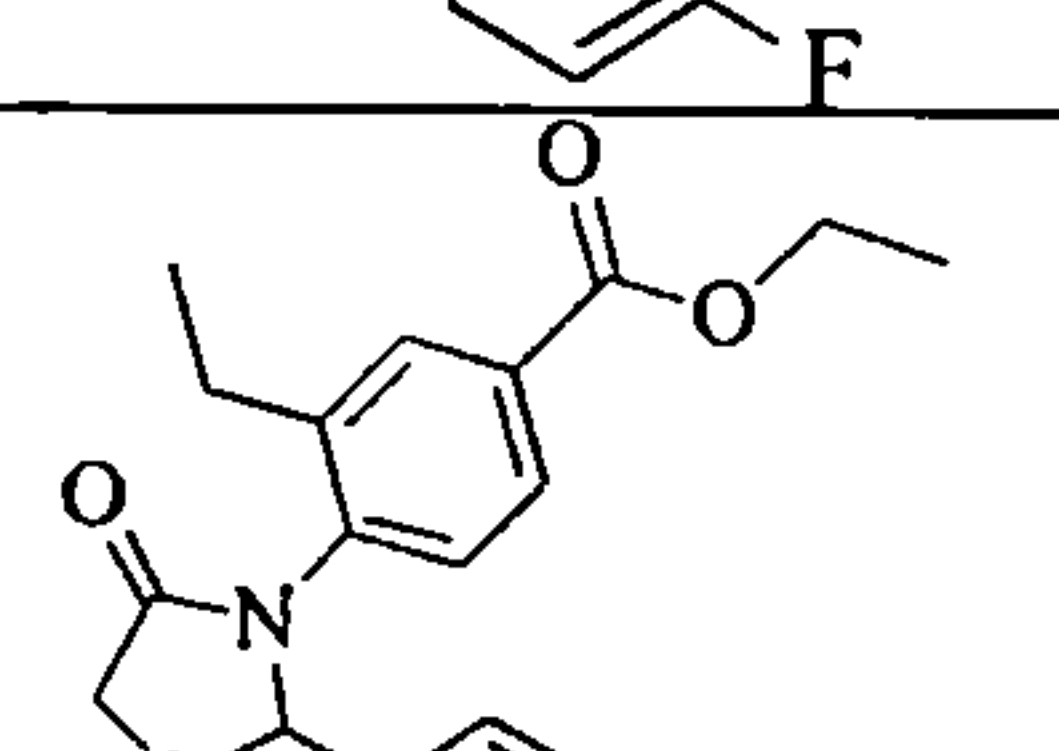
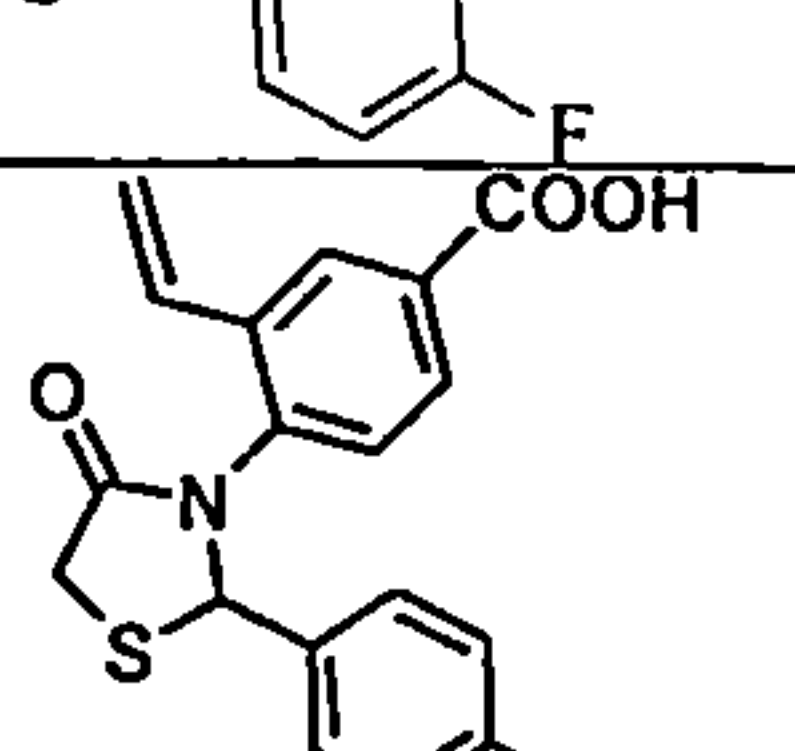
92		2-(4-氟苯基)-3-[2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑烷-4-酮	10.0	12278
93		{4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯氧基}乙酸甲酯	6.4	11009
95		{4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯氧基}乙酸	—	—
96		{4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯氧基}乙酸甲酯	10.0	9657
101		{4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯氧基}乙酸	7.2	10302
102		3-(2,4-二甲基苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮	5.3	9439
103		3-(2,4-二甲基苯基)-2-(3-氟苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
104		2-(3,4-二氟苯基)-3-(2,4-二甲基苯基)噻唑烷-4-酮	—	—

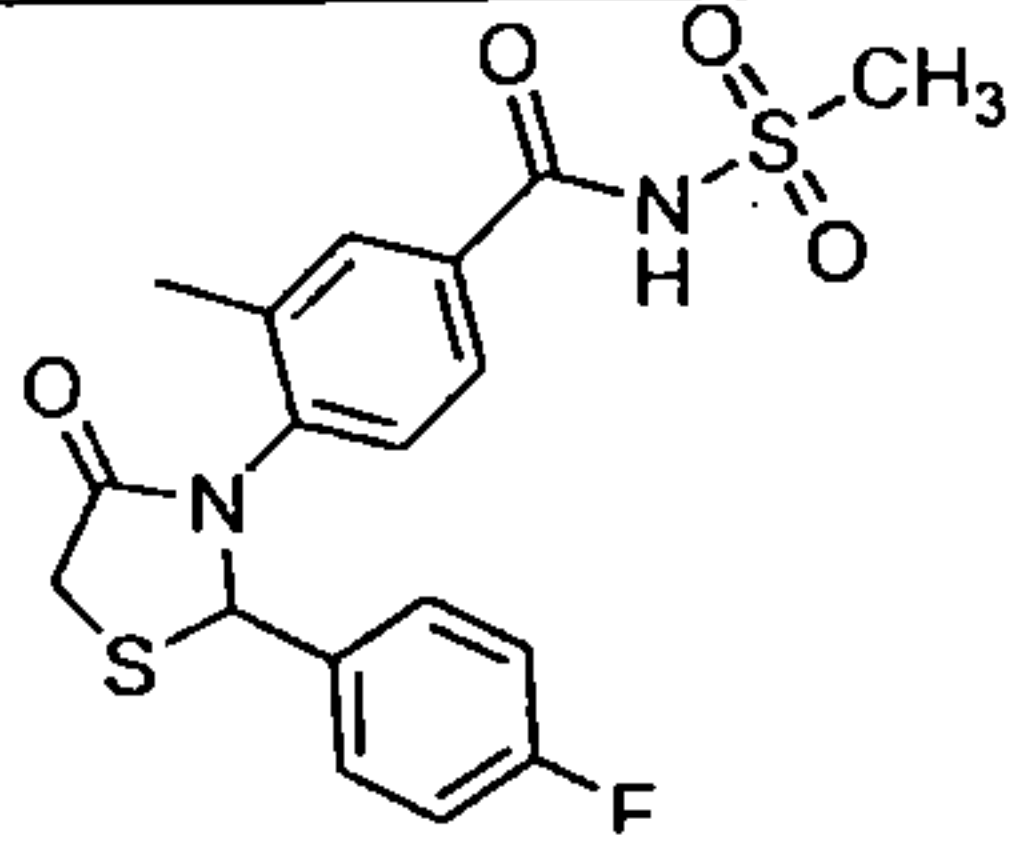
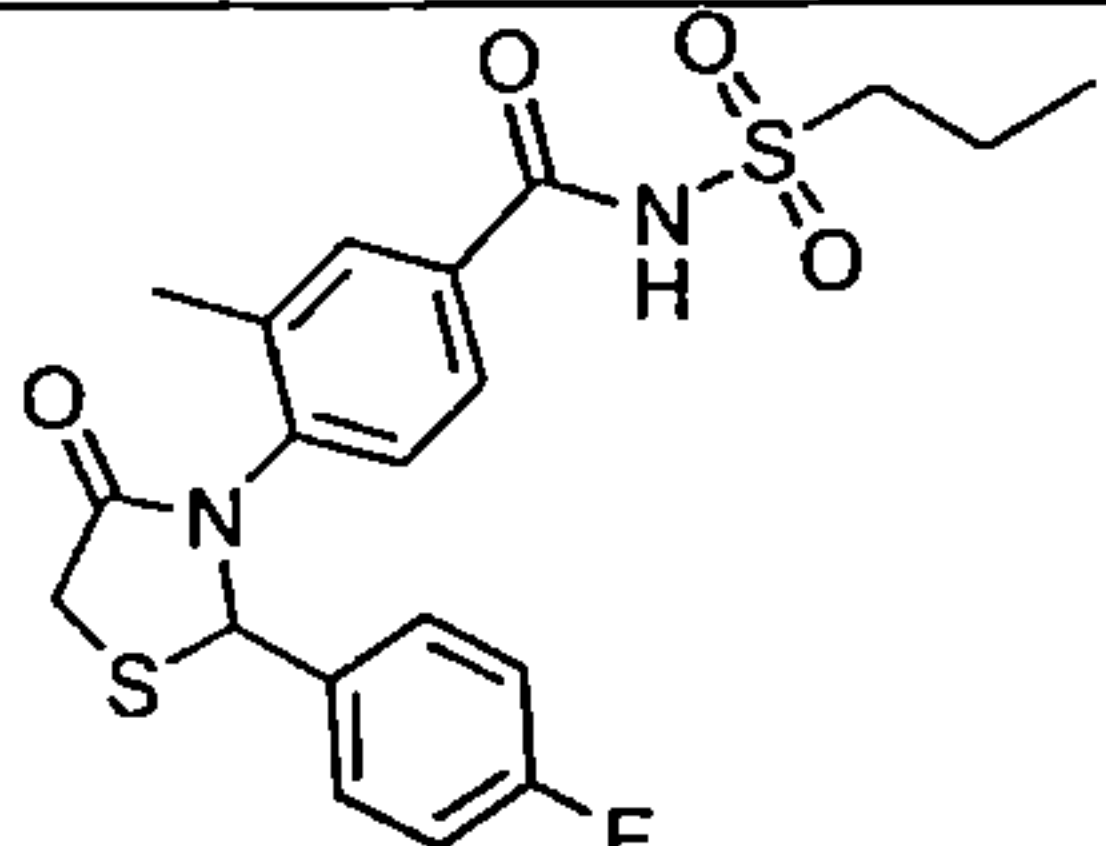
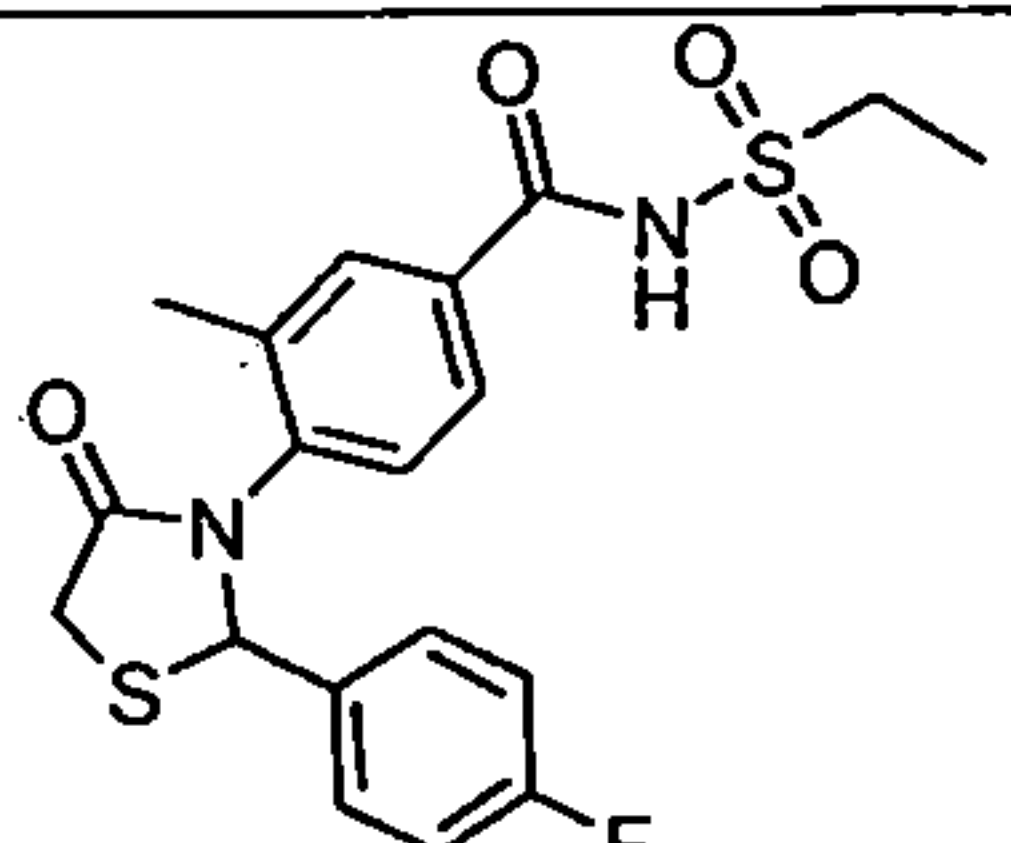
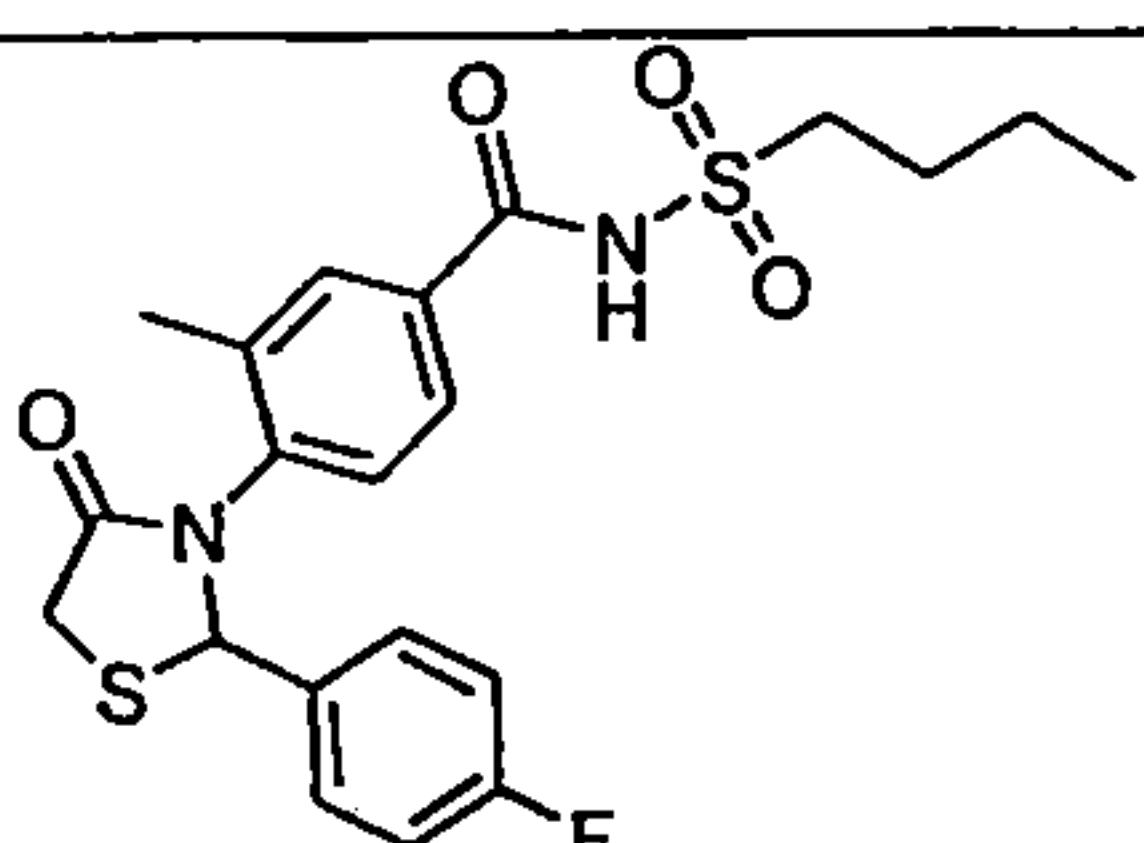
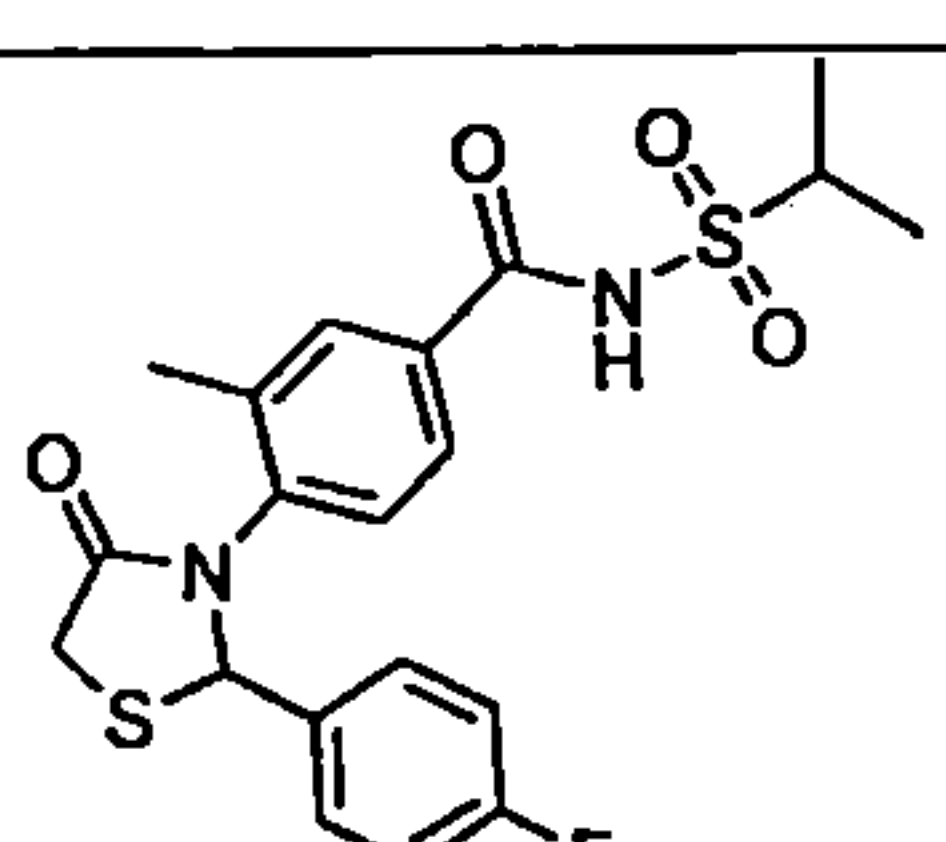
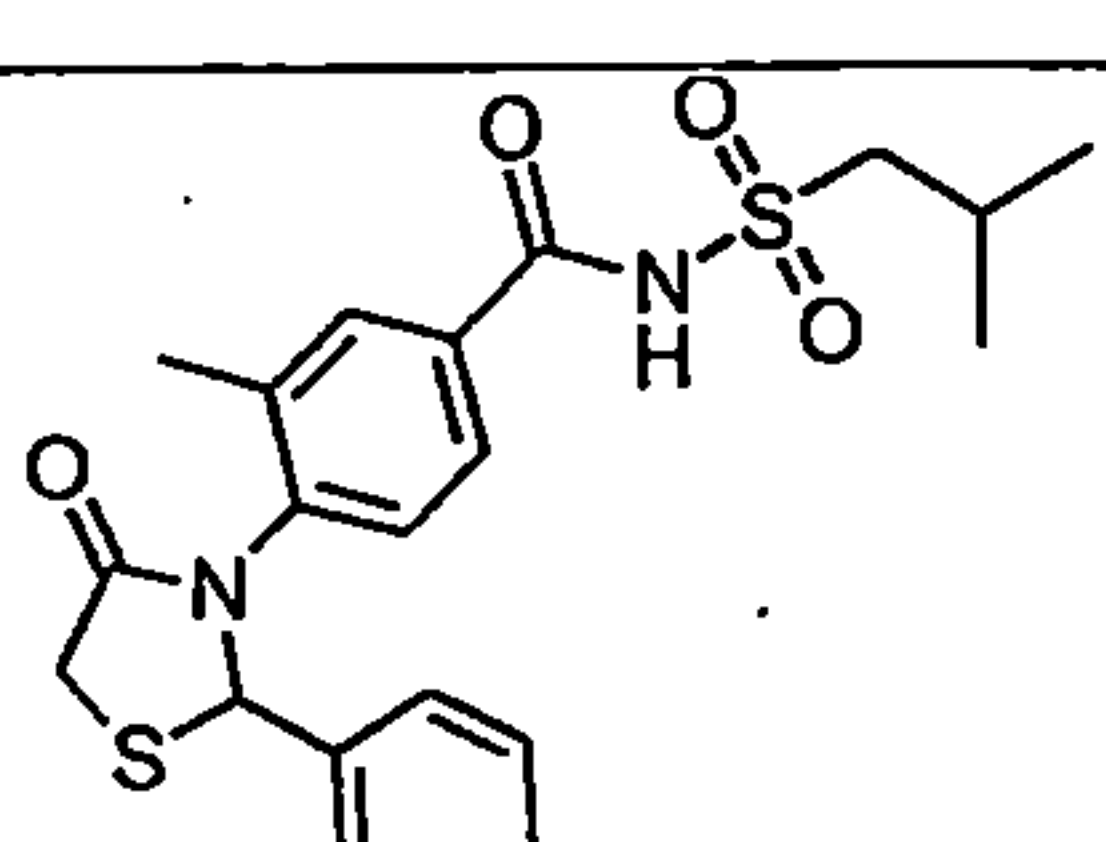
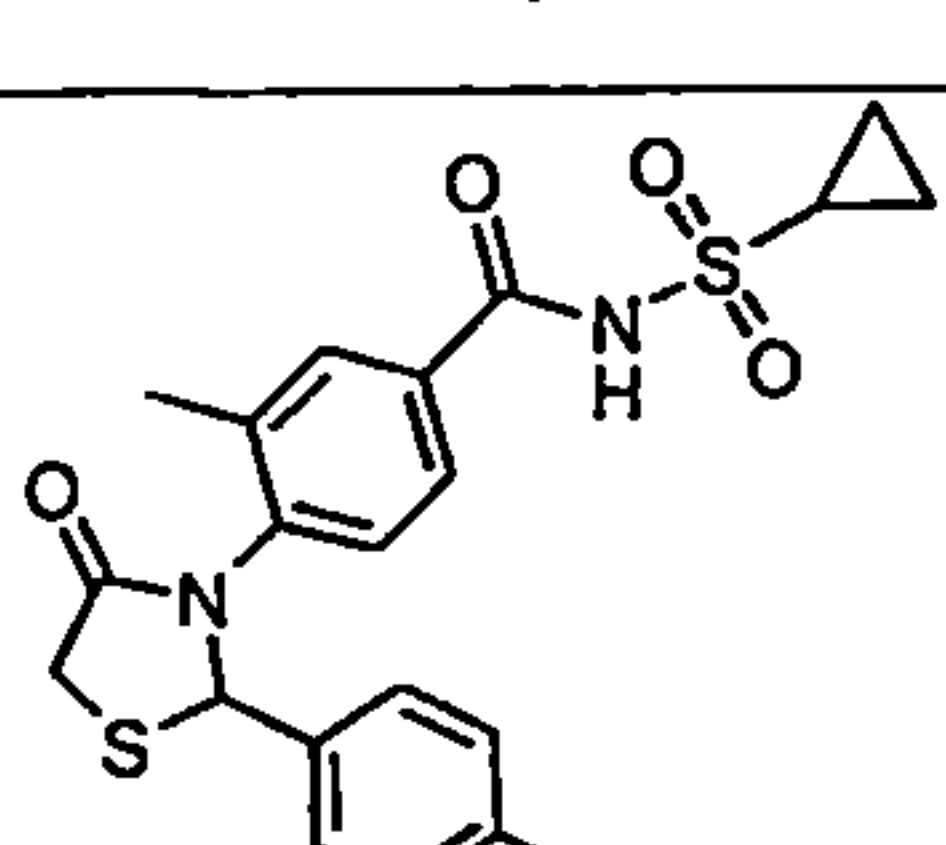
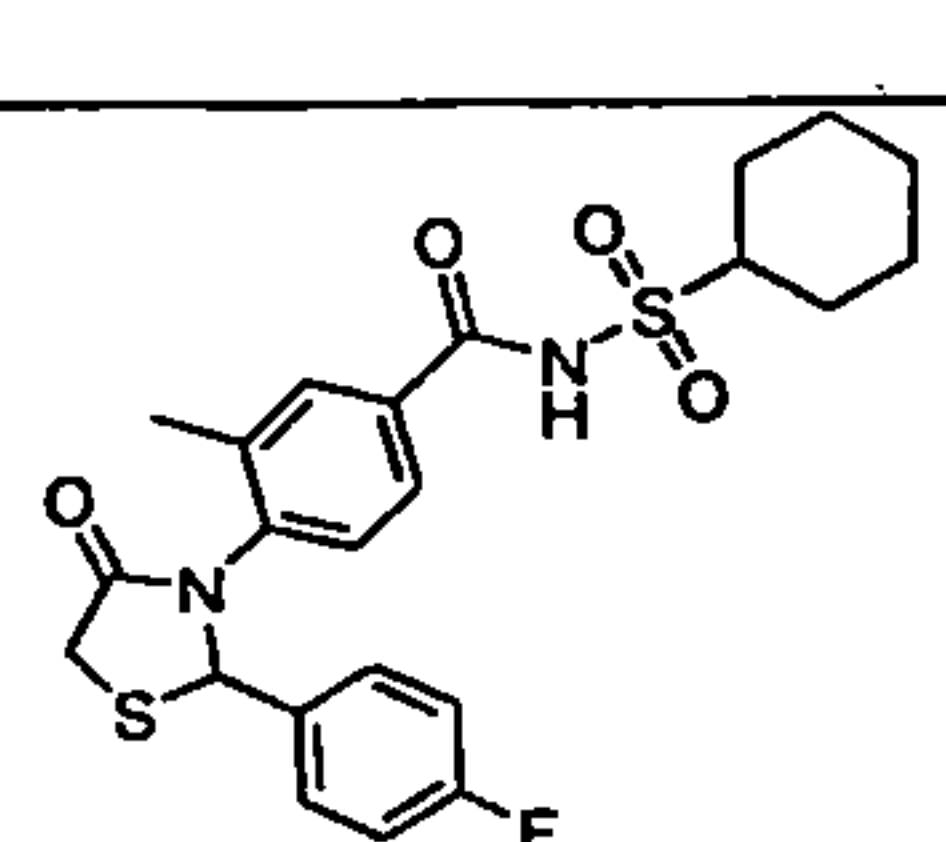
105		3-(2,5-二甲基苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮	TBD	TBD
106		3-(2,5-二甲基苯基)-2-(3-氟苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
107		2-(3,4-二氟苯基)-3-(2,5-二甲基苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
108		3-(2-氟-6-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮	3.3	15782
109		3-(3-氟-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮	2.6	9614
110		3-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮	3.8	6308
111		3-(4-溴-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮	11.0	20920
112		3-(5-氟-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮	1.1	8847
113		3-(5-氟-2-甲基苯基)-2-(3-氟苯基)噻唑烷-4-酮	1.3	6998

114		3-(5-氟-2-甲基基)-2-(4-(甲磺酰基)苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
115		4-(3-(5-氟-2-甲基基)-4-侧氧基-噻唑烷-2-基)吡啶	—	—
116		3-[3-(5-氟-2-甲基基)-4-侧氧基-噻唑烷-2-基]吡啶	—	—
117		2-(4-乙苯基)-3-(5-氟-2-甲基基)噻唑烷-4-酮	13.5	7880
118		3-(5-氟-2-甲基基)-2-(4-甲基硫烷-苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
119		3-(5-氟-2-甲基基)-2-(3-氟-4-甲基苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
120		3-(5-氟-2-甲基基)-2-(4-氟-3-甲基苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
121		2-(3,4-二氟苯基)-3-(5-氟-2-甲基苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
122		2-(3,5-二氟苯基)-3-(5-氟-2-甲基苯基)噻唑烷-4-酮	3.6	7010

123		2-(4-氯-3-氟苯基)-3-(5-氟-2-甲基苯基)噻唑烷-4-酮	0.5	4228
124		2-(3-氯-4-氟苯基)-3-(5-氟-2-甲基苯基)噻唑烷-4-酮	3.8	8532
125		2-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-3-(5-氟-2-甲基苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
126		2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-3-(5-氟-2-甲基-苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
127		3-(5-氟-2-甲基-苯基)-2-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
128		3-(5-氟-2-甲基-苯基)-2-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
129		3-(5-氟-2-甲基-苯基)-2-(3-氟-5-三氟甲基-苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
130		3-(5-氟-2-甲基-苯基)-2-(3-氟-5-甲基-苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
131		2-(3-氟-4-羟基-苯基)-3-(5-氟-2-甲基-苯基)噻唑烷-4-酮	—	—

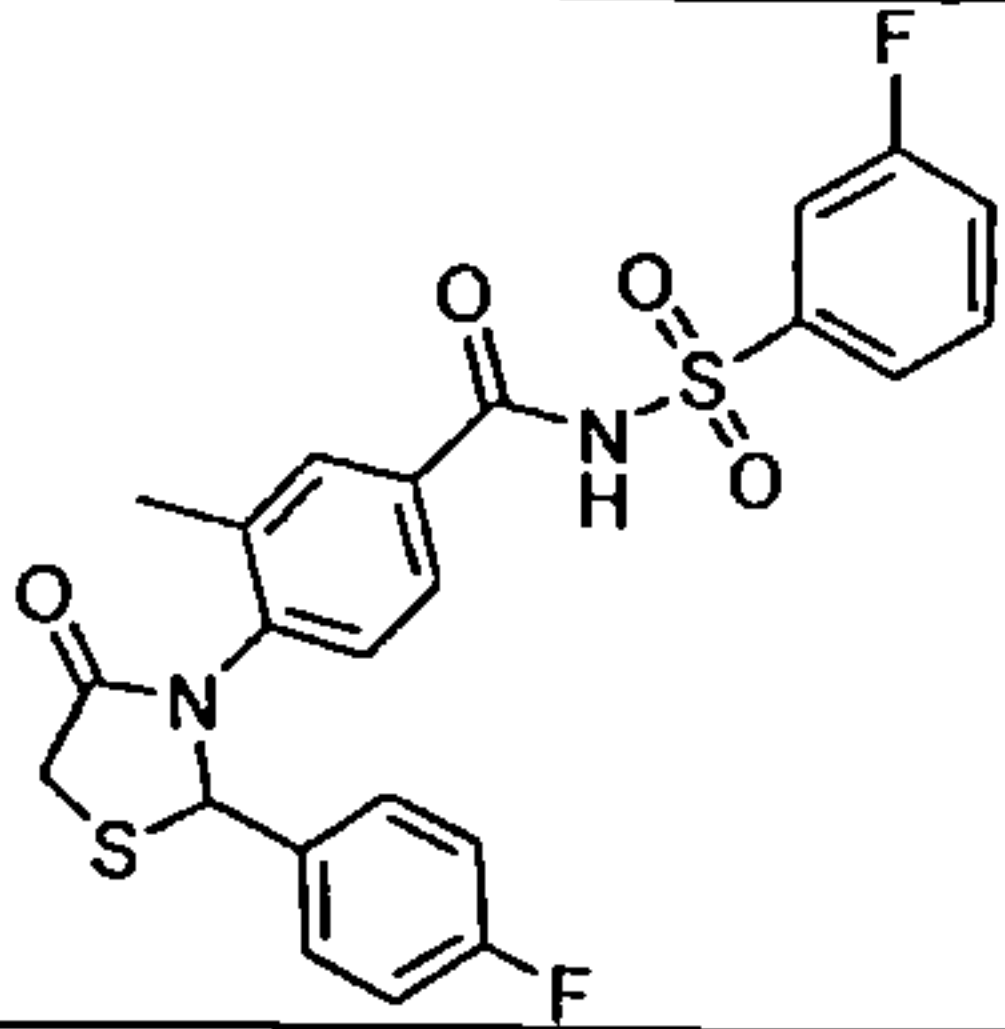
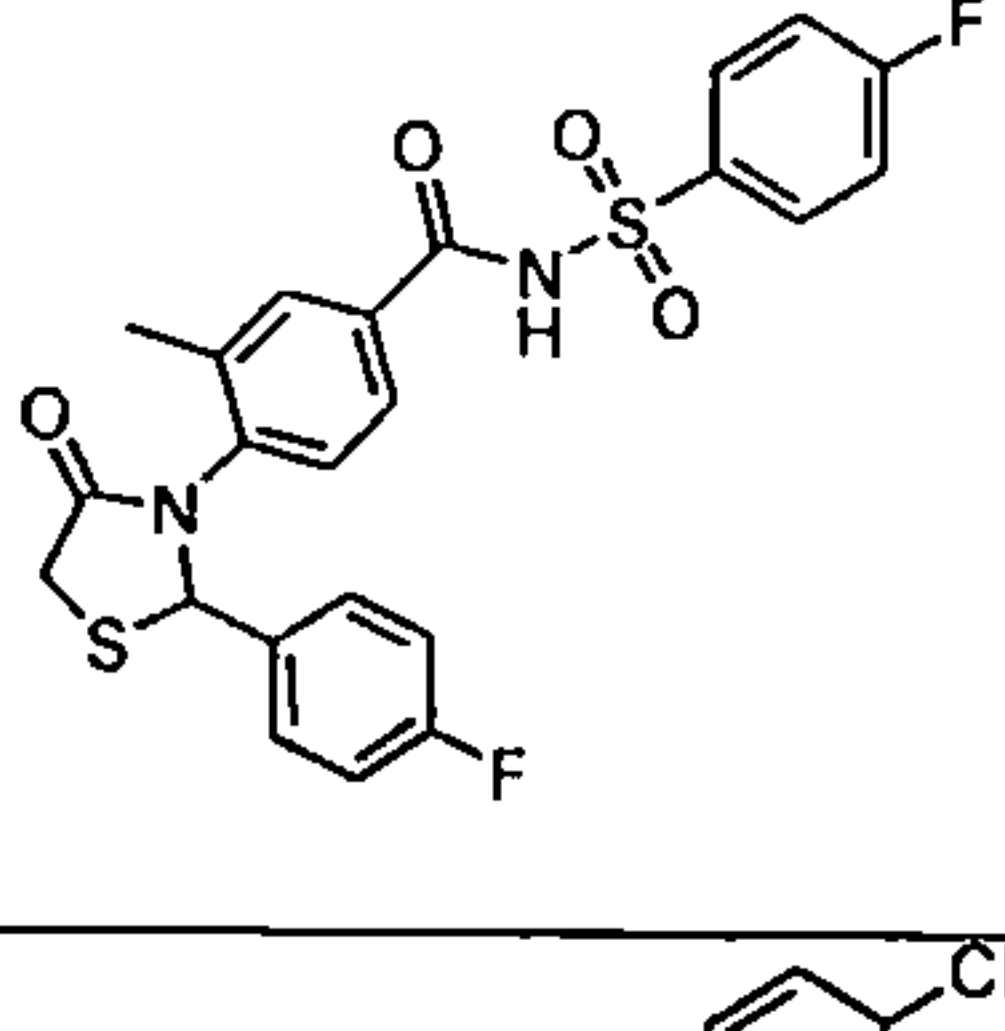
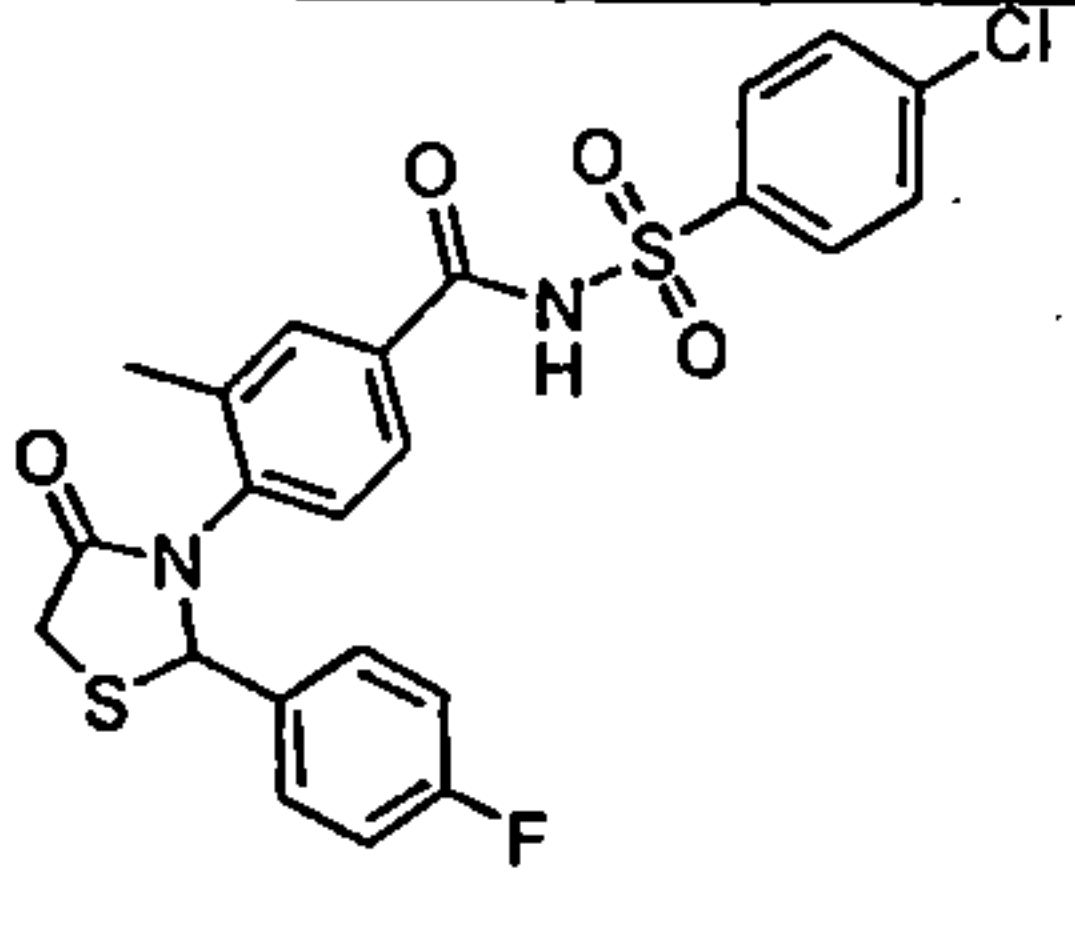
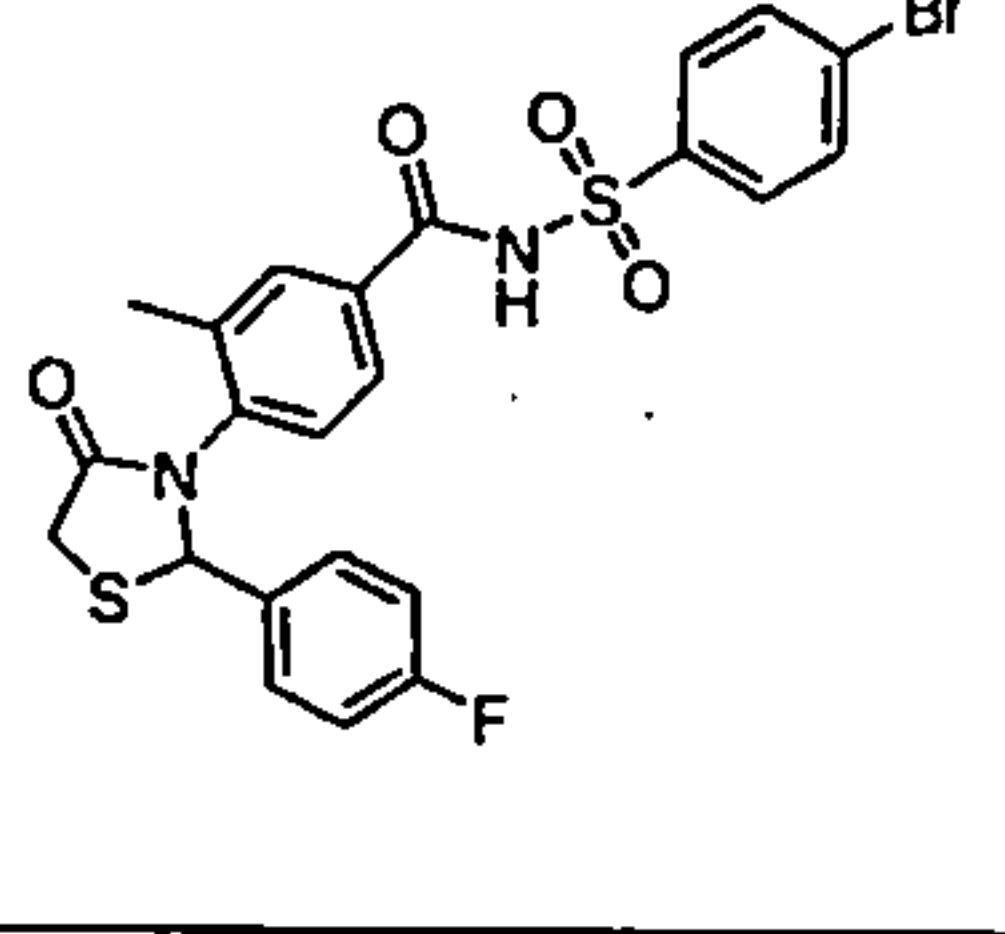
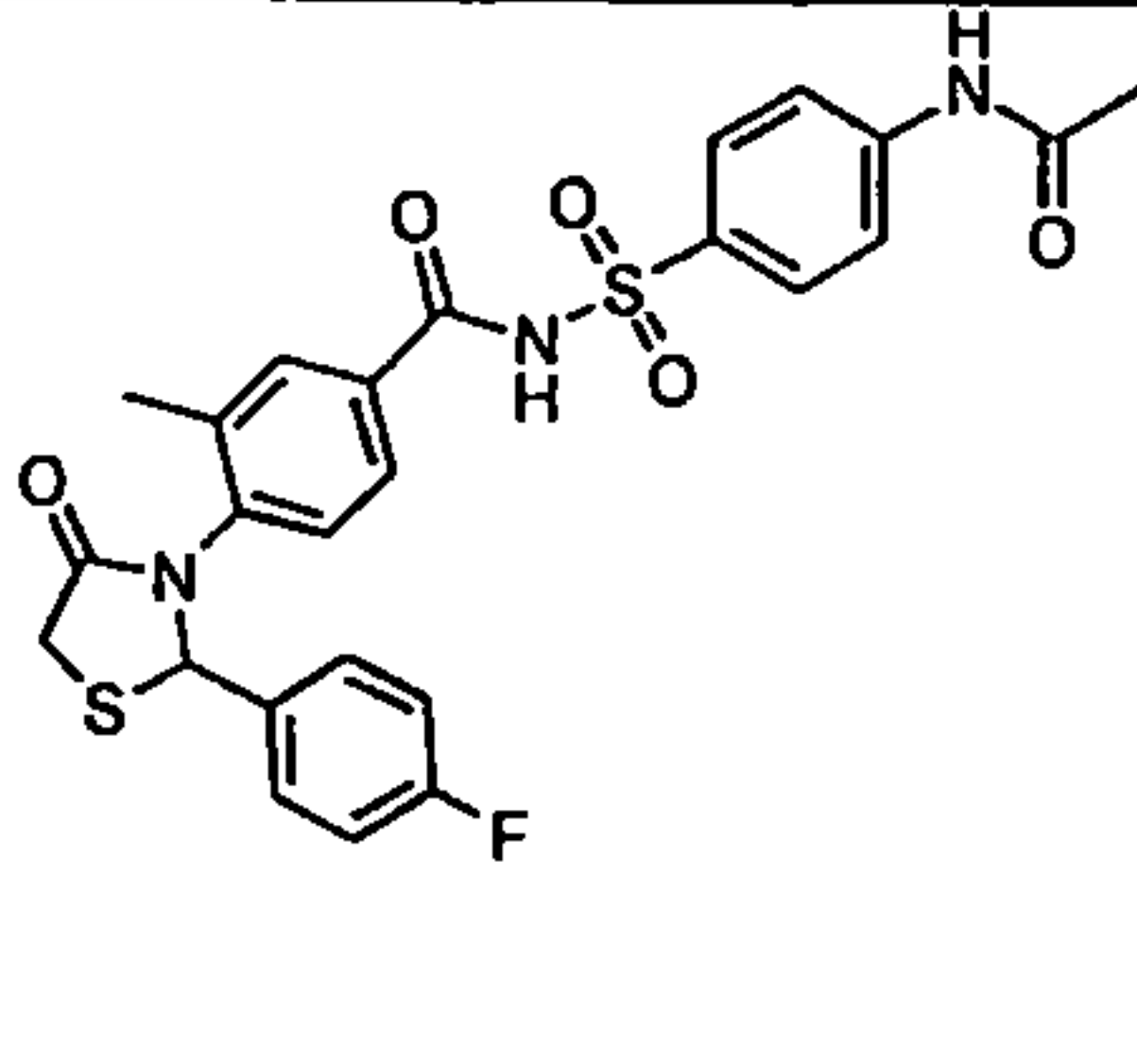
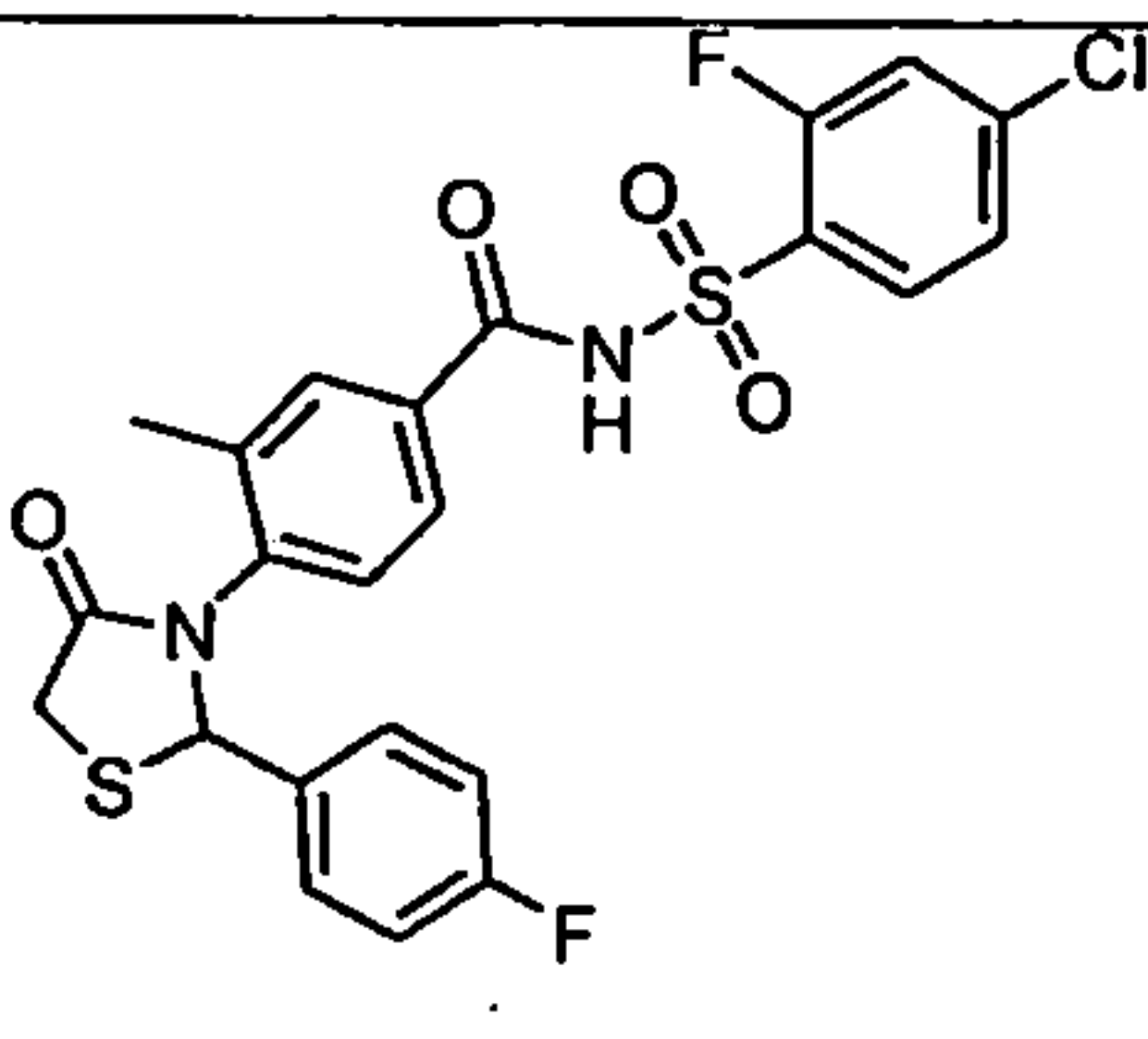
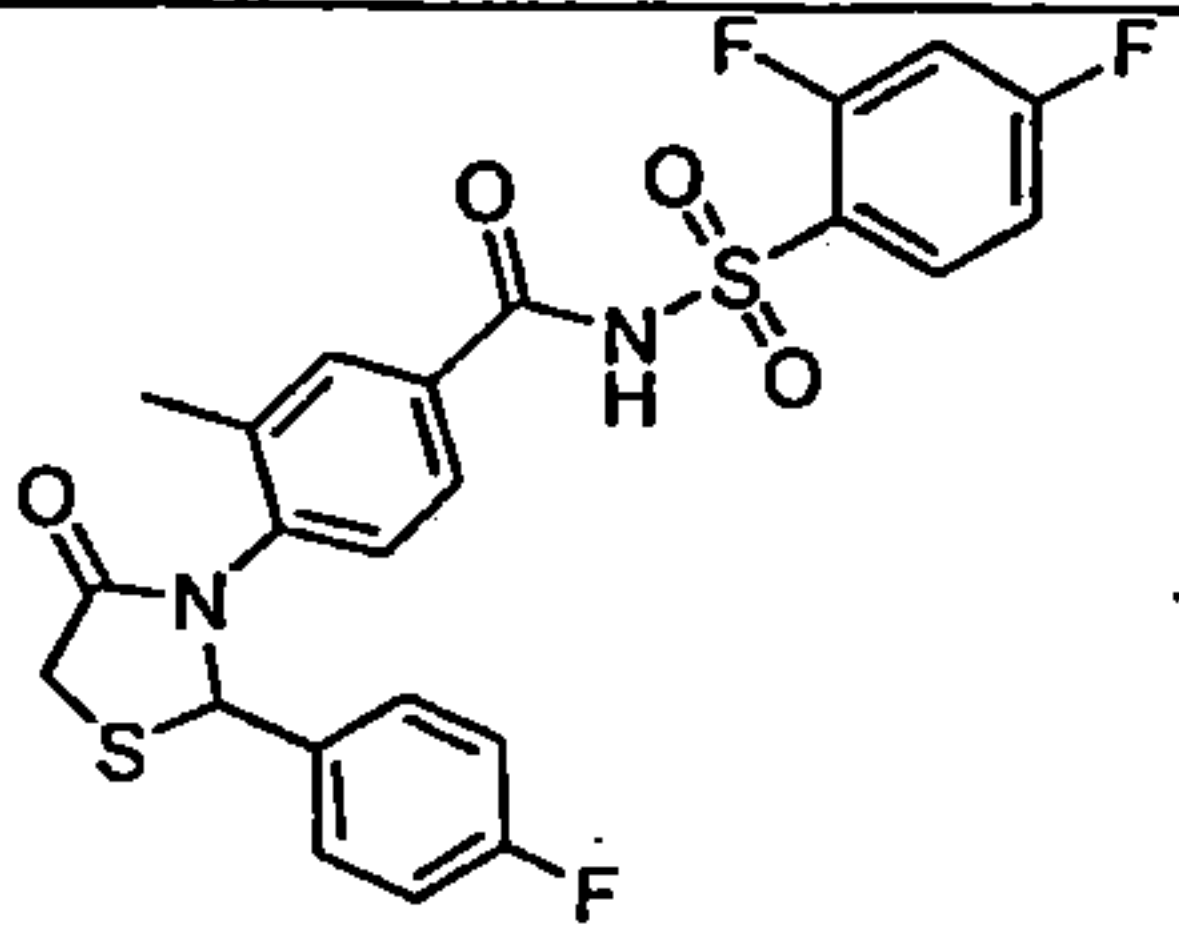
134		2-(2,3-二氫-苯並[1,4]二噁英-6-基)-3-(5-氟-2-甲基-苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
135		2-(3-溴-5-氯苯基)-3-(5-氟-2-甲基-苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
136		3-(5-氟-2-甲基-苯基)-2-(3,4,5-三氟-苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
137		2-(3,4-二氟-5-甲基苯基)-3-(5-氟-2-甲基苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
138		2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-(5-氟-2-甲基-苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
139		2-(3-氯-4-乙氧基-5-氟-苯基)-3-(5-氟-2-甲基-苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
140		2-(3,5-二氟-4-甲氧基-苯基)-3-(5-氟-2-甲基-苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
141		3-(5-氟-2-甲基-苯基)-2-(4-羥基-3,5-二甲基-苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
144		2-(3-溴-4-羥基-5-甲氧基-苯基)-3-(5-氟-2-甲基-苯基)噻唑烷-4-酮	—	—

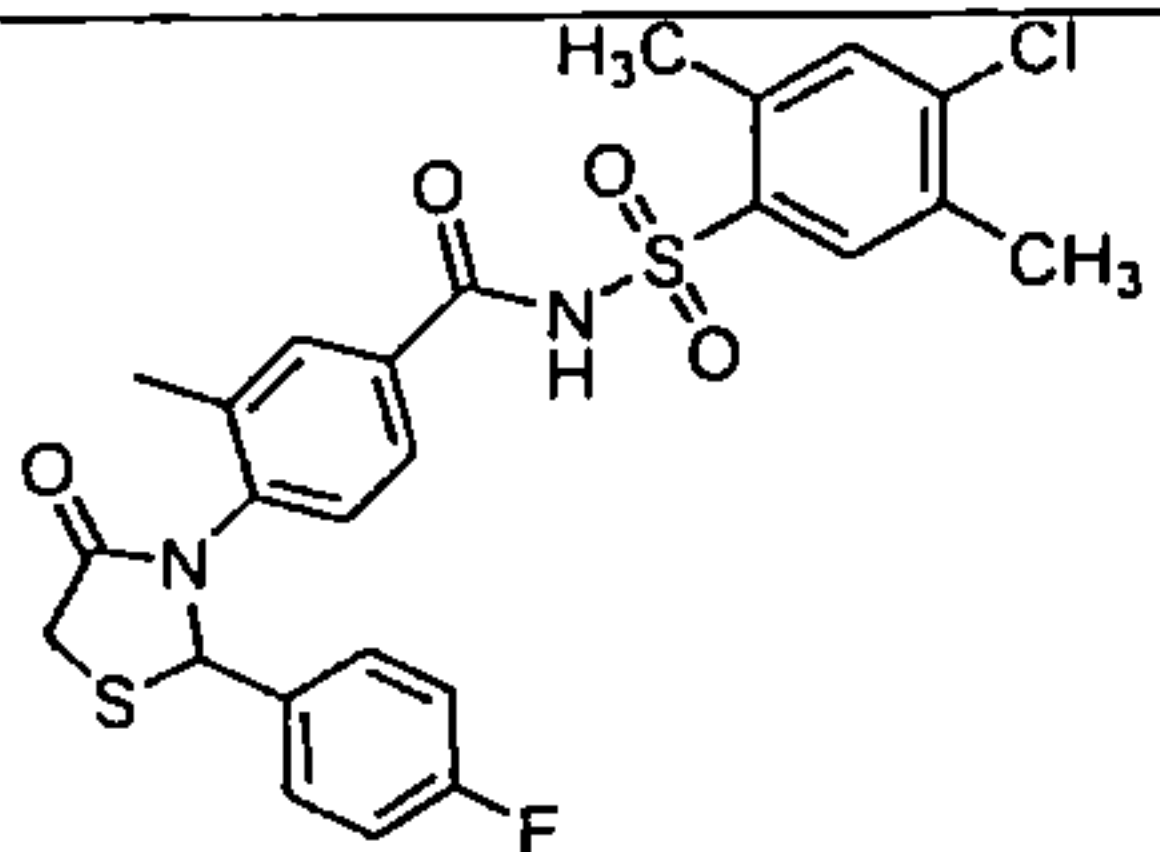
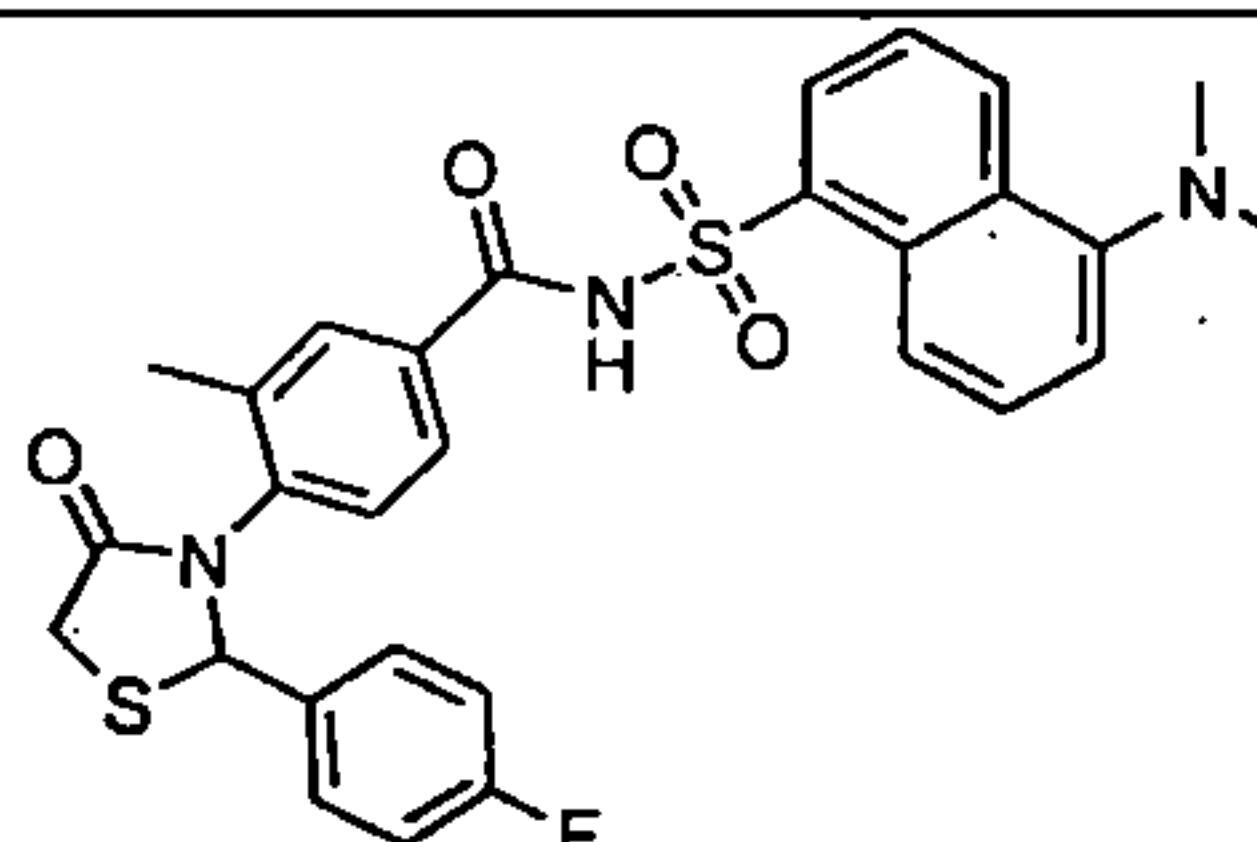
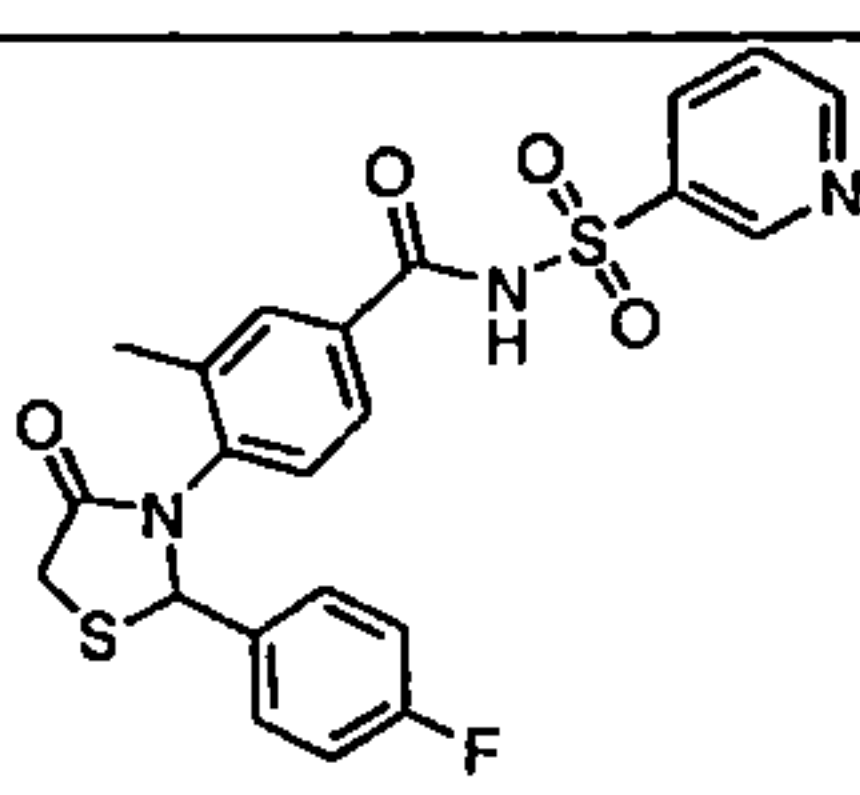
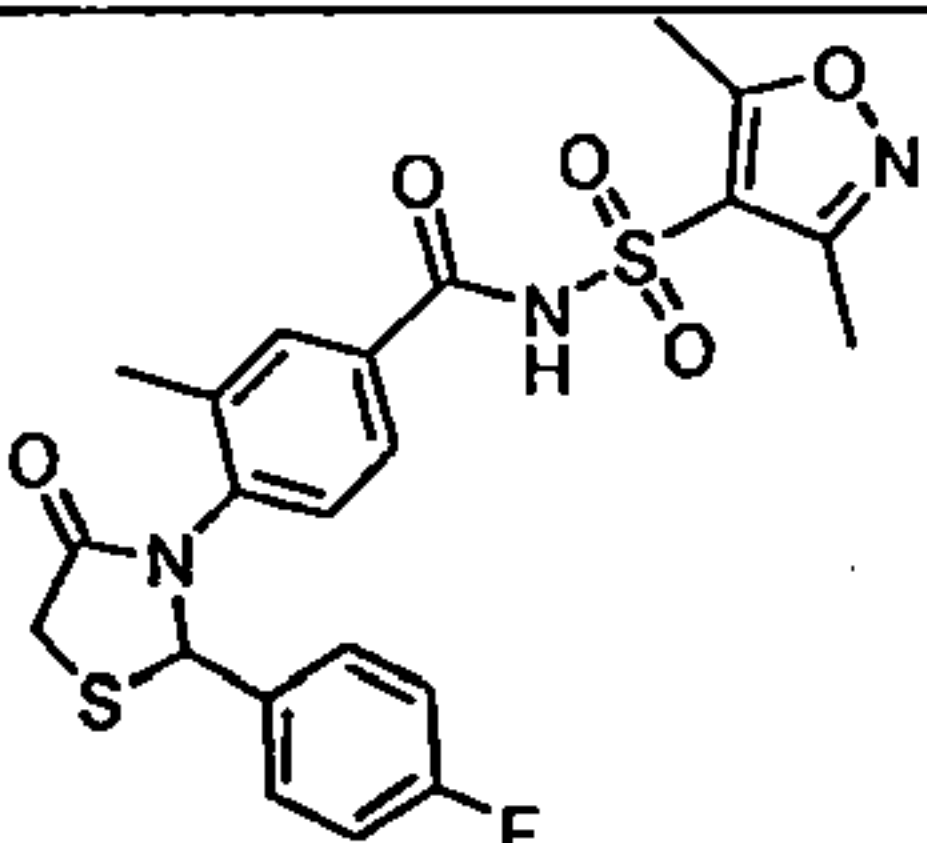
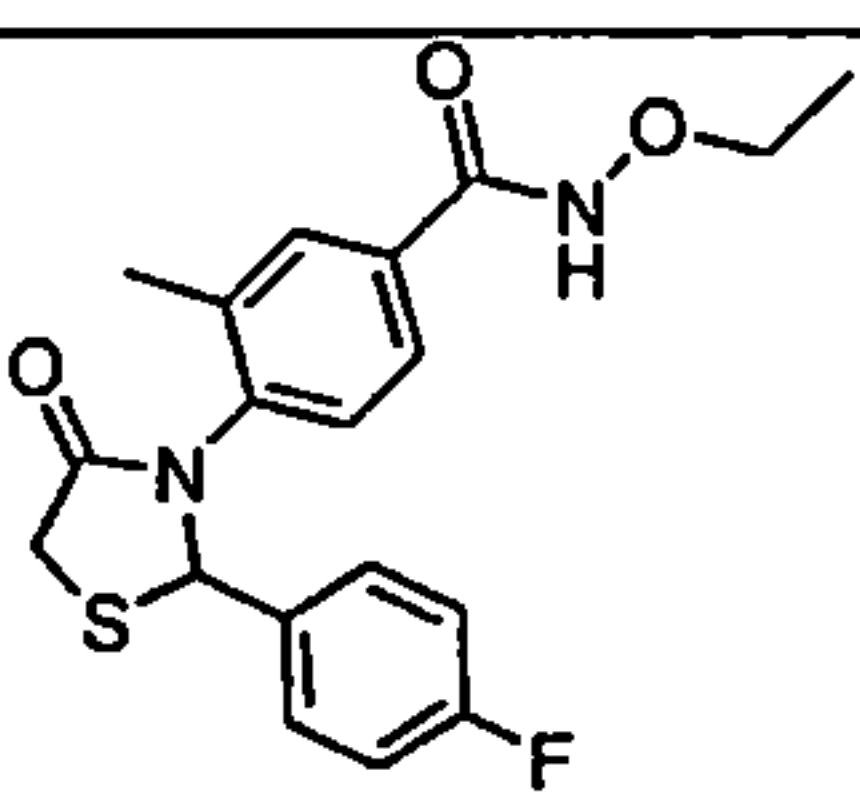
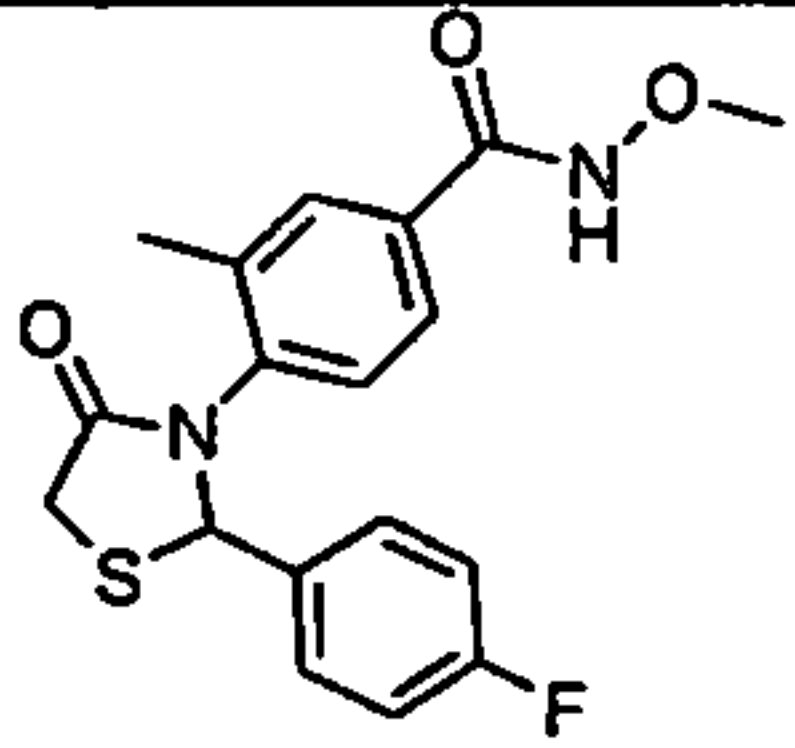
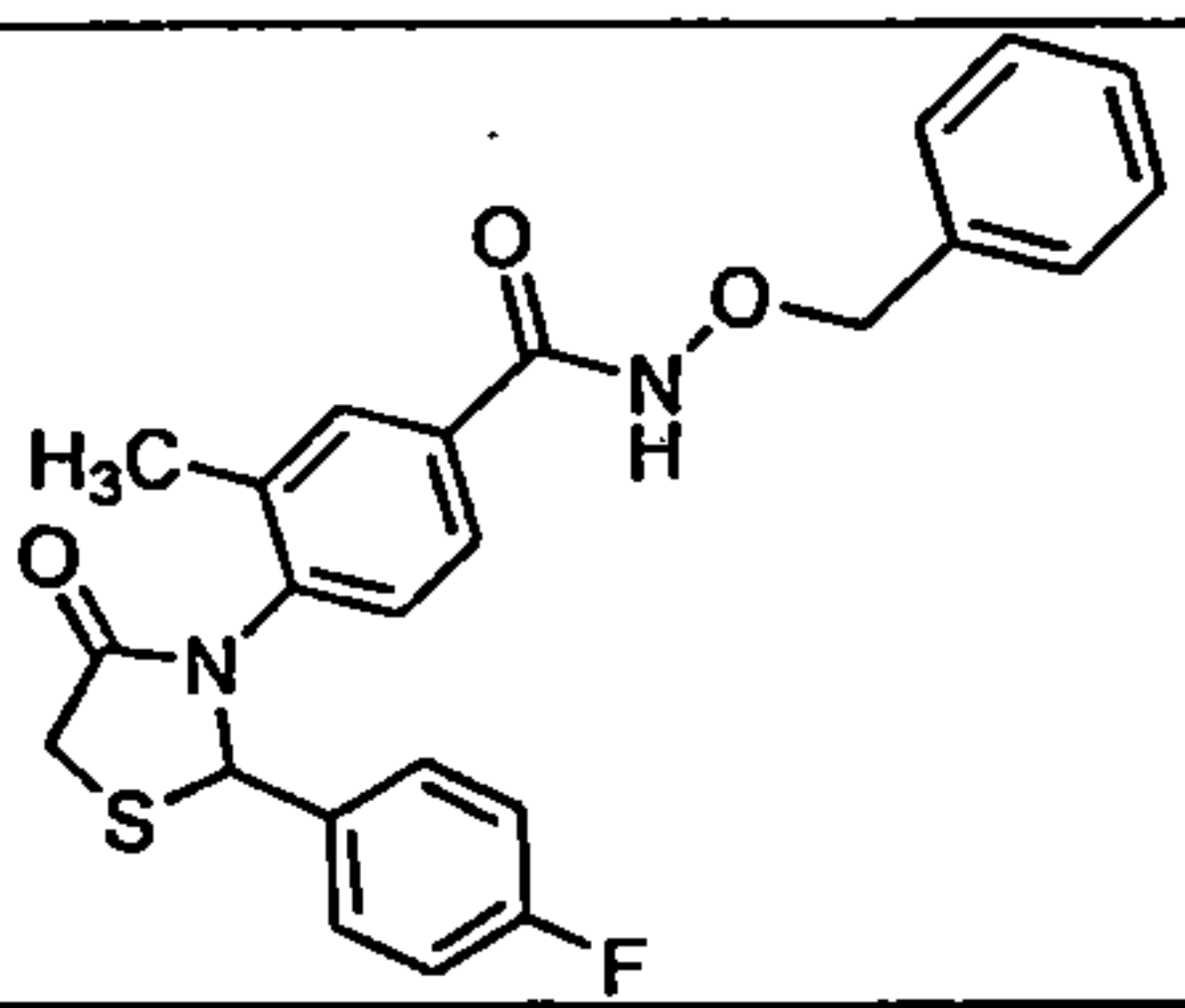
147		3-(5-氯-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮	3.2	11516
148		3-(5-氯-2-甲基苯基)-2-(3-氟苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
149		3-(5-溴-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮	4.4	4427
150		3-(5-溴-2-甲基苯基)-2-(3-氟苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
151		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-N-羥基-3-甲苯甲脒 (carboximidamide)	3.4	10591
152		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲基-苯甲酸乙酯	6.3	14743
154		4-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸	3.7	15447
156		3-乙基-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-苯甲酸乙酯	6.2	11998
157		3-乙烯基-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]苯甲酸	10.0	5903

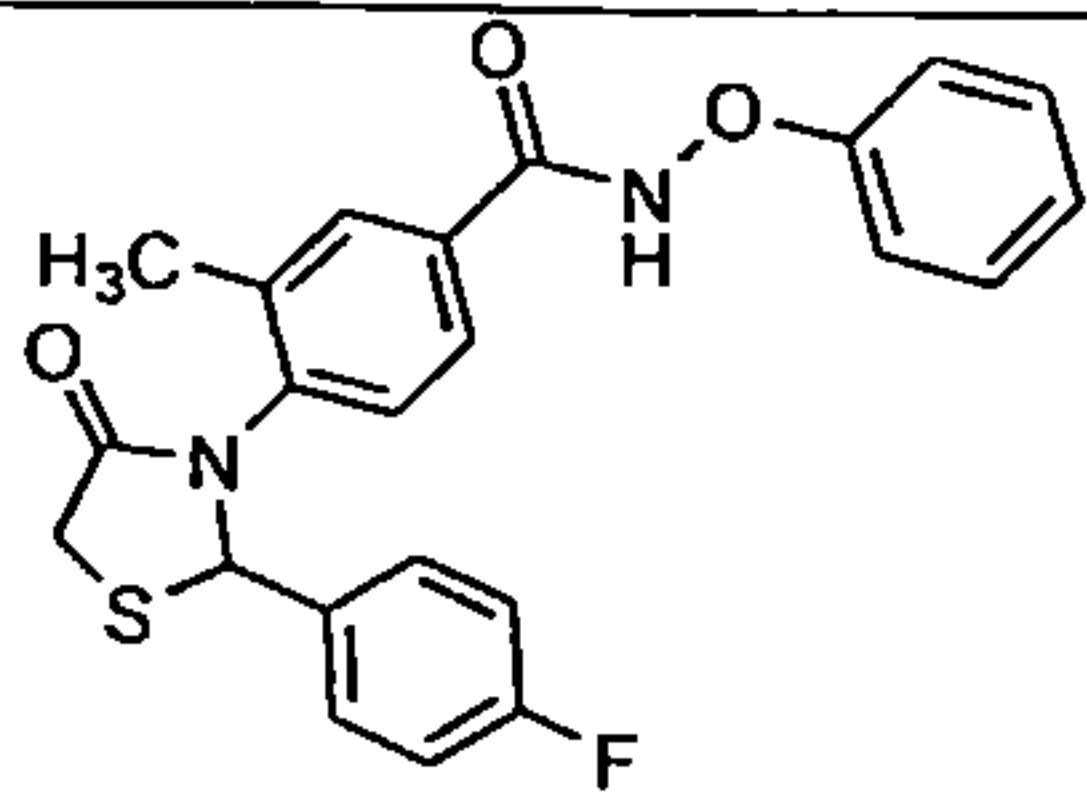
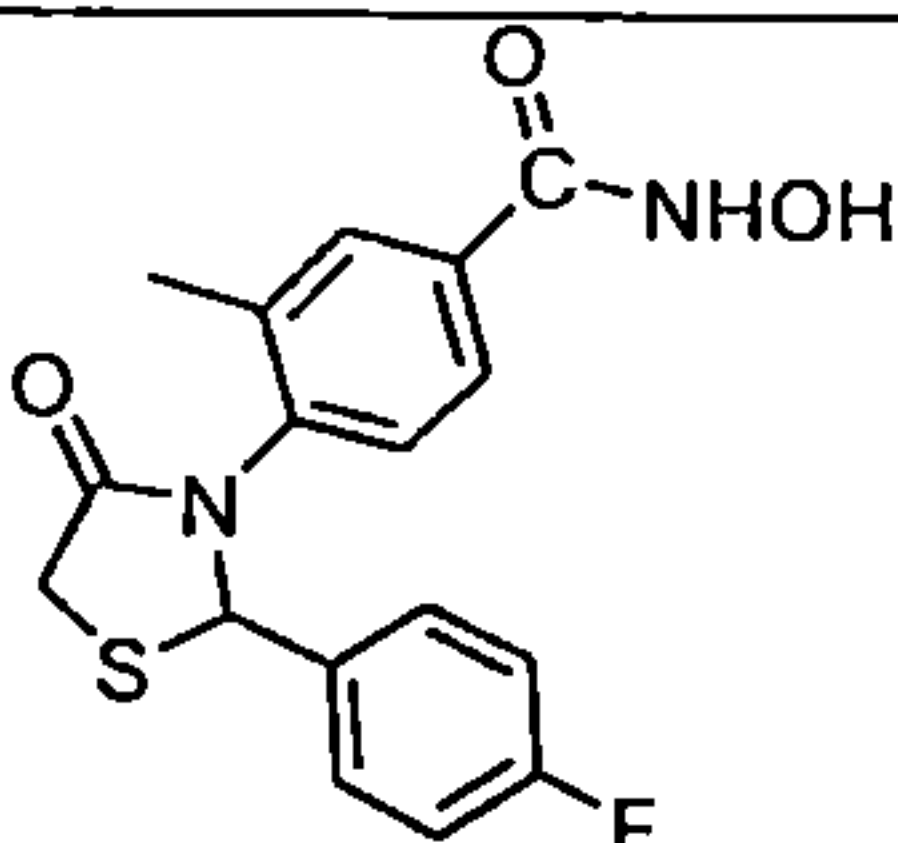
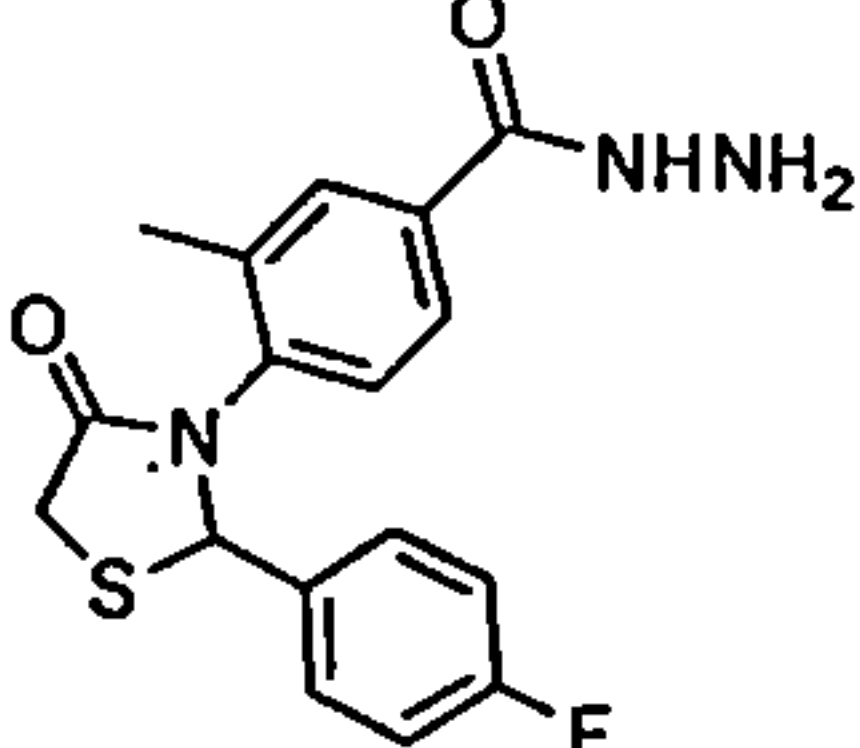
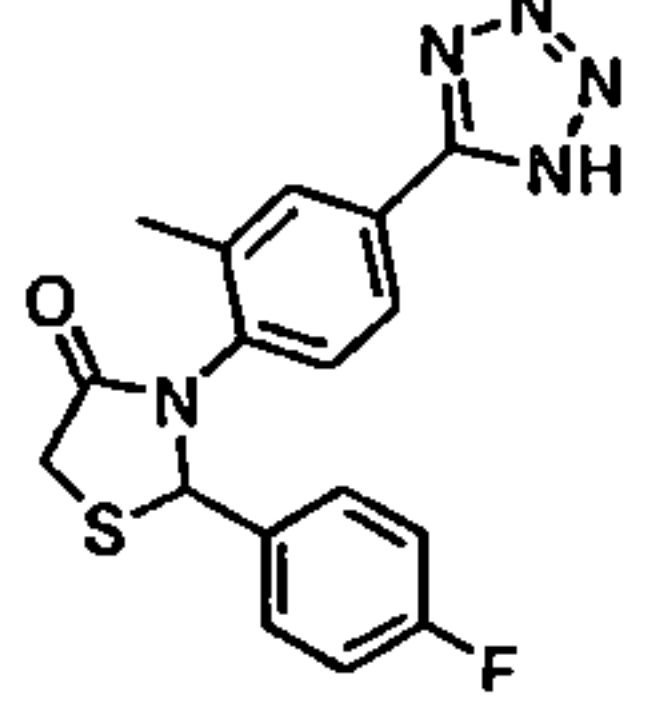
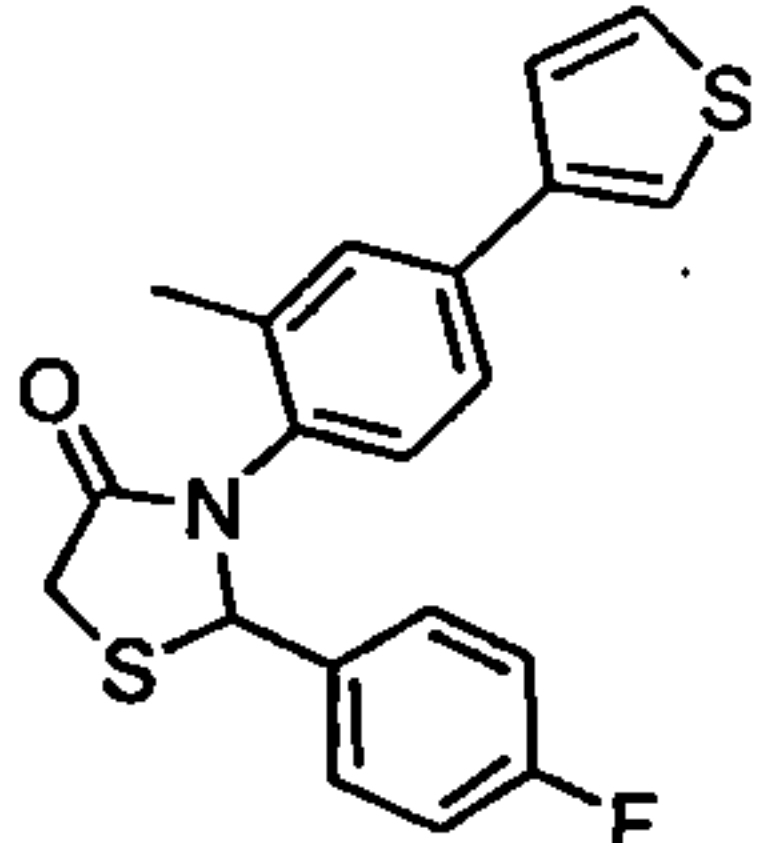
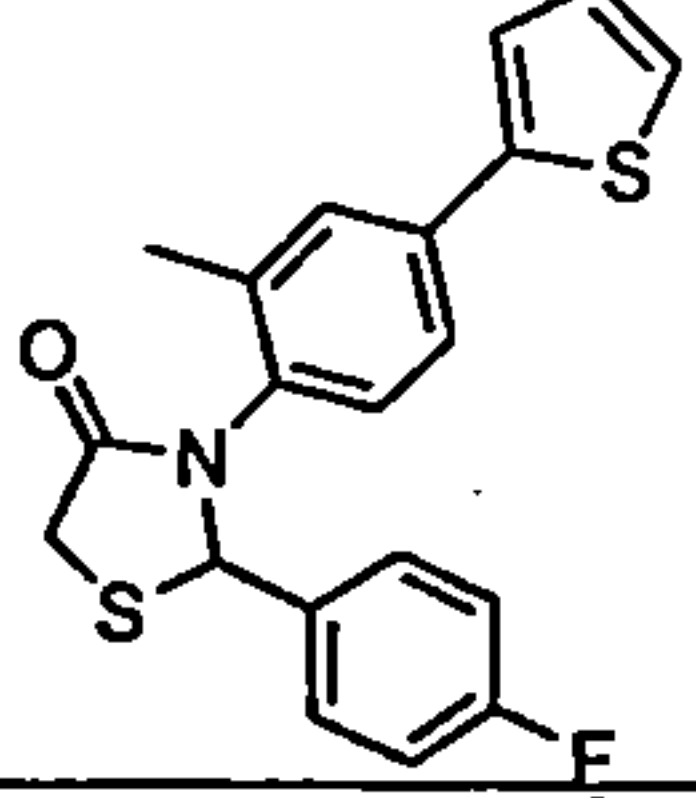
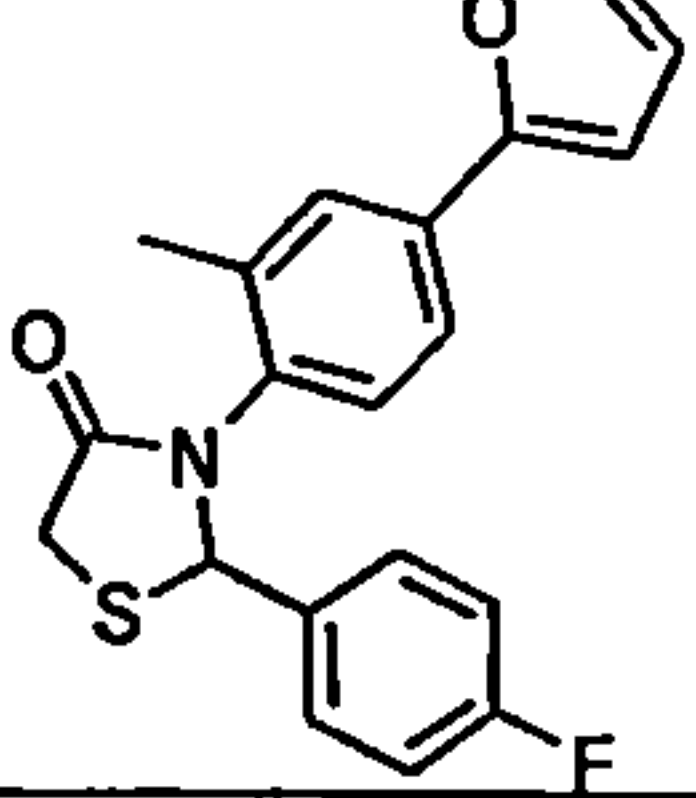
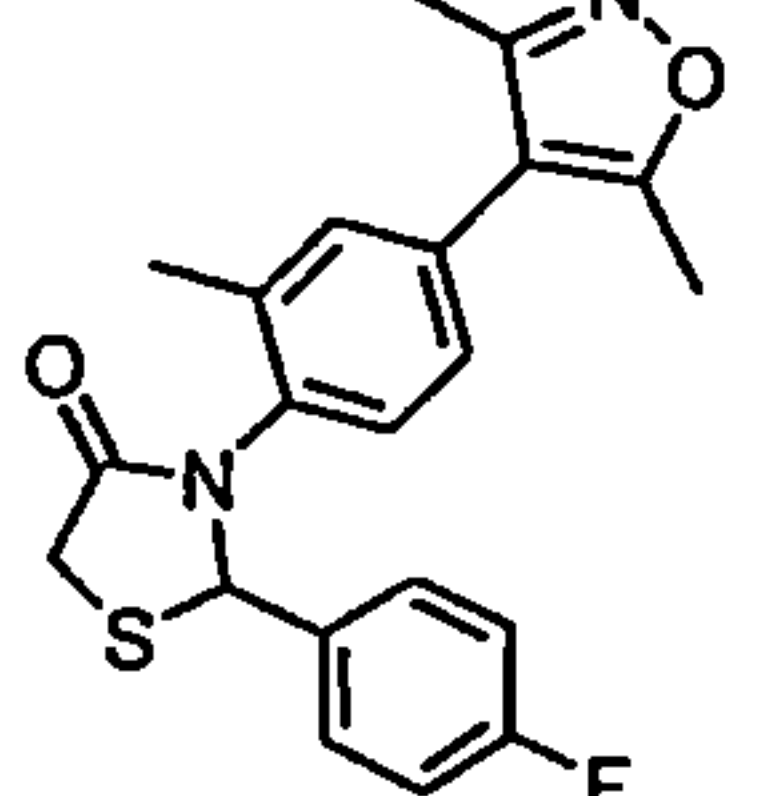
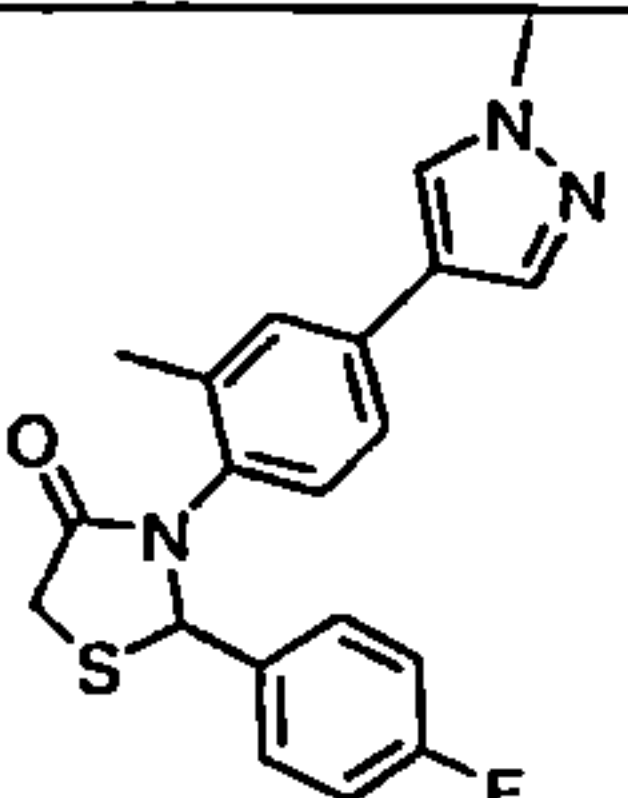
159		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-N-(甲磺醯基)-苯甲醯胺	1.7	10396
160		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-N-(丙磺醯基)-苯甲醯胺	4.3	13549
162		N-(乙磺醯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺	9.1	13767
163		N-(丁磺醯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺	1.2	11389
165		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-N-(2-丙磺醯基)-苯甲醯胺	22.6	11927
167		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]苯甲醯胺	3.4	9905
169		N-(環丙磺醯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺	3.0	13189
171		N-(環己磺醯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺	3.7	10272

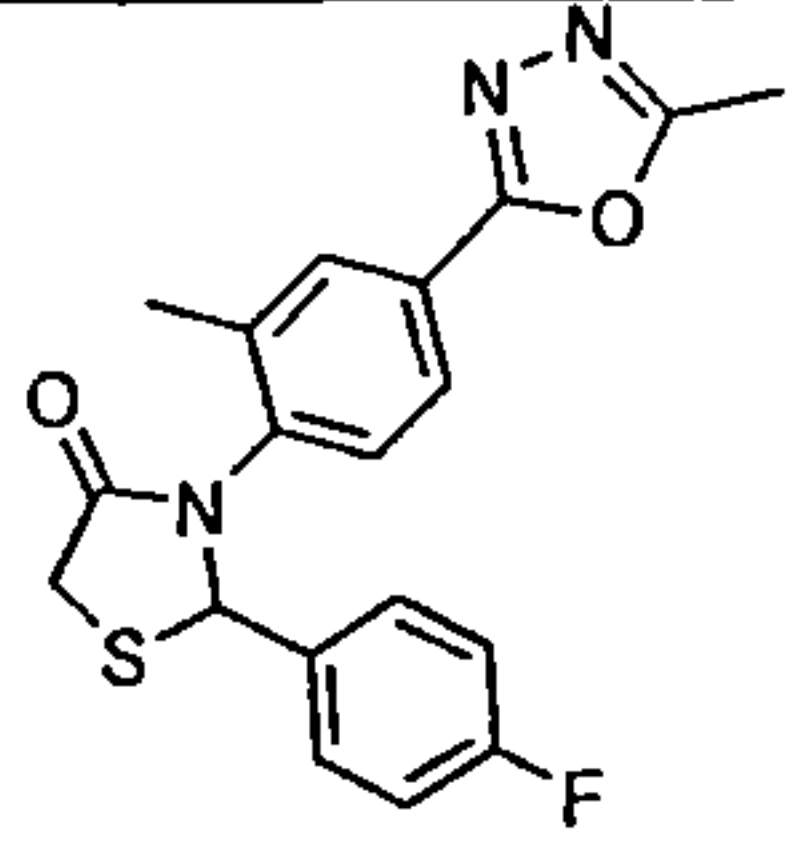
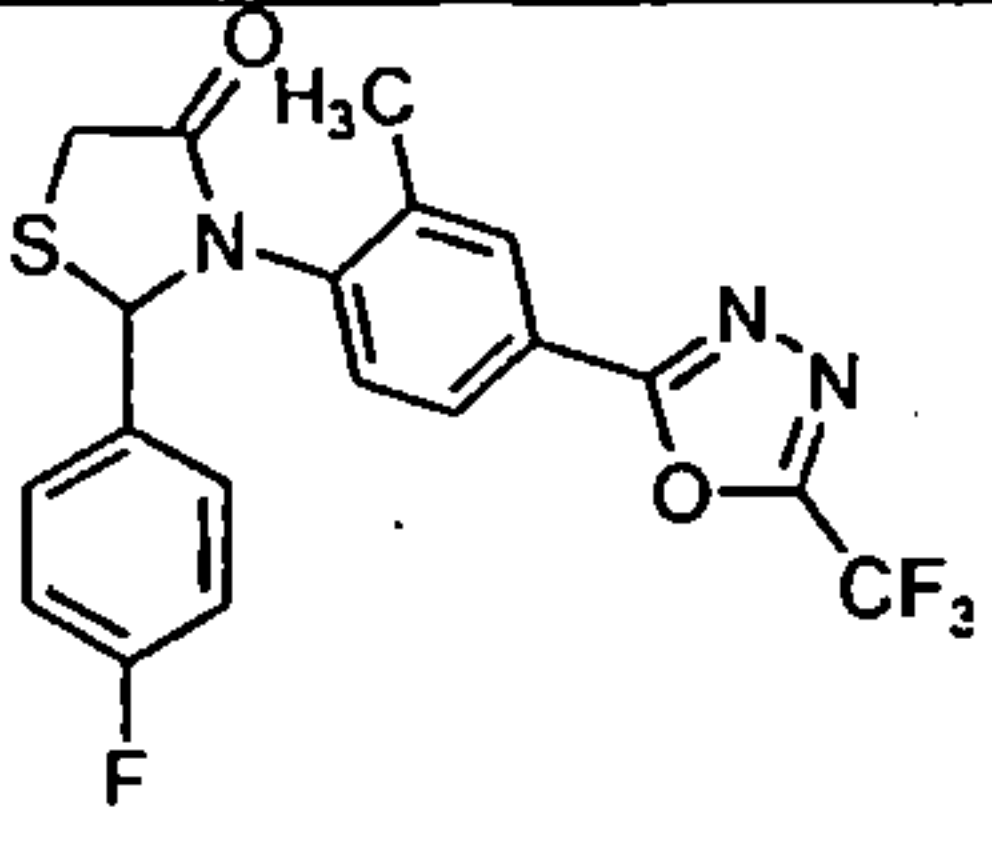
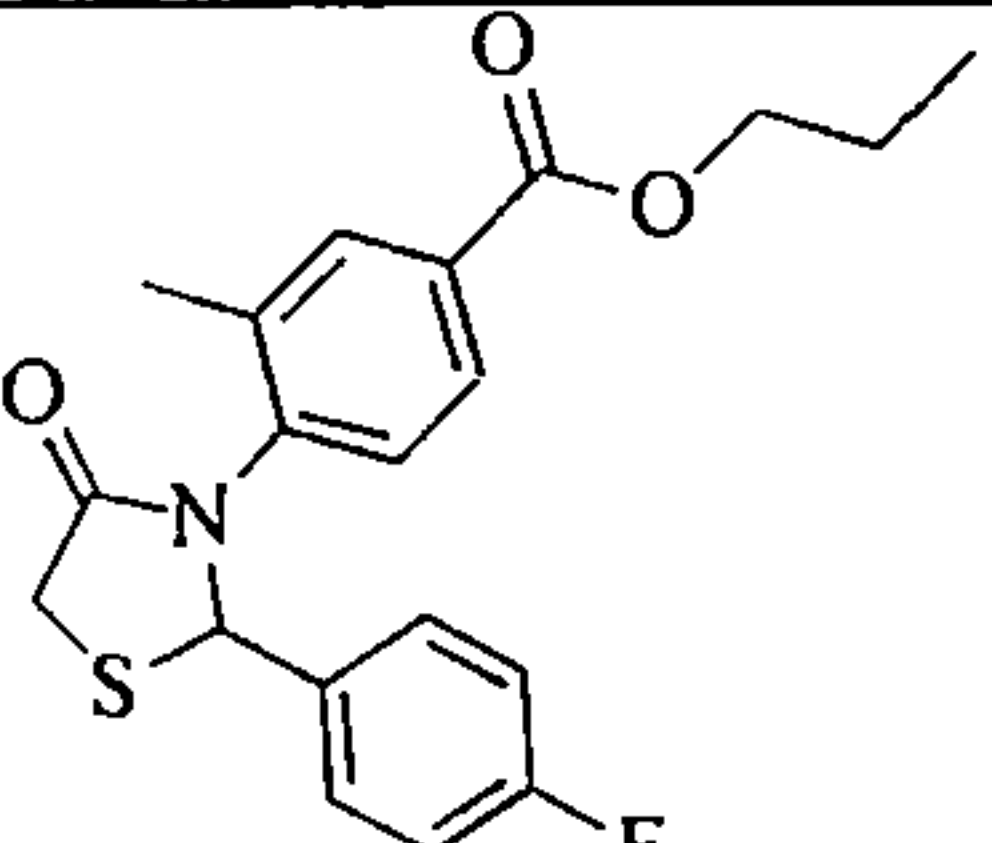
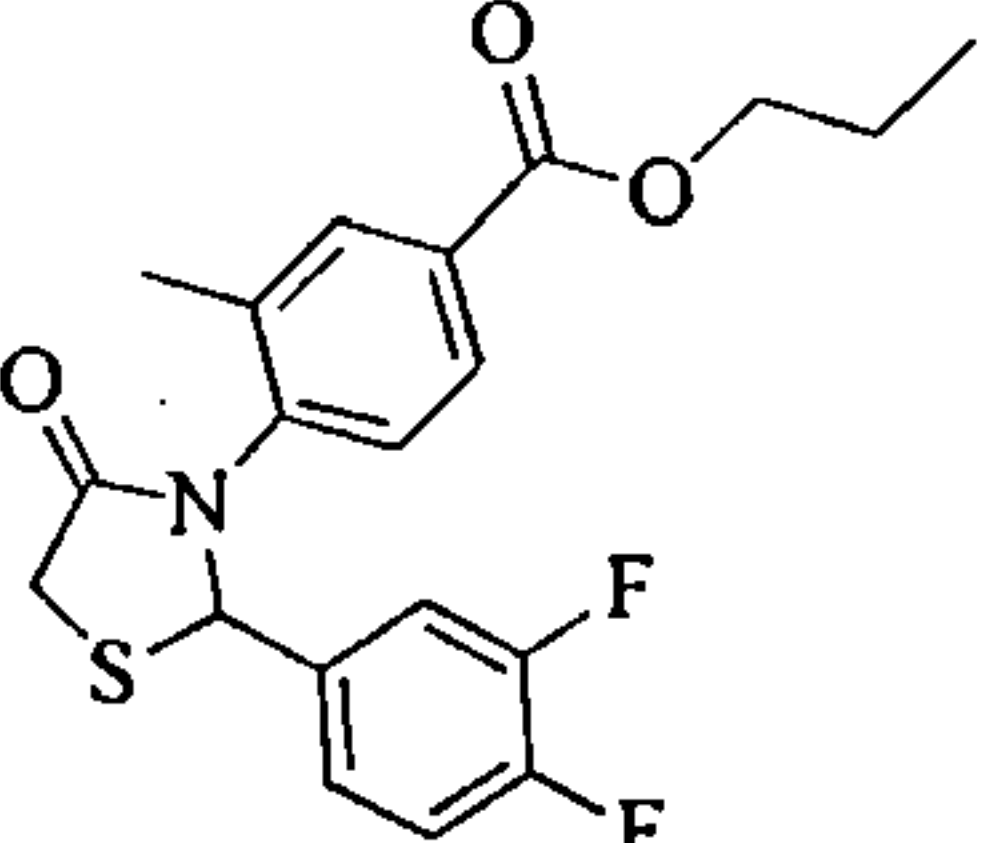
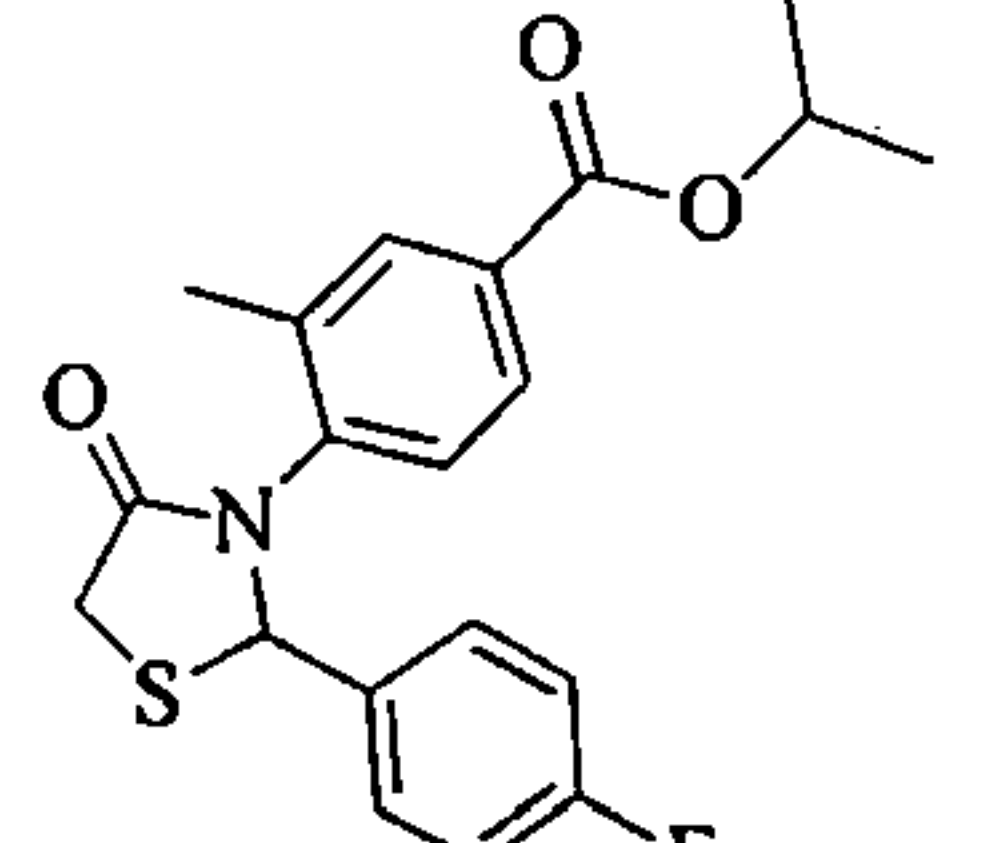
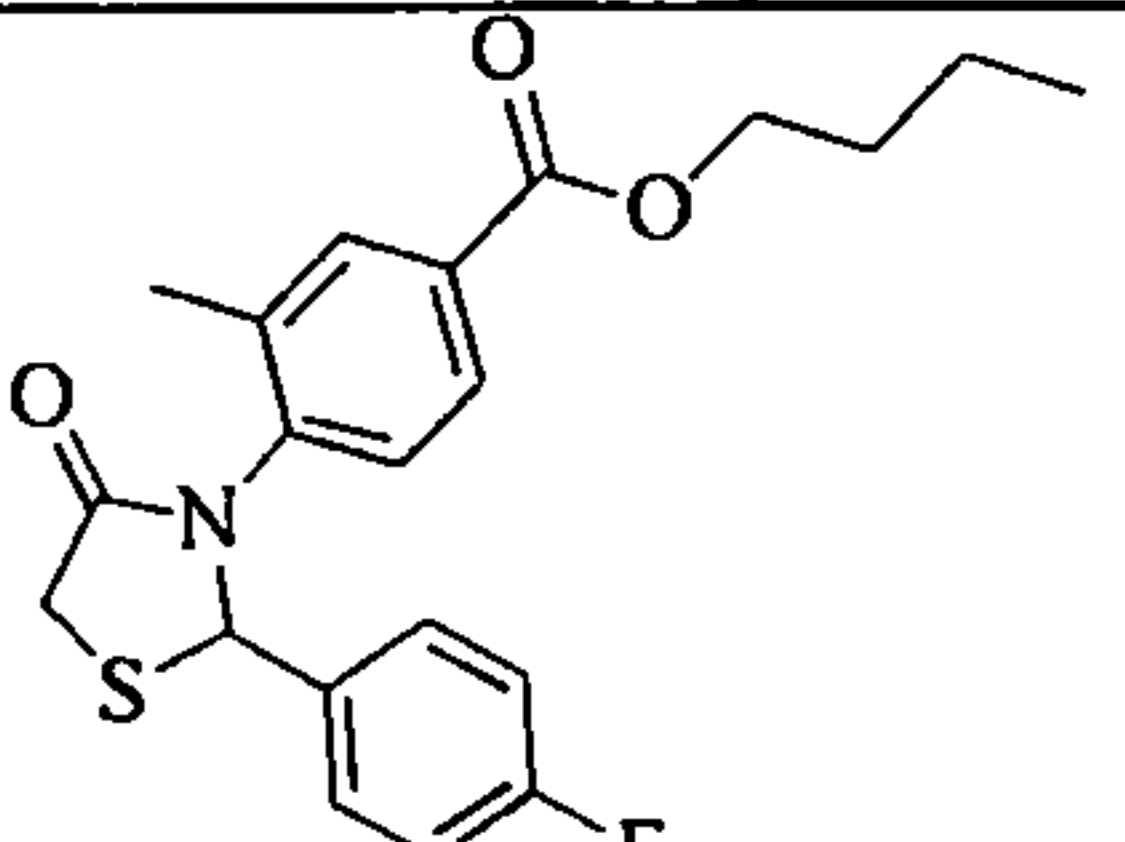
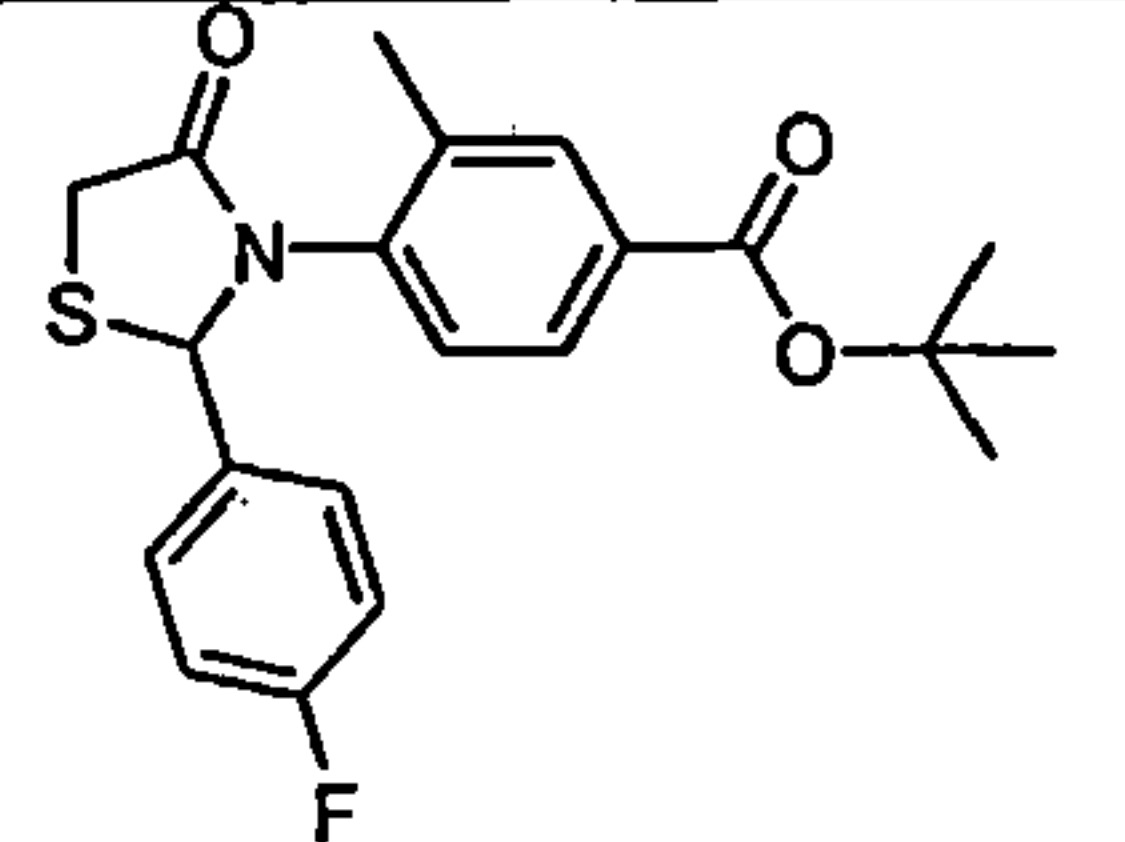
173		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-N-胺磺醯基苯甲醯胺	5.3	14841
174		N-(二甲基胺磺醯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺	3.8	12074
175		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-N-[(三氟甲基)磺醯基]苯甲醯胺	1.6	13866
176		N-(苄基磺醯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺	2.0	10601
177		N-[(3-氟苄基)磺醯基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺	2.2	16276
179		N-[(3,5-二甲基苄基)磺醯基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺	1.1	14442
183		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-N-(苄基磺醯基)-苯甲醯胺	1.9	12230

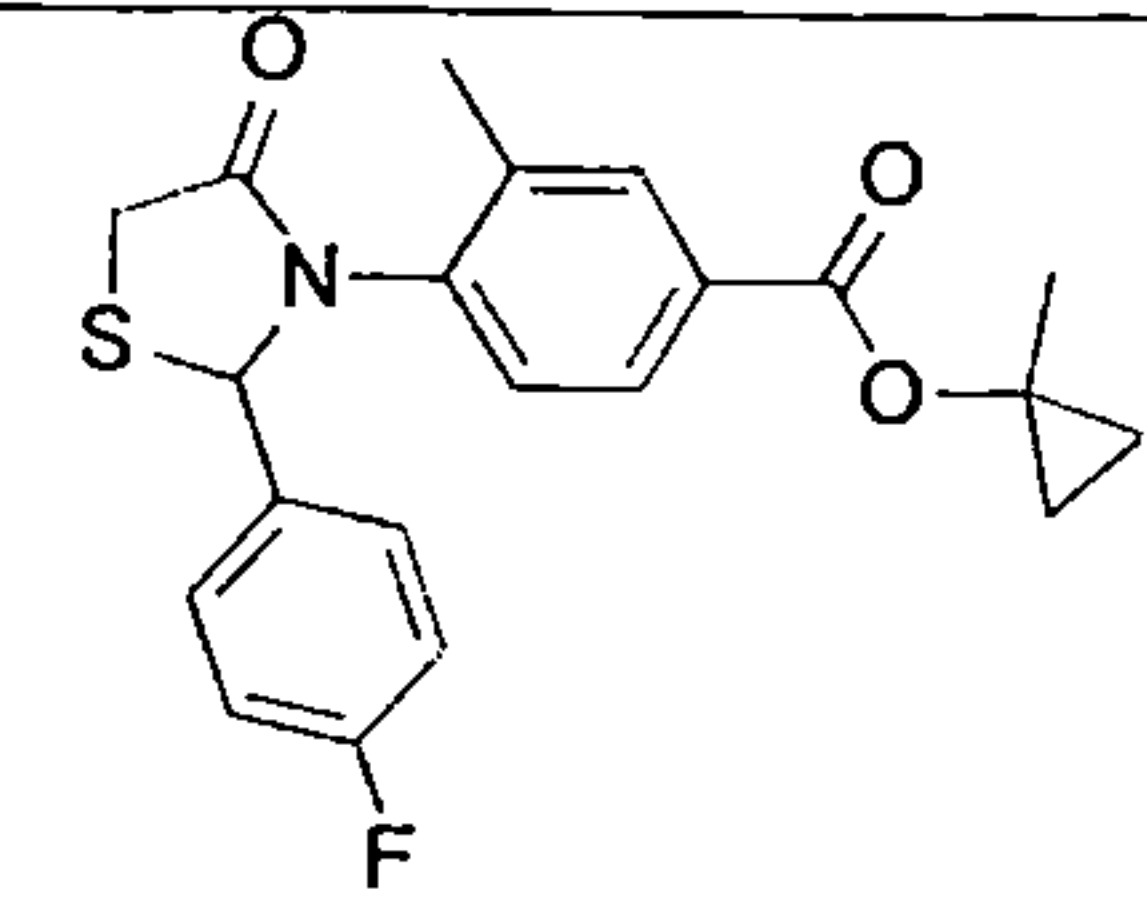
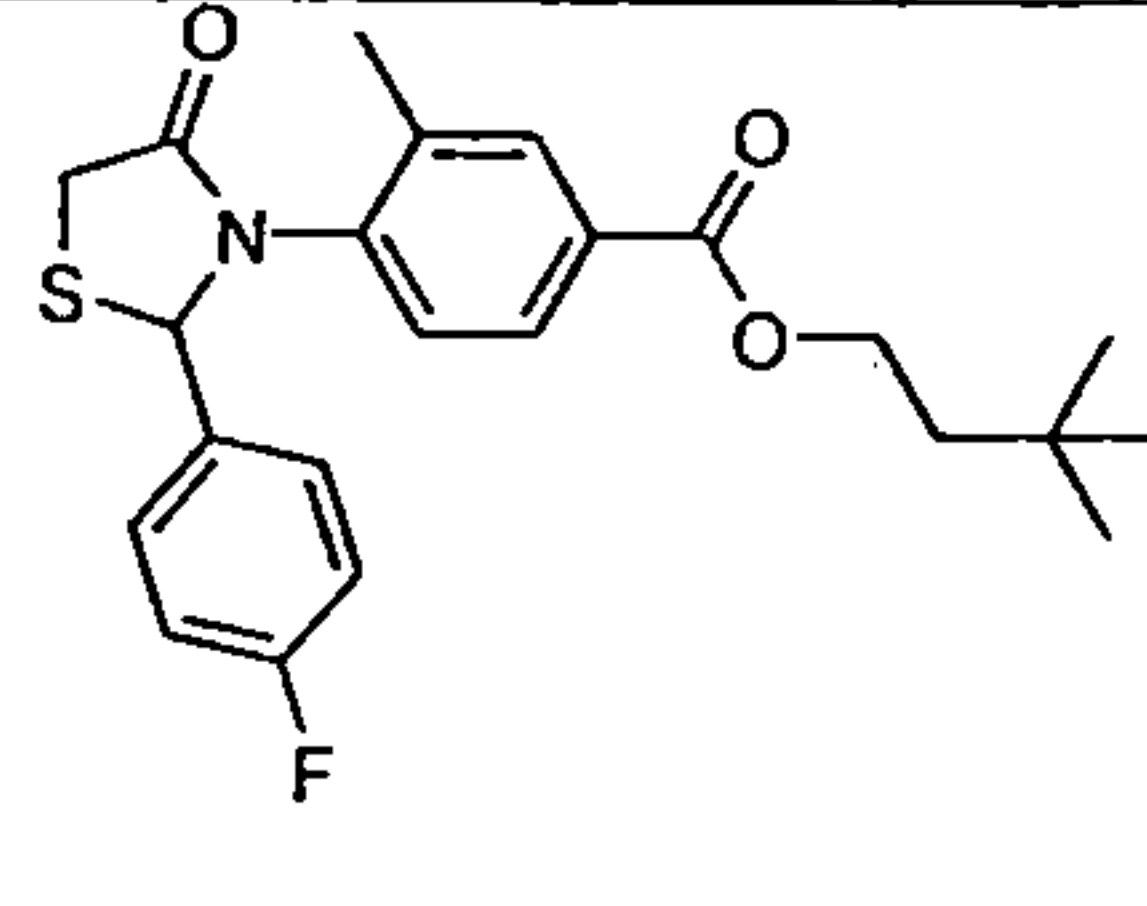
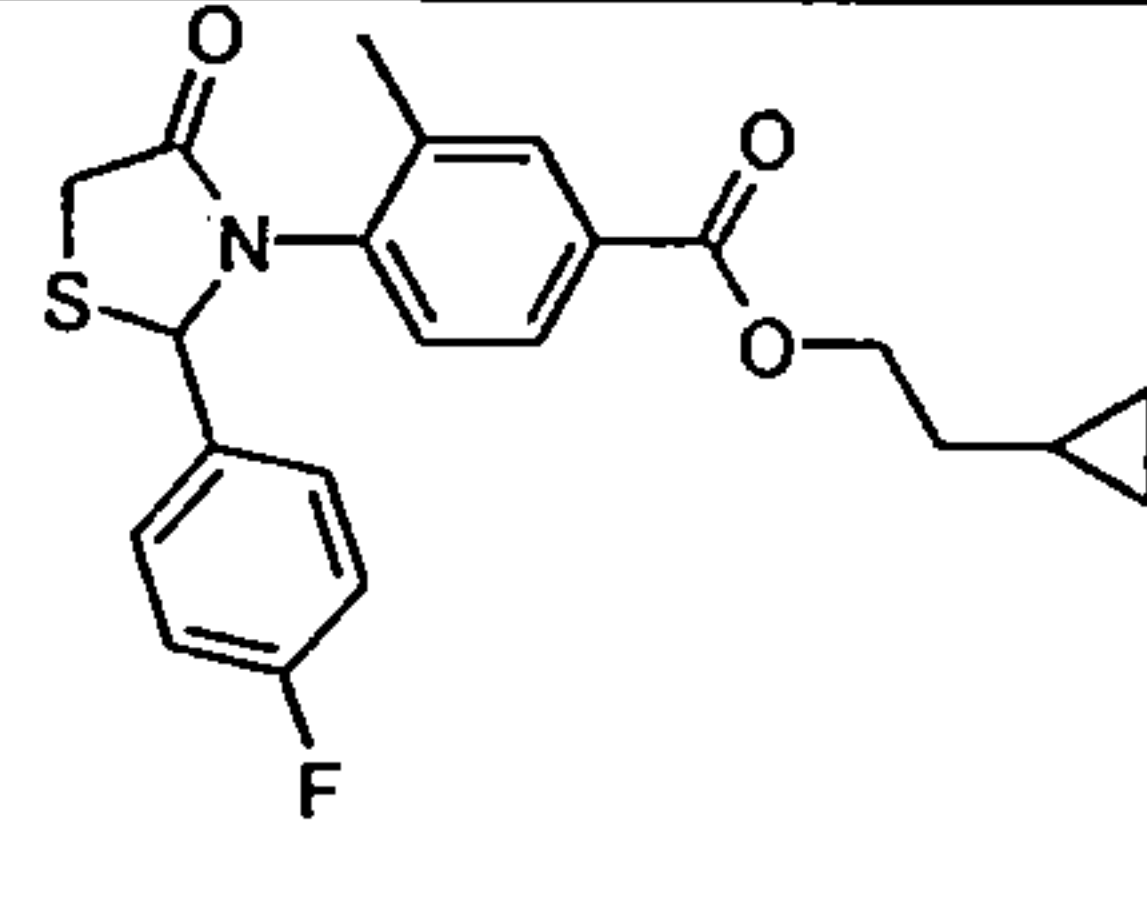
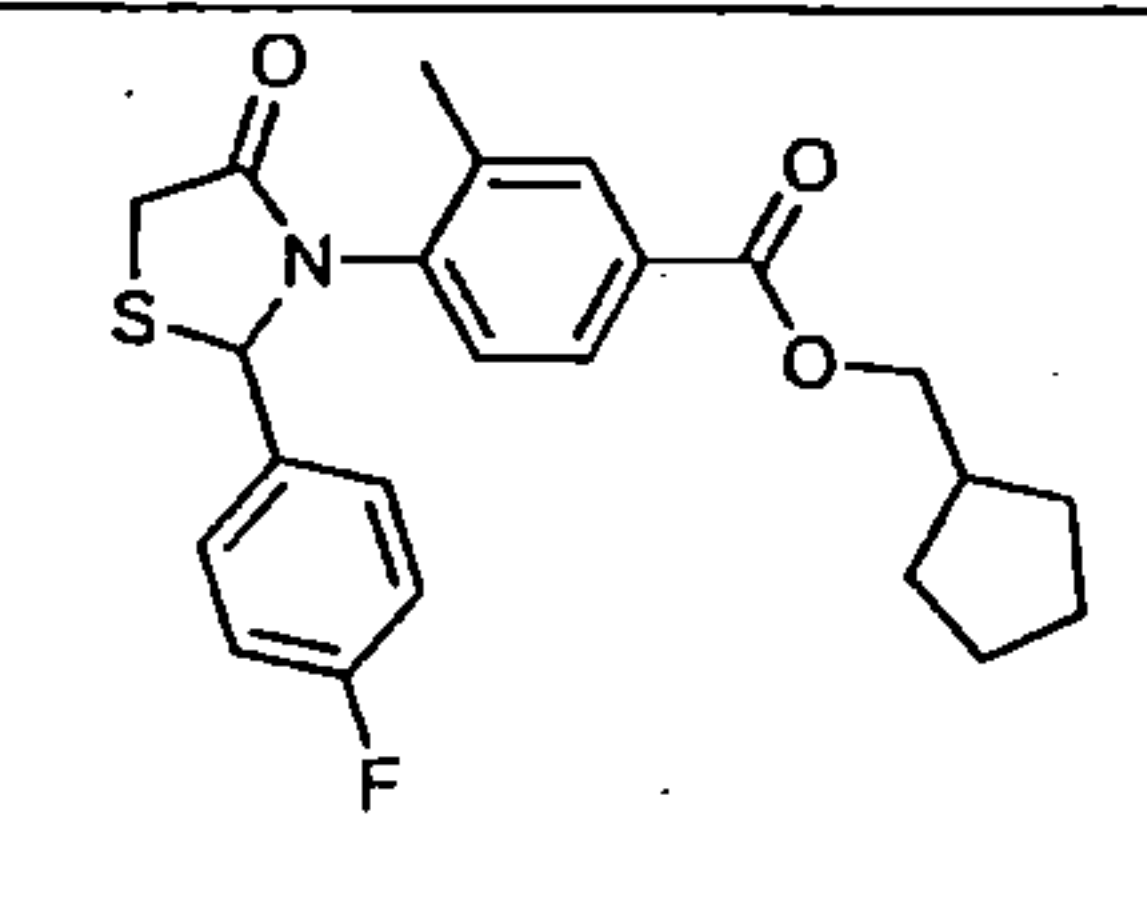
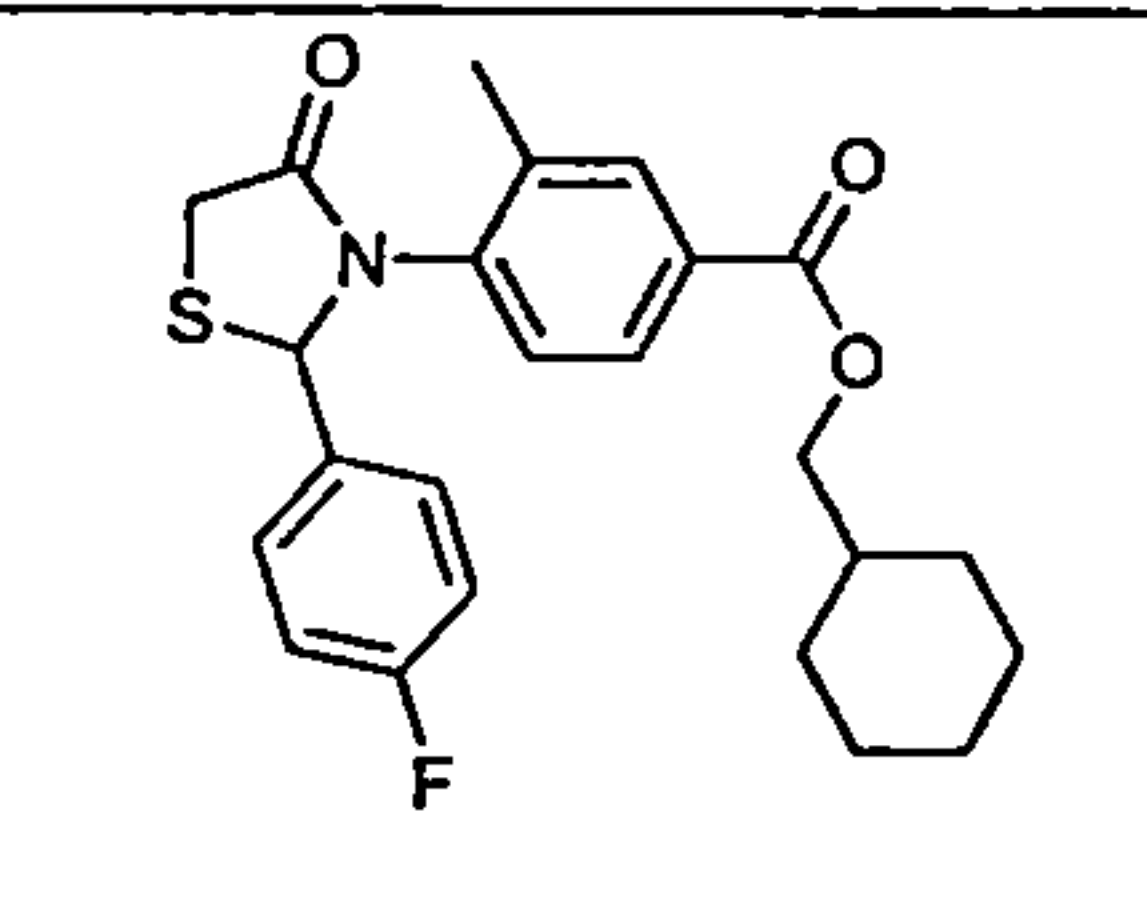
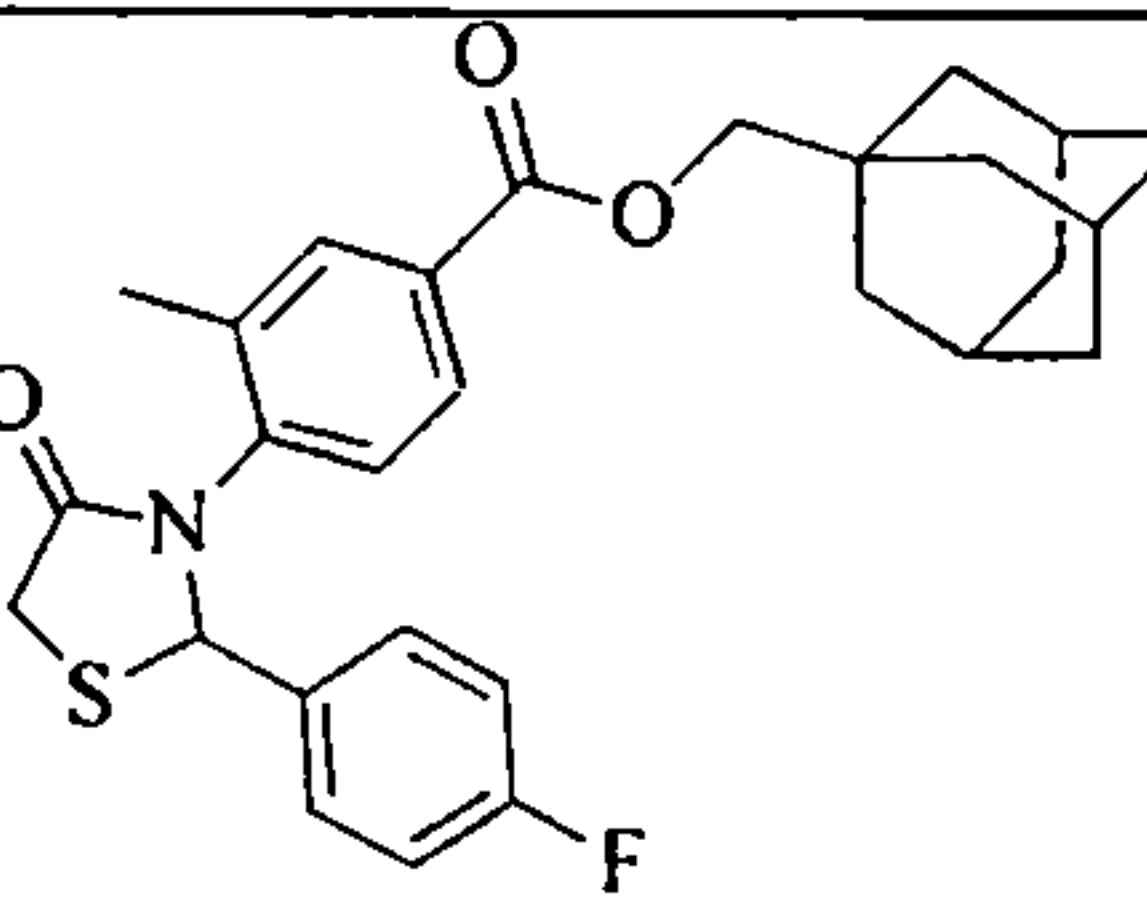
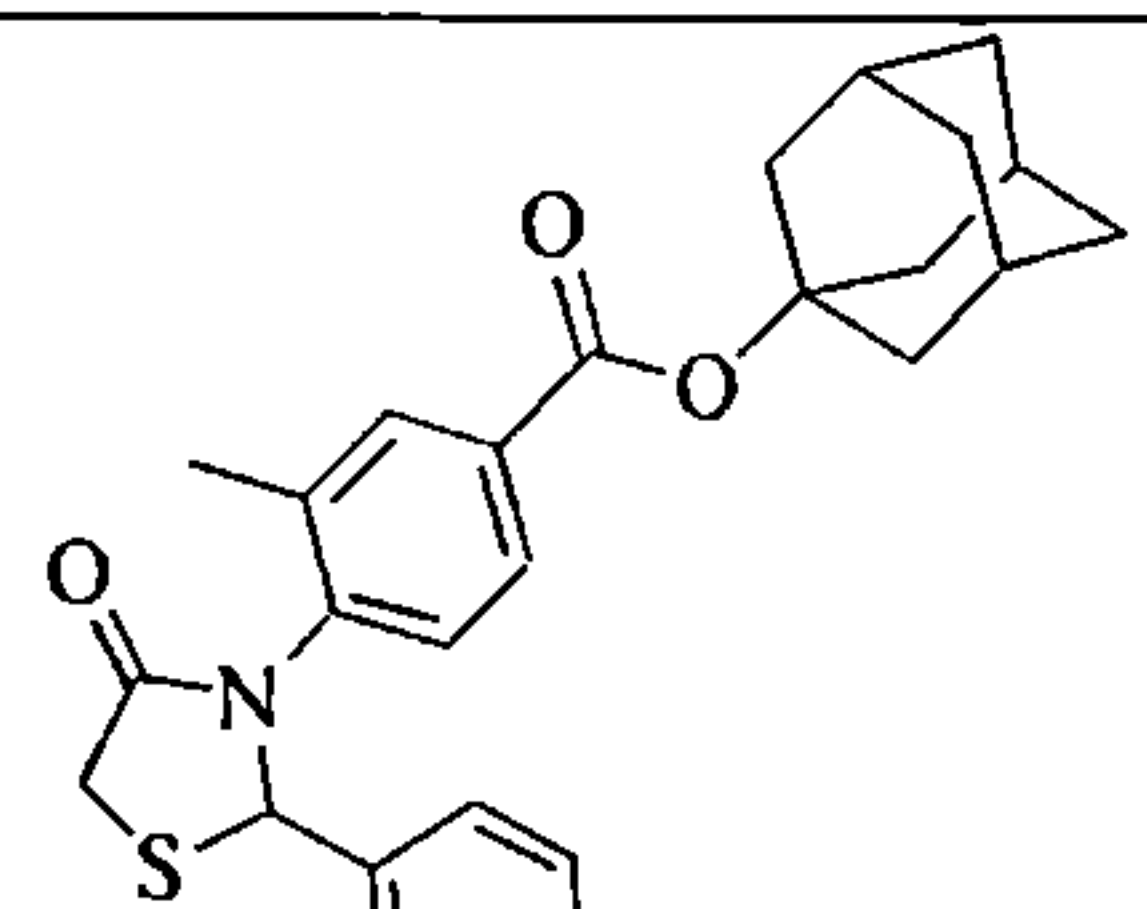
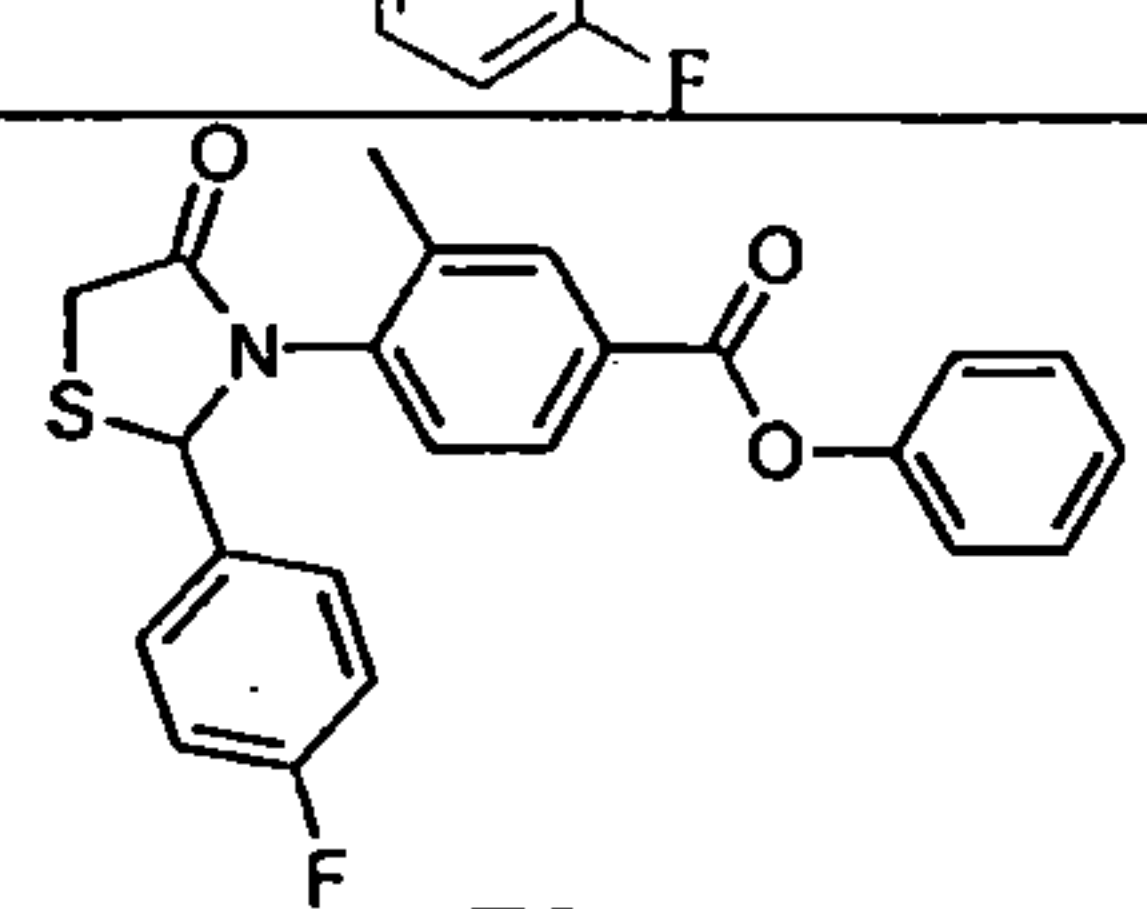
185		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-N-[(4-甲基苯基)磺酰基]苯甲酰胺	0.6	18048
186		N-[(4-乙基苯基)磺酰基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酰胺	0.6	18048
187		N-[(4-氰基苯基)磺酰基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酰胺	3.3	12927
188		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-N-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-3-甲基苯甲酰胺	0.7	21983
189		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-N-[(4-(三氟甲氧基)苯基)磺酰基]苯甲酰胺	1.1	9544
190		4-({4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酰基}胺磺酰基)苯甲酸乙酯	2.4	16512
192		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-N-[(2,4,6-三甲基苯基)-磺酰基]苯甲酰胺	1.4	11866

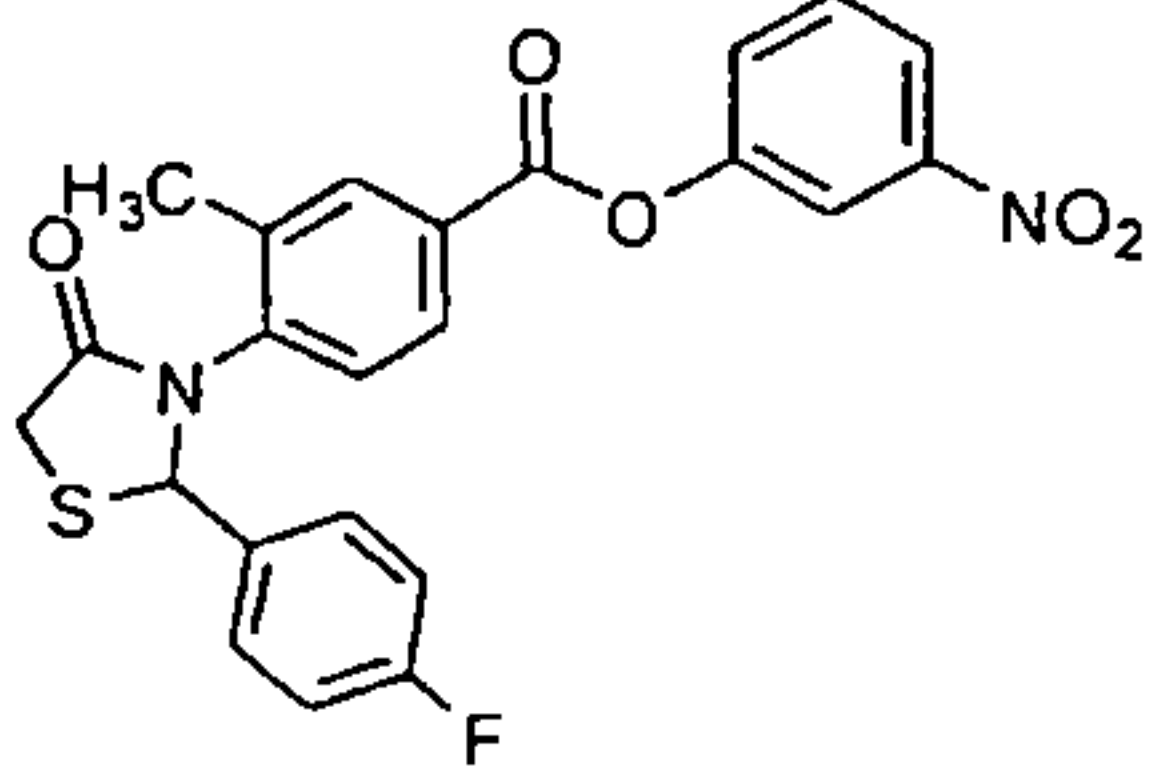
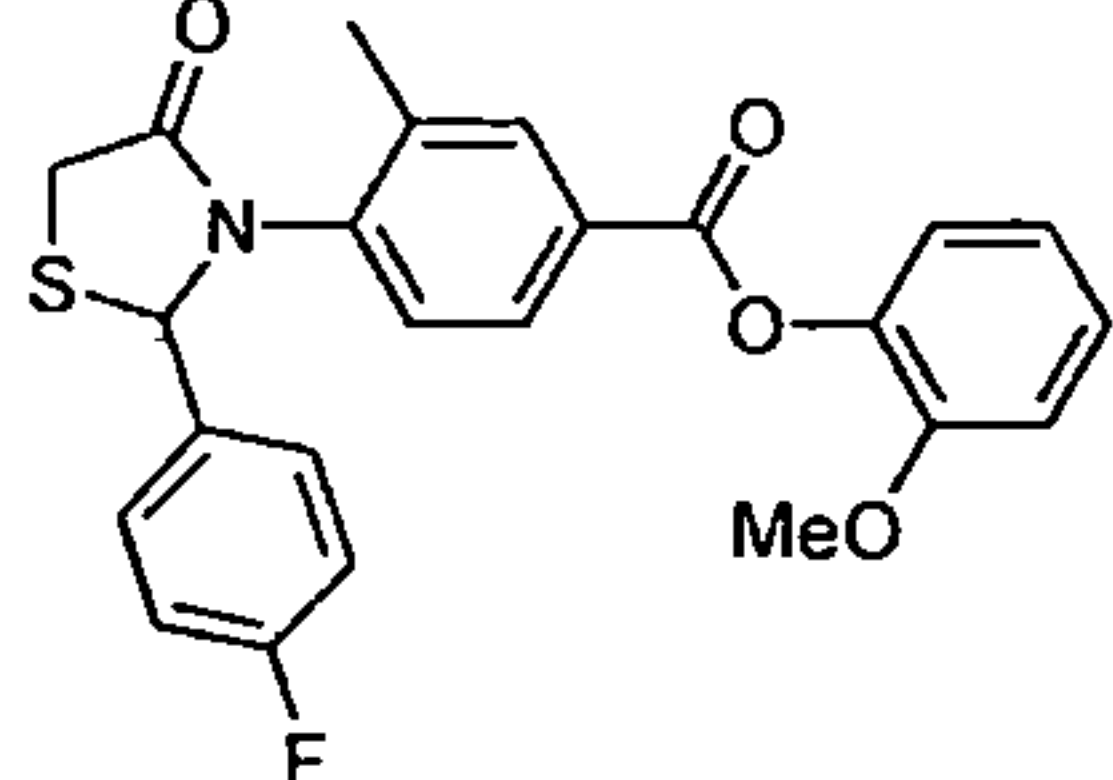
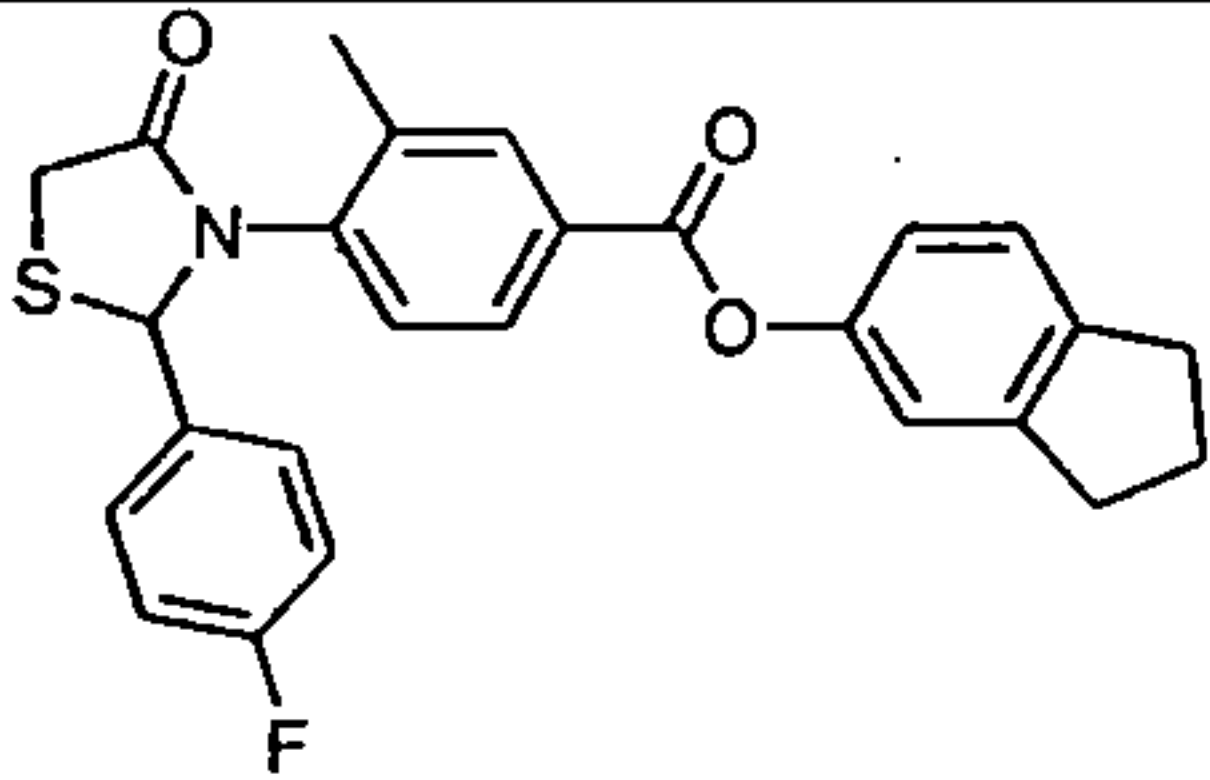
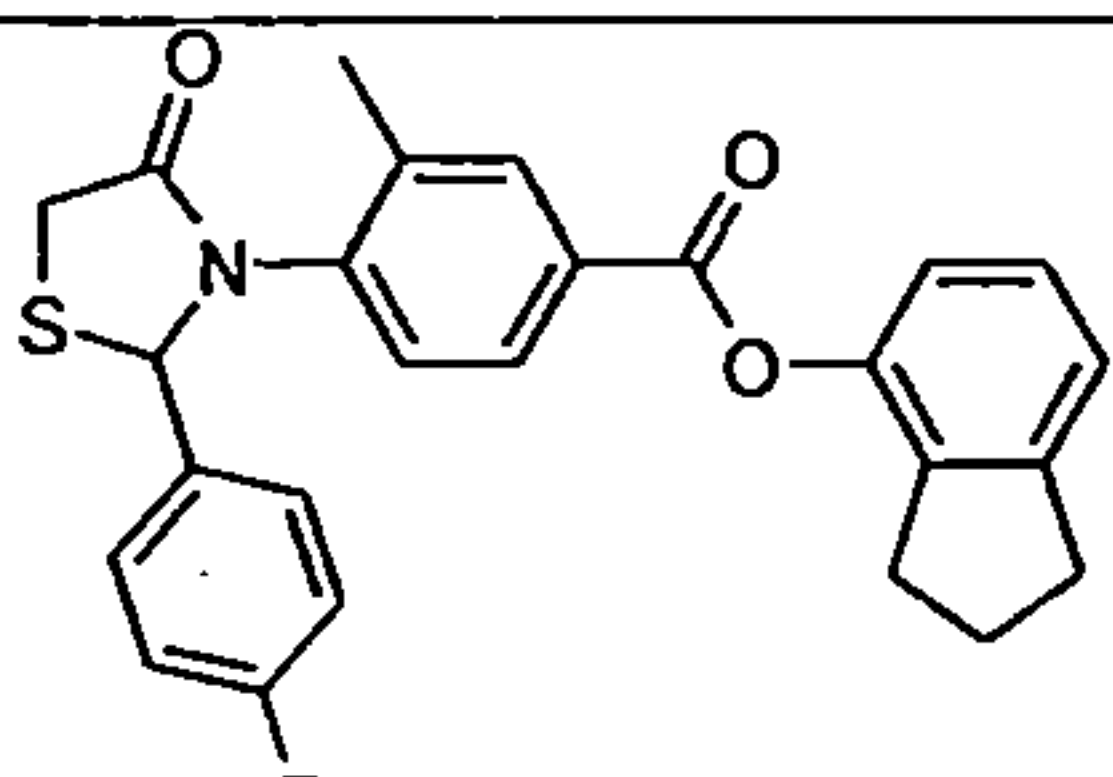
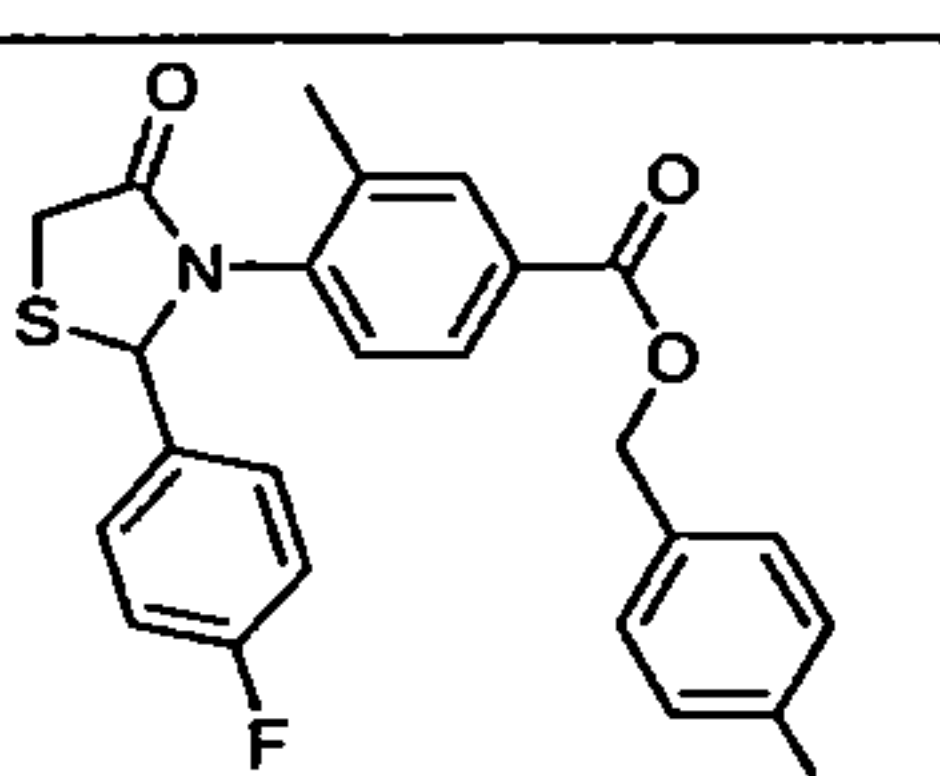
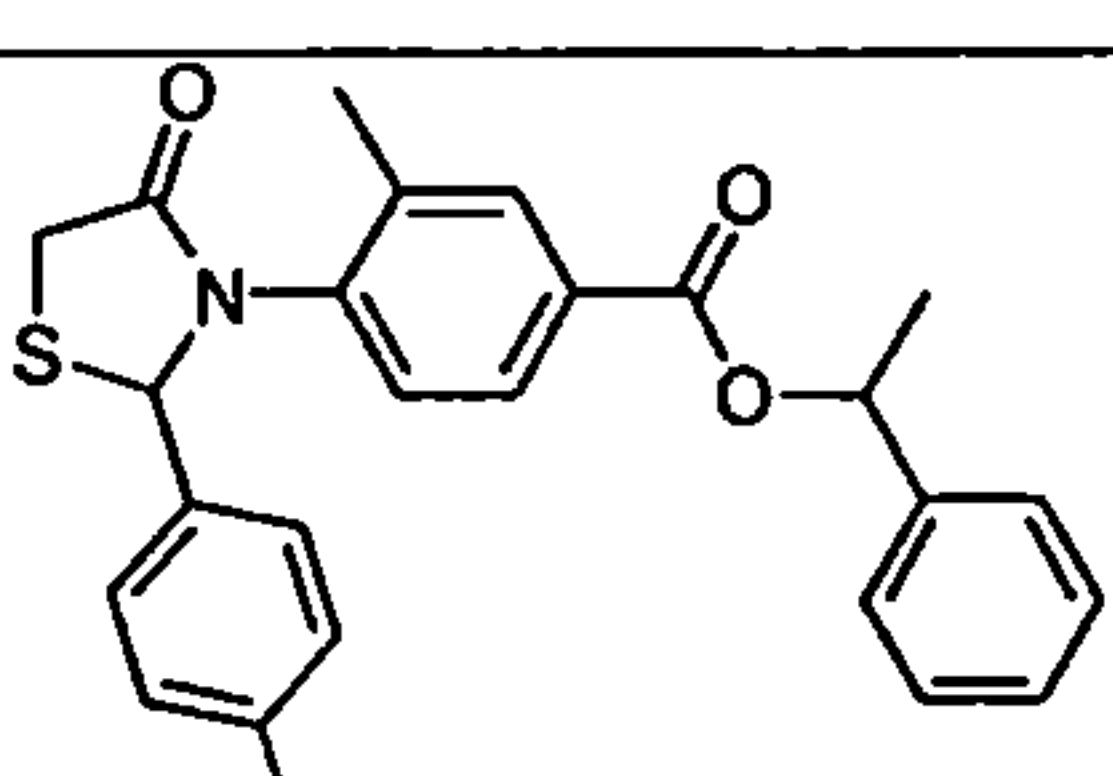
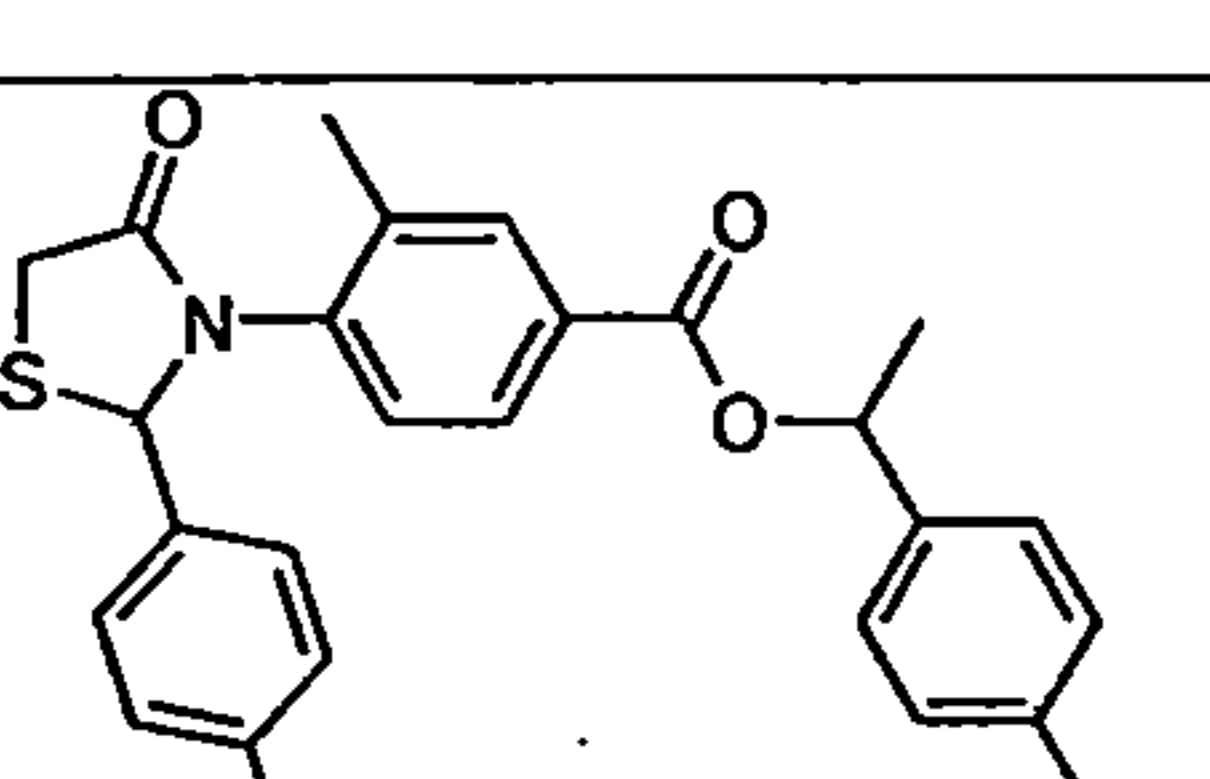
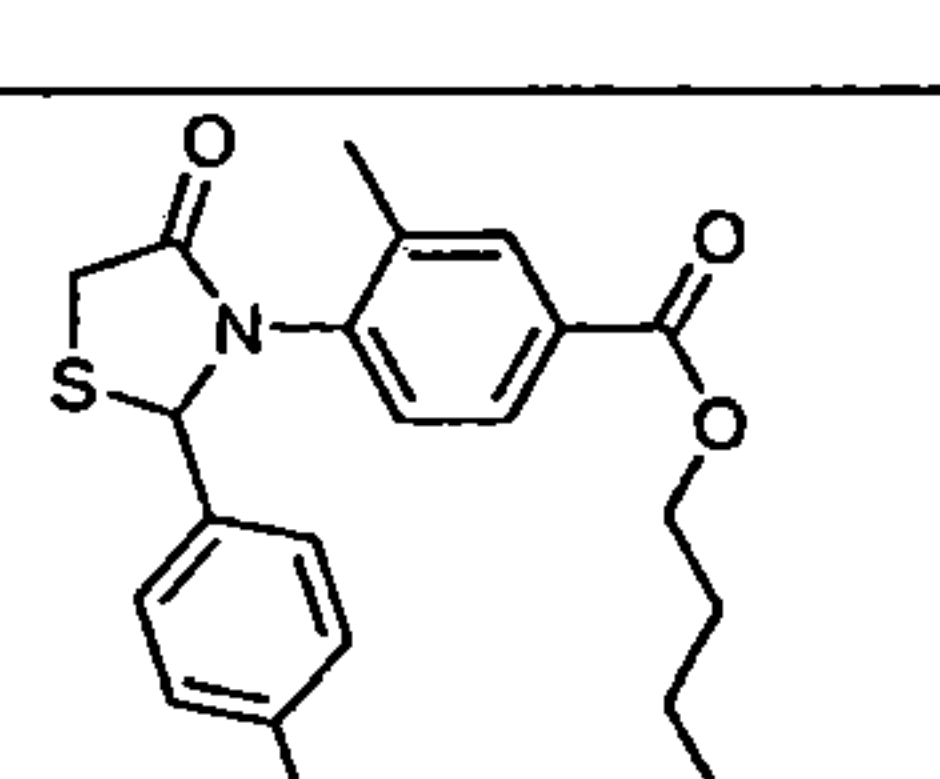
194		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-N-[(3-氟苯基)磺酰基]-3-甲基苯甲醯胺	0.2	19019
196		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-N-[(4-氟苯基)磺酰基]-3-甲基苯甲醯胺	1.1	15620
198		N-[(4-氯苯基)磺酰基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺	0.5	13313
200		N-[(4-溴苯基)磺酰基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺	0.2	12340
202		N-{[4-(乙醯胺)苯基]磺酰基}-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺	0.6	17087
204		N-[(4-氯-2-氟苯基)磺酰基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺	0.1	15287
206		N-[(2,4-二氟苯基)磺酰基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺	0.2	9637

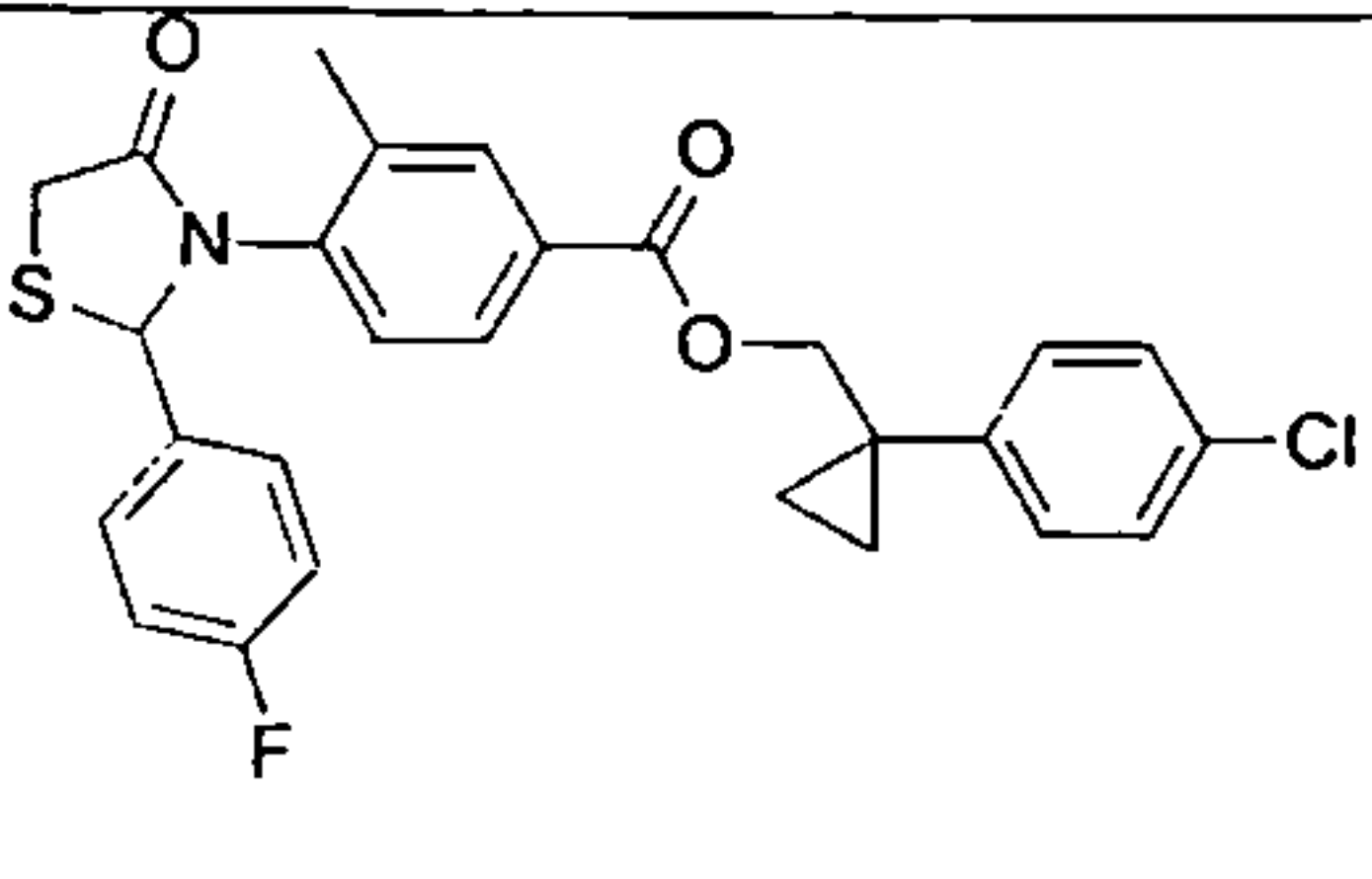
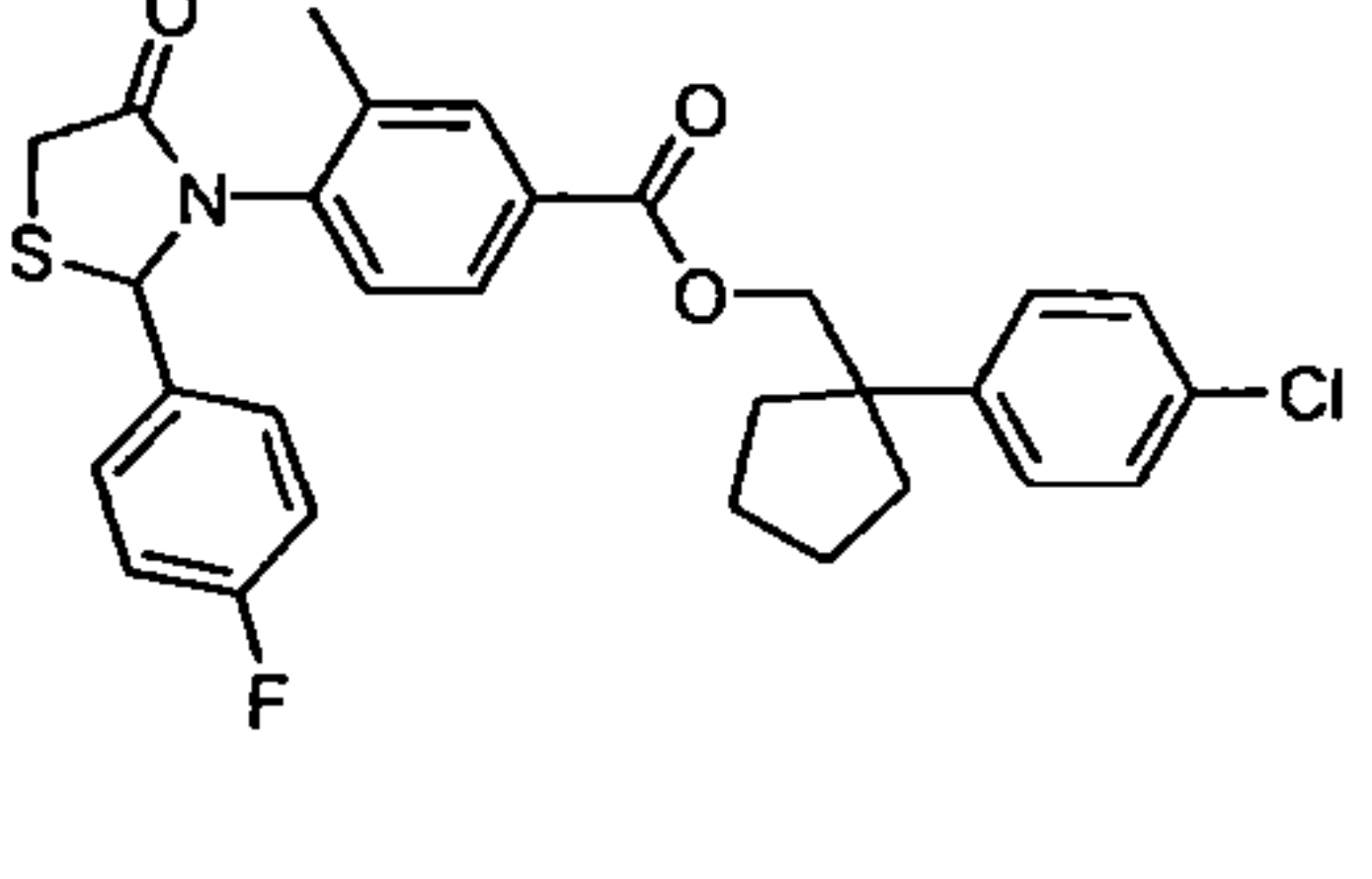
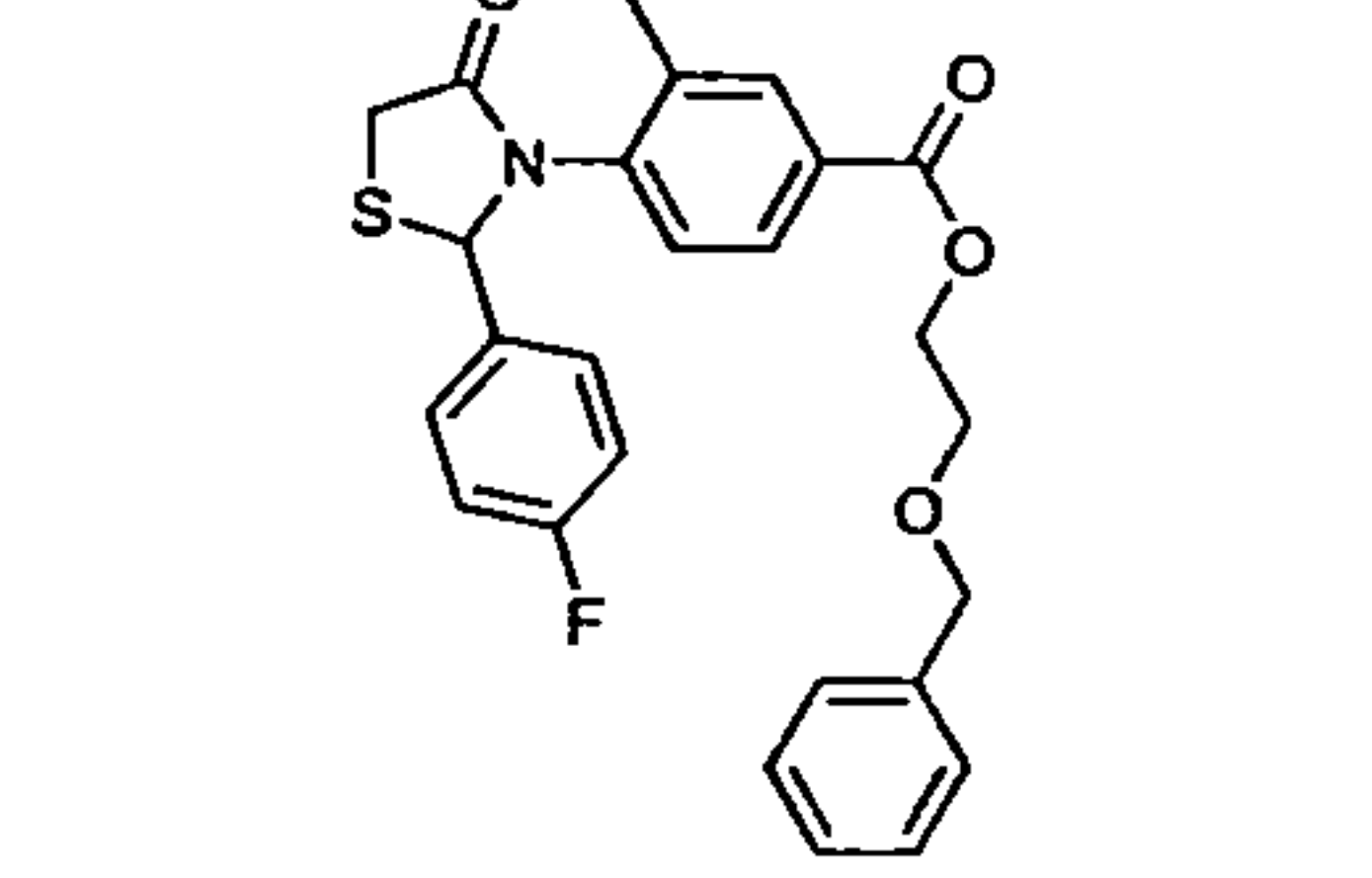
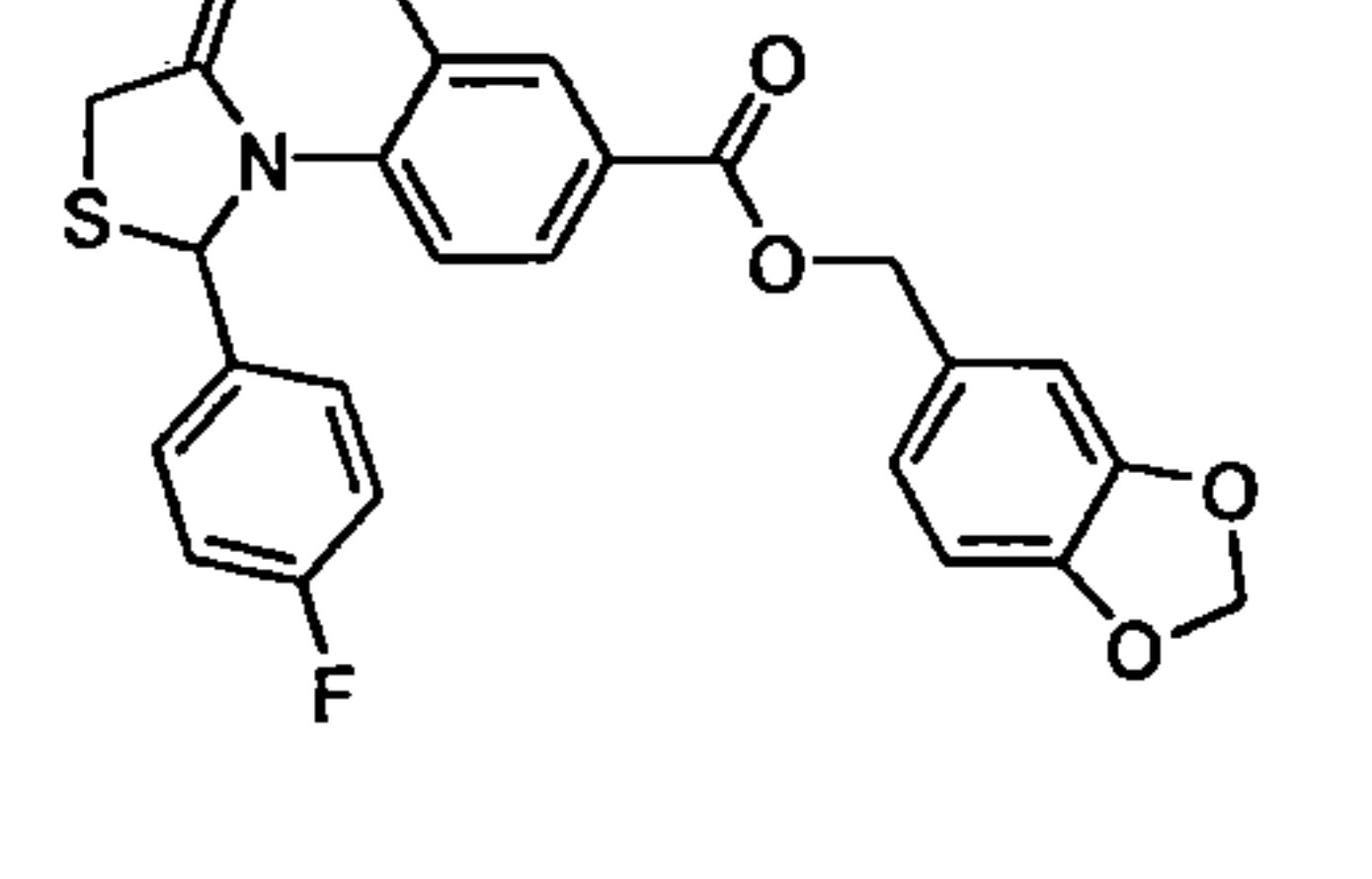
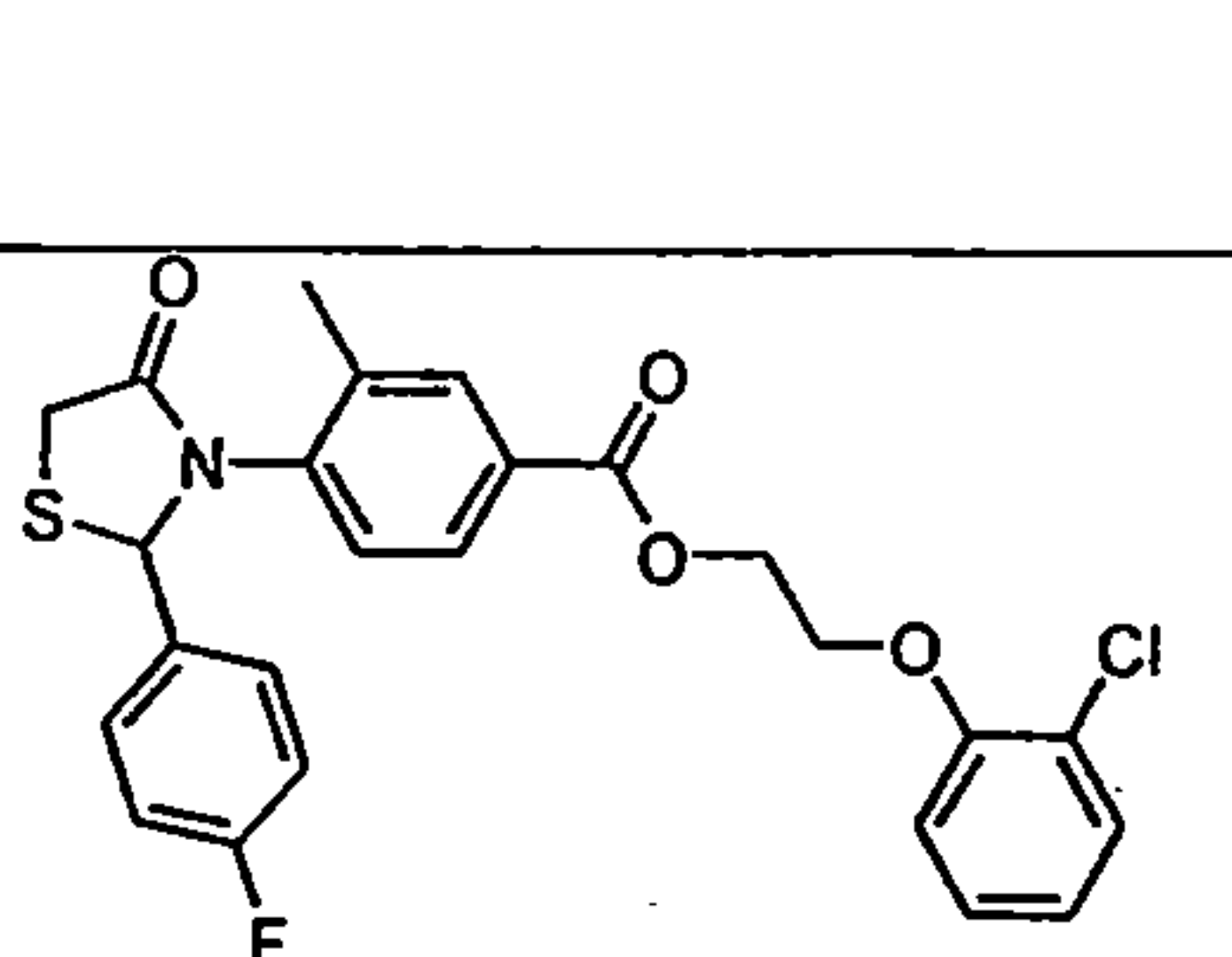
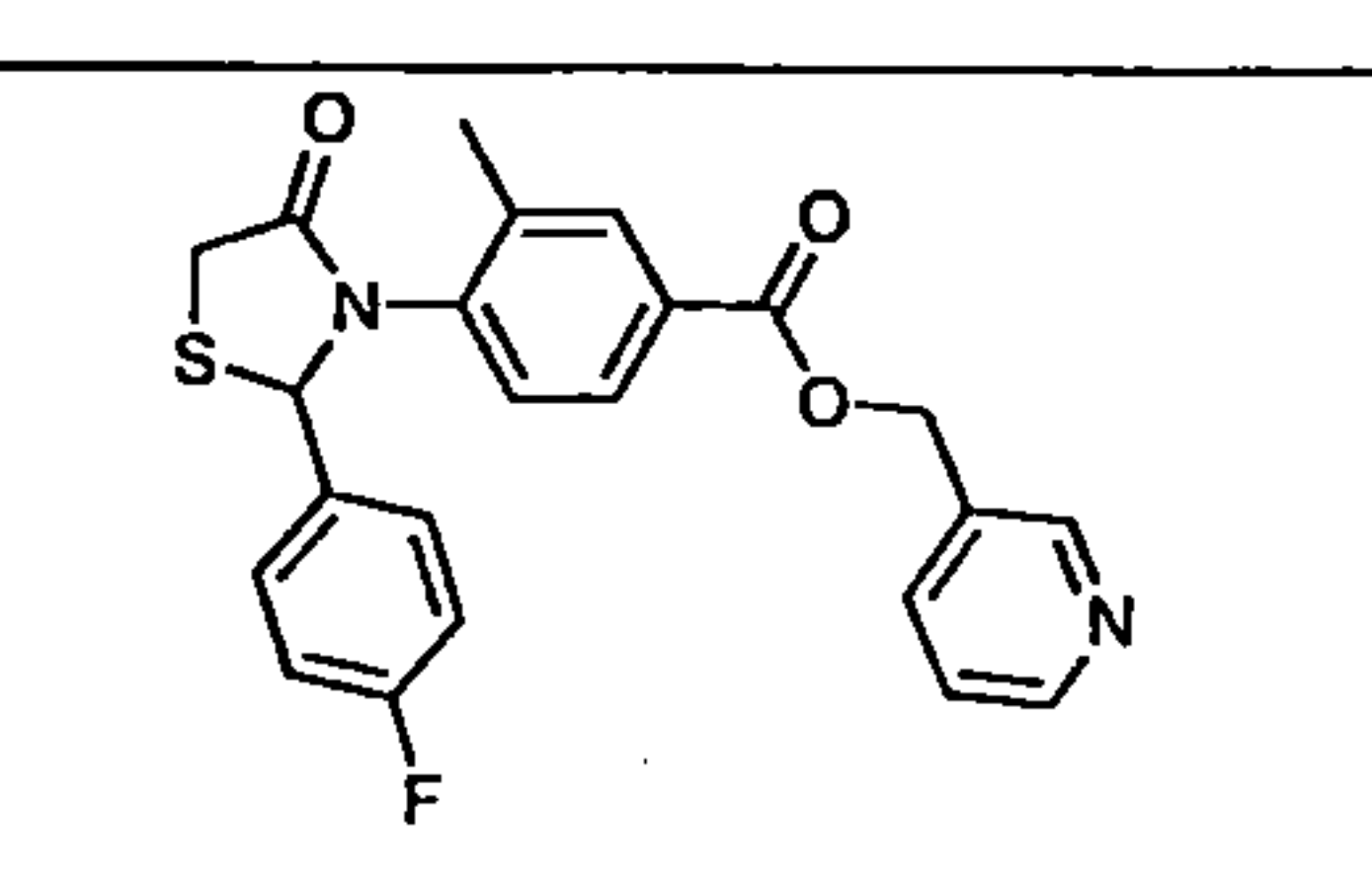
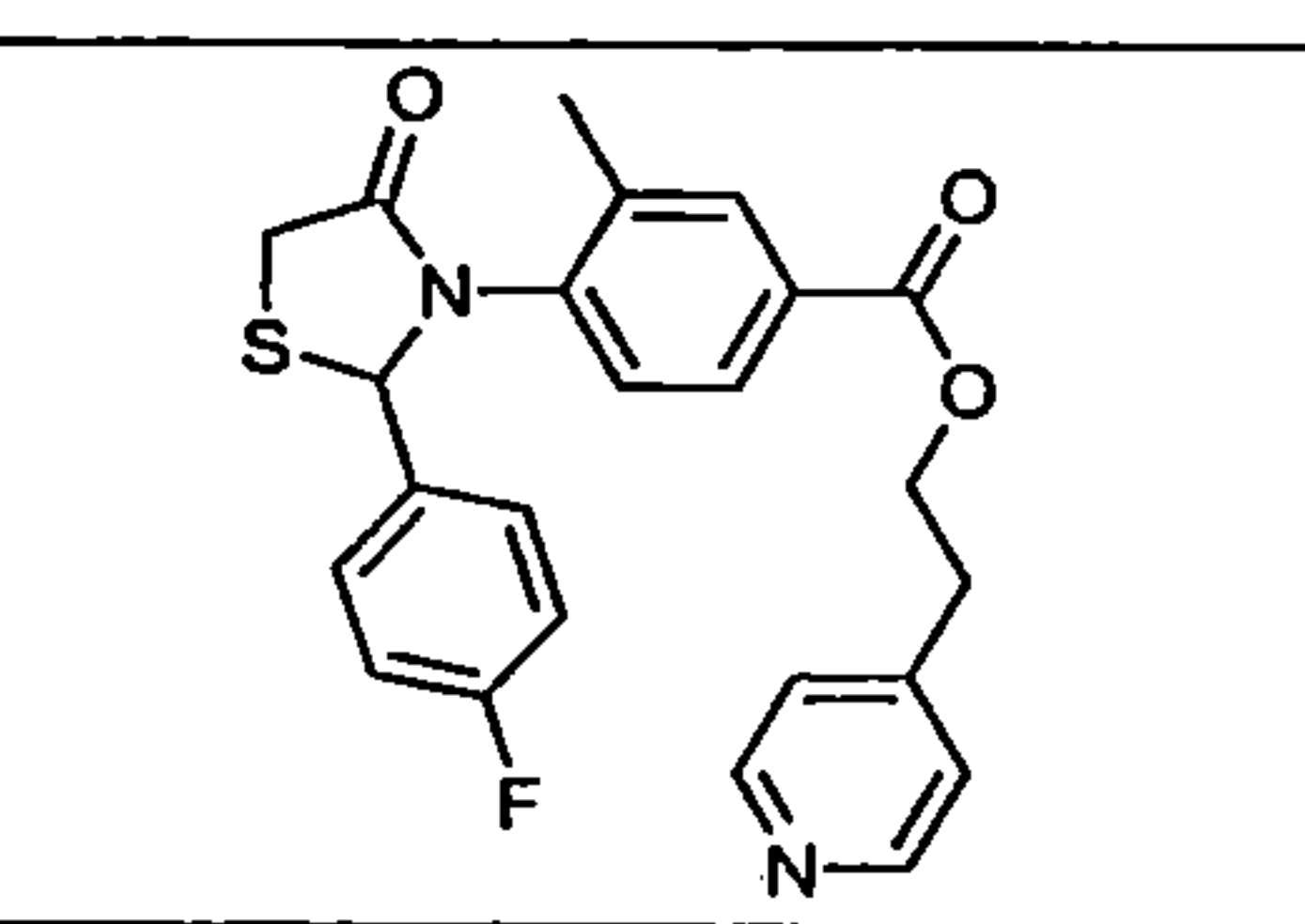
208		<i>N</i> -[(4-氯-2,5-二甲基苯基)磺酰基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺	0.4	13512
210		<i>N</i> -{[5-(二甲基胺)-1-萘基]磺酰基}-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺	0.7	9425
211		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基- <i>N</i> -(3-吡啶磺酰基)-苯甲醯胺	0.3	8779
213		<i>N</i> -[(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)磺酰基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺	0.9	9005
215		<i>N</i> -乙氧基-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺	4.1	10945
216		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]- <i>N</i> -甲氧基-3-甲基苯甲醯胺	4.2	14236
217		<i>N</i> -(苄氧基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺	4.1	9543

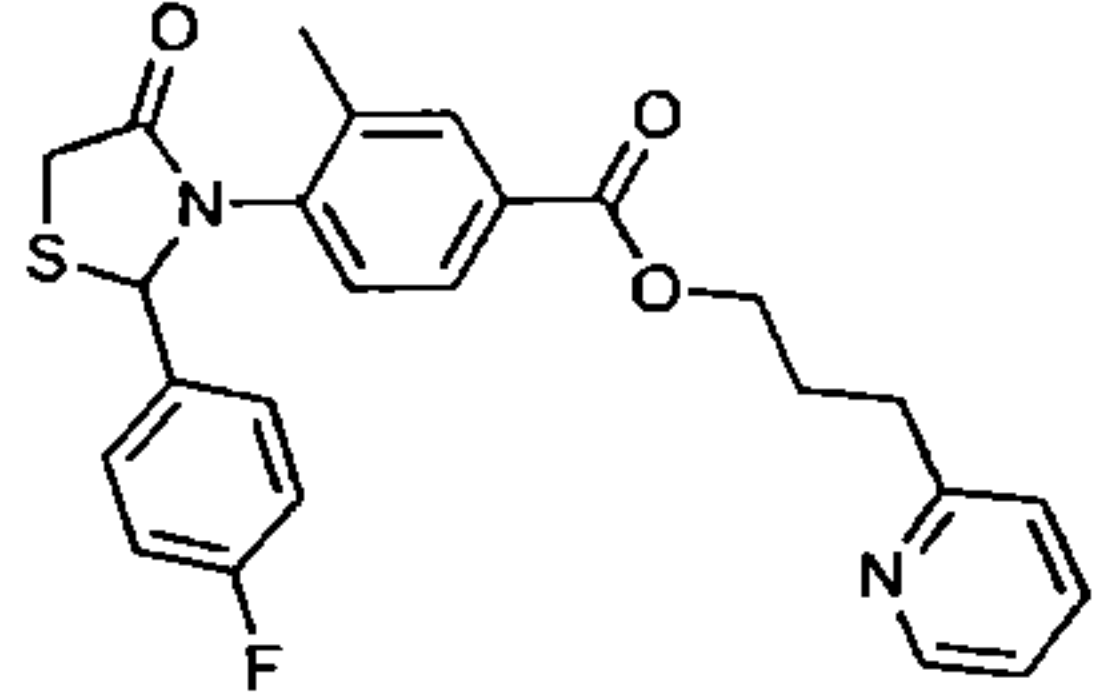
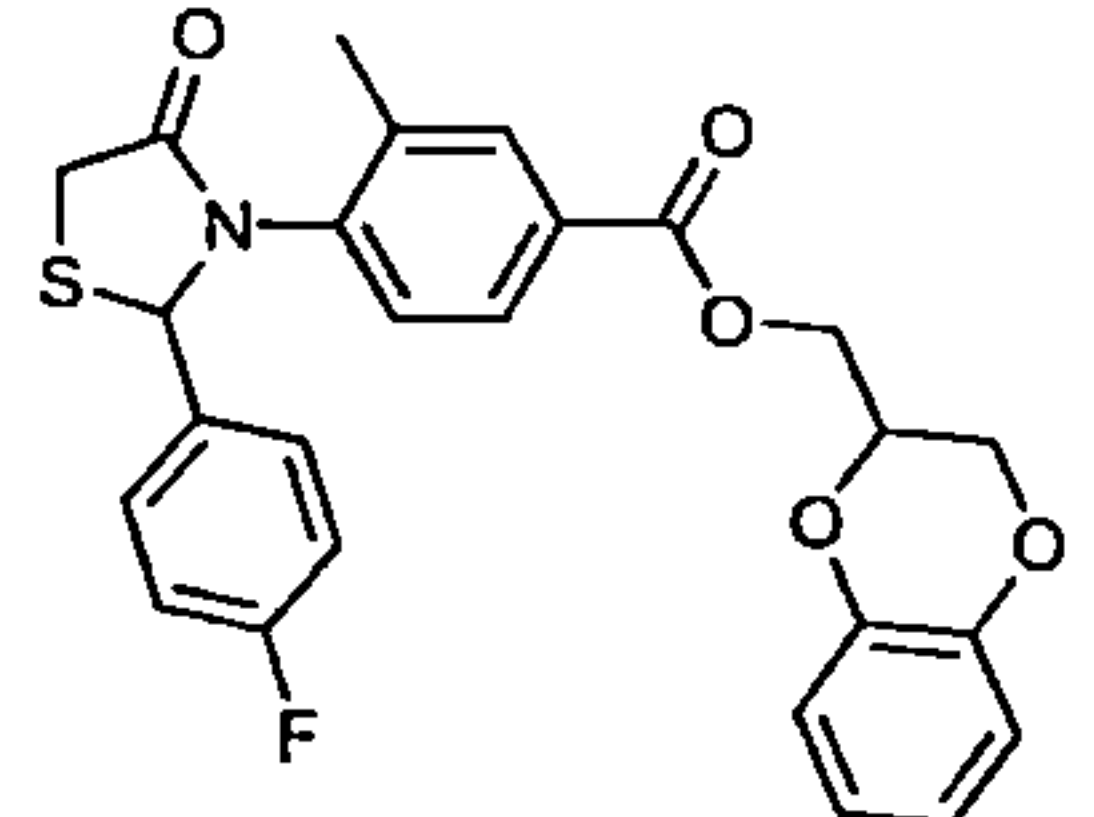
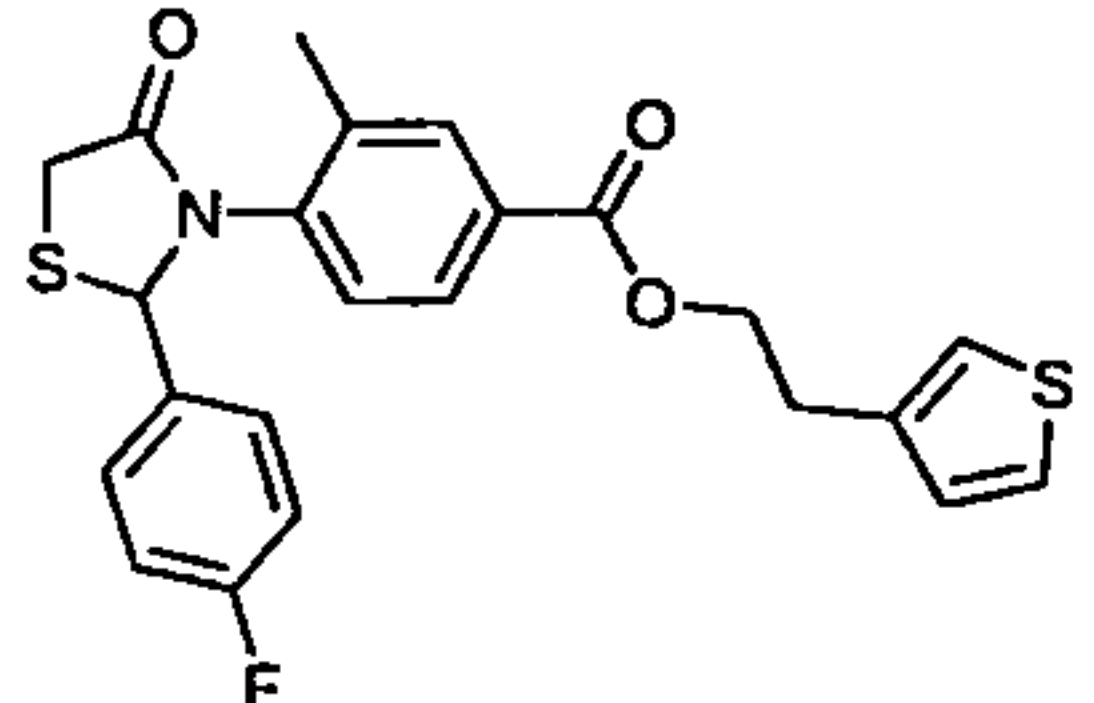
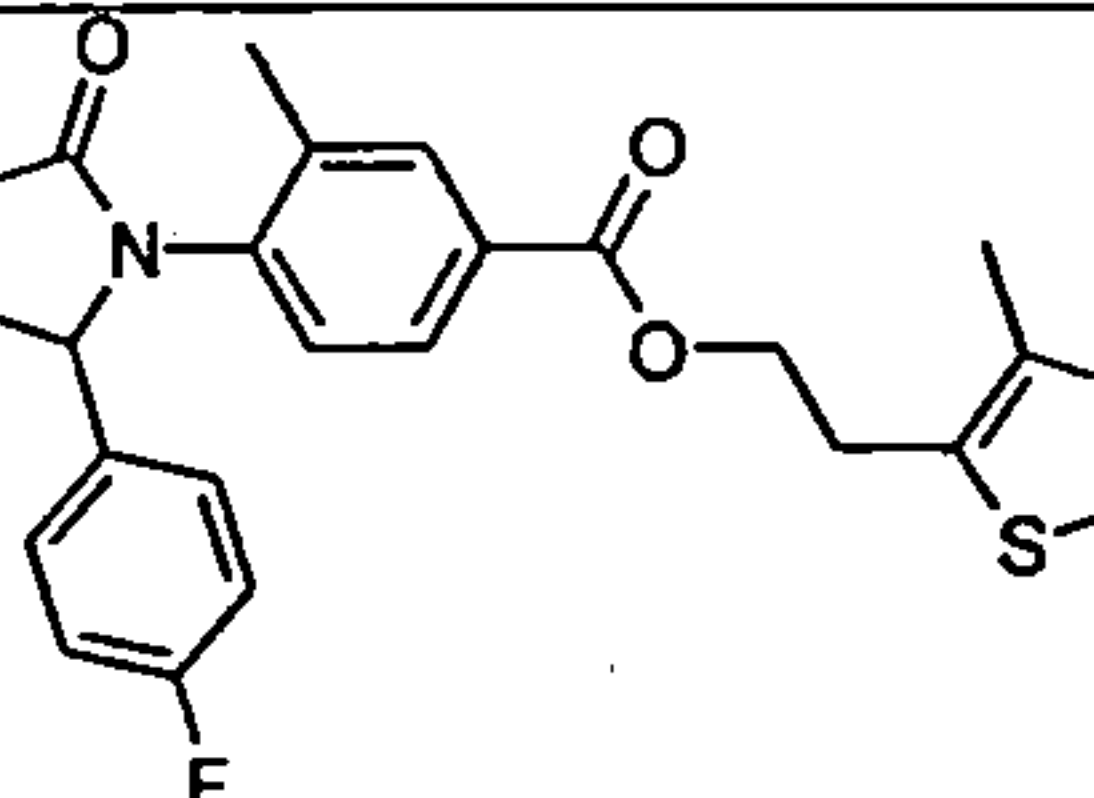
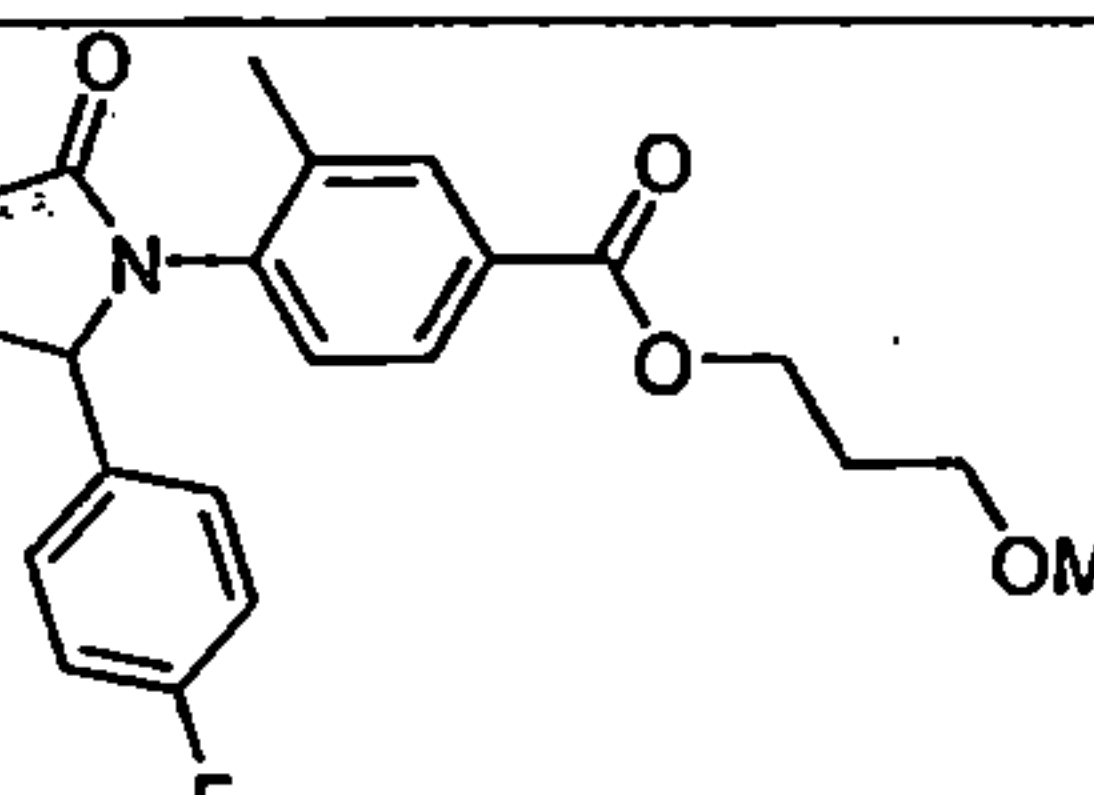
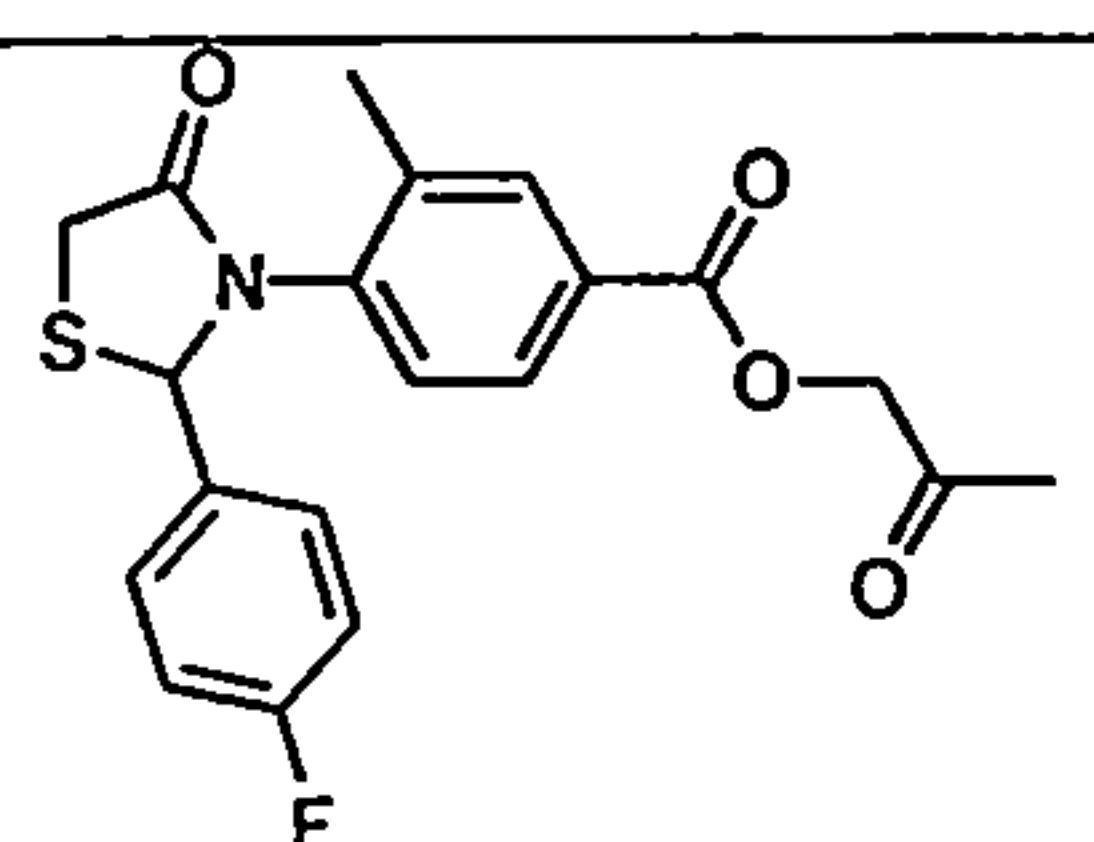
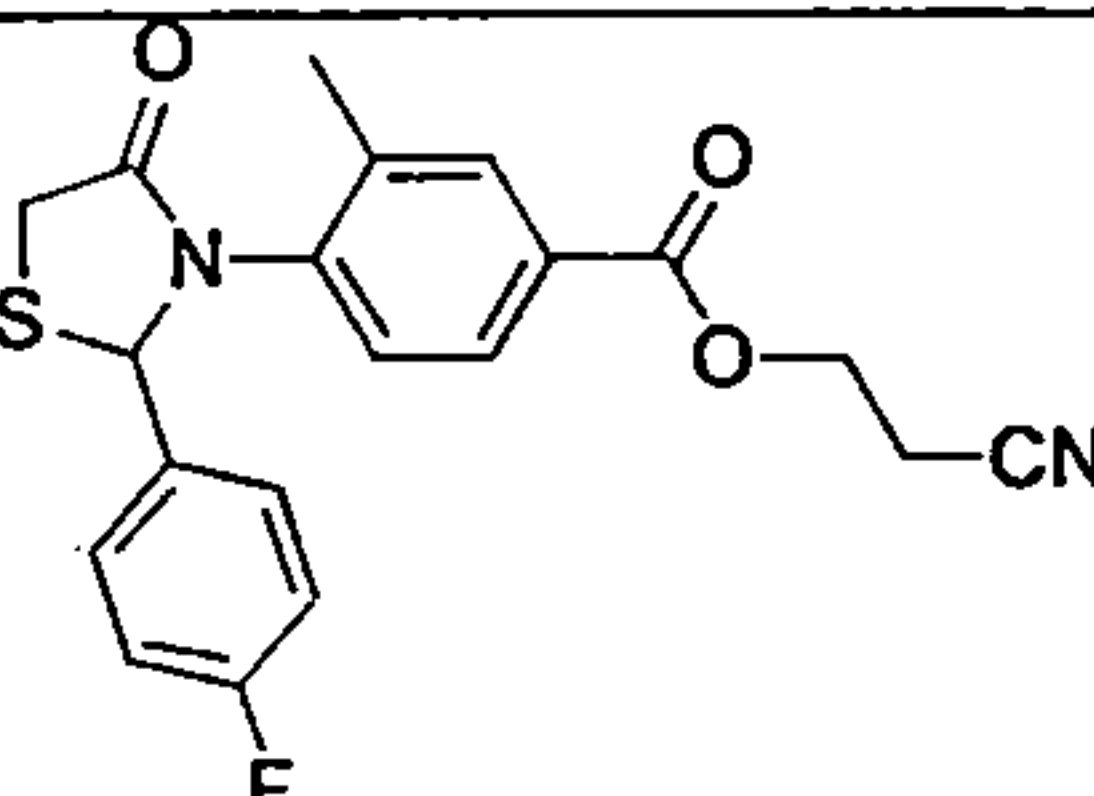
218		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-N-苯氧基苯甲醯胺	3.6	12768
219		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-N-羥基-3-甲基苯甲醯胺	6.4	14222
220		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯聯胺	4.9	13871
221		2-(4-氟苯基)-3-[2-甲基-4-(1H-四唑-5-基)苯基]-1,3-噻唑烷-4-酮	0.2	8284
222		2-(4-氟苯基)-3-[2-甲基-4-(3-噻吩基)苯基]-1,3-噻唑烷-4-酮	—	—
223		2-(4-氟苯基)-3-[2-甲基-4-(2-噻吩基)苯基]-1,3-噻唑烷-4-酮	—	—
224		2-(4-氟苯基)-3-[4-(2-呋喃基)-2-甲基苯基]-1,3-噻唑烷-4-酮	11.7	7384
225		3-[4-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-2-甲基苯基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮	—	—
226		2-(4-氟苯基)-3-[2-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]-1,3-噻唑烷-4-酮	—	—

		酮		
227		2-(4-氟苯基)-3-[2-甲基-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-1,3-噻唑烷-4-酮	5.5	15410
228		2-(4-氟苯基)-3-{2-甲基-4-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-1,3-噻唑烷-4-酮	8.6	7035
229		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸丙酯	9.7	13237
230		4-[2-(3,4-二氟-苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸丙酯	—	—
231		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸異丙酯	2.7	15328
234		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸丁酯	9.0	10062
235		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸 2-甲基-2-丙基酯	6.8	15203

236		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸 1-甲基環丙酯	4.7	13348
237		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸 3,3-二甲基丁酯	—	—
238		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸 2-環丙基乙酯	12.3	15409
239		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸環戊基甲酯	9.4	4342
240		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸環己基甲酯	—	—
241		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸金剛烷-1-基甲酯	—	—
242		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸金剛烷-1-基酯	—	—
245		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸苯酯	—	—

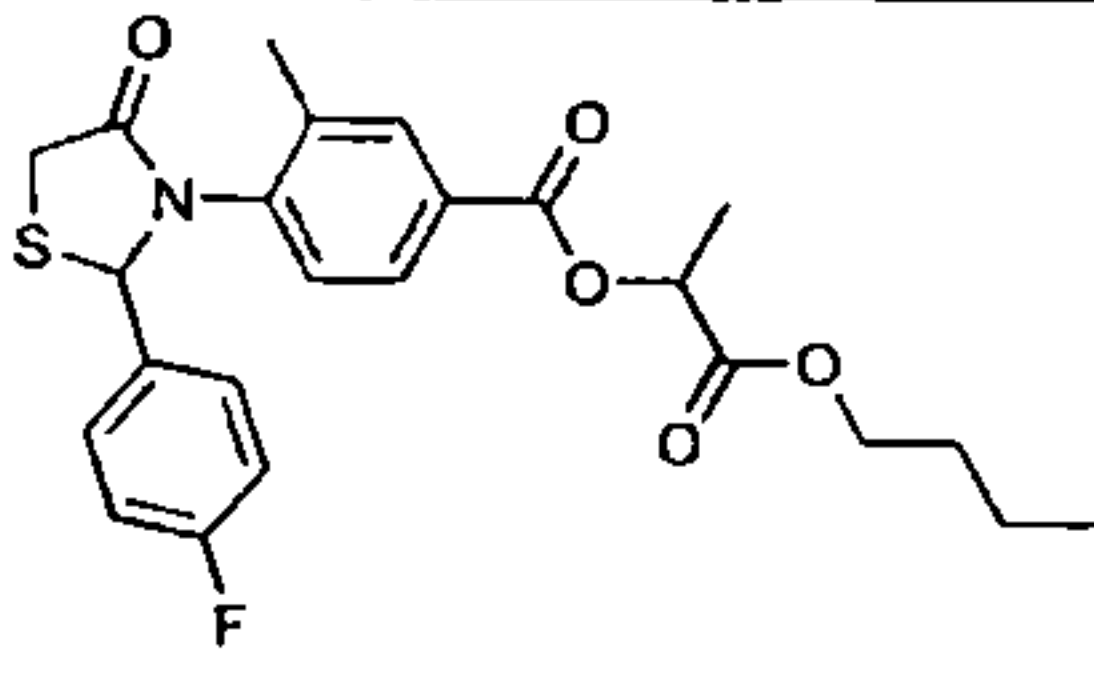
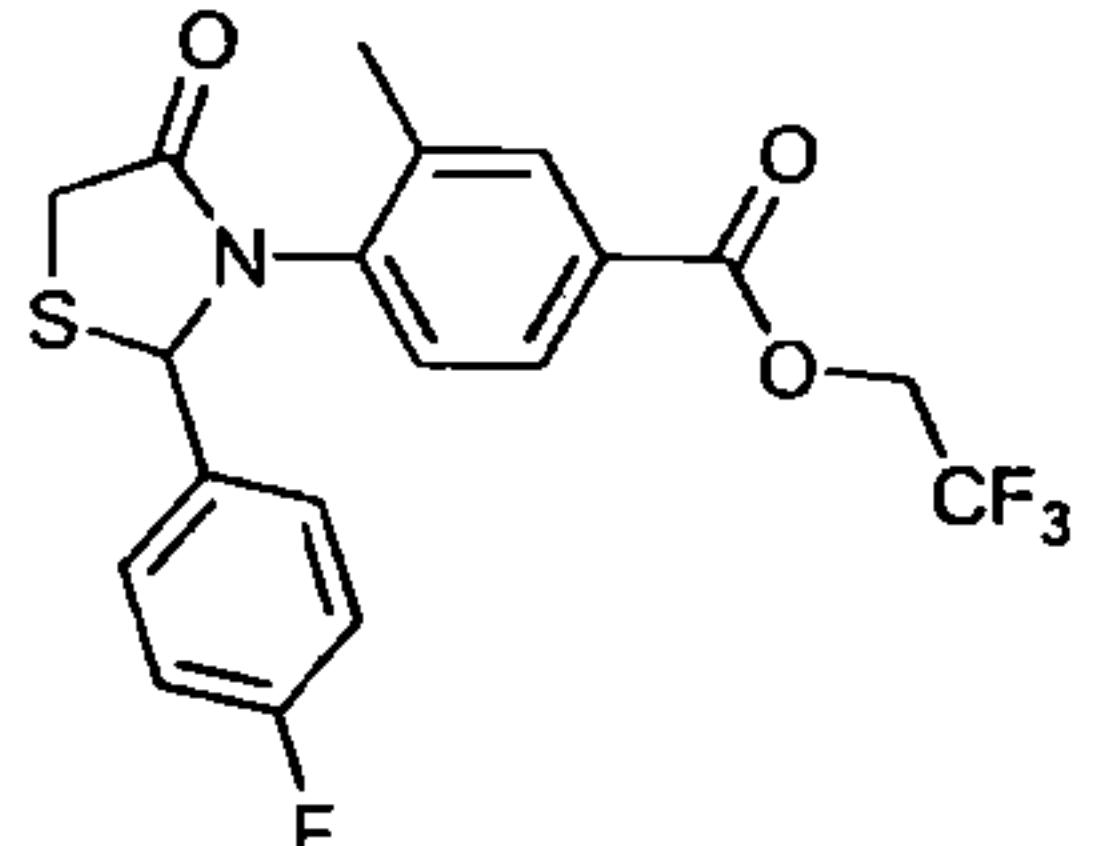
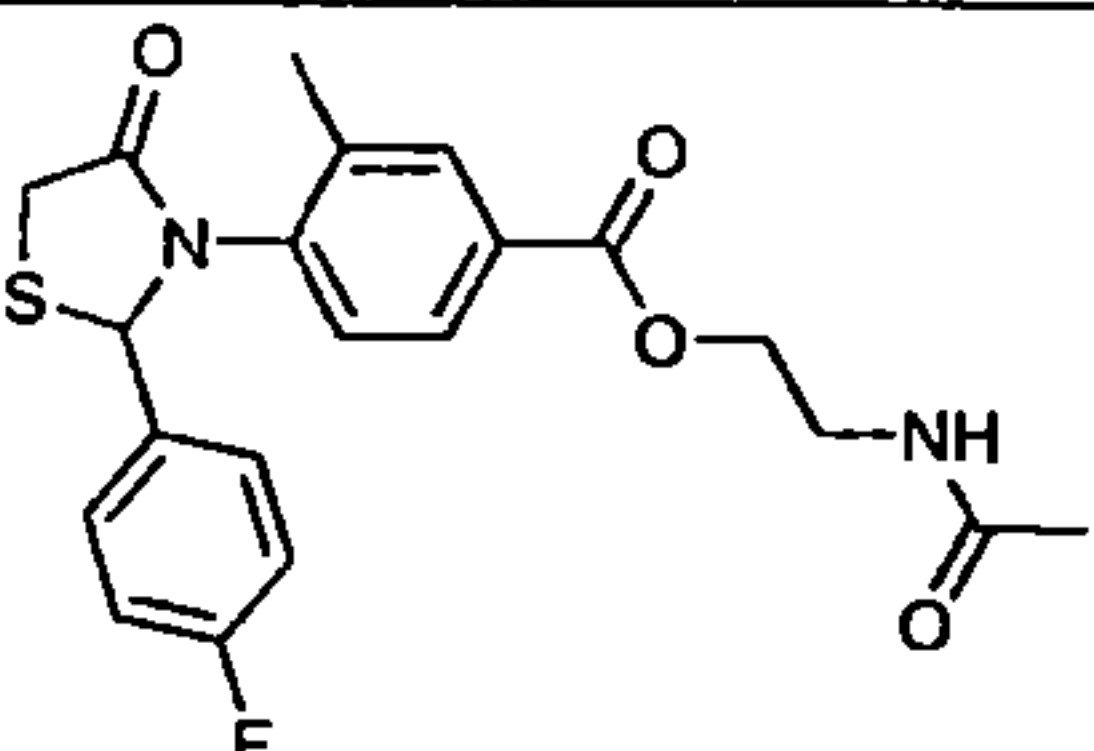
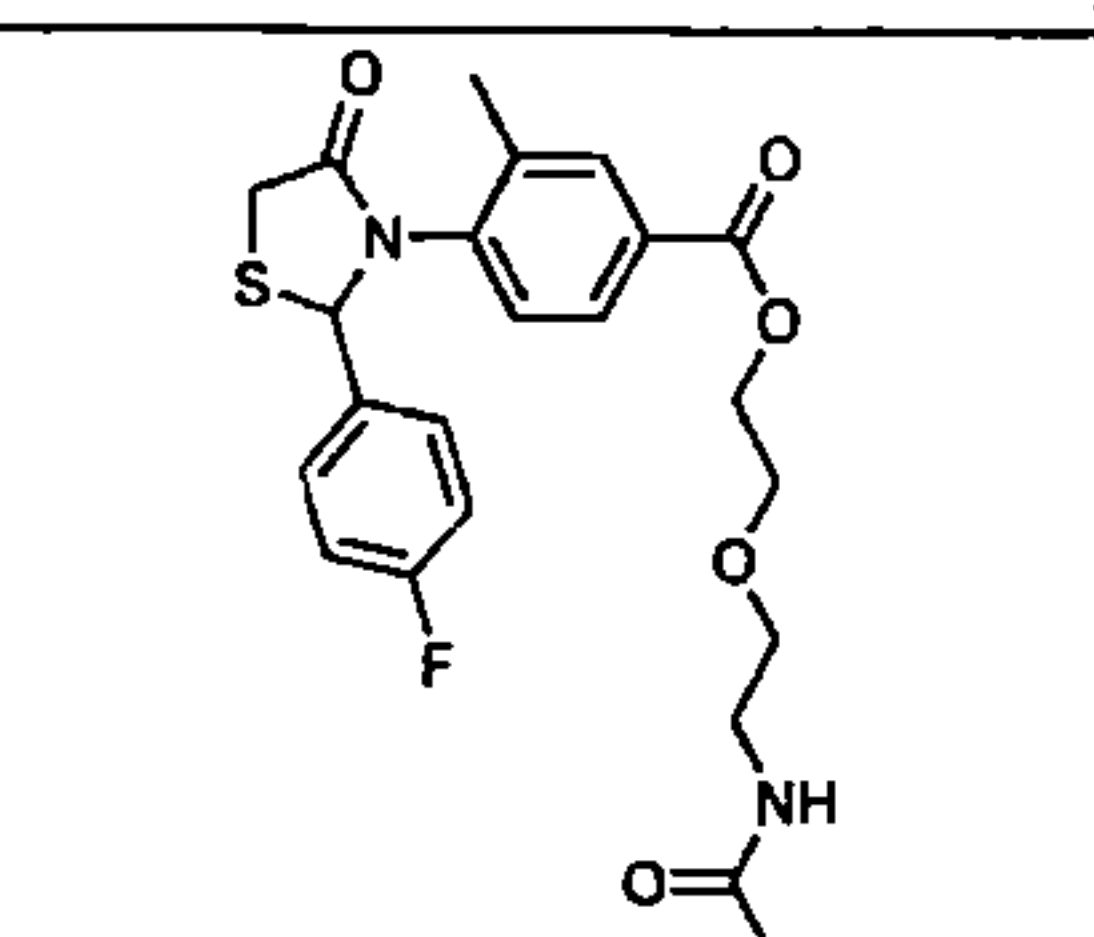
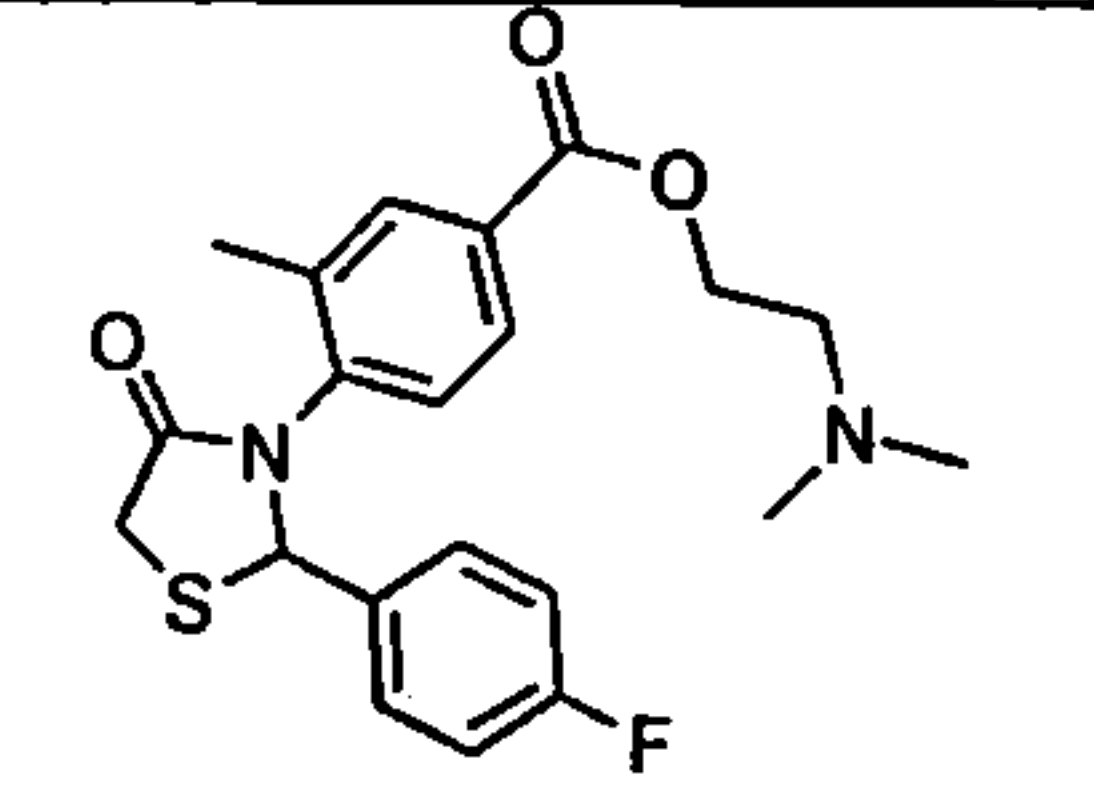
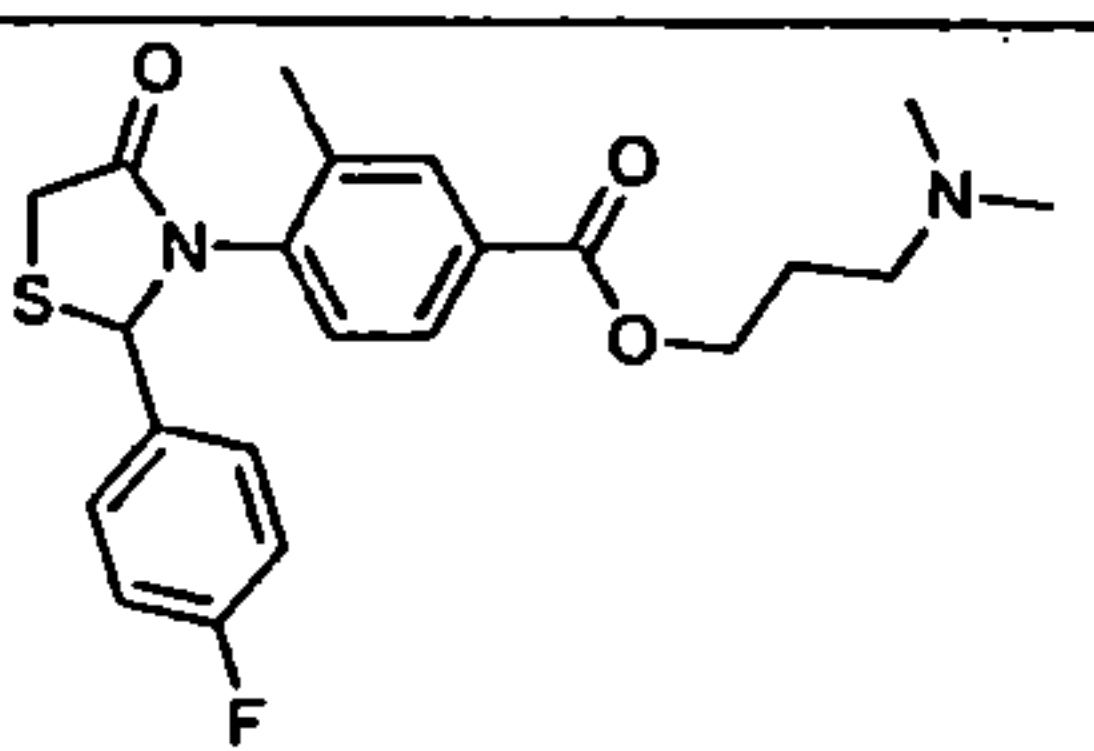
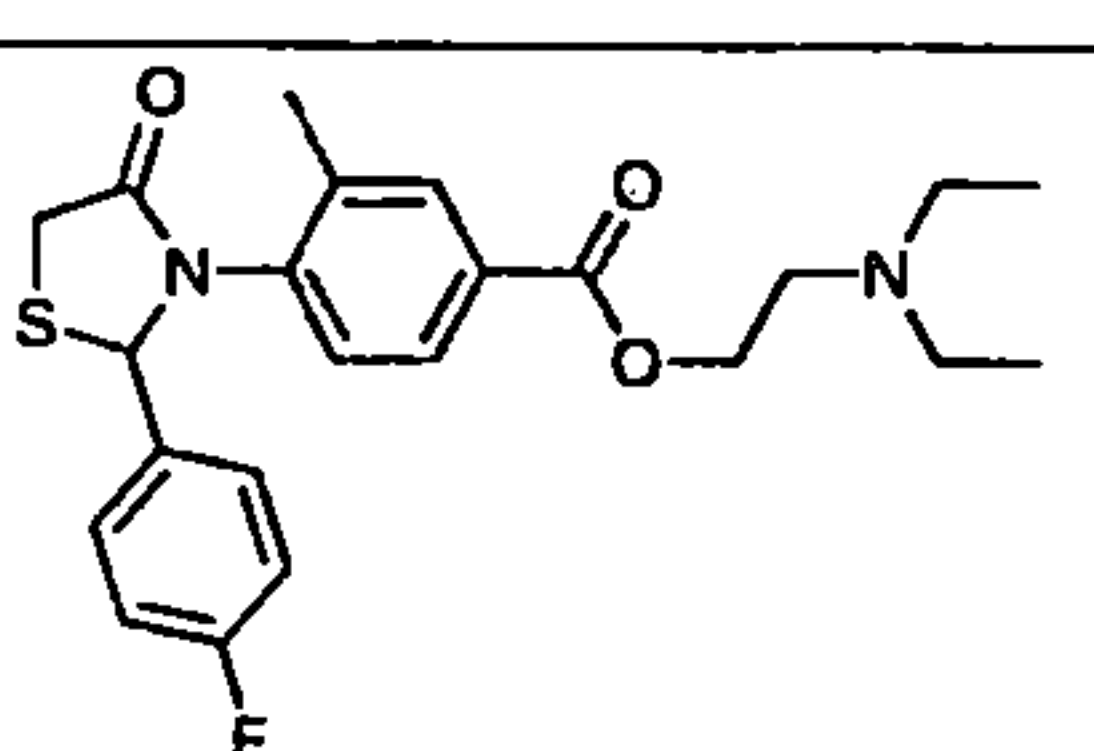
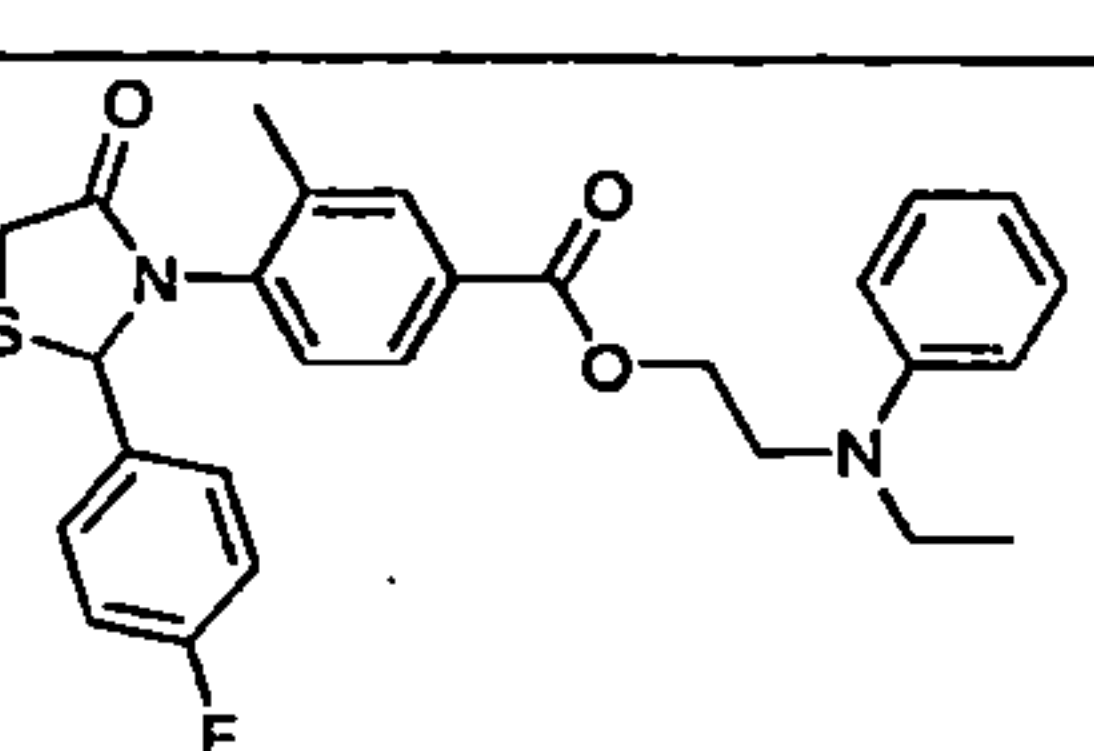
246		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-3-硝基苯酯	TBD	TBD
247		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-甲氧基苯酯	—	—
248		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2,3-二氫-1 <i>H</i> -茚-5-基酯	—	—
249		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2,3-二氫-1 <i>H</i> -茚-4基酯	—	—
250		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-4-(三氟甲基)苄基酯	—	—
251		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-苯基乙酯	TBD	TBD
252		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙酯	TBD	TBD
253		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-3-苯基丙酯	11.2	6717

254		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-[1-(4-氯苯基)环丙基]甲酯	—	—
255		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-[1-(4-氯苯基)环戊基]甲酯	—	—
258		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(苄氧基)乙酯	3.3	6353
259		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1,3-苯並二氧环戊(Benzodioxol)-5-基甲酯	—	—
260		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(2-氯苯氧基)乙酯	—	—
261		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-3-吡啶基甲酯	2.9	11434
262		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(4-吡啶基)乙酯	TBD	TBD

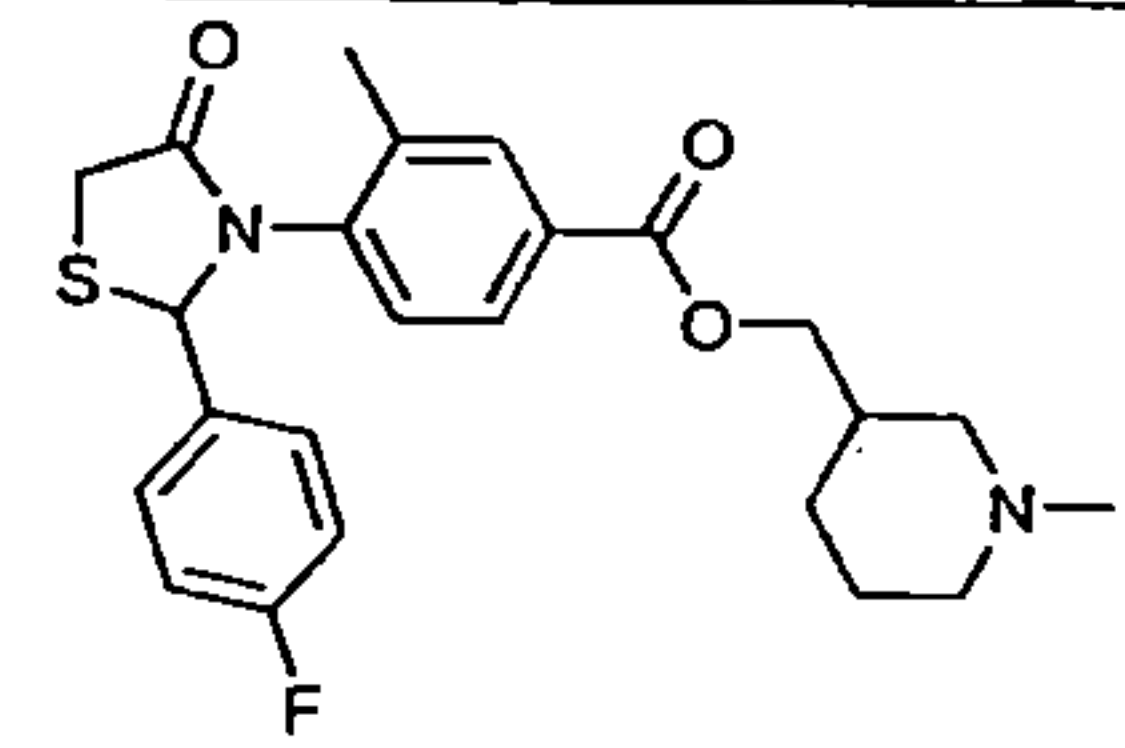
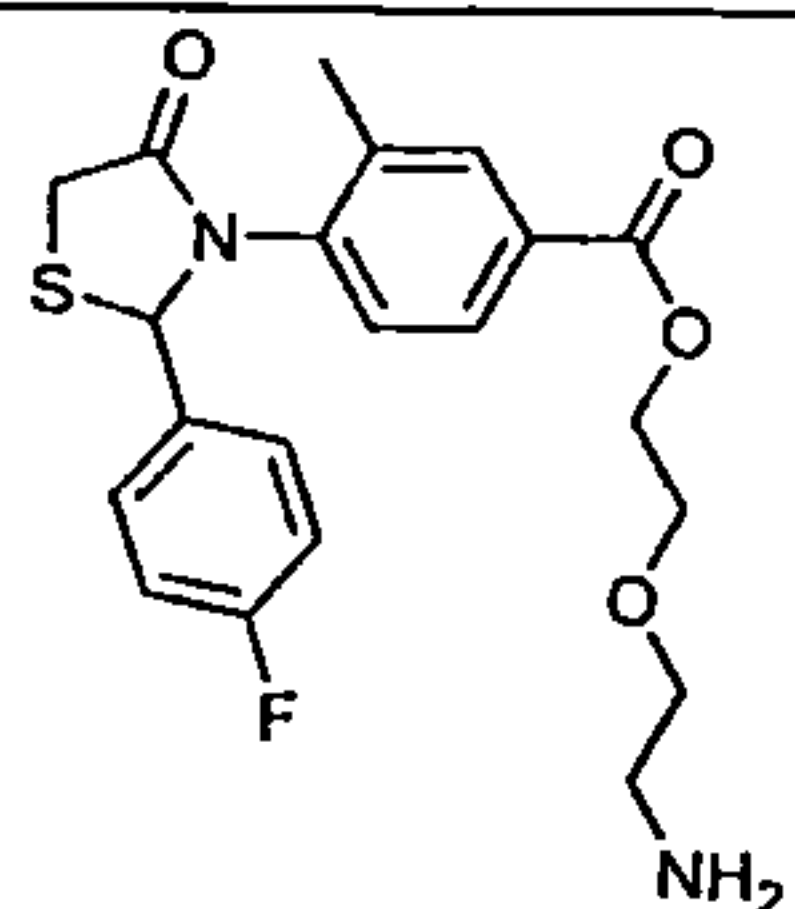
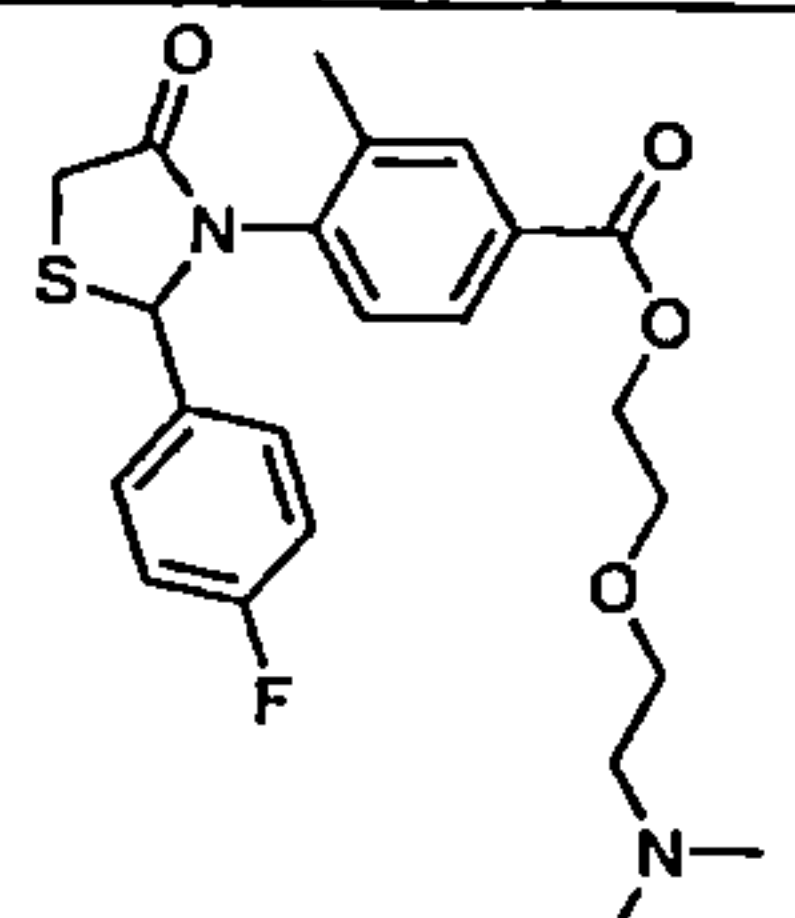
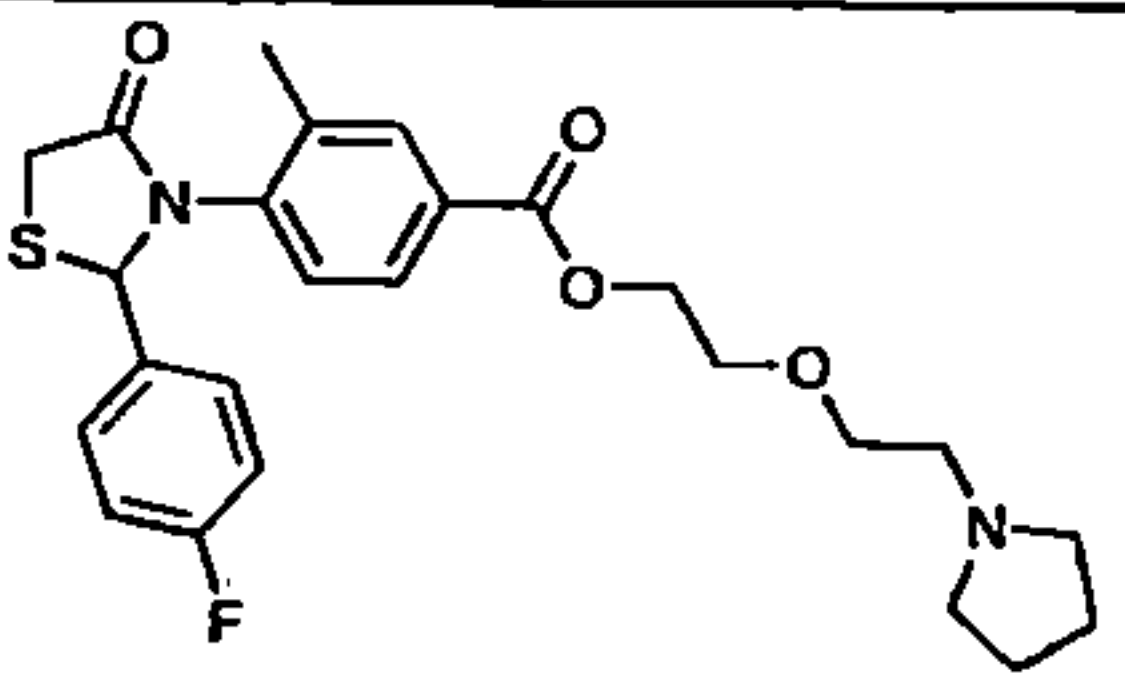
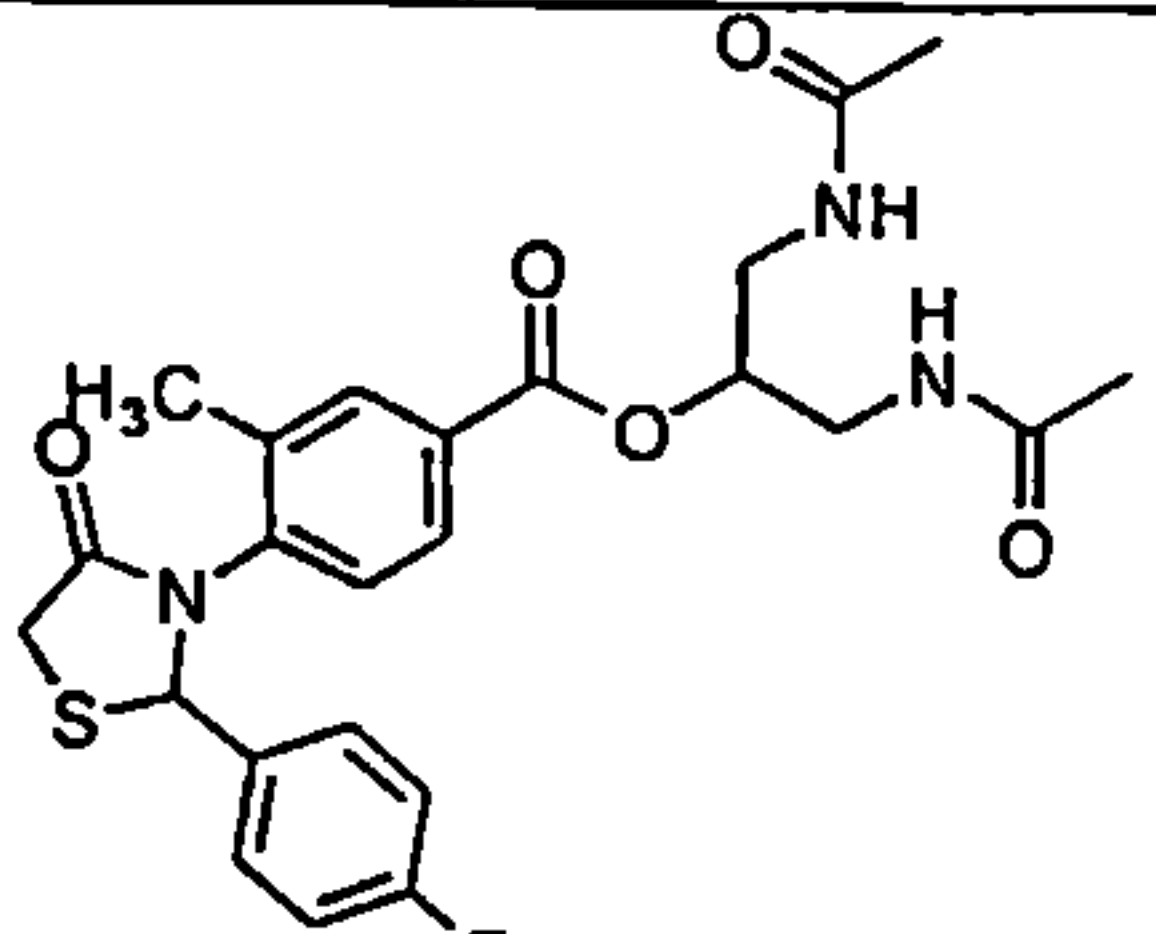
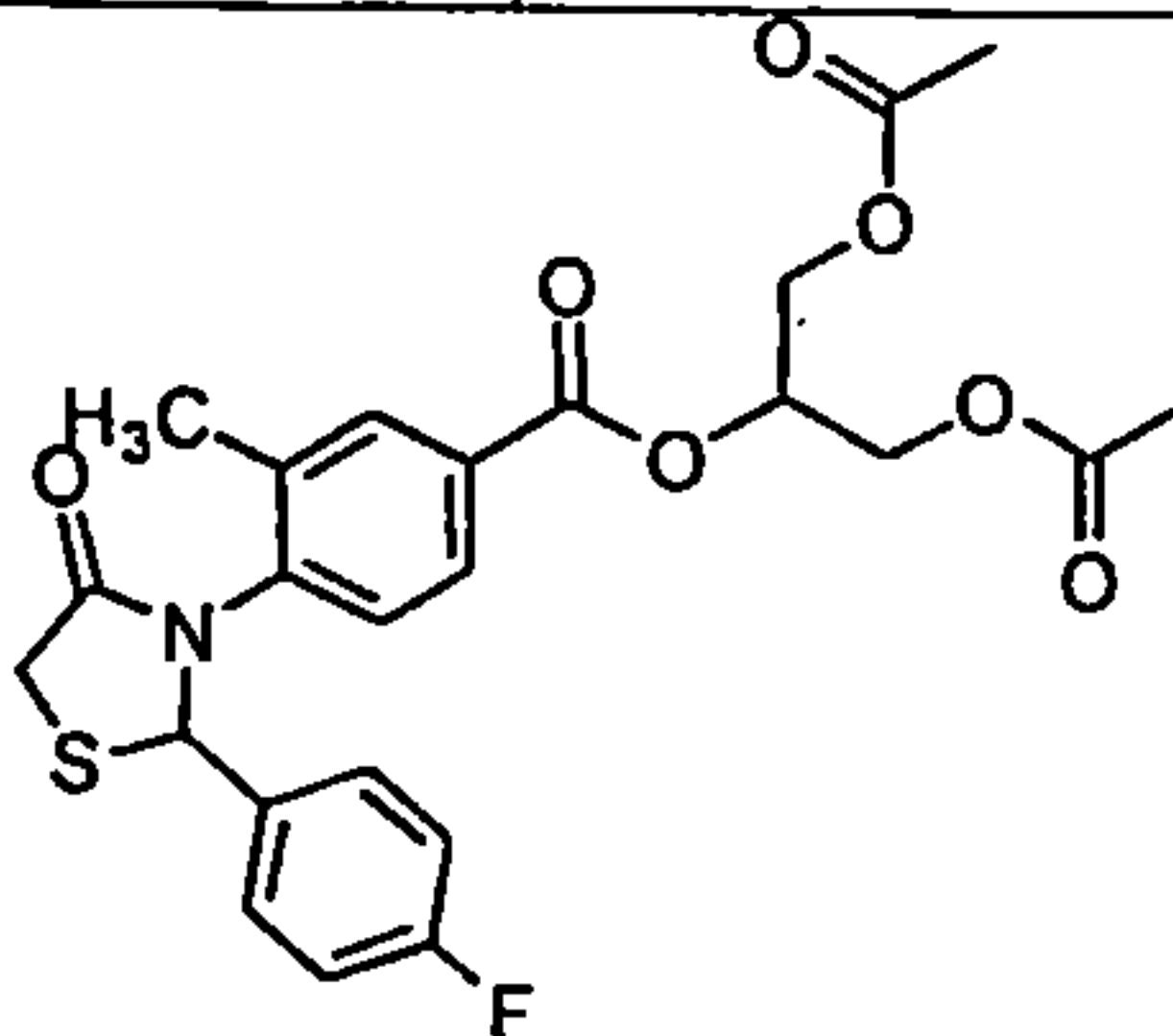
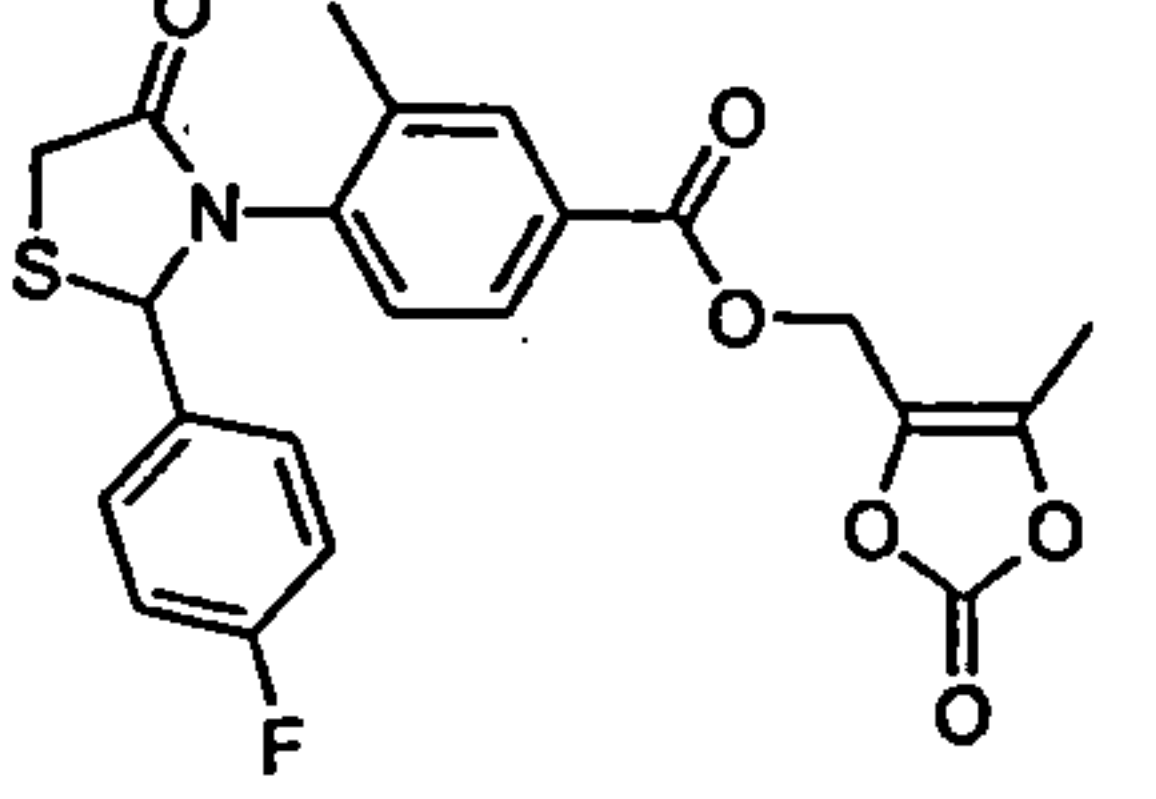
263		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-3-(2-吡啶基)丙酯	9.2	14918
264		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2,3-二氫-1,4-苯並二氧環己-2-基甲酯	—	—
265		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(3-噻吩基)乙酯	—	—
266		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)乙酯	4.6	12653
267		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-3-甲氧基丙酯	6.4	15960
268		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-側氧基丙酯(oxopropyl)	3.8	12787
269		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-氰基乙酯	12.3	14183

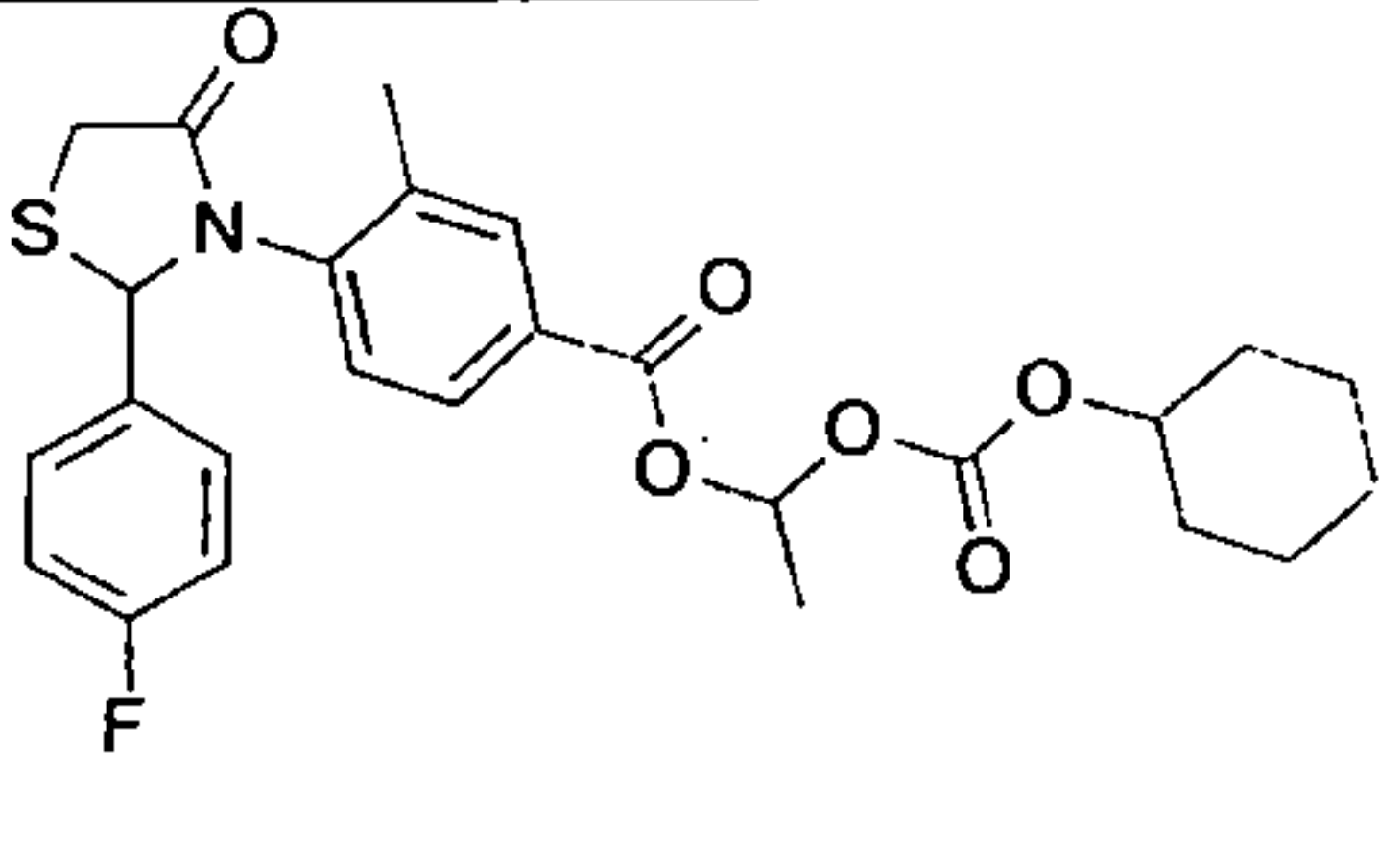
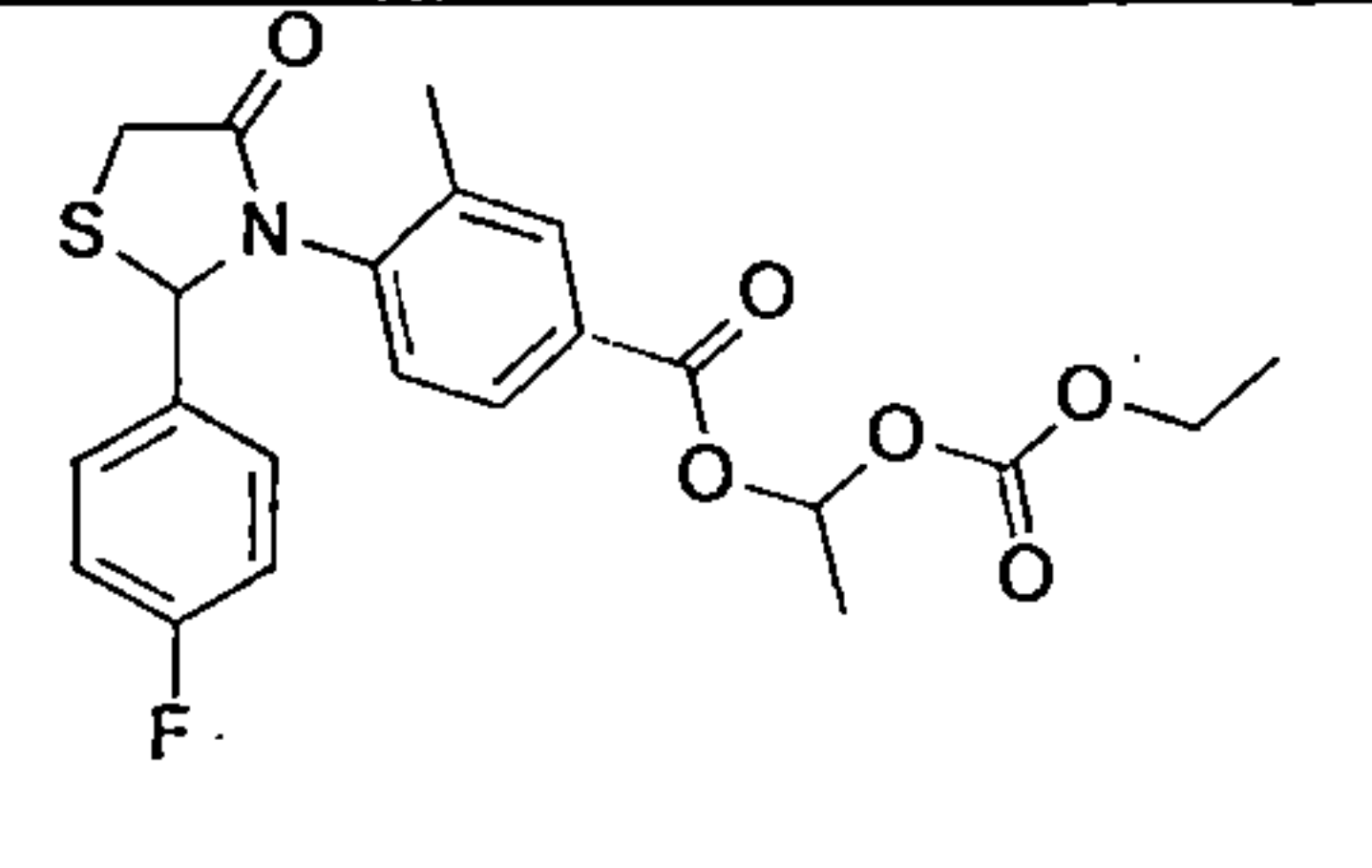
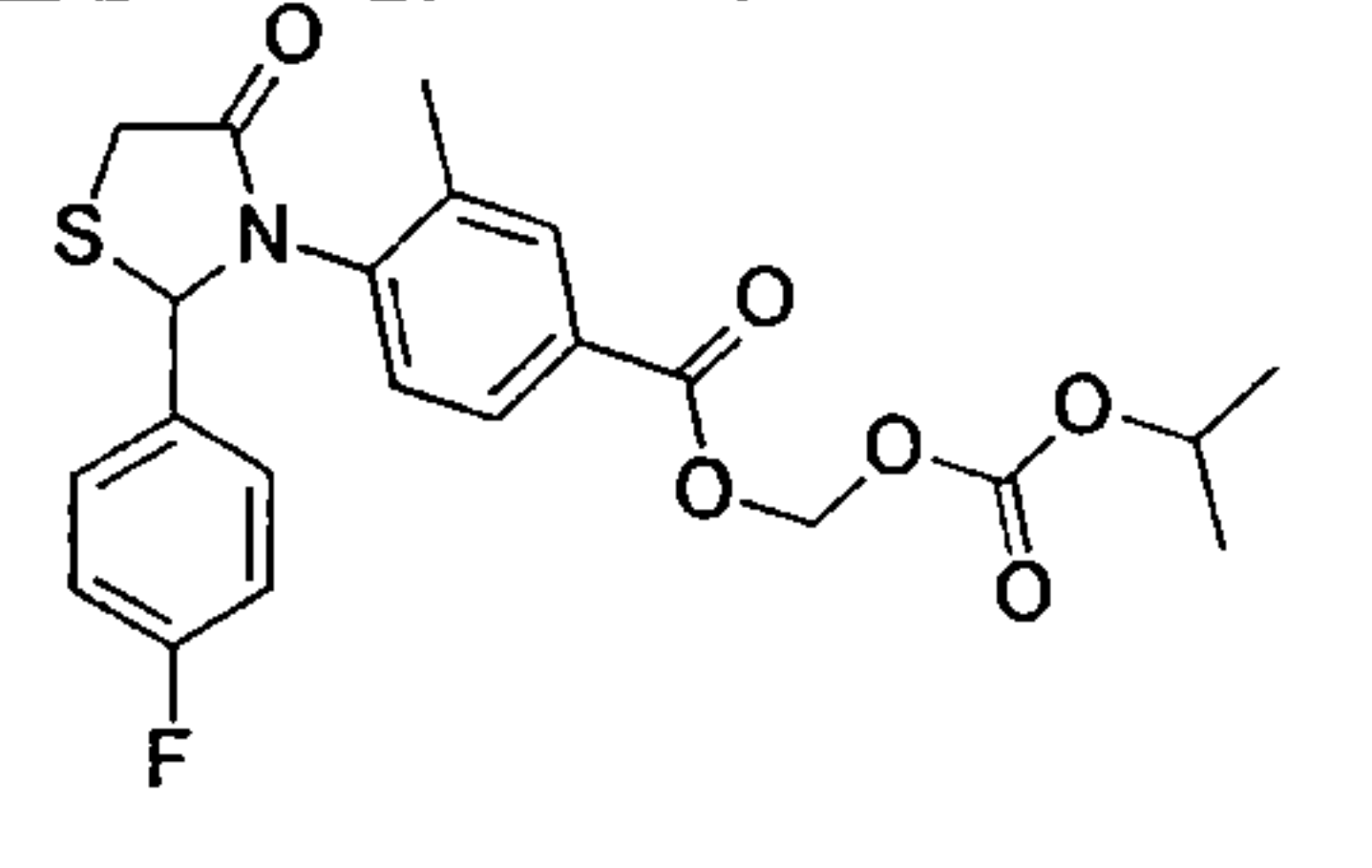
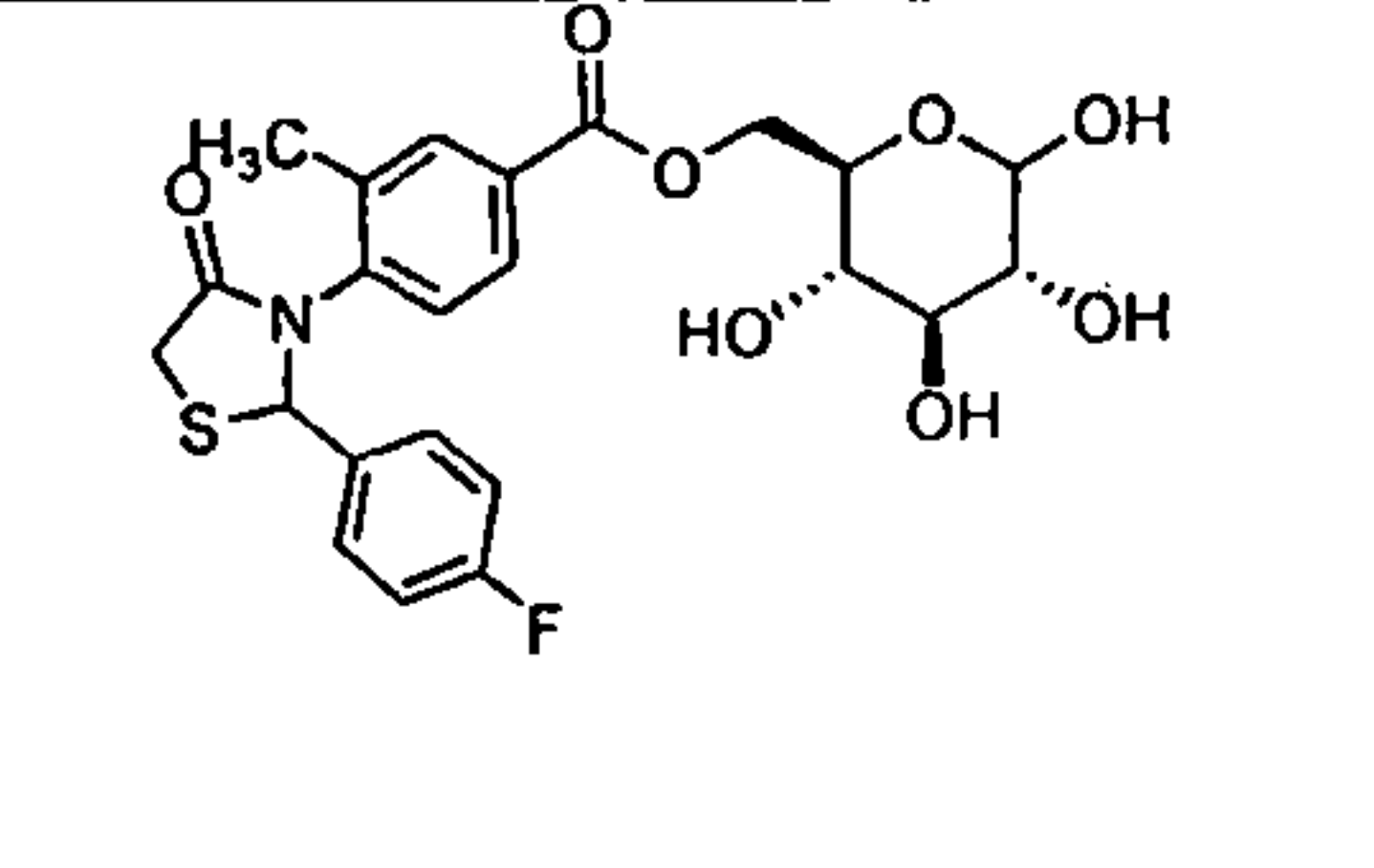
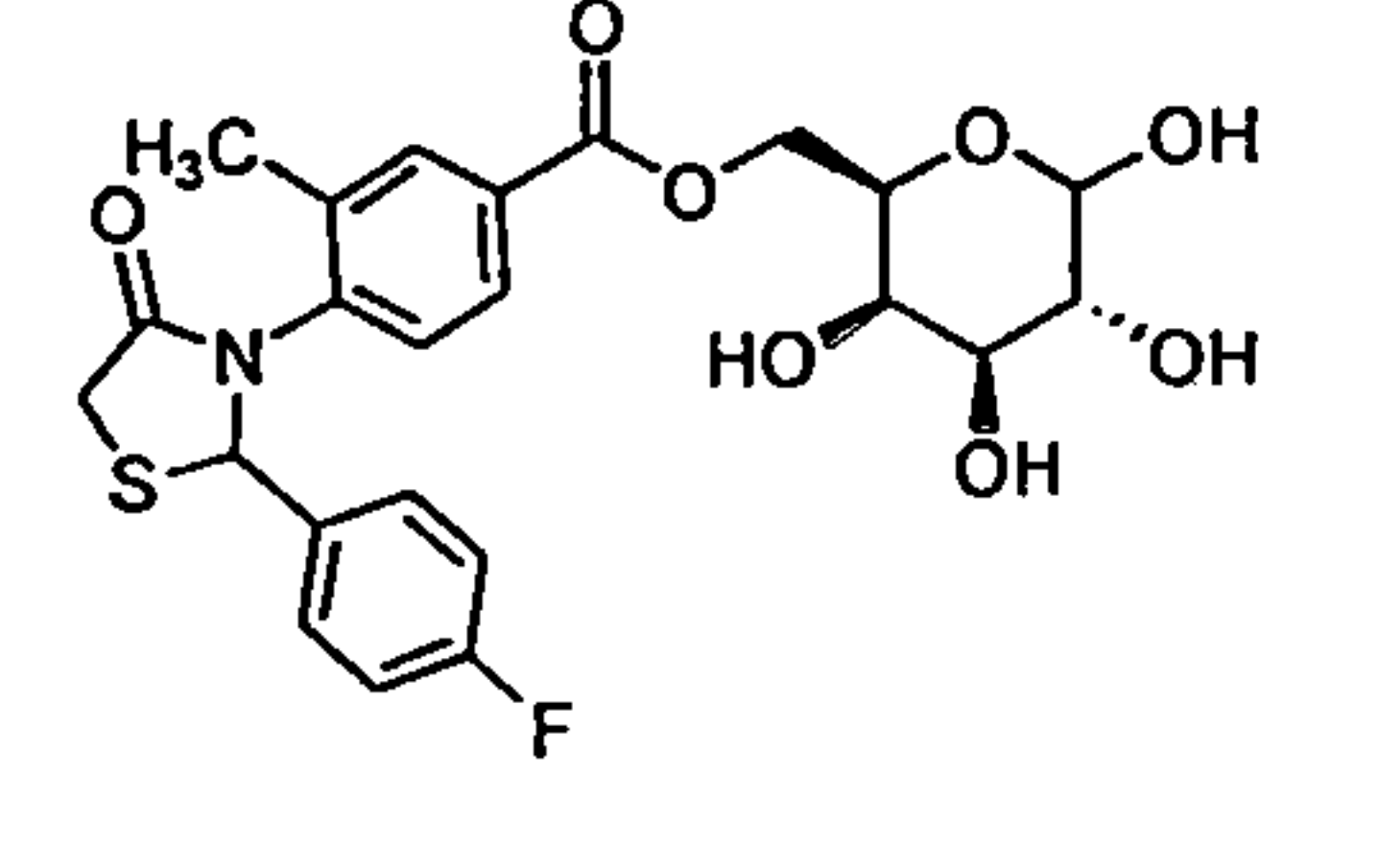
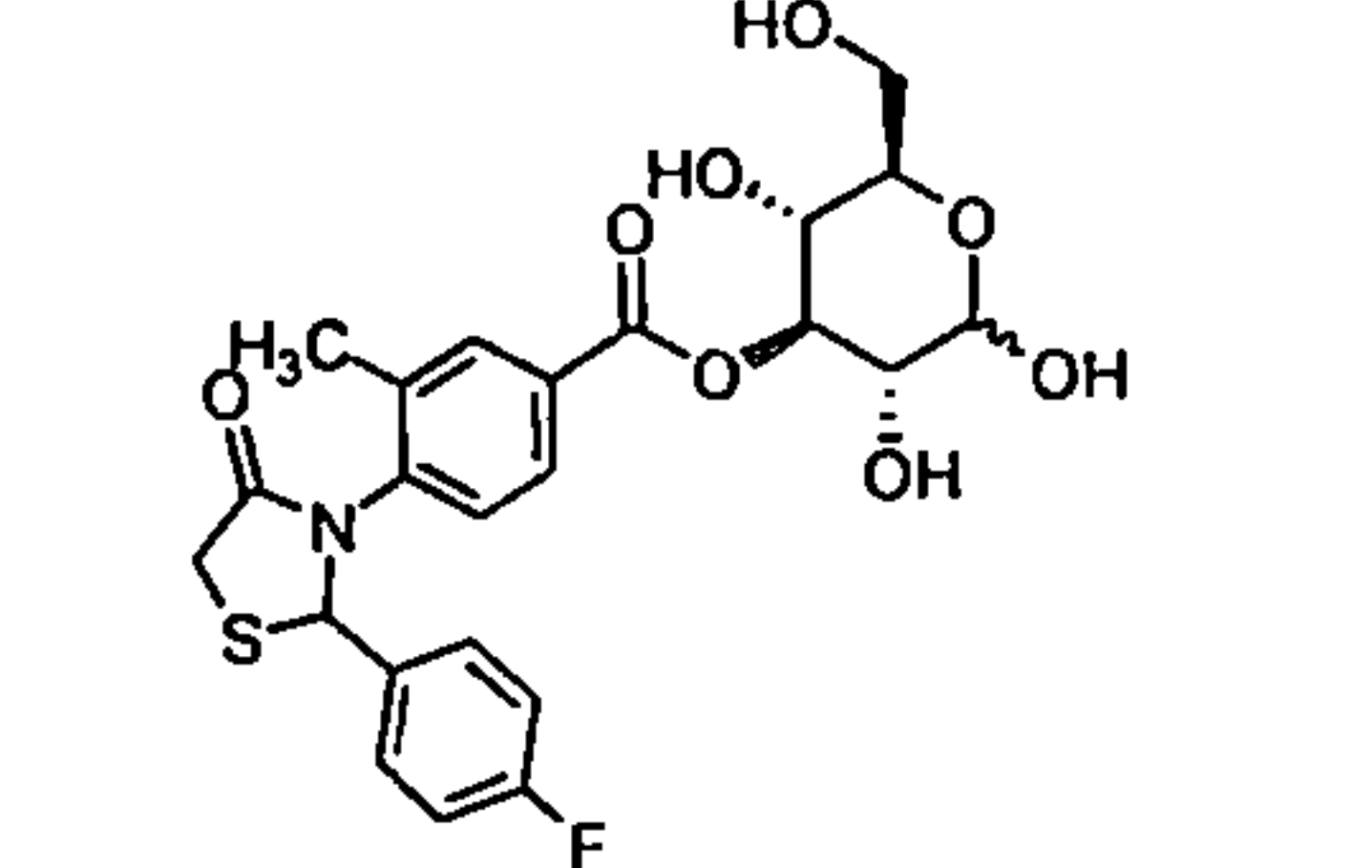
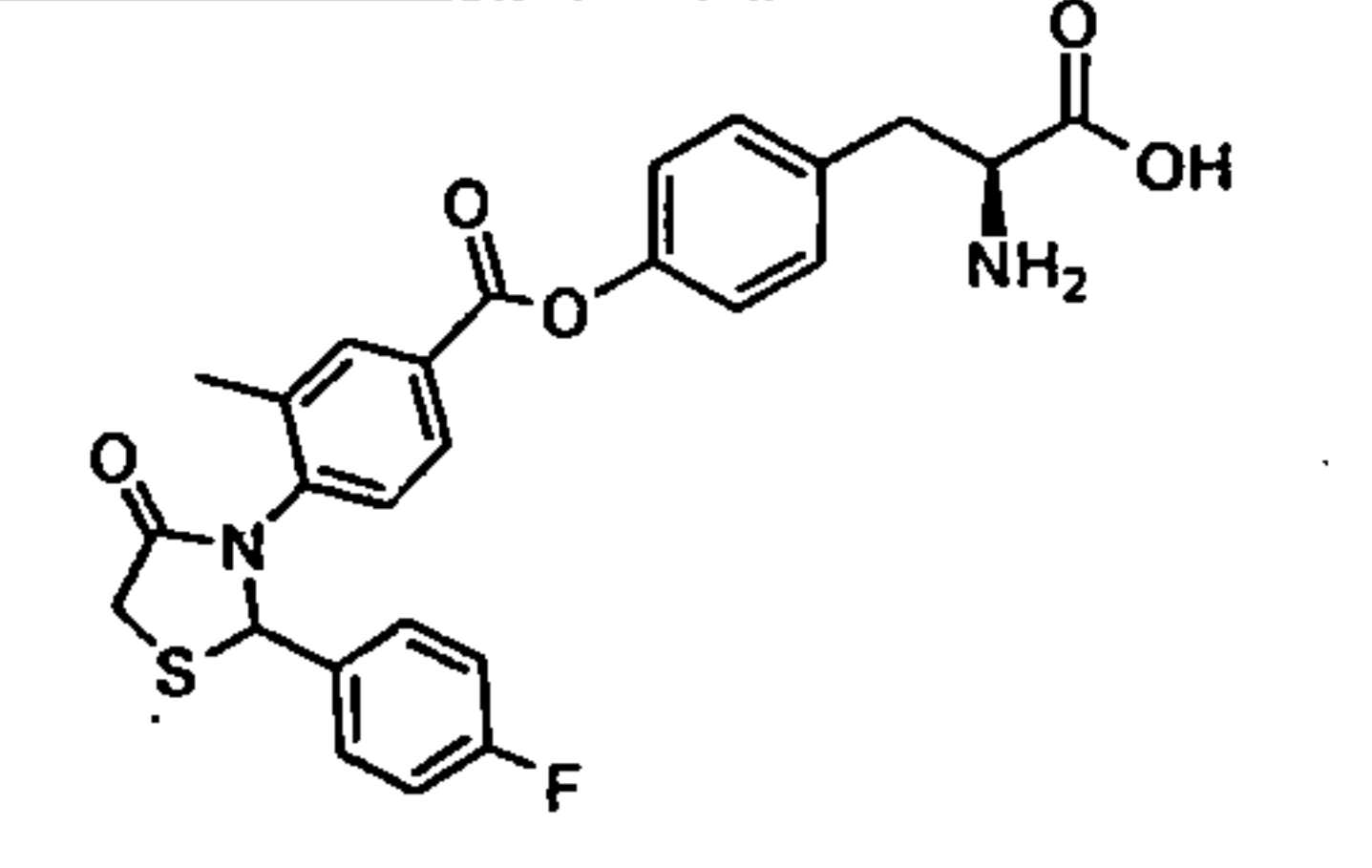
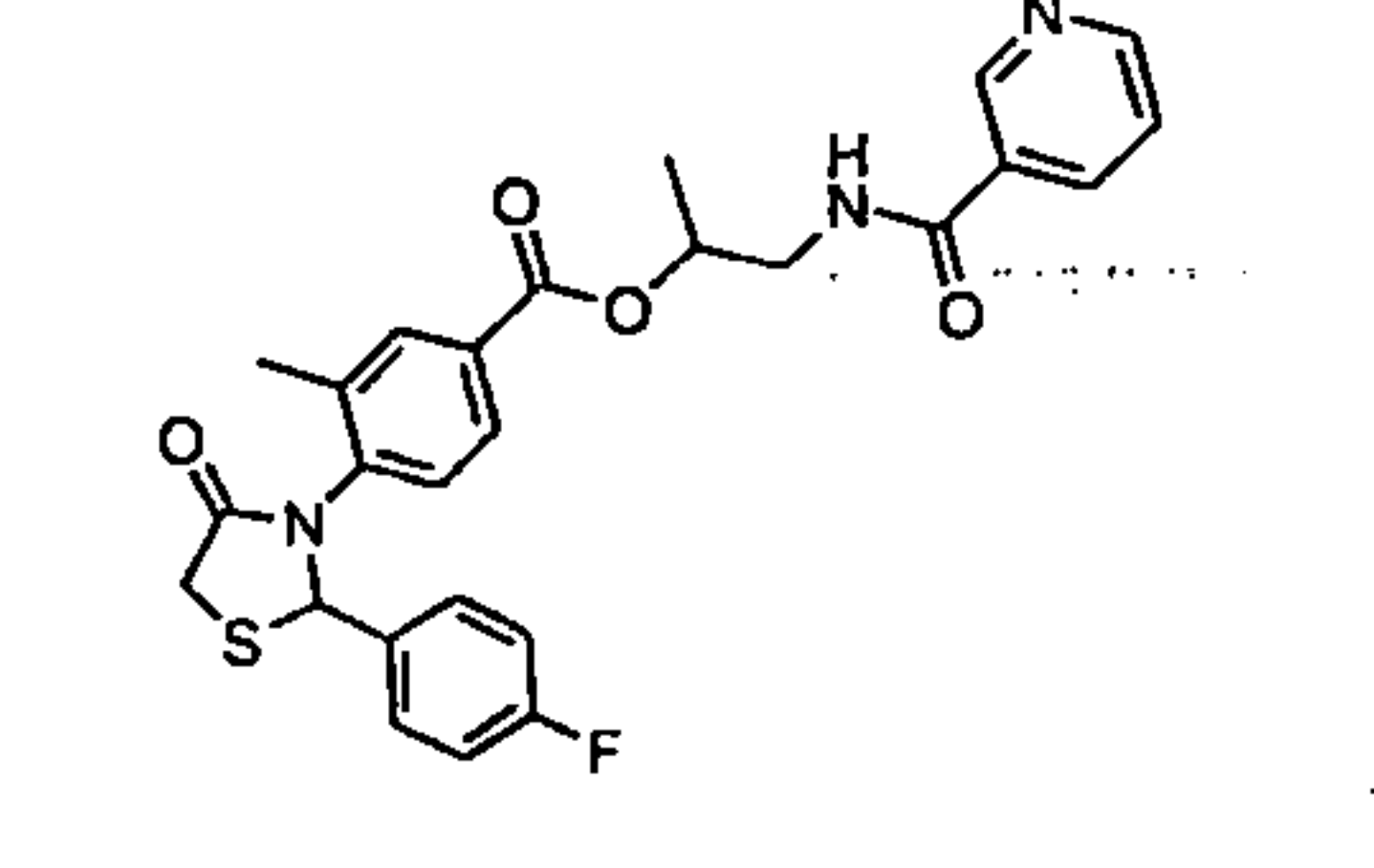
270		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(甲基硫烷)乙酯	6.4	18775
271		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(乙基硫烷)乙酯	14.0	11997
272		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(乙酞氧基)乙酯	2.8	12131
273		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-[(2,2-二甲基丙酞基)氧基]甲酯	5.7	12265
274		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-四氢-3-呋喃基酯	TBD	TBD
275		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-四氢-2-呋喃基甲酯	26.9	11236
276		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-(2,2-二甲基-1,3-二氧环戊-4-基)甲酯	6.3	15090
277		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2,2-二甲基-1,3-二氧环己-5-基	6.1	14634

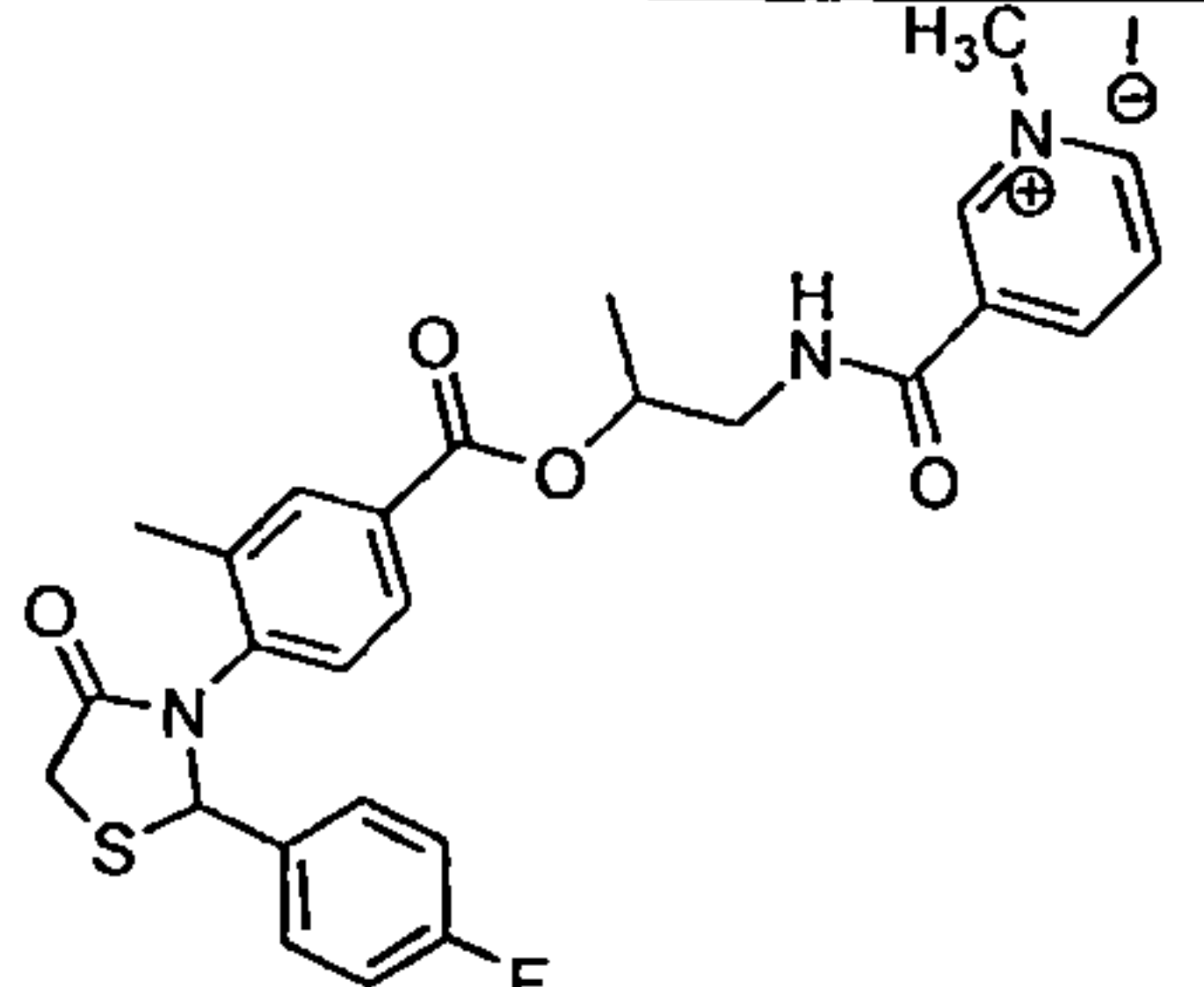
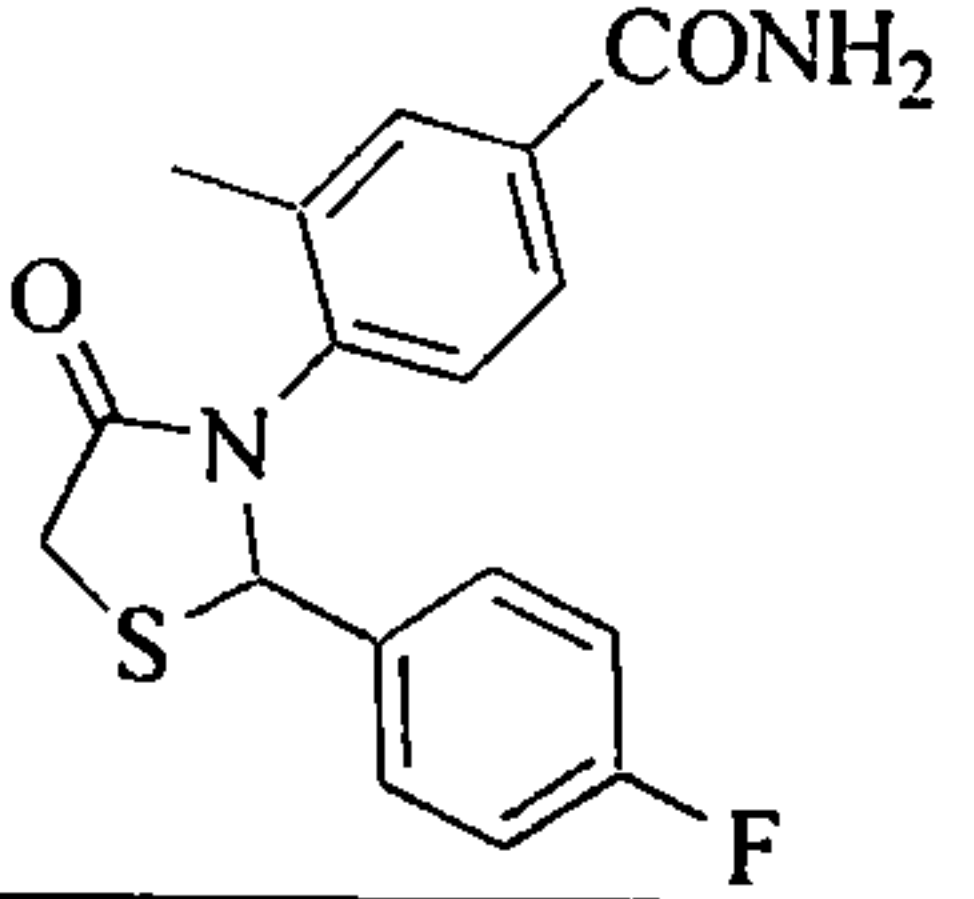
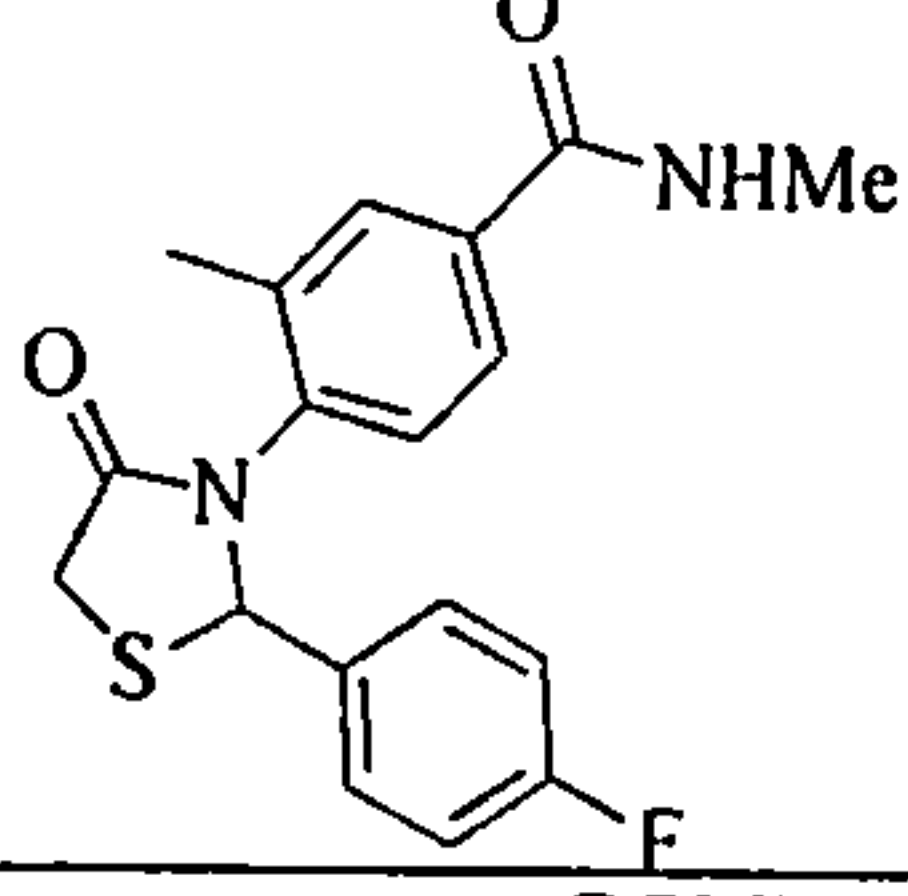
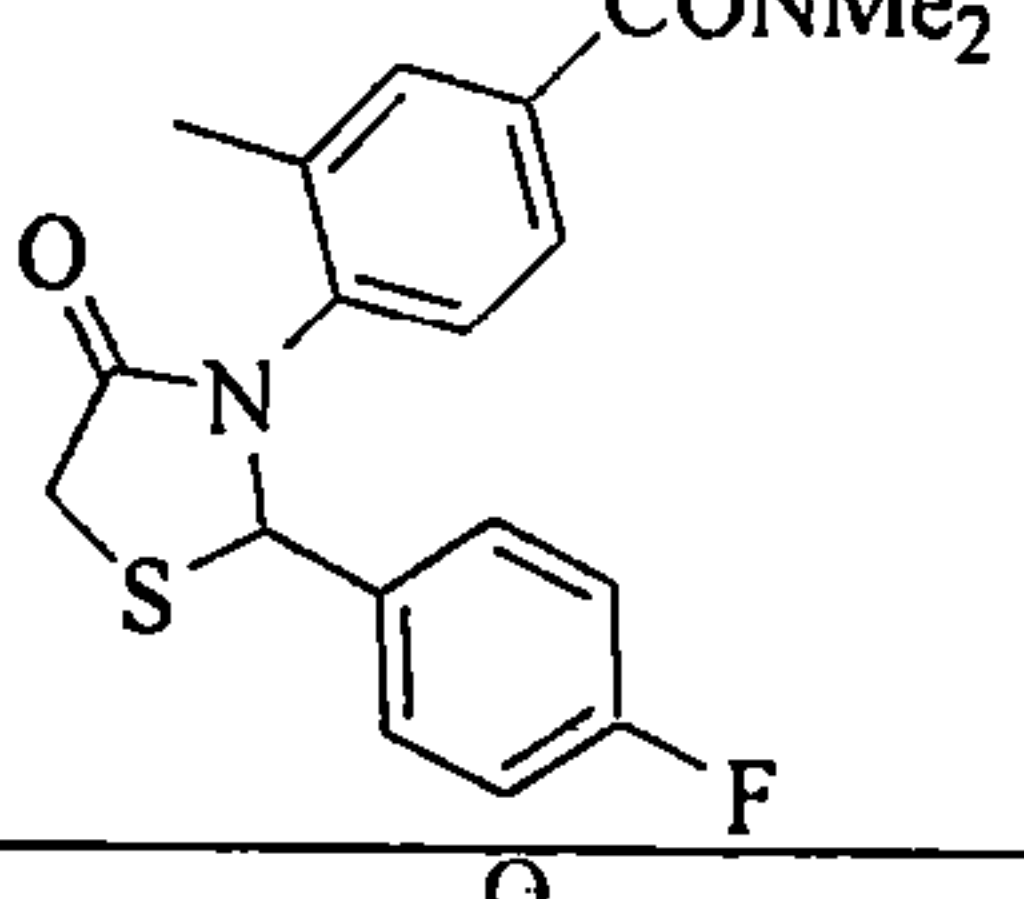
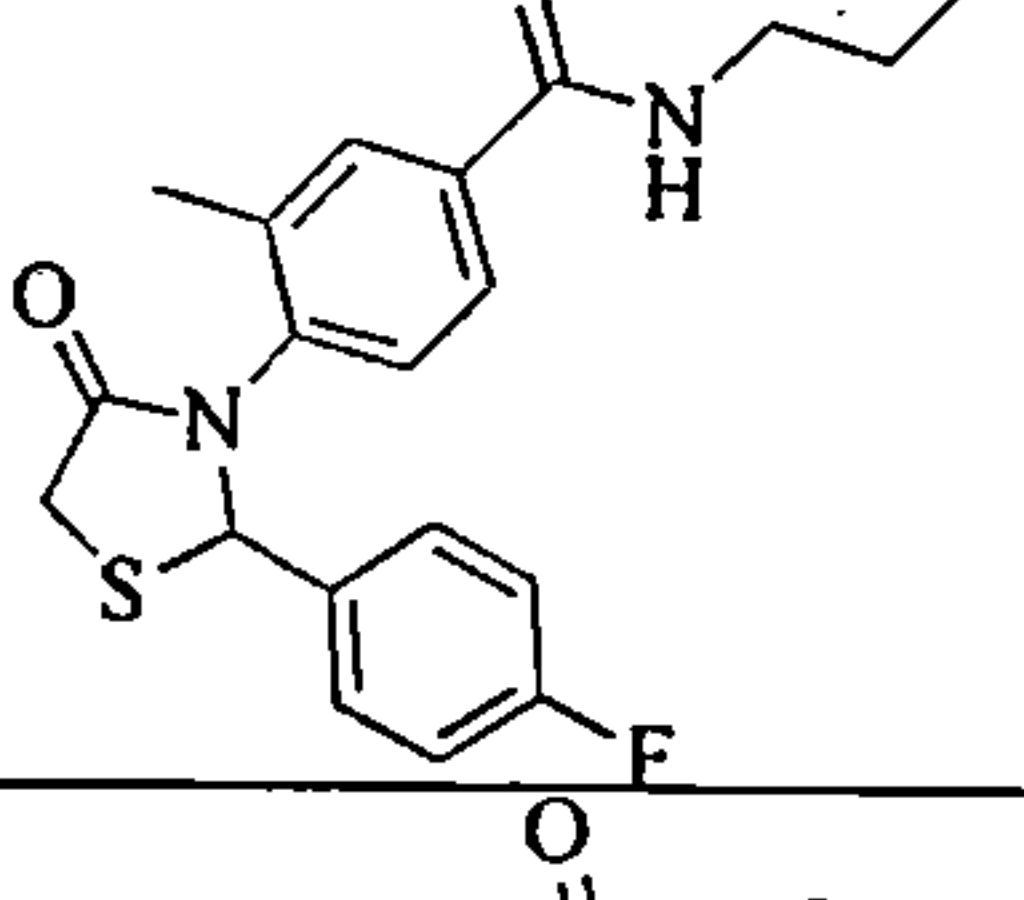
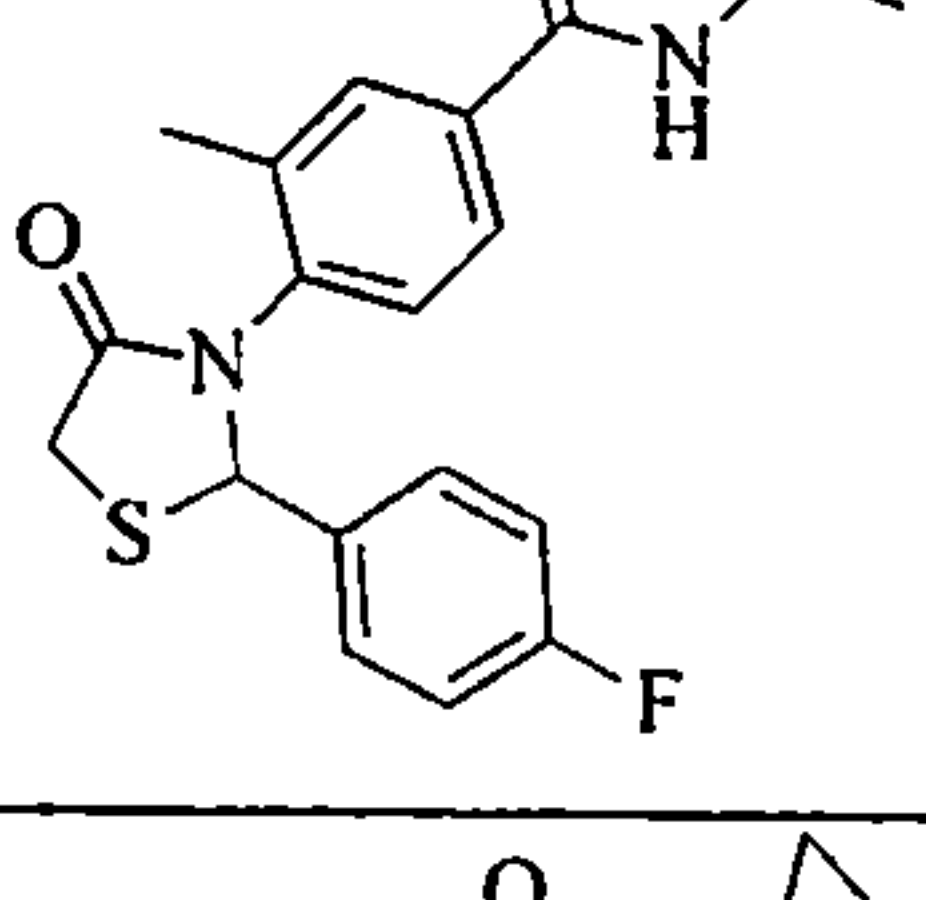
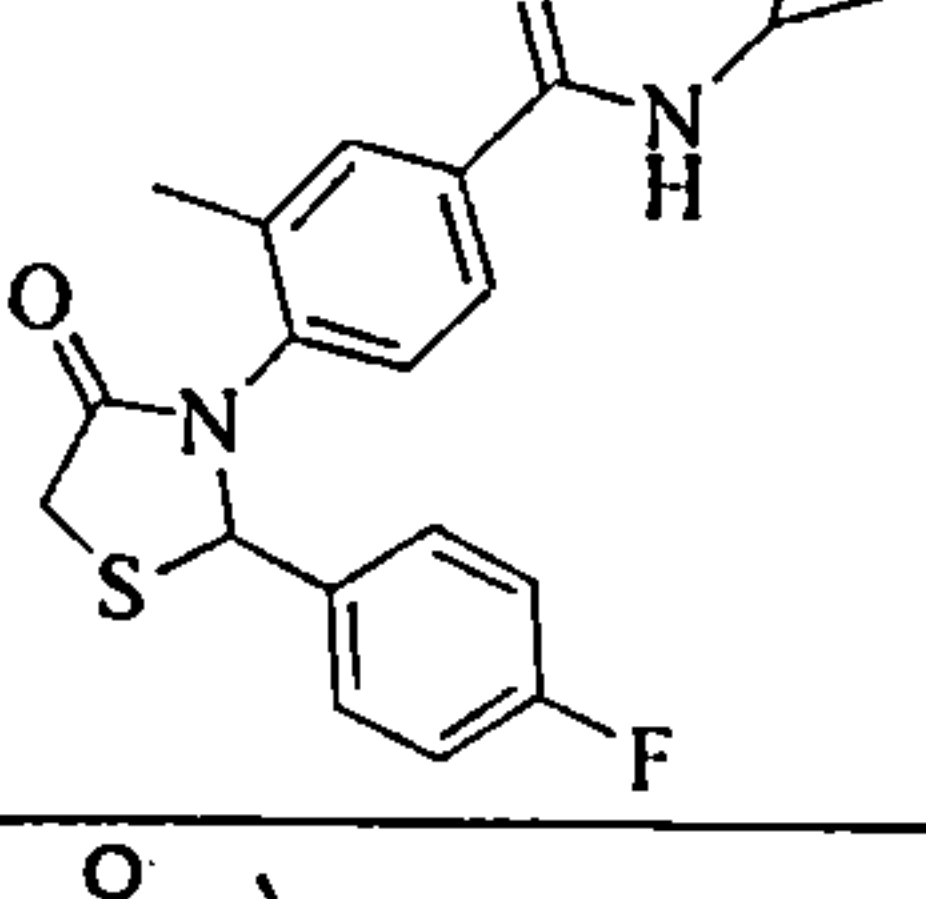
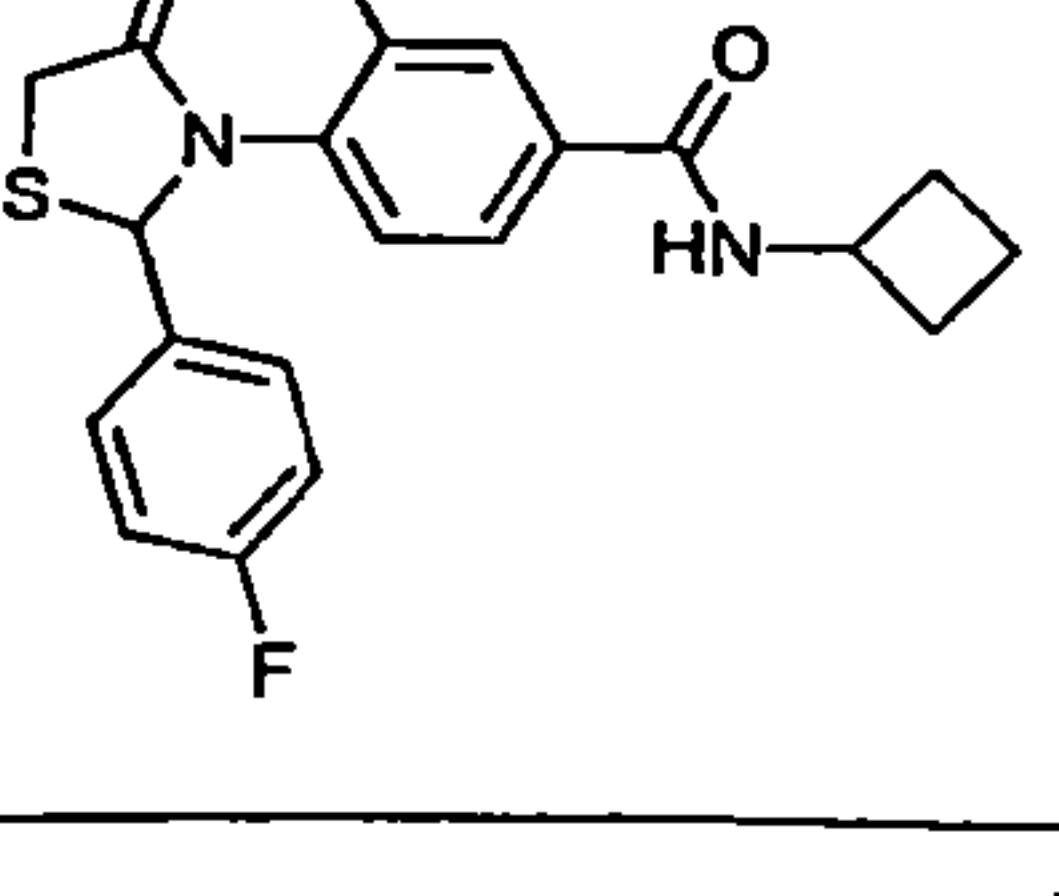
		酯		
278		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1,3-二甲氧基-2-丙酯	TBD	TBD
279		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-甲氧基-2-丙酯	4.1	10883
280		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(2-甲氧基乙氧基)乙酯	7.1	15386
281		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-乙氧基乙酯	4.5	9792
282		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(2-乙氧基乙氧基)乙酯	TBD	TBD
283		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-3-甲氧基-3-甲基丁酯	TBD	TBD
284		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-3-(三甲基矽烷)丙酯	TBD	TBD

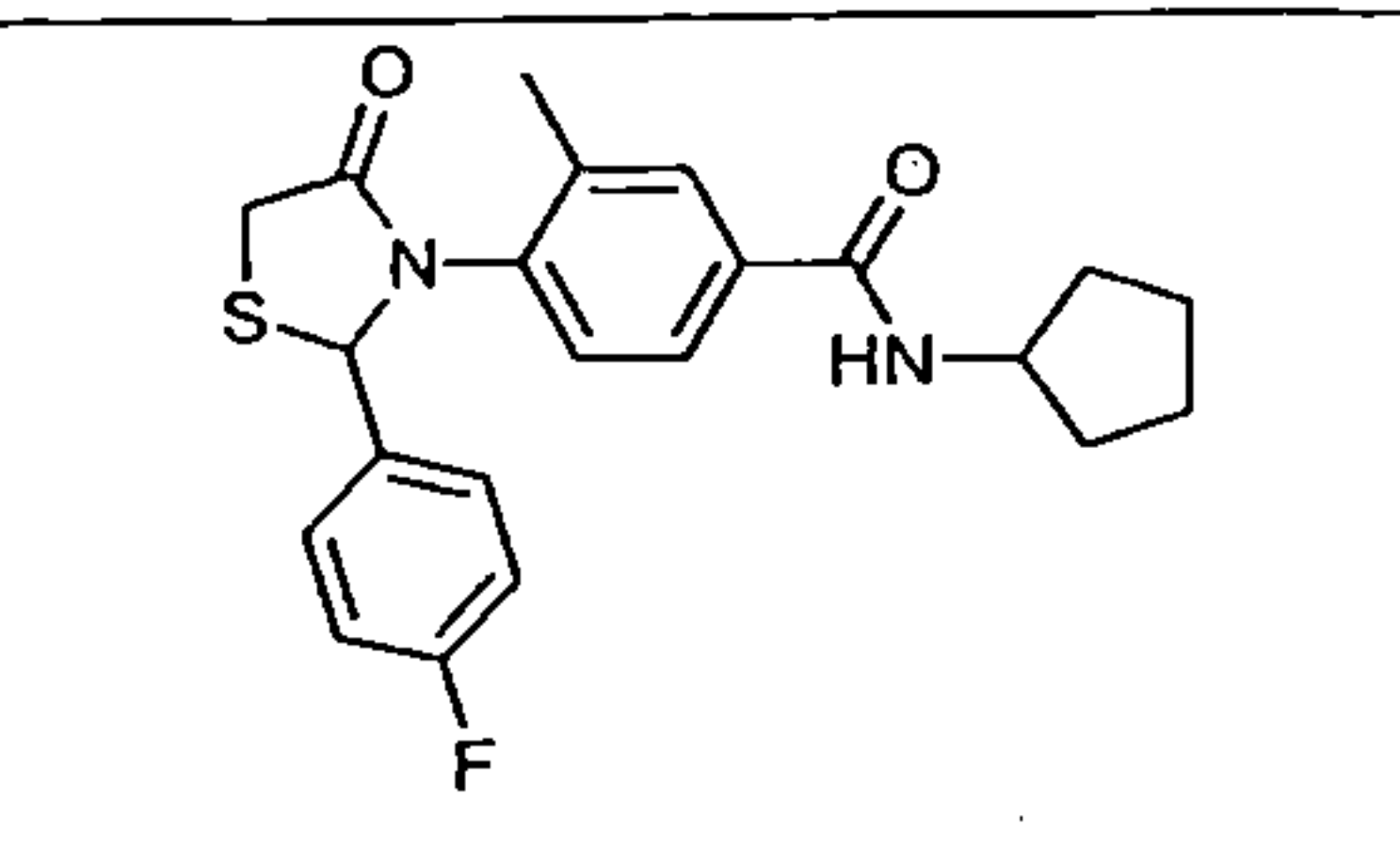
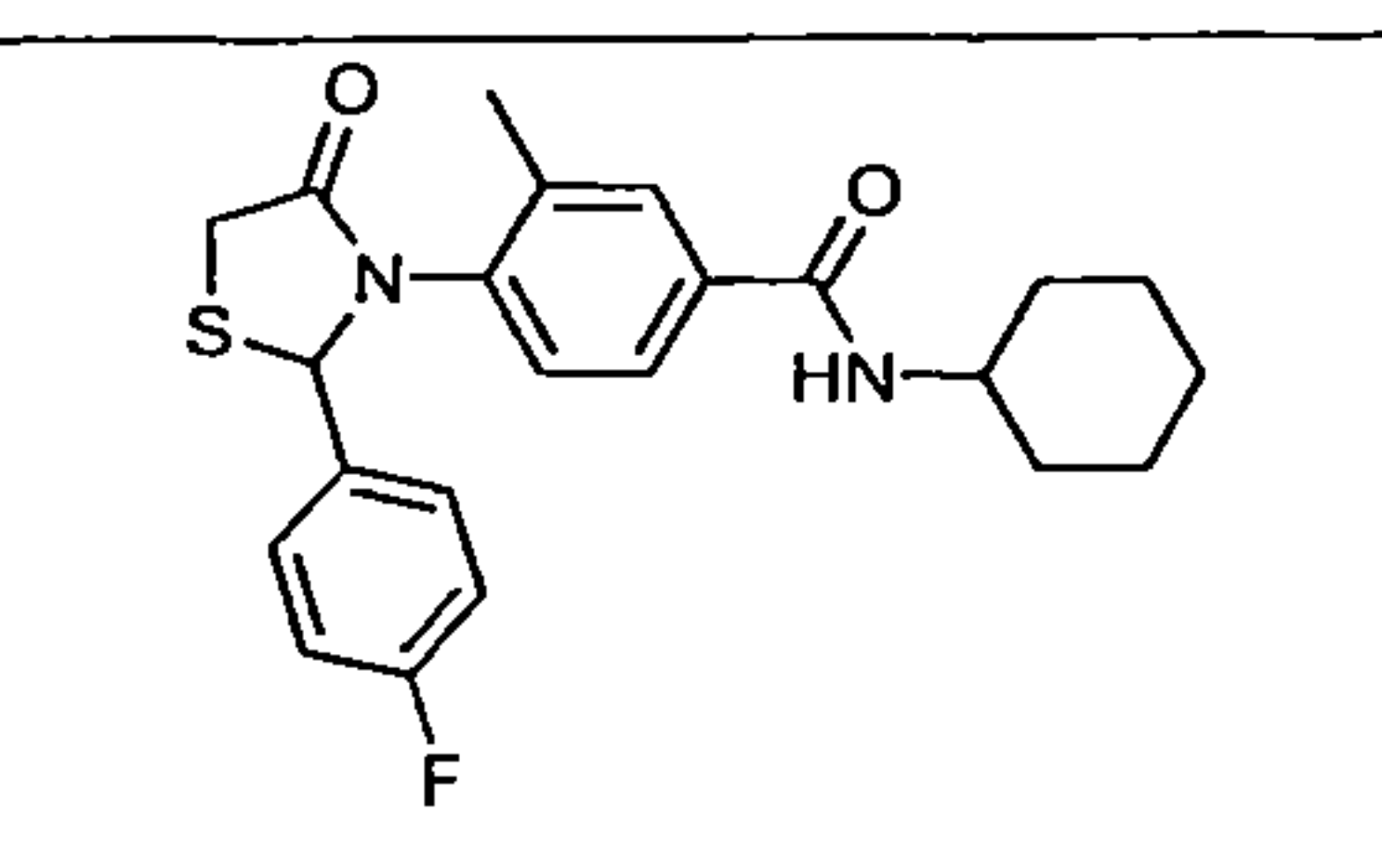
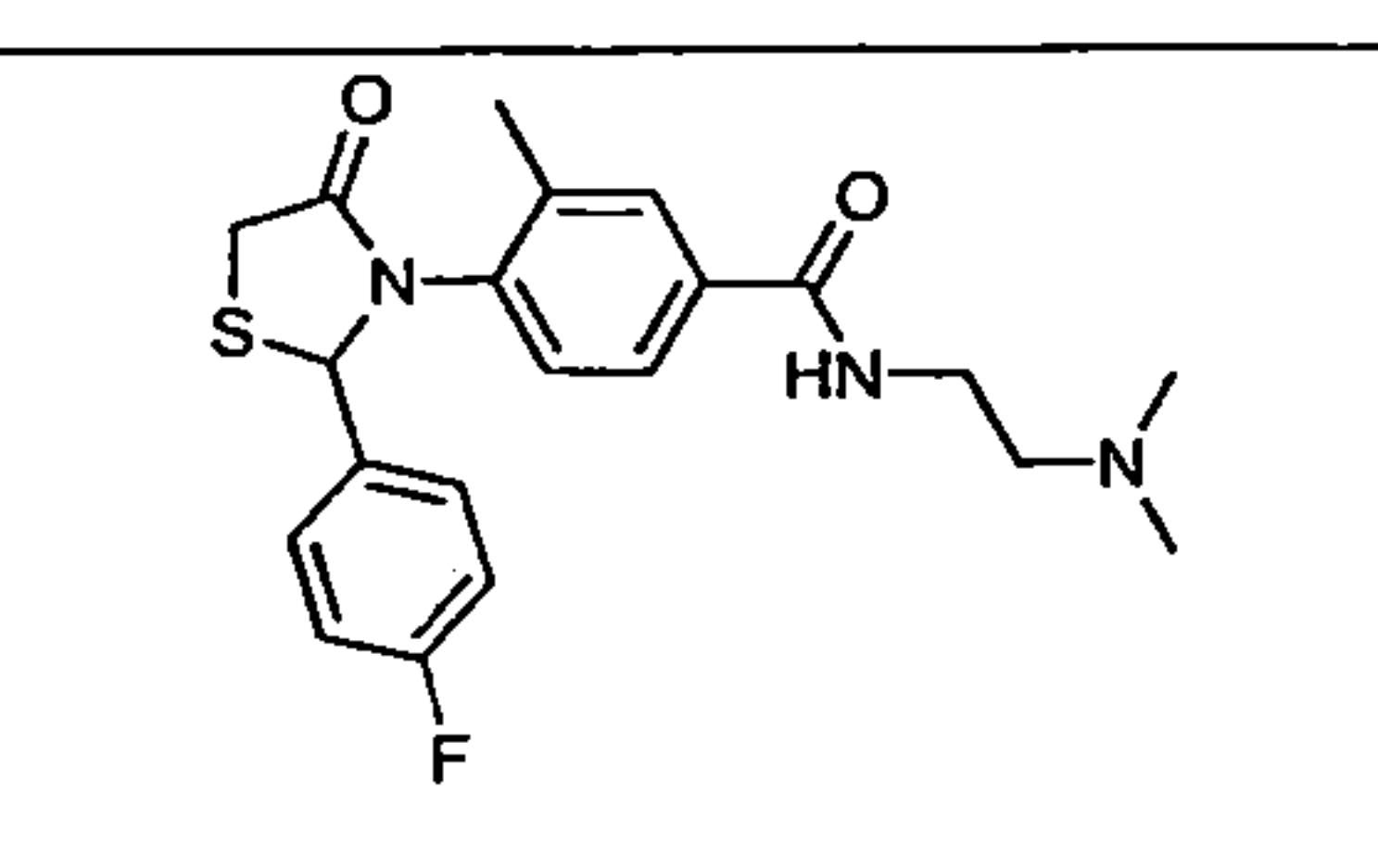
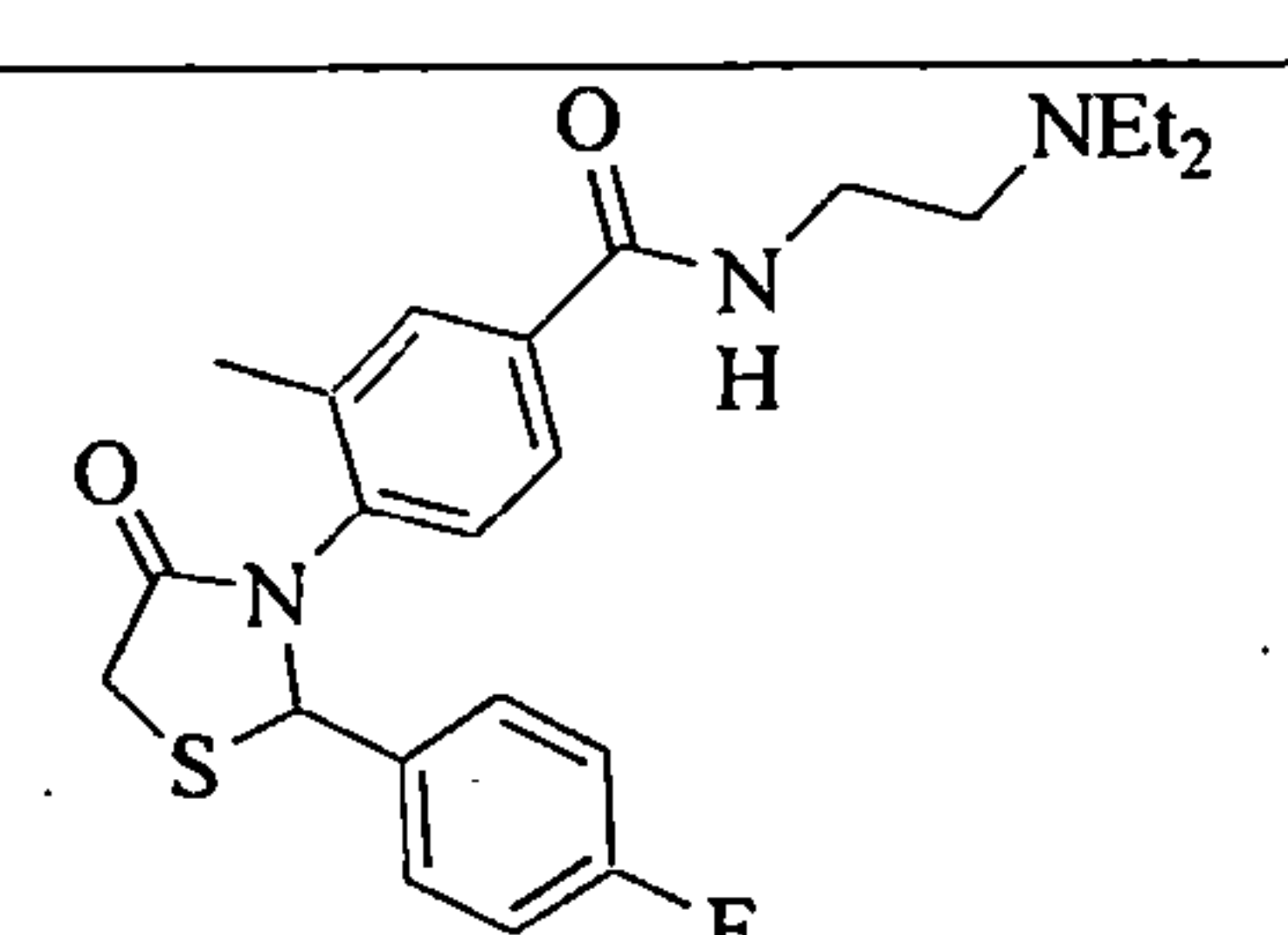
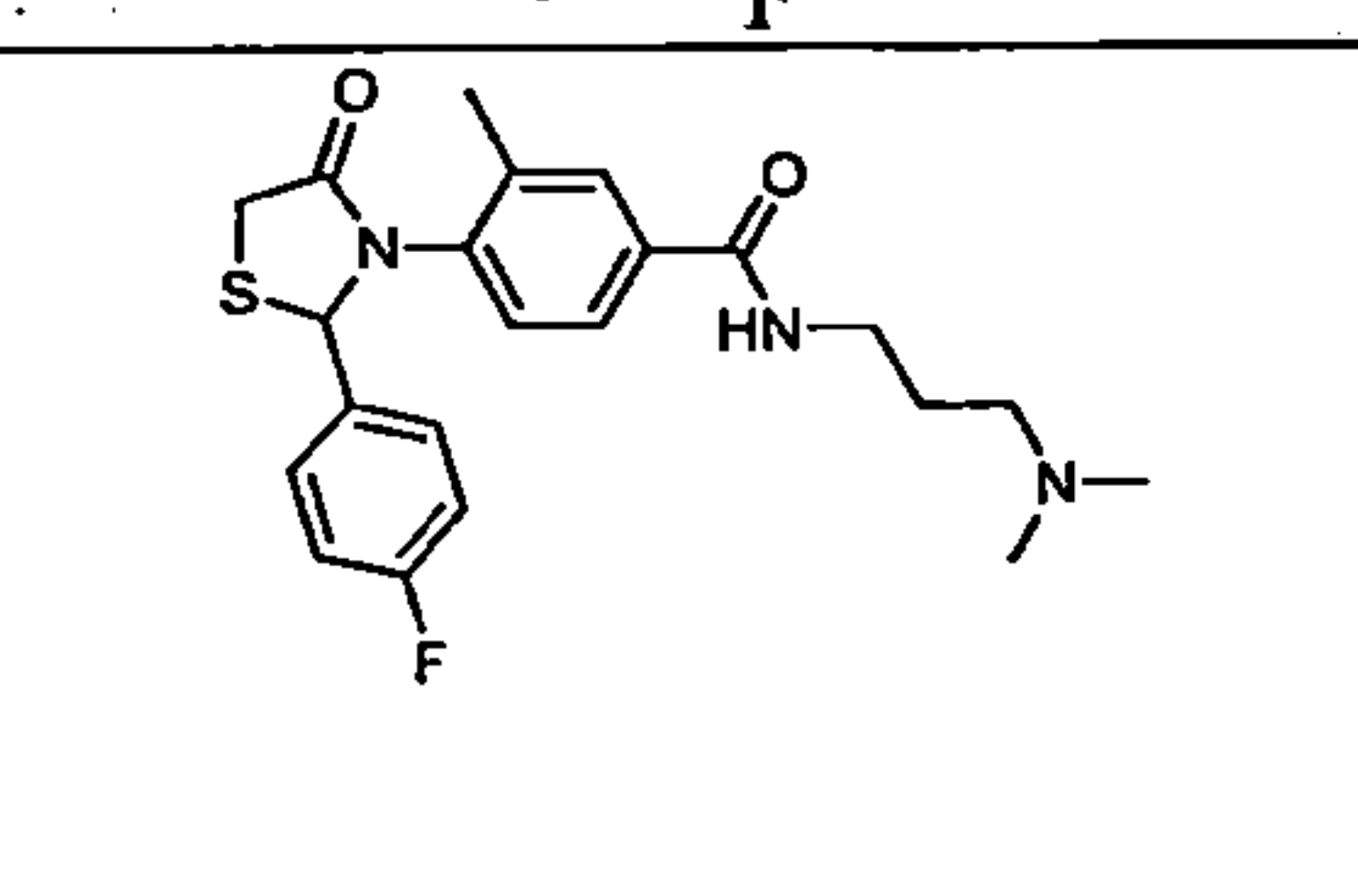
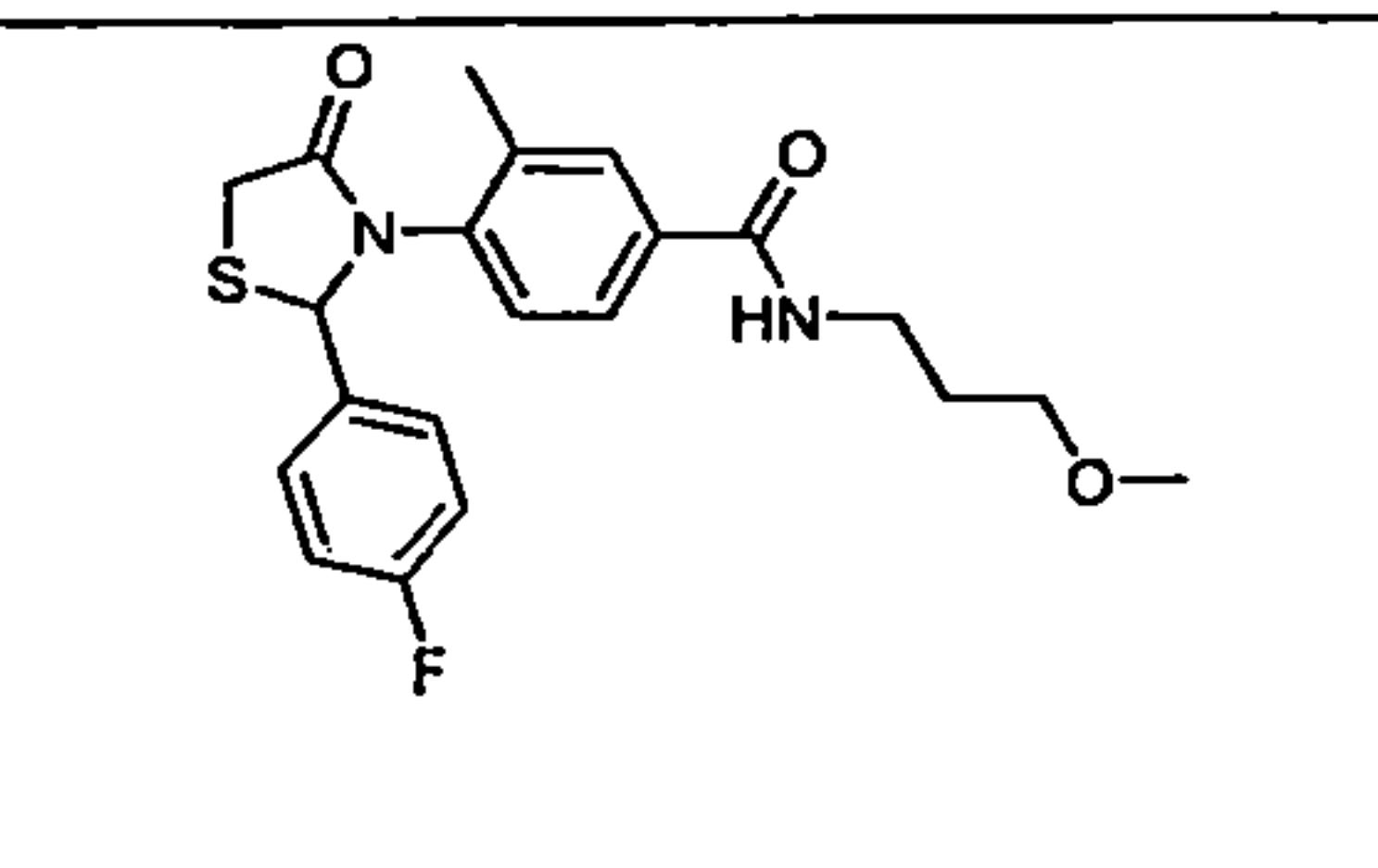
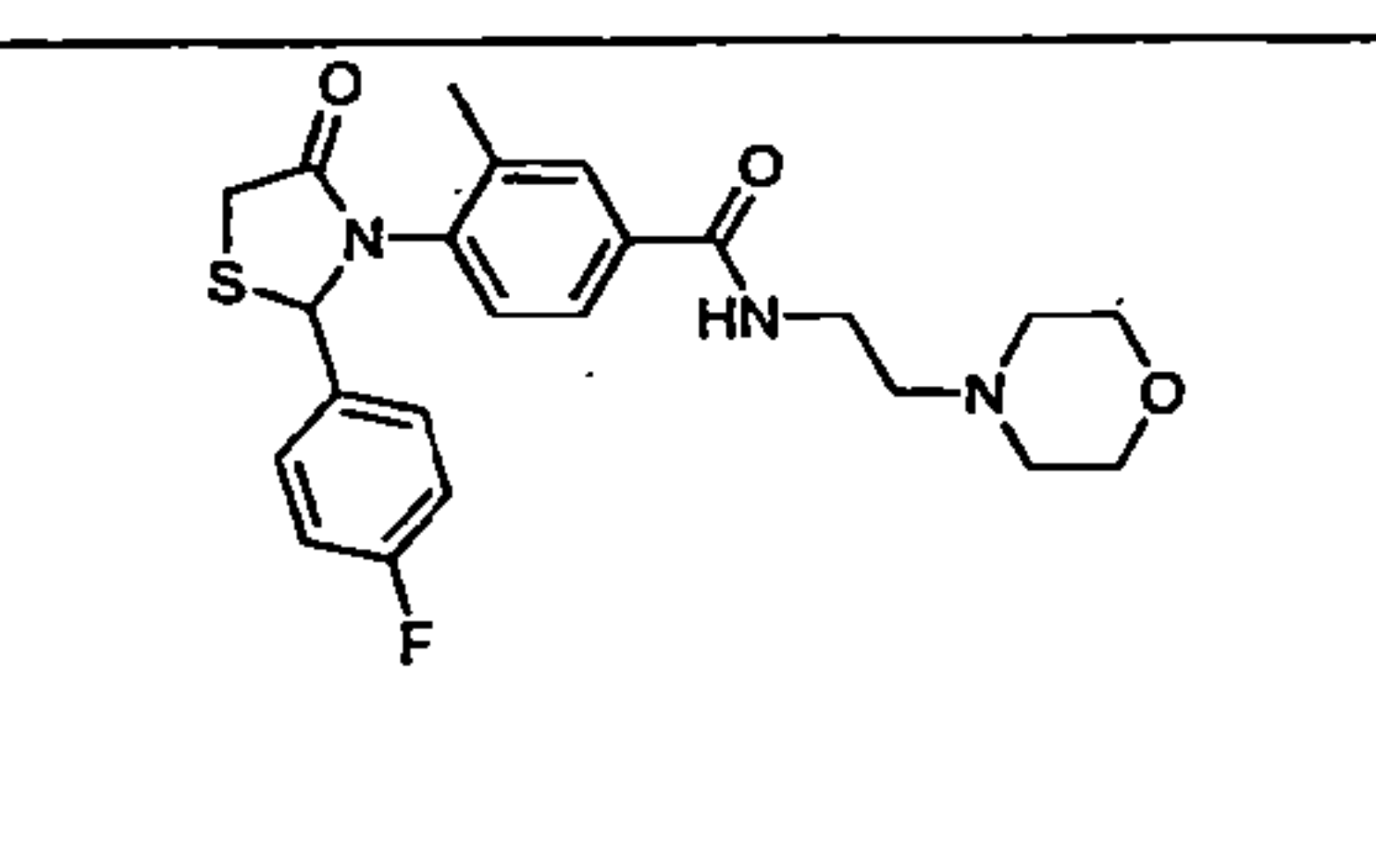
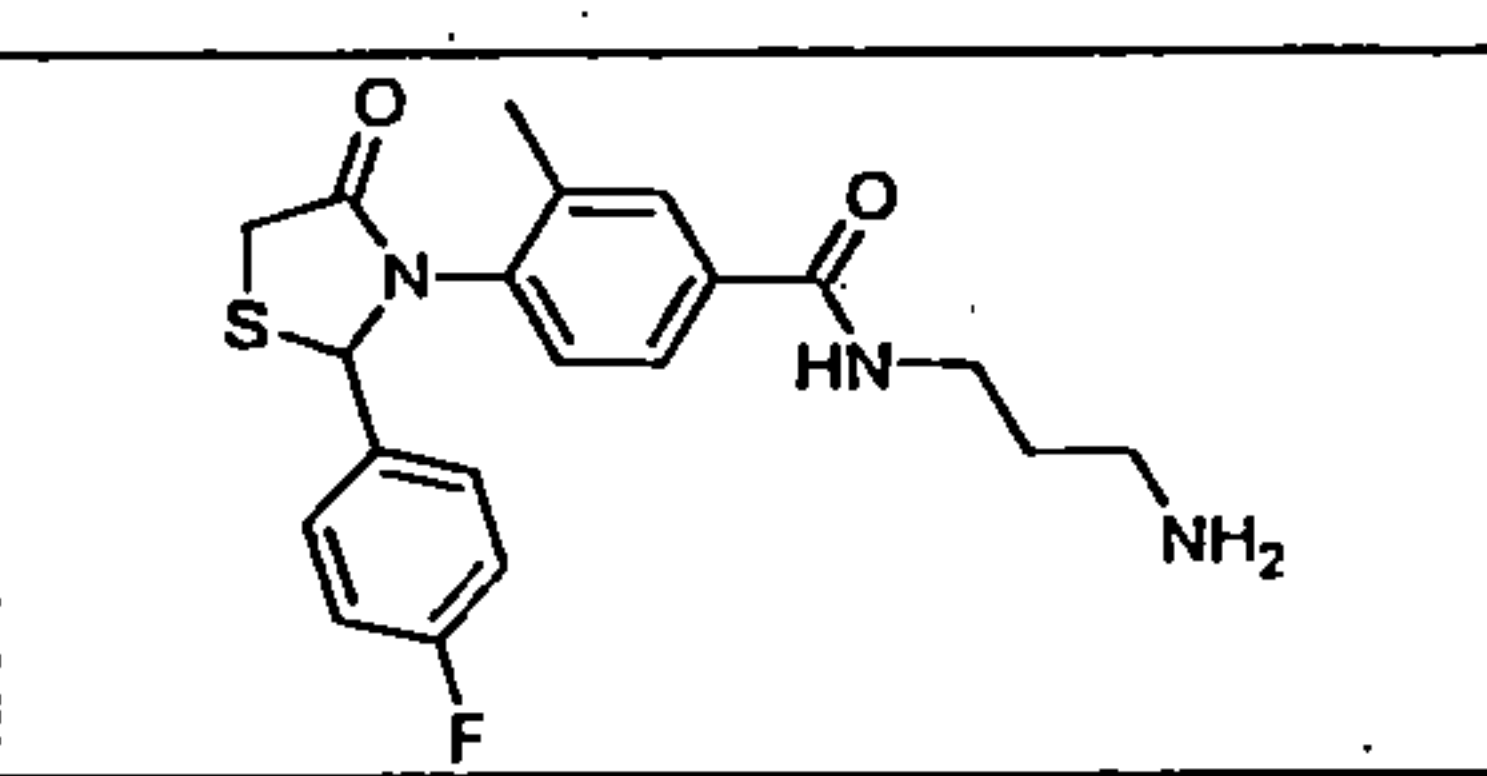
285		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-丁氧基-1-侧氧基-2-丙酯	TBD	TBD
286		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2,2,2-三氟乙基酯	9.2	13001
287		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(乙酰胺)乙酯	TBD	TBD
288		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[2-(乙酰胺)乙氧基]乙酯	TBD	TBD
290		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(二甲基胺)乙酯	10.0	14778
291		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-3-(二甲基胺)丙酯	1.9	8913
292		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(二乙基胺)乙酯	3.1	10056
293		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[乙基(苯基)胺]乙酯	TBD	TBD

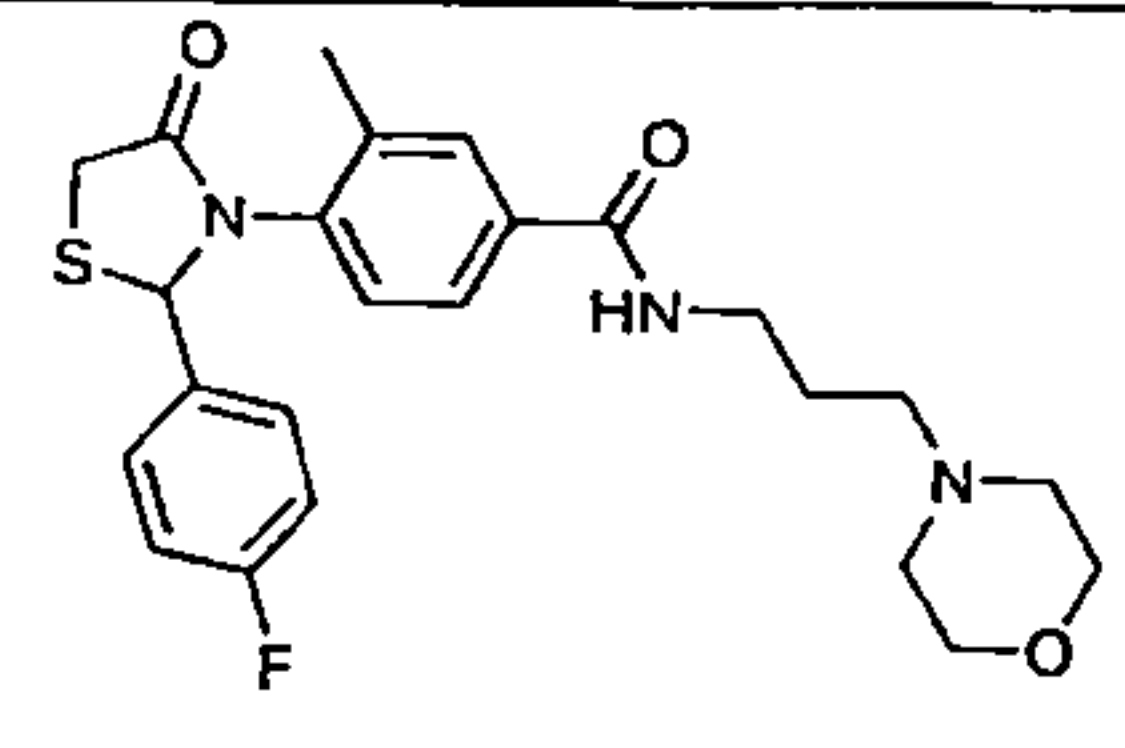
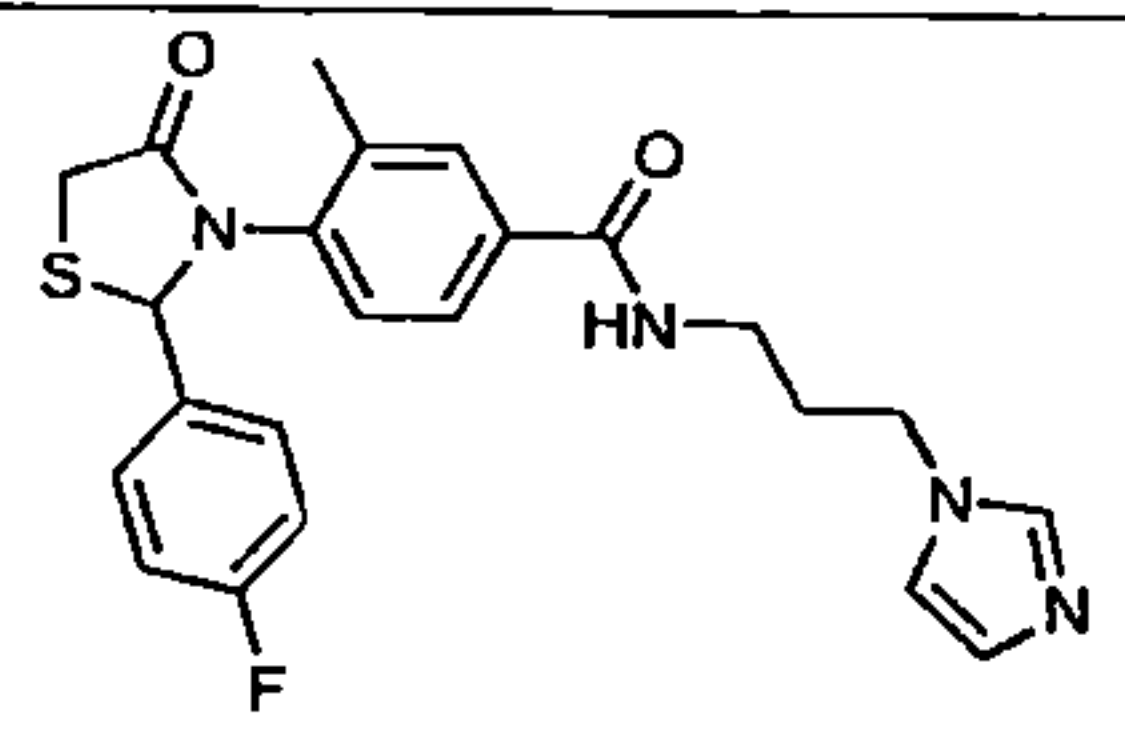
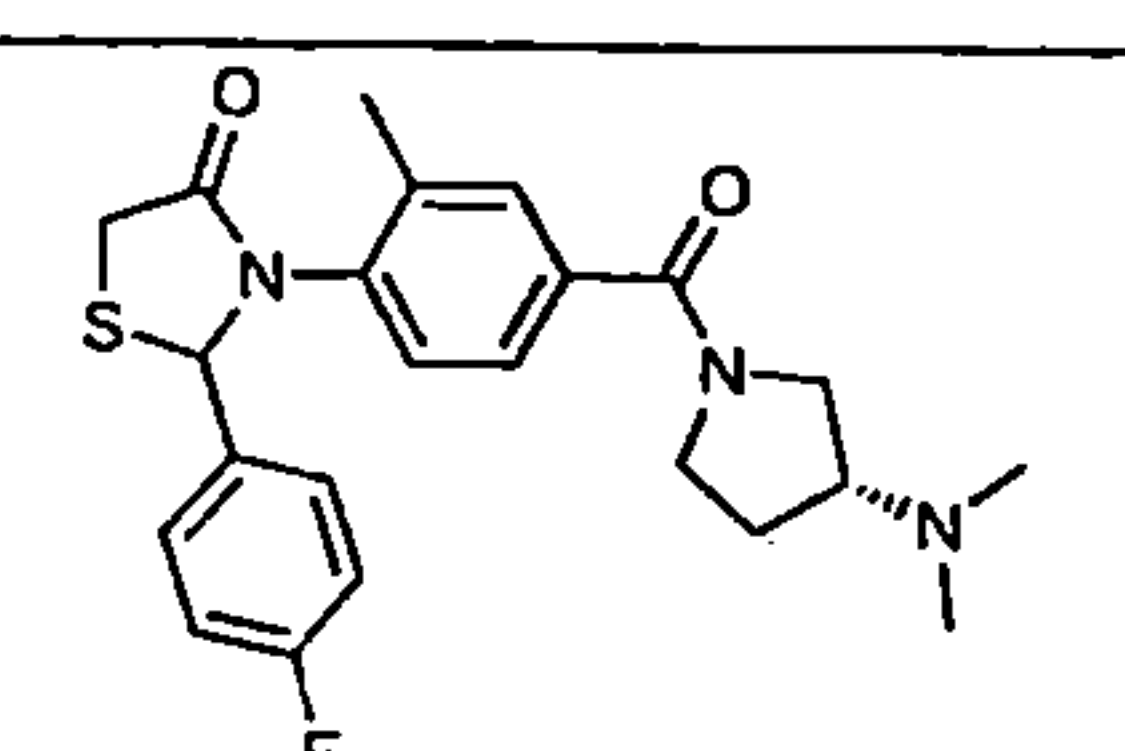
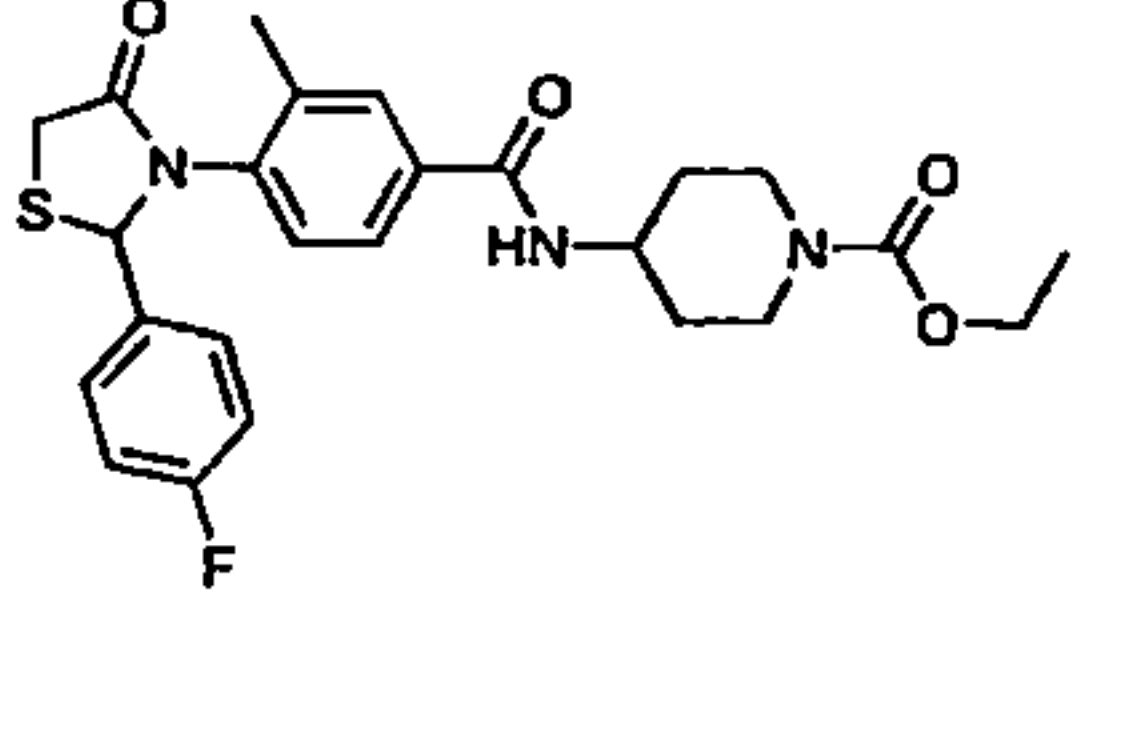
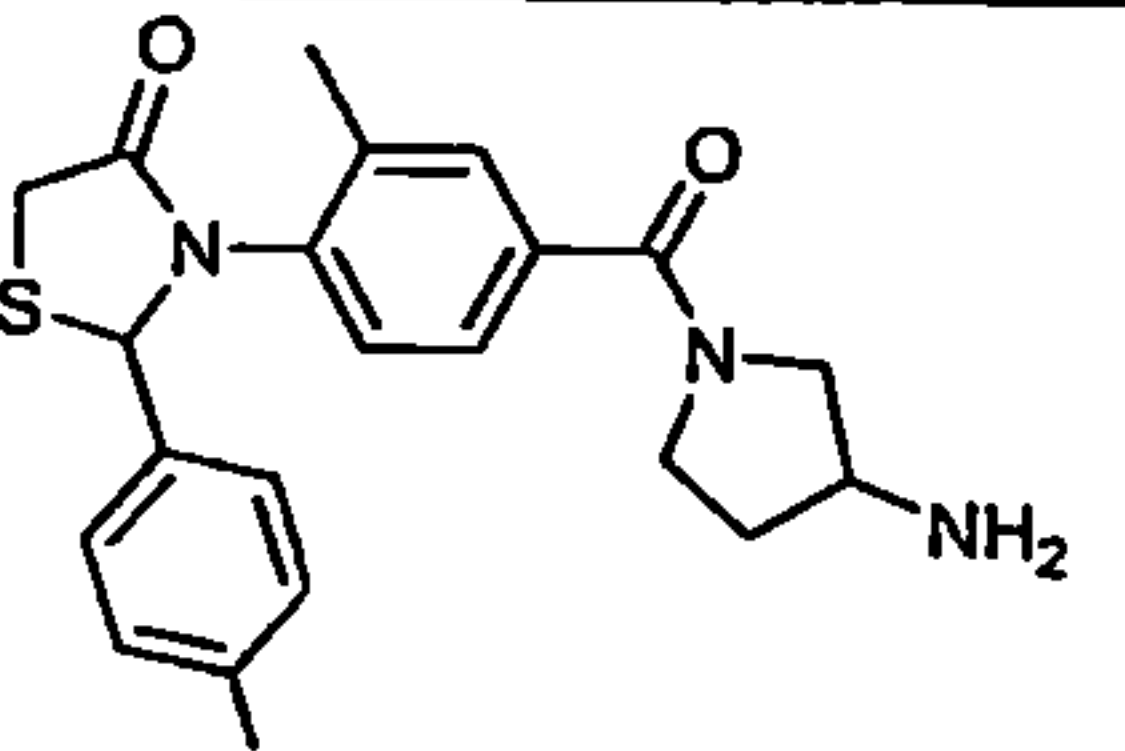
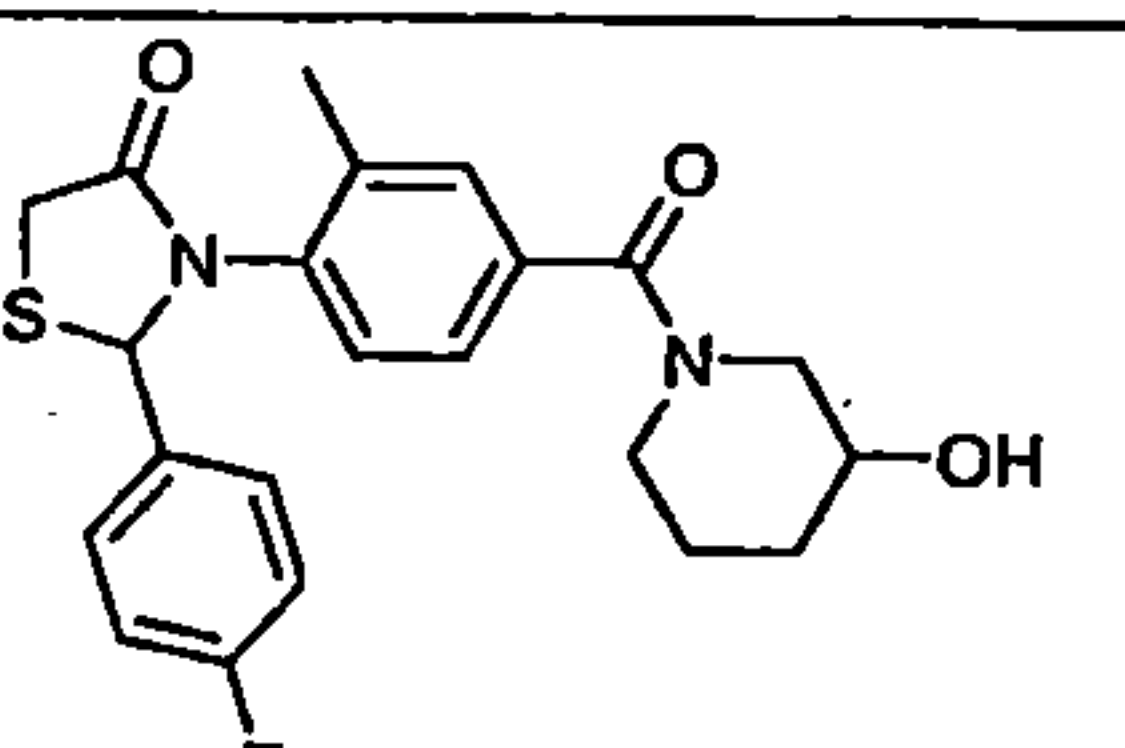
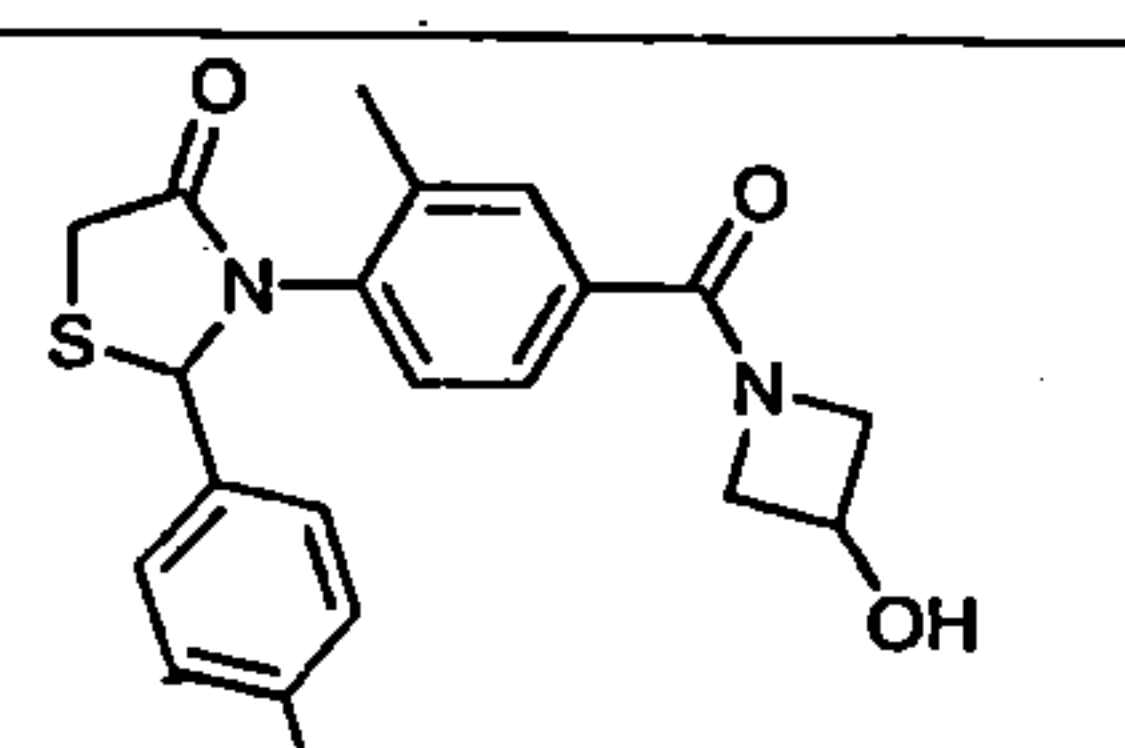
294		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(1-吡咯啶基)乙酯	2.9	14394
295		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(1-哌啶基)乙酯	2.8	10426
296		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(4-嗎啉基)乙酯	2.3	14052
297		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-3-(4-嗎啉基)丙酯	8.1	13753
298		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-3-(1-哌啶基)丙酯	1.7	9283
299		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(1-乙醯基-4-哌啶基)乙酯	5.0	10053
300		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-甲基-3-吡咯啶基酯	1.6	12918
301		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-甲基-4-哌啶基酯	0.9	9593

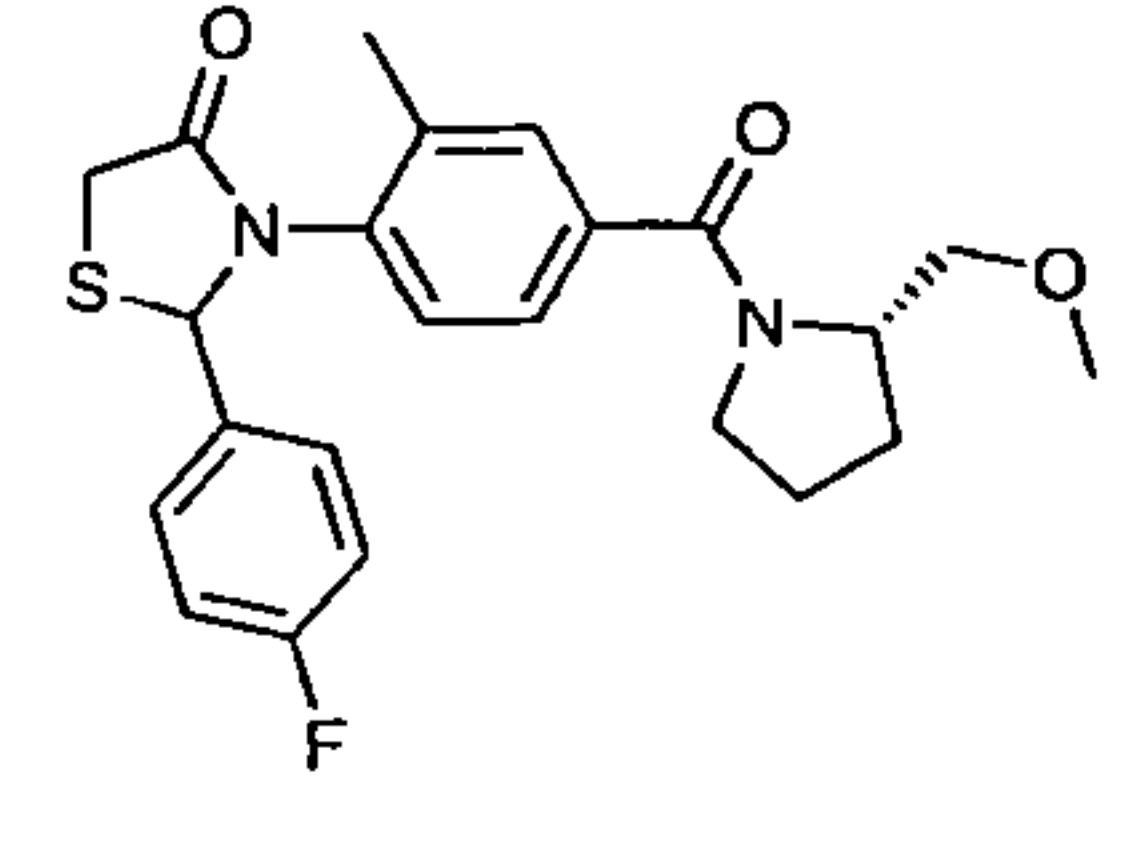
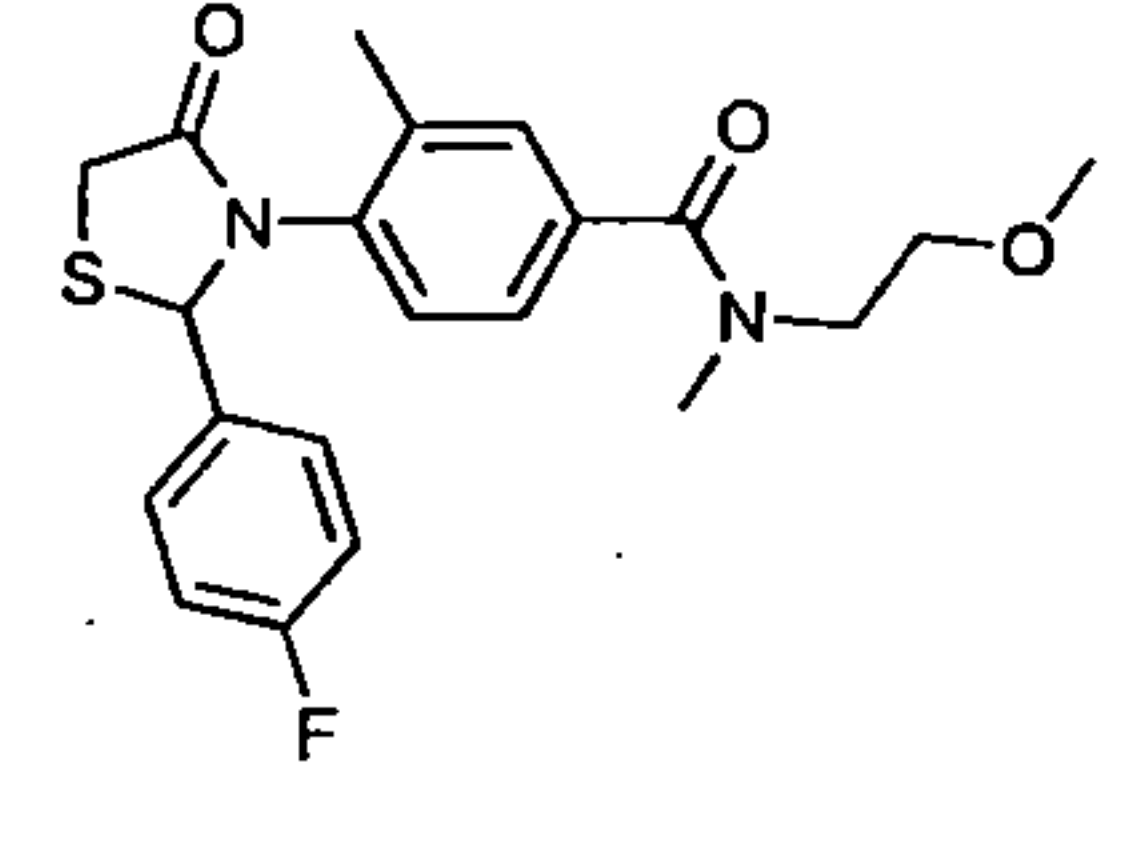
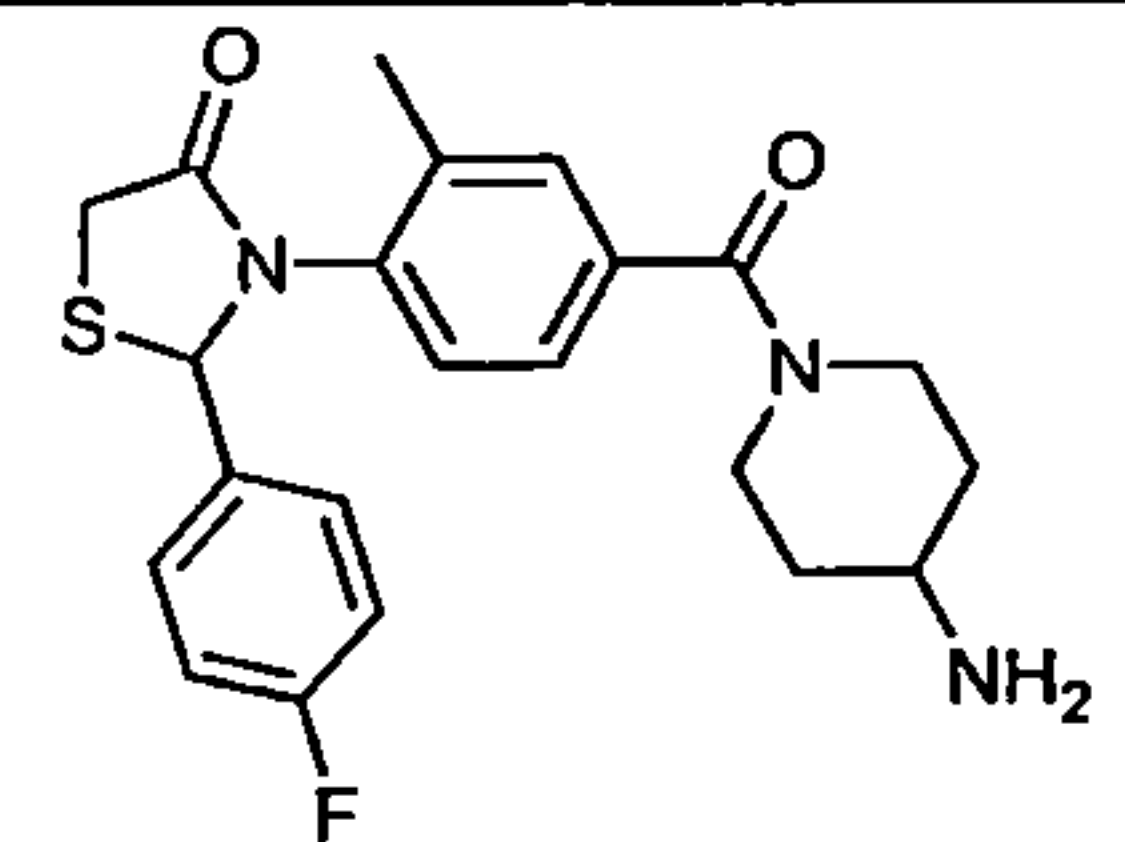
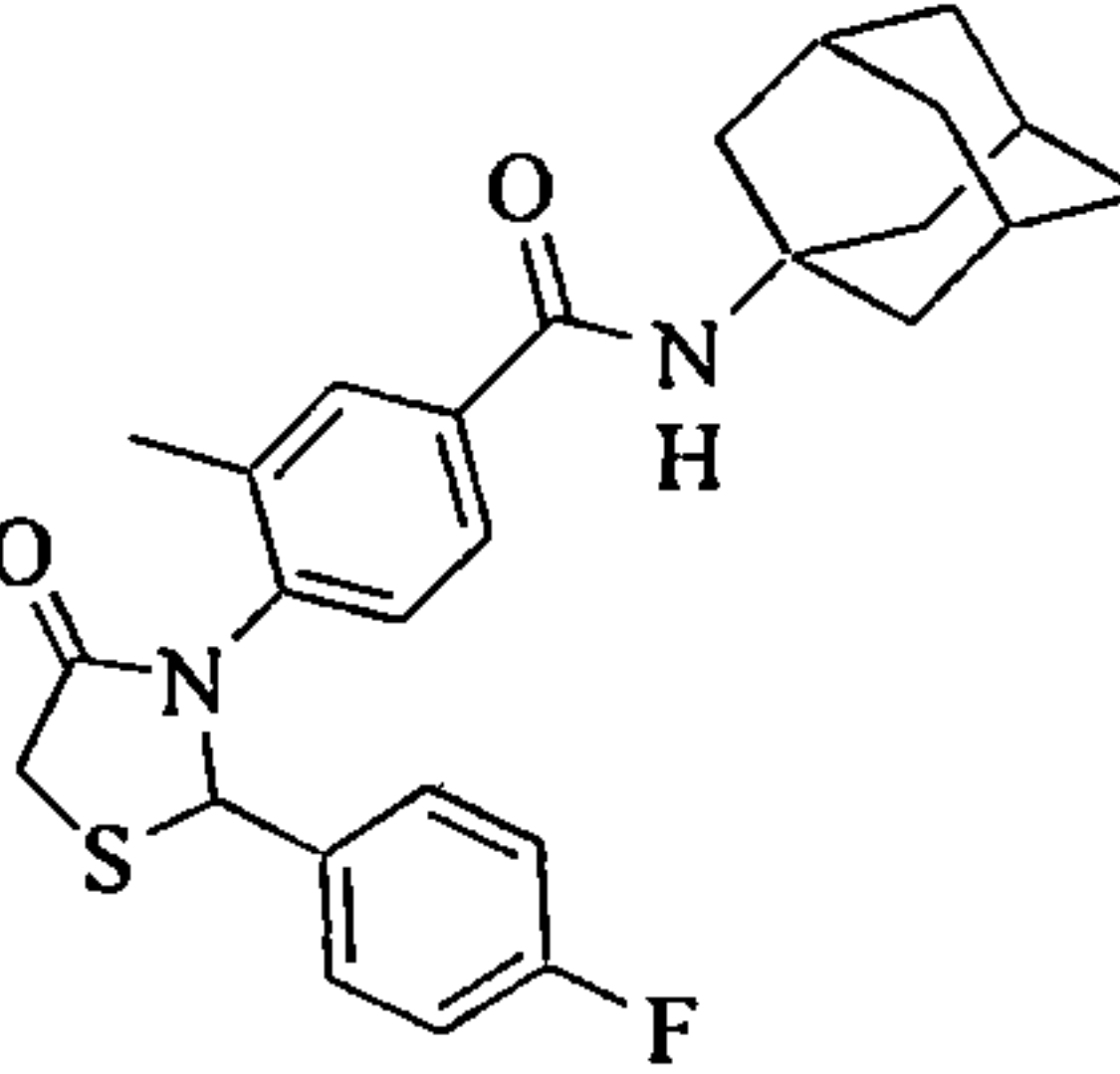
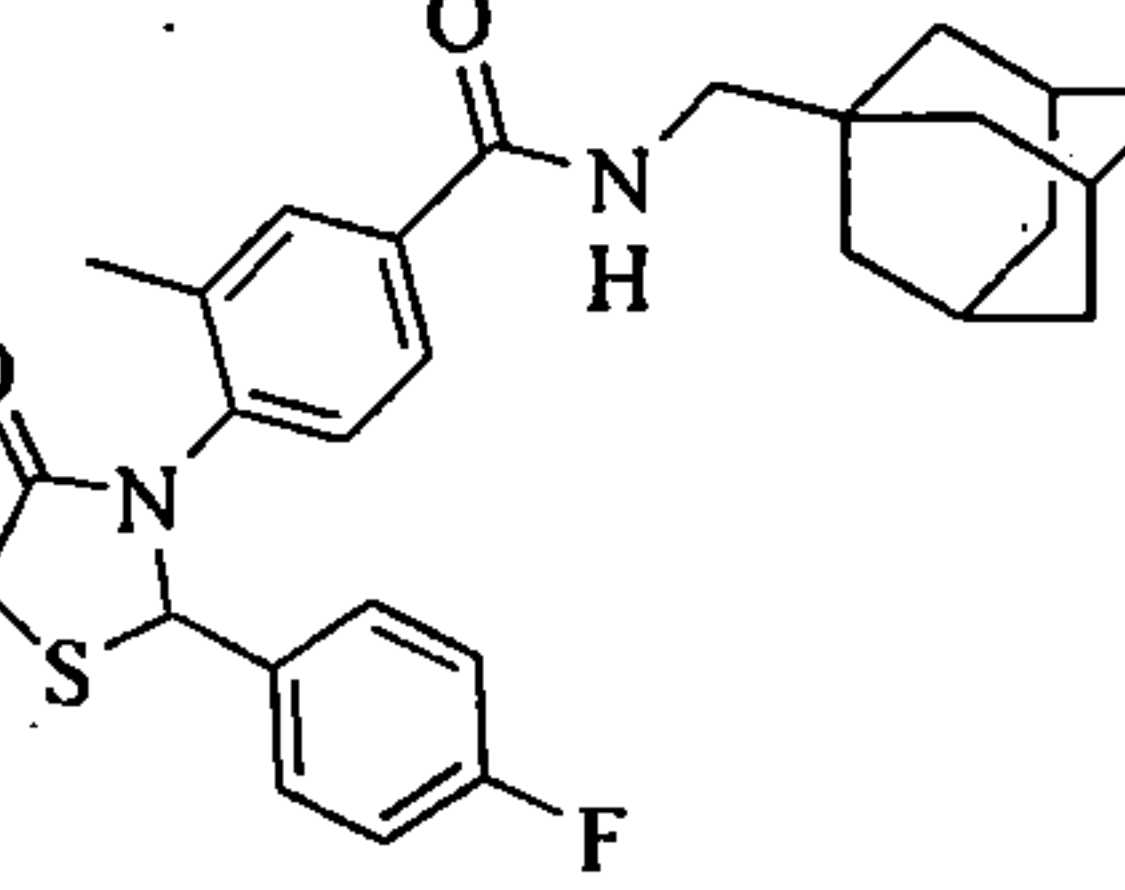
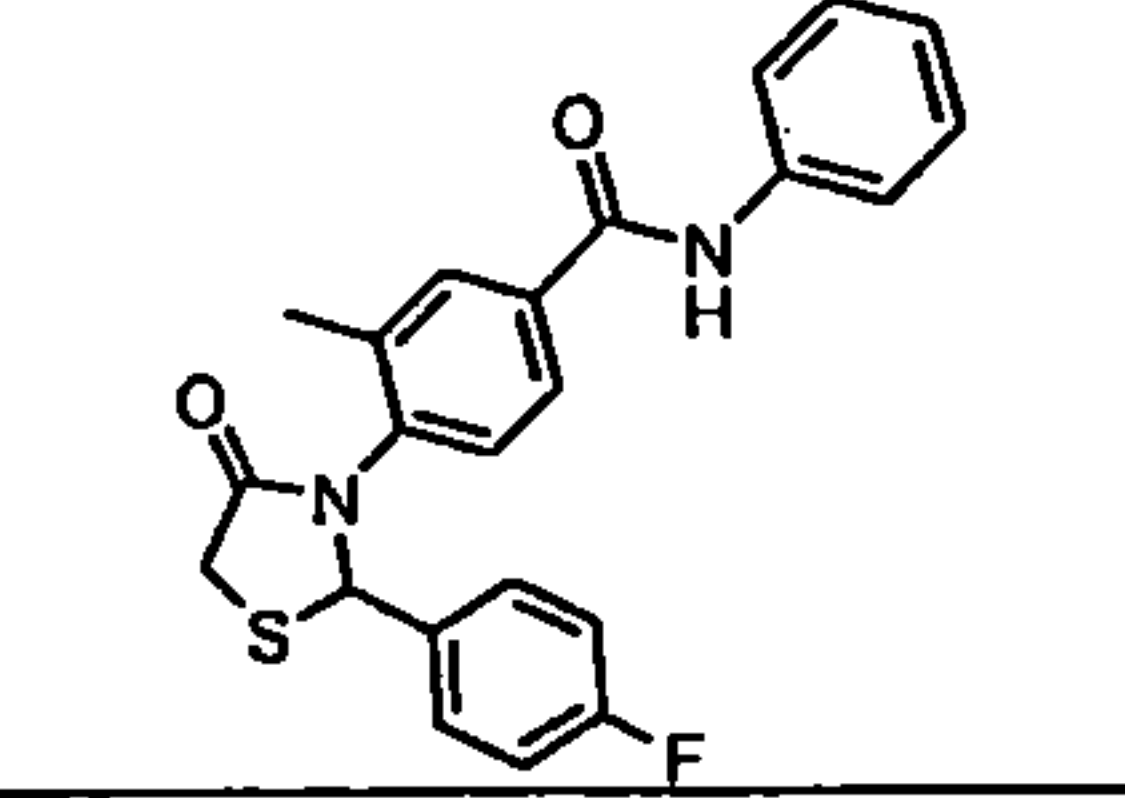
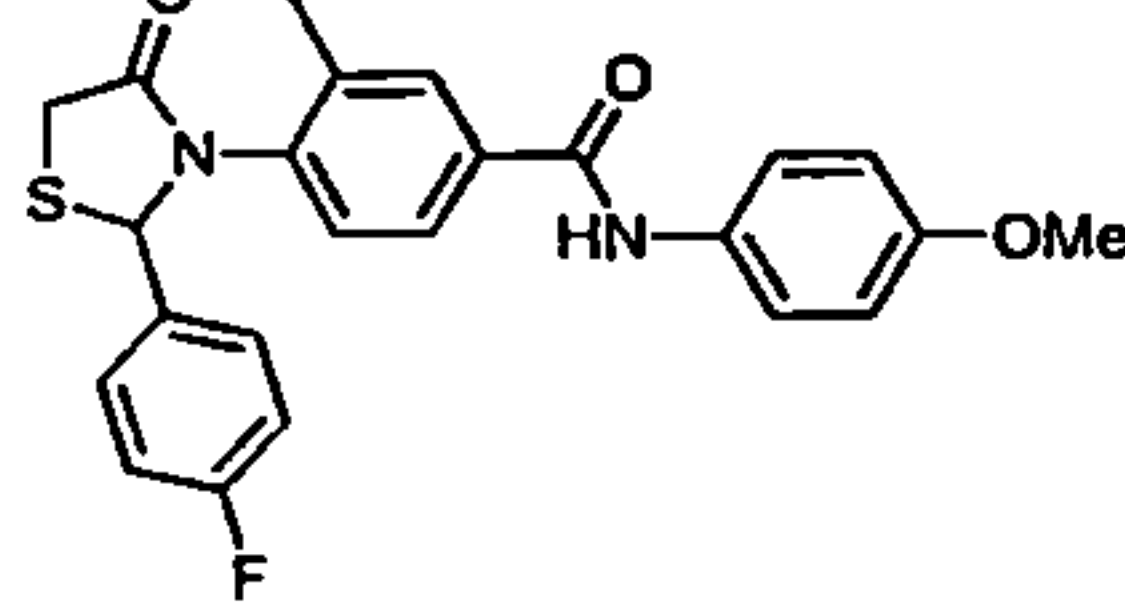
302		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-(1-甲基-3-哌啶基)甲酯	TBD	TBD
303		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(2-胺基乙氧基)乙酯	7.0	9530
306		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[2-(二甲基胺)乙氧基]乙酯	6.2	7531
307		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[2-(1-吡咯啶基)乙氧基]乙酯	8.7	14731
309		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1,3-雙(乙醯胺基)-2-丙酯	TBD	TBD
310		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1,3-雙(乙醯氧基)-2-丙酯	3.3	12428
311		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧環戊-4-基)甲酯	4.0	12968

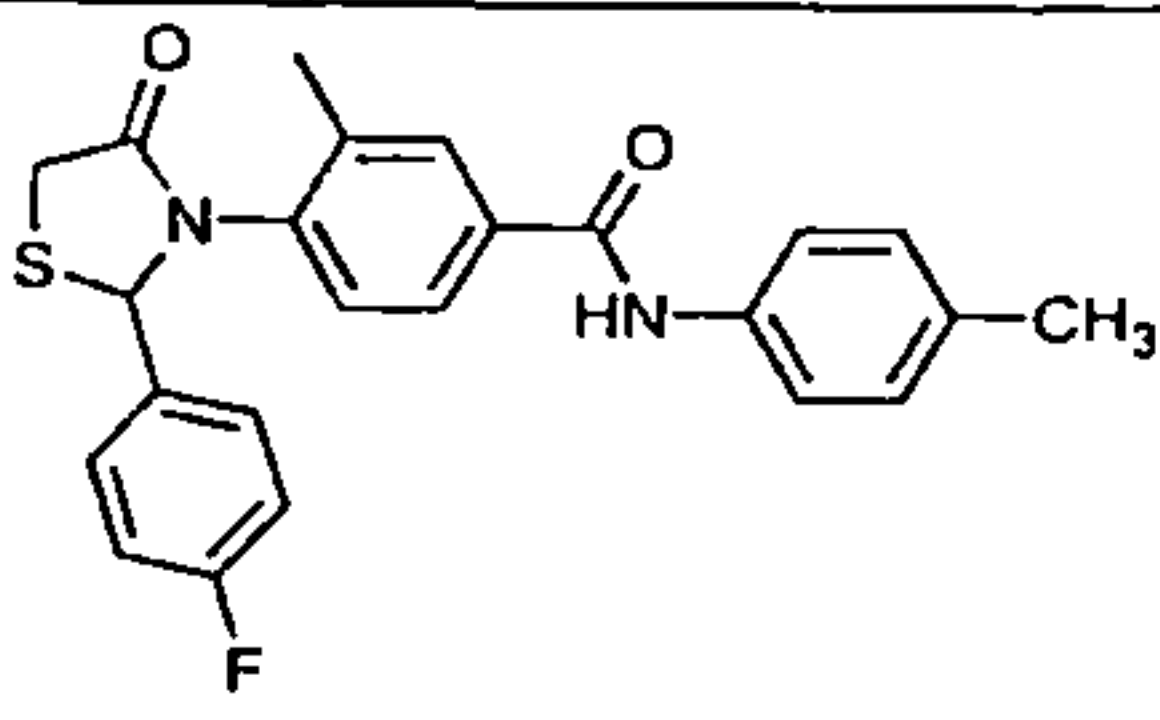
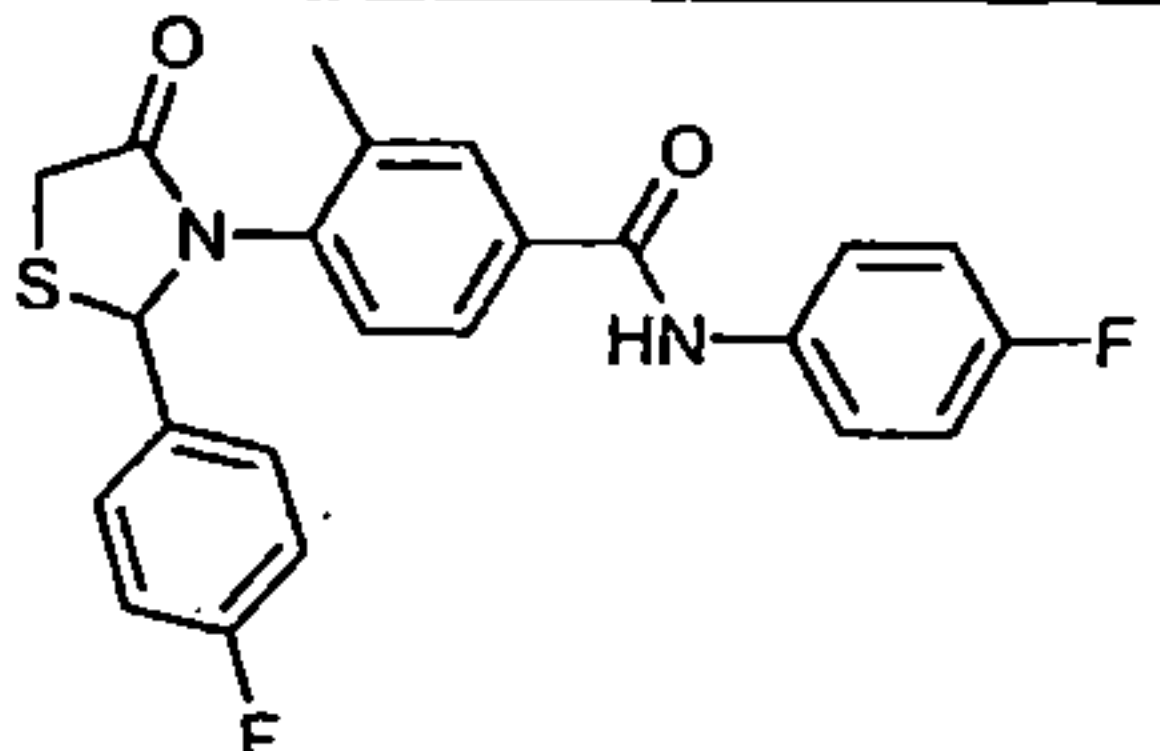
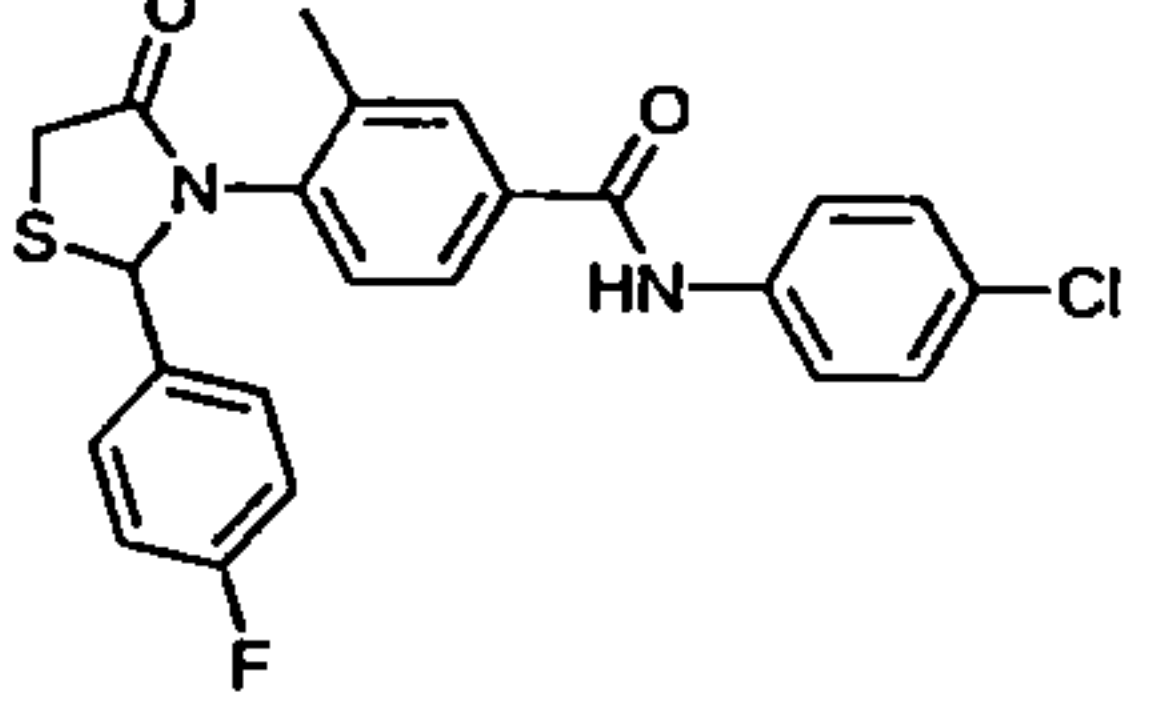
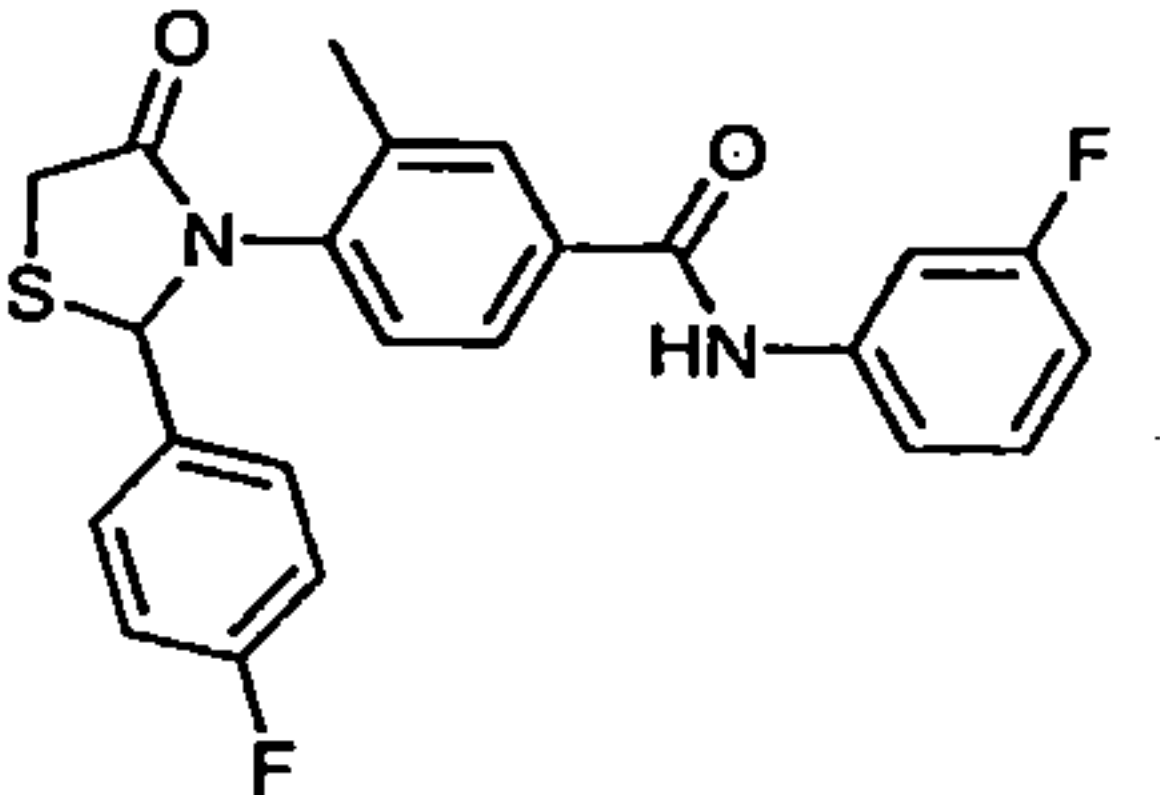
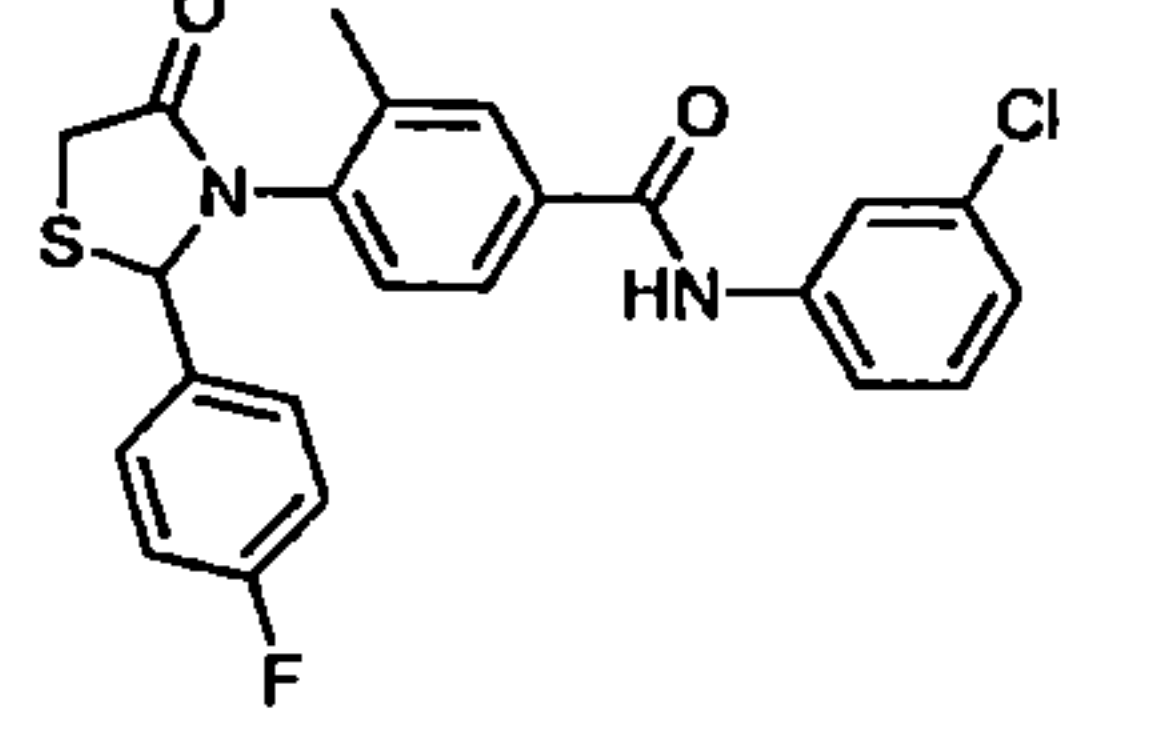
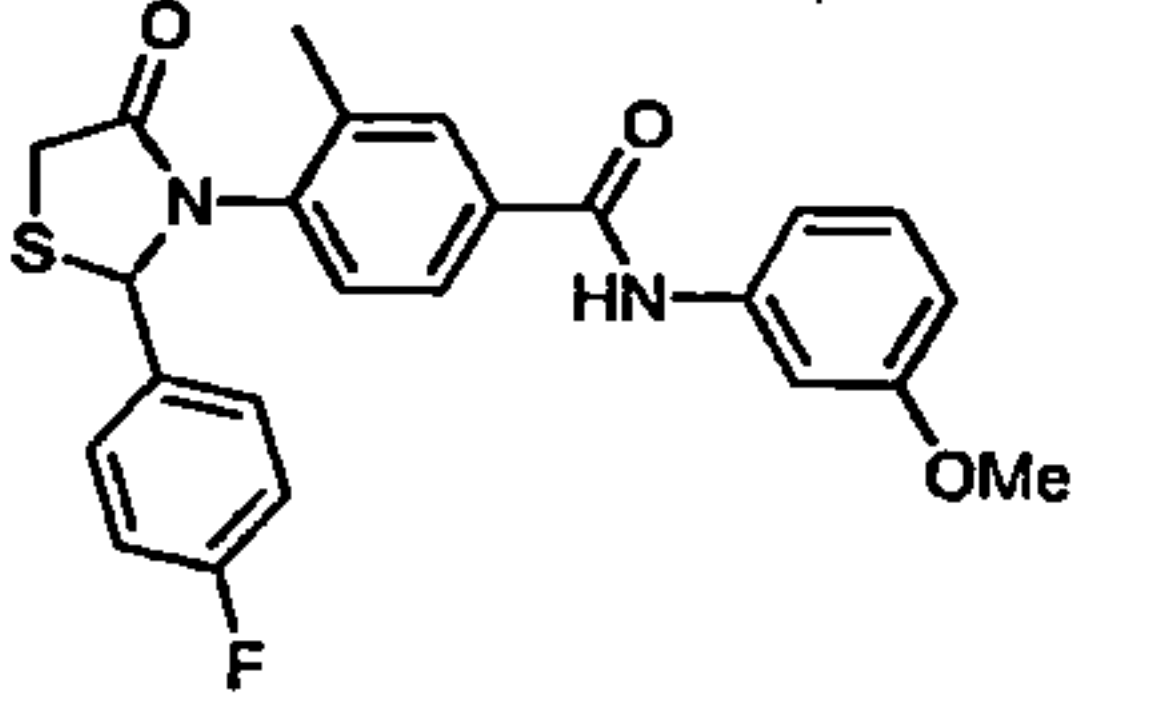
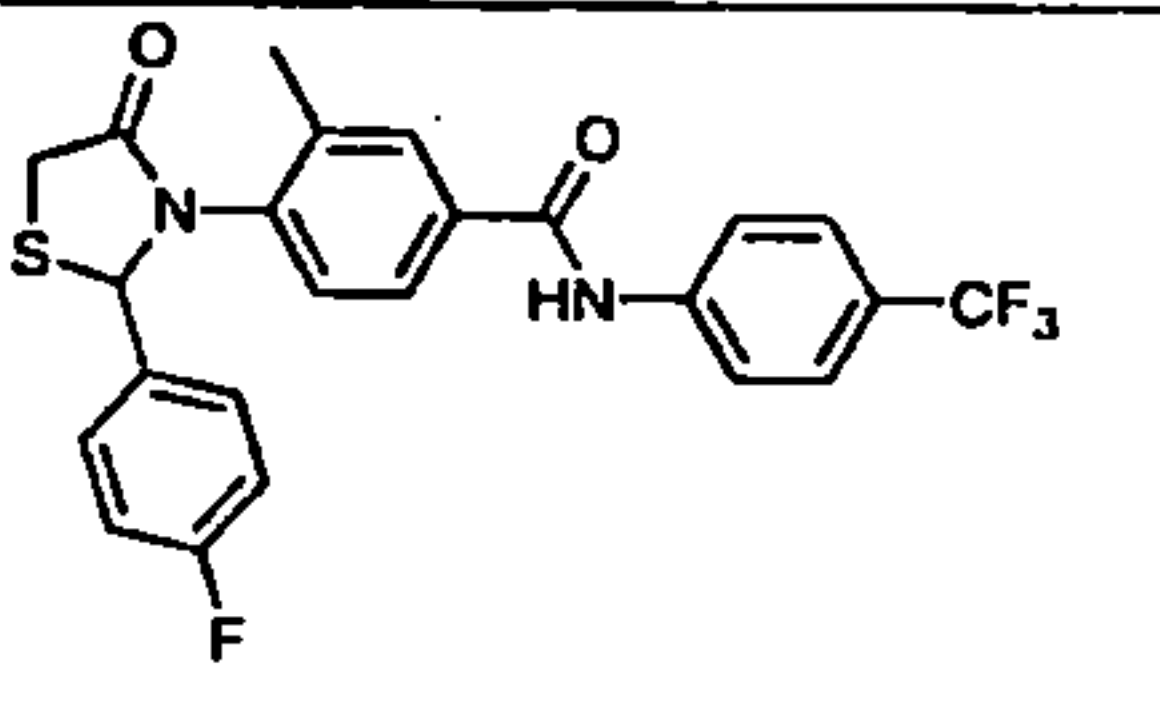
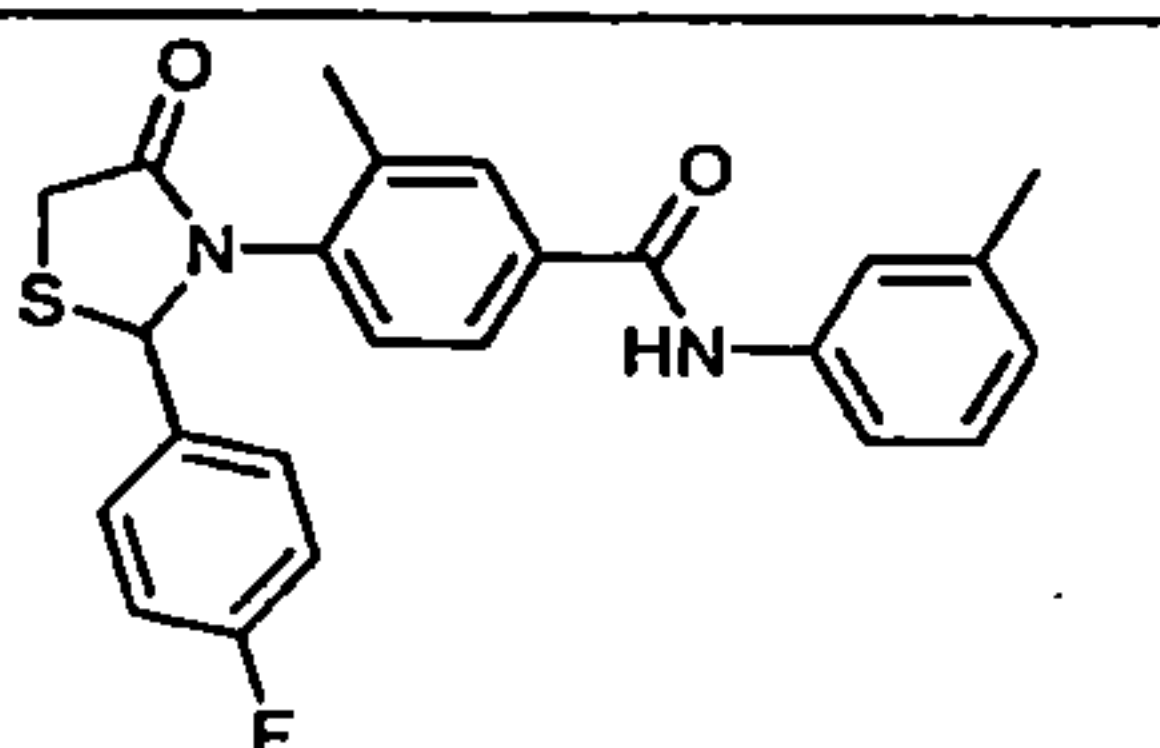
312		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-[(環己氧基)羰基]氧基}乙酯	—	—
313		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-[(乙氧羰基)氧基]乙酯	5.1	18341
314		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-[(2-丙氧基)羰基]氧基}甲酯	4.5	10852
315		6- <i>O</i> -{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酰基}- <i>D</i> -葡萄糖哌喃糖	TBD	TBD
319		6- <i>O</i> -{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酰基}- <i>D</i> -半乳哌喃糖	TBD	TBD
321		3- <i>O</i> -{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酰基}- <i>D</i> -葡萄糖哌喃糖	TBD	TBD
323		<i>O</i> -{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酰基}- <i>L</i> -酪胺酸	TBD	TBD
326		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1[(3-吡啶基羰基)胺]-2-丙酯	2.4	12342

328		3-({2-({4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酰基}氧基)丙基]胺甲酰基)-1-甲基吡啶碘化物	11.8	9505
329		4-(2-(4-氟苯基)-4-侧氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酰胺	1.7	13749
331		N-甲基-4-(2-(4-氟苯基)-4-侧氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酰胺	5.7	10998
332		4-(2-(4-氟苯基)-4-侧氧基噻唑烷-3-基)-N,N,3-三甲基苯甲酰胺	10.0	14442
334		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲基-N-丙基-苯甲酰胺	5.7	9672
335		N-乙基-4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲基-苯甲酰胺	4.2	11180
336		N-环丙基-4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲基-苯甲酰胺	11.0	11347
337		N-环丁基-4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酰胺	0.3	8936

338		<i>N</i> -環戊基-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺	4.4	9215
339		<i>N</i> -環己基-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺	10.0	7164
340		<i>N</i> -[2-(二甲基胺)乙基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺	10.0	9445
341		<i>N</i> -(2-(二乙基胺)乙基)-4-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲醯胺	3.3	9983
342		<i>N</i> -[3-(二甲基胺)丙基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺	3.3	16741
343		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]- <i>N</i> -(3-甲氧基丙基)-3-甲基苯甲醯胺	3.7	11934
344		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基- <i>N</i> -[2-(4-嗎啉基)乙基]苯甲醯胺	7.0	12329
345		<i>N</i> -(3-胺基丙基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-	—	—

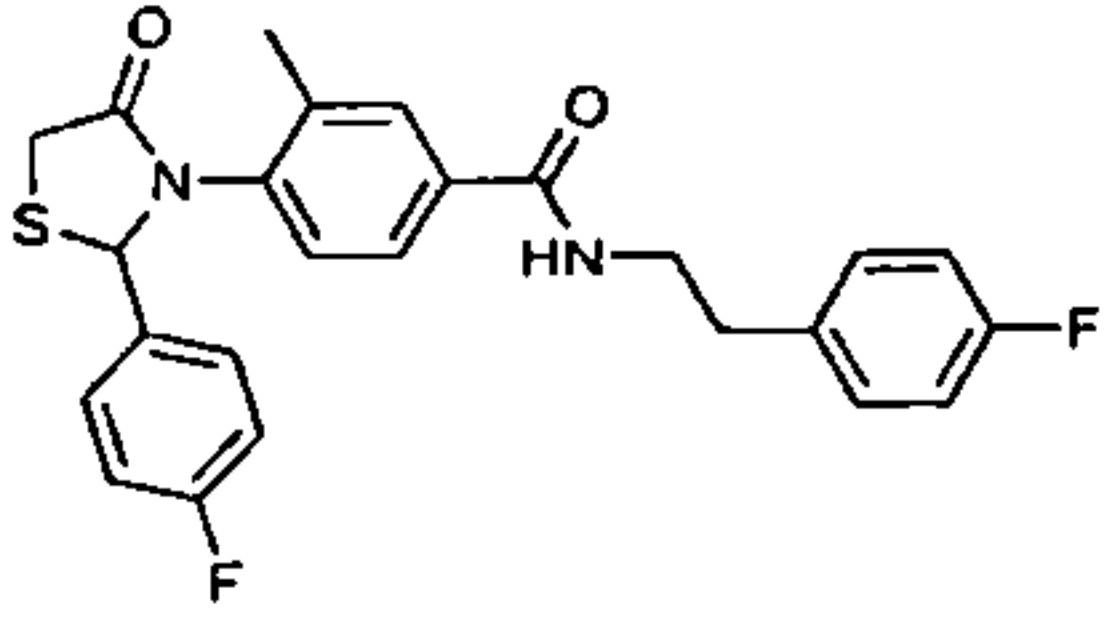
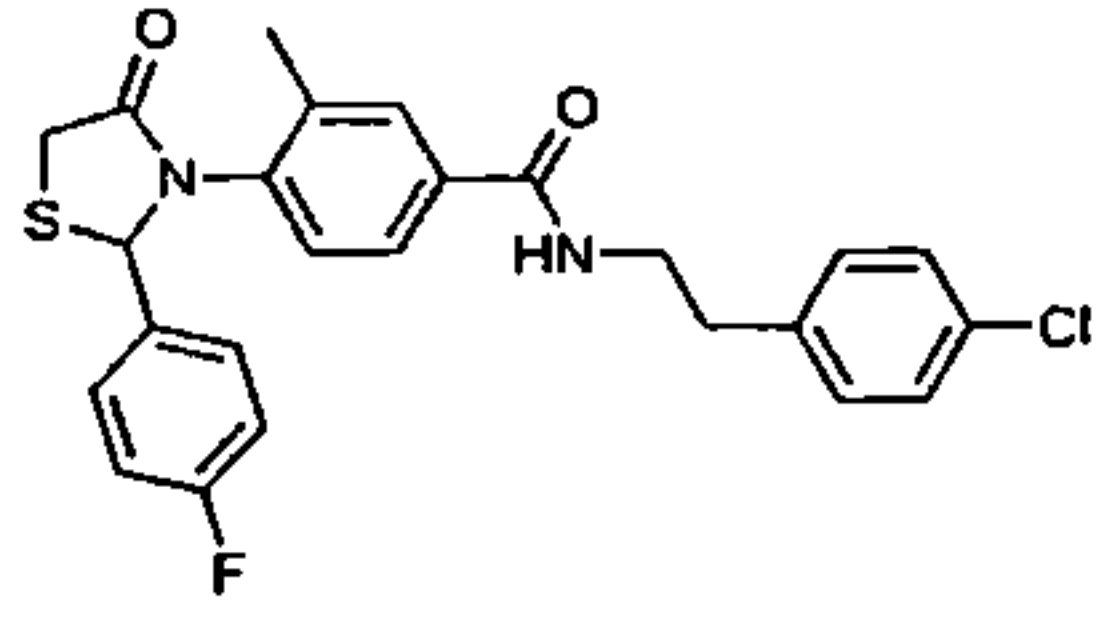
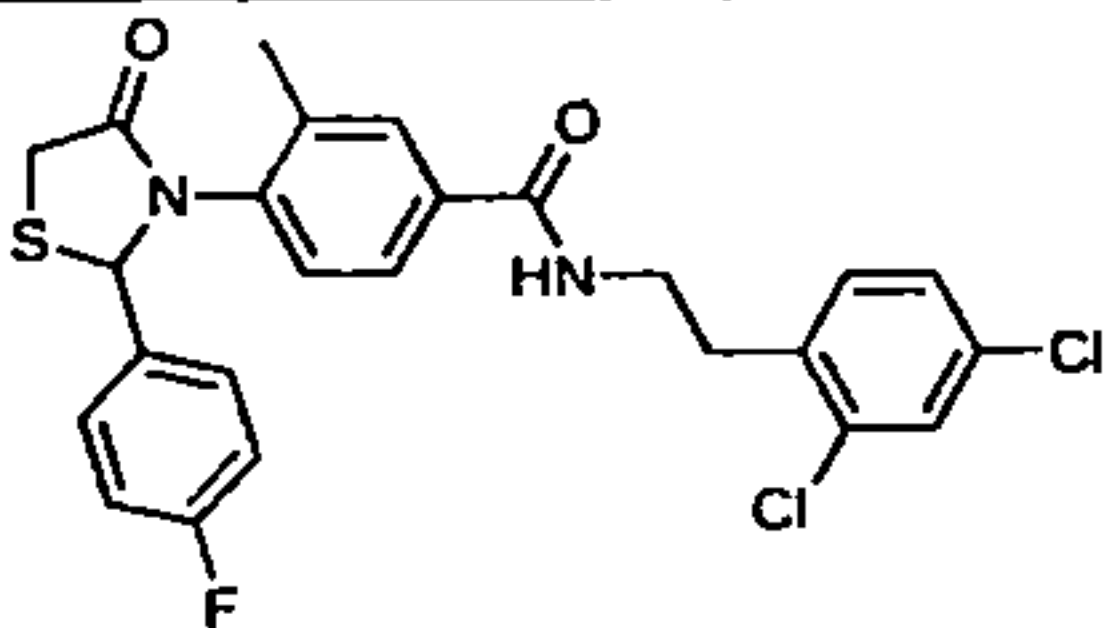
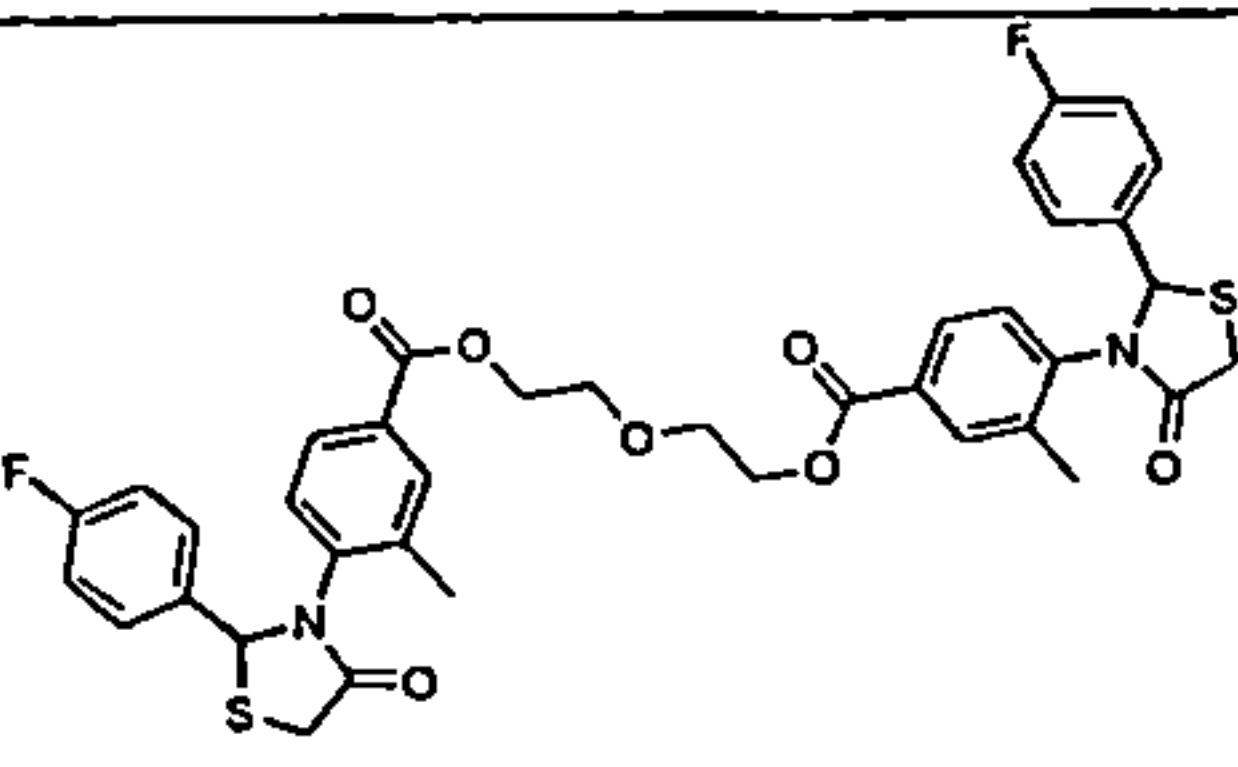
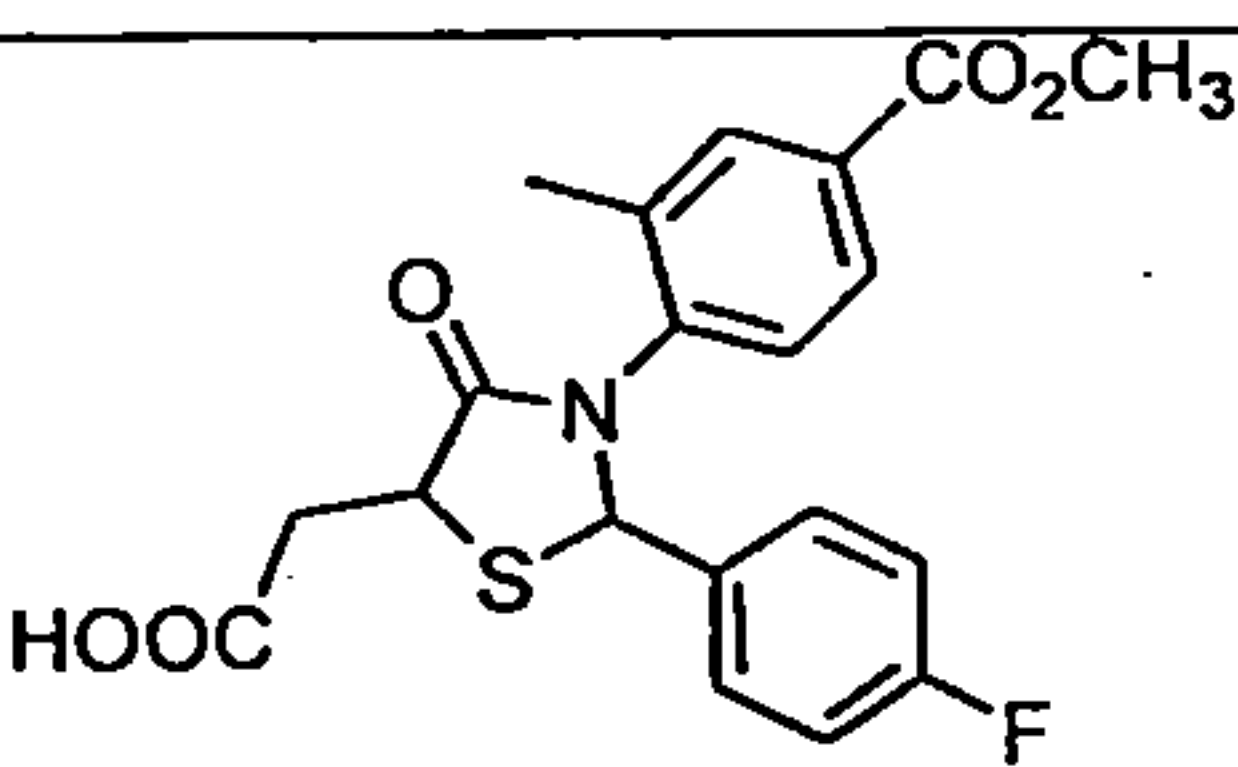
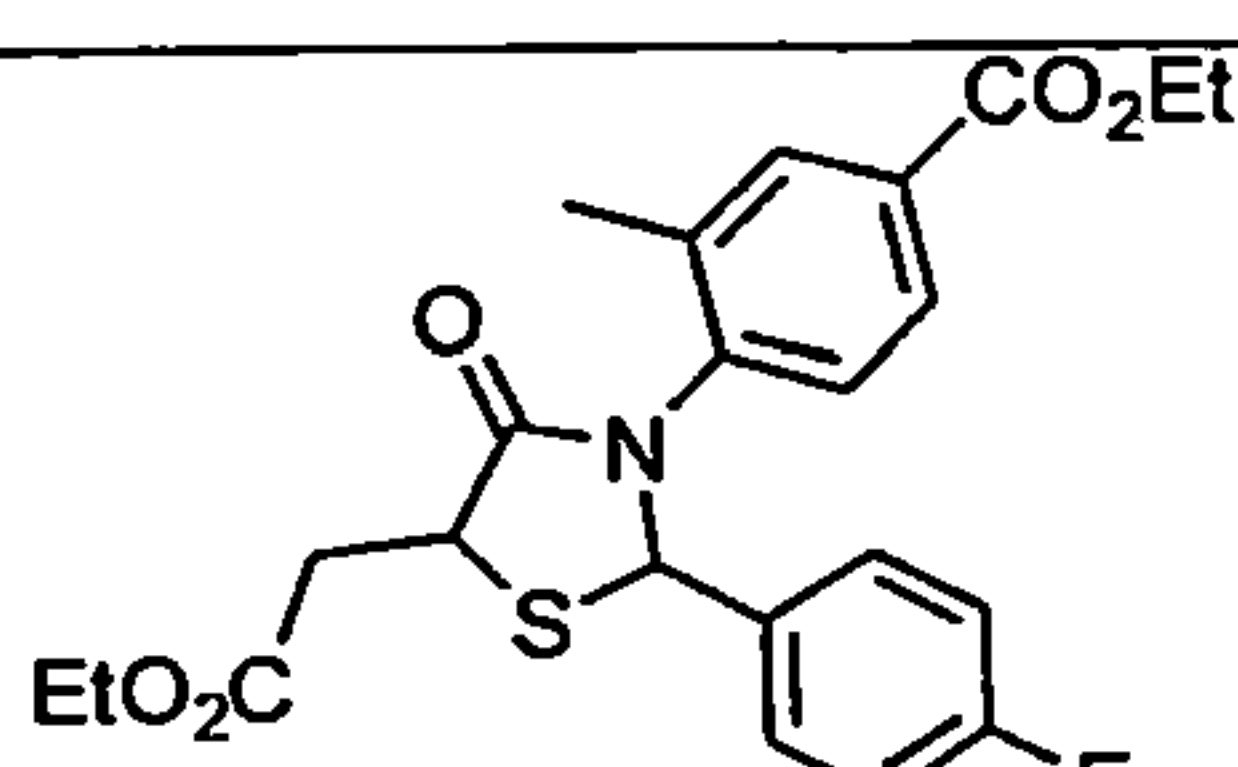
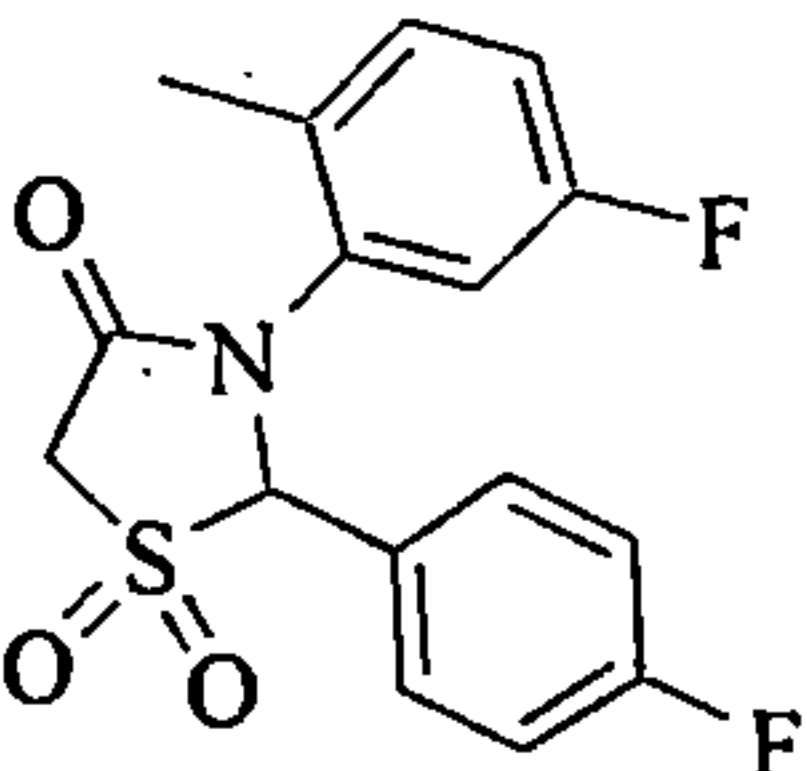
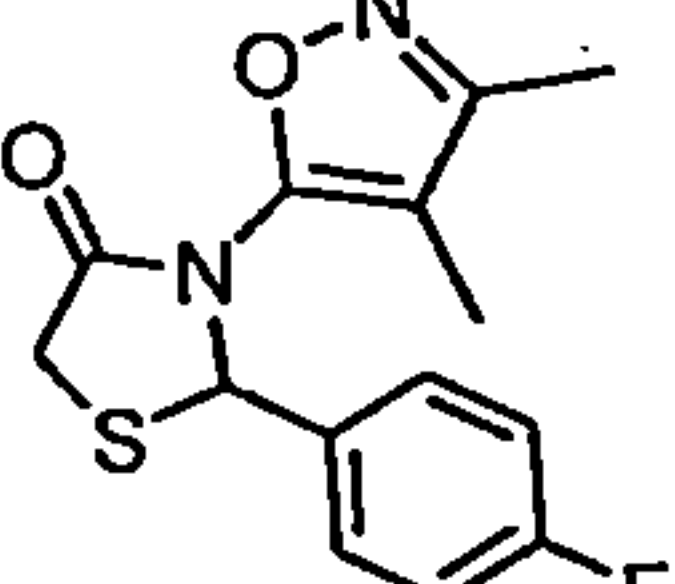
		基]-3-甲基苯甲醯胺		
347		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-N-[3-(4-嗎啉基)丙基]苯甲醯胺	8.2	12967
348		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-3-甲基苯甲醯胺	8.8	13641
349		3-(4-{[(3R)-3-(二甲基胺)-1-吡咯啶基]羰基}-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮	10.0	11923
350		4-({4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}胺)-1-哌啶羧酸乙酯	4.4	12979
351		3-{4-[(3-胺基-1-吡咯啶基)羰基]-2-甲基苯基}-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮	10.0	11205
353		2-(4-氟苯基)-3-{4-[(3-羥基-1-哌啶基)羰基]-2-甲基苯基}-1,3-噻唑烷-4-酮	7.3	11991
354		2-(4-氟苯基)-3-{4-[(3-羥基-1-氮雜環丁基)羰基]-2-甲基苯基}-1,3-噻唑烷-4-酮	3.6	14863

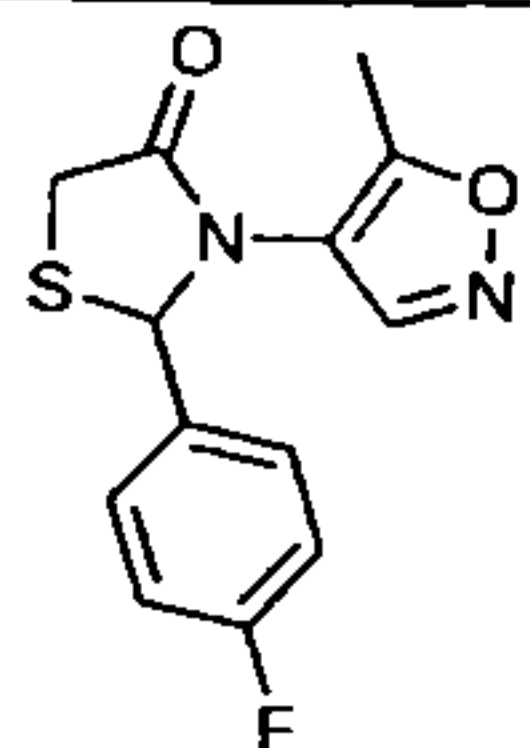
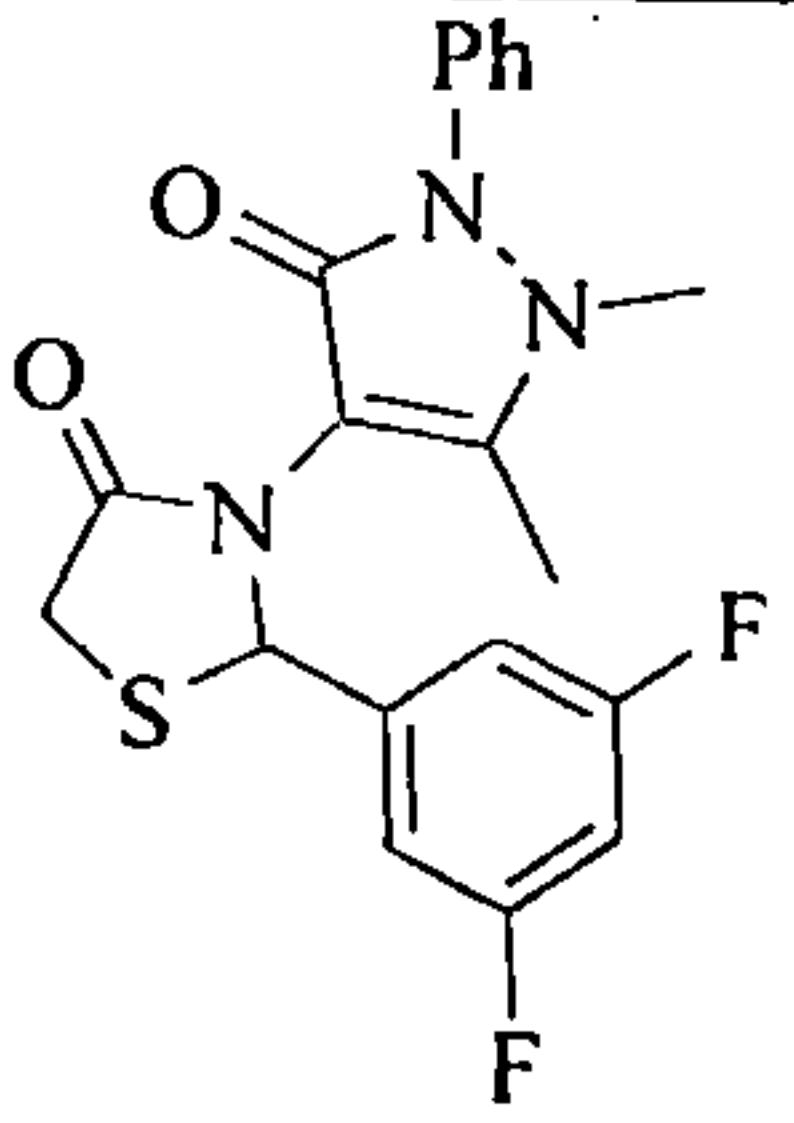
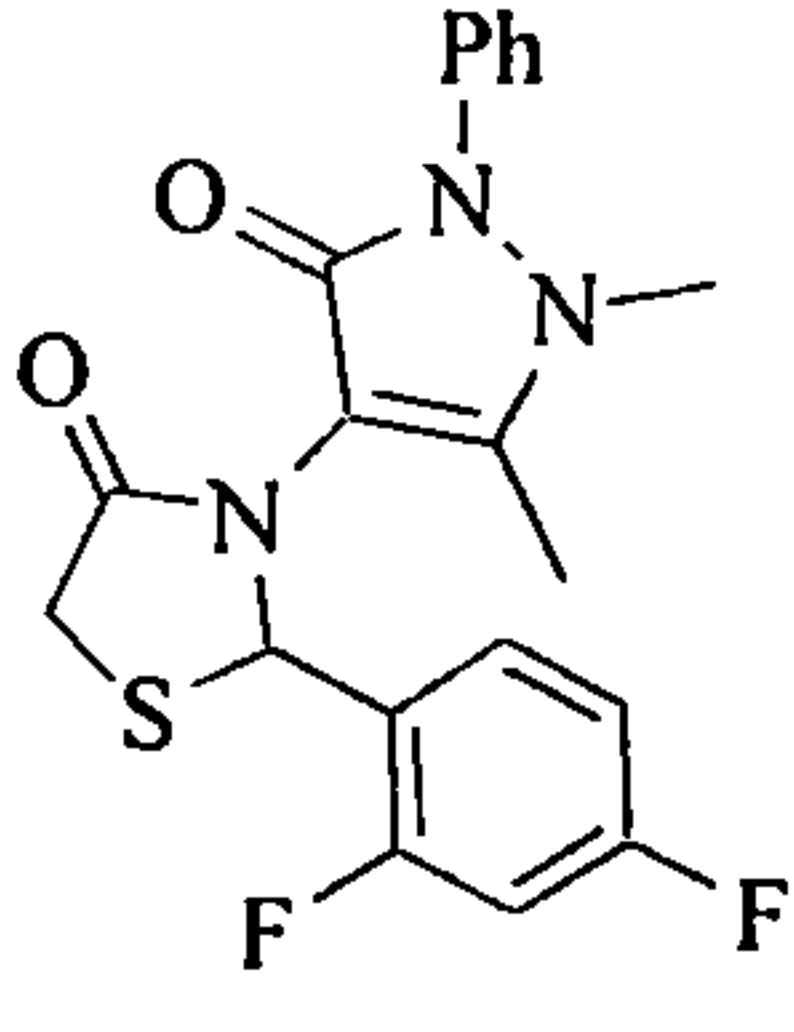
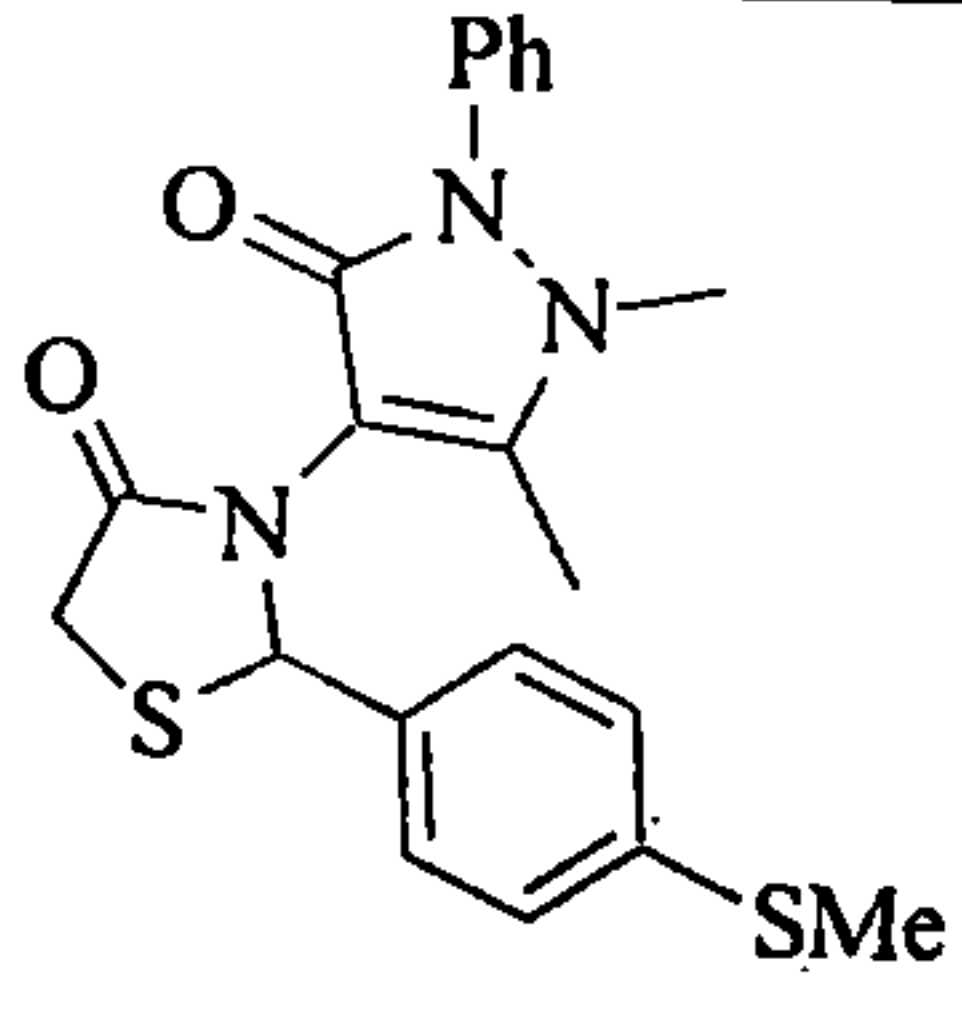
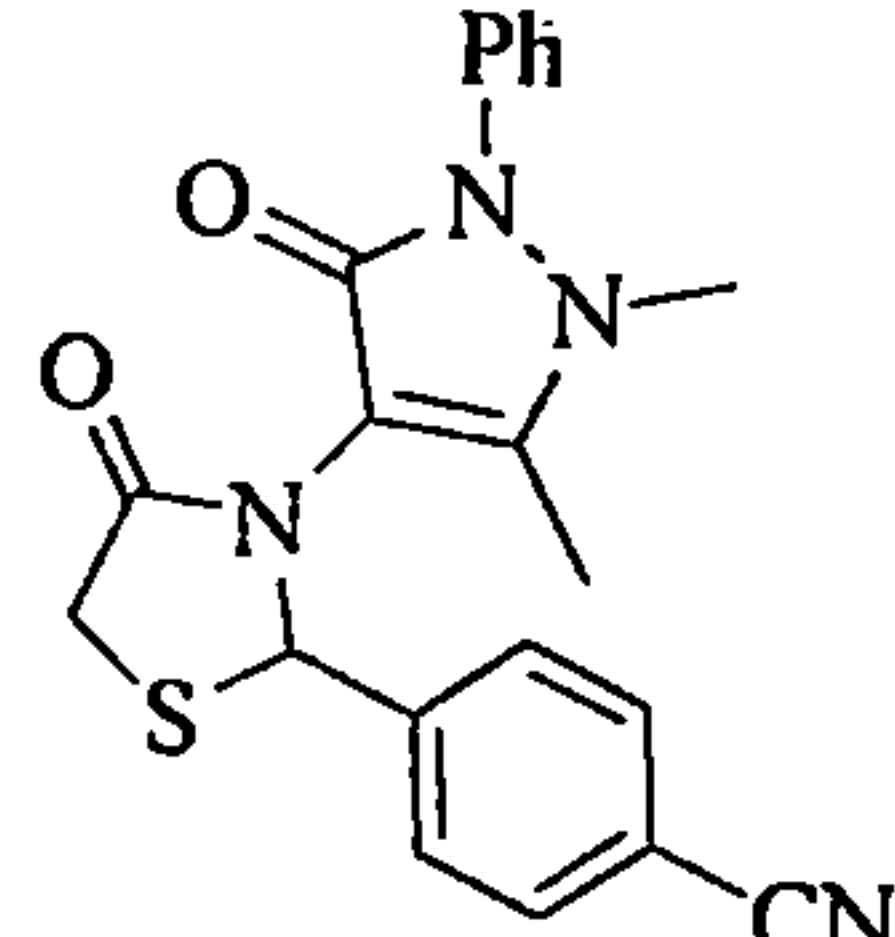
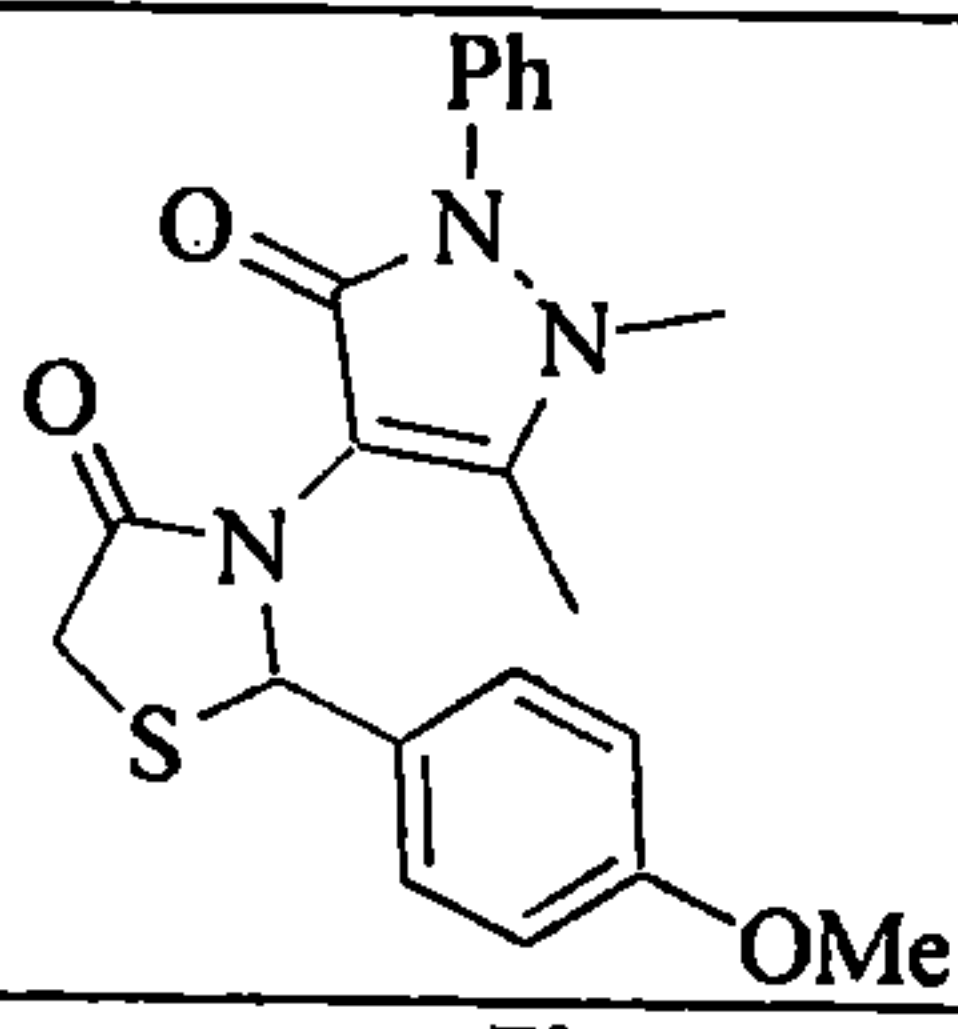
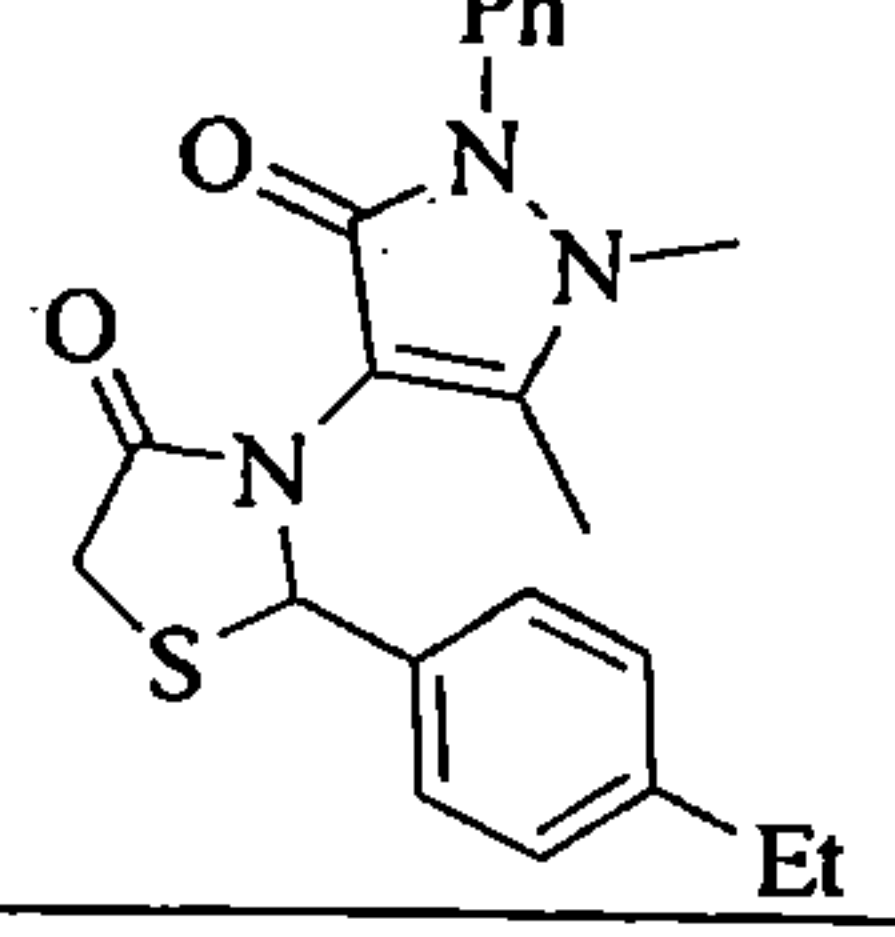
355		2-(4-氟苯基)-3-(4-{[(2 <i>S</i>)-2-(甲氧基甲基)-1-吡咯啉基]羰基}-2-甲基苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮	10.0	12691
356		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]- <i>N</i> -(2-甲氧基乙基)- <i>N</i> ,3-二甲基苯甲酰胺	11.8	9505
357		3-{4-[(4-胺基-1-哌啶基)羰基]-2-甲基苯基}-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮	10.0	12663
359		<i>N</i> -(金刚烷-1-基)-4-(2-(4-氟苯基)-4-侧氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酰胺	—	—
360		<i>N</i> -(金刚烷-1-基甲基)-4-(2-(4-氟苯基)-4-侧氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酰胺	—	—
361		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基- <i>N</i> -苯基苯甲酰胺	8.8	6128
362		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]- <i>N</i> -(4-甲氧基苯基)-3-甲基苯甲酰胺	—	—

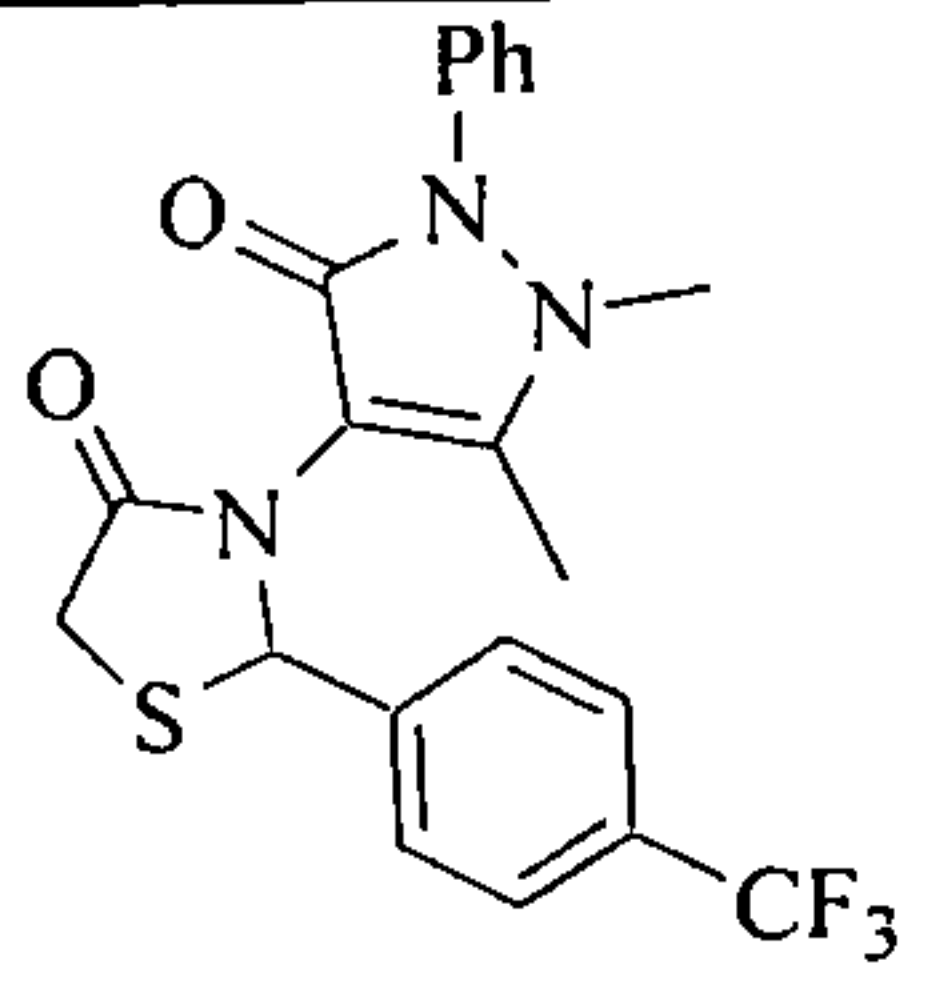
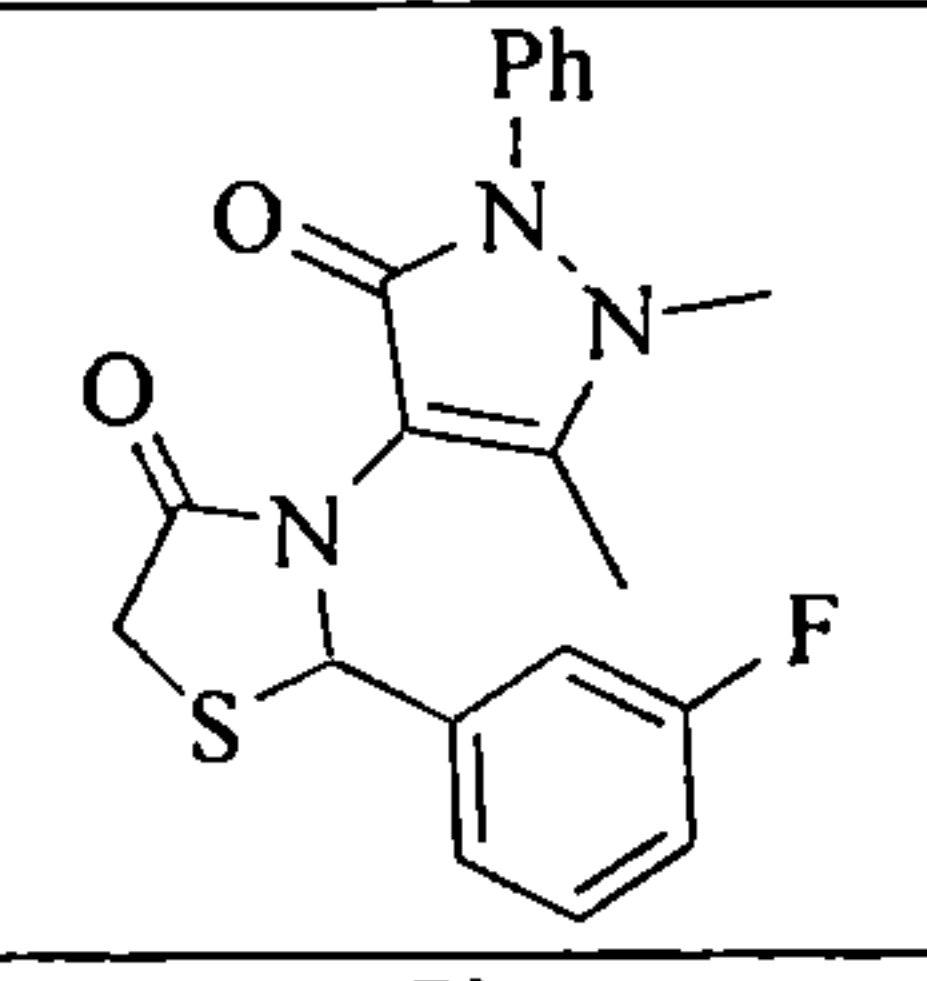
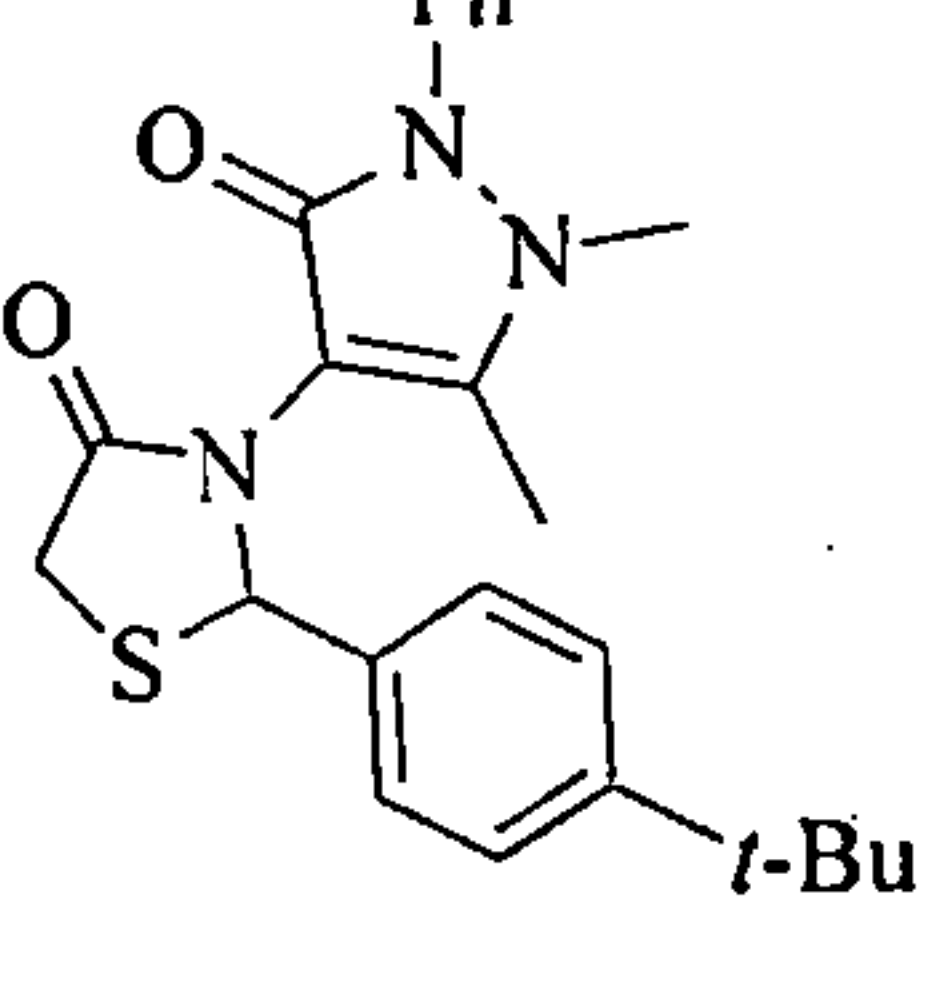
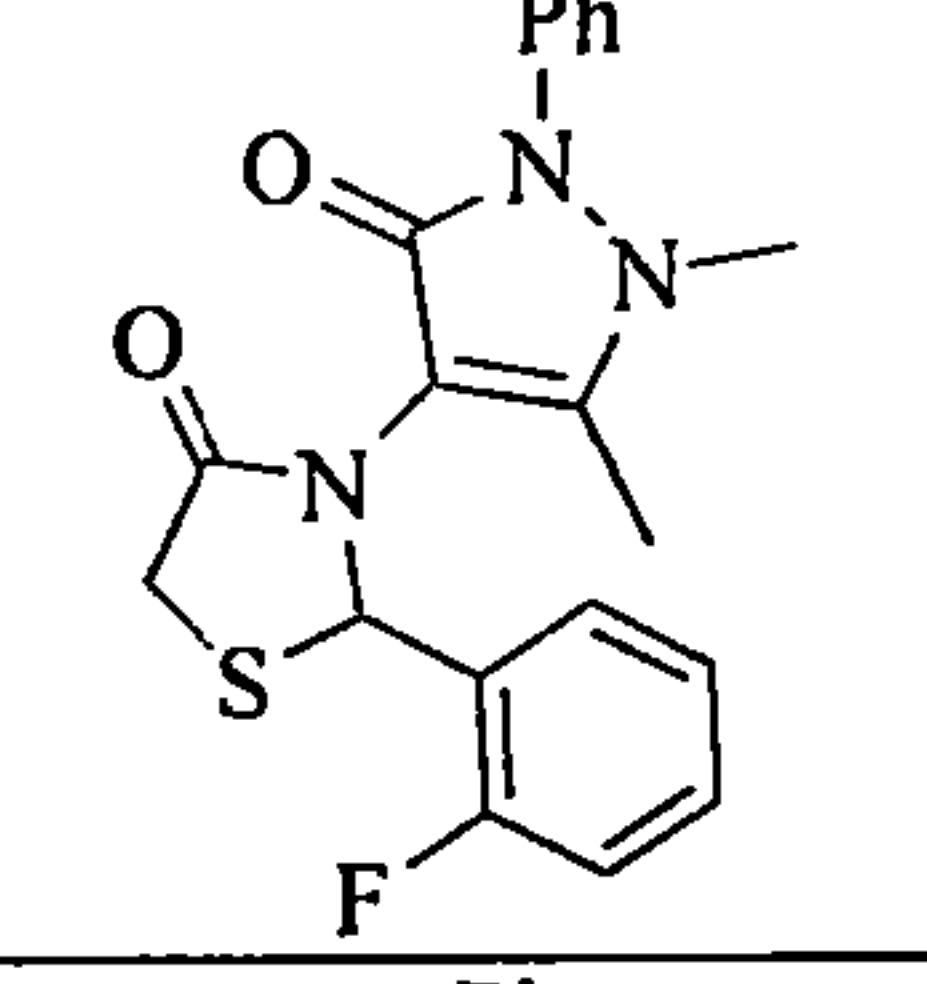
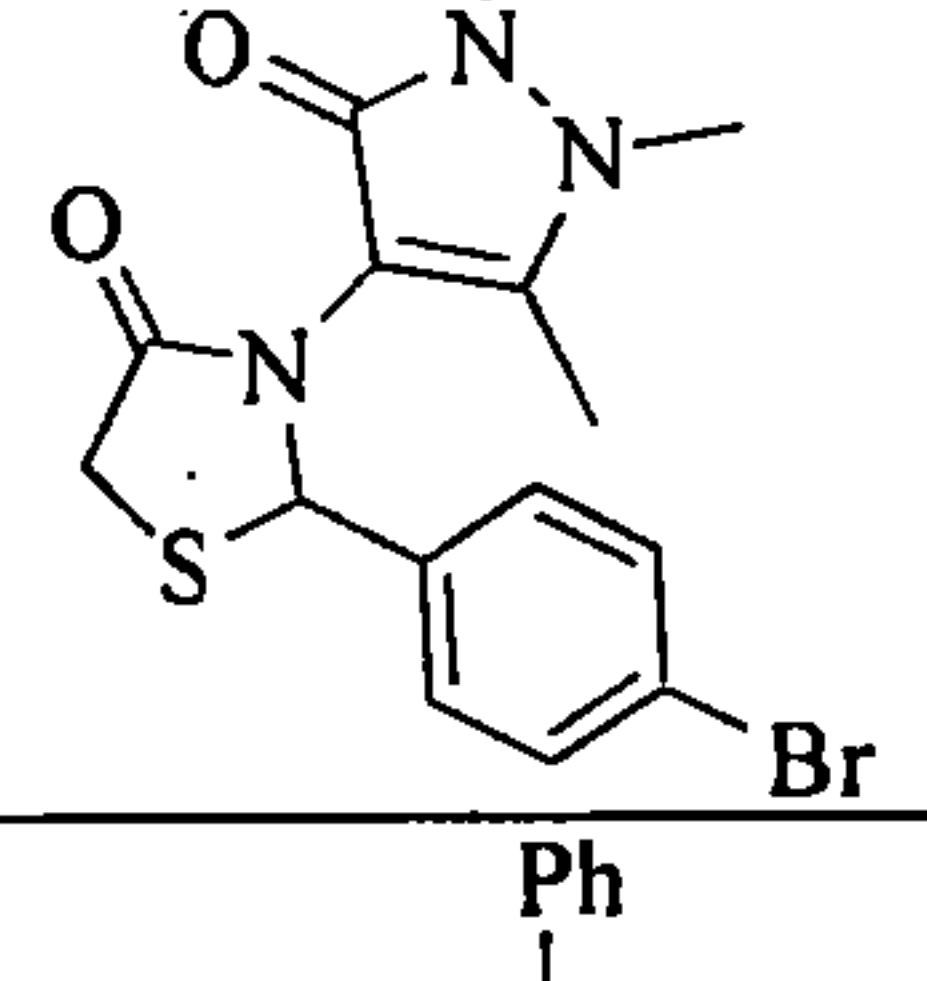
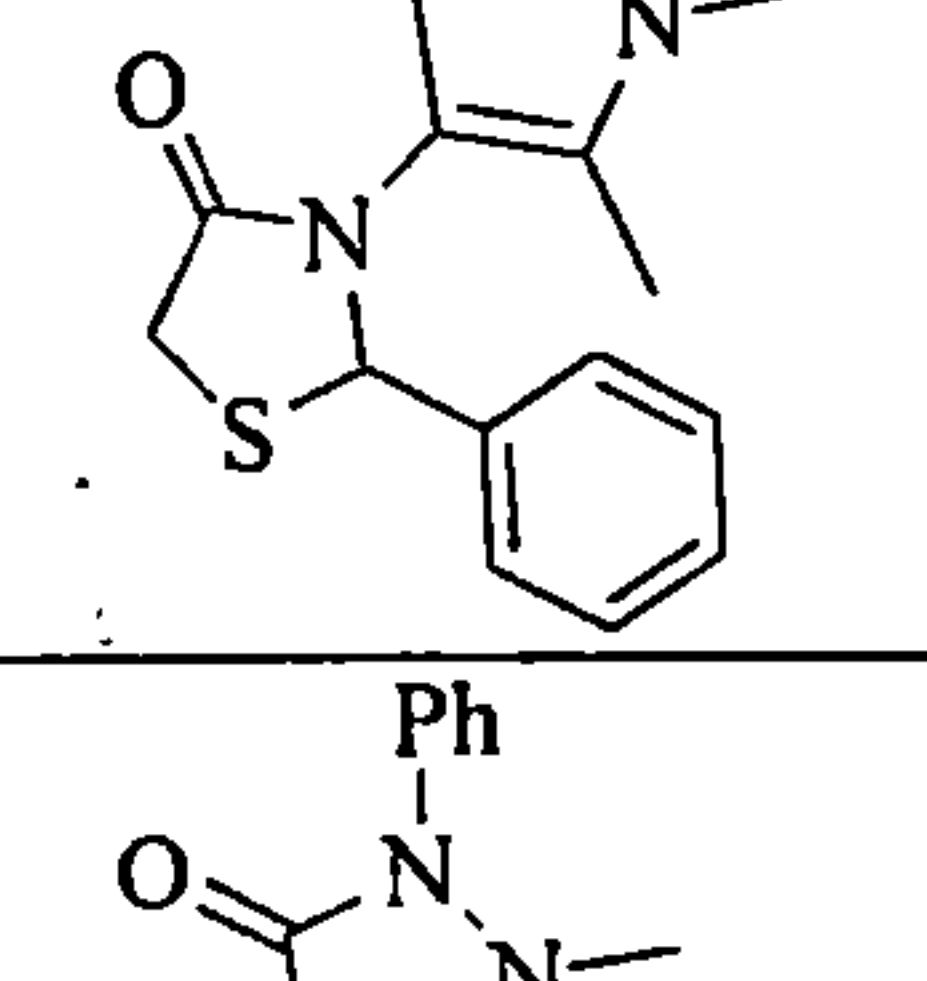
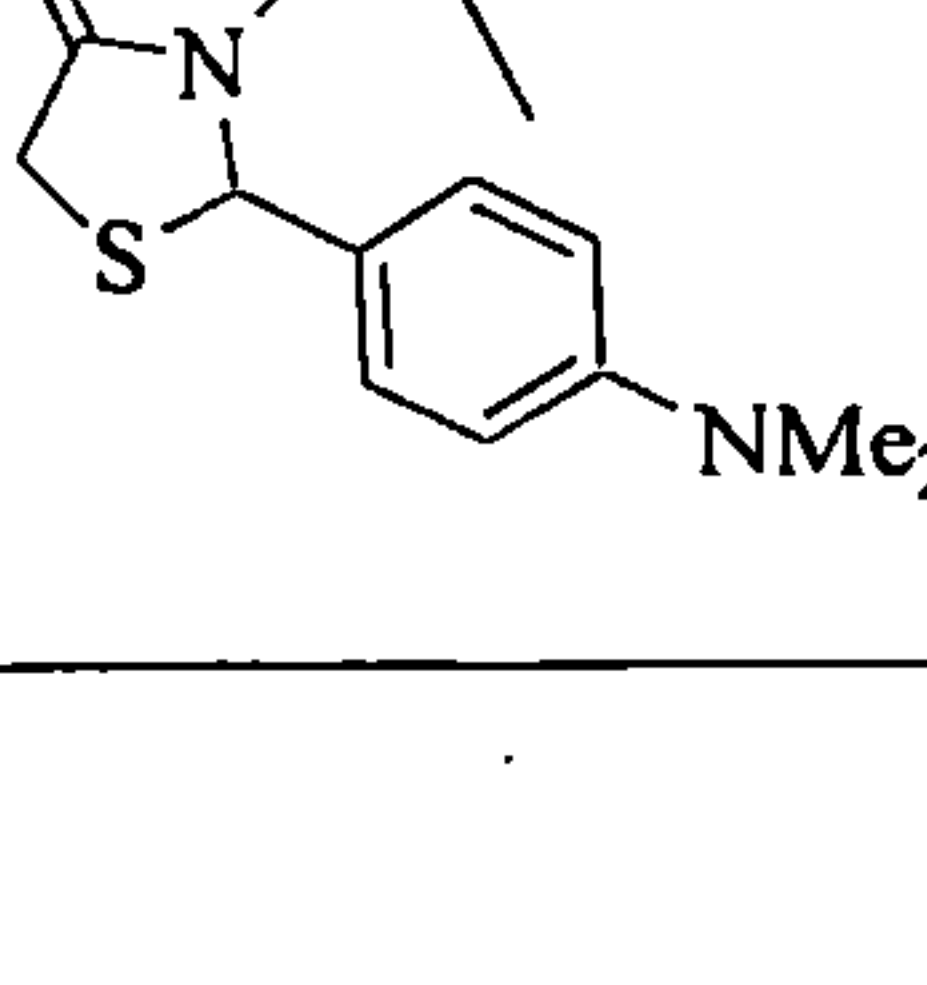
363		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-N-(4-甲基苯基)苯甲醯胺	—	—
364		N-(4-氟苯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基	—	—
365		N-(4-氯苯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺	—	—
366		N-(3-氟苯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺	—	—
367		N-(3-氯苯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺	—	—
368		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-N-(3-甲氧基苯基)-3-甲基苯甲醯胺	6.7	8915
369		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-N-[4-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺	—	—
370		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-N-(3-甲基苯基)苯甲醯胺	—	—

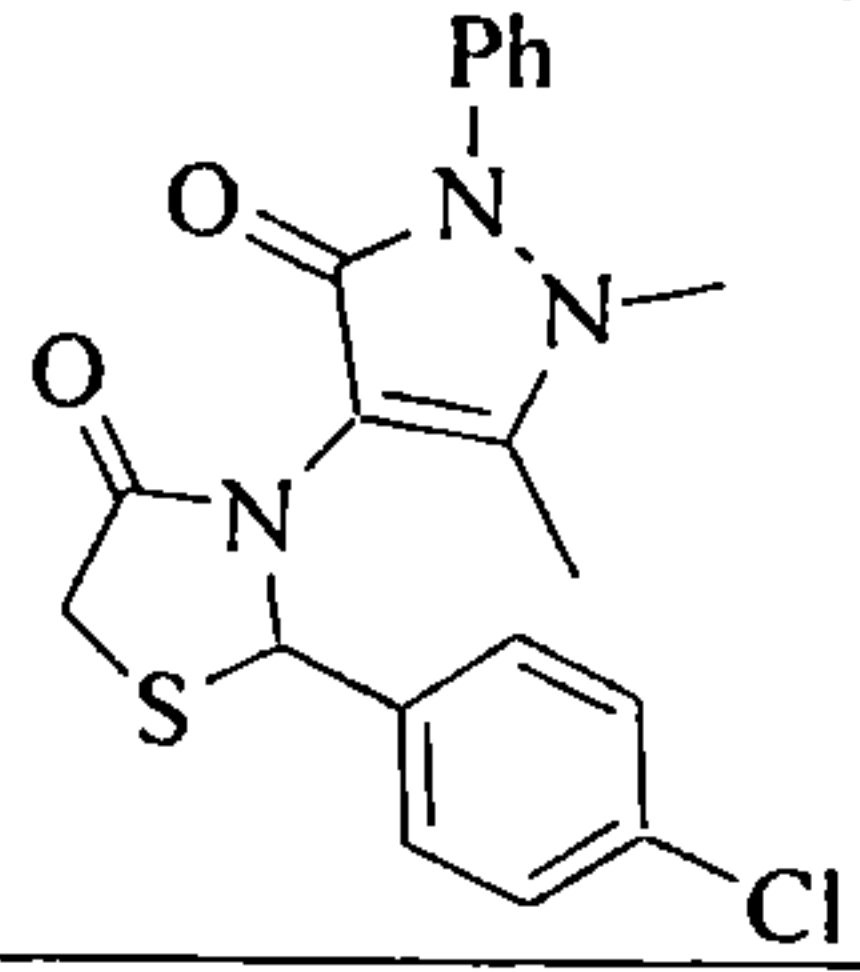
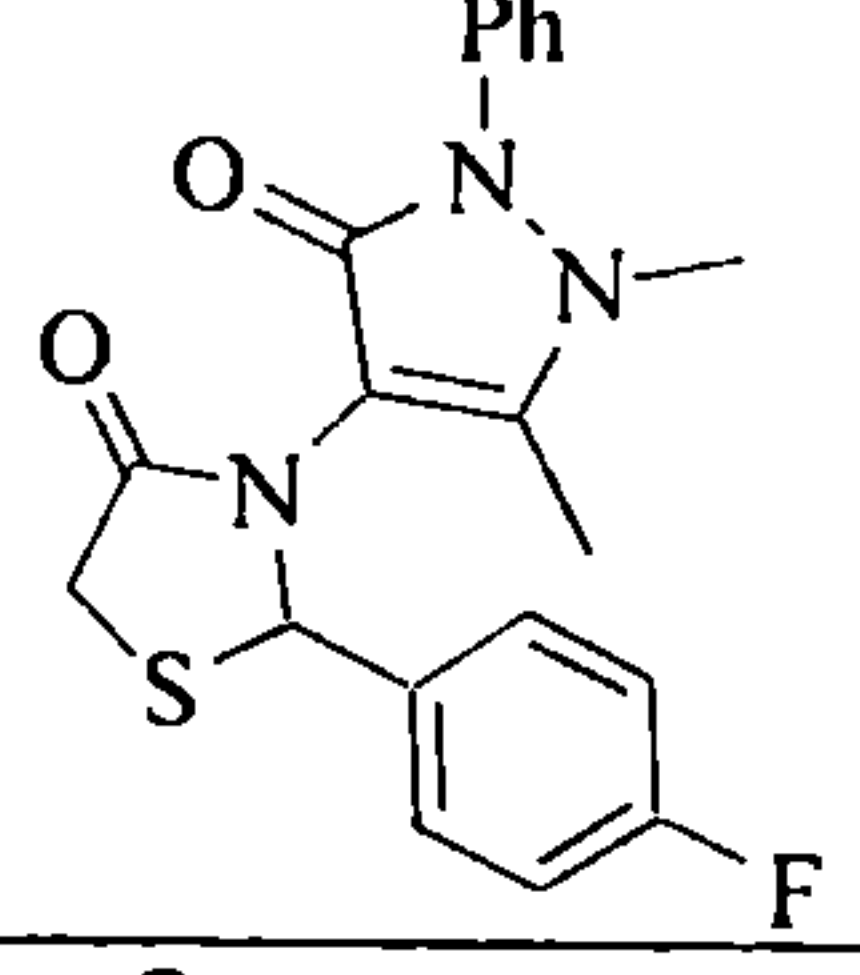
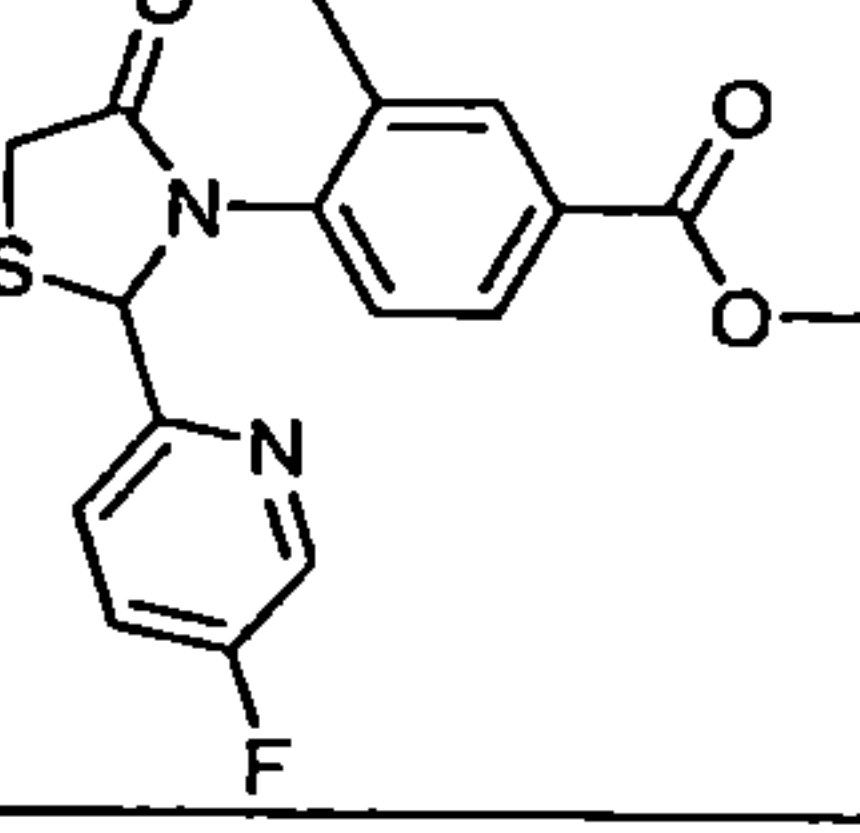
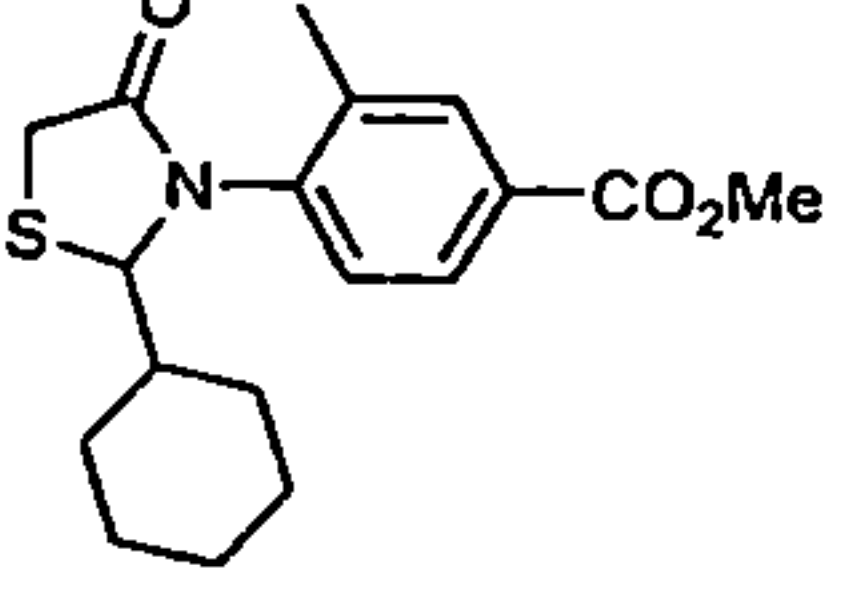
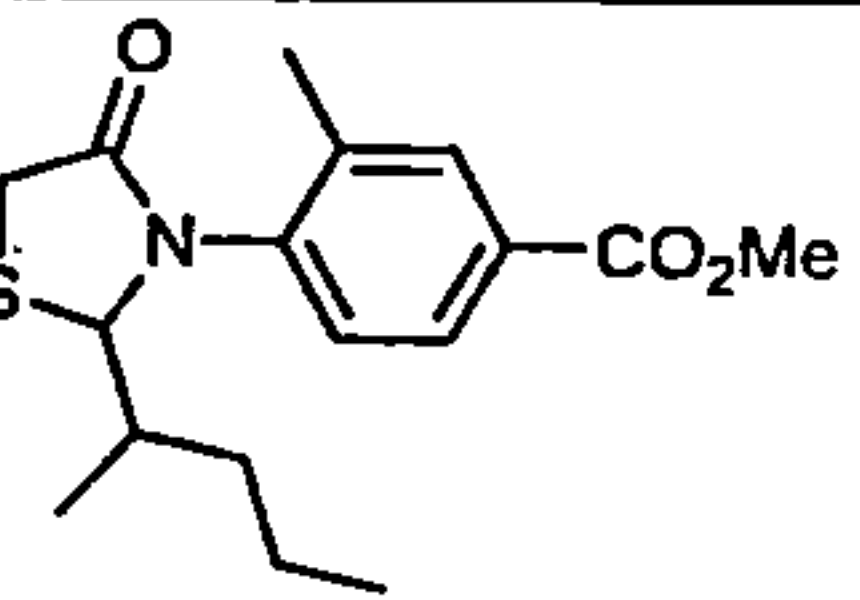
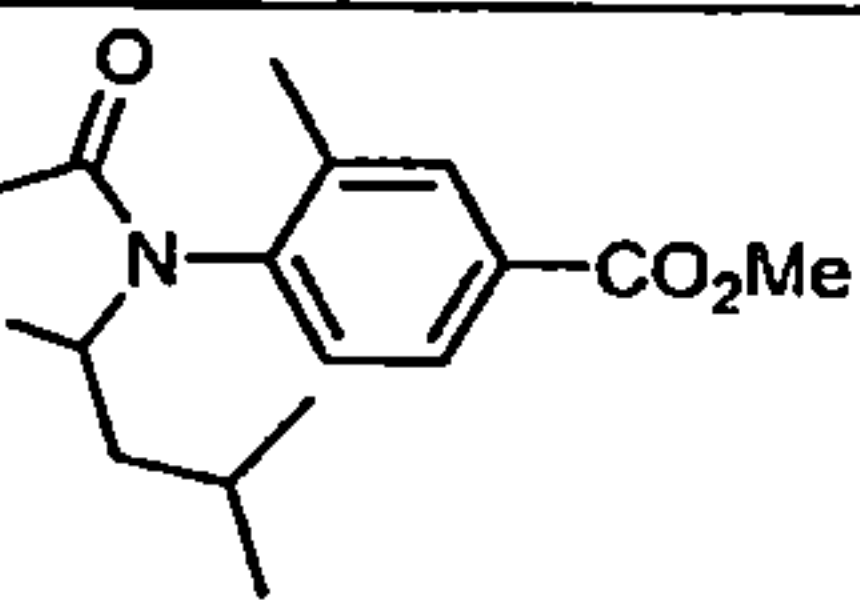
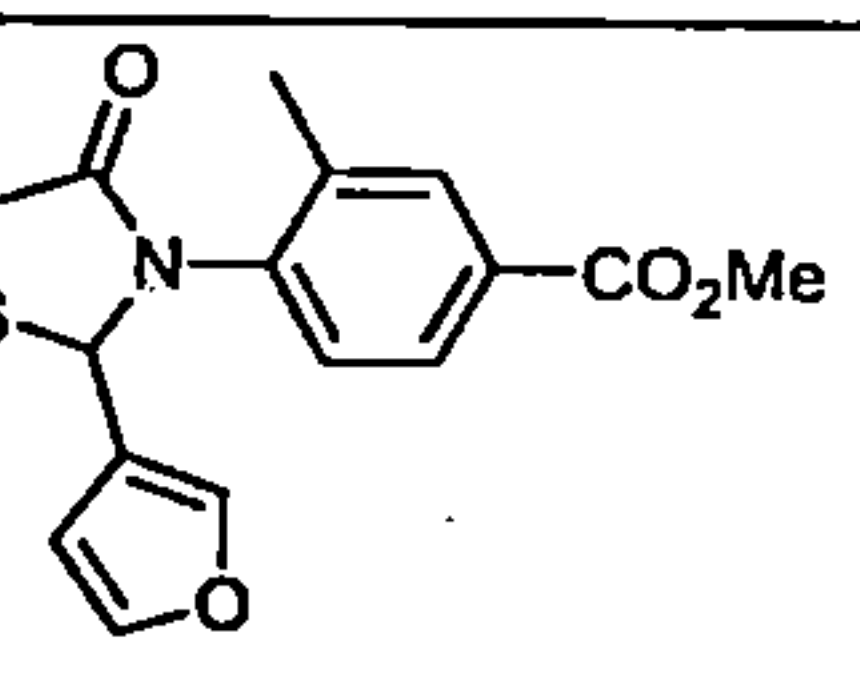
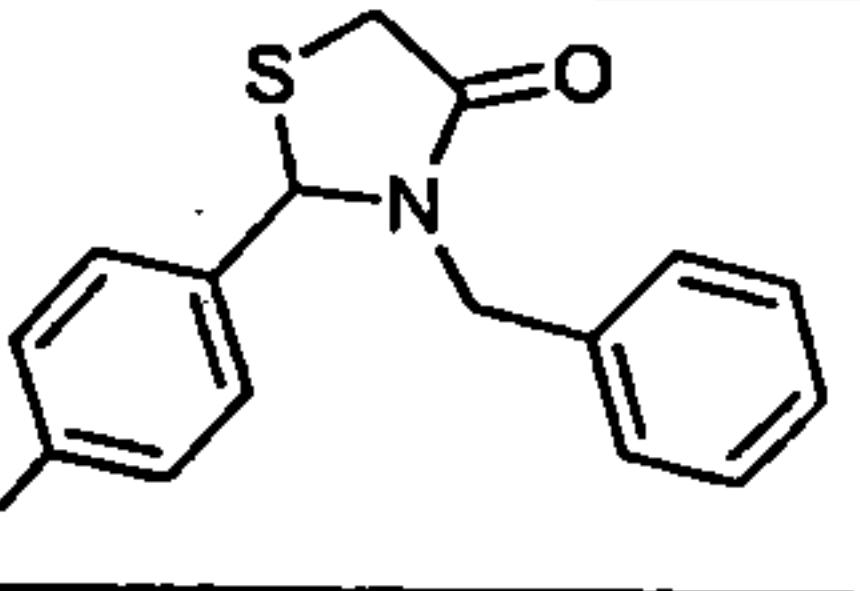
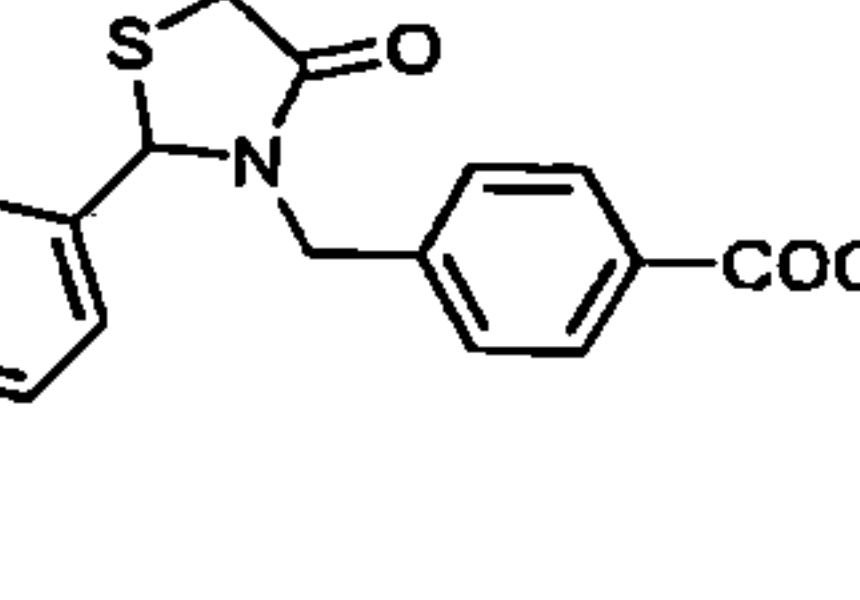
371		N-(3,5-二甲基苯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺	—	—
372		N-(2,3-二氫-1H-茛-5-基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺	—	—
373		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-N-(2-甲氧基苯基)-3-甲基苯甲醯胺	13.6	12223
374		N-苄基-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺	5.1	6726
375		N-(4-氯-2-氟苯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺	3.8	4172
376		N-(2,5-二氟苯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺	1.0	8823
377		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺	12.5	12637
378		N-(3,4-二氟苯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺	6.3	15891

379		<i>N</i> -(3,4-二氯苯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺	—	—
380		<i>N</i> -(3,5-二甲氧基苯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺	8.2	10013
381		<i>N</i> -(3,5-二氟苯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺	8.2	6035
382		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基- <i>N</i> -(1-萘基甲基)苯甲醯胺	—	—
383		<i>N</i> -[2-(2-氟苯基)乙基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺	6.9	5504
384		<i>N</i> -[2-(2-氯苯基)乙基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺	6.6	5742
385		<i>N</i> -[2-(3-氟苯基)乙基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺	3.9	7501
386		<i>N</i> -[2-(3-氯苯基)乙基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺	4.2	5727

387		<i>N</i> -[2-(4-氟苯基)乙基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺	4.0	5770
388		<i>N</i> -[2-(4-氯苯基)乙基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺	2.0	2951
389		<i>N</i> -[2-(2,4-二氯苯基)乙基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺	—	—
390		雙{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸}-氧二-2,1-乙烷二酯	13.9	7399
391		{2-(4-氟苯基)-3-[4-(甲氧基羰基)-2-甲基苯基]-4-側氧基-1,3-噻唑烷-5-基}乙酸	—	—
393		4-[5-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸乙酯	—	—
394		3-(5-氟-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮 1,1-二氧化物	—	—
395		3-(3,4-二甲基-1,2-噁唑-5-基)-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮	12.0	7107

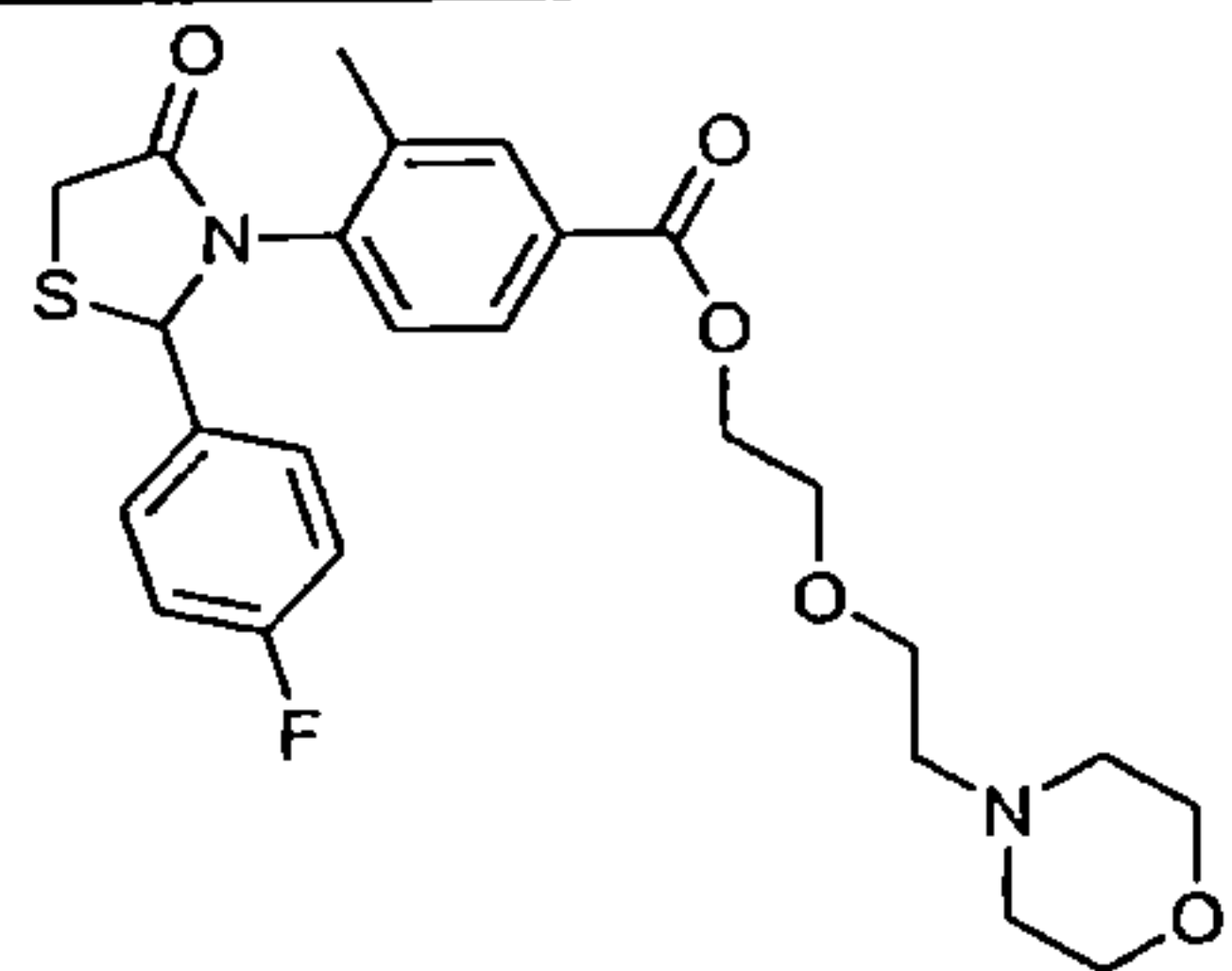
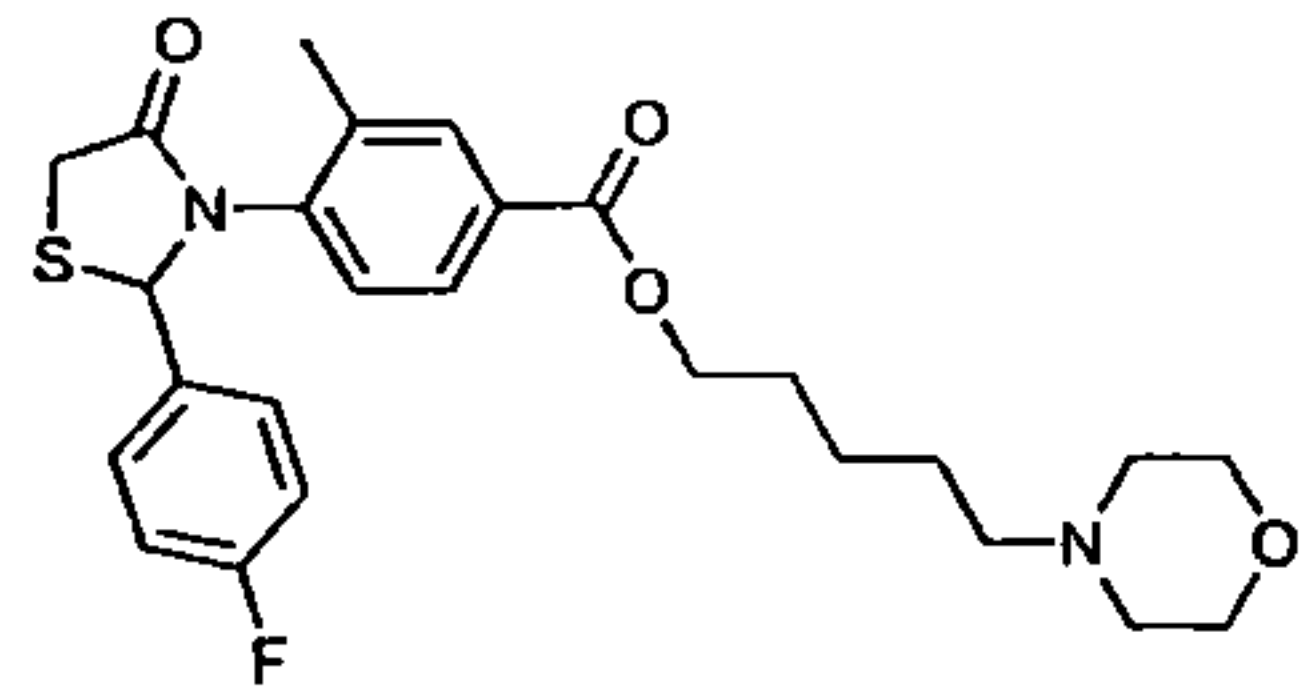
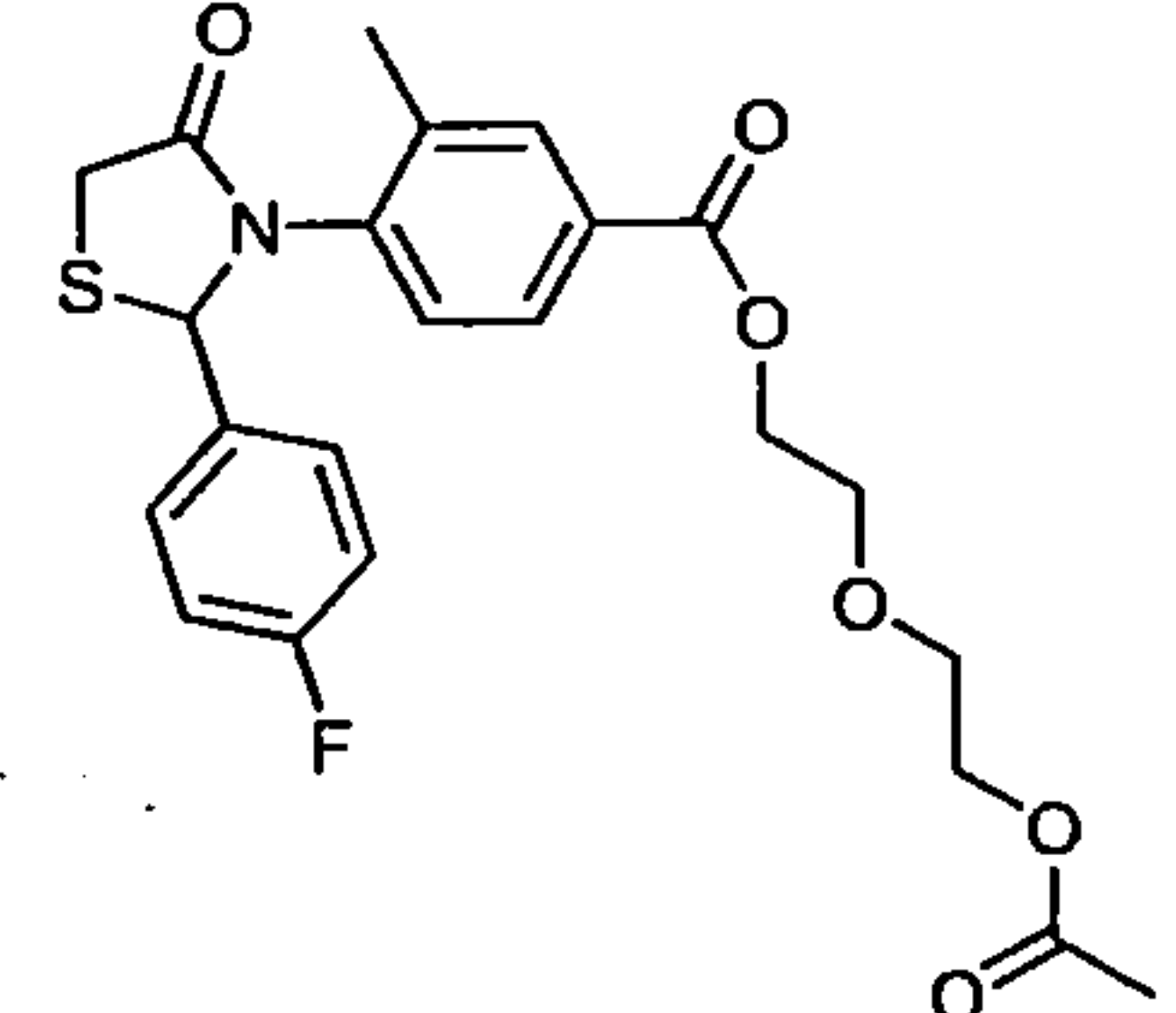
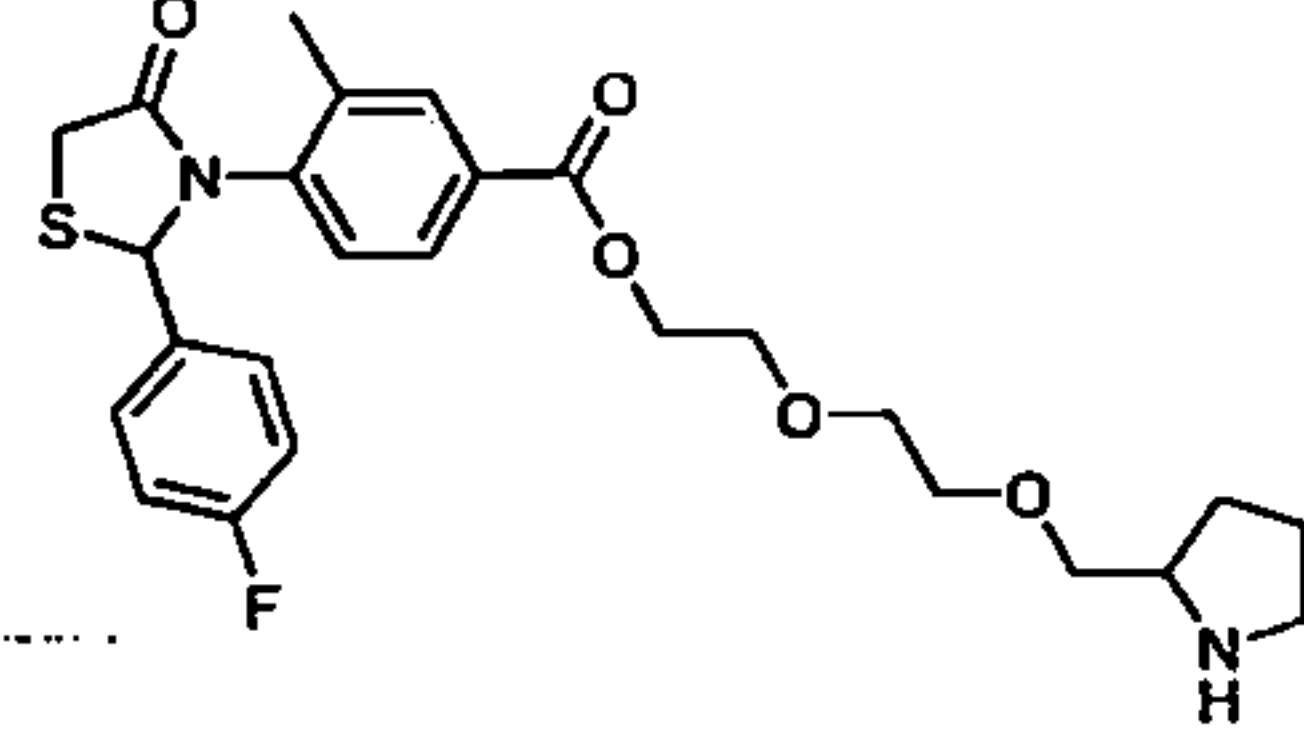
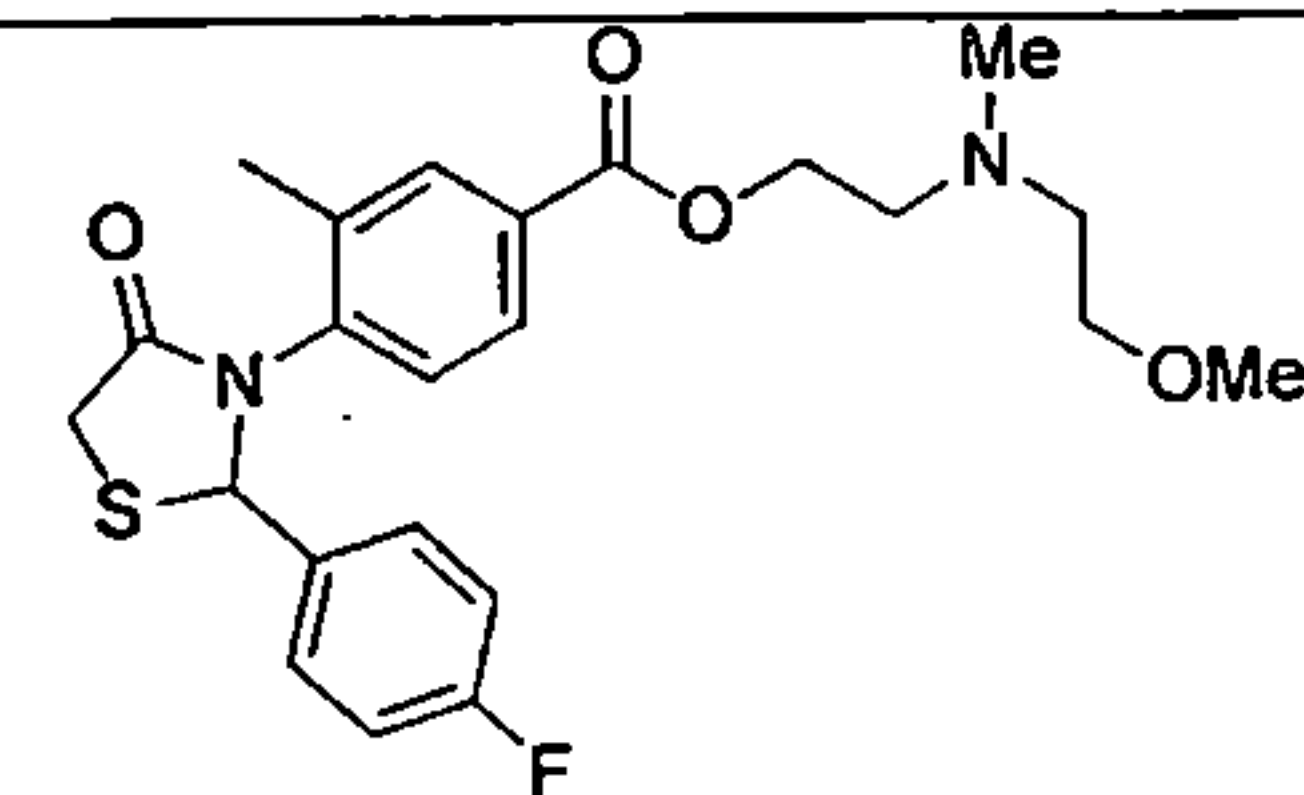
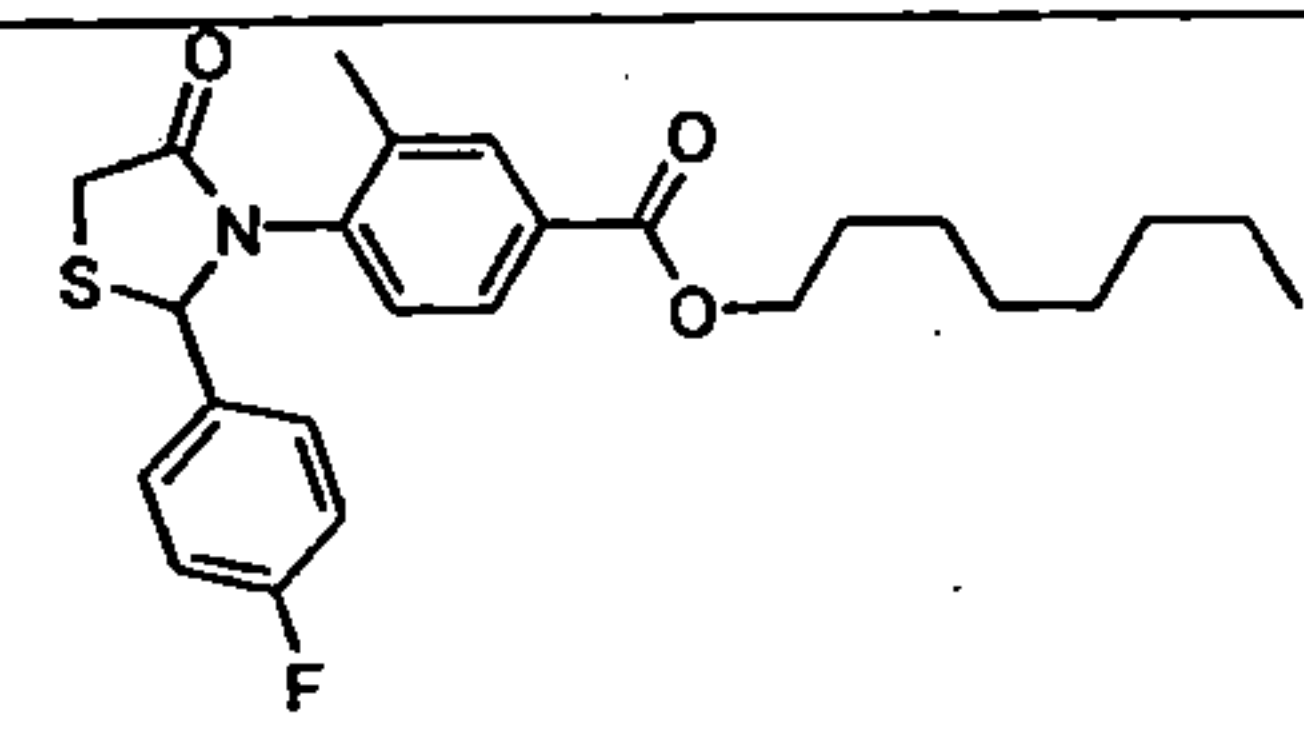
396		2-(4-氟苯基)-3-(5-甲基-1,2-噁唑-4-基)-1,3-噻唑烷-4-酮	—	—
397		2-(3,5-二氟苯基)-3-(1,5-二甲基-3-側氧基-2-苯基-2,3-二氫-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)噻唑烷-4-酮	—	—
398		2-(2,4-二氟苯基)-3-(1,5-二甲基-3-側氧基-2-苯基-2,3-二氫-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)噻唑烷-4-酮	—	—
399		3-(1,5-二甲基-3-側氧基-2-苯基-2,3-二氫-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-(4-(甲硫基)苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
400		4-(3-(1,5-二甲基-3-側氧基-2-苯基-2,3-二氫-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-4-側氧基噻唑烷-2-基)𪔐𪔐	—	—
401		3-(1,5-二甲基-3-側氧基-2-苯基-2,3-二氫-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-(4-甲氧基苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
402		3-(1,5-二甲基-3-側氧基-2-苯基-2,3-二氫-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-(4-乙基苯基)噻唑烷-4-酮	—	—

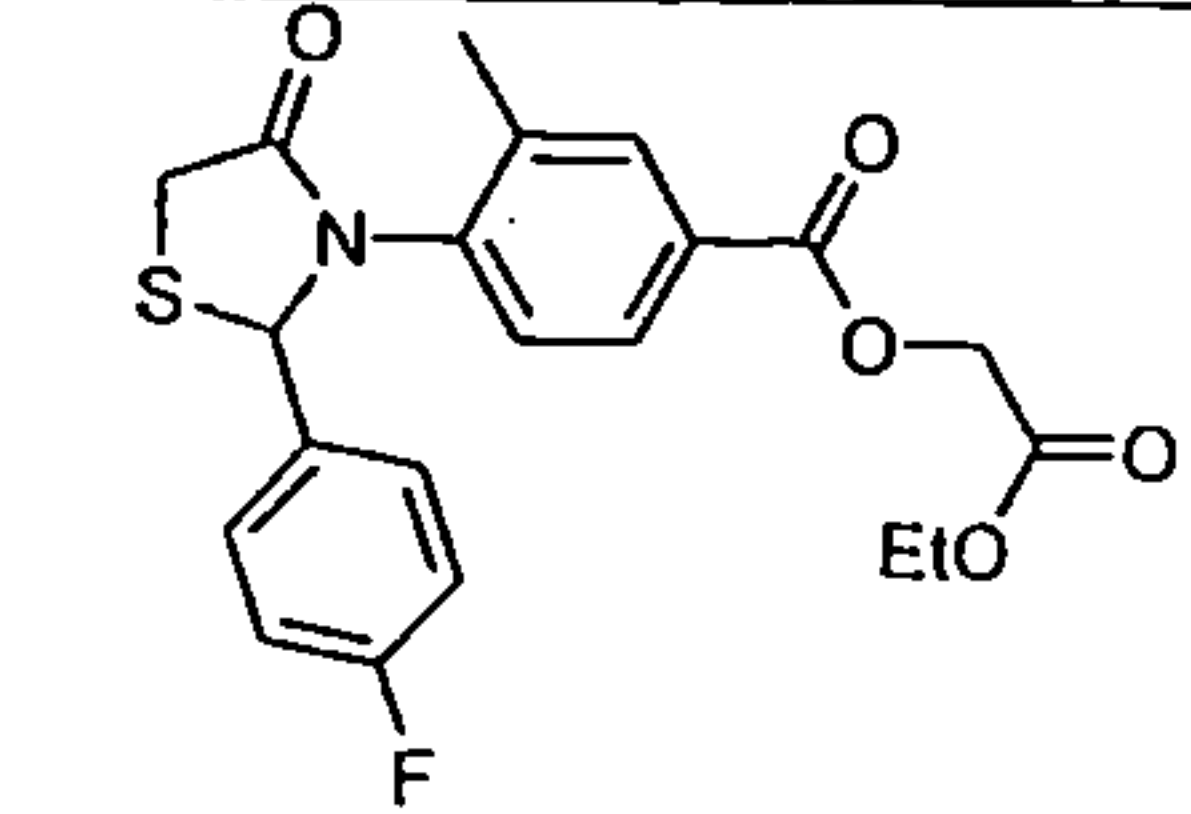
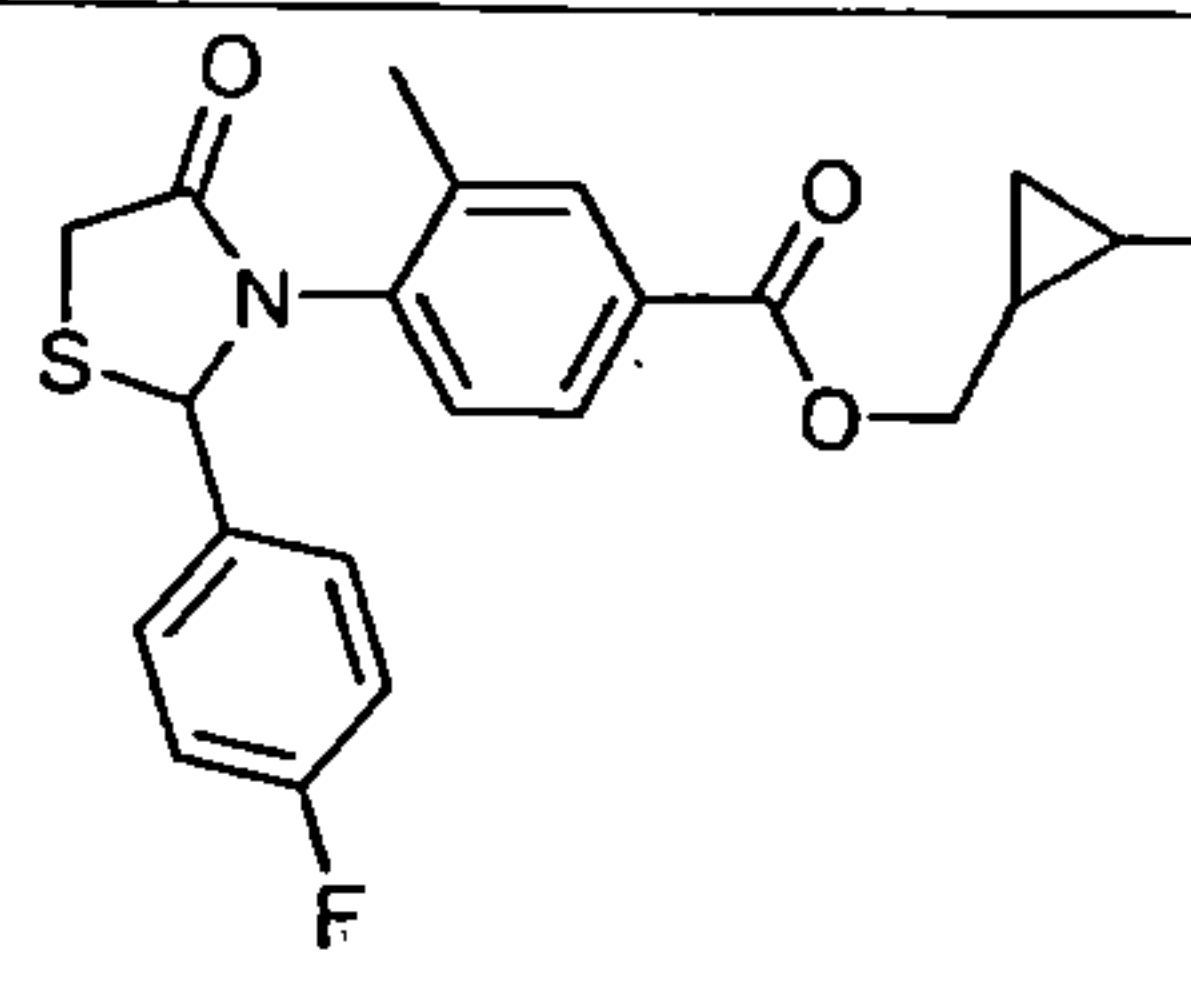
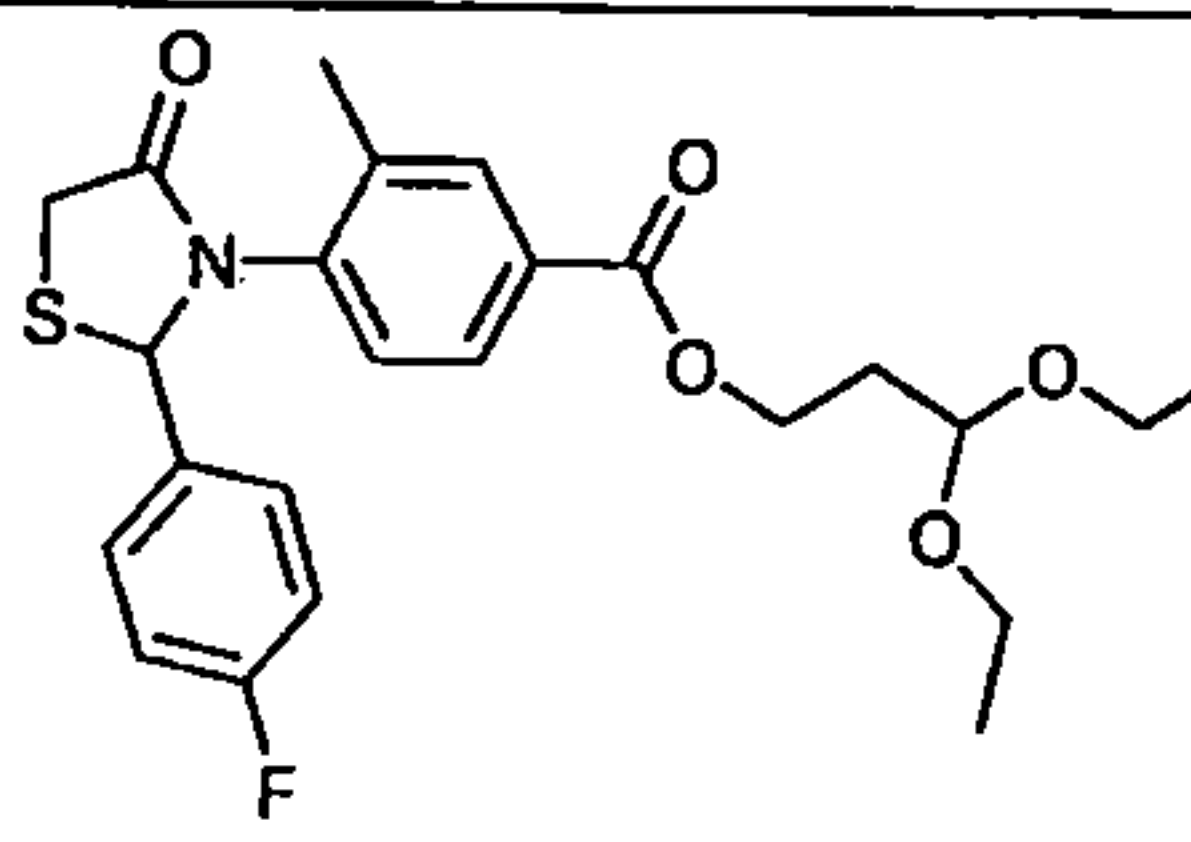
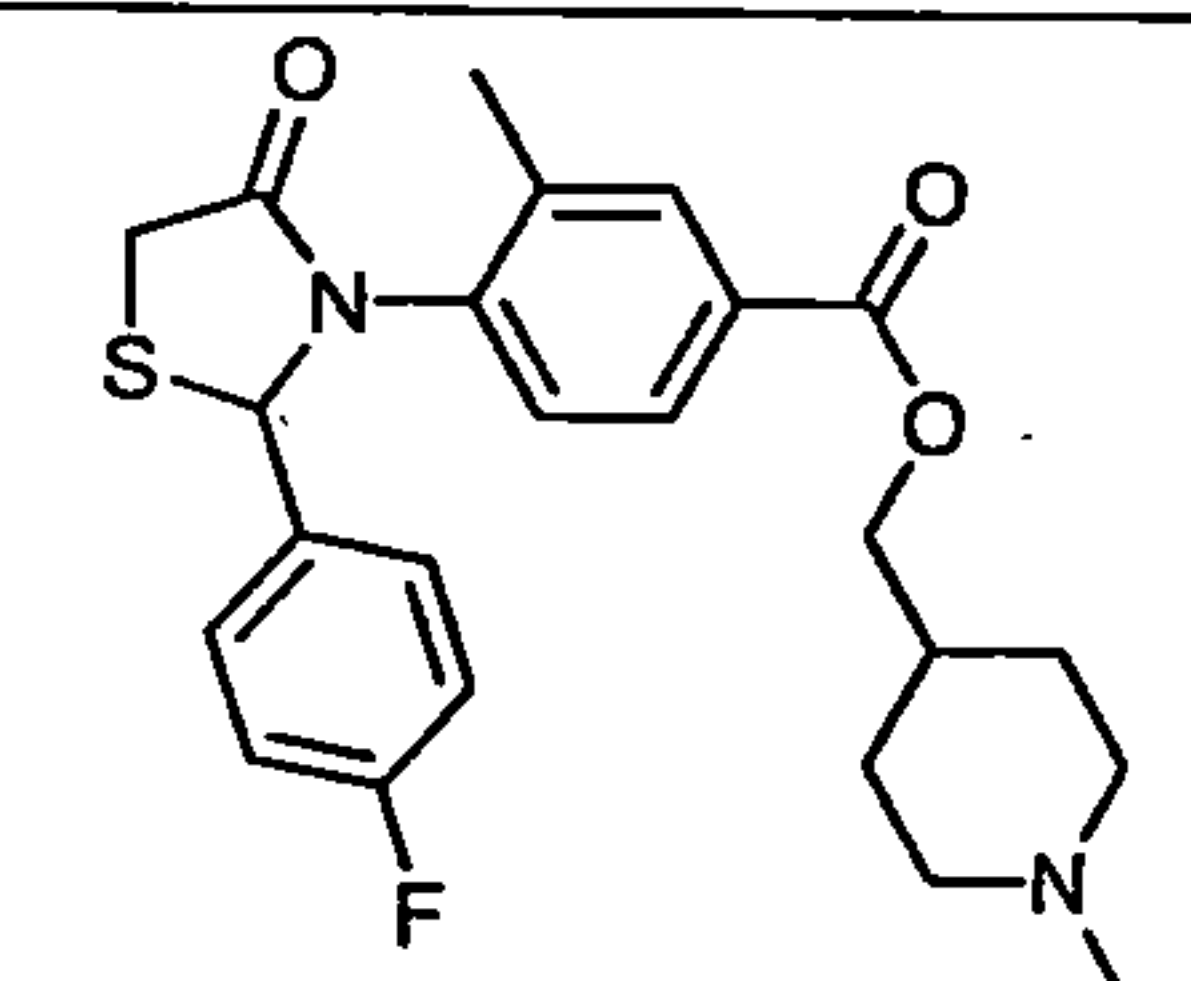
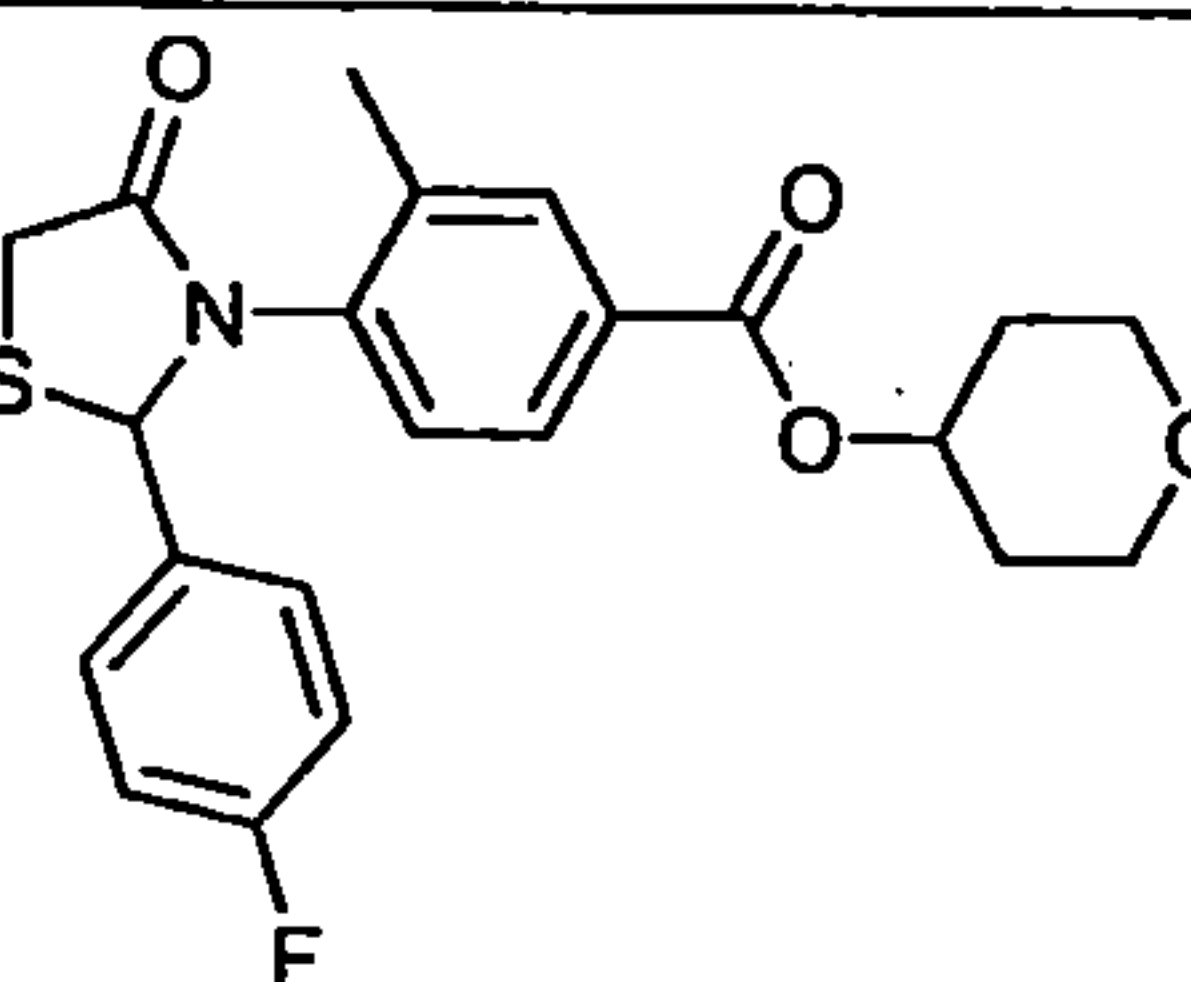
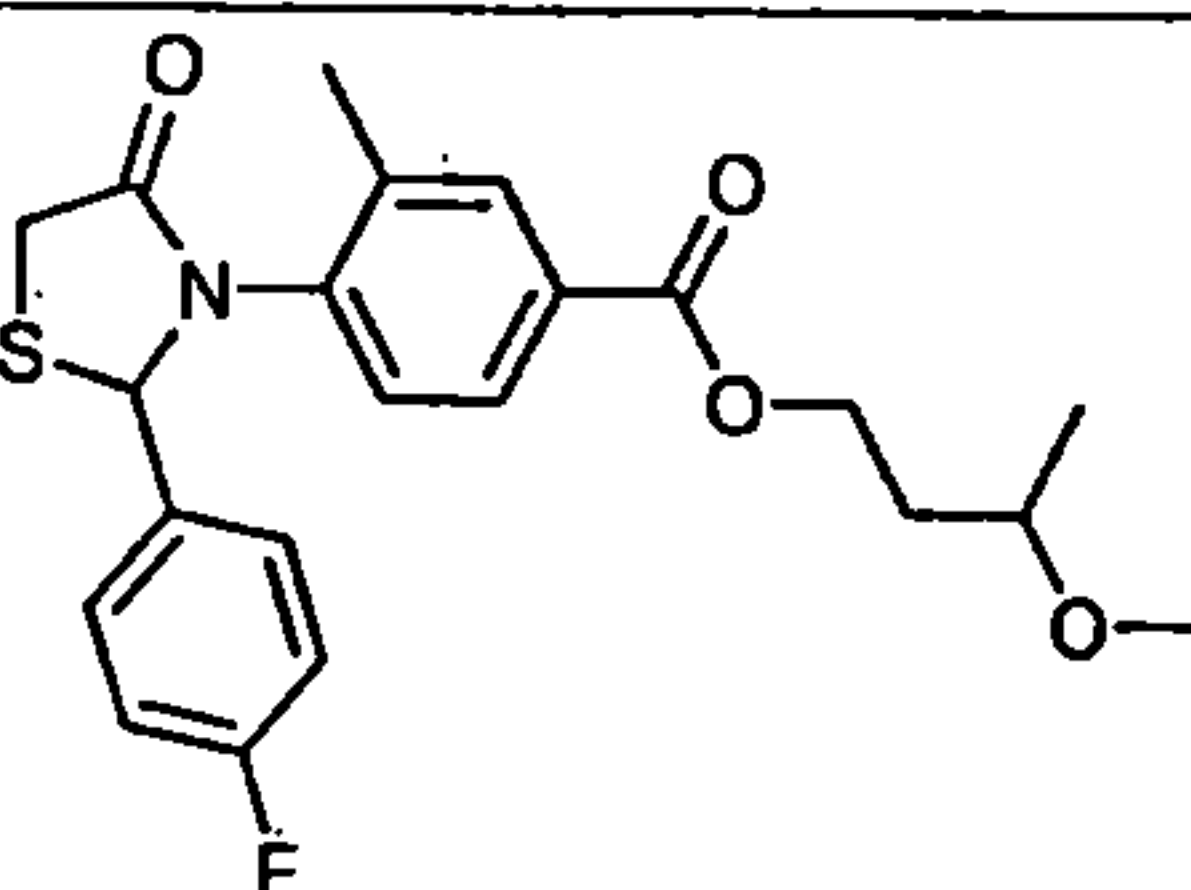
403		3-(1,5-二甲基-3-側氧基-2-苯基-2,3-二氫-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噻唑烷-4-酮	—	—
404		3-(1,5-二甲基-3-側氧基-2-苯基-2,3-二氫-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-(3-氟苯基)噻唑烷-4-酮	21.8	7127
405		2-(4-(叔丁基)苯基)-3-(1,5-二甲基-3-側氧基-2-苯基-2,3-二氫-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)噻唑烷-4-酮	—	—
406		3-(1,5-二甲基-3-側氧基-2-苯基-2,3-二氫-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-(2-氟苯基)噻唑烷-4-酮	31.2	9974
407		2-(4-溴苯基)-3-(1,5-二甲基-3-側氧基-2-苯基-2,3-二氫-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)噻唑烷-4-酮	—	—
408		3-(1,5-二甲基-3-側氧基-2-苯基-2,3-二氫-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-苯基噻唑烷-4-酮	12.7	9281
409		3-(1,5-二甲基-3-側氧基-2-苯基-2,3-二氫-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-(4-(二甲基胺)苯基)噻唑烷-4-酮	—	—

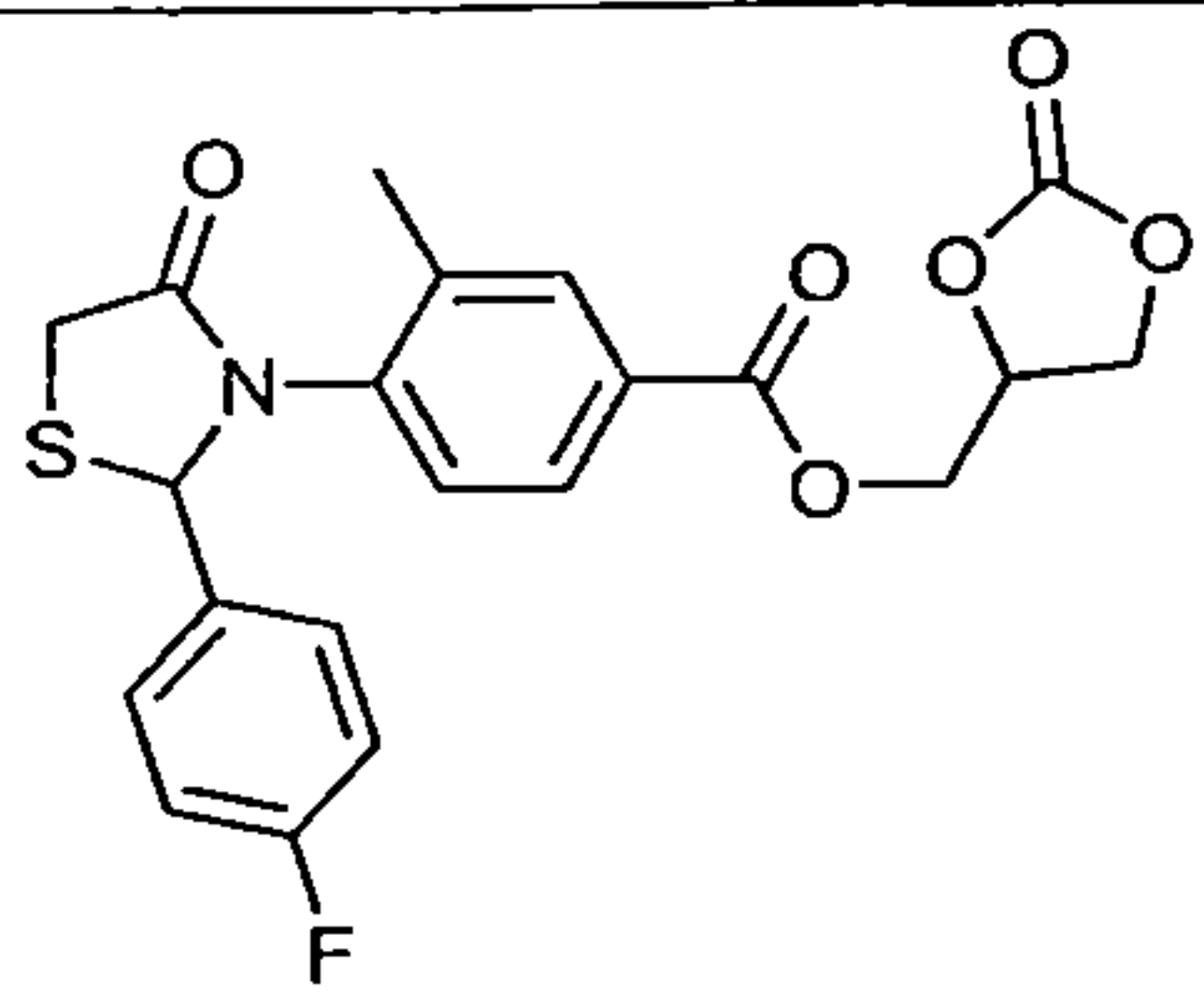
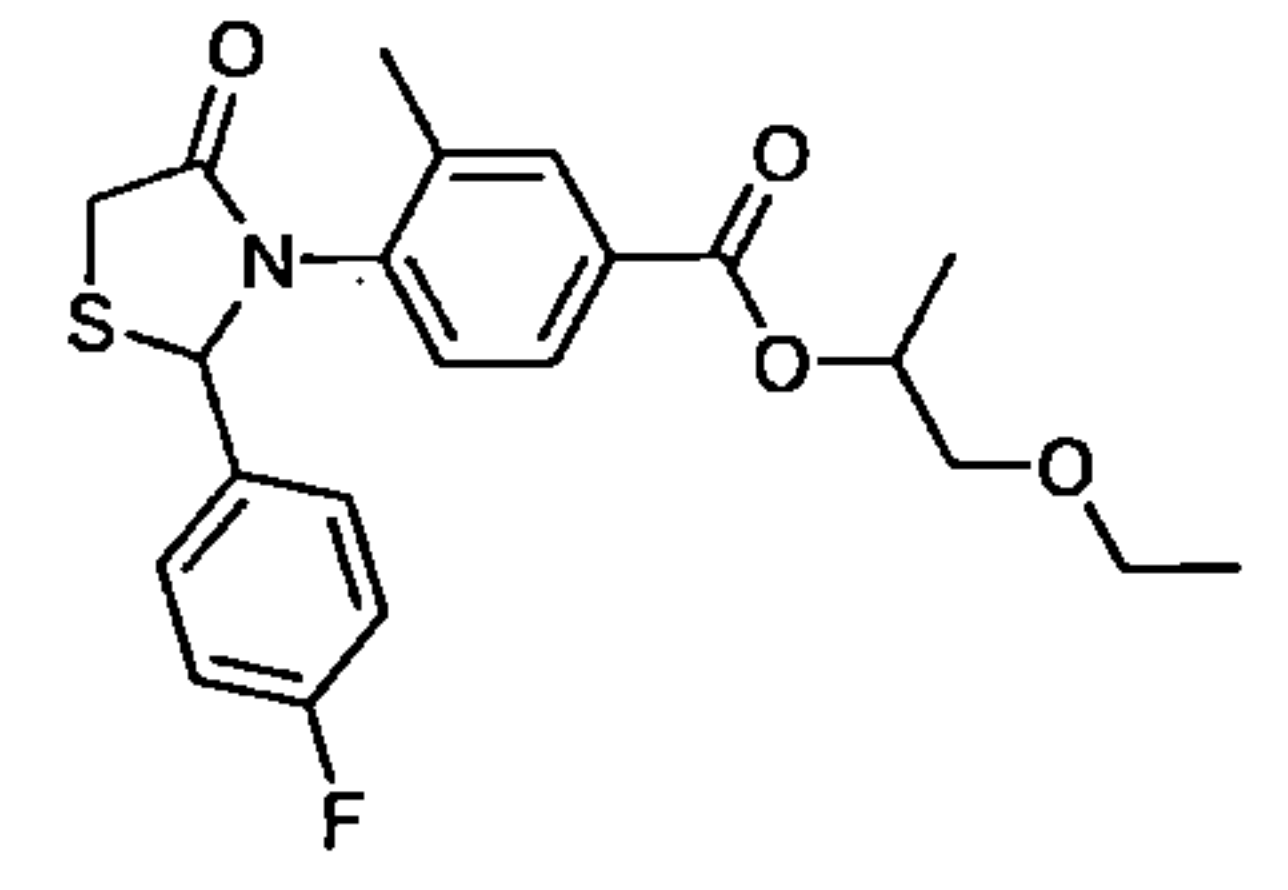
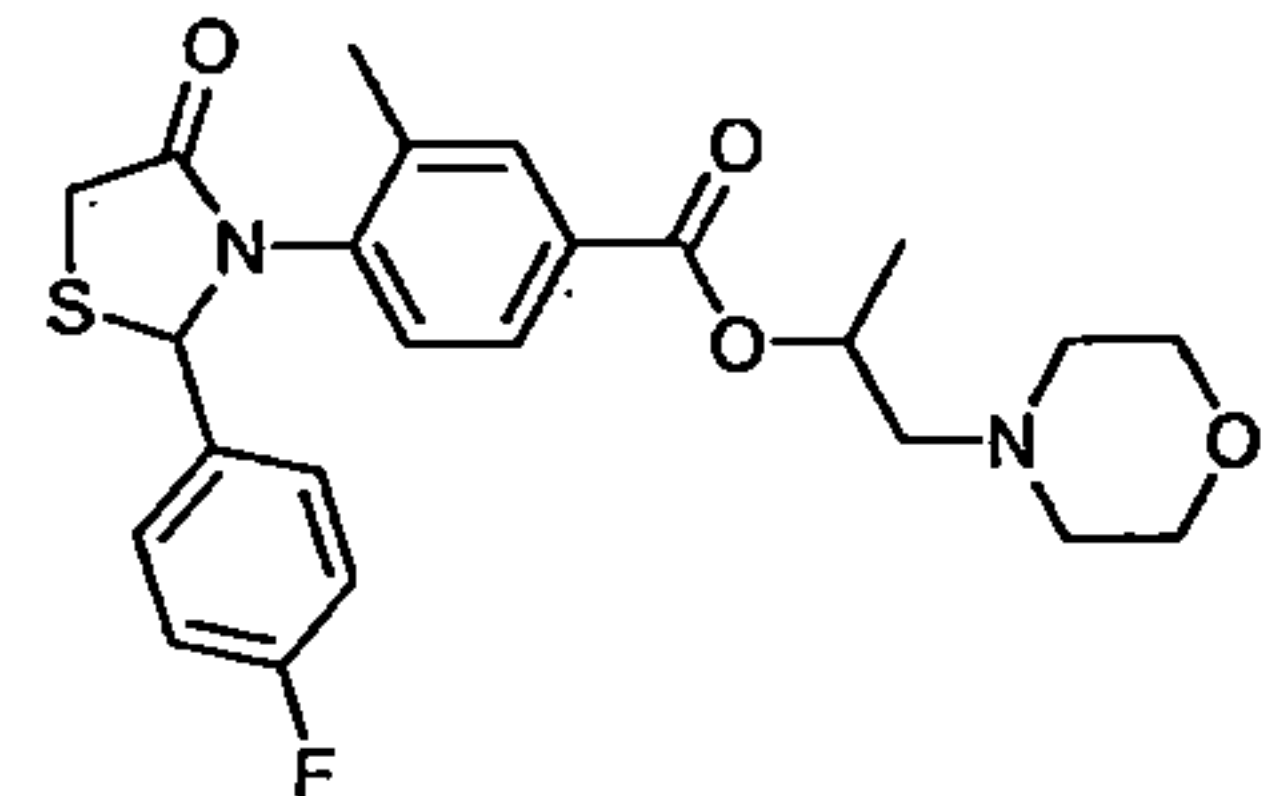
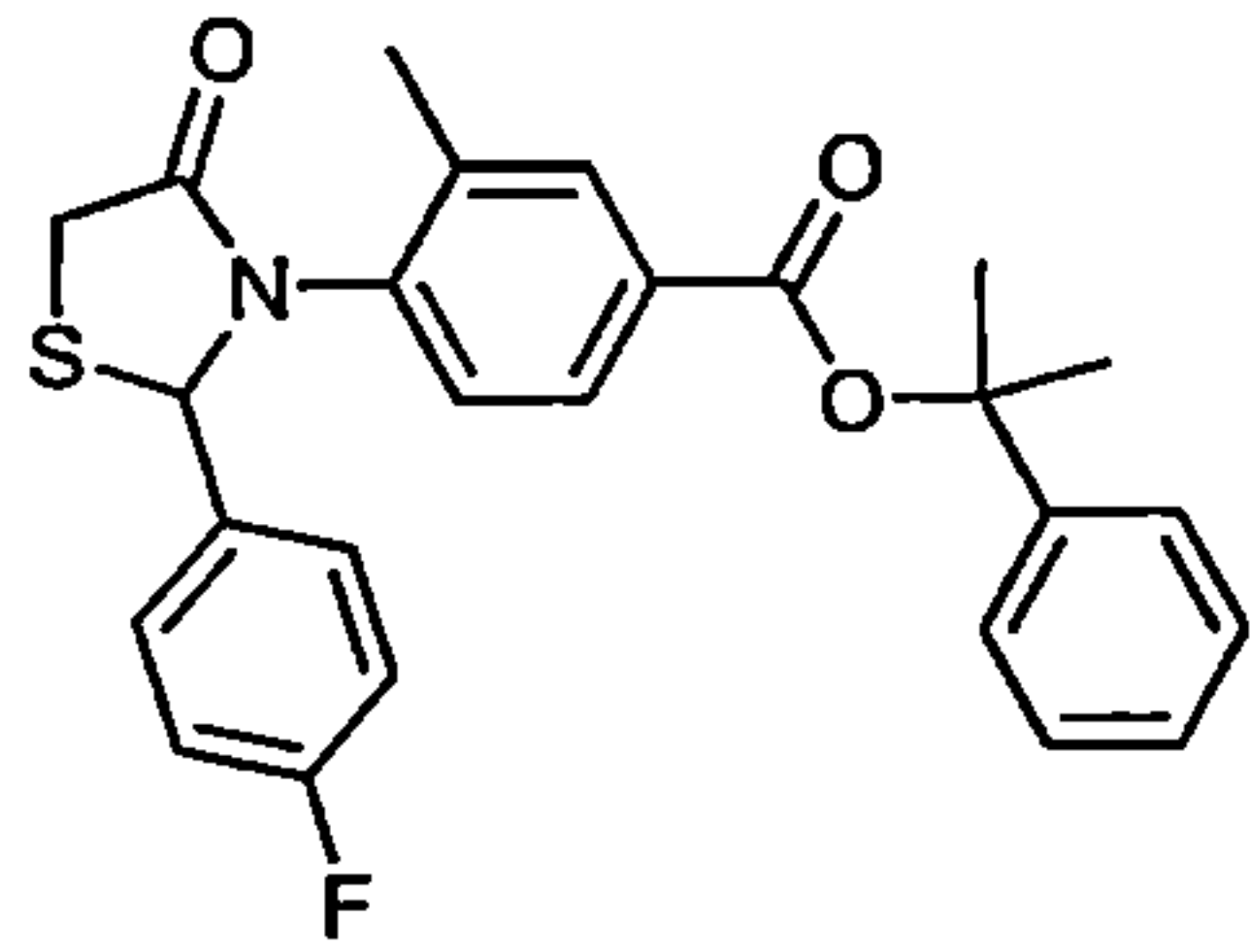
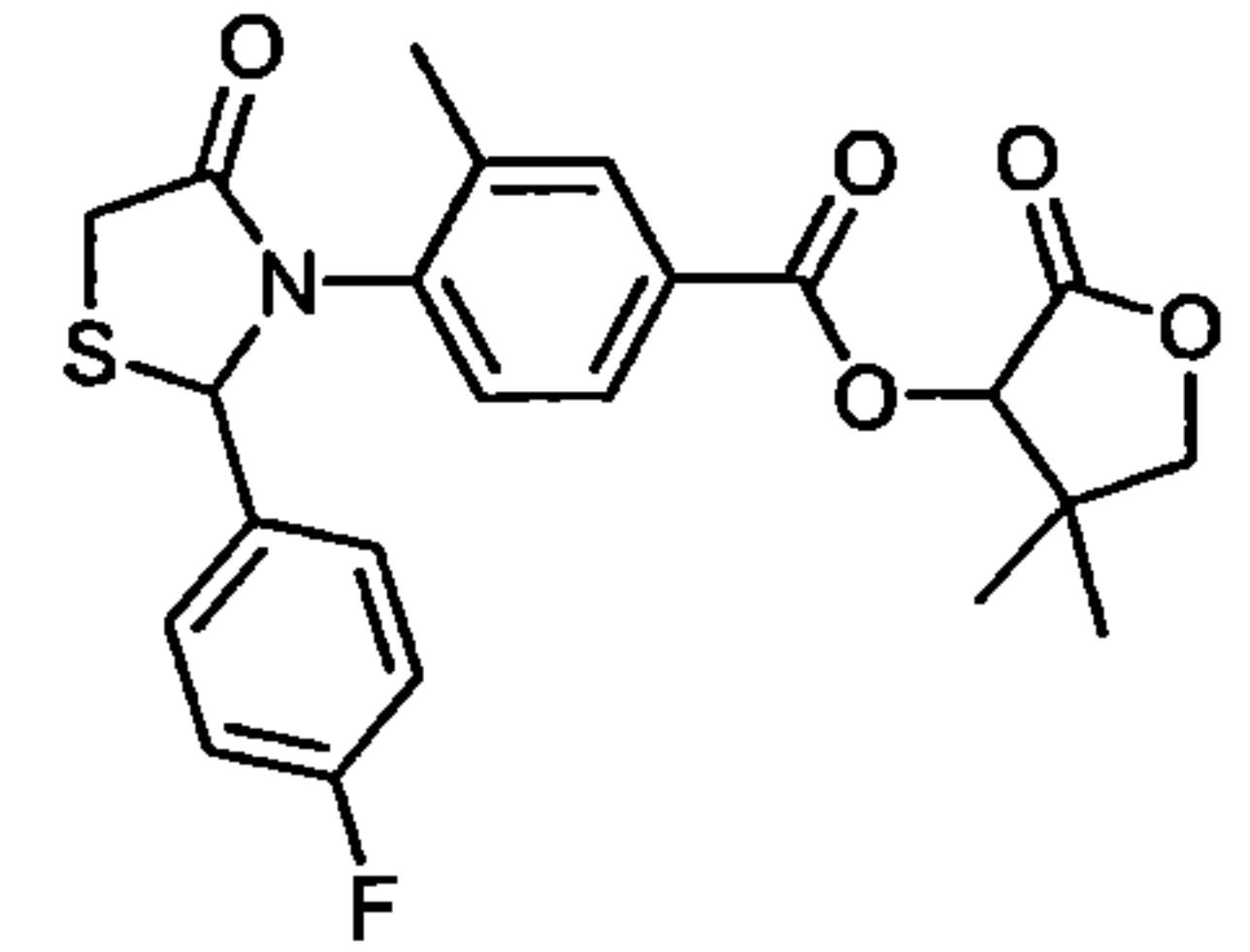
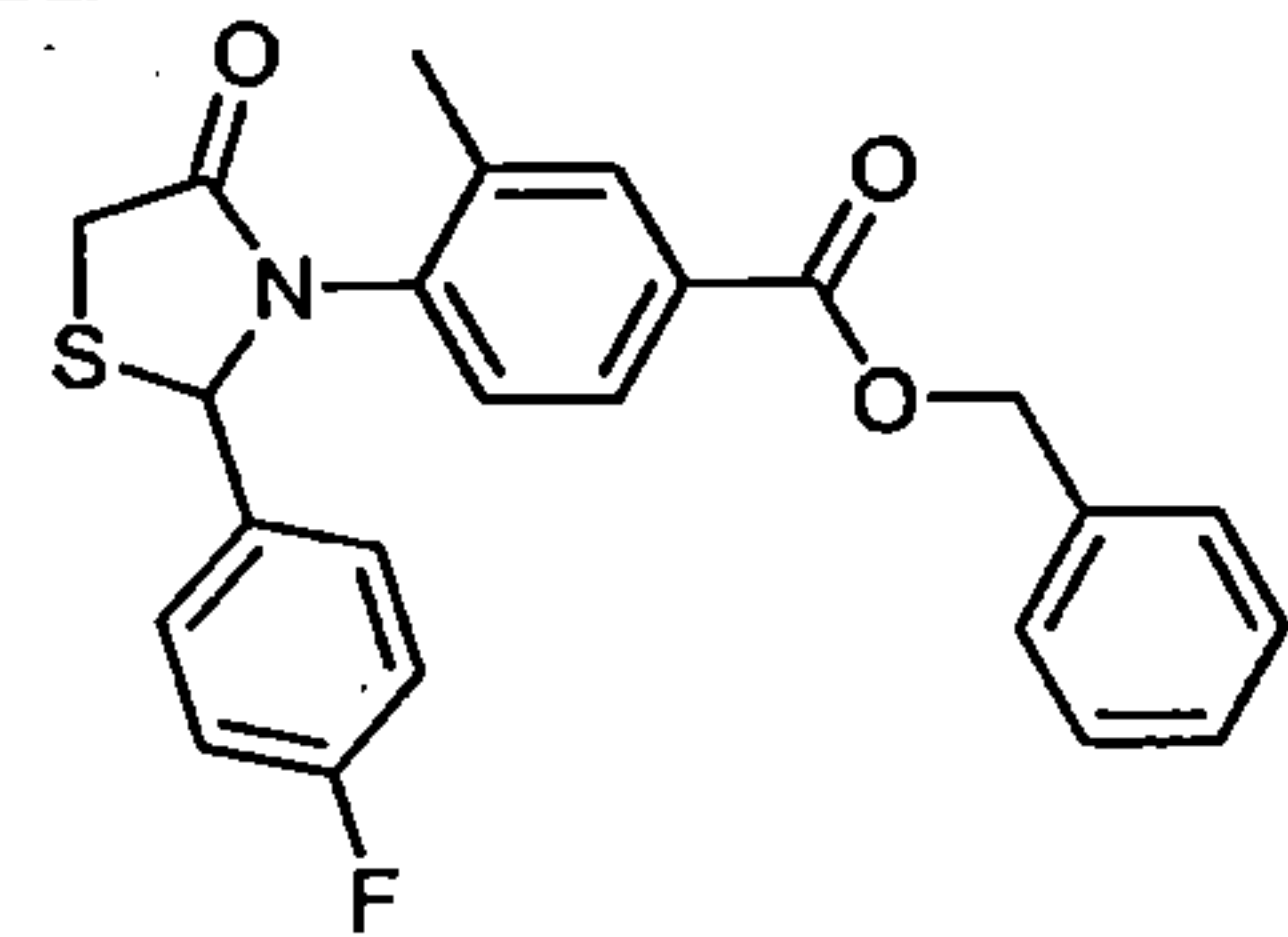
410		2-(4 氯苯基)-3-(1,5-二 甲基-3-側氧基-2-苯基 -2,3-二氫-1 <i>H</i> -吡唑-4- 基)噻唑烷-4-酮	—	—
411		3-(1,5-二甲基-3-側氧 基-2-苯基-2,3-二氫 -1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-2-(4-氟 苯基)噻唑烷-4-酮	20.0	8099
412		4-[2-(5-氟-2-吡啶)-4-側 氧基-1,3-噻唑烷-3- 基]-3-甲基苯甲酸甲酯	—	—
413		4-(2-環己基-4-側氧基 -1,3-噻唑烷-3-基)-3-甲 基苯甲酸甲酯	—	—
414		3-甲基-4-[4-側氧基 -2-(2-戊基)-1,3-噻唑烷 -3-基]苯甲酸甲酯	—	—
415		3-甲基-4-[2-(2-甲基丙 基)-4-側氧基-1,3-噻唑 烷-3-基]苯甲酸甲酯	—	—
416		4-[2-(3-呋喃基)-4-側氧 基-1,3-噻唑烷-3-基]-3- 甲基苯甲酸甲酯	11.7	6514
417		3-苄基-2-(4-氟苯 基)-1,3-噻唑烷-4-酮	—	—
418		4-{[2-(4-氟苯基)-4-側 氧基-1,3-噻唑烷-3-基] 甲基}苯甲酸	—	—

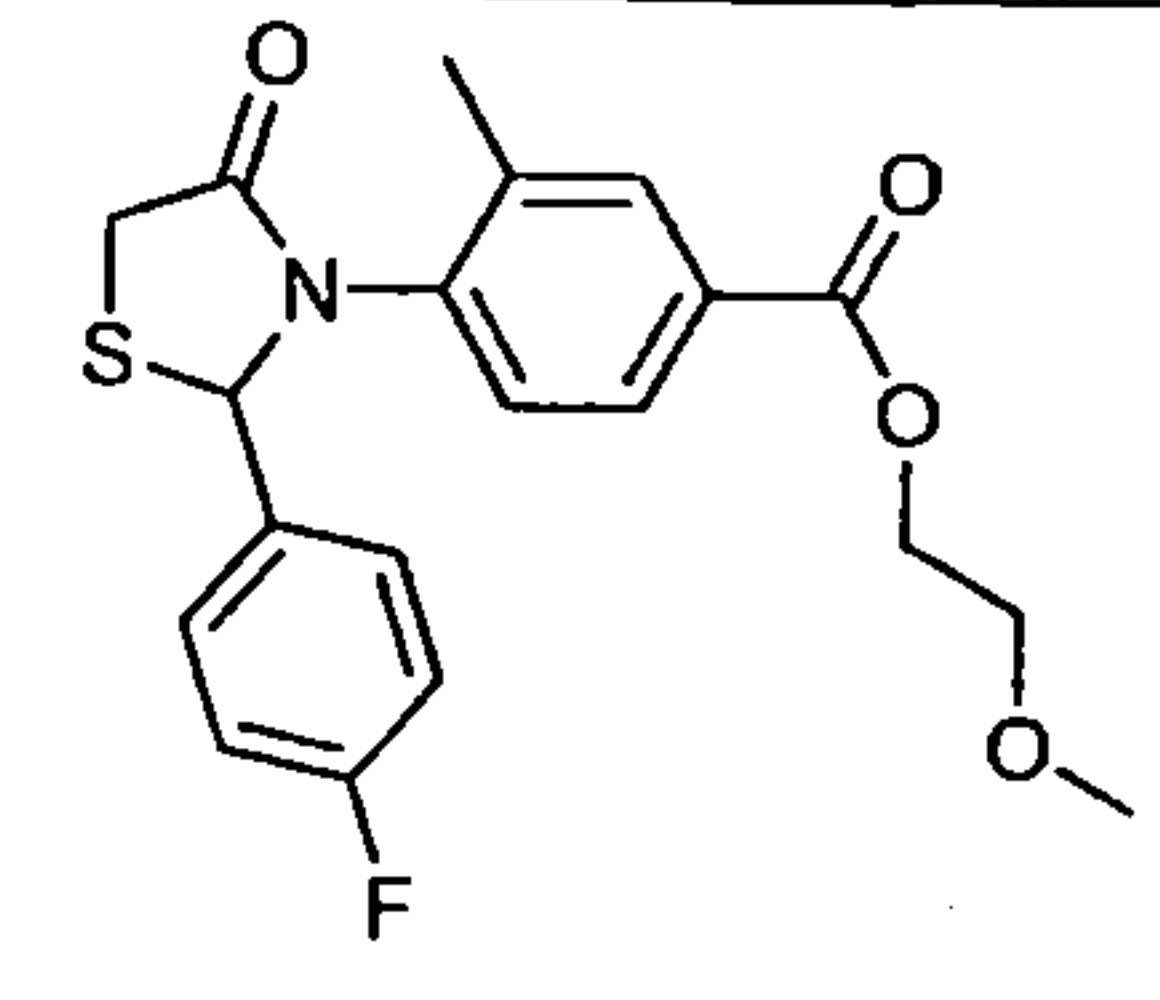
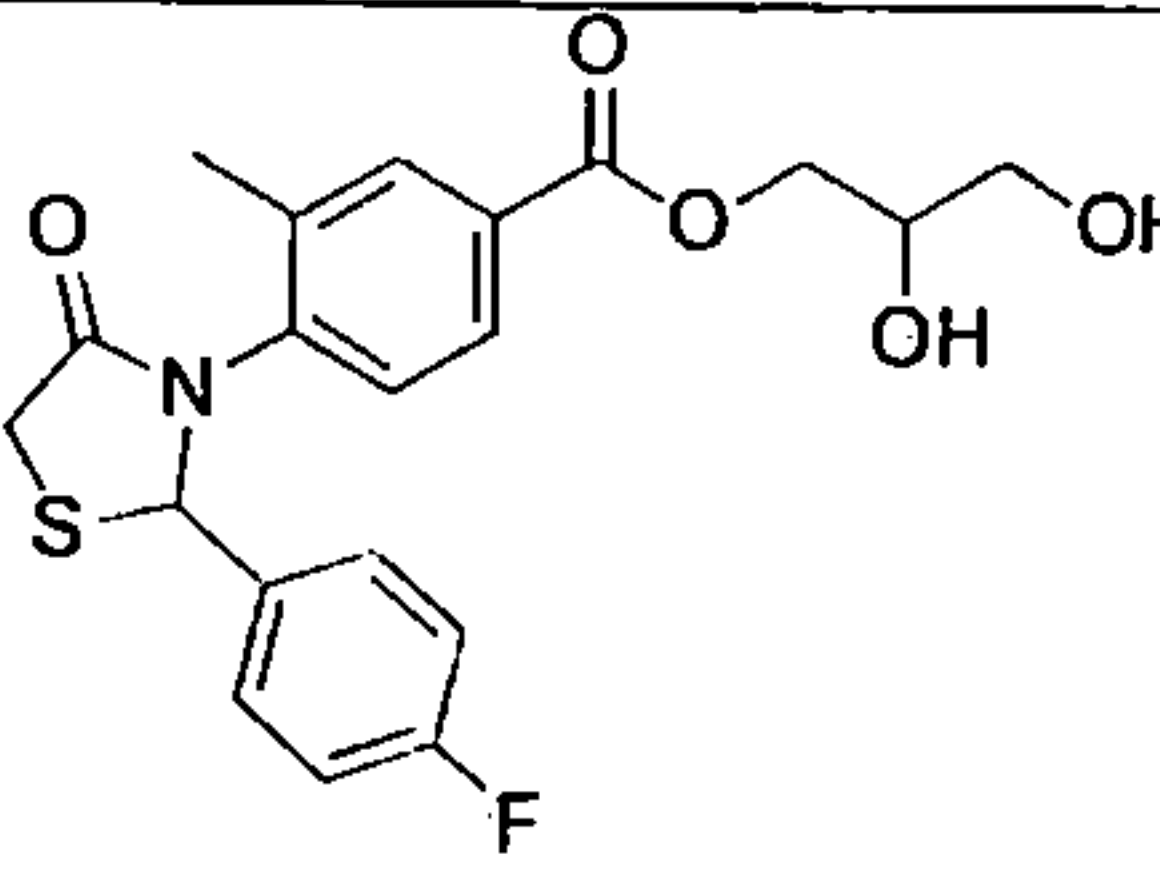
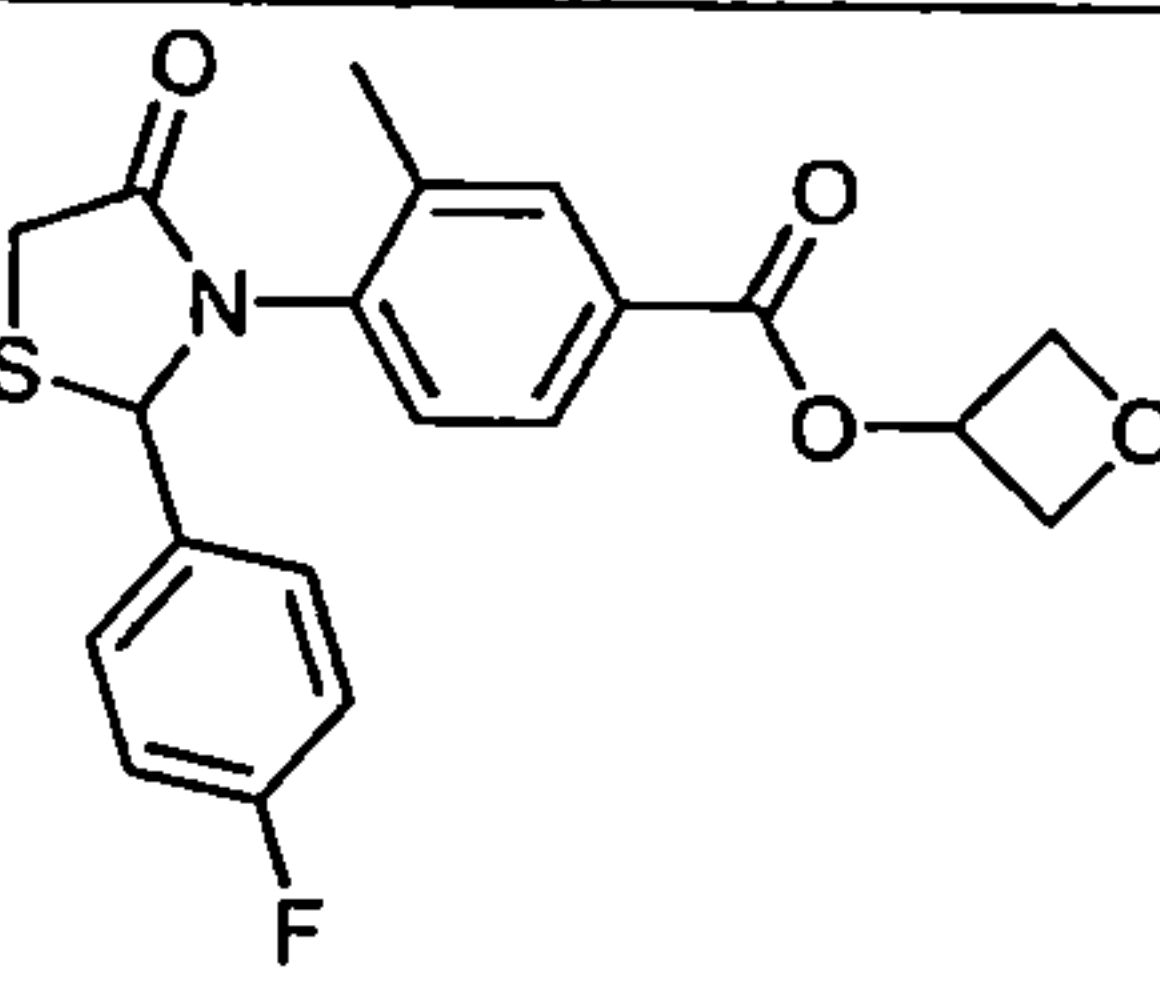
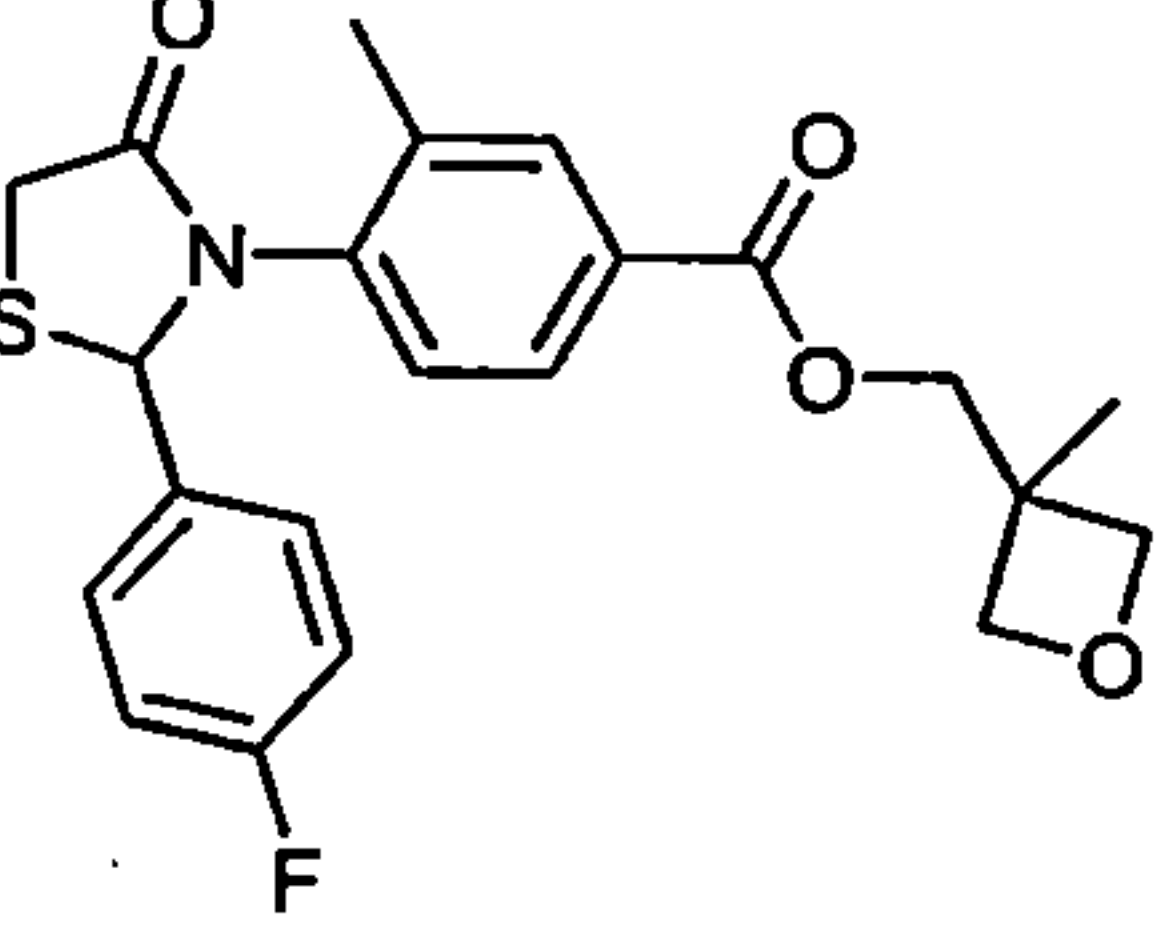
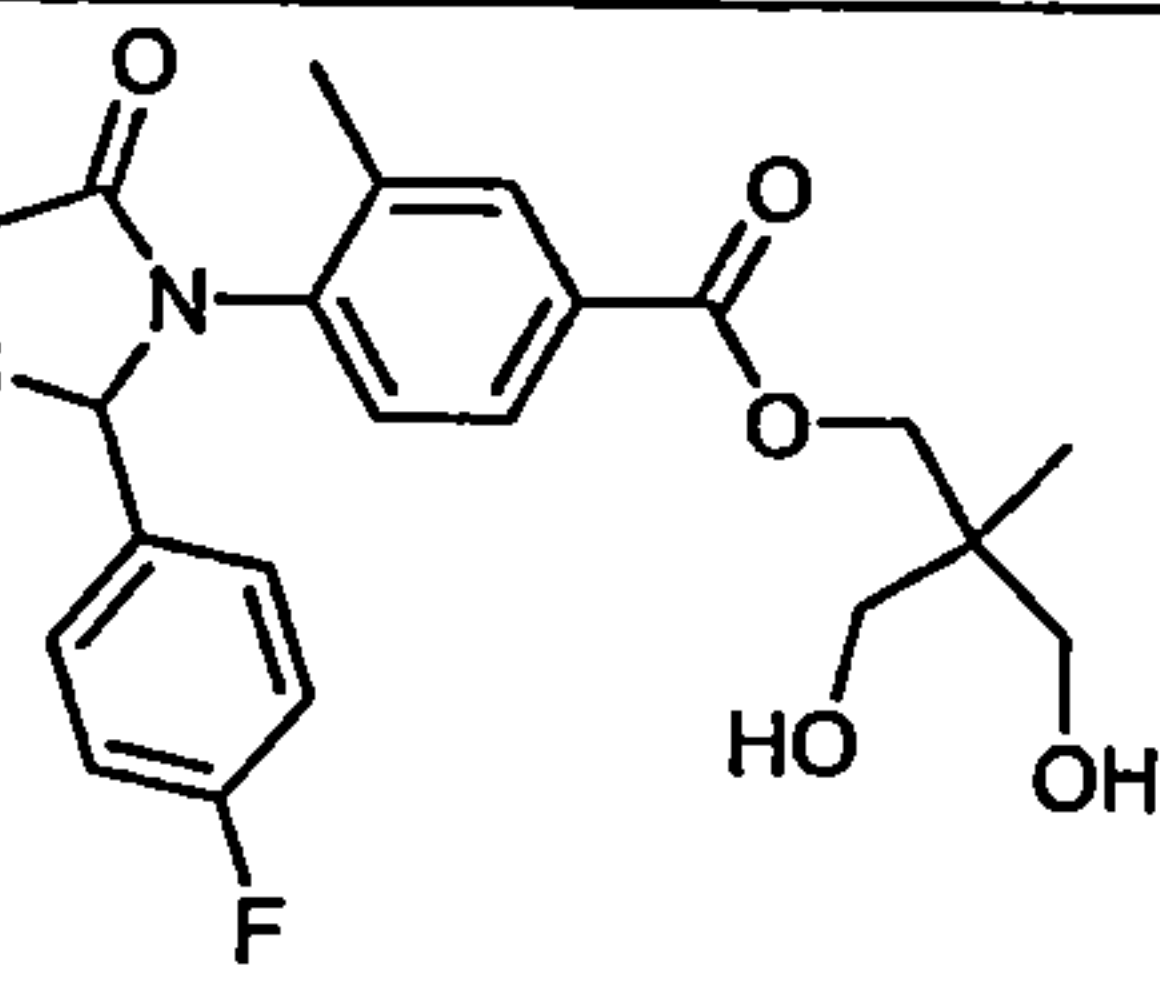
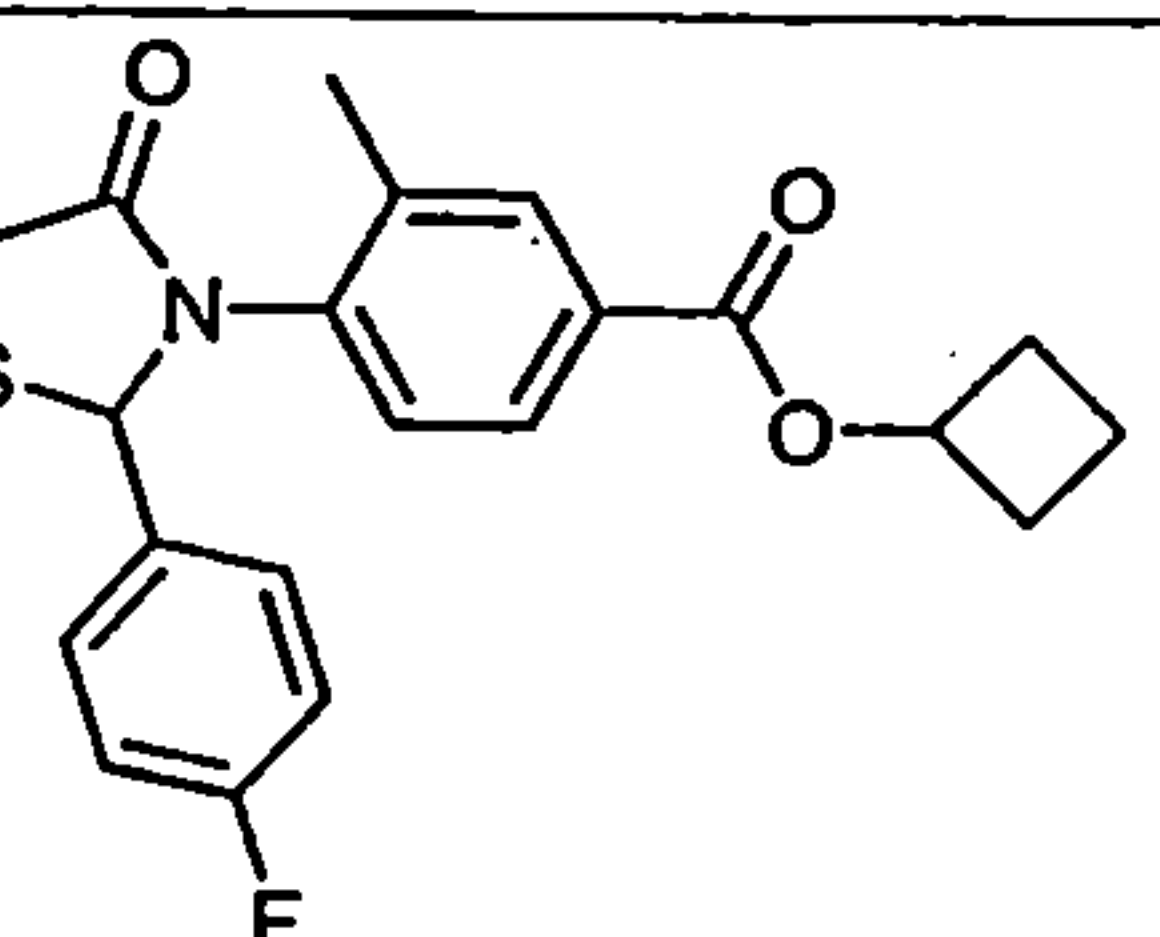
421		3-[(5-氟-2-甲基苯基)磺酰基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮	—	—
423		4-{[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]磺酰基}苯甲酸甲酯	—	—
424		2-(4-氟苯基)-3-[(2-甲基苯基)磺酰基]-1,3-噻唑烷-4-酮	—	—
425		4-{[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]胺}-3-甲基苯甲酸甲酯	—	—
427		3-[(5-氟-2-甲基苯基)胺]-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮	—	—
429		(2Z)-3-(5-氟-2-甲基苯基)-2-[(4-氟苯基)亞胺基]-1,3-噻唑烷-4-酮	—	—
431		4-{(2Z)-2-[(4-氟苯基)亞胺基]-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基}-3-甲基苯甲酸甲酯	—	—
433		(2Z)-2-[(4-氟苯基)亞胺基]-3-(4-甲氧基苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮	—	—
435		(2Z)-3-(3-氯苯基)-2-[(4-氟苯基)亞胺基]-1,3-噻唑烷-4-酮	—	—

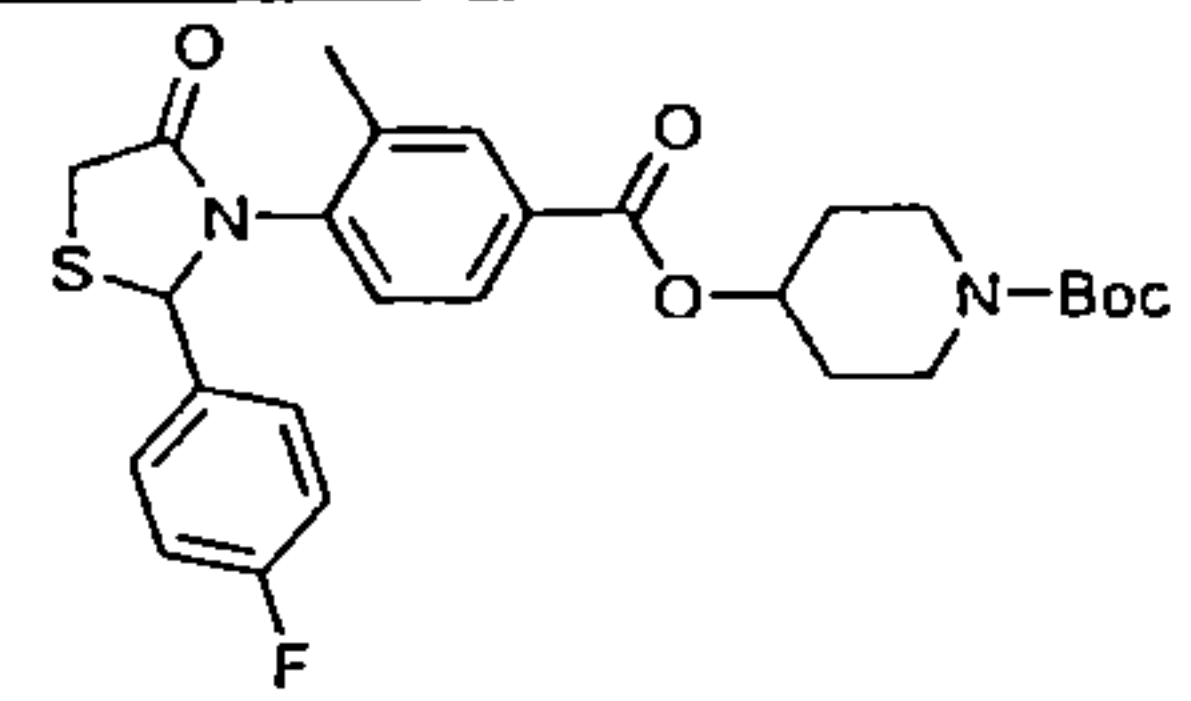
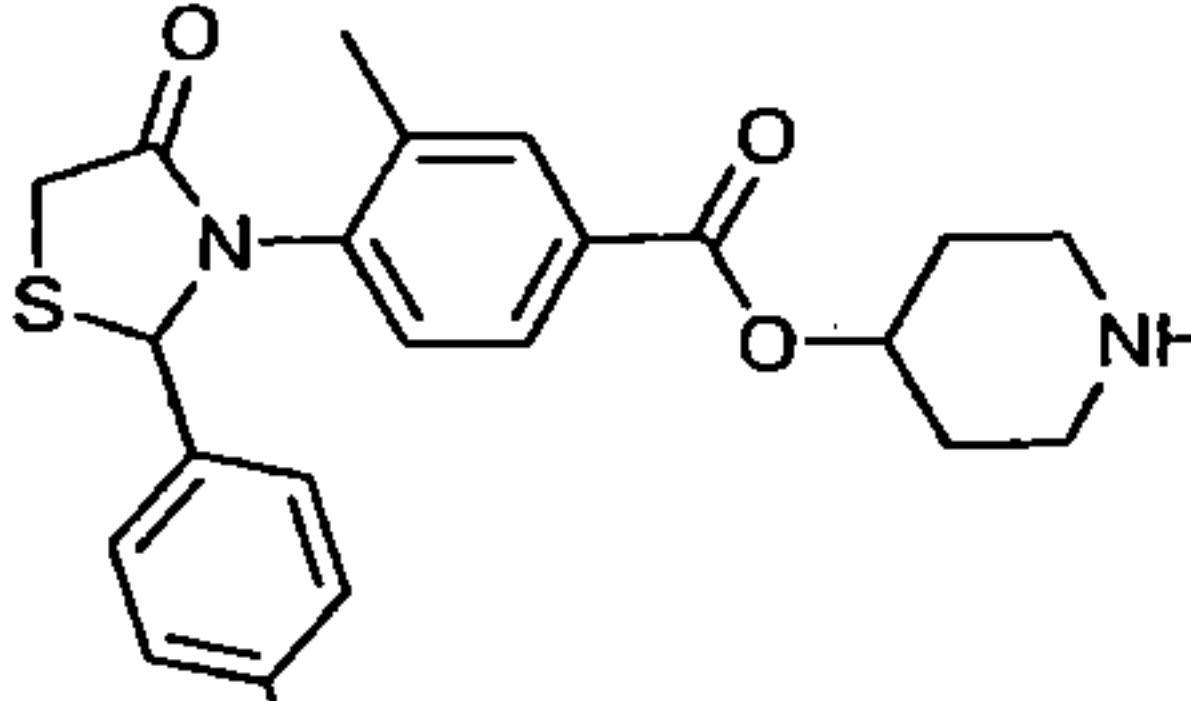
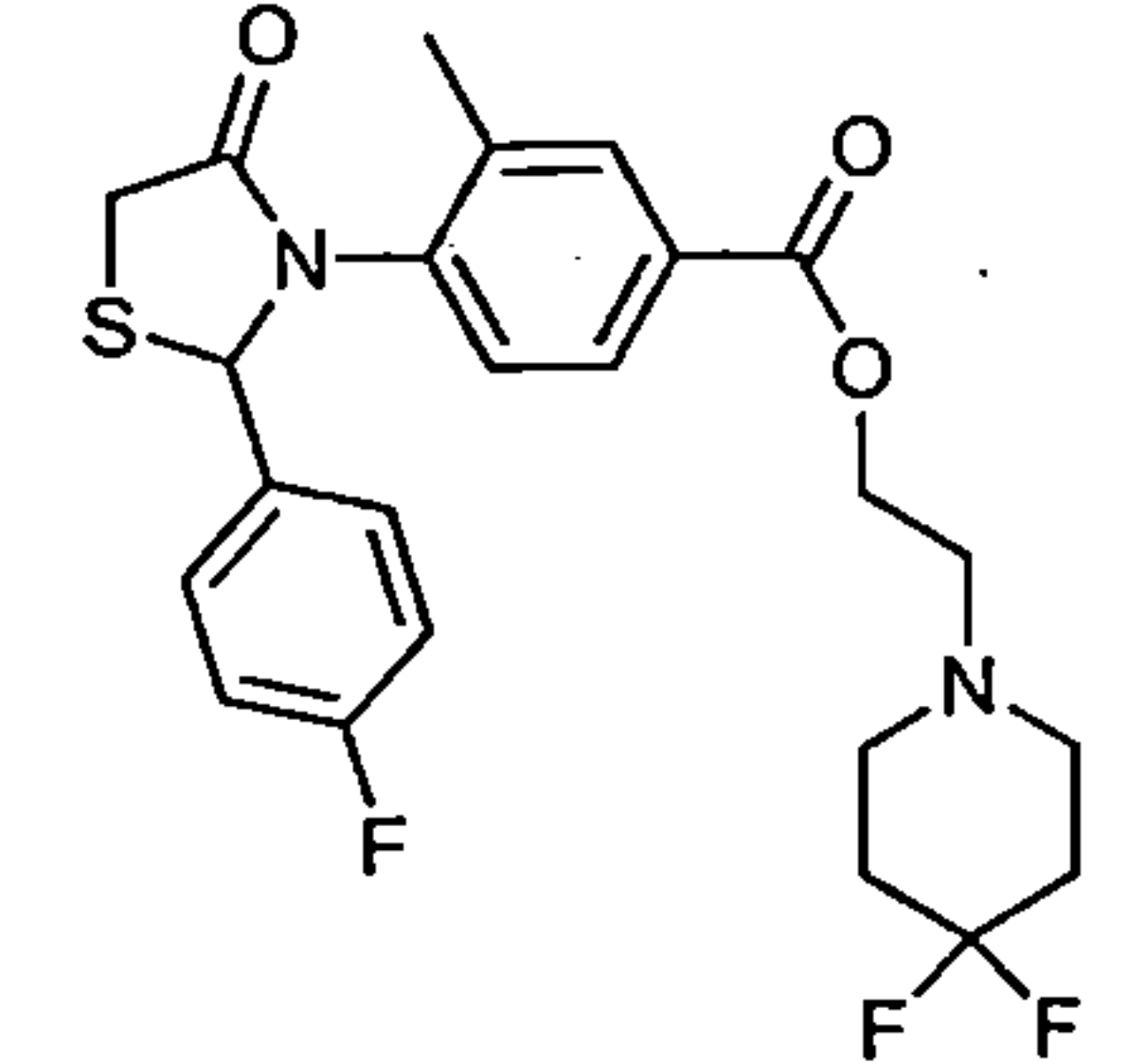
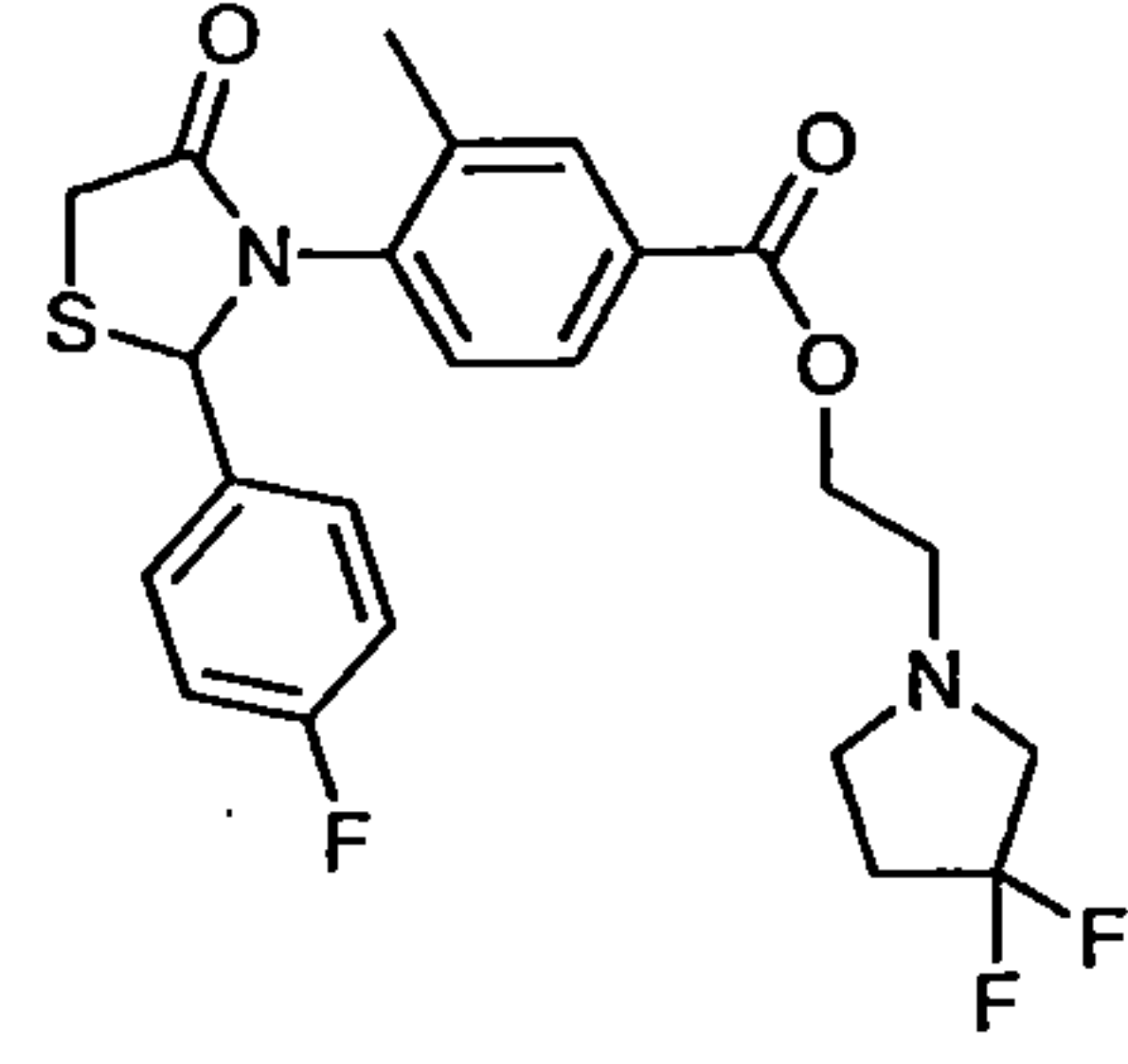
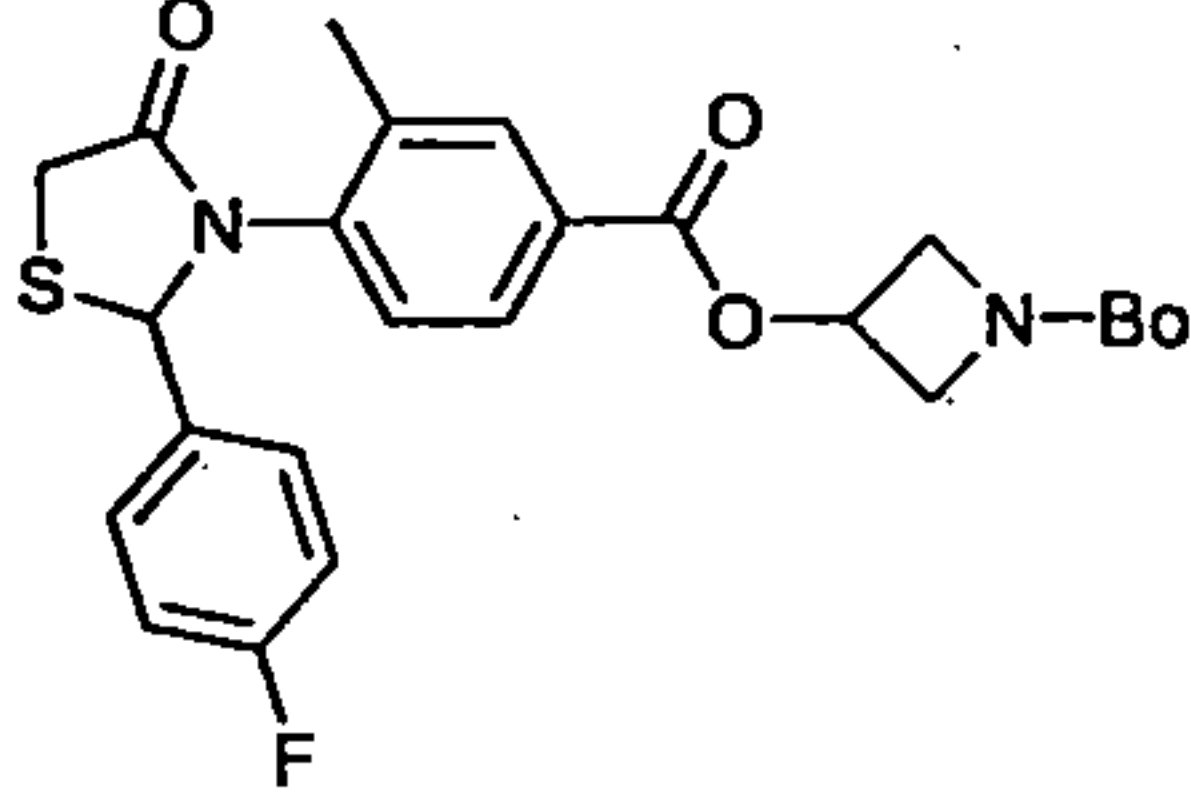
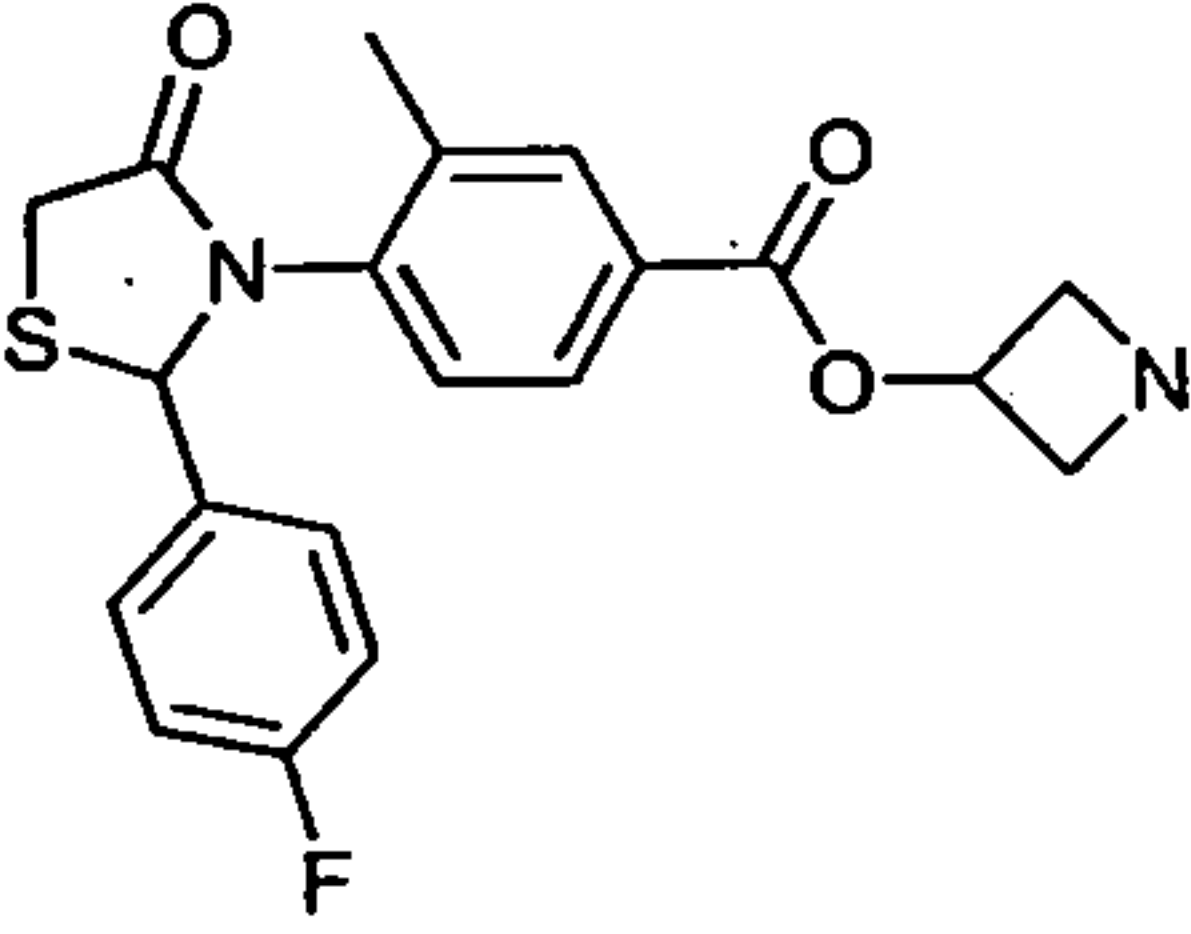
437		4-[5-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基]-3-甲基苯甲酸	—	—
442		4-[3-(4-氟苯基)-4 <i>H</i> -1,2,4-三唑-4-基]-3-甲基苯甲酸	—	—
446		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(2-羥基乙氧基)乙酯	—	—
449		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2[2-(甲基胺)乙氧基]乙酯	—	—
453		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[2-(吡啶-2-基甲氧基)乙氧基]乙酯	—	—
456		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[2-(吡啶-3-基甲氧基)乙氧基]乙酯	—	—
458		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[2-(吡啶-4-基甲氧基)乙氧基]乙酯	—	—
460		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[2-(2-(甲氧基乙氧基)乙氧基)乙酯	—	—

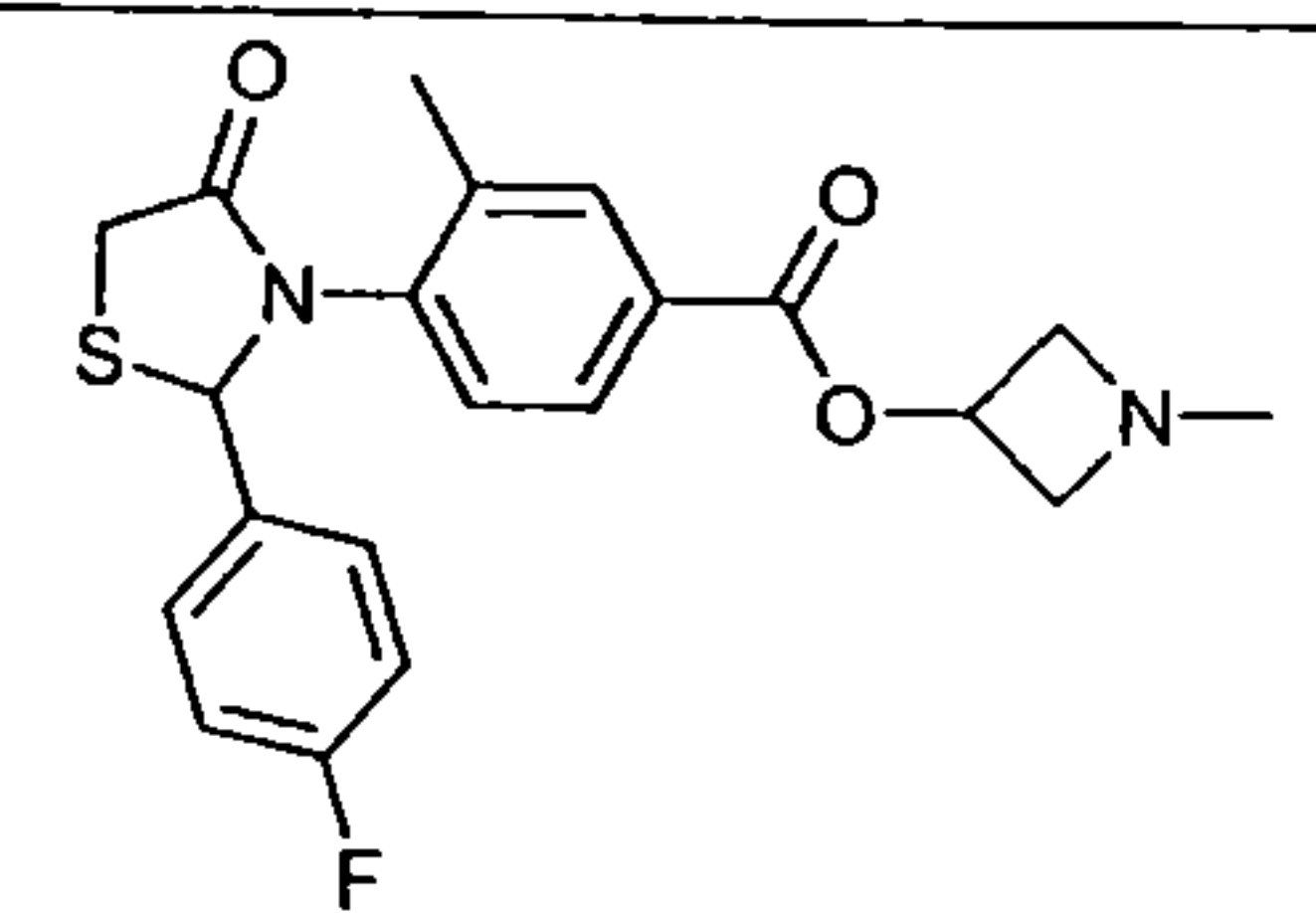
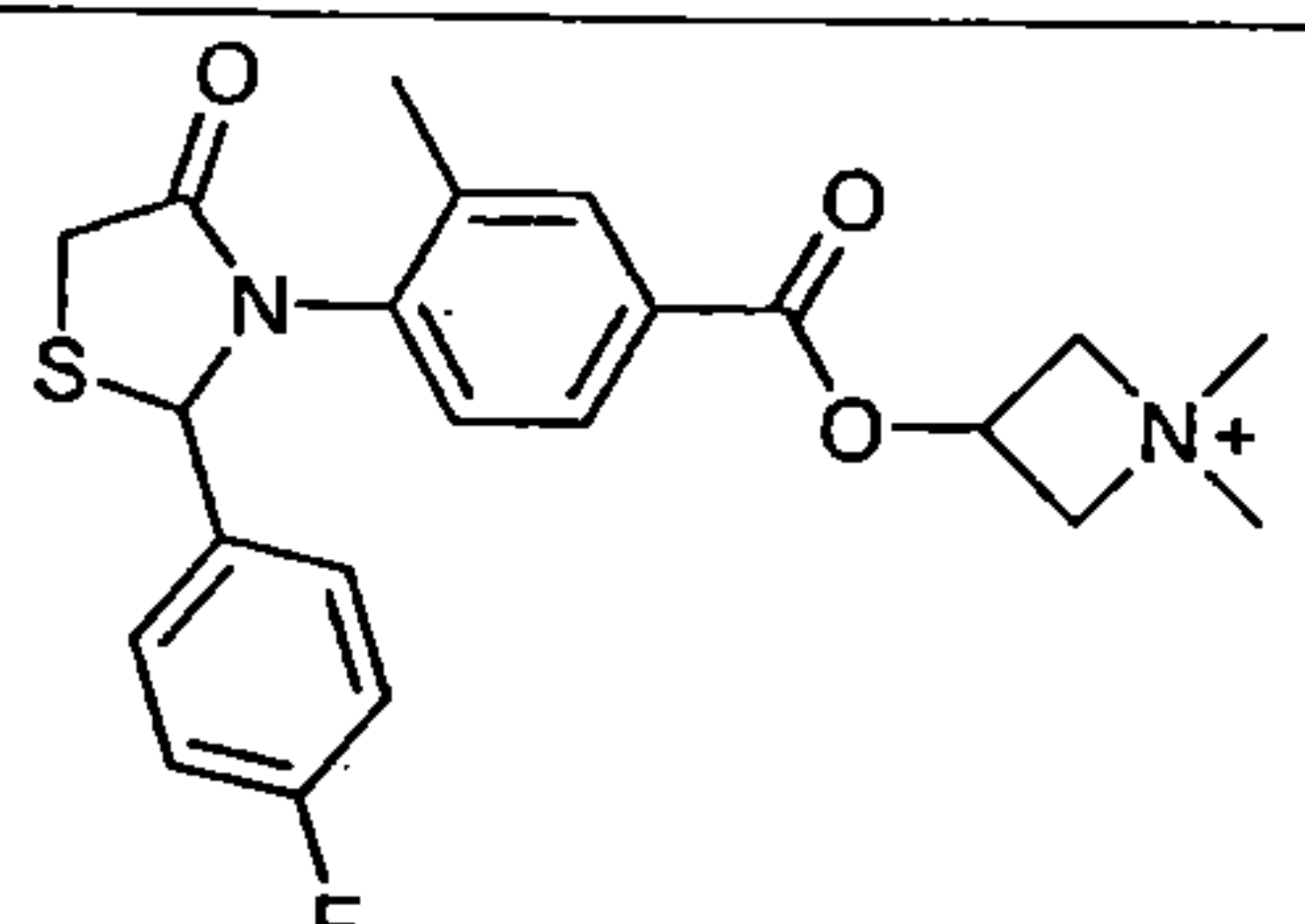
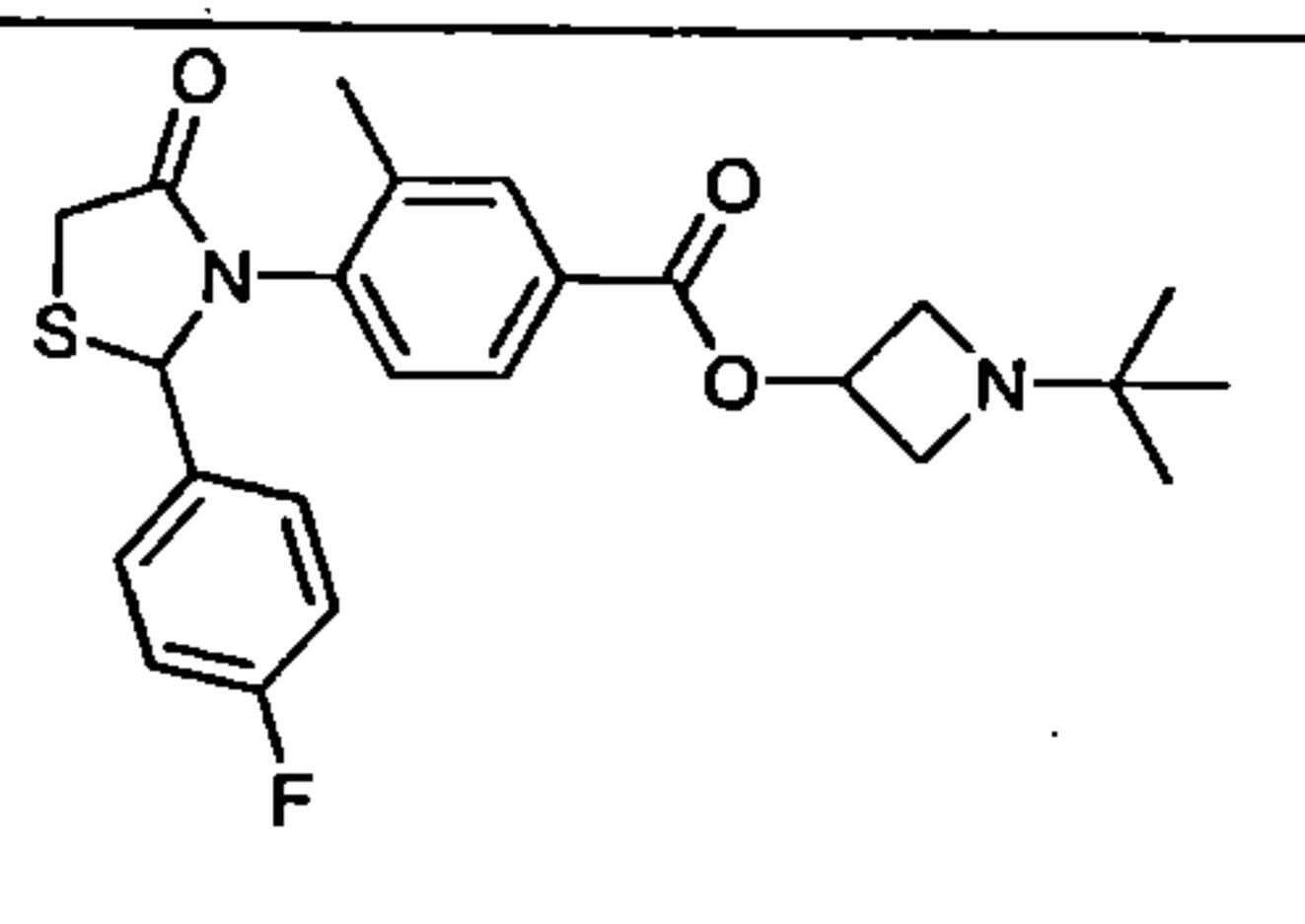
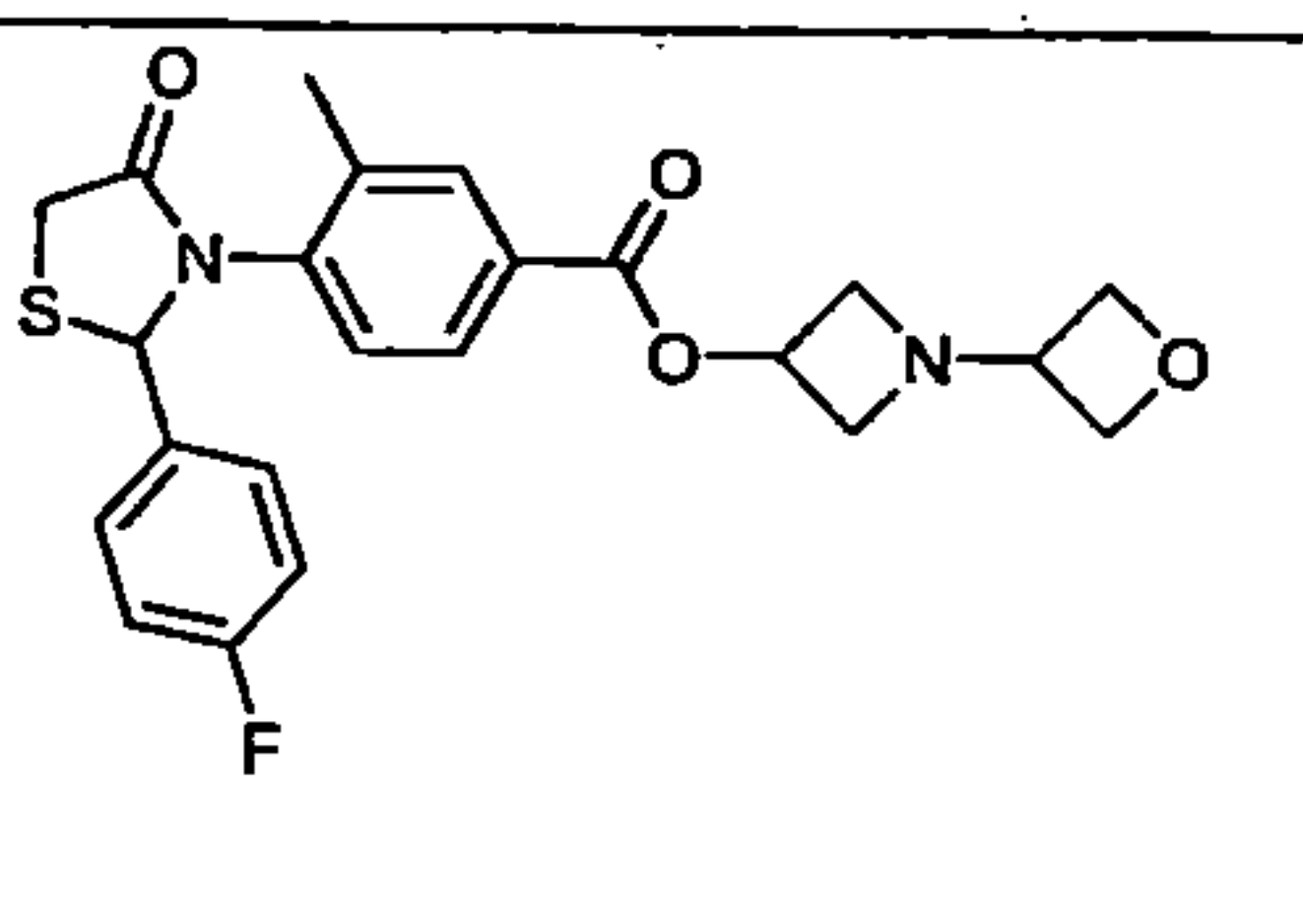
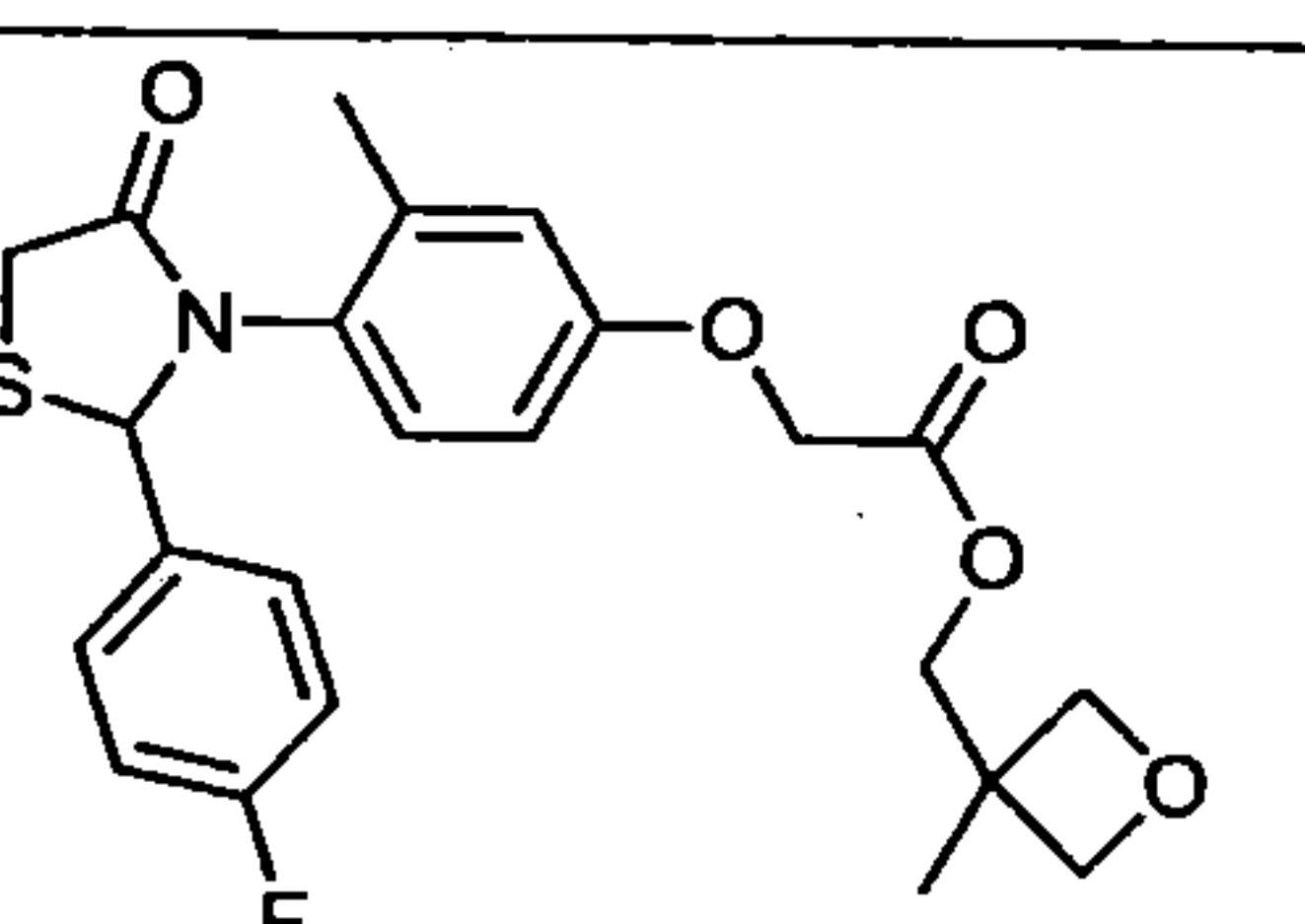
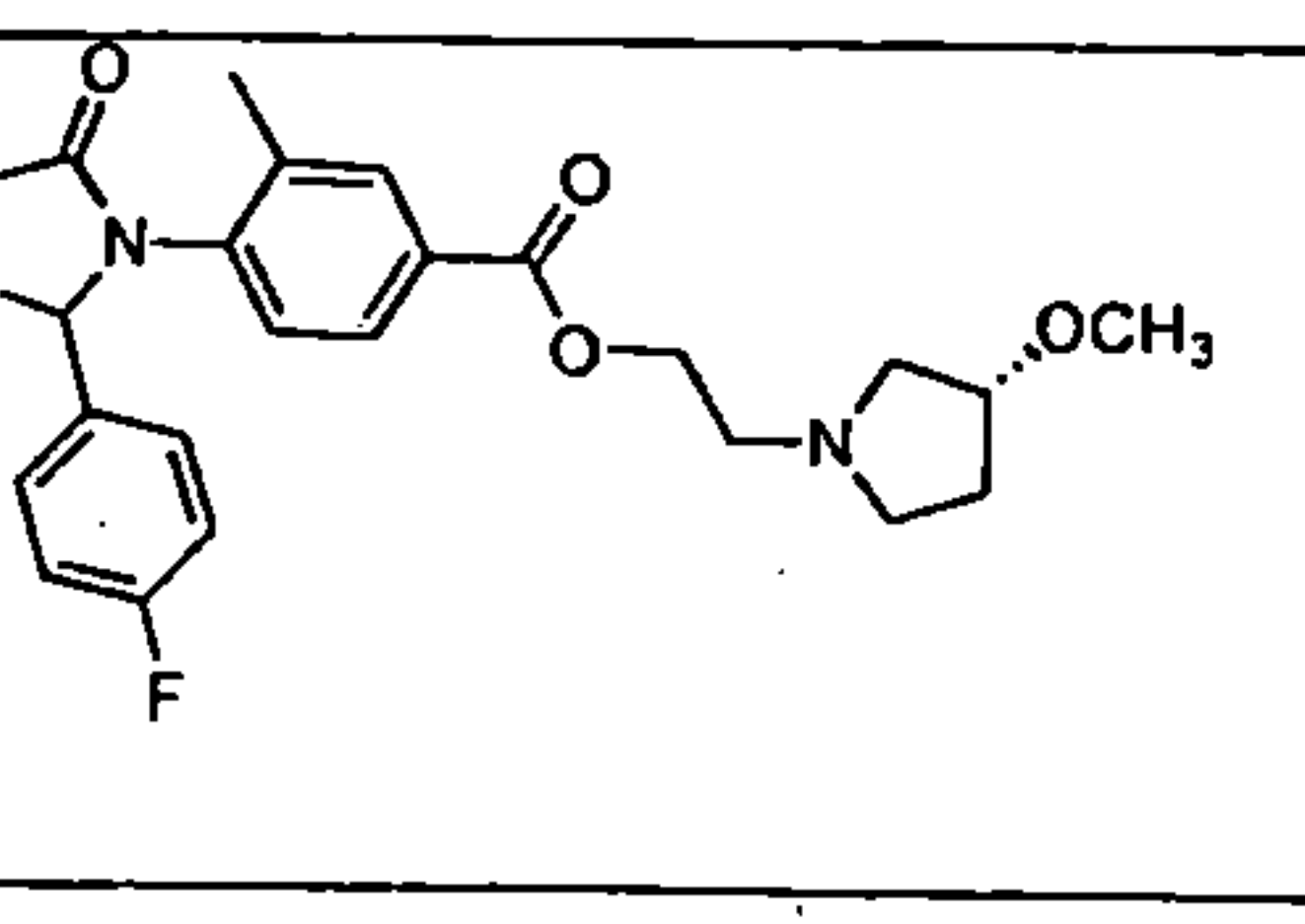
461		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]乙酯	—	—
463		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-5-(吗啉-4-基)戊酯	—	—
465		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[2-(乙酤氧基)乙氧基]乙酯	—	—
467		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[2-(吡咯啉-2-基甲氧基)乙氧基]乙酯	—	—
471		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[(2-甲氧基乙基)(甲基)胺]乙酯	—	—
474		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸辛酯	—	—

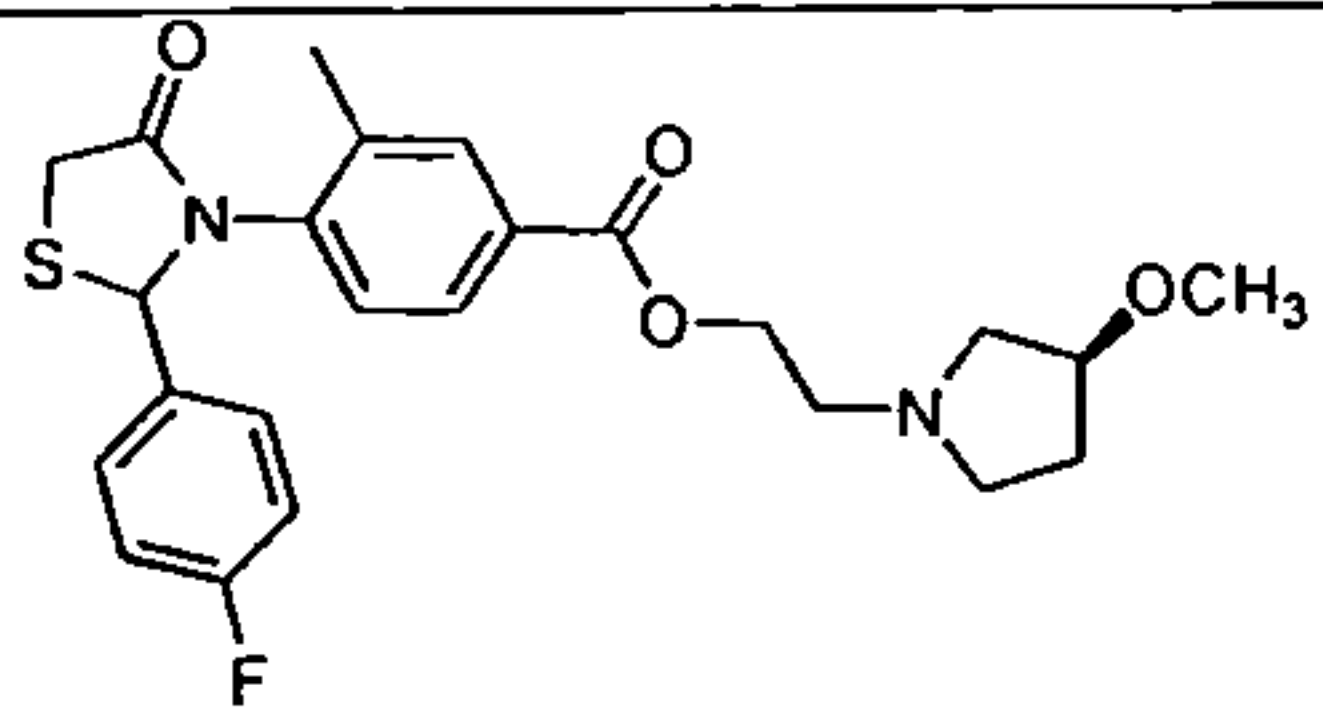
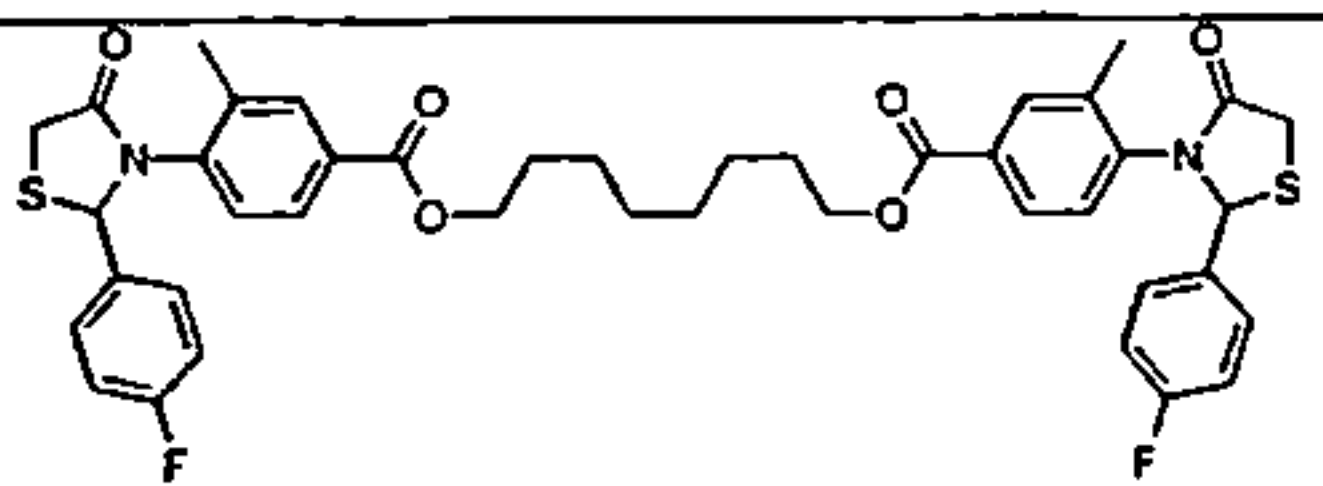
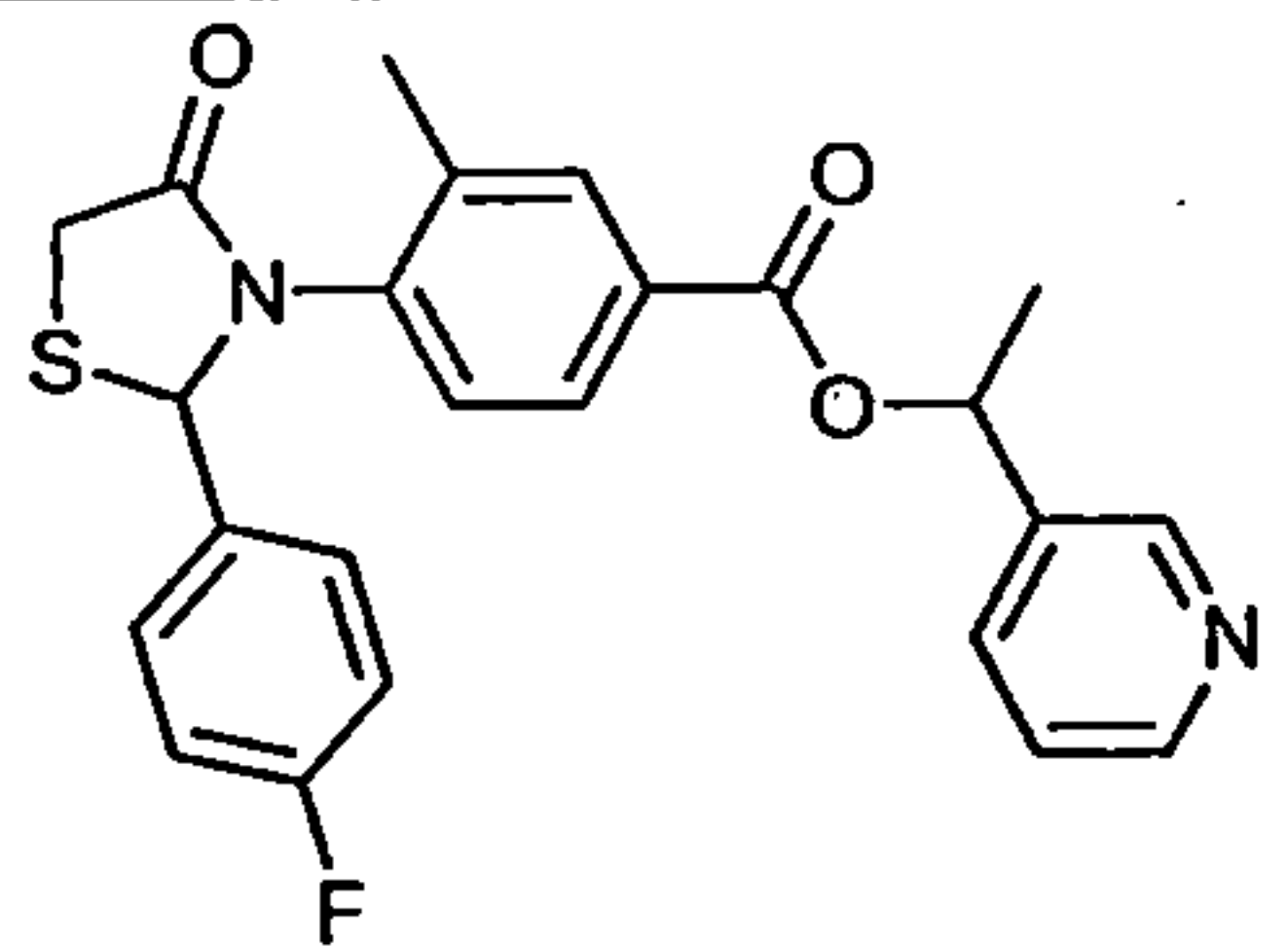
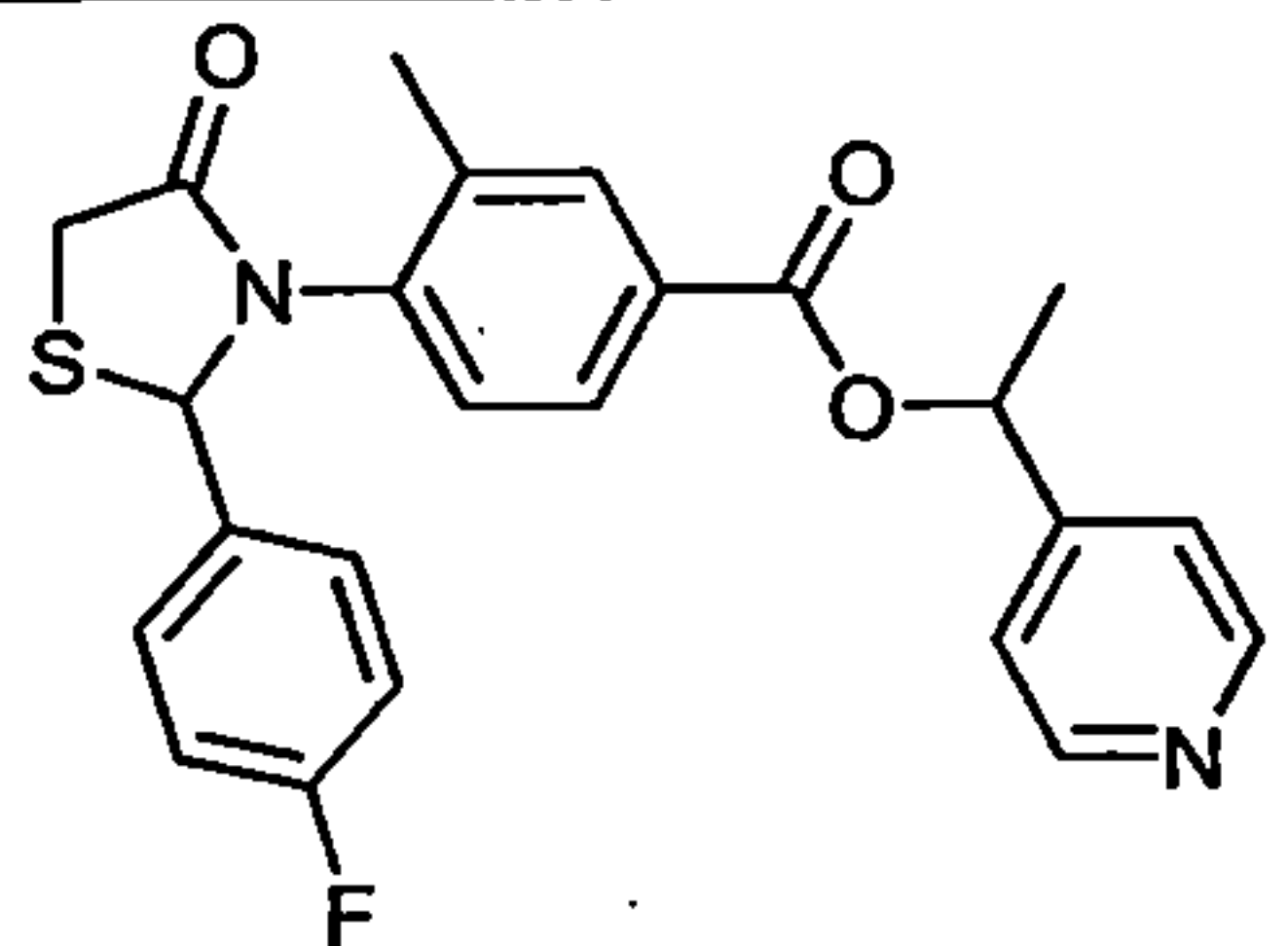
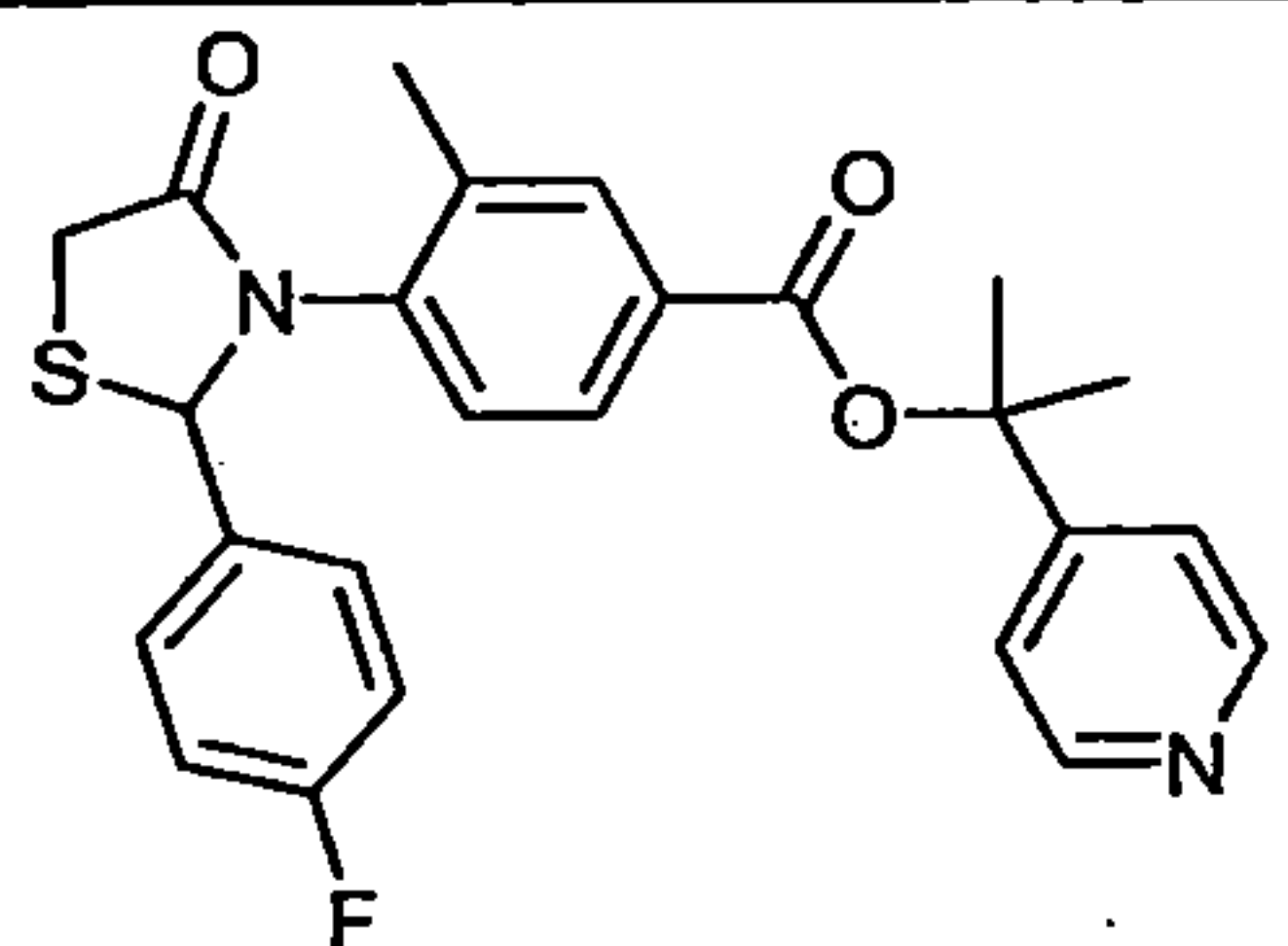
475		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-乙氧基-2-侧氧基乙酯	—	—
476		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-(2-甲基环丙基)甲酯	—	—
477		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-3,3-二乙氧基丙酯	—	—
478		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-(1-甲基哌啶-4-基)甲酯	—	—
479		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-四氢-2H-哌喃-4-基酯	—	—
480		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-3-甲氧基丁酯	—	—

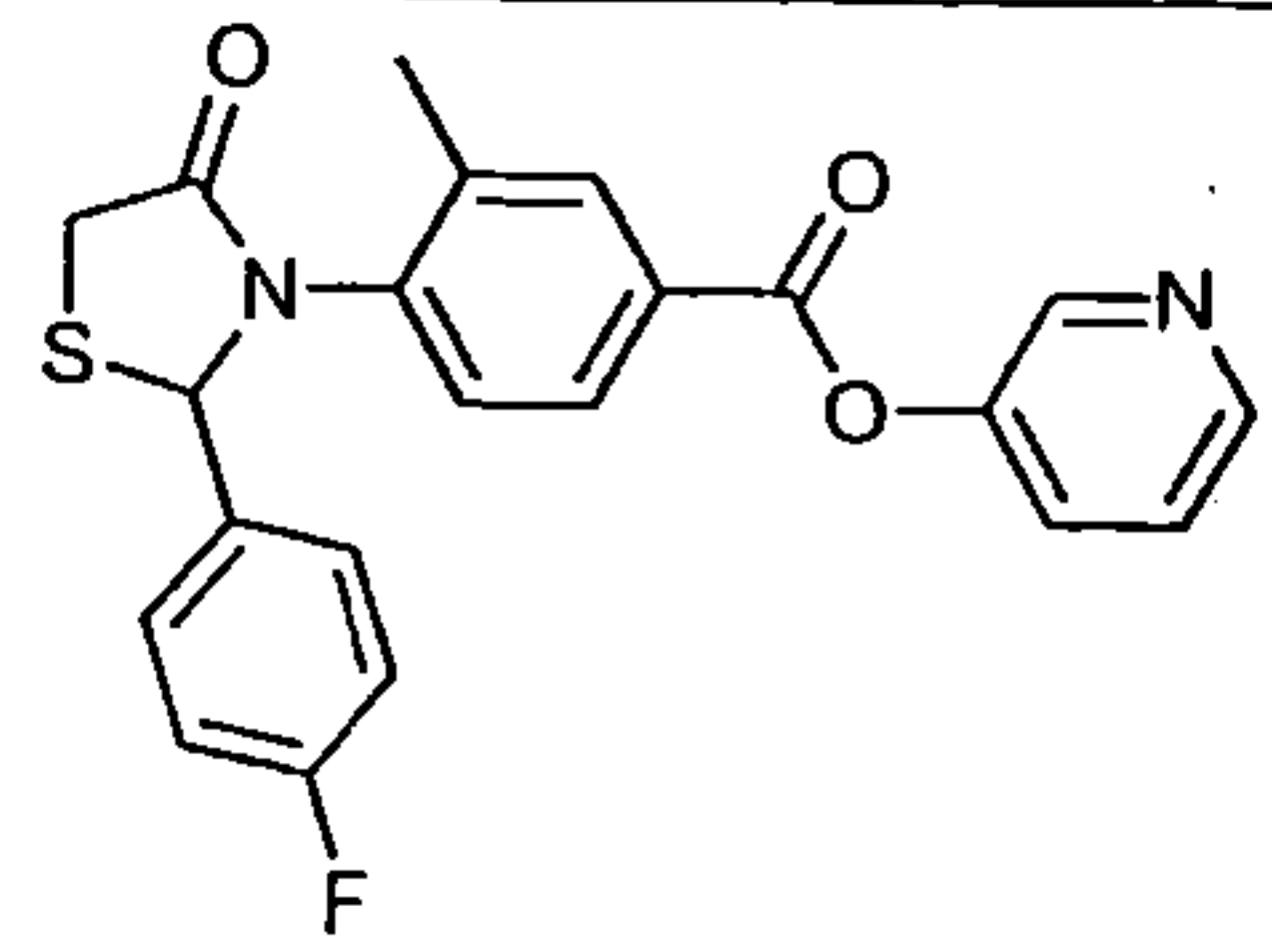
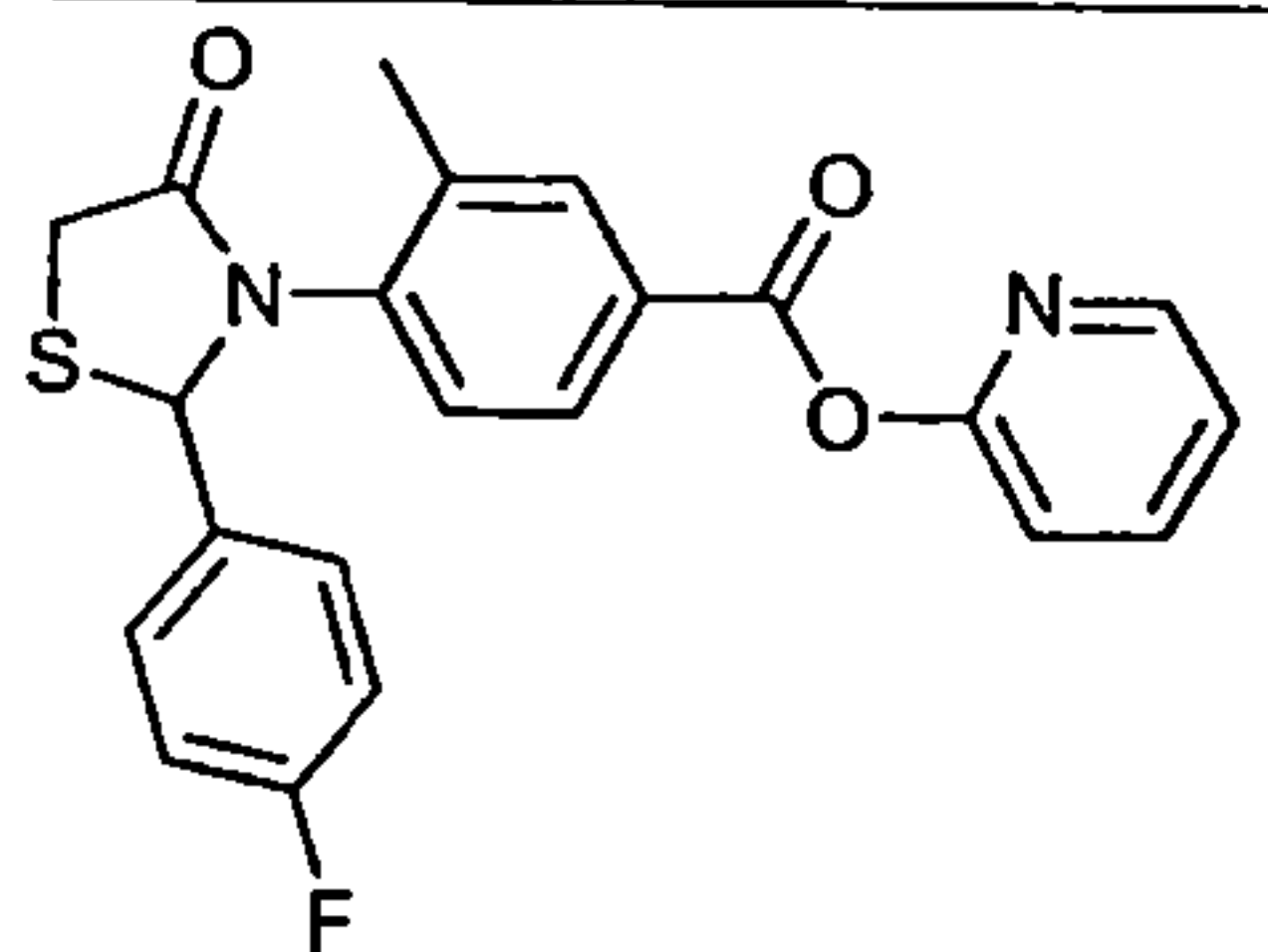
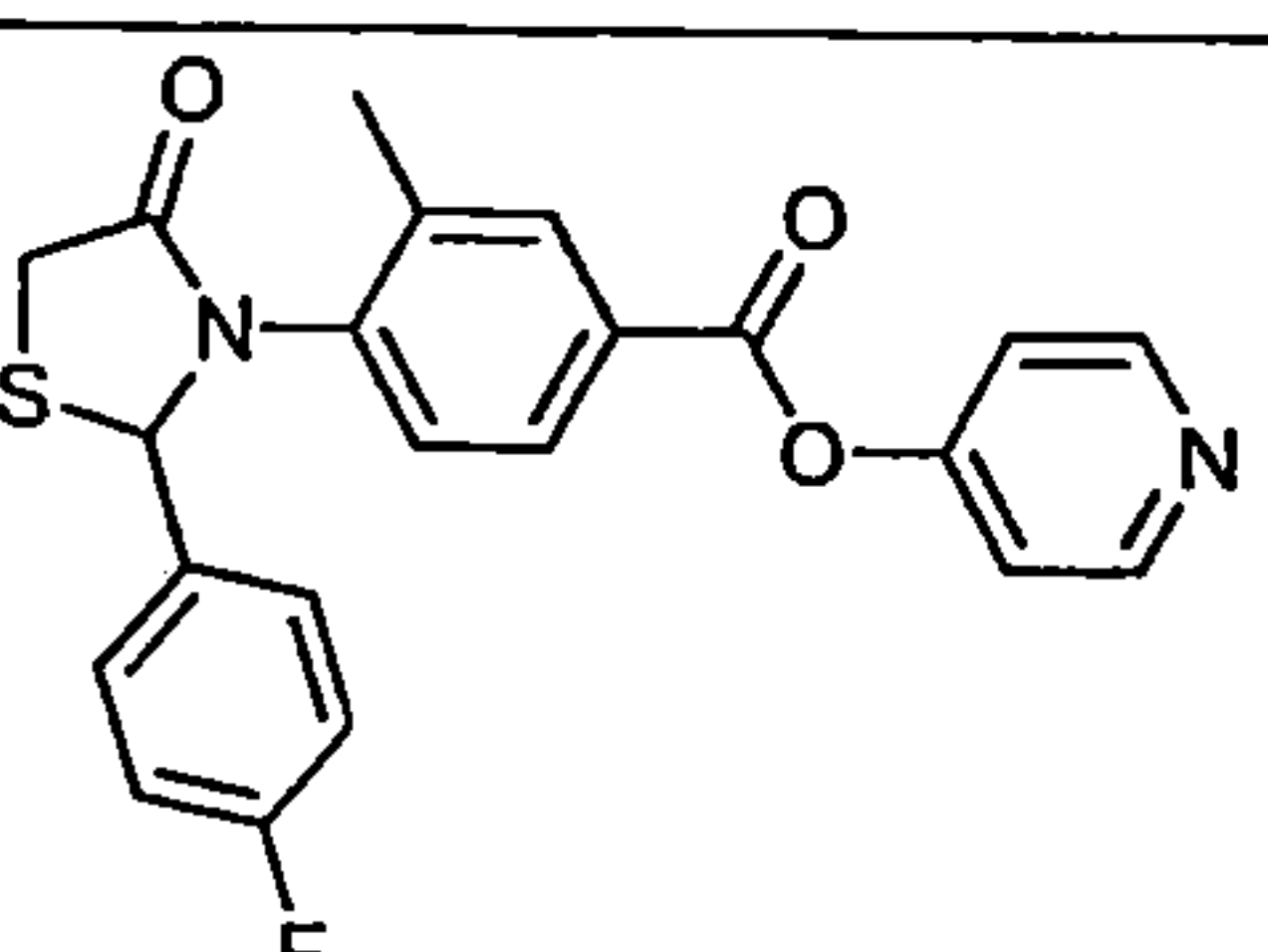
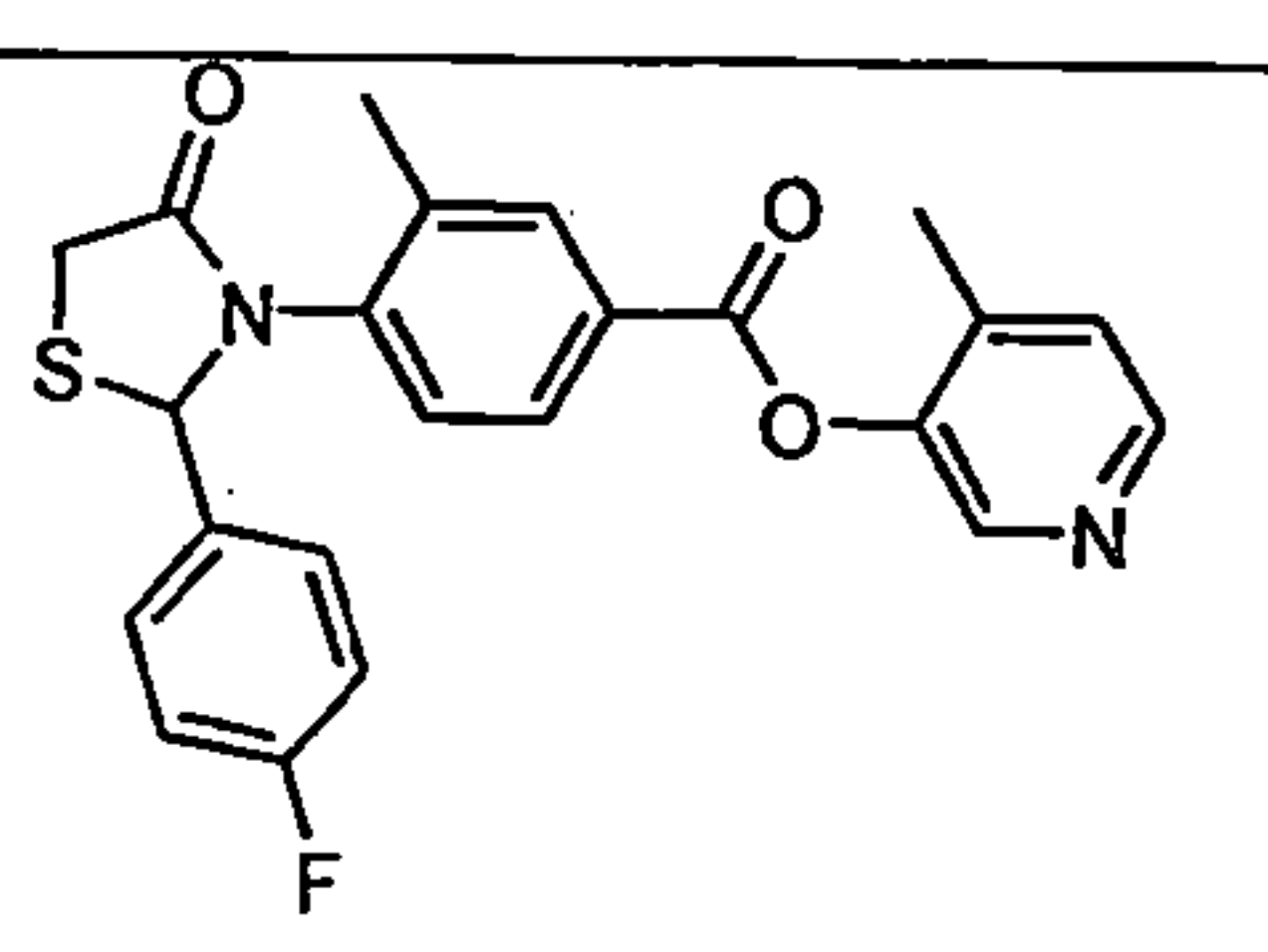
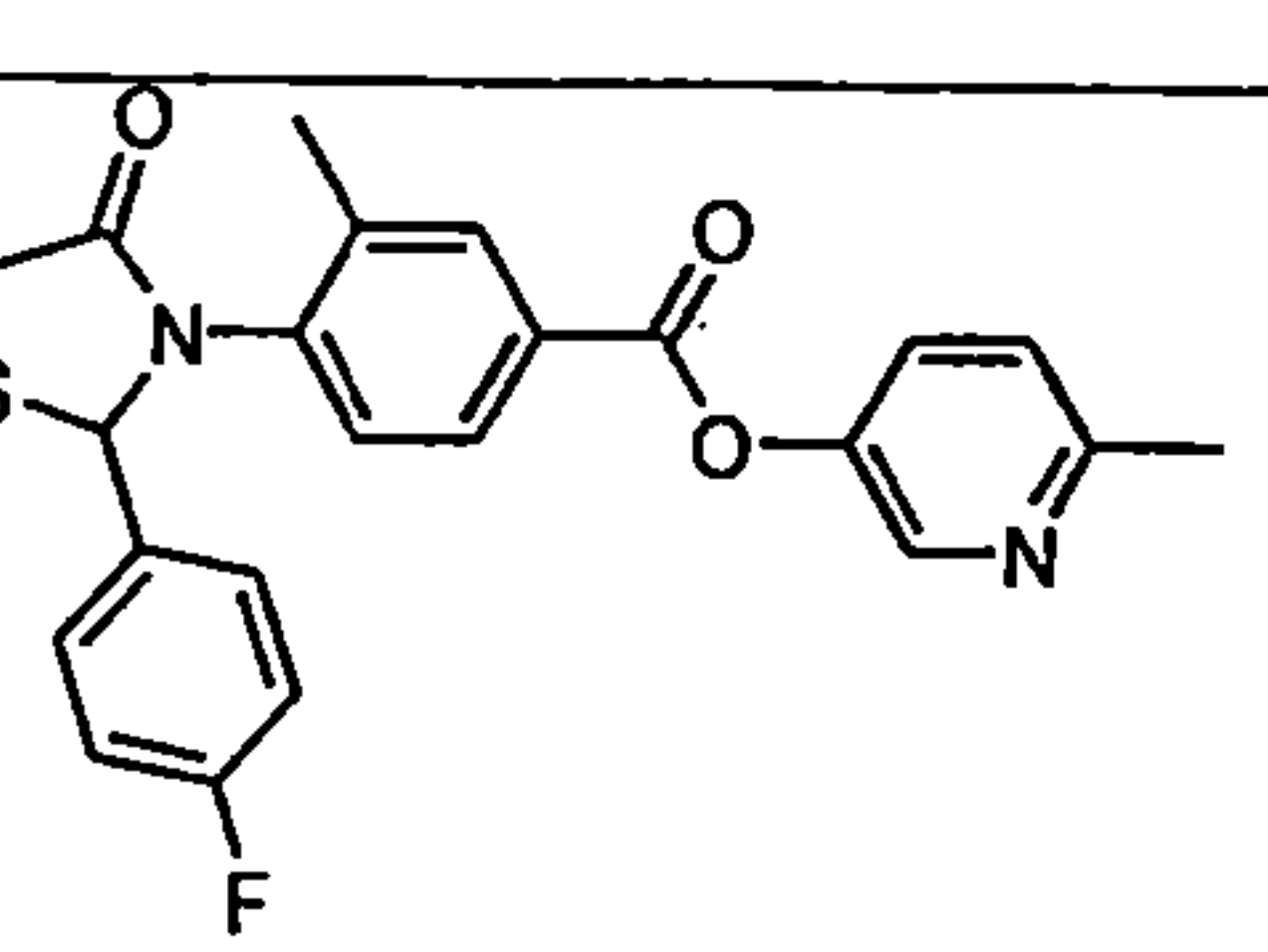
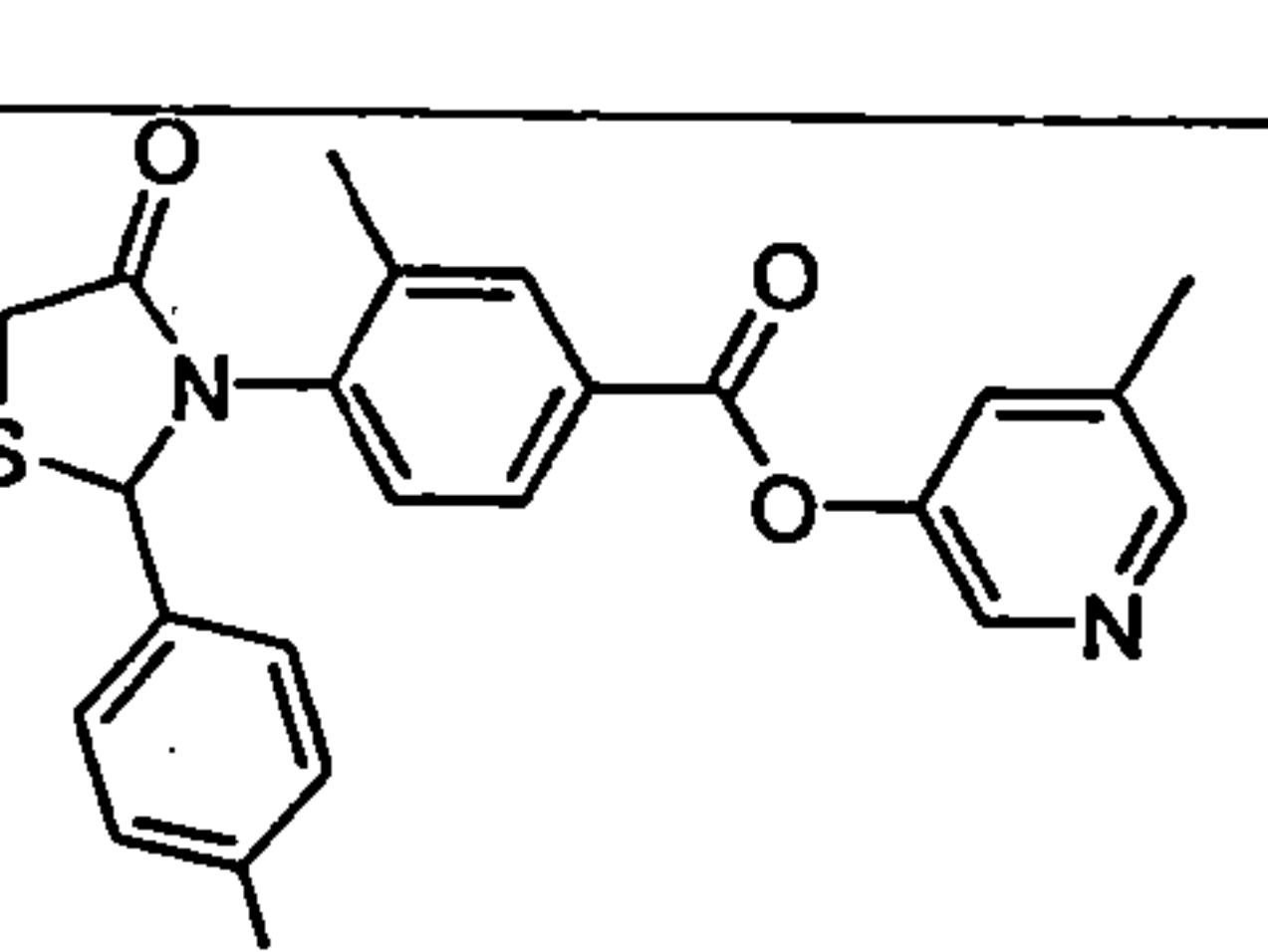
481		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-(2-側氧基-1,3-二氧環戊-4-基)甲酯	—	—
482		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-乙氧基丙-2-酯	—	—
483		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-(嗎啉-4-基)-丙-2-酯	—	—
484		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-苯基丙-2-酯	—	—
485		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-4,4-二甲基-2-側氧基四氫呋喃-3-基酯	—	—
486		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸苄基酯	—	—

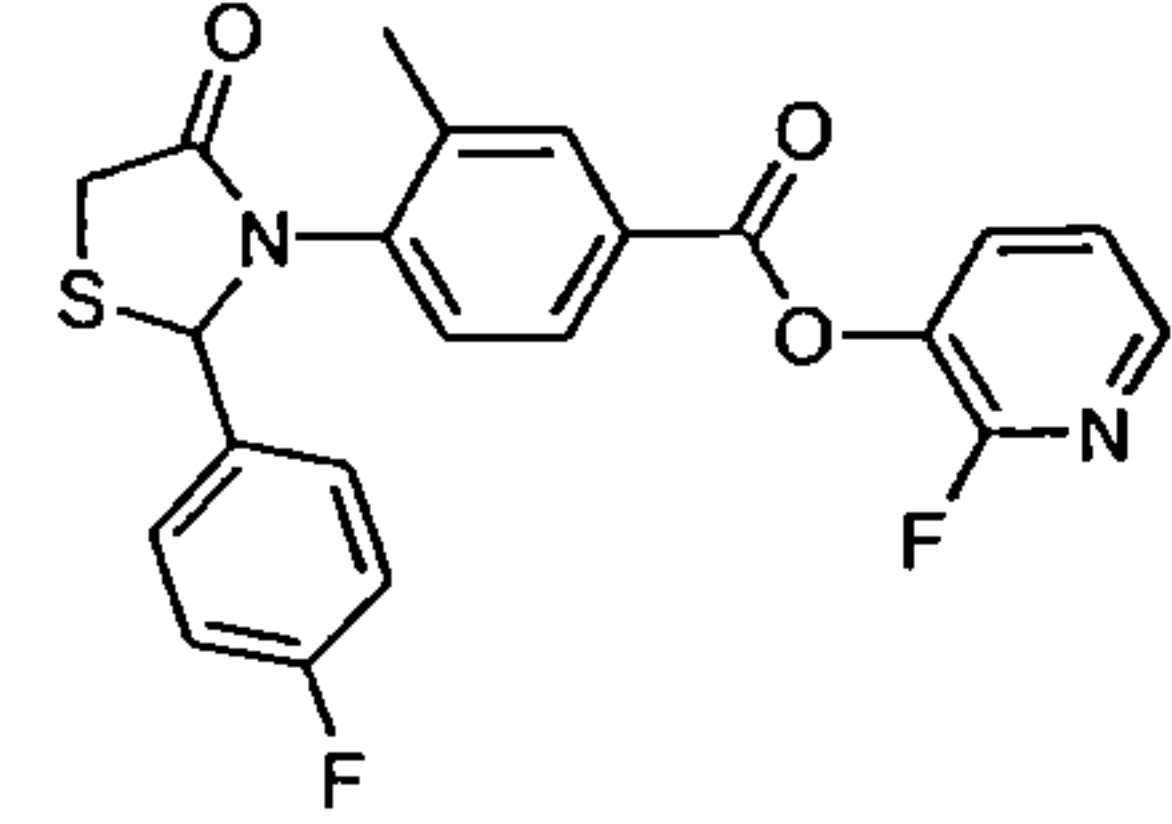
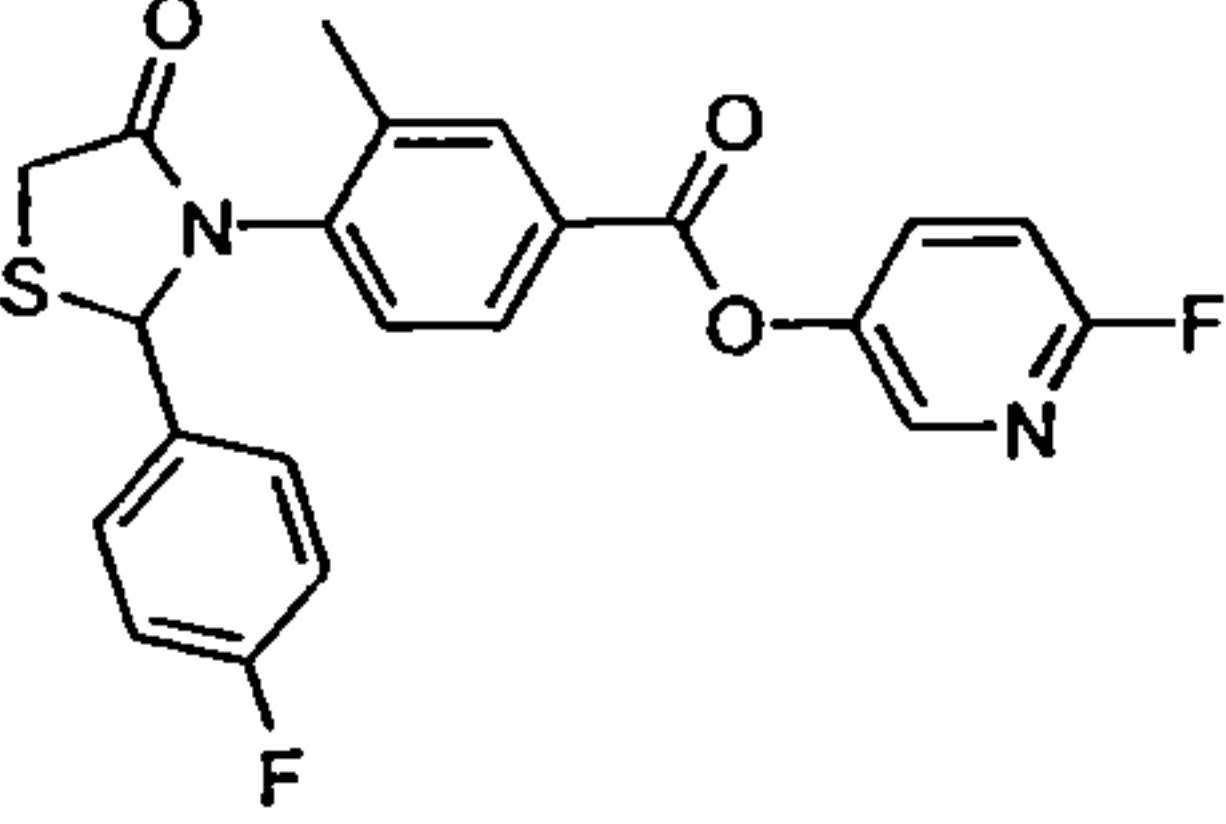
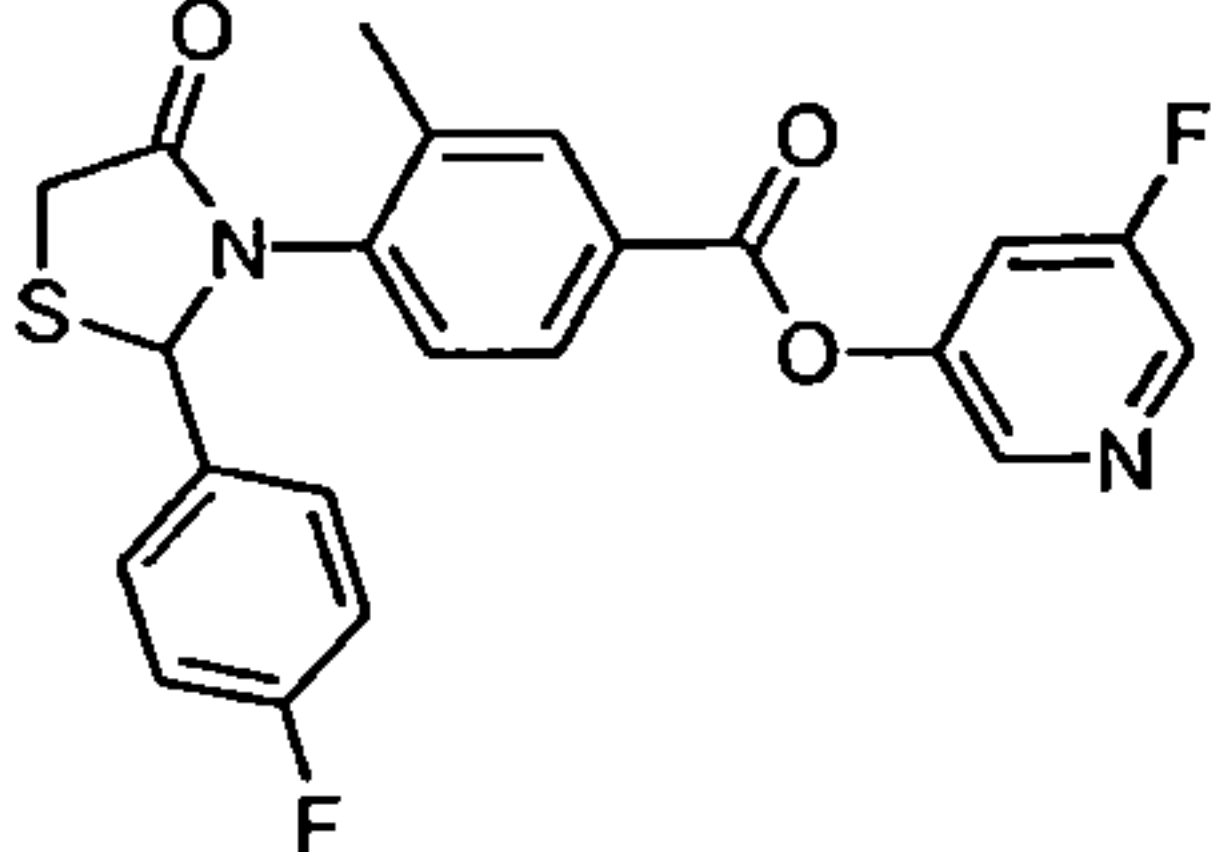
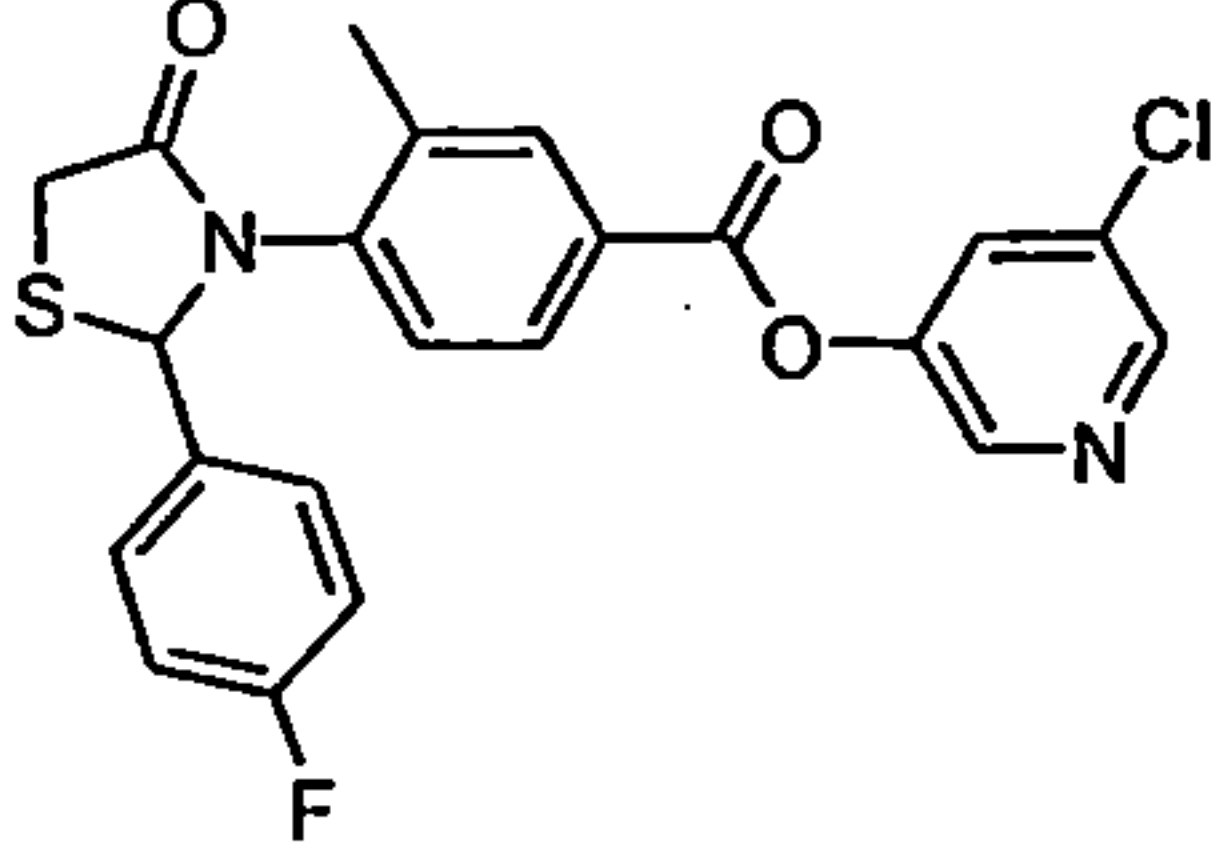
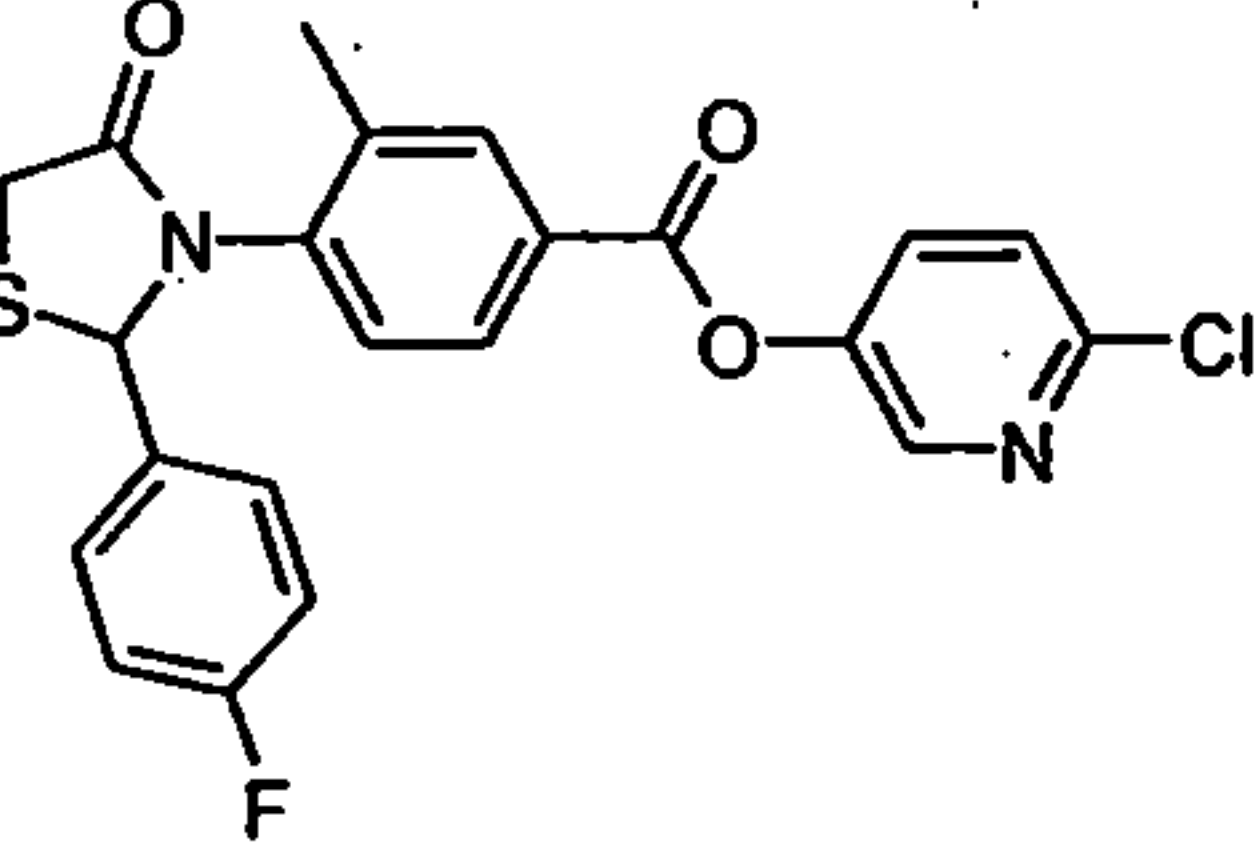
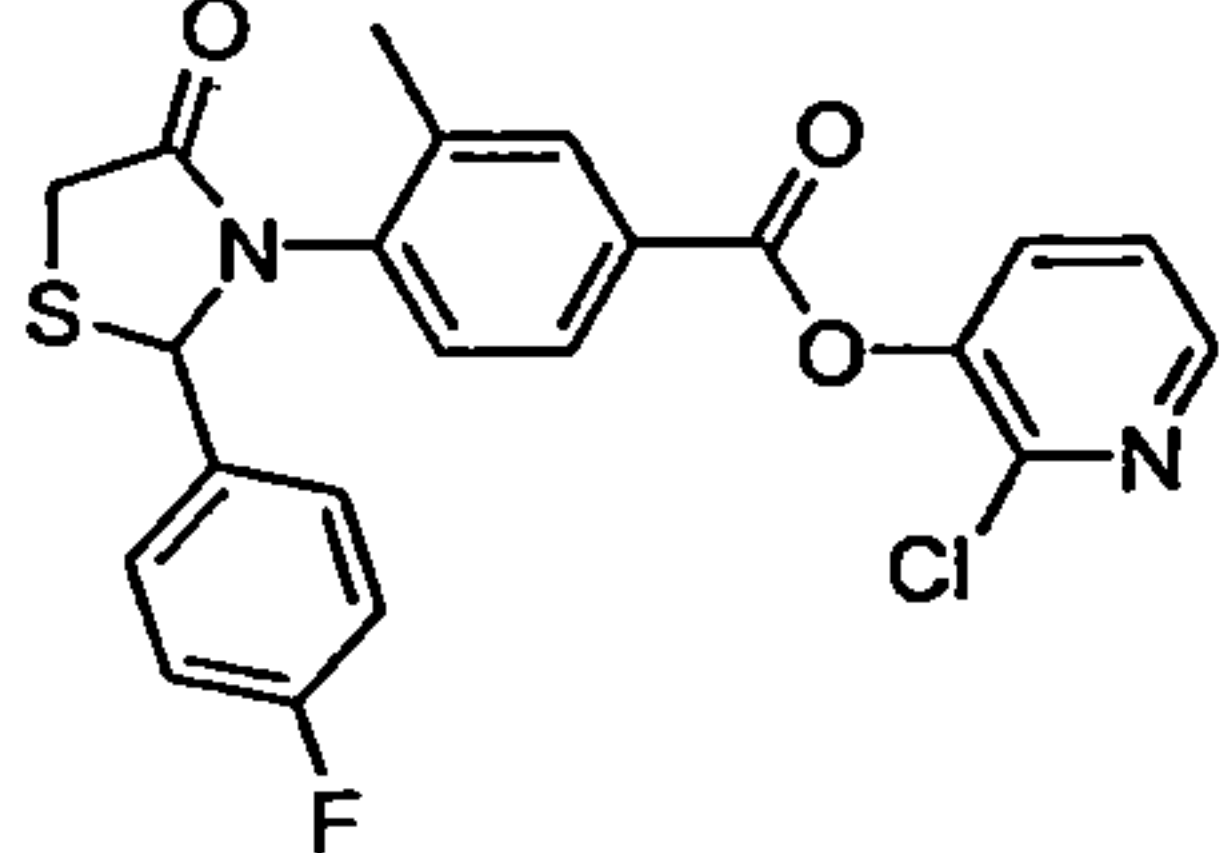
487		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-甲氧基乙酯	—	—
488		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2,3-二羥基丙酯	—	—
489		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-氧環丁烷-3-基酯	—	—
490		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-(3-甲基氧環丁烷-3-基)甲酯	—	—
491		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-3-羥基-2-(羥基甲基)-2-甲基丙酯	—	—
492		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸環丁酯	—	—

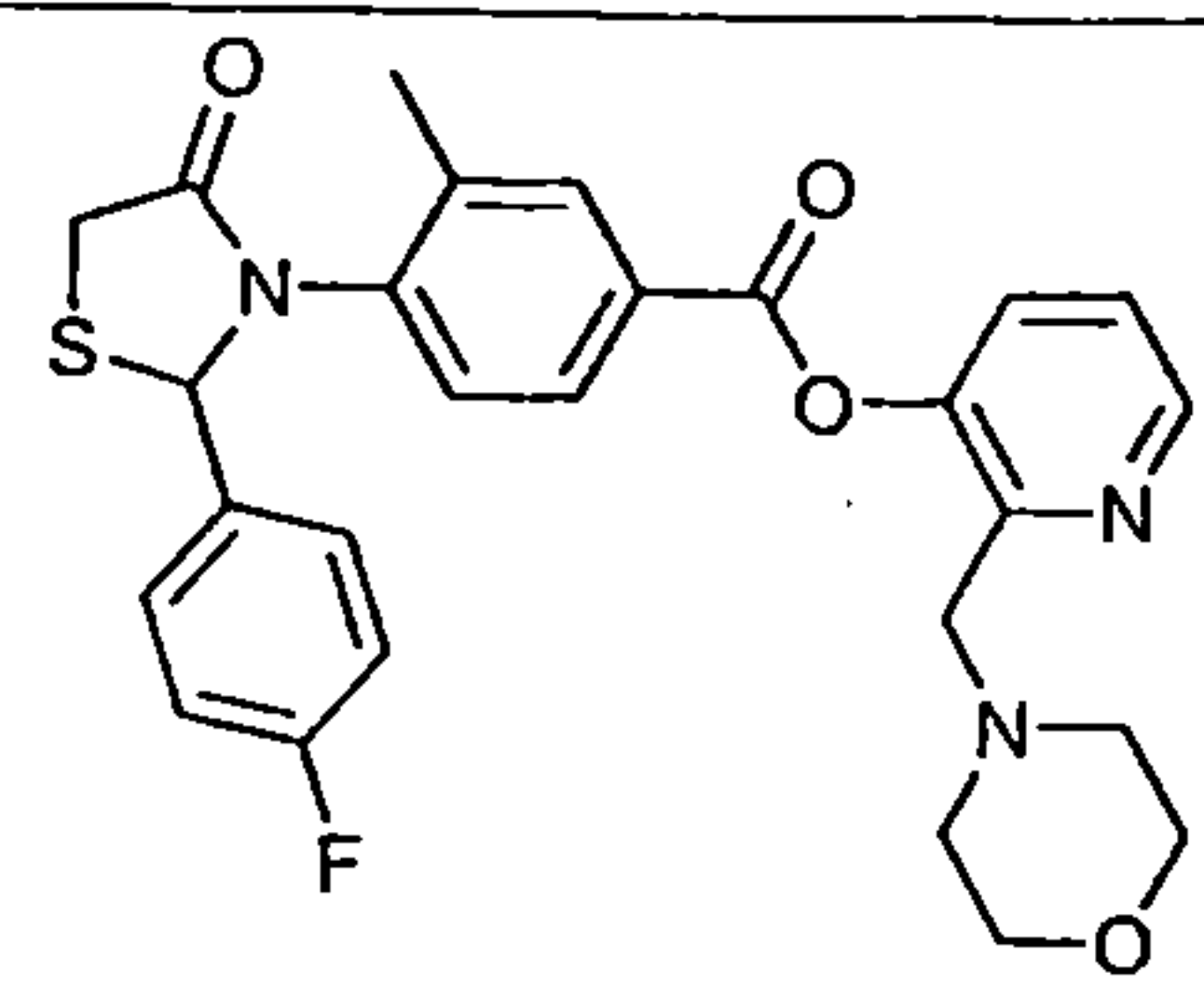
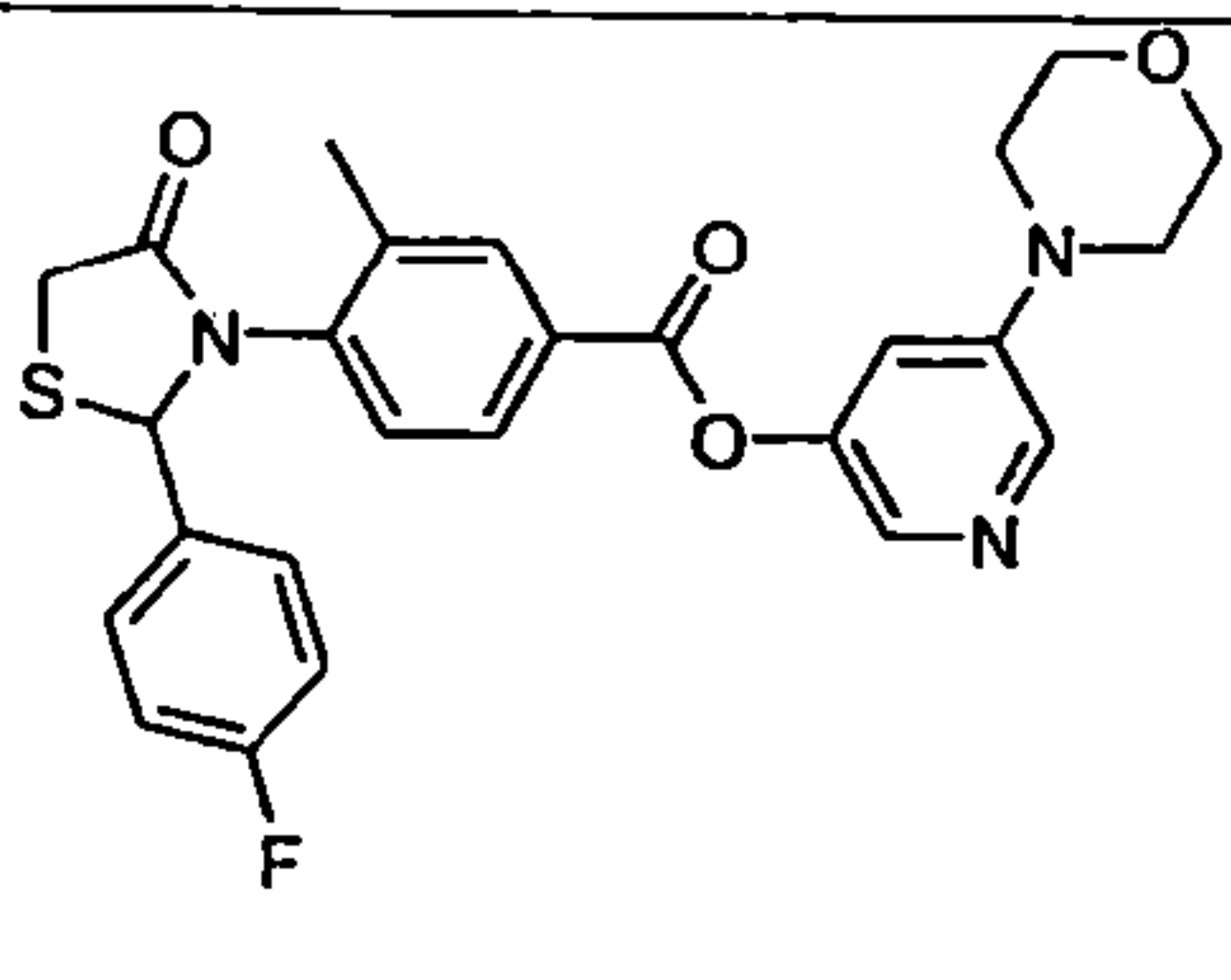
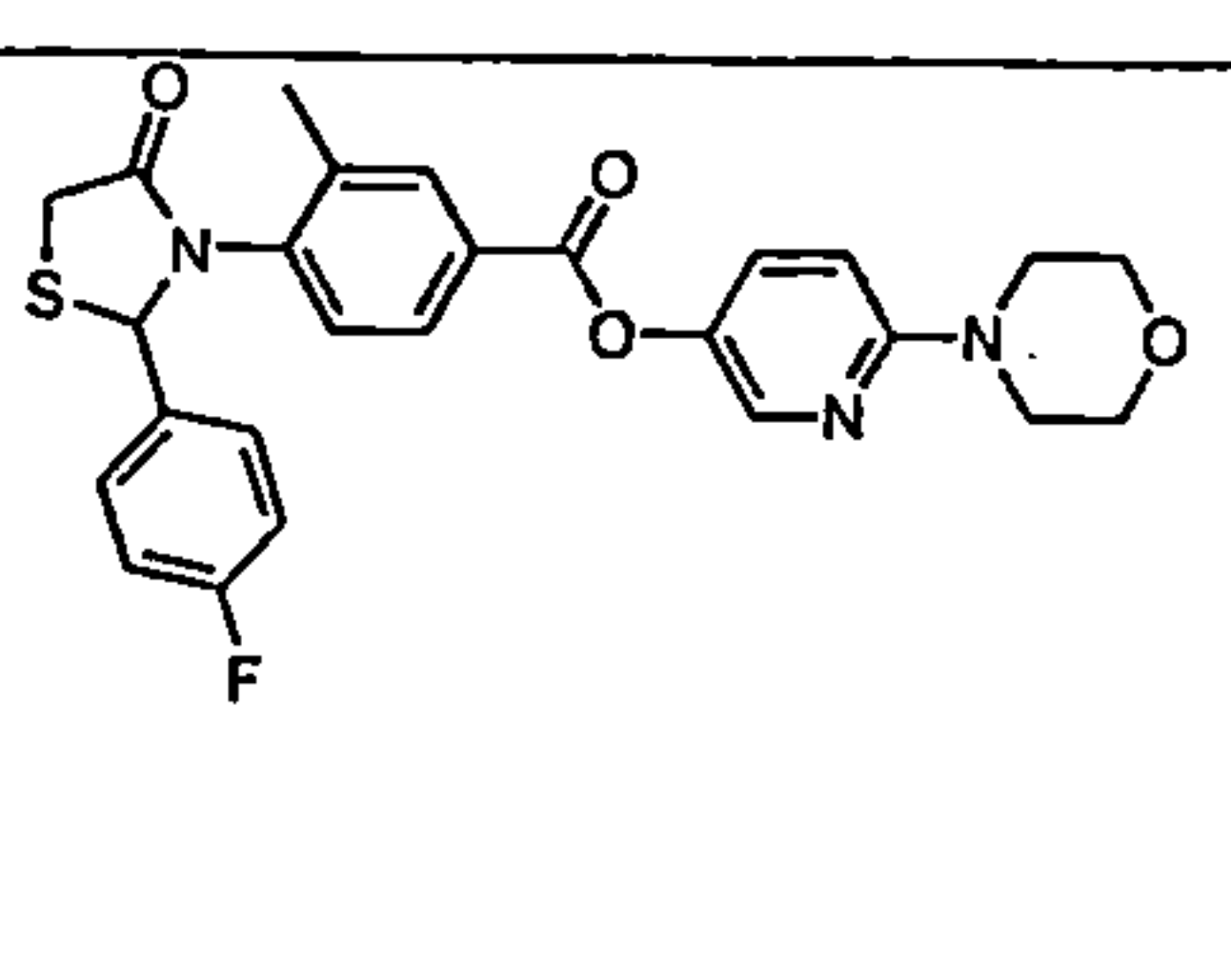
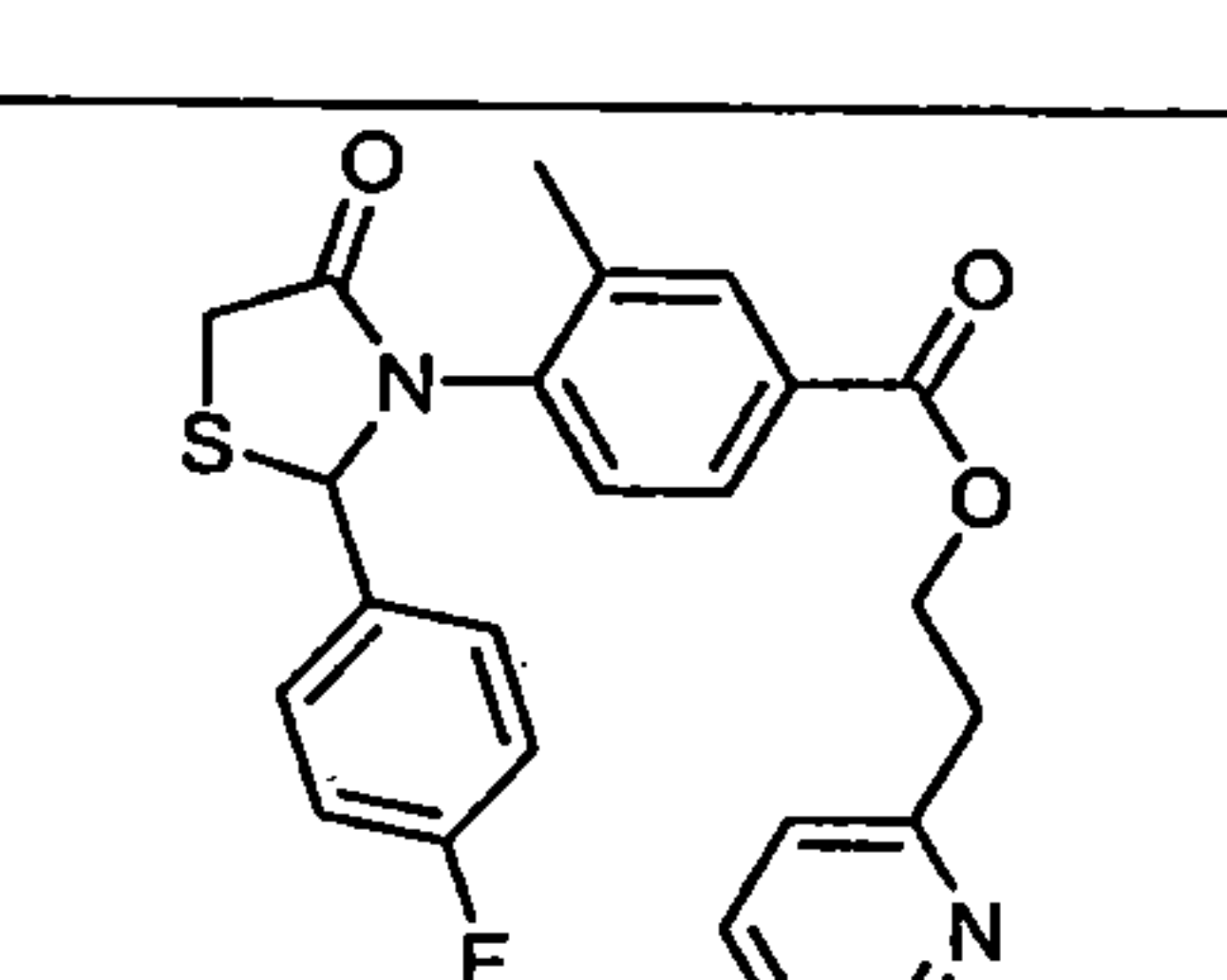
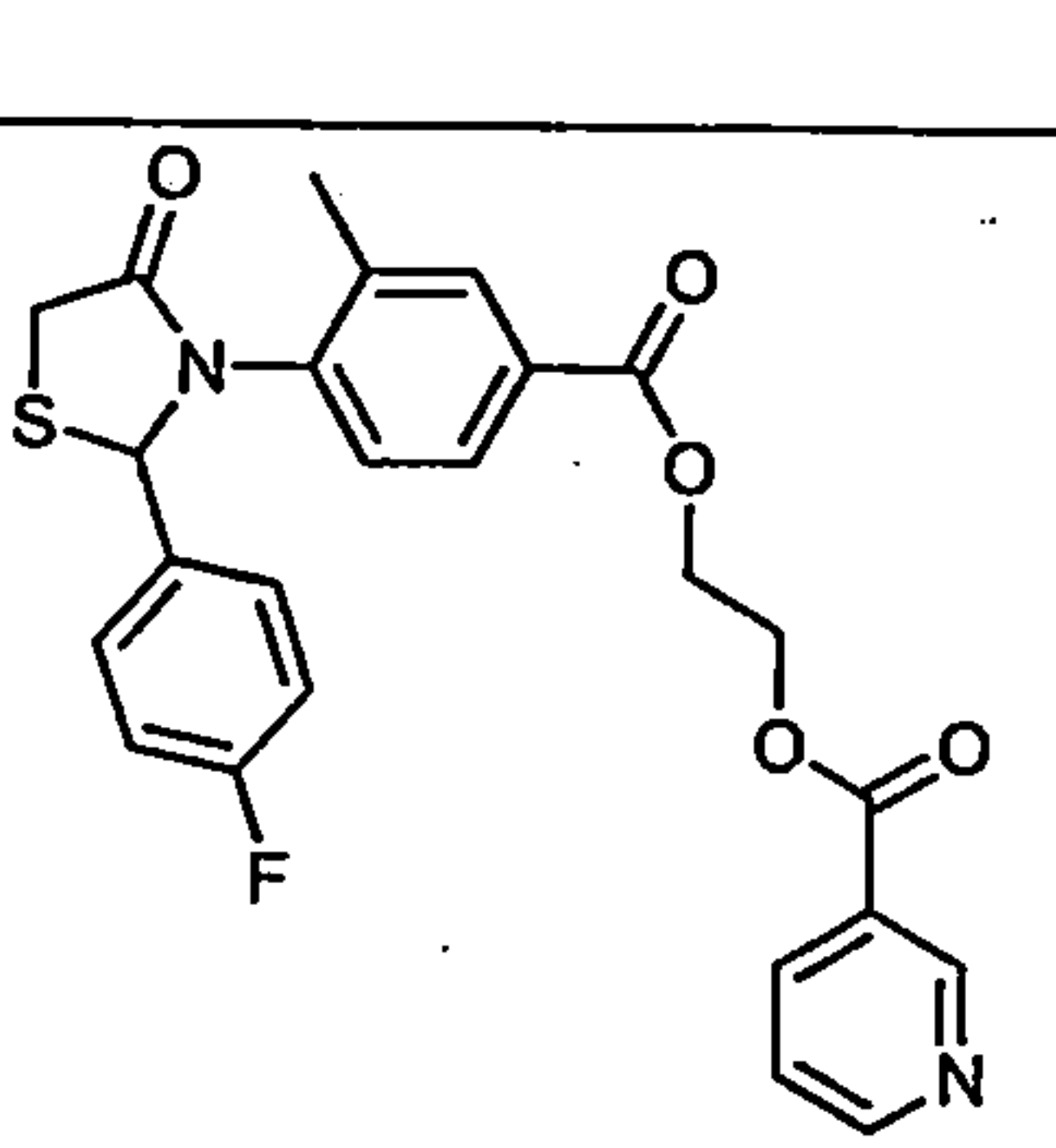
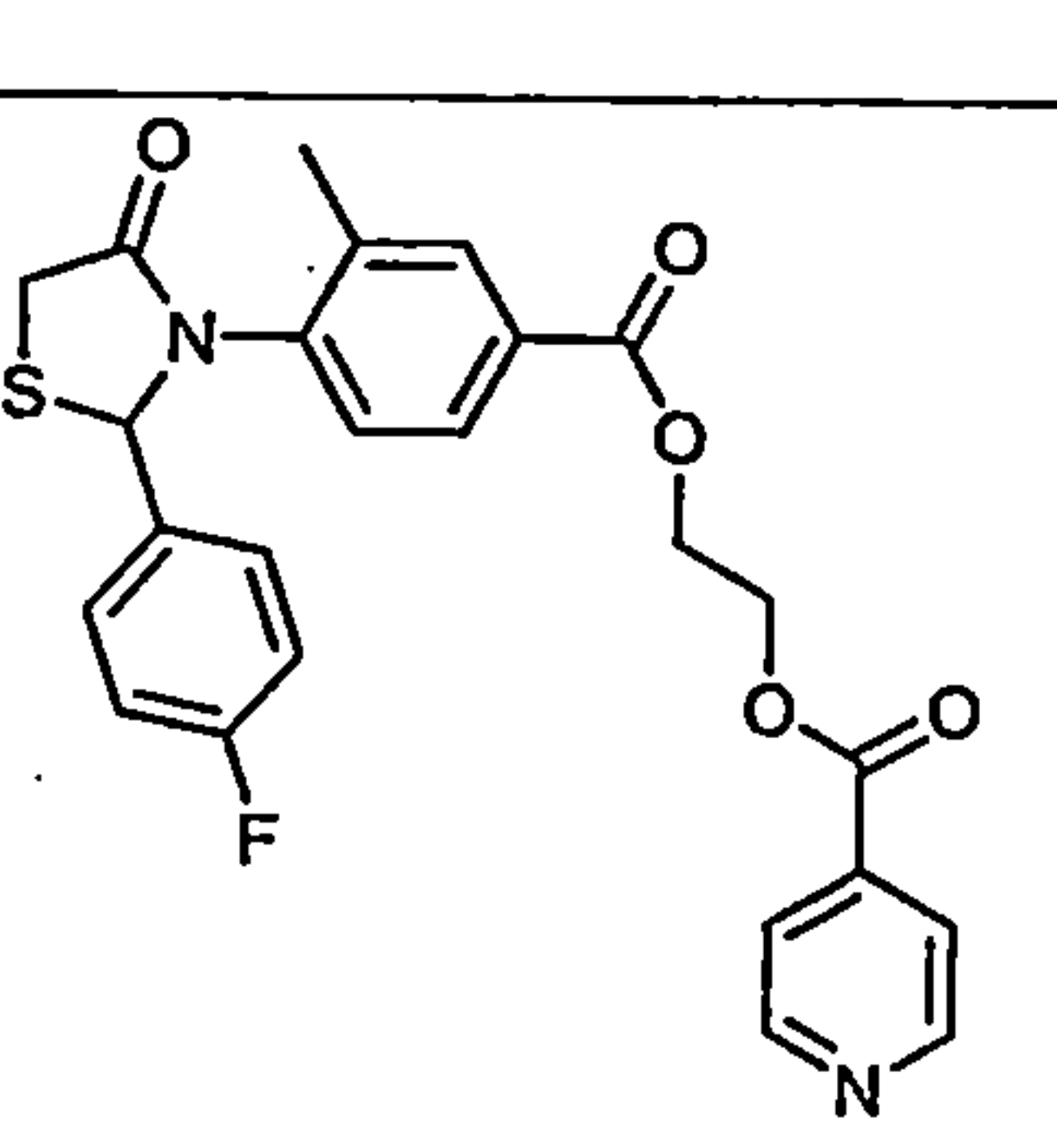
493		4-({4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯	—	—
494		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸哌啶-4-基酯	—	—
495		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙酯	—	—
497		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)乙酯	—	—
499		3-({4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}氧基)氮雜環丁-1-羧酸叔丁酯	—	—
500		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸氮雜環丁-3-基酯	—	—

501		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-甲基氮雜環丁-3-基酯	—	—
503		3-({4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酰基}氧基)-1,1-二甲基氮雜環丁鎗(azetidinium)	—	—
504		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-叔丁基氮雜環丁-3-基酯	—	—
505		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-(氧環丁烷-3-基)氮雜環丁-3-基酯	—	—
507		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[(3-甲氧基氧環丁烷-3-基)甲氧基]-2-側氧基乙酯	—	—
508		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[(3R)-3-甲氧基-2-氧環丁烷-3-基]甲氧基-2-側氧基乙酯	—	—

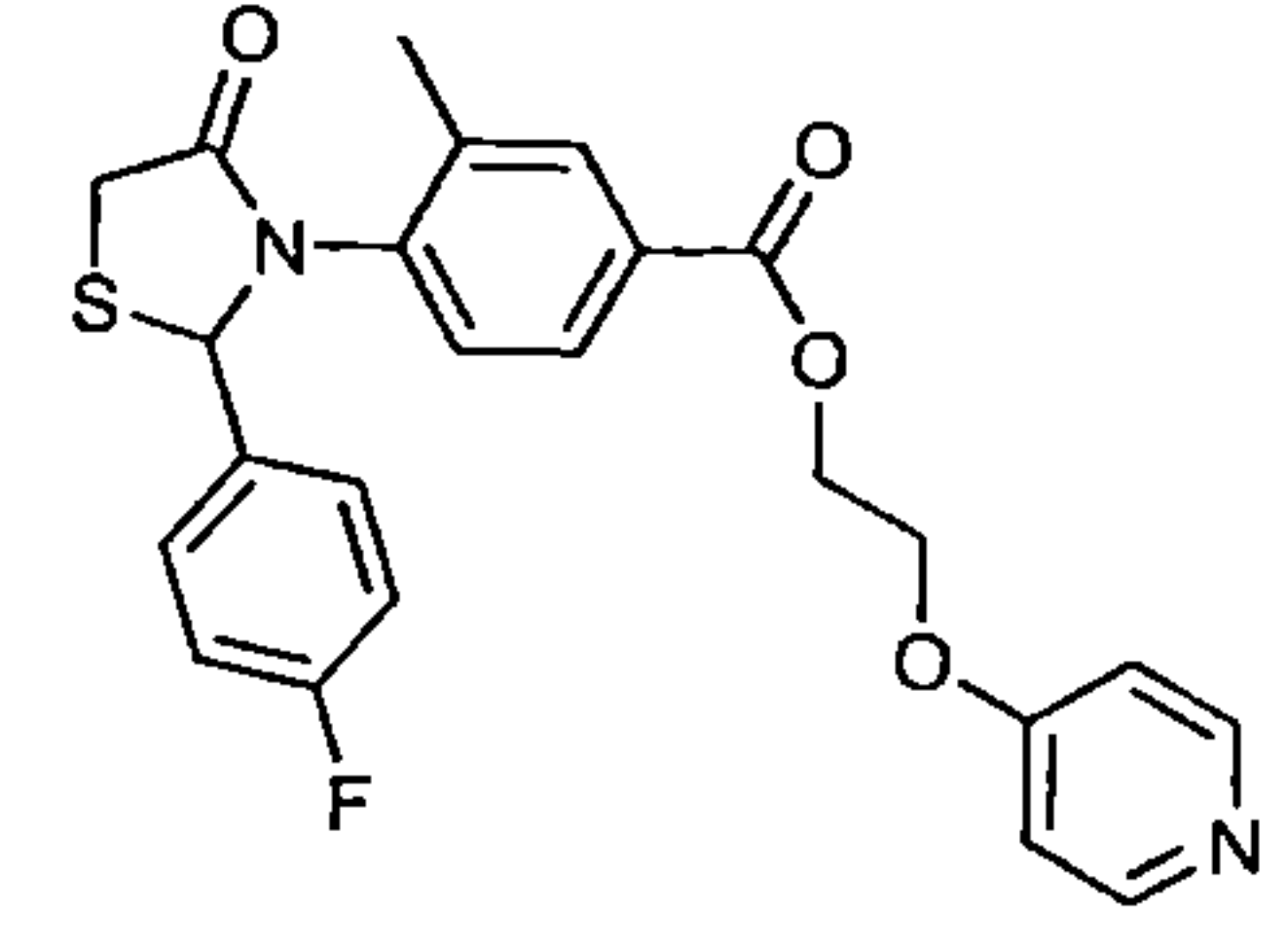
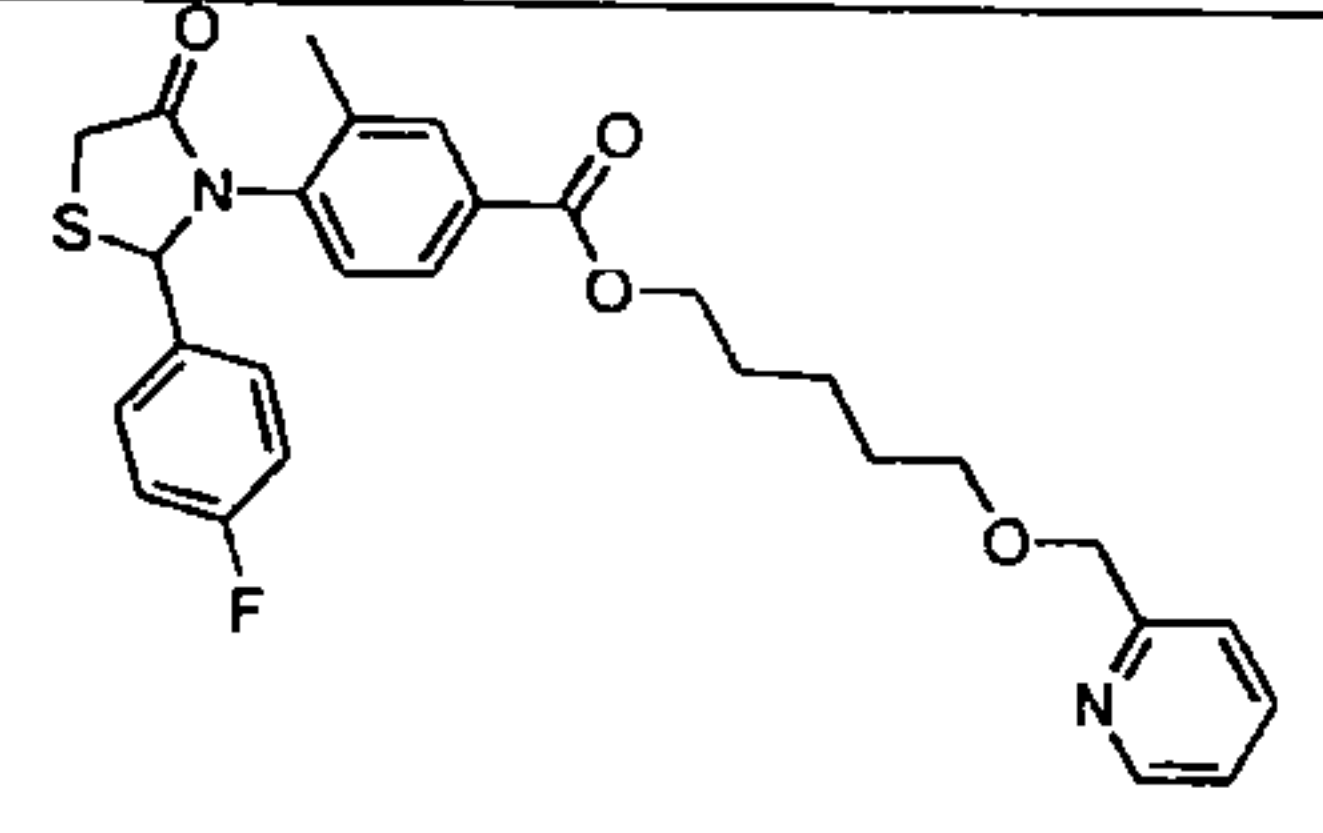
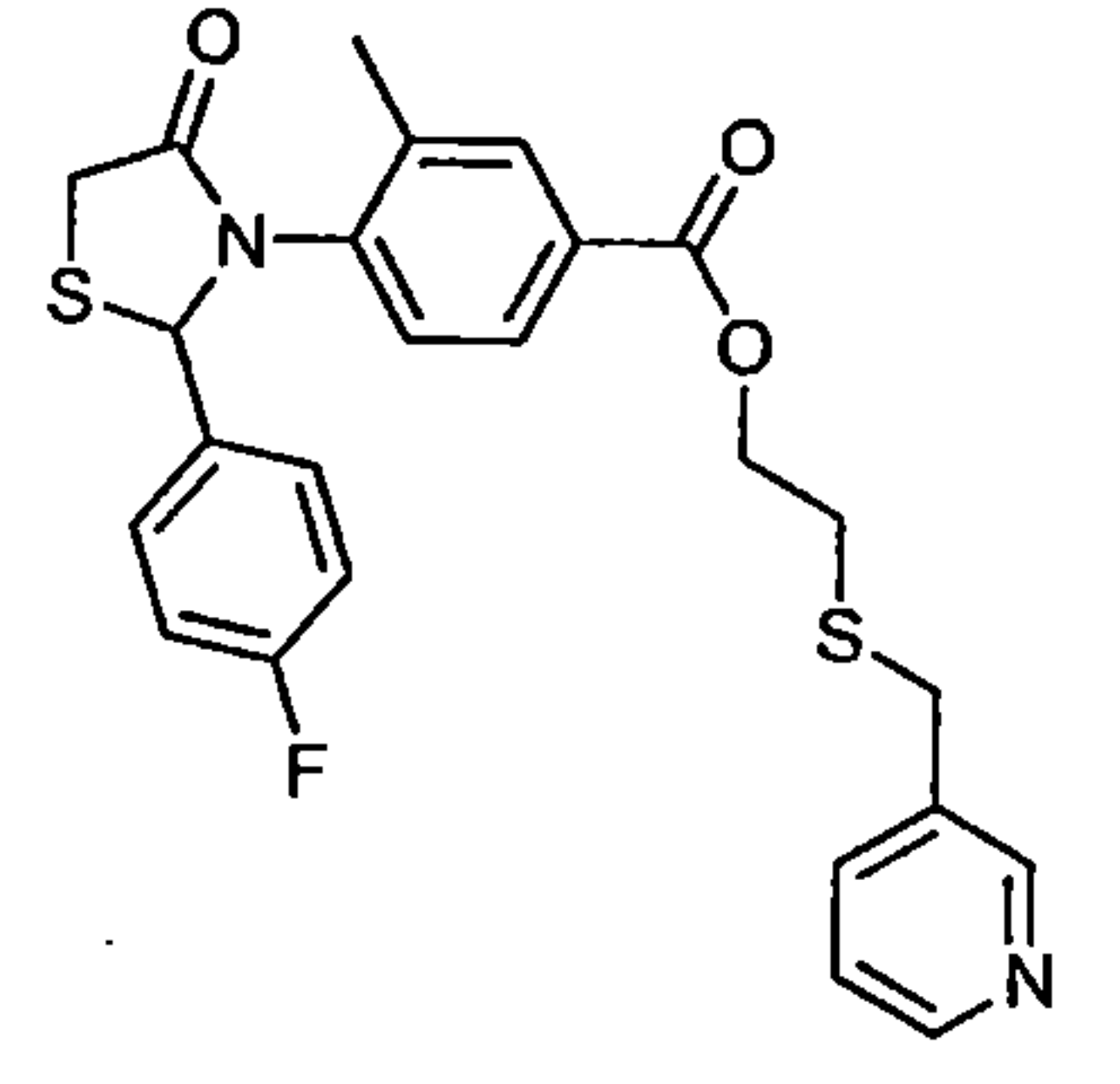
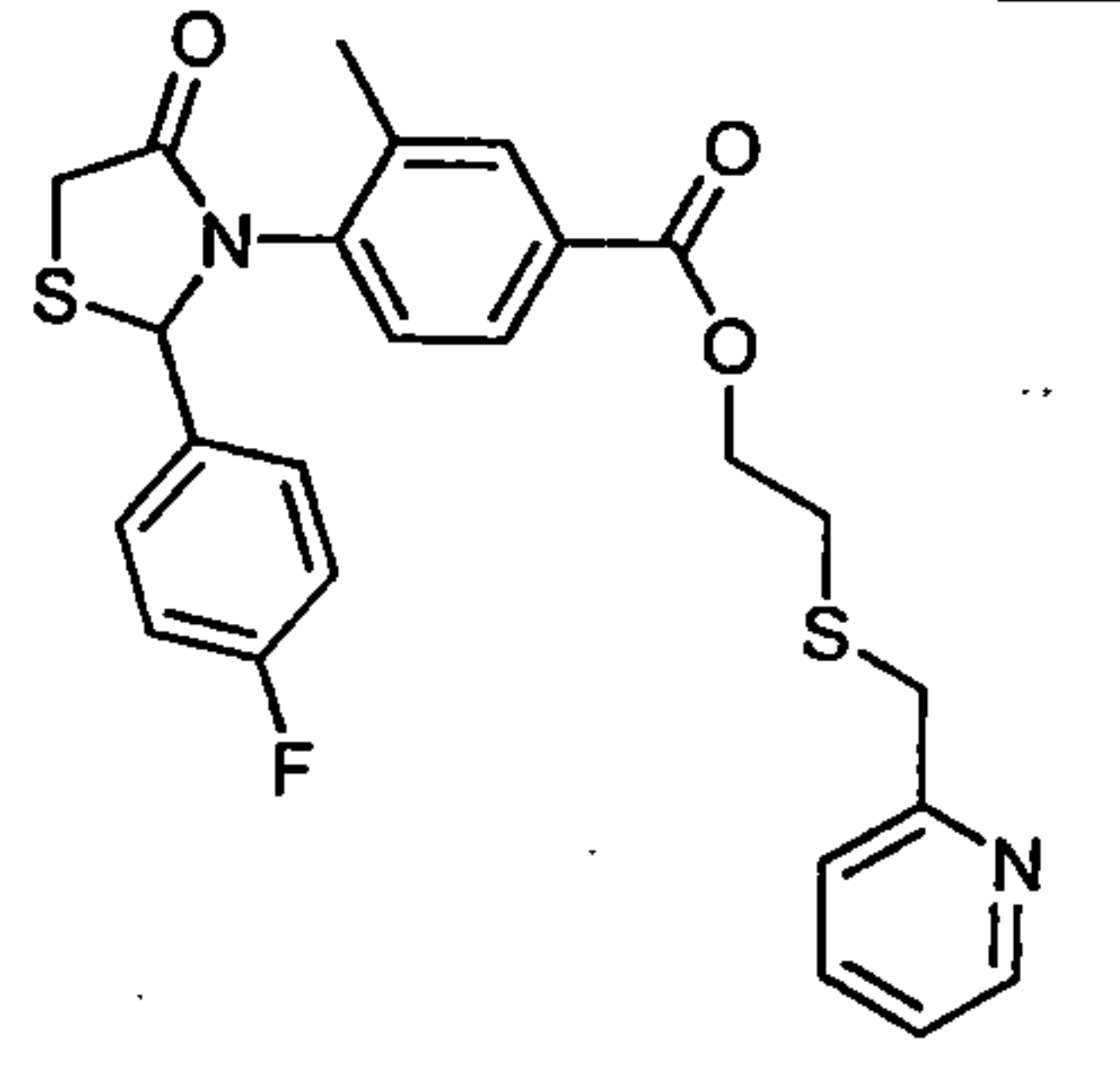
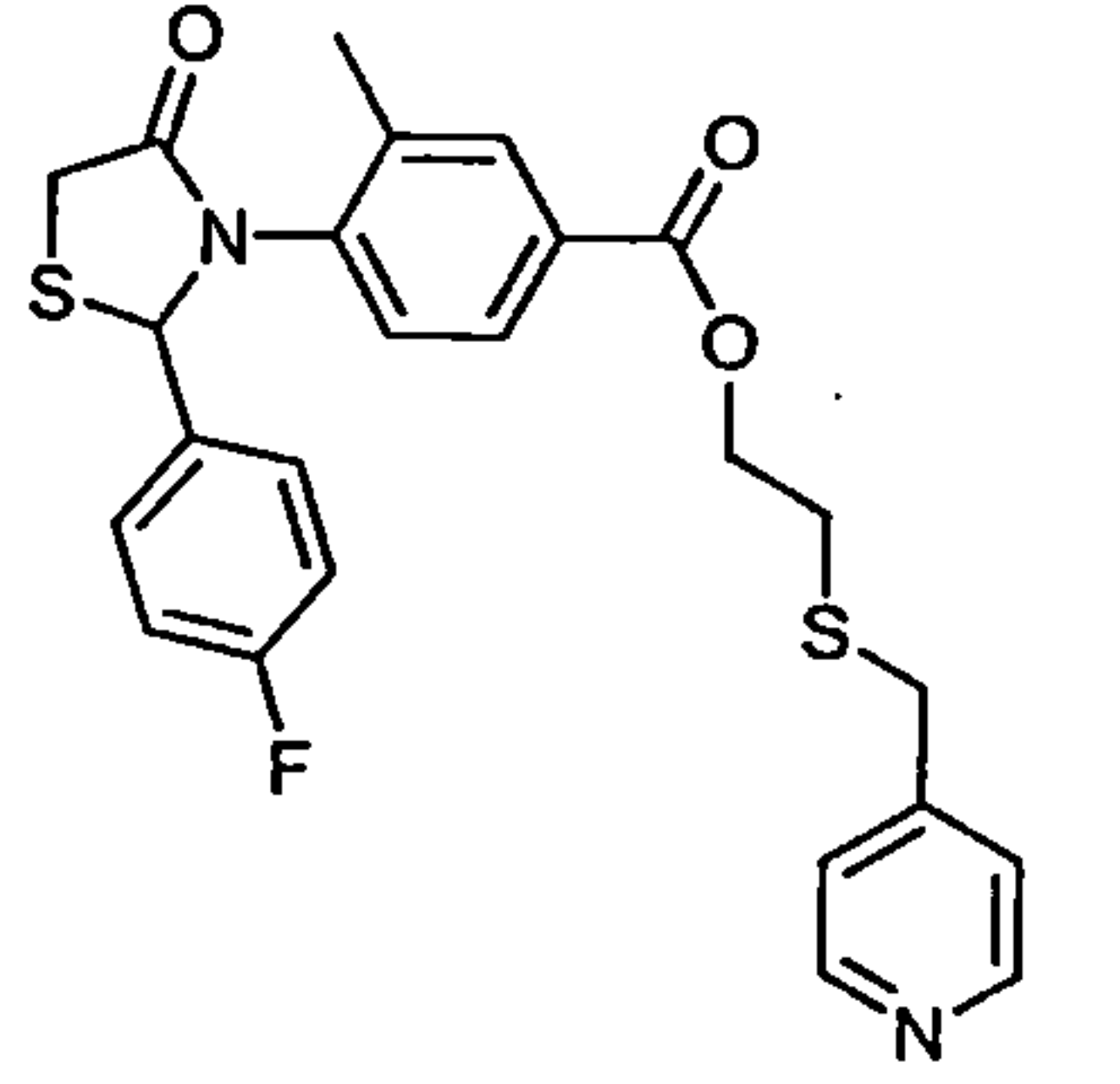
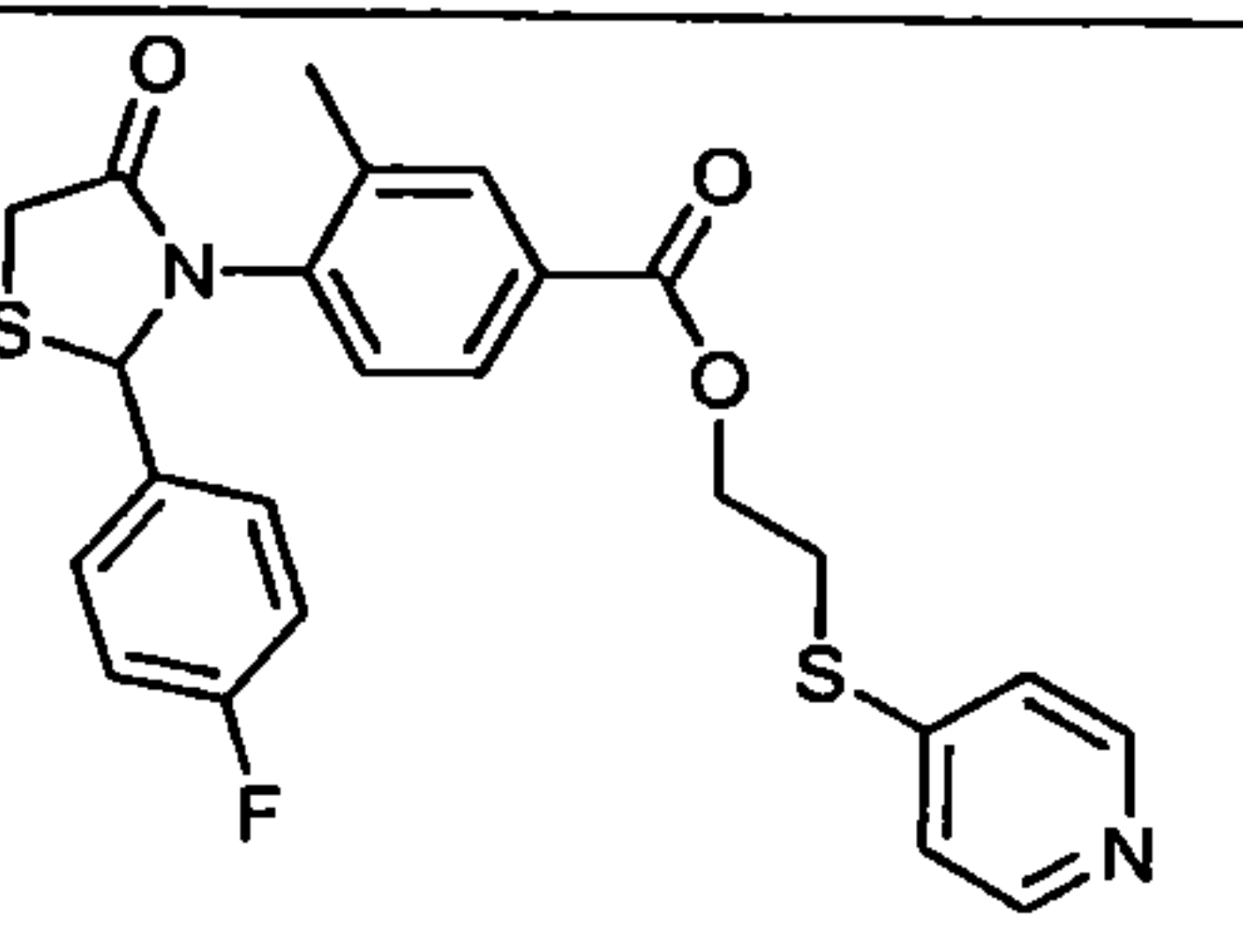
		甲氧基吡咯啉-1-基]乙酯		
510		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2[(3 <i>S</i>)-3-甲氧基吡咯啉-1-基]乙酯	—	—
512		雙{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸}辛-1,8-二基酯	—	—
513		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-(吡啶-3-基)乙酯	—	—
514		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-(吡啶-4-基)乙酯	—	—
515		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-4-基)丙-2-酯	—	—

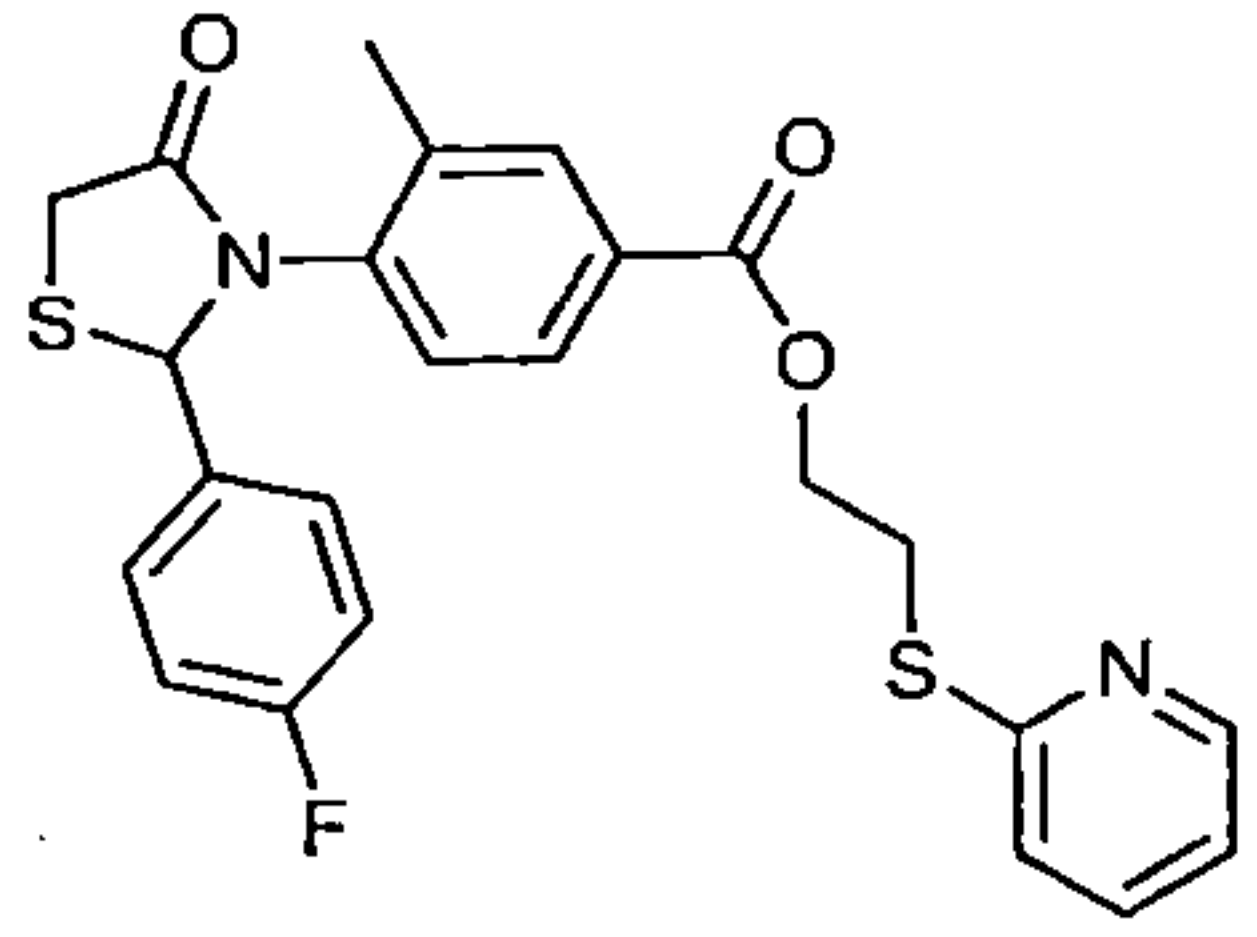
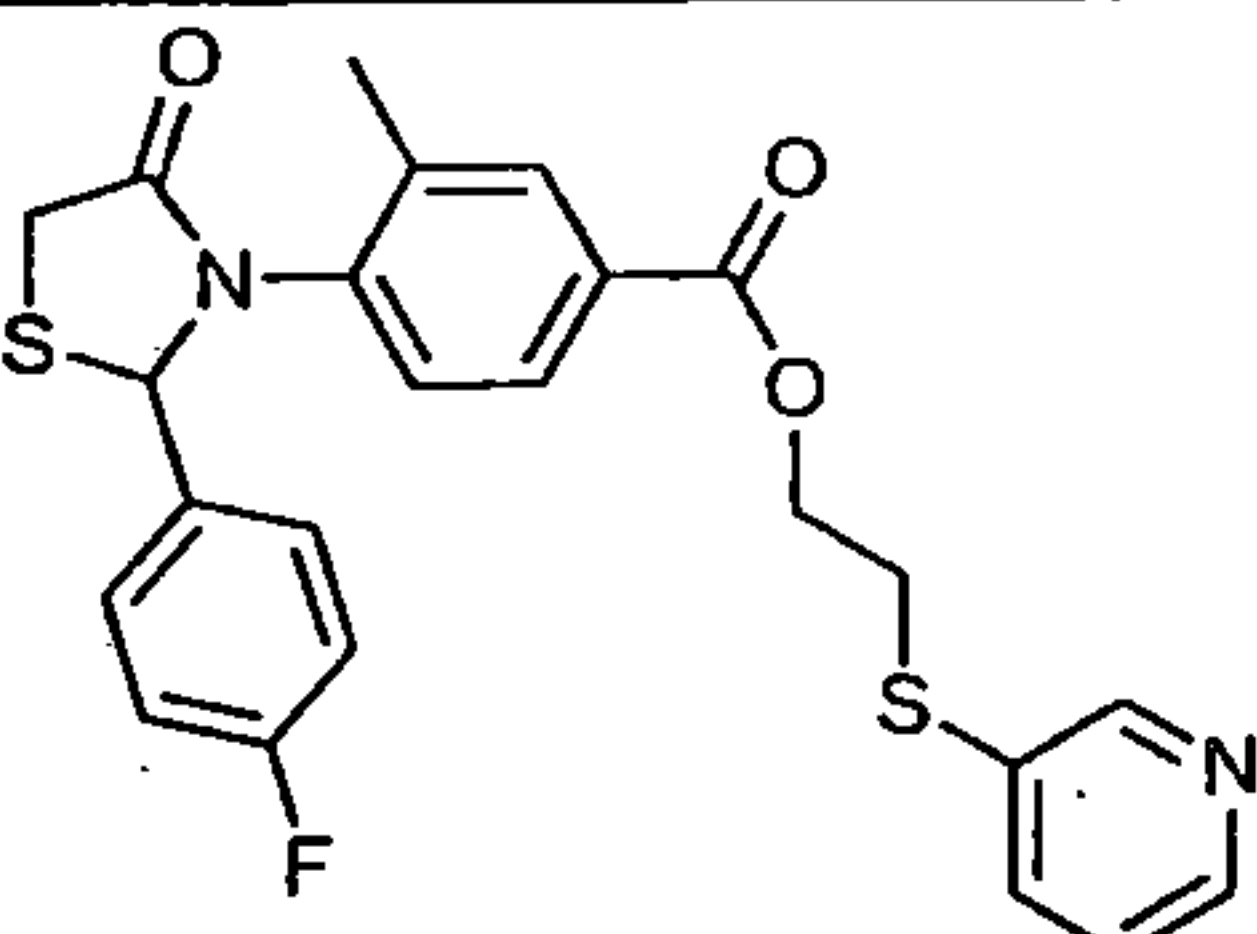
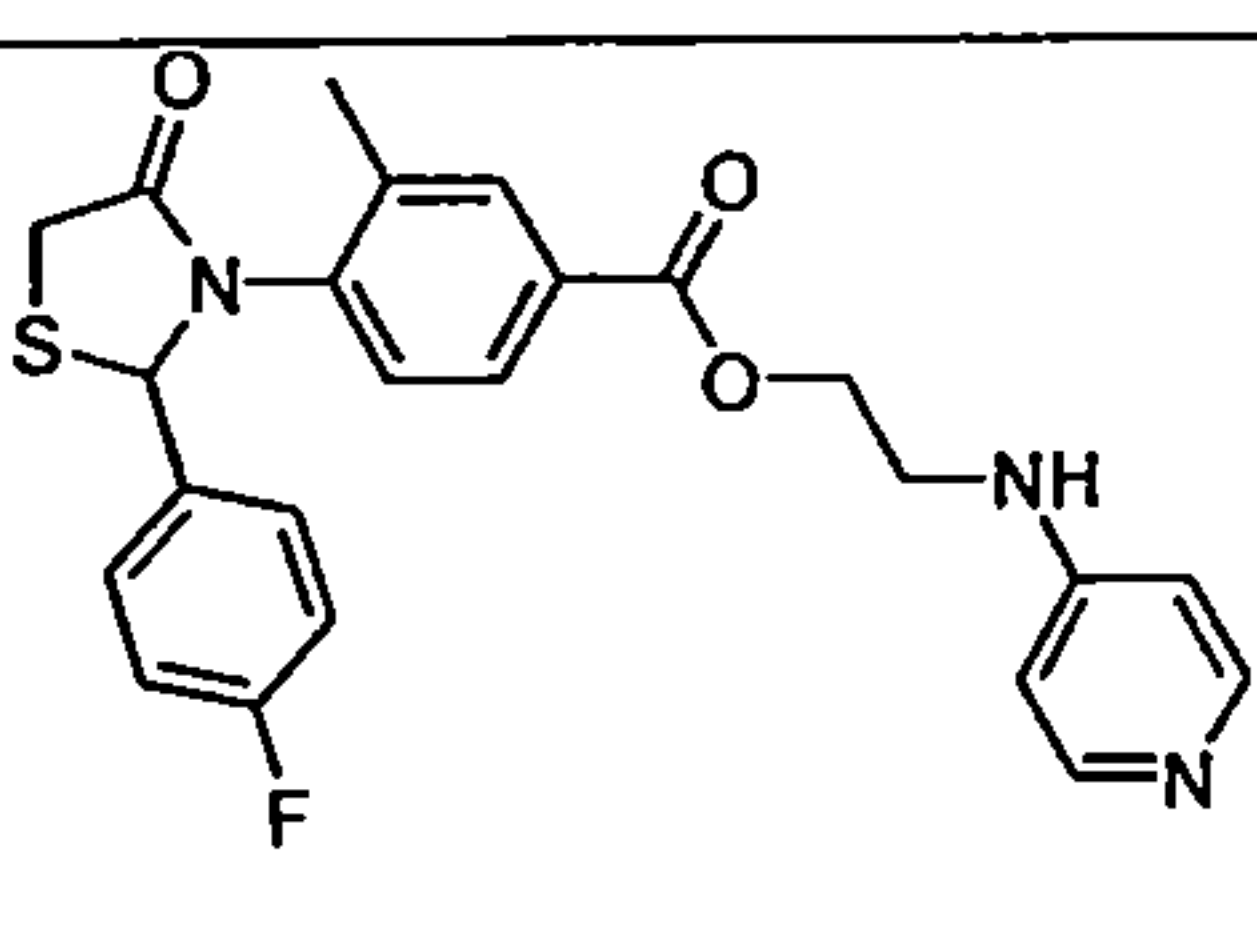
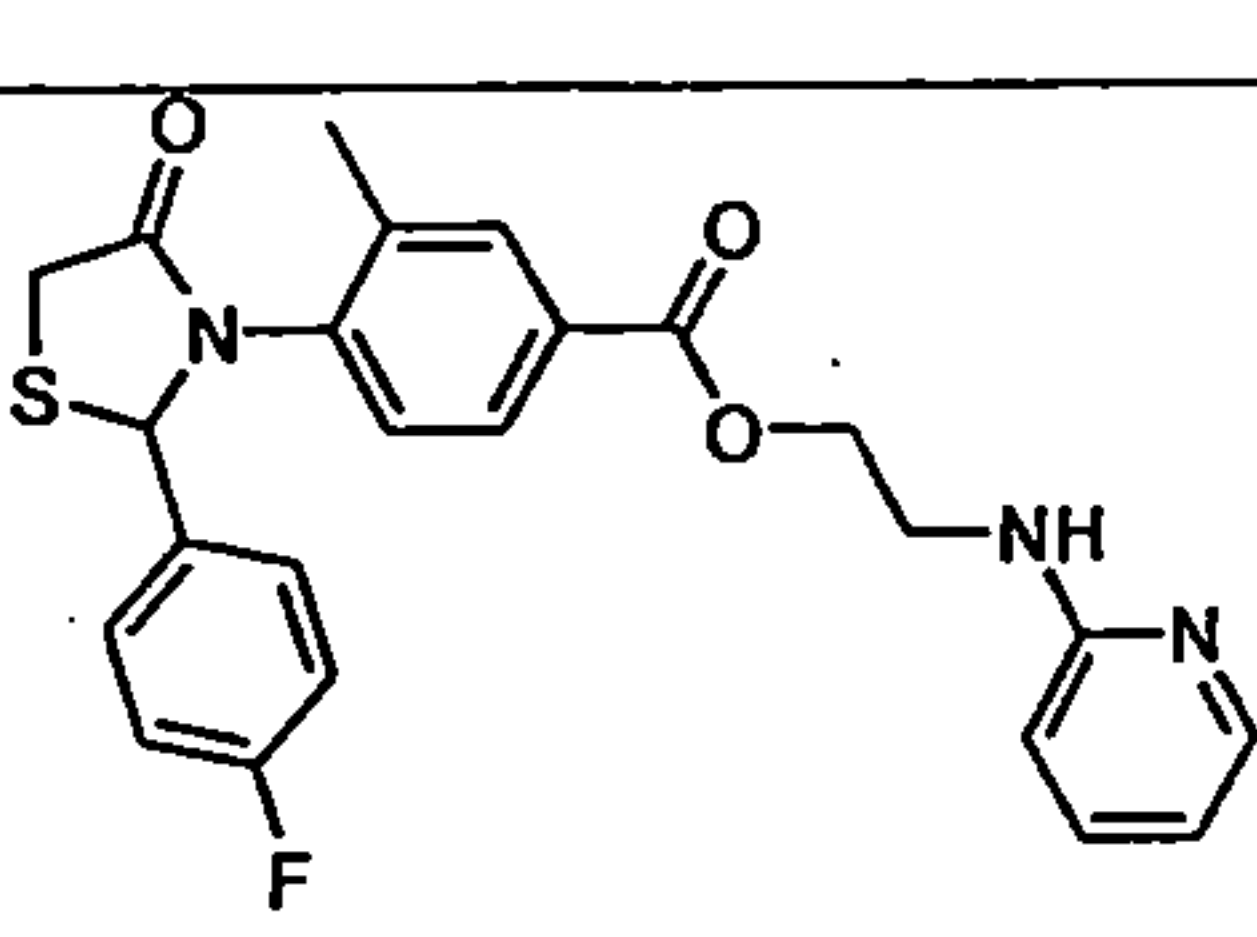
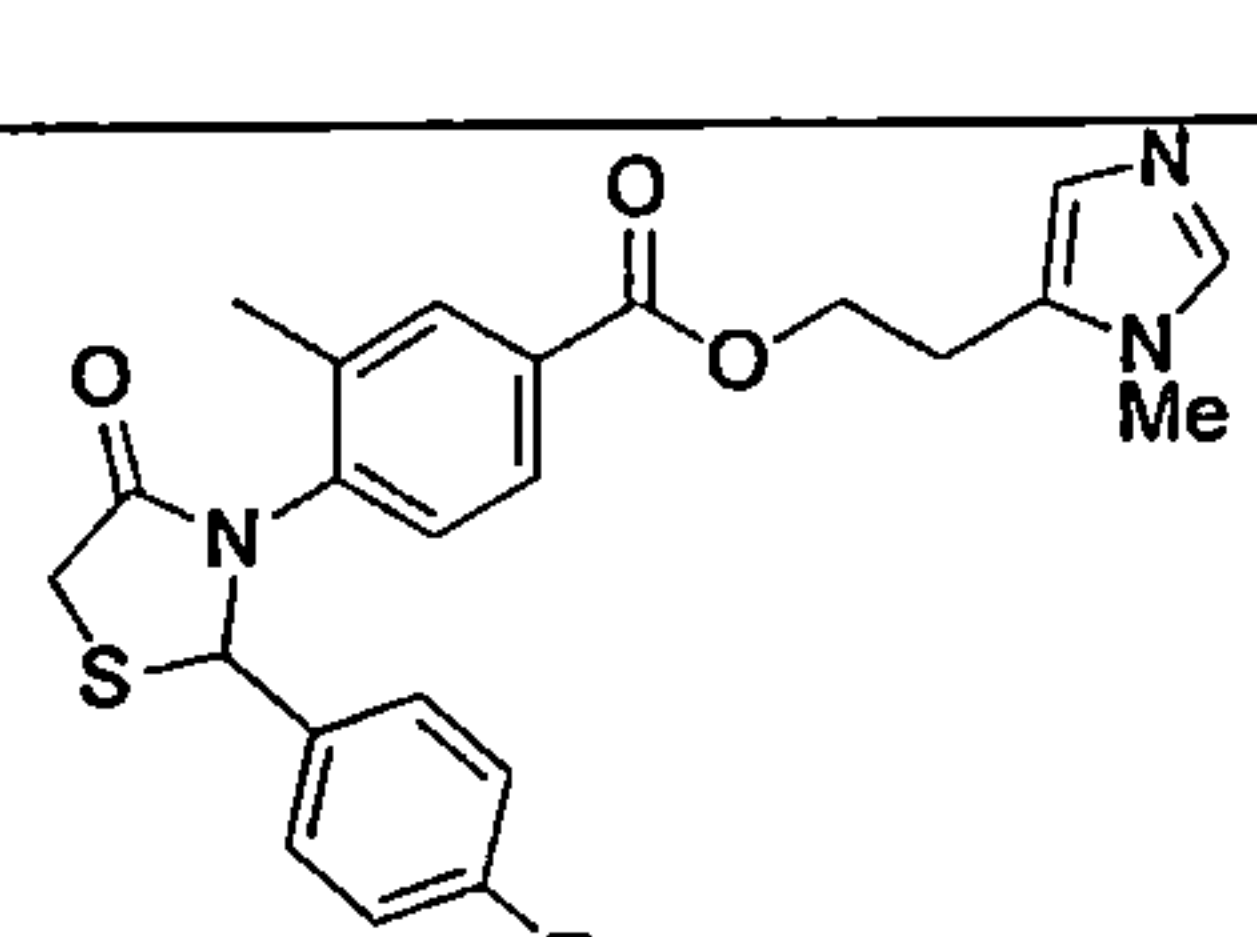
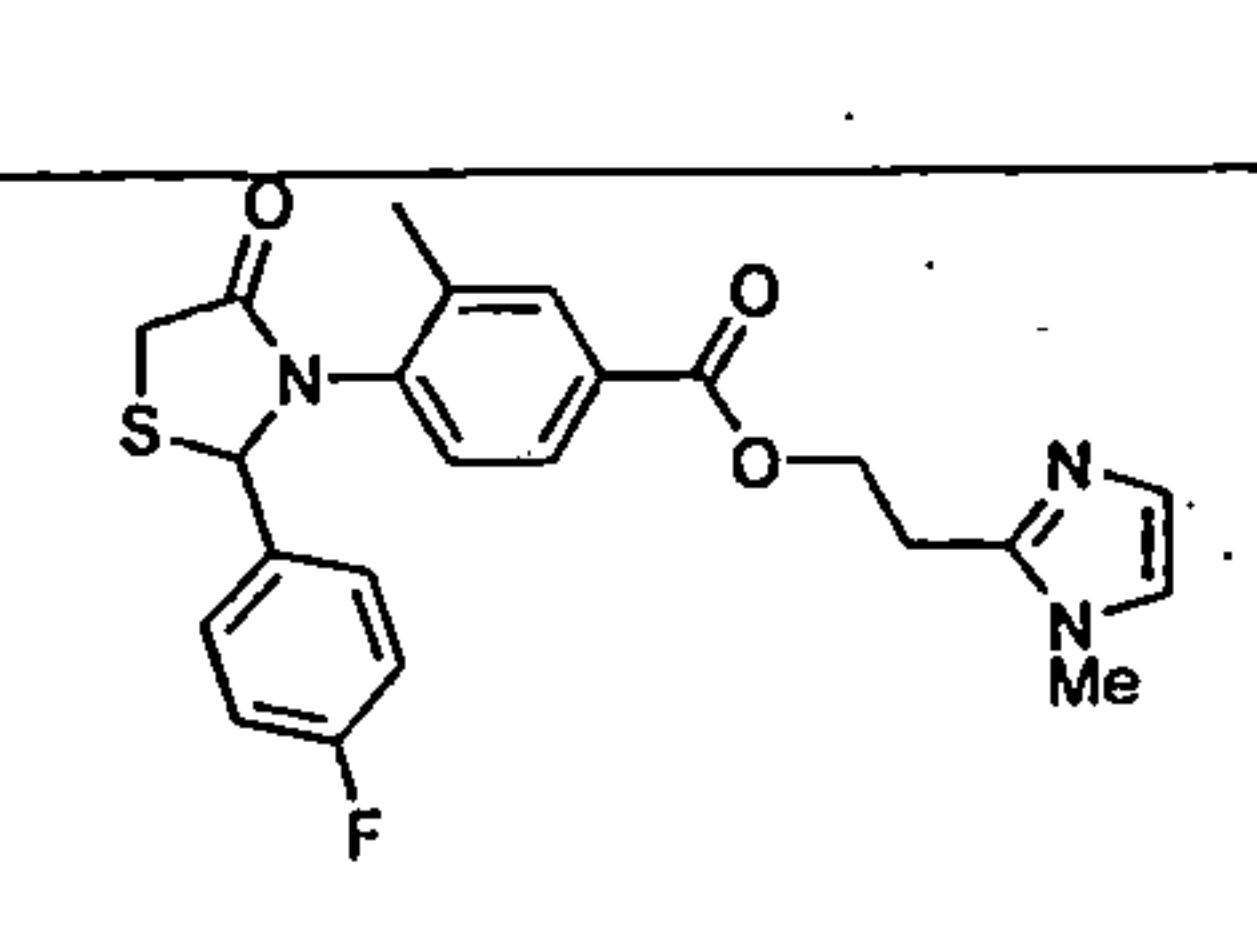
516		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧 基-1,3-噻唑烷-3-基]-3- 甲基苯甲酸吡啶-3-基 酯	—	—
517		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧 基-1,3-噻唑烷-3-基]-3- 甲基苯甲酸吡啶-2-基 酯	—	—
518		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧 基-1,3-噻唑烷-3-基]-3- 甲基苯甲酸吡啶-4-基 酯	—	—
519		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧 基-1,3-噻唑烷-3-基]-3- 甲基苯甲酸-4-甲基吡 啶-3-基酯	—	—
520		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧 基-1,3-噻唑烷-3-基]-3- 甲基苯甲酸-6-甲基吡 啶-3-基酯	—	—
521		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧 基-1,3-噻唑烷-3-基]-3- 甲基苯甲酸-5-甲基吡 啶-3-基酯	—	—

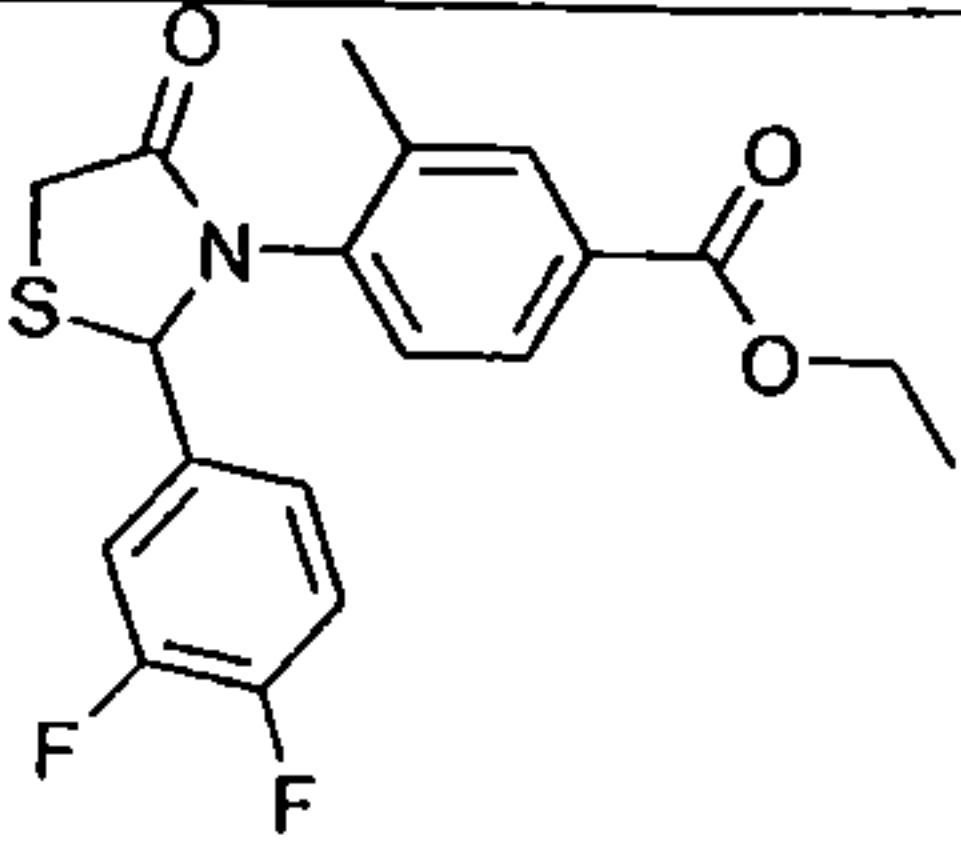
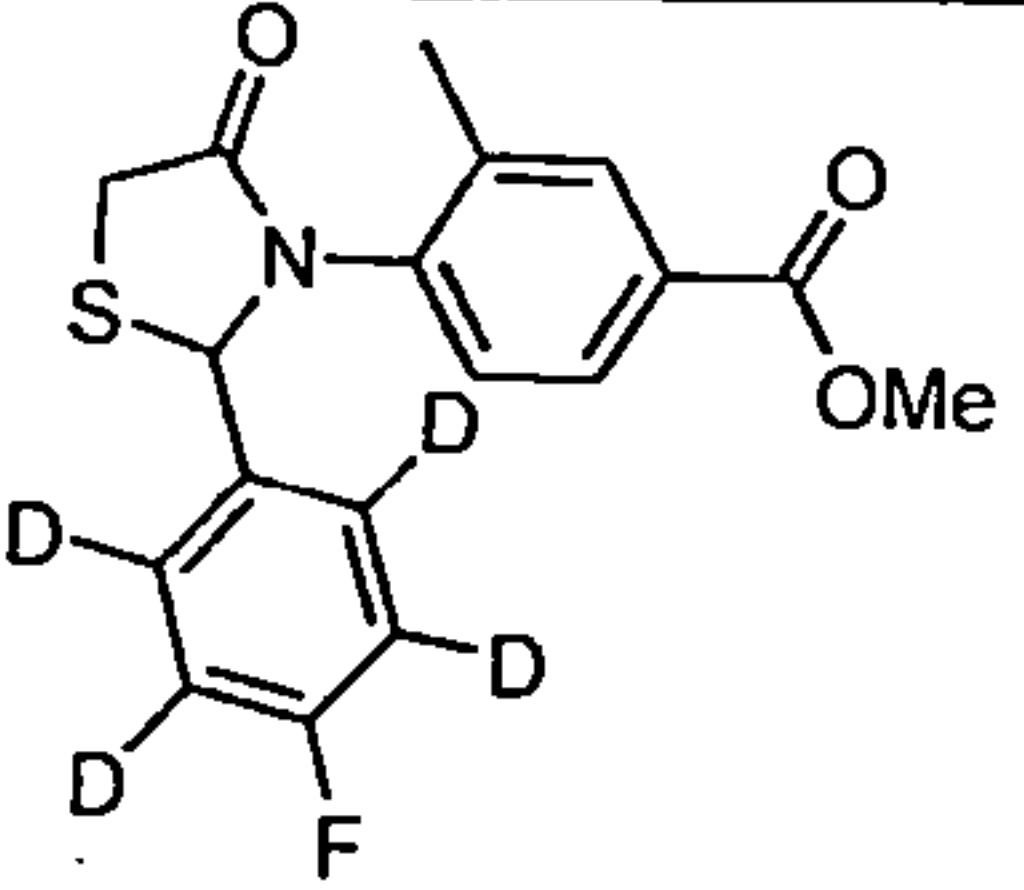
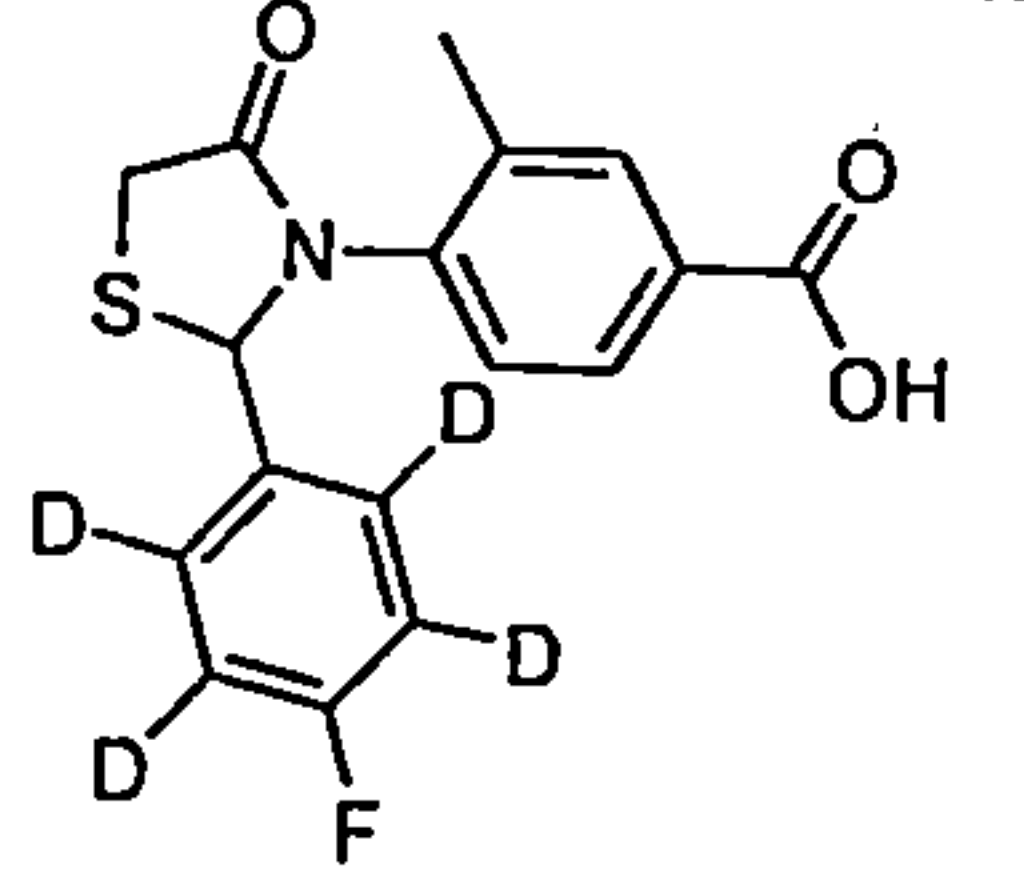
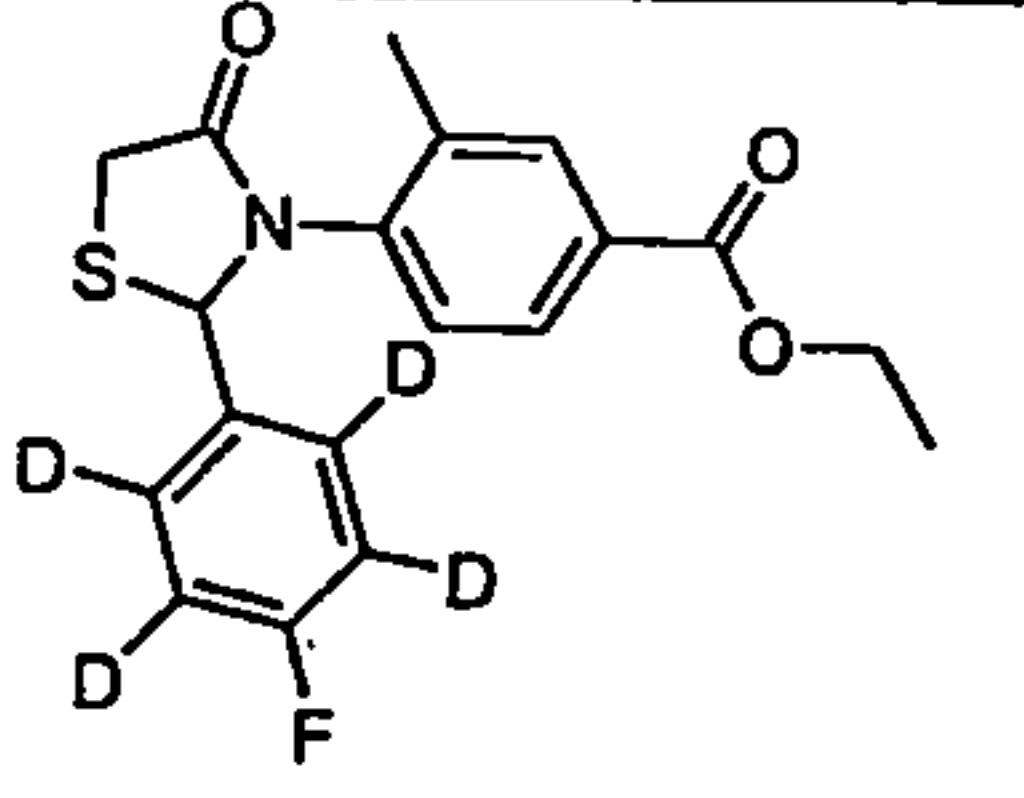
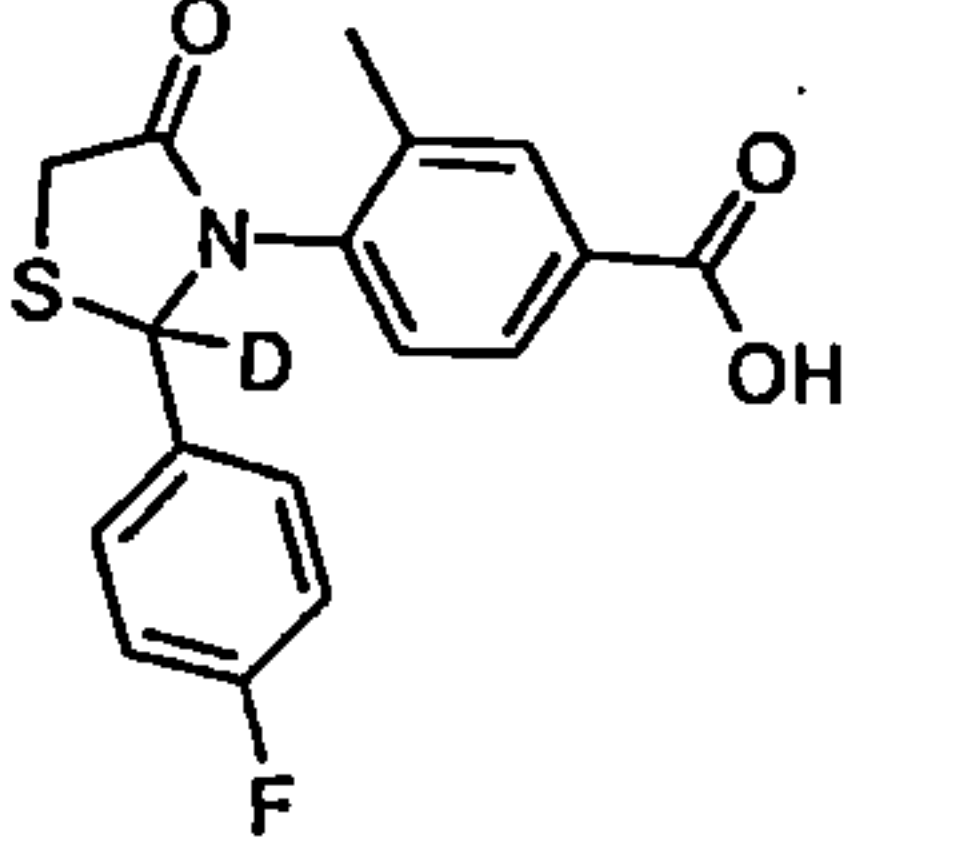
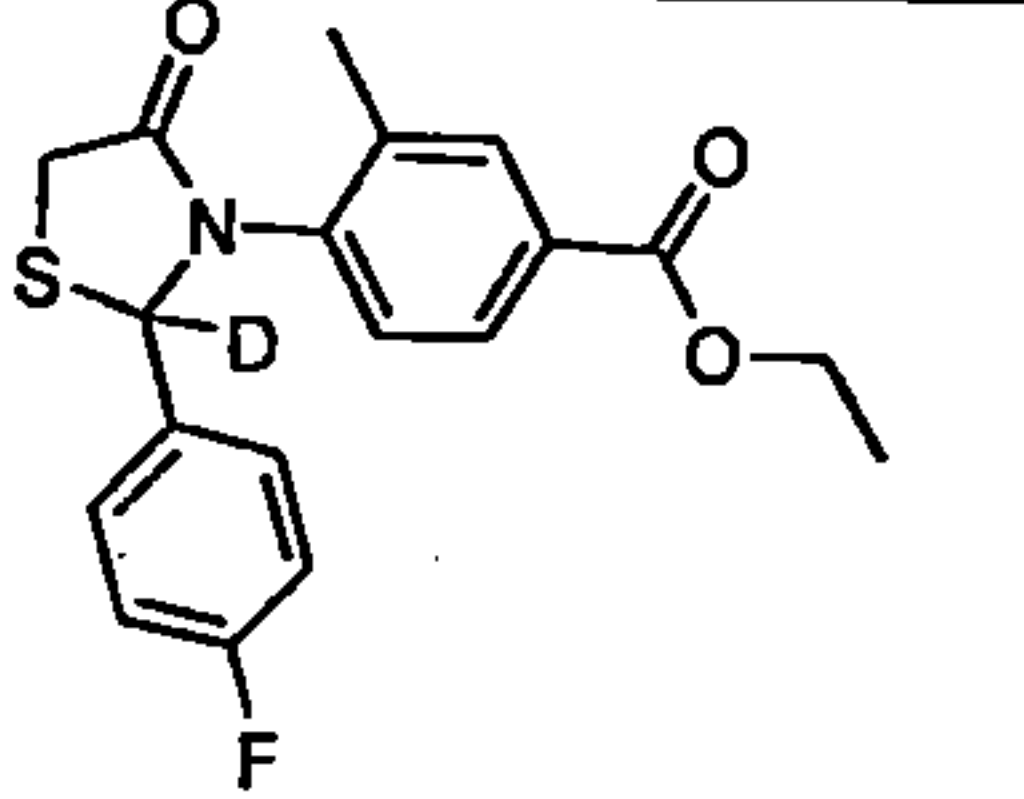
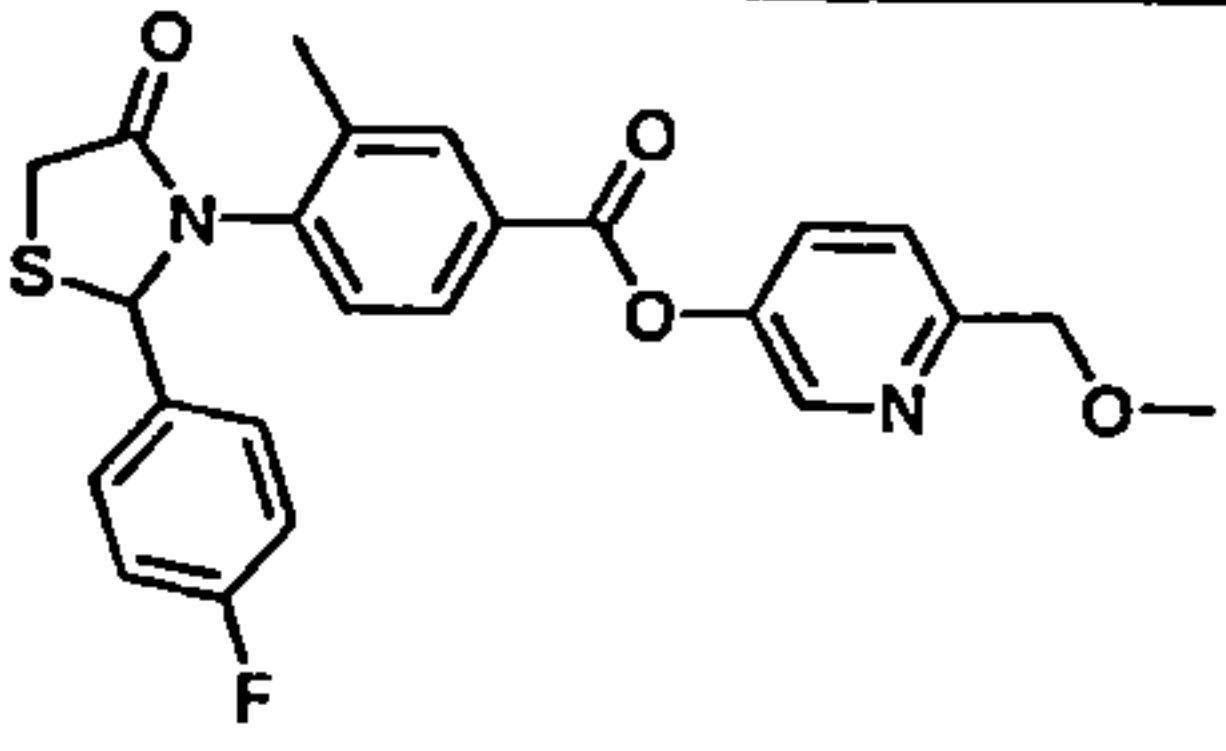
522		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧 基-1,3-噻唑烷-3-基]-3- 甲基苯甲酸-2-氟吡啶 -3-基酯	—	—
523		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧 基-1,3-噻唑烷-3-基]-3- 甲基苯甲酸-6-氟吡啶 -3-基酯	—	—
524		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧 基-1,3-噻唑烷-3-基]-3- 甲基苯甲酸-5-氟吡啶 -3-基酯	—	—
525		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧 基-1,3-噻唑烷-3-基]-3- 甲基苯甲酸-5-氯吡啶 -3-基酯	—	—
526		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧 基-1,3-噻唑烷-3-基]-3- 甲基苯甲酸-6-氯吡啶 -3-基酯	—	—
527		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧 基-1,3-噻唑烷-3-基]-3- 甲基苯甲酸-2-氯吡啶 -3-基酯	—	—

528		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(嗎啉-4-基甲基)吡啶-3-基酯	—	—
530		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-5-(嗎啉-4-基)吡啶-3-基酯	—	—
531		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-6-(嗎啉-4-基)吡啶-3-基酯	—	—
532		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-2-基)乙酯	—	—
533		吡啶-3-羧酸-2-({4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酰基}氧基)乙酯	—	—
536		吡啶-4-羧酸-2-({4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酰基}氧基)乙酯	—	—

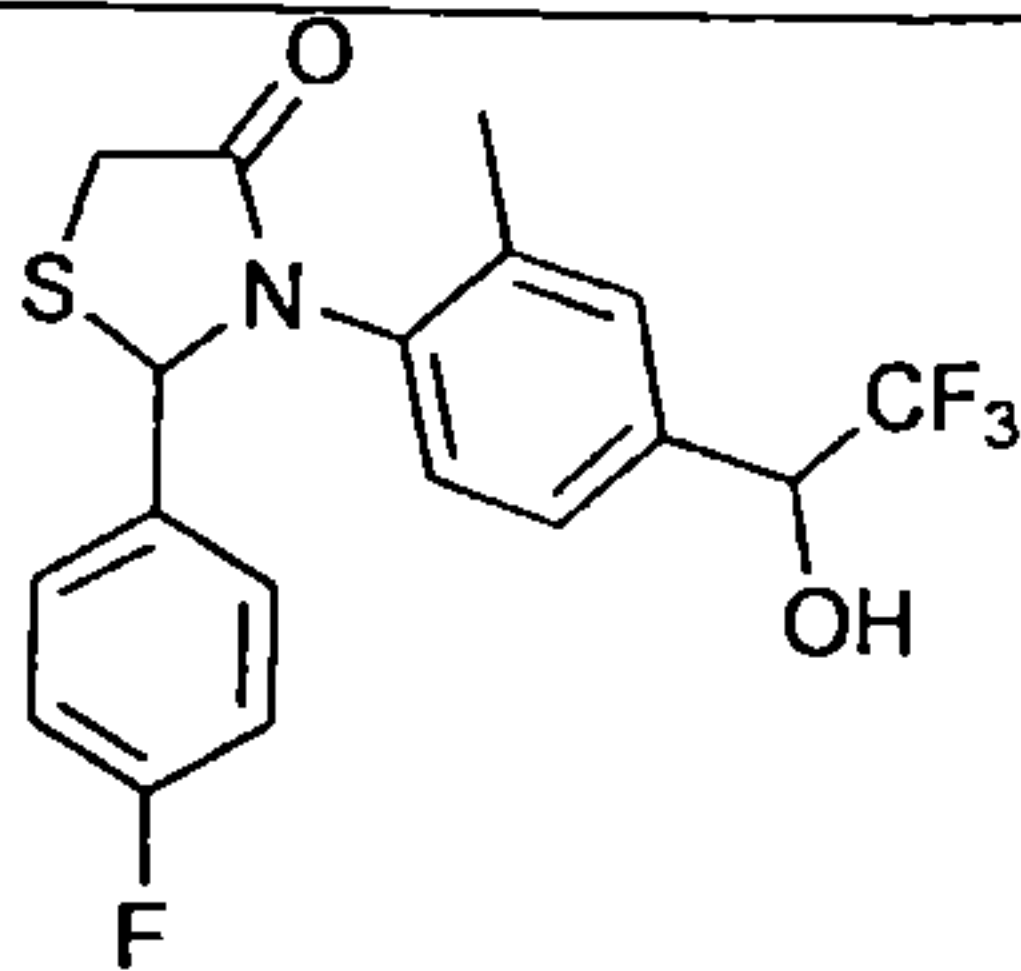
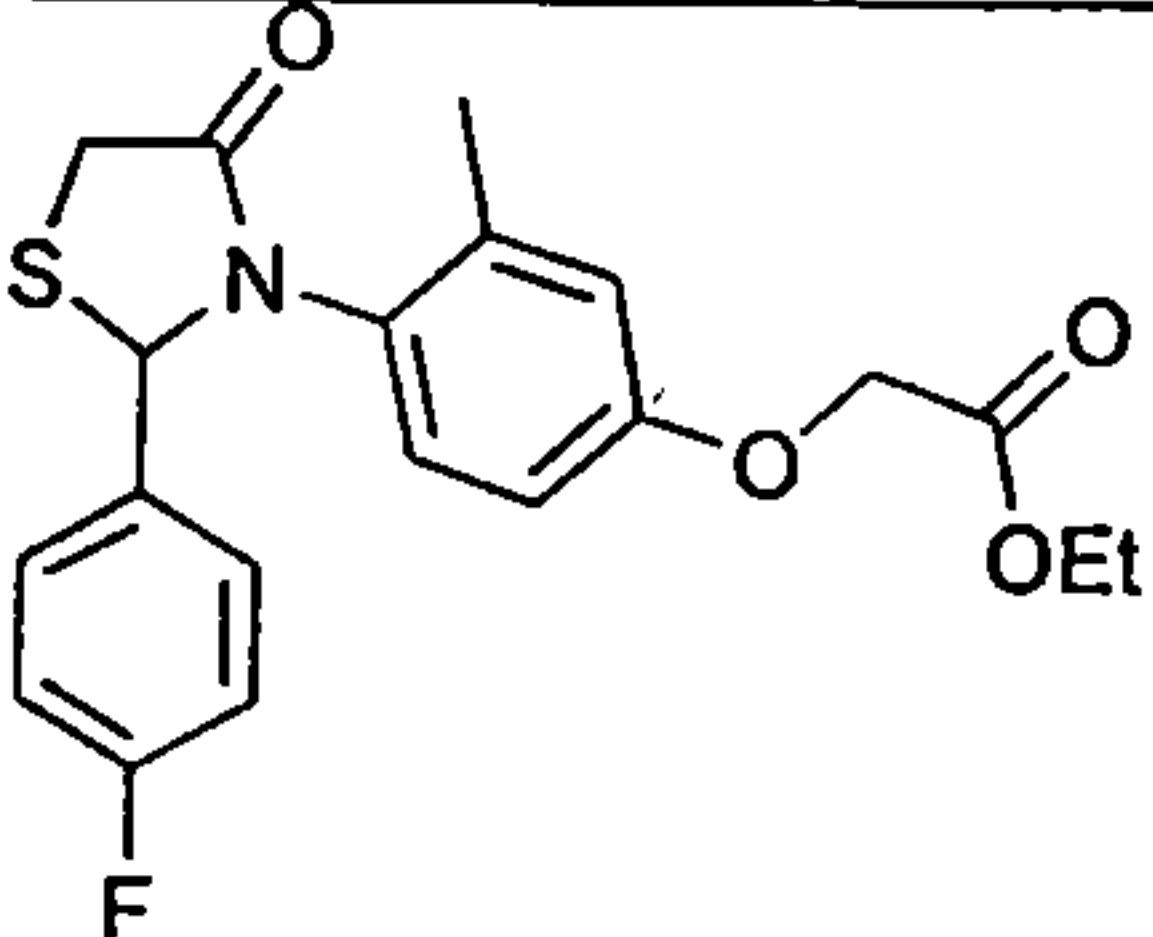
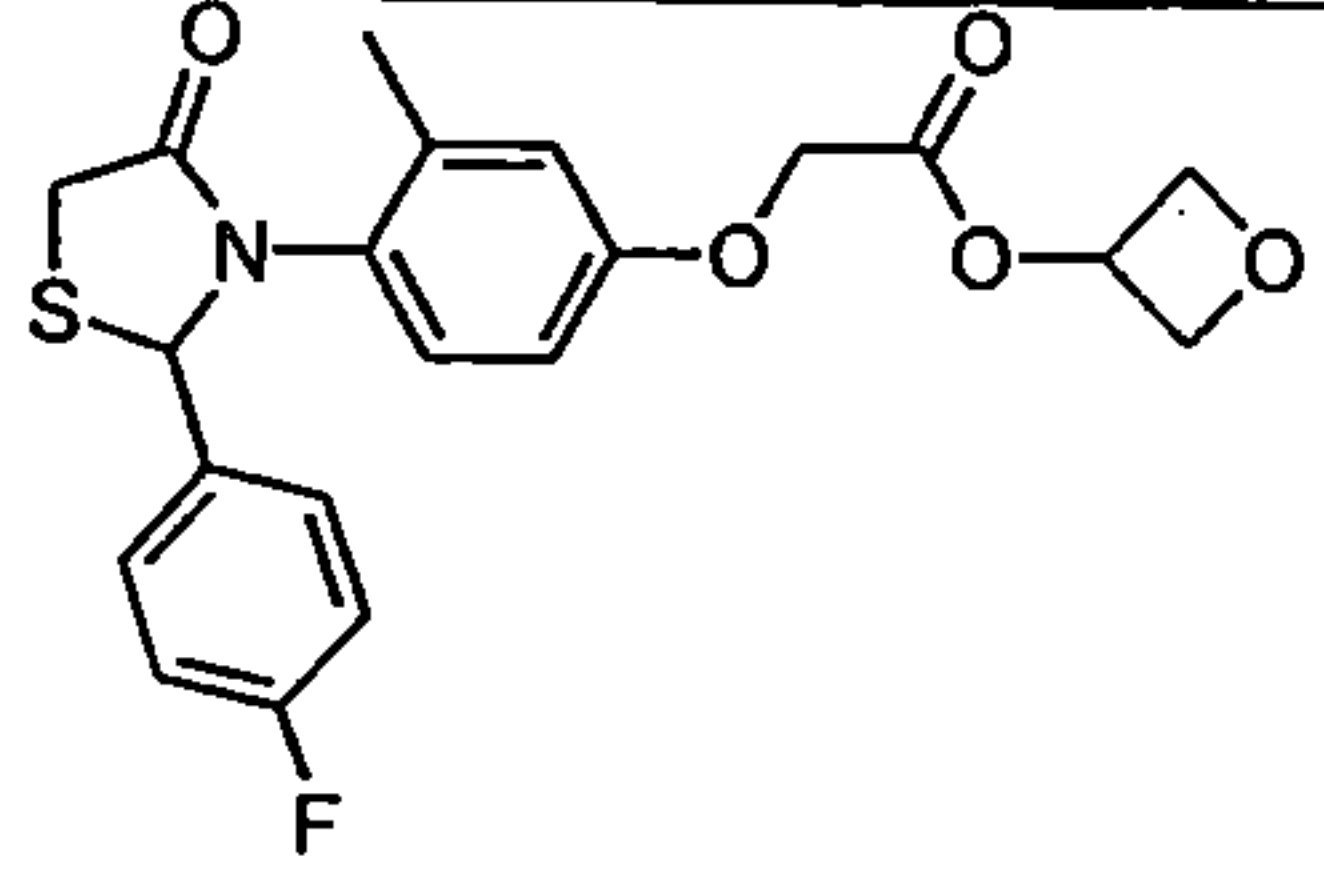
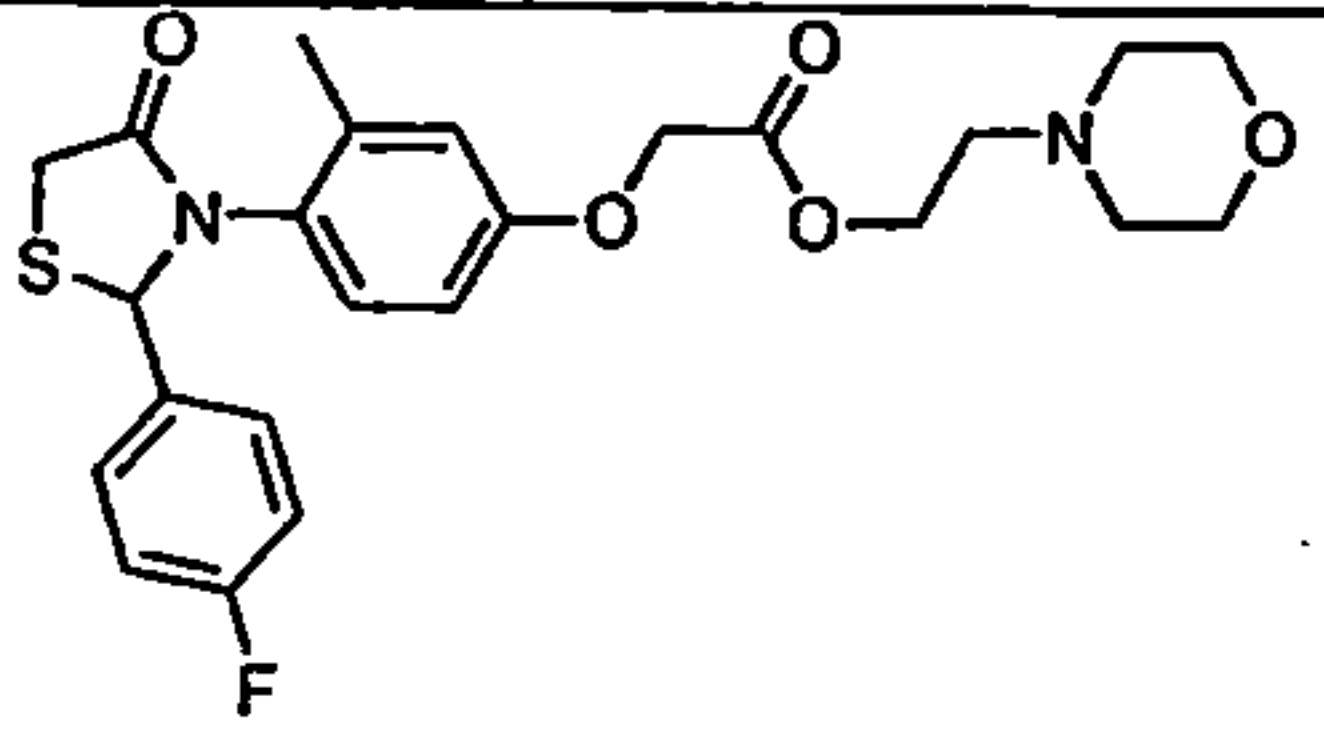
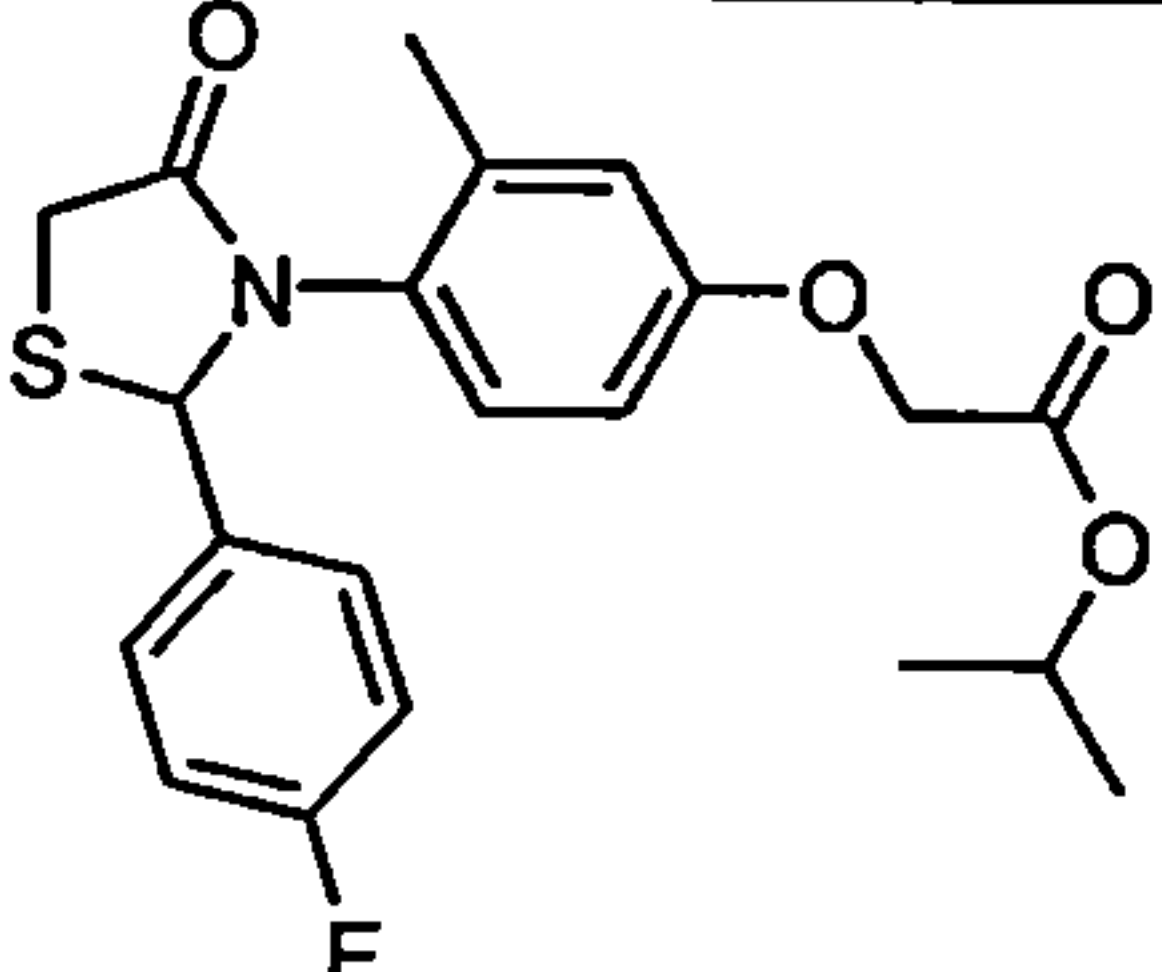
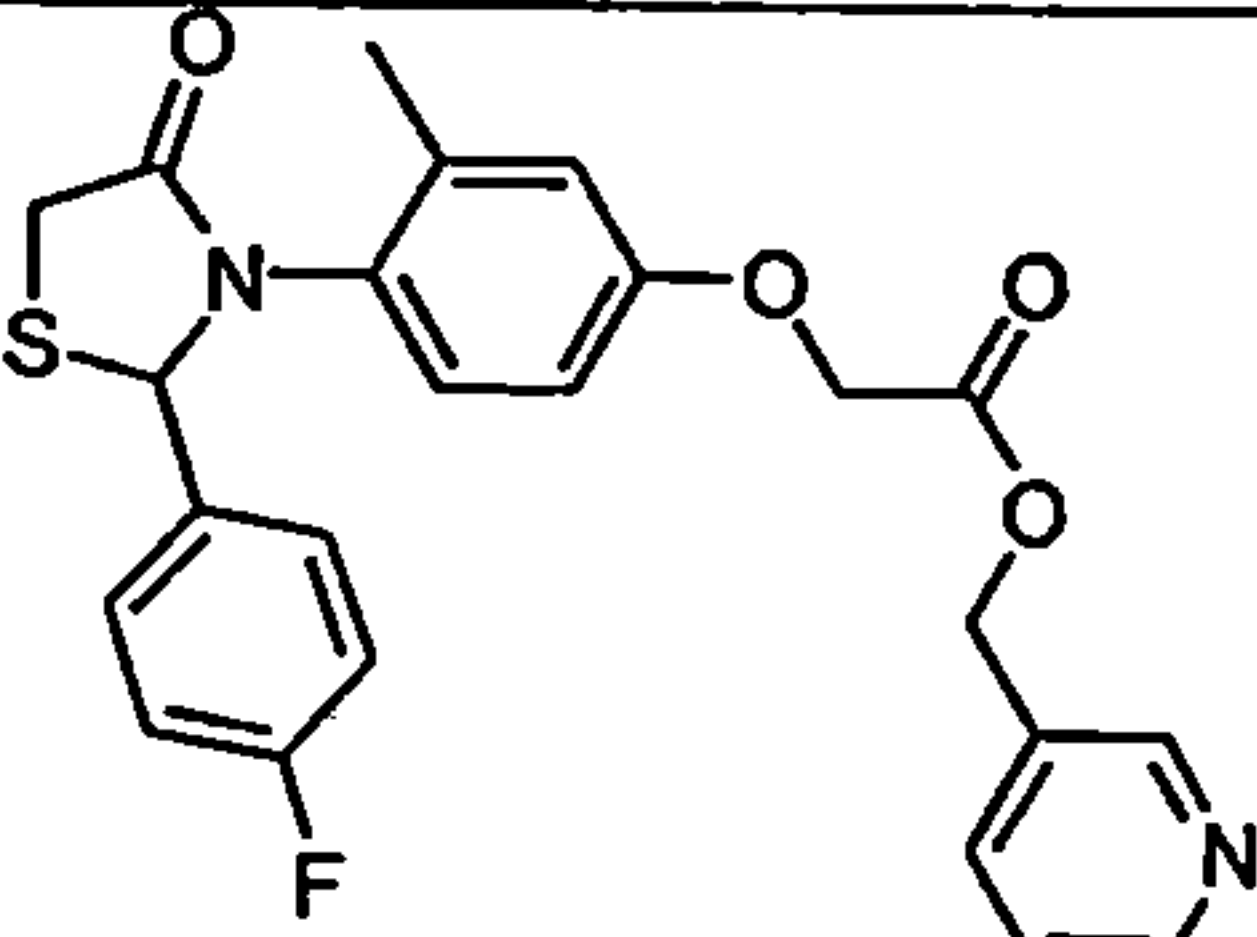
538		吡啶-2-羧酸 -2-({4-[2-(4-氟苯基)-4- 側氧基-1,3-噻唑烷-3- 基]-3-甲基苯甲酰基} 氧基)乙酯	—	—
540		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧 基-1,3-噻唑烷-3-基]-3- 甲基苯甲酸-2-(吡啶-4- 基甲氧基)乙酯	—	—
542		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧 基-1,3-噻唑烷-3-基]-3- 甲基苯甲酸-2-(吡啶-2- 基甲氧基)乙酯	—	—
544		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧 基-1,3-噻唑烷-3-基]-3- 甲基苯甲酸-2-(吡啶-3- 基甲氧基)乙酯	—	—
546		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧 基-1,3-噻唑烷-3-基]-3- 甲基苯甲酸-2-(吡啶-3- 基氧基)乙酯	—	—
548		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧 基-1,3-噻唑烷-3-基]-3- 甲基苯甲酸-2-(吡啶-2- 基氧基)乙酯	—	—

550		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-4-基氧基)乙酯	—	—
552		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-5-(吡啶-2-基甲氧基)戊酯	—	—
556		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[(吡啶-3-基甲基)硫烷基]乙酯	—	—
558		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[(吡啶-2-基甲基)硫烷基]乙酯	—	—
560		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[(吡啶-4-基甲基)硫烷基]乙酯	—	—
562		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-4-基硫烷基)乙酯	—	—

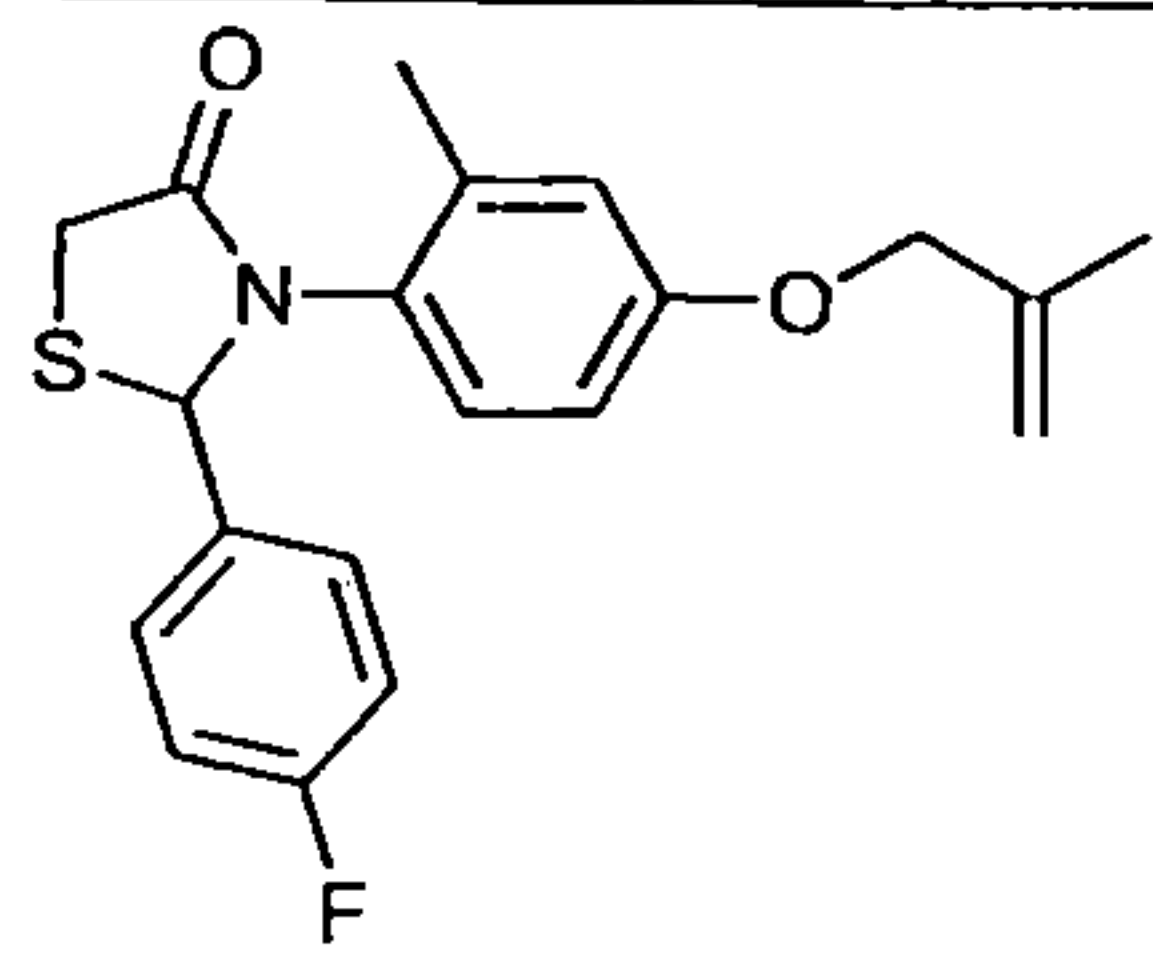
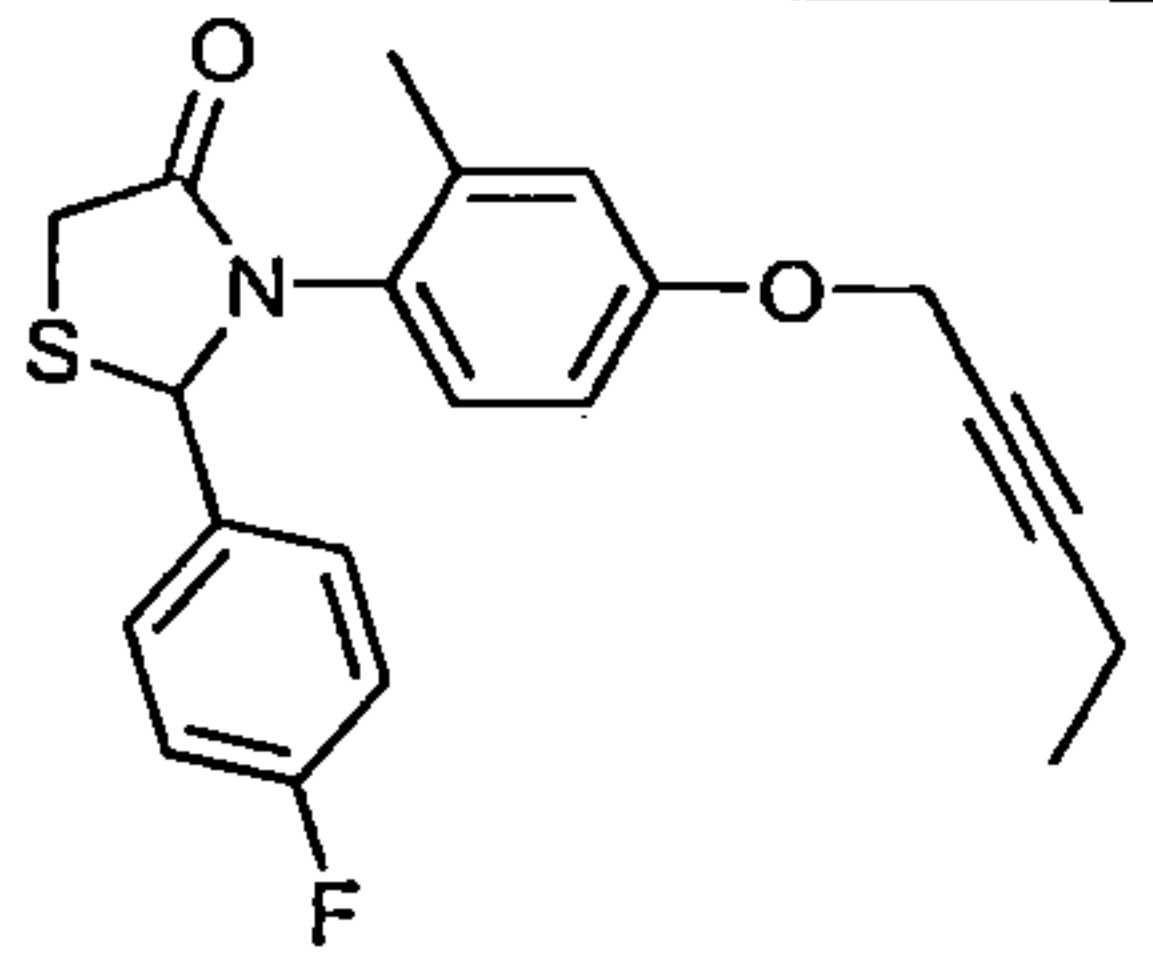
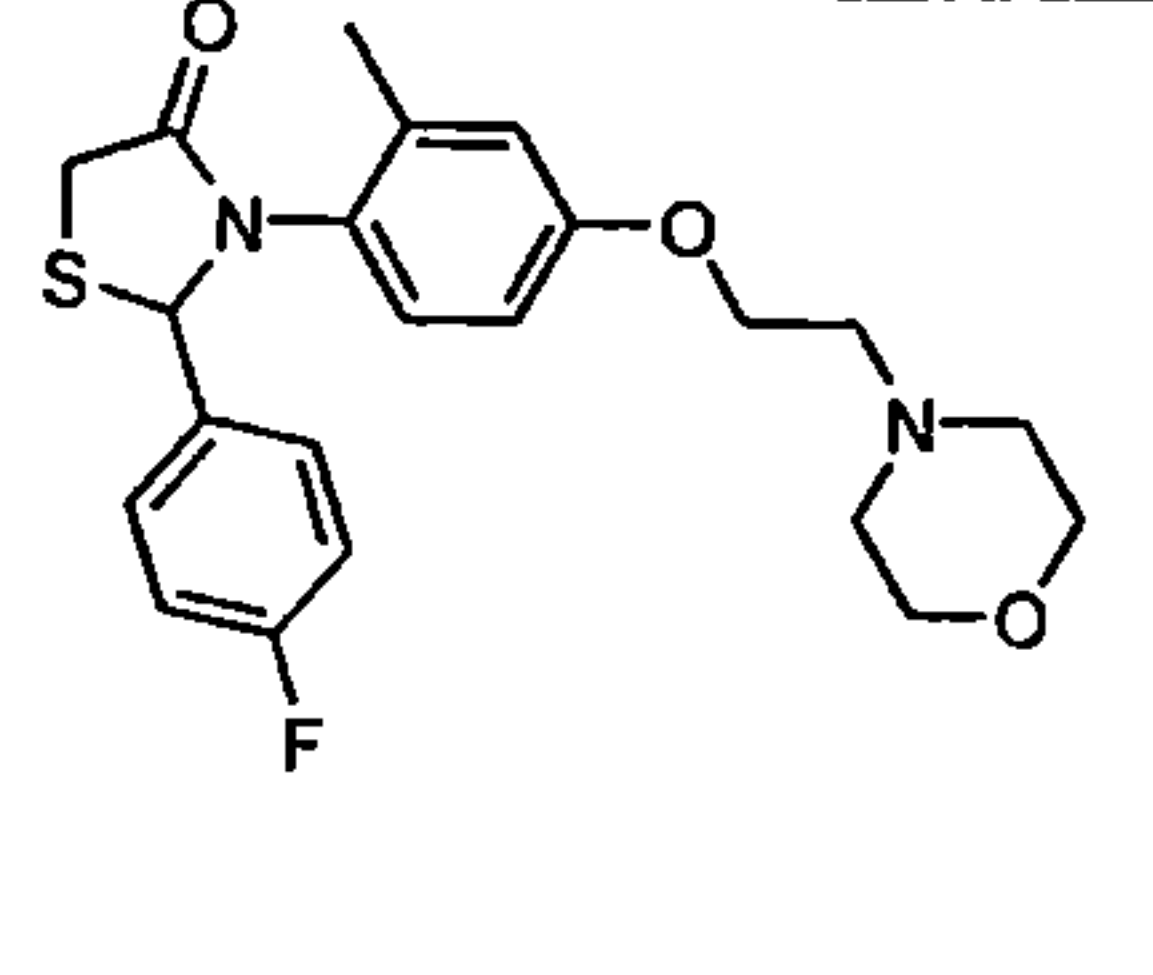
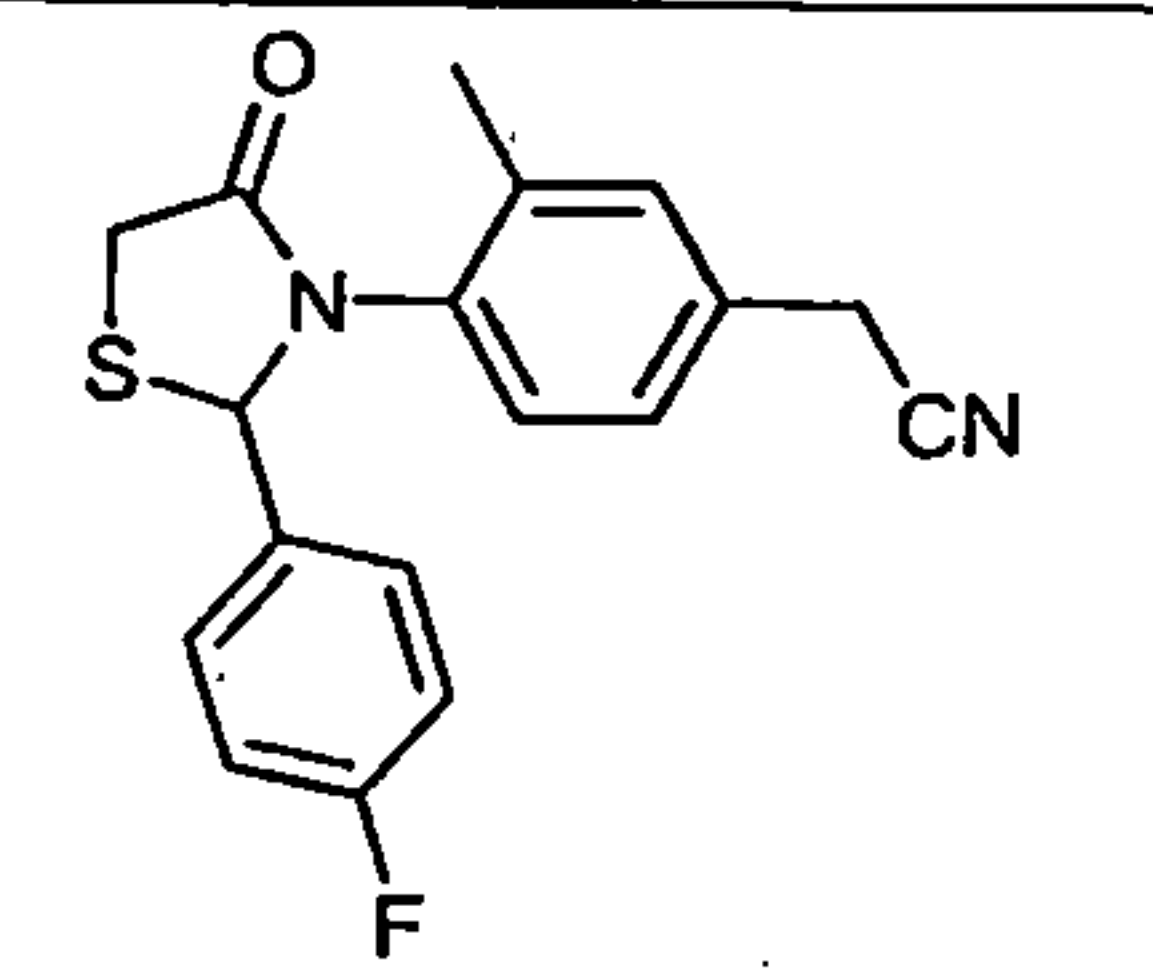
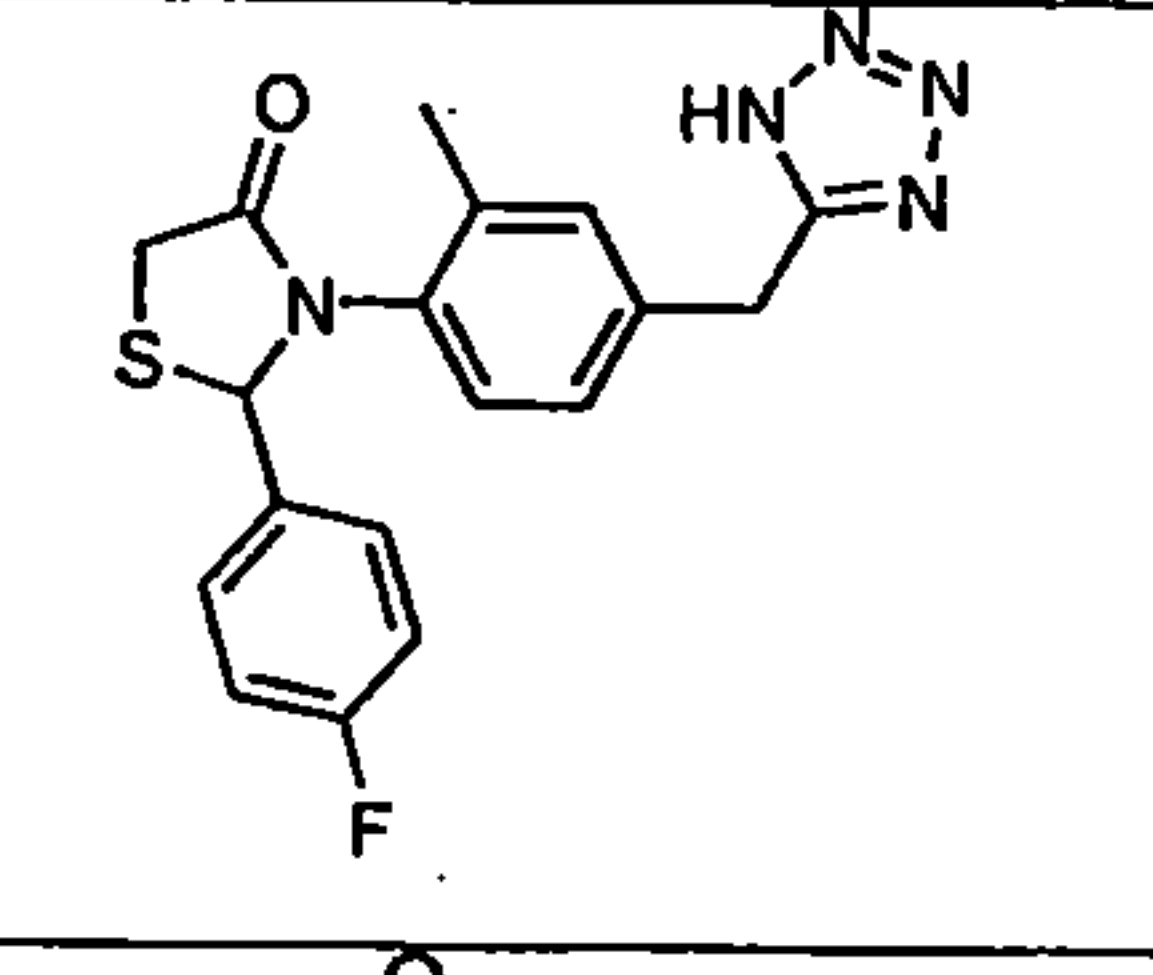
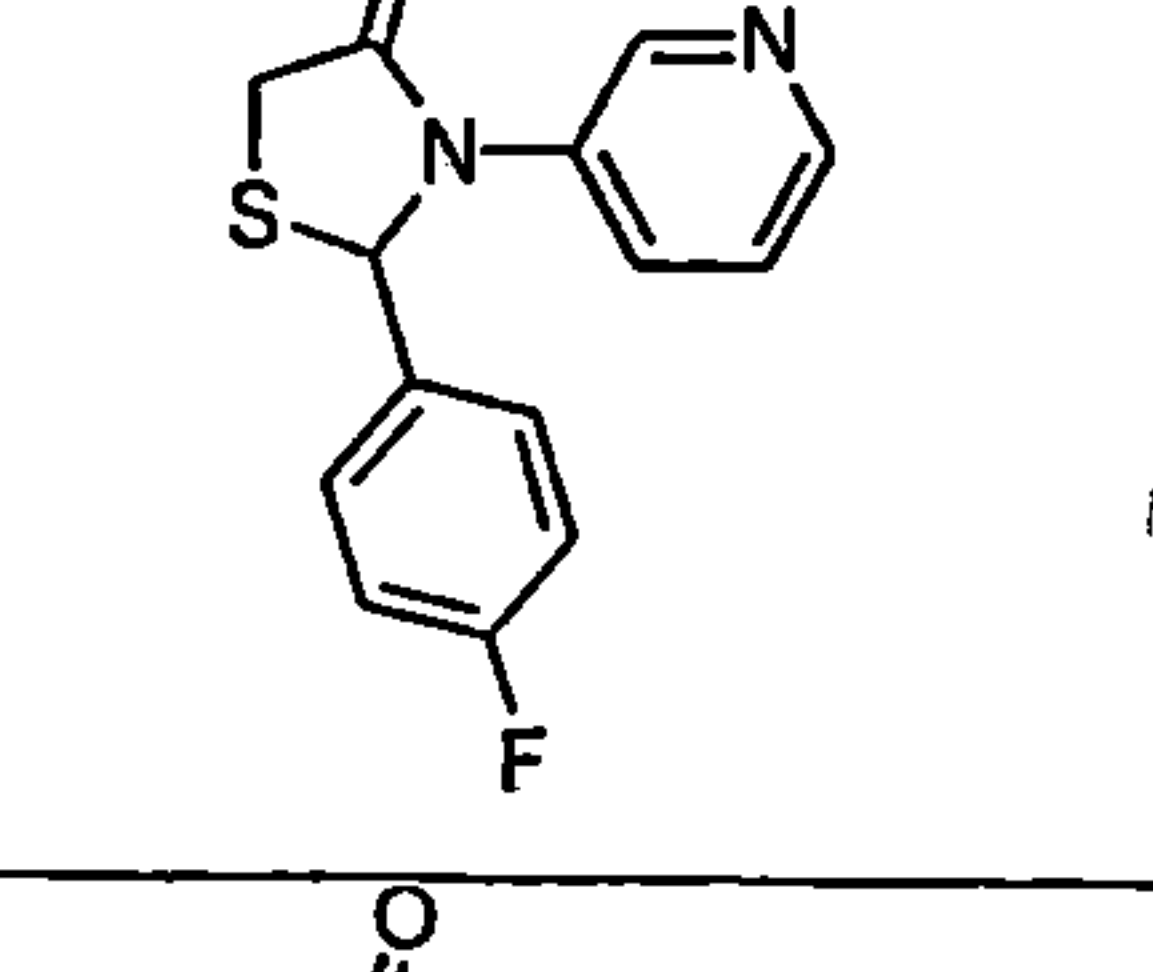
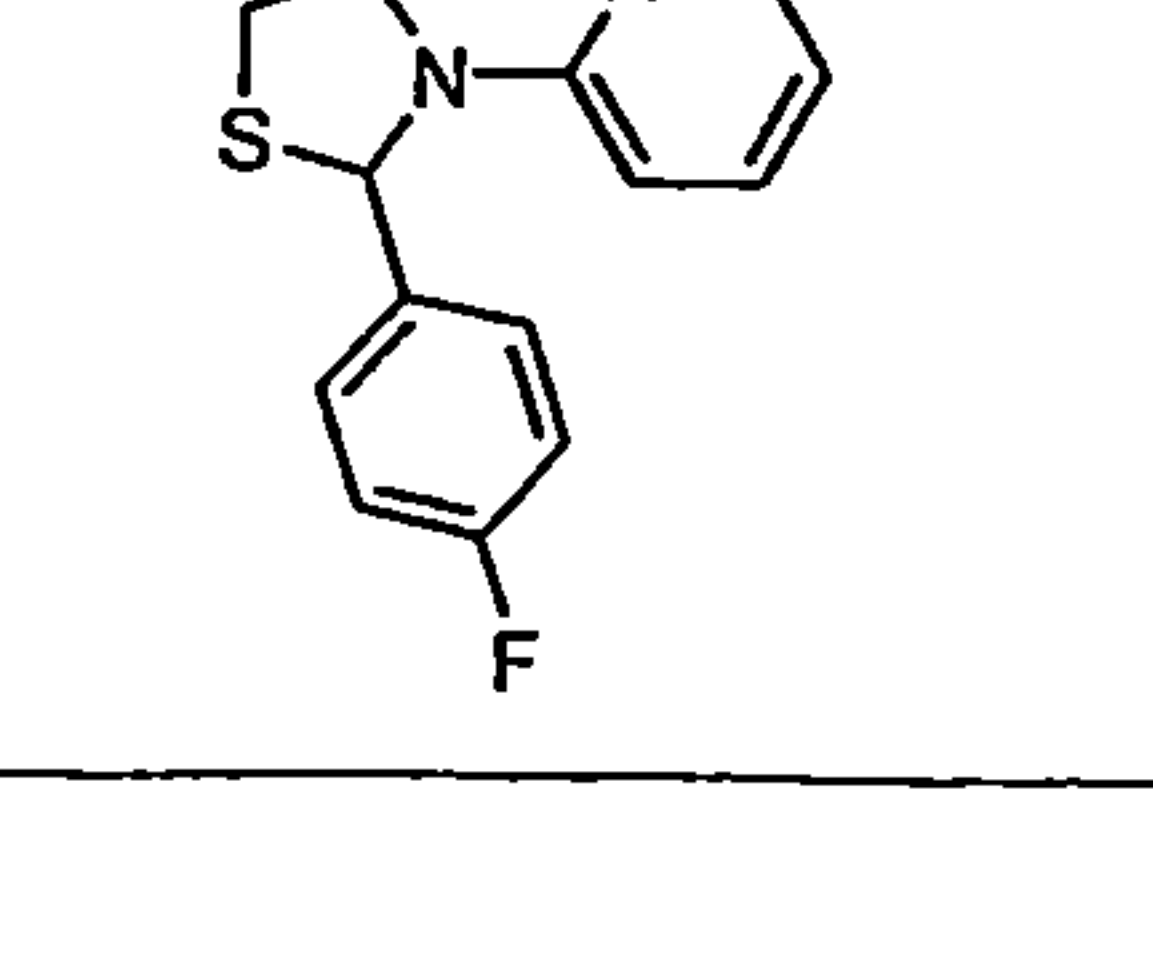
564		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-2-基硫烷基)乙酯	—	—
566		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-3-基硫烷基)乙酯	—	—
568		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-4-基胺基)乙酯	—	—
571		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-2-基胺基)乙酯	—	—
574		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)乙酯	—	—
575		4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-2-基)乙酯	—	—

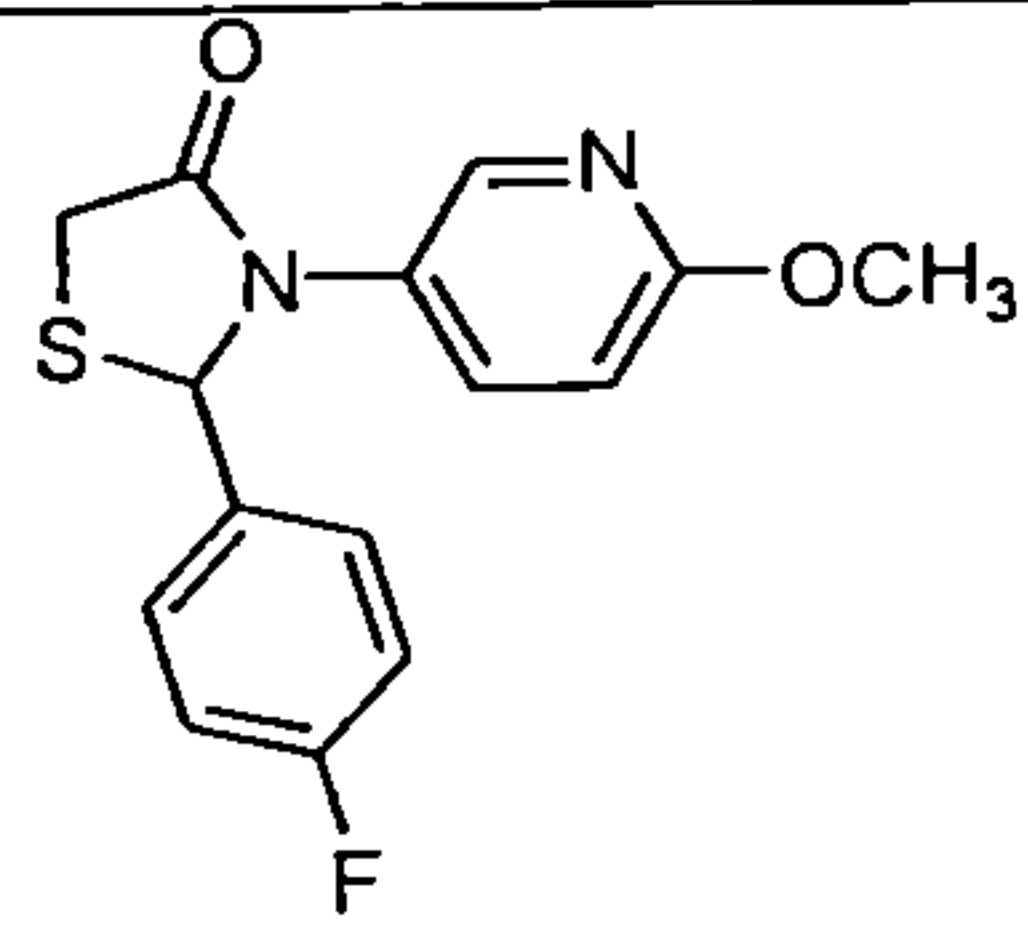
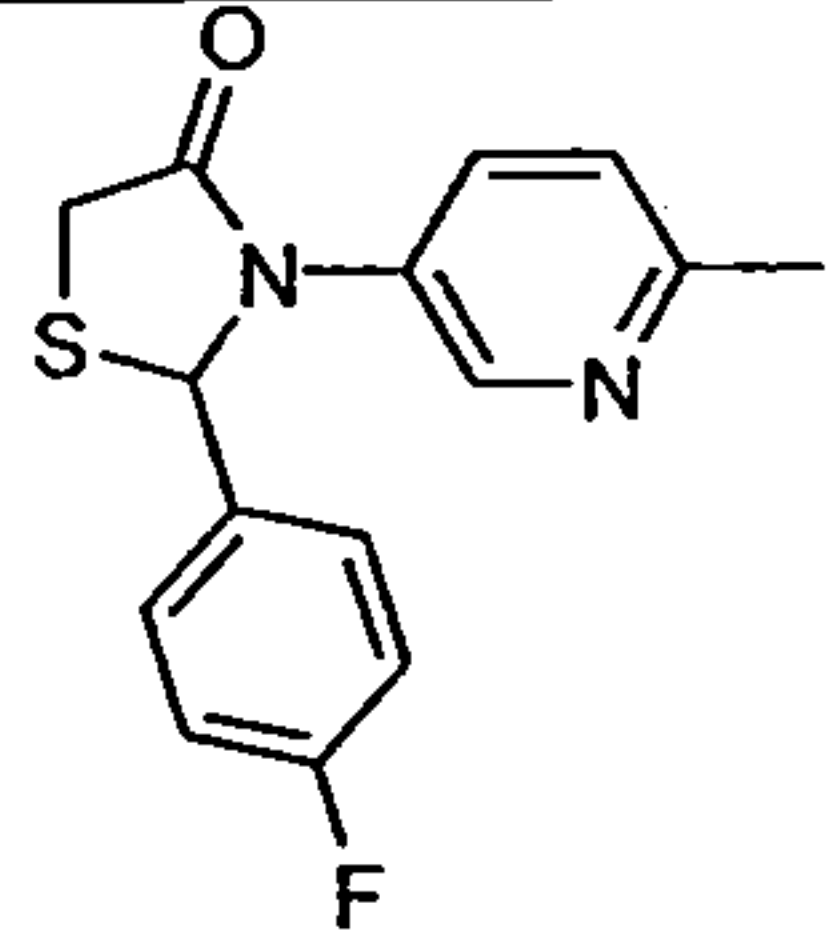
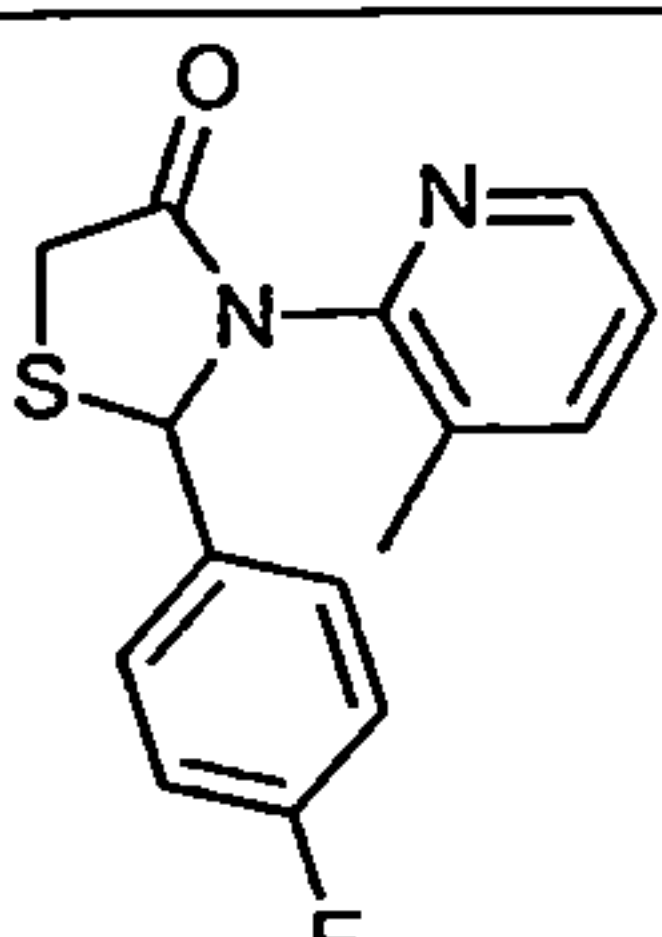
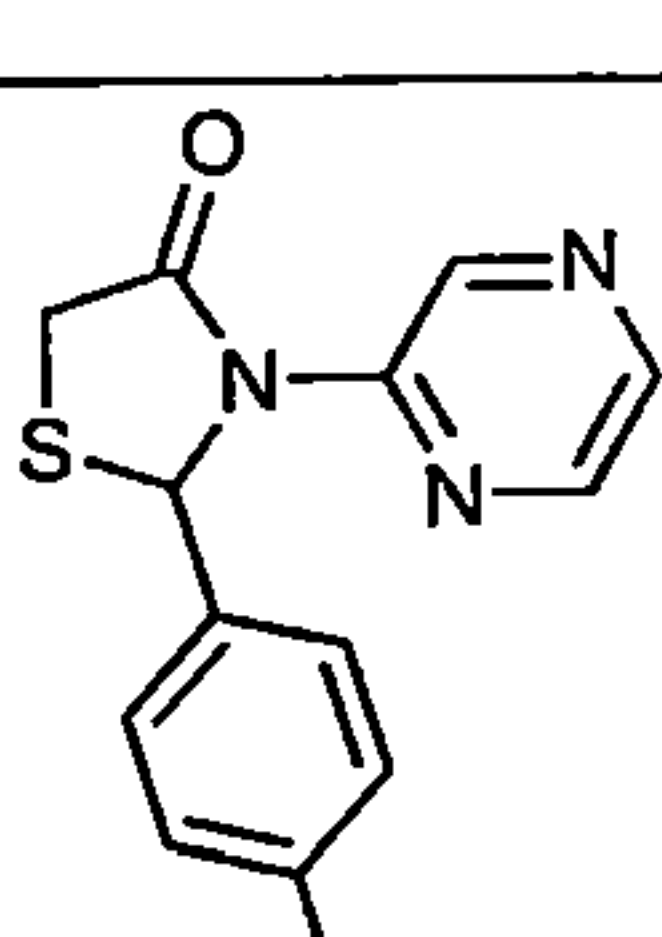
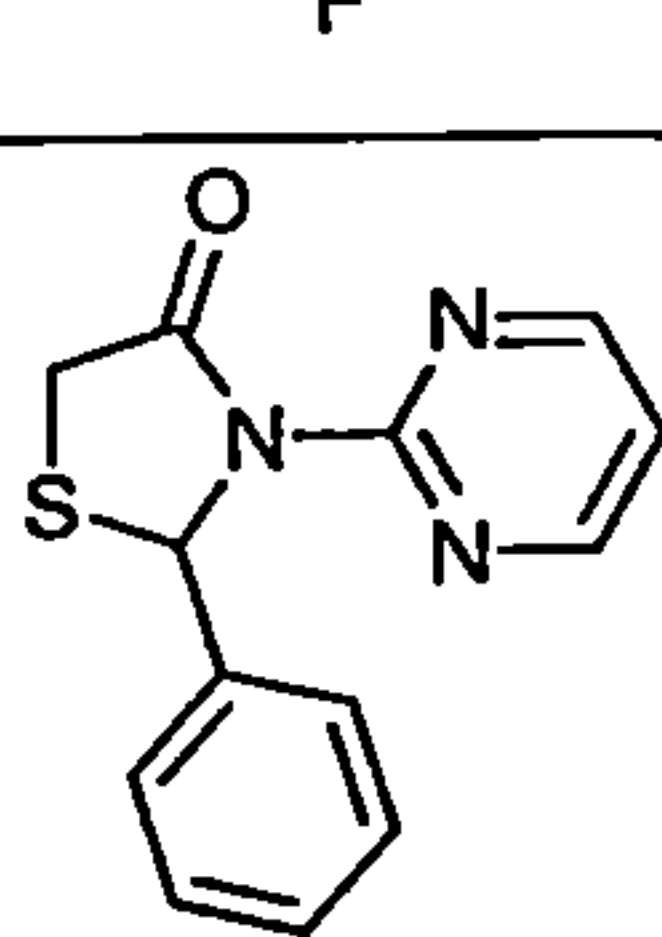
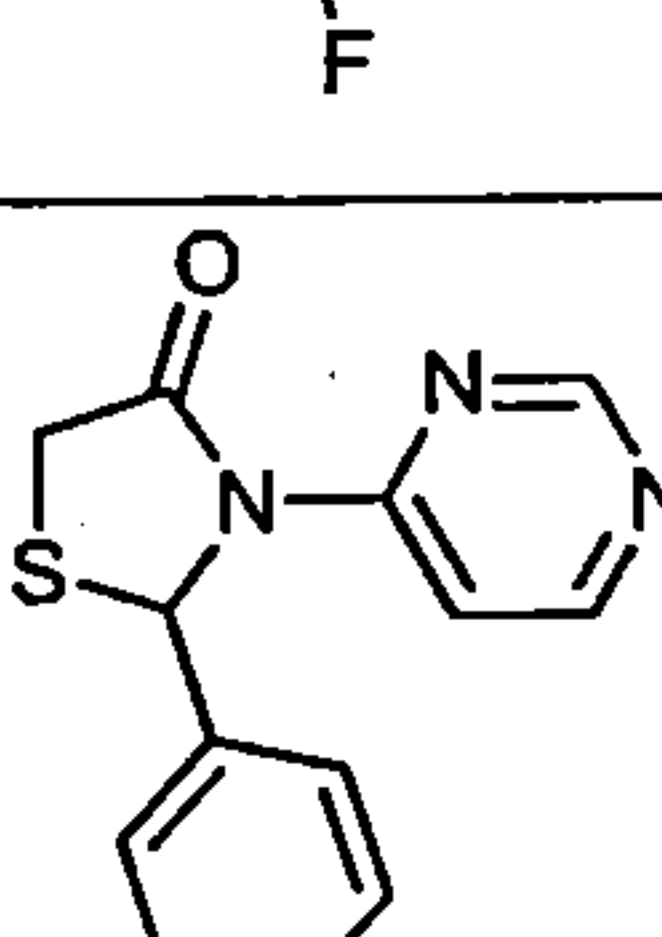
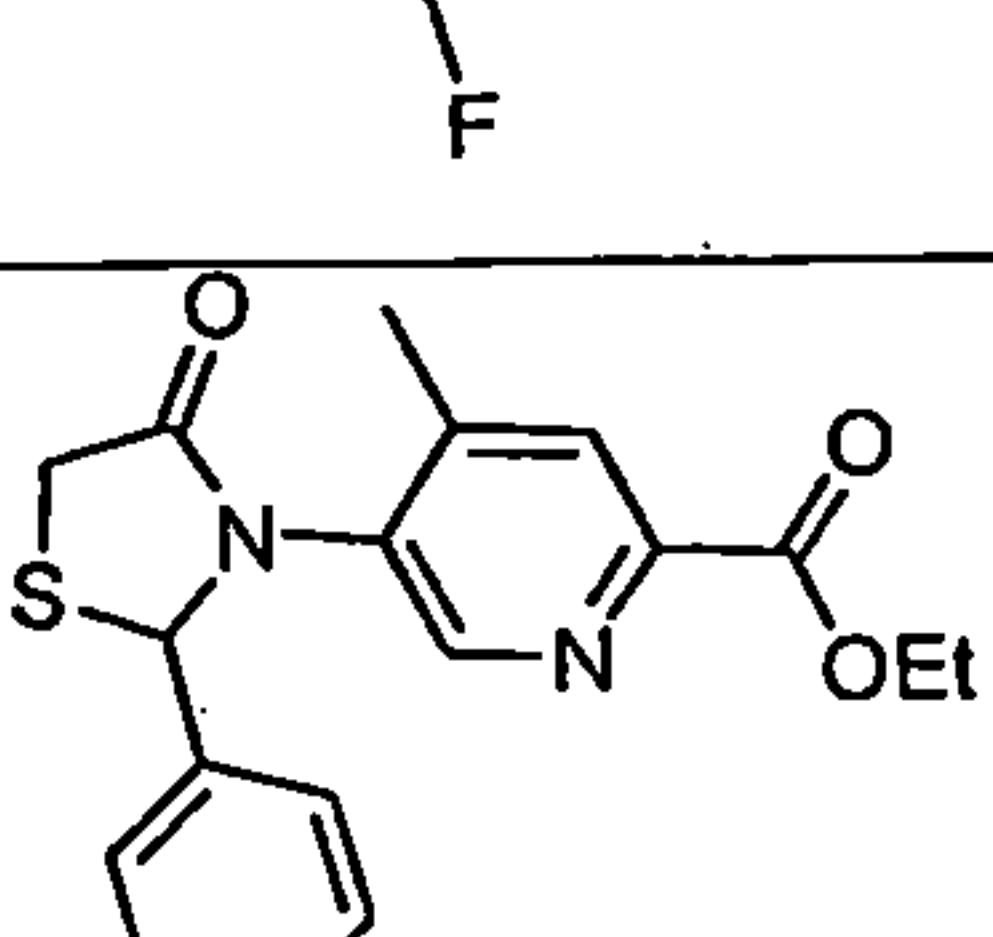
576		4-[2-(3,4-二氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸乙酯	—	—
578		4-{2-[4-氟-2,3,5,6-d ₄ -苯基]-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸甲酯	—	—
579		4-{2-[4-氟-2,3,5,6-d ₄ -苯基]-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸	1.93	14761
580		4-{2-[4-氟-2,3,5,6-d ₄ -苯基]-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸乙酯	4.26	14441
581		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-2-d ₁ -1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸	3.31	13703
583		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-2-d ₁ -1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸乙酯	4.42	11275
584		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-6-(甲氧基甲基)吡啶-3-基酯	—	—

587		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-N-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)苯甲醯胺	—	—
588		N-乙氧基-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺	9.27	9986
589		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯硫代羧酸(carbothioate)-S-乙酯	—	—
591		4-({4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}胺磺醯基)苯甲酸-2-(2-甲氧基乙氧基)乙酯	10.3	13033
593		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-N-[(2-甲氧基乙基)磺醯基]-3-甲基苯甲醯胺	2.21	11543
597		4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-N-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]磺醯基}-3-	1.12	10720

		甲基苯甲醯胺		
600		2-(4-氟苯基)-3-[2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)苯基]-1,3-噻唑烷-4-酮	6.75	13110
605		{4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯氧基}乙酸乙酯	—	—
607		{4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯氧基}乙酸氧环丁烷-3-基酯	—	—
608		{4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯氧基}乙酸-2-(吗啉-4-基)乙酯	—	—
609		{4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯氧基}乙酸丙-2-酯	—	—
610		{4-[2-(4-氟苯基)-4-侧氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯氧基}乙酸吡啶-3-基甲酯	—	—

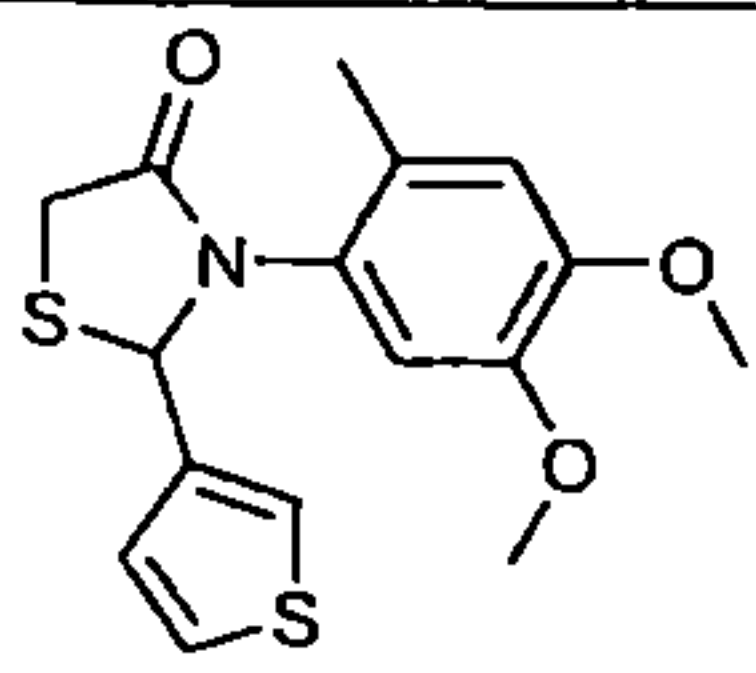
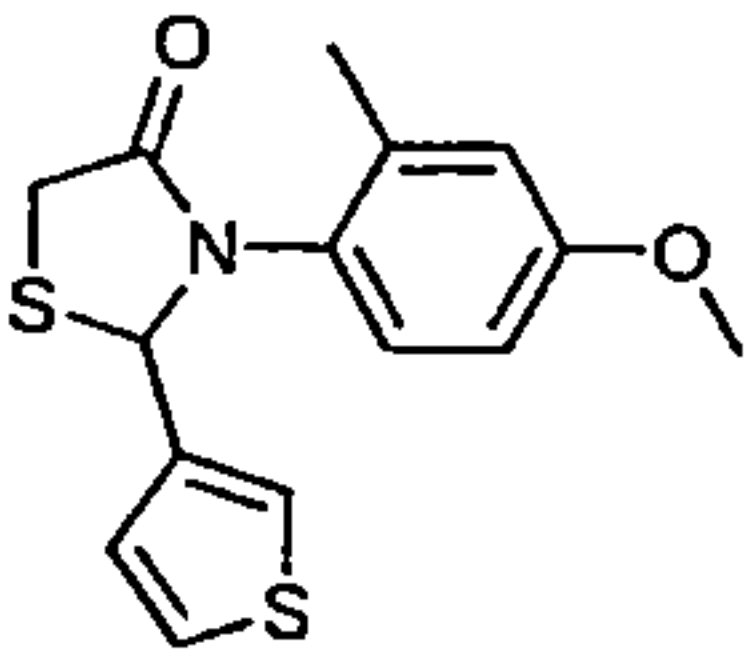
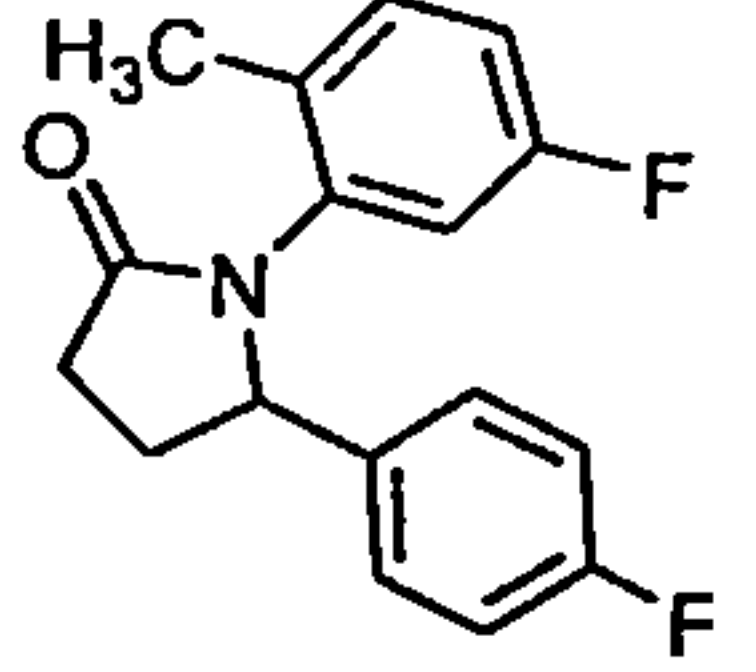
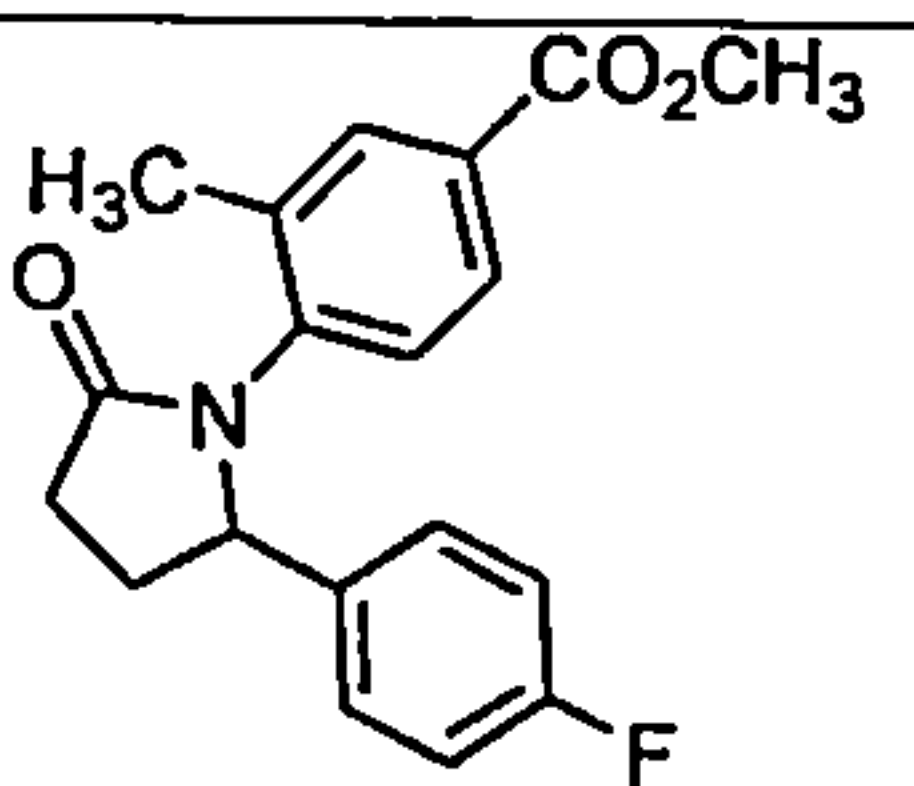
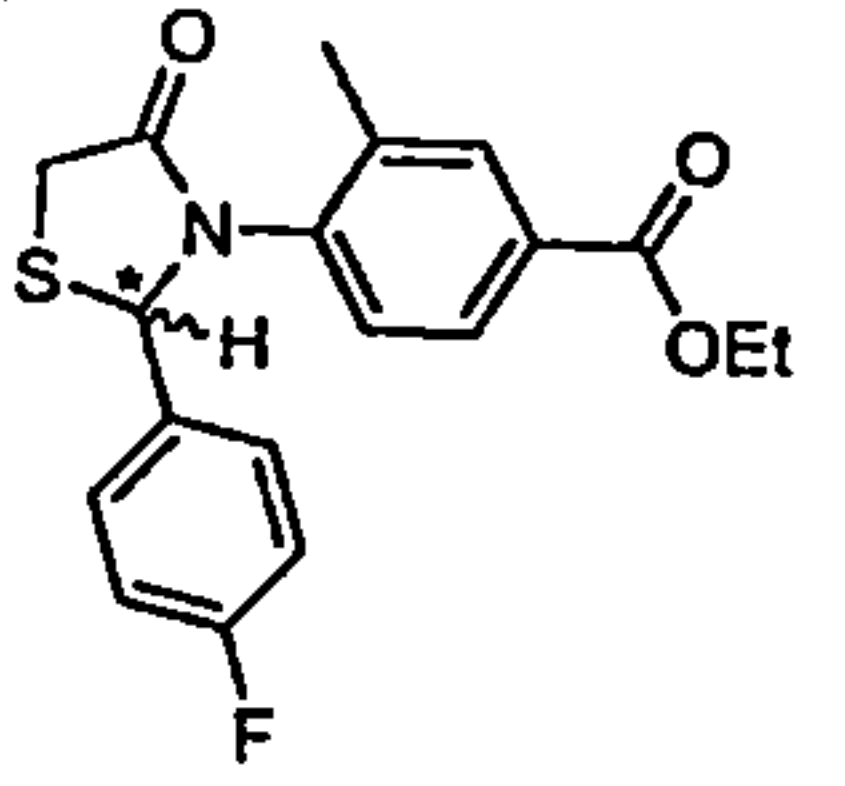
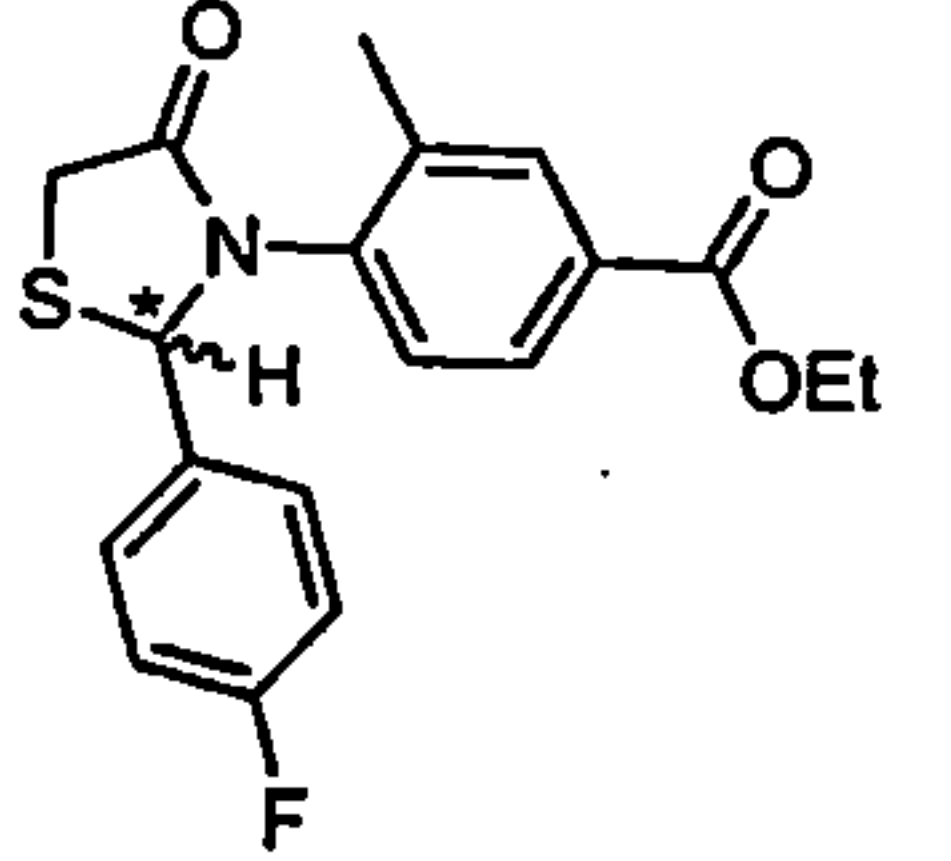
611		{4-[2-(4-氟苯基)-4-側 氧基-1,3-噻唑烷-3- 基]-3-甲基苯氧基}乙 酸-2-(二甲基胺)乙酯	—	—
612		{4-[2-(4-氟苯基)-4-側 氧基-1,3-噻唑烷-3- 基]-3-甲基苯氧基}乙 酸-2-(乙醯氧基)乙酯	—	—
614		2-(4-氟苯基)-3-(4-羟基 -2-甲基苯基)-1,3-噻唑 烷-4-酮	—	—
615		3-(5-氟-4-羟基-2-甲基 苯基)-2-(4-氟苯 基)-1,3-噻唑烷-4-酮	—	—
616		2-(4-氟苯基)-3-[2-甲基 -4-(1,3-噻唑-4-基甲氧 基)苯基]-1,3-噻唑烷-4- 酮	—	—
617		4-{4-[2-(4-氟苯基)-4- 側氧基-1,3-噻唑烷-3- 基]-3-甲基苯氧基}丁 酸乙酯	—	—

618		2-(4-氟苯基)-3-{2-甲基-4-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]苯基}-1,3-噻唑烷-4-酮	—	—
619		2-(4-氟苯基)-3-[2-甲基-4-(戊-2-炔-1-基氧基)苯基]-1,3-噻唑烷-4-酮	—	—
620		2-(4-氟苯基)-3-{2-甲基-4-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]苯基}-1,3-噻唑烷-4-酮	—	—
621		{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯基}乙腈	—	—
624		2-(4-氟苯基)-3-[2-甲基-4-(1H-四唑-5-基甲基)苯基]-1,3-噻唑烷-4-酮	—	—
625		2-(4-氟苯基)-3-(吡啶-3-基)-1,3-噻唑烷-4-酮	—	—
626		2-(4-氟苯基)-3-(吡啶-2-基)-1,3-噻唑烷-4-酮	—	—

627		2-(4-氟苯基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1,3-噻唑烷-4-酮	—	—
628		2-(4-氟苯基)-3-(6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噻唑烷-4-酮	—	—
629		2-(4-氟苯基)-3-(3-甲基吡啶-2-基)-1,3-噻唑烷-4-酮	10	4804
630		2-(4-氟苯基)-3-(吡嗪-2-基)-1,3-噻唑烷-4-酮	—	—
631		2-(4-氟苯基)-3-(嘧啶-2-基)-1,3-噻唑烷-4-酮	—	—
632		2-(4-氟苯基)-3-(嘧啶-4-基)-1,3-噻唑烷-4-酮	—	—
633		5-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-4-甲基吡啶-2-羧酸乙酯	—	—

635		5-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-6-甲基吡啶-2-羧酸乙酯	10.9	9843
639		2-(4-氟苯基)-3-(1,3-噻唑-2-基)-1,3-噻唑烷-4-酮	—	—
640		3-(5-叔丁基-1,2-噁唑-3-基)-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮	14.2	9872
641		2-(4-氟苯基)-3-(1,2-噁唑-3-基)-1,3-噻唑烷-4-酮	—	—
642		2-(4-氟苯基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1,3-噻唑烷-4-酮	—	—
643		2-(4-氟苯基)-3-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1,3-噻唑烷-4-酮	—	—
644		3-甲基-4-[4-側氧基-2-(吡啶-2-基)-1,3-噻唑烷-3-基]苯甲酸甲酯	—	—

645		3-甲基-4-[4-側氧基 -2-(吡啶-3-基)-1,3-噻 唑烷-3-基]苯甲酸甲酯	—	—
646		3-甲基-4-[4-側氧基 -2-(1,3-噻唑-2-基)-1,3- 噻唑烷-3-基]苯甲酸甲 酯	—	—
647		4-[2-(1-苯並呋喃-2- 基)-4-側氧基-1,3-噻唑 烷-3-基]-3-甲基苯甲酸 甲酯	—	—
648		3-甲基-4-[4-側氧基 -2-(噻吩-3-基)-1,3-噻 唑烷-3-基]苯甲酸甲酯	2.01	9356
649		3-(4-氟-2-甲基苯 基)-2-(噻吩-3-基)-1,3- 噻唑烷-4-酮	—	—
650		3-(5-氟-2-甲基苯 基)-2-(噻吩-3-基)-1,3- 噻唑烷-4-酮	—	—
651		3-(5-氯-2-甲基苯 基)-2-(噻吩-3-基)-1,3- 噻唑烷-4-酮	—	—
652		{3-甲基-4-[4-側氧基 -2-(噻吩-3-基)-1,3-噻 唑烷-3-基]苯氧基}乙 酸乙酯	—	—

654		3-(4,5-二甲氧基-2-甲基苯基)-2-(噻吩-3-基)-1,3-噻唑烷-4-酮	—	—
655		3-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-2-(噻吩-3-基)-1,3-噻唑烷-4-酮	—	—
656		1-(5-氟-2-甲基苯基)-5-(4-氟苯基)吡咯啉-2-酮	—	—
658		4-[2-(4-氟苯基)-5-側氧基吡咯啉-1-基]-3-甲基苯甲酸甲酯	—	—
660		(-)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸乙酯	—	—
661		(+)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸乙酯	—	—

【0049】 下表2顯示閃尾測試的活性，其以兩種範圍表示，即++：25 mg/kg(靜脈內)或50 nmol(蜘蛛膜下腔，intrathecal)活性；以及+：100 mg/kg(靜脈內)活性。

【0050】 表2.化合物之閃尾測試的活性

編號	閃尾測試的 活性	編號	閃尾測試的 活性	編號	閃尾測試的 活性
----	-------------	----	-------------	----	-------------

58	++	290	+	516	++
152	++	294	+	517	++
160	++	296	++	519	++
169	++	297	+	520	++
174	++	299	++	521	++
175	++	303	+	522	++
187	++	310	+	523	++
196	++	311	+	525	++
204	++	313	+	526	++
236	+	446	++	532	++
239	++	453	++	533	++
255	+	456	++	538	++
258	+	458	++	540	++
260	+	461	++	542	++
263	+	463	++	546	++
264	+	465	++	548	++
265	+	471	++	550	++
269	++	489	++	556	++
270	++	495	++	560	++
272	++	497	++	562	++
276	+	499	++	564	++
280	++	504	++	571	++
281	+	505	++	589	++
282	+	508	++	605	++
286	+	510	++	607	++

【0051】 以下描述用來合成上述661種化合物之中間體的11種方法。

【0052】 製備thiazolidinone衍生物的標準方法A

在室溫下，於溶於甲苯中的各種不同的苯胺溶液，加入各種不同的苯甲醛和無水Na₂SO₄於室溫下攪拌或迴流加熱5-20小時，以獲得亞胺中間體，接著加入2-巰乙酸(2-mercaptoacetic acid)迴流加熱8-22小時，將反應混合物冷卻至室溫並

以乙酸乙酯稀釋，溶液以10-20%NaOH_(aq)、HCl_(aq)與食鹽水洗，有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並在減壓下濃縮得到殘餘物，將殘餘物純化後得到期望產物。

【0053】 水解thiazolidinone衍生物的標準方法B

在室溫下，將噻唑酮於20%NaOH及甲醇或乙醇的溶液攪拌2-4小時，在減壓下移除甲醇或乙醇，殘餘物藉由1N或2N的HCl_(aq)酸化並以乙酸乙酯或二氯甲烷萃取，合併有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮得到殘餘物，將殘餘物純化後得到期望產物。

【0054】 製備噻唑烷基磺醯胺(thiazolidinyl sulfonamides)的標準方法C

於室溫下，於4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸於二氯甲烷的溶液中，加入4-(二甲基胺)吡啶(DMAP)、各種不同的磺醯胺(sulfonamide)和N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(EDCI·HCl)，待反應混合物攪拌16-20小時後，以二氯甲烷稀釋並以2N的HCl_(aq)和食鹽水洗，有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，將殘餘物純化後得到期望產物。

【0055】 製備磺醯胺(sulfonamides)的標準方法D

取溶於甲醇中的磺醯氯(sulfonyl chloride)溶液和氫氧化銨溶液於0°C或室溫下攪拌，待反應完成後，在減壓下移除甲醇，溶液以乙酸乙酯萃取，合併有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，不需進一步純化即得到期望產物。

【0056】 thiazolidinone衍生物醯胺化的標準方法E

在0°C下，於4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸於二氯甲烷的溶液中，加入三乙基胺和氯甲酸乙酯(ethyl chloroformate)。於室溫下攪拌反應混合物45分鐘至1小時，將溶於甲醇的氫氧化鉀和胺類(amine)溶液加入至

反應混合物中，待反應攪拌3-6小時後濃縮得到殘餘物，將殘餘物純化後得到期望產物。

【0057】 製備雜芳基thiazolidinone衍生物的標準方法F

取3-(4-溴-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮、碳酸氫鈉和各種不同的硼酸溶於1,2-二甲氧基乙烷(DME)和水中的溶液，以氫氣除氣15分鐘，加入四(三苯基膦)鈀(tetrakis(triphenylphosphine)palladium, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)再以氫氣另外除氣10分鐘，將反應混合物迴流加熱3-4小時後冷卻至室溫，溶液以二氯甲烷稀釋並以水和食鹽水洗，有機層以 $\text{MgSO}_{4(s)}$ 乾燥、過濾並濃縮，將殘餘物純化後得到期望產物。

【0058】 4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸酯化的標準方法G

在室溫下，於4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸於二氯甲烷的溶液中，加入4-(二甲基胺)吡啶(DMAP)、醇類和N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(EDCI · HCl)，待反應混合物攪拌16-20小時後，以二氯甲烷稀釋並以2N的 $\text{HCl}_{(aq)}$ 洗，有機層以 $\text{MgSO}_{4(s)}$ 乾燥、過濾並濃縮，將殘餘物純化後得期望產物。

【0059】 4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸烷基化的標準方法H

在室溫下，於4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸於DMF的溶液中，加入 K_2CO_3 和氯-取代的衍生物，待反應混合物攪拌18小時後，接著在減壓下移除DMF，藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化殘餘物得到期望產物。在一實施例中，藉由真空過濾收集期望產物並以水和乙醚洗。

【0060】 2-(4-氟-苯基)-噻唑烷-4-酮磺醯化的標準方法I

在室溫下，於2-(4-氟-苯基)-噻唑烷-4-酮於二氯甲烷的溶液中，加入三乙基胺、DMAP和磺醯氯衍生物，待反應混合物攪拌6-18小時後，以二氯甲烷稀釋並以2N的HCl_(aq)洗，有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，將殘餘物純化後得到期望產物。

【0061】 製備苯亞胺基(phenylimino)-噻唑烷-4-酮衍生物的標準方法J

於乙醯胺溶於THF(5.0mL)的溶液中，於0°C下加入60%氫化鈉(於礦物油中)攪拌30分鐘，接著於反應中加入4-氟苯基異硫氰酸酯(4-fluorophenyl isothiocyanate)。反應混合物攪拌16小時，將混合物以水終止反應並以乙酸乙酯萃取，合併有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，將殘餘物純化後得到期望產物。

【0062】 thiazolidinone衍生物醯胺化的標準方法K

在室溫下，在4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸溶於二氯甲烷的溶液中，加入*O*-(苯並三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸鹽(*O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate, HBTU)、各種苯胺和三乙基胺，待反應混合物攪拌16-20小時後，將水加入反應中，以二氯甲烷或乙酸乙酯萃取反應混合物，有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，將殘餘物純化後得到期望產物。

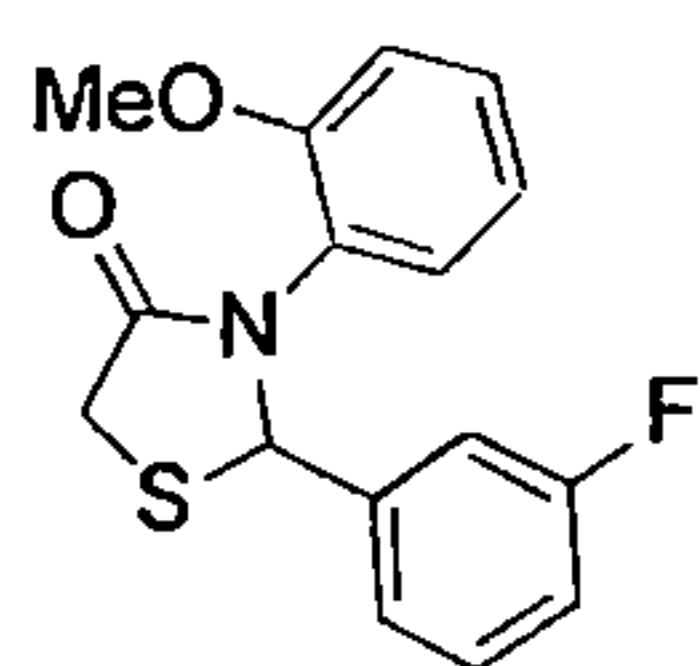
【0063】 4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸烷基化的標準方法L

【0064】 於4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸、氯-取代衍生物和K₂CO₃於DMF的溶液中，在80°C下攪拌18小時後冷卻至室溫，以

水終止反應並以乙酸乙酯萃取，合併有機層以 $\text{MgSO}_{4(s)}$ 乾燥、過濾並濃縮，藉由 Isco Combi-Flash Companion 管柱層析法純化殘餘物得到期望產物。

【0065】 實施例1

2-(3-氟苯基)-3-(2-甲氧基苯基)噻唑烷-4-酮

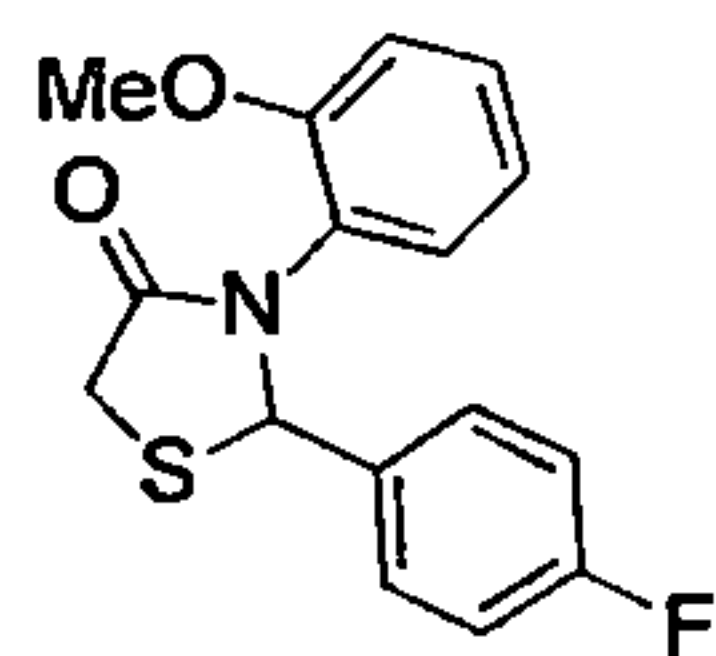


化合物1

依照標準方法A，以2-甲氧基苯胺(49.2mg，0.400mmol)、3-氟苯甲醛(49.6mg，0.400mmol)、2-巰乙酸(2-mercaptoacetic acid，0.670mL，86.5mg，0.940mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步迴流加熱18小時。處理完後，藉由再結晶純化粗產物，得到黃色固體產物(78.0mg，64%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.23–7.18 (m, 2H), 7.08 (t, 2H), 6.95–6.87 (m, 3H), 6.82 (t, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.84 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 304.9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0066】 實施例2

2-(4-氟苯基)-3-(2-甲氧基苯基)噻唑烷-4-酮



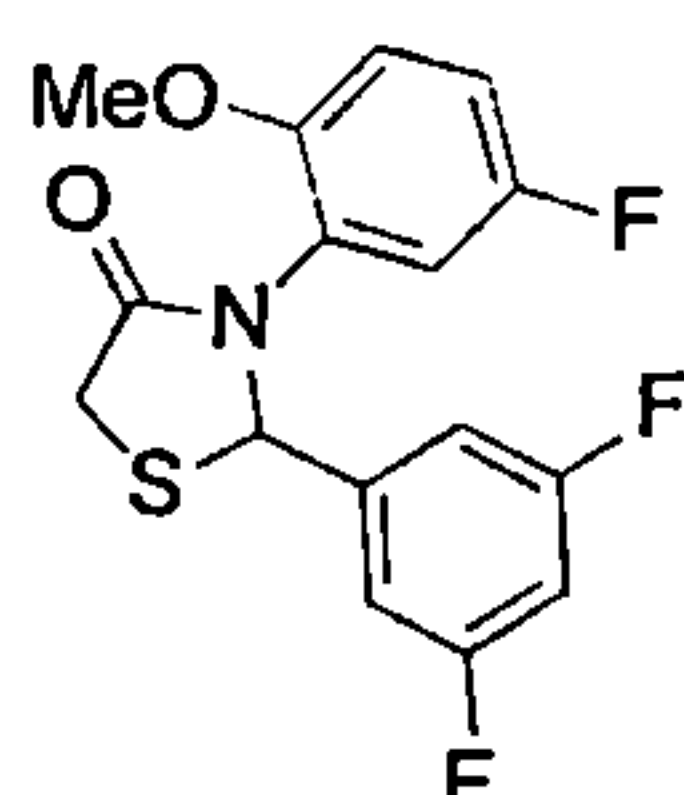
化合物2

依照標準方法A，以2-甲氧基苯胺(49.2mg，0.400mmol)、4-氟苯甲醛(49.6mg，0.400mmol)、2-巰乙酸(0.670mL，86.5mg，0.940 mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步迴流加熱18小時。處理完後，藉由快速層析法(flash chromatography)(乙酸乙酯:己烷 = 2:1)純化粗產物，得到黃色黏性液體產物

(77.0mg, 63%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.31 (dd, 2H), 7.22–7.18 (m, 1H), 6.93 (t, 2H), 6.87 (d, 2H), 6.81 (t, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.83 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 304.9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0067】 實施例3

2-(3,5-二氟苯基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯基)噻唑烷-4-酮

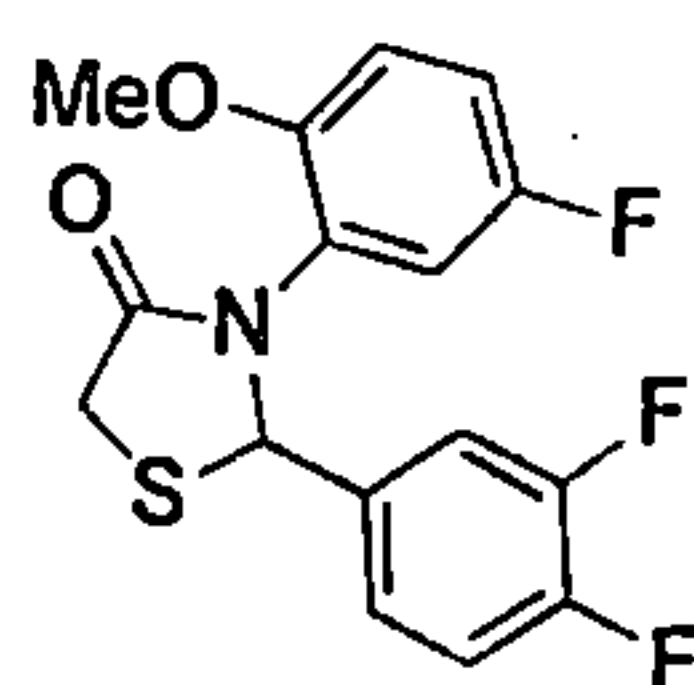


化合物3

依照標準方法A，以5-氟-2-甲氧基苯胺(56.4mg, 0.400mmol)、3,5-二氟苯甲醛(56.8mg, 0.400mmol)、2-巰乙酸(0.670mL, 86.5mg, 0.940mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步迴流加熱18小時。處理完後，藉由再結晶純化粗產物，得到黃色固體產物(63.0mg, 46%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.95 (td, 1H), 6.89–6.82 (m, 3H), 6.75–6.68 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.83 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 340.8 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0068】 實施例4

2-(3,4-二氟苯基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯基)噻唑烷-4-酮



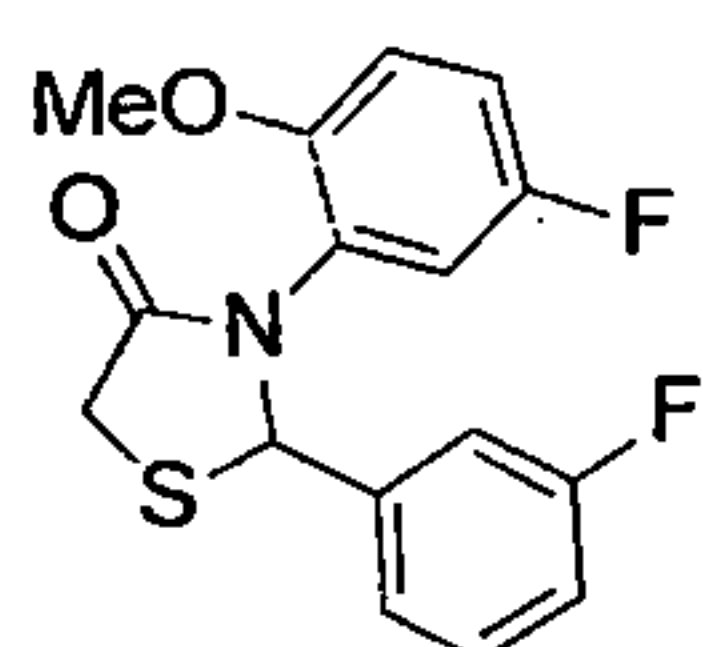
化合物4

依照標準方法A，以5-氟-2-甲氧基苯胺(56.4mg, 0.400mmol)、3,4-二氟苯甲醛(56.8mg, 0.400mmol)、2-巰乙酸(0.670mL, 86.5mg, 0.940mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步迴流加熱18小時。處理完後，藉由快速層析

法(乙酸乙酯:己烷 = 2:3)純化粗產物，得到黃色黏性液體產物(82mg，61%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.21 (t, 1H), 7.08–7.00 (m, 2H), 6.95–6.91 (m, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.82 (s, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 340.8 [M + H]⁺.

【0069】 實施例5

3-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(3-氟苯基)噻唑烷-4-酮

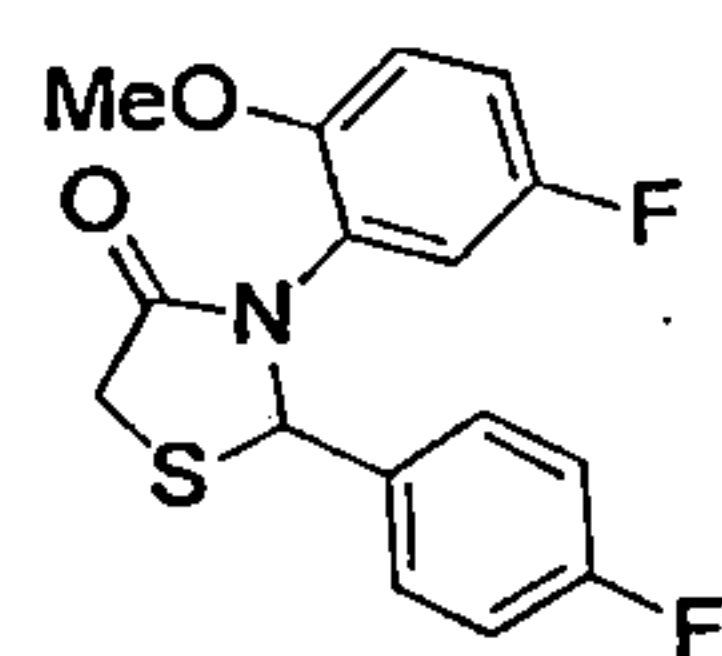


化合物5

依照標準方法A，以5-氟-2-甲氧基苯胺(56.4mg，0.400mmol)、3-氟苯甲醛(49.6mg，0.400mmol)、2-巰乙酸(0.670mL，86.5mg，0.940mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步迴流加熱18小時。處理完後，藉由快速層析法(乙酸乙酯:己烷 = 2:3)純化粗產物，得到黃色黏性液體產物(83.0mg，64%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.23 (dd, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.97–6.89 (m, 2H), 6.80 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.81 (s, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 322.8 [M + H]⁺.

【0070】 實施例6

3-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮

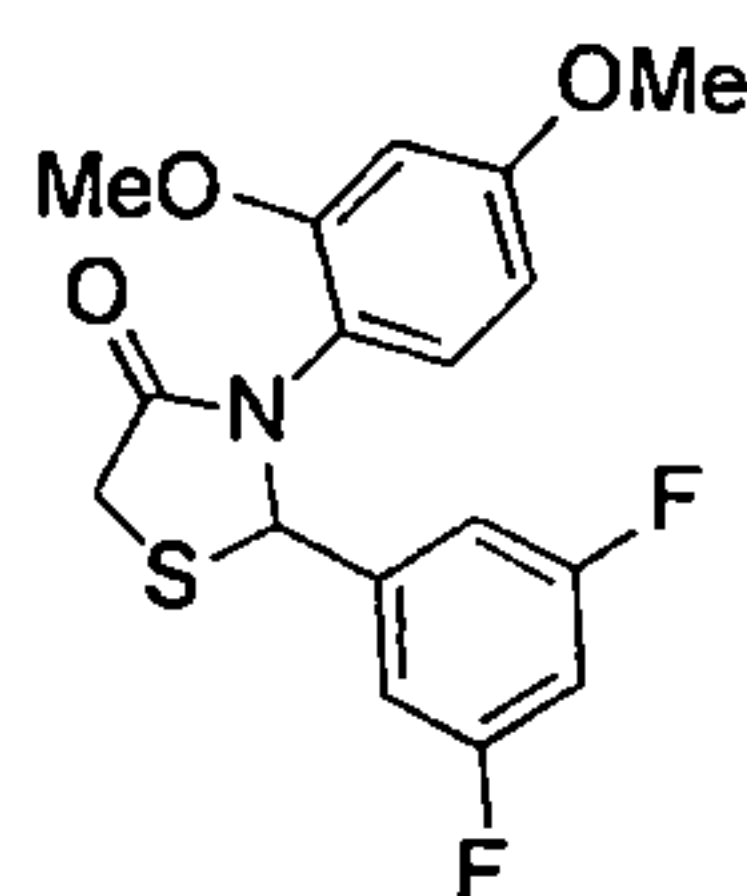


化合物6

依照標準方法A，以5-氟-2-甲氧基苯胺(56.4mg，0.400mmol)、4-氟苯甲醛(49.6mg，0.400mmol)、2-巰乙酸(0.670mL，86.5mg，0.94mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步迴流加熱18小時。處理完後，藉由再結晶純化粗產物，得到黃色固體產物(57.0mg，44%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.30 (dd, 1H), 6.95 (t, 3H), 6.89 (dd, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.80 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 322.8 [M + H]⁺.

【0071】 實施例7

2-(3,5-二氟苯基)-3-(2,4-二甲氧基苯基)噻唑烷-4-酮

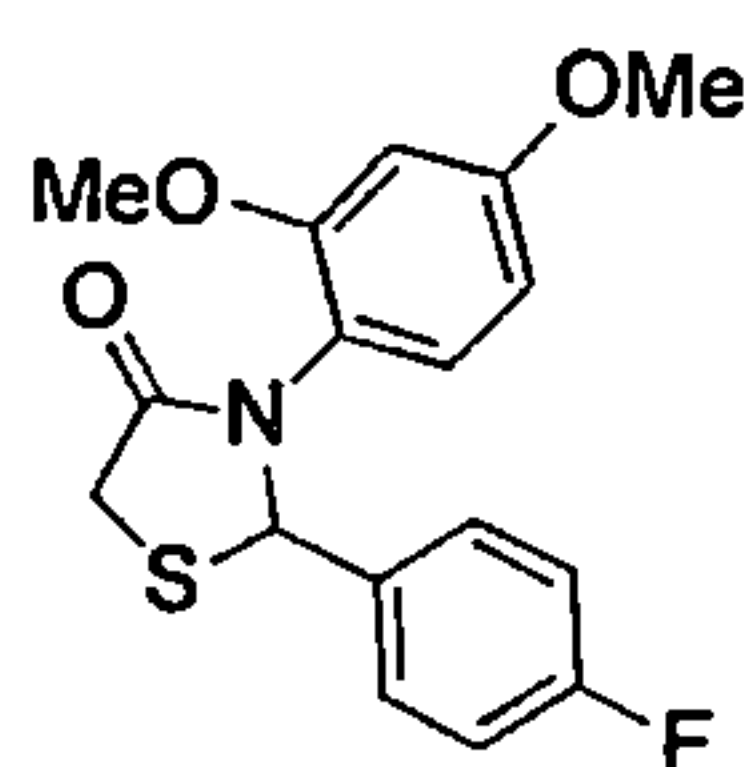


化合物7

依照標準方法A，以2,4-二甲氧基苯胺(61.3mg，0.400mmol)、3,5-二氟苯甲醛(56.8mg，0.400mmol)、2-巰乙酸(0.670mL，86.5mg，0.940mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步迴流加熱18小時。處理完後，藉由再結晶純化粗產物，得到黃色固體產物(60.0mg，43%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.87 (dd, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.69 (tt, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.36 (dd, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 352.8 [M + H]⁺.

【0072】 實施例8

3-(2,4-二甲氧基苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮

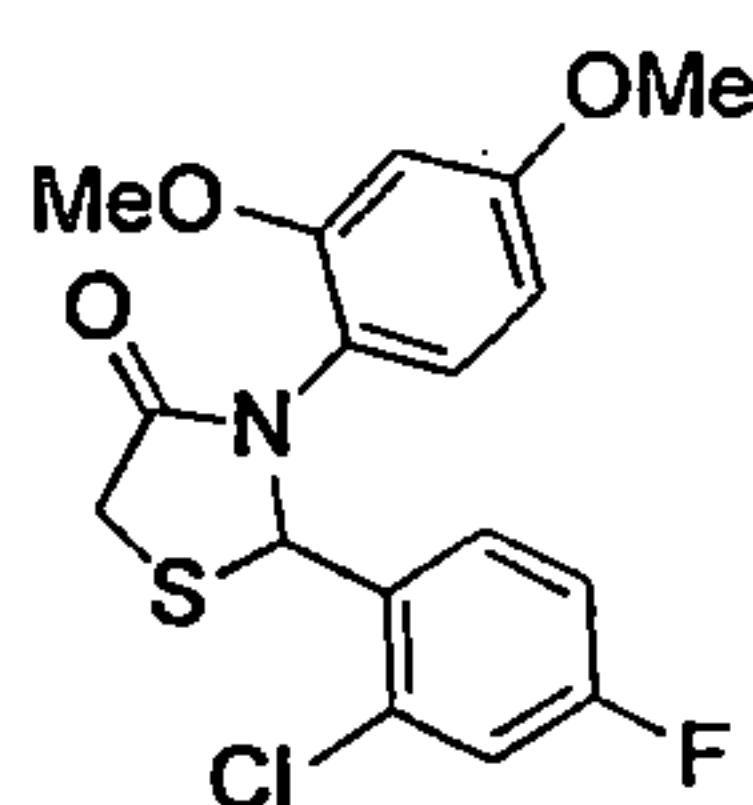


化合物8

依照標準方法A，以2,4-二甲氧基苯胺(61.3mg，0.400mmol)、4-氟苯甲醛(49.6mg，0.400mmol)、2-巰乙酸(0.670mL，86.5mg，0.940mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步迴流加熱18小時。處理完後，藉由快速層析法(乙酸乙酯:己烷=3:4)純化粗產物，得到黃色黏性液體產物(103mg，77%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.30 (dd, 2H), 6.95 (t, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.31 (dd, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.91–3.89 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (s, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 334.9 [M + H]⁺.

【0073】 實施例9

2-(2-氯-4-氟苯基)-3-(2,4-二甲氧基苯基)噻唑烷-4-酮

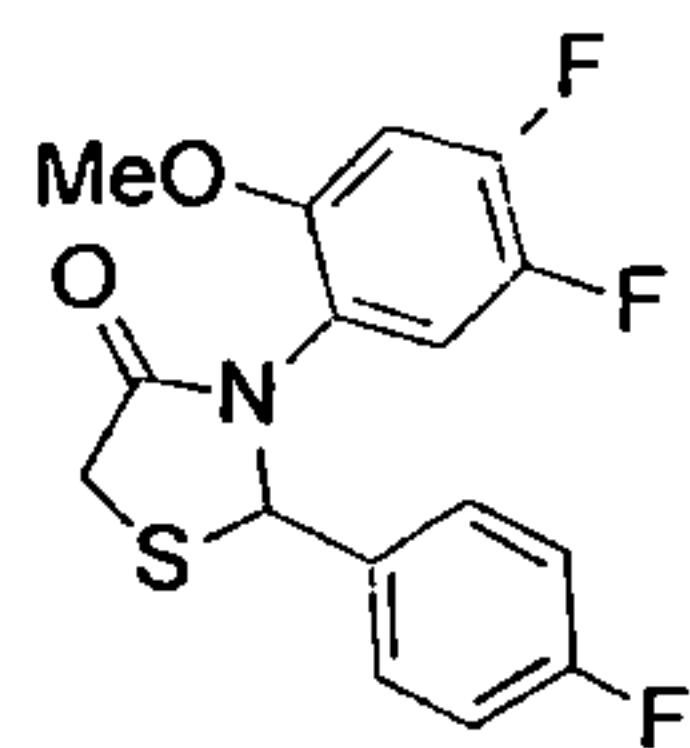


化合物9

依照標準方法A，以2,4-二甲氧基苯胺(76.0mg，0.500mmol)、2-氯-4-氟苯甲醛(79.0mg，0.500mmol)、2-巰乙酸(0.042mL，54.0mg，0.600mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步迴流加熱18小時。處理完後，藉由再結晶純化粗產物，得到黃色固體產物(129mg，70%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.63 (br s, 1H), 7.03–6.93 (br, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.56 (br s, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.33 (dd, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.83 (d, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 368.8 [M + H]⁺.

【0074】 實施例10

3-(4,5-二氟-2-甲氧基苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮

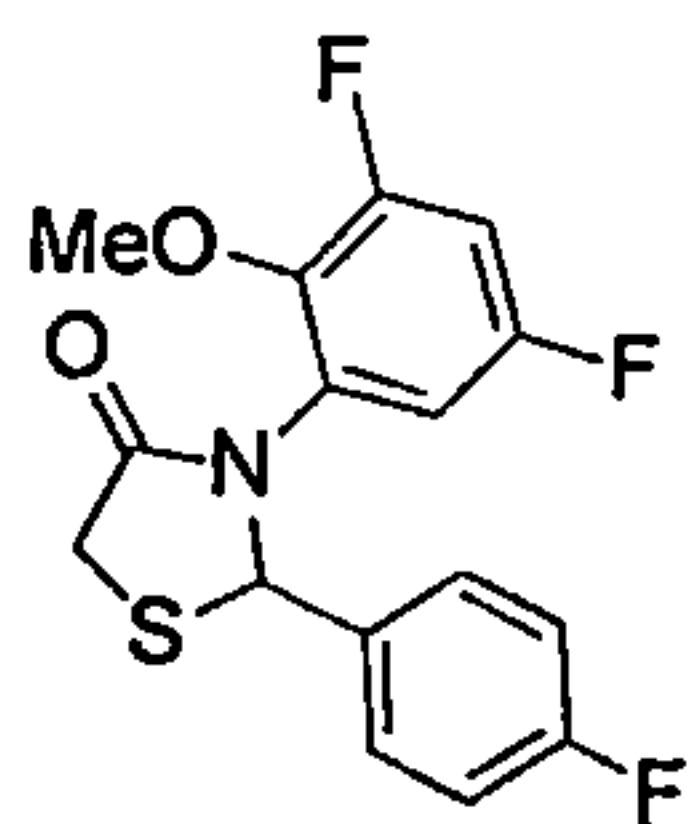


化合物10

依照標準方法A，以4,5-二氟-2-甲氧基苯胺(63.7mg，0.400mmol)、4-氟苯甲醛(49.6mg，0.400mmol)、2-巰乙酸(0.500mL，64.7mg，0.700mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步迴流加熱18小時。處理完後，藉由快速層析法(乙酸乙酯:己烷 = 2:3)純化粗產物，得到黃色黏性液體產物(44mg，32%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.30 (dd, 2H), 6.97 (t, 2H), 6.76–6.66 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.80 (s, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 339.9 [M + H]⁺.

【0075】 實施例11

3-(3,5-二氟-2-甲氧基苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮

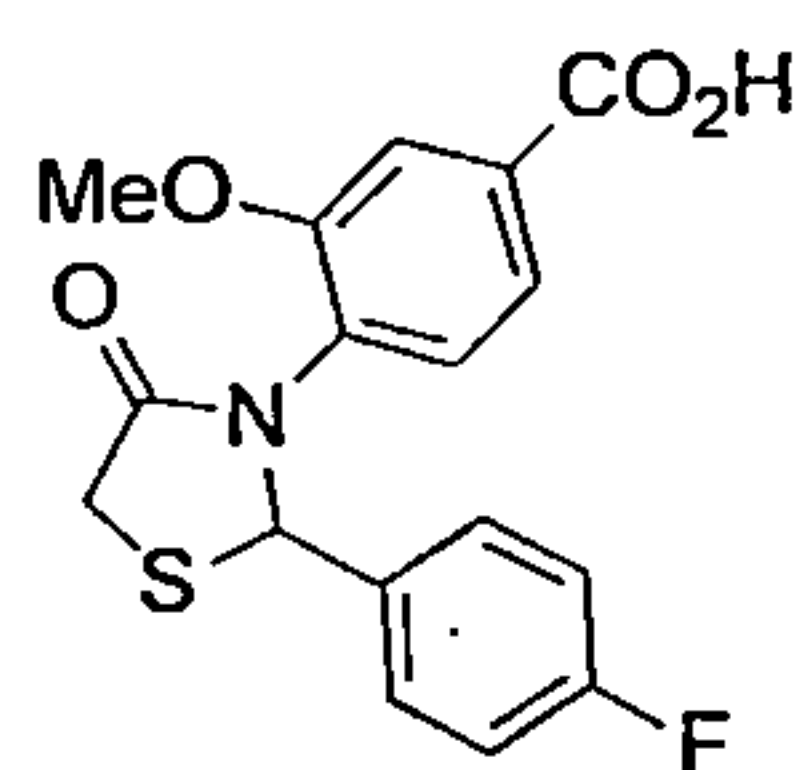


化合物11

依照標準方法A，以3,5-二氟-2-甲氧基苯胺(63.7mg，0.400mmol)、4-氟苯甲醛(49.6mg，0.400mmol)、2-巰乙酸(0.500mL，64.7mg，0.700mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步迴流加熱18小時。處理完後，藉由快速層析法(乙酸乙酯:己烷 = 1:3)純化粗產物，得到黃色黏性液體產物(23.0mg，17%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.32 (dd, 2H), 6.97 (t, 2H), 6.79–6.73 (m, 1H), 6.46 (dd, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.87 (s, 5H); LC-MS (ESI) *m/z* 340.9 [M + H]⁺.

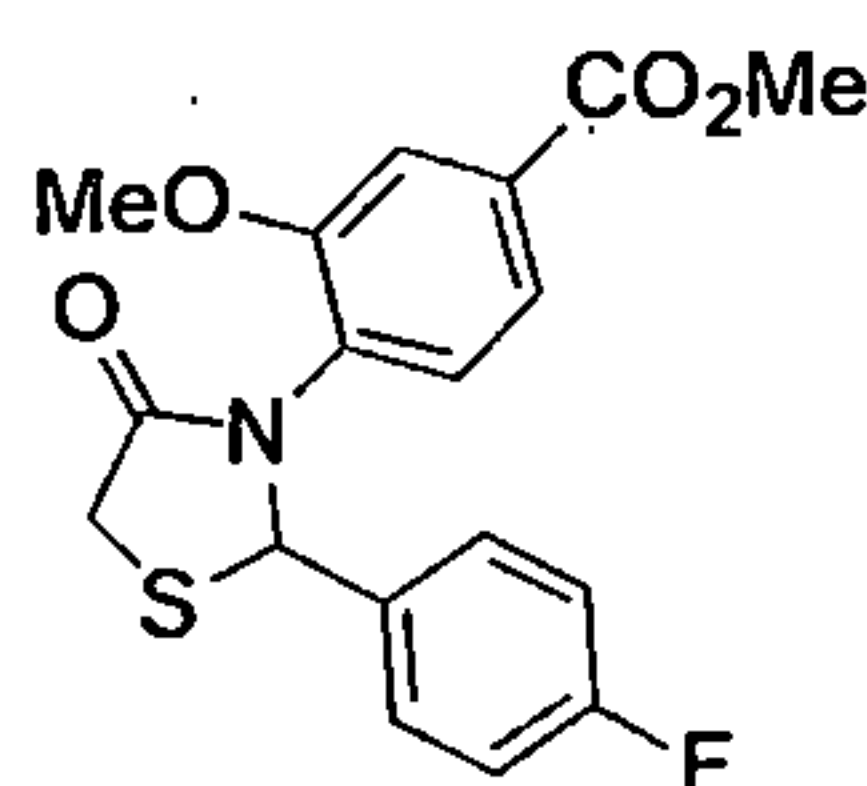
【0076】 實施例12

4-[2-(4-氟-苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲氧基-苯甲酸



化合物12

步驟1.4-[2-(4-氟-苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲氧基-苯甲酸甲酯之合成



化合物13

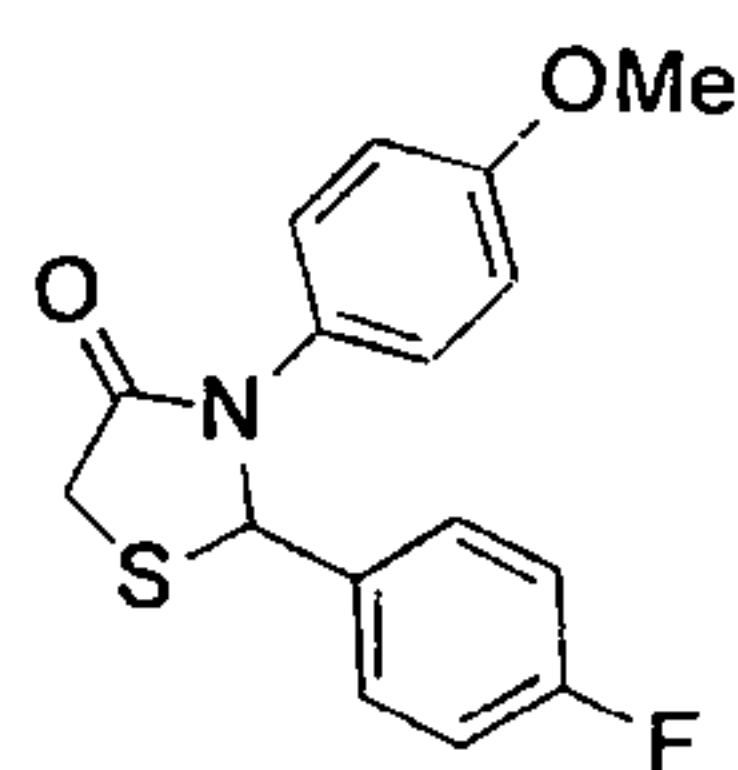
依照標準方法A，以4-胺基-3-甲氧基苯甲酸甲酯(181mg，1.00mmol)、4-氟苯甲醛(186mg，1.50mmol)、2-巰乙酸(0.130ml，168mg，1.80 mmol)製備該化合物，第一步在室溫下攪拌5小時；第二步迴流加熱16小時。處理完後，藉由快速層析法(乙酸乙酯:己烷 = 2:3)純化粗產物，得到黃色黏性液體產物(91.0mg，25%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.53–7.49 (m, 2H), 7.29 (dd, 2H), 6.99 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 362.8 [M + H]⁺.

步驟2.4-[2-(4-氟-苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲氧基-苯甲酸之合成

依照標準方法B，以4-[2-(4-氟-苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲氧基-苯甲酸甲酯(70.0mg，0.190mmol)和20%NaOH_(aq)(0.5mL，2.5mmol)製備該化合物，以得到白色固體產物(41.0mg，61%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.60–7.50 (m, 2H), 7.30 (t, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.93 (t, 2H), 6.17 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.89 (s, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 348.8 [M + H]⁺.

【0077】 實施例13

2-(4-氟苯基)-3-(4-甲氧基苯基)噻唑烷-4-酮

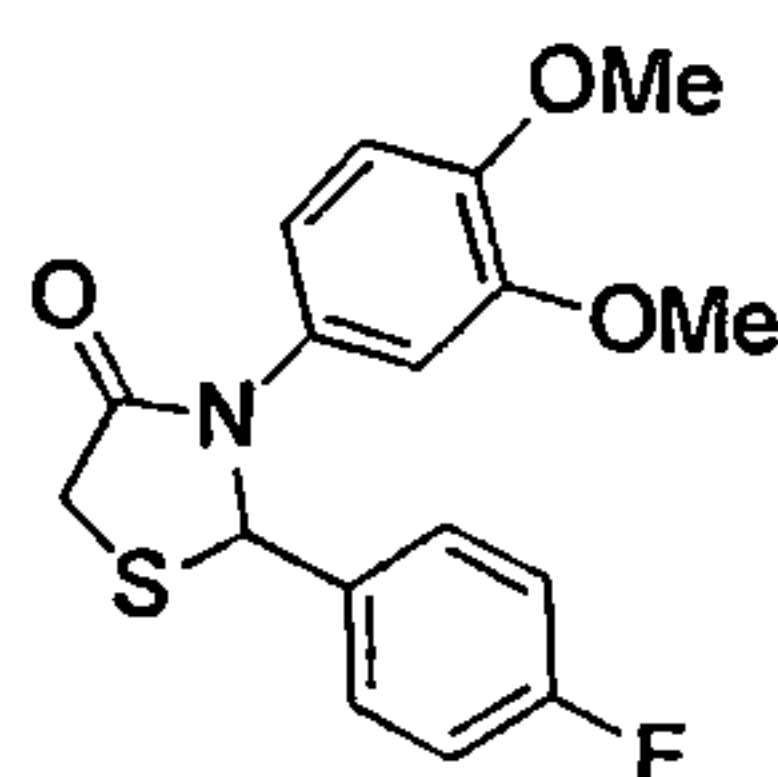


化合物14

依照標準方法A，以4-甲氧基苯胺(24.6mg，0.200mmol)、4-氟苯甲醛(24.8mg，0.200mmol)、2-巰乙酸(0.170mL，21.6mg，0.230mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步迴流加熱18小時。處理完後，藉由再結晶純化粗產物，得到白色固體產物(55.0mg，90%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.29 (dd, 2H), 7.01–6.95 (m, 4H), 6.79 (d, 2H), 5.98 (s, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.73 (s, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 304.8 [M + H]⁺.

【0078】 實施例14

3-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮



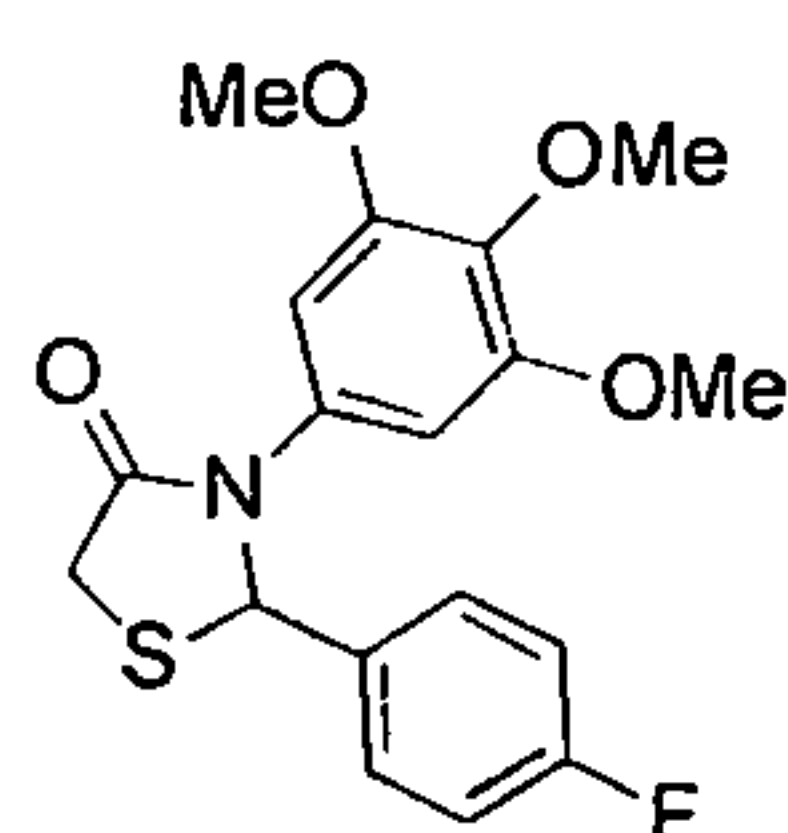
化合物15

依照標準方法A，以3,4-二甲氧基苯胺(61.2mg，0.400mmol)、4-氟苯甲醛(49.6mg，0.400mmol)、2-巰乙酸(0.670mL，86.5mg，0.940mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步迴流加熱18小時。處理完後，藉由快速層析法(乙酸乙酯:己烷 = 5:4)純化粗產物，得到黃色黏性液體產物(107mg，80%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.29 (dd, 2H), 6.98 (t, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.61–6.57 (m, 2H), 5.95

(s, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 334.9 [M + H]⁺.

【0079】 實施例15

2-(4-氟苯基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻唑烷-4-酮

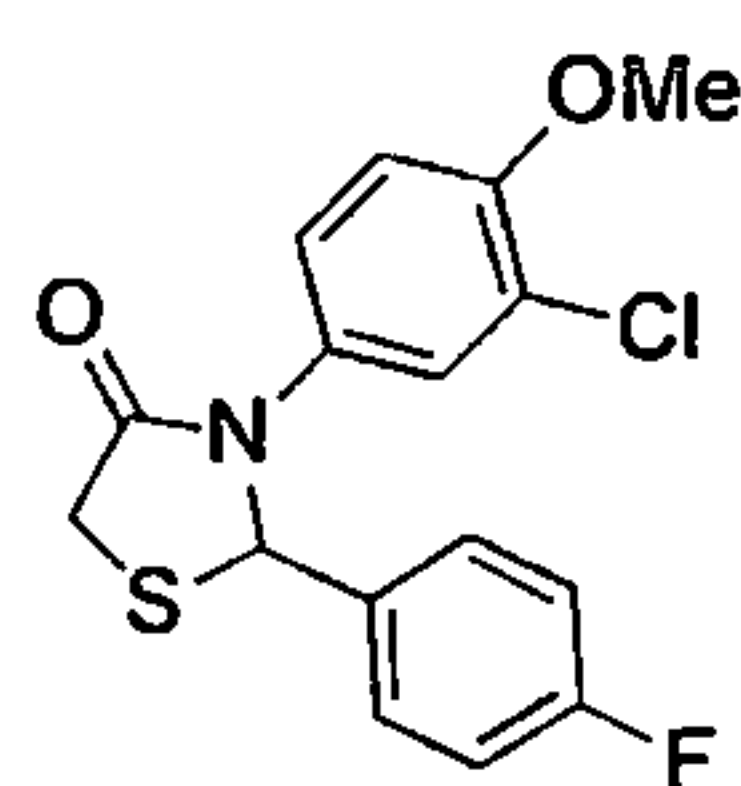


化合物16

依照標準方法A，以3,4,5-三甲氧基苯胺(73.3mg，0.400mmol)、4-氟苯甲醛(49.6mg，0.400mmol)、2-巰乙酸(0.67mL，86.5mg，0.940 mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步迴流加熱18小時。處理完後，藉由再結晶純化粗產物，得到黃色固體產物(52.0mg，36%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.31 (dd, 2H), 7.01 (t, 2H), 6.25 (s, 2H), 5.94 (s, 1H), 3.98 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 364.8 [M + H]⁺.

【0080】 實施例16

3-(3-氯-4-甲氧基苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮



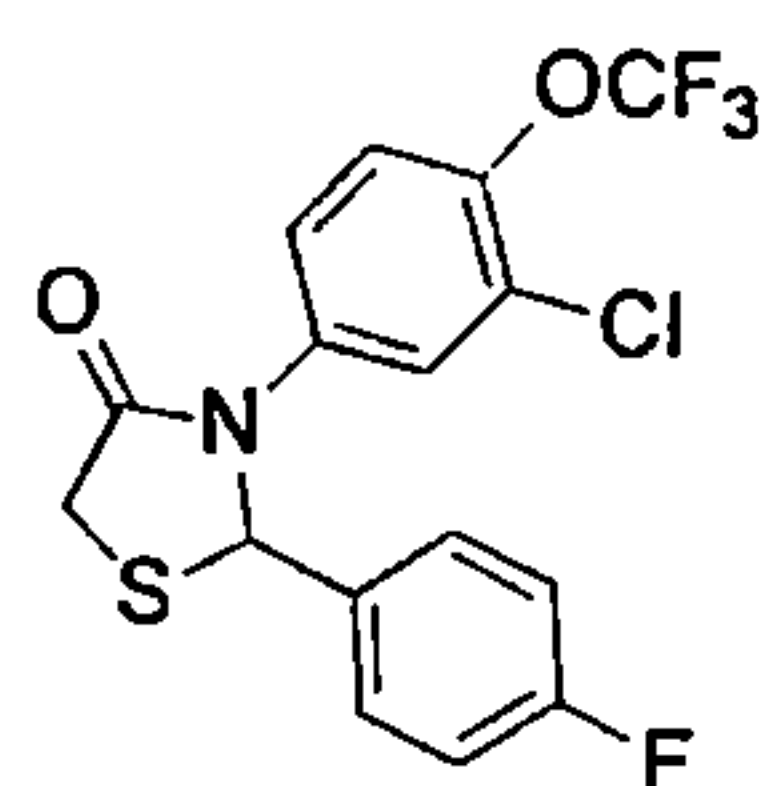
化合物17

依照標準方法A，以3-氯-4-甲氧基苯胺(63mg，0.400mmol)、4-氟苯甲醛(49.6mg，0.400mmol)、2-巰乙酸(0.670mL，86.5mg，0.940mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步迴流加熱18小時。處理完後，藉由快速層析法(乙

酸乙酯:己烷=2:3)純化粗產物，得到黃色黏性液體產物(100mg，74%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.28 (dd, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.99 (t, 2H), 6.94 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.83 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 338.7 [M + H]⁺.

【0081】 實施例17

3-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮



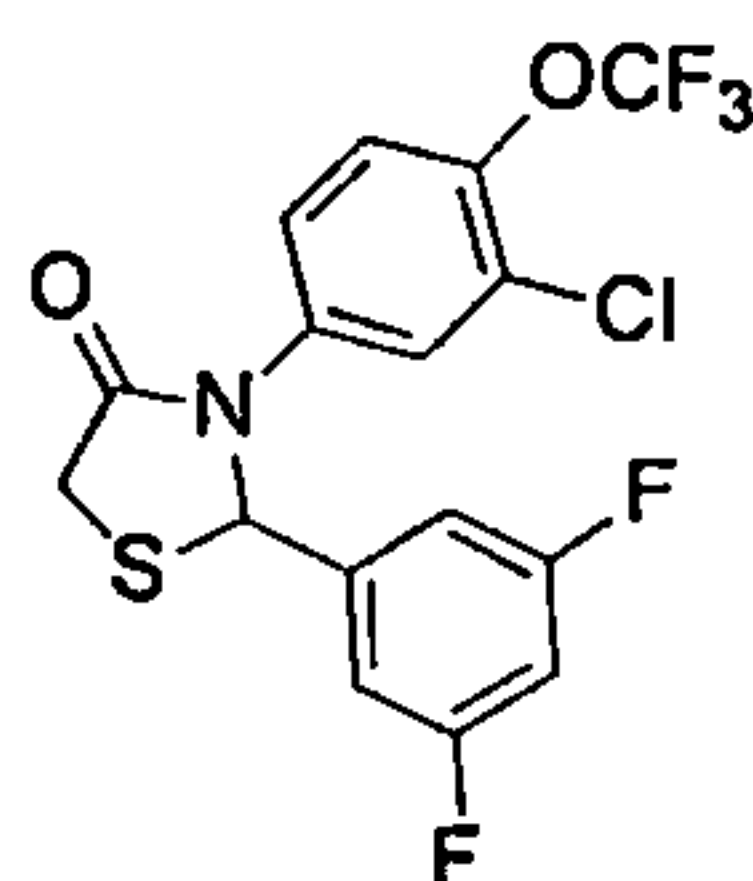
化合物18

依照標準方法A，以3-氯-4-(三氟甲氧基)苯胺(42.3mg，0.200mmol)、4-氟苯甲醛(24.8mg，0.200mmol)、2-巰乙酸(0.170mL，21.6mg，0.230mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步迴流加熱18小時。處理完後，藉由快速層析法(乙酸乙酯:己烷=2:7)純化粗產物，得到黃色黏性液體產物(22.0mg，28%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.38 (d, 1H), 7.28 (dd, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.02 (t, 2H), 6.07 (s, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.87 (d, 1H); LC-MS (ESI) m/z 392.9 [M + H]⁺.

【0082】 實施例18

3-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)-2-(3,5-二氟苯基)噻唑烷-4-酮

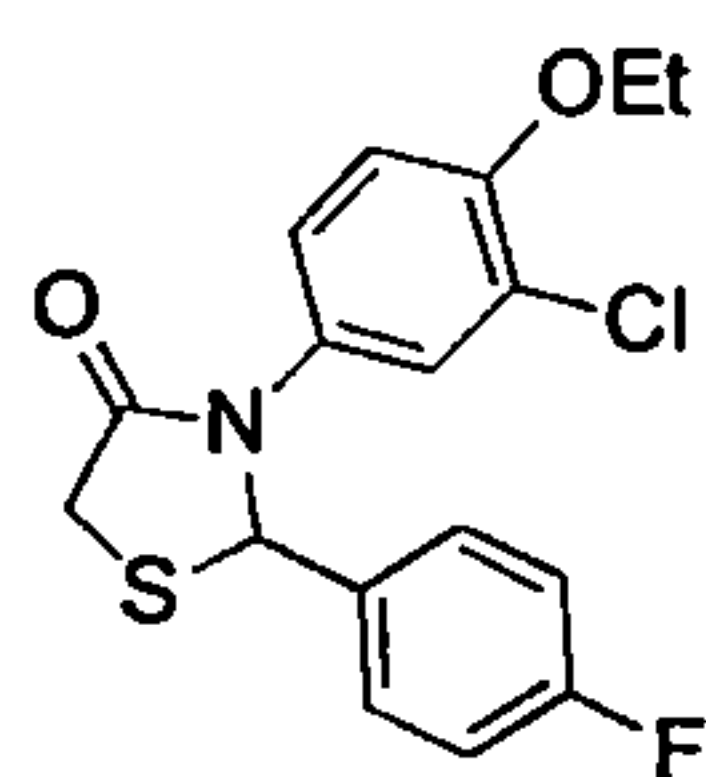


化合物19

依照標準方法A，以3-氯-4-(三氟甲氧基)苯胺(42.3mg，0.200mmol)、3,5-二氟苯甲醛(28.4mg，0.200mmol)、2-巰乙酸(0.170mL，21.6mg，0.230mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步迴流加熱18小時。處理完後，藉由快速層析法(乙酸乙酯:己烷 = 1:5)純化粗產物，得到黃色黏性液體產物(30.0mg，37%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.44 (s, 1H), 7.28 – 7.25 (m, 1H), 7.15 – 7.11 (m, 1H), 6.82 (dd, 2H), 6.76 (tt, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.85 (d, 1H); LC-MS (ESI) m/z 409.9 [M + H]⁺.

【0083】 實施例19

3-(3-氯-4-乙氧基苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮

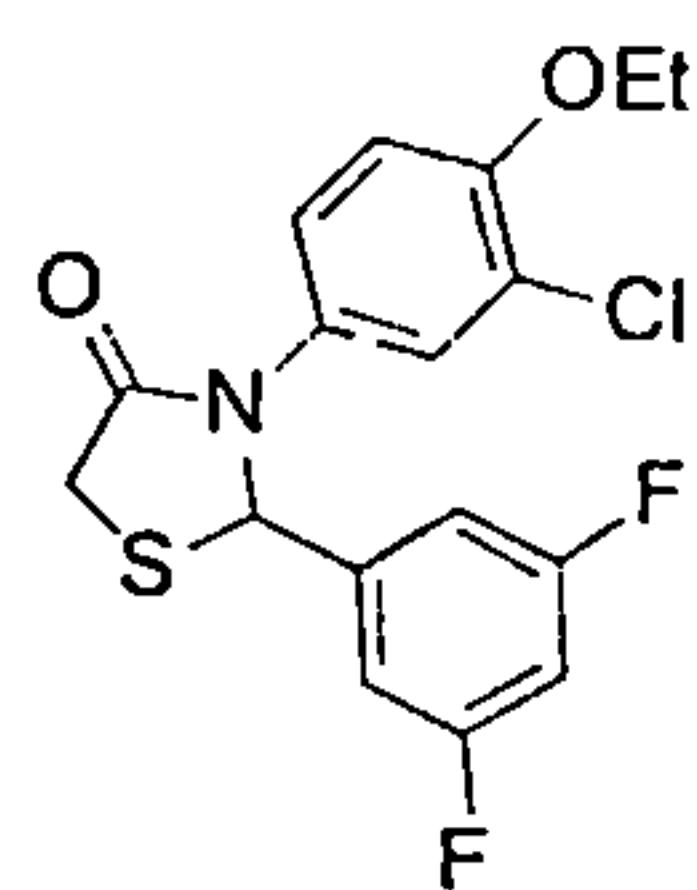


化合物20

依照標準方法A，以3-氯-4-乙氧基苯胺(34.3mg，0.200mmol)、4-氟苯甲醛(24.8mg，0.200mmol)、2-巰乙酸(0.017mL，20.3mg，0.220mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步迴流加熱18小時。處理完後，藉由快速層析法(乙酸乙酯:己烷 = 3:5)純化粗產物，得到黃色黏性液體產物(63.0mg，90%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.29 – 7.26 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.99 (t, 2H), 6.91 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.02 (q, 2H), 3.95 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 1.41 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 352.8 [M + H]⁺.

【0084】 實施例20

3-(3-氯-4-乙氧基苯基)-2-(3,5-二氟苯基)噻唑烷-4-酮

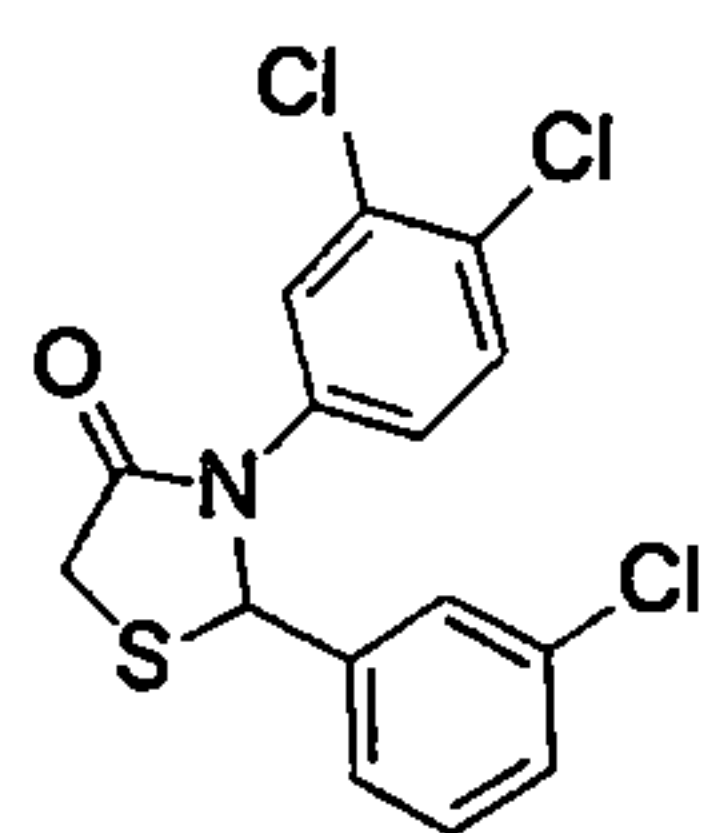


化合物21

依照標準方法A，以3-氯-4-乙氧基苯胺(34.3mg，0.200mmol)、3,5-二氟苯甲醛(24.8mg，0.200mmol)、2-巰乙酸(0.017mL，20.3mg，0.220mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步迴流加熱18小時。處理完後，藉由再結晶純化粗產物，得到白色固體產物(40.0mg，54%)。¹H NMR (CDCl₃, 400-MHz) δ 7.19 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.82–6.78 (m, 3H), 6.71 (tt, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.03 (q, 2H), 3.95 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 1.41 (t, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 370.7 [M + H]⁺.

【0085】 實施例21

2-(3-氯苯基)-3-(3,4-二氯苯基)噻唑烷-4-酮

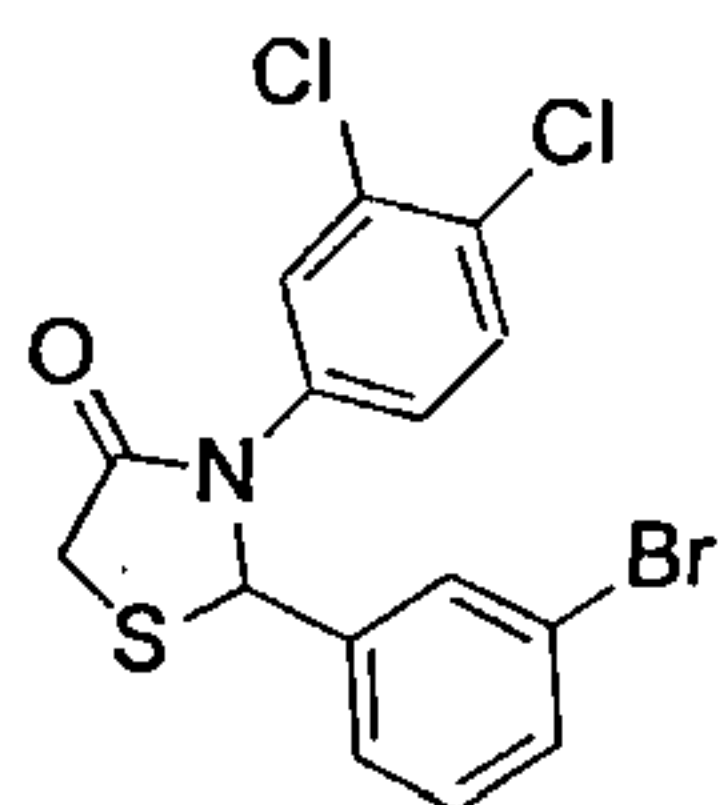


化合物22

依照標準方法A，以3,4-二氯苯胺(40.5mg，0.250mmol)、3-氯苯甲醛(35.0mg，0.250mmol)、2-巰乙酸(0.021mL，27.0mg，0.300mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步迴流加熱18小時。處理完後，藉由快速層析法(乙酸乙酯:己烷 = 1:4)純化粗產物，得到黃色黏性液體產物(33.0mg，37%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.40 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.29 – 7.26 (m, 3H), 7.16 – 7.14 (m, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.85 (d, 1H); LC-MS (ESI) *m/z* 357.8 [M + H]⁺.

【0086】 實施例22

2-(3-溴苯基)-3-(3,4-二氯苯基)噻唑烷-4-酮

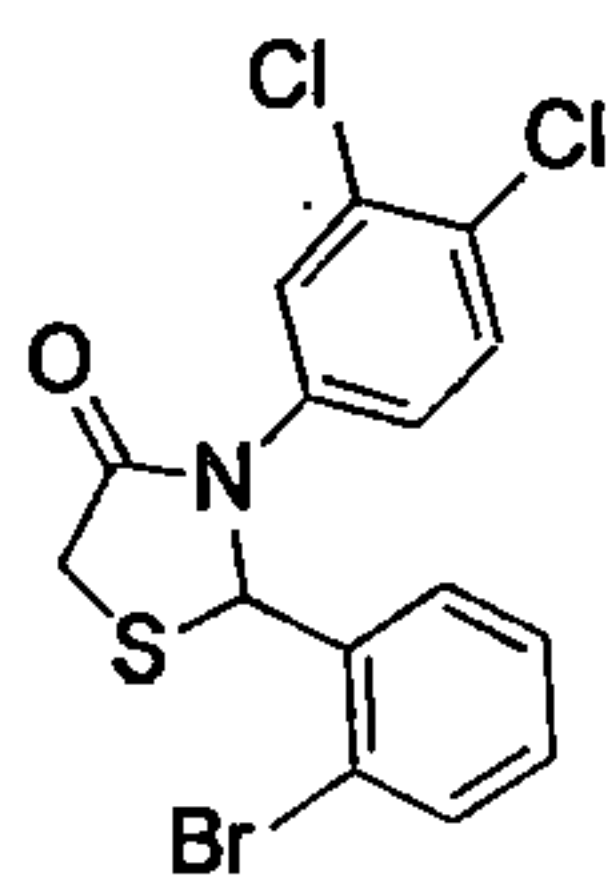


化合物23

依照標準方法A，以3,4-二氯苯胺(44.6mg，0.280mmol)、3-溴苯甲醛(46.3mg，0.250mmol)、2-巰乙酸(0.021mL，27.0mg，0.300mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步迴流加熱18小時。處理完後，藉由快速層析法(乙酸乙酯:己烷 = 1:5)純化粗產物，得到黃色黏性液體產物(83.1mg，82%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.42 – 7.34 (m, 3H), 7.20 (d, 2H), 7.02 (dd, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.85 (d, 1H); LC-MS (ESI) m/z 404.7 [M + H]⁺.

【0087】 實施例23

2-(2-溴苯基)-3-(3,4-二氯苯基)噻唑烷-4-酮



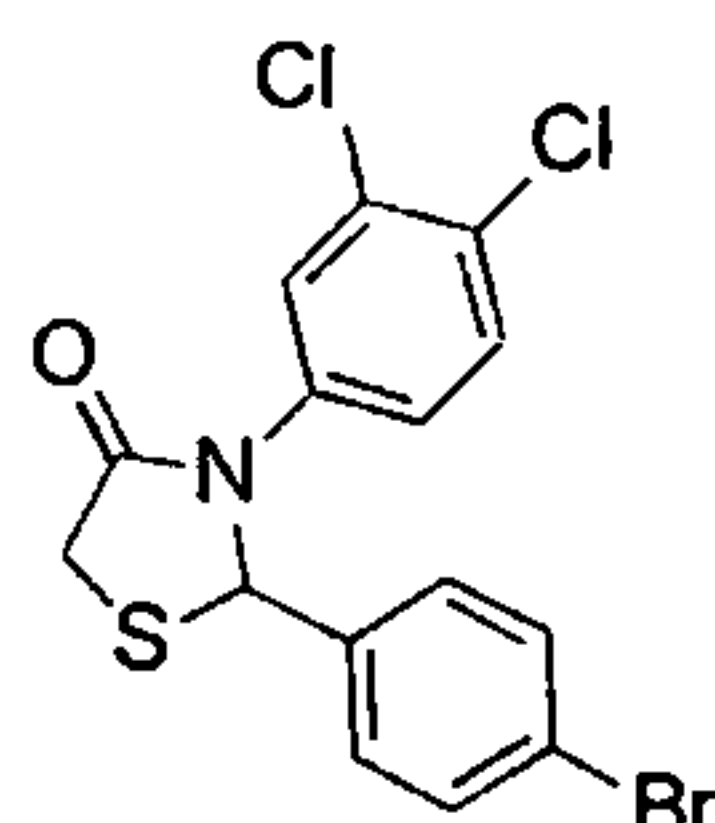
化合物24

依照標準方法A，以3,4-二氯苯胺(35.6mg，0.220mmol)、2-溴苯甲醛(37.0mg，0.200mmol)、2-巰乙酸(0.017mL，20.3mg，0.220mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步迴流加熱18小時。處理完後，藉由快速層析法(乙酸乙酯:己烷 = 2:11)純化粗產物，得到黃色黏性液體產物(40.0mg，50%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.60 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.33 – 7.20 (m, 2H),

7.18 (td, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.80 (d, 1H); LC-MS (ESI) m/z 401.5 $[M + H]^+$.

【0088】 實施例24

2-(4-溴苯基)-3-(3,4-二氯苯基)噻唑烷-4-酮

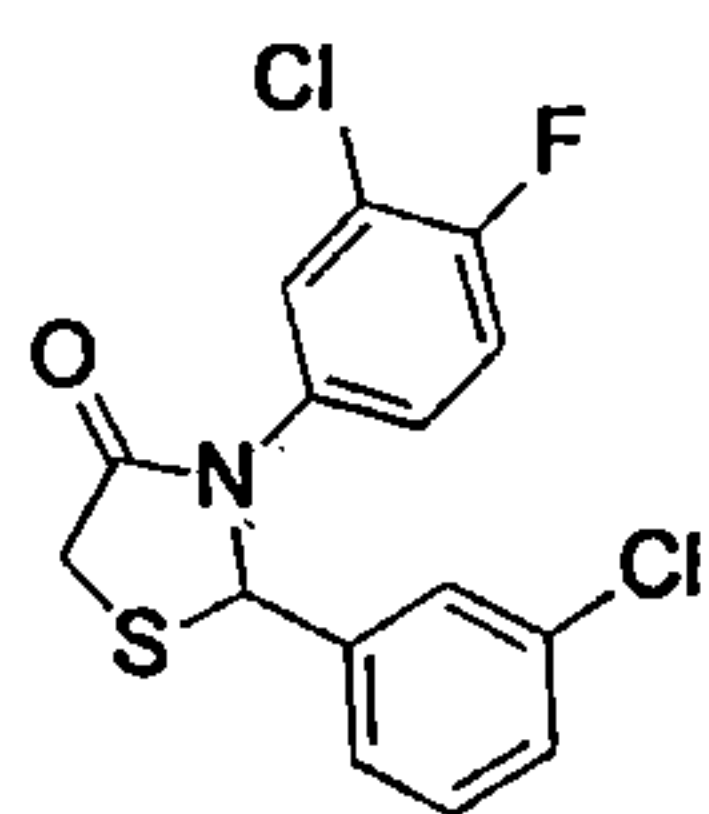


化合物25

依照標準方法A，以3,4-二氯苯胺(35.6mg，0.220mmol)、4-溴苯甲醛(37.0mg，0.200mmol)、巯乙酸(thioglycolic acid，0.017mL，20.3mg，0.220mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步迴流加熱18小時。處理完後，藉由再結晶純化粗產物，得到黃色固體產物(49.7mg，60%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.43 (d, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 6.98 (dd, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.84 (d, 1H); LC-MS (ESI) m/z 401.7 $[M + H]^+$.

【0089】 實施例25

3-(3-氯-4-氟苯基)-2-(3-氯苯基)噻唑烷-4-酮



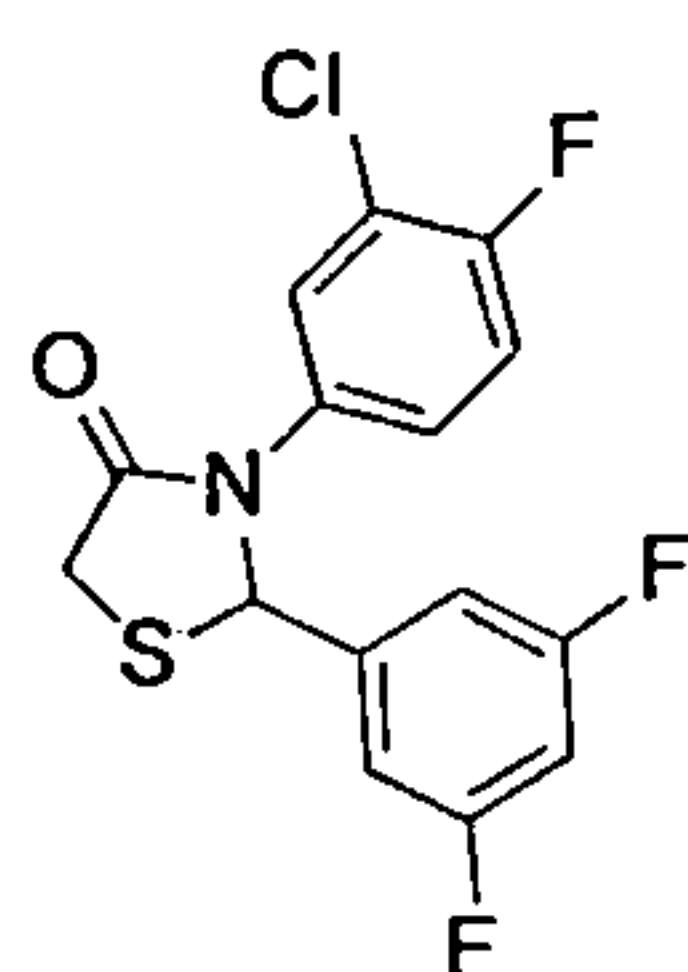
化合物26

依照標準方法A，以4-氟-3-氯苯胺(32.0mg，0.220mmol)、3-氯苯甲醛(28.1mg，0.200mmol)、2-巯乙酸(0.017mL，20.3mg，0.220mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步迴流加熱18小時。處理完後，藉由快速層析法(乙

酸乙酯:己烷 = 1:3)純化粗產物，得到黃色黏性液體產物(41.6mg，60%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.32 – 7.23 (m, 4H), 7.20 – 7.13 (m, 1H), 7.09 – 6.98 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 3.98 (d, 1H), 3.86 (d, 1H); LC-MS (ESI) m/z 341.8 [M + H]⁺.

【0090】 實施例26

3-(3-氯-4-氟苯基)-2-(3,5-二氟苯基)噻唑烷-4-酮

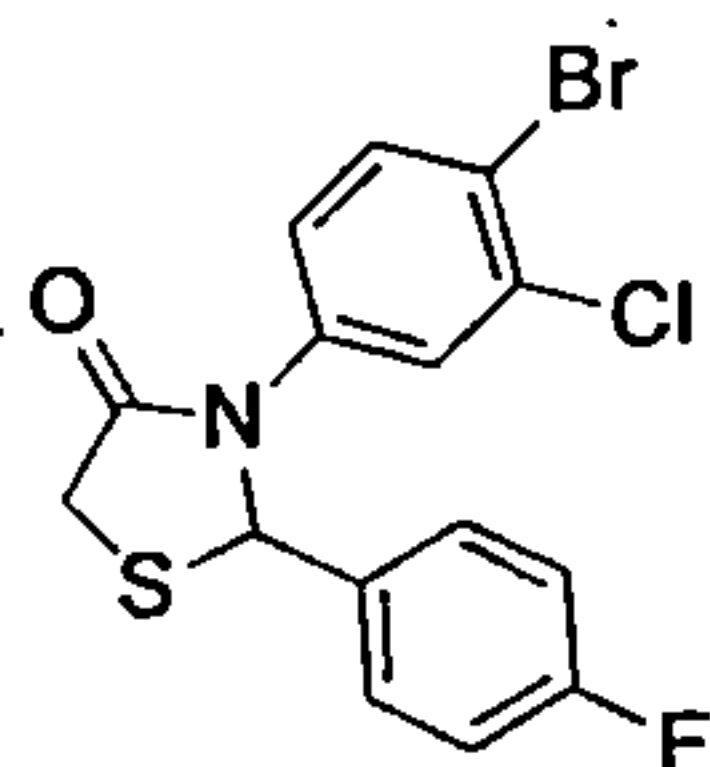


化合物27

依照標準方法A，以3-氯-4-氟苯胺(29.1mg，0.200mmol)、3,5-二氟苯甲醛(28.4mg，0.200mmol)、2-巰乙酸(0.017mL，20.3mg，0.220mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步迴流加熱18小時。處理完後，藉由再結晶純化粗產物，得到黃色固體產物(28.0mg，41%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.30 (dd, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.03–6.99 (m, 1H), 6.83–6.75 (m, 2H), 6.73 (tt, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.84 (d, 1H); LC-MS (ESI) m/z 344.7 [M + H]⁺.

【0091】 實施例27

3-(4-溴-3-氯苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮

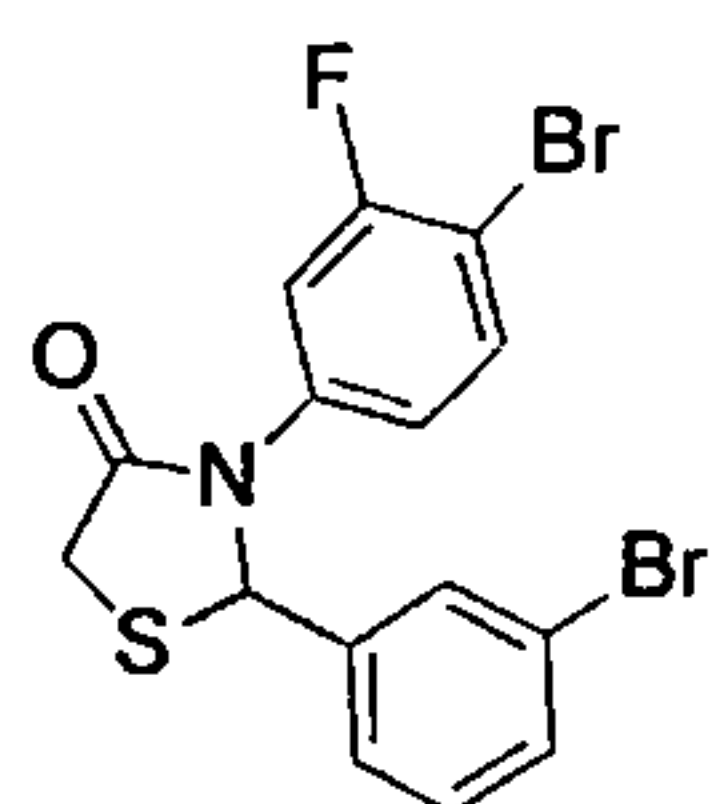


化合物28

依照標準方法A，以4-溴-3-氟苯胺(41.3mg，0.200mmol)、4-氟苯甲醛(24.8mg，0.200mmol)、2-巰乙酸(0.17mL，21.6mg，0.230mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步迴流加熱18小時。處理完後，藉由快速層析法(乙酸乙酯:己烷 = 1:3)純化粗產物，得到黃色黏性液體產物(27.0mg，35%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.50 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.26 (dd, 2H), 7.01 (t, 2H), 6.92 (dd, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.94 (d, 1H), 3.86 (d, 1H); LC-MS (ESI) m/z 385.7 [M + H]⁺.

【0092】 實施例28

3-(4-溴-3-氟苯基)-2-(3-溴苯基)噻唑烷-4-酮

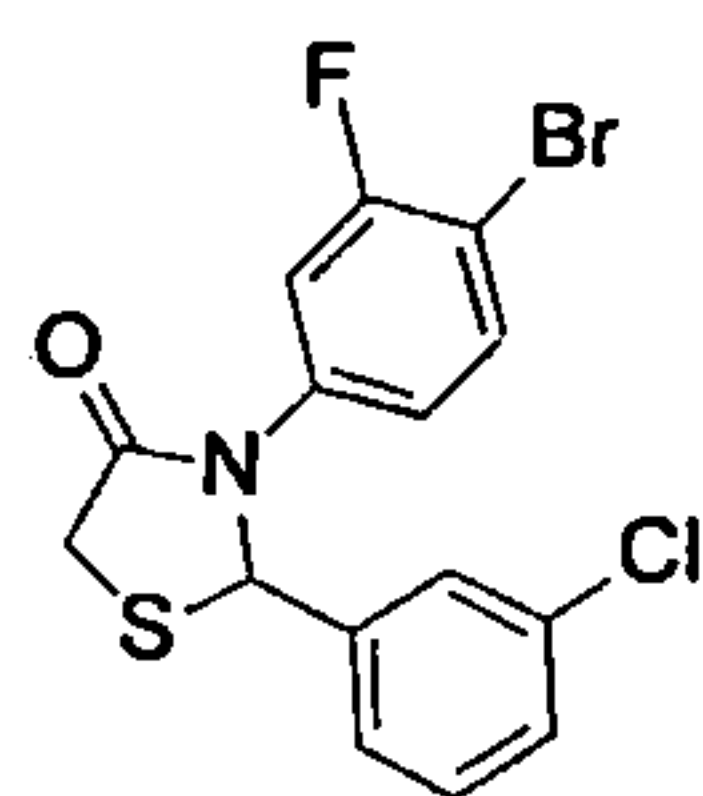


化合物29

依照標準方法A，以4-溴-3-氟苯胺(29.1mg，0.200mmol)、3-溴苯甲醛(37.0mg，0.200mmol)、2-巰乙酸(0.017mL，20.3mg，0.220 mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步迴流加熱18小時。處理完後，藉由再結晶純化粗產物，得到黃色固體產物(58.0mg，67%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.50–7.40 (m, 3H), 7.22–7.18 (m, 2H), 7.13 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.85 (d, 1H); LC-MS (ESI) m/z 429.6 [M + H]⁺.

【0093】 實施例29

3-(4-溴-3-氟苯基)-2-(3-氯苯基)噻唑烷-4-酮

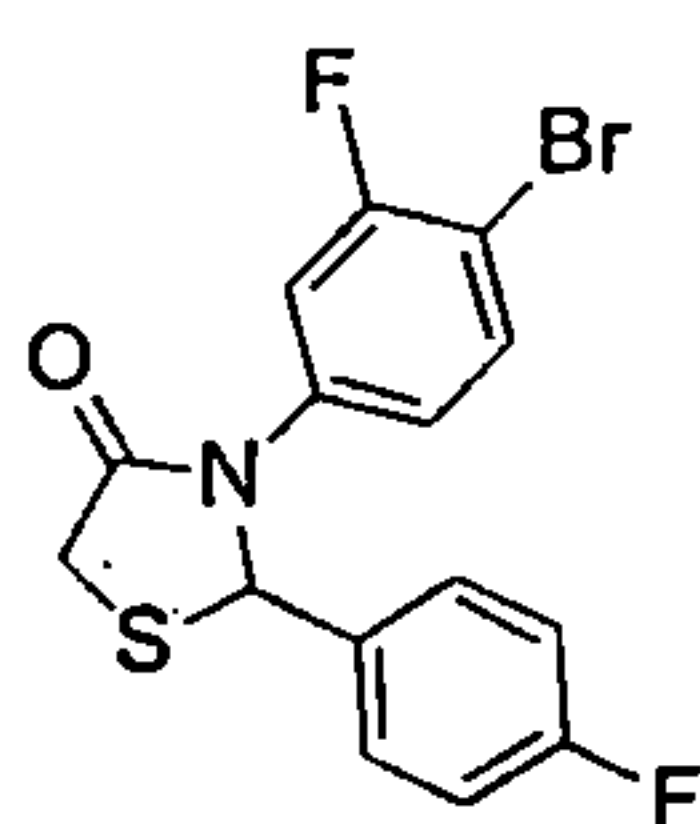


化合物30

依照標準方法A，以4-溴-3-氟苯胺(29.1mg，0.200mmol)、3-氯苯甲醛(28.1mg，0.200mmol)、2-巰乙酸(0.017mL，20.3mg，0.220mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步迴流加熱18小時。處理完後，藉由再結晶純化粗產物，得到黃色固體產物(40.0mg，50%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.46 (t, 1H), 7.30–7.20 (m, 3H), 7.20–7.10 (m, 2H), 6.88 (dd, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.84 (d, 1H); LC-MS (ESI) m/z 385.6 [M + H]⁺.

【0094】 實施例30

3-(4-溴-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮

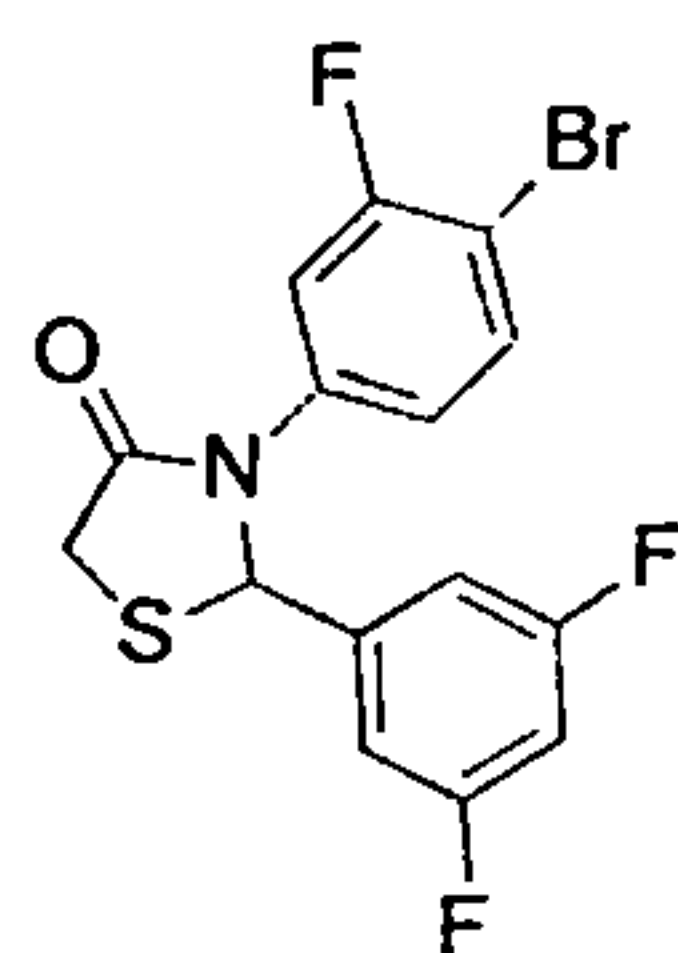


化合物31

依照標準方法A，以4-溴-3-氟苯胺(41.8mg，0.220mmol)、4-氟苯甲醛(24.8mg，0.200mmol)、2-巰乙酸(0.017mL，20.3mg，0.220mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步迴流加熱18小時。處理完後，藉由快速層析法(乙酸乙酯:己烷 = 1:3)純化粗產物，得到黃色黏性液體產物(30.0mg，41%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.42 (t, 1H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 7.05 (dd, 1H), 6.99 (t, 2H), 6.83 (dd, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.85 (d, 1H); LC-MS (ESI) m/z 369.7 [M + H]⁺.

【0095】 實施例31

3-(4-溴-3-氟苯基)-2-(3,5-二氟苯基)噻唑烷-4-酮

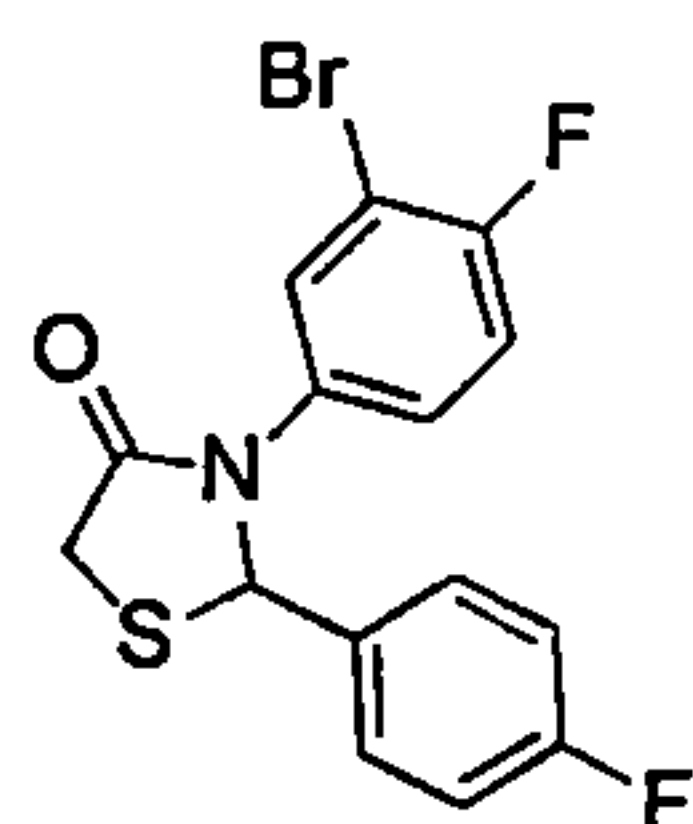


化合物32

依照標準方法A，以4-溴-3-氟苯胺(38.0mg，0.200mmol)、3,5-二氟苯甲醛(28.4mg，0.200mmol)、2-巰乙酸(0.017mL，20.3mg，0.220mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步迴流加熱18小時。處理完後，藉由再結晶純化粗產物，得到黃色固體產物(46.0mg，60%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.48 (dd, 1H), 7.14 (dt, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.84–6.71 (m, 3H), 6.02 (s, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.84 (d, 1H); LC-MS (ESI) m/z 387.8 [M + H]⁺.

【0096】 實施例32

3-(3-溴-4-氟苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮

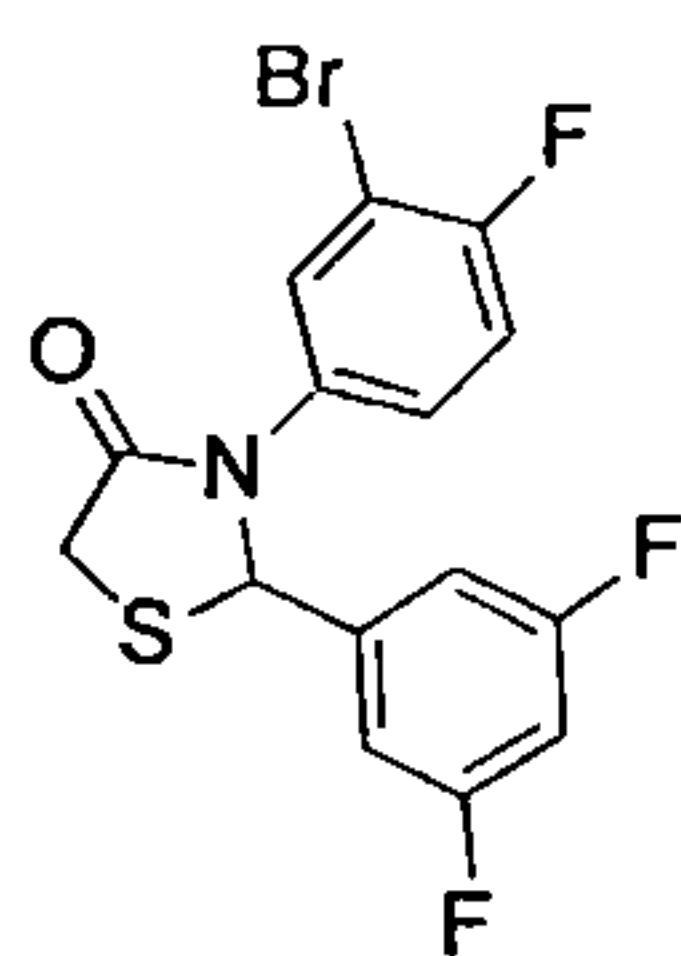


化合物33

依照標準方法A，以3-溴-4-氟苯胺(41.3mg，0.200mmol)、4-氟苯甲醛(21.4mg，0.200mmol)、2-巰乙酸(0.017mL，20.3mg，0.220mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步迴流加熱18小時。處理完後，藉由快速層析法(乙酸乙酯:己烷 = 2:5)純化粗產物，得到黃色黏性液體產物(50.0mg，70%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.39 (d, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 7.05 – 6.97 (m, 4H), 6.01 (s, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.87 (d, 1H); LC-MS (ESI) m/z 369.8 [M + H]⁺.

【0097】 實施例33

3-(3-溴-4-氟苯基)-2-(3,5-二氟苯基)噻唑烷-4-酮

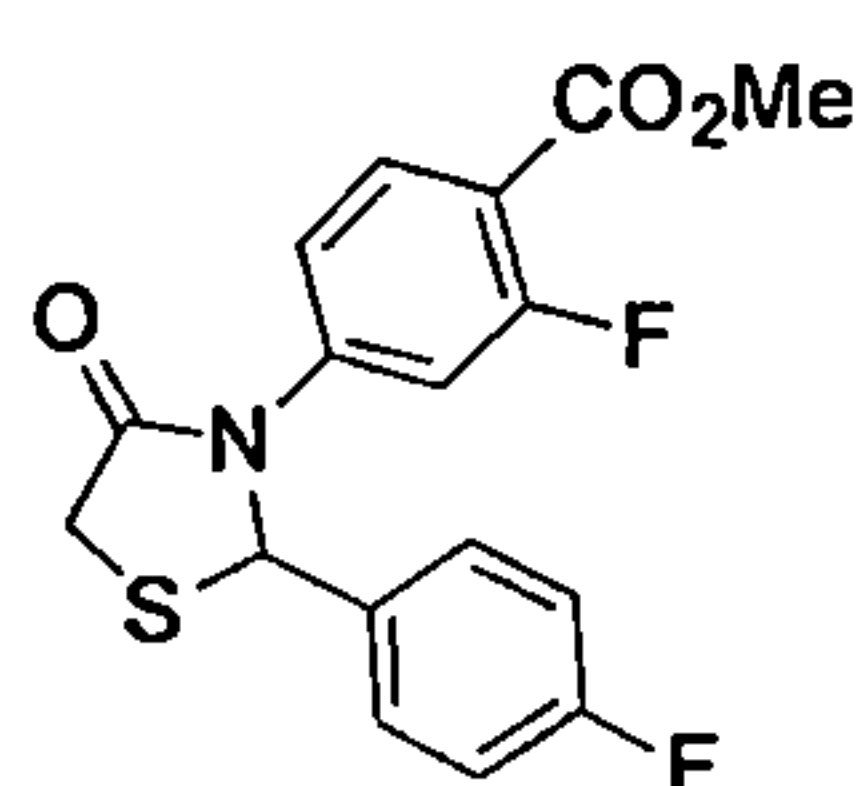


化合物34

依照標準方法A，以3-溴-4-氟苯胺(41.3mg，0.200mmol)、3,5-二氟苯甲醛(28.4mg，0.200mmol)、2-巰乙酸(0.017mL，20.3mg，0.220mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步迴流加熱18小時。處理完後，藉由再結晶純化粗產物，得到黃色固體產物(60.0mg，77%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.46 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.85–6.77 (m, 2H), 6.75 (tt, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.85 (d, 1H); LC-MS (ESI) m/z 387.6 [M + H]⁺.

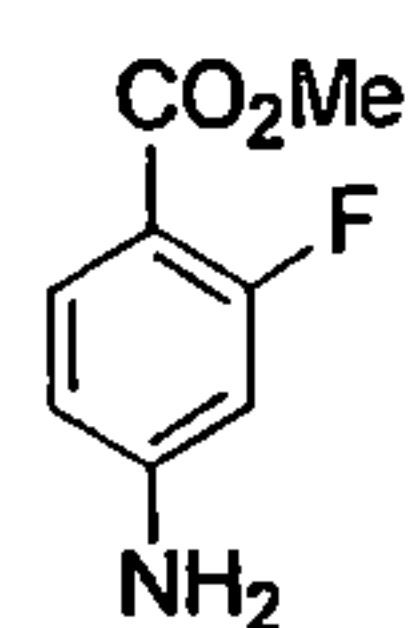
【0098】 實施例34

2-氟-4-[2-(4-氟-苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-苯甲酸甲酯



化合物35

步驟1. 4-胺基-2-氟苯甲酸甲酯之合成



化合物36

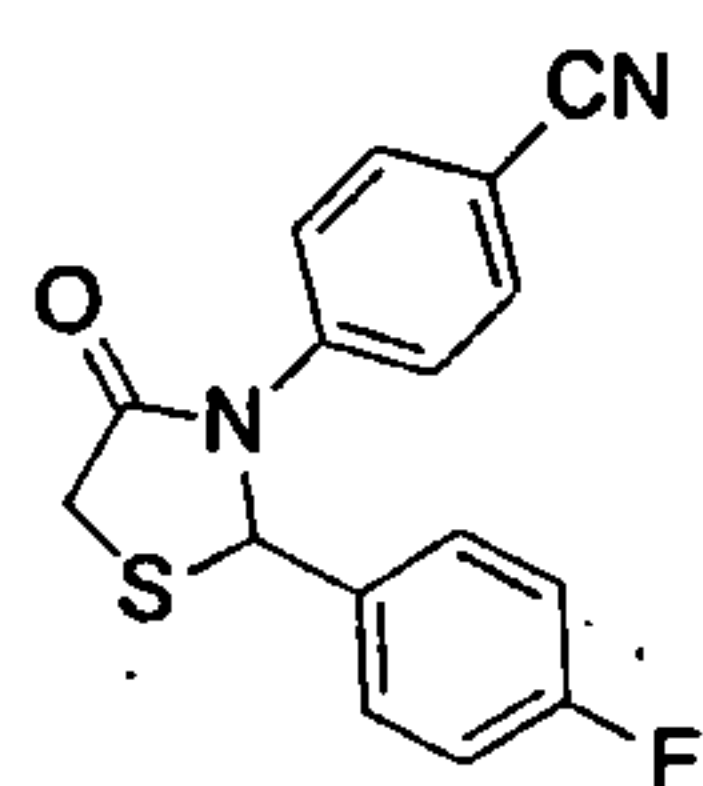
在室溫下，將4-胺基-2-氟苯甲酸(1.00g, 6.40mmol)溶於甲醇(15mL)的溶液，以濃HCl(2.0mL, 24.0mmol)一次性處理，將反應混合物迴流加熱至隔夜，接著直接濃縮得到粗產物，以乙酸乙酯(50mL)和飽和NaHCO_{3(aq)}(20mL)分層，有機層以食鹽水洗，MgSO₄乾燥並濃縮，得到期望產物(932mg, 85%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.77 (t, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.34 (d, 1H), 4.18 (br s, 2H), 3.87 (s, 3H).

步驟2.2-氟-4-[2-(4-氟-苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-苯甲酸甲酯之合成

依照標準方法A，以4-胺基-2-氟苯甲酸甲酯(169mg, 1.00mmol)、4-氟苯甲醛(186mg, 1.50mmol)、2-巰乙酸(0.128ml, 165mg, 1.80mmol)製備該化合物，第一步在室溫下攪拌5小時；第二步迴流加熱16小時。處理完後，藉由快速層析法(乙酸乙酯:己烷 = 1:3)純化粗產物，得到黃色黏性液體產物(130.0mg, 37%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.85 (t, 1H), 7.27 (dd, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.01 (t, 2H), 6.18 (s, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (d, 1H); LC-MS (ESI) m/z 349.7 [M + H]⁺.

【0099】實施例35

4-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)苄腈



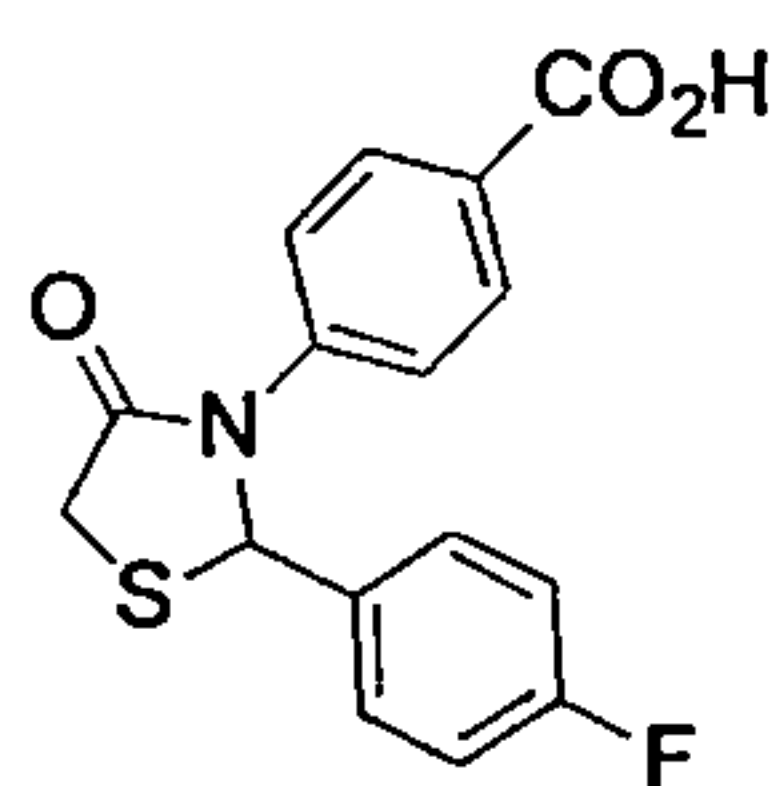
化合物37

依照標準方法A，以4-胺基苄腈(1.18g, 10.0mmol)、4-氟苯甲醛(1.24g, 10.0mmol)、2-巰乙酸(1.25mL, 1.62g, 17.5mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步迴流加熱18小時。處理完後，藉由再結晶純化粗產物，得到黃

色固體產物(1.18g, 40%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.57 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.26 (dd, 2H), 7.00 (t, 2H), 6.18 (s, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.87 (d, 1H); LC-MS (ESI) m/z 299.1 [M + H]⁺.

【0100】 實施例36

4-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)苯甲酸

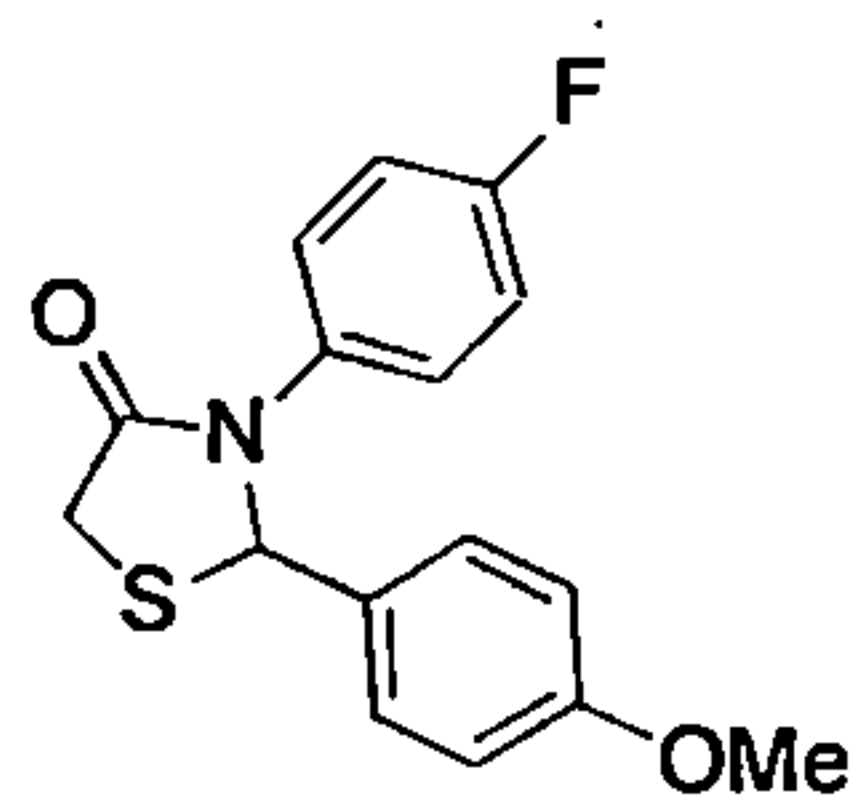


化合物38

取4-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)苄腈(100mg, 0.340mmol)於水(2 mL)中形成懸浮液，一次加入H₂SO₄(conc.)(2mL)，將反應混合物迴流加熱3小時，接著以乙酸乙酯(30mL)和水H₂O(20mL)分層，有機層以食鹽水洗，MgSO₄乾燥並濃縮得到粗產物，藉由快速層析法純化粗產物，得到黃色液體產物(3.5mg, 3.2%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.57 (dd, 2H), 7.36 (dd, 2H), 7.26 (dd, 2H), 7.00 (t, 2H), 6.18 (s, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.87 (d, 1H).

【0101】 實施例37

3-(4-氟苯基)-2-(4-甲氧基苯基)噻唑烷-4-酮



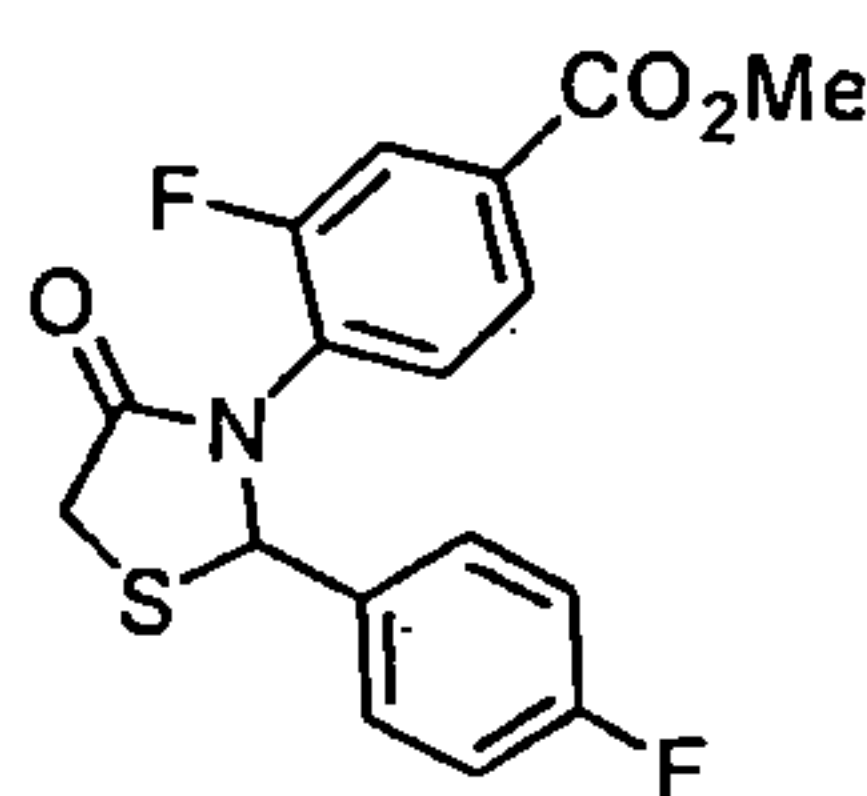
化合物39

依照標準方法A，以4-氟苯胺(55.6mg, 0.500mmol)、對-茴香醛(p-anisaldehyde, 68.0mg, 0.500mmol)、2-巰乙酸(0.042mL, 54.0mg, 0.600mmol)

製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步迴流加熱18小時。處理完後，藉由快速層析法(乙酸乙酯:己烷 = 1:3)純化粗產物，得到黃色黏性液體產物 (100.0mg，66%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.19 (d, 2H), 7.07 – 7.04 (m, 2H), 6.94 (t, 2H), 6.78 (d, 2H), 5.97 (s, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.75 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 304.9 [M + H]⁺.

【0102】 實施例38

3-氟-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]苯甲酸甲酯

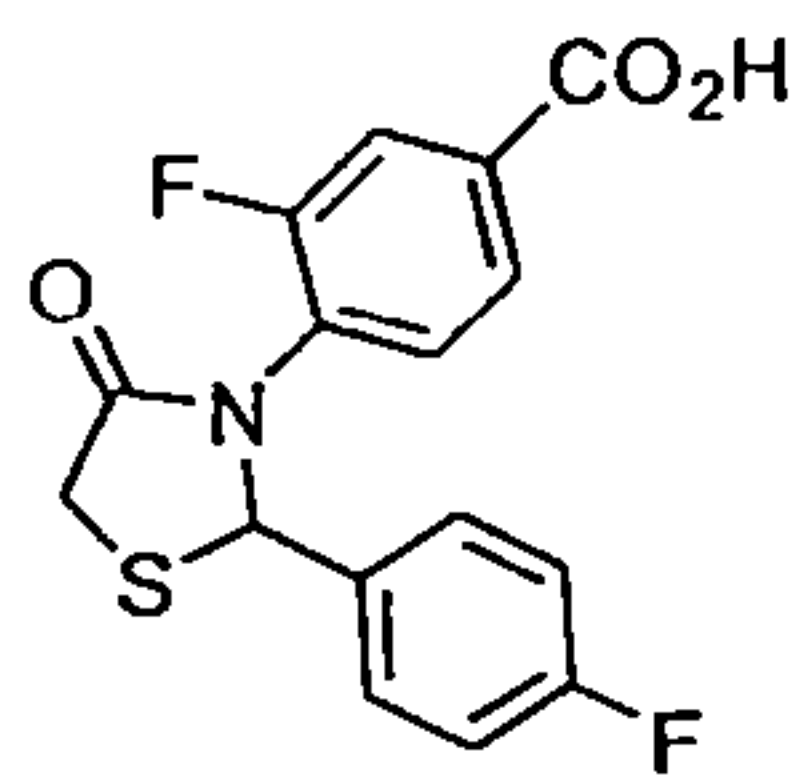


化合物40

依照標準方法A，使用4-胺基-3-氟苯羧酸甲酯(0.680g，4.02 mmol)、4-氟苯甲醛(1.00g，8.04mmol)、Na₂SO₄(1.14g，8.04 mmol)、2-巰乙酸(0.500mL，7.20mmol)和甲苯(10mL)進行反應，第一步迴流加熱5小時；第二步迴流加熱20小時。處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-40%)，得到黃色膠體(gum)的3-氟-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]苯甲酸甲酯(0.340g，24%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.74–7.69 (m, 2H), 7.33 (dd, 2H), 7.16 (dd, 1H), 6.95 (t, 2H), 6.17 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.88 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 350.2 [M + H]⁺.

【0103】 實施例39

3-氟-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]苯甲酸

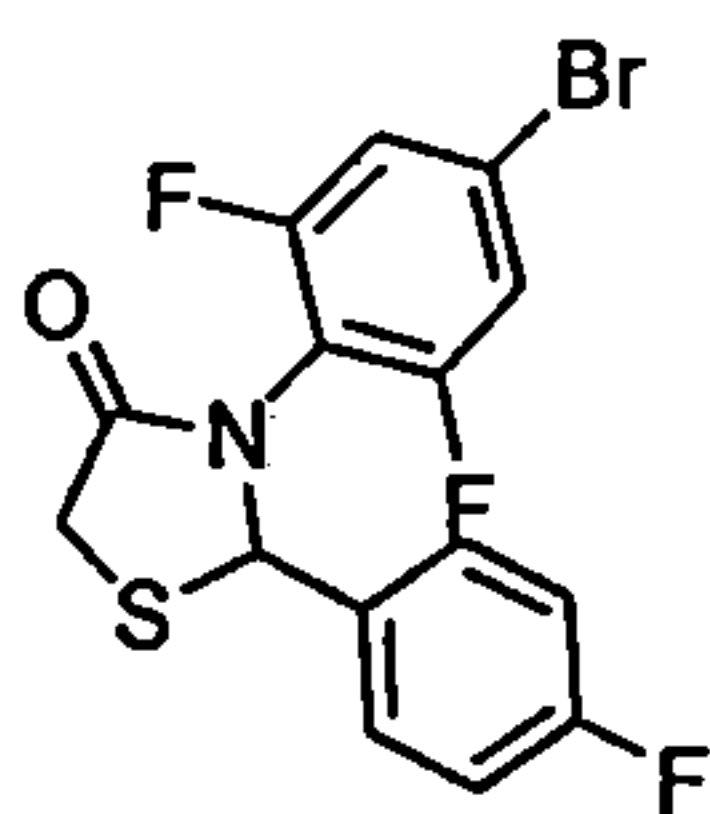


化合物41

依照標準方法B，使用3-氟-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]苯甲酸甲酯(0.340g, 0.973mmol)、20%NaOH_(aq)(0.90mL)和甲醇(8.0mL)進行反應，待反應攪拌2小時後處理(work-up)，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-5%)，得到白色固體的3-氟-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]苯甲酸(0.213g, 65%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.78–7.72 (m, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.20 (dd, 1H), 6.96 (t, 2H), 6.18 (s, 1H), 3.95 (s, 2H); LC-MS (ESI) m/z 336.2 [M + H]⁺.

【0104】 實施例40

3-(4-溴-2,6-二氟苯基)-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮



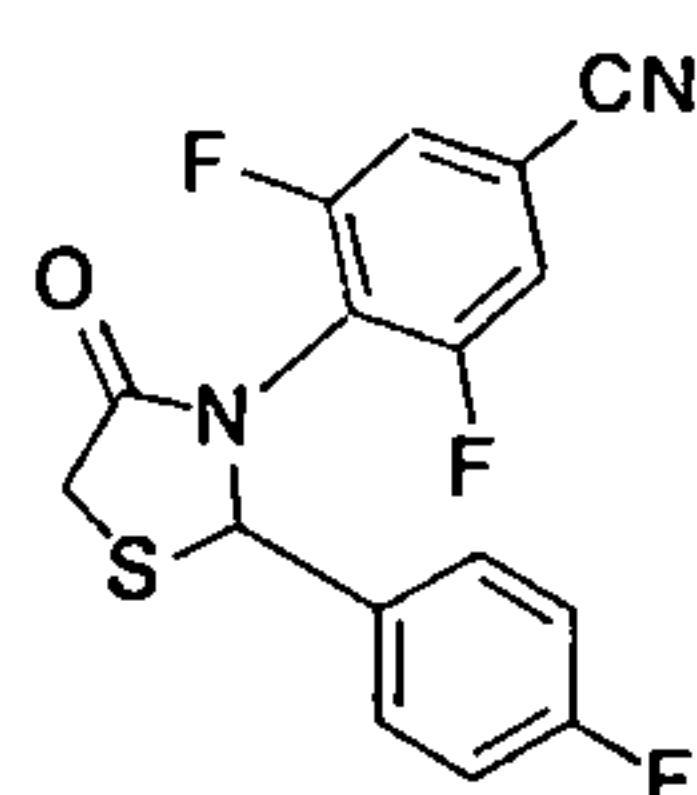
化合物42

依照標準方法A，使用4-溴-2,6-二氟苯胺(0.760g, 3.65mmol)、4-氟苯甲醛(0.570g, 4.59mmol)、Na₂SO₄(0.520g, 3.66mmol)、2-巯乙酸(0.450mL, 6.45mmol)和甲苯(11mL)進行反應，第一步迴流加熱7小時；第二步迴流加熱20小時。處理完後，殘餘物以Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-20%)，得到白色固體的3-(4-溴-2,6-二氟苯基)-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮

(358mg, 25%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.37 (dd, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.97 (t, 2H), 6.08 (s, 1H), 3.92 (s, 2H); LC-MS (ESI) m/z 388.1 [M + H]⁺.

【0105】 實施例41

3,5-二氟-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]苄腈

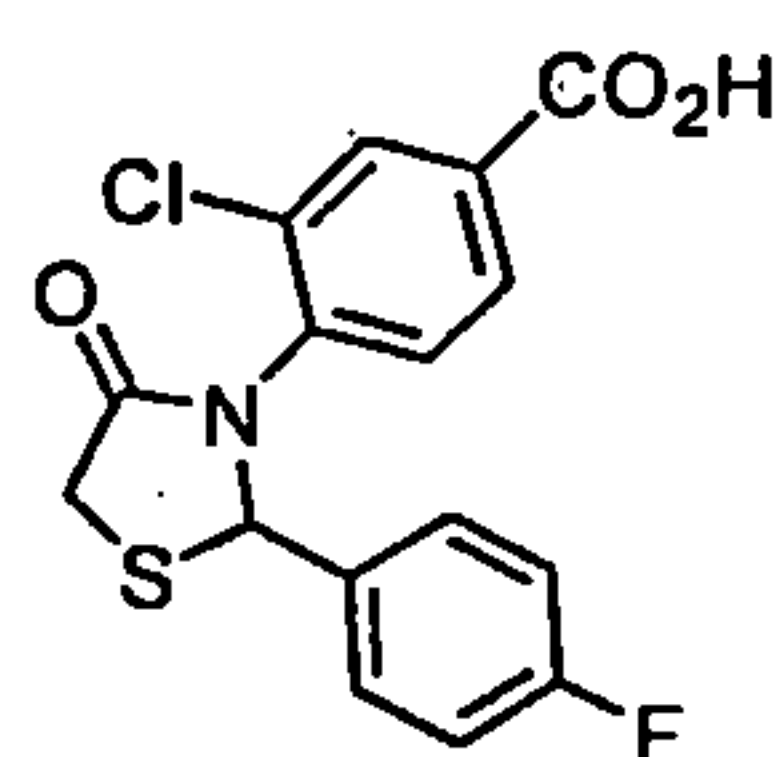


化合物43

將3-(4-溴-2,6-二氟苯基)-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮(119mg, 0.307mmol)、氰化銅(I)(copper(I) cyanide, 82.5mg, 0.921mmol)於DMF(1.0mL)的溶液迴流加熱8小時，將反應冷卻後以NH₄OH_(aq)(25mL)終止反應，溶液以乙酸乙酯萃取，合併有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並在減壓下濃縮得到殘餘物，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%)，接著以二氯甲烷/乙醚再結晶得到黃色固體的3,5-二氟-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]苄腈(12.8mg, 12%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.37 (dd, 2H), 7.18 (m, 2H), 6.97 (t, 2H), 6.17 (s, 1H), 3.94 (s, 2H); LC-MS (ESI) m/z 335.1 [M + H]⁺.

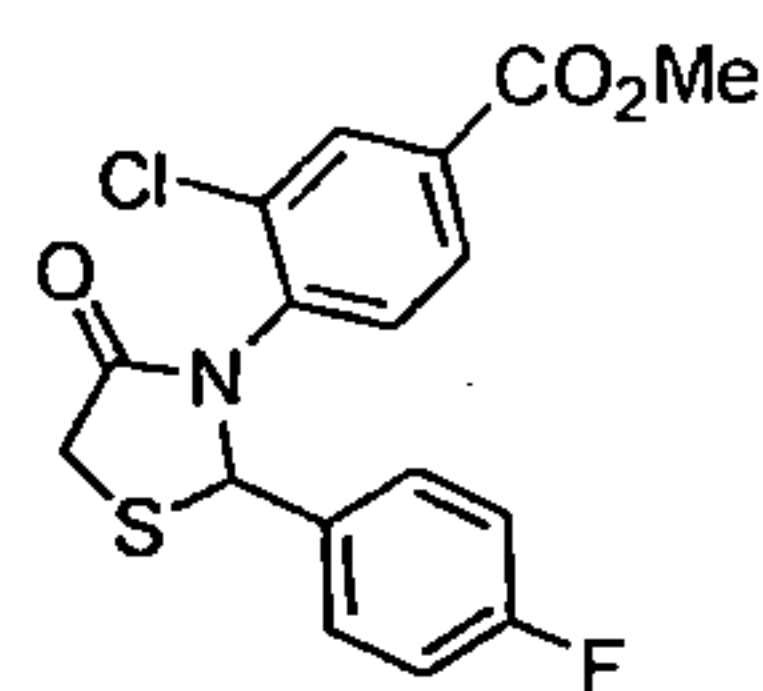
【0106】 實施例42

3-氯-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]苯甲酸



化合物44

步驟1.3-氯-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]苯甲酸甲酯



化合物45

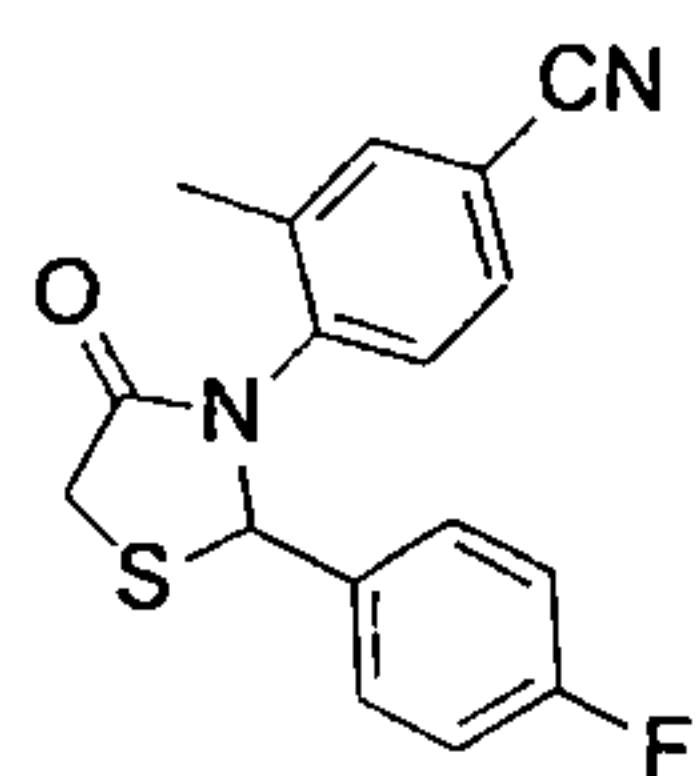
依照標準方法A，使用4-胺基-3-氯苯羧酸甲酯(0.522g，2.81mmol)、4-氟苯甲醛(0.999g，7.04mmol)、Na₂SO₄(0.799g，5.63mmol)、2-巰乙酸(0.400mL，5.73mmol)和甲苯(9.0mL)進行反應，第一步迴流加熱7小時；第二步迴流加熱20小時。處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-40%)，得到棕色發泡體(foam)的3-氯-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]苯甲酸甲酯(70.5mg，7%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.07 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.35 (dd, 2H), 6.98–6.94 (m, 3H), 6.13 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

步驟2.3-氯-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]苯甲酸

依照標準方法B，使用3-氯-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]苯甲酸甲酯(0.340g，0.973mmol)、20%NaOH_(aq)(0.25mL)和甲醇(4.0mL)進行反應，待反應攪拌2小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-10%)，得到黃色膠體的3-氯-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]苯甲酸(35.2mg，37%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.10 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.36 (dd, 2H), 6.99–6.94 (m, 3H), 6.15 (s, 1H), 3.97 (s, 2H); LC-MS (ESI) m/z 352.2 [M + H]⁺.

【0107】 實施例43

4-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苄腈

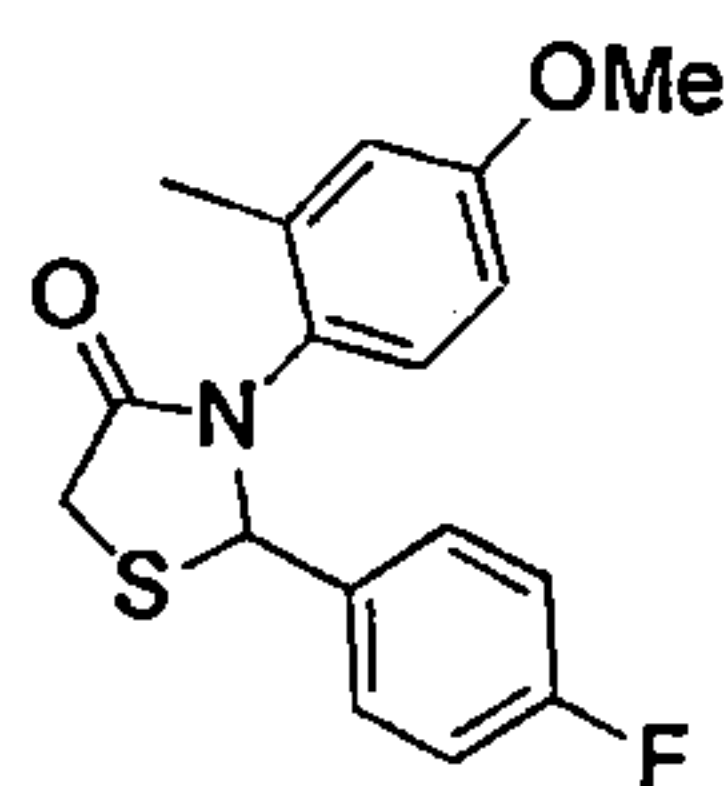


化合物46

依照標準方法A，以4-胺基-3-甲基苄腈(200mg，1.50mmol)、4-氟苯甲醛(187mg，1.50mmol)、2-巰乙酸(0.190mL，246mg，2.67 mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步迴流加熱18小時。處理完後，藉由快速層析法(乙酸乙酯:己烷 = 1:2)純化粗產物，得到黃色黏性液體產物(51.0mg，11%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.49 (br s, 1H), 7.38 (br d, 1H), 7.31 (dd, 2H), 6.98 (t, 2H), 5.93 (br s, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.20 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 313.2 [M + H]⁺.

【0108】 實施例44

2-(4-氟苯基)-3-(4-甲氧基-2-甲基苯基)噻唑烷-4-酮

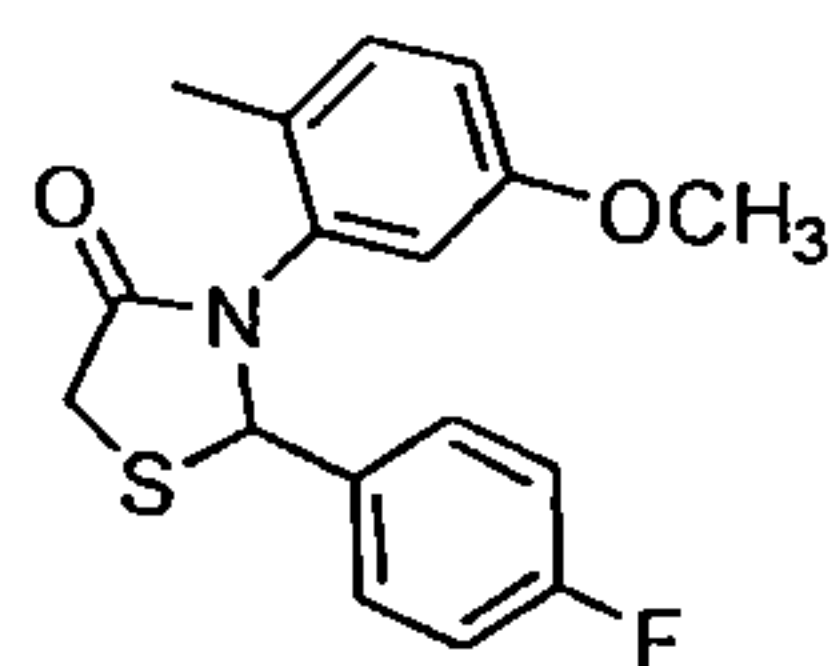


化合物47

依照標準方法A，以4-甲氧基-2-甲基苯胺(4.00g，29.2mmol)、4-氟苯甲醛(3.60g，29.2mmol)、2-巰乙酸(3.00mL，3.89g，42.1mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步迴流加熱18小時。處理完後，藉由快速層析法純化粗產物，得到棕色固體產物(6.70g，72%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.31 (dd, 2H), 6.97 (br s, 2H), 6.80–6.30 (br, 3H), 6.05–5.58 (br, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.25 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 318.9 [M + H]⁺.

【0109】 實施例45

2-(4-氟苯基)-3-(5-甲氧基-2-甲基苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮

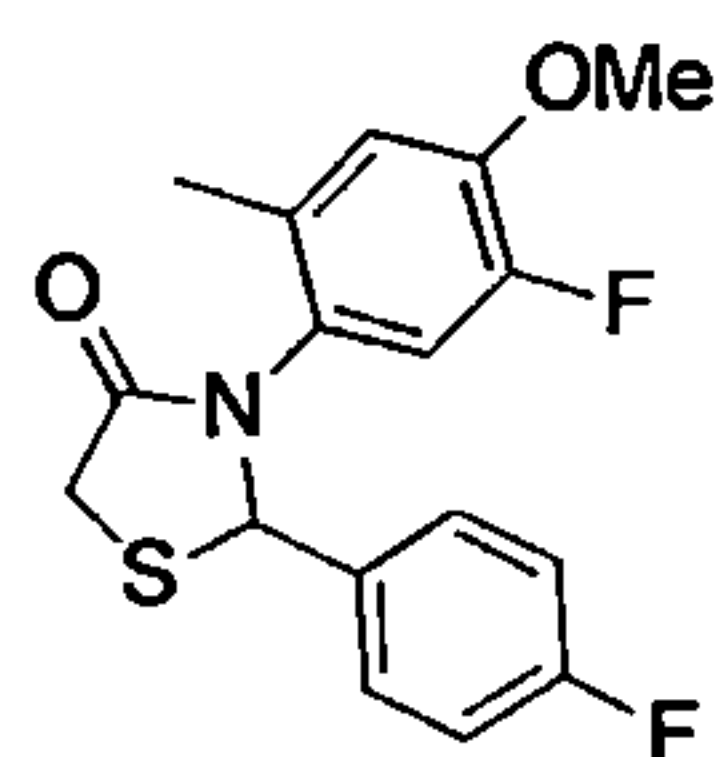


化合物48

依照標準方法A，使用5-甲氧基-2-甲基苯胺(0.381g，2.78mmol)、4-氟苯甲醛(0.448g，3.61mmol)、 Na_2SO_4 (0.395g，2.78mmol)、2-巰乙酸(0.350mL，5.02mmol)和甲苯(8.0mL)進行反應，第一步迴流加熱2小時；第二步迴流加熱18小時。處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%，接著乙酸乙酯/二氯甲烷 = 0-5%)，得到黃色固體的2-(4-氟苯基)-3-(5-甲氧基-2-甲基苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮(149mg，17%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.34–7.31 (m, 2H), 7.07 (br s, 1H), 6.96 (br t, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.10–5.60 (br, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.62 (br s, 3H), 2.09 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 318.2 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

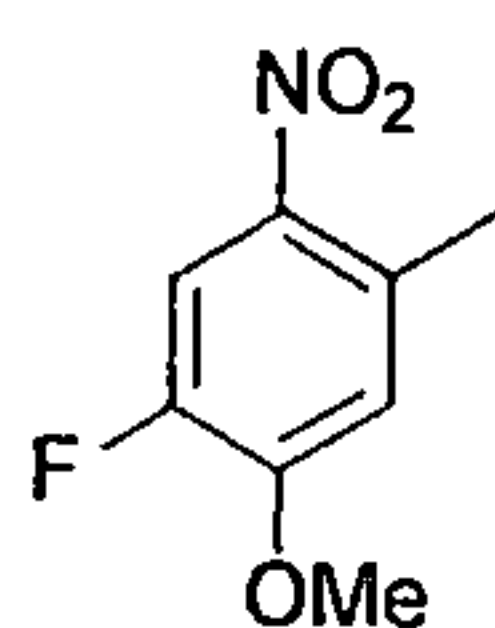
【0110】 實施例46

3-(5-氟-4-甲氧基-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮



化合物49

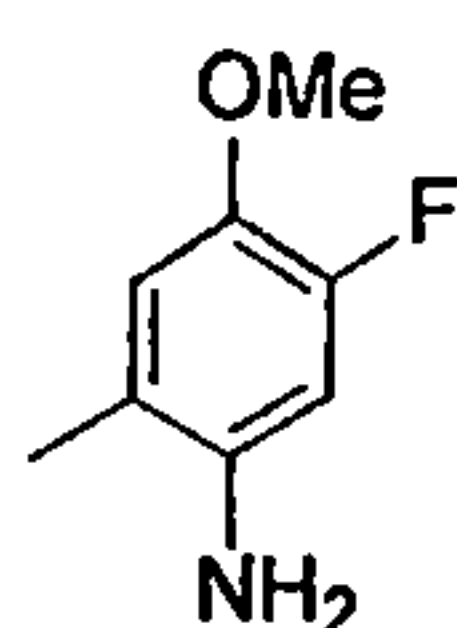
Step 1.1-氟-2-甲氧基-4-甲基-5-硝基苯之合成



化合物50

於2-氟-5-甲基-4-硝基酚(3.10g, 18.1mmol)溶於DMF (30mL)的溶液中，加入 $K_2CO_3(s)$ (3.75g, 27.2mmol) 和碘甲烷(5.60mL, 12.7g, 89.9mmol)，反應混合物在 60°C 下攪拌至隔夜，接著以乙醚(80mL)和水(10mL)分層，水層以乙醚洗(50mL × 2)，合併有機層以食鹽水洗(20mL)， $MgSO_4$ 乾燥並濃縮得到粗產物固體(3.20 g)，將其再結晶後得到棕色固體(2.18g, 65%)。 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.90 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.64 (s, 3H).

步驟2.5-氟-4-甲氧基-2-甲基苯胺之合成



化合物51

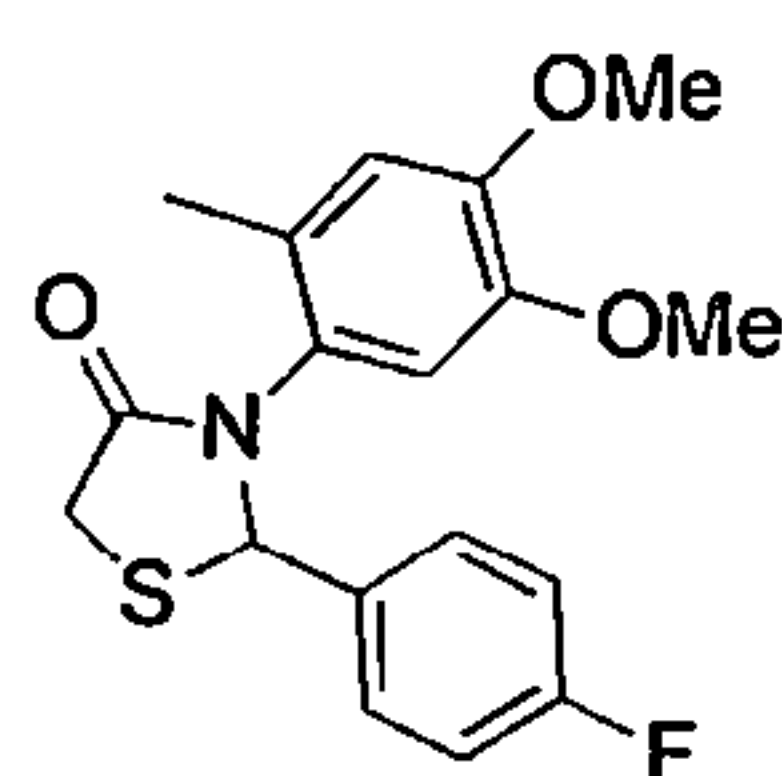
在室溫下，於二甲基 1-氟-2-甲氧基-4-甲基-5-硝基苯(2.04g, 10.9mmol)溶於乙酸(30mL)的溶液中，一次性加入鋅粉(zinc dust)(5.27g, 83.2mmol)，反應混合物在室溫下攪拌3.5小時，接著通過矽藻土墊，濾液以二氯甲烷(80mL)和飽和 $NaHCO_3(aq)$ (30mL) 分層，有機層以 $MgSO_4$ 乾燥並濃縮得到粗產物，藉由快速層析法純化粗產物(乙酸乙酯:己烷 = 1:2)，得到黃色黏性液體產物(1.30g, 77%)。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 6.70 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.41 (br s, 2H), 2.12 (s, 3H).

步驟3.3-(5-氟-4-甲氧基-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮之合成

依照標準方法A，以5-氟-4-甲氧基-2-甲基苯胺(1.30g，8.30mmol)、4-氟苯甲醛(1.03g，8.30mmol)、2-巯乙酸(0.920mL，1.19g，12.9mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步迴流加熱18小時。處理完後，藉由快速層析法(乙酸乙酯:己烷=2:3)純化粗產物，得到棕色固體產物(1.03g，37%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.40 – 7.26 (m, 2H), 6.99 (br t, 2H), 6.73 (br s, 2H), 5.80 (br s, 1H), 3.98 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.08 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 336.9 [M + H]⁺.

【0111】 實施例47

3-(4,5-二甲氧基-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮

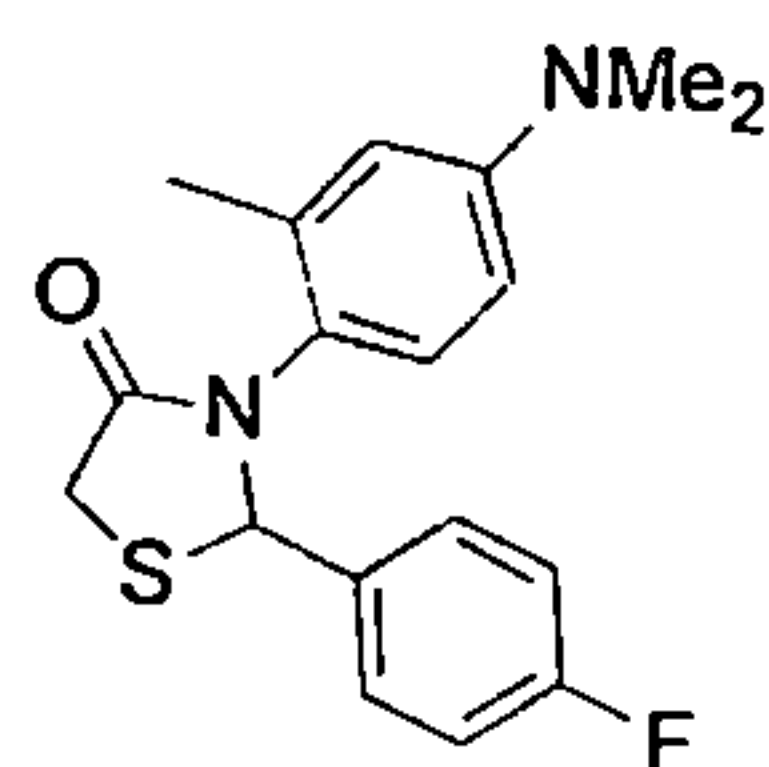


化合物52

依照標準方法A，以4,5-二甲氧基-2-甲基苯胺(66.9mg，0.400mmol)、4-氟苯甲醛(49.6mg，0.400mmol)、2-巯乙酸(0.670mL，86.5mg，0.940mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步迴流加熱18小時。處理完後，藉由快速層析法(乙酸乙酯:己烷=5:4)純化粗產物，得到黃色黏性液體產物(108mg，78%)。¹H NMR (C₆D₆, 300 MHz) δ 6.81 (br s, 2H), 6.52 (t, 2H), 6.28 (br s, 1H), 6.03 (br s, 1H), 5.35 (br s, 1H), 3.54 (d, 1H), 3.44 (d, 1H), 3.25–3.15 (br, 6H), 1.94 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 348.9 [M + H]⁺.

【0112】 實施例48

3-(4-(二甲基胺基)-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮

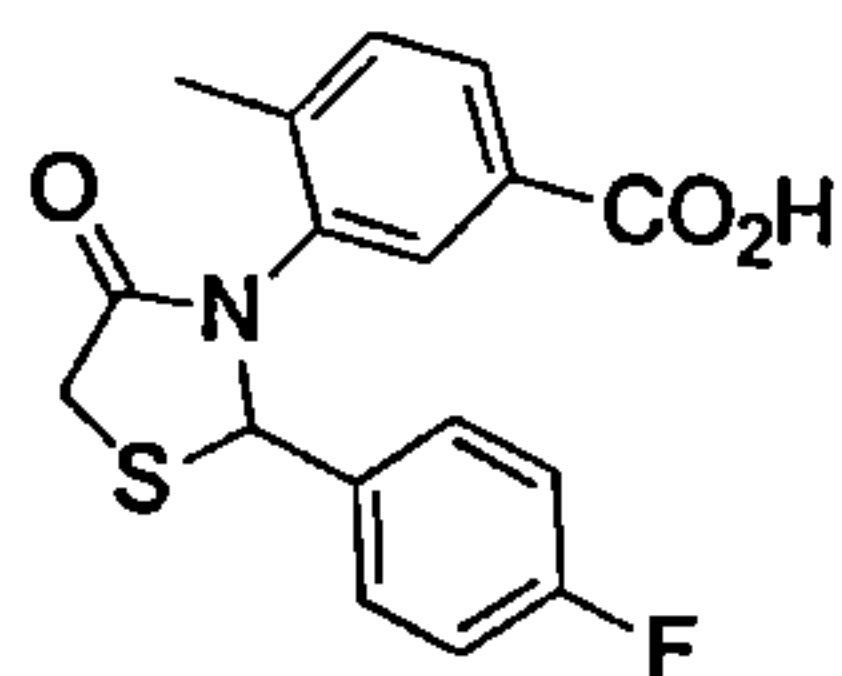


化合物53

依照標準方法A，以N,N,3-三甲基苯-1,4-二胺(120mg，0.800mmol)、4-氟苯甲醛(99.2mg，0.800mmol)、2-巰乙酸(0.083mL，107mg，1.17mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步迴流加熱18小時。處理完後，藉由再結晶法(乙酸乙酯:己烷 = 1:2)純化粗產物，得到黃色固體產物(110mg，42%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.31 (dd, 2H), 6.97 (br s, 2H), 6.52 (br s, 1H), 6.30 (br s, 1H), 5.64 (br s, 1H), 4.00 (br d, 1H), 3.88 (d, 1H), 2.88 (s, 6H), 2.24 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 331.8 [M + H]⁺.

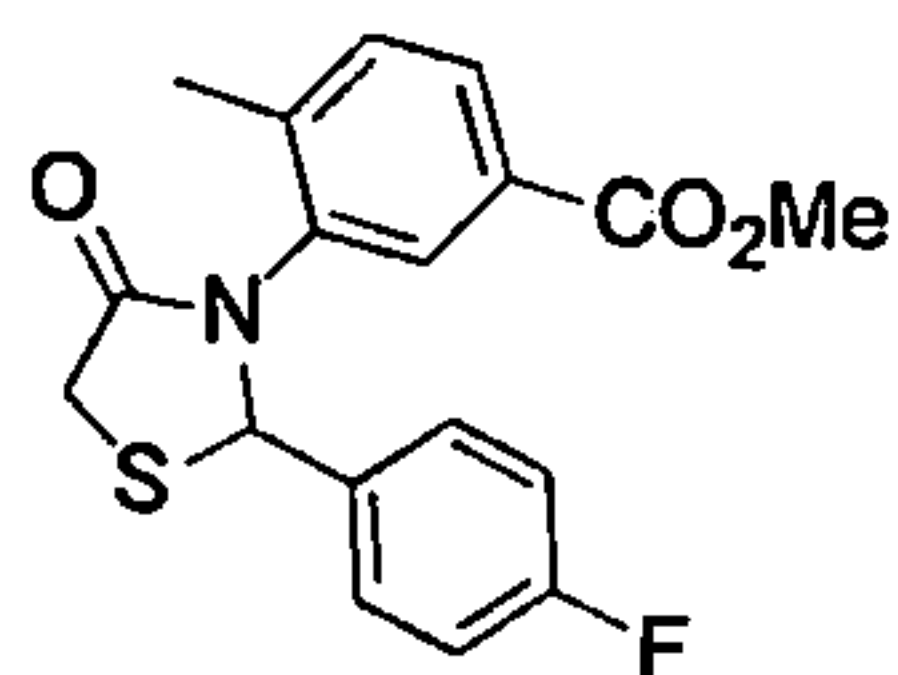
【0113】 實施例49

3-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-4-甲基苯甲酸



化合物54

步驟1.3-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-4-甲基苯甲酸甲酯之合成



化合物55

依照標準方法A，以3-胺基-4-甲基苯甲酸甲酯(165mg，1.00mmol)、4-氟苯甲醛(124mg，1.00mmol)、2-巰乙酸(0.210mL，272mg，2.95mmol)製備該化合物，

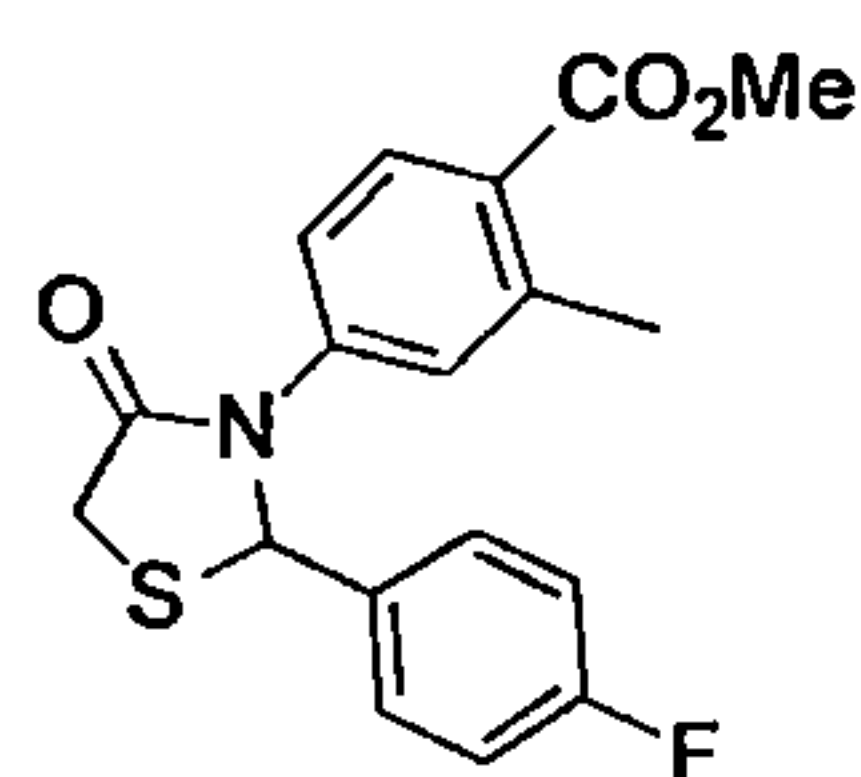
第一步迴流加熱6小時；第二步迴流加熱18小時。處理完後，藉由快速層析法(乙酸乙酯:己烷 = 2:3)純化粗產物，得到黃色黏性液體產物(152mg, 42%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.90 – 7.88 (br, 2H), 7.32 (dd, 2H), 7.21 (br s, 1H), 6.95 (br s, 2H), 6.22–5.65 (br, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.87 (br s, 3H), 2.45–1.90 (br, 3H).

步驟2.3-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-4-甲基苯甲酸之合成

依照標準方法B，以3-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-4-甲基苯甲酸甲酯(152mg, 0.420mmol)和20%NaOH_(aq)(1.00Ml, 5.00mmol)製備該化合物，得到黃色黏性液體產物(130mg, 89%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.93–7.80 (br, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.26 (br s, 1H), 6.96 (br s, 2H), 6.20–5.65 (m, 1H), 4.02 (br d, 1H), 3.94 (br d, 1H), 2.45–1.95 (m, 3H); LC-MS (ESI) m/z 332.2 [M + H]⁺.

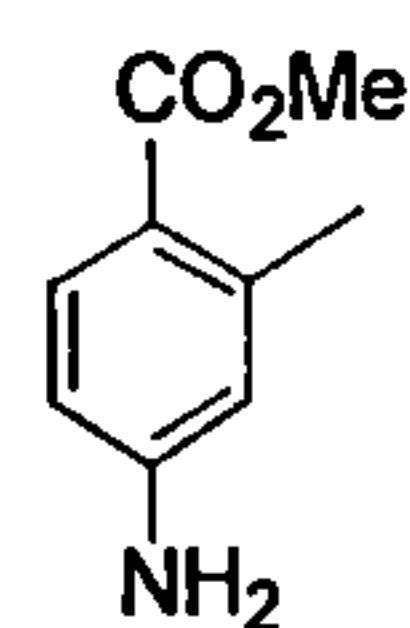
【0114】 實施例50

4-[2-(4-氟-苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-2-甲基-苯甲酸甲酯



化合物56

步驟1.4-胺基-2-甲基苯甲酸甲酯之合成



化合物57

在室溫下，於4-胺基-2-甲基苯甲酸(1.00g, 6.60mmol)溶於甲醇(18mL)的溶液中，以濃HCl(2.30mL, 27.6 mmol)一次性處理，將反應混合物迴流加熱至隔夜，接著直接濃縮獲得粗產物，再以乙酸乙酯(50mL)和飽和NaHCO_{3(aq)}(20mL)分層，

有機層以食鹽水洗(10 mL)，MgSO₄乾燥並濃縮，得到期望產物(930mg，85%)。

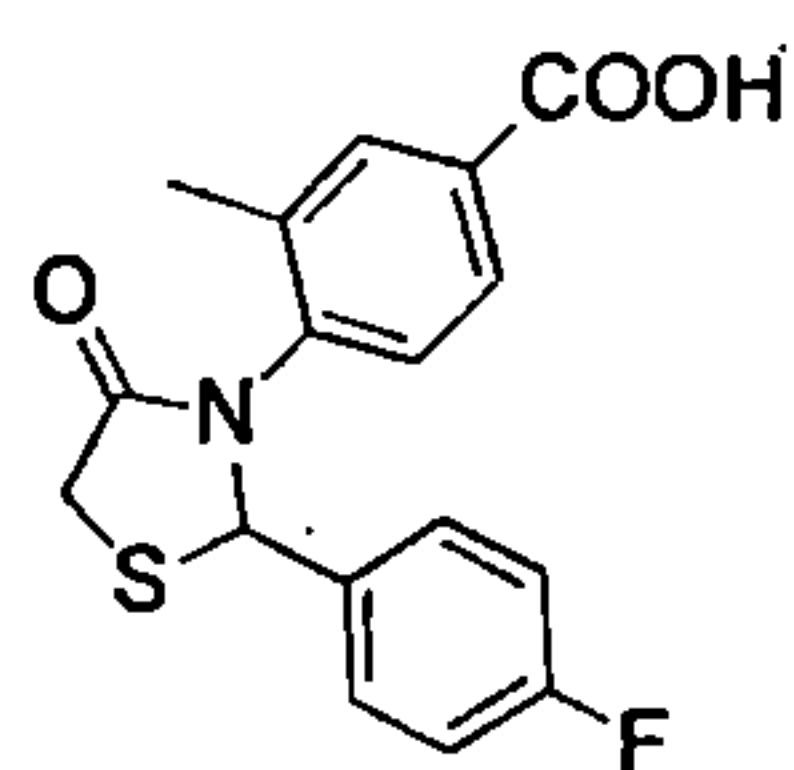
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.83–7.80 (m, 1H), 6.51–6.48 (m, 2H), 4.15 (br s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.55 (s, 3H).

步驟2.4-[2-(4-氟-苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-2-甲基-苯甲酸甲酯之合成

依照標準方法A，以4-胺基-2-甲基苯甲酸甲酯(165mg，1.00mmol)、4-氟苯甲醛(186mg，1.50mmol)、2-巰乙酸(0.128mL，165mg，1.80mmol)製備該化合物，第一步在室溫下攪拌5小時；第二步迴流加熱16小時。處理完後，藉由快速層析法(乙酸乙酯:己烷 = 1:2)純化粗產物，得到黃色黏性液體產物(150mg，43%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.83 (d, 1H), 7.27 (dd, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.98 (t, 2H), 6.15 (s, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.52 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 346.8 [M + H]⁺.

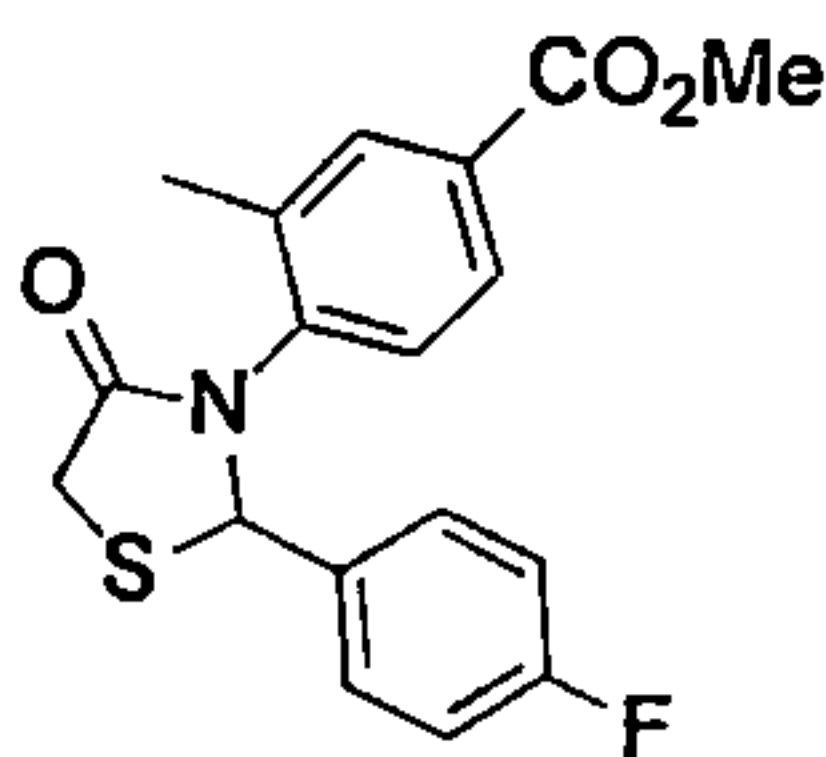
【0115】 實施例51

4-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸



化合物58

步驟1.4-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸甲酯之合成



化合物59

依照標準方法A，以4-胺基-3-甲基苯羧酸甲酯(1.50g，9.08mmol)、4-氟苯甲醛(1.20g，9.67mmol)、2-巰乙酸(1.14mL，1.48g，16.0 mmol)和甲苯(30mL)製備

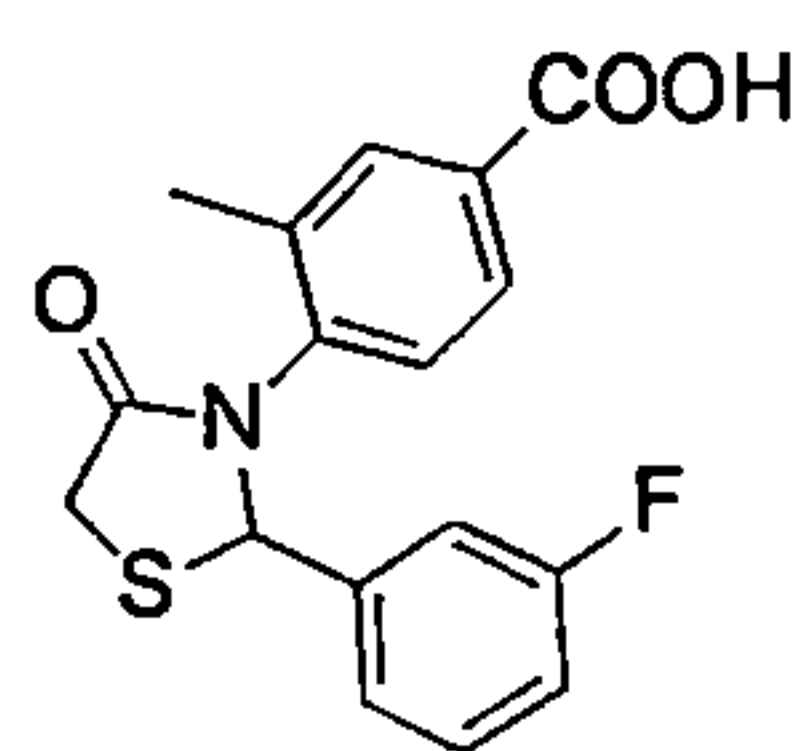
該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步迴流加熱18小時。處理完後，藉由快速層析法純化殘餘物，得到黃色黏性液體產物(500mg，16%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.86 (br s, 1H), 7.74 (br d, 1H), 7.30 (dd, 2H), 6.95 (t, 2H), 5.94 (br s, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.19 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 346.2 [M + H]⁺.

步驟2.4-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸之合成

依照標準方法B，以4-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸甲酯(500mg，1.45mmol)、20%NaOH_(aq)(1.25Ml，6.25mmol)和乙醇(5.00mL)製備該化合物，將反應混合物攪拌4小時且處理完後，得到期望產物(450mg，94%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.89 (br s, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.31 (dd, 2H), 6.96 (t, 2H), 5.97 (br s, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 2.21 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 332.2 [M + H]⁺.

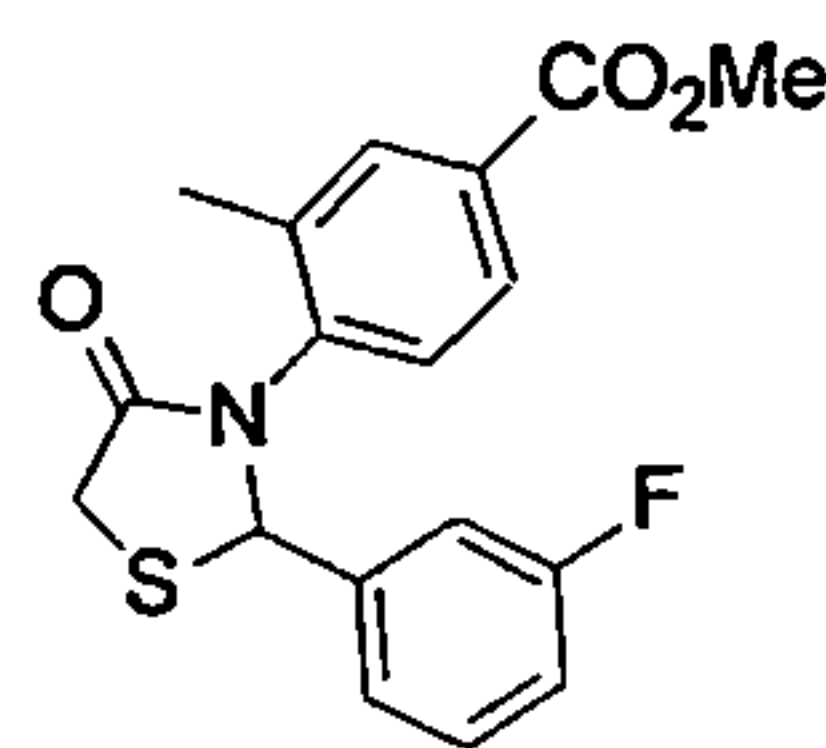
【0116】 實施例52

4-(2-(3-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸



化合物60

步驟1.4-(2-(3-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸甲酯



化合物61

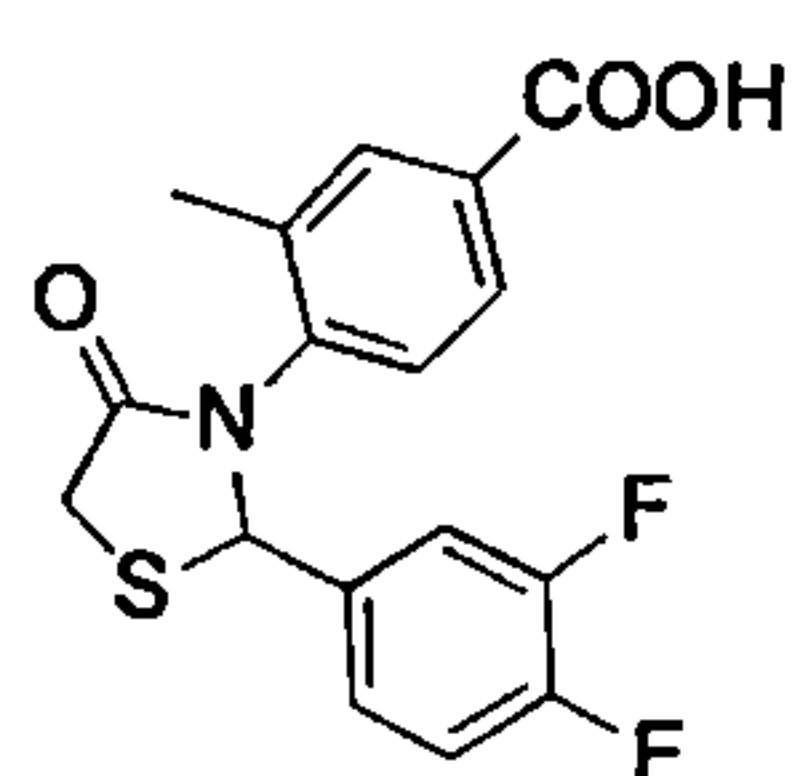
依照標準方法A，以4-胺基-3-甲基苯羧酸甲酯(1.65g，10.0mmol)、3-氟苯甲醛(2.48g，20.0mmol)、2-巰乙酸(1.42mL，1.84g，20.0mmol)和甲苯(35mL)製備該化合物，第一步在室溫下攪拌5小時；第二步16小時。處理完後，藉由快速層析法純化殘餘物，得到黃色黏性液體產物(1.30g，38%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.88 (br s, 1H), 7.74 (br d, 1H), 7.28–7.16 (m, 1H), 7.10–7.04 (m, 2H), 6.97 (br t, 1H), 5.91 (br s, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.21 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 346.2 [M + H]⁺.

步驟2.4-(2-(3-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸之合成

依照標準方法B，以4-(2-(3-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸甲酯(1.23g，3.56 mmol)、甲醇(10mL)、20%NaOH_(aq)(3.56mL，17.8mmol)製備該化合物，將反應混合物攪拌5小時且處理完後，藉由快速層析法純化殘餘物，得到期望產物(960mg，81%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.90 (br s, 1H), 7.78 (br d, 1H), 7.27–7.20 (m, 1H), 7.11–7.04 (m, 2H), 6.98 (br t, 1H), 5.93 (br s, 1H), 4.04 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 2.22 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 332.2 [M + H]⁺.

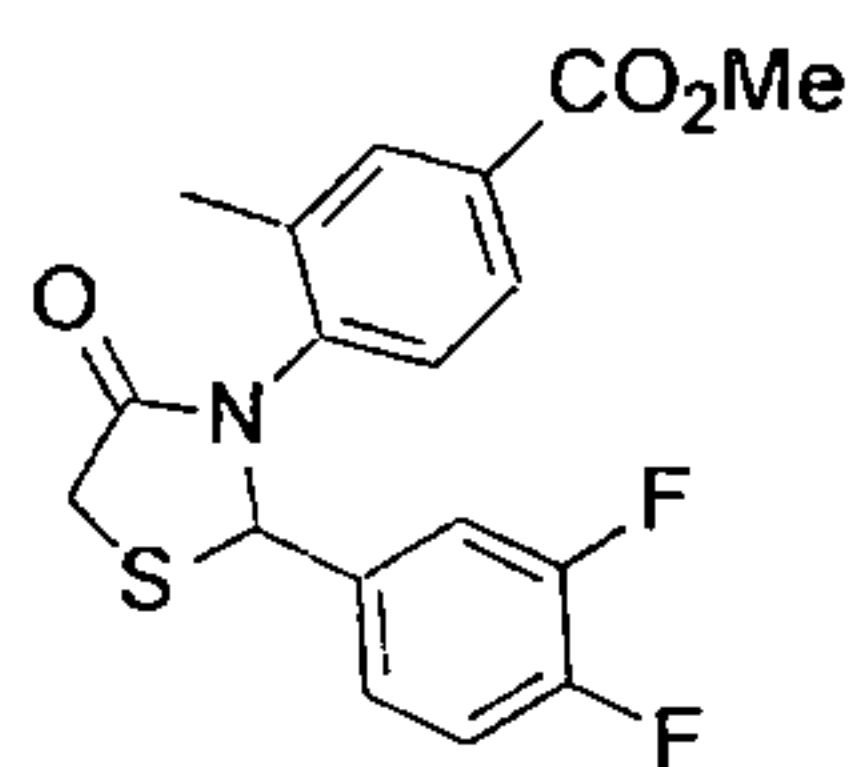
【0117】 實施例53

4-(2-(3,4-二氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸



化合物62

步驟1.4-(2-(3,4-二氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸甲酯之合成



化合物63

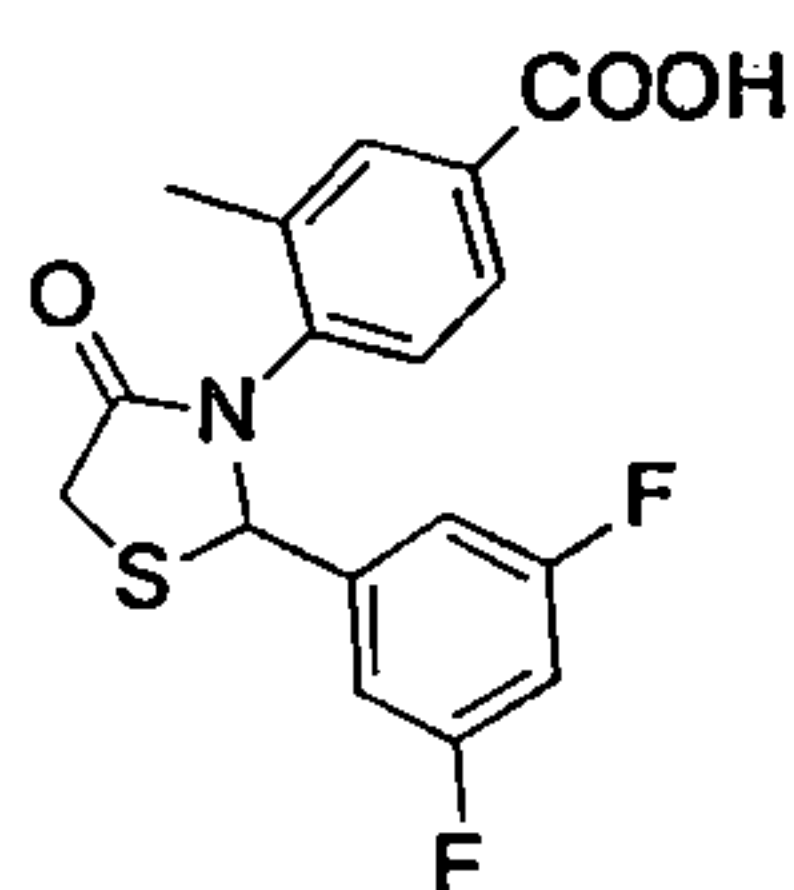
依照標準方法A，以4-胺基-3-甲基苯羧酸甲酯(825mg，5.00mmol)、2,4-二氟苯甲醛(781mg，5.50mmol)、2-巰乙酸(0.63mL，921mg，10.0mmol)製備該化合物，第一步在室溫下攪拌5小時；第二步16小時。處理完後，藉由快速層析法純化粗產物(乙酸乙酯:己烷 = 1:2)，得到黃色黏性液體產物(480mg，26%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.88 (br s, 1H), 7.76 (br d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.08–6.91 (m, 3H), 5.90 (br s, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.20 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 364.2 [M + H]⁺.

步驟2.4-(2-(3,4-二氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸之合成

依照標準方法B，以4-(2-(3,4-二氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸甲酯(400mg，1.10mmol)、20%NaOH_(aq)(1.00mL，5.00mmol)製備該化合物，粗產物直接濃縮得到黃色黏性固體產物(380mg，99%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.92 (br s, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.08–6.60 (m, 3H), 5.93 (br s, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 2.22 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 350.2 [M + H]⁺.

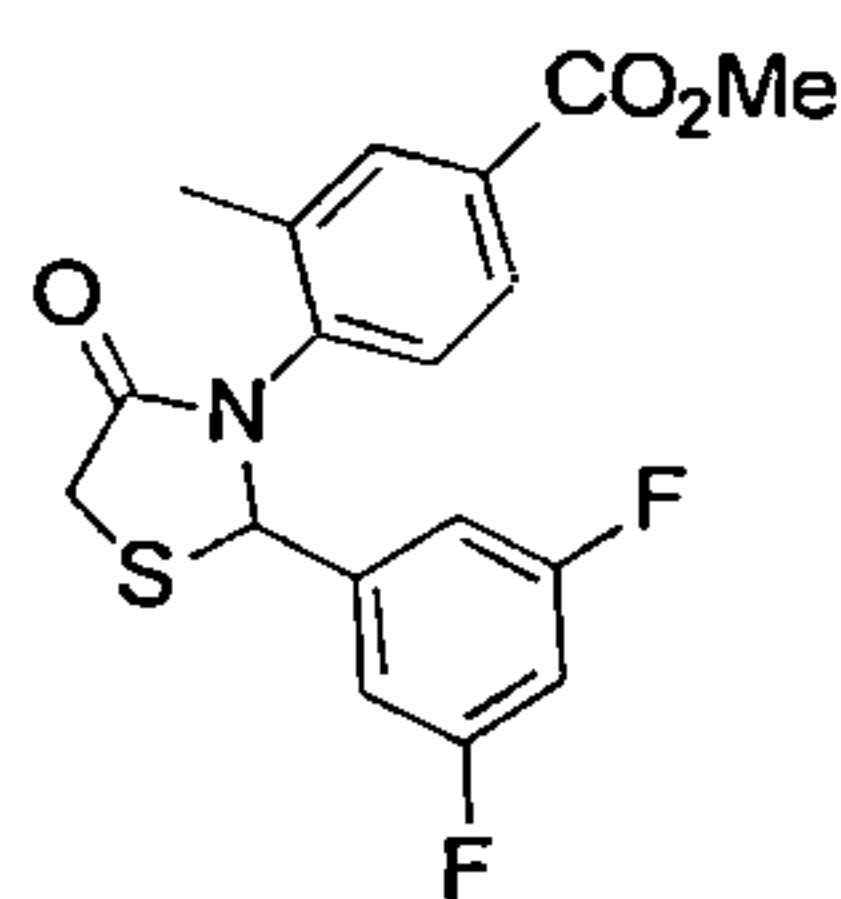
【0118】 實施例54

4-(2-(3,5-二氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸



化合物64

步驟1.4-(2-(3,5-二氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸甲酯之合成



化合物65

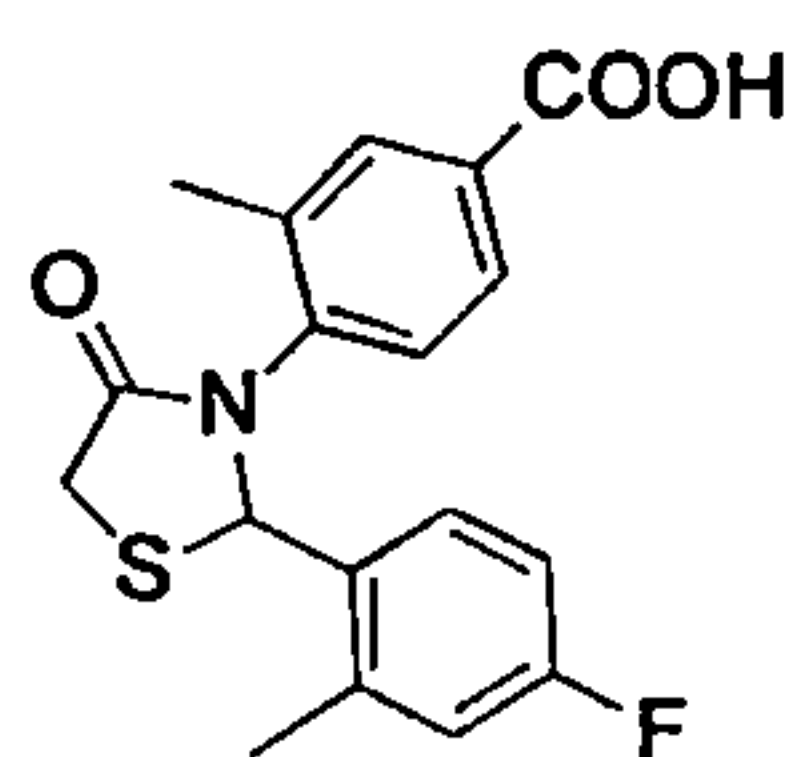
依照標準方法A，以4-胺基-3-甲基苯甲酸甲酯(165mg，1.00 mmol)、3,5-二氟苯甲醛(284mg，2.00mmol)、2-巰乙酸(0.21mL，272mg，2.95mmol)製備該化合物，第一步在室溫下攪拌5小時；第二步16小時。藉由快速層析法純化粗產物(乙酸乙酯:己烷=2:3)，得到黃色黏性液體產物(100mg，29%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.90 (br s, 1H), 7.78–7.72 (m, 1H), 7.10–6.82 (m, 3H), 6.73 (t, 1H), 5.87 (br s, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.30 (br s, 3H).

步驟2.4-(2-(3,5-二氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸之合成

依照標準方法B，以4-(2-(3,5-二氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸甲酯(100mg，0.280mmol)、20%NaOH_(aq)(0.500mL，2.50mmol)製備該化合物，藉由快速層析法純化粗產物(乙酸乙酯:己烷:乙酸 = 50:50:1)，得到黃色黏性液體產物(25.0mg，26%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.87 (br s, 1H), 7.77 (br d, 1H), 7.12 – 7.06 (m, 2H), 6.89 (t, 1H), 6.26(br s, 1H), 4.12 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 2.21 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 350.2 [M + H]⁺.

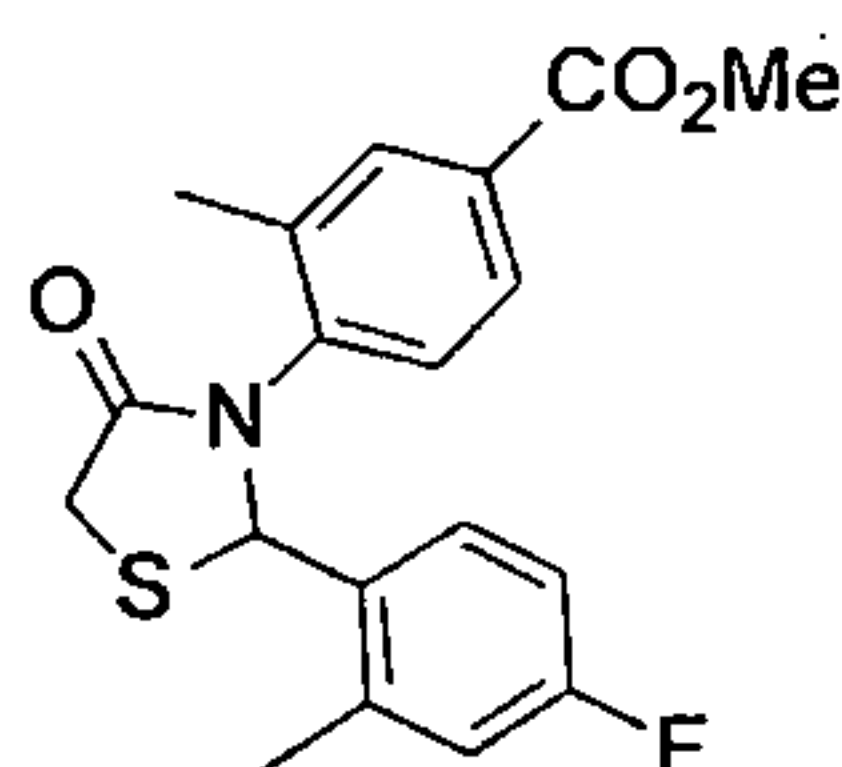
【0119】 實施例55

4-(2-(4-氟-2-甲基苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸



化合物66

步驟1.4-(2-(4-氟-2-甲基苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸甲酯之合成



化合物67

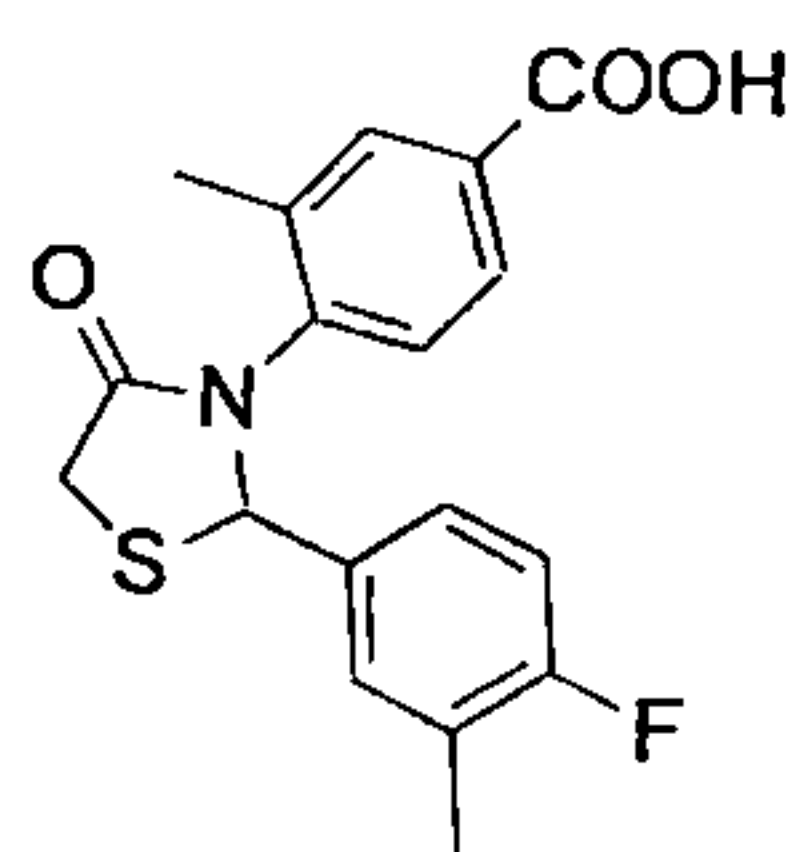
依照標準方法A，以4-胺基-3-甲基苯甲酸甲酯(165mg，1.00mmol)、4-氟-2-甲基苯甲醛(138mg，1.00mmol)、2-巰乙酸(0.210mL，272mg，2.95mmol)製備該化合物，第一步在室溫下攪拌5小時；第二步16小時。處理完後，藉由快速層析法純化粗產物(乙酸乙酯:己烷= 2:3)，得到黃色黏性液體產物(29.0mg，8%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.92 (br s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.61 (br s, 1H), 6.93 (br t, 1H), 6.85 (br s, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.21 (br s, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.29 (br s, 3H), 2.12 (br s, 3H).

步驟2.4-(2-(4-氟-2-甲基苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸之合成

依照標準方法B，以4-(2-(4-氟-2-甲基苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸甲酯(29.0mg，0.08mmol)、20%NaOH_(aq)(0.500mL，2.50mmol)製備該化合物，藉由快速層析法純化粗產物(乙酸乙酯:己烷:乙酸= 40:60:1)，得到黃色黏性液體產物(10.0mg，36%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.93 (br s, 1H), 7.75 (br d, 1H), 7.61 (br s, 1H), 6.94 (br t, 1H), 6.88 (br s, 1H), 6.72 (br d, 1H), 6.23 (br s, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.30 (br s, 3H), 2.13 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 346.2 [M + H]⁺.

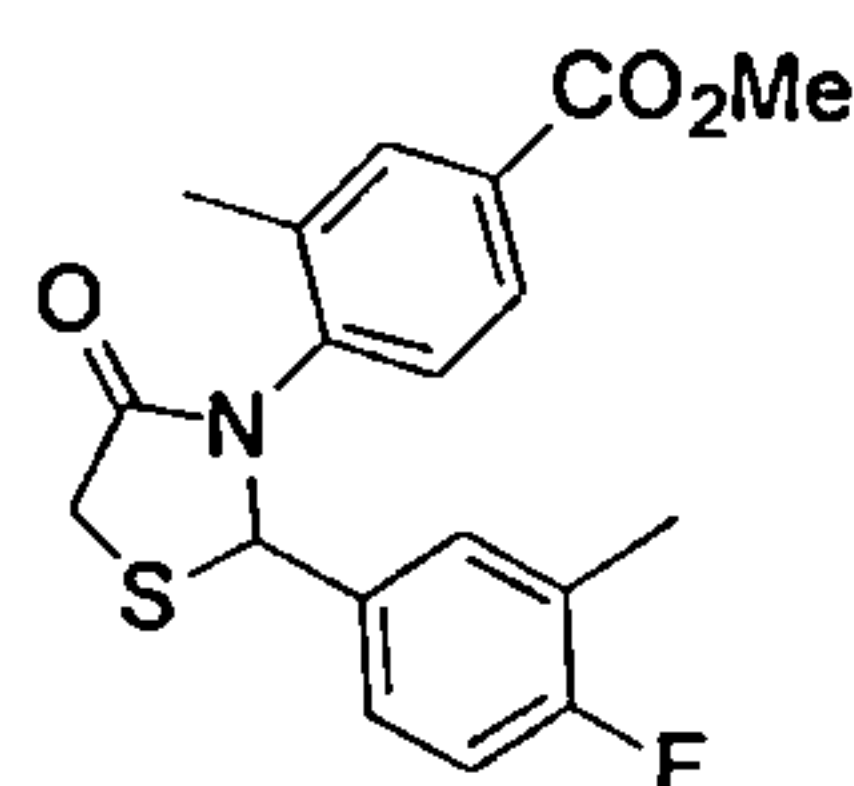
【0120】 實施例56

4-(2-(4-氟-3-甲基苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸



化合物68

步驟1.4-(2-(4-氟-3-甲基苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸甲酯之合成



化合物69

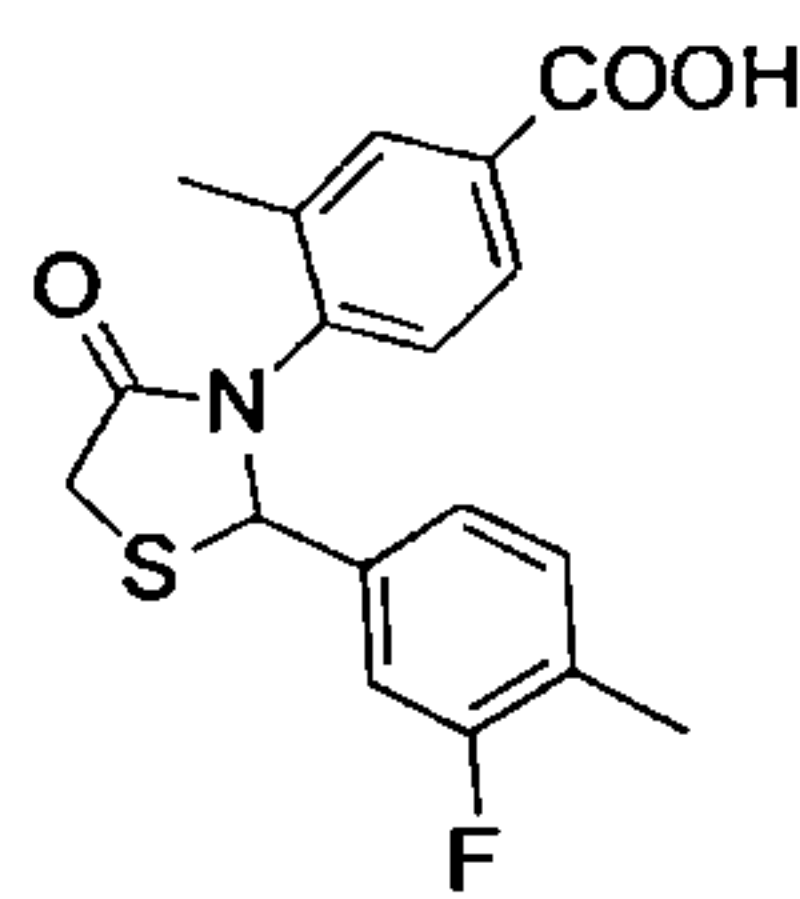
依照標準方法A，以4-胺基-3-甲基苯甲酸甲酯(165mg，1.00mmol)、4-氟-3-甲基苯甲醛(276mg，2.00mmol)、2-巰乙酸(0.210mL，272mg，2.95 mmol)製備該化合物，第一步在室溫下攪拌5小時；第二步16小時。處理完後，藉由快速層析法純化粗產物(乙酸乙酯:己烷= 1:2)，得到黃色黏性液體產物(62.0mg，17%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.87 (br s, 1H), 7.74 (br d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.11–7.06 (m, 1H), 6.87 (t, 1H), 5.89 (br s, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.20 (br s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 359.8 [M + H]⁺.

步驟2.4-(2-(4-氟-3-甲基苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸之合成

依照標準方法B，以4-(2-(4-氟-3-甲基苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸甲酯(52.0mg，0.145mmol)、20%NaOH_(aq)(0.500mL，2.50mmol)製備該化合物，得到黃色黏性液體產物(50.0mg，100%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.89 (br s, 1H), 7.76 (br d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.12–7.07 (m, 1H), 6.88 (t, 1H), 5.90 (br s, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.20 (br s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 346.2 [M + H]⁺.

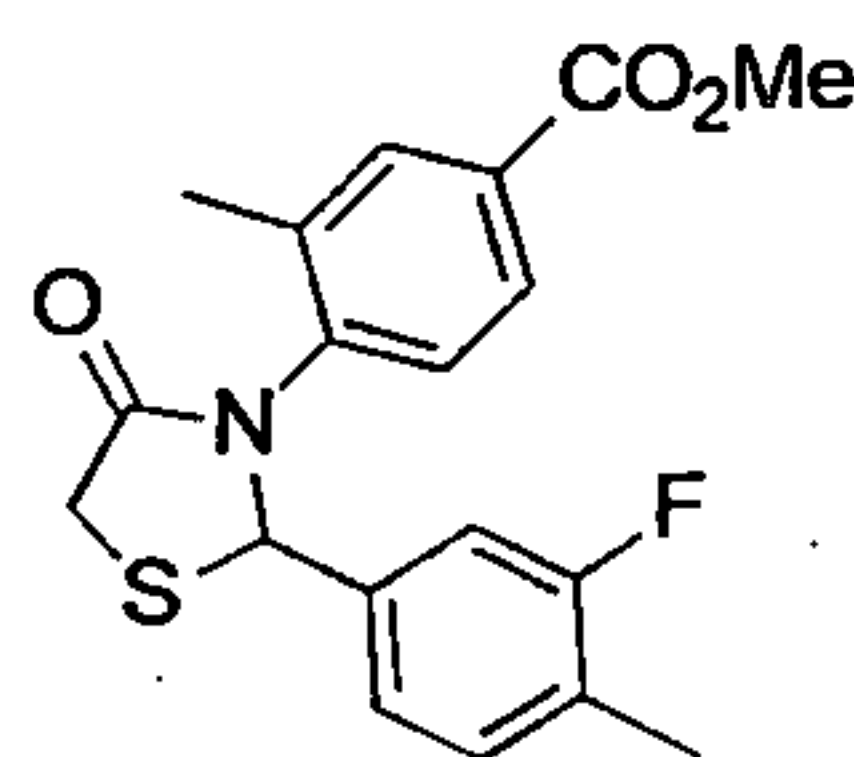
【0121】 實施例57

4-(2-(3-氟-4-甲基苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸



化合物70

步驟1.4-(2-(3-氟-4-甲基苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸甲酯之合成



化合物71

依照標準方法A，以4-胺基-3-甲基苯甲酸甲酯(165mg，1.00mmol)、4-氟-3-甲基苯甲醛(276mg，2.00mmol)、2-巰乙酸(0.210mL，272mg，2.95 mmol)製備該化合物，第一步在室溫下攪拌5小時；第二步16小時。處理完後，藉由快速層析法純化粗產物(乙酸乙酯:己烷= 1:2)，得到黃色黏性液體產物(70.0mg，19%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.87 (br s, 1H), 7.74 (br d, 1H), 7.07–7.00 (m, 2H), 6.94 (dd, 1H), 5.88 (br s, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.21 (br s, 6H).

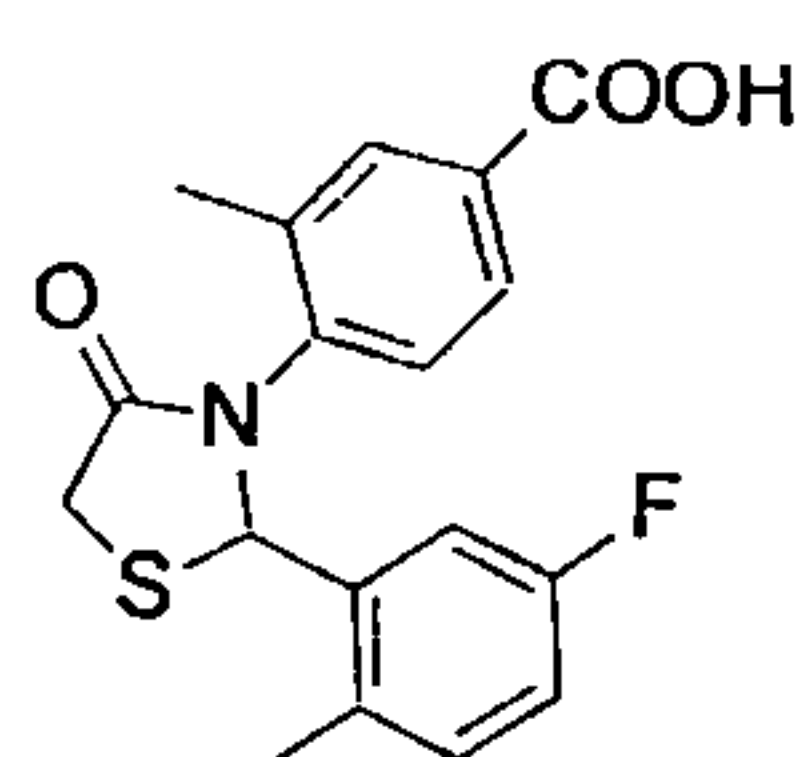
步驟2.4-(2-(3-氟-4-甲基苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸之合成

依照標準方法B，以4-(2-(3-氟-4-甲基苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸甲酯(70.0mg，0.190mmol)、20%NaOH_(aq)(0.500mL，2.50 mmol)製備該化合物，得到黃色黏性液體產物(52.0mg，77%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.90 (br

s, 1H), 7.78 (br d, 1H), 7.09–7.00 (m, 2H), 6.94 (dd, 1H), 5.90 (br s, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.21 (br s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 346.2 $[M + H]^+$.

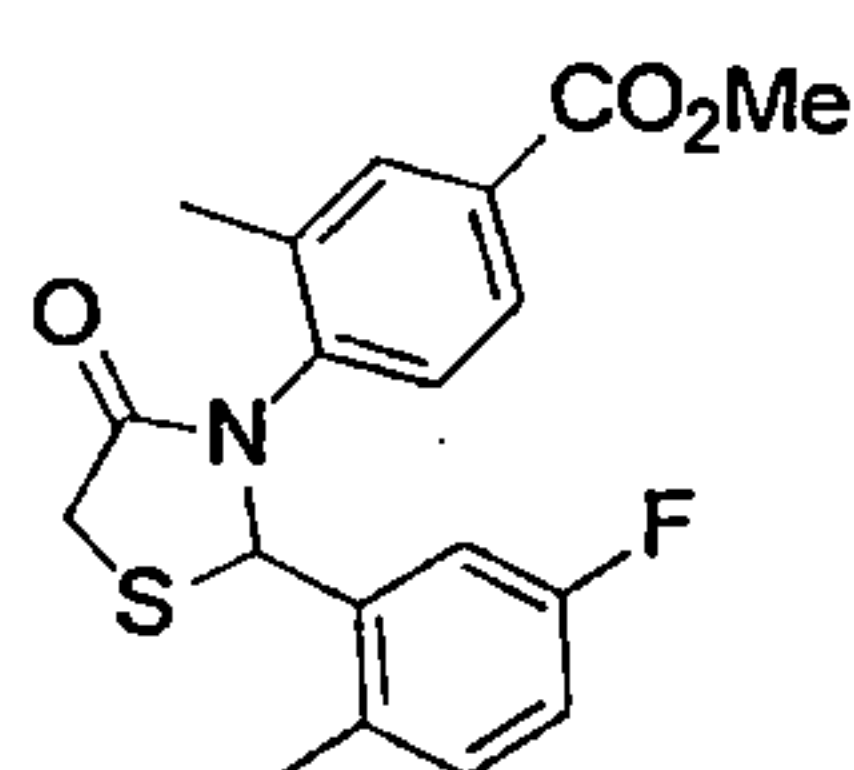
【0122】 實施例58

4-(2-(5-氟-2-甲基苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸



化合物72

步驟1.4-(2-(5-氟-2-甲基苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸甲酯之合成



化合物73

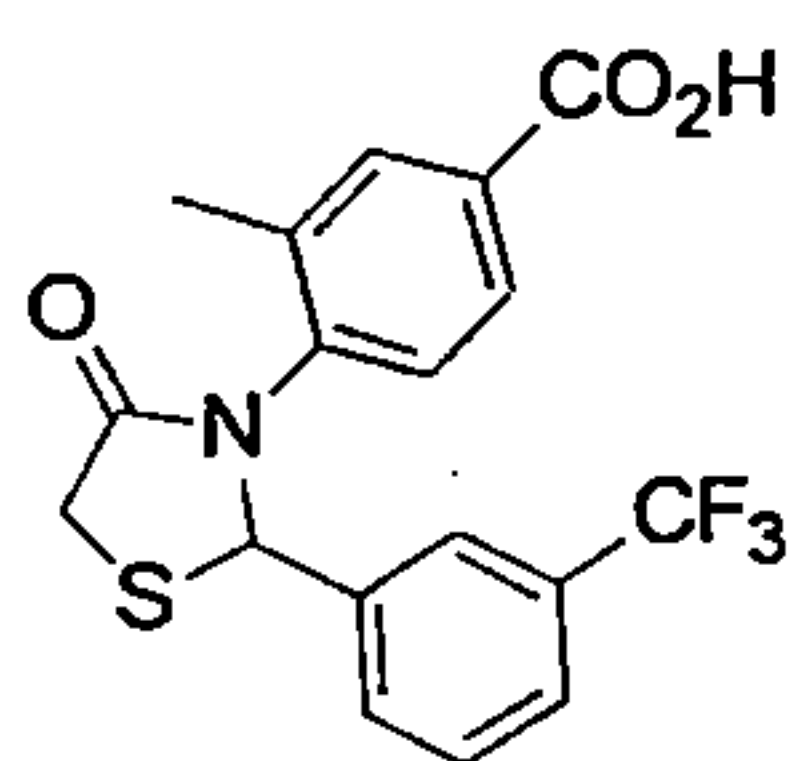
依照標準方法A，以4-胺基-3-甲基苯甲酸甲酯(165mg，1.00mmol)、5-氟-2-甲基苯甲醛(138mg，1.00mmol)、2-巰乙酸(0.210mL，272mg，2.95 mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。處理完後，藉由快速層析法純化粗產物(乙酸乙酯:己烷= 1:2)，得到黃色黏性液體產物(60.0mg，17%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.91 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.37–7.28 (m, 1H), 7.00–6.95 (m, 1H), 6.90–6.83 (m, 2H), 6.18 (br s, 1H), 3.98 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.30 (br s, 3H), 2.09 (br s, 3H).

步驟2.4-(2-(5-氟-2-甲基苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸之合成

依照標準方法B，以4-(2-(5-氟-2-甲基苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸甲酯(60.0mg，0.170mmol)、20%NaOH_(aq)(0.500mL，2.50mmol)製備該化合物，藉由快速層析法純化粗產物(乙酸乙酯:己烷=3:2)，得到黃色黏性液體產物(5.0mg，8.7%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.94 (br s, 1H), 7.77 (br d, 1H), 7.32 (br s, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.93 (br s, 1H), 6.88 (td, 1H), 6.20 (br s, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.32 (br s, 3H), 2.10 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 346.2 [M + H]⁺.

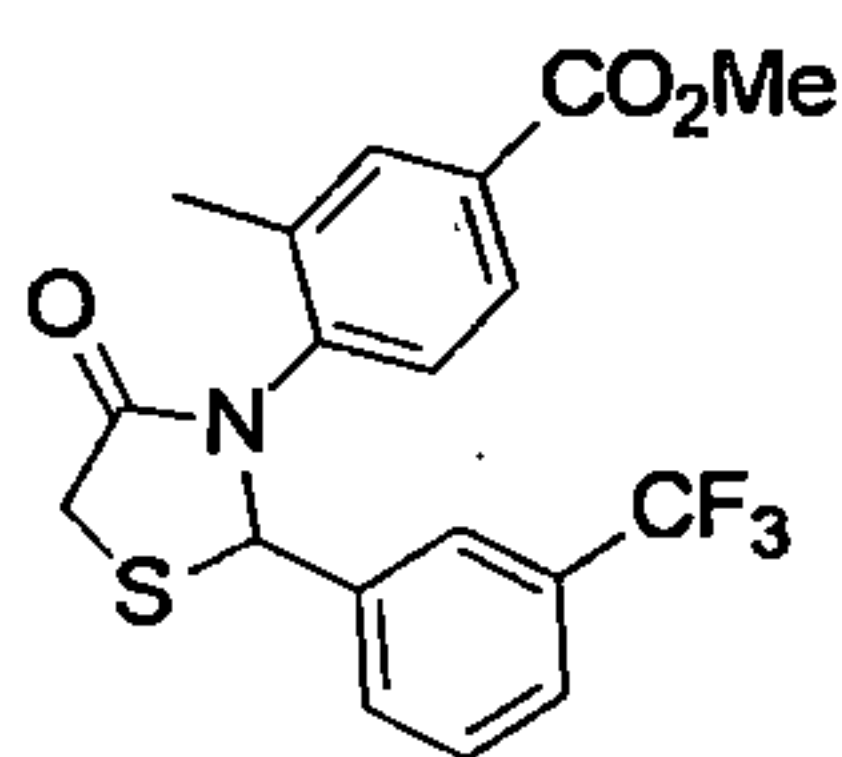
【0123】實施例59

3-甲基-4-(4-側氧基-2-(3-(三氟甲基)苯基)噻唑烷-3-基)苯甲酸



化合物74

步驟1.3-甲基-4-(4-側氧基-2-(3-(三氟甲基)苯基)噻唑烷-3-基)苯甲酸甲酯之合成



化合物75

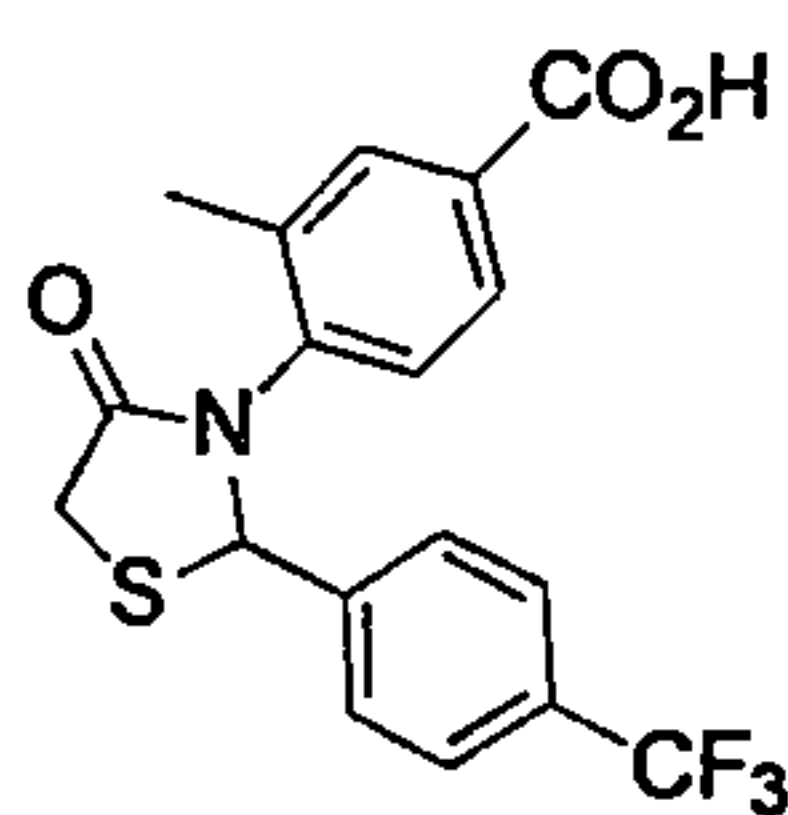
依照標準方法A，以4-胺基-3-甲基苯甲酸甲酯(165mg，1.00mmol)、3-(三氟甲基)苯甲醛(174mg，1.00mmol)、2-巰乙酸(0.210mL，272mg，2.95 mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。處理完後，藉由快速層析法純化粗產物(乙酸乙酯:己烷=1:2)，得到黃色黏性液體產物(133mg，34%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.87 (br s, 1H), 7.74 (br d, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.54 (br d, 1H),

7.47 (br d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 6.94 (br s, 1H), 6.00 (br s, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.21 (br s, 3H).

步驟2.3-甲基-4-(4-側氧基-2-(3-(三氟甲基)苯基)噻唑烷-3-基)苯甲酸之合成
依照標準方法B，以3-甲基-4-(4-側氧基-2-(3-(三氟甲基)苯基)噻唑烷-3-基)苯甲酸甲酯(133mg，0.33mmol)、20%NaOH_(aq)(0.200mL，1.00mmol)製備該化合物，得到黃色黏性液體產物(86.0mg，67%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.90 (br s, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.55 (br d, 1H), 7.48 (br d, 1H), 7.41 (br t, 1H), 6.01 (br s, 1H), 4.06 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 2.20 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 382.1 [M + H]⁺.

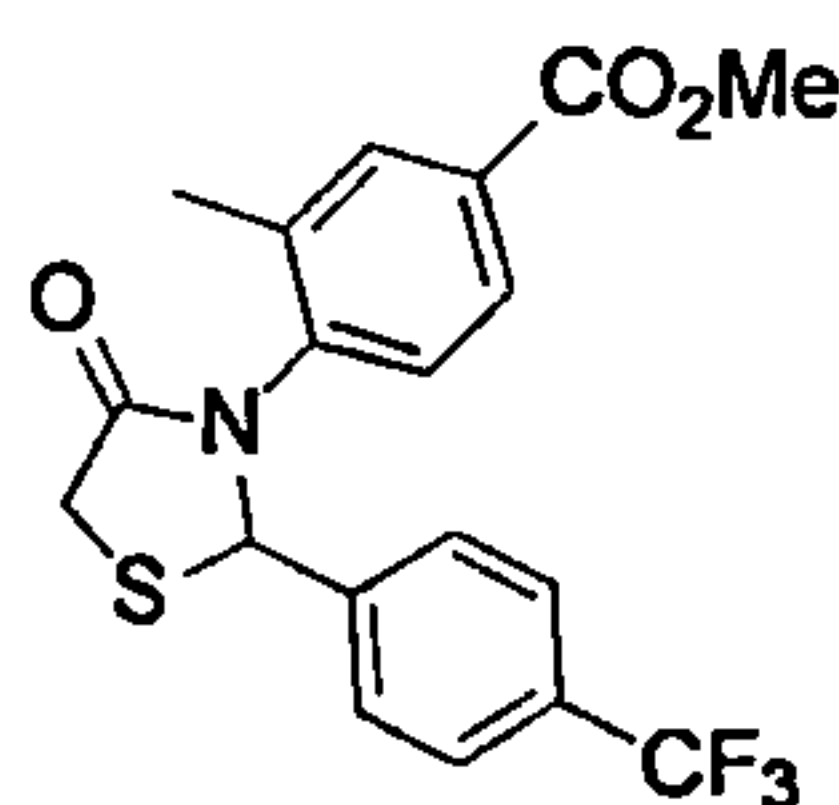
【0124】 實施例60

3-甲基-4-(4-側氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)噻唑烷-3-基)苯甲酸



化合物76

步驟1.3-甲基-4-(4-側氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)噻唑烷-3-基)苯甲酸甲酯之合成



化合物77

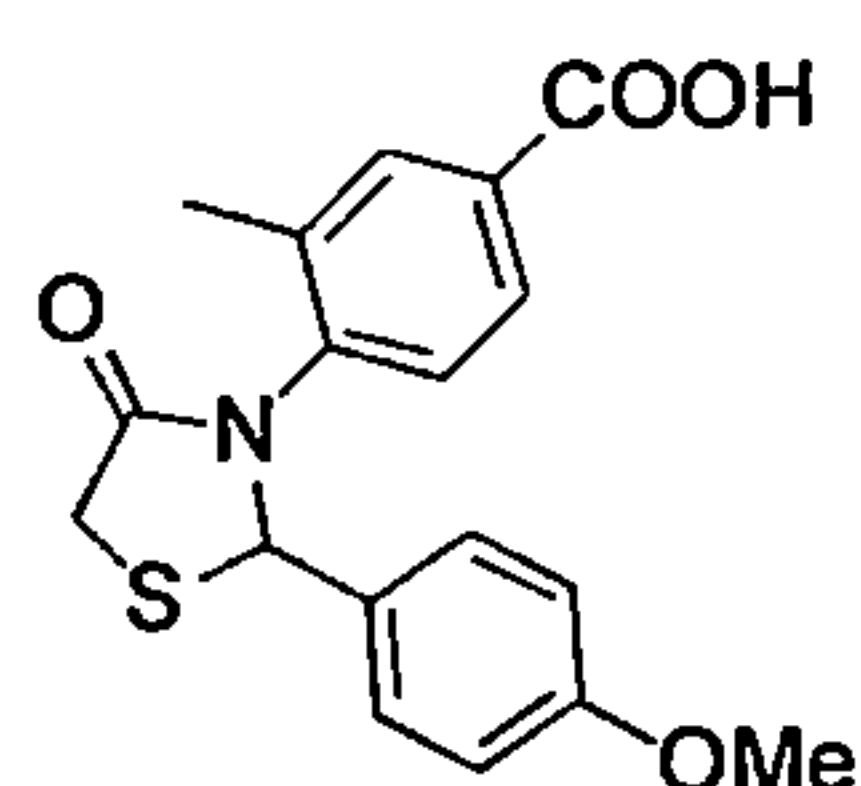
依照標準方法A，以4-胺基-3-甲基苯甲酸甲酯(165mg，1.00mmol)、4-(三氟甲基)苯甲醛(174mg，1.00mmol)、2-巰乙酸(0.210 mL, 272 mg, 2.95 mmol)製備該

化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。處理完後，藉由快速層析法純化粗產物(乙酸乙酯:己烷= 2:3)，得到黃色黏性液體產物(110mg，28%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.90 (br s, 1H), 7.75 (br d, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 6.95 (br s, 1H), 5.98 (br s, 1H), 4.04 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.22 (br s, 3H).

步驟2.3-甲基-4-(4-側氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)噻唑烷-3-基)苯甲酸之合成
依照標準方法B，以3-甲基-4-(4-側氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)噻唑烷-3-基)苯甲酸甲酯(110mg，0.280mmol)、20%NaOH_(aq)(0.200mL，1.00mmol)製備該化合物，得到黃色黏性液體產物(86.0mg，81%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.91 (br s, 1H), 7.77 (br d, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 6.95 (br s, 1H), 6.00 (br s, 1H), 4.06 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 2.23 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 382.1 [M + H]⁺.

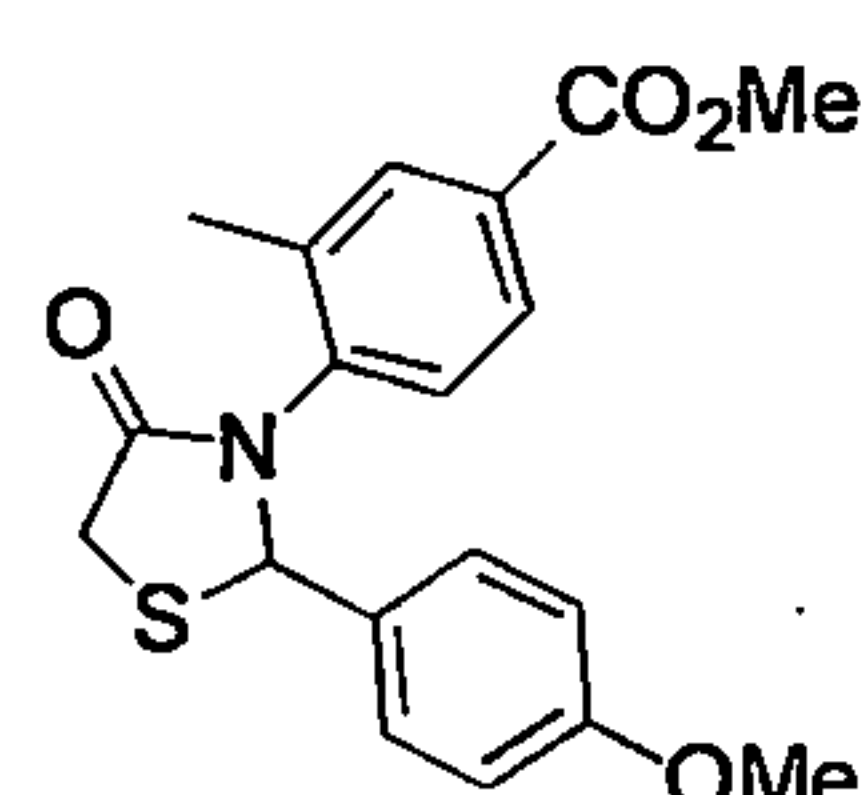
【0125】 實施例61

4-[2-(4-甲氧基-苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲基-苯甲酸



化合物78

步驟1.4-[2-(4-甲氧基-苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲基-苯甲酸甲酯之合成



化合物79

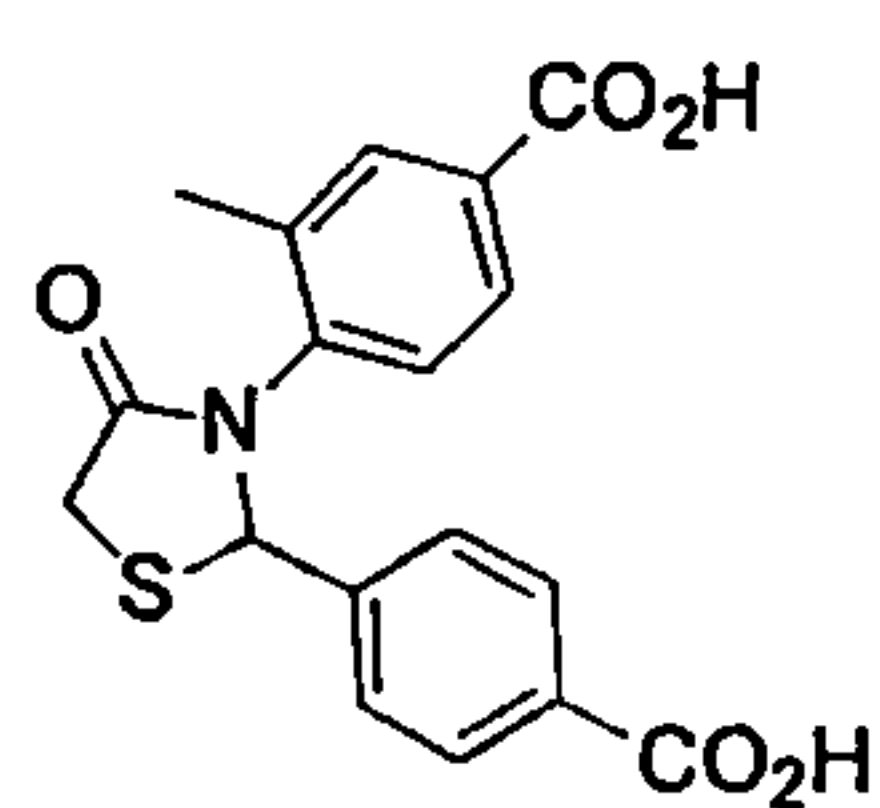
依照標準方法A，以4-胺基-3-甲基苯甲酸甲酯(165mg，1.00mmol)、對-茴香醛(p-anisaldehyde，272mg，2.00mmol)、2-巰乙酸(0.210mL，272mg，2.95mmol)製備該化合物，第一步在室溫下攪拌5小時；第二步16小時。處理完後，藉由快速層析法純化粗產物(乙酸乙酯:己烷= 2:3)，得到黃色黏性液體產物(34.0mg，10%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.85 (br s, 1H), 7.72 (br d, 1H), 7.23 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 5.93 (br s, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.20 (br s, 3H).

步驟2.4-[2-(4-甲氧基-苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲基-苯甲酸之合成

依照標準方法B，以4-[2-(4-甲氧基-苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲基-苯甲酸甲酯(34mg，0.095mmol)、20%NaOH_(aq)(0.300mL，1.50 mmol)製備該化合物，藉由再結晶純化粗產物得到白色固體產物(20.0mg，61%)。¹H NMR (CD₃Cl, 400 MHz) δ 7.87 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.24 (d, 2H), 6.77 (d, 2H), 5.96 (br s, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.21 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 344.2 [M + H]⁺.

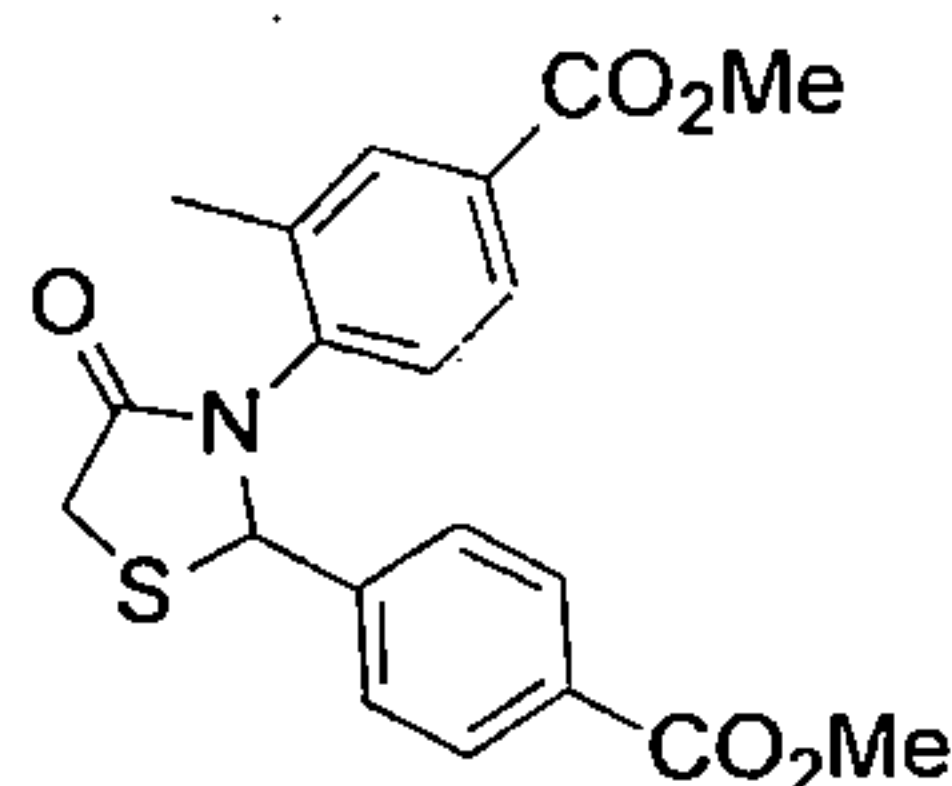
【0126】 實施例62

4-[2-(4-羧基-苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲基-苯甲酸



化合物80

步驟1.4-[2-(4-甲氧基羧基-苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲基-苯甲酸甲酯之合成



化合物81

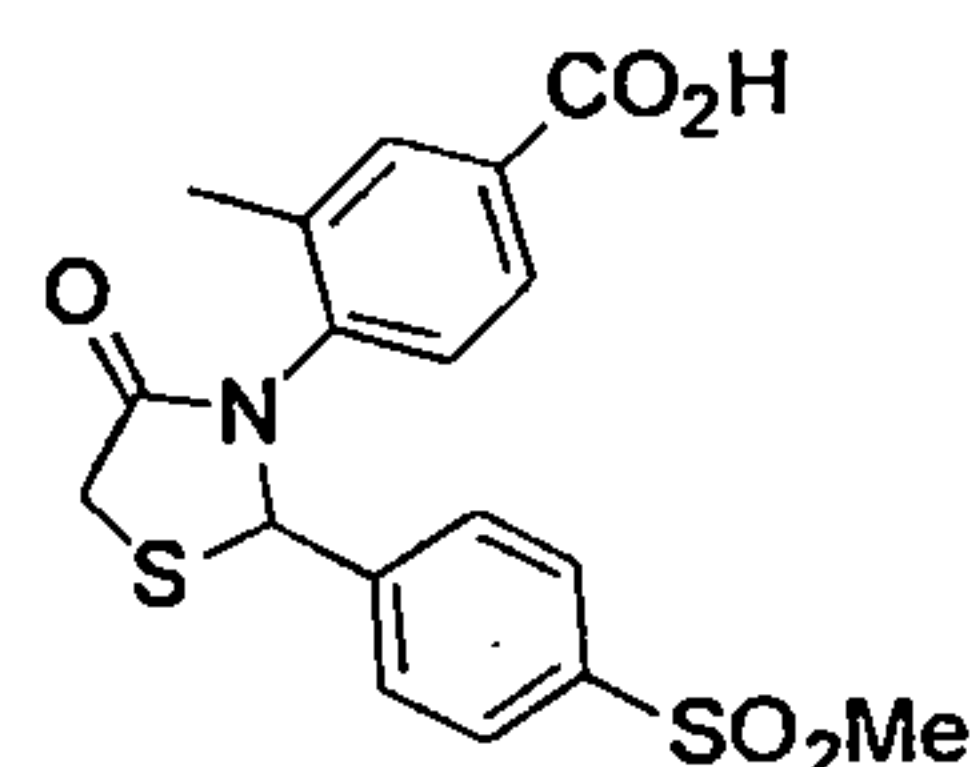
依照標準方法A，以4-胺基-3-甲基苯甲酸甲酯(165mg，1.00mmol)、4-甲醯苯羧基甲酯(4-formylbenzenecarboxylate，328mg，2.00mmol)、2-巰乙酸(0.210mL，272mg，2.95mmol)製備該化合物，第一步在室溫下攪拌5小時；第二步16小時。處理完後，藉由快速層析法純化粗產物(乙酸乙酯:己烷= 2:3)，得到黃色黏性液體產物(84.0mg，11%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.94 (d, 2H), 7.85 (br s, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.39 (d, 2H), 6.91 (br s, 1H), 5.96 (br s, 1H), 4.04 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.24 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 385.9 [M + H]⁺.

步驟2.4-[2-(4-羧基-苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲基-苯甲酸之合成

依照標準方法B，以4-[2-(4-甲氧基羧基-苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲基-苯甲酸甲酯(40.0mg，0.100mmol)、20%NaOH_(aq)(0.500mL，2.50mmol)製備該化合物，藉由再結晶純化粗產物得到黃色固體產物(21.0mg，59%)。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.93 (d, 2H), 7.84 (br s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.20 (br s, 1H), 6.29 (br s, 1H), 4.12 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 2.21 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 357.9 [M + H]⁺.

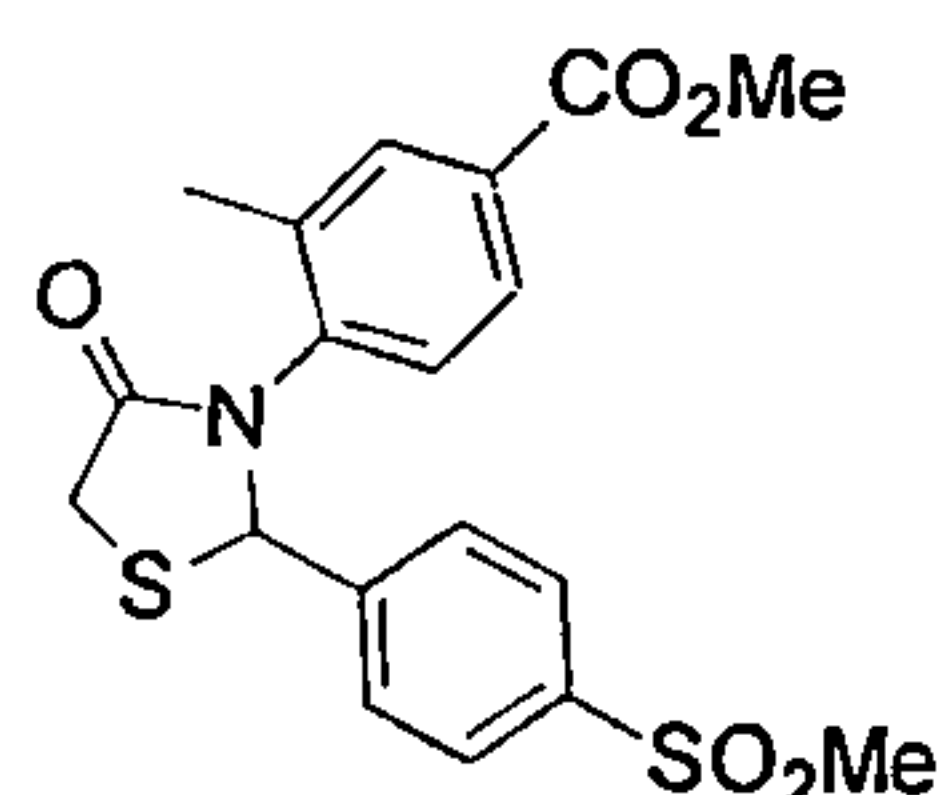
【0127】 實施例63

4-[2-(4-甲磺醯基-苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲基-苯甲酸



化合物82

步驟1.4-[2-(4-甲磺醯基-苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲基-苯甲酸甲酯之合成



化合物83

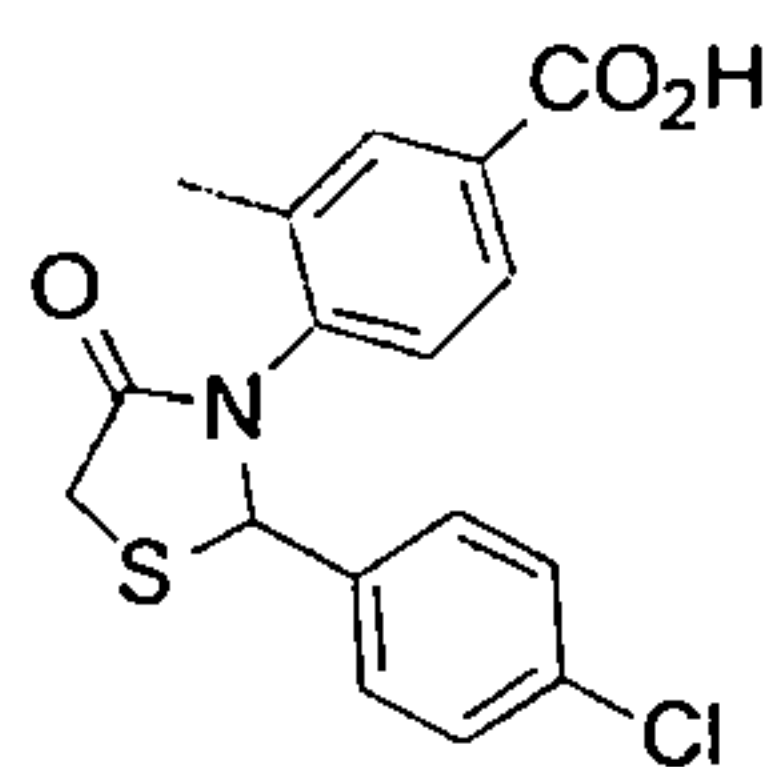
依照標準方法A，以4-胺基-3-甲基苯甲酸甲酯(165mg，1.00mmol)、4-甲基次磺醯基苯甲醛(4-methylsulphenylbenzaldehyde，202mg，1.10mmol)、2-巰乙酸(0.140mL，184mg，2.00 mmol)製備該化合物，第一步在室溫下攪拌5小時；第二步16小時。處理完後，藉由快速層析法純化粗產物(乙酸乙酯:己烷= 3:2)，得到黃色黏性液體產物(104mg，26%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.88–7.86 (m, 3H), 7.74 (br d, 1H), 7.53 (d, 2H), 6.94 (br s, 1H), 6.00 (br s, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.23 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 406.7 [M + H]⁺.

步驟2.4-[2-(4-甲磺醯基-苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲基-苯甲酸之合成

依照標準方法B，以4-[2-(4-甲磺醯基-苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲基-苯甲酸甲酯(100mg，0.250mmol)、20%NaOH_(aq)(0.500mL，2.50mmol)製備該化合物，藉由快速層析法純化粗產物(乙酸乙酯:己烷:乙酸 = 50:20:7)，得到黃色固體產物(80.0mg，80%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.91 (br s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.78 (br d, 1H), 7.54 (d, 2H), 6.96 (br s, 1H), 6.02 (br s, 1H), 4.06 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.23 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 391.8 [M + H]⁺.

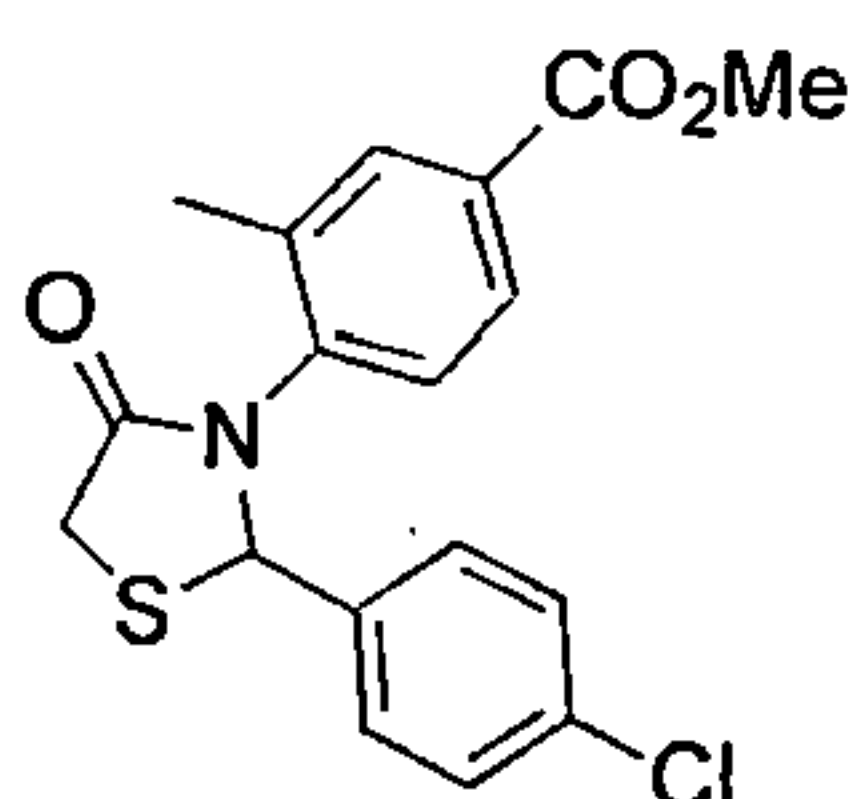
【0128】 實施例64

4-[2-(4-氯-苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲基-苯甲酸



化合物84

步驟1.4-[2-(4-氯-苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲基-苯甲酸甲酯之合成



化合物85

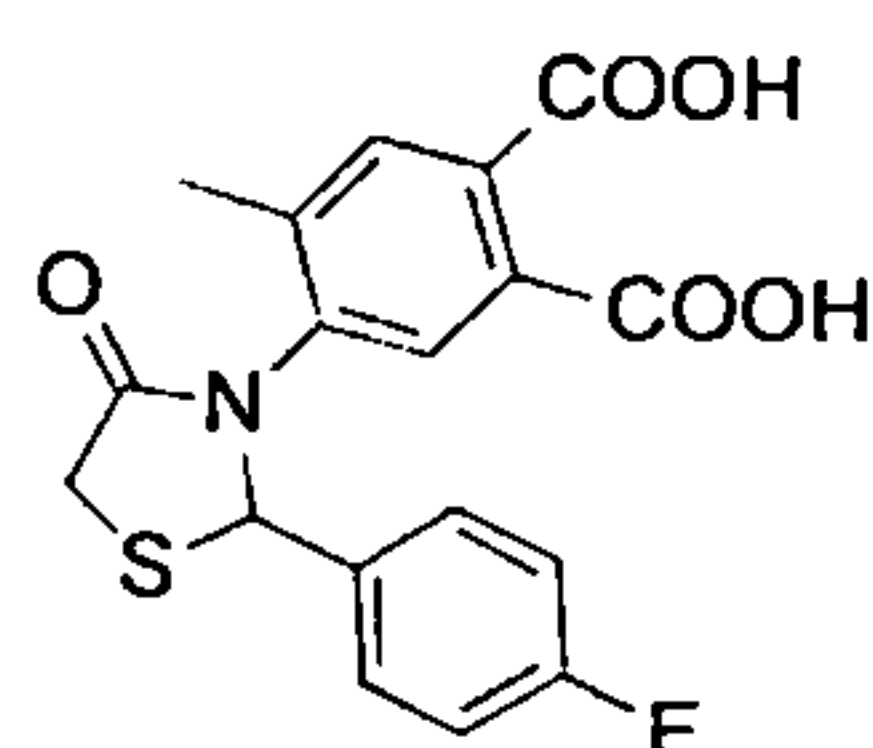
依照標準方法A，以4-胺基-3-甲基苯甲酸甲酯(165mg，1.00mmol)、4-氯苯甲醛(168mg，1.20mmol)、2-巰乙酸(0.130mL，168mg，1.80mmol)製備該化合物，第一步在室溫下攪拌5小時；第二步16小時。處理完後，藉由快速層析法純化粗產物(乙酸乙酯:己烷= 1:2)，得到黃色黏性液體產物(70.0mg，19%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.87 (br s, 1H), 7.75 (br d, 1H), 7.30–7.18 (m, 4H), 6.91 (br s, 1H), 5.91 (br s, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.20 (br s, 3H).

步驟2.4-[2-(4-氯-苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲基-苯甲酸之合成

依照標準方法B，以4-[2-(4-氯-苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲基-苯甲酸甲酯(65mg，0.18mmol)、20%NaOH_(aq)(0.500mL，2.50mmol)製備該化合物，得到黃色固體產物(39.0mg，62%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.85 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 6.25 (br s, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 2.17 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 347.8 [M + H]⁺.

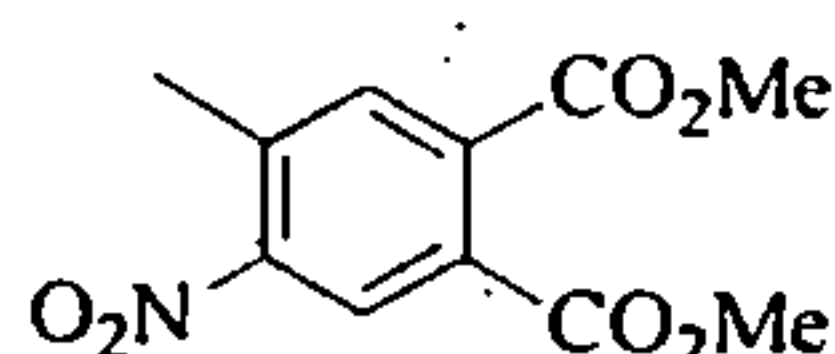
【0129】 實施例65

4-(2-(4-氯-苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-5-甲基鄰苯二甲酸



化合物86

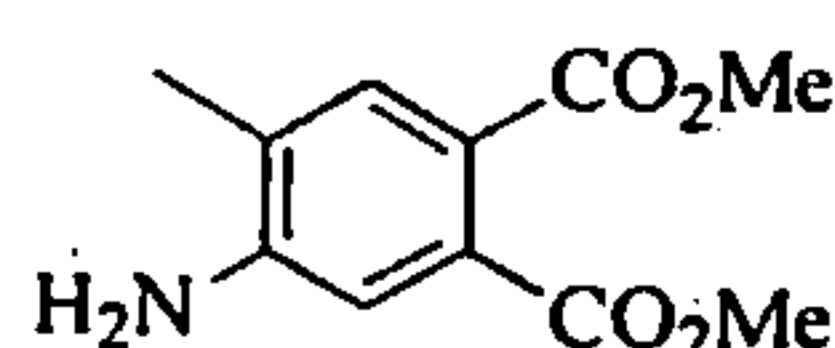
步驟1.4-甲基-5-硝基鄰苯二甲酸二甲酯之合成



化合物87

取4-甲基鄰苯二甲酸酐(4-methylphthalic anhydride, 1.95g, 12.0mmol)於濃硫酸(8mL)的溶液，以濃HNO_{3(aq)}緩慢處理，5分鐘後加入冰水，將反應回至室溫後，以乙酸乙酯萃取(120mL)，有機層以食鹽水洗(20mL)，MgSO₄乾燥並濃縮得到白色固體(2.31g)。在室溫下將白色固體溶於甲醇(20mL)，一次性加入濃HCl_(aq)，將反應混合物迴流加熱至隔夜，接著直接濃縮得到粗產物，將粗產物以乙酸乙酯(70 mL)和飽和NaHCO_{3(aq)}(20mL)分層，有機層以食鹽水洗(20mL)，MgSO₄乾燥並濃縮，得到無色黏性液體產物(700mg, 23%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.41 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.67 (s, 3H).

步驟2.4-胺基-5-甲基鄰苯二甲酸二甲酯之合成



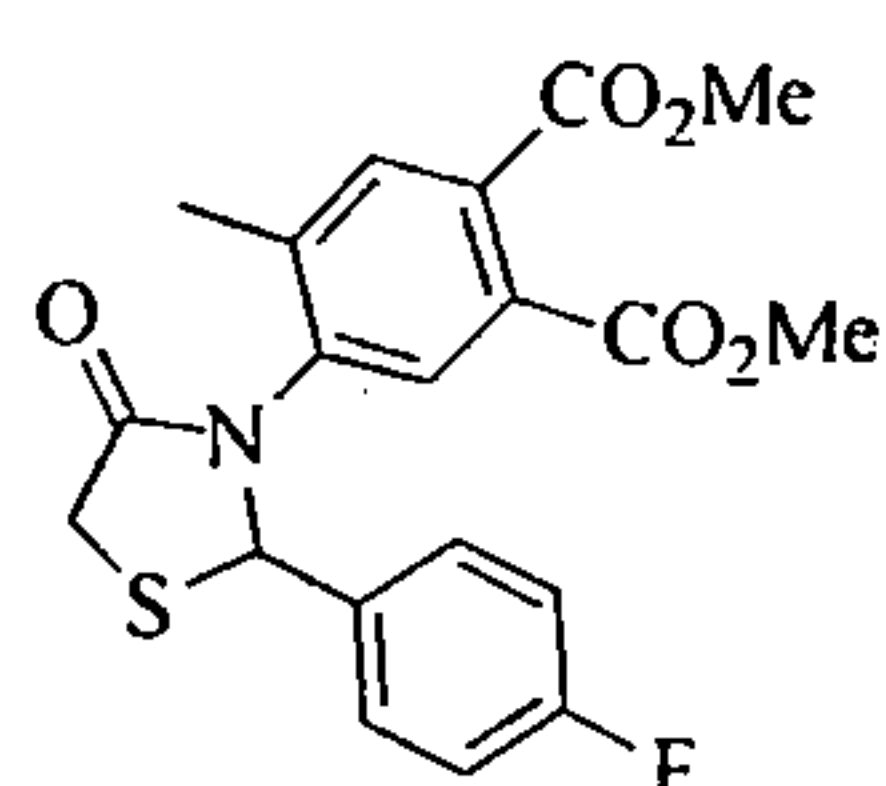
化合物88

在室溫下，取4-甲基-5-硝基鄰苯二甲酸二甲酯(700mg, 2.76mmol)溶於乙酸(7.6mL)的溶液，一次性加入鋅粉(1.40g, 22.0mmol)，將反應混合物於室溫下攪拌4小時，接著通過矽藻土墊，濾液以乙酸乙酯(70 mL)和飽和NaHCO_{3(aq)}(20mL)分層，有機層以食鹽水洗(20mL)，MgSO₄乾燥並濃縮得到粗產物，藉由快速層

析法純化粗產物(乙酸乙酯:己烷 = 1:1)，得到黃色黏性液體產物(310mg，50%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.58 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.05 (br s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).

步驟3.4-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-5-甲基鄰苯二甲酸二甲酯之合成



化合物89

依照標準方法B，以4-胺基-5-甲基鄰苯二甲酸二甲酯(90.0mg，0.400mmol)、4-氟苯甲醛(60.0mg，0.480mmol)、2-巰乙酸(0.084mL，109mg，1.18mmol)製備該化合物，第一步在室溫下攪拌5小時；第二步16小時。處理完後，藉由快速層析法純化粗產物(乙酸乙酯:己烷 = 1:1)，得到黃色黏性液體產物(43.0mg，27%)。

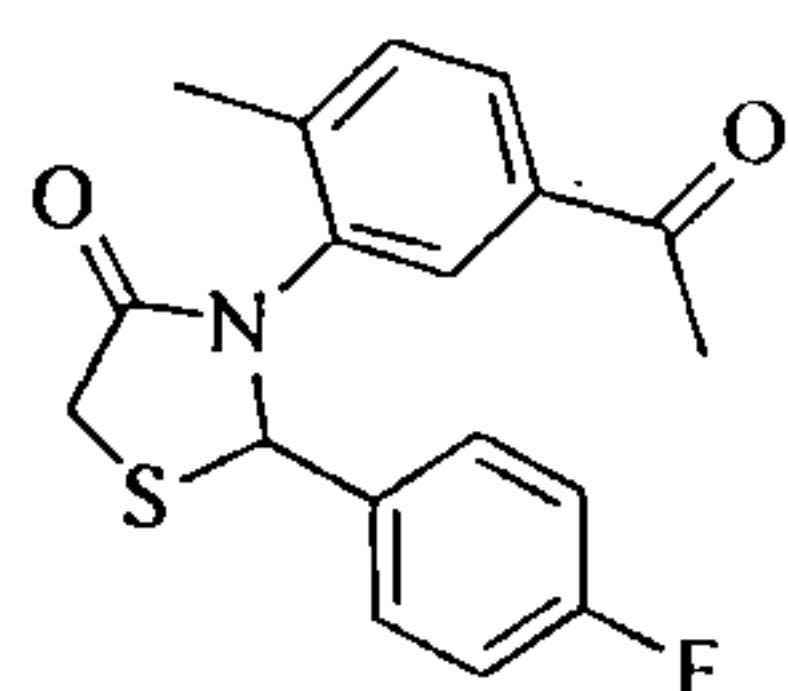
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.44 (br s, 1H), 7.32 (dd, 2H), 6.97 (t, 2H), 6.00 (br s, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.95–3.84 (m, 7H), 2.16 (br s, 3H).

步驟4.4-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-5-甲基鄰苯二甲酸之合成

依照標準方法B，以4-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-5-甲基鄰苯二甲酸二甲酯(43.0mg，0.100mmol)、20%NaOH_(aq)(0.100mL，0.500mmol)製備該化合物，藉由快速層析法純化粗產物(甲醇:二氯甲烷:乙酸 = 20:80:1)，得到黃色黏性液體產物(14.0mg，37%)。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.97 (br s, 1H), 7.49–7.46 (m, 2H), 6.99 (br t, 2H), 6.37 (br s, 1H), 4.05 (br d, 1H), 3.97 (d, 1H), 2.14 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 376.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

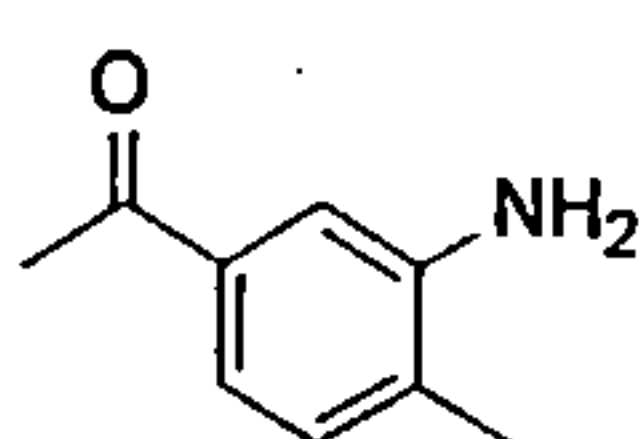
【0130】 實施例66

3-(5-乙醯基-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮



化合物90

步驟1.1-(3-胺基-4-甲基苯基)乙酮之合成



化合物91

於4-甲基-3-硝基苯乙酮(1.00g, 5.58mmol)溶於甲醇(40mL)的溶液中，加入無水氯化錫(II)(3.78g, 16.7mmol)，將反應混合物於60°C下攪拌20小時後，冷卻至室溫並濃縮，將粗產物以二氯甲烷處理並過濾掉不溶固體，濾液以飽和NaHCO_{3(aq)}和食鹽水洗，有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/二氯甲烷 = 0-10%)，得到深綠色固體的1-(3-胺基-4-甲基苯基)乙酮(0.610g, 73%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.34–7.32 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

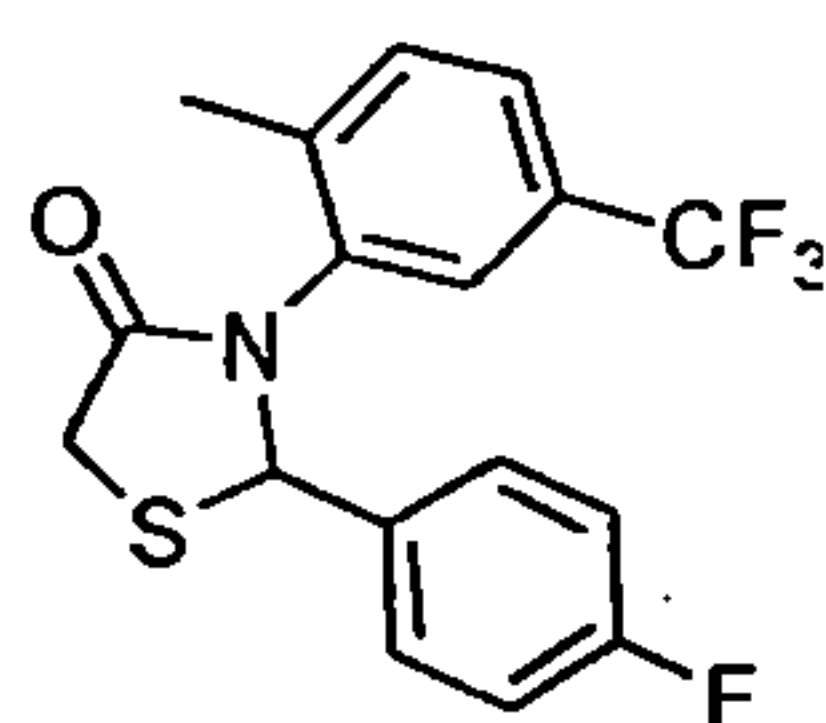
步驟2.3-(5-乙醯基-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮

依照標準方法A，使用1-(3-胺基-4-甲基苯基)乙酮(0.284g, 1.91mmol)、4-氟苯甲醛(0.354g, 2.86mmol)、Na₂SO₄(0.271g, 1.91mmol)、2-巰乙酸(0.270mL, 3.87mmol)和甲苯(6.0 mL)進行反應，第一步迴流加熱5小時；第二步22小時。處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/二氯甲烷 = 0-15%)，得到黃色膠體的3-(5-乙醯基-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮(0.125g, 20%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.74 (br d, 1H), 7.36–7.32 (m,

2H), 6.97 (br s, 3H), 6.15–5.60 (br, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 2.70–1.95 (br, 6H);
LC-MS (ESI) m/z 330.2 $[M + H]^+$.

【0131】 實施例67

2-(4-氟苯基)-3-[2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑烷-4-酮

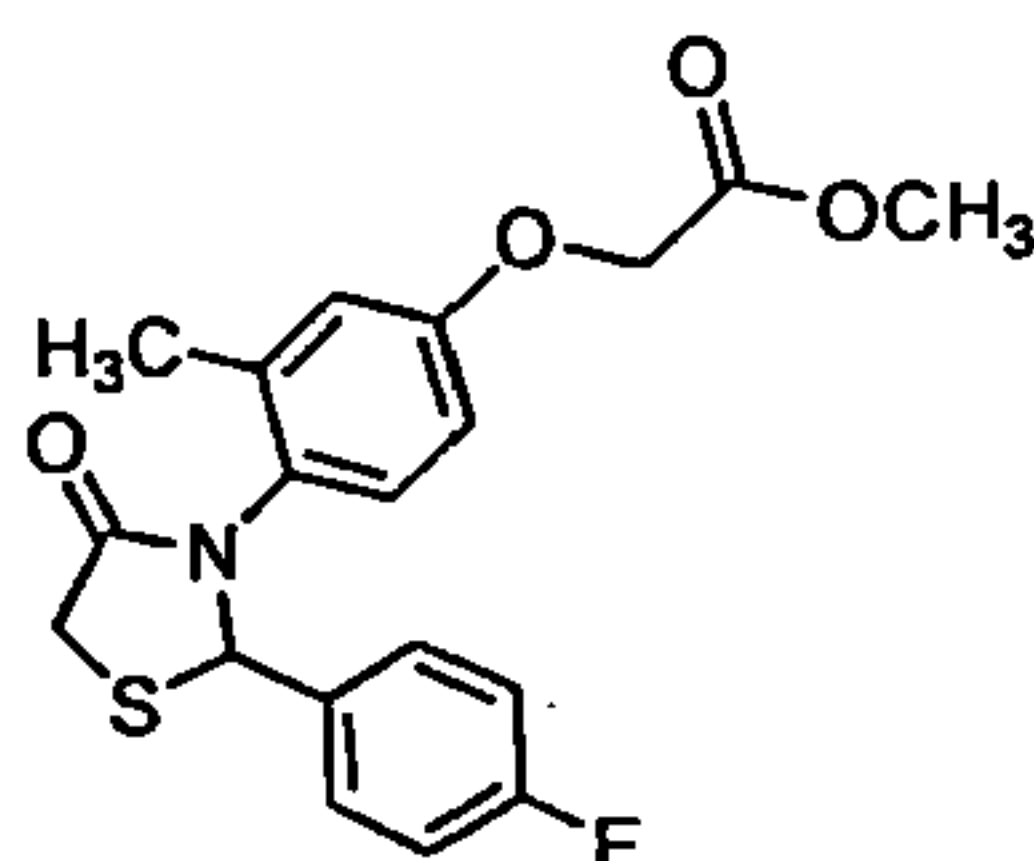


化合物92

依照標準方法A，使用2-甲基-5-(三氟甲基)苯胺(0.372g，2.22mmol)、4-氟苯甲醛(0.343g，2.76mmol)、 Na_2SO_4 (0.315g，2.22mmol)、2-巰乙酸(0.280mL，4.01mmol)和甲苯(7.0 mL)進行反應，第一步迴流加熱5小時；第二步18小時。處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=0-50%)，得到白色固體的2-(4-氟苯基)-3-[2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑烷-4-酮(109mg，14%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.41 (d, 1H), 7.34–7.29 (m, 3H), 6.97 (br t, 2H), 6.15–5.70 (br, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.17 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 356.2 $[M + H]^+$.

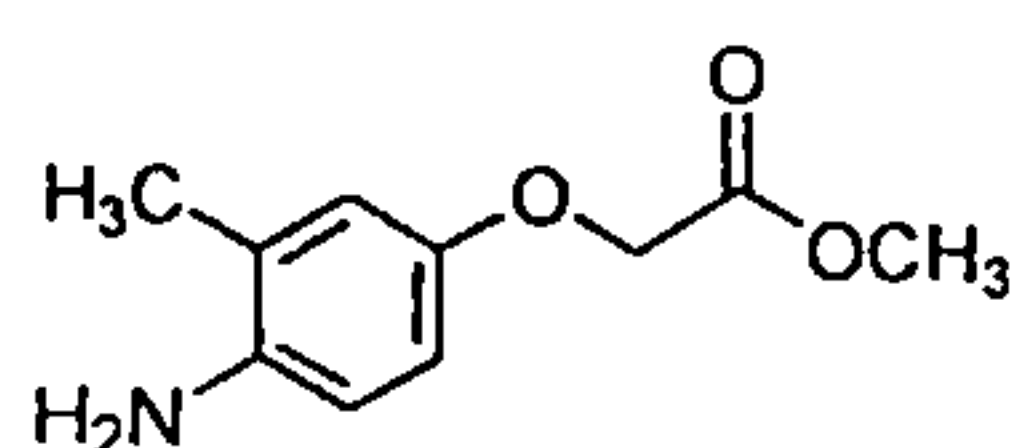
【0132】 實施例68

{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯氧基}乙酸甲酯



化合物93

步驟1.(4-胺基-3-甲基苯氧基)乙酸甲酯



化合物94

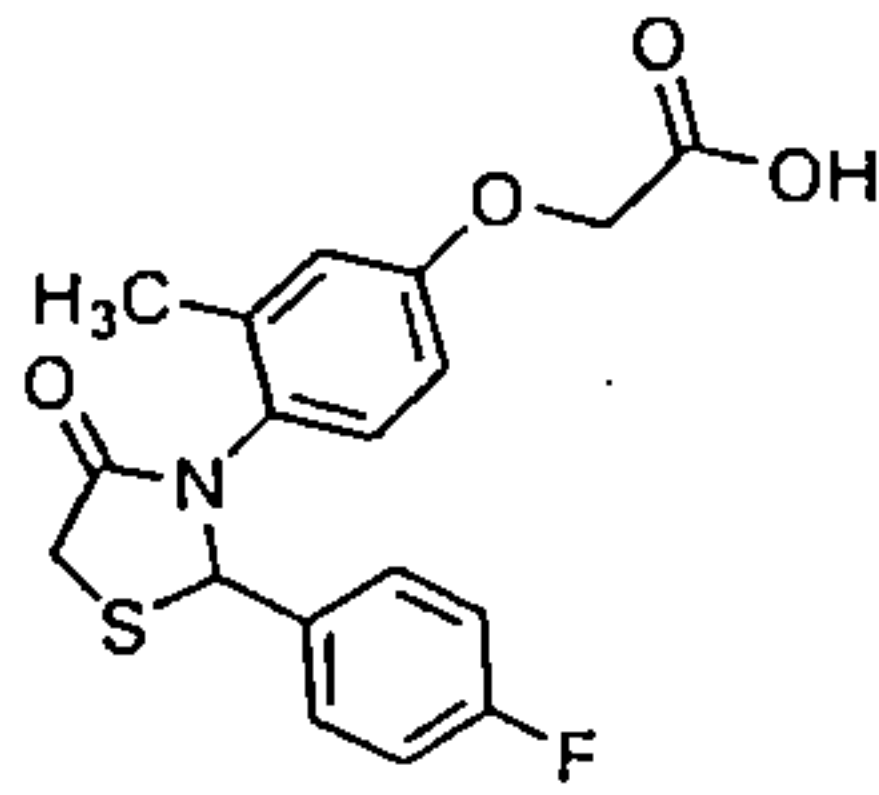
在室溫下，於4-胺基-間-甲酚(1.02g，8.28mmol)溶於丙酮(16mL)的溶液中，加入碳酸鉀(1.39g，10.0mmol)和氯乙酸甲酯(0.880mL，10.0mmol)，將反應迴流加熱18小時後冷卻至室溫，將反應混合物濃縮並以水終止反應，溶液以二氯甲烷萃取，合併有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並在減壓下濃縮得到殘餘物，殘餘物藉由combi-flash管柱層析法純化(乙酸乙酯/二氯甲烷 = 0-20%)，得到黃色固體的(4-胺基-3-甲基苯氧基)乙酸甲酯(0.450g，28%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.71 (s, 1H), 6.65–6.62 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

步驟2. {4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噁唑烷-3-基]-3-甲基苯氧基}乙酸甲酯

依照標準方法A，使用(4-胺基-3-甲基苯氧基)乙酸甲酯(0.311g，1.60 mmol)、4-氟苯甲醛(0.257g，2.07mmol)、Na₂SO₄(0.227g，1.60mmol)、2-巰乙酸(0.200mL，2.87mmol)和甲苯(4.0 mL)進行反應，第一步迴流加熱4小時；第二步20小時。處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-60%)，得到黃色膠狀的{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噁唑烷-3-基]-3-甲基苯氧基}乙酸甲酯(293mg，49%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.32–7.26 (m, 2H), 6.99 (br t, 2H), 6.90–6.30 (br, 3H), 6.10–5.60 (br, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.38–2.00 (br, 3H); LC-MS (ESI) m/z 376.2 [M + H]⁺.

【0133】 實施例69

{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噁唑烷-3-基]-3-甲基苯氧基}乙酸

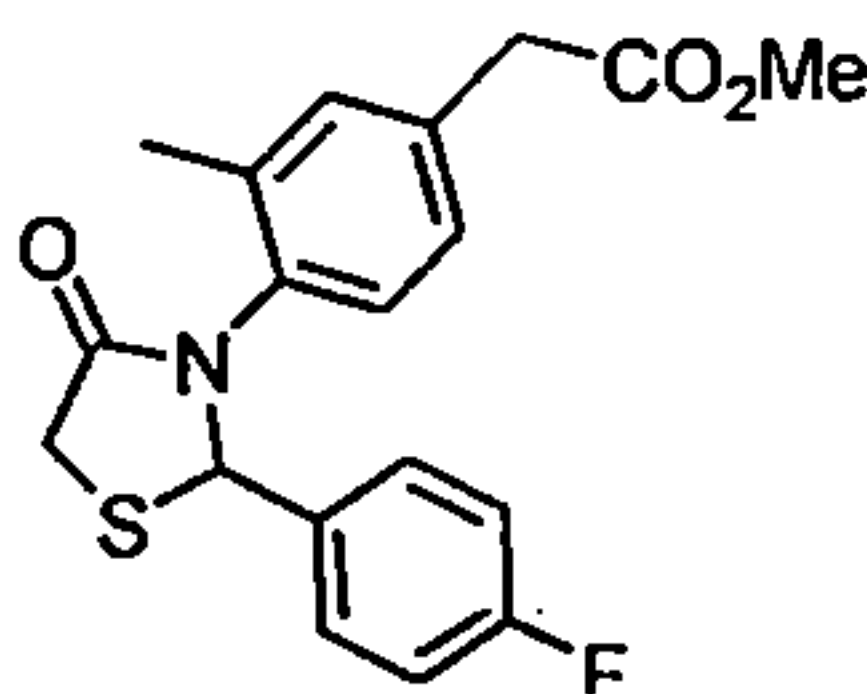


化合物95

依照標準方法B，使用{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯氧基}乙酸甲酯(0.198g，0.527mmol)、20%NaOH_(aq)(0.45mL)和甲醇(4.0mL)進行反應，將反應攪拌4小時後處理，殘餘物藉由快速層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 20%)，得到橘色固體的{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯氧基}乙酸(149mg，79%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.30 (dd, 2H), 6.97 (br t, 2H), 6.85–6.30 (br, 3H), 6.10–5.60 (br, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 2.40–2.10 (br, 3H); LC-MS (ESI) m/z 362.2 [M + H]⁺.

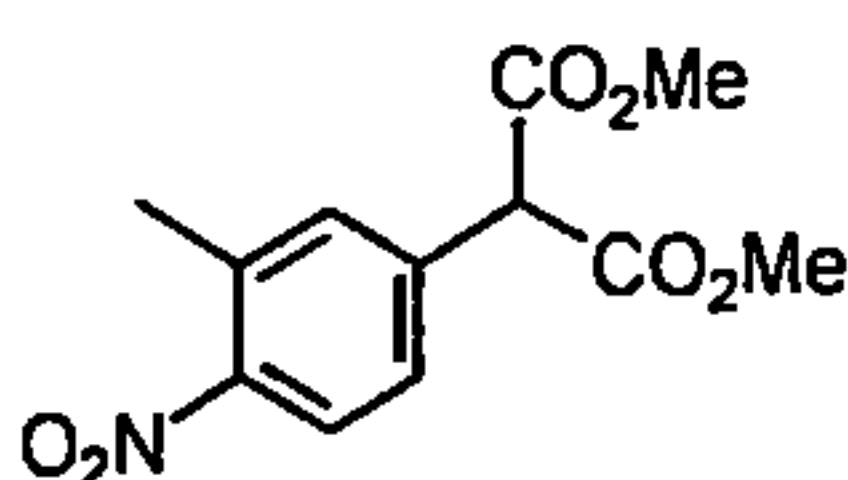
【0134】 實施例70

{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯基}乙酸甲酯



化合物96

步驟1.(3-甲基-4-硝基苯基)丙二酸二甲酯

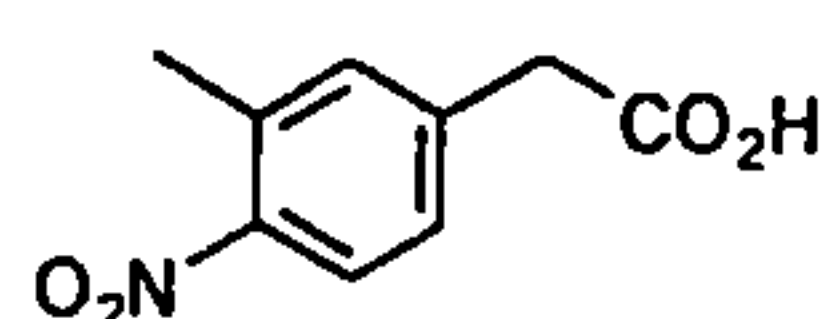


化合物97

在0℃下，於丙二酸二甲酯(dimethylmalonate，0.960g，7.27mmol)溶於無水DMF(15 mL)的溶液中，加入60%氫化鈉(於礦物油中)(89.5mg，7.90mmol)，將反應混合物攪拌30分鐘後，加入4-氟-2-甲基-1-硝基苯(1.02g，6.58mmol)並於110℃

下攪拌18小時，以水(60mL)終止反應並以乙酸乙酯(50mL × 3)萃取，合併有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並在減壓下濃縮得到殘餘物，殘餘物藉由管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 30%)，得到黃色固體的(3-甲基-4-硝基苯基)丙二酸二甲酯(0.550g, 31%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.98 (d, 1H), 7.41–7.39 (m, 2H), 4.69 (s, 1H), 3.78 (s, 6H), 2.61 (s, 3H)

步驟2.(3-甲基-4-硝基苯基)乙酸

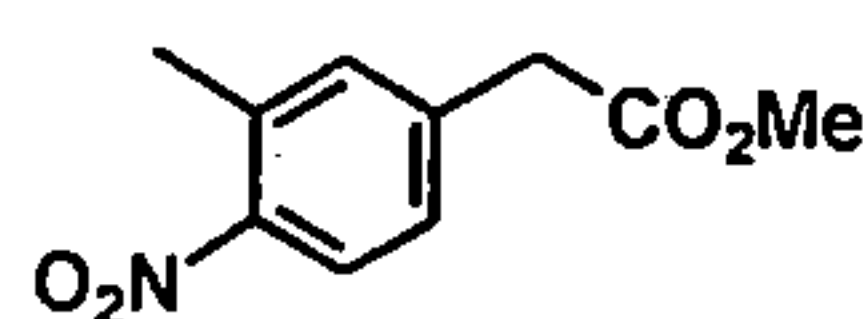


化合物98

在室溫下，於(3-甲基-4-硝基苯基)丙二酸二甲酯(0.540g, 2.02mmol)溶於水(10mL)和甲醇(10 mL)的溶液中，加入氫氧化鉀(0.340g, 6.06mmol)並迴流加熱4小時，待反應冷卻後以2N的HCl_(aq)(40 mL)酸化，溶液以乙酸乙酯(20mL × 3)萃取，合併有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並在減壓下濃縮，得到橘色固體的(3-甲基-4-硝基苯基)乙酸(0.480g, 理論產率)，其不需進一步純化直接於下一步驟使用。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.97 (d, 1H), 7.28–7.26 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.61 (s, 3H).

步驟3.(3-甲基-4-胺基苯基)乙酸甲酯

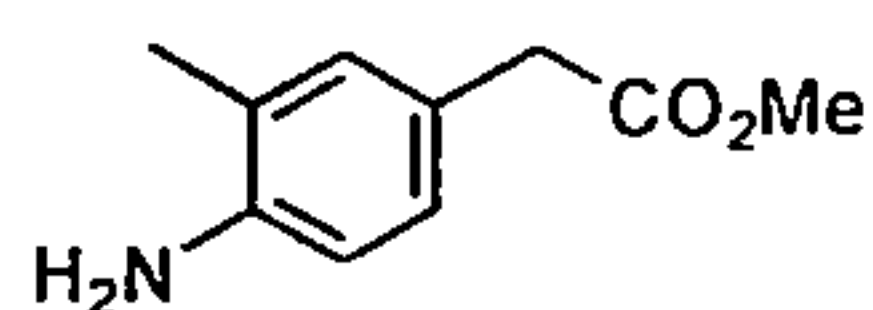


化合物99

於(3-甲基-4-硝基苯基)乙酸(0.480g, 2.46mmol)溶於甲醇(15mL)的溶液中，加入濃HCl_(aq)(1.50mL)，將反應混合物迴流加熱20小時後冷卻至室溫，在減壓下移除溶劑，殘餘物以乙酸乙酯(30mL)和水(30mL)分層，有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，得到棕色油狀的(3-甲基-4-胺基苯基)乙酸甲酯(0.410g, 80%)，其不

需進一步純化直接於下一步驟使用。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.96 (d, 1H), 7.26 (br s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 2.60 (s, 3H).

步驟4.(4-胺基-3-甲基苯基)乙酸甲酯



化合物100

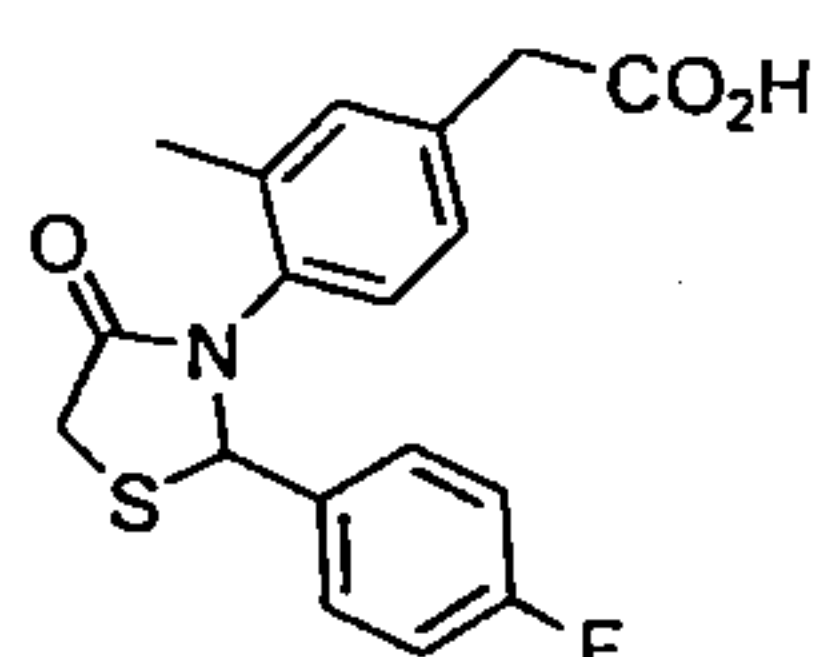
於(3-甲基-4-硝基苯基)乙酸甲酯(0.410g, 1.96mmol)溶於甲醇(20mL)的溶液中，加入無水氯化錫(II)(1.33g, 5.88mmol)，將反應混合物於60°C下攪拌20小時後冷卻至室溫並濃縮，粗產物以飽和NaHCO_{3(aq)}(30mL)處理並以二氯甲烷(30mL $\times$ 2)萃取，合併有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由快速管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 30%)，得到棕色油狀的(4-胺基-3-甲基苯基)乙酸甲酯(0.250g, 35%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.97–6.94 (m, 2H), 6.66 (d, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 2.17 (s, 3H).

步驟5.{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯基}乙酸甲酯

依照標準方法A，使用(4-胺基-3-甲基苯基)乙酸甲酯(0.200g, 1.12mmol)、4-氟苯甲醛(0.180mL, 1.68mmol)、Na₂SO₄(0.159g, 1.12mmol)、2-巰乙酸(0.160mL, 2.29mmol)和甲苯(5.0mL)進行反應，第一步迴流加熱5小時；第二步20小時。處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-70%)，得到淡黃色膠體的{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯基}乙酸甲酯(183mg, 45%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.33–7.28 (m, 2H), 7.12 (br s, 1H), 6.97 (br t, 2H), 6.80–6.40 (br, 1H), 6.10–5.60 (br, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 2.16 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 382.2 [M + Na]⁺.

【0135】 實施例71

{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯基}乙酸

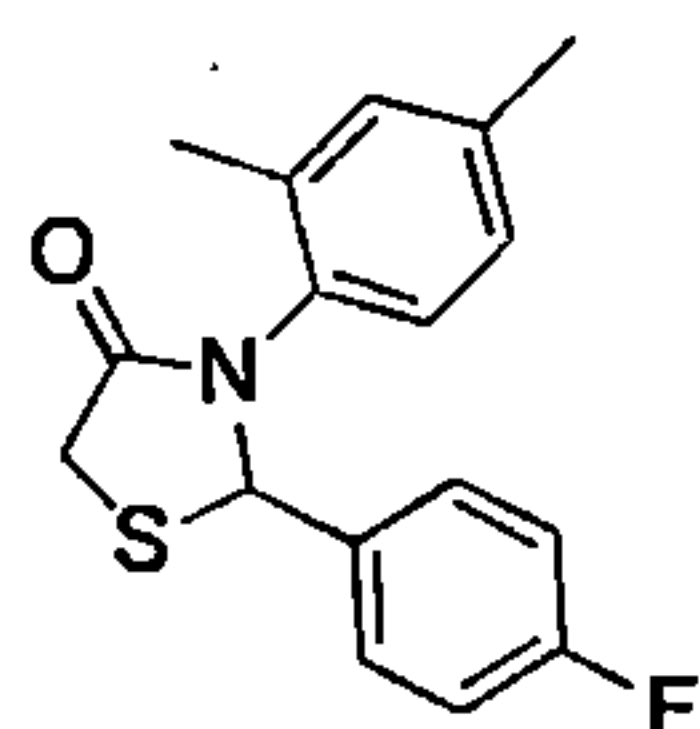


化合物101

依照標準方法B，使用{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯基}乙酸甲酯(0.137g，0.382mmol)、20%NaOH_(aq)(0.50mL)和甲醇(2.0mL)進行反應，待反應攪拌4小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-5%)，得到白色固體的{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯基}乙酸(79.9mg，61%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12.45–12.10 (br, 1H), 7.49–7.45 (m, 2H), 7.12–6.96 (m, 4H), 6.60–6.10 (br, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.02 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 346.2 [M + H]⁺.

【0136】 實施例72

3-(2,4-二甲基苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮



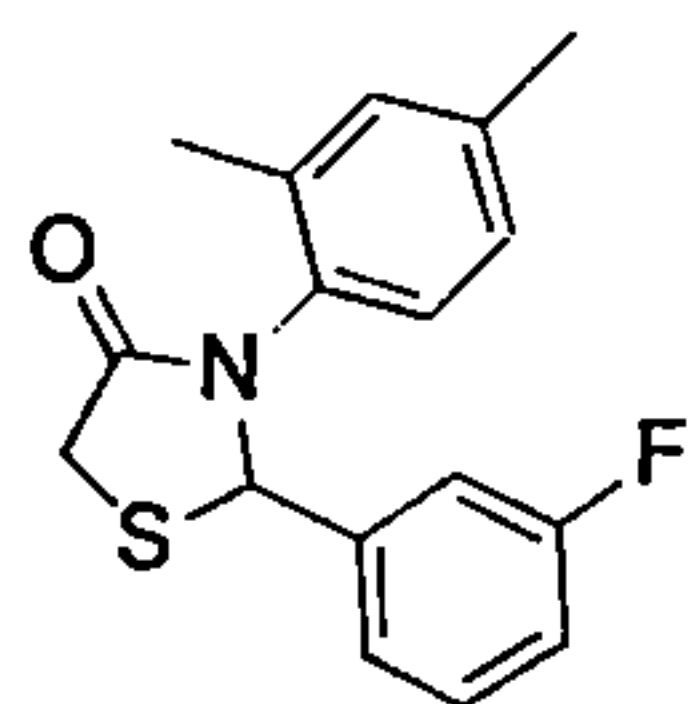
化合物102

依照標準方法A，以2,4-二甲基苯胺(48.5mg，0.400mmol)、4-氟苯甲醛(49.6mg，0.400mmol)、2-巰乙酸(0.670mL，86.5mg，0.940 mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。處理完後，粗產物藉由快速層析法純化

(乙酸乙酯:己烷 = 1:3), 得到黃色黏性液體產物(74.2mg, 62%)。 ^1H NMR (C_6D_6 , 400 MHz) δ 6.80 (br s, 2H), 6.62 (br s, 1H), 6.60–6.40 (m, 4H), 5.38 (br s, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.39 (d, 1H), 1.97 (br s, 3H), 1.87 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 302.9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0137】 實施例73

3-(2,4-二甲基苯基)-2-(3-氟苯基)噻唑烷-4-酮

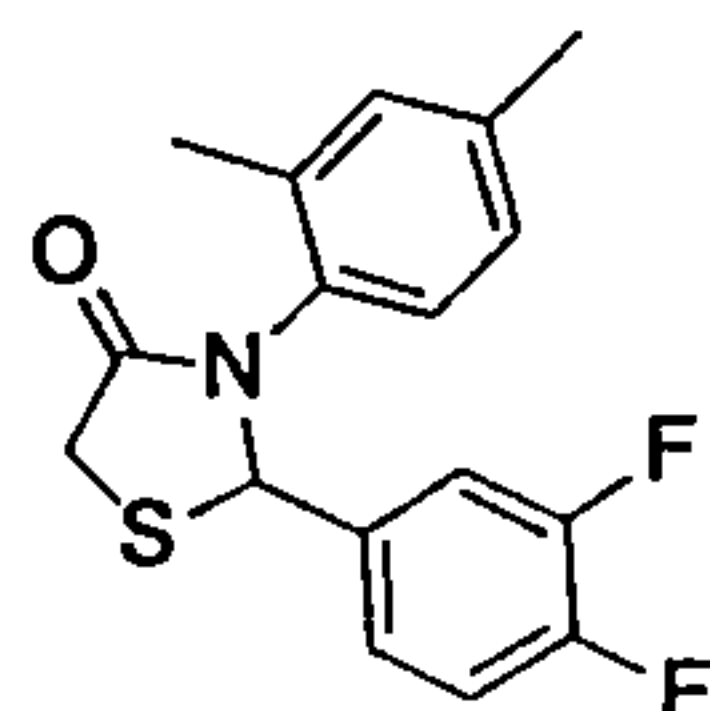


化合物103

依照標準方法A, 以2,4-二甲基苯胺(48.5mg, 0.400mmol)、3-氟苯甲醛(49.6mg, 0.400mmol)、2-巰乙酸(0.670mL, 86.5mg, 0.940mmol)製備該化合物, 第一步迴流加熱6小時; 第二步18小時。處理完後, 粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 1:3), 得到黃色黏性液體產物(100mg, 83%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.30 – 7.20 (br, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.98–6.80 (m, 2H), 6.50 (br s, 1H), 5.73 (br s, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 2.50–1.80 (br, 6H); LC-MS (ESI) m/z 302.8 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0138】 實施例74

2-(3,4-二氟苯基)-3-(2,4-二甲基苯基)噻唑烷-4-酮

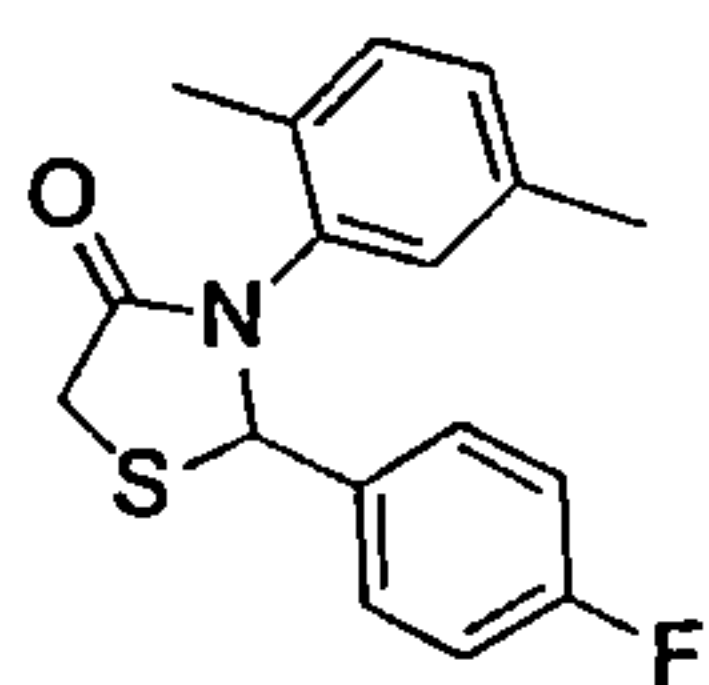


化合物104

依照標準方法A，以2,4-二甲基苯胺(48.5mg，0.4mmol)、3,4-二氟苯甲醛(56.8mg，0.4mmol)、2-巰乙酸(0.67mL，86.5mg，0.94 mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 1:2)，得到黃色黏性液體產物(60mg，0.19mmol，47%)。¹H NMR (C₆D₆, 400 MHz) δ 6.79 (br s, 1H), 6.61 (br s, 1H), 6.55 (br s, 1H), 6.45–6.30 (m, 3H), 5.25 (br s, 1H), 3.40 (d, 1H), 3.32 (d, 1H), 1.94 (br s, 3H), 1.87 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 320.9 [M + H]⁺.

【0139】 實施例75

3-(2,5-二甲基苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮

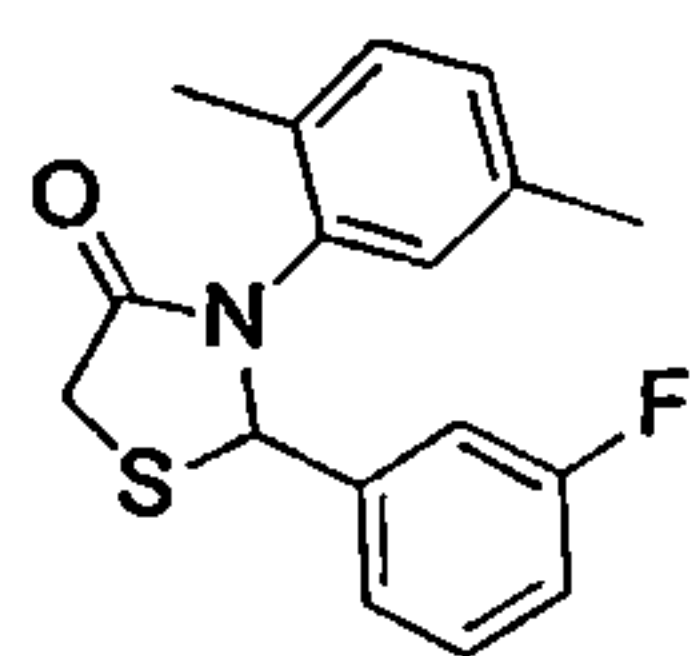


化合物105

依照標準方法A，以2,5-二甲基苯胺(48.5mg，0.400mmol)、4-氟苯甲醛(49.6mg，0.400mmol)、2-巰乙酸(0.670mL，86.5mg，0.940mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 2:3)，得到黃色黏性液體產物(47.0mg，40%)。¹H NMR (C₆D₆, 300 MHz) δ 6.85 – 6.67 (m, 3H), 6.63 (d, 1H), 6.50 (t, 2H), 6.39 (br s, 1H), 5.39 (br s, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.40 (d, 1H), 1.95 (br s, 3H), 1.86 (s, 3H).

【0140】 實施例76

3-(2,5-二甲基苯基)-2-(3-氟苯基)噻唑烷-4-酮

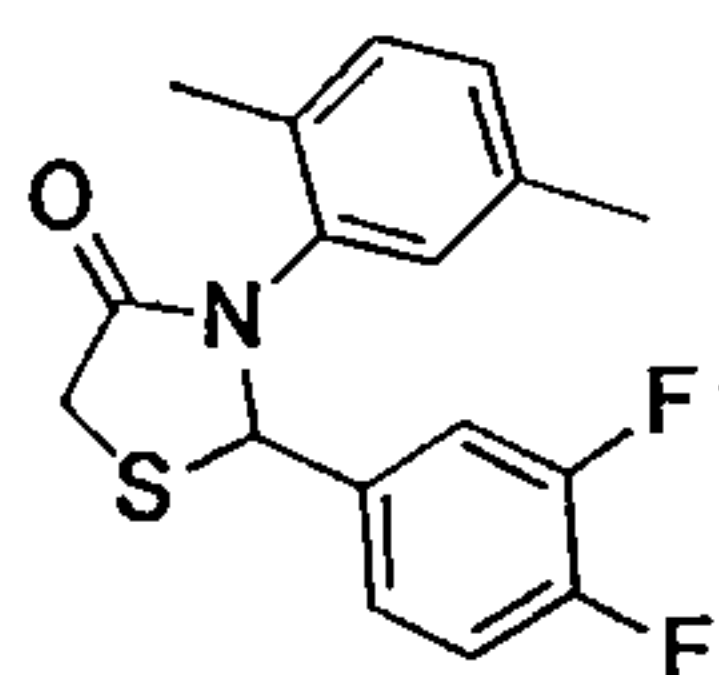


化合物106

依照標準方法A，以2,5-二甲基苯胺(48.5mg, 0.400mmol)、3-氟苯甲醛(49.6mg, 0.400mmol)、2-巯乙酸(0.670mL, 86.5mg, 0.940mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 1:3)，得到黃色黏性液體產物(85.0mg, 71%)。¹H NMR (C₆D₆, 400 MHz) δ 6.85 (br d, 1H), 6.74 (br d, 1H), 6.67–6.56 (m, 3H), 6.50 (br t, 1H), 6.43 (br s, 1H), 5.36 (br s, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.35 (d, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.84 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 302.9 [M + H]⁺.

【0141】 實施例77

2-(3,4-二氟苯基)-3-(2,5-二甲基苯基)噻唑烷-4-酮

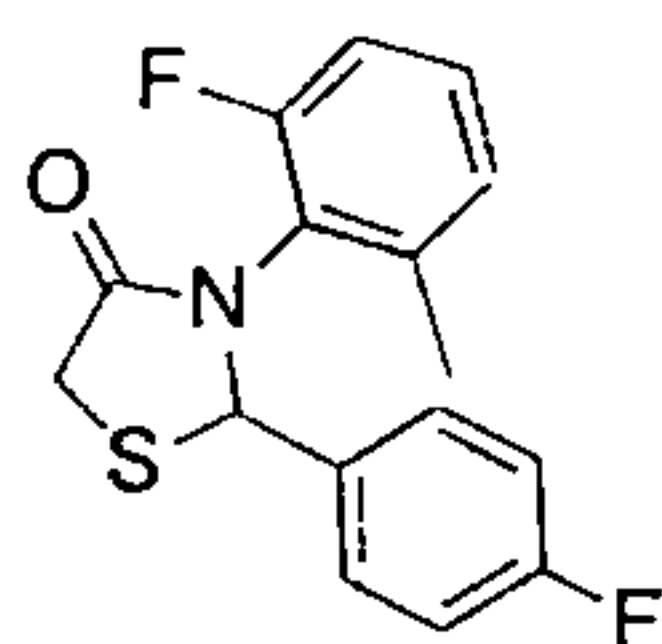


化合物107

依照標準方法A，以2,5-二甲基苯胺(48.5mg, 0.400mmol)、3,4-二氟苯甲醛(56.8mg, 0.400mmol)、2-巯乙酸(0.670mL, 86.5mg, 0.940mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 3:7)，得到黃色黏性液體產物(56.0mg, 44%)。¹H NMR (C₆D₆, 400 MHz) δ 6.80 – 6.70 (m, 2H), 6.62 (d, 1H), 6.43–6.30 (m, 3H), 5.26 (br s, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.34 (d, 1H), 1.92 (br s, 3H), 1.85 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 320.8 [M + H]⁺.

【0142】 實施例78

3-(2-氟-6-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮

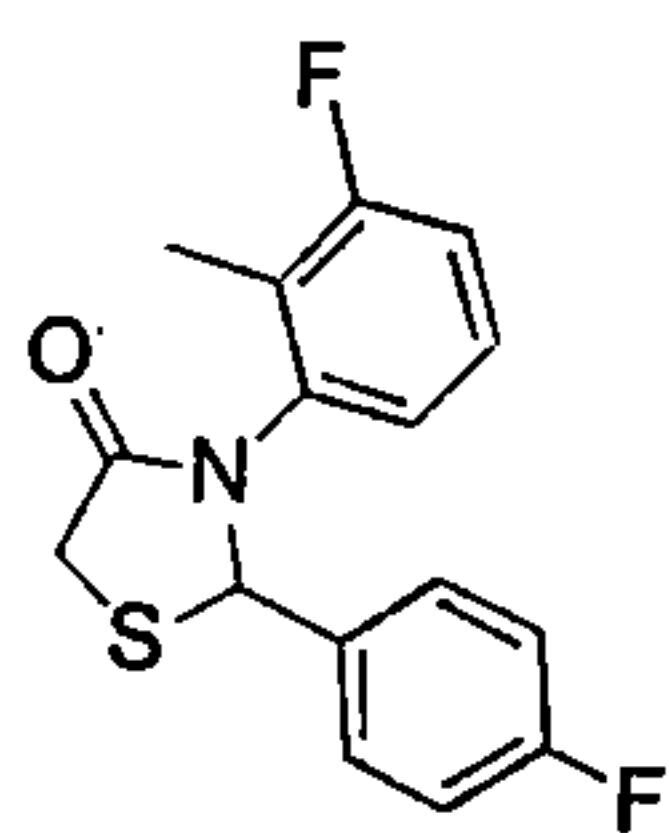


化合物108

依照標準方法A，以2-氟-6-甲基苯胺(50.1mg，0.400mmol)、4-氟苯甲醛(49.6mg，0.400mmol)、2-巰乙酸(0.670mL，86.7mg，0.940mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷=1:3)，得到黃色黏性液體產物(20.0mg，16%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.34 (dd, 2H), 7.12 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.94 (t, 2H), 6.77 (t, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 2.35 (s, 3H).

【0143】 實施例79

3-(3-氟-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮

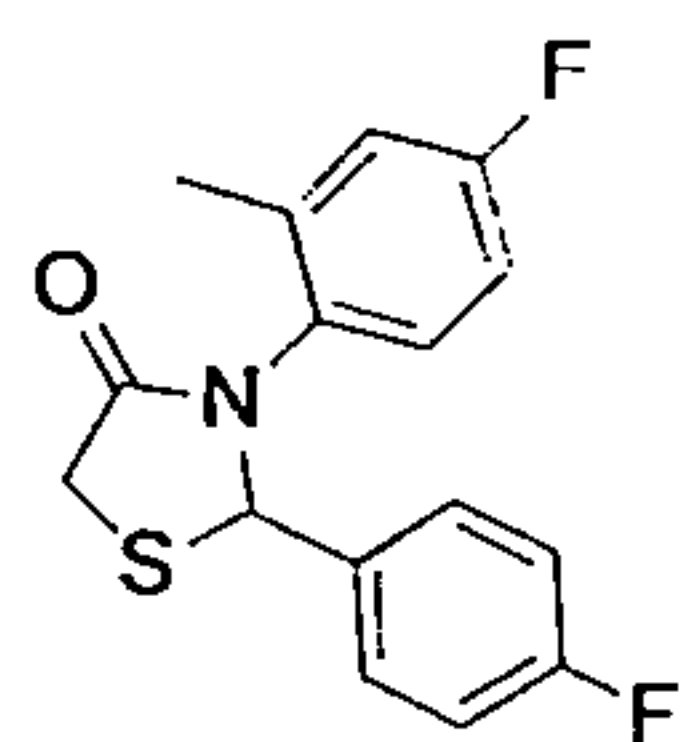


化合物109

依照標準方法A，以3-氟-2-甲基苯胺(50.0mg，0.400mmol)、4-氟苯甲醛(49.6mg，0.400mmol)、2-巰乙酸(0.500mL，64.7mg，0.700mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷=2:3)，得到黃色黏性液體產物(26.0mg，21%)。¹H NMR (C₆D₆, 400 MHz) δ 6.73 (br s, 2H), 6.54 – 6.40 (m, 4H), 6.25 (br s, 1H), 5.30 (br s, 1H), 3.42 (br d, 1H), 3.31 (d, 1H) 1.95 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 306.8 [M + H]⁺.

【0144】 實施例80

3-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮

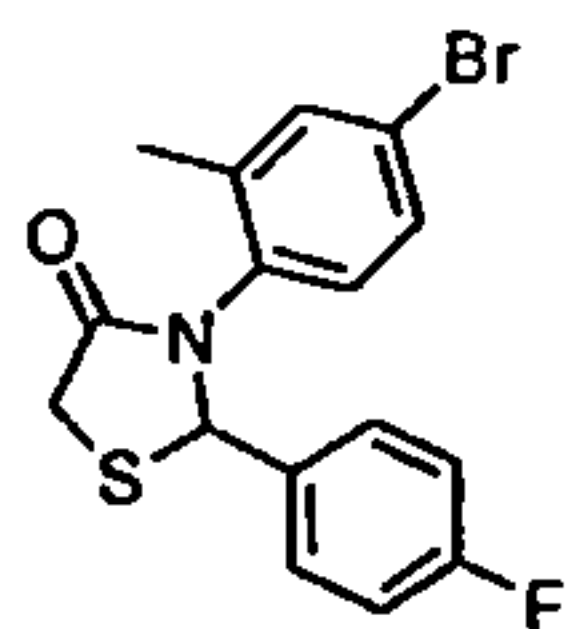


化合物110

依照標準方法A，以4-氟-2-甲基苯胺(50.0mg，0.400mmol)、4-氟苯甲醛(49.6mg，0.400mmol)、2-巰乙酸(0.670mL，86.7mg，0.940mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 2:3)，得到黃色黏性液體產物(38.0mg，31%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.30 (dd, 2H), 7.10 – 6.30 (br, 5H), 6.20–5.40 (br, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 2.40–1.80 (br, 3H); LC-MS (ESI) m/z 306.8 [M + H]⁺.

【0145】 實施例81

3-(4-溴-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮



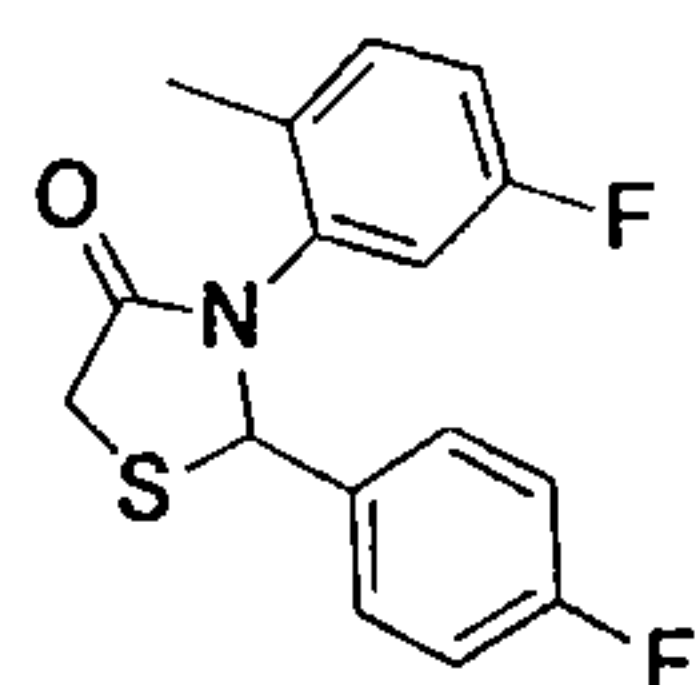
化合物111

依照標準方法A，使用4-溴-2-甲基苯胺(2.51g，13.5mmol)、4-氟苯甲醛(2.01g，16.2mmol)、Na₂SO₄(1.92g，13.5mmol)、2-巰乙酸(1.70mL，24.5mmol)和甲苯(40mL)進行反應，第一步迴流加熱7小時；第二步20小時。處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%)，得到白色固體的3-(4-溴-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮(1.73g，35%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7.48 (dd, 2H), 7.43 (br s, 1H), 7.29

(br d, 1H), 7.11 (t, 2H), 6.50–6.05 (br, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 2.07 (br s, 3H);
LC-MS (ESI) m/z 366.1 $[M + H]^+$.

【0146】 實施例82

3-(5-氟-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮

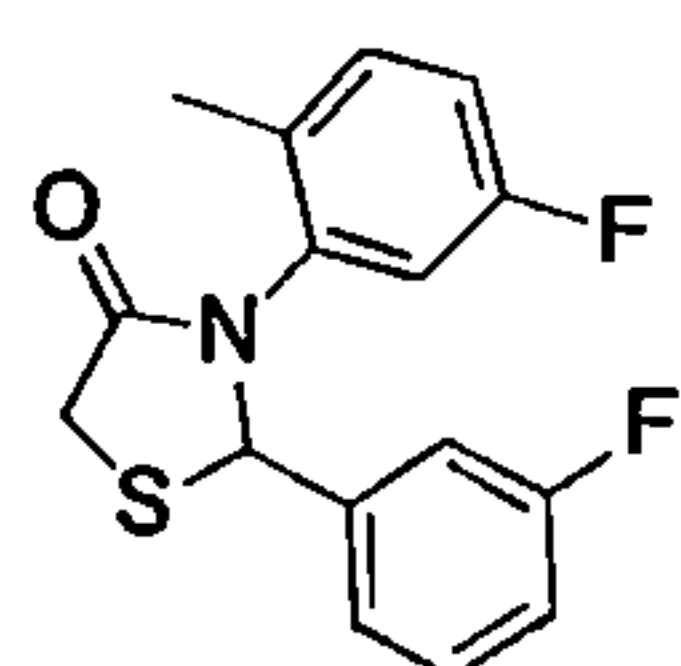


化合物112

依照標準方法A，使用5-氟-2-甲基苯胺(2.00g，16.0mmol)、4-氟苯甲醛(2.00g，16.0mmol)、2-巰乙酸(1.33mL，1.72g，18.7mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。處理完後，粗產物藉由快速層析法純化，得到黃色黏性液體產物(1.07g，22%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.32 (dd, 2H), 7.13 (br s, 1H), 6.98 (t, 2H), 6.88 (td, 1H), 5.87 (br s, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 2.10 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 306.8 $[M + H]^+$.

【0147】 實施例83

3-(5-氟-2-甲基苯基)-2-(3-氟苯基)噻唑烷-4-酮



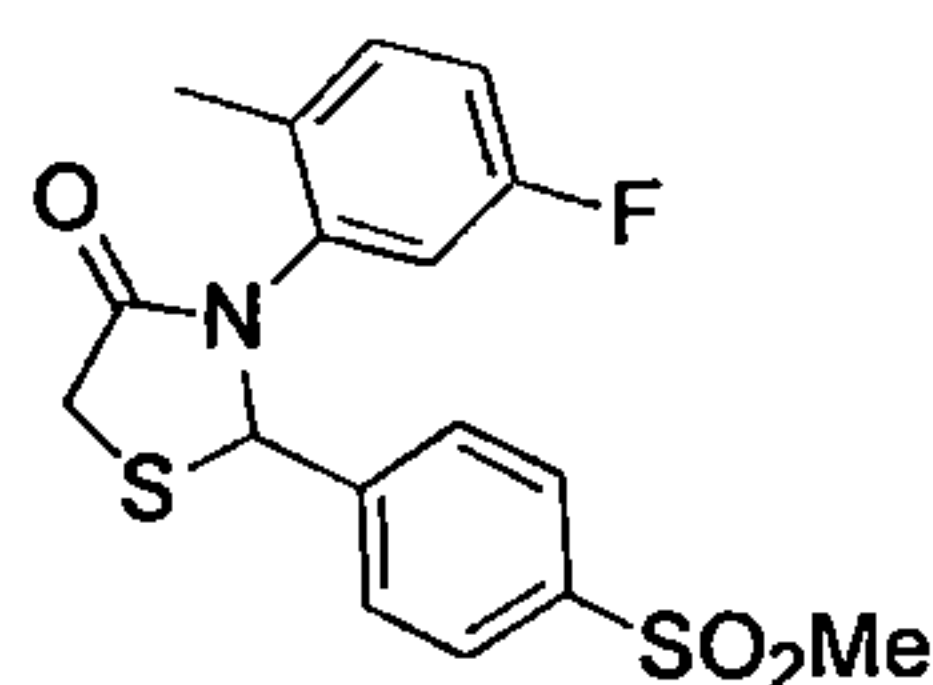
化合物113

依照標準方法A，以5-氟-2-甲基苯胺(50.0mg，0.400mmol)、3-氟苯甲醛(49.6mg，0.400mmol)、2-巰乙酸(0.670mL，86.5mg，0.940mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 1:3)，得到黃色黏性液體產物(50.0mg，41%)。 ^1H NMR (CDCl_3 ,

400 MHz) δ 7.30 – 7.20 (m, 1H), 7.15 (br t, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.00 (t, 1H), 6.89 (td, 1H), 6.56 (br s, 1H), 5.83 (br s, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 2.13 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 306.9 $[M + H]^+$.

【0148】 實施例84

3-(5-氟-2-甲基苯基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)噻唑烷-4-酮

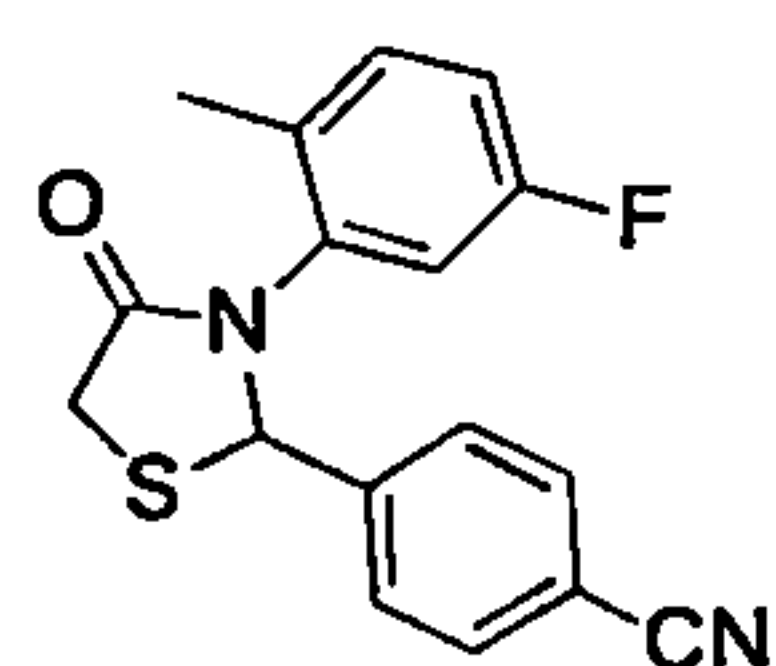


化合物114

依照標準方法A，以5-氟-2-甲基苯胺(50.0mg，0.400mmol)、4-甲基磺醯基苯甲醛(73.7mg，0.400mmol)、2-巰乙酸(0.670mL，86.5mg，0.940mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 3:2)，得到黃色黏性液體產物(61.0mg，42%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.89 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.15 (br t, 1H), 6.89 (td, 1H), 6.60 (br s, 1H), 5.94 (br s, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.13 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 366.6 $[M + H]^+$.

【0149】 實施例85

4-(3-(5-氟-2-甲基苯基)-4-側氧基噻唑烷-2-基)苄腈



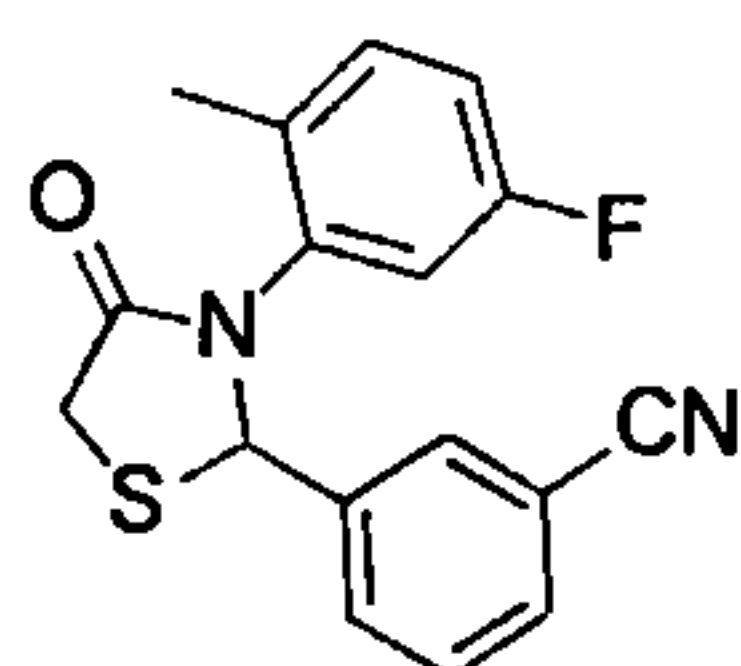
化合物115

依照標準方法A，以5-氟-2-甲基苯胺(50.0mg，0.400mmol)、4-氰基苯甲醛(52.4mg，0.400mmol)、2-巰乙酸(0.670mL，86.5mg，0.940mmol)製備該化合物，

第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。處理完後，粗產物藉由再結晶得到黃色固體產物(28.0mg，22%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.61 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.16 (br t, 1H), 6.91 (td, 1H), 6.60 (br s, 1H), 5.88 (br s, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.12 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 312.8 [M + H]⁺.

【0150】 實施例86

3-[3-(5-氟-2-甲基-苯基)-4-側氧基-噻唑烷-2-基]苄腈

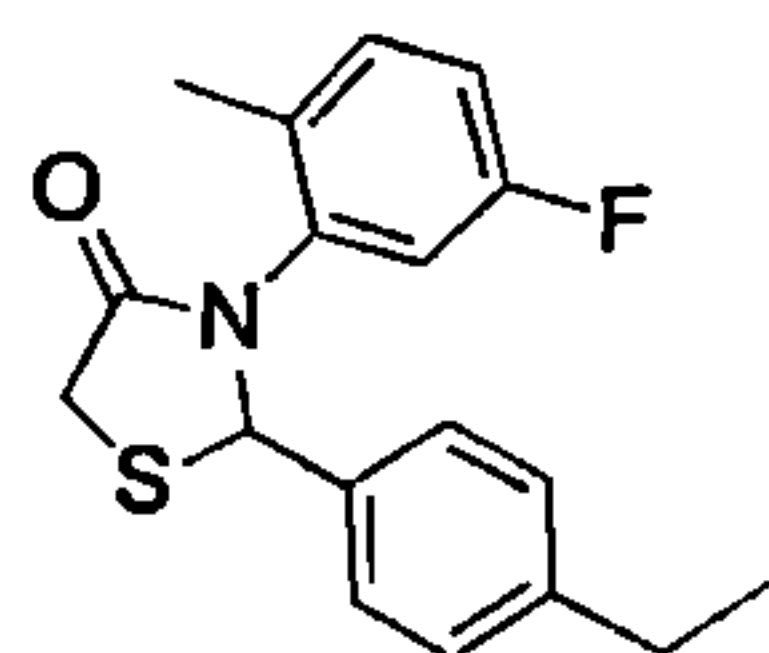


化合物116

依照標準方法A，以5-氟-2-甲基苯胺(63.0mg，0.500mmol)、3-氰基苯甲醛(97.0mg，0.750mmol)、巰乙酸(0.064mL，83.0mg，0.900mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 1:2)，得到黃色黏性液體產物(95.0mg，60%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.62 – 7.59 (m, 3H), 7.45 (br t, 1H), 7.17 (br t, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.58 (br s, 1H), 5.88 (br s, 1H), 4.04 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 2.11 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 312.8 [M + H]⁺.

【0151】 實施例87

2-(4-乙基-苯基)-3-(5-氟-2-甲基-苯基)-噻唑烷-4-酮

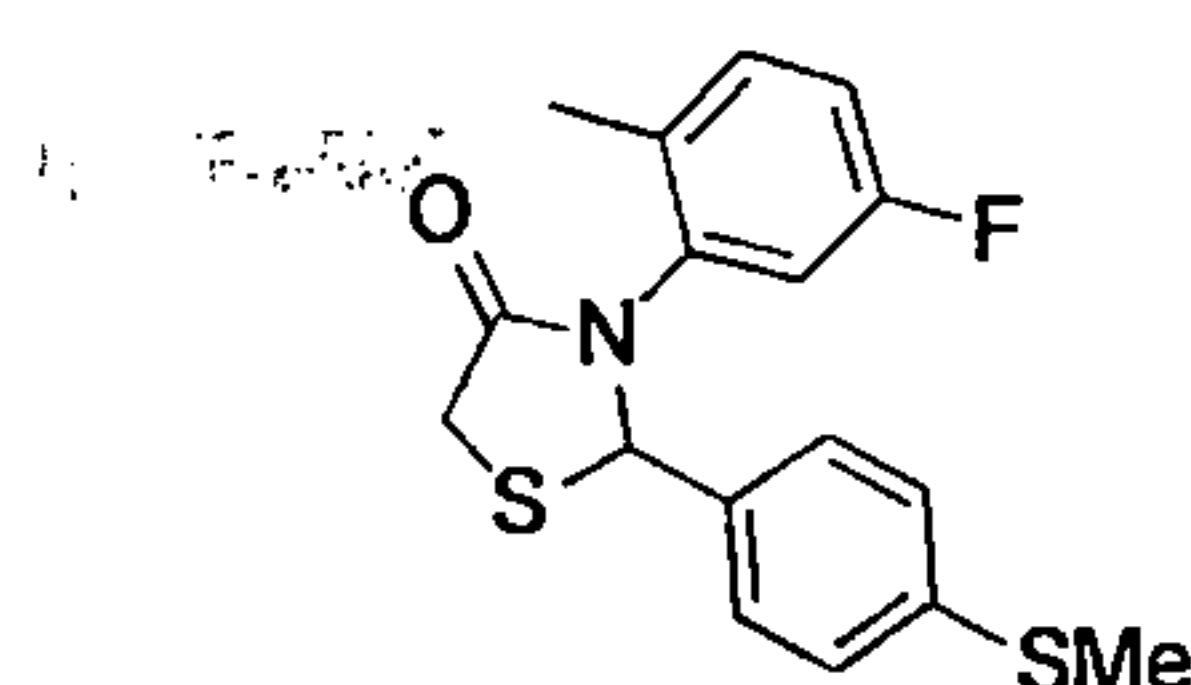


化合物117

依照標準方法A，以5-氟-2-甲基苯胺(63.0mg，0.500mmol)、4-乙基苯甲醛(100mg，0.750mmol)、2-巰乙酸(0.100mL，129mg，1.40mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷=1:4)，得到黃色黏性液體產物(49.0mg，31%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.25 (d, 2H), 7.20 – 7.10 (m, 3H), 6.87 (t, 1H), 6.55 (br s, 1H), 5.83 (br s, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 2.62 (q, 2H), 2.14 (br s, 3H), 1.21 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 316.9 [M + H]⁺.

【0152】 實施例88

3-(5-氟-2-甲基-苯基)-2-(4-甲基硫烷-苯基)-噻唑烷-4-酮

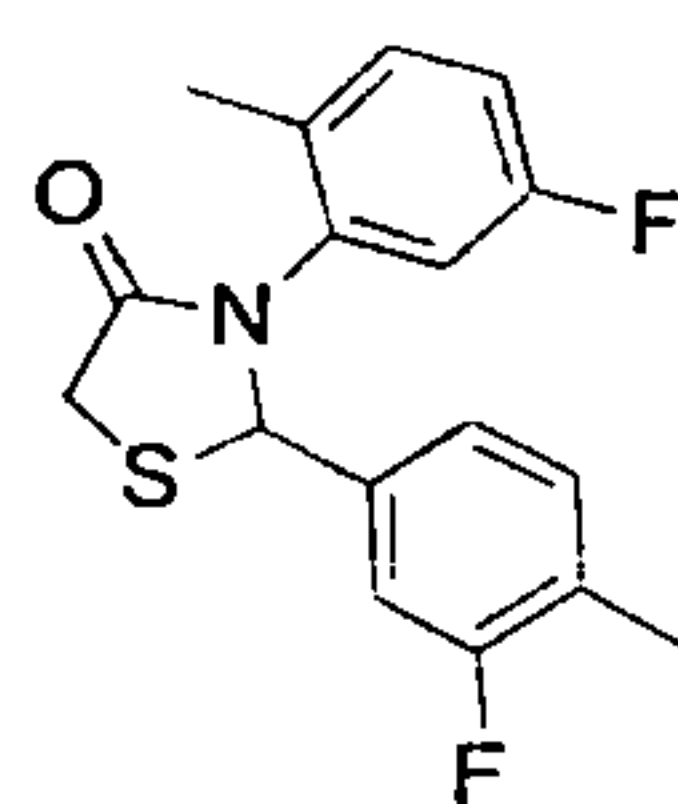


化合物118

依照標準方法A，以4-(甲基硫醇)苯甲醛(228mg，1.50mmol)、5-氟-2-甲基苯胺(125mg，1.00mmol)、2-巰乙酸(0.128mL，166mg，1.80mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷=2:5)，得到黃色黏性液體產物(75.0mg，22%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.23 (d, 2H), 7.20 – 7.08 (m, 3H), 6.87 (td, 1H), 6.60 (br s, 1H), 5.83 (br s, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.12 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 334.6 [M + H]⁺.

【0153】 實施例89

3-(5-氟-2-甲基苯基)-2-(3-氟-4-甲基苯基)噻唑烷-4-酮

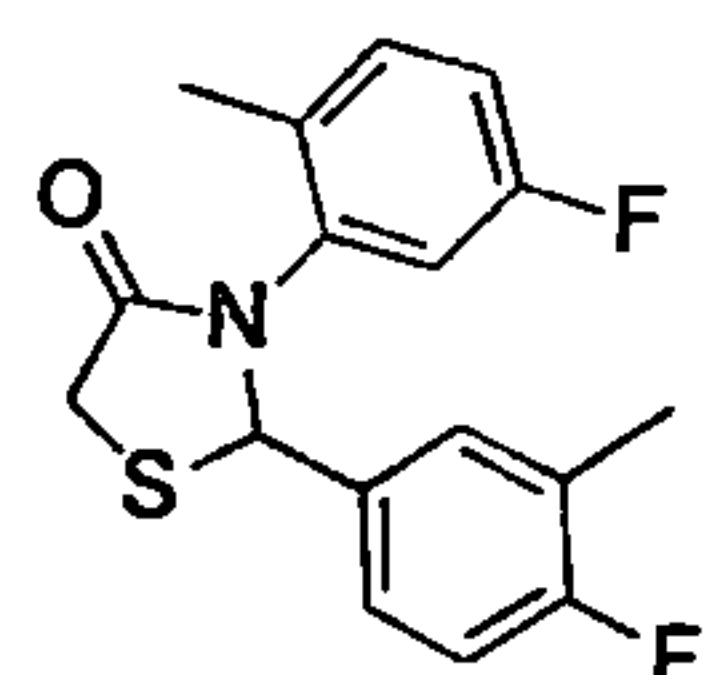


化合物119

依照標準方法A，以5-氟-2-甲基苯胺(50.0mg，0.400mmol)、3-氟-4-甲基苯甲醛(55.2mg，0.400mmol)、2-巰乙酸(0.500mL，64.7mg，0.700mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 1:3)，得到黃色黏性液體產物(80.0mg，63%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.19 – 6.95 (m, 4H), 6.89 (td, 1H), 6.57 (br s, 1H), 5.79 (br s, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.13 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 320.9 [M + H]⁺.

【0154】 實施例90

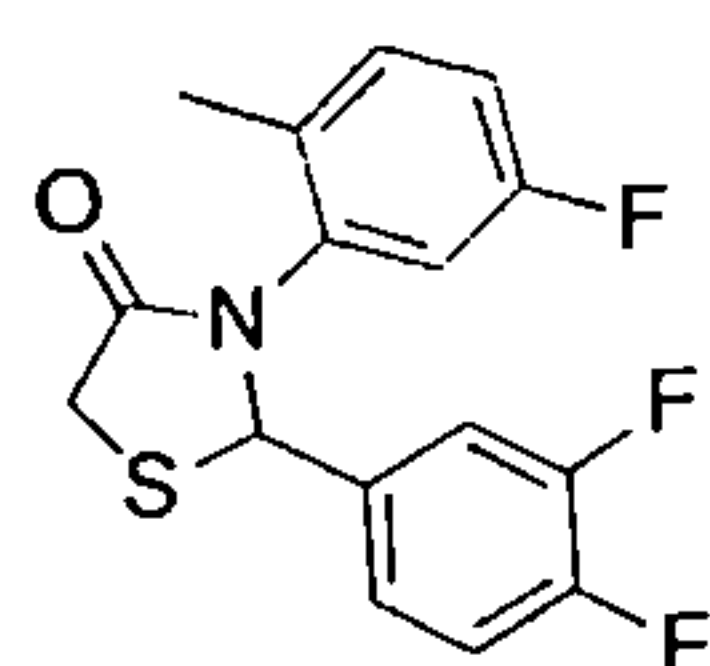
3-(5-氟-2-甲基苯基)-2-(4-氟-3-甲基苯基)噻唑烷-4-酮



依照標準方法A，以5-氟-2-甲基苯胺(50.0mg，0.400mmol)、4-氟-3-甲基苯甲醛(49.6mg，0.400mmol)、2-巰乙酸(0.670mL，86.5mg，0.940mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 1:3)，得到黃色黏性液體產物(32.0mg，25%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.17 – 7.08 (m, 3H), 6.95–6.83 (m, 2H), 6.55 (br s, 1H), 5.81 (br s, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.12 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 320.8 [M + H]⁺.

【0155】 實施例91

2-(3,4-二氟苯基)-3-(5-氟-2-甲基苯基)噻唑烷-4-酮

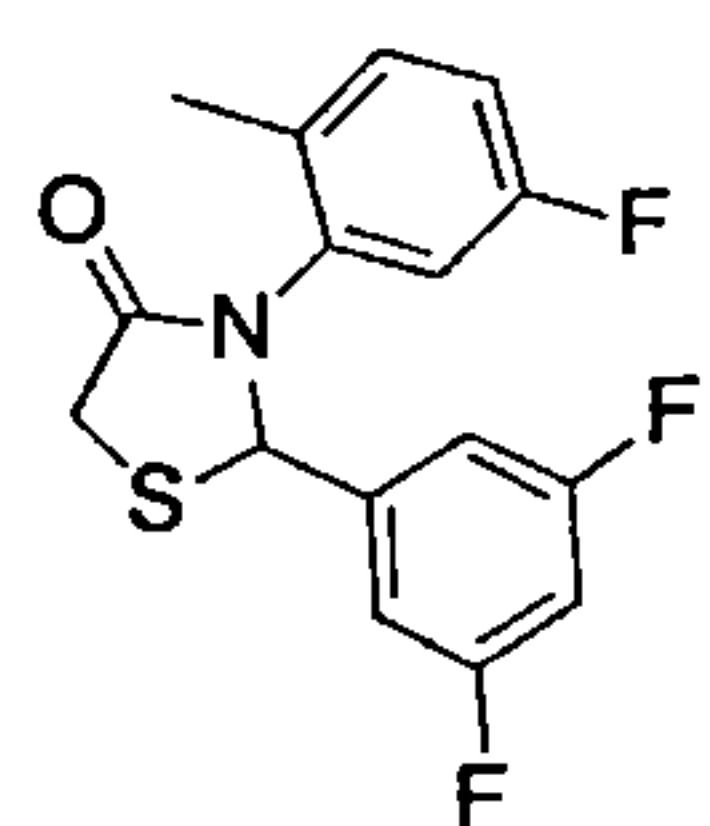


化合物121

依照標準方法A，以5-氟-2-甲基苯胺(50.0mg，0.400mmol)、3,4-二氟苯甲醛(56.8mg，0.400mmol)、2-巰乙酸(0.670mL，86.5mg，0.940mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷=2:5)，得到黃色黏性液體產物(58.0mg，44%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.22 – 7.00 (m, 4H), 6.91 (td, 1H), 6.56 (br s, 1H), 5.83 (br s, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 2.11 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 324.9 [M + H]⁺.

【0156】 實施例92

2-(3,5-二氟苯基)-3-(5-氟-2-甲基苯基)噻唑烷-4-酮



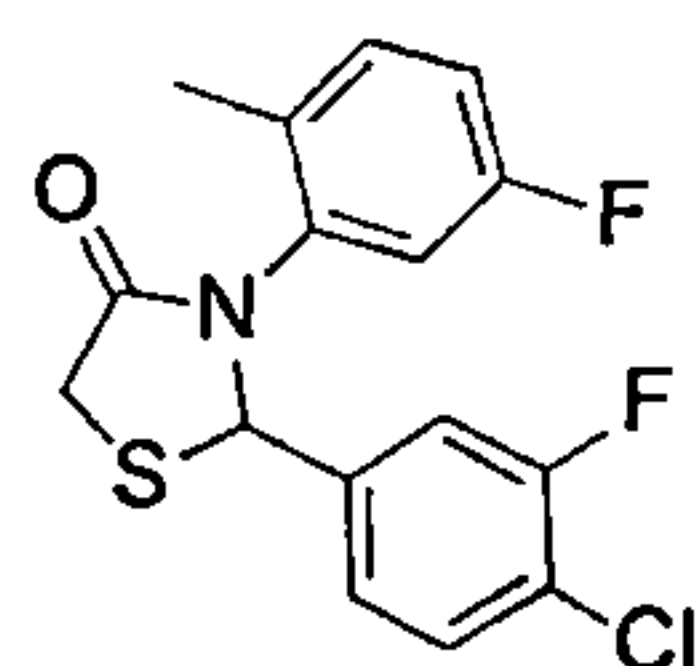
化合物122

依照標準方法A，以5-氟-2-甲基苯胺(50.0mg，0.400mmol)、3,5-二氟苯甲醛(56.8mg，0.400mmol)、2-巰乙酸(0.670mL，86.5mg，0.940mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷=1:3)，得到黃色黏性液體產物(78.0mg，60%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.17 (br t, 1H), 6.92 (td, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.75 (br t, 1H), 6.60 (br s, 1H),

5.78 (br s, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 2.13 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 324.7 $[M + H]^+$.

【0157】 實施例93

2-(4-氯-3-氟苯基)-3-(5-氟-2-甲基苯基)噻唑烷-4-酮

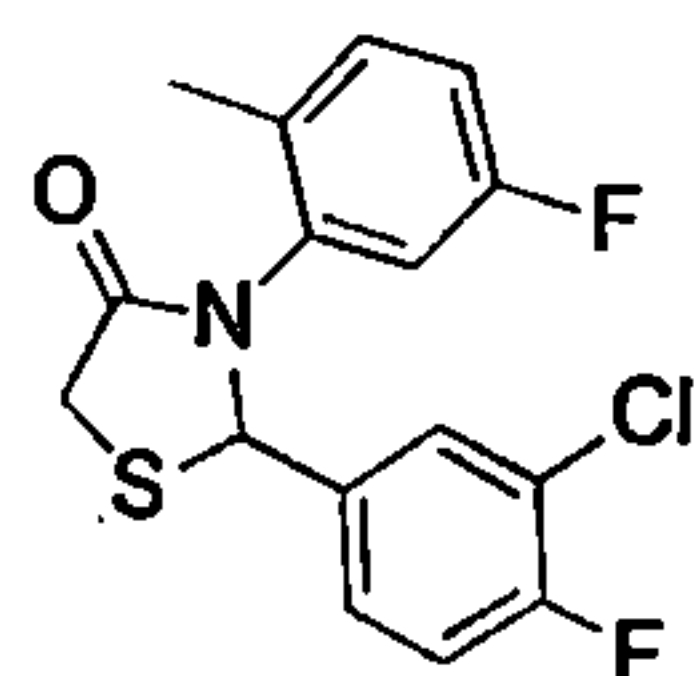


化合物123

依照標準方法A，以5-氟-2-甲基苯胺(50.0mg，0.400mmol)、4-氯-3-氟苯甲醛(63.4mg，0.400mmol)、2-巰乙酸(0.670mL，86.5mg，0.940mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 2:7)，得到黃色黏性液體產物(60.0mg，44%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.32 (t, 1H), 7.20–7.10 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.91 (td, 1H), 6.60 (br s, 1H), 5.82 (br s, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 2.12 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 339.9 $[M + H]^+$.

【0158】 實施例94

2-(3-氯-4-氟苯基)-3-(5-氟-2-甲基苯基)噻唑烷-4-酮



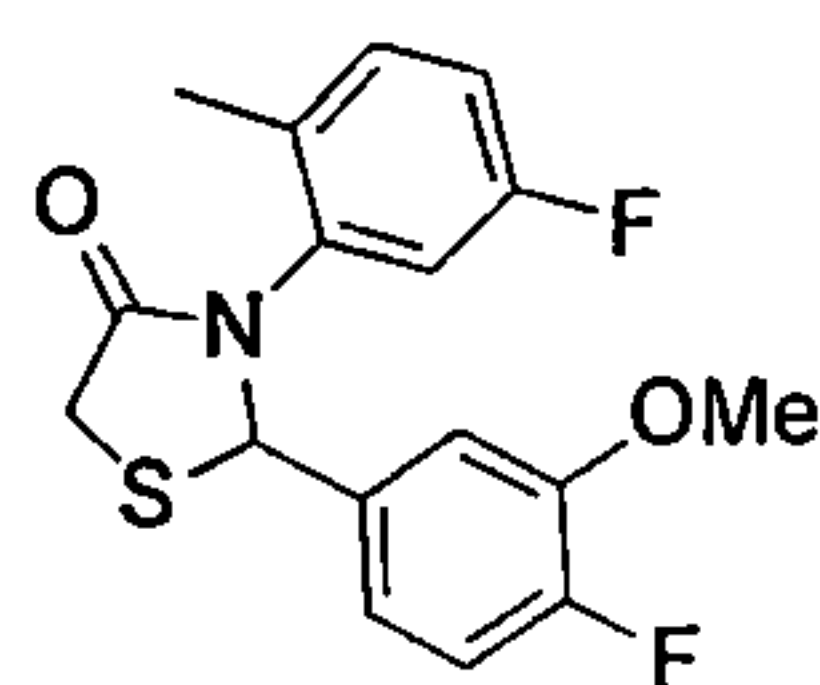
化合物124

依照標準方法A，以5-氟-2-甲基苯胺(50.0mg，0.400mmol)、3-氯-4-氟苯甲醛(63.4mg，0.400mmol)、2-巰乙酸(0.670mL，86.5mg，0.940mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。處理完後，粗產物藉由快速層析法

純化(乙酸乙酯:己烷 = 2:5)，得到黃色黏性液體產物(51.0mg，38%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.42 (br d, 1H), 7.21–7.13 (m, 2H), 7.05 (t, 1H), 6.90 (td, 1H), 6.59 (br s, 1H), 5.82 (br s, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 2.11 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 340.8 [M + H]⁺.

【0159】 實施例95

2-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-3-(5-氟-2-甲基-苯基)-噻唑烷-4-酮

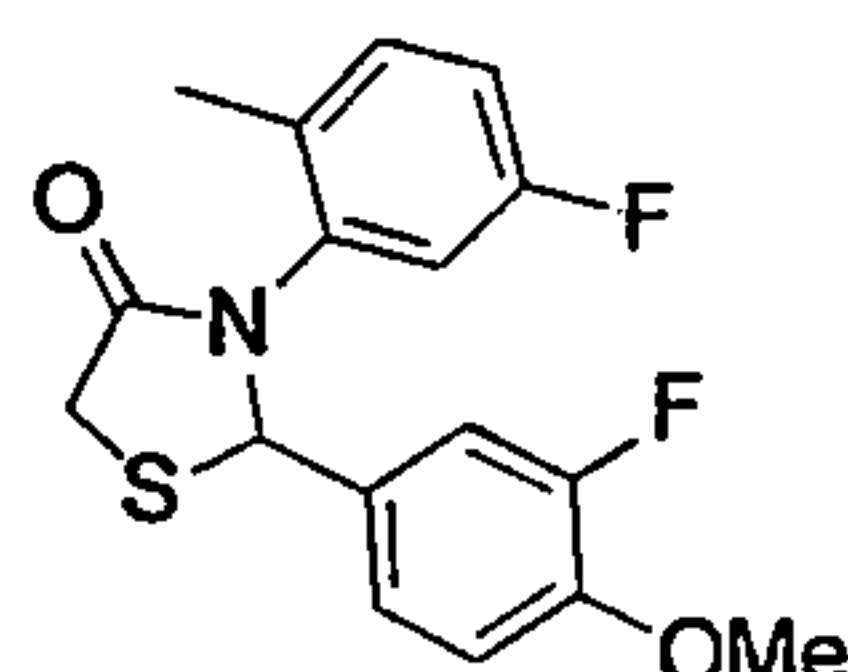


化合物125

依照標準方法A，以5-氟-2-甲基苯胺(125.0mg，1.00mmol)、4-氟-3-甲氧基苯甲醛(231mg，1.50mmol)、2-巰乙酸(0.128mL，165mg，1.80mmol)製備該化合物，第一步在室溫下攪拌5小時；第二步16小時。處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 1:2)，得到黃色黏性液體產物(100.0mg，30%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.15 (br t, 1H), 7.00–6.94 (m, 2H), 6.90 (t, 1H), 6.85–6.80 (m, 1H), 5.87 (br s, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.13 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 336.7 [M + H]⁺.

【0160】 實施例96

2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-3-(5-氟-2-甲基-苯基)-噻唑烷-4-酮

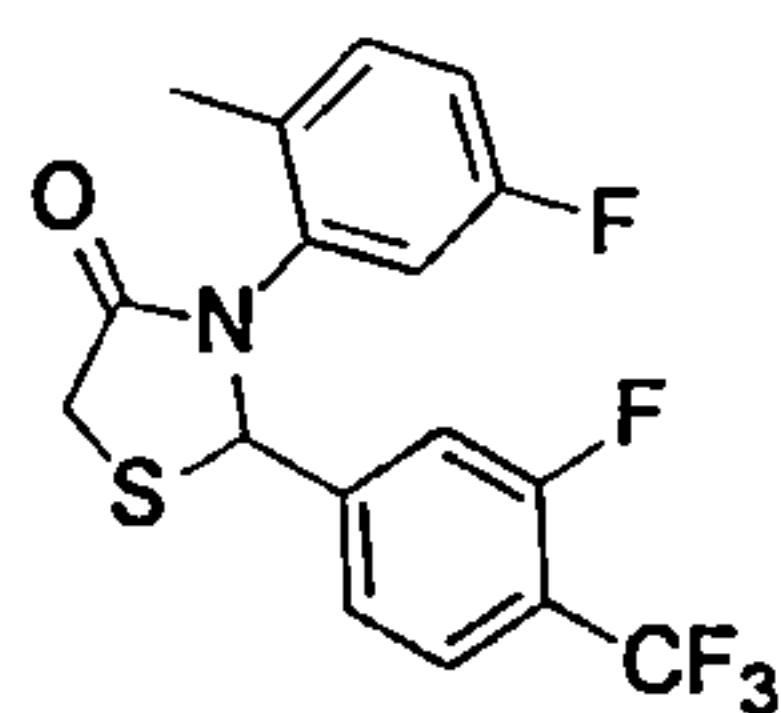


化合物126

依照標準方法A，以5-氟-2-甲基苯胺(125.0mg，1.00mmol)、3-氟-4-甲氧基苯甲醛(231mg，1.50mmol)、2-巰乙酸(0.128mL，165mg，1.80mmol)製備該化合物，第一步在室溫下攪拌5小時；第二步16小時。處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 1:2)，得到黃色黏性液體產物(100.0mg，30%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.20–7.15 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.83 (t, 1H), 6.60 (br s, 1H), 5.81 (br s, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.12 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 335.8. [M + H]⁺.

【0161】 實施例97

3-(5-氟-2-甲基-苯基)-2-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-噻唑烷-4-酮

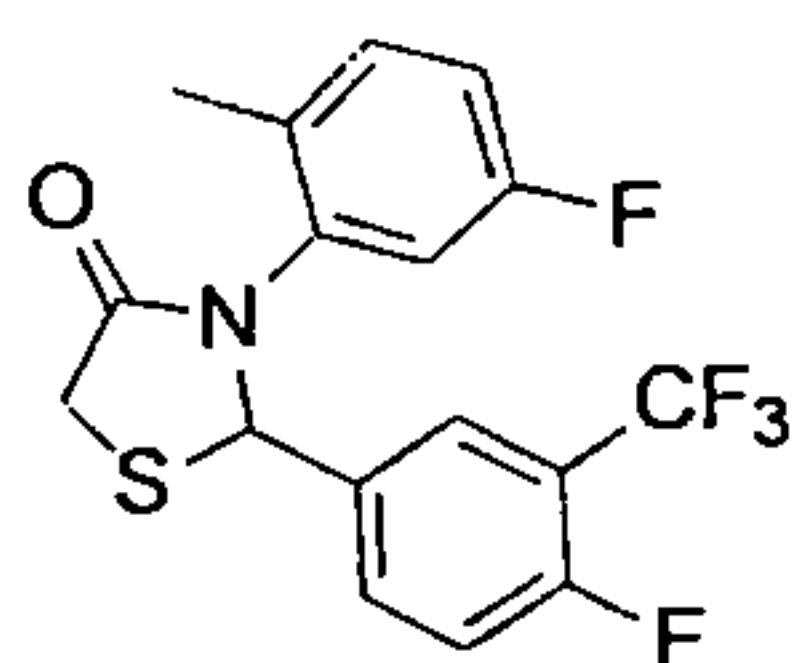


化合物127

依照標準方法A，以5-氟-2-甲基苯胺(125.0mg，1.00mmol)、3-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛(288mg，1.50mmol)、2-巰乙酸(0.128mL，165mg，1.80mmol)製備該化合物，第一步在室溫下攪拌5小時；第二步16小時。處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 1:3)，得到黃色黏性液體產物(216.0mg，70%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.56 (t, 1H), 7.26–7.17 (m, 3H), 6.93 (t, 1H), 6.62 (br s, 1H), 5.88 (br s, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.14 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 373.7 [M + H]⁺.

【0162】 實施例98

3-(5-氟-2-甲基-苯基)-2-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-噻唑烷-4-酮



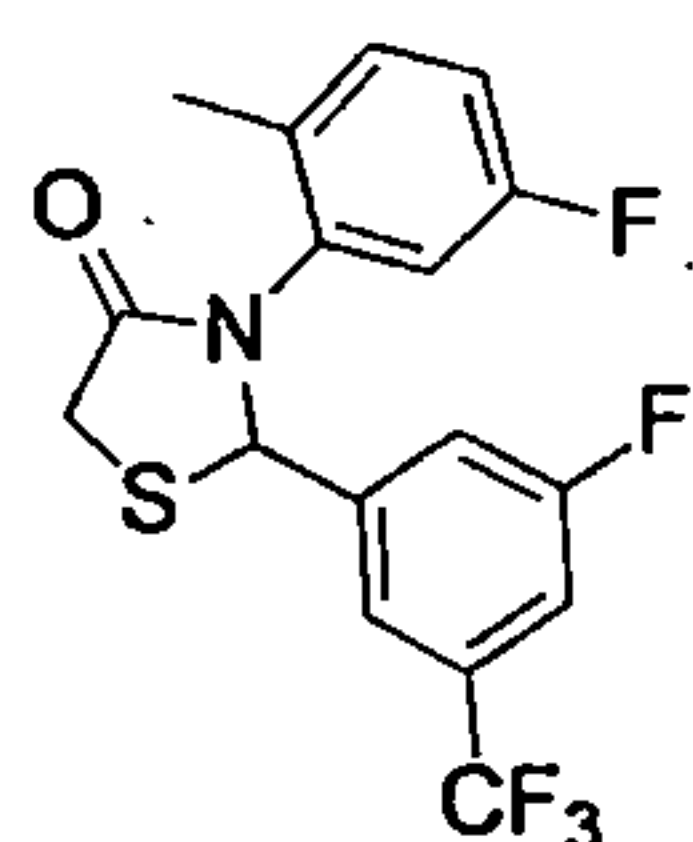
化合物128

依照標準方法A，以5-氟-2-甲基苯胺(63.0mg，0.500mmol)、4-氟-3-(三氟甲基)苯甲醛(144mg，0.750mmol)、2-巰乙酸(0.064mL，83.0mg，0.900mmol)製備該化合物，第一步在室溫下攪拌5小時；第二步16小時。處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 1:3)，得到黃色黏性液體產物(130.0mg，70%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.59 (br s, 1H), 7.55–7.51 (m, 1H), 7.20–7.10 (m, 2H), 6.91 (t, 1H), 6.60 (br s, 1H), 5.92 (br s, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 2.11 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 374.7 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0163】 實施例99

3-(5-氟-2-甲基-苯基)-2-(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-噻唑烷-4-酮



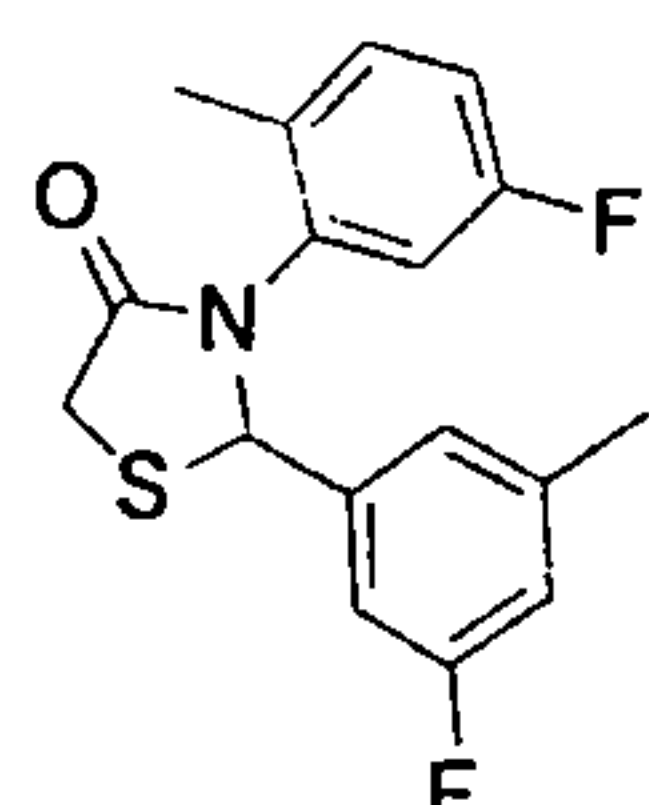
化合物129

依照標準方法A，以3-氟-5-(三氟甲基)苯甲醛(144mg，0.750mmol)、5-氟-2-甲基苯胺(63.0mg，0.500mmol)、2-巰乙酸(0.063mL，83.0mg，0.900mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 3:11)，得到黃色黏性液體產物(110mg，59%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.37 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.18 (br s, 1H), 6.92 (td, 1H),

6.60 (br s, 1H), 5.89 (br s, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.13 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 373.7 $[M + H]^+$.

【0164】 實施例100

3-(5-氟-2-甲基-苯基)-2-(3-氟-5-甲基-苯基)-噻唑烷-4-酮

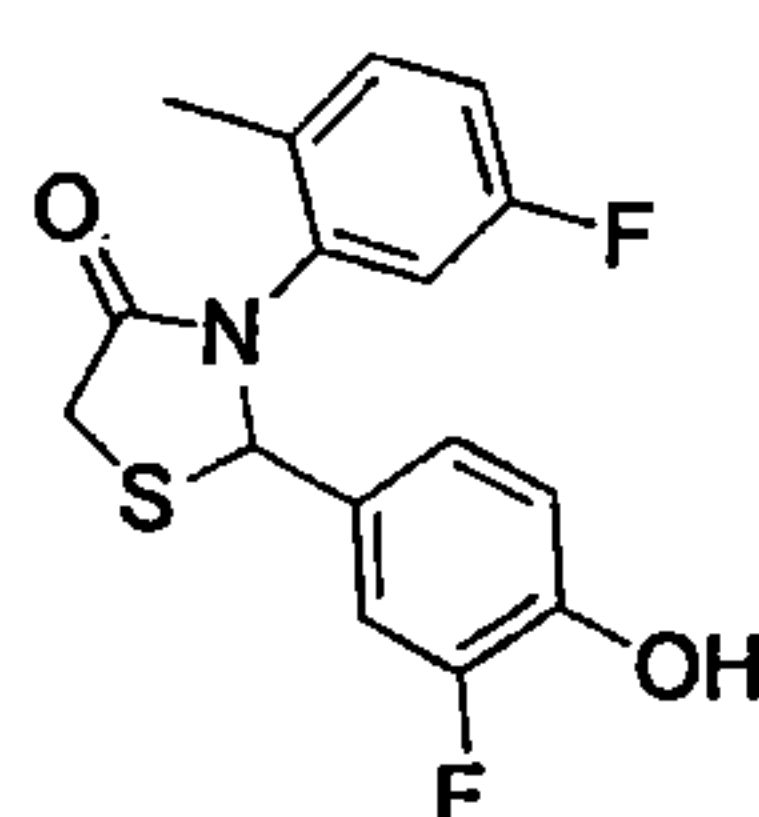


化合物130

依照標準方法A，以3-氟-5-甲基苯甲醛(103mg，0.750mmol)、5-氟-2-甲基苯胺(63.0mg，0.500mmol)、2-巰乙酸(0.100mL，129mg，1.40mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 1:3)，得到黃色黏性液體產物(73.0mg，46%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.16 (br t, 1H), 6.93–6.79 (m, 4H), 6.57 (br s, 1H), 5.77 (br s, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.14 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 320.9 $[M + H]^+$.

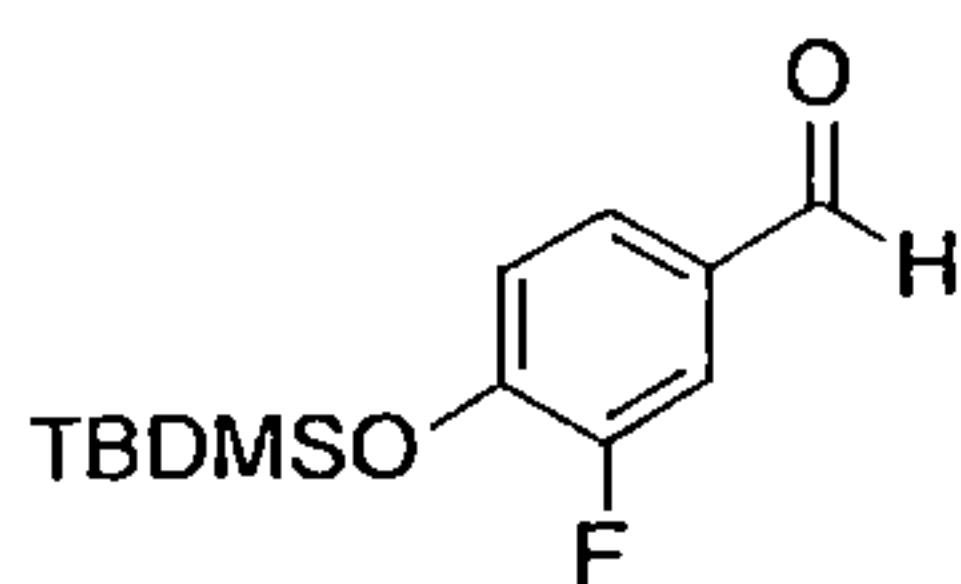
【0165】 實施例101

2-(3-氟-4-羥基-苯基)-3-(5-氟-2-甲基-苯基)-噻唑烷-4-酮



化合物131

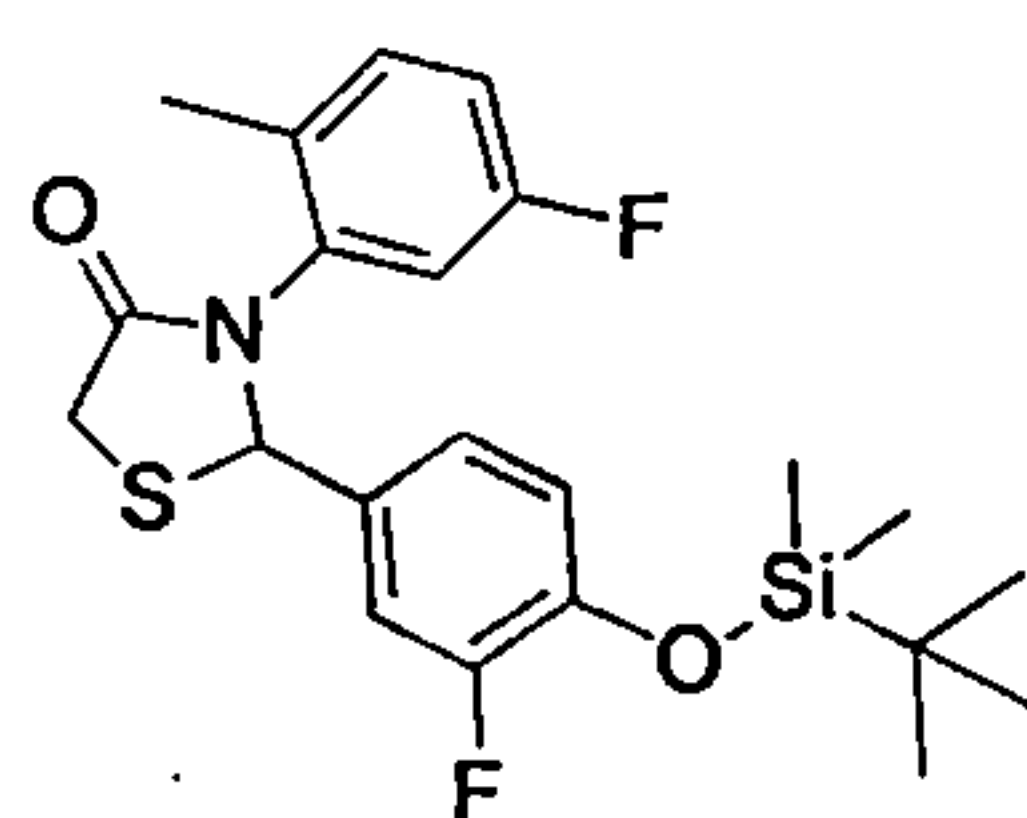
步驟1.4-(叔丁基-二甲基-矽氧基)-3-氟-苯甲醛之合成



化合物132

在0°C下，於3-氟-4-羥基苯甲醛(560mg，4.00mmol)和叔丁基二甲基氯矽烷(TBDMSCl，900mg，6.00mmol)溶於二氯甲烷(10mL)的溶液中，一次性加入咪唑(544mg，8.00mmol)，將反應混合物在室溫下攪拌4.5小時，接著以二氯甲烷(50mL)和水(20mL)分層，有機層以MgSO₄乾燥而後濃縮得到粗產物，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 1:8)，得到無色黏性液體產物(750mg，75%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.85 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.03 (t, 1H), 1.01 (s, 9H), 0.23 (s, 6H).

步驟2.2-[4-(叔丁基-二甲基-矽氧基)-3-氟-苯基]-3-(5-氟-2-甲基-苯基)-噻唑烷-4-酮之合成



化合物133

依照標準方法A，以5-氟-2-甲基苯胺(125mg，1.00mmol)、4-(叔丁基-二甲基-矽氧基)-3-氟-苯甲醛(305mg，1.20mmol)、2-巰乙酸(0.130mL，165mg，1.80mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 1:4)，得到黃色黏性液體產物(93.0mg，21%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.18–7.06 (m, 2H), 6.95–6.85 (m, 2H),

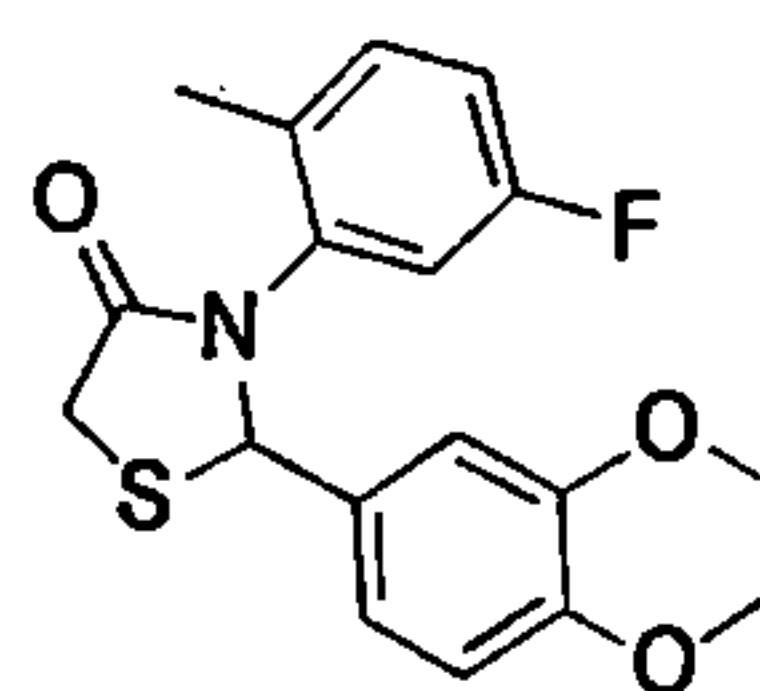
6.79 (br t, 1H), 5.78 (br s, 1H), 3.98 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 2.09 (br s, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.16 (s, 6H).

步驟3.2-(3-氟-4-羥基-苯基)-3-(5-氟-2-甲基-苯基)-噻唑烷-4-酮之合成

在2-[4-(叔丁基-二甲基-矽氧基)-3-氟-苯基]-3-(5-氟-2-甲基-苯基)-噻唑烷-4-酮(93.0mg, 0.210mmol)於THF(2mL)的溶液中，一次性加入75%TBAF_(aq)(0.150mL, 0.420mmol)，並在室溫下攪拌1.5小時，將反應混合物直接濃縮得到粗產物，粗產物以乙酸乙酯(30mL)和水(10mL)分層，有機層以食鹽水(10mL)洗並以MgSO₄乾燥，濃縮後得到粗產物，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 2:3)，得到黃色黏性液體產物(68.0mg, 100%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.13 (d, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.89 (t, 2H), 6.54 (br s, 1H), 5.79 (br s, 1H), 5.26 (s, 1H), 3.98 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 2.11 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 322.9 [M + H]⁺.

【0166】 實施例102

2-(2,3-二氫-苯並[1,4]二噁英-6-基)-3-(5-氟-2-甲基-苯基)噻唑烷-4-酮



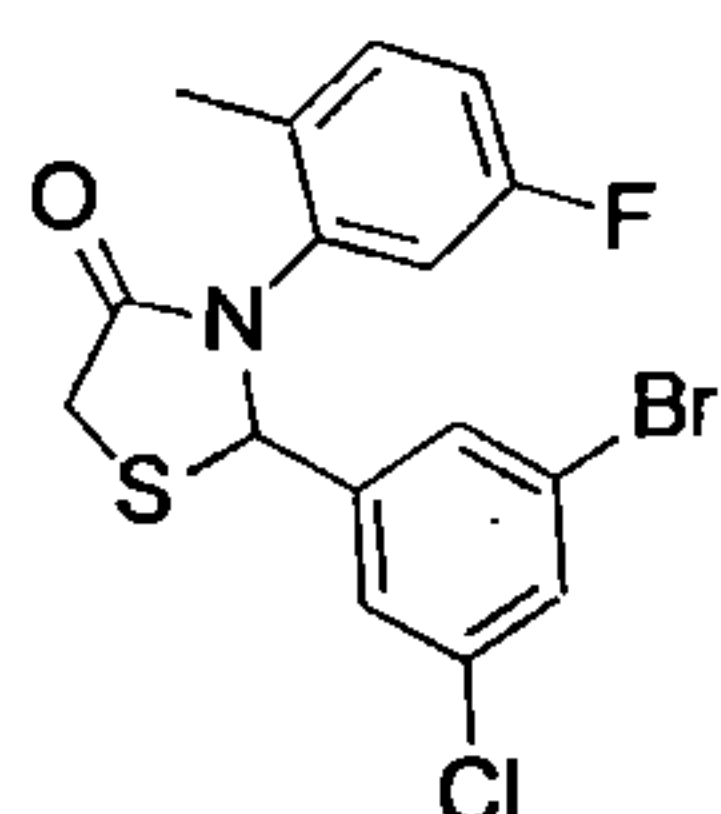
化合物134

依照標準方法A，以1,4-苯並二噁英-6-甲醛(123mg, 0.750mmol)、5-氟-2-甲基苯胺(63.0mg, 0.500mmol)、2-巰乙酸(0.063mL, 83.0mg, 0.900mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 1:2)，得到黃色黏性液體產物(36.0mg, 21%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.15 (br t, 1H), 6.89 (td, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.83–6.77 (m,

2H), 6.59 (br s, 1H), 5.75 (br s, 1H), 4.23 (s, 4H), 3.99 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 2.14 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 346.8 $[M + H]^+$.

【0167】 實施例103

2-(3-溴-5-氯-苯基)-3-(5-氟-2-甲基-苯基)-噻唑烷-4-酮

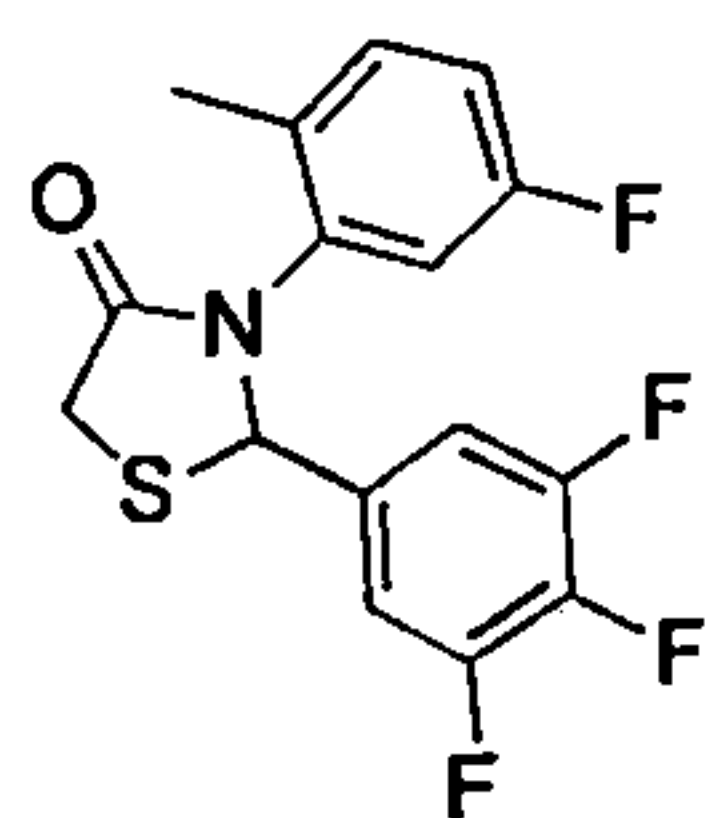


化合物135

依照標準方法A，以3-溴-5-氯苯甲醛(131mg，0.600mmol)、5-氟-2-甲基苯胺(63.0mg，0.500mmol)、2-巰乙酸(0.100mL，129mg，1.40mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 1:4)，得到黃色黏性液體產物(136mg，68%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.45 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.18 (br t, 1H), 6.93 (td, 1H), 6.59 (br s, 1H), 5.74 (br s, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 2.14 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 401.7 $[M + H]^+$.

【0168】 實施例104

3-(5-氟-2-甲基-苯基)-2-(3,4,5-三氟-苯基)-噻唑烷-4-酮



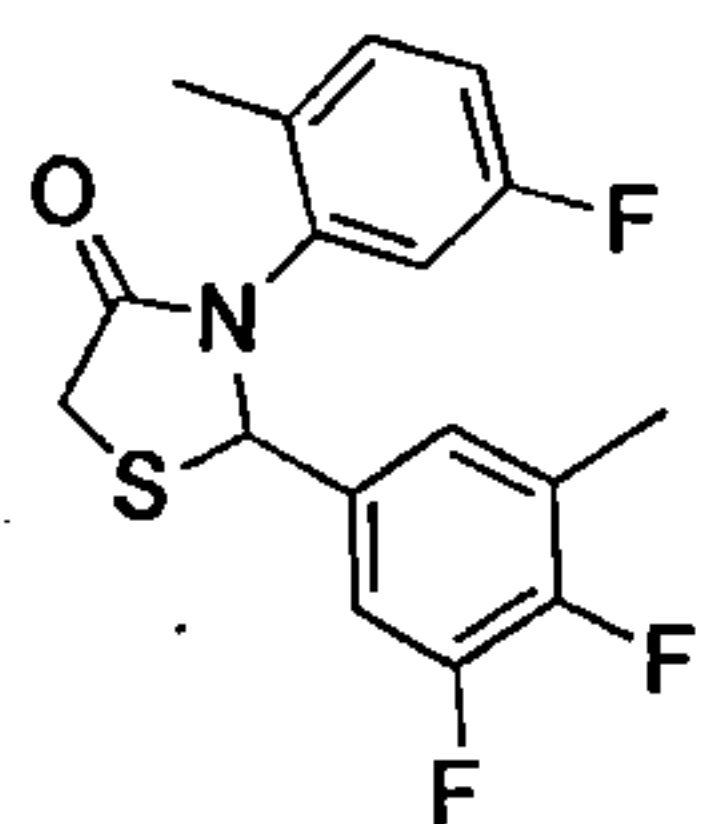
化合物136

依照標準方法A，以3,4,5-三氟苯甲醛(120mg，0.750mmol)、5-氟-2-甲基苯胺(63.0mg，0.500mmol)、2-巰乙酸(0.100mL，129mg，1.40mmol)製備該化合物，

第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 1:4)，得到黃色黏性液體產物(120mg，71%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.19 (br t, 1H), 6.99 (t, 2H), 6.93 (td, 1H), 6.60 (br s, 1H), 5.78 (br s, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 2.12 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 341.8 [M + H]⁺.

【0169】 實施例105

2-(3,4-二氟-5-甲基-苯基)-3-(5-氟-2-甲基-苯基)-噻唑烷-4-酮

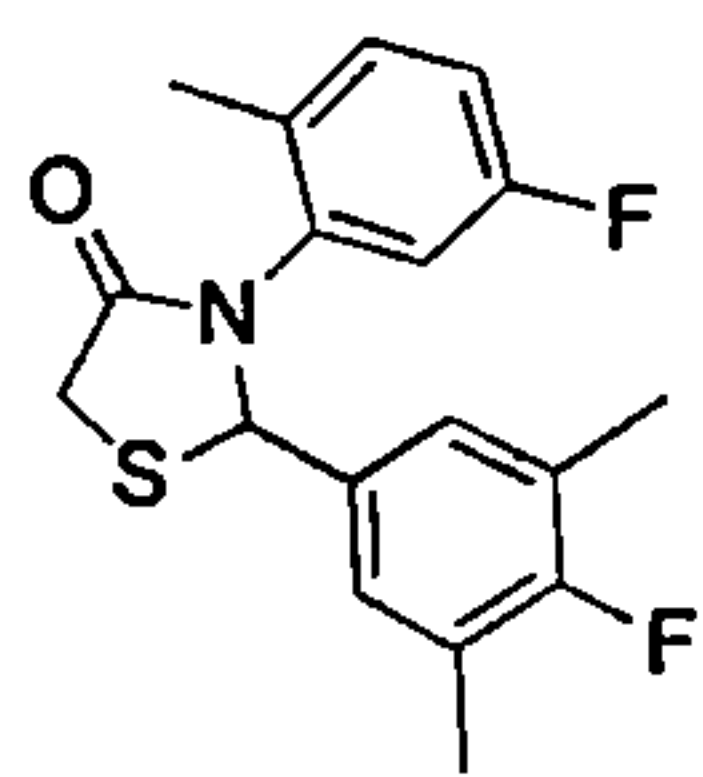


化合物137

依照標準方法A，以3,4-二氟-5-甲基苯甲醛(117mg，0.750mmol)、5-氟-2-甲基苯胺(63.0mg，0.500mmol)、2-巰乙酸(0.100mL，129mg，1.40mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 1:3)，得到黃色黏性液體產物(71mg，42%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.16 (br t, 1H), 7.10–6.98 (m, 1H), 6.95–6.84 (m, 2H), 6.58 (br s, 1H), 5.77 (br s, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.13 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 338.9 [M + H]⁺.

【0170】 實施例106

2-(4-氟-3,5-二甲基-苯基)-3-(5-氟-2-甲基-苯基)-噻唑烷-4-酮

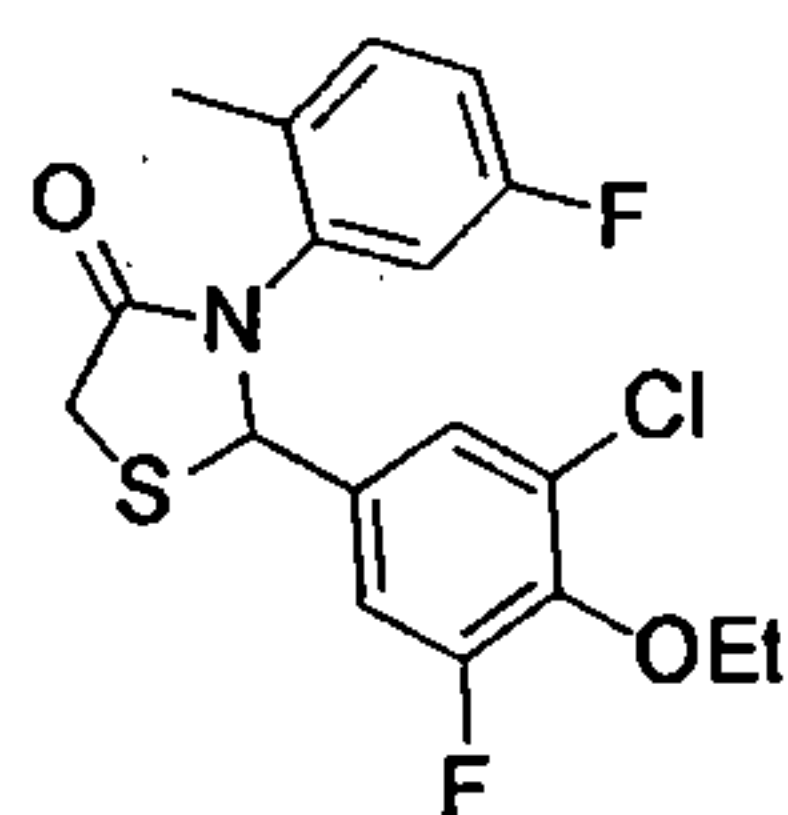


化合物138

依照標準方法A，以4-氟-3,5-二甲基苯甲醛(114mg，0.750mmol)、5-氟-2-甲基苯胺(63.0mg，0.500mmol)、2-巰乙酸(0.100mL，129mg，1.40mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷=1:3)，得到黃色黏性液體產物(40.0mg，24%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.15 (br t, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.87 (td, 1H), 6.55 (br s, 1H), 5.75 (br s, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 2.20 (s, 6H), 2.14 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 334.9 [M + H]⁺.

【0171】 實施例107

2-(3-氯-4-乙氧基-5-氟-苯基)-3-(5-氟-2-甲基-苯基)-噻唑烷-4-酮

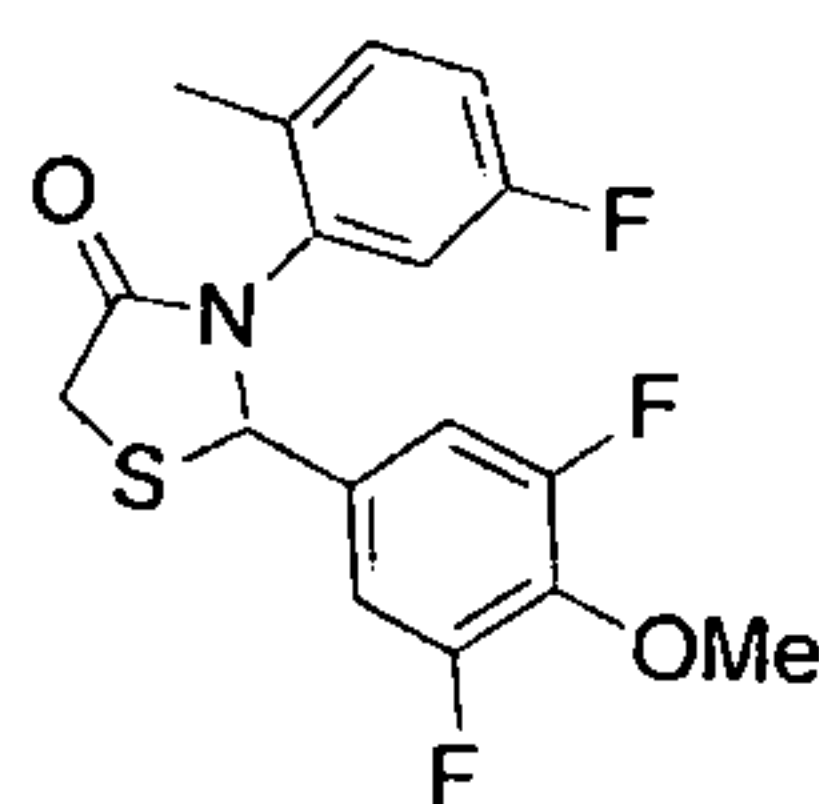


化合物139

依照標準方法A，以3-氯-4-乙氧基-5-氟苯甲醛(303mg，1.50mmol)、5-氟-2-甲基苯胺(125mg，1.00mmol)、2-巰乙酸(0.128mL，166mg，1.80mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷=1:3)，得到黃色黏性液體產物(140.0mg，37%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.17 (br t, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.93 (br t, 1H), 6.59 (br s, 1H), 5.74 (br s, 1H), 4.17 (q, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 2.12 (br s, 3H), 1.39 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 384.9 [M + H]⁺.

【0172】 實施例108

2-(3,5-二氟-4-甲氧基-苯基)-3-(5-氟-2-甲基-苯基)-噻唑烷-4-酮

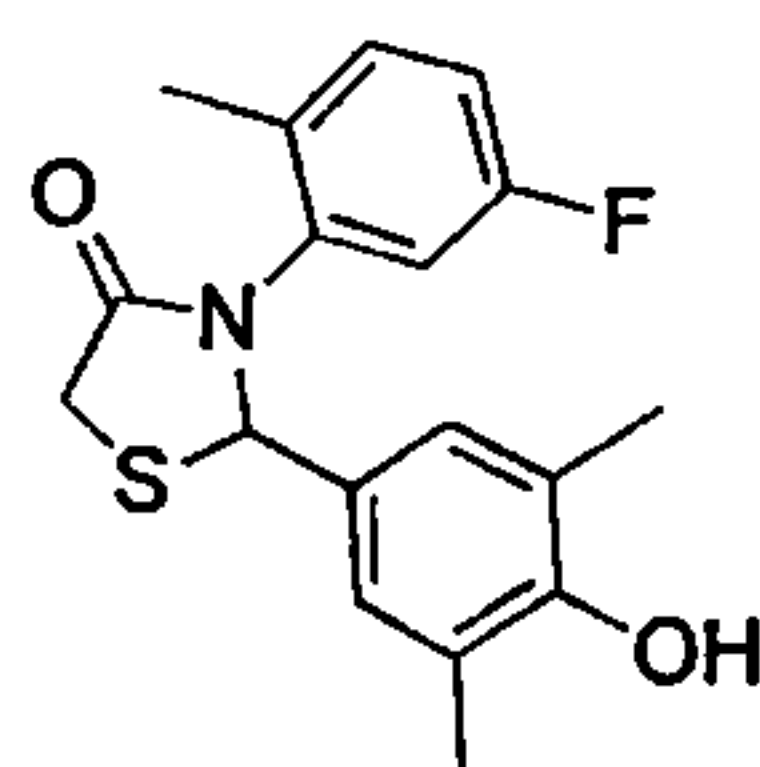


化合物140

依照標準方法A，以3,5-二氟-4-甲氧基苯甲醛(206mg，1.20mmol)、5-氟-2-甲基苯胺(125mg，1.00mmol)、2-巰乙酸(0.128mL，166mg，1.80mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 1:3)，得到黃色黏性液體產物(123mg，35%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.18 (br t, 1H), 6.95–6.85 (m, 3H), 6.60 (br s, 1H), 5.75 (br s, 1H), 4.02–3.95 (m, 4H), 3.87 (d, 1H), 2.13 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 354.9 [M + H]⁺.

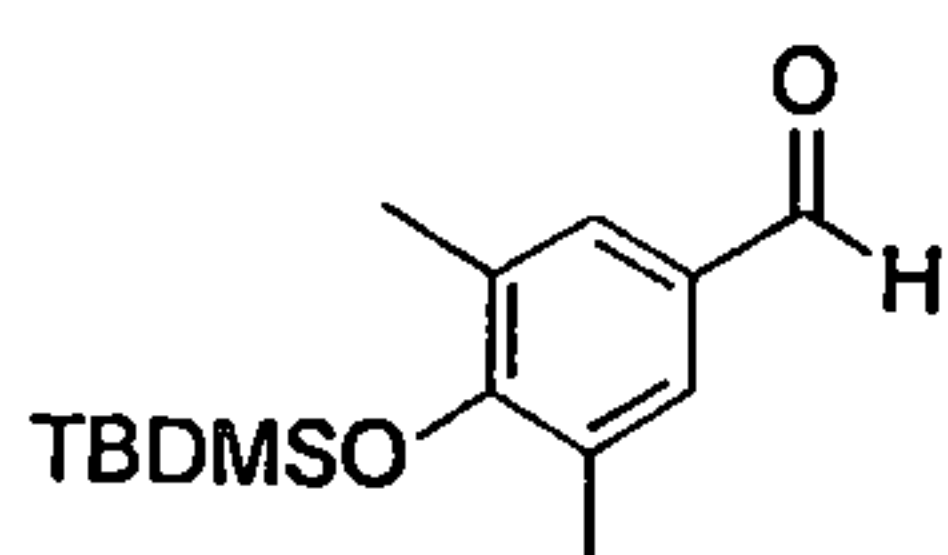
【0173】 實施例109

3-(5-氟-2-甲基-苯基)-2-(4-羥基-3,5-二甲基-苯基)-噻唑烷-4-酮



化合物141

步驟1.4-(叔丁基-二甲基-矽氧基)-3,5-二甲基-苯甲醛之合成

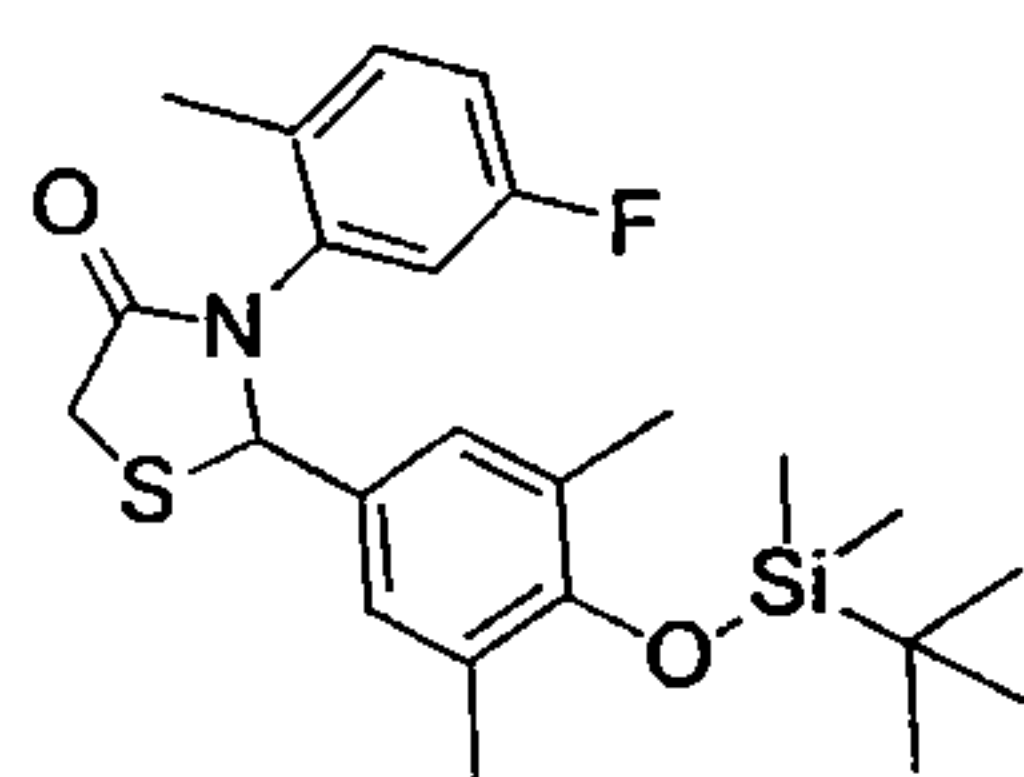


化合物142

在0°C下，在3,5-二甲基-4-羥基苯甲醛(600mg，4.00mmol)和TBDMSCl(900mg，6.00mmol)於二氯甲烷(10mL)的溶液中，一次性加入咪唑

(544mg, 8.00mmol), 將反應混合物於室溫下攪拌4.5小時, 接著以二氯甲烷(50mL)和水(20mL)分層, 有機層以MgSO₄乾燥並濃縮得到粗產物, 粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 1:8), 得到無色黏性液體產物(600mg, 60%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.83 (s, 1H), 7.53 (s, 2H), 2.27 (s, 6H), 1.03 (s, 9H), 0.23 (s, 6H).

步驟2.2-[4-(叔丁基-二甲基-矽氧基)-3,5-二甲基-苯基]-3-(5-氟-2-甲基-苯基)-噻唑烷-4-酮之合成



化合物143

依照標準方法A, 以5-氟-2-甲基苯胺(125mg, 1.00mmol)、4-(叔丁基-二甲基-矽氧基)-3,5-二甲基-苯甲醛(317mg, 1.20mmol)、2-巰乙酸(0.128mL, 165mg, 1.80mmol)製備該化合物, 第一步迴流加熱6小時; 第二步18小時。處理完後, 粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 1:5), 得到黃色黏性液體產物(36.0mg, 8%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.12 (br t, 1H), 6.95–6.80 (m, 3H), 6.50 (br s, 1H), 5.71 (br s, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 2.14 (br s, 9H), 0.98 (s, 9H), 0.16 (s, 6H).

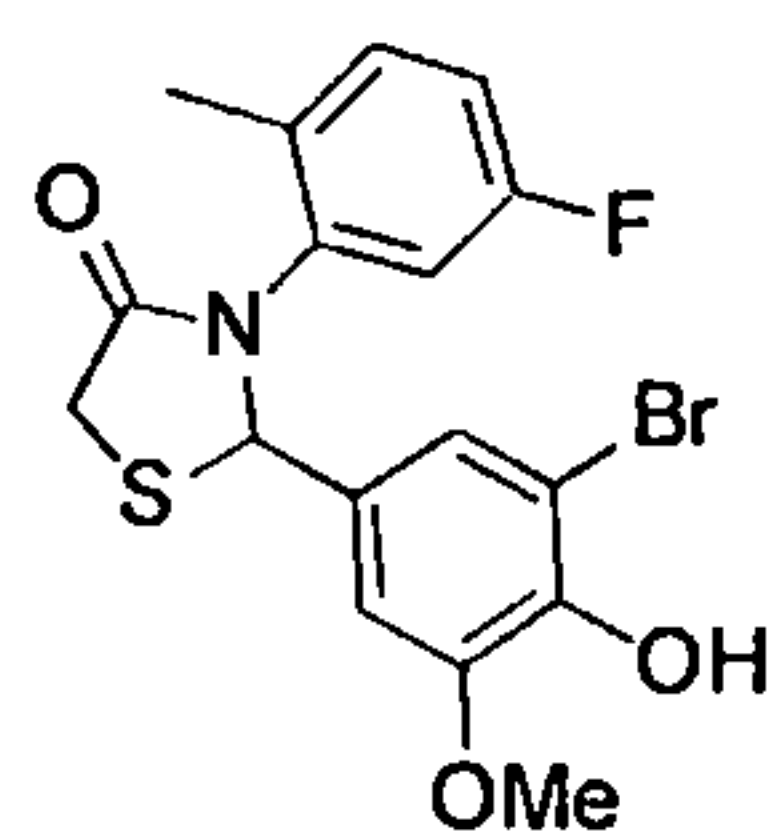
步驟3.3-(5-氟-2-甲基-苯基)-2-(4-羥基-3,5-二甲基-苯基)-噻唑烷-4-酮之合成

於2-[4-(叔丁基-二甲基-矽氧基)-3,5-二甲基-苯基]-3-(5-氟-2-甲基-苯基)-噻唑烷-4-酮(36.0mg, 0.08mmol)溶於THF(1mL)的溶液中, 一次性加入75%TBAF_(aq)(0.06mL, 0.160mmol), 並於室溫下攪拌4小時, 將反應混合物直接濃縮得到粗產物, 粗產物以乙酸乙酯(20mL)和水(10mL)分層, 有機層以食鹽水

(10 mL)洗並以MgSO₄乾燥，濃縮後得到粗產物，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 2:3)，得到黃色黏性液體產物(10.0mg，38%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.16 (br t, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.88 (br t, 1H), 6.55 (br s, 1H), 5.75 (br s, 1H), 5.14 (br s, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 2.20–2.00 (m, 9H); LC-MS (ESI) m/z 332.7 [M + H]⁺.

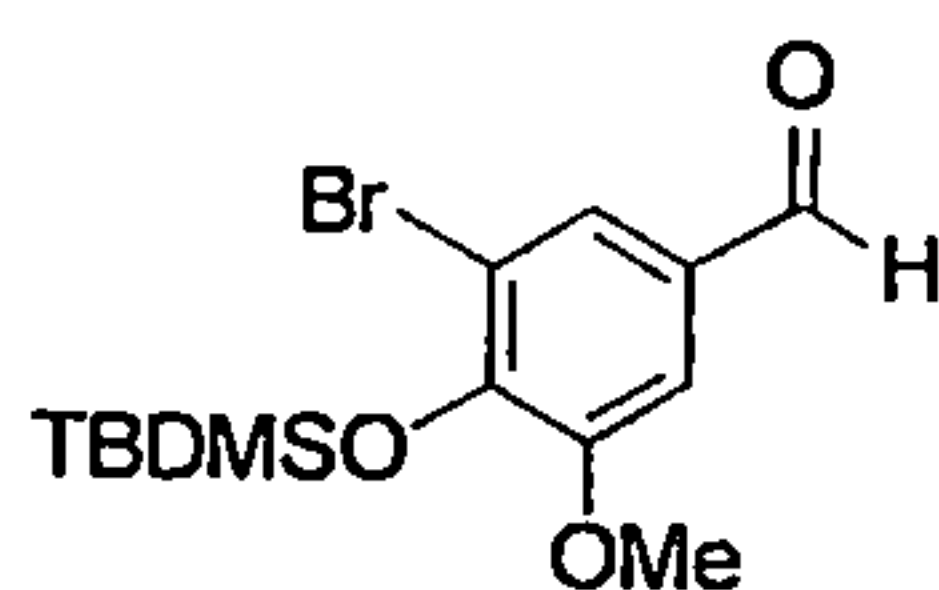
【0174】 實施例110

2-(3-溴-4-羥基-5-甲氧基-苯基)-3-(5-氟-2-甲基-苯基)-噻唑烷-4-酮



化合物144

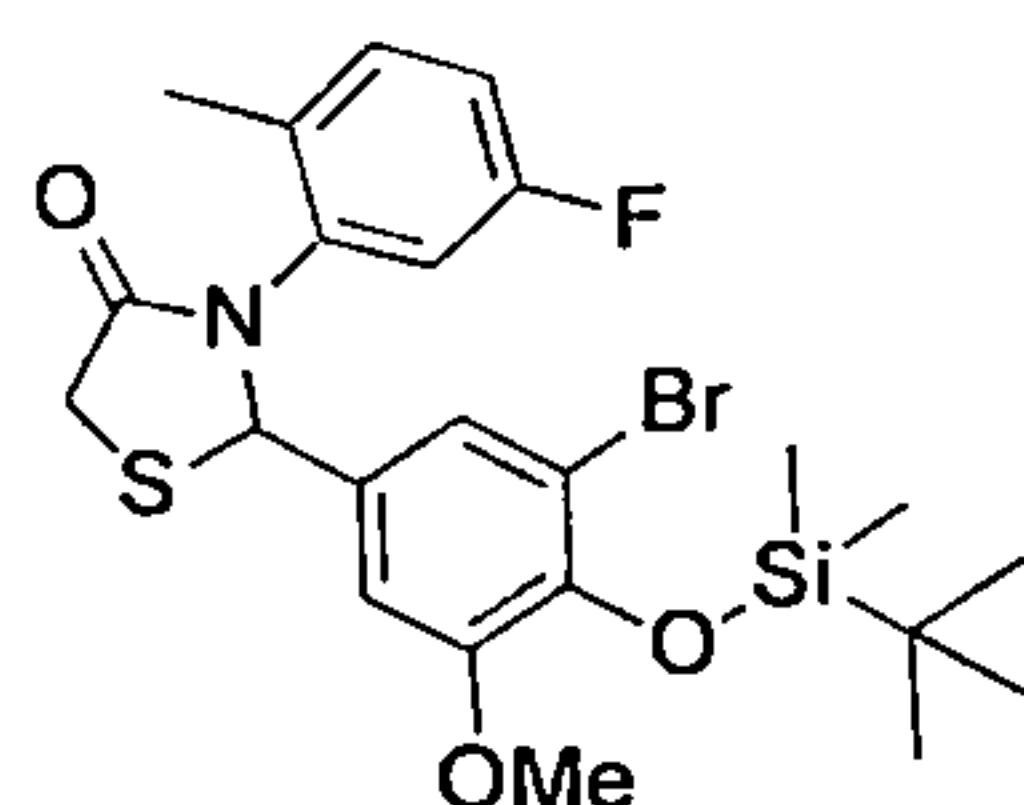
步驟1.3-溴-4-(叔丁基-二甲基-矽氧基)-5-甲氧基-苯甲醛之合成



化合物145

於5-溴香草醛(5-bromovanillin，924mg，4.00mmol)和TBDMSCl(900mg，6.00mmol)溶於二氯甲烷(10mL)的溶液中，在0℃下一性加入咪唑(817mg，12.0mmol)，將反應混合物於室溫下攪拌5.5小時，接著以二氯甲烷(60mL)和水(30mL)分層，有機層以MgSO₄乾燥並濃縮得到粗產物，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 1:4)，得到無色黏性液體產物(760.0mg，55%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.79 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.25 (s, 6H).

步驟2.2-[3-溴-4-(叔丁基-二甲基-矽氧基)-5-甲氧基-苯基]-3-(5-氟-2-甲基-苯基)-噻唑烷-4-酮之合成



化合物146

依照標準方法A，以5-氟-2-甲基苯胺(125mg，1.00mmol)、3-溴-4-(叔丁基-二甲基-矽氧基)-5-甲氧基-苯甲醛(518mg，1.50mmol)、2-巰乙酸(0.130mL，165mg，1.80mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 1:3)，得到黃色黏性液體產物(110.0mg，21%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.14 (br d, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.77 (br s, 1H), 3.98 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.11 (br s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.18 (s, 6H).

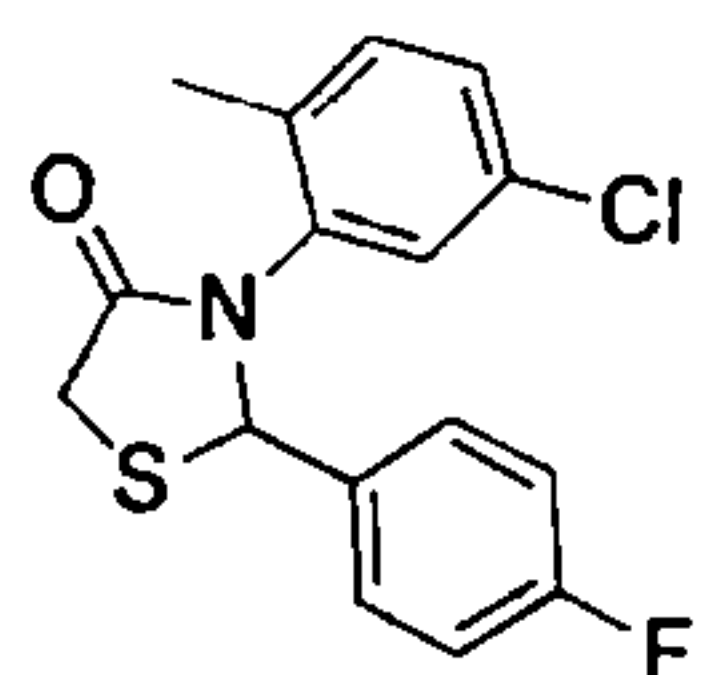
步驟3.2-(3-溴-4-羥基-5-甲氧基-苯基)-3-(5-氟-2-甲基-苯基)-噻唑烷-4-酮之合成

於2-[3-溴-4-(叔丁基-二甲基-矽氧基)-5-甲氧基-苯基]-3-(5-氟-2-甲基-苯基)-噻唑烷-4-酮(110mg，0.210mmol)溶於THF(2mL)的溶液中，一次性加入75%TBAF_(aq)(0.150mL，0.420mmol)，並於室溫下攪拌2.5小時，將反應混合物直接濃縮得到粗產物，粗產物以乙酸乙酯(30mL)和水(10mL)分層，有機層以食鹽水洗(10 mL)並以MgSO₄乾燥，濃縮後得到粗產物，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 3:4)，得到黃色黏性液體產物(69.0mg，80%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.16 (br s, 1H), 7.06 (br s, 1H), 6.90 (td, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.60 (br s,

1H), 5.97 (br s, 1H), 5.78 (br s, 1H), 4.00–3.80 (m, 5H), 2.13 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 411.6 [M + H]⁺.

【0175】 實施例111

3-(5-氯-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮

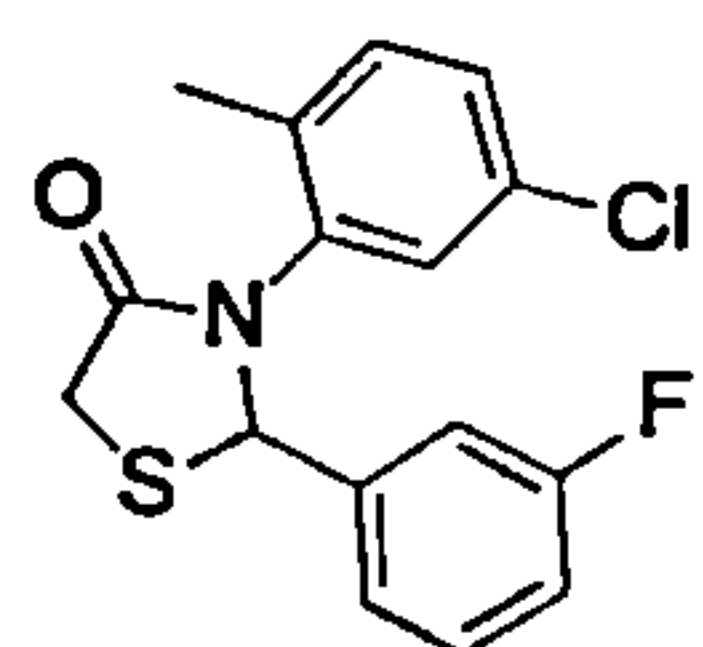


化合物147

依照標準方法A，以5-氯-2-甲基苯胺(56.4mg，0.400mmol)、4-氟苯甲醛(49.6mg，0.400mmol)、2-巰乙酸(0.670mL，86.5mg，0.940mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 1:3)，得到黃色黏性液體產物(48.0mg，37%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.32 (dd, 2H), 7.14 – 7.05 (m, 2H), 6.99 (br t, 2H), 5.89 (br s, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 2.08 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 322.7 [M + H]⁺.

【0176】 實施例112

3-(5-氯-2-甲基苯基)-2-(3-氟苯基)噻唑烷-4-酮



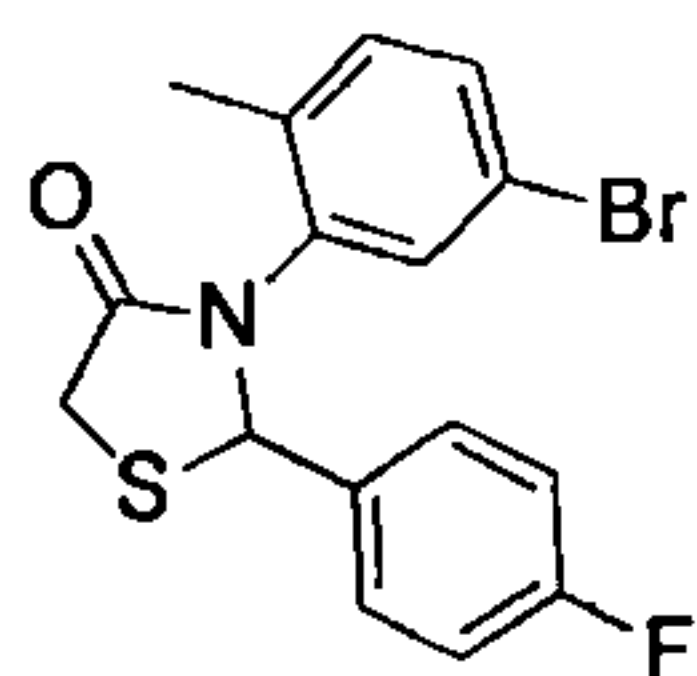
化合物148

依照標準方法A，以5-氯-2-甲基苯胺(56.4mg，0.400mmol)、3-氟苯甲醛(49.6mg，0.400mmol)、巰乙酸(0.670mL，86.5mg，0.940mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 1:3)，得到黃色黏性液體產物(77.0mg，60%)。¹H NMR (CD₃OD,

400 MHz) δ 7.38 – 7.25 (br, 1H), 7.24 – 7.21 (m, 2H), 7.17 (br s, 2H), 7.03 (br t, 1H), 6.21 (br s, 1H), 4.07 (br d, 1H), 3.93 (d, 1H), 2.10 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 322.9 $[M + H]^+$.

【0177】 實施例113

3-(5-溴-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮

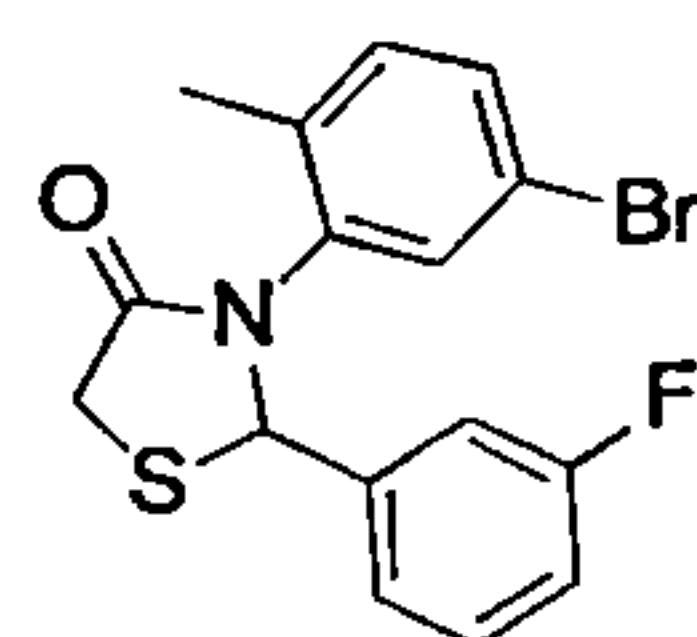


化合物149

依照標準方法A，以5-溴-2-甲基苯胺(74.4mg，0.400mmol)、4-氟苯甲醛(49.6mg，0.400mmol)、2-巰乙酸(0.670mL，86.5mg，0.940mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(二氯甲烷:乙酸乙酯:己烷 = 3:1:5)，得到黃色黏性液體產物(47.0mg，32%)。 ^1H NMR (CD_3CN , 300 MHz) δ 7.49 (dd, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.14 (br s, 1H), 7.06 (t, 2H), 6.12 (br s, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 2.10 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 365.7 $[M + H]^+$.

【0178】 實施例114

3-(5-溴-2-甲基苯基)-2-(3-氟苯基)噻唑烷-4-酮



化合物150

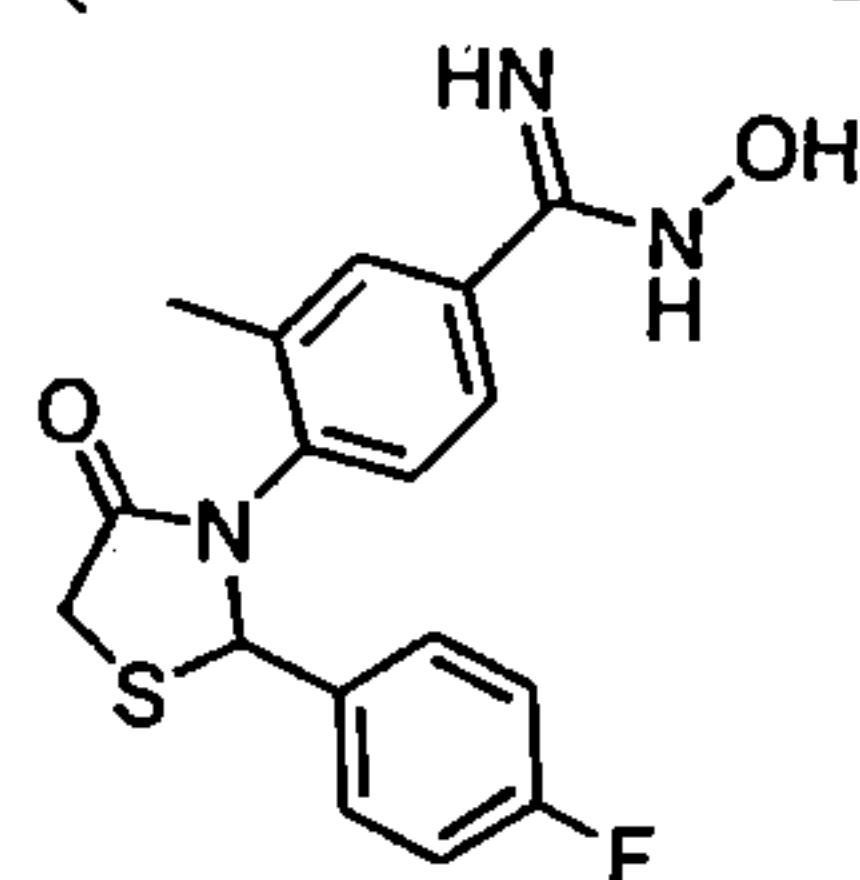
依照標準方法A，以5-溴-2-甲基苯胺(74.4mg，0.400mmol)、3-氟苯甲醛(49.6mg，0.4mmol)、2-巰乙酸(0.670mL，86.5mg，0.940mmol)製備該化合物，

第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 1:3)，得到黃色黏性液體產物(72.0mg, 49%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.35 – 7.20 (m, 2H), 7.15 – 6.80 (m, 5H), 5.83 (br s, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 2.09 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 365.7 [M + H]⁺.

【0179】 實施例115

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-N-羥基-3-甲苯甲脒

(carboximidamide)

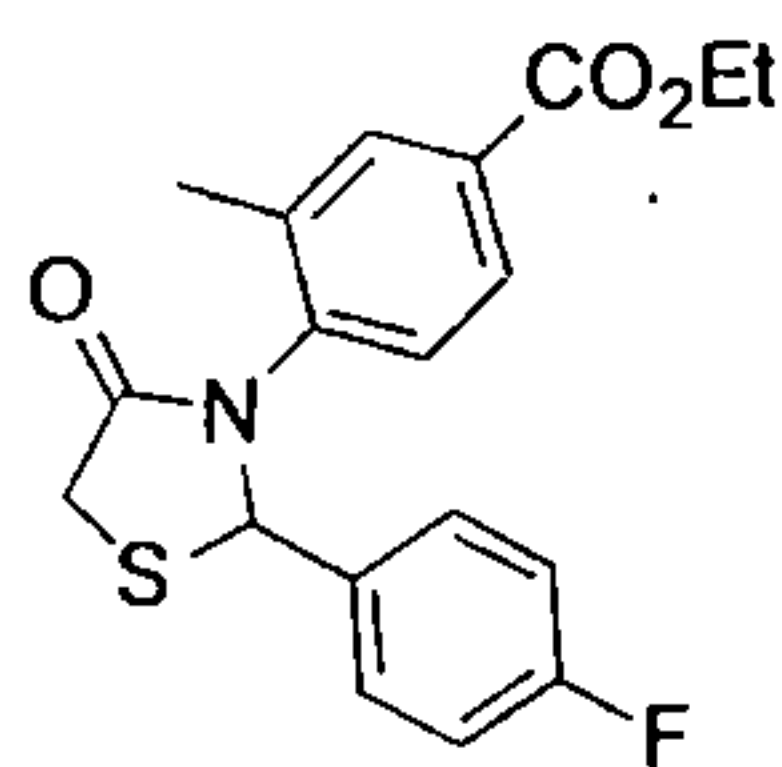


化合物151

在室溫下，於4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苄脒(61.8mg, 0.198mmol)溶於乙醇(2.0mL)和水(0.40mL)的溶液中，加入碳酸鈉(44.1mg, 0.356mmol)和鹽酸羥胺(hydroxylamine hydrochloride, 24.7mg, 0.356mmol)，將反應混合物在70°C下攪拌18小時，待反應冷卻後以水終止反應，溶液以乙酸乙酯萃取，合併有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並在減壓下濃縮得到殘餘物，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-100%)，得到黃色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-N-羥基-3-甲苯甲脒(30.2mg, 44%)。 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.64 (br s, 1H), 7.50–7.25 (m, 4H), 7.10 (br t, 2H), 6.60–6.20 (br, 1H), 5.77 (br s, 1H), 4.08 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 2.09 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 346.2 [M + H]⁺.

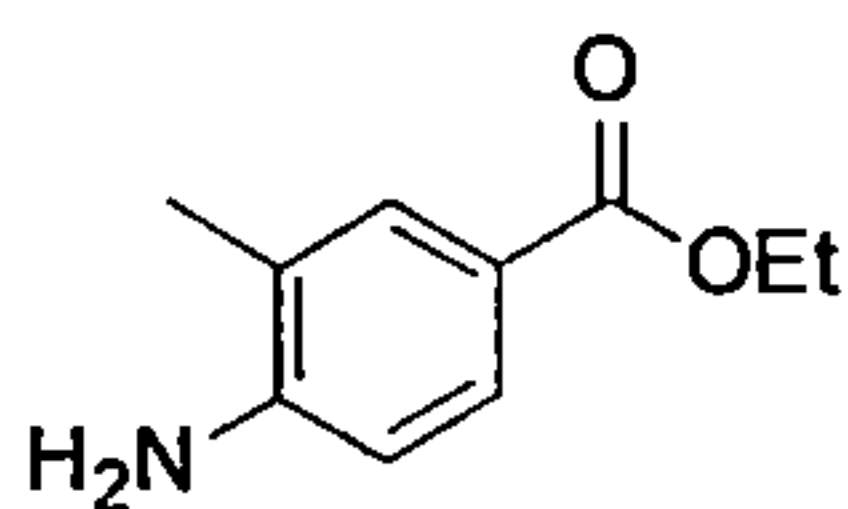
【0180】 實施例116

4-[2-(4-氟-苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲基-苯甲酸乙酯



化合物152

步驟1.4-胺基-3-甲基-苯甲酸乙酯之合成



化合物153

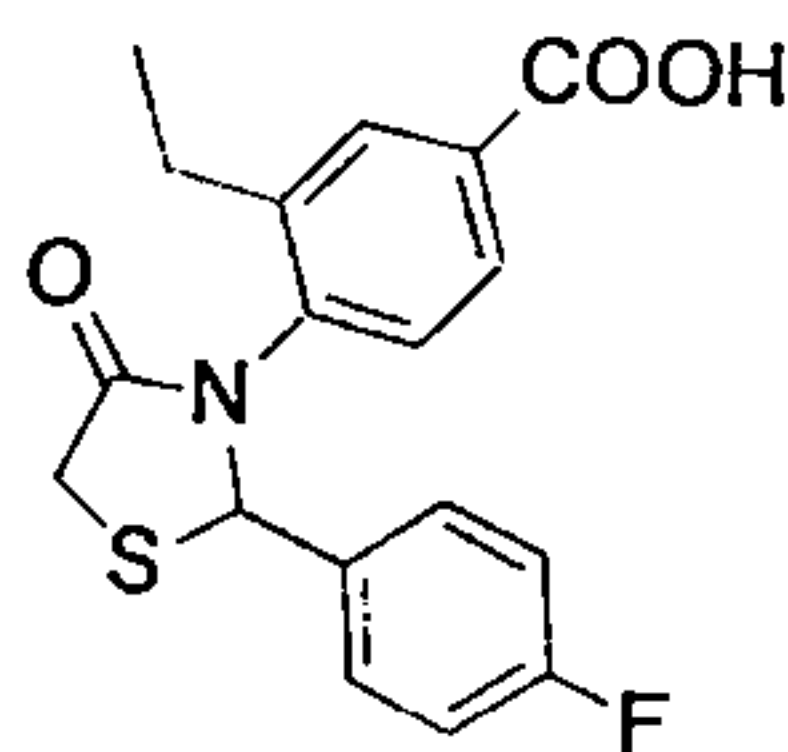
在室溫下，於3-甲基-4-硝基苯甲酸乙酯(1.26g, 6.00mmol)溶於乙酸(12.0mL)的溶液中，一次性加入鋅粉(1.90g, 30.0mmol)，將反應混合物於室溫下攪拌4小時後通過矽藻土墊，濾液以乙酸乙酯(100mL)和飽和NaHCO_{3(aq)}(50mL)分層，有機層以食鹽水洗(20 mL)，以MgSO₄乾燥並濃縮得到粗產物，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 1:3)，得到白色固體產物(540mg, 50%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.77 – 7.74 (m, 2H), 6.69 (d, 1H), 4.49 (br s, 2H), 4.32 (q, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.36 (t, 3H).

步驟2.4-[2-(4-氟-苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲基-苯甲酸乙酯之合成

依照標準方法A，以4-胺基-3-甲基苯甲酸乙酯(358mg, 2.00mmol)、4-氟苯甲醛(273mg, 2.20mmol)、2-巰乙酸(0.260mL, 331mg, 3.60mmol)製備該化合物，第一步在室溫下攪拌5小時；第二步16小時。處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 1:2)，得到黃色黏性液體產物(140mg, 20%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.86 (br s, 1H), 7.74 (br d, 1H), 7.30 (dd, 2H), 6.94 (br t, 2H), 5.94 (br s, 1H), 4.31 (q, 2H), 3.99 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 2.18 (br s, 3H), 1.34 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 360.9 [M + H]⁺.

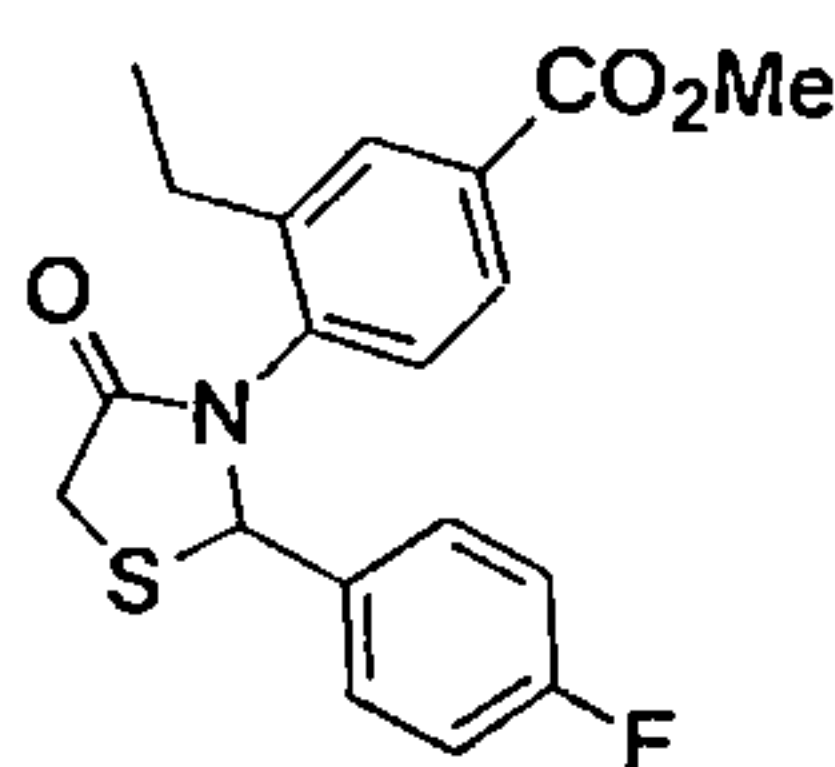
【0181】 實施例117

3-乙基-4-[2-(4-氟-苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-苯甲酸



化合物154

步驟1.3-乙基-4-[2-(4-氟-苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-苯甲酸乙酯之合成



化合物155

依照標準方法A，以3-胺基-4-乙基苯甲酸甲酯(268mg，1.50mmol)、4-氟苯甲醛(242mg，1.95mmol)、2-巰乙酸(0.192mL，248mg，2.70mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷=1:2)，得到黃色黏性液體產物(58.0mg，11%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.00 – 7.60 (m, 2H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 6.95 (br s, 2H), 6.55 (br s, 1H), 6.20–5.60 (m, 1H), 4.02 (br d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.64 (br s, 2H), 1.40–0.85 (m, 3H); LC-MS (ESI) m/z 360.9 [M + H]⁺.

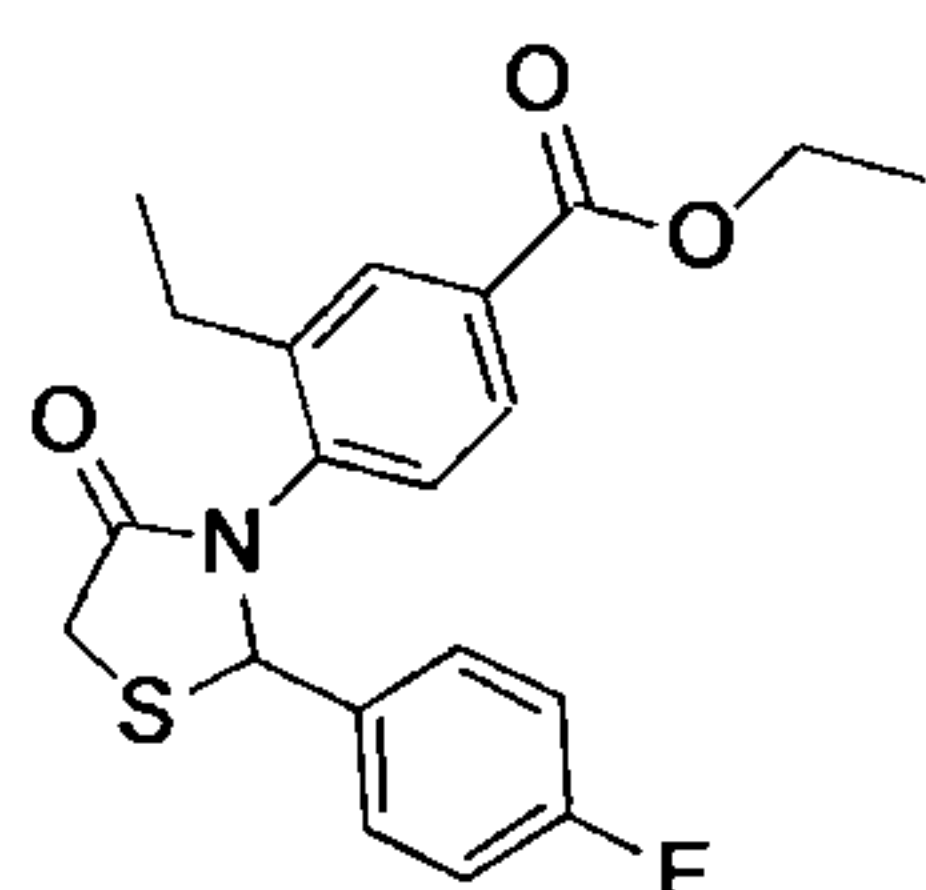
步驟2.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基]-3-乙基苯甲酸之合成

依照標準方法B，以3-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-4-乙基苯甲酸甲酯(58.0mg，0.160mmol)和20%NaOH_(aq)(1.00mL，5.00mmol)製備該化合物，得到黃色固體產物(54.0mg，100%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.98 (br s, 1H), 7.72 (br d, 1H), 7.40–7.26 (m, 2H), 6.97 (br s, 2H), 6.61 (br s, 1H), 6.20–5.60 (m, 1H), 4.03

(br d, 1H), 3.93 (d, 1H), 2.64 (br s, 2H), 1.40–1.00 (m, 3H); LC-MS (ESI) m/z 346.0 $[M + H]^+$.

【0182】 實施例118

3-乙基-4-[2-(4-氟-苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-苯甲酸乙酯



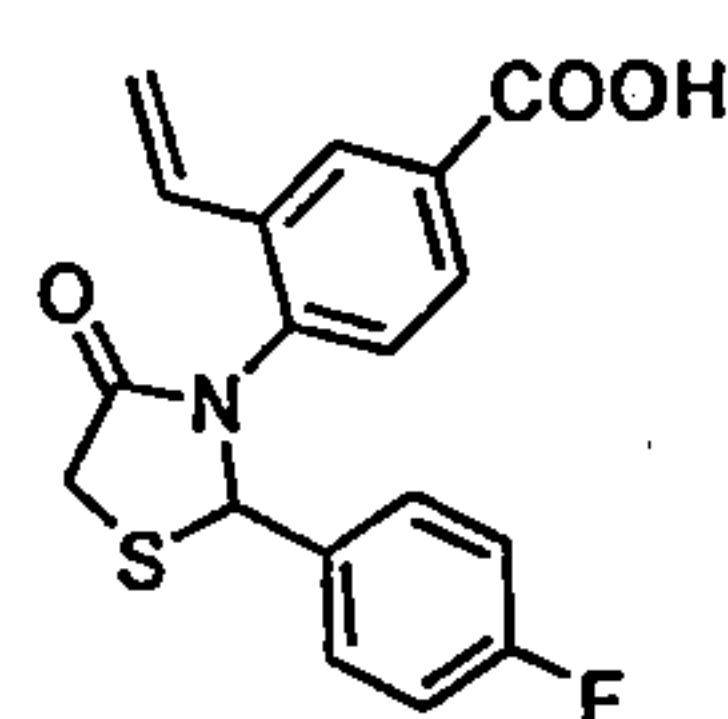
化合物156

依照標準方法C，以4-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-乙基苯甲酸 (50.0mg, 0.145mmol)、EDCI·HCl(40.0mg, 0.210mmol)、乙醇(0.5mL)和 DMAP(25.0mg, 0.210mmol)製備該化合物，產物為橘色黏性液體(24.0mg, 44%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.00–7.85 (m, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.31–7.28 (m, 2H), 6.96 (br s, 2H), 6.56 (br s, 1H), 6.20–5.60 (br, 1H), 4.34 (q, 2H), 4.02 (br d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.63 (br s, 2H), 1.45–1.00 (m, 6H); LC-MS (ESI) m/z 374.8 $[M + H]^+$.

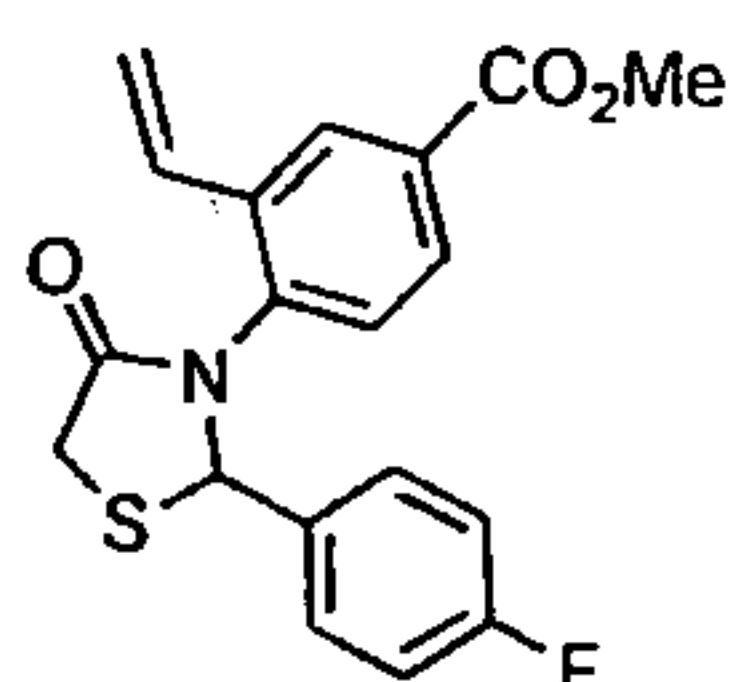
【0183】 實施例119

3-乙烯基-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]苯甲酸



化合物157

步驟1.3-乙烯基-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]苯甲酸甲酯之合成



化合物158

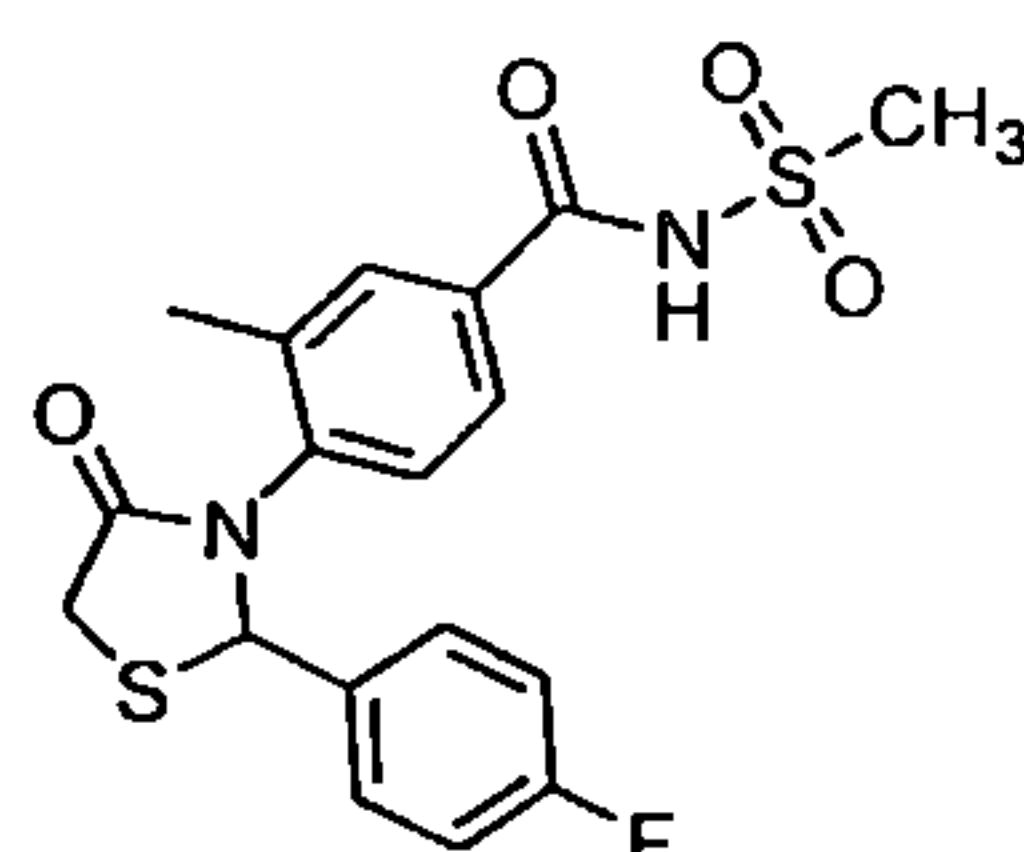
依照標準方法A，使用4-胺基-3-乙炔基苯甲酸甲酯(0.231g，1.30mmol)、4-氟苯甲醛(0.210mL，1.95mmol)、 Na_2SO_4 (0.185g，1.30mmol)、2-巰乙酸(0.160mL，2.29mmol)和甲苯(5.0 mL)進行反應，第一步迴流加熱22小時；第二步8小時。處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-40%)，得到黃色固體的3-乙炔基-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]苯甲酸甲酯(28.9mg，6%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.19 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.28–7.22 (m, 2H), 6.95 (t, 2H), 6.70 (dd, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.83 (d, 1H), 5.48 (d, 1H), 3.99–3.88 (m, 5H).

步驟2.3-乙炔基-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]苯甲酸

依照標準方法B，使用3-乙炔基-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]苯甲酸甲酯(28.7mg， 8.03×10^{-5} mmol)、20% $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ (0.10mL)和甲醇(0.50mL)進行反應，待反應攪拌4小時並處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-10%)，得到棕色膠體的3-乙炔基-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]苯甲酸(15.7mg，57%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.23 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.28–7.22 (m, 2H), 6.96–6.91 (m, 3H), 6.71 (dd, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.84 (d, 1H), 5.50 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.95 (d, 1H); LC-MS (ESI) m/z 344.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0184】 實施例120

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-N-(甲基磺醯基)-苯甲醯胺

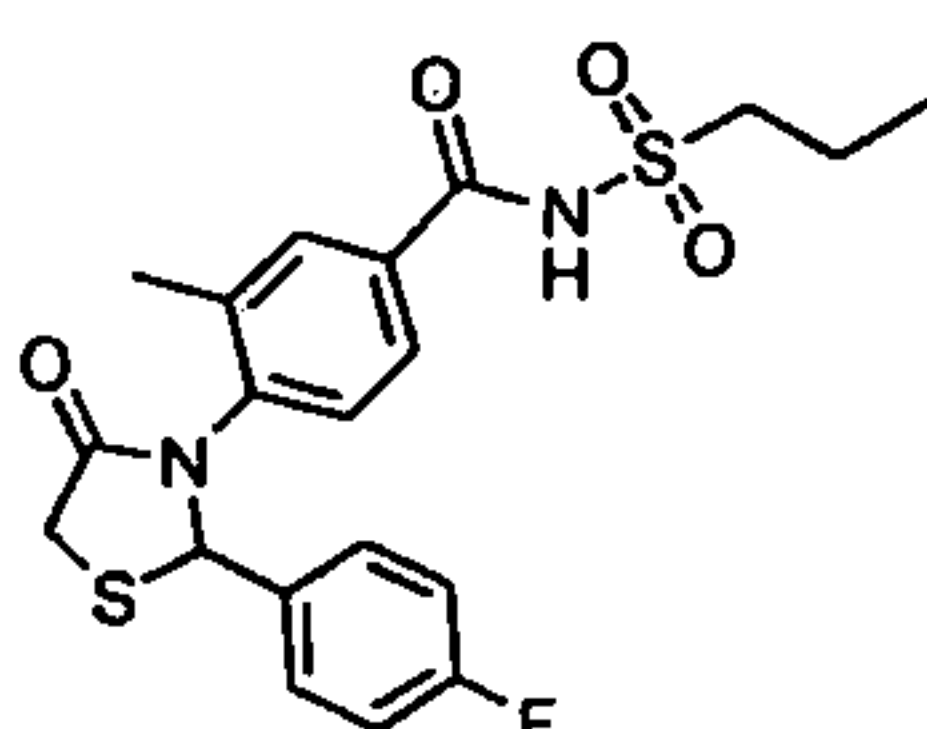


化合物159

依照標準方法C，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(86.9mg，0.262mmol)、DMAP(80.0mg，0.655mmol)、EDCI·HCl(101mg，0.524mmol)、甲磺醯胺(methanesulfonamide，29.9mg，0.314mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應攪拌16小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷=0-10%)，得到米色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-N-(甲基磺醯基)-苯甲醯胺(85.1mg，80%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.06 (br s, 1H), 7.60–7.40 (br, 2H), 7.33–7.26 (m, 2H), 6.95 (t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.10–3.95 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.18 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 409.2 [M + H]⁺.

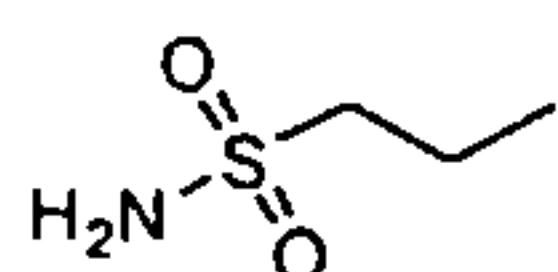
【0185】 實施例121

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-N-(丙基磺醯基)-苯甲醯胺



化合物160

步驟1.1-丙磺醯胺



化合物161

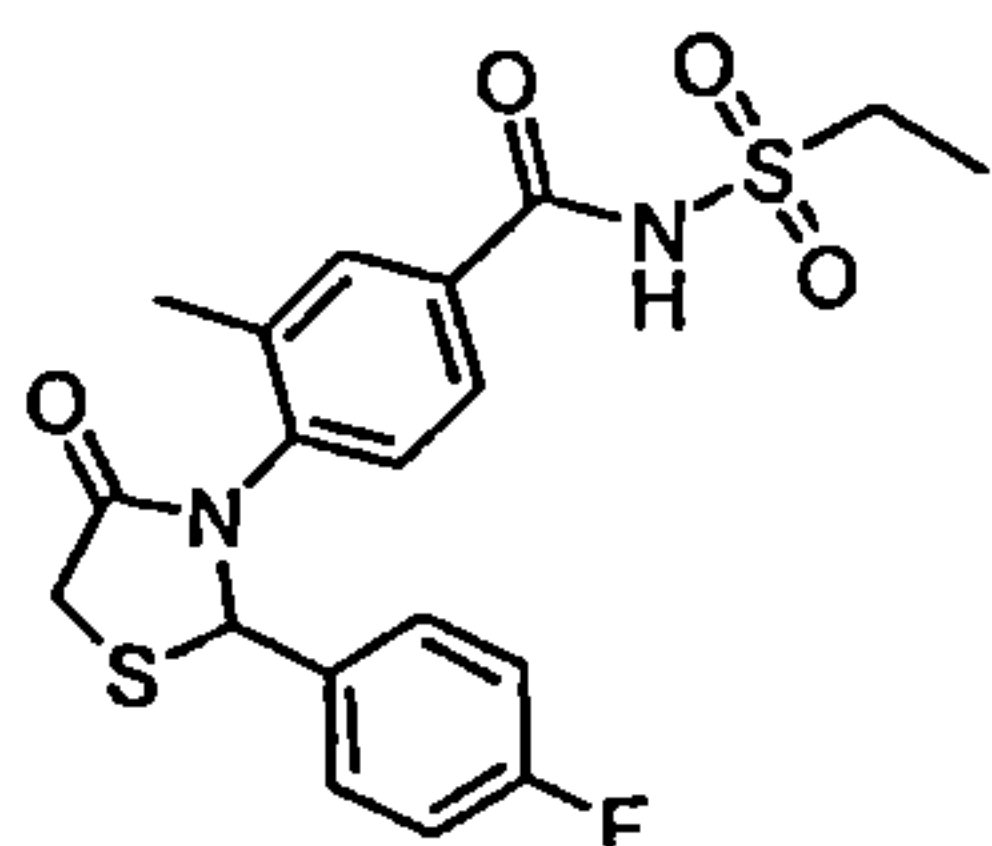
依照標準方法D，使用1-丙磺醯氯(1.00mL，8.92mmol)、甲醇(4.0mL)和氫氧化銨溶液(20mL)進行反應，待反應在0℃下攪拌1小時後回到室溫攪拌2小時，得到白色固體1-丙磺醯胺(0.610g，55%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 4.70 (br s, 2H), 3.13–3.08 (m, 2H), 1.90 (sextet, 2H), 1.08 (t, 3H).

步驟2.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-N-(丙基磺醯基)-苯甲醯胺之合成

依照標準方法C，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(71.2mg，0.215mmol)、DMAP(65.7mg，0.538mmol)、EDCI·HCl(82.4mg，0.430mmol)、1-丙磺醯胺(35.4mg，0.258mmol)和二氯甲烷(4.0mL)進行反應，待反應攪拌18小時並處理完後，殘餘物藉由管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 5%)，得到米色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-N-(丙磺醯基)-苯甲醯胺(54.8mg，58%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.01 (br s, 1H), 7.61–7.45 (br, 2H), 7.33–7.28 (m, 2H), 6.95 (br t, 2H), 5.97 (br s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.49–3.44 (m, 2H), 2.17 (br s, 3H), 1.86 (sextet, 2H), 1.09 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 437.2 [M + H]⁺.

【0186】 實施例122

N-(乙磺醯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺

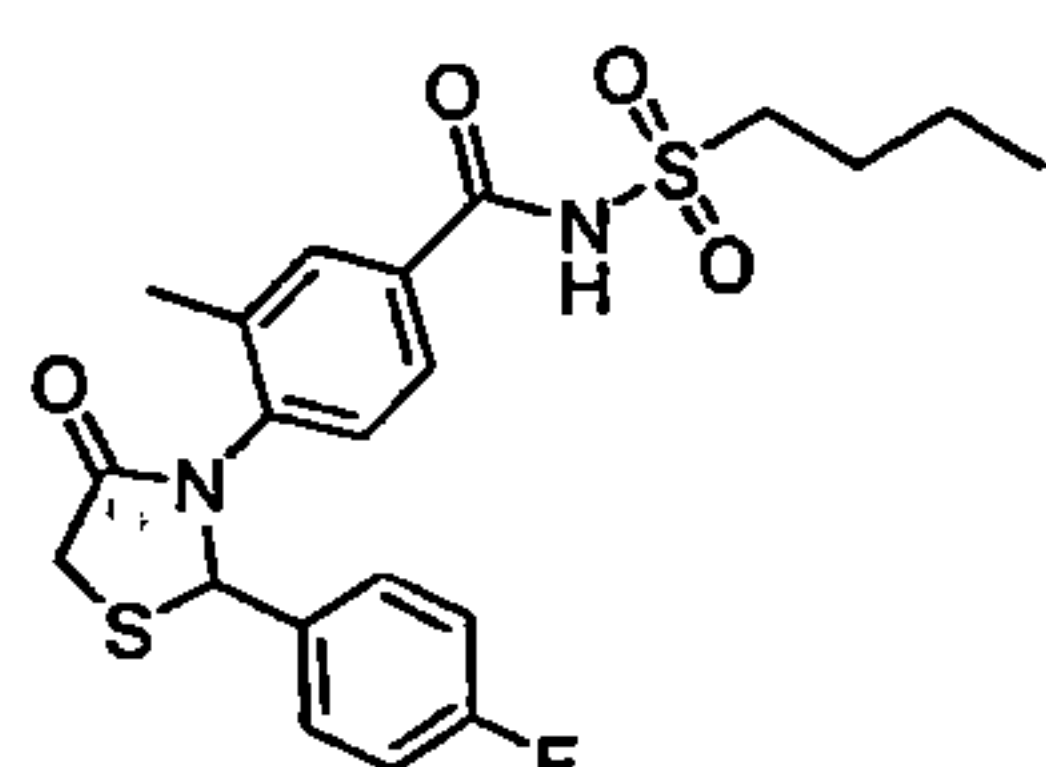


化合物162

依照標準方法C，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(88.3mg, 0.266mmol)、DMAP(81.3mg, 0.665mmol)、EDCI·HCl(102mg, 0.532mmol)、1-乙磺醯胺(34.9mg, 0.320mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應攪拌18小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-4%)，得到白色固體的N-(乙基磺醯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(99.8mg, 89%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.10–8.60 (br, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.48 (br d, 1H), 7.33–7.29 (m, 2H), 6.95 (t, 2H), 6.10–5.90 (br, 1H), 4.07–3.96 (m, 2H), 3.52 (q, 2H), 2.18 (br s, 3H), 1.39 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 423.2 [M + H]⁺.

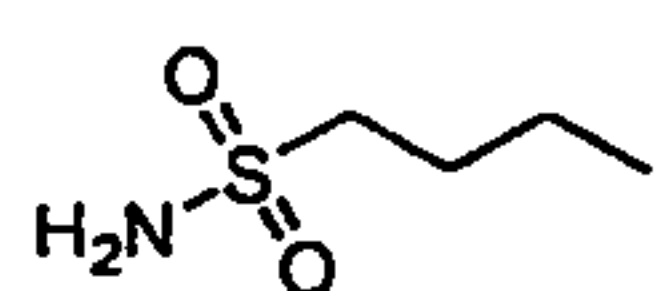
【0187】 實施例123

N-(丁磺醯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺



化合物163

步驟1.1-丁磺醯胺



化合物164

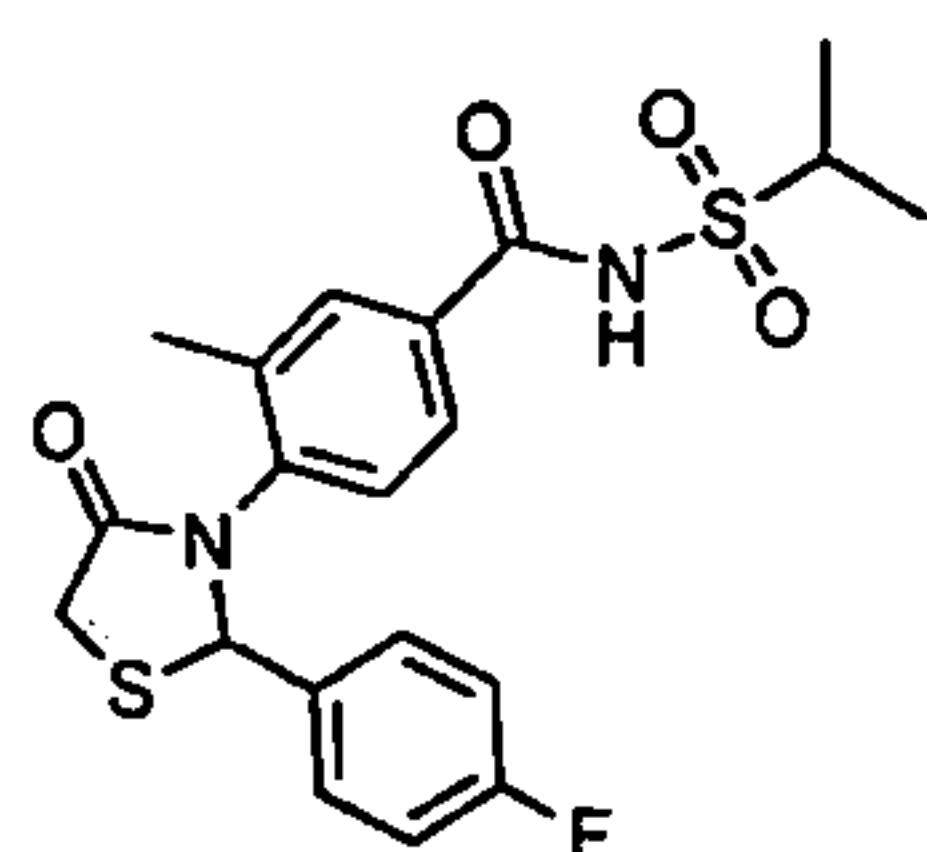
依照標準方法D，使用1-丁磺醯氯(2.11g, 13.5mmol)、甲醇(10mL)和氫氧化鉀溶液(30mL)進行反應，待反應在0°C下攪拌1小時後回到室溫攪拌3小時，得到白色固體的1-丁磺醯胺(0.730g, 39%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.70 (br s, 2H), 3.14–3.10 (m, 2H), 1.84 (quint, 2H), 1.48 (sextet, 2H), 0.96 (t, 3H).

步驟2. *N*-(丁磺醯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺

依照標準方法C，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(83.4mg，0.252mmol)、DMAP(76.9mg，0.630mmol)、EDCI·HCl(96.6mg，0.504mmol)、1-丁磺醯胺(41.4mg，0.302mmol)和二氯甲烷(6.0mL)進行反應，待反應攪拌18小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷=0-5%)，得到米色固體的*N*-(丁磺醯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(70.9mg，62%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.72 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.50–7.46 (m, 2H), 7.09 (t, 2H), 6.60–6.10 (br, 1H), 4.06 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 2.13 (br s, 3H), 1.62 (quint, 2H), 1.36 (sextet, 2H), 0.85 (t, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 451.2 [M + H]⁺.

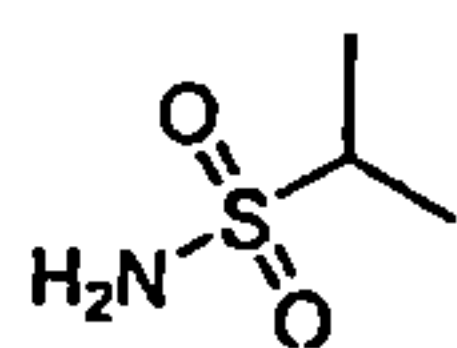
【0188】 實施例124

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-*N*-(2-丙磺醯基)-苯甲醯胺



化合物165

步驟1. 2-丙磺醯胺



化合物166

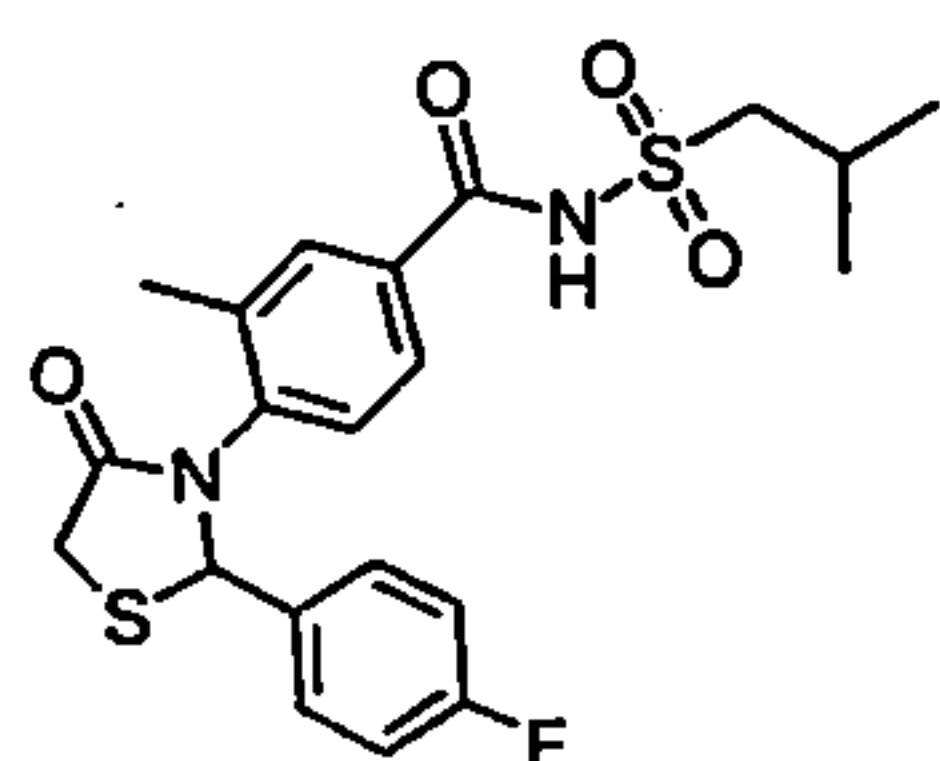
依照標準方法D，使用2-丙磺醯氯(1.00mL，8.91mmol)、甲醇(5.0mL)和氫氧化鉍溶液(20mL)進行反應，待反應在0°C下攪拌1小時後回到室溫攪拌2小時，得到棕色固體的2-丙磺醯胺(0.260g，24%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.60–4.40 (br, 2H), 3.22 (heptet, 1H), 1.41 (d, 6H).

步驟2.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-N-(2-丙磺醯基)-苯甲醯胺之合成

依照標準方法C，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(82.5mg，0.249mmol)、DMAP(76.1mg，0.623mmol)、EDCI·HCl(95.5mg，0.498mmol)、2-丙磺醯胺(36.8mg，0.299mmol)和二氯甲烷(6.0mL)進行反應，待反應攪拌18小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-10%)，得到白色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-N-(2-丙磺醯基)-苯甲醯胺(97.1mg，89%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.00–8.70 (br, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.33–7.29 (m, 2H), 6.95 (t, 2H), 6.20–5.80 (br, 1H), 4.05–3.88 (m, 3H), 2.17 (br s, 3H), 1.44–1.39 (m, 6H); LC-MS (ESI) m/z 437.2 [M + H]⁺.

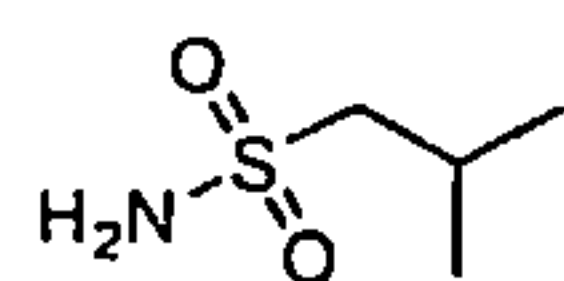
【0189】 實施例125

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-N-[(2-甲基丙基)磺醯基]苯甲醯胺



化合物167

步驟1.2-甲基-丙磺醯胺



化合物168

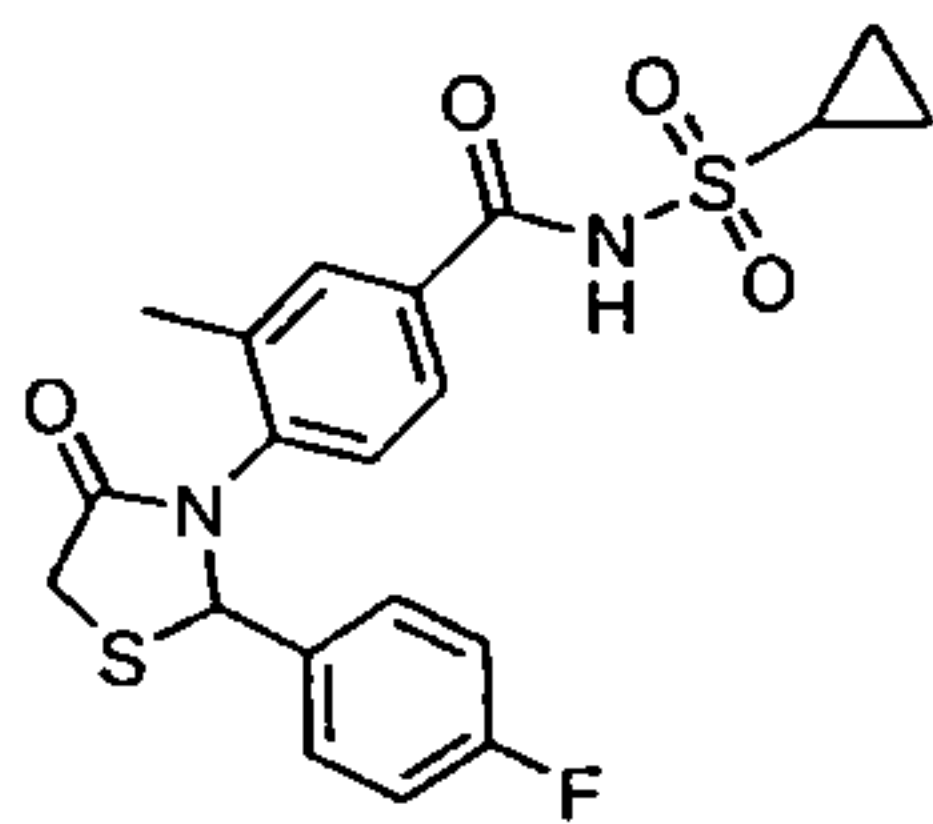
依照標準方法D，使用異丁基磺醯氯(1.00g，6.38mmol)、甲醇(5.0mL)和氫氧化銨溶液(15mL)進行反應，待反應在0℃下攪拌1小時後回到室溫攪拌2小時，得到無色油狀的2-甲基-丙磺醯胺(0.330g，38%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.87 (br s, 2H), 3.04 (d, 2H), 2.29 (heptet, 1H), 1.12 (d, 6H).

步驟2.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噁唑烷-3-基]-3-甲基-*N*-[(2-甲基丙基)磺醯基]苯甲醯胺

依照標準方法C，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噁唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(82.7mg，0.250mmol)、DMAP(76.4mg，0.625mmol)、EDCI·HCl(95.9mg，0.500mmol)、2-甲基-丙磺醯胺(41.1mg，0.299mmol)和二氯甲烷(6.0mL)進行反應，待反應攪拌18小時且處理完後，殘餘物藉由管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 10%)，得到白色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噁唑烷-3-基]-3-甲基-*N*-[(2-甲基丙基)磺醯基]苯甲醯胺(29.6mg，26%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 12.00 (br s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.61 (br, 1H), 7.51–7.48 (m, 2H), 7.10 (t, 2H), 6.60–6.20 (br, 1H), 4.09 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.38 (d, 2H), 2.20–2.05 (m, 4H), 1.00 (d, 6H); LC-MS (ESI) *m/z* 451.2 [M + H]⁺.

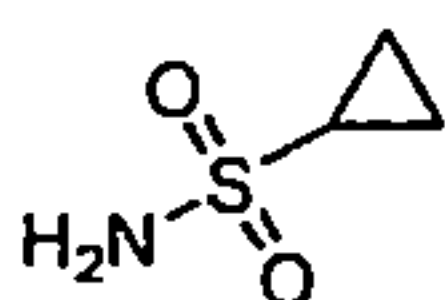
【0190】 實施例126

N-(環丙磺醯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噁唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺



化合物169

步驟1.環丙磺醯胺



化合物170

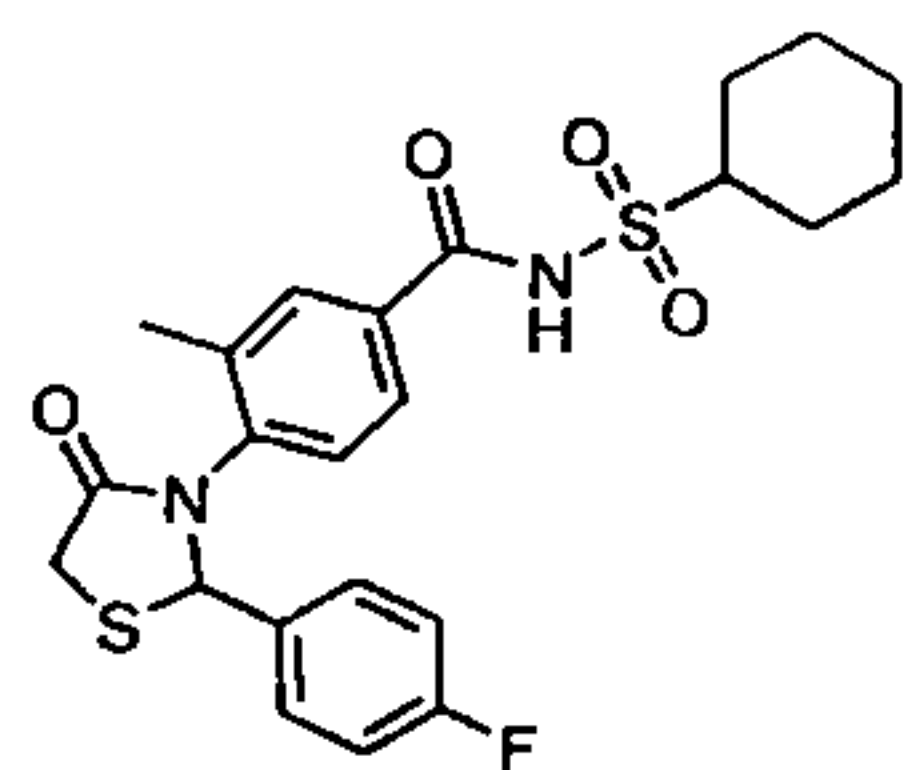
依照標準方法D，使用環丙磺醯胺(0.400mL，3.95mmol)、甲醇(3.0mL)和氫氧化銨溶液(15mL)進行反應，待反應在室溫下攪拌16小時且處理完後，得到白色固體的環丙磺醯胺(0.249g，52%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 6.78 (br s, 2H), 2.50–2.46 (m, 1H), 0.89–0.86 (m, 4H).

步驟2.*N*-(環丙磺醯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺之合成

依照標準方法C，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(72.7mg，0.219mmol)、DMAP(66.9mg，0.548mmol)、EDCI·HCl(83.9mg，0.438mmol)、環丙磺醯胺(26.6mg，0.219mmol)和二氯甲烷(6.0mL)進行反應，待反應攪拌18小時且處理完後，殘餘物藉由管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-5%)，得到白色固體的*N*-(環丙磺醯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(50.9mg，53%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.08 (br s, 1H), 7.60–7.40 (br, 2H), 7.33–7.27 (m, 2H), 6.94 (br t, 2H), 6.00 (br s, 1H), 4.05–3.94 (m, 2H), 3.06–2.98 (m, 1H), 2.16 (br s, 3H), 1.43–1.35 (br, 2H), 1.10 (d, 2H); LC-MS (ESI) *m/z* 435.2 [M + H]⁺.

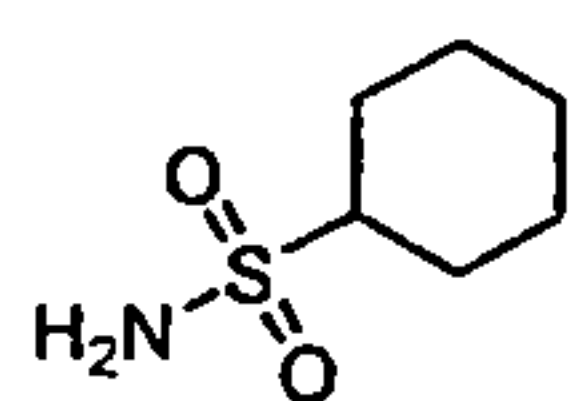
【0191】 實施例127

N-(環己磺醯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺



化合物171

步驟1.環己磺醯胺



化合物172

依照標準方法D，使用1-環己磺醯氯(0.570g，3.12mmol)、甲醇(3.0mL)和氫氧化銨溶液(20mL)進行反應，待反應在室溫下攪拌7小時且處理完後，得到白色固體的環己磺醯胺(0.143g，28%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.45 (br s, 2H), 2.95–2.88 (m, 1H), 2.27–2.23 (m, 2H), 1.94–1.90 (m, 2H), 1.74–1.71 (m, 1H), 1.56–1.46 (m, 2H), 1.36–1.17 (m, 3H).

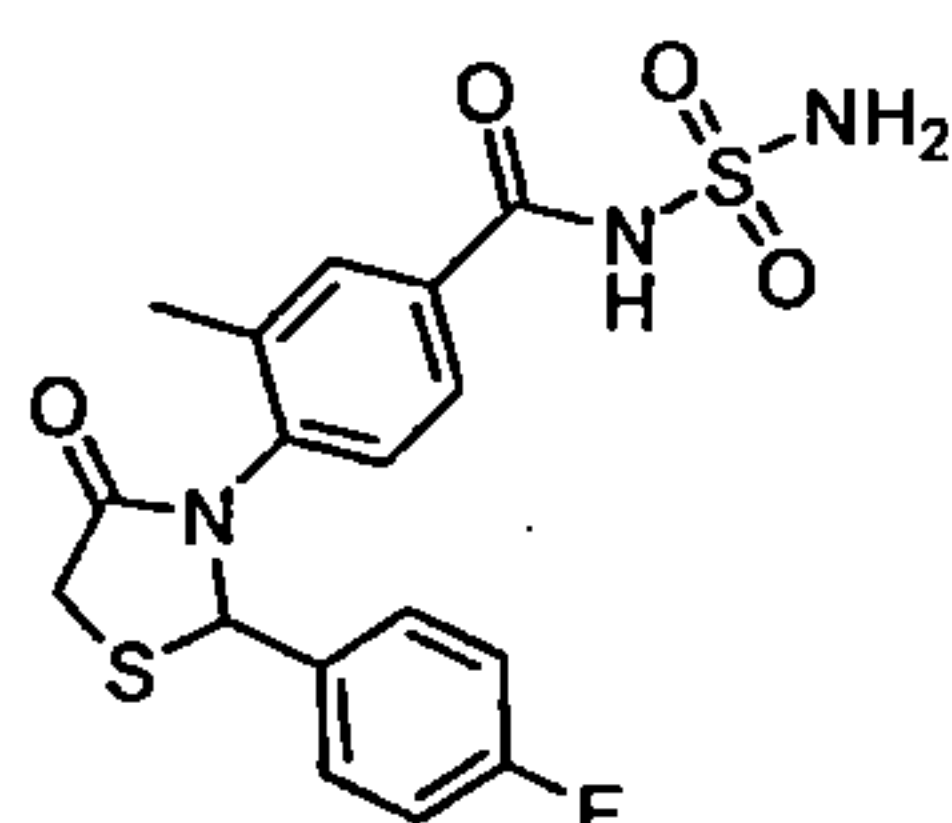
步驟2.*N*-(環己磺醯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺

依照標準方法C，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(76.9mg，0.232mmol)、DMAP(70.9mg，0.580mmol)、EDCI·HCl(88.9mg，0.464mmol)、環己磺醯胺(37.9mg，0.232mmol)和二氯甲烷(6.0mL)進行反應，待反應攪拌18小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-5%)，得到白色固體的*N*-(環己磺醯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(62.4mg，56%)。¹H NMR (CDCl₃,

400 MHz) δ 8.58 (br s, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.31 (dd, 2H), 6.96 (br t, 2H), 6.20–5.80 (br, 1H), 4.03–3.94 (m, 2H), 3.67–3.61 (m, 1H), 2.19–2.04 (br, 5H), 1.92–1.88 (m, 2H), 1.72–1.50 (m, 3H), 1.35–1.18 (m, 3H); LC-MS (ESI) m/z 477.2 $[M + H]^+$.

【0192】 實施例128

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-*N*-胺磺醯基苯甲醯胺

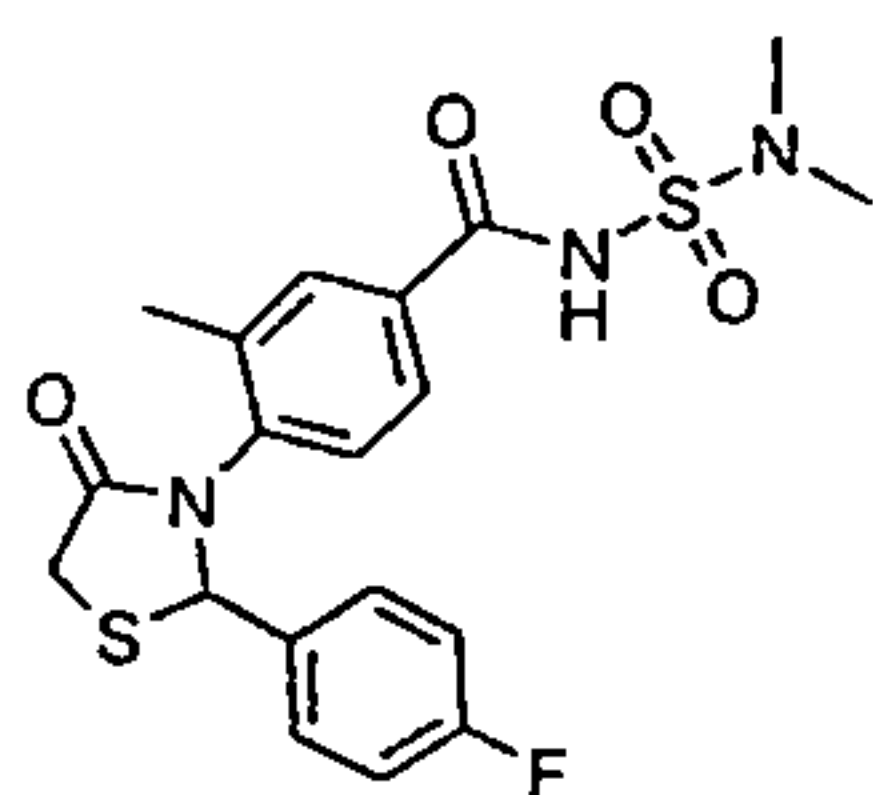


化合物173

依照標準方法C，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(86.9mg，0.262mmol)、DMAP(48.0mg，0.393mmol)、EDCI·HCl(55.2mg，0.288mmol)、磺醯胺(27.7mg，0.288mmol)和二氯甲烷(6.0mL)進行反應，待反應攪拌20小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷=0-3%)，得到白色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-*N*-胺磺醯基苯甲醯胺(18.1mg，17%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.48 (br s, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.30 (dd, 2H), 6.94 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 5.63 (br s, 2H), 4.04–3.93 (m, 2H), 2.09 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 410.2 $[M + H]^+$.

【0193】 實施例129

N-(三甲基胺磺醯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺

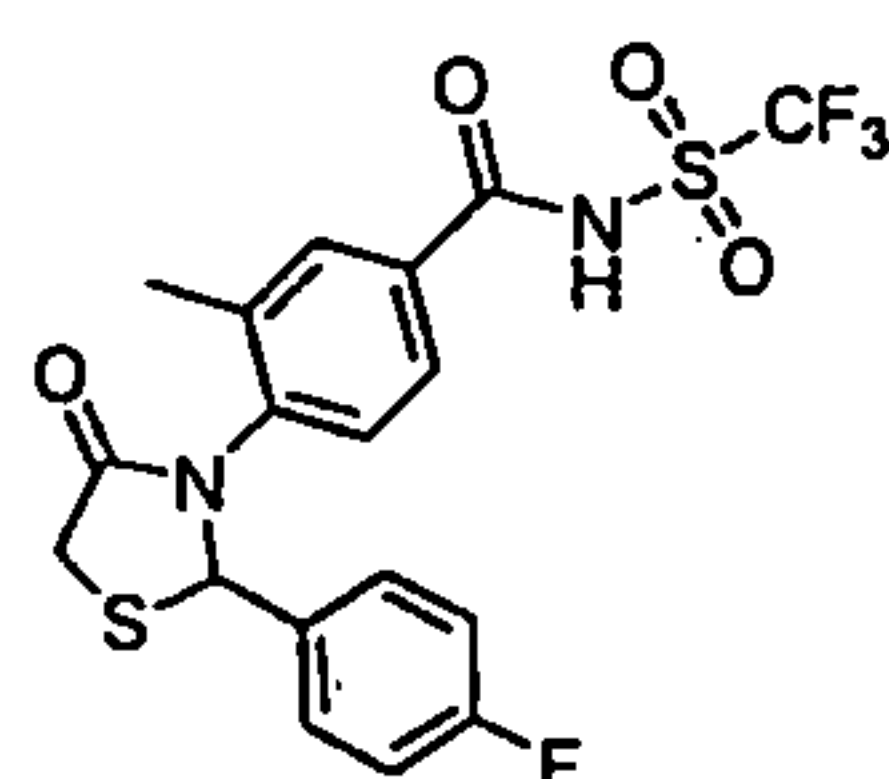


化合物174

依照標準方法C，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(84.5mg，0.255mmol)、DMAP(62.3mg，0.510mmol)、EDCI·HCl(73.3mg，0.382mmol)、N,N-二甲基磺醯胺(37.9mg，0.306mmol)和二氯甲烷(6.0mL)進行反應，待反應攪拌18小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-20%)，並以二氯甲烷/乙醚再結晶，得到白色固體的*N*-(二甲基胺磺醯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(58.5mg，52%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.71 (br s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.49 (dd, 2H), 7.10 (t, 2H), 6.60–6.10 (br, 1H), 4.08 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 2.83 (s, 6H), 2.14 (br s, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 438.2 [M + H]⁺.

【0194】 實施例130

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-*N*-[(三氟甲基)磺醯基]苯甲醯胺



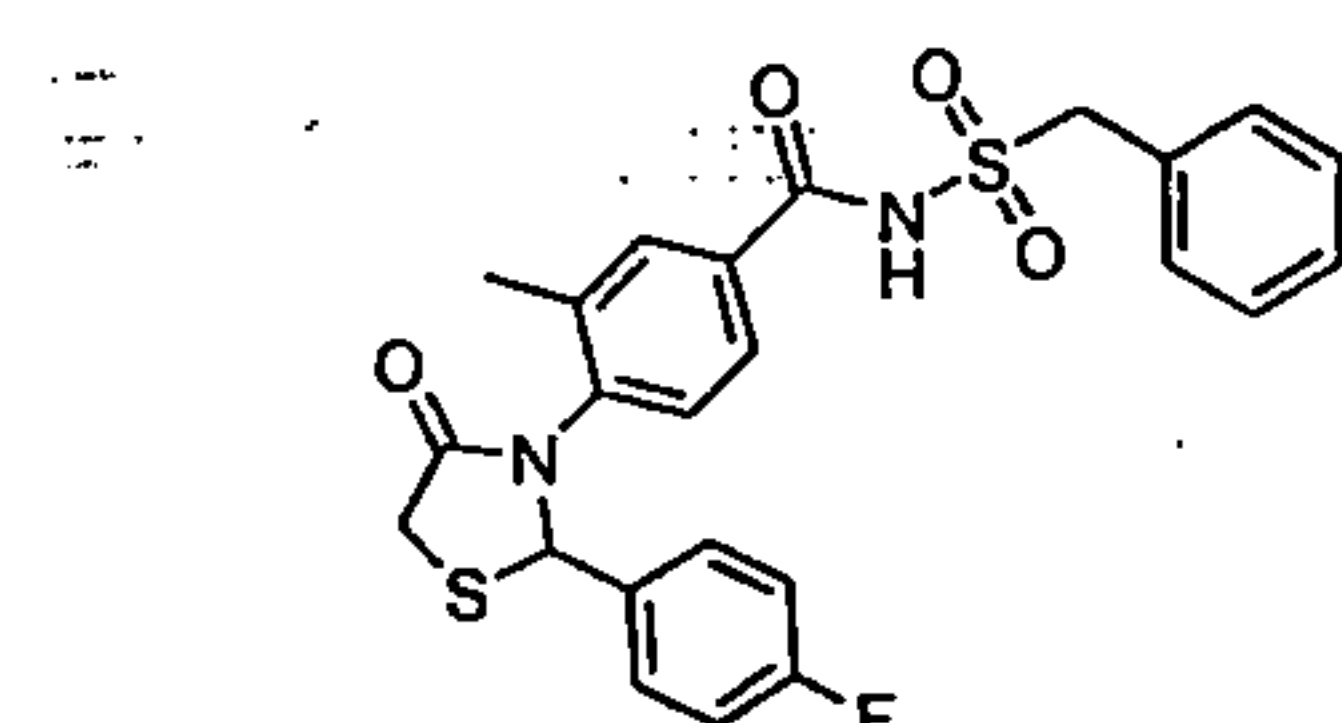
化合物175

依照標準方法C，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(82.8mg，0.250mmol)、DMAP(76.3mg，0.625mmol)、EDCI·HCl(95.8mg，0.500mmol)、三氟甲基磺醯胺(37.3mg，0.250mmol)和二氯甲烷(6.0mL)進行反

應，待反應攪拌16小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-5%)，得到白色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-*N*-[(三氟甲基)磺醯基]苯甲醯胺(20.2mg, 17%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.67 (br s, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.48–7.45 (m, 2H), 7.09 (t, 2H), 6.60–6.10 (br, 1H), 4.08 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 2.06 (br s, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 463.2 [M + H]⁺.

【0195】 實施例131

N-(苄基磺醯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺

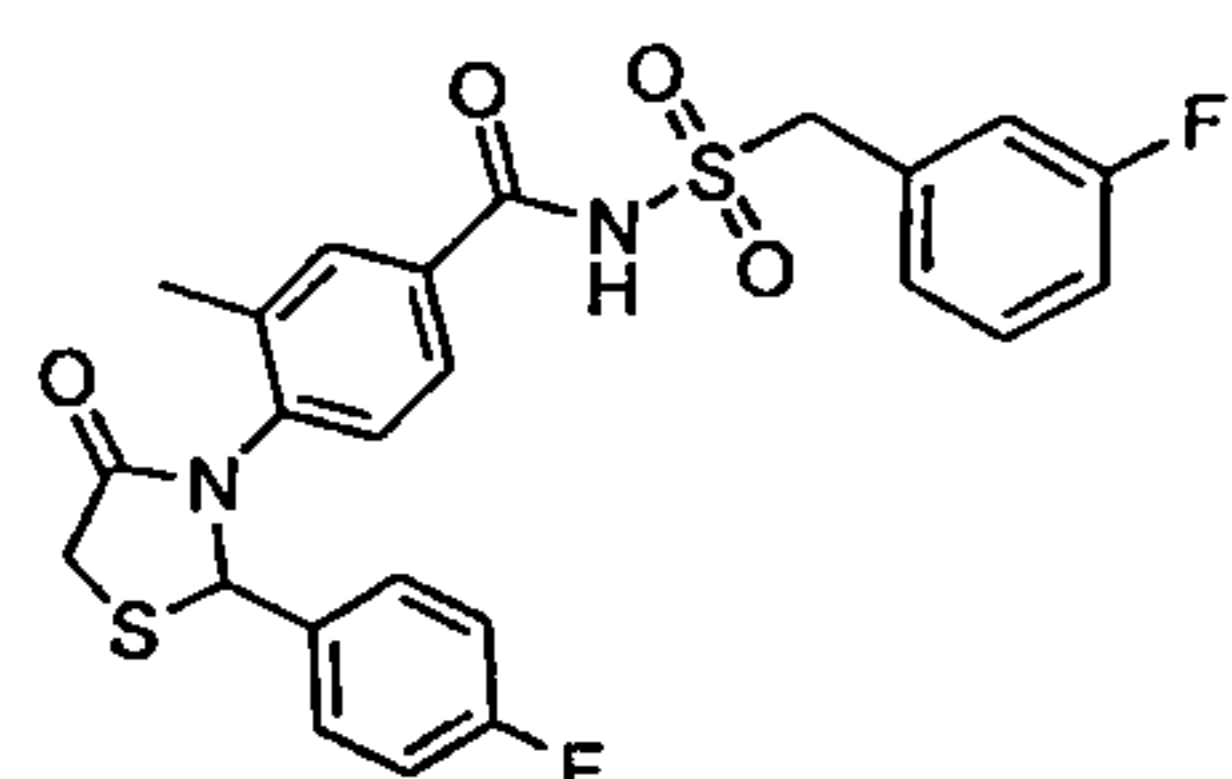


化合物176

依照標準方法C，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(72.8mg, 0.220mmol)、DMAP(67.2mg, 0.550mmol)、EDCI·HCl(84.2mg, 0.439mmol)、 α -甲苯磺醯胺(α -toluenesulfonamide, 41.4mg, 0.242mmol)和二氯甲烷(6.0mL)進行反應，待反應攪拌18小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-4%)，得到白色固體的*N*-(苄基磺醯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(77.8mg, 73%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.93 (br s, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.48 (dd, 2H), 7.34–7.27 (m, 6H), 7.10 (t, 2H), 6.60–6.10 (br, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.08 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.12 (br s, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 485.2 [M + H]⁺.

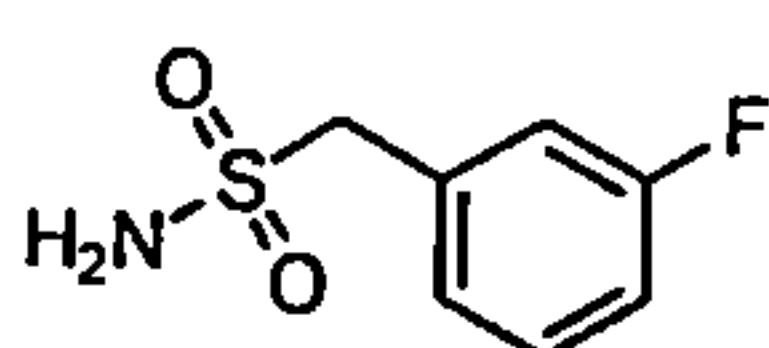
【0196】 實施例132

N-[(3-氟苄基)磺醯基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺



化合物177

步驟1.1-(3-氟苄基)甲磺醯胺



化合物178

依照標準方法D，使用3-氟苄基磺醯氯(0.251mg，1.20mmol)、甲醇(1.0mL)和氫氧化銨溶液(5.0 mL)進行反應，待反應在室溫下攪拌3小時且處理完後，得到白色固體的1-(3-氟苄基)甲磺醯胺(0.169g，74%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.38 (dd, 1H), 7.22–7.08 (m, 3H), 4.54 (br s, 2H), 4.32 (s, 2H).

步驟2.*N*-[(3-氟苄基)磺醯基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺

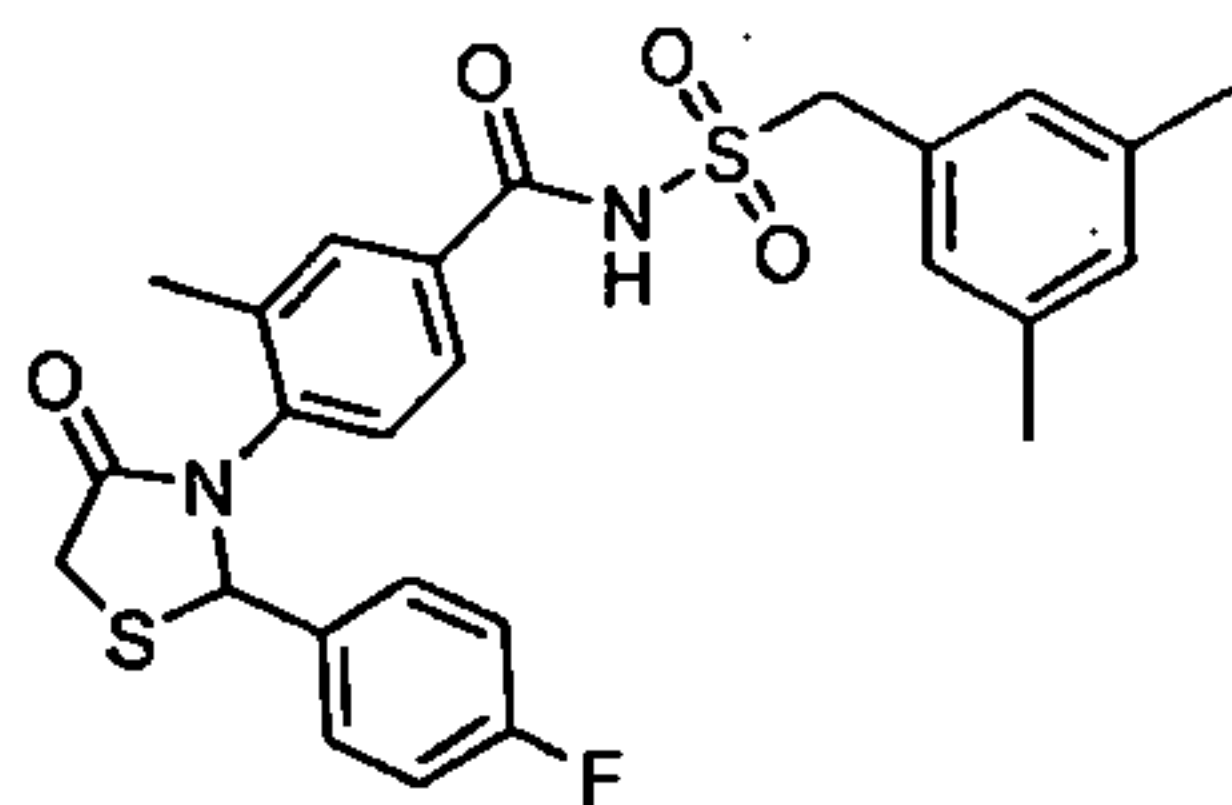
依照標準方法C，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(70.8mg，0.214mmol)、DMAP(65.4mg，0.535mmol)、EDCI·HCl(82.0mg，0.428mmol)、1-(3-氟苄基)甲磺醯胺(40.4mg，0.214mmol)和二氯甲烷(6.0mL)進行反應，待反應攪拌18小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-10%)，得到白色固體的*N*-[(3-氟苄基)磺醯基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(84.6mg，79%)。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 11.98 (br s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57 (br d, 1H), 7.48

(dd, 2H), 7.42–7.31 (m, 1H), 7.28–7.07 (m, 6H), 6.38 (br s, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.08 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.12 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 503.2 $[M + H]^+$.

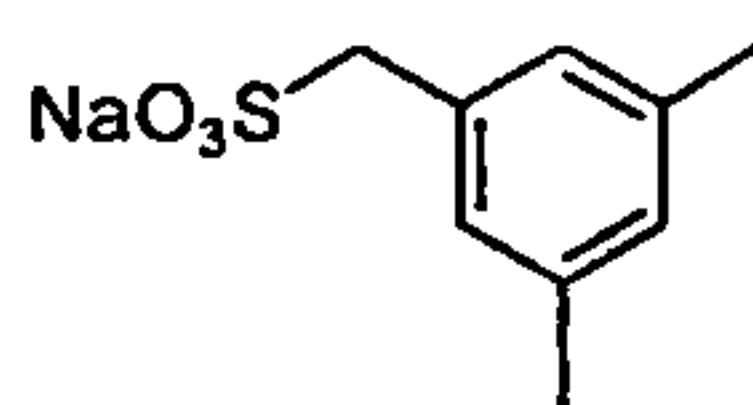
【0197】 實施例133

N-[(3,5-二甲基苄基)磺醯基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺



化合物179

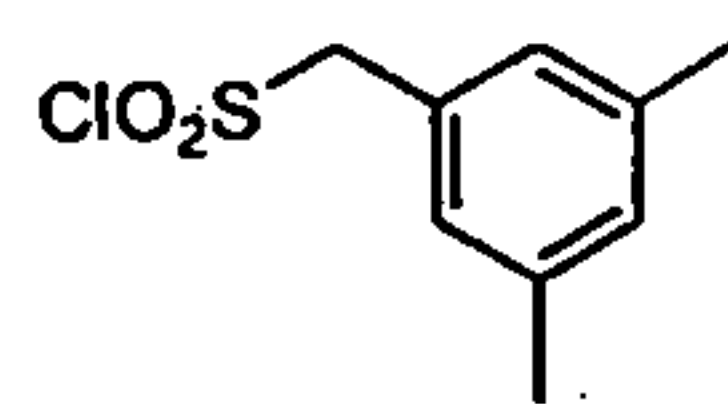
步驟1.(3,5-二甲基苄基)甲基磺酸鈉



化合物180

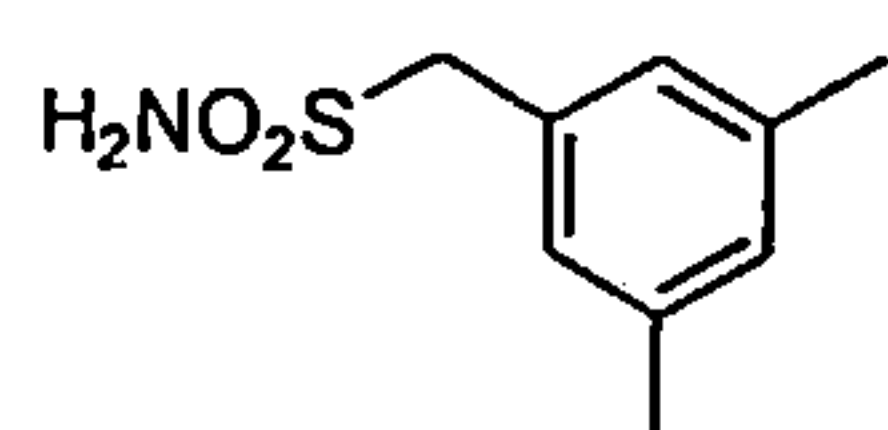
取3,5-二甲基溴化苄基(3,5-dimethyl benzyl bromide, 1.03g, 5.17mmol)和亞硫酸鈉(0.850g, 0.674mmol)於水中(8.0mL), 迴流加熱18小時後於冰浴下冷卻, 藉由真空過濾收集白色固體並以冷水洗, 得到(3,5-二甲基苄基)甲基磺酸鈉(0.890g, 77%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 6.87 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.21 (s, 6H).

步驟2.(3,5-二甲基苄基)甲基磺醯氯



化合物181

於(3,5-二甲基苯基)甲基磺酸鈉(0.590g, 0.265 mmol)和五氯化磷(phosphorus pentachloride, 0.55g, 0.265mmol)於氯化磷醯(phosphoryl chloride, 3.0mL)的溶液中，在60°C下攪拌6小時後冷卻至室溫，以水終止反應並以二氯甲烷萃取，合併有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，得到棕色固體的(3,5-二甲基苯基)甲基磺醯氯(0.304g, 52%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.10 (s, 1H), 7.08 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 2.35 (s, 6H).



化合物182

步驟3.1-(3,5-二甲基苯基)甲磺醯胺

依照標準方法D，使用(3,5-二甲基苯基)甲基磺醯氯(0.251g, 1.20mmol)、甲醇(10mL)和氫氧化銨溶液(15mL)進行反應，待反應在室溫下攪拌16小時且處理完後，得到黃色固體的1-(3,5-二甲基苯基)甲磺醯胺(0.121g, 46%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.03–7.01 (m, 3H), 4.50 (br s, 2H), 4.26 (s, 2H), 2.33 (s, 6H).

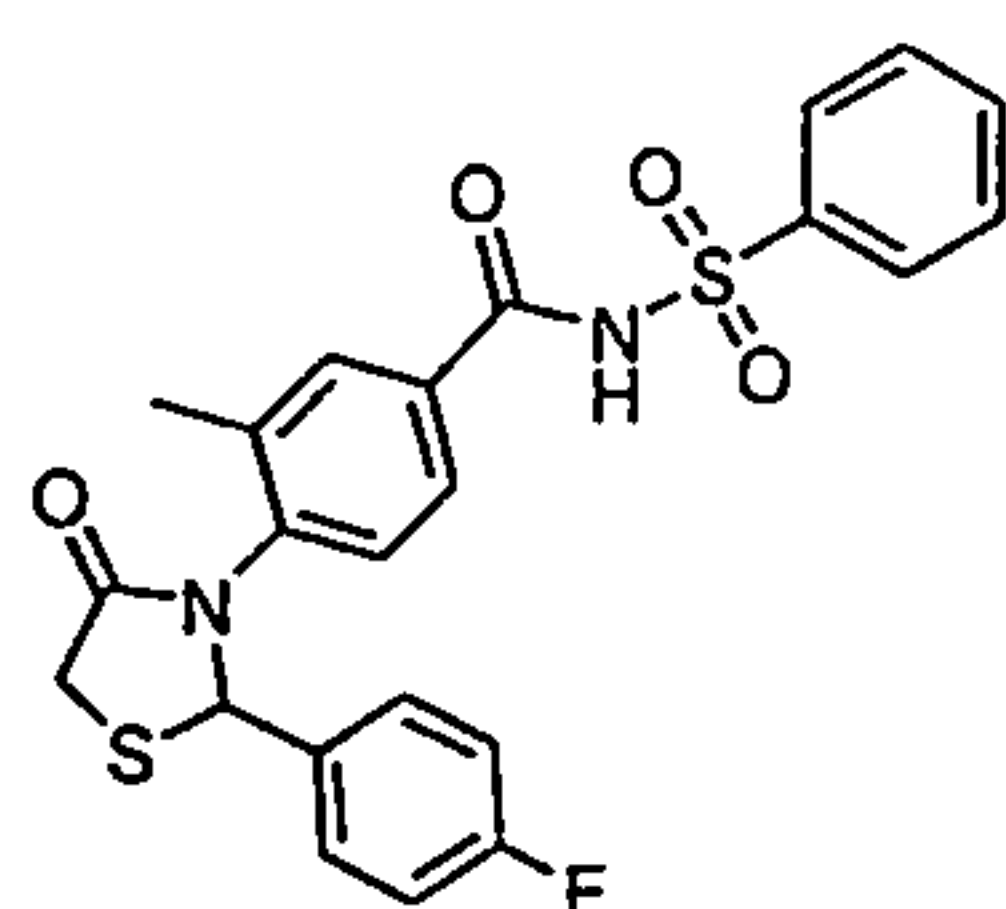
步驟4.*N*-[(3,5-二甲基苄基)磺醯基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噁唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺

依照標準方法C，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噁唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(77.1mg, 0.233mmol)、DMAP(56.9mg, 0.465mmol)、EDCI·HCl(89.2mg, 0.465mmol)、1-(3,5-二甲基苯基)甲磺醯胺(40.4mg, 0.214mmol)和二氯甲烷(6.0mL)進行反應，待反應攪拌18小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-10%)，得到黃色固體的*N*-[(3,5-二甲基苄基)磺醯基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噁唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺

(59.8mg, 50%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.60 (br s, 1H), 7.55–7.39 (br, 2H), 7.31–7.25 (m, 2H), 6.98–6.90 (m, 5H), 5.94 (br s, 1H), 4.67 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 3.88 (s, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.04 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 513.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

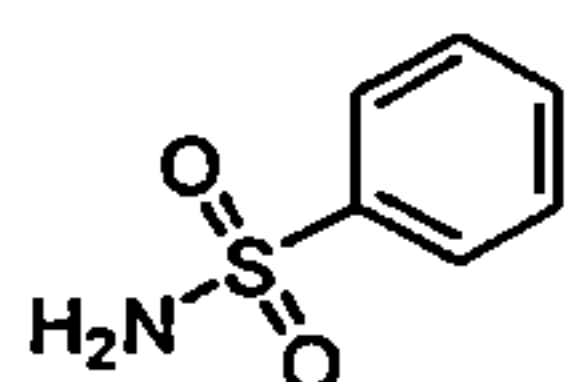
【0198】 實施例134

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-*N*-(苯磺醯基)-苯甲醯胺



化合物183

步驟1. 苯磺醯胺



化合物184

依照標準方法D，使用苯磺醯氯(0.920g, 5.21mmol)、甲醇(8.0mL)和氫氧化銨溶液(20mL)進行反應，待反應在室溫下攪拌3小時且處理完後，得到白色固體的苯磺醯胺(0.550g, 67%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.93 (d, 2H), 7.62–7.51 (m, 3H), 4.81 (br s, 2H).

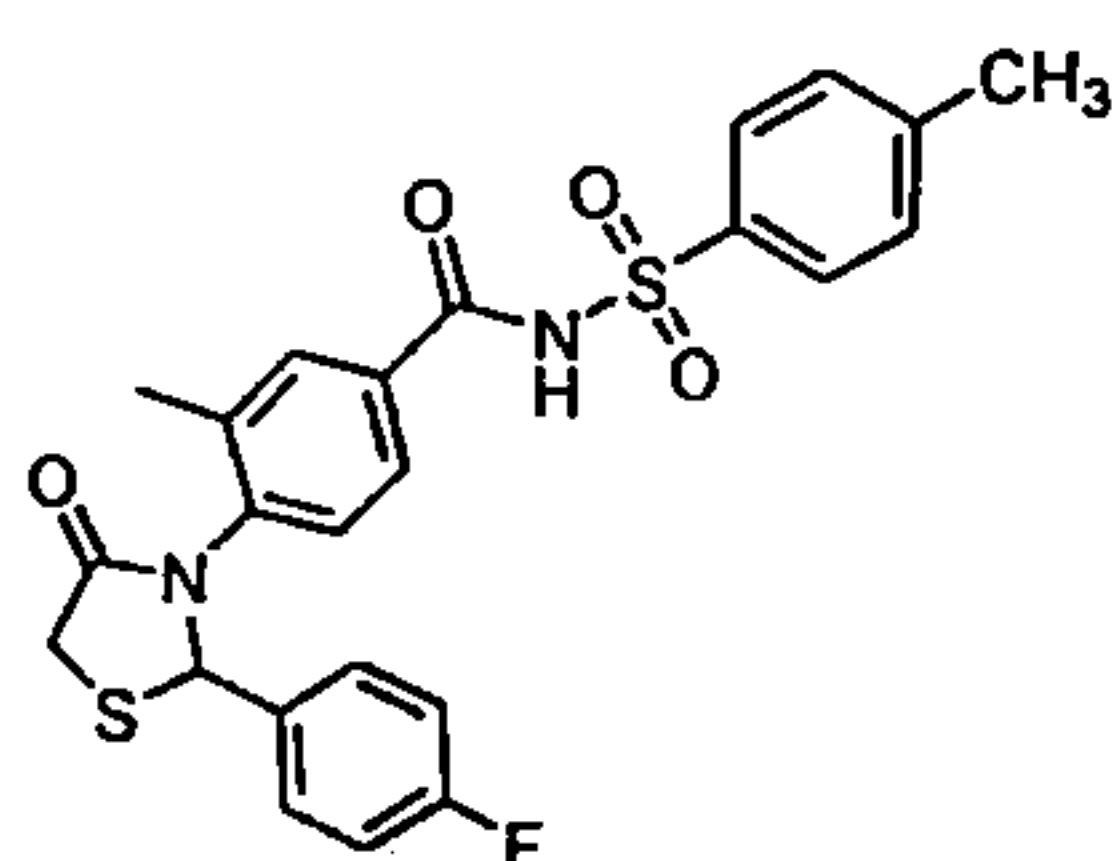
步驟2. 4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-*N*-(苯磺醯基)-苯甲醯胺

依照標準方法C，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(82.5mg, 0.249mmol)，DMAP(76.1mg, 0.623mmol)、EDCI·HCl(95.5mg, 0.498mmol)、苯磺醯胺(39.1mg, 0.249mmol)和二氯甲烷(6.0mL)進行反應，待反

應攪拌18小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷=0-5%)，得到白色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-*N*-(苯磺醯基)-苯甲醯胺(91.7mg，83%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 12.60–12.30 (br, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.71–7.68 (m, 2H), 7.61 (dd, 2H), 7.58–7.52 (br, 1H), 7.47 (dd, 2H), 7.08 (t, 2H), 6.50–6.10 (br, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 2.11 (br s, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 471.2 [M + H]⁺.

【0199】 實施例135

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-*N*-[(4-甲基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

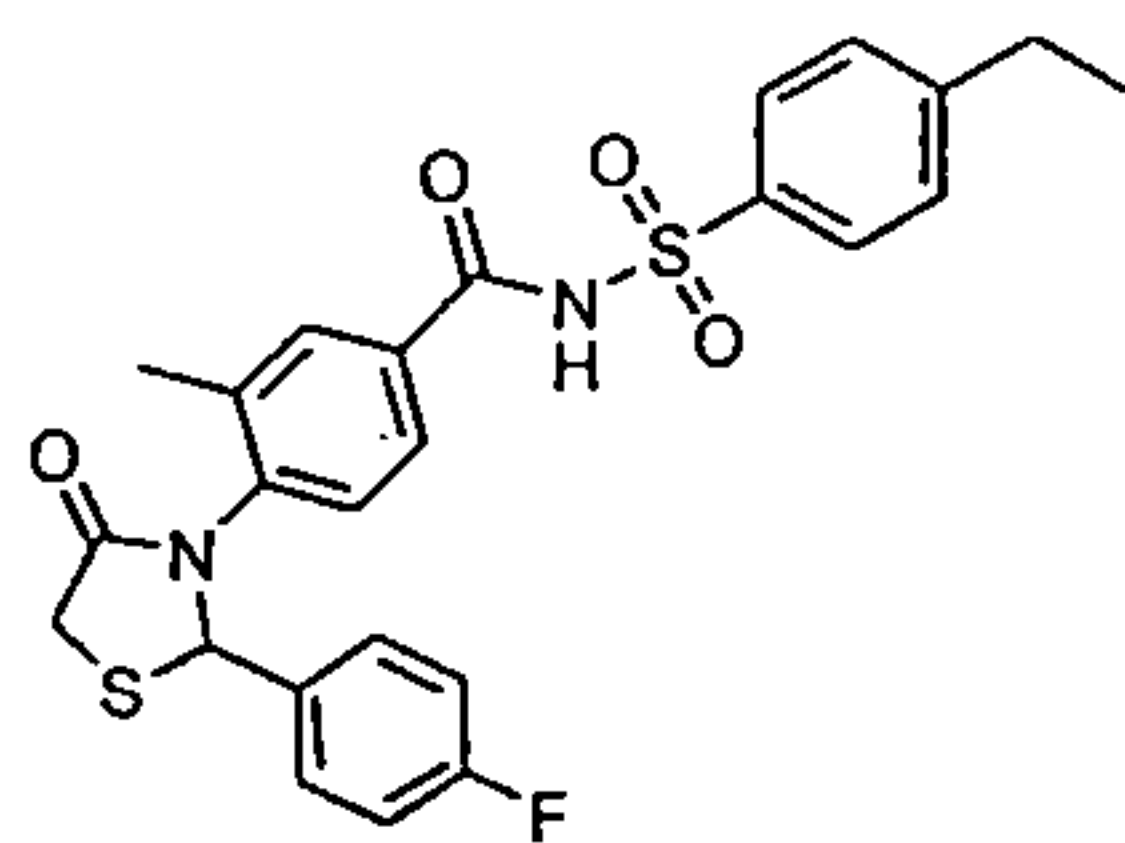


化合物185

依照標準方法C，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(80.9mg，0.244mmol)、DMAP(74.5mg，0.610mmol)、EDCI·HCl(93.5mg，0.488mmol)、對-甲苯磺醯胺(41.8mg，0.244mmol)和二氯甲烷(6.0mL)進行反應，待反應攪拌16小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷=0-5%)，得到白色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-*N*-[(4-甲基苯基)磺醯基]苯甲醯胺(96.2mg，81%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 12.38 (br s, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.67 (br s, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.49–7.45 (m, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.08 (t, 2H), 6.50–6.20 (br, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.11 (br s, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 485.2 [M + H]⁺.

【0200】 實施例136

N-[(4-乙基苯基)磺醯基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基
苯甲醯胺



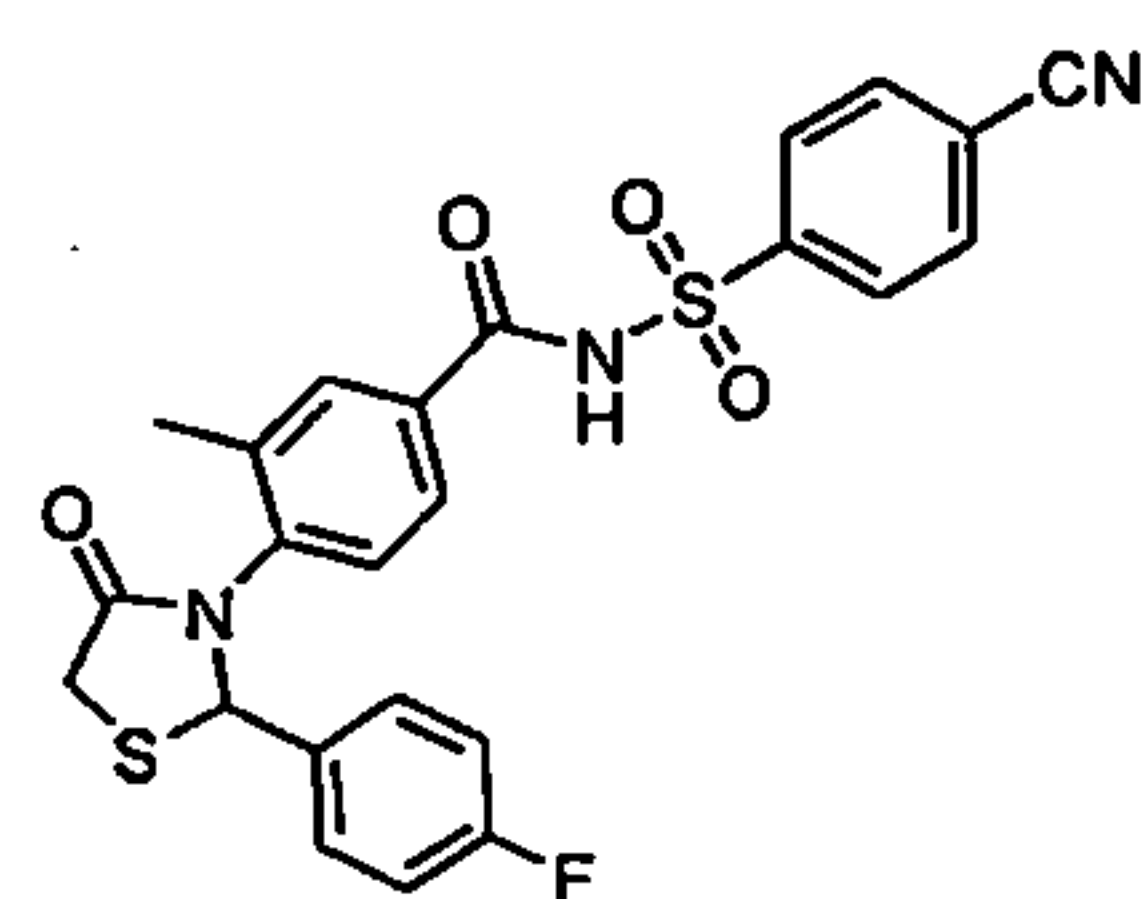
化合物186

依照標準方法C，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(80.3mg，0.242mmol)、DMAP(73.9mg，0.605mmol)、EDCI·HCl(92.9mg，0.485mmol)、4-乙基苯磺醯胺(44.9mg，0.242mmol)和二氯甲烷(6.0mL)進行反應，待反應攪拌16小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-4%)，得到淺黃色固體的*N*-[(4-乙基苯基)磺醯基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(103mg，85%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.32 (br s, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.35–7.26 (m, 6H), 6.91 (br t, 2H), 6.20–5.80 (br, 1H), 4.05 (br s, 2H), 2.70 (q, 2H), 2.04 (br s, 3H), 1.24 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 499.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0201】 實施例137

N-[(4-氰基苯基)磺醯基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基
苯甲醯胺



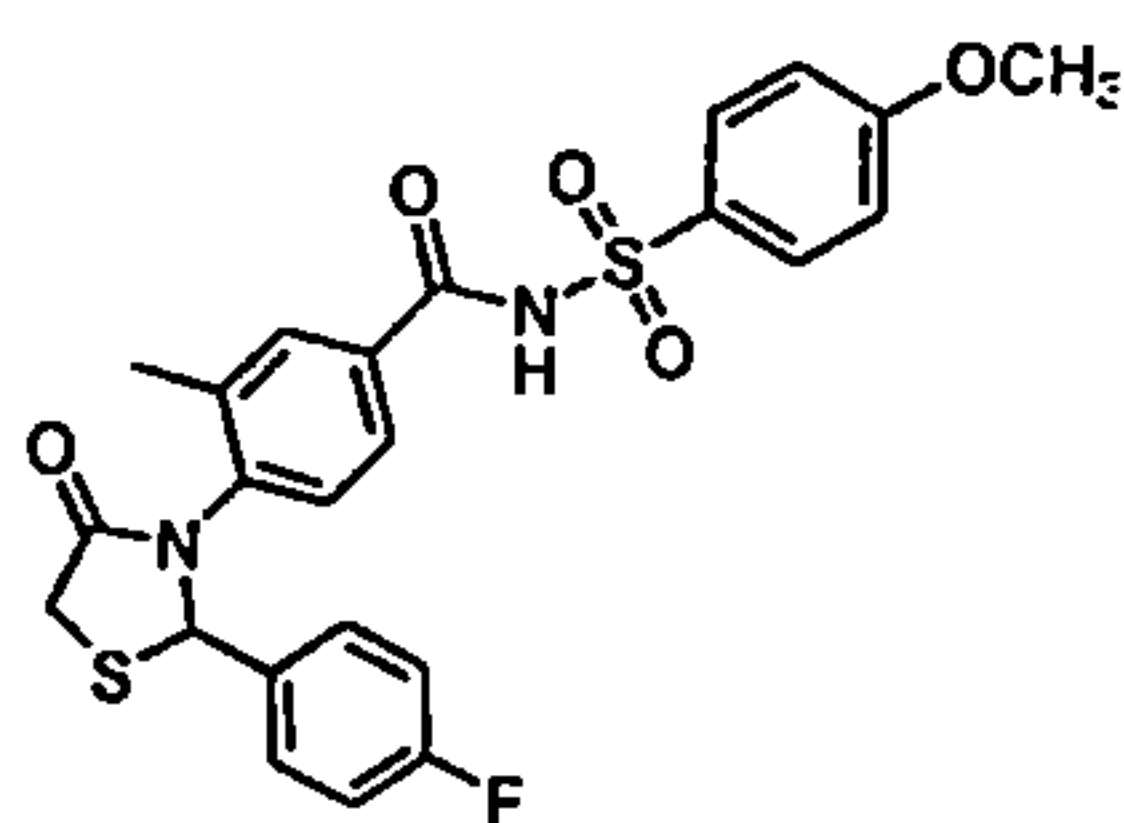
化合物187

依照標準方法C，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(80.5mg, 0.243mmol)、DMAP(74.2mg, 0.608mmol)、EDCI·HCl(93.1mg, 0.486mmol)、4-氰基苯磺醯胺(44.3mg, 0.243mmol)和二氯甲烷(6.0mL)進行反應，待反應攪拌18小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-10%)，得到白色固體的*N*-[(4-氰基苯基)磺醯基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(105mg, 87%)。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.09 (s, 4H), 7.68 (br s, 1H), 7.55 (br d, 1H), 7.49–7.46 (m, 2H), 7.08 (t, 2H), 6.50–6.10 (br, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 2.11 (br s, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 496.2 [M + H]⁺.

【0202】實施例138

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-*N*-[(4-甲氧基苯基)磺醯基]-3-甲基苯甲醯胺



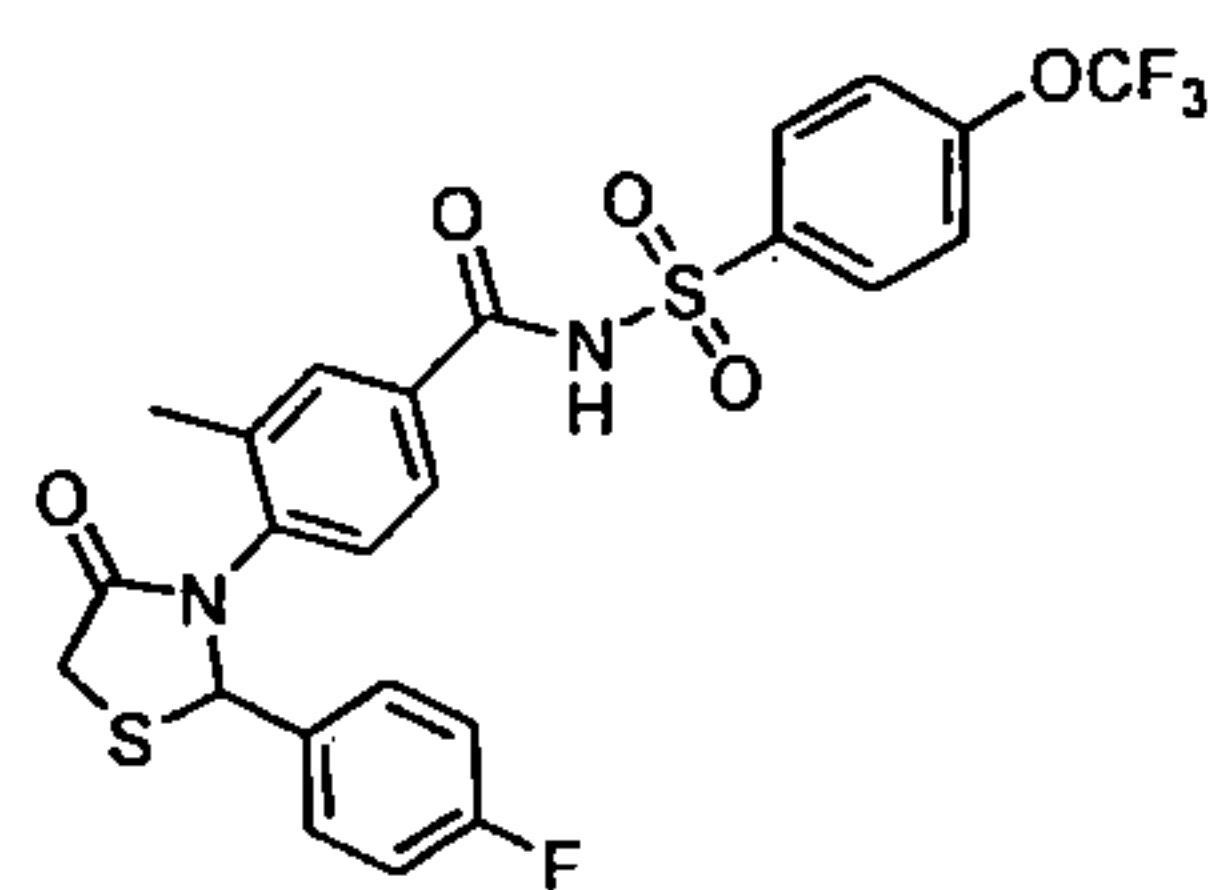
化合物188

依照標準方法C，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(80.9mg, 0.244mmol)、DMAP(74.5mg, 0.610mmol)、EDCI·HCl(93.6mg, 0.488mmol)、4-甲氧基苯磺醯胺(45.7mg, 0.244mmol)和二氯甲烷(6.0 mL)進行反應，待反應攪拌16小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-10%)，得到黃色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-*N*-[(4-甲氧基苯基)磺醯基]-3-甲基苯甲醯胺(116mg, 85%)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 12.30 (br s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.66 (br s, 1H), 7.53 (br d, 1H), 7.46 (dd, 2H), 7.11–7.04 (m, 4H), 6.50–6.10 (br, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.10 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 501.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0203】 實施例139

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-*N*-{[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺

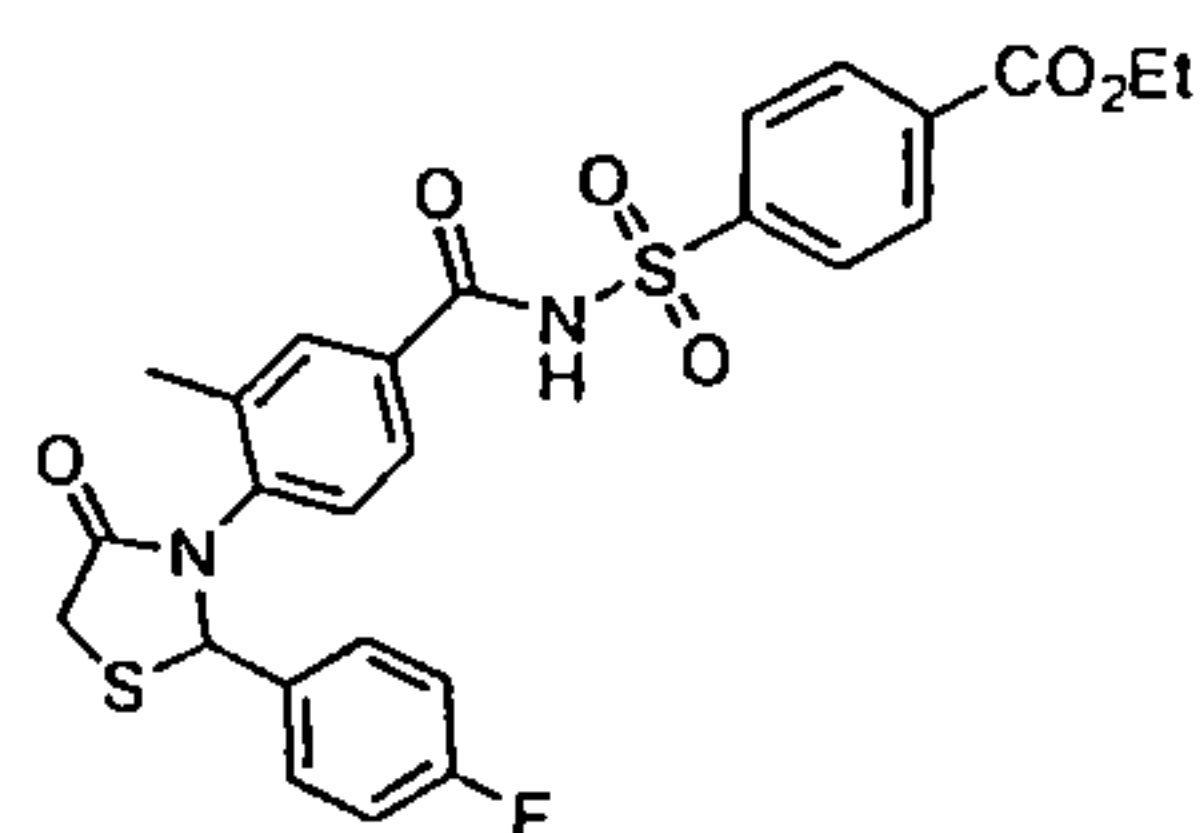


化合物189

依照標準方法C，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(81.2mg，0.245mmol)、DMAP(74.8mg，0.613mmol)、EDCI·HCl(94.0mg，0.490mmol)、4-(三氟甲氧基)-苯磺醯胺(59.1mg，0.245mmol)和二氯甲烷(6.0mL)進行反應，待反應攪拌18小時後處理，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-5%)，得到白色發泡體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-*N*-{[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺(107mg，79%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.08 (d, 2H), 7.69 (br s, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.57 (br s, 1H), 7.47 (dd, 2H), 7.08 (t, 2H), 6.60–6.20 (br, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 2.11 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 555.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

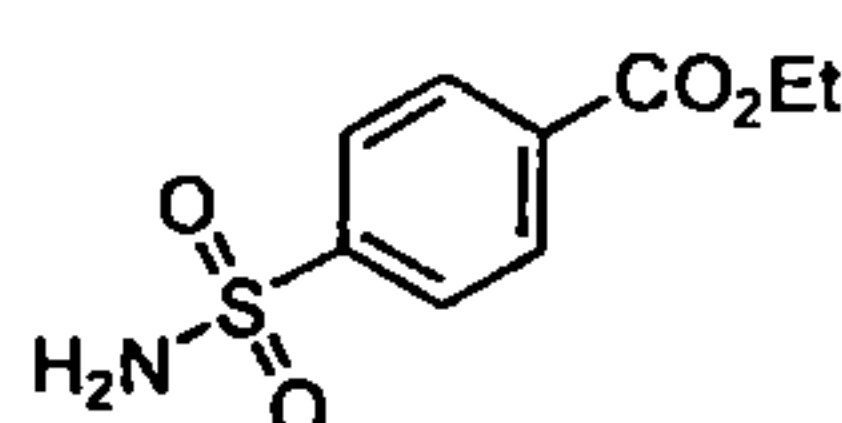
【0204】 實施例140

4-({4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}胺磺醯基)苯甲酸乙酯



化合物190

步驟1.4-胺磺醯基苯甲酸乙酯



化合物191

取4-胺基磺醯基苯甲酸(0.590g, 0.265mmol)溶於乙醇(3.0mL)和濃HCl_(aq)的溶液，迴流加熱20小時後冷卻至室溫，在減壓下移除乙醇，殘餘物以飽和NaHCO_{3(aq)}和乙酸乙酯分層，有機層以食鹽水洗，MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，得到白色固體的4-胺磺醯基苯甲酸乙酯(0.304g, 52%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.18 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 4.93 (br s, 2H), 4.42 (q, 2H), 1.42 (t, 3H).

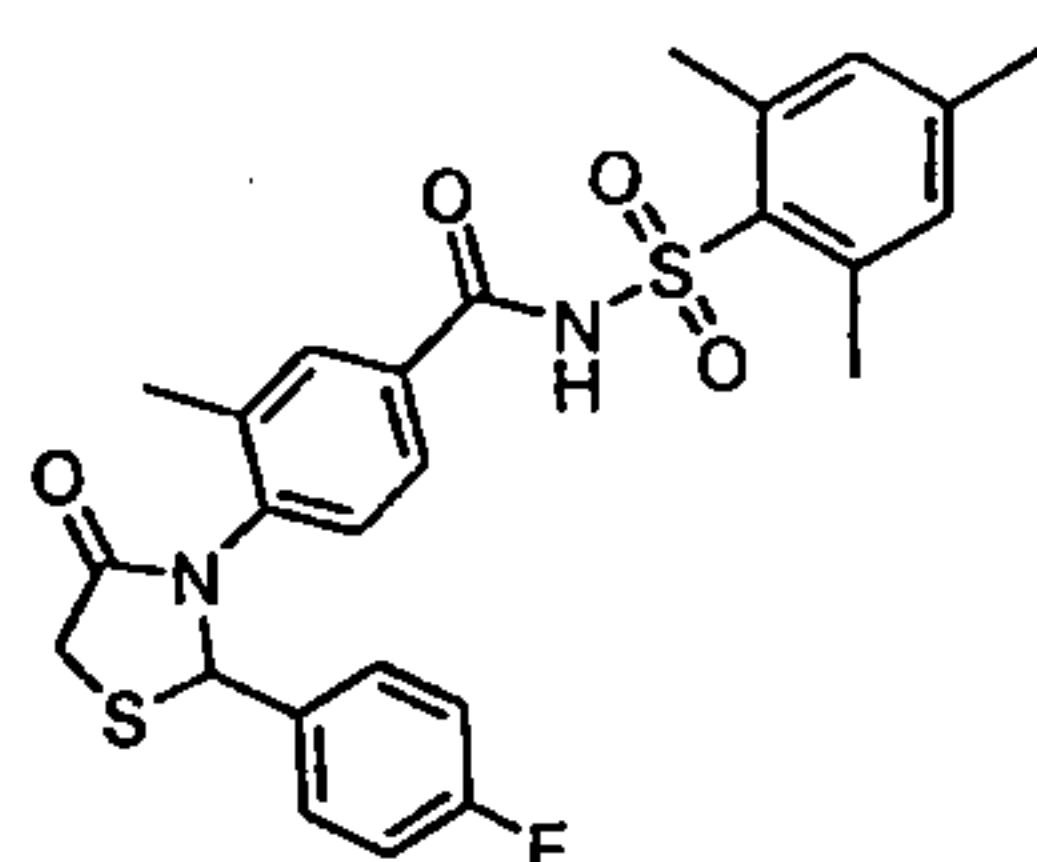
步驟2.4-({4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}胺磺醯基)苯甲酸乙酯

依照標準方法C，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(71.2mg, 0.215mmol)、DMAP(65.7mg, 0.538mmol)、EDCI·HCl(82.4mg, 0.430mmol)、4-胺磺醯基苯甲酸乙酯(49.3mg, 0.215mmol)和二氯甲烷(6.0mL)進行反應，待反應攪拌18小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-5%)，得到白色固體的4-({4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}胺磺醯基)苯甲酸乙酯(10.7mg, 9%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.80–9.30 (br, 1H), 8.15–7.80 (br, 4H), 7.60–7.20 (br,

4H), 6.90 (br s, 2H), 6.20–5.60 (br, 1H), 4.39 (q, 2H), 4.01 (br s, 2H), 2.11 (br s, 3H), 1.38 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 543.2 $[M + H]^+$.

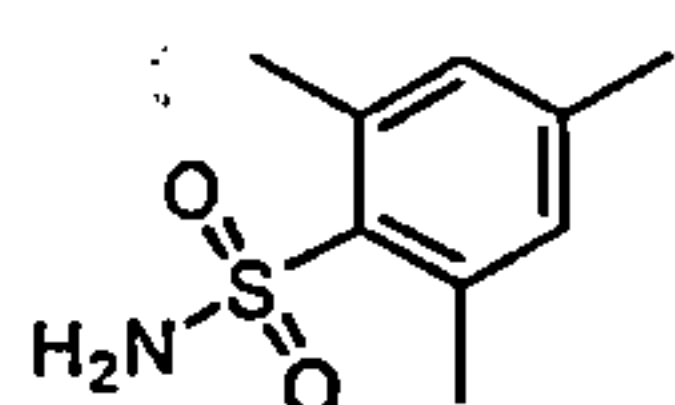
【0205】 實施例141

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-*N*-[(2,4,6-三甲基苯基)-磺醯基]苯甲醯胺



化合物192

步驟1.2,4,6-三甲基苯磺醯胺



化合物193

依照標準方法D，使用2-對稱三甲苯磺醯氯(2-mesitylenesulfonyl chloride，0.890g，4.07mmol)、甲醇(8.0mL)和氫氧化銨溶液(20mL)進行反應，待反應在室溫下攪拌5小時且處理完後，得到米色固體的2,4,6-三甲基苯磺醯胺(0.241g，30%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.96 (s, 2H), 4.81 (br s, 2H), 2.65 (s, 6H), 2.30 (s, 3H).

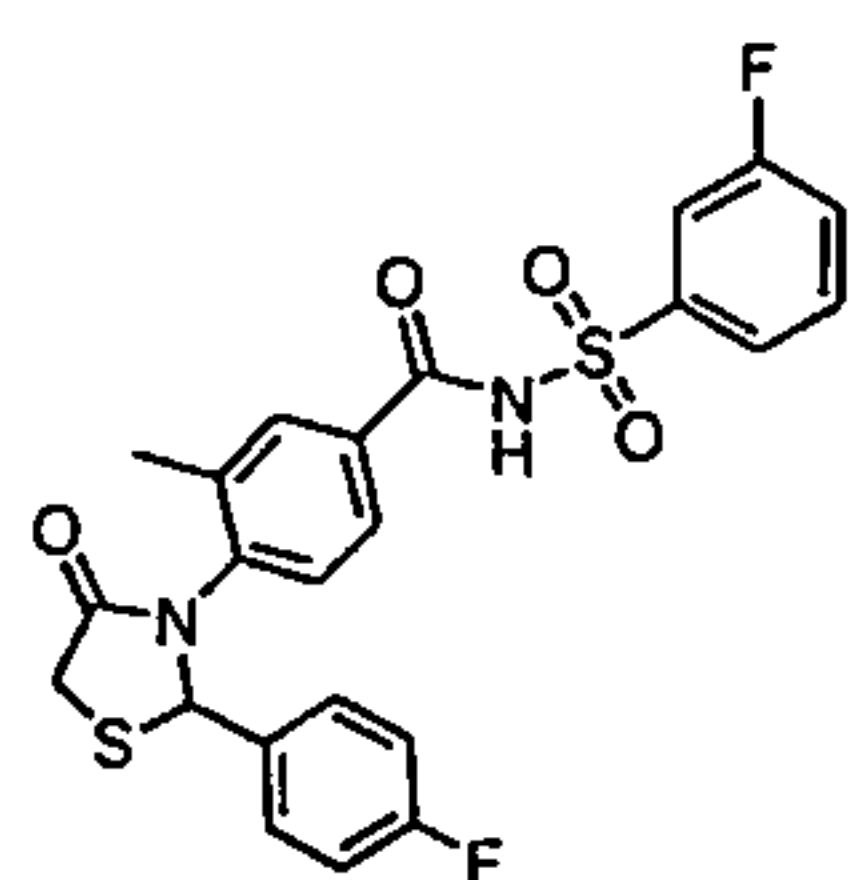
步驟2.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-*N*-[(2,4,6-三甲基苯基)-磺醯基]苯甲醯胺

依照標準方法C，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(80.6mg，0.243mmol)、DMAP(74.2mg，0.608mmol)、EDCI·HCl(93.3mg，0.486 mmol)、2,4,6-三甲基苯磺醯胺(48.5mg，0.243mmol)和二氯甲烷(6.0mL)進

行反應，待反應攪拌18小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-6.5%)，得到黃色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-*N*-[(2,4,6-三甲基苯基)-磺醯基]苯甲醯胺(78.2mg，63%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.40 (br s, 1H), 7.50–7.35 (br, 2H), 7.31–7.27 (m, 2H), 7.00–6.85 (m, 4H), 6.20–5.80 (br, 1H), 4.04 (br s, 2H), 2.71 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.14 (br s, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 513.3 [M + H]⁺.

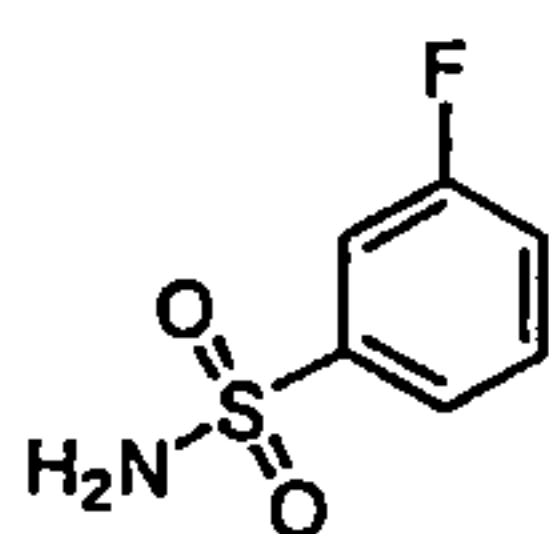
【0206】 實施例142

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-*N*-[(3-氟苯基)磺醯基]-3-甲基苯甲醯胺



化合物194

步驟1.3-氟苯磺醯胺



化合物195

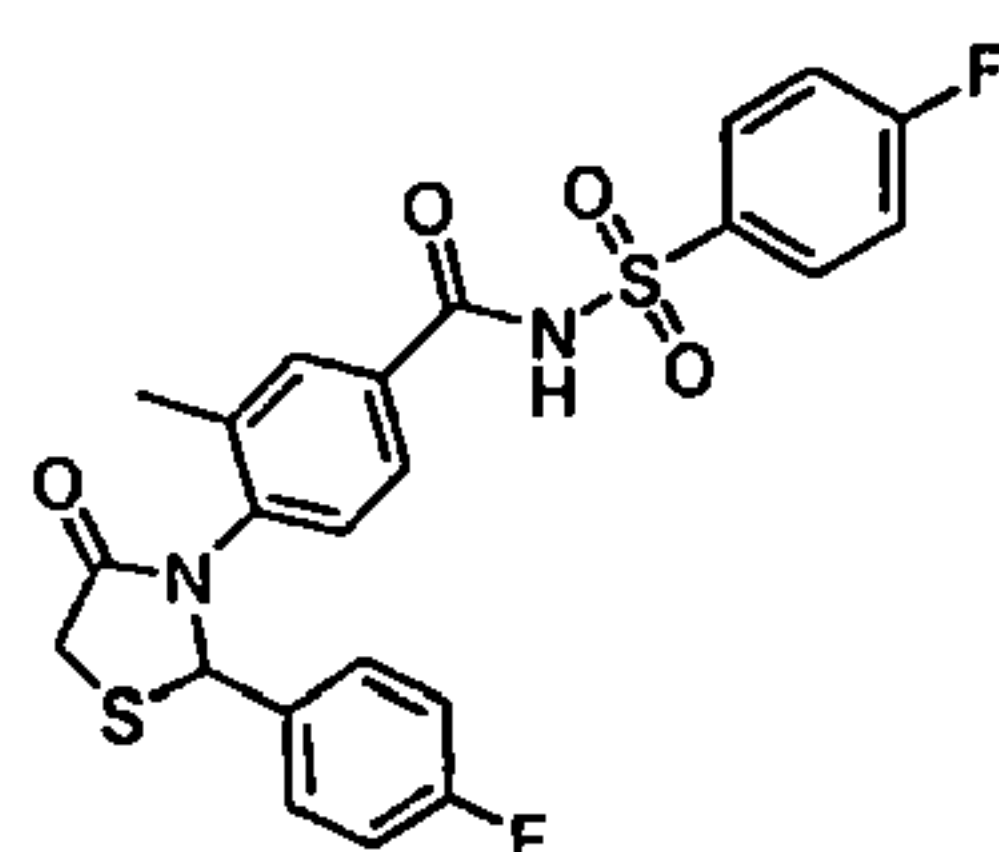
依照標準方法D，使用3-氟苯磺醯胺(0.590g，3.03mmol)、甲醇(3.0mL)和氫氧化銨溶液(20mL)進行反應，待反應在室溫下攪拌5小時後，藉由真空過濾收集固體並以水洗，得到白色固體的3-氟苯磺醯胺(0.310g，58%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.73 (d, 1H), 7.65–7.62 (m, 1H), 7.55–7.50 (m, 1H), 7.32–7.27 (m, 1H), 4.87 (br s, 2H).

步驟2.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-*N*-[(3-氟苯基)磺醯基]-3-甲基苯甲醯胺

依照標準方法C，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(78.6mg，0.237mmol)、DMAP(58.0mg，0.474mmol)、EDCI·HCl(90.9mg，0.474mmol)、3-氟苯磺醯胺(41.6mg，0.237mmol)和二氯甲烷(6.0mL)進行反應，待反應攪拌18小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-10%)，得到黃色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-*N*-[(3-氟苯基)磺醯基]-3-甲基苯甲醯胺(82.2mg，71%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.60–9.20 (br, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.79 (br d, 1H), 7.54–7.50 (m, 1H), 7.50–7.26 (m, 5H), 6.92 (br t, 2H), 6.20–5.80 (br, 1H), 4.04 (br s, 2H), 2.14 (br s, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 489.2 [M + H]⁺.

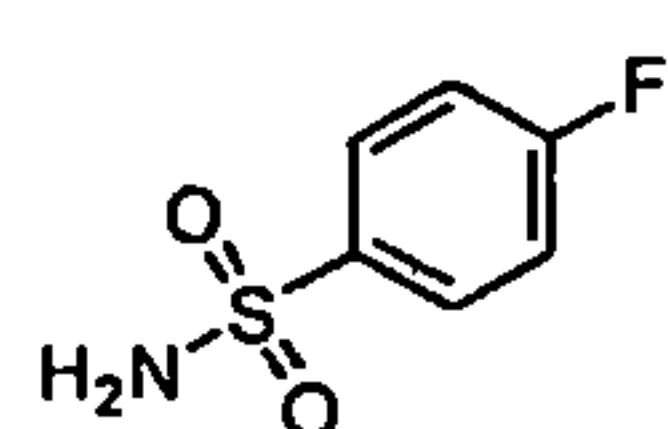
【0207】 實施例143

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-*N*-[(4-氟苯基)磺醯基]-3-甲基苯甲醯胺



化合物196

步驟1.4-氟苯磺醯胺



化合物197

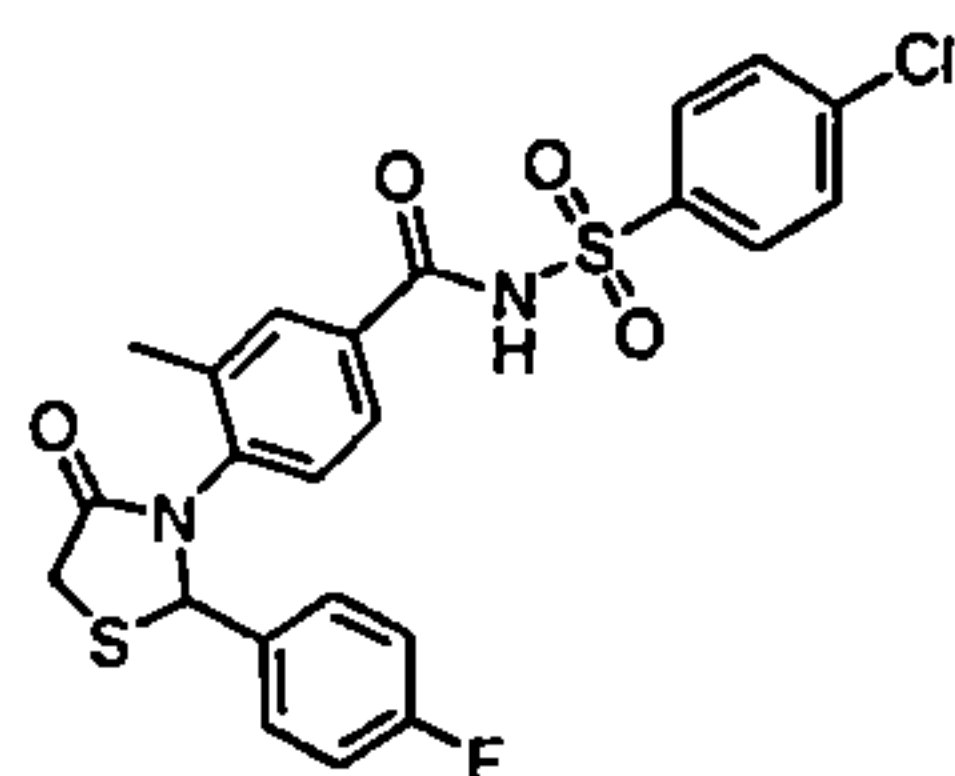
依照標準方法D，使用4-氟苯磺醯氯(0.580g，2.98mmol)、甲醇(3.0mL)和氫氧化鉀溶液(15mL)進行反應，待反應在室溫下攪拌5小時後，藉由真空過濾收集固體並以水洗，得到白色固體的4-氟苯磺醯胺(0.390g，75%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.88–7.84 (m, 2H), 7.43–7.38 (m, 4H).

步驟2.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-N-[(4-氟苯基)磺醯基]-3-甲基苯甲醯胺

依照標準方法C，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(75.8mg，0.229mmol)、DMAP(69.9mg，0.573mmol)、EDCI·HCl(87.7mg，0.458mmol)、4-氟苯磺醯胺(40.1mg，0.229mmol)和二氯甲烷(6.0mL)進行反應，待反應攪拌18小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷=0-5%)，得到白色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-N-[(4-氟苯基)磺醯基]-3-甲基苯甲醯胺(71.5mg，64%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.30 (br s, 1H), 8.12 (dd, 2H), 7.43 (br s, 2H), 7.30–7.26 (m, 2H), 7.19 (t, 2H), 6.92 (br t, 2H), 6.20–5.70 (br, 1H), 4.03 (s, 2H), 2.13 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 489.2 [M + H]⁺.

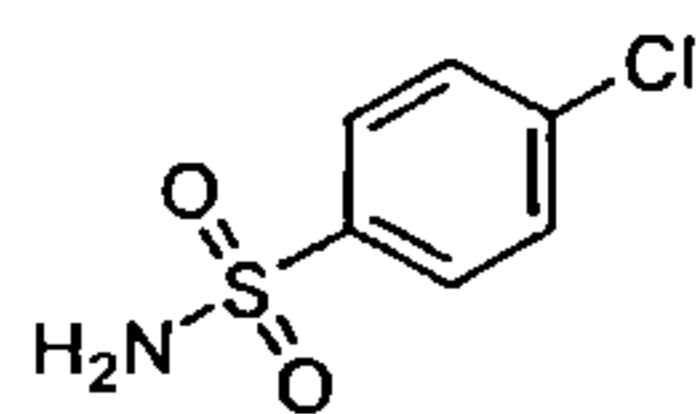
【0208】 實施例144

N-[(4-氯苯基)磺醯基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺



化合物198

步驟1.4-氯苯磺醯胺



化合物199

依照標準方法D，使用4-氯苯磺醯氯(0.650g，3.08mmol)、甲醇(3.0mL)和氫氧化銨溶液(15mL)進行反應，待反應在室溫下攪拌16小時後，藉由真空過濾收集固體並以水洗，得到白色固體的4-氯苯磺醯胺(0.430g，73%)。¹H NMR

(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.81 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.48 (br s, 2H).

步驟2. *N*-[(4-氯苯基)磺醯基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噁唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺

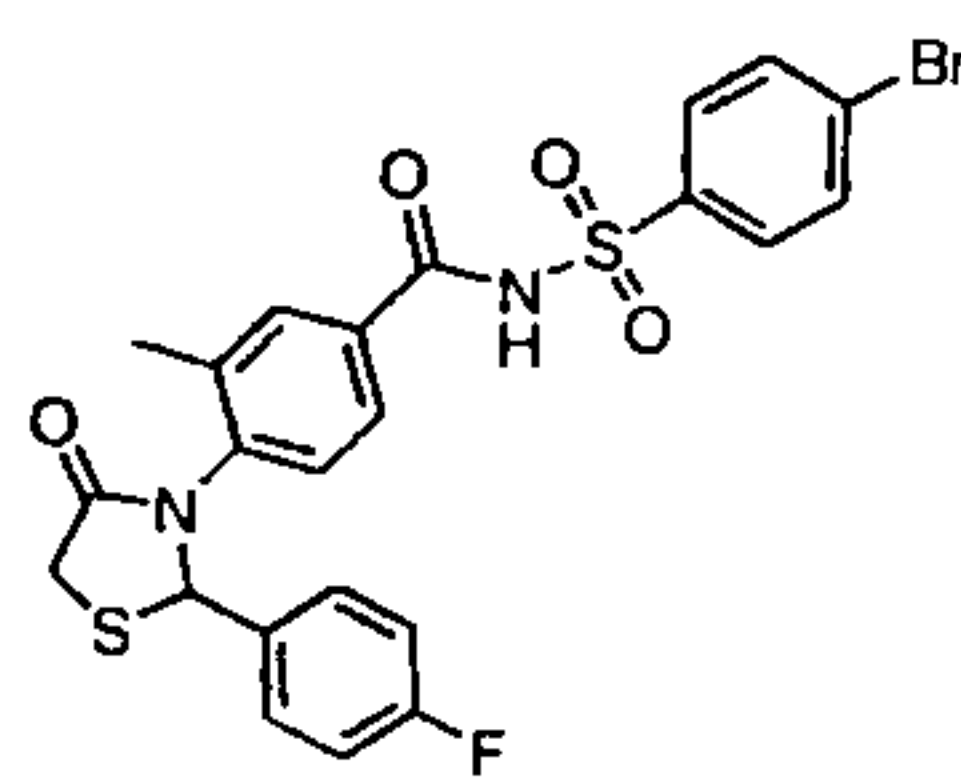
依照標準方法C，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噁唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(75.9mg，0.229mmol)、DMAP(69.9mg，0.573mmol)、EDCI·HCl(87.8mg，0.458mmol)、4-氯苯磺醯胺(43.9mg，0.229mmol)和二氯甲烷(6.0mL)進行反應，待反應攪拌18小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷=0-5%)，得到白色固體的*N*-[(4-氯苯基)磺醯基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噁唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(88.5mg，77%)。¹H NMR

(CDCl₃, 400 MHz) δ 9.39 (br s, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.42 (br s, 2H), 7.30–7.26 (m, 2H), 6.92 (br t, 2H), 6.20–5.70 (br, 1H), 4.03 (br s, 2H), 2.13 (br s, 3H);

LC-MS (ESI) *m/z* 505.2 [M + H]⁺.

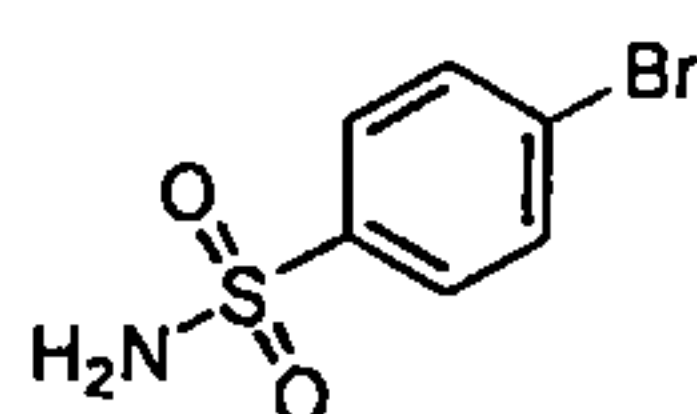
【0209】 實施例145

N-[(4-溴苯基)磺醯基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噁唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺



化合物200

步驟1.4-溴苯磺醯胺



化合物201

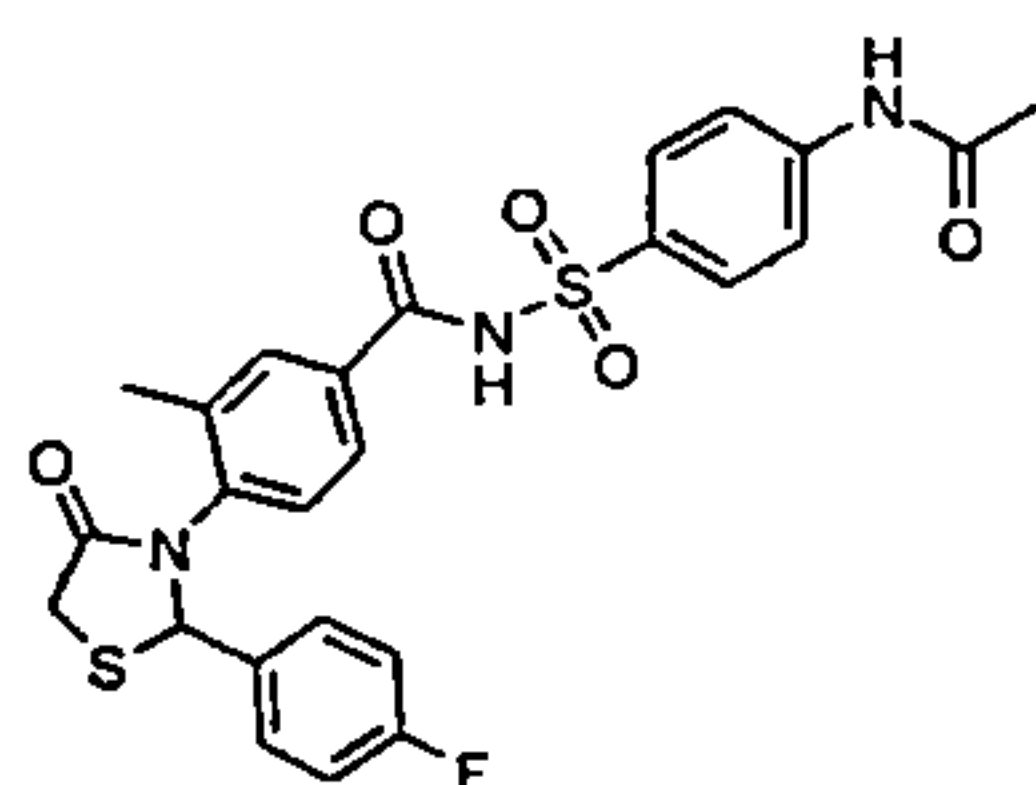
依照標準方法D，使用4-溴苯磺醯胺(0.650g，2.54mmol)、甲醇(5.0mL)和氫氧化銨溶液(20mL)進行反應，待反應在室溫下攪拌16小時且處理完後，得到白色固體的4-溴苯磺醯胺(0.370g，62%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7.79 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.46 (br s, 2H).

步驟2.*N*-[(4-溴苯基)磺醯基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺

依照標準方法C，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(76.8mg，0.232mmol)、DMAP(70.9mg，0.580mmol)、EDCI·HCl(88.9mg，0.464mmol)、4-溴苯磺醯胺(54.7mg，0.232mmol)和二氯甲烷(6.0mL)進行反應，待反應攪拌18小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷=0-5%)，得到白色固體的*N*-[(4-溴苯基)磺醯基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(87.1mg，68%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.44 (br s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.40 (br s, 2H), 7.31–7.26 (m, 2H), 6.92 (br t, 2H), 6.20–5.80 (br, 1H), 4.04 (br s, 2H), 2.12 (br s, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 549.1 [M + H]⁺.

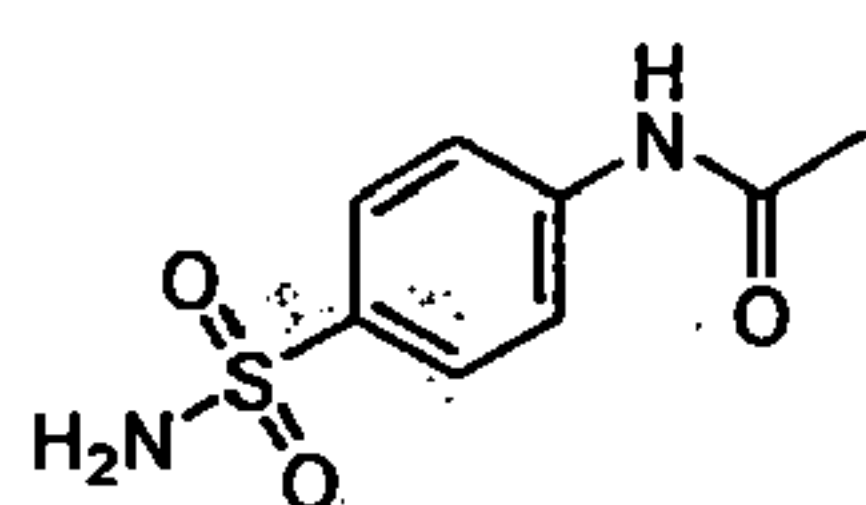
【0210】 實施例146

N-{[4-(乙醯胺)苯基]磺醯基}-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺



化合物202

步驟1. *N*-(4-胺磺醯基苯基)乙醯胺



化合物203

依照標準方法D，使用*N*-乙醯基磺醯氯(*N*-acetylsulfanilyl chloride，0.651g，2.79mmol)、甲醇(5.0mL)和氫氧化銨溶液(20mL)進行反應，待反應在室溫下攪拌5小時且處理完後，得到白色固體的*N*-(4-胺磺醯基苯基)乙醯胺(0.340g，57%)。

^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, 400 MHz) δ 7.78 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 2.12 (s, 3H).

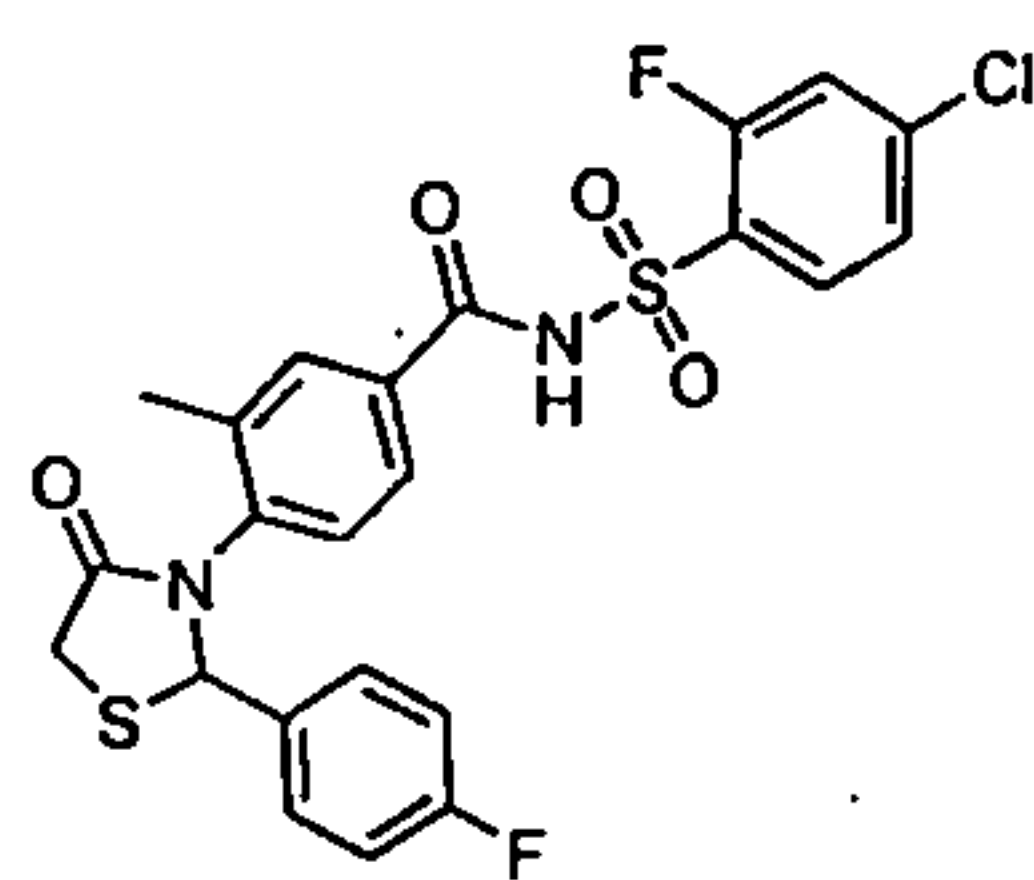
步驟2. *N*-{[4-(乙醯胺)苯基]磺醯基}-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺

依照標準方法C，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(80.1mg，0.242mmol)、DMAP(73.9mg，0.605mmol)、EDCI·HCl(92.8mg，0.484mmol)、*N*-(4-胺磺醯基苯基)乙醯胺(51.8mg，0.242mmol)和二氯甲烷(6.0mL)進行反應，待反應攪拌18小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-5%)，得到白色固體的*N*-{[4-(乙醯胺)苯基]磺醯基}-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺

(51.1mg, 40%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12.36 (br s, 1H), 10.39 (br s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.66 (br s, 1H), 7.52 (br d, 1H), 7.46 (dd, 2H), 7.08 (t, 2H), 6.40 (br s, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 2.20–2.00 (m, 6H); LC-MS (ESI) m/z 528.2 [M + H]⁺.

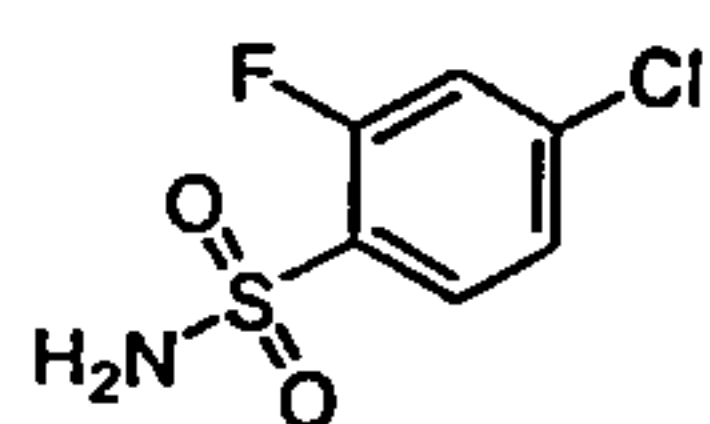
【0211】 實施例147

N-[(4-氯-2-氟苯基)磺醯基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺



化合物204

步驟1.4-氯-2-氟苯磺醯胺



化合物205

依照標準方法D，使用4-氯-2-氟苯磺醯胺(0.450g, 1.96mmol)、甲醇(2.0mL)和氫氧化銨溶液(10mL)進行反應，待反應在室溫下攪拌16小時且處理完後，得到白色固體的4-氯-2-氟苯磺醯胺(0.360g, 88%)。¹H NMR (CDCl₃ + CD₃OD, 400 MHz) δ 7.78 (t, 1H), 7.22 (d, 2H).

步驟2.*N*-[(4-氯-2-氟苯基)磺醯基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺

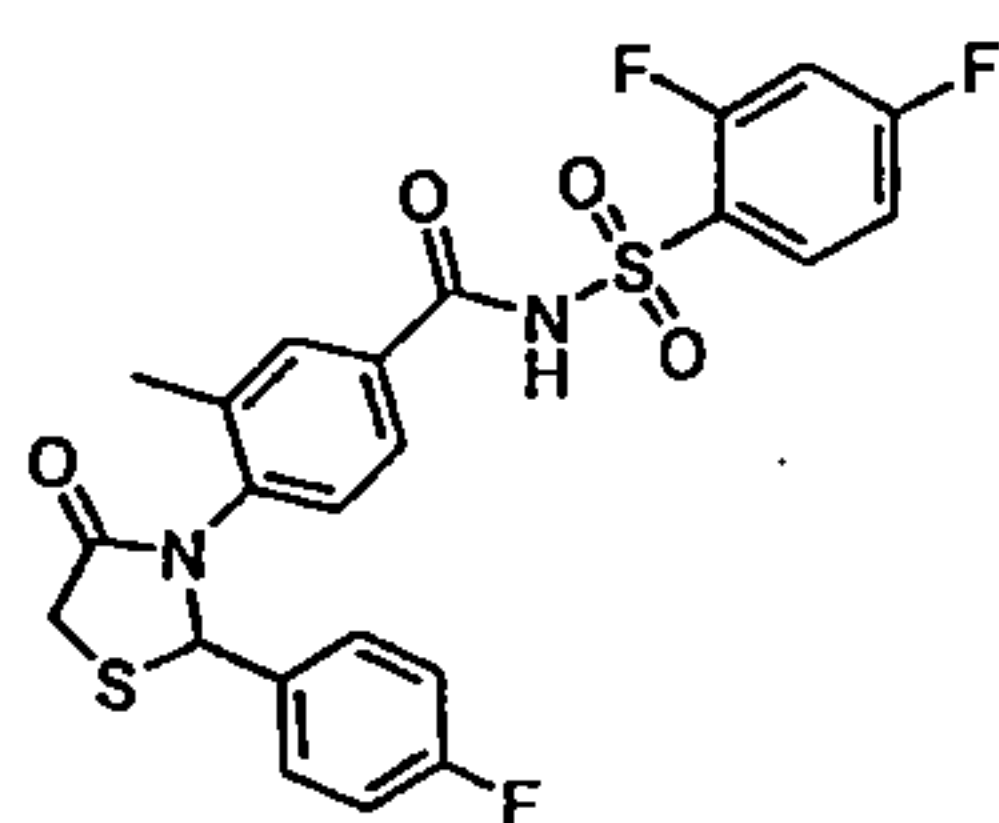
依照標準方法C，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(72.3mg, 0.218mmol)、DMAP(66.6mg, 0.545mmol)、EDCI·HCl(83.7mg,

0.436mmol)、4-氯-2-氟苯磺醯胺(45.7mg, 0.218mmol),和二氯甲烷(6.0mL)進行反應,待反應攪拌18小時且處理完後,殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-5%),得到米色固體的*N*-[(4-氯-2-氟苯基)磺醯基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(77.4mg, 68%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.07 (t, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.43 (br d, 1H), 7.34–7.26 (m, 3H), 7.20 (d, 1H), 6.94 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.10–3.90 (m, 2H), 2.14 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 523.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

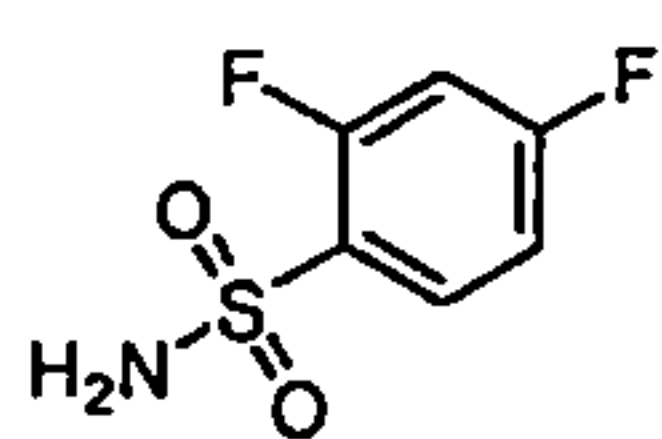
【0212】實施例148

N-[(2,4-二氟苯基)磺醯基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺



化合物206

步驟1.2,4-二氟苯磺醯胺



化合物207

依照標準方法D,使用2,4-二氟苯磺醯氯(0.470g, 2.21mmol)、甲醇(3.0mL)和氫氧化銨溶液(20mL)進行反應,待反應在室溫下攪拌16小時後,在減壓下移除甲醇,藉由真空過濾收集固體並以水洗,得到白色固體的2,4-二氟苯磺醯胺(0.390g, 91%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 7.88–7.82 (m, 1H), 7.70 (br s, 2H), 7.54–7.47 (m, 1H), 7.28–7.21 (m, 1H).

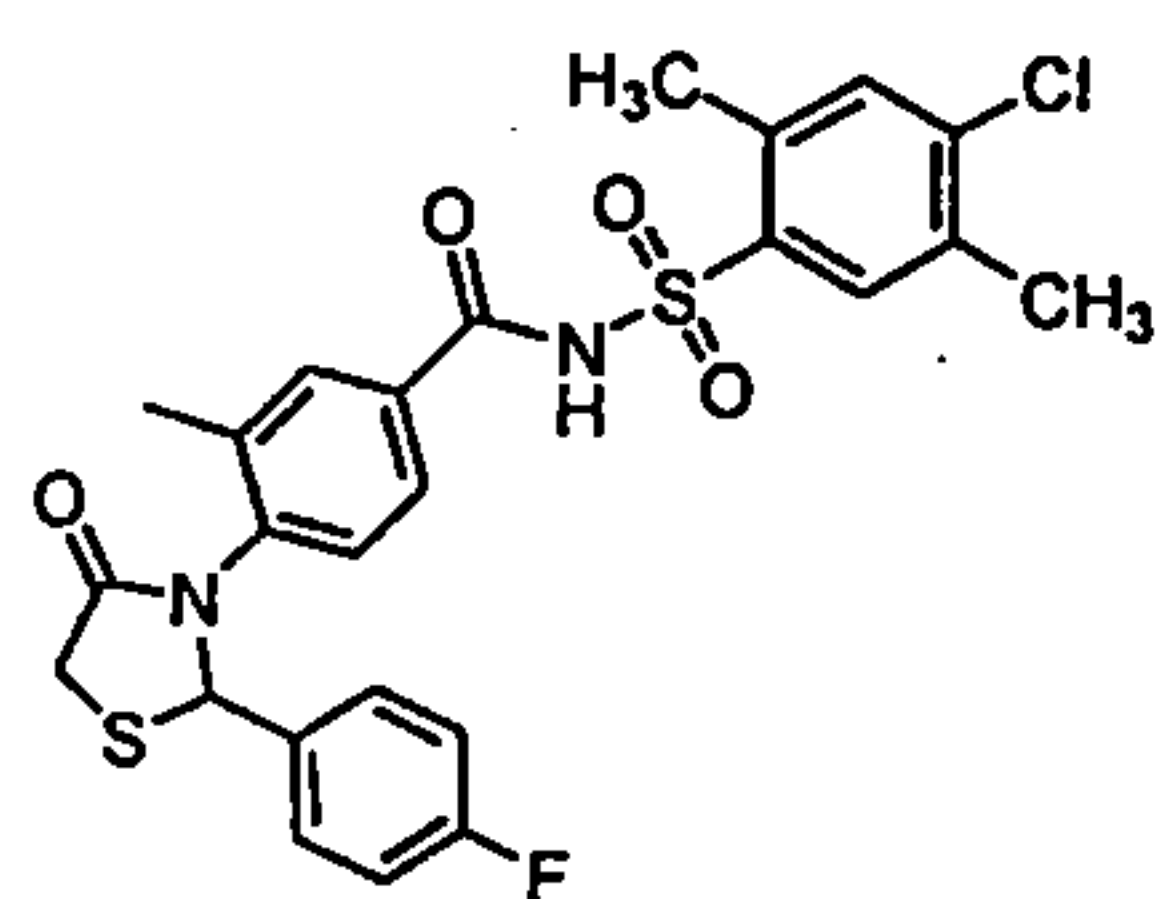
步驟2. *N*-[(2,4-二氟苯基)磺醯基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺

依照標準方法C，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(81.6mg，0.247mmol)、DMAP(75.4mg，0.618mmol)、EDCI·HCl(94.6mg，0.494mmol)、2,4-二氟苯磺醯胺(47.7mg，0.247mmol)和二氯甲烷(6.0mL)進行反應，待反應攪拌16小時後處理，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-6%)，得到白色固體的*N*-[(2,4-二氟苯基)磺醯基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(73.7mg，59%)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.04–7.99 (m, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.56 (br d, 1H), 7.49–7.45 (m, 3H), 7.38–7.31 (m, 1H), 7.08 (t, 2H), 6.60–6.20 (br, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 2.11 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 507.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

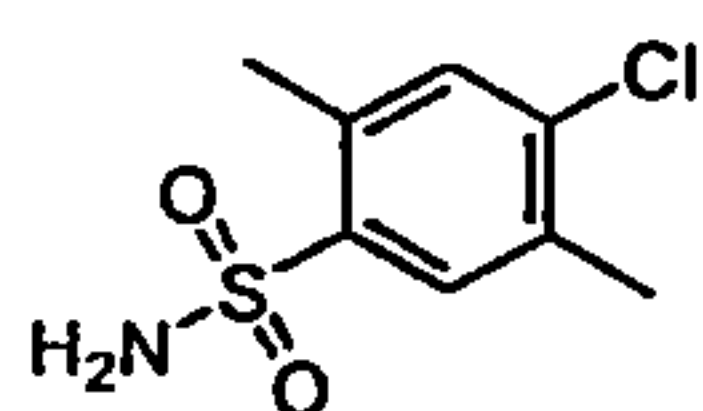
【0213】 實施例149

N-[(4-氯-2,5-二甲基苯基)磺醯基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺



化合物208

步驟1. 4-氯-2,5-二甲基苯磺醯胺



化合物209

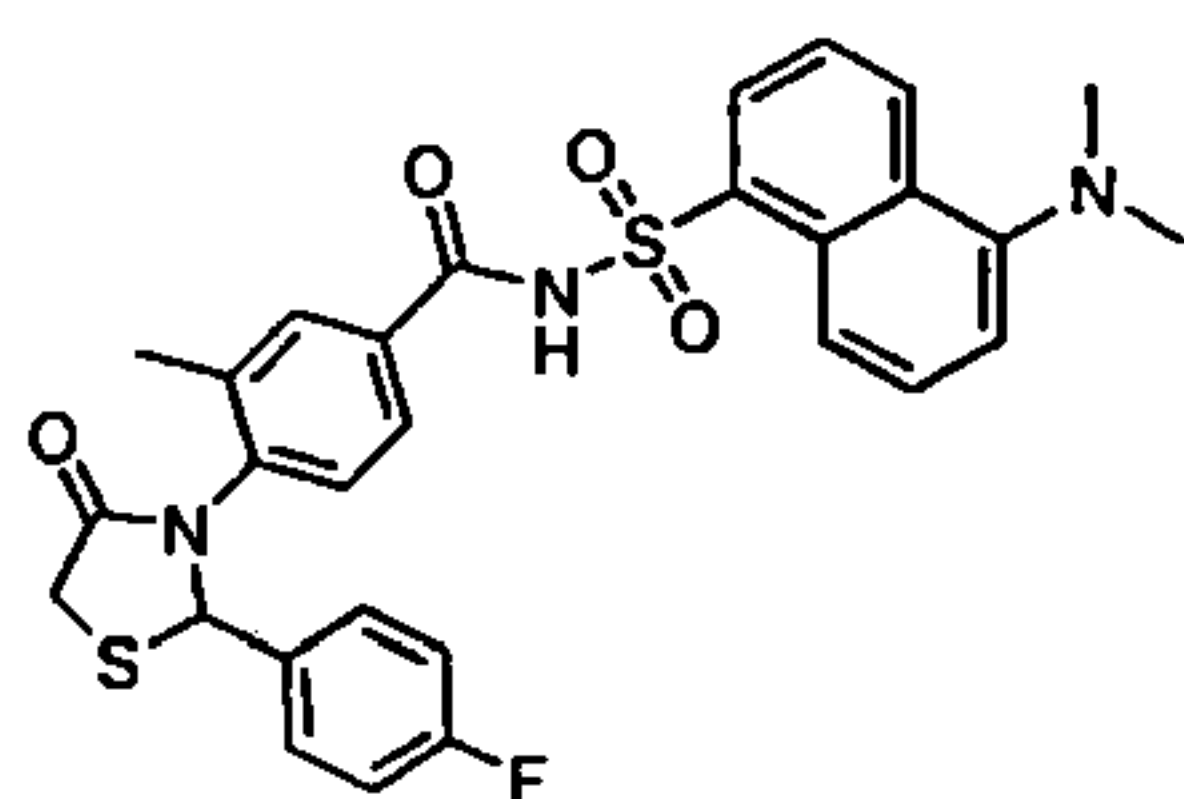
依照標準方法D，使用4-氯-2,5-二甲基苯磺醯氯(0.620g，2.59mmol)、甲醇(3.0mL)和氫氧化銨溶液(15mL)進行反應，待反應在室溫下攪拌16小時後，在減壓下移除甲醇，藉由真空過濾收集固體並以水洗，得到白色固體的4-氯-2,5-二甲基苯磺醯胺(0.366 g, 64%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7.76 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.42 (br s, 2H), 2.50(s, 3H), 2.32 (s, 3H).

步驟2. *N*-[(4-氯-2,5-二甲基苯基)磺醯基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺

依照標準方法C，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(75.8mg，0.229mmol)、DMAP(69.9mg，0.573mmol)、EDCI·HCl(87.8mg，0.458mmol)、4-氯-2,5-二甲基苯磺醯胺(50.3mg，0.229mmol)和二氯甲烷(6.0mL)進行反應，待反應攪拌18小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-5%)，得到白色固體的*N*-[(4-氯-2,5-二甲基苯基)磺醯基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(86.7mg，71%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.48 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50–7.38 (br, 2H), 7.32–7.24 (m, 3H), 6.90 (br t, 2H), 6.20–5.80 (br, 1H), 4.03 (br s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.15 (br s, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 533.2 [M + H]⁺.

【0214】 實施例150

N-{[5-(二甲基胺)-1-萘基]磺醯基}-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺

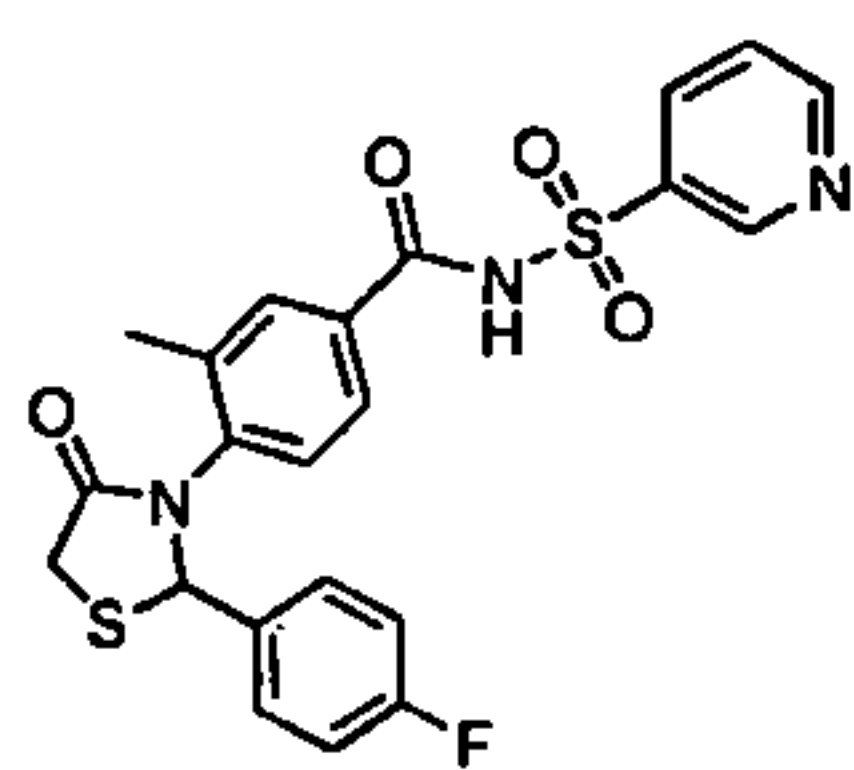


化合物210

依照標準方法C，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(78.6mg, 0.237mmol)、DMAP(72.4mg, 0.593mmol)、EDCI·HCl(90.9mg, 0.474mmol)、1-(二甲基胺)-5-萘基磺醯胺(54.9mg, 0.237mmol)和二氯甲烷(6.0mL)進行反應，待反應攪拌20小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-10%)，得到黃色固體的*N*-{[5-(二甲基胺)-1-萘基]磺醯基}-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(63.6mg, 48%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 10.00–9.40 (br, 1H), 8.53 (br s, 2H), 8.40–8.23 (br, 1H), 7.70–7.30 (br, 3H), 7.30–7.20 (br, 2H), 7.12 (br d, 1H), 7.00–6.60 (br, 4H), 6.20–5.70 (br, 1H), 4.05 (br s, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.09 (br s, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 564.3 [M + H]⁺.

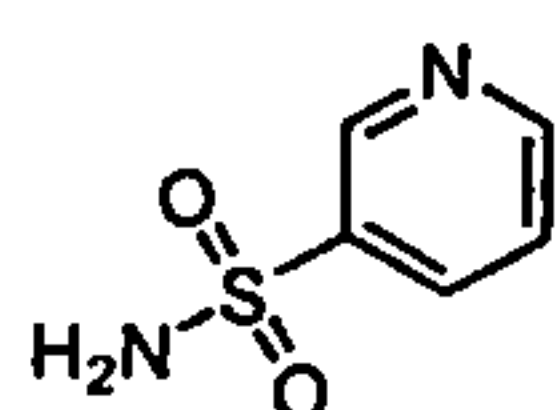
【0215】 實施例151

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-*N*-(3-吡啶磺醯基)-苯甲醯胺



化合物211

步驟1.3-吡啶磺醯胺



化合物212

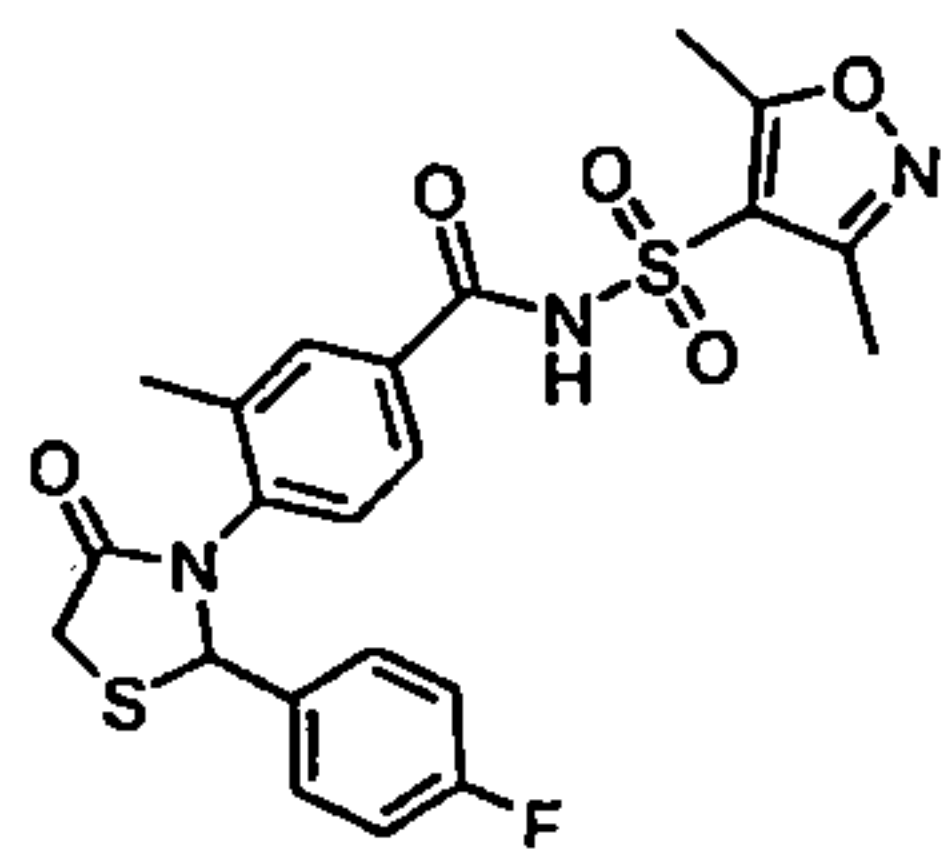
依照標準方法D，使用吡啶-3-磺醯氯(0.450g，2.53mmol)、甲醇(3.0mL)和氫氧化鉍溶液(15mL)進行反應，待反應在室溫下攪拌20小時且處理完後，得到綠色固體的3-吡啶磺醯胺(35.7mg，9%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.96 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.19–8.16 (m, 1H), 7.64–7.60 (m, 3H).

步驟2.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-N-(3-吡啶磺醯基)-苯甲醯胺

依照標準方法C，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(70.2mg，0.212mmol)、DMAP(64.8mg，0.530mmol)、EDCI·HCl(81.3mg，0.424mmol)、3-吡啶磺醯胺(33.5mg，0.212mmol)和二氯甲烷(6.0mL)進行反應，待反應攪拌20小時後處理，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷=0-5%)，得到白色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-N-(3-吡啶磺醯基)-苯甲醯胺(64.3mg，64%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.07 (d, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.55 (br d, 1H), 7.47 (dd, 2H), 7.08 (t, 2H), 6.50–6.10 (br, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 2.11 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 472.2 [M + H]⁺.

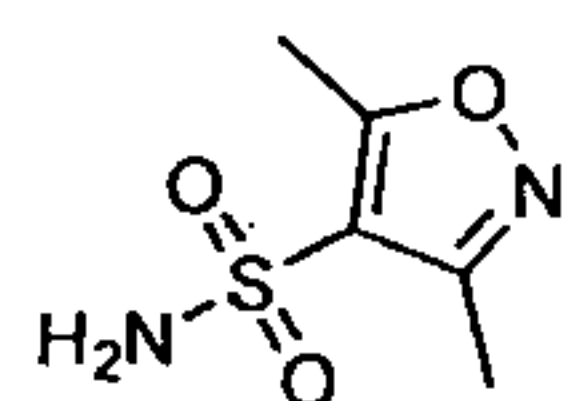
【0216】 實施例152

N-[(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)磺醯基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺



化合物213

步驟1.3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-磺醯胺



化合物214

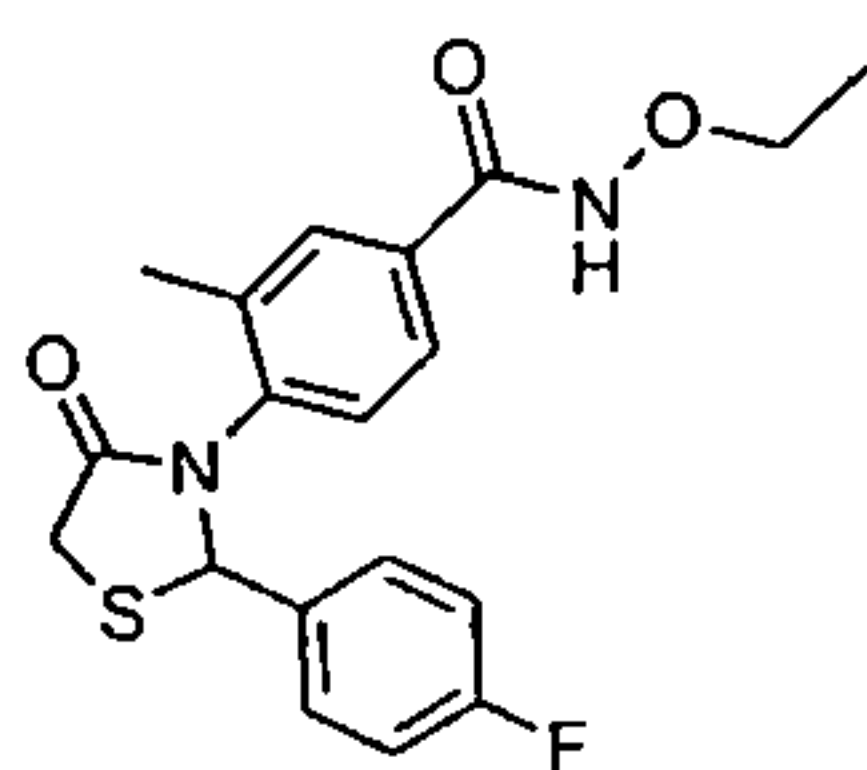
依照標準方法D，使用3,5-二甲基異噁唑-4-磺醯氯(0.399g，2.04mmol)、甲醇(3.0mL)和氫氧化銨溶液(12mL)進行反應，待反應在室溫下攪拌16小時後，在減壓下移除甲醇，藉由真空過濾收集固體並以水洗，得到白色固體的3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-磺醯胺(0.271g，75%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.60 (br s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

步驟2. *N*-[(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)磺醯基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺

依照標準方法C，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(80.9mg，0.244mmol)、DMAP(74.5mg，0.610mmol)、EDCI·HCl(93.6mg，0.488mmol)、3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-磺醯胺(43.0mg，0.244mmol)和二氯甲烷(6.0mL)進行反應，待反應攪拌20小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-5%)，得到白色固體的*N*-[(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)磺醯基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(92.2mg，77%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.70–9.50 (br, 1H), 7.50–7.30 (br, 2H), 7.30 (dd, 2H), 6.94 (br t, 2H), 6.20–5.80 (br, 1H), 4.10–3.95 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.17 (br s, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 490.2 [M + H]⁺.

【0217】 實施例153

N-乙氧基-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺

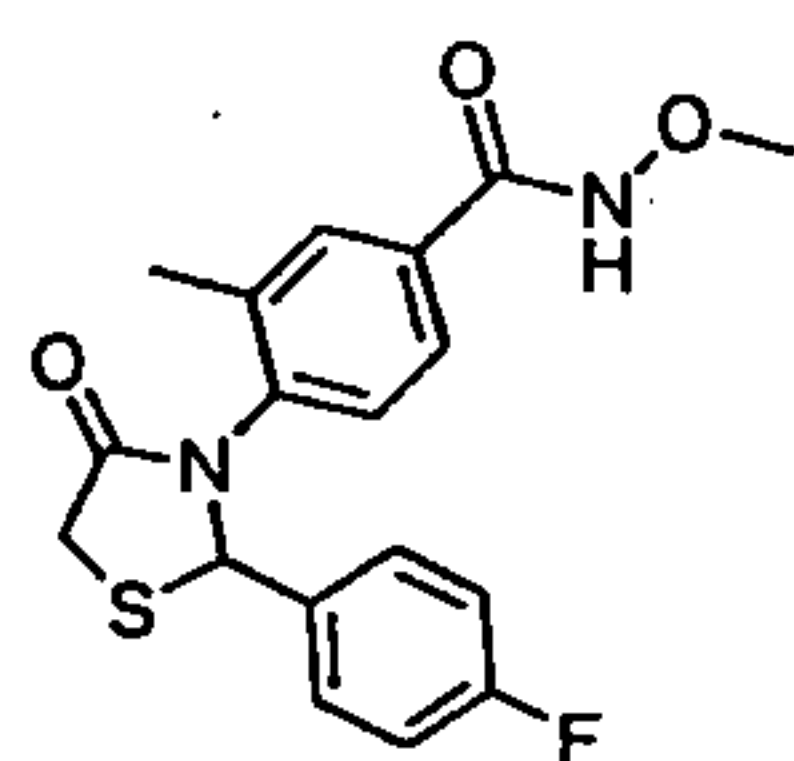


化合物215

依照標準方法E，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(89.7mg, 0.271mmol)、三乙胺(46.0μL, 0.332mmol)、氯甲酸乙酯(35.3mg, 0.325mmol)、二氯甲烷(4.0mL)、氫氧化鉀(23.0mg, 0.332mmol)、*O*-乙基羥基胺鹽酸鹽(40.0mg, 0.410mmol)和甲醇(4.0 mL)進行反應，第一步攪拌1小時；第二步5小時。殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-80%)，得到白色固體的*N*-乙氧基-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(46.3mg, 46%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.80–8.40 (br, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.30 (dd, 2H), 6.96 (br t, 2H), 6.20–5.70 (br, 1H), 4.04 (q, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.17 (br s, 3H), 1.30 (t, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 375.2 [M + H]⁺.

【0218】 實施例154

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-*N*-甲氧基-3-甲基苯甲醯胺



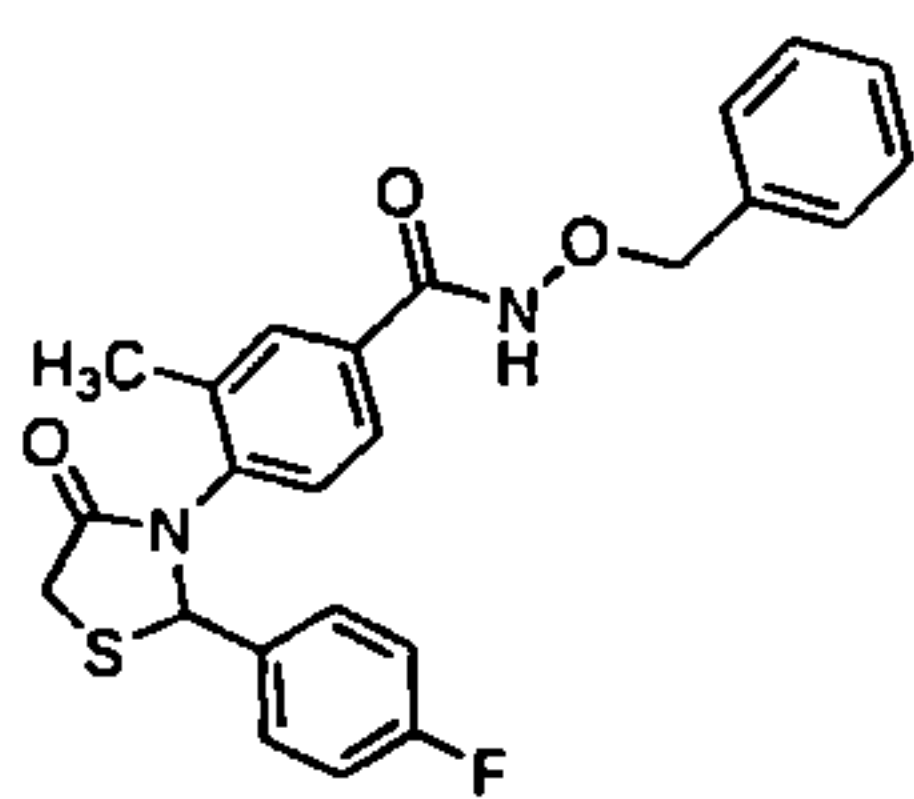
化合物216

依照標準方法E，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(90.5mg, 0.273mmol)、三乙胺(46.0μL, 0.332mmol)、氯甲酸乙酯(35.6mg, 0.328mmol)、二氯甲烷(4.0mL)、氫氧化鉀(23.0mg, 0.332mmol)、*O*-甲基羥基胺

鹽酸鹽(34.2mg, 0.410mmol)和甲醇(7.0mL)進行反應，第一步攪拌1小時；第二步6小時。殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-4%)，得到淺黃色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-*N*-甲氧基-3-甲基苯甲醯胺(66.3mg, 67%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.85 (br s, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.37 (br s, 1H), 7.33–7.27 (m, 2H), 6.95 (t, 2H), 5.91 (br s, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.14 (br s, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 361.2 [M + H]⁺.

【0219】 實施例155

N-(苄氧基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺

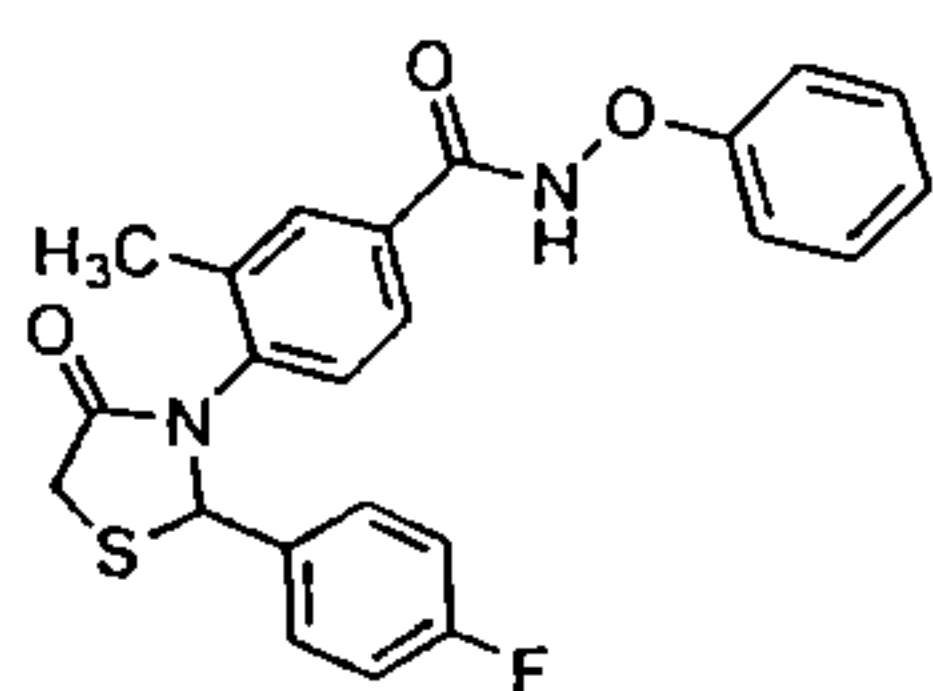


化合物217

依照標準方法E，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(82.6mg, 0.249mmol)、三乙胺(42.0μL, 0.302mmol)、氯甲酸乙酯(32.5mg, 0.299mmol)、二氯甲烷(5.0mL)、氫氧化鉀(15.4mg, 0.274mmol)、*O*-苄基羥基鹽酸鹽(43.7mg, 0.274mmol)和甲醇(8.0mL)進行反應，第一步攪拌45分鐘；第二步6小時。殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-60%)，得到白色固體的*N*-(苄氧基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(71.2mg, 66%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.40 (br s, 1H), 7.50–7.35 (m, 6H), 7.33–7.20 (m, 3H), 6.95 (br t, 2H), 6.10–5.70 (br, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.99 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 2.17 (br s, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 437.3 [M + H]⁺.

【0220】 實施例156

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-*N*-苯氧基苯甲醯胺

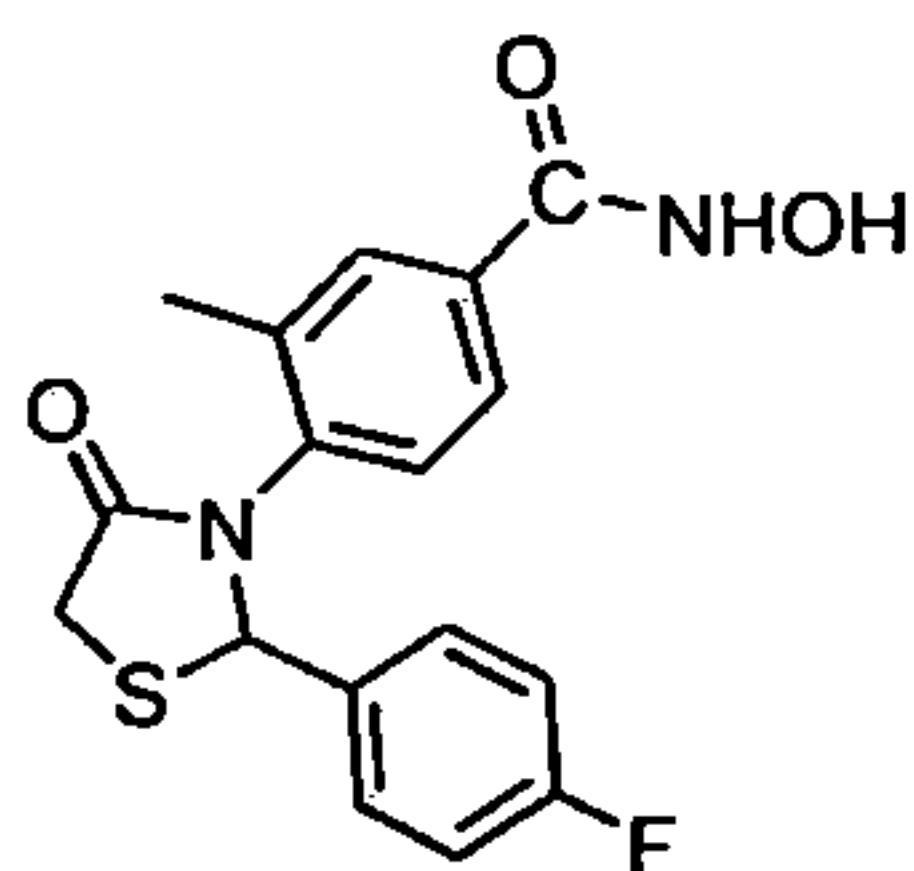


化合物218

取4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(82.1mg, 0.248mmol)溶於亞硫醯氯(thionyl chloride, 0.80mL)的溶液，迴流加熱1小時後冷卻至室溫，在減壓下完全移除亞硫醯氯，以THF(4.0mL)溶解苯甲醯氯(benzoyl chloride)中間體，於反應混合物中加入三乙胺(0.100mL, 0.714mmol)和*N*-苯基羥基胺(60.3mg, 0.414mmol)的溶液，將反應混合物於室溫下攪拌18小時後濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-55%)，得到黃色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-*N*-苯氧基苯甲醯胺(15.7mg, 13%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.02 (br s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.36–7.24 (m, 5H), 7.11–7.04 (m, 2H), 6.97 (t, 2H), 6.05–5.85 (br, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.20 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 423.2 [M + H]⁺.

【0221】 實施例157

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-*N*-羥基-3-甲基苯甲醯胺



化合物219

依照標準方法E，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(126mg, 0.380mmol)、三乙胺(68.3 μ L, 0.493mmol)、氯甲酸乙酯(49.4mg, 0.455mmol)、二氯甲烷(3.0mL)、氫氧化鉀(15.4mg, 0.274mmol)、羥基胺鹽酸鹽

(34.1mg, 0.607mmol)和甲醇(6.0mL)進行反應，第一步攪拌1小時；第二步3小時。

殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 =

0-100%)，得到黃色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-*N*-羥基-3-

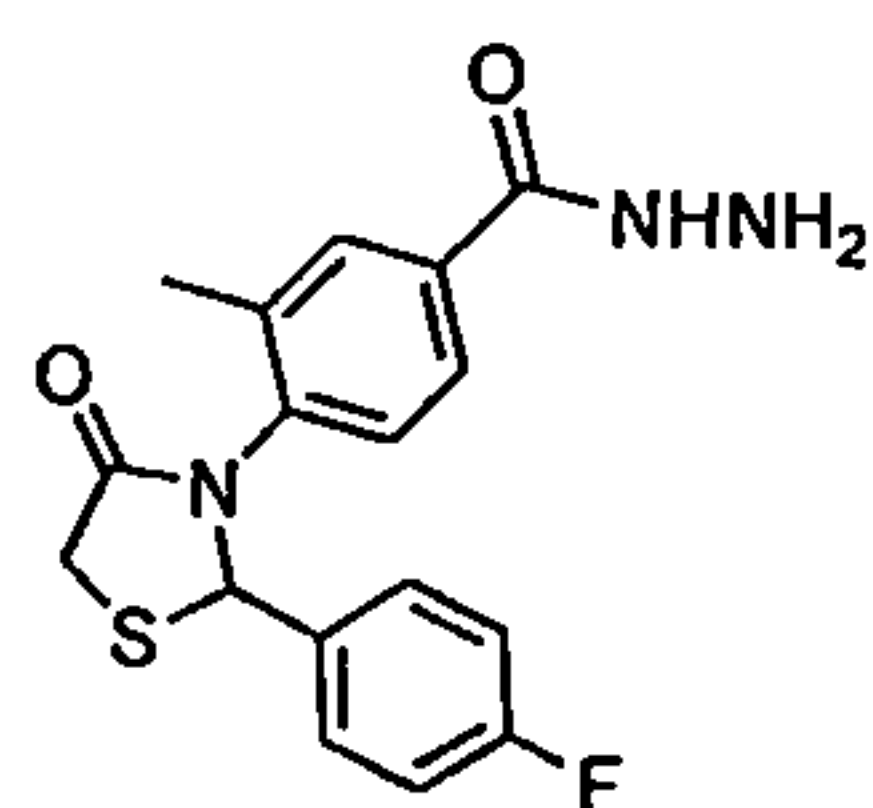
甲基苯甲醯胺(71.9mg, 55%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.13 (br s, 1H),

9.02 (br s, 1H), 7.54–7.43 (m, 4H), 7.10 (t, 2H), 6.60–6.10 (br, 1H), 4.08 (d, 1H), 3.90

(d, 1H), 2.13 (br s, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 347.2 [M + H]⁺.

【0222】 實施例158

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯聯胺



化合物220

取4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸甲酯(158mg, 0.458mmol)溶於聯胺水合物(hydrazine monohydrate, 0.30mL)和甲醇(3.0mL)的溶液，迴流加熱2.5小時後冷卻至室溫，在減壓下移除甲醇，混合物以乙酸乙酯稀釋並以水洗，有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並在減壓下濃縮得到殘餘物，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-5%)，得到白色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯聯胺

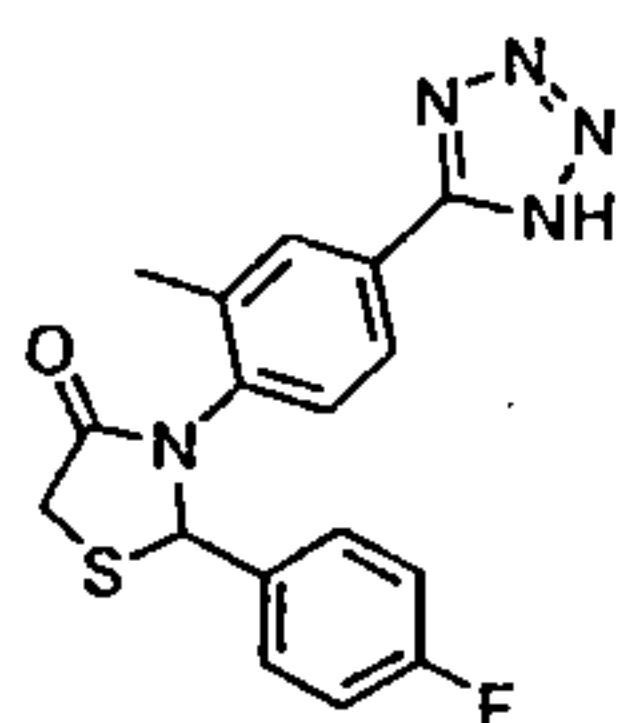
(107mg, 67%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.55 (br s, 1H), 7.41 (br s, 1H), 7.32–

7.28 (m, 2H), 7.24 (br s, 1H), 6.96 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.20–3.88 (m, 4H),

2.18 (br s, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 346.2 [M + H]⁺.

【0223】 實施例159

2-(4-氟苯基)-3-[2-甲基-4-(1*H*-四唑-5-基)苯基]-1,3-噻唑烷-4-酮

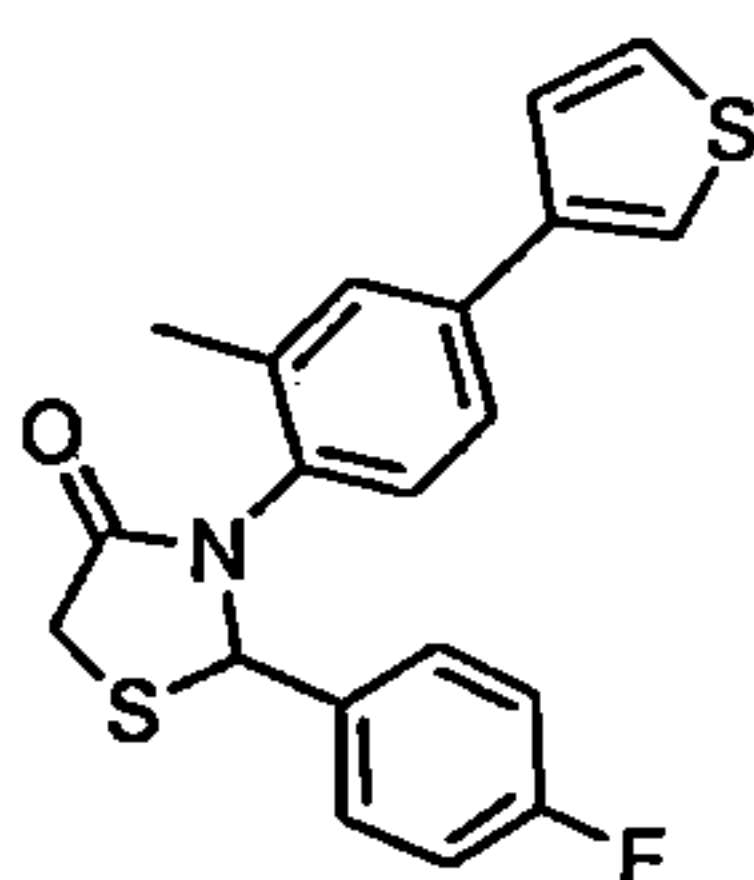


化合物221

於4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苄腈(59.4mg, 0.190mmol)溶於DMF(0.60mL)的溶液中，加入硝酸銀(4.9mg, 0.286mmol)和疊氮化鈉(sodium azide, 30.9mg, 0.475mmol)，反應在120°C下攪拌18小時後，再加入0.15當量的硝酸銀和2.5當量的疊氮化鈉，反應在140°C下持續攪拌8小時後冷卻至室溫，將反應混合物以水終止反應，並以乙酸乙酯萃取，有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並在減壓下濃縮得到殘留物，殘留物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-20%)，得到黃色固體的2-(4-氟苯基)-3-[2-甲基-4-(1*H*-四唑-5-基)苯基]-1,3-噻唑烷-4-酮(31.1mg, 46%)。 ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.84 (br, 1H), 7.73 (br, 1H), 7.51 (dd, 2H), 7.11 (t, 2H), 6.60–6.20 (br, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 2.17 (br s, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 356.1 [M + H]⁺.

【0224】 實施例160

2-(4-氟苯基)-3-[2-甲基-4-(3-噻吩基)苯基]-1,3-噻唑烷-4-酮



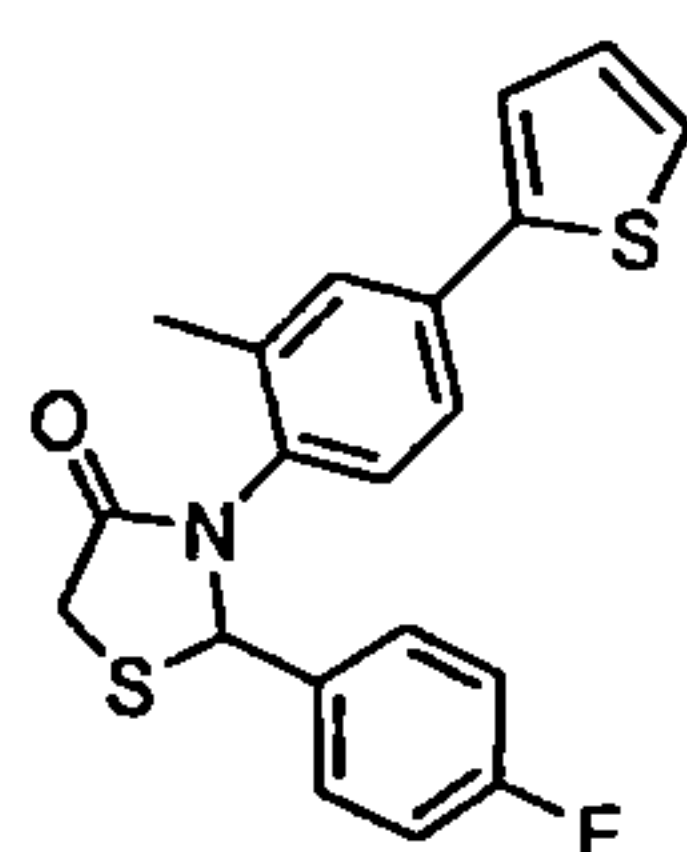
化合物222

依照標準方法F，使用3-(4-溴-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮(136mg, 0.372mmol)、碳酸氫鈉(77.8mg, 0.926mmol)、3-噻吩硼酸(94.7mg, 0.740mmol)、Pd(PPh₃)₄(21.4mg, 0.0185mmol)、DME(4.0mL)和水(2.0mL)進行反

應，待反應混合物迴流加熱4小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-20%)，得到橘色固體的2-(4-氟苯基)-3-[2-甲基-4-(3-噻吩基)苯基]-1,3-噻唑烷-4-酮(101mg，74%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.38–7.24 (m, 7H), 6.97 (br t, 2H), 6.10–5.60 (br, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.20 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 370.2 [M + H]⁺.

【0225】 實施例161

2-(4-氟苯基)-3-[2-甲基-4-(2-噻吩基)苯基]-1,3-噻唑烷-4-酮

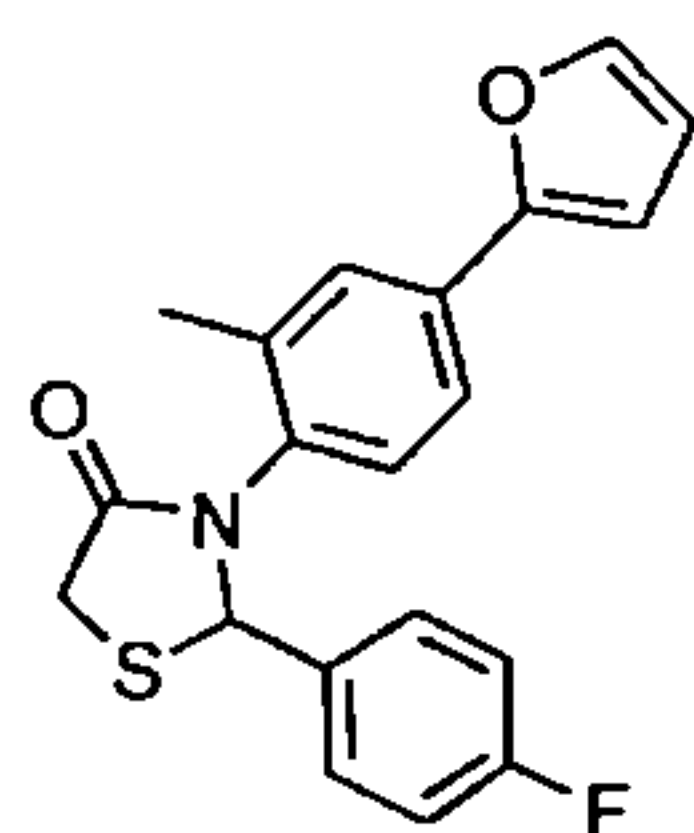


化合物223

依照標準方法F，使用3-(4-溴-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮(141mg，0.386mmol)、碳酸氫鈉(80.6mg，0.959mmol)、2-噻吩硼酸(98.2mg，0.767mmol)、Pd(PPh₃)₄(22.2mg，0.0192mmol)、甲苯(4.0 mL)和水(2.0mL)進行反應，待反應混合物迴流加熱3.5小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-20%)，得到白色固體的2-(4-氟苯基)-3-[2-甲基-4-(2-噻吩基)苯基]-1,3-噻唑烷-4-酮(65.4mg，46%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.42 (br s, 1H), 7.36–7.31 (m, 3H), 7.26–7.23 (m, 2H), 7.04 (dd, 1H), 6.98 (br t, 2H), 6.10–5.60 (br, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.17 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 370.2 [M + H]⁺.

【0226】 實施例162

2-(4-氟苯基)-3-[4-(2-呋喃基)-2-甲基苯基]-1,3-噻唑烷-4-酮

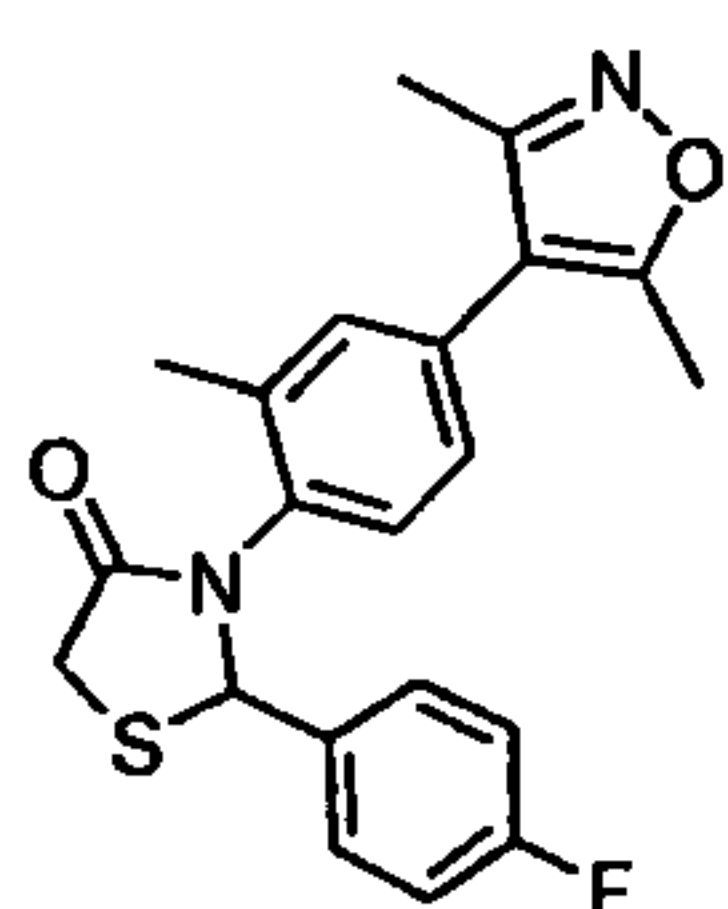


化合物224

依照標準方法F，使用3-(4-溴-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮(131mg, 0.359mmol)、碳酸氫鈉(75.3mg, 0.896mmol)、2-呋喃硼酸(80.3mg, 0.718mmol)、Pd(PPh₃)₄(20.7mg, 0.0179mmol)、DME(4.0mL)和水(2.0mL)進行反應，待反應混合物迴流加熱3小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-20%)，得到黃色固體的2-(4-氟苯基)-3-[4-(2-呋喃基)-2-甲基苯基]-1,3-噻唑烷-4-酮(102mg, 80%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.48 (br s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.35–7.31 (m, 3H), 6.96 (br t, 2H), 6.59 (d, 1H), 6.43 (dd, 1H), 6.10–5.70 (br, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.17 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 354.2 [M + H]⁺.

【0227】 實施例163

3-[4-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-2-甲基苯基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮



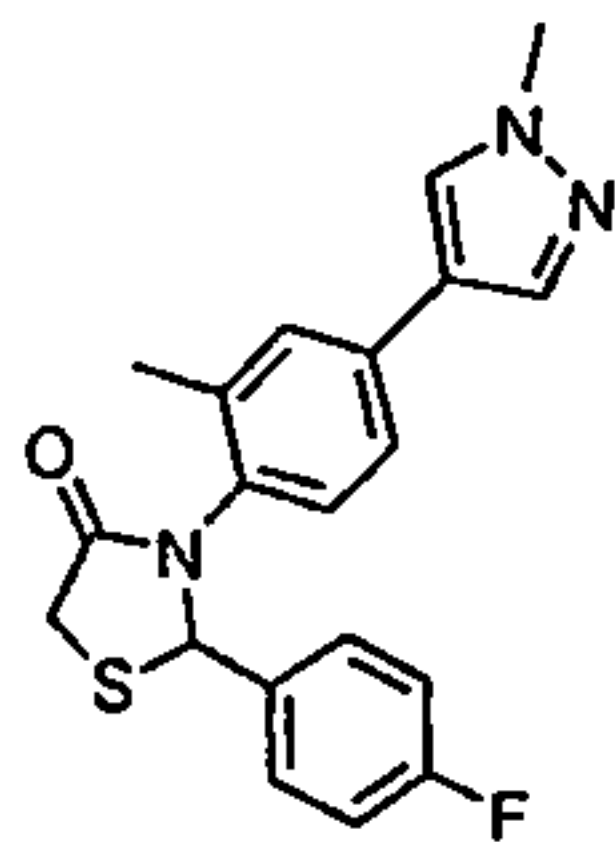
化合物225

依照標準方法F，使用3-(4-溴-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮(101mg, 0.276mmol)、碳酸氫鈉(58.1mg, 0.691mmol)、3,5-二甲基異噁唑-4-硼酸頻哪醇酯(3,5-dimethylisoxazole-4-boronic acid pinacol ester, 123mg, 0.553mmol)、Pd(PPh₃)₄(16.0mg, 0.0138mmol)、DME(4.0mL)和水(2.0mL)進行反

應，待反應迴流加熱4小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%)，得到黃色固體的3-[4-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-2-甲基苯基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮(69.1mg，65%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.36–7.33 (m, 2H), 7.07 (br s, 2H), 6.99 (br t, 2H), 6.10–5.60 (br, 1H), 4.04 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.30–2.00 (br, 6H); LC-MS (ESI) m/z 383.3 [M + H]⁺.

【0228】 實施例164

2-(4-氟苯基)-3-[2-甲基-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基]-1,3-噻唑烷-4-酮

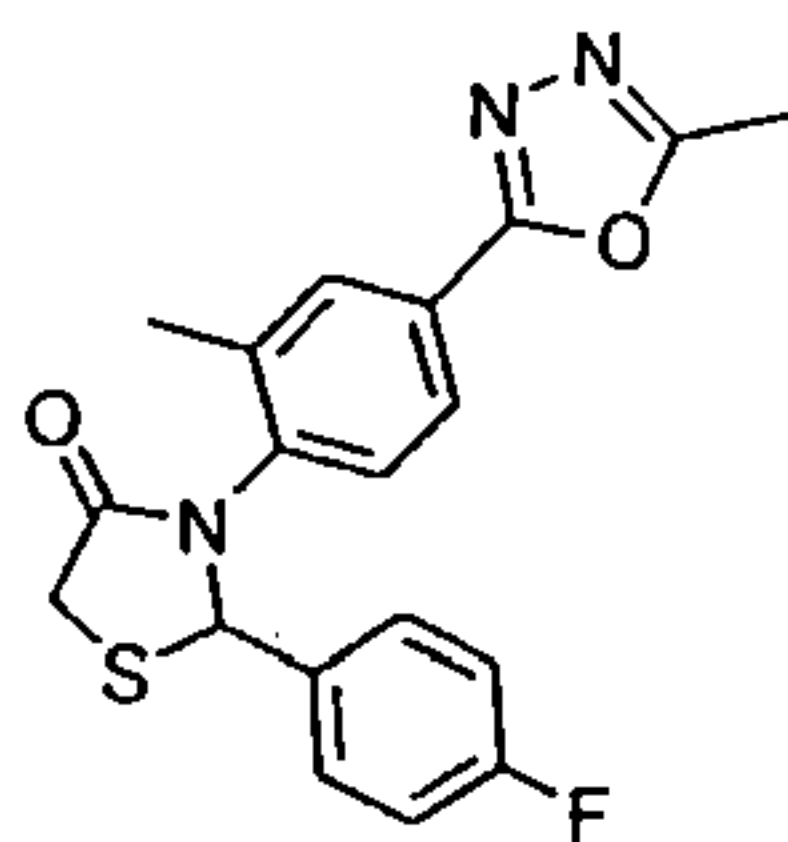


化合物226

依照標準方法F，使用3-(4-溴-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮(101mg，0.276mmol)、碳酸氫鈉(57.8mg，0.688mmol)、1-甲基吡唑-4-硼酸頻哪醇酯(115mg，0.551mmol)、Pd(PPh₃)₄(15.9mg，0.0138mmol)、DME(4.0mL)和水(2.0mL)進行反應，待反應混合物迴流加熱3小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-80%)，得到黃色膠體的2-(4-氟苯基)-3-[2-甲基-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基]-1,3-噻唑烷-4-酮(53.5mg，53%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.69–7.64 (m, 2H), 7.57–7.45 (m, 3H), 7.33 (dd, 2H), 6.97 (br t, 2H), 6.20–5.60 (br, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.93–3.89 (m, 4H), 2.20–2.00 (br, 3H); LC-MS (ESI) m/z 368.3 [M + H]⁺.

【0229】 實施例165

2-(4-氟苯基)-3-[2-甲基-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-1,3-噻唑烷-4-酮

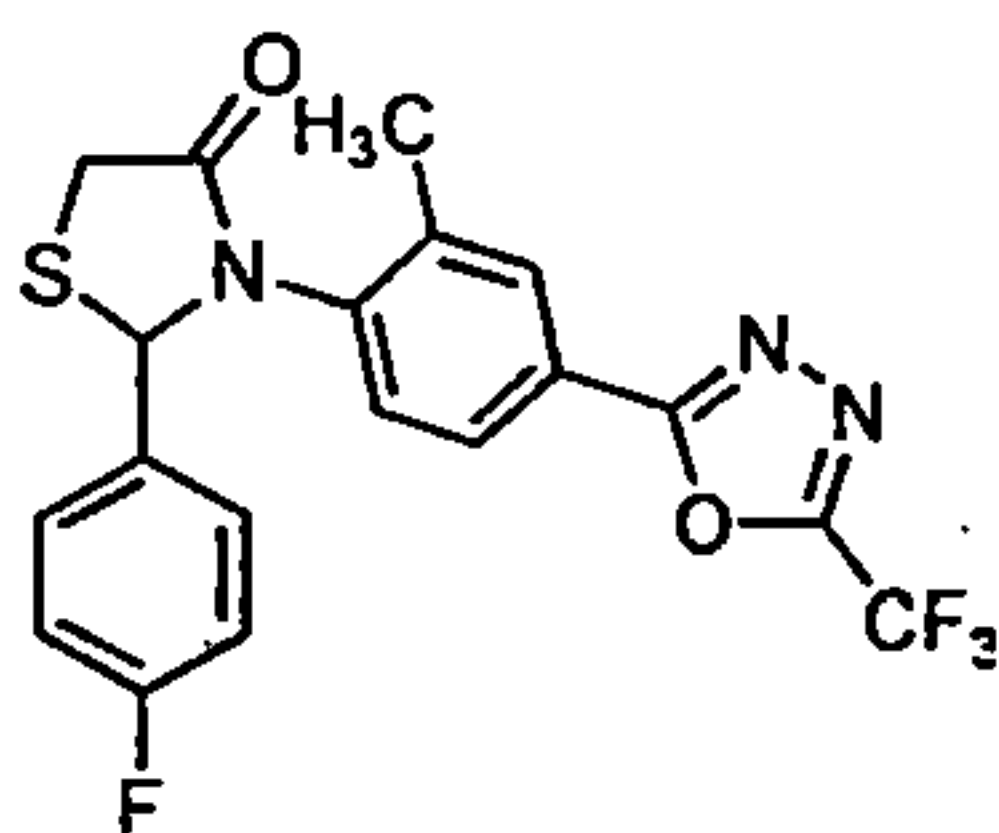


化合物227

取4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯聯胺(199mg, 0.575mmol)溶於原乙酸三乙酯(triethyl orthoacetate, 1.5mL)的溶液，在90°C下攪拌20小時後冷卻至室溫，將反應混合物倒入水中並以乙酸乙酯萃取，合併有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-70%)，得到黃色固體的2-(4-氟苯基)-3-[2-甲基-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-1,3-噻唑烷-4-酮(38.2mg, 18%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.87 (br s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.32 (dd, 2H), 6.96 (t, 2H), 5.95 (br s, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.23 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 370.2 [M + H]⁺.

【0230】 實施例166

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



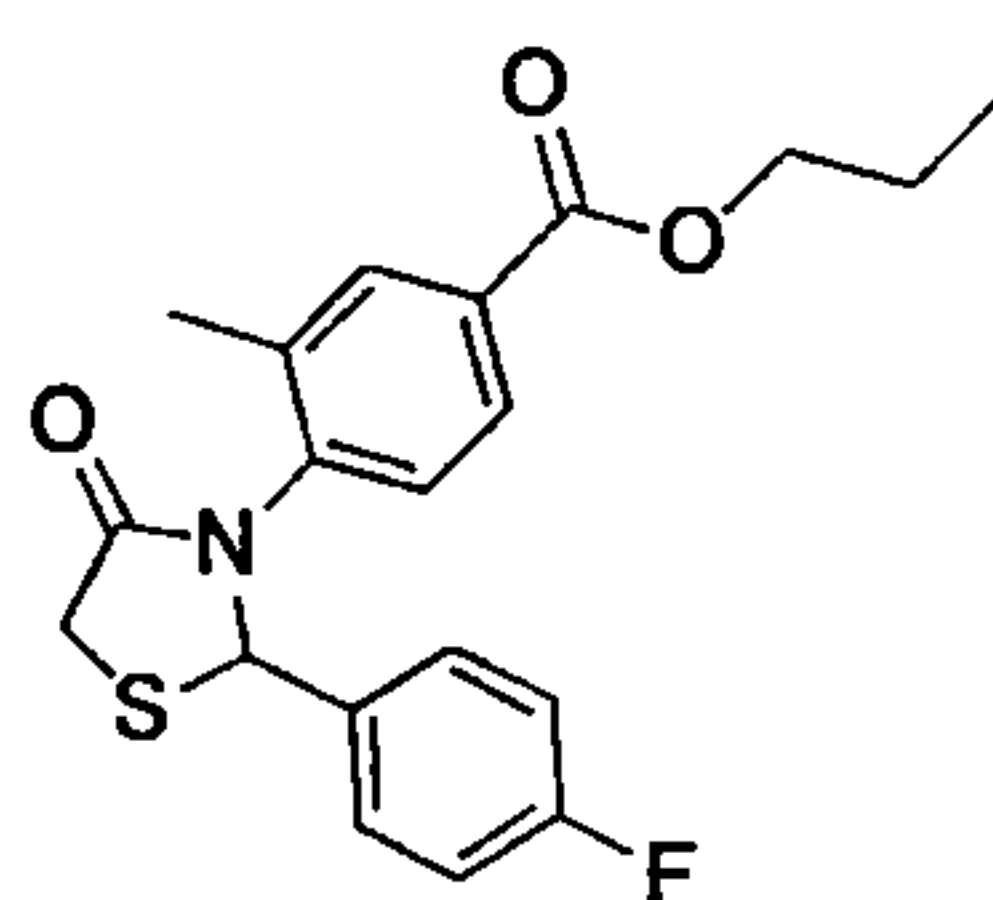
化合物228

取4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(159mg, 0.478mmol)、三氟乙酸聯胺(trifluoroacetic acid hydrazide, 61.3mg, 0.478mmol)、1-[雙(二甲基胺)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑並[4,5-b]吡啶鎗 3-氧化物六氟磷酸鹽

(1-[bis(dimethylamino)methylene]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxid hexafluorophosphate, HATU, 218mg, 0.574mmol)和*N,N*-二異丙基乙基胺 (0.170mL, 0.980mmol)溶於THF(4.0mL)的溶液，在室溫下攪拌45分鐘，於混合物中加入柏傑士試劑(Burgess reagent, 285mg, 1.20mmol)並攪拌2小時，粗產物直接藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-80%)，得到固體的2-(4-氟苯基)-3-{2-甲基-4-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-1,3-噻唑烷-4-酮(68.9mg, 34%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.93 (br s, 1H), 7.90–7.70 (br, 1H), 7.35–7.31 (m, 2H), 6.96 (br t, 2H), 6.15–5.70 (br, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 2.24 (br s, 3H).

【0231】 實施例167

4-[2-(4-氟-苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲基-苯甲酸丙酯

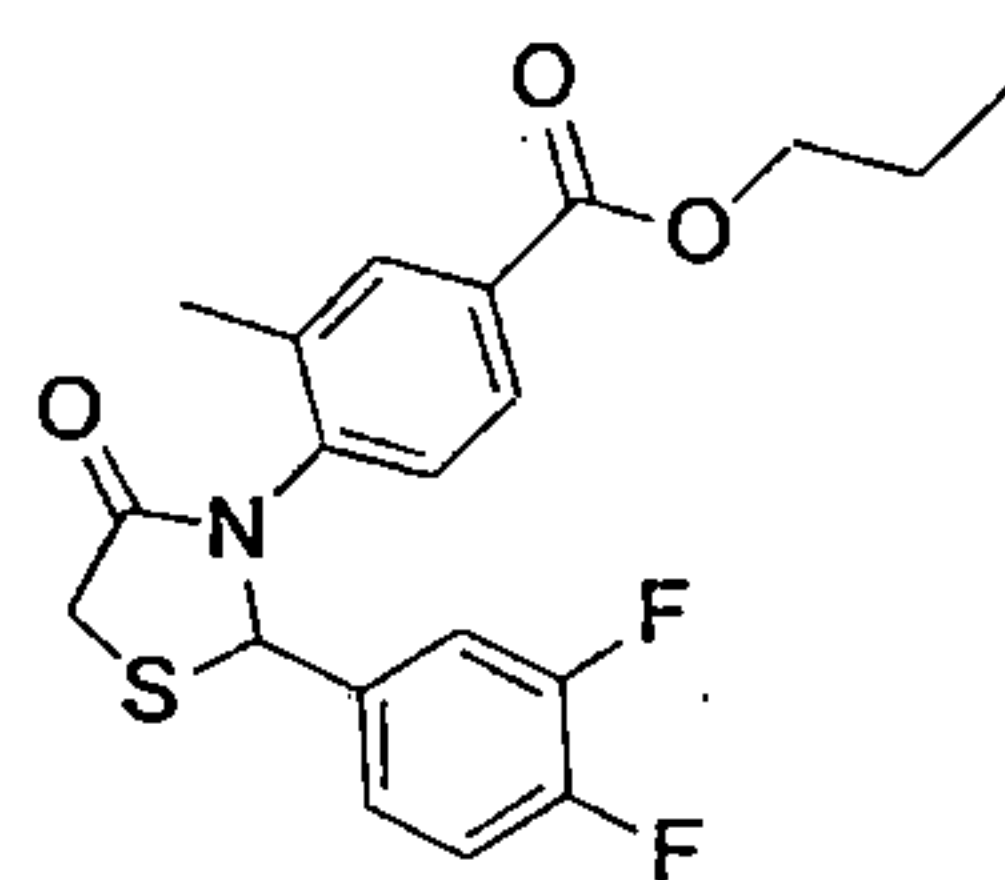


化合物229

依照標準方法C，以4-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸 (50.0mg, 0.150mmol)、EDCI·HCl(43.0mg, 0.230mmol)、正丙醇(0.5mL)和 DMAP(28.0mg, 0.230mmol)製備該化合物，待反應攪拌16小時且處理完後，殘餘物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 1:3)，得到白色固體產物(44.0mg, 79%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.87 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.31 (dd, 2H), 6.96 (br t, 2H), 5.94 (br s, 1H), 4.24 (t, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.20 (br s, 3H), 1.76 (sextet, 2H), 1.00 (t, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 374.0 [M + H]⁺.

【0232】 實施例168

4-[2-(3,4-二氟-苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲基-苯甲酸丙酯

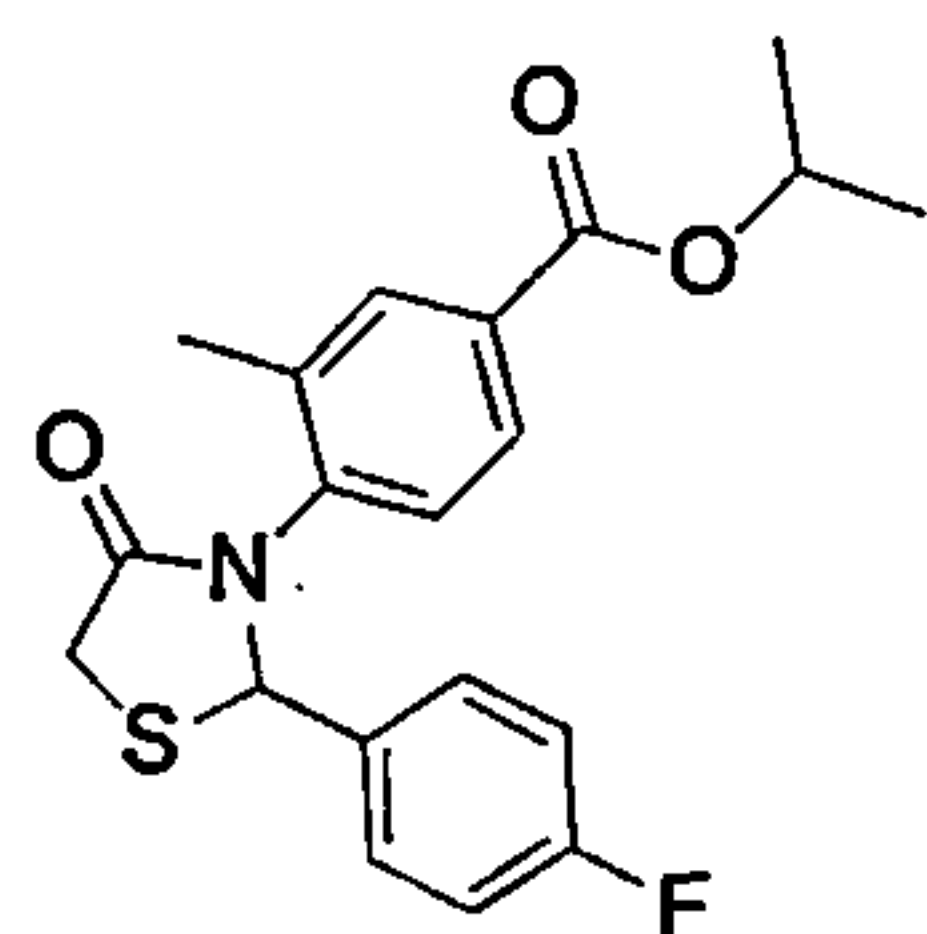


化合物230

依照標準方法C，以4-(2-(3,4-二氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸(52.0mg，0.150mmol)、EDCI·HCl(43.0mg，0.230mmol)、正丙醇(0.5mL)和DMAP(28.0mg，0.230mmol)製備該化合物，待反應攪拌18小時且處理完後，殘餘物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 1:3)，得到白色固體產物(50.0mg，85%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.88 (br s, 1H), 7.77 (br d, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.10–6.90 (m, 3H), 5.89 (br s, 1H), 4.24 (t, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.21 (br s, 3H), 1.75 (sextet, 2H), 1.00 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 392.9 [M + H]⁺.

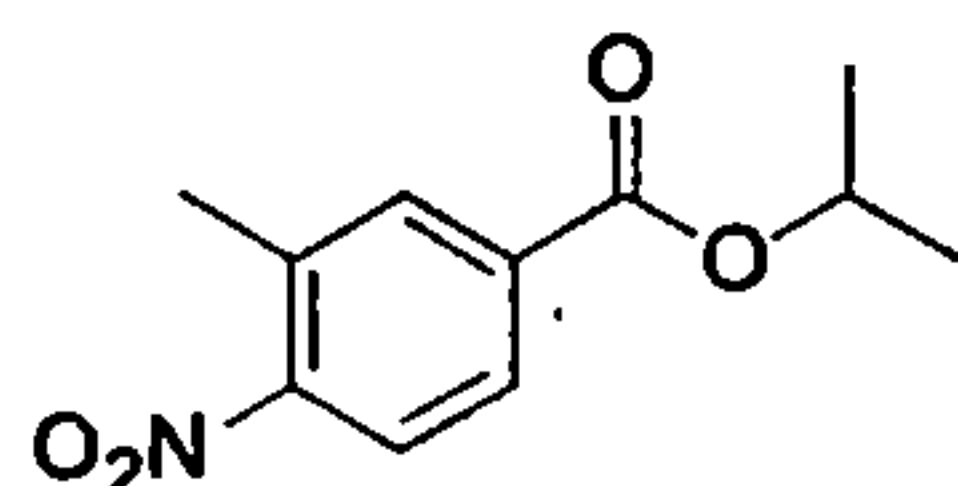
【0233】 實施例169

4-[2-(4-氟-苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲基-苯甲酸異丙酯



化合物231

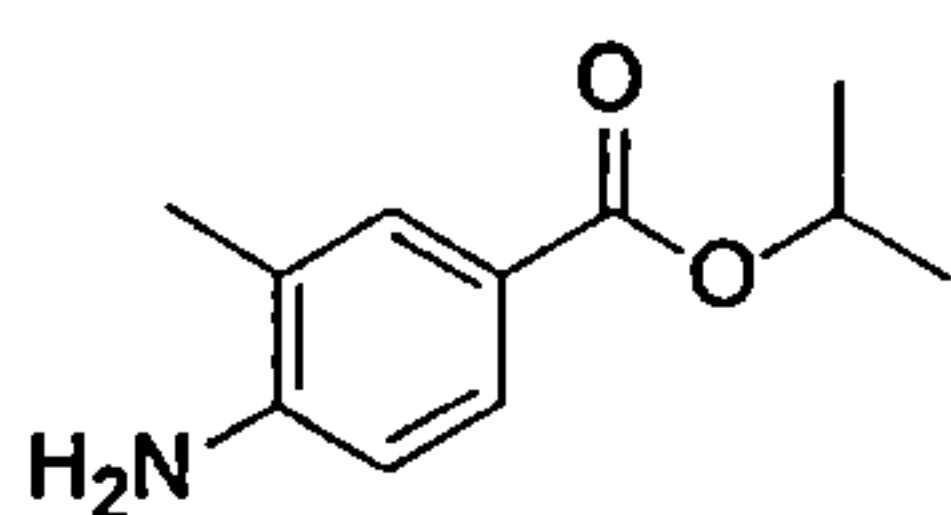
步驟1.3-甲基-4-硝基-苯甲酸異丙酯之合成



化合物232

混合微細粉末的 $\text{Na}_2\text{CO}_{3(s)}$ (1.17g, 11.0mmol)與 SOCl_2 (0.800mL, 11.0mmol)和4-硝基-3-甲基苯羧酸(1.81g, 10.0mmol)於異丙醇(20mL)，將反應混合物迴流加熱3.5小時，待反應完成後，將反應混合物倒入10% $\text{NaHCO}_{3(aq)}$ 的稀釋溶液中，直到反應溶液之pH值達到9，並以二氯甲烷萃取(80mL)，有機層以 MgSO_4 乾燥並濃縮，得到產物(1.86g, 83%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.01–7.96 (m, 3H), 5.27 (septet, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.39 (d, 6H).

步驟2.4-胺基-3-甲基-苯甲酸異丙酯之合成



化合物233

在80°C下，在3-甲基-4-硝基-苯甲酸異丙酯(1.86g, 8.30mmol)和 SnCl_2 (7.90g, 41.7mmol)溶於乙醇(40.0mL)的溶液中，加入溶於乙醇(10mL)的 $\text{NaBH}_{4(s)}$ (157 mg, 4.15 mmol)溶液攪拌15分鐘，再攪拌2小時後，將混合物以乙酸乙酯(80mL)和飽和 $\text{NaHCO}_{3(aq)}$ (20mL)分層，有機層以食鹽水洗(20mL)，以 MgSO_4 乾燥並濃縮，得到產物(1.54g, 96%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.75–7.72 (m, 2H), 6.64 (d, 1H), 5.20 (septet, 1H), 4.00 (br s, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.33 (d, 6H).

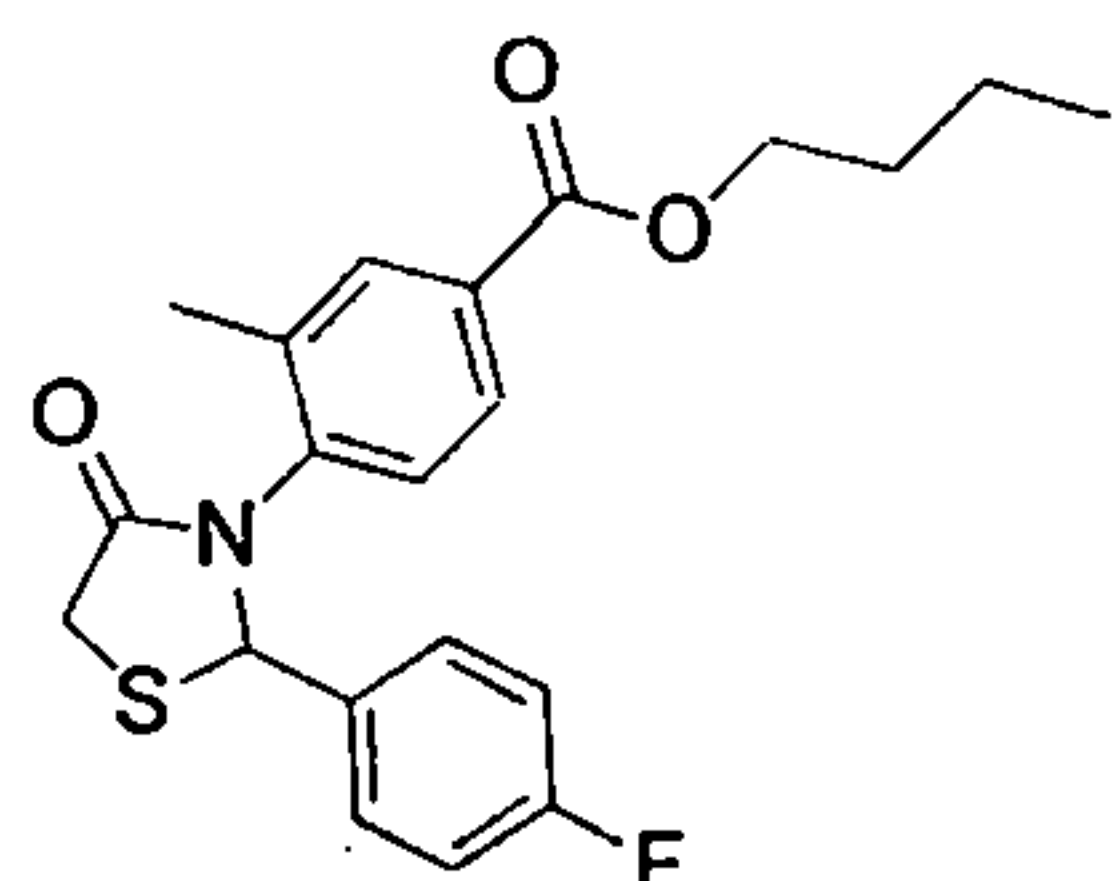
步驟3.4-[2-(4-氟-苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲基-苯甲酸異丙酯之合成

依照標準方法A，以4-胺基-3-甲基-苯甲酸異丙酯(386mg, 2.00mmol)、4-氟苯甲醛(496mg, 4.00mmol)和2-巰乙酸(0.260mL, 331mg, 3.60mmol)製備該化合物，第一步在室溫下攪拌5小時；第二步16小時。待處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 1:2)，得到黃色黏性液體產物(26.0mg, 4%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.85 (br s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.31 (dd, 2H), 6.95 (br t,

2H), 5.94 (br s, 1H), 5.19 (septet, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.19 (br s, 3H), 1.33 (d, 6H); LC-MS (ESI) m/z 373.9 $[M + H]^+$.

【0234】 實施例170

4-[2-(4-氟-苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲基-苯甲酸丁酯

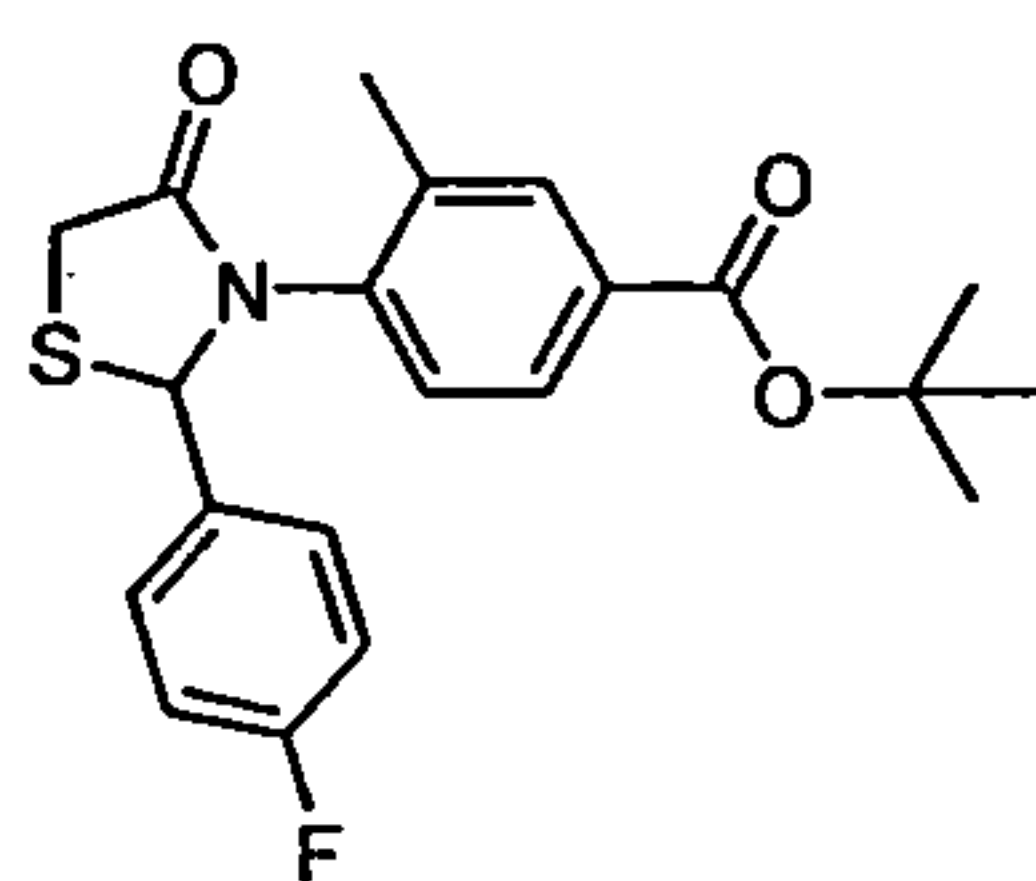


化合物234

依照標準方法C，以4-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸 (45.0mg, 0.135mmol)、EDCI·HCl(40.0mg, 0.210mmol)、正丁醇(0.500mL)和 DMAP(25.0mg, 0.210mmol)製備該化合物，反應攪拌16小時且處理完後，殘餘物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 1:3)，得到黃色黏性液體產物(45.0mg, 86%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.86 (br s, 1H), 7.74 (br d, 1H), 7.31 (dd, 2H), 6.96 (br t, 2H), 5.94 (br s, 1H), 4.27 (t, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.20 (br s, 3H), 1.71 (quint, 2H), 1.43 (sextet, 2H), 0.95 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 388.9 $[M + H]^+$.

【0235】 實施例171

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸 2-甲基-2-丙基酯



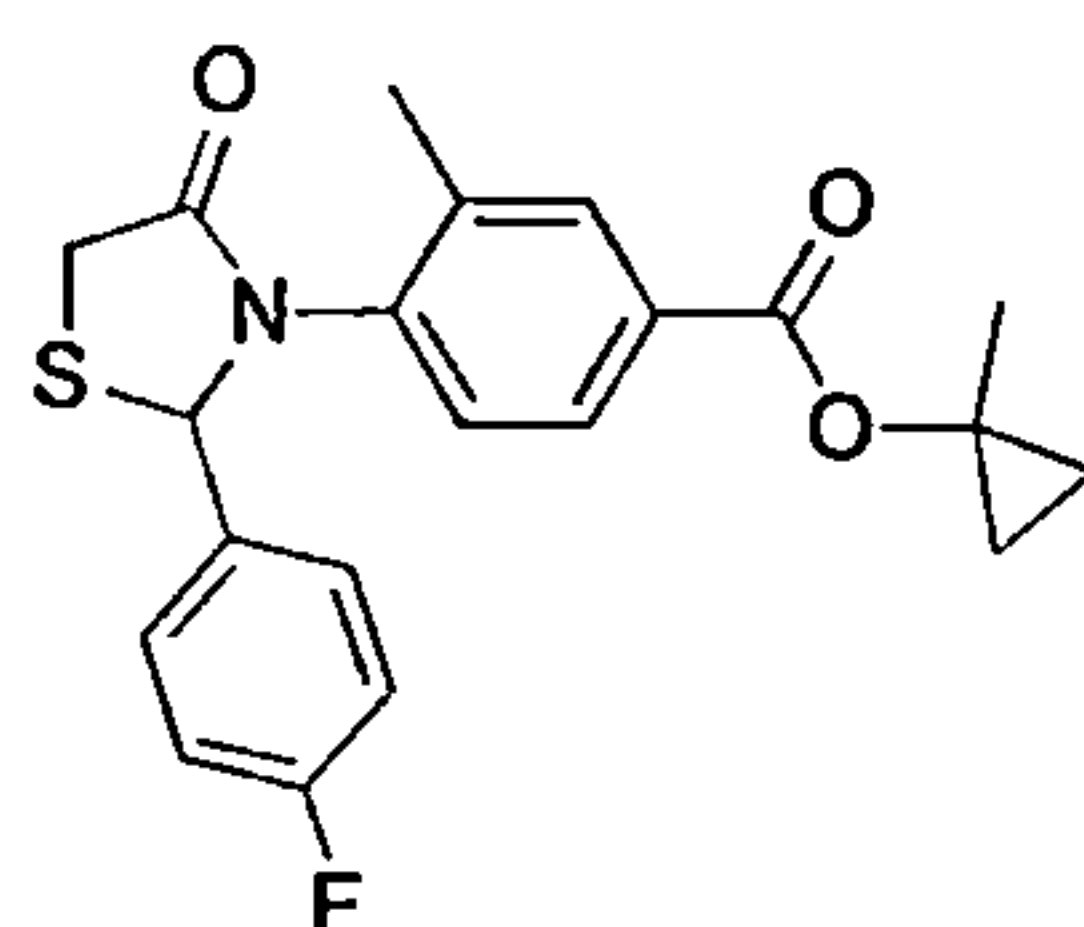
化合物235

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(185mg, 0.560mmol)、DMAP(171mg, 1.40mmol)、EDCI·HCl(215mg,

1.12mmol)、叔丁基醇(0.50mL)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應攪拌16小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-25%)，得到白色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸 2-甲基-2-丙基酯(124mg, 57%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.80 (br s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.32–7.29 (m, 2H), 6.96 (br t, 2H), 6.10–5.70 (br, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.18 (br s, 3H), 1.54 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 388.3 [M + H]⁺.

【0236】 實施例172

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸 1-甲基環丙酯

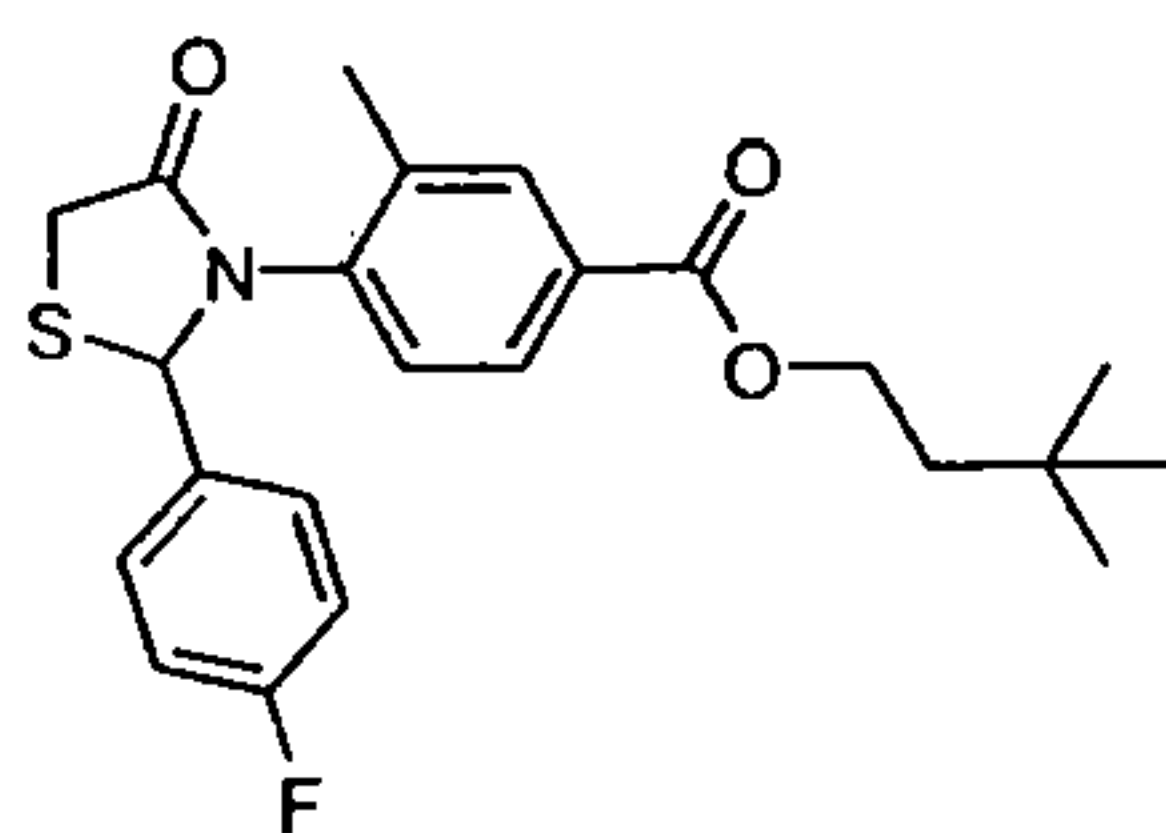


化合物236

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(162mg, 0.490mmol)、DMAP(120mg, 0.980mmol)、EDCI·HCl(141mg, 0.735mmol)、1-甲基環丙醇(42.4mg, 0.588mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應攪拌20小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-25%)，得到白色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸 1-甲基環丙酯(148mg, 78%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.81 (br s, 1H), 7.71 (br d, 1H), 7.30 (dd, 2H), 6.95 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.18 (br s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.00–0.90 (m, 2H), 0.80–0.68 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z 386.2 [M + H]⁺.

【0237】 實施例173

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸 3,3-二甲基丁酯

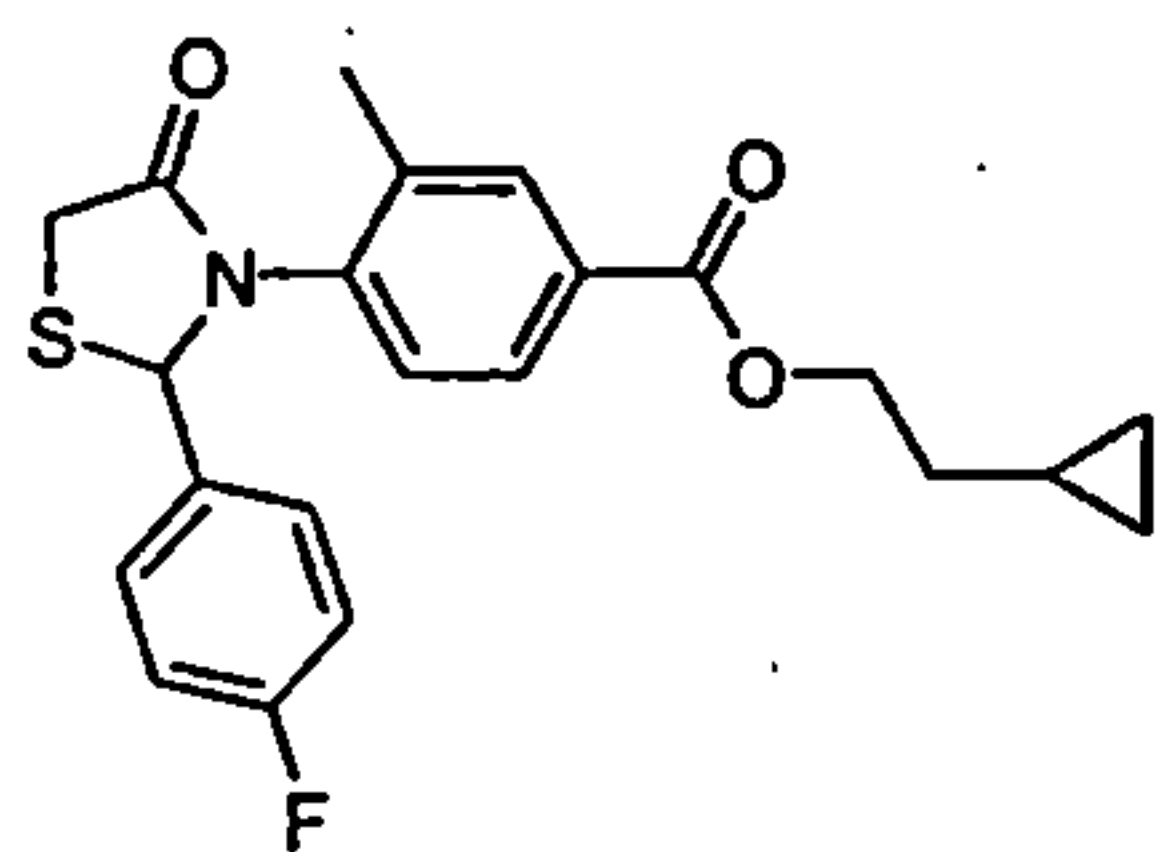


化合物237

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(158mg，0.477mmol)、DMAP(146mg，1.19mmol)、EDCI·HCl(183mg，0.954mmol)、3,3-二甲基-1-丁醇(88.0μL，0.727mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應攪拌20小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-20%)，得到黃色發泡體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸 3,3-二甲基丁酯(146mg，74%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.85 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.32–7.28 (m, 2H), 6.95 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.32 (t, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.19 (br s, 3H), 1.66 (t, 2H), 0.97 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 416.3 [M + H]⁺.

【0238】 實施例174

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸 2-環丙基乙酯



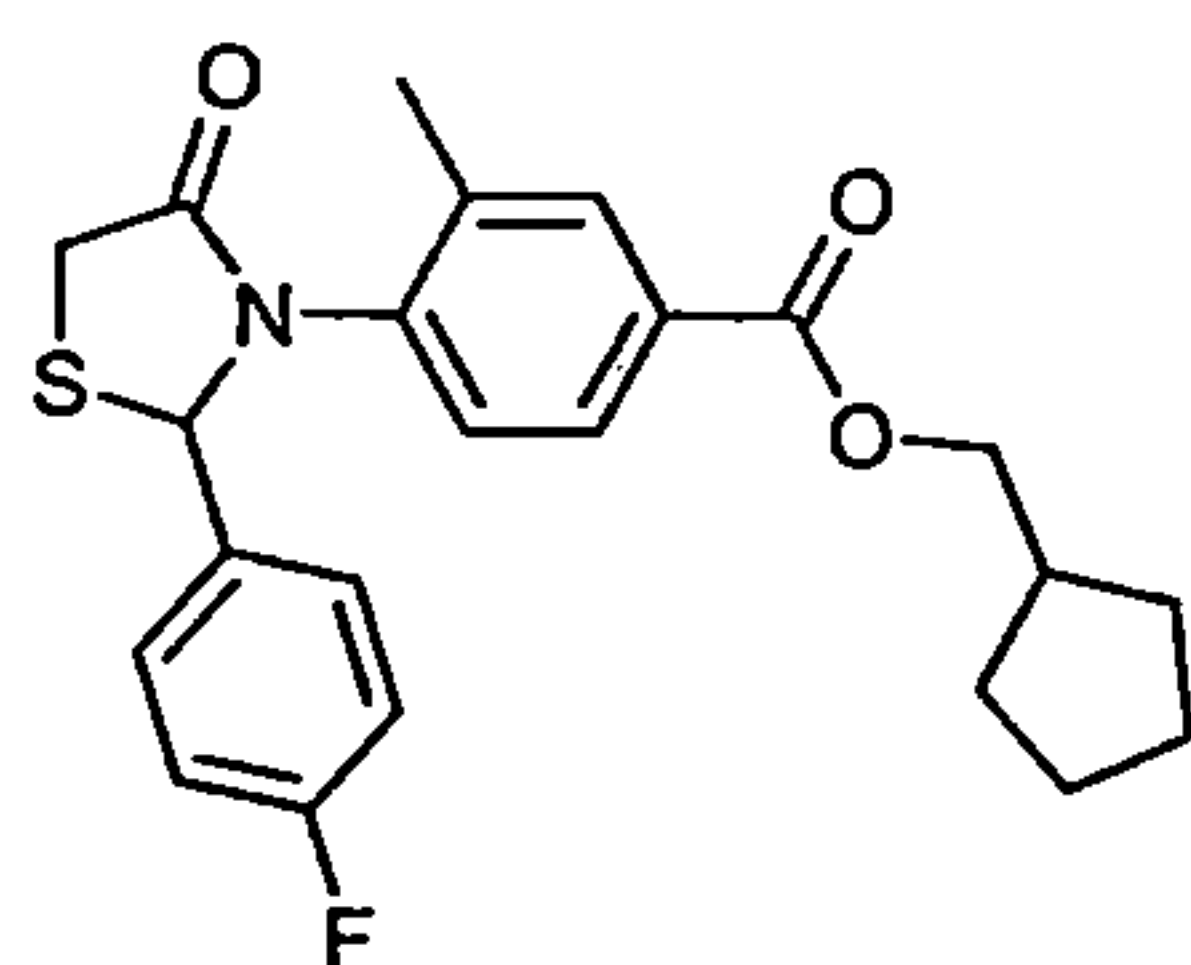
化合物238

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(166mg，0.501mmol)、DMAP(153mg，1.25mmol)、EDCI·HCl(192mg，1.00mmol)、2-環丙基乙醇(51.8mg，0.601mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待

反應攪拌20小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%)，得到無色膠體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸 2-環丙基乙酯(88.3mg，44%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.86 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.32–7.29 (m, 2H), 6.95 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.33 (t, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.19 (br s, 3H), 1.62 (q, 2H), 0.79 – 0.75 (m, 1H), 0.48–0.45 (m, 2H), 0.12–0.08 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z 400.3 [M + H]⁺.

【0239】 實施例175

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸環戊基甲酯

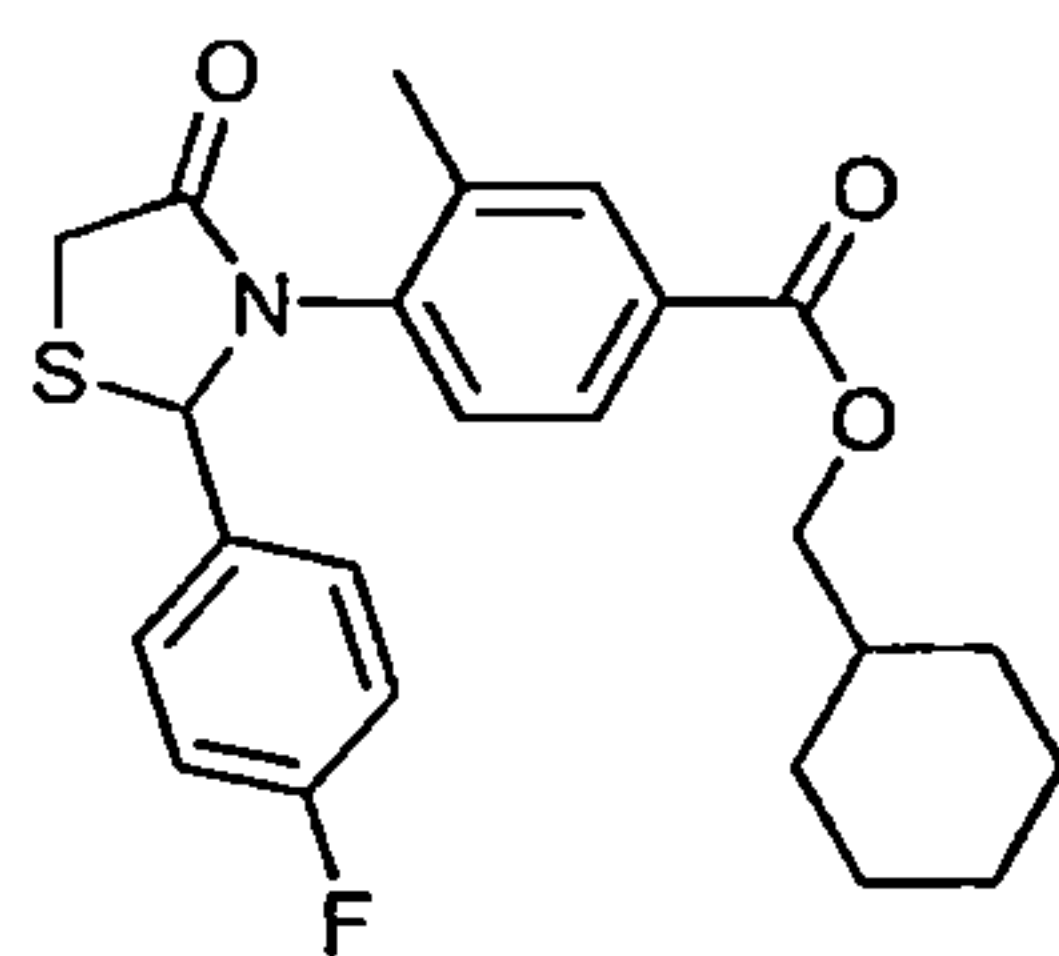


化合物239

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.120g，0.362mmol)、環戊基甲醇(0.110g，0.725mmol)、EDCI·HCl(0.139g，0.725mmol)、DMAP(0.110g，0.906mmol)和二氯甲烷(10.0mL)進行反應，待反應在室溫下攪拌16小時後處理，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-5%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸環戊基甲酯(97.4mg，65%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.86 (br s, 1H), 7.74 (br d, 1H), 7.33–7.26 (m, 2H), 6.96 (t, 2H), 5.98 (br s, 1H), 4.16 (d, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.35–2.20 (m, 4H), 1.82–1.78 (m, 2H), 1.64 – 1.57 (m, 2H), 1.34–1.25 (m, 4H); LC-MS (ACPI) m/z 414.5 [M + H]⁺.

【0240】 實施例176

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸環己基甲酯

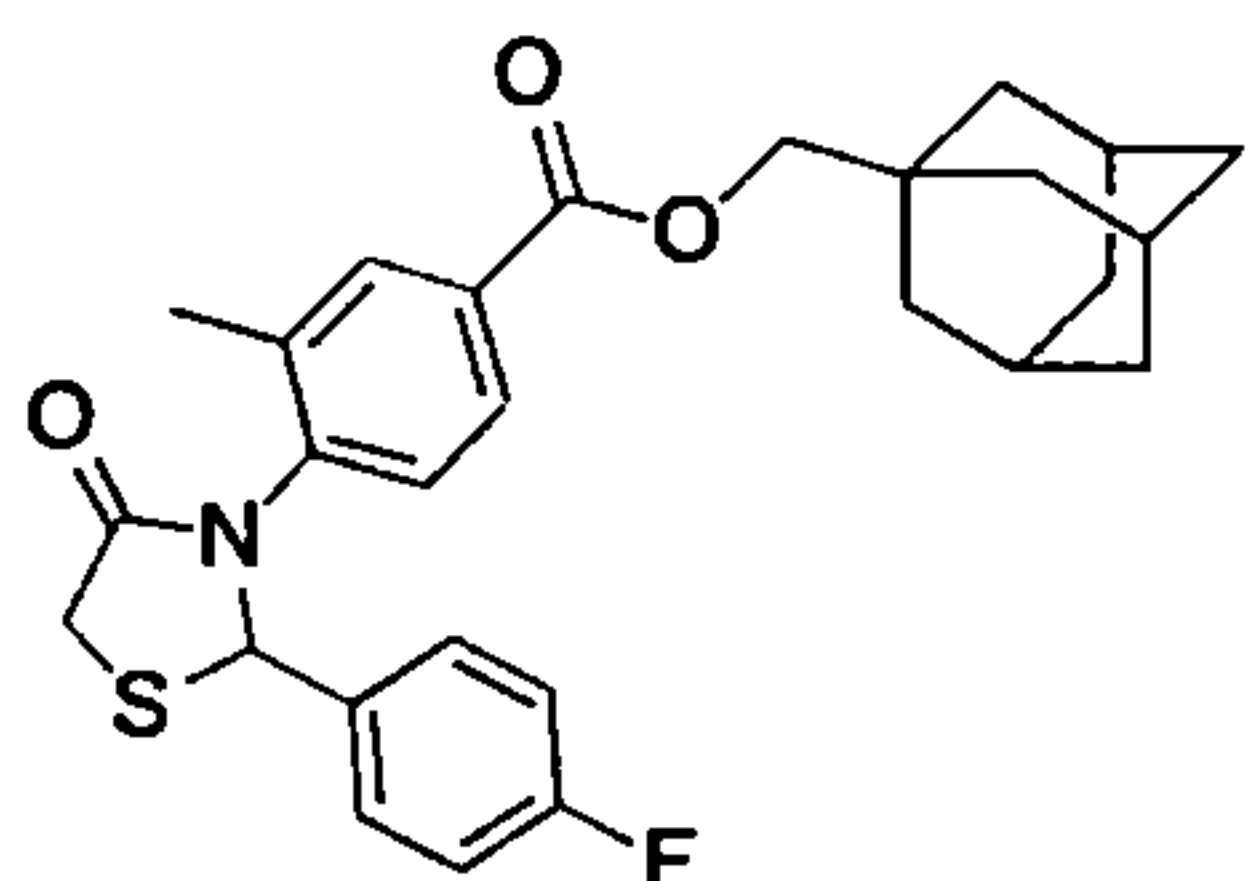


化合物240

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g, 0.540mmol)、環己基甲醇(0.130mL, 1.09mmol)、EDCI·HCl(0.210g, 1.09mmol)、DMAP(0.160g, 1.36mmol)和二氯甲烷(10.0mL)進行反應，待反應在室溫下攪拌16小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-20%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸環己基甲酯(0.200g, 86%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.86 (br s, 1H), 7.74 (br, 1H), 7.31 (dd, 2H), 6.96 (t, 2H), 5.95 (br s, 1H), 4.12–4.04 (m, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.20 (br s, 3H), 1.79–1.67 (m, 5H), 1.31–1.13 (m, 4H), 1.06–0.98 (m, 2H); LC-MS (ACPI) m/z 428.8 [M + H]⁺.

【0241】 實施例177

4-[2-(4-氟-苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸金剛烷-1-基甲酯

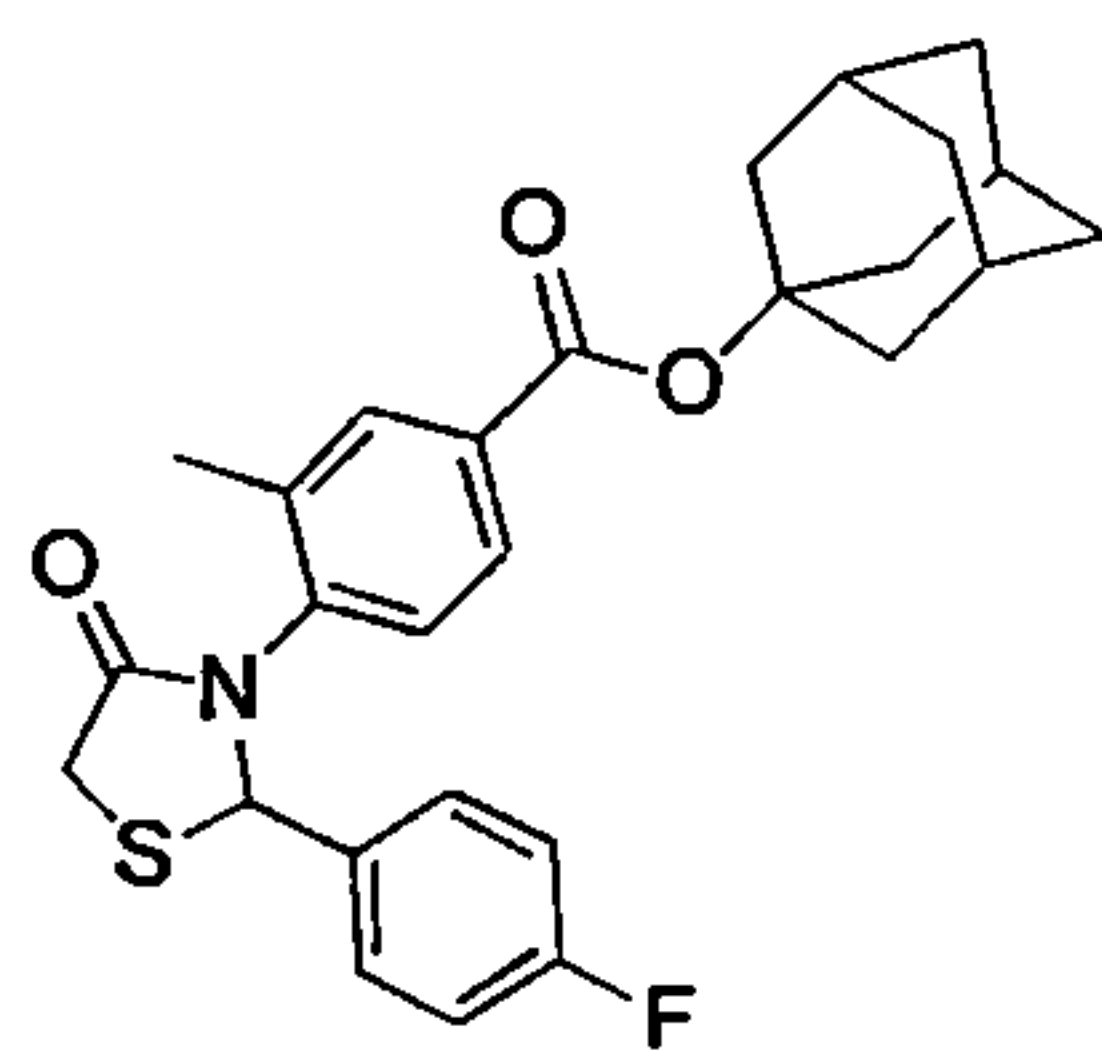


化合物241

依照標準方法C，以4-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸(70.0mg, 0.210mmol)、EDCI·HCl(48.3mg, 0.250mmol)、1-金剛烷基甲醇(70.0mg, 0.42mmol)、DMAP(38.0mg, 0.310mmol)和二氯甲烷(3.0mL)，待反應攪拌16小時且處理完後，殘餘物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 1:3)，得到白色固體產物(54.0mg, 54%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.86 (br s, 1H), 7.75 (br d, 1H), 7.31 (dd, 2H), 6.96 (br t, 2H), 5.94 (br s, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 2.21 (br s, 3H), 2.07–1.95 (m, 3H), 1.80–1.50 (m, 12H); LC-MS (ESI) m/z 480.1 [M + H]⁺.

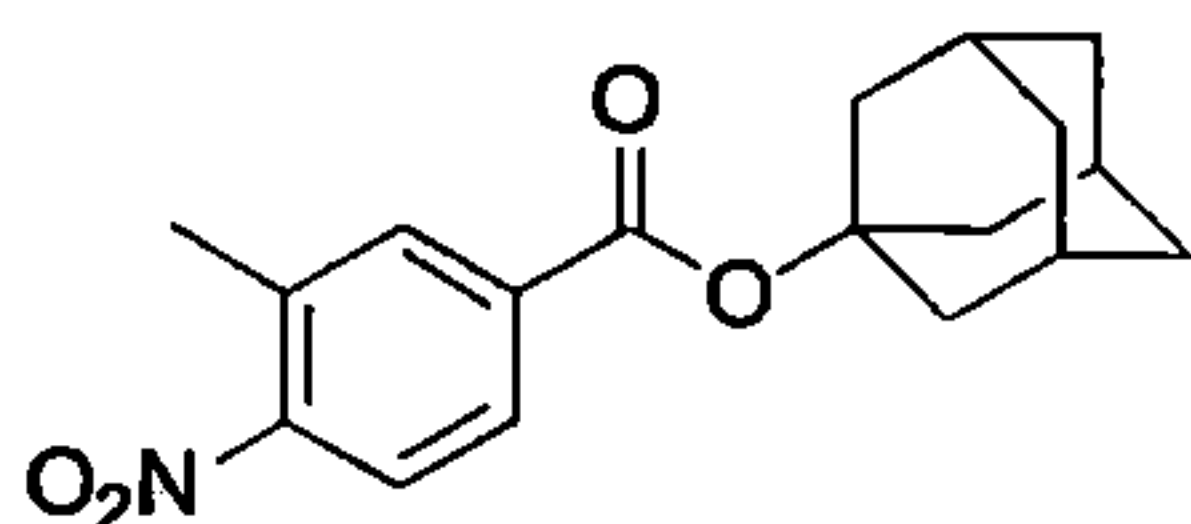
【0242】 實施例178

4-[2-(4-氟-苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲基-苯甲酸金剛烷-1-基酯



化合物242

步驟1.3-甲基-4-硝基-苯甲酸 金剛烷-1-基酯之合成



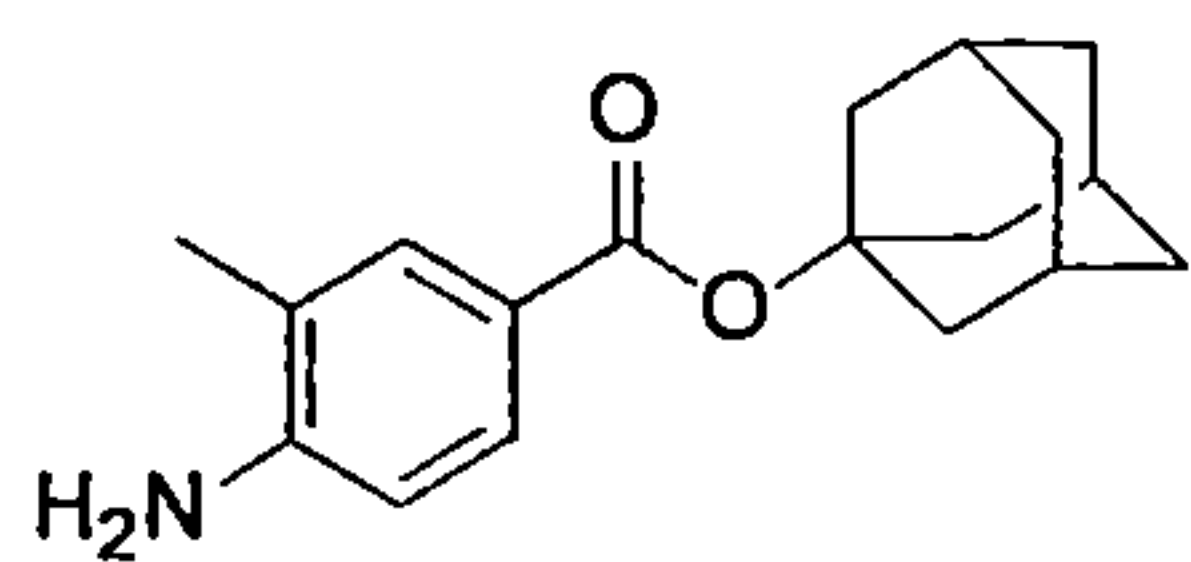
化合物243

依照標準方法C，以3-甲基-4-硝基苯甲酸(2.00g, 11.0mmol)、EDCI·HCl(2.32g, 12.1mmol)、1-金剛烷醇(3.35g, 22.0mmol)和DMAP(1.08g, 8.80mmol)製備該化合物，待反應攪拌16小時且處理完後，殘餘物藉由快速層析法純化(乙

酸乙酯:己烷 = 1:4)，得到白色固體產物(770mg，22%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)

δ 7.96 – 7.92 (m, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.25 (br s, 9H), 1.72 (br s, 6H).

步驟2.4-胺基-3-甲基-苯甲酸金剛烷-1-基酯之合成



化合物244

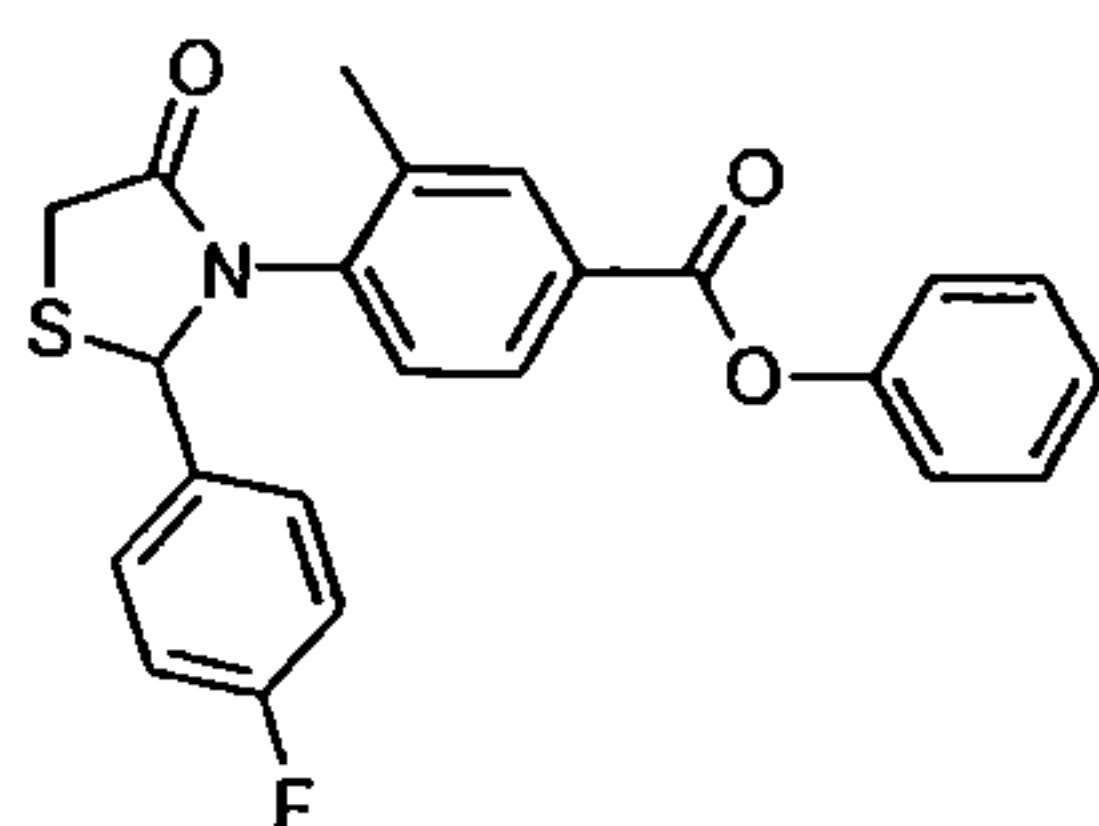
於3-甲基-4-硝基-苯甲酸金剛烷-1-基酯(770mg，2.44mmol)溶於乙酸(8.0mL)的溶液中，在室溫下一次性加入鋅粉(1.55g，24.4mmol)，反應混合物在室溫下攪拌4小時後通過矽藻土墊，濾液以乙酸乙酯(120mL)和飽和NaHCO_{3(aq)}(30mL)分層，有機層以食鹽水洗(20mL)，以MgSO₄乾燥並濃縮得到粗產物，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 1:4)，得到白色固體產物(440mg，63%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.70 – 7.68 (m, 2H), 6.64 (d, 1H), 4.19 (br s, 2H), 2.24 (br s, 3H), 2.24 – 2.18 (m, 9H), 1.80 – 1.60 (m, 6H).

步驟3.4-[2-(4-氟-苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲基-苯甲酸金剛烷-1-基酯之合成

依照標準方法A，以4-胺基-3-甲基-苯甲酸金剛烷-1-基酯(285.4mg，1.00mmol)、4-氟苯甲醛(248mg，2.0mmol)和2-巰乙酸(0.210mL，272mg，2.95mmol)製備該化合物，第一步在室溫下攪拌5小時；第二步16小時。待處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 1:3)，得到白色固體產物(120mg，26%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.79 (br s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.30 (dd, 2H), 6.95 (br t, 2H), 5.92 (br s, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.40–2.00 (m, 12H), 1.80–1.60 (m, 6H).

【0243】 實施例179

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸苯酯

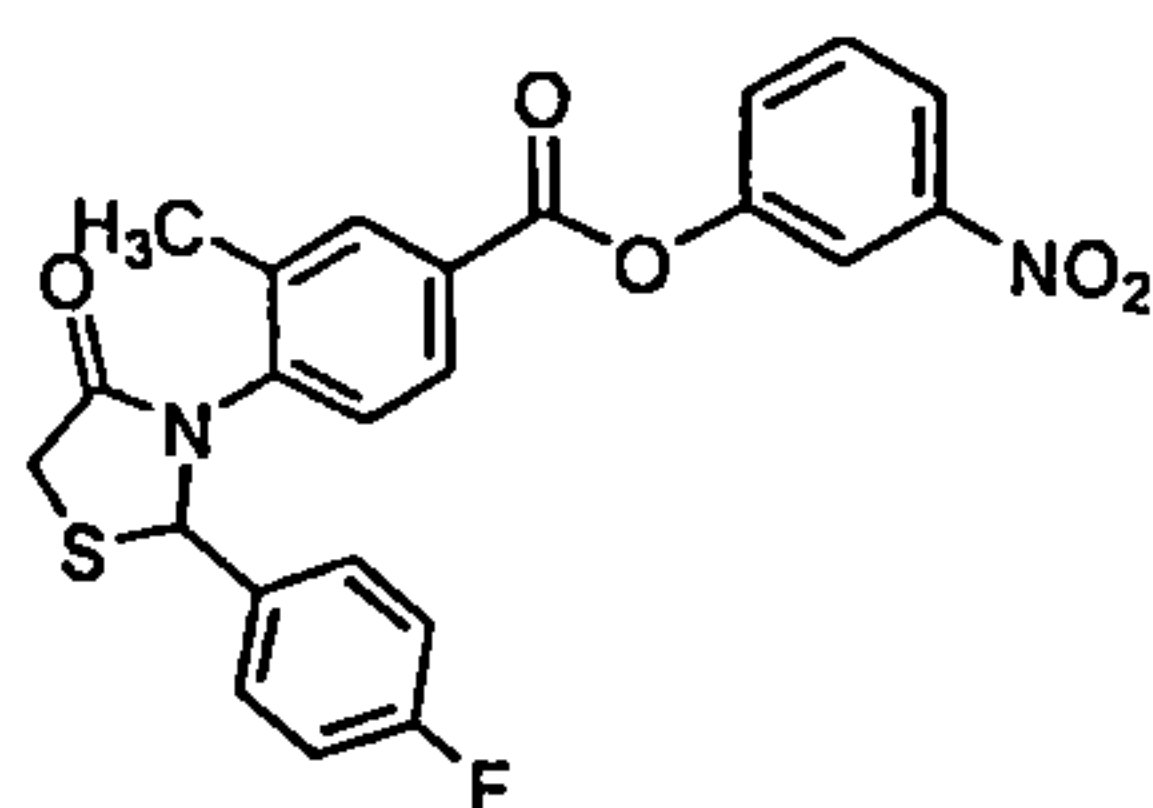


化合物245

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(168mg，0.507mmol)、DMAP(124mg，1.01mmol)、EDCI·HCl(146mg，0.761mmol)、苯酚(47.7mg，0.507mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應攪拌18小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%)，得到白色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸苯酯(177mg，86%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.03 (br s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.41 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.28–7.24 (m, 1H), 7.15 (d, 2H), 6.98 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 2.25 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 408.2 [M + H]⁺.

【0244】 實施例180

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-3-硝基苯酯



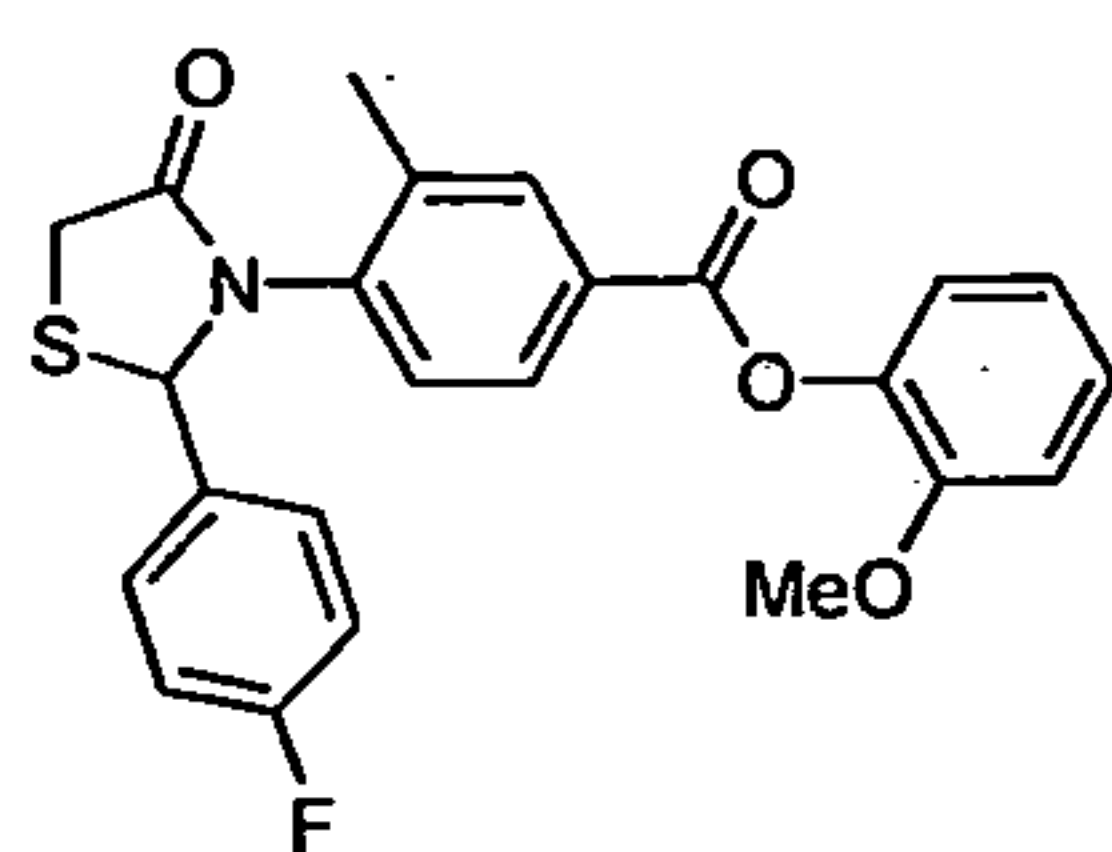
化合物246

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(142mg，0.427mmol)、DMAP(131mg，1.07mmol)、EDCI·HCl(164mg，

0.855mmol)、3-硝基苯酚(63.1mg, 0.453mmol)和二氯甲烷(3.0mL)進行反應，待反應攪拌18小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-35%)，得到白色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-3-硝基苯酯(144mg, 74%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.16 (ddd, 1H), 8.07 (t, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.91 (br d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.53 (ddd, 1H), 7.34 (dd, 2H), 6.99 (t, 2H), 6.10–5.90 (br, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 2.26 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 453.2 [M + H]⁺.

【0245】 實施例181

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-甲氧基苯酯

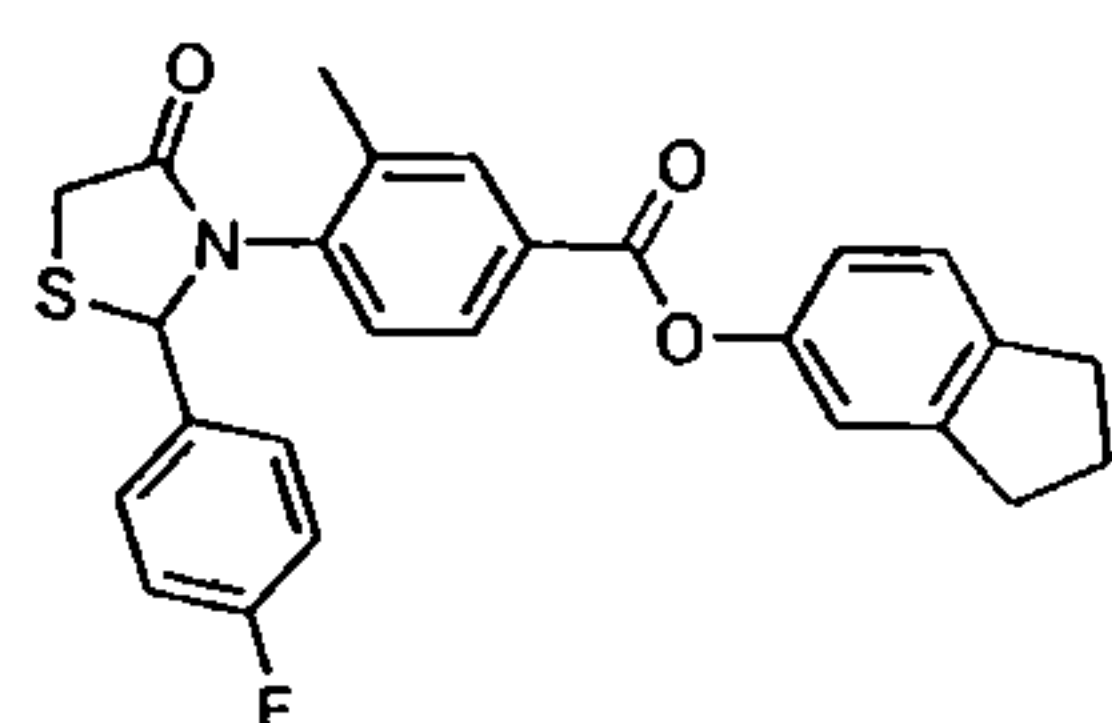


化合物247

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(173mg, 0.522mmol)、DMAP(128mg, 1.04mmol)、EDCI·HCl(150mg, 0.782mmol)、愈創木酚(guaiacol, 71.3mg, 0.574mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應攪拌20小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-25%)，得到白色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-甲氧基苯酯(142mg, 63%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.05 (br s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.36–7.27 (m, 2H), 7.25–7.21 (m, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.01–6.95 (m, 4H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.24 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 438.2 [M + H]⁺.

【0246】 實施例182

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2,3-二氫-1*H*-茚-5-基酯

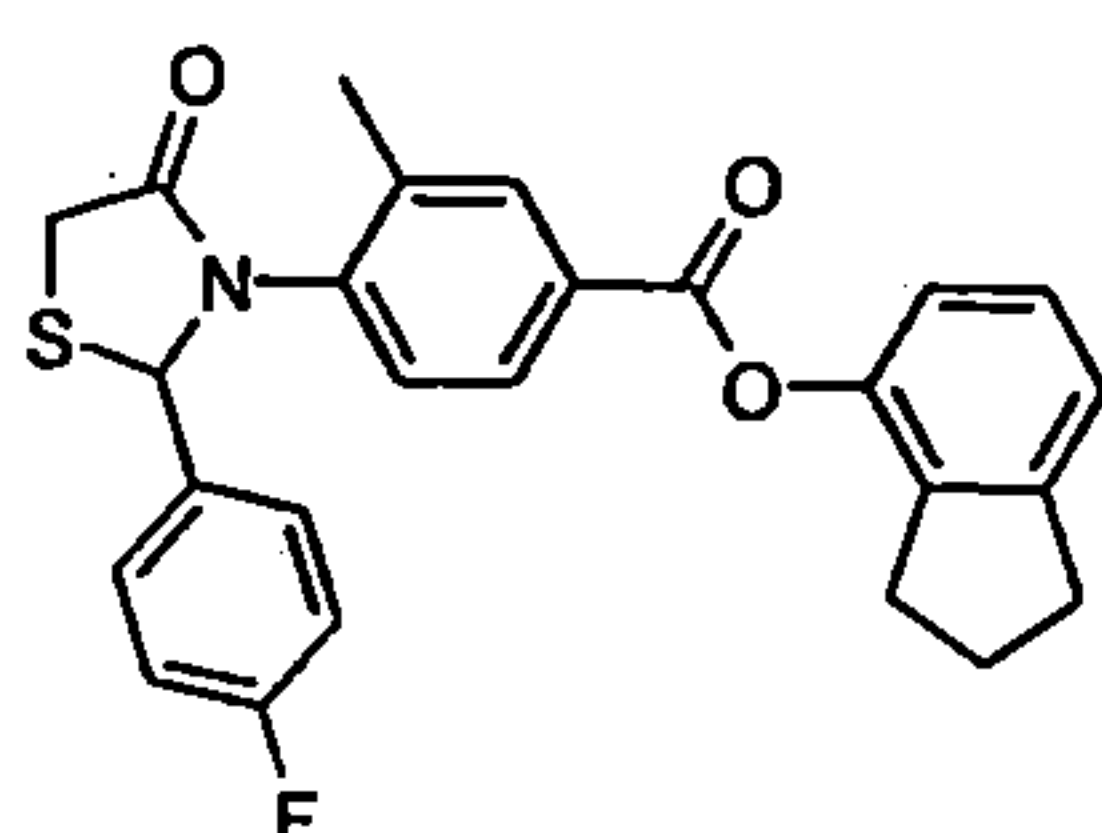


化合物248

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(186mg，0.561mmol)、DMAP(171mg，1.40mmol)、EDCI·HCl(215mg，1.12mmol)、5-茚醇(indanol，82.6mg，0.616mmol)和二氯甲烷(6.0mL)進行反應，待反應攪拌17小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 10-20%)，得到白色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2,3-二氫-1*H*-茚-5-基酯(211mg，84%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.02 (br s, 1H), 7.90 (br d, 1H), 7.36–7.30 (m, 2H), 7.23–7.21 (m, 1H), 7.11–6.95 (m, 3H), 6.91–6.86 (m, 1H), 6.00 (br s, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 2.91 (dd, 4H), 2.24 (br s, 3H), 2.11 (quint, 2H); LC-MS (ESI) *m/z* 448.3 [M + H]⁺.

【0247】 實施例183

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2,3-二氫-1*H*-茚-4-基酯

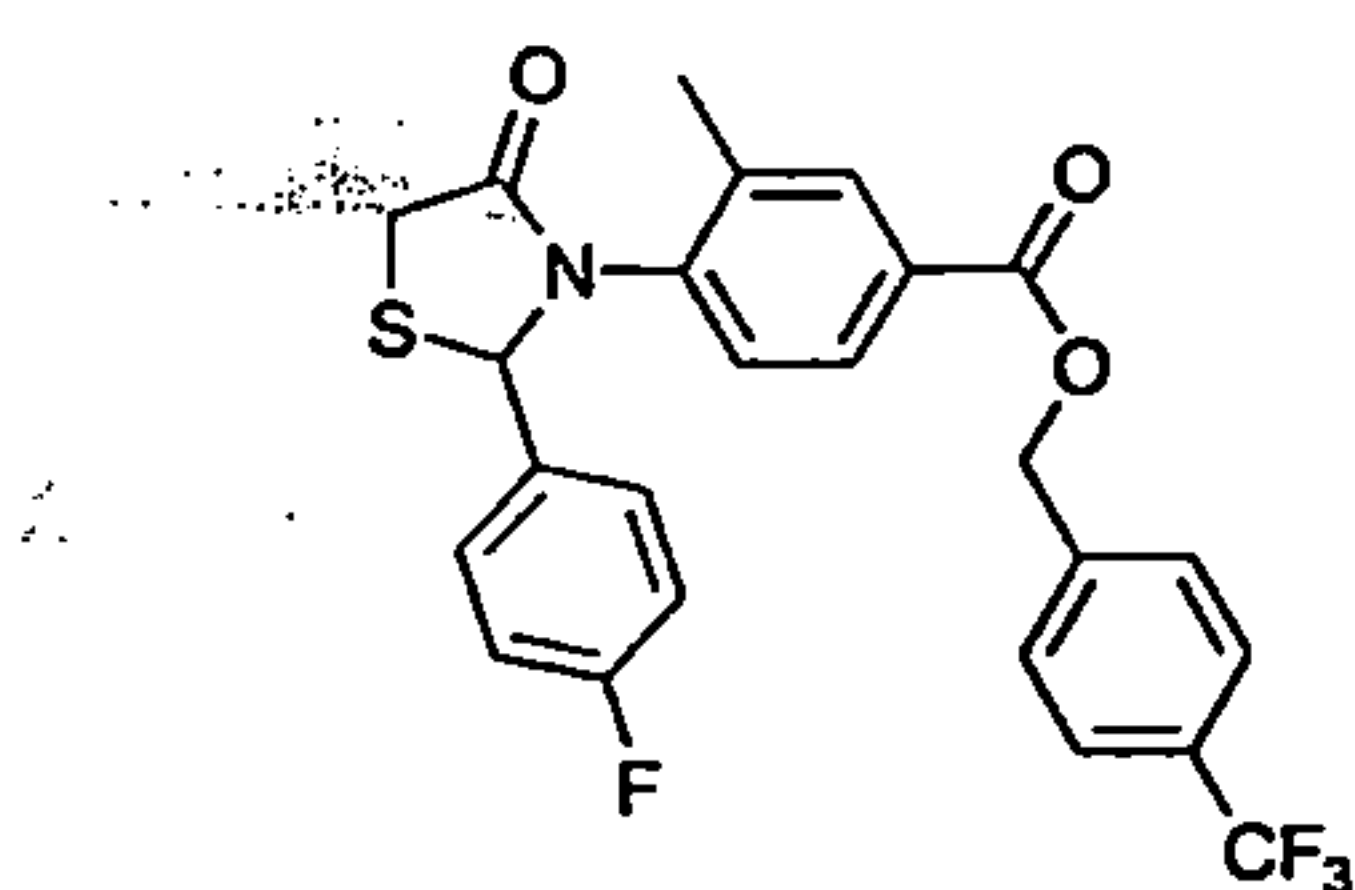


化合物249

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(150mg，0.453mmol)、DMAP(111mg，0.906mmol)、EDCI·HCl(130mg，0.680mmol)、4-茛醇(60.7mg，0.453mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應攪拌18小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%)，得到黃色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2,3-二氫-1*H*-茛-4基酯(157mg，77%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.03 (br s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.34 (dd, 2H), 7.20–7.12 (m, 2H), 6.99 (br t, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 2.97 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.25 (br s, 3H), 2.05 (quint, 2H); LC-MS (ESI) *m/z* 448.3 [M + H]⁺.

【0248】 實施例184

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-4-(三氟甲基)苄基酯



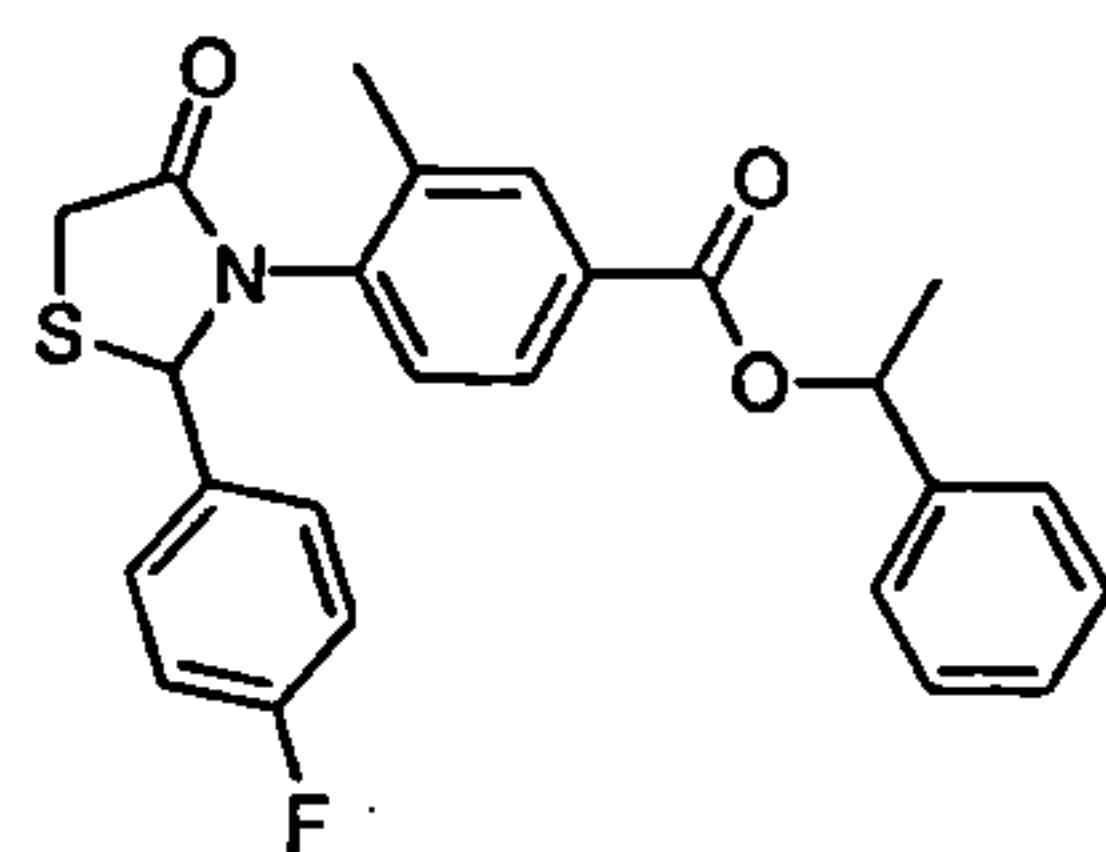
化合物250

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g，0.540mmol)、4-(三氟甲基)苄基醇(0.150mL，1.09mmol)、EDCI·HCl(0.210g，1.09mmol)、DMAP(0.160g，1.36mmol)和二氯甲烷(10.0mL)進行反應，待反應在室溫下攪拌16小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-20%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-4-(三氟甲基)苄基酯(0.250g，94%)。¹H

NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.89 (br s, 1H), 7.78 (br d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.33–7.26 (m, 2H), 6.95 (t, 2H), 5.97 (br s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.20 (br s, 3H); LC-MS (ACPI) m/z 490.6 [M + H]⁺.

【0249】 實施例185

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-苯基乙酯

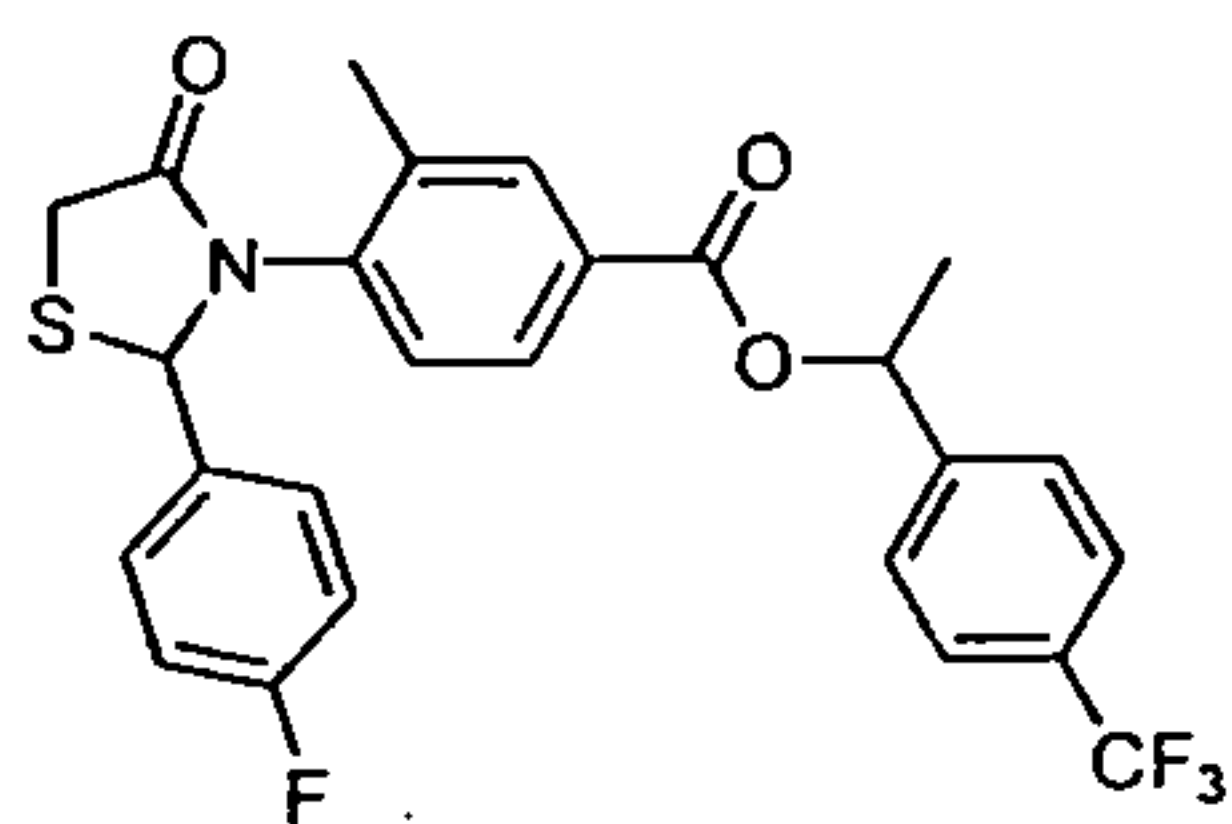


化合物251

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(148mg，0.447mmol)、DMAP(126mg，1.03mmol)、EDCI·HCl(154mg，0.805mmol)、1-苯基乙醇(54.6mg，0.447mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應攪拌16小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-25%)，得到白色發泡體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-苯基乙酯(157mg，81%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.89 (br s, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.41–7.27 (m, 7H), 6.95 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 6.07 (q, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.20 (br s, 3H), 1.63 (d, 3H); LC-MS (ESI) m/z 436.1 [M + H]⁺.

【0250】 實施例186

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙酯

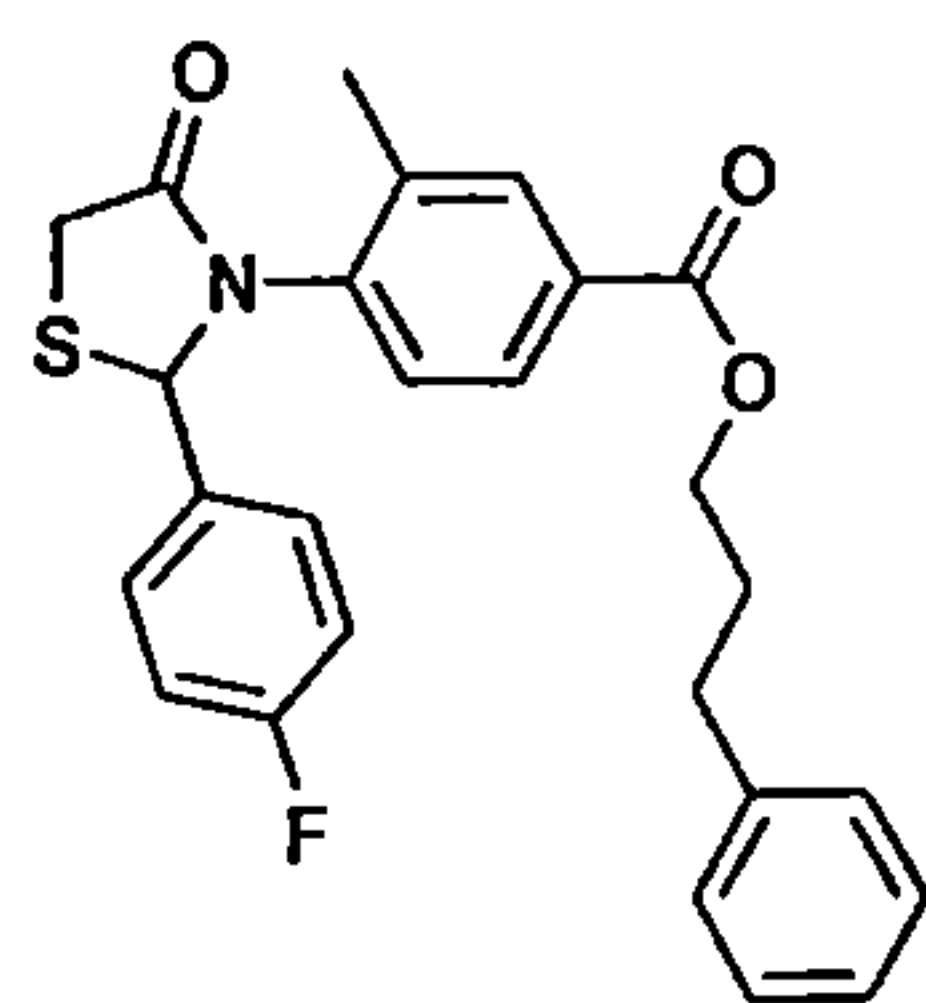


化合物252

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(148mg，0.447mmol)、DMAP(126mg，1.03mmol)、EDCI·HCl(154mg，0.805mmol)、1-[4-(三氟甲基)苯基]乙醇(85.0mg，0.447mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應攪拌18小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-25%)，得到淡黃色發泡體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙酯(192mg，85%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.88 (br s, 1H), 7.77 (br d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.33–7.29 (m, 2H), 6.96 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 6.08 (q, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.20 (br s, 3H), 1.64 (d, 3H); LC-MS (ESI) m/z 504.1 [M + H]⁺.

【0251】實施例187

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-3-苯基丙酯



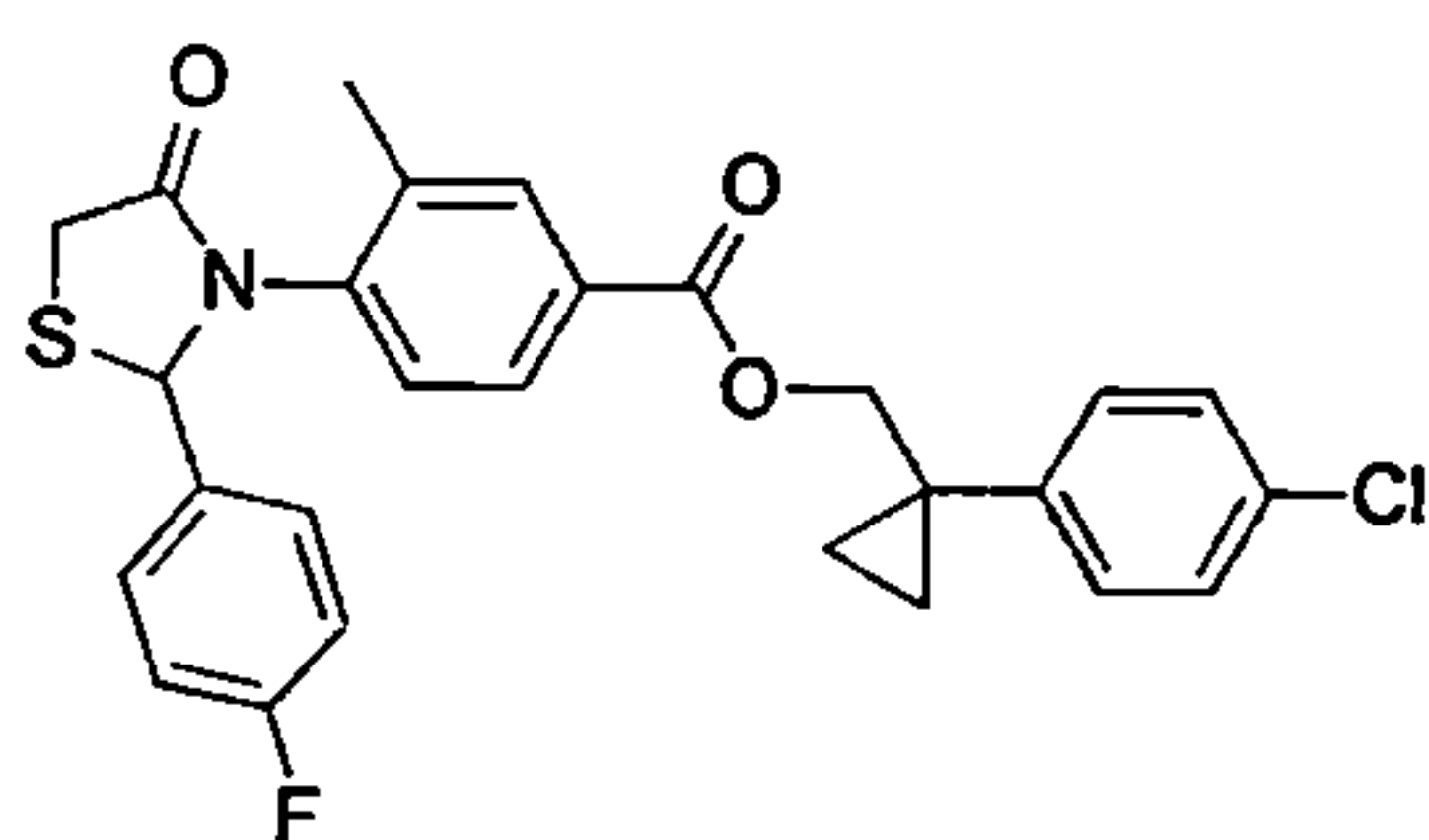
化合物253

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g，0.540mmol)、3-苯基-1-丙醇(0.150mL，1.09mmol)、EDCI·

HCl(0.210g, 1.09mmol)、DMAP(0.160g, 1.36mmol)和二氯甲烷(10.0mL)進行反應，待反應在室溫下攪拌16小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-20%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-3-苯基丙酯(0.160g, 66%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.84 (br s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.33–7.28 (m, 4H), 7.20–7.17 (m, 3H), 6.96 (t, 2H), 5.97 (br s, 1H), 4.29 (t, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.75 (t, 2H), 2.20 (br s, 3H), 2.07 (quint, 2H); LC-MS (ACPI) m/z 450.7 [M + H]⁺.

【0252】 實施例188

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-[1-(4-氯苯基)環丙基]甲酯



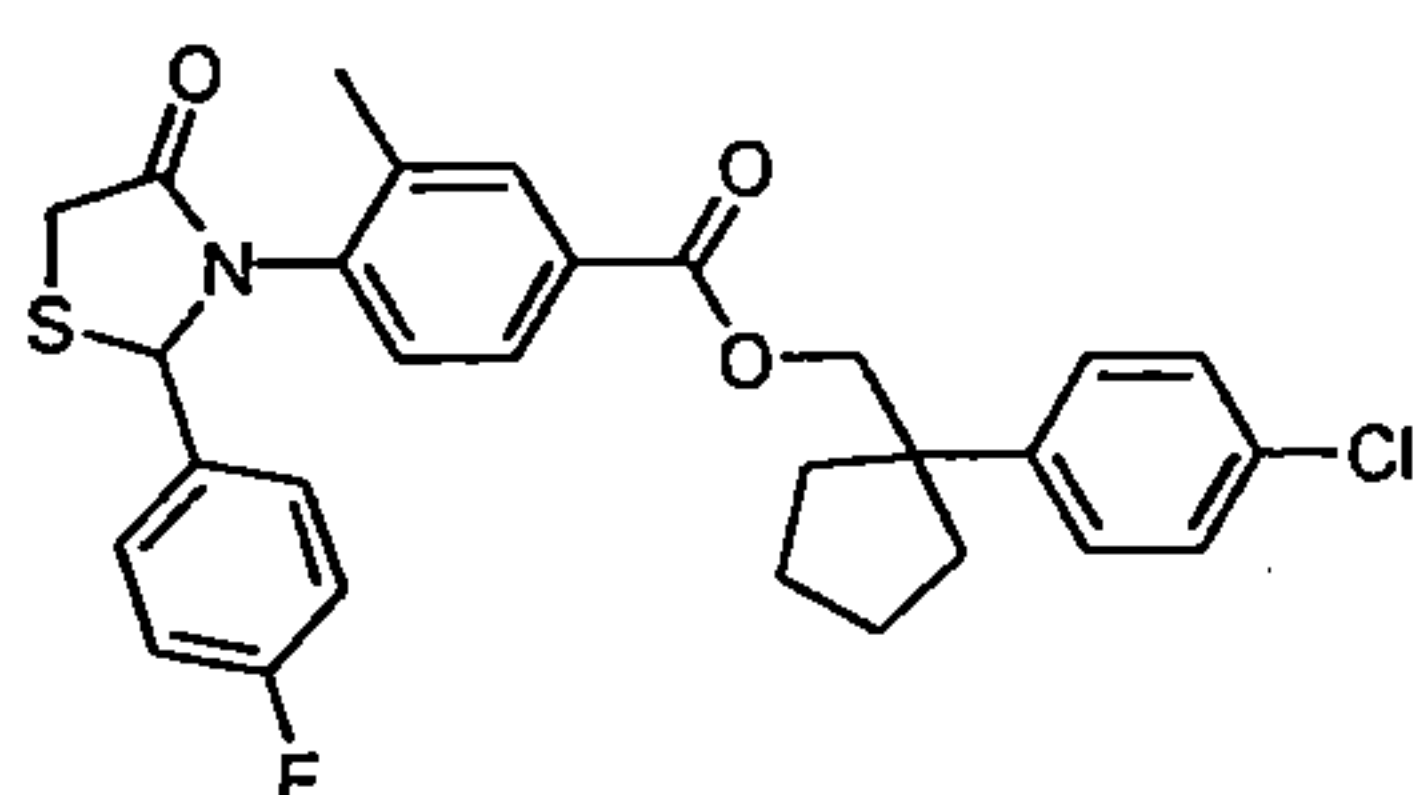
化合物254

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(164mg, 0.495mmol)、DMAP(151mg, 1.24mmol)、EDCI·HCl(189mg, 0.990mmol)、1-(4-氯苯基)-1-環丙基甲醇(94.9mg, 0.520mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應在室溫下攪拌18小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%)，得到白色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-[1-(4-氯苯基)環丙基]甲酯(206mg, 86%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.79 (br s, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.32–

7.24 (m, 6H), 6.96 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.36–4.28 (m, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.19 (br s, 3H), 1.01–0.92 (m, 4H); LC-MS (ESI) m/z 518.1 $[M + Na]^+$.

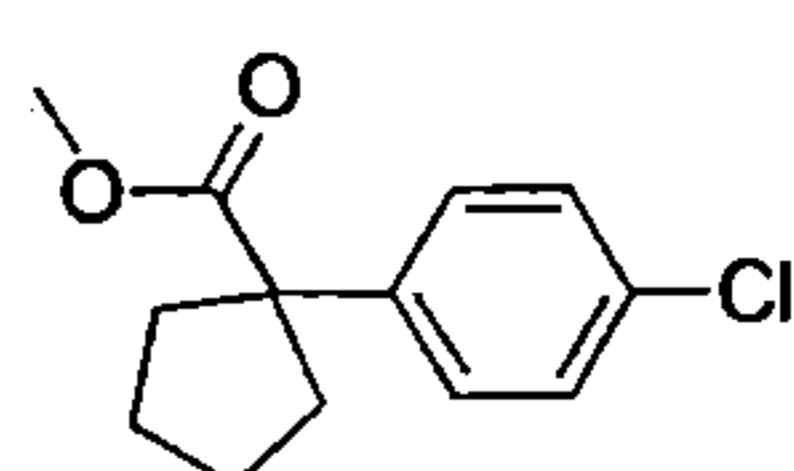
【0253】 實施例189

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-[1-(4-氯苯基)環戊基]甲酯



化合物255

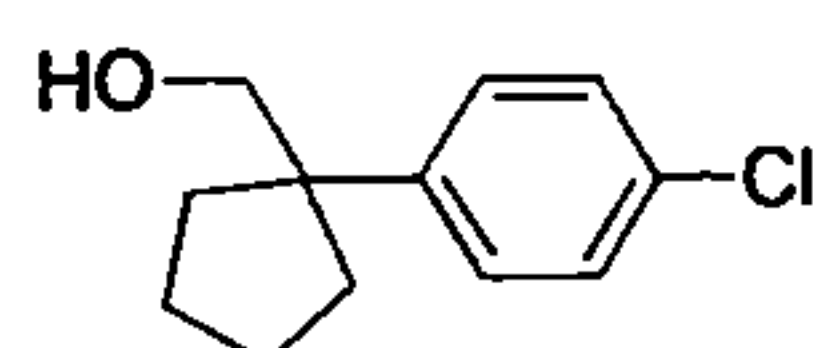
步驟1.1-(4-氯苯基)環戊基羧酸甲酯



化合物256

於1-(4-氯苯基)-1-環戊基羧酸(1.01g, 4.50mmol)溶於甲醇(20mL)的溶液中，在冰浴下緩慢加入亞硫醯氯(0.660mL, 9.10mmol)，溶液在室溫下攪拌5小時後濃縮得到殘餘物，殘餘物以二氯甲烷處理(60mL)並以飽和 $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ (40mL)洗，有機層以 $\text{MgSO}_4(\text{s})$ 乾燥、過濾、濃縮並在真空下乾燥，得到棕色油狀的1-(4-氯苯基)環戊基羧酸甲酯(0.864g, 81%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.31–7.25 (m, 4H), 3.62 (s, 3H), 2.65–2.59 (m, 2H), 1.91–1.83 (m, 2H), 1.75–1.71 (m, 4H).

步驟2.[1-(4-氯苯基)環戊基]甲醇



化合物257

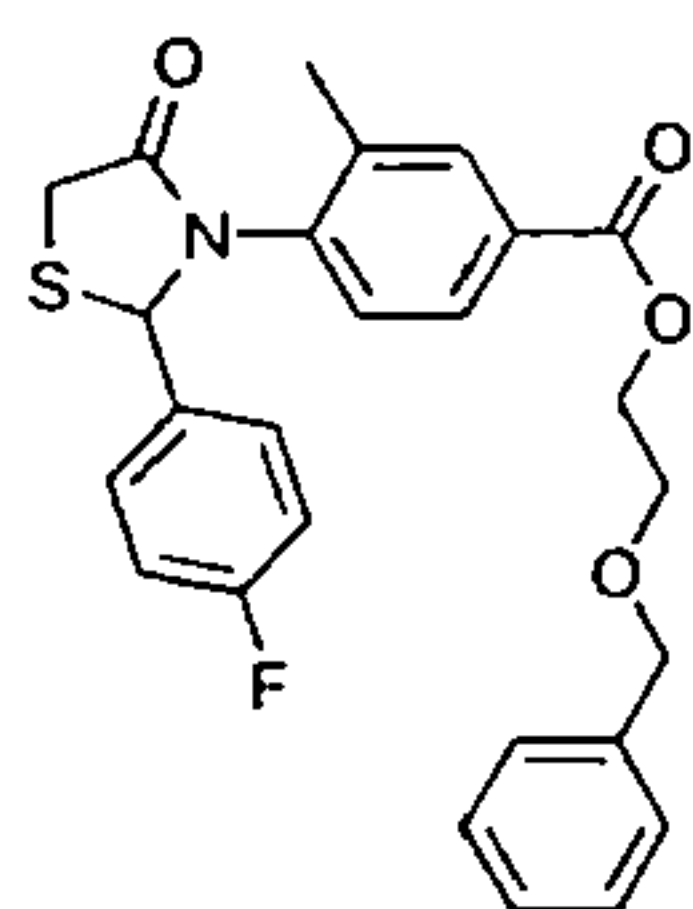
於1-(4-氯苯基)環戊基羧酸甲酯(0.748g, 3.13mmol)溶於THF(20mL)的溶液中，在冰浴下小部分加入鋁氫化鋰(lithium aluminium hydride, 0.297g, 7.83mmol)，將反應回溫至室溫後迴流加熱6小時，接著將溶液冷卻至室溫，以飽和 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{aq})}$ 和10% $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ 終止反應，並以乙醚稀釋，過濾移除不溶固體並以乙醚洗，濾液以 $\text{MgSO}_{4(\text{s})}$ 乾燥、過濾、濃縮並在真空下乾燥，得到淡黃色固體的[1-(4-氯苯基)環戊基]甲醇(0.614g, 93%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.34–7.23 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 2.04–1.98 (m, 2H), 1.90–1.80 (m, 2H), 1.77–1.71 (m, 4H).

步驟3.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-[1-(4-氯苯基)環戊基]甲酯

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(158mg, 0.477mmol)、DMAP(146mg, 1.19mmol)、EDCI·HCl(183mg, 0.954mmol)、[1-(4-氯苯基)環戊基]甲醇(106mg, 0.501mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應攪拌18小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%)，得到白色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-[1-(4-氯苯基)環戊基]甲酯(202mg, 83%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.71 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.36–7.27 (m, 6H), 6.95 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.27–4.20 (m, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.17 (br s, 3H), 2.05–1.92 (m, 4H), 1.79–1.76 (m, 4H); LC-MS (ESI) m/z 546.3 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

【0254】 實施例190

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(苄氧基)乙酯

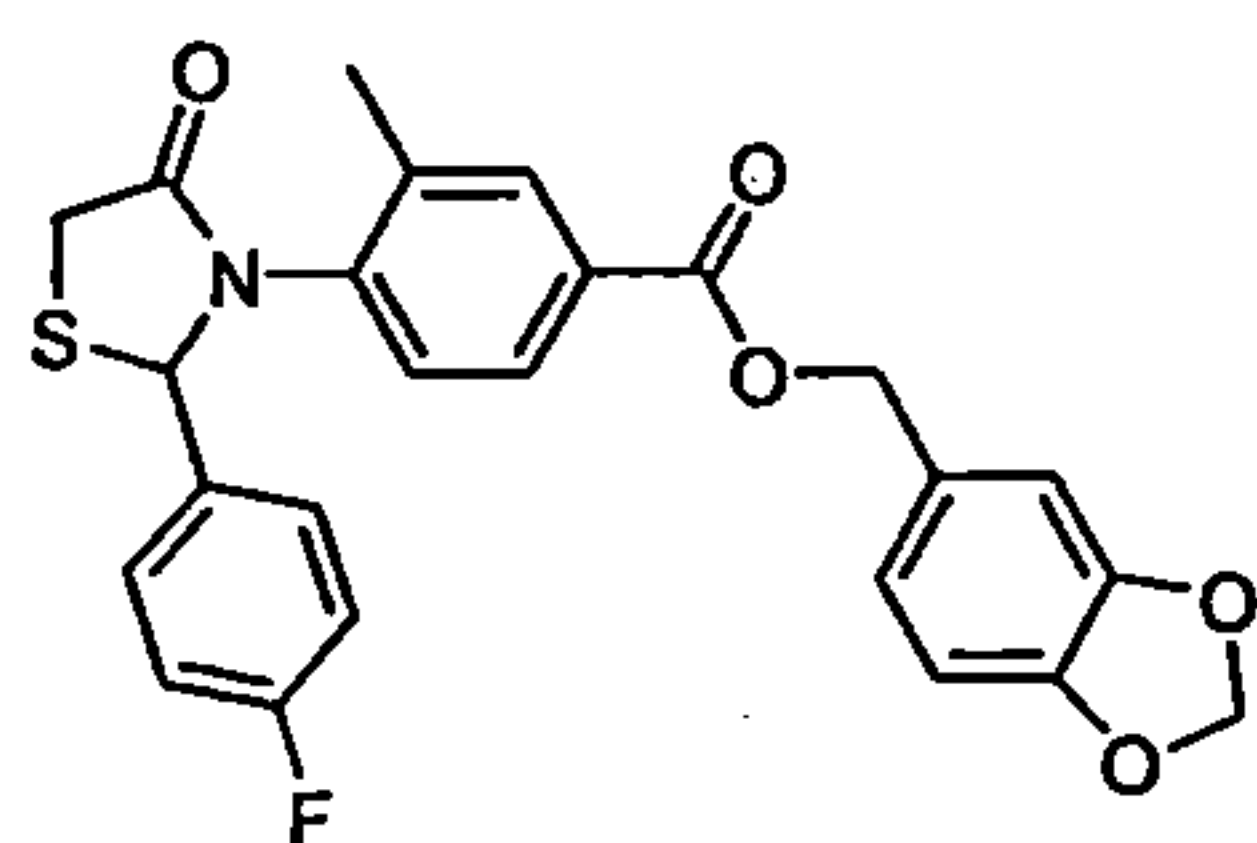


化合物258

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g，0.540mmol)、2-苯基甲氧基乙醇(0.150mL，1.09mmol)、EDCI·HCl(0.210g，1.09mmol)、DMAP(0.160g，1.36mmol)和二氯甲烷(10.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-40%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(苄氧基)乙酯(0.140g，52%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.88 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.32–7.29 (m, 8H), 6.96 (t, 2H), 5.98 (br s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.45 (dd, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.77–3.75 (m, 2H), 2.20 (br s, 3H); LC-MS (ACPI) m/z 466.8 [M + H]⁺.

【0255】 實施例191

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1,3-苯並二氧環戊(Benzodioxol)-5-基甲酯



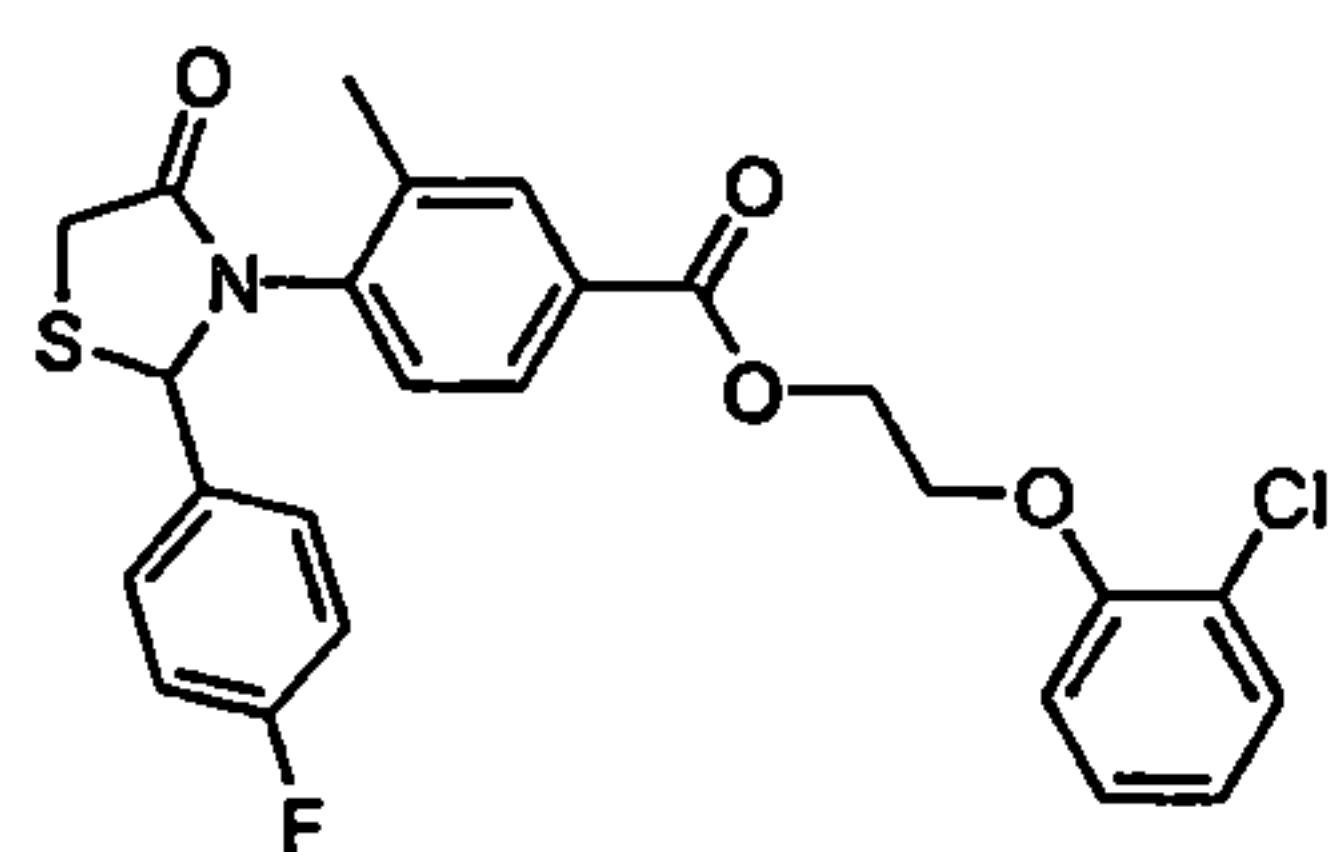
化合物259

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(165mg，0.498mmol)、DMAP(152mg，1.25mmol)、EDCI·HCl(191mg，

0.996mmol)、胡椒基醇(helioalcohol, 9.6mg, 0.523mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應,待反應攪拌16小時且處理完後,殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%),得到白色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1,3-苯並二氧環戊-5-基甲酯(175mg, 75%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.87 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.31–7.28 (m, 2H), 6.95 (br t, 2H), 6.89–6.87 (m, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.05–5.85 (br, 3H), 5.20 (s, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.18 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 466.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0256】 實施例192

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(2-氯苯氧基)乙酯



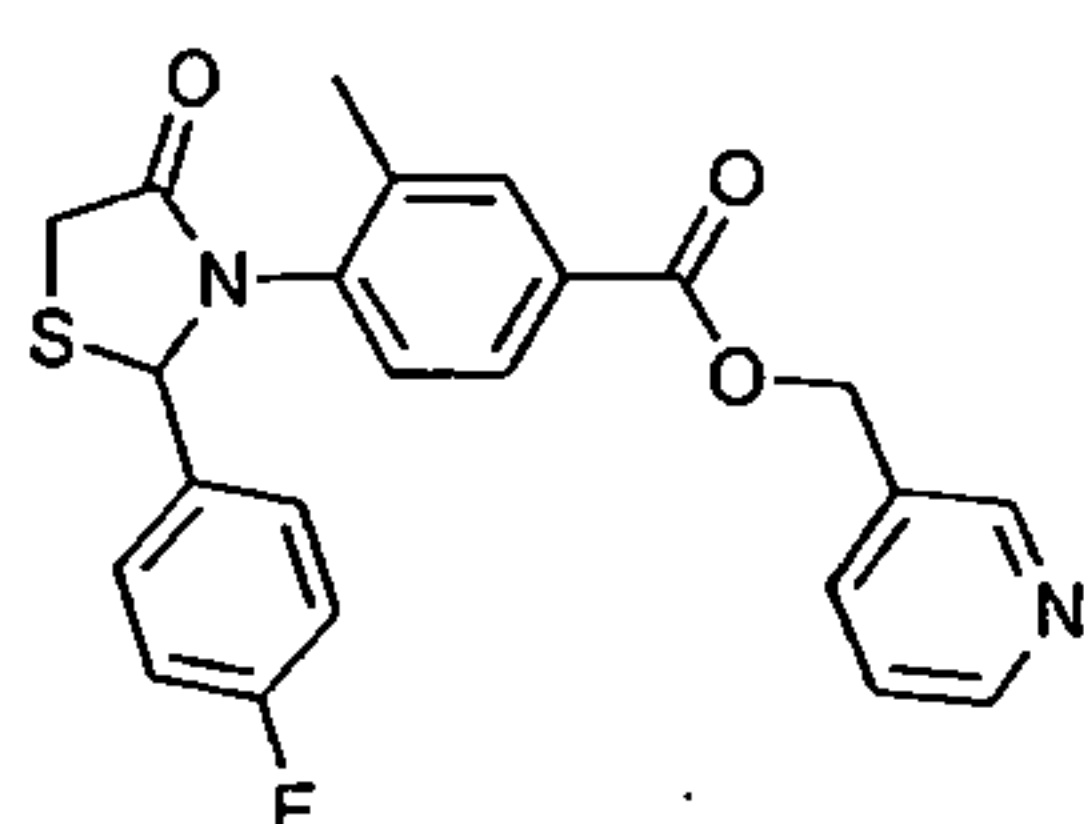
化合物260

依照標準方法G,使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(136mg, 0.410mmol)、DMAP(100mg, 0.820mmol)、EDCI·HCl(118mg, 0.615mmol)、2-(2-氯苯氧基)乙醇(70.8mg, 0.410mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應,待反應攪拌18小時且處理完後,殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-35%),得到白色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(2-氯苯氧基)乙酯(152mg, 76%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.86 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.32–7.28 (m, 2H),

7.22–7.18 (m, 1H), 6.97–6.90 (m, 4H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.65 (t, 2H), 4.34 (t, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.18 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 486.2 $[M + H]^+$.

【0257】 實施例193

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-3-吡啶基甲酯

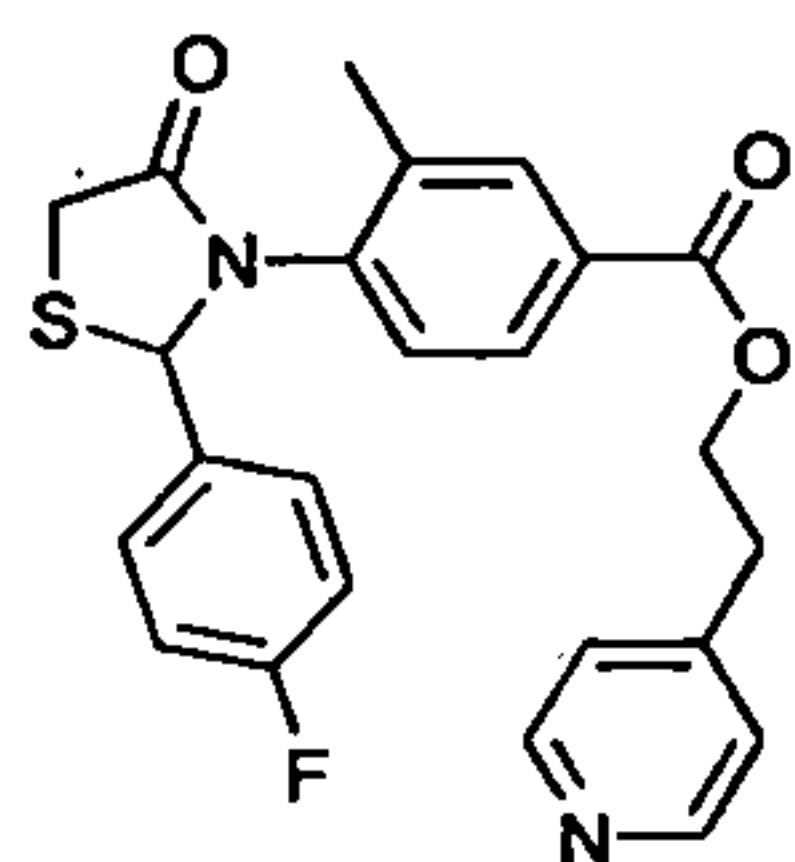


化合物261

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.150g, 0.453mmol)、菸鹼醇(nicotinyl alcohol, 88.0 μ L, 0.906mmol)、EDCI·HCl(0.170g, 0.906mmol)、DMAP(0.140g, 1.13mmol)和二氯甲烷(10.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-5%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-3-吡啶基甲酯(0.106g, 69%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.81–7.73 (m, 2H), 7.33–7.28 (m, 3H), 6.95 (t, 2H), 5.93 (br s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.20 (br s, 3H); LC-MS (APCI) m/z 423.7 $[M + H]^+$.

【0258】 實施例194

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(4-吡啶基)乙酯

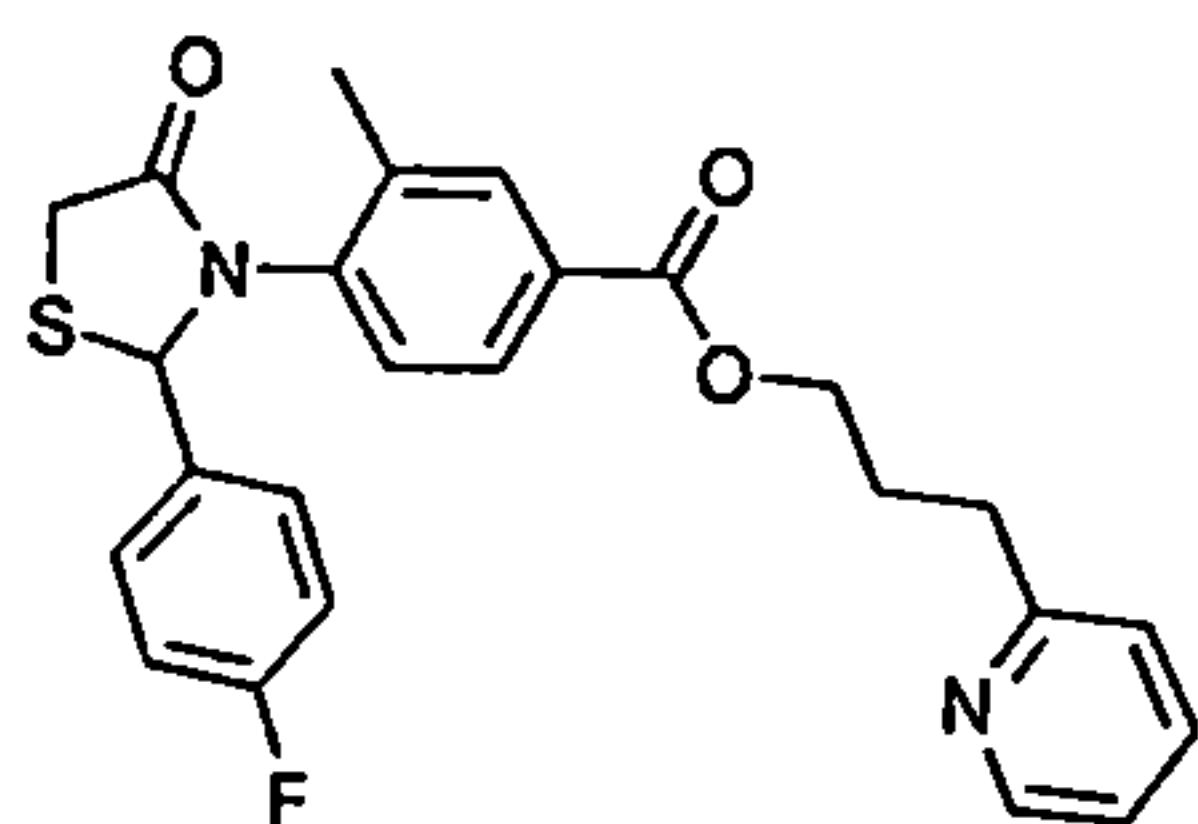


化合物262

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g, 0.540mmol)、4-吡啶乙醇(4-pyridineethanol, 0.120mL, 1.09mmol)、EDCI·HCl(0.210g, 1.09mmol)、DMAP(0.160g, 1.36mmol)和二氯甲烷(10.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷=3%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(4-吡啶基)乙酯(0.210g, 89%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.53 (d, 2H), 7.80 (br s, 1H), 7.67 (br d, 1H), 7.33–7.28 (m, 2H), 7.19 (d, 2H), 6.95 (t, 2H), 5.96 (br s, 1H), 4.52 (t, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.04 (t, 2H), 2.19 (br s, 3H); LC-MS (ACPI) m/z 437.6 [M + H]⁺.

【0259】 實施例195

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-3-(2-吡啶基)丙酯



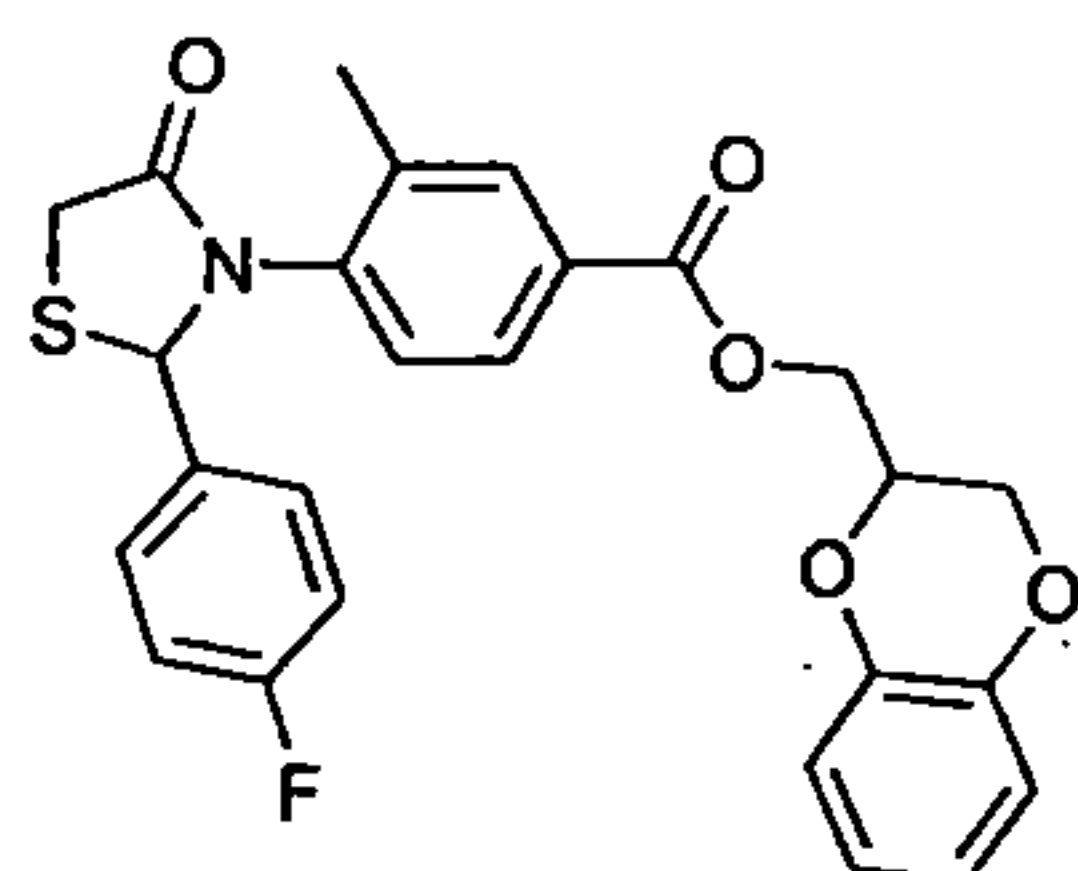
化合物263

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.120g, 0.362mmol)、2-吡啶丙醇(94.0μL, 0.725mmol)、EDCI·HCl(0.139g, 0.725mmol)、DMAP(0.110g, 0.906mmol)和二氯甲烷(10.0mL)進行反應，待反應在室溫下攪拌16小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷=0-5%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-3-(2-吡啶基)丙酯(70.5mg, 43%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.52 (d, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.72 (br d, 1H), 7.58 (td, 1H), 7.33–7.27 (m, 2H), 7.14–

7.08 (m, 2H), 6.96 (t, 2H), 5.97(br s, 1H), 4.33 (t, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.92 (dd, 2H), 2.25–2.16 (m, 5H); LC-MS (ACPI) m/z 451.6 $[M + H]^+$.

【0260】 實施例196

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2,3-二氫-1,4-苯並二氧環己-2-基甲酯

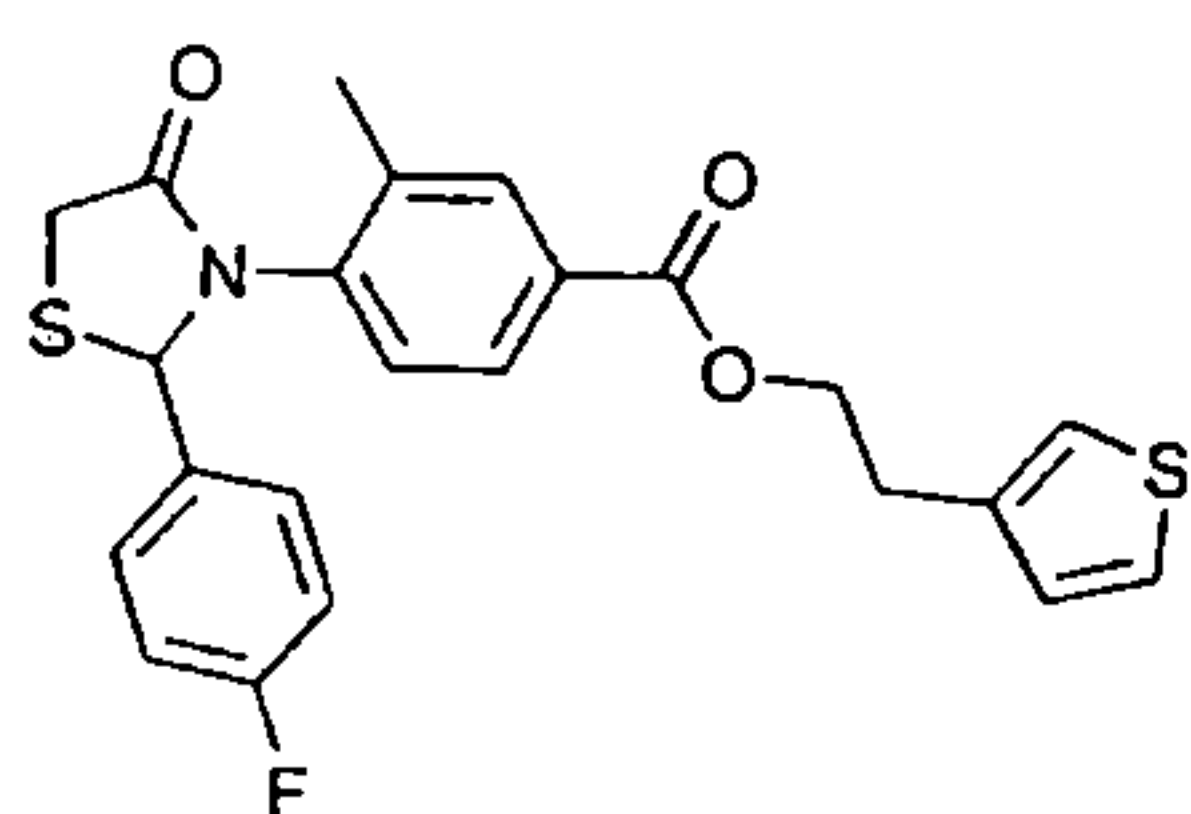


化合物264

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.120g，0.362mmol)、2-羥基甲基-1,4-苯並二氧環己烷(2-hydroxymethyl-1,4-benzodioxan，0.120g，0.725mmol)、EDCI·HCl(0.139g，0.725mmol)、DMAP(0.110g，0.906mmol)和二氯甲烷(10.0mL)進行反應，待反應在室溫下攪拌16小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷=0-5%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2,3-二氫-1,4-苯並二氧環己-2-基甲酯(80.5mg，46%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.85 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.33–7.29 (m, 2H), 6.96 (t, 2H), 6.92–6.83 (m, 4H), 5.98 (br s, 1H), 4.58–4.47 (m, 3H), 4.33 (dd, 1H), 4.12 (dd, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 2.20 (br s, 3H); LC-MS (APCI) m/z 480.5 $[M + H]^+$.

【0261】 實施例197

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(3-噻吩基)乙酯

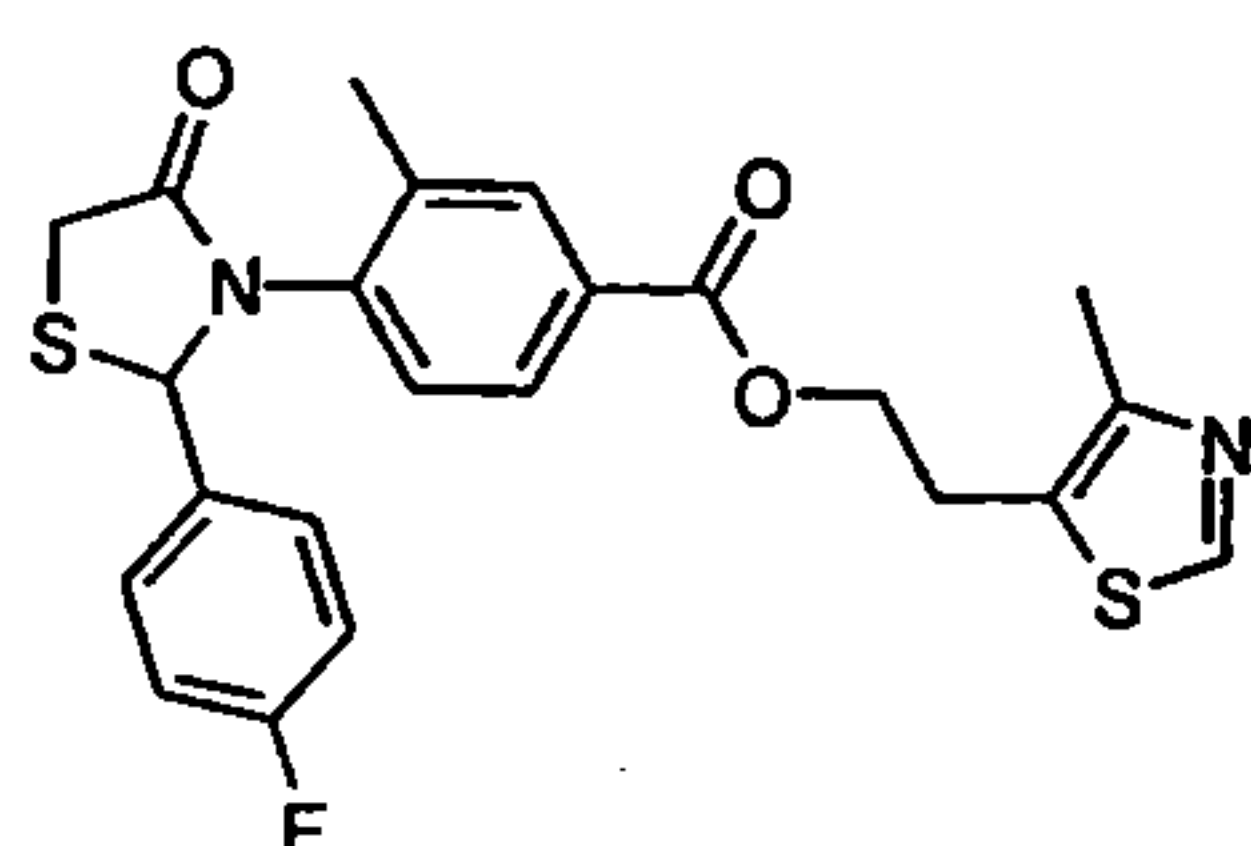


化合物265

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.120g, 0.362mmol)、2-噻吩乙醇(2-Thiopheneethanol, 79.0 μ L, 0.725mmol)、EDCI·HCl(0.139g, 0.725mmol)、DMAP(0.110g, 0.906mmol)和二氯甲烷(10.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-5%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(3-噻吩基)乙酯(79.2mg, 50%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.87 (br s, 1H), 7.75 (br d, 1H), 7.33–7.28 (m, 2H), 7.16 (dd, 1H), 6.99–6.88 (m, 4H), 5.96 (br s, 1H), 4.49 (t, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.25 (t, 2H), 2.20 (br s, 3H); LC-MS (ACPI) m/z 442.4 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0262】 實施例198

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)乙酯



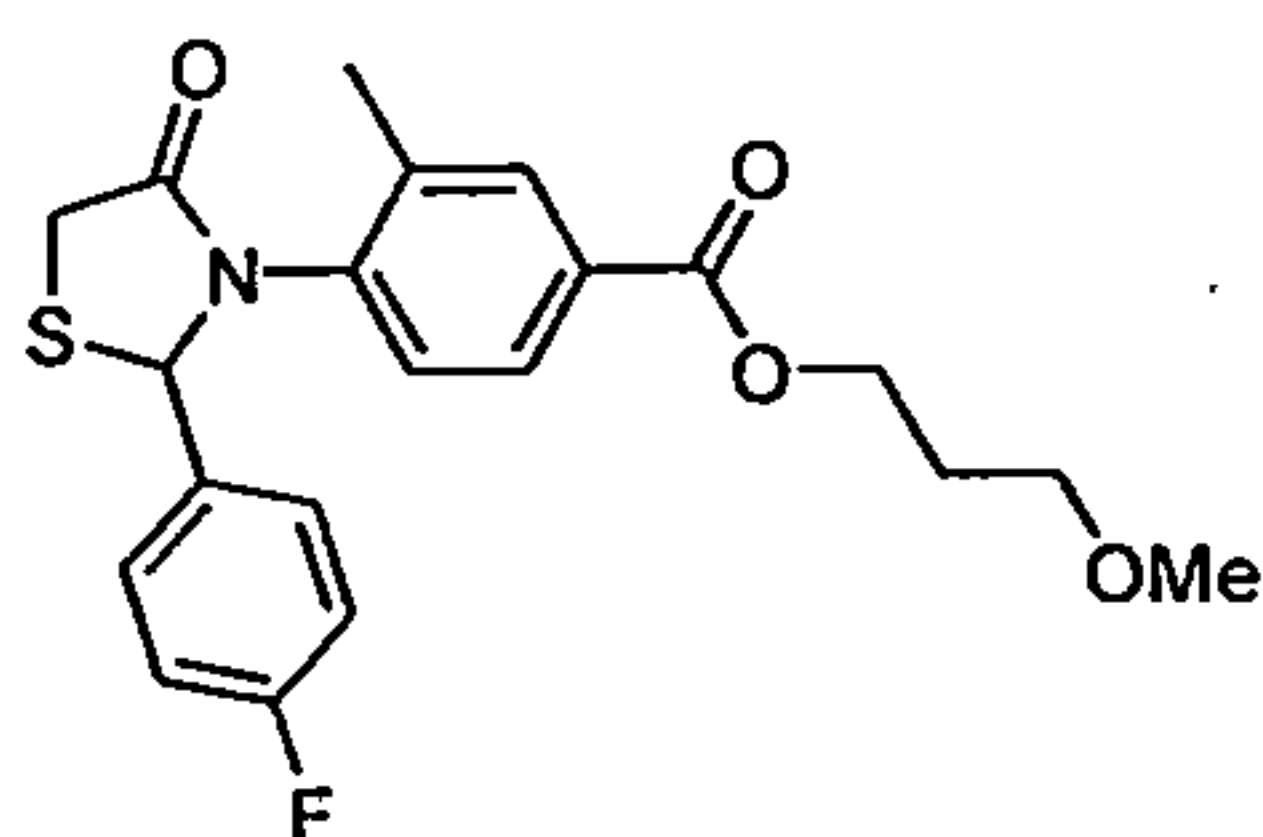
化合物266

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(133mg, 0.401mmol)、DMAP(73.5mg, 0.602mmol)、EDCI·HCl(115mg, 0.602mmol)、4-甲基-5-噻唑基乙醇(63.2mg, 0.441mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行

反應，待反應攪拌18小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-65%)，得到黃色膠體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)乙酯(71.5mg，39%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.61 (s, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.32–7.29 (m, 2H), 6.96 (br t, 2H), 6.10–5.85 (br, 1H), 4.44 (t, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.20 (t, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.20 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 457.2 [M + H]⁺.

【0263】 實施例199

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-3-甲氧基丙酯

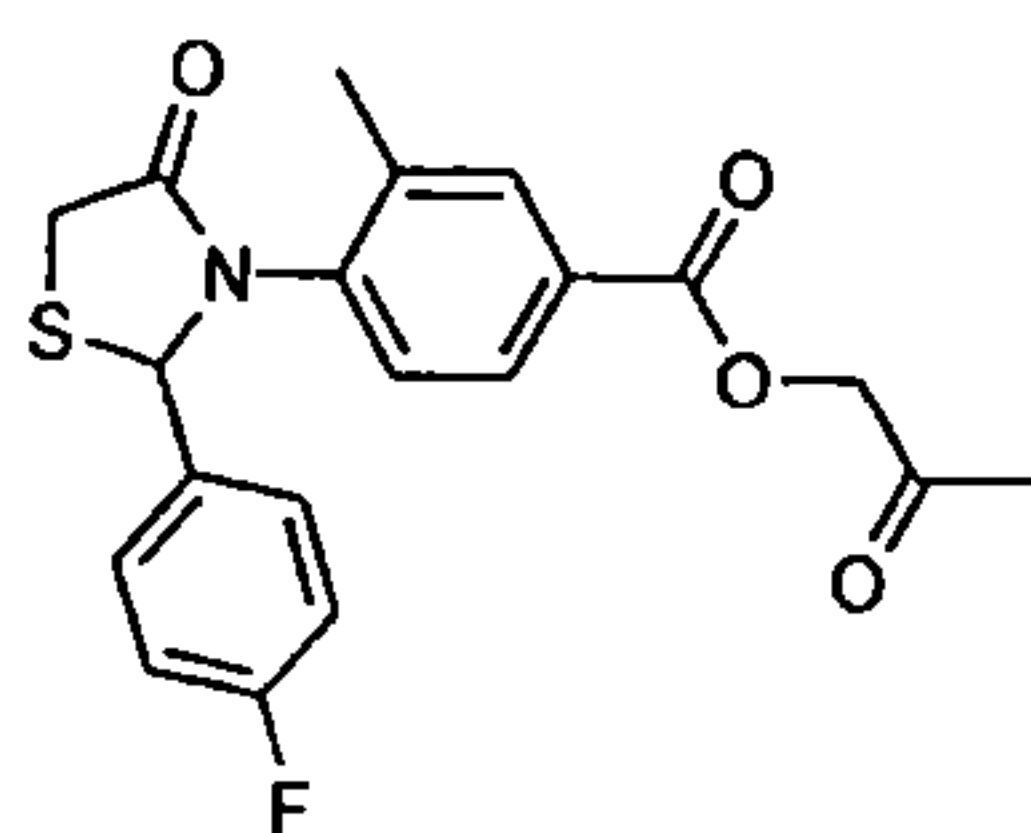


化合物267

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(158mg，0.477mmol)、DMAP(109mg，0.892mmol)、EDCI·HCl(129mg，0.671mmol)、3-甲氧基-1-丙醇(48.3mg，0.536mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應攪拌20小時後處理，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%)，得到無色膠體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-3-甲氧基丙酯(100mg，56%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.86 (br s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.31 (dd, 2H), 6.96 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.36 (t, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.49 (t, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.20 (br s, 3H), 1.99 (quint, 2H); LC-MS (ESI) m/z 404.2 [M + H]⁺.

【0264】 實施例200

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-側氧基丙酯

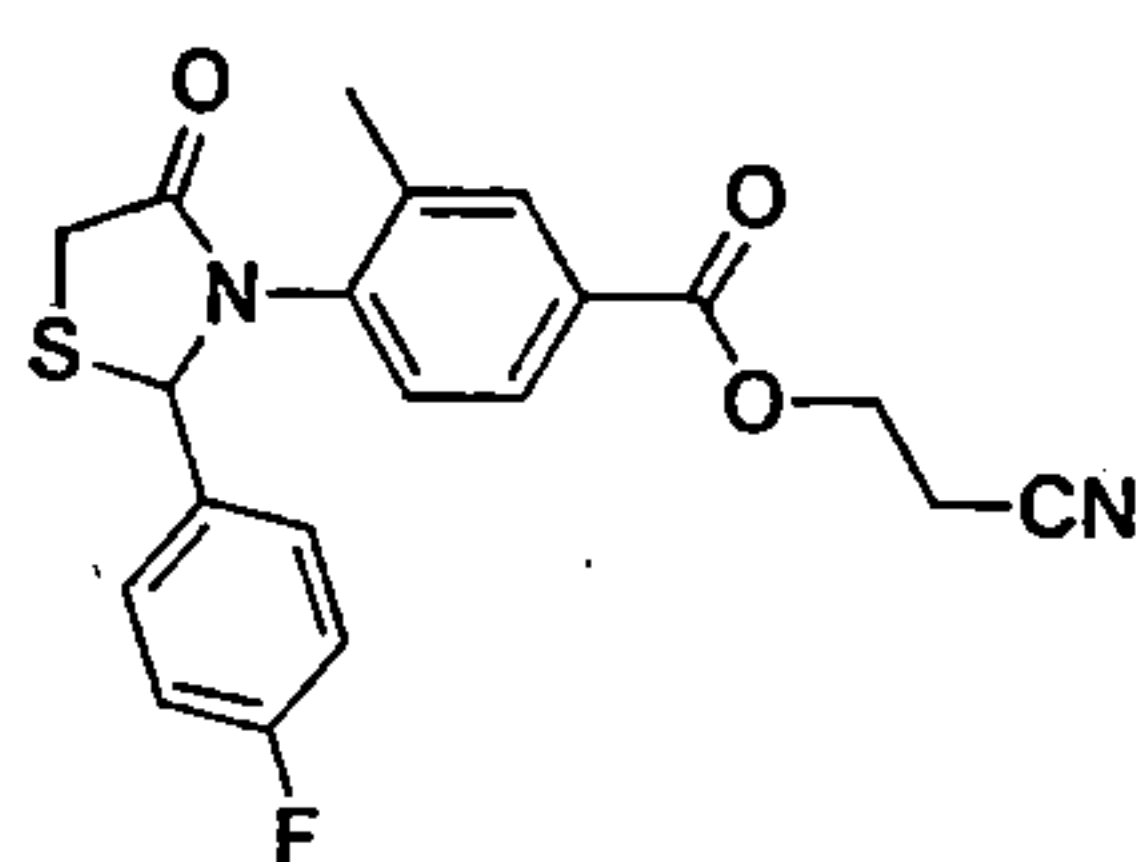


化合物268

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(149mg，0.450mmol)、DMAP(110mg，0.900mmol)、EDCI·HCl(129mg，0.671mmol)、羥基丙酮(40.0mg，0.540mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應攪拌20小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%)，得到白色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-側氧基丙酯(122mg，70%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.92 (br s, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.33–7.30 (m, 2H), 6.97 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.30–2.10 (br, 6H); LC-MS (ESI) m/z 388.2 [M + H]⁺.

【0265】 實施例201

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-氰基乙酯



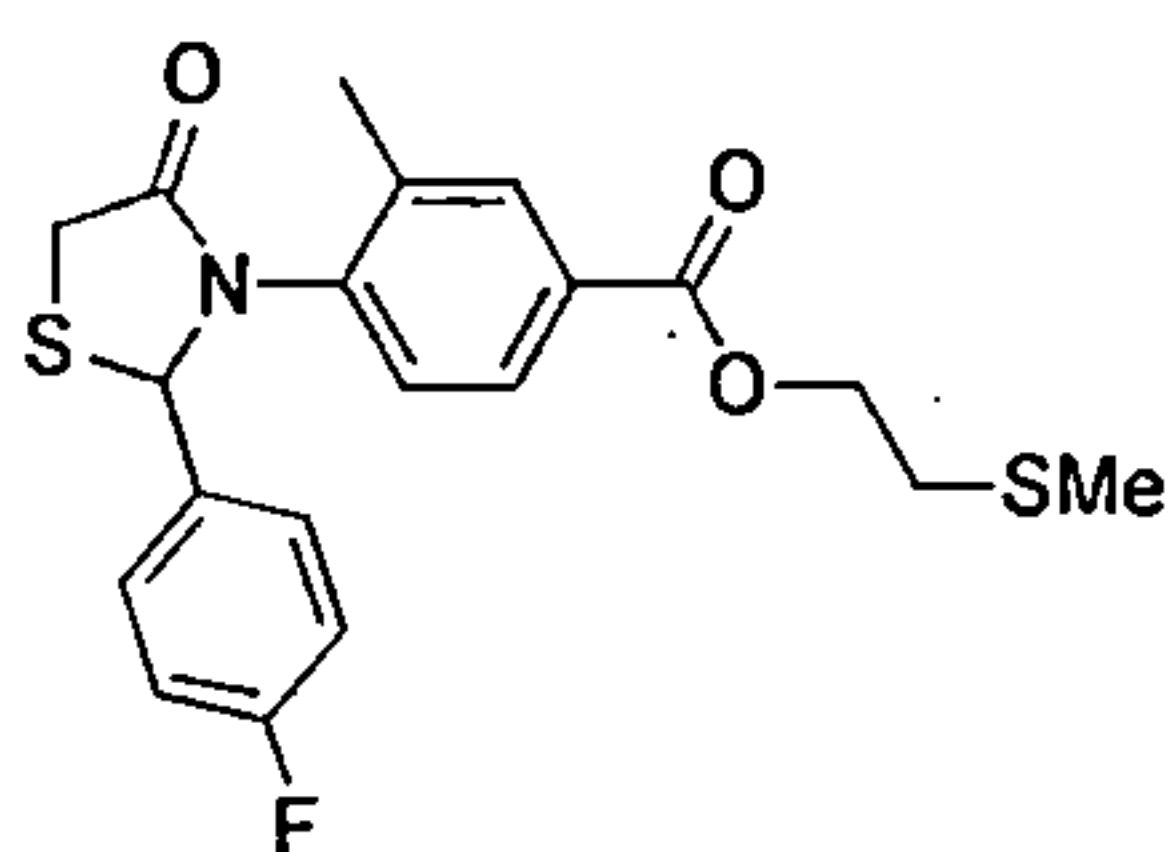
化合物269

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(158mg，0.477mmol)、DMAP(117mg，0.954mmol)、EDCI·HCl(140mg，0.730mmol)、3-羥基丙腈(50.0μL，0.732mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應攪拌16小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析

法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-50%)，得到白色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-氰基乙酯(143mg，77%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.88 (br s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.33–7.29 (m, 2H), 6.96 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.48 (t, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.80 (t, 2H), 2.21 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 385.2 [M + H]⁺.

【0266】 實施例202

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(甲基硫烷)乙酯

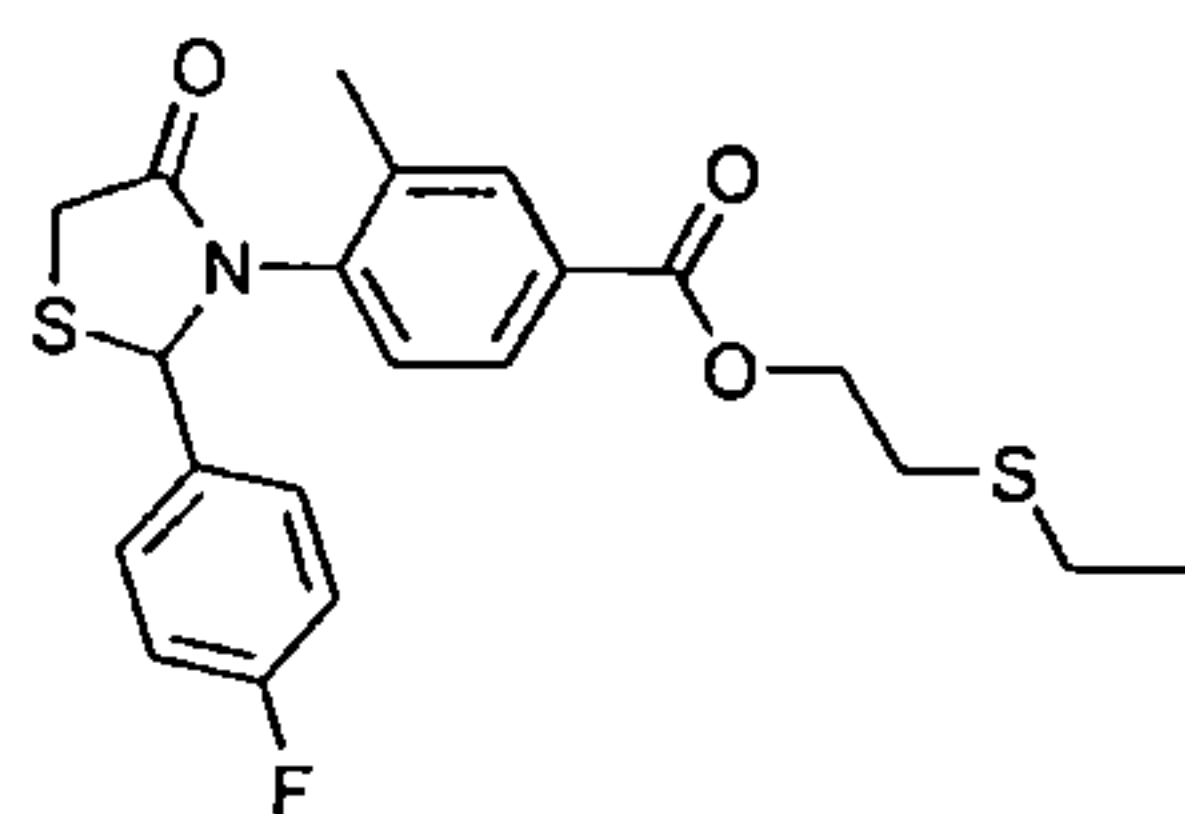


化合物270

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(158mg，0.477mmol)、DMAP(117mg，0.954mmol)、EDCI·HCl(140mg，0.730mmol)、2-(甲硫基)乙醇(51.0 μ L，0.569mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應攪拌18小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%)，得到無色膠體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(甲基硫烷)乙酯(140mg，73%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.87 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.32–7.28 (m, 2H), 6.95 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.44 (t, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.81 (t, 2H), 2.30–2.10 (br, 6H); LC-MS (ESI) m/z 428.2 [M + Na]⁺.

【0267】 實施例203

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(乙基硫烷)乙酯

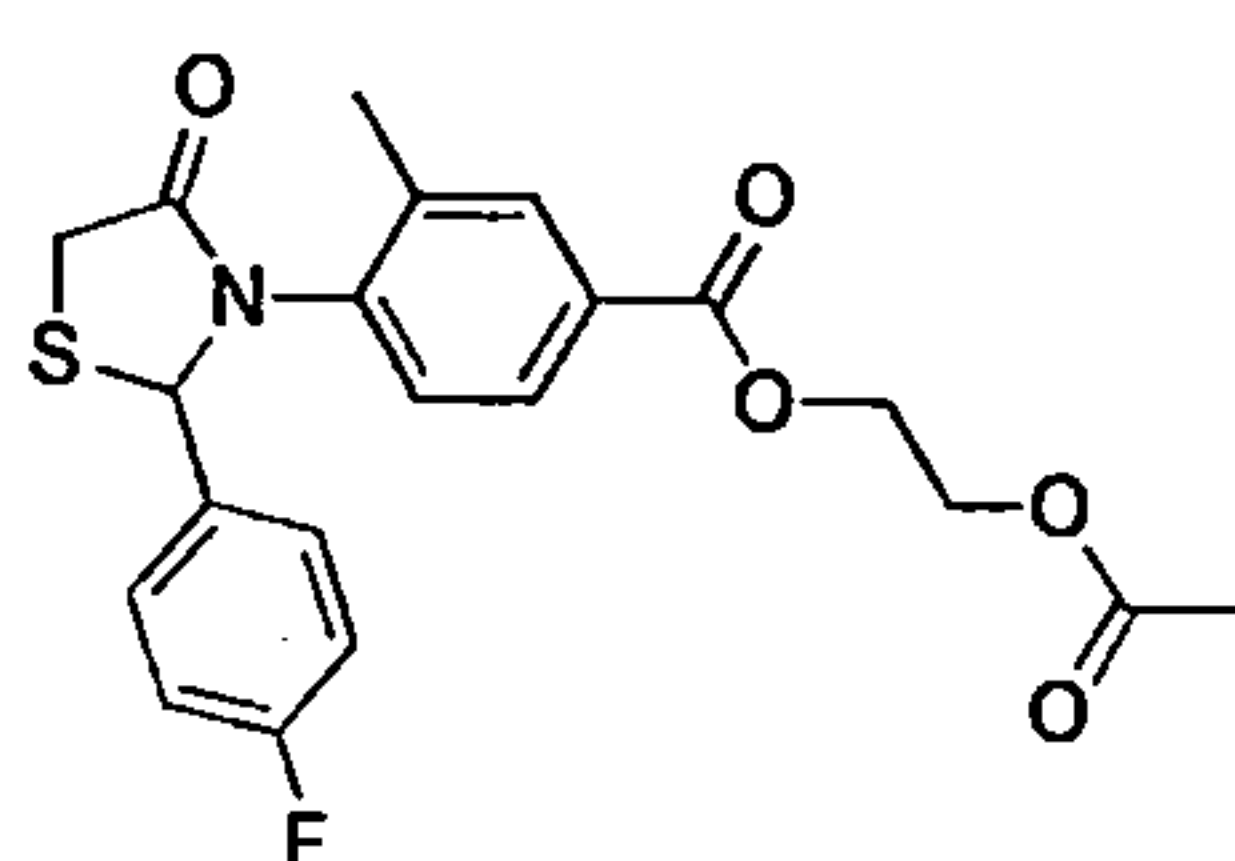


化合物271

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g，0.540mmol)、2-(乙硫基)乙醇(0.120mL，1.09mmol)、EDCI·HCl(0.210g，1.09mmol)、DMAP(0.150g，1.20mmol)和二氯甲烷(10.0mL)進行反應，待反應在室溫下攪拌16小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(乙基硫烷)乙酯(0.200g，88%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.86 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.33–7.28 (m, 2H), 6.98 (t, 2H), 5.93 (br s, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.84 (t, 2H), 2.61 (q, 2H), 2.20 (br s, 3H), 1.26 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 442.4 [M + Na]⁺.

【0268】 實施例204

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(乙醯氧基)乙酯



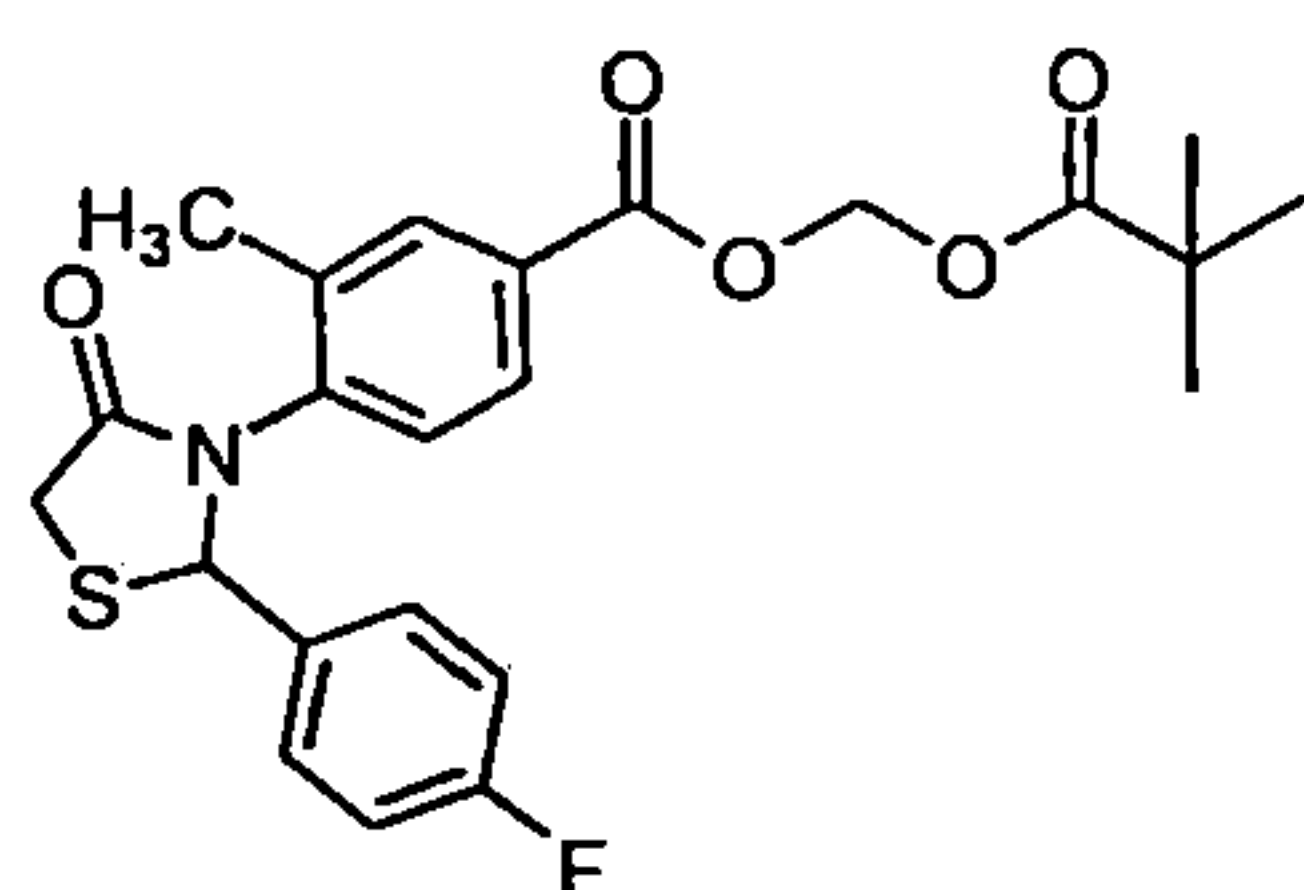
化合物272

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(135mg，0.408mmol)、DMAP(74.8mg，0.612mmol)、EDCI·HCl(117mg，0.612mmol)、乙酸-2-羥基乙酯(2-hydroxyethyl acetate，42.5mg，0.408mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應攪拌18小時且處理完後，殘餘物藉由Isco

Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-45%)，得到無色膠體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(乙醯氧基)乙酯(115mg，77%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.87 (br s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.33–7.29 (m, 2H), 6.96 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.50–4.45 (m, 2H), 4.38–4.35 (m, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.23 (br s, 3H), 2.06 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 440.2 [M + Na]⁺.

【0269】 實施例205

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-[(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲酯



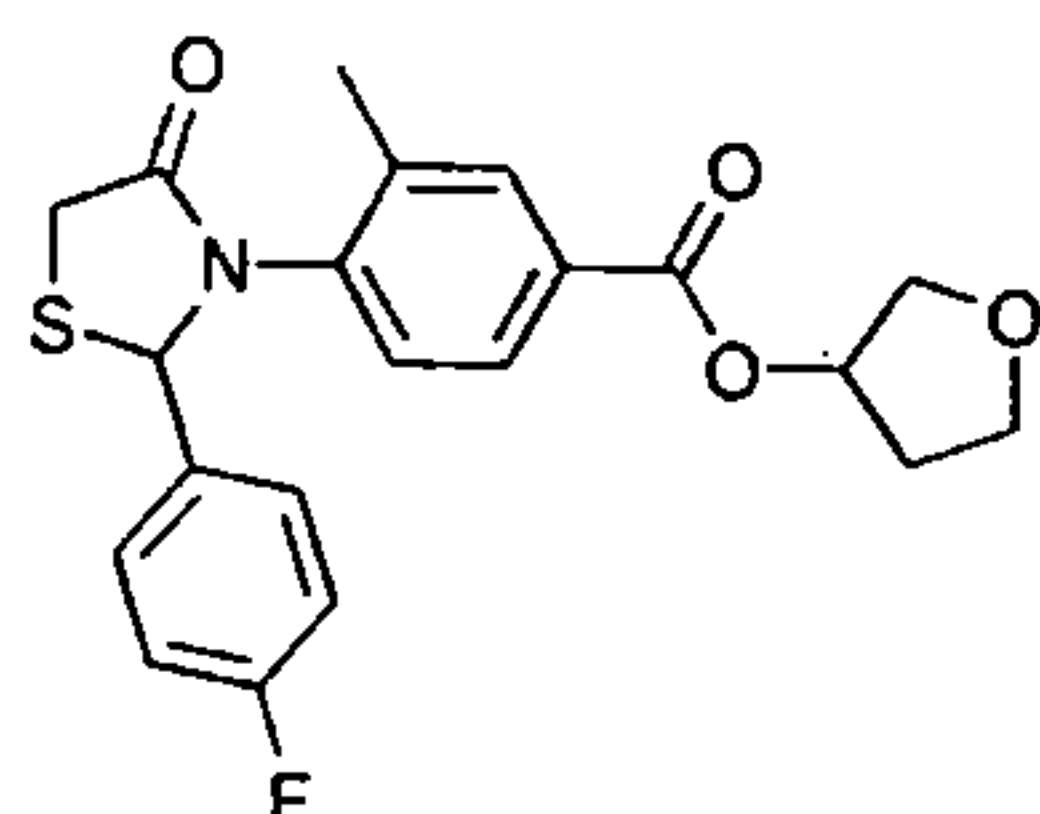
化合物273

取4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(190mg，0.573mmol)溶於DMF(2.0mL)，加入新戊酸氯甲酯(chloromethyl pivalate，0.100mL，0.690mmol)，接著加入三乙胺(0.120mL，0.861mmol)和碘化鈉(94.4mg，0.630mmol)，反應加熱至50℃攪拌10小時後，在減壓下移除DMF，以乙酸乙酯溶解粗產物並以飽和NaHCO_{3(aq)}和食鹽水洗，以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-35%)，得到白色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-[(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲酯(201mg，79%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.89

(br s, 1H), 7.77 (br d, 1H), 7.33–7.28 (m, 2H), 6.96 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 3H), 4.01 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.20 (br s, 3H), 1.20 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 468.2 $[M + Na]^+$.

【0270】 實施例206

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-四氫-3-呋喃基酯

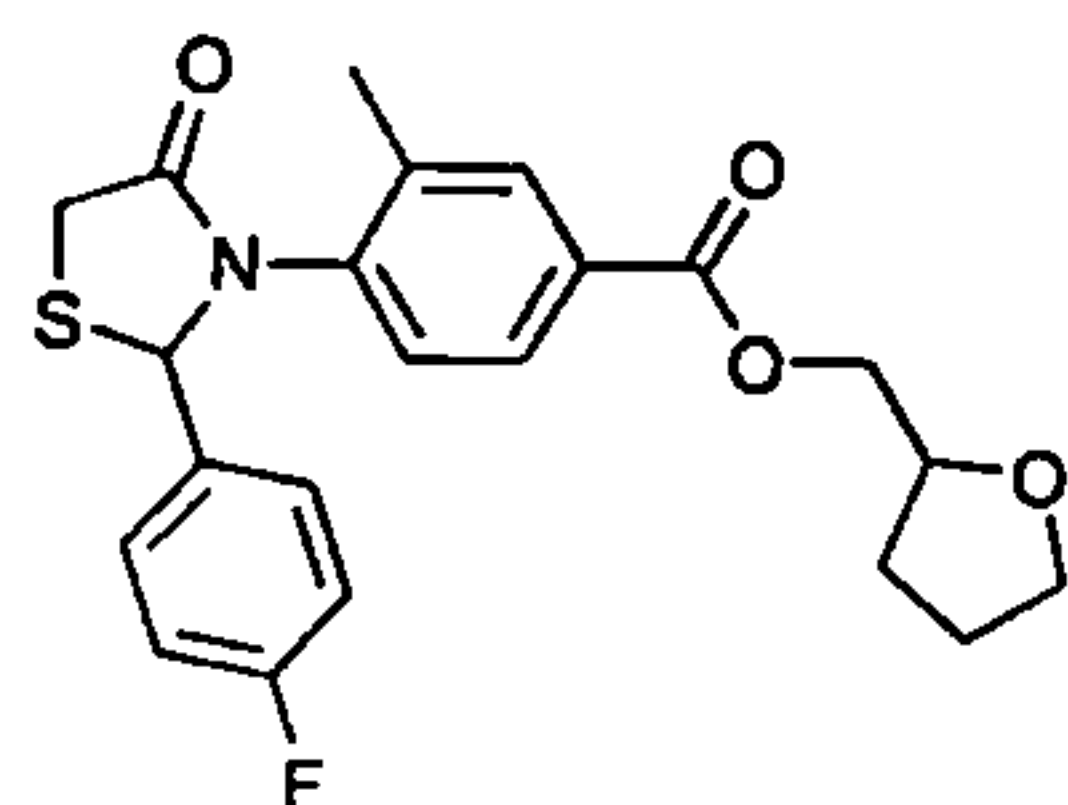


化合物274

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g，0.540mmol)、3-羥基四氫呋喃(88.0 μ L，1.09mmol)、EDCI·HCl(0.210g，1.09mmol)、DMAP(0.150g，1.20mmol)和二氯甲烷(10.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-四氫-3-呋喃基酯(0.200g，92%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.85 (br s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.33–7.29 (m, 2H), 6.96 (t, 2H), 5.95 (br s, 1H), 5.51–5.47 (m, 1H), 4.02–3.86 (m, 6H), 2.30–2.07 (m, 5H); LC-MS (ACPI) m/z 402.9 $[M + H]^+$.

【0271】 實施例207

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-四氫-2-呋喃基甲酯

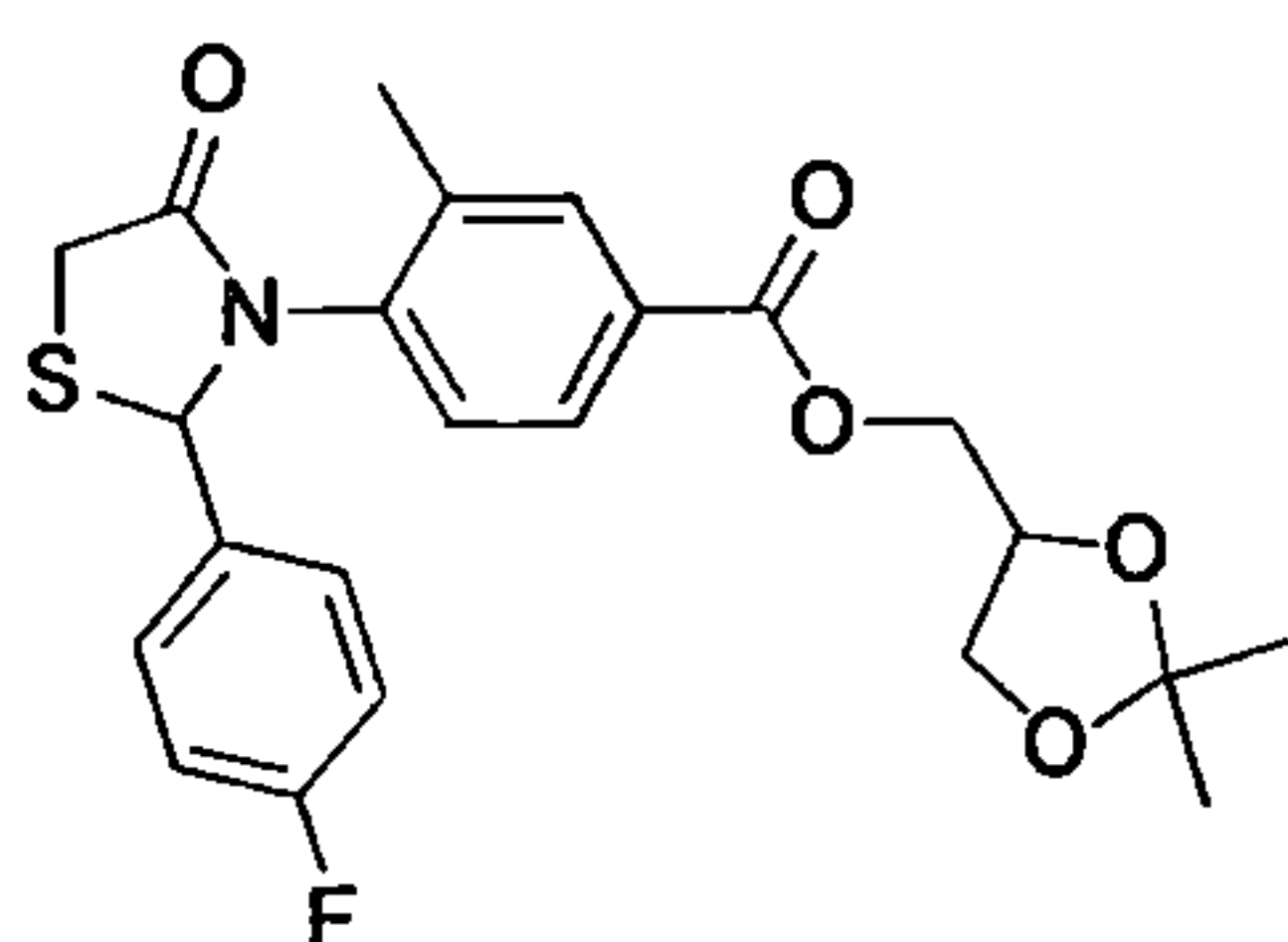


化合物275

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g，0.540mmol)、四氫呋喃基乙醇(0.110mL，1.09mmol)、EDCI·HCl(0.210g，1.09mmol)、DMAP(0.150g，1.20mmol)和二氯甲烷(10.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-50%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-四氫-2-呋喃基甲酯(0.180g，80%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.88 (br s, 1H), 7.76 (br d, 1H), 7.32–7.28 (m, 3H), 6.95 (t, 2H), 5.93 (br s, 1H), 4.36–4.29 (m, 1H), 4.23–4.18 (m, 2H), 4.03–3.77 (m, 4H), 2.18 (br s, 3H), 2.10–1.97 (m, 1H), 1.95–1.90 (m, 2H), 1.71–1.65 (m, 1H); LC-MS (ACPI) m/z 416.7 [M + H]⁺.

【0272】 實施例208

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-(2,2-二甲基-1,3-二氧環戊-4-基)甲酯



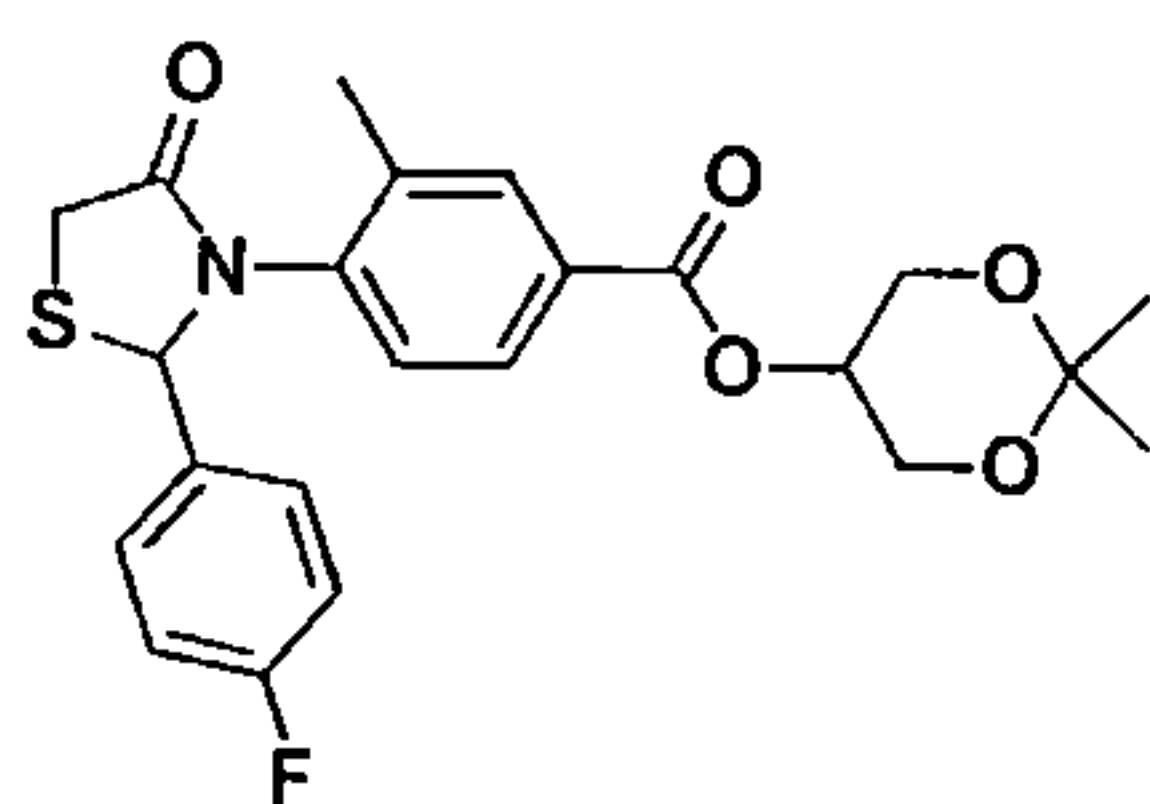
化合物276

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(186mg，0.563mmol)、DMAP(137mg，1.13mmol)、EDCI·HCl(162mg，0.844mmol)、(±)-2,2-二甲基-1,3-二氧環戊基-4-甲醇(81.8mg，0.619mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應攪拌18小時且處理完後，殘餘物藉由Isco

Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%)，得到黃色膠體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-(2,2-二甲基-1,3-二氧環戊-4-基)甲酯(171mg, 68%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.87 (br s, 1H), 7.75 (br d, 1H), 7.32–7.28 (m, 2H), 6.95 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.43–4.30 (m, 3H), 4.11 (dd, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.81 (dd, 1H), 2.20 (br s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.37 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 406.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (藉由使用0.1%甲酸/水和乙腈作為LC的沖提液，使二甲基縮醛(dimethylacetal)去保護成為末端二醇的化合物)。

【0273】 實施例209

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2,2-二甲基-1,3-二氧環己-5-基酯



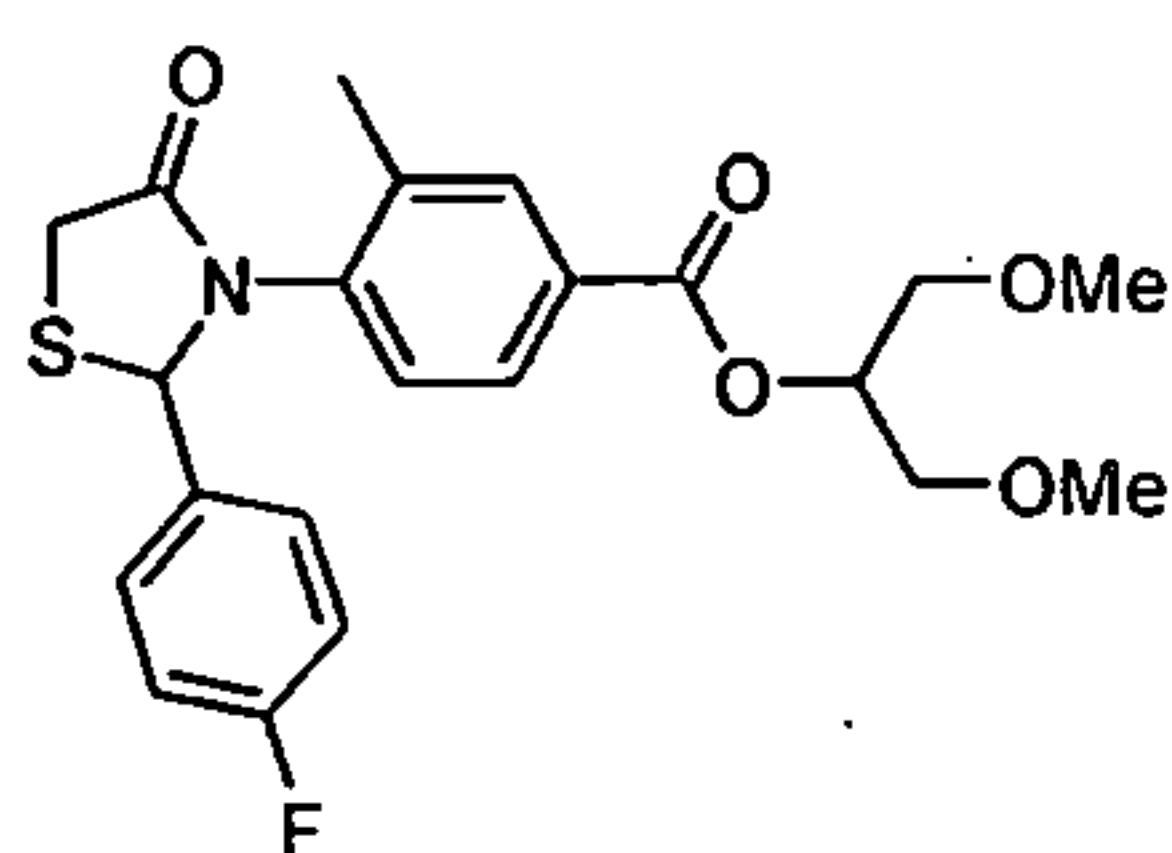
化合物277

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(169mg, 0.510mmol)、DMAP(156mg, 1.28mmol)、EDCI·HCl(196mg, 1.02mmol)、2,2-二甲基-1,3-二氧環己-5-醇(80.9mg, 0.612mmol)、和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應攪拌18小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-40%)，得到白色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2,2-二甲基-1,3-二氧環己-5-基酯(169mg, 74%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.91 (br s, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.33–7.29 (m, 2H), 6.96 (br t, 2H), 5.95 (br s, 1H), 4.89 (quint, 1H), 4.16 (dd, 2H), 4.05–3.88

(m, 4H), 2.20 (br s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.45 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 406.2 $[M + H]^+$ (藉由使用0.1%甲酸/水和乙腈作為LC的沖提液，使二甲基縮醛(dimethylacetal)去保護成為末端二醇的化合物)。

【0274】 實施例210

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1,3-二甲氧基-2-丙酯

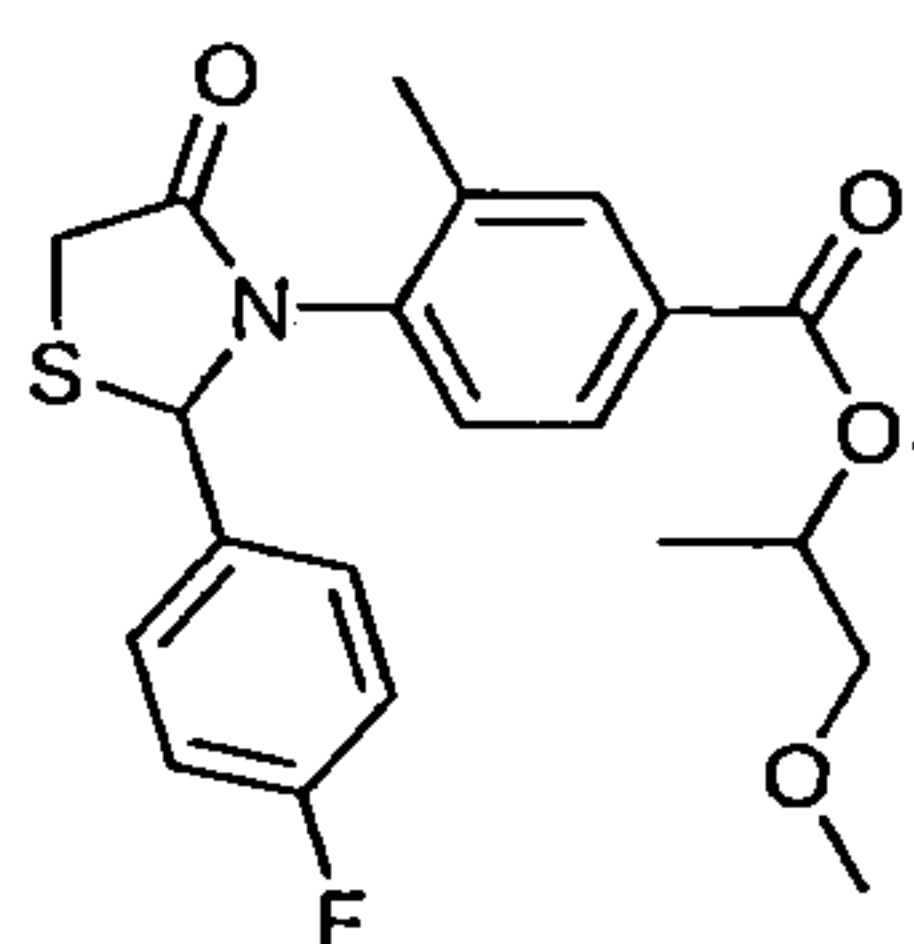


化合物278

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(195mg，0.588mmol)、DMAP(144mg，1.18mmol)、EDCI·HCl(169mg，0.882mmol)、1,3-二甲氧基丙-2-醇(84.8mg，0.706mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應攪拌18小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%)，得到白色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1,3-二甲氧基-2-丙酯(129mg，51%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.88 (br s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.31 (dd, 2H), 6.96 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 5.33 (quint, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.66–3.53 (m, 4H), 3.36 (s, 6H), 2.19 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 434.3 $[M + H]^+$.

【0275】 實施例211

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-甲氧基-2-丙酯

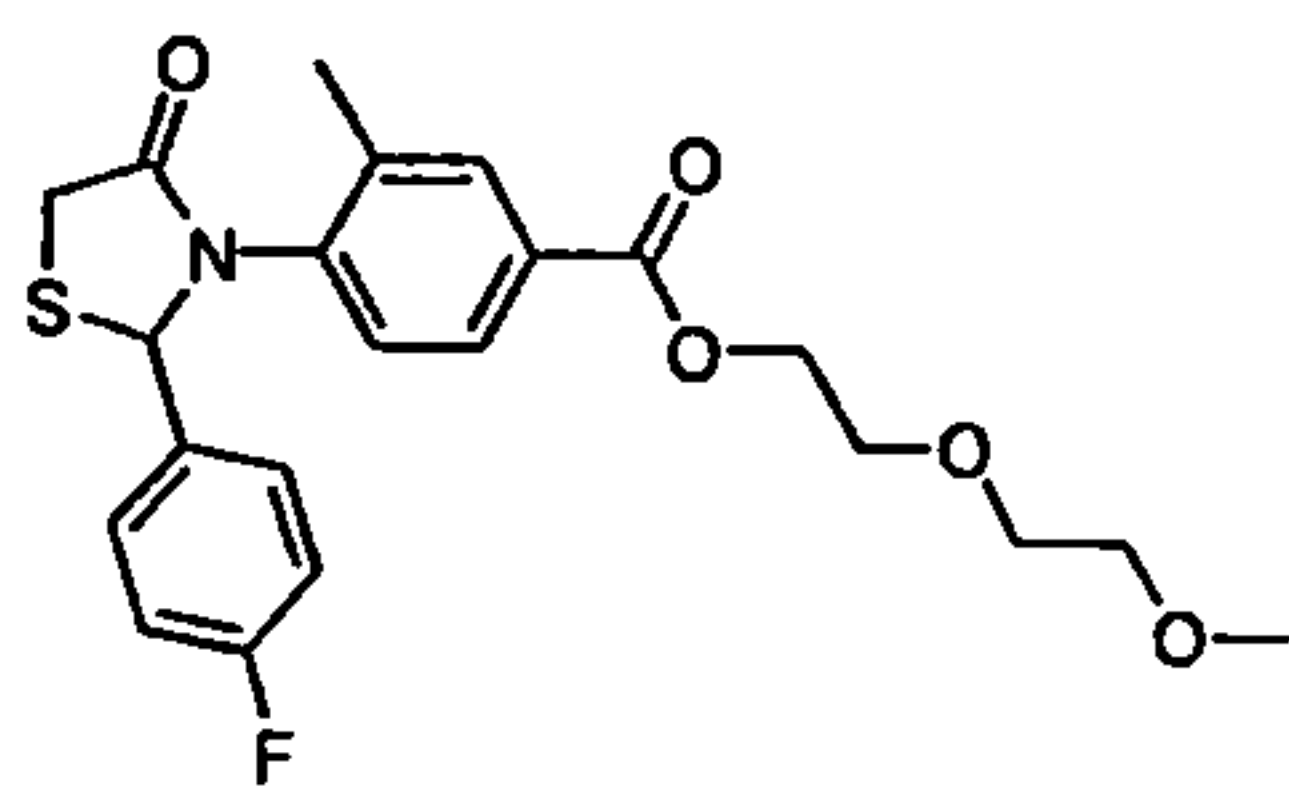


化合物279

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g，0.540mmol)、1-甲氧基-2-丙醇(0.110mL，1.09mmol)、EDCI·HCl(0.210g，1.09 mmol)、DMAP(0.160g，1.36 mmol)和二氯甲烷(10.0mL)進行反應，待反應在室溫下攪拌16小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-甲氧基-2-丙酯(0.190g，87%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.87 (br s, 1H), 7.74 (br, 1H), 7.33–7.28 (m, 2H), 6.96 (t, 2H), 5.95 (br s, 1H), 5.33–5.23 (m, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.47 (dd, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.19 (br s, 3H), 1.31 (d, 3H).

【0276】 實施例212

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(2-甲氧基乙氧基)乙酯



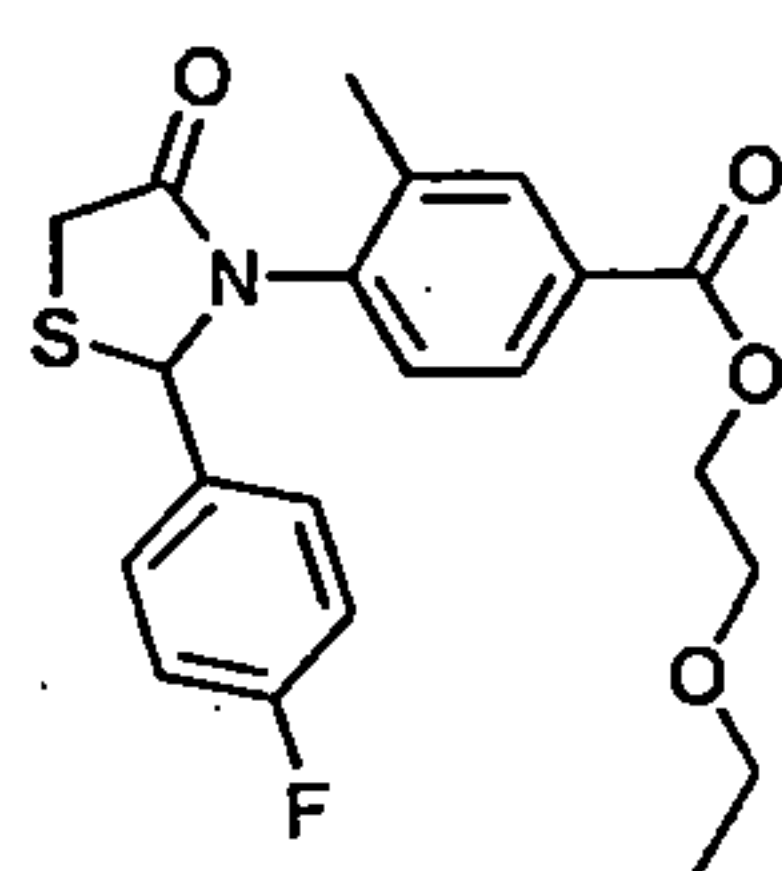
化合物280

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(190mg，0.573mmol)、DMAP(178mg，1.43mmol)、EDCI·HCl(220mg，

1.15mmol)、二乙二醇單甲基醚(diethylene glycol monomethyl ether, 0.50mL)和二氯甲烷(8.0mL)進行反應，待反應攪拌18小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-70%)，得到無色膠體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(2-甲氧基乙氧基)乙酯(119mg, 48%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.88 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.30 (dd, 2H), 6.95 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.46–4.42 (m, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.80–3.78 (m, 2H), 3.67–3.65 (m, 2H), 3.55–3.53 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.19 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 456.2 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

【0277】 實施例213

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-乙氧基乙酯



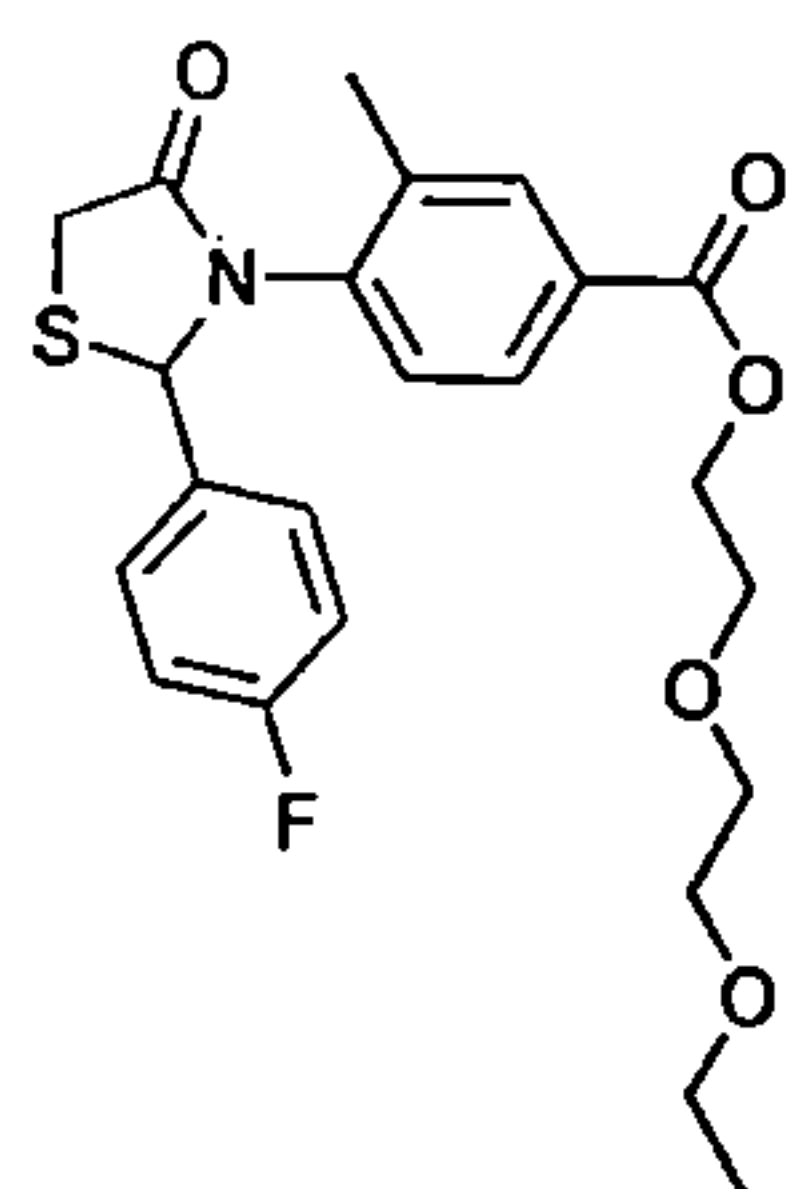
化合物281

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g, 0.540mmol)、2-乙氧基乙醇(0.110mL, 1.09mmol)、EDCI·HCl(0.210g, 1.09mmol)、DMAP(0.160g, 1.36mmol)和二氯甲烷(10.0mL)進行反應，待反應在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-乙氧基乙酯(0.170g, 78%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.88 (br s, 1H), 7.76 (br d, 1H), 7.33–7.28 (m, 2H), 6.95 (t, 2H),

5.94 (br s, 1H), 4.42 (dd, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.72 (dd, 2H), 3.55 (q, 2H), 2.19 (br s, 3H), 1.21 (t, 3H); LC-MS (ACPI) m/z 404.7 $[M + H]^+$.

【0278】 實施例214

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(2-乙氧基乙氧基)乙酯

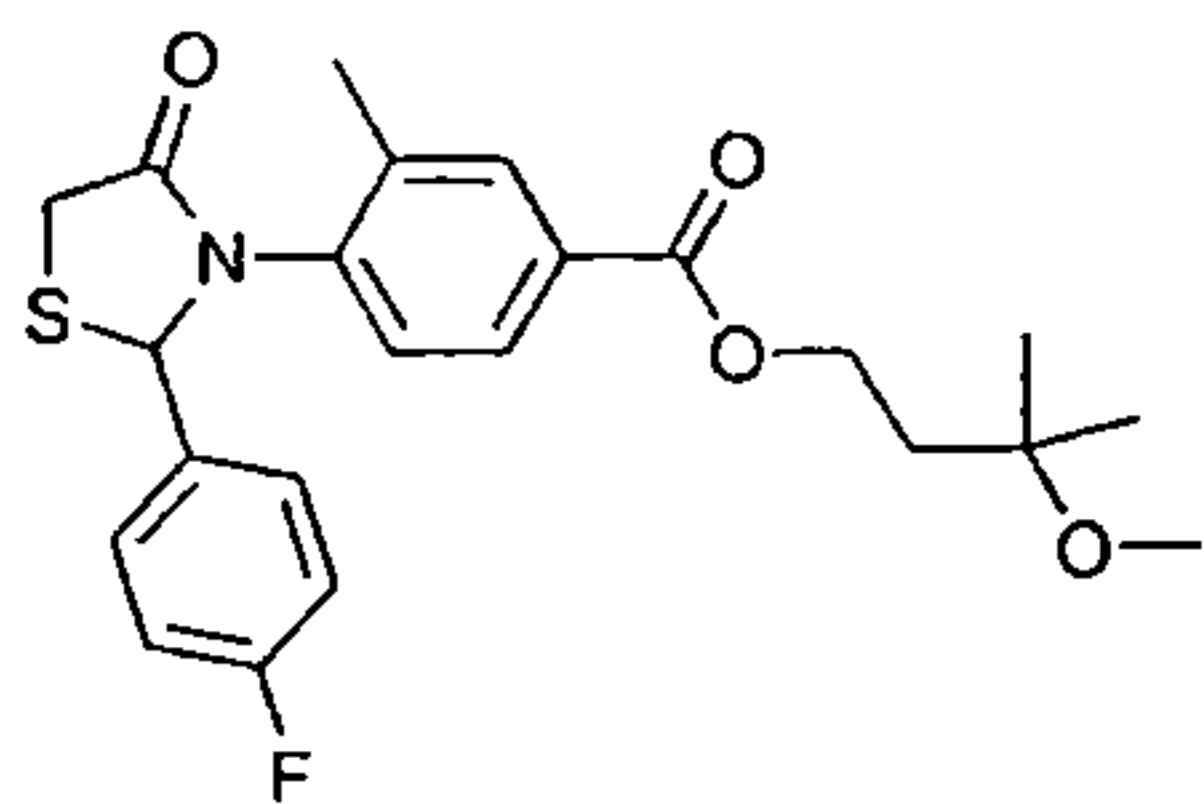


化合物282

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g, 0.540mmol)、2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇(0.150mL, 1.09mmol)、EDCI·HCl(0.210g, 1.09mmol)、DMAP(0.160g, 1.36mmol)和二氯甲烷(10.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 30%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(2-乙氧基乙氧基)乙酯(0.200g, 82%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.88 (br s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.30 (dd, 2H), 6.95 (t, 2H), 5.96 (br s, 1H), 4.44–4.42 (m, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.81–3.78 (m, 2H), 3.69–3.64 (m, 2H), 3.61–3.57 (m, 2H), 3.55–3.48 (m, 2H), 2.19 (br s, 3H), 1.20–1.16 (m, 3H); LC-MS (ACPI) m/z 448.7 $[M + H]^+$.

【0279】 實施例215

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-3-甲氧基-3-甲基丁酯

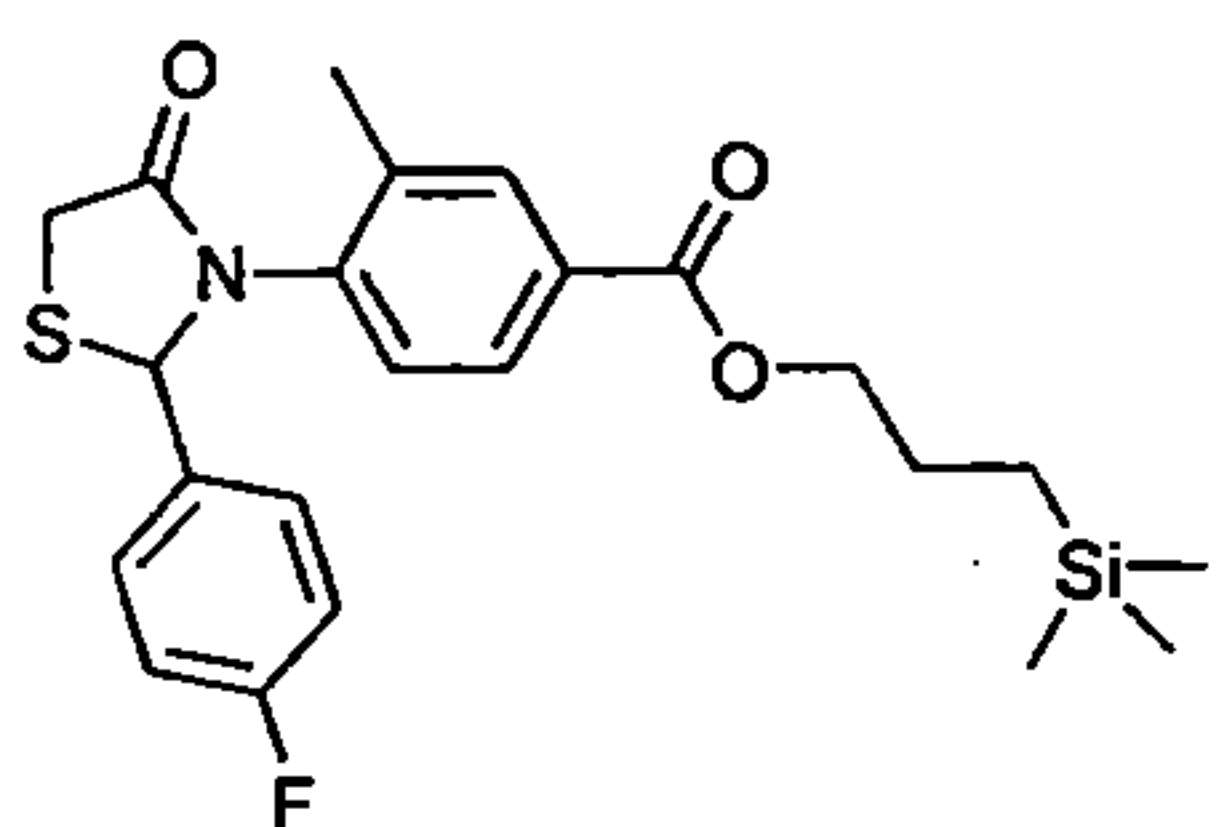


化合物283

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g, 0.540mmol)、3-甲氧基-3-甲基-1-丁醇(0.140mL, 1.09mmol)、EDCI·HCl(0.210g, 1.09mmol)、DMAP(0.150g, 1.20mmol)和二氯甲烷(10.0mL)進行反應，待反應在室溫下攪拌16小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-3-甲氧基-3-甲基丁酯(0.170g, 72%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.85 (br s, 1H), 7.75 (br d, 1H), 7.33–7.28 (m, 2H), 6.95 (t, 2H), 5.95 (br, 1H), 4.37 (t, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.19 (br s, 3H), 1.92 (t, 2H), 1.23 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 454.3 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

【0280】 實施例216

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-3-(三甲基矽烷)丙酯



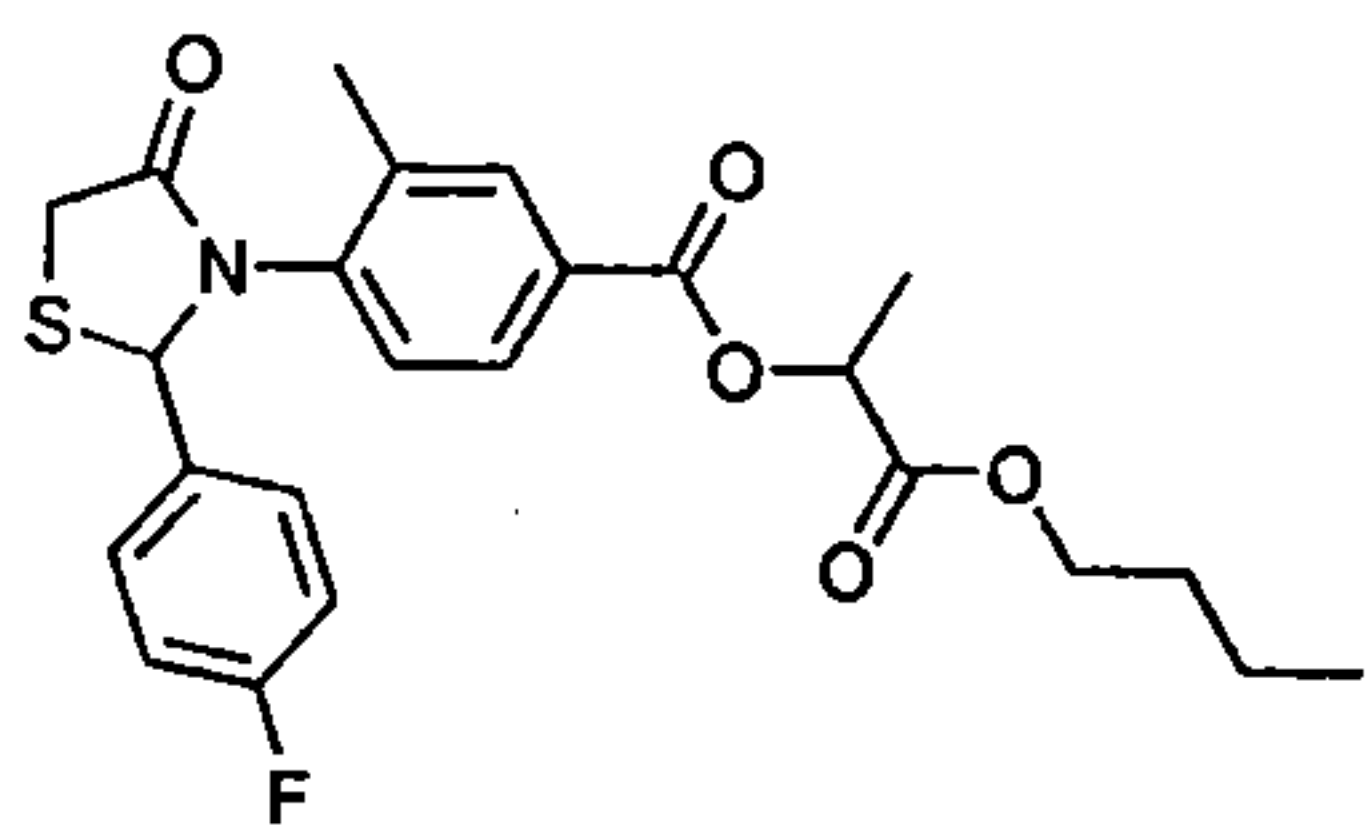
化合物284

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g, 0.540mmol)、3-(三甲基矽烷)-1-丙醇(0.170mL, 1.09mmol)、EDCI·HCl(0.210g, 1.09mmol)、DMAP(0.150g, 1.20mmol)和二氯甲烷(10.0mL)進行反

應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-20%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-3-(三甲基矽烷)丙酯(0.180g，74%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.86 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.32–7.29 (m, 2H), 6.95 (t, 2H), 5.96 (br s, 1H), 4.22 (t, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.19 (br s, 3H), 1.74–1.66 (m, 2H), 0.55–0.51 (m, 2H), 0.00 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 446.2 [M + H]⁺.

【0281】 實施例217

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-丁氧基-1-側氧基-2-丙酯



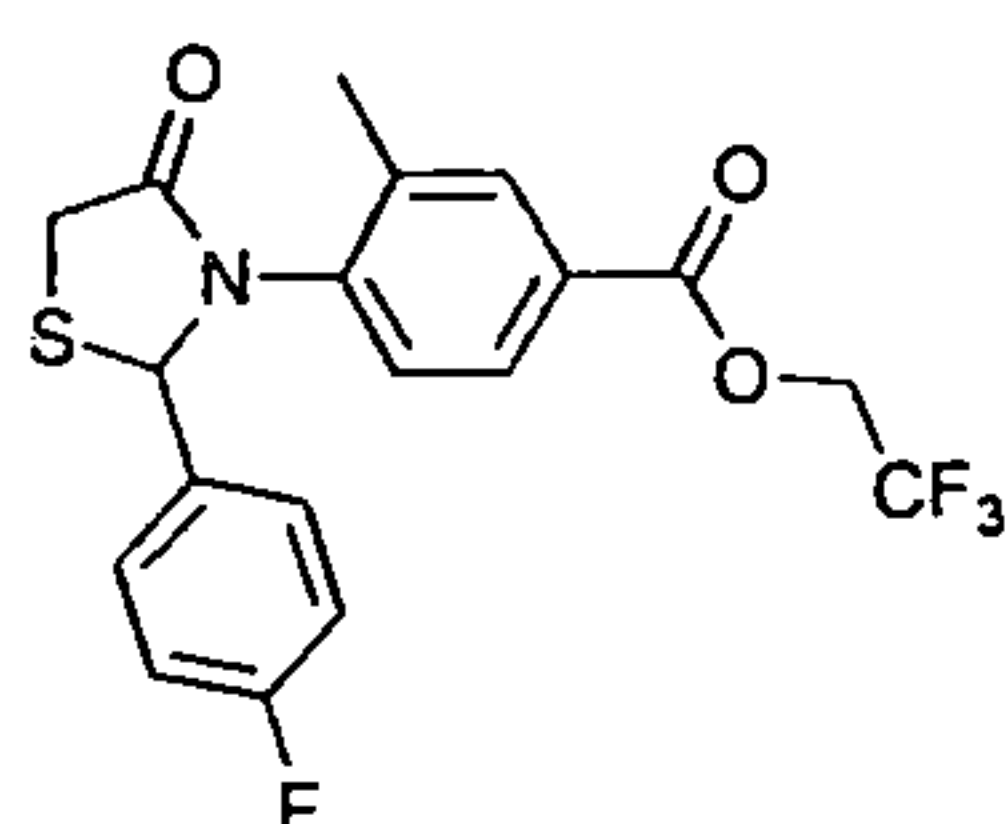
化合物285

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g，0.540mmol)、乳酸丁酯(butyl lactate，0.160mL，1.09mmol)、EDCI·HCl(0.210g，1.09mmol)、DMAP(0.150g，1.20mmol)和二氯甲烷(10.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-丁氧基-1-側氧基-2-丙酯(0.230g，92%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.90 (br s, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.32–7.28 (m, 2H), 6.98 (t, 2H), 5.93 (br s, 1H), 5.26 (q, 1H), 4.18 (t, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.92 (d, 1H),

2.20 (br s, 3H), 1.64–1.57 (m, 5H), 1.35 (sextet, 2H), 0.90 (t, 3H); LC-MS (ACPI) m/z 460.5 $[M + H]^+$.

【0282】 實施例218

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2,2,2-三氟乙基酯

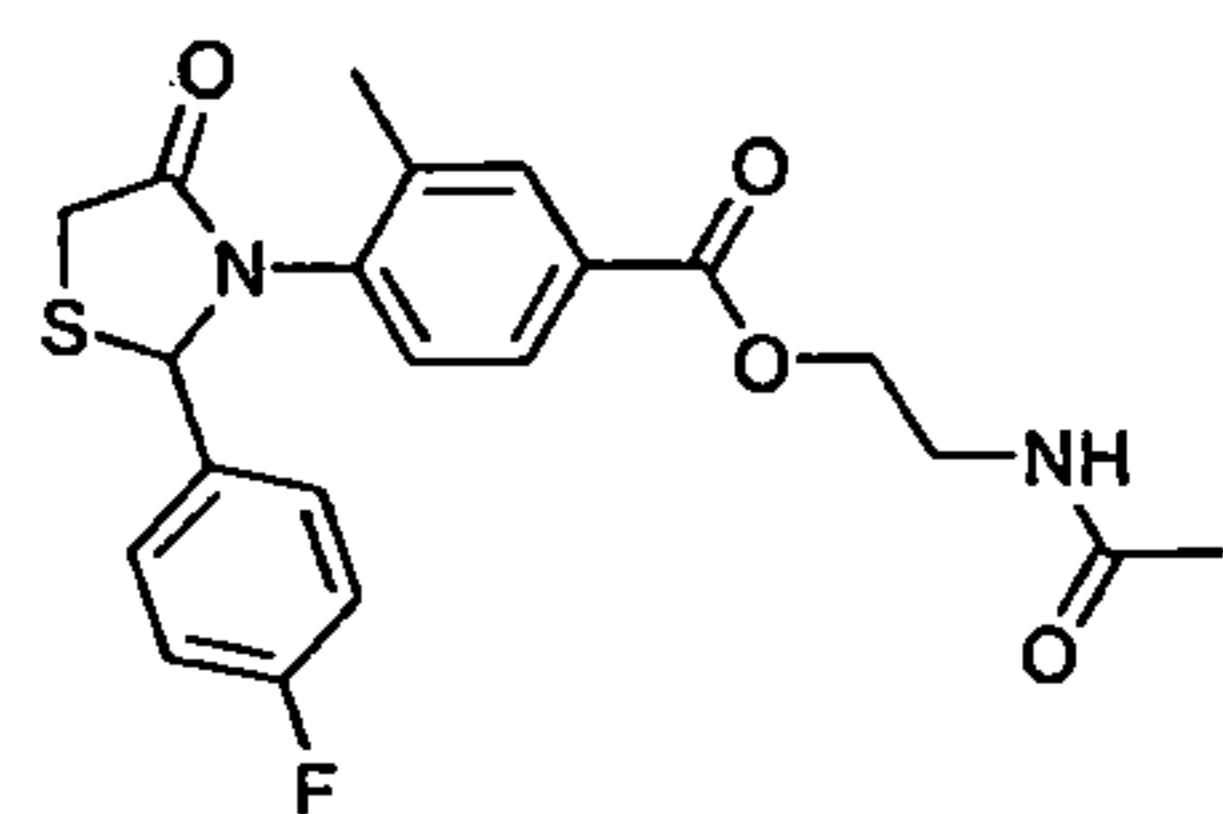


化合物286

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.120g，0.362mmol)、2,2,2-三氟乙醇(52.0 μ L，0.725mmol)、EDCI·HCl(139mg，0.725mmol)、DMAP(110mg，0.906mmol)和二氯甲烷(10.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-5%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2,2,2-三氟乙基酯(86.1mg，58%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.90 (br s, 1H), 7.78 (br d, 1H), 7.31 (dd, 2H), 6.97 (t, 2H), 5.98 (br s, 1H), 4.65 (q, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.22 (br s, 3H); LC-MS (APCI) m/z 414.9 $[M + H]^+$.

【0283】 實施例219

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(乙醯胺)乙酯

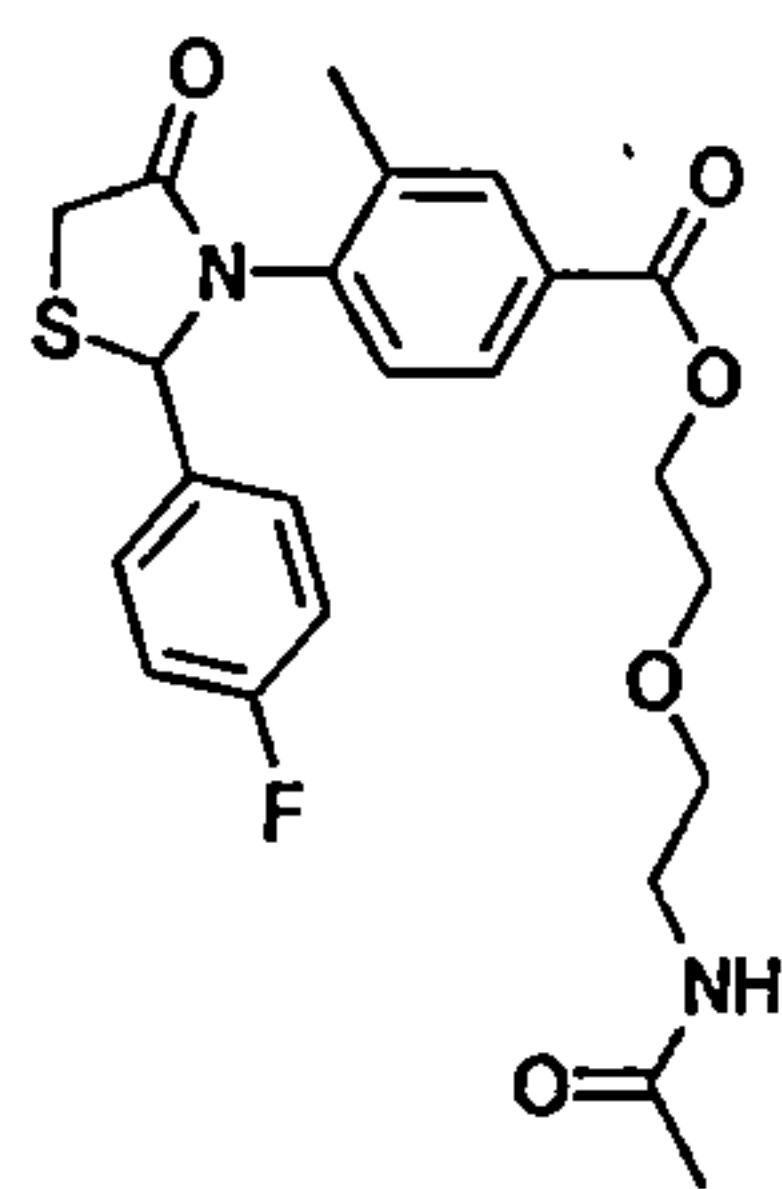


化合物287

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g，0.540mmol)、N-乙醯基乙醇胺(0.100mL，1.09mmol)、EDCI·HCl(0.210g，1.09mmol)、DMAP(0.150g，1.20mmol)和二氯甲烷(10.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷=3%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(乙醯胺)乙酯(0.180g，80%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.86 (br s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.33–7.29 (m, 2H), 6.96 (t, 2H), 5.93 (br s, 1H), 5.79 (br s, 1H), 4.38–4.35 (m, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.61 (q, 2H), 2.21 (br s, 3H), 1.98 (s, 3H); LC-MS (ACPI) m/z 417.7 [M + H]⁺.

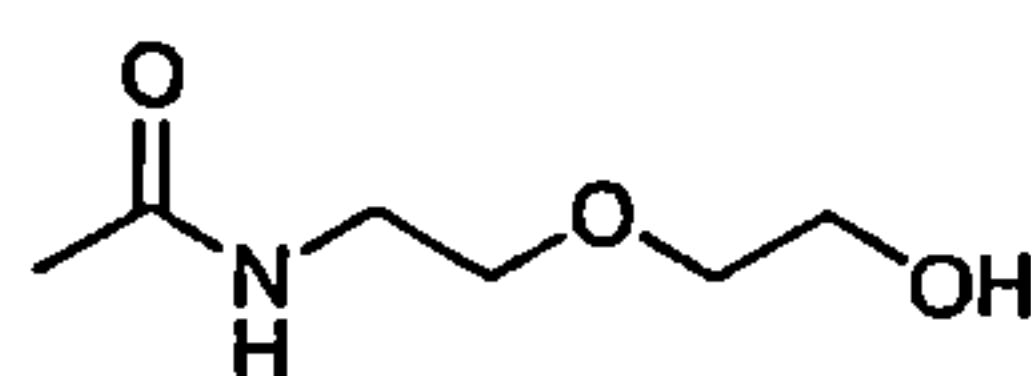
【0284】 實施例220

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[2-(乙醯胺)乙氧基]乙酯



化合物288

步驟1.N-[2-(2-羥基乙氧基)乙基]乙醯胺之合成



化合物289

於2-(2-胺基乙氧基)乙醇(0.480mL，4.76mmol)和乙酸酐(0.450mL，4.76mmol)溶於二氯甲烷(10.0 mL)的溶液中，在室溫下攪拌5小時，反應混合物以二氯甲烷

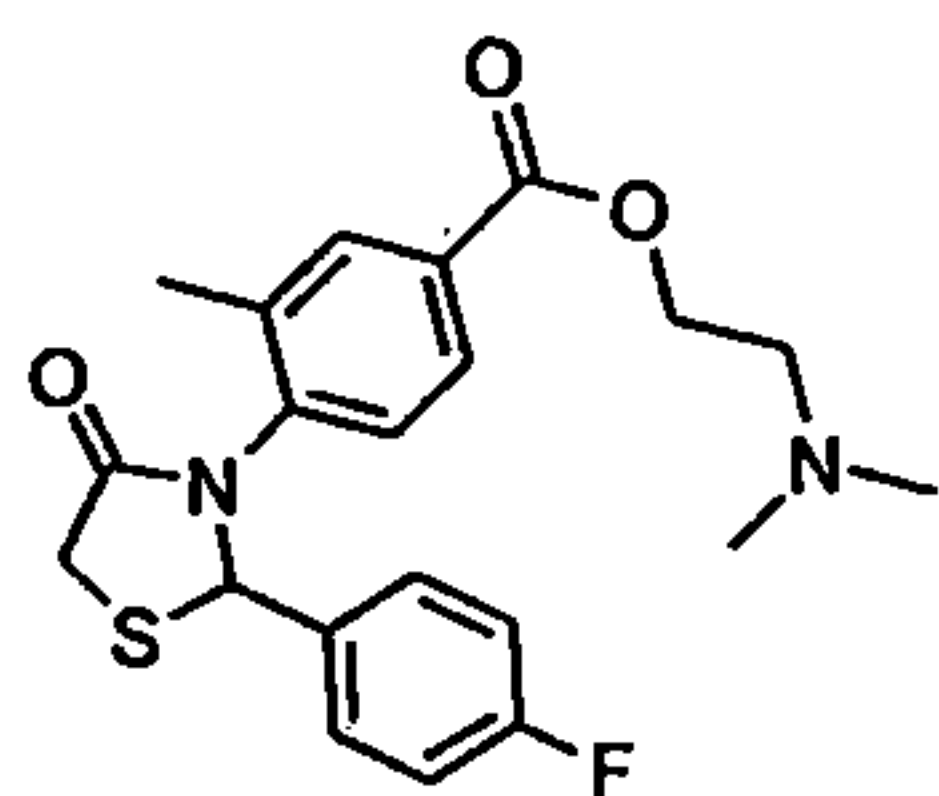
萃取，將水層濃縮後，殘餘物不須純化直接用於下一步驟。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.25 (br s, 1H), 3.74 (dd, 2H), 3.58–3.55 (m, 4H), 3.47–3.43 (m, 2H), 1.98 (s, 3H).

步驟2.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[2-(乙醯胺)乙氧基]乙酯之合成

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g, 0.540mmol)、N-[2-(2-羥基乙氧基)乙基]乙醯胺(0.160g, 1.09mmol)、EDCI·HCl(0.210g, 1.09mmol)、DMAP(0.160g, 1.36mmol)和二氯甲烷(10.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷=3%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[2-(乙醯胺)乙氧基]乙酯(0.230g, 92%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.87 (br s, 1H), 7.75 (br d, 1H), 7.32–7.28 (m, 2H), 6.96 (t, 2H), 5.88 (br s, 1H), 4.44 (dd, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.77–3.74 (m, 2H), 3.57 (dd, 2H), 3.46–3.40 (m, 2H), 2.20 (br s, 3H), 1.92 (s, 3H); LC-MS (ACPI) m/z 461.7 [M + H]⁺.

【0285】 實施例221

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(二甲基胺)乙酯



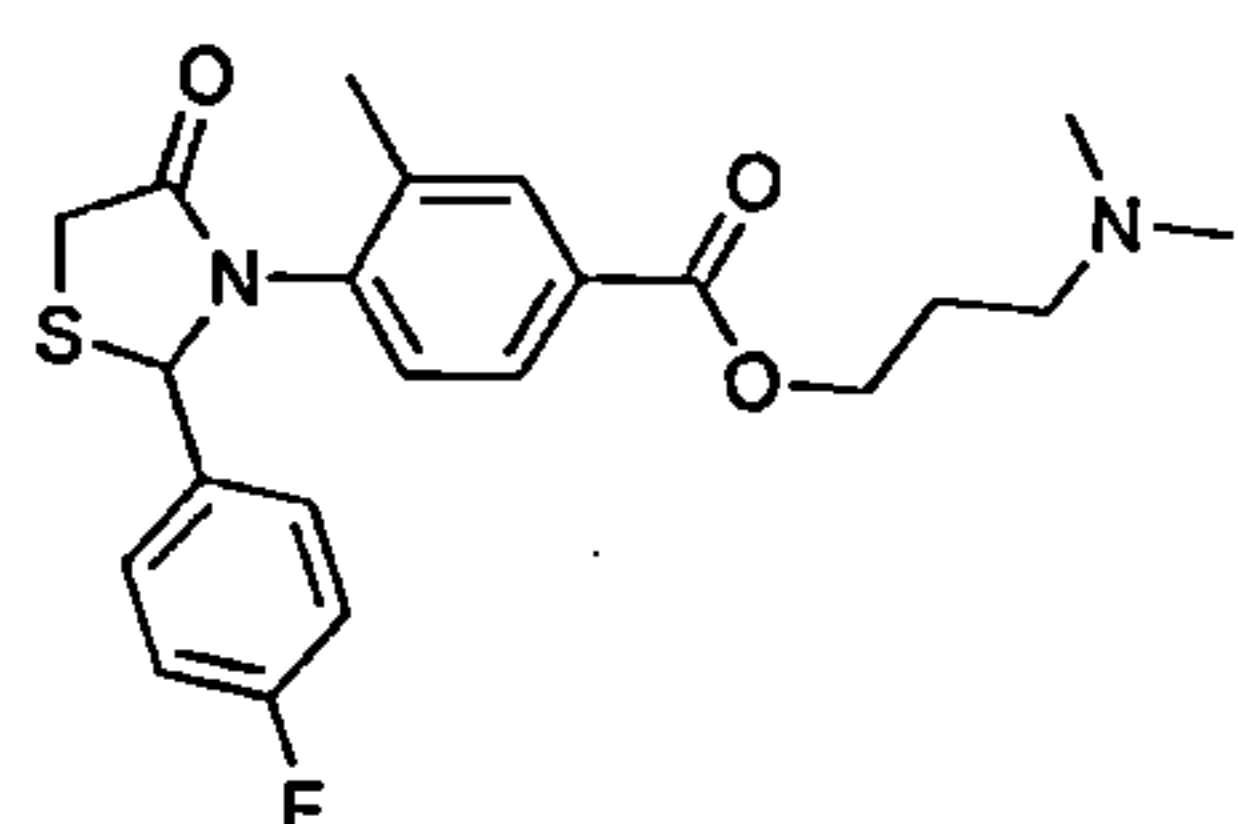
化合物290

於4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(139mg, 0.421mmol)溶於二氯甲烷(5.0mL)的溶液中，在室溫下加入2-(二甲基胺)乙醇

(84.0 μ L, 0.840mmol)和EDCI·HCl(121mg, 0.631mmol), 待反應混合物攪拌20小時後, 以二氯甲烷稀釋並以水洗, 有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮, 殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷=0-20%), 得到無色膠體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(二甲基胺)乙酯(63.6mg, 38%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.86 (br s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.29 (dd, 2H), 6.95 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.37 (t, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.67 (t, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.17 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 403.3 [M + H]⁺.

【0286】 實施例222

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-3-(二甲基胺)丙酯

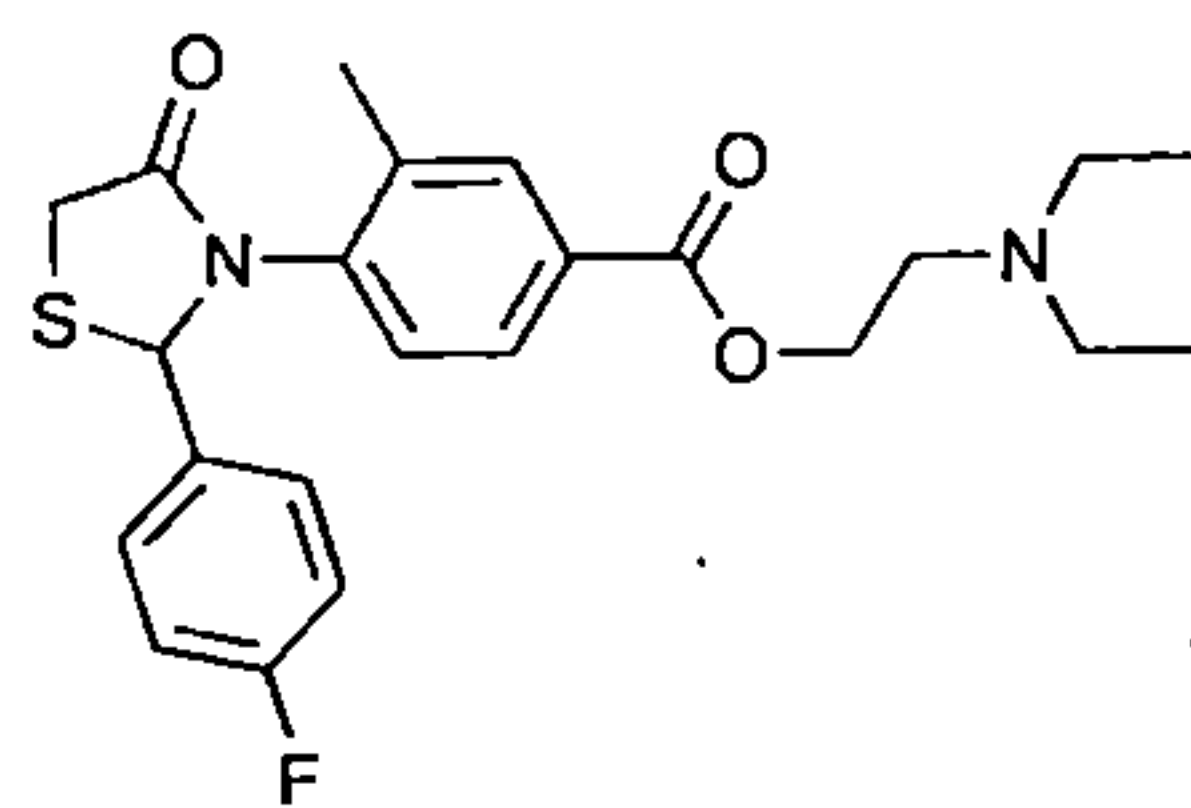


化合物291

依照標準方法K, 使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(100mg, 0.302mmol)、3-(二甲基胺)丙-1-醇(39.0 μ L, 0.332mmol)、HBTU(170mg, 0.453mmol)、三乙胺(92.0 μ L, 0.664mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應, 待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後, 殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷=5%), 得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-3-(二甲基胺)丙酯(81.2mg, 65%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.85 (br s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.32–7.29 (m, 2H), 6.95 (t, 2H), 5.97 (br s, 1H), 4.31 (t, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.40 (dd, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.20 (br s, 3H), 1.90 (quint, 2H); LC-MS (ESI) m/z 417.1 [M + H]⁺.

【0287】 實施例223

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(二乙基胺)乙酯

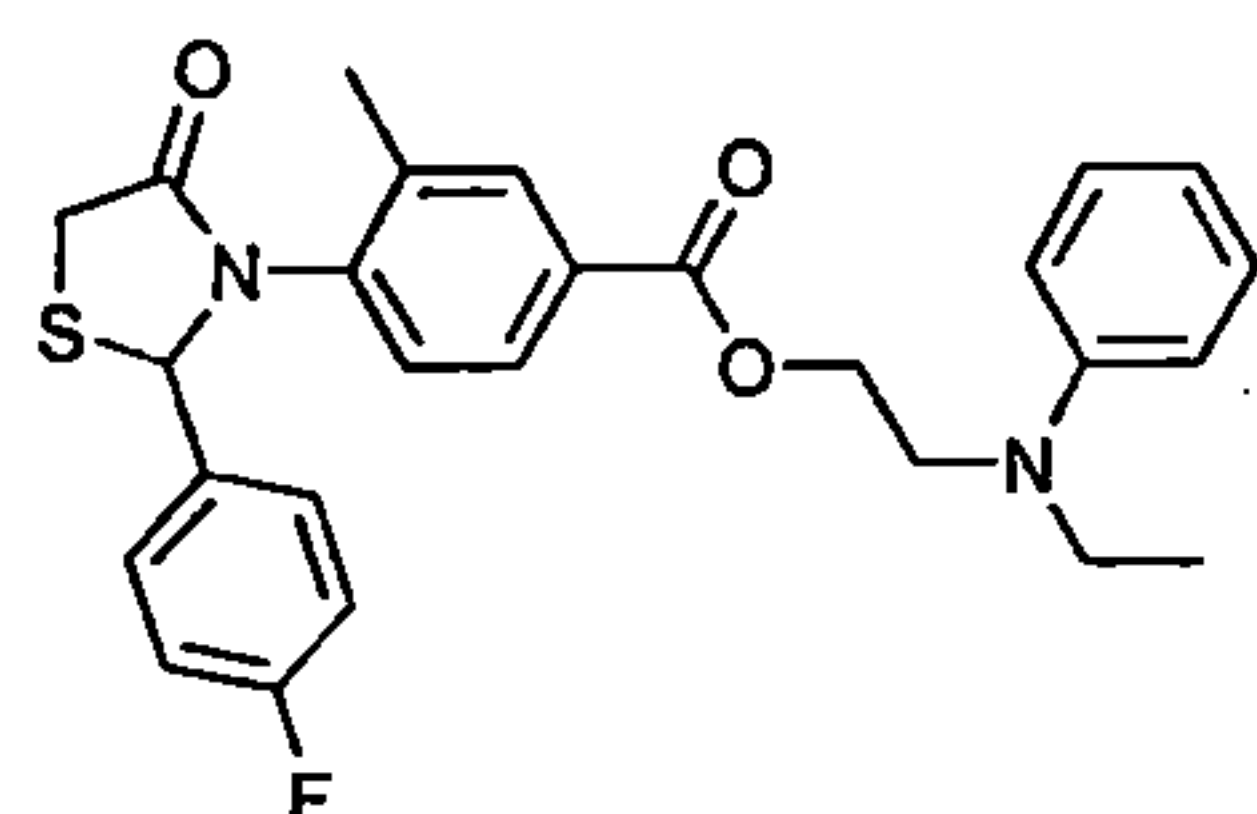


化合物292

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(100mg，0.302mmol)、2-(二乙基胺)乙-1-醇(65.0μL，0.604mmol)、HBTU(170mg，0.453mmol)、三乙胺(93.0μL，0.664mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 10%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(二乙基胺)乙酯(40.1mg，31%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.86 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.32–7.28 (m, 2H), 6.95 (t, 2H), 5.96 (br s, 1H), 4.34 (t, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.80 (t, 2H), 2.60 (q, 4H), 2.19 (br s, 3H), 1.04 (t, 6H); LC-MS (APCI) m/z 431.8 [M + H]⁺.

【0288】 實施例224

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[乙基(苯基)胺]乙酯



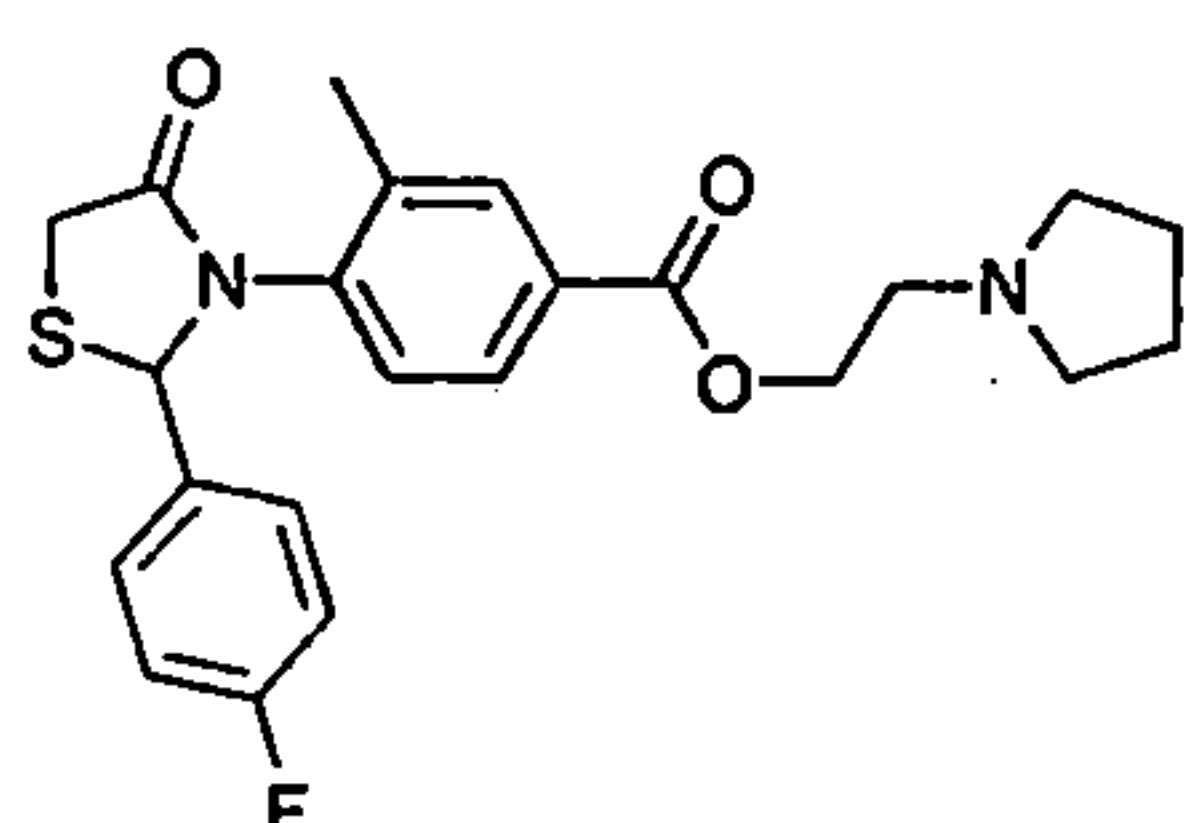
化合物293

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g，0.540mmol)、2-(N-乙基苯胺基)乙醇(0.180Ml，1.09mmol)、EDCI·

HCl(0.210g, 1.09mmol)、DMAP(0.150g, 1.20mmol)和二氯甲烷(10.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[乙基(苯基)胺]乙酯(0.260g, 99%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.82 (br s, 1H), 7.71 (br d, 1H), 7.33–7.28 (m, 2H), 7.22 (t, 2H), 6.96 (t, 2H), 6.80–6.74 (m, 2H), 6.68 (t, 1H), 5.95 (br s, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.65 (t, 2H), 3.42 (q, 2H), 2.18 (br s, 3H), 1.17 (t, 3H); LC-MS (ACPI) m/z 479.7 [M + H]⁺.

【0289】 實施例225

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(1-吡咯啉基)乙酯



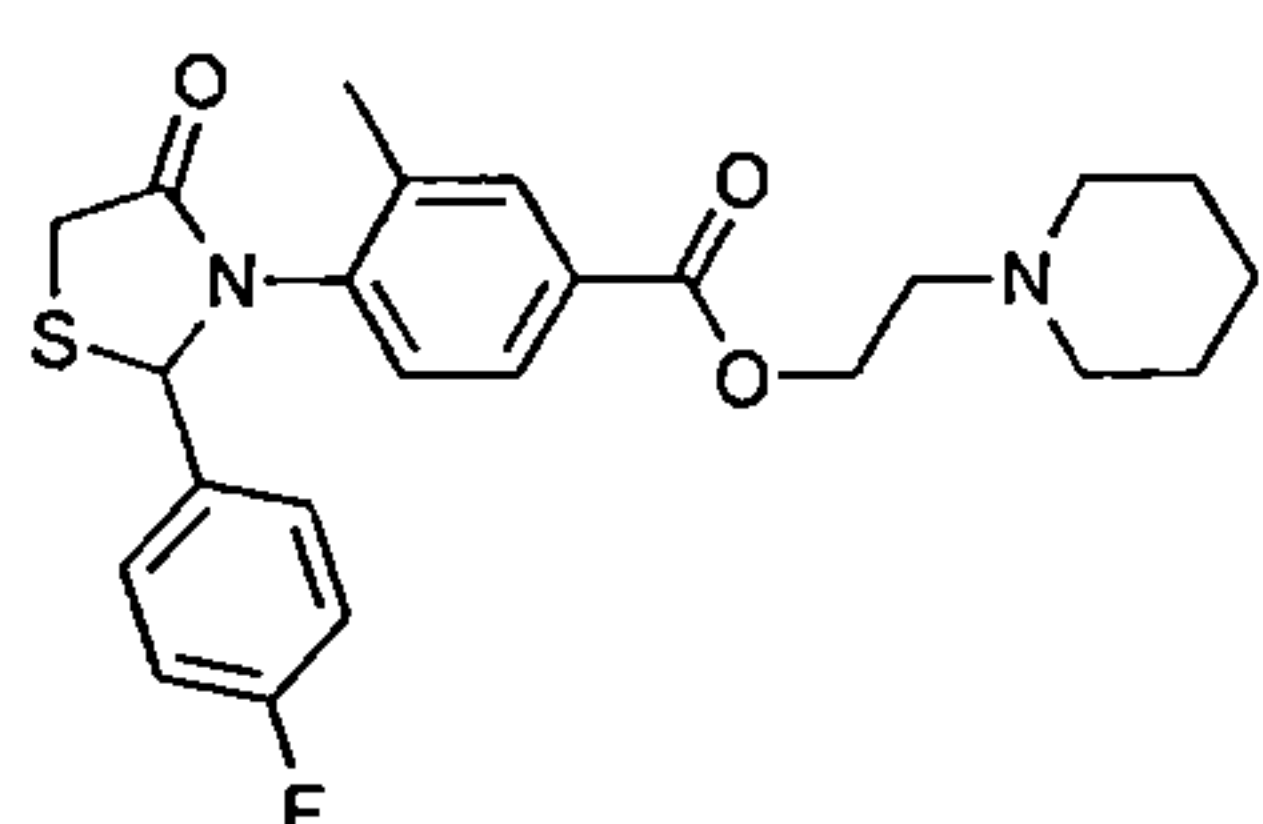
化合物294

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(100mg, 0.302mmol)、2-(吡咯啉-1-基)乙-1-醇(38.0mg, 0.332mmol)、HBTU(170mg, 0.453mmol)、三乙胺(92.6μL, 0.664mmol)和二氯甲烷(10.0mL)進行反應，待反應在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 5%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(1-吡咯啉基)乙酯(33.0mg, 26%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.86 (br s, 1H), 7.80–7.70 (br, 1H), 7.32–7.28 (m, 2H), 7.15–6.92

(m, 3H), 5.94 (br s, 1H), 4.41 (t, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.83 (t, 2H), 2.68–2.55 (m, 4H), 2.19 (br s, 3H), 1.84–1.76 (br, 4H); LC-MS (APCI) m/z 428.9 $[M + H]^+$.

【0290】 實施例226

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(1-哌啶基)乙酯

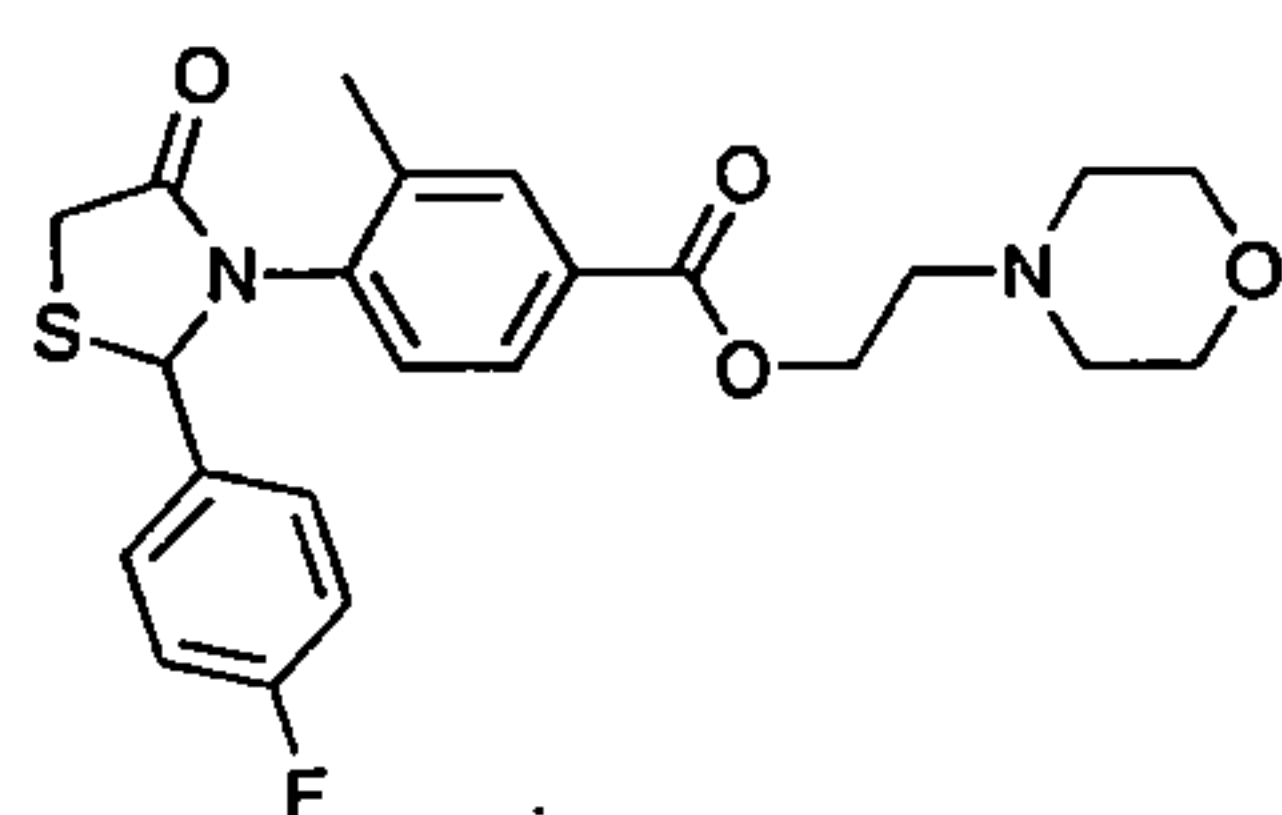


化合物295

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(120mg，0.362mmol)、2-(哌啶-1-基)乙-1-醇(96.0 μ L，0.725mmol)、HBTU(210mg，0.544mmol)、三乙胺(0.11mL，0.797mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應在室溫下攪拌16小時後處理，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 10%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(1-哌啶基)乙酯(9.9mg，6%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.85 (br s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.32–7.29 (m, 2H), 6.95 (t, 2H), 5.93 (br s, 1H), 4.40 (t, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.71 (t, 2H), 2.55–2.42 (br, 4H), 2.20 (br s, 3H), 1.61–1.55 (m, 4H), 1.45–1.42 (m, 2H); LC-MS (APCI) m/z 443.7 $[M + H]^+$.

【0291】 實施例227

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(4-嗎啶基)乙酯

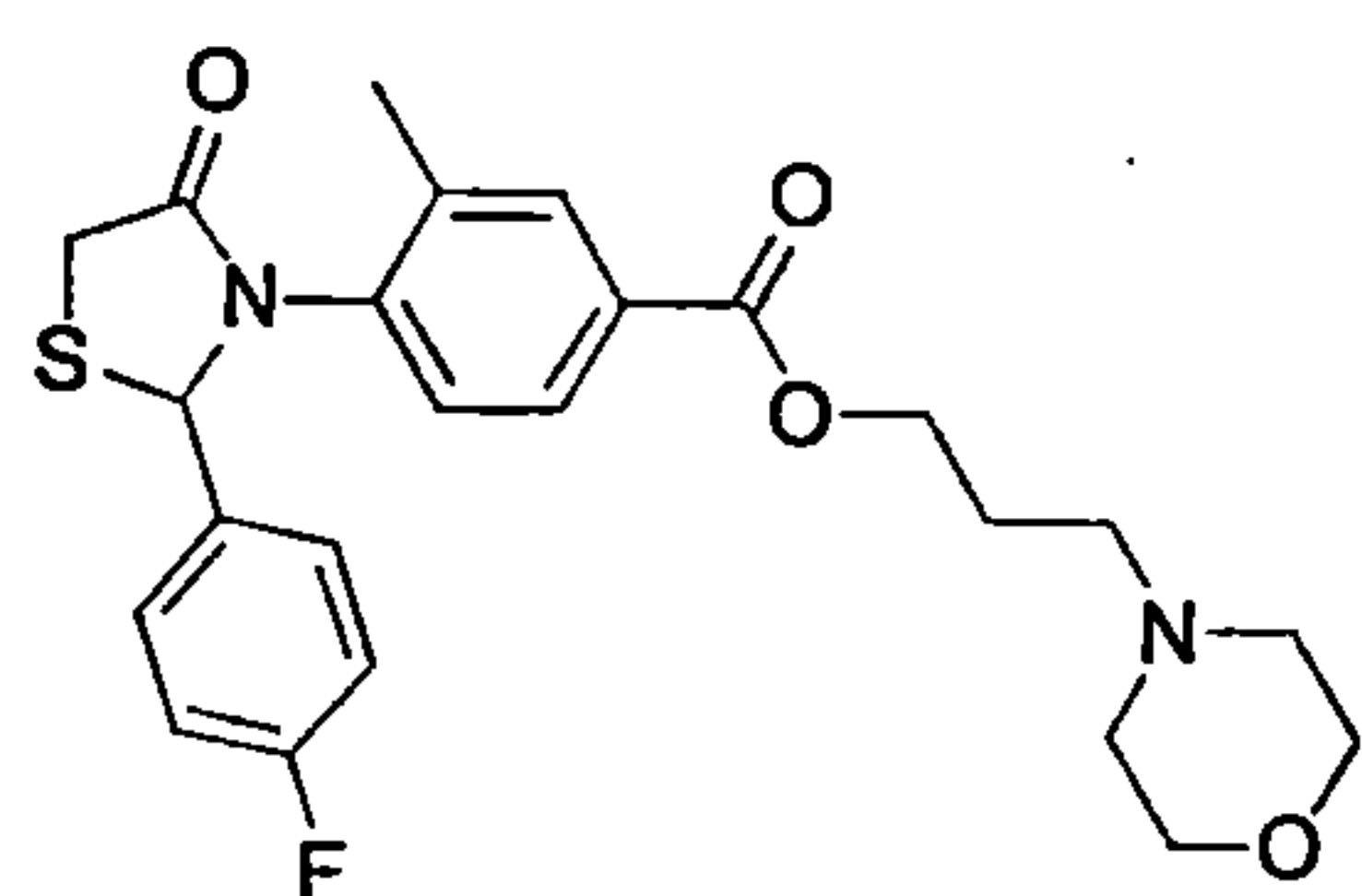


化合物296

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.100g，0.302mmol)、2-嗎啉基乙醇(2-morpholinoethanol，89.0 μ L，0.398mmol)、EDCI·HCl(86.8mg，0.453mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時並處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 10%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(4-嗎啉基)乙酯(12.0mg，9%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.85 (br s, 1H), 7.80–7.70 (br, 1H), 7.33–7.26 (m, 2H), 6.98–6.93 (m, 3H), 5.94 (br s, 1H), 4.40 (t, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.75–3.62 (m, 4H), 2.72 (t, 2H), 2.59–2.47 (m, 4H), 2.20 (br s, 3H); LC-MS (APCI) m/z 445.8 [M + H]⁺.

【0292】 實施例228

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-3-(4-嗎啉基)丙酯



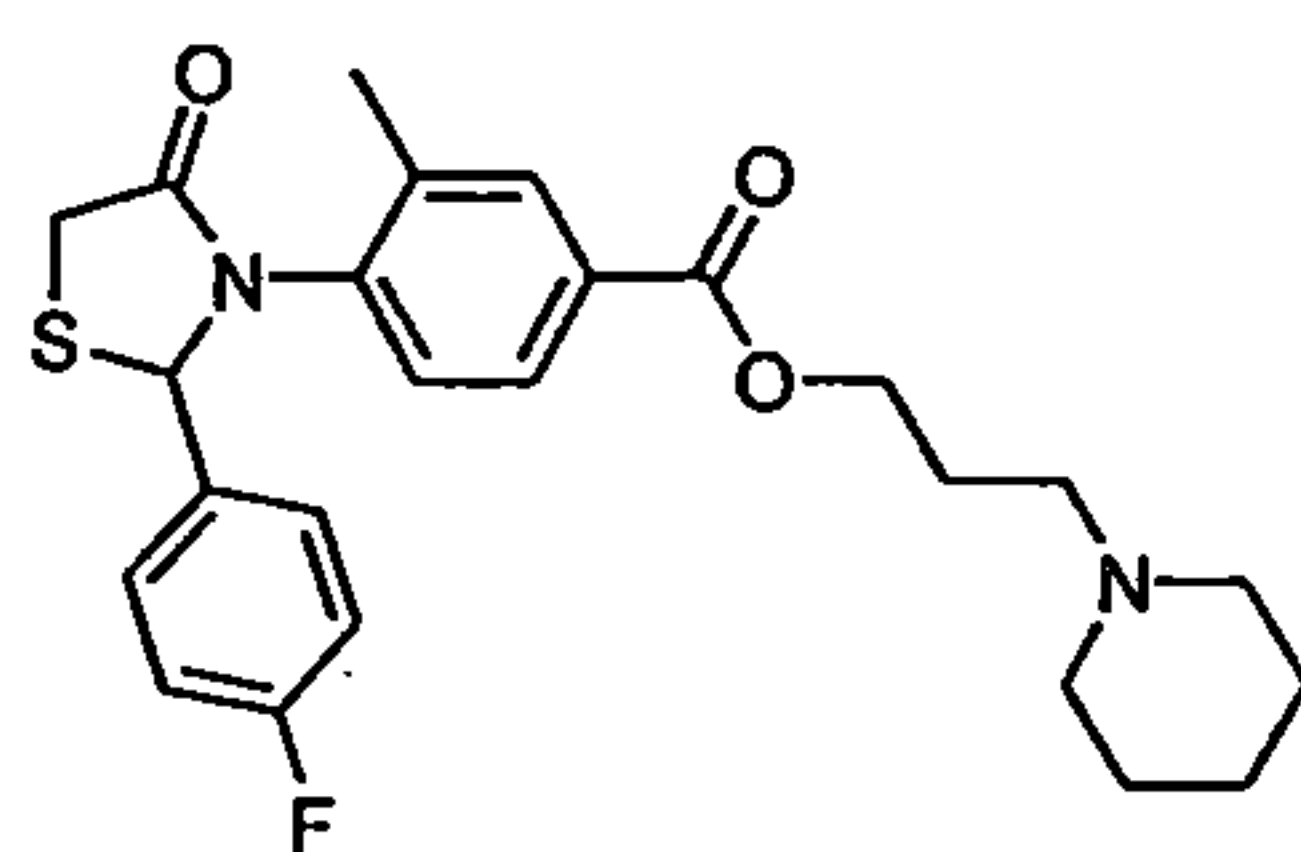
化合物297

於4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(191mg，0.576mmol)溶於二氯甲烷(5.0mL)的溶液中，在室溫下加入3-(4-嗎啉基)-1-丙醇(200 μ L，1.44mmol)和EDCI·HCl(166mg，0.866mmol)，待反應混合物攪拌18小時後，以二氯甲烷稀釋並以水洗，有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-5%)，得到淡黃色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-3-(4-嗎

啉基)丙酯(105mg, 40%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.85 (br s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.33–7.29 (m, 2H), 6.96 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.36–4.32 (m, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.81 (br s, 4H), 2.61 (br s, 6H), 2.19 (br s, 3H), 2.05 (br s, 2H); LC-MS (ESI) m/z 459.3 [M + H]⁺.

【0293】 實施例229

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-3-(1-哌啶基)丙酯

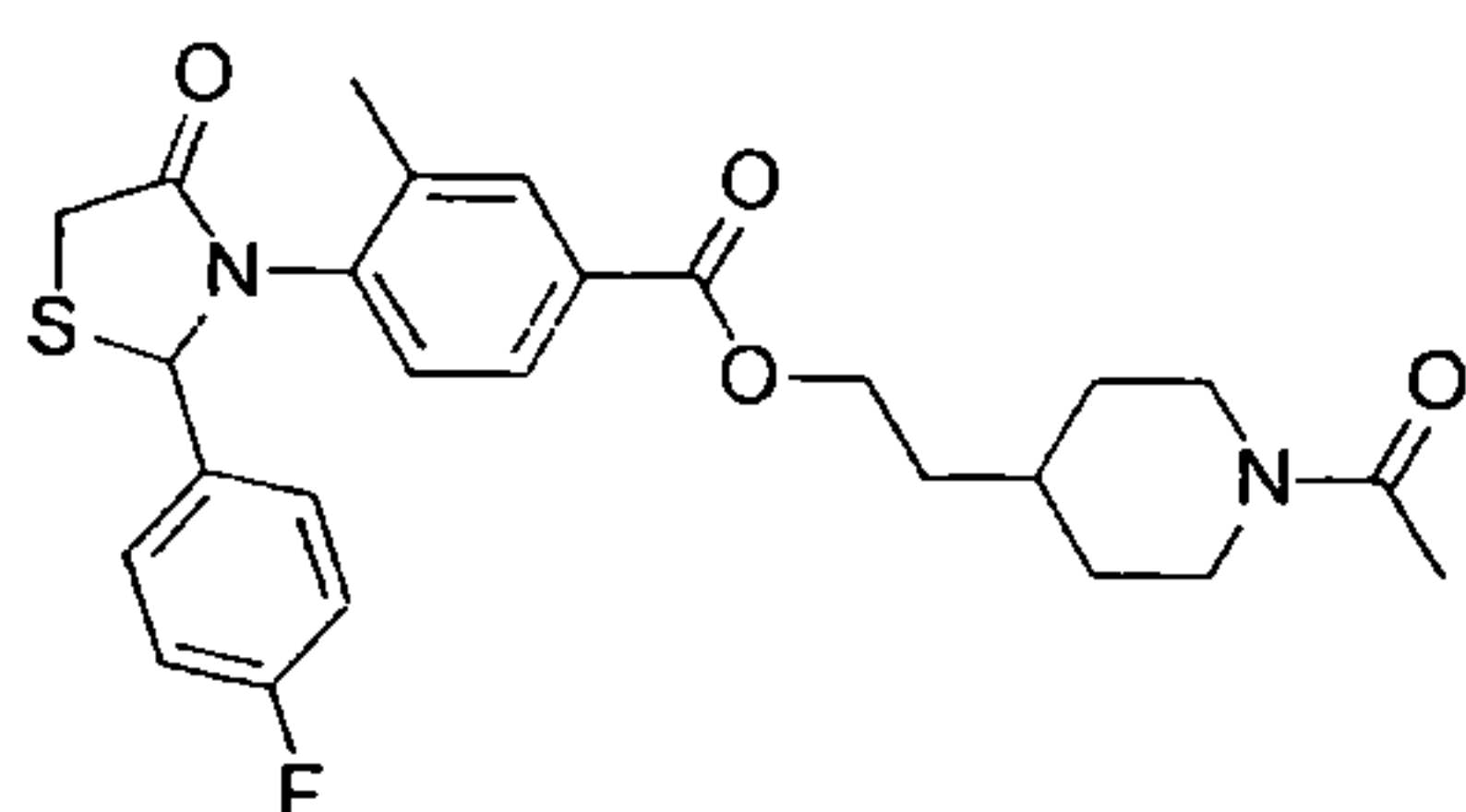


化合物298

於4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(191mg, 0.576mmol)溶於二氯甲烷(5.0mL)的溶液中，在室溫下加入1-哌啶基丙醇(210μL, 1.39mmol)和EDCI·HCl(160mg, 0.832mmol)，待反應混合物攪拌20小時後，以二氯甲烷稀釋並以水洗，有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷=0-10%)，得到黃色膠體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-3-(1-哌啶基)丙酯(102mg, 40%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.85 (br s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.32–7.28 (m, 2H), 6.95 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.32–4.29 (m, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.43–2.38 (m, 6H), 2.20 (br s, 3H), 1.92 (quint, 2H), 1.65–1.54 (m, 4H), 1.45–1.41 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z 457.3 [M + H]⁺.

【0294】 實施例230

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(1-乙醯基-4-哌啶基)乙酯

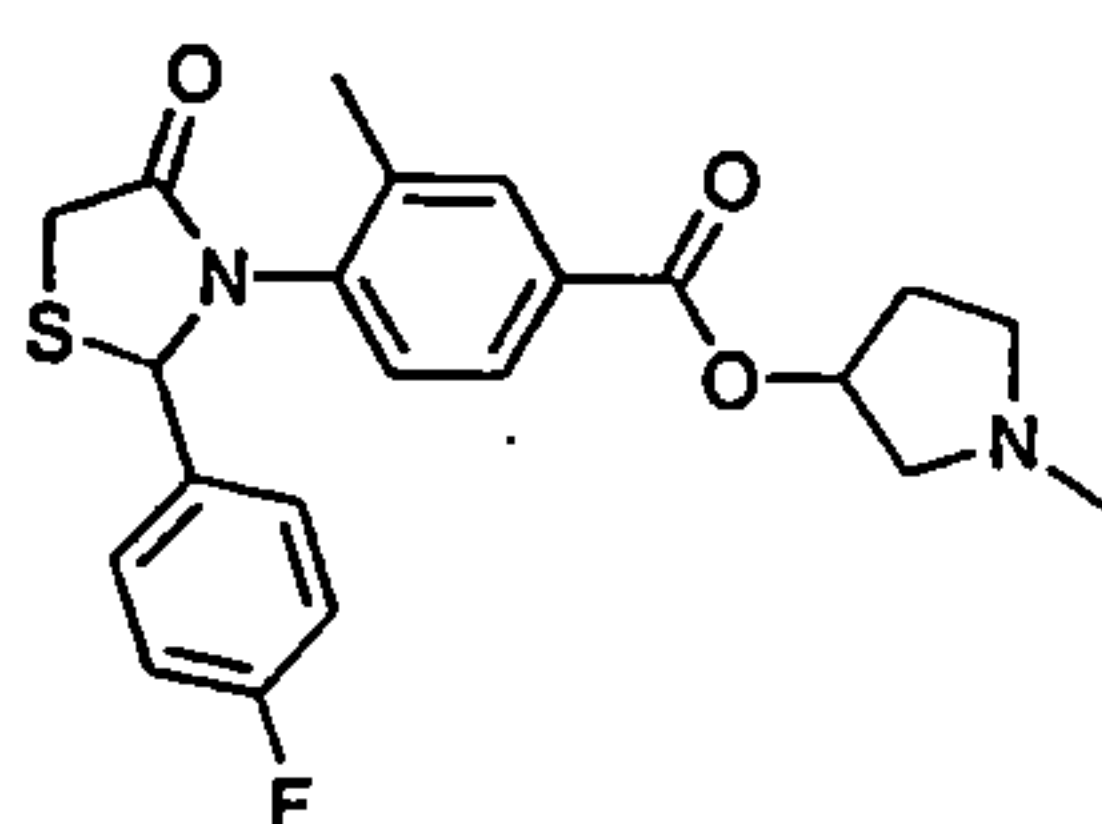


化合物299

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(136mg，0.410mmol)、DMAP(75.1mg，0.615mmol)、EDCI·HCl(118mg，0.614mmol)、1-[4-(2-羥基乙基)-1-哌啶基]-乙酮(84.2mg，0.492mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應攪拌20小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-5%)，得到無色膠體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(1-乙醯基-4-哌啶基)乙酯(71.5mg，36%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.84 (br s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.31 (dd, 2H), 6.96 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.36–4.30 (m, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.00 – 2.60 (br, 2H), 2.30–2.00 (m, 9H), 1.82–1.76 (m, 2H), 1.72–1.68 (m, 2H), 1.23–1.14 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z 507.1 [M + Na]⁺.

【0295】 實施例231

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-甲基-3-吡咯啉基酯



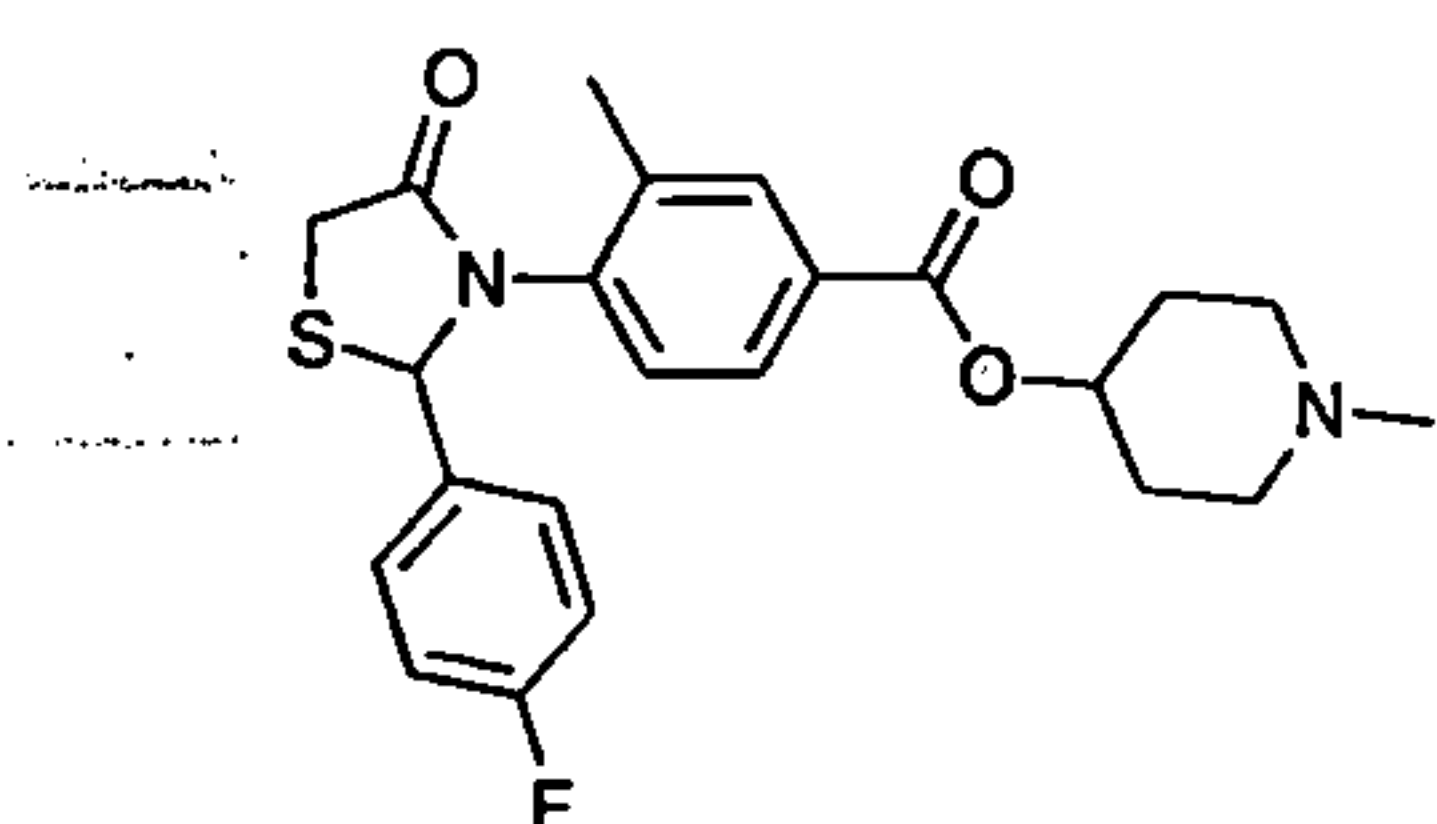
化合物300

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(100mg，0.302mmol)、1-甲基吡咯啉-3-醇(66.0μL，0.604mmol)、

HBTU(170mg, 0.453mmol)、三乙胺(93.0 μ L, 0.664mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-10%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-甲基-3-吡咯啉基酯(10.8mg, 8%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.86 (br s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.31–7.28 (m, 2H), 6.94 (t, 2H), 5.96 (br s, 1H), 5.36 (br, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.87–2.72 (m, 3H), 2.40–2.30 (m, 4H), 2.17 (br s, 3H), 2.00–1.92 (m, 2H); LC-MS (APCI) m/z 415.9 [M + H]⁺.

【0296】 實施例232

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-甲基-4-哌啶基酯



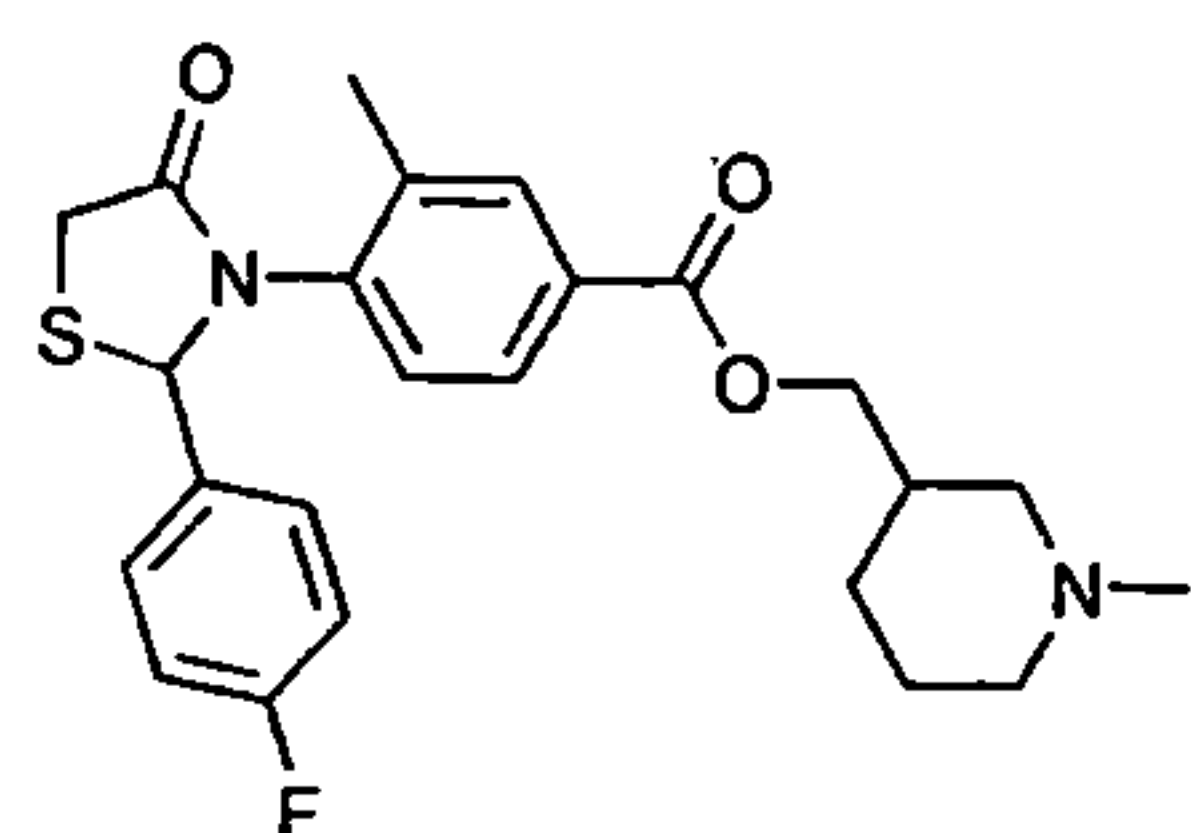
化合物301

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(100mg, 0.302mmol)、1-甲基哌啶-4-醇(38.0mg, 0.332mmol)、HBTU(170mg, 0.453mmol)、三乙胺(92.0 μ L, 0.664mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 5%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-甲基-4-哌啶基酯(48.1mg, 37%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.85 (br s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.33–7.29 (m, 2H), 6.96 (br t, 2H), 5.98 (br s,

1H), 5.01–4.99 (m, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.69 (br s, 2H), 2.36 (br s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.20 (br s, 3H), 2.00–1.96 (m, 2H), 1.87–1.79 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z 429.1 $[M + H]^+$.

【0297】 實施例233

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-(1-甲基-3-哌啶基)甲酯

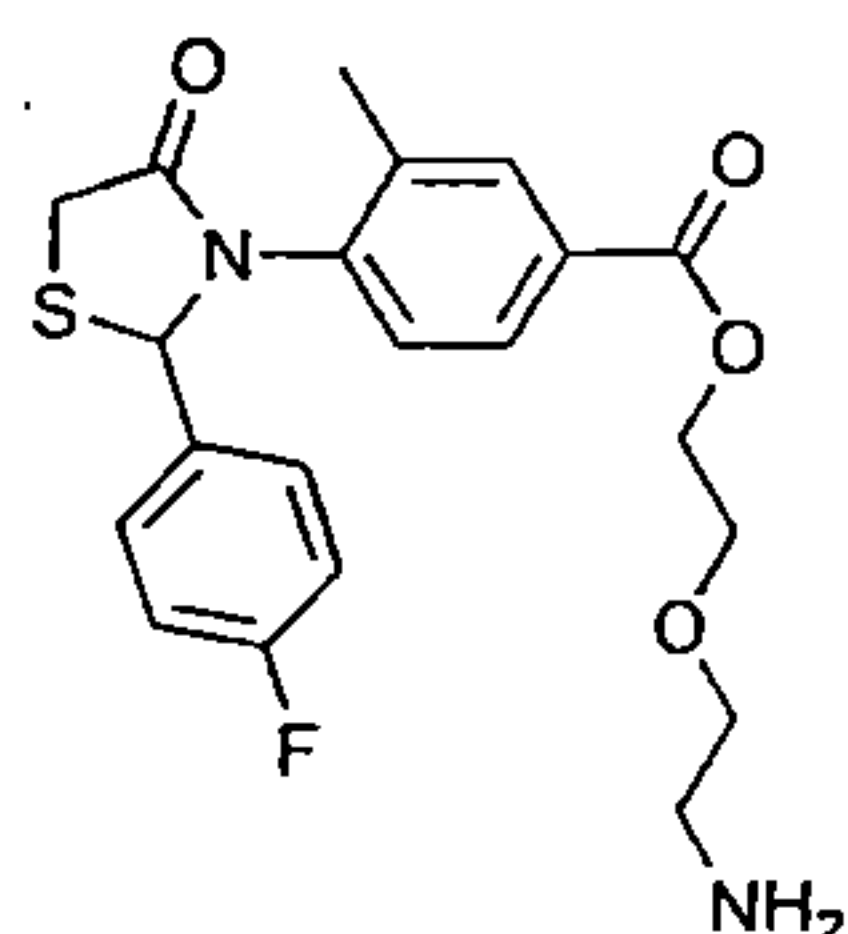


化合物302

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g, 0.540mmol)、3-(羥基甲基)-1-甲基哌啶(0.150mL, 1.09mmol)、EDCI·HCl(0.210g, 1.09mmol)、DMAP(0.150g, 1.20mmol)和二氯甲烷(10.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-20%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-(1-甲基-3-哌啶基)甲酯(0.240g, 99%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.84 (br s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.34–7.31 (m, 2H), 6.97 (t, 2H), 5.98 (br s, 1H), 4.28–4.13 (m, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.35 (br, 2H), 2.68 (br s, 3H), 2.58–2.30 (br, 3H), 2.21 (br s, 3H), 1.91 (t, 2H), 1.27–1.20 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z 443.4 $[M + H]^+$.

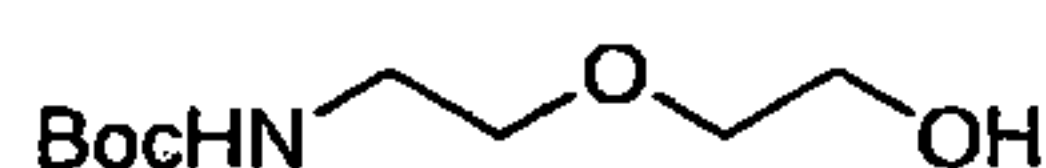
【0298】 實施例234

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(2-胺基乙氧基)乙酯



化合物303

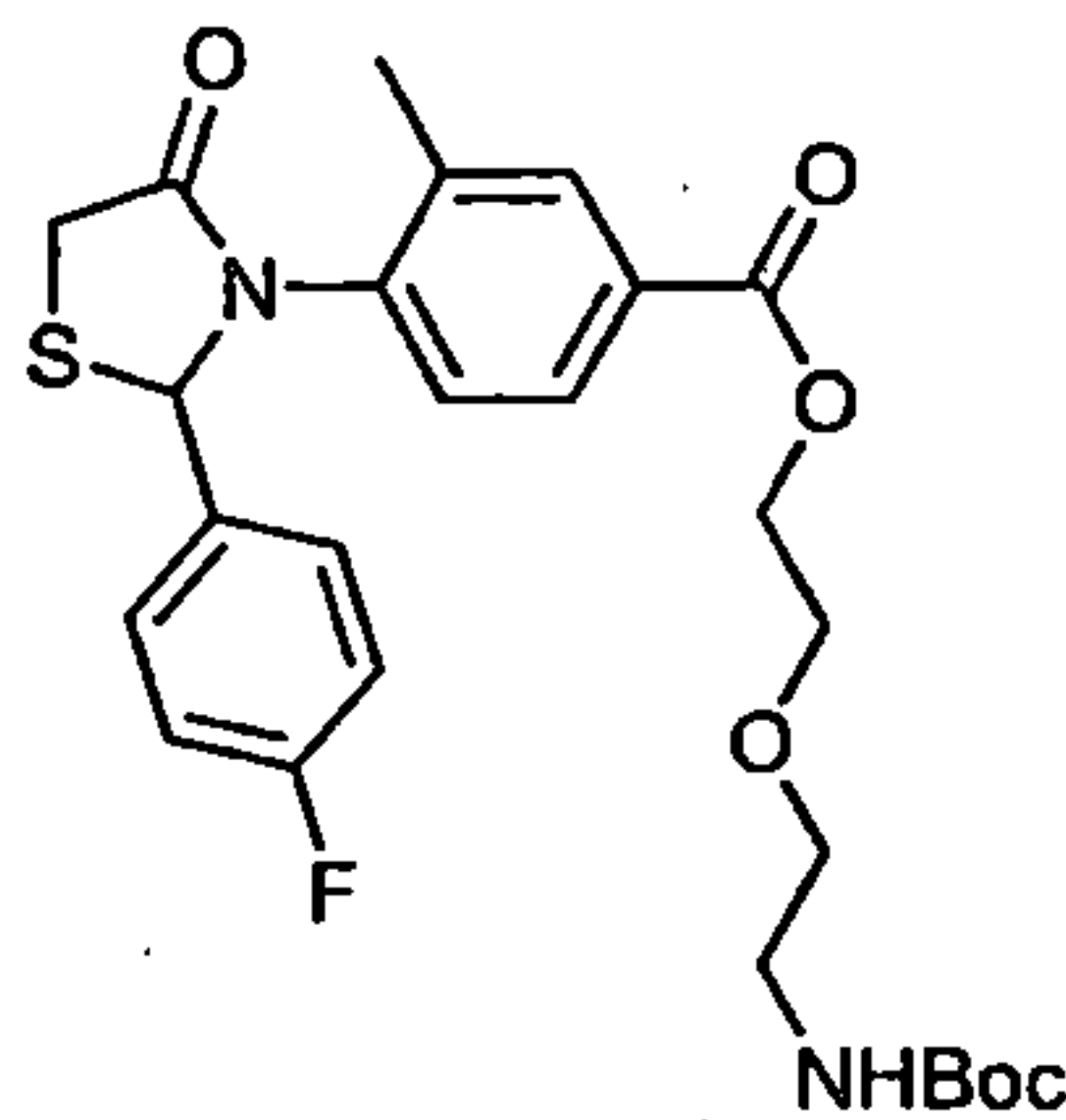
步驟1.[2-(2-羥基乙氧基)乙基]胺甲酸-2-甲基-2-丙酯(2-methyl-2-propanyl [2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]carbamate)之合成



化合物304

於二甘醇胺(diethylene glycolamine, 0.480mL, 4.76mmol)和二碳酸二叔丁酯(di-tert-butyl dicarbonate, 1.04g, 4.76mmol)溶於二氯甲烷(5.0mL)的溶液中，在室溫下攪拌2小時，混合物以二氯甲烷萃取，MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，殘餘物不須純化直接用於下一步驟。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.03 (br s, 1H), 3.72 (br, 2H), 3.58–3.52 (m, 4H), 3.33–3.31 (br, 2H), 1.44 (s, 9H).

步驟2.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[2-({[(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基}胺基)乙氧基]乙酯之合成



化合物305

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.200g, 0.604mmol)、[2-(2-羥基乙氧基)乙基]胺甲酸-2-甲基-2-丙酯(0.250g，

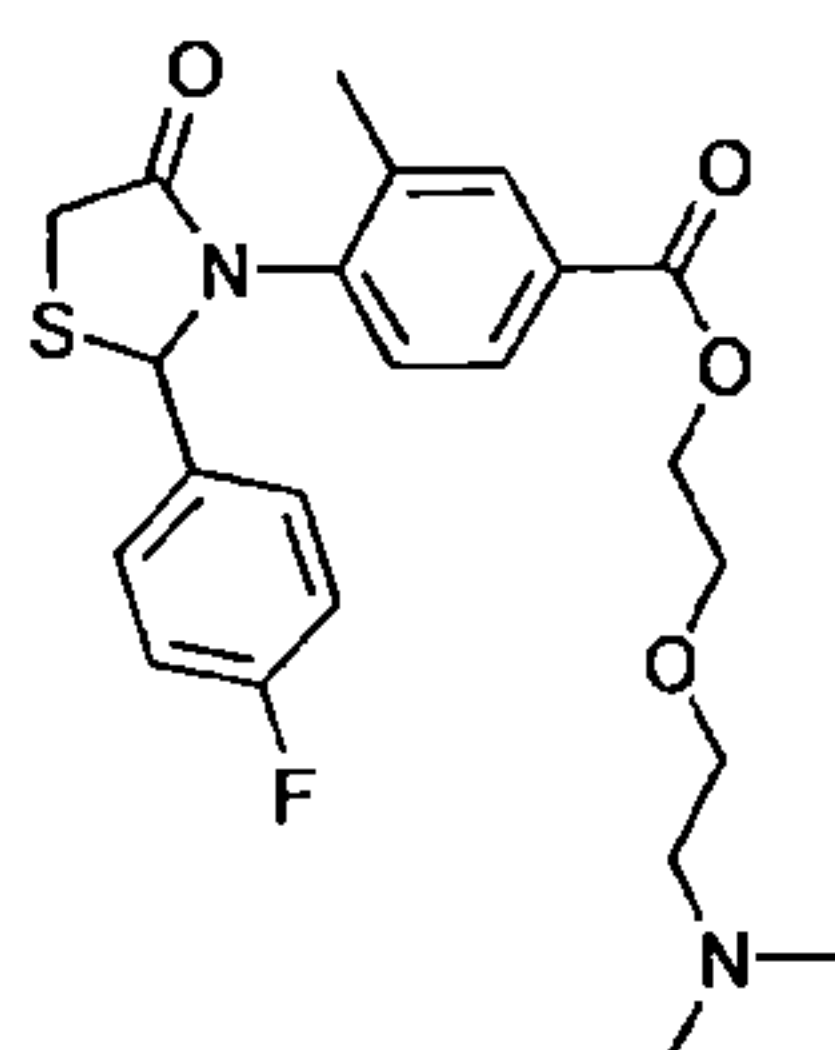
1.21mmol)、EDCI·HCl(0.230g, 1.21mmol)、DMAP(0.160g, 1.33mmol)和二氯甲烷(10.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-50%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[2-({[(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基}胺基)乙氧基]乙酯(0.300g, 96%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.87 (br s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.33–7.28 (m, 2H), 6.95 (t, 2H), 5.94 (br s, 1H), 4.89 (br s, 1H), 4.45–4.40 (m, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.74 (t, 2H), 3.58–3.54 (m, 4H), 2.20 (br s, 3H), 1.43 (s, 9H).

步驟3.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(2-胺基乙氧基)乙酯之合成

取4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[2-({[(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基}胺基)乙氧基]乙酯(0.350g)和TFA(0.250mL)於二氯甲烷(10.0mL)的溶液，在室溫下攪拌3小時，於反應混合物中加入飽和NaHCO_{3(aq)}調整pH值至8以上，並以二氯甲烷萃取，有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 10%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(2-胺基乙氧基)乙酯(32.7mg, 12%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.86 (br s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.33–7.29 (m, 2H), 6.95 (t, 2H), 6.81 (br s, 1H), 5.98 (br s, 1H), 4.44 (dd, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.78–3.76 (m, 2H), 3.65–3.59 (m, 2H), 3.55 (quint, 2H), 2.21 (br s, 3H).

【0299】 實施例235

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[2-(二甲基胺)乙氧基]乙酯

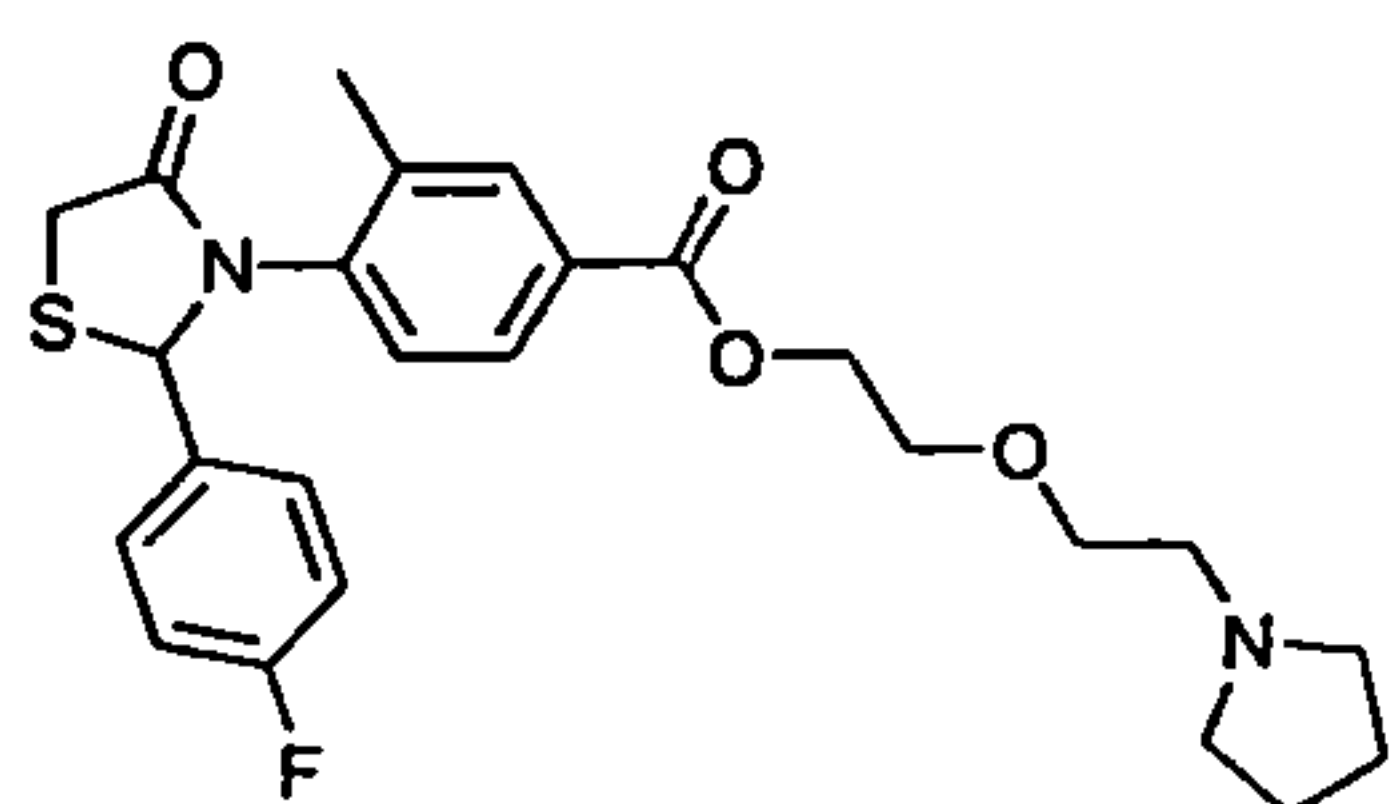


化合物306

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g，0.540mmol)、2-[2-(二甲基胺)乙氧基]乙醇(0.150mL，1.09mmol)、EDCI·HCl(0.210g，1.09mmol)、DMAP(0.160g，1.36mmol)和二氯甲烷(10.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=0-50%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[2-(二甲基胺)乙氧基]乙酯(85.4mg，36%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.87 (br s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.31 (dd, 2H), 6.95 (t, 2H), 5.98 (br s, 1H), 4.43 (t, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.76–3.74 (m, 2H), 3.62 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.20 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 447.4 [M + H]⁺.

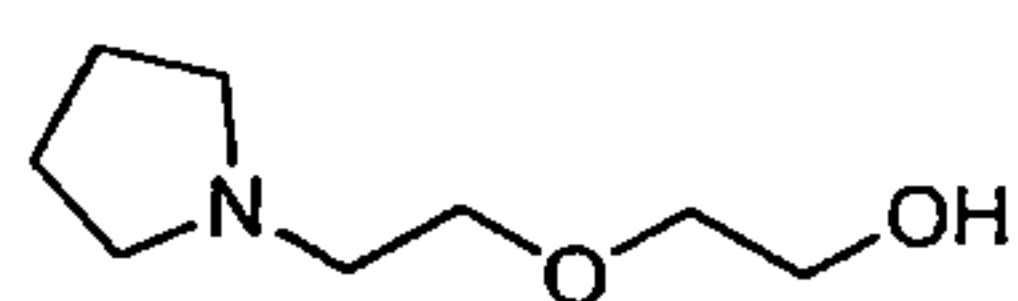
【0300】 實施例236

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[2-(1-吡咯啶基)乙氧基]乙酯



化合物307

步驟1.2-[2-(1-吡咯啶基)乙氧基]乙醇之合成



化合物308

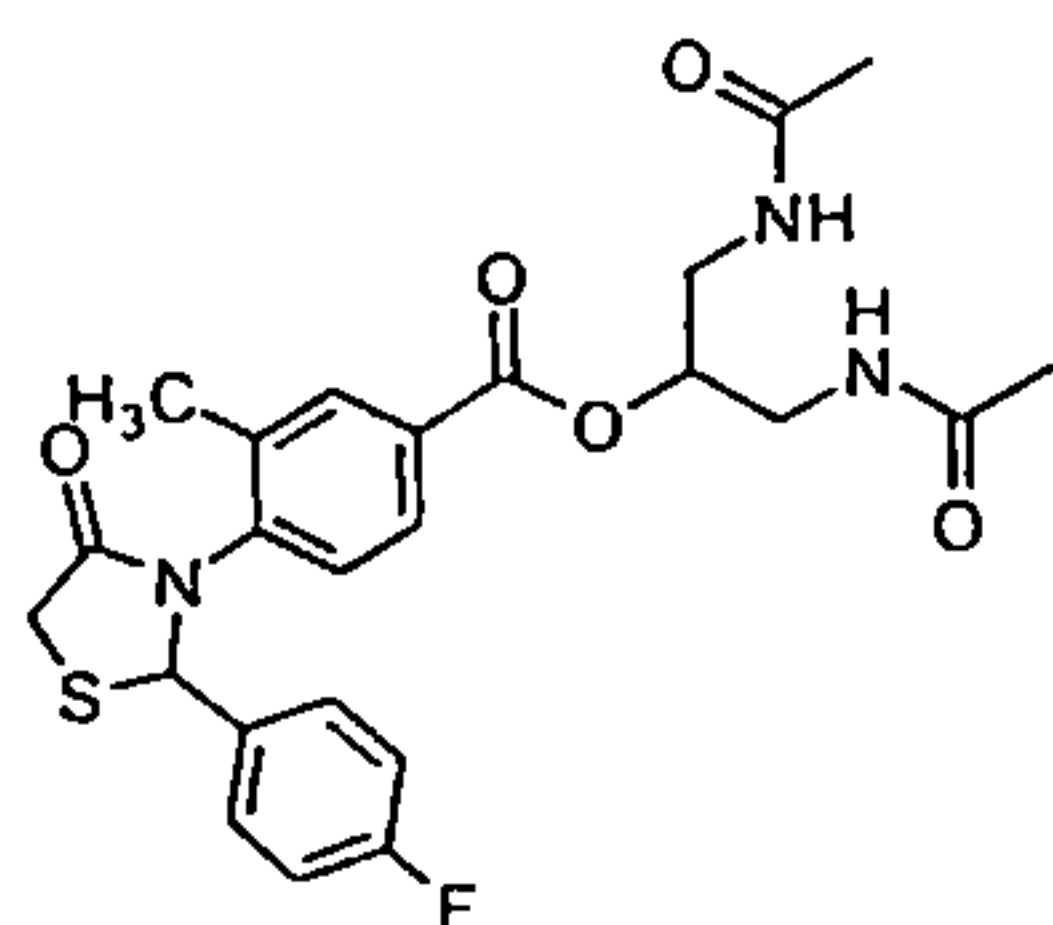
取吡咯啉(0.350mL, 4.01mmol)和2-(2-氯乙氧基)乙醇(0.450mL, 4.01mmol)於二氯甲烷(7.0mL)的溶液, 在室溫下攪拌5小時後, 反應混合物以二氯甲烷萃取, 將水層濃縮, 殘餘物不須純化直接用於下一步驟。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.83–3.80 (m, 2H), 3.79–3.70 (m, 2H), 3.68–3.58 (m, 2H), 3.33–3.29 (m, 6H), 2.15–2.03 (m, 3H), 1.97 (br s, 1H).

步驟2.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[2-(1-吡咯啉基)乙氧基]乙酯之合成

依照標準方法K, 使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(275mg, 1.06mmol)、2-[2-(1-吡咯啉基)乙氧基]乙醇(260mg, 1.66mmol)、HBTU(470mg, 1.24mmol)、三乙胺(0.250mL, 1.83mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應, 待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後, 殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-5%), 得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[2-(1-吡咯啉基)乙氧基]乙酯(0.130g, 33%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.86 (br s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.33 (dd, 2H), 6.95 (t, 2H), 5.99 (br s, 1H), 4.51–4.42 (m, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.94–3.81 (m, 3H), 3.35 (br s, 2H), 3.32–3.29 (m, 2H), 2.20 (br s, 3H), 2.07–1.98 (m, 4H), 1.80–1.49 (br, 4H); LC-MS (ESI) m/z 473.3 [M + H]⁺.

【0301】 實施例237

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1,3-雙(乙醯胺基)-2-丙酯

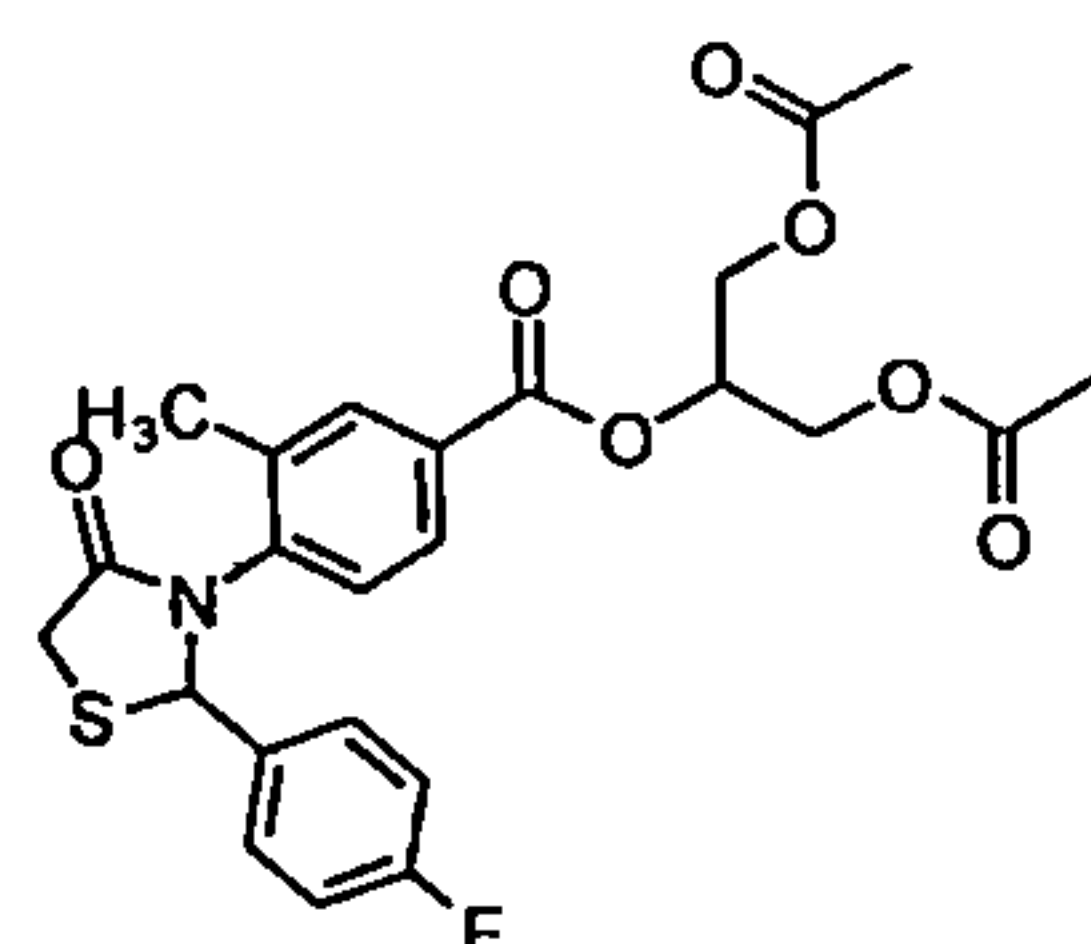


化合物309

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(100mg，0.303mmol)、DMAP(92.5mg，0.757mmol)、EDCI·HCl(116mg，0.605mmol)、1,3-二乙醯胺基丙-2-醇(1,3-diacetaminopropan-2-ol，52.8mg，0.303mmol)和二氯甲烷(3.0mL)進行反應，待反應攪拌18小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/乙酸乙酯=0-10%)，得到白色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1,3-雙(乙醯胺基)-2-丙酯(96.8mg，66%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.83 (br s, 1H), 7.72 (br, 1H), 7.31 (dd, 2H), 6.97 (br t, 2H), 6.30 (br s, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 5.01 (quint, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.64–3.58 (m, 2H), 3.45–3.38 (m, 2H), 2.17 (br s, 3H), 2.00 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 488.3 [M + H]⁺.

【0302】 實施例238

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1,3-雙(乙醯氧基)-2-丙酯

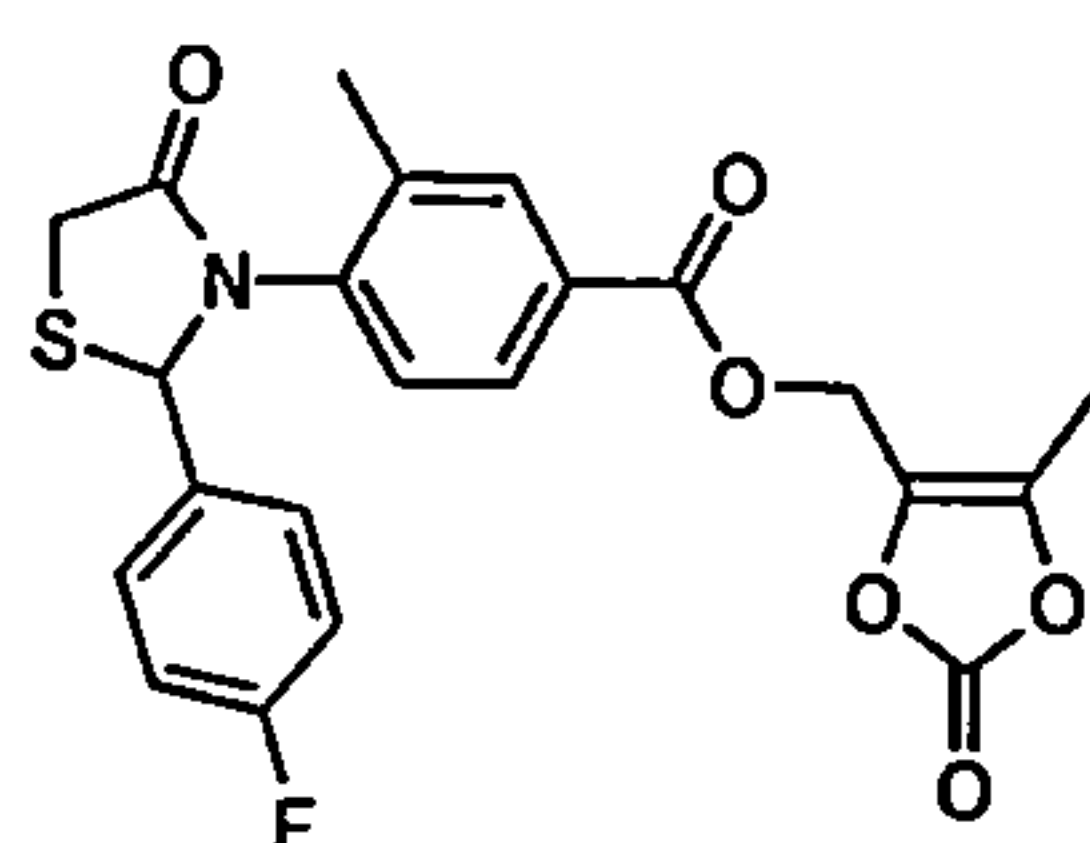


化合物310

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(101mg，0.304mmol)、DMAP(92.8mg，0.760mmol)、EDCI·HCl(117mg，0.608mmol)、1,3-二乙酸甘油酯(1,3-diacetylglycerol，58.9mg，0.334mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應攪拌18小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-70%)，得到膠體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1,3-雙(乙醯氧基)-2-丙酯(115mg，77%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.86 (br s, 1H), 7.74 (br d, 1H), 7.32 (dd, 2H), 6.97 (br t, 2H), 5.95 (br s, 1H), 5.45 (quint, 1H), 4.38–4.24 (m, 4H), 4.01 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.21 (br s, 3H), 2.05 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 512.2 [M + Na]⁺.

【0303】 實施例239

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧環戊-4-基)甲酯



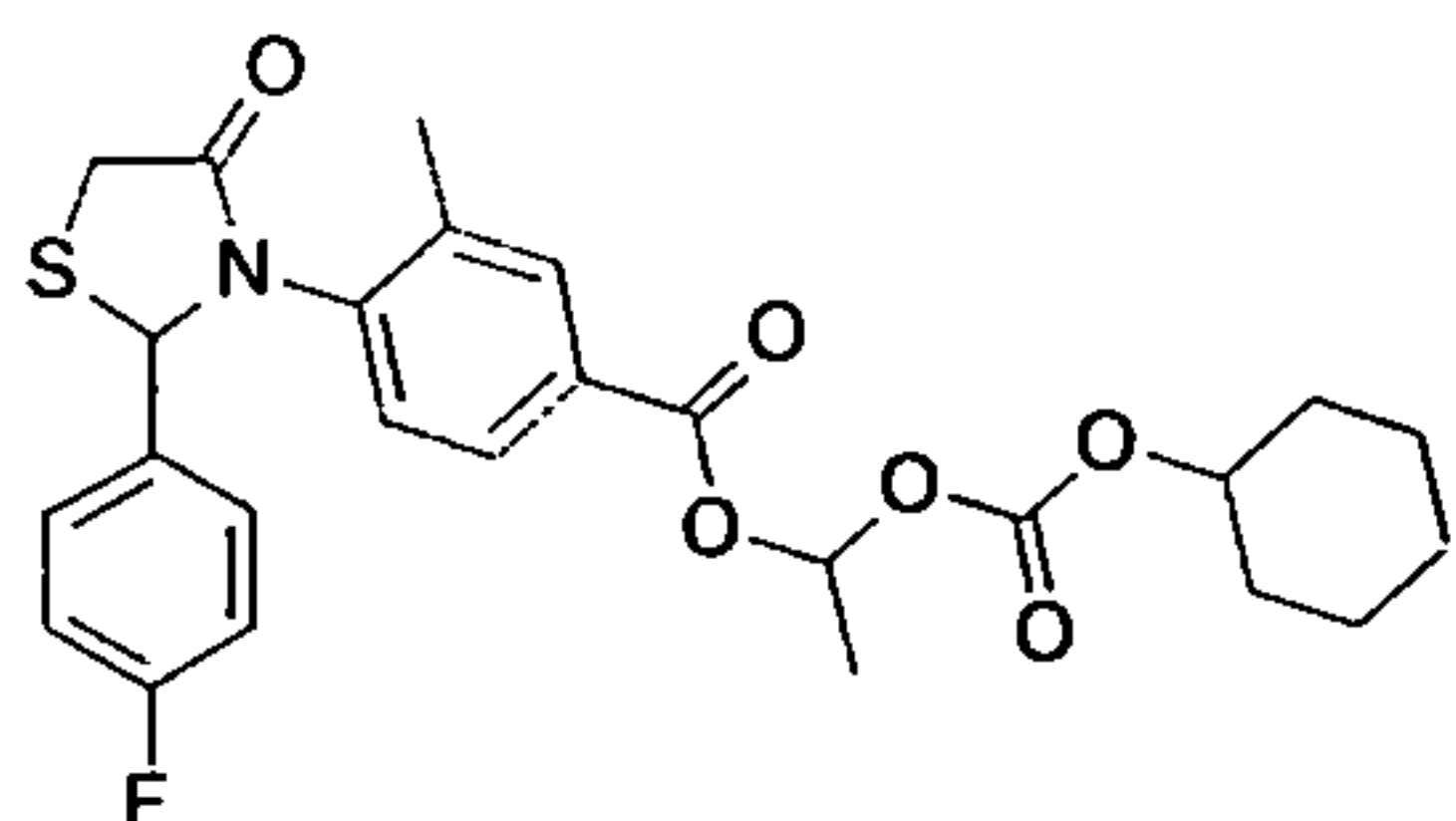
化合物311

依照標準方法H，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(159mg，0.480mmol)、碳酸鉀(133mg，0.960mmol)、4-氯甲基-5-甲基-1,3-二氧環戊烷-2-酮(4-chloromethyl-5-methyl-1,3-dioxal-2-one，74.8mg，0.504mmol)和DMF(1.0mL)進行反應，產物藉由過濾收集並以水和乙醚洗，得到米色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧環戊-4-基)甲酯(145mg，68%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.86 (br s, 1H),

7.75 (br s, 1H), 7.32–7.28 (m, 2H), 6.96 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.30–2.10 (br, 6H); LC-MS (ESI) m/z 466.2 $[M + Na]^+$.

【0304】 實施例240

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-{[(環己氧基)羰基]氧基}乙酯

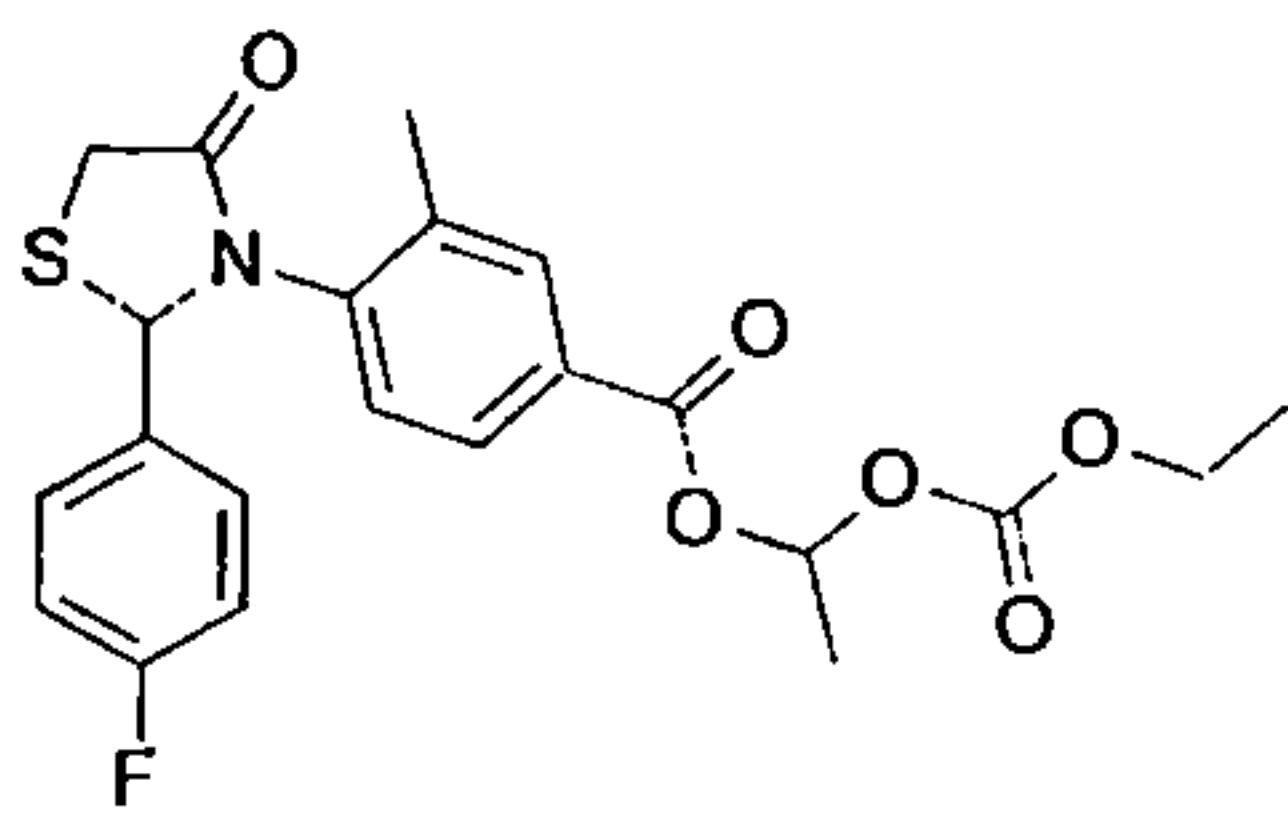


化合物312

依照標準方法H，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(167mg，0.504mmol)、碳酸鉀(139mg，1.01mmol)、環己基碳酸-1-氯乙基酯(1-chloroethyl cyclohexyl carbonate，0.102mL，0.554mmol)和DMF(1.0mL)進行反應，殘餘物藉由管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-25%)，得到白色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-{[(環己氧基)羰基]氧基}乙酯(214mg，85%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.87 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.30 (dd, 2H), 6.98–6.94 (m, 3H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.62 (quint, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.19 (br s, 3H), 1.93–1.90 (m, 2H), 1.75–1.72 (m, 2H), 1.60 (d, 3H), 1.53–1.42 (m, 2H), 1.38–1.22 (m, 4H); LC-MS (ESI) m/z 524.3 $[M + Na]^+$.

【0305】 實施例241

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-[(乙氧羰基)氧基]乙酯

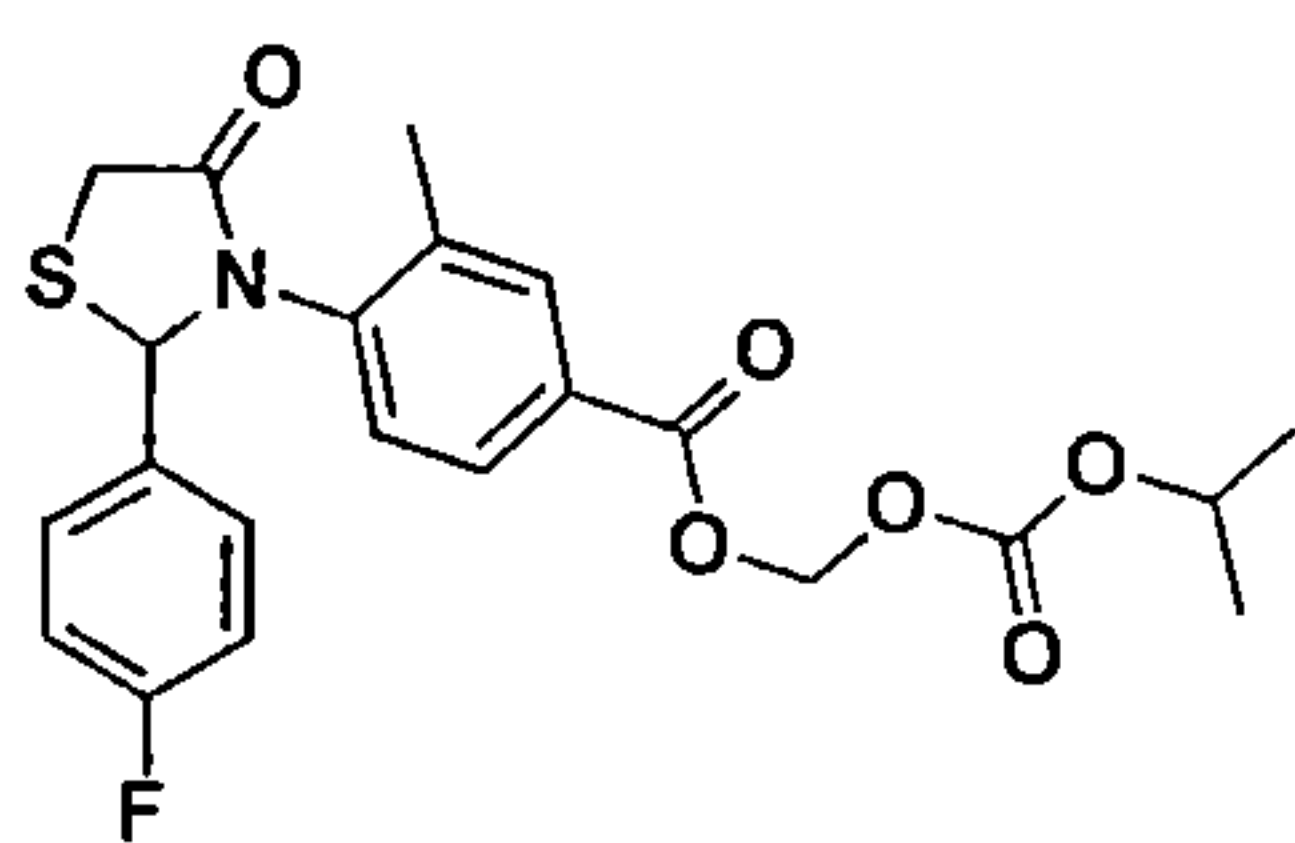


化合物313

依照標準方法H，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(163mg，0.492mmol)、碳酸鉀(136mg，0.984mmol)、碳酸-1-氯二乙基酯(80.0μL，0.597mmol)和DMF(1.0mL)進行反應，殘餘物藉由管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-25%)，得到淡黃色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-[(乙氧羰基)氧基]乙酯(178mg，81%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.87 (br s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.30 (dd, 2H), 6.99–6.94 (m, 3H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.21 (q, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.20 (br s, 3H), 1.60 (d, 3H), 1.30 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 470.2 [M + Na]⁺.

【0306】 實施例242

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-[(2-丙氧基)羰基]氧基}甲酯



化合物314

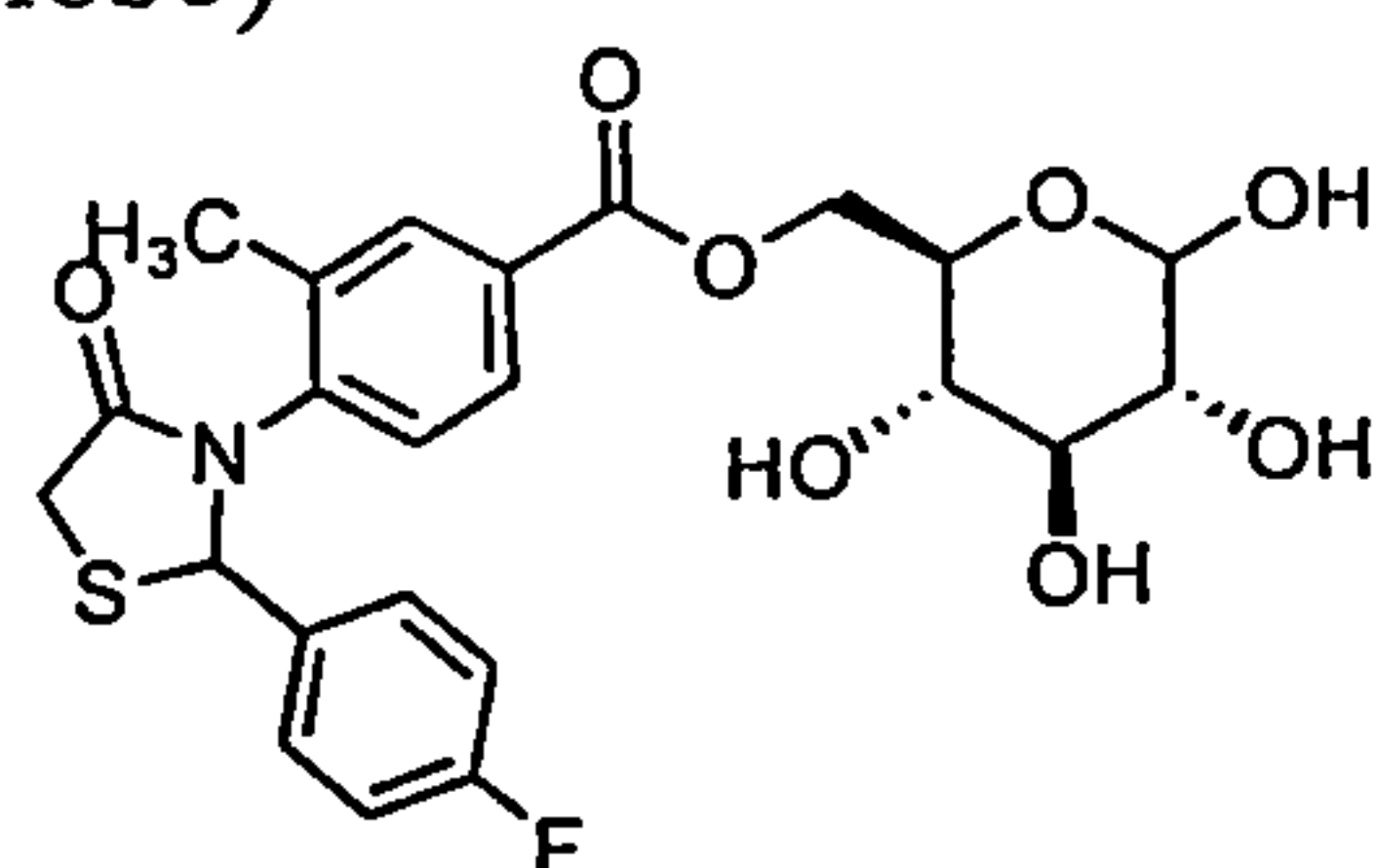
依照標準方法H，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(168mg，0.507mmol)、碳酸鉀(140mg，1.01mmol)、碳酸氯甲基異丙醚(carbonic acid chloromethyl isopropyl ether，80.0μL，0.599mmol)和DMF(1.0mL)進行反應，殘餘物藉由管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%)，得到黃色固體的4-[2-(4-

氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-{[(2-丙氧基)羰基]氧基}甲酯
(169mg, 74%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.90 (br s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.31 (dd, 2H), 6.96 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 3H), 4.92 (septet, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.20 (br s, 3H), 1.31 (d, 6H); LC-MS (ESI) m/z 470.2 [M + Na]⁺.

【0307】 實施例243

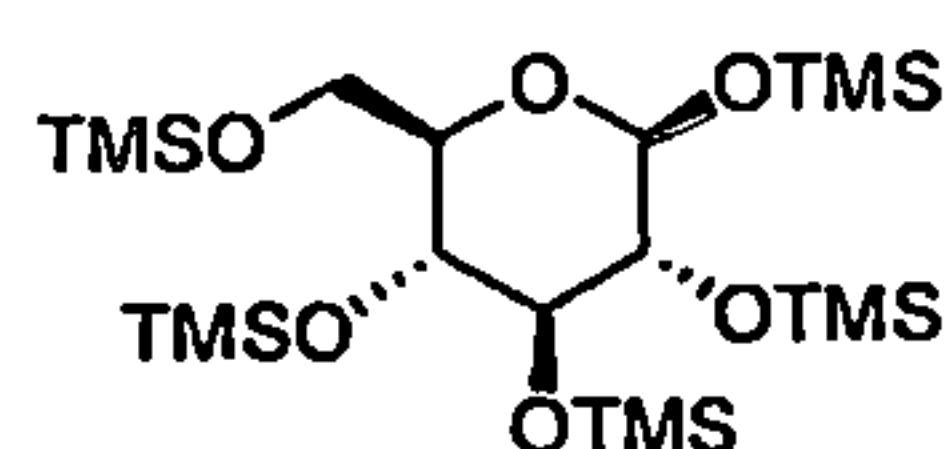
6-*O*-{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酰基}-*D*-葡萄糖
吡喃糖

(6-*O*-{4-[2-(4-Fluorophenyl)-4-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl]-3-methylbenzoyl}-*D*-glucopyranose)



化合物315

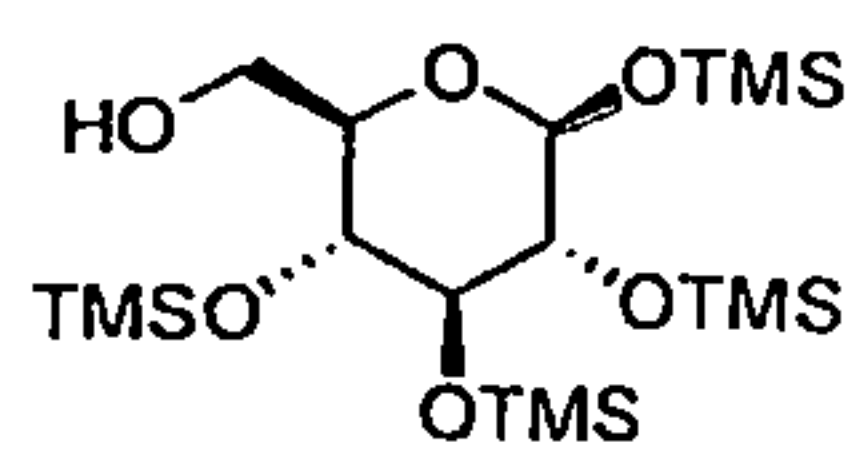
步驟1.1,2,3,4,6-五-*O*-三甲基矽烷-β-*D*-葡萄糖吡喃糖



化合物316

取D-葡萄糖(1.01g, 4.50mmol)於DMF(10mL)的溶液，在冰浴下加入氯三甲基矽烷(4.50mL, 35.5mmol)和三乙胺(4.90mL, 35.3mmol)，溶液在室溫下攪拌5小時後，將碎冰和正己烷加入至反應中，水層以正己烷萃取，合併有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾、濃縮並在真空下乾燥，得到黃色油狀的1,2,3,4,6-五-*O*-三甲基矽烷-β-*D*-葡萄糖吡喃糖(2.89g, 91%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.00 (d, 1H), 3.77 (t, 1H), 3.73–3.65 (m, 3H), 3.39 (t, 1H), 3.33 (dd, 1H), 0.19–0.09 (m, 45H).

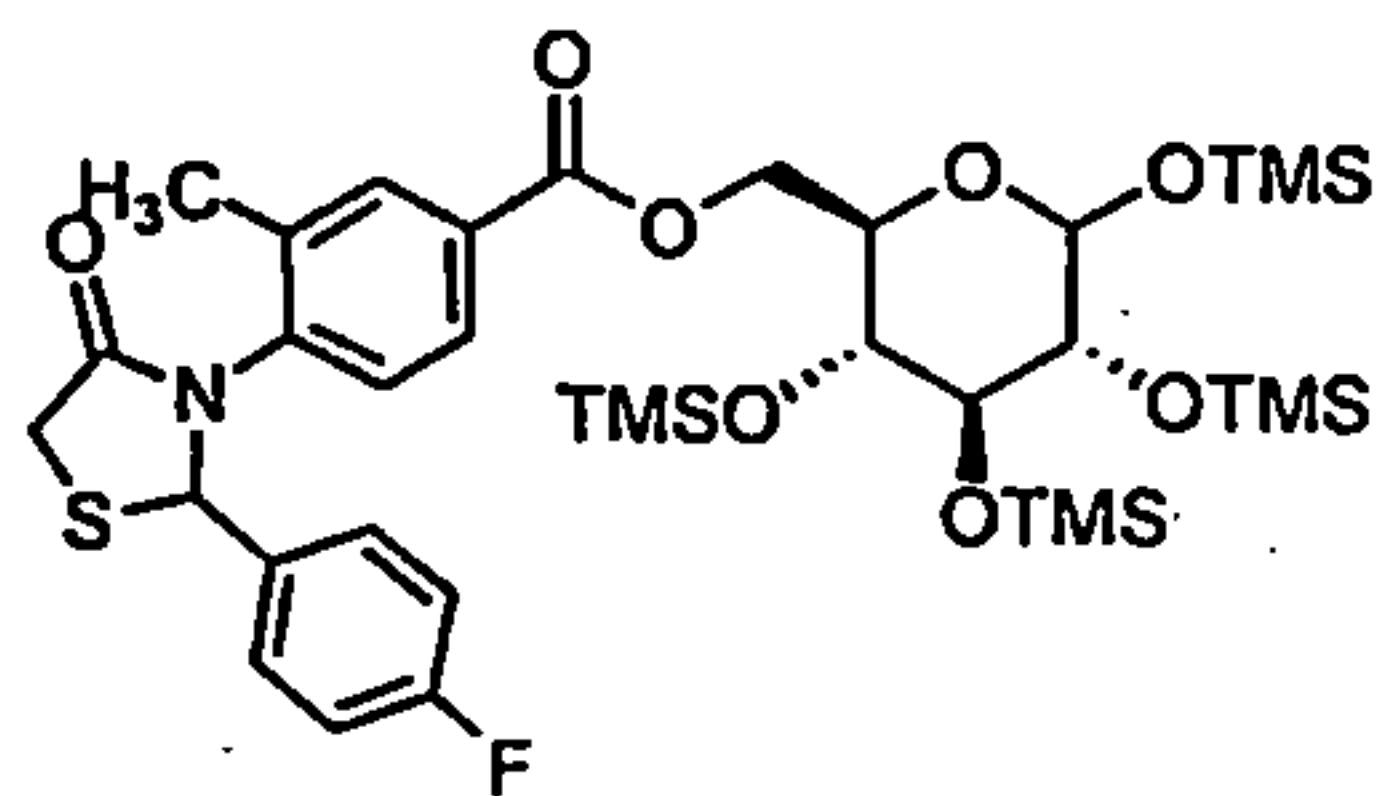
步驟2.1,2,3,4-四-*O*-三甲基矽烷- β -*D*-葡萄糖呋喃糖



化合物317

於1,2,3,4,6-五-*O*-三甲基矽烷- β -*D*-葡萄糖呋喃糖(1.43g, 2.64mmol)溶於甲醇(10mL)和二氯甲烷(10mL)的溶液中，加入乙酸銨(0.410g, 5.32mmol)，在室溫下攪拌溶液30小時後，在減壓下移除溶劑，殘餘物以正己烷溶解並以水洗，有機層以 $\text{MgSO}_{4(s)}$ 乾燥、過濾並濃縮，粗產物藉由管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-100%)，得到黃色油狀的1,2,3,4-四-*O*-三甲基矽烷- β -*D*-葡萄糖呋喃糖(0.730g, 59%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.00 (d, 1H), 3.81–3.67 (m, 4H), 3.44 (t, 1H), 3.33 (dd, 1H), 0.022–0.10 (m, 36H).

步驟3.6-*O*-{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}-1,2,3,4-四-*O*-(三甲基矽烷)-*D*-葡萄糖呋喃糖



化合物318

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(147mg, 0.442mmol)、DMAP(135mg, 1.11mmol)、EDCI·HCl(170mg, 0.884mmol)、1,2,3,4-四-*O*-三甲基矽烷- β -*D*-葡萄糖呋喃糖(228mg, 0.486mmol)和二氯甲烷(3.0mL)進行反應，待反應攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-15%)，得到白色發泡體的6-*O*-{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯

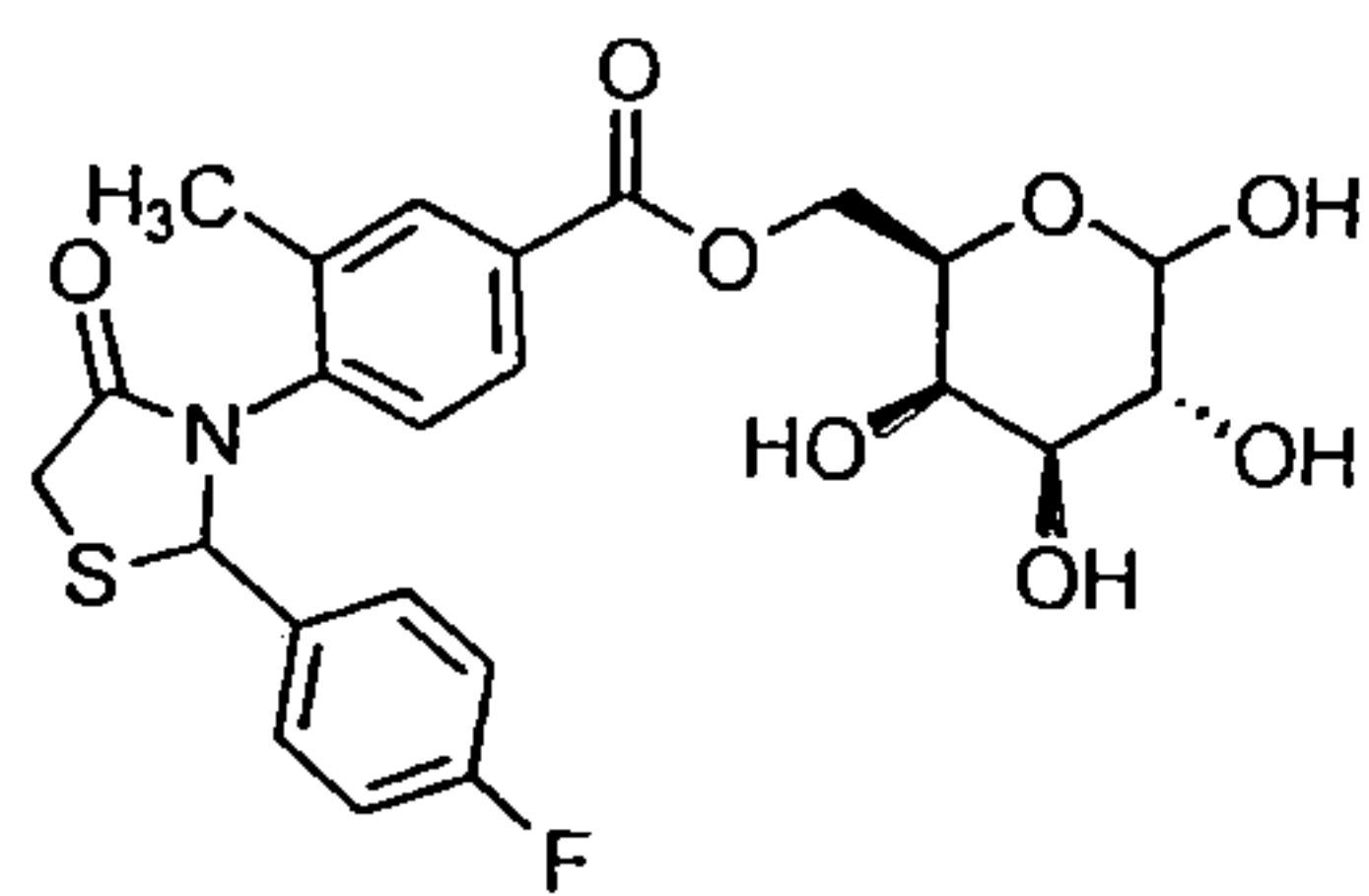
基}-1,2,3,4-四-*O*-(三甲基矽烷)-*D*-葡萄糖哌喃糖(289mg, 84%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.87 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.31–7.27 (m, 2H), 6.94 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.55 (ddd, 1H), 4.23 (dt, 1H), 4.03–3.95 (m, 2H), 3.83–3.67 (m, 2H), 3.51–3.42 (m, 1H), 3.40–3.32 (m, 1H), 2.17 (br s, 3H), 0.22–0.06 (m, 36H).

步驟4.6-*O*-{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}-*D*-葡萄糖哌喃糖

於6-*O*-{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}-1,2,3,4-四-*O*-(三甲基矽烷)-*D*-葡萄糖哌喃糖(285mg, 0.365mmol)於二氯甲烷(5.0mL)的溶液中，加入三氟乙酸(1.50mL)，待溶液在室溫下攪拌5小時後，在減壓下移除溶劑，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-10%)，得到米色固體的6-*O*-{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}-*D*-葡萄糖哌喃糖(104mg, 58%)。 ^1H NMR (丙酮- d_6 , 400 MHz) δ 7.81 (br s, 1H), 7.72 (br d, 1H), 7.55 (dd, 2H), 7.05 (t, 2H), 6.50–6.20 (br, 1H), 5.80–5.70 (br, 1H), 5.55 (br s, 1H), 5.09 (br s, 1H), 4.59–4.49 (m, 1H), 4.42–4.34 (m, 1H), 4.30 (br s, 1H), 4.10–4.05 (m, 2H), 4.02 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.69 (t, 1H), 3.42–3.30 (m, 2H), 2.19 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 516.2 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

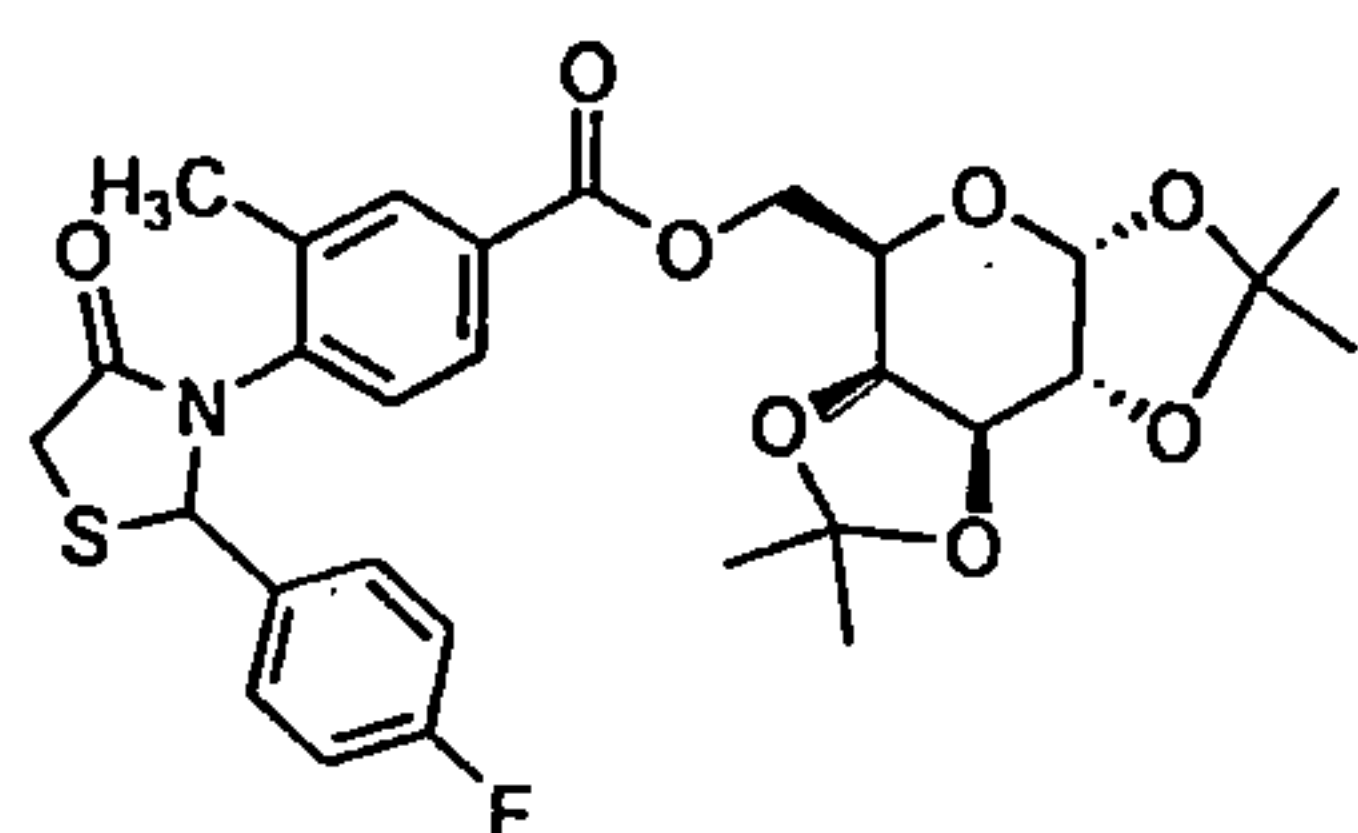
【0308】 實施例244

6-*O*-{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}-*D*-半乳哌喃糖
(6-*O*-{4-[2-(4-Fluorophenyl)-4-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl]-3-methylbenzoyl}-*D*-galactopyranose)



化合物319

步驟1.6-*O*-{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}-1,2,3,4-二-*O*-亞異丙基-*D*-半乳呷喃糖



化合物320

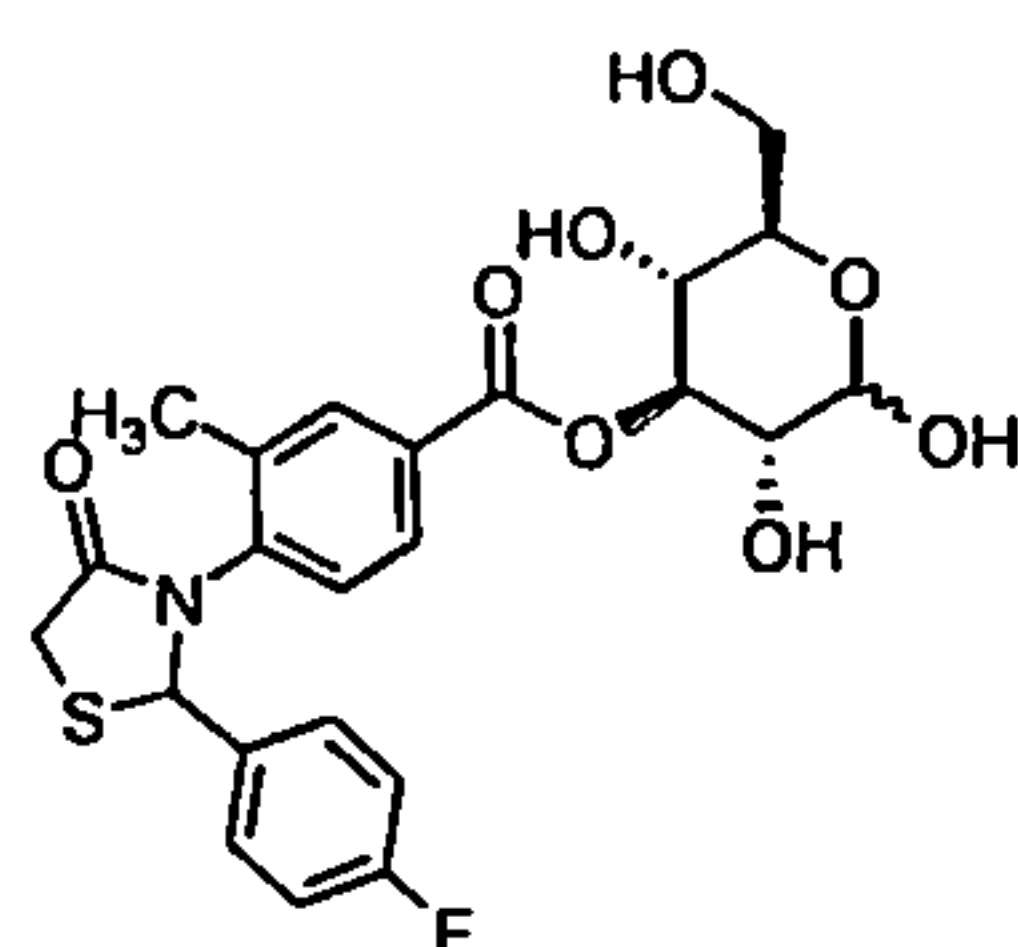
依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(140mg，0.421mmol)、DMAP(129mg，1.05mmol)、EDCI·HCl(161mg，0.840mmol)、1,2,3,4-二-*O*-亞異丙基- α -*D*-半乳呷喃糖(121mg，0.463mmol)和二氯甲烷(2.0mL)進行反應，待反應攪拌16小時且處理後，餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-60%)，得到白色固體的6-*O*-{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}-1,2,3,4-二-*O*-亞異丙基-*D*-半乳呷喃糖(174mg，72%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.87 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.30 (dd, 2H), 6.96 (br t, 2H), 6.10–5.70 (br, 1H), 5.54 (d, 1H), 4.63 (dd, 1H), 4.48 (dt, 1H), 4.39–4.32 (m, 2H), 4.28 (dd, 1H), 4.13 (t, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.19 (br s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.34 (s, 3H).

步驟2.6-*O*-{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}-*D*-半乳呷喃糖

取6-*O*-{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}-1,2,3,4-二-*O*-亞異丙基-*D*-半乳呷喃糖(172mg, 0.299 mmol)溶於二氯己烷(2.0mL)和三氟乙酸(1.0mL)的溶液中，在室溫下攪拌24小時後，在減壓下移除溶劑，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-15%)，得到米色固體的6-*O*-{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}-*D*-半乳呷喃糖(63.2mg, 43%)。¹H NMR (CD₃OD-d₄, 300 MHz) δ 7.84 (br s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.48–7.43 (m, 2H), 7.40–7.10 (br, 1H), 7.00 (br t, 2H), 6.50–6.10 (br, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.46–4.31 (m, 3H), 4.08–3.75 (m, 4H), 3.49–3.47 (m, 1H), 2.17 (br s, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 516.2 [M + Na]⁺.

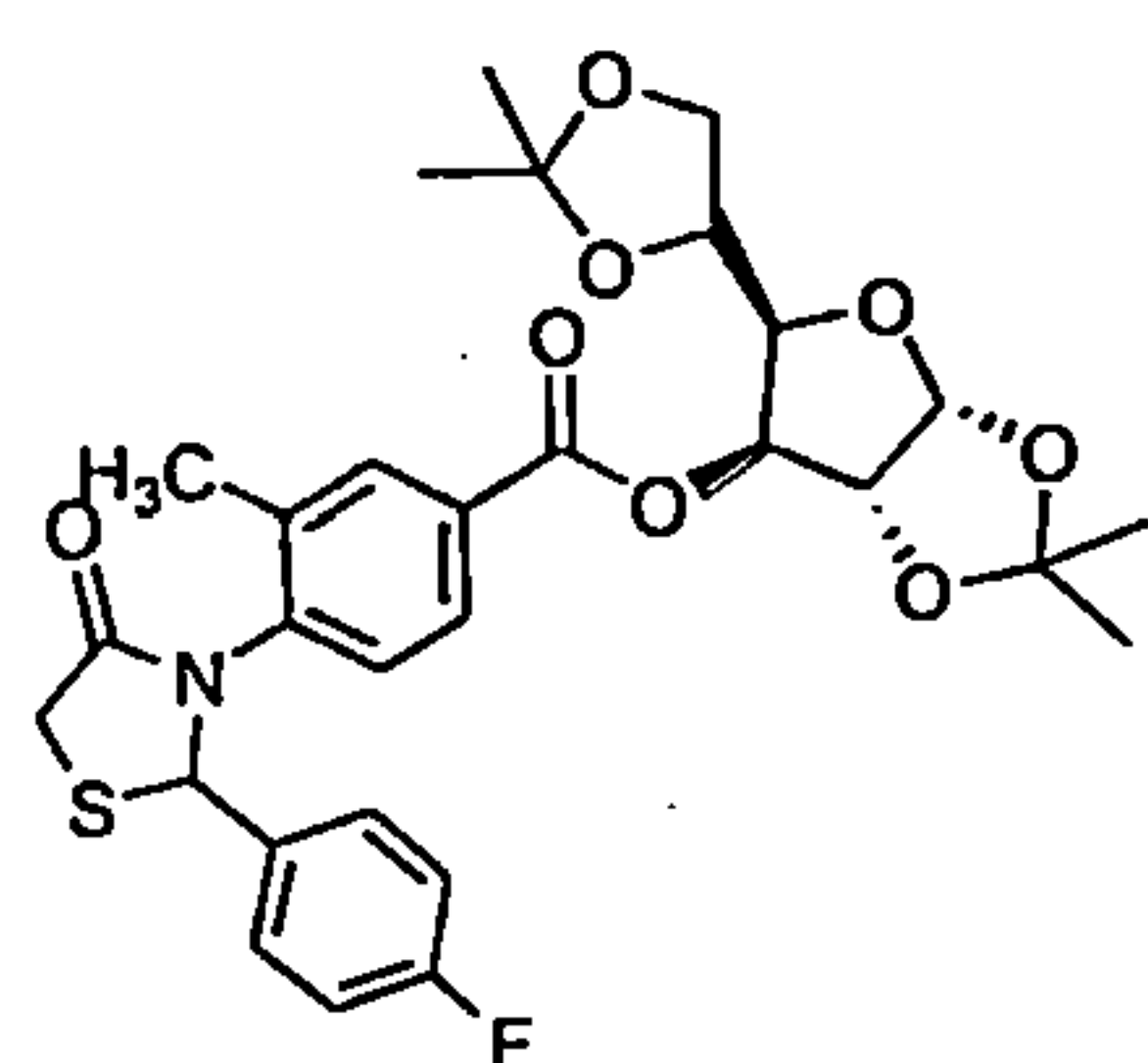
【0309】 實施例245

3-*O*-{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}-*D*-葡萄糖呷喃糖



化合物321

步驟1.3-*O*-{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}-1,2,5,6-二-*O*-亞異丙基-*D*-葡萄糖呷喃糖



化合物322

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(174mg，0.526mmol)、DMAP(161mg，1.32mmol)、EDCI·HCl(202mg，1.052mmol)、1,2,5,6-二-*O*-亞異丙基- α -*D*-葡萄糖哌喃糖(151mg，0.579mmol)和二氯甲烷(3.0mL)進行反應，待反應攪拌18小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-50%)，得到黃色固體的3-*O*-{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}-1,2,5,6-二-*O*-亞異丙基-*D*-葡萄糖哌喃糖(214mg，71%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.83 (br s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.31 (dd, 2H), 6.96 (br t, 2H), 6.10–5.80 (m, 2H), 5.44 (s, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.28–4.27 (m, 2H), 4.13–4.03 (m, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.21 (br s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.27 (s, 3H).

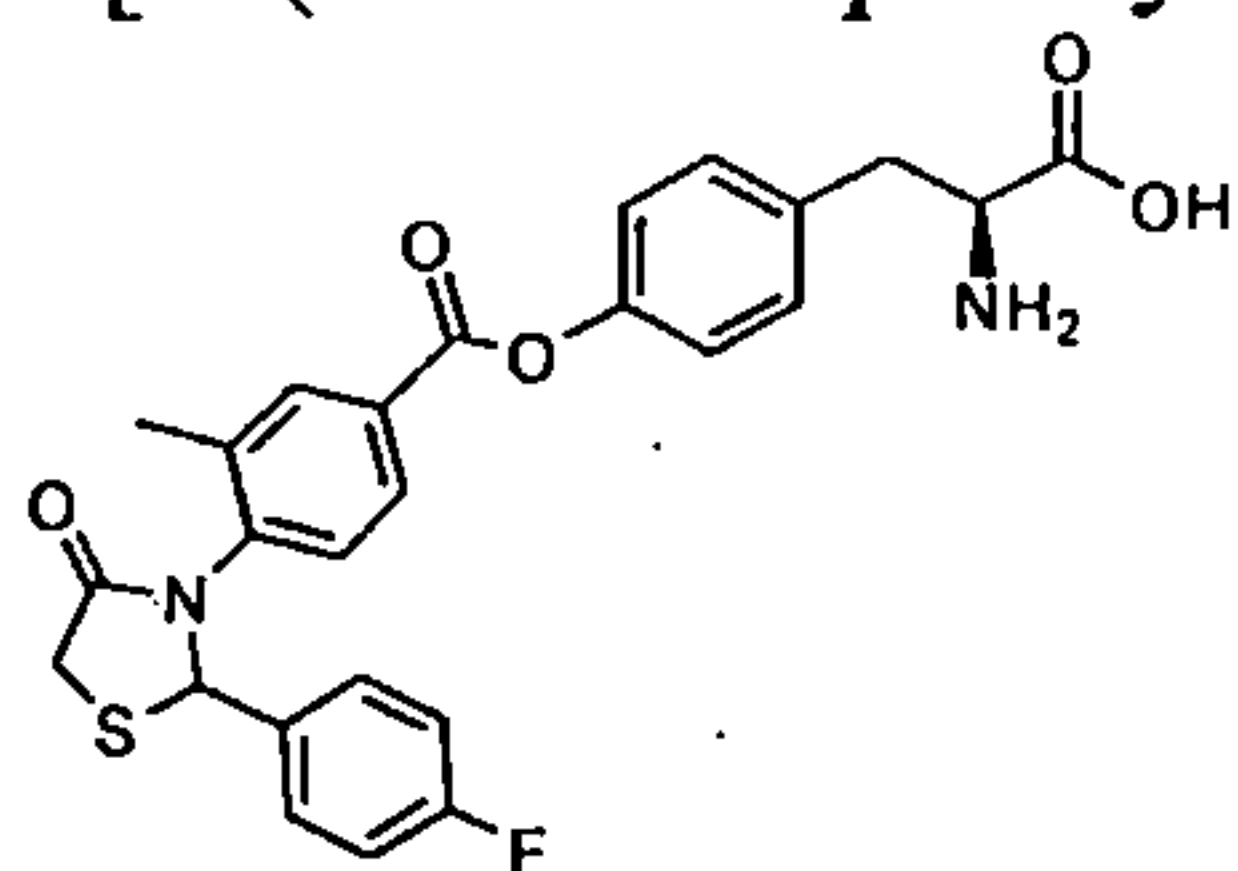
步驟2.3-*O*-{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}-*D*-葡萄糖哌喃糖

取3-*O*-{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}-1,2,5,6-二-*O*-亞異丙基-*D*-葡萄糖哌喃糖(210mg，0.366mmol)溶於二氯甲烷(1.0mL)和三氟乙酸(1.0mL)的溶液，在室溫下攪拌48小時後，在減壓下移除溶劑，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-10%)，得到米色固體的3-*O*-{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}-*D*-葡萄糖哌喃糖(90.6mg，51%)。¹H NMR (CD₃OD-d₄, 400 MHz) δ 7.89 (br s, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.45 (dd, 2H), 6.99 (br t, 2H), 6.50–6.10 (br, 1H), 5.41 (t, 1H), 5.20–5.10 (m, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.91–3.54 (m, 4H), 3.42–3.38 (m, 1H), 2.17 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 516.2 [M + Na]⁺.

【0310】 實施例246

O-{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酰基}-*L*-酪胺酸

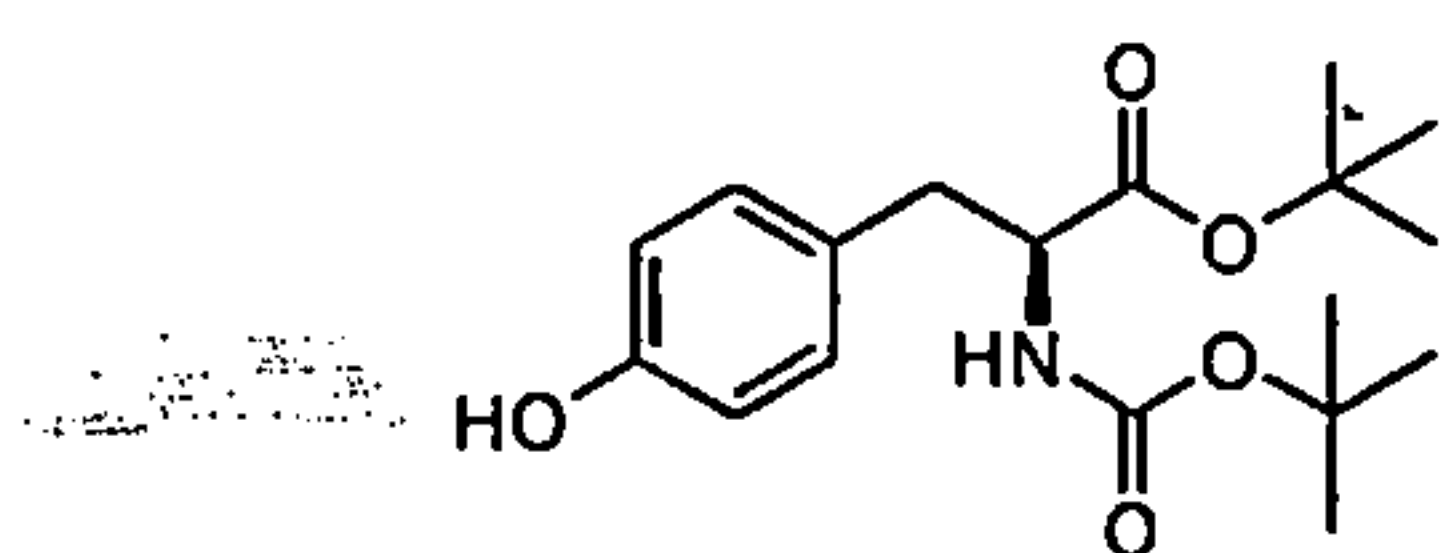
(*O*-{4-[2-(4-Fluorophenyl)-4-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl]-3-methylbenzoyl}-*L*-tyrosine)



化合物323

步驟1. *N*-{[(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基}-*L*-酪胺酸-2-甲基-丙酯

(2-Methyl-2-propanyl *N*-{[(2-methyl-2-propanyl)oxy]carbonyl}-*L*-tyrosinate)

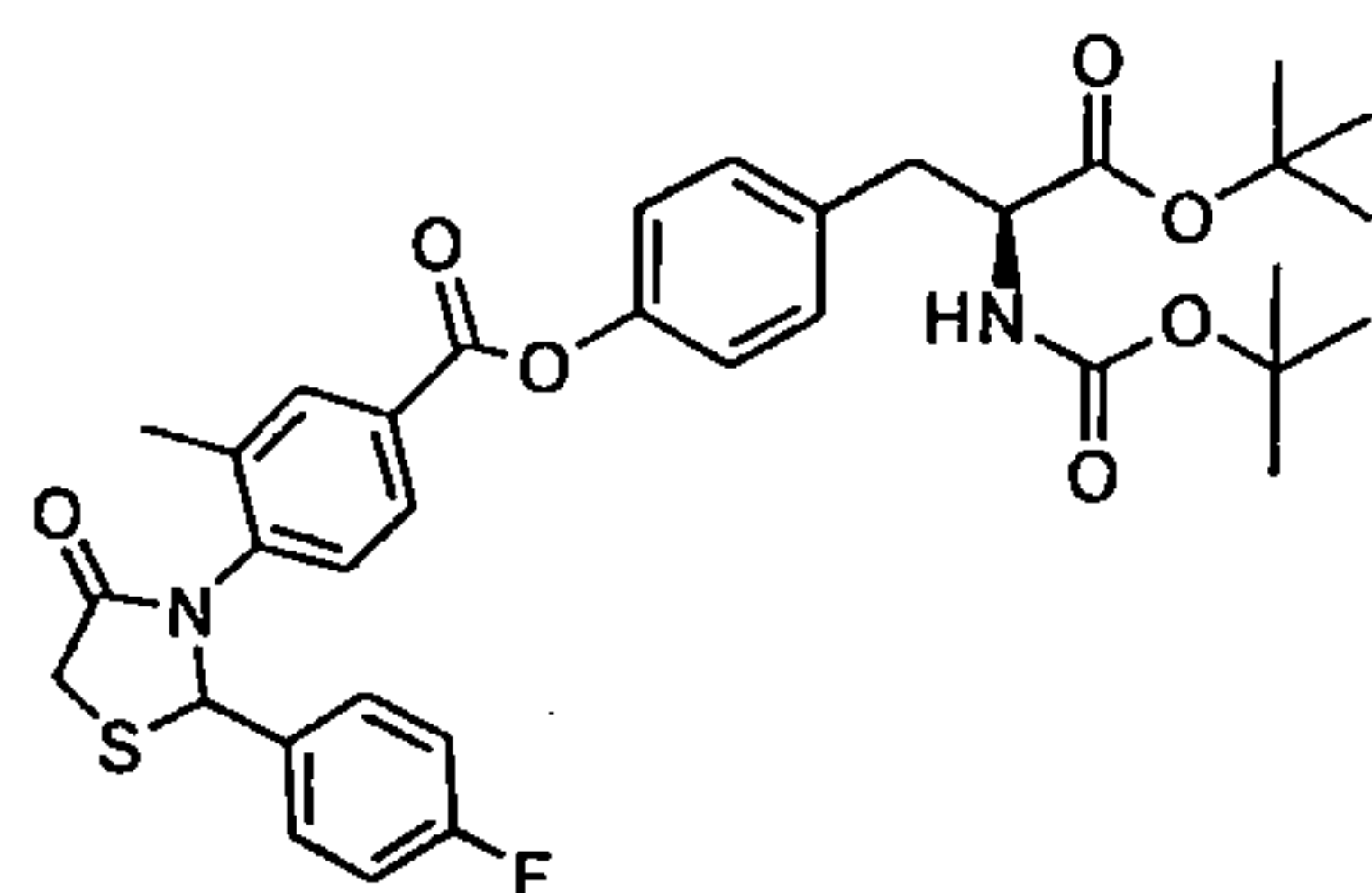


化合物324

於*L*-酪胺酸叔丁基酯(*L*-tyrosine tert-butyl ester, 1.43g, 2.64mmol)於二氯甲烷(5.0mL)的溶液中，在0℃下加入三乙胺(0.320mL, 2.31mmol)和二碳酸二叔丁基酯(di-tert-butyl dicarbonate, 0.303g, 1.39mmol)，待溶液在室溫下攪拌18小時後，溶液以二氯甲烷稀釋並以2N的HCl_(aq)洗，有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=0-30%)，得到白色固體的*N*-{[(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基}-*L*-酪胺酸-2-甲基-丙酯(299mg, 77%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.02 (d, 2H), 6.73 (d, 2H), , 5.59 (br s, 1H), 5.00 (br d, 1H), 4.39 (q, 1H), 3.01–2.92 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.41 (s, 9H).

步驟2. *O*-{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酰基}

基}-*N*-{[(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基}-*L*-酪胺酸-2-甲基-2-丙酯



化合物325

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(164mg，0.496mmol)、DMAP(151mg，1.24mmol)、EDCI·HCl(190mg，0.991mmol)、*N*-{[(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基}-*L*-酪胺酸-2-甲基-丙酯(167mg，0.496mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應攪拌18小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=0-40%)，得到米色固體的*O*-{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酰基}-*N*-{[(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基}-*L*-酪胺酸-2-甲基-2-丙酯(232mg，72%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.01 (br s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.35–7.32 (m, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.98 (t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 5.02 (d, 1H), 4.44 (q, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 3.06 (d, 2H), 2.23 (br s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.40 (s, 9H).

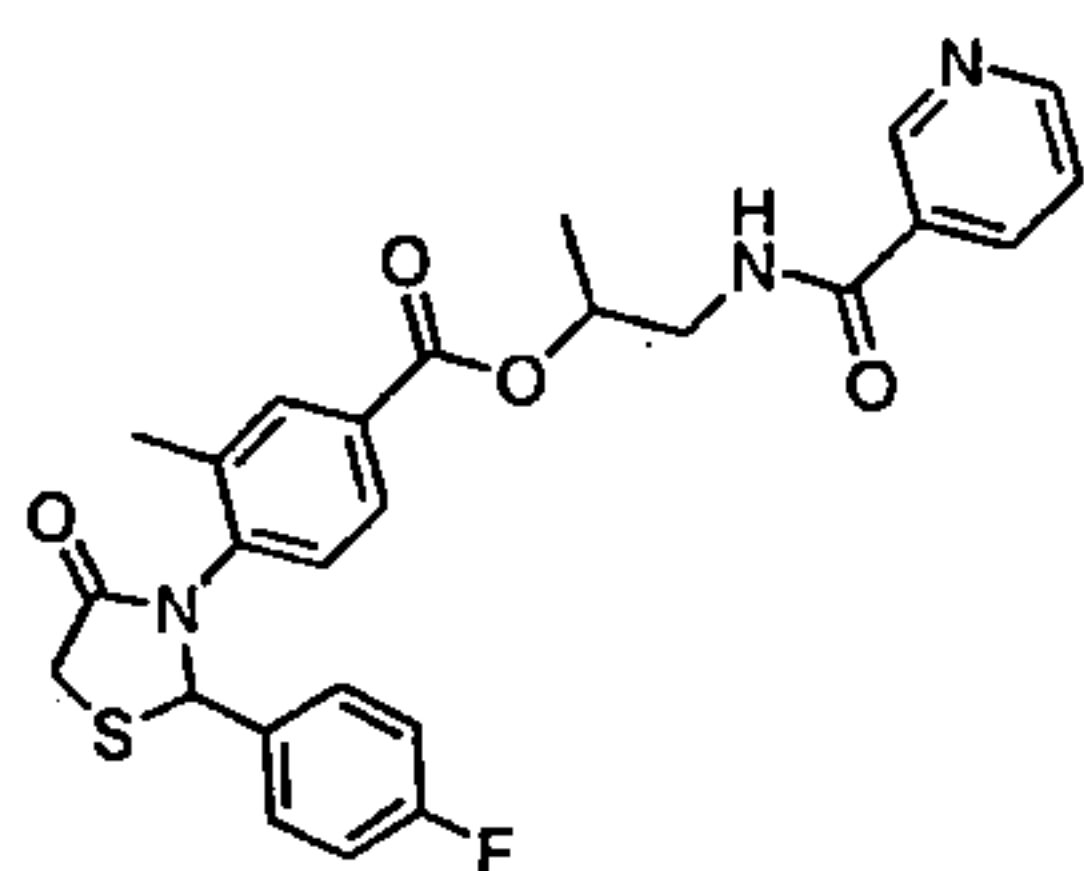
步驟3.*O*-{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酰基}-*L*-酪胺酸

取*O*-{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酰基}-*N*-{[(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基}-*L*-酪胺酸-2-甲基-2-丙酯(119mg，0.182mmol)於二氯甲烷(3.0mL)和三氟乙酸(3.0mL)的溶液中，在室溫下攪拌6小時後，在減壓下移除溶劑，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷=0-20%)，得到白色固體的*O*-{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酰基}-*L*-酪胺酸(67.7mg，75%)。¹H NMR (CD₃OD-d₄, 400 MHz) δ 7.98 (br s, 1H),

7.89 (br s, 1H), 7.51–7.47 (m, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.02 (t, 2H), 6.50–6.10 (br, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.79 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 3.03 (dd, 1H), 2.22 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 495.3 $[M + H]^+$.

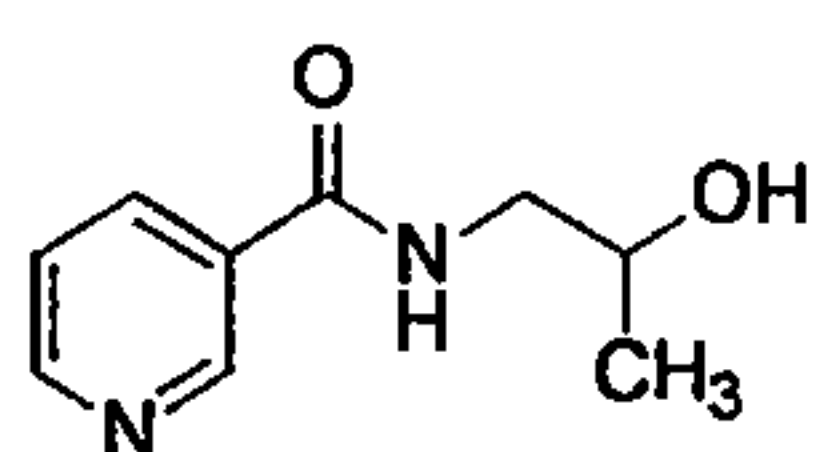
【0311】 實施例247

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1[(3-吡啶基羰基)胺]-2-丙酯



化合物326

步驟1. *N*-(2-羥基丙基)-3吡啶基甲醯胺



化合物327

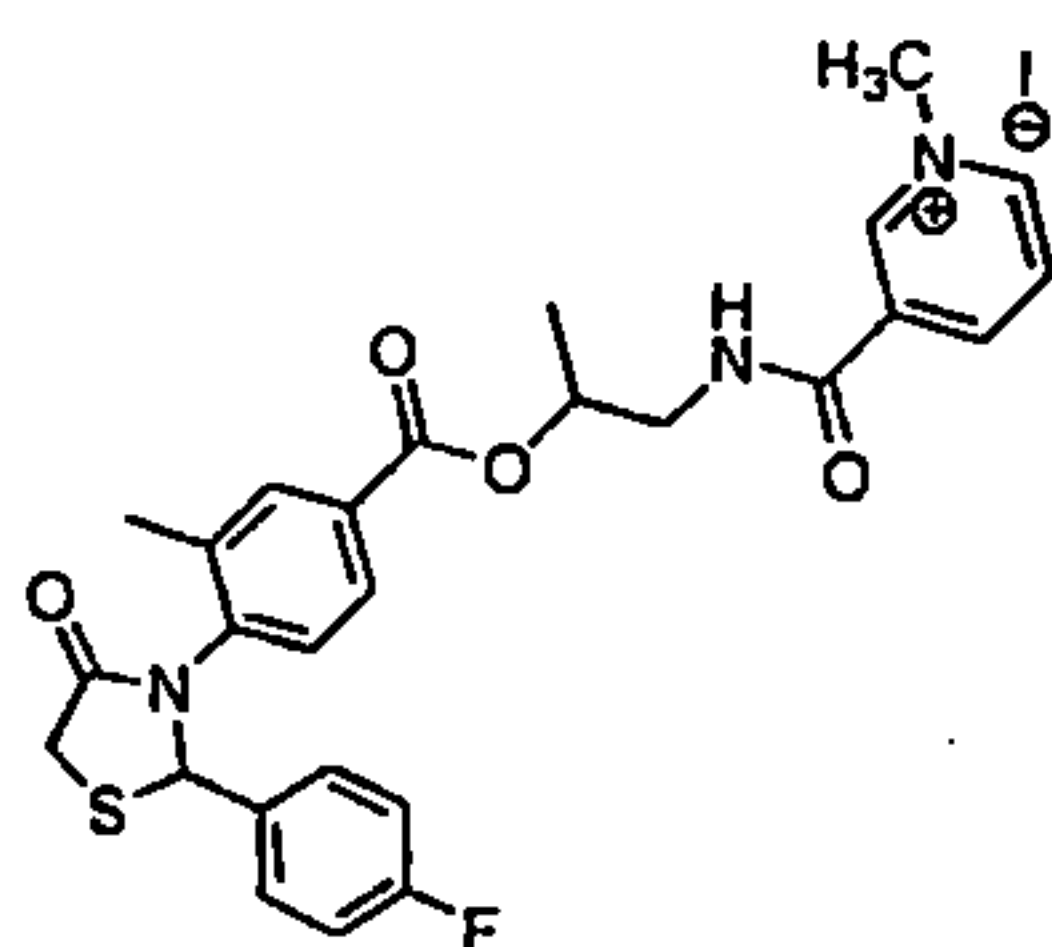
取菸鹼酸甲酯(methyl nicotinate, 1.03g, 7.51mmol)和*DL*-1-胺基-2-丙醇(0.590mL, 7.54mmol)於乙醇(8.0mL)的溶液，加熱迴流加熱24小時後，將反應混合物冷卻至室溫並在減壓下移除乙醇，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-10%)，得到淡黃色油狀的*N*-(2-羥基丙基)-3吡啶基甲醯胺(889mg, 66%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.98 (d, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.13–8.09 (m, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.20 (br t, 1H), 4.04 (br quint, 1H), 3.70–3.62 (m, 1H), 3.59 (br s, 1H), 3.33–3.24 (m, 1H), 1.25 (d, 3H).

步驟2. 4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1[(3-吡啶基羰基)胺]-2-丙酯

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(485mg，1.46mmol)、DMAP(179mg，1.46mmol)、EDCI·HCl(421mg，2.20mmol)、*N*-(2-羥基丙基)-3-吡啶基甲醯胺(277mg，1.54mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應攪拌20小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-5%)，得到淡黃色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1[(3-吡啶基羰基)胺]-2-丙酯(650mg，90%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.93 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.05 (dt, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.37–7.34 (m, 1H), 7.31 (dd, 2H), 6.95 (br t, 2H), 6.83 (br t, 1H), 5.95 (br, 1H), 5.33 (sextet, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.81–3.74 (m, 1H), 3.69–3.61 (m, 1H), 2.18 (br s, 3H), 1.35 (d, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 494.3 [M + H]⁺.

【0312】 實施例248

3-{[2-({4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}氧基)丙基]胺甲醯基}-1-甲基吡啶碘化物
(3-{[2-({4-[2-(4-Fluorophenyl)-4-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl]-3-methylbenzoyl}oxy)propyl]carbamoyl}-1-methylpyridinium iodide)



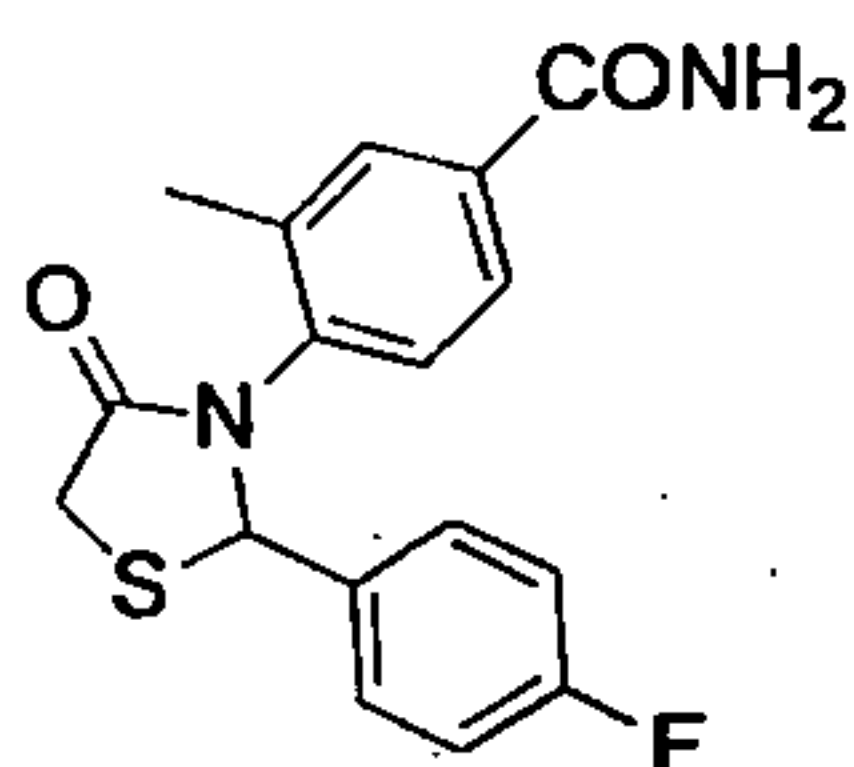
化合物328

在室溫下取4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-[(3-吡啶基羰基)胺]-2-丙酯(0.310g，0.628mmol)和碘化甲烷(0.140mL，2.25mmol)於

二氯甲烷(6.0mL)和乙腈(2.0mL)的溶液，在密閉系統中攪拌24小時後，於反應混合物中加入另一部分的碘化甲烷(0.140mL，2.25mmol)，將反應混合物繼續攪拌48小時，在減壓下移除溶劑，並在真空下乾燥，得到黃色固體的3-{[2-({4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}氧基)丙基]胺甲醯基}-1-甲基吡啶碘化物(399mg，定量產率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.35–9.20 (m, 2H), 9.01 (d, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.16 (dd, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.47 (dd, 2H), 7.09 (br t, 2H), 6.60–6.10 (br s, 1H), 5.20–5.16 (m, 1H), 4.34 (s, 3H), 4.06 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 2.13 (br s, 3H), 1.28 (d, 3H); LC-MS (ESI) m/z 508.3 [M]⁺.

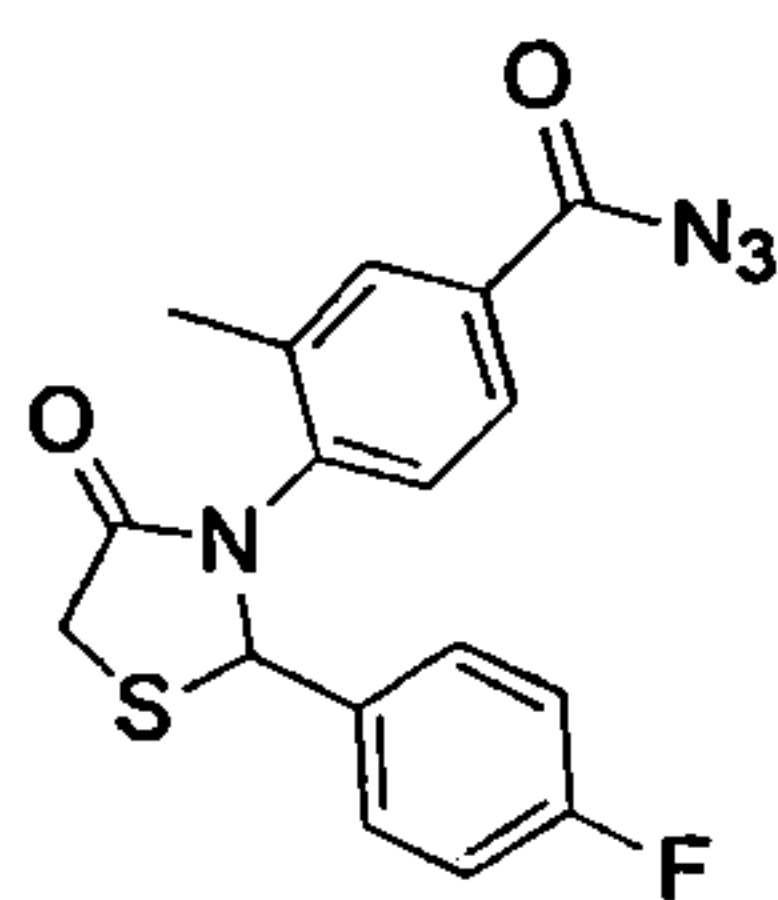
【0313】 實施例249

4-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲醯胺



化合物329

步驟1.4-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲醯疊氮之合成



化合物330

取4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(200mg，0.58mmol)和疊氮磷酸二苯酯(diphenylphosphorous azide，220mg，0.800mmol)於THF(3mL)的溶液，以DIPEA(0.140mL，103.4mg，0.800mmol)一次性處理，反應混合物在室溫下攪拌至隔夜後直接濃縮得到粗產物，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙

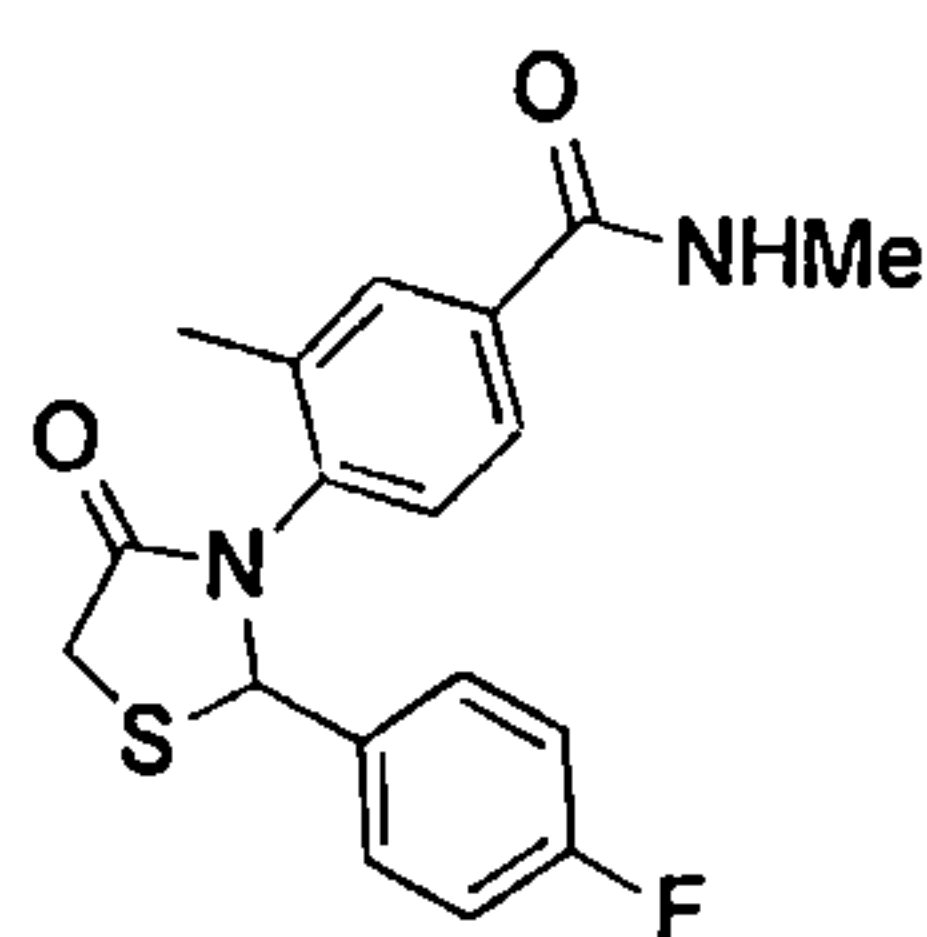
酯:己烷 = 1:2), 得到黃色黏性液體產物(150mg, 73%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.85 (br s, 1H), 7.73 (br d, 1H), 7.30 (dd, 2H), 6.96 (br t, 2H), 5.96 (br s, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.92 (d, 1H) 2.00 (br s, 3H).

步驟2.4-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲醯胺之合成

於4-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲醯疊氮(120mg, 0.34mmol)於共溶劑中(乙醇:水 = 3:1, 2mL)的溶液中, 在室溫下一次性加入鋅粉(39mg, 0.6mmol), 反應混合物在室溫下攪拌至隔夜後通過矽藻土墊, 濾液以乙酸乙酯(50mL)和水(10mL)分層, 將有機層以食鹽水洗(10mL), MgSO₄乾燥並濃縮後得到粗產物, 粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 6:1), 得到黃色黏性液體產物(45mg, 0.14mmol, 40%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.62 (br s, 1H), 7.47 (br s, 1H), 7.30 (dd, 2H), 6.96 (br t, 2H), 6.03 – 5.80 (br, 2H), 5.67 (br s, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.18 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 331.9 [M + H]⁺.

【0314】 實施例250

N-甲基-4-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲醯胺



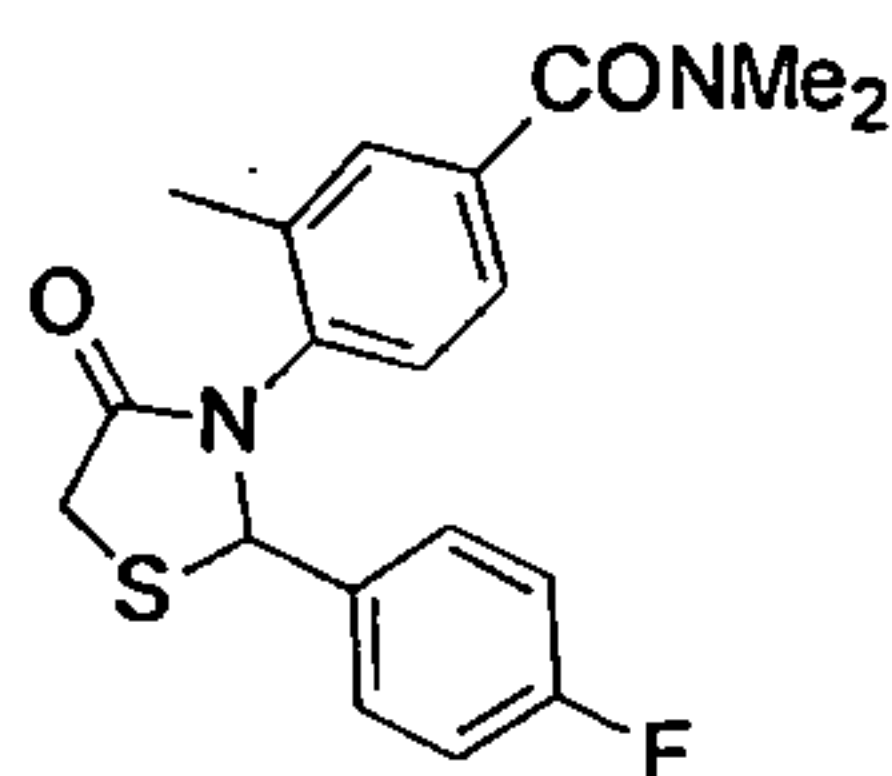
化合物331

依照標準方法K, 以4-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸(50.0mg, 0.150mmol)、HBTU(85.3mg, 0.225mmol)、甲胺(40%溶於甲醇溶液, 0.500mL)和DIPEA(0.052mL, 38.7mg, 0.300mmol)製備該化合物, 待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後, 殘餘物藉由快速層析法純化(二氯甲烷:甲醇 =

9:1), 得到黃色黏性液體產物(20.0mg, 40%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.88 (br s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.31 (dd, 2H), 7.07–6.60 (br, 3H), 5.95 (br s, 1H), 5.88 (br s, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.19 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 345.7 [M + H]⁺.

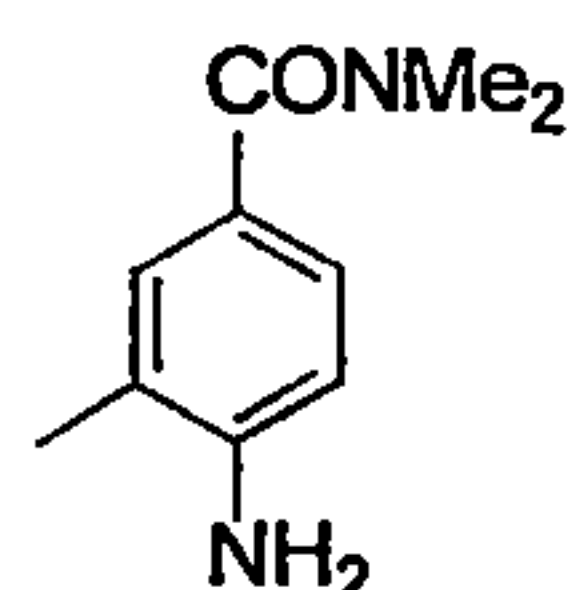
【0315】 實施例251

4-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-*N,N*,3-三甲基苯甲醯胺



化合物332

步驟1.4-胺基-*N,N*,3-三甲基苯甲醯胺之合成



化合物333

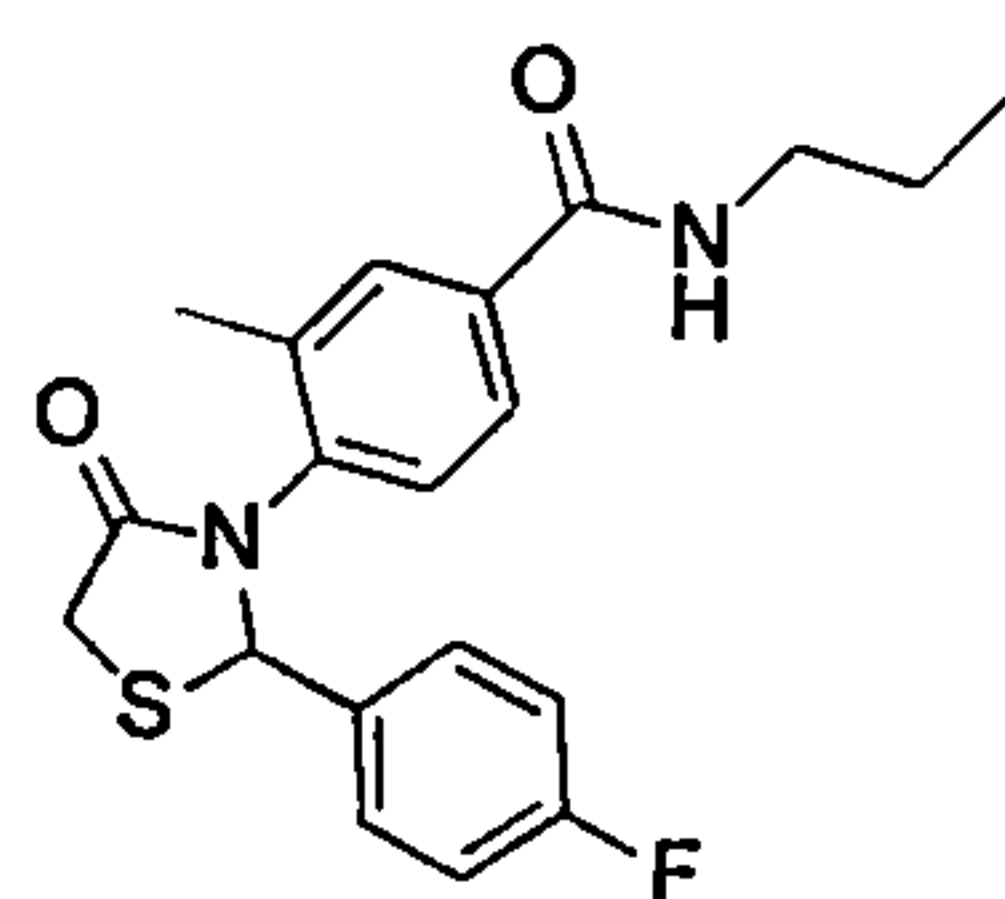
取4-胺基-3-甲基苯甲酸(1.00g, 6.60mmol)、EDCI·HCl(1.89g, 9.90mmol)、HOBt(1.34g, 9.90mmol)和二甲胺鹽酸鹽(dimethylamine hydrochloride, 0.650g, 7.90mmol)於THF(12mL)的溶液, 以DIPEA(4.00mL, 2.89g, 23.1mmol)一次性處理, 反應混合物在室溫下攪拌至隔夜後, 以乙酸乙酯(60mL)和5N的NaOH(10mL)分層, 有機層以食鹽水洗(10mL), MgSO₄乾燥並濃縮得到粗產物, 粗產物藉由快速層析法純化, 得到棕色黏性液體產物(1.08g, 92%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.19 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 3.77 (br s, 2H), 3.05 (s, 6H), 2.16 (s, 3H).

步驟2.4-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-*N,N*,3-三甲基苯甲醯胺之合成

依照標準方法A，以4-胺基-*N,N*-三甲基苯甲醯胺(200mg，1.12mmol)、4-氟苯甲醛(153mg，1.24mmol)和2-巰乙酸(0.140mL，181mg，1.97mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。處理完後，粗產物藉由急速層析法純化(乙酸乙酯)，得到黃色黏性液體產物(90.0mg，23%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.36–7.26 (m, 3H), 7.11 (br s, 1H), 6.96 (br t, 2H), 5.90 (br s, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.10–2.83 (br, 6H), 2.17 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 359.2 [M + H]⁺.

【0316】 實施例252

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲基-*N*-丙基-苯甲醯胺

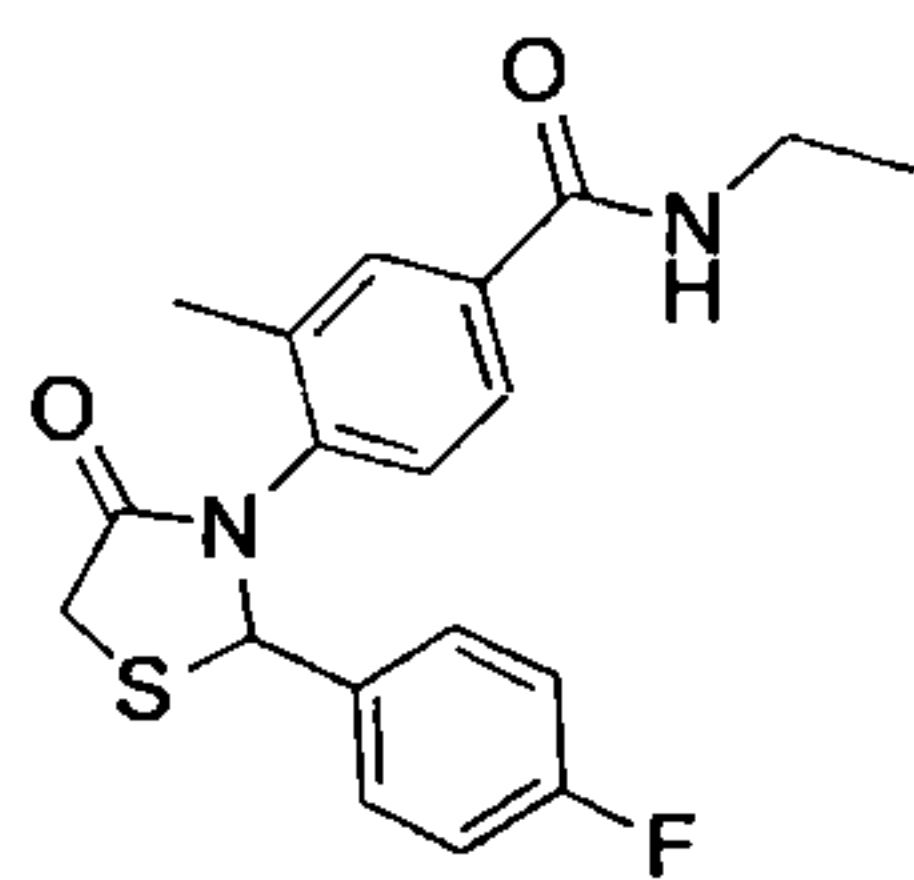


化合物334

依照標準方法K，以4-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸(50.0mg，0.150mmol)、HBTU(85.3mg，0.225mmol)、丙胺(0.300mmol，17.7mg)、DIPEA(52.0μL，38.7mg，0.300mmol)和二氯甲烷(2.0mL)製備該化合物，反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷=2:1)，得到黃色黏性液體產物(36.0mg，64%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.55 (br s, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.30 (dd, 2H), 6.95 (br t, 2H), 6.12 (br s, 1H), 5.88 (br s, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.35 (q, 2H), 2.16 (br s, 3H), 1.59 (sextet, 2H), 0.95 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 373.9 [M + H]⁺.

【0317】 實施例253

N-乙基-4-[2-(4-氟-苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲基-苯甲醯胺

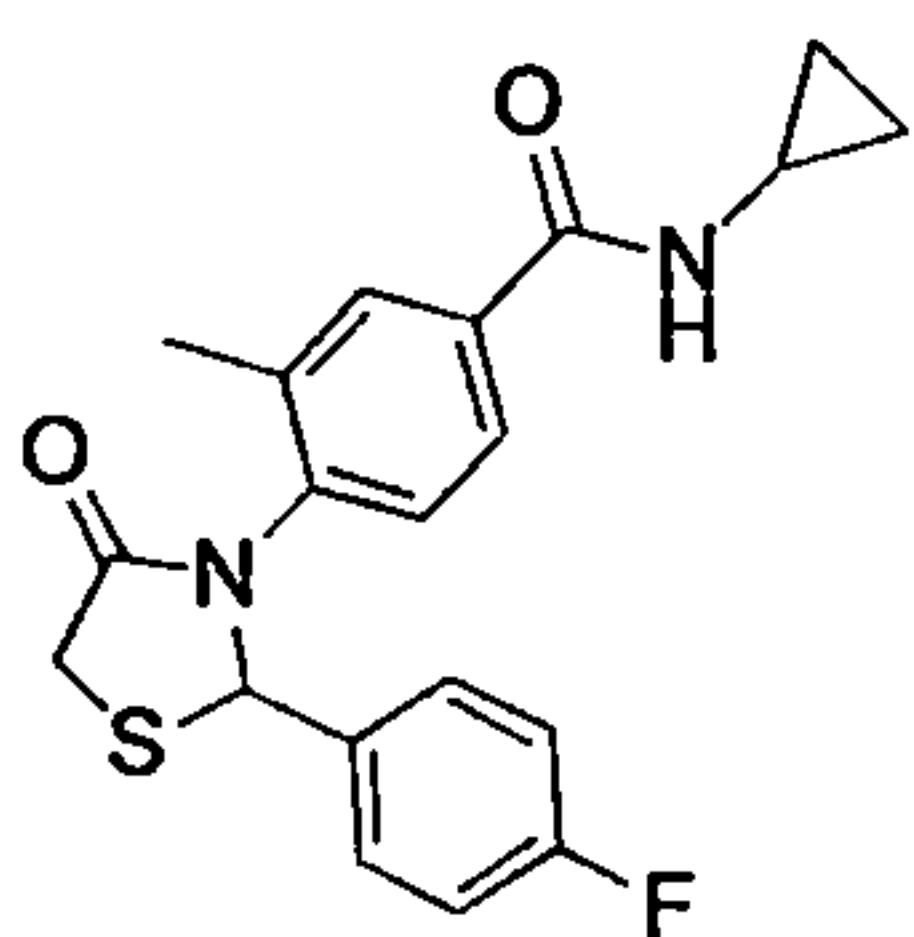


化合物335

取4-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸(50.0mg, 0.150mmol)和氯甲酸乙酯(19.7mg, 0.180mmol)於THF(0.5mL)的溶液，以DIPEA(34.0μL, 25.0mg, 0.195mmol)一次性處理，反應混合物在室溫下攪拌40分鐘後，在室溫下以乙胺溶液(1.0mL, 2M)處理，接著反應混合物在室溫下攪拌5小時後，以二氯甲烷(30mL)和2N的HCl(10mL)分層，有機層以MgSO₄乾燥並濃縮得到粗產物，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 5:2)，得到黃色黏性液體產物(39.0mg, 72%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.57 (br s, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.30 (dd, 2H), 6.95 (br t, 2H), 5.96 (br s, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.44 (quint, 2H), 2.18 (br s, 3H), 1.23 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 359.9 [M + H]⁺.

【0318】 實施例254

N-環丙基-4-[2-(4-氟-苯基)-4-側氧基-噻唑烷-3-基]-3-甲基-苯甲醯胺



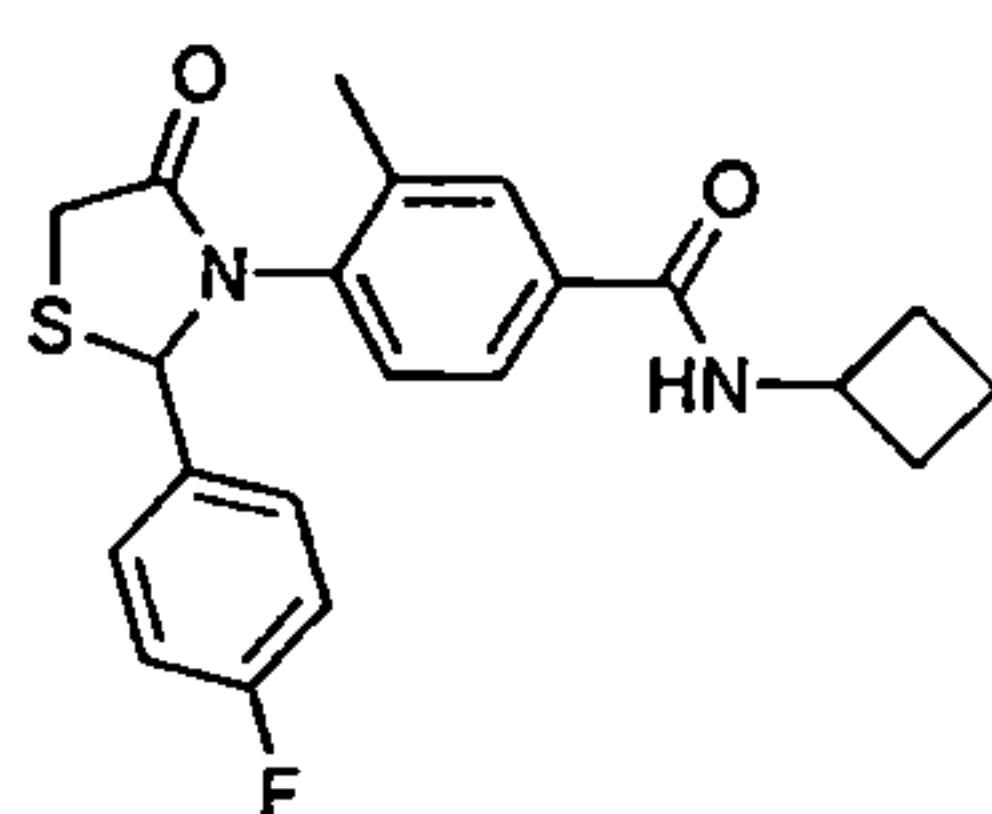
化合物336

依照標準方法K，以4-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸(50.0mg, 0.150mmol)、HBTU(85.3mg, 0.225mmol)、環丙基胺(0.225mmol, 12.8mg)、DIPEA(0.052mL, 38.7mg, 0.300mmol)和二氯甲烷(3.0mL)製備該化合

物，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 2:1)，得到黃色黏性液體產物(50.0mg，85%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.52 (br s, 1H), 7.39 (br s, 1H), 7.29 (dd, 2H), 6.94 (br t, 2H), 6.19 (br s, 1H), 5.90 (br s, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 2.85–2.75 (m, 1H), 2.16 (br s, 3H), 0.86–0.80 (m, 2H), 0.58–0.53 (m, 2H).

【0319】 實施例255

N-環丁基-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺

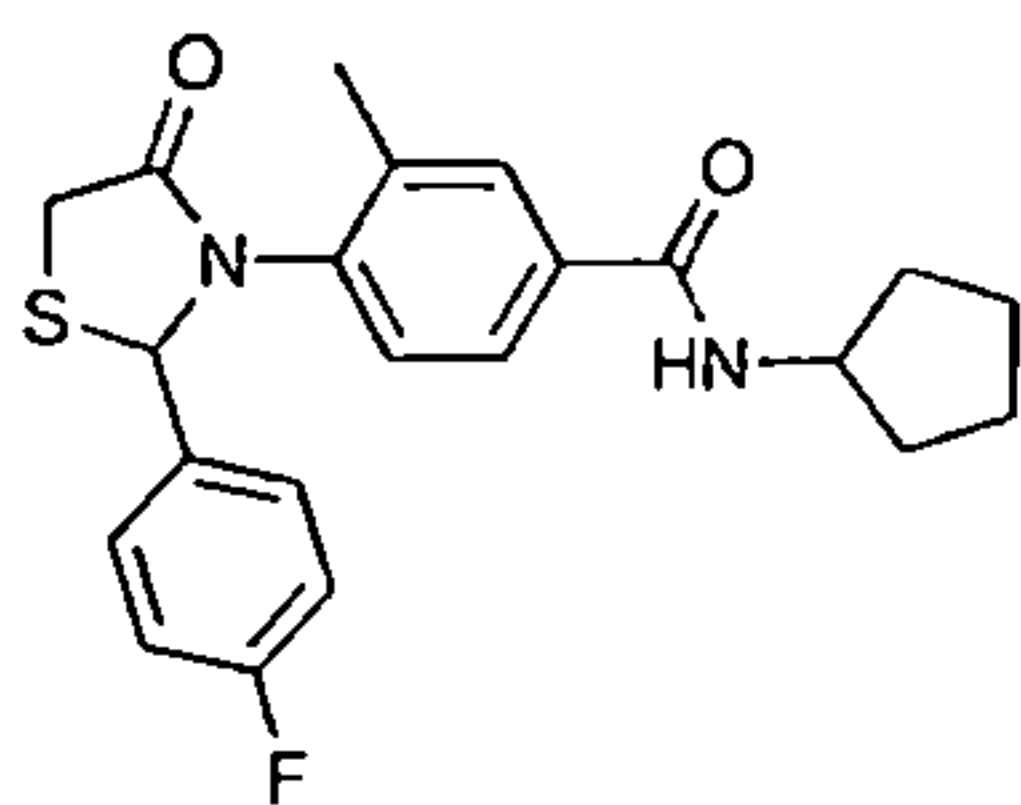


化合物337

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(100mg，0.300mmol)、環丁基胺(28.0μL，0.330mmol)、HBTU(172mg，0.450mmol)、三乙胺(90.0μL，0.660mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷 = 50%)，得到*N*-環丁基-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(87.0mg，75%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.55 (br s, 1H), 7.43 (br s, 1H), 7.31–7.28 (m, 2H), 6.95 (dd, 2H), 6.14 (d, 1H), 5.98 (br s, 1H), 4.52 (sextet, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.43–2.36 (m, 2H), 2.20 (br s, 3H), 1.90 (quint, 2H), 1.78–1.67 (m, 2H); LC-MS (ACPI) *m/z* 385.6 [M + H]⁺.

【0320】 實施例256

N-環戊基-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺

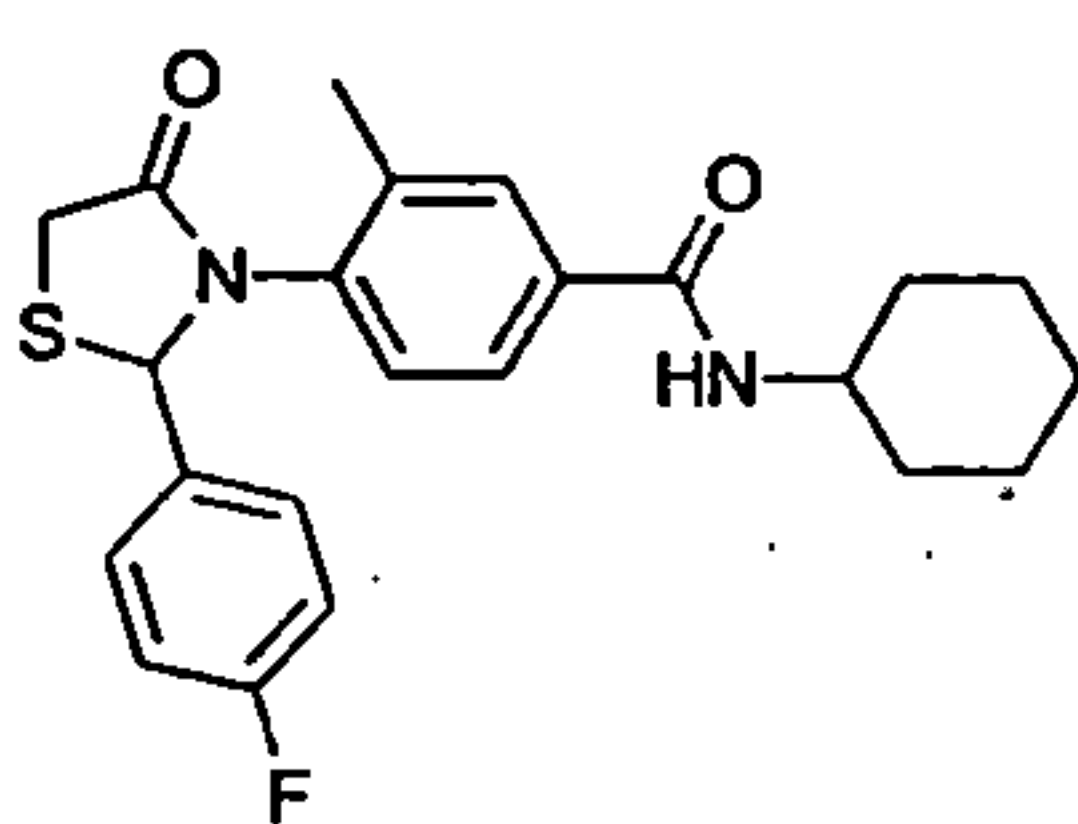


化合物338

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(120mg，0.360mmol)、環戊胺(38.0 μ L，0.400mmol)、HBTU(210mg，0.540mmol)、三乙胺(0.110mL，0.790mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-40%)，得到*N*-環戊基-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(84.0mg，58%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.53 (br s, 1H), 7.41 (br s, 1H), 7.29 (dd, 2H), 6.94 (dd, 2H), 6.10–5.80 (m, 2H), 4.32 (sextet, 1H), 3.99(d, 1H), 3.90(d, 1H), 2.17 (br s, 3H), 2.10–2.01 (m, 2H), 1.75–1.55(m, 4H), 1.50–1.38(m, 2H); LC-MS (APCI) *m/z* 399.6 [M + H]⁺.

【0321】 實施例257

N-環己基-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺



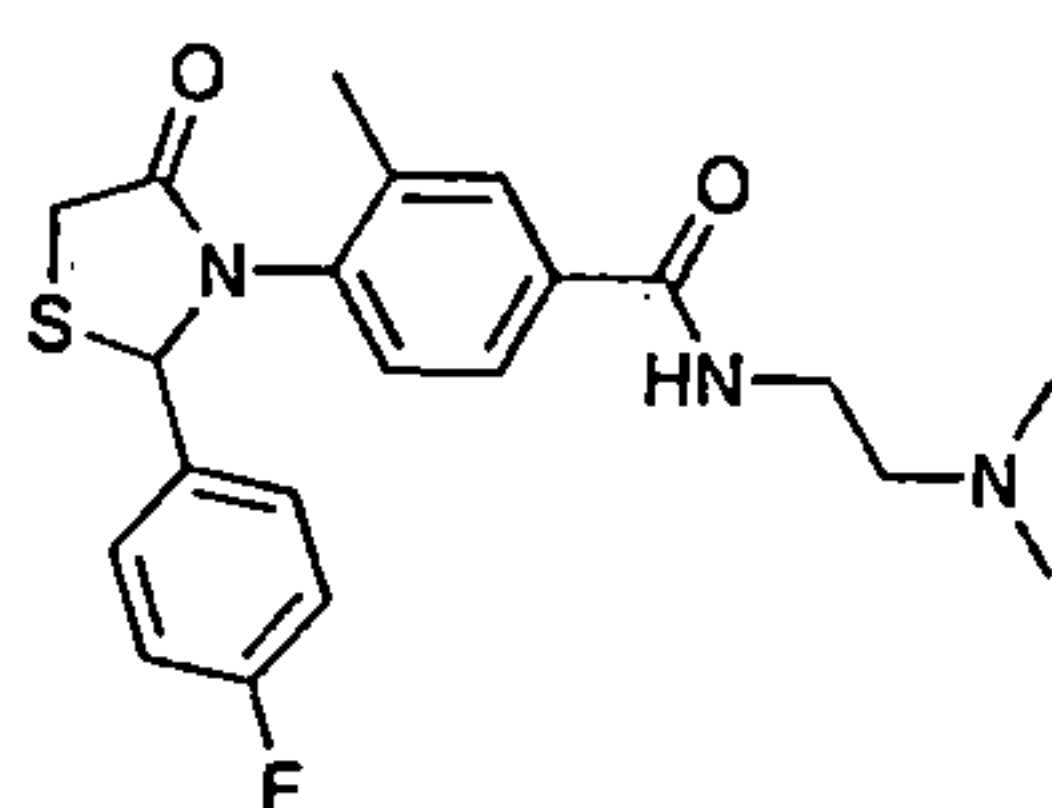
化合物339

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(120mg，0.360mmol)、環己胺(45.0 μ L，0.400mmol)、HBTU(210mg，0.540mmol)、三乙胺(0.110mL，0.790mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash

Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-40%)，得到*N*-環己基-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(70.0mg，47%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.60–7.35 (m, 2H), 7.35–7.28 (m, 2H), 6.95 (dd, 2H), 6.10–5.80 (m, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.91–3.87 (m, 2H), 2.23 (br s, 3H), 2.05–1.95 (m, 2H), 1.80–1.58 (m, 4H), 1.50–1.14 (m, 4H); LC-MS (ESI) *m/z* 413.8 [M + H]⁺.

【0322】 實施例258

N-[2-(二甲基胺)乙基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺

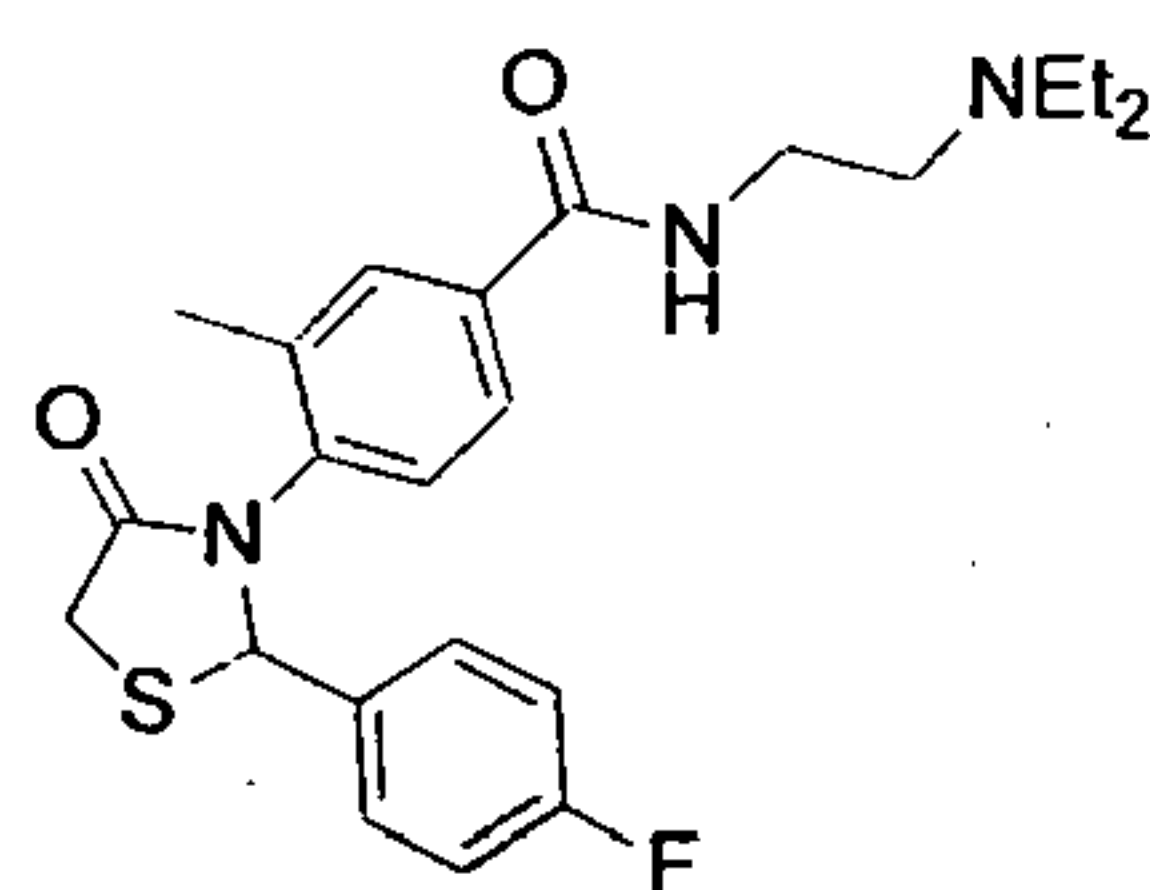


化合物340

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.100g，0.302mmol)、*N,N*-二甲基乙烷-1,2-二胺(36.0μL，0.332mmol)、HBTU(0.170g，0.453mmol)、三乙胺(93.0μL，0.664mmol)和二氯甲烷(10.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-10%)，得到*N*-[2-(二甲基胺)乙基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(43.7mg，36%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.62 (br s, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.32–7.26 (m, 2H), 6.95 (br s, 3H), 5.93 (br s, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.52–3.47 (m, 2H), 2.52 (t, 2H), 2.26 (br s, 6H), 2.19 (br s, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 402.1 [M + H]⁺.

【0323】 實施例259

N-(2-(二乙基胺)乙基)-4-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲醯胺

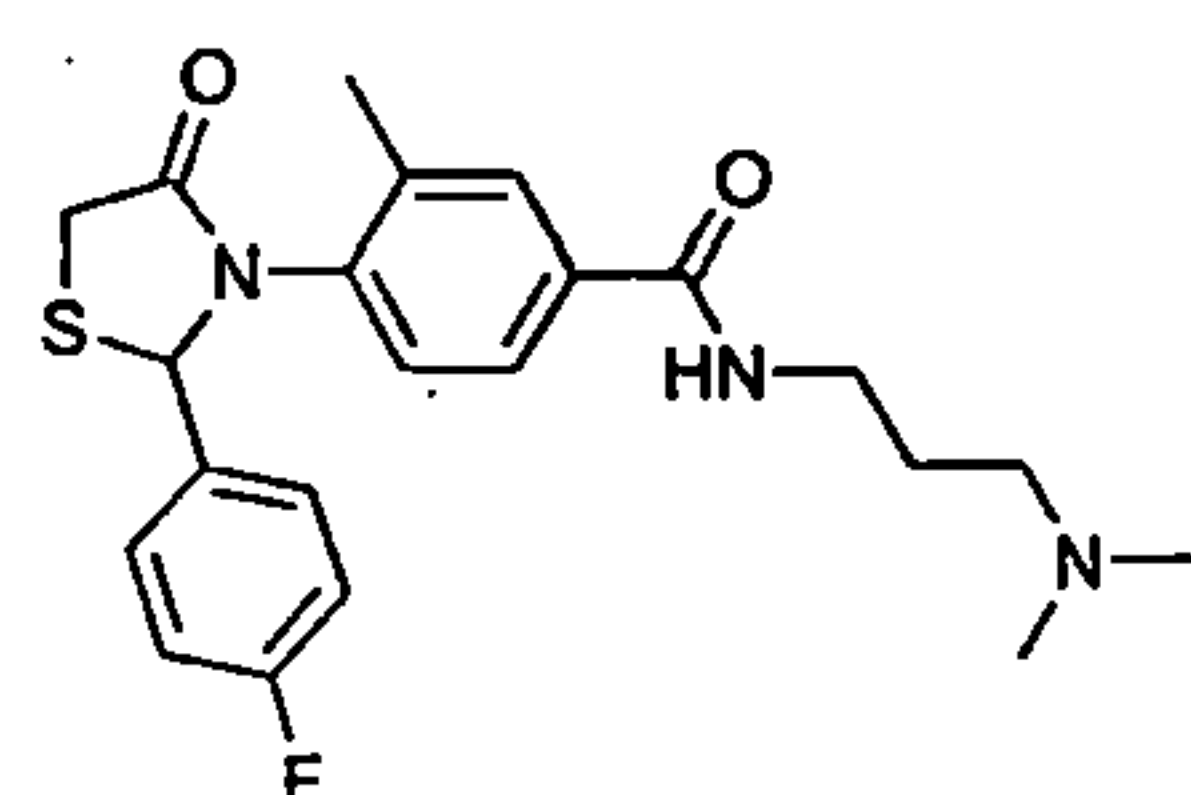


化合物341

取4-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸(87.0mg, 0.260mmol)、EDCI(99.0mg, 0.520mmol)、HOBt(35.0mg, 0.260mmol)和*N,N*-二乙基乙烯二胺(0.048mL, 40.0mg, 0.340mmol)於二氯甲烷(2.0mL)的溶液中，以DIPEA(90.0μL, 67.2mg, 0.520mmol)一次性處理，反應混合物在室溫下攪拌5.5小時後，以乙酸乙酯(80mL)和飽和NH₄Cl_(aq)(10mL)分層，有機層以食鹽水洗(10mL)，以MgSO₄乾燥並濃縮後得到粗產物，粗產物藉由PLC(氧化鋁，Alumium oxide)純化(沖提液：乙酸乙酯)，得到黃色黏性液體產物(29.0mg, 26%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.62 (br s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.46 (dd, 2H), 6.99 (br t, 2H), 6.19 (br s, 1H), 4.05 (br d, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.44 (dd, 2H), 2.67–2.58 (m, 6H), 2.16 (br s, 3H), 1.06 (t, 6H); LC-MS (ESI) *m/z* 429.9 [M + H]⁺.

【0324】 實施例260

N-[3-(二甲基胺)丙基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺

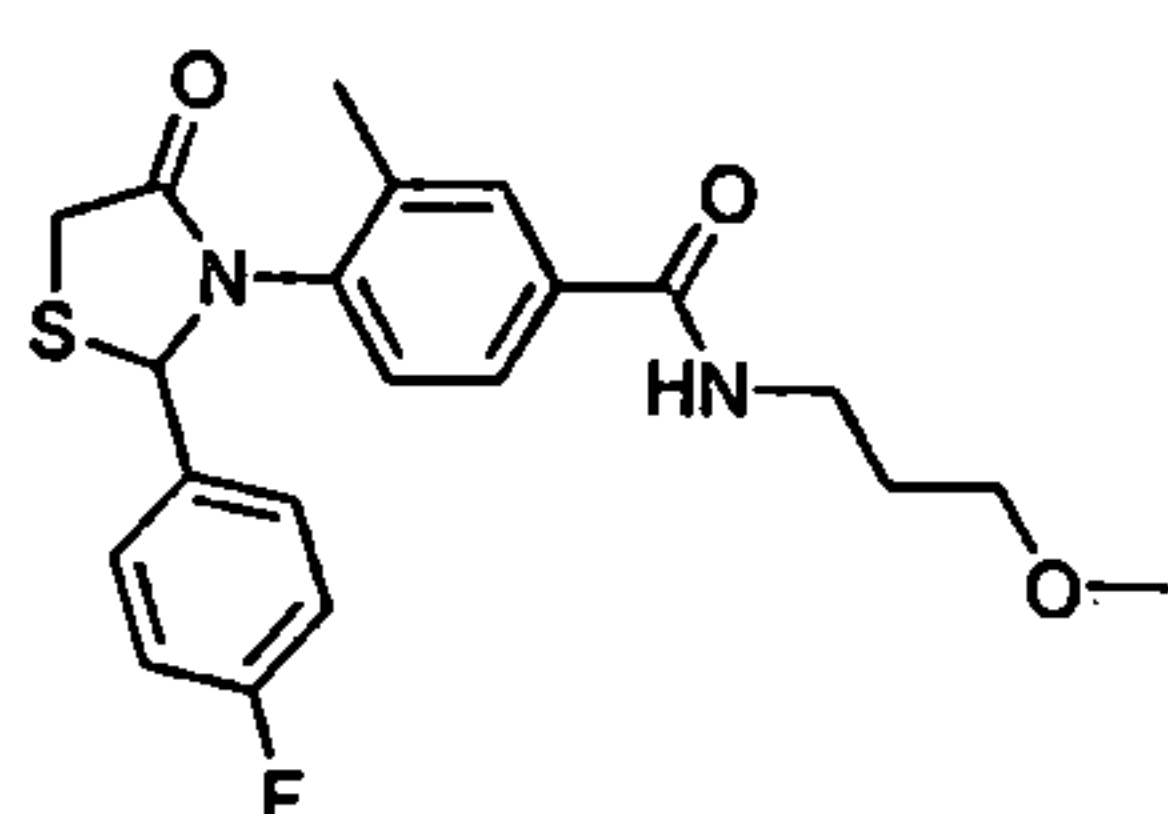


化合物342

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.100g，0.302mmol)、*N,N*-二甲基丙烷-1,3-二胺(42.0μL，0.332mmol)、HBTU(0.170g，0.453mmol)、三乙胺(93.0μL，0.664mmol)和二氯甲烷(10.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-10%)，得到*N*-[3-(二甲基胺)丙基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(21.7mg，17%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.38 (br s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.31–7.27 (m, 2H), 6.94 (t, 2H), 5.90 (br s, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.49 (q, 2H), 2.58 (t, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.18 (br s, 3H), 1.79 (quint, 2H); LC-MS (APCI) *m/z* 416.5 [M + H]⁺.

【0325】 實施例261

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-*N*-(3-甲氧基丙基)-3-甲基苯甲醯胺



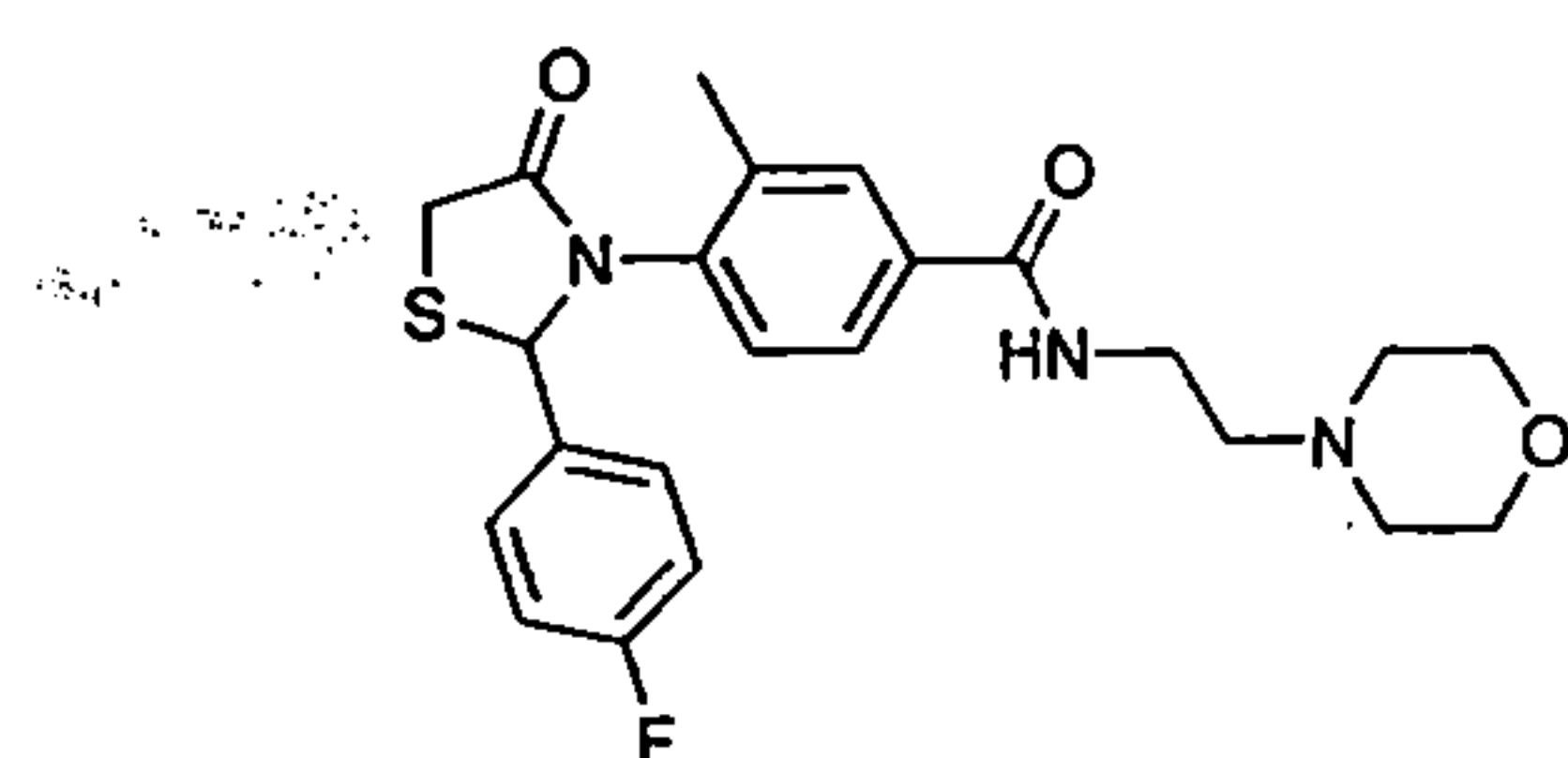
化合物343

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.100g，0.302mmol)、3-甲氧基丙烷-1-胺(34.0μL，0.332mmol)、HBTU(0.170g，0.453mmol)、三乙胺(93.0μL，0.664mmol)和二氯甲烷(10.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-10%)，得到4-[2-(4-

氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-*N*-(3-甲氧基丙基)-3-甲基苯甲醯胺(29.5mg, 24%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.56 (br s, 1H), 7.42 (br s, 1H), 7.31–7.27 (m, 2H), 6.94 (br t, 2H), 6.88 (br s, 1H), 5.95 (br s, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.57–3.48 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 2.16 (br s, 3H), 1.84 (quint, 2H); LC-MS (APCI) *m/z* 403.7 [M + H]⁺.

【0326】 實施例262

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-*N*-[2-(4-嗎啉基)乙基]苯甲醯胺

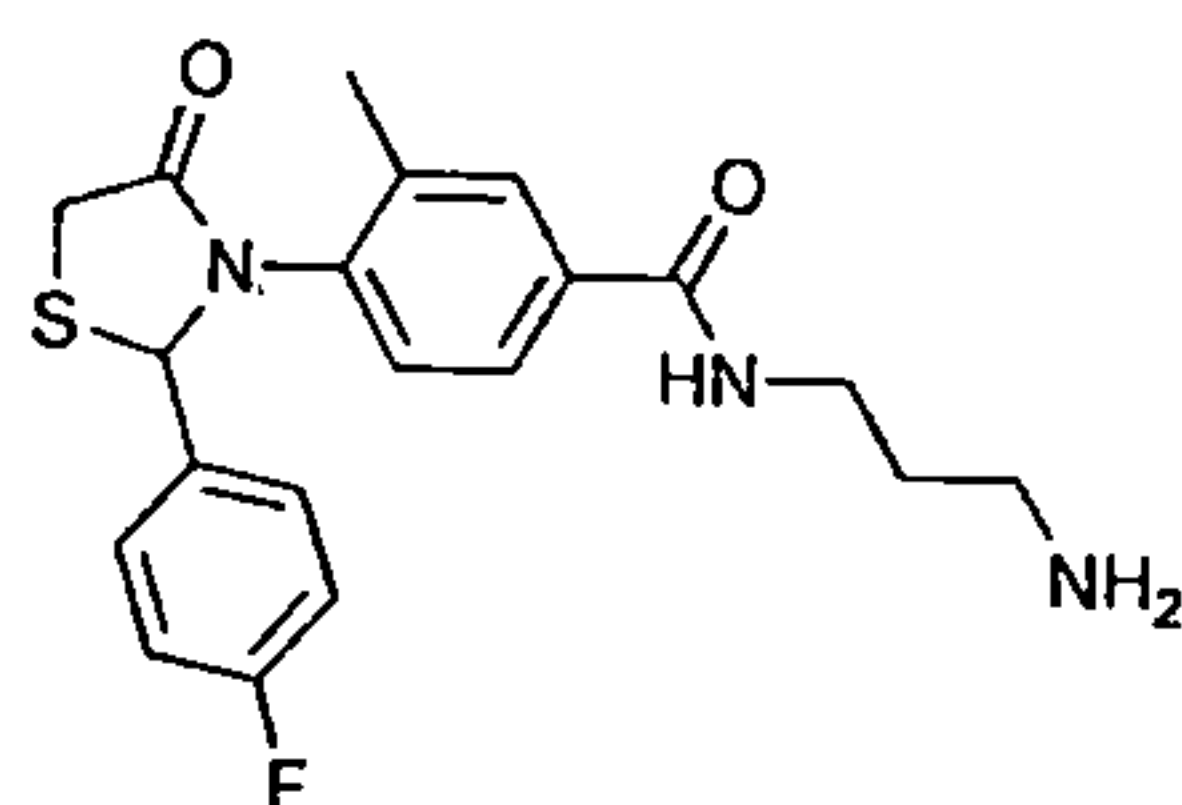


化合物344

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.100g, 0.302mmol)、2-嗎啉代乙-1-胺(2-morpholinoethan-1-amine, 44.0μL, 0.332mmol)、HBTU(0.170g, 0.453mmol)、三乙胺(93.0μL, 0.664mmol)和二氯甲烷(10.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由 Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-10%)，得到 4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-*N*-[2-(4-嗎啉基)乙基]苯甲醯胺(28.5mg, 21%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.58 (br s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.32–7.29 (m, 2H), 6.95 (br t, 2H), 6.71 (br s, 1H), 5.95 (br s, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.72–3.69 (m, 4H), 3.49 (br q, 2H), 2.56 (t, 2H), 2.48 (br s, 4H), 2.20 (br s, 3H); LC-MS (APCI) *m/z* 444.7 [M + H]⁺.

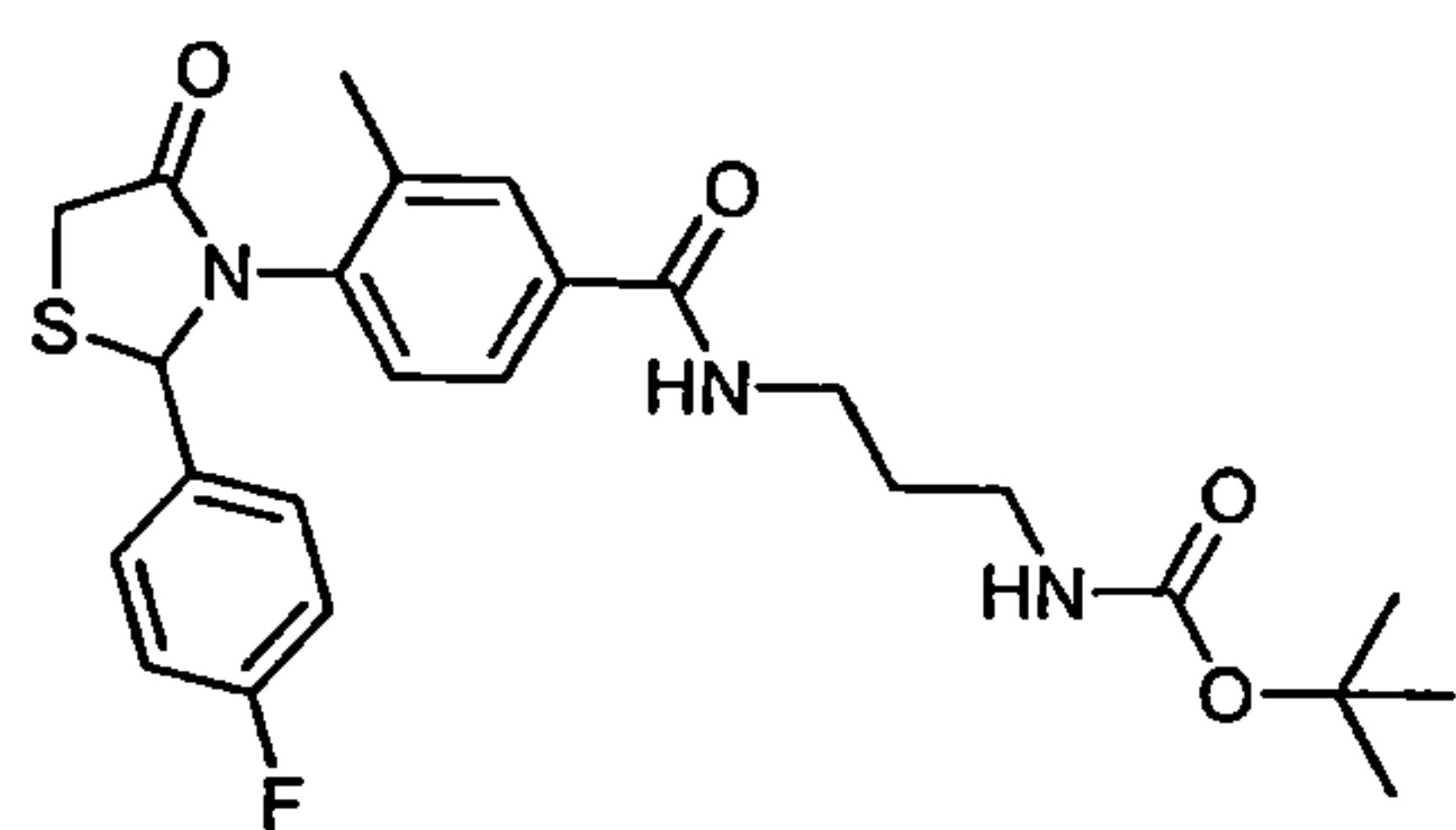
【0327】 實施例263

N-(3-胺基丙基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺



化合物345

步驟1.[3-({4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}胺)丙基]胺甲酸-2-甲基-2-丙酯之合成



化合物346

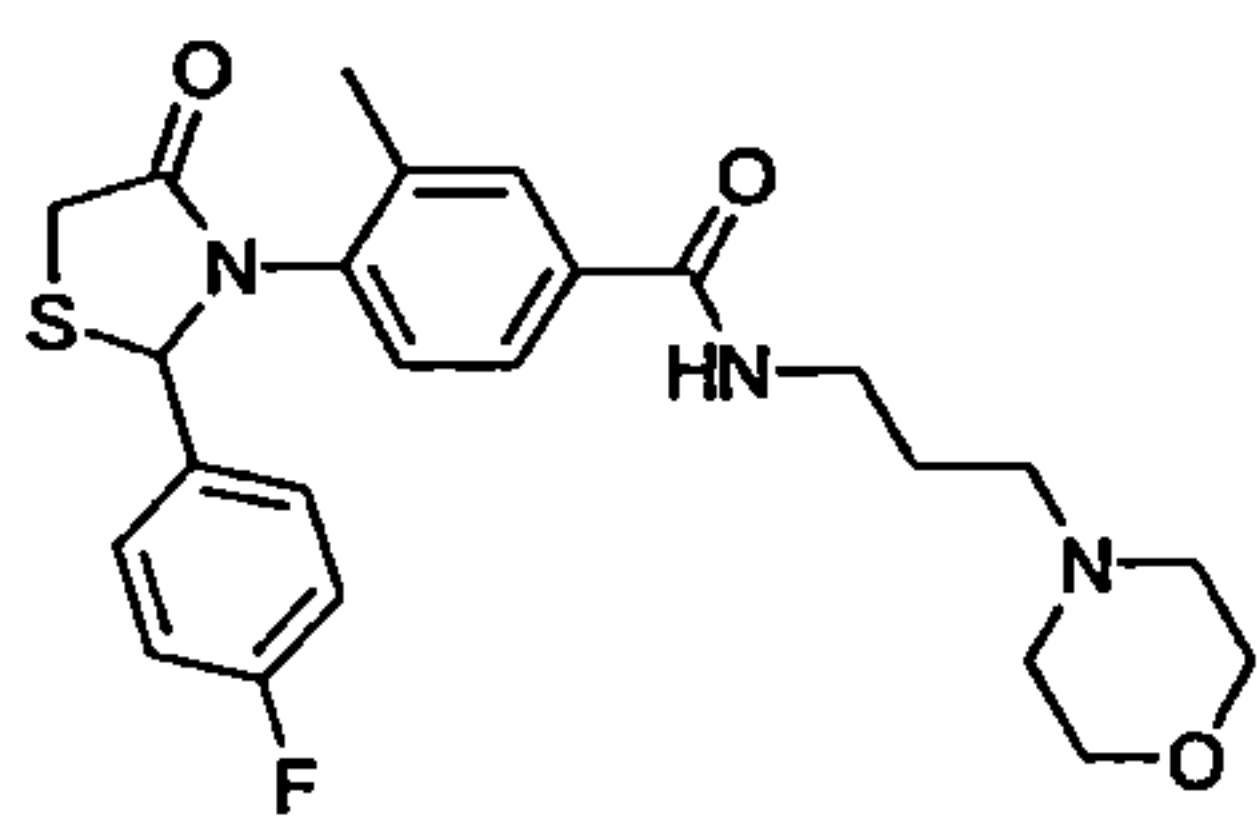
依照標準方法E，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.200g，0.604mmol)、氯甲酸乙酯(ethyl carbonochloridate，64.0μL，0.665mmol)、三乙胺(0.170mL，1.21mmol)和二氯甲烷(10.0mL)進行反應，待反應攪拌1小時後，加入(3-胺基丙基)胺甲酸叔丁酯(0.120mL，0.665mmol)，在室溫下攪拌22小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-70%)，得到[3-({4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}胺)丙基]胺甲酸-2-甲基-2-丙酯(0.204g，69%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.69 (br s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.32–7.28 (m, 2H), 7.24 (br s, 1H), 6.95 (br t, 2H), 4.86 (br s, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.44 (q, 2H), 3.20 (br q, 2H), 2.20 (br s, 3H), 1.70–1.67 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

步驟2. *N*-(3-胺基丙基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺之合成

取[3-({4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}胺)丙基]胺甲酸-2-甲基-2-丙酯(0.150g)和TFA(3.00 μ L)於二氯甲烷(10.0mL)的溶液，在室溫下攪拌3小時後，於反應混合物中加入飽和NaHCO_{3(aq)}調整pH值至8以上，並以二氯甲烷萃取，有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 10%)，得到*N*-(3-胺基丙基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(70.0mg，60%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.57 (br s, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.30–7.28 (m, 3H), 6.91, (br s, 2H), 3.96 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.37–3.32 (m, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.30–2.00 (br, 3H), 1.81 (quint, 2H); LC-MS (ESI) *m/z* 388.1 [M + H]⁺.

【0328】 實施例264

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-*N*-[3-(4-嗎啉基)丙基]苯甲醯胺



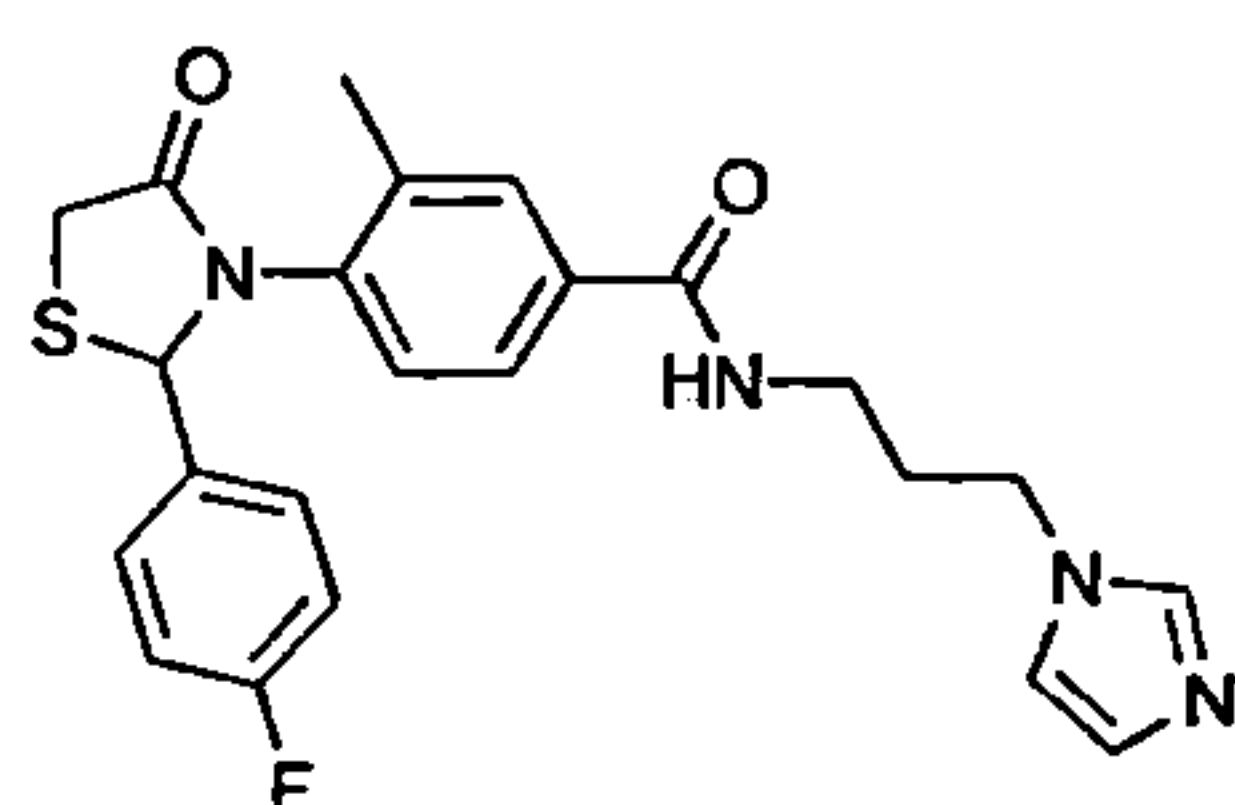
化合物347

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.100g，0.302mmol)、3-嗎啉代丙-1-胺(32.0 μ L，0.332mmol)、HBTU(0.170g，0.453mmol)、三乙胺(93.0 μ L，0.664mmol)和二氯甲烷(10.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash

Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 5%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-*N*-[3-(4-嗎啉基)丙基]苯甲醯胺(21.4mg, 16%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.85 (br s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.30 (dd, 2H), 6.95 (br t, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.67 (br s, 4H), 3.50 (q, 2H), 2.55–2.50 (m, 6H), 2.19 (br s, 3H), 1.76 (quint, 2H); LC-MS (APCI) m/z 458.8 [M + H]⁺.

【0329】 實施例265

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-*N*-[3-(1*H*-咪唑-1-基)丙基]-3-甲基苯甲醯胺

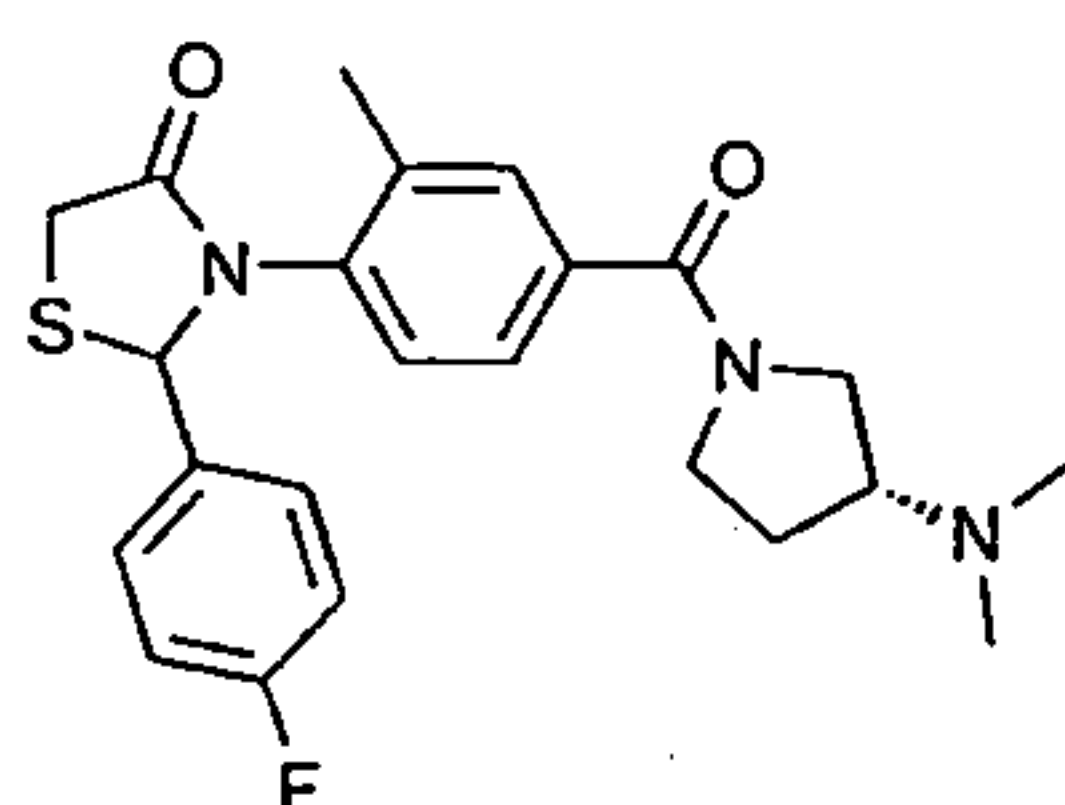


化合物348

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.100g, 0.302mmol)、3-(1*H*-咪唑-1-基)丙-1-胺(40.0 μ L, 0.332mmol)、HBTU(0.170g, 0.453mmol)、三乙胺(93.0 μ L, 0.664mmol)和二氯甲烷(10.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 10%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-*N*-[3-(1*H*-咪唑-1-基)丙基]-3-甲基苯甲醯胺(26.1mg, 20%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.54 (br s, 1H), 7.44–7.40 (m, 2H), 7.30 (dd, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.00–6.90 (m, 3H), 6.73 (t, 1H), 5.90 (br s, 1H), 4.02–3.96 (m, 3H), 3.88 (d, 1H), 3.37 (q, 2H), 2.15 (br s, 3H), 2.09–2.03 (m, 2H); LC-MS (APCI) m/z 439.6 [M + H]⁺.

【0330】 實施例266

3-(4-{[(3*R*)-3-(二甲基胺)-1-吡咯啉基]羰基}-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮

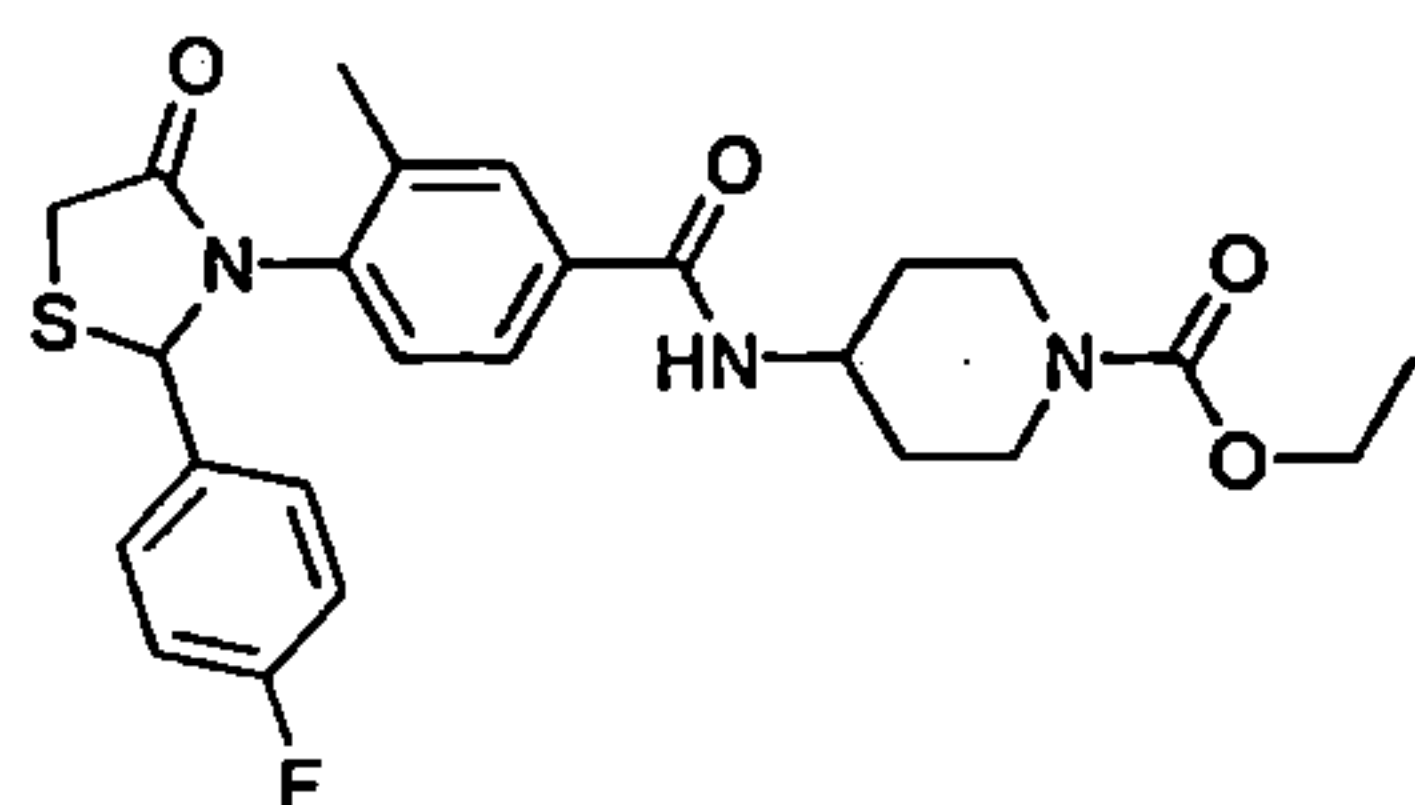


化合物349

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.100g，0.302mmol)、(*R*)-*N,N*-二甲基吡咯啉-3-胺(41.0μL，0.332mmol)、HBTU(0.170g，0.453mmol)、三乙胺(93.0μL，0.664mmol)和二氯甲烷(10.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 10%)，得到3-(4-{[(3*R*)-3-(二甲基胺)-1-吡咯啉基]羰基}-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮(97.3mg，75%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.34 (br s, 0.4H), 7.31–7.28 (m, 2H), 7.20 (br s, 1.6H), 6.99 (br, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.87–3.72 (m, 1H), 3.60–3.49 (m, 1.5H), 3.43–3.35 (m, 1H), 3.26–3.21 (m, 0.5H), 2.78–2.58 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.25–2.17 (m, 6H), 2.20–2.03 (m, 1H), 1.84–1.76 (m, 1H); LC-MS (APCI) *m/z* 428.8 [M + H]⁺.

【0331】 實施例267

4-({4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}胺)-1-哌啶羧酸乙酯

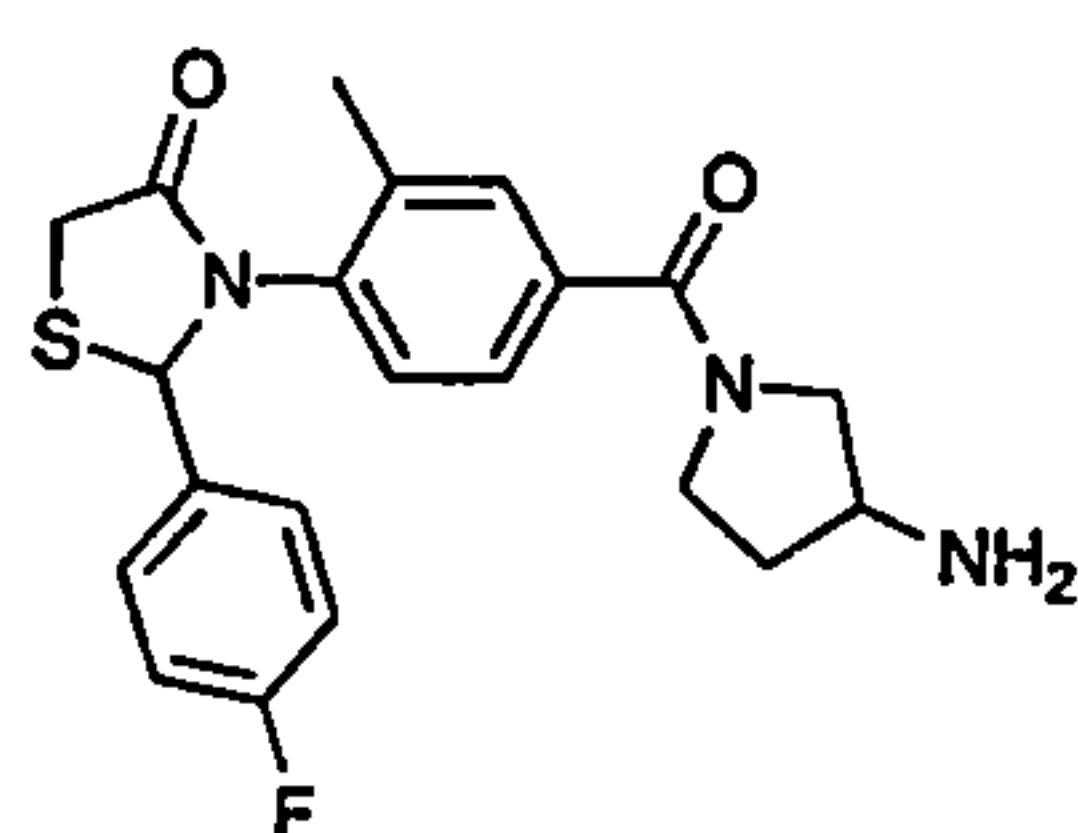


化合物350

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.120g，0.362mmol)、4-胺基哌啶-1-羧酸乙酯(68.0mg，0.398mmol)、HBTU(0.210g，0.544mmol)、三乙胺(0.11mL，0.800mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-80%)，得到4-({4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酰基}胺)-1-哌啶羧酸乙酯(90.0mg，51%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.55 (br s, 1H), 7.47 (br s, 1H), 7.30 (dd, 2H), 6.95 (br t, 2H), 6.12 (d, 1H), 5.95 (br s, 1H), 4.22–4.05 (m, 5H), 3.99 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 2.91 (br t, 2H), 2.17 (br s, 3H), 2.00–1.90 (m, 2H), 1.34 (qd, 2H), 1.25 (t, 3H); LC-MS (APCI) m/z 486.7 [M + H]⁺.

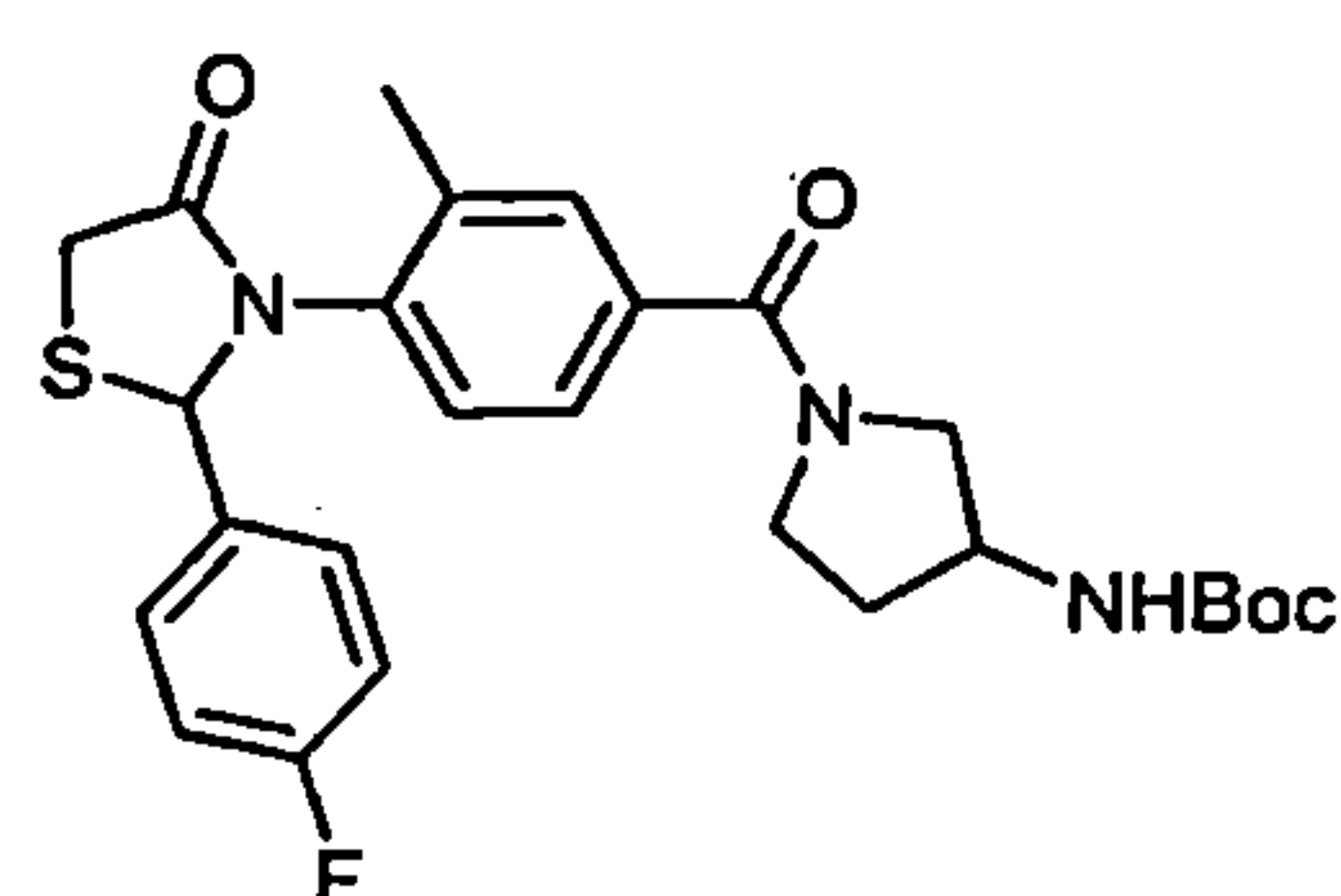
【0332】 實施例268

3-{4-[(3-胺基-1-吡咯啶基)羰基]-2-甲基苯基}-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮



化合物351

步驟1.(1-{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酰基}-3-吡咯啶基)胺甲酸-2-甲基-2-丙酯之合成



化合物325

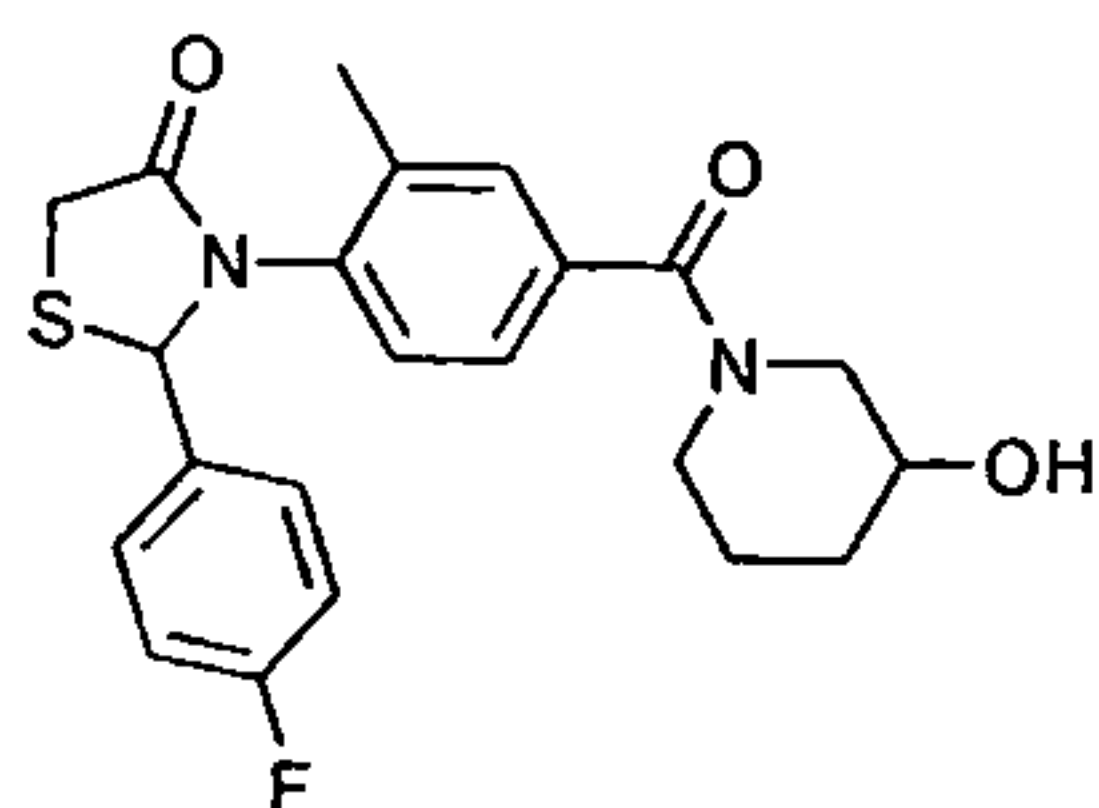
依照標準方法E，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(100mg，0.302mmol)、三乙胺(84.0 μ L，0.604mmol)、氯甲酸乙酯(36.0mg，0.332mmol)、二氯甲烷(10.0mL)進行反應，反應攪拌1小時後，加入吡咯啉-3-基胺甲酸叔丁酯(61.9mg，0.332mmol)，接著在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-80%)，得到(1-{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}-3-吡咯啉基)胺甲酸-2-甲基-2-丙酯(33.6mg，22%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.34 (br s, 1H), 7.31–7.27 (m, 2H), 7.26–7.40 (br, 2H), 6.96 (br t, 2H), 4.62–4.55 (br, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.78–3.63 (m, 2H), 3.49–3.41 (m, 2H), 3.26–3.20 (m, 1H), 2.22 (br s, 3H), 1.86 (br s, 1H), 1.45–1.41 (m, 9H).

步驟2.3-{4-[(3-胺基-1-吡咯啉基)羰基]-2-甲基苯基}-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮之合成

取(1-{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}-3-吡咯啉基)胺甲酸-2-甲基-2-丙酯(33.6mg)和TFA(5.00 μ L)於二氯甲烷(10.0mL)的溶液，在室溫下攪拌2小時後，加入飽和NaHCO_{3(aq)}調整pH值至8以上，並以二氯甲烷萃取，有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 10%)，得到3-{4-[(3-胺基-1-吡咯啉基)羰基]-2-甲基苯基}-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮(17.6mg，66%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.35 (br s, 0.4H), 7.29 (dd, 2H), 7.25–7.03 (br, 1.6H), 6.99 (br, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.79–3.74 (m, 2H), 3.64–3.54 (m, 2H), 3.40–3.32 (m, 1.5H), 3.20–3.10 (br, 0.5H), 2.20–2.00 (br, 4H); LC-MS (APCI) m/z 400.6 [M + H]⁺.

【0333】 實施例269

2-(4-氟苯基)-3-{4-[(3-羥基-1-哌啶基)羰基]-2-甲基苯基}-1,3-噻唑烷-4-酮

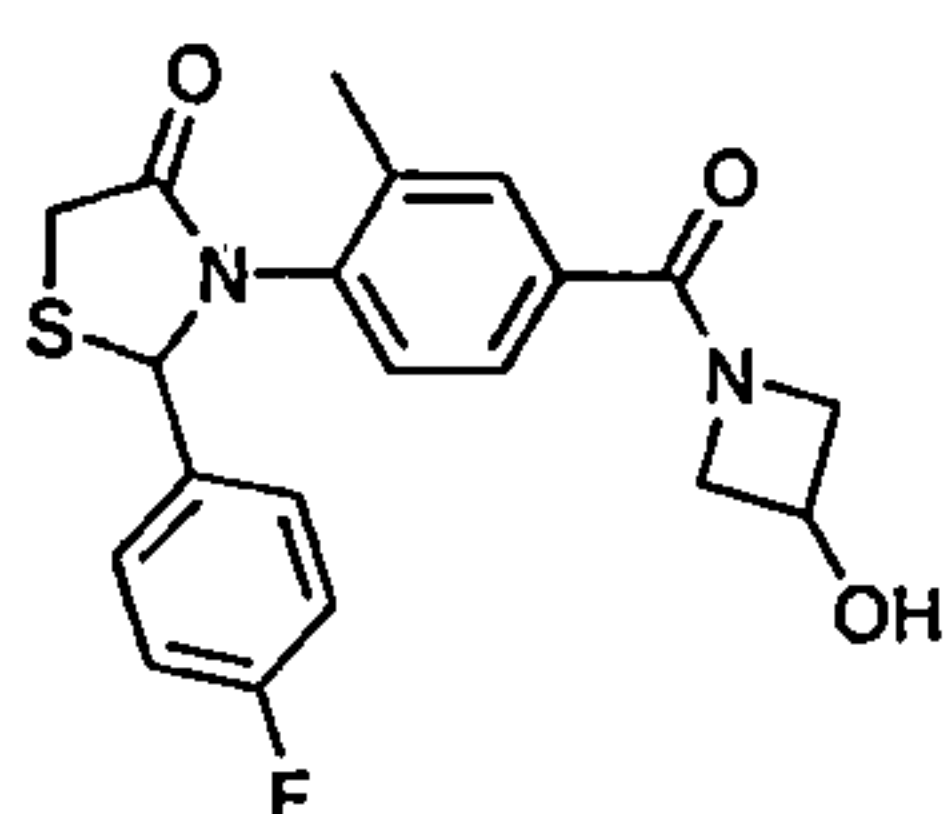


化合物353

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(100mg，0.302mmol)、哌啶-3-醇(33.6mg，0.332mmol)、HBTU(170mg，0.453mmol)、三乙胺(92.0μL，0.664mmol)和二氯甲烷(10.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-50%)，得到2-(4-氟苯基)-3-{4-[(3-羥基-1-哌啶基)羰基]-2-甲基苯基}-1,3-噻唑烷-4-酮(40.0mg，32%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.31–7.28 (m, 3H), 7.10 (br s, 1H), 6.96 (br, 2H), 5.80 (br s, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.92–3.88 (m, 2H), 3.70 (br s, 1H), 3.60–3.10 (br, 3H), 2.30–2.20 (br, 4H), 1.89 (br s, 2H), 1.74 (br s, 1H); LC-MS (APCI) m/z 415.7 [M + H]⁺.

【0334】 實施例270

2-(4-氟苯基)-3-{4-[(3-羥基-1-氮雜環丁基)羰基]-2-甲基苯基}-1,3-噻唑烷-4-酮

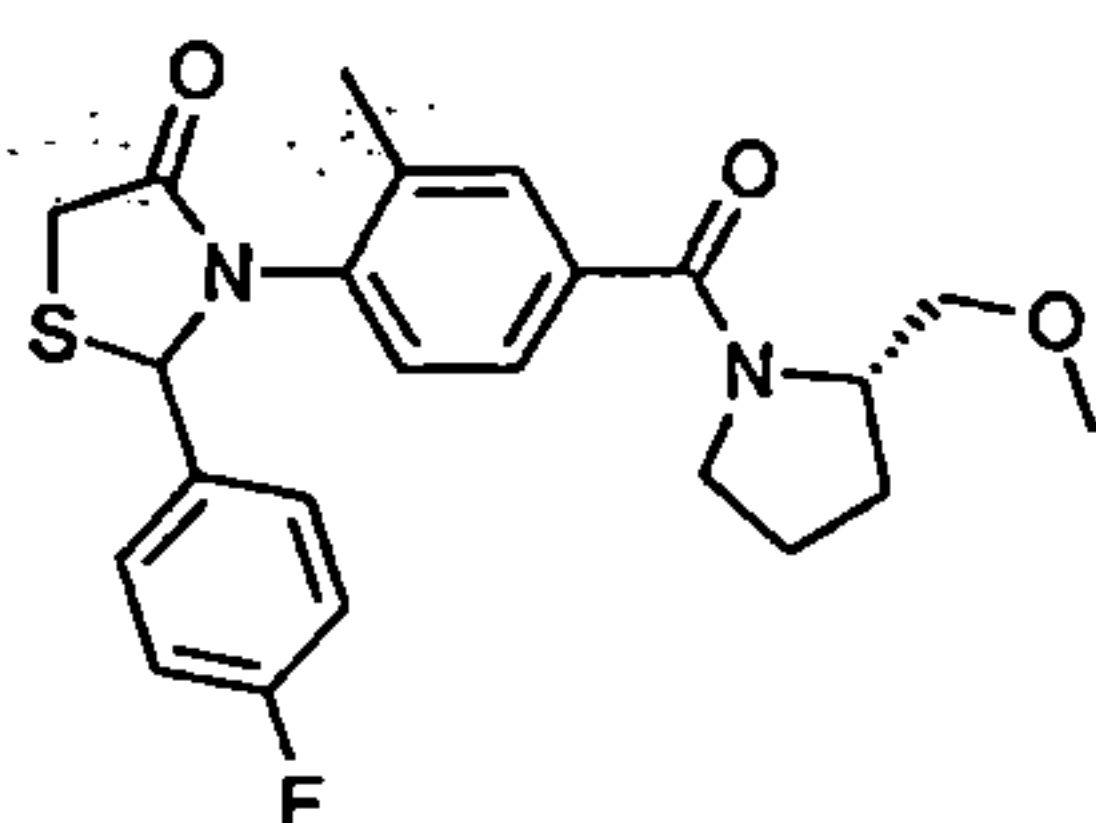


化合物354

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(100mg, 0.302mmol)、氮雜環丁烷-3-醇(25.6mg, 0.332mmol)、HBTU(170mg, 0.453mmol)、三乙胺(92.0μL, 0.664mmol)和二氯甲烷(10.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-50%)，得到2-(4-氟苯基)-3-{4-[(3-羥基-1-氮雜環丁基)羰基]-2-甲基苯基}-1,3-噻唑烷-4-酮(24.0mg, 21%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.52–7.41 (m, 2H), 7.31–7.27 (m, 3H), 6.95 (br t, 2H), 4.68 (br s, 1H), 4.42–4.38 (m, 2H), 4.14–4.09 (m, 1H), 4.03–3.99 (m, 2H), 3.91 (d, 1H), 2.20 (br s, 3H); LC-MS (APCI) m/z 387.8 [M + H]⁺.

【0335】 實施例271

2-(4-氟苯基)-3-(4-{[(2*S*)-2-(甲氧基甲基)-1-吡咯啶基]羰基}-2-甲基苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮



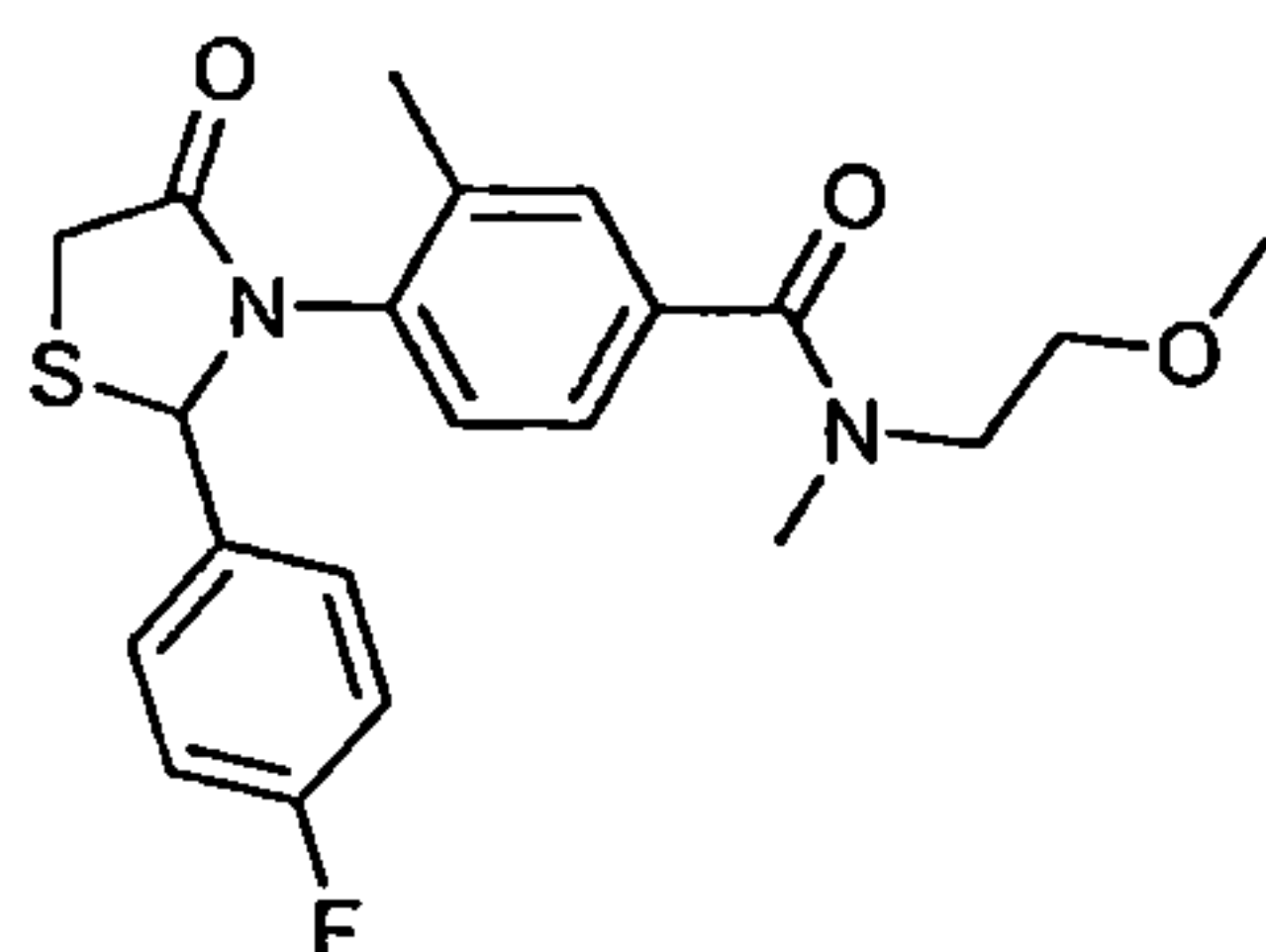
化合物355

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(100mg, 0.302mmol)、(S)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶(41.0μL, 0.332mmol)、HBTU(170mg, 0.453mmol)、三乙胺(92.0μL, 0.664mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-50%)，得到2-(4-氟苯基)-3-(4-{[(2*S*)-2-(甲氧基甲基)-1-吡咯啶基]羰基}-2-甲基苯基)-1,3-噻唑烷

-4-酮(17.6mg, 14%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.38–7.20 (m, 5H), 6.96 (br, 2H), 4.38 (br s, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.59 (br s, 2H), 3.37 (br s, 3H), 2.16 (br s, 3H), 2.05–1.85 (br, 4H), 1.75–1.52 (m, 2H); LC-MS (APCI) m/z 429.7 [M + H]⁺.

【0336】 實施例272

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-N-(2-甲氧基乙基)-N,3-二甲基苯甲醯胺

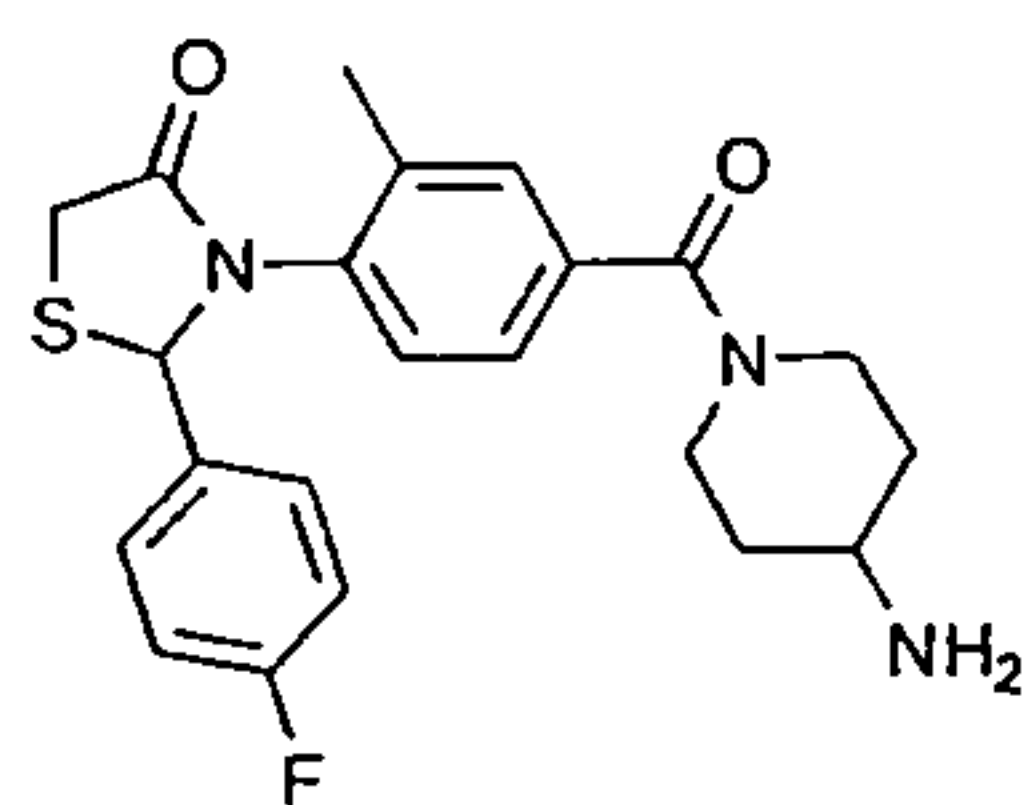


化合物356

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(100mg, 0.302mmol)、2-甲氧基-N-甲基乙-1-胺(36.0μL, 0.332mmol)、HBTU(170mg, 0.453mmol)、三乙胺(92.0μL, 0.664mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-50%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-N-(2-甲氧基乙基)-N,3-二甲基苯甲醯胺(15.0mg, 12%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.31–7.27 (m, 3H), 7.16 (br s, 1H), 6.97–6.90 (br, 2H), 5.81 (br s, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.70–3.60 (br, 2H), 3.42–3.30 (br, 4H), 3.24 (br s, 1H), 3.10–2.97 (br, 3H), 2.15 (br s, 3H); LC-MS (APCI) m/z 403.8 [M + H]⁺.

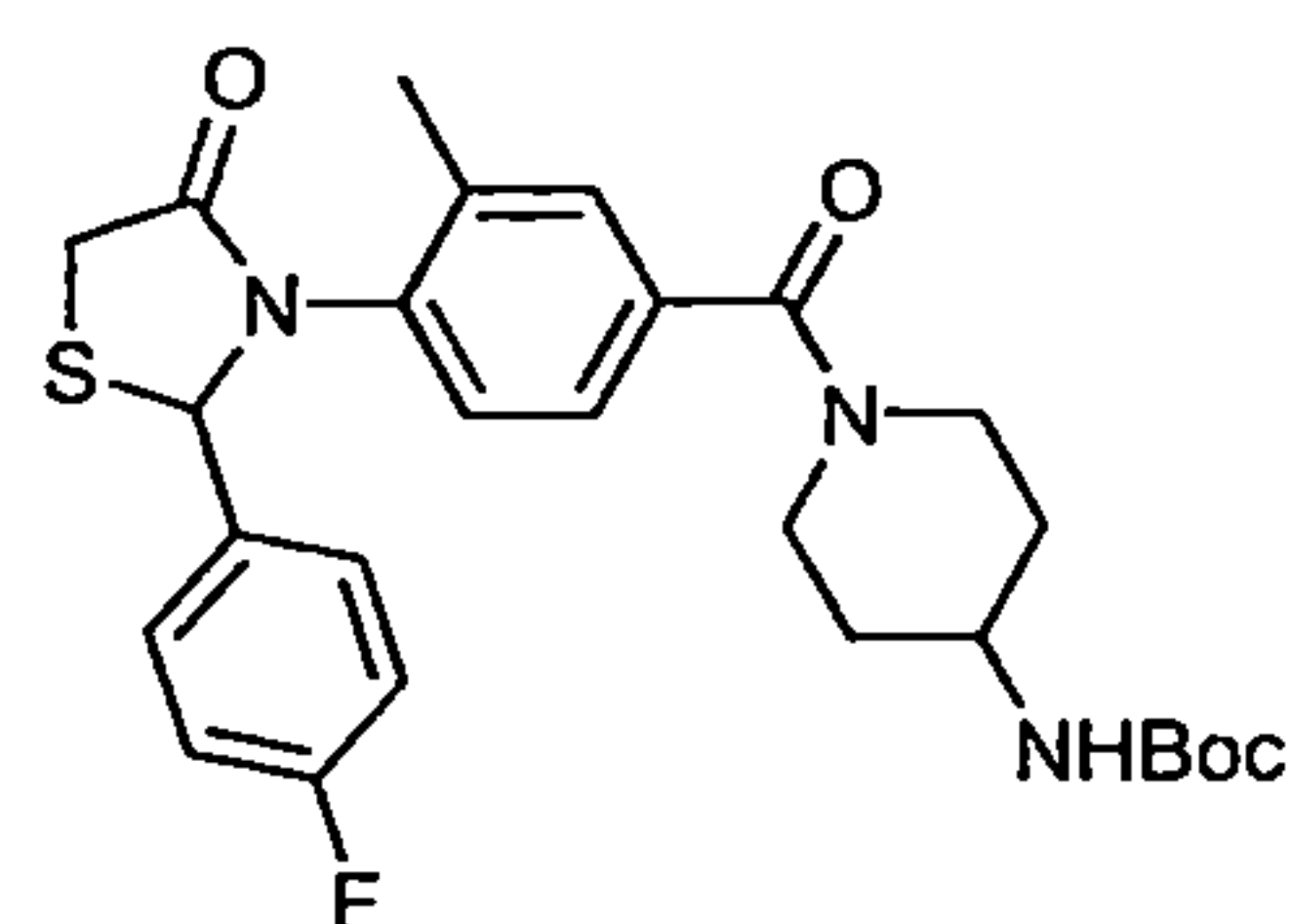
【0337】 實施例273

3-{4-[(4-胺基-1-哌啶基)羰基]-2-甲基苯基}-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮



化合物357

步驟1.(1-{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}-4-哌啶基)胺甲酸-2-甲基-2-丙酯之合成



化合物358

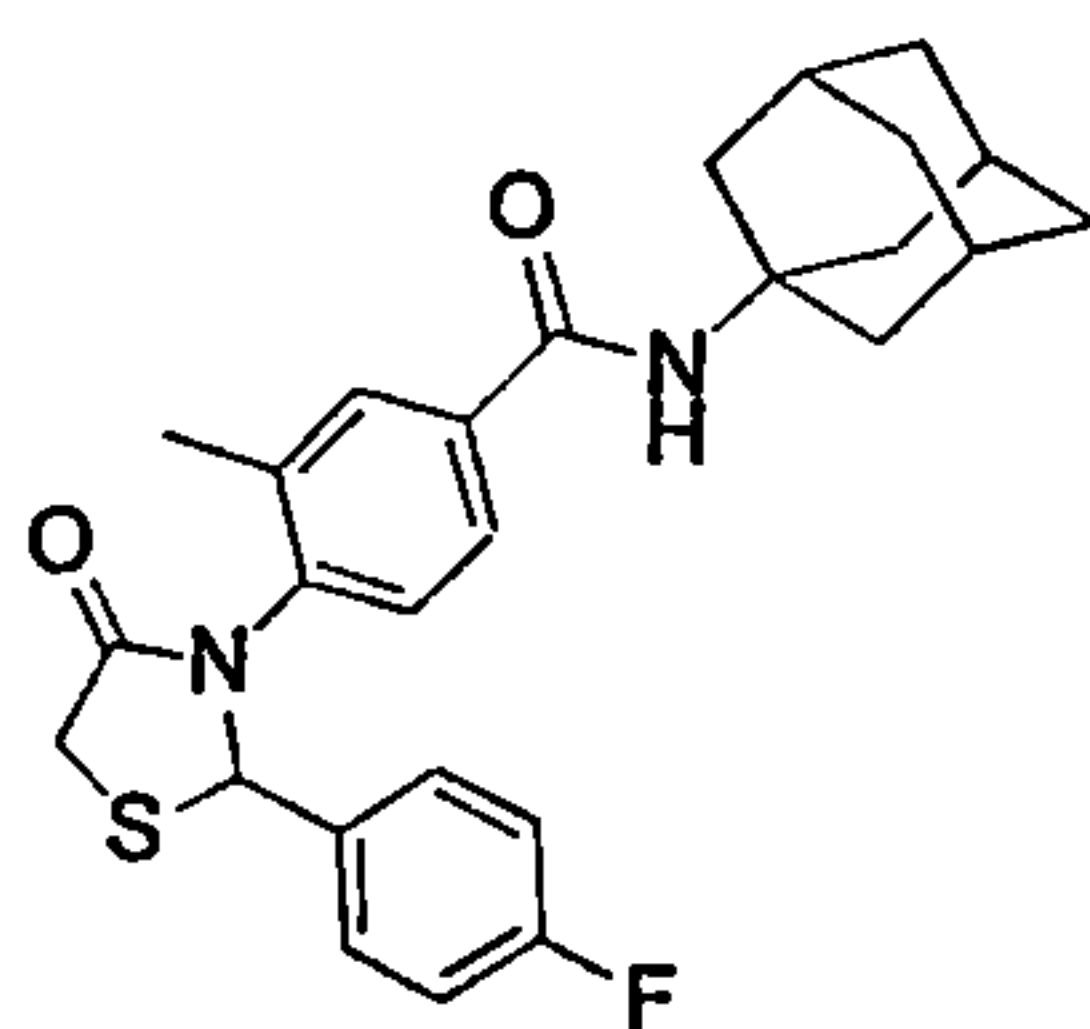
依照標準方法E，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基胺甲酸(130mg，0.393mmol)、三乙胺(0.110mL，0.785mmol)、氯甲酸乙酯(46.0mg，0.431mmol)、二氯甲烷(10.0mL)進行反應，待反應攪拌1小時後，加入哌啶-4-基胺甲酸叔丁酯(87.0mg，0.431mmol)，接著在室溫下攪拌16小時後處理，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=0-80%)，得到(1-{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}-4-哌啶基)胺甲酸-2-甲基-2-丙酯(96.0mg，48%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.31–7.27 (m, 2H), 7.21–7.19 (br, 1H), 7.12–7.09 (br, 1H), 7.03–6.96 (m, 2H), 4.51–4.46 (m, 4H), 4.06 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 3.78–3.64 (m, 4H), 3.03–2.91 (br, 1H), 2.20 (br s, 3H), 1.44 (s, 9H).

步驟2.3-{4-[(4-胺基-1-哌啶基)羰基]-2-甲基苯基}-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮之合成

取(1-{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}-4-哌啶基)胺甲酸(90.0mg)和TFA(5.00 μ L)於二氯甲烷(10.0mL)的溶液，在室溫下攪拌2小時後，於反應混合物中加入飽和NaHCO_{3(aq)}調整pH值至8以上，並以二氯甲烷萃取，有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 15%)，得到3-{4-[(4-胺基-1-哌啶基)羰基]-2-甲基苯基}-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮(6.80mg, 9%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.31–7.28 (m, 2H), 7.22 (br s, 1H), 7.08 (br s, 1H), 6.95 (br s, 2H), 4.51 (br s, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.64 (br s, 1H), 3.06–2.97 (br, 2H), 2.84 (br s, 1H), 2.24 (br s, 5H), 1.92 (br s, 2H), 1.76 (br s, 2H); LC-MS (ACPI) m/z 414.5 [M + H]⁺.

【0338】 實施例274

N-(金剛烷-1-基)-4-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲醯胺



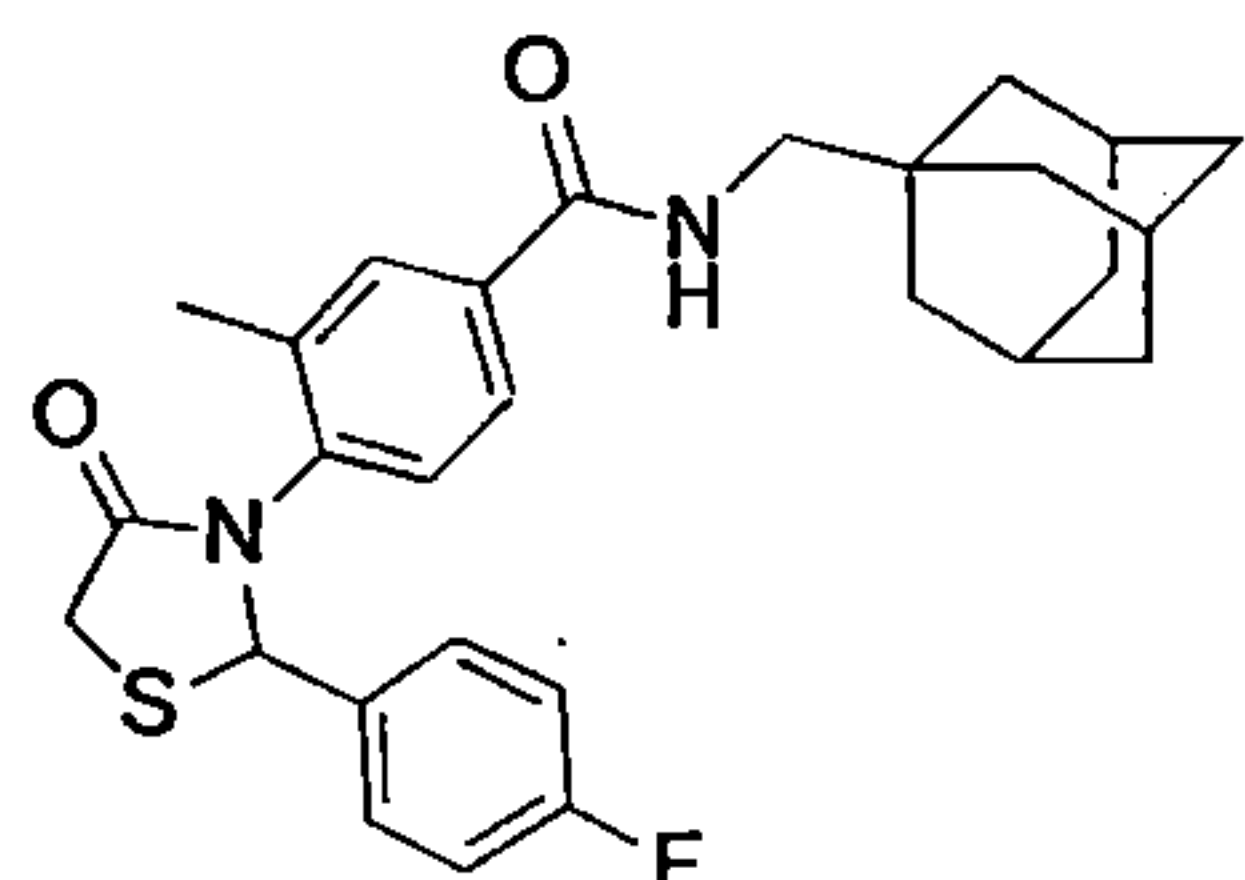
化合物359

依照標準方法K，以4-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸(50.0mg, 0.150mmol)、HBTU(85.3mg, 0.225mmol)、1-金剛烷胺(27.2mg, 0.180mmol)、DIPEA(52.0 μ L, 38.7mg, 0.300mmol)和二氯甲烷(3.0mL)製備該化合物，待反應混合物攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由再結晶純化，得到白色固體產物(50.0mg, 72%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.51 (br s, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.30 (dd, 2H), 6.95 (br t, 2H), 5.90 (br s, 1H), 5.66 (br s, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.90 (d,

1H), 2.28–2.00 (br, 9H), 1.80 (br s, 3H), 1.70 (br s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 465.9 $[M + H]^+$.

【0339】 實施例275

N-(金剛烷-1-基甲基)-4-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲醯胺

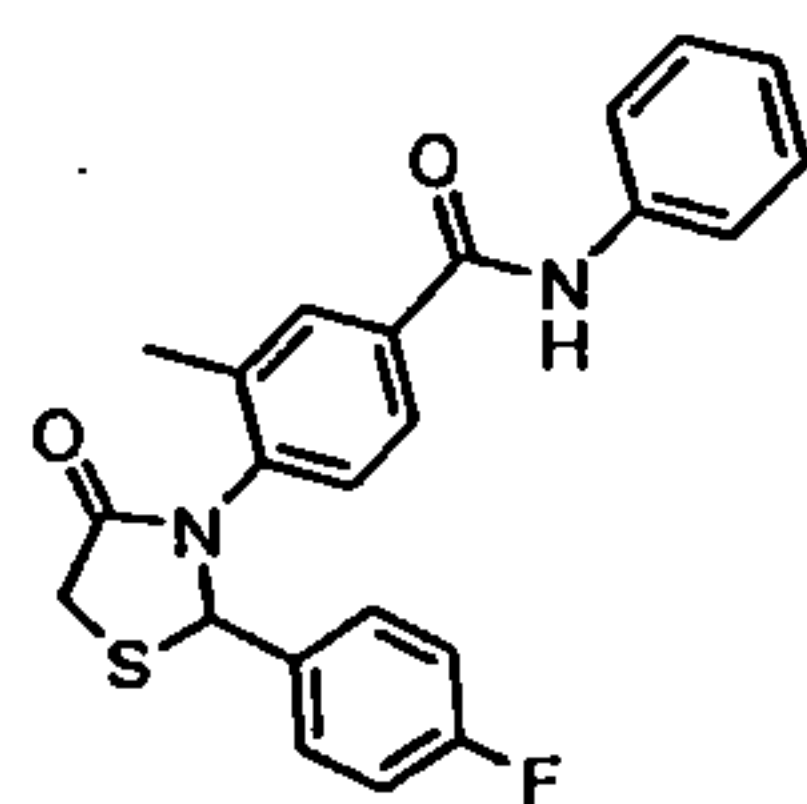


化合物360

依照標準方法K，以4-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸 (50.0mg, 0.150mmol)、HBTU(85.3mg, 0.225mmol)、1-金剛烷甲基胺(24.9mg, 0.150mmol)、DIPEA(52.0μL, 38.7mg, 0.300mmol)和二氯甲烷(9.0mL)製備該化合物，待反應混合物攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 1:1)，得到黃色黏性液體產物(48.0mg, 67%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.56 (br s, 1H), 7.43 (br s, 1H), 7.31 (dd, 2H), 6.96 (br t, 2H), 6.20–5.70 (br, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.20–3.00 (m, 2H), 2.19 (br s, 3H), 1.98 (br s, 3H), 1.73–1.58 (m, 6H), 1.51 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 479.9 $[M + H]^+$.

【0340】 實施例276

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-*N*-苯基苯甲醯胺

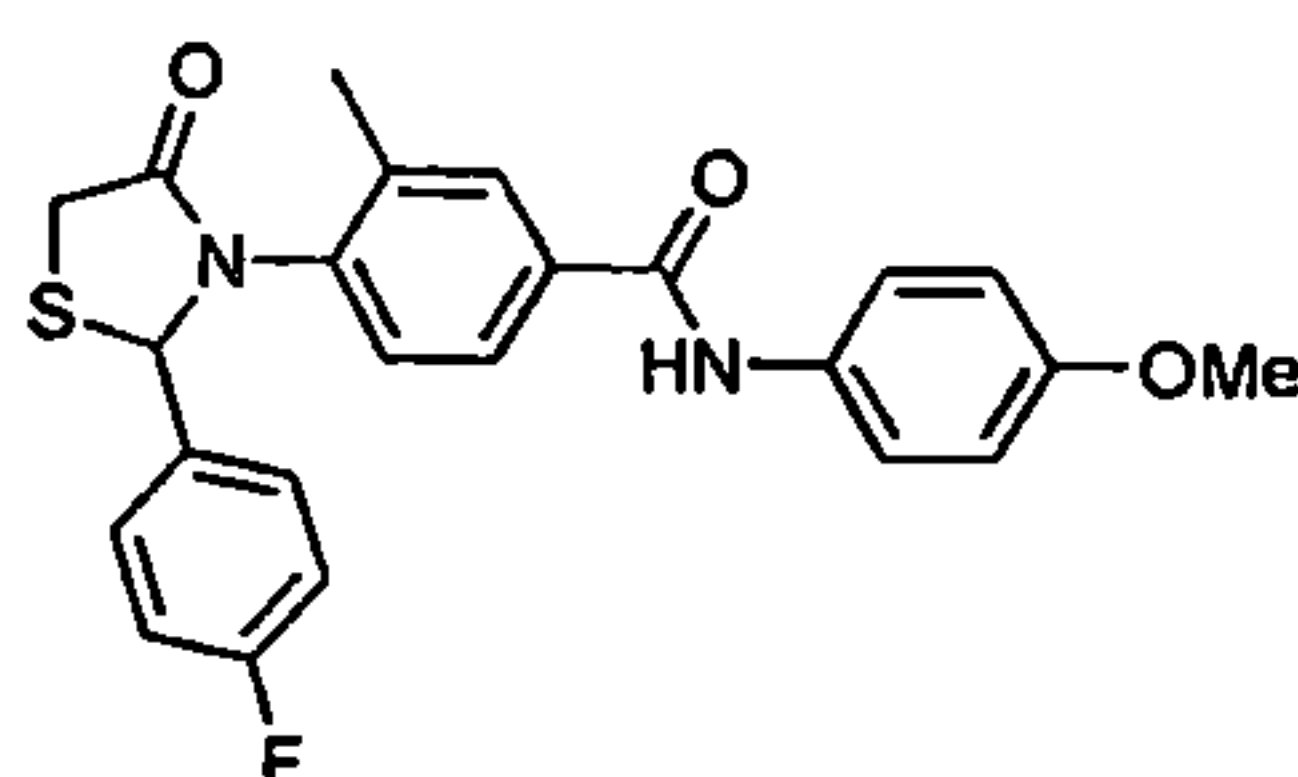


化合物361

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(85.3mg, 0.257mmol)、苯胺(26.3mg, 0.283mmol)、三乙胺(80.0μL, 0.569mmol)、HBTU(146mg, 0.386mmol)和二氯甲烷(6.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌15小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-50%)，得到米色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-N-苯基苯甲醯胺(40.5mg, 39%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.77 (s, 1H), 7.70–7.45 (m, 4H), 7.39–7.32 (m, 4H), 7.16 (t, 1H), 7.01–6.96 (m, 3H), 6.10–5.70 (br, 1H), 4.04 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 2.22 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 407.3 [M + H]⁺.

【0341】 實施例277

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-N-(4-甲氧基苯基)-3-甲基苯甲醯胺



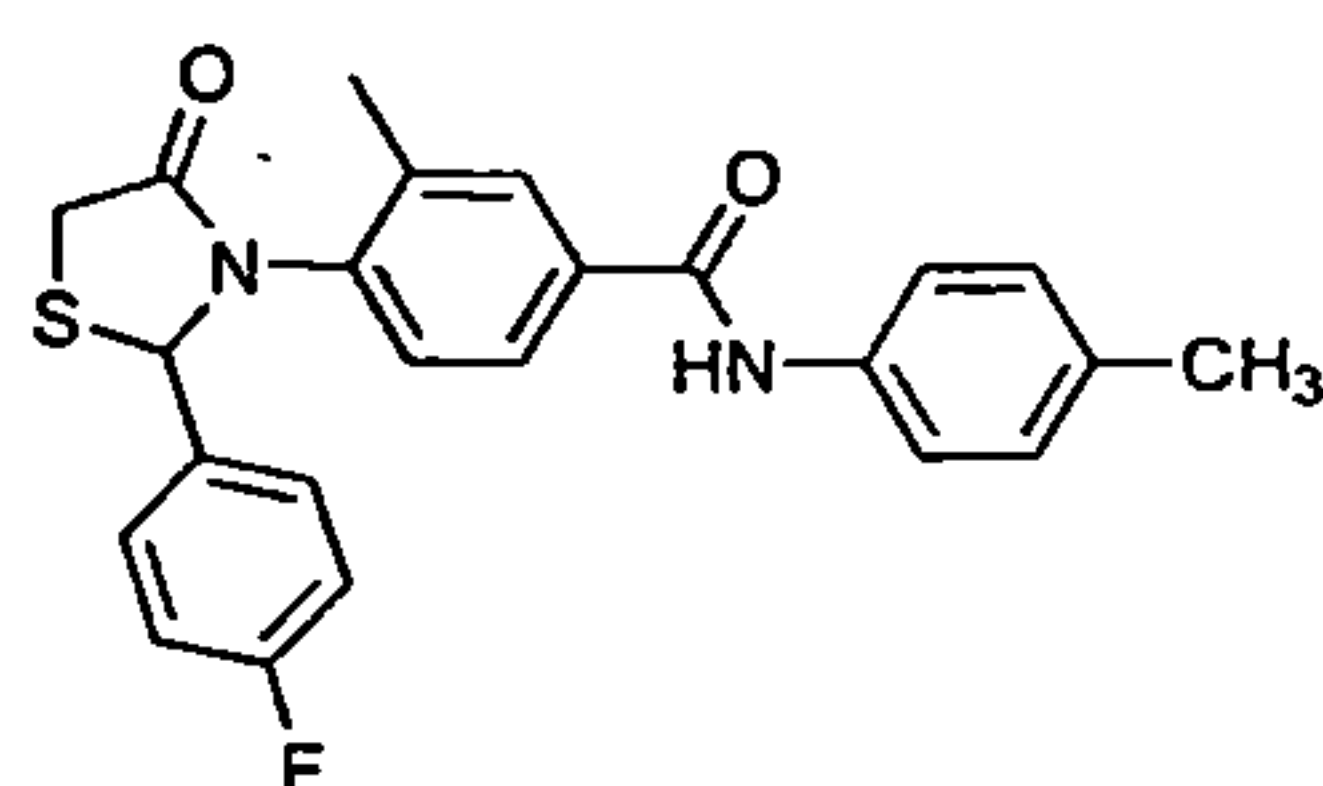
化合物362

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(150mg, 0.450mmol)、4-甲氧基苯胺(60.0mg, 0.490mmol)、HBTU(260mg, 0.680mmol)、三乙胺(0.300mL, 1.00mmol)和二氯甲烷(10.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，所得殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-50%)，得到黃色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-N-(4-甲氧基苯基)-3-甲基苯甲醯胺(73.0mg,

37%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.86 (s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.56–7.51 (m, 3H), 7.32–7.27 (m, 2H), 6.98 (t, 2H), 6.88–6.85 (m, 2H), 5.99 (br s, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.17 (br s, 3H); LC-MS (APCI) m/z 437.8 [M + H]⁺.

【0342】 實施例278

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-N-(4-甲基苯基)苯甲醯胺

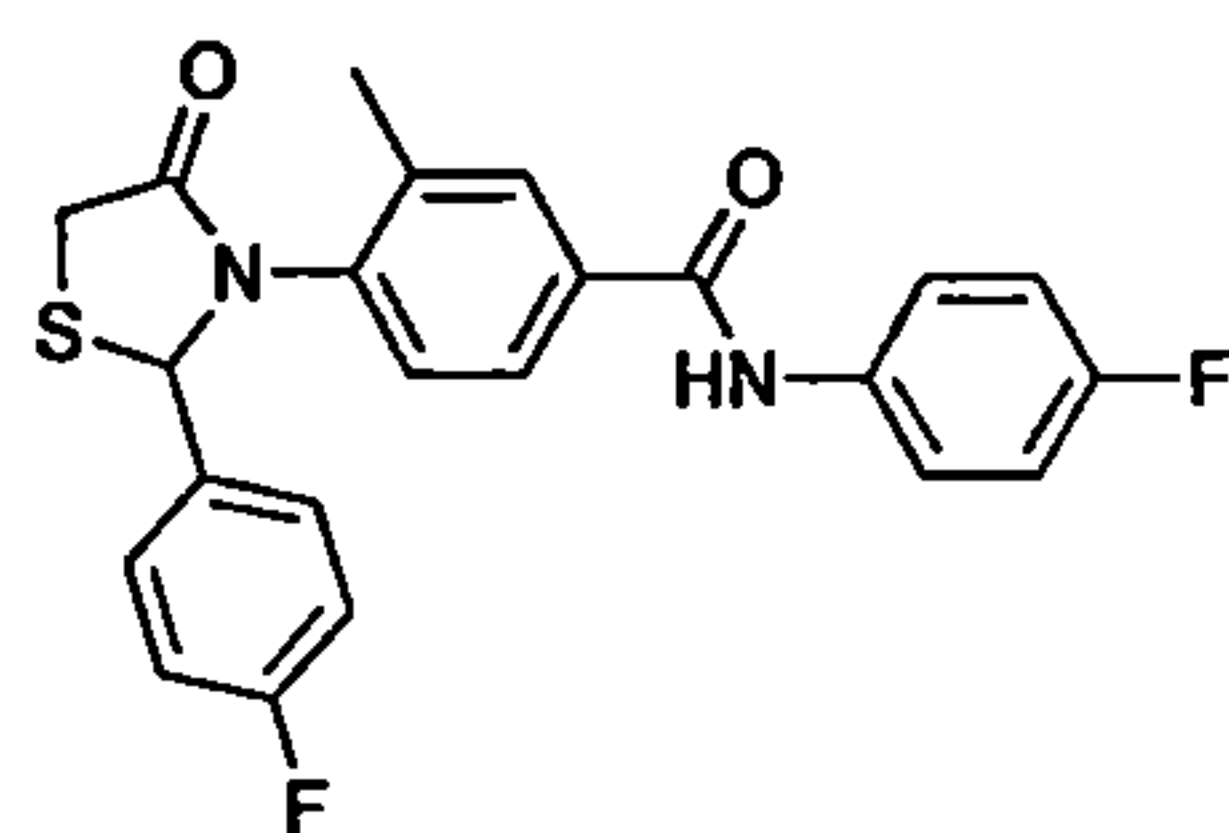


化合物363

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(110mg，0.330mmol)、對-甲苯胺(39.0mg，0.370mmol)、HBTU(189mg，0.500mmol)、三乙胺(0.100mL，0.730mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-50%)，得到黃色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-N-(4-甲基苯基)苯甲醯胺(46.0mg，33%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.15 (br s, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.43–7.39 (m, 2H), 7.27 (t, 2H), 7.12 (d, 2H), 6.93 (t, 2H), 5.95 (br s, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.09 (br s, 3H); LC-MS (APCI) m/z 421.6 [M + H]⁺.

【0343】 實施例279

N-(4-氟苯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基



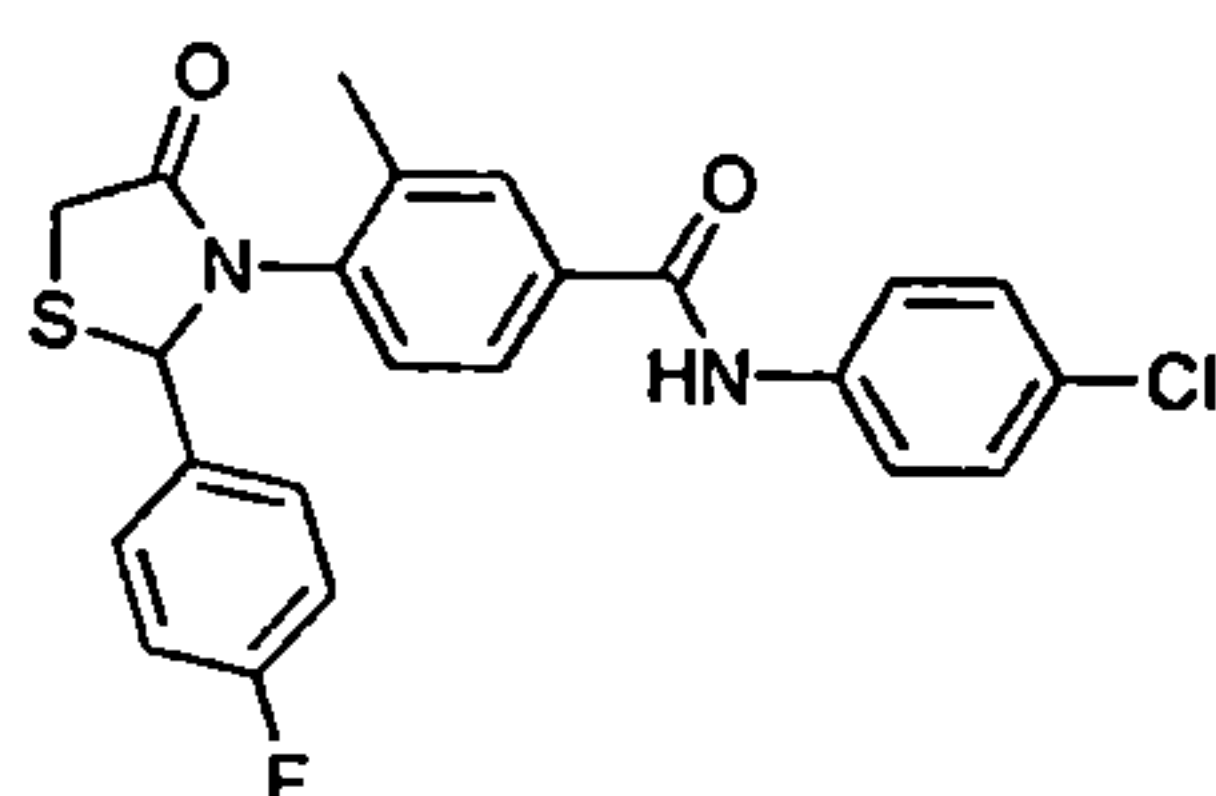
化合物364

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(150mg，0.450mmol)、4-氟苯胺(48.0 μ L，0.500mmol)、HBTU(260mg，0.680mmol)、三乙胺(0.140mL，1.00mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-50%)，得到白色固體的*N*-(4-氟苯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基(190mg，98%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.95 (br s, 1H), 7.60–7.50 (m, 2H), 7.46 (br s, 1H), 7.30 (dd, 2H), 7.07–7.01 (m, 2H), 6.96 (t, 2H), 5.95 (br s, 1H), 4.01(d, 1H), 3.92(d, 1H), 2.07(br s, 3H); LC-MS (APCI) m/z 425.7 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0344】 實施例280

N-(4-氯苯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺



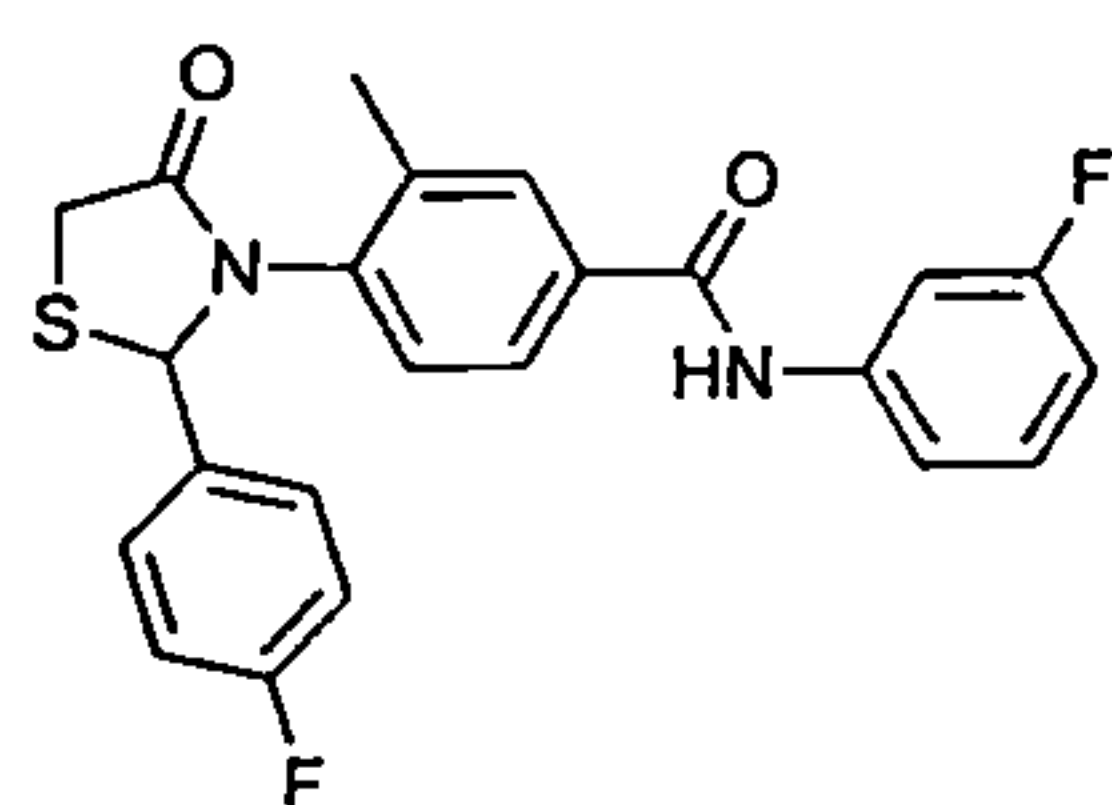
化合物365

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(150mg，0.450mmol)、4-氯苯胺(63.0 μ L，0.500mmol)、HBTU(260mg，0.680mmol)、三乙胺(0.140mL，0.100mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-50%)，得到白色固體的*N*-(4-氯苯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(193mg，

78%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.98 (s, 1H), 7.57–7.51 (m, 2H), 7.45 (br s, 1H), 7.31–7.28 (m, 4H), 6.96 (t, 2H), 4.01(d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.13 (br s, 3H); LC-MS (APCI) m/z 441.9 [M + H]⁺.

【0345】 實施例281

N-(3-氟苯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺



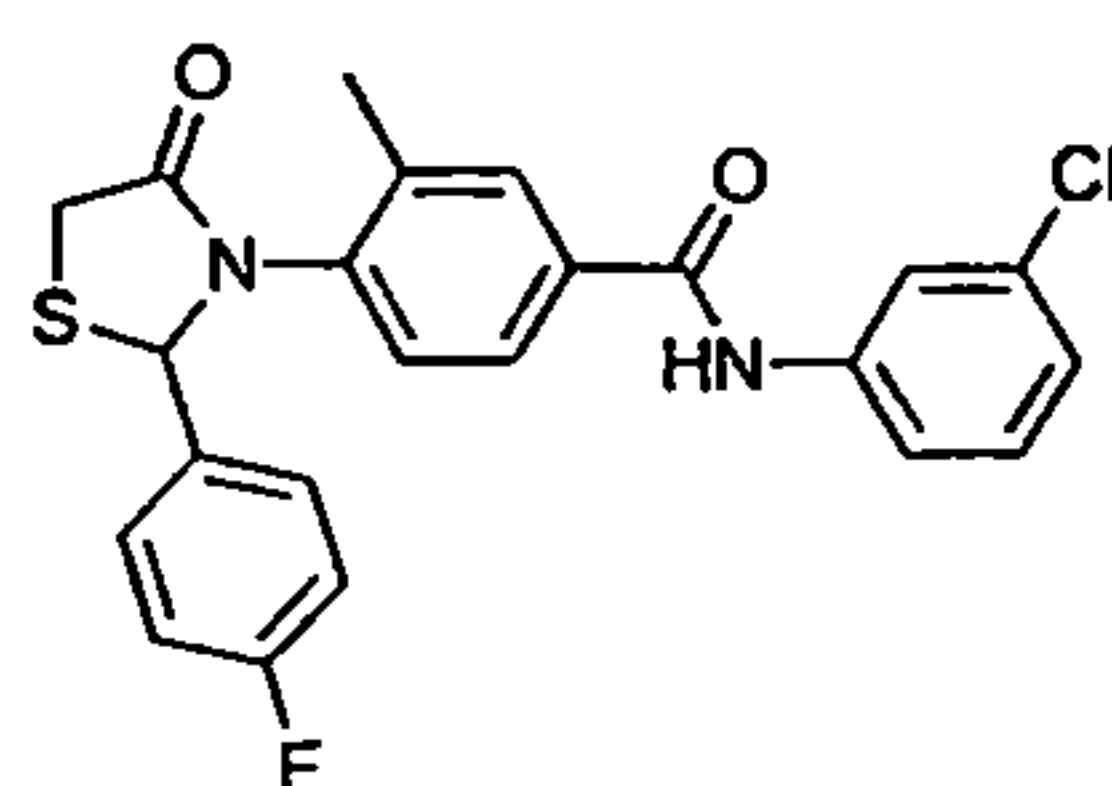
化合物366

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(120mg，0.360mmol)、3-氟苯胺(48.0μL，0.400mmol)、HBTU(210mg，0.540mmol)、三乙胺(0.110mL，0.790mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-50%)，得到*N*-(3-氟苯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(33.0mg，21%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.99 (s, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.35–7.22 (m, 4H), 6.96 (t, 2H), 6.84(t, 1H), 5.97 (br s, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.16 (br s, 3H); LC-MS (APCI) m/z 425.6 [M + H]⁺.

【0346】 實施例282

N-(3-氯苯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺

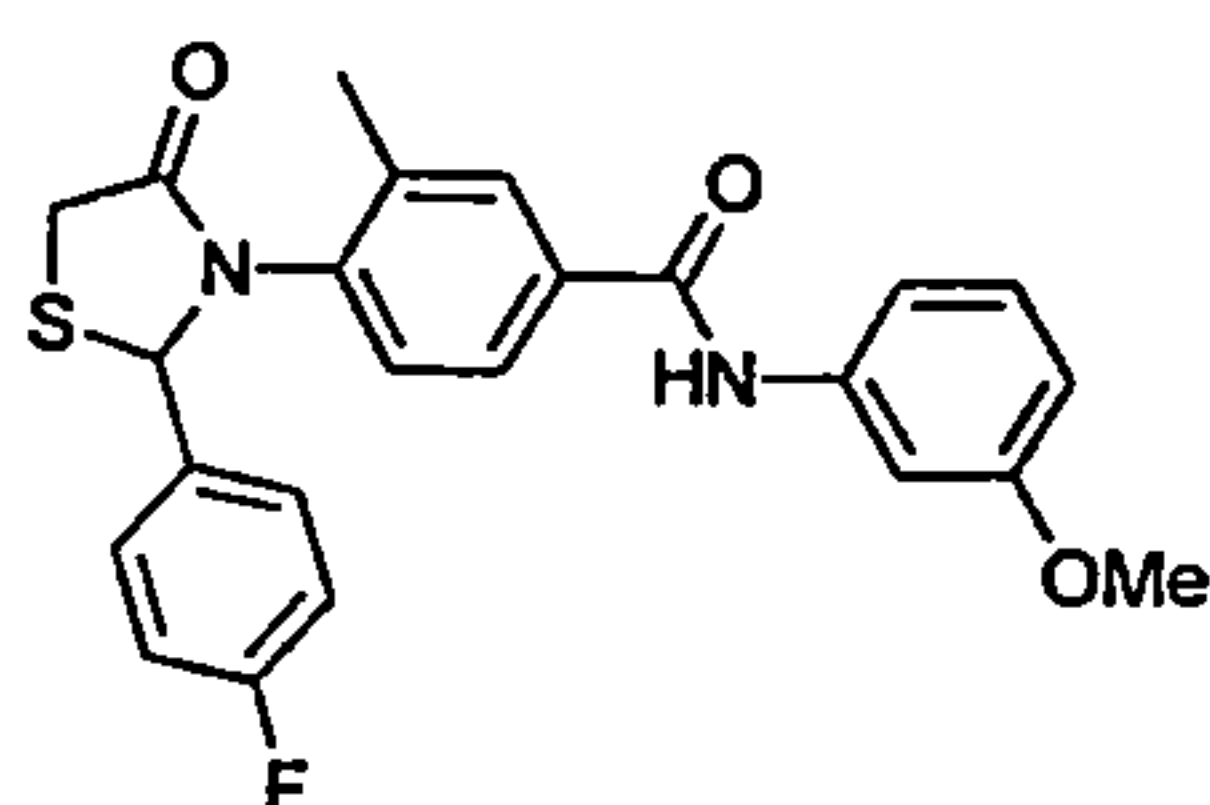


化合物367

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(120mg，0.360mmol)、3-氯苯胺(42.0 μ L，0.400mmol)、HBTU(210mg，0.540mmol)、三乙胺(0.110mL，0.790mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%)，得到*N*-(3-氯苯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(13.0mg，8%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.98 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.40–7.22 (m, 4H), 7.11 (d, 1H), 6.96 (t, 2H), 5.99 (br s, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.15 (br s, 3H); LC-MS (APCI) *m/z* 441.5 [M + H]⁺.

【0347】 實施例283

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-*N*-(3-甲氧基苯基)-3-甲基苯甲醯胺



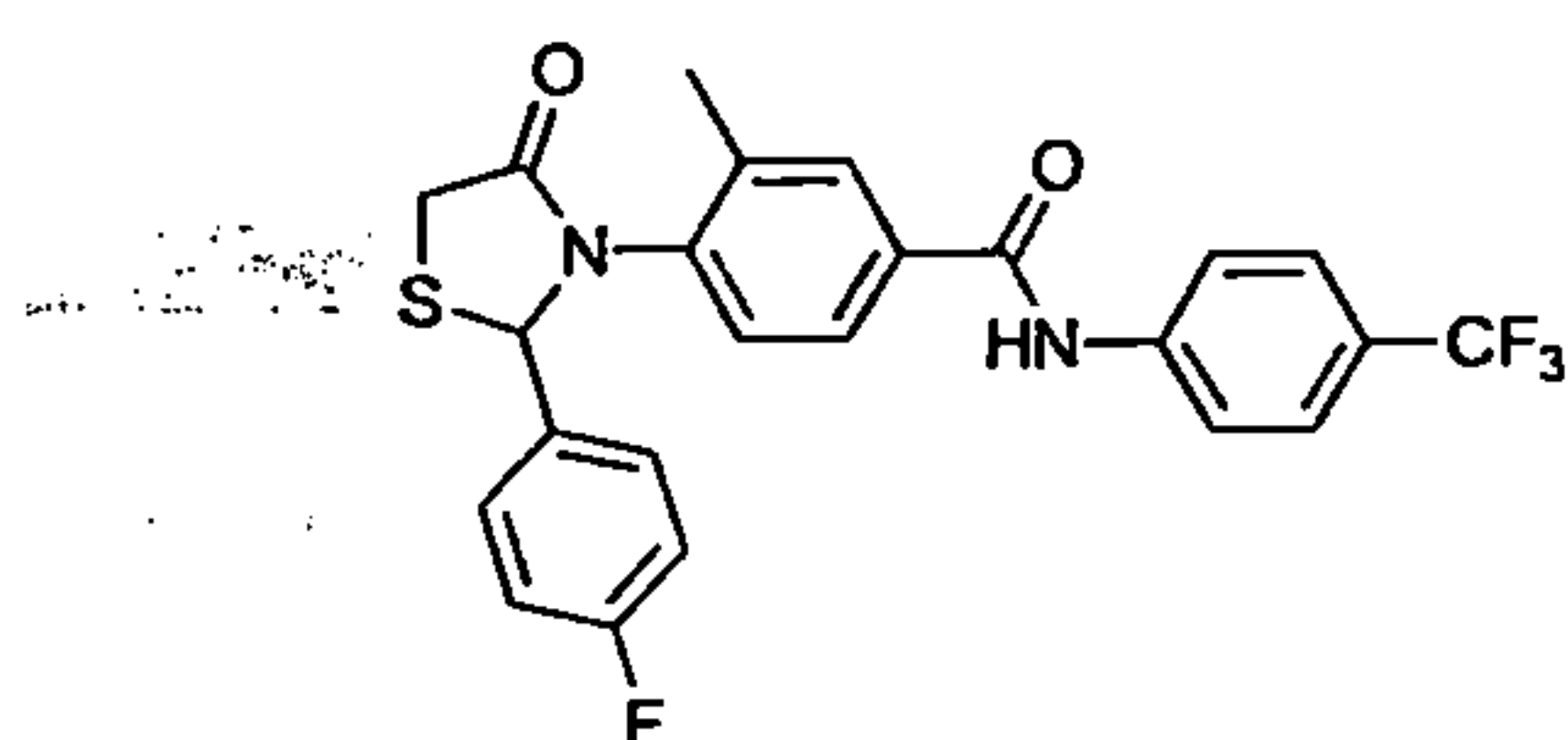
化合物368

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(120mg，0.360mmol)、3-甲氧基苯胺(44.0 μ L，0.400mmol)、HBTU(210mg，0.540mmol)、三乙胺(0.110mL，0.790mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-40%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-

側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-*N*-(3-甲氧基苯基)-3-甲基苯甲醯胺(82.0mg, 52%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.90 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.30 (dd, 2H), 7.26–7.20 (m, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.96 (dd, 2H), 6.67 (dd, 1H), 5.95 (br s, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.17 (br s, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 437.6 [M + H]⁺.

【0348】 實施例284

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-*N*-[4-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺

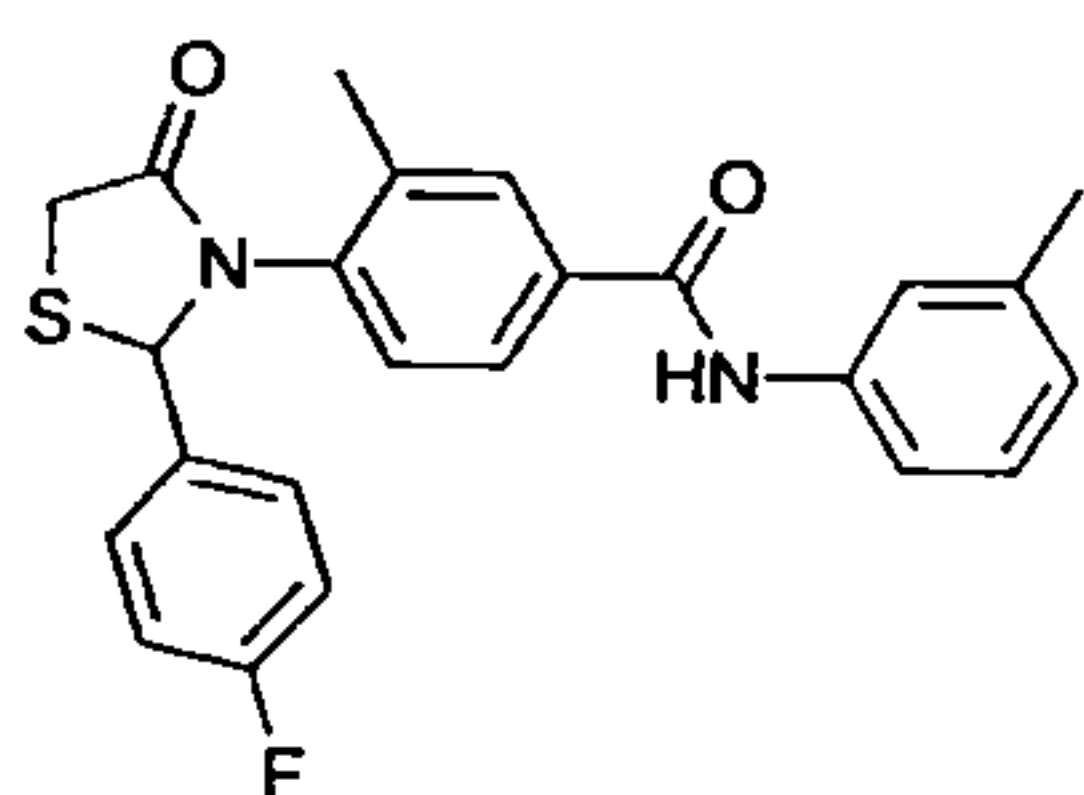


化合物369

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(120mg, 0.360mmol)、4-(三氟甲基)苯胺(50.0μL, 0.400mmol)、HBTU(210mg, 0.540mmol)、三乙胺(0.110mL, 0.790mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-40%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-*N*-[4-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺(21.0mg, 12%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.43 (s, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.52 (br s, 1H), 7.41 (br s, 1H), 7.28 (dd, 2H), 6.94 (dd, 2H), 5.95 (br s, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.07 (br s, 3H); LC-MS (APCI) *m/z* 475.8 [M + H]⁺.

【0349】 實施例285

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-*N*-(3-甲基苯基)苯甲醯胺

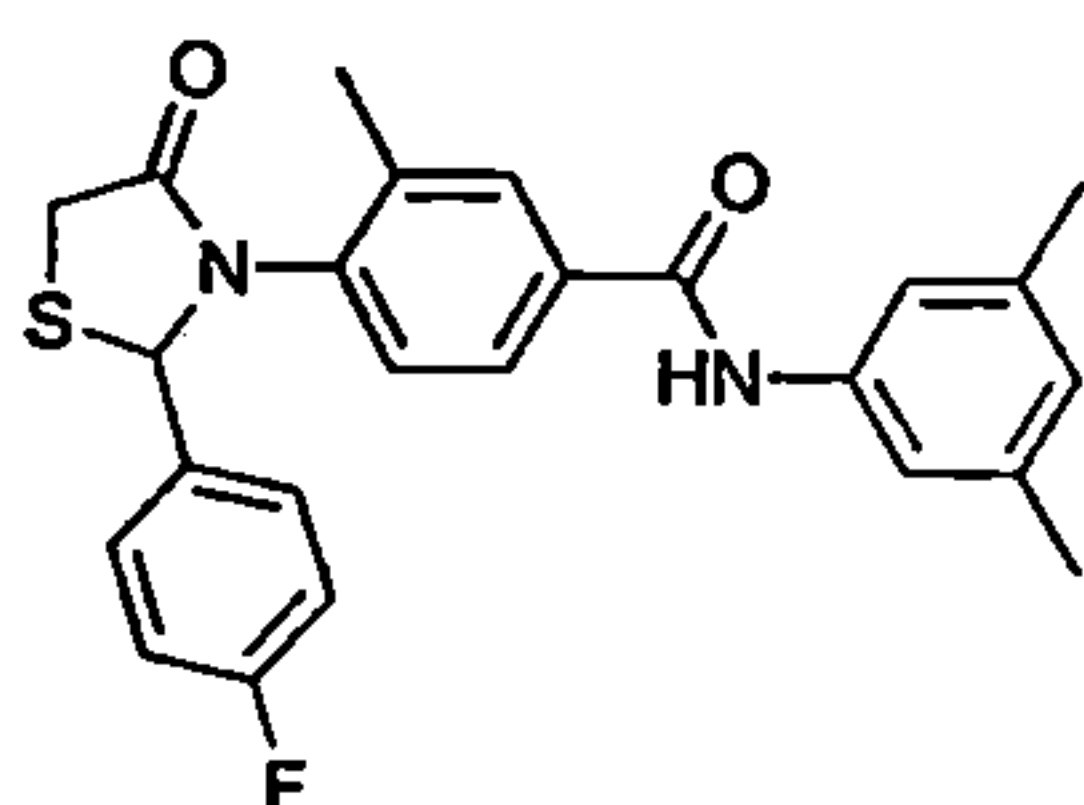


化合物370

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(120mg，0.360mmol)、間-甲苯胺(43.0 μ L，0.400mmol)、HBTU(210mg，0.540mmol)、三乙胺(0.110mL，0.790mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-50%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-N-(3-甲基苯基)苯甲醯胺(88.0mg，58%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.76 (br s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.37–7.30 (m, 3H), 7.25–7.20 (m, 2H), 7.03–6.95 (m, 3H), 5.95 (br s, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.20 (br s, 3H); LC-MS (ACPI) m/z 421.7 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0350】 實施例286

N-(3,5-二甲基苯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺



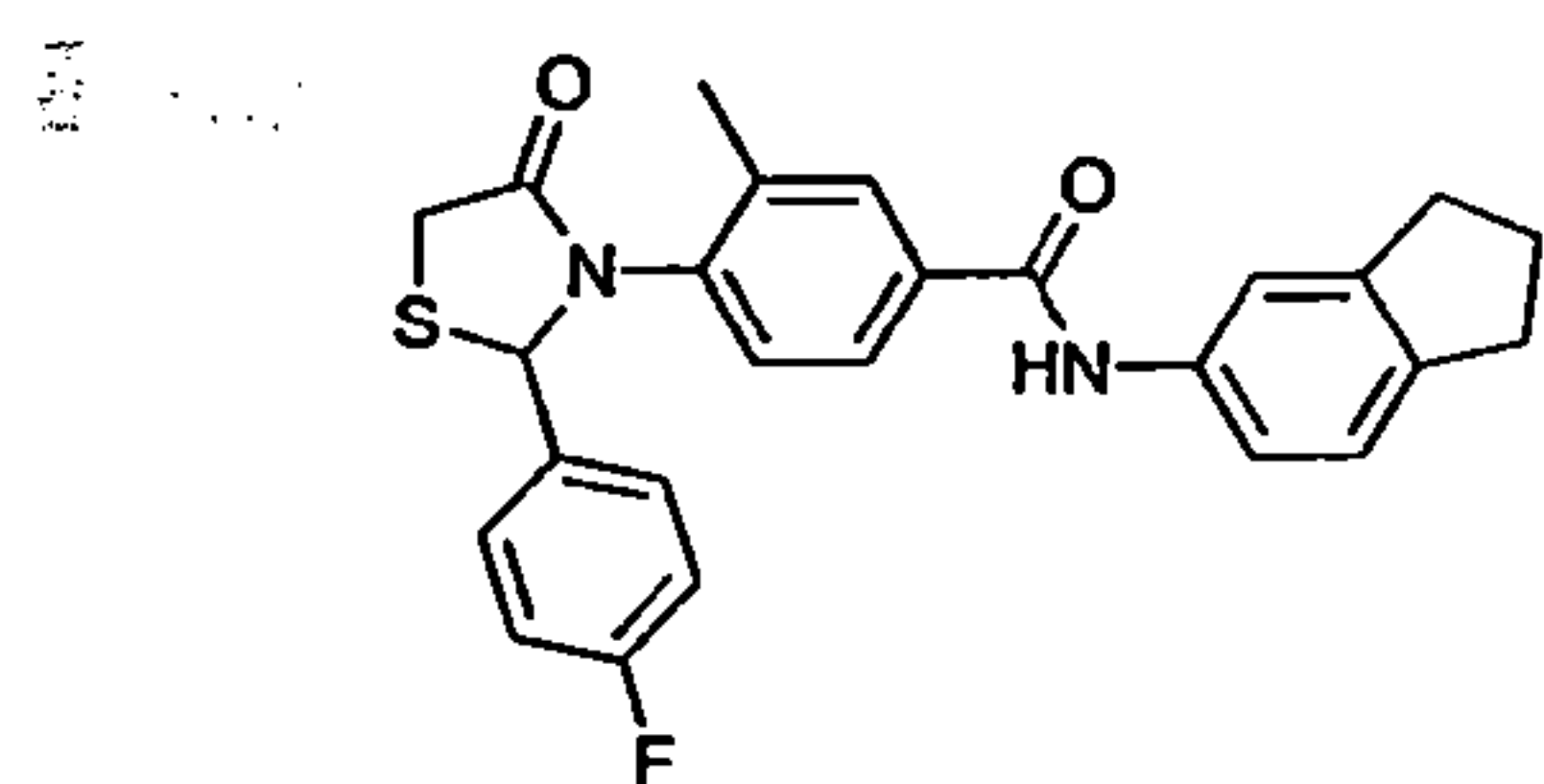
化合物371

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(100mg，0.300mmol)、3,5-二甲基苯胺(40.0 μ L，0.330mmol)、HBTU(172mg，0.450mmol)、三乙胺(90.0 μ L，0.660mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應

混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-40%)，得到*N*-(3,5-二甲基苯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(62.0mg，47%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.98 (br s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.30–7.26 (m, 2H), 6.95 (dd, 2H), 6.77 (br s, 1H), 5.97 (br s, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 2.28 (s, 6H), 2.12 (br s, 3H); LC-MS (ACPI) *m/z* 435.7 [M + H]⁺.

【0351】 實施例287

N-(2,3-二氫-1*H*-茛-5-基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺



化合物372

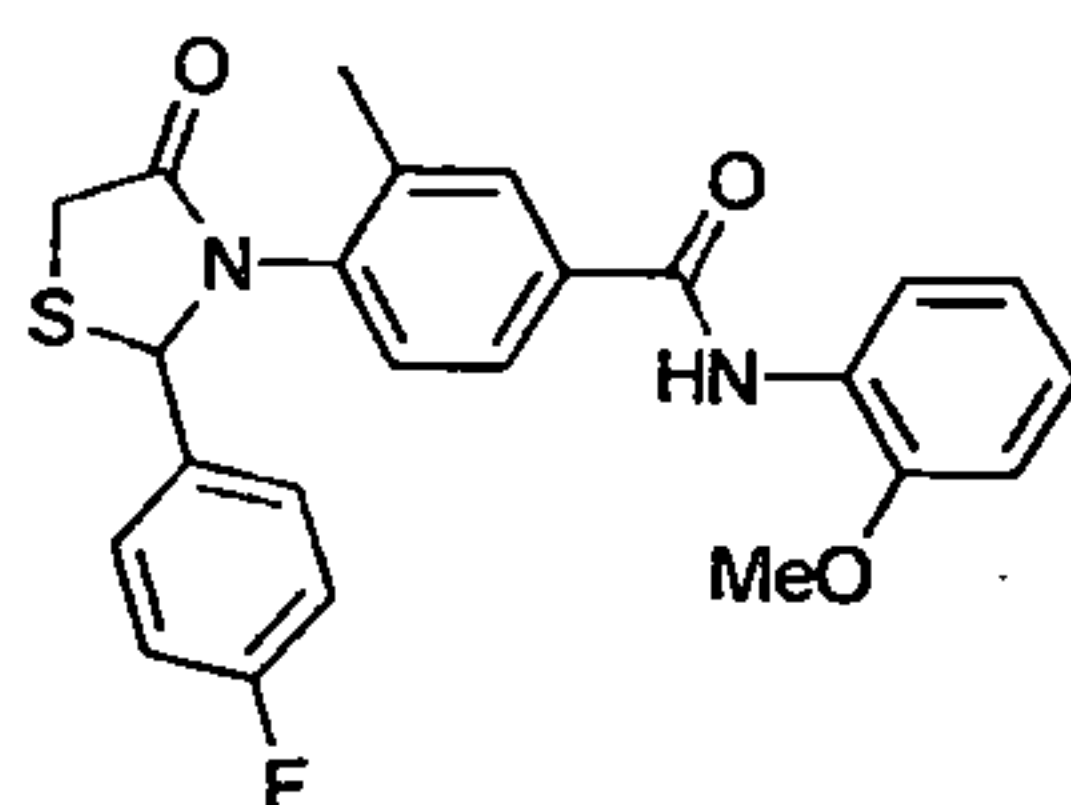
依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(100mg，0.300mmol)、2,3-二氫-1*H*-茛-5-胺(44.0mg，0.330mmol)、HBTU(172mg，0.450mmol)、三乙胺(90.0μL，0.660mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 50%)，得到*N*-(2,3-二氫-1*H*-茛-5-基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(39.0mg，40%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.73 (s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.33–7.29 (m, 2H), 7.23 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.97 (t, 2H), 6.20–5.70 (br, 1H),

4.02 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.92–2.84 (m, 4H), 2.21 (br s, 3H), 2.10–2.04 (m, 2H);

LC-MS (ACPI) m/z 447.6 $[M + H]^+$.

【0352】 實施例288

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-*N*-(2-甲氧基苯基)-3-甲基苯甲醯胺

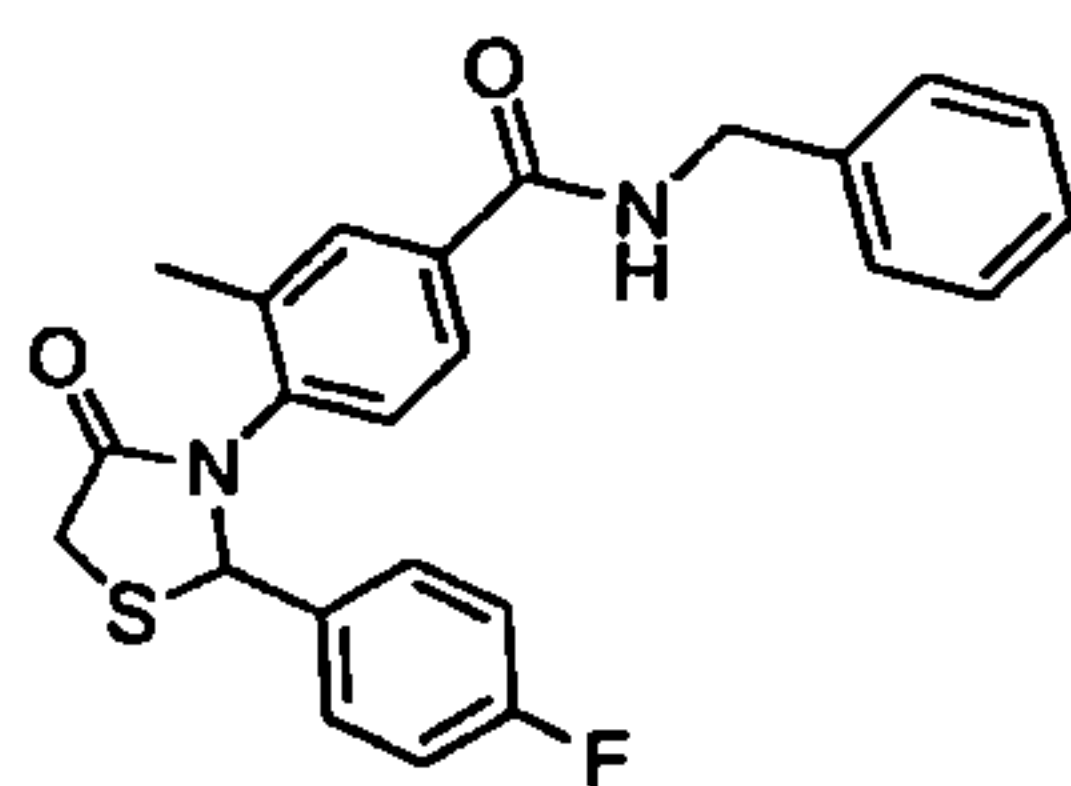


化合物373

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(100mg，0.300mmol)、2-甲氧基苯胺(44.0mg，0.330mmol)、HBTU(172mg，0.450mmol)、三乙胺(90.0 μ L，0.660mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 50%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-*N*-(2-甲氧基苯基)-3-甲基苯甲醯胺(39.0mg，40%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.43 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.35–7.30 (m, 2H), 7.07 (dd, 1H), 7.03–6.95 (m, 3H), 6.89 (d, 1H), 5.95 (br s, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.92–3.84 (m, 4H), 2.20 (br s, 3H); LC-MS (ACPI) m/z 437.8 $[M + H]^+$.

【0353】 實施例289

N-苄基-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺

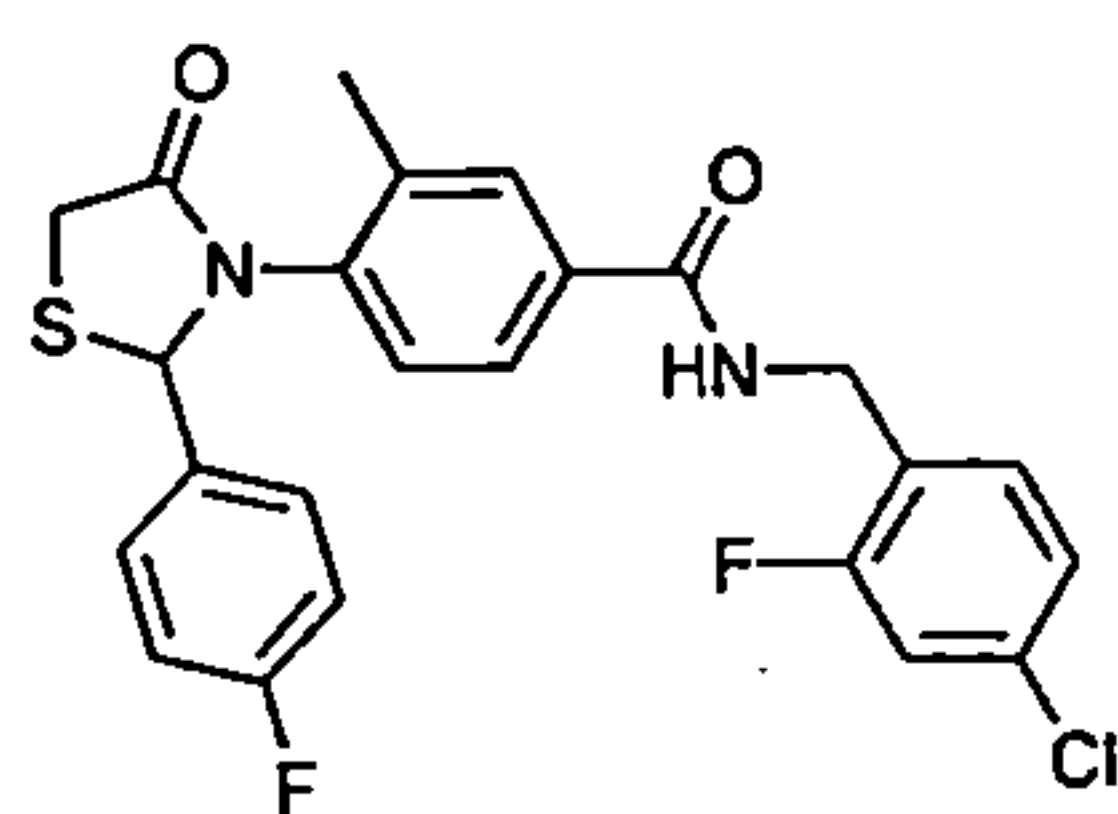


化合物374

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(82.1mg，0.248mmol)、苄基胺(30.0μL，0.274mmol)、二異丙基乙基胺(64.1mg，0.496mmol)、*O*-(苯並三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸鹽HBTU(41mg，0.372mmol)和二氯甲烷(6.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-90%)，得到白色固體的*N*-苄基-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(47.9mg，46%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.65–7.40 (br, 2H), 7.37–7.28 (m, 8H), 6.95 (br t, 2H), 6.26 (br t, 1H), 6.20–5.80 (br, 1H), 4.60 (d, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.17 (br s, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 421.3 [M + H]⁺.

【0354】 實施例290

N-(4-氯-2-氟苯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺



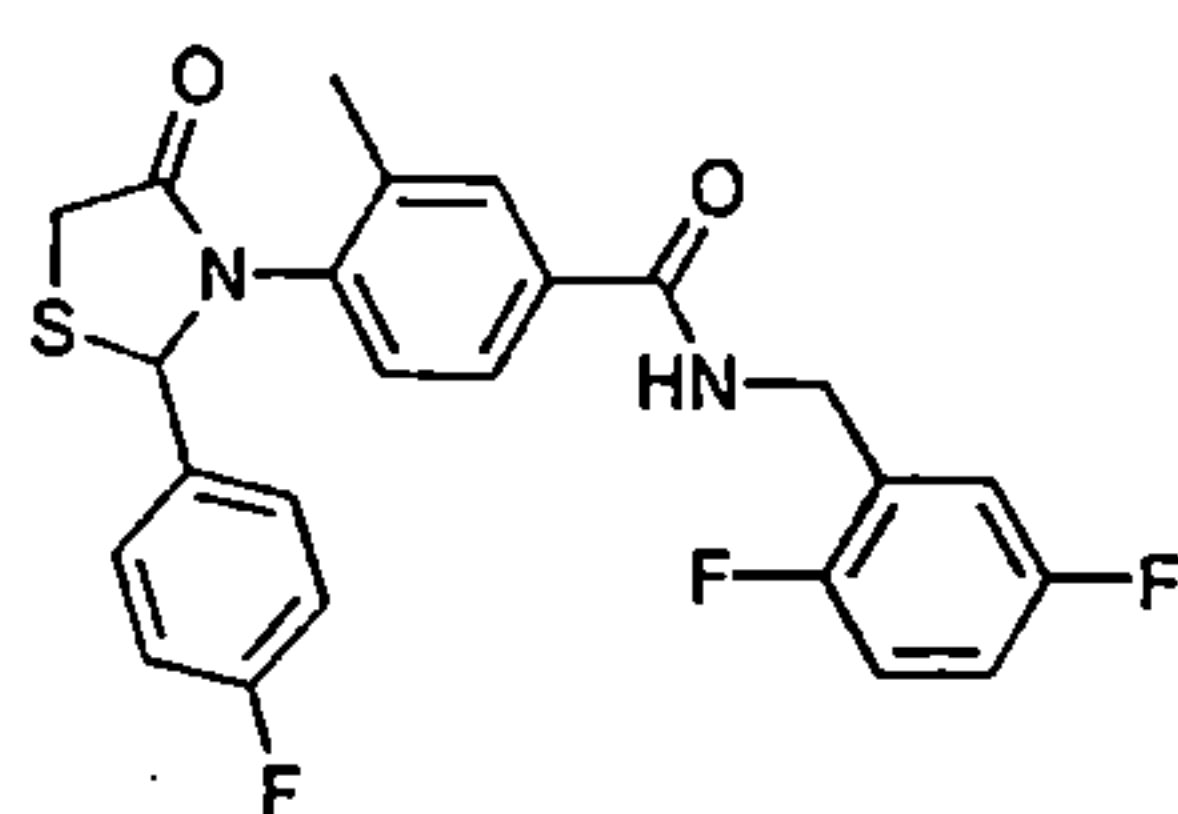
化合物375

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(120mg，0.360mmol)、(4-氯-2-氟苯基)甲胺(50.0μL，0.400mmol)、HBTU(210mg，0.540mmol)、三乙胺(0.110mL，0.790mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-60%，甲醇/二氯甲

烷 = 5%)，得到*N*-(4-氯-2-氟苯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(977mg，57%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.57 (br s, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.34–7.25 (m, 3H), 7.11–7.07 (m, 3H), 6.95 (t, 2H), 6.44 (br s, 1H), 5.93 (br s, 1H), 4.58 (d, 2H), 3.99 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 2.17 (br s, 3H); LC-MS (APCI) *m/z* 473.6 [M + H]⁺.

【0355】 實施例291

N-(2,5-二氟苯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺

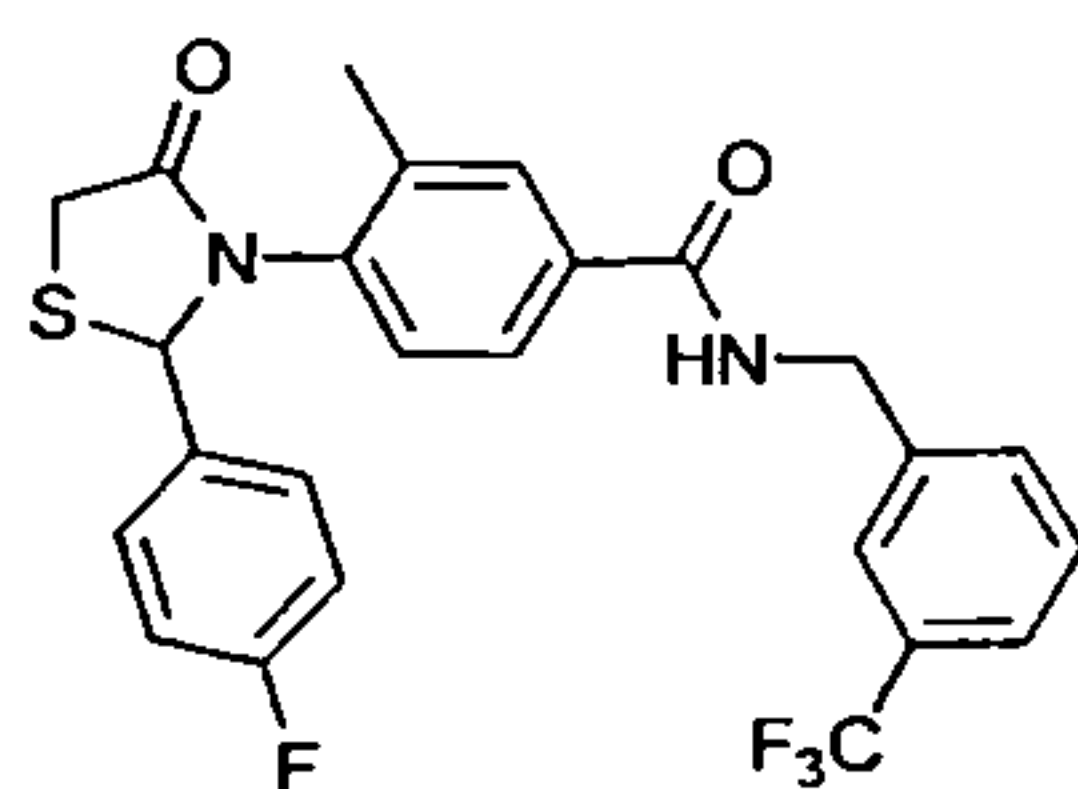


化合物376

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(120mg，0.360mmol)、(2,5-二氟苯基)甲胺(40.0 μ L，0.400mmol)、HBTU(210mg，0.540mmol)、三乙胺(0.110mL，0.790mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-60%，甲醇/二氯甲烷 = 5%)，得到*N*-(2,5-二氟苯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(0.120g，73%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.58 (br s, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.30–7.28 (m, 2H), 7.10–6.85 (m, 6H), 6.56 (br s, 1H), 5.91 (br s, 1H), 4.58 (d, 2H), 3.99 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 2.17 (br s, 3H); LC-MS (APCI) *m/z* 457.7 [M + H]⁺.

【0356】 實施例292

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-*N*-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺

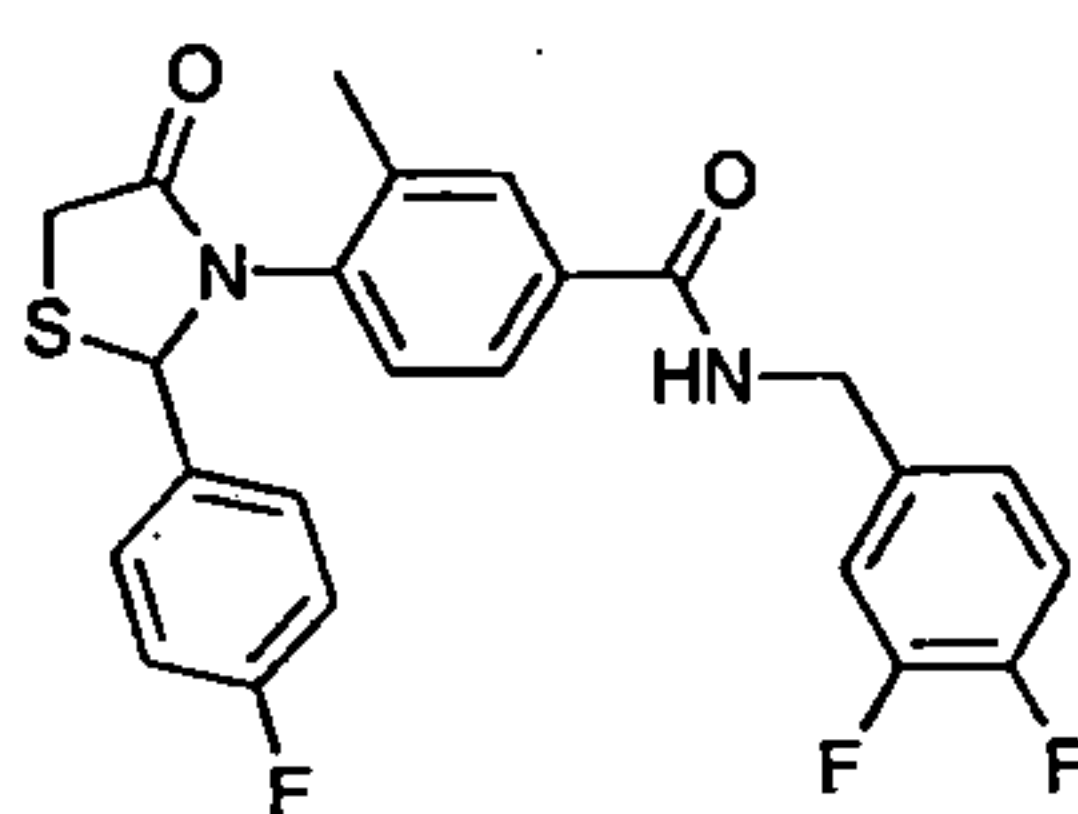


化合物377

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(120mg，0.360mmol)、3-(三氟甲基)苯甲胺(69.0μL，0.400mmol)、HBTU(210mg，0.540mmol)、三乙胺(0.110mL，0.790mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=0-50%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-*N*-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺(120mg，79%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.60–7.37 (m, 7H), 7.29–7.26 (m, 2H), 6.93 (t, 2H), 6.84 (t, 1H), 5.90 (br s, 1H), 4.56 (d, 2H), 3.97 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 2.10 (br s, 3H); LC-MS (ACPI) *m/z* 489.7 [M + H]⁺.

【0357】 實施例293

N-(3,4-二氟苯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺

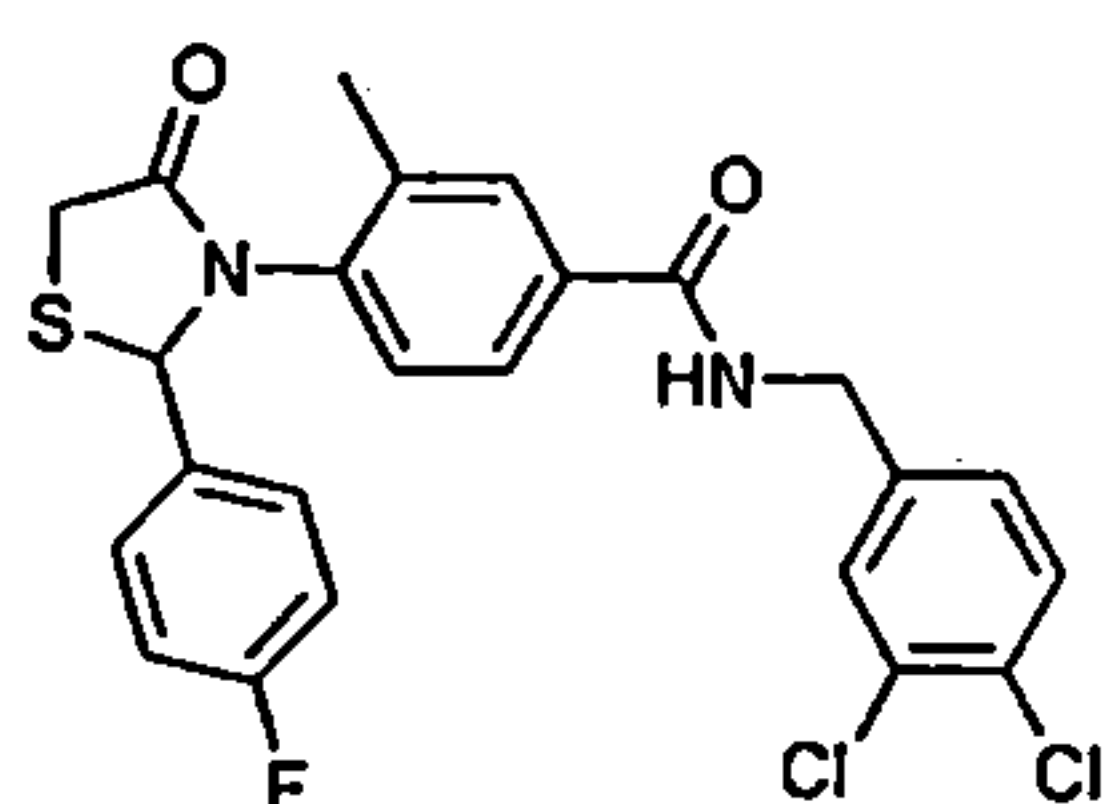


化合物378

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(120mg，0.360mmol)、(3,4-二氯苯基)甲胺(57.0mg，0.400mmol)、HBTU(210mg，0.540mmol)、三乙胺(0.110mL，0.790mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=0-50%)，得到*N*-(3,4-二氯苯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(100mg，60%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.58 (br s, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.31–7.26 (m, 2H), 7.12 (dd, 3H), 7.03 (br s, 1H), 6.95 (t, 2H), 6.44 (br s, 1H), 5.92 (br s, 1H), 4.52 (d, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.18 (br s, 3H); LC-MS (ACPI) *m/z* 457.8 [M + H]⁺.

【0358】 實施例294

N-(3,4-二氯苯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺



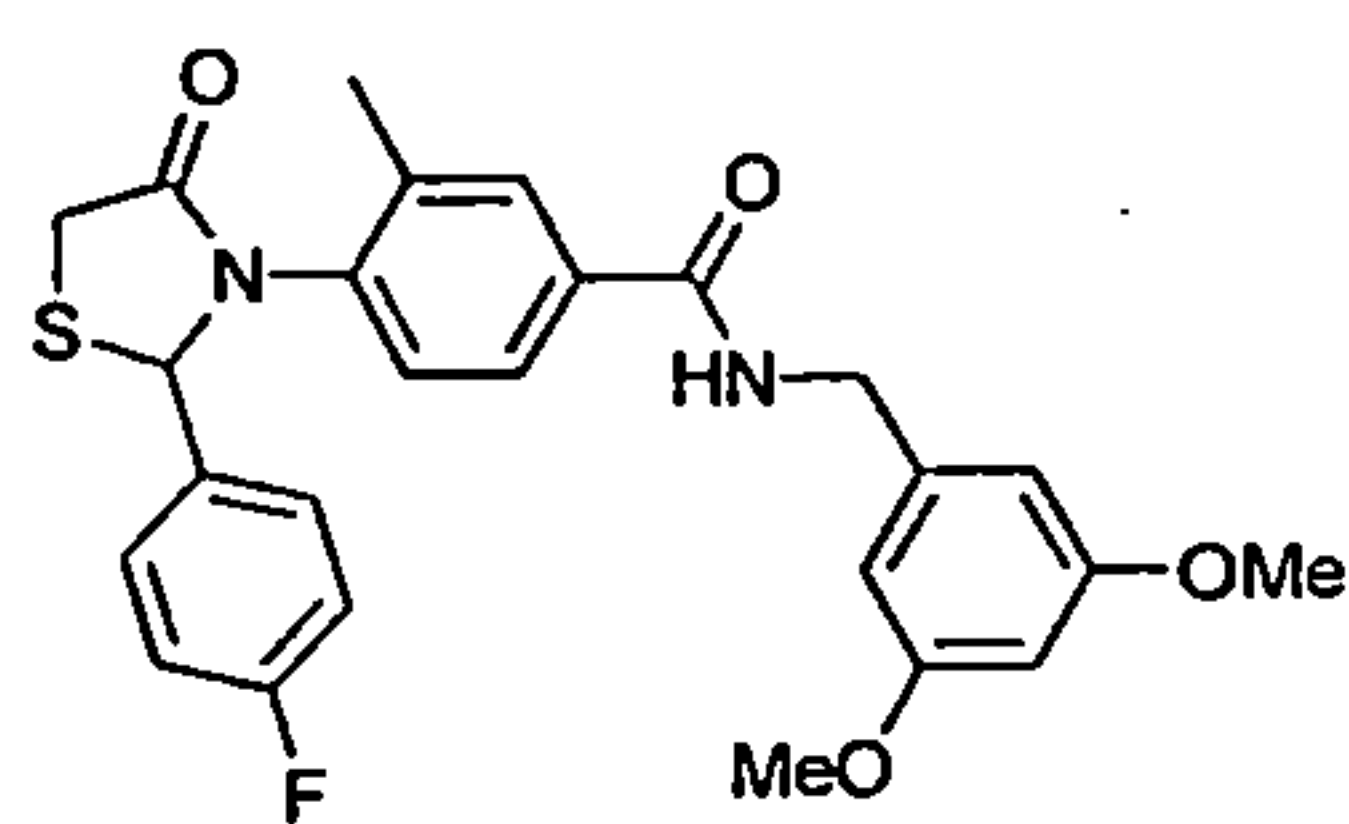
化合物379

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(120mg，0.360mmol)、(3,4-二氯苯基)甲胺(53.0mg，0.400mmol)、HBTU(210mg，0.540mmol)、三乙胺(0.110mL，0.790mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=0-50%)，得到*N*-(3,4-二氯苯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(130mg，

73%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.51 (br s, 1H), 7.43–7.32 (m, 3H), 7.28–7.25 (m, 2H), 7.14–7.07 (m, 2H), 6.98 (t, 1H), 6.92 (t, 2H), 5.90 (br s, 1H), 4.42 (d, 2H), 3.96 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 2.07 (br s, 3H); LC-MS (ACPI) m/z 490.6 [M + H]⁺.

【0359】 實施例295

N-(3,5-二甲氧基苯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺

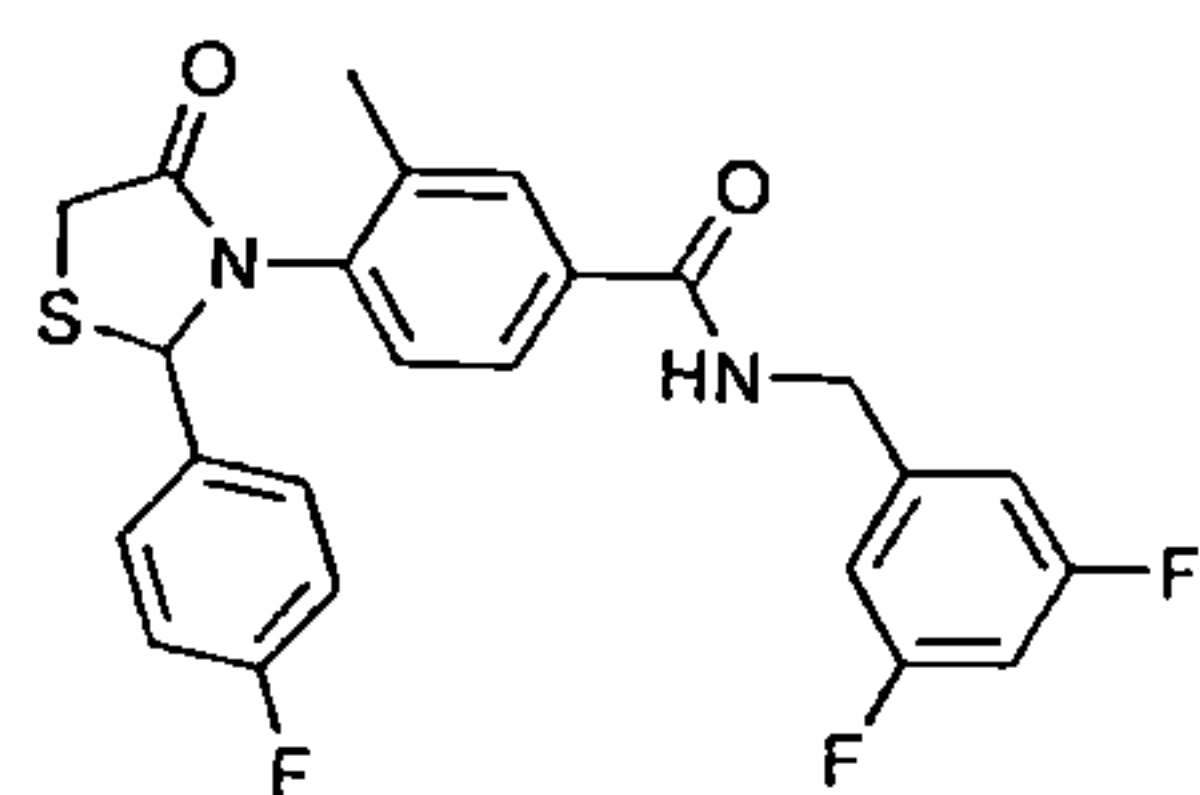


化合物380

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(120mg，0.360mmol)、(3,5-二甲氧基苯基)甲胺(60.0μL，0.400mmol)、HBTU(210mg，0.540mmol)、三乙胺(0.110mL，0.790mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=0-50%)，得到*N*-(3,5-二甲氧基苯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(110mg，63%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.59 (br s, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.31–7.27 (m, 2H), 6.95 (t, 2H), 6.45 (d, 2H), 6.38 (t, 1H), 6.29 (t, 1H), 5.95 (br s, 1H), 4.52 (d, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.78 (s, 6H), 2.18 (br s, 3H); LC-MS (ACPI) m/z 481.6 [M + H]⁺.

【0360】 實施例296

N-(3,5-二氟苯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺

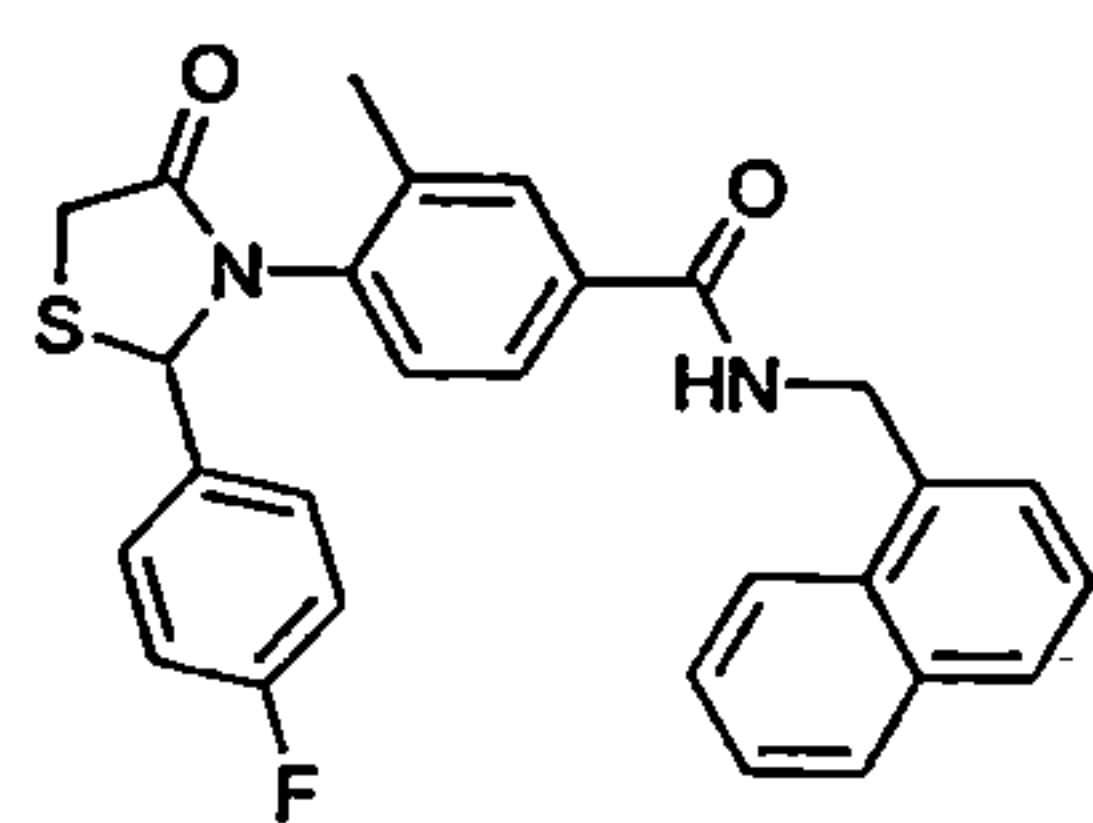


化合物381

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(120mg，0.360mmol)、(3,5-二氟苯基)甲胺(57.0mg，0.400mmol)、HBTU(210mg，0.540mmol)、三乙胺(0.110mL，0.790mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=0-50%)，得到*N*-(3,5-二氟苯基)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(120mg，73%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.60 (br s, 1H), 7.48 (br, 1H), 7.32–7.27 (m, 2H), 6.96 (t, 2H), 6.88–6.79 (m, 2H), 6.75–6.64 (m, 1H), 6.50 (t, 1H), 5.93 (br s, 1H), 4.57 (d, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 2.18 (br s, 3H); LC-MS (ACPI) m/z 457.7 [M + H]⁺.

【0361】 實施例297

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-*N*-(1-萘基甲基)苯甲醯胺



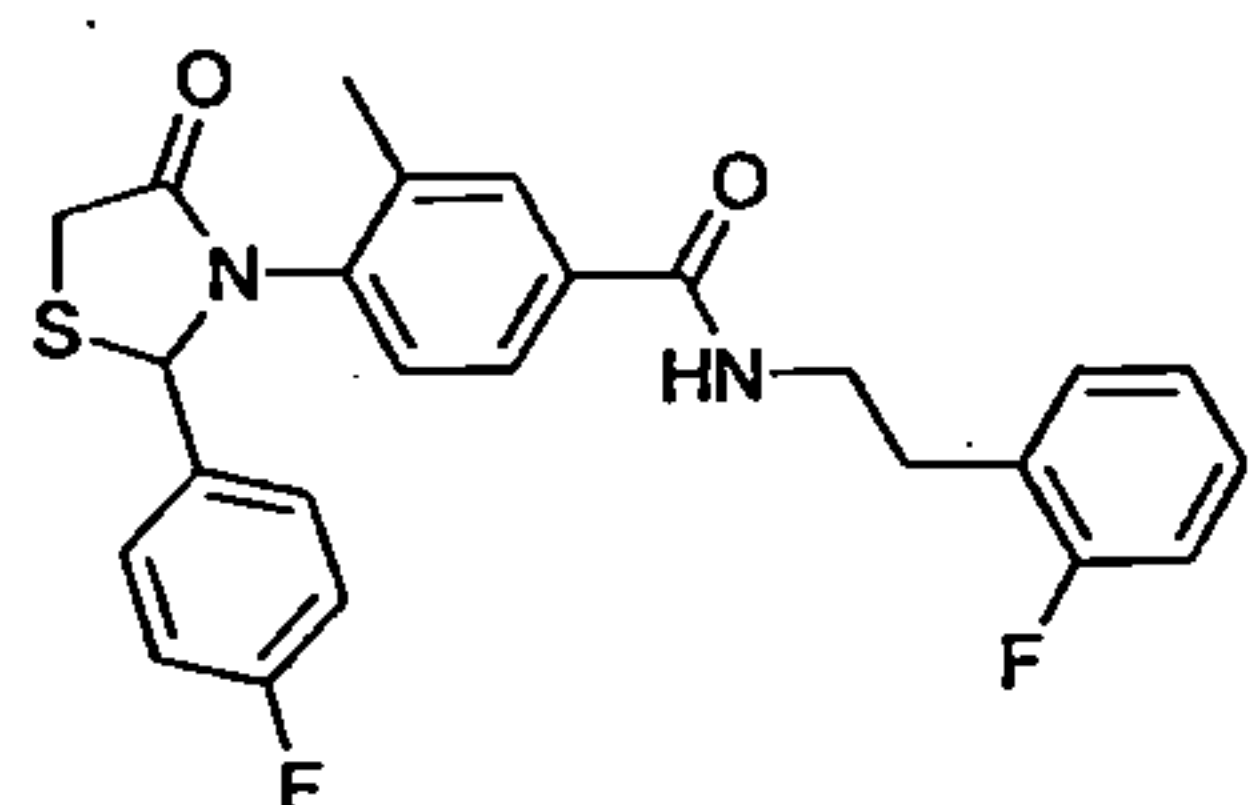
化合物382

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(120mg，0.360mmol)、1-萘基甲胺(60.0 μ L，0.400mmol)、HBTU(210mg，0.540mmol)、三乙胺(0.110mL，0.790mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash

Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 50% , 甲醇/二氯甲烷 = 5%) , 得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-N-(1-萘基甲基)苯甲醯胺 (60.0mg , 31%) 。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.03 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.56–7.49 (m, 3H), 7.48–7.42 (m, 2H), 7.30–7.22 (m, 3H), 6.93 (t, 2H), 6.26 (br s, 1H), 5.92 (br s, 1H), 5.03 (d, 2H), 3.97 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 2.14 (br s, 3H) ; LC-MS (APCI) m/z 471.6 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0362】 實施例298

N-[2-(2-氟苯基)乙基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺



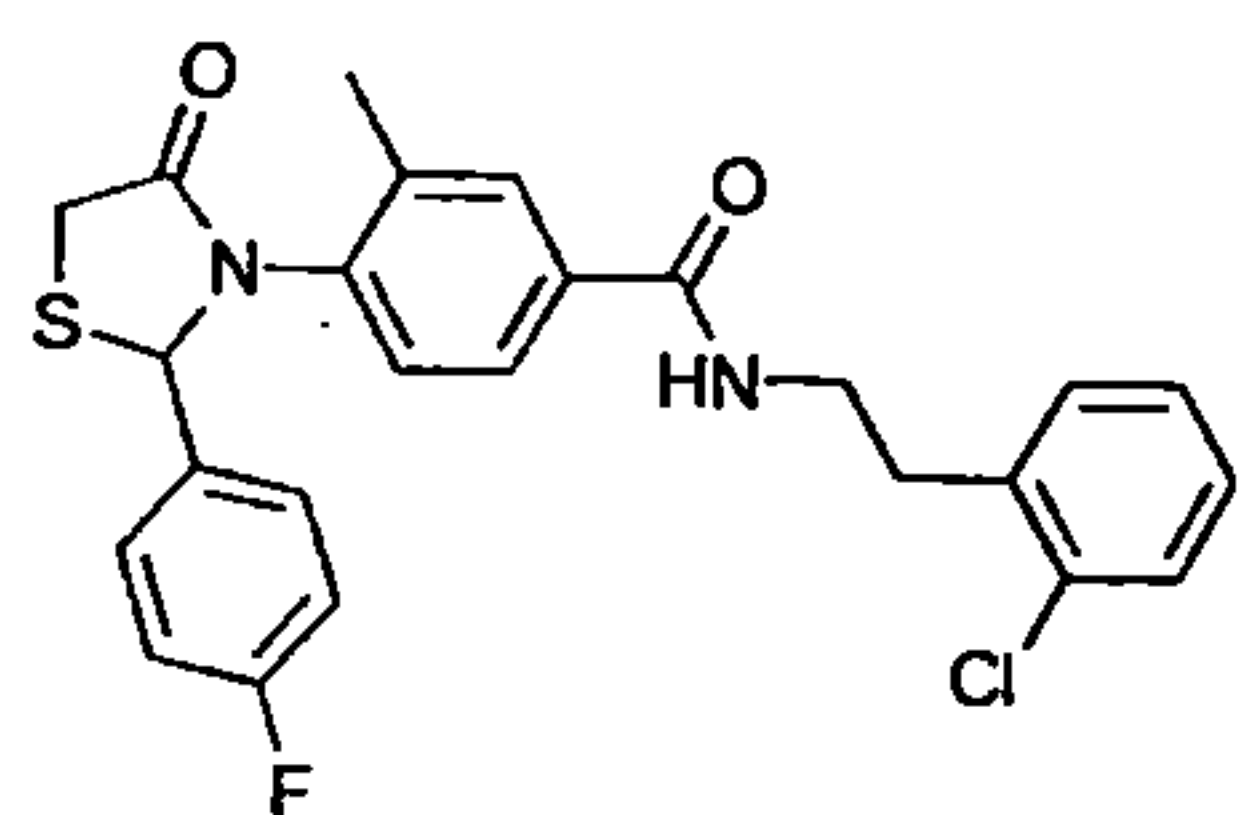
化合物383

依照標準方法K , 使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(120mg , 0.360mmol) 、 2-(2-氟苯基)乙胺(50.0mg , 0.400mmol) 、 HBTU(210mg , 0.540mmol) 、 三乙胺(0.110mL , 0.790mmol)和二氯甲烷(5.0mL) 進行反應 , 待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後 , 殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-50%) , 得到 *N*-[2-(2-氟苯基)乙基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(120mg , 73%) 。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.51 (br s, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.30–7.27 (m, 2H), 7.23–7.19 (m, 2H), 7.09–7.01 (m, 2H), 6.95 (t, 2H), 6.14 (br s, 1H), 5.90

(br s, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.65 (q, 2H), 2.93 (t, 2H), 2.16 (br s, 3H); LC-MS (ACPI) m/z 453.8 $[M + H]^+$.

【0363】 實施例299

N-[2-(2-氯苯基)乙基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺



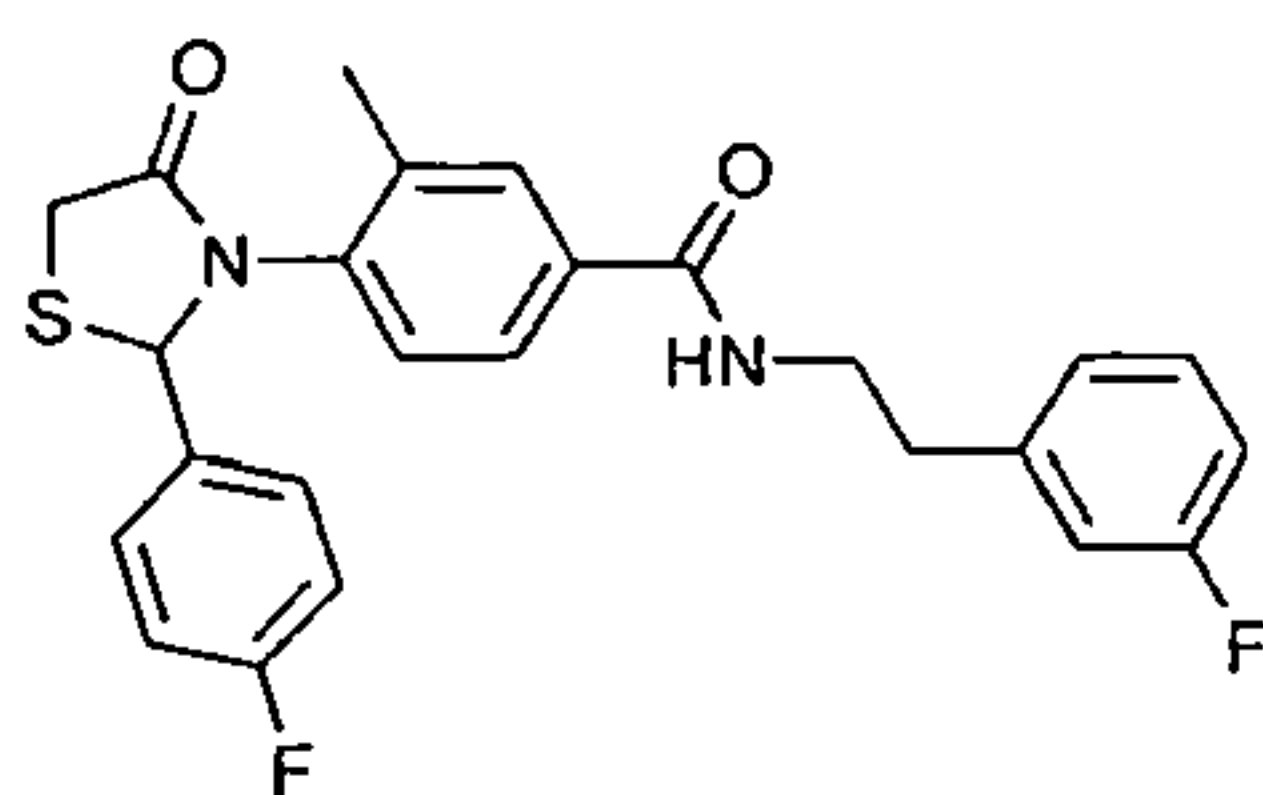
化合物384

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(120mg, 0.360mmol)、2-(2-氯苯基)乙胺(2.0mg, 0.400mmol)、HBTU(210mg, 0.540mmol)、三乙胺(0.110mL, 0.790mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-50%)，得到*N*-[2-(2-氯苯基)乙基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(110mg, 65%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.52 (br s, 1H), 7.40–7.38 (m, 2H), 7.35–7.27 (m, 2H), 7.25–7.16 (m, 3H), 6.95 (t, 2H), 6.12 (br s, 1H), 5.90 (br s, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.68 (q, 2H), 3.04 (t, 2H), 2.17 (br s, 3H); LC-MS (ACPI) m/z 469.6 $[M + H]^+$.

【0364】 實施例300

N-[2-(3-氟苯基)乙基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺



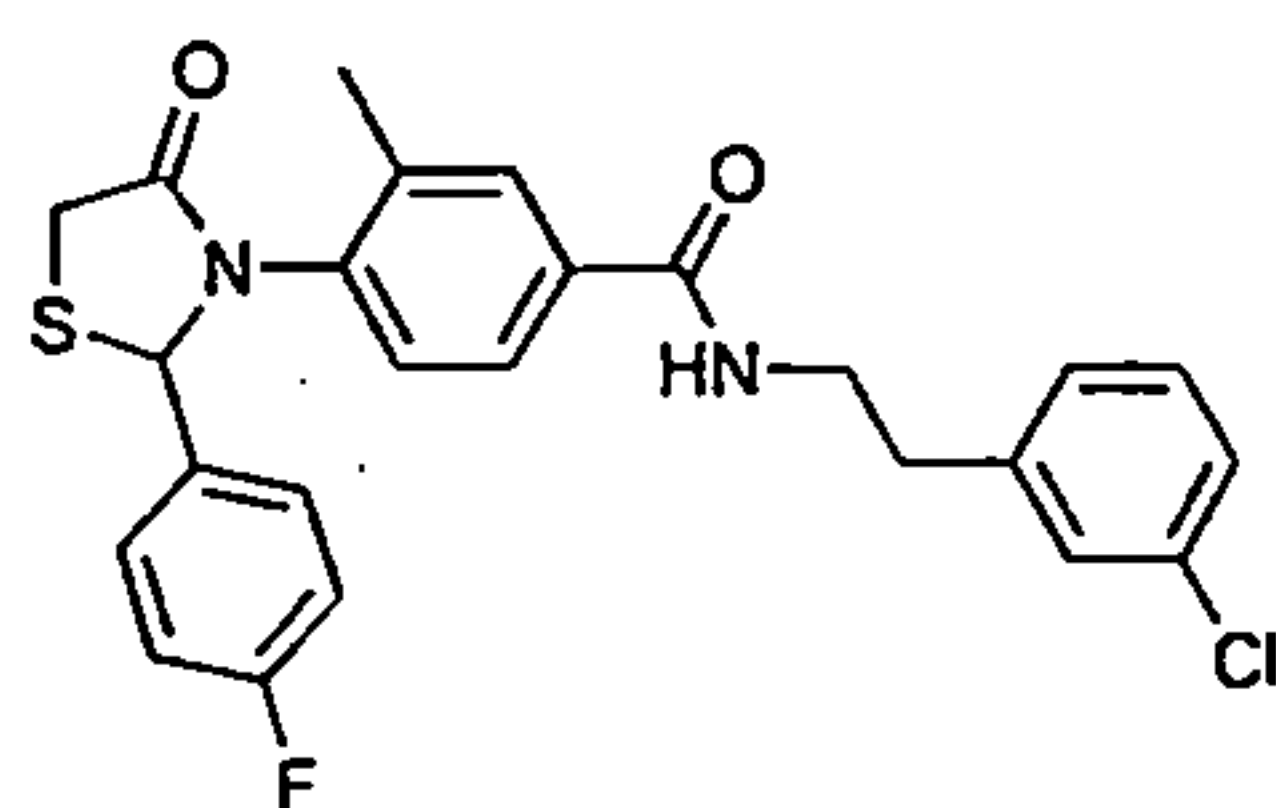
化合物385

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(120mg, 0.360mmol)、2-(3-氟苯基)乙胺(52.0 μ L, 0.400mmol)、HBTU(210mg, 0.540mmol)、三乙胺(0.110mL, 0.790mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-40%)，得到*N*-[2-(3-氟苯基)乙基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(93.0mg, 57%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.50 (br s, 1H), 7.36 (br s, 1H), 7.31–7.24 (m, 4H), 6.98–6.90 (m, 4H), 6.03 (br s, 1H), 5.95 (br s, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.65 (q, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.17 (br s, 3H); LC-MS (ACPI) m/z 453.7 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0365】 實施例301

N-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺



化合物386

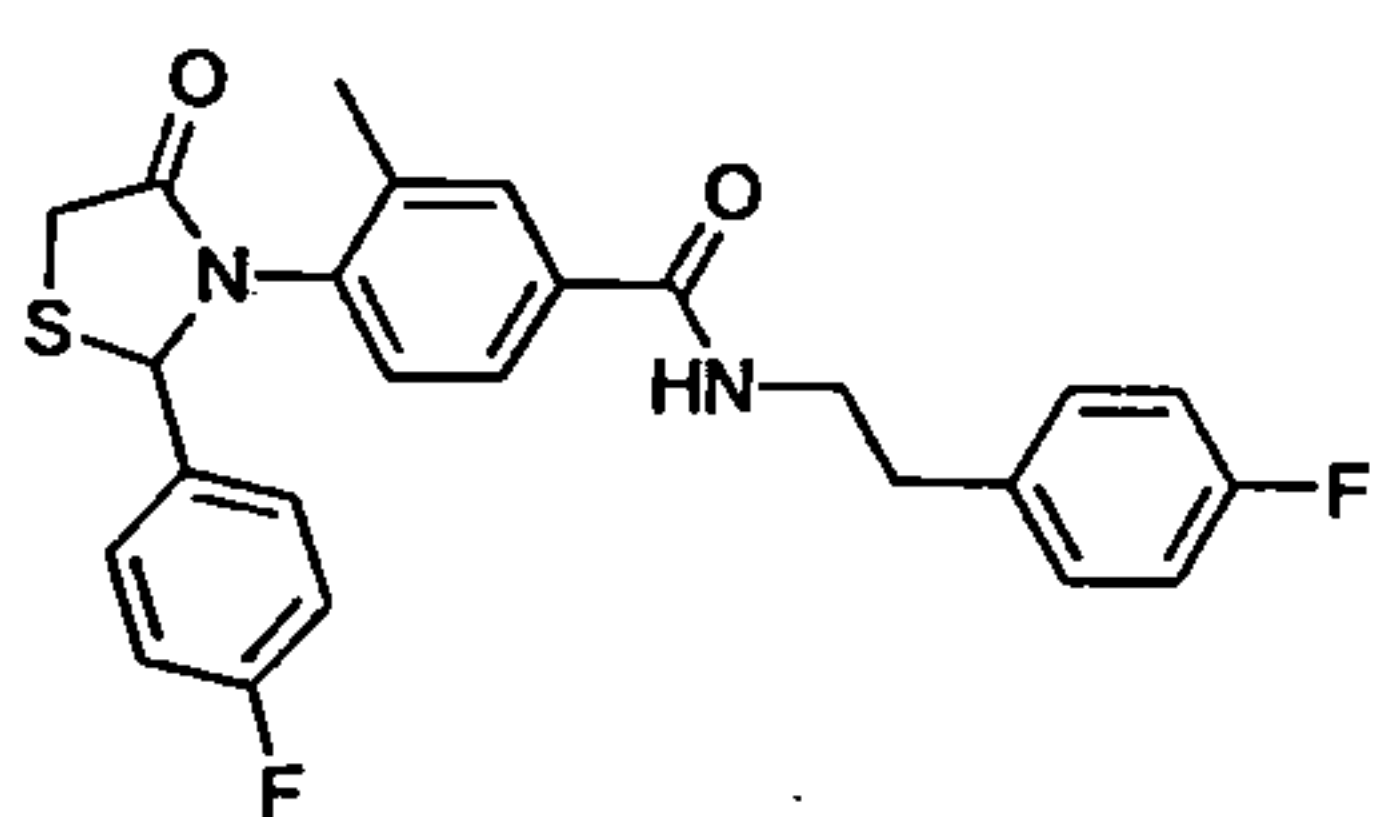
依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(120mg, 0.360mmol)、2-(3-氯苯基)乙胺(55.0 μ L, 0.400mmol)、HBTU(210mg, 0.540mmol)、三乙胺(0.110mL, 0.790mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反

應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-50%)，得到*N*-[2-(3-氯苯基)乙基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(55.0mg，33%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.50 (br s, 1H), 7.39 (br s, 1H), 7.32–7.27 (m, 2H), 7.24–7.20 (m, 3H), 7.08 (dt, 1H), 6.95 (t, 2H), 6.05 (br t, 1H), 5.95 (br s, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.63 (q, 2H), 2.86 (t, 2H), 2.17 (br s, 3H); LC-MS (APCI) m/z 469.6 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0366】 實施例302

N-[2-(4-氟苯基)乙基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺



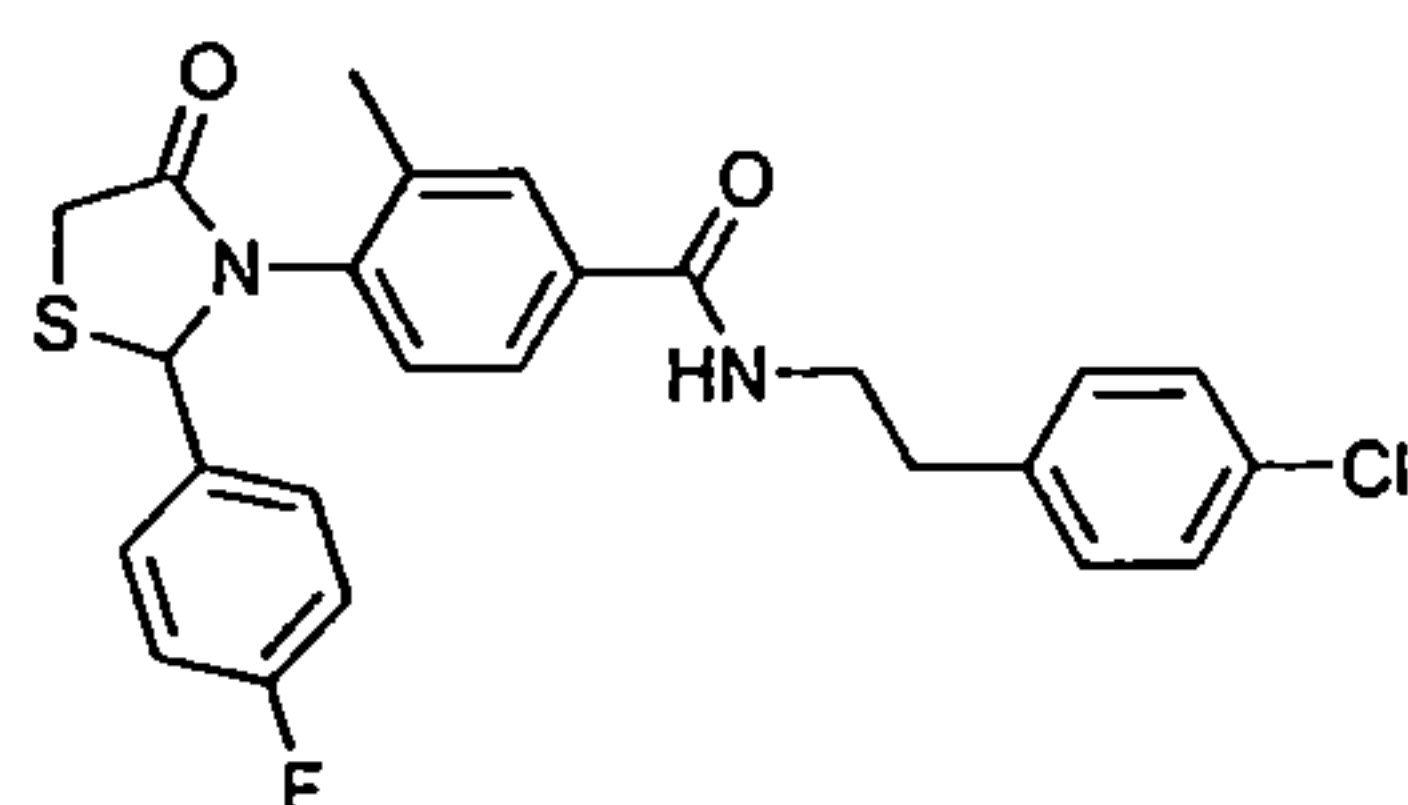
化合物387

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.120g，0.360mmol)、2-(4-氟苯基)乙-1-胺(52.0 μL ，0.400mmol)、HBTU(210mg，0.540mmol)、三乙胺(0.110mL，0.790mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-60%)，得到*N*-[2-(4-氟苯基)乙基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(25.0mg，15%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.48 (br s, 1H), 7.40–7.26 (m, 3H), 7.17–7.12 (m, 2H), 7.00–6.92 (m, 4H), 6.18 (br t, 1H), 5.90 (br s, 1H), 3.98 (d, 1H),

3.89 (d, 1H), 3.60 (q, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.14 (br s, 3H); LC-MS (APCI) m/z 453.8 $[M + H]^+$.

【0367】 實施例303

N-[2-(4-氯苯基)乙基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺

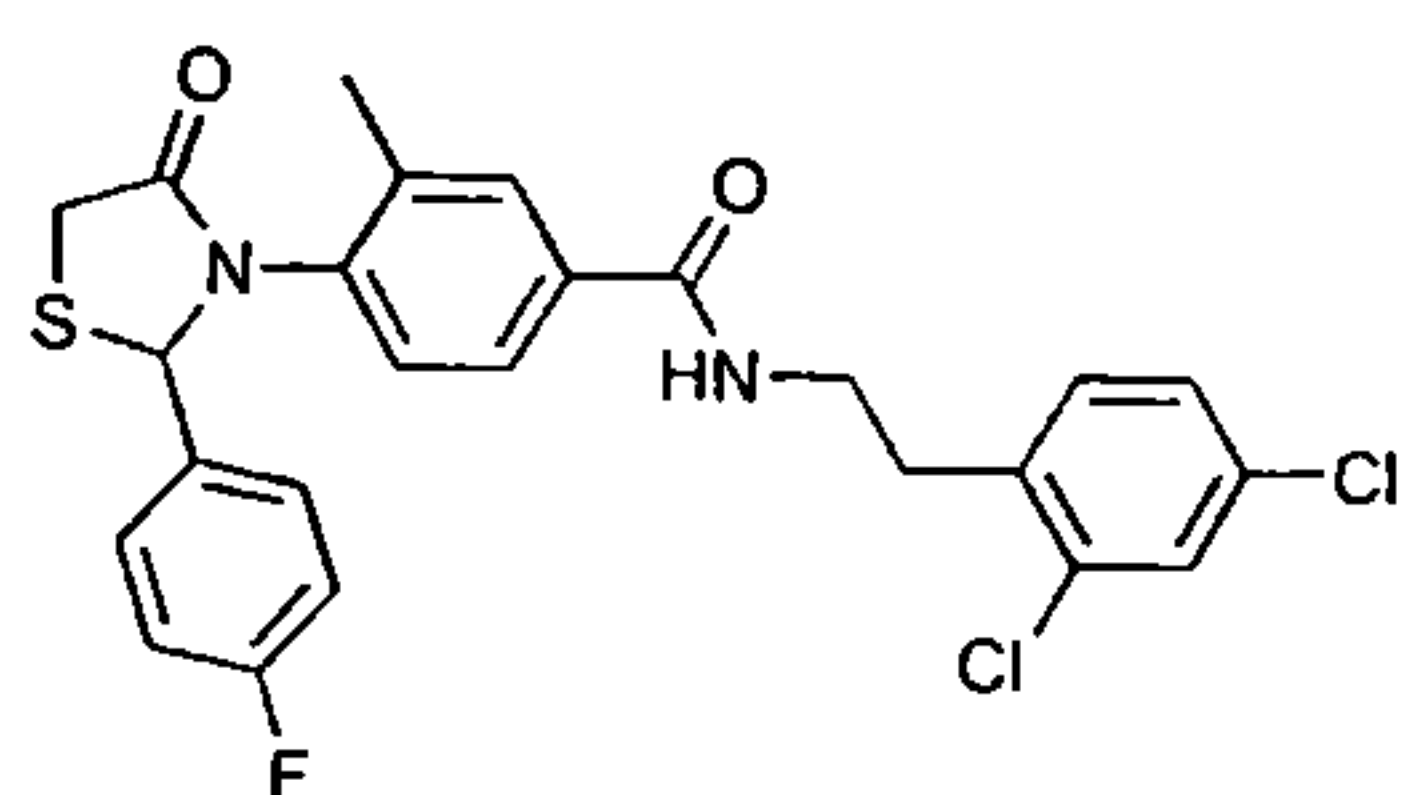


化合物388

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.100g，0.300mmol)、2-(4-氯苯基)乙-1-胺(46.0 μ L，0.330mmol)、HBTU(0.170g，0.450mmol)、三乙胺(93.0 μ L，0.670mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-50%)，得到*N*-[2-(4-氯苯基)乙基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(72.0mg，51%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.48 (br s, 1H), 7.40–7.25 (m, 5H), 7.11 (d, 2H), 6.94 (t, 2H), 6.17 (br t, 1H), 5.95 (br s, 1H), 3.98 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.59 (q, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.15 (br s, 3H); LC-MS (APCI) m/z 469.6 $[M + H]^+$.

【0368】 實施例304

N-[2-(2,4-二氯苯基)乙基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺

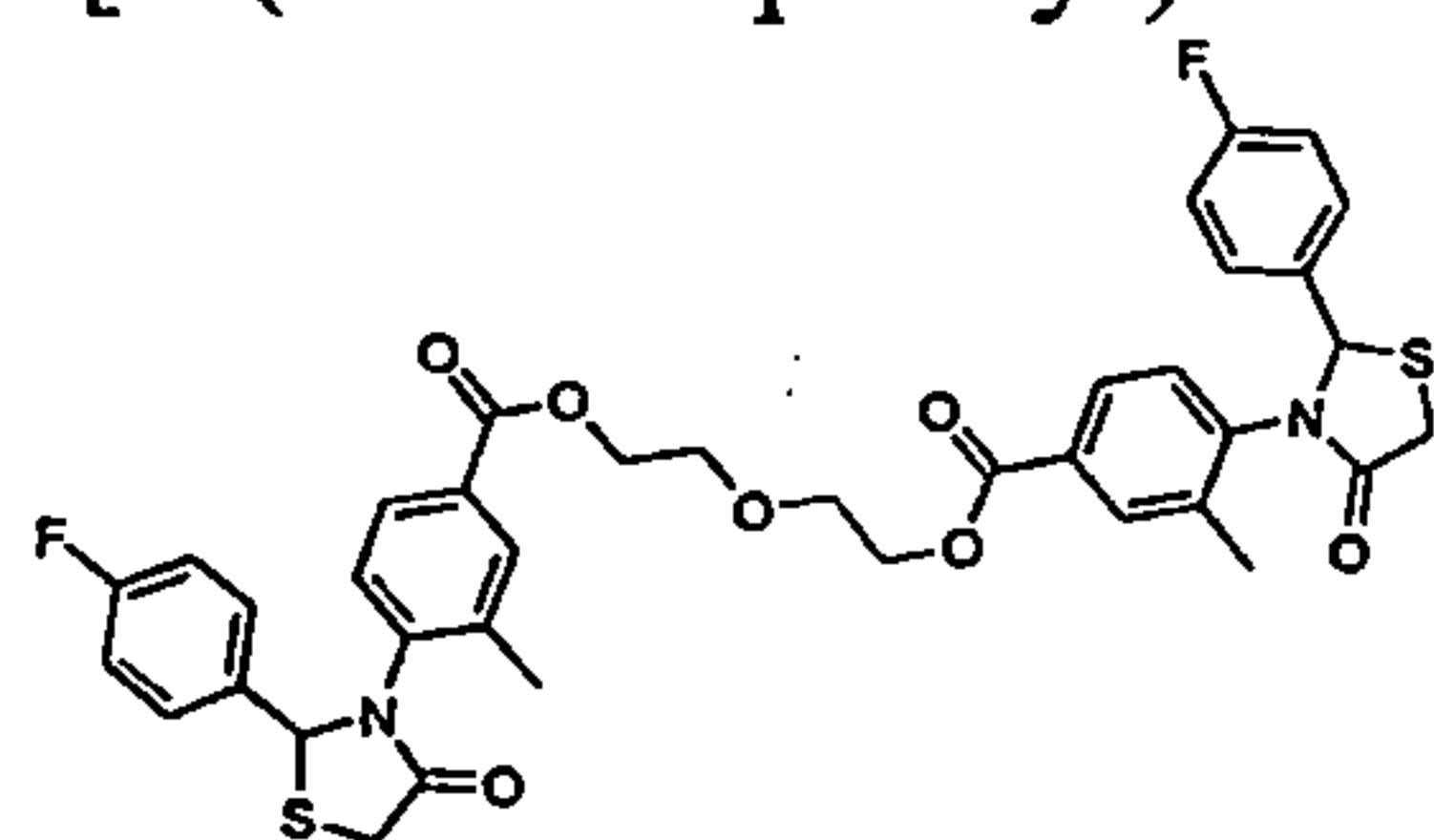


化合物389

依照標準方法K，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(120mg，0.360mmol)、1-(2,4-二氯-苯基)-乙胺(60.0 μ L，0.400mmol)、HBTU(210mg，0.540mmol)、三乙胺(0.110mL，0.790mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷=5%)，得到*N*-[2-(2,4-二氯苯基)乙基]-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(14.0mg，8%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.52 (br s, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.30 (dd, 2H), 7.20–7.14 (m, 2H), 6.97 (t, 2H), 6.08 (br s, 1H), 5.91 (br s, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.65 (q, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.17 (br s, 3H); LC-MS (APCI) *m/z* 504.7 [M + H]⁺.

【0369】 實施例305

雙{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸}-氧二-2,1-乙烷二酯(Oxydi-2,1-ethanediyl bis{4-[2-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl]-3-methylbenzoate})



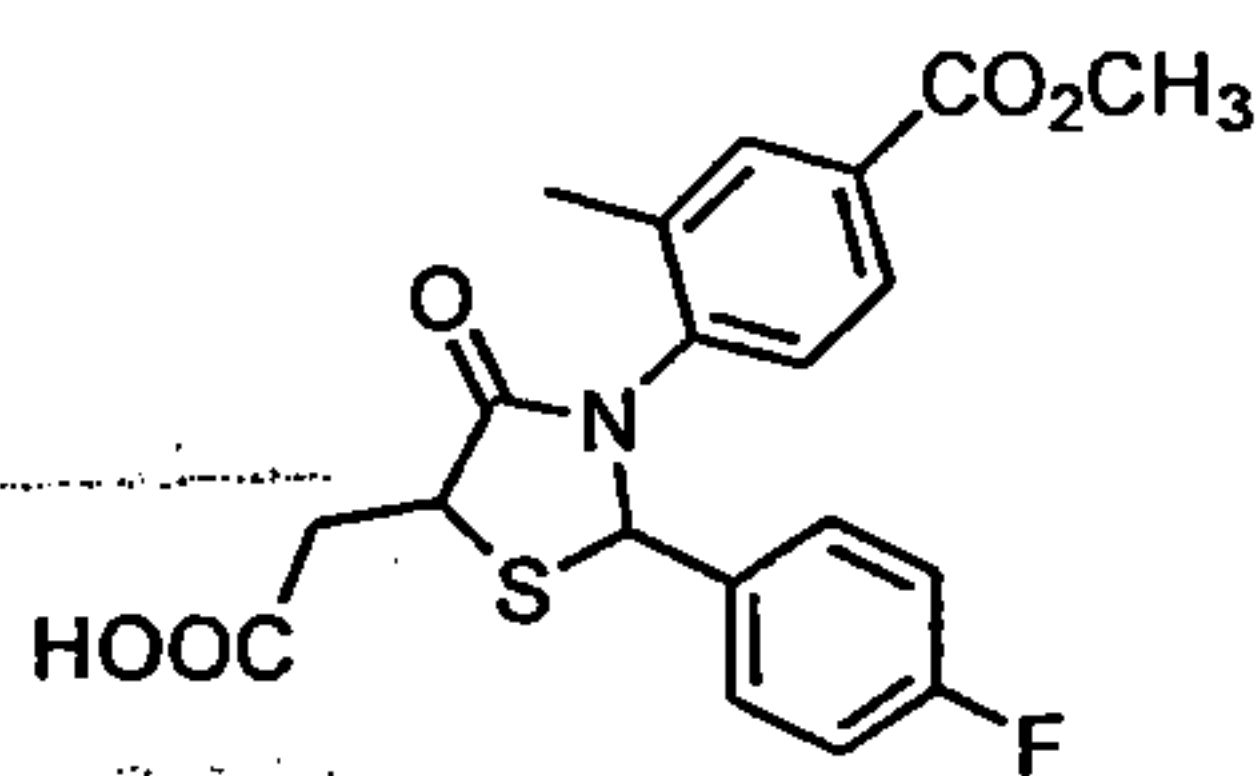
化合物390

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(270mg，0.815mmol)、DMAP(398mg，3.26mmol)、EDCI·HCl(469mg，

2.45mmol)、二甘醇(diethylene glycol, 43.2mg, 0.408mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應,待反應攪拌18小時且處理後,殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷= 0-65%),得到白色固體的雙{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸}-氧二-2,1-乙烷二酯(137mg, 46%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.86 (br s, 2H), 7.71 (br d, 2H), 7.30 (dd, 4H), 6.94 (br t, 4H), 6.10–5.80 (br, 2H), 4.43–4.41 (m, 4H), 4.01 (d, 2H), 3.93 (d, 2H), 3.82–3.79 (m, 4H), 2.17 (br s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 755.3 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

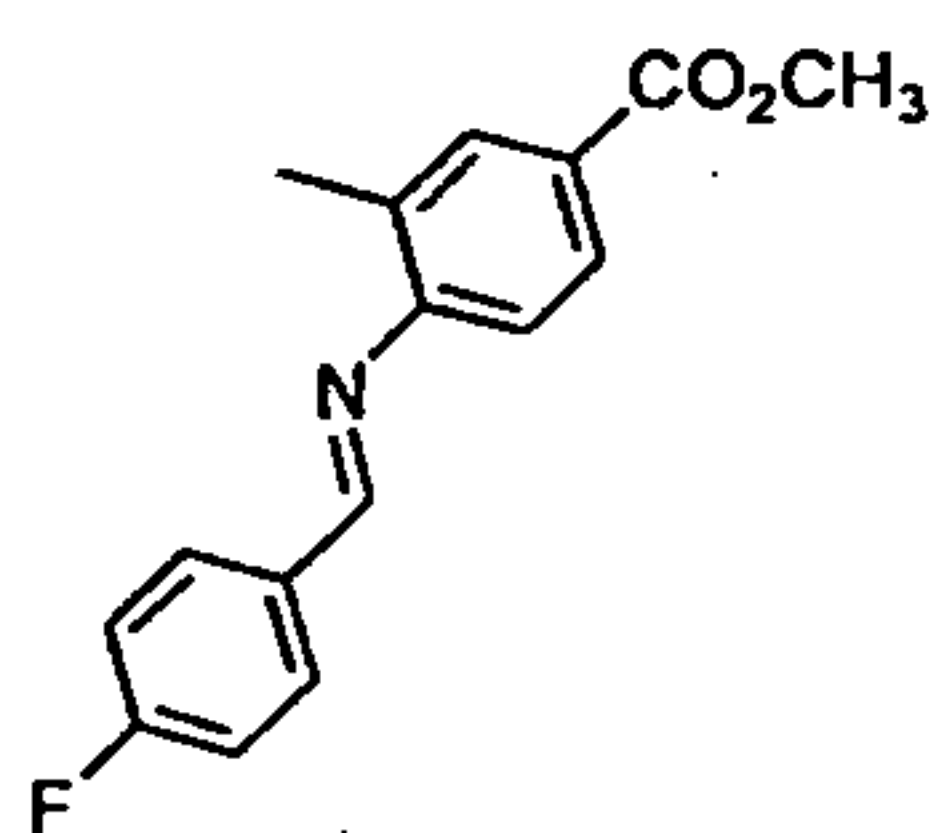
【0370】 實施例306

{2-(4-氟苯基)-3-[4-(甲氧基羰基)-2-甲基苯基]-4-側氧基-1,3-噻唑烷-5-基}乙酸



化合物391

步驟1.4-{[(*E*)-(4-氟苯基)亞甲基]胺}-3-甲基苯甲酸甲酯



化合物392

取4-胺基-3-甲基苯羧酸甲酯(1.68g, 10.2mmol)和4-氟苯甲醛(1.39g, 11.2mmol)於乙醇(12mL)的溶液迴流加熱20小時,在減壓下移除乙醇並在真空下乾燥,以正己烷洗固體粗產物,得到白色固體的4-{[(*E*)-(4-氟苯基)亞甲基]胺}-3-

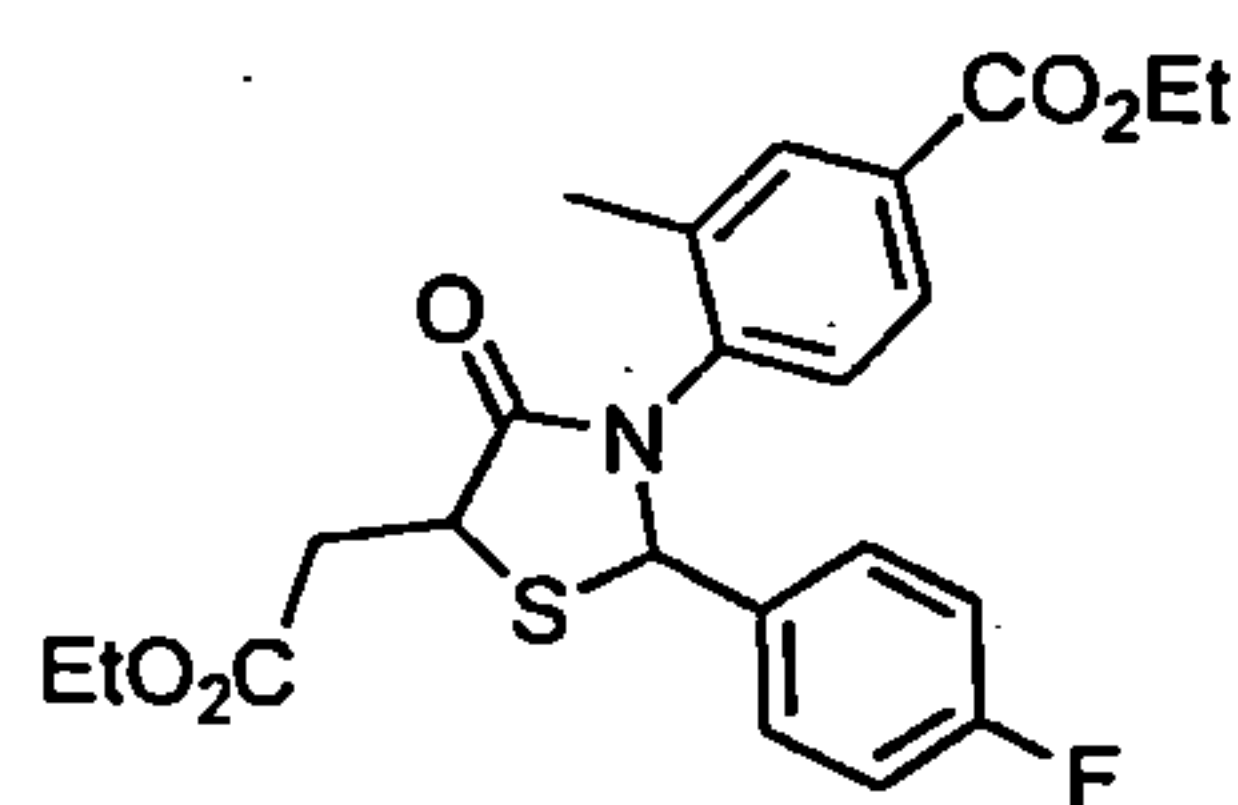
甲基苯甲酸甲酯(2.77g, 100%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.31 (s, 1H), 7.95–7.91 (m, 3H), 7.18 (t, 2H), 6.91 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

步驟2. {2-(4-氟苯基)-3-[4-(甲氧基羰基)-2-甲基苯基]-4-側氧基-1,3-噻唑烷-5-基}乙酸

於4-{[(*E*)-(4-氟苯基)亞甲基]胺}-3-甲基苯甲酸甲酯(1.43g, 2.64mmol)溶於甲苯(5.0mL)的溶液中，加入*DL*-巯琥珀酸(*DL*-mercaptosuccinic acid, 0.320mL, 2.31mmol)，迴流加熱16小時後冷卻至室溫，溶液以乙酸乙酯稀釋並以10%的NaOH_(aq)洗，有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-10%)，得到白色固體的{2-(4-氟苯基)-3-[4-(甲氧基羰基)-2-甲基苯基]-4-側氧基-1,3-噻唑烷-5-基}乙酸(206mg, 44%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.84 (br s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.33–7.27 (m, 2H), 6.94 (br t, 2H), 6.00 (br s, 1H), 4.60–4.42 (br, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.30–3.00 (br, 2H), 2.15 (br s, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 404.2 [M + H]⁺.

【0371】 實施例307

4-[5-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸乙酯



化合物393

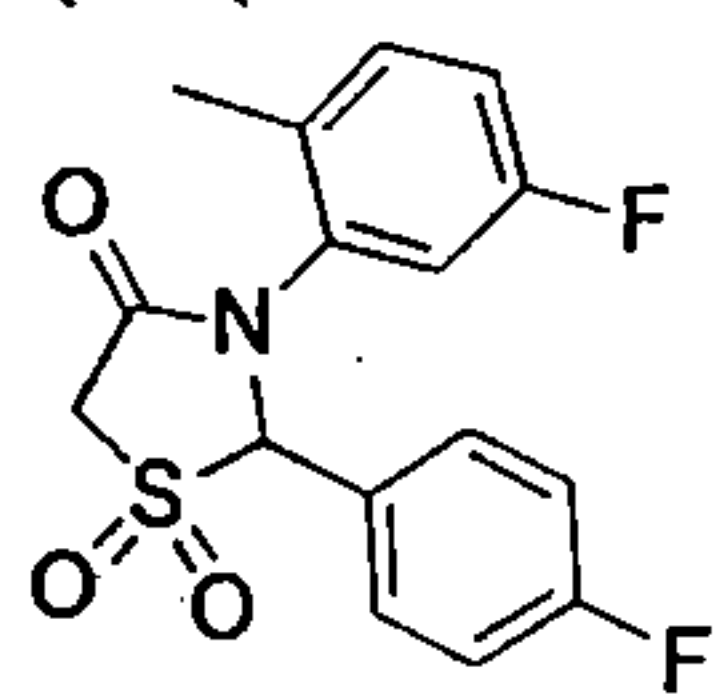
取{2-(4-氟苯基)-3-[4-(甲氧基羰基)-2-甲基苯基]-4-側氧基-1,3-噻唑烷-5-基}乙酸(1.43g, 2.64mmol)於濃HCl_(aq)(0.50mL)和乙醇(4.0mL)的溶液，迴流加熱16

小時後冷卻至室溫，在減壓下移除乙醇，殘餘物以水處理並以乙酸乙酯萃取，有機層以水和食鹽水洗，以 $\text{MgSO}_{4(s)}$ 乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-25%)，得到無色膠體的4-[5-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸乙酯(47.9mg, 47%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.90–7.70 (br, 2H), 7.32 (dd, 2H), 6.93 (t, 2H), 6.20–5.90 (br, 1H), 4.55–4.42 (br, 1H), 4.32 (q, 2H), 4.23 (q, 2H), 3.15 (br s, 2H), 2.14 (br s, 3H), 1.37–1.25 (m, 6H); LC-MS (ESI) m/z 446.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0372】 實施例308

3-(5-氟-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮 1,1-二氧化物

(3-(5-Fluoro-2-methylphenyl)-2-(4-fluorophenyl)thiazolidin-4-one 1,1-dioxide)



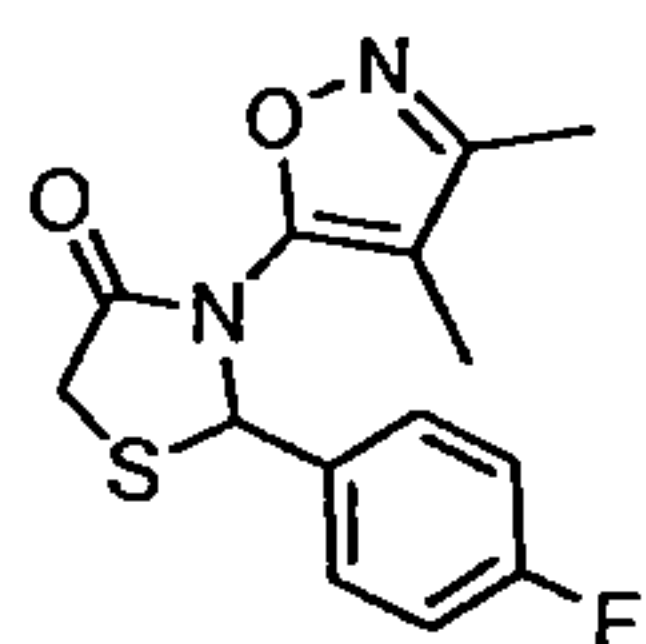
化合物394

於3-(5-氟-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮(60.0mg, 0.200mmol)於乙酸(1mL)的溶液中，在室溫下一次性加入 $\text{H}_2\text{O}_{2(aq)}$ (30%)(0.300mL, 2.60mmol)，反應混合物在65°C下攪拌過週末，接著以乙酸乙酯(20mL)和飽和 $\text{NaHCO}_{3(aq)}$ (10mL)分層，有機層以食鹽水洗(5mL)，以 MgSO_4 乾燥並濃縮得到粗產物，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 1:2)，得到黃色黏性液體產物(47.0mg, 69%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.38 (dd, 2H), 7.24 (dd, 1H), 7.17 (br t, 2H), 6.96 (td, 1H), 6.67 (dd, 1H), 5.75 (br s, 1H), 4.13–4.00 (m, 2H), 2.31 (s, 3H).

【0373】 實施例309

3-(3,4-二甲基-1,2-噁唑-5-基)-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮

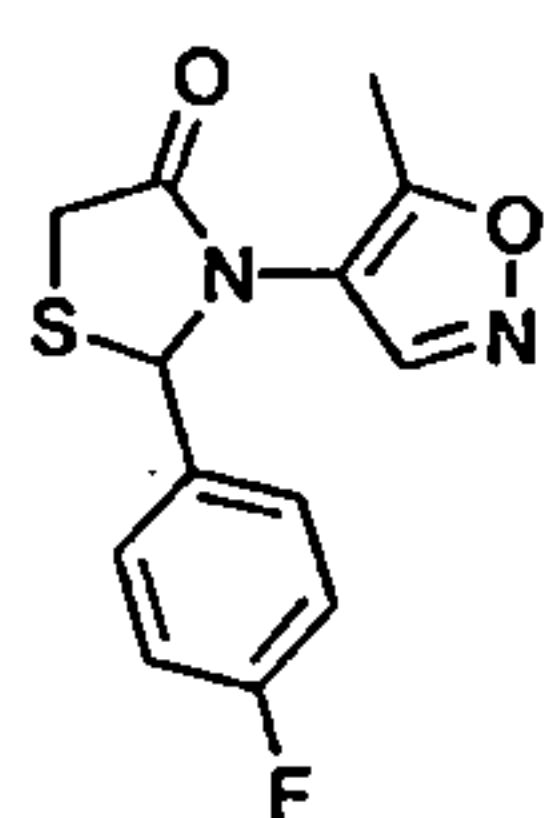


化合物395

依照標準方法A，使用5-胺基-3,4-二甲基異噁唑(0.254g，2.26mmol)、4-氟苯甲醛(0.562g，4.53mmol)、 Na_2SO_4 (0.321 g, 2.26 mmol)、2-巰乙酸(0.320mL，4.58mmol)和甲苯(6.0mL)進行反應，第一步迴流加熱4小時；第二步18小時。待處理完後，殘餘物藉由管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=40%)，得到黃色固體的3-(3,4-二甲基-1,2-噁唑-5-基)-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮(44.3mg，7%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.37 (dd, 2H), 7.00 (t, 2H), 6.16 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.75 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 293.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0374】 實施例310

2-(4-氟苯基)-3-(5-甲基-1,2-噁唑-4-基)-1,3-噻唑烷-4-酮



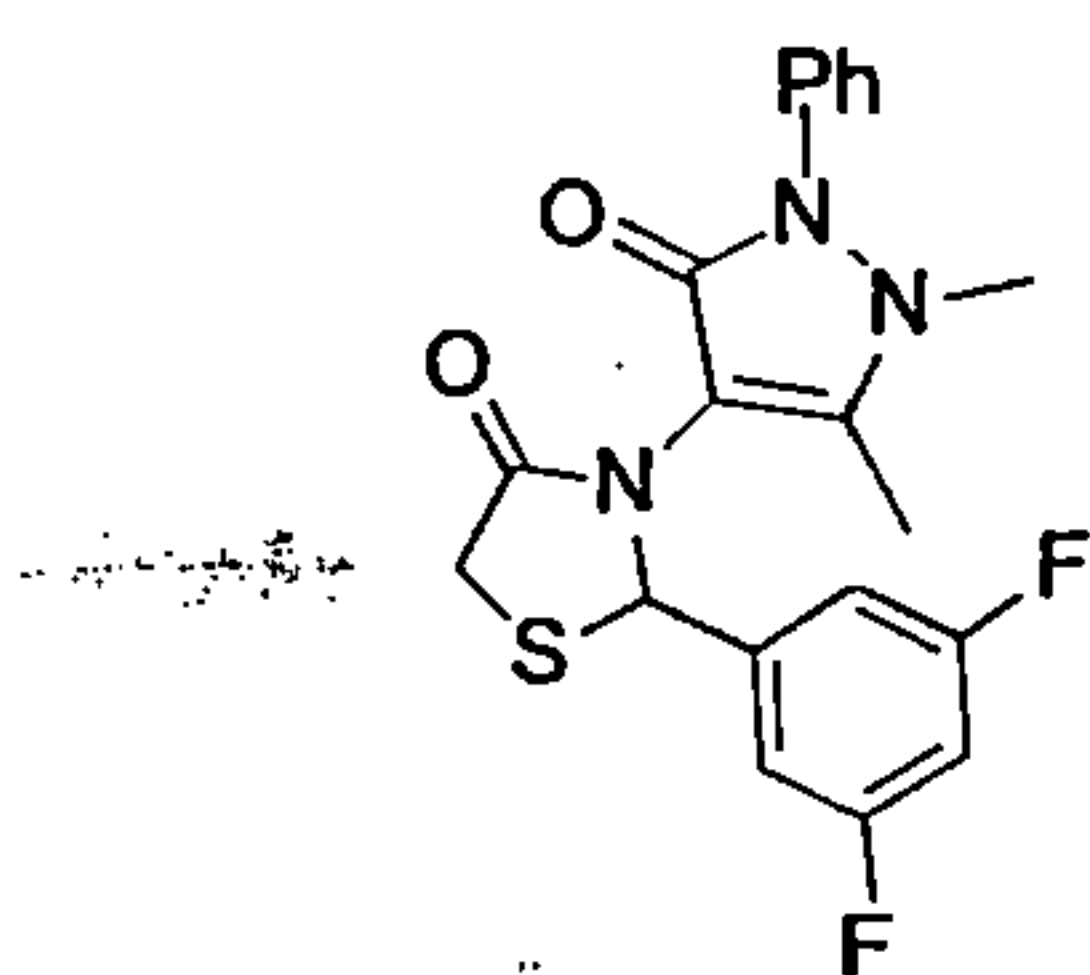
化合物396

依照標準方法A，使用5-甲基異噁唑-3-胺(0.500g，5.20mmol)、4-氟苯甲醛(0.840mL，7.80mmol)、 Na_2SO_4 (0.730g，5.20mmol)、2-巰乙酸(0.730mL，10.4mmol)和甲苯(10.0mL)進行反應，第一步迴流加熱4小時；第二步18小時。反應混合物以飽和 $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ 處理並以乙酸乙酯萃取，有機層以 $\text{MgSO}_4(\text{s})$ 乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=

0-50%)，得到2-(4-氟苯基)-3-(5-甲基-1,2-噁唑-4-基)-1,3-噻唑烷-4-酮(0.420g，29%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.42–7.37 (m, 2H), 7.13 (dd, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.83 (d, 1H), 2.33 (s, 3H); LC-MS (APCI) m/z 279.0 [M + H]⁺.

【0375】 實施例311

2-(3,5-二氟苯基)-3-(1,5-二甲基-3-側氧基-2-苯基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-4-基)噻唑烷-4-酮

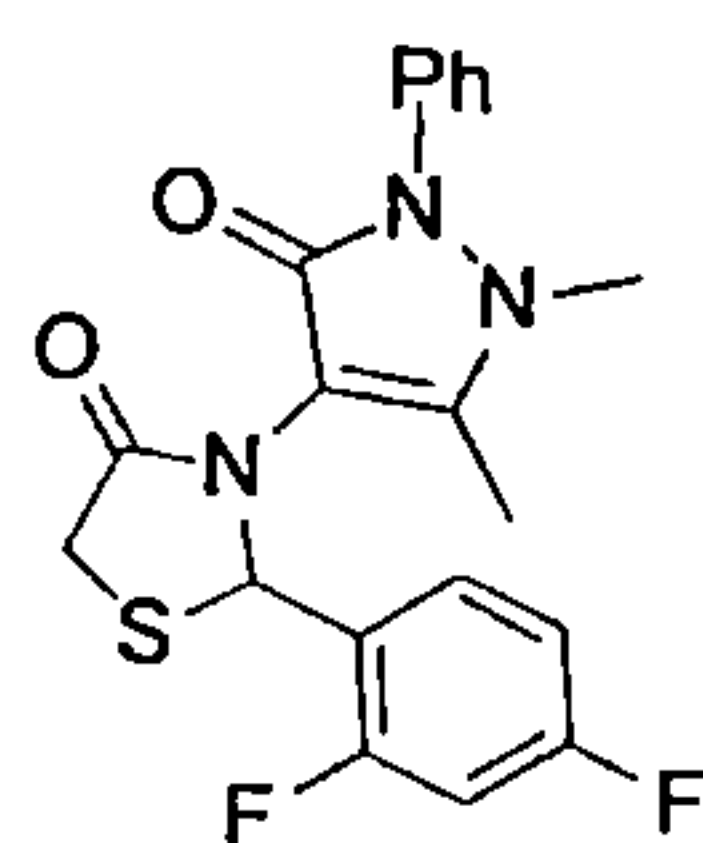


化合物397

依照標準方法A，以3,5-二氟苯甲醛(35.5mg，0.25mmol)、4-胺安替比林(4-aminoantipyrine，55.8mg，0.280mmol)和2-巰乙酸(21.0μL，27.0mg，0.300mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。待處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(二氯甲烷:乙醇 = 30:1)，得到黃色黏性液體產物(48.9mg，49%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.43 (t, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.24–7.21 (m, 2H), 6.97–6.92 (m, 2H), 6.73 (tt, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 402.8 [M + H]⁺.

【0376】 實施例312

2-(2,4-二氟苯基)-3-(1,5-二甲基-3-側氧基-2-苯基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-4-基)噻唑烷-4-酮

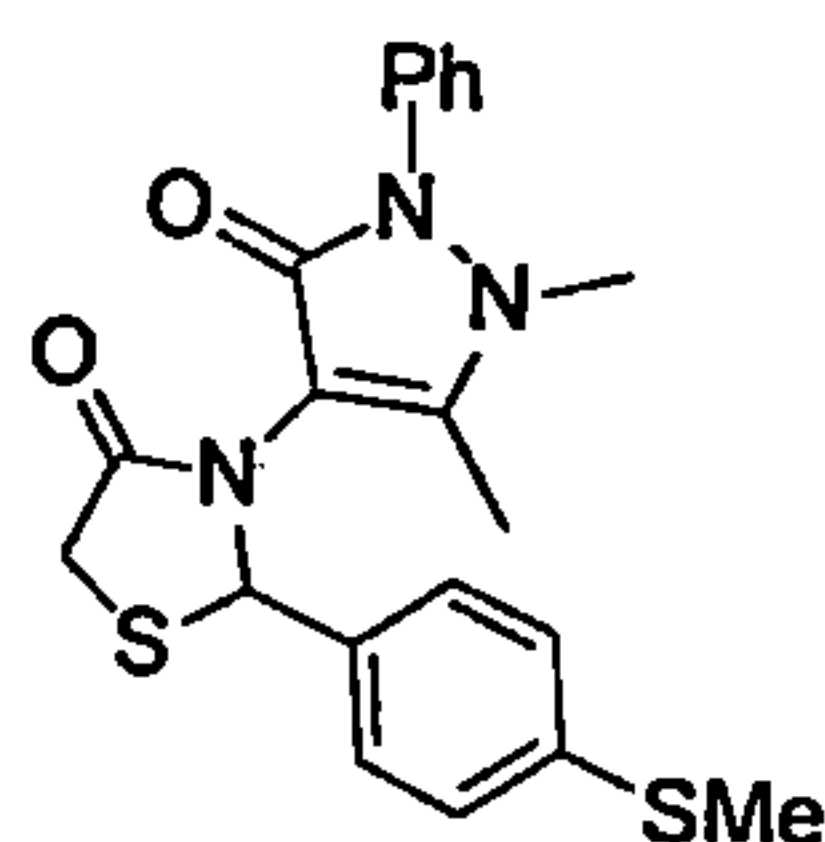


化合物398

依照標準方法A，以2,4-二氟苯甲醛(71.0mg，0.500mmol)、4-胺安替比林(102mg，0.500mmol)和2-巰乙酸(42.0μL，55.0mg，0.600mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。待處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(二氯甲烷:乙醇 = 30:1)，得到黃色黏性液體產物(179mg，89%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.41 (t, 2H), 7.36 – 7.26 (m, 2H), 7.23 (d, 2H), 6.81–6.75 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.03 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 402.9 [M + H]⁺.

【0377】 實施例313

3-(1,5-二甲基-3-側氧基-2-苯基-2,3-二氫-1H-吡唑-4-基)-2-(4-(甲硫基)苯基)噻唑烷-4-酮



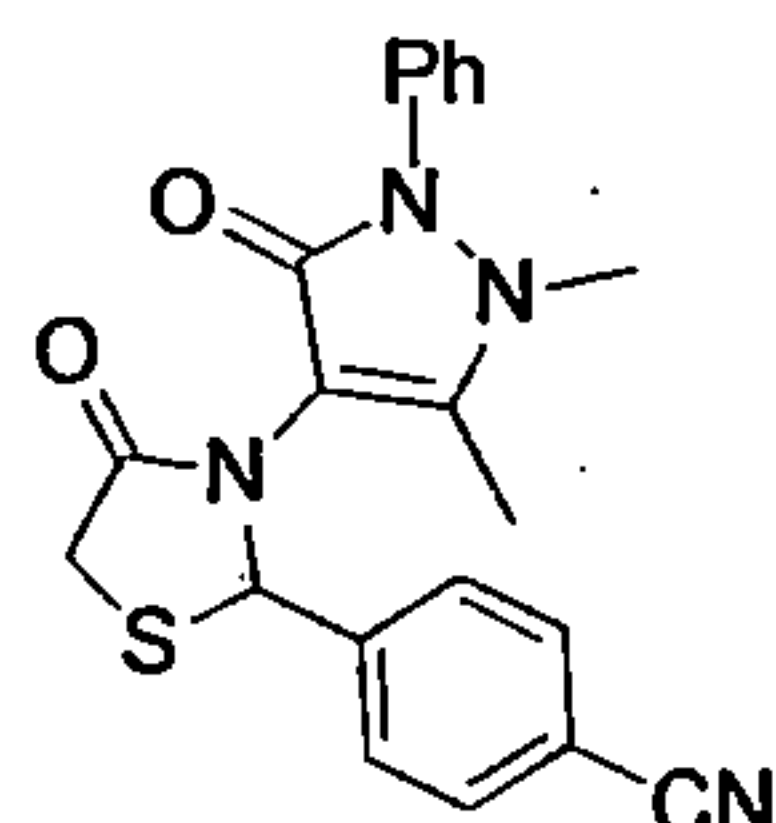
化合物399

依照標準方法A，以4-甲硫基苯甲醛(76.0mg，0.500mmol)、4-胺安替比林(102mg，0.500mmol)和2-巰乙酸(42.0μL，55.0mg，0.600mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。待處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(二氯甲烷:乙醇 = 30:1)，得到黃色黏性液體產物(153mg，75%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.41 (t, 2H), 7.33 – 7.20 (m, 5H), 7.13 (d, 2H), 6.41 (s, 1H), 3.88

(d, 1H), 3.82 (d, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.97 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 412.8 $[M + H]^+$.

【0378】 實施例314

4-(3-(1,5-二甲基-3-側氧基-2-苯基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-4-基)-4-側氧基噻唑烷-2-基)苄腈

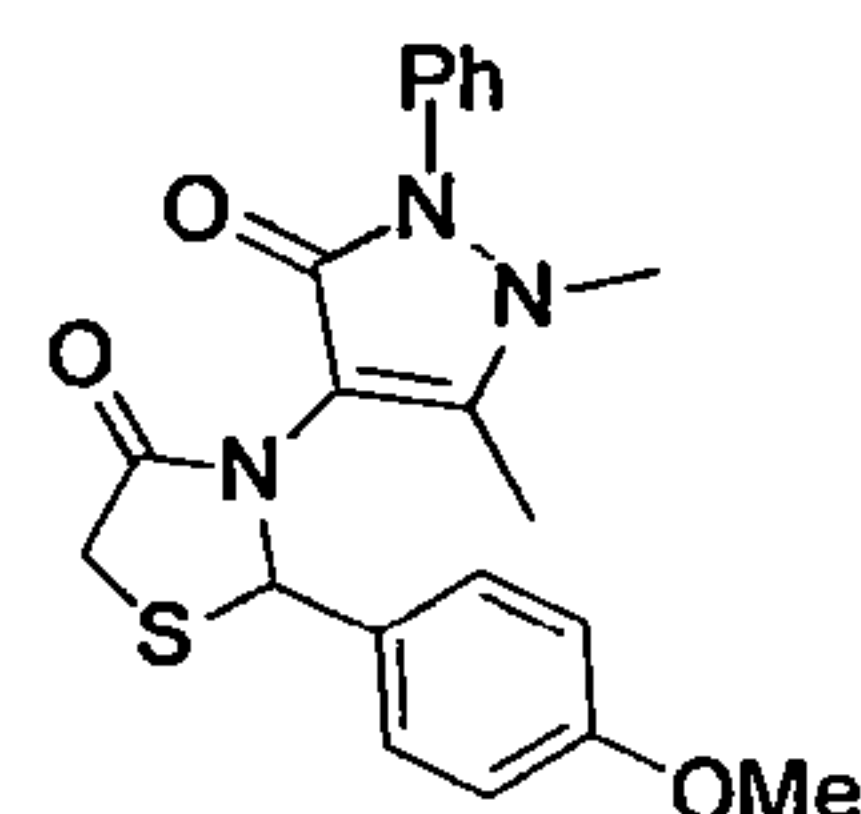


化合物400

依照標準方法A，以4-氰基苯甲醛(65.6mg，0.500mmol)、4-胺安替比林(102mg，0.500mmol)和2-巰乙酸(42.0 μ L，55.0mg，0.600mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。待處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(二氯甲烷:乙醇 = 30:1)，得到黃色黏性液體產物(149mg，76%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.58 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.42 (t, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.21 (d, 2H), 6.54 (s, 1H), 3.92–3.80 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 391.9 $[M + H]^+$.

【0379】 實施例315

3-(1,5-二甲基-3-側氧基-2-苯基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-4-基)-2-(4-甲氧基苯基)噻唑烷-4-酮

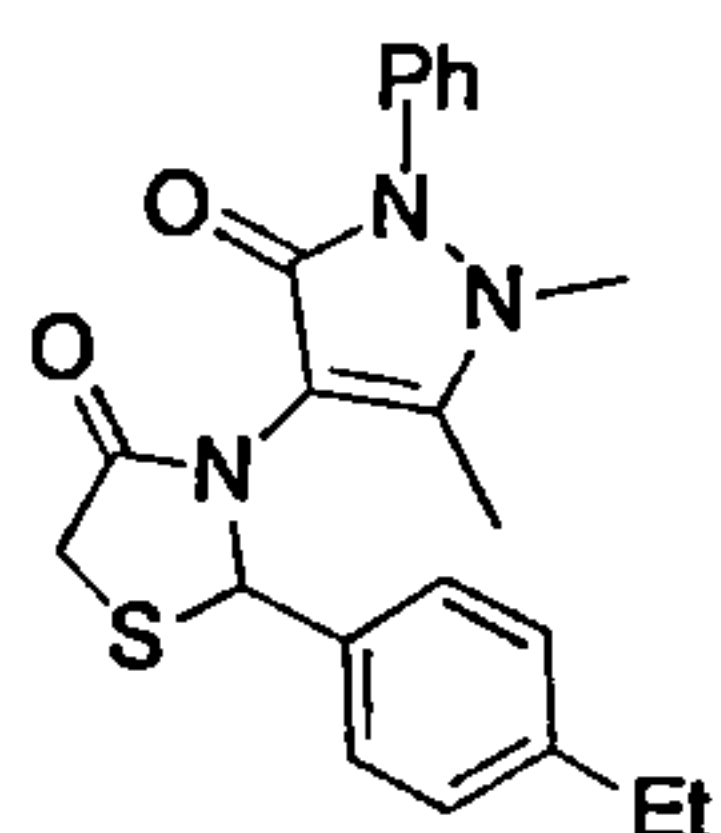


化合物401

依照標準方法A，以4-甲氧基苯甲醛(68.0mg，0.500mmol)、4-胺安替比林(102mg，0.500mmol)和2-巯乙酸(42.0μL，55.0mg，0.600mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。待處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(二氯甲烷:乙醇 = 30:1)，得到黃色黏性液體產物(108mg，55%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.41 (t, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.21 (d, 2H), 6.79 (dd, 2H), 6.37 (s, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 1.94 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 396.9 [M + H]⁺.

【0380】 實施例316

3-(1,5-二甲基-3-側氧基-2-苯基-2,3-二氫-1H-吡唑-4-基)-2-(4-乙基苯基)噻唑烷-4-酮

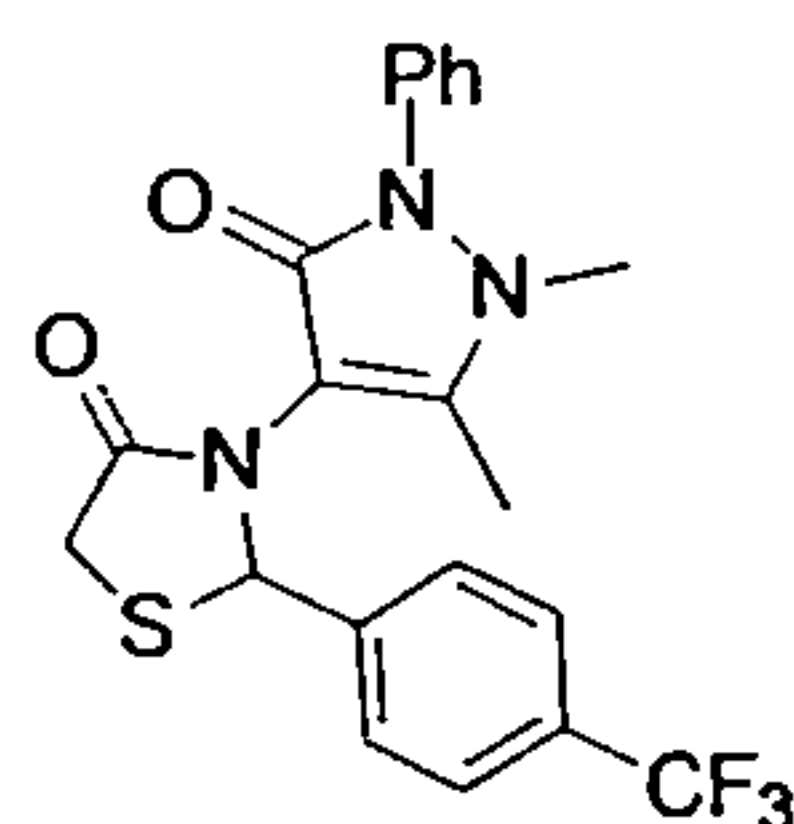


化合物402

依照標準方法A，以4-乙基苯甲醛(67.0mg，0.500mmol)、4-胺安替比林(102mg，0.500mmol)和2-巯乙酸(42.0μL，55.0mg，0.600mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。待處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(二氯甲烷:乙醇 = 30:1)，得到黃色黏性液體產物(153mg，78%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.41 (t, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 3H), 7.24–7.20 (m, 2H), 7.10 (d, 2H), 6.39 (s, 1H), 3.92–3.80 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.60 (q, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.19 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 394.9 [M + H]⁺.

【0381】 實施例317

3-(1,5-二甲基-3-側氧基-2-苯基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-4-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噻唑烷-4-酮

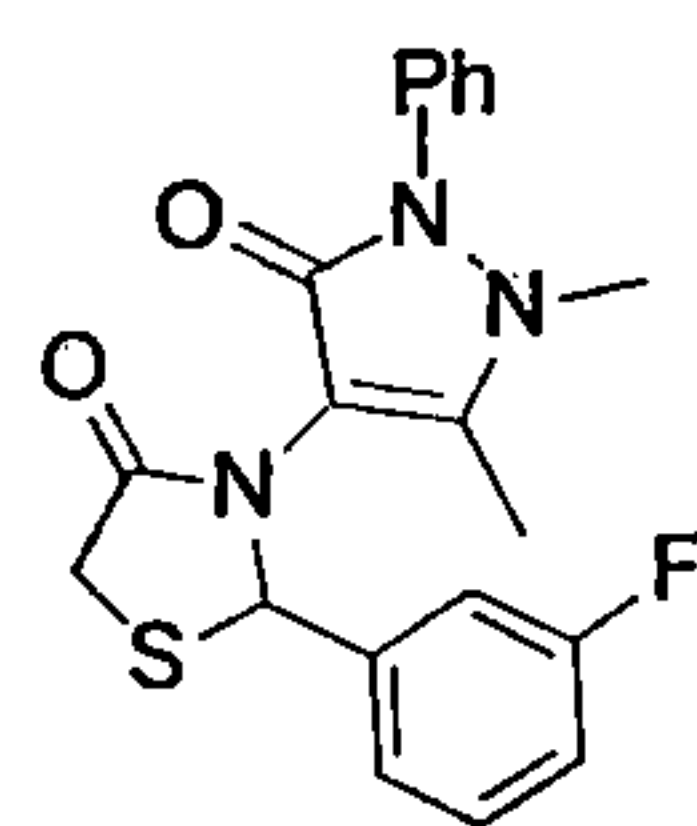


化合物403

依照標準方法A，以4-三氟甲基苯甲醛(174mg，1.00mmol)、4-胺安替比林(203mg，1.00mmol)和2-巰乙酸(83.0μL，110mg，1.20mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。待處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(二氯甲烷:乙醇 = 30:1)，得到黃色黏性液體產物(300mg，69%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.57 – 7.51 (m, 4H), 7.42 (t, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.19 (d, 2H), 6.55 (s, 1H), 3.92–3.80 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.01 (s, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 434.9 [M + H]⁺.

【0382】 實施例318

3-(1,5-二甲基-3-側氧基-2-苯基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-4-基)-2-(3-氟苯基)噻唑烷-4-酮



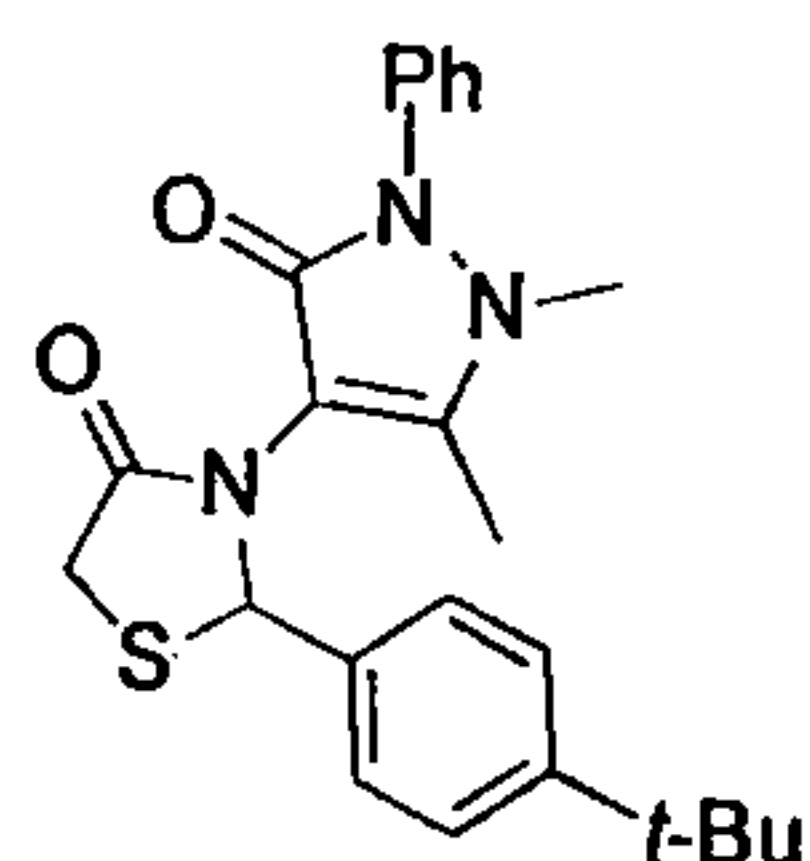
化合物404

依照標準方法A，以3-氟苯甲醛(124mg，1.00mmol)、4-胺安替比林(203mg，1.00mmol)和2-巰乙酸(83.0μL，110mg，1.20mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。待處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(二氯甲烷:乙醇 = 30:1)，得到白色固體產物(310mg，81%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.42

(t, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.25 – 7.16 (m, 4H), 7.15 (dd, 1H), 6.98 (td, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 2.99 (s, 3H), 1.99 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 384.9 $[M + H]^+$.

【0383】 實施例319

2-(4-(叔丁基)苯基)-3-(1,5-二甲基-3-側氧基-2-苯基-2,3-二氫-1H-吡唑-4-基)噻唑烷-4-酮

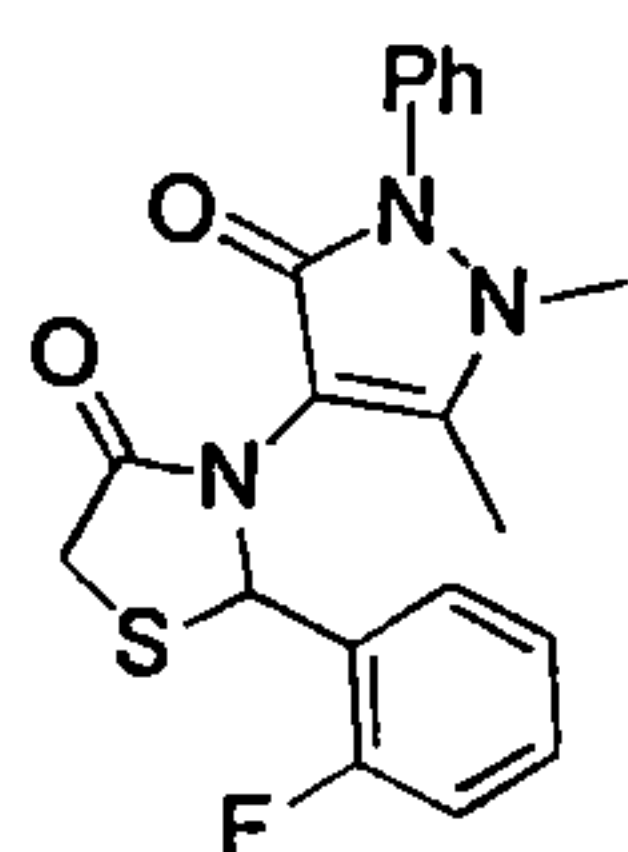


化合物405

依照標準方法A，以4-叔丁基苯甲醛(162mg，1.00mmol)、4-胺安替比林(203mg，1.00mmol)和2-巰乙酸(83.0μL，110mg，1.20mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。待處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(二氯甲烷:乙醇 = 30:1)，得到黃色黏性液體產物(330mg，78%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.43 (t, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 5H), 7.23 (dd, 2H), 6.40 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.29 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 422.9 $[M + H]^+$.

【0384】 實施例320

3-(1,5-二甲基-3-側氧基-2-苯基-2,3-二氫-1H-吡唑-4-基)-2-(2-氟苯基)噻唑烷-4-酮

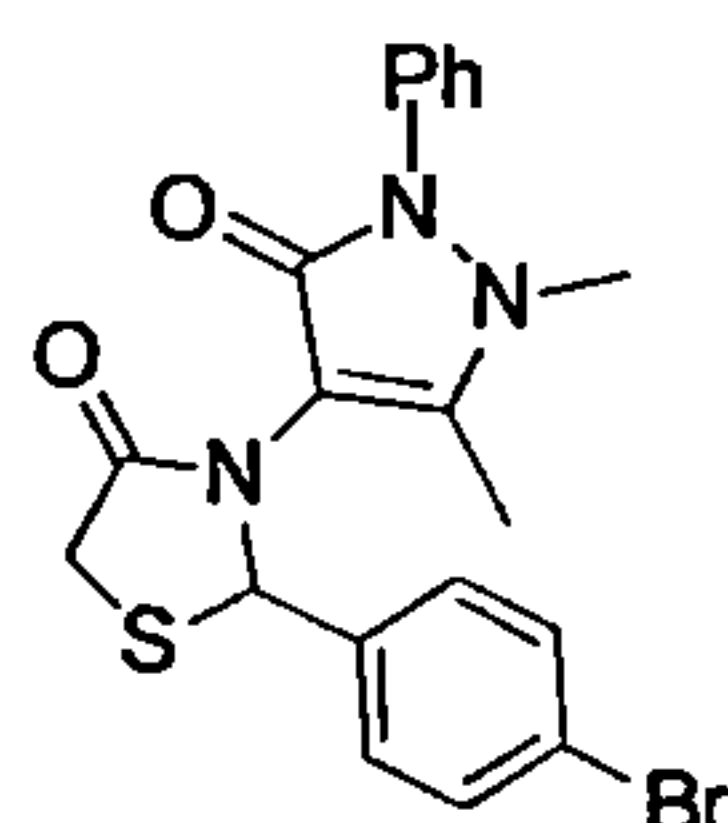


化合物406

依照標準方法A，以2-氟苯甲醛(124mg，1.00mmol)、4-胺安替比林(203mg，1.00mmol)和2-巰乙酸(83.0μL，110mg，1.20mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。待處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(二氯甲烷:乙醇 = 30:1)，得到白色黏性液體產物(212mg，55%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.41 (t, 2H), 7.33 (td, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 4H), 7.07–7.00 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 384.9 [M + H]⁺.

【0385】 實施例321

2-(4-溴苯基)-3-(1,5-二甲基-3-側氧基-2-苯基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-4-基)噻唑烷-4-酮

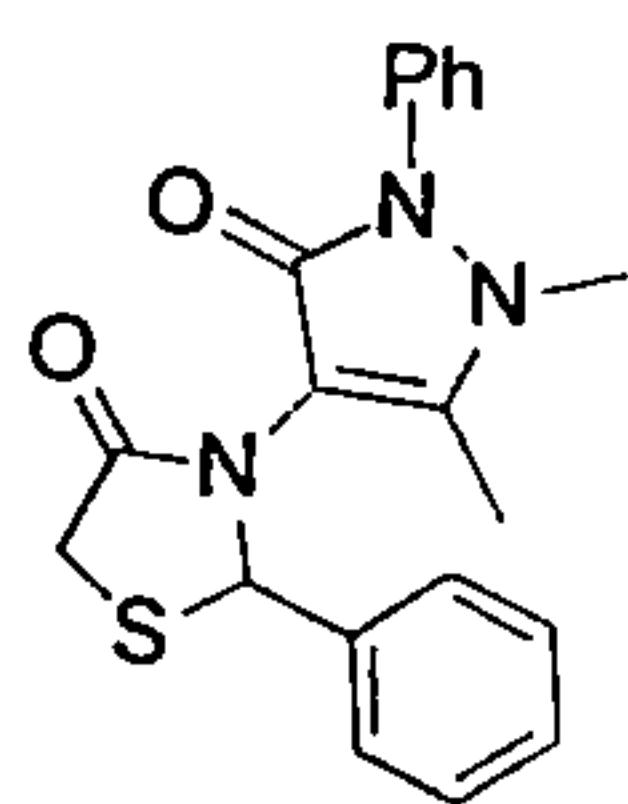


化合物407

依照標準方法A，以4-溴苯甲醛(185mg，1.00mmol)、4-胺安替比林(203mg，1.00mmol)和2-巰乙酸(83.0μL，110mg，1.20mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。待處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷 = 3:2)，得到白色黏性液體產物(404mg，91%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.44 – 7.39 (m, 4H), 7.32 – 7.27 (m, 3H), 7.21 (d, 2H), 6.43 (s, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.00 (s, 3H), 1.99 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 444.8 [M + H]⁺.

【0386】 實施例322

3-(1,5-二甲基-3-側氧基-2-苯基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-4-基)-2-苯基噻唑烷-4-酮

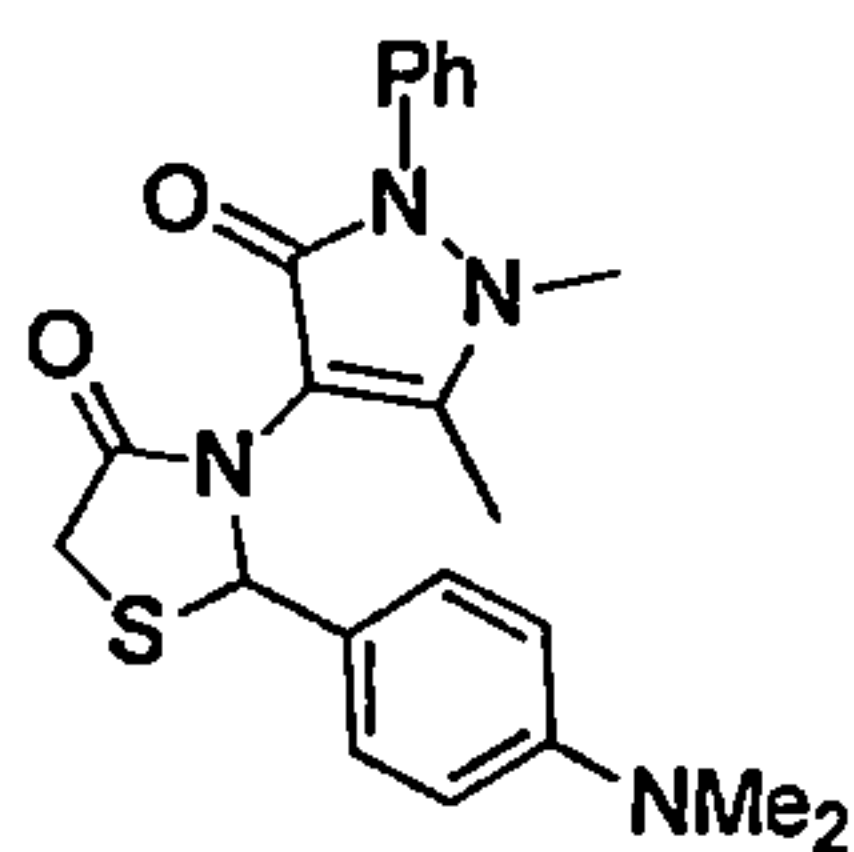


化合物408

依照標準方法A，以苯甲醛(106mg，1.00mmol)、4-胺安替比林(203mg，1.00mmol)和2-巯乙酸(83.0μL，110mg，1.20mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。待處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷=3:2)，得到白色黏性液體產物(292mg，80%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.43 – 7.38 (m, 4H), 7.30 – 7.26 (m, 4H), 7.20 (d, 2H), 6.42 (s, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 2.95 (s, 3H), 1.95 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 366.9 [M + H]⁺.

【0387】 實施例323

3-(1,5-二甲基-3-側氧基-2-苯基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-4-基)-2-(4-(二甲基胺)苯基)噻唑烷-4-酮

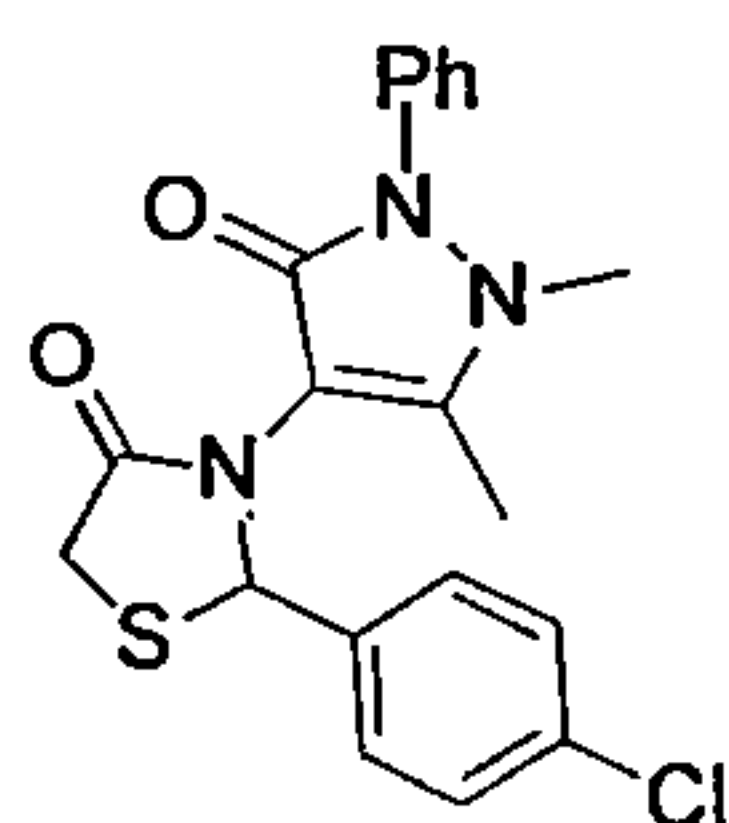


化合物409

依照標準方法A，以4-二甲基苯甲醛(149mg，1.00mmol)、4-胺安替比林(203mg，1.00mmol)和2-巯乙酸(83.0μL，110mg，1.20mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。待處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯:己烷=3:2)，得到黃色黏性液體產物(230mg，56%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.41 (t, 2H), 7.29 – 7.22 (m, 5H), 6.59 (d, 2H), 6.32 (s, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.81 (d, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.92 (s, 6H), 1.95 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 409.9 [M + H]⁺.

【0388】 實施例324

2-(4-氯苯基)-3-(1,5-二甲基-3-側氧基-2-苯基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-4-基)噻唑烷-4-酮

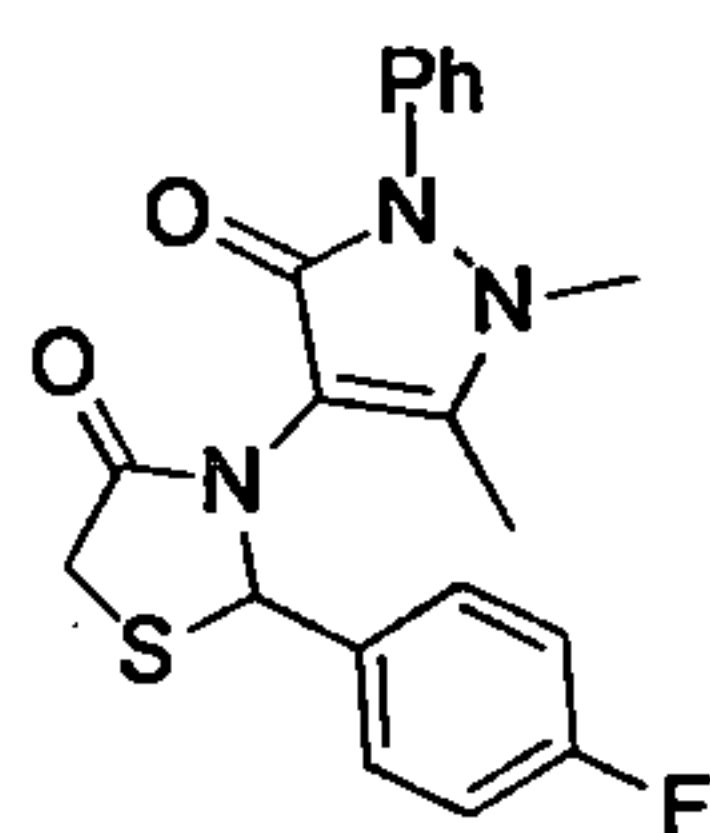


化合物410

依照標準方法A，以4-氯苯甲醛(141mg，1.00mmol)、4-胺安替比林(203mg，1.00mmol)和2-巰乙酸(83.0μL，110mg，1.20mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。待處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(二氯甲烷:乙醇=20:1)，得到白色固體產物(160mg，40%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.42 (t, 2H), 7.39 – 7.19 (m, 7H), 6.44 (s, 1H), 3.94–3.78 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 1.98 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 400.9 [M + H]⁺.

【0389】 實施例325

3-(1,5-二甲基-3-側氧基-2-苯基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-4-基)-2-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮



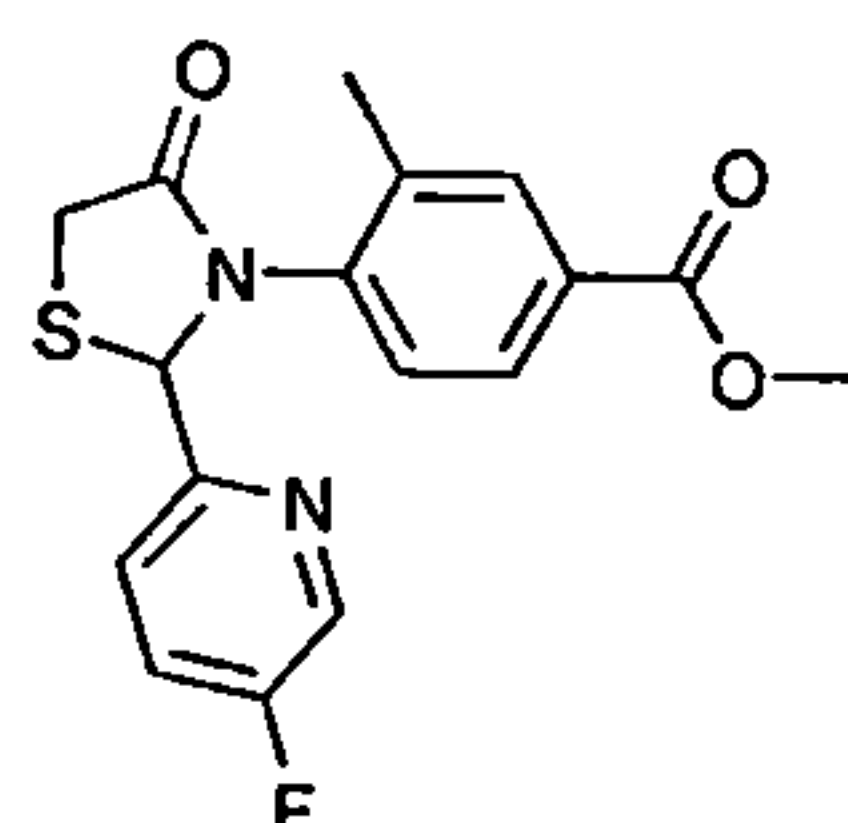
化合物411

依照標準方法A，以4-氟苯甲醛(122mg，0.980mmol)、4-胺安替比林(200mg，0.980mmol)和2-巰乙酸(70.0μL，92.8mg，1.00mmol)製備該化合物，第一步迴流加熱6小時；第二步18小時。待處理完後，粗產物藉由快速層析法純化(二氯甲烷:

乙醇 = 8:1)，得到白色固體產物(246mg，64%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.44 – 7.38 (m, 4H), 7.29 (t, 1H), 7.20 (d, 2H), 6.96 (t, 2H), 6.44 (s, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 2.98 (s, 3H), 1.96 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 384.9 [M + H]⁺.

【0390】 實施例326

4-[2-(5-氟-2-吡啶)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸甲酯

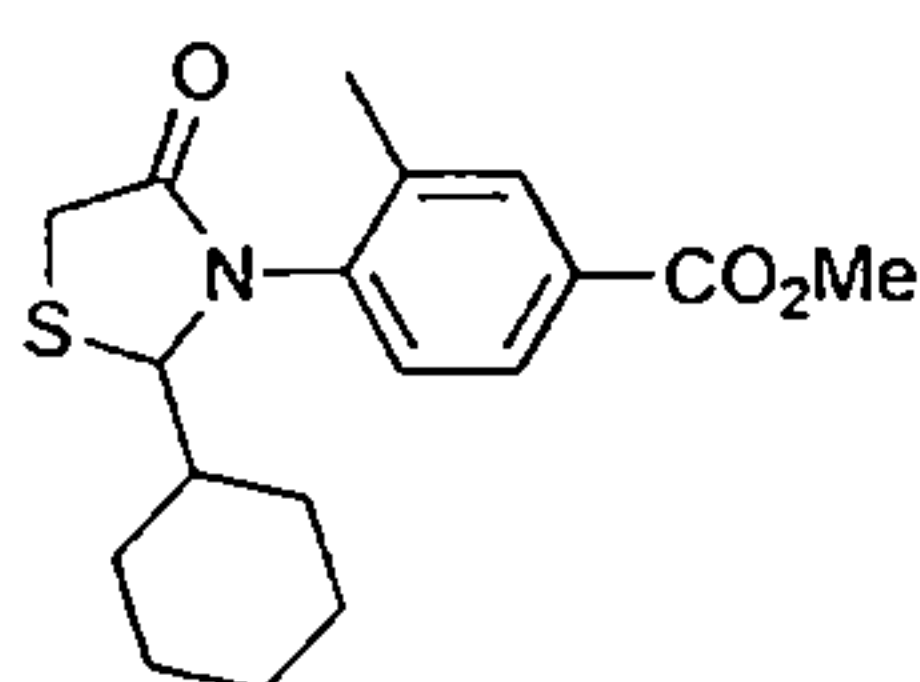


化合物412

依照標準方法A，使用5-甲基異噁唑-3-胺(0.330g，1.99mmol)、5-氟吡啶甲
醛(5-fluoropicolinaldehyde，0.500mL，2.99mmol)、Na₂SO₄(0.280g，1.99mmol)、
2-巰乙酸(0.280mL，3.99mmol)和甲苯(15.0mL)進行反應，第一步迴流加熱4小
時；第二步18小時。反應混合物以飽和NaHCO_{3(aq)}處理並以乙酸乙酯萃取，有機
層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層
析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-40%)，得到4-[2-(5-氟-2-吡啶)-4-側氧基-1,3-噻唑
烷-3-基]-3-甲基苯甲酸甲酯(0.226g，33%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.41 (br
s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.72 (br d, 1H), 7.32 (td, 1H), 7.21 (dd, 1H), 6.91 (br s, 1H),
5.89 (br s, 1H), 4.16 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (d, 1H), 2.29 (br s, 3H); LC-MS (APCI)
 m/z 347.9 [M + H]⁺.

【0391】 實施例327

4-(2-環己基-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸甲酯

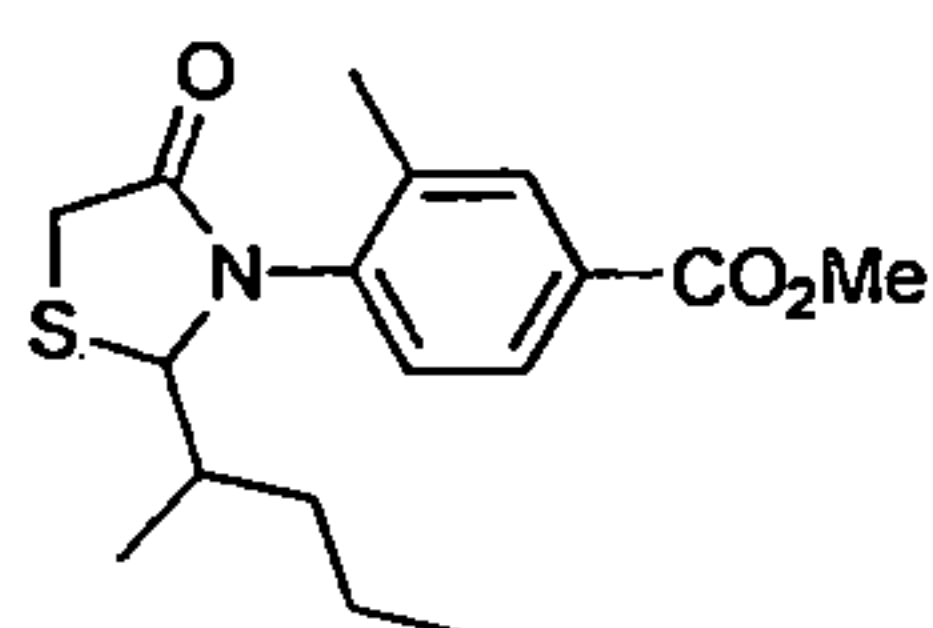


化合物413

依照標準方法A，使用4-胺基-3-甲基苯甲酸甲酯(0.500g，3.03mmol)、環己烷甲醛(cyclohexanecarbaldehyde，0.550mL，4.54mmol)、 Na_2SO_4 (0.450g，3.03mmol)、2-巰乙酸(0.420mL，6.05mmol)和甲苯(10.0 mL)進行反應，第一步迴流加熱4小時；第二步18小時。反應混合物以飽和 $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ 處理並以乙酸乙酯萃取，有機層以 $\text{MgSO}_4(\text{s})$ 乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-40%和丙酮/正己烷 = 20%)，得到4-(2-環己基-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸甲酯(10.3mg，33%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.99 (br s, 1H), 7.93–7.91 (m, 1H), 7.16 (br s, 1H), 4.64 (br s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.71 (d, 1H), 3.58 (d, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.85–1.34 (m, 9H), 1.27–1.23 (m, 2H); LC-MS (APCI) m/z 334.9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0392】 實施例328

3-甲基-4-[4-側氧基-2-(2-戊基)-1,3-噻唑烷-3-基]苯甲酸甲酯



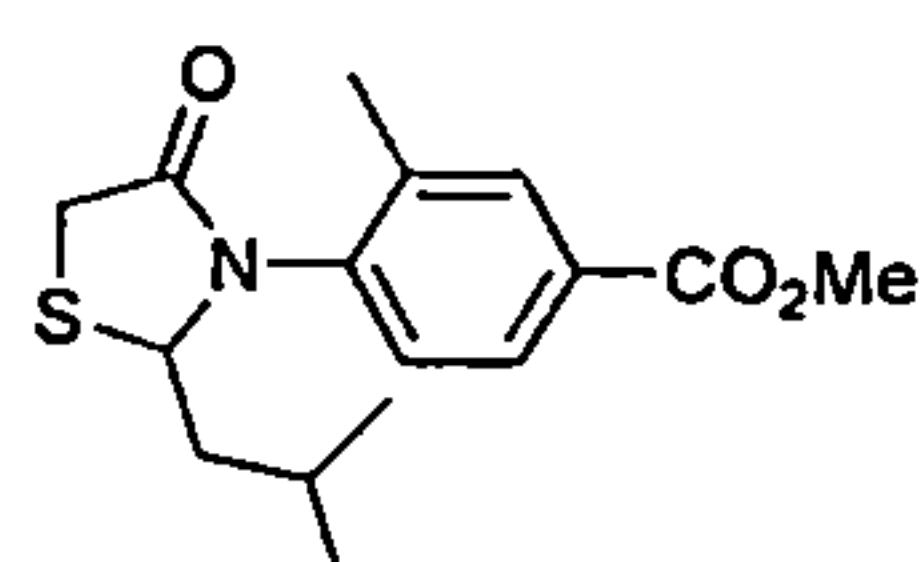
化合物414

依照標準方法A，使用4-胺基-3-甲基苯甲酸甲酯(0.500g，3.03mmol)、2-甲基戊醛(0.550mL，4.54mmol)、 Na_2SO_4 (0.450g，3.03mmol)、2-巰乙酸(0.420mL，6.05mmol)和甲苯(10.0mL)進行反應，第一步迴流加熱4小時；第二步18小時。反應混合物以飽和 $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ 處理並以乙酸乙酯萃取，有機層以 $\text{MgSO}_4(\text{s})$ 乾燥、過

濾並濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(正己烷 = 100%)，得到3-甲基-4-[4-側氧基-2-(2-戊基)-1,3-噻唑烷-3-基]苯甲酸甲酯 (76.1mg, 8%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.99 (br s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.25–7.10 (m, 1H), 4.80–4.70 (br d, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.72 (d, 1H), 3.61 (d, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.78 (br s, 1H), 1.53–1.06 (m, 4H), 1.00–0.78 (m, 6H); LC-MS (APCI) m/z 322.8 [M + H]⁺.

【0393】 實施例329

3-甲基-4-[2-(2-甲基丙基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]苯甲酸甲酯

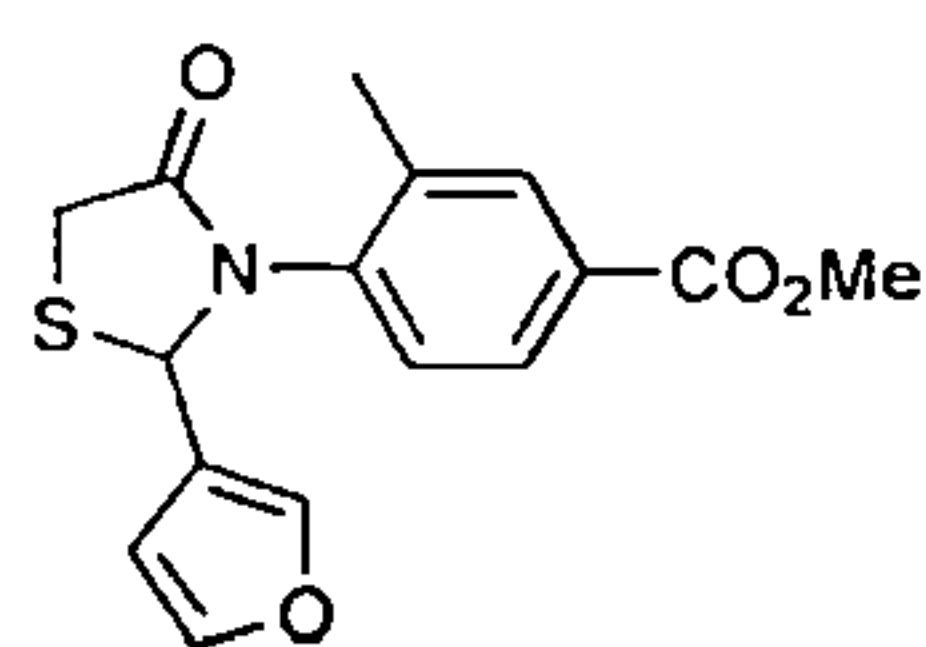


化合物415

依照標準方法A，使用4-胺基-3-甲基苯甲酸甲酯(0.500g, 3.03mmol)、3-甲基丁醛(0.490mL, 4.54mmol)、Na₂SO₄(0.450g, 3.03mmol)、2-巰乙酸(0.420mL, 6.05mmol)和甲苯(10.0mL)進行反應，第一步迴流加熱4小時；第二步18小時。反應混合物以飽和NaHCO_{3(aq)}處理並以乙酸乙酯萃取，有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 30%)，得到3-甲基-4-[2-(2-甲基丙基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]苯甲酸甲酯(0.100g, 11%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.99 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 5.19 (br s, 0.6H), 4.82 (br s, 0.4H), 3.91 (s, 3H), 3.73–3.70 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.76–1.40 (m, 3H), 0.90–0.82 (m, 3H), 0.76 (d, 3H); LC-MS (ESI) m/z 308.1 [M + H]⁺.

【0394】 實施例330

4-[2-(3-呋喃基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸甲酯

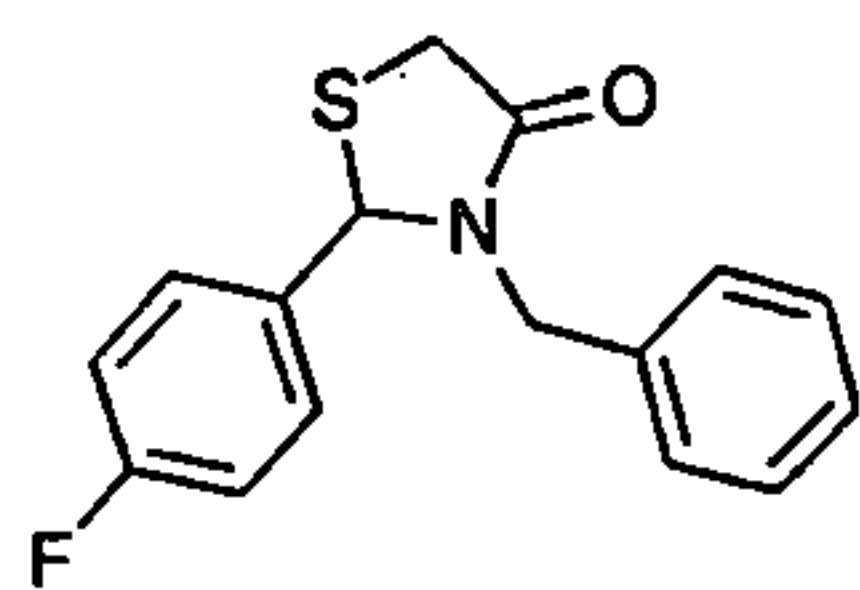


化合物416

依照標準方法A，使用4-胺基-3-甲基苯甲酸甲酯(0.500g，3.03mmol)、呋喃-3-甲醛(0.390mL，4.54mmol)、 Na_2SO_4 (0.450g，3.03mmol)、2-巰乙酸(0.420mL，6.05mmol)和甲苯(10.0mL)進行反應，第一步迴流加熱4小時；第二步18小時。反應混合物以飽和 $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ 處理並以乙酸乙酯萃取，有機層以 $\text{MgSO}_4(\text{s})$ 乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 50%)，得到4-[2-(3-呋喃基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸甲酯(13.0mg，1%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.91 (br s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.33 (br s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.02 (br s, 1H), 6.37 (br s, 1H), 5.97 (br s, 1H), 4.00–3.84 (m, 5H), 2.20 (br s, 3H); LC-MS (APCI) m/z 318.8 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0395】 實施例331

3-苄基-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮



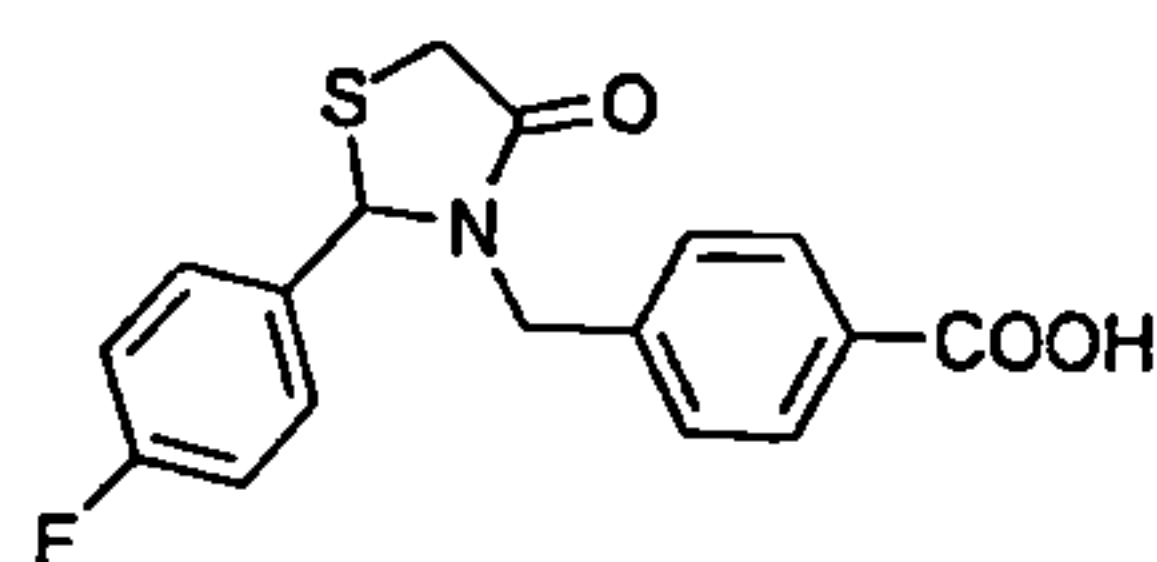
化合物417

於4-氟苯甲醛(0.530mL，4.90mmol)溶於二氯甲烷(10.0mL)的溶液中，在室溫下加入苯基甲胺(0.500g，4.67mmol)、2-巰乙酸(0.650mL，9.33mmol)和矽膠(2.30g)，並攪拌16小時，以水終止反應並以乙酸乙酯萃取，合併有機層以 $\text{MgSO}_4(\text{s})$ 乾燥、過濾並在減壓下濃縮得到殘餘物，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion

管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-20%)，得到3-苄基-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮(0.880g，66%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.29–7.25 (m, 3H), 7.22–7.18 (m, 2H), 7.13–7.03 (m, 4H), 5.38 (d, 1H), 5.12 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.53 (d, 1H); LC-MS (ACPI) m/z 288.8 [M + H]⁺.

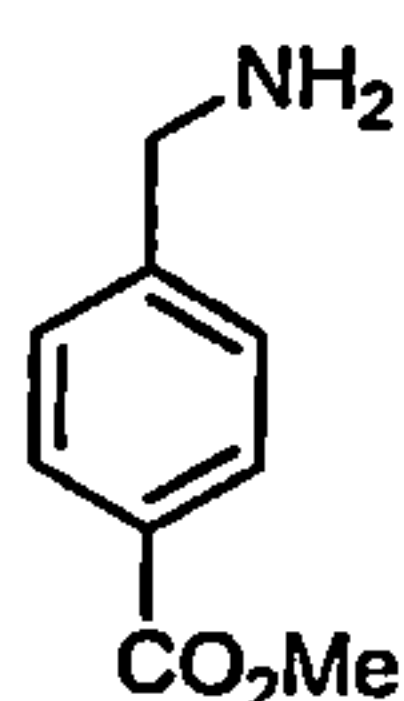
【0396】 實施例332

4-{[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]甲基}苯甲酸



化合物418

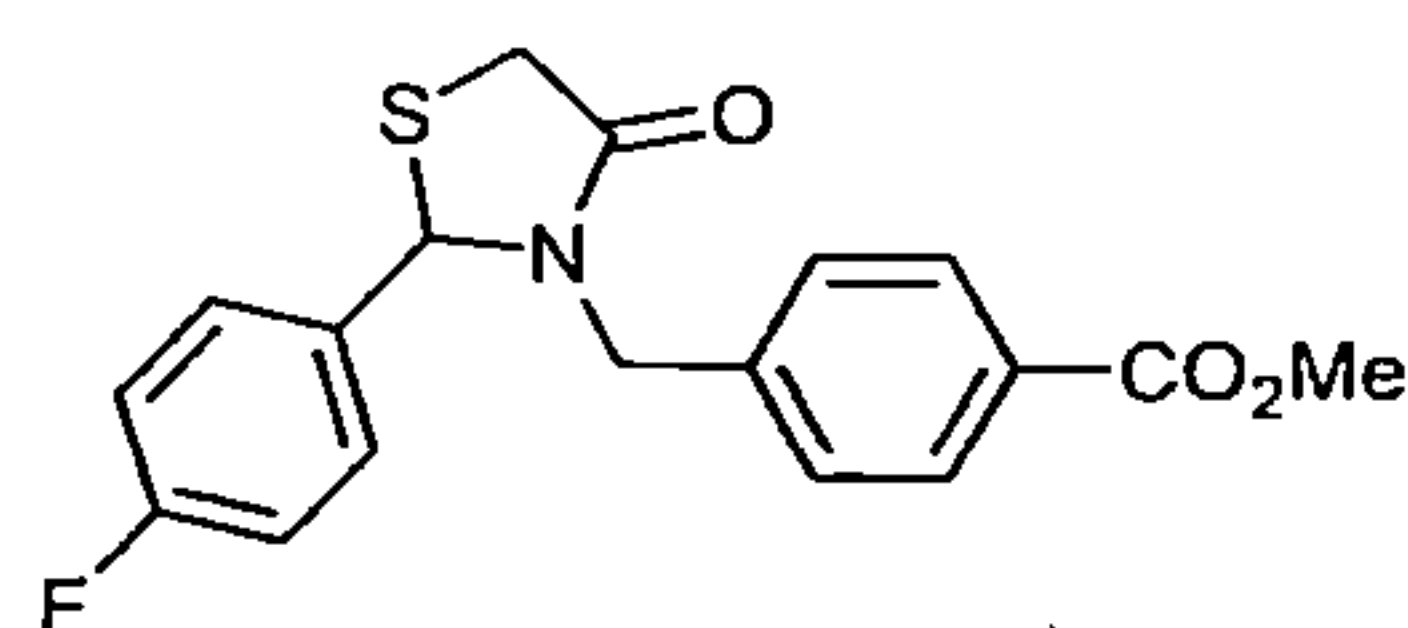
步驟1.4-(胺基甲基)苯甲酸甲酯之合成



化合物419

於4-(胺基甲基)苯甲酸(0.500g，3.31mmol)於甲醇(15.0mL)的溶液中，加入濃HCl_(aq)(0.8mL)，待反應混合物迴流加熱至隔夜後冷卻至室溫，在減壓下移除溶劑，殘餘物以乙酸乙酯和水分層，有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮得到殘餘物，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯 = 100%和甲醇/二氯甲烷 = 15%)，得到4-(胺基甲基)苯甲酸甲酯(200mg，37%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.98 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.88 (s, 3H).

步驟2.4-{[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]甲基}苯甲酸甲酯之合成



化合物420

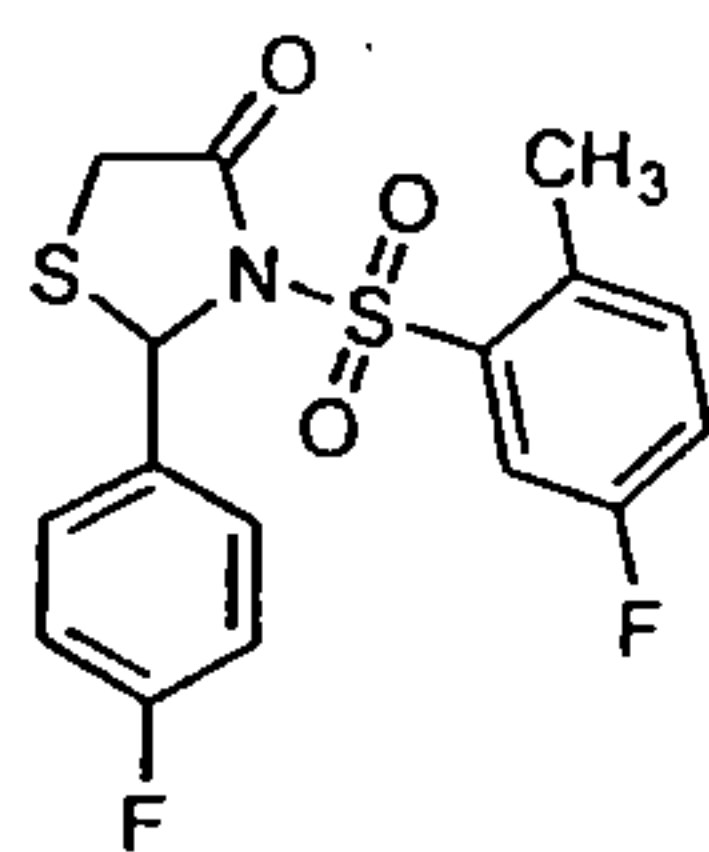
在室溫下，於4-氟苯甲醛(0.140mL，1.27mmol)溶於二氯甲烷(5.0mL)的溶液中，加入4-(胺基甲基)苯甲酸甲酯(200mg，1.20mmol)、硫代酸(thiogly acid，0.160mL，2.42mmol)和矽膠(0.600g)，並攪拌16小時，以水終止反應後，以乙酸乙酯萃取，合併有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並在減壓下濃縮得到殘餘物，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%)，得到4-{[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]甲基}苯甲酸甲酯(170mg，31%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.95 (dd, 2H), 7.21–7.16 (m, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.08–7.03 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 5.09 (d, 1H), 3.95–3.88 (m, 4H), 3.81 (d, 1H), 3.64 (d, 1H).

步驟3.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]甲基}苯甲酸之合成

依照標準方法B，使用4-{[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]甲基}苯甲酸甲酯(180mg)(溶於甲醇(5.0mL))和20%的NaOH_(aq)(2.0 mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌2小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 4%)，得到4-{[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]甲基}苯甲酸(90.0mg，53%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.04 (d, 2H), 7.23–7.17 (m, 4H), 7.09–7.05 (m, 2H), 5.39 (s, 1H), 5.13 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.68 (d, 1H); LC-MS (ESI) m/z 332.9 [M + H]⁺.

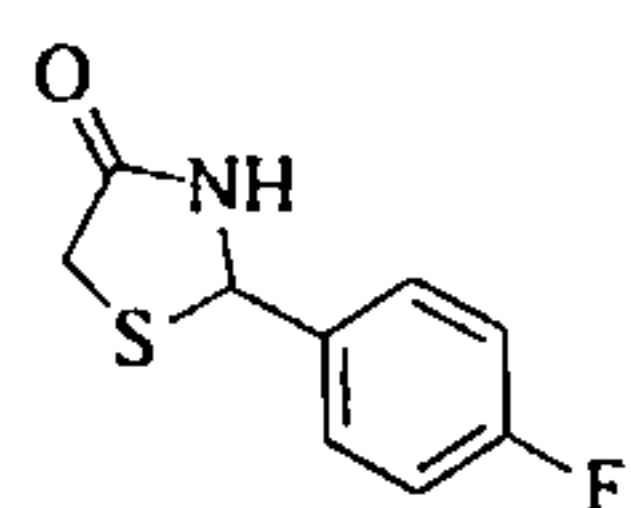
【0397】 實施例333

3-[(5-氟-2-甲基苯基)磺醯基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮



化合物421

步驟1.2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮



化合物422

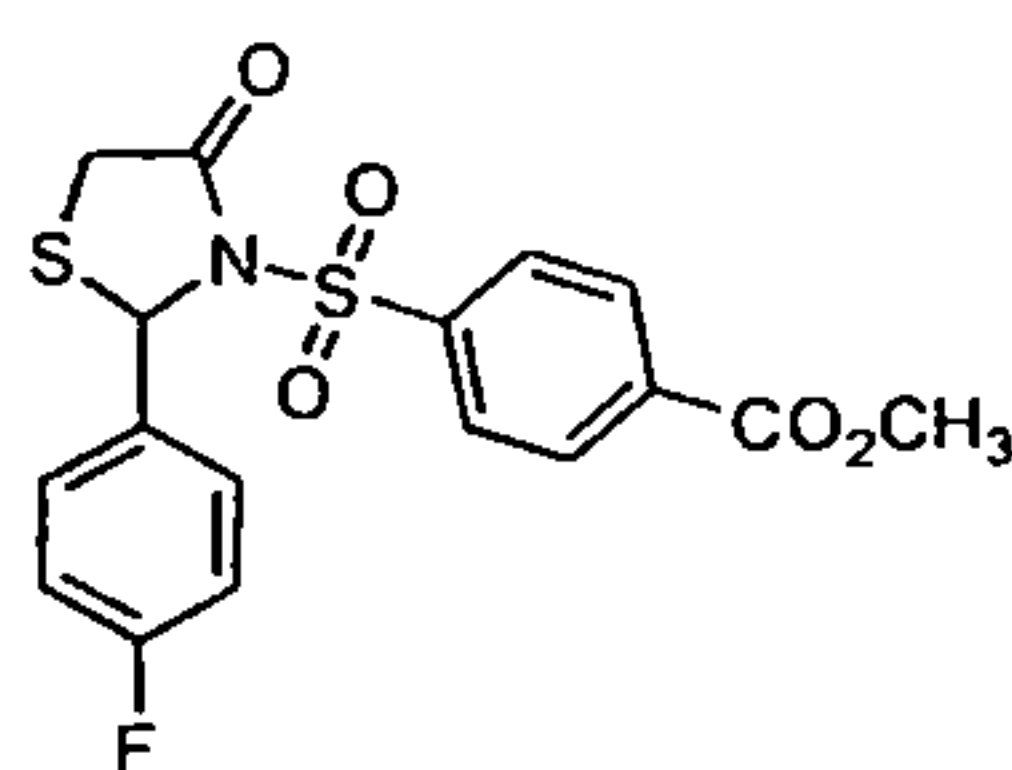
取4-氟苯甲醛(0.680g, 5.48mmol)、2-巰乙酸(0.480mL, 7.10mmol)和碳酸銨(2.74g, 28.5mmol)於甲苯(18 mL)的溶液，迴流加熱18小時後冷卻至室溫，在減壓下移除甲苯，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-80%)，得到淡黃色固體的2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮(0.520g, 48%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.41–7.38 (m, 2H), 7.07 (t, 2H), 6.93 (br s, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.67 (s, 2H).

步驟2.3-[(5-氟-2-甲基苯基)磺醯基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮

依照標準方法I，使用2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮(110mg, 0.559mmol)、三乙胺(0.120mL, 0.866mmol)、DMAP(6.8mg, 0.557mmol)和5-氟-2-甲基苯磺醯氯(175mg, 0.839mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物攪拌18小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-20%)，得到白色固體的3-[(5-氟-2-甲基苯基)磺醯基]-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮(58.7mg, 28%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.74 (dd, 1H), 7.41 (dd, 2H), 7.31–7.21 (m, 2H), 7.11 (t, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 2.60 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 370.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0398】 實施例334

4-{[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]磺醯基}苯甲酸甲酯

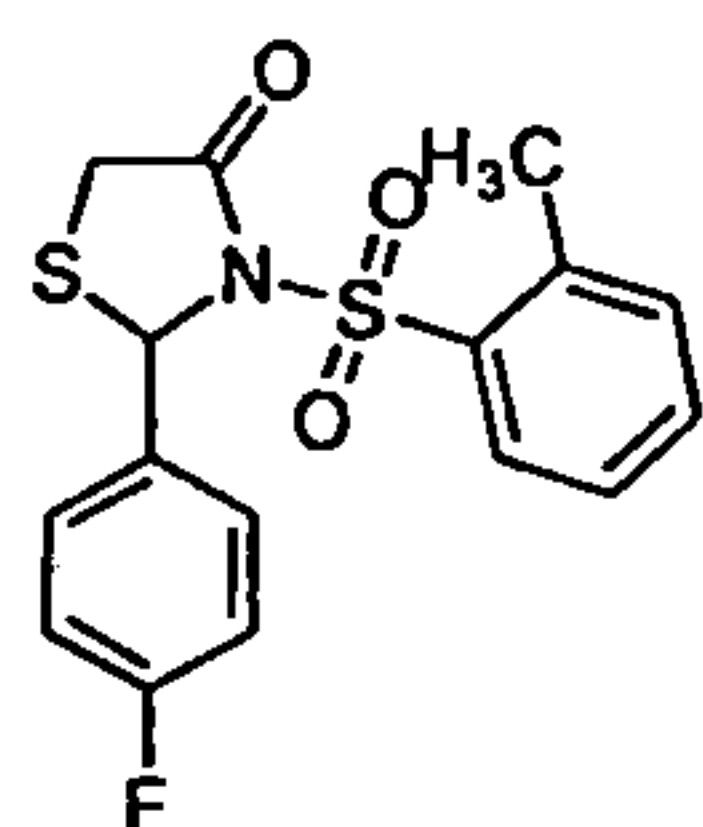


化合物423

依照標準方法I，使用2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮(111mg，0.564mmol)、三乙胺(0.120mL，0.866mmol)、DMAP(6.9mg，0.564mmol)和甲基 4-(氯磺醯基)苯(methyl 4-(chlorosulfonyl)benzene，132mg，0.564mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物攪拌6小時後處理，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=0-30%)，得到米色固體的4-{[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]磺醯基}苯甲酸甲酯(8.5mg，4%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.05 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.26–7.20 (m, 2H), 7.02 (t, 2H), 6.28 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.86 (d, 1H), 3.70 (d, 1H); LC-MS (ESI) m/z 396.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0399】 實施例335

2-(4-氟苯基)-3-[(2-甲基苯基)磺醯基]-1,3-噻唑烷-4-酮



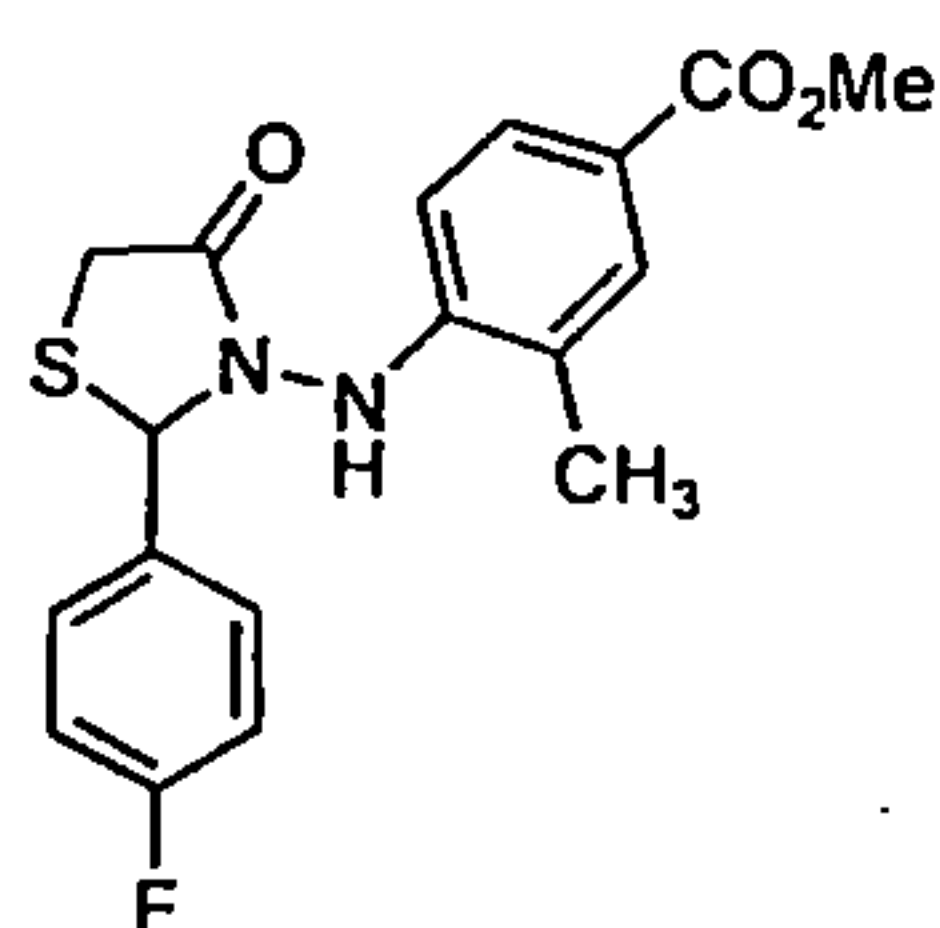
化合物424

依照標準方法I，使用2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮(119mg，0.603mmol)、三乙胺(0.125mL，0.902mmol)、DMAP(7.4mg，0.603mmol)和鄰-甲苯磺醯氯(127mg，0.664mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物攪拌6小時且處

理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(二氯甲烷/正己烷 = 0-100%)，得到白色固體的2-(4-氟苯基)-3-[(2-甲基苯基)磺醯基]-1,3-噻唑烷-4-酮(67.5mg，32%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.07 (d, 1H), 7.54 (td, 1H), 7.44–7.31 (m, 4H), 7.10 (t, 2H), 6.32 (s, 1H), 3.84 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.65 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 374.1 [M + Na]⁺.

【0400】 實施例336

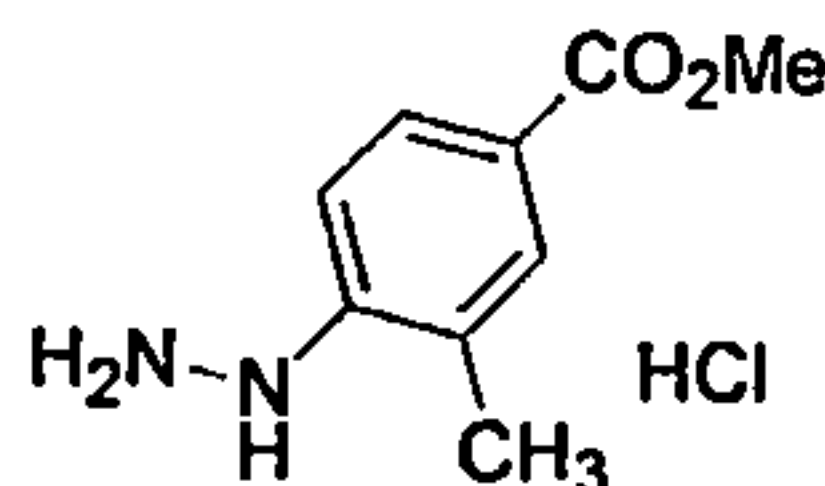
4-{[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]胺}-3-甲基苯甲酸甲酯



化合物425

步驟1.4-肼基-3-甲基苯甲酸甲酯鹽酸鹽(Methyl

4-hydrazinyl-3-methylbenzoate hydrochloride)



化合物426

於4-胺基-3-甲基苯羧酸甲酯(1.02g，6.17mmol)於濃HCl_(aq)(6.0mL)和水(2.0mL)的溶液中，在0℃下緩慢加入溶於水(2.0 mL)的亞硝酸鈉(0.640g，9.28mmol)溶液，反應混合物在0℃下攪拌1小時後，加入溶於濃HCl_(aq)(3.0mL)的二氯化錫(tin(II) chloride，3.51g，18.5mmol)溶液，於室溫下再攪拌溶液3小時，藉由過濾收集固體，並以冷水和正己烷洗，得到淡黃色固體的4-肼基-3-甲基苯

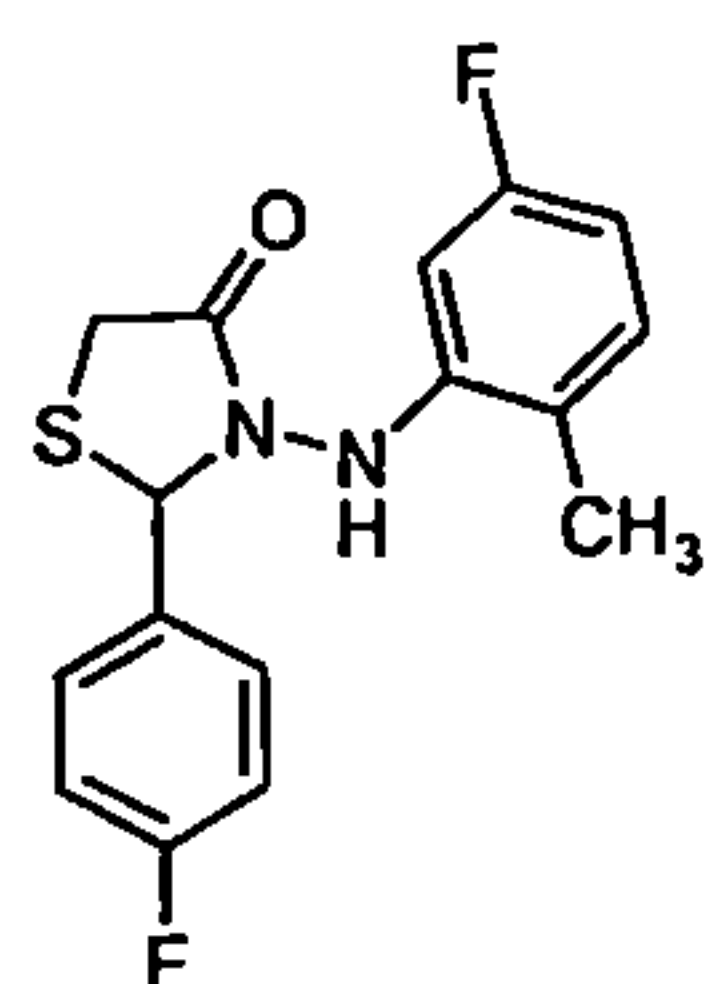
甲酸甲酯鹽酸鹽(0.980g, 73%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.50–8.10 (br, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

步驟2.4-{[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]胺}-3-甲基苯甲酸甲酯

取4-胍基-3-甲基苯甲酸甲酯鹽酸鹽(0.190g, 1.06mmol)、4-氟苯甲醛(0.140mL, 1.30mmol)和Na₂SO₄(0.150g, 1.06mmol)於甲苯(3.0mL)的溶液迴流加熱18小時，將溶液過濾並濃縮濾液，得到4-[2-(4-氟苯亞甲基)胍基]-3-甲基苯甲酸甲酯。將先前製備的化合物置於2-巰乙酸(1.0 mL)，在60°C下攪拌3小時後冷卻至室溫，溶液以飽和NaHCO_{3(aq)}終止反應，並以乙酸乙酯萃取，有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%)，得到黃色膠體的4-{[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]胺}-3-甲基苯甲酸甲酯(16.2mg, 4%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.84 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.32 (dd, 2H), 7.08 (t, 2H), 6.69 (d, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.96–3.80 (m, 5H), 1.99 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 361.2 [M + H]⁺.

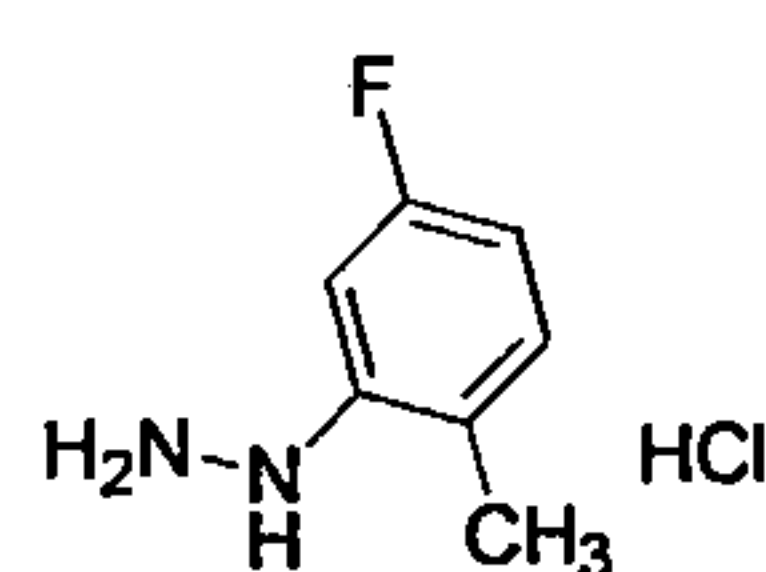
【0401】實施例337

3-[(5-氟-2-甲基苯基)胺]-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮



化合物427

步驟1.(5-氟-2-甲基苯基)聯胺鹽酸鹽



化合物428

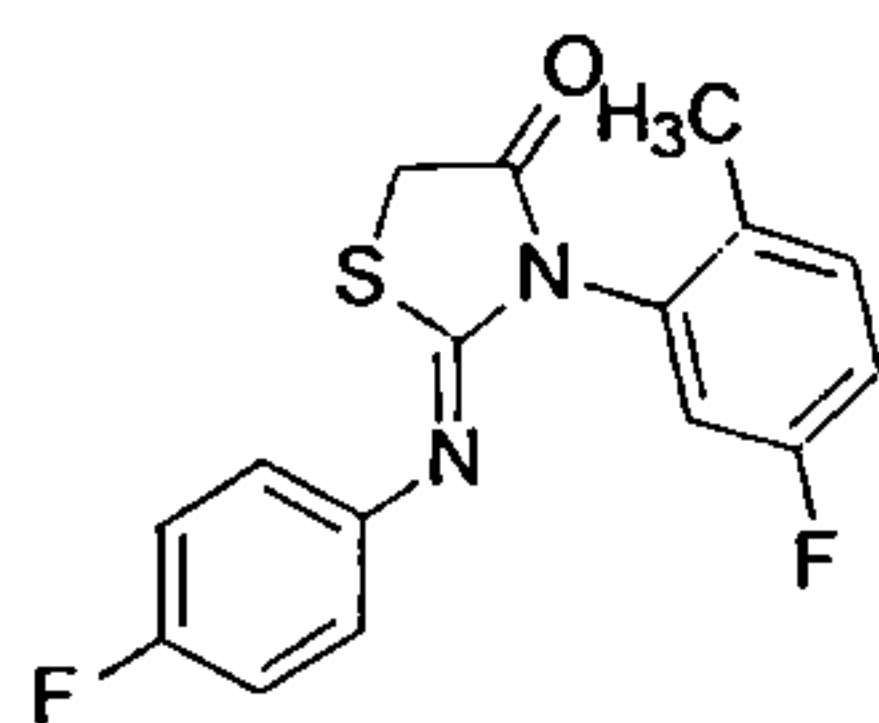
於2-甲基-5-氟苯胺(1.31g, 10.5mmol)於濃HCl_(aq)(12mL)的溶液中，在0℃下緩慢加入溶於水(4.0mL)中的亞硝酸鈉(1.08g, 15.7mmol)溶液，待反應混合物在0℃下攪拌1小時後，加入溶於濃HCl_(aq)(6.0mL)的二氯化錫(5.97g, 31.5mmol)溶液，於室溫下再攪拌2小時，藉由過濾收集固體並以冷水和正己烷洗，得到黃色固體的(5-氟-2-甲基苯基)聯胺鹽酸鹽(1.34g, 72%)。 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.26 (br s, 2H), 8.06 (br s, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.66 (ddd, 1H), 2.11 (s, 3H).

步驟2.3-[(5-氟-2-甲基苯基)胺]-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮

於(5-氟-2-甲基苯基)聯胺鹽酸鹽(0.410g, 2.93mmol)於甲苯(4.0mL)的溶液中，加入4-氟苯甲醛(0.380mL, 3.52mmol)和Na₂SO₄(0.420g, 2.93mmol)，反應在70℃下攪拌2小時後，移除溶劑得到*N*-(4-氟-苯亞基)-*N'*-(5-氟-2-甲基苯基)聯胺。將先前製備的化合物的2-巰乙酸(3.0mL)溶液，在60℃下攪拌5小時後冷卻至室溫，溶液以飽和NaHCO_{3(aq)}終止反應並以乙酸乙酯萃取，有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%)，得到黃色固體的3-[(5-氟-2-甲基苯基)胺]-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮(195mg, 21%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.34–7.30 (m, 2H), 7.08 (t, 2H), 6.97 (dd, 1H), 6.58–6.53 (m, 1H), 6.42 (dd, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.59 (br s, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.81 (d, 1H), 1.91 (s, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 321.2 [M + H]⁺.

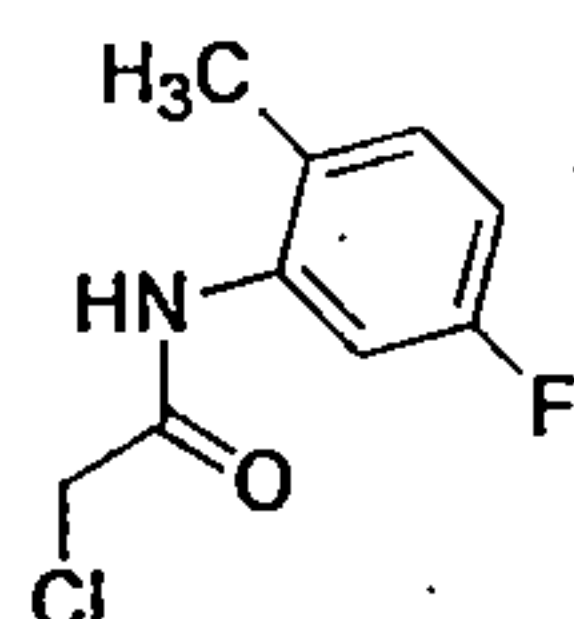
【0402】 實施例338

(2Z)-3-(5-氟-2-甲基苯基)-2-[(4-氟苯基)亞胺基]-1,3-噻唑烷-4-酮



化合物429

步驟1.2-氯-N-(5-氟-2-甲基苯基)乙醯胺



化合物430

取2-甲基-5-氟苯胺(0.880g, 7.03mmol)和氯乙醯氯(chloroacetyl chloride, 1.12mL, 14.1mmol)於THF(10mL)的溶液在室溫下攪拌20小時後，將溶劑濃縮並在真空下乾燥，得到灰色固體的2-氯-N-(5-氟-2-甲基苯基)乙醯胺(1.46g, 100%)。

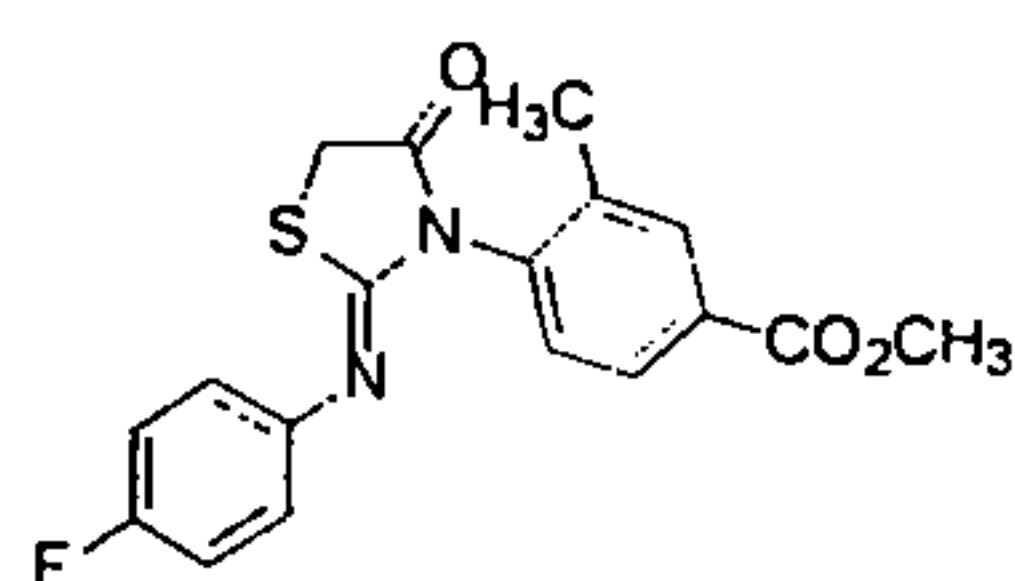
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.30 (br s, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.81 (td, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.27 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 224.0 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

步驟2.(2Z)-3-(5-氟-2-甲基苯基)-2-[(4-氟苯基)亞胺基]-1,3-噻唑烷-4-酮

依照標準方法J，使用2-氯-N-(5-氟-2-甲基苯基)乙醯胺(271mg, 1.35mmol)、60%氫化鈉(於礦物油中)(59.2mg, 1.48mmol)和4-氟苯基異硫氰酸酯(217mg, 1.41mmol)進行反應，待處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-20%)，得到橘色固體的(2Z)-3-(5-氟-2-甲基苯基)-2-[(4-氟苯基)亞胺基]-1,3-噻唑烷-4-酮(211mg, 49%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.32 (dd, 1H), 7.09 (td, 1H), 7.03–6.98 (m, 3H), 6.86 (dd, 2H), 4.02 (s, 2H), 2.23 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 319.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

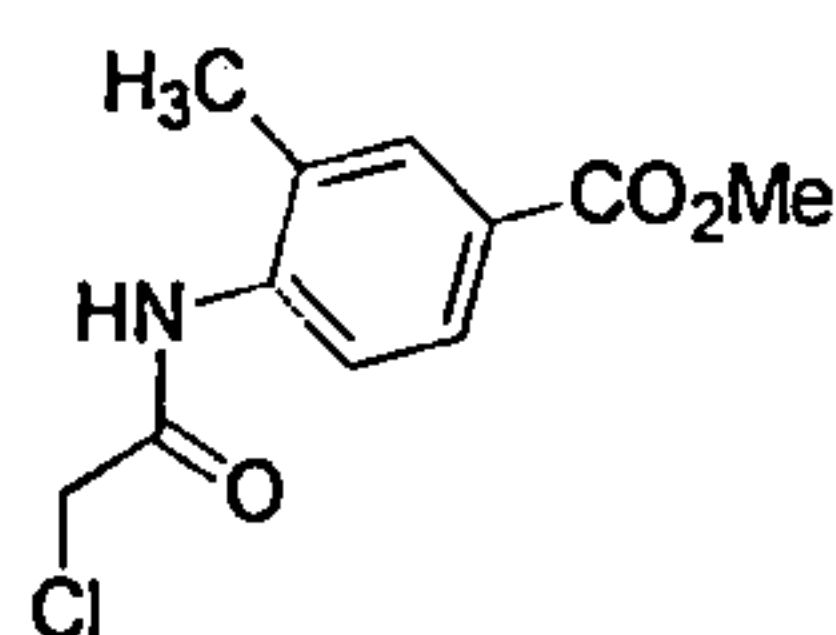
【0403】 實施例339

4-{(2Z)-2-[(4-氟苯基)亞胺基]-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基}-3-甲基苯甲酸甲酯



化合物431

步驟1.4-[(氯乙醯)胺]-3-甲基苯甲酸甲酯



化合物432

取4-胺基-3-甲基苯羧酸甲酯(1.01g, 6.11mmol)和氯乙醯氯(0.980mL, 6.11mmol)於THF(10mL)的溶液在室溫下攪拌20小時後，將溶劑濃縮並在真空下乾燥，得到白色固體的4-[(氯乙醯)胺]-3-甲基苯甲酸甲酯(1.48g, 100%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.42 (br s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.94–7.91 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 264.0 [M + Na]⁺.

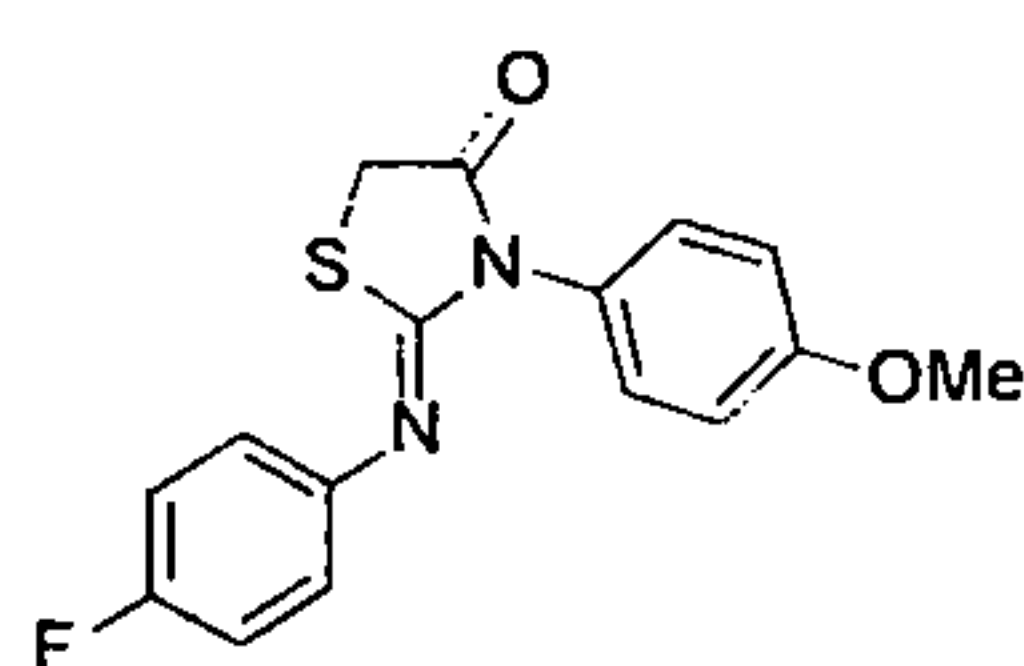
步驟2.4-{(2Z)-2-[(4-氟苯基)亞胺基]-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基}-3-甲基苯甲酸甲酯

依照標準方法J，使用4-[(氯乙醯)胺]-3-甲基苯甲酸甲酯(282mg, 1.17mmol)、60%氫化鈉(於礦物油中)(51.6mg, 1.29mmol)和4-氟苯基異硫氰酸酯(188mg, 1.23mmol)進行反應，待處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%)，得到黃色固體的4-{(2Z)-2-[(4-氟苯基)亞胺基]-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基}-3-甲基苯甲酸甲酯(244mg, 55%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.06 (s, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.32 (d,

1H), 7.00 (t, 2H), 6.88–6.83 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 359.2 $[M + H]^+$.

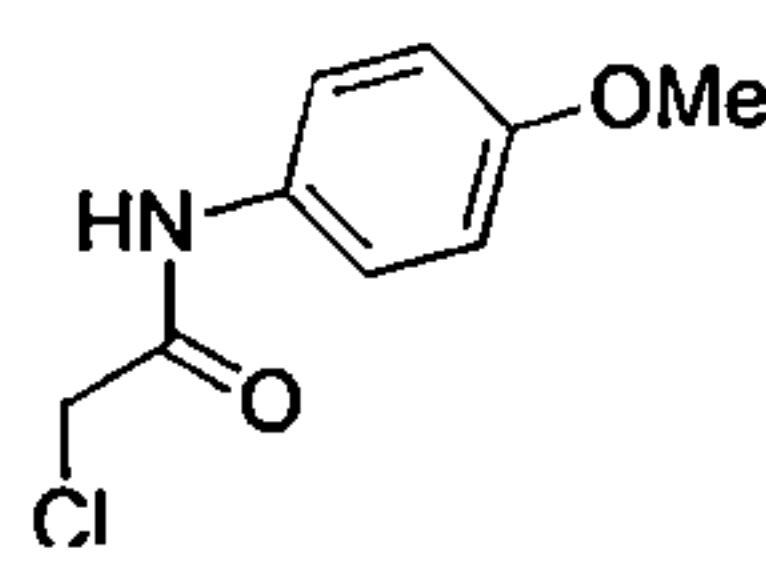
【0404】 實施例340

(2Z)-2-[(4-氟苯基)亞胺基]-3-(4-甲氧基苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮



化合物433

步驟1.2-氯-N-(4-甲氧基苯基)乙醯胺



化合物434

取對-甲氧苯胺(*para*-anisidine, 1.01g, 6.11mmol)和氯乙醯氯(0.980mL, 6.11mmol)於THF(10mL)的溶液，在室溫下攪拌18小時，將溶劑濃縮並在真空下乾燥，得到紫色固體的2-氯-N-(4-甲氧基苯基)乙醯胺(1.68g, 100%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.14 (br s, 1H), 7.44 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

步驟2.(2Z)-2-[(4-氟苯基)亞胺基]-3-(4-甲氧基苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮

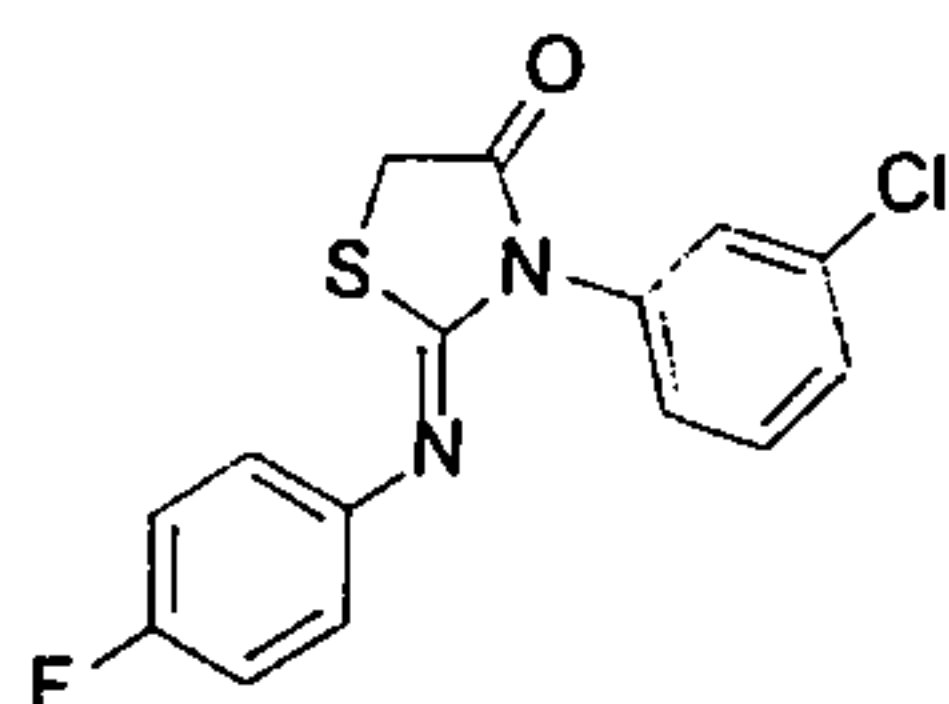
依照標準方法J，使用2-氯-N-(4-甲氧基苯基)乙醯胺(243mg, 1.22mmol)、60% 氫化鈉(於礦物油中)(58.6mg, 1.47mmol)和4-氟苯基異硫氰酸酯(196mg, 1.28mmol)進行反應，待處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%)，得到黃色固體的(2Z)-2-[(4-氟苯基)亞胺基]-3-(4-甲氧基苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮(208mg, 54%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

δ 7.28 (d, 2H), 7.04–6.98 (m, 4H), 6.89–6.85 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.83 (s, 3H);

LC-MS (ESI) m/z 317.2 $[M + H]^+$.

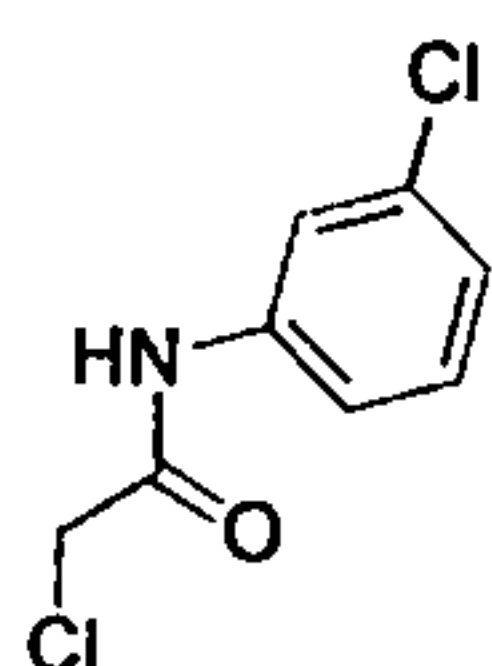
【0405】 實施例341

(2Z)-3-(3-氯苯基)-2-[(4-氟苯基)亞胺基]-1,3-噻唑烷-4-酮



化合物435

步驟1. 2-氯-N-(3-氯苯基)乙醯胺



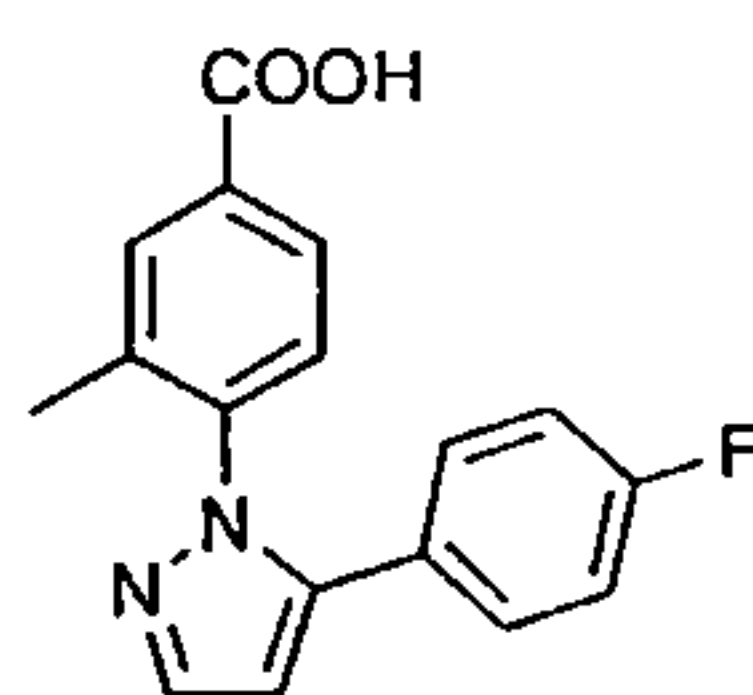
化合物436

取2-氯苯胺(0.500mL, 4.74mmol)和氯乙醯氯(0.570mL, 7.16mmol)於THF(10mL)的溶液在室溫下攪拌18小時後，將溶劑濃縮並在真空下乾燥，得到白色固體的2-氯-N-(3-氯苯基)乙醯胺(0.976g, 100%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.23 (br s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.40 (ddd, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.15 (ddd, 1H), 4.20 (s, 2H).

步驟2. (2Z)-3-(3-氯苯基)-2-[(4-氟苯基)亞胺基]-1,3-噻唑烷-4-酮

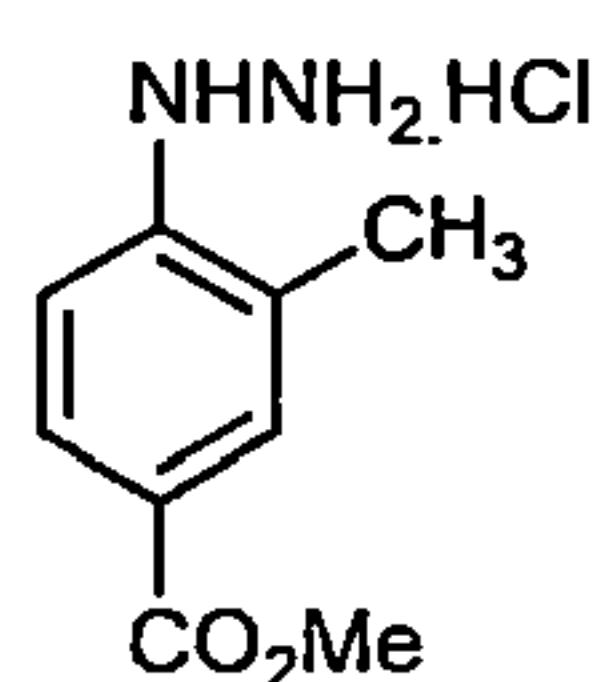
依照標準方法J，使用2-氯-N-(3-氯苯基)乙醯胺(259mg, 1.27mmol)、60%氫化鈉(於礦物油中)(61.0mg, 1.53mmol)和4-氟苯基異硫氰酸酯(204mg, 1.33mmol)進行反應，待處理完後，殘餘物藉由管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 25%)，得到黃色固體的(2Z)-3-(3-氯苯基)-2-[(4-氟苯基)亞胺基]-1,3-噻唑烷-4-酮(88.7mg, 22%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.48–7.40 (m, 3H), 7.29 (dt, 1H), 7.02 (dd, 2H), 6.88 (dd, 2H), 4.00 (s, 2H); LC-MS (ESI) m/z 321.1 $[M + H]^+$.

【0406】 實施例342

4-[5-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-1-基]-3-甲基苯甲酸

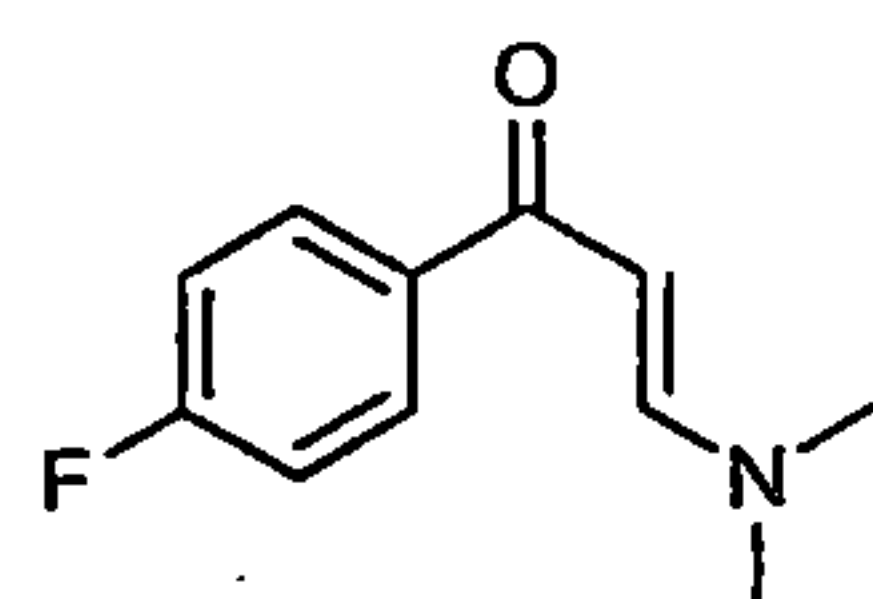
化合物437

步驟1.4-肼基-3-甲基苯甲酸甲酯鹽酸鹽之合成



化合物438

取4-胺基-3-甲基苯甲酸甲酯(1.00g, 6.06mmol)於濃HCl_(aq)(2.7mL)的溶液和溶於水(2.2mL)的亞硝酸鈉(0.460g, 6.67 mmol)進行反應，在0℃下攪拌1小時後，於混合物中加入溶於濃HCl_(aq)(4.4mL)的SnCl₂(3.45g, 6.67mmol)溶液，反應在室溫下攪拌3小時，藉由真空過濾收集白色固體並以乙酸乙酯洗，得到4-肼基-3-甲基苯甲酸甲酯鹽酸鹽(0.250g, 19%)。 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.38 (br s, 2H), 8.39 (br s, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

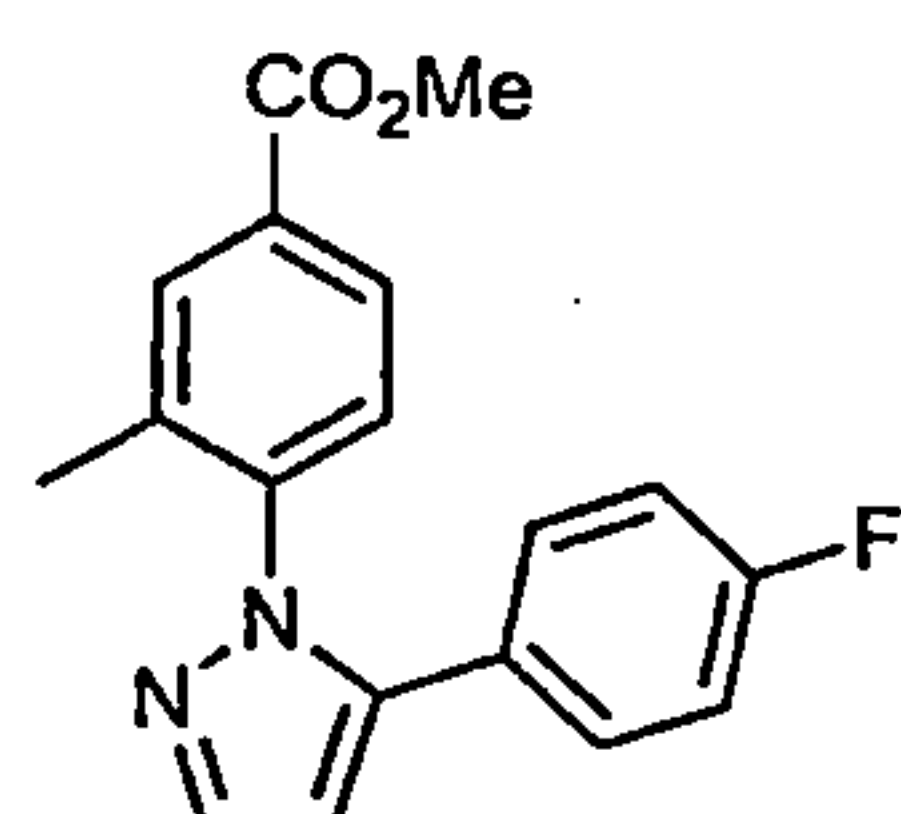
步驟2.(2*E*)-3-(二甲基胺)-1-(4-氟苯基)-2-丙烯-1-酮之合成

化合物439

取1-(4-氟苯基)乙酮(0.875mL, 7.24mmol)於甲苯(5.0mL)的溶液和*N,N*-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(*N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal, DIFDA, 1.35mL,

10.1mmol)進行反應，反應迴流加熱4小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-60%)，得到(2*E*)-3-(二甲基胺)-1-(4-氟苯基)-2-丙烯-1-酮(0.987g, 71%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.91 (dd, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.07 (dd, 2H), 5.67 (d, 1H), 3.15 (br s, 3H), 2.93 (br s, 3H).

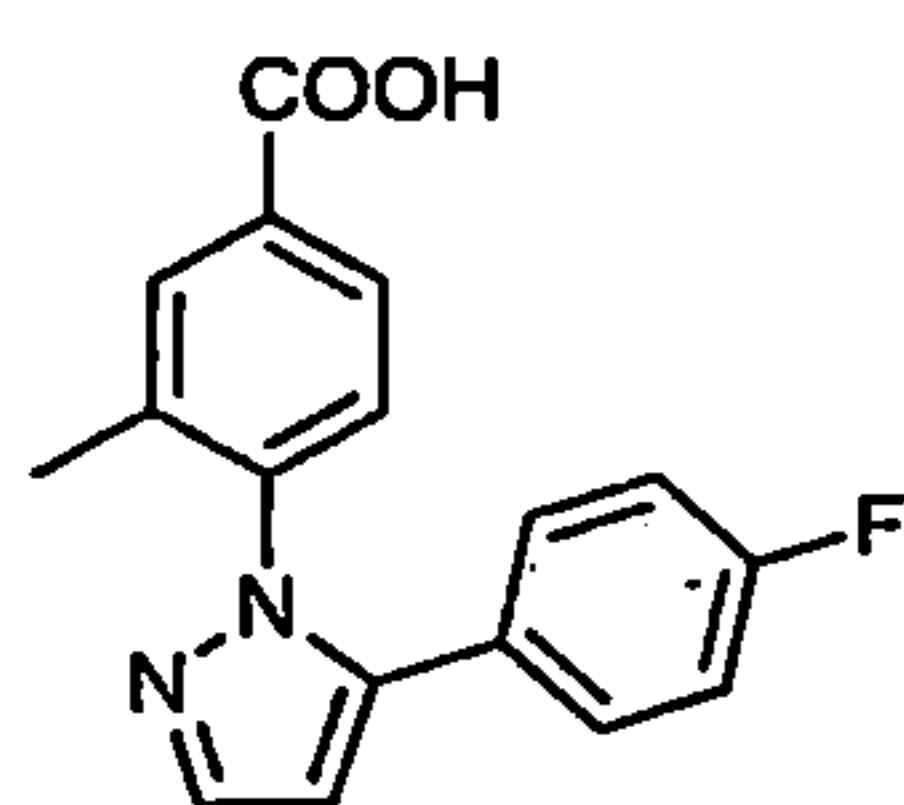
步驟3.4-[5-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-1-基]-3-甲基苯甲酸甲酯之合成



化合物440

取2-(*E*)-3-(二甲基胺)-1-(4-氟苯基)丙-2-烯-1-酮(24.0mg, 0.130mmol)於甲醇(5.0mL)和水(1.0mL)的溶液中，加入4-胍基-3-甲基苯甲酸甲酯鹽酸鹽(30.0mg, 0.140mmol)和碳酸鈉(9.00mg, 0.0900mmol)，加入乙酸調整pH值至4以上，待反應混合物在135°C下攪拌2小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-5%)，得到白色固體的4-[5-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-1-基]-3-甲基苯甲酸甲酯(38.0mg, 99%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.94 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.13–7.08 (m, 2H), 6.96–6.90 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.02 (s, 3H). LC-MS (ESI) *m/z* 311.1 [M + H]⁺.

步驟4.4-[5-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-1-基]-3-甲基苯甲酸之合成

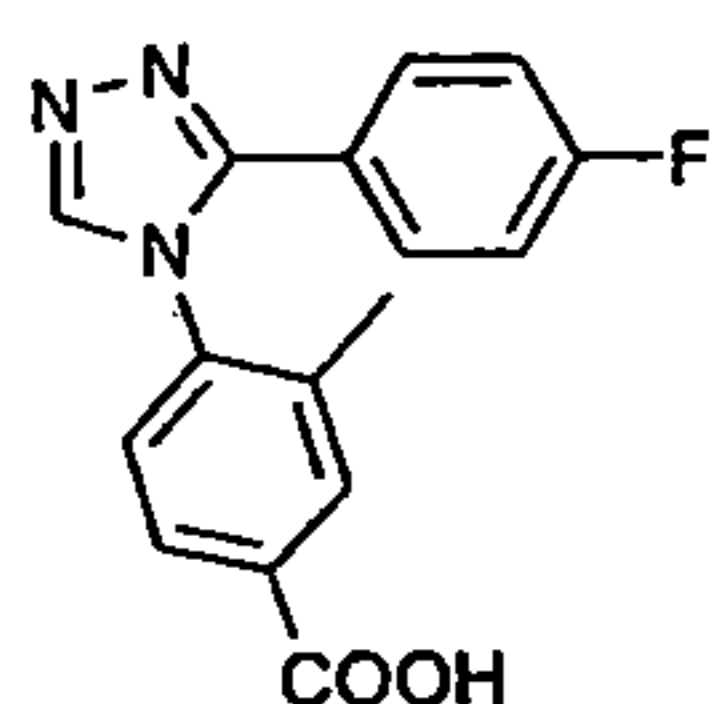


化合物441

依照標準方法B，使用4-[5-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-1-基]-3-甲基苯甲酸甲酯(38.0mg)溶於甲醇(5.0mL)和20%NaOH_(aq)(1.0mL)進行反應，待反應在室溫下攪拌3小時後處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-5%)，得到白色固體的4-[5-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-1-基]-3-甲基苯甲酸(4.00mg，13%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.00 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.14–7.11 (m, 2H), 6.95 (dd, 2H), 6.55 (s, 1H), 2.05 (s, 3H); LC-MS (APCI) m/z 297.9 [M + H]⁺.

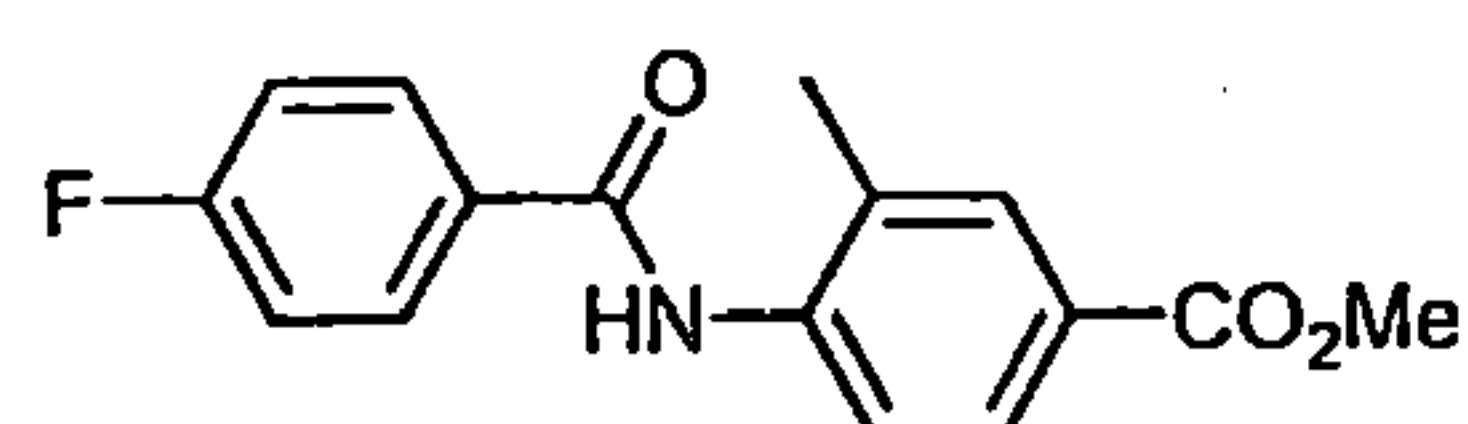
【0407】 實施例343

4-[3-(4-氟苯基)-4*H*-1,2,4-三唑-4-基]-3-甲基苯甲酸



化合物442

步驟1.4-[(4-氟苯甲酰基)胺]-3-甲基苯甲酸甲酯之合成

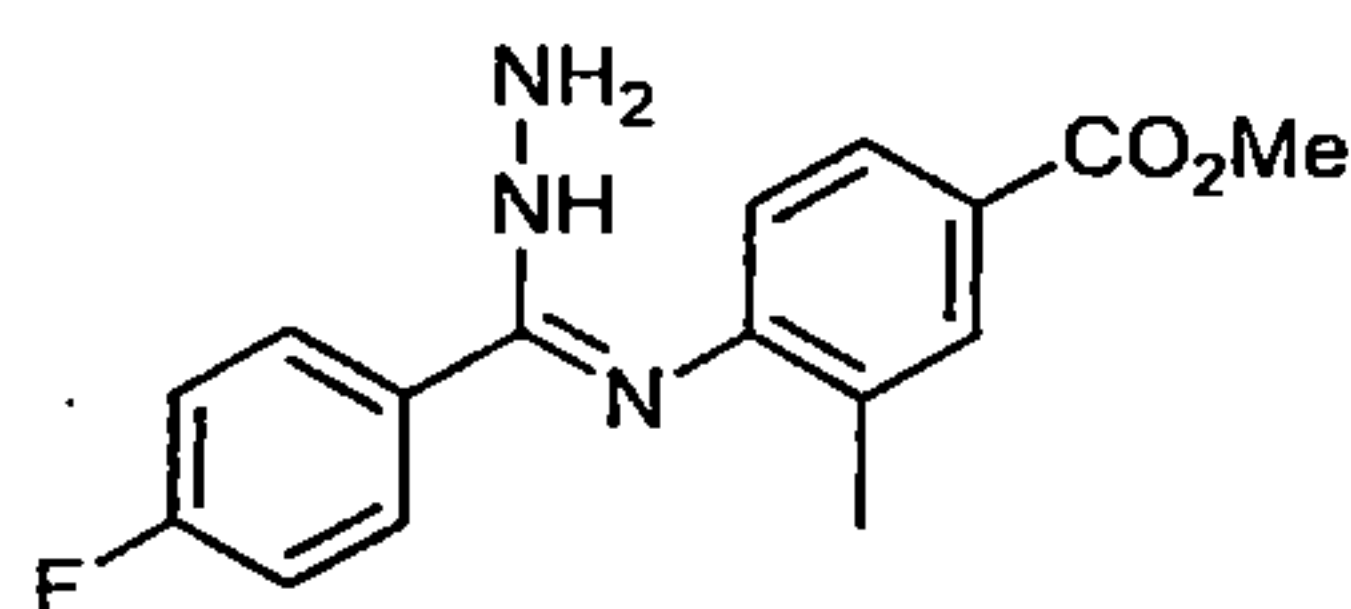


化合物443

依照標準方法G，使用4-氟苯甲酸(0.510g，3.63mmol)、4-胺基-3-甲基苯甲酸甲酯(0.500g，3.03mmol)、EDCI·HCl(1.16g，6.06mmol)、DMAP(0.930g，7.57mmol)和二氯甲烷(7.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-40%)，得到4-[(4-氟苯甲酰基)胺]-3-甲基苯甲酸甲酯(0.380g，44%)。¹H NMR

(CDCl₃, 400 MHz) δ 8.23 (d, 1H), 7.96–7.88 (m, 4H), 7.75 (br s, 1H), 7.20 (td, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

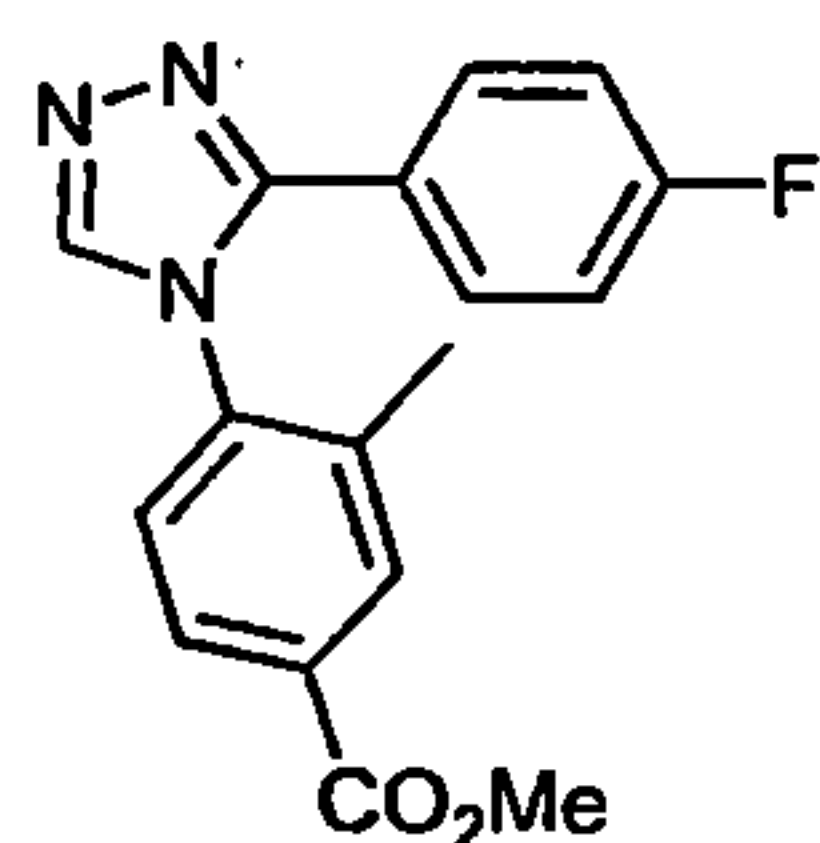
步驟2.4-{[(Z)-(4-氟苯基)(肼基)亞甲基]胺}-3-甲基苯甲酸甲酯之合成



化合物444

取4-[(4-氟苯甲醯基)胺]-3-甲基苯甲酸甲酯(0.140g, 0.490mmol)和PCl₅(0.110g, 0.540mmol)於苯中(10.0mL)的溶液迴流加熱4小時，於混合物中加入溶於THF(5.0mL)的N₂H₄·H₂O(0.240g, 4.87mmol)溶液，待在室溫下攪拌1小時後，將反應混合物以乙酸乙酯萃取，以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，殘餘物不須純化直接用於下一步驟。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.85 (s, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.47 (dd, 2H), 6.99 (dd, 2H), 6.33 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

步驟3.4-[3-(4-氟苯基)-4*H*-1,2,4-三唑-4-基]-3-甲基苯甲酸甲酯之合成



化合物445

於4-{[(Z)-(4-氟苯基)(肼基)亞甲基]胺}-3-甲基苯甲酸甲酯(0.190g, 0.630mmol)的溶液中，加入對-甲苯磺酸(PTSA, 54.0mg, 0.320mmol)和溶於甲苯(5.0mL)的1,1-二甲氧基-*N,N*-二甲基甲胺(0.110mL, 0.820mmol)，待反應迴流加熱3小時後，反應混合物以乙酸乙酯萃取，以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 =

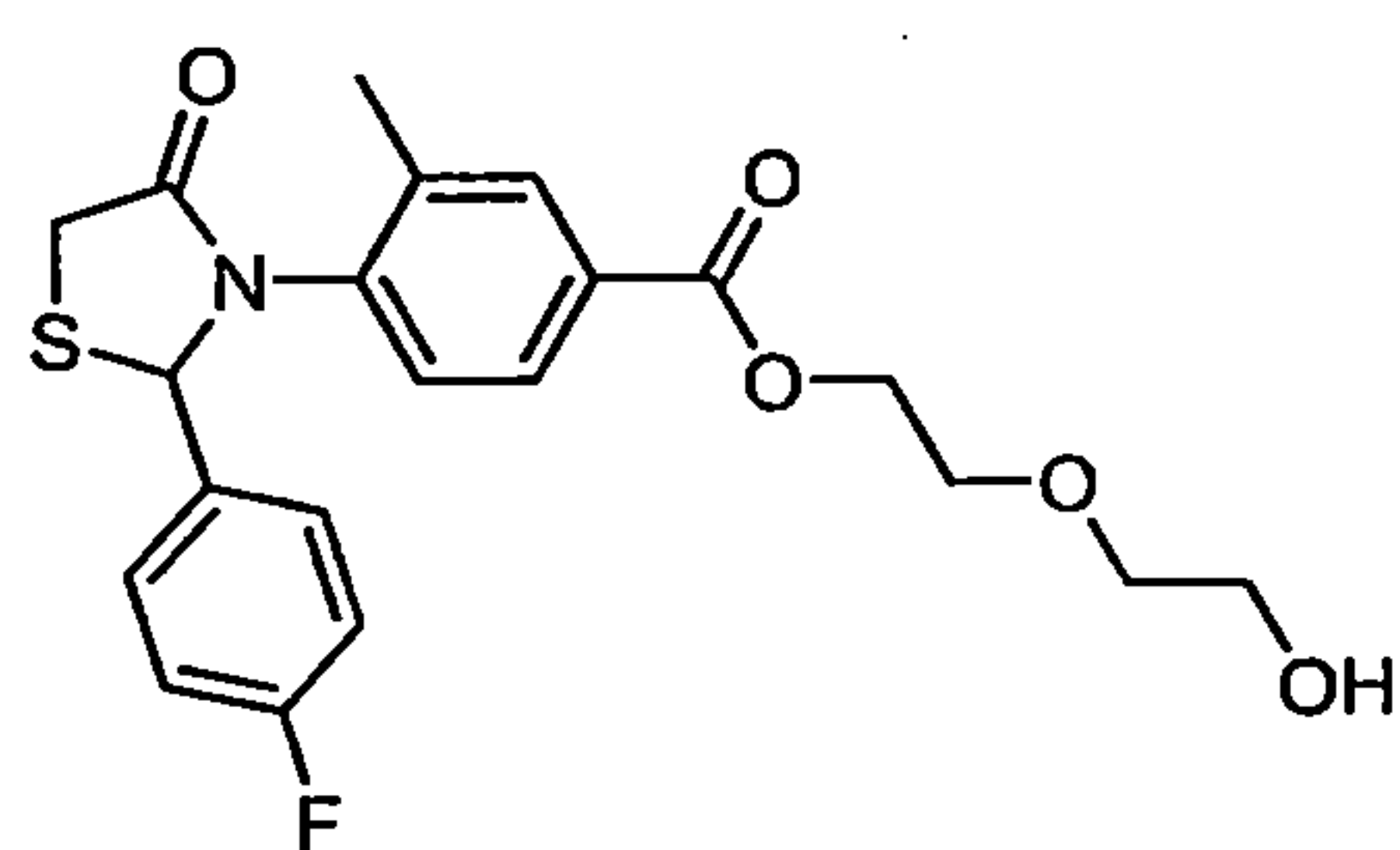
0-10%)，得到4-[3-(4-氟苯基)-4*H*-1,2,4-三唑-4-基]-3-甲基苯甲酸甲酯(0.110g，56%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.22 (s, 1H), 8.01–7.98 (m, 2H), 7.42–7.38 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 6.99–6.94 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.98 (s, 3H).

步驟4.4-[3-(4-氟苯基)-4*H*-1,2,4-三唑-4-基]-3-甲基苯甲酸之合成

依照標準方法B，使用4-[3-(4-氟苯基)-4*H*-1,2,4-三唑-4-基]-3-甲基苯甲酸甲酯(0.110g)(溶於甲醇(10.0mL))和20%NaOH_(aq)(3.0mL)進行反應，待反應在室溫下攪拌3小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-10%)，得到4-[3-(4-氟苯基)-4*H*-1,2,4-三唑-4-基]-3-甲基苯甲酸(88.0mg，84%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.25 (s, 1H), 7.99–7.97 (m, 2H), 7.38–7.34 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 6.96 (dd, 2H), 1.95 (s, 3H); LC-MS (APCI) *m/z* 298.8 [M + H]⁺.

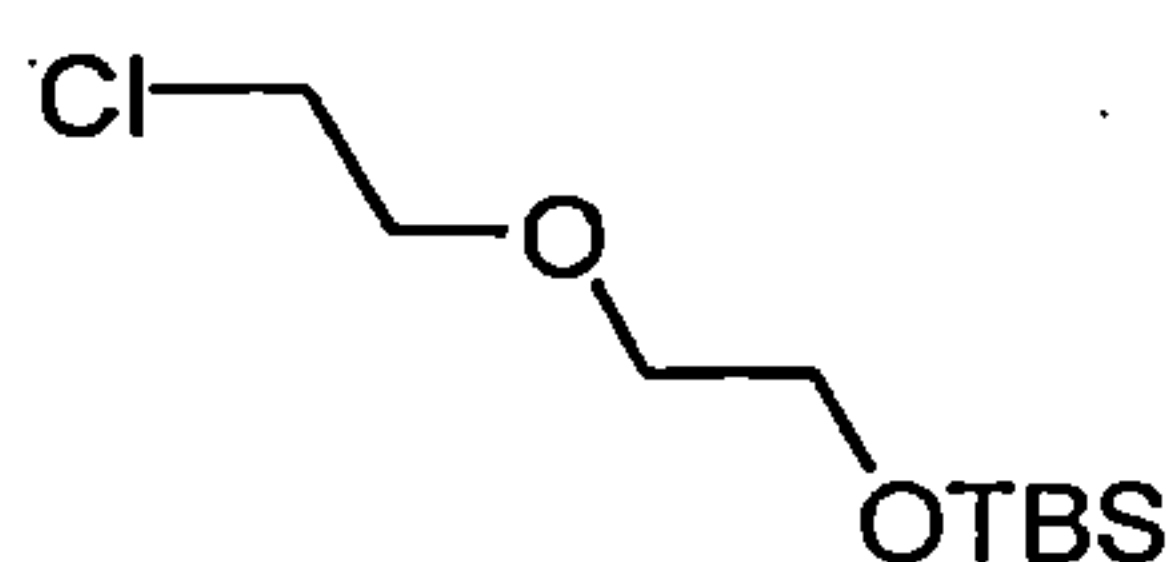
【0408】實施例344

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(2-羥基乙氧基)乙酯



化合物446

步驟1.叔丁基[2-(2-氯乙氧基)乙氧基]二甲基矽烷之合成



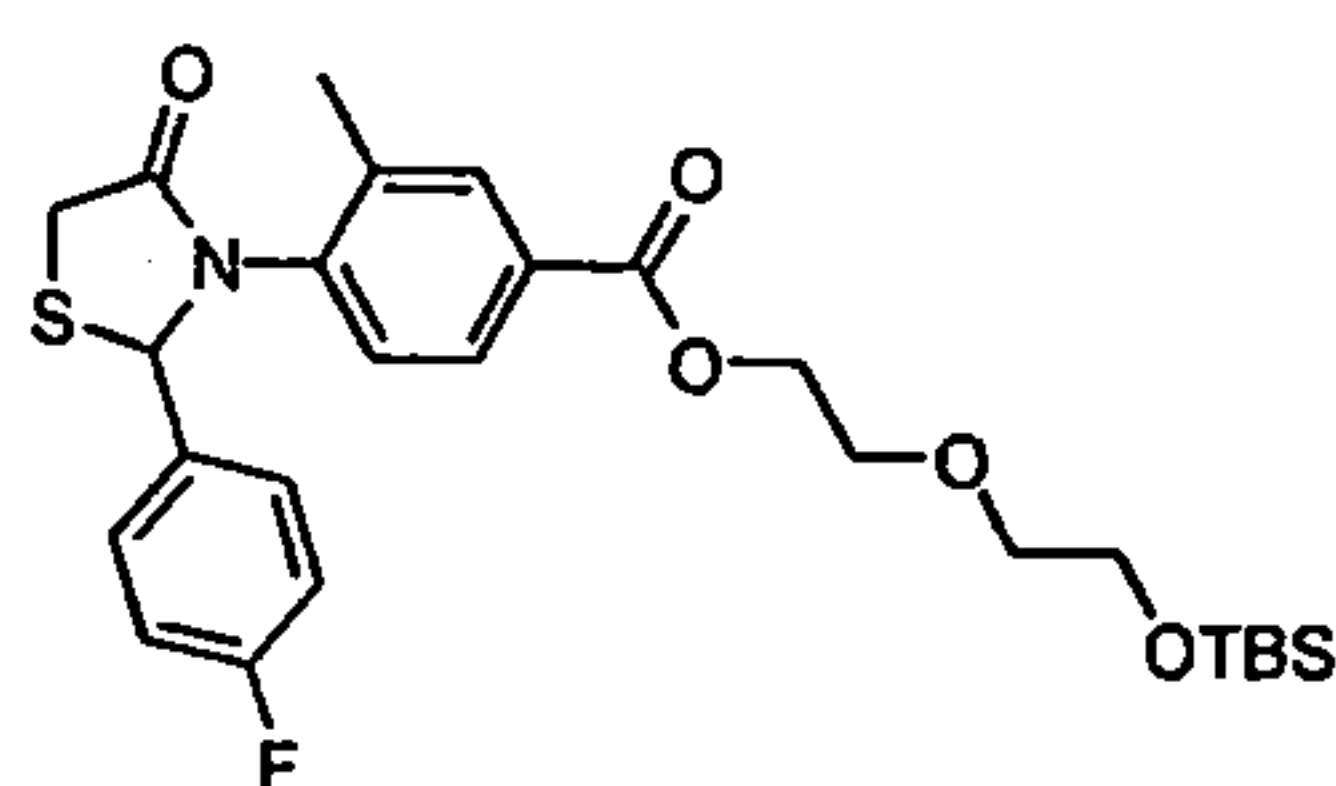
化合物447

於2-(2-氯乙氧基)乙醇(3.00mL, 28.4mmol)溶於THF(120mL)的溶液中, 在0℃下加入氯化叔丁基二甲基矽烷(5.56g, 36.9mmol)和咪唑(2.90g, 42.6mmol), 反應混合物在室溫下攪拌16小時後將溶液濃縮, 殘餘物以1.0N的HCl_(aq)處理並以二氯甲烷萃取, 合併有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮, 得到無色油狀的叔丁基[2-(2-氯乙氧基)乙氧基]二甲基矽烷(6.75g, 99%), 不須純化直接用於下一步驟。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.79–3.74 (m, 4H), 3.64–3.57 (m, 4H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

步驟2.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(2-{[叔丁基(二甲基)矽基]氧基}乙氧基)乙酯

(2-(2-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethoxy)ethyl

4-[2-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl]-3-methylbenzoate)之合成



化合物448

依照標準方法L, 使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(158mg, 0.477mmol)、K₂CO₃(79.1mg, 0.572mmol)、叔丁基[2-(2-氯乙氧基)乙氧基]二甲基矽烷(137mg, 0.572mmol)和DMF(1.0mL)進行反應, 待處理完後, 得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(2-{[叔丁基(二甲基)矽基]氧基}乙氧基)乙酯(255mg, 0.477mmol), 不須純化直接用於下一步驟。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.88 (s, 1H), 7.76 (br d, 1H), 7.30 (dd, 2H), 6.95 (br

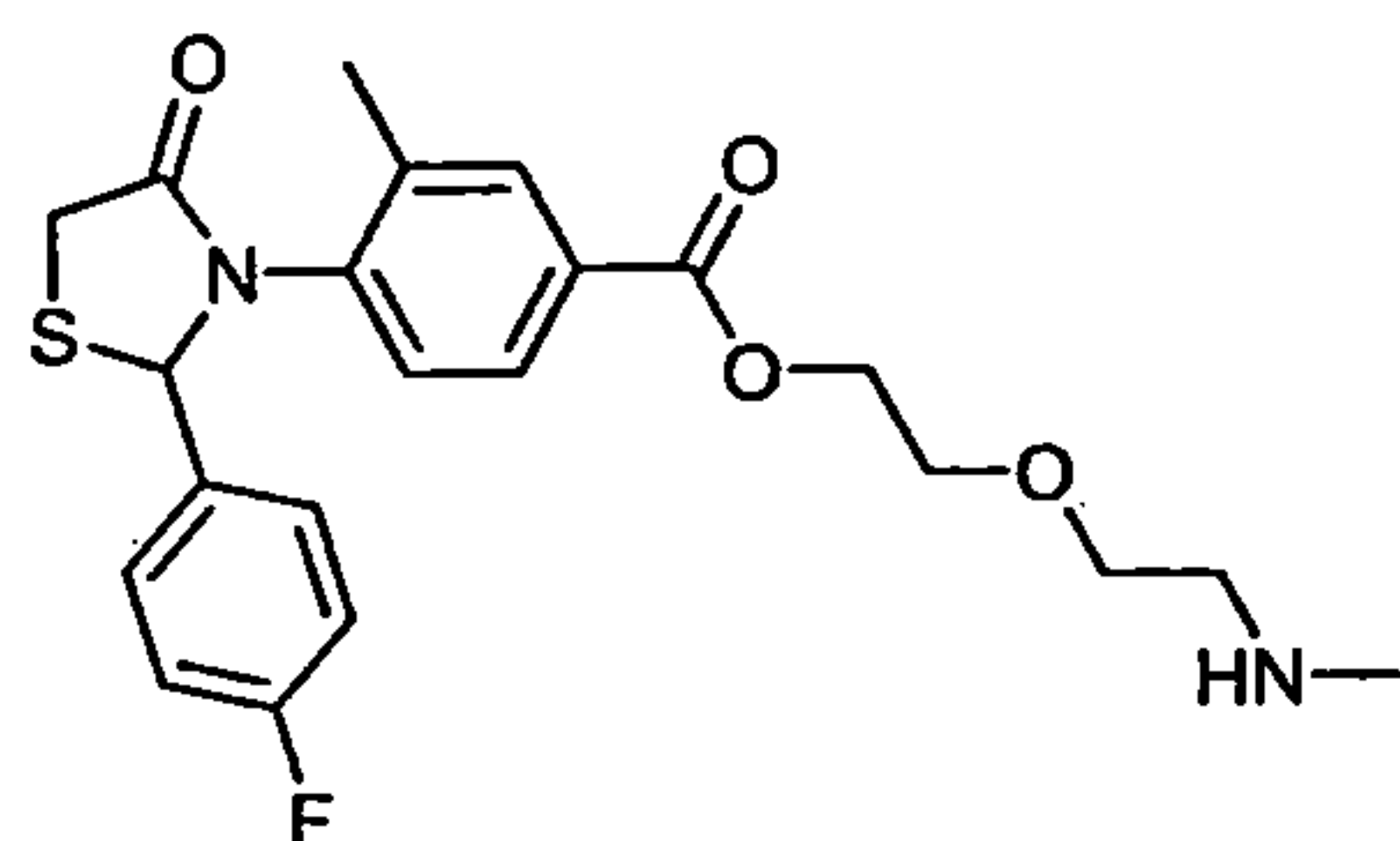
t, 2H), 6.05–5.80 (br, 1H), 4.41 (dd, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.80–3.72 (m, 4H), 3.64–3.56 (m, 2H), 2.19 (br s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

步驟3.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(2-羥基乙氧基)乙酯之合成

於4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(2-{[叔丁基(二甲基)矽基]氧基}乙氧基)乙酯(255mg, 0.477mmol)溶於THF(4.0mL)的溶液中，在室溫下加入溶於THF的1.0M的四正丁基氟化銨(tetra-n-butylammonium fluoride, 0.80mL, 0.80mmol)溶液，反應混合物攪拌1小時後濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-80%)，得到無色膠體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(2-羥基乙氧基)乙酯(161mg, 81%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.88 (s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.31 (dd, 2H), 6.96 (dd, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.44 (dd, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.79 (dd, 2H), 3.74 (dd, 2H), 3.62 (dd, 2H), 2.20 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 442.1 [M + Na]⁺.

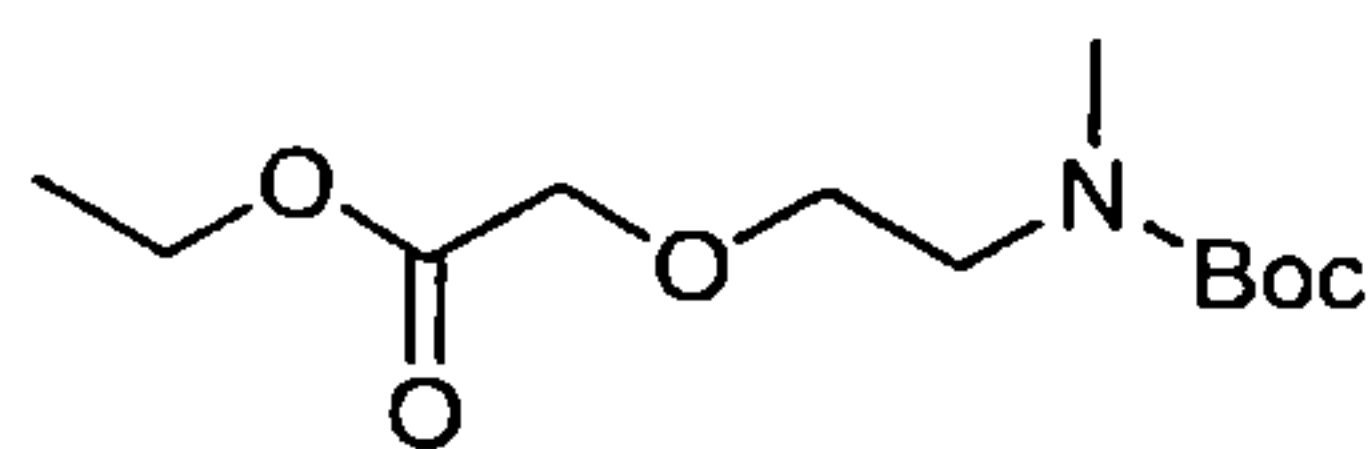
【0409】實施例345

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2[2-(甲基胺)乙氧基]乙酯



化合物449

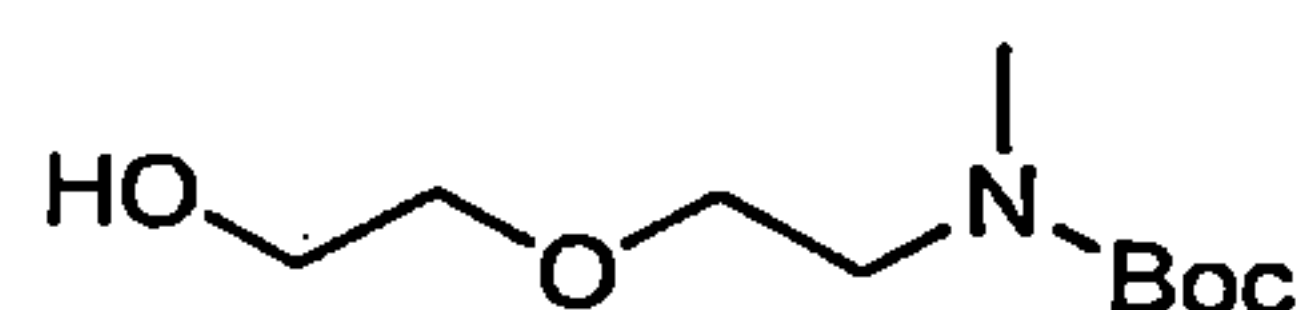
步驟1.{2-[(叔丁氧基羰基)(甲基)胺]乙氧基}乙酸乙酯之合成



化合物450

取2-重氮乙酸乙酯(0.900mL, 8.56mmol)、(2-羥基乙基)(甲基)胺甲酸叔丁酯(1.50g, 8.56mmol)和乙酸銻(II)二聚物(rhodium(II) acetate dimer, 0.380g, 0.856mmol)(於二氯甲烷(10.0mL))進行反應, 待反應在室溫下攪拌16小時且處理後, 殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-10%), 得到{2-[(叔丁氧基羰基)(甲基)胺]乙氧基}乙酸乙酯(0.690g, 31%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 4.28–4.18 (m, 2H), 4.07 (br s, 2H), 3.65 (br s, 2H), 3.42 (br s, 2H), 2.93–2.92 (m, 3H), 1.45–1.44 (m, 9H), 1.25 (br t, 3H).

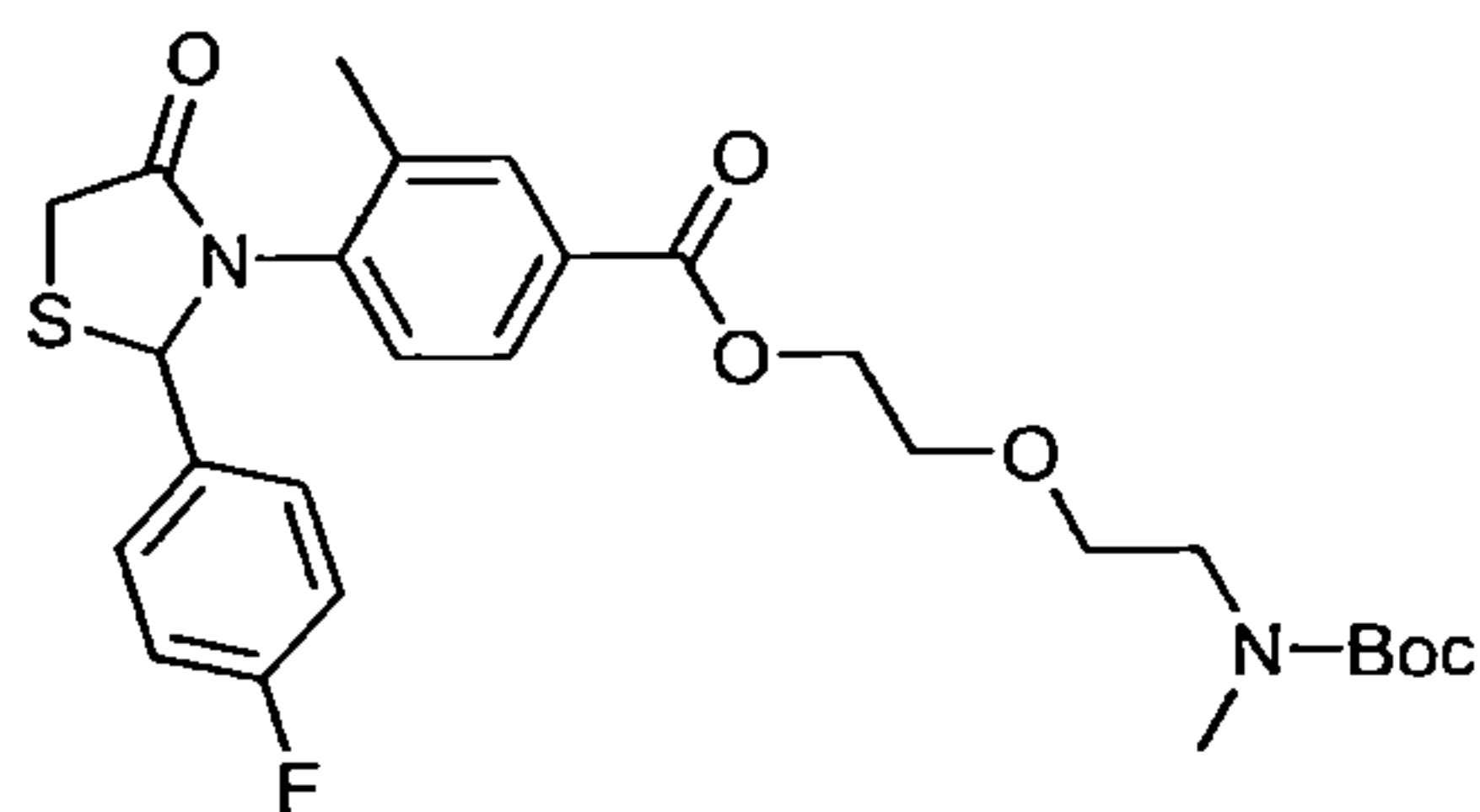
步驟2.[2-(2-羥基乙氧基)乙基]甲基胺甲酸叔丁酯之合成



化合物451

取{2-[(叔丁氧基羰基)(甲基)胺]乙氧基}乙酸乙酯(0.688g, 2.63mmol)於甲醇(10.0mL)的溶液和硼氫化鈉(sodium borohydride, 0.120g, 3.16mmol)進行反應, 待反應在室溫下攪拌16小時且處理後, 殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-50%), 得到[2-(2-羥基乙氧基)乙基]甲基胺甲酸叔丁酯(0.167g, 29%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.70 (br s, 2H), 3.57 (br s, 4H), 3.40 (br s, 2H), 2.89 (br s, 3H), 1.44 (s, 9H).

步驟3.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-{2-[(叔丁氧基羰基)(甲基)胺]乙氧基}乙酯之合成



化合物452

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.250g, 0.760mmol)、[2-(2-羥基乙氧基)乙基]甲基胺甲酸叔丁酯(0.167mg, 0.760mmol)、EDCI·HCl(0.290g, 1.51mmol)、DMAP(0.200g, 1.66mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-50%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-{2-[(叔丁氧基羰基)(甲基)胺]乙氧基}乙酯(0.370g, 92%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.87 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.32–7.28 (m, 2H), 6.96 (br t, 2H), 6.10–5.70 (br, 1H), 4.41–4.39 (m, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.73 (br t, 2H), 3.60 (br s, 2H), 3.38 (br s, 2H), 2.88 (br s, 3H), 2.20 (br s, 3H), 1.46 (s, 9H).

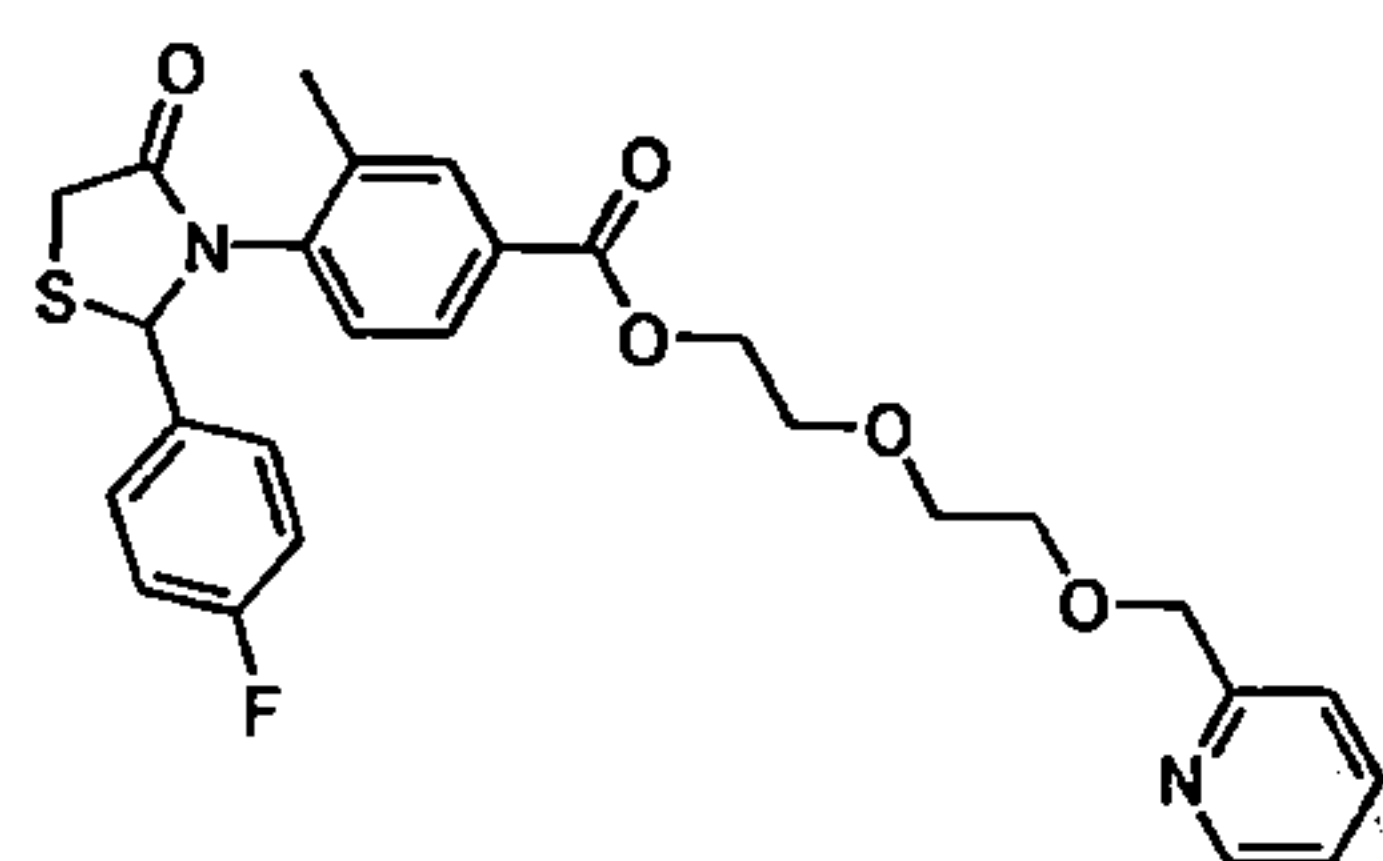
步驟4.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2[2-(甲基胺)乙氧基]乙酯之合成

取4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-{2-[(叔丁氧基羰基)(甲基)胺]乙氧基}乙酯(0.350g)和TFA(5.0mL)於二氯甲烷(10.0mL)的溶液，在室溫下攪拌3小時後，於反應混合物中加入飽和NaHCO_{3(aq)}調整pH值至8以上，並以二氯甲烷萃取，有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-10%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2[2-(甲基胺)乙氧基]乙酯

(0.180g, 63%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.85 (br s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.33–7.28 (m, 2H), 6.96 (br t, 2H), 5.99 (br s, 1H), 4.41 (br t, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.78–3.75 (m, 4H), 3.11 (t, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.19 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 433.2 [M + H]⁺.

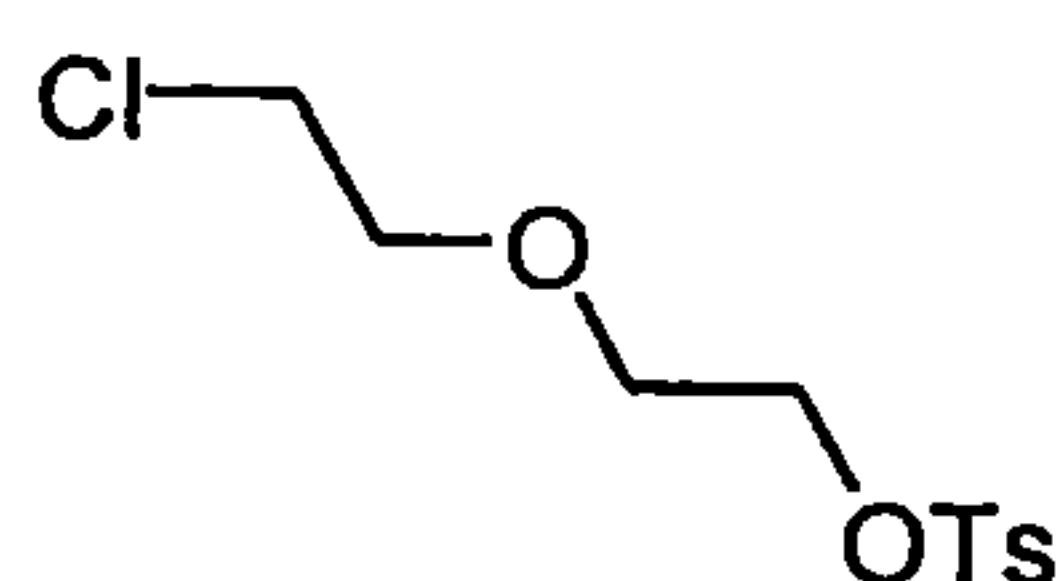
【0410】 實施例346

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[2-(吡啶-2-基甲氧基)乙氧基]乙酯



化合物453

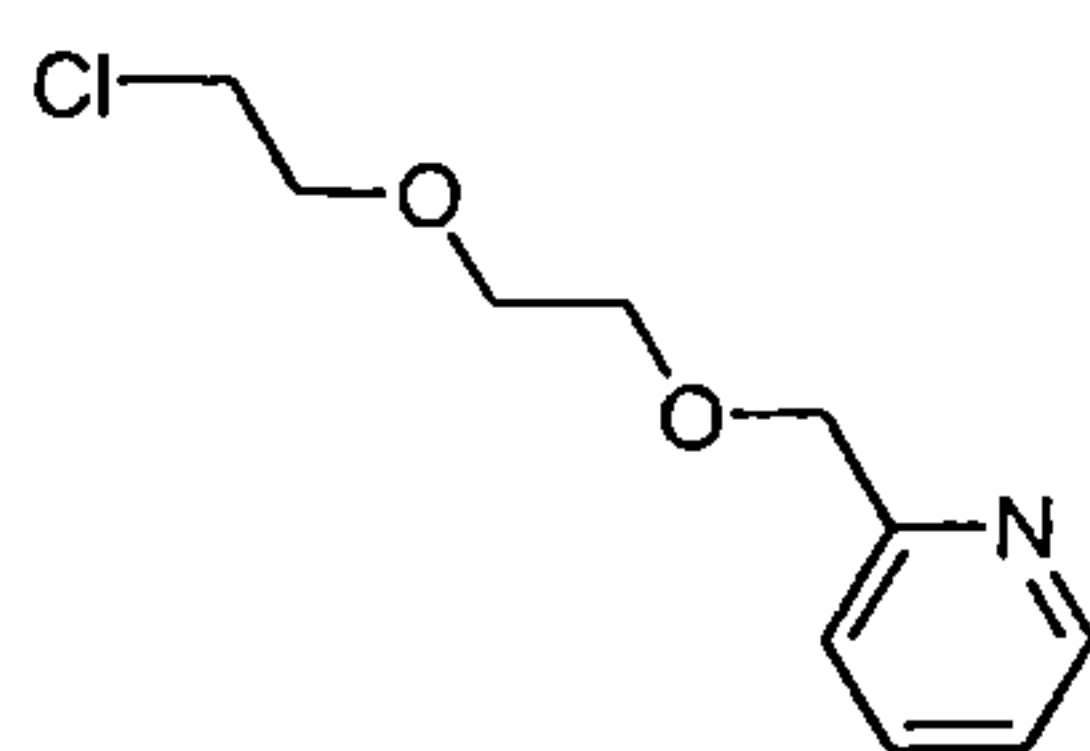
步驟1.4-甲基苯磺酸-2-(2-氯乙氧基)乙酯之合成



化合物454

取2-(2-氯乙氧基)乙醇(2.50mL, 23.7mmol)、DMAP(289mg, 2.36mmol)、對-甲苯磺醯氯(4.51g, 23.7mmol)和吡啶(1.90mL, 23.6mmol)於二氯甲烷(50mL)的溶液，在室溫下攪拌5小時後，溶液以二氯甲烷稀釋並以2N的HCl_(aq)、5%NaOH_(aq)和水洗，有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-20%)，得到無色油狀的4-甲基苯磺酸-2-(2-氯乙氧基)乙酯(245mg, 37%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.80 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 4.17 (dd, 2H), 3.72–3.66 (m, 4H), 3.54 (t, 2H), 2.45 (s, 3H).

步驟2.2-{[2-(2-氯乙氧基)乙氧基]甲基}吡啶之合成



化合物455

於吡啶-2-甲醇(231mg, 2.11mmol)溶於THF(15 mL)的溶液中，在0°C下加入60%NaH(於礦物油中)(127mg, 3.17mmol)攪拌30分鐘，接著於反應混合物中加入溶於THF(3.0mL)的4-甲基苯磺酸-2-(2-氯乙氧基)乙酯(765mg, 2.75mmol)溶液，反應在室溫下攪拌20小時後，混合物以水終止反應並以乙酸乙酯萃取，合併有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-35%)，得到黃色油狀的2-{[2-(2-氯乙氧基)乙氧基]甲基}吡啶(285mg, 63%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.54 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.79–3.74 (m, 4H), 3.66–3.63 (m, 2H).

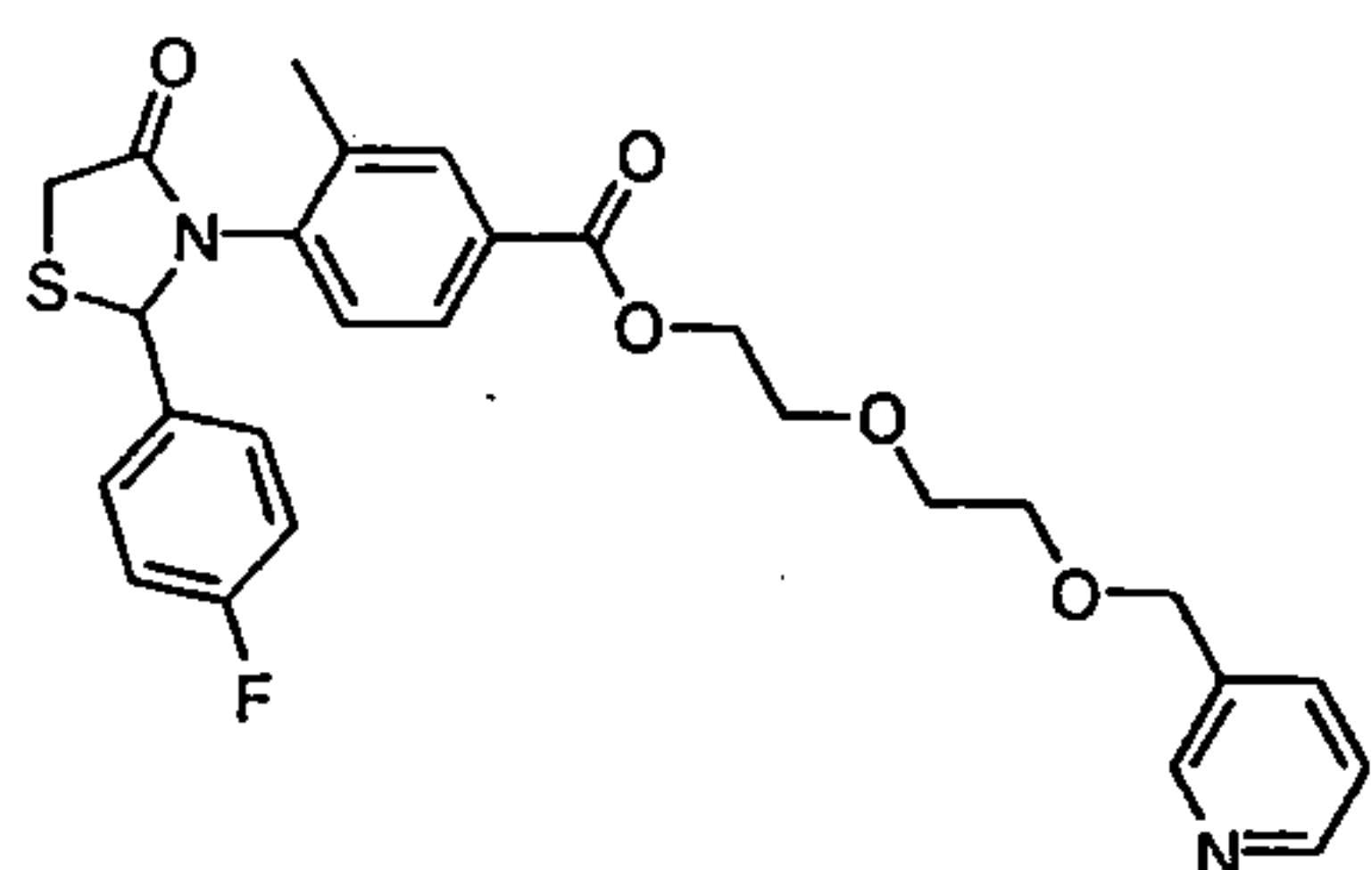
步驟3.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[2-(吡啶-2-基甲氧基)乙氧基]乙酯之合成

依照標準方法L，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(149mg, 0.450mmol)、2-{[2-(2-氯乙氧基)乙氧基]甲基}吡啶(116mg, 0.540mmol)、K₂CO₃(93.3mg, 0.675mmol)和DMF(1.0mL)進行反應，待處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-80%)，得到黃色膠體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[2-(吡啶-2-基甲氧基)乙氧基]乙酯(183mg, 80%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.53 (d, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.31–7.28 (m, 2H), 7.17 (dd, 1H), 6.95 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.44 (dd, 2H),

4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.81 (dd, 2H), 3.73 (s, 4H), 2.17 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 511.2 $[M + H]^+$.

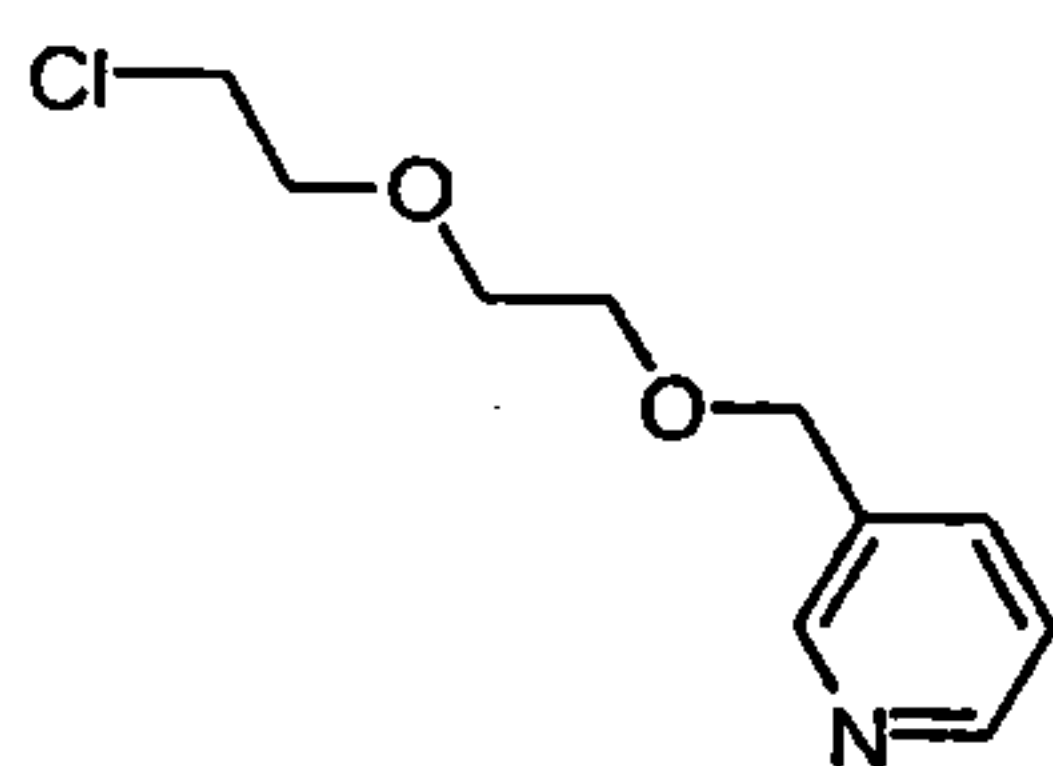
【0411】 實施例347

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[2-(吡啶-3-基甲氧基)乙氧基]乙酯



化合物456

步驟1.3-{[2-(2-氯乙氧基)乙氧基]甲基}吡啶之合成



化合物457

於3-(羥基甲基)吡啶(231mg, 2.11mmol)於THF(15mL)的溶液中，在0℃下加入60%NaH(於礦物油中)(127mg, 3.17mmol)攪拌30分鐘，接著於反應混合物中加入溶於THF(3.0mL)的4-甲基苯磺酸-2-(2-氯乙氧基)乙酯(833mg, 2.99mmol)溶液，反應在室溫下攪拌16小時後加熱至60℃攪拌8小時，混合物以水終止反應並以乙酸乙酯萃取，合併有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，殘餘藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=0-80%)，得到黃色油狀的3-{[2-(2-氯乙氧基)乙氧基]甲基}吡啶(129mg, 26%)。¹H NMR (CDCl₃, 400

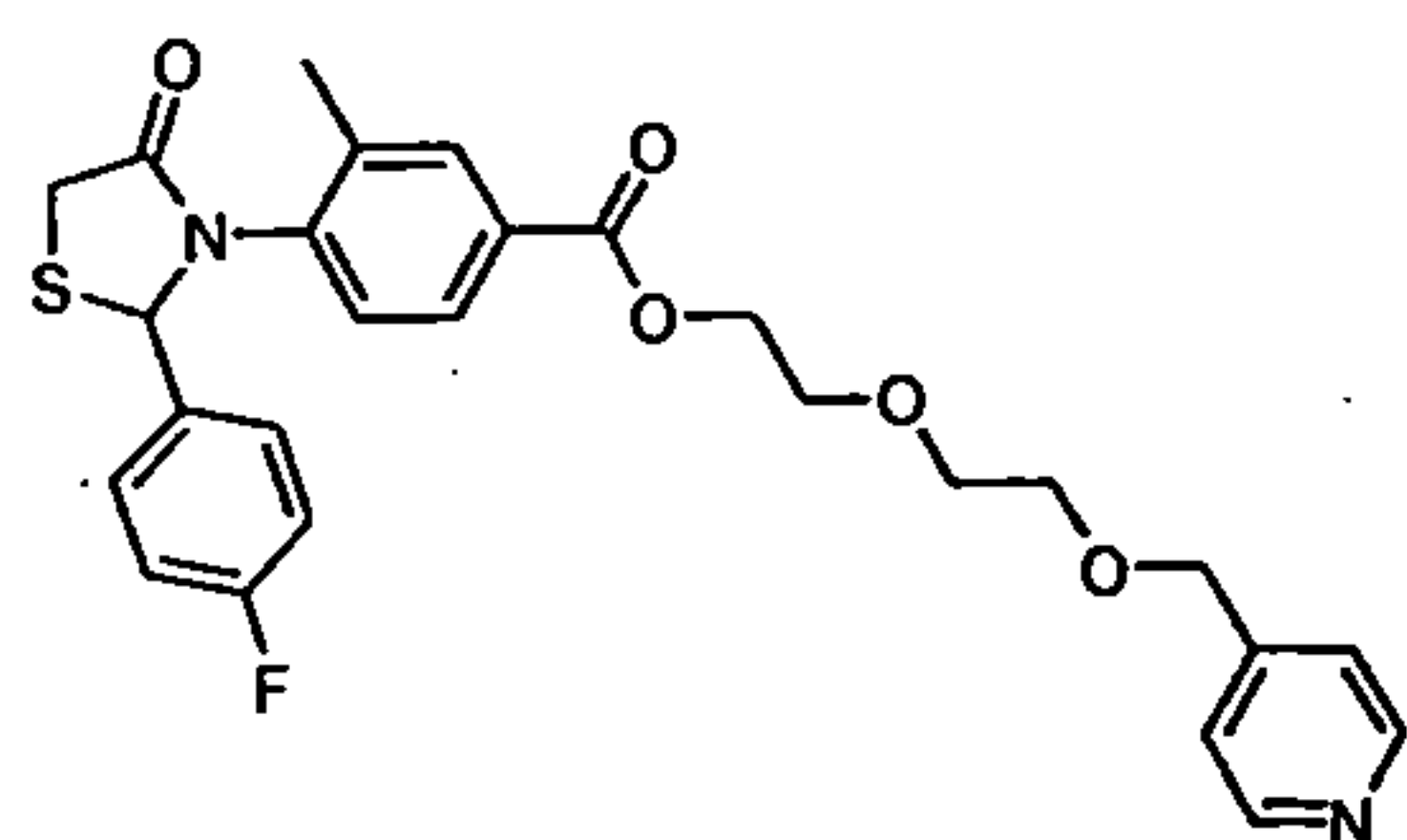
MHz) δ 8.58 (d, 1H), 8.53 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.28 (dd, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.78–3.62 (m, 8H).

步驟2.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[2-(吡啶-3-基甲氧基)乙氧基]乙酯之合成

依照標準方法L，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(165mg，0.498mmol)、3-{[2-(2-氯乙氧基)乙氧基]甲基}吡啶(129mg，0.598mmol)、 K_2CO_3 (103mg，0.747mmol)和DMF(1.0mL)進行反應，待處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-80%)，得到黃色膠體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[2-(吡啶-3-基甲氧基)乙氧基]乙酯(183mg，80%)。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.56 (d, 1H), 8.53 (dd, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.32–7.27 (m, 3H), 6.95 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.43 (dd, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.80 (dd, 2H), 3.71–3.64 (m, 4H), 2.18 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 511.2 $[M + H]^+$.

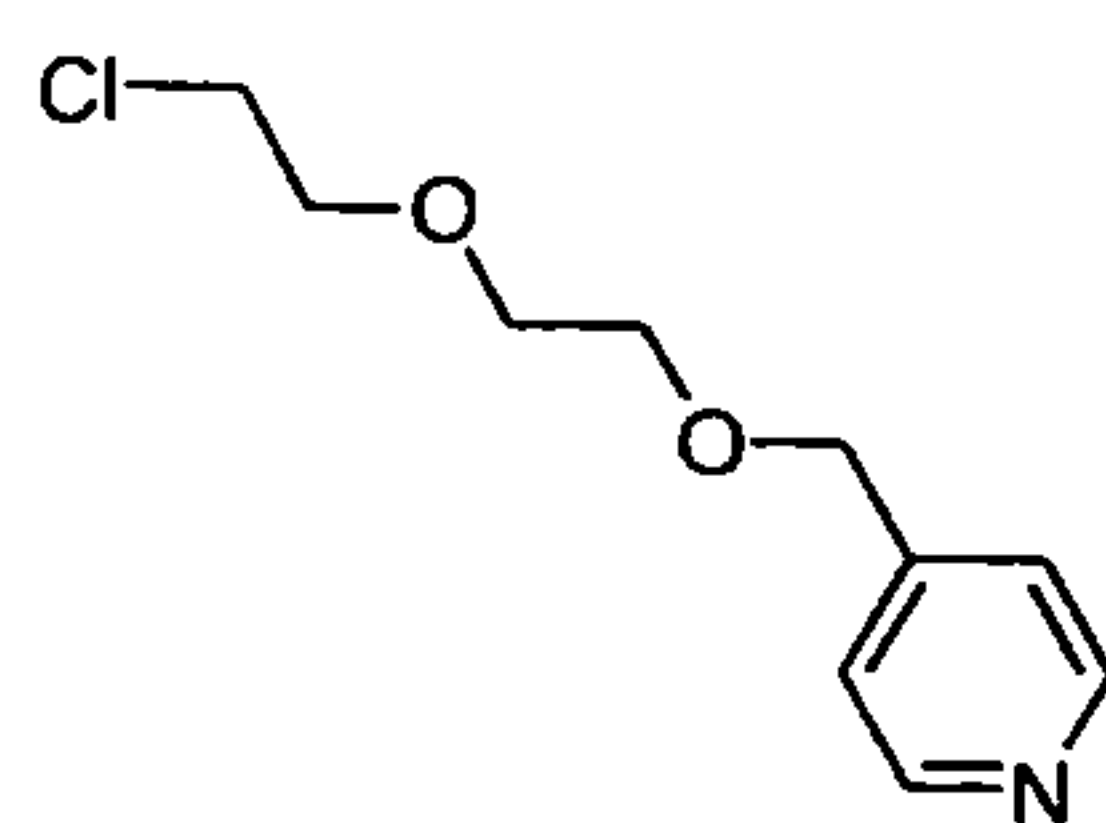
【0412】 實施例348

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[2-(吡啶-4-基甲氧基)乙氧基]乙酯



化合物458

步驟1.4-{[2-(2-氯乙氧基)乙氧基]甲基}吡啶之合成



化合物459

取4-(羥基甲基)吡啶(251mg, 2.30mmol)於THF(15mL)的溶液，在0℃下加入60%NaH(於礦物油中)(138mg, 3.45mmol)攪拌30分鐘，接著於反應混合物中加入溶於THF(3.0mL)的4-甲基苯磺酸-2-(2-氯乙氧基)乙酯(833mg, 2.99mmol)，反應在室溫下攪拌16小時，在60℃攪拌8小時，混合物以水終止反應並以乙酸乙酯萃取，合併有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion 管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-70%)，得到淡棕色油狀的4-{[2-(2-氯乙氧基)乙氧基]甲基}吡啶(202mg, 41%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.56 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.79–3.63 (m, 8H).

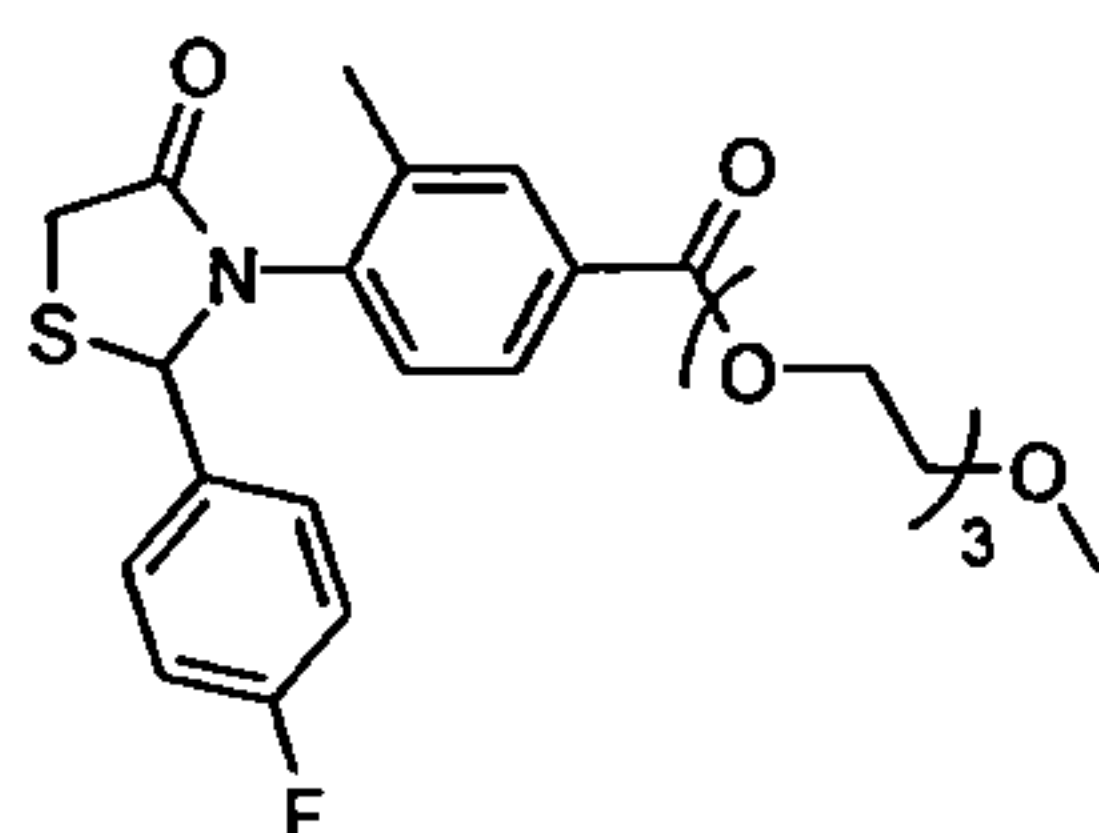
步驟2.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[2-(吡啶-4-基甲氧基)乙氧基]乙酯之合成

依照標準方法L，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(195mg, 0.587mmol)、4-{[2-(2-氯乙氧基)乙氧基]甲基}吡啶(152mg, 0.705mmol)、K₂CO₃(122mg, 0.881mmol)和DMF(1.0mL)進行反應，待處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-80%)，得到淡黃色膠體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[2-(吡啶-4-基甲氧基)乙氧基]乙酯(224mg, 75%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.54 (d, 2H), 7.87 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.32–7.28 (m, 2H), 7.24 (d, 2H), 6.94 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.45 (dd, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.92 (d,

1H), 3.81 (dd, 2H), 3.73–3.66 (m, 4H), 2.17 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 511.2 $[M + H]^+$.

【0413】 實施例349

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[2-(2-(甲氧基乙氧基)乙氧基)乙酯

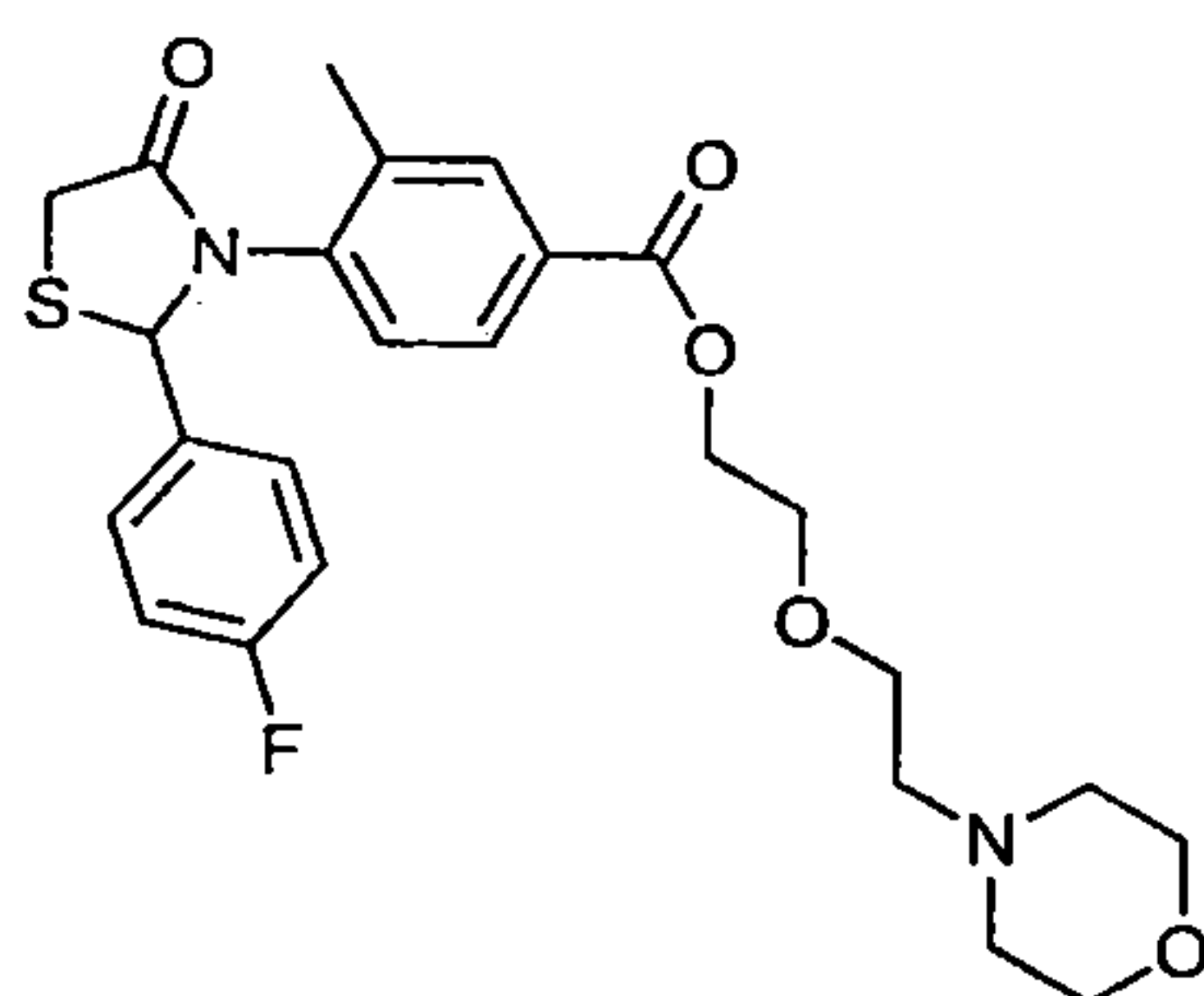


化合物460

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(168mg，0.507mmol)、DMAP(155mg，1.27mmol)、EDCI·HCl(175mg，0.913mmol)、三乙二醇單甲基醚(triethylene glycol monomethyl ether，87.4mg，0.532mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=0-60%)，得到淡黃色膠體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[2-(2-(甲氧基乙氧基)乙氧基)乙酯(198mg，82%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.87 (br s, 1H), 7.75 (br d, 1H), 7.32–7.27 (m, 2H), 6.95 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.42 (dd, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.79 (dd, 2H), 3.70–3.61 (m, 6H), 3.54–3.50 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.19 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 500.2 $[M + \text{Na}]^+$.

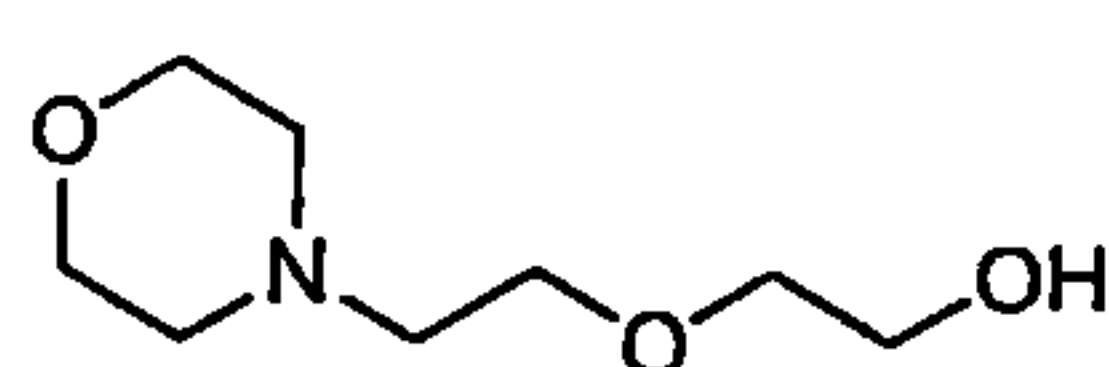
【0414】 實施例350

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]乙酯



化合物461

步驟1.2-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]乙醇之合成



化合物462

取嗎啉(1.00mL, 11.5mmol)於DMF(5.0mL)的溶液、與2-(2-氯乙氧基)乙醇(1.10mL, 10.4mmol)和 K_2CO_3 (1.59g, 11.5mmol)進行反應，待反應混合物在80℃下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 50%)，得到2-(2-嗎啉乙氧基)乙醇(0.130g, 8%)。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3.74–3.60 (m, 10H), 2.59–2.57 (m, 3H), 2.55–2.52 (br, 3H).

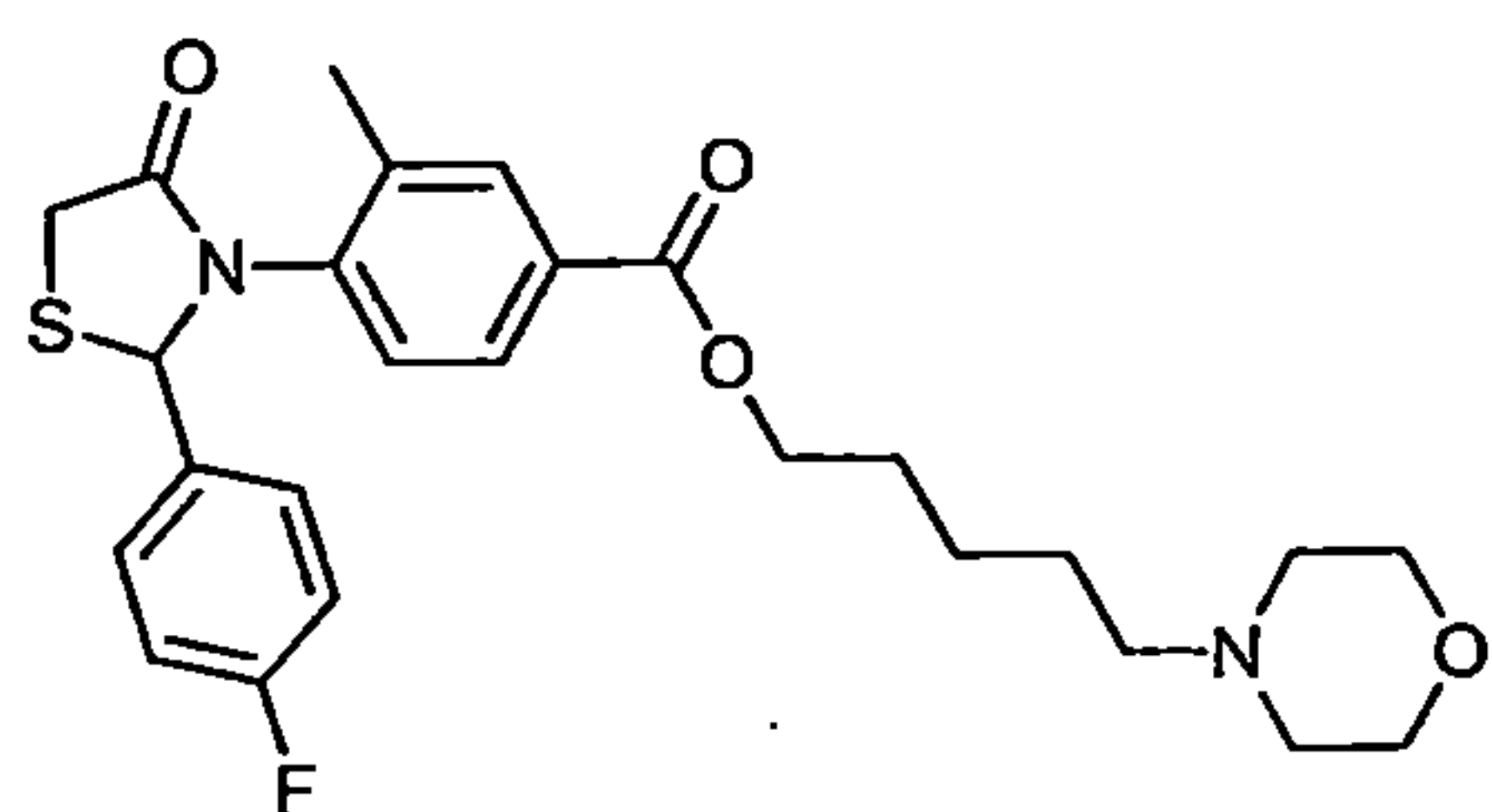
步驟2.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]乙酯之合成

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.240g, 0.740mmol)、2-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]乙醇(0.130g, 0.740mmol)、EDCI·HCl(0.280g, 1.48mmol)、DMAP(0.190g, 1.59mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-10%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]乙酯

(0.210g, 59%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.86 (br s, 1H), 7.75 (br d, 1H), 7.33–7.29 (m, 2H), 6.96 (br t, 2H), 4.45–4.39 (m, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.75–3.71 (m, 8H), 2.75–2.50 (br, 6H), 2.20 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 489.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

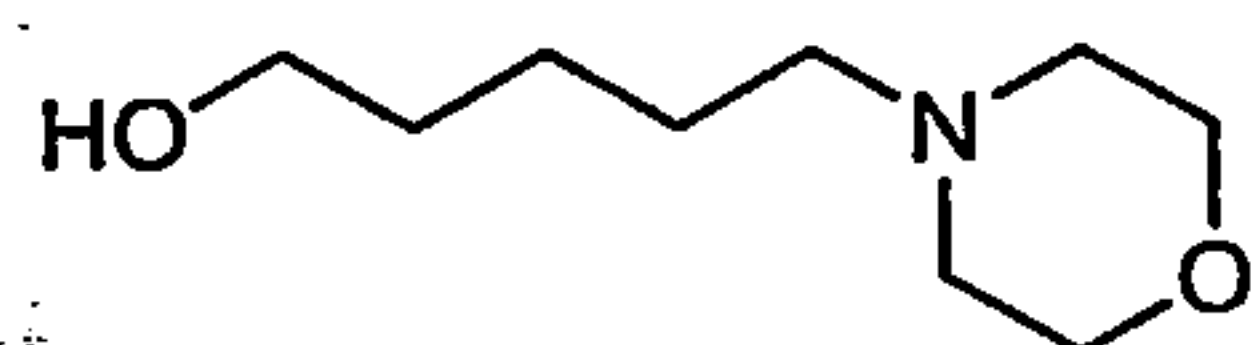
【0415】 實施例351

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-5-(嗎啉-4-基)戊酯



化合物463

步驟1.5-(嗎啉-4-基)戊-1-醇之合成



化合物464

取5-溴戊醇(0.720mL, 5.99mmol)於DMF(5.0mL)的溶液、嗎啉(0.520mL, 5.99mmol)和 K_2CO_3 (0.900g, 6.59mmol)進行反應，待反應混合物在 80°C 下攪拌16小時且處理後，殘餘物不須純化直接用於下一步驟(0.300g, 粗產率29%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.71–3.66 (m, 4H), 3.63 (br t, 2H), 2.50–2.40 (br, 4H), 2.34 (br t, 2H), 1.61–1.23 (m, 6H).

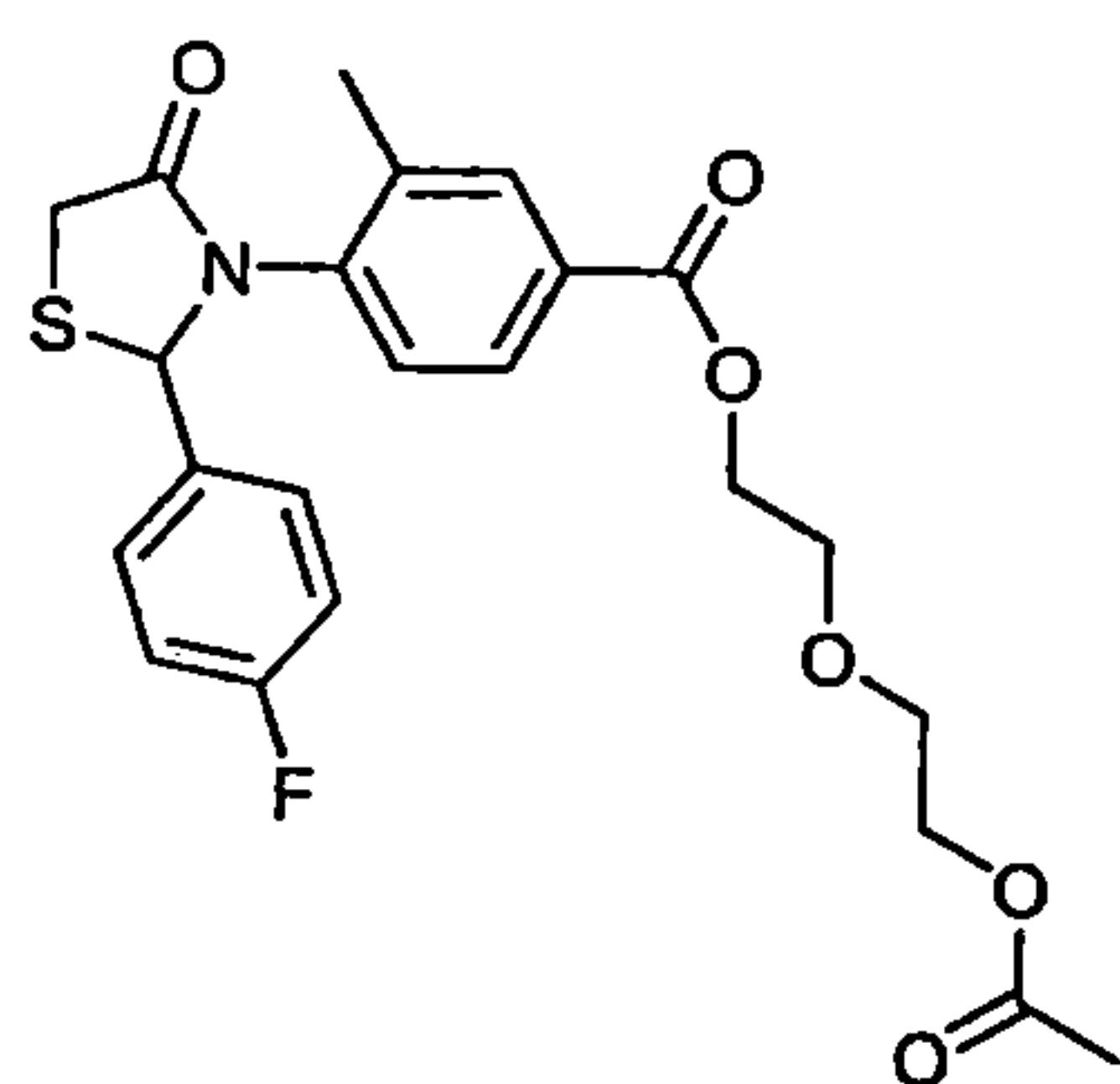
步驟2.4-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯甲酸-5-嗎啉基戊酯之合成

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g, 0.544mmol)、5-(嗎啉-4-基)戊-1-醇(0.100g, 0.598mmol)、EDCI·

HCl(0.210g, 1.09mmol)、DMAP(0.150g, 1.19mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-10%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-5-(嗎啉-4-基)戊酯(0.200g, 76%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.85 (br s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.33–7.28 (m, 2H), 6.96 (br t, 2H), 4.31–4.25 (m, 2H), 4.03–3.90 (m, 6H), 3.00–2.60 (br, 4H), 2.20 (br s, 3H), 1.81–1.74 (m, 4H), 1.49–1.41 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z 487.2 [M + H]⁺.

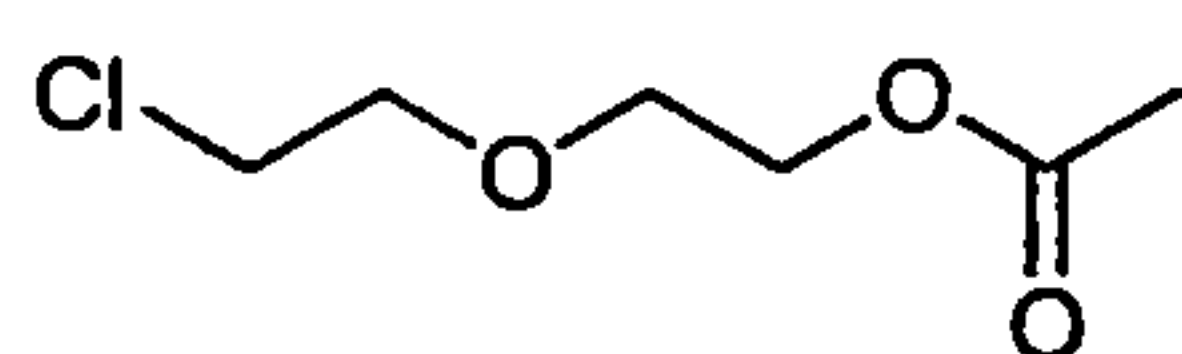
【0416】 實施例352

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[2-(乙醯氧基)乙氧基]乙酯



化合物465

步驟1. 乙酸-2-(2-氯乙氧基)乙酯(2-(2-chloroethoxy)ethyl acetate)之合成



化合物466

取乙酸-2-(2-氯乙氧基)乙酯(0.510mL, 4.82mmol)的溶液和乙酸酐(0.500mL, 5.29mmol)進行反應，待反應在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物

不須純化直接用於下一步驟(0.79g，粗產率98%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ

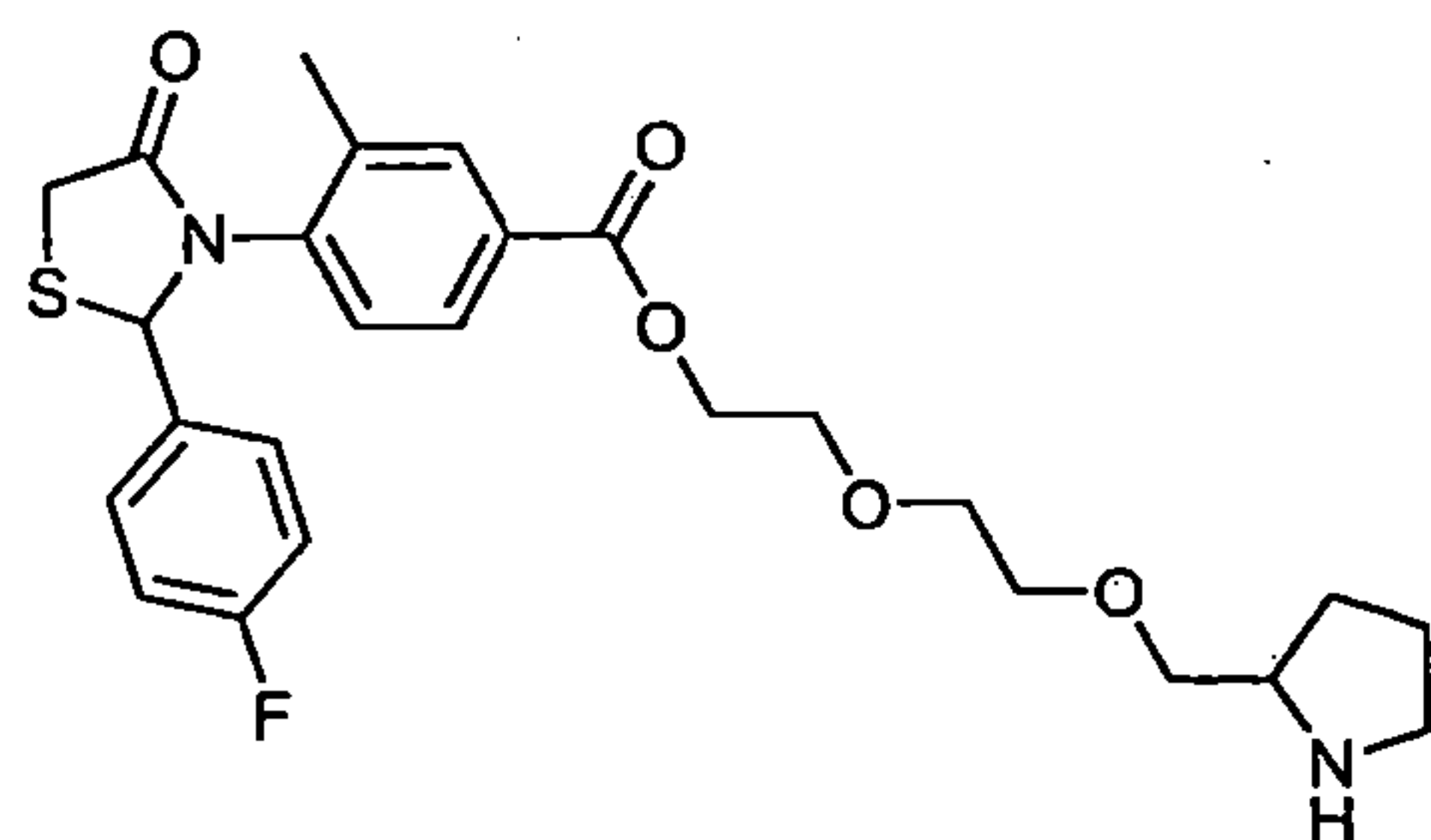
4.23 (dd, 2H), 3.77–3.70 (m, 4H), 3.63 (t, 2H), 2.08 (s, 3H).

步驟2.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[2-(乙醯氧基)乙氧基]乙酯之合成

依照標準方法L，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g，0.544mmol)、乙酸-2-(2-氯乙氧基)乙酯(90.0mg，0.544mmol)、K₂CO₃(83.0g，0.598mmol)和DMF(5.0mL)進行反應，反應混合物在80℃下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=0-40%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[2-(乙醯氧基)乙氧基]乙酯(0.220g，88%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.88 (br s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.31 (dd, 2H), 6.95 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.43 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 2.19 (br s, 3H), 2.05 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 484.6 [M + Na]⁺.

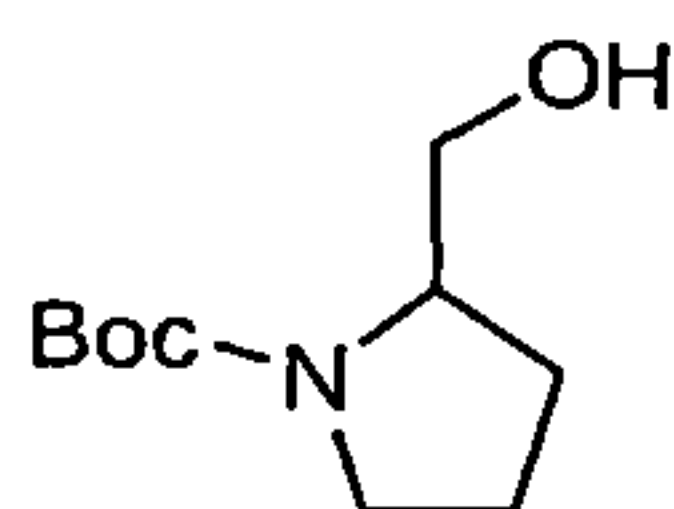
【0417】 實施例353

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[2-(吡咯啶-2-基甲氧基)乙氧基]乙酯



化合物467

步驟1.2-(羥基甲基)吡咯啶-1-羧酸叔丁酯之合成

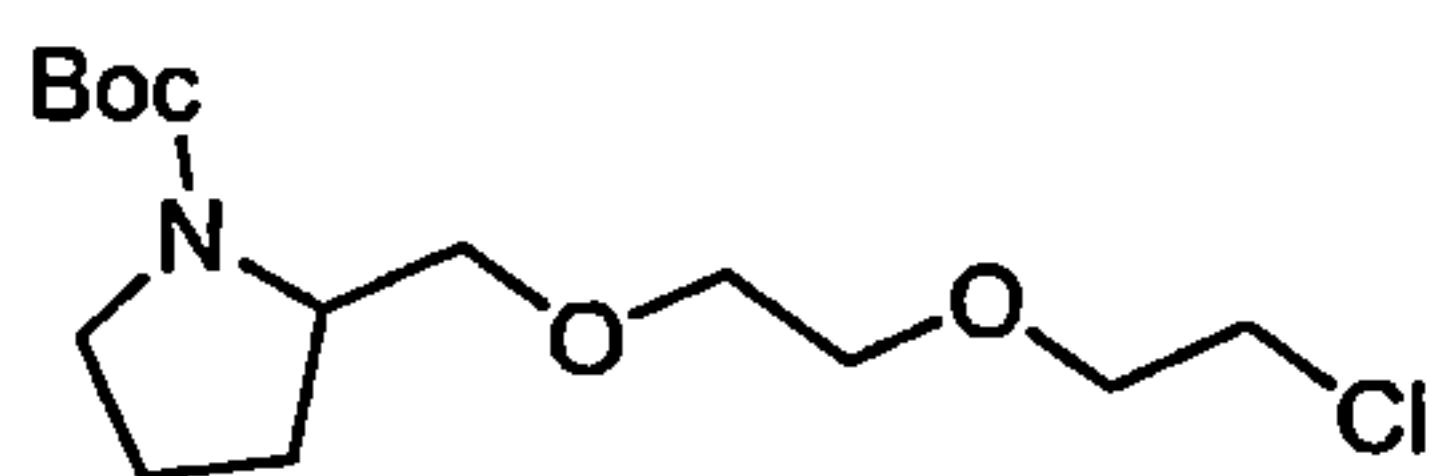


化合物468

取2-吡咯啉甲醇(0.300g, 1.98mmol)於二氯甲烷(5.0mL)的溶液和二碳酸二叔丁酯(di-tert-butyl dicarbonate, 0.650g, 1.98mmol)進行反應，待反應在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-10%)，得到2-(羥基甲基)吡咯啉-1-羧酸叔丁酯(0.590g, 98%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4.78 (br d, 1H), 4.05–3.90 (br, 1H), 3.67–3.53 (m, 2H), 3.49–3.41 (m, 1H), 3.34–3.26 (m, 1H), 2.00 (dddd, 1H), 1.85–1.72 (m, 2H), 1.60–1.50 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

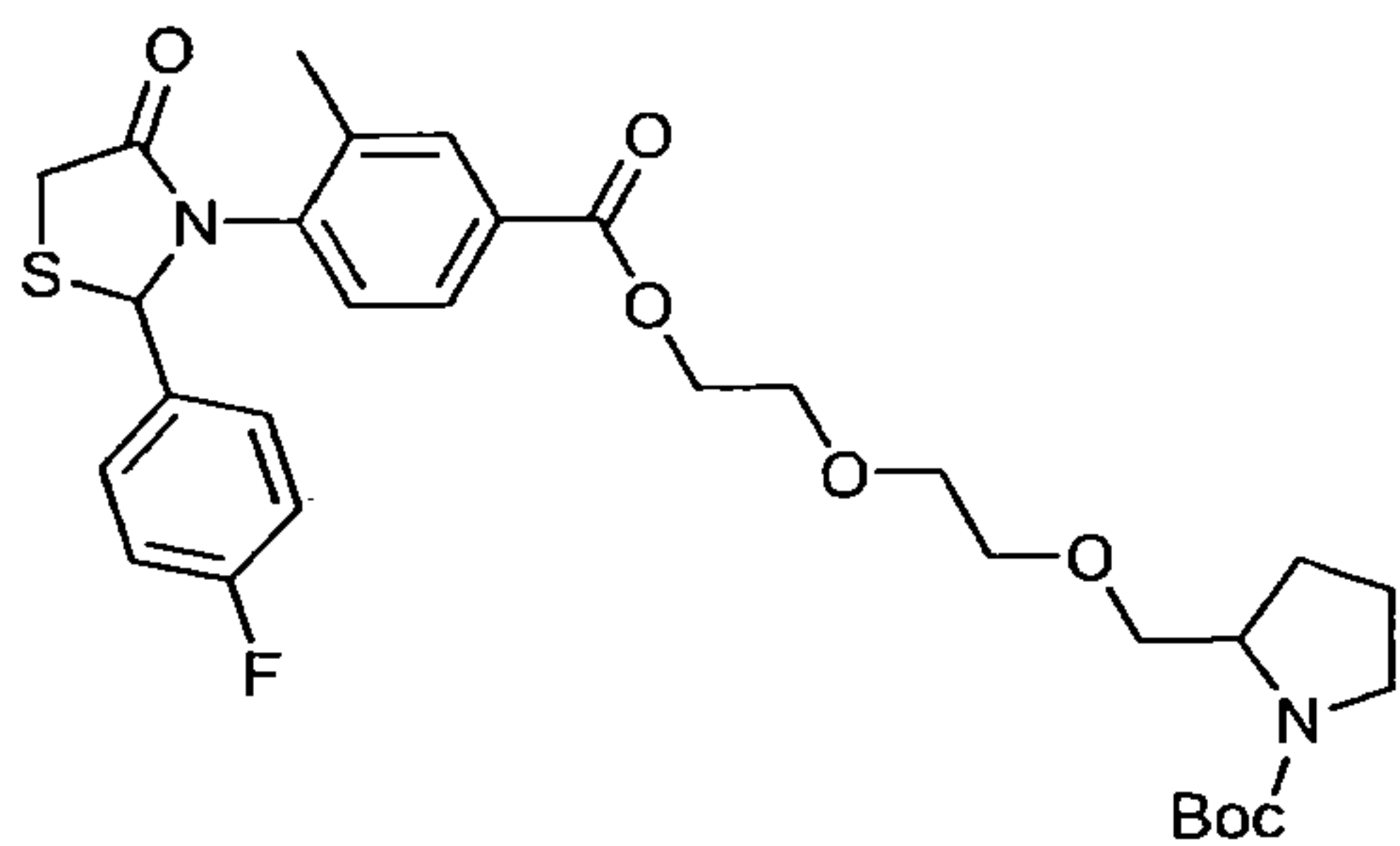
步驟2.2-((2-(2-氯乙氧基)乙氧基)甲基)吡咯啉-1-羧酸叔丁酯之合成



化合物469

取4-甲基苯磺酸-2-(2-氯乙氧基)乙酯(0.990g, 3.58mmol)於DMF(10.0mL)的溶液、2-(羥基甲基)吡咯啉-1-羧酸叔丁酯(0.600g, 2.98mmol)和氫化鈉(0.140g, 3.58mmol)進行反應，待反應在80°C下攪拌16小時且處理後，殘餘物不須純化直接用於下一步驟(0.240g, 粗產率26%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.80–3.63 (br, 1H), 3.63–3.44 (br, 8H), 3.31 (br s, 4H), 1.98–1.65 (br, 4H), 1.44 (br s, 9H).

步驟3.2-({2-[2-({4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}氧基)乙氧基]乙氧基}甲基)吡咯啉-1-羧酸叔丁酯之合成



化合物470

依照標準方法L，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.258g, 0.780mmol)、2-((2-(2-氯乙氧基)乙氧基)甲基)吡咯啉-1-羧酸叔丁酯(0.240mg, 0.780mmol)和K₂CO₃(0.120g, 0.857mmol)進行反應，待反應混合物在80℃下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=0-50%)，得到2-({2-[2-({4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酰基}氧基)乙氧基]乙氧基}甲基)吡咯啉-1-羧酸叔丁酯(0.192g, 41%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.87 (br s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.32–7.28 (m, 2H), 6.97 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.42 (br t, 2H), 4.02–3.93 (m, 3H), 3.79 (dd, 2H), 3.64–3.55 (m, 5H), 3.37–3.28 (m, 3H), 2.20 (br s, 3H), 1.92–1.74 (m, 4H), 1.45 (s, 9H).

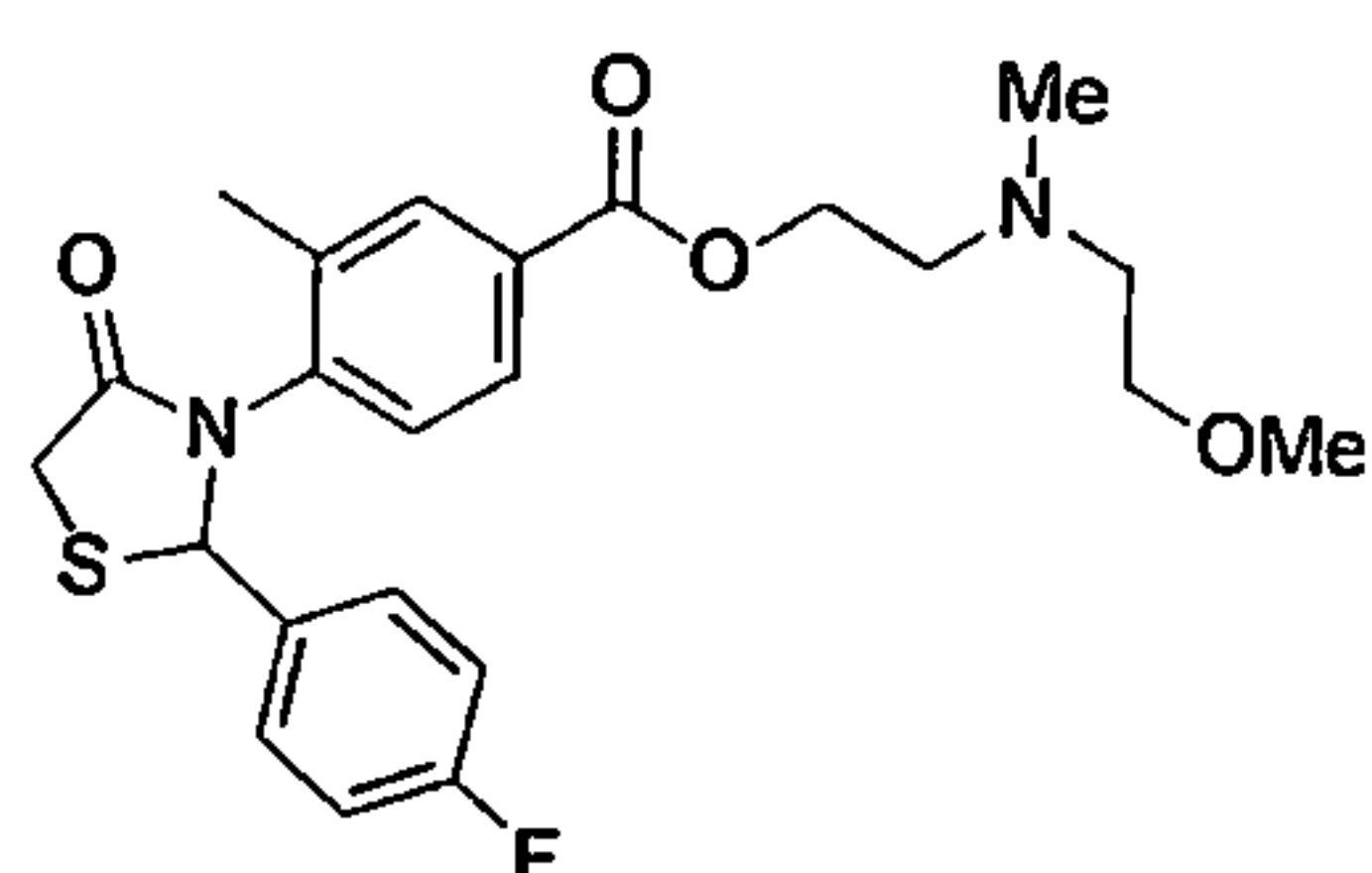
步驟4.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[2-(吡咯啉-2-基甲氧基)乙氧基]乙酯之合成

取2-({2-[2-({4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}氧基)乙氧基]乙氧基}甲基)吡咯啉-1-羧酸叔丁酯(0.192g)和TFA(5.00mL)於二氯甲烷(10.0mL)的溶液，在室溫下攪拌3小時後，於反應混合物中加入飽和 $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ 調整pH值至8以上，並以二氯甲烷萃取，有機層以 $\text{MgSO}_4(\text{s})$ 乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷=

0-10%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[2-(吡咯啉-2-基甲氧基)乙氧基]乙酯(76.7mg，48%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.88 (br s, 1H), 7.76 (br d, 1H), 7.33–7.28 (m, 2H), 6.95 (br t, 2H), 4.44–4.41 (m, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.82–3.75 (m, 2H), 3.68–3.60 (m, 4H), 3.52–3.41 (m, 1H), 3.40–3.30 (m, 2H), 3.02–2.87 (m, 2H), 2.19 (br s, 3H), 1.88–1.67 (m, 4H); LC-MS (ESI) m/z 503.2 [M + H]⁺.

【0418】 實施例354

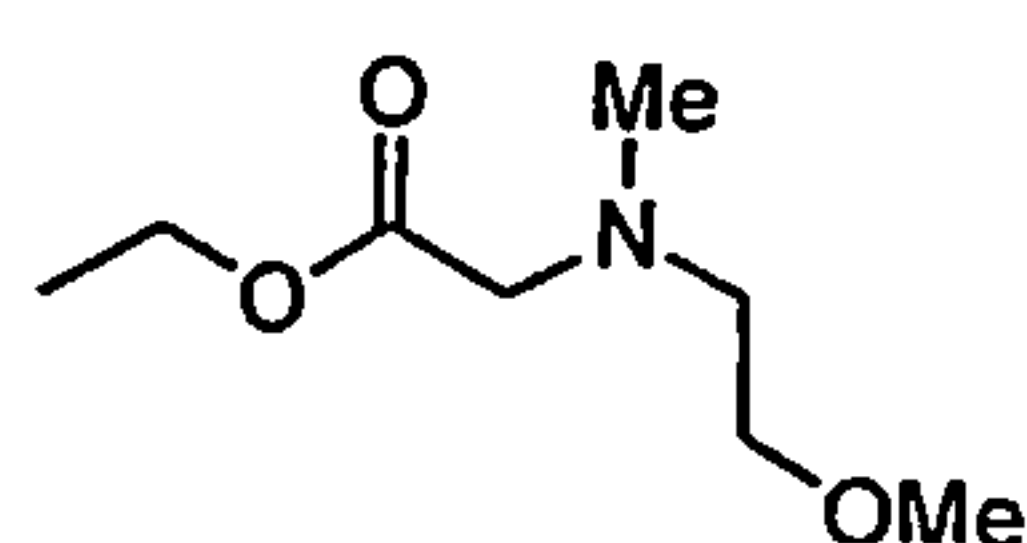
4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[(2-甲氧基乙基)(甲基)胺]乙酯



化合物471

步驟1. *N*-(2-甲氧基乙基)-*N*-甲基甘胺酸乙酯

(*N*-(2-methoxyethyl)-*N*-methylglycinate)之合成

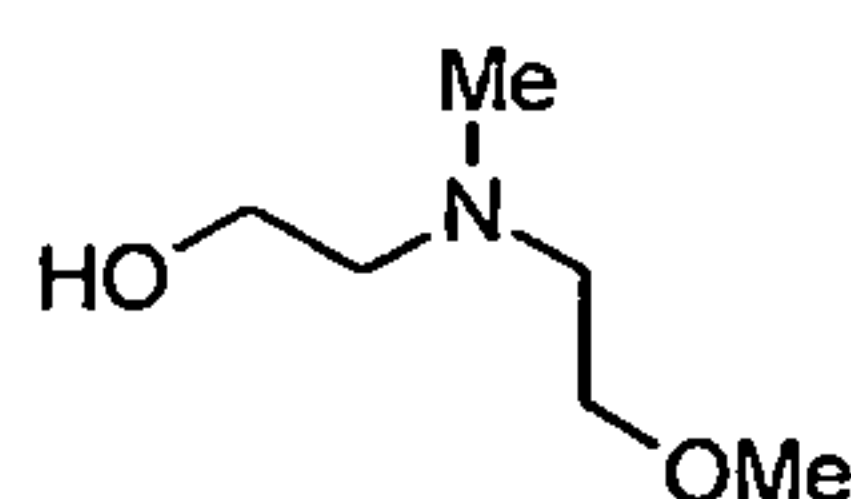


化合物472

取*N*-(2-甲氧基乙基)甲基胺(0.698g，5.81mmol)、三乙胺(1.00mL，7.17mmol)、溴乙酸乙酯(0.800mL，7.21mmol)於二氯甲烷(10mL)的溶液，在室溫下攪拌8小時後，溶液以二氯甲烷稀釋並以飽和NaHCO_{3(aq)}洗，有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，得到黃色液體的*N*-(2-甲氧基乙基)-*N*-甲基甘胺酸乙酯

(0.952g, 92%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.17 (q, 2H), 3.49 (t, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.77 (t, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.26 (t, 3H).

步驟2.2-[(2-甲氧基乙基)(甲基)胺]乙醇之合成



化合物473

於*N*-(2-甲氧基乙基)-*N*-甲基甘胺酸乙酯(0.952g, 5.91mmol)於THF(30mL)的溶液中，在0加入 $^{\circ}\text{C}$ 下緩慢加入鋁氫化鋰(0.355g, 9.35mmol)，溶液在室溫下攪拌16小時後，以飽和 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{aq})}$ 和10% $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ 終止反應，混合物以乙醚稀釋並過濾，濾液以 $\text{MgSO}_{4(\text{s})}$ 乾燥、過濾並濃縮，得到無色油狀的2-[(2-甲氧基乙基)(甲基)胺]乙醇(657mg, 93%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.58 (dd, 2H), 3.47 (t, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.63 (t, 2H), 2.57 (dd, 2H), 2.32 (s, 3H).

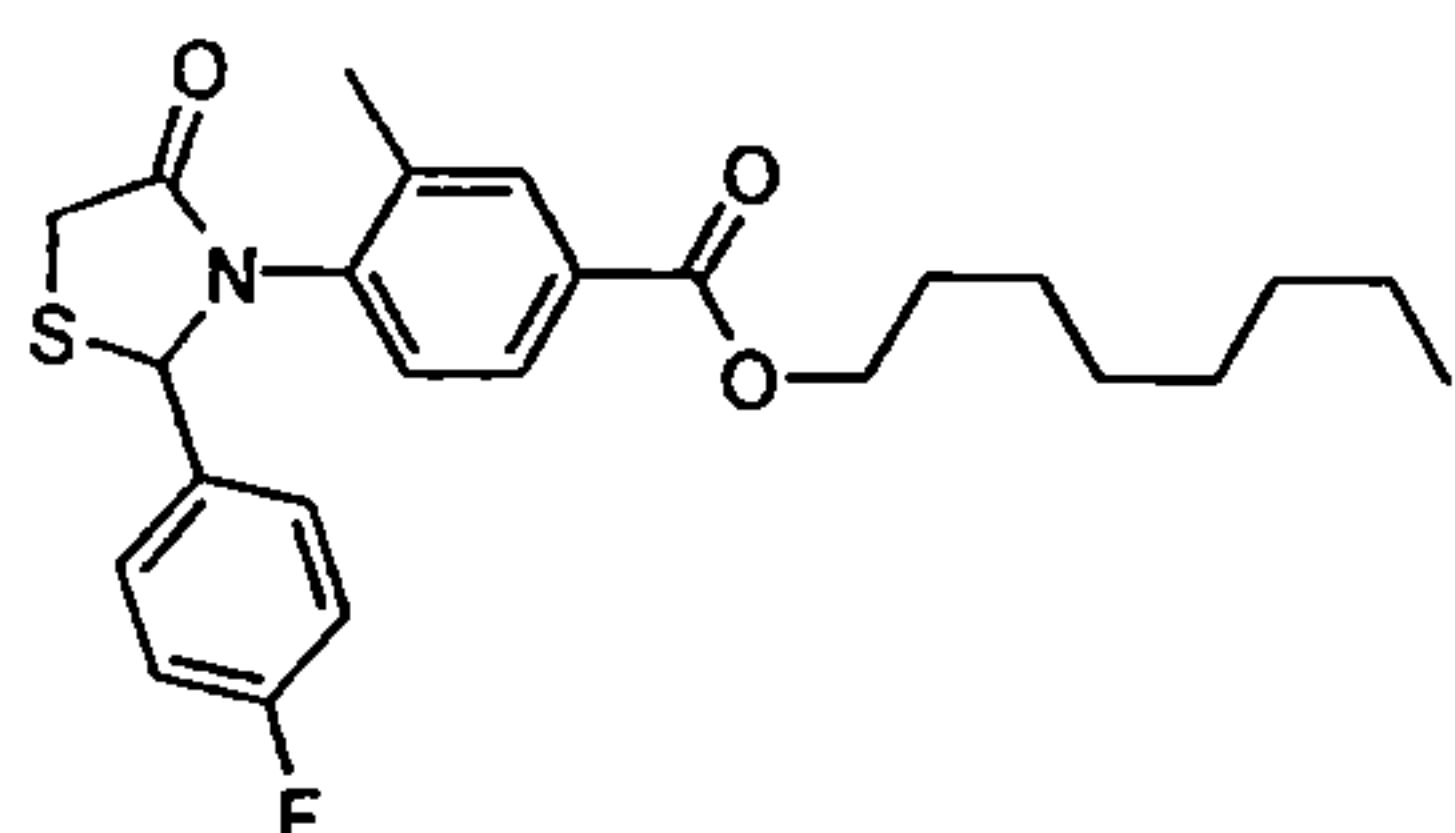
步驟3.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[(2-甲氧基乙基)(甲基)胺]乙酯之合成

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(151mg, 0.456mmol)、2-[(2-甲氧基乙基)(甲基)胺]乙醇(81.5mg, 0.684mmol)、EDCI·HCl(131mg, 0.684mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-10%)，得到黃色膠體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[(2-甲氧基乙基)(甲基)胺]乙酯(54.8mg, 27%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.86 (br s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.32–7.28 (m, 2H), 6.95 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.38 (t, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d,

1H), 3.47 (t, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.81 (t, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (br s, 3H);
LC-MS (ESI) m/z 447.3 $[M + H]^+$.

【0419】 實施例355

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸辛酯

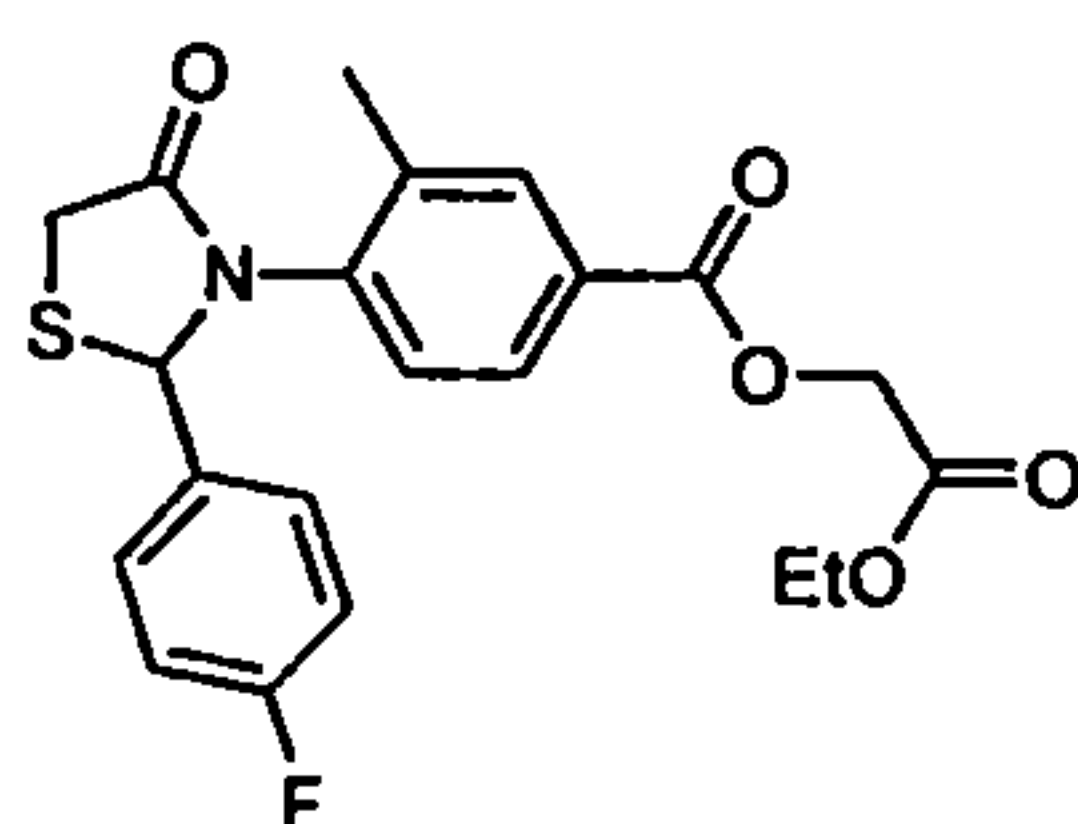


化合物474

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(152mg，0.459mmol)、1-辛醇(65.7mg，0.725mmol)、EDCI·HCl(0.158g，0.826mmol)、DMAP(0.140g，1.15mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-22%)，得到黃色膠體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸辛酯(135mg，66%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.86 (br s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.32–7.29 (m, 2H), 6.95 (br t, 2H), 6.10–5.70 (br s, 1H) 4.25 (t, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.20 (br s, 3H), 1.71 (quint, 2H), 1.40–1.20 (m, 10H), 0.87 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 444.2 $[M + H]^+$.

【0420】 實施例356

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-乙氧基-2-側氧基乙酯

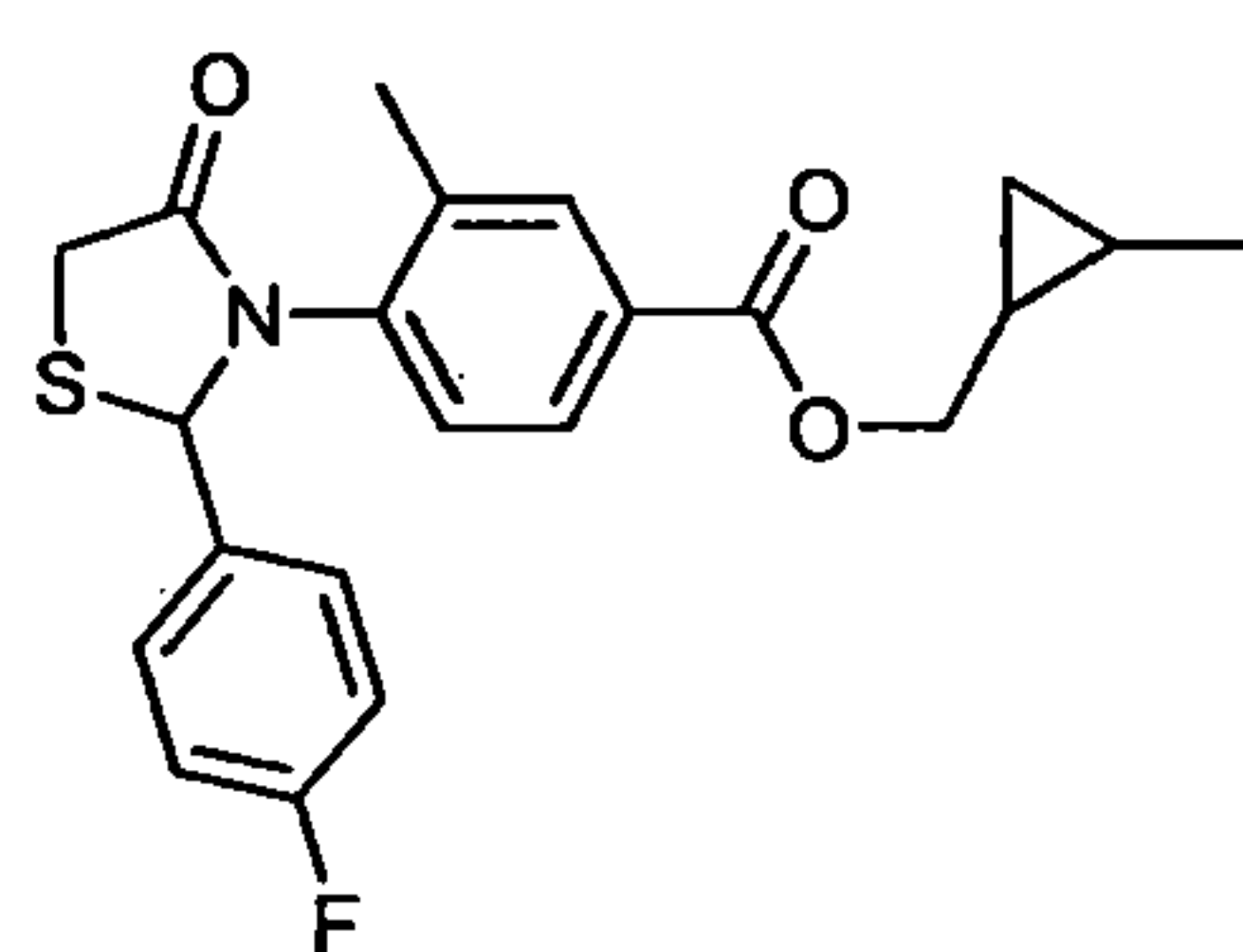


化合物475

依照標準方法H，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(173mg，0.783mmol)、氯乙酸乙酯(chloroacetic acid ethyl ester，70.4mg，0.574mmol)、K₂CO₃(108mg，0.881mmol)和DMF(1.0mL)進行反應，溶液以水終止反應並以乙酸乙酯萃取，合併有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=0-35%)，得到淡黃色發泡體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-乙氧基-2-側氧基乙酯(181mg，83%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.92 (br s, 1H), 7.80 (br d, 1H), 7.33–7.27 (m, 2H), 6.96 (br t, 2H), 5.95 (br s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.23 (q, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.20 (br s, 3H), 1.28 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 440.1 [M + Na]⁺.

【0421】 實施例357

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-(2-甲基環丙基)甲酯



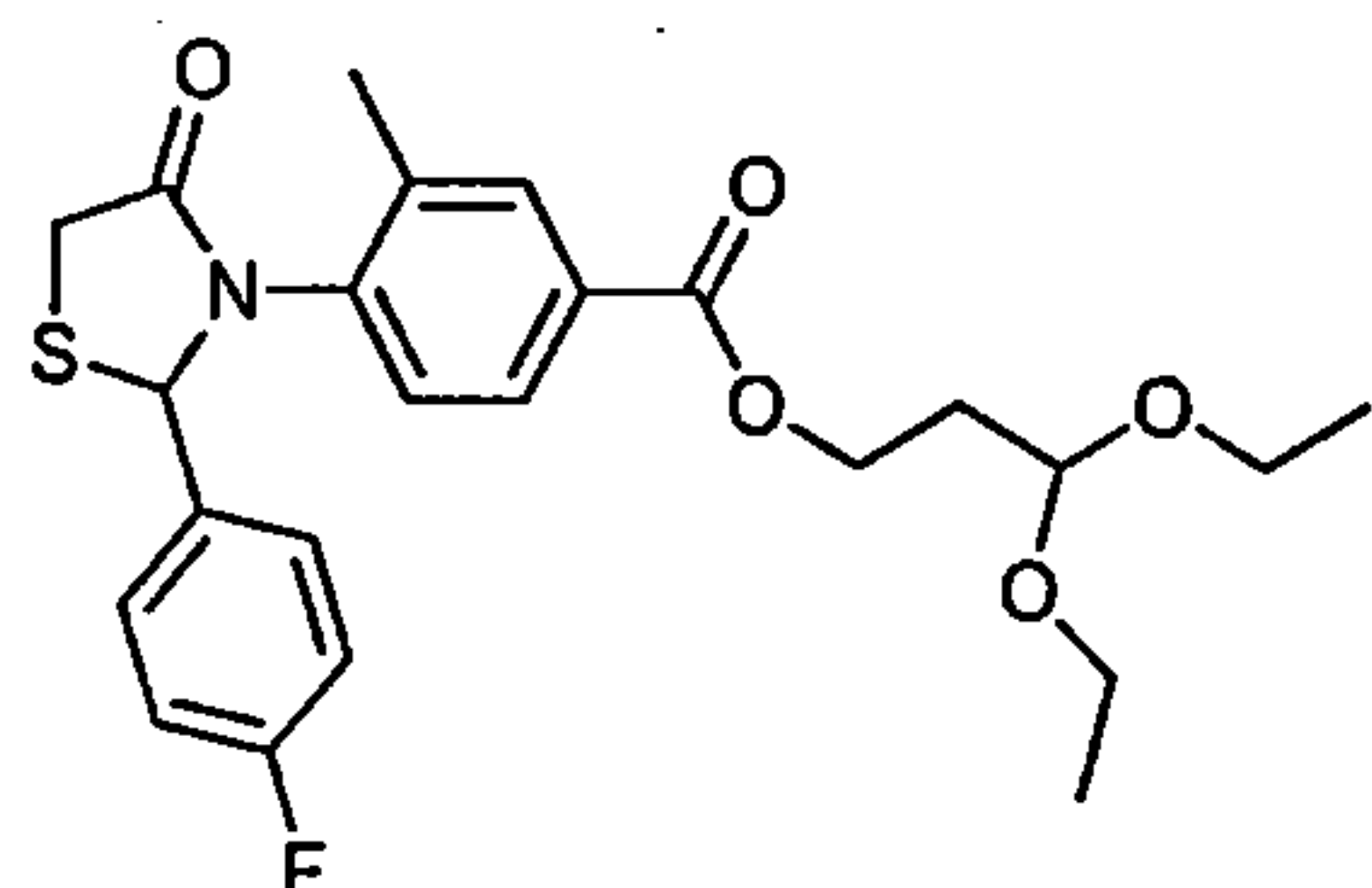
化合物476

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g，0.544mmol)、2-甲基環丙基甲醇(80.0μL，0.816mmol)、EDCI·HCl(0.210g，1.09mmol)、DMAP(0.210g，1.08mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash

Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-5%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-(2-甲基環丙基)甲酯(0.210g，97%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.88 (br s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.32 (dd, 2H), 6.95 (br t, 2H), 5.99 (br s, 1H), 4.16–4.06 (m, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.20 (br s, 3H), 1.07 (d, 3H), 0.98–0.83 (m, 1H), 0.81–0.71 (m, 1H), 0.50–0.46 (m, 1H), 0.36–0.31 (m, 1H); LC-MS (ESI) m/z 400.2 [M + H]⁺.

【0422】 實施例358

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-3,3-二乙氧基丙酯

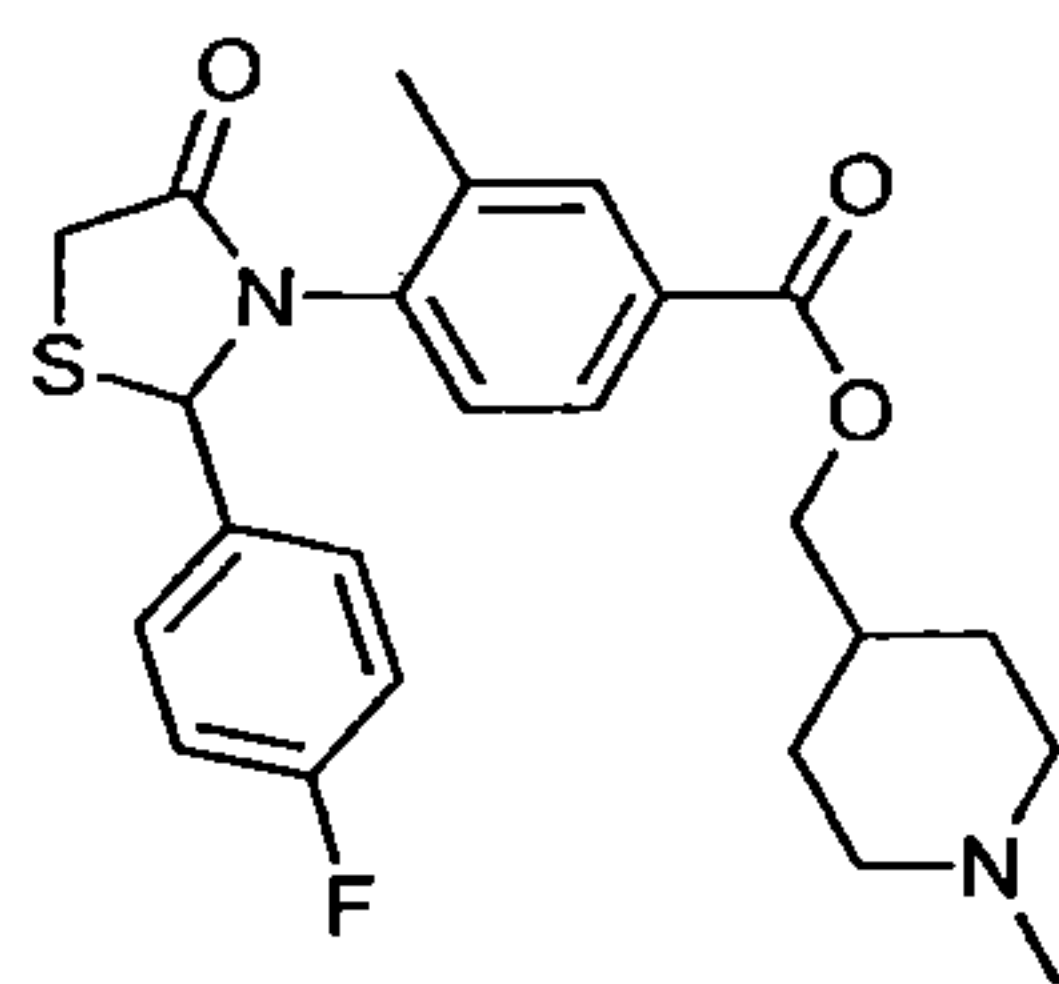


化合物477

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g，0.544mmol)、3,3-二乙氧基-1-丙醇(0.130mL，0.816mmol)、EDCI·HCl(0.210g，1.09mmol)、DMAP(0.150g，1.19mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-40%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-3,3-二乙氧基丙酯(0.240g，96%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.84 (br s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.30 (dd, 2H), 6.95 (br t, 2H), 5.98 (br s, 1H), 4.69–4.64 (m, 1H), 4.35 (t, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.71–3.62 (m, 2H), 3.55–3.46 (m, 2H), 2.19 (br s, 3H), 2.04 (q, 2H), 1.24–1.17 (m, 6H).

【0423】 實施例359

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-(1-甲基哌啶-4-基)甲酯

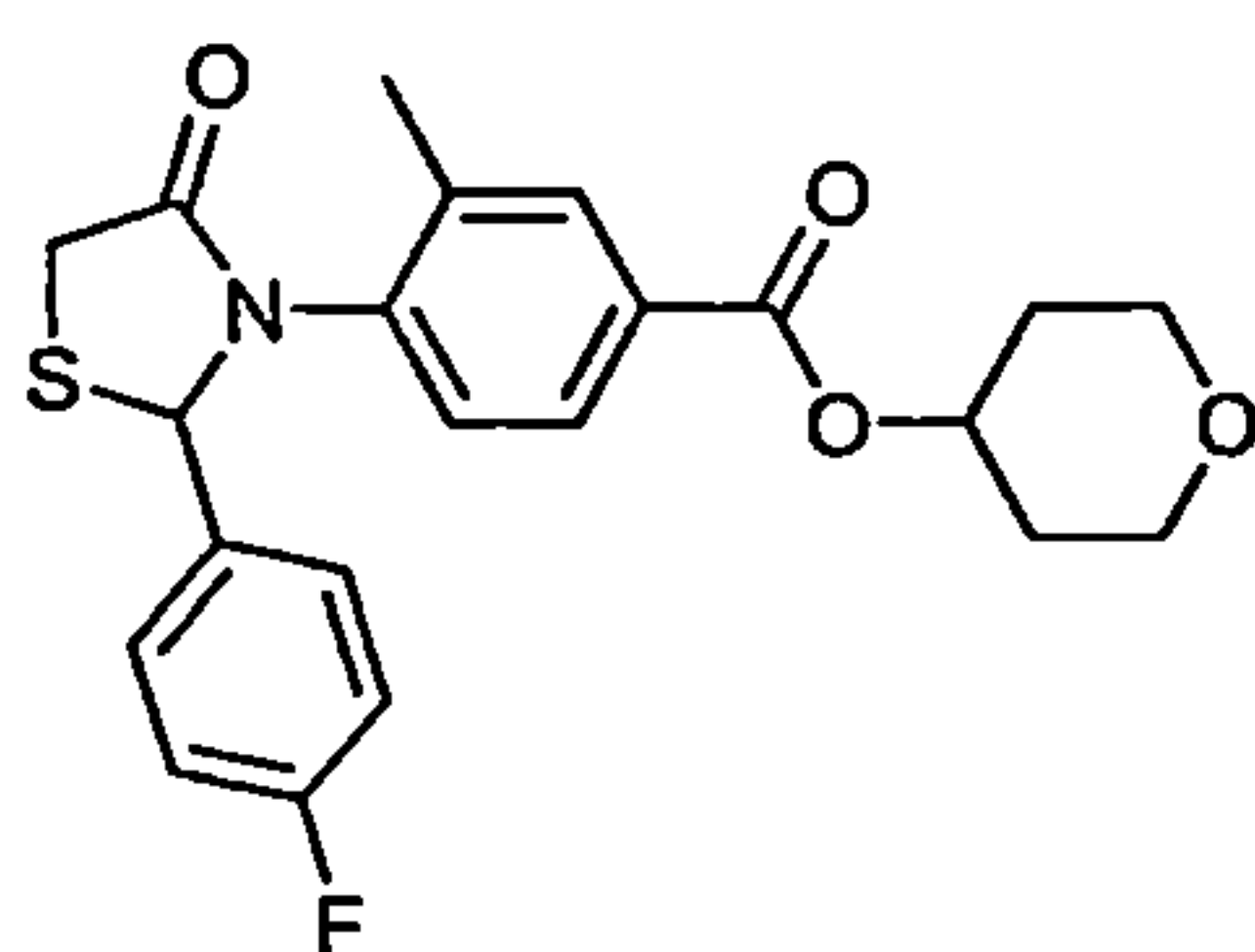


化合物478

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g, 0.544mmol)、(1-甲基哌啶-4-基)甲醇(0.110mL, 0.816mmol)、EDCI·HCl(0.210g, 1.09mmol)、DMAP(0.150g, 1.19mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-10%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-(1-甲基哌啶-4-基)甲酯(0.160g, 67%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.87 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.33–7.29 (m, 2H), 6.96 (br t, 2H), 5.98 (br s, 1H), 4.22–4.17 (m, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.37–3.34 (br, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.54 (br t, 2H), 2.21 (br s, 3H), 2.04–1.89 (m, 5H); LC-MS (ESI) m/z 443.6 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0424】 實施例360

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-四氫-2H-哌喃-4-基酯

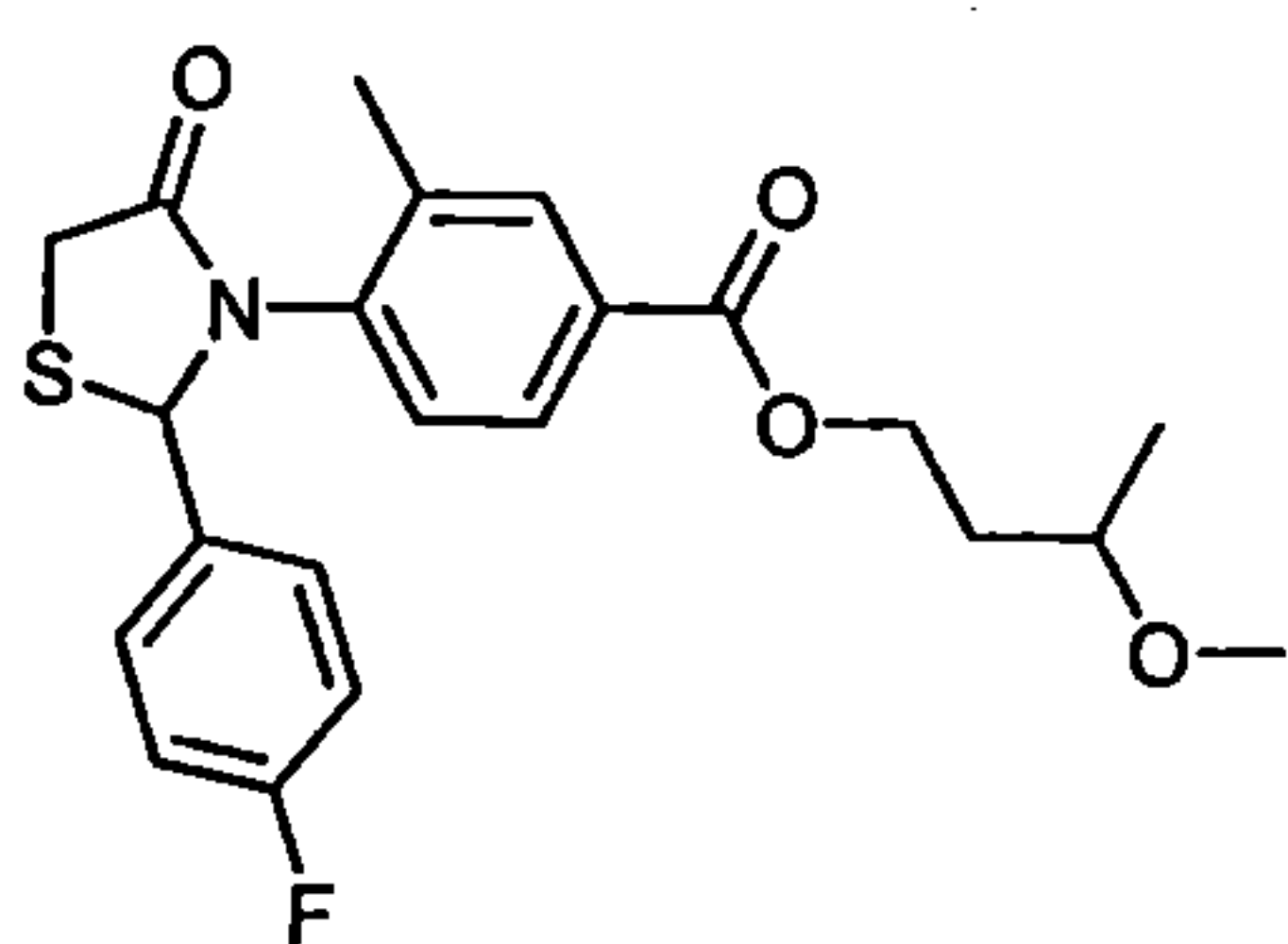


化合物479

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g，0.544mmol)、四氫-2*H*-哌喃-4-醇(80.0 μ L，0.816mmol)、EDCI·HCl(0.210g，1.09mmol)、DMAP(0.150g，1.19mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-50%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-四氫-2*H*-哌喃-4-基酯(0.200g，89%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.87 (br s, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.31 (dd, 2H), 6.96 (br t, 2H), 5.96 (br s, 1H), 5.15 (quint, 1H), 4.03–3.90 (m, 4H), 3.59 (td, 2H), 2.20 (br s, 3H), 2.04–1.97 (m, 2H), 1.81–1.73 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z 416.7 [M + H]⁺.

【0425】 實施例361

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-3-甲氧基丁酯



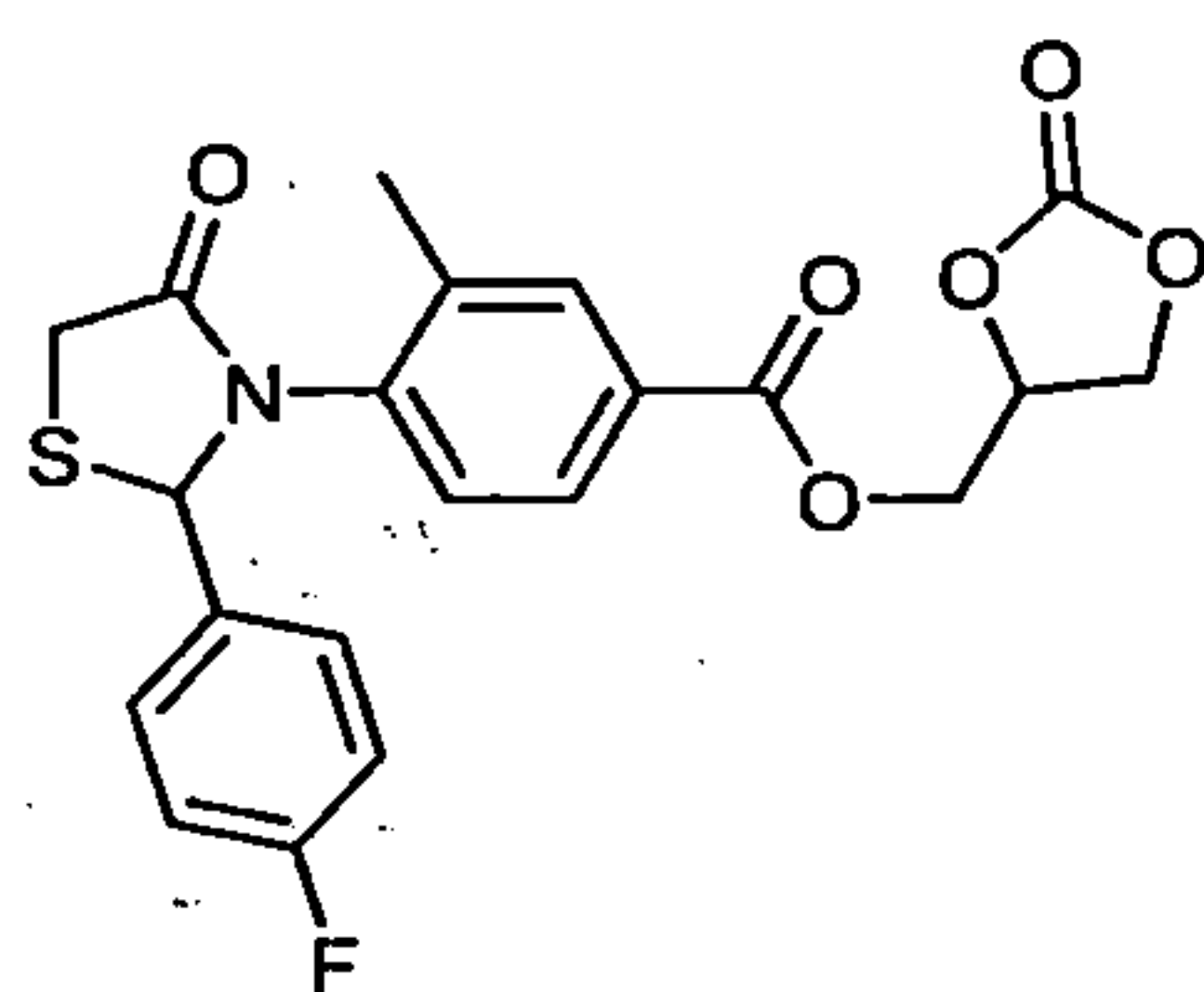
化合物480

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g，0.544mmol)、3-甲氧基-1-丁醇(90.0 μ L，0.816mmol)、EDCI·HCl(0.210g，1.09mmol)、DMAP(0.150g，1.19mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-40%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-3-甲氧基丁酯(0.190g，84%)。¹H NMR

(CDCl₃, 400 MHz) δ 7.85 (br s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.33–7.28 (m, 2H), 6.96 (br t, 2H), 5.99 (br s, 1H), 4.40–4.33 (m, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.46 (quint, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.20 (br s, 3H), 1.93–1.81 (m, 2H), 1.18 (d, 3H); LC-MS (ESI) m/z 418.7 [M + H]⁺.

【0426】 實施例362

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-(2-側氧基-1,3-二氧環戊-4-基)甲酯

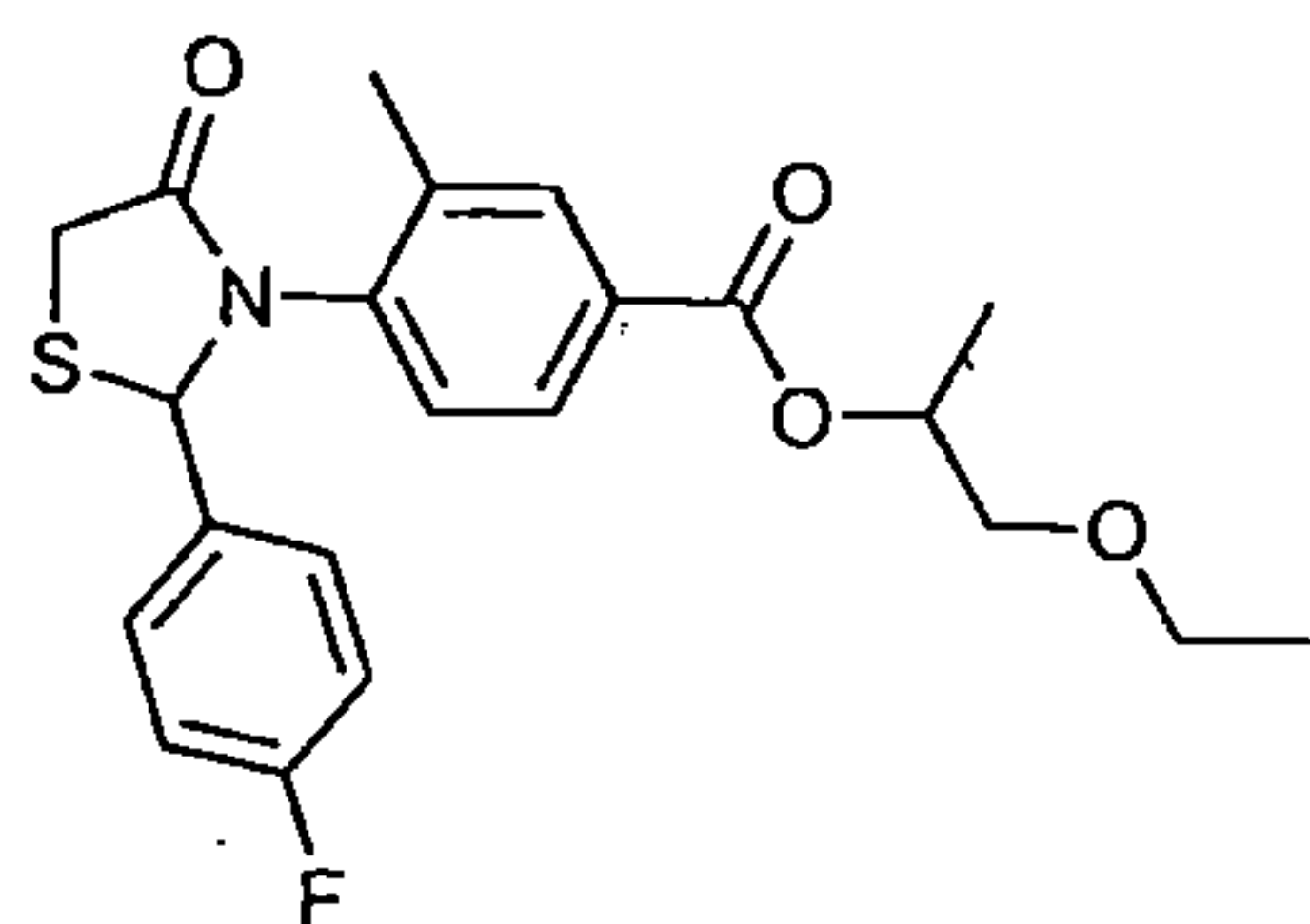


化合物481

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g, 0.544mmol)、4-(羥基甲基)-1,3-二氧環戊-2-酮(70.0 μ L, 0.816mmol)、EDCI·HCl(0.210g, 1.09mmol)、DMAP(0.150g, 1.19mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-50%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-(2-側氧基-1,3-二氧環戊-4-基)甲酯(0.220g, 94%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.85 (br s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.33–7.30 (m, 2H), 6.97 (br t, 2H), 5.03–5.01 (br, 1H), 4.63–4.33 (m, 4H), 4.00 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.21 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 432.6 [M + H]⁺.

【0427】 實施例363

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-乙氧基丙-2-酯

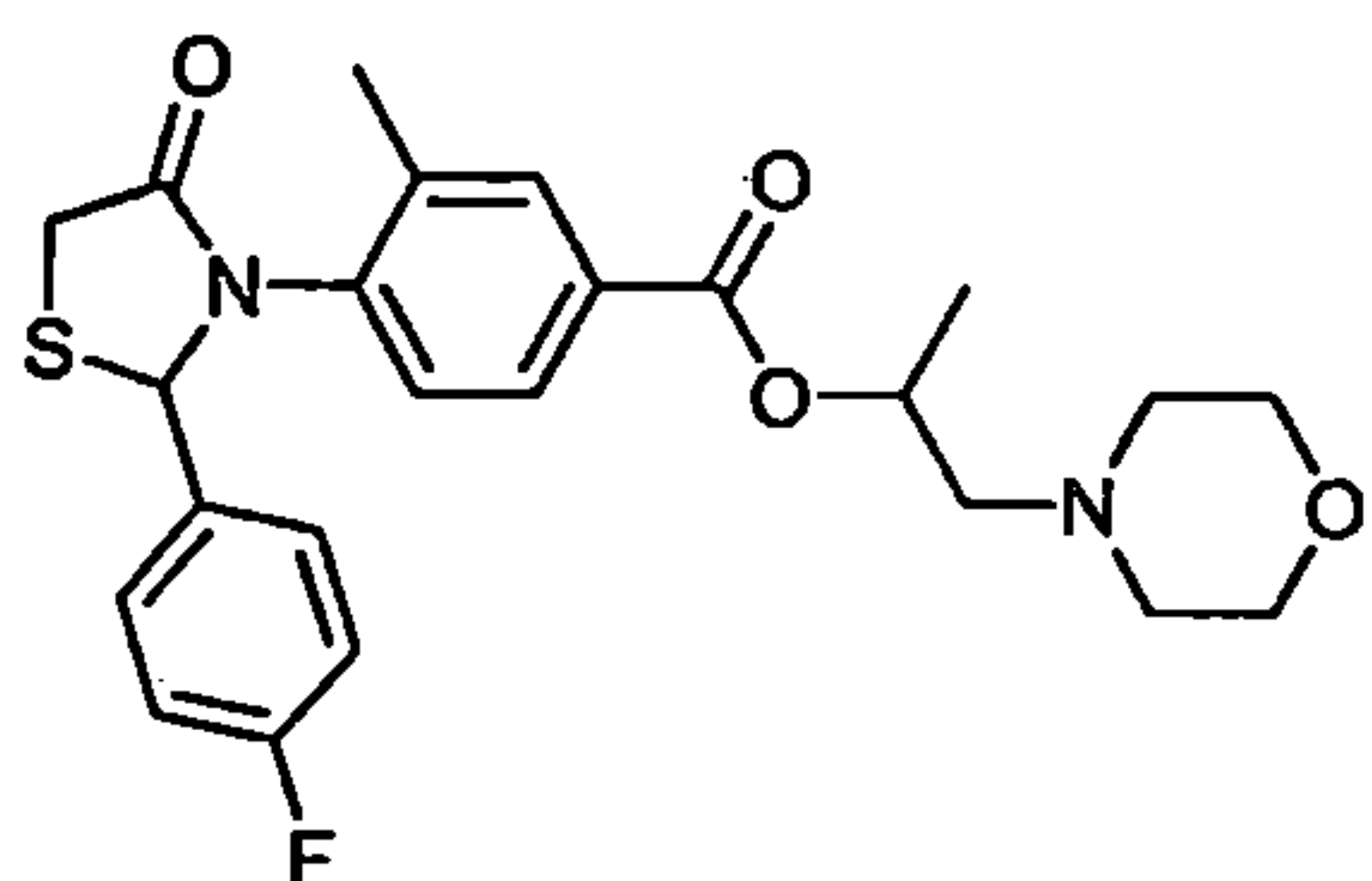


化合物482

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g，0.544mmol)、1-乙氧基-2-丙醇(95.0 μ L，0.816mmol)、EDCI·HCl(0.210g，1.09mmol)、DMAP(0.150g，1.19mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-40%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-乙氧基丙-2-酯(0.150g，66%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.86 (br s, 1H), 7.75 (br d, 1H), 7.33–7.28 (m, 2H), 6.96 (br t, 2H), 5.99 (br s, 1H), 5.29–5.23 (m, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.61–3.46 (m, 4H), 2.19 (br s, 3H), 1.31 (d, 3H), 1.17 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 418.1 [M + H]⁺.

【0428】 實施例364

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-(嗎啉-4-基)丙-2-酯



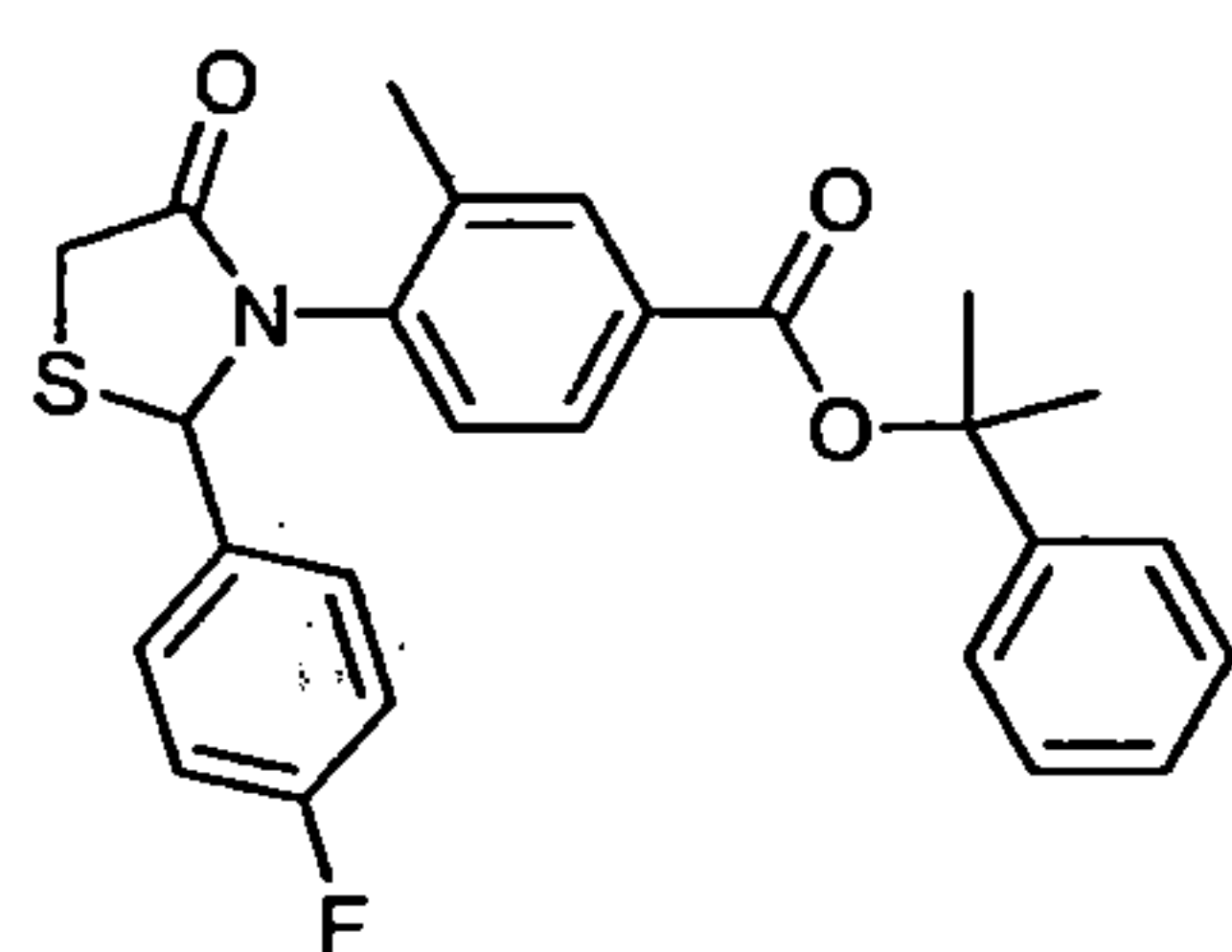
化合物483

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g，0.544mmol)、2-(嗎啉-4-基)乙醇(90.0 μ L，0.652mmol)、EDCI·

HCl(0.210g, 1.09 mmol)、DMAP(0.150g, 1.19mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-60%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-(嗎啉-4-基)丙-2-酯(0.110g, 44%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.84 (br s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.31 (dd, 2H), 6.96 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 5.31–5.26 (m, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.65–3.62 (m, 4H), 2.61 (dd, 1H), 2.56–2.51 (m, 2H), 2.47–2.41 (m, 3H), 2.20 (br s, 3H), 1.31 (d, 3H); LC-MS (ESI) m/z 459.2 [M + H]⁺.

【0429】 實施例365

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-苯基丙-2-酯



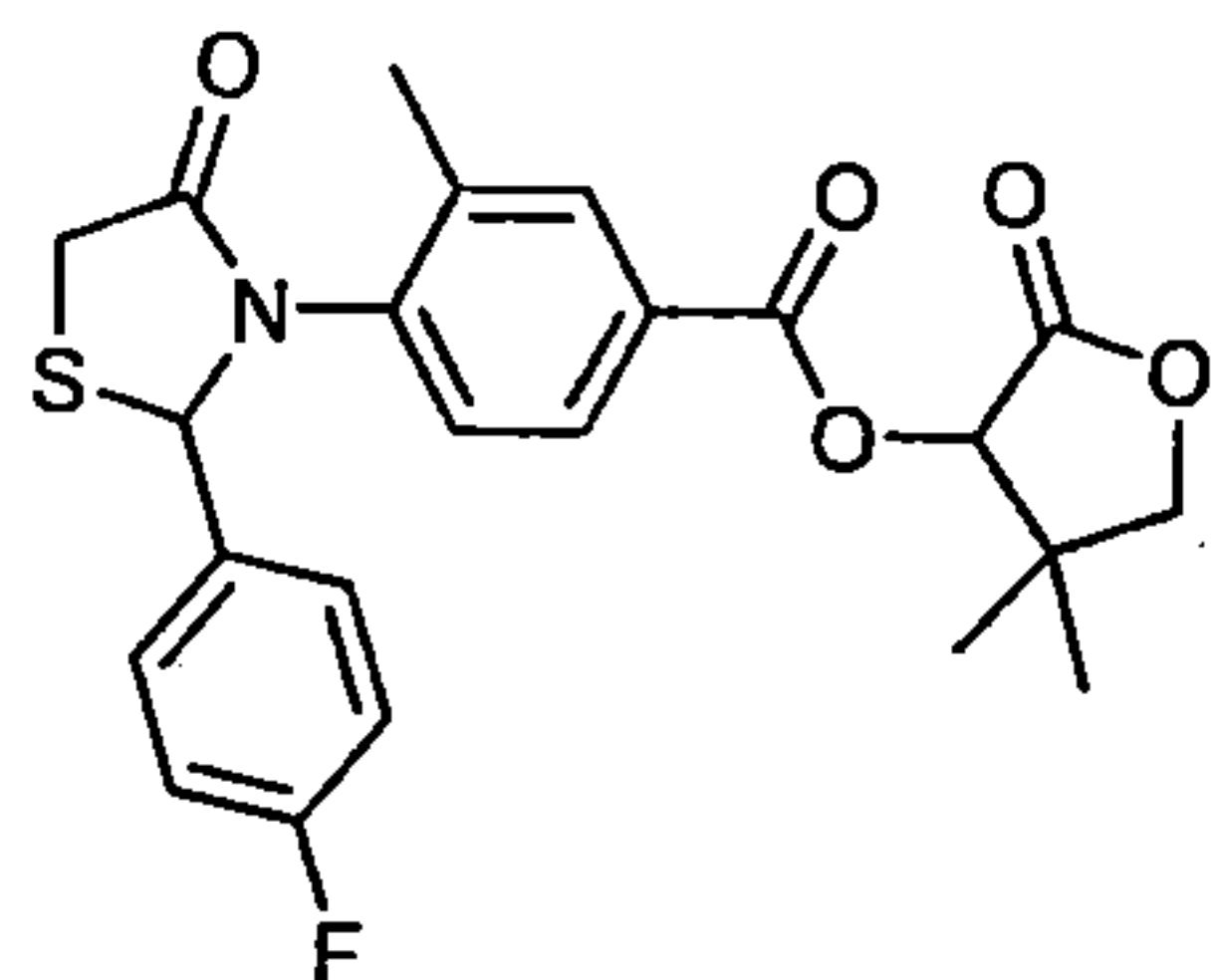
化合物484

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g, 0.544mmol)、 α,α -二甲基苯甲醇(74.0mg, 0.544mmol)、EDCI·HCl(0.210g, 1.09mmol)、DMAP(0.150g, 1.19mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-40%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-苯基丙-2-酯(56.8mg, 23%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.85 (br s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.39–7.30 (m, 6H), 7.25–7.22 (m,

2H), 6.97 (br t, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.20 (br s, 3H), 1.86 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 472.1 $[M + Na]^+$.

【0430】 實施例366

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-4,4-二甲基-2-側氧基四氫呋喃-3-基酯

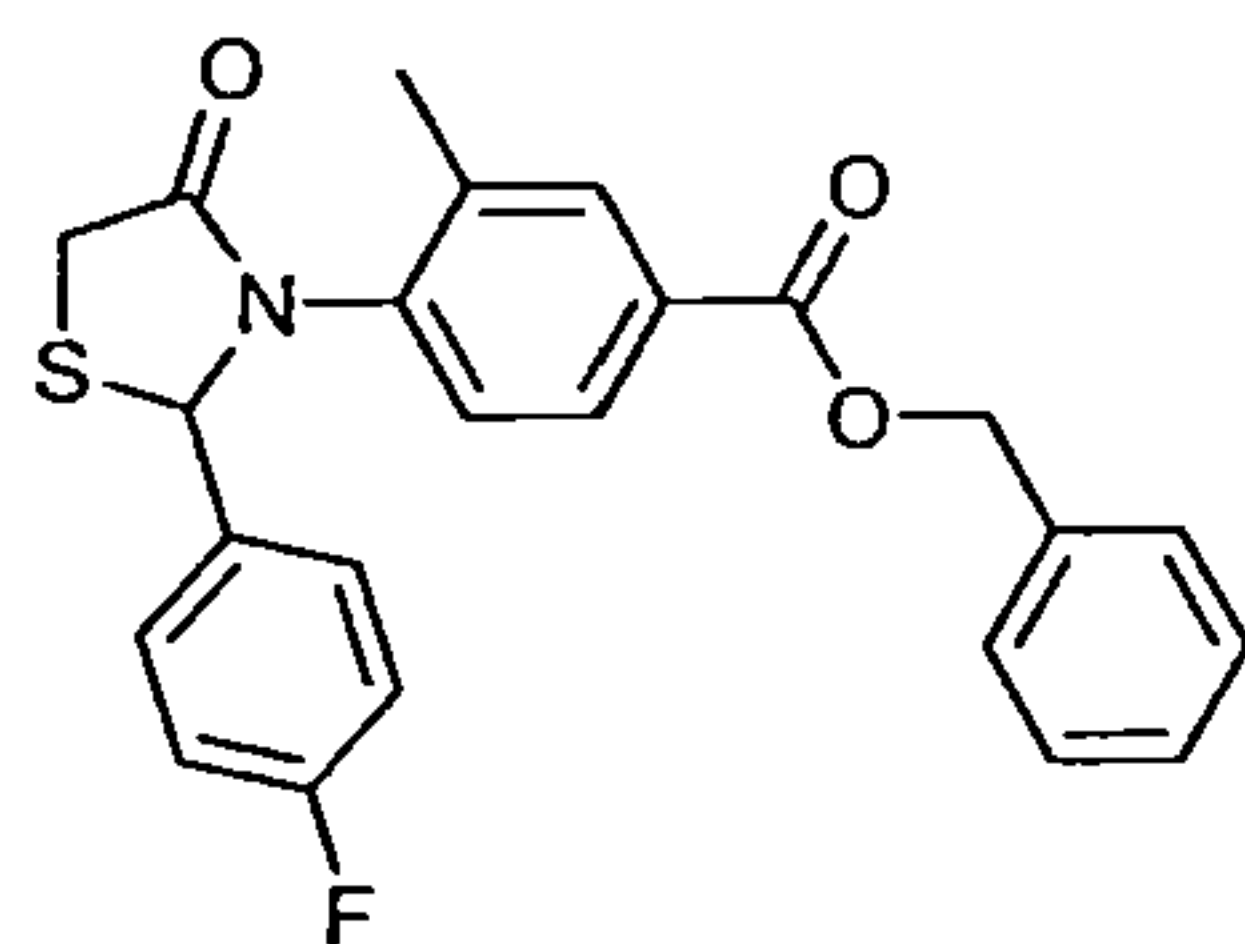


化合物485

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g，0.544mmol)、3-羥基-4,4-二甲基二氫呋喃-2(3*H*)-酮(3-hydroxy-4,4-dimethyldihydrofuran-2(3*H*)-one，0.140mL，1.09mmol)、EDCI·HCl(0.210g，1.09mmol)、DMAP(0.160g，1.36mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-4,4-二甲基-2-側氧基四氫呋喃-3-基酯(0.200g，83%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.91 (br s, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.33–7.27 (m, 2H), 6.97 (br t, 2H), 5.96 (br s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.15–4.06 (m, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.22 (br s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 444.2 $[M + H]^+$.

【0431】 實施例367

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸苄基酯

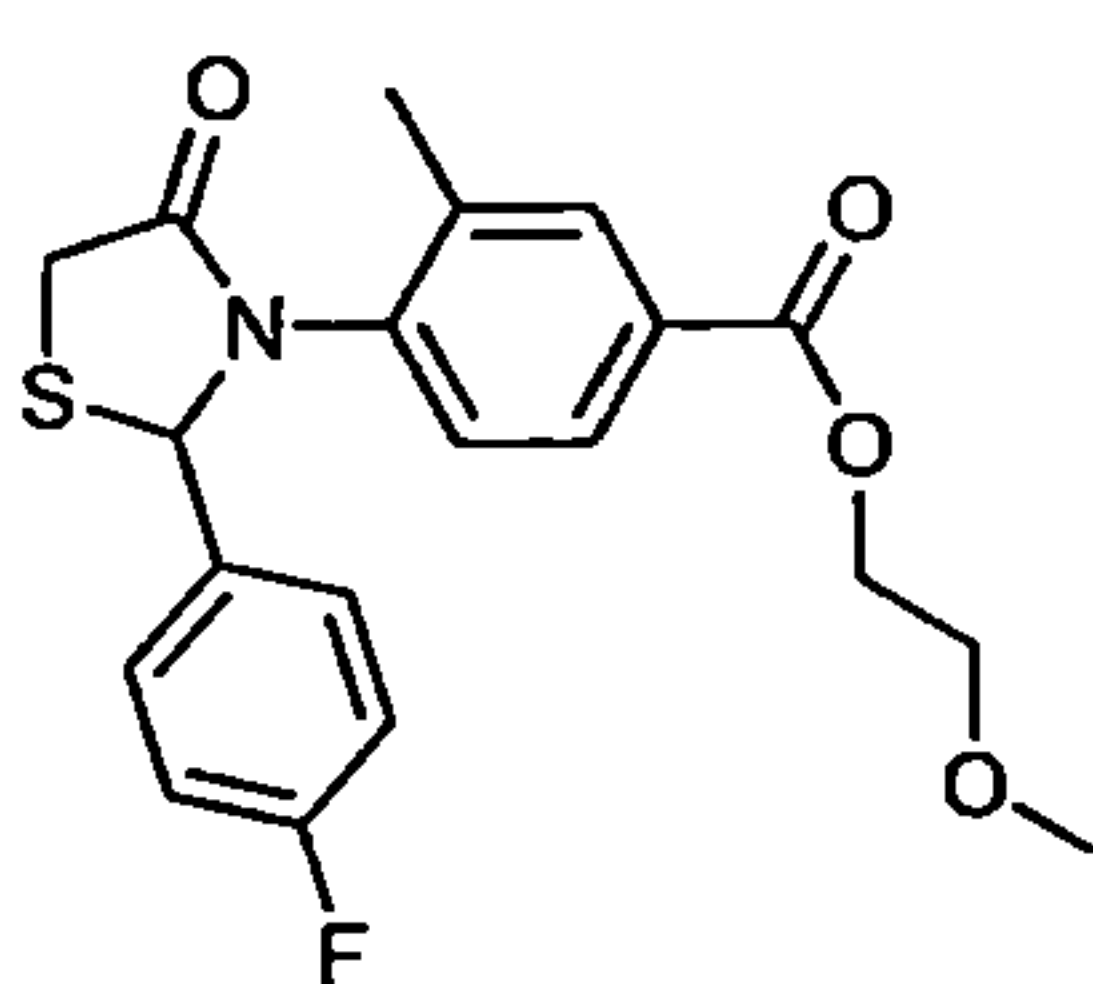


化合物486

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g，0.544mmol)、苯甲醇(56.0 μ L，0.544mmol)、EDCI·HCl(0.210g，1.09mmol)、DMAP(0.150g，1.19mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸苄基酯(0.200g，91%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.89 (br s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.42–7.27 (m, 8H), 6.95 (br t, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.19 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 422.2 [M + H]⁺.

【0432】 實施例368

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-甲氧基乙酯



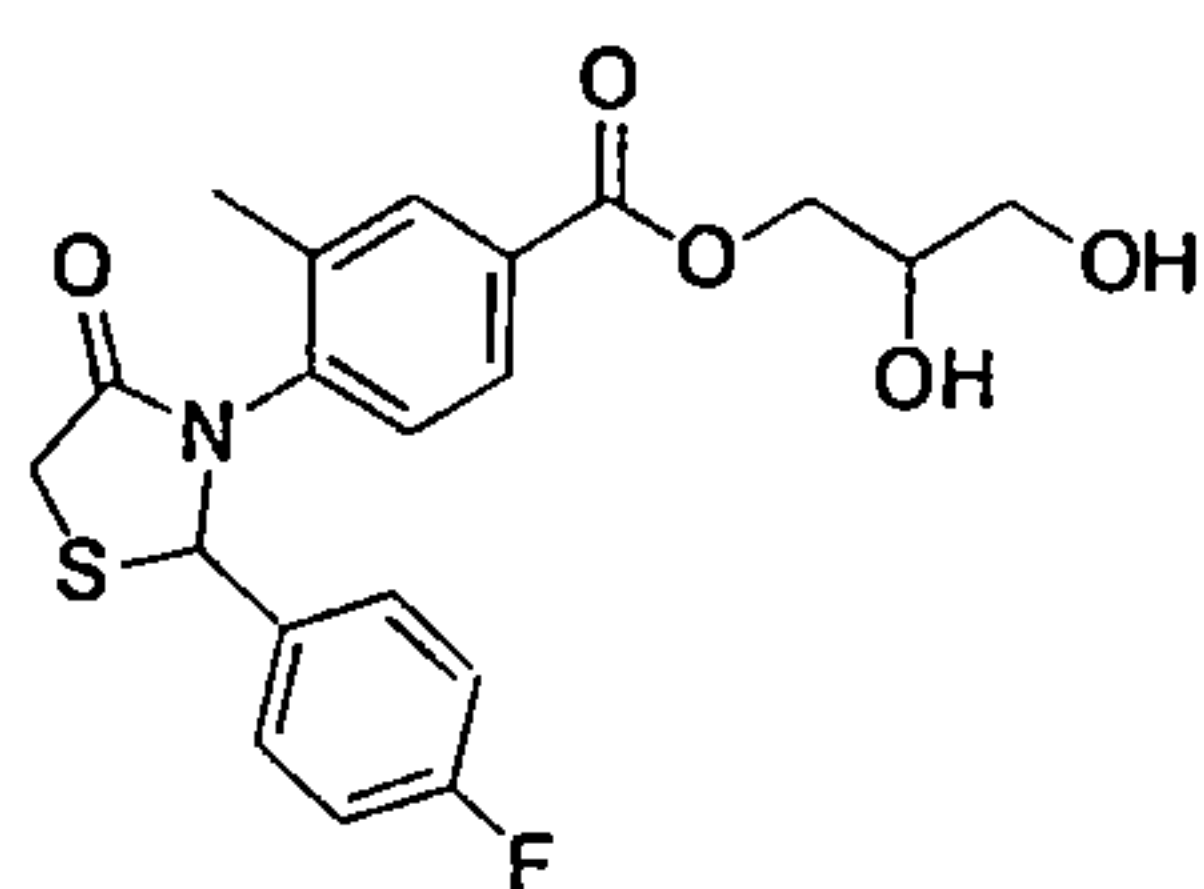
化合物487

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g，0.544mmol)、2-甲氧基乙醇(42.8 μ L，0.544mmol)、EDCI·HCl(0.210g，1.09mmol)、DMAP(0.150g，1.19mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash

Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-50%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-甲氧基乙酯(0.190g，90%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.88 (br s, 1H), 7.77 (br d, 1H), 7.30 (dd, 2H), 6.95 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.42 (dd, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.69–3.65 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.19 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 412.1 [M + Na]⁺.

【0433】 實施例369

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2,3-二羥基丙酯

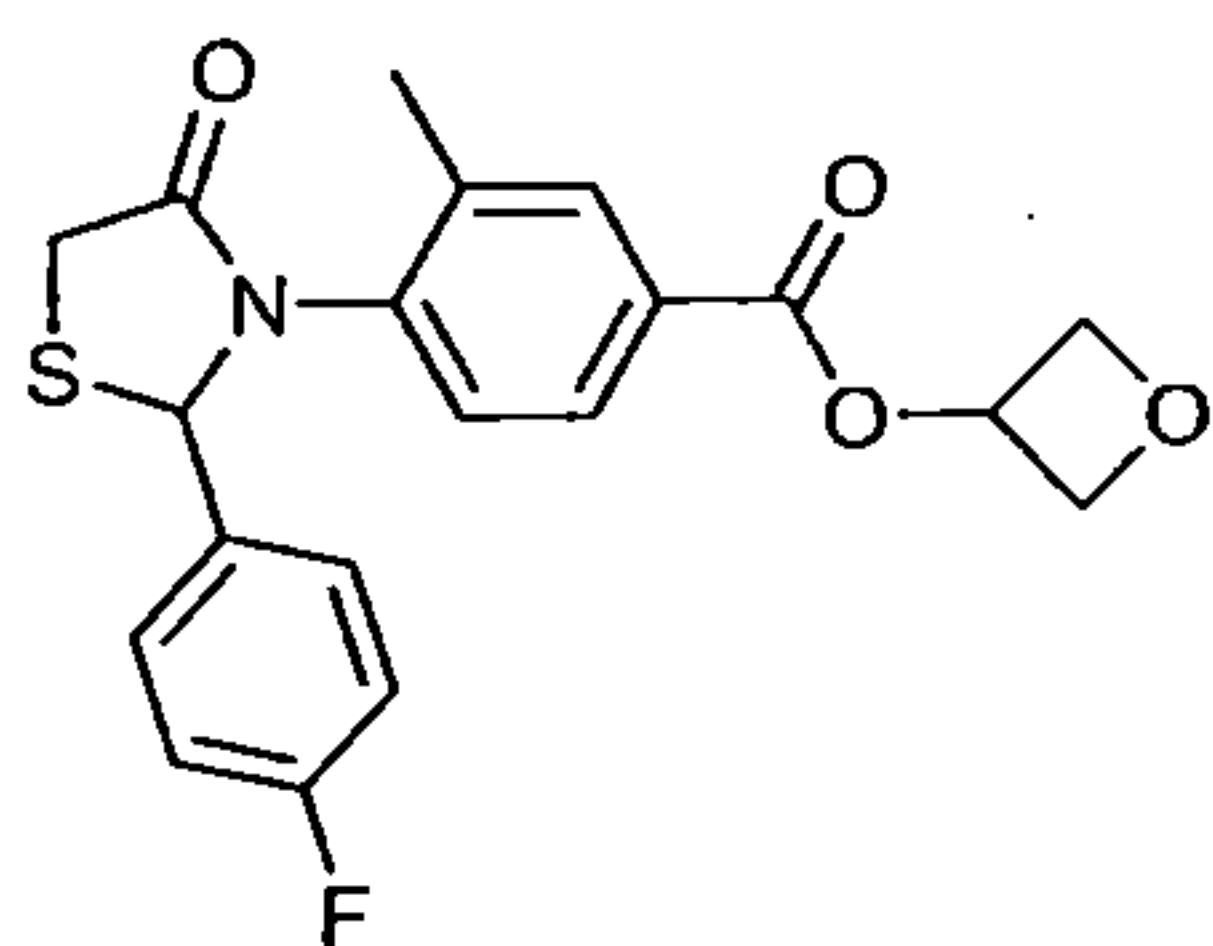


化合物488

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(188mg，0.567mmol)、2,2-二甲基-1,3-二氧環戊基-4-甲醇(82.5mg，0.624mmol)、EDCI·HCl(163mg，0.851mmol)、DMAP(139mg，1.13mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 80%)，得到黃色膠體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2,3-二羥基丙酯(124mg，54%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.86 (br s, 1H), 7.74 (br d, 1H), 7.33–7.27 (m, 2H), 6.96 (t, 2H), 6.10–5.85 (br, 1H), 4.51–4.38 (m, 4H), 4.36–4.26 (m, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.20 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 406.1 [M + H]⁺.

【0434】 實施例370

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-氧環丁烷-3-基酯

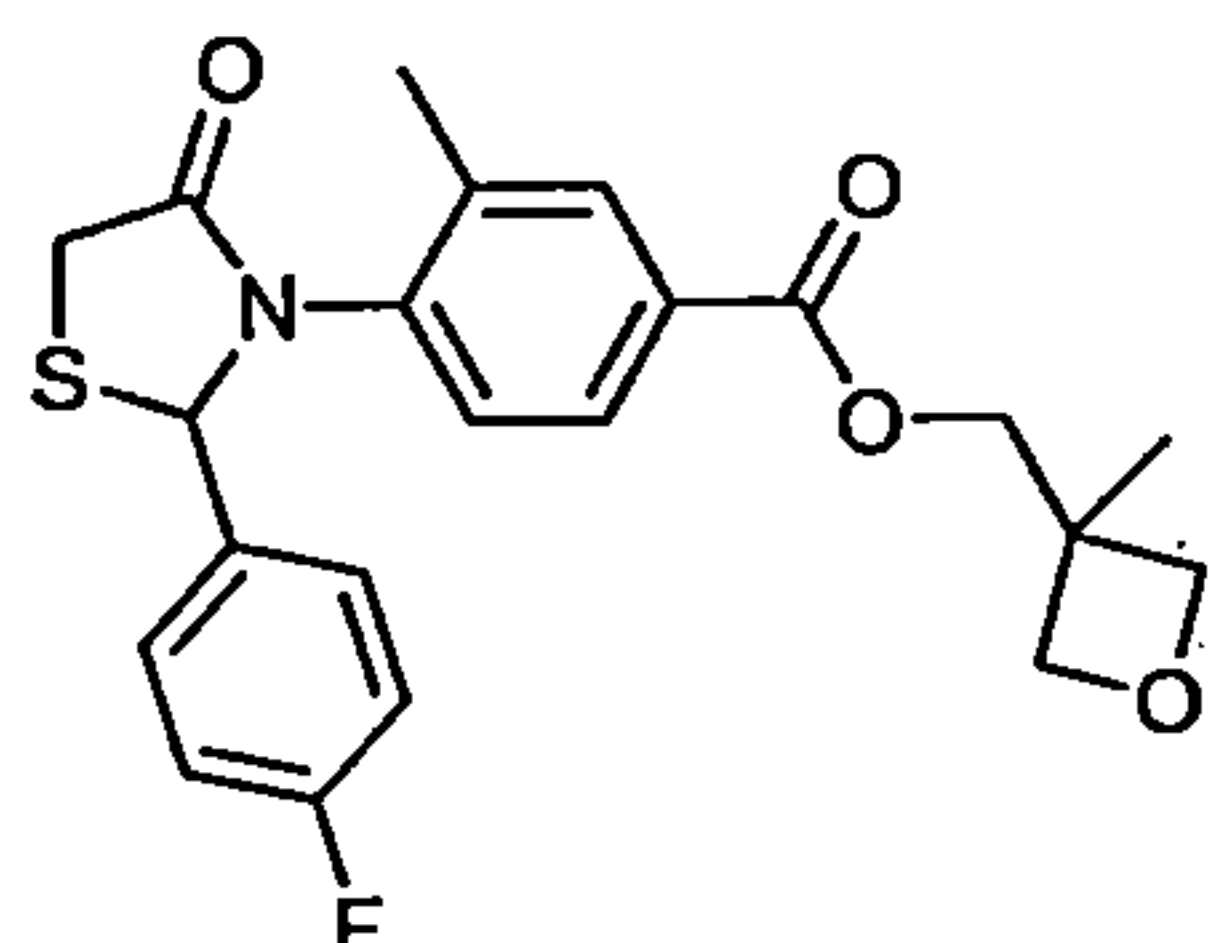


化合物489

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g, 0.544mmol)、3-氧環丁醇(3-oxetanol, 34.0 μ L, 0.544mmol)、EDCI·HCl(0.210g, 1.09mmol)、DMAP(0.150g, 1.19mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-40%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-氧環丁烷-3-基酯(0.190g, 90%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.89 (br s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.34–7.29 (m, 2H), 6.96 (br t, 2H), 5.97 (br s, 1H), 5.61 (quint, 1H), 4.97 (dd, 2H), 4.73 (dd, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 2.20 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 388.6 [M + H]⁺.

【0435】 實施例371

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-(3-甲基氧環丁烷-3-基)甲酯



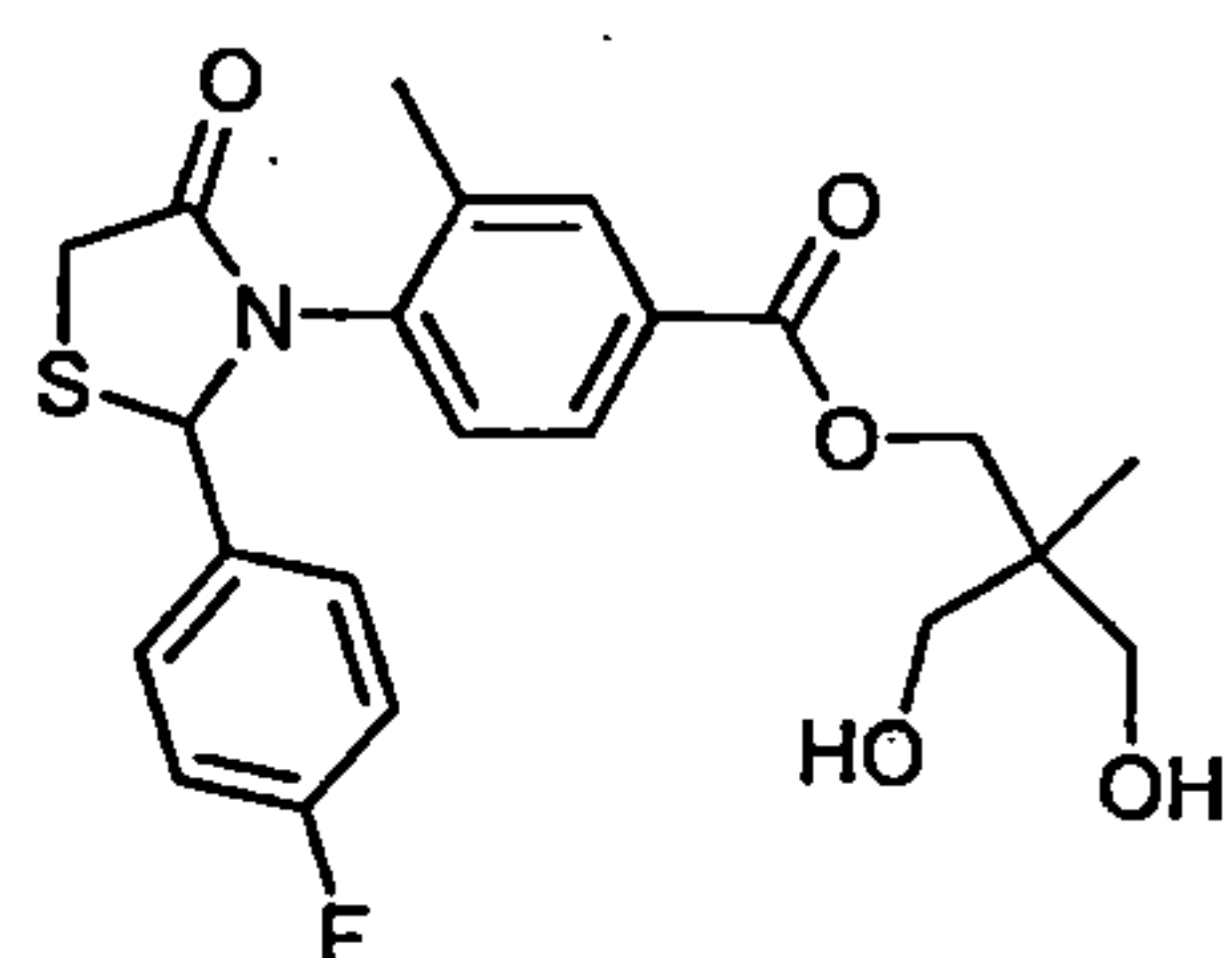
化合物490

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g, 0.544mmol)、3-甲基-3-氧環丁烷甲醇(54.0 μ L, 0.544mmol)、EDCI·

HCl(0.210g, 1.09mmol)、DMAP(0.150g, 1.19mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-40%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-(3-甲基氧環丁烷-3-基)甲酯(0.210g, 98%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.87 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.33–7.29 (m, 2H), 6.96 (br t, 2H), 5.94 (br s, 1H), 4.59 (d, 2H), 4.43 (d, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.21 (br s, 3H), 1.39 (s, 3H); LC-MS (APCI) m/z 416.7 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0436】 實施例372

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-3-羥基-2-(羥基甲基)-2-甲基丙酯



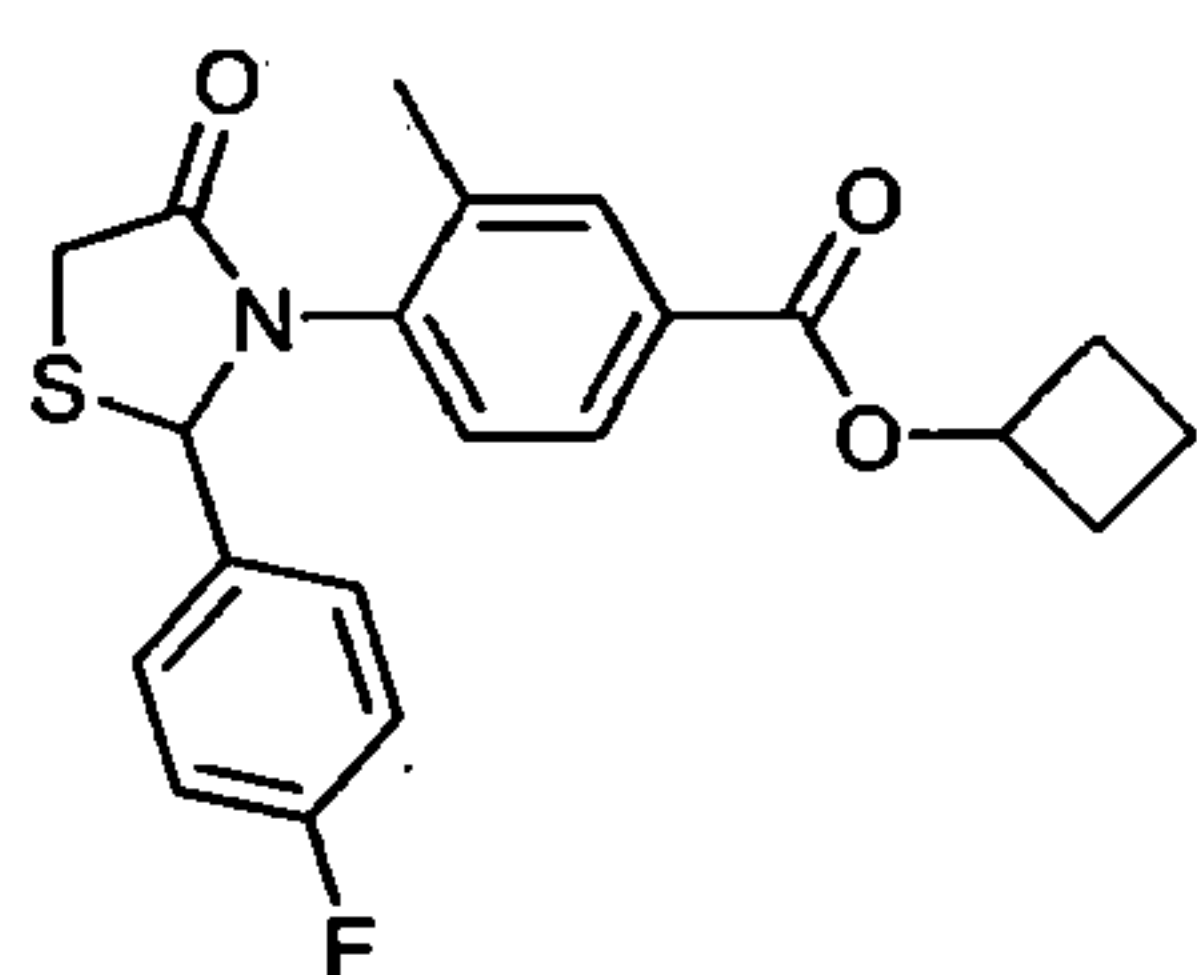
化合物491

取4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-(3-甲基氧環丁烷-3-基)甲酯(50.0mg, 0.120mmol)於二氯甲烷(5.0mL)的溶液和三氟化硼二乙醚(boron trifluoride diethyl etherate)進行反應，待反應混合物在0°C至-10°C攪拌3小時且處理後，加入三甲基胺(4.50 μL)後處理，殘餘物以乙酸乙酯萃取，以 $\text{MgSO}_4(\text{s})$ 乾燥、過濾並濃縮，得到白色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-3-羥基-2-(羥基甲基)-2-甲基丙酯(16.0mg, 31%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.86 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.32 (dd, 2H), 6.96 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br,

1H), 4.41 (d, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.61 (d, 2H), 3.55 (d, 2H), 2.21 (br s, 3H), 0.86 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 434.2 $[M + H]^+$.

【0437】 實施例373

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸環丁酯

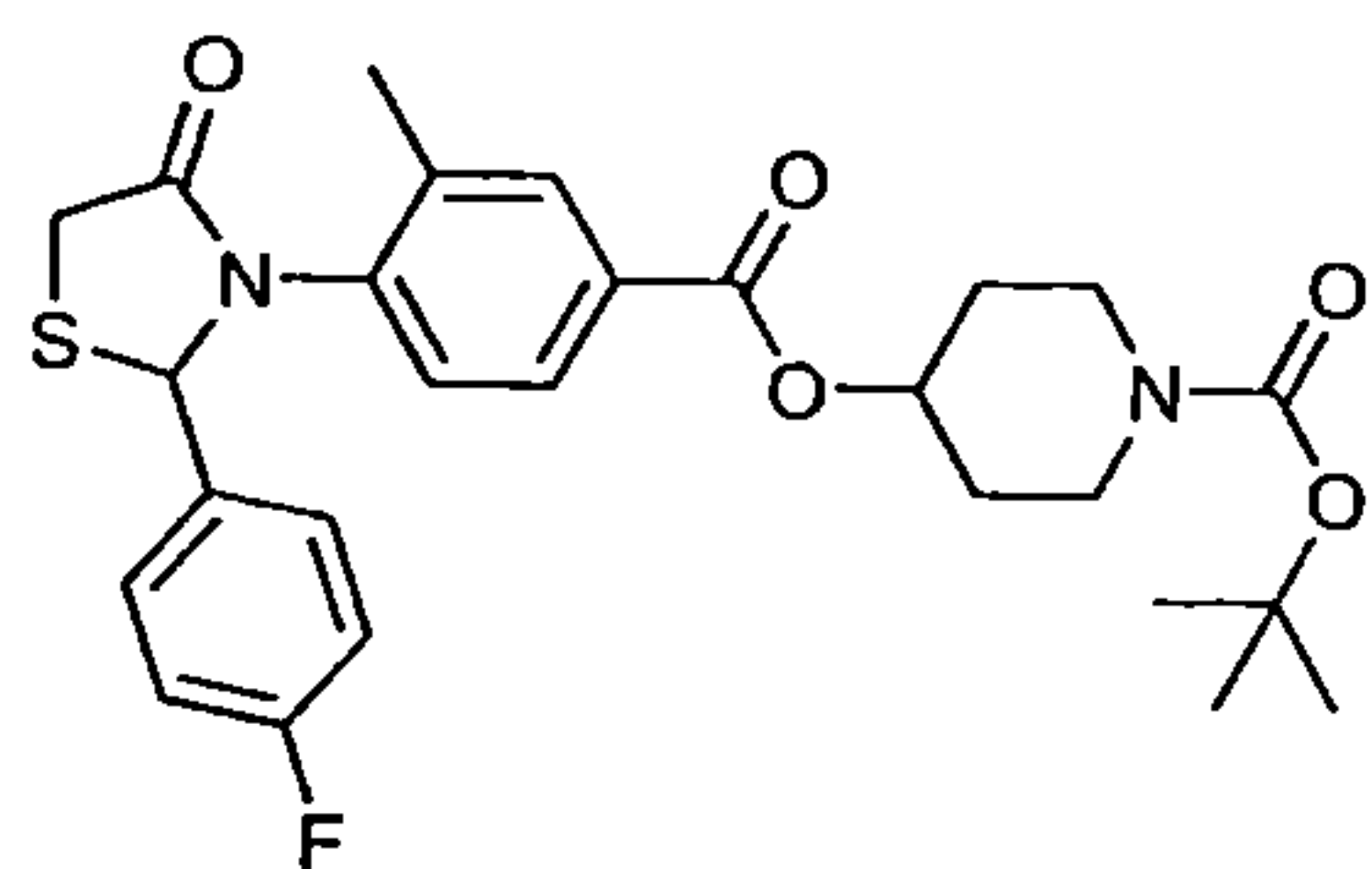


化合物492

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g，0.544mmol)、環丁醇(43.0 μ L，0.544mmol)、EDCI·HCl(0.210g，1.09mmol)、DMAP(0.150g，1.19mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸環丁酯(0.180g，86%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.85 (br s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.30 (dd, 2H), 6.96 (br t, 2H), 5.94 (br s, 1H), 5.16 (quint, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 2.45–2.38 (m, 3H), 2.38–2.10 (m, 4H), 1.87–1.80 (m, 1H), 1.73–1.61 (m, 1H); LC-MS (ESI) m/z 386.2 $[M + H]^+$.

【0438】 實施例374

4-({4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酰基}氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

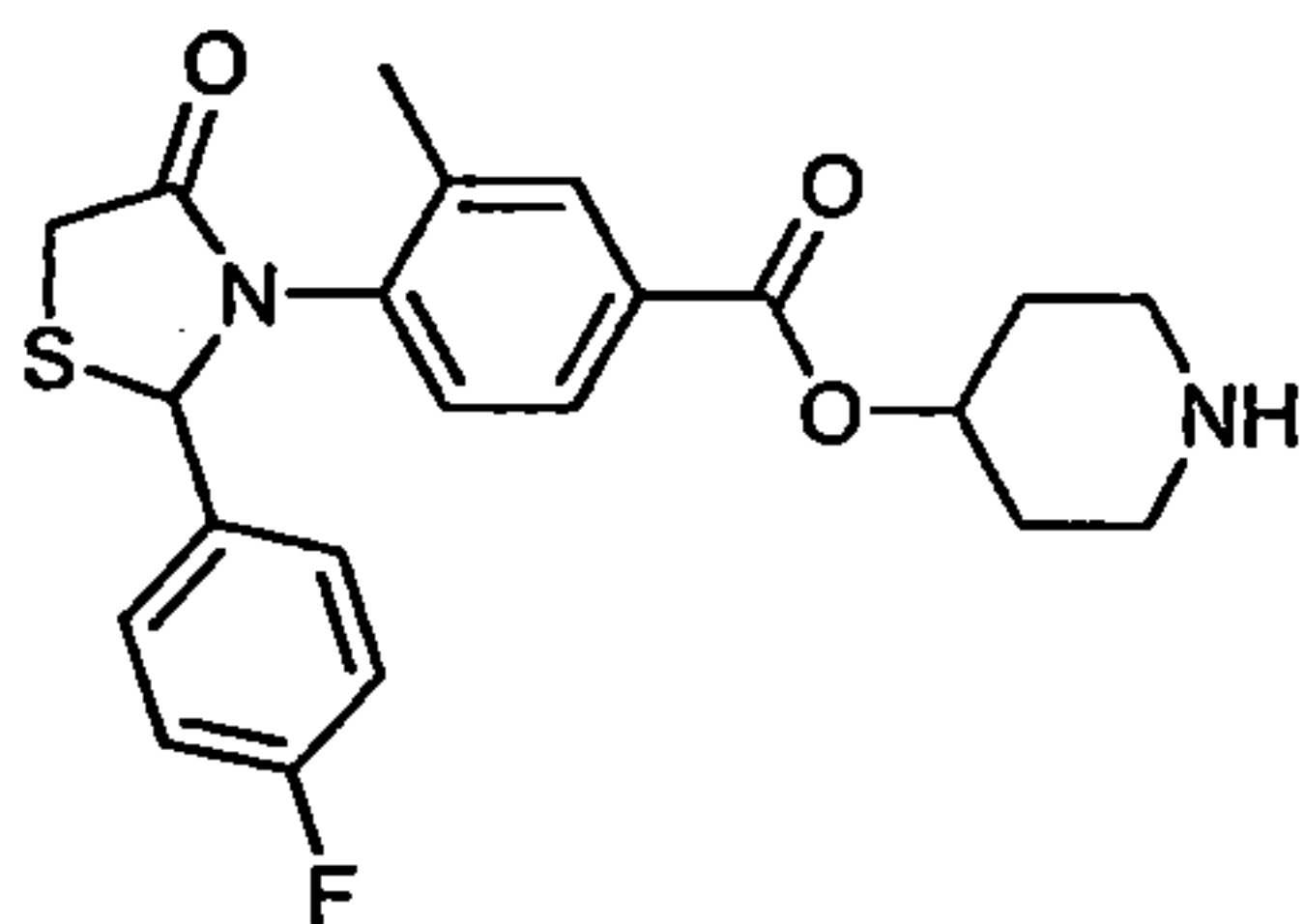


化合物493

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.200g, 0.604mmol)、1-Boc-4-羥基哌啶(0.120g, 0.604mmol)、EDCI·HCl(0.230g, 1.33mmol)、DMAP(0.160g, 1.33mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%)，得到4-({4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酰基}氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.290g, 93%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.85 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.31 (dd, 2H), 6.96 (br t, 2H), 5.16–5.10 (m, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.78–3.72 (br, 2H), 3.34–3.28 (m, 2H), 2.22 (br s, 3H), 1.94–1.89 (m, 2H), 1.73–1.62 (m, 2H), 1.46 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 537.3 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

【0439】 實施例375

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸哌啶-4-基酯



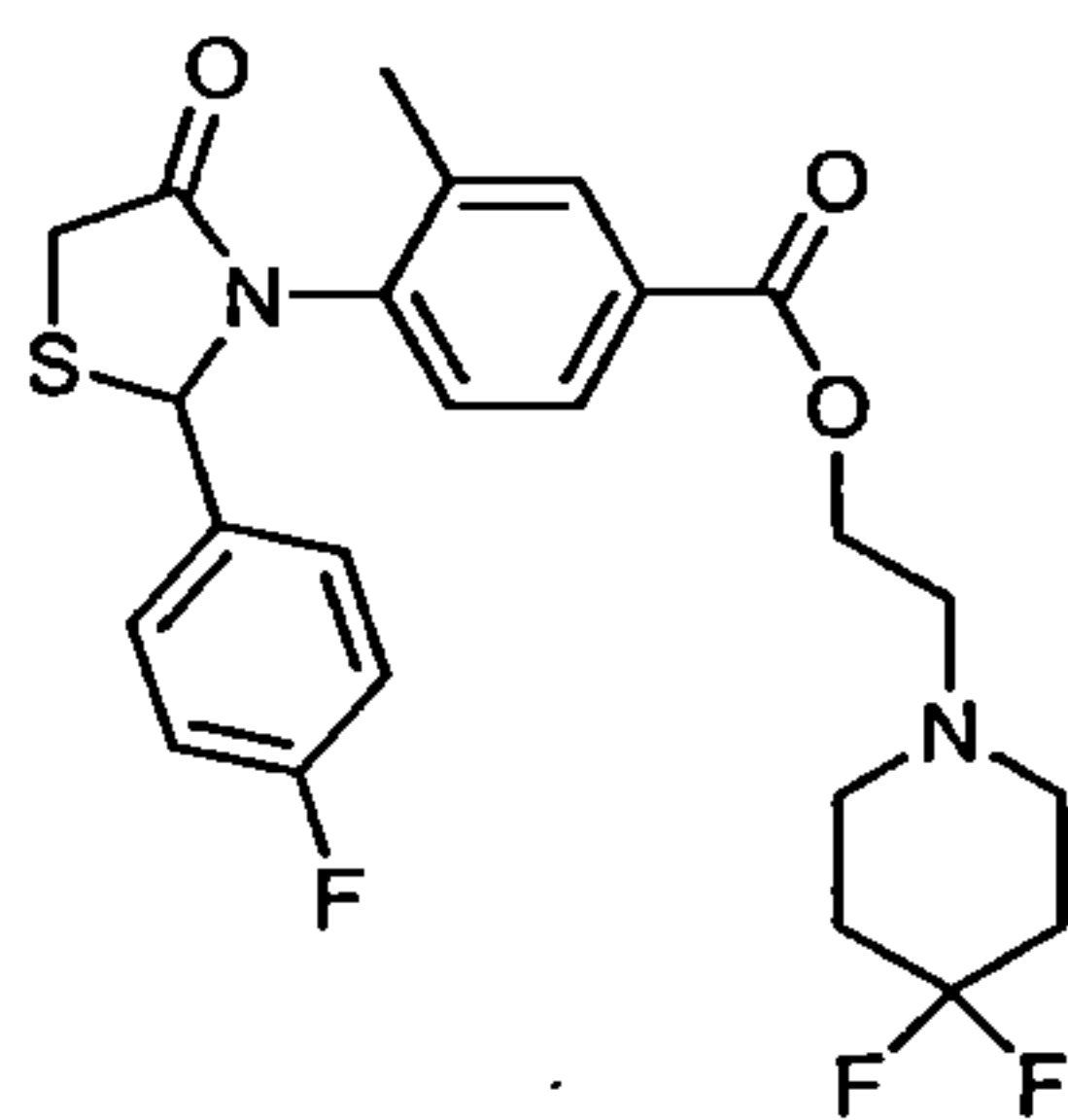
化合物494

取4-({4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酰基}氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.230g)和TFA(5.00mL)於二氯甲烷(10.0mL)的溶液，在室溫下

攪拌3小時後，於反應混合物中加入飽和 $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ 調整pH值至8以上，並以二氯甲烷萃取，有機層以 $\text{MgSO}_4(\text{s})$ 乾燥、過濾並濃縮，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸哌啶-4-基酯(0.170g, 92%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.86 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.32 (dd, 2H), 6.97 (br t, 2H), 5.96 (br s, 1H), 5.18–5.14 (m, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.22–3.19 (m, 2H), 3.01–2.97 (m, 2H), 2.22 (br s, 3H), 2.17–2.07 (m, 2H), 1.89–1.85 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z 415.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

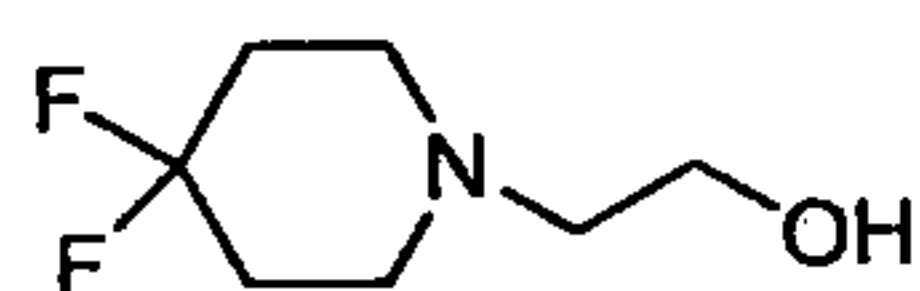
【0440】 實施例376

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙酯



化合物495

步驟1.2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙醇之合成



化合物496

取2-氯乙醇(0.190mL, 2.86mmol)於乙腈(5.0mL)的溶液、4,4-二氟哌啶(0.300g, 1.90mmol)和 K_2CO_3 (0.290g, 2.09mmol)進行反應，待反應混合物在80℃下攪拌16小時且處理後，殘餘物不須純化直接用於下一步驟(59.0mg, 粗產率

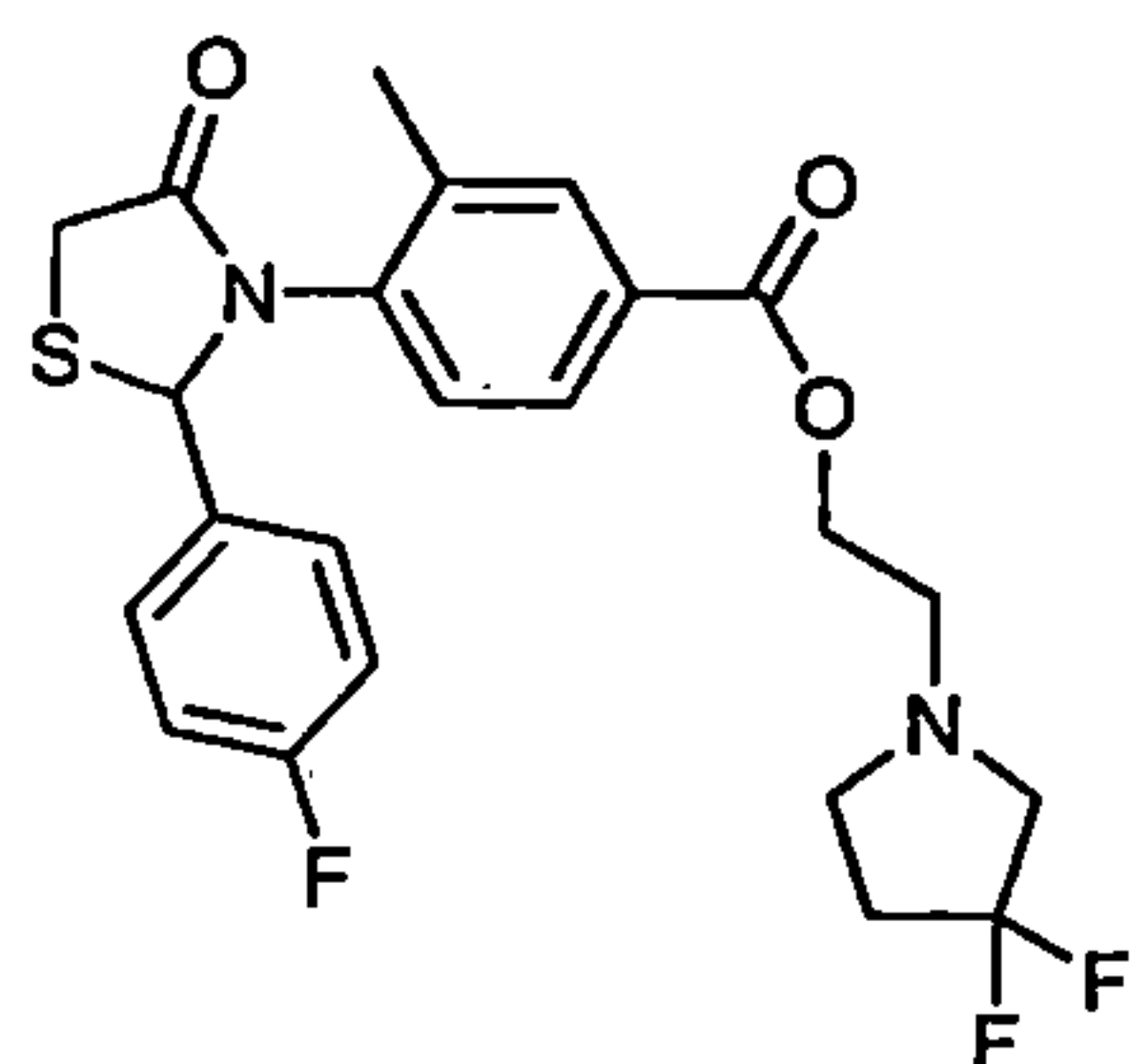
19%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.70 (dd, 2H), 2.77–2.75 (m, 4H), 2.73–2.68 (m, 2H), 2.15–2.06 (m, 4H).

步驟2.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙酯之合成

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.110g，0.357mmol)、2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙醇(59.0mg，0.357mmol)、EDCI·HCl(0.130g，0.660mmol)、DMAP(89.3mg，0.730mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-90%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙酯。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.85 (br s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.31 (dd, 2H), 6.96 (br t, 2H), 6.05–5.83 (br, 1H), 4.43–4.37 (m, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.77 (t, 2H), 2.65–2.62 (m, 4H), 2.21 (br s, 3H), 2.02–1.92 (m, 4H); LC-MS (ESI) m/z 479.6 [M + H]⁺.

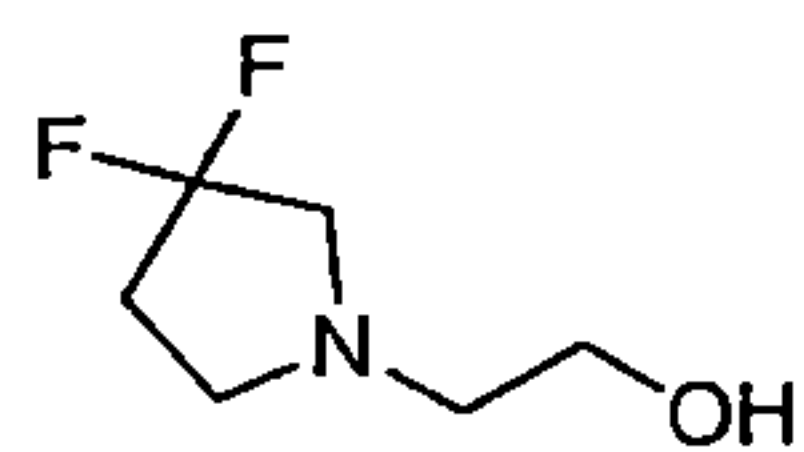
【0441】 實施例377

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)乙酯



化合物497

步驟1.2-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)乙醇之合成



化合物498

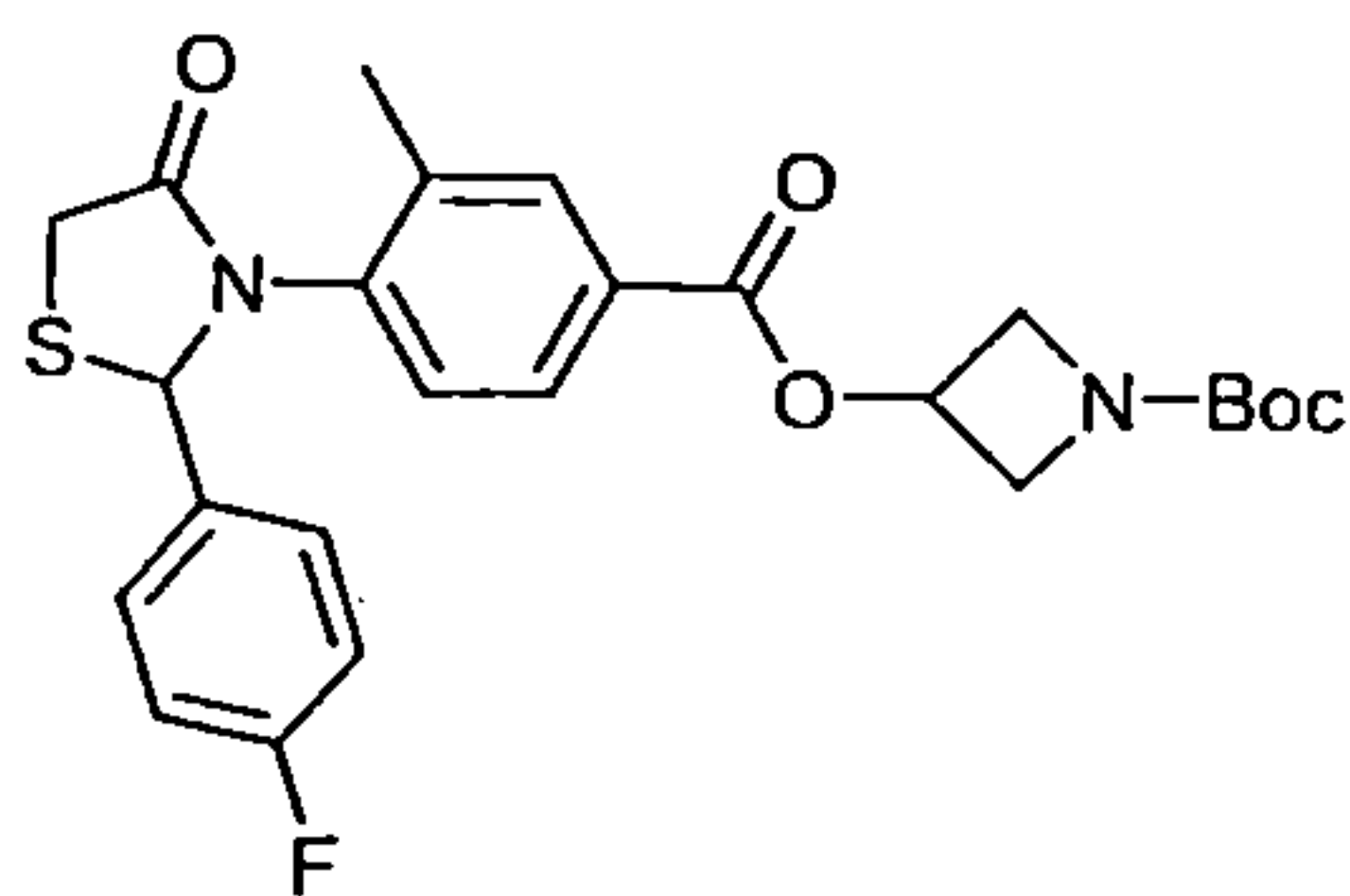
取2-氯乙醇(0.420mL, 6.27mmol)於DMF(5mL)的溶液、3,3-二氟吡咯啉(0.300g, 2.09mmol)和 K_2CO_3 (0.320g, 2.30mmol)進行反應，待反應混合物在80℃下攪拌16小時且處理後，殘餘物不須純化直接用於下一步驟(0.220g, 粗產率70%)。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3.83–3.60 (m, 4H), 3.24–3.14 (m, 1H), 3.10–3.00 (m, 1H), 2.90–2.80 (m, 1H), 2.50–2.30 (m, 3H).

步驟2.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噁唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)乙酯之合成

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噁唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g, 0.544mmol)、2-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)乙醇(98.6mg, 0.652mmol)、EDCI·HCl(0.210g, 1.09mmol)、DMAP(0.150g, 1.20mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-50%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噁唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)乙酯(73.6mg, 29%)。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.84 (br s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.33–7.29 (m, 2H), 6.95 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.41–4.37 (m, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.02 (t, 2H), 2.87–2.83 (m, 4H), 2.32–2.19 (m, 5H); LC-MS (ESI) m/z 465.1 $[M + H]^+$.

【0442】 實施例378

3-({4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噁唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酰基}氧基)氮雜環丁-1-羧酸叔丁酯

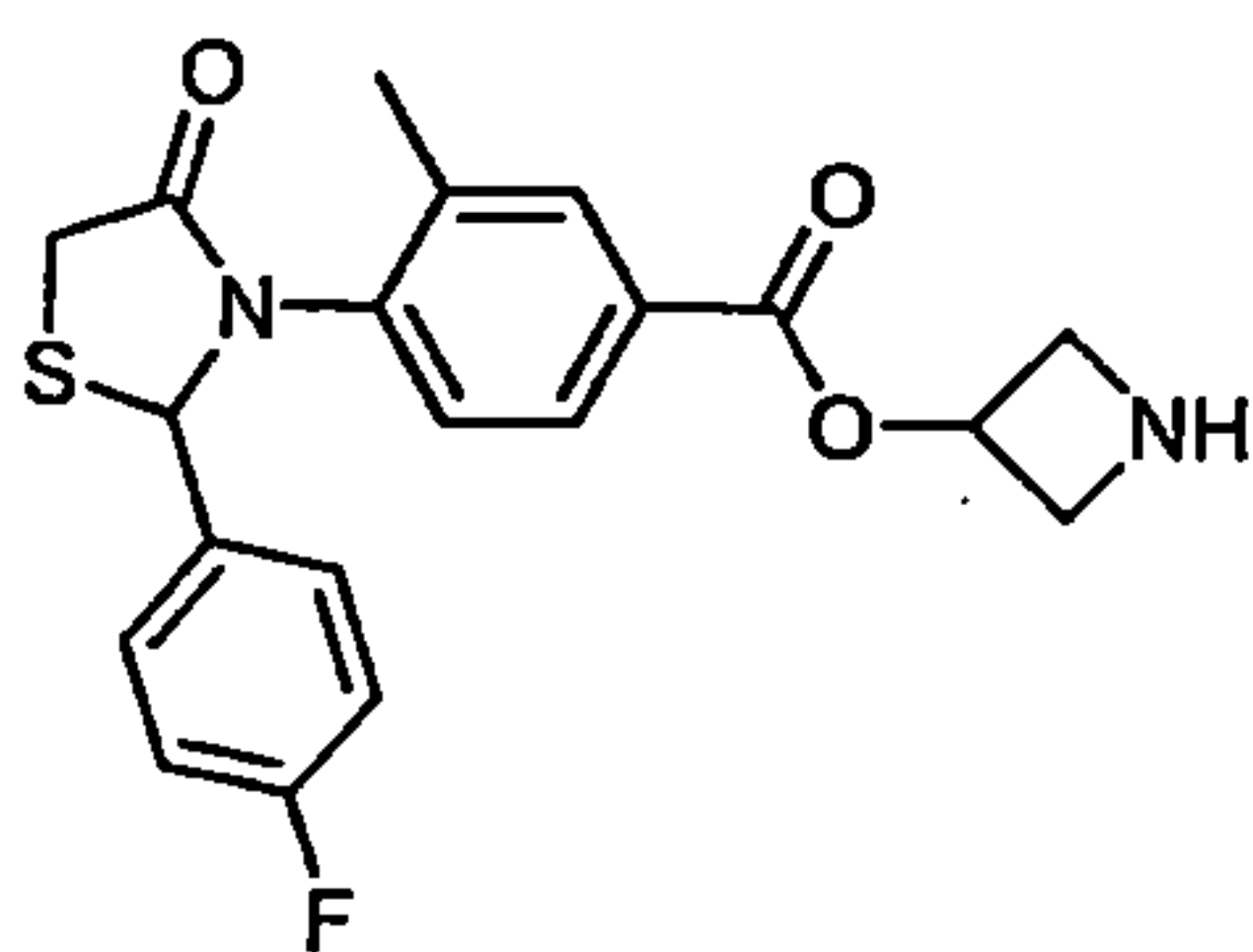


化合物499

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g, 0.544mmol)、3-羥基氮雜環丁-1-羧酸叔丁酯(94.1mg, 0.544mmol)、EDCI·HCl(0.210g, 1.09mmol)、DMAP(0.150g, 1.20mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-40%)，得到3-({4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酰基}氧基)氮雜環丁-1-羧酸叔丁酯(0.240g, 91%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.87 (br s, 1H), 7.75 (br d, 1H), 7.30 (dd, 2H), 6.96 (br t, 2H), 6.05–5.93 (br, 1H), 5.34–5.27 (m, 1H), 4.34–4.28 (m, 2H), 4.04–3.89 (m, 4H), 2.21 (br s, 3H), 1.44 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 509.2 [M + Na]⁺.

【0443】 實施例379

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸氮雜環丁-3-基酯



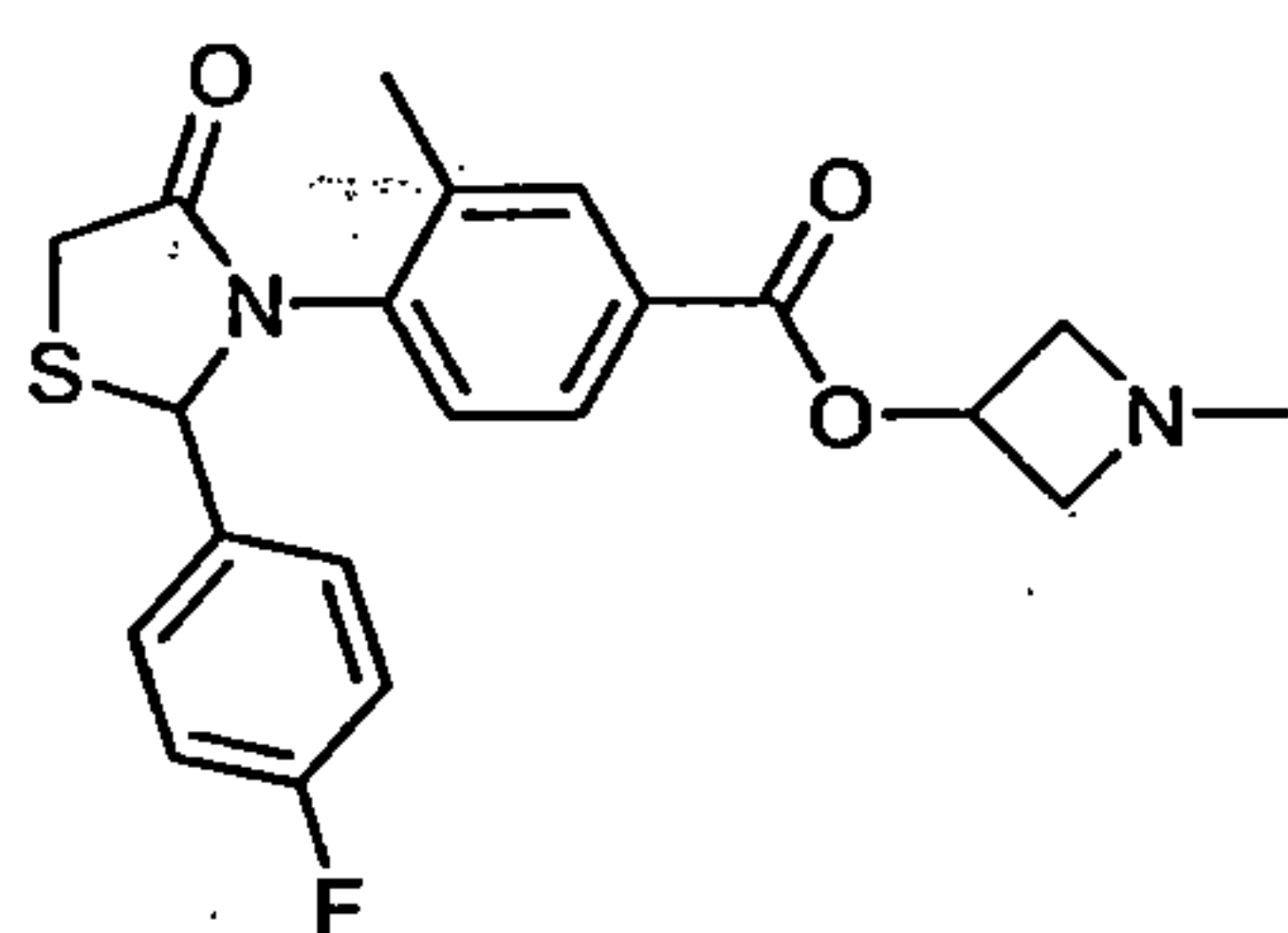
化合物500

取3-({4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酰基}氧基)氮雜環丁-1-羧酸叔丁酯(0.310g)和TFA(5.0mL)於二氯甲烷(10.0mL)的溶液，在室溫

下攪拌3小時後，於反應混合物中加入飽和 $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ 調整pH至8以上，並以二氯甲烷萃取，有機層以 $\text{MgSO}_{4(\text{s})}$ 乾燥、過濾並濃縮，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸氮雜環丁-3-基酯(0.220g, 89%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.88 (br s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.33–7.29 (m, 2H), 6.96 (br t, 2H), 5.47–5.42 (m, 1H), 4.03–3.90 (m, 4H), 3.79–3.75 (m, 2H), 2.18 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 387.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

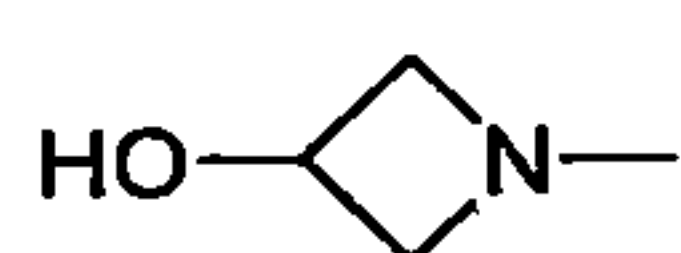
【0444】 實施例380

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-甲基氮雜環丁-3-基酯



化合物501

步驟1.1-甲基氮雜環丁-3-醇之合成



化合物502

於甲胺(0.700mL, 0.0160mmol)於甲醇(5.0mL)的溶液，加入2-(氯甲基)環氧乙烷(2-(chloromethyl)oxirane, 1.26mL, 0.0160mmol)，反應混合物在室溫下攪拌16小時後移除溶劑，殘餘物不須純化直接用於下一步驟。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.96–3.91 (m, 1H), 3.63–3.53 (m, 2H), 2.61–2.54 (m, 2H), 2.39 (s, 3H).

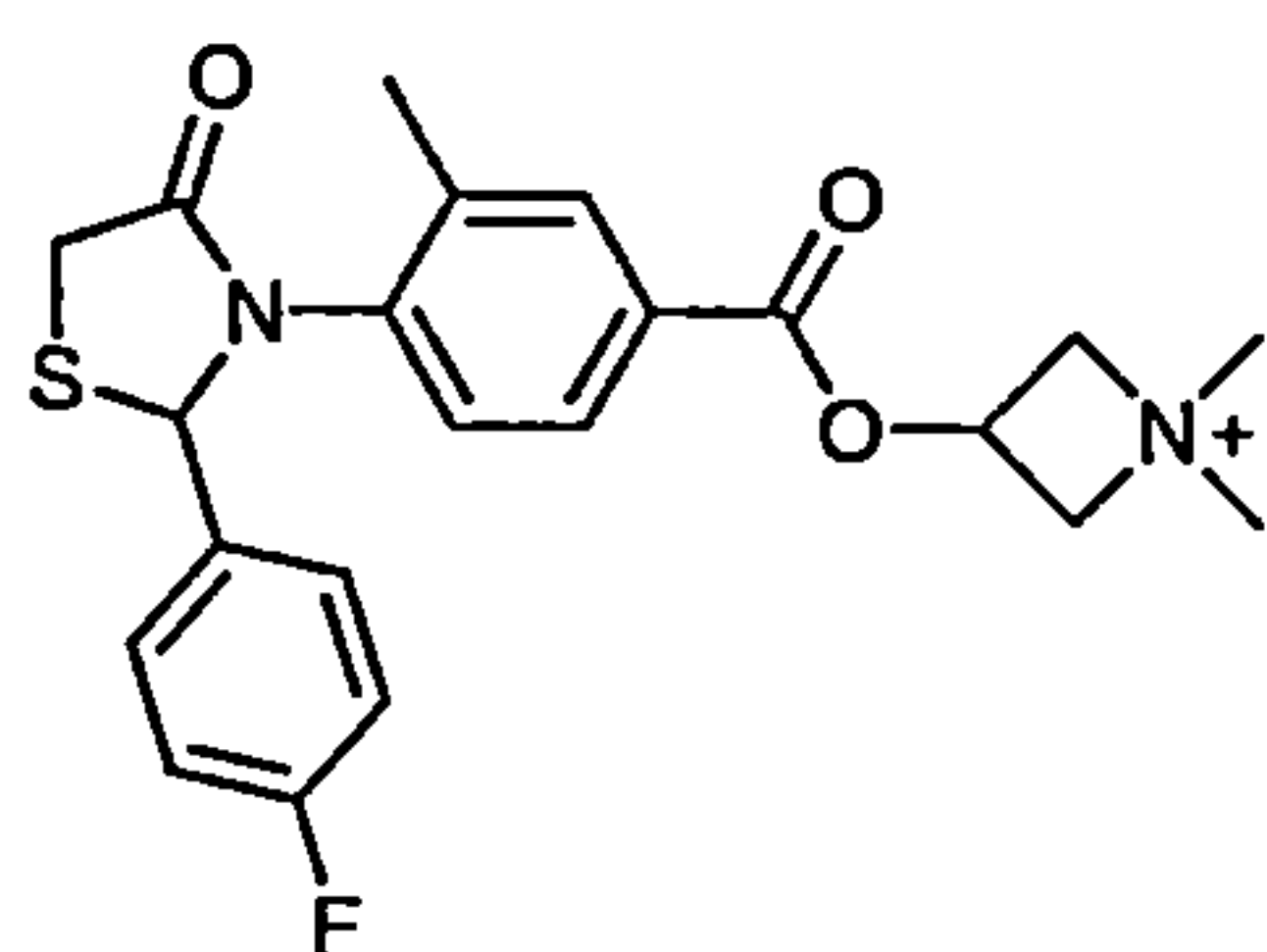
步驟2.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-甲基氮雜環丁-3-基酯之合成

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.120g，0.362mmol)、1-甲基雜環丁-3-醇(34.7mg，0.398mmol)、EDCI·HCl(0.140g，0.604mmol)、DMAP(97.3mg，0.797mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由製備型薄層層析板(preparative thin layer chromatography plates)純化(1.0mm矽膠於玻璃載板上，二氯甲烷:乙酸乙酯:正己烷=1:1:2)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-甲基氮雜環丁-3-基酯(57.7g，40%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.87 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.33–7.29 (m, 2H), 6.96 (br t, 2H), 5.95 (br s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.80–3.70 (m, 2H), 2.87–2.71 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.21 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 423.1 [M + Na]⁺.

【0445】 實施例381

3-({4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酰基}氧基)-1,1-二甲基氮雜環丁鎢

(3-({4-[2-(4-Fluorophenyl)-4-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl]-3-methylbenzoyl}oxy)-1,1-dimethylazetidinium)



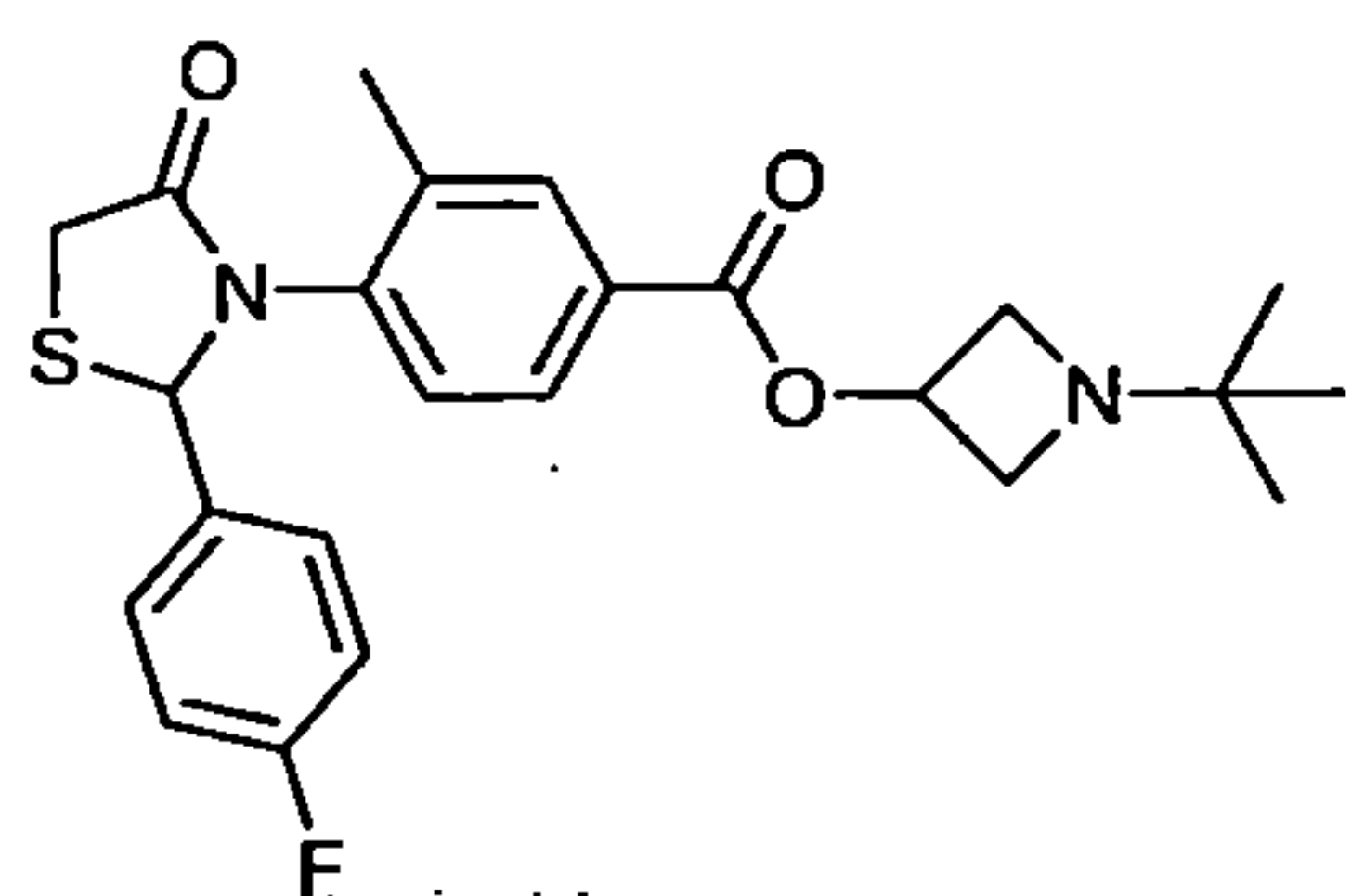
化合物503

取4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸氮雜環丁-3-基酯(azetid-3-yl 4-[2-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl]-3-methylbenzoate，80.0mg，0.207 mmol)於二氯甲烷(5.0mL)的溶液、碘甲烷(14.0μL，0.228mmol)和*N,N*-二異丙基

乙基胺(38.0 μ L, 0.228mmol)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌4小時且處理後，殘餘物不須純化，得到3-({4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}氧基)-1,1-二甲基氮雜環丁鎗(8.20mg, 10%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.88 (br s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.35–7.29 (m, 2H), 6.97–6.93 (m, 2H), 5.68–5.63 (m, 1H), 5.18–5.14 (m, 2H), 4.63–4.58 (m, 2H), 4.02–3.89 (m, 2H), 3.58–3.56 (m, 6H), 2.20 (br s, 3H). LC-MS (ESI) m/z 416.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0446】 實施例382

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-叔丁基氮雜環丁-3-基酯

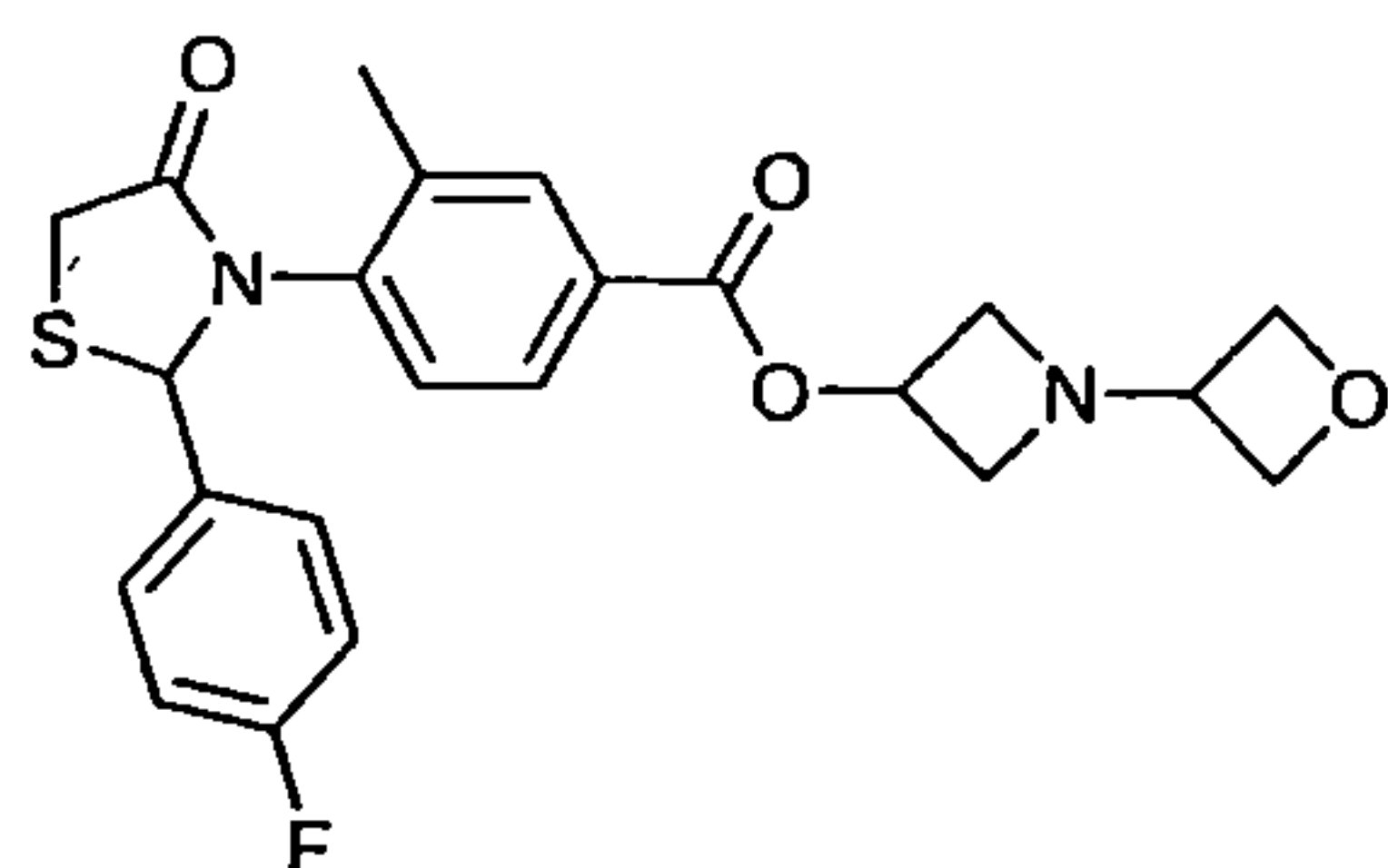


化合物504

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g, 0.544mmol)、1-叔丁基氮雜環丁-3-醇(77.2mg, 0.598mmol)、EDCI·HCl(0.210g, 1.09mmol)、DMAP(0.150g, 1.20mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-10%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-叔丁基氮雜環丁-3-基酯(0.220g, 92%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.85 (br s, 1H), 7.74 (br d, 1H), 7.31–7.27 (m, 2H), 6.96 (br t, 2H), 5.30–5.28 (m, 1H), 4.02–3.86 (m, 4H), 3.54 (br s, 2H), 2.20 (br s, 3H), 1.15 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 443.7 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

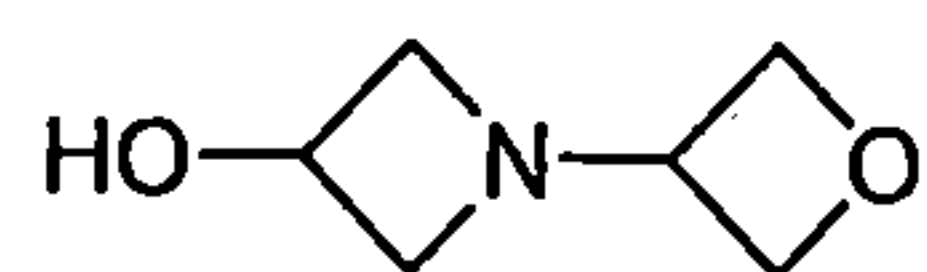
【0447】 實施例383

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-(氧環丁烷-3-基)氮雜環丁-3-基酯



化合物505

步驟1.1-(氧環丁烷-3-基)氮雜環丁-3-醇之合成



化合物506

取氮雜環丁-3-醇鹽酸鹽(0.200g, 1.83mmol)、3-氧環丁酮(71.0 μ L, 1.22mmol)和4Å分子篩(0.600g)於二氯甲烷(10.0mL)的溶液，在室溫下攪拌4小時後，於前述反應中加入NaBH(OAc)₃(0.520g, 2.43mmol)，待反應混合物在室溫下攪拌16小時後，沉澱物通過矽藻土墊過濾，濾液以乙酸乙酯稀釋並再次過濾，殘餘物不須純化直接用於下一步驟(0.115g, 粗產率49%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.76–4.69 (m, 2H), 4.52–4.46 (m, 3H), 3.81 (quint, 1H), 3.66 (dd, 2H), 3.17 (dd, 2H).

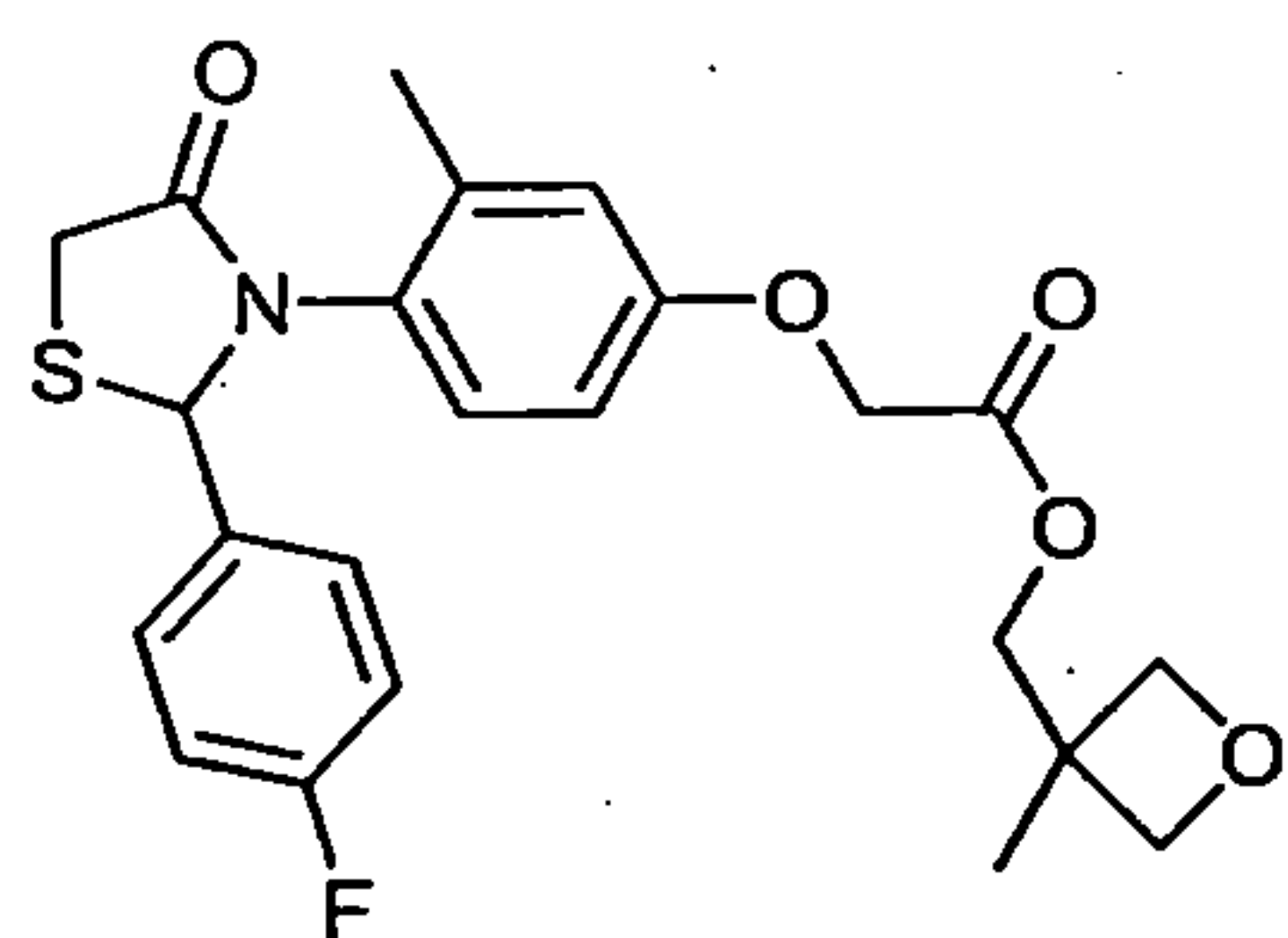
步驟2.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-(氧環丁烷-3-基)氮雜環丁-3-基酯

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.260g, 0.809mmol)、1-(氧環丁烷-3-基)氮雜環丁-3-醇(0.115g, 0.891mmol)、EDCI·HCl(0.300g, 1.57mmol)、DMAP(0.210g, 1.73mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由製備型薄

層層析板純化(1.0mm矽膠於玻璃載板上，甲醇/二氯甲烷 = 10%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-(氧環丁烷-3-基)氮雜環丁-3-基酯(0.160g，46%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.87 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.33–7.29 (m, 2H), 6.96 (br t, 2H), 5.30–5.27 (m, 1H), 4.71 (t, 2H), 4.53 (t, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.86–3.79 (m, 3H), 3.29 (dd, 2H), 2.11 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 443.1 [M + H]⁺.

【0448】 實施例384

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[(3-甲基氧環丁烷-3-基)甲氧基]-2-側氧基乙酯



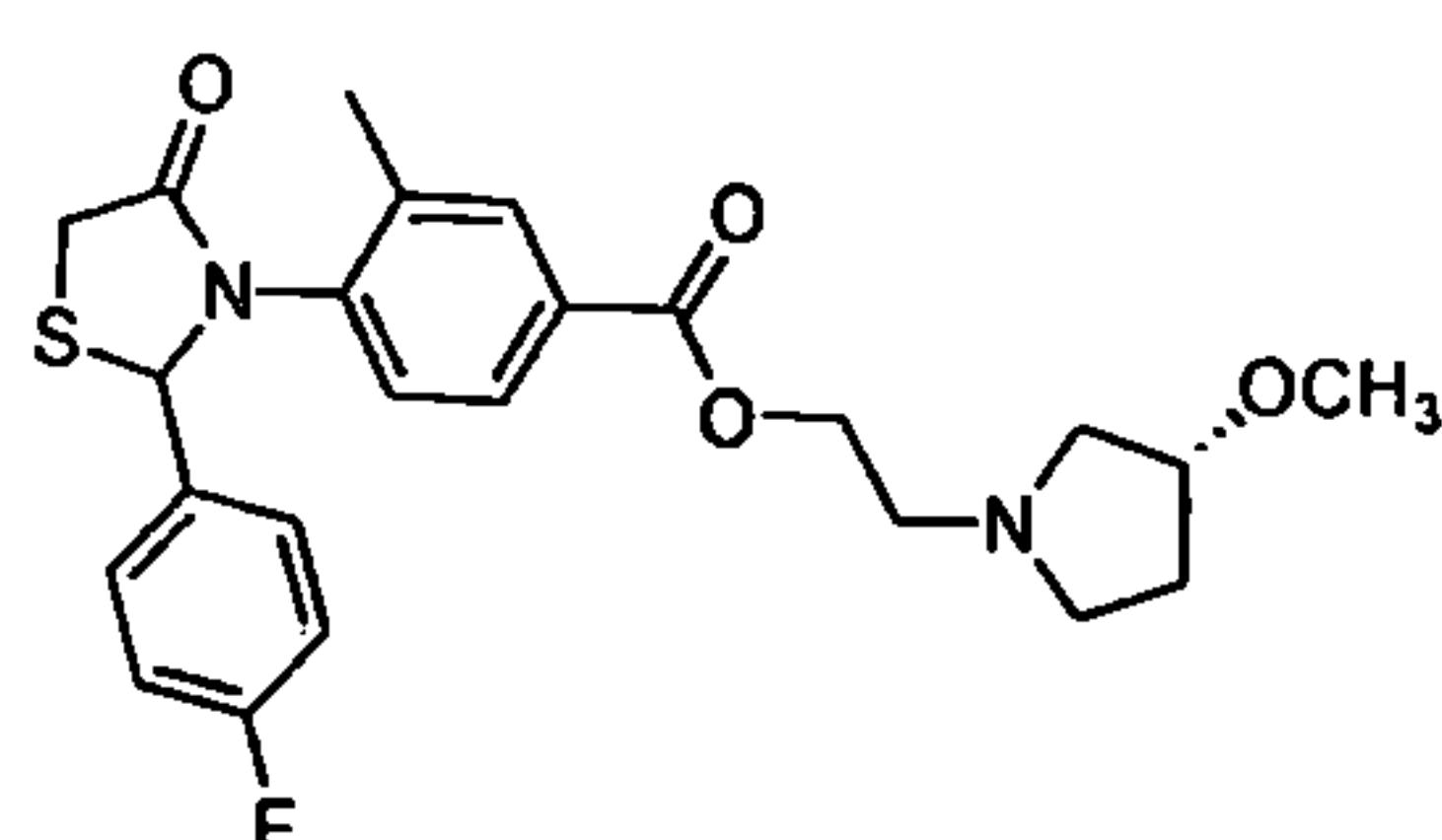
化合物507

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g，0.499mmol)、(3-甲基氧環丁烷-3-基)甲醇(50.0μL，0.499mmol)、EDCI·HCl(0.190g，0.990mmol)、DMAP(0.130g，1.09mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-50%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[(3-甲基氧環丁烷-3-基)甲氧基]-2-側氧基乙酯(0.160g，72%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.29 (dd, 2H), 6.97

(br s, 2H), 6.80–6.18 (br, 3H), 6.08–5.45 (br, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.51 (d, 2H), 4.39 (d, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.99 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 2.33–1.81 (br, 3H), 1.26 (s, 3H).

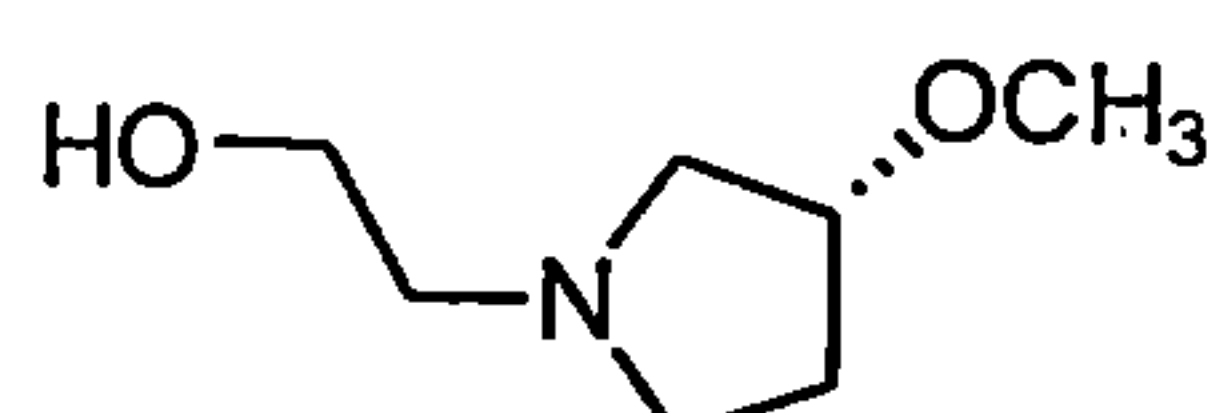
【0449】 實施例385

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[(3*R*)-3-甲氧基吡咯啉-1-基]乙酯



化合物508

步驟1.2-[(3*R*)-3-甲氧基吡咯啉-1-基]乙醇之合成



化合物509

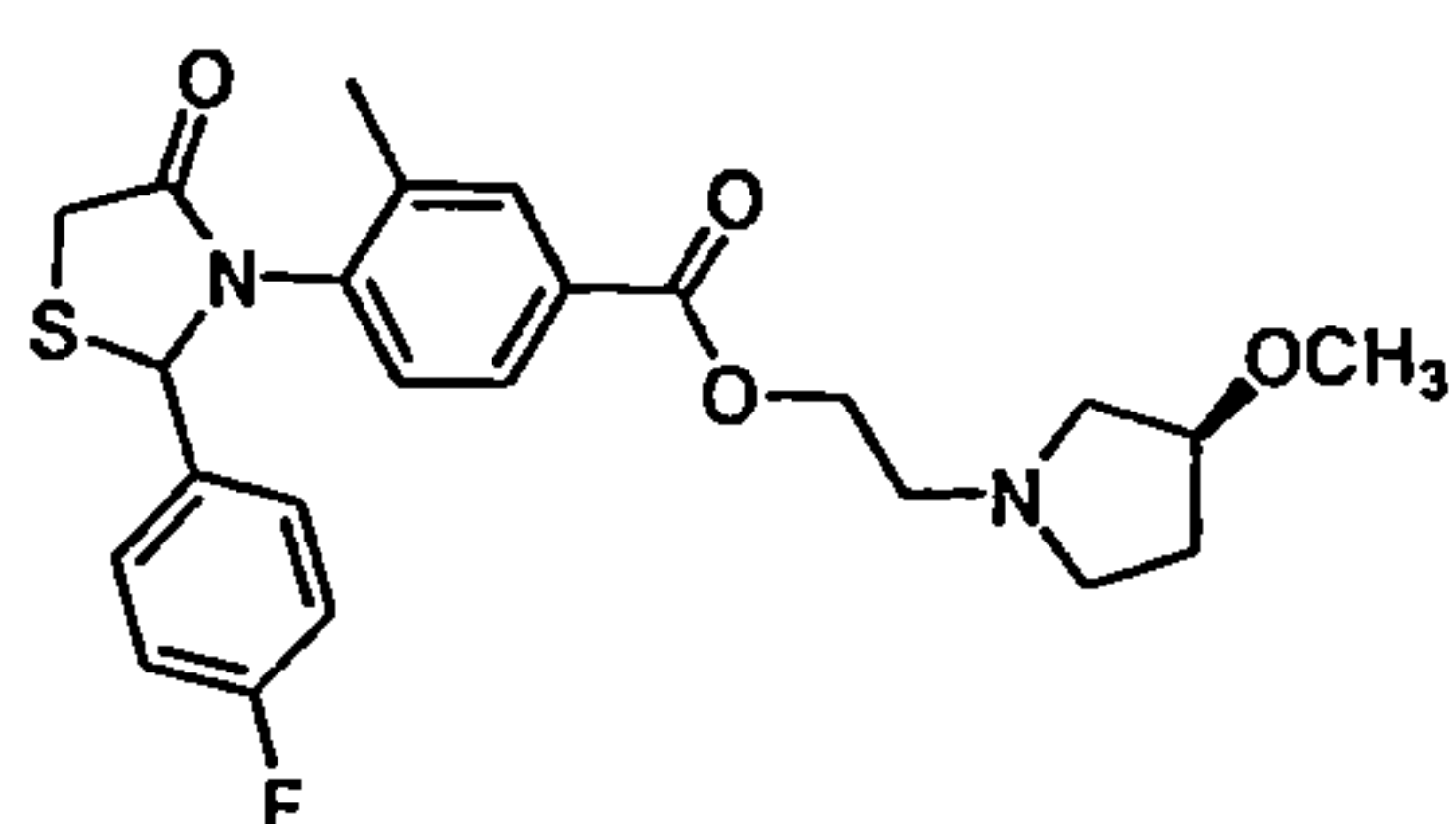
取(3*R*)-3-甲氧基吡咯啉鹽酸鹽(282mg, 2.05mmol)、2-溴乙醇(0.145mL, 2.05mmol)和碳酸鉀(566mg, 4.10mmol)於乙腈(8.0mL)的溶液，在室溫下攪拌18小時後，將溶液過濾並以二氯甲烷洗，將濾液濃縮並在真空下乾燥，得到無色油狀的2-[(3*R*)-3-甲氧基吡咯啉-1-基]乙醇(308mg, 理論產率)，不須純化直接用於下一步驟。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.95–3.90 (m, 1H), 3.63 (dd, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.80–2.72 (m, 2H), 2.67–2.63 (m, 3H), 2.56–2.50 (m, 1H), 2.11–2.02 (m, 1H), 1.85–1.79 (m, 1H).

步驟2.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[(3*R*)-3-甲氧基吡咯啉-1-基]乙酯之合成

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(189mg，0.572mmol)、2-[(3*R*)-3-甲氧基吡咯啉-1-基]乙醇(83.1mg，0.572mmol)、DMAP(105mg，0.858mmol)、EDCI·HCl(164mg，0.858mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時後濃縮，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化(2.0mm矽膠於玻璃載板上，甲醇/乙酸乙酯 = 5%)，得到淡黃色膠體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[(3*R*)-3-甲氧基吡咯啉-1-基]乙酯(134mg，51%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.86 (br s, 1H), 7.80–7.70 (br, 1H), 7.32–7.29 (m, 2H), 6.95 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.41 (t, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.93–3.89 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.83–2.77 (m, 4H), 2.68 (dd, 1H), 2.54 (dd, 1H), 2.19 (br s, 3H), 2.08–2.03 (m, 1H), 1.84–1.78 (m, 1H); LC-MS (ESI) m/z 459.3 [M + H]⁺.

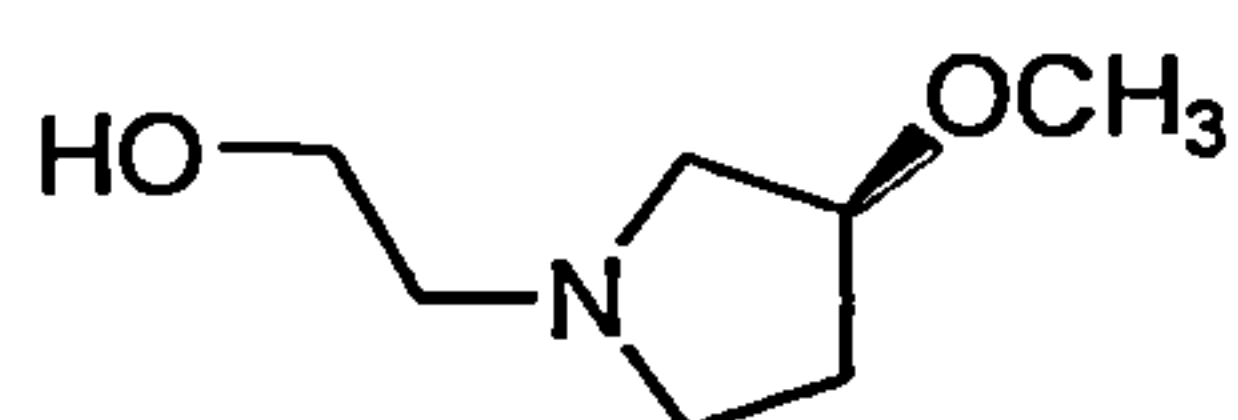
【0450】 實施例386

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2[(3*S*)-3-甲氧基吡咯啉-1-基]乙酯



化合物510

步驟1.2-[(3*S*)-3-甲氧基吡咯啉-1-基]乙醇之合成



化合物511

取(3*S*)-3-甲氧基吡咯啉鹽酸鹽(282mg, 2.05mmol)、2-溴乙醇(0.145mL, 2.05mmol)和碳酸鉀(566mg, 4.10mmol)於乙腈(8.0mL)的溶液，在室溫下攪拌18小時後，將溶液過濾並以二氯甲烷洗，將濾液濃縮並在真空下乾燥，得到無色油狀的2-[(3*S*)-3-甲氧基吡咯啉-1-基]乙醇(313mg, 理論產率)，不須純化直接用於下一步驟。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.95–3.90 (m, 1H), 3.63 (dd, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.80–2.72 (m, 2H), 2.67–2.63 (m, 3H), 2.56–2.50 (m, 1H), 2.11–2.02 (m, 1H), 1.85–1.79 (m, 1H); LC-MS (ESI) *m/z* 146.2 [M + H]⁺.

步驟2.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2[(3*S*)-3-甲氧基吡咯啉-1-基]乙酯之合成

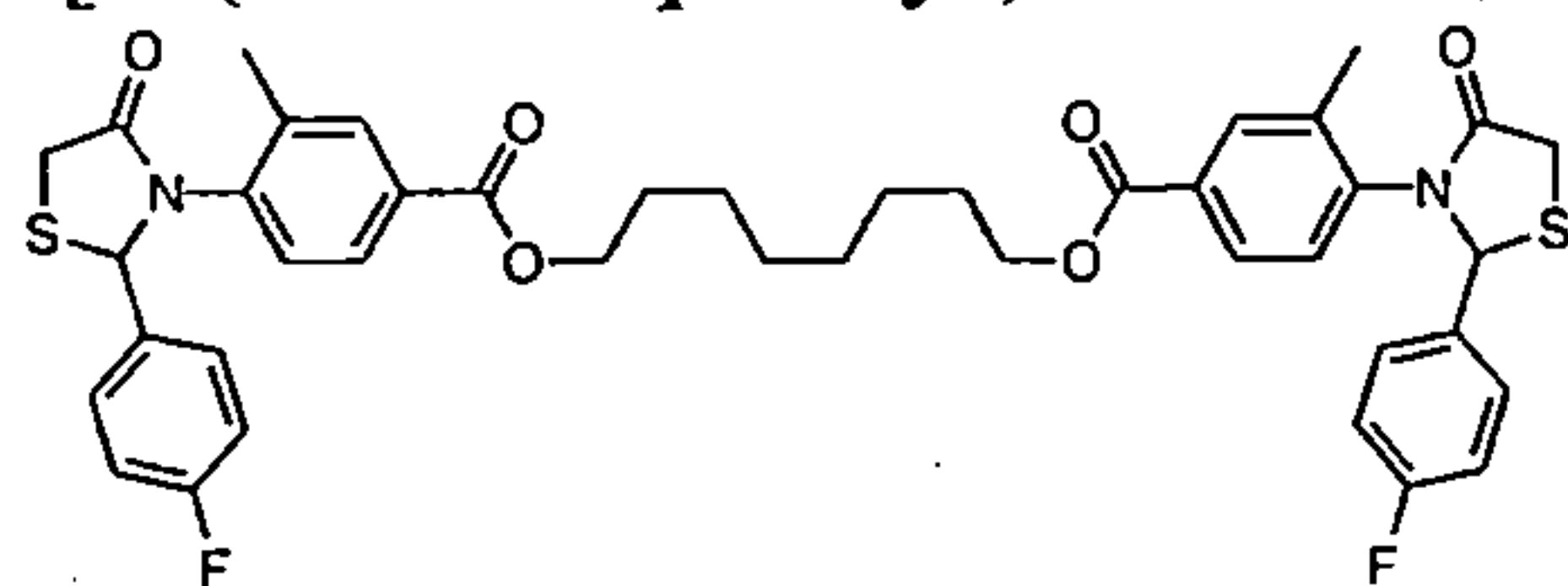
依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(189mg, 0.572mmol)、2-[(3*S*)-3-甲氧基吡咯啉-1-基]乙醇(83.1mg, 0.572mmol)、DMAP(105mg, 0.858mmol)、EDCI·HCl(164mg, 0.858mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時後濃縮，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化(2.0mm矽膠於玻璃載板上，甲醇/乙酸乙酯 = 5%)，得到淡黃色膠體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2[(3*S*)-3-甲氧基吡咯啉-1-基]乙酯(117mg, 45%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.86 (br s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.30 (dd, 2H), 6.96 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.41 (t, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.94–3.90 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.85–2.76 (m, 4H), 2.67 (dd, 1H), 2.55 (dd, 1H), 2.20 (br s, 3H), 2.10–2.01 (m, 1H), 1.86–1.78 (m, 1H); LC-MS (ESI) *m/z* 459.3 [M + H]⁺.

【0451】 實施例387

雙{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸}辛-1,8-二基酯

(Octane-1,8-diyl

bis{4-[2-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl]-3-methylbenzoate})

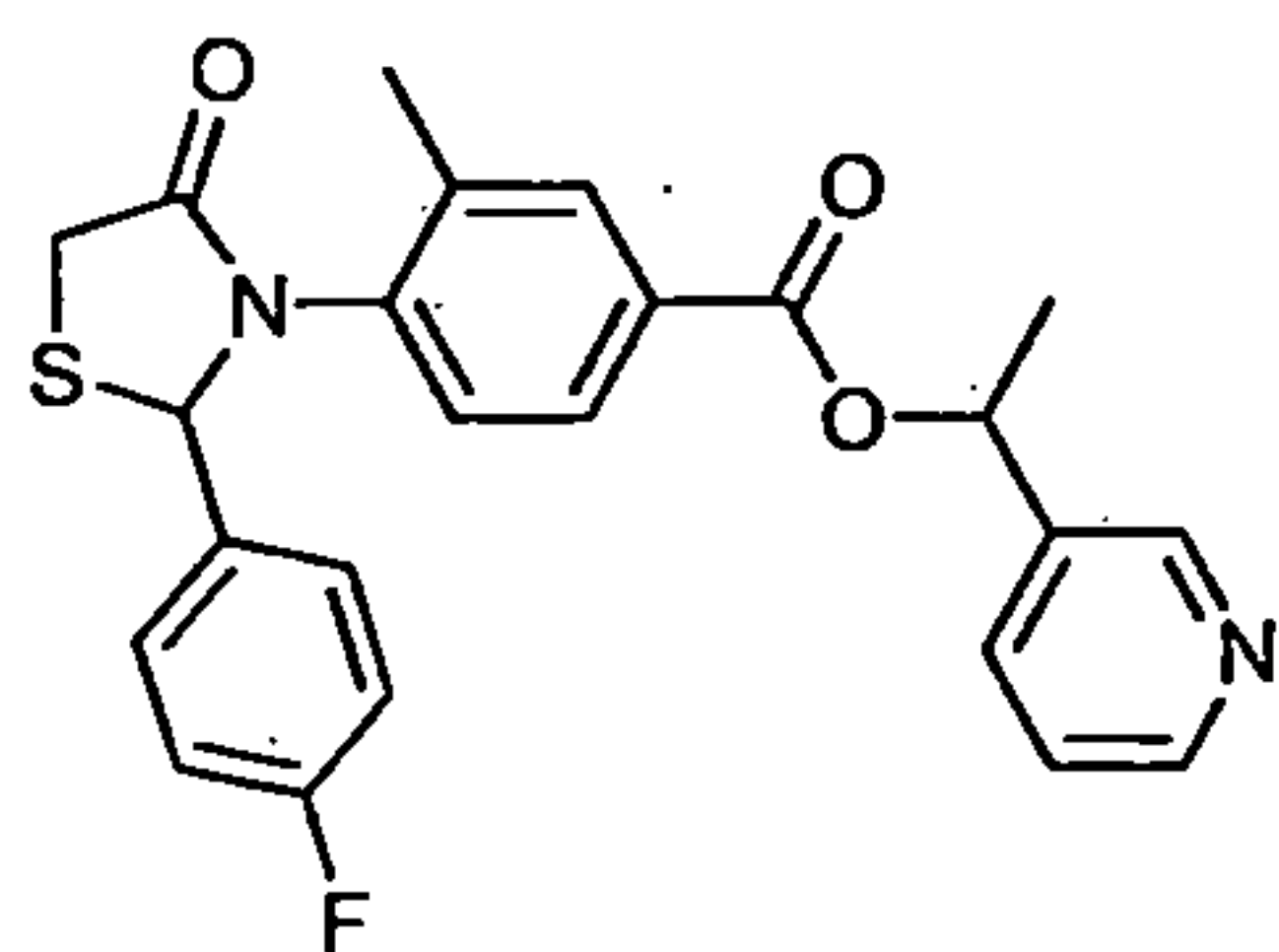


化合物512

於4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(289mg, 0.872mmol)於DMF(1.0mL)的溶液，加入K₂CO₃(145mg, 1.05mmol)和1,6-二溴己烷(106mg, 0.436mmol)，反應在60℃下攪拌20小時後冷卻至室溫，溶液以水終止反應並以乙酸乙酯萃取，合併有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-40% 0-80%)，得到白色發泡體的雙{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸}辛-1,8-二基酯(269mg, 40%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.85 (br s, 2H), 7.74 (br s, 2H), 7.31 (dd, 4H), 6.95 (br t, 4H), 6.10–5.70 (br, 2H), 4.25 (t, 4H), 4.01 (d, 2H), 3.92 (d, 2H), 2.19 (br s, 6H), 1.73–1.68 (m, 4H), 1.36–1.26 (m, 8H); LC-MS (ESI) m/z 773.3 [M + H]⁺.

【0452】 實施例388

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-(吡啶-3-基)乙酯

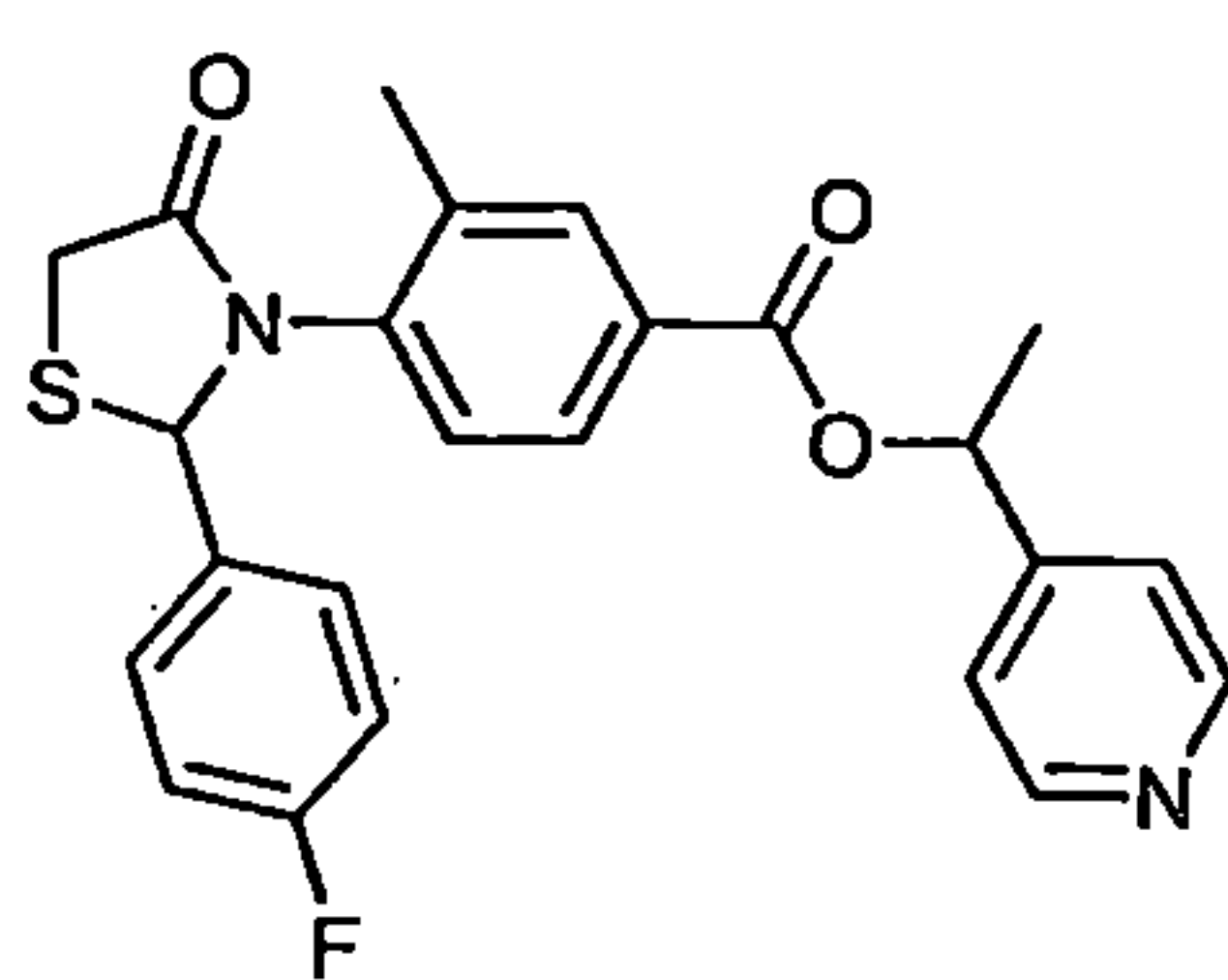


化合物513

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g，0.544mmol)、3-吡啶甲基甲醇(3-pyridylmethylcarbinol，93.0 μ L，0.816mmol)、EDCI·HCl(0.210g，1.09mmol)、DMAP(0.150g，1.19mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=0-40%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-(吡啶-3-基)乙酯(0.220g，95%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.56 (br s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76 (br d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.33–7.28 (m, 4H), 6.95 (br t, 2H), 6.09 (q, 1H), 5.94 (br s, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.20 (br s, 3H), 1.66 (d, 3H); LC-MS (ESI) m/z 437.1 [M + H]⁺.

【0453】實施例389

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-(吡啶-4-基)乙酯



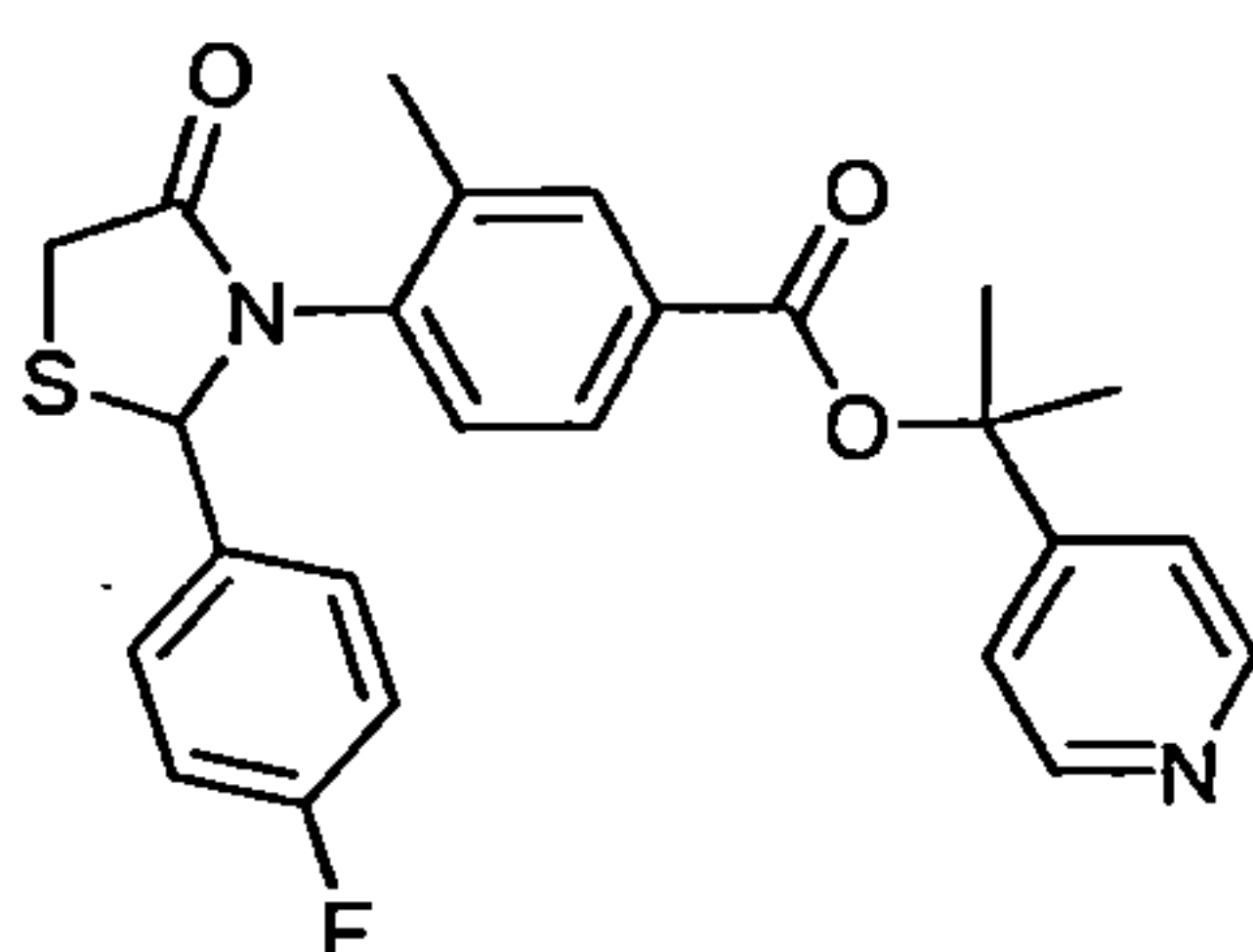
化合物514

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g，0.544mmol)、4-吡啶甲基甲醇(80.4 μ L，0.816mmol)、EDCI·HCl(0.210g，1.09mmol)、DMAP(0.150g，1.19mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash

Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-60%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-1-(吡啶-4-基)乙酯(0.190g, 80%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.59 (br d, 2H), 7.90 (br s, 1H), 7.79 (br d, 1H), 7.34–7.28 (m, 5H), 6.96 (br t, 2H), 6.02 (q, 1H), 5.96 (br s, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.22 (br s, 3H), 1.61 (d, 3H); LC-MS (ESI) m/z 437.1 [M + H]⁺.

【0454】 實施例390

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-4-基)丙-2-酯

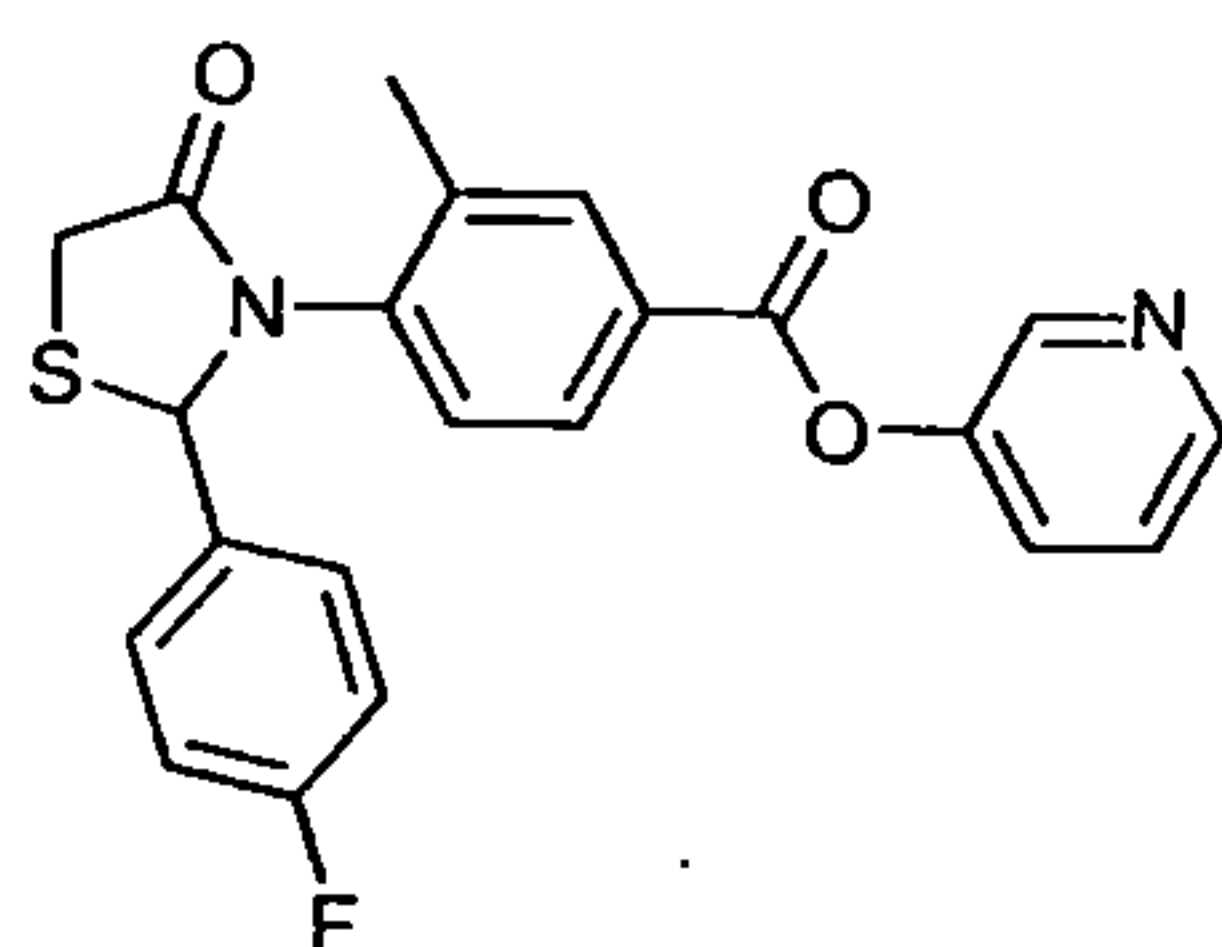


化合物515

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g, 0.544mmol)、2-(4-吡啶)-2-丙醇(74.6mg, 0.544mmol)、EDCI·HCl(0.210g, 1.09mmol)、DMAP(0.150g, 1.19mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-60%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-4-基)丙-2-酯(83.5mg, 34%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.56 (d, 2H), 7.85 (br s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.33 (dd, 2H), 7.29–7.24 (m, 2H), 6.98 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.21 (br s, 3H), 1.83 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 451.1 [M + H]⁺.

【0455】 實施例319

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸吡啶-3-基酯

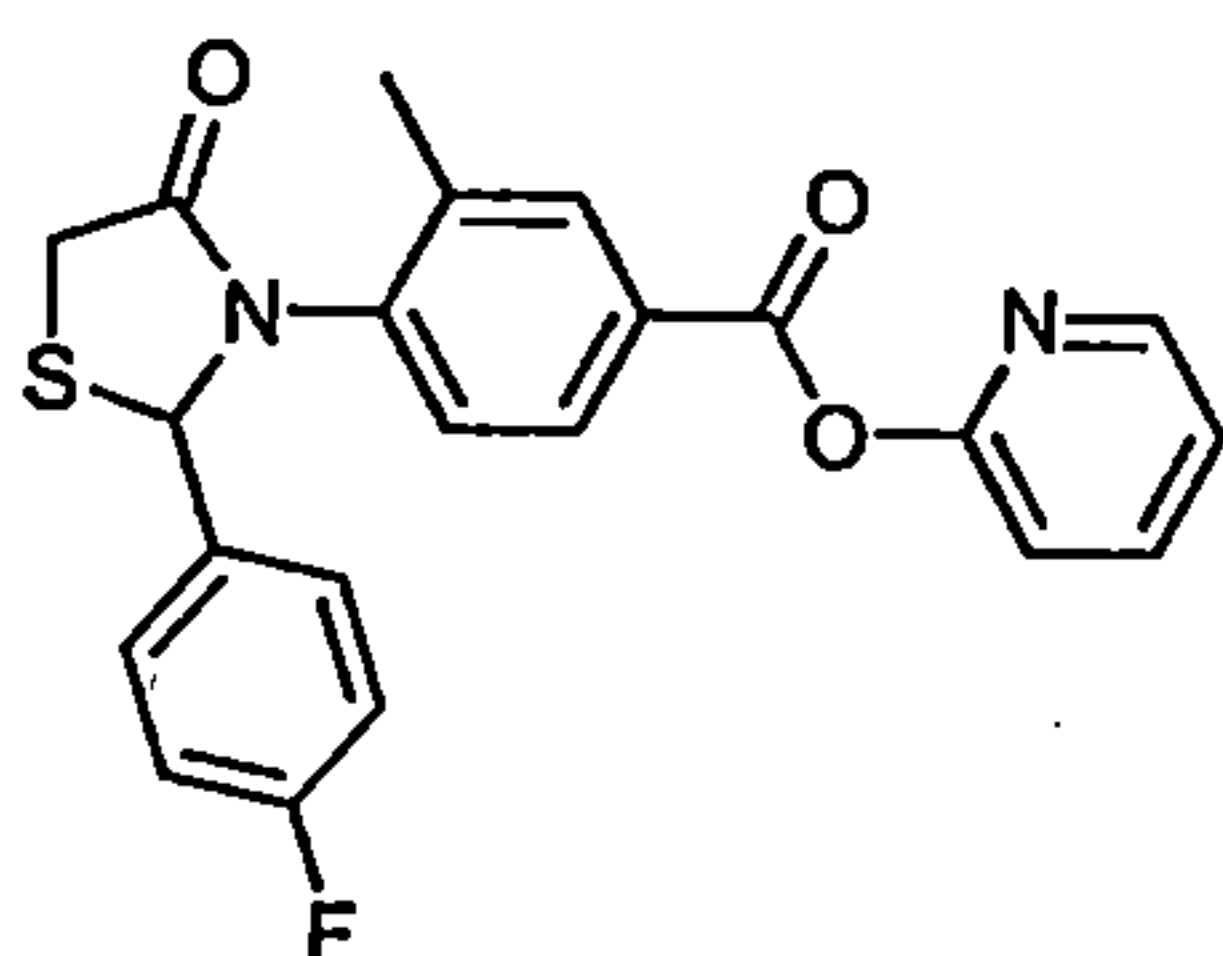


化合物516

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g，0.544mmol)、3-吡啶醇(3-pyridinol，51.7 μ L，0.544mmol)、EDCI·HCl(0.210g，1.09mmol)、DMAP(0.150g，1.19mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-60%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸吡啶-3-基酯(0.206g，93%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.53–8.50 (m, 2H), 8.04 (br s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.39–7.32 (m, 3H), 6.98 (br t, 2H), 4.02 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 2.26 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 408.9 [M + H]⁺.

【0456】 實施例392

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸吡啶-2-基酯



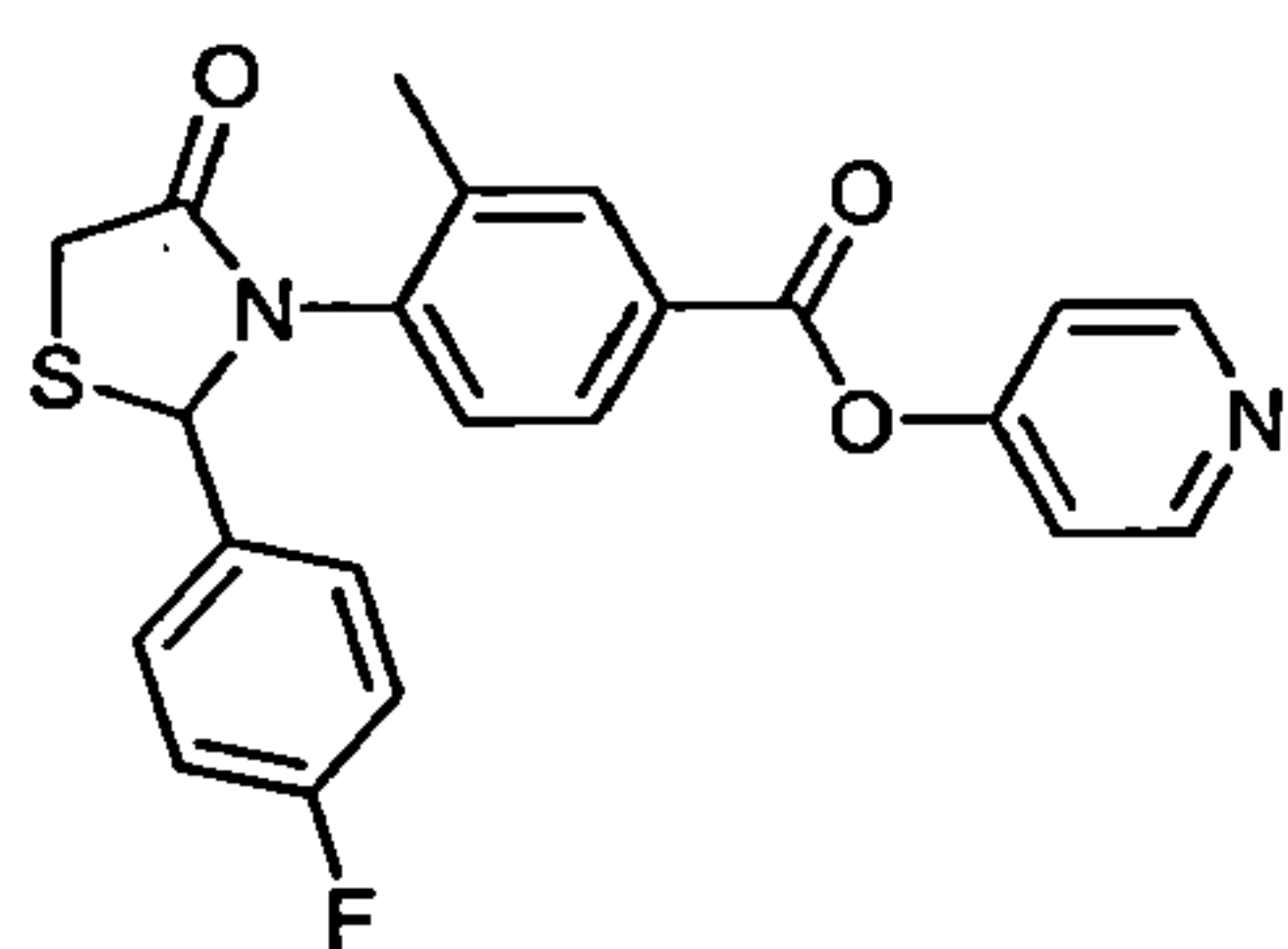
化合物517

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g，0.544mmol)、2-吡啶醇(51.7 μ L，0.544mmol)、EDCI·HCl(0.210g，

1.09mmol)、DMAP(0.150g, 1.19mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-50%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸吡啶-2-基酯(93.8mg, 42%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.44 (d, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.32 (dd, 2H), 7.28–7.25 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.97 (br t, 2H), 4.02 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 2.23 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 409.2 [M + H]⁺.

【0457】 實施例393

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸吡啶-4-基酯

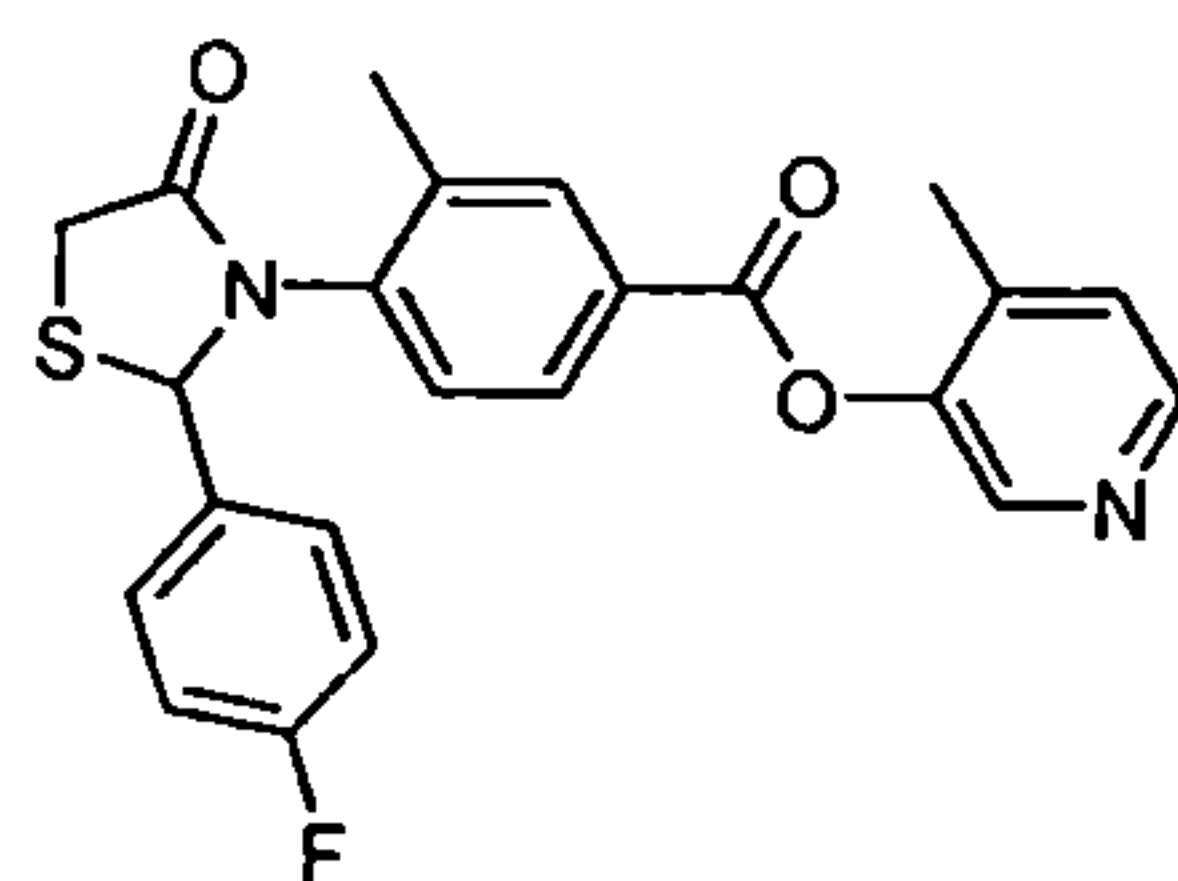


化合物518

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.174g, 0.530mmol)、2-吡啶醇(50.0mg, 0.530mmol)、EDCI·HCl(0.200g, 1.05mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-50%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸吡啶-4-基酯(0.129g, 60%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.66 (d, 2H), 8.01 (br s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.34 (dd, 2H), 7.19 (d, 2H), 6.98 (br t, 2H), 4.02 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 2.26 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 409.3 [M + H]⁺.

【0458】 實施例394

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-4-甲基吡啶-3-基酯

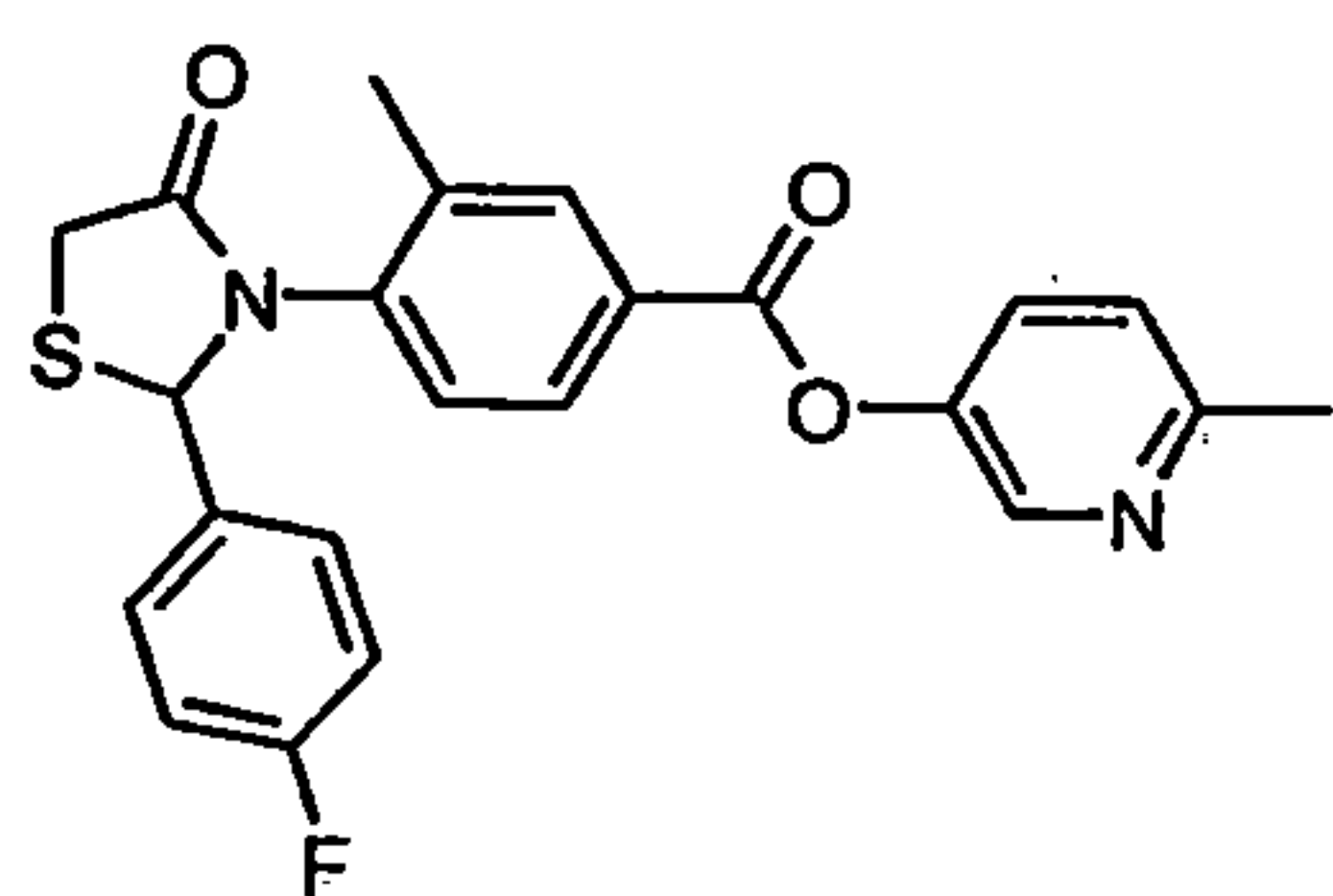


化合物519

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(126mg，0.380mmol)、3-羥基-4-甲基吡啶(41.5mg，0.380mmol)、EDCI·HCl(109mg，0.570mmol)和二氯甲烷(3.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌18小時且處理後，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化(1.0mm矽膠於玻璃載板上，乙酸乙酯/正己烷 = 60%)，得到白色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-4-甲基吡啶-3-基酯(102mg，63%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.39 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.93 (br d, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.22 (d, 1H), 6.99 (t, 2H), 6.10–5.90 (br, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 2.26 (br s, 3H), 2.23 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 423.1 [M + H]⁺.

【0459】 實施例395

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-6-甲基吡啶-3-基酯

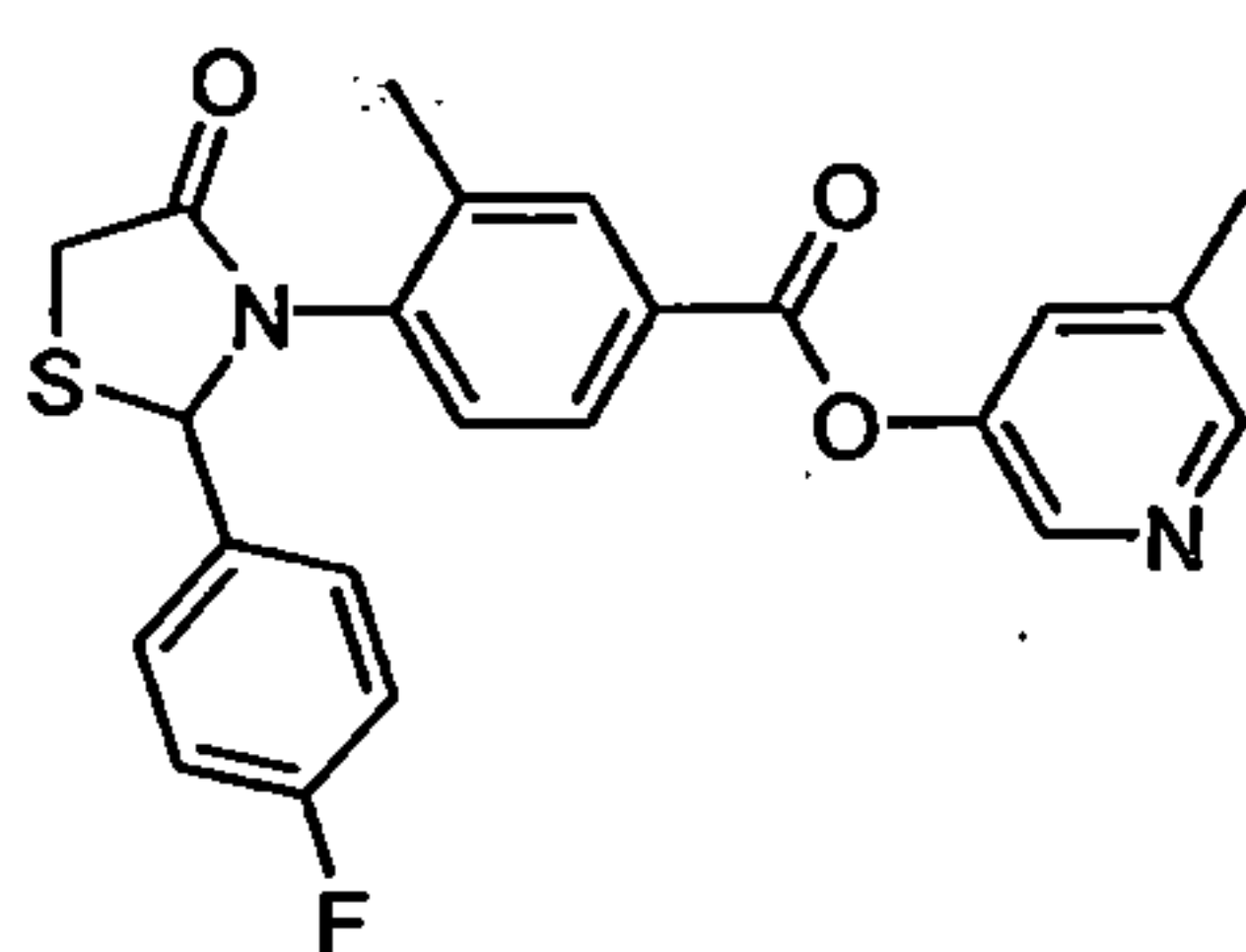


化合物520

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(122mg，0.368mmol)、5-羥基-2-甲基吡啶(40.2mg，0.368mmol)、EDCI·HCl(106mg，0.552mmol)和二氯甲烷(3.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌18小時且處理後，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化(1.0mm矽膠於玻璃載板上，乙酸乙酯/正己烷 = 60%)，得到白色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-6-甲基吡啶-3-基酯(114mg，74%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.36 (d, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.91 (br d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.34 (dd, 2H), 7.21 (d, 1H), 6.98 (t, 2H), 6.10–5.90 (br, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.25 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 423.2 [M + H]⁺.

【0460】 實施例396

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-5-甲基吡啶-3-基酯



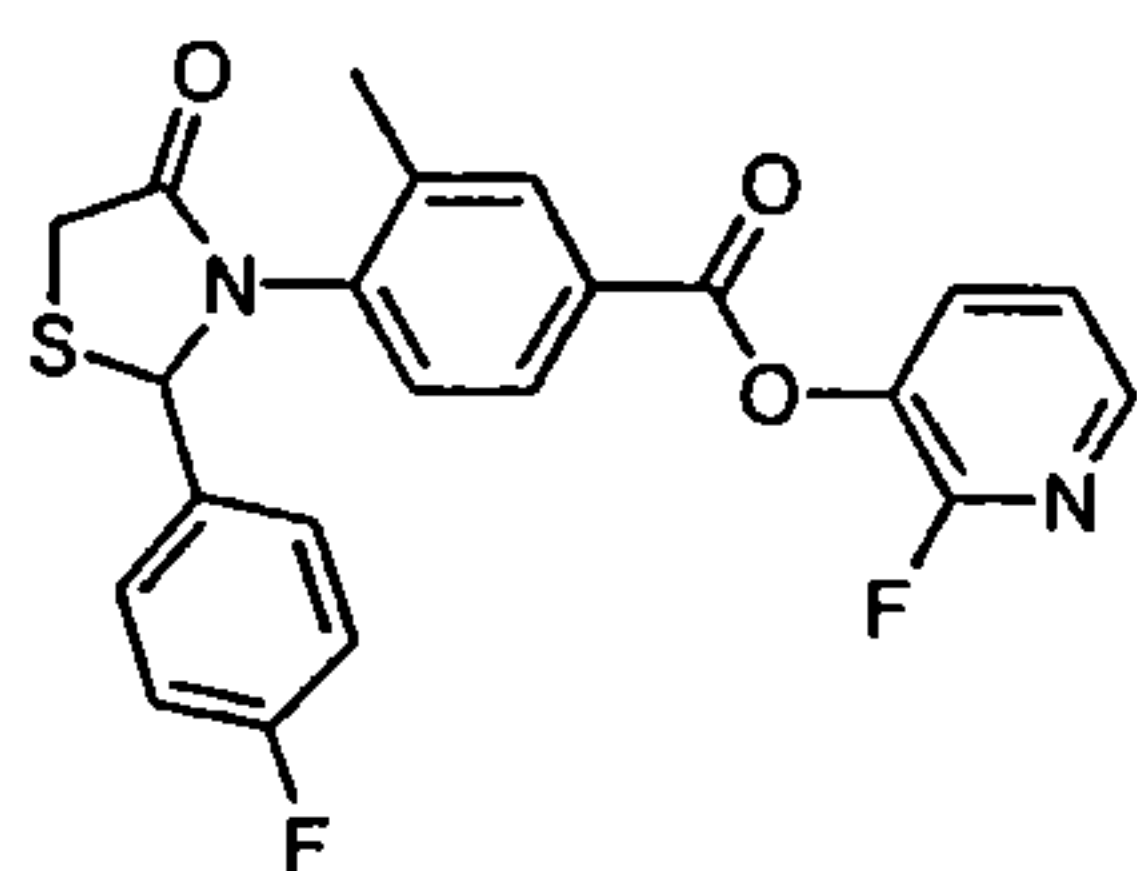
化合物521

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(126mg，0.380mmol)、3-羥基-5-甲基吡啶(41.5mg，0.380mmol)、DMAP(69.6mg，0.570mmol)、EDCI·HCl(109mg，0.570mmol)和二氯甲烷(3.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化(1.0mm矽膠於玻璃載板上，乙酸乙酯/正己烷 = 60%)，得到白色發泡體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-5-甲基吡啶-3-

基酯(104mg, 65%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.35 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.90 (br d, 1H), 7.36–7.32 (m, 3H), 6.98 (t, 2H), 6.10–5.90 (br, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.25 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 423.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0461】 實施例397

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-氟吡啶-3-基酯

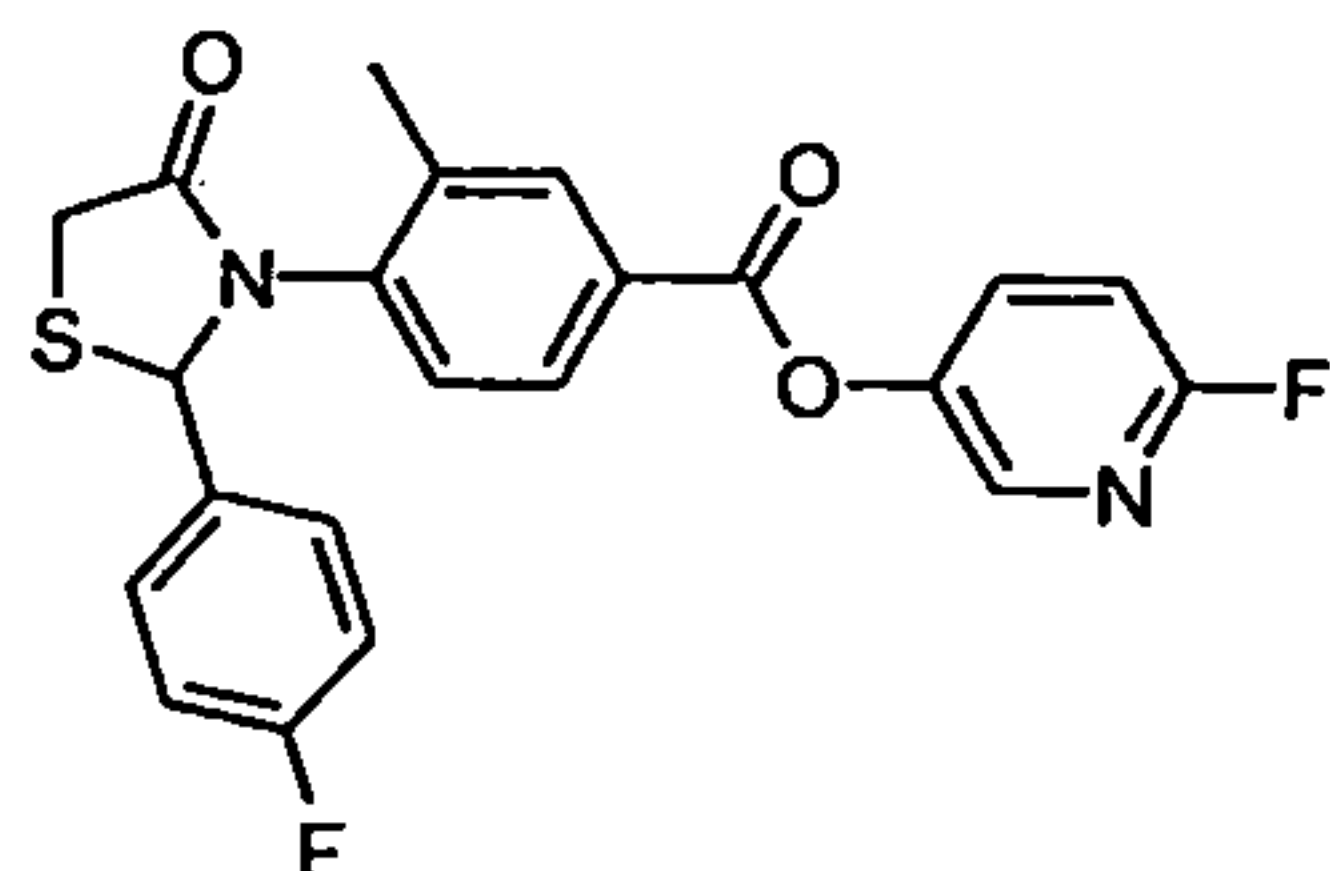


化合物522

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(124mg, 0.374mmol)、2-氟-3-羥基吡啶(42.3mg, 0.374mmol)、DMAP(68.5mg, 0.561mmol)、EDCI·HCl(108mg, 0.561mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌18小時且處理後，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化(1.0mm矽膠於玻璃載板上，乙酸乙酯/正己烷 = 60%)，得到白色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-氟吡啶-3-基酯(108mg, 68%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.11 (d, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.90 (br d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.34 (dd, 2H), 7.27–7.24 (m, 1H), 6.99 (br t, 2H), 6.10–5.90 (br, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 2.26 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 449.2 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

【0462】 實施例398

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-6-氟吡啶-3-基酯

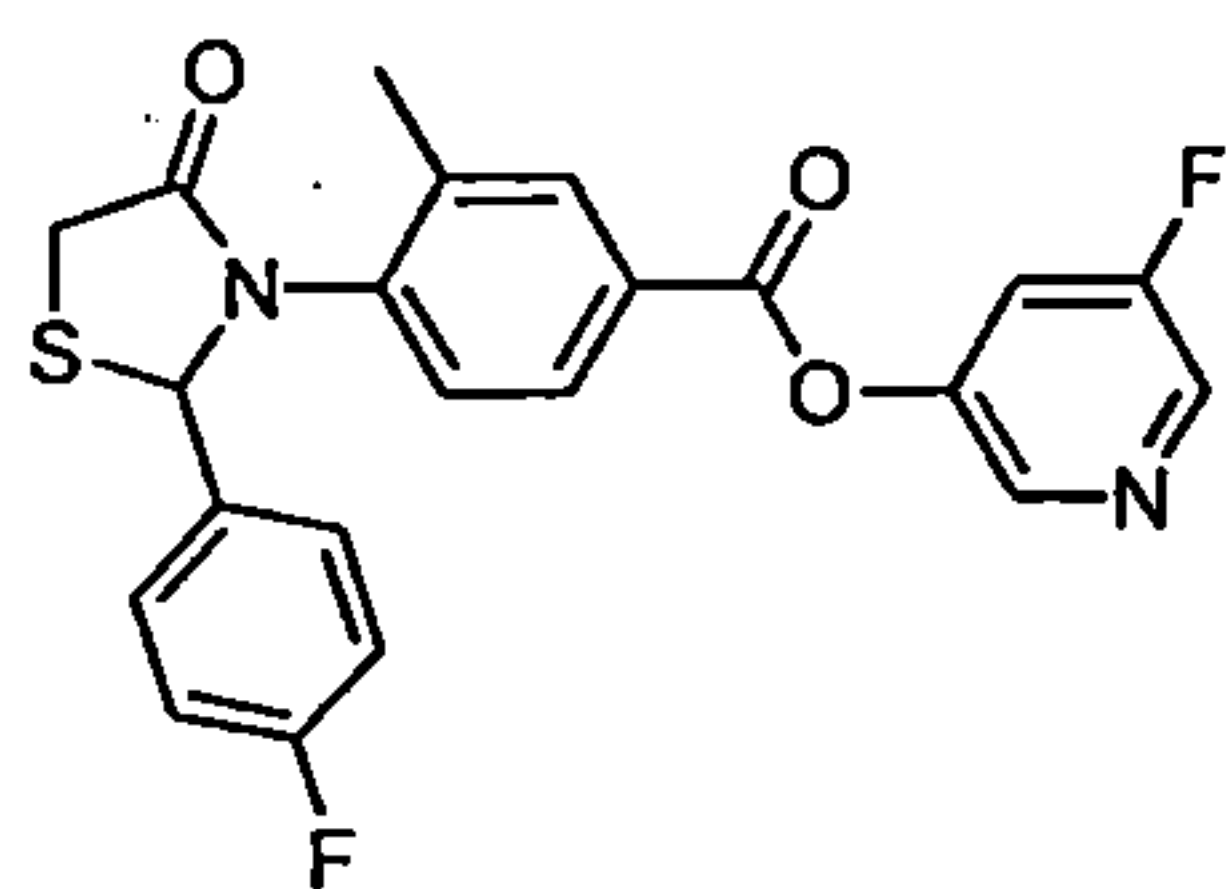


化合物523

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(124mg，0.374mmol)、6-氟-3-羥基吡啶(42.3mg，0.374mmol)、DMAP(68.5mg，0.561mmol)、EDCI·HCl(108mg，0.561mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌18小時且處理後，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化(1.0mm矽膠於玻璃載板上，乙酸乙酯/正己烷=60%)，得到白色發泡體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-6-氟吡啶-3-基酯(87.5mg，55%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.09 (s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.90 (br d, 1H), 7.67–7.62 (m, 1H), 7.34 (dd, 2H), 7.01–6.96 (m, 3H), 6.10–5.90 (br, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 2.26 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 449.1 [M + Na]⁺.

【0463】 實施例399

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-5-氟吡啶-3-基酯



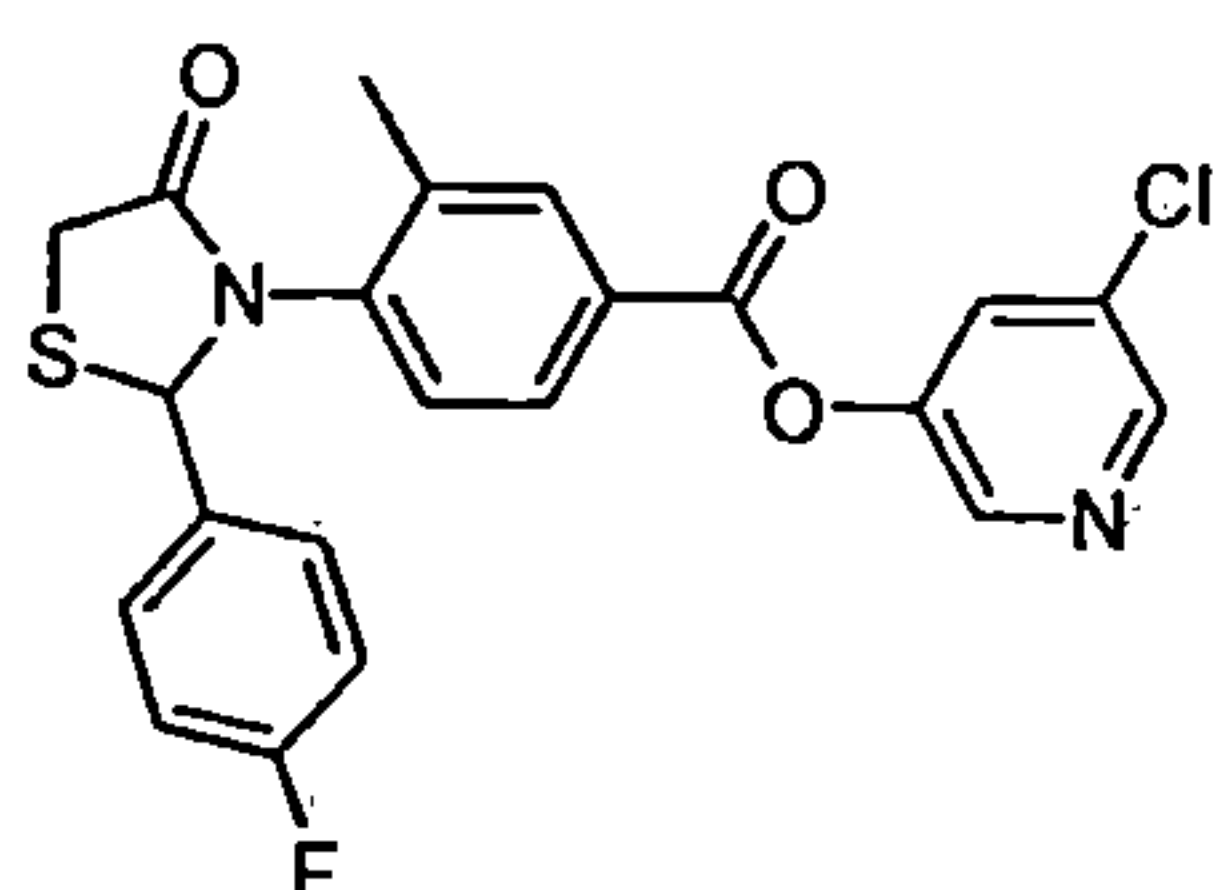
化合物524

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(115mg，0.347mmol)、3-氟-5-羥基吡啶(39.2mg，0.347mmol)、DMAP(63.6mg，0.521mmol)、EDCI·HCl(99.8mg，0.521mmol)和二氯甲烷(3.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌18小時且處理後，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化(1.0mm矽膠於玻璃載板上，乙酸乙酯/正己烷=60%)，得到白色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-5-氟吡啶-3-基酯

(89.5mg, 60%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.42 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.90 (br d, 1H), 7.40–7.32 (m, 3H), 6.98 (t, 2H), 6.10–5.90 (br, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 2.26 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 427.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0464】 實施例400

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-5-氯吡啶-3-基酯

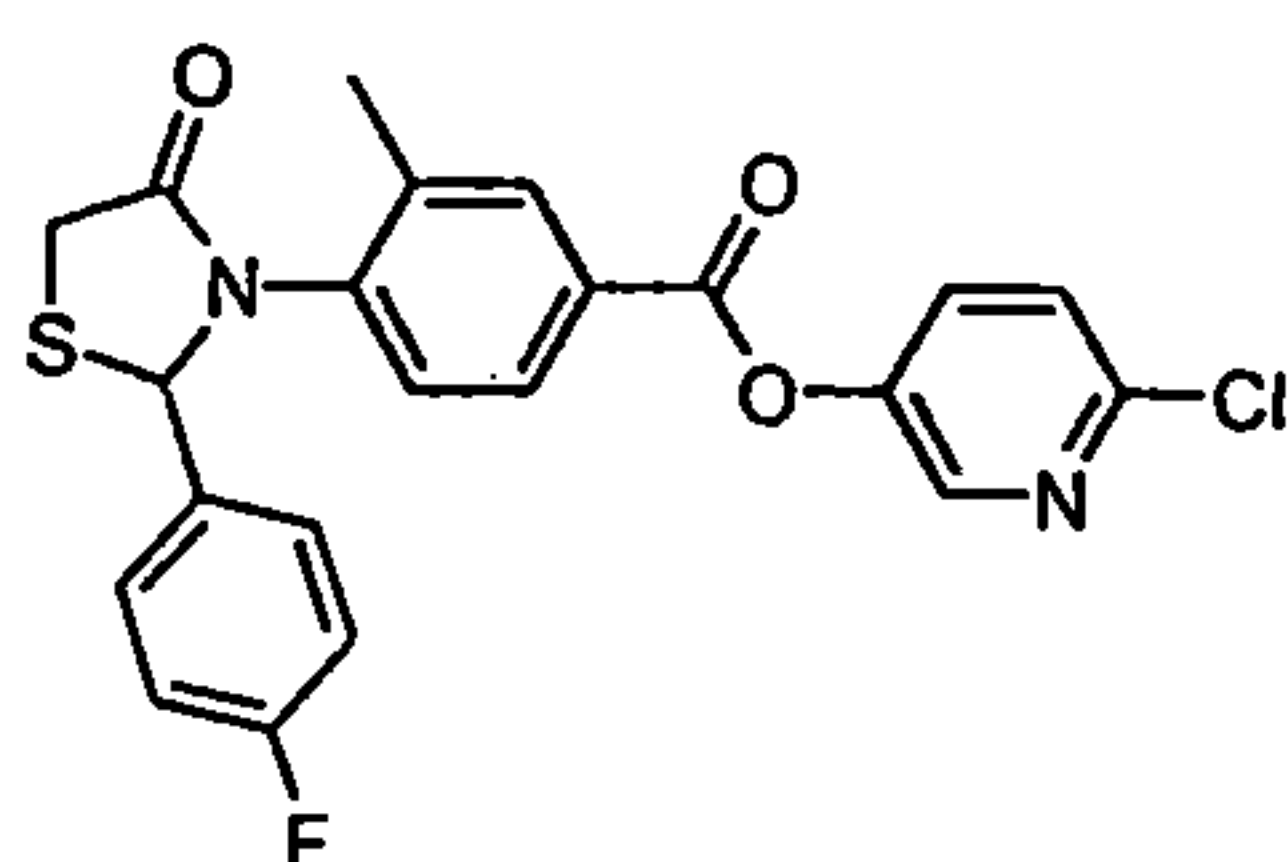


化合物525

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(97.4mg, 0.294mmol)、5-氯-3-羥基吡啶(38.1mg, 0.294mmol)、EDCI·HCl(84.5mg, 0.441mmol)和二氯甲烷(3.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌18小時且處理後，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化(1.0mm矽膠於玻璃載板上，乙酸乙酯/正己烷 = 50%)，得到無色膠體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-5-氯吡啶-3-基酯(46.1mg, 35%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.50 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.90 (br d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.36–7.32 (m, 2H), 6.98 (t, 2H), 6.10–5.90 (br, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 2.26 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 443.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0465】 實施例401

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-6-氯吡啶-3-基酯

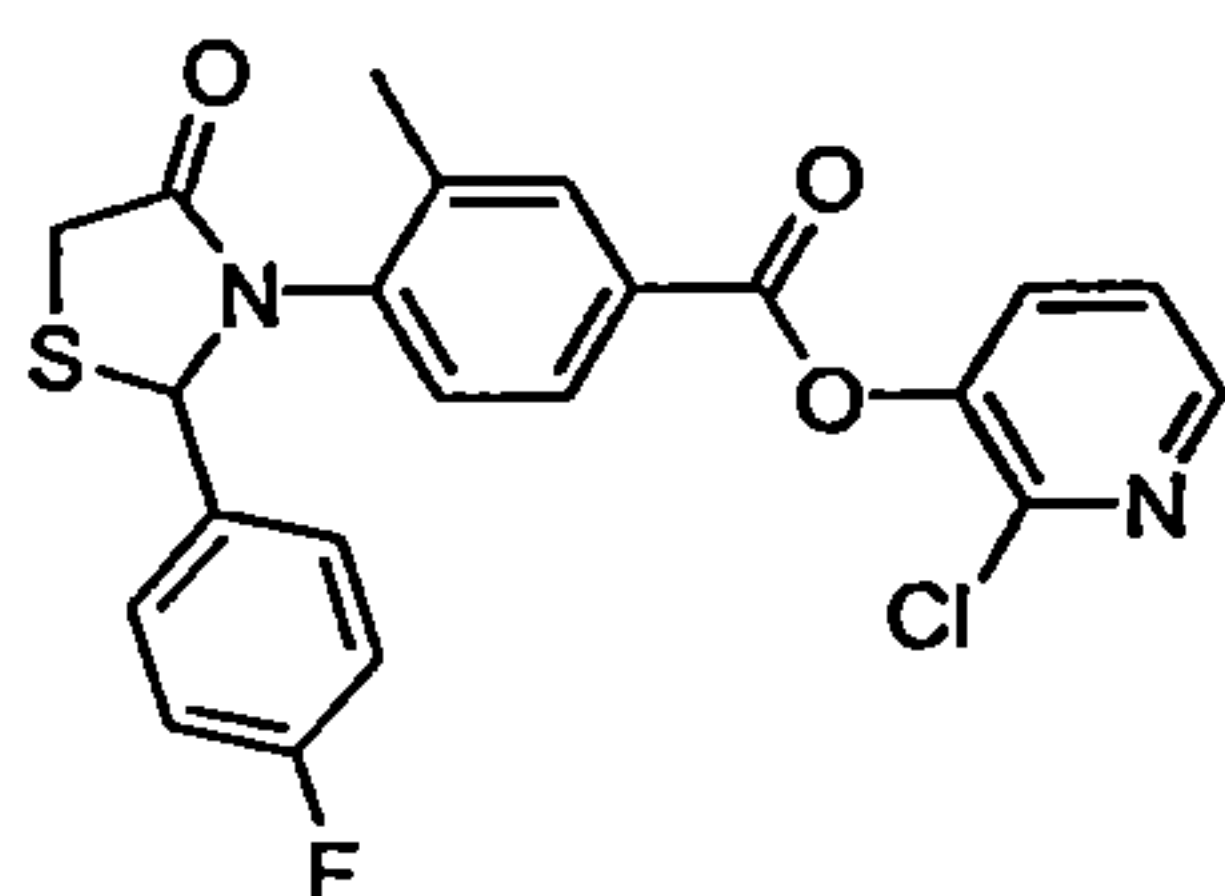


化合物526

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(112mg, 0.338mmol)、2-氯-5-羥基吡啶(43.8mg, 0.338mmol)、DMAP(41.3mg, 0.338mmol)、EDCI·HCl(97.2mg, 0.507mmol)和二氯甲烷(3.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化(1.0mm矽膠於玻璃載板上，乙酸乙酯/正己烷=40%)，得到白色發泡體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-6-氯吡啶-3-基酯(93.1mg, 62%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.29 (d, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.89 (br d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.34 (dd, 2H), 6.98 (t, 2H), 6.10–5.90 (br, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 2.26 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 465.1 [M + Na]⁺.

【0466】 實施例402

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-氯吡啶-3-基酯



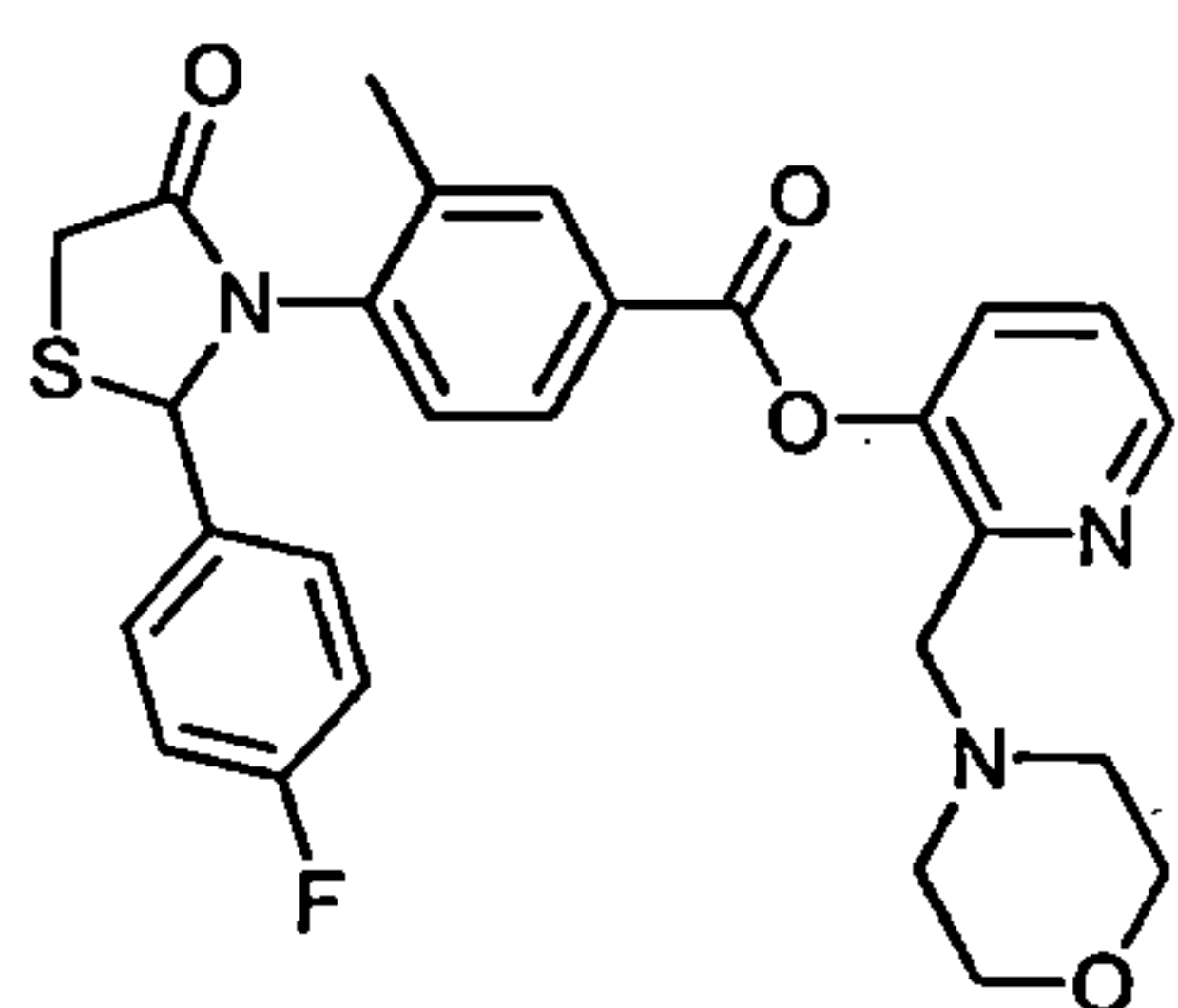
化合物527

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(135mg, 0.407mmol)、2-氯-3-羥基吡啶(52.8mg, 0.407mmol)、DMAP(74.6mg, 0.611mmol)、EDCI·HCl(116mg, 0.611mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌18小時且處理後，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化(1.0mm矽膠於玻璃載板上，乙酸乙酯/正己烷=50%)，得到淡米色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-氯吡啶-3-基

酯(89.4mg, 50%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.33 (dd, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.94 (br d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.37–7.31 (m, 3H), 6.99 (t, 2H), 6.10–5.90 (br, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 2.27 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 443.1 [M + H]⁺.

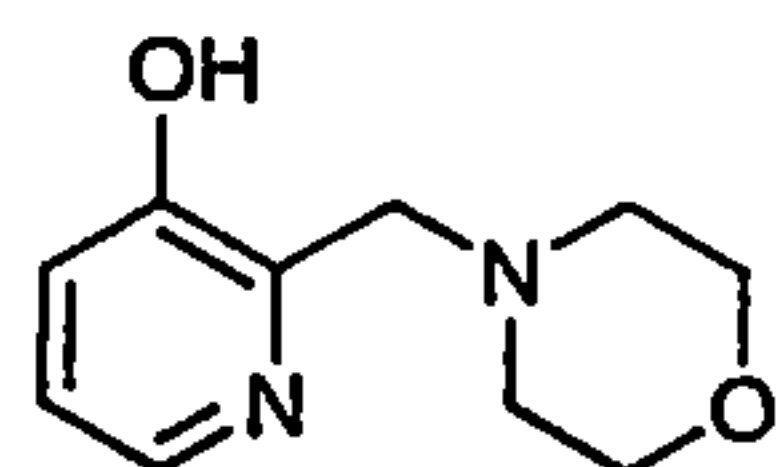
【0467】 實施例403

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(嗎啉-4-基甲基)吡啶-3-基酯



化合物528

步驟1.2-(嗎啉-4-基甲基)吡啶-3-醇之合成



化合物529

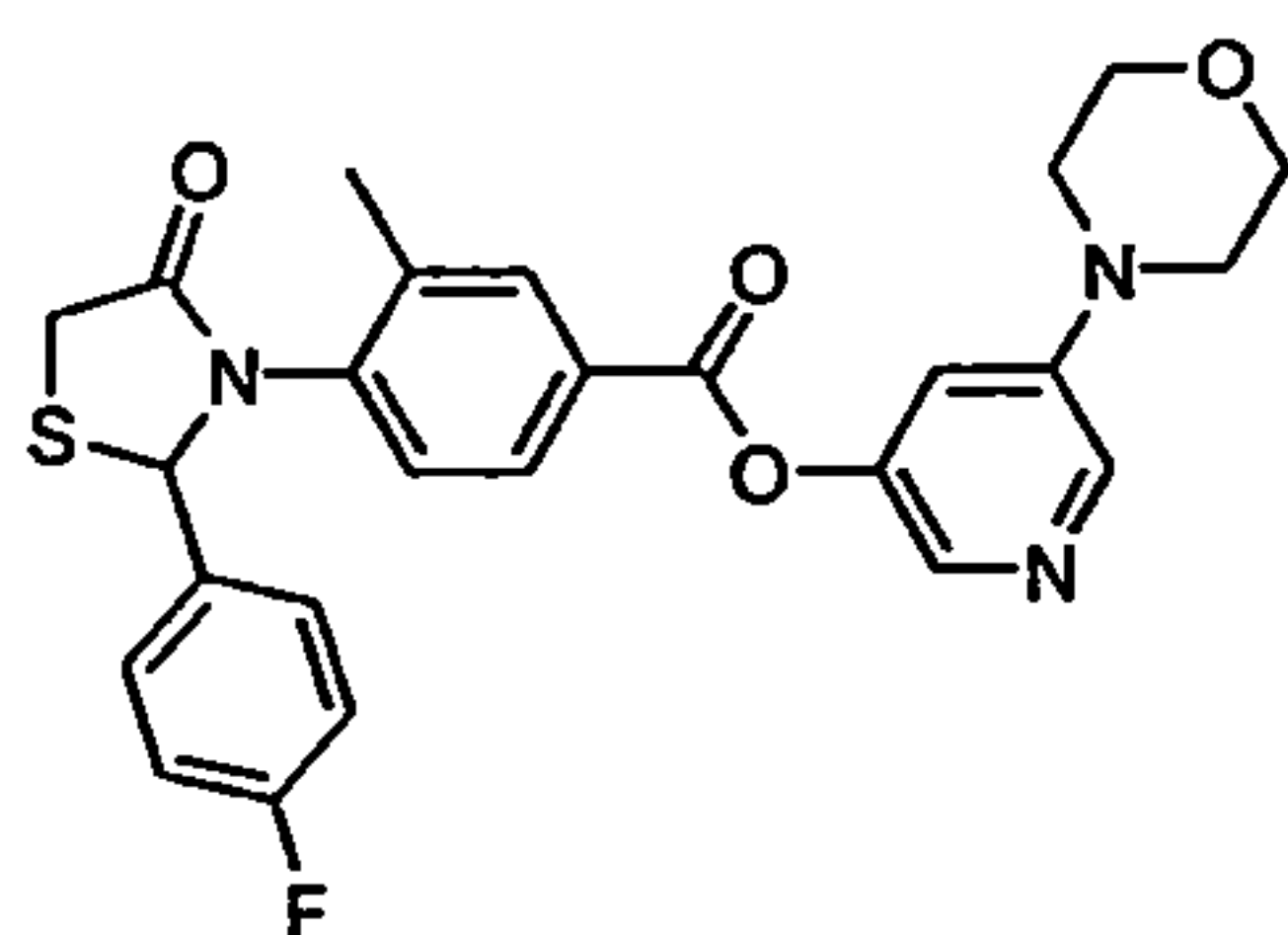
取3-吡啶醇(0.500g, 5.26mmol)於苯(40.0mL)的溶液，與嗎啉(0.550mL, 6.31mmol)和聚甲醛(paraformaldehyde, 0.440mL, 6.31mmol)進行反應，待反應混合物在80℃下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-10%)，得到2-(嗎啉-4-基甲酯)吡啶-3-醇(0.950g, 93%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.02 (d, 1H), 7.13–7.07 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.77 (br s, 4H), 2.63 (br s, 4H).

步驟2.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(嗎啉-4-基甲基)吡啶-3-基酯之合成

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g，0.544mmol)、2-(嗎啉-4-基甲酯)吡啶-3-醇(0.110g，0.544mmol)、EDCI·HCl(0.210g，1.09mmol)、DMAP(0.150g，1.19mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=0-75%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(嗎啉-4-基甲基)吡啶-3-基酯(68.7mg，25%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.49 (dd, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.92 (br d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.37–7.30 (m, 3H), 6.98 (br t, 2H), 4.02 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.34 (br s, 4H), 2.34–2.20 (m, 7H); LC-MS (ESI) m/z 508.2 [M + H]⁺.

【0468】實施例404

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-5-(嗎啉-4-基)吡啶-3-基酯



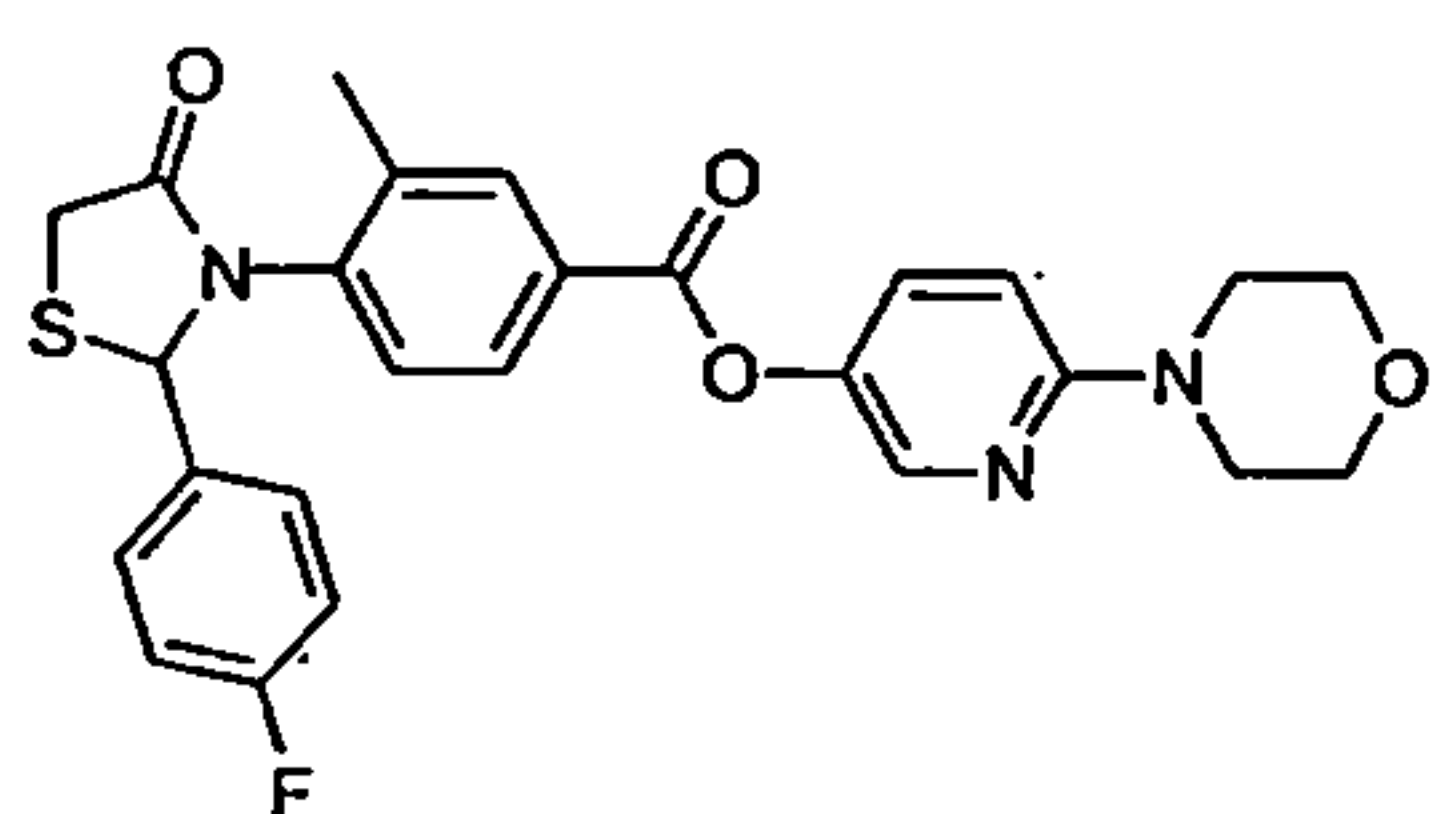
化合物530

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(110mg，0.332mmol)、5-(嗎啉-4-基)吡啶-3-醇(59.8mg，0.332mmol)、EDCI·HCl(95.5mg，0.498mmol)和二氯甲烷(3.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌18小時且處理後，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化(1.0mm矽膠於玻璃載板上，乙酸乙酯/二氯甲烷=20%)，得到淡黃色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-5-(嗎啉-4-基)吡啶-3-基酯(57.4mg，35%)。¹H

NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.06 (s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.37–7.32 (m, 3H), 6.98 (t, 2H), 6.66 (d, 1H), 6.10–5.90 (br, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 3.83 (dd, 4H), 3.49 (dd, 4H), 2.24 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 494.1 [M + H]⁺.

【0469】 實施例405

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-6-(嗎啉-4-基)吡啶-3-基酯

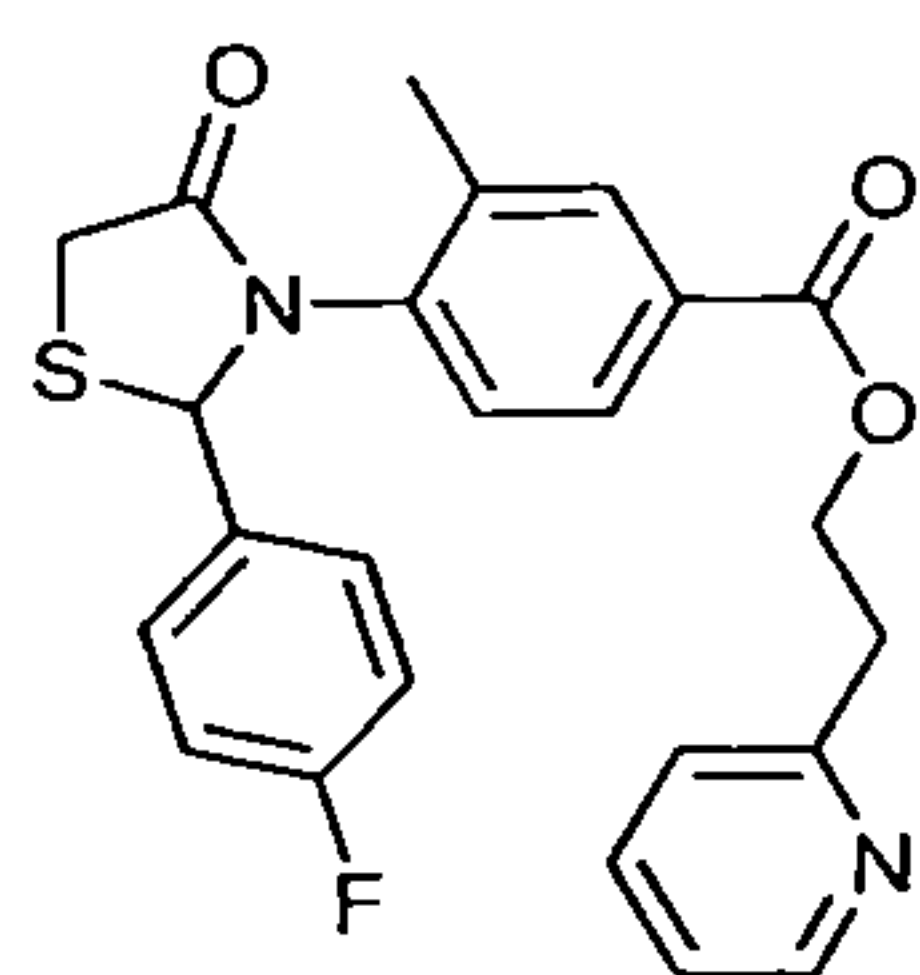


化合物531

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(121mg，0.365mmol)、6-(嗎啉-4-基)吡啶-3-醇(65.8mg，0.365mmol)、DMAP(66.9mg，0.548mmol)、EDCI·HCl(105mg，0.548mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌18小時且處理後，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化(1.0mm矽膠於玻璃載板上，乙酸乙酯/正己烷 = 70%)，得到白色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-6-(嗎啉-4-基)吡啶-3-基酯(48.2mg，27%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.20 (d, 1H), 8.02–8.00 (m, 2H), 7.90 (br s, 1H), 7.34 (dd, 2H), 7.00–6.96 (m, 3H), 6.10–5.90 (br, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 3.86 (dd, 4H), 3.21 (dd, 4H), 2.25 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 494.2 [M + H]⁺.

【0470】 實施例406

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-2-基)乙酯

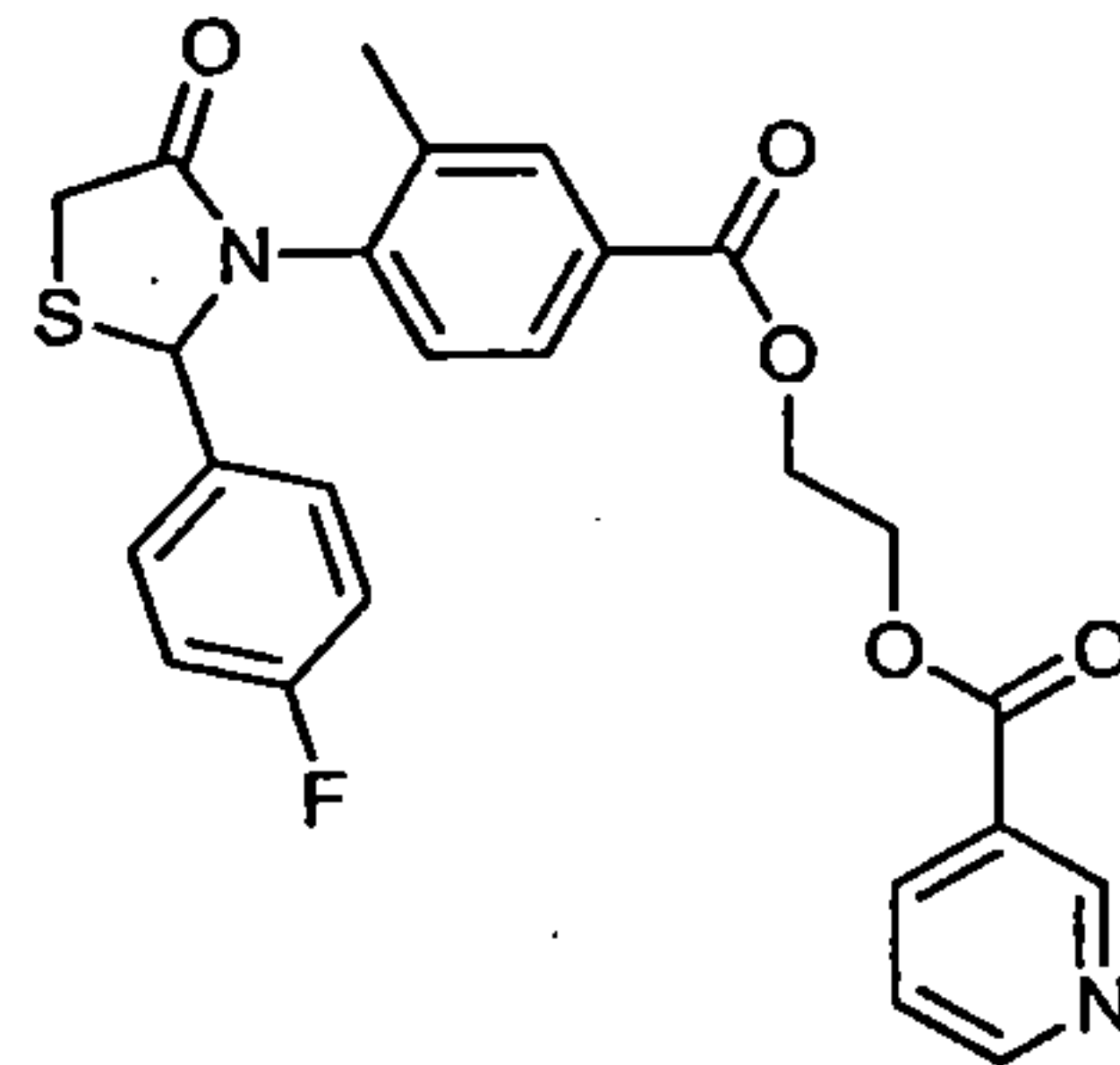


化合物532

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g，0.544mmol)、2-吡啶乙醇(61.0μL，0.544mmol)、EDCI·HCl(0.210g，1.09mmol)、DMAP(0.150g，1.19mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-50%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-2-基)乙酯(0.190g，80%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.55 (d, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.32–7.27 (m, 2H), 7.21–7.13 (m, 2H), 6.95 (t, 2H), 4.66 (t, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.21 (t, 2H), 2.17 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 437.1 [M + H]⁺.

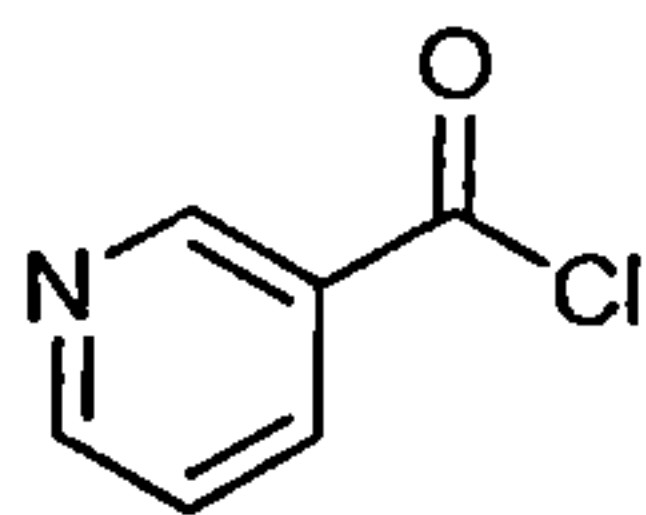
【0471】 實施例407

吡啶-3-羧酸-2-({4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酰基}氧基)乙酯
(2-({4-[2-(4-Fluorophenyl)-4-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl]-3-methylbenzoyl}oxy)ethyl pyridine-3-carboxylate)



化合物533

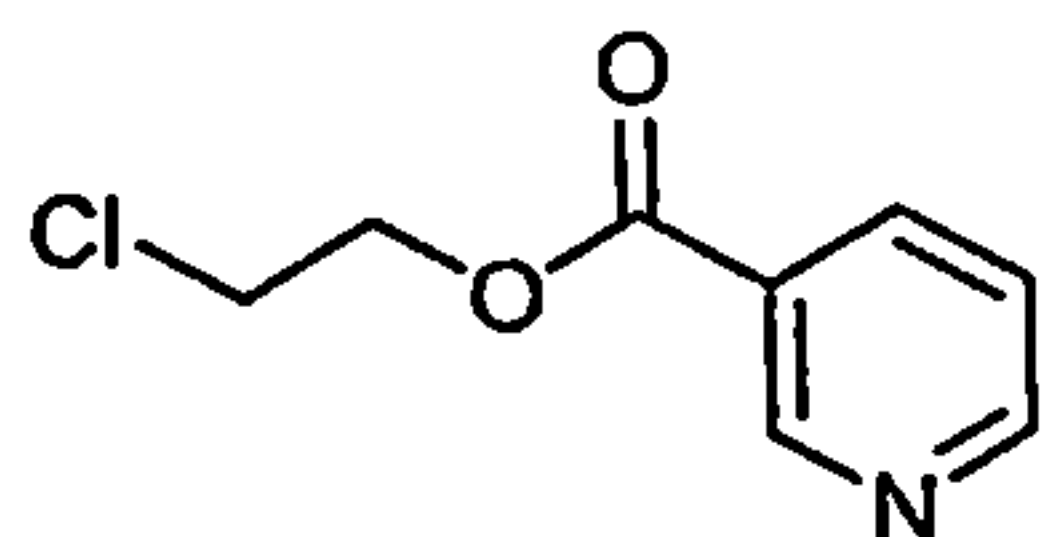
步驟1.吡啶-3-羰基氯化物(pyridine-3-carbonyl chloride)之合成



化合物534

取菸鹼酸(nicotinic acid, 0.220g)於 SOCl_2 (5.0mL)的溶液進行反應，反應在55℃下攪拌3小時且處理後，殘餘物不須純化直接用於下一步驟(0.300g，粗產率99%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 9.17 (s, 1H), 8.96 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 7.91–7.87 (m, 1H).

步驟2.吡啶-3-羧酸-2-氯乙基酯



化合物535

取吡啶-3-氯化羰基(0.280g, 1.57mmol)於吡啶(10.0mL)的溶液和2-氯乙醇(0.210mL, 3.15mmol)進行反應，待反應在100℃下攪拌3小時且處理後，殘餘物不須純化直接用於下一步驟(82.8mg，粗產率29%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.29 (s, 1H), 8.87–8.86 (m, 1H), 8.50 (br d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 4.65–4.62 (m, 2H), 3.85–3.82 (m, 2H).

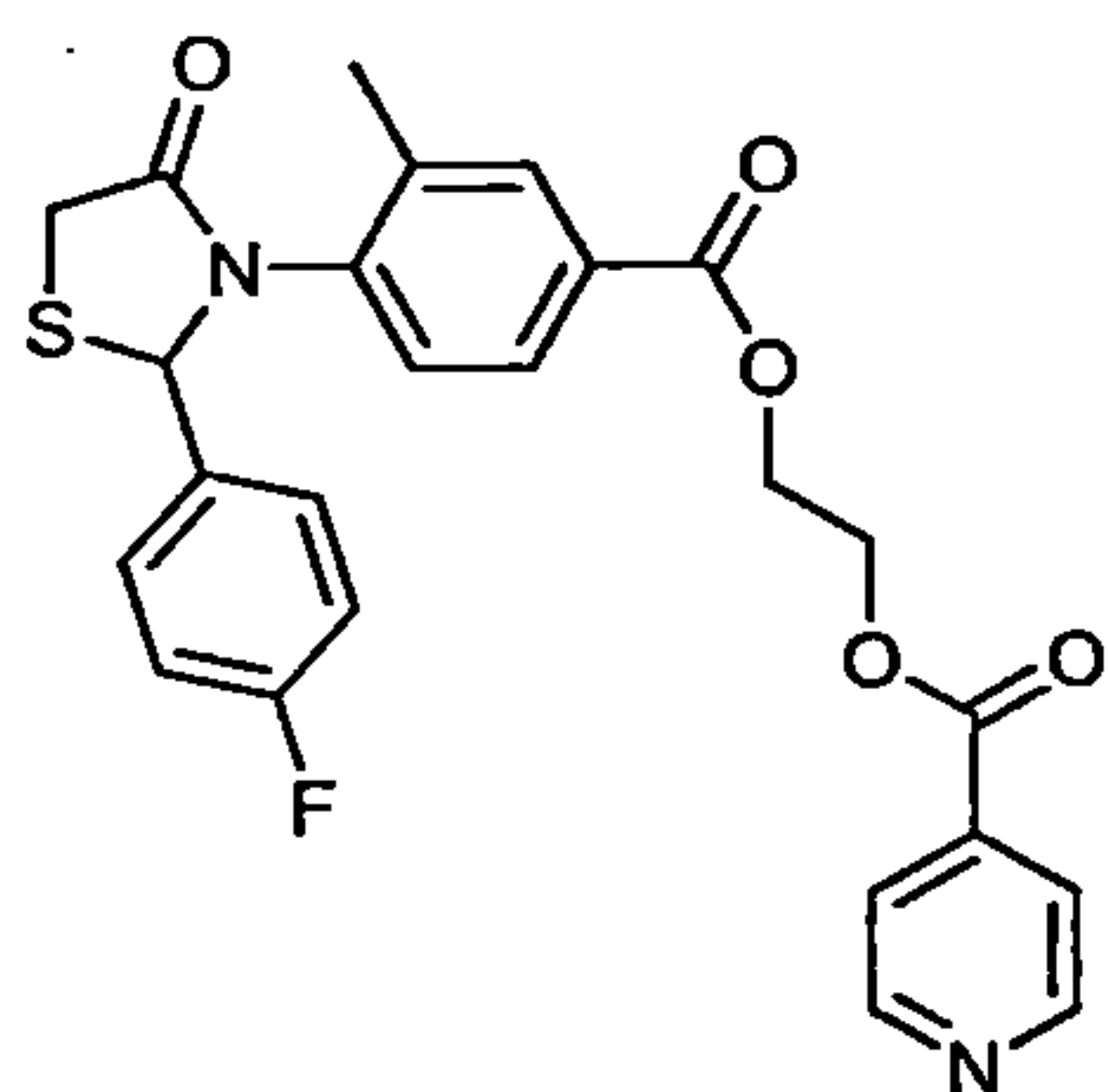
步驟3.吡啶-3-羧酸-2-({4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}氧基)乙酯之合成

依照標準方法L，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.148g, 0.450mmol)、吡啶-3-羧酸-2-氯乙基酯(82.8mg, 0.450mmol)、

K_2CO_3 (68.0g, 0.490mmol) 和 DMF (5.0mL) 進行反應，待反應混合物在 $80^\circ C$ 下攪拌 16 小時且處理後，殘餘物藉由 Isco Combi-Flash Companion 管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-40%)，得到吡啶-3-羧酸-2-({4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}氧基)乙酯(0.110g, 51%)。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.22 (s, 1H), 8.79–8.78 (m, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.42–7.38 (m, 1H), 7.32–7.29 (m, 2H), 6.95 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.66–4.62 (m, 4H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.19 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 481.1 $[M + H]^+$.

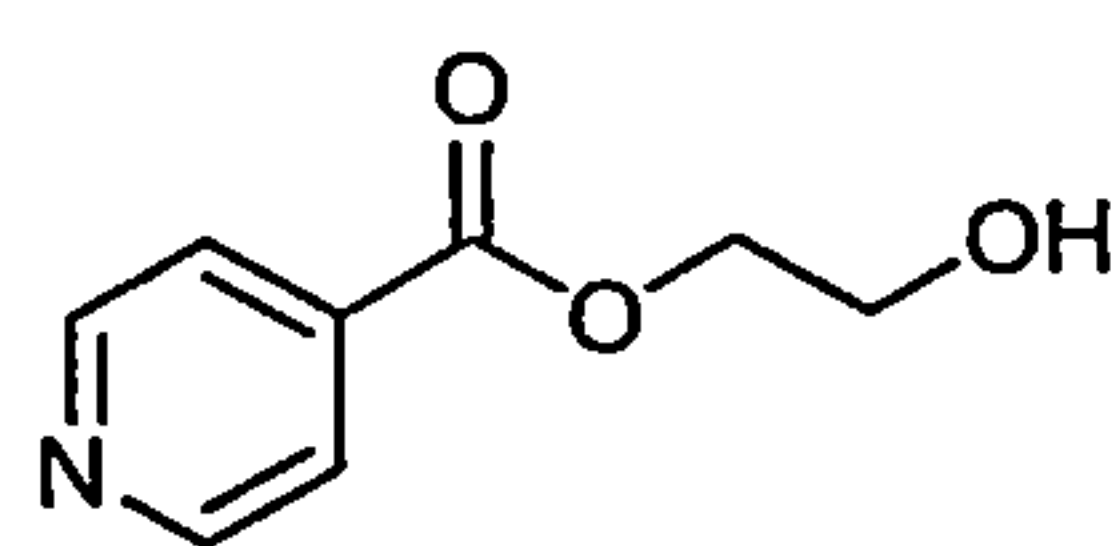
【0472】 實施例408

吡啶-4-羧酸-2-({4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}氧基)乙酯



化合物536

步驟1. 吡啶-4-羧酸-2-羥基乙酯之合成



化合物537

取 2-溴乙醇(0.380mL, 5.36mmol) 於 DMF (10.0mL) 的溶液、異菸鹼酸 (0.600g, 4.87mmol) 和 K_2CO_3 (0.740g, 5.36mmol) 進行反應，待反應混合物在 $60^\circ C$ 下攪拌 16 小時且處理後，殘餘不須純化直接用於下一步驟(0.350g, 粗產率

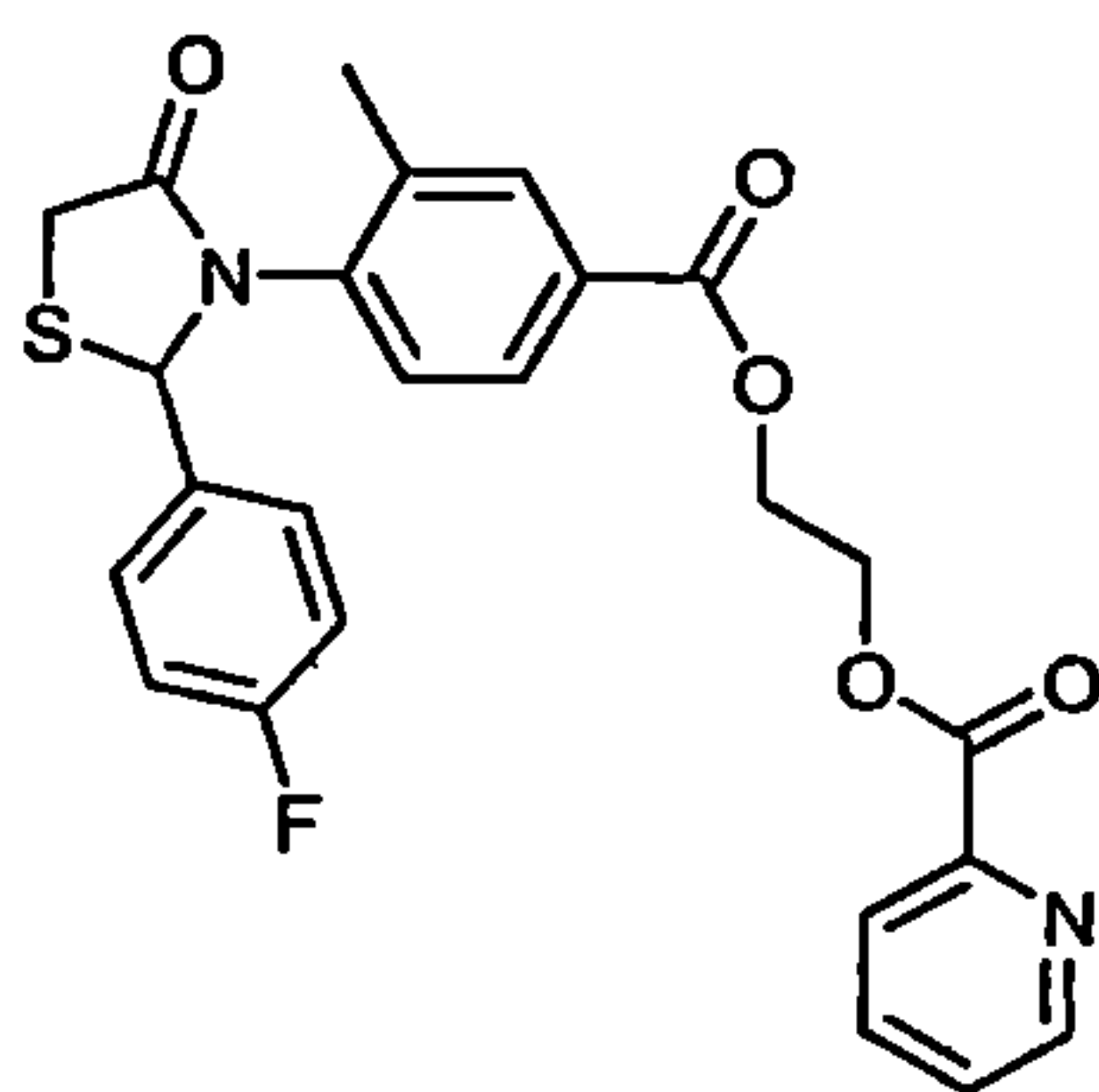
43%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.80–8.77 (m, 2H), 7.87–7.84 (m, 2H), 4.52–4.49 (m, 4H), 3.99 (dd, 1H).

步驟2.吡啶-4-羧酸-2-({4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}氧基)乙酯之合成

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g，0.544mmol)、2-吡啶-4-羧酸-2-羥基乙酯(90.8mg，0.544mmol)、EDCI·HCl(0.210g，1.09mmol)、DMAP(0.150g，1.19mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=0-70%)，得到吡啶-4-羧酸-2-({4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}氧基)乙酯(0.168g，64%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.78 (dd, 2H), 7.86 (br s, 1H), 7.83 (dd, 2H), 7.75 (br s, 1H), 7.32–7.27 (m, 2H), 6.95 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.67–4.61 (m, 4H), 4.00 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.19 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 481.1 [M + H]⁺.

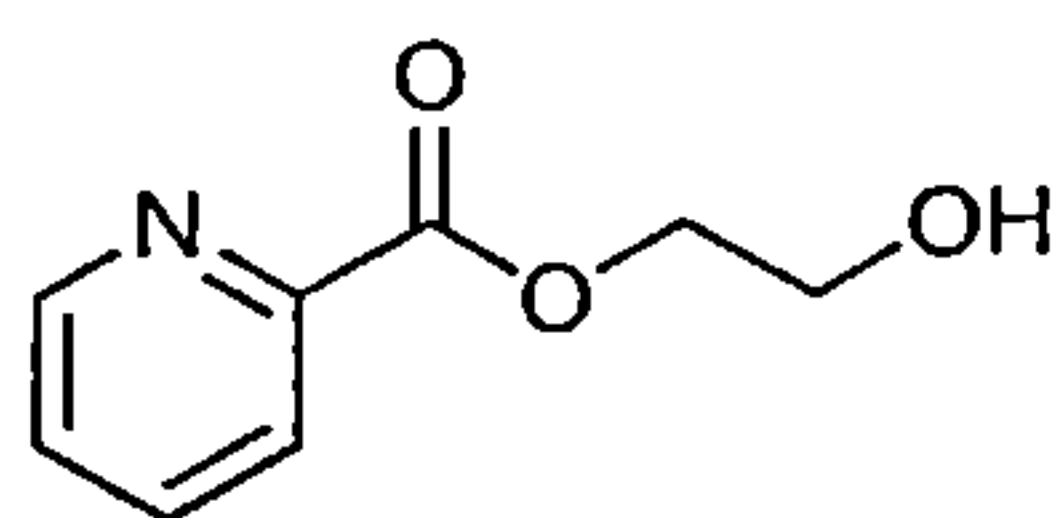
【0473】 實施例409

吡啶-2-羧酸-2-({4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}氧基)乙酯



化合物538

步驟1.吡啶-2-羧酸-2-羥基乙酯之合成



化合物539

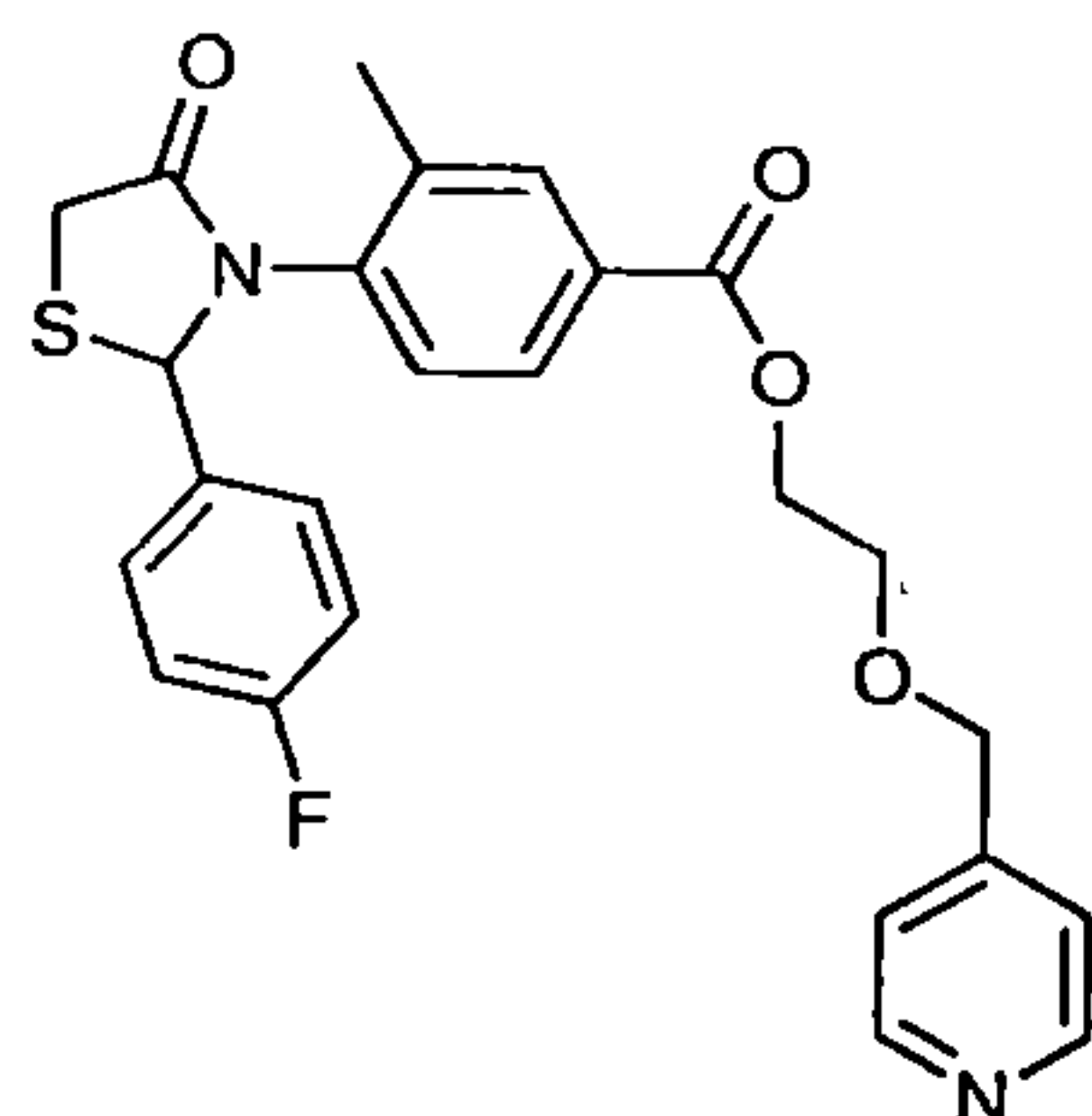
取2-溴乙醇(0.380mL, 5.36mmol)於DMF(10.0mL)的溶液、吡啶羧酸(picolinic acid, 0.600g, 4.87mmol)和 K_2CO_3 (0.740g, 5.36mmol)進行反應，待反應混合物在60°C下攪拌16小時且處理後，殘餘物不須純化直接用於下一步驟(0.160g, 粗產物20%)。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.73 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.53–7.47 (m, 1H), 4.53–4.52 (m, 2H), 4.01–3.99 (m, 2H).

步驟2:吡啶-2-羧酸-2-({4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}氧基)乙酯之合成

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g, 0.544mmol)、吡啶-2-羧酸-2-羥基乙酯(90.8mg, 0.544mmol)、EDCI·HCl(0.210g, 1.09mmol)、DMAP(0.150g, 1.19mmol)和二氯甲烷(10.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-60%)，得到吡啶-2-羧酸-2-({4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}氧基)乙酯(0.106g, 46%)。 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.77 (br d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.87–7.82 (m, 2H), 7.75 (br s, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.31–7.25 (m, 3H), 6.94 (br t, 2H), 4.75 – 4.72 (m, 2H), 4.65–4.62 (m, 2H), 3.99 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.17 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 503.1 $[M + Na]^+$.

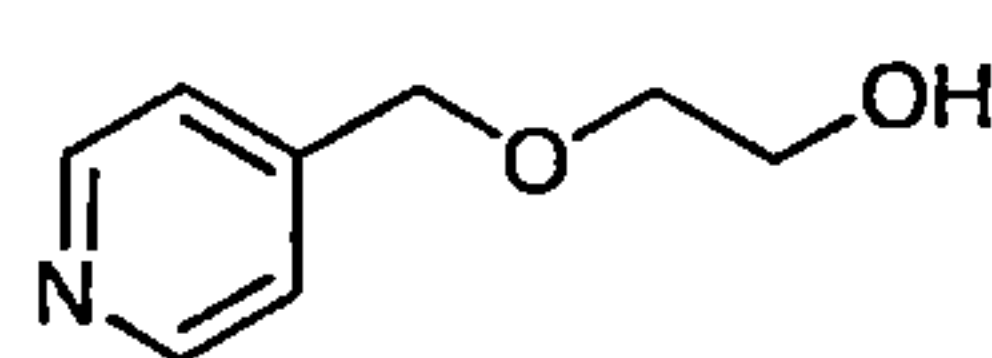
【0474】 實施例410

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-4-基甲氧基)乙酯



化合物540

步驟1.2-(吡啶-4-基甲氧基)乙醇的合成



化合物541

取乙二醇(0.490g, 7.91mmol)於THF(10.0mL)的溶液、4-(溴甲基)吡啶(0.200g, 0.790mmol)和氫化鈉(47.4mg, 1.19mmol)進行反應，待反應混合物在80°C下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-100%)，得到2-(吡啶-4-基甲氧基)乙醇(42.6mg, 35%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.58 (br s, 2H), 7.28 (br s, 2H), 4.59 (br s, 2H), 3.83–3.81 (m, 2H), 3.66–3.64 (m, 2H).

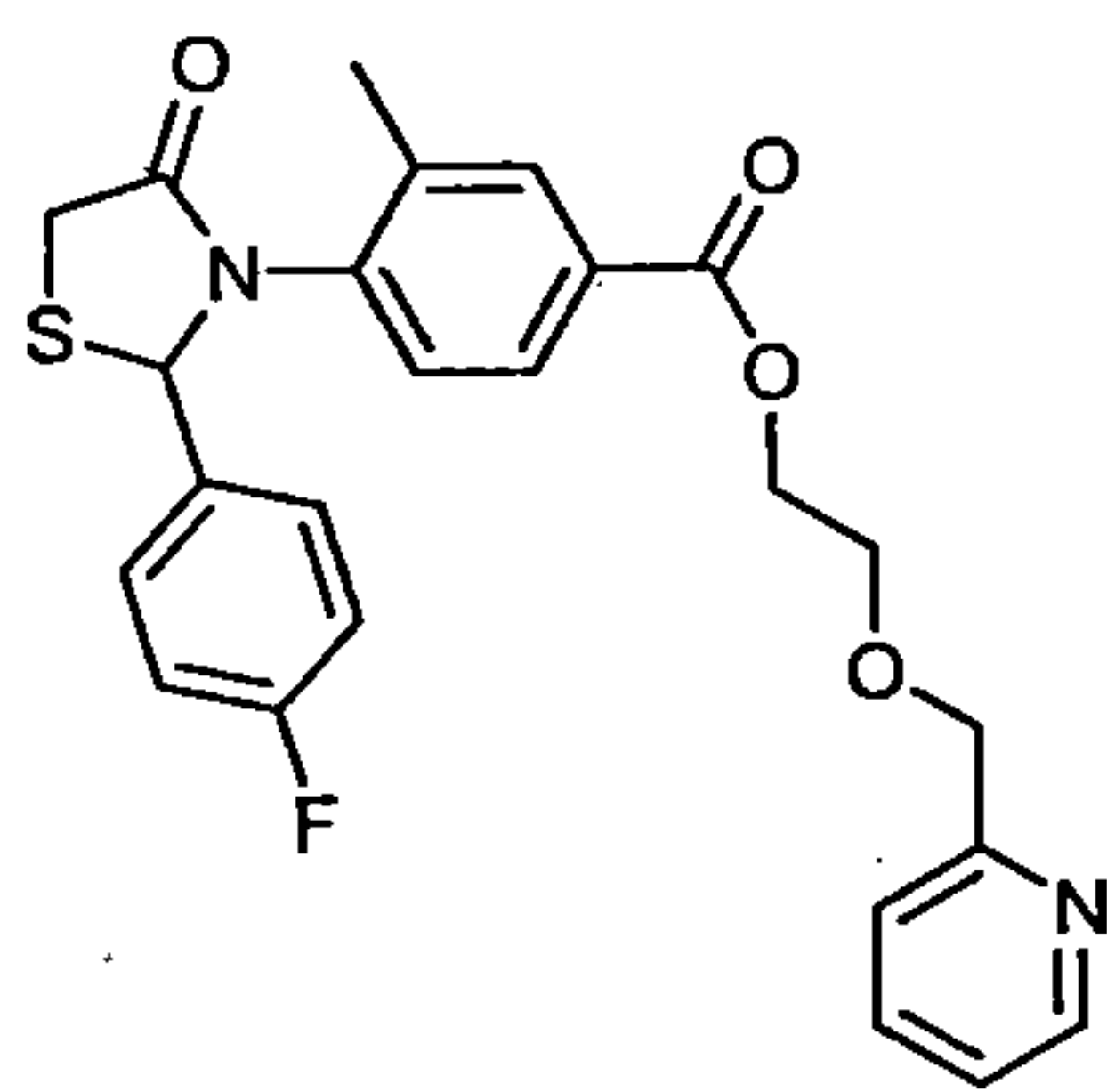
步驟2.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-4-基甲氧基)乙酯之合成

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(92.1mg, 0.278mmol)、2-(吡啶-4-基甲氧基)乙醇(42.6mg, 0.278mmol)、EDCI·HCl(0.110g, 0.556mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在

室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-90%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-4-基甲氧基)乙酯(10.5mg，8%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.55 (br s, 2H), 7.88 (br s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.33–7.30 (m, 2H), 7.29–7.30 (m, 2H), 6.97 (br t, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.48 (br s, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.80 (br s, 2H), 2.20 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 467.1 [M + H]⁺.

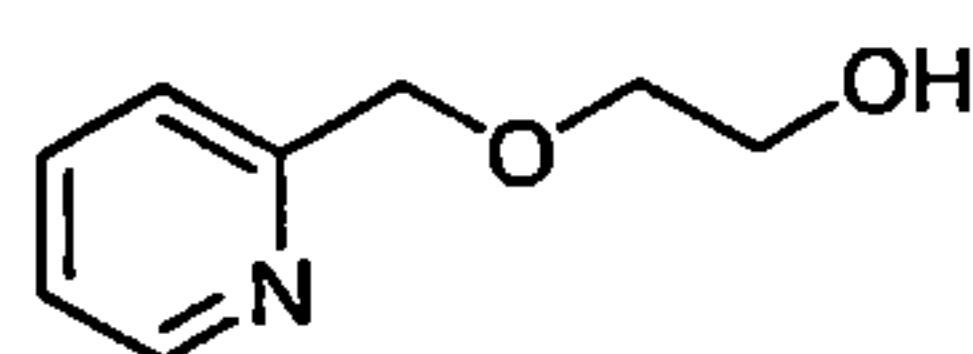
【0475】 實施例411

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-2-基甲氧基)乙酯



化合物542

步驟1.2-(吡啶-2-基甲氧基)乙醇之合成



化合物543

取乙二醇(0.130mL，2.37mmol)於THF(5.0mL)的溶液、2-(溴甲基)吡啶(0.300g，1.19mmol)和氫化鈉(71.1mg，1.78mmol)進行反應，待反應混合物在80℃下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-70%)，得到2-(吡啶-2-基甲氧基)乙醇(0.110g，61%)。

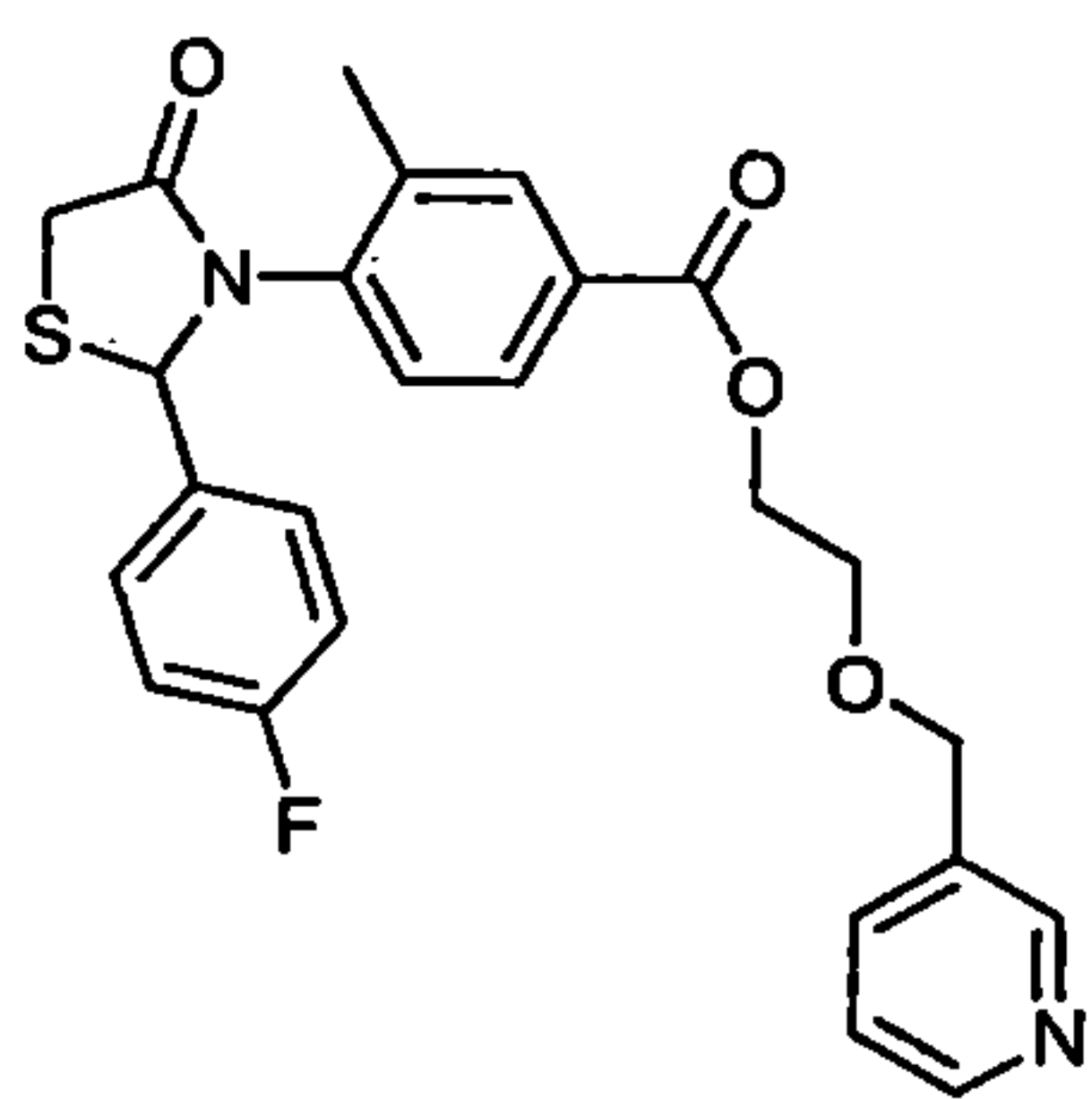
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.57 (d, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.24–7.20 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.82–3.79 (m, 2H), 3.76–3.73 (m, 2H).

步驟2.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-2-基甲氧基)乙酯之合成

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.21g, 0.653mmol)、2-(吡啶-2-基甲氧基)乙醇(0.110g, 0.719mmol)、EDCI·HCl(0.240g, 1.27mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化(1.0mm矽膠於玻璃載板上，乙酸乙酯/正己烷 = 60%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-2-基甲氧基)乙酯(38.2mg, 13%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.54 (d, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.32–7.29 (m, 2H), 7.18 (dd, 1H), 6.95 (br t, 2H), 5.96 (br s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.49–4.47 (m, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.89–3.85 (m, 2H), 2.19 (br s, 3H); LC-MS (APCI) m/z 467.7 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

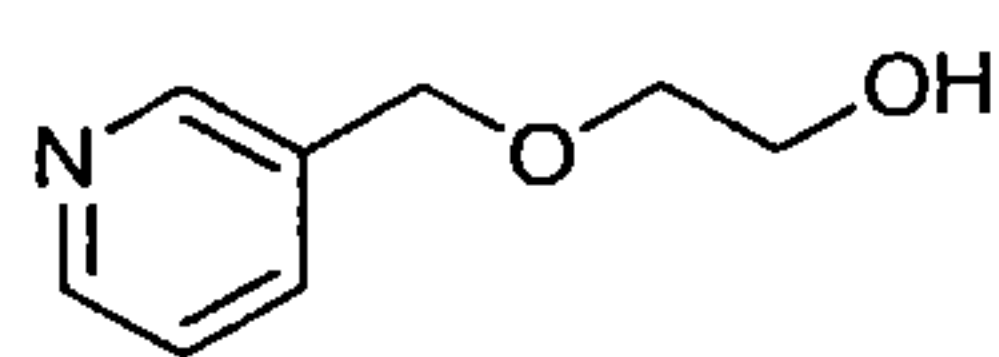
【0476】 實施例412

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-3-基甲氧基)乙酯



化合物544

步驟1.2-(吡啶-3-基甲氧基)乙醇之合成



化合物545

取乙二醇(0.130mL, 2.37mmol)於THF(10.0mL)的溶液、3-(溴甲基)吡啶(0.300g, 1.18mmol)和氫化鈉(71.1mg, 1.78mmol)進行反應，待反應混合物在80℃下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-100%)，得到2-(吡啶-3-基甲氧基)乙醇(61.3mg, 19%)。

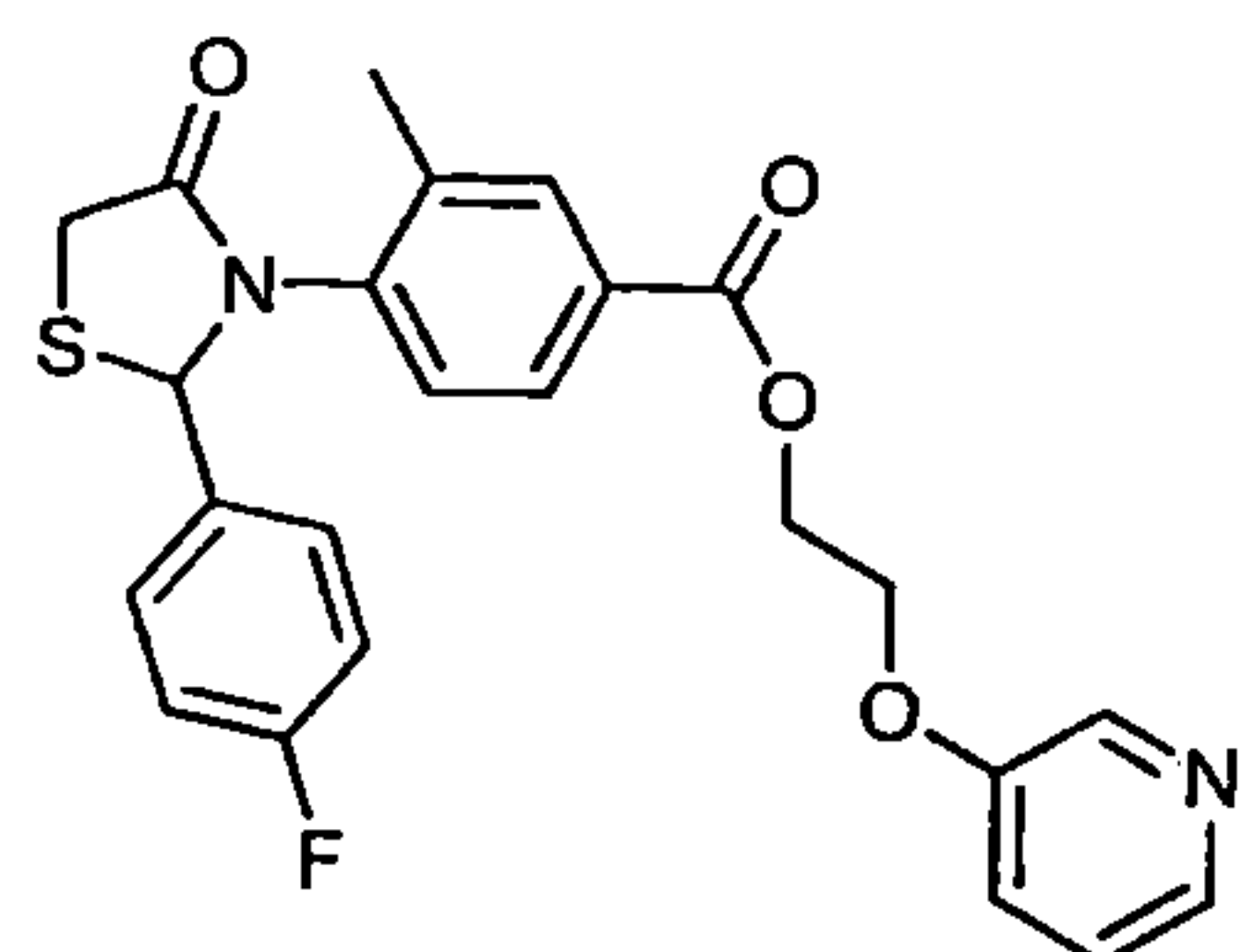
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.58 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.80–3.77 (m, 2H), 3.64–3.61 (m, 2H).

步驟2.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噁唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-3-基甲氧基)乙酯之合成

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噁唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.130g, 0.393mmol)、2-(吡啶-3-基甲氧基)乙醇(61.3mg, 0.393mmol)、EDCI·HCl(0.150g, 0.785mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-90%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噁唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-3-基甲氧基)乙酯。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.58 (s, 1H), 8.54 (br d, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.31 (dd, 2H), 7.26–7.23 (m, 1H), 6.95 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.46 (dd, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.79 (dd, 2H), 2.20 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 467.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

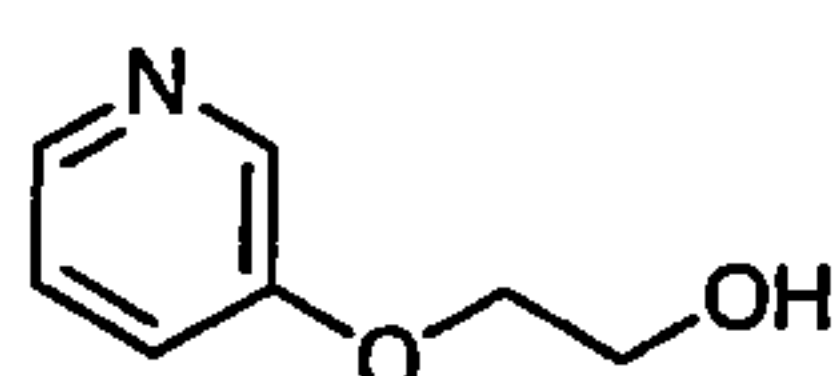
【0477】 實施例413

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-3-基氧基)乙酯



化合物546

步驟1.2-(吡啶-3-基氧基)乙醇之合成



化合物547

取乙二醇(1.90mL, 3.41mmol)、3-溴吡啶(0.180mL, 1.90mmol)、CuCl₂(12.8mg, 0.0900mmol)和K₂CO₃(0.790g, 5.70mmol)的溶液進行反應，待反應混合物在130℃下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化(1.0mm矽膠於玻璃載板上，甲醇/二氯甲烷 = 10%)，得到2-(吡啶-3-基氧基)乙醇(67.7mg, 26%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.33(br s, 1H), 8.24 (br t, 1H), 7.24–7.22 (m, 2H), 4.14 (dd, 2H), 3.99 (dd, 2H).

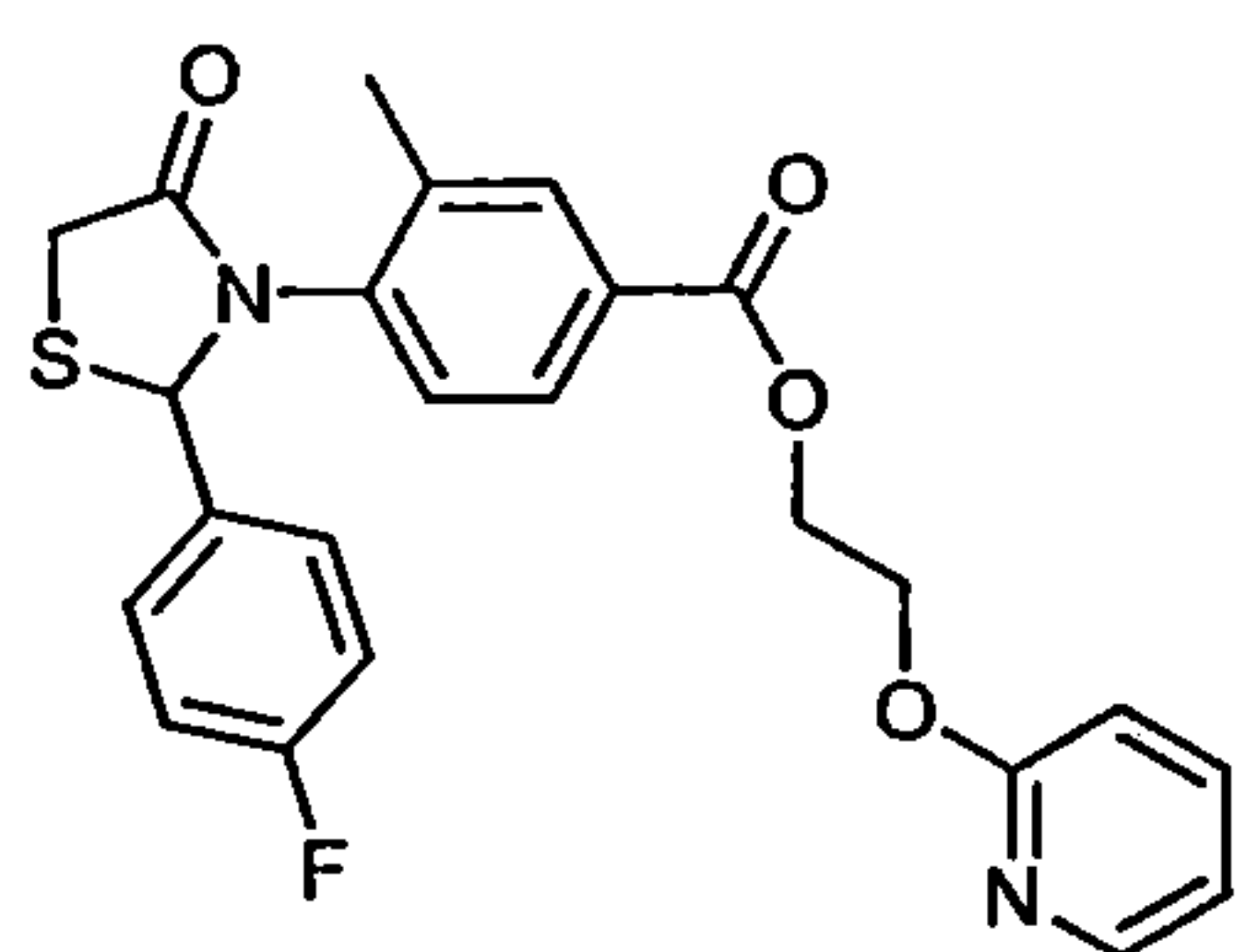
步驟2.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-3-基氧基)乙酯之合成

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.160g, 0.487mmol)、2-(吡啶-3-基氧基)乙醇(67.7mg, 0.487mmol)、EDCI·HCl(0.190g, 0.967mmol)、DMAP(0.130g, 1.06mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由製備型薄層層析

板純化(1.0mm矽膠於玻璃載板上，乙酸乙酯/正己烷 = 50%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-3-基氧基)乙酯(0.168g，77%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.35 (br s, 1H), 8.25 (br s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.30 (dd, 2H), 7.24–7.20 (m, 2H), 6.95 (br t, 2H), 5.94 (br s, 1H), 4.67–4.62 (m, 2H), 4.33–4.31 (m, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.20 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 453.2 [M + H]⁺.

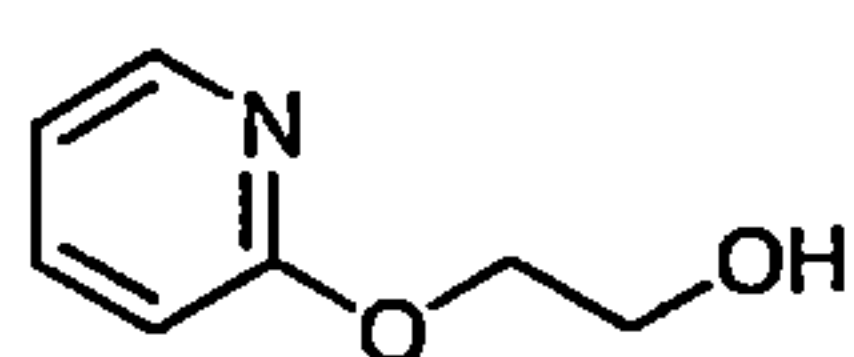
【0478】 實施例414

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-2-基氧基)乙酯



化合物548

步驟1.2-(吡啶-2-基氧基)乙醇之合成



化合物549

取乙二醇(3.80mL，6.84mmol)、2-溴吡啶(0.360mL，3.80mmol)、CuCl₂(25.5mg，0.190mmol)和K₂CO₃(1.57g，11.4mmol)的溶液進行反應，待反應混合物在130°C下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化(1.0mm矽膠於玻璃載板上，甲醇/二氯甲烷 = 10%)，得到2-(吡啶-2-基氧基)乙醇

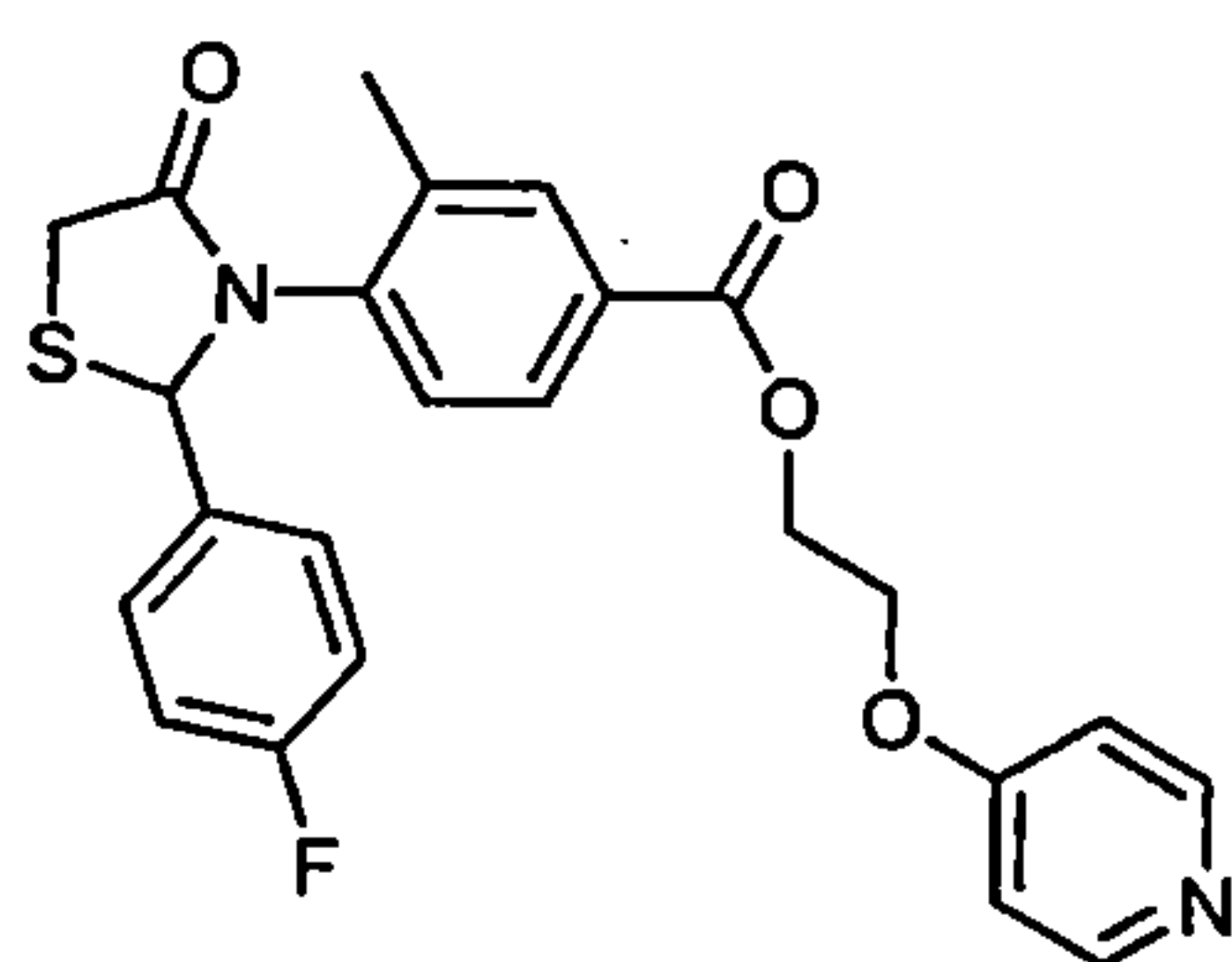
(60.6mg, 12%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.11 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.48–4.45 (m, 2H), 3.96–3.93 (m, 2H), 3.84 (br s, 1H).

步驟2.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-2-基氧基)乙酯之合成

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.140g, 0.436mmol)、2-(吡啶-2-基氧基)乙醇(60.6mg, 0.436mmol)、EDCI·HCl(0.170g, 0.871mmol)、DMAP(0.120g, 0.950mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-50%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-2-基氧基)乙酯(0.168g, 88%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.12 (br d, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.32–7.29 (m, 2H), 6.95 (br t, 2H), 6.87 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.10–5.80 (br s, 1H), 4.64–4.62 (br, 4H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.18 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 453.2 [M + H]⁺.

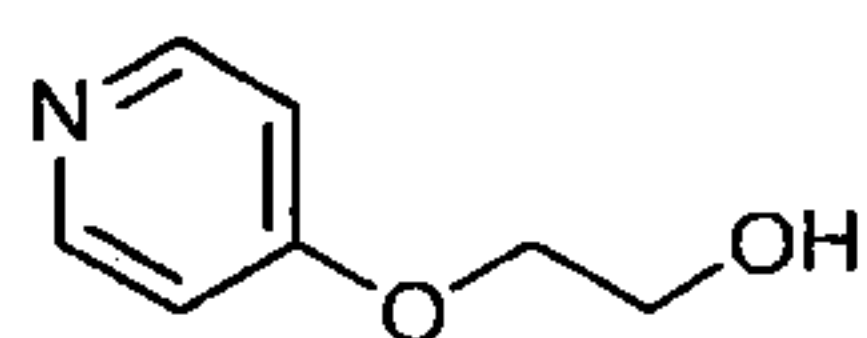
【0479】實施例415

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-4-基氧基)乙酯



化合物550

步驟1.2-(吡啶-4-基氧基)乙醇之合成



化合物551

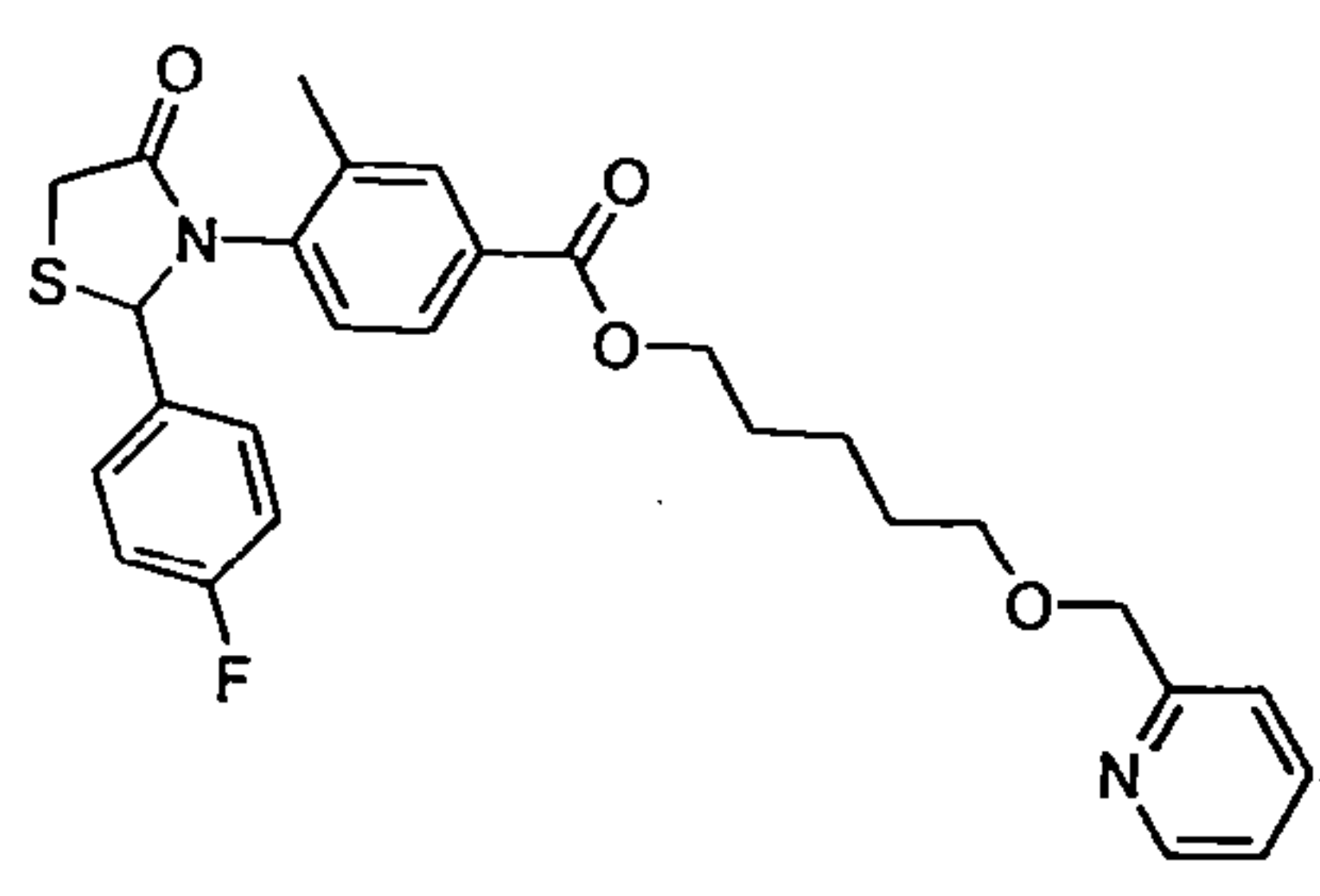
取乙二醇(3.80mL, 6.84mmol)、4-溴吡啶(0.360mL, 3.80mmol)、
CuCl₂(20.7mg, 0.150mmol)和K₂CO₃(1.28g, 9.26mmol)的溶液進行反應，待反應
混合物在130°C下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化
(1.0mm矽膠於玻璃載板上，甲醇/二氯甲烷 = 10%)，得到2-(吡啶-4-基氧基)乙醇
(26.9mg, 6%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.43(d, 2H), 6.83 (d, 2H), 4.14 (t, 2H),
4.00 (t, 2H).

步驟2.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-4-
基氧基)乙酯

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯
甲酸(64.0mg, 0.193mmol)、2-(吡啶-4-基氧基)乙醇(26.9mg, 0.193mmol)、EDCI·
HCl(74.2mg, 0.387mmol)、DMAP(52.0mg, 0.426mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行
反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由製備型薄層層
析板純化(1.0mm矽膠於玻璃載板上，乙酸乙酯/正己烷 = 50%)，得到4-[2-(4-氟苯
基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-4-基氧基)乙酯(46.7mg,
53%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.44 (d, 2H), 7.86 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.30
(dd, 2H), 6.95 (br t, 2H), 6.83 (d, 2H), 6.10–5.82 (br, 1H), 4.67–4.62 (m, 2H), 4.32 (t,
2H), 4.00 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.20 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 453.1 [M + H]⁺.

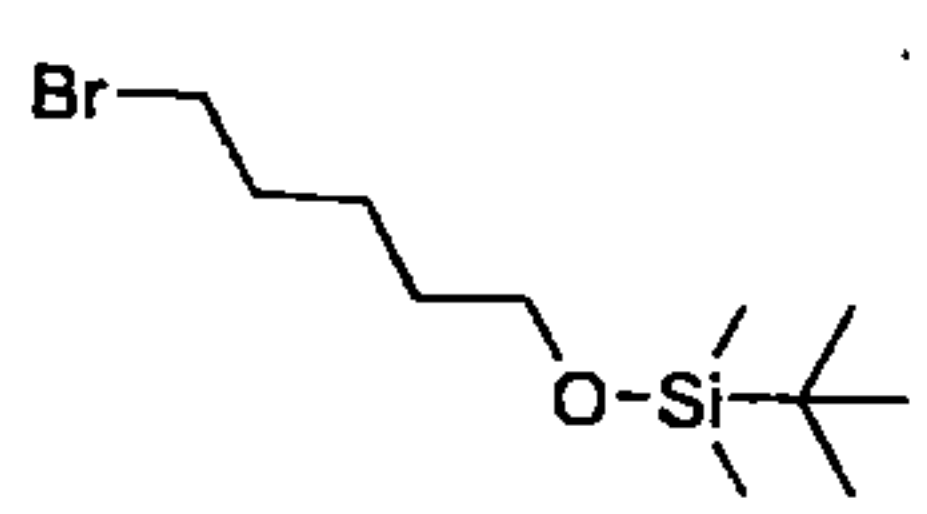
【0480】 實施例416

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-5-(吡啶-2-基甲氧基)戊酯



化合物552

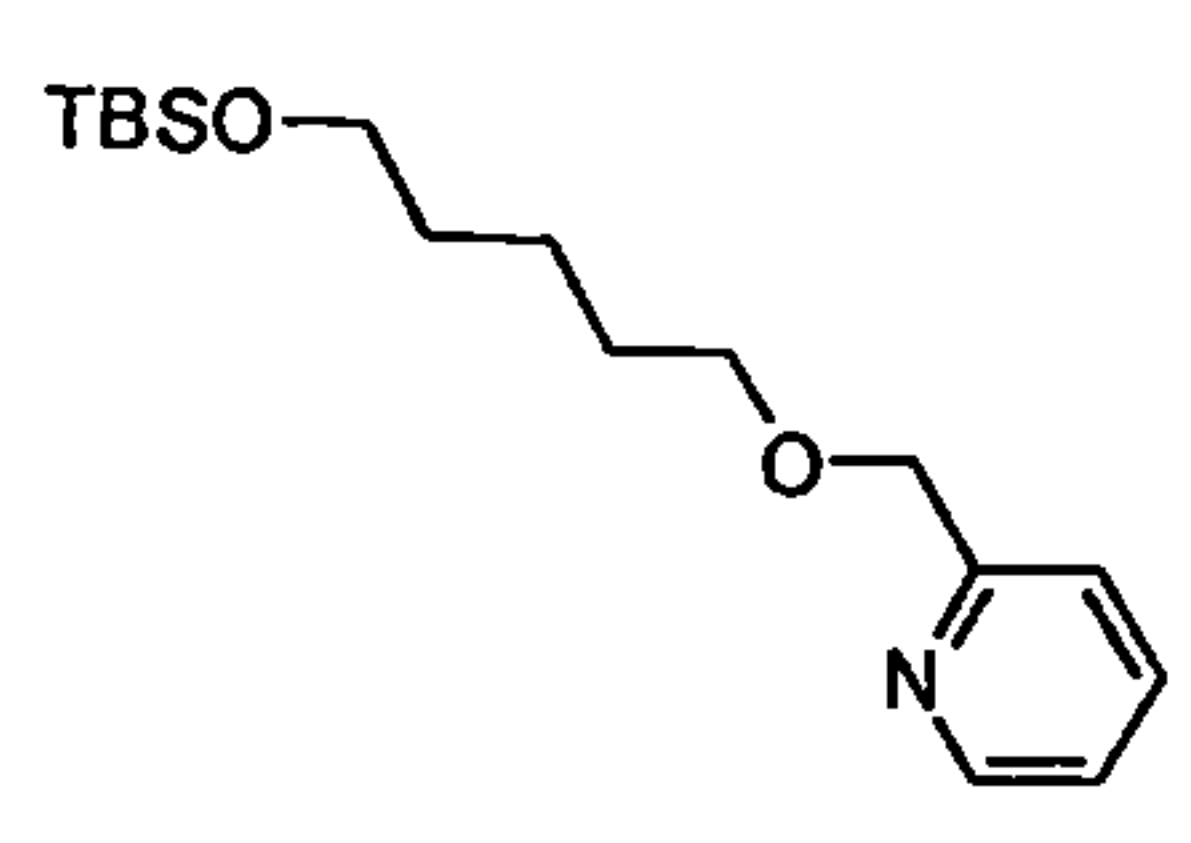
步驟1. [(5-溴戊基)氧基](叔丁基)二甲基矽烷



化合物553

取5-溴-1-戊醇(0.80mL，6.64mmol)、氯化叔丁基二甲基矽烷(1.20g，7.97mmol)和咪唑(0.542g，7.97mmol)於二氯甲烷(30mL)的溶液，在室溫下攪拌18小時後，溶液以1N的HCl_(aq)洗，以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，得到無色油狀的[(5-溴戊基)氧基](叔丁基)二甲基矽烷(1.62g，87%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.61 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 1.87 (quint, 2H), 1.57–1.48 (m, 4H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

步驟2.2- {[(5- { [叔丁基(二甲基)矽烷] 氧基 } 戊基) 氧基] 甲基} 吡啶之合成

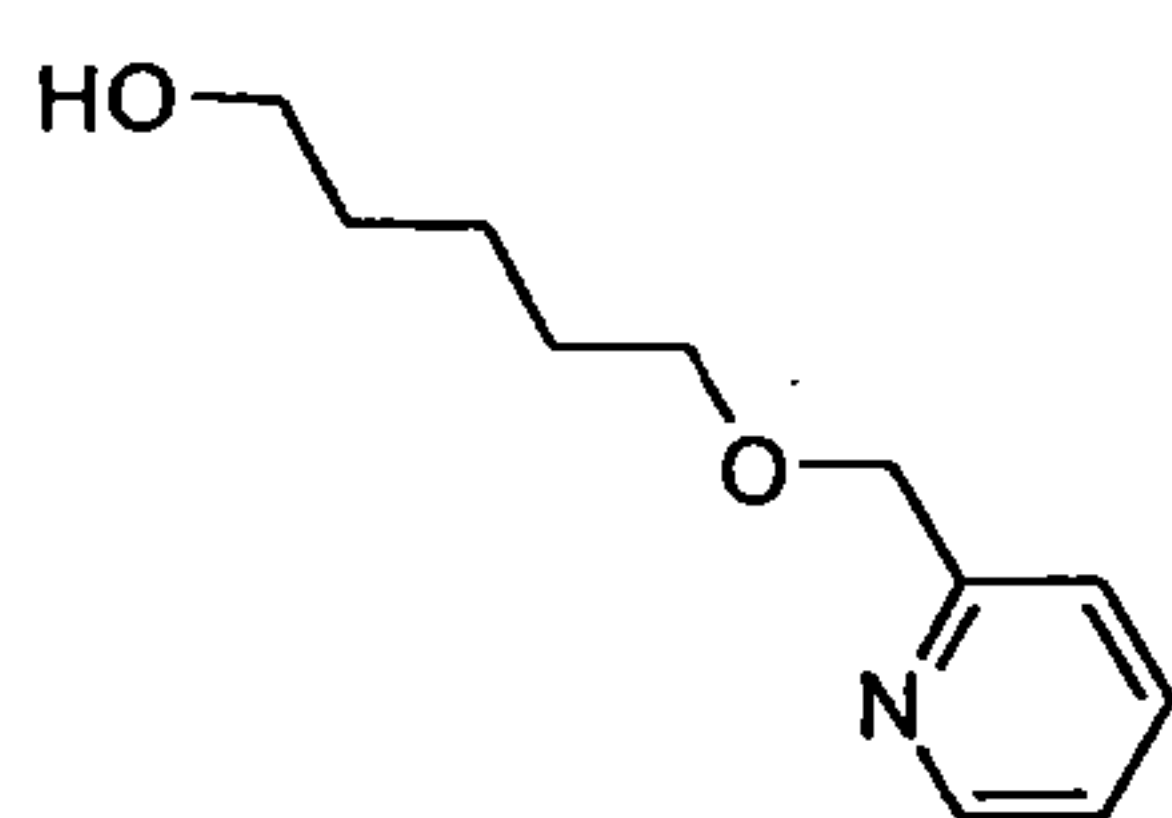


化合物554

於吡啶-2-甲醇(194mg，1.78mmol)於THF(10mL)的溶液中，在0℃下加入60%氫化鈉(於礦物油中)(85.4mg，2.14mmol)，並攪拌30分鐘，接著加入溶於

THF(3.0mL)的[(5-溴戊基)氧基](叔丁基)二甲基矽烷(550mg, 1.96mmol)溶液，反應在室溫下攪拌16小時後，混合物以水終止反應，並以二氯甲烷萃取，合併有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，得到黃色油狀的2-{[(5-{[叔丁基(二甲基)矽烷]氧基}戊基)氧基]甲基}吡啶(428mg, 78%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.54 (dd, 1H), 7.69 (td, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.19–7.15 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.63–3.54 (m, 2H), 3.41 (t, 2H), 1.70–1.44 (m, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

步驟3.5-(吡啶-2-基甲氧基)戊-1-醇之合成



化合物555

取2-{[(5-{[叔丁基(二甲基)矽烷]氧基}戊基)氧基]甲基}吡啶(0.428g, 1.38mmol)於乙醇(5.0mL)的溶液和12M的HCl_(aq)(0.50mL)，在室溫下攪拌3小時後濃縮，殘餘物以飽和NaHCO_{3(aq)}處理並以二氯甲烷萃取，合併有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，粗產物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-5%)，得到無色油狀的5-(吡啶-2-基甲氧基)戊-1-醇(116mg, 51%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.53 (d, 1H), 7.69 (td, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.19–7.15 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.57 (t, 2H), 1.73–1.44 (m, 6H).

步驟4.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噁唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-5-(吡啶-2-基甲氧基)戊酯之合成

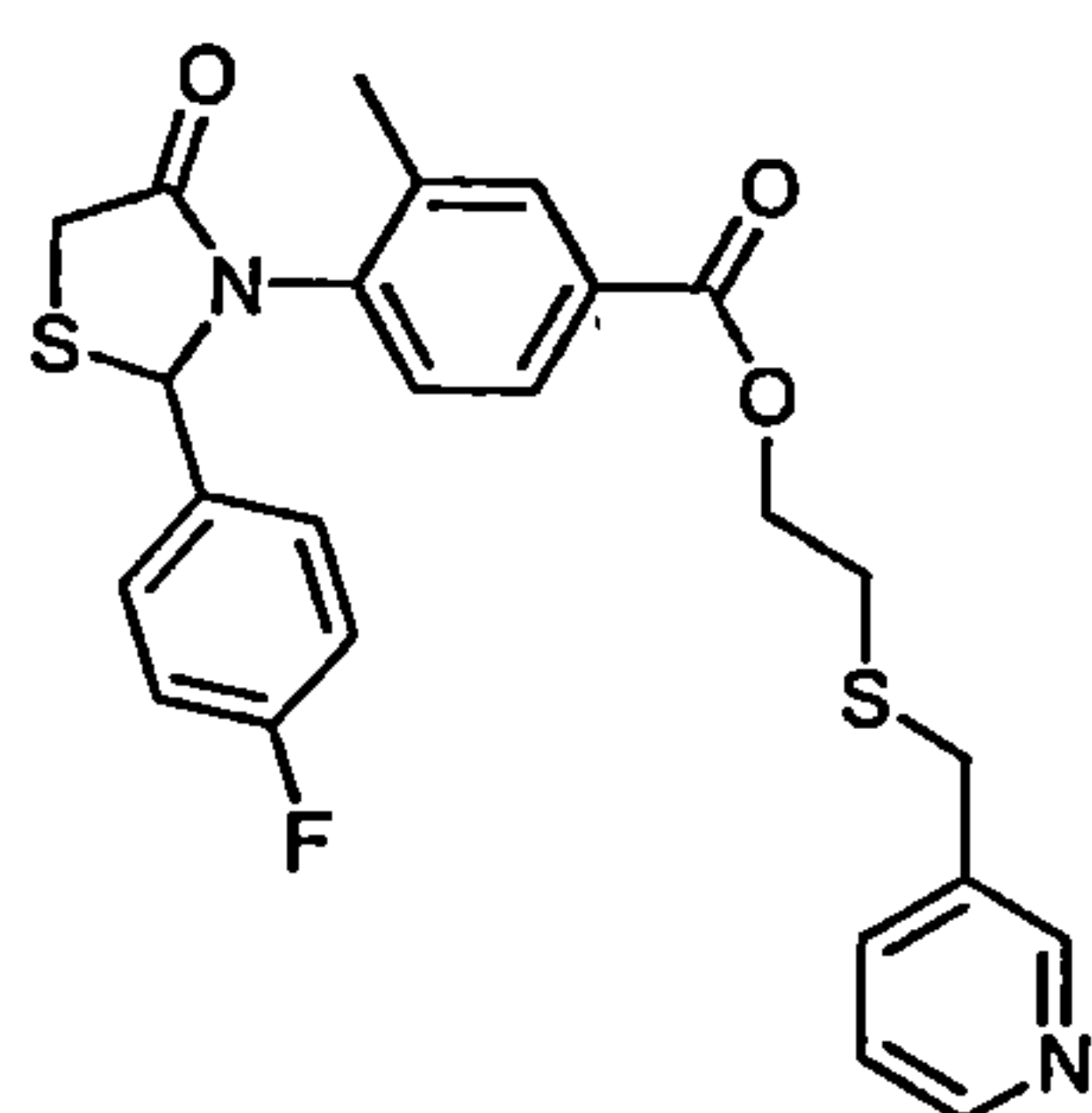
依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噁唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(175mg, 0.528mmol)、5-(吡啶-2-基甲氧基)戊-1-醇(103mg, 0.528mmol)、

EDCI · HCl(152mg, 0.791mmol)和二氯甲烷(3.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌18小時且處理後，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化(2.0mm矽膠於玻璃載板上，乙酸乙酯/正己烷 = 60%)，得到淡黃色膠體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-5-(吡啶-2-基甲氧基)戊酯(72.7mg, 27%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.54 (d, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.67 (td, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.32–7.29 (m, 2H), 7.18 (dd, 1H), 6.95 (br t, 2H), 6.05–5.80 (br, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.28 (t, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.57 (t, 2H), 2.19 (br s, 3H), 1.80–1.67 (m, 4H), 1.56–1.48 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z 509.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

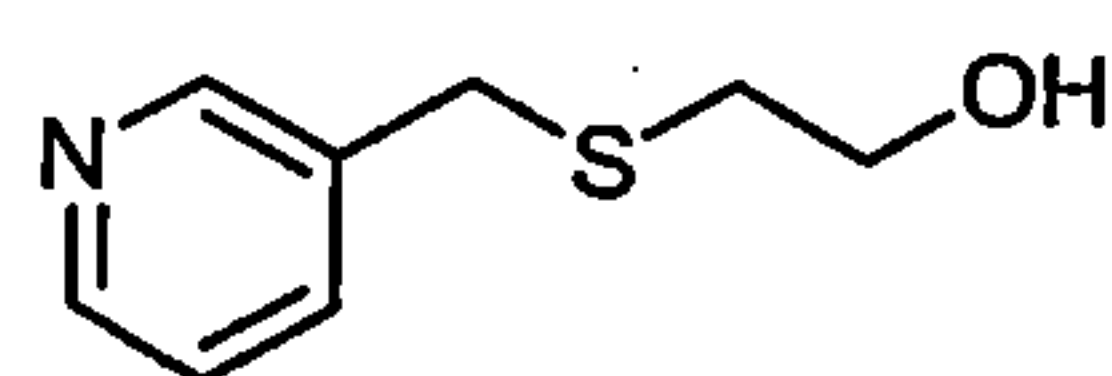
【0481】 實施例417

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[(吡啶-3-基甲基)硫烷基]乙酯之合成



化合物556

步驟1.2-[(吡啶-3-基甲基)硫烷基]乙醇之合成



化合物557

取2-巯基乙醇(2-mercaptoethanol, 0.143mL, 2.08mmol)於DMF(5.0mL)的溶液、3-(溴甲基)吡啶(0.500g, 1.98mmol)和 Cs_2CO_3 (0.680g, 2.08mmol)進行反應，待反應混合物在60°C下攪拌4小時；在室溫下攪拌6小時且處理後，殘餘物藉由

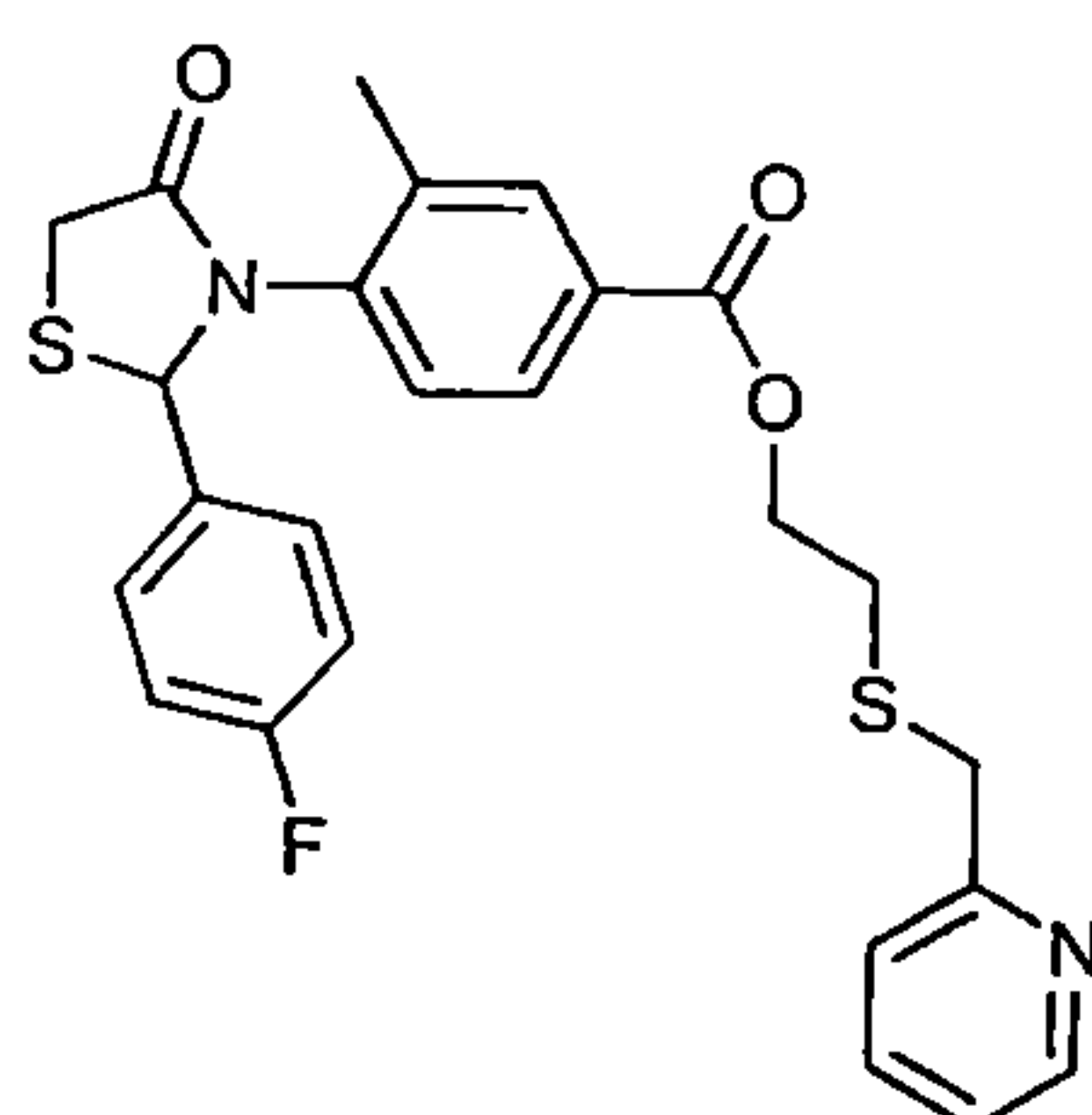
製備型薄層層析板純化(1.0mm矽膠於玻璃載板上，乙酸乙酯/正己烷 = 75%)，得到2-[(吡啶-3-基甲基)硫烷基]乙醇(50.0mg，17%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.51 (s, 1H), 8.49–8.47 (m, 1H), 7.70–7.68 (m, 1H), 7.28–7.25 (m, 1H), 3.73–3.70 (m, 4H), 2.67–2.61 (m, 2H).

步驟2.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[(吡啶-3-基甲基)硫烷基]乙酯之合成

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.100g，0.297mmol)、2-[(吡啶-3-基甲基)硫烷基]乙醇(50.0mg，0.327mmol)、EDCI·HCl(0.120g，0.604mmol)、DMAP(81.2mg，0.664mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-50%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[(吡啶-3-基甲基)硫烷基]乙酯(93.3mg，64%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.55 (s, 1H), 8.50 (dd, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.74 (br d, 1H), 7.69 (dd, 2H), 7.33–7.28 (m, 2H), 7.27–7.21 (m, 1H), 6.97 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.39 (t, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.74 (t, 2H), 2.20 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 483.6 [M + H]⁺.

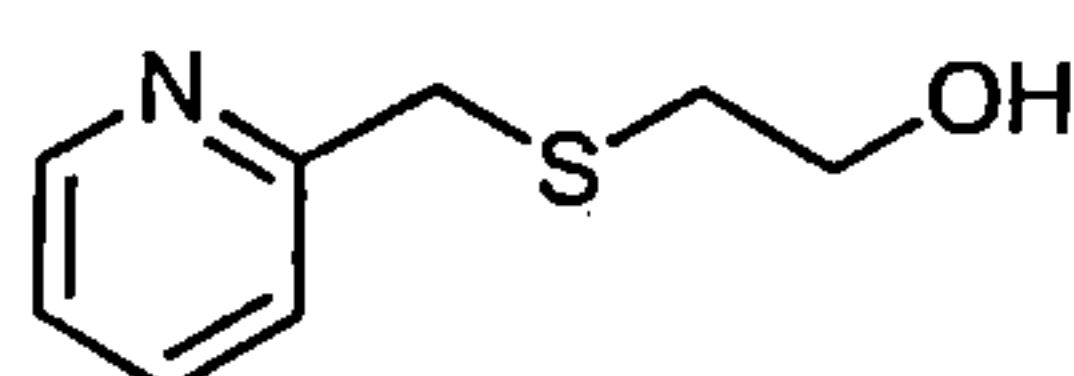
【0482】 實施例418

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[(吡啶-2-基甲基)硫烷基]乙酯



化合物558

步驟1.2-[(吡啶-2-基甲基)硫烷基]乙醇之合成



化合物559

取2-巰基乙醇(0.150mL, 2.08mmol)於DMF(5.0mL)的溶液、2-(溴甲基)吡啶(0.500g, 1.98mmol)和 Cs_2CO_3 (0.680g, 2.08mmol)進行反應，待反應混合物在60℃下攪拌4小時；在室溫下攪拌6小時且處理後，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化(1.0mm矽膠於玻璃載板上，乙酸乙酯/正己烷 = 75%)，得到2-[(吡啶-2-基甲基)硫烷基]乙醇(91.5mg, 30%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.53 (dd, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.29–7.25 (m, 1H), 7.19 (dd, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.86–3.82 (m, 2H), 2.80–2.77 (m, 2H).

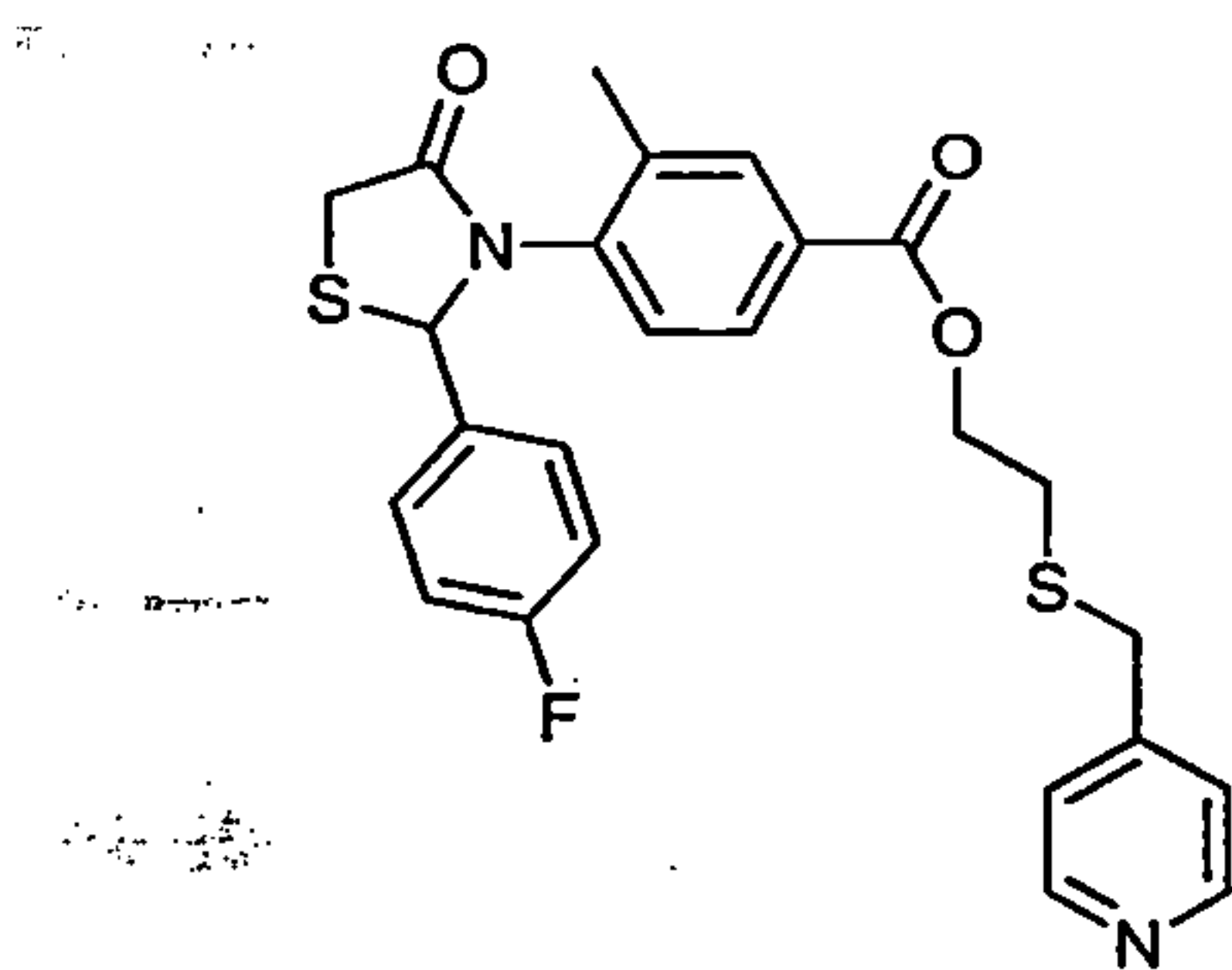
步驟2.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[(吡啶-2-基甲基)硫烷基]乙酯之合成

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g, 0.544mmol)、2-[(吡啶-2-基甲基)硫烷基]乙醇(91.5mg, 0.598mmol)、EDCI·HCl(0.210g, 1.09mmol)、DMAP(0.150g, 1.19mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由製備型薄

層層析板純化(1.0mm矽膠於玻璃載板上，乙酸乙酯/正己烷 = 60%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[(吡啶-2-基甲基)硫烷基]乙酯(0.148g，57%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.52 (dd, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.32–7.28 (m, 2H), 7.16 (dd, 1H), 6.95 (br t, 2H), 4.38 (t, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.94–3.85 (m, 3H), 2.84 (t, 2H), 2.20 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 483.6 [M + H]⁺.

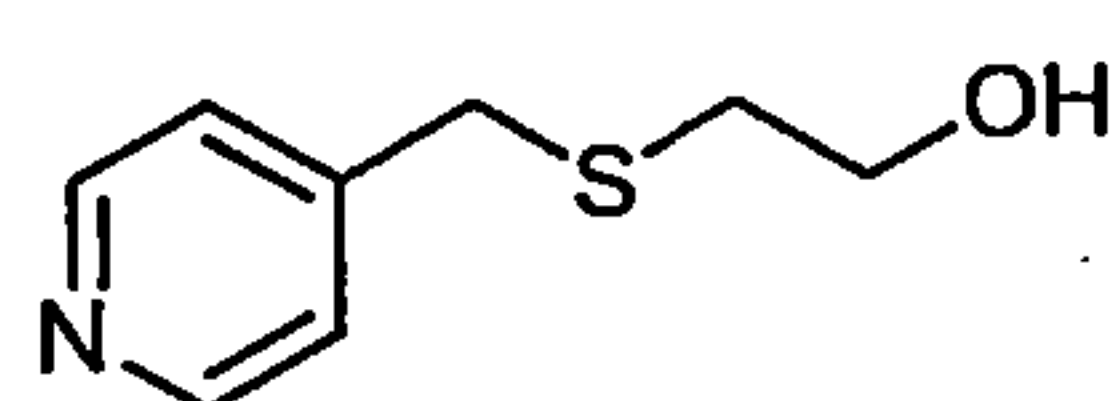
【0483】 實施例419

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[(吡啶-4-基甲基)硫烷基]乙酯



化合物560

步驟1.2-[(吡啶-4-基甲基)硫烷基]乙醇之合成



化合物561

取2-巰基乙醇(0.150mL，2.08mmol)於DMF(5.0mL)的溶液、4-(溴甲基)吡啶(0.500g，1.98mmol)和Cs₂CO₃(0.680g，2.08mmol)進行反應，待反應混合物在60℃下攪拌4小時；在室溫下攪拌6小時且處理後，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化(1.0mm矽膠於玻璃載板上，乙酸乙酯/正己烷 = 80%)，得到2-[(吡啶-4-基甲

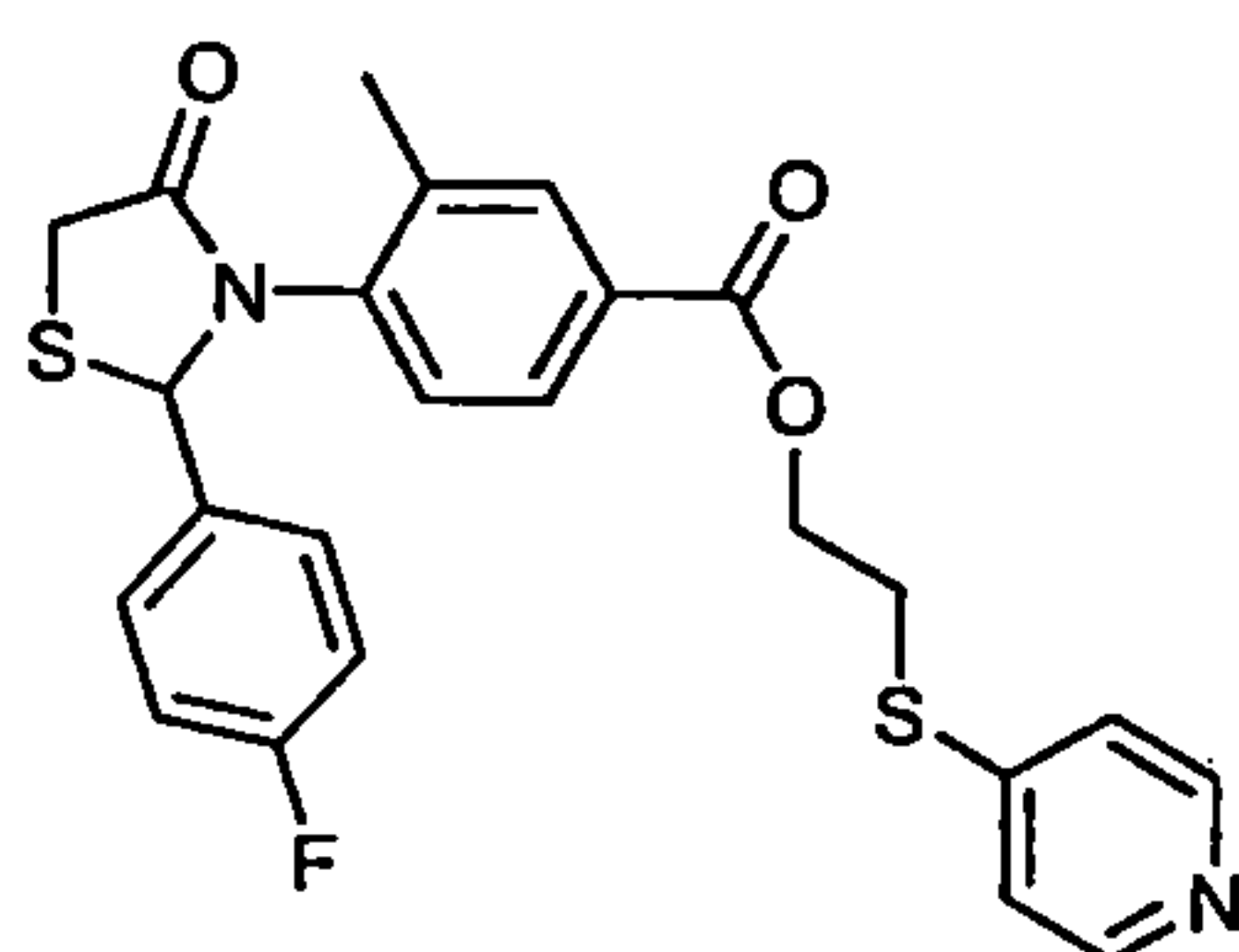
基)硫烷基]乙醇(61.0mg, 20%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.55 (dd, 2H), 7.27–7.26 (m, 2H), 3.73–3.70 (m, 4H), 2.63 (t, 2H).

步驟2.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[(吡啶-4-基甲基)硫烷基]乙酯之合成

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.120g, 0.362mmol)、2-[(吡啶-4-基甲基)硫烷基]乙醇(61.0mg, 0.398mmol)、EDCI·HCl(0.140g, 0.725mmol)、DMAP(97.4mg, 0.797mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化(1.0mm矽膠於玻璃載板上，乙酸乙酯/正己烷 = 50%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[(吡啶-4-基甲基)硫烷基]乙酯(92.2mg, 53%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.55 (dd, 2H), 7.85 (br s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.33–7.28 (m, 2H), 7.27–7.26 (m, 2H), 6.95 (br t, 2H), 6.08–5.80 (br, 1H), 4.39 (t, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.73 (t, 2H), 2.20 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 483.5 [M + H]⁺.

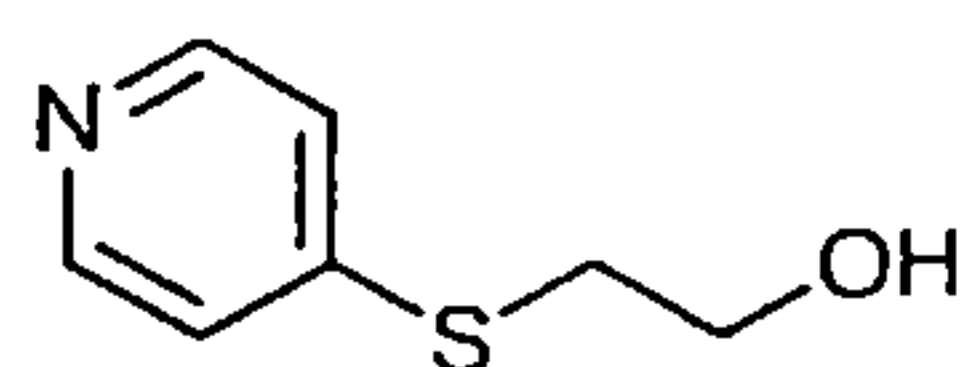
【0484】 實施例420

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-4-基硫烷基)乙酯



化合物562

步驟1.2-(吡啶-4-基硫烷基)乙醇之合成



化合物563

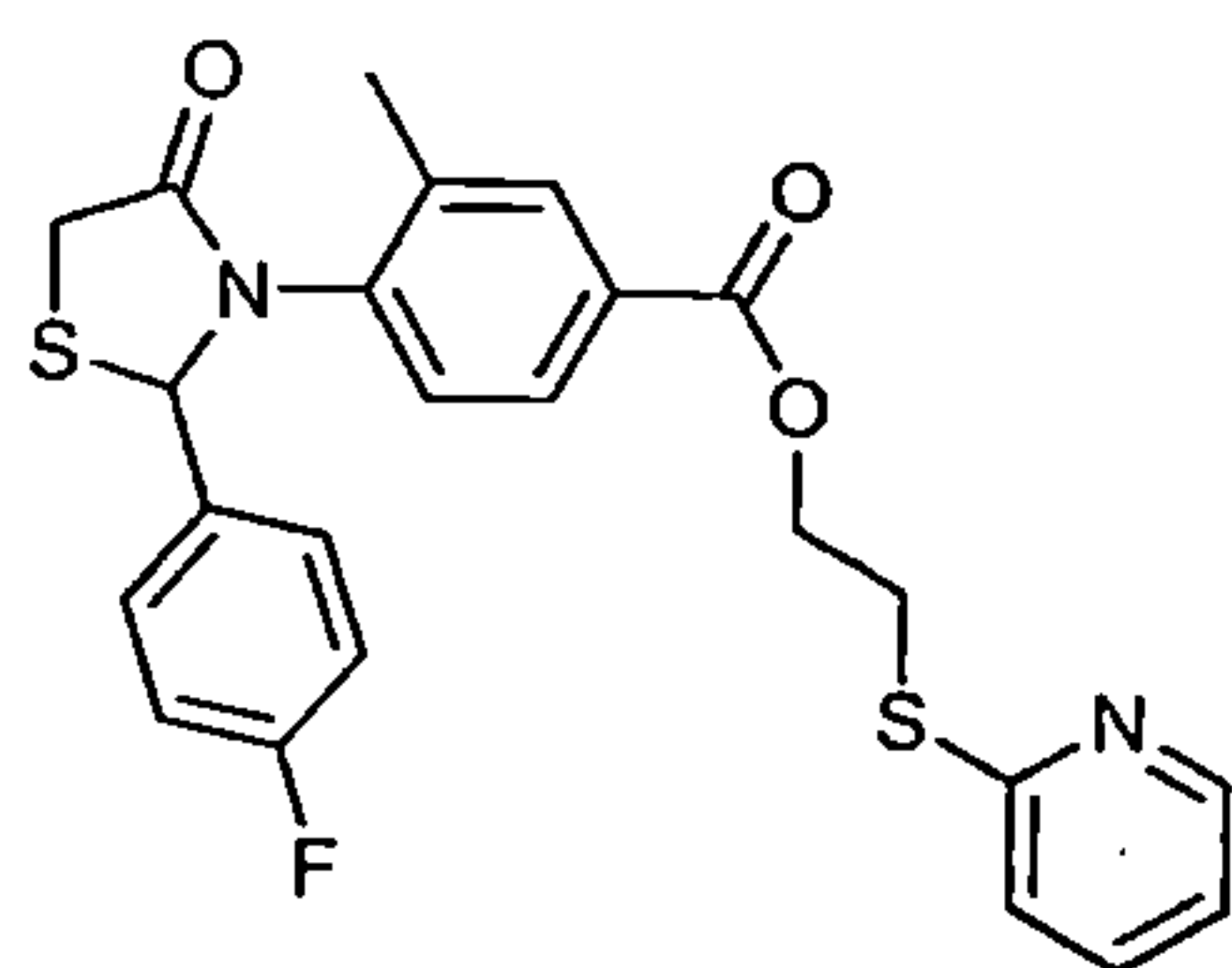
取4-巰基吡啶(4-mercaptopyridine, 0.300g, 2.70mmol)於水(30.0mL)的溶液、2-氯乙醇(0.200mL, 2.97mmol)和氫化鈉(0.300g, 8.10mmol)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌1小時且處理後，殘餘物不須純化直接用於下一步驟(0.310g, 粗產率74%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.42–8.38 (m, 2H), 7.17–7.14 (m, 2H), 3.90–3.87 (m, 2H), 3.22–3.19 (m, 2H).

步驟2.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-4-基硫烷基)乙酯之合成

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g, 0.544mmol)、2-(吡啶-4-基硫烷基)乙醇(84.0mg, 0.544mmol)、EDCI·HCl(0.210g, 1.09mmol)、DMAP(0.150g, 1.19mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化(1.0mm矽膠於玻璃載板上，乙酸乙酯/正己烷 = 60%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-4-基硫烷基)乙酯(0.180g, 71%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.41 (d, 2H), 7.81 (br s, 1H), 7.68 (br d, 1H), 7.31 (dd, 2H), 7.20 (d, 2H), 6.96 (br t, 2H), 4.53–4.47 (m, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.32 (t, 2H), 2.19 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 469.6 [M + H]⁺.

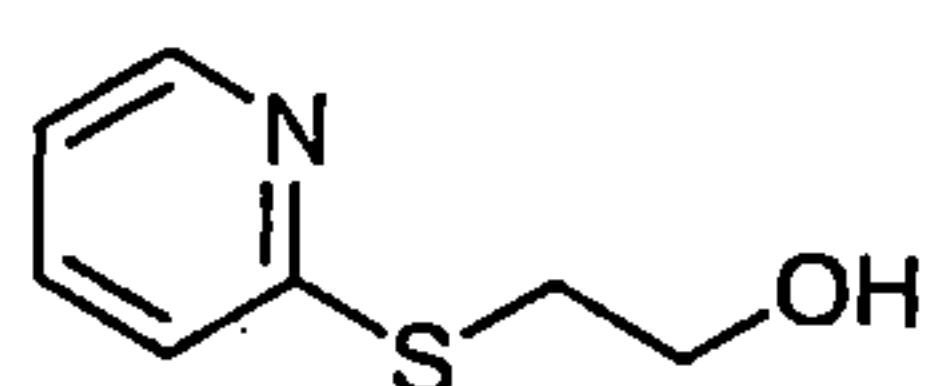
【0485】 實施例421

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-2-基硫烷基)乙酯



化合物564

步驟1.2-(吡啶-2-基硫烷基)乙醇之合成



化合物565

取2-巰基吡啶(0.300g, 2.70mmol)於水(30.0mL)的溶液、2-氯乙醇(0.200mL, 2.97mmol)和氫化鈉(0.300g, 8.10mmol)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌1小時且處理後，殘餘物不須純化直接用於下一步驟(0.360g, 粗產率86%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.38–8.37 (m, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 3.97 (t, 2H), 3.32 (t, 2H).

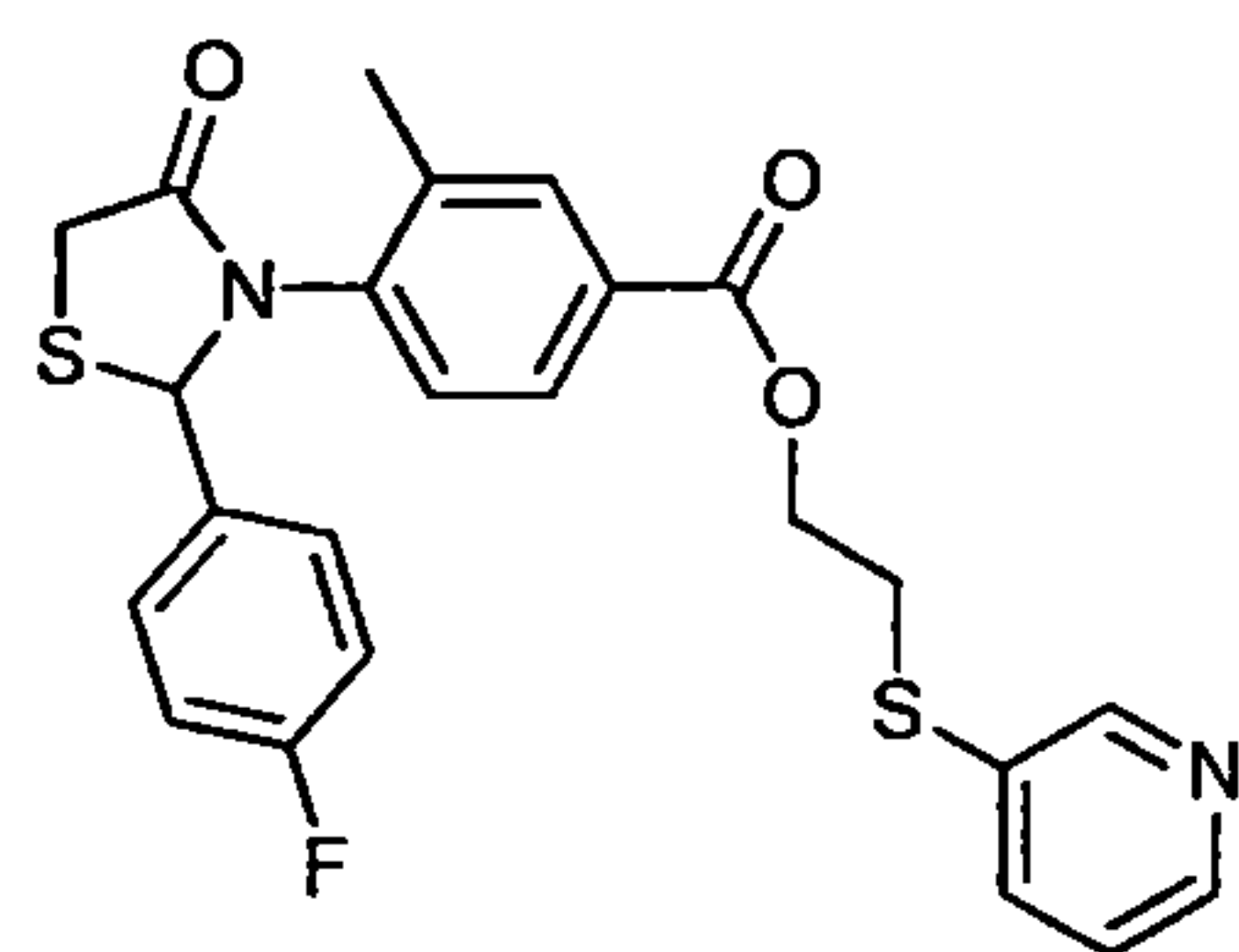
步驟2.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-2-基硫烷基)乙酯

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g, 0.544mmol)、2-(吡啶-2-基硫烷基)乙醇(92.7mg, 0.598mmol)、EDCI·HCl(0.210g, 1.09mmol)、DMAP(0.150g, 1.19mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-2-基硫烷基)乙酯(0.120g, 47%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.39 (d, 2H), 7.82 (br s, 1H), 7.70 (br d, 1H), 7.46 (dd,

1H), 7.33–7.28 (m, 2H), 7.22–7.17 (m, 1H), 7.04–6.93 (m, 3H), 5.95 (br s, 1H), 4.50 (t, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.54 (t, 2H), 2.20 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 469.5 $[M + H]^+$.

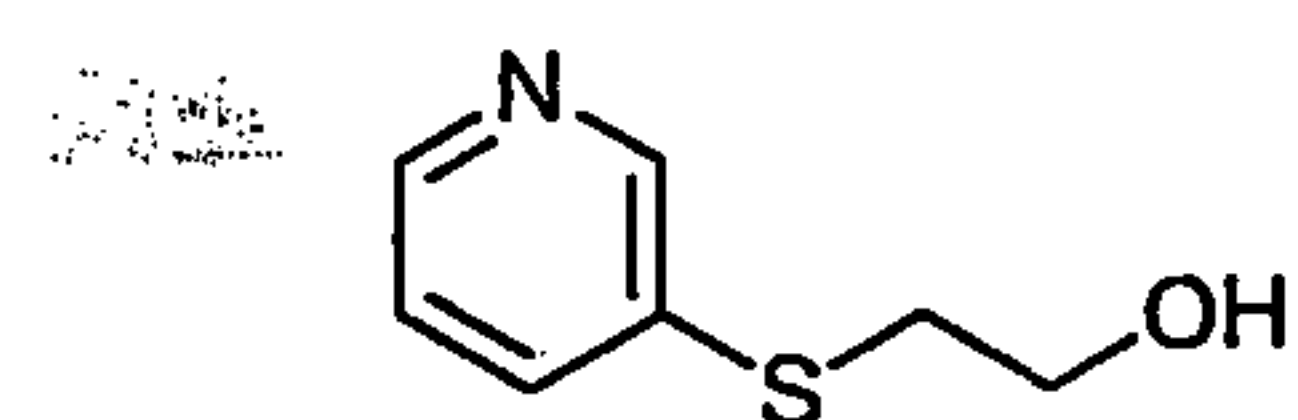
【0486】 實施例422

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-3-基硫烷基)乙酯



化合物566

步驟1.2-(吡啶-3-基硫烷基)乙醇之合成



化合物567

取3-巯基吡啶(39.0mg, 0.350mmol)於水(5.0mL)的溶液、2-氯乙醇(26.0μL, 0.386mmol)和氫化鈉(42.0mg, 1.05mmol)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌1小時且處理後，殘餘物不須純化直接用於下一步驟(5.00mg, 粗產率9%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.25–7.22 (m, 1H), 3.80–3.76 (m, 2H), 3.13 (t, 2H).

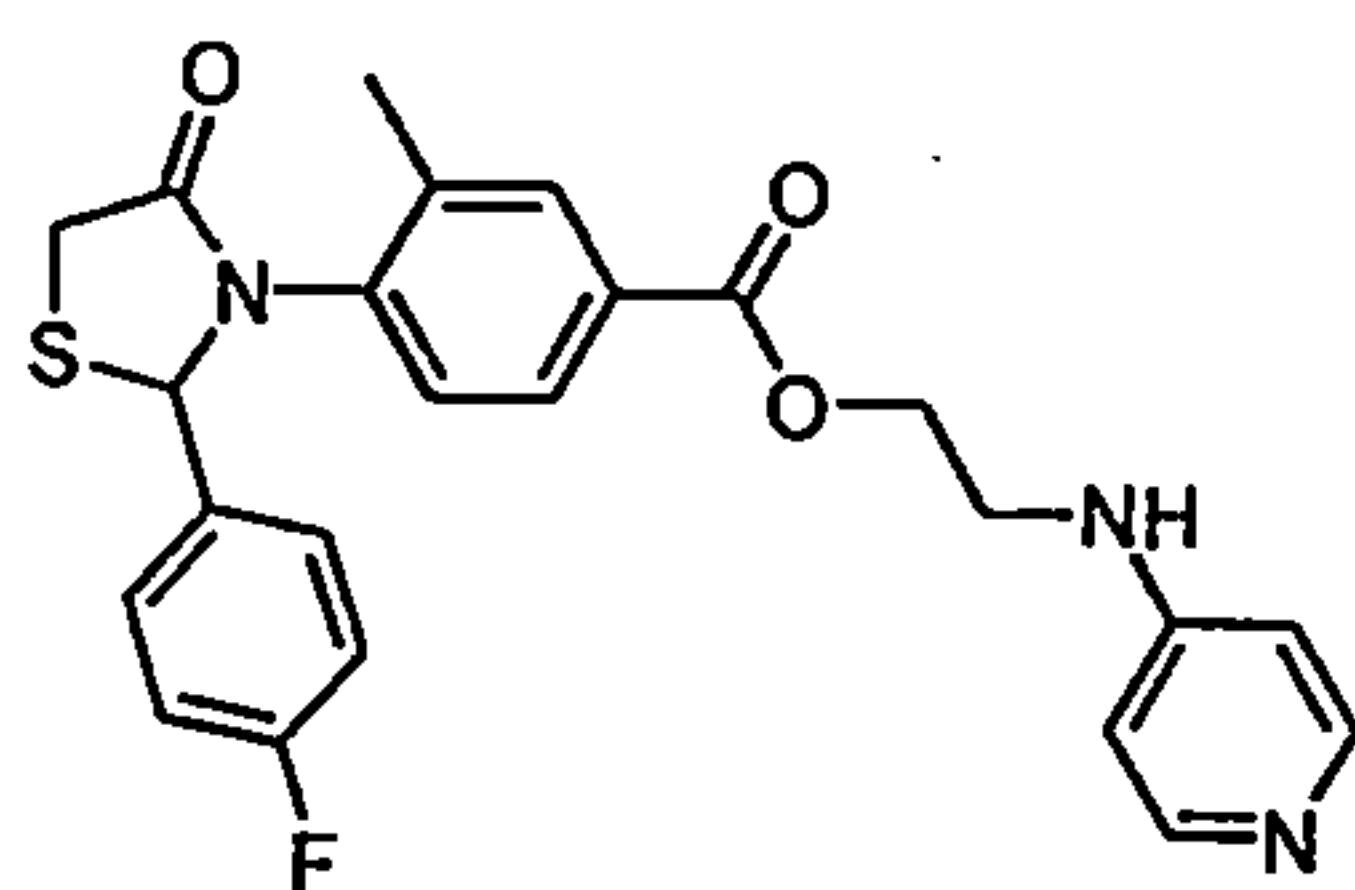
步驟2.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-3-基硫烷基)乙酯之合成

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(10.7mg, 0.0320mmol)、2-(吡啶-3-基硫烷基)乙醇(5.00mg, 0.0320mmol)、

EDCI·HCl(12.4mg, 0.0640mmol)、DMAP(8.70mg, 0.0710mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化(1.0mm矽膠於玻璃載板上，乙酸乙酯/正己烷=30%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-3-基硫烷基)乙酯(15.0mg, 99%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.65 (br s, 1H), 8.42 (br d, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.72 (br d, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.33–7.28 (m, 2H), 7.20–7.17 (m, 1H), 6.98–6.94 (m, 2H), 5.95 (br s, 1H), 4.48–4.42 (m, 2H), 3.99 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.28–3.23 (m, 2H), 2.20 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 469.1 [M + H]⁺.

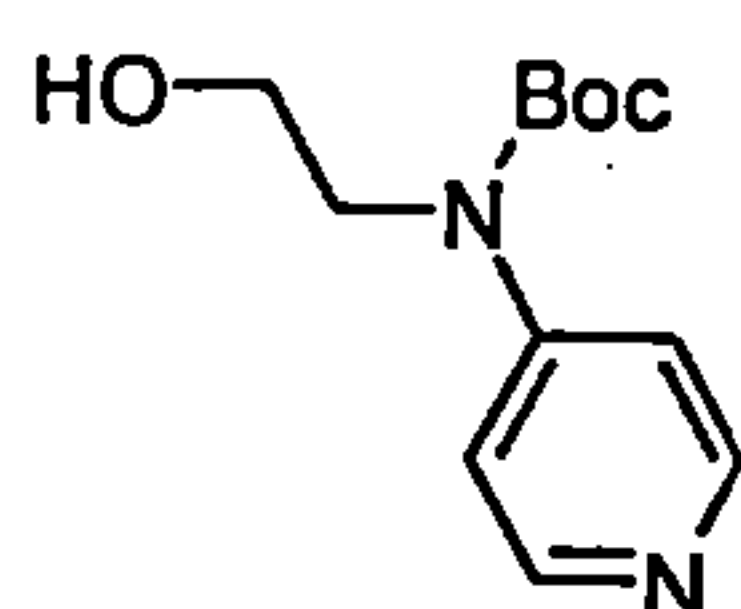
【0487】 實施例423

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-4-基胺基)乙酯



化合物568

步驟1.(2-羥基乙基)吡啶-4-基胺甲酸叔丁酯



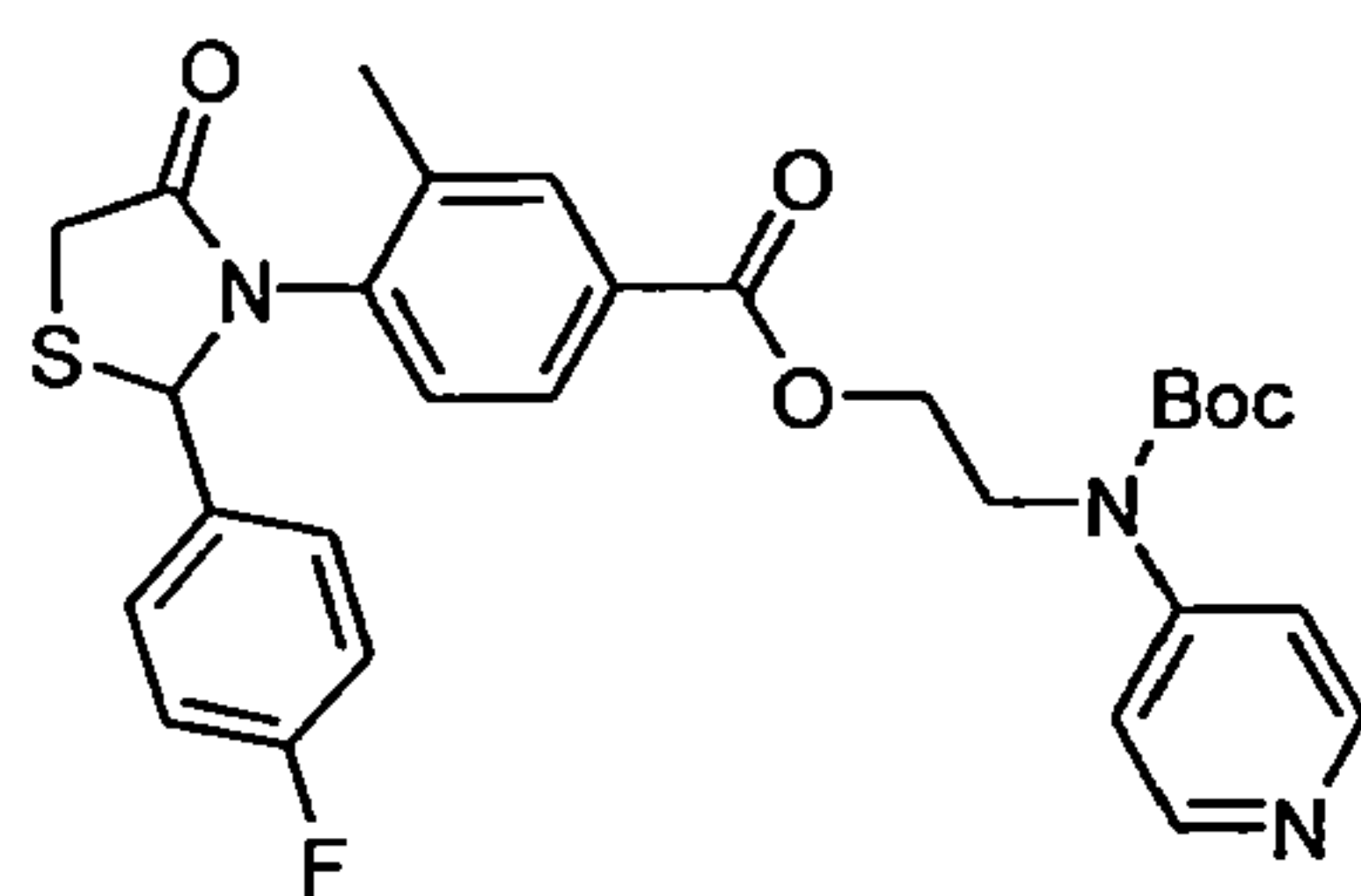
化合物569

取2-[(吡啶-4-基)胺基]乙-1-醇(352mg, 2.55mmol)和二碳酸二叔丁酯(429mg, 2.55mmol)於乙醇(6.0mL)的溶液，在室溫下攪拌16小時後，溶液在減壓下濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷

= 0-10%)，得到無色膠體的(2-羥基乙基)吡啶-4-基胺甲酸叔丁酯(209mg，34%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.21 (d, 2H), 6.46 (d, 2H), 4.54 (br s, 1H), 4.27 (t, 2H), 3.46 (q, 2H), 1.49 (s, 9H).

步驟2.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[(叔丁氧基羰基)(吡啶-4-基)胺基]乙酯之合成



化合物570

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(163mg，0.492mmol)、(2-羥基乙基)吡啶-4-基胺甲酸叔丁酯(117mg，0.492mmol)、EDCI·HCl(141mg，0.738mmol)和二氯甲烷(2.0mL)進行反應，反應混合物以二氯甲烷處理並以水洗，有機層以 $\text{MgSO}_{4(s)}$ 乾燥、過濾並濃縮，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[(叔丁氧基羰基)(吡啶-4-基)胺基]乙酯，不須純化直接用於下一步驟。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.38 (d, 2H), 7.22 (dd, 2H), 6.94 (t, 2H), 6.87 (d, 2H), 6.00–5.80 (br, 1H), 4.35 (t, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.94 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 2.05 (br s, 3H), 1.41 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 552.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

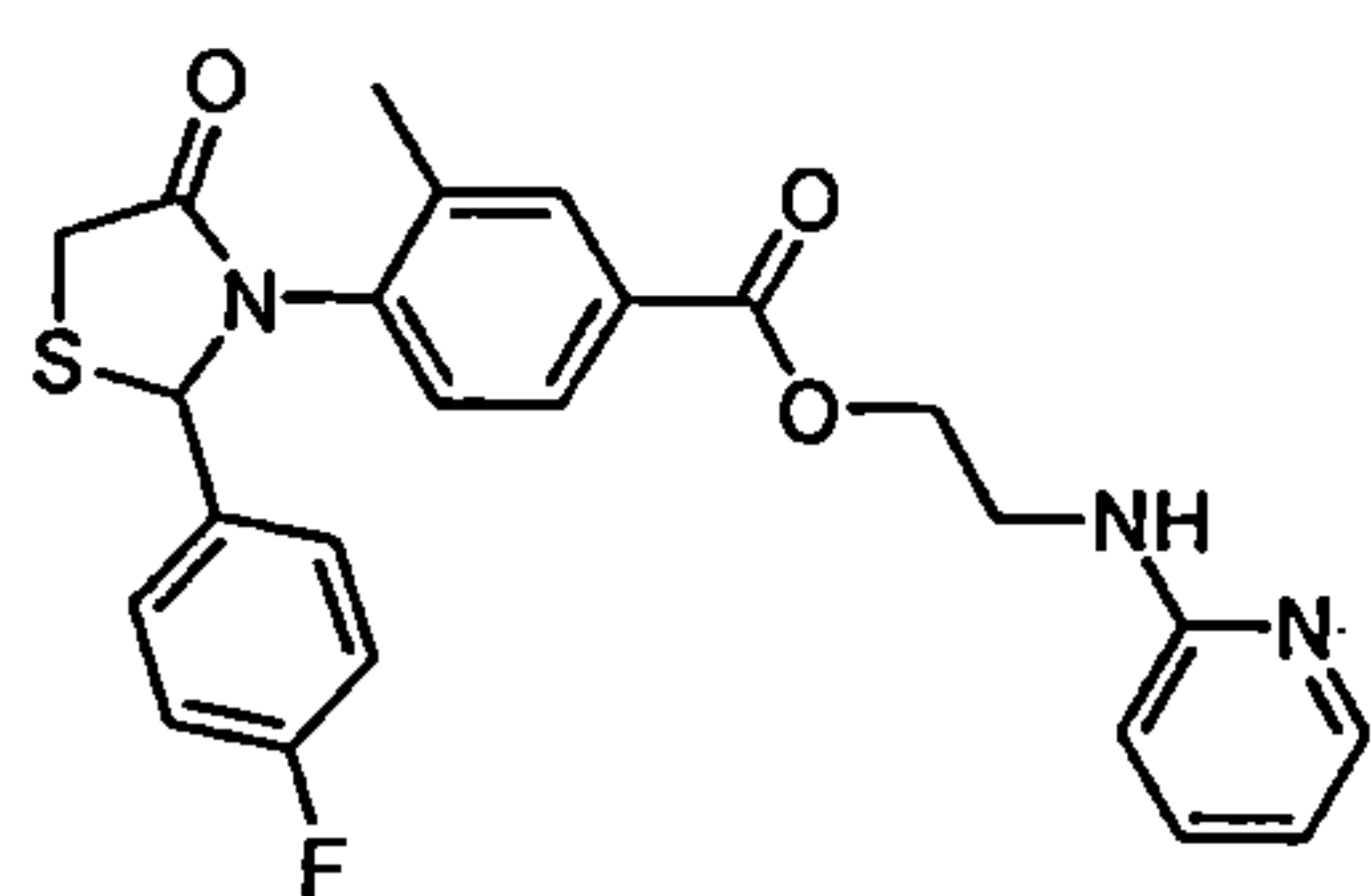
步驟3.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-4-基胺基)乙酯之合成

取4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[(叔丁氧基羰基)(吡啶-4-基)胺基]乙酯(0.492mmol)於三氟乙酸(2.50mL)和二氯甲烷(8.0mL)的

溶液，在室溫下攪拌8小時後，溶液在減壓下濃縮，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化(1.0mm矽膠於玻璃載板上，甲醇/二氯甲烷 = 8%)，得到白色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-4-基胺基)乙酯 (126mg，兩步驟57%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.19 (d, 2H), 7.83 (br s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.33–7.29 (m, 2H), 6.96 (br t, 2H), 6.49 (d, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.65 (br s, 1H), 4.48 (t, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.55 (q, 2H), 2.19 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 452.2 [M + H]⁺.

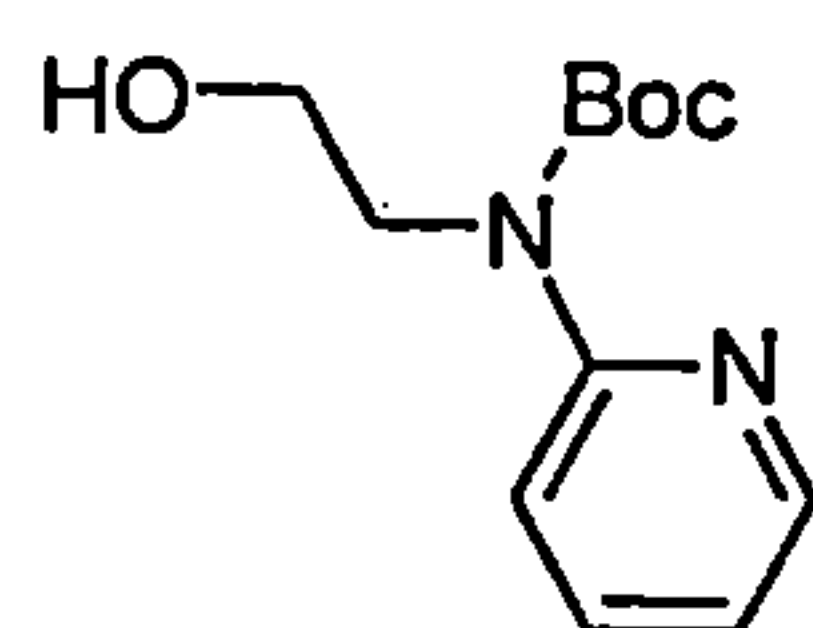
【0488】 實施例424

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-2-基胺基)乙酯



化合物571

步驟1.(2-羥基乙基)吡啶-2-基胺甲酸叔丁酯之合成

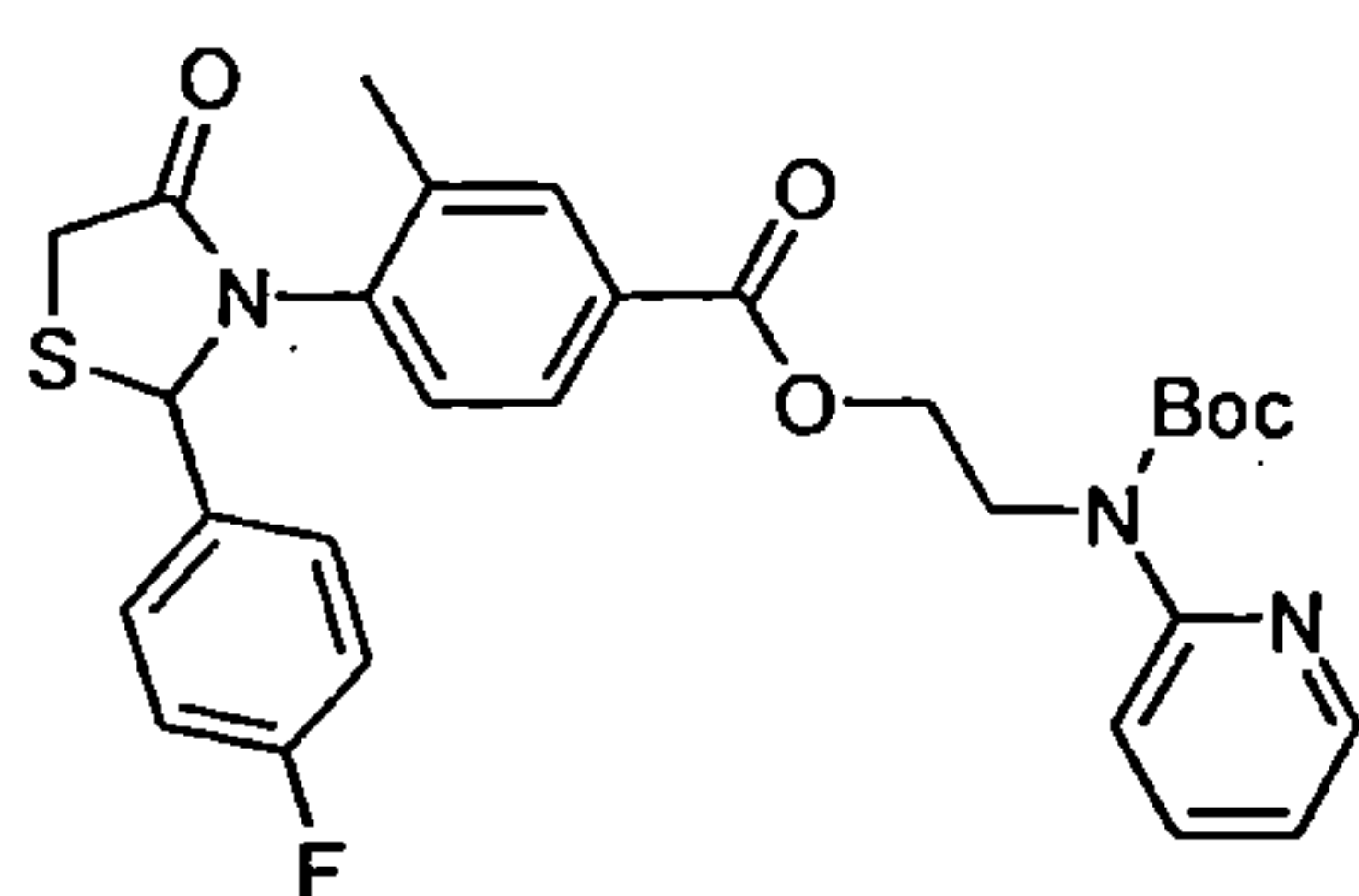


化合物572

取2-[(吡啶-2-基)胺基]乙-1-醇(256mg，1.87mmol)、三乙胺(0.260mL，1.87mmol)和二碳酸二叔丁酯(556mg，1.97mmol)於二氯甲烷(10mL)的溶液，在室溫下攪拌16小時後，溶液以二氯甲烷稀釋並以水和食鹽水洗，有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，到無色油狀的(2-羥基乙基)吡啶-2-基胺甲酸叔丁酯

(347mg, 78%), 不須純化直接用於下一步驟。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.08 (dd, 1H), 7.42–7.37 (m, 1H), 6.59–6.57 (m, 1H), 6.41 (dd, 1H), 4.74 (br s, 1H), 4.26 (t, 2H), 3.63 (q, 2H), 1.48 (s, 9H).

步驟2.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[(叔丁氧基羰基)(吡啶-2-基)胺基]乙酯之合成



化合物573

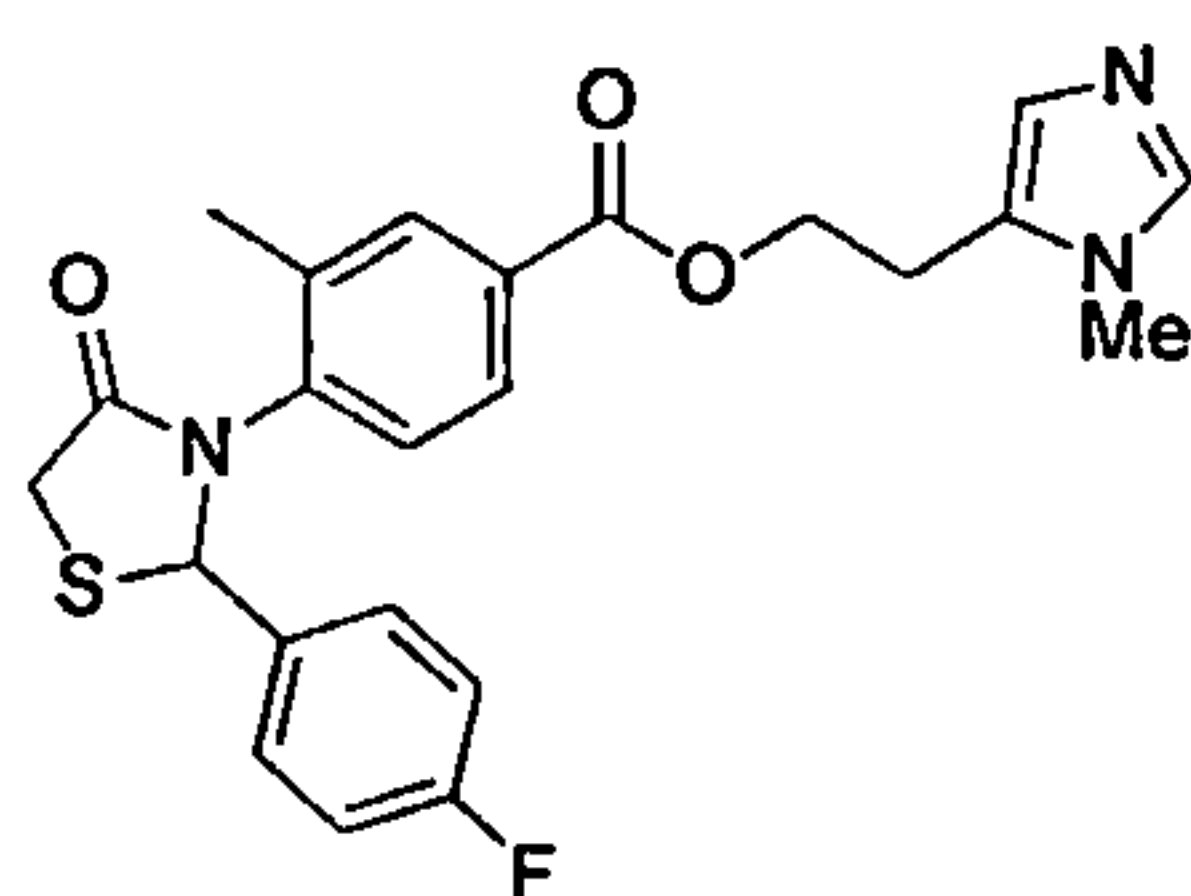
取4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(178mg, 0.537mmol)於亞硫醯氯(2.0mL)的溶液，在80°C下攪拌40分鐘後，在減壓下移除亞硫醯氯得到醯氯中間體，不須純化直接用於下一步驟。於醯氯化合物(0.537mmol)於二氯甲烷(5.0mL)的溶液中，加入三乙胺(75.0μL, 0.537mmol)和(2-羥基乙基)吡啶-2-基胺甲酸叔丁酯(128mg, 0.537mmol)，在室溫下攪拌溶液8小時後，將反應混合物濃縮，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化(1.0mm矽膠於玻璃載板上，乙酸乙酯/正己烷 = 70%)，得到淡棕色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[(叔丁氧基羰基)(吡啶-2-基)胺基]乙酯(189mg, 兩步驟64%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.36 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.24–7.20 (m, 4H), 7.03–7.00 (m, 1H), 6.92 (t, 2H), 6.67 (d, 1H), 6.00–5.70 (br, 1H), 4.37–4.31 (m, 4H), 3.94 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 2.04 (br s, 3H), 1.40 (s, 9H).

步驟3.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-2-基胺基)乙酯之合成

取4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-[(叔丁氧基羰基)(吡啶-2-基)胺基]乙酯(189mg, 0.343mmol)於三氟乙酸(2.0mL)和二氯甲烷(8.0mL)的溶液，在室溫下攪拌5小時後，將溶液在減壓下濃縮，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化(1.0mm矽膠於玻璃載板上，甲醇/二氯甲烷 = 5%)，得到黃色發泡體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(吡啶-2-基胺基)乙酯(132mg, 85%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.07 (d, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.32–7.29 (m, 2H), 6.96 (br t, 2H), 6.59 (dd, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.86 (br s, 1H), 4.47 (t, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.70 (q, 2H), 2.17 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 452.2 [M + H]⁺.

【0489】 實施例425

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)乙酯



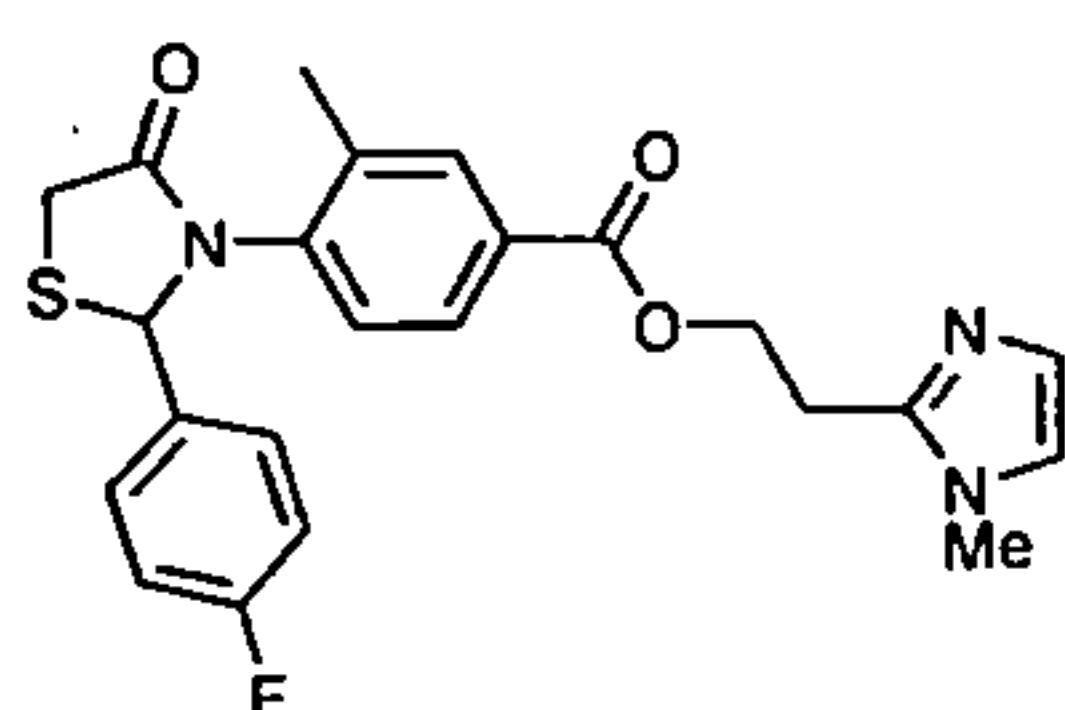
化合物574

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(147mg, 0.444mmol)、2-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)乙-1-醇(56.0mg, 0.444mmol)、EDCI·HCl(128mg, 0.665mmol)、三乙胺(0.124mL, 0.890mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌18小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-10%)，得到白色發泡體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(1-甲基-1*H*-咪

唑-5-基)乙酯(74.3mg, 38%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.83 (br s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.32–7.28 (m, 2H), 6.95 (br t, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.48 (t, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.99 (t, 2H), 2.19 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 440.2 [M + H]⁺.

【0490】 實施例426

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)乙酯

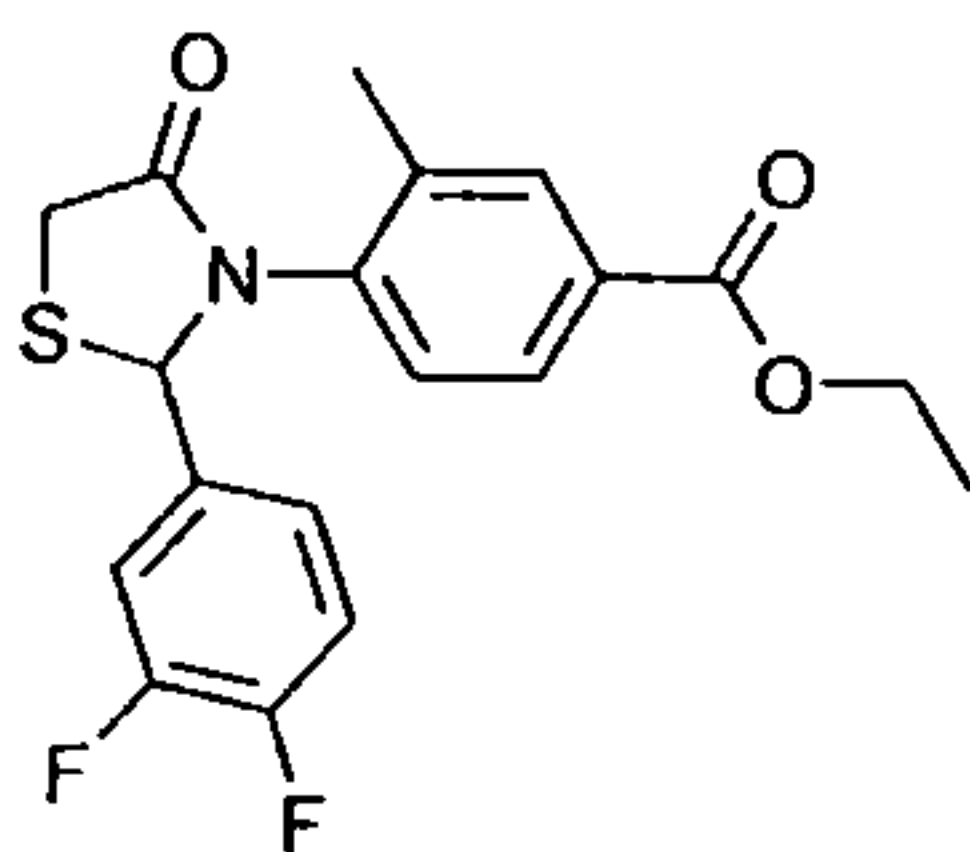


化合物575

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(158mg, 0.477mmol)、2-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)乙-1-醇(60.2mg, 0.477mmol)、EDCI·HCl(119mg, 0.621mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-10%)，得到黃色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-2-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)乙酯(116mg, 55%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.84 (br s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.32–7.28 (m, 2H), 6.97–6.93 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.64 (t, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.11 (t, 2H), 2.17 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 440.2 [M + H]⁺.

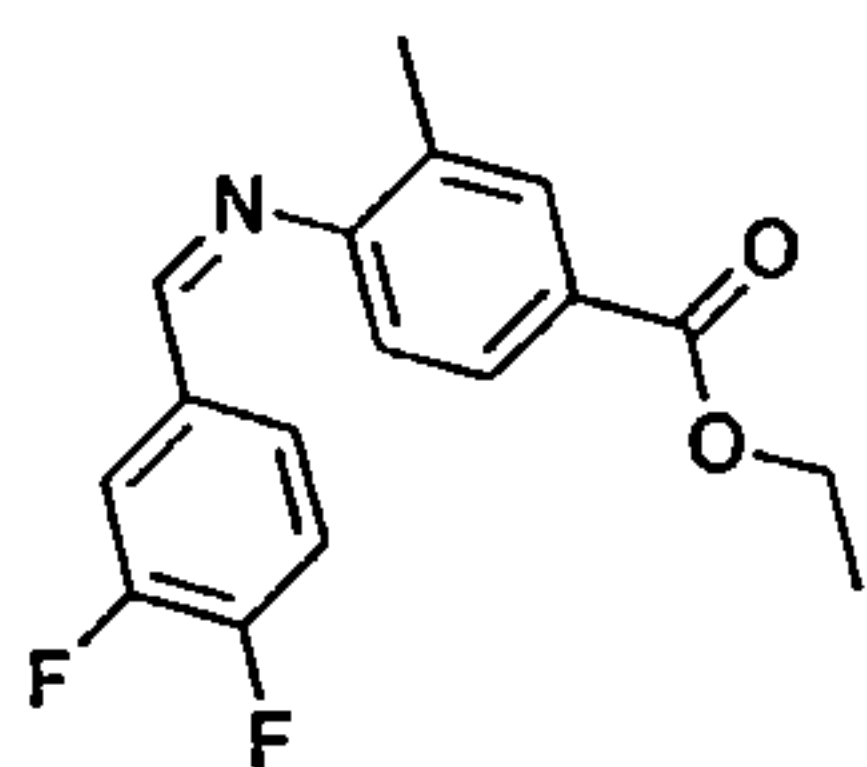
【0491】 實施例427

4-[2-(3,4-二氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸乙酯



化合物576

步驟1.4-4-[(3,4-二氟苯基)亞甲基]胺}-3-甲基苯甲酸乙酯之合成



化合物577

取4-胺基-3-甲基苯甲酸乙酯(0.706g, 3.94mmol)和3,4-二氟苯甲醛(1.00mL, 9.08mmol)於乙醇(10mL)的溶液，迴流加熱攪拌18小時後冷卻至室溫，粗產物以乙醚/正己烷(1:20)洗，得到橘色固體的4-[(3,4-二氟苯基)亞甲基]胺}-3-甲基苯甲酸乙酯(0.986g, 83%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.28 (s, 1H), 7.91–7.81 (m, 3H), 7.62–7.59 (m, 1H), 7.31–7.27 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.38 (q, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.40 (t, 3H).

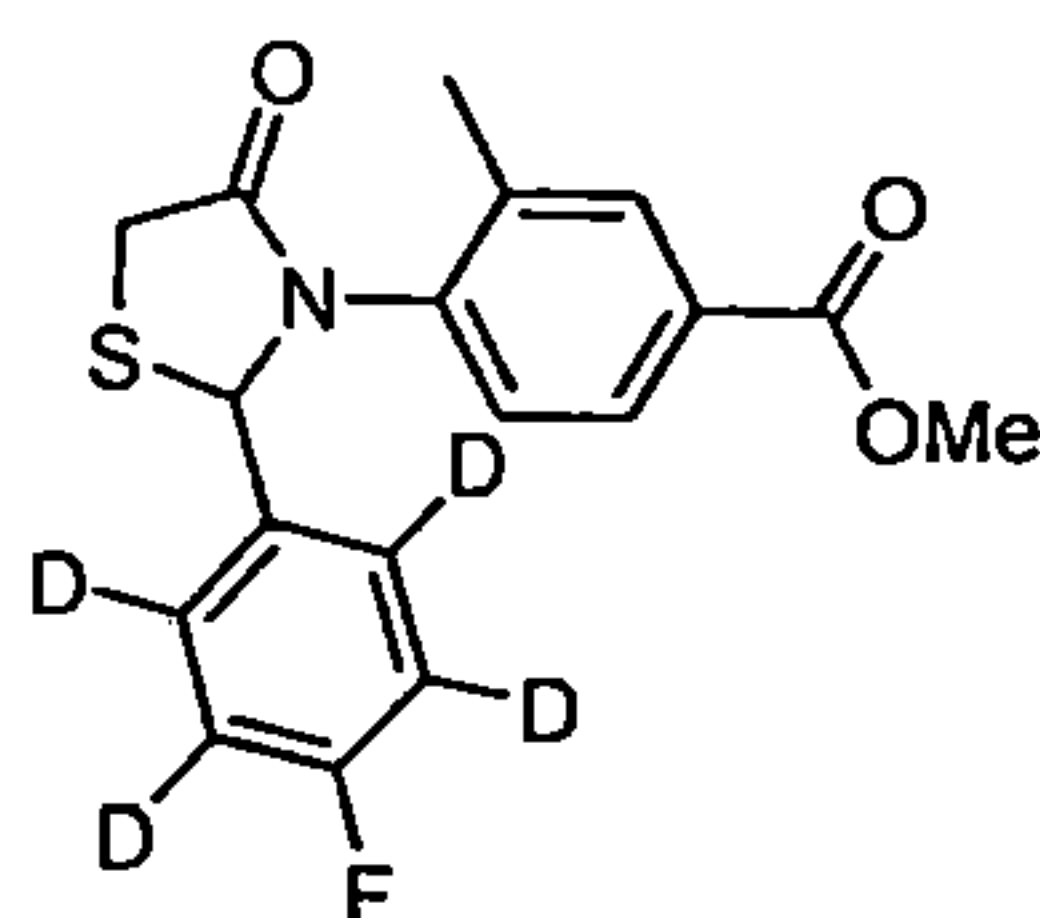
步驟2.4-[2-(3,4-二氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸乙酯之合成

取4-[(3,4-二氟苯基)亞甲基]胺}-3-甲基苯甲酸乙酯(511mg, 1.68mmol)和2-巰乙酸(0.150mL, 2.15mmol)於甲苯(15mL)的溶液，在100°C下攪拌18小時後，將溶液冷卻至室溫並以乙酸乙酯稀釋，有機層以10%NaOH_(aq)和2N的HCl_(aq)洗，以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-40%)，得到黃色膠體的4-[2-(3,4-二氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸乙酯(137mg, 22%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

δ 7.88 (br s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.07–6.99 (m, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.33 (q, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.20 (br s, 3H), 1.37 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 378.2 $[M + H]^+$.

【0492】 實施例428

4-{2-[4-氟-2,3,5,6- d_4 -苯基]-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸甲酯

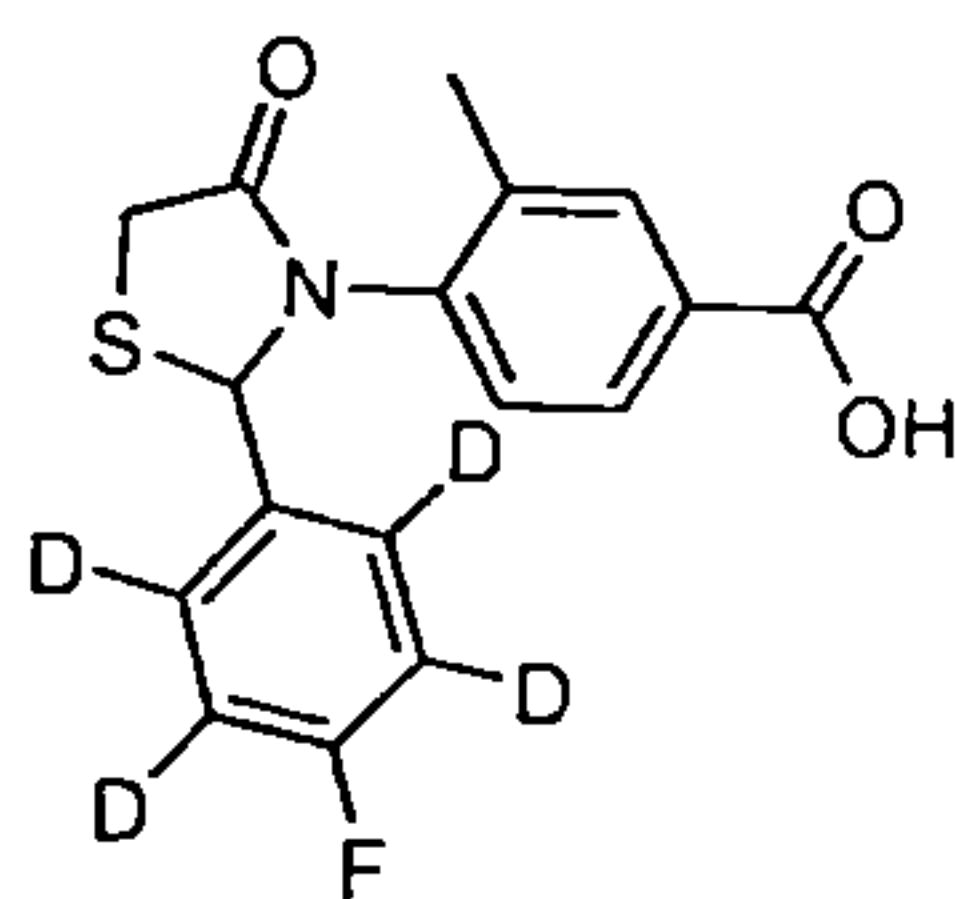


化合物578

取4-胺基-3-甲基苯甲酸甲酯(0.846g, 5.12mmol)、無水 Na_2SO_4 (1.46g, 10.2mmol)和4-氟苯甲醛-2,3,5,6- d_4 (0.722g, 5.63mmol)於甲苯(30mL)的溶液迴流加熱24小時後，於反應混合物中加入2-巰乙酸(0.840mL, 12.0mmol)並在 100°C 下攪拌16小時，接著將反應混合物冷卻至室溫並以乙酸乙酯稀釋，溶液以10% $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ 和3N的 $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ 洗，有機層以 $\text{MgSO}_{4(\text{s})}$ 乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%)，得到白色發泡體的4-{2-[4-氟-2,3,5,6- d_4 -苯基]-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸甲酯(0.503g, 29%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.86 (br s, 1H), 7.74 (br d, 1H), 7.10–6.80 (br, 1H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.17 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 350.1 $[M + H]^+$.

【0493】 實施例429

4-{2-[4-氟-2,3,5,6- d_4 -苯基]-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸

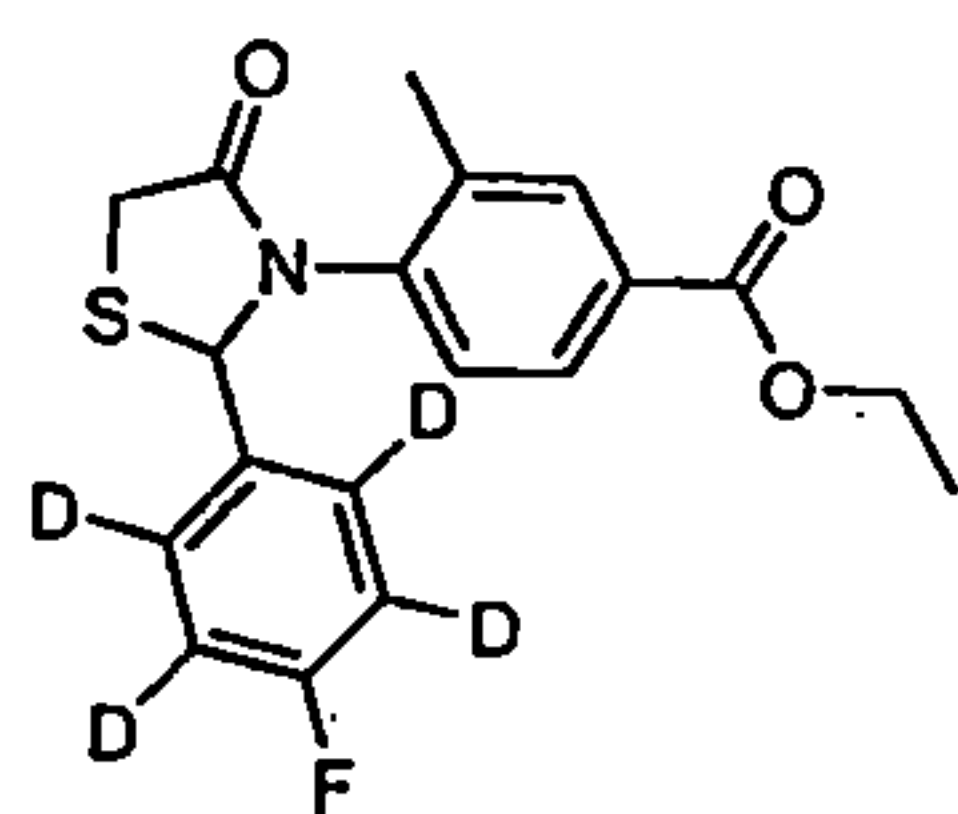


化合物579

取4-{2-[4-氟-2,3,5,6-d₄-苯基]-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸甲酯(0.498g, 1.43mmol)於10%NaOH_(aq)(8.0mL)和甲醇(25mL)的溶液，在室溫下攪拌2小時後，在減壓下移除甲醇，殘餘物以2N的HCl_(aq)酸化並以乙酸乙酯萃取，合併有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，得到膠體的4-{2-[4-氟-2,3,5,6-d₄-苯基]-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.407g, 85%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.89 (br s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.10–6.80 (br, 1H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 2.21 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 336.2 [M + H]⁺.

【0494】 實施例430

4-{2-[4-氟-2,3,5,6-d₄-苯基]-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸乙酯



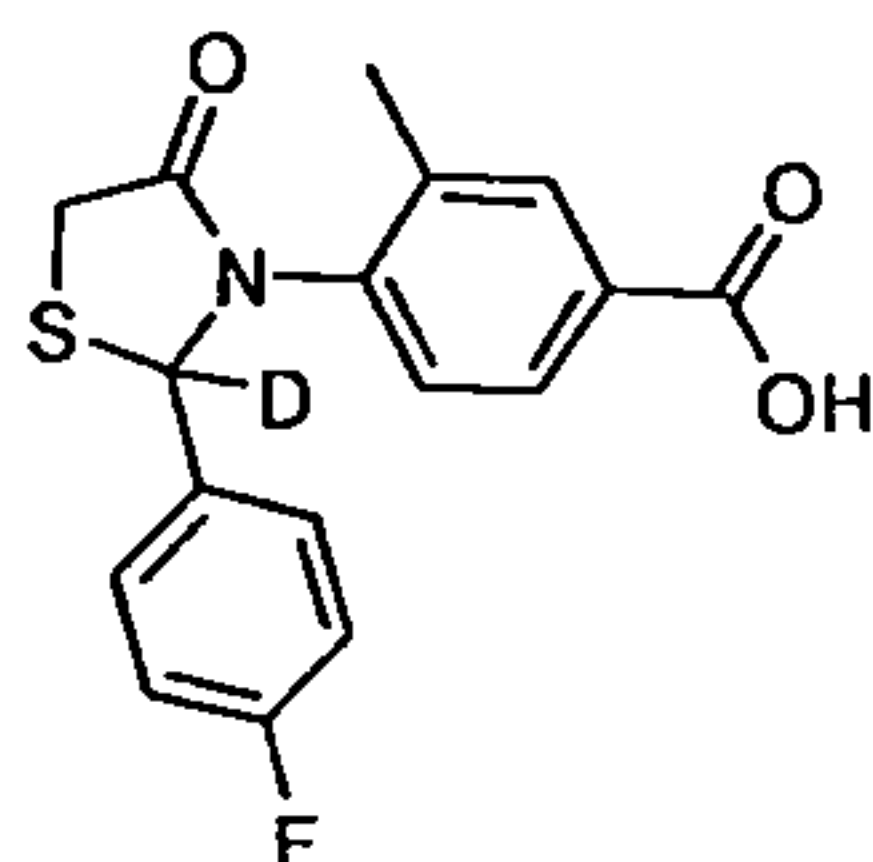
化合物580

依照標準方法G，使用4-{2-[4-氟-2,3,5,6-d₄-苯基]-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(187mg, 0.558mmol)、乙醇(0.50mL)、DMAP(136mg, 1.12mmol)、EDCI·HCl(160mg, 0.836mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時後濃縮，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化(2.0mm矽膠於玻璃載板上，乙酸乙酯/正己烷 = 30%)，得到白色發泡體的4-{2-[4-

氟-2,3,5,6-d₄-苯基]-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸乙酯(153mg, 75%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.86 (br s, 1H), 7.74 (br d, 1H), 7.10–6.70 (br, 1H), 6.10–5.80 (br, 1H), 4.32 (q, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.17 (br s, 3H), 1.35 (t, 2H); LC-MS (ESI) m/z 364.2 [M + H]⁺.

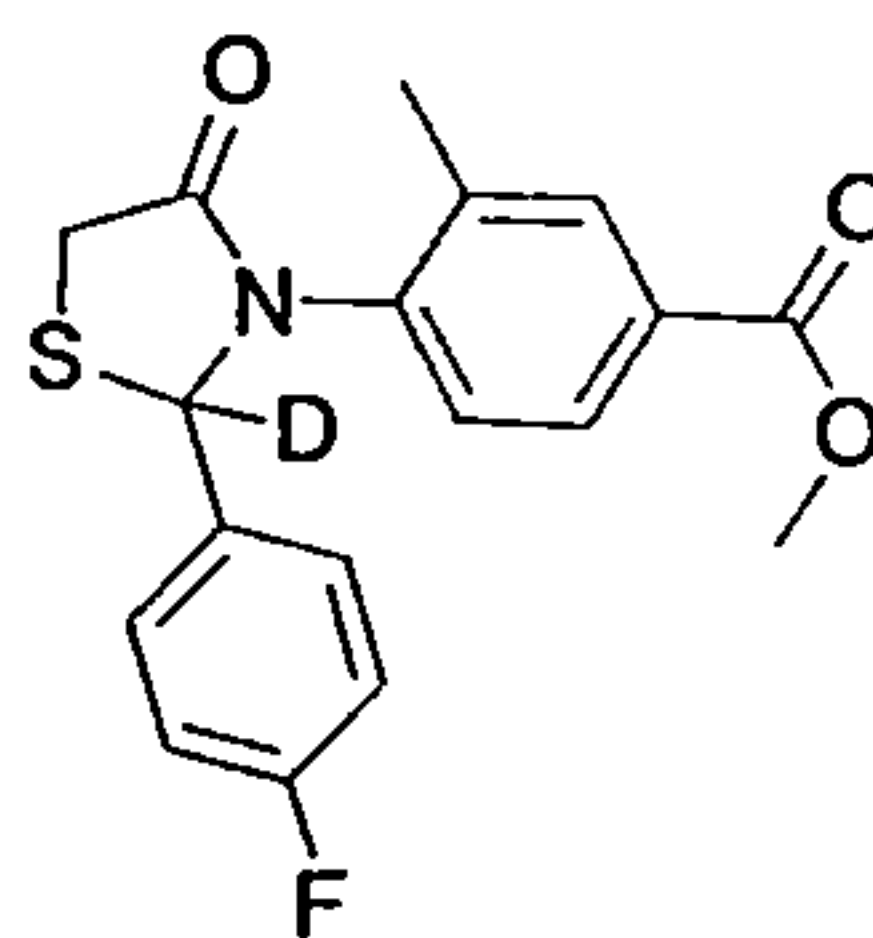
【0495】 實施例431

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-2-d₁-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸



化合物581

步驟1.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-2-d₁-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸甲酯之合成



化合物582

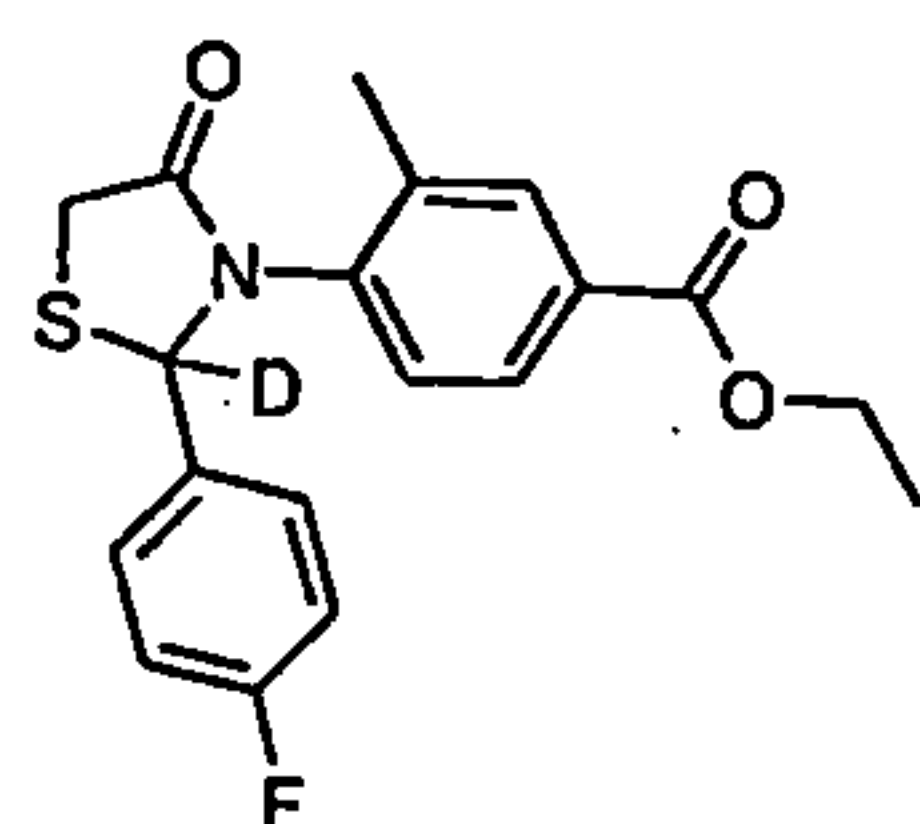
取4-胺基-3-甲基苯甲酸甲酯(390mg, 2.36mmol)、無水Na₂SO₄(503mg, 3.54mmol)和4-氟苯甲醛-d₁(325mg, 2.60mmol)於甲苯(10mL)的溶液迴流加熱18小時後，於反應混合物中加入2-巰乙酸(0.296mL, 4.24mmol)並在90-100°C下攪拌18小時，接著將反應混合物冷卻至室溫並以乙酸乙酯稀釋，溶液以10%NaOH_(aq)洗，有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%)，得到淡黃色

發泡體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-2-d₁-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸甲酯
(152mg, 19%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.86 (br s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.30 (dd, 2H), 6.95 (br t, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.19 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 347.1 [M + H]⁺.

步驟2.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-2-d₁-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸之合成
取4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-2-d₁-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸甲酯
(125mg, 0.361mmol)於10%NaOH_(aq)(1.0mL)和甲醇(5.0mL)的溶液，在室溫下攪拌2小時後，在減壓下移除甲醇，殘餘物以2N的HCl_(aq)酸化並以乙酸乙酯萃取，合併有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化(1.0mm矽膠於玻璃載板上，乙酸乙酯 = 100%)，得到白色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-2-d₁-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(101mg, 84%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.86 (br s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.30 (dd, 2H), 6.95 (br t, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.18 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 355.1 [M + Na]⁺.

【0496】 實施例432

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-2-d₁-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸乙酯



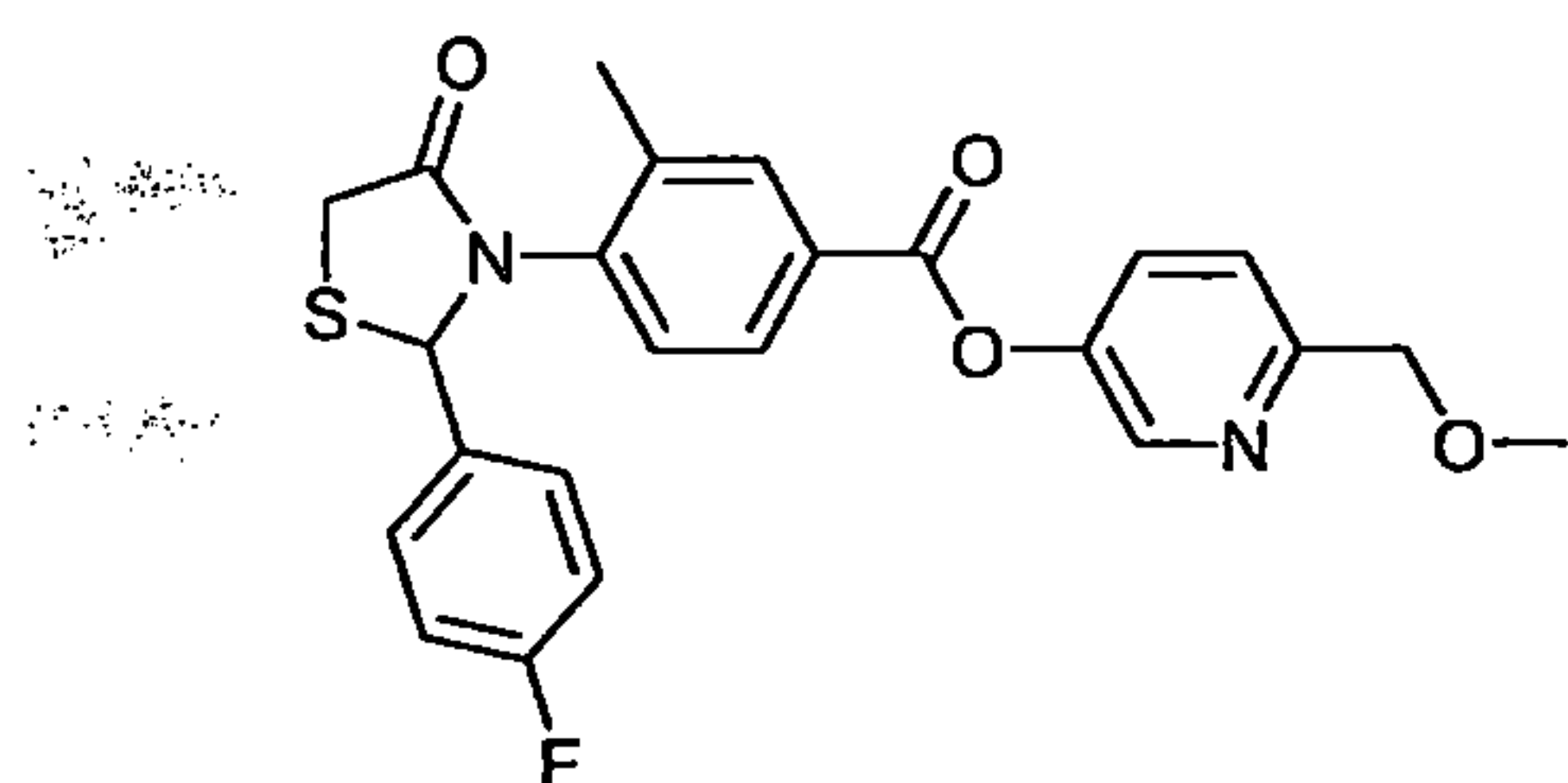
化合物583

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-2-d₁-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(90.0mg, 0.271mmol)、乙醇(0.20mL)、DMAP(59.6mg, 0.488mmol)、EDCI·HCl(77.9mg, 0.406mmol)和二氯甲烷(3.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌8小時後濃縮，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化(1.0mm矽膠於玻璃

載板上，乙酸乙酯/正己烷 = 30%)，得到白色發泡體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-2-d₁-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸乙酯(69.5mg，71%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.86 (br s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.32–7.29 (m, 2H), 6.95 (br t, 2H), 4.33 (q, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.19 (br s, 3H), 1.35 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 361.2 [M + H]⁺.

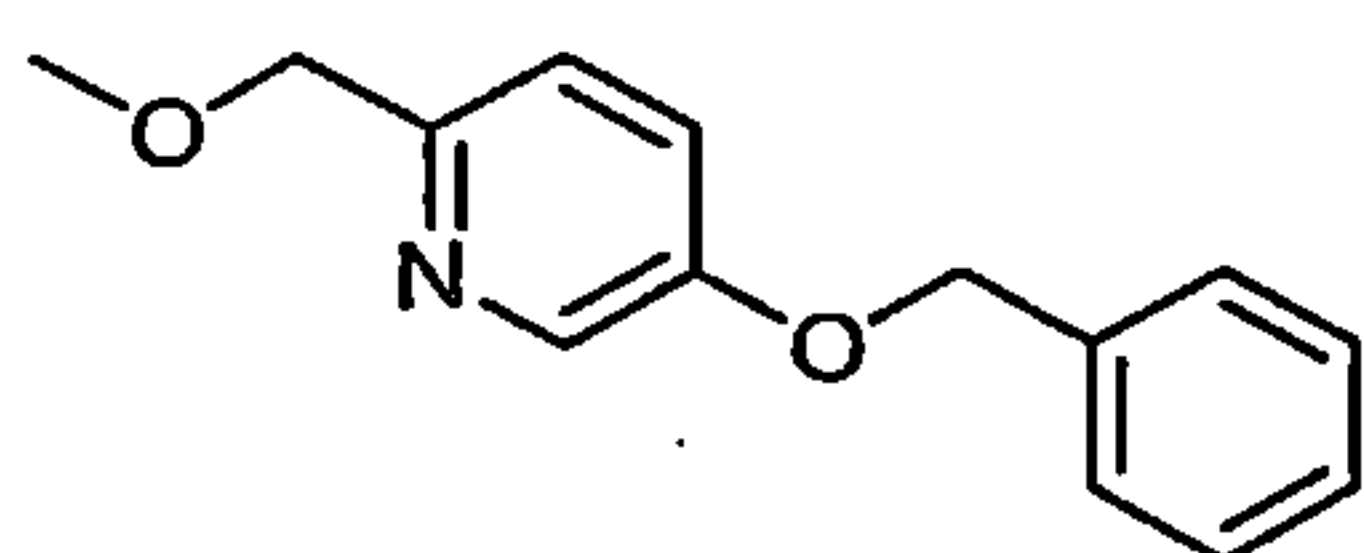
【0497】 實施例433

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-6-(甲氧基甲基)吡啶-3-基酯



化合物584

步驟1.5-(苄氧基)-2-(甲氧基甲基)吡啶之合成

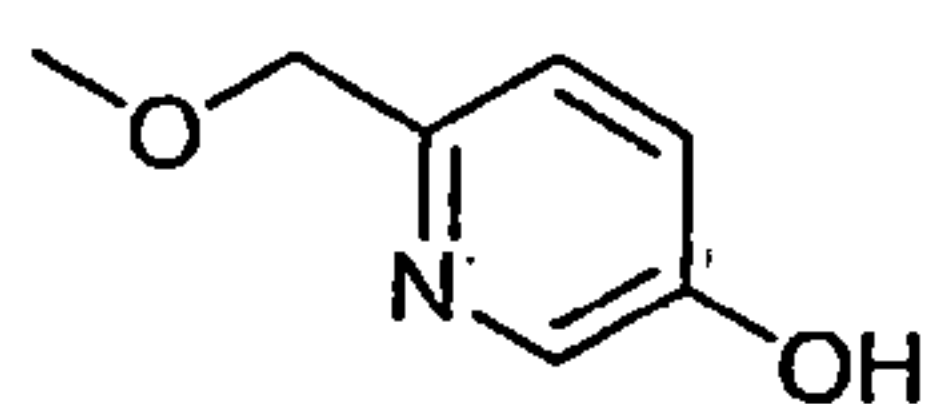


化合物585

於(5-(苄氧基)吡啶-2-基)甲醇(0.300g，1.39mmol)於THF(10.0mL)的溶液中，加入氫化鈉(40.0mg，1.67mmol)，反應混合物在0℃下攪拌3分鐘後，加入碘甲烷(96.0μL，1.53mmol)並在室溫下攪拌3小時，反應混合物以乙酸乙酯萃取，以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-40%)，得到5-(苄氧基)-2-(甲氧基甲基)吡啶(0.270g，

85%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.33 (s, 1H), 7.44–7.31 (m, 6H), 7.27–7.25 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.44 (s, 3H).

步驟2.6-(甲氧基甲基)吡啶-3-醇之合成



化合物586

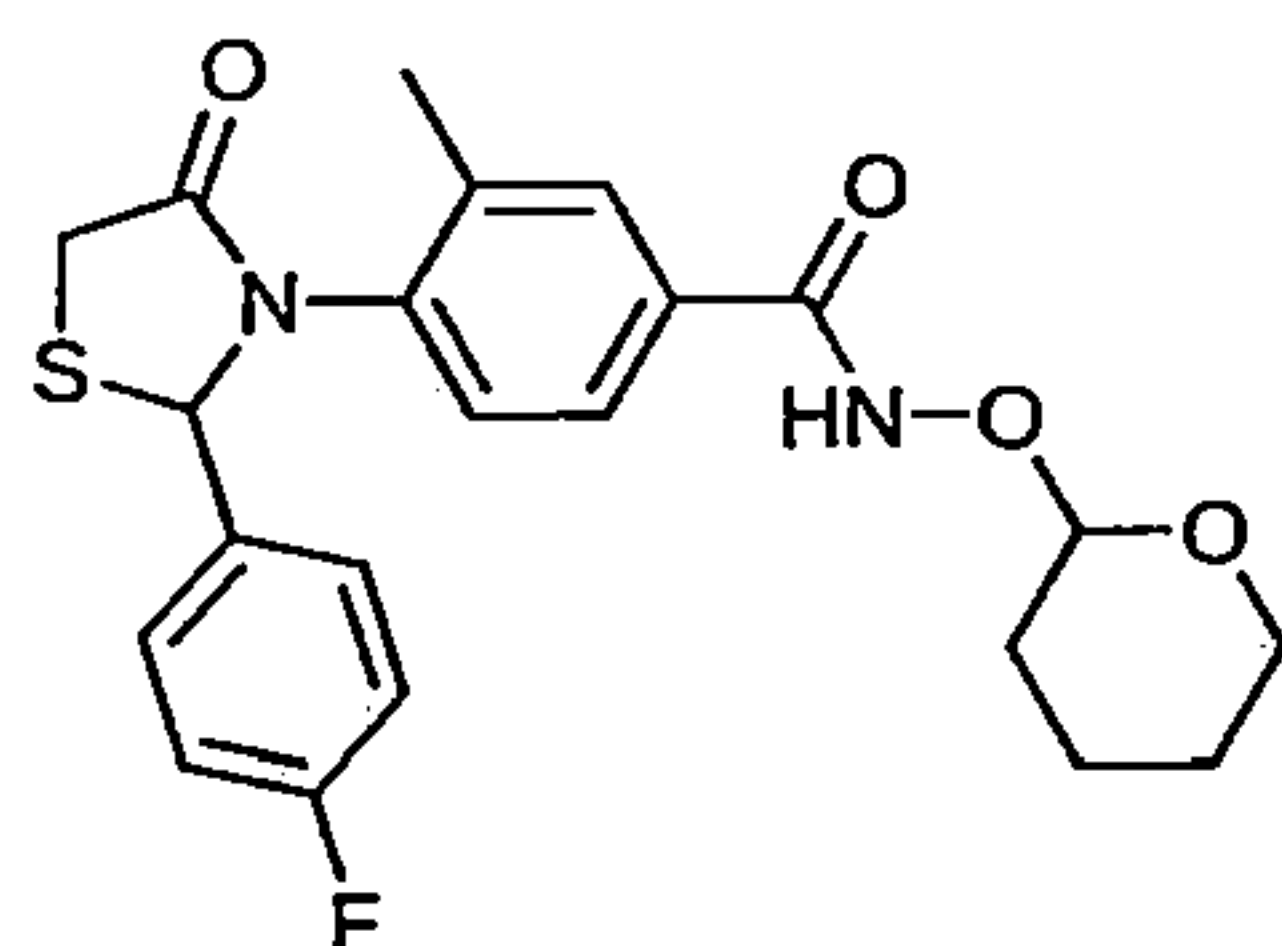
取5-(苄氧基)-2-(甲氧基甲基)吡啶(0.270g)於甲醇(20.0mL)中，加入10%鈀碳催化劑(palladium on carbon)，混合物在氫氣氣氛下於室溫攪拌1小時，待反應完後，過濾並濃縮溶液得到產物，不須純化直接用於下一步驟(0.160g，粗產率96%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.22 (br s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.44 (s, 3H).

步驟3.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-6-(甲氧基甲基)吡啶-3-基酯之合成

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g, 0.544mmol)、6-(甲氧基甲基)吡啶-3-醇(75.7mg, 0.544mmol)、EDCI·HCl(0.210g, 1.09mmol)、DMAP(0.150g, 1.19mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-50%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸-6-(甲氧基甲基)吡啶-3-基酯(0.172g，70%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.43 (s, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.91 (br d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.36–7.32 (m, 2H), 6.98 (br t, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.02 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.25 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 453.2 [M + H]⁺.

【0498】 實施例434

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-*N*-(四氫-2*H*-呔喃-2-基氧基)苯甲醯胺

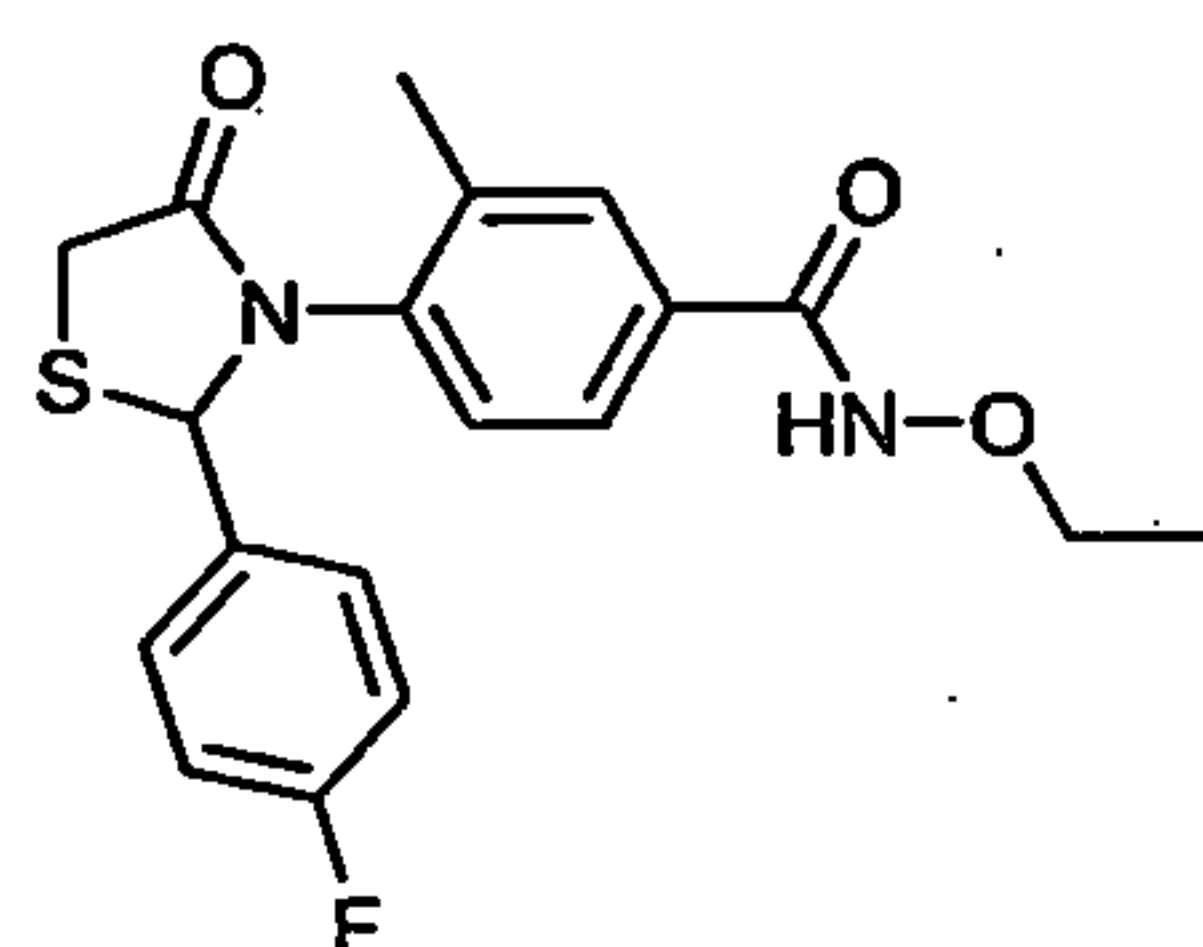


化合物587

取4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g, 0.544mmol)、*O*-(四氫-2*H*-呔喃-2-基)羥基胺(63.6mg, 0.544mmol)、EDCI·HCl(0.210g, 1.09mmol)、DMAP(0.150g, 1.09mmol)和二氯甲烷(5.0mL)的溶液進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-60%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基-*N*-(四氫-2*H*-呔喃-2-基氧基)苯甲醯胺(0.210g, 90%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.74 (s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.43 (br s, 1H), 7.32–7.28 (m, 2H), 6.96 (br t, 2H), 5.93 (br s, 1H), 5.02 (br s, 1H), 4.02–3.89 (m, 4H), 2.20 (br s, 3H), 1.89–1.77 (m, 4H), 1.69–1.59 (m, 2H); LC-MS (ESI) *m/z* 453.2 [M + Na]⁺.

【0499】 實施例435

N-乙氧基-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺

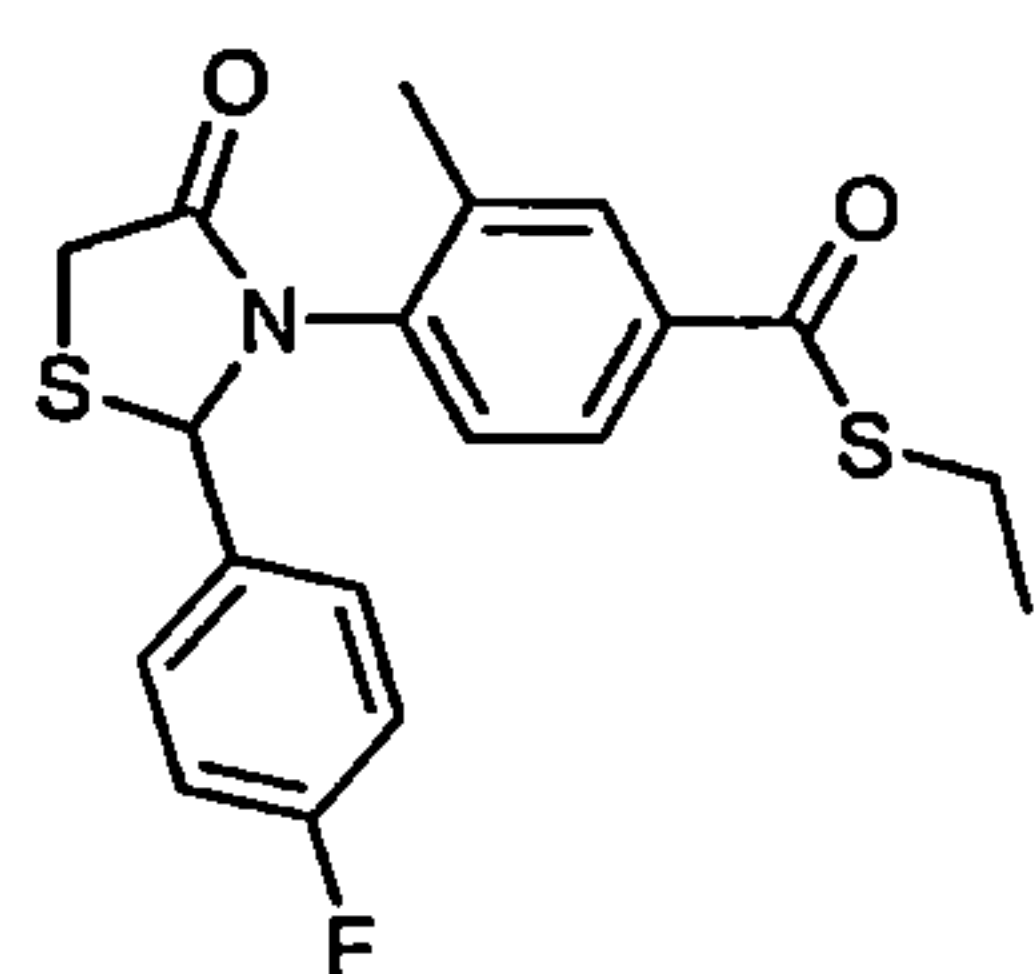


化合物588

取4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.180g, 0.544mmol)、*O*-乙基羥基胺(53.0mg, 0.544mmol)、EDCI·HCl(0.210g, 1.09mmol)、DMAP(0.150g, 1.09mmol)和二氯甲烷(5.0mL)的溶液進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-70%)，得到*N*-乙氧基-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯胺(0.177g, 87%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.13 (br s, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.30–7.27 (m, 3H), 6.94 (br t, 2H), 6.10–5.73 (br, 1H), 4.02–3.97 (m, 3H), 3.90 (d, 1H), 2.15 (br s, 3H), 1.27 (t, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 375.2 [M + H]⁺.

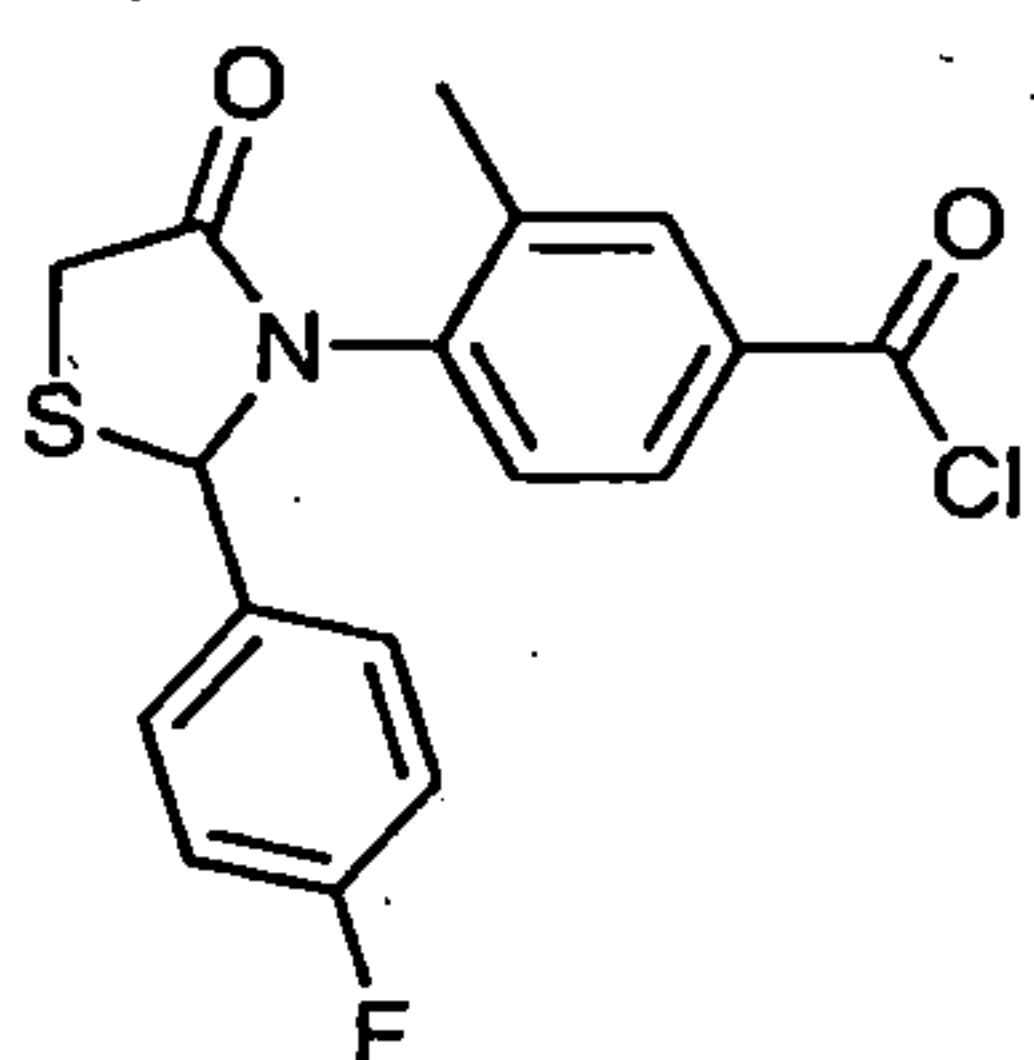
【0500】 實施例436

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯硫代羧酸-*S*-乙酯
(*S*-Ethyl 4-[2-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl]-3-methylbenzenecarbothioate)



化合物589

步驟1.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯氯之合成



化合物590

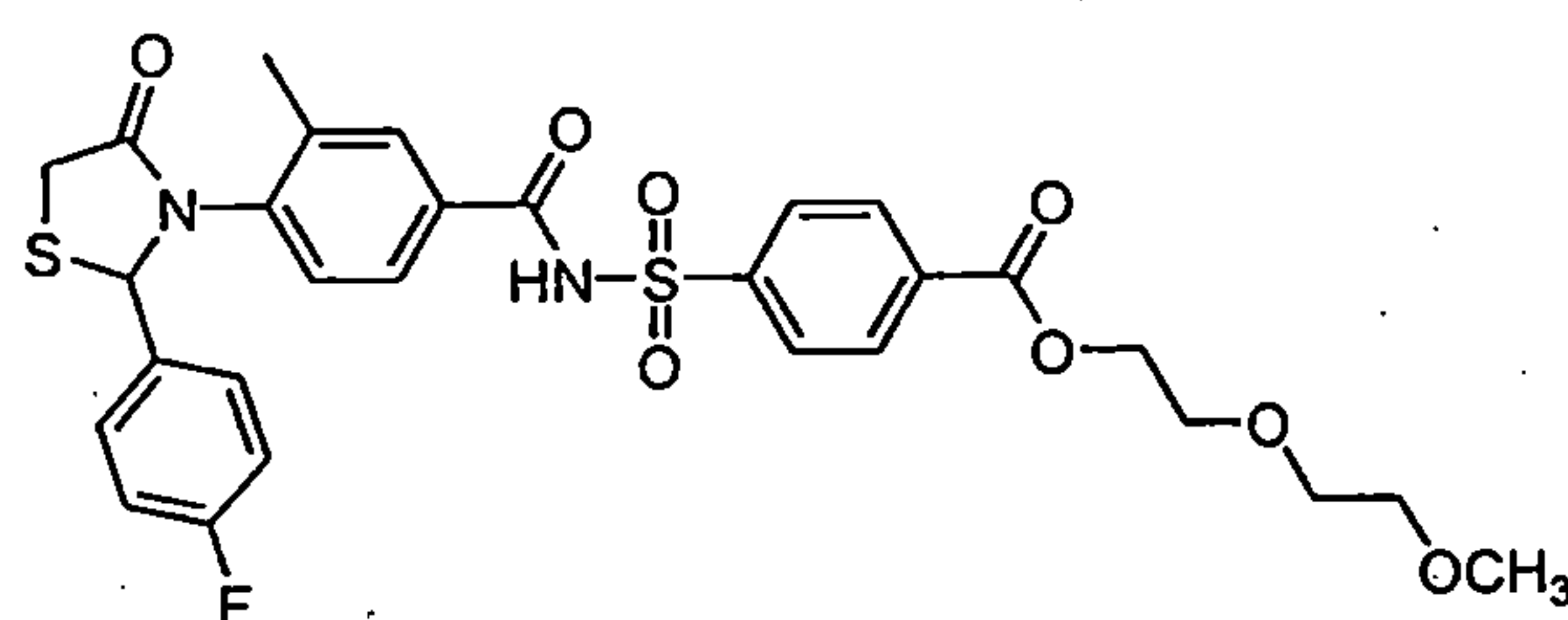
取4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(0.200g)於二氯甲烷(10.0mL)和SOCl₂(8.0mL)的溶液進行反應，待反應在室溫下攪拌1小時且處理後，殘餘物不須純化直接用於下一步驟(0.210g，粗產率99%)。

步驟2.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯硫代羧酸-S-乙酯之合成

使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酰氯(0.210g，0.602mmol)、乙硫醇(30.0μL，0.401mmol)、1-甲基咪唑(50.0μL，0.620mmol)、K₂CO₃(0.100g，0.720mmol)和乙腈(10.0mL)的溶液進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%)，得到4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯硫代羧酸-S-乙酯(0.160g，71%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.77 (br s, 1H), 7.66 (br d, 1H), 7.31 (dd, 2H), 6.96 (br t, 2H), 5.94 (br s, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.03 (q, 2H), 2.21 (br s, 3H), 1.25 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 376.1 [M + H]⁺.

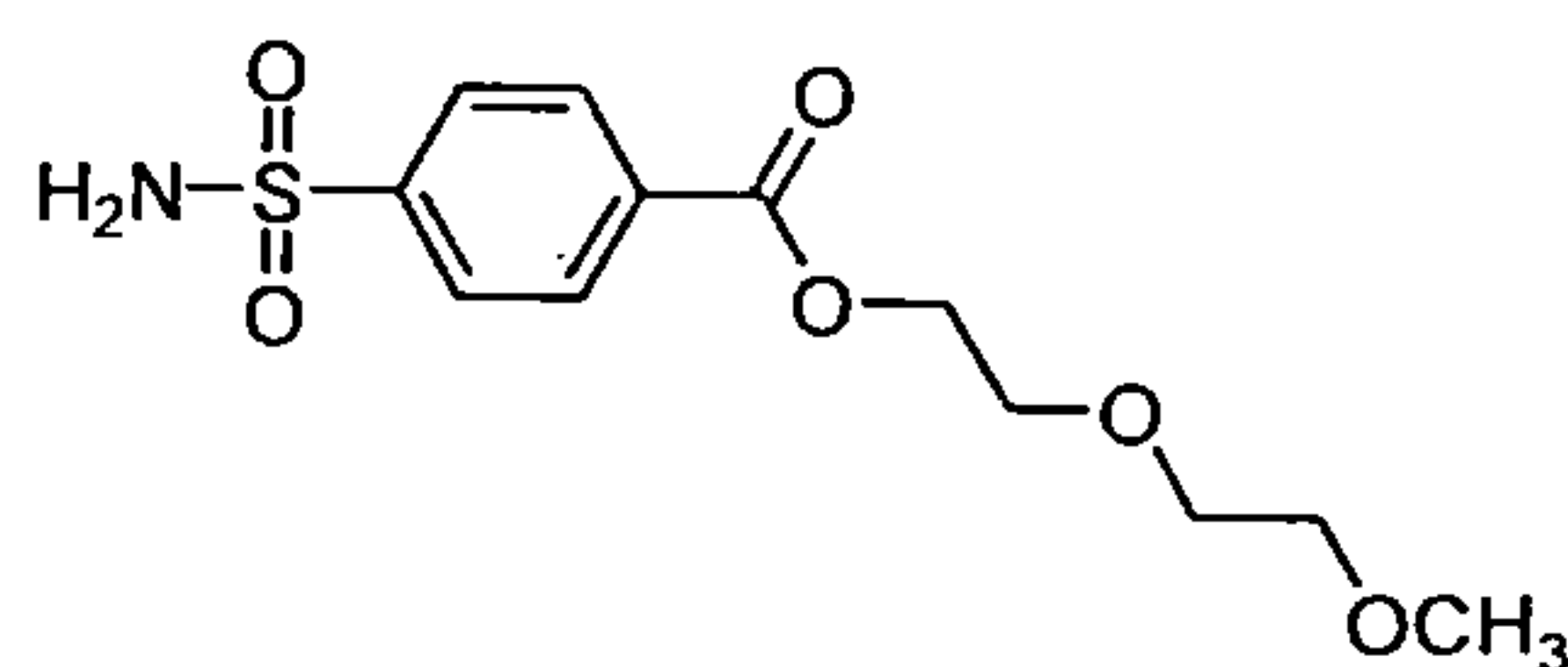
【0501】 實施例437

4-({4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酰基}胺磺酰基)苯甲酸-2-(2-甲氧基乙氧基)乙酯



化合物591

步驟1.4-胺磺酰基苯甲酸-2-(2-甲氧基乙氧基)乙酯之合成



化合物592

取4-胺基磺醯基苯甲酸(558mg, 2.77mmol)於濃HCl_(aq)(0.50mL)的溶液和二乙二醇甲基醚(3.0mL), 在100°C下攪拌20小時後冷卻至室溫, 以乙酸乙酯稀釋並以水洗, 有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮, 殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-80%), 得到無色膠體的4-胺磺醯基苯甲酸-2-(2-甲氧基乙氧基)乙酯(199mg, 24%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.18 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.52 (dd, 2H), 3.85 (dd, 2H), 3.69 (dd, 2H), 3.58 (dd, 2H), 3.38 (s, 3H).

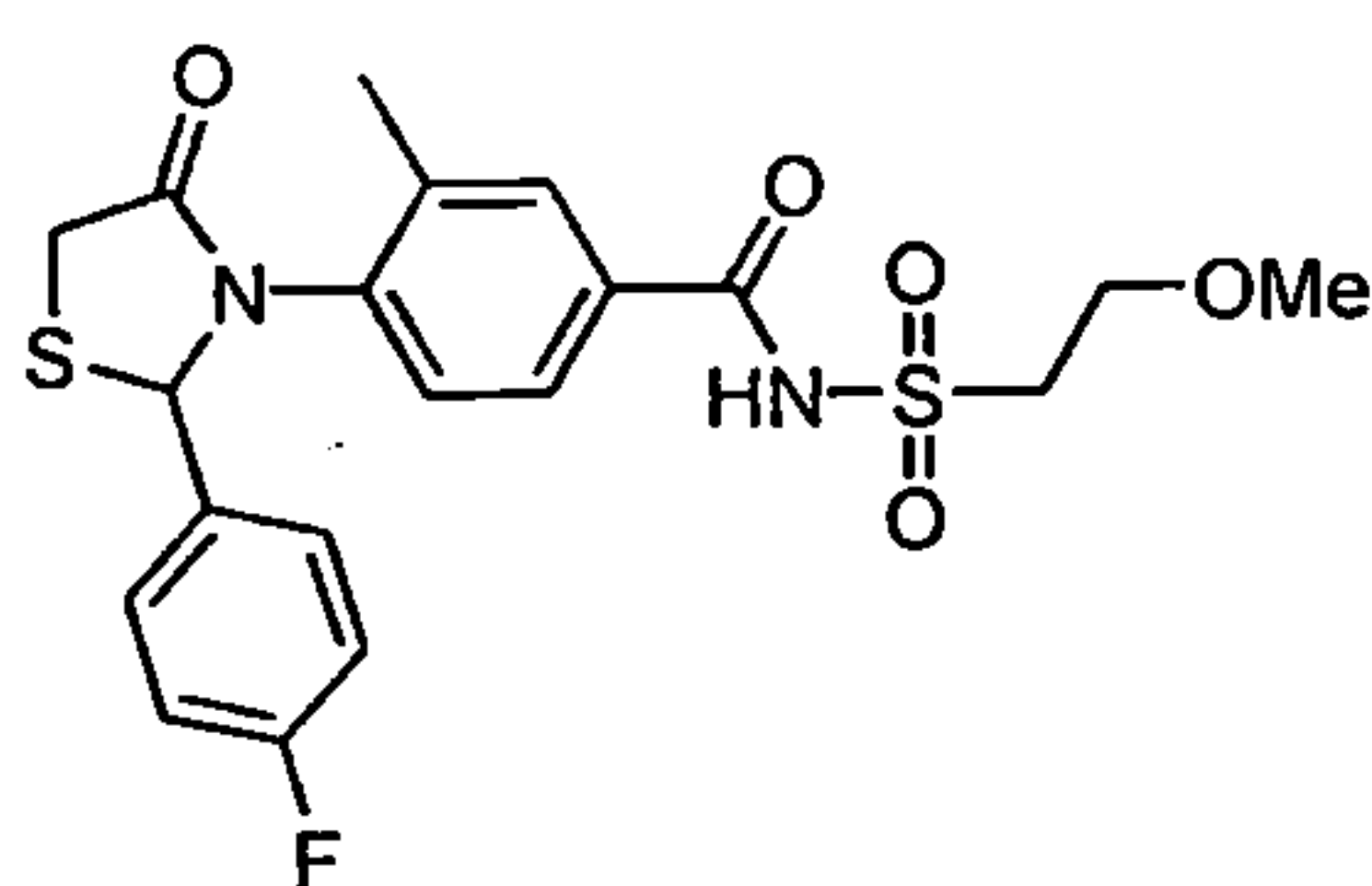
步驟2.4-({4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}胺磺醯基)苯甲酸-2-(2-甲氧基乙氧基)乙酯之合成

依照標準方法C, 使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(156mg, 0.471mmol)、DMAP(115mg, 0.942mmol)、EDCI·HCl(135mg, 0.706mmol)、4-胺磺醯基苯甲酸-2-(2-甲氧基乙氧基)乙酯(143mg, 0.471mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應, 待反應攪拌16小時且處理後, 殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-10%), 得到白色固體的4-({4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲醯基}胺磺醯基)苯甲酸-2-(2-甲氧基乙氧基)乙酯(228mg, 79%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.50 (br s, 1H), 8.20–8.13 (m, 4H), 7.42 (br, 2H), 7.31–7.28 (m, 2H), 6.91 (br t, 2H), 6.10–5.70

(br, 1H), 4.51 (dd, 2H), 4.10 (br s, 2H), 3.82 (dd, 2H), 3.69–3.66 (m, 2H), 3.57–3.54 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.13 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 617.2 $[M + H]^+$.

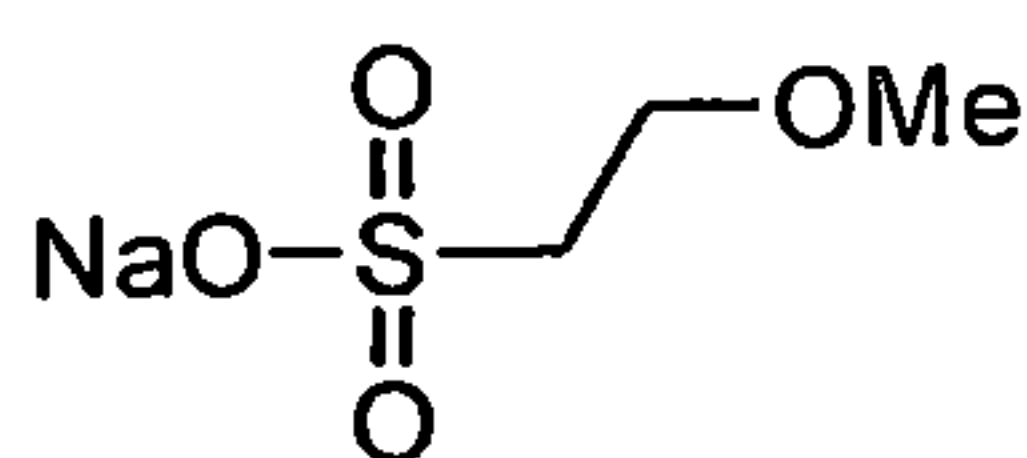
【0502】 實施例438

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-*N*-[(2-甲氧基乙基)磺醯基]-3-甲
基苯甲醯胺



化合物593

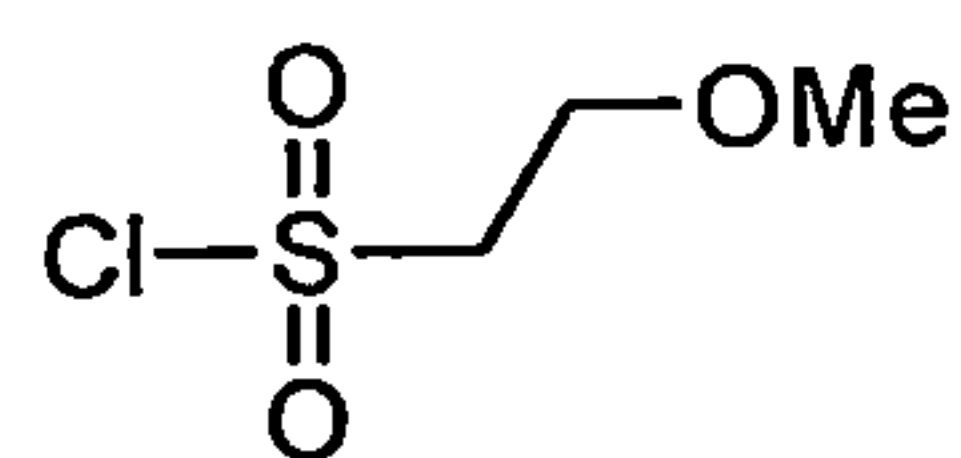
步驟1.2-甲氧基乙磺酸鈉之合成



化合物594

取2-氯乙基甲基醚(1.01g, 10.7mmol)和 Na_2SO_3 (1.42g, 11.2mmol)於水(5.0mL)的溶液，迴流加熱攪拌20小時後，將溶液冷卻至室溫並濃縮，得到白色固體的2-甲氧基乙磺酸鈉(2.33g, 理論產率)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 3.53 (t, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.70 (t, 2H).

步驟2.2-甲氧基乙磺醯氯之合成

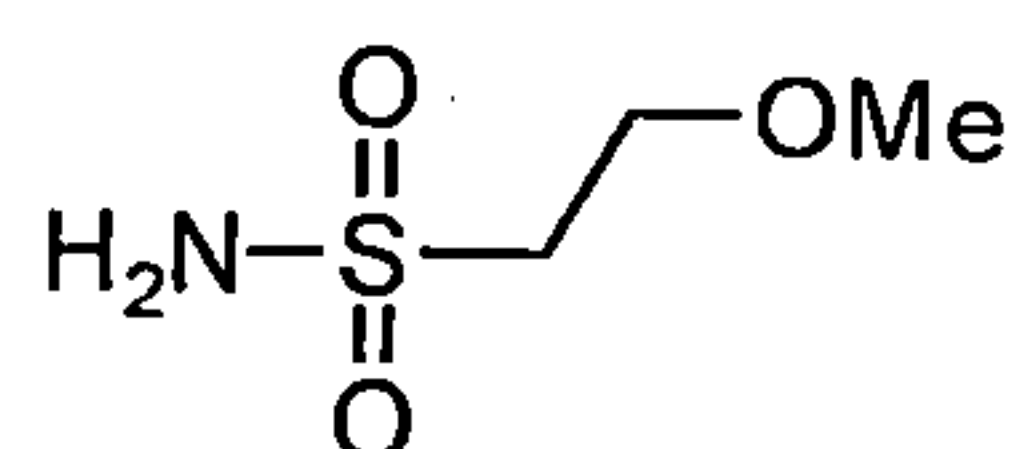


化合物595

取2-甲氧基乙磺酸鈉(0.998g, 2.11mmol)於 POCl_3 (3.0mL)的溶液，在 110°C 下攪拌8小時；在室溫下攪拌16小時後，將溶液倒入冰水中並以乙酸乙酯萃取，合

併有機層以 $\text{MgSO}_{4(s)}$ 乾燥、過濾並濃縮，得到無色油狀的2-甲氧基乙磺醯氯(2.13g，理論產率)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.97–3.95 (m, 4H), 3.43 (s, 3H).

步驟3.2-甲氧基乙磺醯胺之合成



化合物596

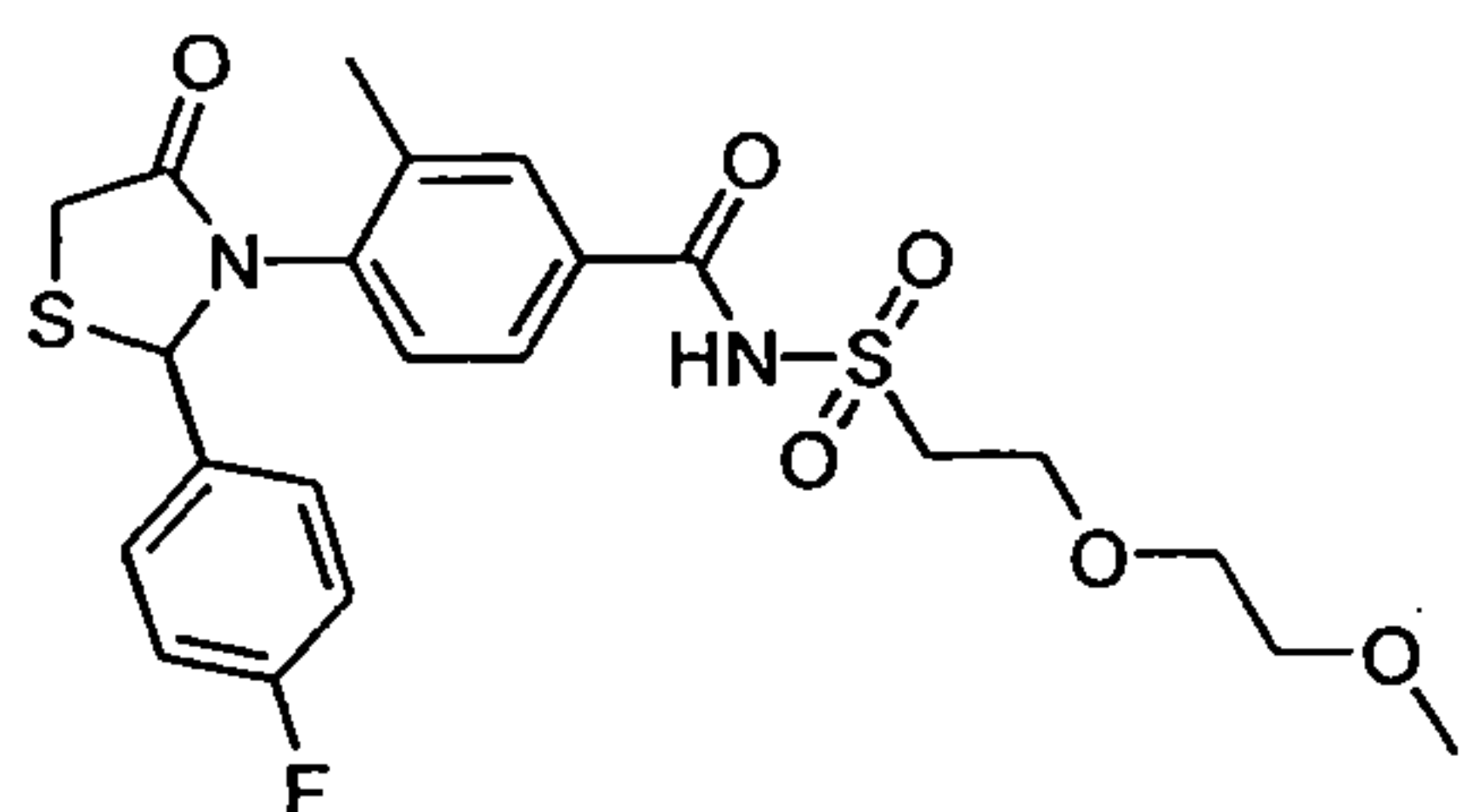
取2-甲氧基乙磺醯氯(2.13g，2.11mmol)於水(15mL)和28% $\text{NH}_3(\text{aq})$ (10 mL)的溶液，在室溫下攪拌5小時後，溶液以乙酸乙酯萃取，合併有機層以 $\text{MgSO}_{4(s)}$ 乾燥；過濾並濃縮，得到黃色油狀的2-甲氧基乙磺醯胺(65.9mg，8%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4.89 (br s, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.36 (t, 2H).

步驟4.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-*N*-[(2-甲氧基乙基)磺醯基]-3-甲基苯甲醯胺之合成

依照標準方法C，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(134mg，0.405mmol)、DMAP(124mg，1.01mmol)、EDCI·HCl(140mg，0.729mmol)、2-甲氧基乙磺醯胺(56.4mg，0.405mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-5%)，得到白色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-*N*-[(2-甲氧基乙基)磺醯基]-3-甲基苯甲醯胺(142mg，77%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 12.02 (br s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.48 (dd, 2H), 7.09 (br t, 2H), 6.60–6.10 (br s, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.71 (br s, 4H), 3.10 (s, 3H), 2.13 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 475.2 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

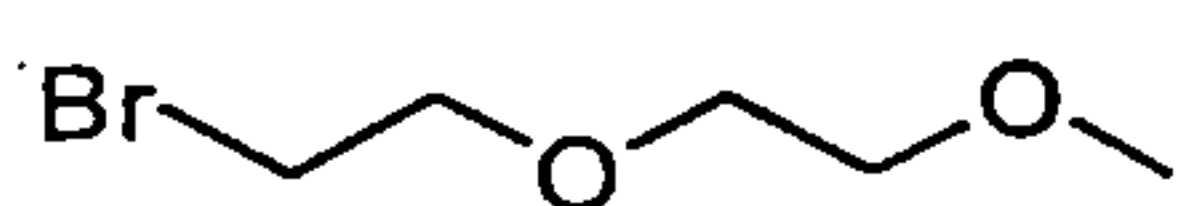
【0503】 實施例439

4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-*N*-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]磺醯基}-3-甲基苯甲醯胺



化合物597

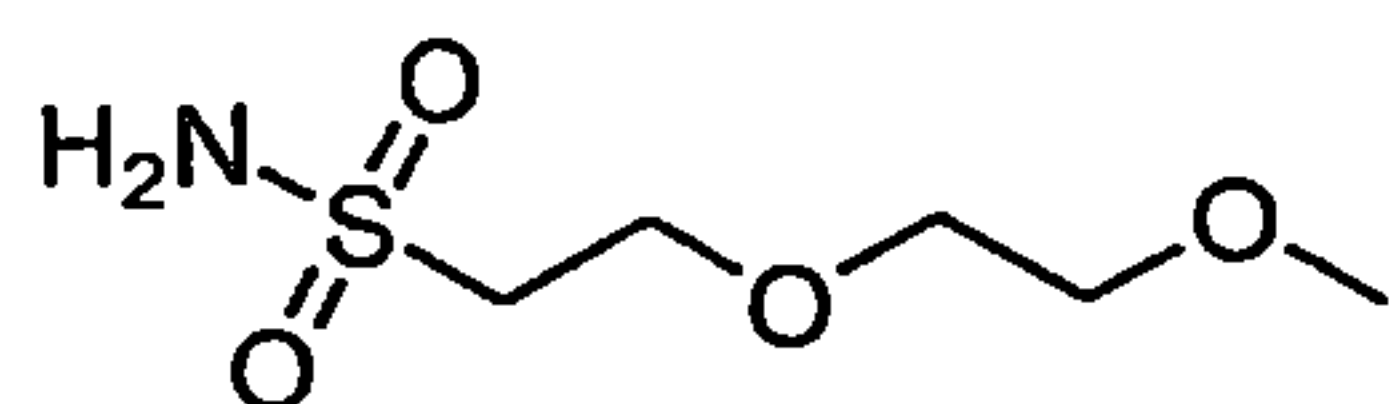
步驟1.1-溴-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷之合成



化合物598

取二乙二醇單甲基醚(0.698g, 5.81mmol)於THF(10mL)的溶液，在0℃下加入三苯膦(triphenylphosphine, 1.53g, 5.83mol)和四溴化碳(1.93g, 5.81mol)，待反應在室溫下攪拌16小時後，以飽和 $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ 終止反應並以二氯甲烷萃取，合併有機層以 $\text{MgSO}_4(\text{s})$ 乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由快速層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 20%)，得到黃色液體的1-溴-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.81 (t, 2H), 3.68–3.65 (m, 2H), 3.57–3.54 (m, 2H), 3.48 (t, 2H), 3.39 (s, 3H).

步驟2.2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯胺之合成



化合物599

取1-溴-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷(0.520g, 2.86mmol)和 Na_2SO_3 (360g, 2.86mmol)於水(3.0mL)的溶液，迴流加熱攪拌20小時後，將溶液冷卻至室溫並濃

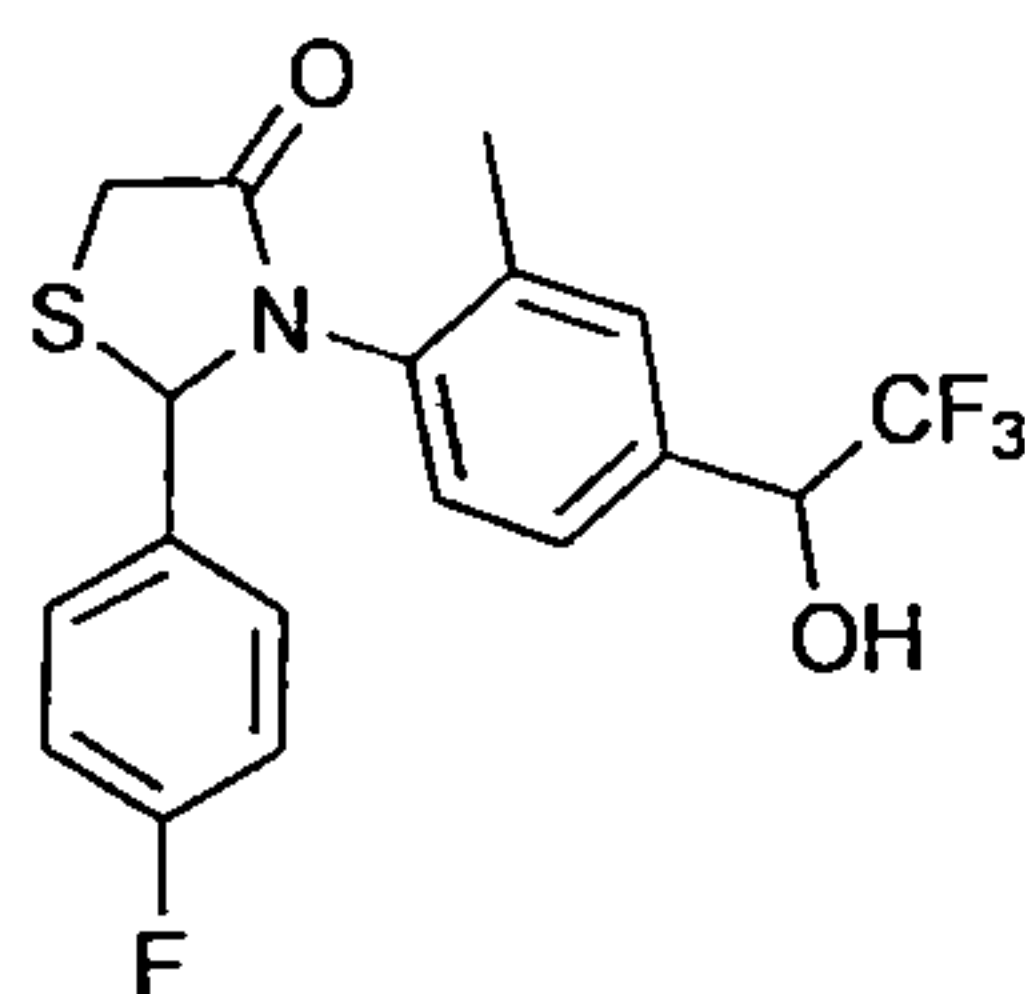
縮，得到黃色固體的2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯胺鈉(sodium 2-(2-methoxyethoxy)ethanesulfonate)。取2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯胺鈉(0.998g，2.11mmol)於POCl₃(3.0mL)的溶液，在110℃下攪拌6小時；在室溫下攪拌16小時後，將溶液緩慢倒入冰鹽水中並以二氯甲烷萃取，合併有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，得到棕色油狀的2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯氯，接著將2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯氯在水(10mL)和28%NH_{3(aq)}(10mL)於室溫下攪拌8小時後濃縮，殘餘物以水處理並以乙酸乙酯萃取，合併有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，得到棕色油狀的2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯胺(118mg，23%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.21 (br s, 2H), 3.97 (dd, 2H), 3.69–3.67 (m, 2H), 3.56–3.54 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.34 (dd, 2H).

步驟3.4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-N-[[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]磺醯基]-3-甲基苯甲醯胺之合成

依照標準方法C，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(127mg，0.383mmol)、DMAP(93.6mg，0.766mmol)、EDCI·HCl(117mg，0.610mmol)、2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯胺(70.2mg，0.383mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷 = 0-10%)，得到米色固體的4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-N-[[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]磺醯基]-3-甲基苯甲醯胺(163mg，54%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.90–9.40 (br, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.32–7.27 (m, 2H), 6.95 (br t, 2H), 6.10–5.80 (br, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.94–3.89 (m, 3H), 3.68 (br t, 2H), 3.53 (br t, 2H), 3.32 (br t, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.20 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 519.2 [M + Na]⁺.

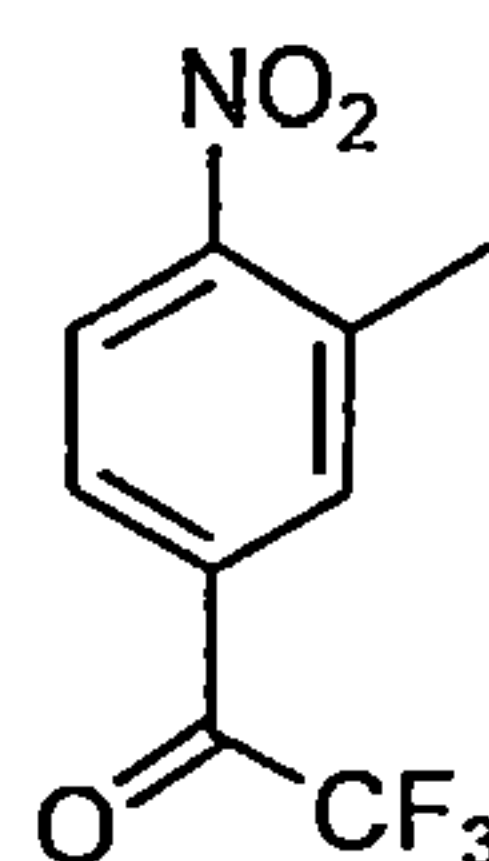
【0504】 實施例440

2-(4-氟苯基)-3-[2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1-羥基乙基)苯基]-1,3-噻唑烷-4-酮



化合物600

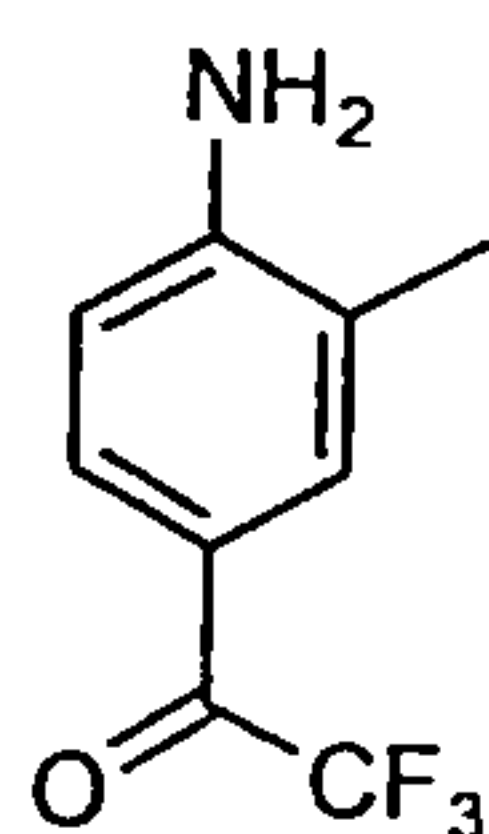
步驟1.2,2,2-三氟-1-(3-甲基-4-硝基苯基)乙酮之合成



化合物601

於3-甲基-4-硝基苯甲酸乙酯(1.58g, 7.55mmol)於二氯甲烷(30mL)的溶液，在-78℃下加入(三氟甲基)三甲基矽烷(1.56mL, 10.6mmol)和1.0M四丁基氟化銨(0.22mL, 0.22mmol)，待反應緩慢回至室溫並攪拌18小時後，以水和食鹽水洗，以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮得到殘餘物，接著將粗醚(crude ether)在1,4-二噁烷(6.0mL)和12M的HCl_(aq)(3.0mL)中攪拌4小時後，溶液以水處理並以乙酸乙酯萃取，合併有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-50%)，得到黃色固體的2,2,2-三氟-1-(3-甲基-4-硝基苯基)乙酮(0.665g, 37%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.05–8.04 (m, 3H), 2.67 (s, 3H).

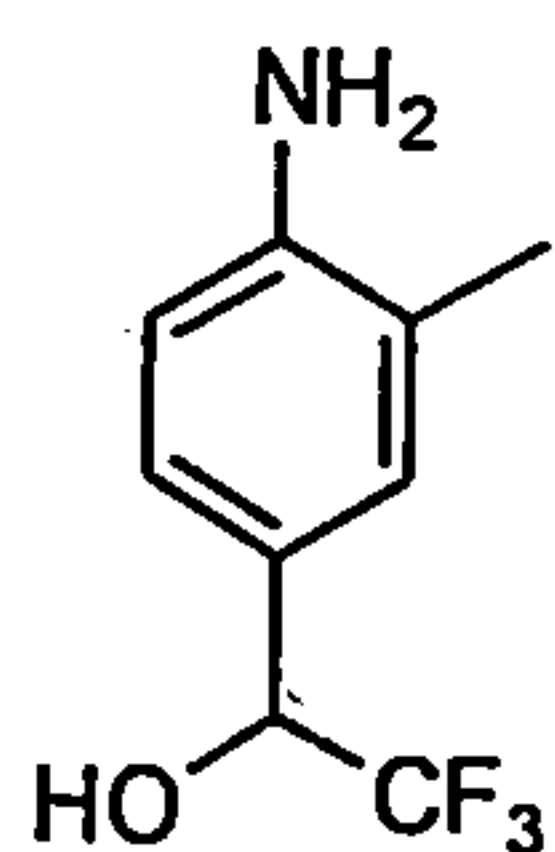
步驟2.1-(4-胺基-3-甲基苯基)-2,2,2-三氟乙酮之合成



化合物602

於2,2,2-三氟-1-(3-甲基-4-硝基苯基)乙酮(0.647g, 2.78mmol)於乙醇(12mL)的溶液中，在室溫下加入鐵粉(0.775g, 13.9mmol)和乙酸(5.0mL)，待反應迴流加熱18小時後冷卻至室溫，將反應混合物通過矽藻土過濾，濾液在減壓下濃縮得到殘餘物，殘餘物以飽和 $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ 處理並以二氯甲烷萃取，合併有機層以 $\text{MgSO}_{4(\text{s})}$ 乾燥、過濾並濃縮，得到黃色固體的1-(4-胺基-3-甲基苯基)-2,2,2-三氟乙酮(0.447g, 79%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.81–7.78 (m, 2H), 6.67 (d, 1H), 4.38 (br s, 2H), 2.20 (s, 3H).

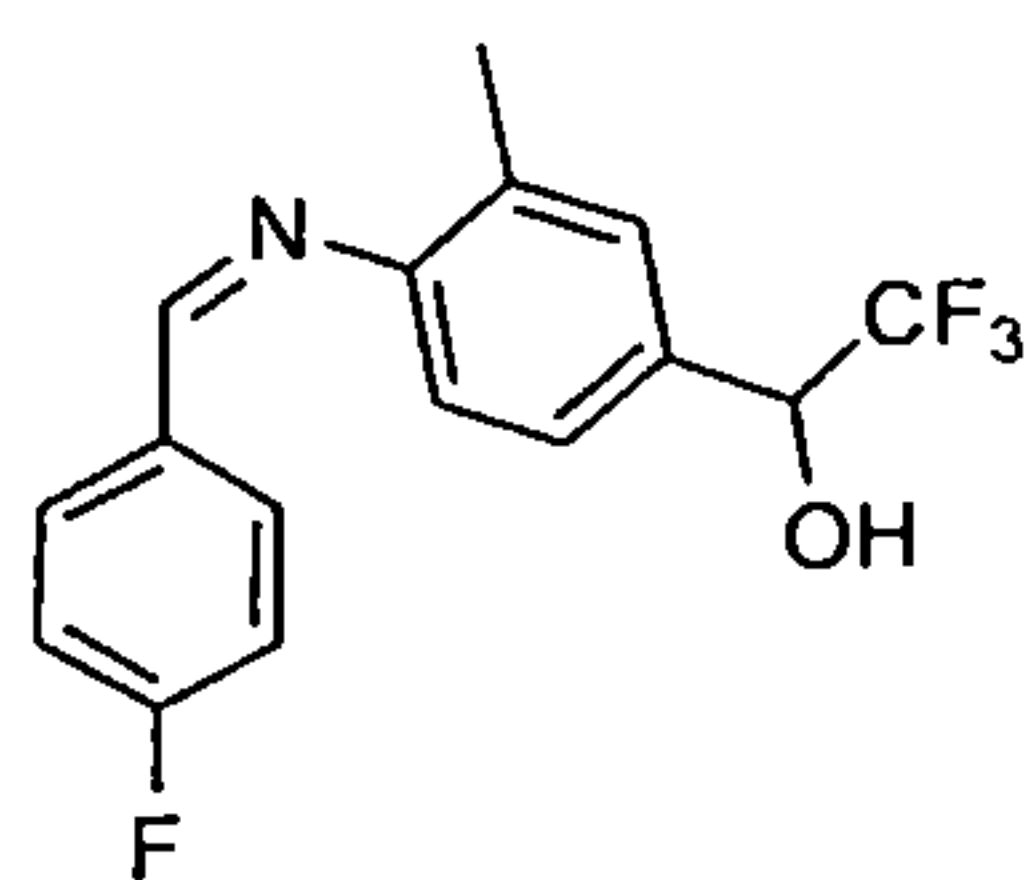
步驟3.1-(4-胺基-3-甲基苯基)-2,2,2-三氟乙醇之合成



化合物603

於1-(4-胺基-3-甲基苯基)-2,2,2-三氟乙酮(0.200g, 0.985mmol)於2-丙醇(3.0mL)的溶液中，在室溫下加入氫硼化鈉(sodium borohydride, 56.2mg, 1.49mmol)，待溶液攪拌6小時後，以飽和 $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ 終止反應，並以二氯甲烷萃取，合併有機層以 $\text{MgSO}_{4(\text{s})}$ 乾燥、過濾並濃縮，得到黃色固體的1-(4-胺基-3-甲基苯基)-2,2,2-三氟乙醇(0.193g, 96%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.14–7.11 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 4.87 (q, 1H), 3.73 (br s, 2H), 2.45 (br s, 1H), 2.18 (s, 3H).

步驟4.2,2,2-三氟-1-(4-[(4-氟苯基)亞甲基]胺)-3-甲基苯基)乙醇之合成



化合物604

取1-(4-胺基-3-甲基苯基)-2,2,2-三氟乙醇(0.193g, 0.941mmol)和4-氟苯甲醛(0.111mL, 1.04mmol)於甲苯(6.0mL)的溶液，迴流加熱攪拌8小時後濃縮，得到固體的2,2,2-三氟-1-(4-[[4-(4-氟苯基)亞甲基]胺]-3-甲基苯基)乙醇(0.255g, 87%)。

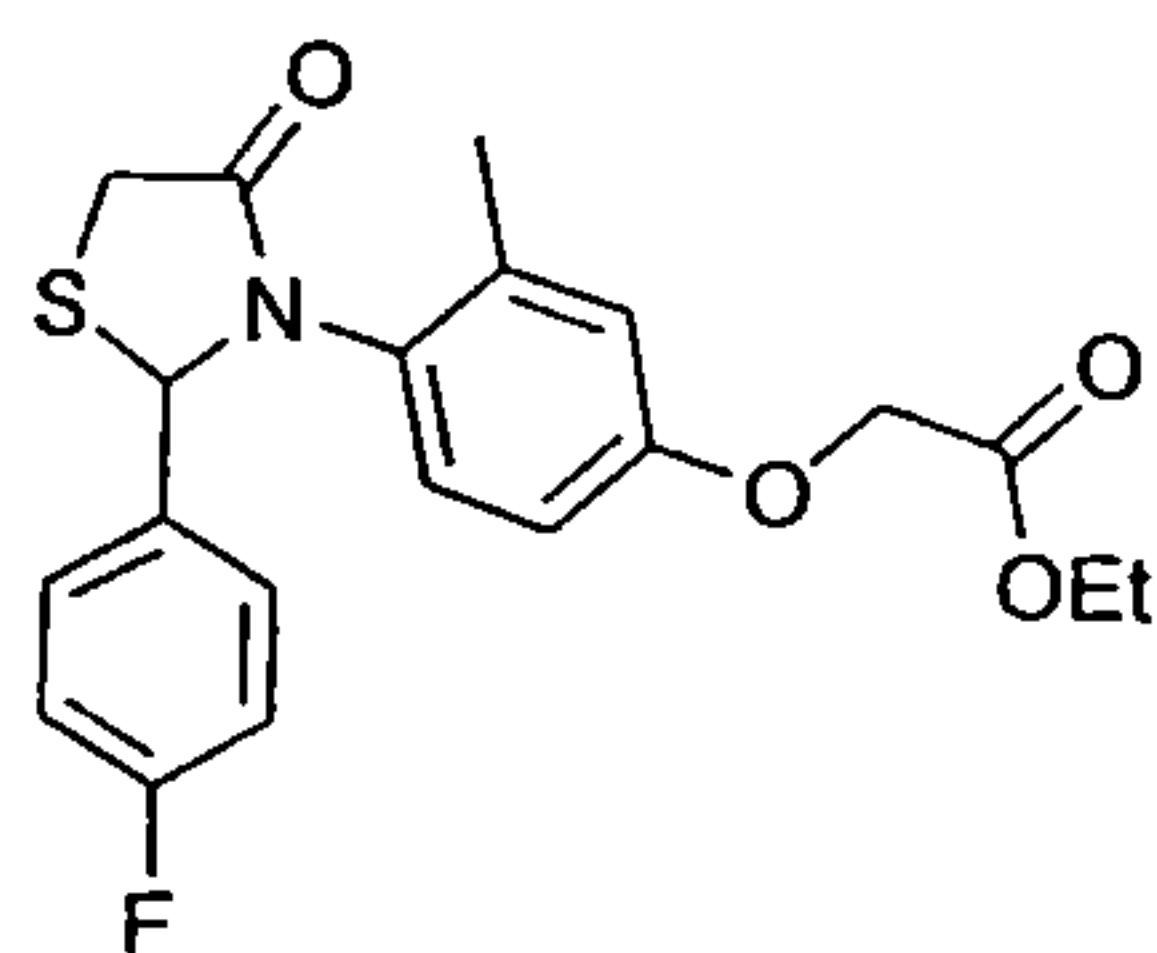
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.32 (s, 1H), 7.94–7.90 (m, 2H), 7.32–7.30 (m, 2H), 7.17 (t, 2H), 6.92 (d, 1H), 5.00 (q, 1H), 2.75–2.60 (br, 1H), 2.36 (s, 3H).

步驟5.2-(4-氟苯基)-3-[2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1-羥基乙基)苯基]-1,3-噻唑烷-4-酮之合成

取2,2,2-三氟-1-(4-[[4-(4-氟苯基)亞甲基]胺]-3-甲基苯基)乙醇(234mg, 0.752mmol)和2-巯乙酸(68.0 μL , 0.974mmol)於甲苯(10mL)的溶液，在100 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌18小時後，將溶液冷卻至室溫並以乙酸乙酯稀釋，有機層以10% $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ 洗，以 $\text{MgSO}_{4(\text{s})}$ 乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-70%)，得到黃色發泡體的2-(4-氟苯基)-3-[2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1-羥基乙基)苯基]-1,3-噻唑烷-4-酮(48.3mg, 17%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.32–7.25 (m, 3H), 7.25–7.00 (br, 1H), 6.97 (br t, 2H), 6.10–5.70 (br, 1H), 4.92–4.89 (m, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 2.70 (br s, 1H), 2.20 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 408.1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

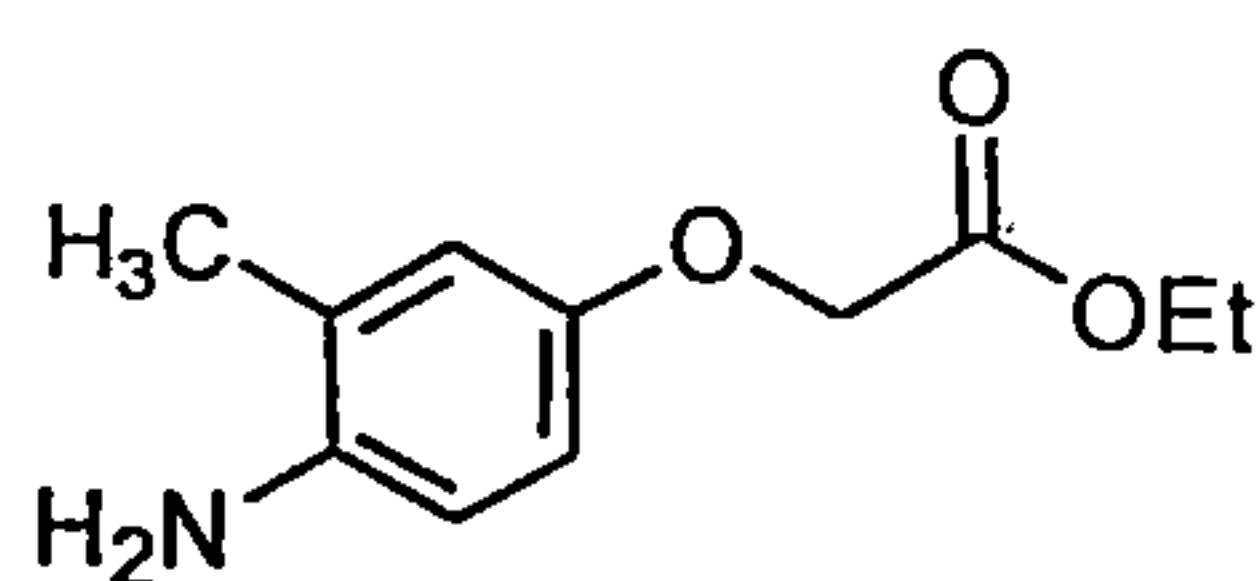
【0505】 實施例441

{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯氧基}乙酸乙酯



化合物605

步驟1.(4-胺基-3-甲基苯氧基)乙酸乙酯之合成



化合物606

取4-胺基-間-甲酚(1.40g, 11.4mmol)、碳酸鉀(1.73g, 12.5mmol)和溴乙酸乙酯(2.09g, 12.5mmol)於丙酮(20mL)的溶液，迴流加熱攪拌3小時後冷卻至室溫，將反應混合物濃縮並以水處理，溶液以二氯甲烷萃取，合併有機層以 $\text{MgSO}_4(\text{s})$ 乾燥、過濾並在減壓下濃縮得到殘餘物，殘餘物藉由combi-flash管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%)，得到棕色油狀的(4-胺基-3-甲基苯氧基)乙酸乙酯(0.256g, 12%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.70 (d, 1H), 6.65–6.58 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 3.39 (br s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.28 (t, 3H).

步驟2. {4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯氧基}乙酸乙酯之合成

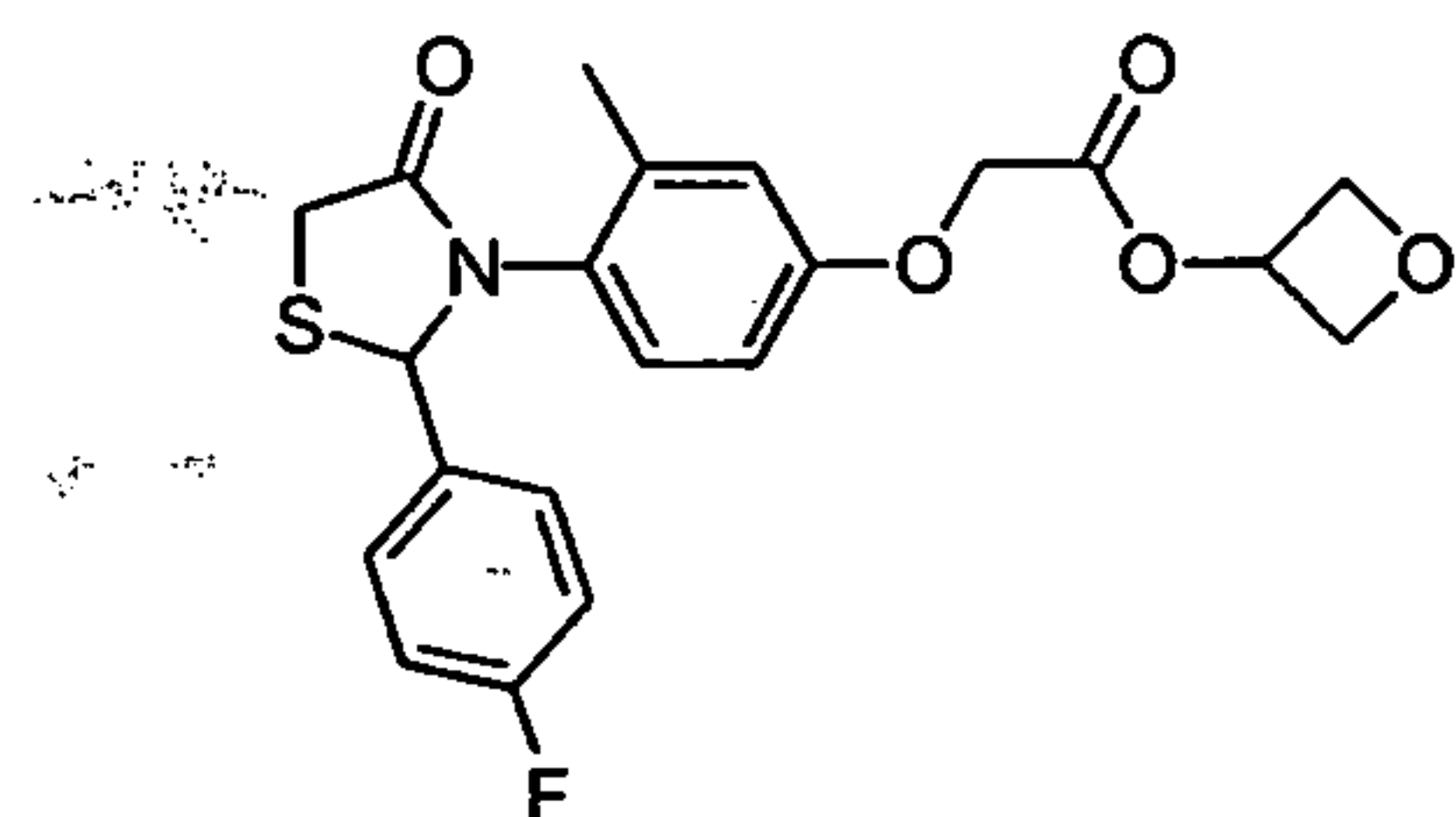
依照標準方法A，使用(4-胺基-3-甲基苯氧基)乙酸乙酯(0.256g, 1.33mmol)、4-氟苯甲醛(0.220mL, 2.06mmol)、 Na_2SO_4 (0.188g, 1.33mmol)、2-巰乙酸(0.170mL, 2.44mmol)和甲苯(15mL)進行反應，第一步迴流加熱4小時；第二步18小時。待處理完後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-50%)，得到黃色膠體的{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷

-3-基]-3-甲基苯氧基}乙酸乙酯(0.201g, 37%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.31–7.28 (m, 2H), 6.97 (br s, 2H), 6.90–6.30 (br, 3H), 6.10–5.60 (br, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.24 (q, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 2.30–1.80 (br, 3H), 1.26 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 412.2 [M + Na]⁺.

【0506】 實施例442

{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯氧基}乙酸氧環丁烷-3-基酯(Oxetan-3-yl

{4-[2-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl]-3-methylphenoxy}acetate)



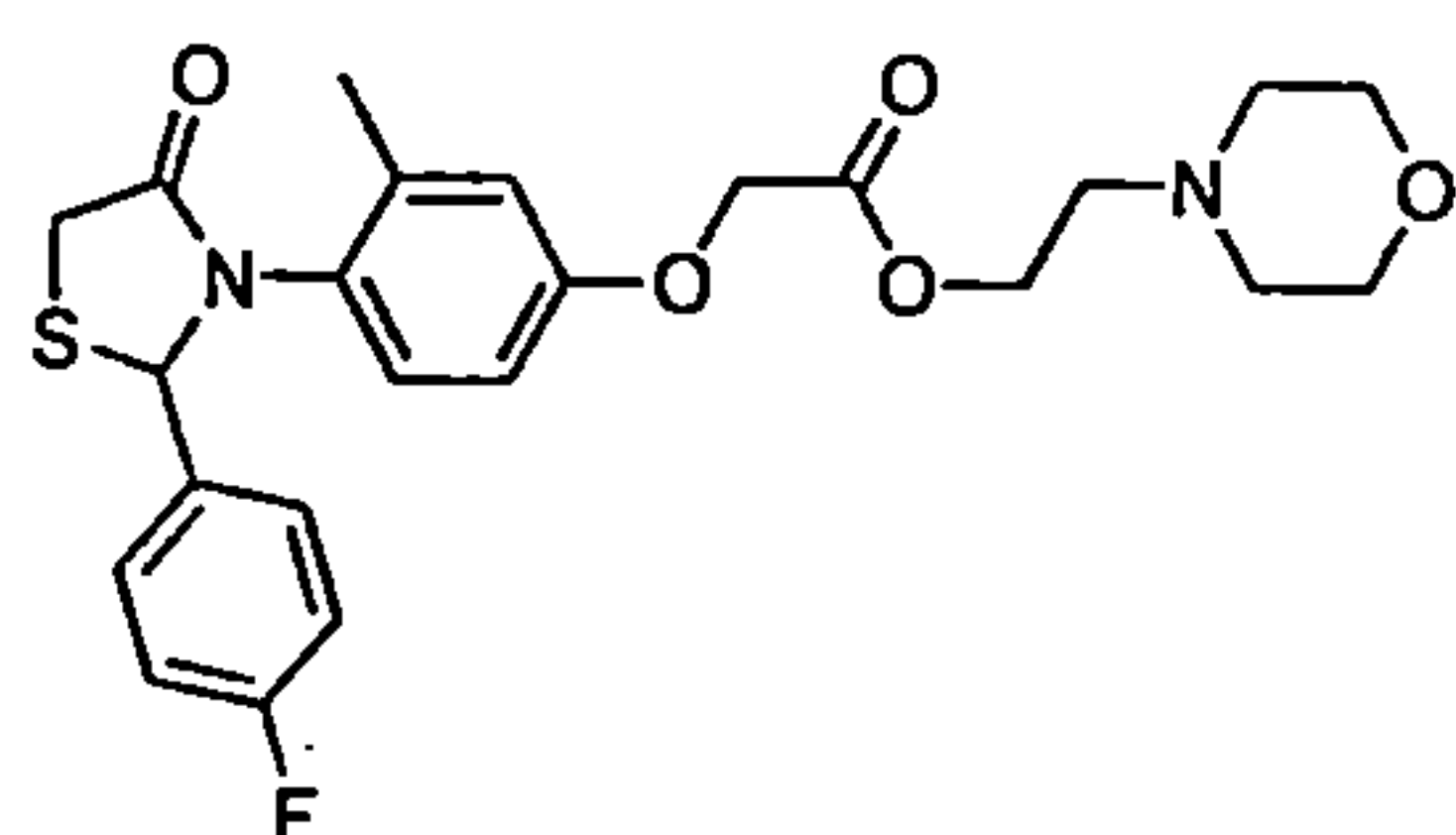
化合物607

於{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯氧基}乙酸(139mg, 0.385mmol)於二氯甲烷(5.0mL)的溶液，在室溫下加入DMAP(70.6mg, 0.578mmol)、3-羥基氧環丁烷(3-hydroxyoxetane, 36μL, 0.578mmol)和EDCI·HCl(111mg, 0.578mmol)。待反應混合物攪拌18小時後，以二氯甲烷稀釋並以2N的HCl_(aq)洗，有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化(1.0mm矽膠於玻璃載板上，乙酸乙酯/正己烷=30%)，得到白色發泡體的{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯氧基}乙酸氧環丁烷-3-基酯(114mg, 71%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.30 (dd, 2H), 6.97 (br t, 2H), 6.90–6.30 (br, 3H), 6.10–5.60 (br, 1H), 5.53 (quint, 1H), 4.90 (t, 2H), 4.64–4.60 (m, 2H),

4.59 (s, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 2.40–1.80 (br, 3H); LC-MS (ESI) m/z 440.1 $[M + Na]^+$.

【0507】 實施例443

{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯氧基}乙酸-2-(嗎啉-4-基)乙酯

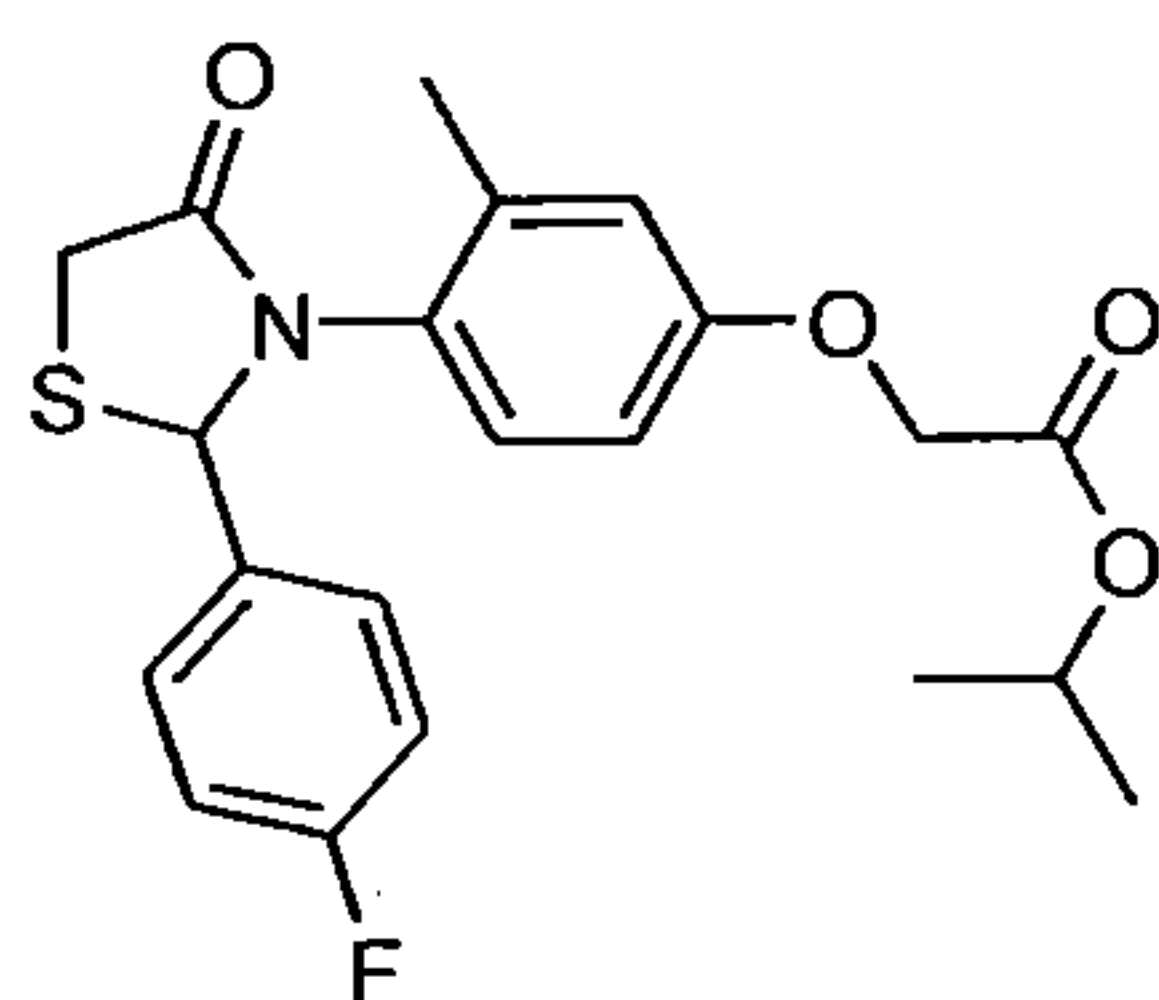


化合物608

取{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯氧基}乙酸 (135mg, 0.374mmol)於二氯甲烷(5.0mL)的溶液，在室溫下加入DMAP(68.7mg, 0.563mmol)、4-(2-羥基乙基)嗎啉(58.8mg, 0.448mmol)和EDCI·HCl(108mg, 0.563mmol)，待反應混合物攪拌18小時後濃縮得到殘餘物，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化(1.0mm矽膠於玻璃載板上，甲醇/二氯甲烷 = 8%)，得到無色膠體的{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯氧基}乙酸-2-(嗎啉-4-基)乙酯(117mg, 66%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.30 (dd, 2H), 6.97 (br t, 2H), 6.90–6.20 (br, 3H), 6.10–5.50 (br, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.31 (t, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.68–3.62 (m, 4H), 2.61 (t, 2H), 2.46 (dd, 4H), 2.40–1.80 (br, 3H); LC-MS (ESI) m/z 475.2 $[M + H]^+$.

【0508】 實施例444

{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯氧基}乙酸丙-2-酯

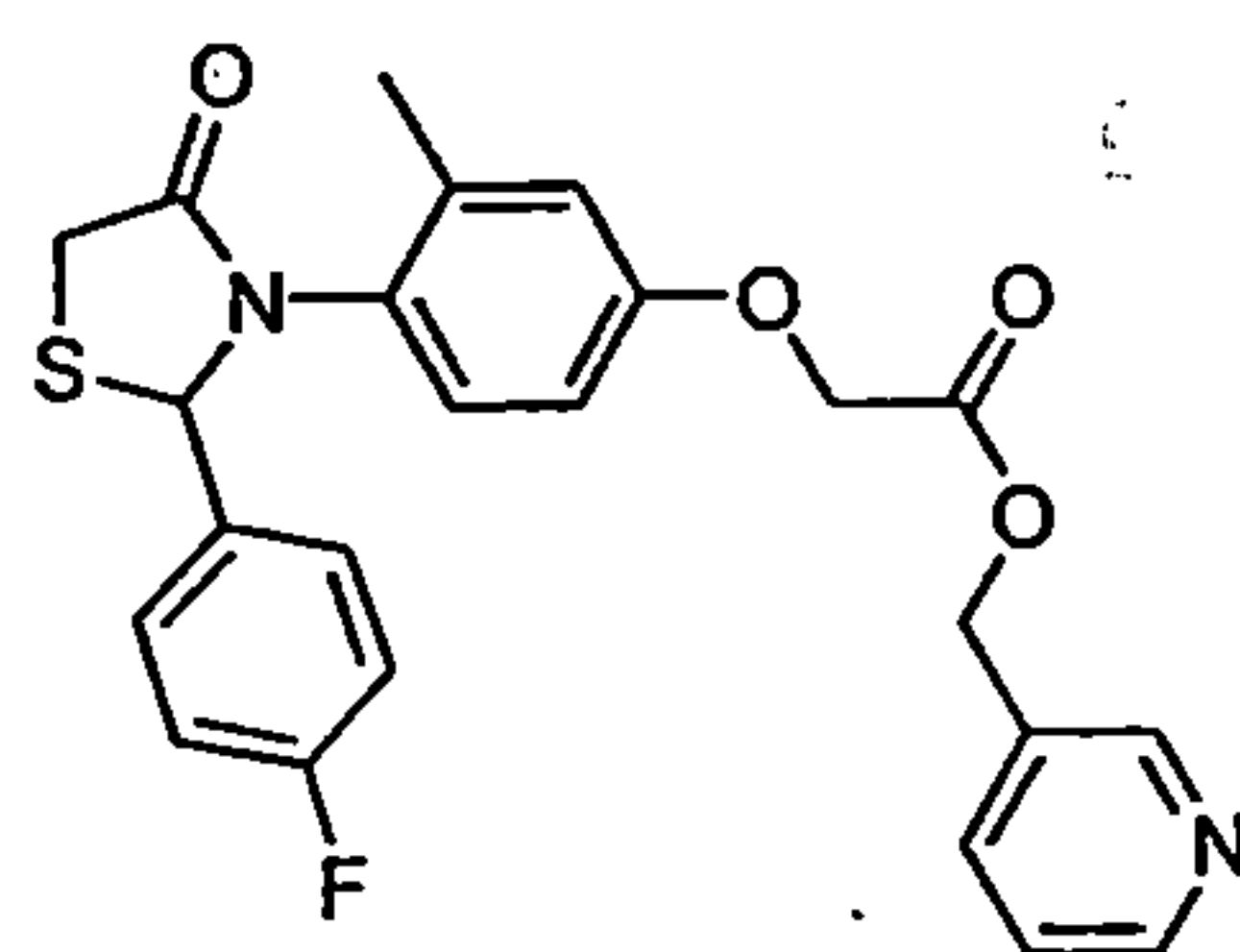


化合物609

取{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯氧基}乙酸(118mg, 0.327mmol)於二氯甲烷(5.0mL)的溶液，在室溫下加入DMAP(59.8mg, 0.490mmol)、2-丙醇(0.50mL)和EDCI·HCl(93.9mg, 0.490mmol)，待反應混合物攪拌16小時後，以二氯甲烷稀釋並以2N的HCl_(aq)洗，有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化(1.0mm矽膠於玻璃載板上，乙酸乙酯/正己烷 = 40%)，得到無色膠體的{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯氧基}乙酸丙-2-酯(93.4mg, 71%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.31–7.28 (m, 2H), 6.96 (br s, 2H), 6.90 – 6.30 (br, 3H), 6.10–5.60 (br, 1H), 5.10 (quint, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 2.35–1.80 (br, 3H), 1.24 (d, 6H); LC-MS (ESI) m/z 426.2 [M + Na]⁺.

【0509】 實施例445

{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯氧基}乙酸吡啶-3-基甲酯

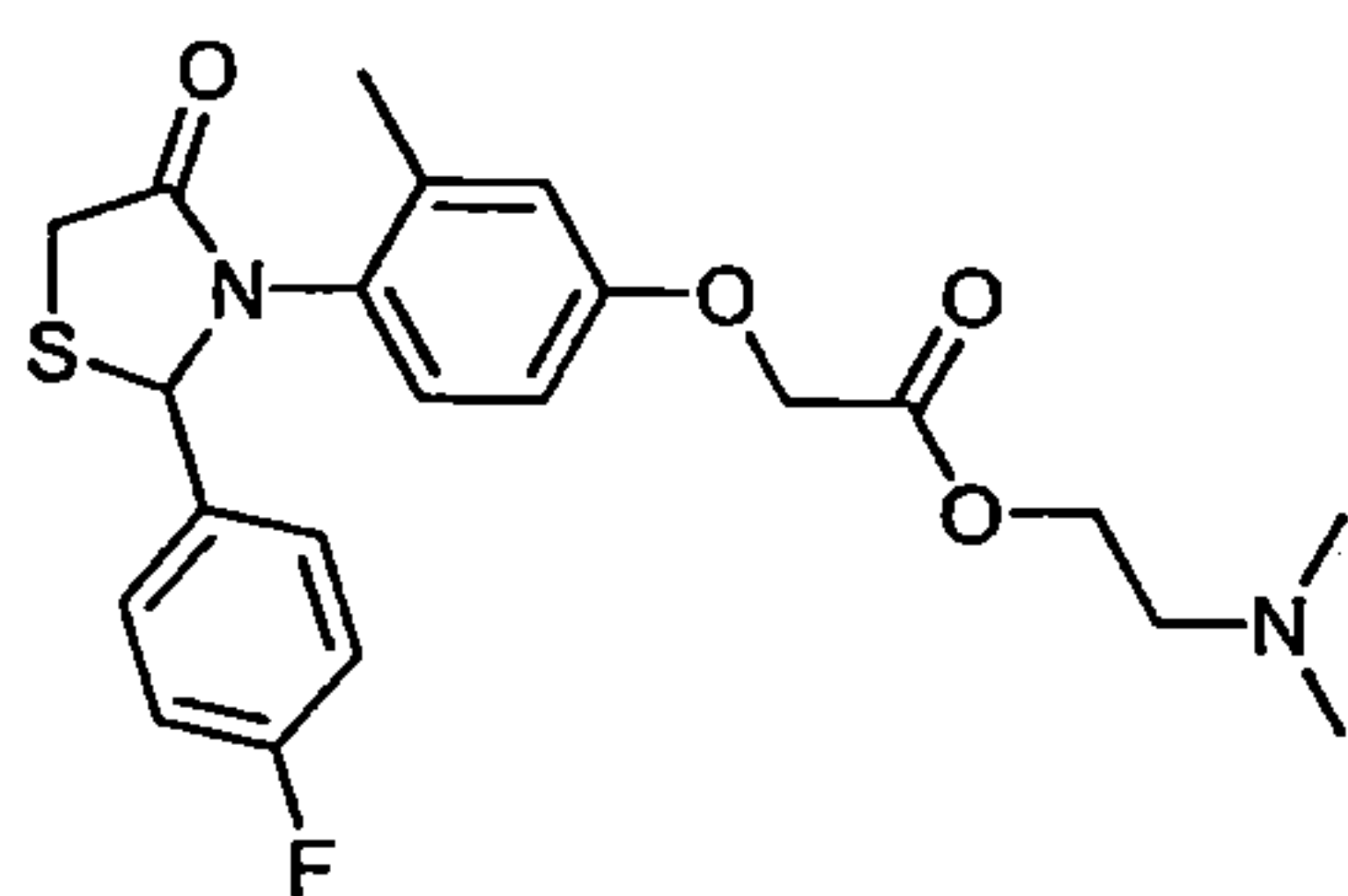


化合物610

取4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯氧基}乙酸(128mg, 0.354mmol)於二氯甲烷(5.0mL)的溶液中，在室溫下加入DMAP(64.9mg, 0.531mmol)、3-(羥基甲基)吡啶(38.7mg, 0.354mmol)和EDCI·HCl(102mg, 0.531mmol)，待反應混合物攪拌16小時後，以二氯甲烷稀釋並以水洗，有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化(1.0mm矽膠於玻璃載板上，乙酸乙酯/正己烷=90%)，得到白色發泡體的{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯氧基}乙酸吡啶-3-基甲酯(112mg, 70%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.60–8.59 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.31–7.28 (m, 3H), 6.97 (br s, 2H), 6.90–6.30 (br, 3H), 6.10–5.50 (br, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 2.30–1.80 (br, 3H); LC-MS (ESI) m/z 453.2 [M + H]⁺.

【0510】實施例446

{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯氧基}乙酸-2-(二甲基胺)乙酯



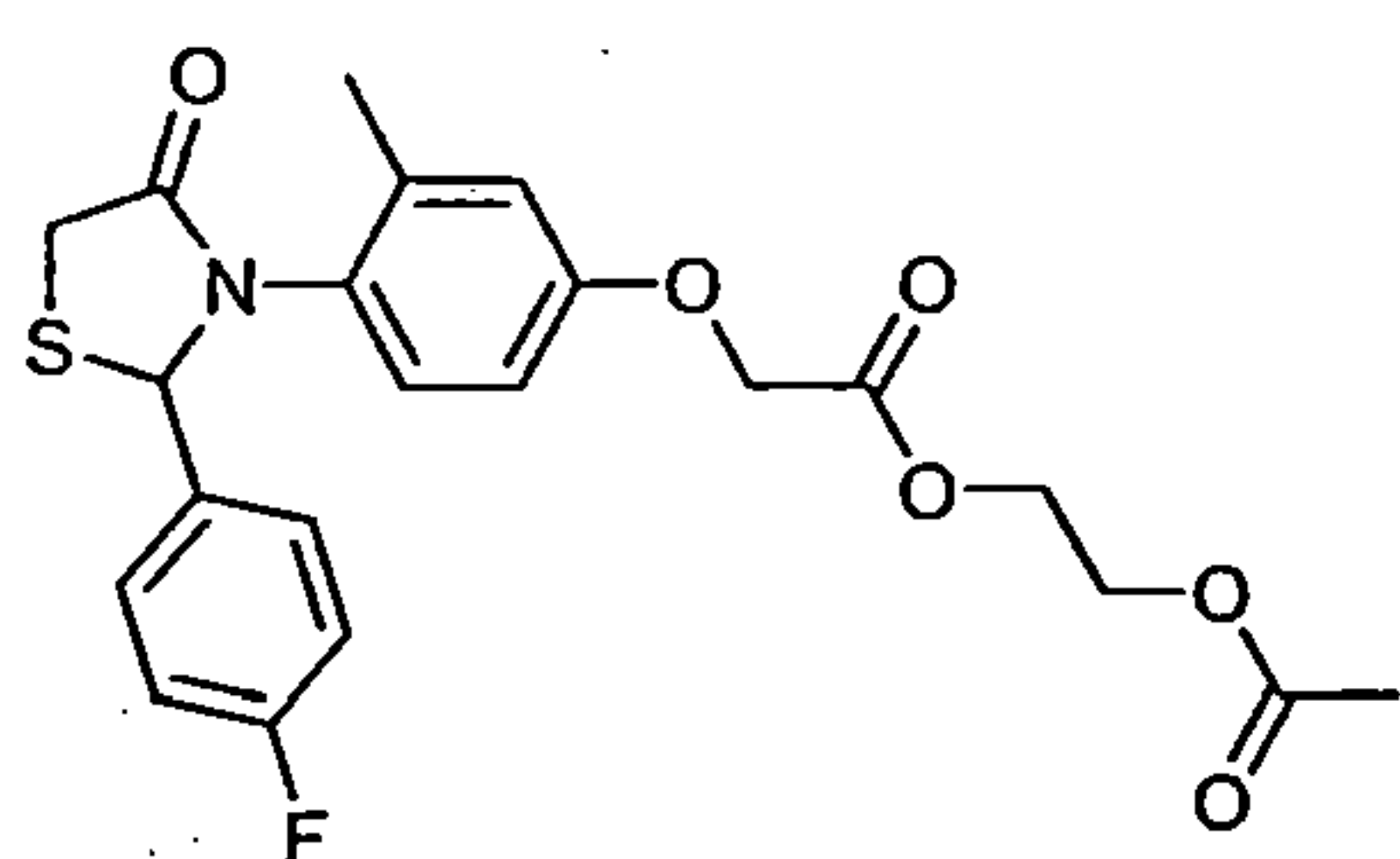
化合物611

依照標準方法G，使用4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯氧基}乙酸(0.180g, 0.499mmol)、2-(二甲基胺)乙醇(50.0μL, 0.499mmol)、EDCI·HCl(0.190g, 1.00mmol)、DMAP(0.130g, 1.09mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(甲醇/二氯甲烷=0-20%)，得到{4-[2-(4-氟苯基)-4-側

氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯氧基}乙酸-2-(二甲基胺)乙酯(24.0mg, 11%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.29 (dd, 2H), 6.96 (br t, 2H), 6.83–6.23 (br, 2H), 6.17–5.51 (br, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.27 (t, 2H), 3.99 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 2.55 (t, 2H), 2.40–1.75 (br, 9H); LC-MS (ESI) m/z 433.2 [M + H]⁺.

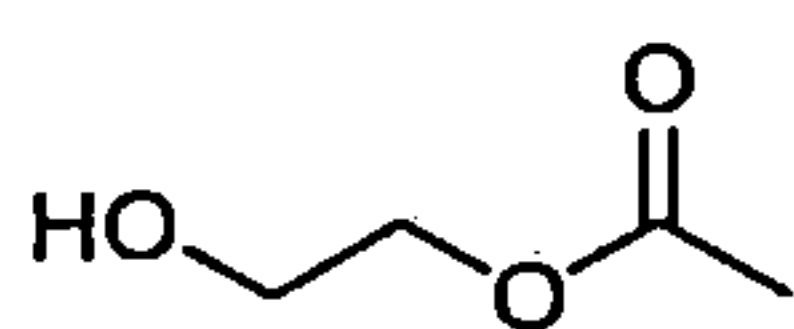
【0511】 實施例447

{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯氧基}乙酸-2-(乙醯氧基)乙酯



化合物612

步驟1. 乙酸-2-羥基乙酯(2-hydroxyethyl acetate)之合成



化合物613

取乙酸(0.140mL, 2.42mmol)、乙二醇(0.270mL, 4.83mmol)和H₂SO₄催化劑的溶液進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時後，殘餘物以乙酸乙酯萃取，以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，得到乙酸-2-羥基乙酯，不須純化直接用於下一步驟(0.120g, 粗產率47%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.21–4.19 (m, 2H), 3.82 (br t, 2H), 2.10 (s, 3H).

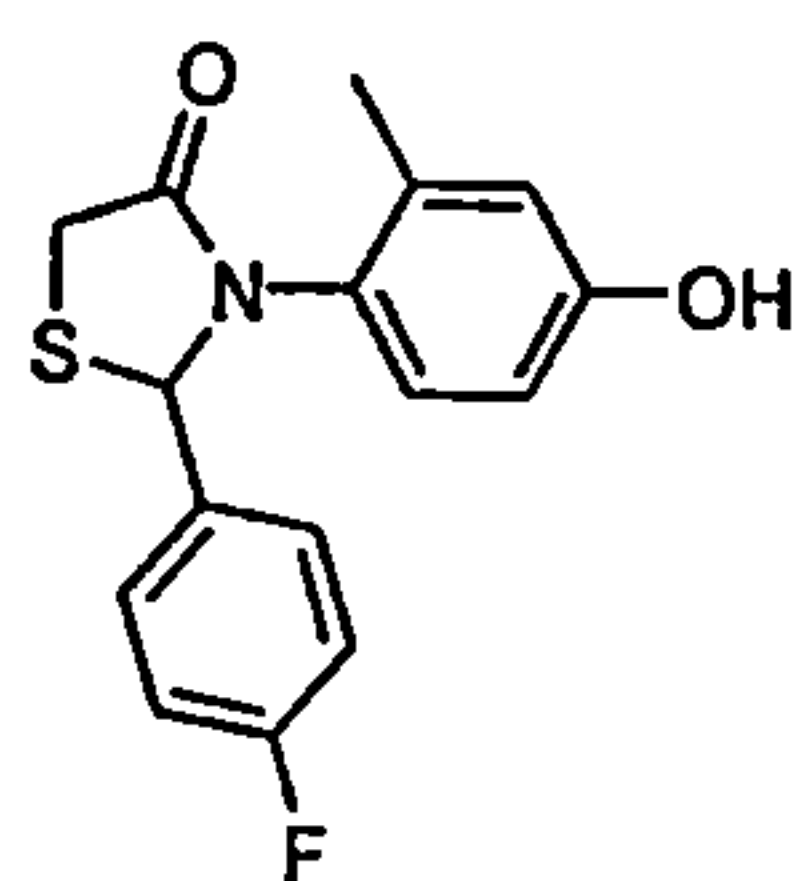
步驟2. {4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯氧基}乙酸-2-(乙醯氧基)乙酯之合成

依照標準方法G，使用{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯氧基}乙酸(0.370g，1.05mmol)、乙酸-2-羥基乙酯(0.120g，1.15mmol)、EDCI·HCl(0.390g，2.05mmol)、DMAP(0.280g，2.25mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，待反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-50%)，得到{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯氧基}乙酸-2-(乙醯氧基)乙酯(0.250g，55%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.32–7.27 (m, 2H), 6.97 (br t, 2H), 6.91–6.27 (br, 2H), 6.11–5.50 (br, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.40–4.31 (m, 2H), 4.29–4.26 (m, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 2.40–1.80 (m, 6H); LC-MS (ESI) m/z 448.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0512】 實施例448

2-(4-氟苯基)-3-(4-羥基-2-甲基苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮



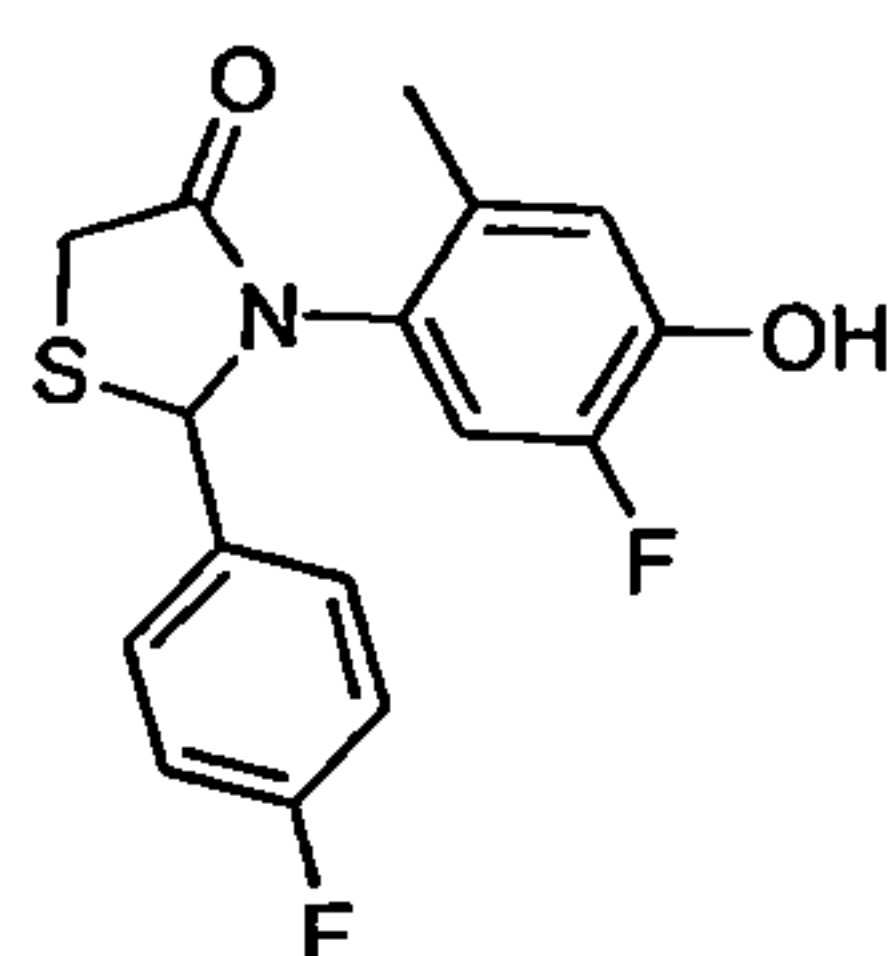
化合物614

取4-胺基-3-甲基酚(0.658g，5.34mmol)、無水 Na_2SO_4 (0.912g，6.42mmol)和4-氟苯甲醛(0.688mL，6.42mmol)於甲苯(20mL)的溶液，在70°C下攪拌3小時後，於反應混合物中加入2-巰乙酸(0.670mL，9.60mmol)並在90°C下攪拌16小時，將反應混合物冷卻至室溫並以乙酸乙酯稀釋，溶液以飽和 $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ 洗，有機層以 $\text{MgSO}_4(\text{s})$ 乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-60%)，得到淡棕色固體的2-(4-氟苯基)-3-(4-羥基-2-甲基苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮(0.812g，50%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 9.41 (br

s, 1H), 7.44 (br s, 2H), 7.10 (br s, 2H), 6.70–6.10 (br, 3H), 5.90–5.80 (br, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 2.20–1.70 (br, 3H); LC-MS (ESI) m/z 304.1 $[M + H]^+$.

【0513】 實施例449

3-(5-氟-4-羥基-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮

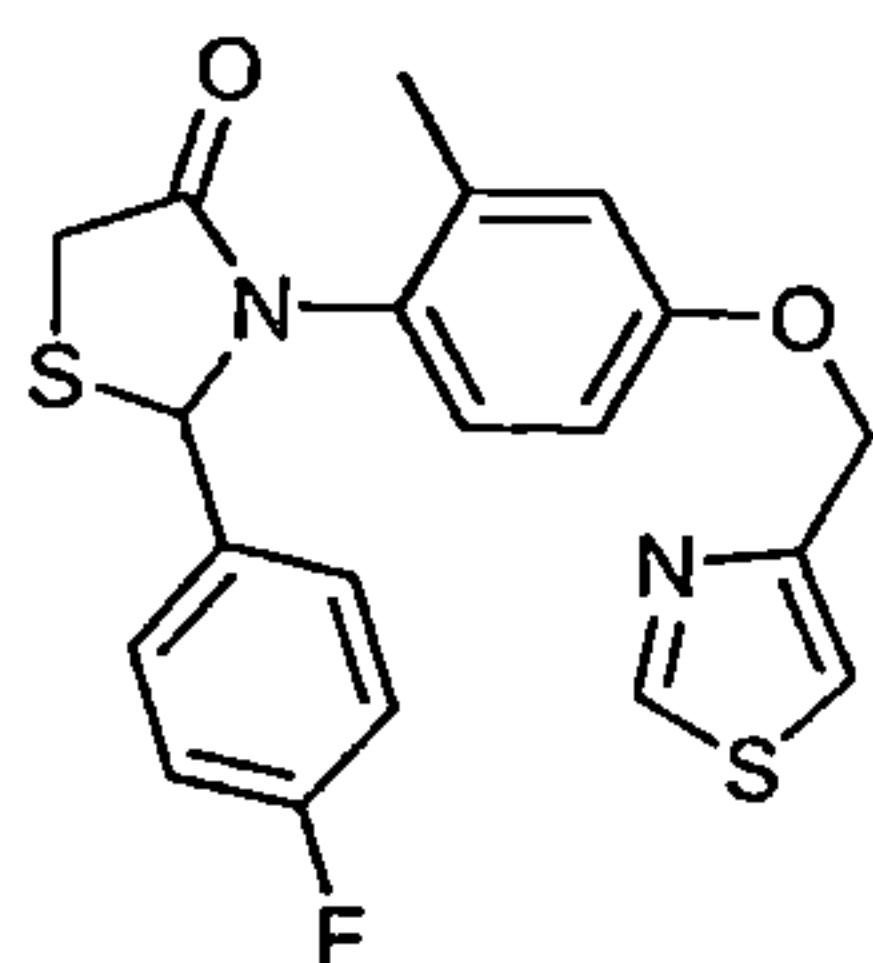


化合物615

取4-胺基-2-氟-5-甲基酚(0.219g, 1.55mmol)、無水 Na_2SO_4 (0.330g, 2.33mmol)和4-氟苯甲醛(0.183mL, 1.71mmol)於甲苯(10mL)的溶液，在70°C下攪拌3小時，接著於反應混合物中加入2-巰乙酸(0.200mL, 2.87mmol)並在90°C下攪拌16小時後，將反應混合物冷卻至室溫並以乙酸乙酯稀釋，溶液以飽和 $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ 洗，有機層以 $\text{MgSO}_4(\text{s})$ 乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化(2.0mm矽膠於玻璃載板上，乙酸乙酯/正己烷 = 50%)，得到白色固體的3-(5-氟-4-羥基-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮(0.181g, 36%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.31–7.27 (m, 2H), 6.99 (br s, 2H), 6.69 (br s, 1H), 6.20–5.60 (br, 1H), 5.78 (br s, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 2.20–1.70 (br, 3H); LC-MS (ESI) m/z 322.1 $[M + H]^+$.

【0514】 實施例450

2-(4-氟苯基)-3-[2-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]-1,3-噻唑烷-4-酮

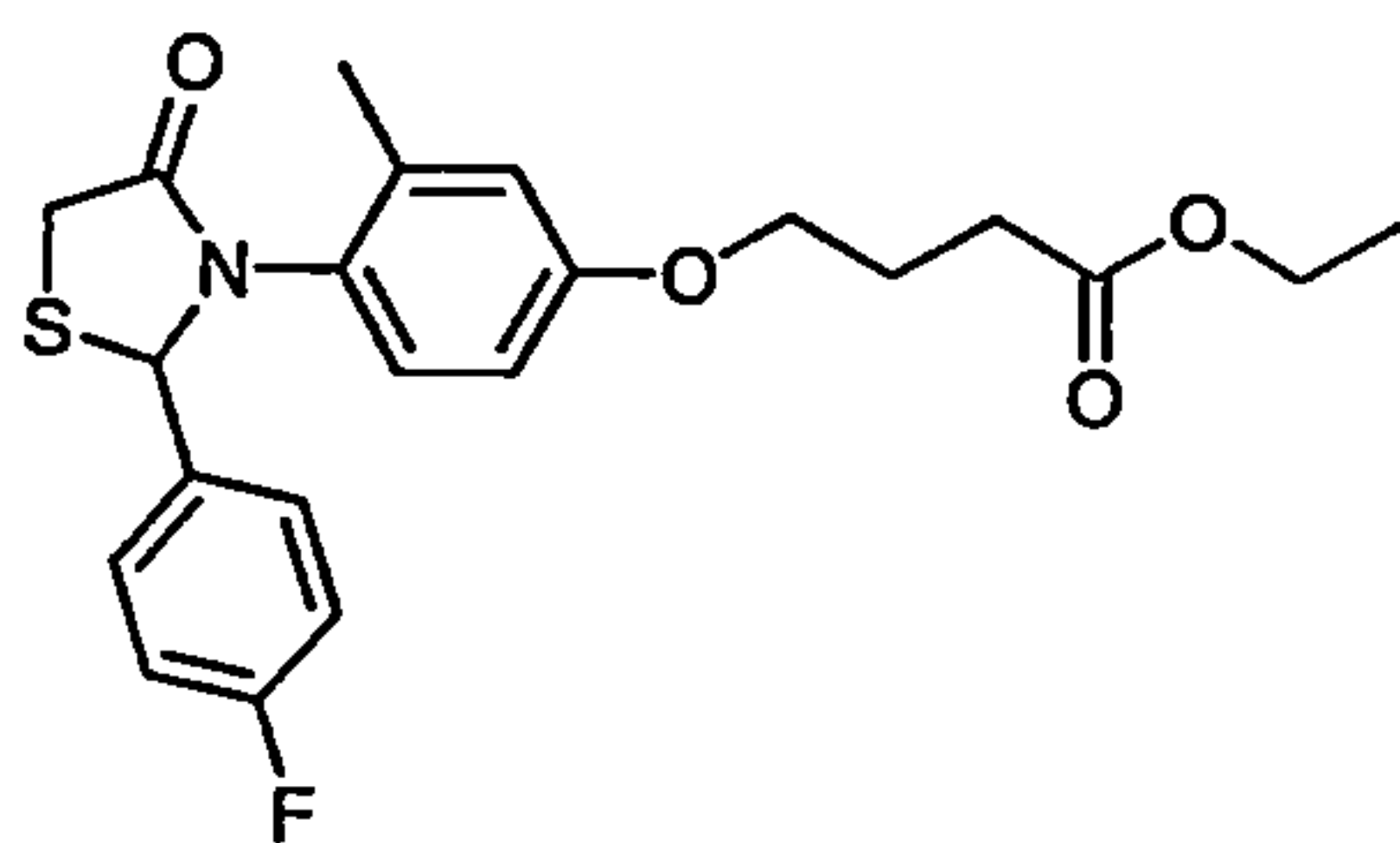


化合物616

取2-(4-氟苯基)-3-(4-羥基-2-甲基苯基)噻唑烷-4-酮(80.0mg, 0.267mmol)於DMF(5.0mL)的溶液，與4-(氯甲基)噻唑(56.1mg, 0.267mmol)和 K_2CO_3 (50.0mg, 0.290mmol)進行反應，待反應混合物在100℃下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化(1.0mm矽膠於玻璃載板上，乙酸乙酯/正己烷 = 30%)，得到2-(4-氟苯基)-3-[2-甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲氧基)苯基]-1,3-噻唑烷-4-酮(34.0mg, 32%)。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.81 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.32–7.28 (m, 2H), 7.17–6.20 (br, 4H), 6.11–5.49 (br, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 2.38–1.80 (br, 3H). LC-MS (ESI) m/z 401.1 $[M + H]^+$.

【0515】 實施例451

4-{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯氧基}丁酸乙酯



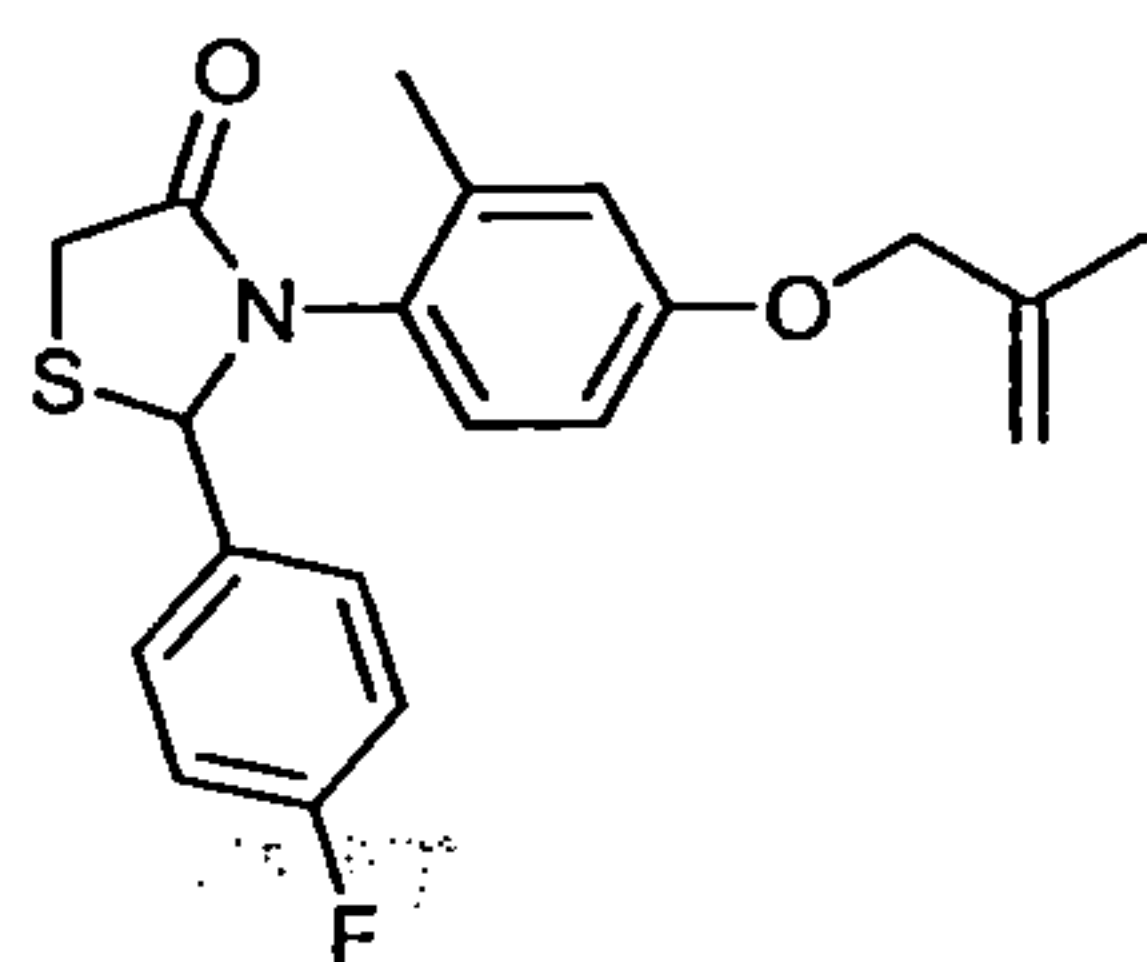
化合物617

依照標準方法L，使用2-(4-氟苯基)-3-(4-羥基-2-甲基苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮(80.0mg, 0.264mmol)、4-溴丁酸乙酯(31.0 μ L, 0.290mmol)和 K_2CO_3 (40.1mg, 0.290mmol)進行反應，待反應混合物在80℃下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-50%)，得到

4-{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯氧基}丁酸乙酯(81.7mg, 74%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.32–7.28 (m, 2H), 6.97 (br s, 2H), 6.79–6.21 (m, 2H), 6.10–5.50 (br, 1H), 4.12 (q, 2H), 3.99 (d, 1H), 3.94–3.86 (m, 3H), 2.45 (t, 2H), 2.30–1.70 (m, 5H), 1.24 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 418.2 [M + H]⁺.

【0516】 實施例452

2-(4-氟苯基)-3-{2-甲基-4-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]苯基}-1,3-噻唑烷-4-酮

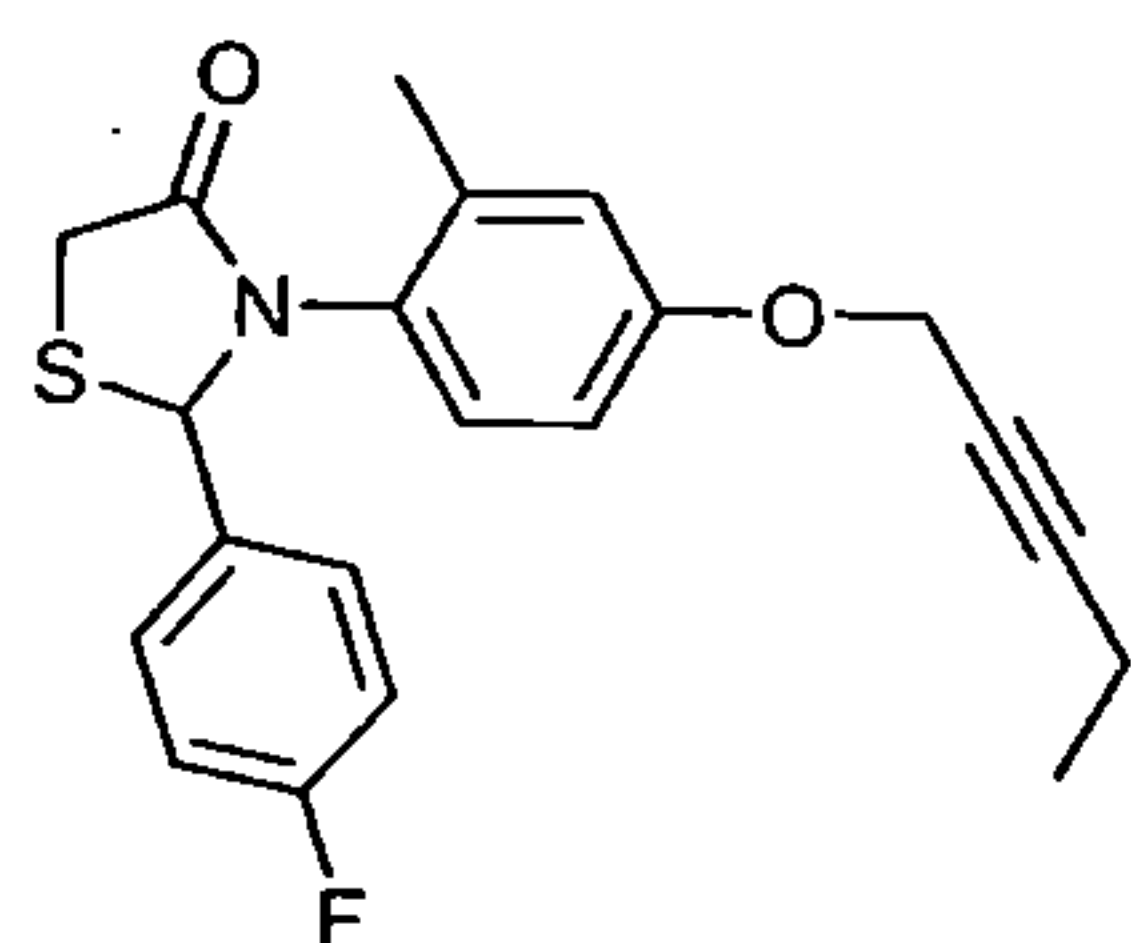


化合物618

依照標準方法L，使用2-(4-氟苯基)-3-(4-羥基-2-甲基苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮(80.0mg, 0.264mmol)、3-溴-2-甲基丙-1-烯(32.0μL, 0.316mmol)和K₂CO₃(40.1mg, 0.290mmol)進行反應，待反應混合物在80°C下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-40%)，得到2-(4-氟苯基)-3-{2-甲基-4-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]苯基}-1,3-噻唑烷-4-酮(65.1mg, 69%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.30 (dd, 2H), 6.97 (br s, 2H), 6.82–6.21 (br, 2H), 6.13–5.52 (br, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 2.30–1.58 (m, 6H); LC-MS (ESI) m/z 358.2 [M + H]⁺.

【0517】 實施例453

2-(4-氟苯基)-3-[2-甲基-4-(戊-2-炔-1-基氧基)苯基]-1,3-噻唑烷-4-酮

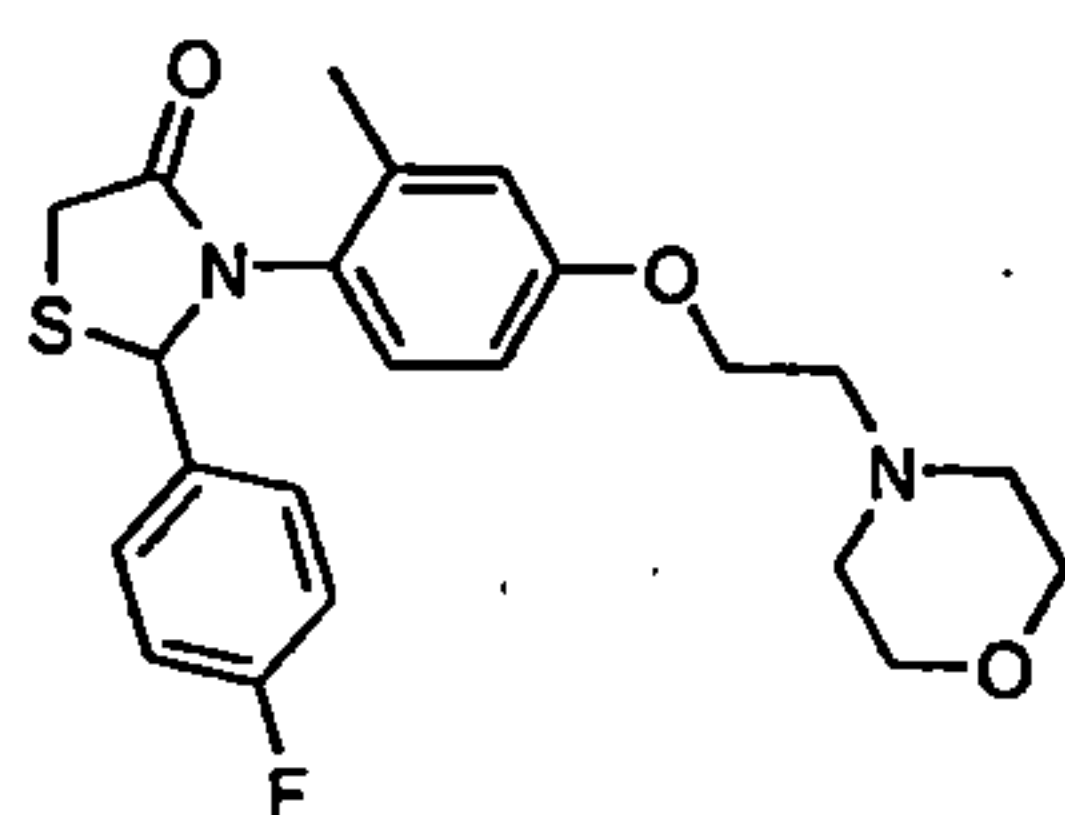


化合物619

依照標準方法L，使用2-(4-氟苯基)-3-(4-羥基-2-甲基苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮(80.0mg，0.264mmol)、1-溴戊-2-炔(32.0 μ L，0.316mmol)和K₂CO₃(40.1mg，0.290mmol)進行反應，待反應混合物在80℃下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-40%)，得到2-(4-氟苯基)-3-[2-甲基-4-(戊-2-炔-1-基氧基)苯基]-1,3-噻唑烷-4-酮(58.9mg，61%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.30 (dd, 2H), 6.97 (br s, 2H), 6.85–6.22 (br, 3H), 6.18–5.50 (br, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 2.37–1.80 (m, 5H), 1.12 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 370.2 [M + H]⁺.

【0518】 實施例454

2-(4-氟苯基)-3-{2-甲基-4-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]苯基}-1,3-噻唑烷-4-酮



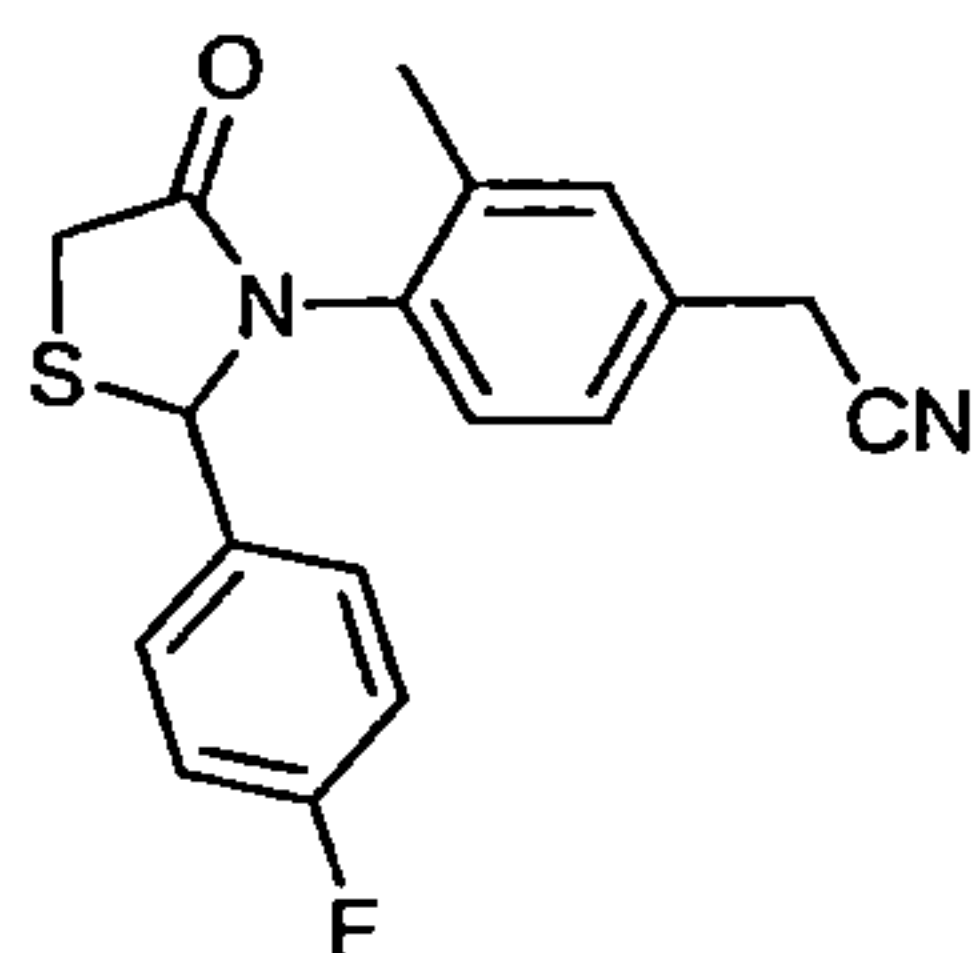
化合物620

取2-(4-氟苯基)-3-(4-羥基-2-甲基苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮(88.9mg，0.293mmol)、4-(2-氯乙基)嗎啉鹽酸鹽(60.0mg，0.322mmol)和碳酸鉀(210mg，0.645mmol)於DMF(1.0mL)的溶液，在50℃下攪拌20小時後，將反應混合物冷卻至室溫並濃縮，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化(1.0mm矽膠於玻璃載板上，

乙酸乙酯 = 100%)，得到白色發泡體的2-(4-氟苯基)-3-{2-甲基-4-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]苯基}-1,3-噻唑烷-4-酮(80.7mg，66%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.30 (dd, 2H), 7.00 (br s, 2H), 6.80–6.30 (br, 2H), 6.10–5.60 (br, 1H), 4.02–3.98 (m, 3H), 3.89 (d, 1H), 3.71 (dd, 4H), 2.74 (t, 2H), 2.54 (dd, 4H), 2.30–1.80 (br, 3H); LC-MS (ESI) m/z 417.2 [M + H]⁺.

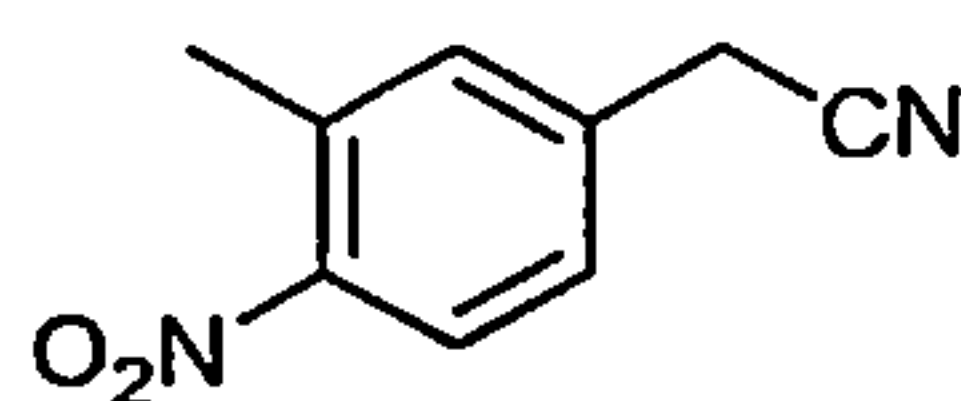
【0519】 實施例455

{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯基}乙腈



化合物621

步驟1.(3-甲基-4-硝基苯基)乙腈之合成



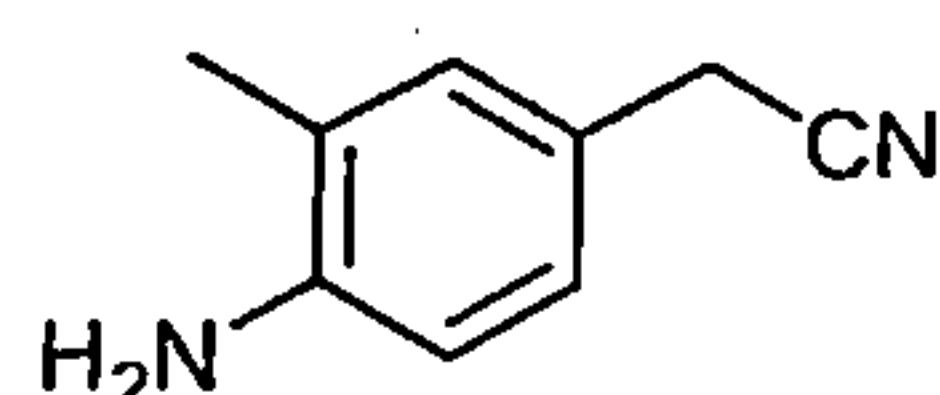
化合物622

取碳氰酸乙酯(ethyl carbonocyanidate，0.470mL，7.46mmol)和氫氧化鉀(0.300g，7.46mmol)於DMSO(1.0mL)的溶液，在室溫下攪拌1小時，接著一次性加入4-氟-2-甲基-1-硝基苯(0.690mL，5.74mmol)，待反應混合物在室溫下攪拌7小時後，加入37%HCl_(aq)(1.40mL)和AcOH(1.60mL)的溶液並加熱反應混合物迴流加熱3小時，以水終止反應並以乙醚萃取，有機層以食鹽水洗，以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮得到殘餘物，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純

化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%)，得到(3-甲基-4-硝基苯基)乙腈(0.440g，57%)。¹H

NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.00 (d, 1H), 7.34–7.30 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.62 (s, 3H).

步驟2.(4-硝基-3-甲基苯基)乙腈之合成



化合物623

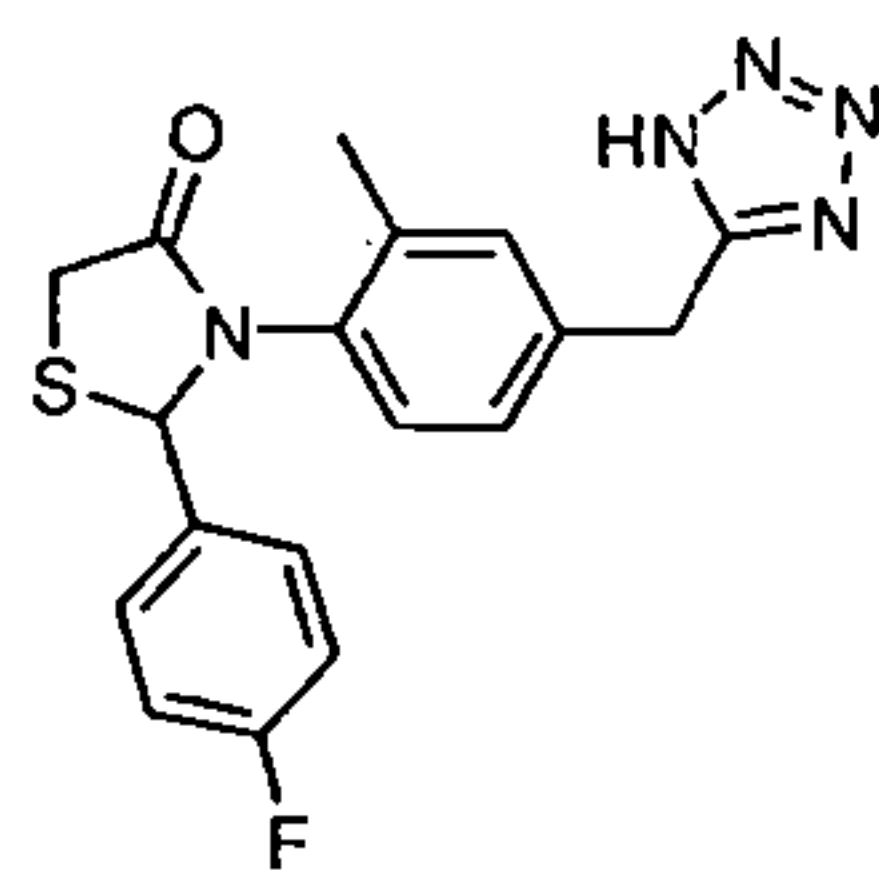
取(3-甲基-4-硝基苯基)乙腈(0.440g)於甲醇(20.0mL)，加入鈀碳催化劑，混合物在氫氣氣氛下於室溫攪拌2小時，待反應完後，過濾溶液並濃縮，所得產物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%)，得到(4-硝基-3-甲基苯基)乙腈(0.315g，86%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.00 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 3.50 (br s, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.16 (s, 3H).

步驟3.2-(4-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯基)乙腈之合成

取(4-硝基-3-甲基苯基)乙腈(0.300g，2.05mmol)、Na₂SO₄(0.350g，2.46mmol)和4-氟苯甲醛(0.330mL，3.08mmol)於甲苯(10.0mL)的溶液，在110℃下攪拌7小時，接著一次性加入巰乙酸(0.220mL，3.28mmol)，將反應混合物迴流加熱至隔夜後，以乙酸乙酯和水分層，有機層以MgSO_{4(s)}乾燥並濃縮得到粗產物，粗產物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-50%)，得到2-(4-(2-(4-氟苯基)-4-側氧基噻唑烷-3-基)-3-甲基苯基)乙腈(0.130g，19%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.34–7.28 (m, 2H), 7.16 (br s, 1H), 7.10–6.95 (m, 3H), 4.01 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.17 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 349.1 [M + Na]⁺.

【0520】 實施例456

2-(4-氟苯基)-3-[2-甲基-4-(1*H*-四唑-5-基甲基)苯基]-1,3-噻唑烷-4-酮

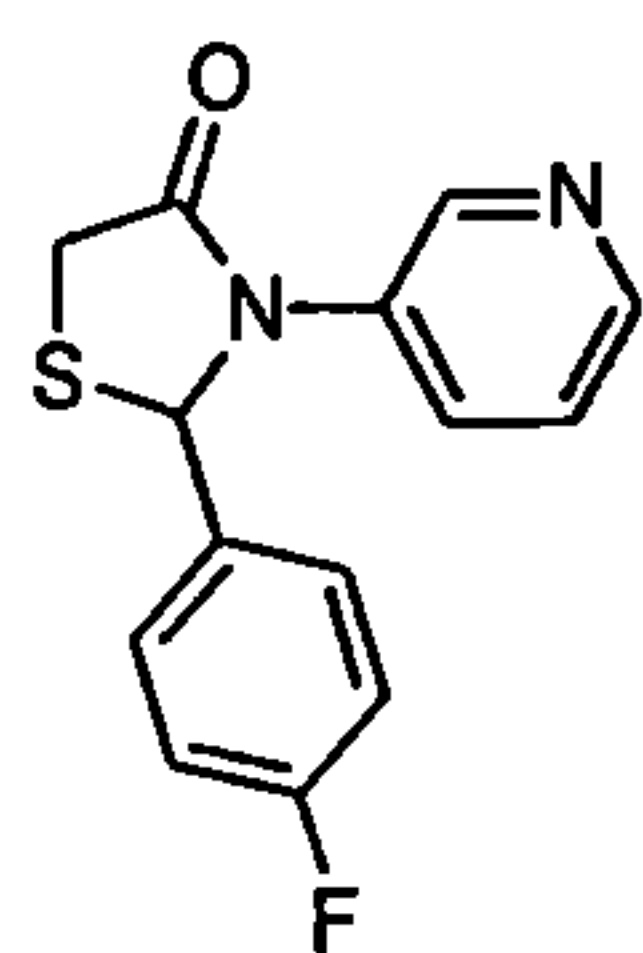


化合物624

取{4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯基}乙腈(52.4mg, 0.161mmol)、疊氮化鈉(15.7g, 0.241mmol)和乙酸鉍(18.6mg, 0.241mmol)於DMF(1.0mL)的溶液，在120℃下攪拌24小時後，將反應混合物冷卻至室溫並濃縮，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化(1.0mm矽膠於玻璃載板上，甲醇/二氯甲烷 = 10%)，得到淡棕色固體的2-(4-氟苯基)-3-[2-甲基-4-(1*H*-四唑-5-基甲基)苯基]-1,3-噻唑烷-4-酮(13.9mg, 23%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.38–7.30 (m, 2H), 6.98 (br s, 3H), 6.80–6.30 (br, 2H), 6.20–5.60 (br, 2H), 4.11–4.06 (m, 3H), 3.93 (d, 1H), 2.23 (br s, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 392.2 [M + Na]⁺.

【0521】 實施例457

2-(4-氟苯基)-3-(吡啶-3-基)-1,3-噻唑烷-4-酮



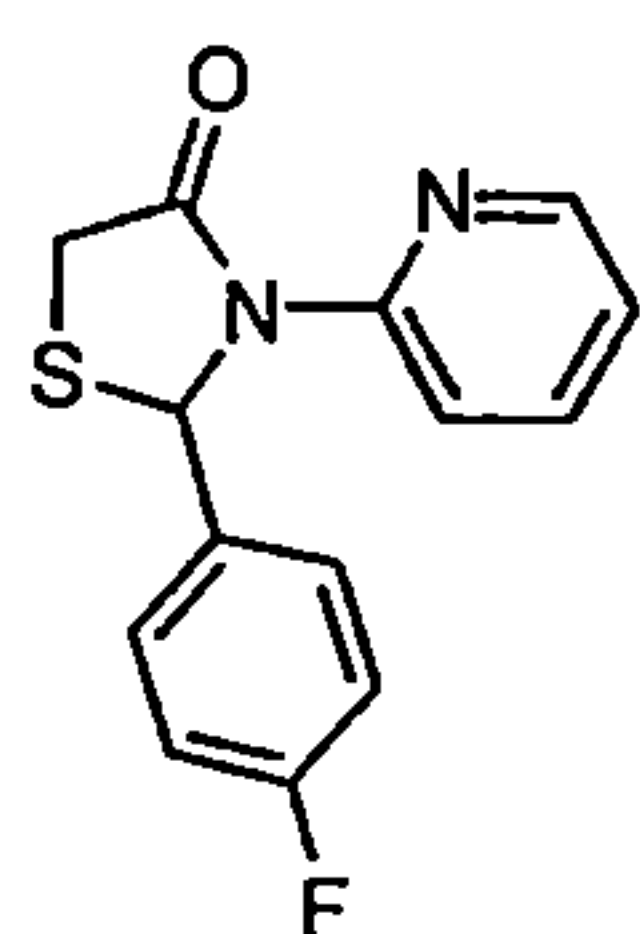
化合物625

取3-胺基吡啶(0.953g, 10.1mmol)、無水Na₂SO₄(1.43g, 10.1mmol)和4-氟苯甲醛(1.26g, 10.1mmol)於甲苯(20mL)的溶液，在60℃下攪拌36小時，接著於反應混合物中加入2-巰乙酸(1.27mL, 18.2mmol)，在90℃下攪拌16小時後，將反應混合物冷卻至室溫並以乙酸乙酯稀釋，溶液以10%NaOH_(aq)和食鹽水洗，有機層

以 $\text{MgSO}_{4(s)}$ 乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-80%)，得到黃色固體的2-(4-氟苯基)-3-(吡啶-3-基)-1,3-噻唑烷-4-酮(0.985g, 36%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.42–8.39 (m, 2H), 7.57–7.54 (m, 1H), 7.31–7.22 (m, 3H), 6.99 (t, 2H), 6.14 (s, 1H), 3.98 (d, 1H), 3.90 (d, 1H); LC-MS (ESI) m/z 275.5 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0522】 實施例458

2-(4-氟苯基)-3-(吡啶-2-基)-1,3-噻唑烷-4-酮

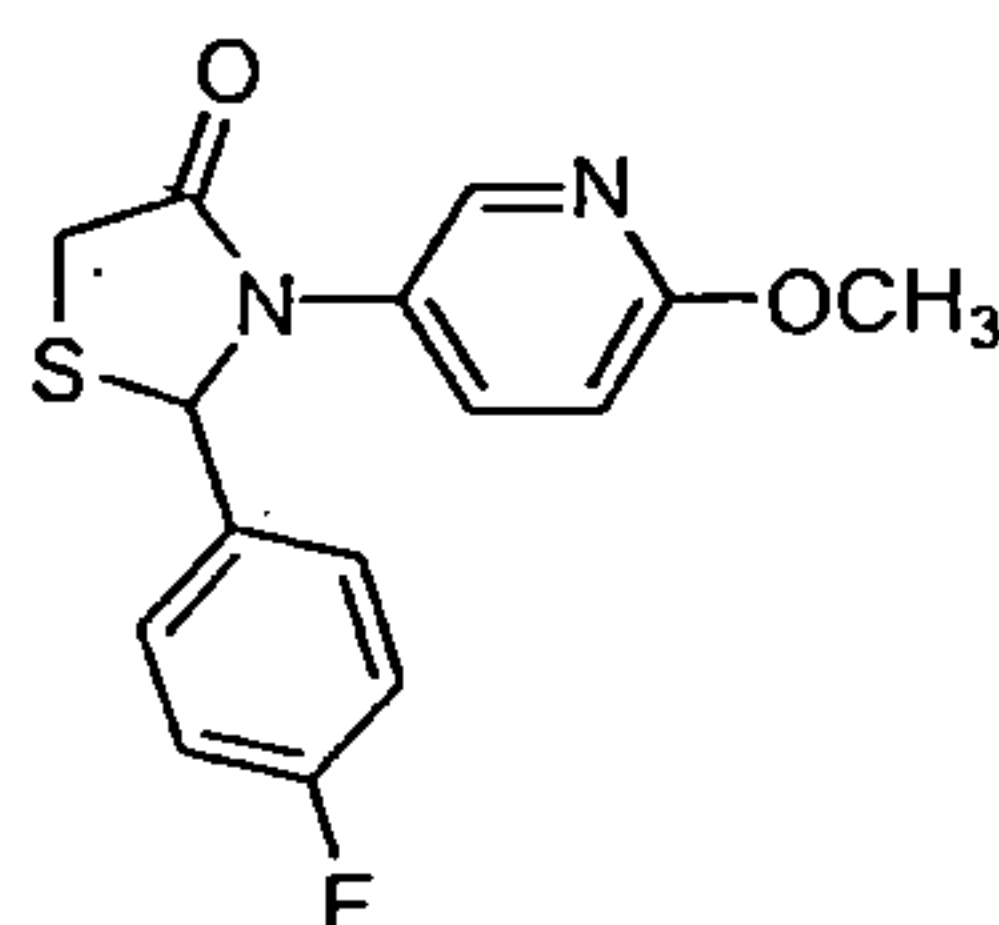


化合物626

取2-胺基吡啶(0.411g, 4.54mmol)、無水 Na_2SO_4 (0.760g, 5.35mmol)和4-氟苯甲醛(0.579mL, 5.35mmol)於甲苯(15mL)的溶液，在60°C下攪拌16小時，接著於反應混合物中加入2-巰乙酸(0.570mL, 8.17mmol)，在90°C下攪拌16小時後，將反應混合物冷卻至室溫並以乙酸乙酯稀釋，溶液以10% $\text{NaOH}_{(aq)}$ 洗，有機層以 $\text{MgSO}_{4(s)}$ 乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-100%)，得到白色固體的2-(4-氟苯基)-3-(吡啶-2-基)-1,3-噻唑烷-4-酮(0.484g, 40%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.23 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.31–7.27 (m, 2H), 7.03–7.00 (m, 1H), 6.95 (t, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.83 (d, 1H); LC-MS (ESI) m/z 297.1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

【0523】 實施例459

2-(4-氟苯基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1,3-噻唑烷-4-酮

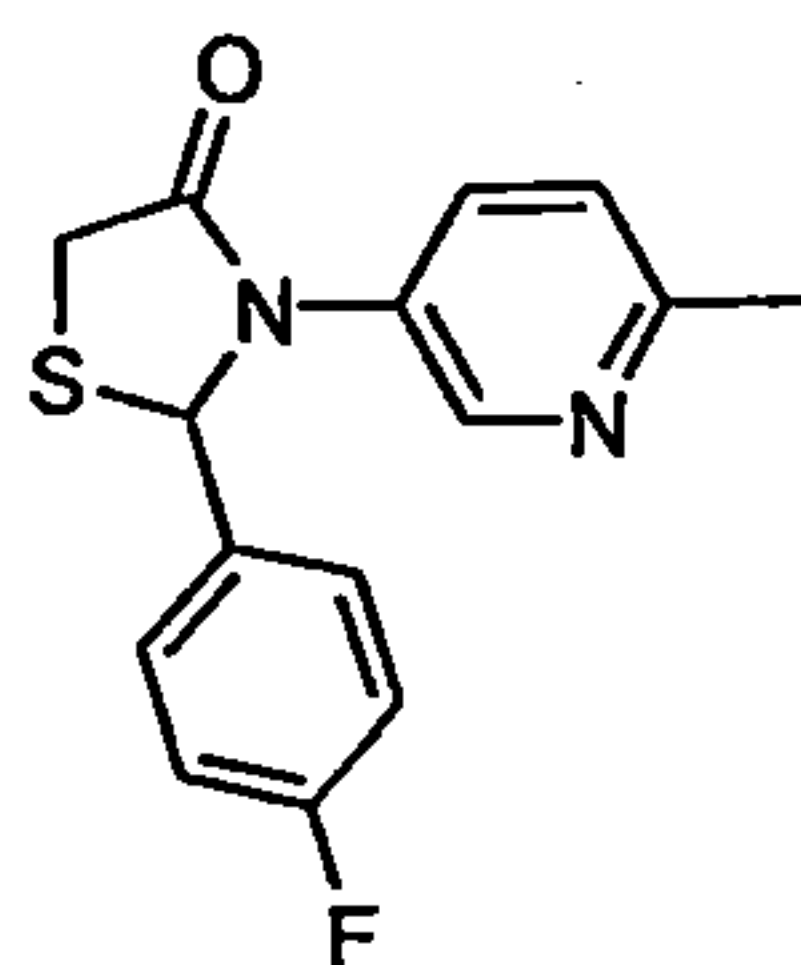


化合物627

取5-胺基-2-甲氧基吡啶(0.878g, 7.07mmol)、無水 Na_2SO_4 (1.00g, 7.07mmol), 和4-氟苯甲醛(0.760mL, 7.09mmol)於甲苯(15mL)的溶液, 在 50°C 下攪拌8小時, 接著於反應混合物中加入2-巰乙酸(0.890mL, 12.8mmol), 在 100°C 下攪拌16小時後, 將反應混合物冷卻至室溫並以乙酸乙酯稀釋, 溶液以10% $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ 和食鹽水洗, 有機層以 $\text{MgSO}_{4(\text{s})}$ 乾燥、過濾並濃縮, 殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion 管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-50%), 得到黃色固體的2-(4-氟苯基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1,3-噻唑烷-4-酮(1.37g, 64%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.86 (d, 1H), 7.34–7.28 (m, 3H), 7.00 (t, 2H), 6.66 (d, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.86 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 305.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0524】 實施例460

2-(4-氟苯基)-3-(6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噻唑烷-4-酮



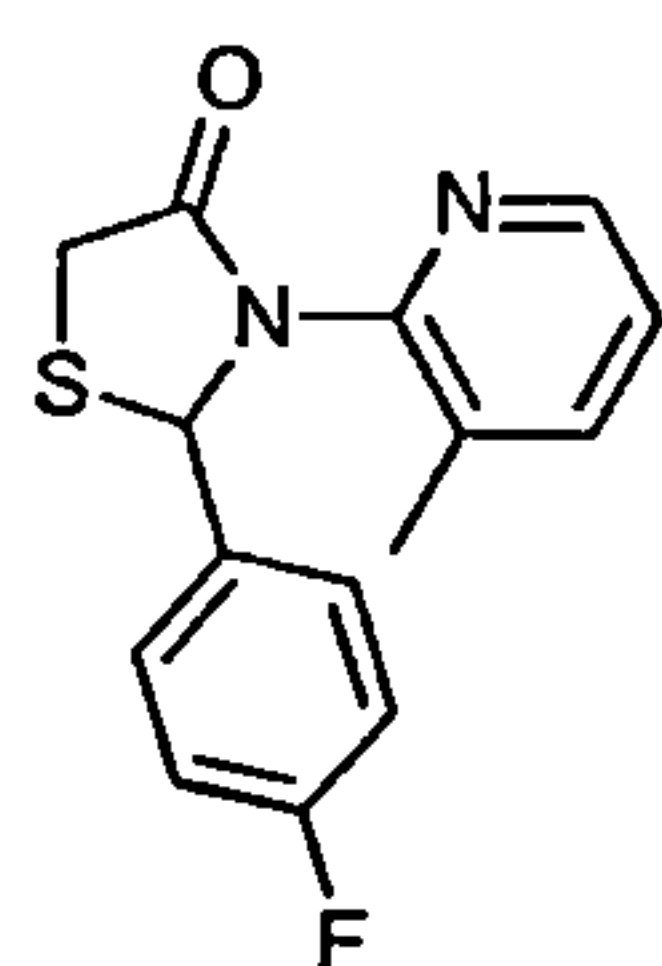
化合物628

取5-胺基-2-甲吡啶(5-amino-2-picoline, 0.345g, 3.19mmol)、無水 Na_2SO_4 (0.542g, 3.82 mmol)和4-氟苯甲醛(0.410mL, 3.82mmol)於甲苯(15mL)的溶液, 在 60°C 下攪拌6小時, 接著於反應混合物中加入2-巰乙酸(0.445mL,

6.38mmol), 在100°C下攪拌16小時後, 將反應混合物冷卻至室溫並以乙酸乙酯稀釋, 溶液以10%NaOH_(aq)洗, 有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮, 殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-90%), 得到淡黃色固體的2-(4-氟苯基)-3-(6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噻唑烷-4-酮(0.428g, 47%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.25 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.29 (dd, 2H), 7.08 (d, 1H), 6.99 (t, 2H), 6.08 (s, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 2.47 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 289.2 [M + H]⁺.

【0525】 實施例461

2-(4-氟苯基)-3-(3-甲基吡啶-2-基)-1,3-噻唑烷-4-酮

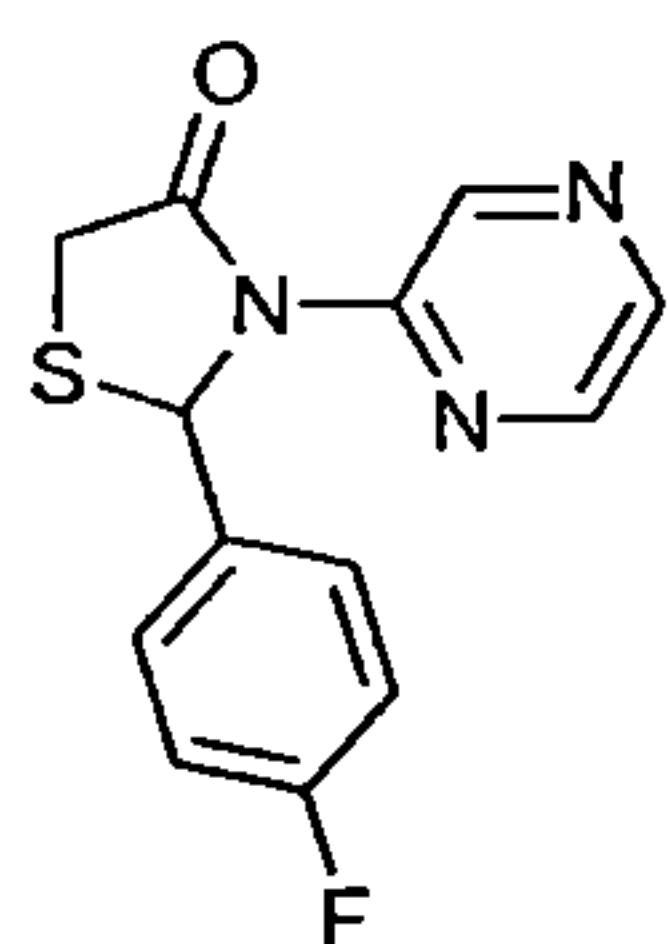


化合物629

取3-甲基吡啶-2-胺(0.300g, 2.77mmol)、Na₂SO₄(0.470g, 3.33mmol)和4-氟苯甲醛(0.450mL, 4.16mmol)於甲苯(5.0mL)的溶液, 在110°C下攪拌16小時, 接著一次性加入巯乙酸(0.310mL, 4.44mmol), 將反應混合物迴流加熱至隔夜後, 以乙酸乙酯和水分層, 有機層以MgSO_{4(s)}乾燥並濃縮得到粗產物, 粗產物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-50%), 得到2-(4-氟苯基)-3-(3-甲基吡啶-2-基)-1,3-噻唑烷-4-酮(0.230g, 29%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.22 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.42–7.35 (m, 2H), 7.04 (dd, 1H), 6.89 (t, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.00–3.92 (m, 2H), 2.15 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 289.1 [M + H]⁺.

【0526】 實施例462

2-(4-氟苯基)-3-(吡嗪-2-基)-1,3-噻唑烷-4-酮

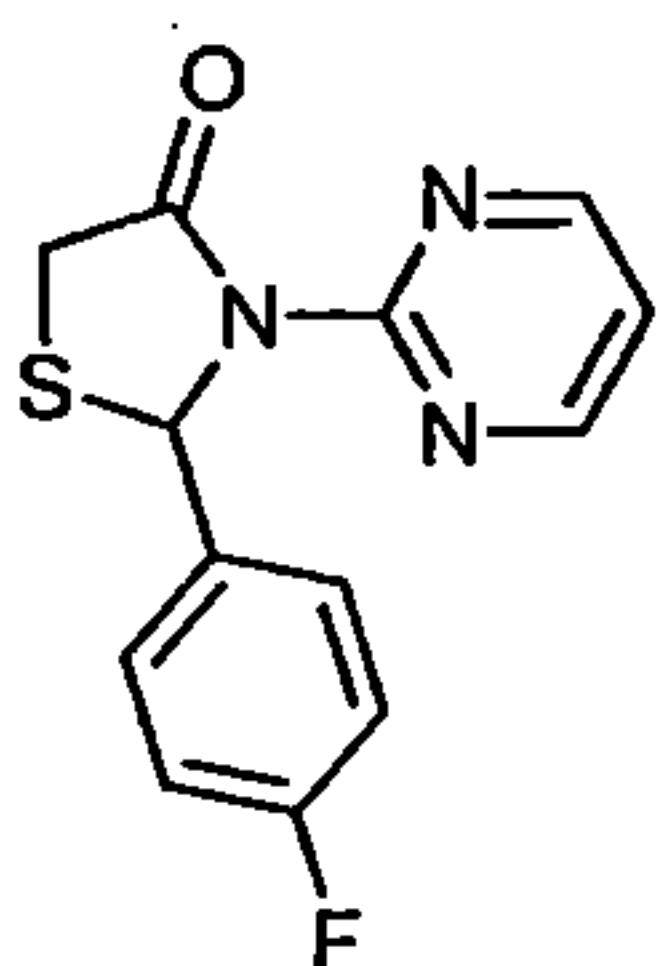


化合物630

取吡嗪-2-胺(0.300g, 3.15mmol)、 Na_2SO_4 (0.540g, 3.79mmol)和4-氟苯甲醛(0.510mL, 4.73mmol)於甲苯(5.0mL)的溶液，在110°C下攪拌16小時，接著一次性加入巯乙酸(0.350mL, 5.05mmol)，將反應混合物迴流加熱至隔夜後，以乙酸乙酯和水分層，有機層以 MgSO_4 乾燥並濃縮得到粗產物，粗產物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-40%)，得到2-(4-氟苯基)-3-(吡嗪-2-基)-1,3-噻唑烷-4-酮(0.330g, 38%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.43 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.20 (dd, 1H), 7.33–7.25 (m, 2H), 6.97 (t, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.04 (d, 1H), 3.84 (d, 1H); LC-MS (ESI) m/z 276.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0527】 實施例463

2-(4-氟苯基)-3-(嘧啶-2-基)-1,3-噻唑烷-4-酮



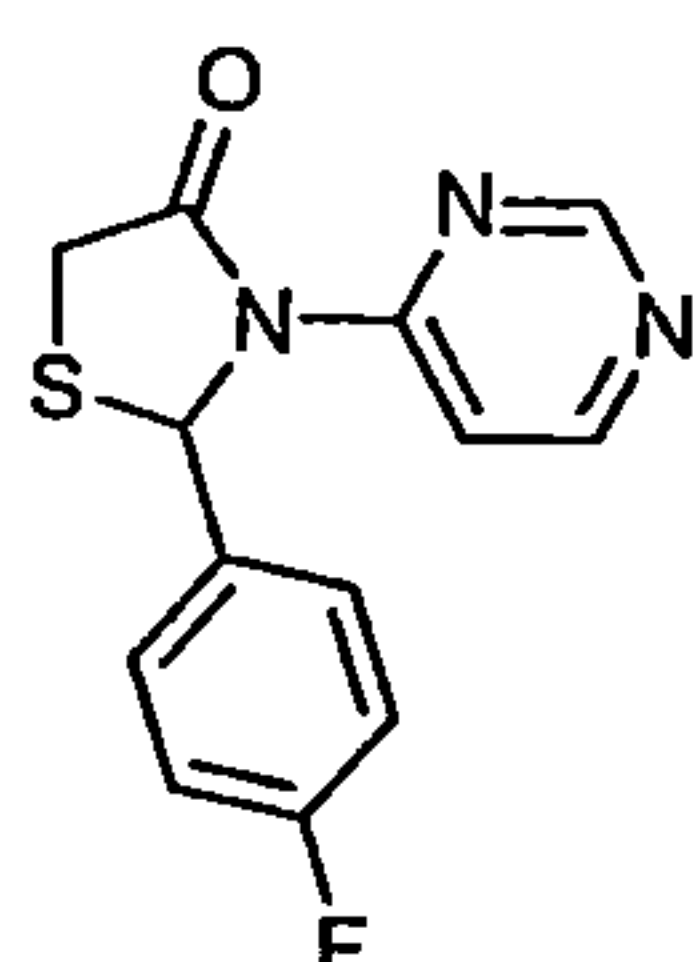
化合物631

取嘧啶-2-胺(0.300g, 3.15mmol)、 Na_2SO_4 (0.540g, 3.79mmol)和4-氟苯甲醛(0.510mL, 4.73mmol)於甲苯(5.0mL)的溶液，在110°C下攪拌16小時，接著一次性加入巯乙酸(0.350mL, 5.05mmol)，將反應混合物迴流加熱至隔夜後，以乙酸

乙酯和水分層，有機層以 $\text{MgSO}_{4(s)}$ 乾燥並濃縮得到粗產物，粗產物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-60%)，得到2-(4-氟苯基)-3-(嘧啶-2-基)-1,3-噻唑烷-4-酮(24.0mg, 3%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.61 (d, 2H), 7.37–7.32 (m, 2H), 7.03 (t, 1H), 6.95 (t, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.85 (d, 1H); LC-MS (ESI) m/z 276.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0528】 實施例464

2-(4-氟苯基)-3-(嘧啶-4-基)-1,3-噻唑烷-4-酮

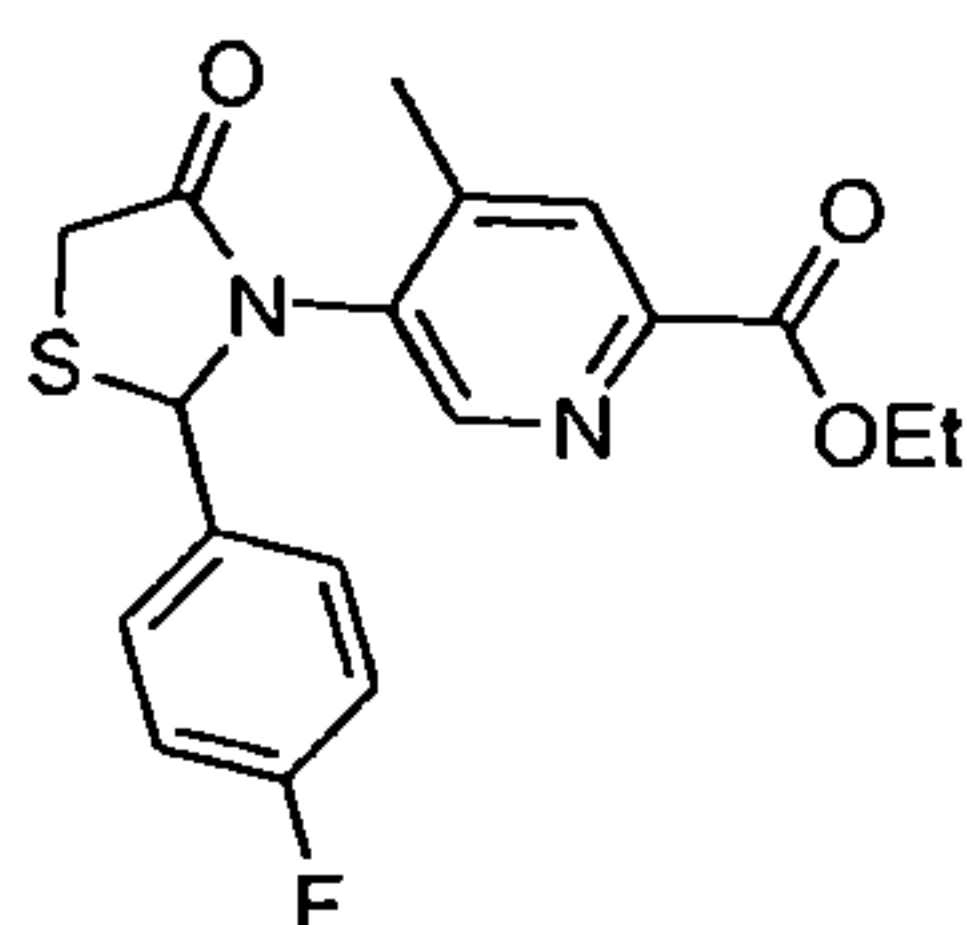


化合物632

取嘧啶-4-胺(0.300g, 3.15mmol)、 Na_2SO_4 (0.540g, 3.79mmol)和4-氟苯甲醛(0.510mL, 4.73mmol)於甲苯(5.0mL)的溶液，在 110°C 下攪拌7小時，接著一次性加入巯乙酸(0.350mL, 5.05mmol)，將反應混合物迴流加熱至隔夜後，以乙酸乙酯和水分層，有機層以 $\text{MgSO}_{4(s)}$ 乾燥並濃縮得到粗產物，粗產物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%)，得到2-(4-氟苯基)-3-(嘧啶-4-基)-1,3-噻唑烷-4-酮(0.150g, 18%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.81 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.27–7.24 (m, 2H), 7.03–6.97 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.78 (d, 1H); LC-MS (ESI) m/z 276.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

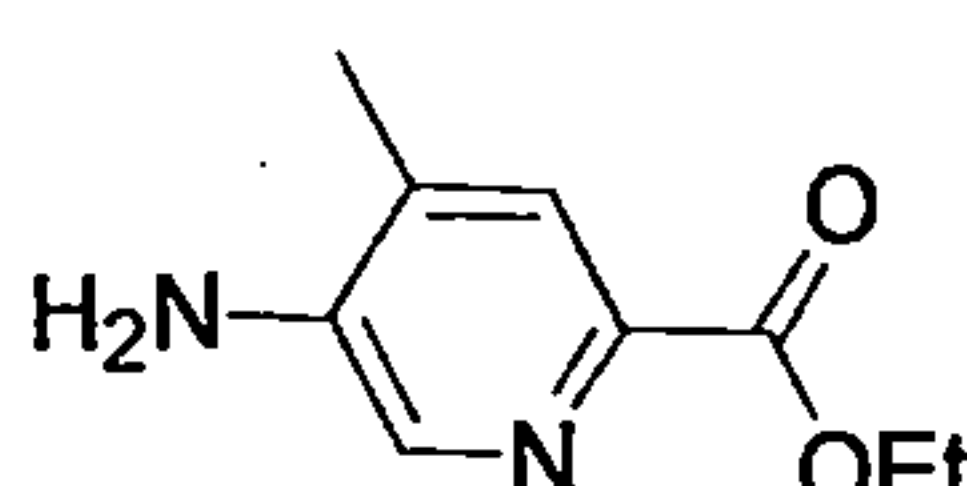
【0529】 實施例465

5-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-4-甲基吡啶-2-羧酸乙酯



化合物633

步驟1.5-胺基-4-甲基吡啶-2-羧酸乙酯之合成



化合物634

取4-甲基-5-硝基吡啶-2-羧酸乙酯(0.665g, 3.16mmol)於THF(20mL)的溶液中，在 $H_{2(g)}$ (1atm)下於室溫加入鈀碳催化劑(70 mg)，反應混合物在室溫下攪拌18小時後，通過矽藻土過濾並以二氯甲烷洗，將濾液濃縮並在真空下乾燥，得到綠色固體的5-胺基-4-甲基吡啶-2-羧酸乙酯(0.580g, 理論產率)。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.08 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 4.42 (q, 2H), 4.04 (br s, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.41 (t, 3H).

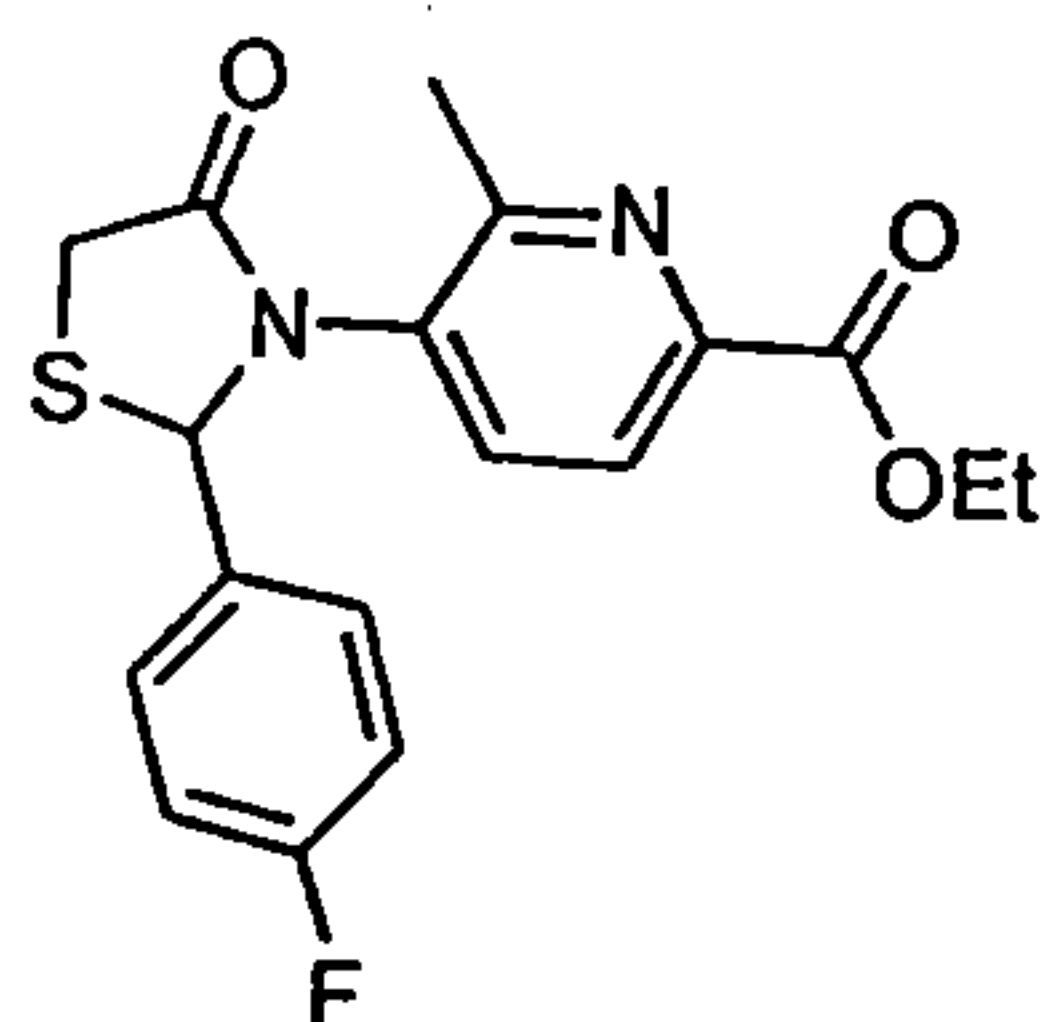
步驟2.5-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-4-甲基吡啶-2-羧酸乙酯之合成

依照標準方法A，使用5-胺基-4-甲基吡啶-2-羧酸乙酯(0.285g, 1.58mmol)、4-氟苯甲醛(0.200mL, 1.87mmol)、 Na_2SO_4 (0.336g, 2.37mmol)、2-巰乙酸(0.200mL, 2.86mmol)和甲苯(5.0mL)進行反應，第一步迴流加熱24小時；第二步18小時。待處理完後，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化(2.0mm矽膠於玻璃載板上，乙酸乙酯/正己烷 = 70%)，得到紅色固體的5-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-4-甲基吡啶-2-羧酸乙酯(28.1mg, 5%)。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ

7.94 (br s, 1H), 7.34–7.31 (m, 2H), 6.97 (t, 2H), 6.10–5.90 (br, 1H), 4.42 (q, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 2.22 (br s, 3H), 1.40 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 361.2 $[M + H]^+$.

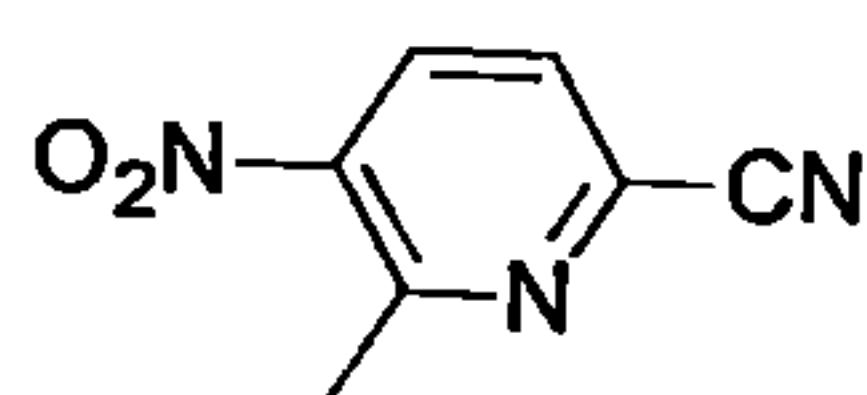
【0530】 實施例466

5-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-6-甲基吡啶-2-羧酸乙酯



化合物635

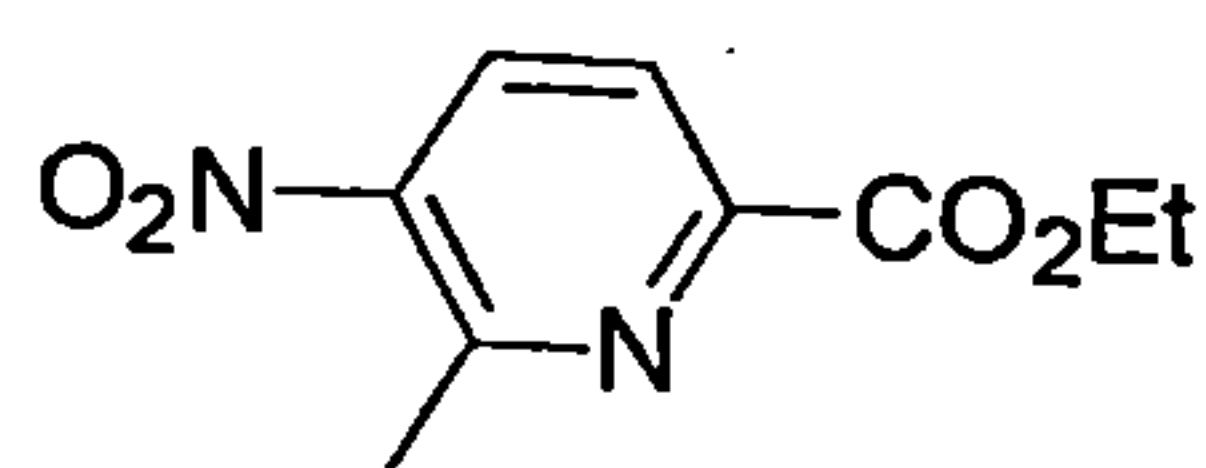
步驟1.6-甲基-5-硝基吡啶-2-腈(6-methyl-5-nitropyridine-2-carbonitrile)之合成



化合物636

取6-溴-2-甲基-3-硝基吡啶(2.85g, 13.1mmol)、氰化鋅(zinc cyanide, 2.16g, 18.4mmol)和Pd(PPh₃)₄(0.759g, 0.607mmol)於DMF(20mL), 在80°C下攪拌20小時後, 將反應混合物冷卻至室溫, 在減壓下移除DMF, 殘餘物以乙酸乙酯和飽和NaHCO_{3(aq)}處理, 有機層以水和食鹽水洗, 以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮, 殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-20%), 得到黃色油狀的6-甲基-5-硝基吡啶-2-腈(1.75g, 82%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.38 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 2.90 (s, 3H).

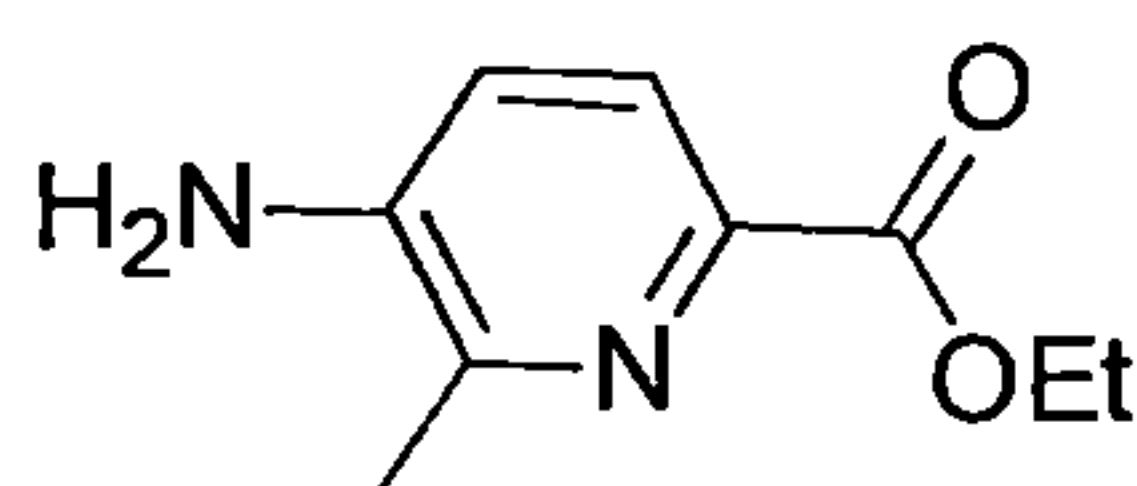
步驟2.6-甲基-5-硝基吡啶-2-羧酸乙酯之合成



化合物637

取6-甲基-5-硝基吡啶-2-羰腈(0.680g, 4.17mmol)於水(50 μ L)的溶液和1.25M 氯化氫於乙醇溶液(6.0mL)的溶液迴流加熱34小時後，將反應混合物冷卻至室溫並濃縮，得到黃色油狀的6-甲基-5-硝基吡啶-2-羧酸乙酯(0.676g, 77%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.36 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 4.51 (q, 2H), 2.93 (s, 3H), 1.45 (t, 2H).

步驟3.6-甲基-5-胺基吡啶-2-羧酸乙酯之合成



化合物638

取6-甲基-5-硝基吡啶-2-羧酸乙酯(0.676g, 3.22mmol)於THF(20mL)的溶液，在H₂(g)(1atm)下於室溫加入鈀碳催化劑(70mg)，反應混合物在室溫下攪拌18小時後，通過矽藻土過濾並以二氯甲烷洗，將濾液濃縮並在真空下乾燥，得到黃色固體的6-甲基-5-胺基吡啶-2-羧酸乙酯(0.584g, 理論產率)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.86 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.42 (q, 2H), 4.04 (br s, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.40 (t, 3H).

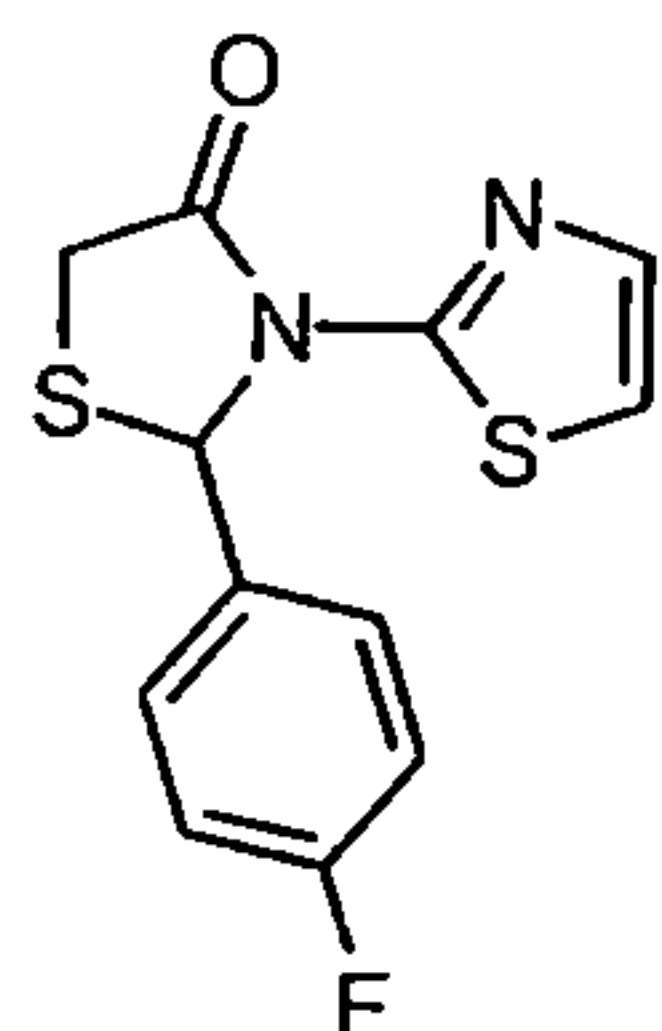
步驟4.5-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-6-甲基吡啶-2-羧酸乙酯之合成

依照標準方法A，使用6-甲基-5-胺基吡啶-2-羧酸乙酯(0.280g, 1.55mmol)、4-氟苯甲醛(0.200mL, 1.87mmol)、Na₂SO₄(0.330g, 2.33mmol)、2-巰乙酸(0.200mL, 2.86mmol)和甲苯(5.0mL)進行反應，第一步迴流加熱24小時；第二步18小時。待處理完後，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化(2.0mm矽膠於玻璃載板上，乙酸乙酯/正己烷 = 70%)，得到白色固體的5-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-

噻唑烷-3-基]-6-甲基吡啶-2-羧酸乙酯(37.3mg, 7%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.84 (d, 1H), 7.32–7.27 (m, 3H), 6.97 (dd, 2H), 5.94 (br s, 1H), 4.43 (q, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 2.52 (br s, 3H), 1.39 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 361.2 [M + H]⁺.

【0531】 實施例467

2-(4-氟苯基)-3-(1,3-噻唑-2-基)-1,3-噻唑烷-4-酮

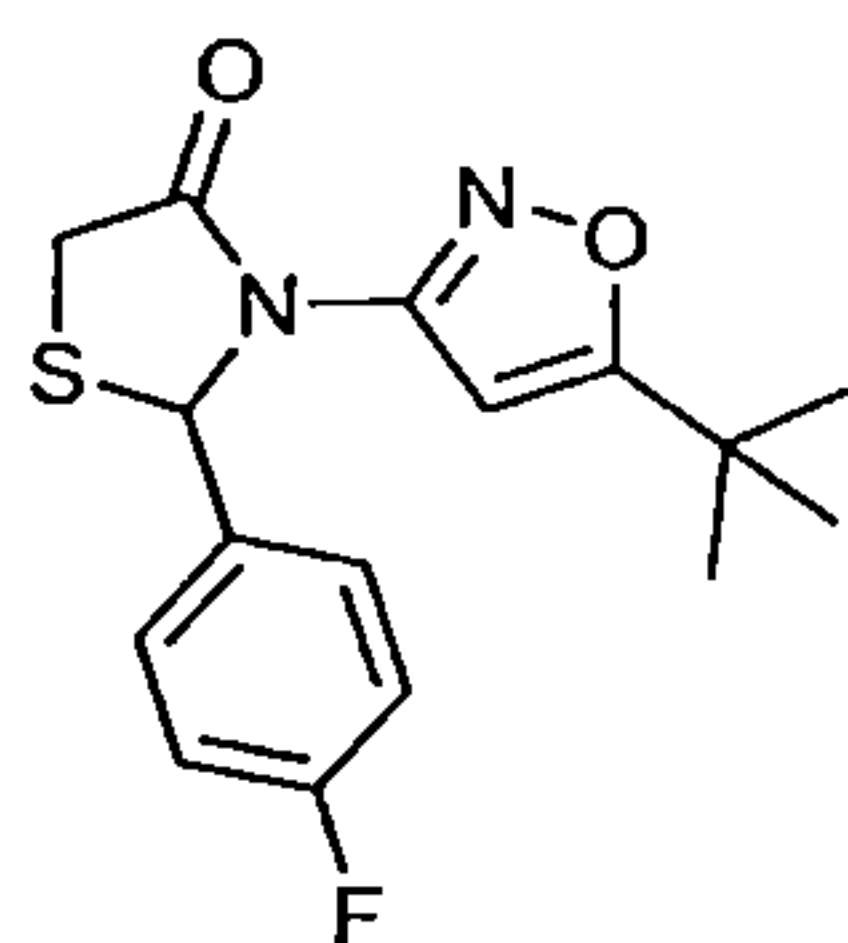


化合物639

取2-胺基噻唑(0.457g, 4.56mmol)、無水Na₂SO₄(0.768g, 5.41mmol)和4-氟苯甲醛(0.580mL, 5.41mmol)於甲苯(15mL)的溶液，在60°C下攪拌16小時，接著於反應混合物中加入2-巰乙酸，在90°C下攪拌16小時後，將反應混合物冷卻至室溫並以乙酸乙酯稀釋，溶液以10%NaOH_(aq)洗，有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-35%)，得到淡黃色固體的2-(4-氟苯基)-3-(1,3-噻唑-2-基)-1,3-噻唑烷-4-酮(0.455g, 36%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.39 (d, 1H), 7.27–7.24 (m, 2H), 7.03–6.99 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 4.08 (d, 1H), 3.83 (d, 1H); LC-MS (ESI) m/z 303.0 [M + Na]⁺.

【0532】 實施例468

3-(5-叔丁基-1,2-噁唑-3-基)-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮

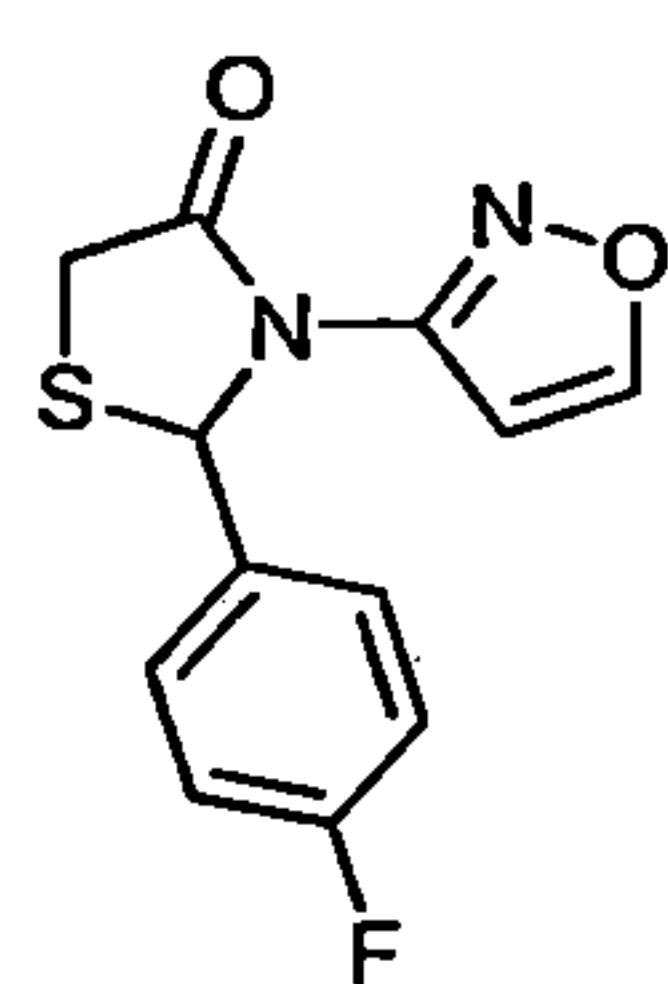


化合物640

取5-(叔丁基)異噁唑-3-胺(0.300g, 2.14mmol)、 Na_2SO_4 (0.360g, 2.57mmol)和4-氟苯甲醛(0.350mL, 3.21mmol)於甲苯(5.0mL)的溶液，在110°C下攪拌7小時，接著一次性加入巰乙酸(0.240mL, 3.42mmol)，將反應混合物迴流加熱至隔夜後，以乙酸乙酯和水分層，有機層以 $\text{MgSO}_4(\text{s})$ 乾燥並濃縮得到粗產物，粗產物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-20%)，得到3-(5-叔丁基-1,2-噁唑-3-基)-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑烷-4-酮(0.620g, 91%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.31–7.27 (m, 2H), 7.05–7.01 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.72 (d, 1H), 1.30 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 321.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0533】 實施例469

2-(4-氟苯基)-3-(1,2-噁唑-3-基)-1,3-噻唑烷-4-酮



化合物641

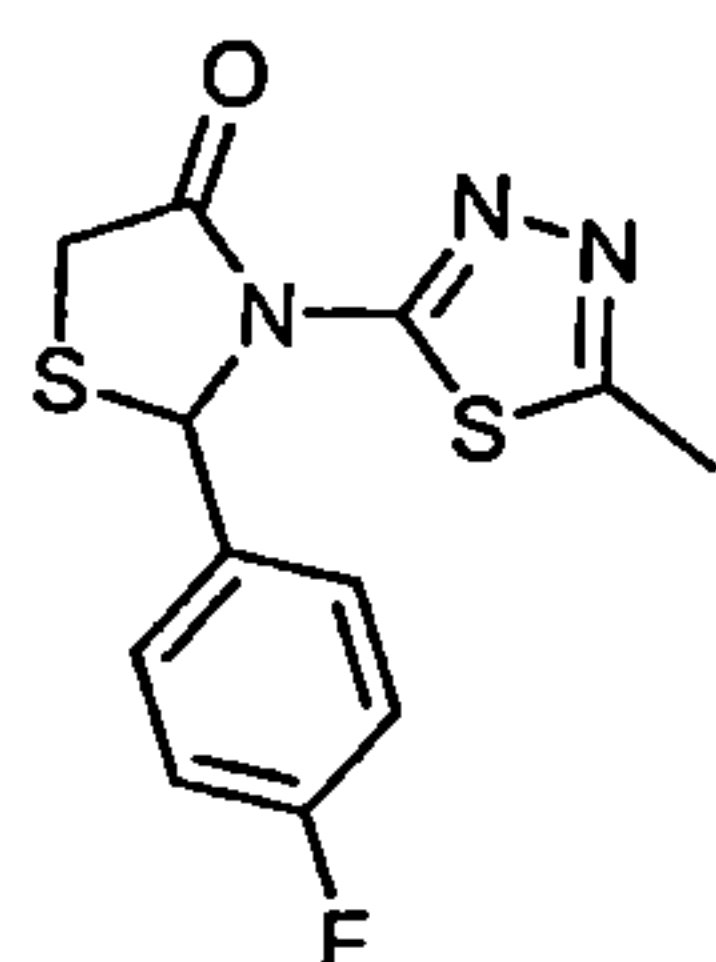
取3-胺基異噁唑(0.300g, 3.57mmol)、 Na_2SO_4 (0.610g, 4.28mmol)和4-氟苯甲醛(0.580mL, 5.35mmol)於甲苯(5.0mL)的溶液，在110°C下攪拌7小時，接著一次性加入巰乙酸(0.400mL, 5.71mmol)，將反應混合物迴流加熱至隔夜後，以乙酸乙酯和水分層，有機層以 $\text{MgSO}_4(\text{s})$ 乾燥並濃縮得到粗產物，粗產物藉由Isco

Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%)，得到2-(4-氟苯基)-3-(1,2-噁唑-3-基)-1,3-噻唑烷-4-酮(0.940g，99%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.28 (d, 1H), 7.31–7.27 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.05–7.00 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.76 (d, 1H); LC-MS (ESI) m/z 287.1 [M + Na]⁺.

【0534】 實施例470

2-(4-氟苯基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1,3-噻唑烷-4-酮

(2-(4-Fluorophenyl)-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1,3-thiazolidin-4-one)

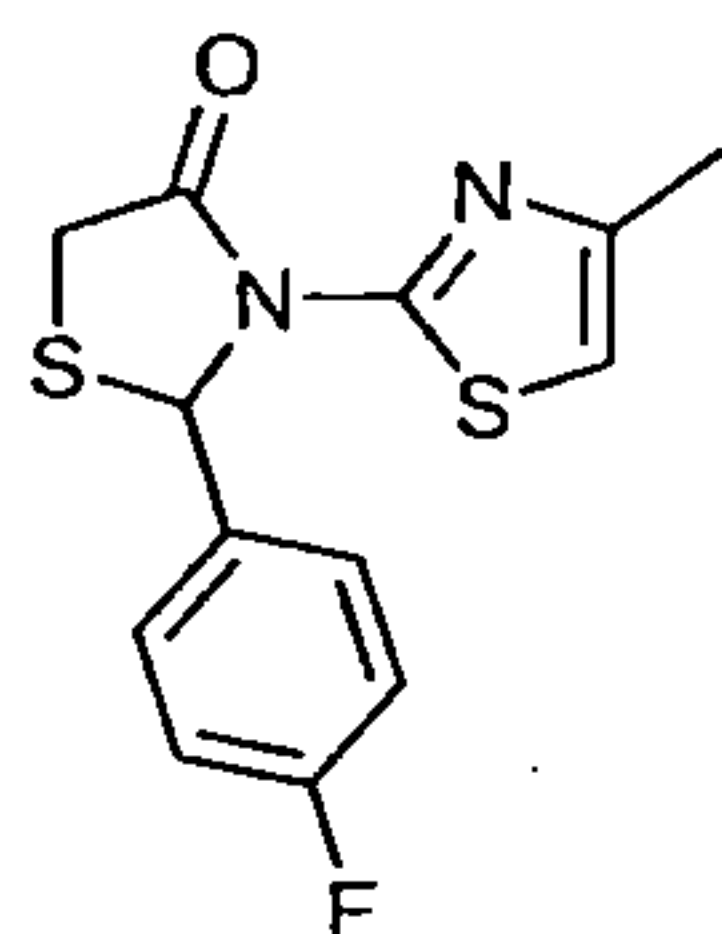


化合物642

取5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-胺(0.300g，2.61mmol)、Na₂SO₄(0.440g，3.13mmol)和4-氟苯甲醛(0.420mL，3.91mmol)於甲苯(5.0mL)的溶液，在110°C下攪拌7小時，接著一次性加入巯乙酸(0.290mL，4.17mmol)，將反應混合物迴流加熱至隔夜後，以乙酸乙酯和水分層，有機層以MgSO_{4(s)}乾燥並濃縮得到粗產物，粗產物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%)，得到2-(4-氟苯基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1,3-噻唑烷-4-酮(0.600g，78%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.33–7.29 (m, 2H), 7.02 (t, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.11 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 2.67 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 318.0 [M + Na]⁺.

【0535】 實施例471

2-(4-氟苯基)-3-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1,3-噻唑烷-4-酮

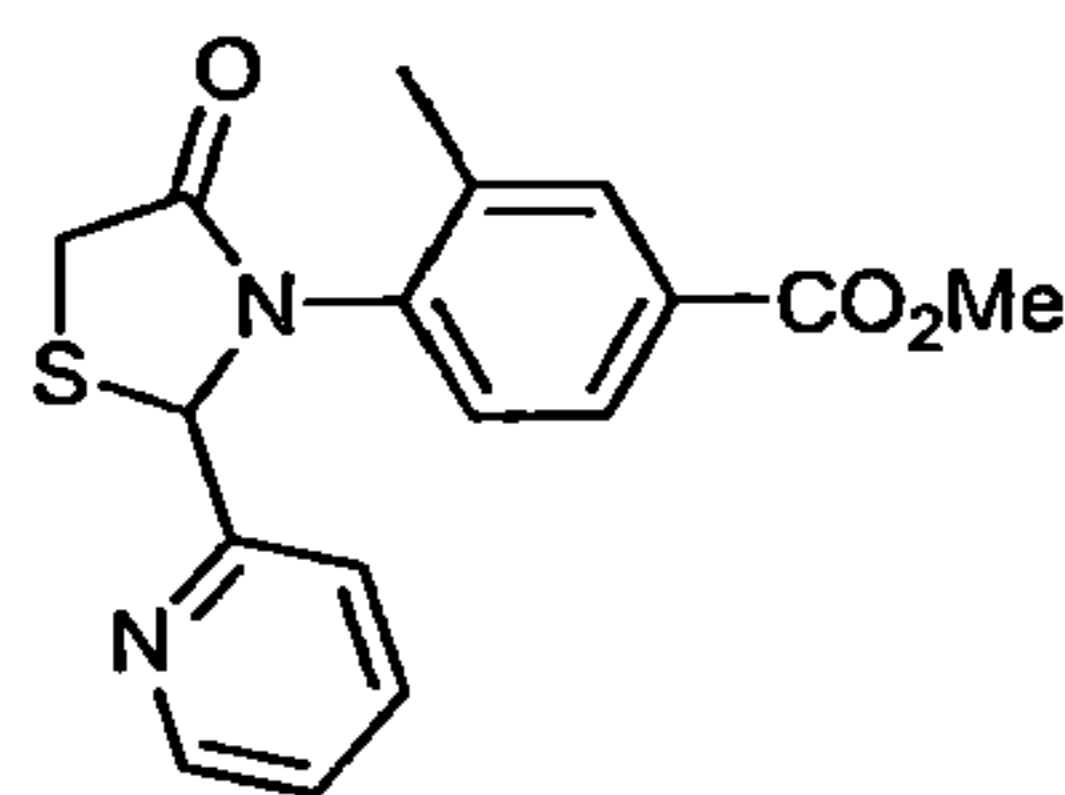


化合物643

取2-胺基-4-甲基噻唑(0.300g, 2.63mmol)、 Na_2SO_4 (0.450g, 3.15mmol)和4-氟苯甲醛(0.420mL, 3.94mmol)於甲苯(10.0mL)的溶液，在110°C下攪拌7小時，接著一次性加入巰乙酸(0.290mL, 4.20mmol)，將反應混合物迴流加熱至隔夜後，以乙酸乙酯和水分層，有機層以 $\text{MgSO}_4(\text{s})$ 乾燥並濃縮得到粗產物，粗產物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-20%)，得到2-(4-氟苯基)-3-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1,3-噻唑烷-4-酮(0.160g, 21%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.29–7.25 (m, 2H), 7.03–6.97 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.06 (d, 1H), 3.81 (d, 1H), 2.22 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 317.1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

【0536】 實施例472

3-甲基-4-[4-側氧基-2-(吡啶-2-基)-1,3-噻唑烷-3-基]苯甲酸甲酯



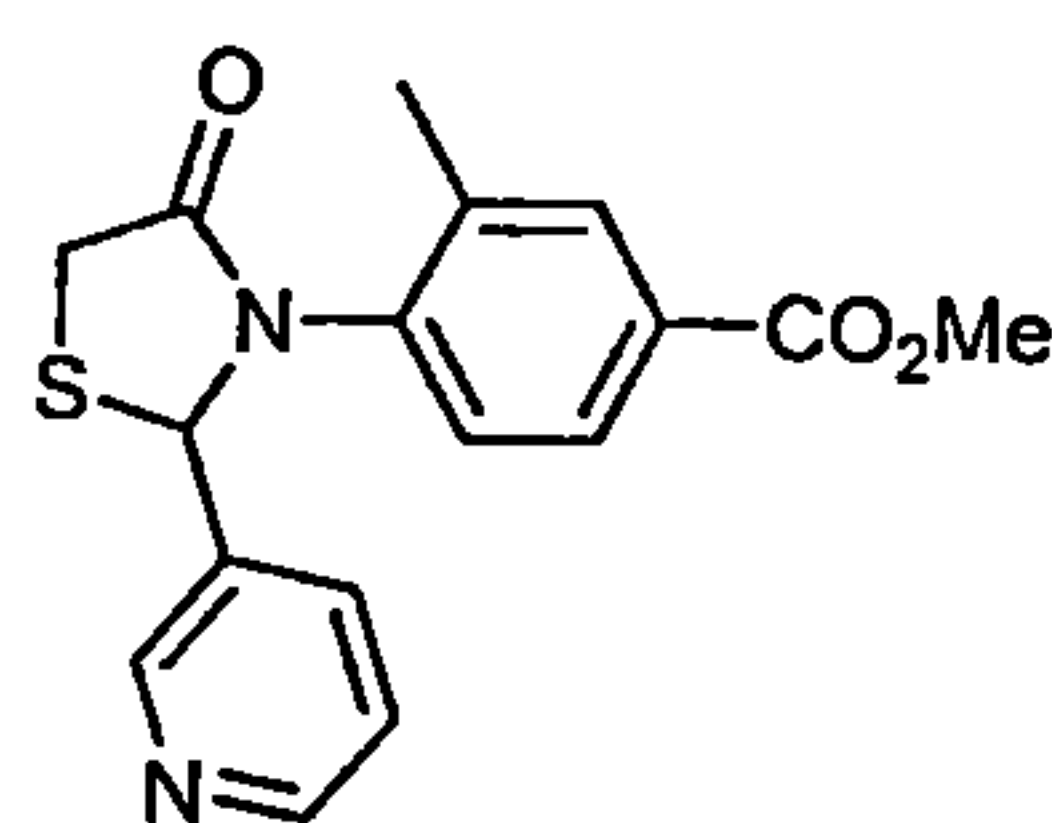
化合物644

取4-胺基-3-甲基苯羧酸甲酯(0.300g, 1.82mmol)、 Na_2SO_4 (0.260g, 1.82mmol)和吡啶-2-甲醛(0.260mL, 2.73mmol)於甲苯(10.0mL)的溶液，在110°C下攪拌6小時，接著一次性加入巰乙酸(0.250mL, 3.63mmol)，將反應混合物迴流加熱至隔夜後，以乙酸乙酯和水分層，有機層以 $\text{MgSO}_4(\text{s})$ 乾燥並濃縮得到粗產物，粗產物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-50%)，得

到3-甲基-4-[4-側氧基-2-(吡啶-2-基)-1,3-噻唑烷-3-基]苯甲酸甲酯(75.0mg, 13%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.56 (br d, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.70 (br d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.22–7.18 (m, 2H), 6.95 (br s, 1H), 5.85 (br s, 1H), 4.19 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (d, 1H), 2.30 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 329.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0537】 實施例473

3-甲基-4-[4-側氧基-2-(吡啶-3-基)-1,3-噻唑烷-3-基]苯甲酸甲酯

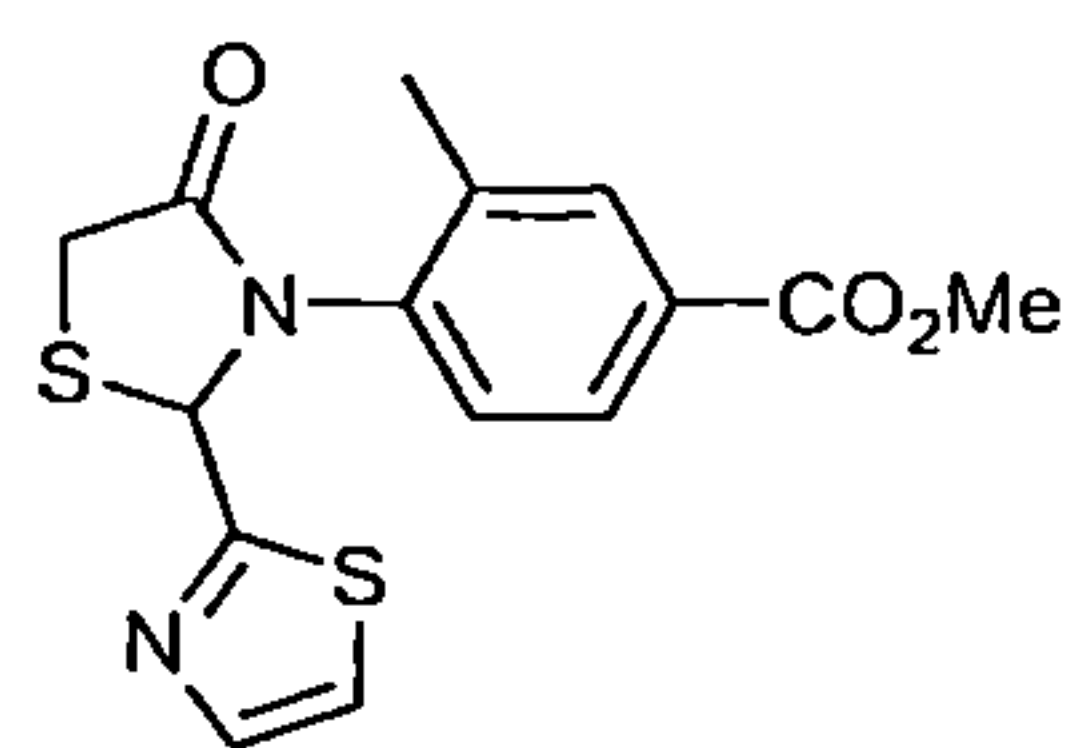


化合物645

取4-胺基-3-甲基苯羧酸甲酯(0.300g, 1.82mmol)、 Na_2SO_4 (0.260g, 1.82mmol)和菸鹼醛(nicotinaldehyde, 0.290mL, 2.73mmol)於甲苯(10.0mL)的溶液，在110 $^\circ\text{C}$ 下攪拌24小時，接著一次性加入巰乙酸(0.250mL, 3.63mmol)，將反應混合物迴流加熱至隔夜後，以乙酸乙酯和水分層，有機層以 $\text{MgSO}_4(\text{s})$ 乾燥並濃縮得到粗產物，粗產物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-50%)，得到3-甲基-4-[4-側氧基-2-(吡啶-3-基)-1,3-噻唑烷-3-基]苯甲酸甲酯(0.115g, 19%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.50 (br d, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.74–7.71 (m, 2H), 7.25–7.21 (m, 1H), 7.18–6.60 (br, 1H), 5.99 (br s, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.29–1.85 (br, 3H); LC-MS (ESI) m/z 329.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0538】 實施例474

3-甲基-4-[4-側氧基-2-(1,3-噻唑-2-基)-1,3-噻唑烷-3-基]苯甲酸甲酯

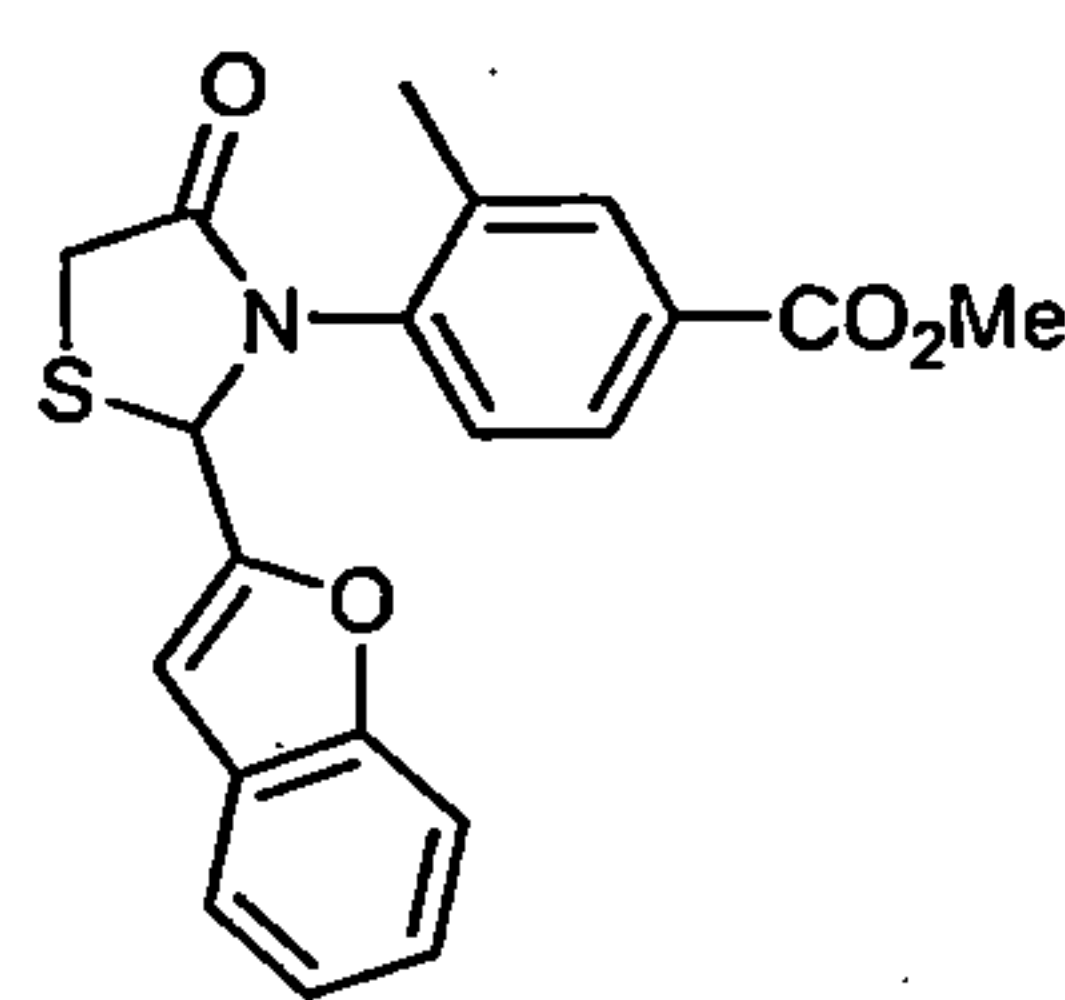


化合物646

取4-胺基-3-甲基苯羧酸甲酯(0.300g, 1.82mmol)、 Na_2SO_4 (0.260g, 1.82mmol)和噻唑-2-甲醛(0.240mL, 2.73mmol)於甲苯(5.0mL)的溶液，在110°C下攪拌16小時，接著一次性加入巰乙酸(0.250mL, 3.63mmol)，將反應混合物迴流加熱至隔夜後，以乙酸乙酯和水分層，有機層以 $\text{MgSO}_4(\text{s})$ 乾燥並濃縮得到粗產物，粗產物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-40%)，得到3-甲基-4-[4-側氧基-2-(1,3-噻唑-2-基)-1,3-噻唑烷-3-基]苯甲酸甲酯(0.130g, 21%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.92 (br s, 1H), 7.82–7.76 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.04 (br s, 1H), 6.23 (br s, 1H), 4.11 (d, 1H), 3.88–3.84 (m, 4H), 2.23 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 357.1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

【0539】 實施例475

4-[2-(1-苯並呋喃-2-基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸甲酯



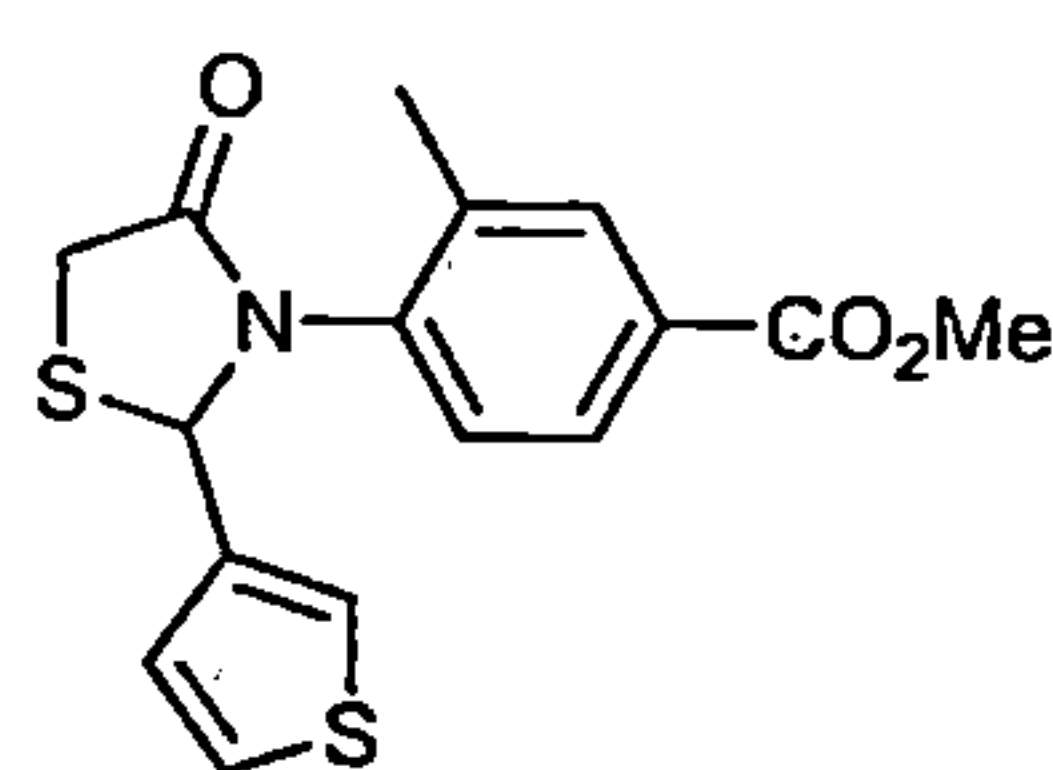
化合物647

取4-胺基-3-甲基苯羧酸甲酯(0.300g, 1.82mmol)、 Na_2SO_4 (0.310g, 2.18mmol)和苯並呋喃-2-甲醛(0.330mL, 2.73mmol)於甲苯(10.0mL)的溶液，在110°C下攪拌7小時，接著一次性加入巰乙酸(0.250mL, 3.63mmol)，將反應混合物迴流加熱至

隔夜後，以乙酸乙酯和水分層，有機層以 $\text{MgSO}_{4(s)}$ 乾燥並濃縮得到粗產物，粗產物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%)，得到4-[2-(1-苯並呋喃-2-基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸甲酯(0.115g, 17%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.91 (br s, 1H), 7.74 (br d, 1H), 7.52–7.46 (m, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.24–7.20 (m, 1H), 6.95 (br s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.92 (br s, 1H), 4.23 (d, 1H), 3.93–3.81 (m, 4H), 2.32 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 368.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0540】 實施例476

3-甲基-4-[4-側氧基-2-(噻吩-3-基)-1,3-噻唑烷-3-基]苯甲酸甲酯



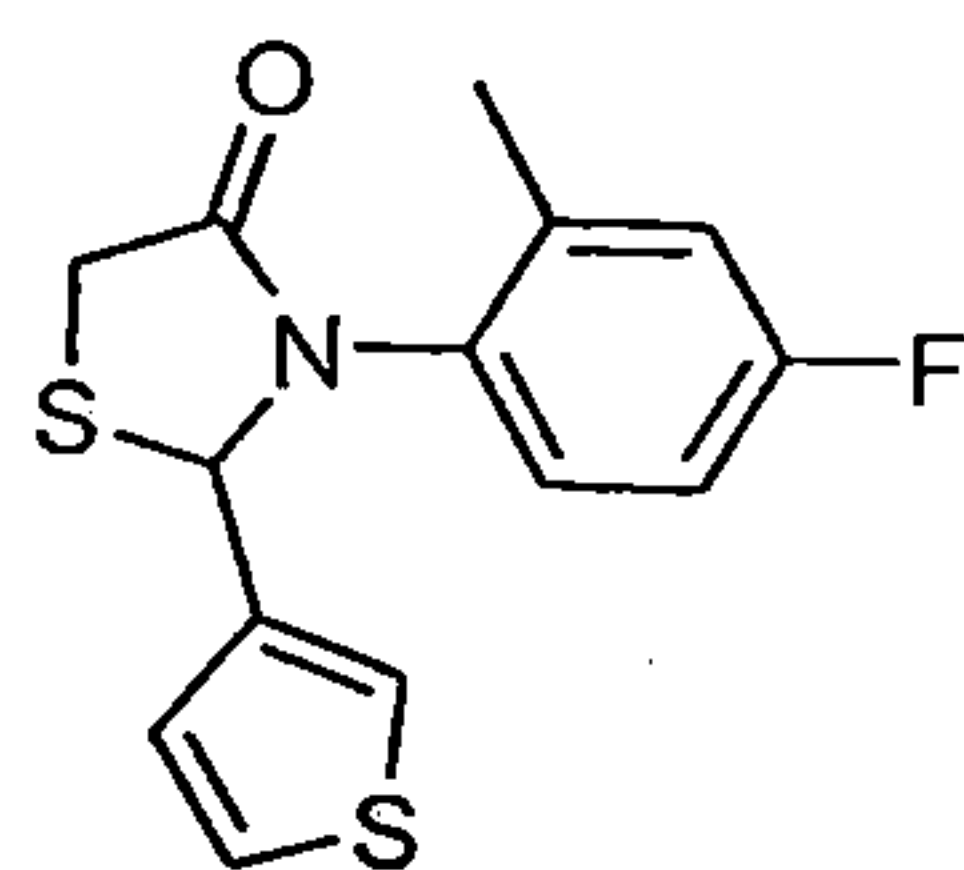
化合物648

取4-胺基-3-甲基苯羧酸甲酯(0.300g, 1.82mmol)、 Na_2SO_4 (0.260g, 1.82mmol)和噻吩-3-甲醛(0.240mL, 2.73mmol)於甲苯(5.0mL)的溶液，在110°C下攪拌16小時，接著一次性加入巰乙酸(0.250mL, 3.63mmol)，將反應混合物迴流加熱至隔夜後，以乙酸乙酯和水分層，有機層以 $\text{MgSO}_{4(s)}$ 乾燥並濃縮得到粗產物，粗產物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-40%)，得到3-甲基-4-[4-側氧基-2-(噻吩-3-基)-1,3-噻唑烷-3-基]苯甲酸甲酯(0.134g, 22%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.88 (s, 1H), 7.77 (br d, 1H), 7.26–7.25(m, 1H), 7.12–7.08 (m, 2H), 6.93 (br s, 1H), 6.03 (br s, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.96–3.85 (m, 4H), 2.17 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 334.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0541】 實施例477

3-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(噻吩-3-基)-1,3-噻唑烷-4-酮

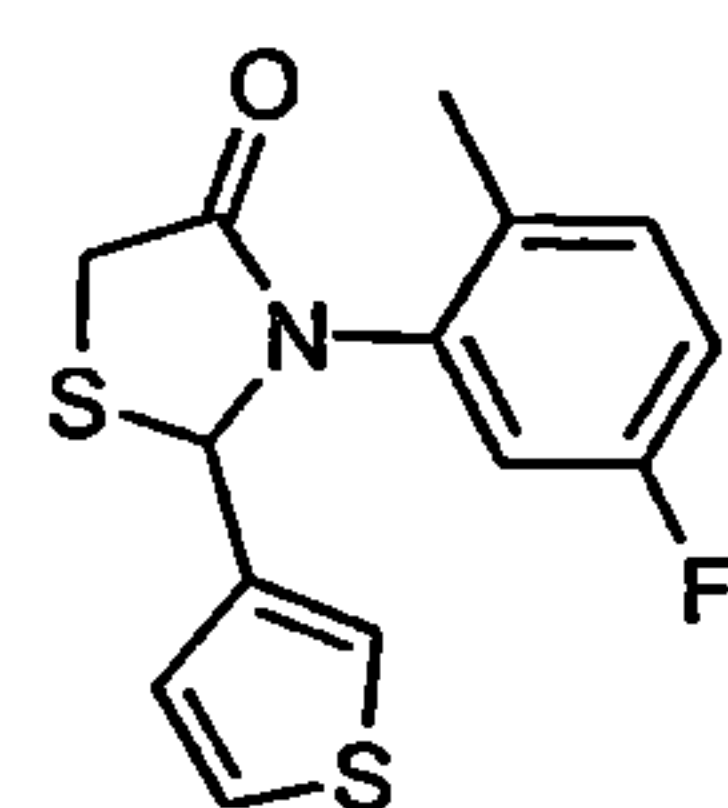


化合物649

取4-氟-2-甲基苯胺(259mg, 2.07mmol)、無水 Na_2SO_4 (441mg, 3.11mmol)和噻吩-3-甲醛(255mg, 2.28mmol)於甲苯(10mL)的溶液，在70°C下攪拌10小時，接著於反應混合物中加入2-巰乙酸(0.296mL, 4.24mmol)，在90°C下攪拌18小時後，將反應混合物冷卻至室溫並以乙酸乙酯稀釋，溶液以10% $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ 洗，有機層以 $\text{MgSO}_{4(\text{s})}$ 乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化(2.0mm矽膠於玻璃載板上，乙酸乙酯/正己烷=30%)，得到黃色膠體的3-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(噻吩-3-基)-1,3-噻唑烷-4-酮(136mg, 22%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.29 (br s, 1H), 7.11 (br s, 2H), 6.91 (br s, 1H), 6.77 (br s, 1H), 6.70–6.30 (br, 1H), 6.20–5.60 (br, 1H), 3.98 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 2.20–1.80 (br, 3H); LC-MS (ESI) m/z 294.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0542】 實施例478

3-(5-氟-2-甲基苯基)-2-(噻吩-3-基)-1,3-噻唑烷-4-酮



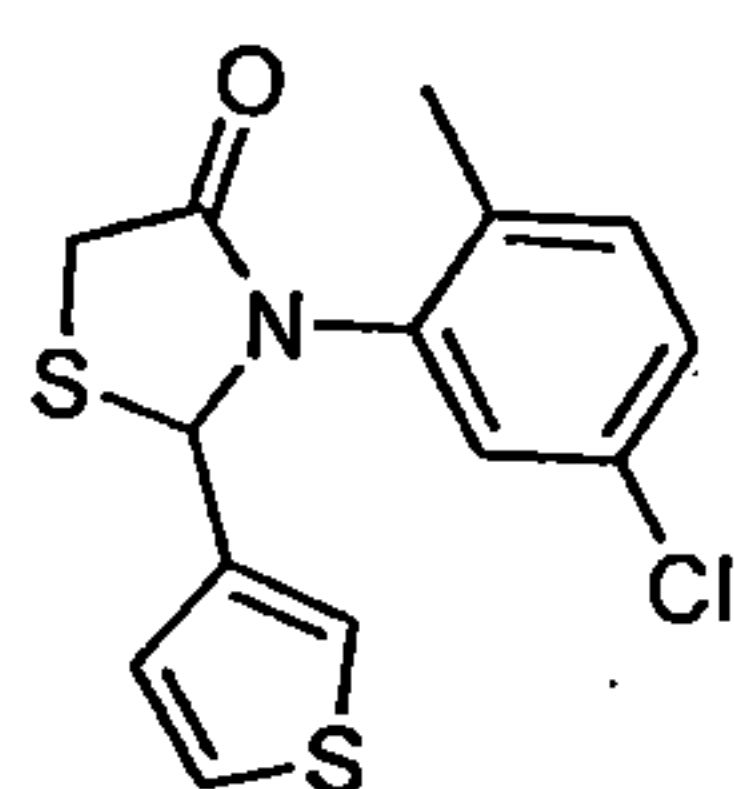
化合物650

取5-氟-2-甲基苯胺(218mg, 1.74mmol)、無水 Na_2SO_4 (371mg, 2.61mmol)和噻吩-3-甲醛(195mg, 1.74mmol)於甲苯(10mL)的溶液，在70°C下攪拌70小時，接著於反應混合物中加入2-巰乙酸(0.220mL, 3.15mmol)，在90°C下攪拌18小時後，

將反應混合物冷卻至室溫並以乙酸乙酯稀釋，溶液以10%NaOH_(aq)洗，有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化(2.0mm矽膠於玻璃載板上，乙酸乙酯/正己烷 = 25%)，得到黃色膠體的3-(5-氯-2-甲基苯基)-2-(噻吩-3-基)-1,3-噻唑烷-4-酮(63.8mg，12%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.29 (br s, 1H), 7.21–7.11 (m, 3H), 6.92 (ddd, 1H), 6.58 (br s, 1H), 5.96 (br s, 1H), 3.98 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 2.09 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 294.4 [M + H]⁺.

【0543】 實施例479

3-(5-氯-2-甲基苯基)-2-(噻吩-3-基)-1,3-噻唑烷-4-酮

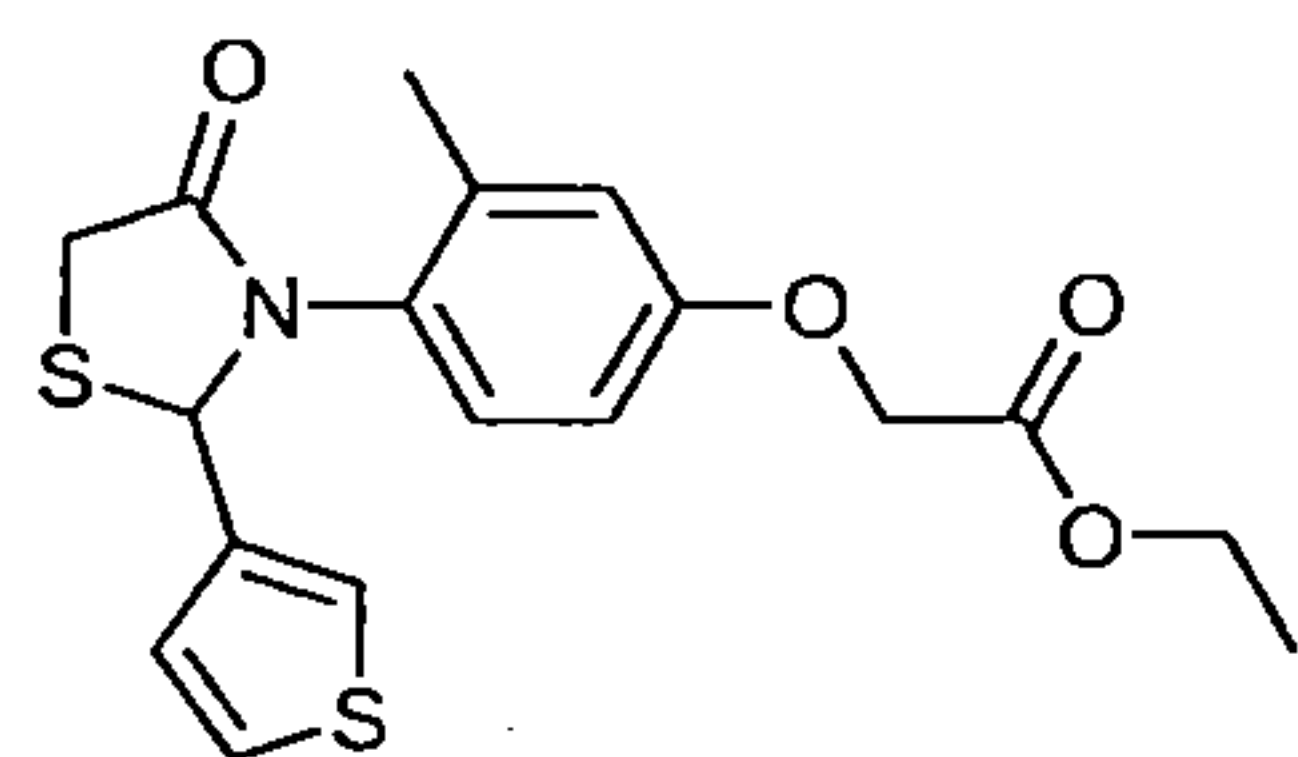


化合物651

取5-氯-2-甲基苯胺(229mg，1.62mmol)、無水Na₂SO₄(345mg，2.43mmol)和噻吩-3-甲醛(181mg，1.62mmol)於甲苯(10mL)的溶液，在80℃下攪拌18小時，接著於反應混合物中加入2-巰乙酸(0.200mL，2.87mmol)，在90℃下攪拌20小時後，將反應混合物冷卻至室溫並以乙酸乙酯稀釋，溶液以10%NaOH_(aq)洗，有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化(2.0mm矽膠於玻璃載板上，乙酸乙酯/正己烷 = 30%)，得到黃色膠體的3-(5-氯-2-甲基苯基)-2-(噻吩-3-基)-1,3-噻唑烷-4-酮(48.9mg，10%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.29 (br s, 1H), 7.17–7.11 (m, 4H), 5.97 (br s, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 2.07 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 310.1 [M + H]⁺.

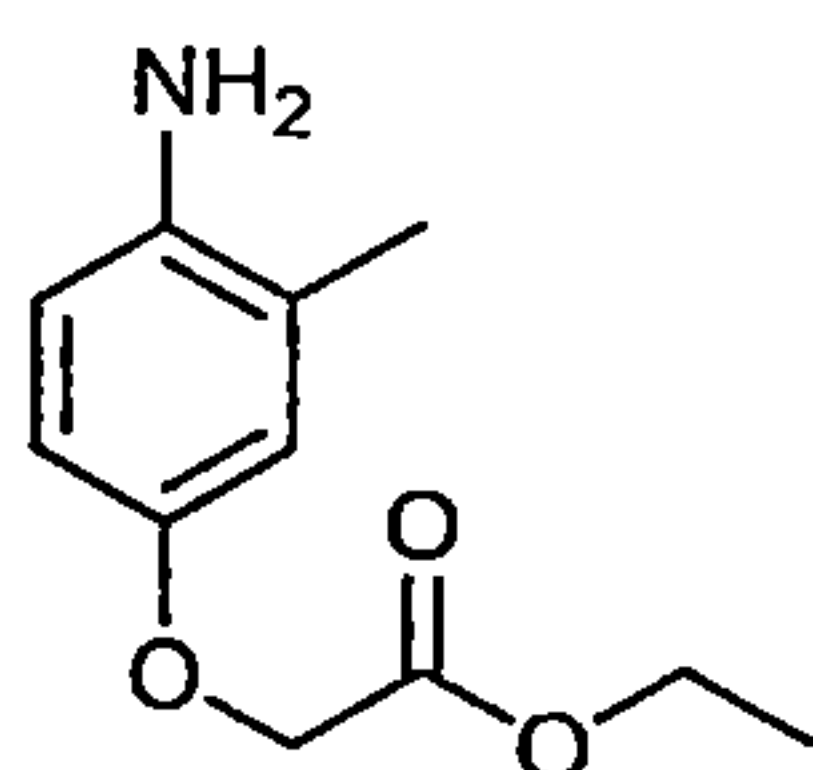
【0544】 實施例480

{3-甲基-4-[4-側氧基-2-(噻吩-3-基)-1,3-噻唑烷-3-基]苯氧基}乙酸乙酯



化合物652

步驟1.(4-胺基-3-甲基苯氧基)乙酸乙酯之合成



化合物653

取4-胺基-3-甲基酚(1.00g, 8.12mmol)於丙酮(10.0mL)的溶液，與2-氯乙酸乙酯(1.04mL, 9.74mmol)和 K_2CO_3 (1.23g, 8.93mmol)進行反應，待反應混合物在50℃下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-40%)，得到(4-胺基-3-甲基苯氧基)乙酸乙酯(0.480g, 28%)。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 6.70 (s, 1H), 6.65–6.58 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.25 (q, 2H), 3.39 (br s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.28 (t, 3H).

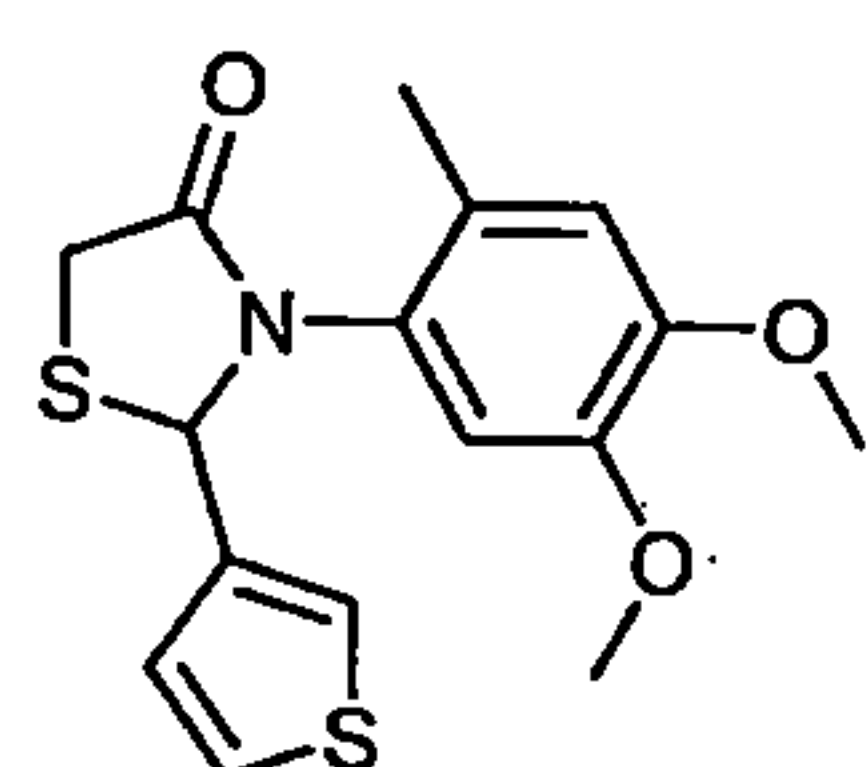
步驟2.{3-甲基-4-[4-側氧基-2-(噻吩-3-基)-1,3-噁唑烷-3-基]苯氧基}乙酸乙酯之合成

取(4-胺基-3-甲基苯氧基)乙酸乙酯(0.300g, 1.43mmol)、 Na_2SO_4 (0.200g, 1.43mmol)和噻吩-3-甲醛(0.190mL, 2.15mmol)於甲苯(10.0mL)的溶液，在110℃下攪拌7小時，接著一次性加入巯乙酸(0.200mL, 2.87mmol)，將反應混合物迴流加熱至隔夜後，以乙酸乙酯和水分層，有機層以 $MgSO_4(s)$ 乾燥並濃縮得到粗產物，粗產物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-50%，甲醇/二氯甲烷 = 0-2%)，得到{3-甲基-4-[4-側氧基-2-(噻吩-3-基)-1,3-噁

唑烷-3-基]苯氧基}乙酸乙酯(0.200g, 37%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.21–7.17 (br, 2H), 7.10 (br s, 2H), 6.83–6.43 (br, 1H), 5.92–5.62 (br, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.25 (q, 2H), 3.98 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 2.34–1.72 (br, 3H), 1.28 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 400.1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

【0545】 實施例481

3-(4,5-二甲氧基-2-甲基苯基)-2-(噻吩-3-基)-1,3-噻唑烷-4-酮

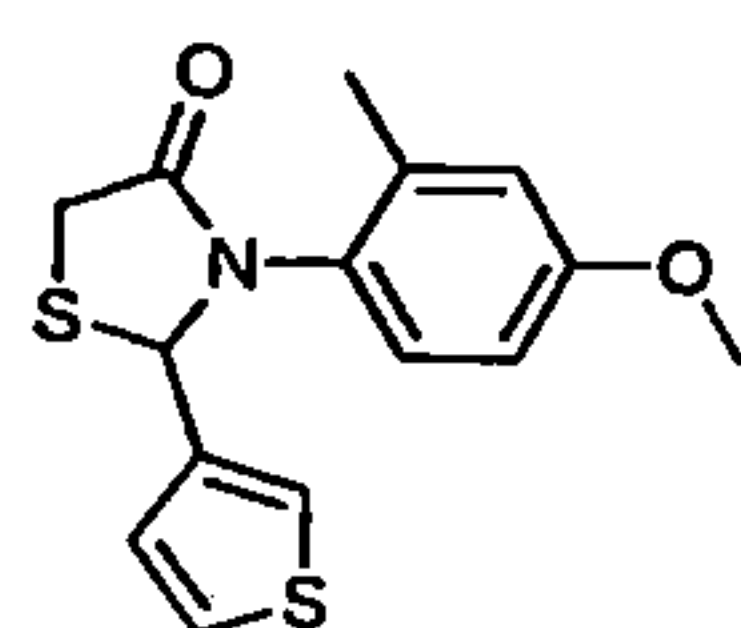


化合物654

取4,5-二甲氧基-2-甲基苯胺(0.300g, 1.79mmol)、 Na_2SO_4 (0.250g, 1.79mmol)和噻吩-3-甲醛(0.240mL, 2.69mmol)於甲苯(10.0mL)的溶液，在110°C下攪拌7小時，接著一次性加入巰乙酸(0.250mL, 3.59mmol)，將反應混合物迴流加熱至隔夜後，以乙酸乙酯和水分層，有機層以 $\text{MgSO}_{4(s)}$ 乾燥並濃縮得到粗產物，粗產物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-50%)，得到3-(4,5-二甲氧基-2-甲基苯基)-2-(噻吩-3-基)-1,3-噻唑烷-4-酮(0.350g, 58%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.52 (br s, 1H), 7.31–7.16 (br, 2H), 6.68 (br s, 1H), 6.00–5.65 (br, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.52 (br s, 3H), 2.18 (br s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 336.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0546】 實施例482

3-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-2-(噻吩-3-基)-1,3-噻唑烷-4-酮

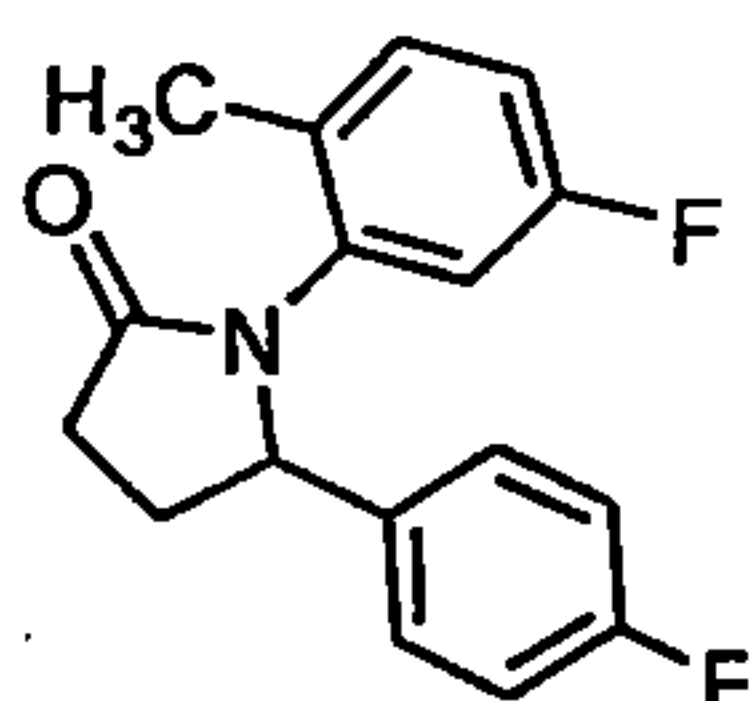


化合物655

取4-甲氧基-2-甲基苯胺(0.280mL, 2.19mmol)、Na₂SO₄(0.310g, 2.19mmol)和噻吩-3-甲醛(0.280mL, 3.28mmol)於甲苯(10.0mL)的溶液，在110℃下攪拌7小時，接著一次性加入巯乙酸(0.250mL, 3.59mmol)，將反應混合物迴流加熱至隔夜後，以乙酸乙酯和水分層，有機層以MgSO_{4(s)}乾燥並濃縮得到粗產物，粗產物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷=0-30%)，得到3-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-2-(噻吩-3-基)-1,3-噻唑烷-4-酮(0.420g, 63%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.28 (br s, 1H), 7.10 (br s, 2H), 6.81–6.29 (br, 2H), 6.19–5.64 (br, 1H), 3.98 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.30–1.63 (br, 3H); LC-MS (ESI) m/z 328.1 [M + Na]⁺.

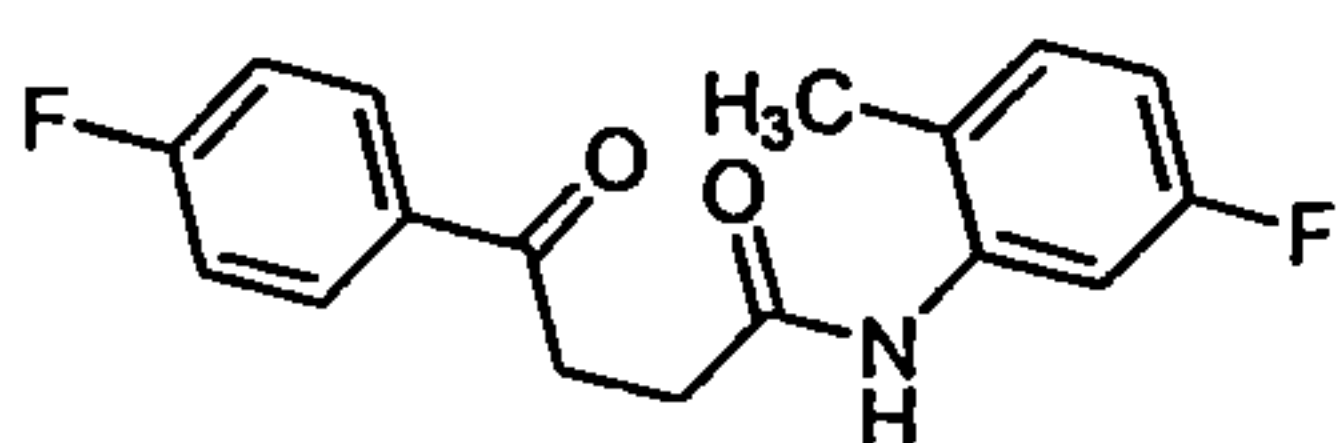
【0547】 實施例483

1-(5-氟-2-甲基苯基)-5-(4-氟苯基)吡咯啉-2-酮



化合物656

步驟1. N-(5-氟-2-甲基苯基)-4-(4-氟苯基)-4-側氧基丁醯胺之合成



化合物657

取5-氟-2-甲基苯胺(0.701g, 5.60mmol)、3-(4-氟苯甲醯基)丙酸(1.10g, 5.60mmol)和DMAP(1.37g, 11.2mmol)於二氯甲烷(20mL)的溶液，在室溫下加入EDCI·HCl(1.93g, 10.1mmol)，反應混合物攪拌16小時後以二氯甲烷稀釋，溶

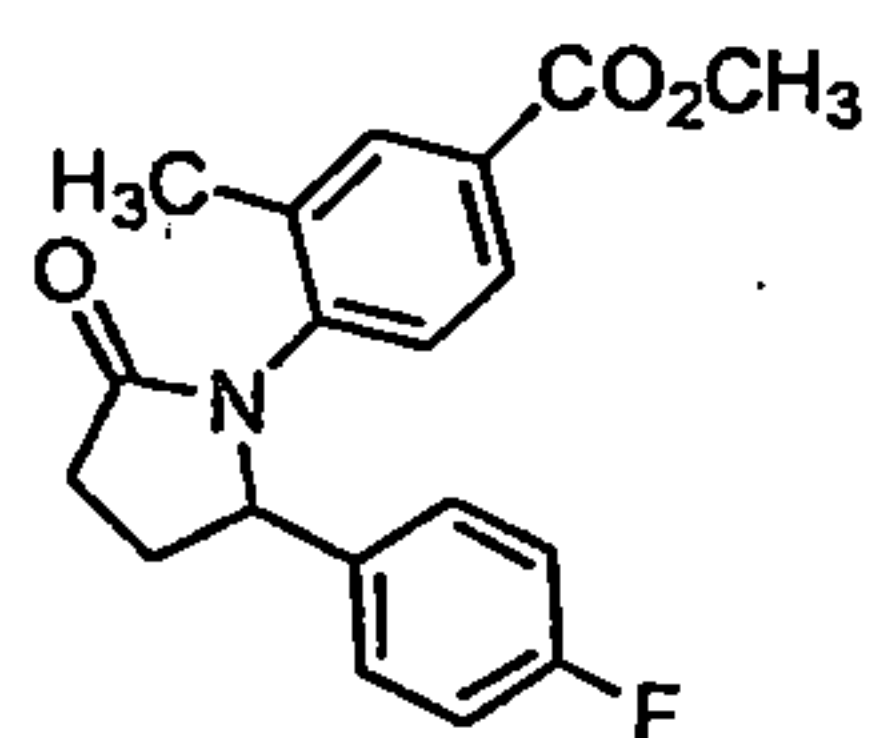
液以2N的HCl_(aq)和食鹽水洗，有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-30%)，得到白色固體的*N*-(5-氟-2-甲基苯基)-4-(4-氟苯基)-4-側氧基丁醯胺(1.06g，62%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.03 (dd, 2H), 7.82 (br d, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.19–7.07 (m, 3H), 6.74 (br t, 1H), 3.44 (dd, 2H), 2.85 (dd, 2H), 2.27 (s, 3H).

步驟2.1-(5-氟-2-甲基苯基)-5-(4-氟苯基)吡咯啉-2-酮之合成

取*N*-(5-氟-2-甲基苯基)-4-(4-氟苯基)-4-側氧基丁醯胺(0.282g，0.929mmol)於乙腈(4.0mL)的溶液，在室溫下加入三乙基矽烷(0.300mL，1.88mmol)和三氟甲磺酸鋁(aluminium triflate，0.441g，0.929mmol)，反應混合物迴流加熱3小時後，溶液以水處理並以乙酸乙酯萃取，合併有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-100%)，得到黃色固體的1-(5-氟-2-甲基苯基)-5-(4-氟苯基)吡咯啉-2-酮(56.8mg，21%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.20–7.16 (m, 2H), 7.11 (dd, 1H), 7.00–6.94 (m, 2H), 6.81 (ddd, 1H), 6.61 (d, 1H), 4.99 (dd, 1H), 2.84–2.63 (m, 3H), 2.23–2.20 (m, 1H), 2.18 (s, 3H); LC-MS (ESI) *m/z* 288.2 [M + H]⁺.

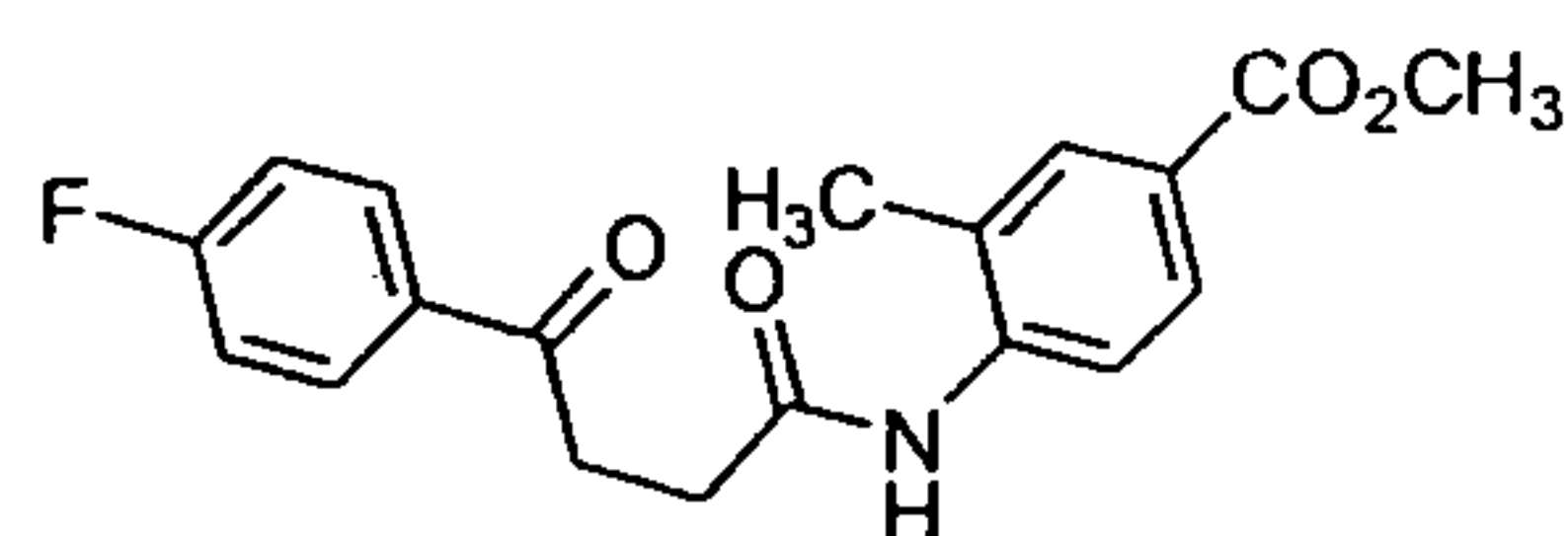
【0548】 實施例484

4-[2-(4-氟苯基)-5-側氧基吡咯啉-1-基]-3-甲基苯甲酸甲酯



化合物658

步驟1.4-{[4-(4-氟苯基)-4-側氧基丁醯基]胺}-3-甲基苯甲酸甲酯之合成



化合物659

取4-胺基-3-甲基苯羧酸甲酯(0.814g, 4.93mmol)、3-(4-氟苯甲醯基)丙酸(0.966g, 4.93mmol)和DMAP(1.20g, 9.86mmol)於二氯甲烷(15mL)的溶液，在室溫下加入EDCI·HCl(1.89g, 9.86mmol)，反應混合物攪拌16小時後以二氯甲烷稀釋，溶液以2N的HCl_(aq)洗，有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-45%)，得到白色固體的4-{[4-(4-氟苯基)-4-側氧基丁醯基]胺}-3-甲基苯甲酸甲酯(1.08g, 64%)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.13 (br d, 1H), 8.04 (dd, 2H), 7.88–7.87 (m, 2H), 7.79 (br s, 1H), 7.15 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.45 (dd, 2H), 2.87 (dd, 2H), 2.36 (s, 3H).

步驟2.4-[2-(4-氟苯基)-5-側氧基吡咯啶-1-基]-3-甲基苯甲酸甲酯之合成

取4-{[4-(4-氟苯基)-4-側氧基丁醯基]胺}-3-甲基苯甲酸甲酯(0.402g, 1.17mmol)於乙腈(4.0mL)的溶液，在室溫下加入三乙基矽烷(0.380mL, 2.30mmol)和三氟甲磺酸鋁(0.554g, 1.17mmol)，反應混合物迴流加熱5小時後，溶液以水處理並以乙酸乙酯萃取，合併有機層以MgSO_{4(s)}乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由Isco Combi-Flash Companion管柱層析法純化(乙酸乙酯/正己烷 = 0-65%)，得到黃色膠體的4-[2-(4-氟苯基)-5-側氧基吡咯啶-1-基]-3-甲基苯甲酸甲酯(97.1mg, 18%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.84 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.16 (dd, 2H), 6.97–6.92 (m, 3H), 5.07 (dd, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.84–2.65 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.24–2.17 (m, 1H); LC-MS (ESI) m/z 328.2 [M + H]⁺.

【0549】 實施例485

(-)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸乙酯之合成(化合物660)

依照標準方法G，使用(-)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(90.0mg，0.272mmol)、乙醇(17.0 μ L，0.299mmol)、EDCI·HCl(0.100g，0.544mmol)、DMAP(73.1mg，0.598mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化(1.0mm矽膠於玻璃載板上，乙酸乙酯/正己烷=20%)，得到(-)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸乙酯(83.4mg，85%)。 $[\alpha]_{D20} = -138.50^\circ$ (c = 0.1, CHCl₃).

【0550】 實施例486

(+)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸乙酯之合成(化合物661)

依照標準方法G，使用(+)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸(90.0mg，0.272mmol)、乙醇(17.0 μ L，0.299mmol)、EDCI·HCl(0.100g，0.544mmol)、DMAP(73.1mg，0.598mmol)和二氯甲烷(5.0mL)進行反應，反應混合物在室溫下攪拌16小時且處理後，殘餘物藉由製備型薄層層析板純化(1.0mm矽膠於玻璃載板上，乙酸乙酯/正己烷=20%)，得到(+)-4-[2-(4-氟苯基)-4-側氧基-1,3-噻唑烷-3-基]-3-甲基苯甲酸乙酯(81.0mg，83%)。 $[\alpha]_{D20} = 142.20^\circ$ (c = 0.1, CHCl₃).

【0551】 實施例487

變溫¹H NMR光譜實驗

在NMR光譜中獲得的共振化學位移是用於有機化合物的結構鑑定和特徵描述，在室溫下噻唑烷衍生物的¹H NMR光譜顯示，由於鍵的旋轉受到限制造成信號變寬。化合物152用於進行和研究NMR光譜變溫實驗，將該化合物溶解於二甲基亞砜-*d*₆，並將二甲基亞砜-*d*₆五重峰(δ 2.49 ppm)的中心作為內標，以ppm表示化學位移(δ)，在VARIAN VNMRS-700 NMR光譜儀上，於25-80°C獲得¹H NMR數據。在室溫下，苯甲酸酯環上C5'的氫的化學位移是不可見的，C2、C7'、C2'和C6'的氫訊號顯示線變寬(圖1a)。¹H NMR實驗通常在高溫下記錄，以克服在剛性結構中的旋轉能量阻礙。對於化合物152，在80°C下觀察到¹H NMR光譜的解析度改善(圖1d)，氫的訊號在δ 2.16(s, C7'-H)、6.30(s, C2-H)和7.76(s, C2'-H)變尖銳，且C6'上芳香氫在7.66ppm的訊號出現雙重峰，C5'上的氫訊號出現在7.18ppm並且為一個較寬的訊號。當在60°C下測量¹H NMR光譜時，不能清楚區分所有的芳香氫信號。

【0552】 實施例488

測試上述實施例1-486製備的例示性化合物對於鴉片受體的活性的調節。

細胞培養

將組成型表達MOR(HEK-MOR)和DOR(HEK-DOR)的人類胚胎腎臟293(HEK-293)細胞(由美國明尼蘇達大學的Ping-Yee Law博士提供)培養於高葡萄糖Dulbecco'改良Eagle's培養基(DMEM, GIBCO)中，其中培養基含有400μg/mL G418(Sigma)、2mM的L-麩醯胺酸(L-glutamine)和P/S/F(100單位/mL青黴素(penicillin)、100μg/mL鏈黴素(streptomycin)、10%胎牛血清(fetal bovine serum))。可穩定表達hMOR和Gα15(CHO-K1/MOR/Gα15)的中國倉鼠卵巢(CHO)-K1細胞，係培養於F12培養基中(GIBCO)，其中培養基含有10μg/mL濕黴素

B(Hygromycin B)(Invivogen)、20 μ g/mL 吉歐黴素(Zeocin)(Invivogen)和P/S/F(100單位/mL青黴素、100 μ g/mL鏈黴素、10%胎牛血清)。培養物在37°C下於潮濕的5%CO₂培養箱中培養。

FLIPR[®]鈣離子測定法

在測定前一天，將0.1mg/mL聚-L-離胺酸(Poly-L-Lysine)溶液塗覆在CORNING[®]黑色具有透明平底96孔測定盤中，將CHO-K1/MOR/G α 15細胞懸浮在F12培養基中，並在以 $\sim 8 \times 10^4$ 個細胞/孔(200 μ L培養基)的密度種植細胞，將細胞在37°C下且於10%CO₂的潮濕氣氛中培養至隔夜，使其在測定前達到80-90%均分佈單層細胞(confluent cell monolayer)。在測定當天，從盤中移除150 μ L培養基/孔，並於每孔中加入50 μ L的溶解於1x的測定緩衝液(HBSS: KCl 5mM、KH₂PO₄ 0.3mM、NaCl 138mM、NaHCO₃ 4mM、Na₂HPO₄ 0.3mM、d-葡萄糖 5.6mM，並額外添加20mM的HEPES和13mM的CaCl₂，pH=7.4)之FLIPR[®]鈣離子測定試劑及2.5mM的丙磺舒(probenecid)。將測定盤在37°C下培養1小時。將化合物和其他試劑溶解於測定緩衝液中。使用FlexStationIII(Molecular Devices Corp.)，在化合物或其他試劑機器注入後，以激發波長485nm和發射波長525nm每隔1.52秒監測[Ca²⁺]_i螢光增加量。在促效劑注入後，測量[Ca²⁺]_i螢光達90秒。對細胞的6-12孔螢光強度進行平均，並將[Ca²⁺]_i螢光平均值的AUC進行積分，求出[Ca²⁺]_i釋放的相對量。

在測試化合物中，化合物4-6、8、10、11、14-16、20、37、38、44、46、47、49、52-55、58-60、62、64、68、72、74、78、84、86、90、92、93、96、101、102、108-110、112、113、122-124、147、149、151、152、154、156、157、159、160、162、163、167、169、171、173-177、179、183、185-190、192、194、

196、198、200、202、204、206、208、210、211、213、215-221、227-229、231、234-236、239、258、261、263、266-268、270、272、273、276、277、279-281、286、290-292、294-301、303、306、307、310、311、313、314、326、329、331、332、334、335、337、338、339-344、347-351、353-355、357、361、368、374-376、378、380、381、383-388、579-581、583、588、593、597、600和648各自EC₅₀值小於10 μ M。

在測試化合物中，化合物2、4-6、10-12、14-16、38、43、44、46、47、49、52-55、58-60、62、64、68、74、78、84、86、90、92、93、96、101、102、108-113、117、122、124、147、151、152、154、156、157、159、160、162、163、165、167、169、171、173-177、179、183、185-190、192、194、196、198、200、202、204、206、208、210、211、213、215-221、224、227-229、231、234-236、238、253、258、261、263、266-273、275-277、279-281、286、290-292、294-301、303、306、307、310、311、313、314、326、328、329、331、332、334-344、347-351、353-357、361、368、373、374、376-378、380、381、383-387、390、395、404、406、408、411、416、579-581、583、588、591、593、597、600、635、640和648各自AUC值大於5000。

cAMP測定法

在含有DMEM(10 μ L/孔)和化合物(溶於HBSS，10 μ L/孔)、毛喉素(forskolin、1 μ M)和3-異丁基-1-甲基黃嘌呤(3-isobutyl-1-methylxanthine, IBMX、100 μ M)的96-孔固體底部白色盤中，種植2000個HEK-MOR細胞或HEK-DOR細胞，在室溫下培養30分鐘後，在每一孔中加入標記的d2-cAMP(10 μ L/孔)和抗-cAMP抗體(10 μ L/

孔)(兩者均在裂解緩衝液中稀釋)。兩小時過後，使用FlexStationIII(Molecular Devices Corp.)以激發330nm以及發射620nm和665nm測量測試盤。

閃尾測試(tail-flick test)

將雄性野生型(wild-type, WT)B6小鼠(25-30g)保持在溫度控制的動物房中，12小時光/暗循環，此試驗已經通過台灣國家衛生研究院(National Health Research Institutes)的實驗動物照護及委員會(Institutional Animal Care and Use Committee)批准，動物實驗按照神經科學研究之動物使用政策(Policies on the Use of Animals in Neuroscience Research)和國際疼痛研究會(International Association for the Study of Pain)之有意識動物疼痛實驗之探討道德規範來進行。使用閃尾計數器(Tail-Flick Analgesia Meter)(Columbia Instruments)測量小鼠的閃尾延遲時間(tail-flick latencies)，每次測量的最長時間為10秒，以避免組織損傷。在給藥前記錄基礎延遲時間(basal latencies)，並在靜脈注射藥物後30、60、90、120和180分鐘記錄測試延遲時間，計算在0至180分鐘內發生的止痛反應(antinociceptive effect)(測試延遲時間-測試延遲時間)的時間-反應曲線(time-response curve)，並計算AUC值。通過Crocker等人於Pharmacol Biochem Behav, 1984,21,133-136中發表的上下測定法測定ED₅₀值。

【0553】實施例489

藉由使用鈣離子測定系統以鑑定 μ -型鴉片受體拮抗劑轉促效劑之異構調節劑(agonist allosteric modifiers, AAMs)

使用表達MOR、Ga15(GenScript)的CHO-K1細胞株來建立高速(high-throughput screen, HTS)篩檢系統。在使用CHO-K1/MOR/Ga15細胞的FLIPR[®]鈣離子測定法中，MOR的活化可誘發細胞內的鈣釋放，導致相對螢光單

位(FRU)的增加。在本測試中，測得MOR-專一促效劑DAMGO(D-ala2-nmephe4-gly-ol-enkephalin)的EC₅₀值為0.67nM。在鴉片受體拮抗劑納洛酮(naloxone, 25nM)存在或不存在下，進行HTS以鑑定拮抗劑轉促效劑之異構調節劑(AAM)。化合物112和58被鑑定為鴉片受體AAMs。化合物112和58兩者皆未顯示出自己的反應，但在納洛酮存在下可誘發顯著的鈣釋放。當共同施用納洛酮(20nM)時，化合物58以劑量依存的方式誘導鈣釋放，其EC₅₀值為1.3μM。

此外，藉由鈣測定法測定納洛酮在不同濃度的化合物58存在下的濃度-反應曲線(concentration-response curves, CRCs)，記錄每種化合物58的濃度產生的納洛酮藥效增加的幅度。觀察到藉由改變化合物58的濃度，改變了納洛酮的E_{max}和效價。與納洛酮相似，化合物58也作為納曲酮(naltrexone)的AAM，具有相似的效價但藥效更大。探針依賴性(probe dependence)(當與某些配體結合時，才能觀察到異構修飾的效果)在異構調節劑中是獨特的特徵。與化合物和納洛酮的組合相比，在用胜肽類的MOR拮抗劑CTOP(D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Orn-Thr-Pen-Thr-NH₂)和化合物58的組合處理CHO-K1/MOR/Gα15細胞時，沒有觀察到活性。因此，化合物顯示出明顯的拮抗劑探針依存性，因為其與胜肽拮抗劑相比，與生物鹼拮抗劑產生高選擇性的AAM特性。

為了判定新型鴉片受體AAMs，藉由抑制腺苷酸環化酶(adenylyl cyclase)的活性(即cAMP測定法)來測試化合物58的活性和選擇性。

鴉片受體透過異G蛋白中的Gi/o家族抑制腺苷酸環化酶的活性。進行cAMP積累測定以確定鴉片受體AAM是否影響G蛋白-依存性(G-protein-dependent)訊息

傳遞路徑。在HEK-MOR或HEK-DOR中，鴉片受體促效劑DAMGO、DPDPE([D-Pen(2),D-Pen(5)]-enkephalin)抑制毛喉素-誘發(forskolin-stimulated)(1 μ M)的cAMP累積，分別達到90%及60%，並分別具有5.5nM和0.5nM的EC₅₀值。在HEK-MOR細胞中，化合物58和納洛酮(20nM)的組合顯著地抑制了腺苷酸環化酶的活性，具有3 μ M的EC₅₀值。相比之下，在HEK-DOR細胞中，化合物58在納洛酮(20nM)存在下沒有產生效果。因此，確定化合物58與 δ -型鴉片受體相比，對於 μ -型鴉片受體具有選擇性。

傳統異構調節劑可按照化合物調節的目標蛋白活性的模式分類。當正向異構調節劑(PAMs)他們結合至受體時可增強原位促效劑(orthosteric agonist)的結合親和力或藥效；負向異構調節劑(NAMs)則抑制原位促效劑的結合親和力或藥效。進行研究以評估 μ -型鴉片受體AAM是否也展現傳統異構調節劑的其他特性。藉由在各種濃度的化合物58存在或不存在下，通過FLIPR鈣離子測定法來確定嗎啡(morphine)的濃度-反應曲線(CRC)，其中，嗎啡為鴉片受體的部分促效劑且與納洛酮具有高結構相似性。

觀察到化合物58在任何測試濃度下，嗎啡的E_{max}和藥效都沒有顯著的改變。與嗎啡和濃度為30、10、3.3 μ M的化合物58的組合相比，嗎啡可產生相似的E_{max}。這些結果表示化合物58調節鴉片拮抗劑(opiate antagonist)的作用，沒有任何 μ -型鴉片受體的PAM或NAM作用。

納洛酮於注射化合物58的小鼠中產生的止痛反應

進行體內研究，即閃尾測試，以探討在納洛酮存在下，AAM是否可以改變MOR的本身特性。化合物58單獨組(50、25、12.5和6.25nmole；脊髓腔注射，i.t.)在B6小鼠中沒有展現出任何止痛反應。另一方面，在用納洛酮(10mg/kg；皮下

注射，s.c.)和化合物58(50、25和12.5nmole；i.t.)共同注射的小鼠中觀察到閃尾反應的顯著抑制，分別具有 649.8 ± 123.3 、 560.6 ± 96.5 和 $241.5\pm111.3(\text{min} \times \text{s})$ 的曲線下面積(AUC)值。在注射納洛酮(10mg/kg；s.c.)的小鼠中，測定化合物58在抑制閃尾反應的ED₅₀值為 $23.1\pm7.1\text{nmole}$ 。在注射生理食鹽水的小鼠中，用最高劑量的化合物58(50nmole；i.t.)測試，沒有觀察到止痛反應。

這些結果表示化合物58在體內可作為獨特的AAM。

【0554】 實施例490

化合物58結合MOR拮抗劑用以活化μ-型鴉片受體MOR

使用表達MOR、Gα15(GenScript)的CHO-K1細胞株來建立用於檢測μ-型鴉片受體活化的敏感測定系統。在使用CHO-K1/MOR/Gα15細胞的FLIPR[®]鈣離子測定法中，MOR的活化引起細胞內鈣的釋放，導致相對螢光單位(FRU)的增加，並且可測得MOR-專一促效劑DAMGO的EC₅₀值為0.67nM。該測定在鴉片受體拮抗劑存在下進行，即納洛酮(naloxone，25nM)、納曲酮(naltrexone，20nM)、samidorphan(10nM)、naloxonazine dihydrochloride(20nM)、β-funaltrexamine hydrochloride(20nM)、cyprodime hydrochloride(500nM)或納美芬(nalmefene，20nM)與化合物58組合，以拮抗劑轉促效劑之異構調節劑(AAM)來鑑定μ-型鴉片受體的活化。化合物58本身沒有引起任何反應，但在拮抗劑存在下顯著地誘導鈣離子釋放，與上面列出的鴉片受體拮抗劑之一者共同施用，化合物58誘導鈣離子釋放的效果與劑量相關，其EC₅₀值和AUC值顯示於下表3。

【0555】 表3.化合物58與鴉片受體拮抗劑結合用於鈣離子釋放的效果

鴉片受體拮抗劑	濃度(nM)	EC ₅₀ (μM)	AUC
---------	--------	-----------------------	-----

naloxonazine dihydrochloride	20	0.642±1.939	11819.33
β-funaltrexamine hydrochloride	20	0.346±0.209	8553.5
cyprodime hydrochloride	500	5.123±2.521	7893
納曲酮	20	0.630±0.217	12980.33
samidorphan	10	5.525	13179
samidorphan	20	5.273	14094
納美芬	20	—	8506

這些結果表示，化合物58與鴉片受體拮抗劑合併使用，意外地在μ-型鴉片受體的活化展現出高活性。

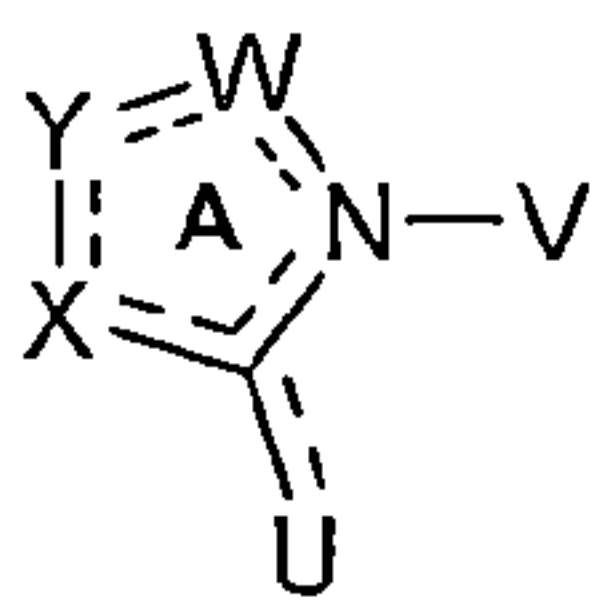
【0556】 其他實施例

在本說明書揭露之所有特徵可以以任何組合進行結合，本說明書揭露之每一特徵可以由具有相同、等同或類似目的之替代特徵來替換，因此，除非另有明確說明，本揭露之每一特徵僅為等同或類似特徵的一般系列之例子。

從以上描述中，本領域之技術人員可以容易的確定本發明之基本特徵，且在不背離本發明之精神及範圍下，可以對本發明進行各種改變和修飾以適應各種用途和條件。例如，也可以製備結構類似於本發明化合物的化合物，篩選其對鴉片受體的調節活性和治療鴉片受體相關病症。因此，其他實施例也在所附權利要求的範圍內。

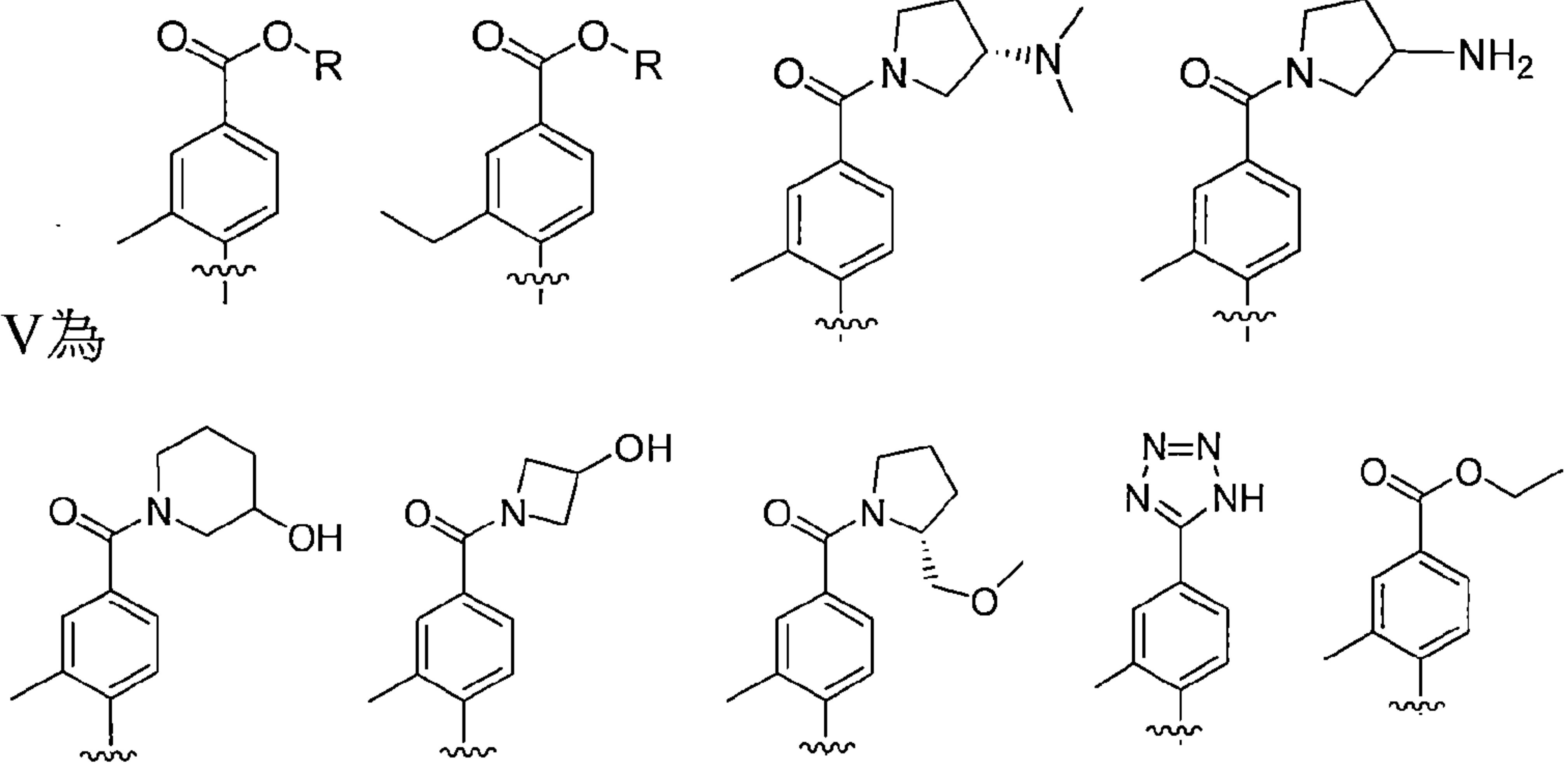
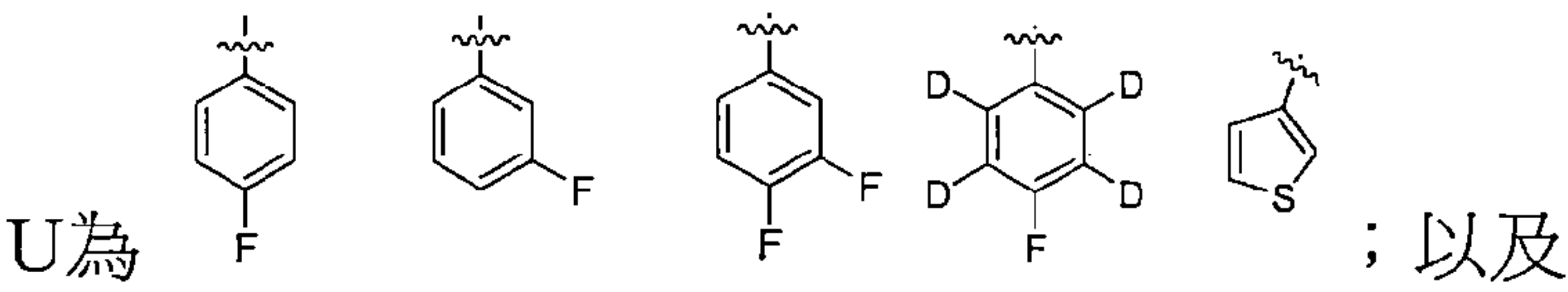
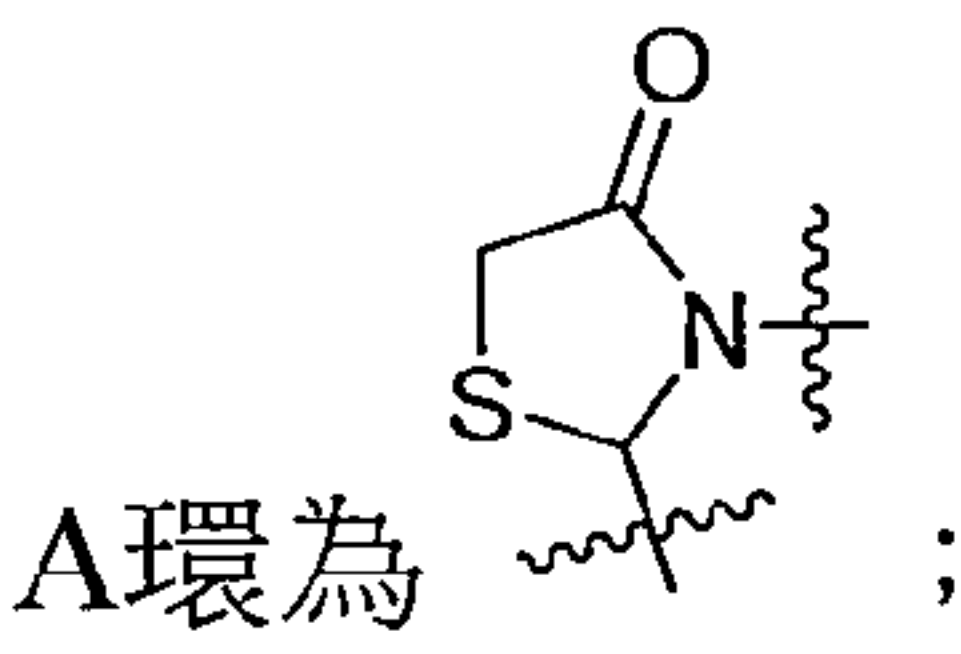
【發明申請專利範圍】

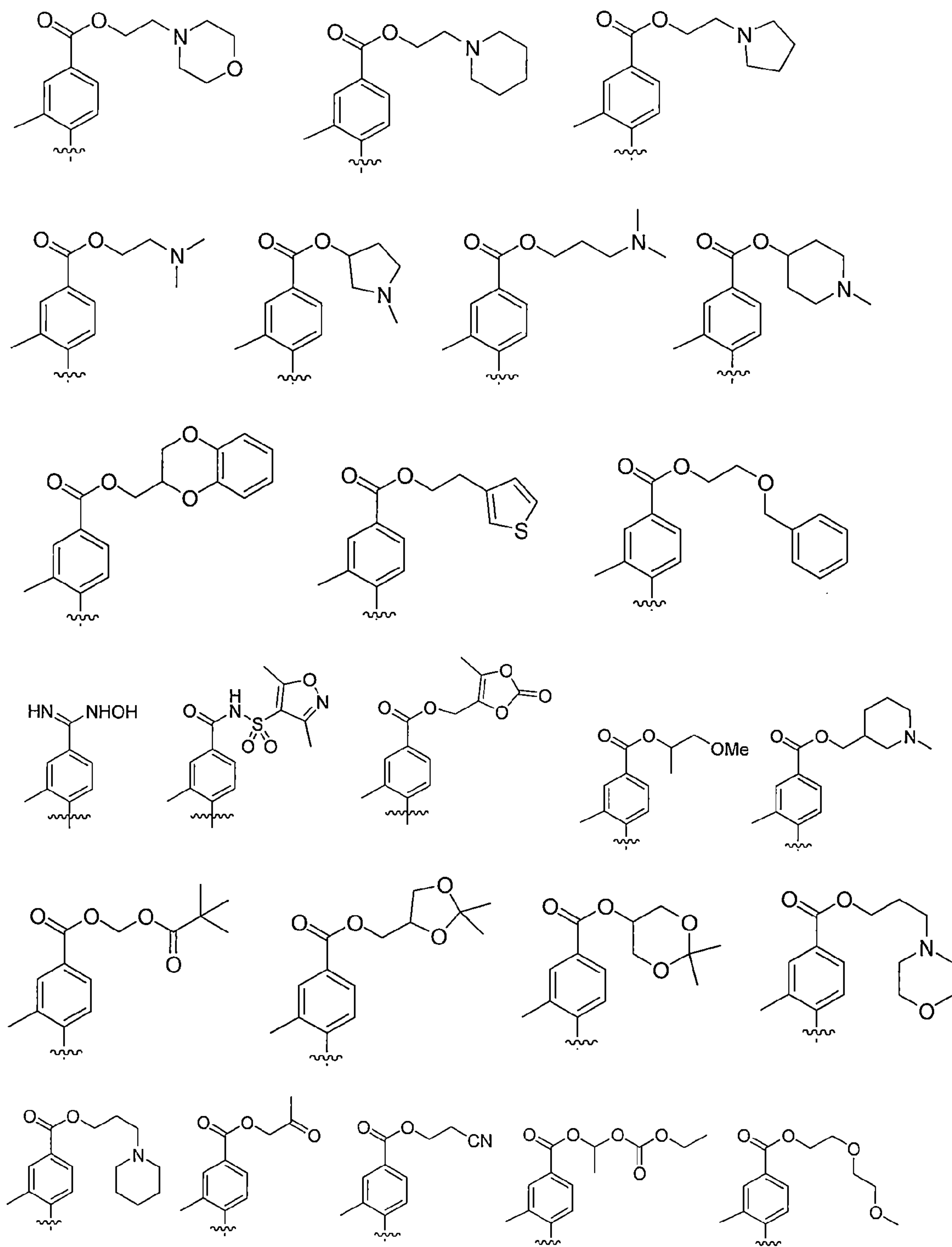
【第1項】 一種用於治療鴉片受體相關病症之醫藥組成物，該醫藥組成物包含藥學上可接受的載體、一式(I)之化合物和一μ-型鴉片受體拮抗劑：

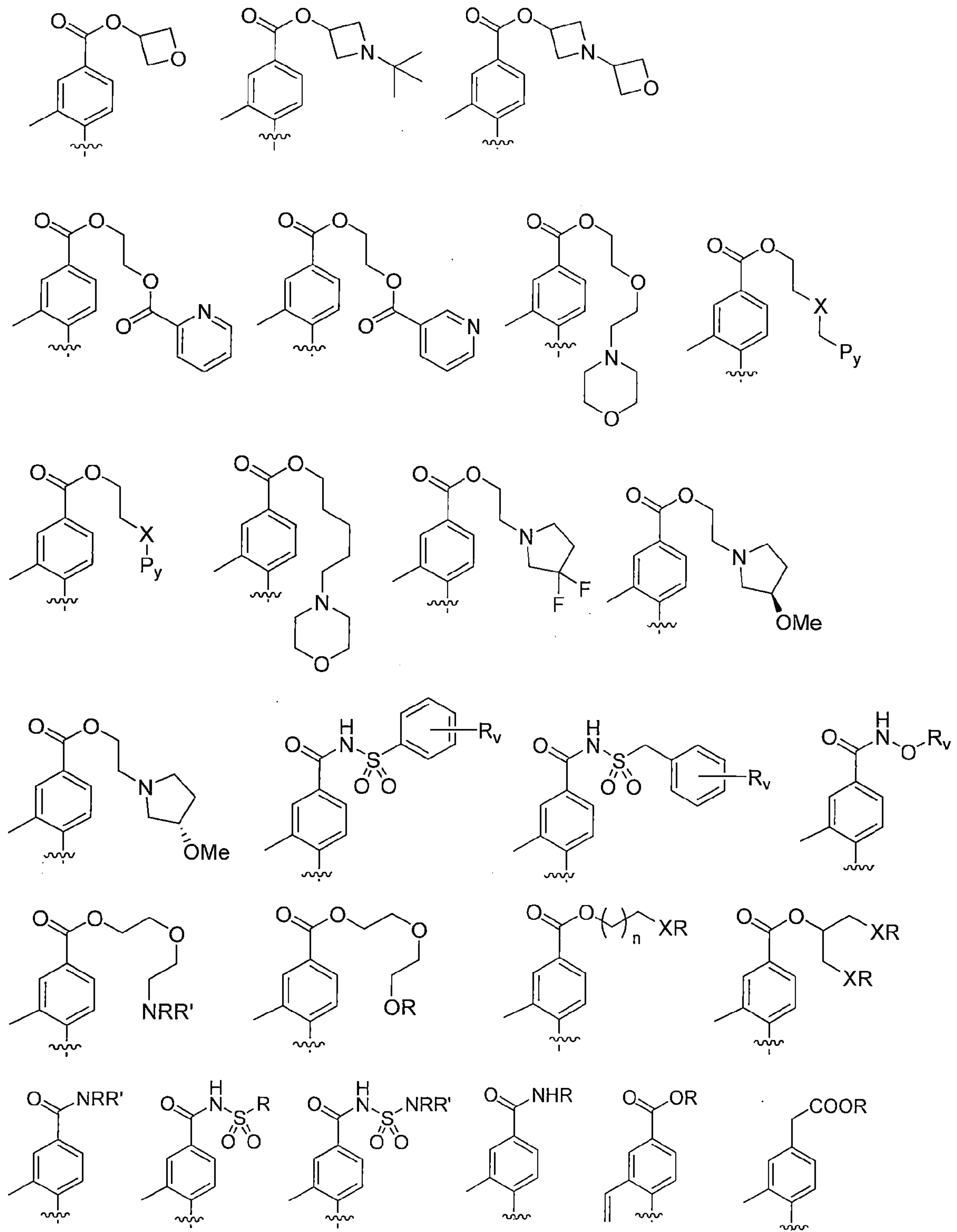


(I)

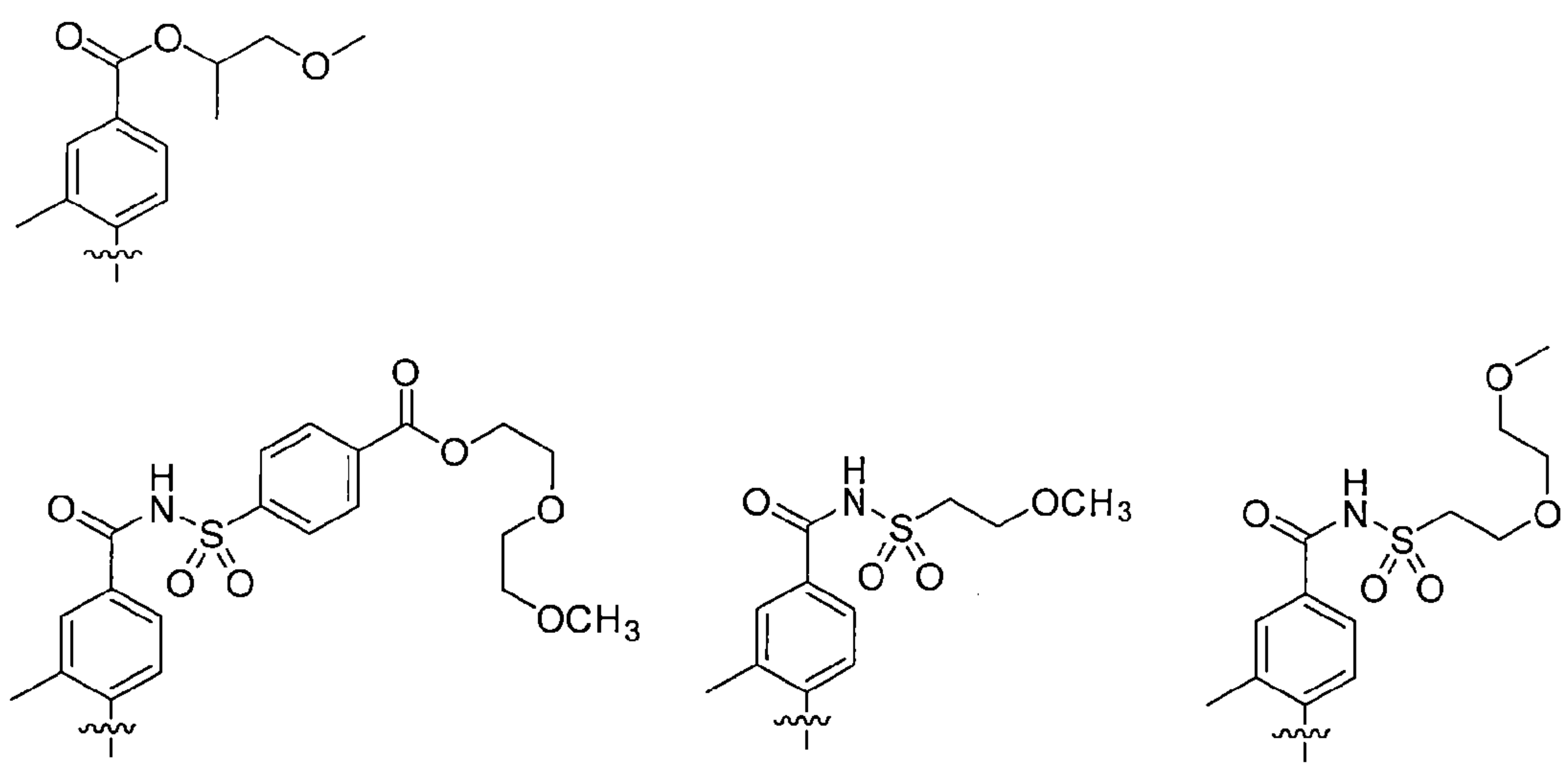
其中，





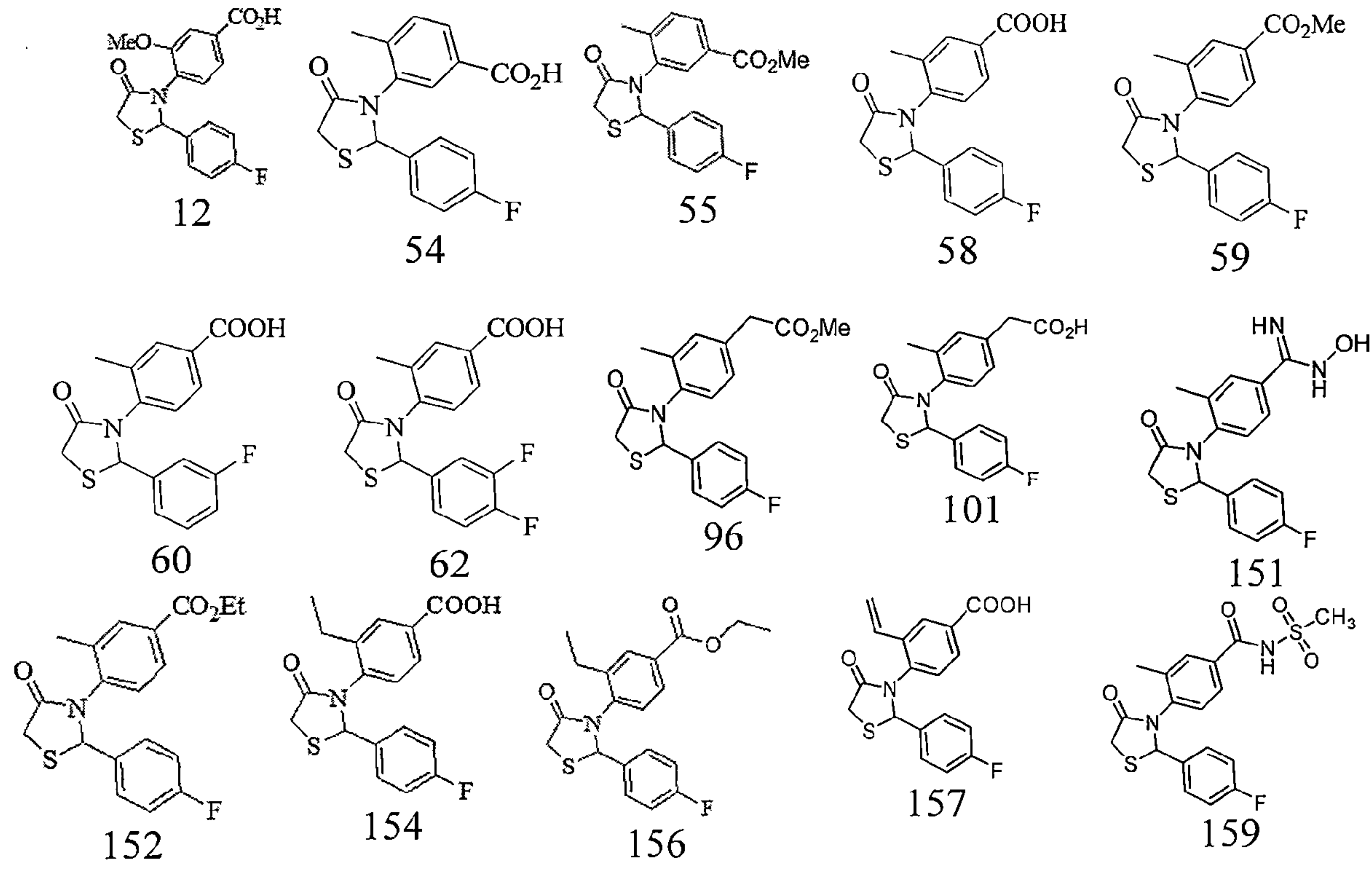


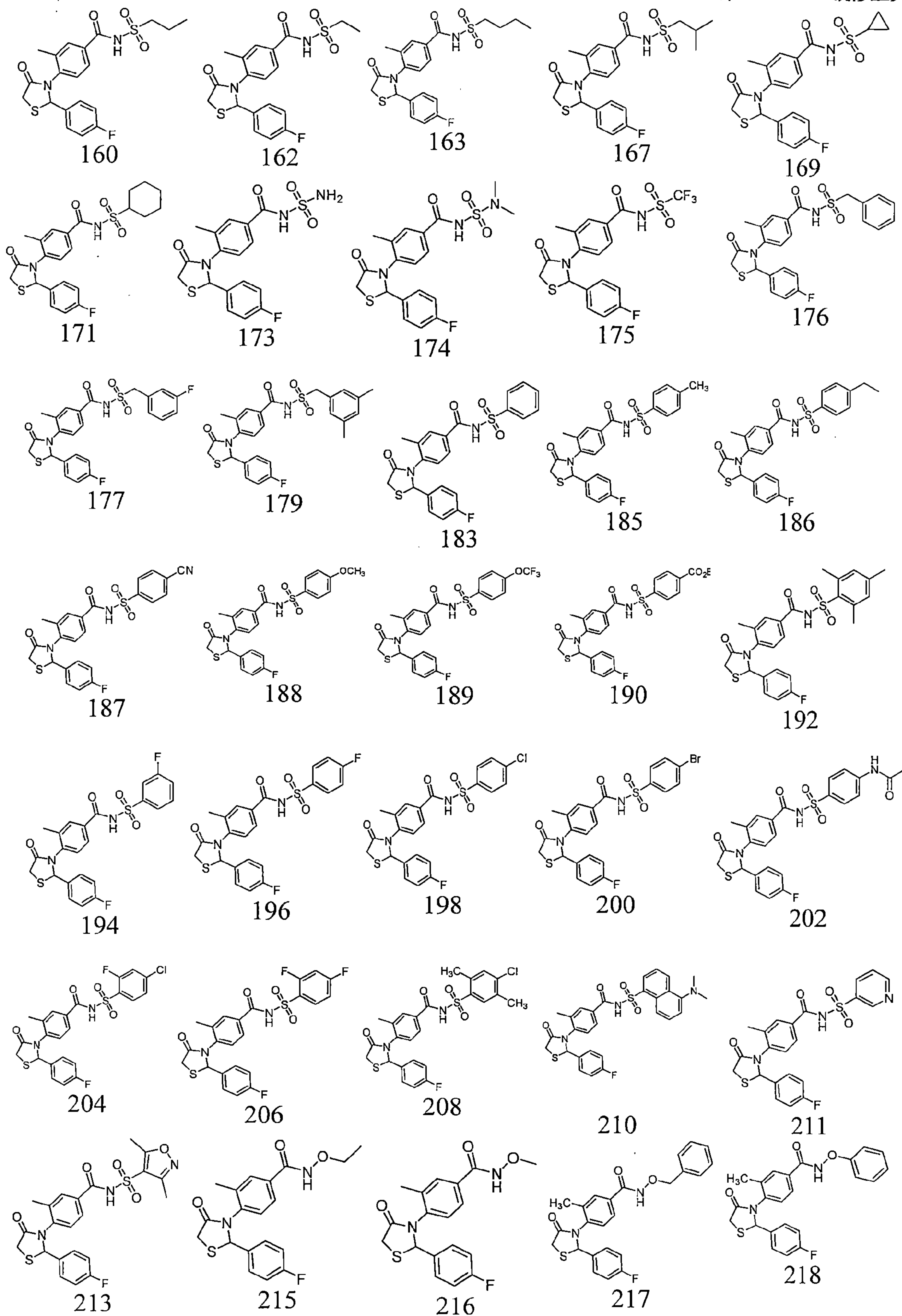


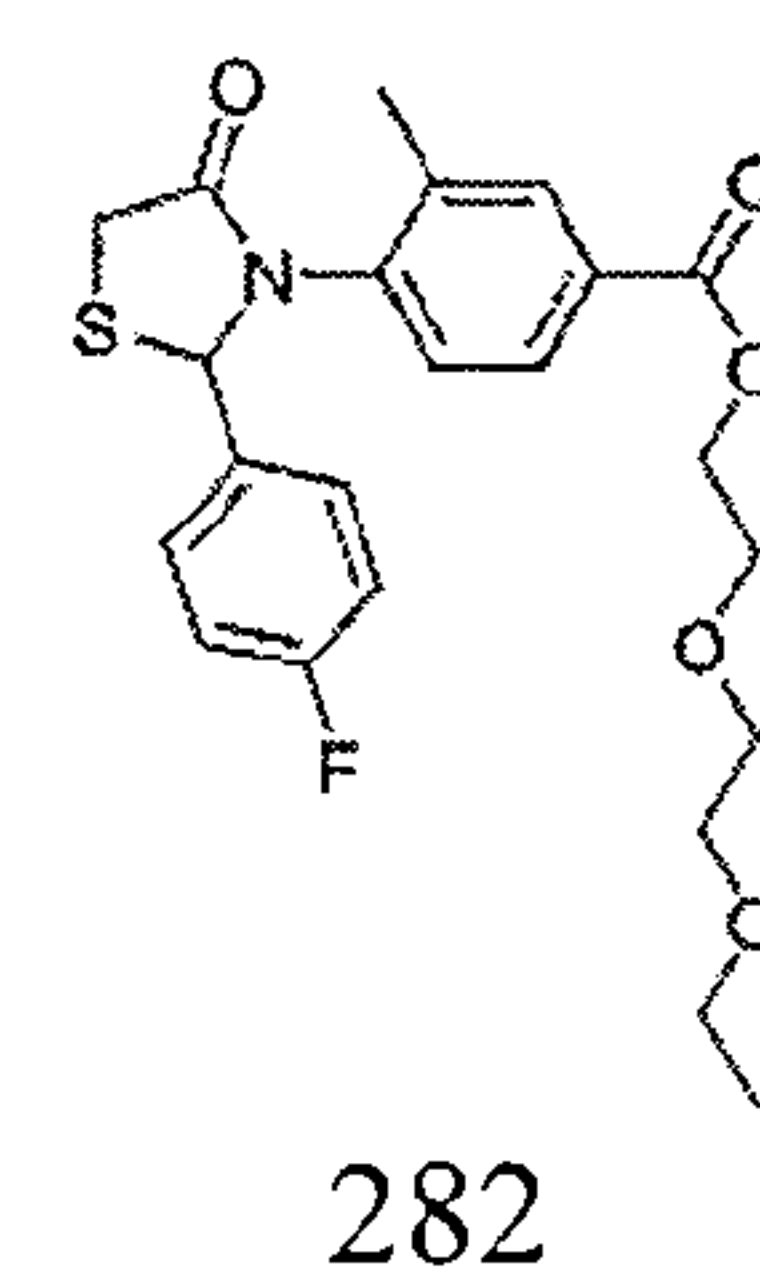
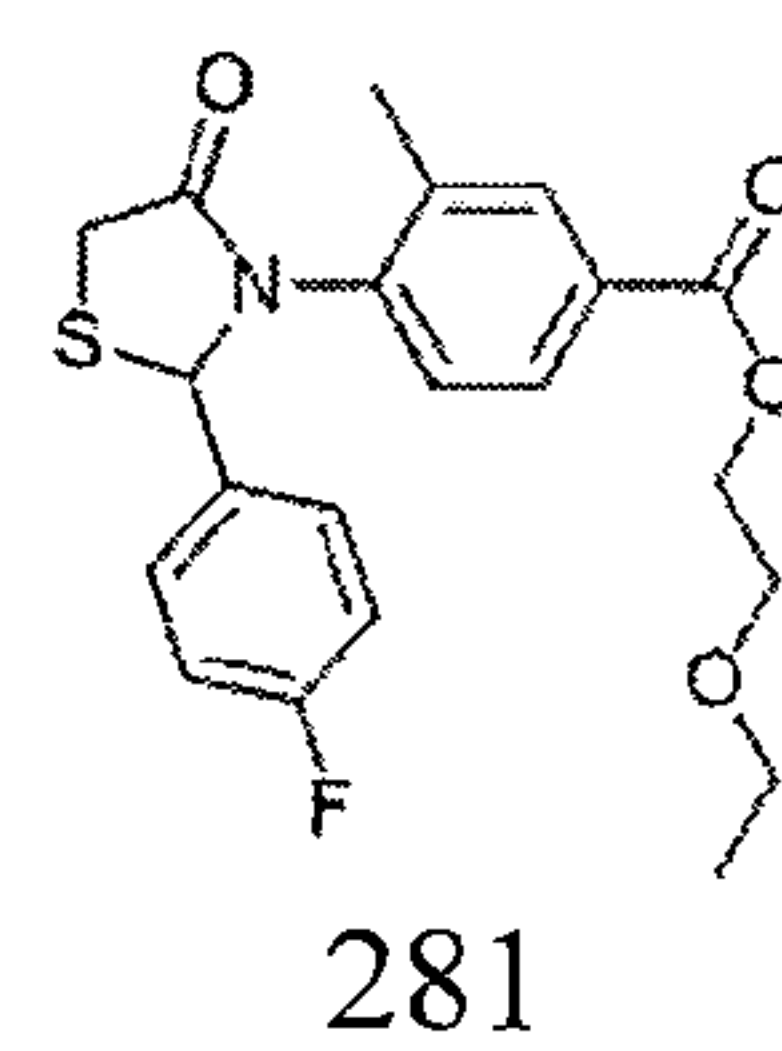
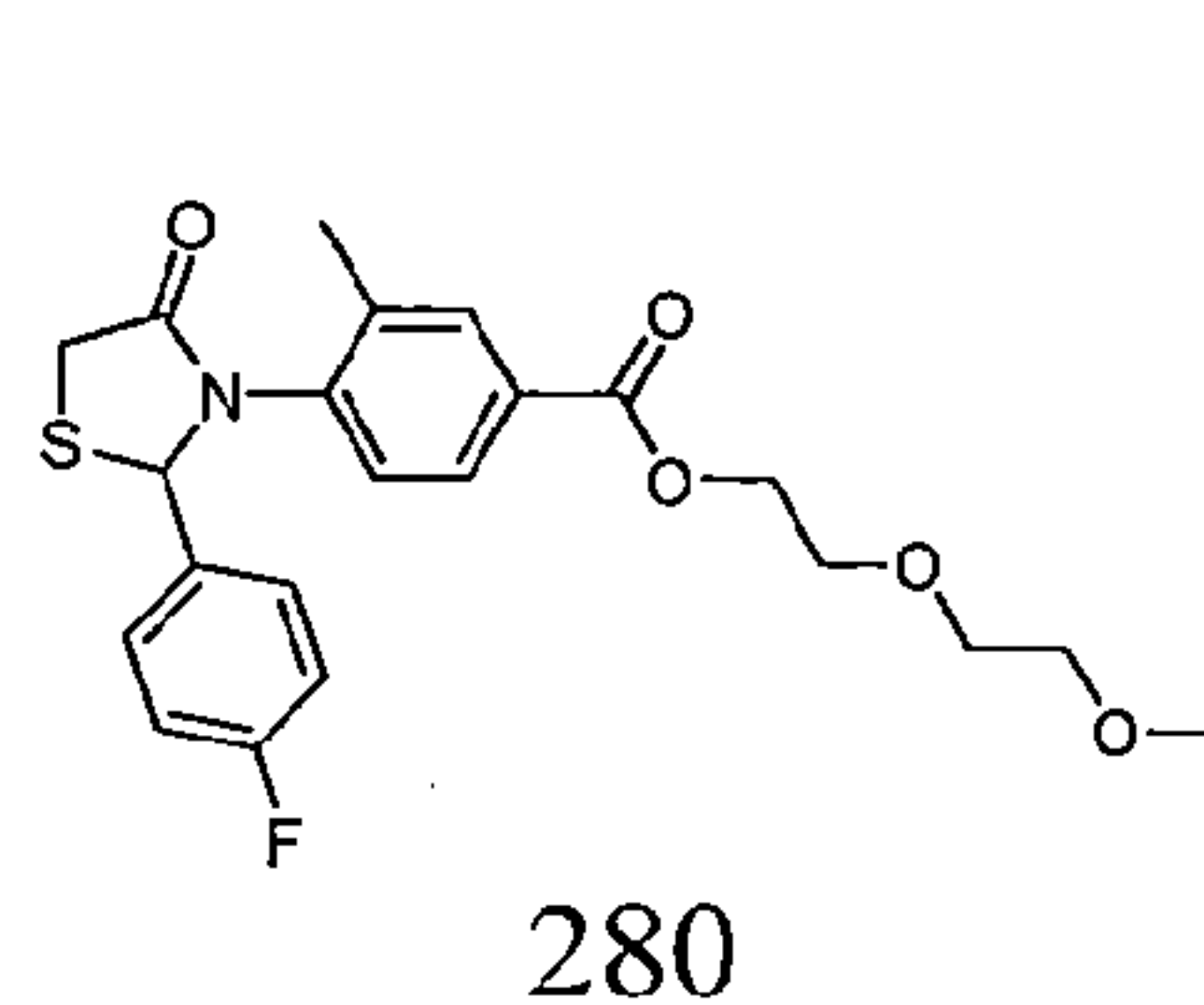
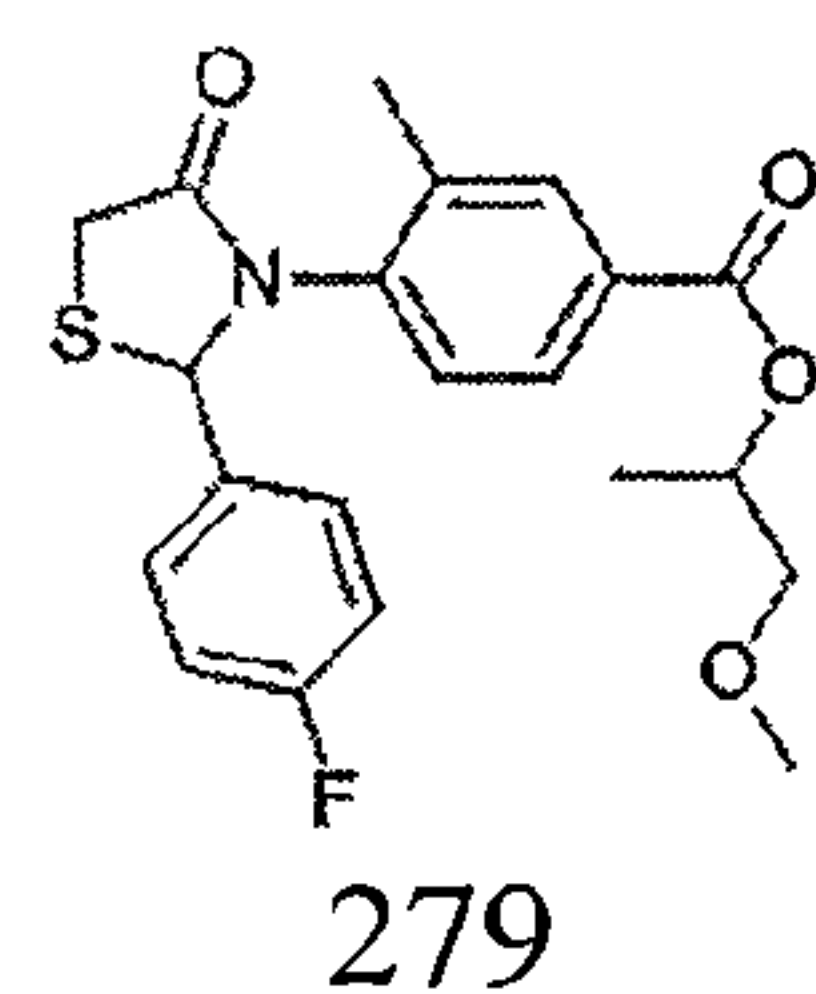
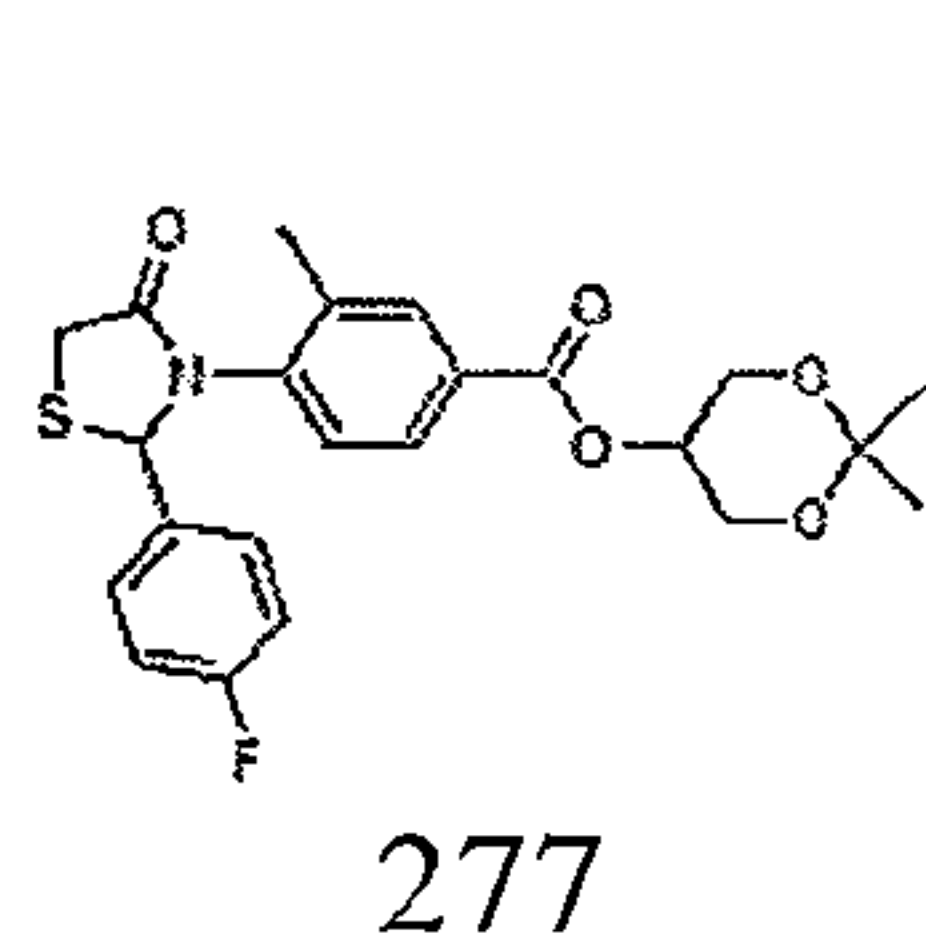
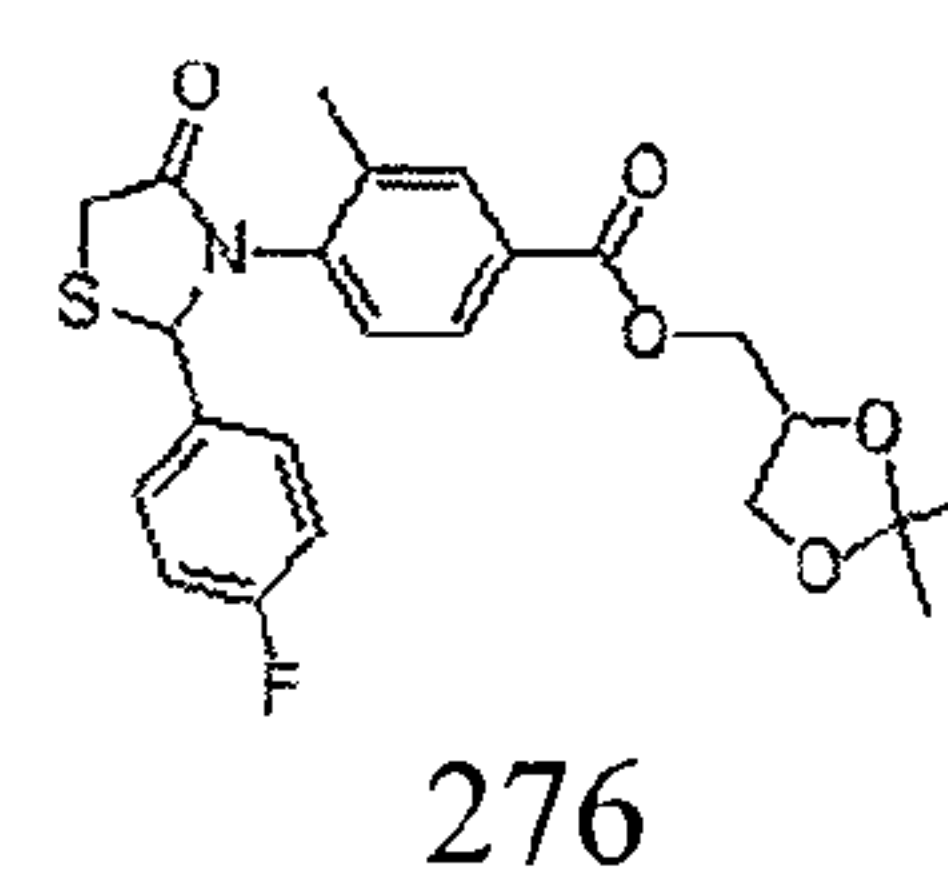
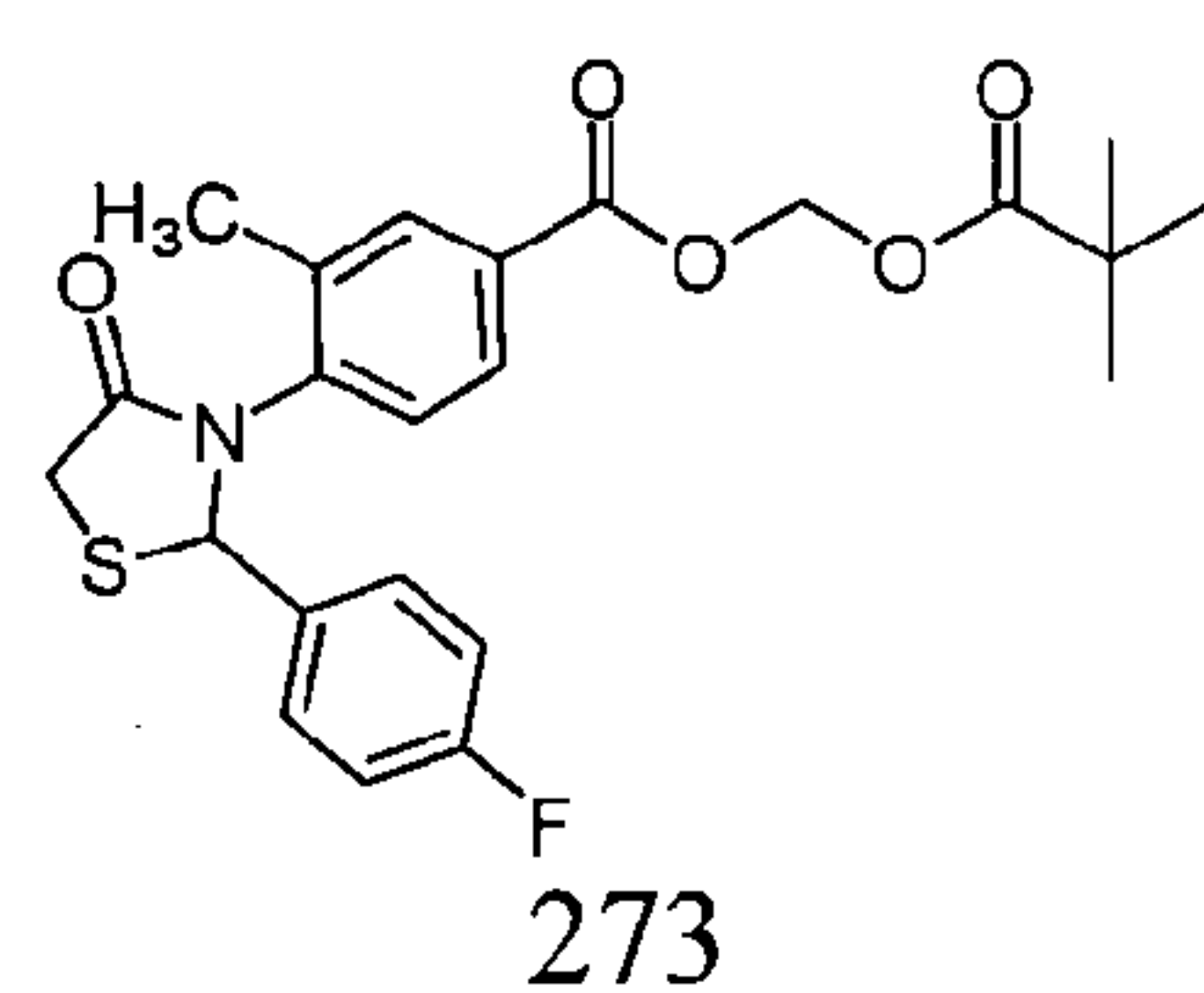
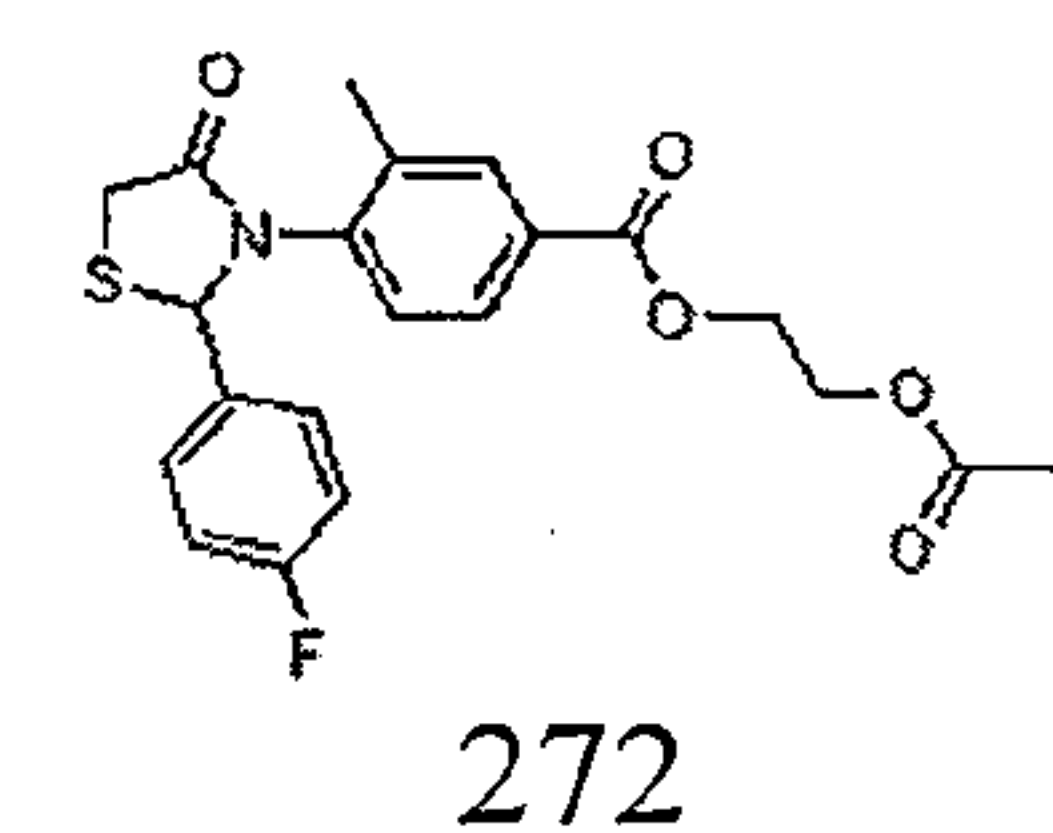
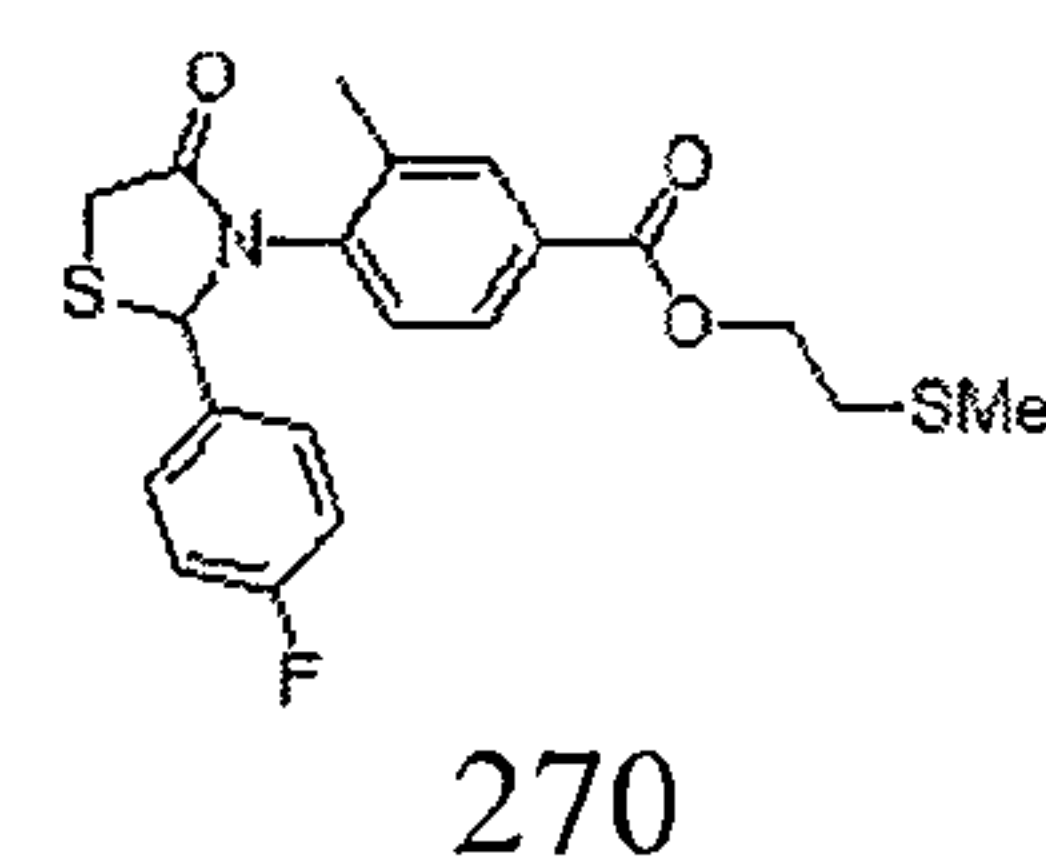
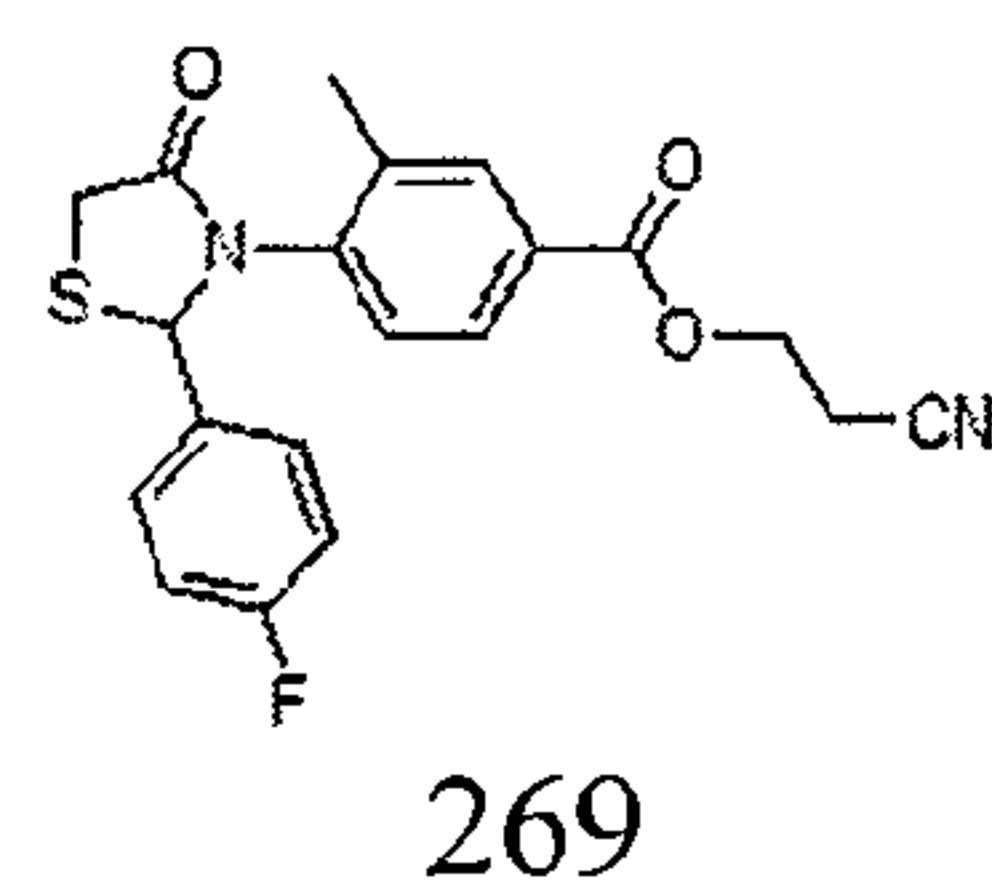
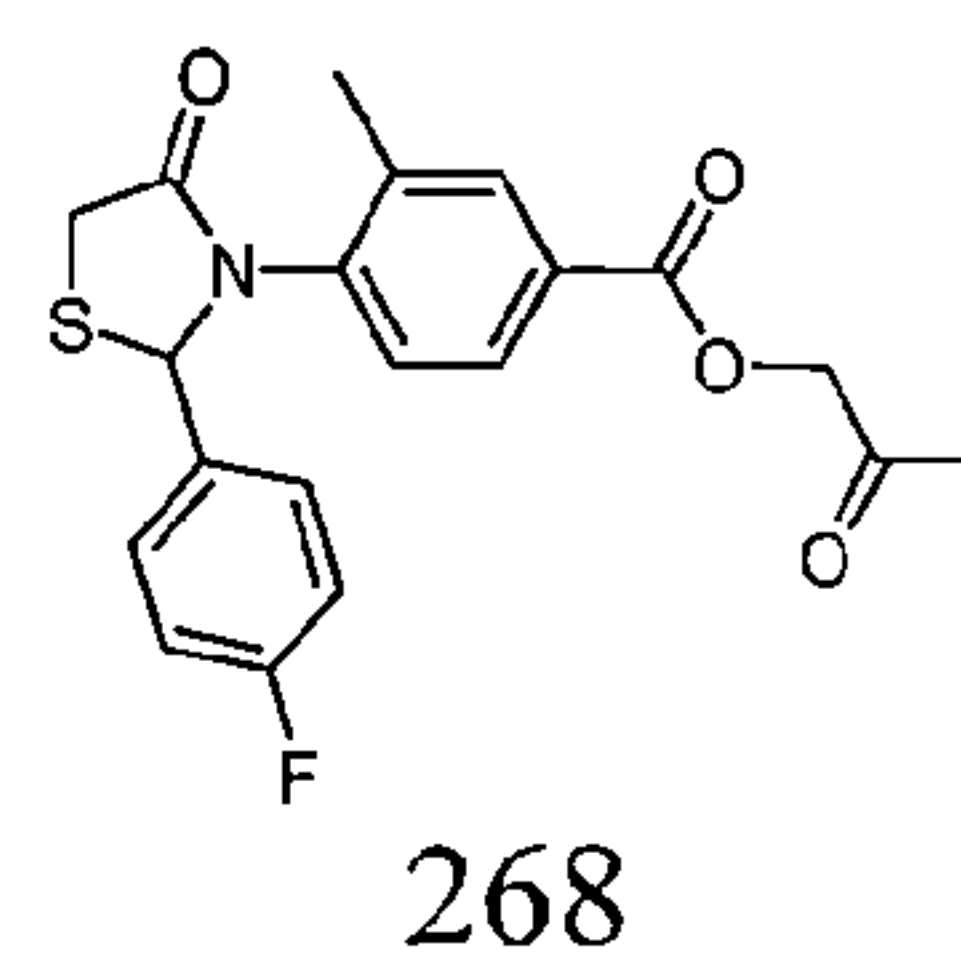
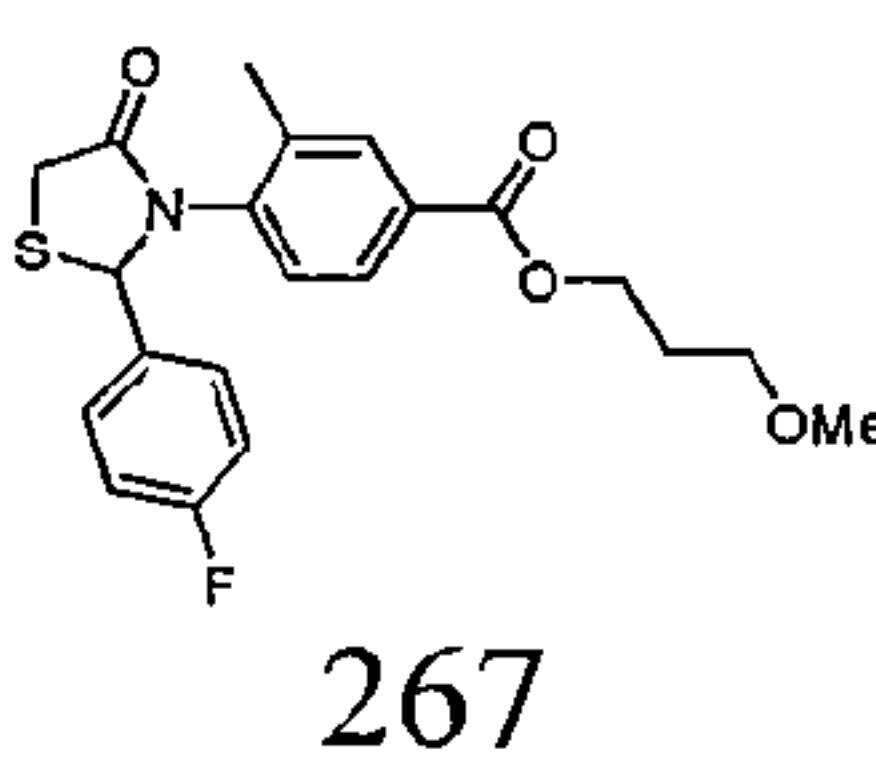
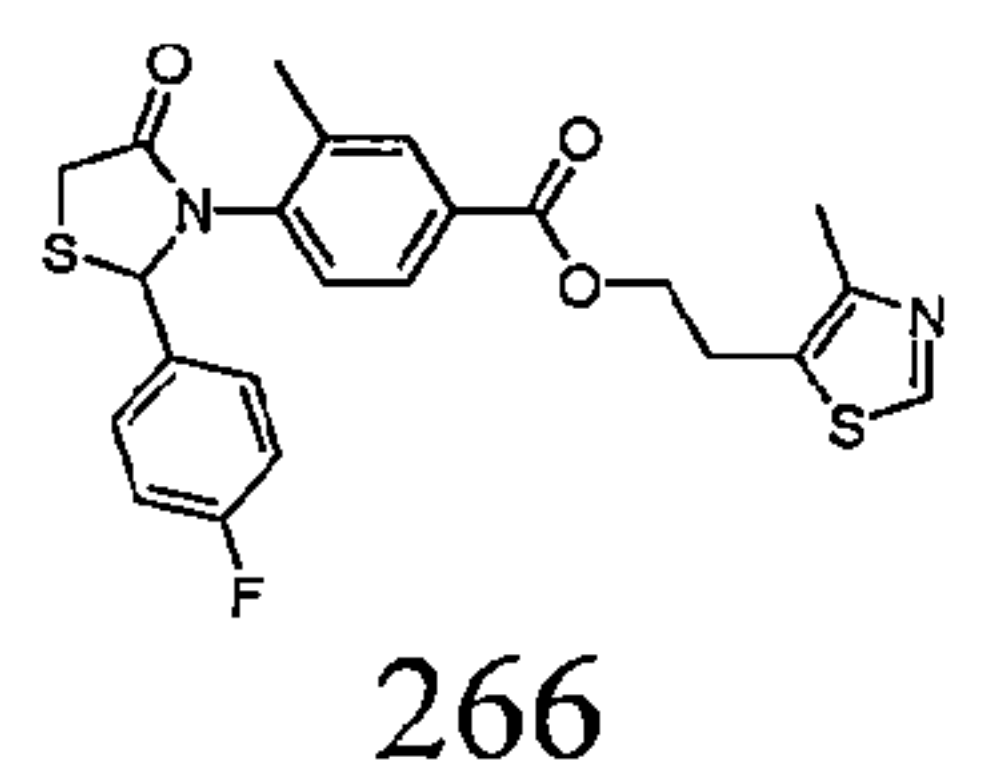
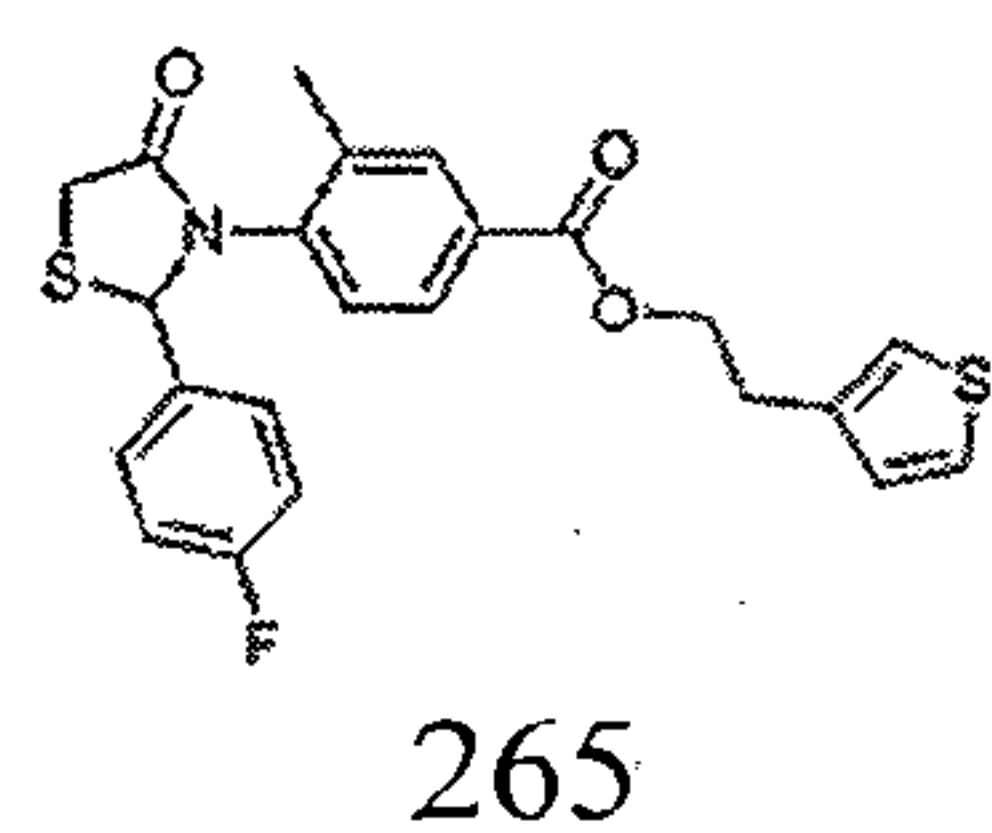
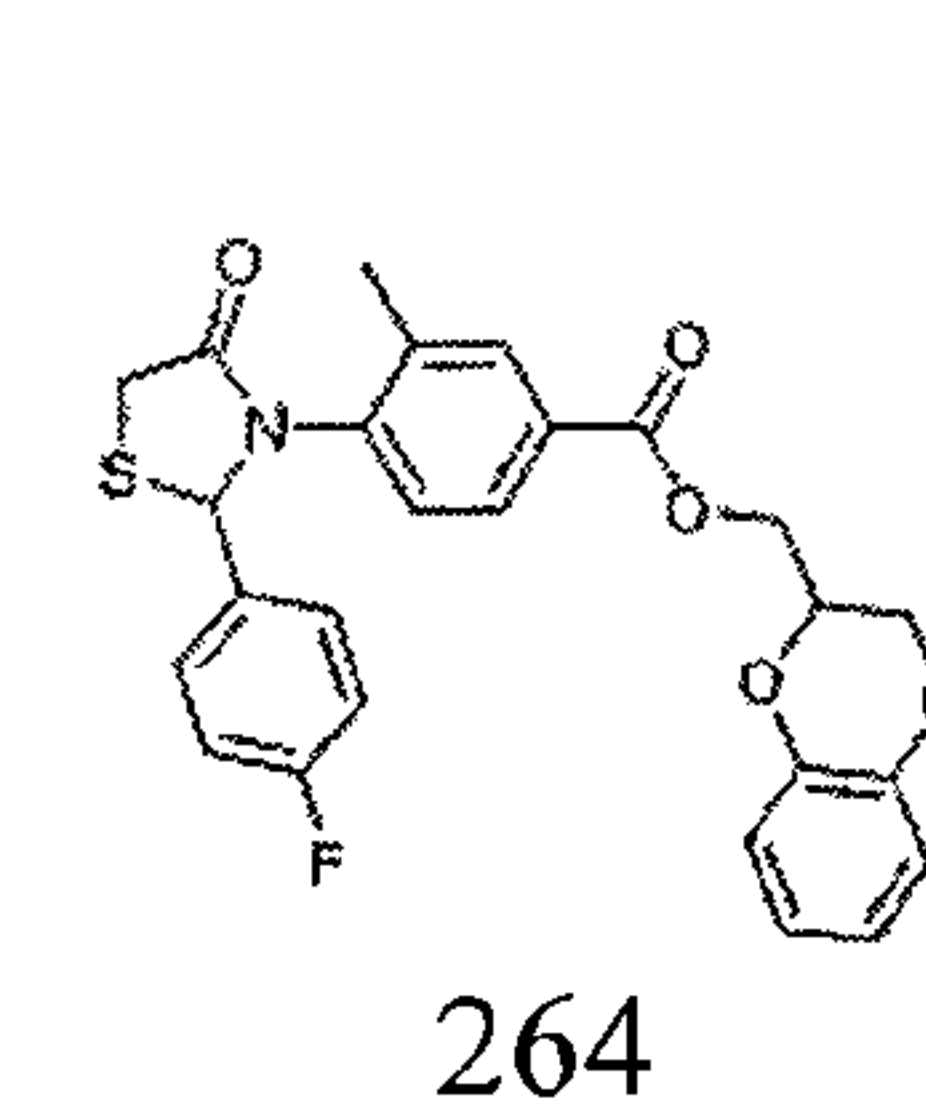
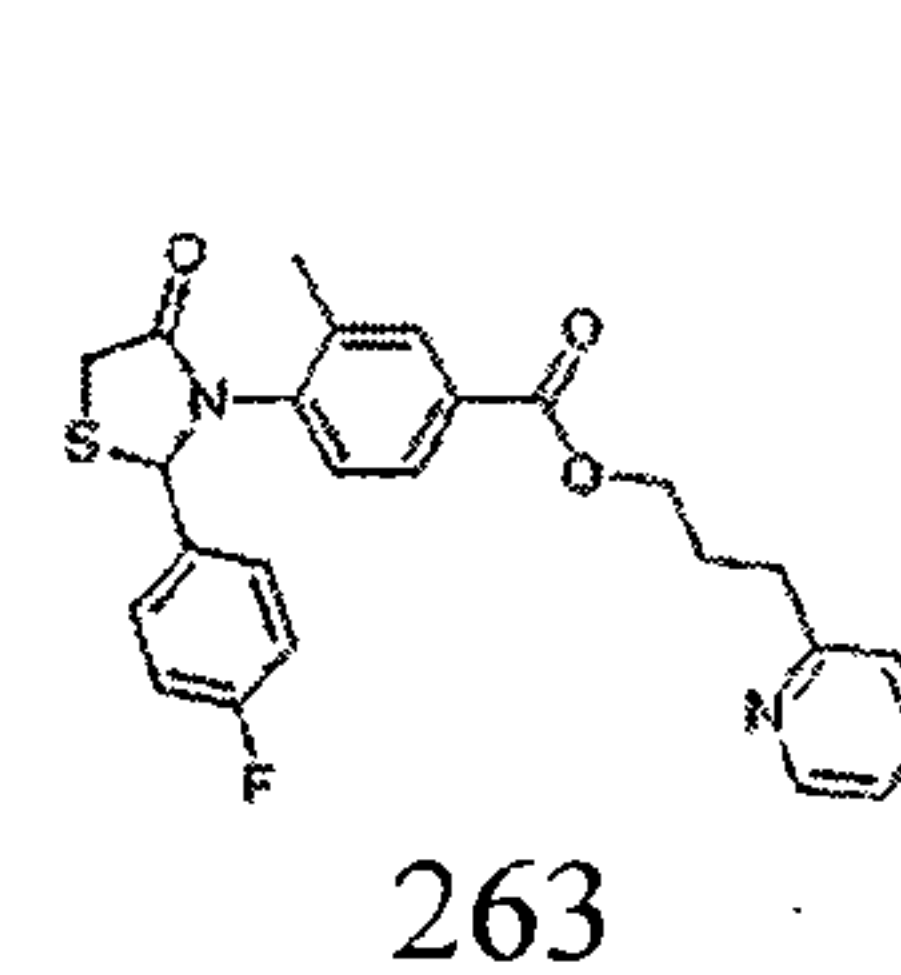
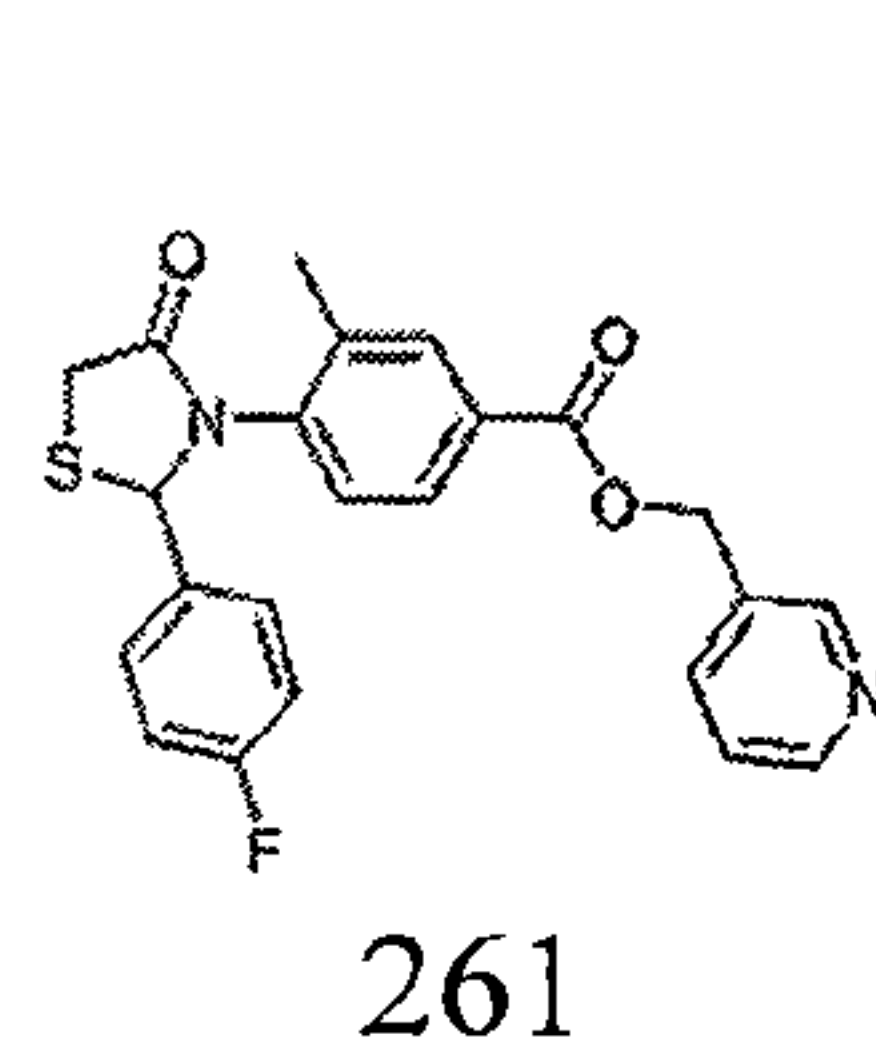
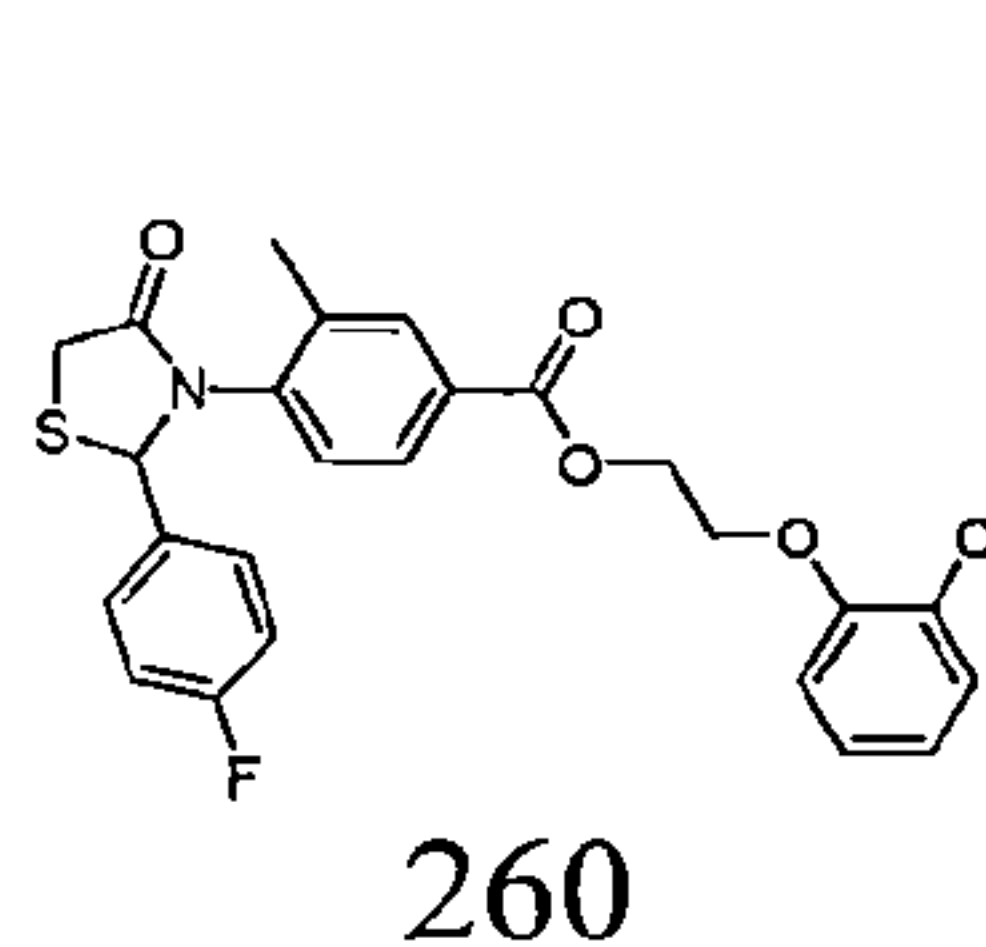
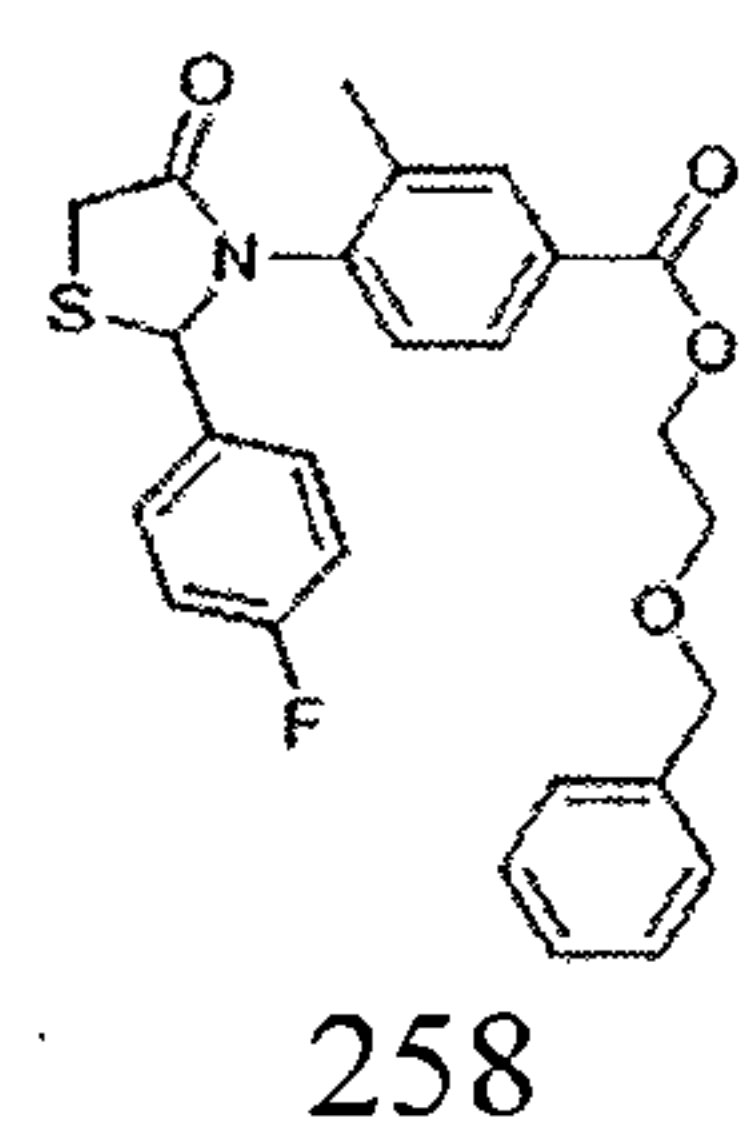
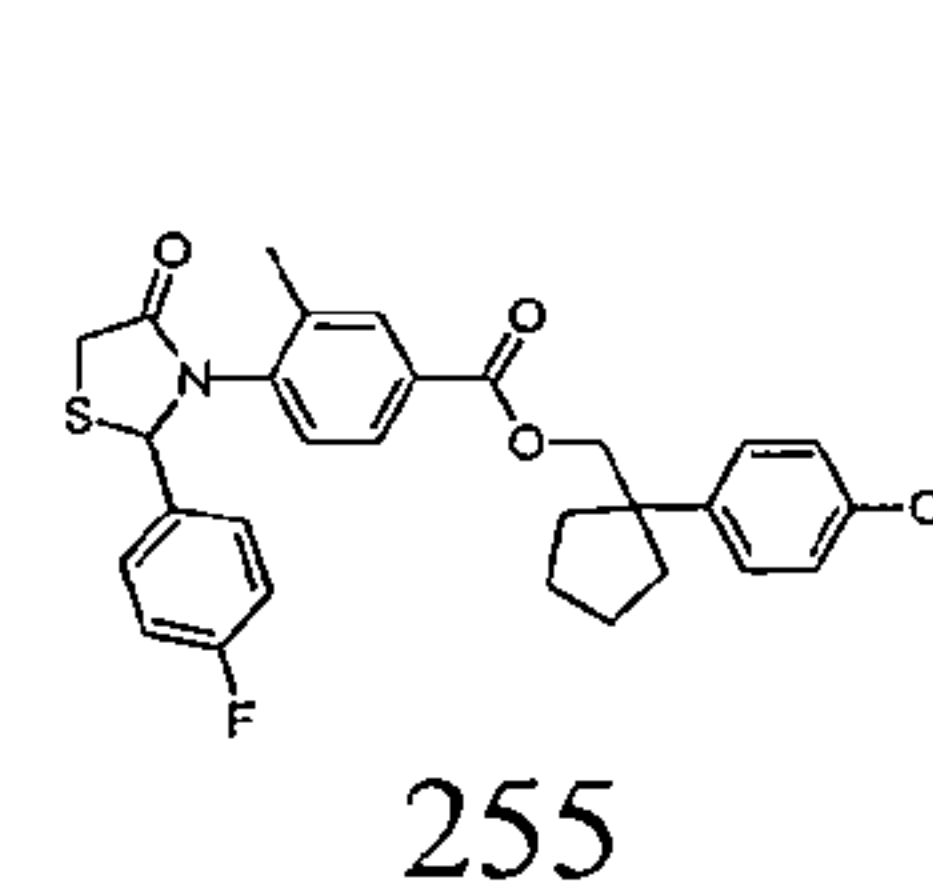
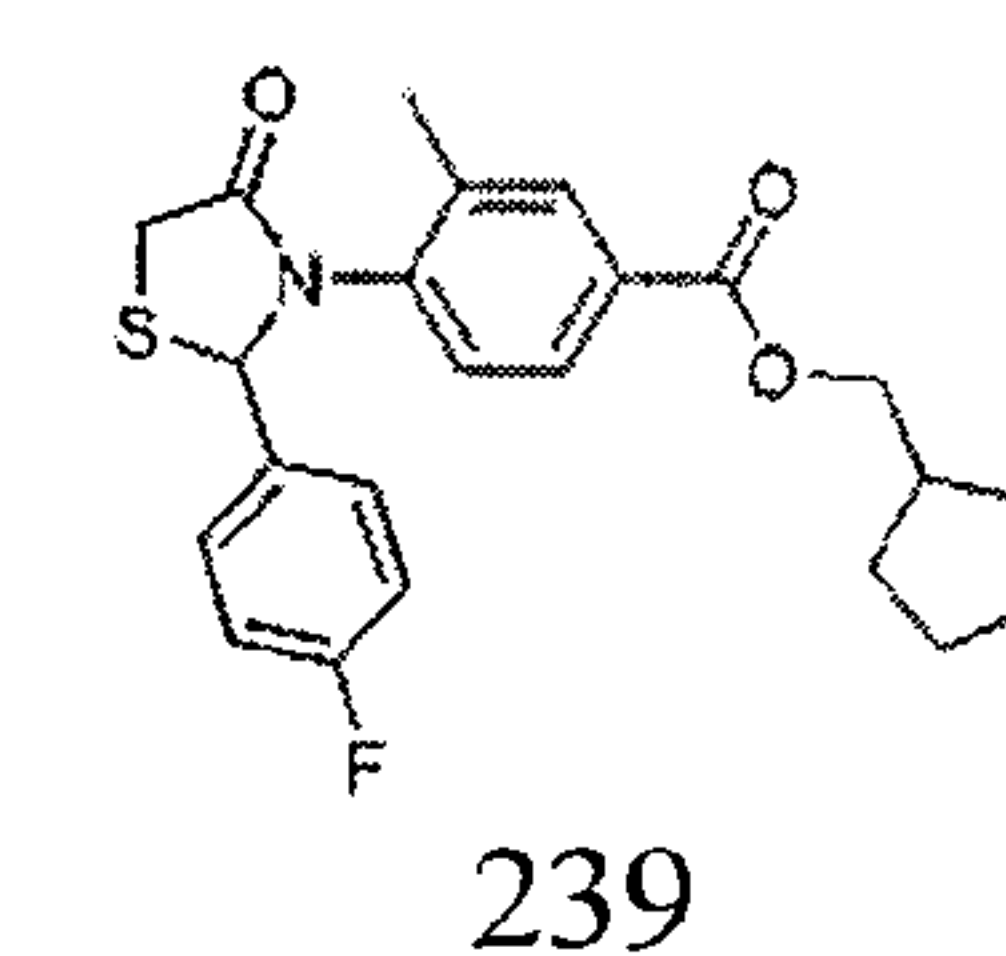
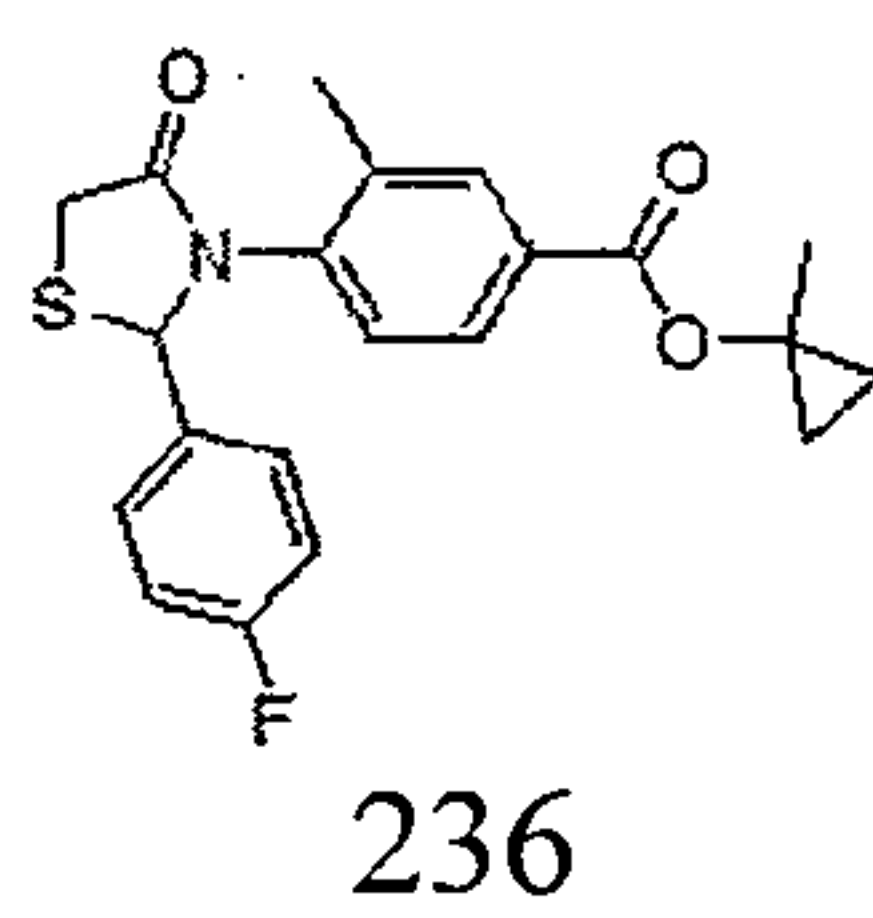
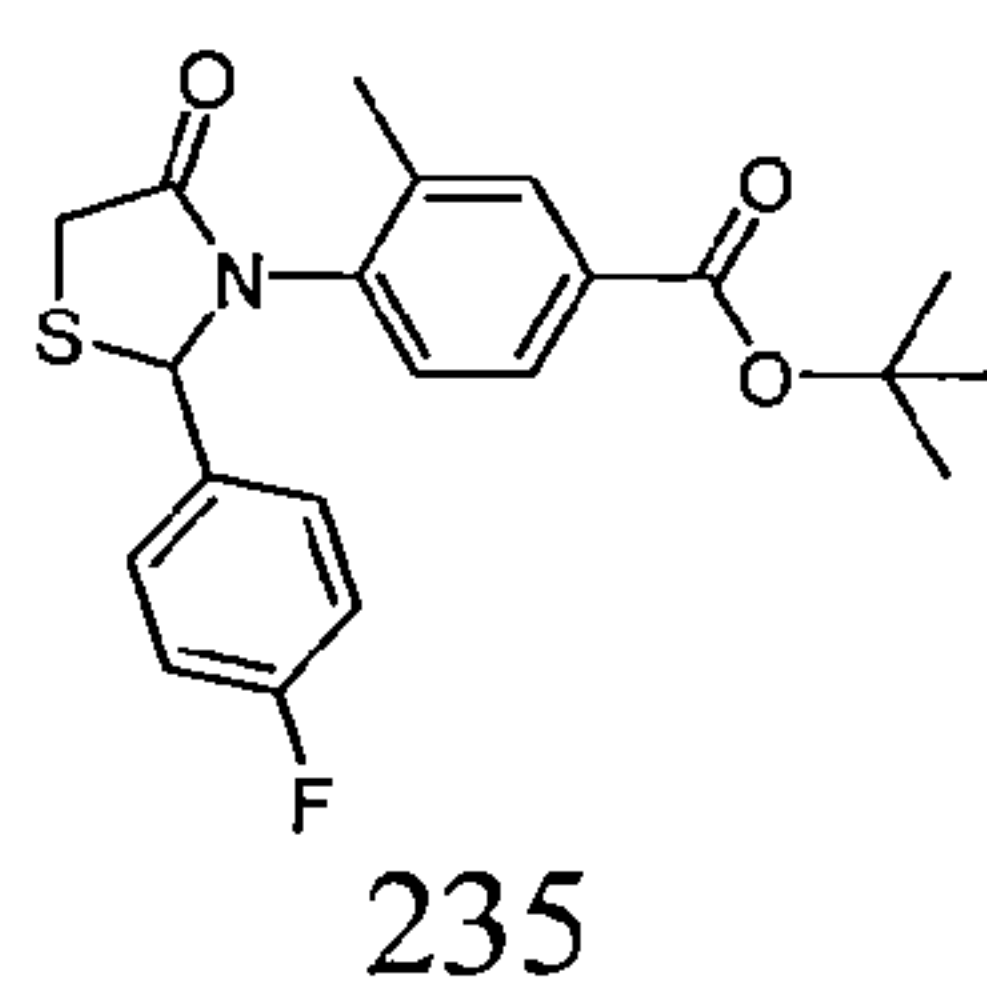
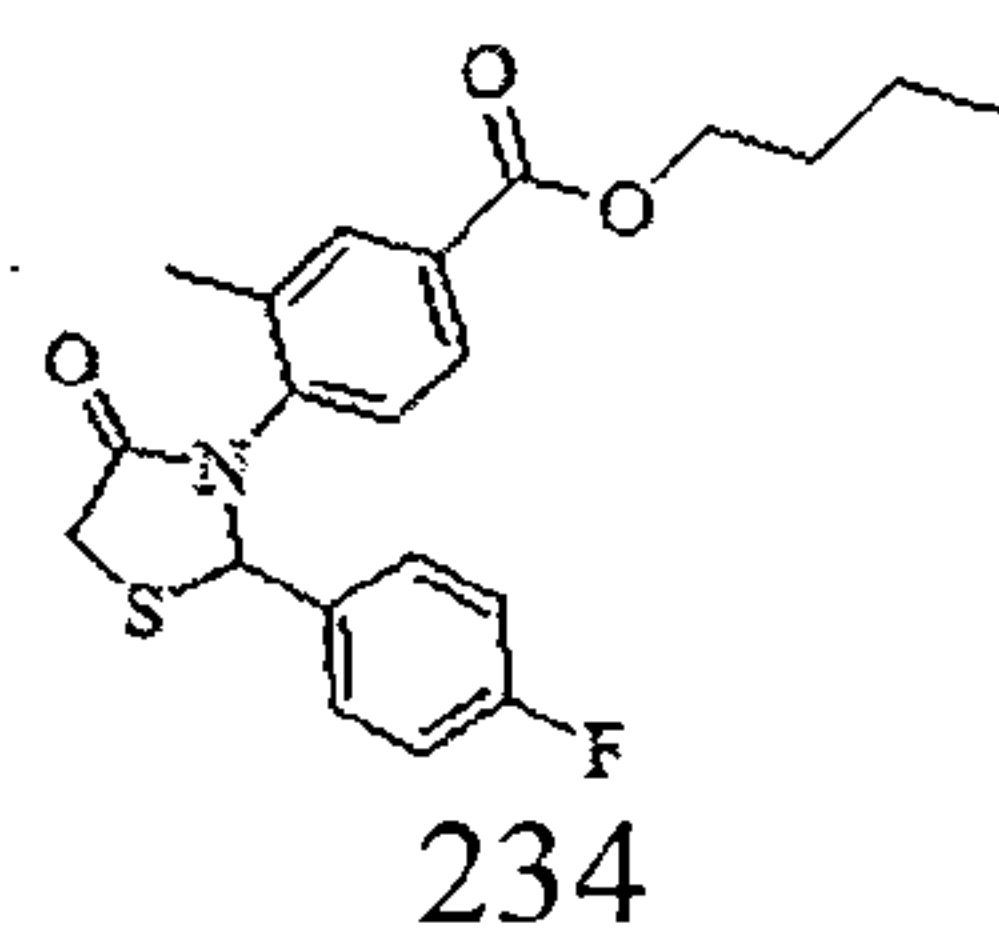
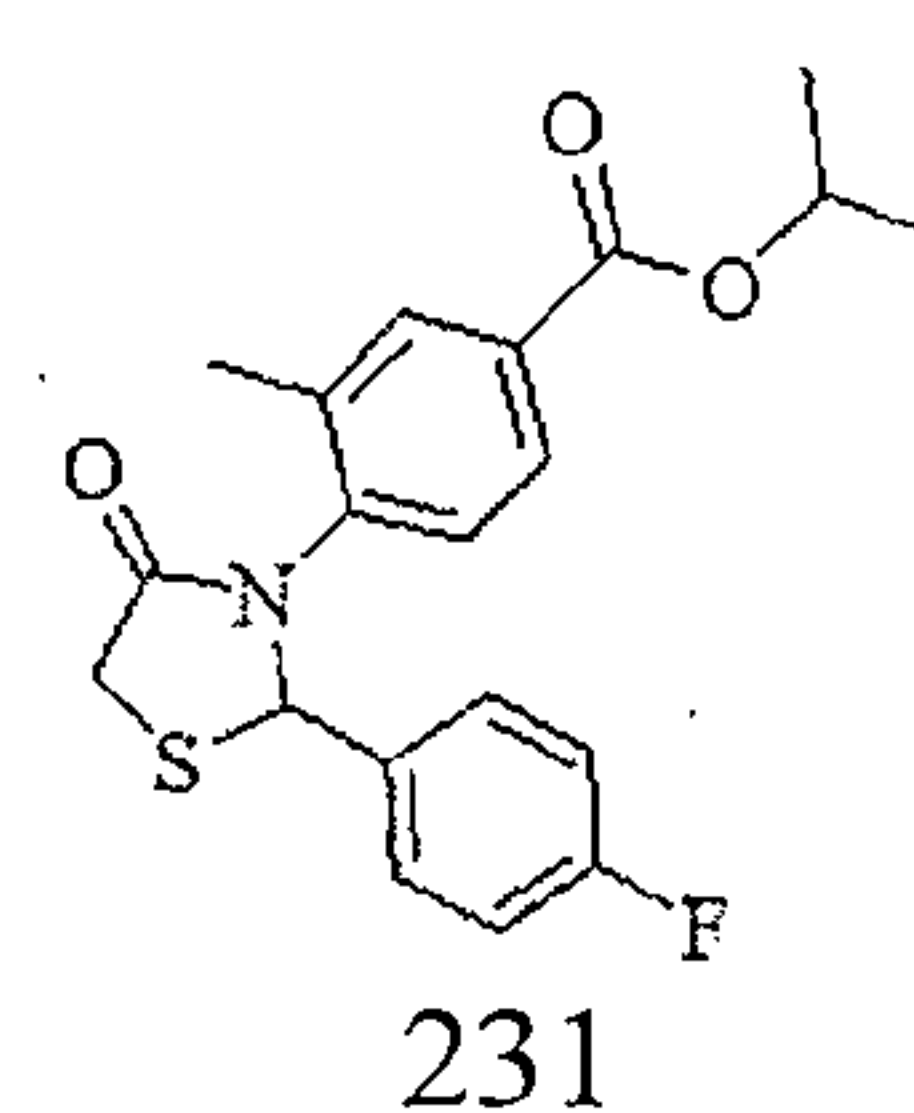
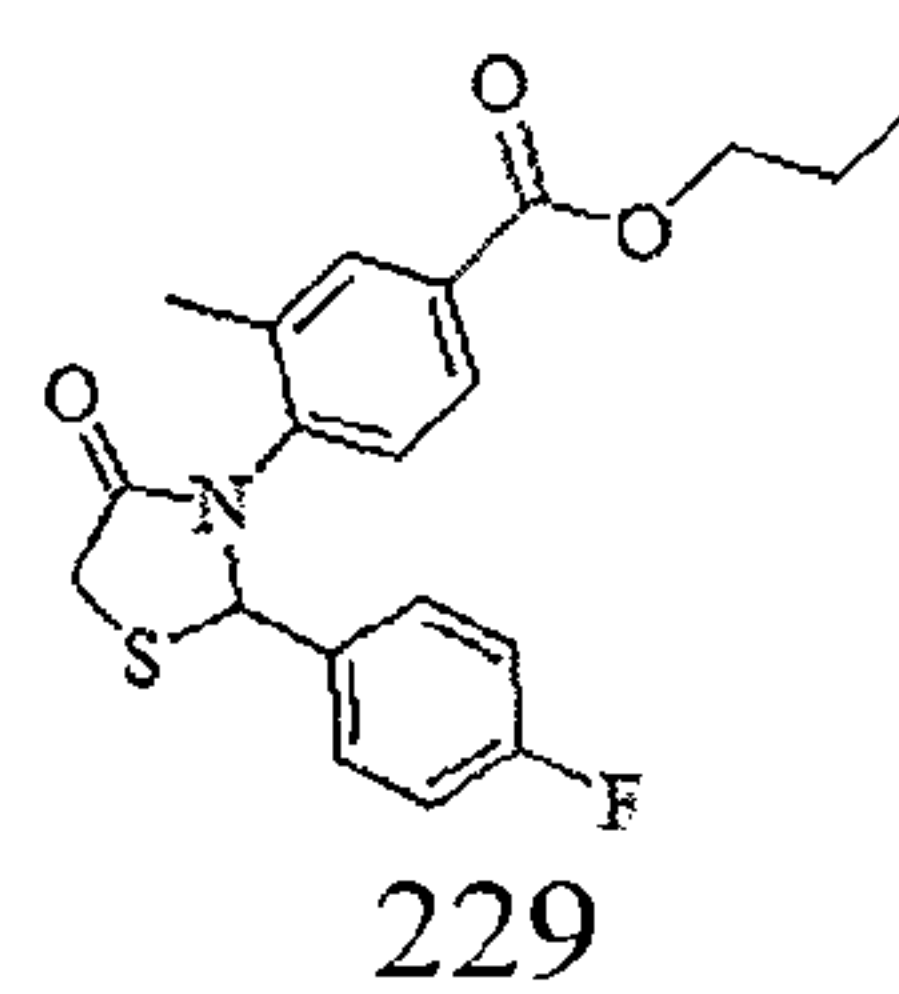
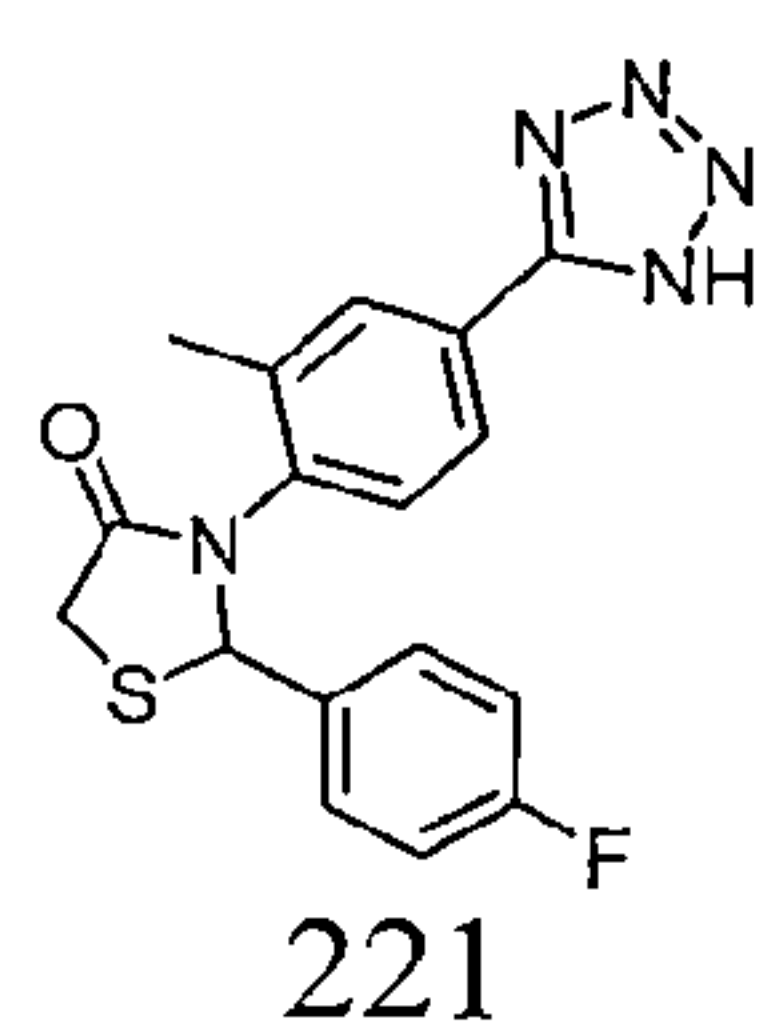
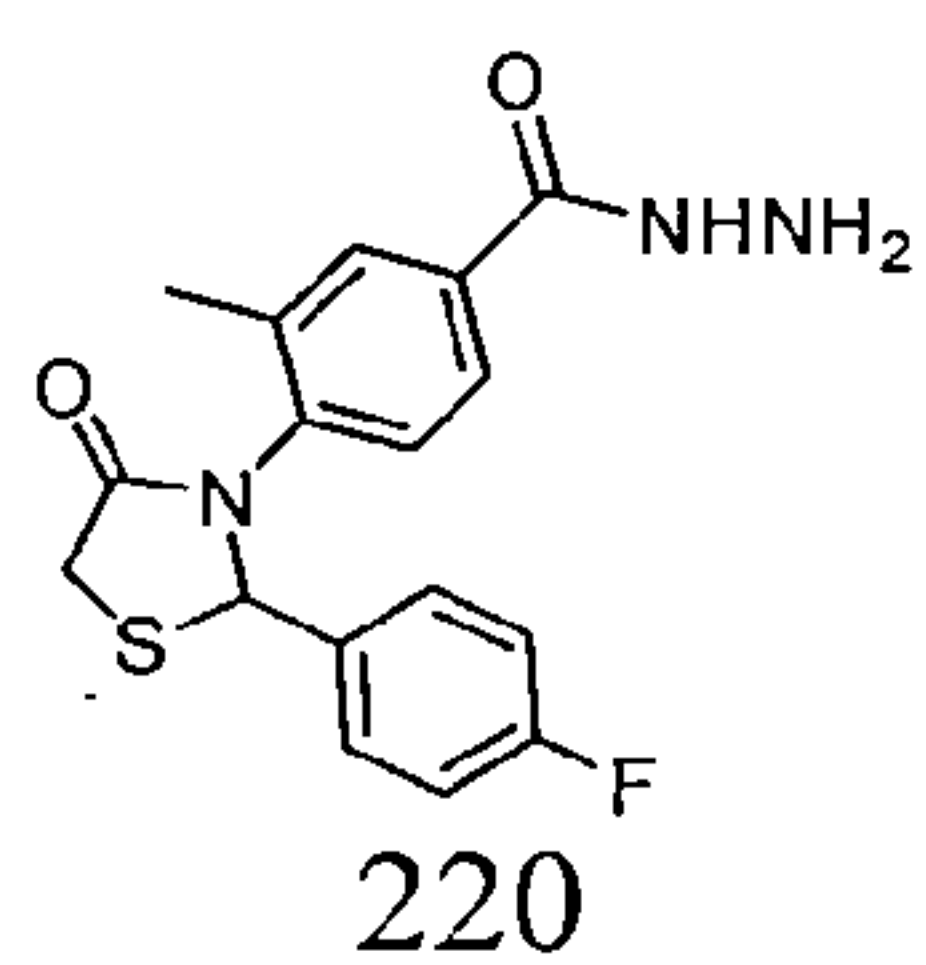
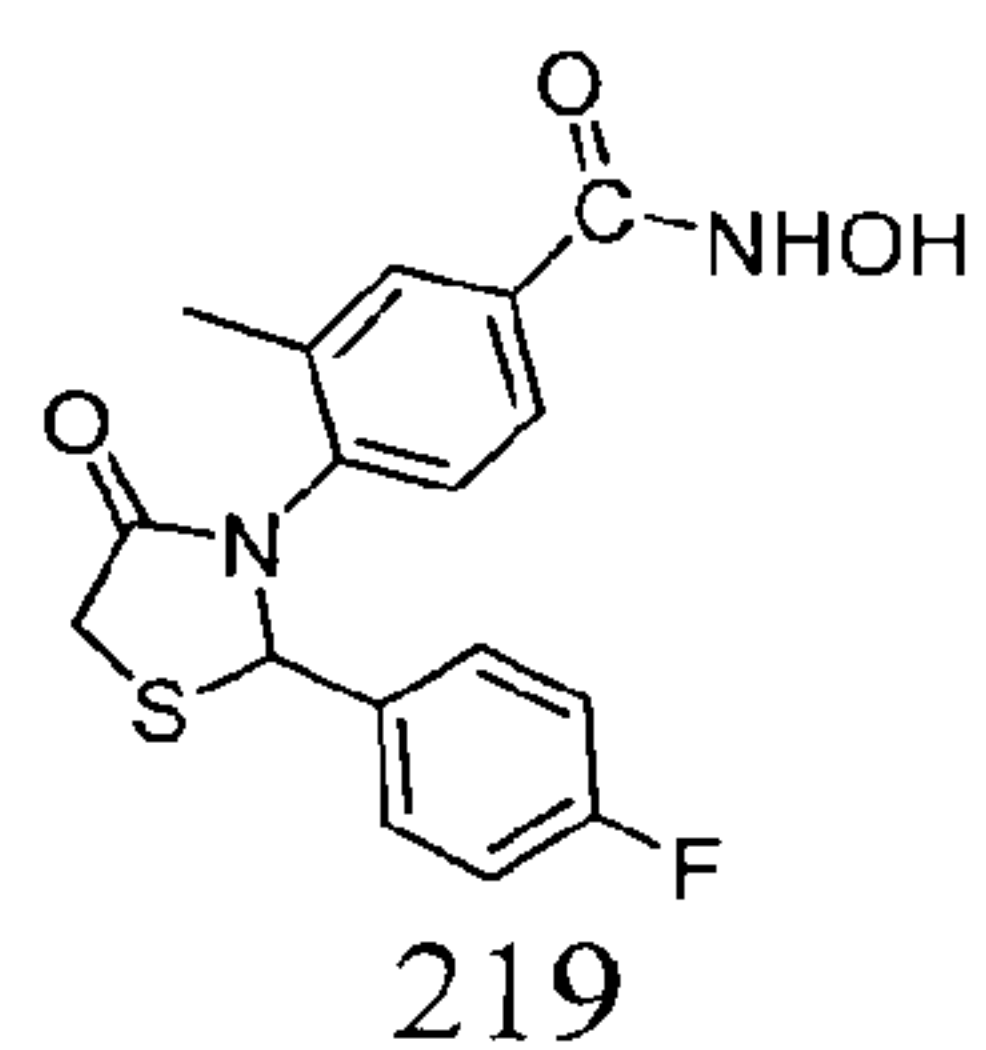


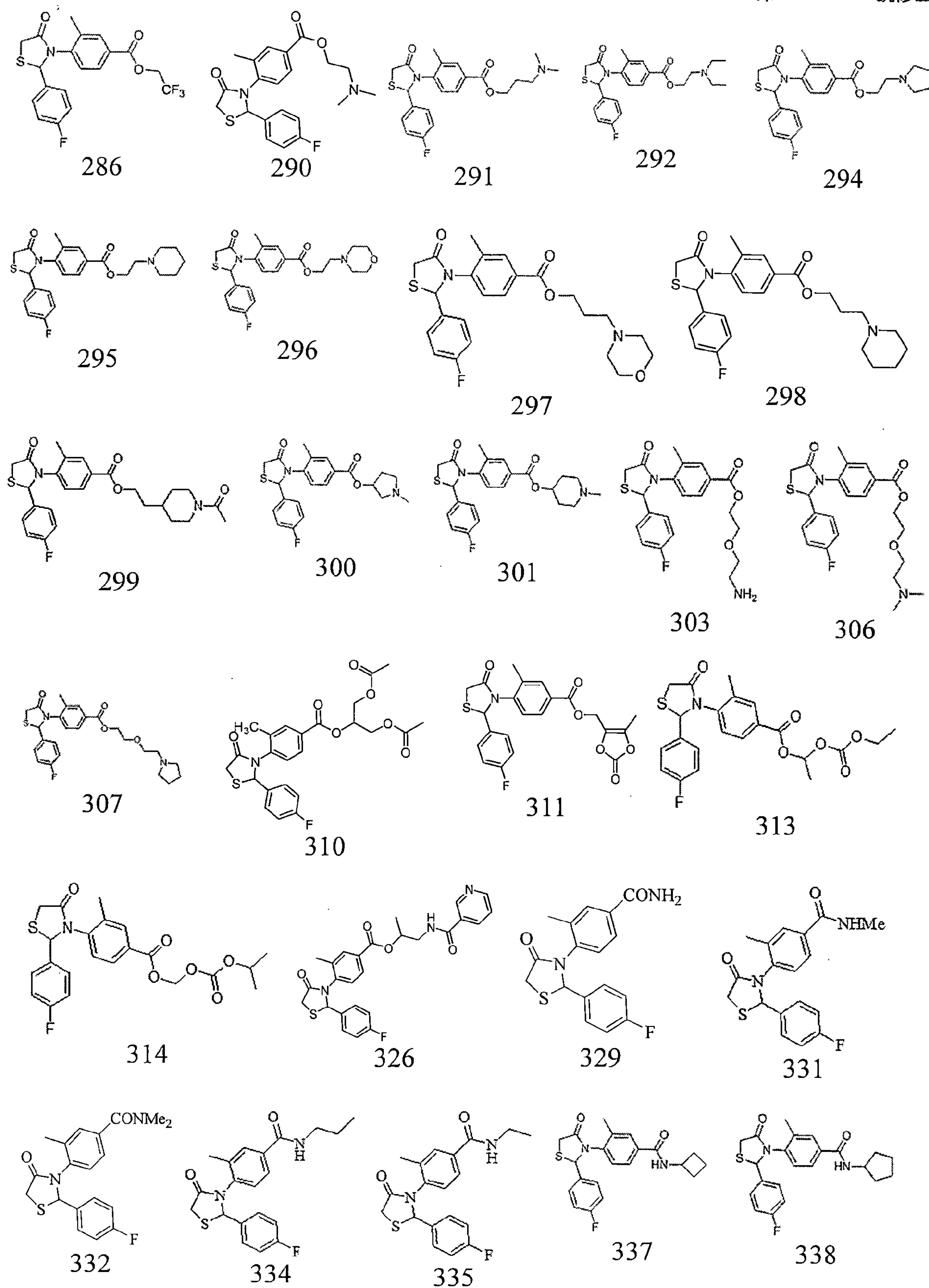
其中，每一R、R'和R_v各自獨立為H、鹵素、OH、乙醯基、乙醯胺基、二烷氨基、烷氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆多鹵代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆多鹵代烷氧基、C₃₋₈環烷基、C₂₋₈雜環烷基、C₆₋₁₄芳基或C₁₋₁₃雜芳基；n為1至6；X為S、SO₂、CRR'、O或NR'；且P_y為經取代或未經取代之鄰-、間-、或對-吡啶。

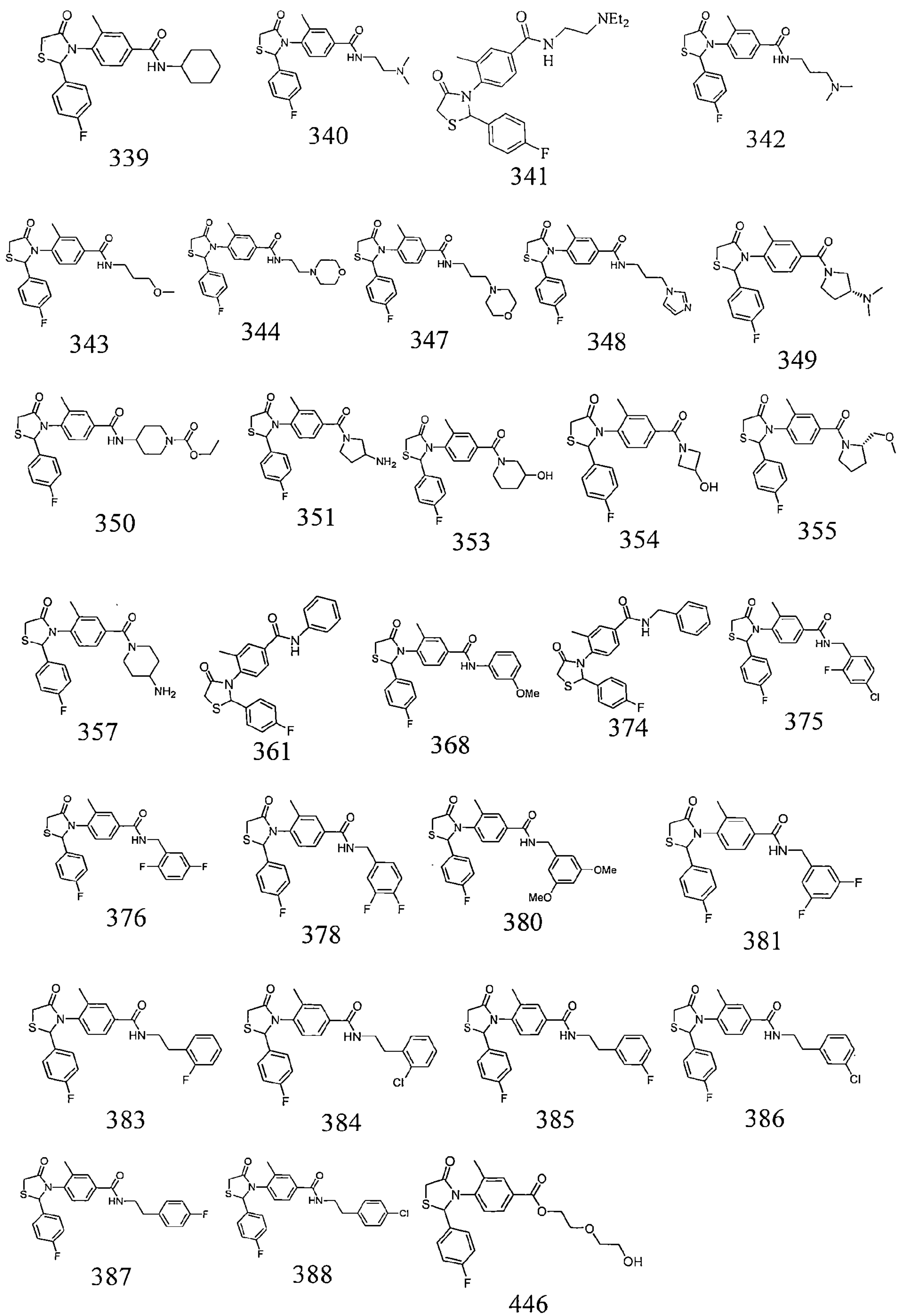
【第2項】 如申請專利範圍第1項所述之醫藥組成物，其中該化合物為以下化合物之一者：

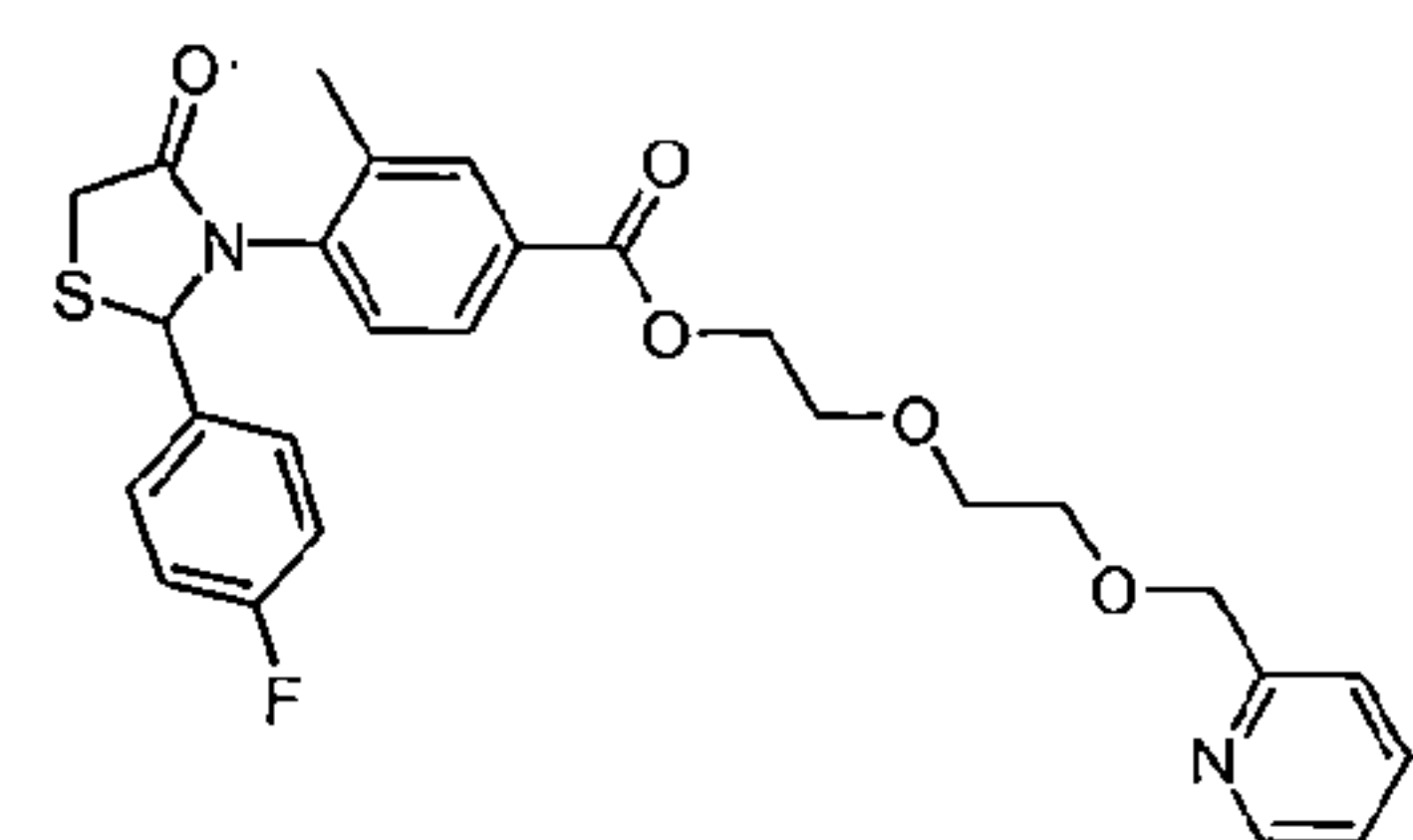




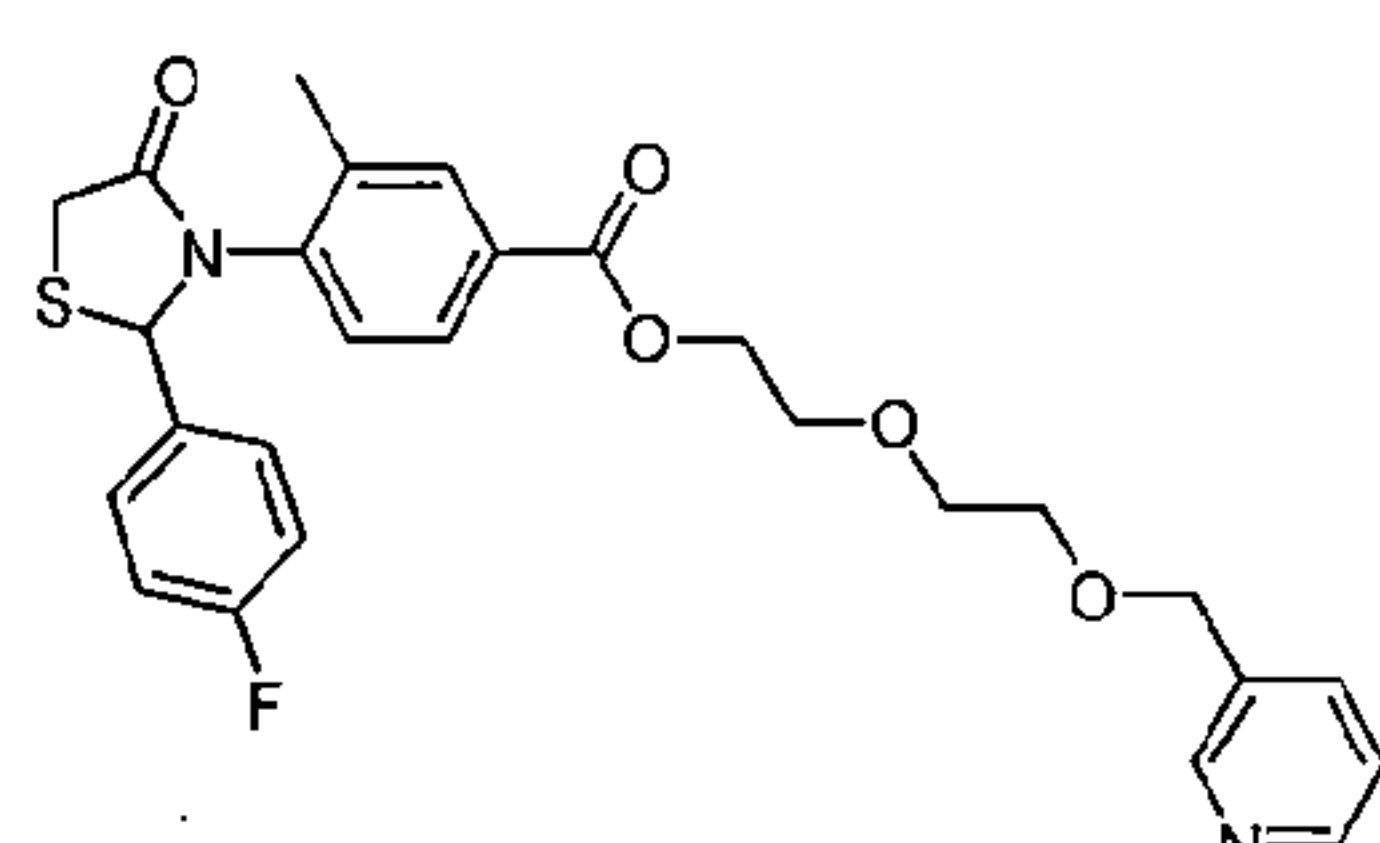




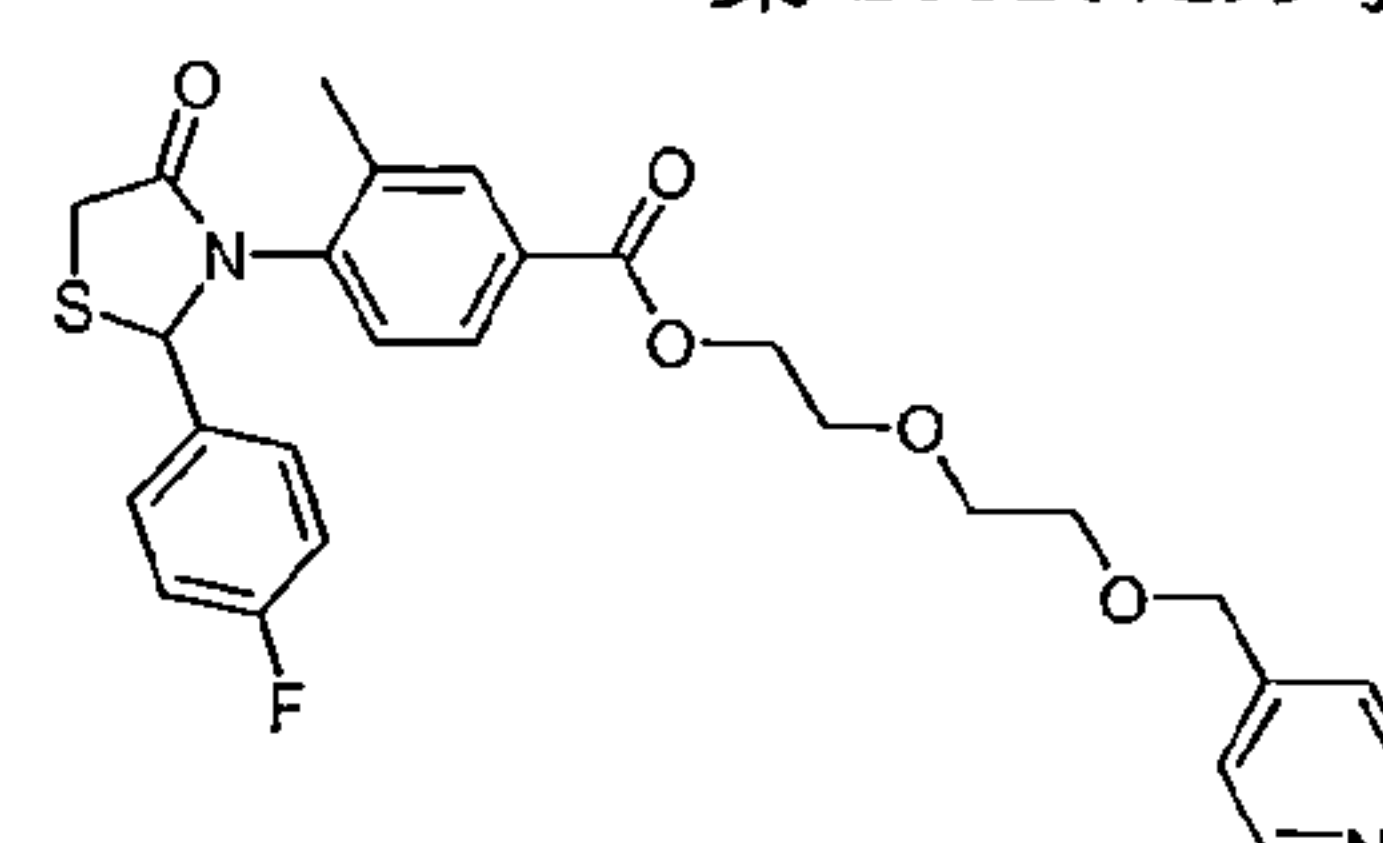




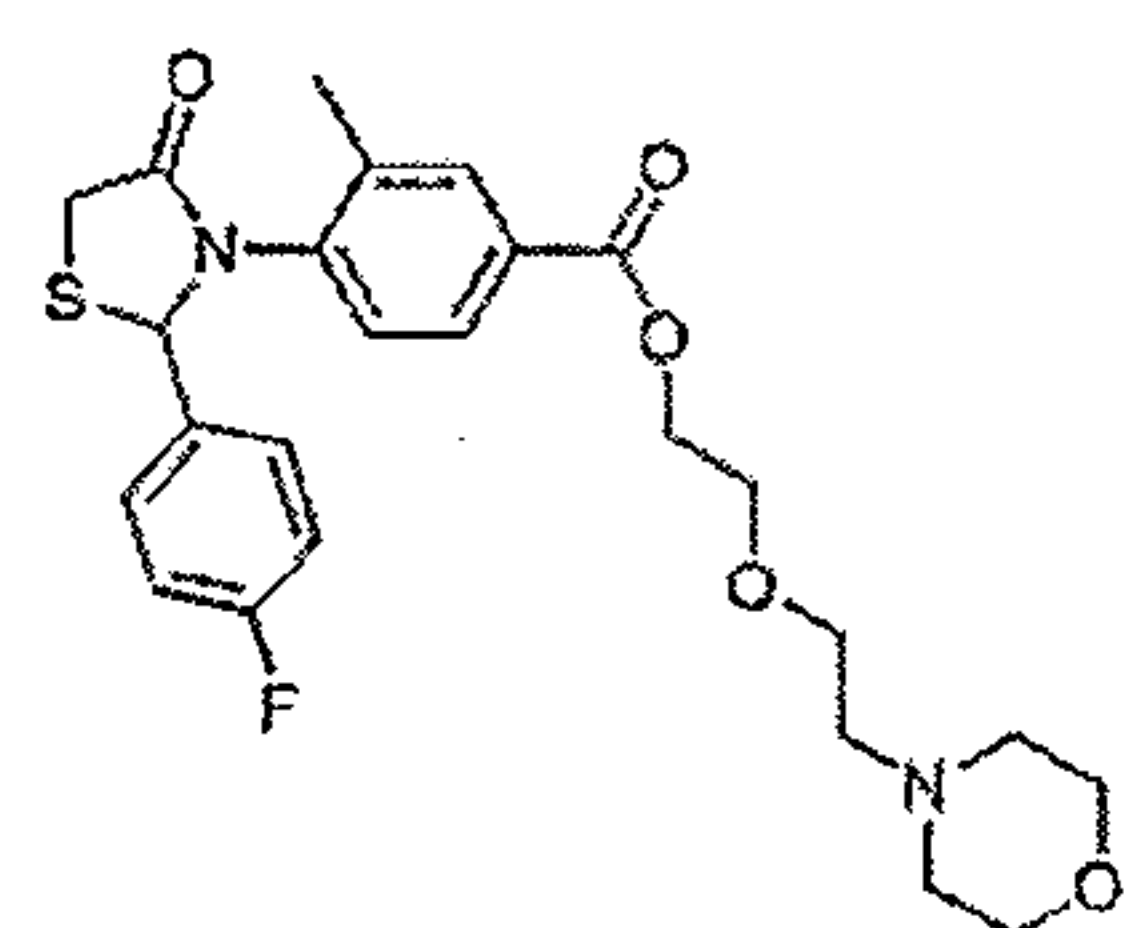
453



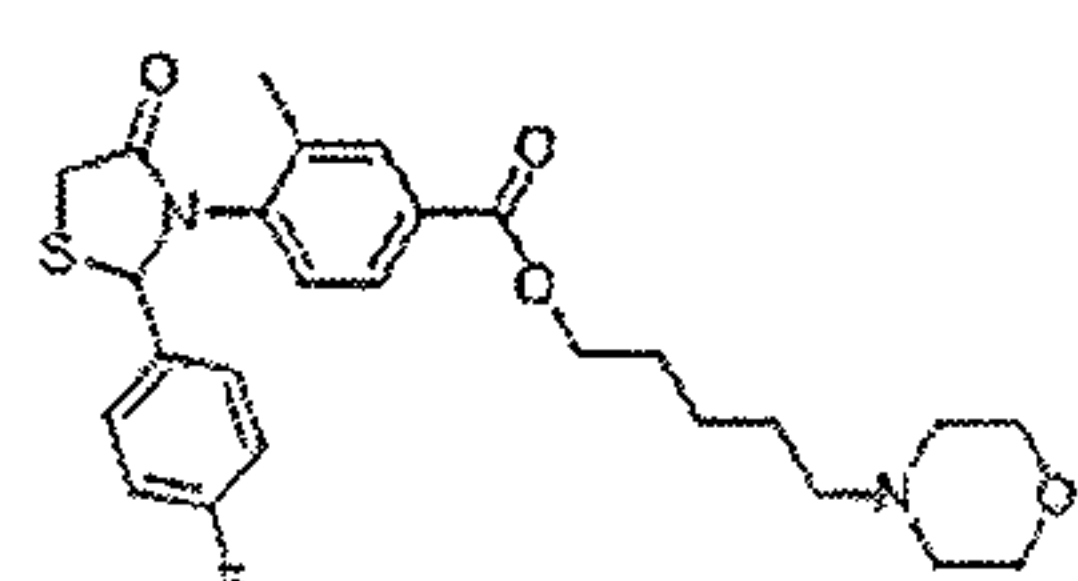
456



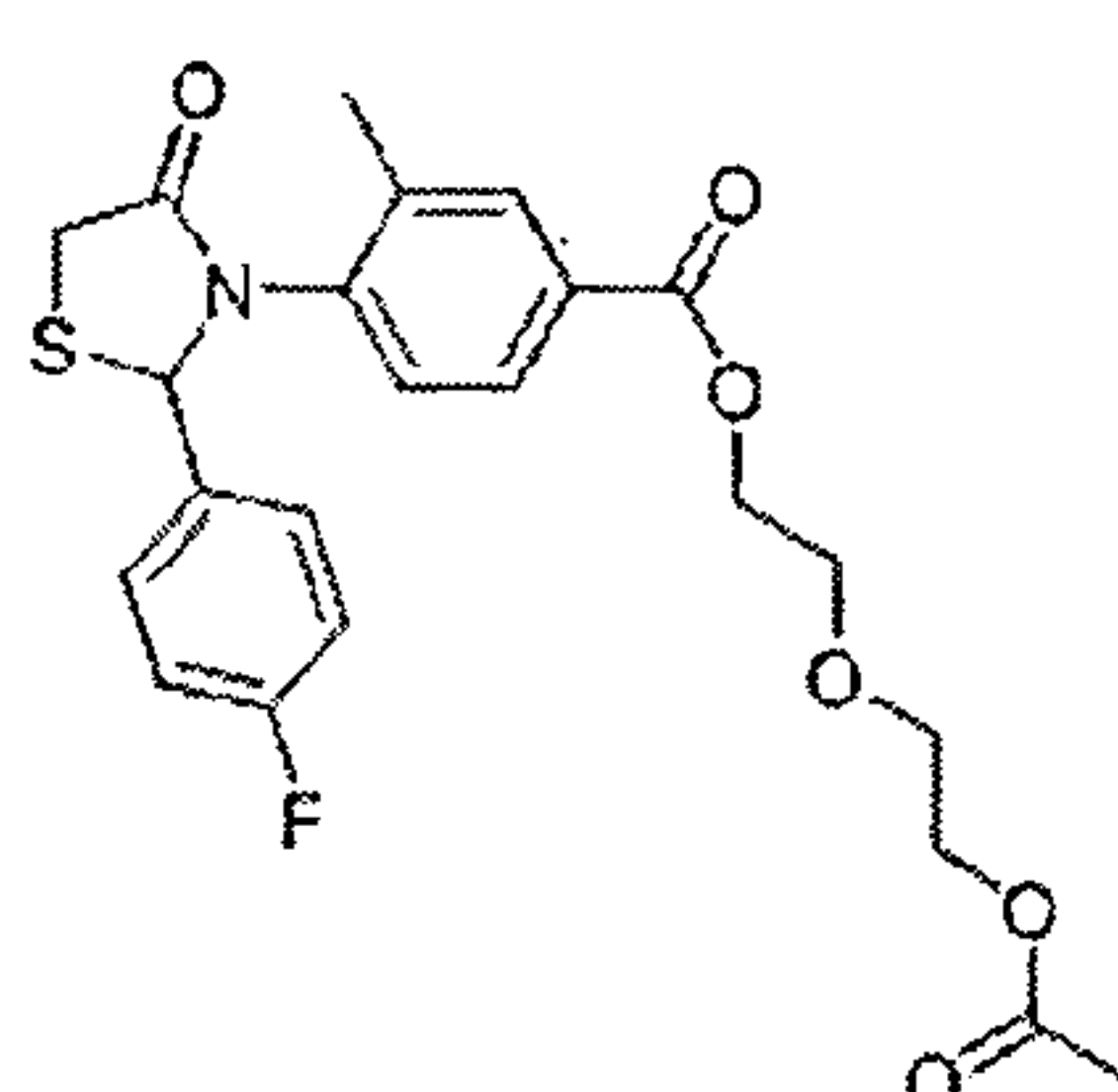
458



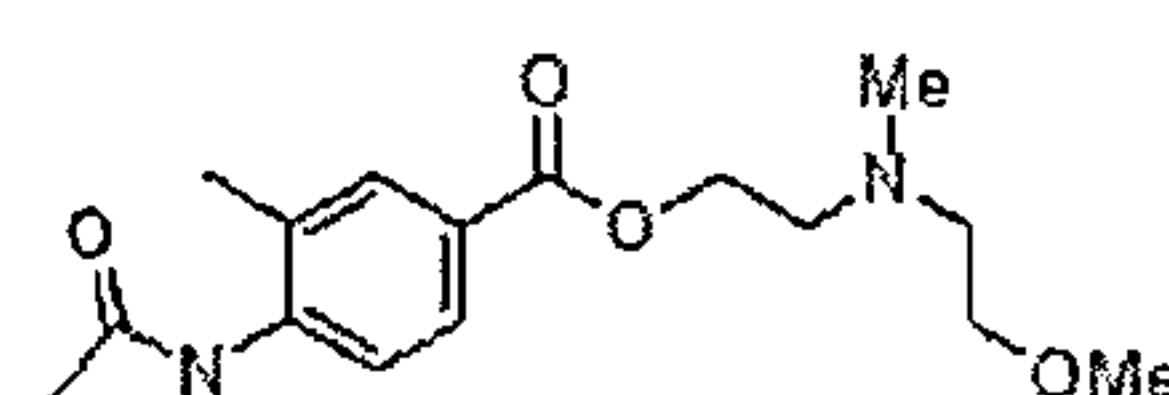
461



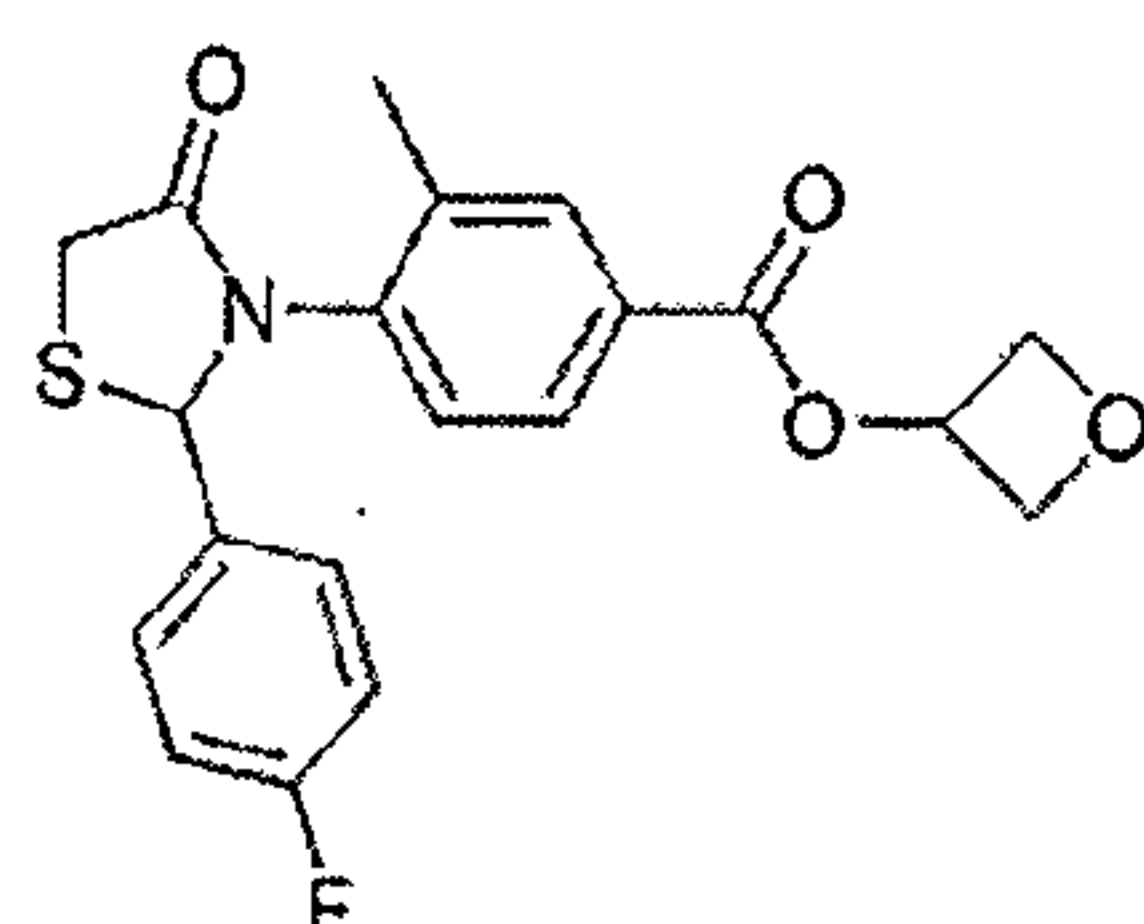
463



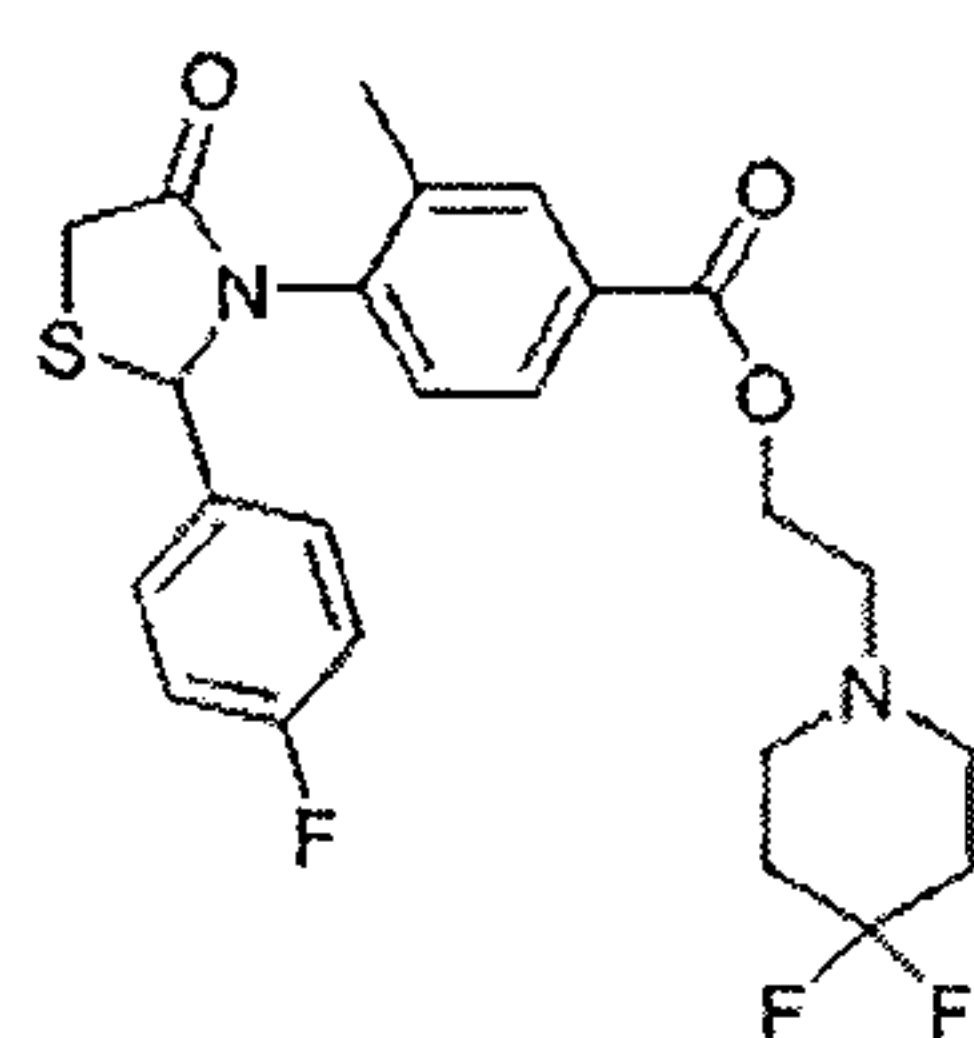
465



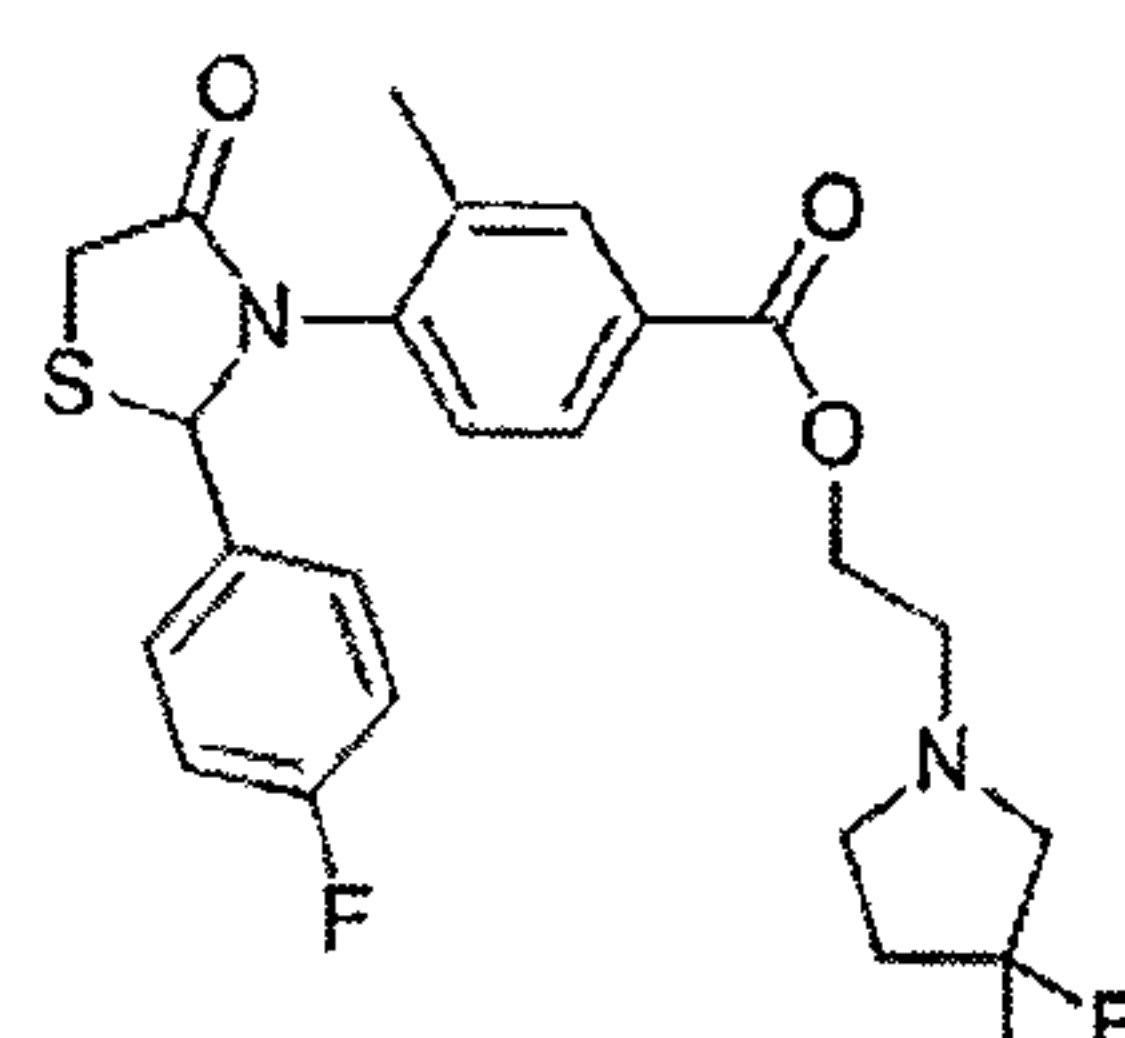
471



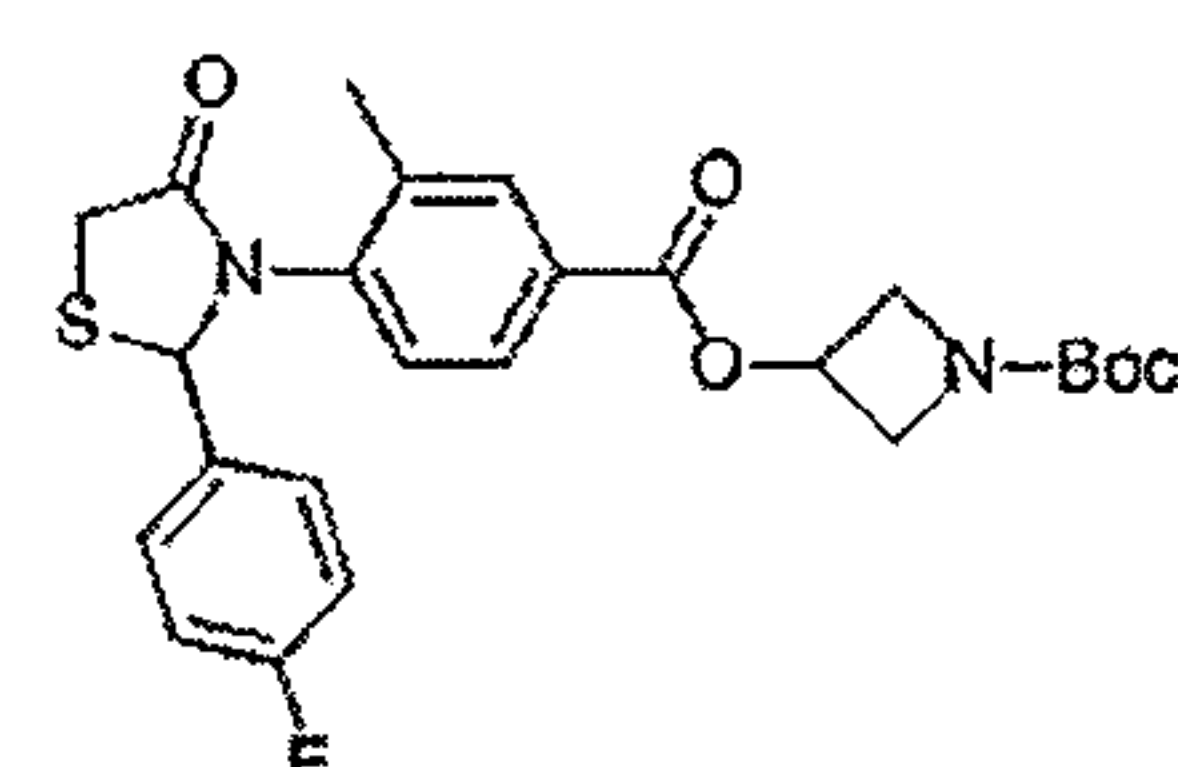
489



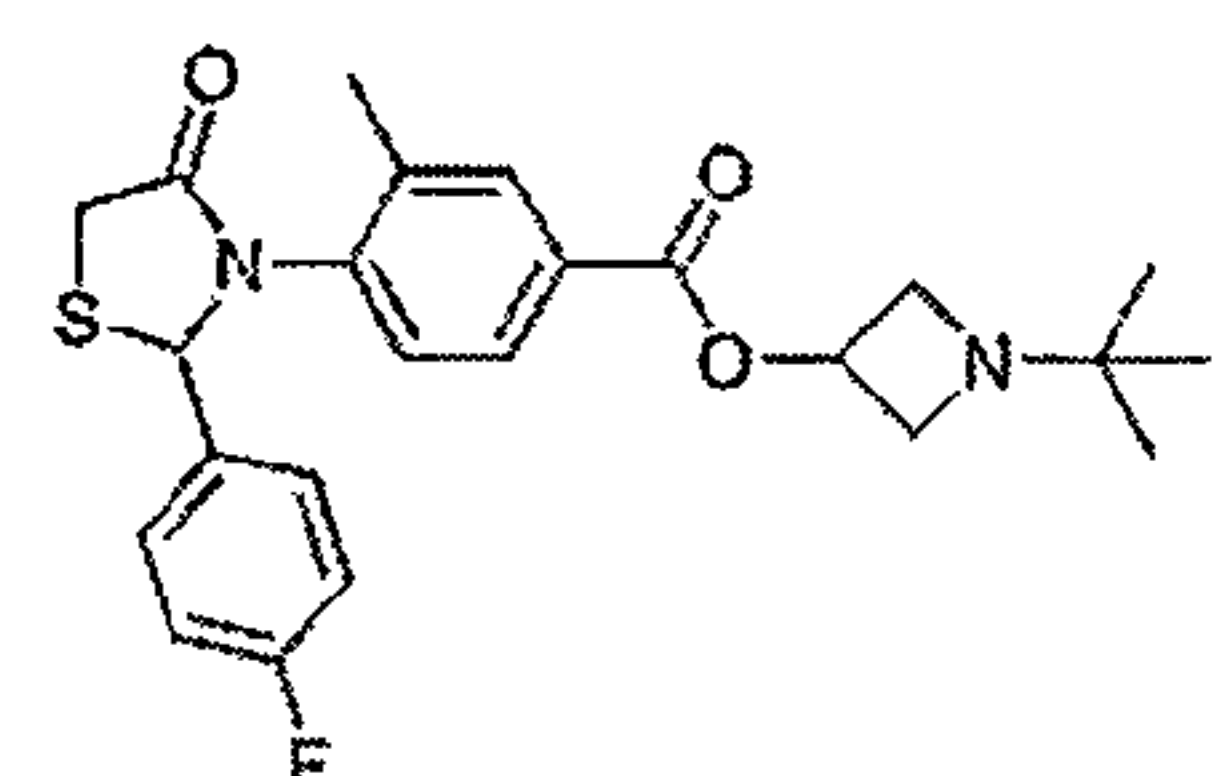
495



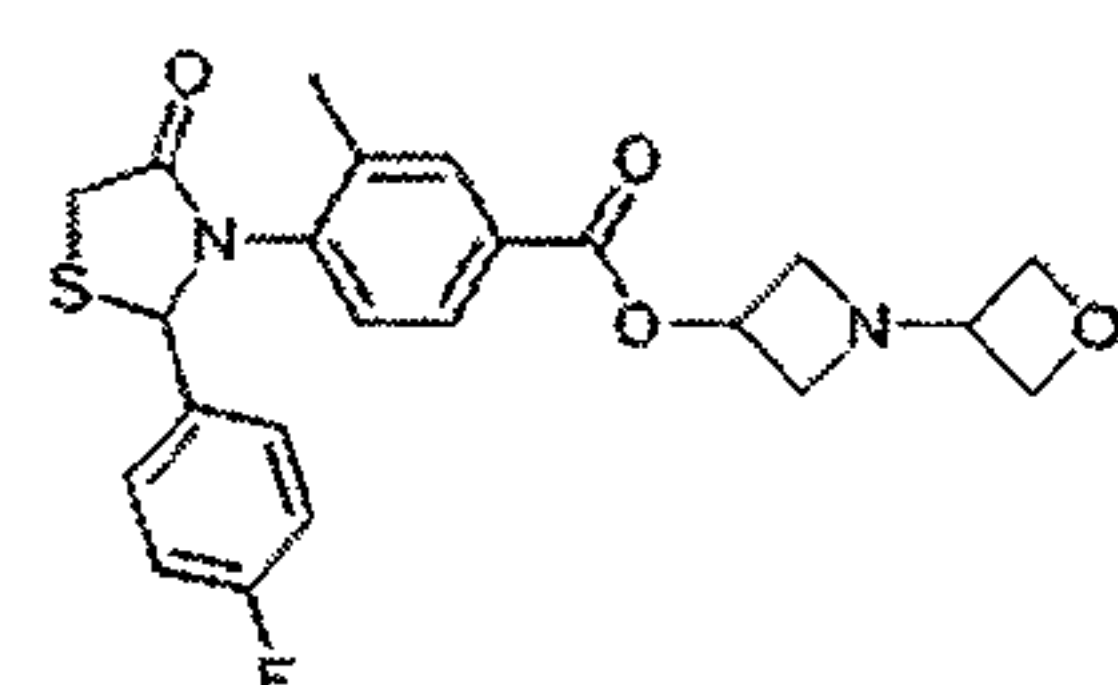
497



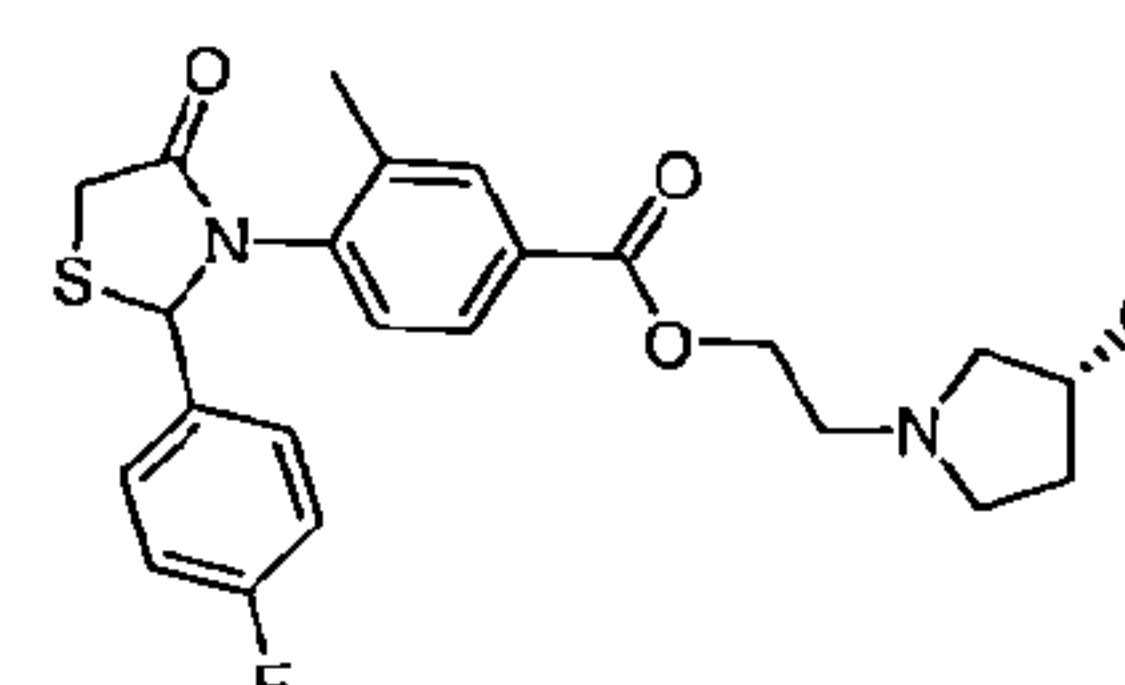
499



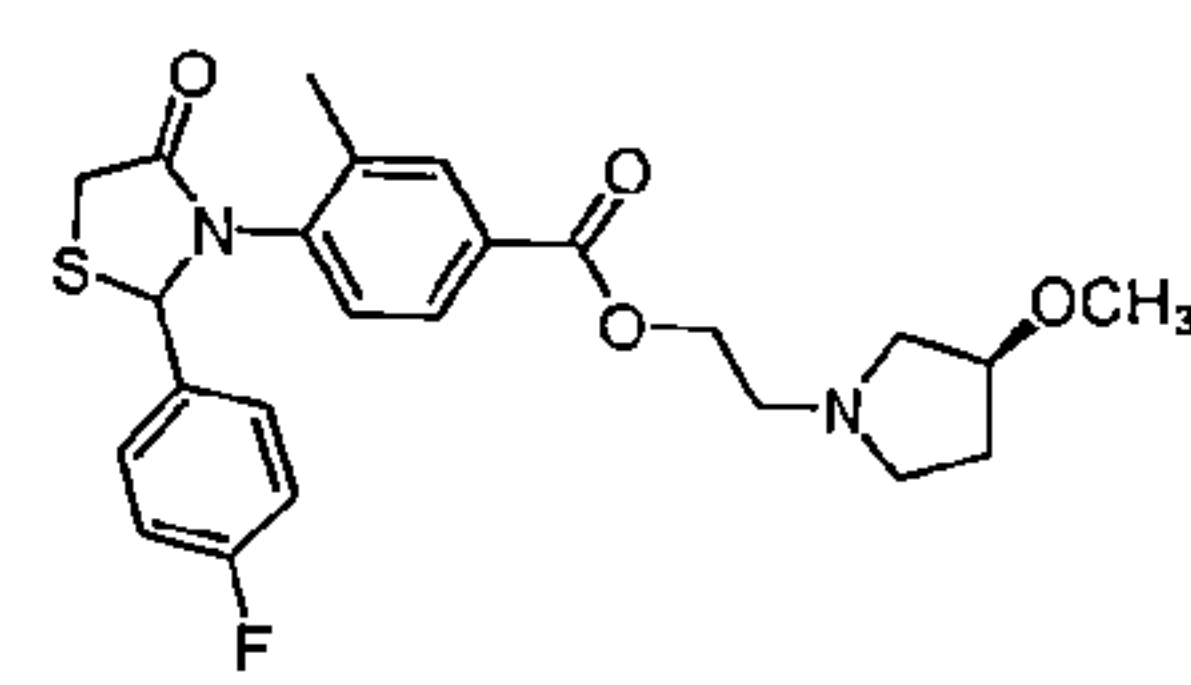
504



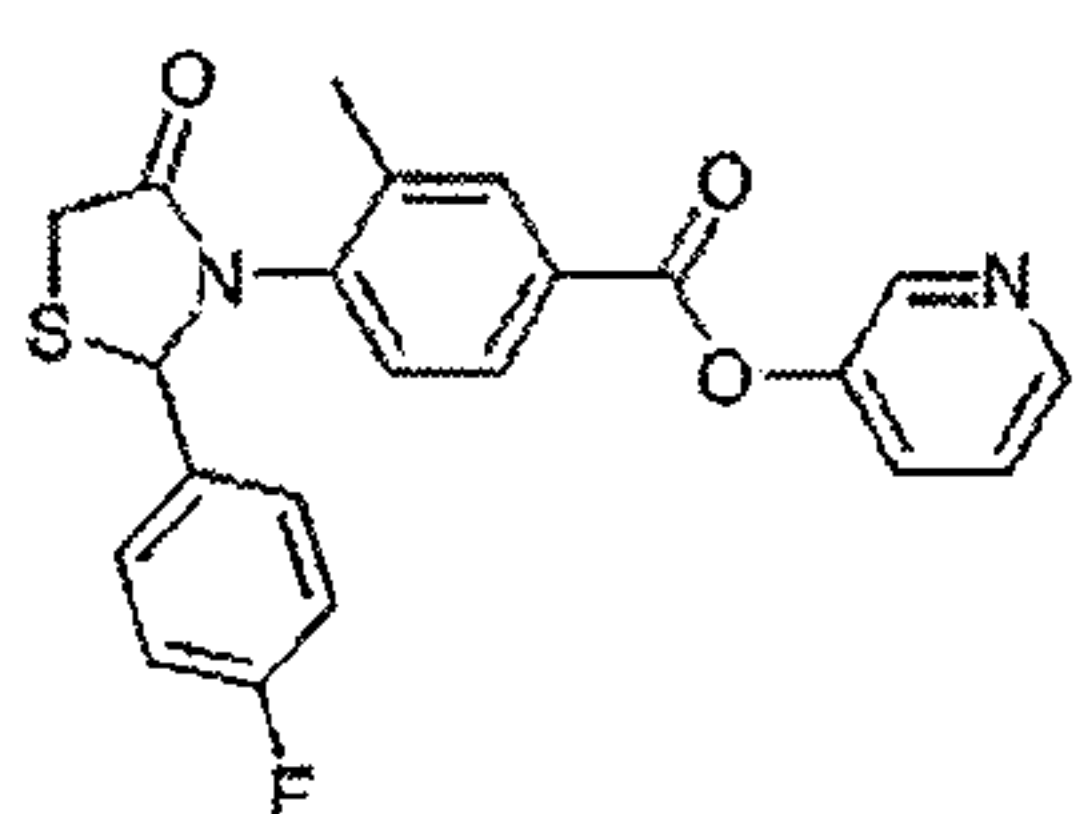
505



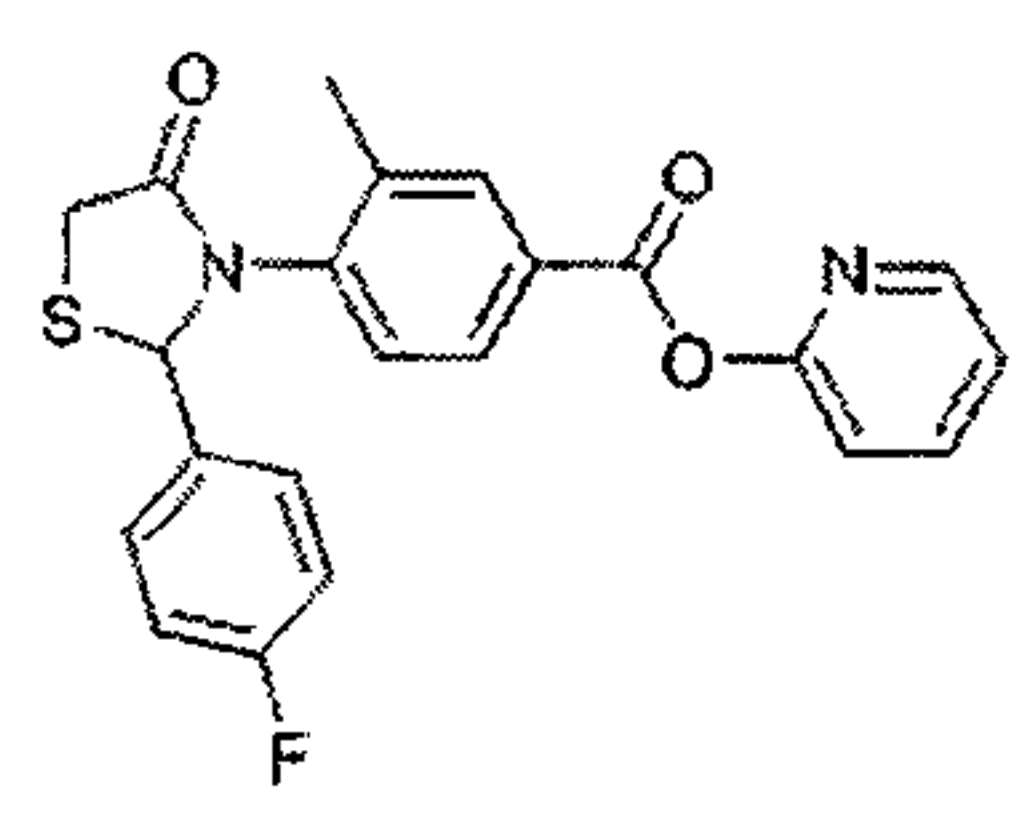
508



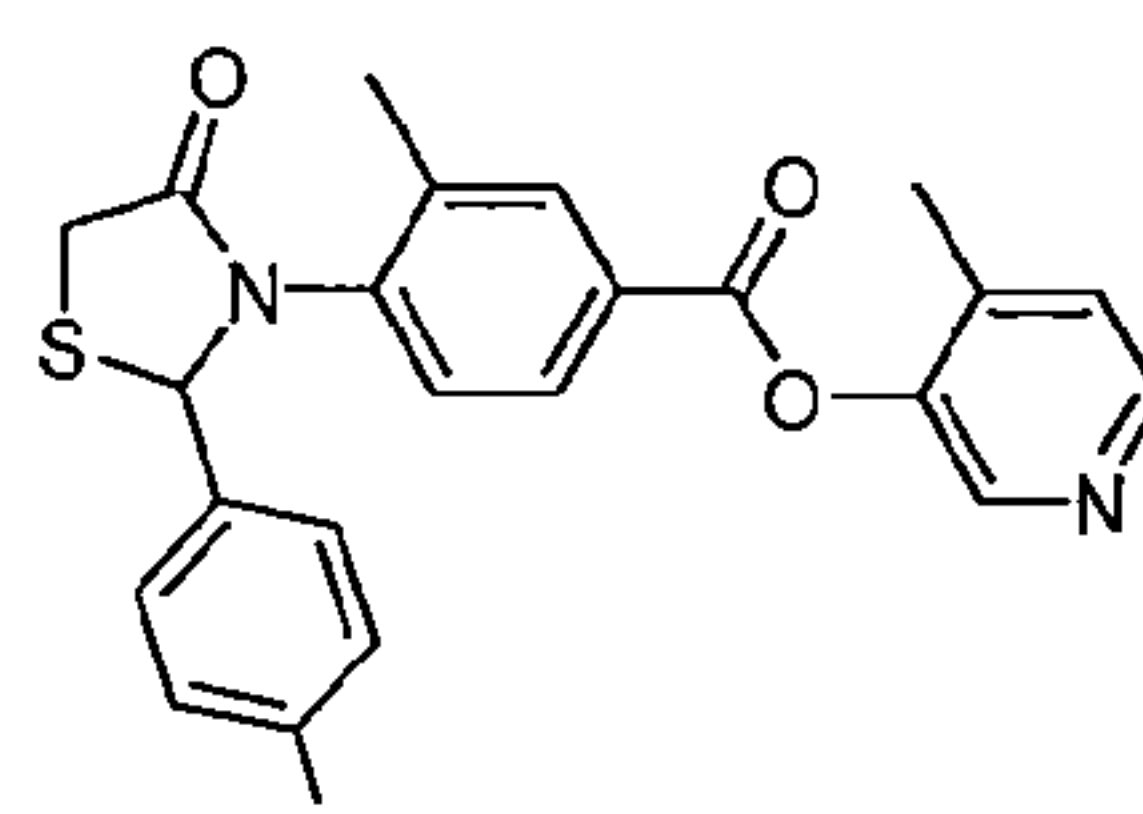
510



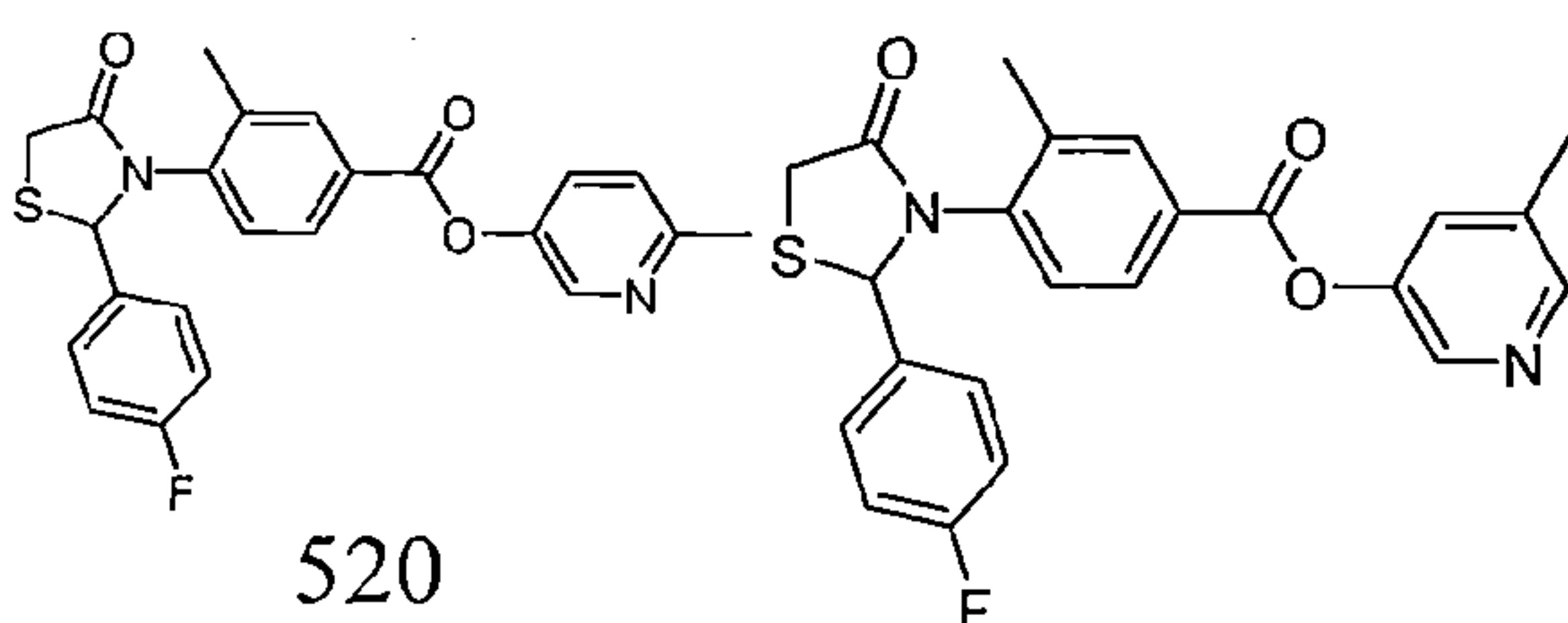
516



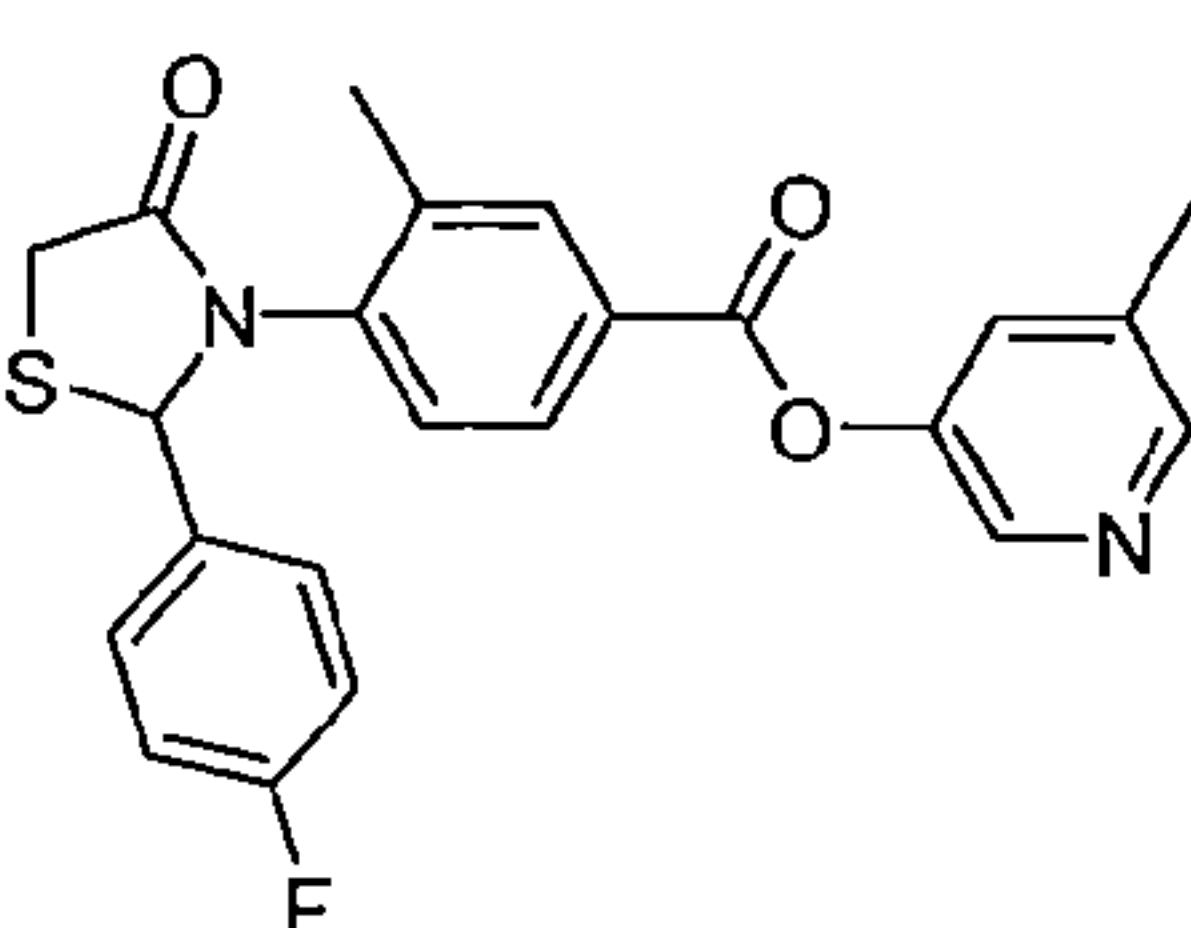
517



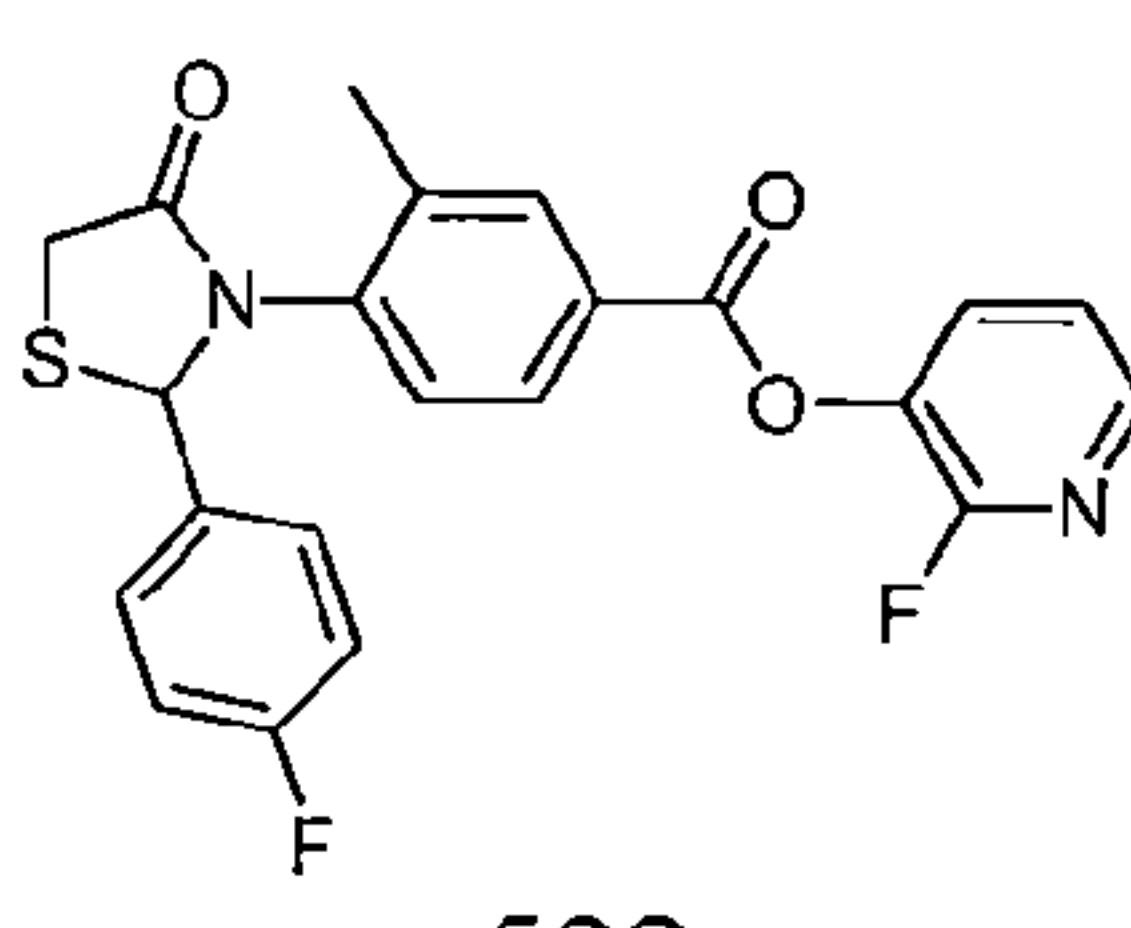
519



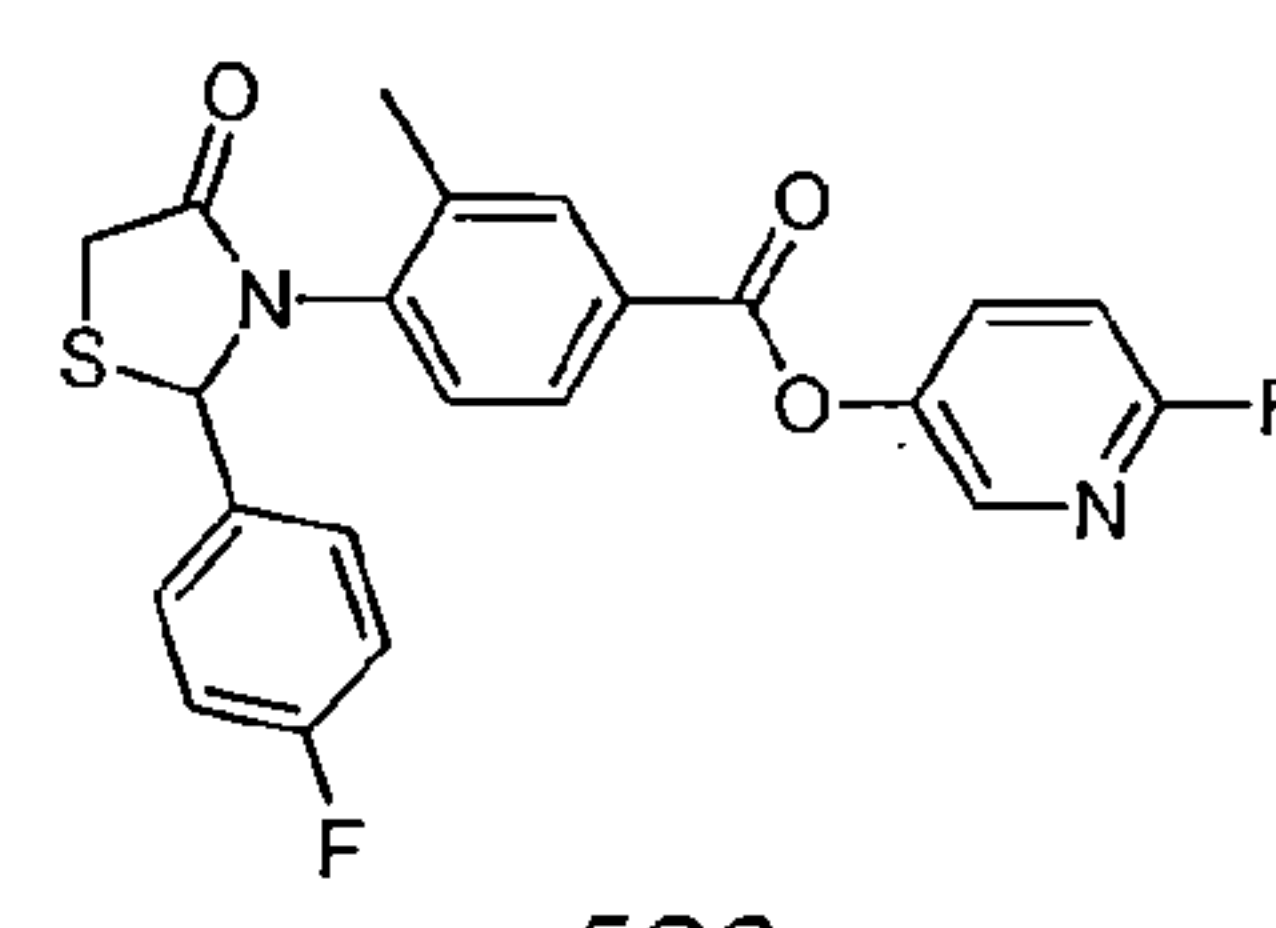
520



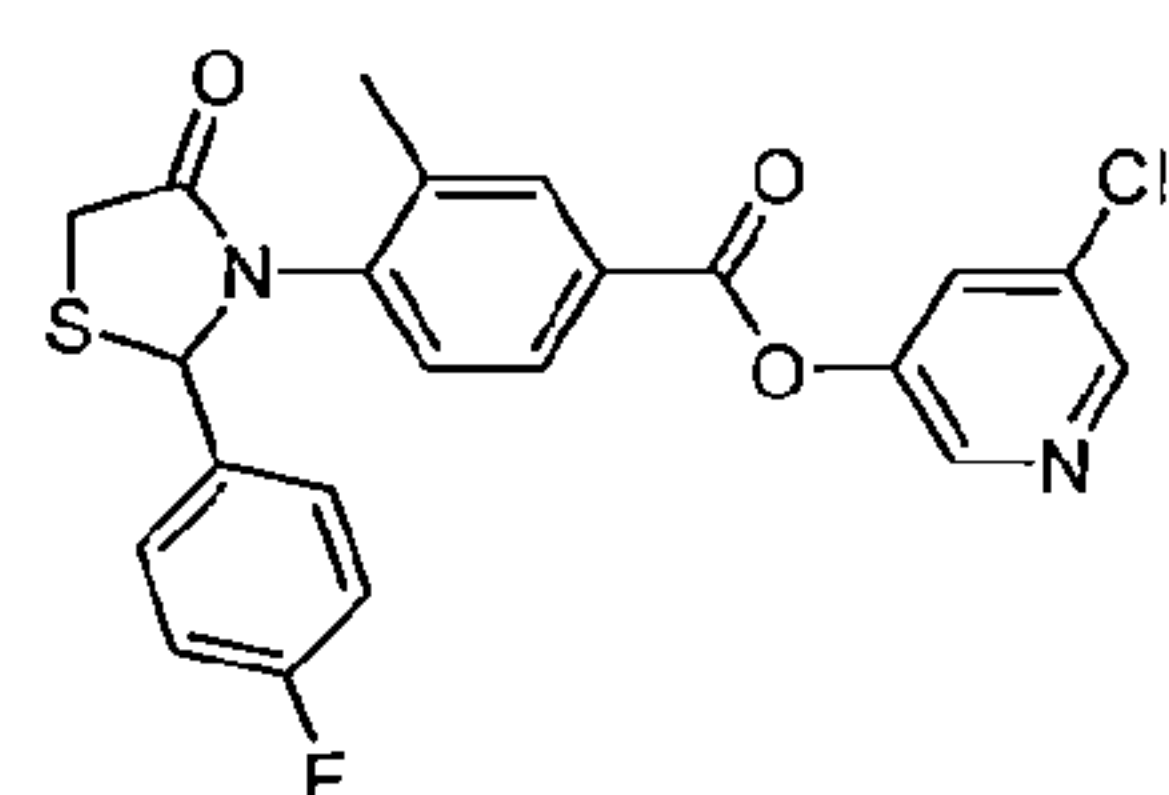
521



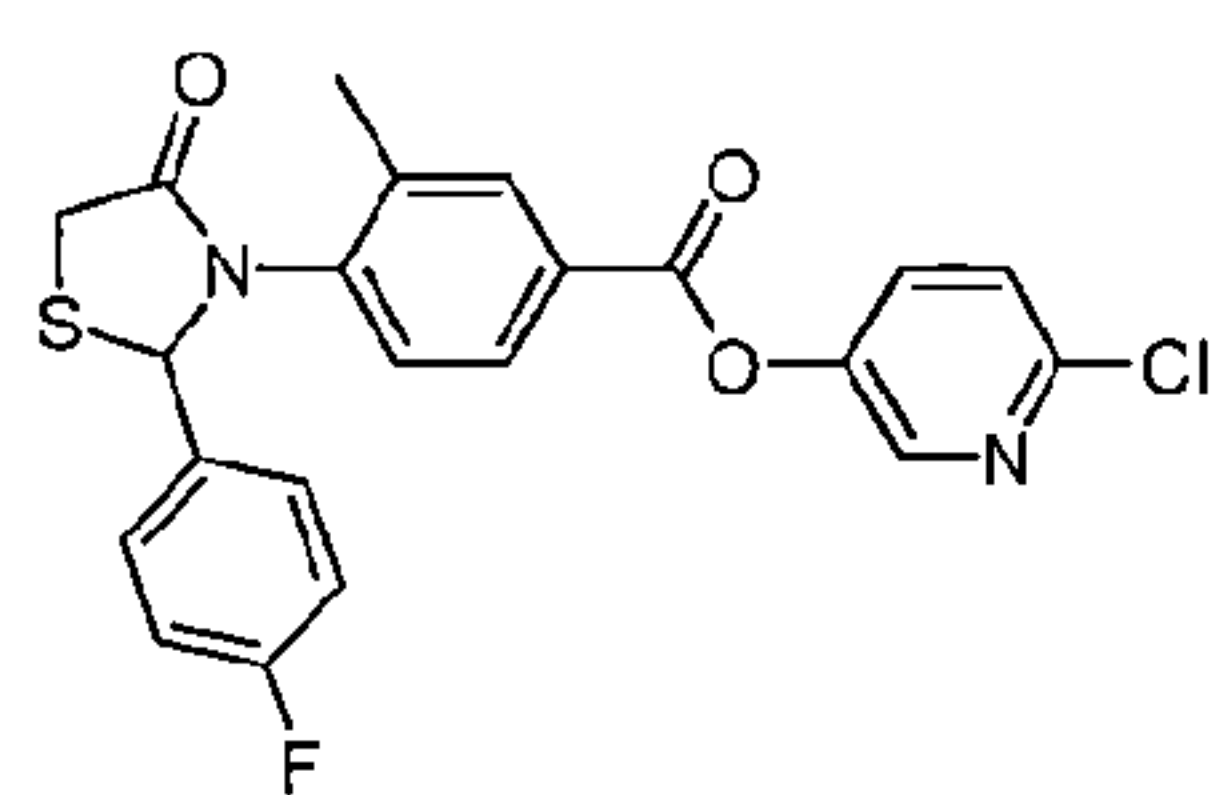
522



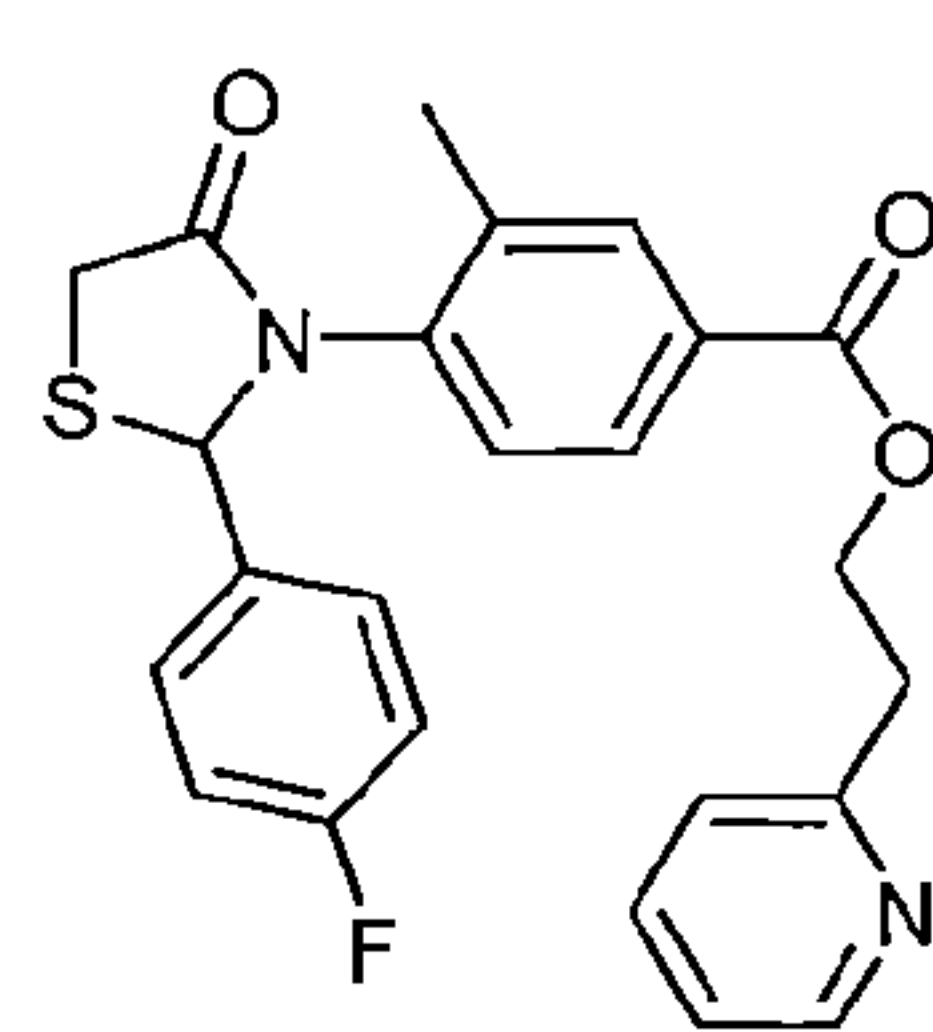
523



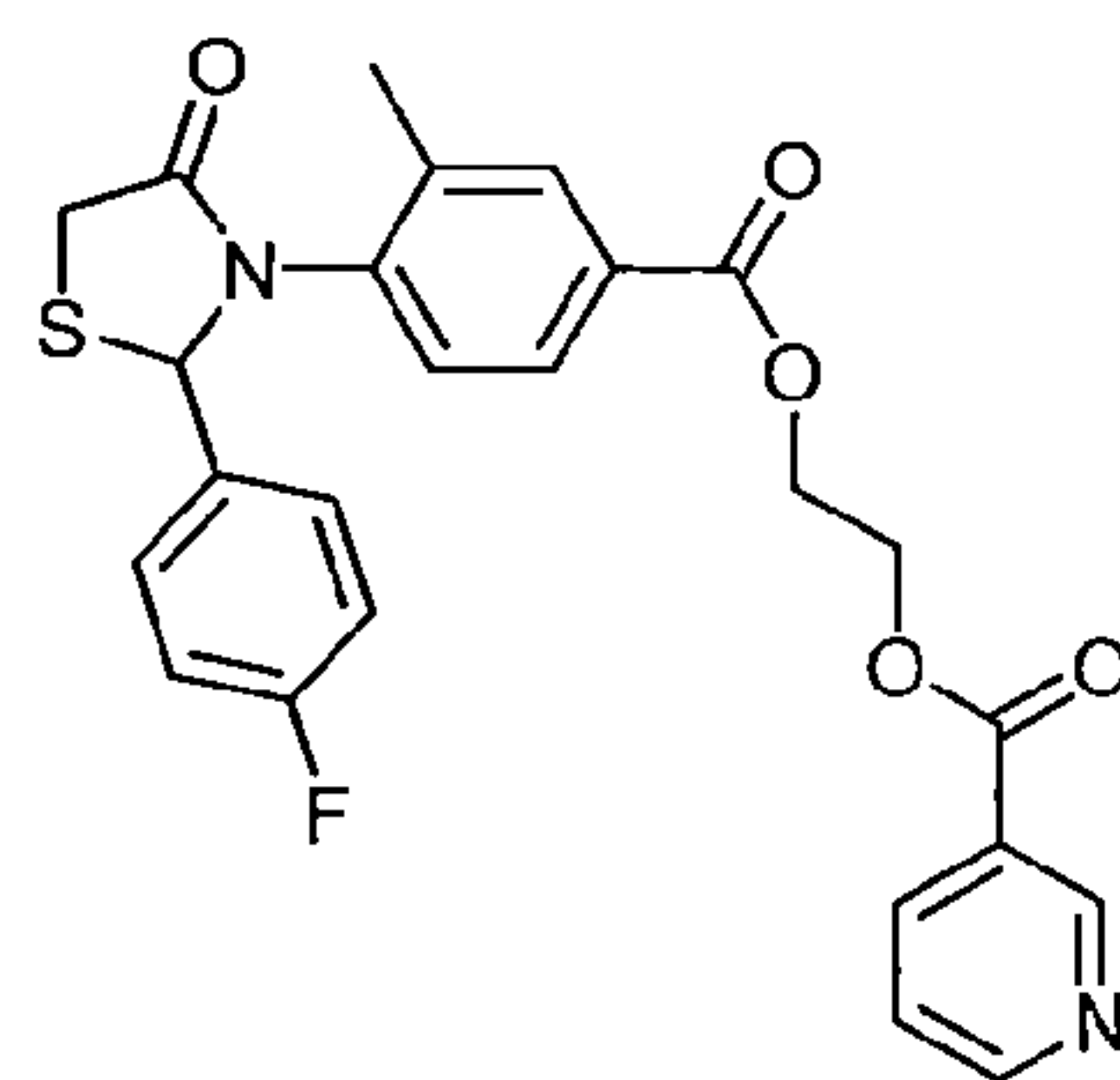
525



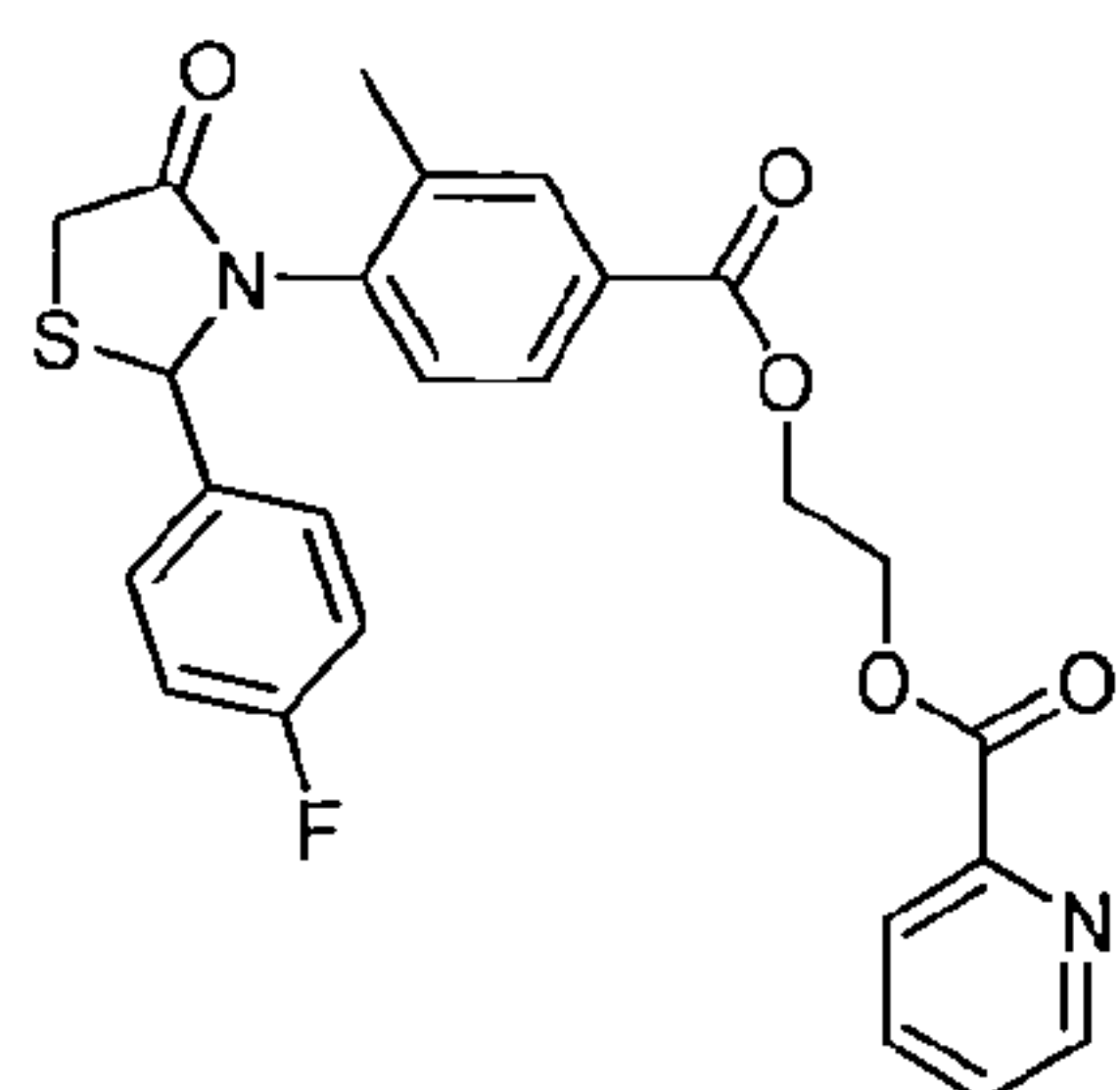
526



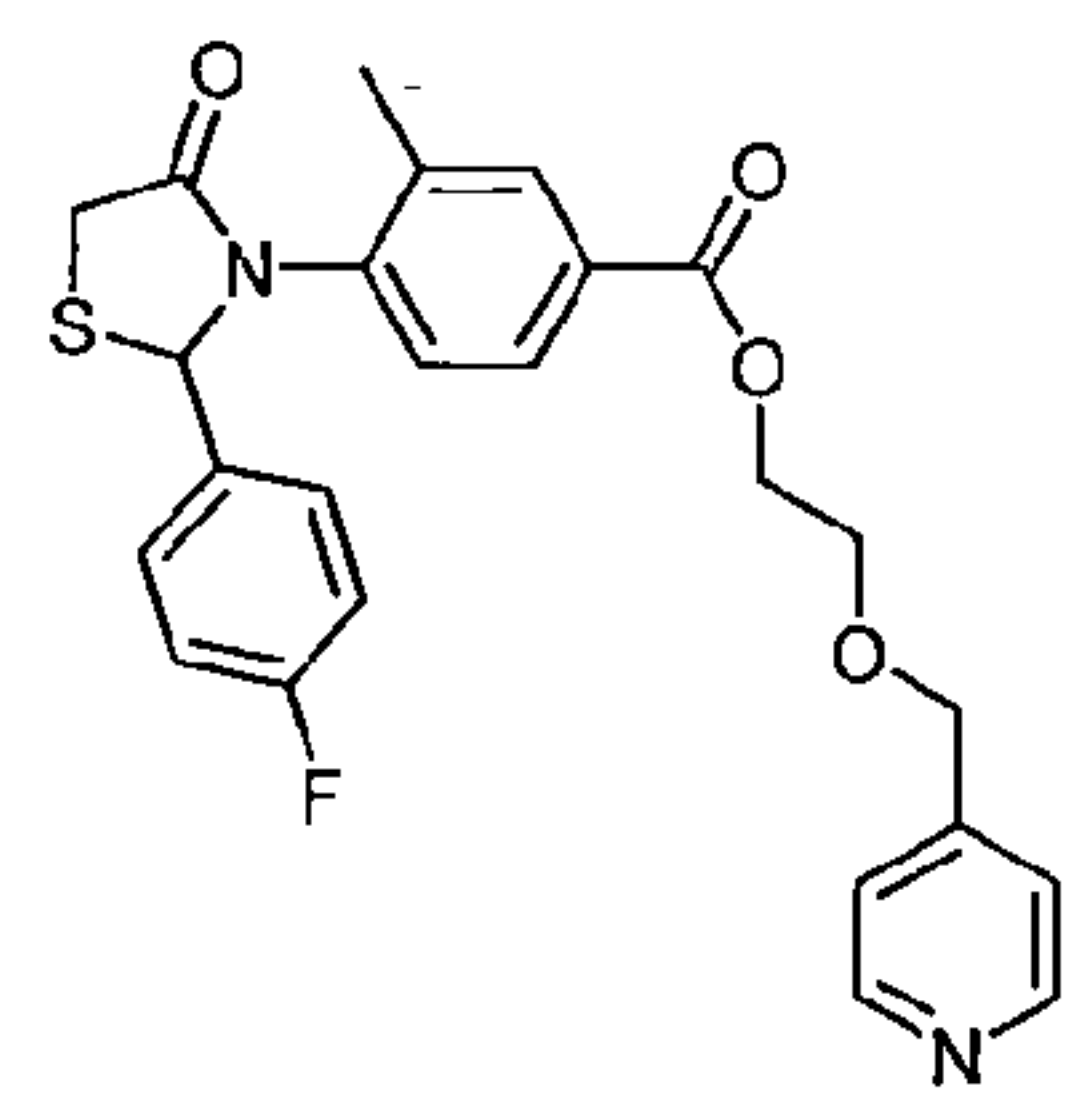
532



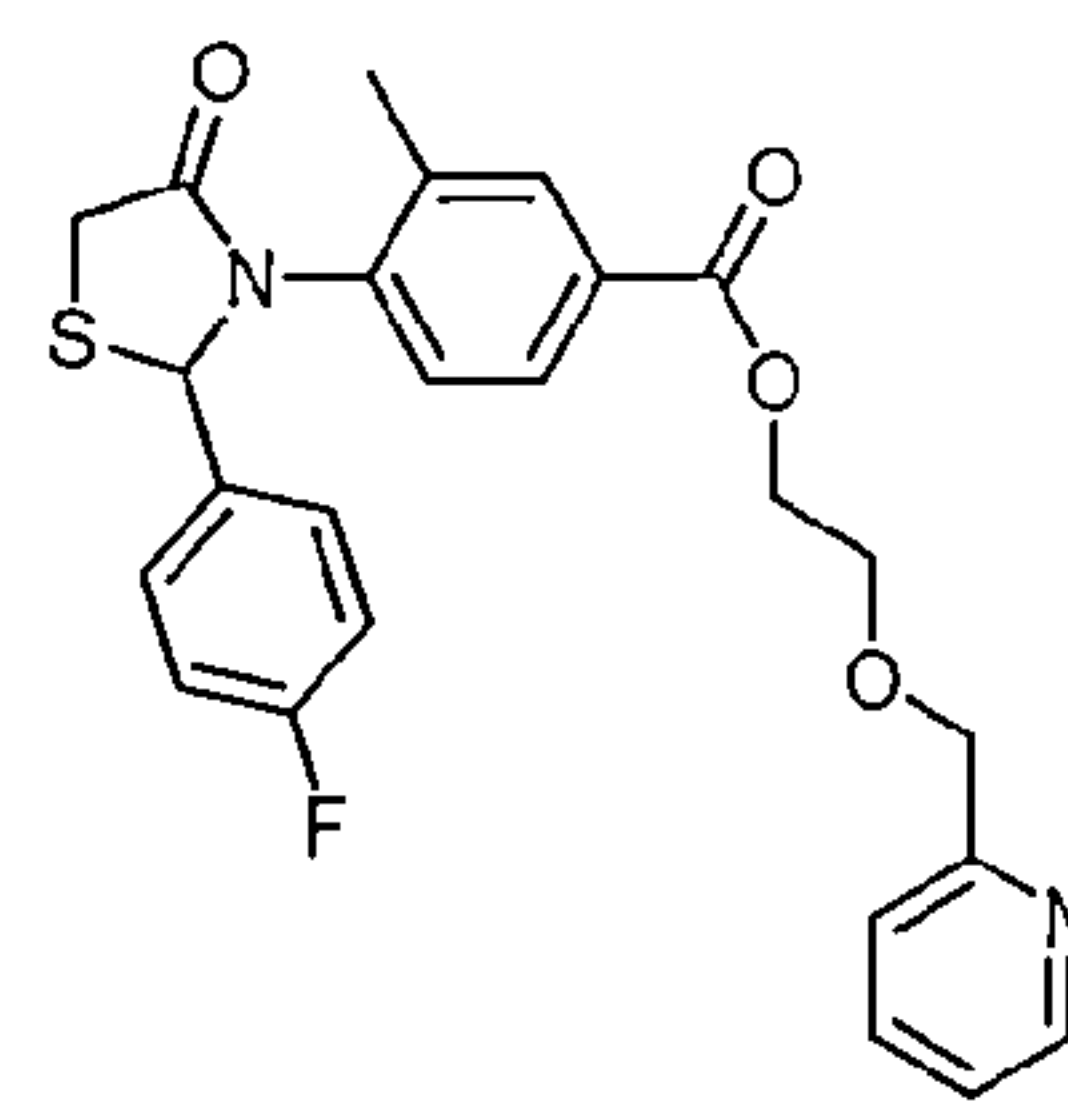
533



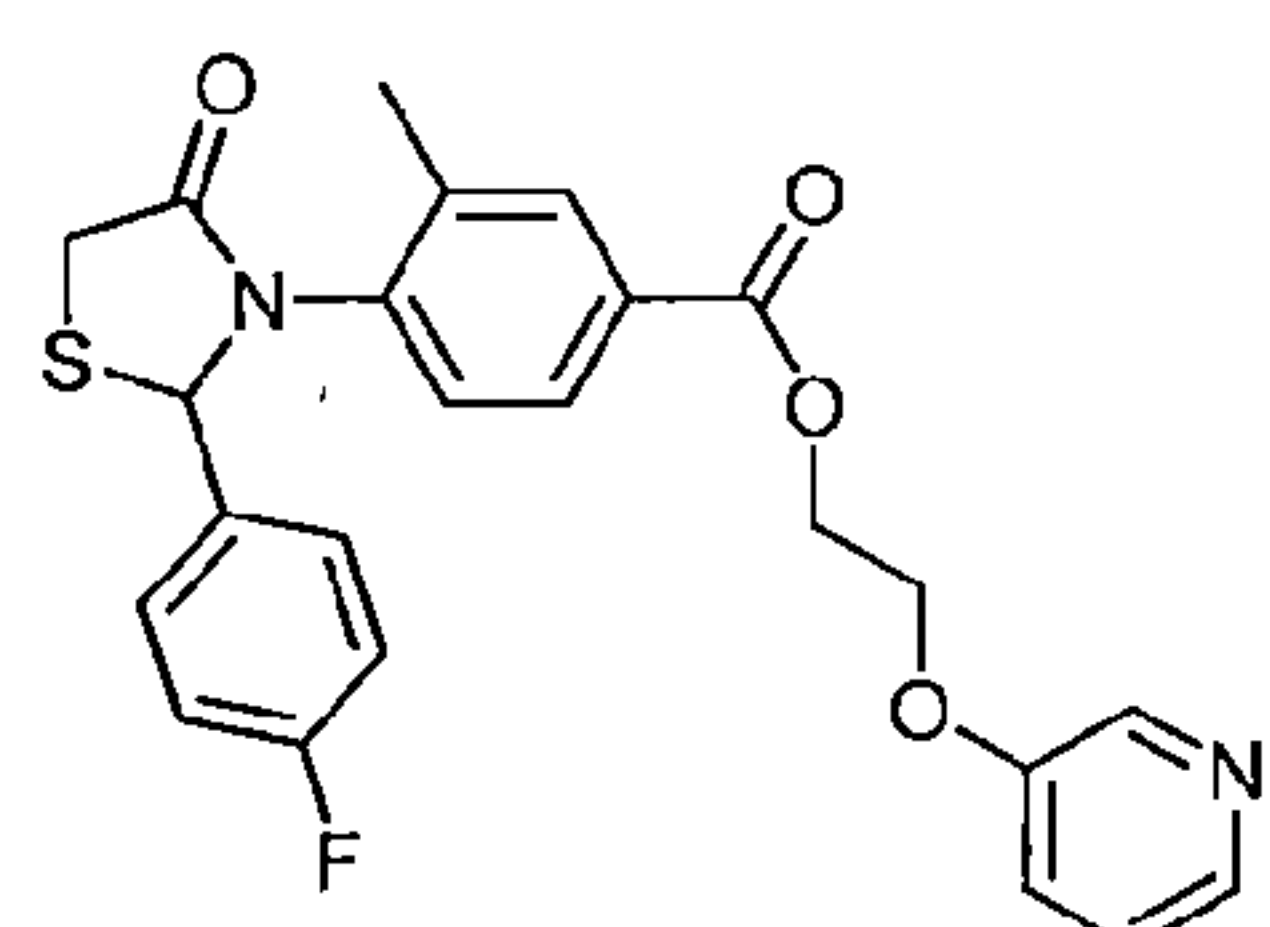
538



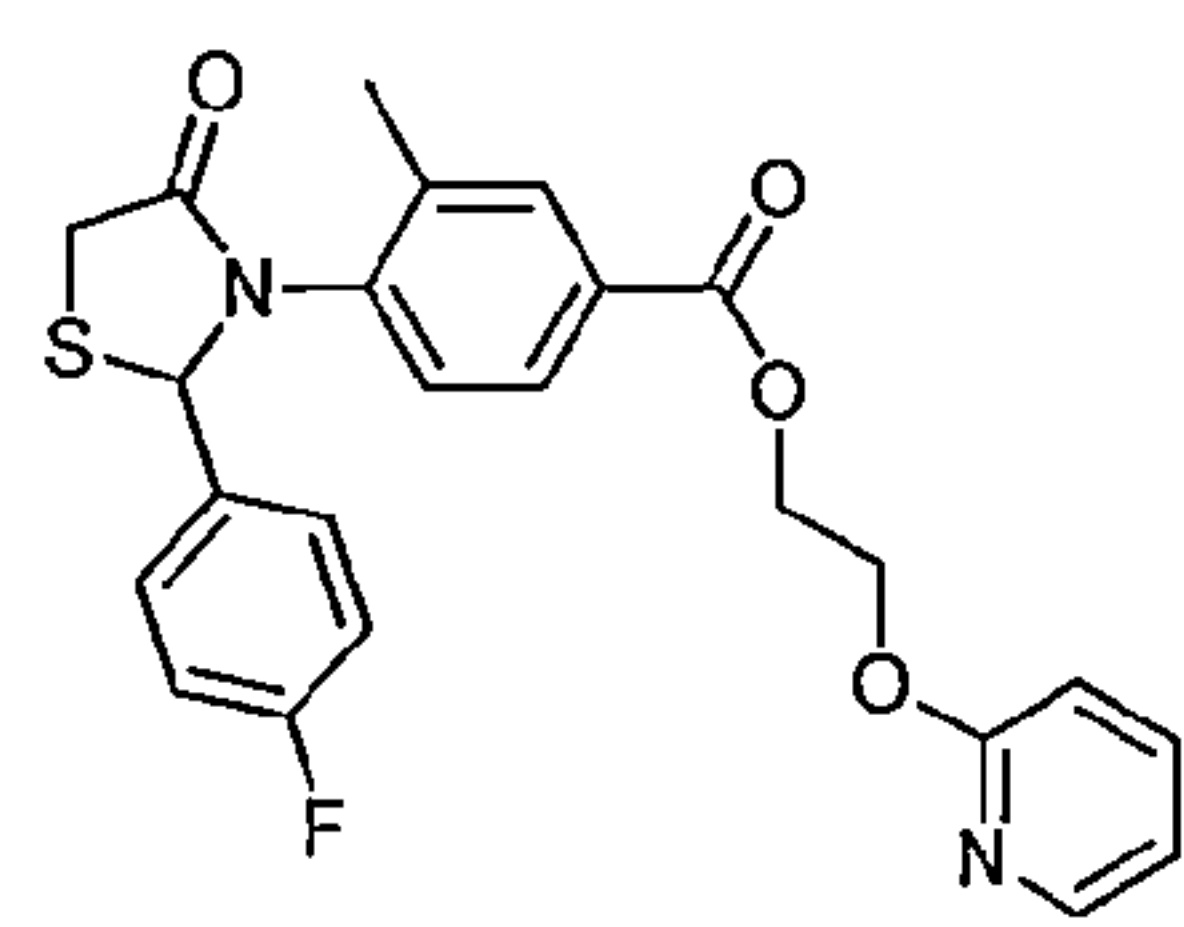
540



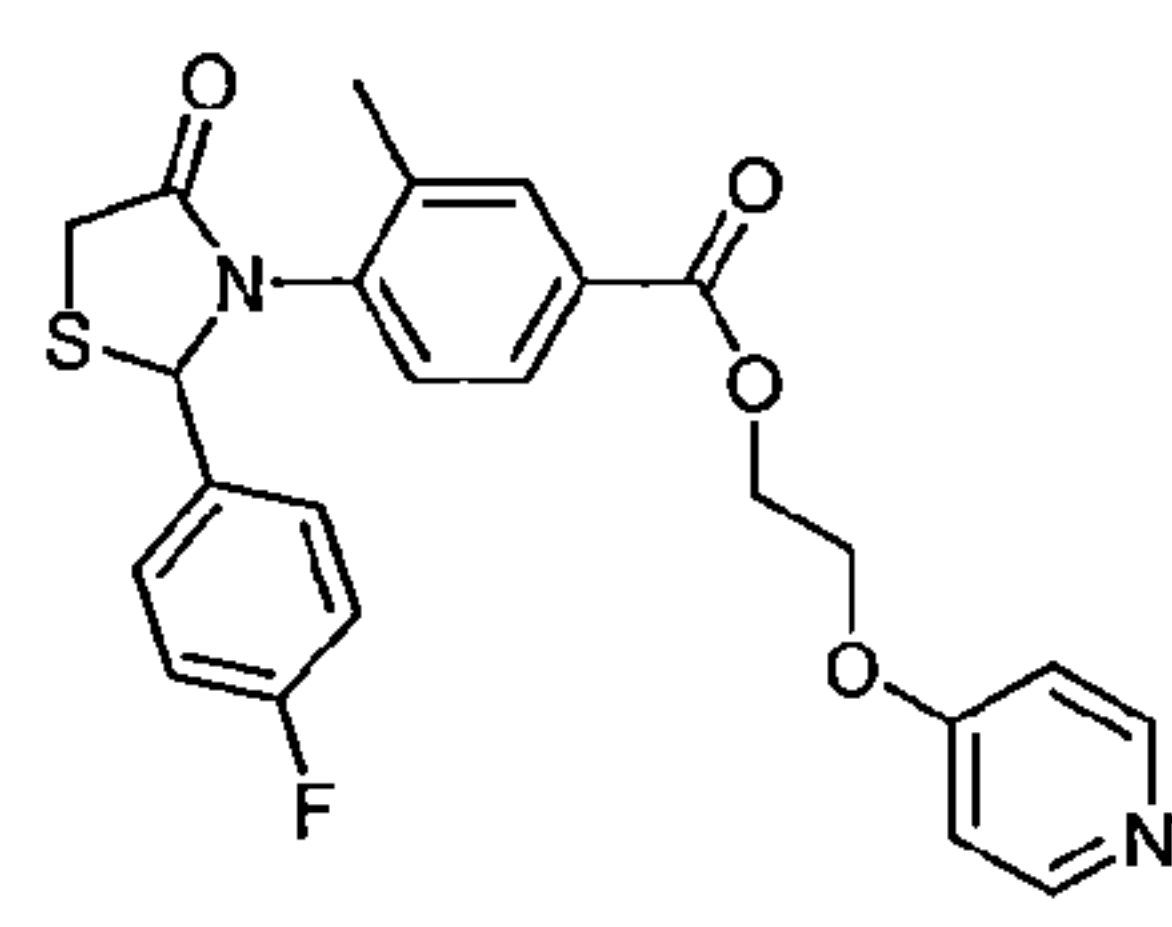
542



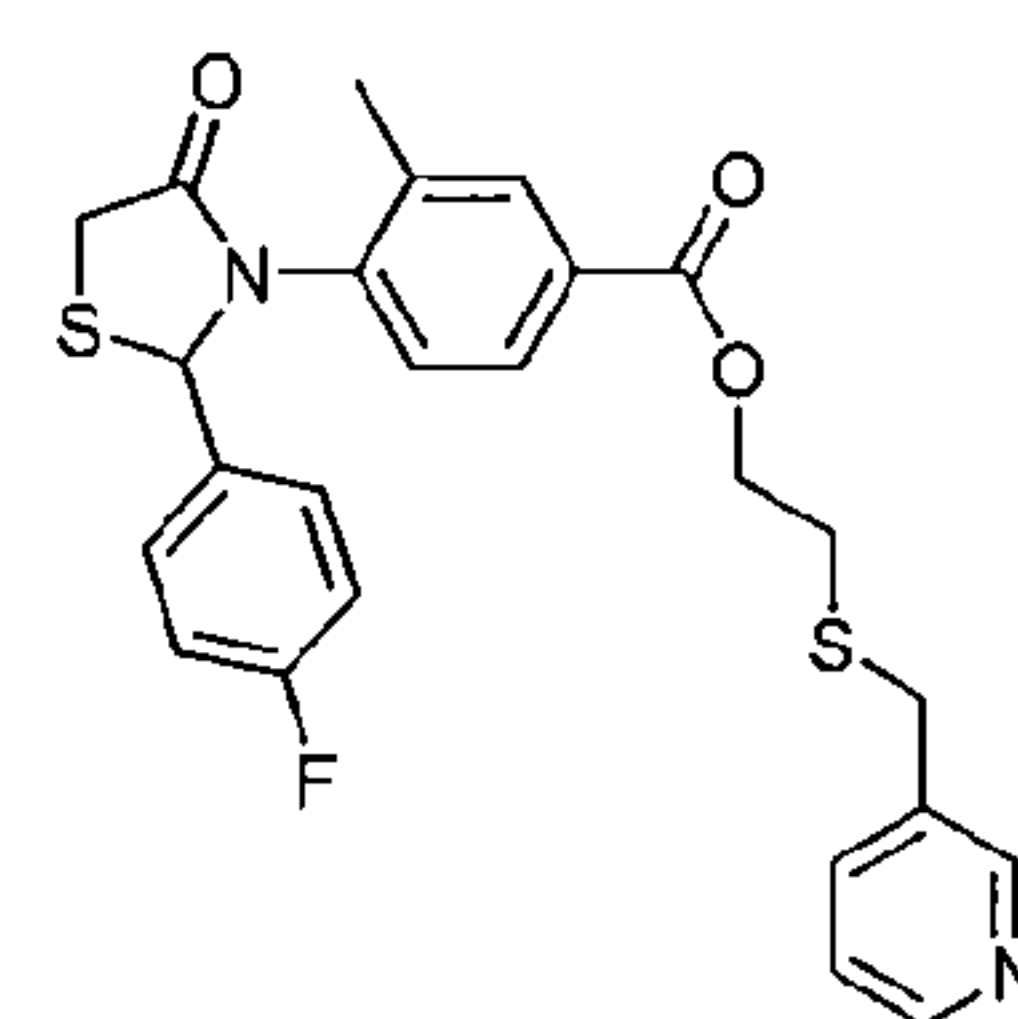
546



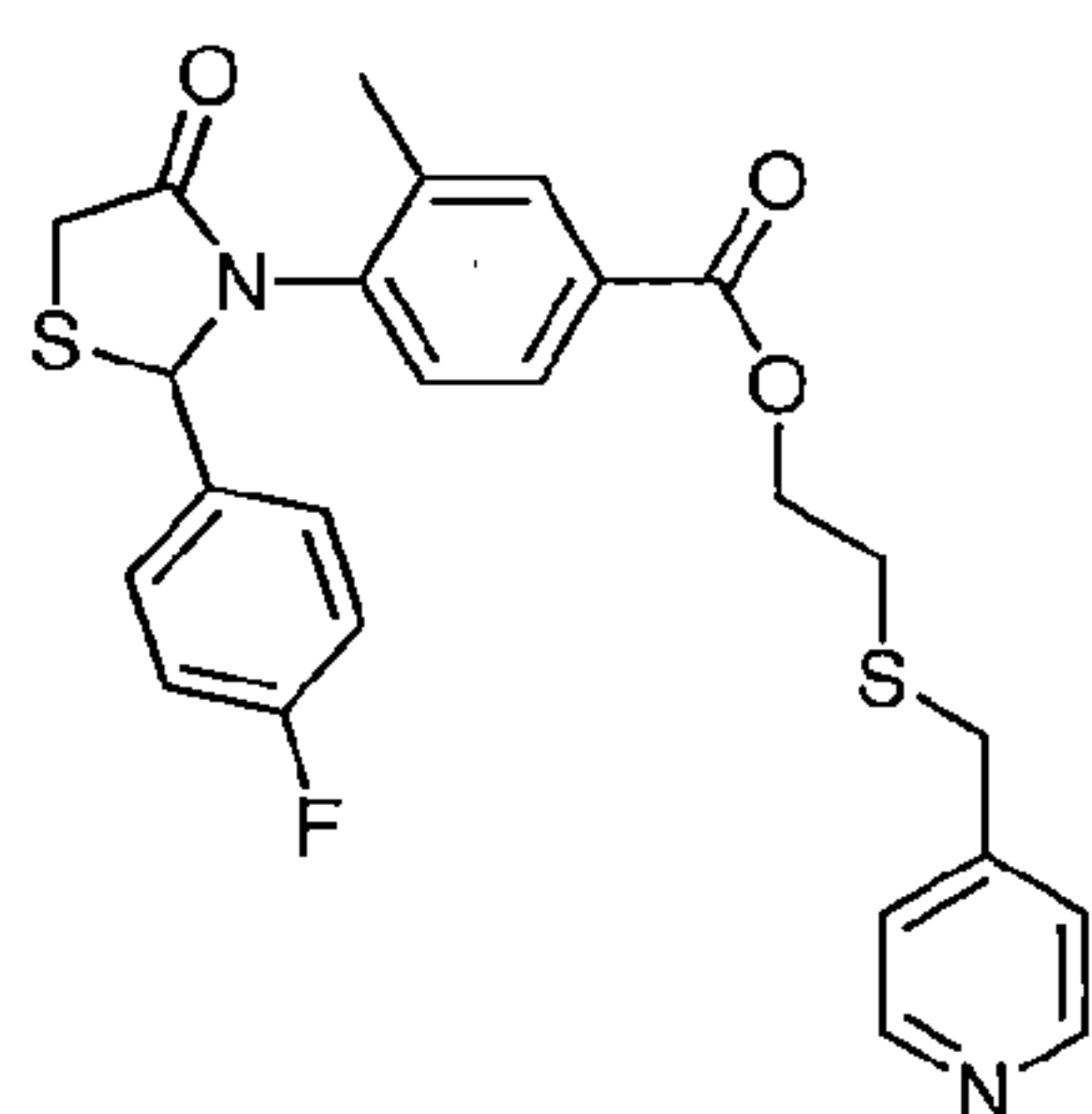
548



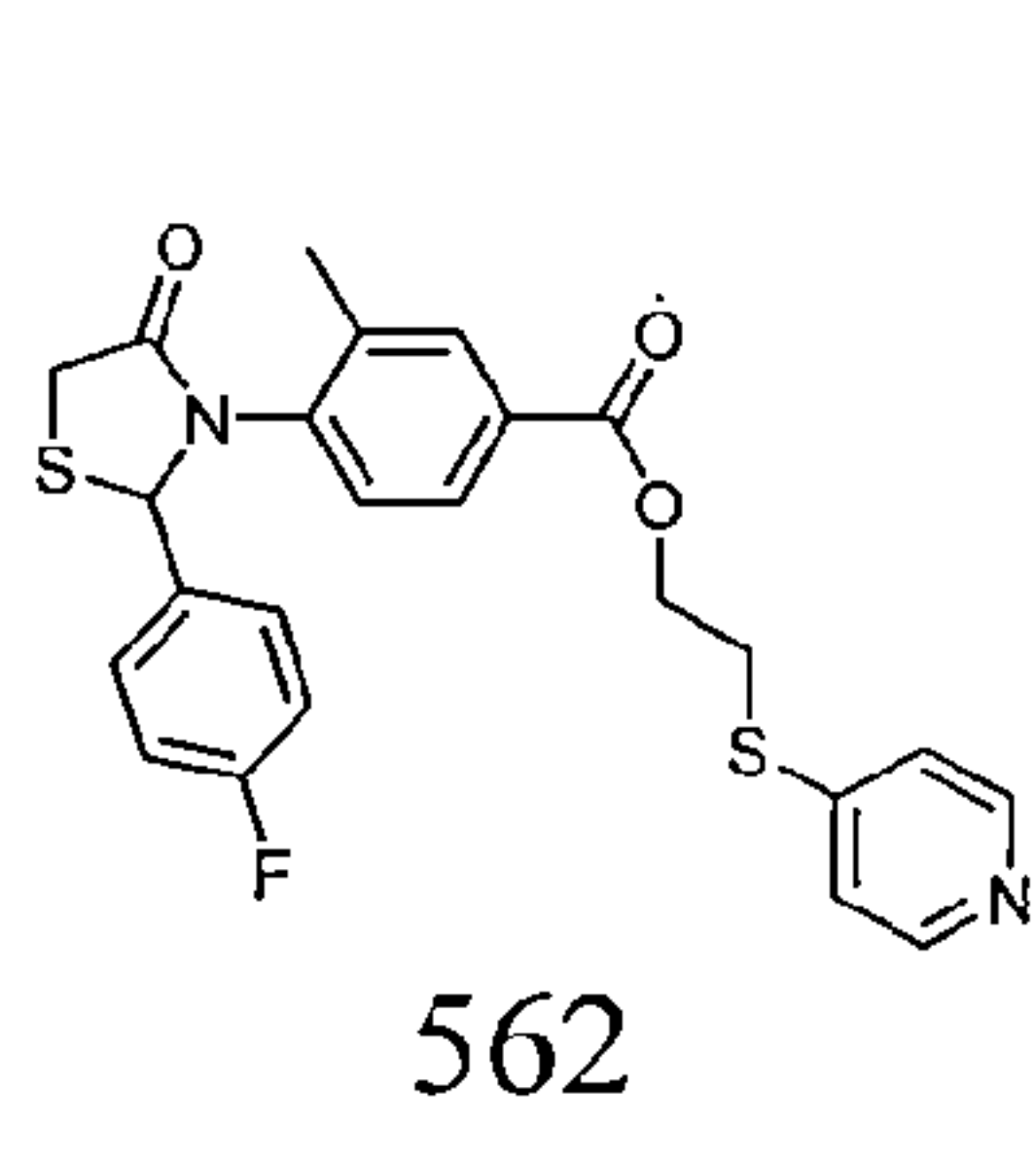
550



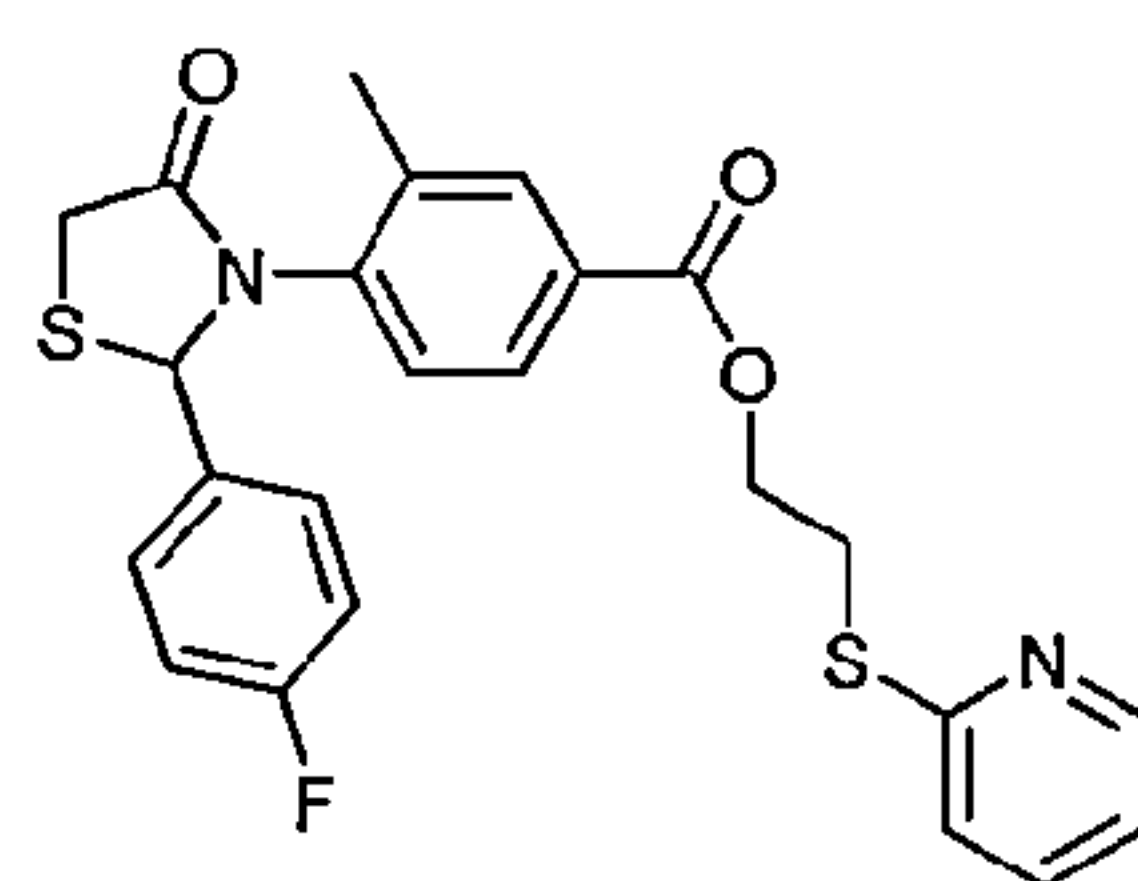
556



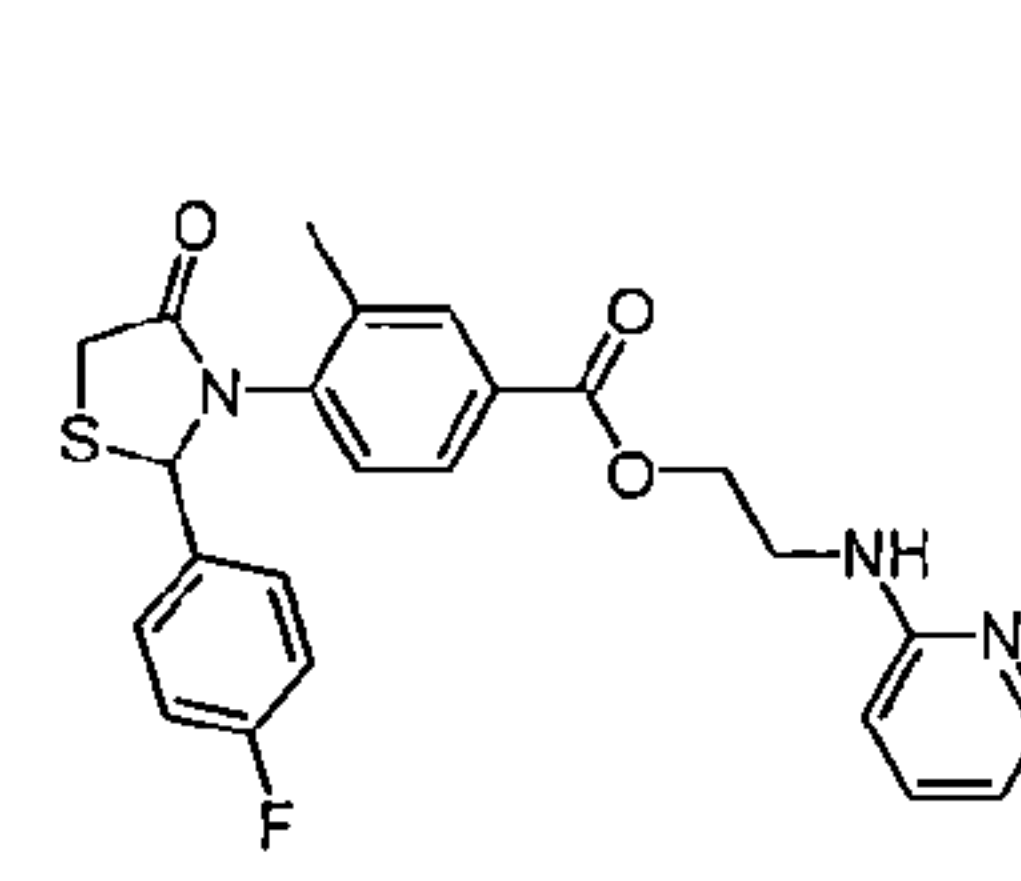
560



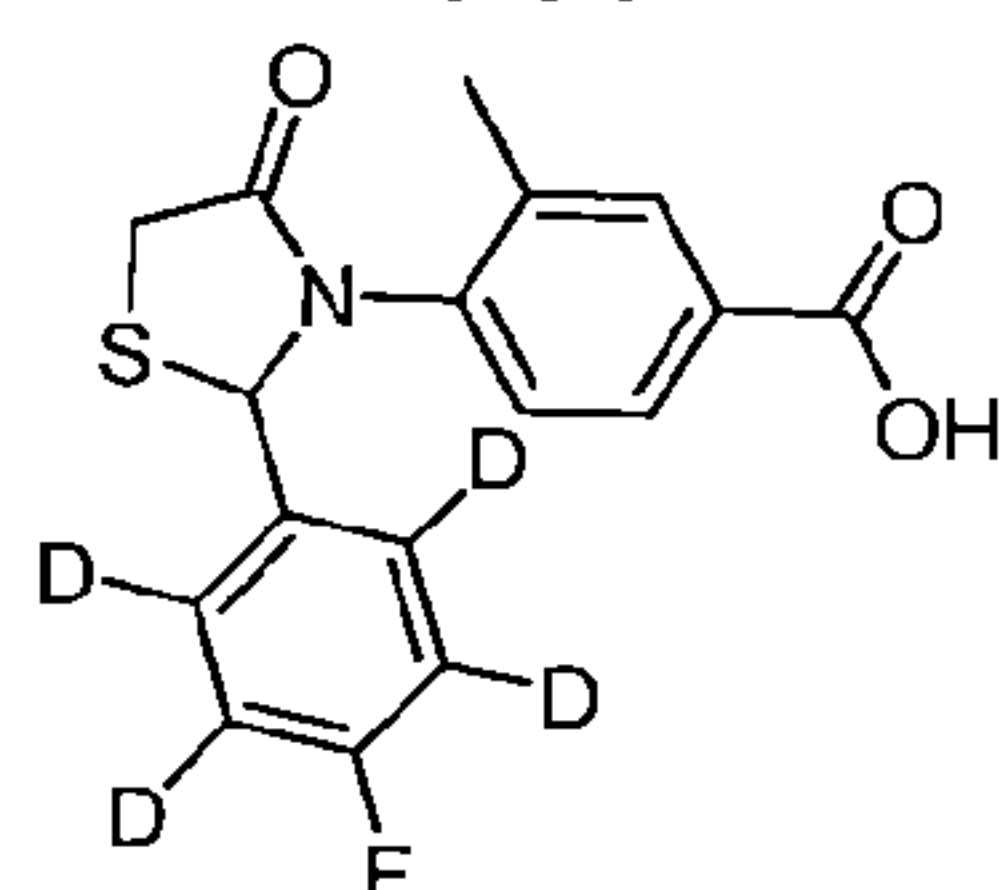
562



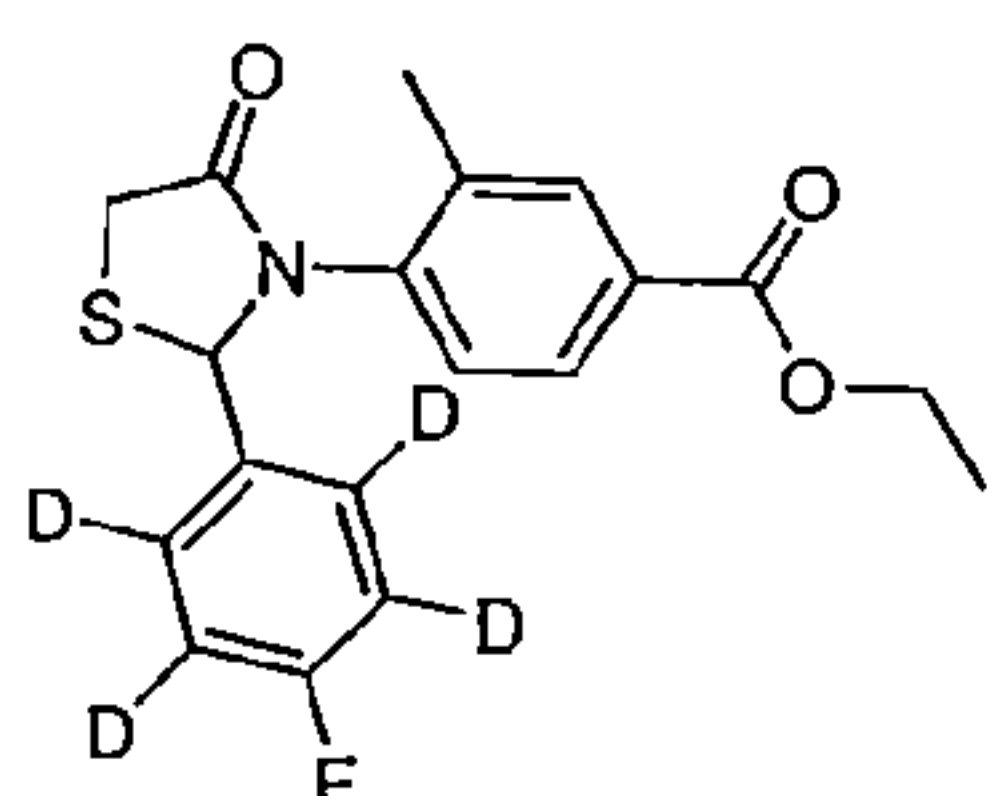
564



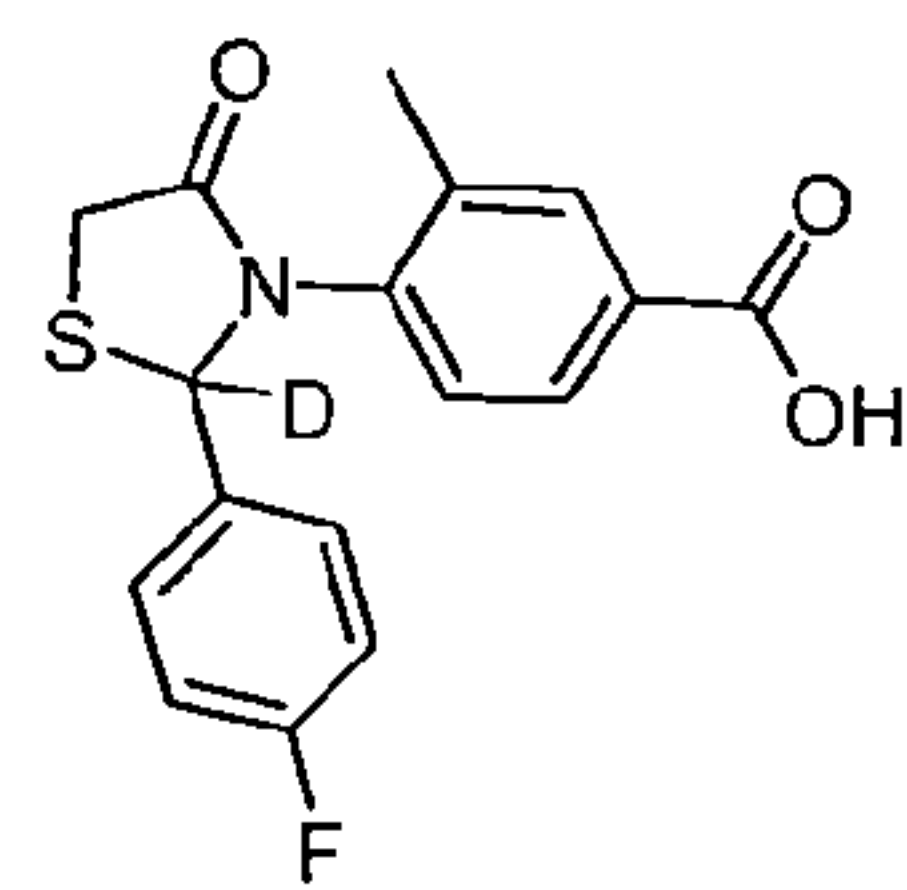
571



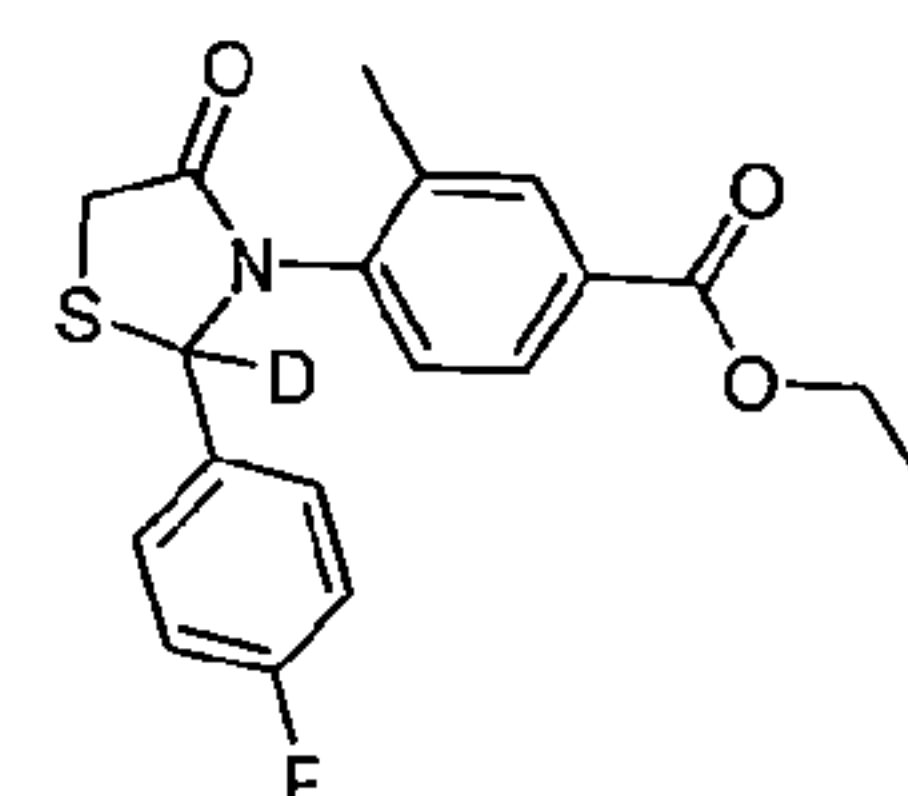
579



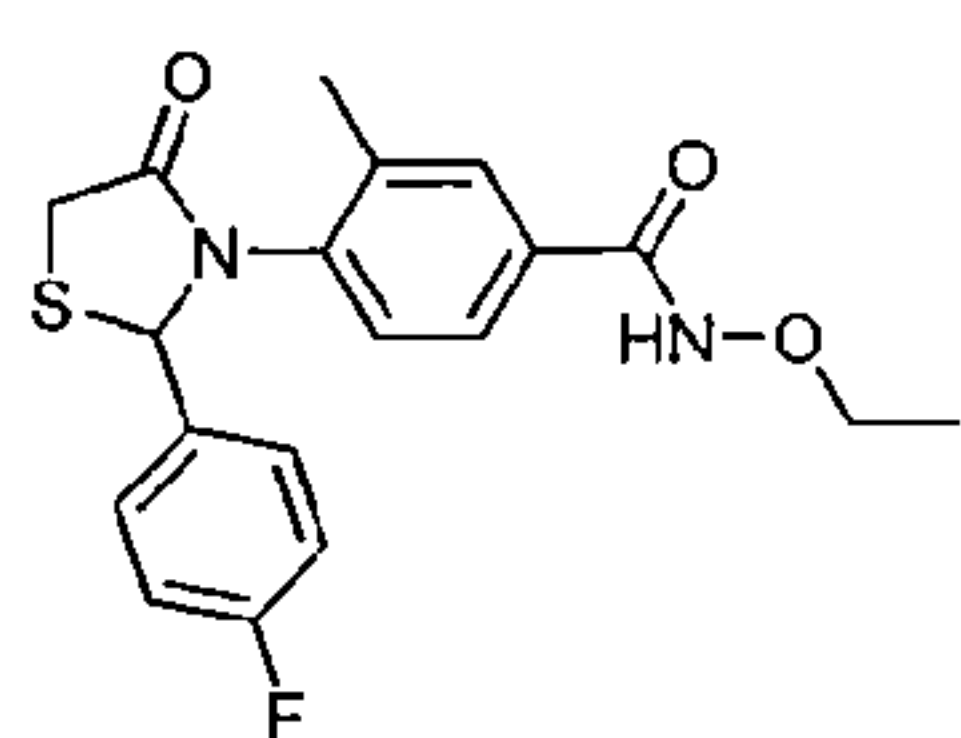
580



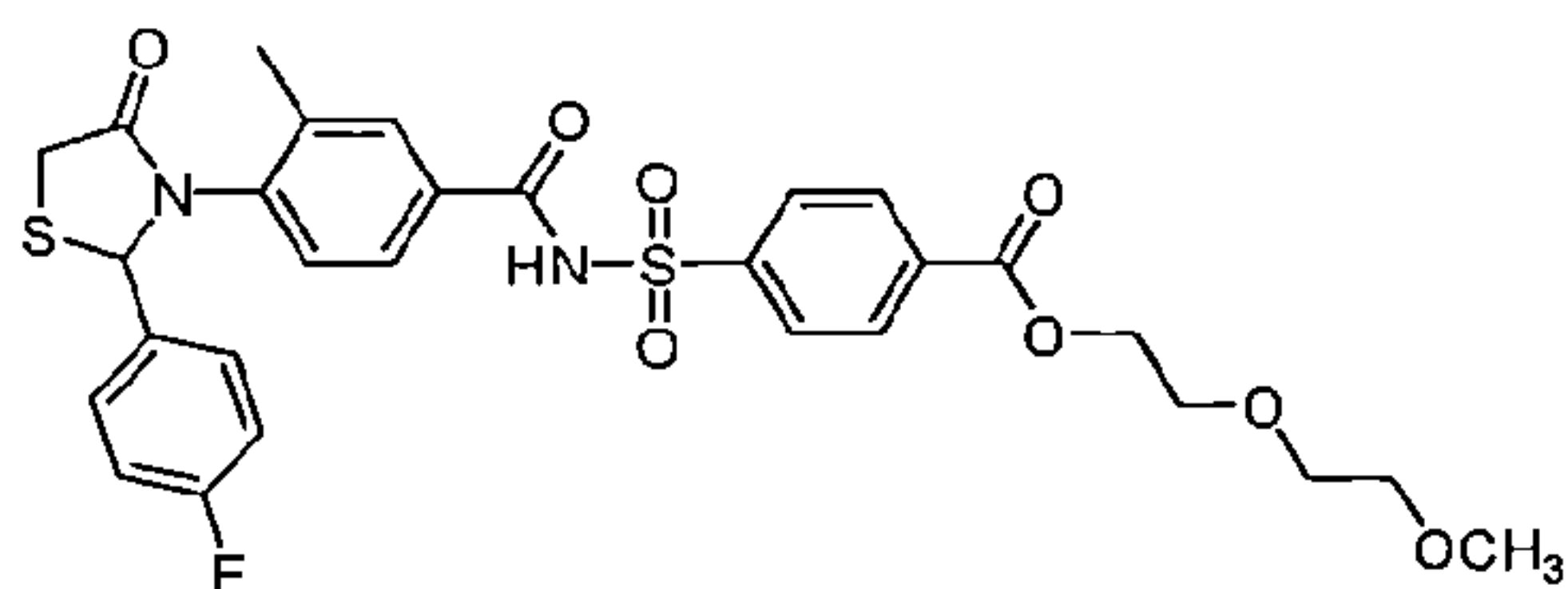
581



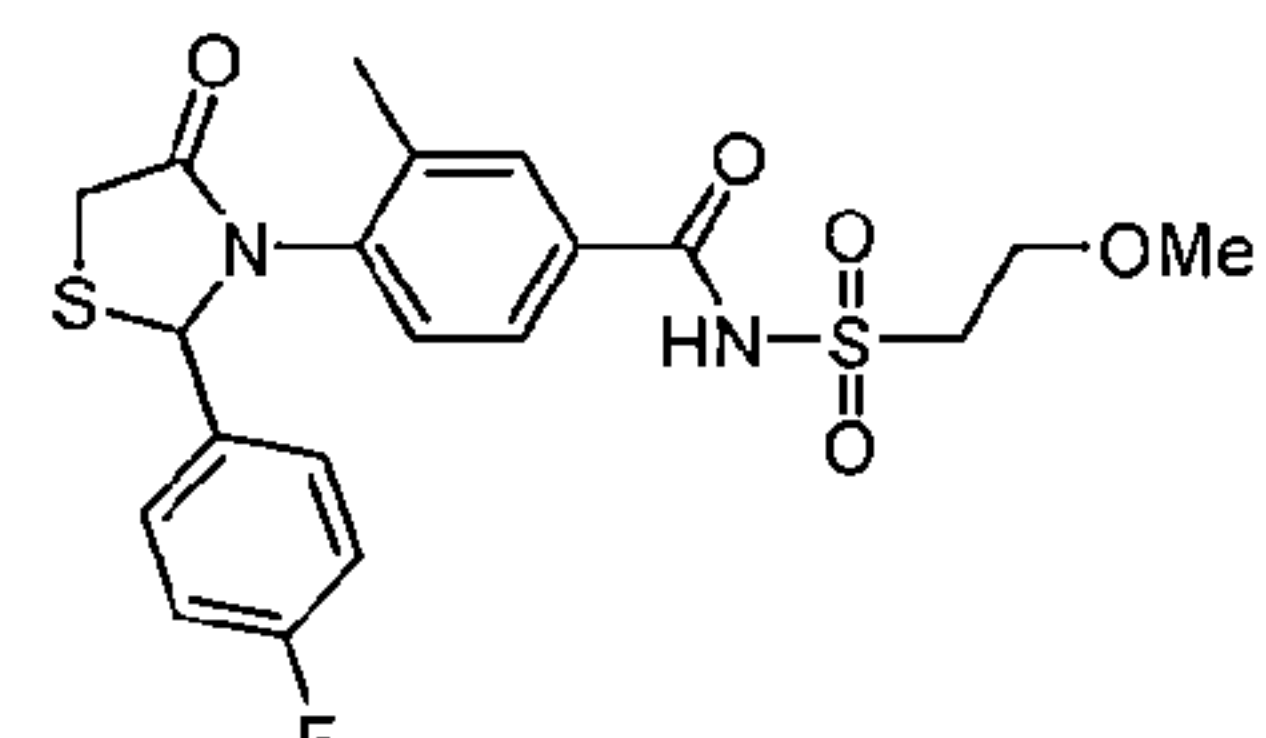
583



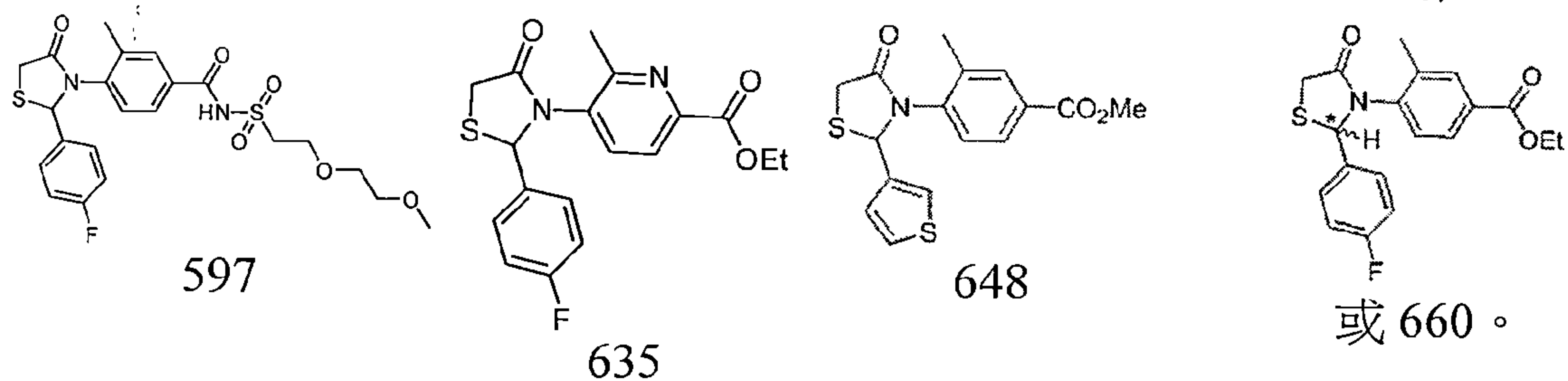
588



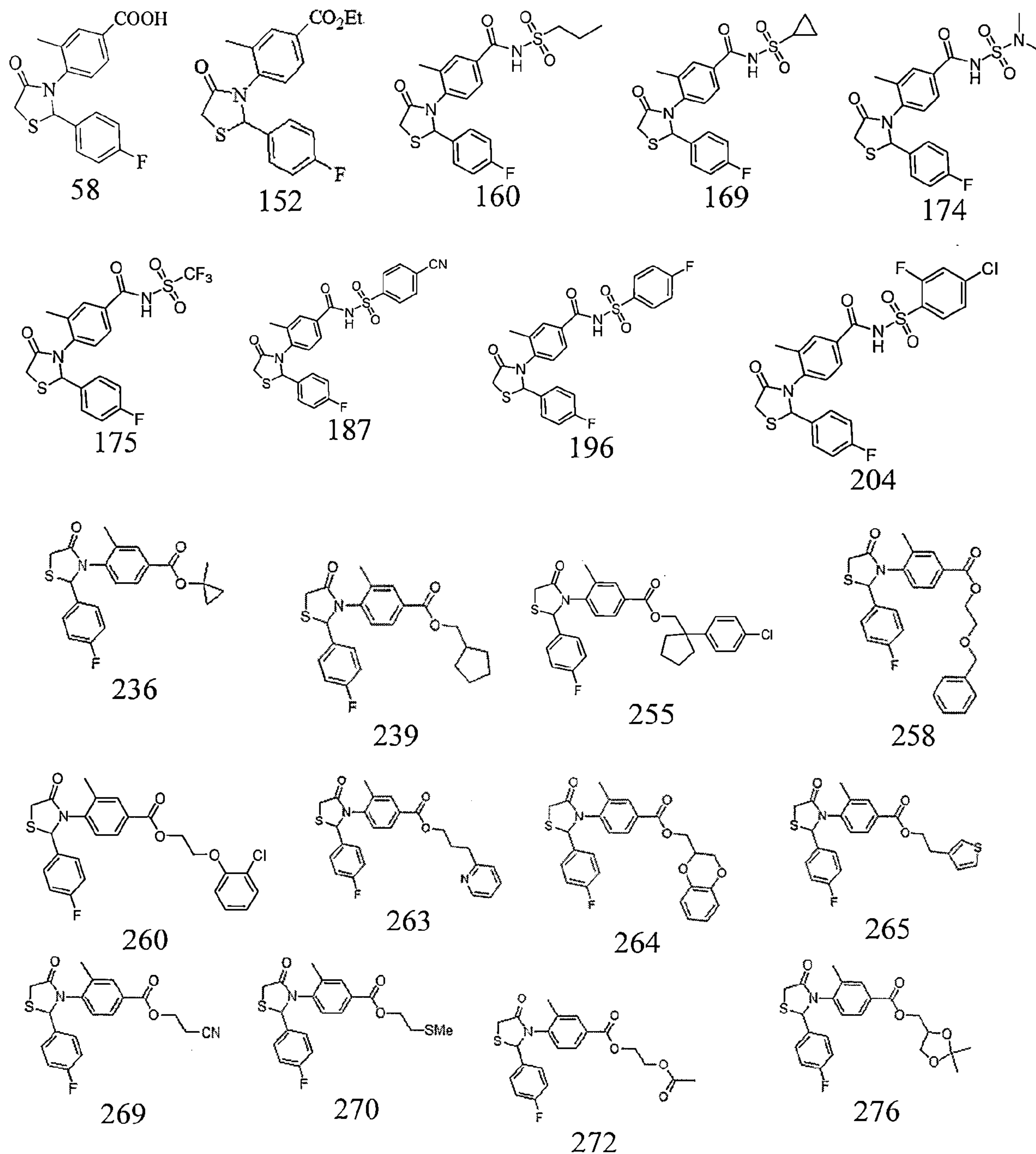
591

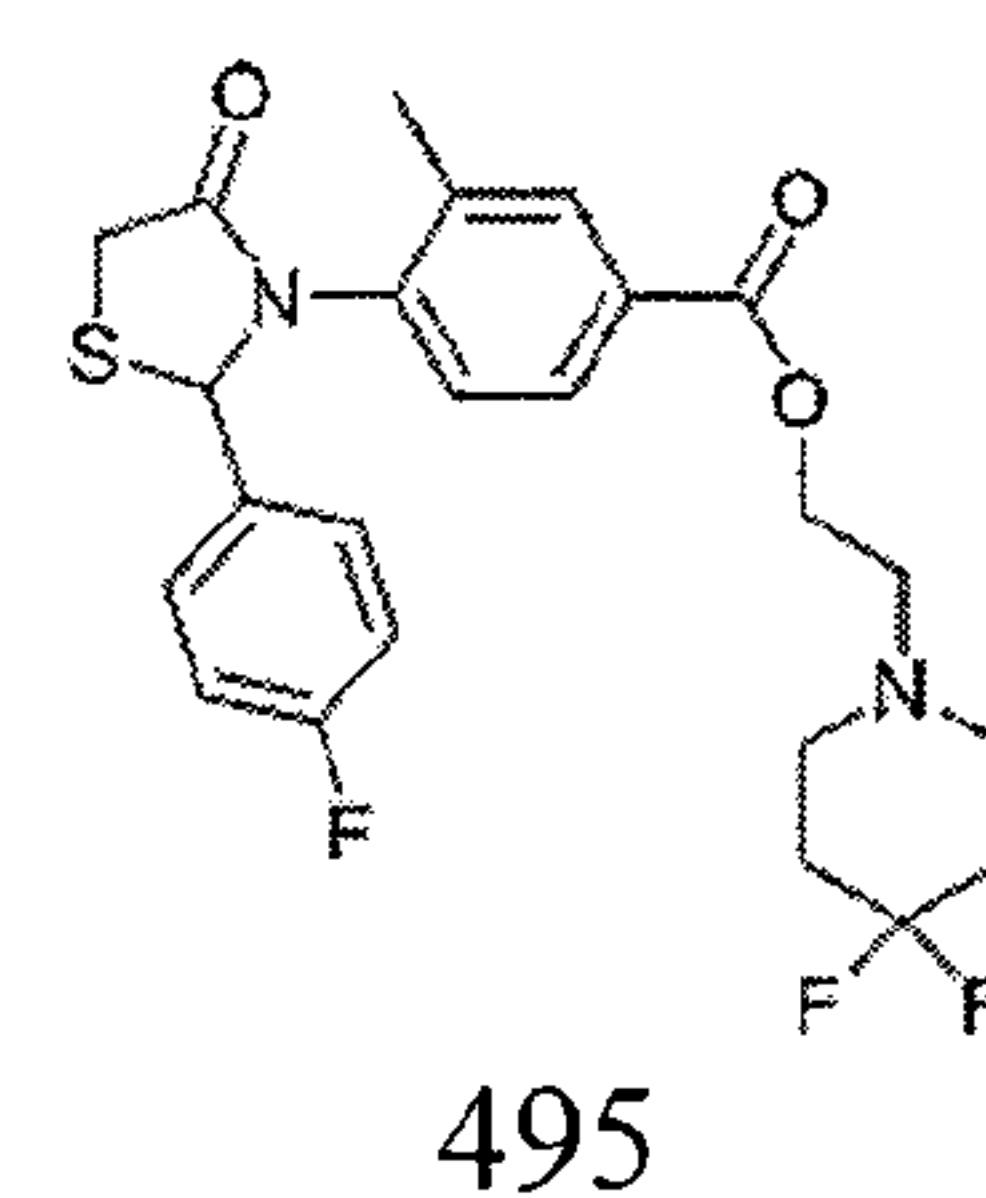
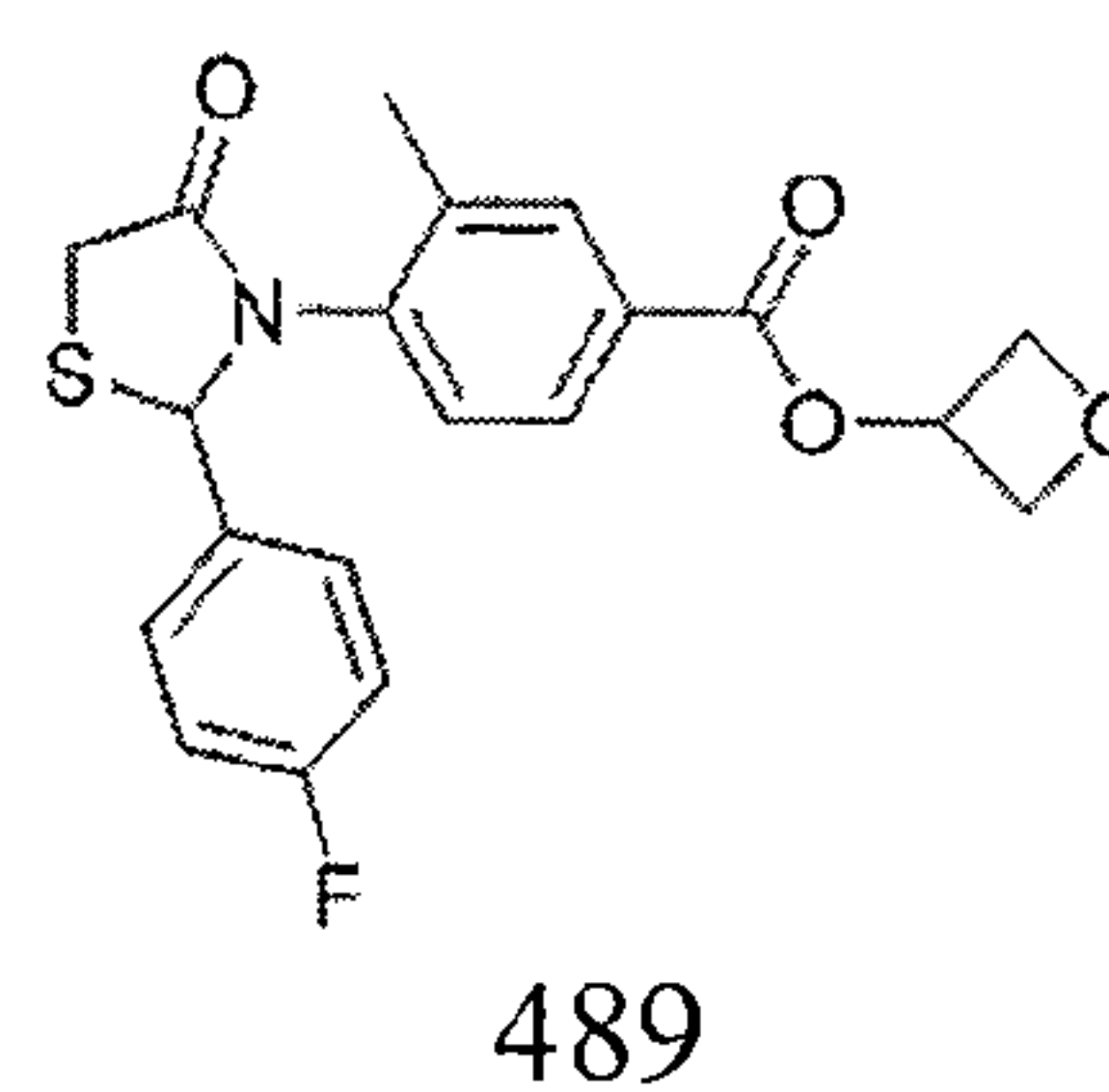
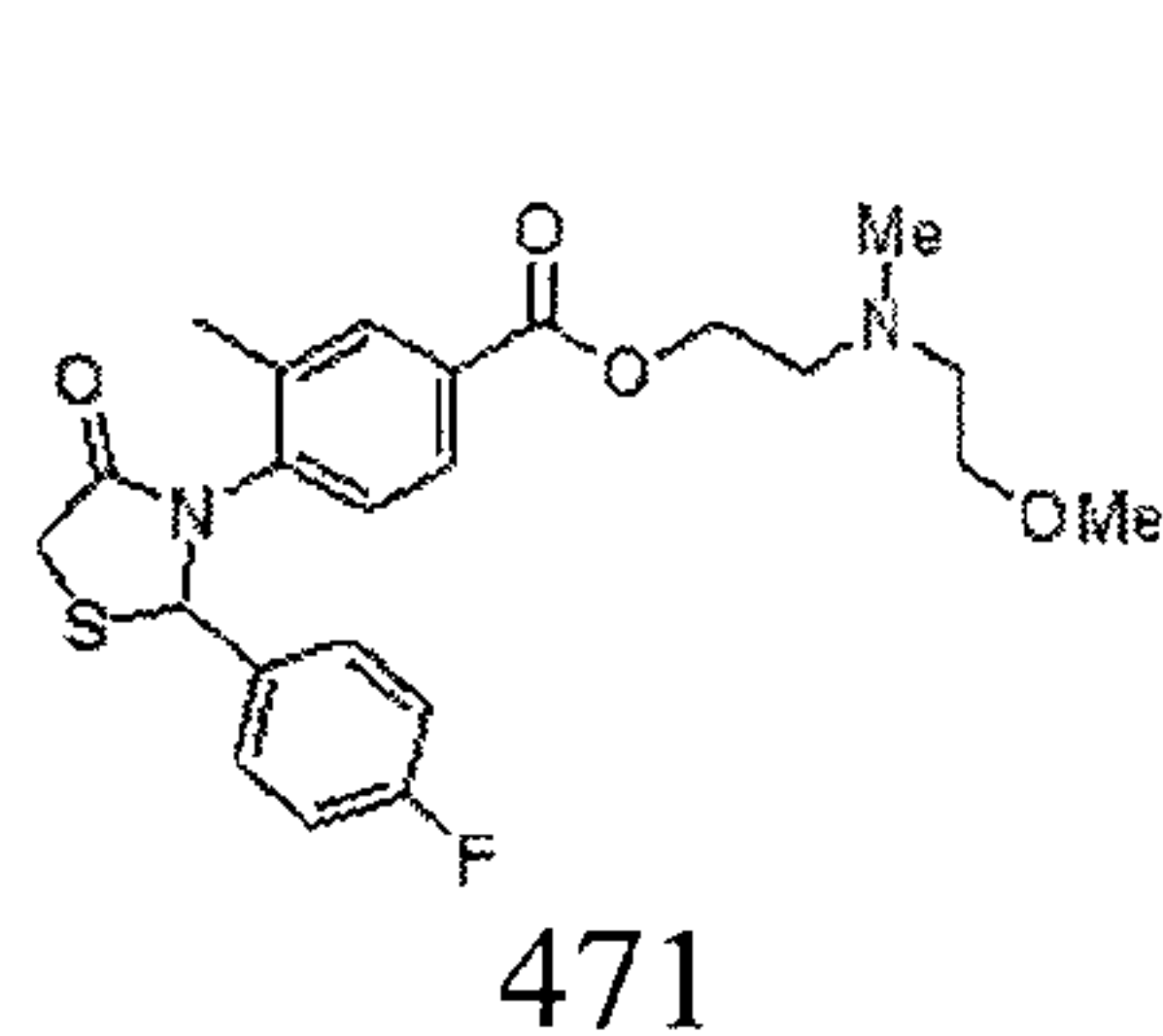
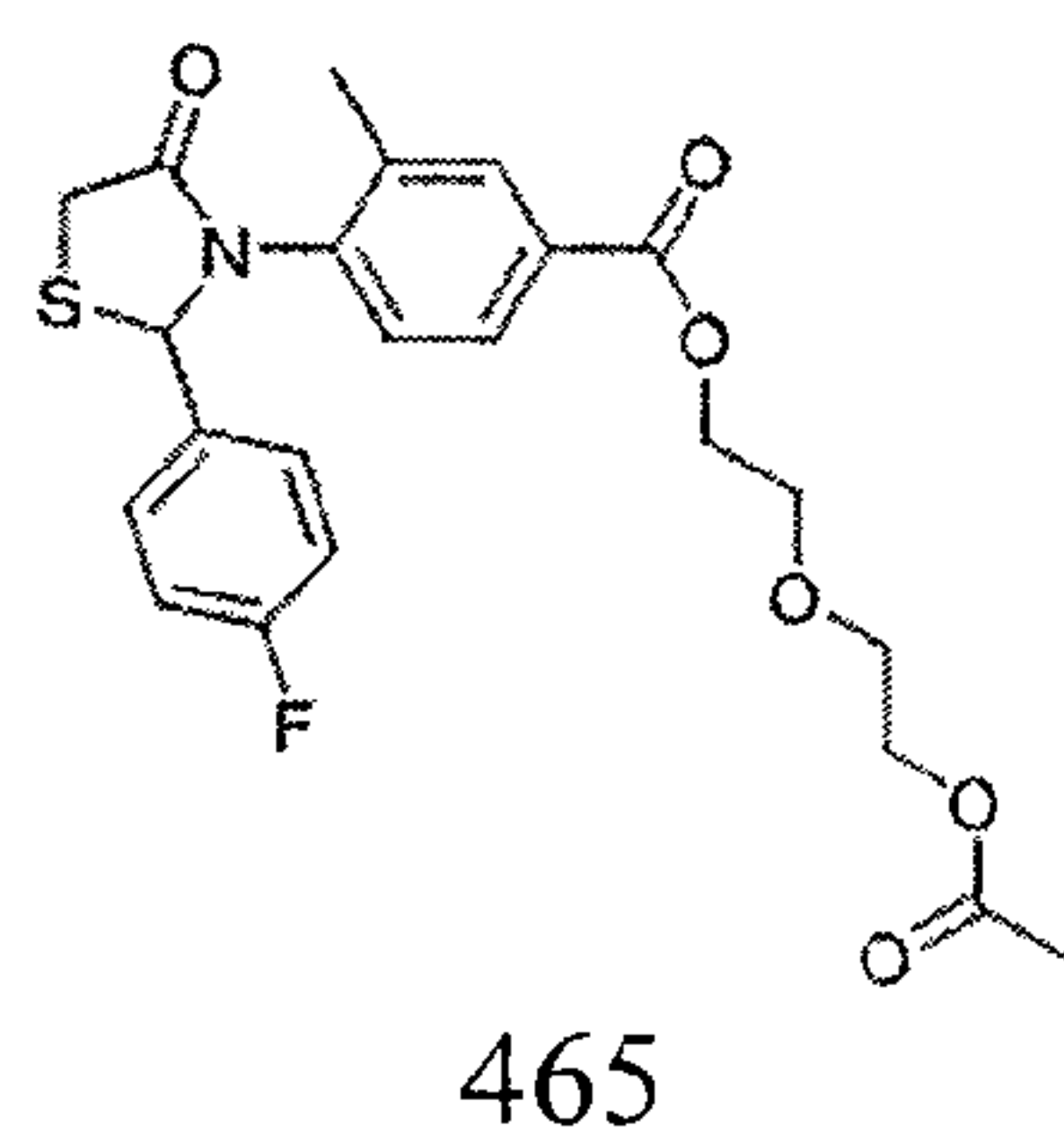
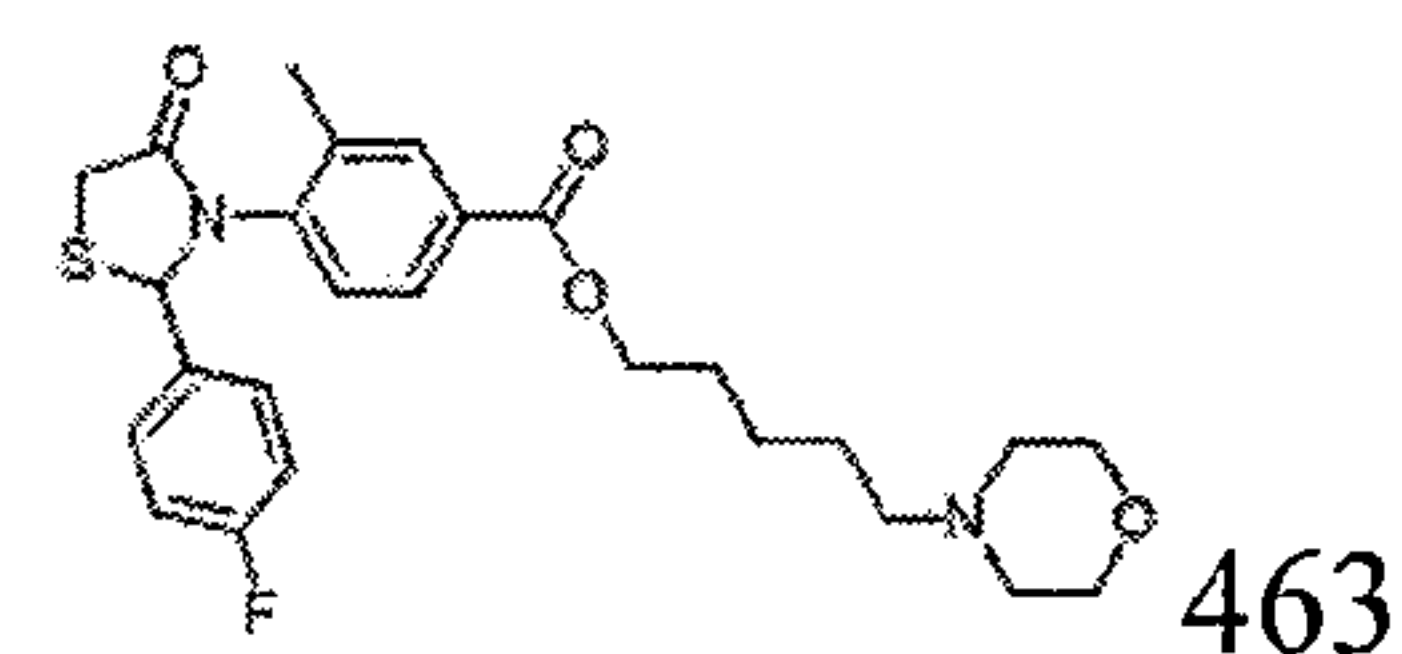
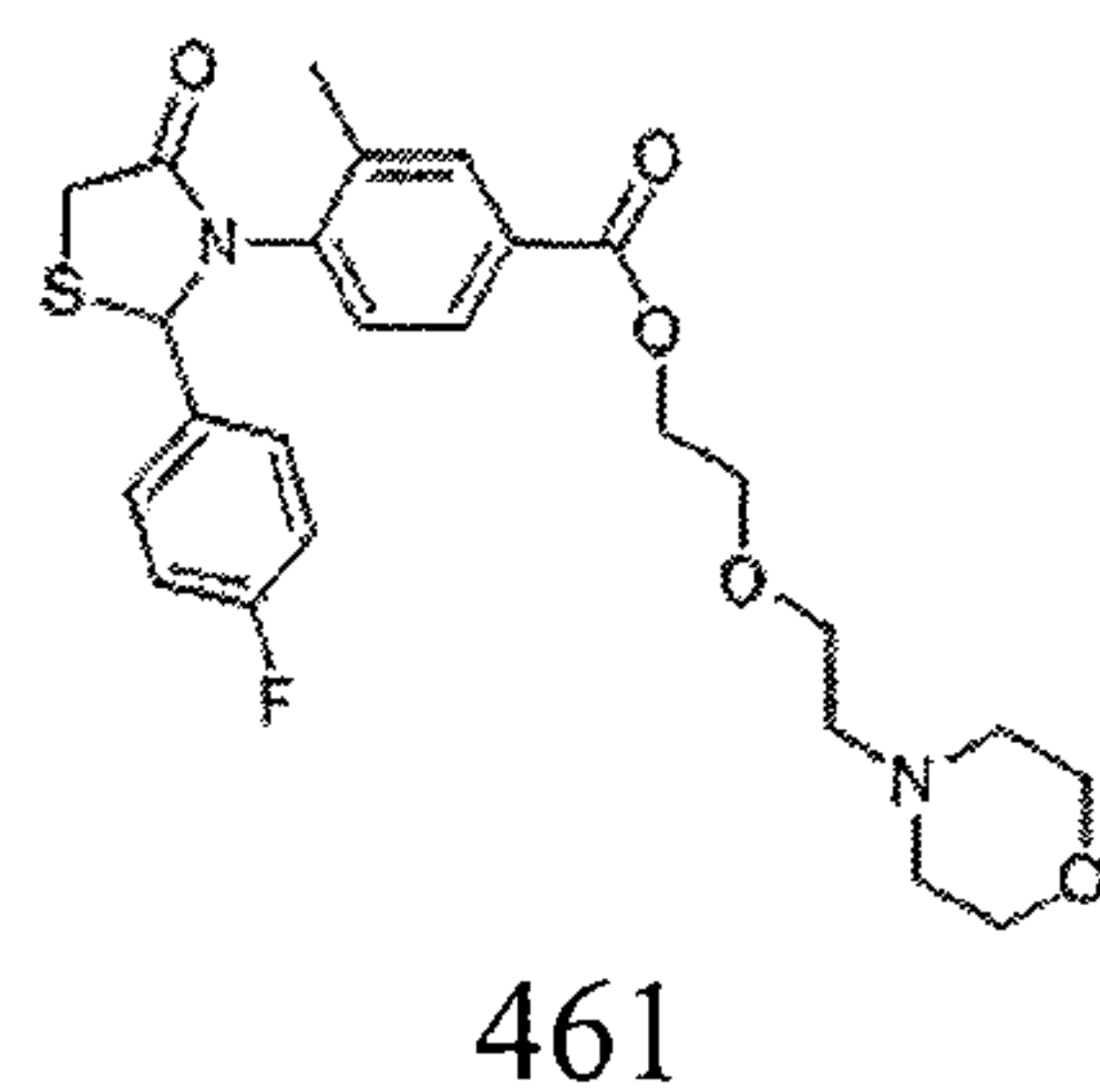
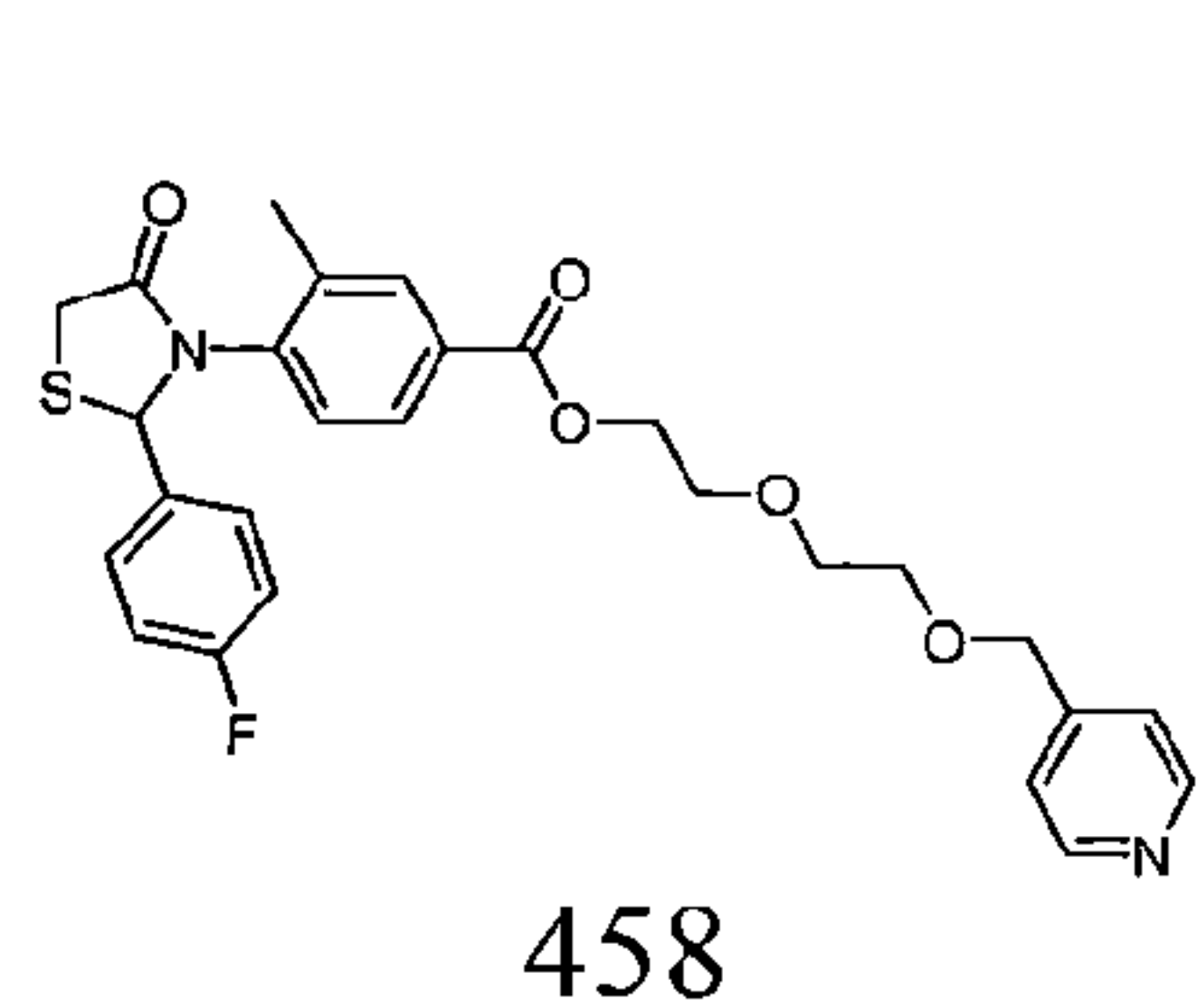
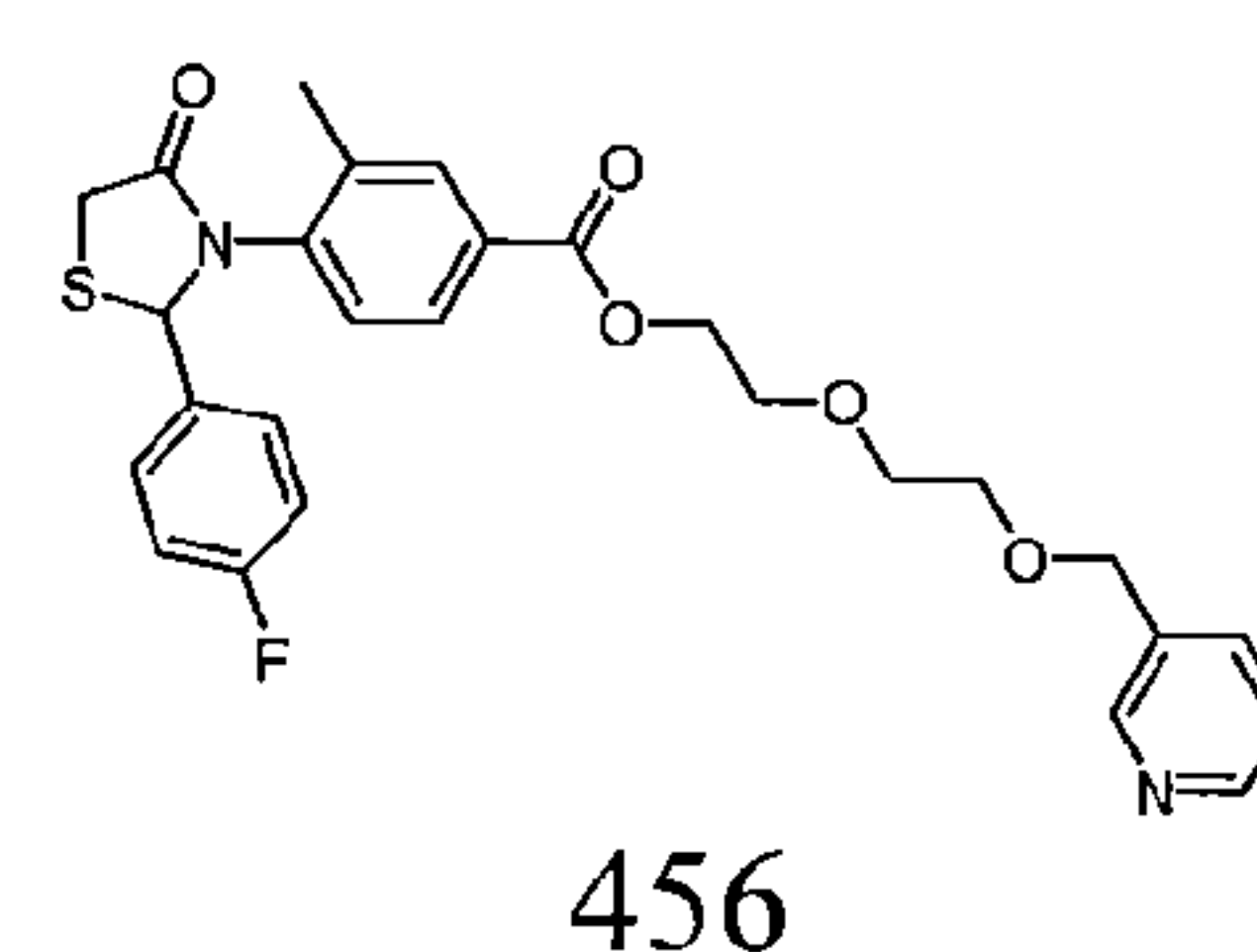
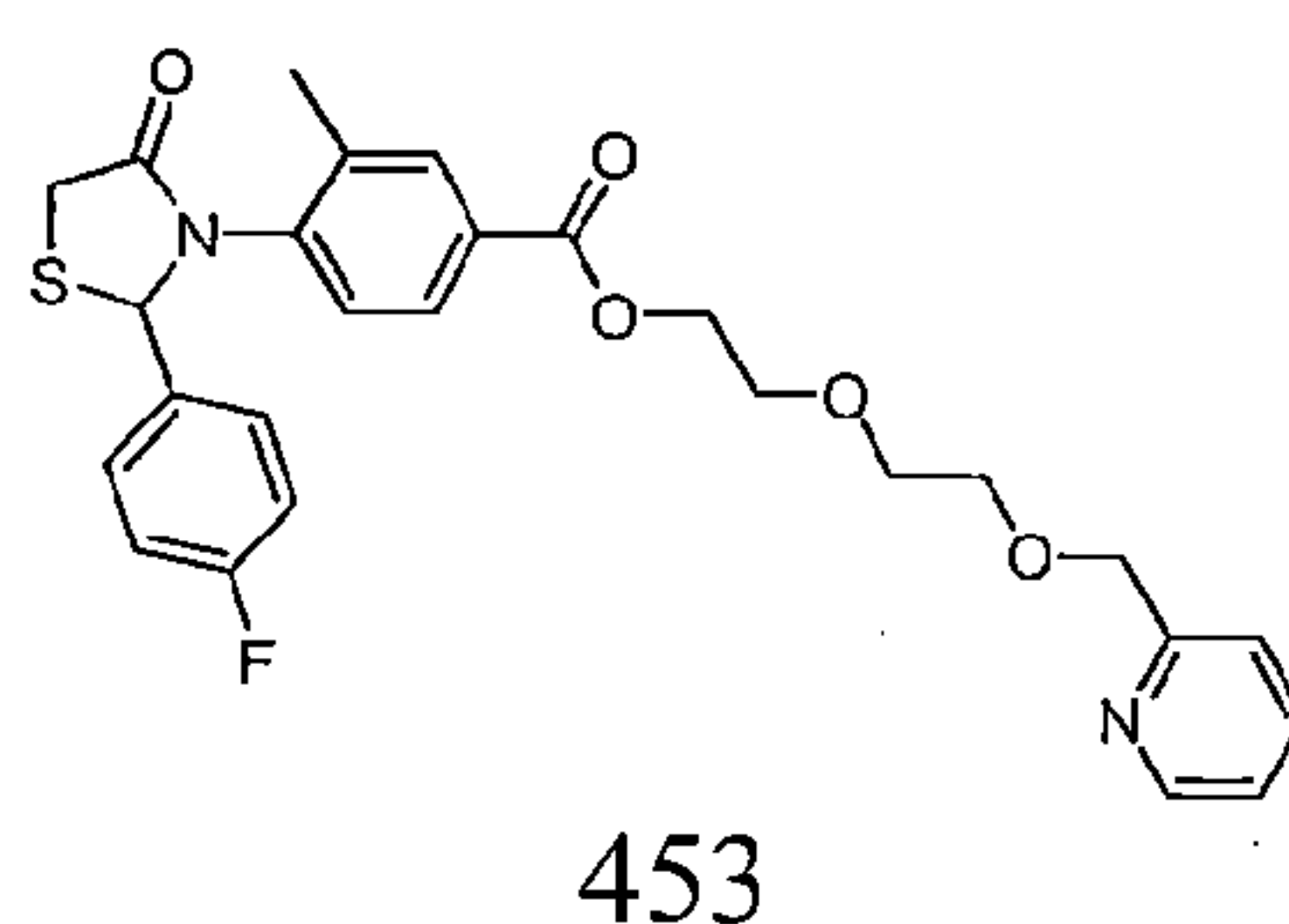
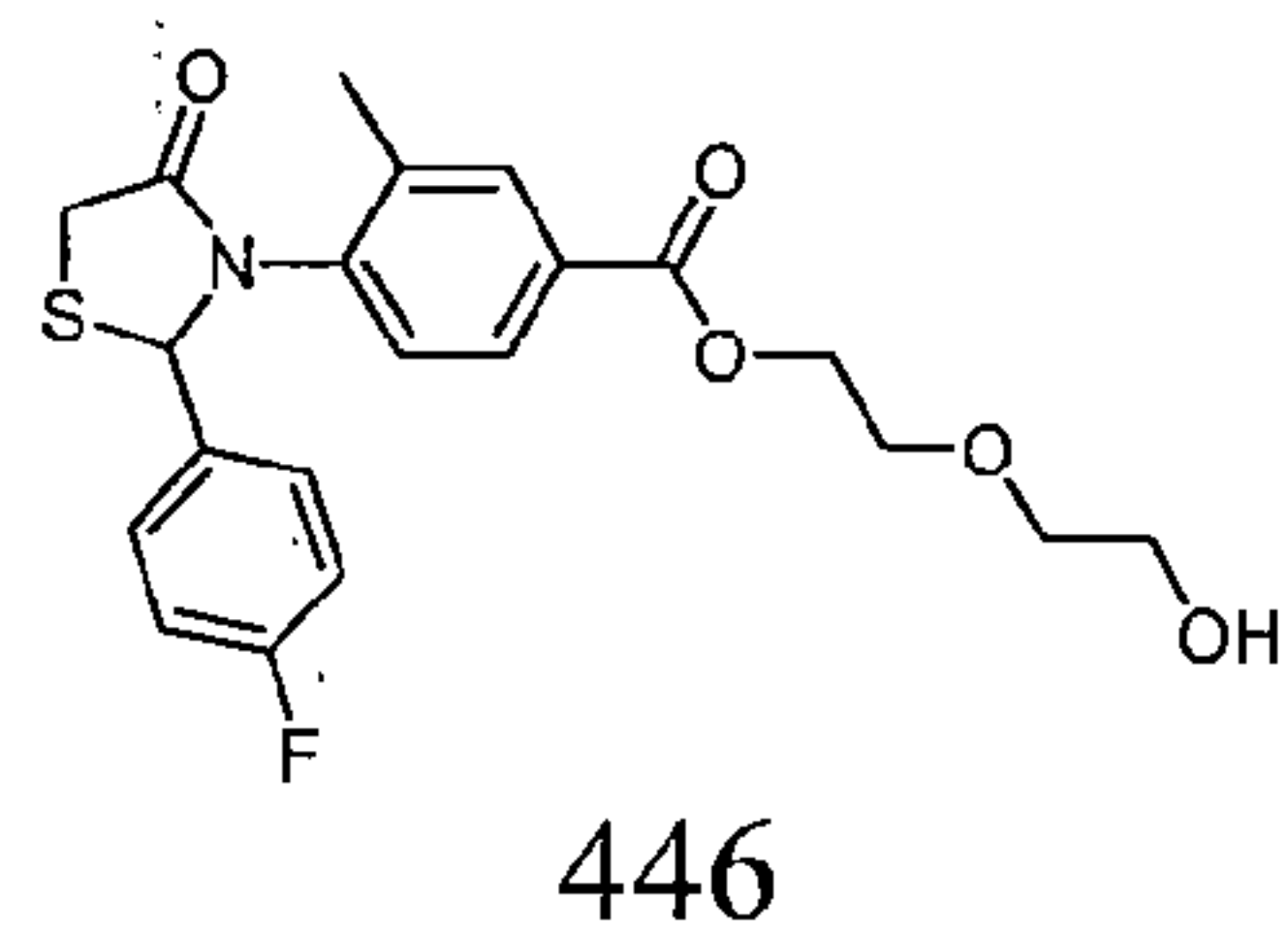
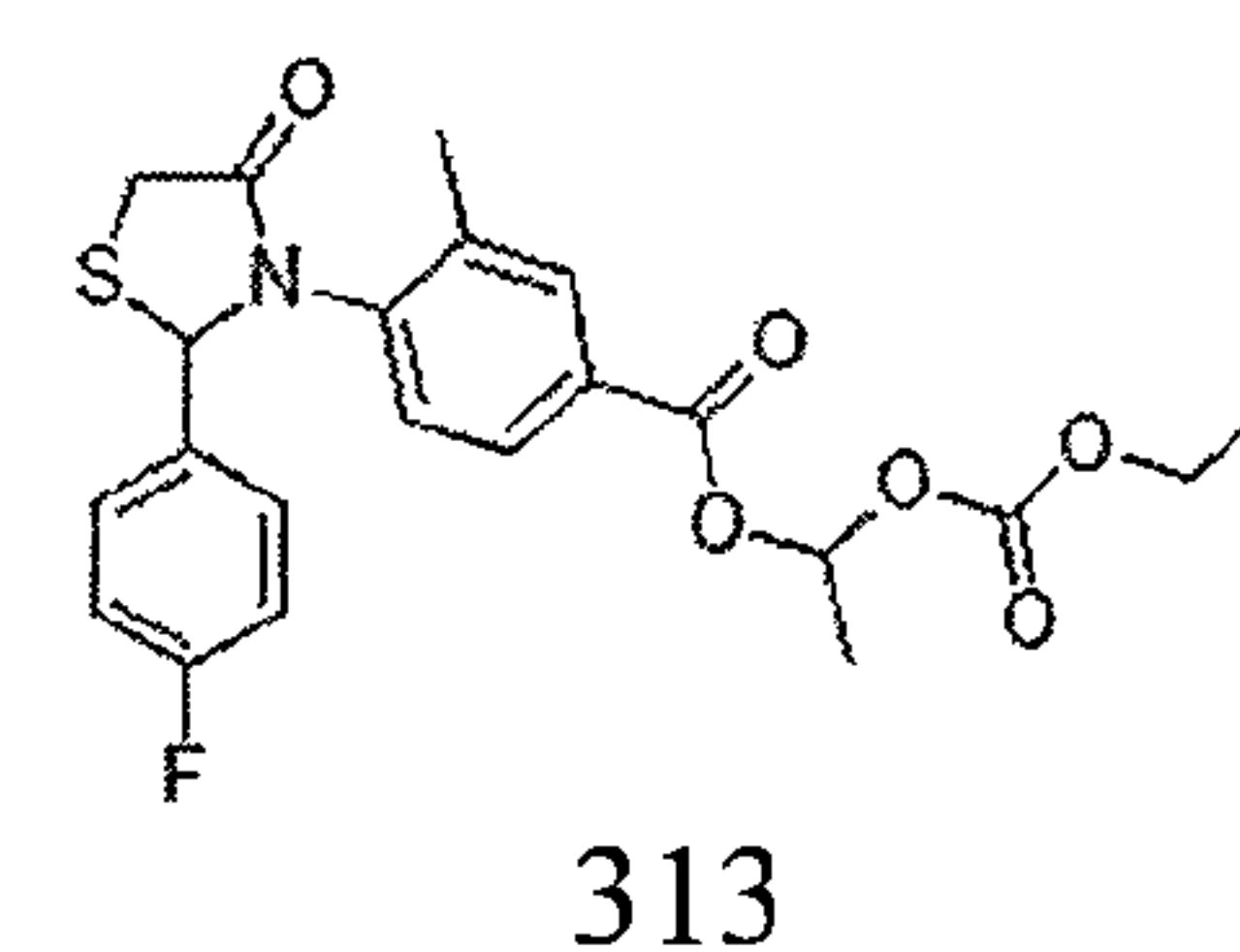
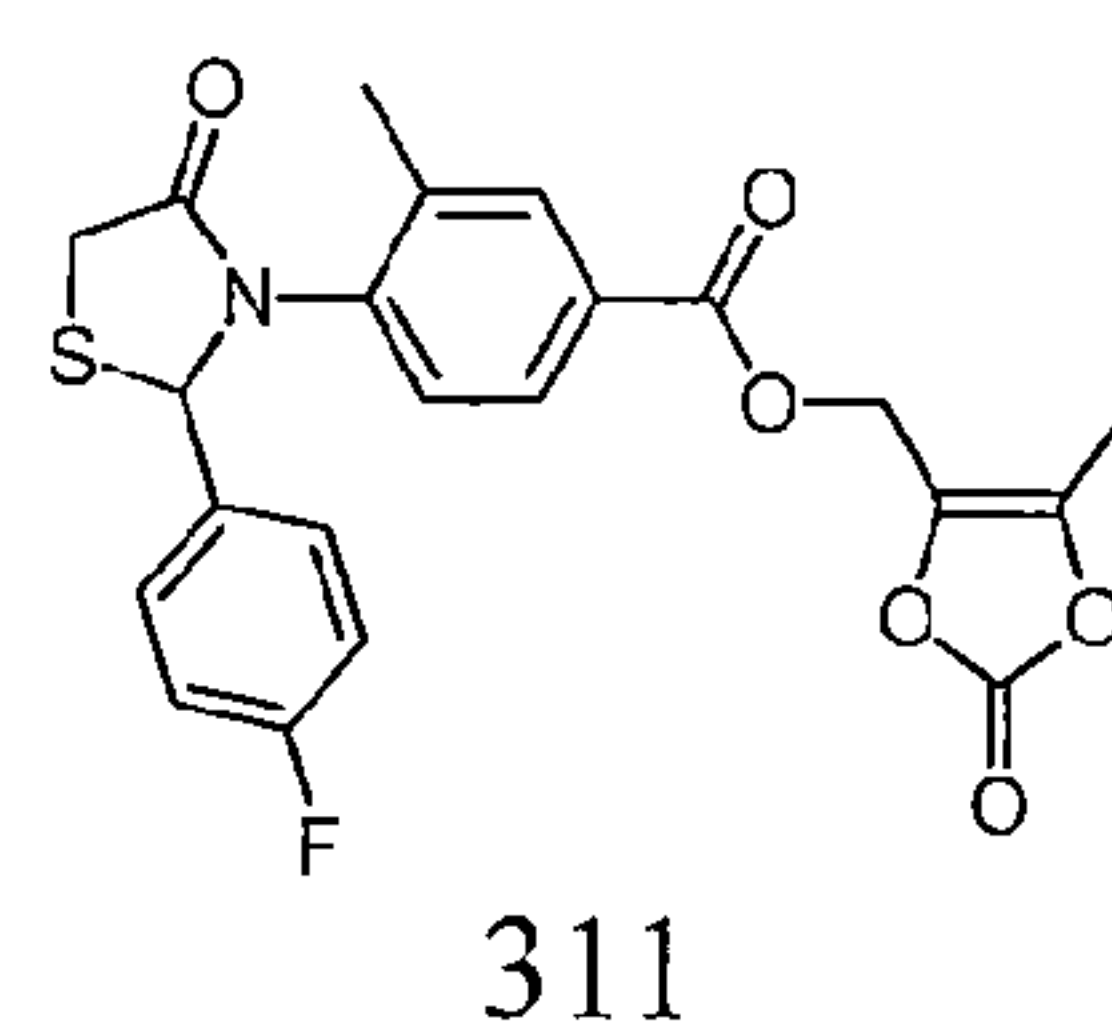
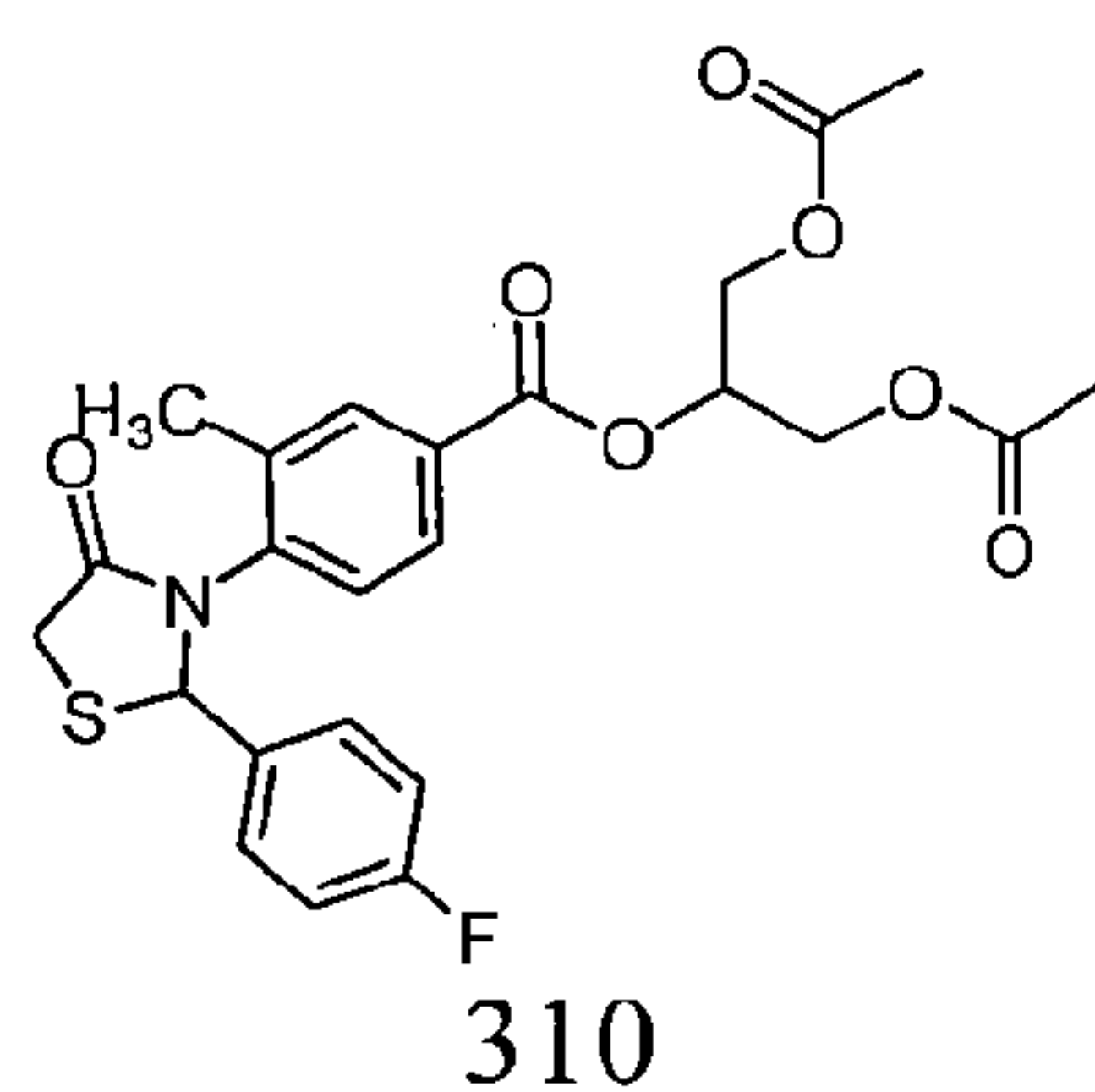
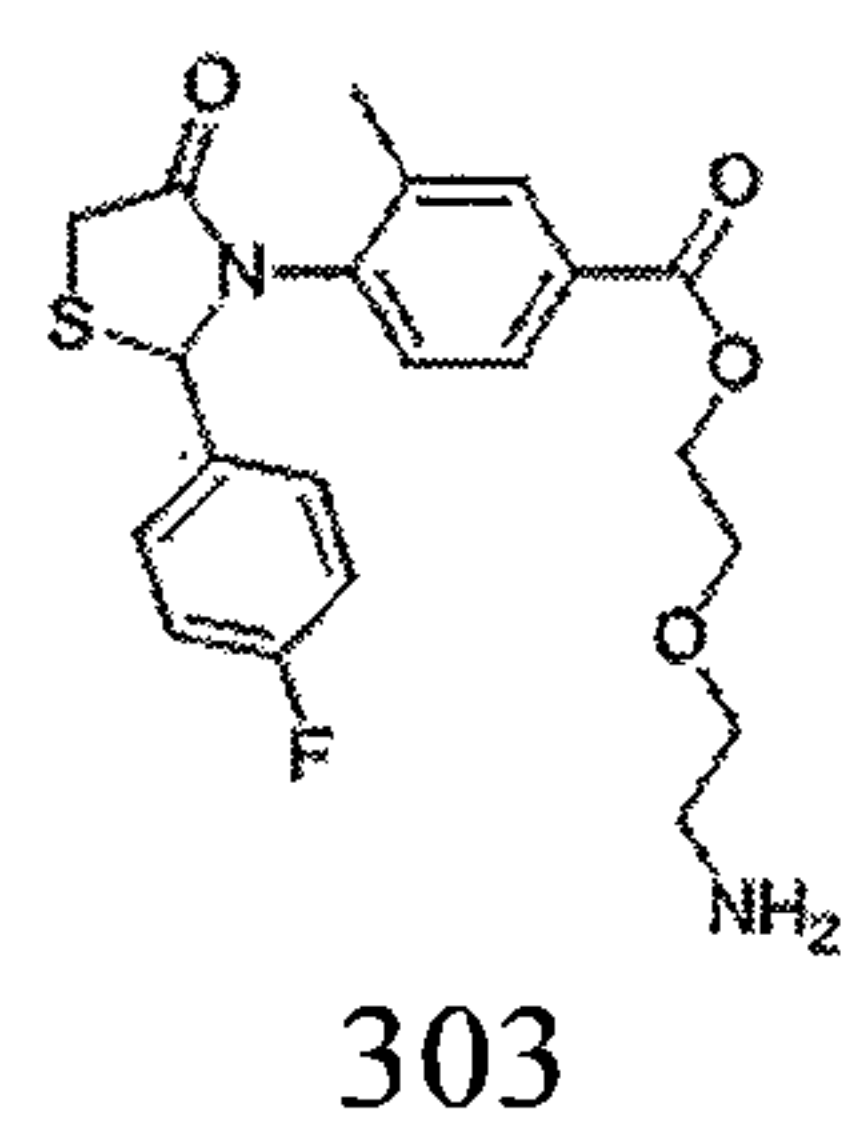
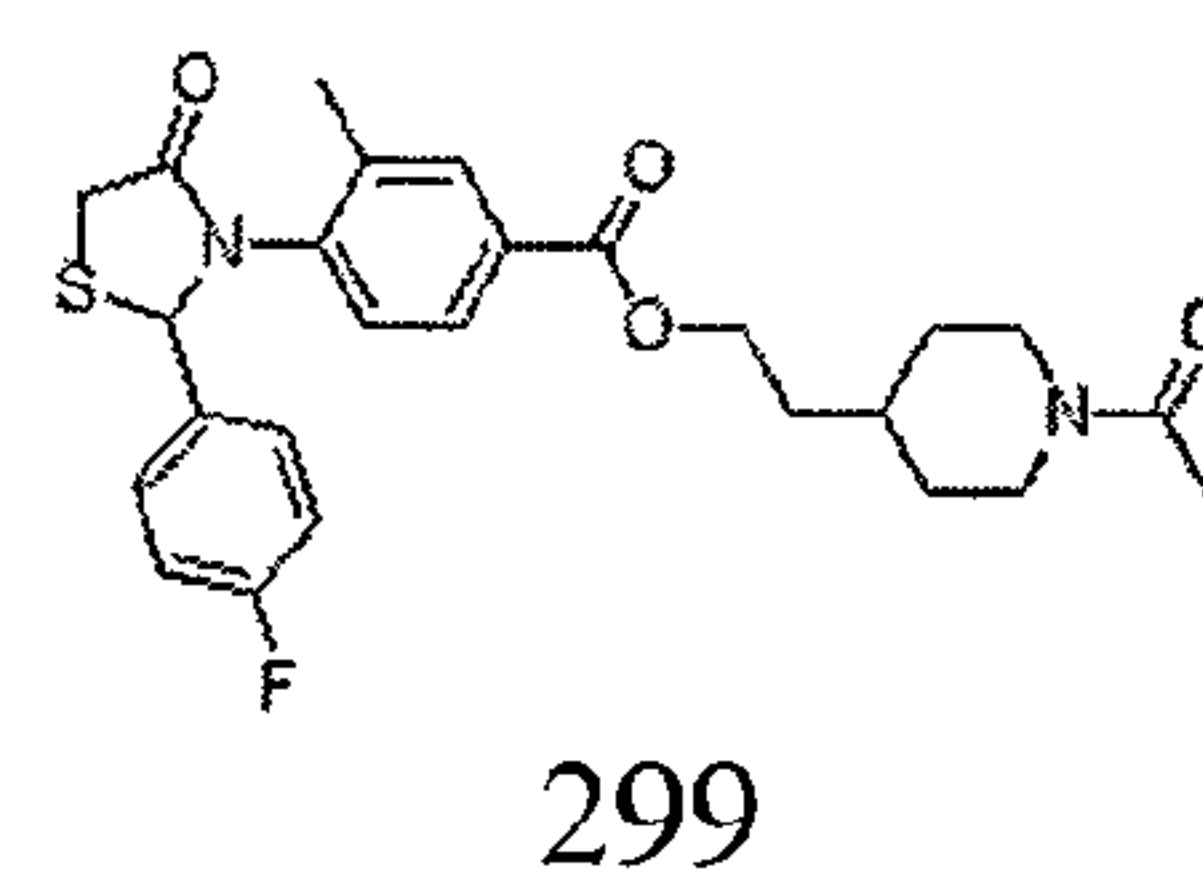
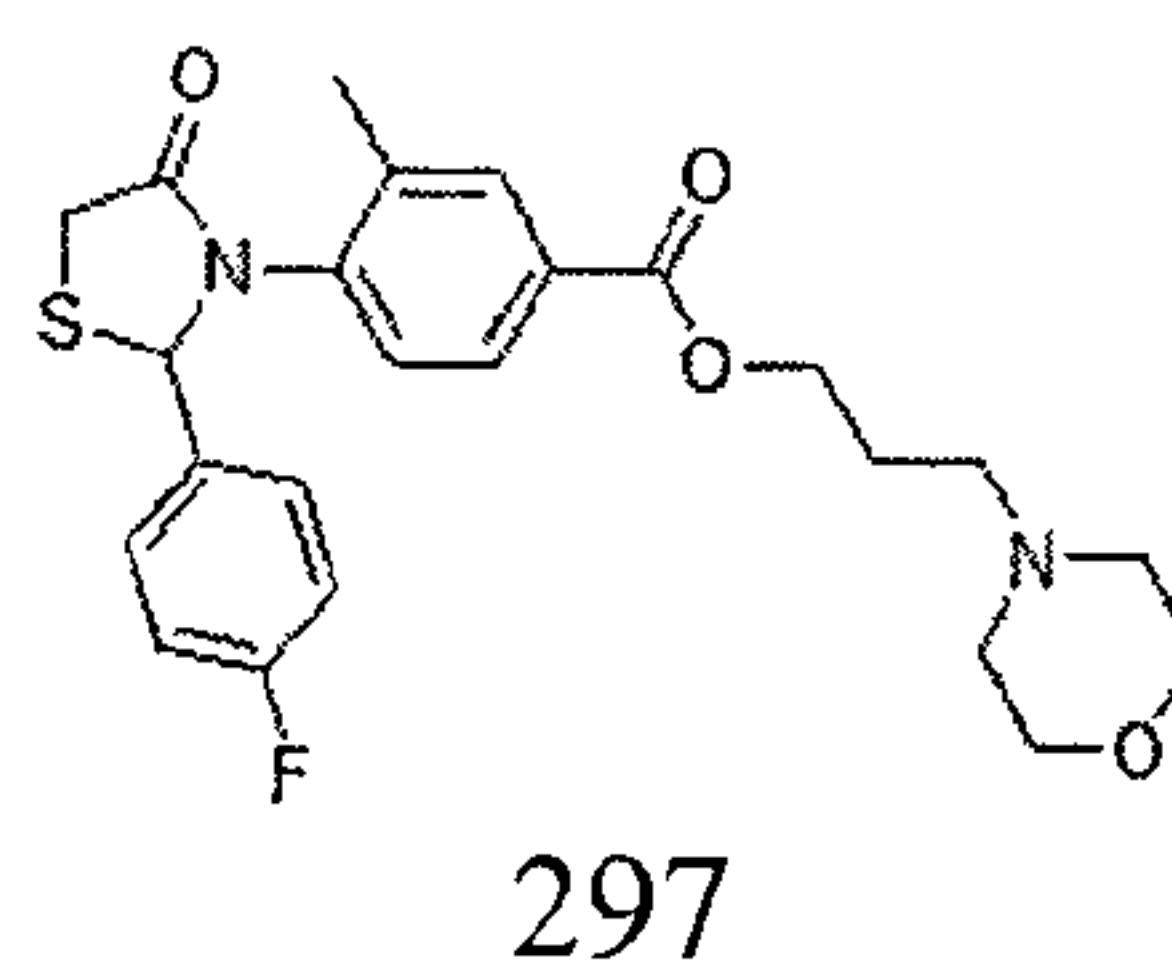
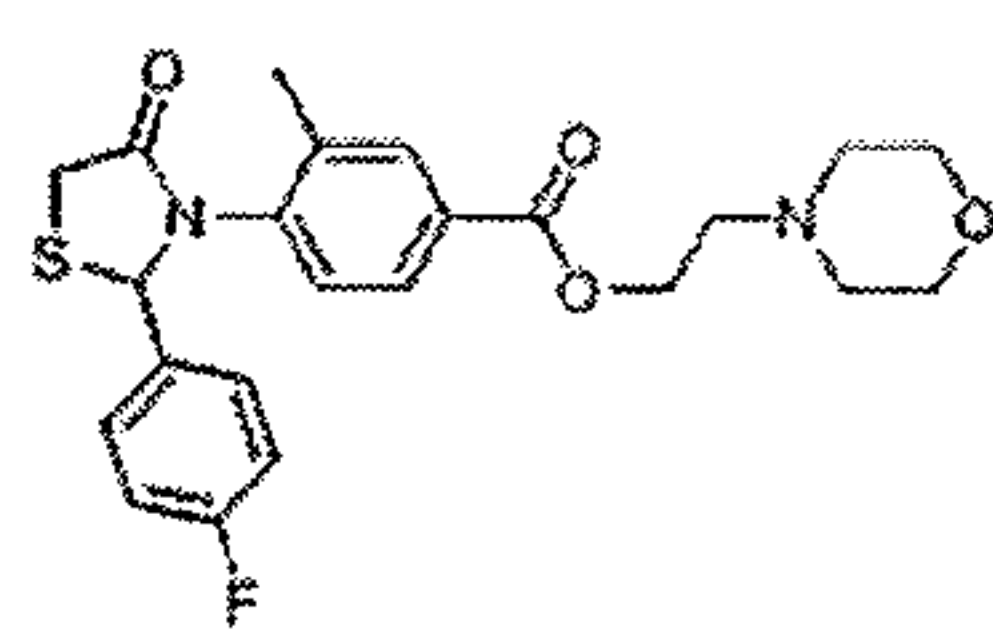
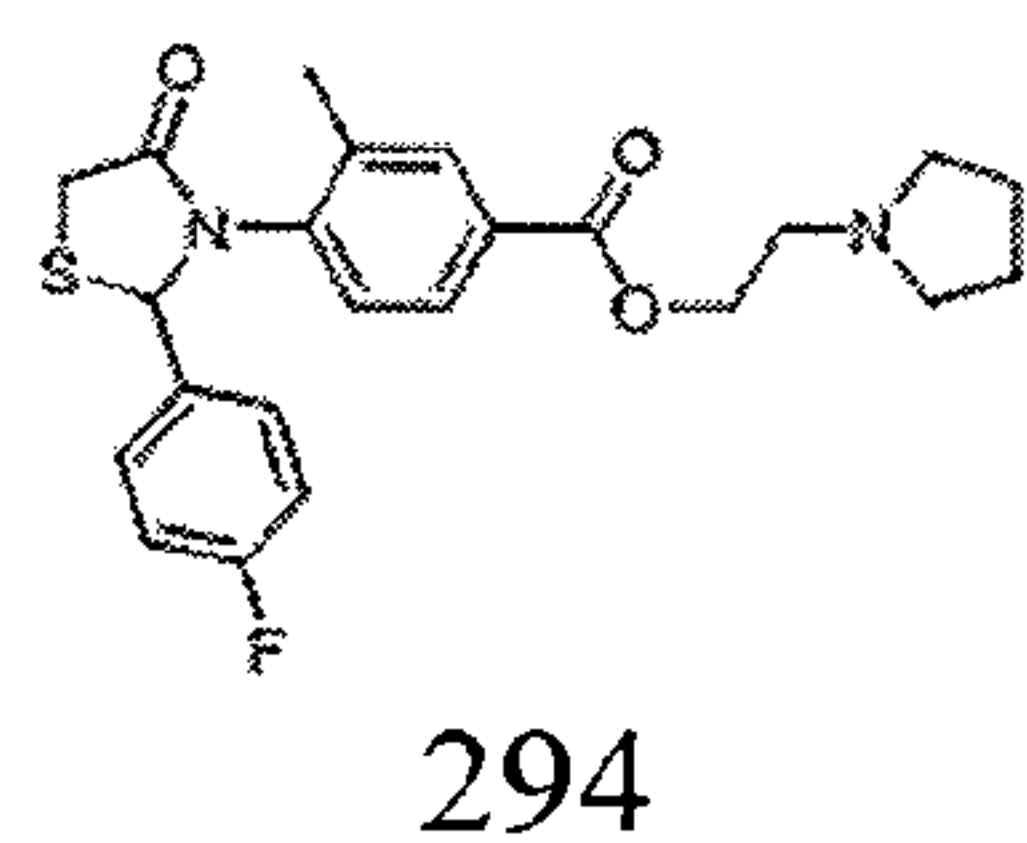
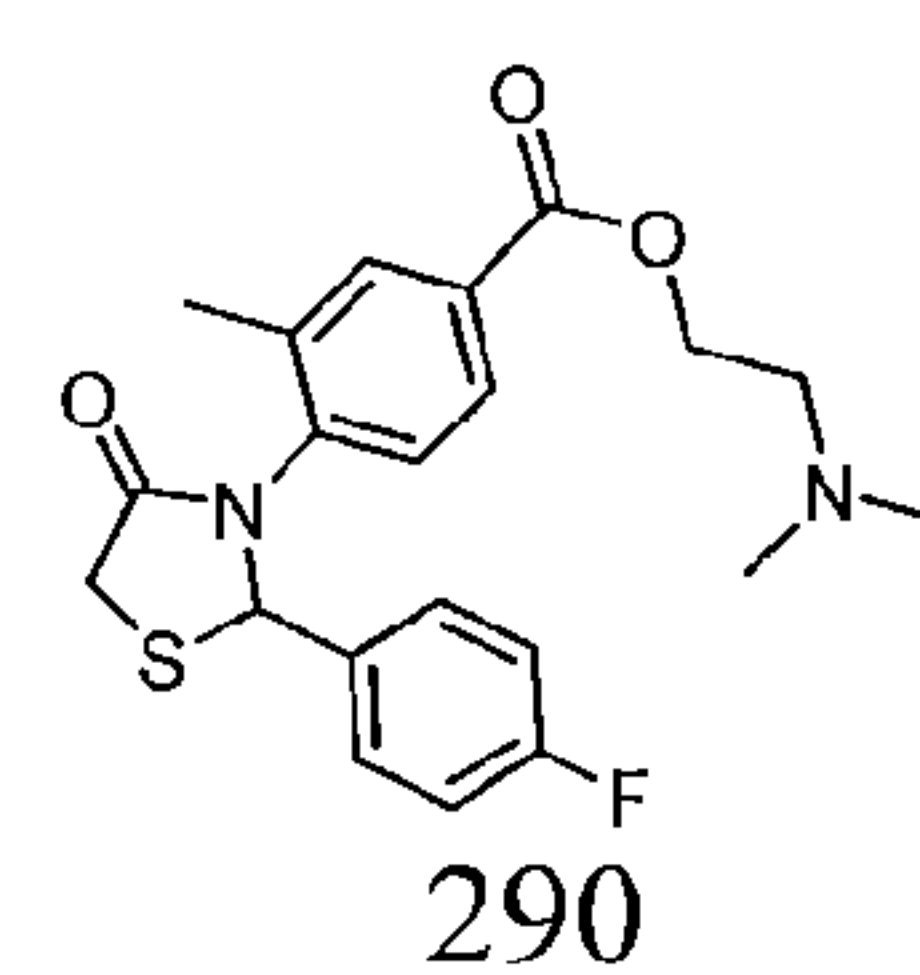
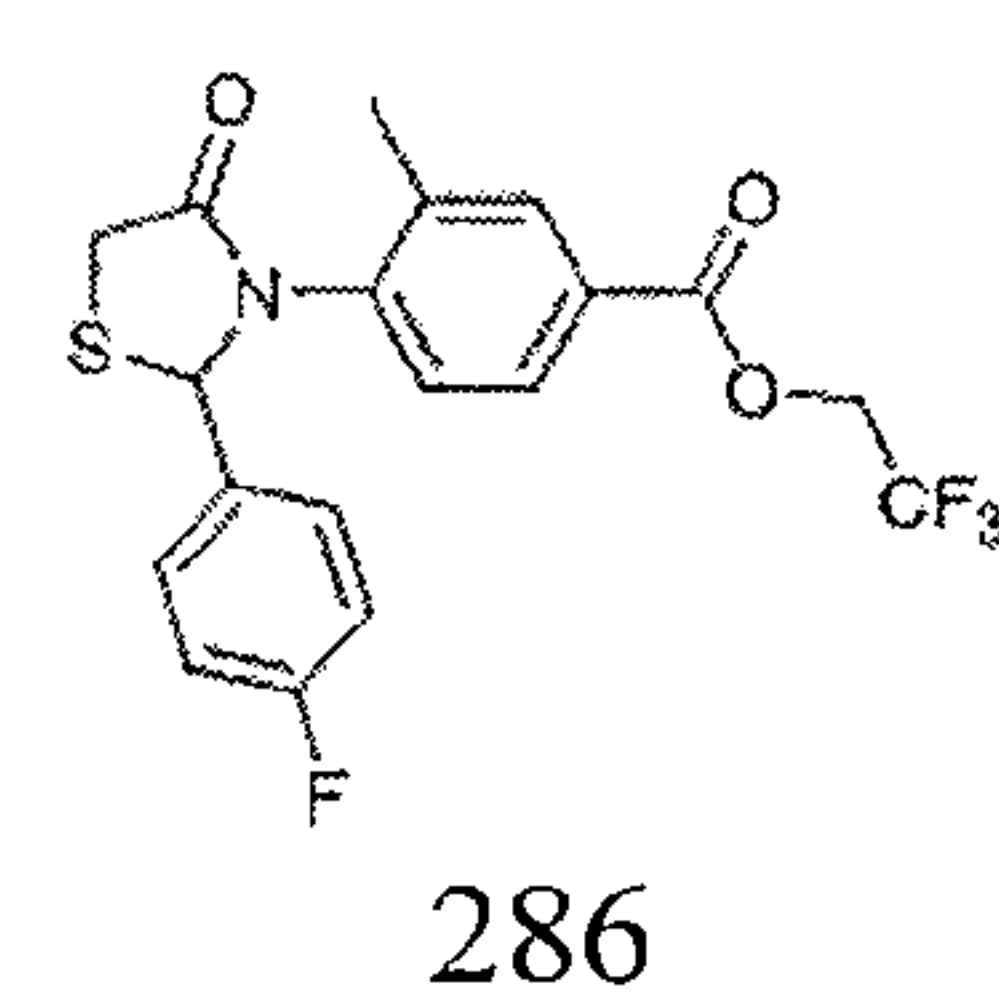
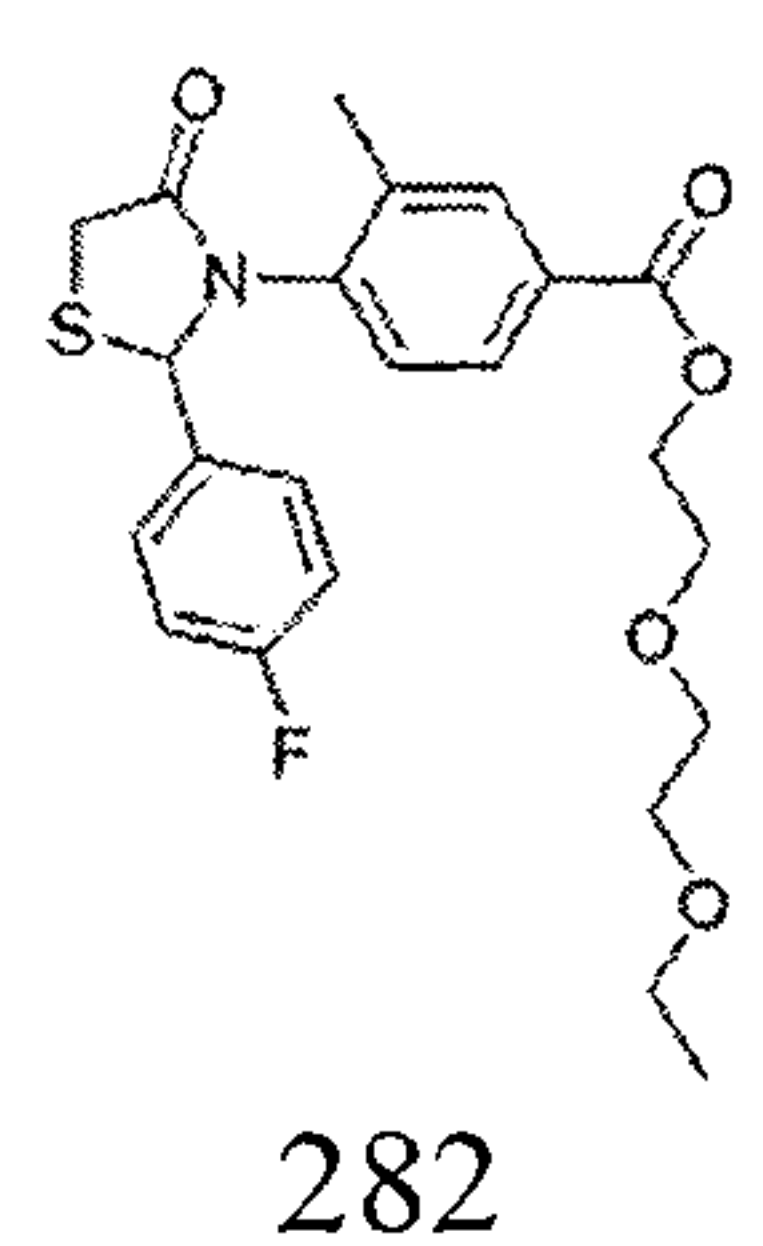
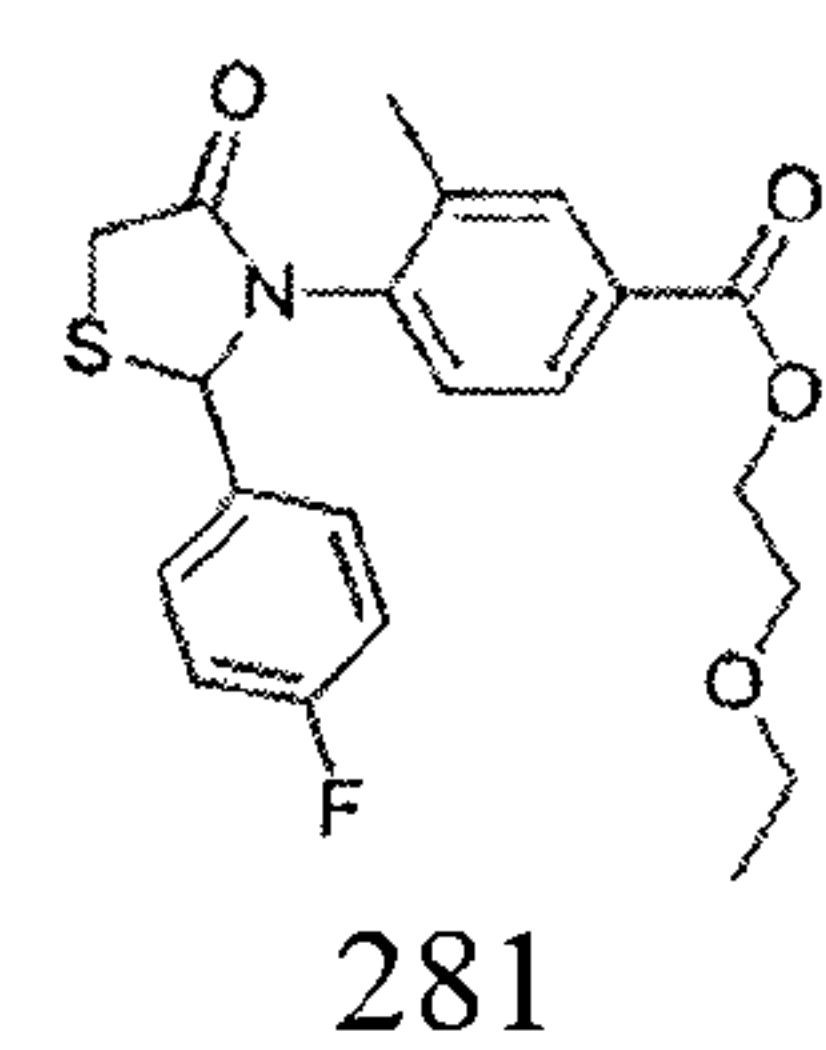
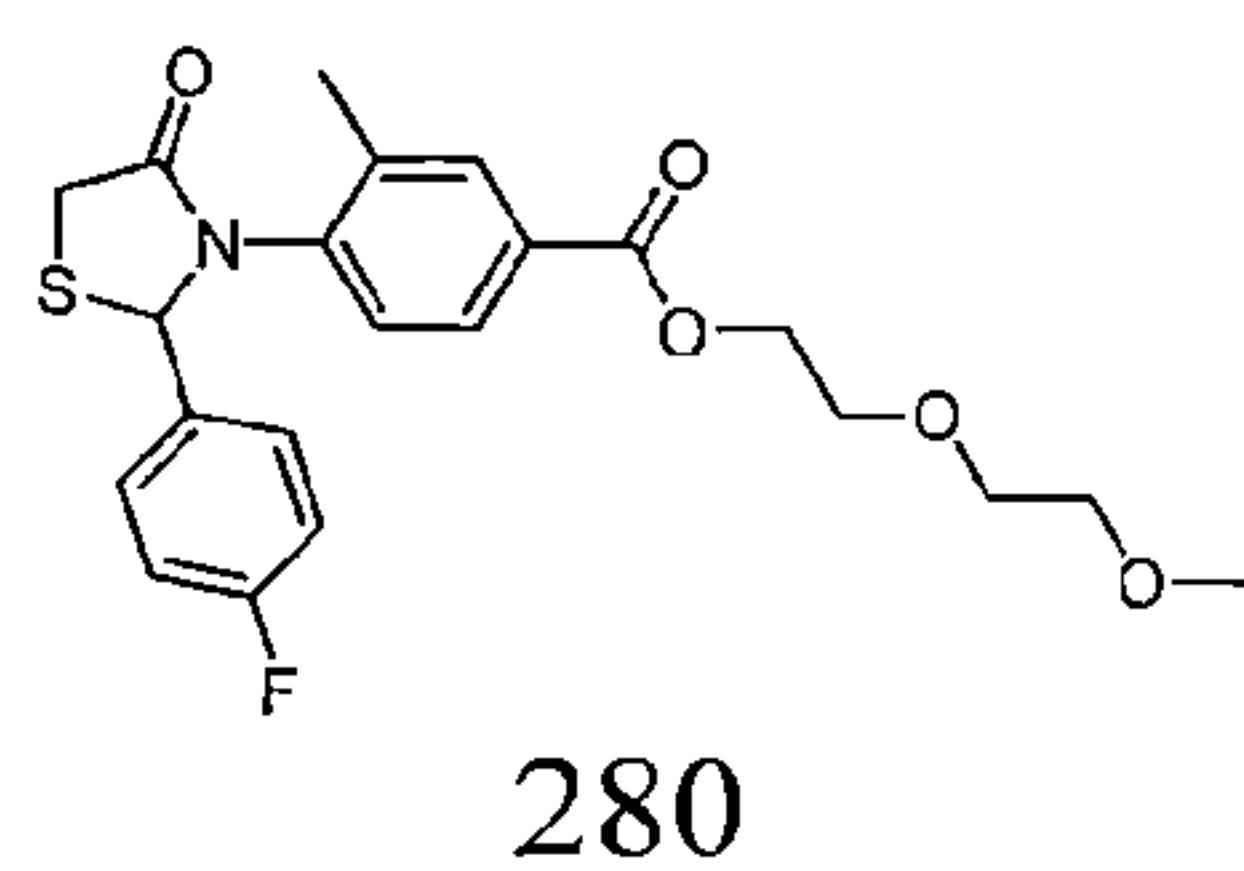


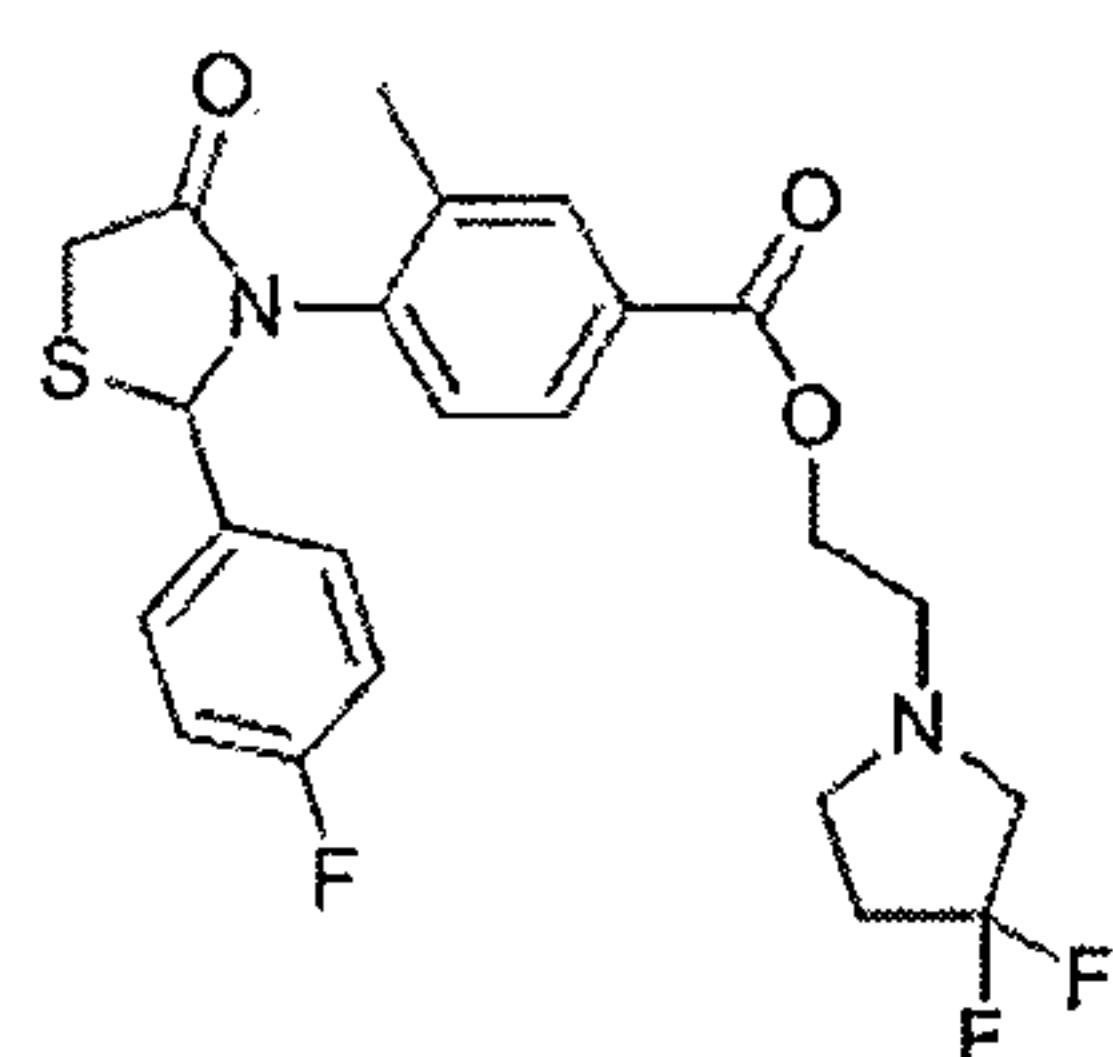
593



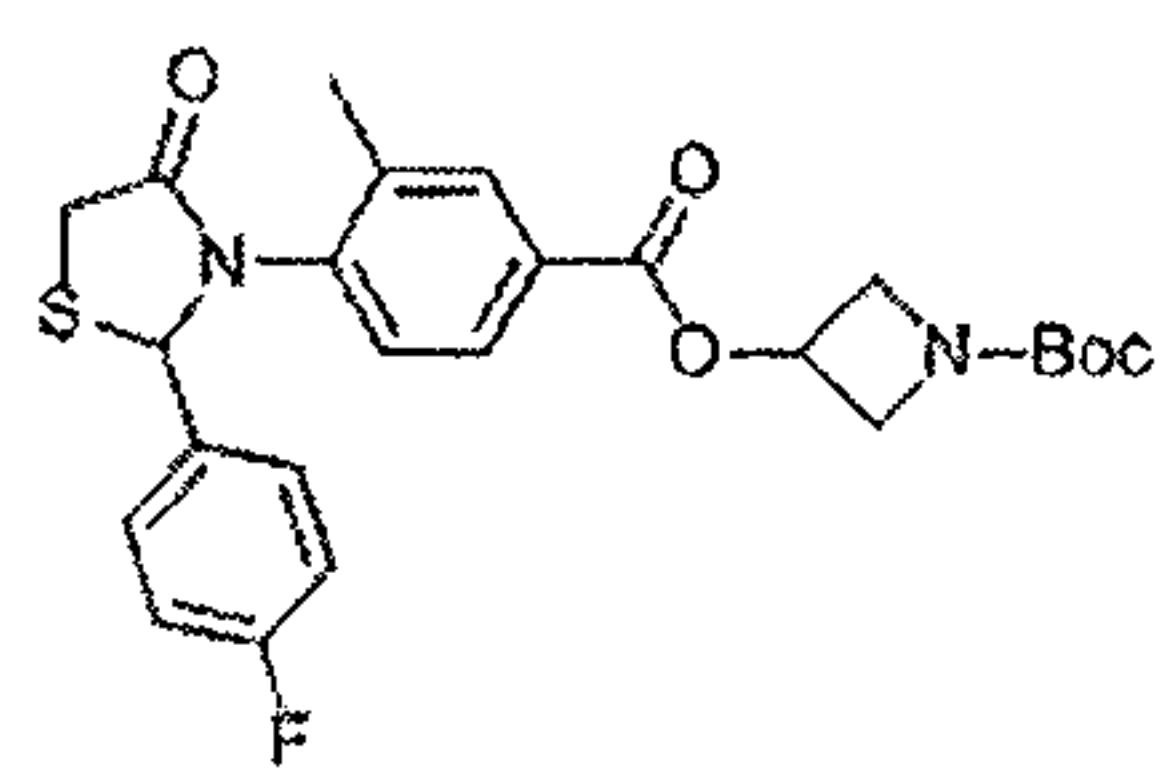
【第3項】 如申請專利範圍第1項所述之醫藥組成物，其中該化合物為以下化合物之一者：



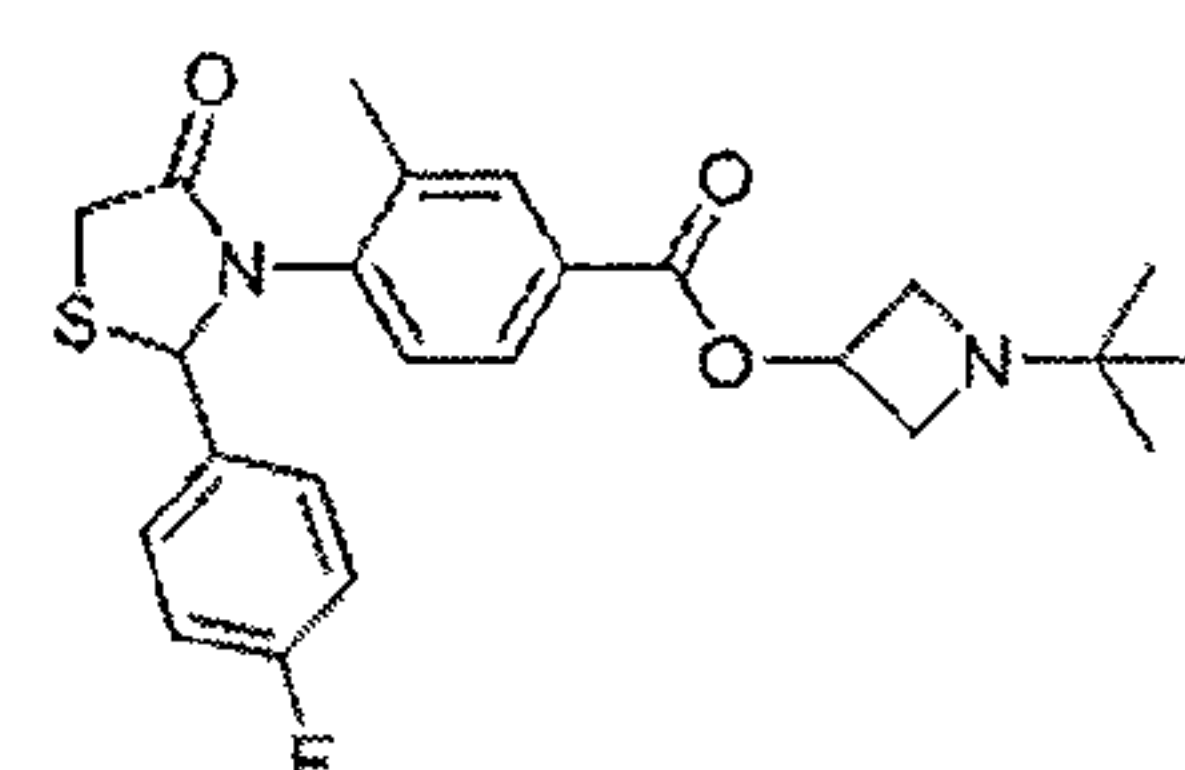




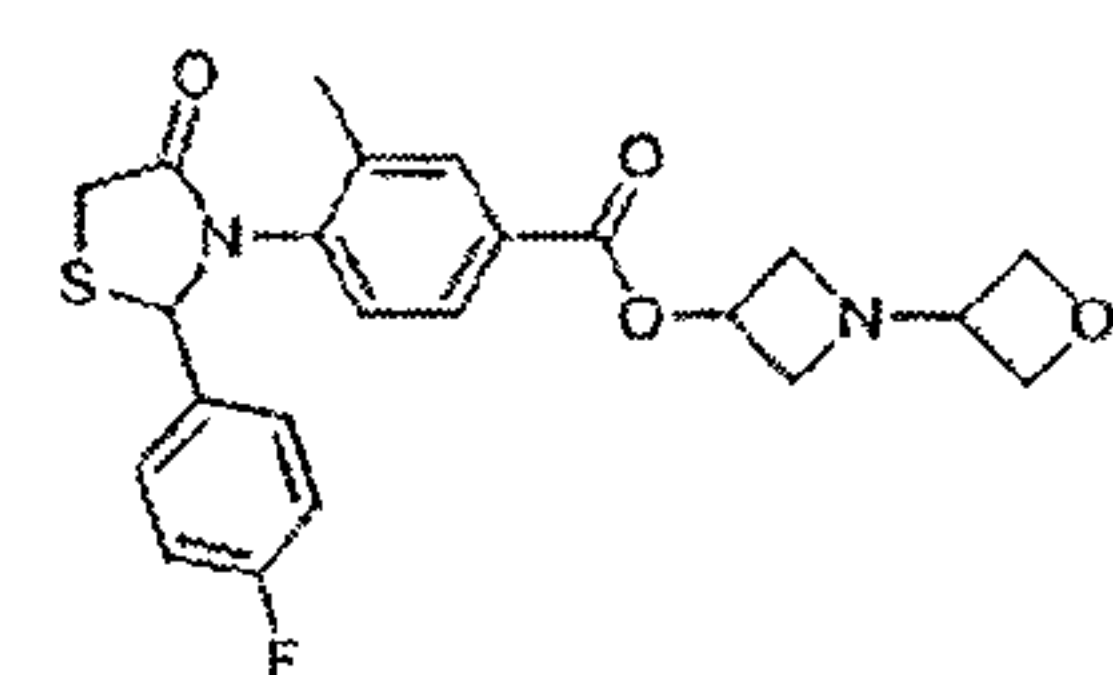
497



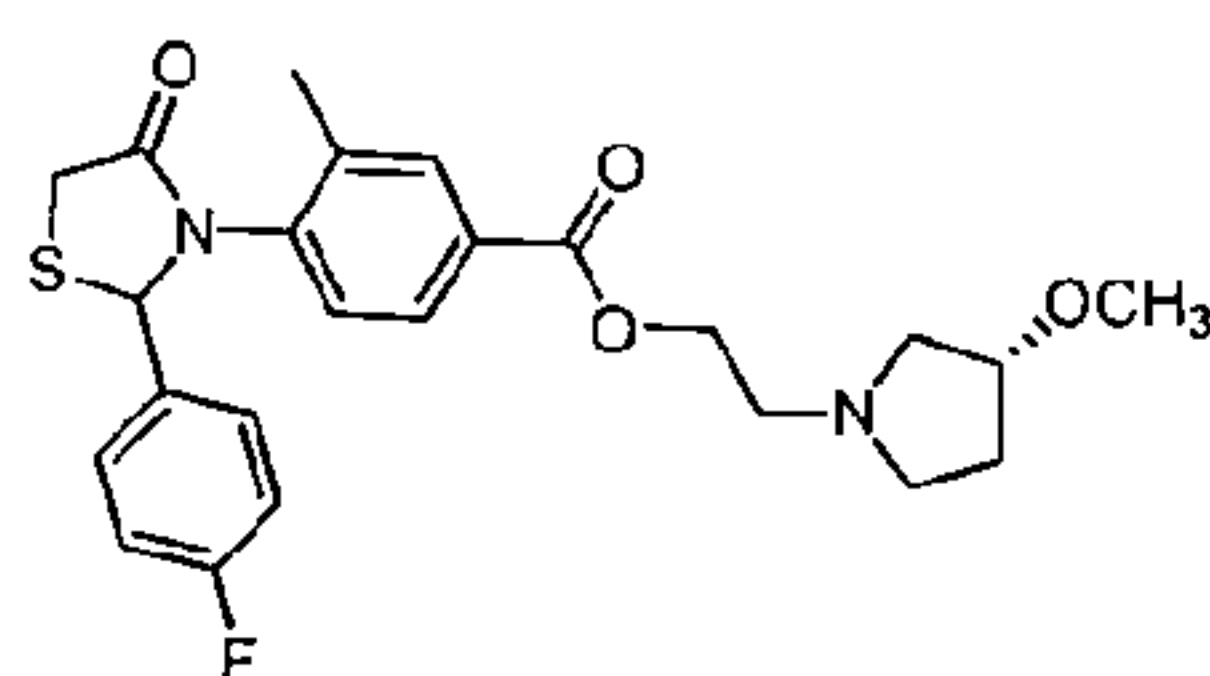
499



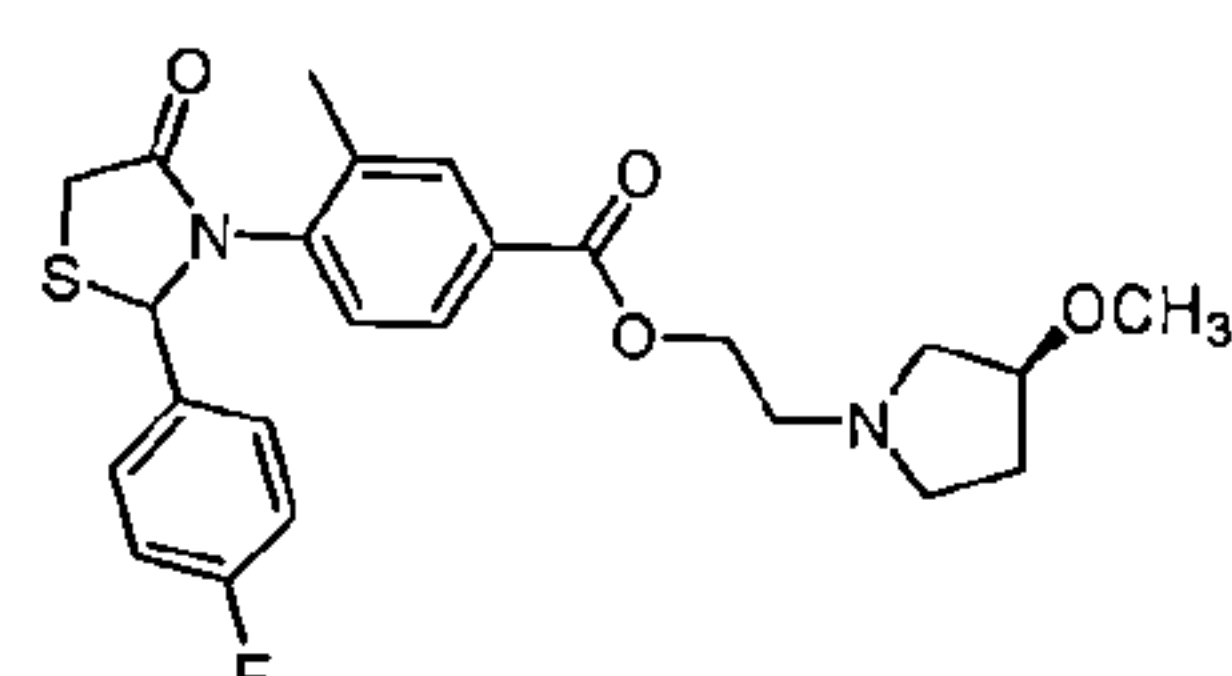
504



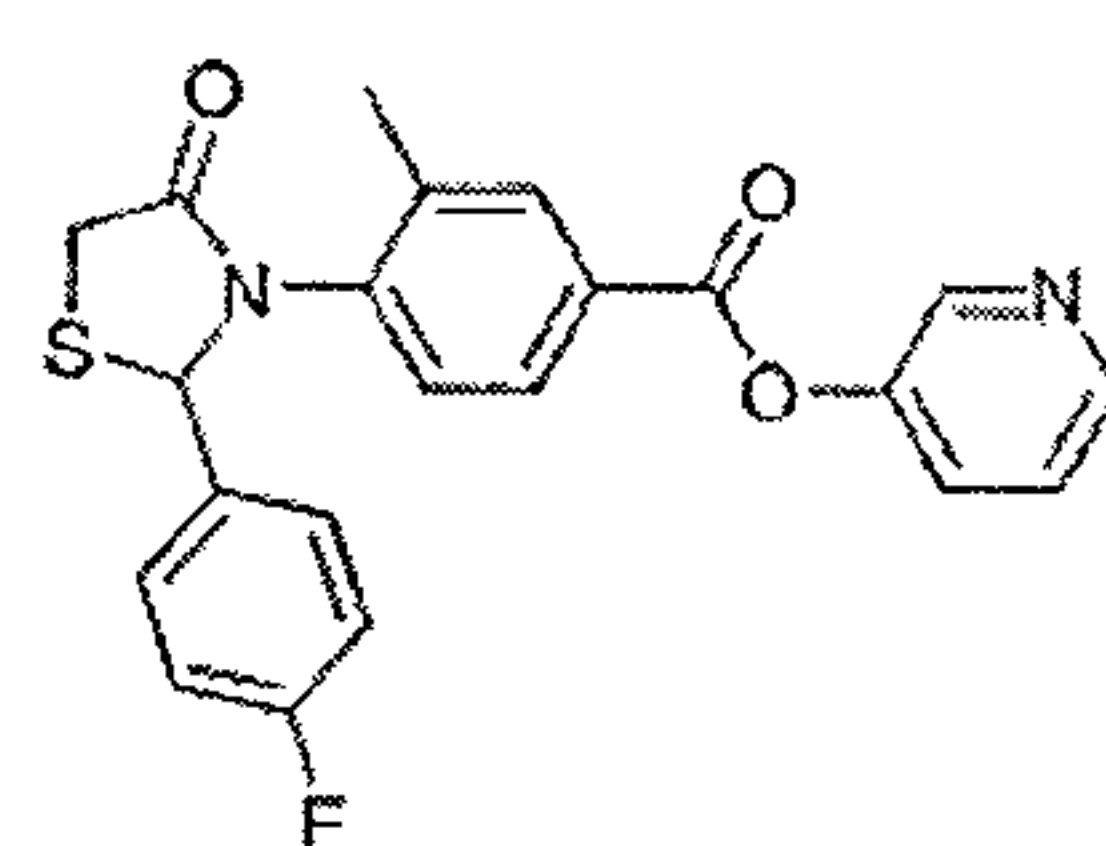
505



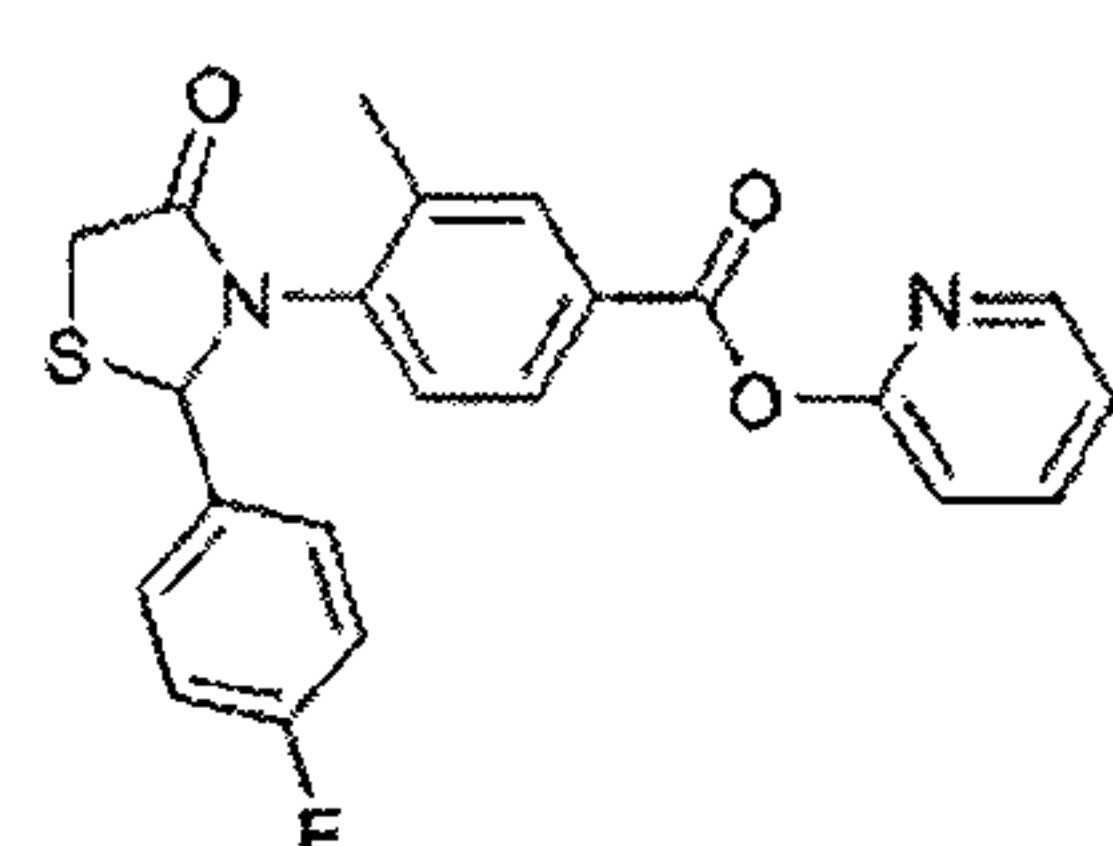
508



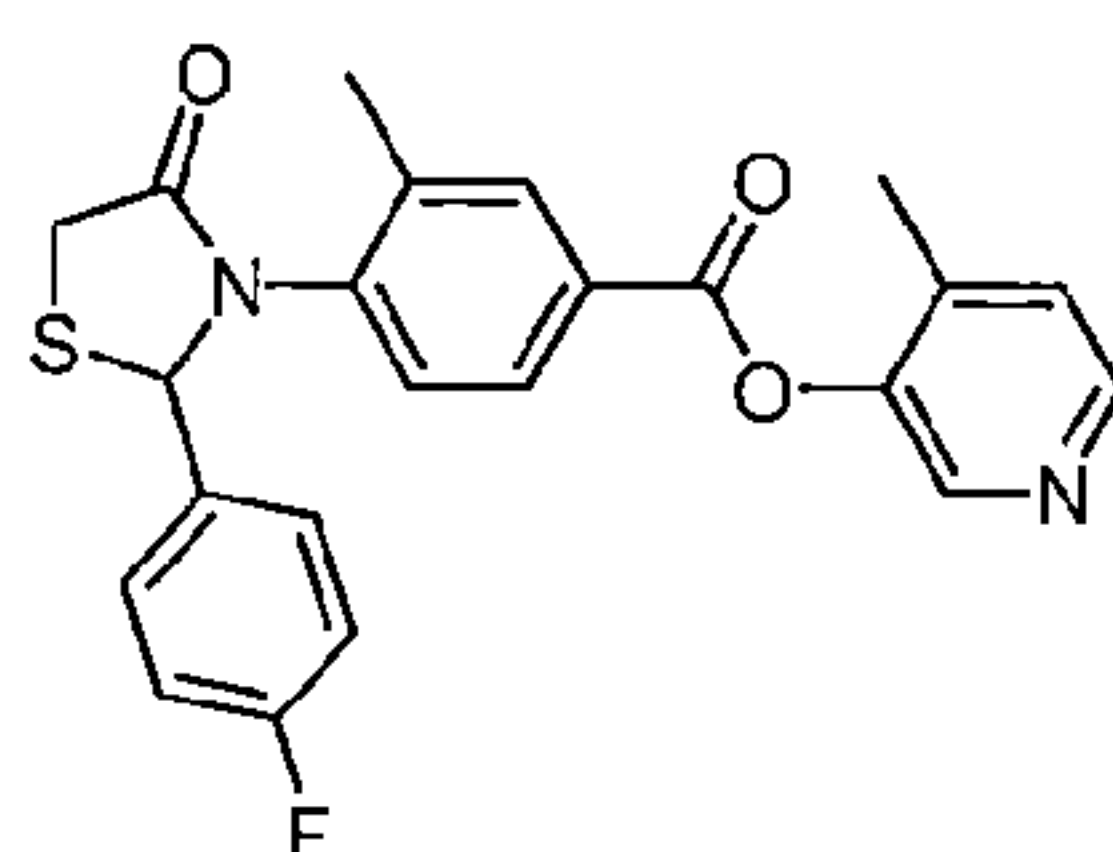
510



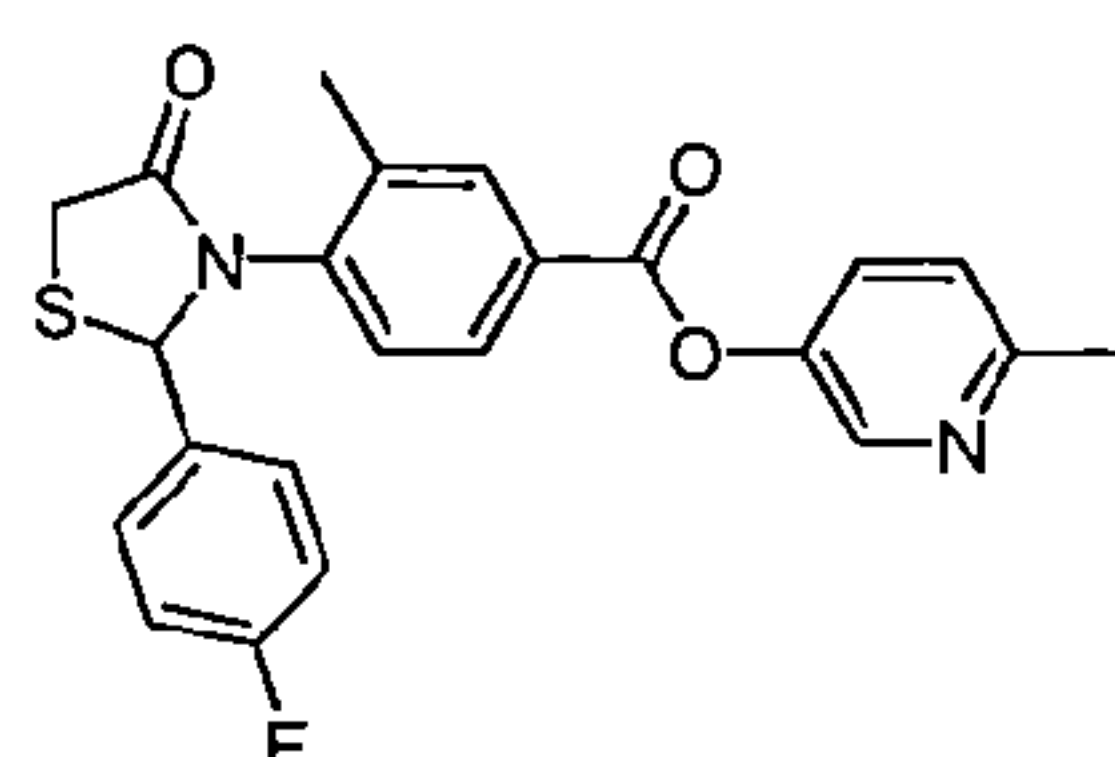
516



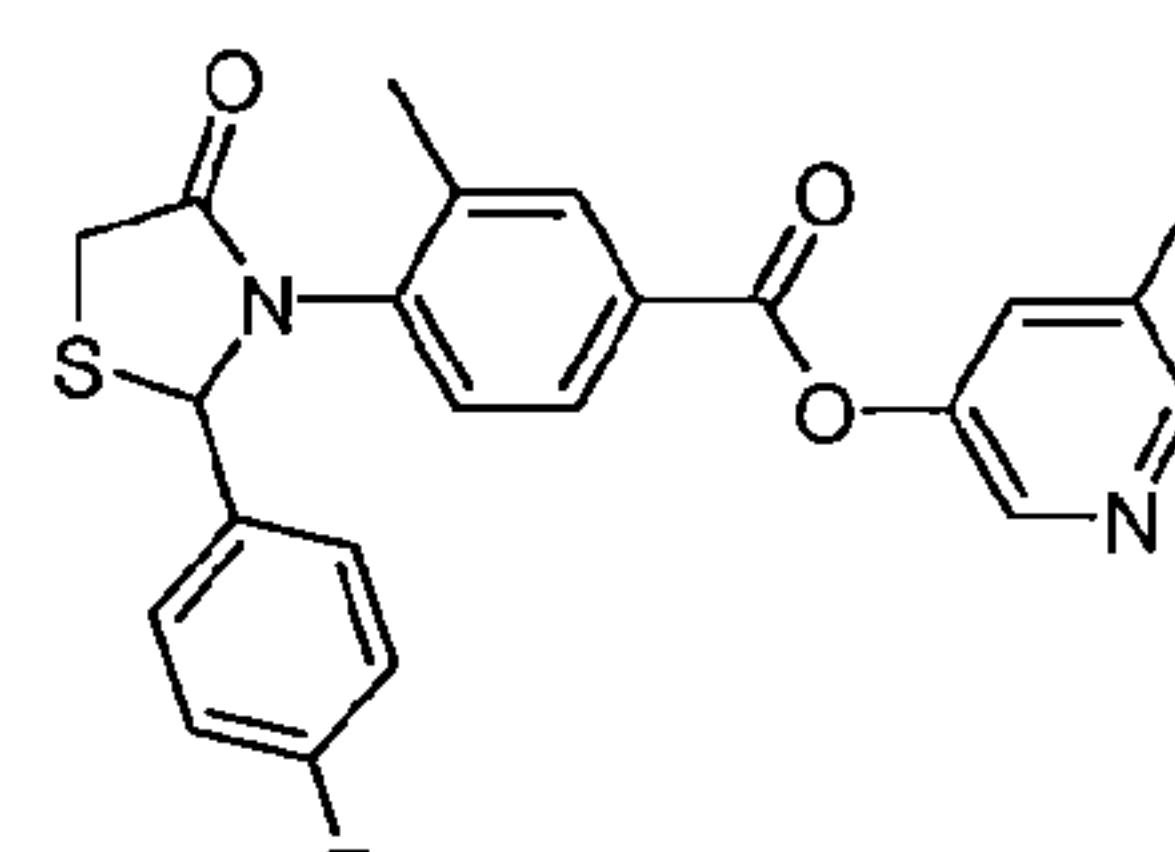
517



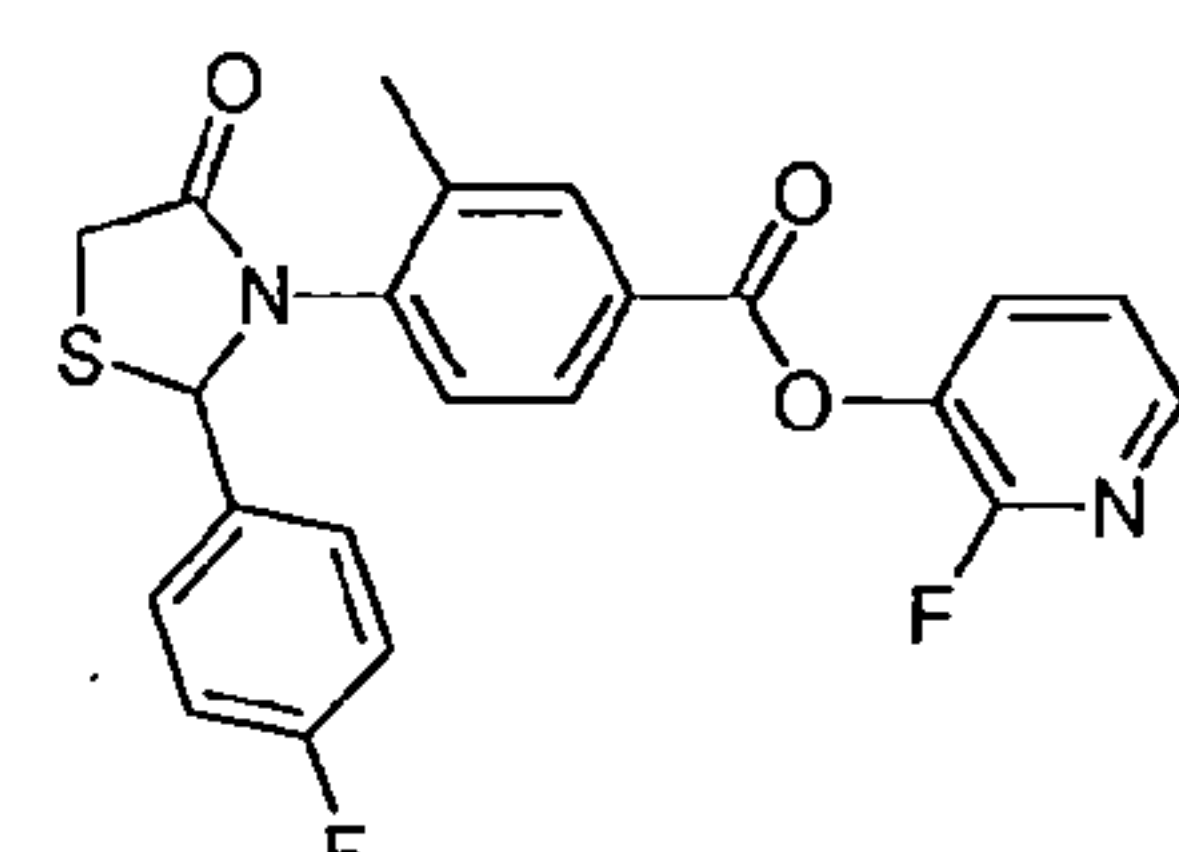
519



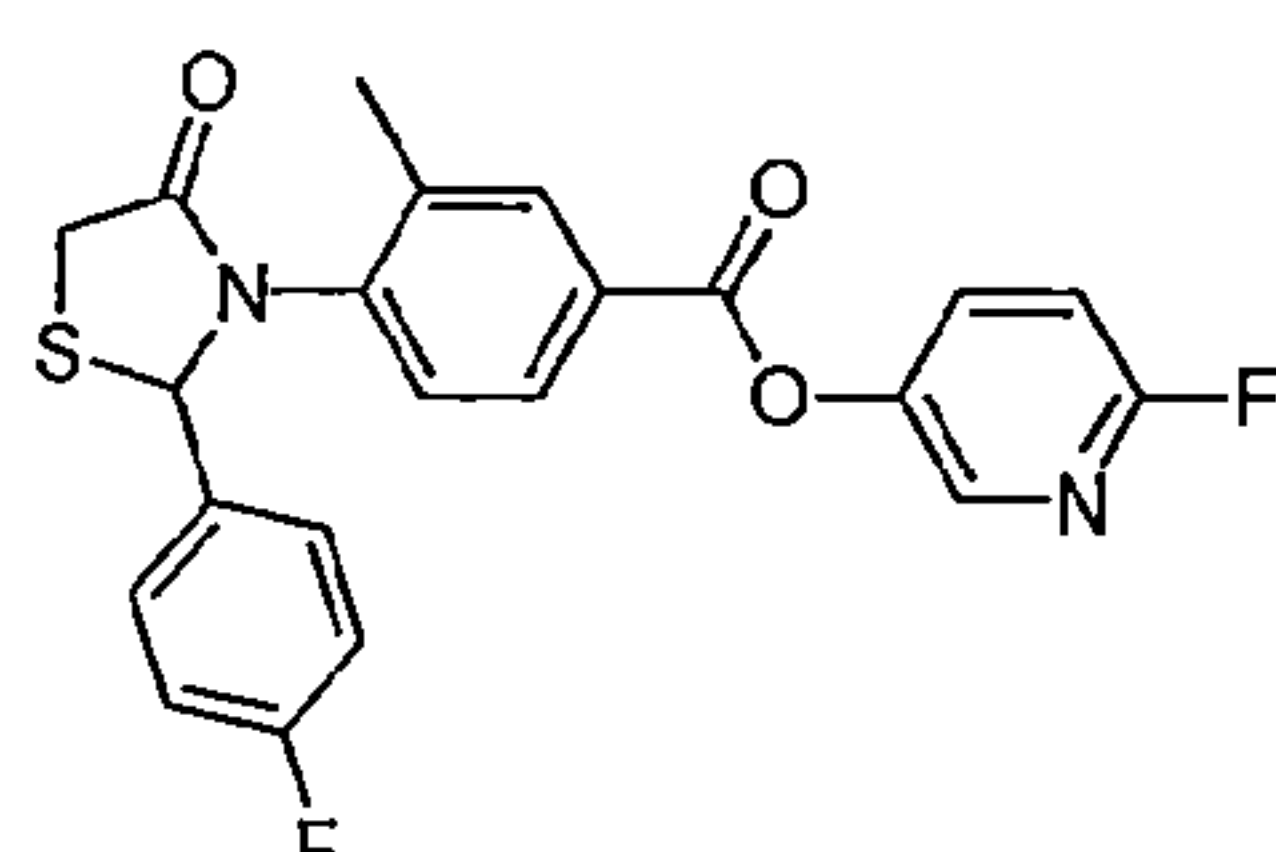
520



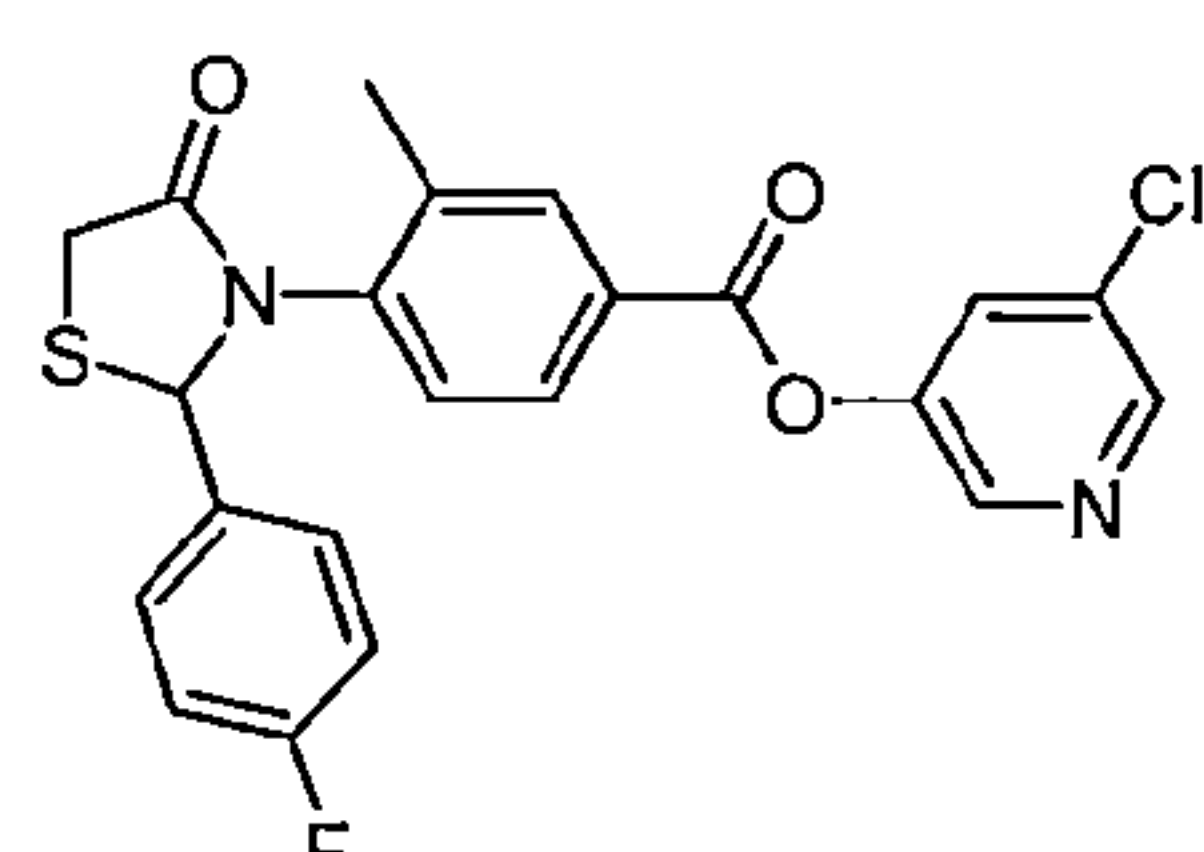
521



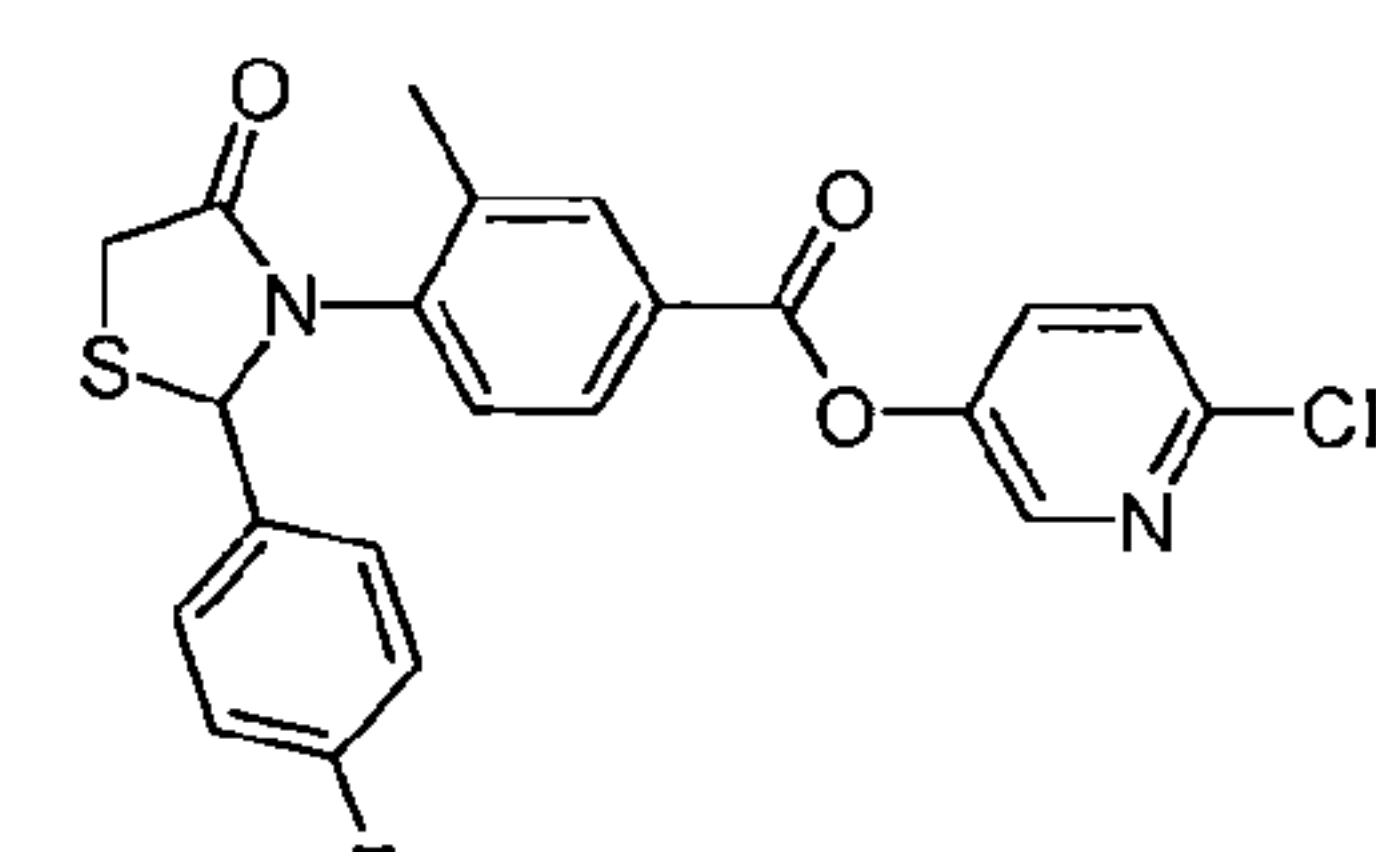
522



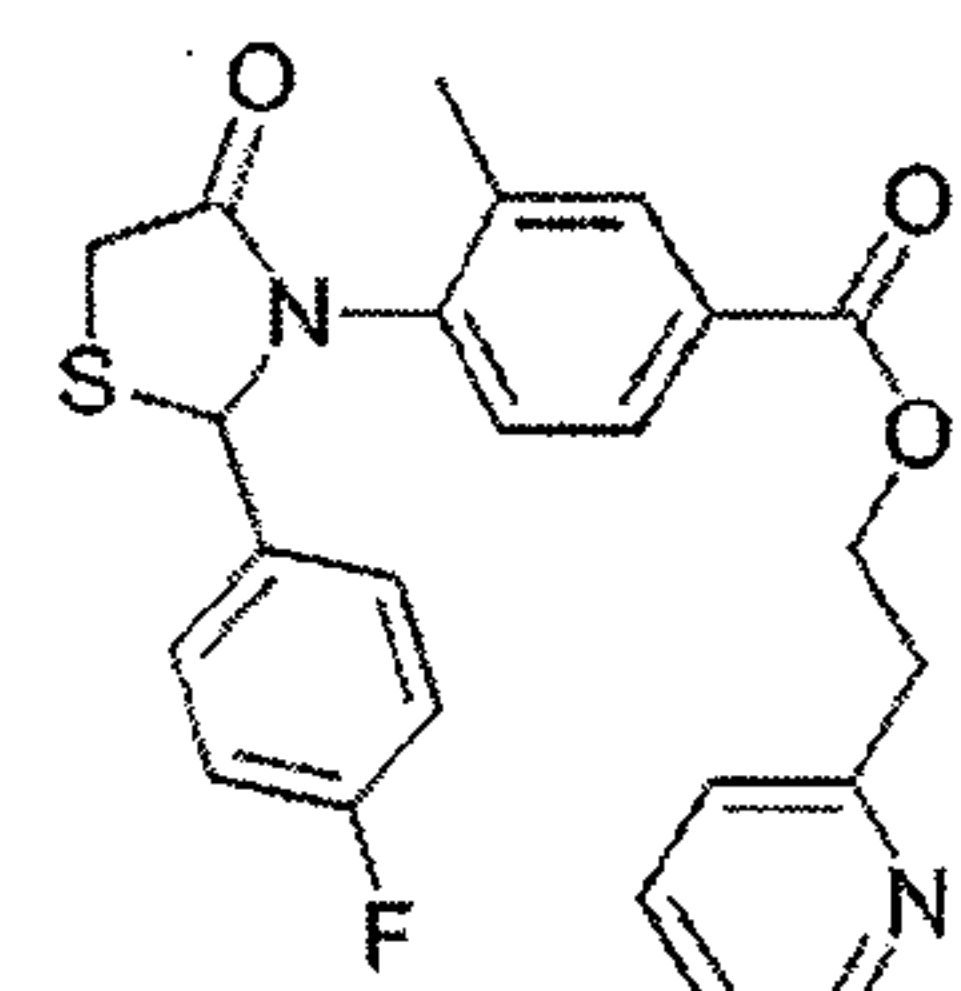
523



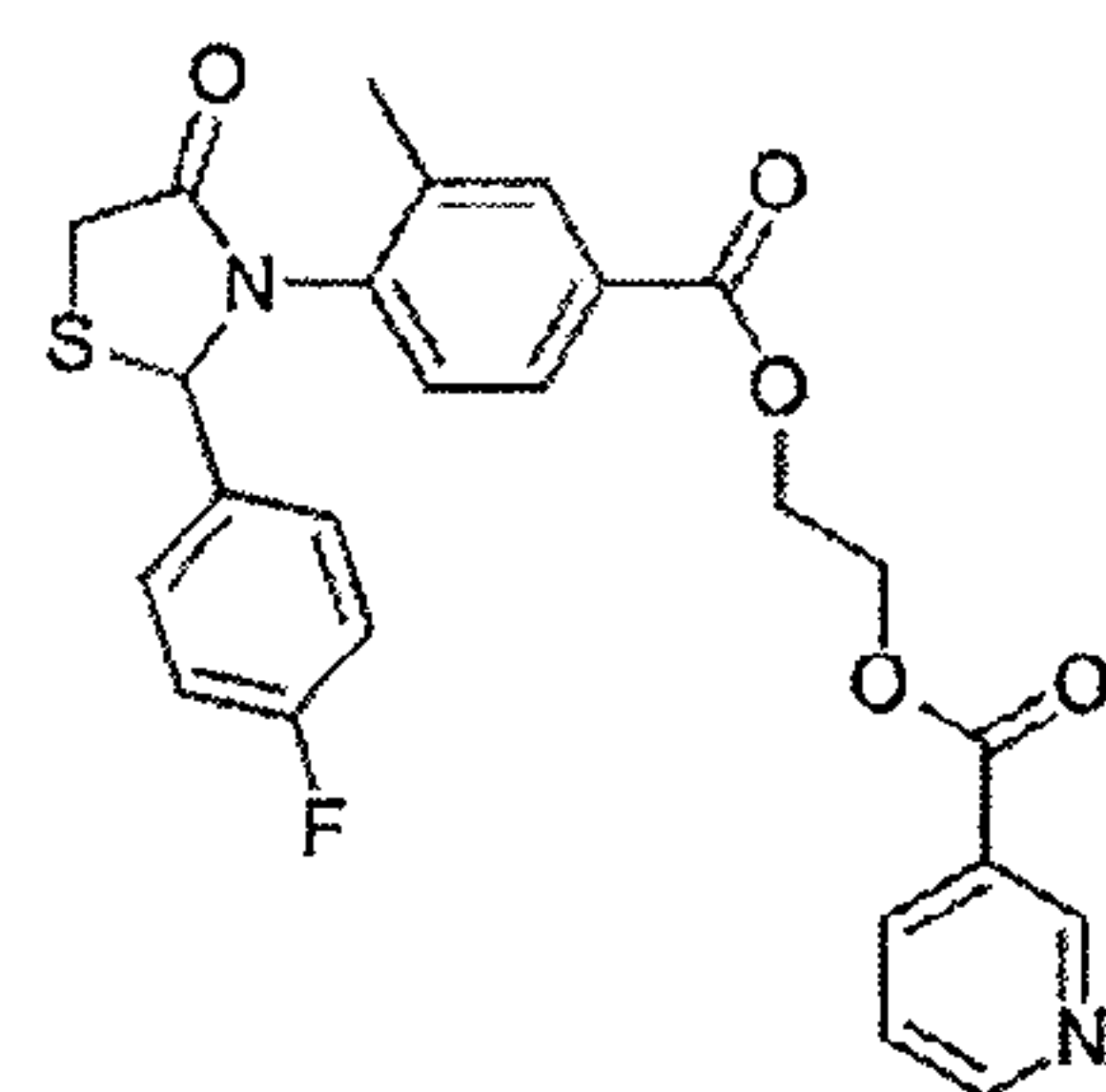
525



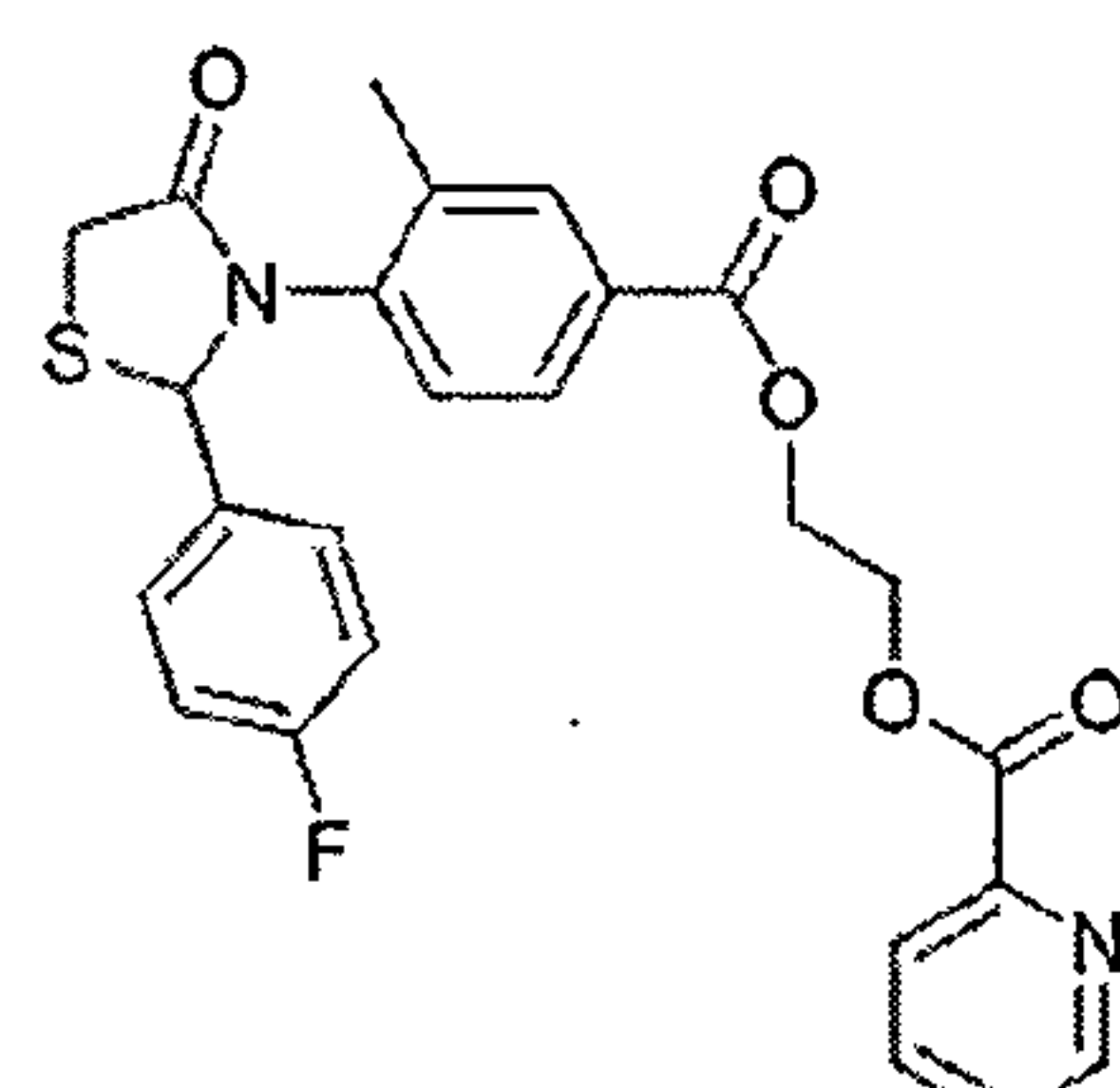
526



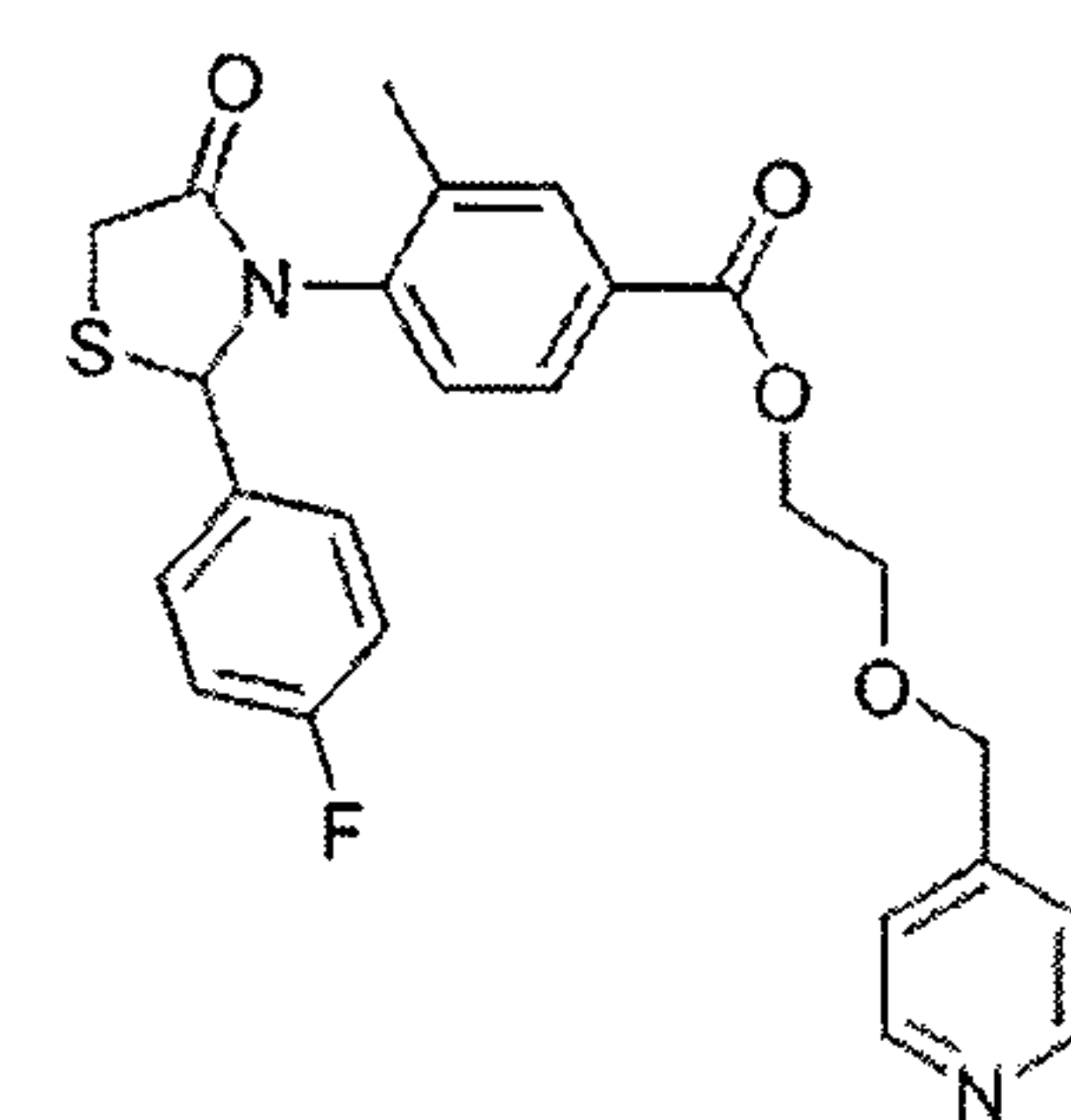
532



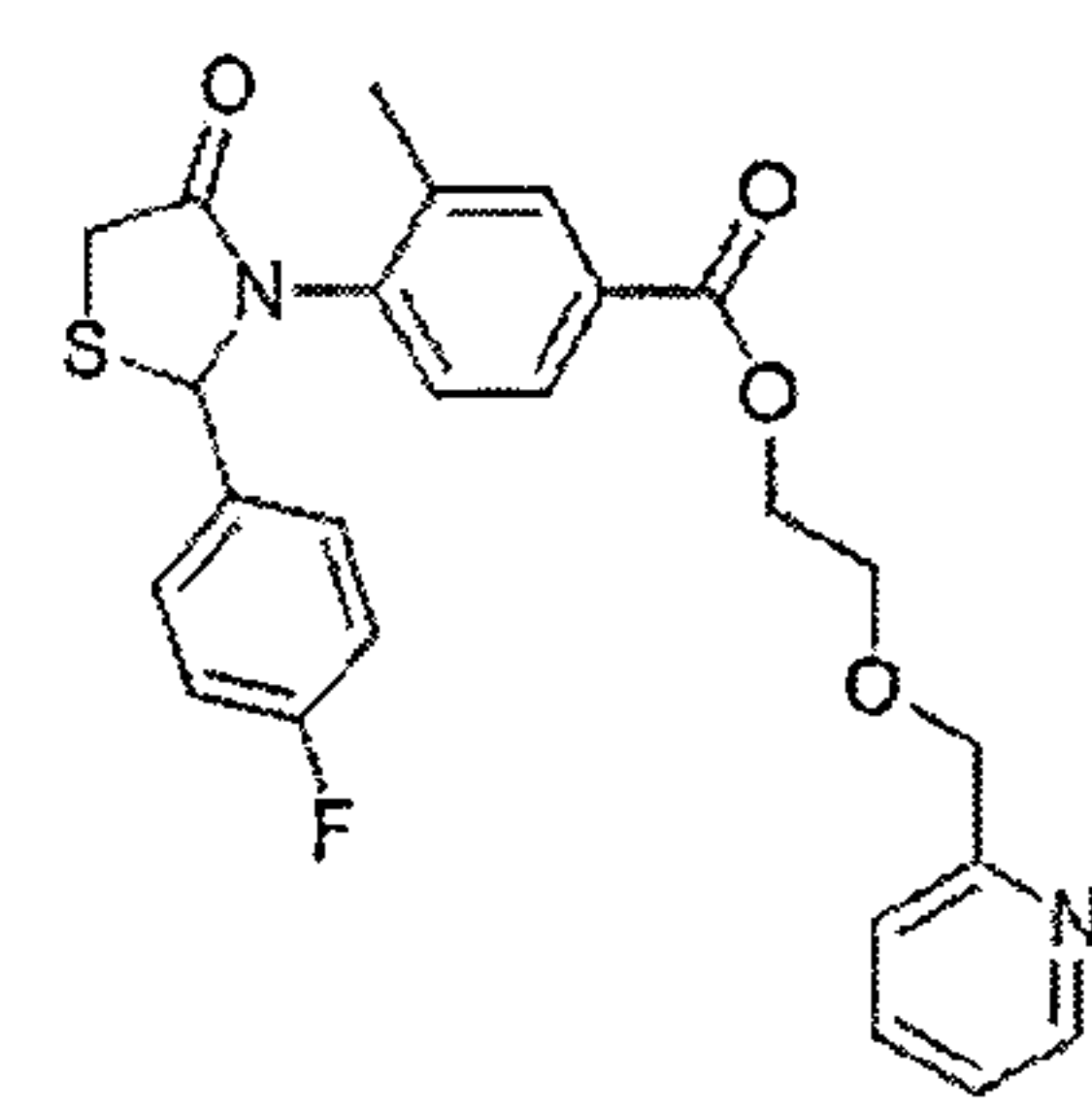
533



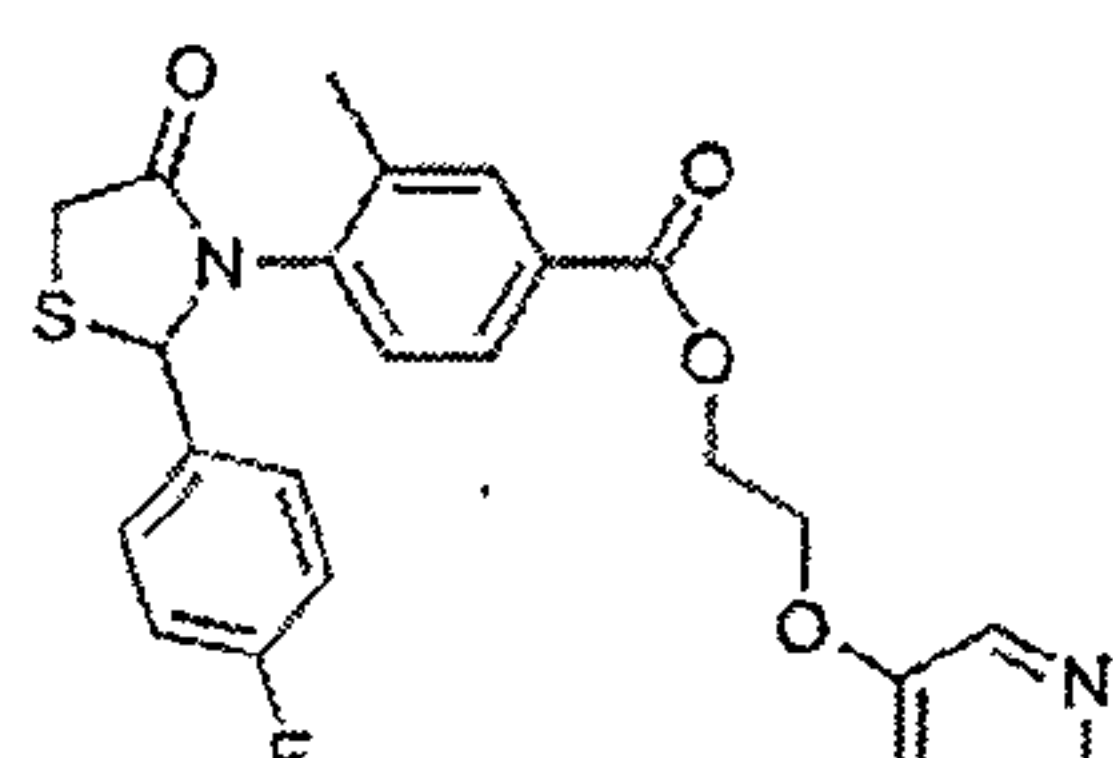
538



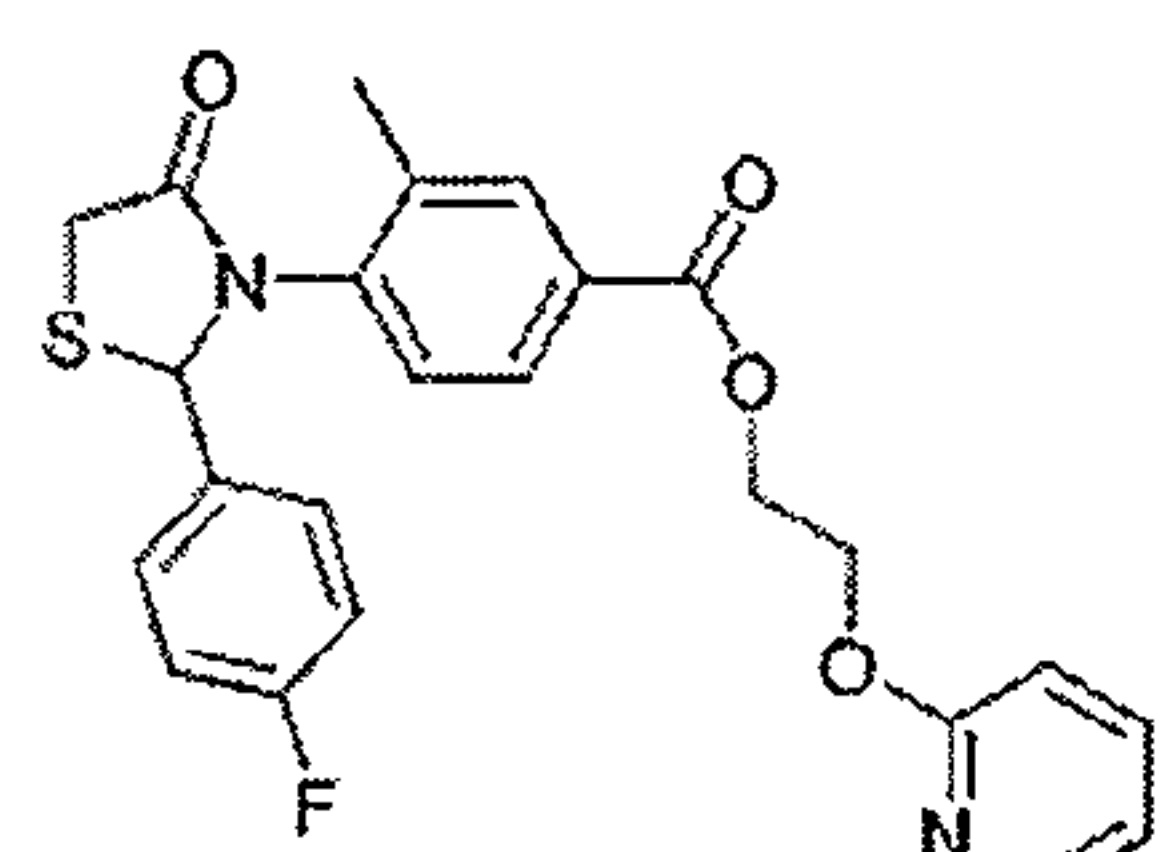
540



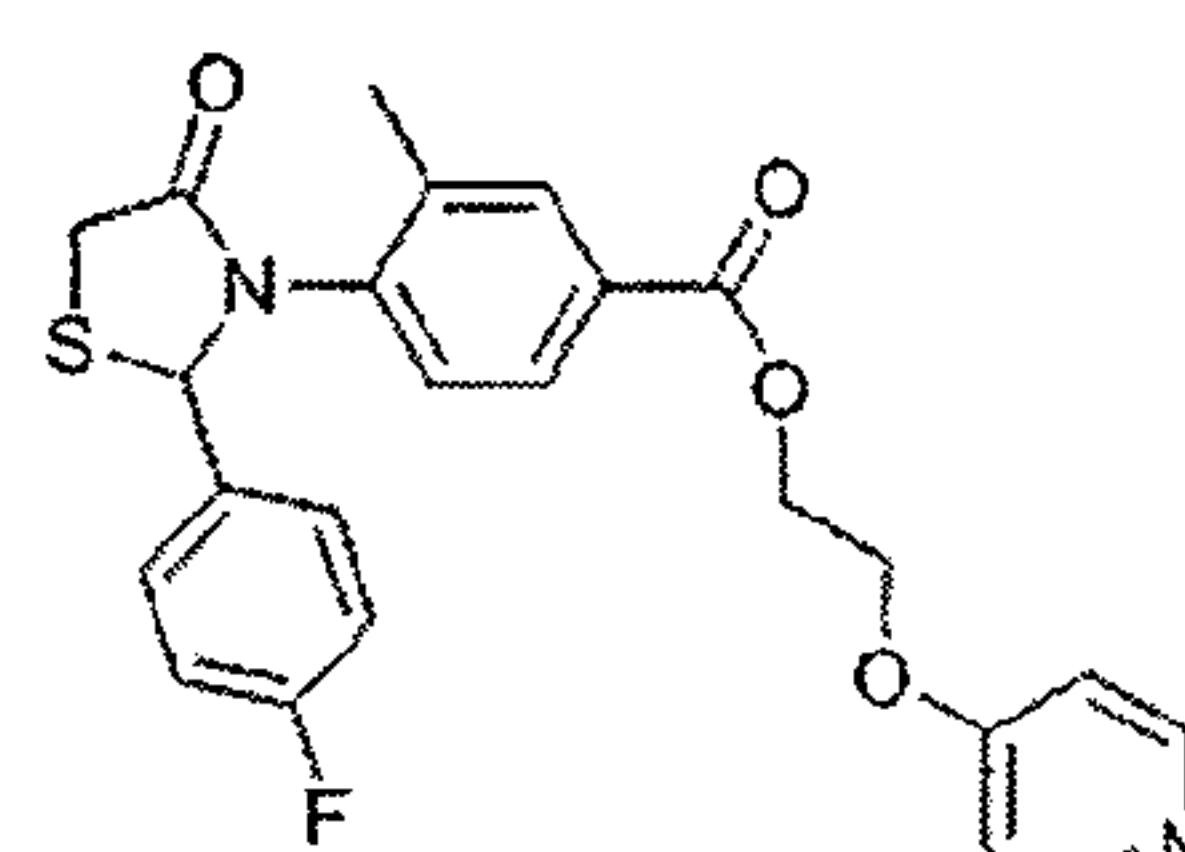
542



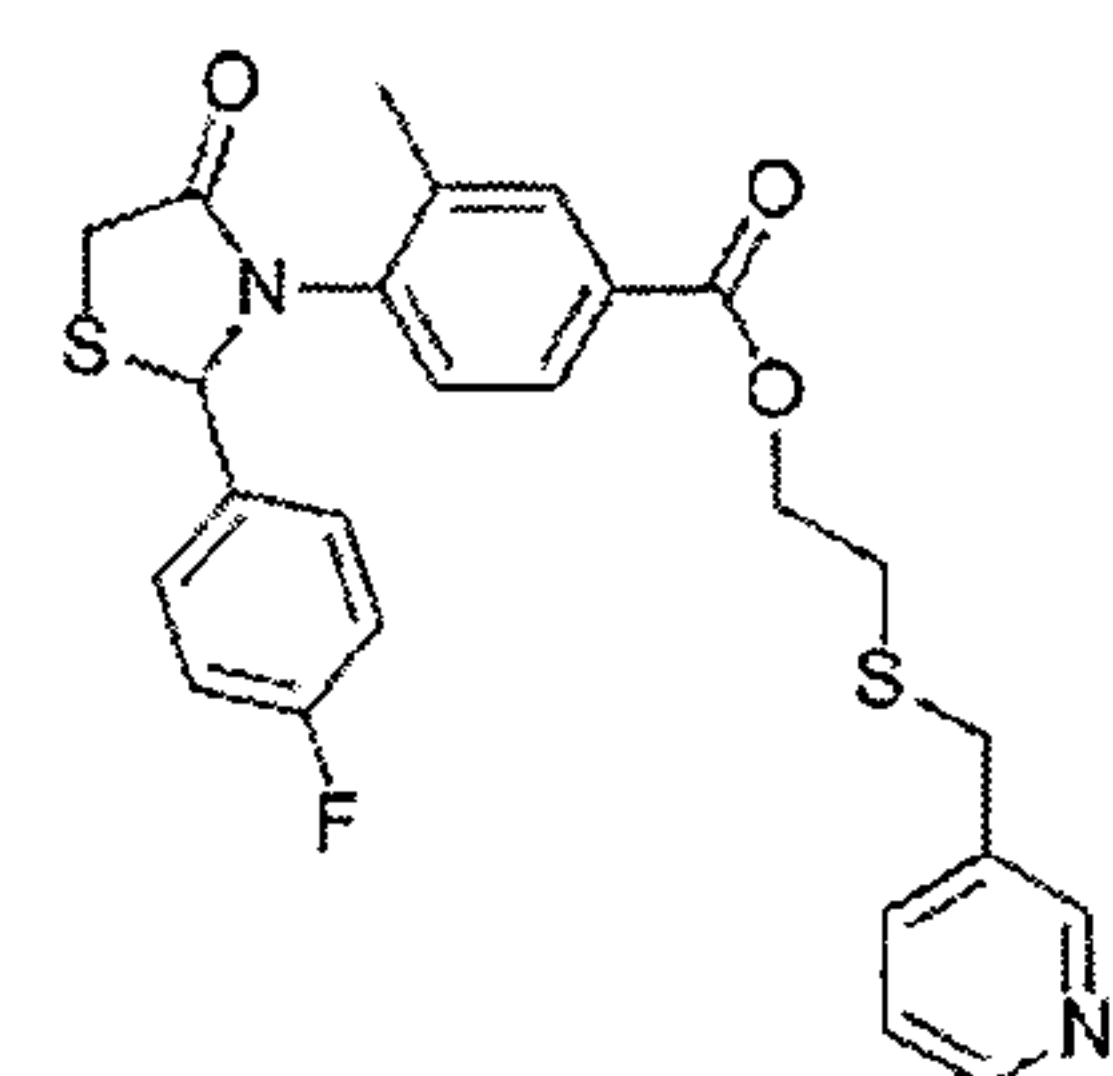
546



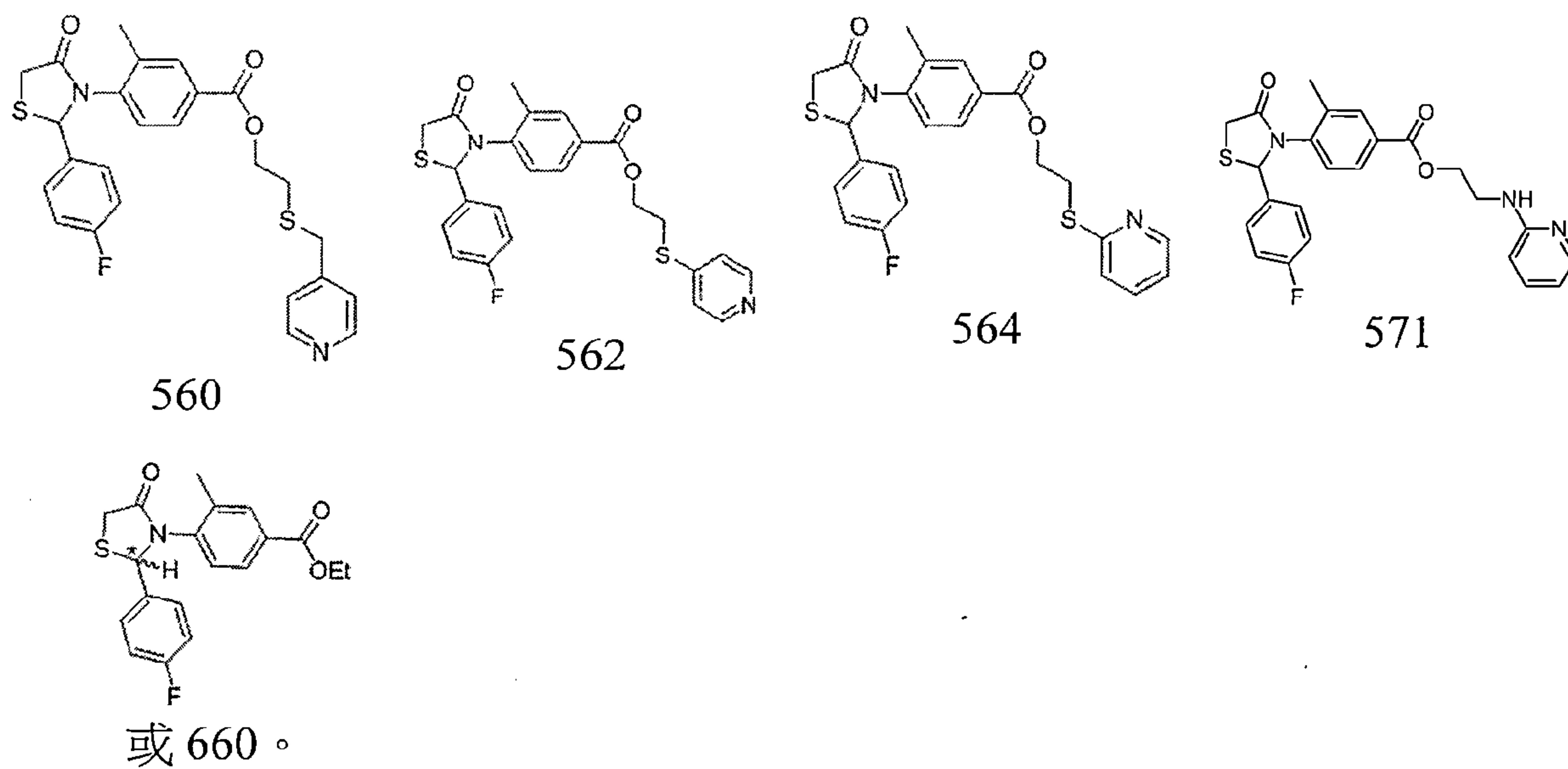
548



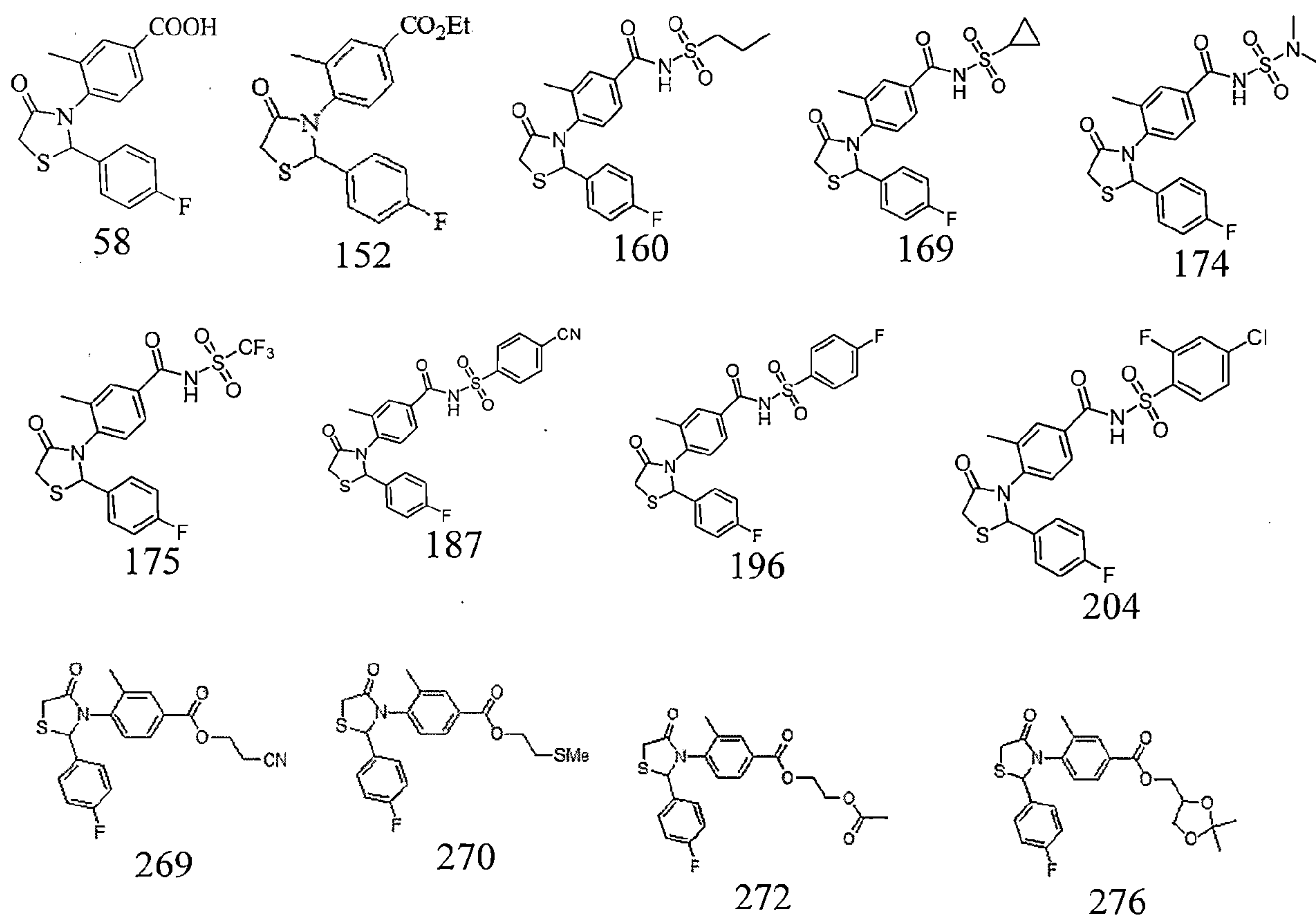
550

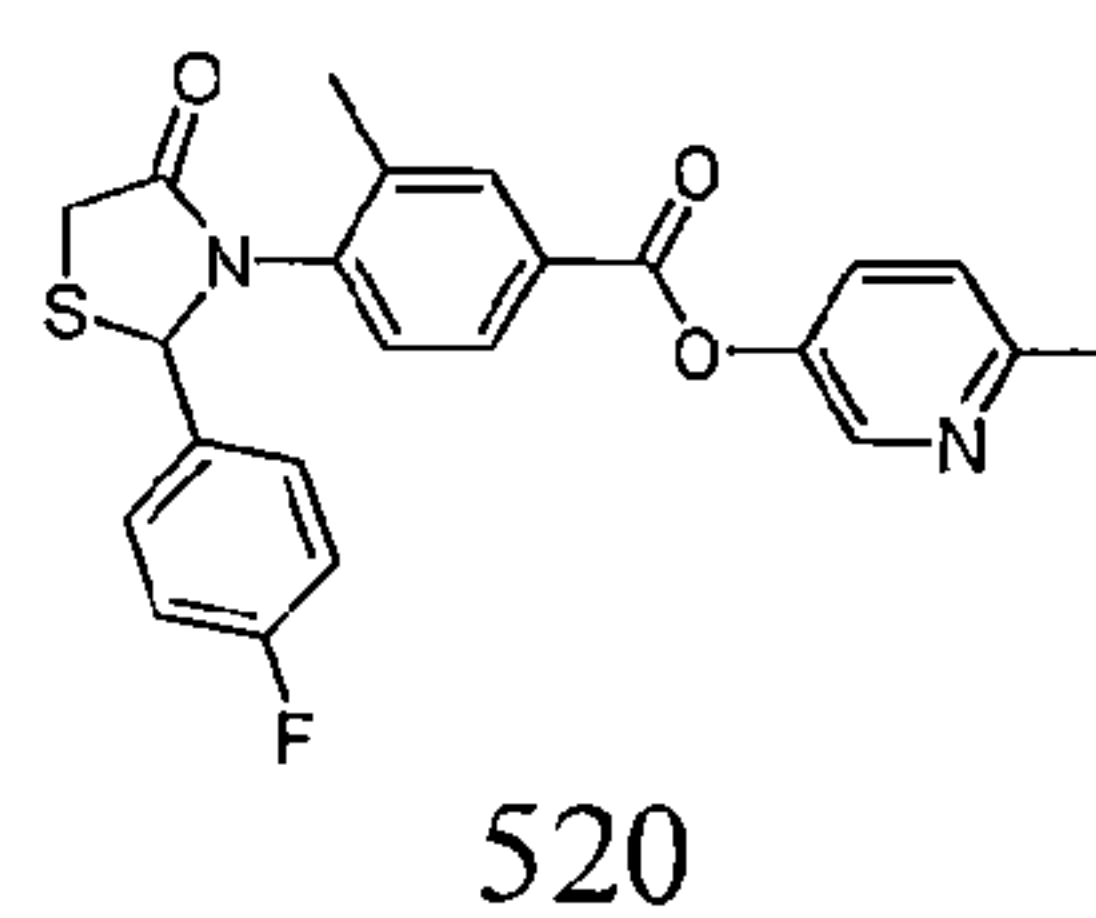
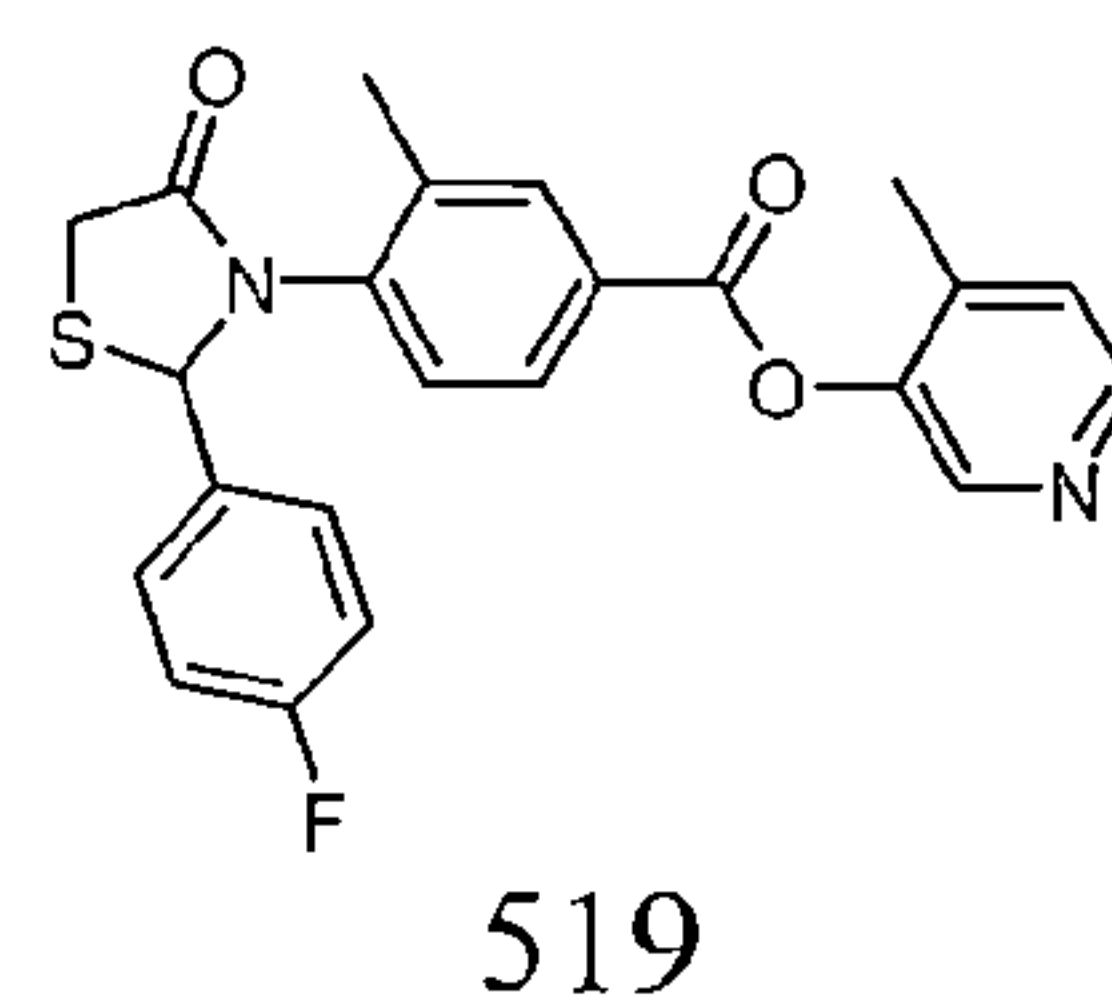
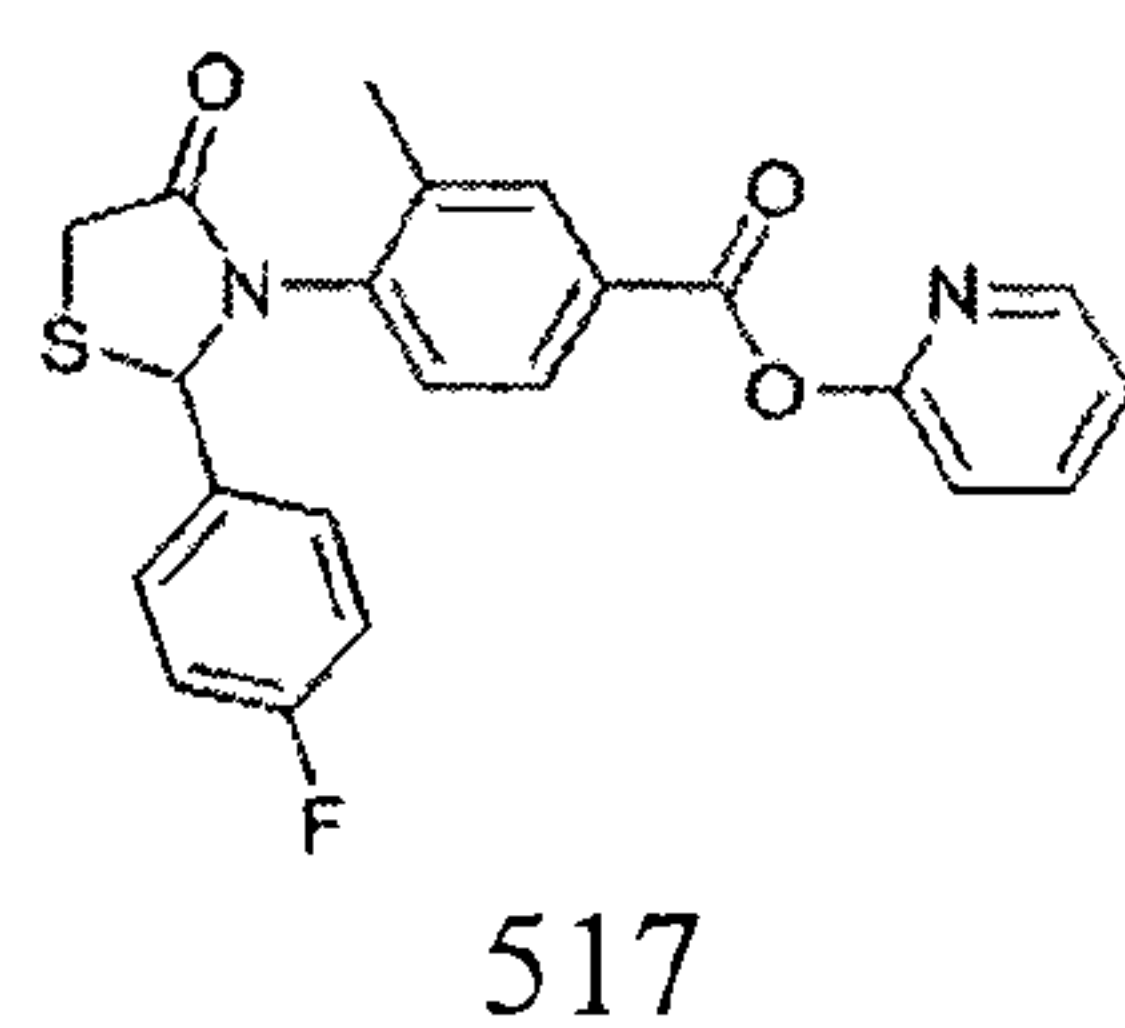
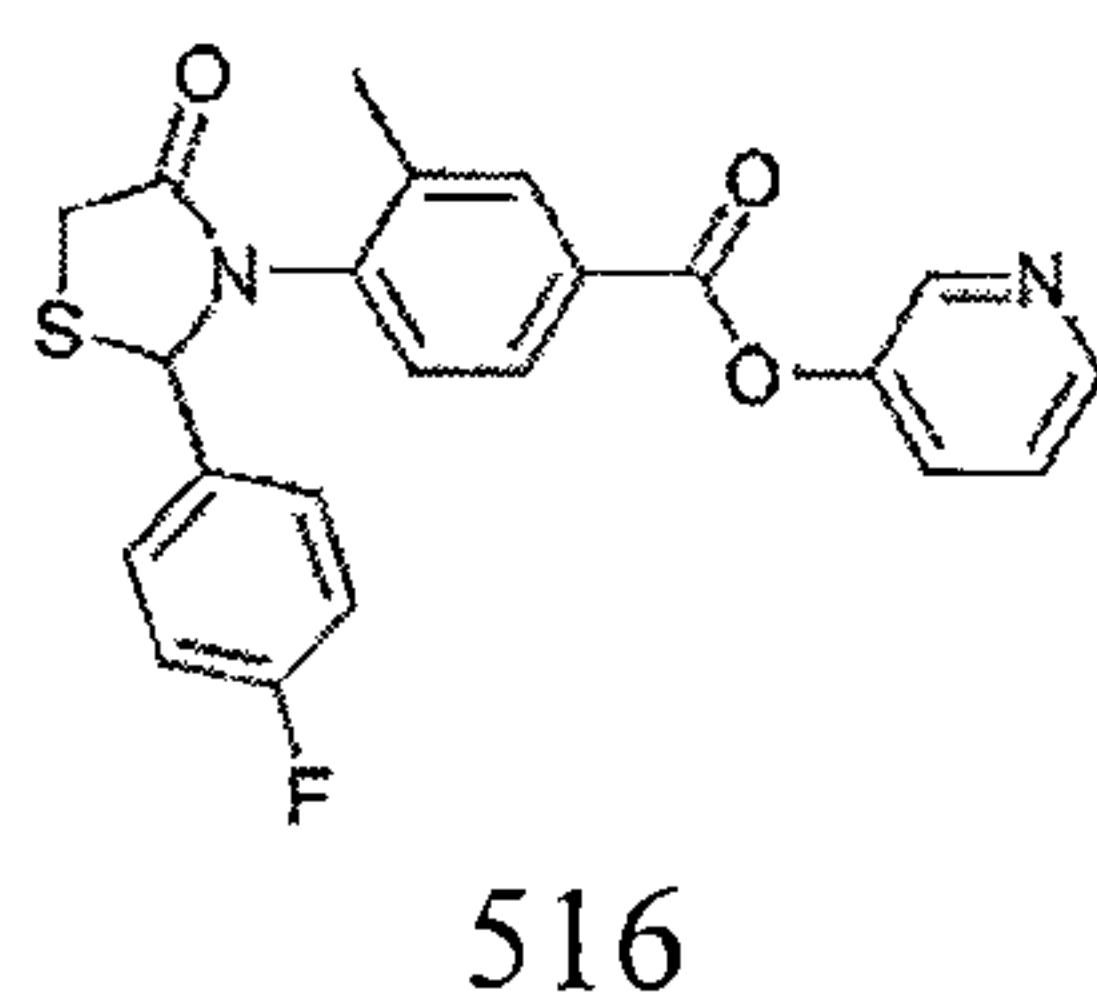
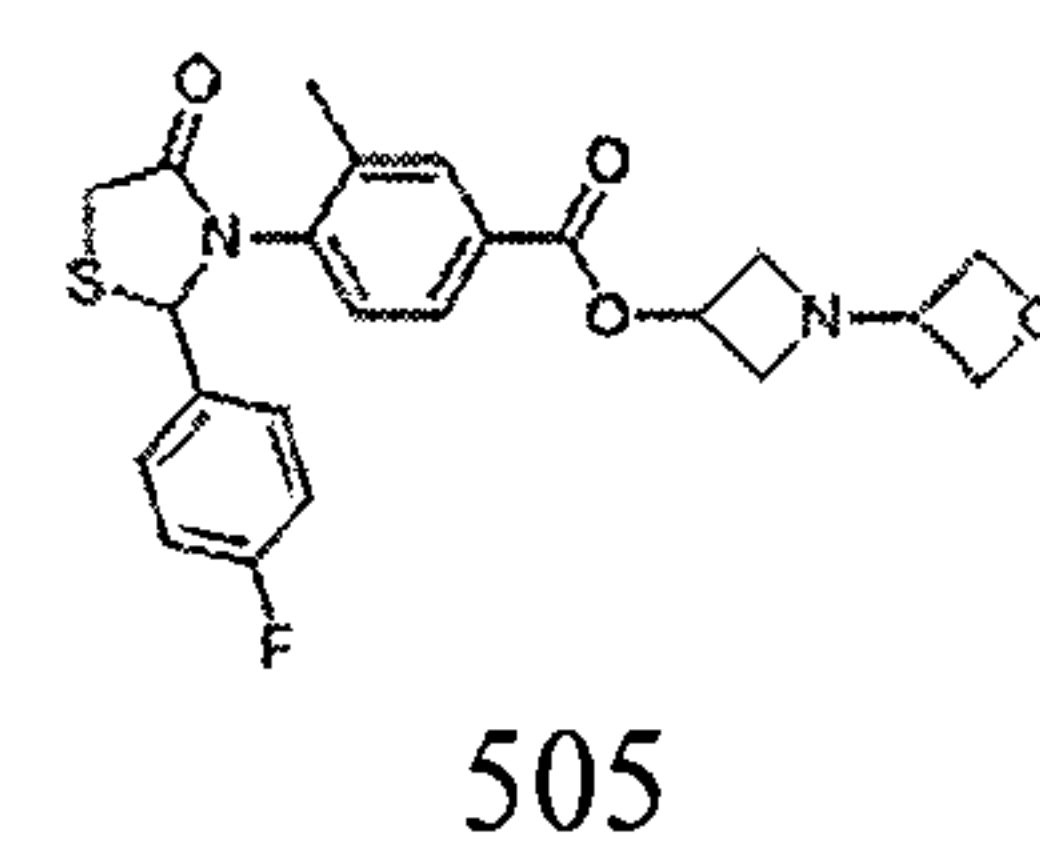
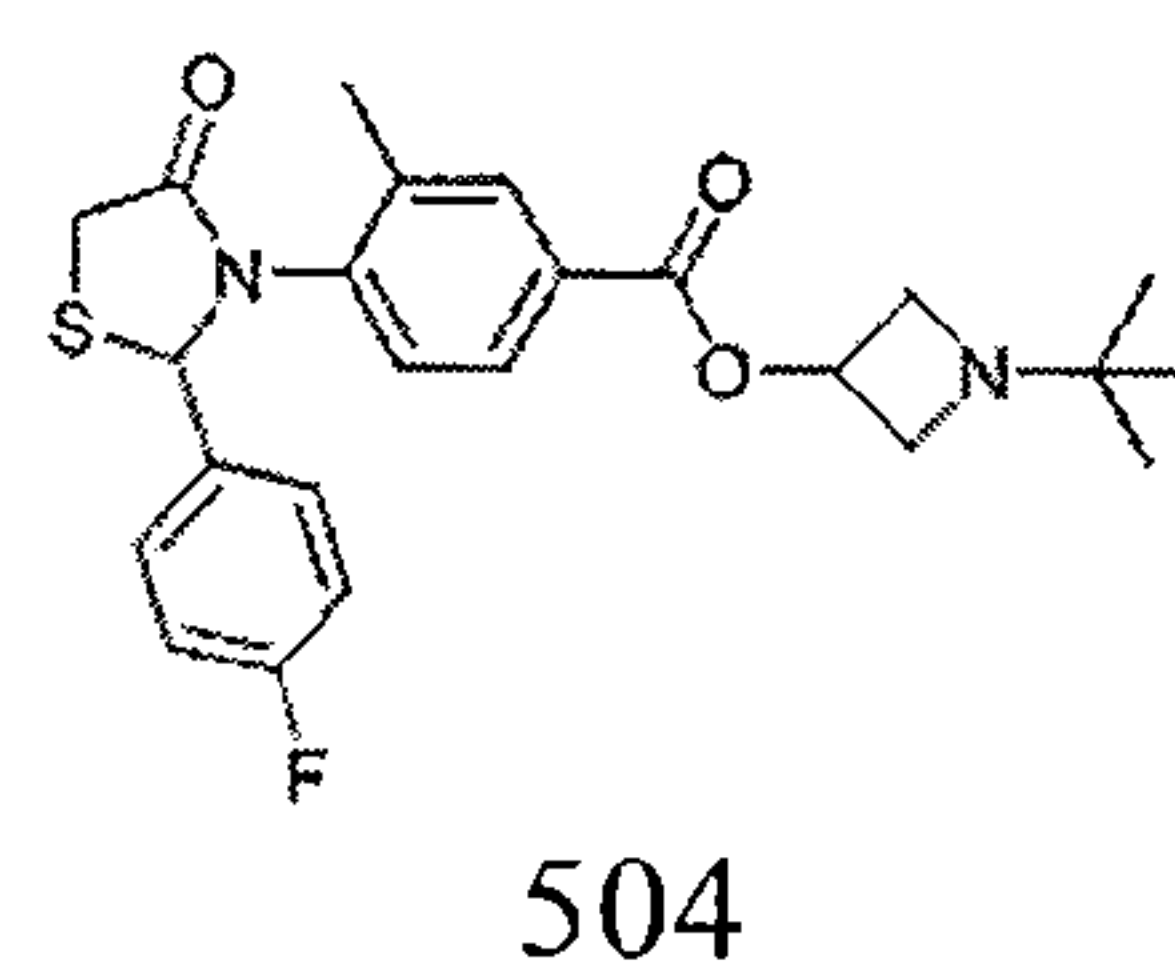
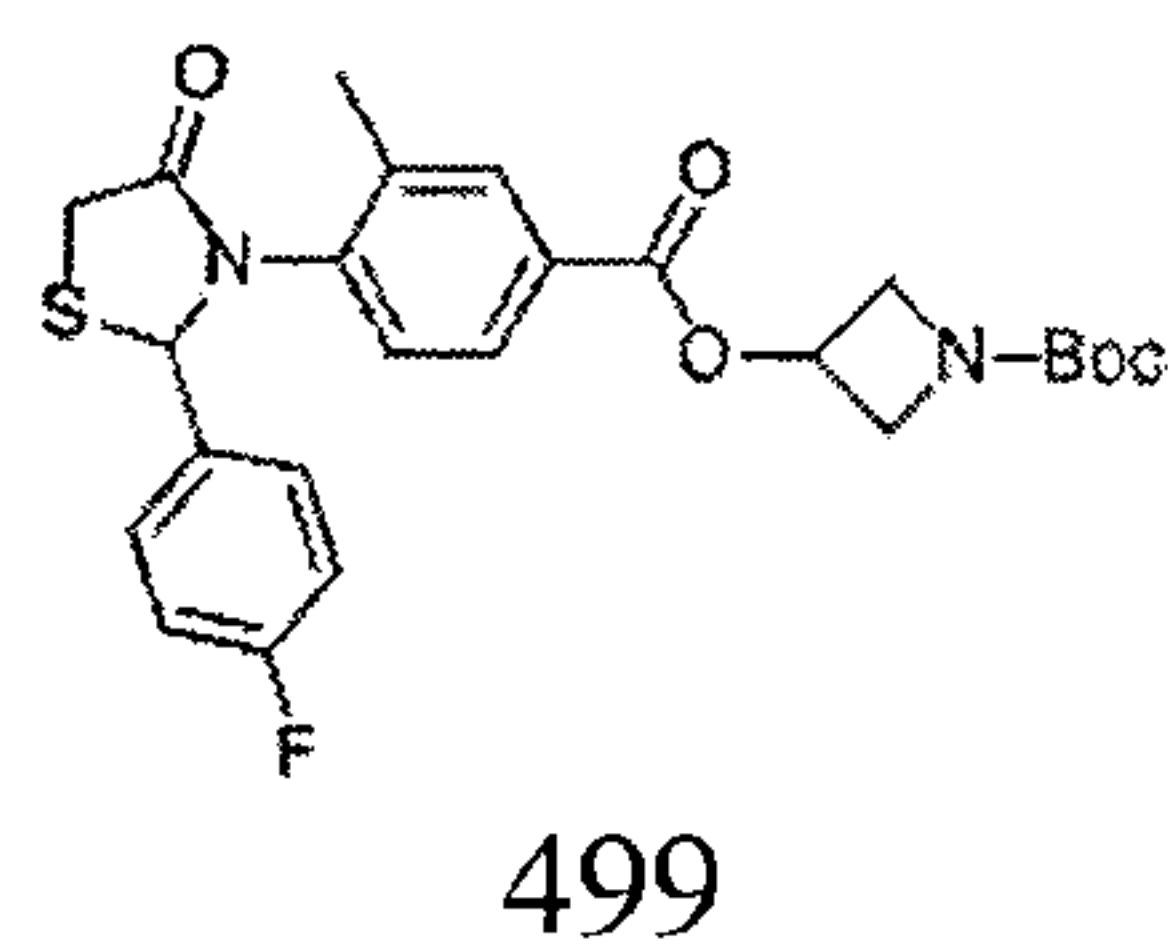
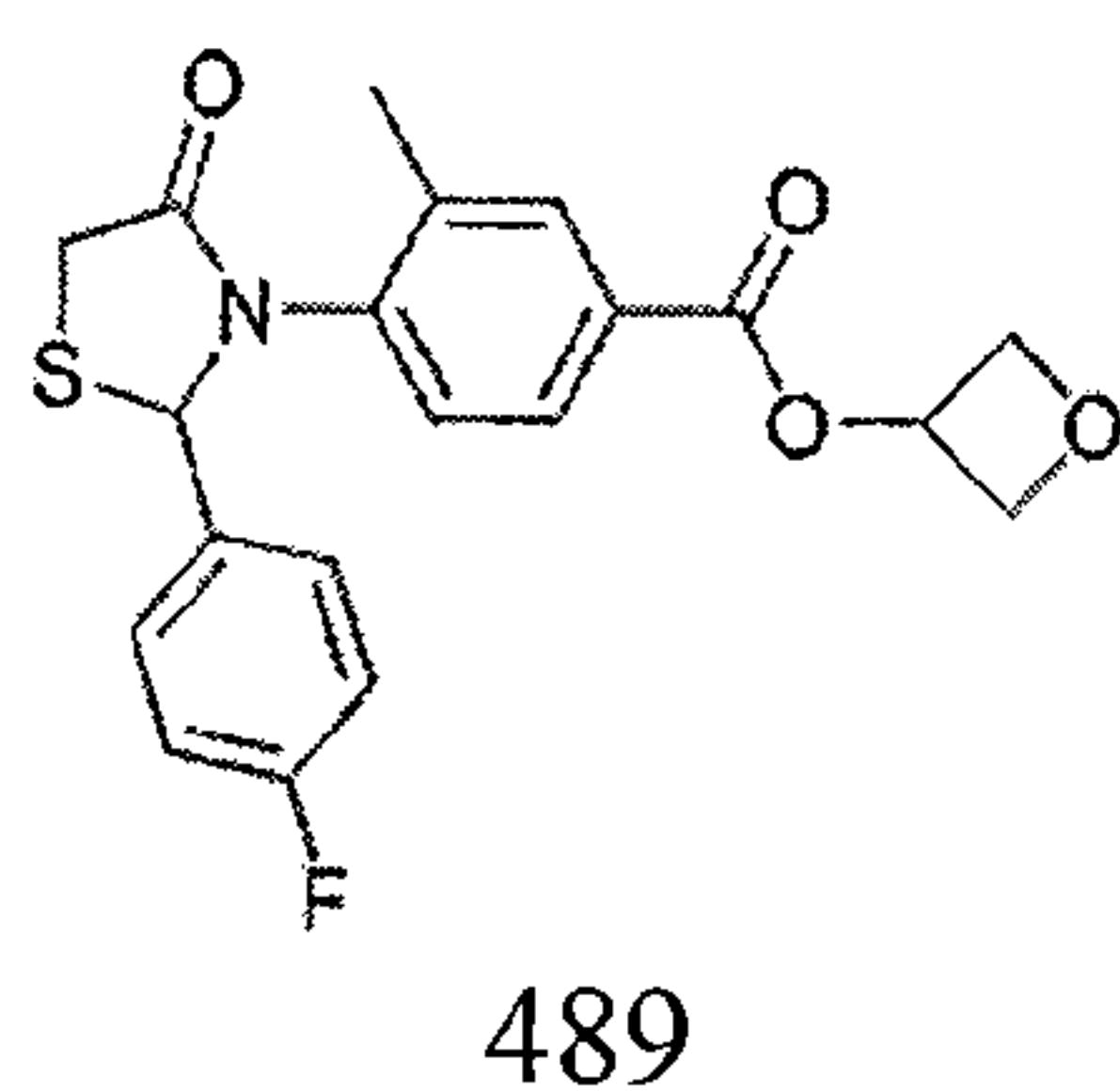
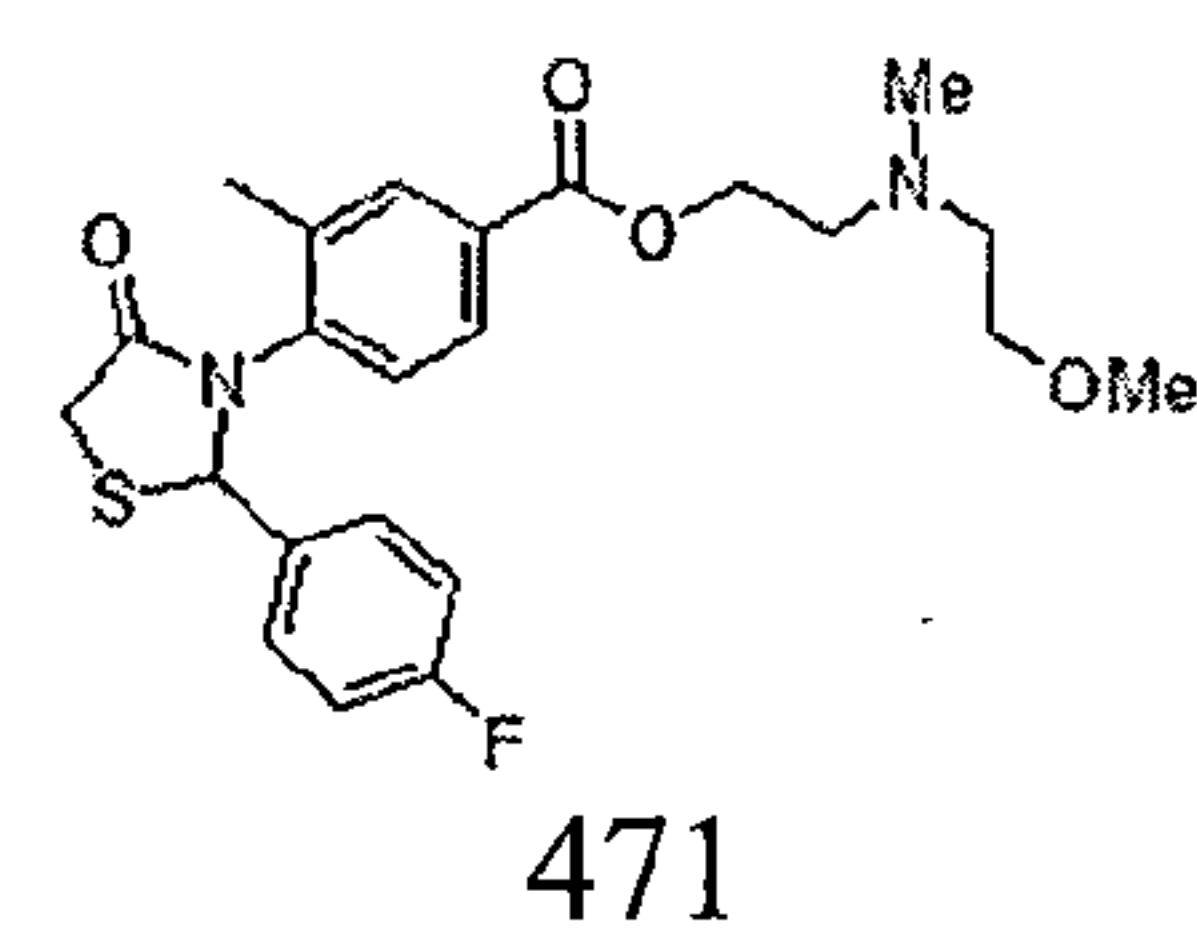
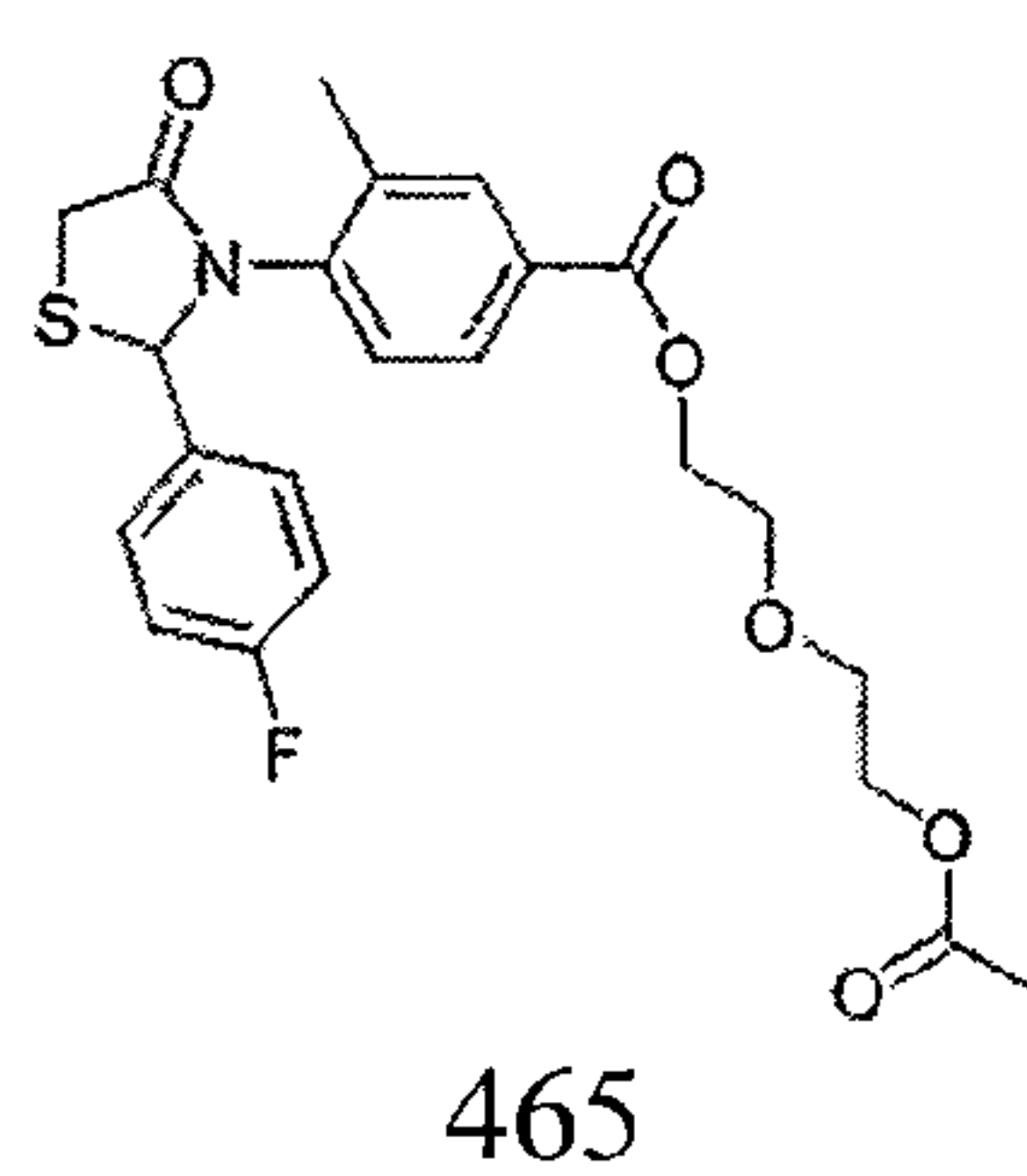
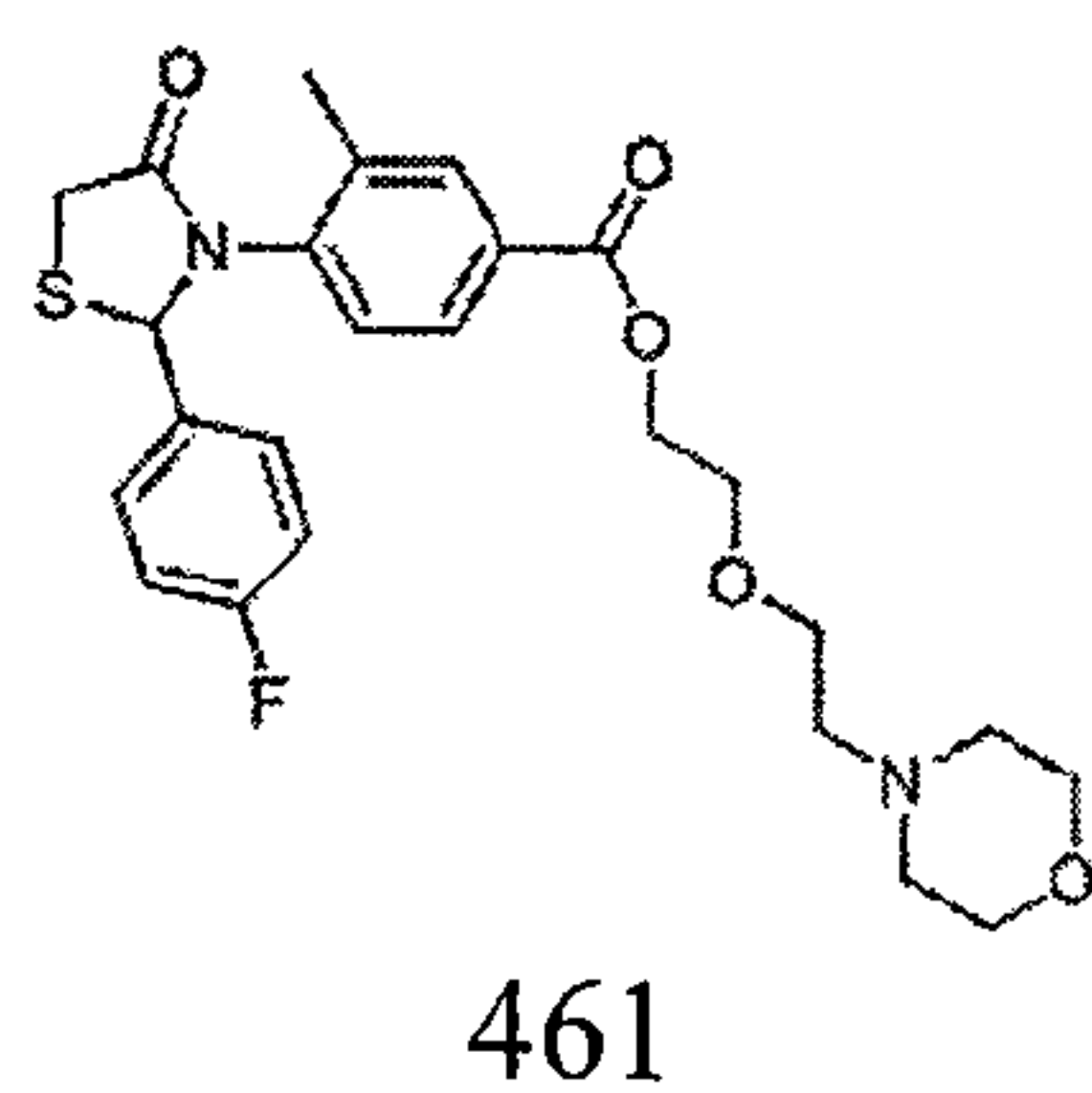
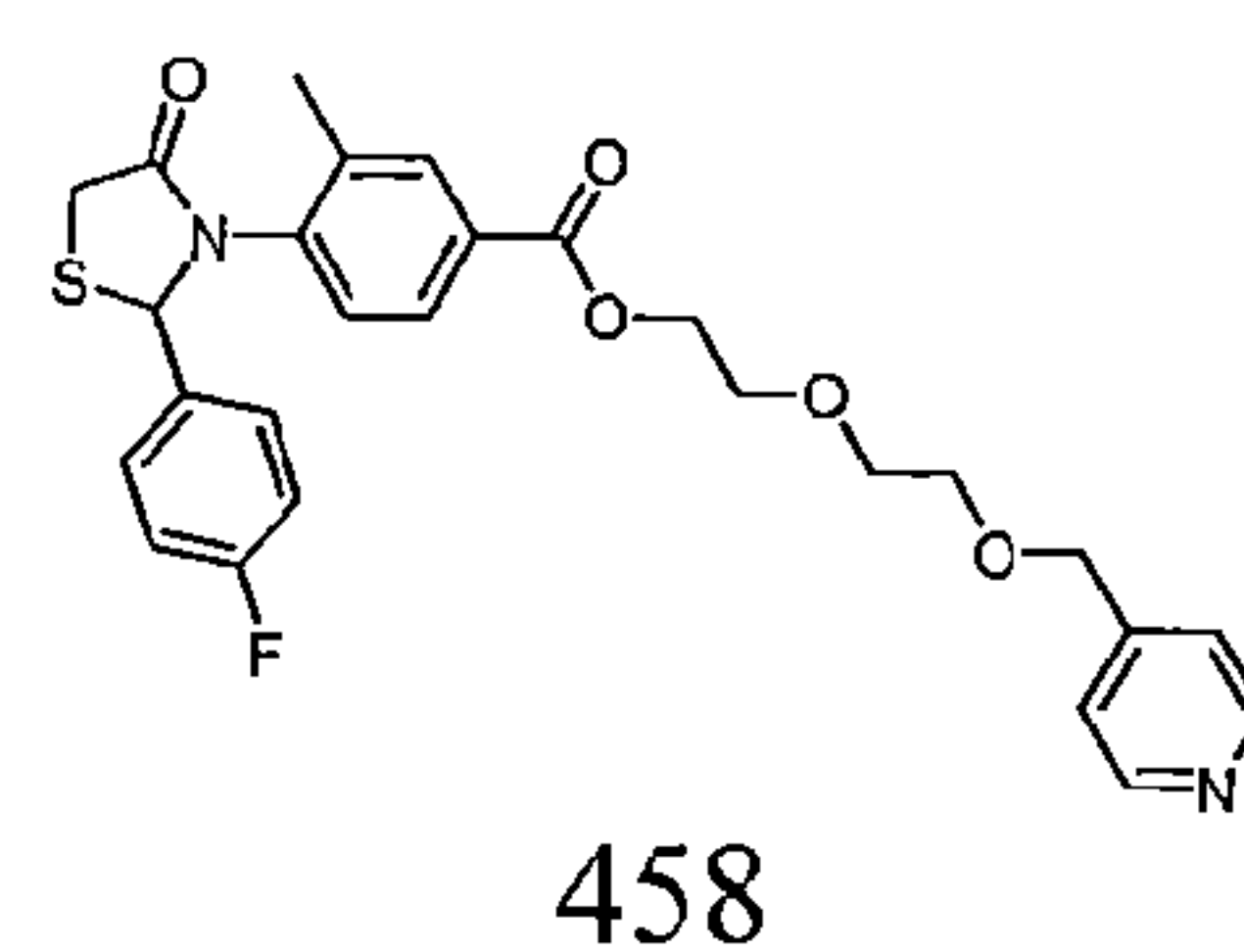
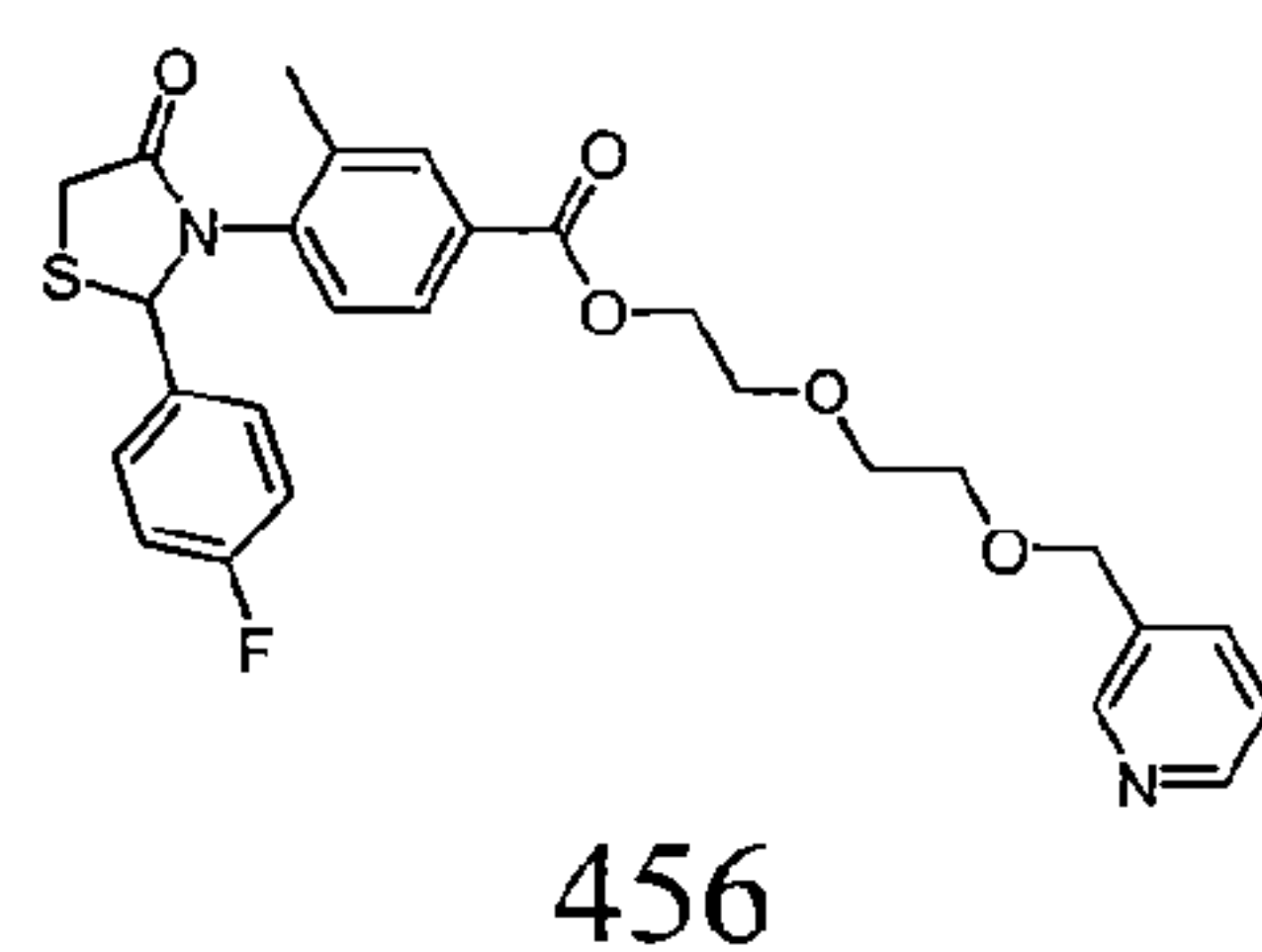
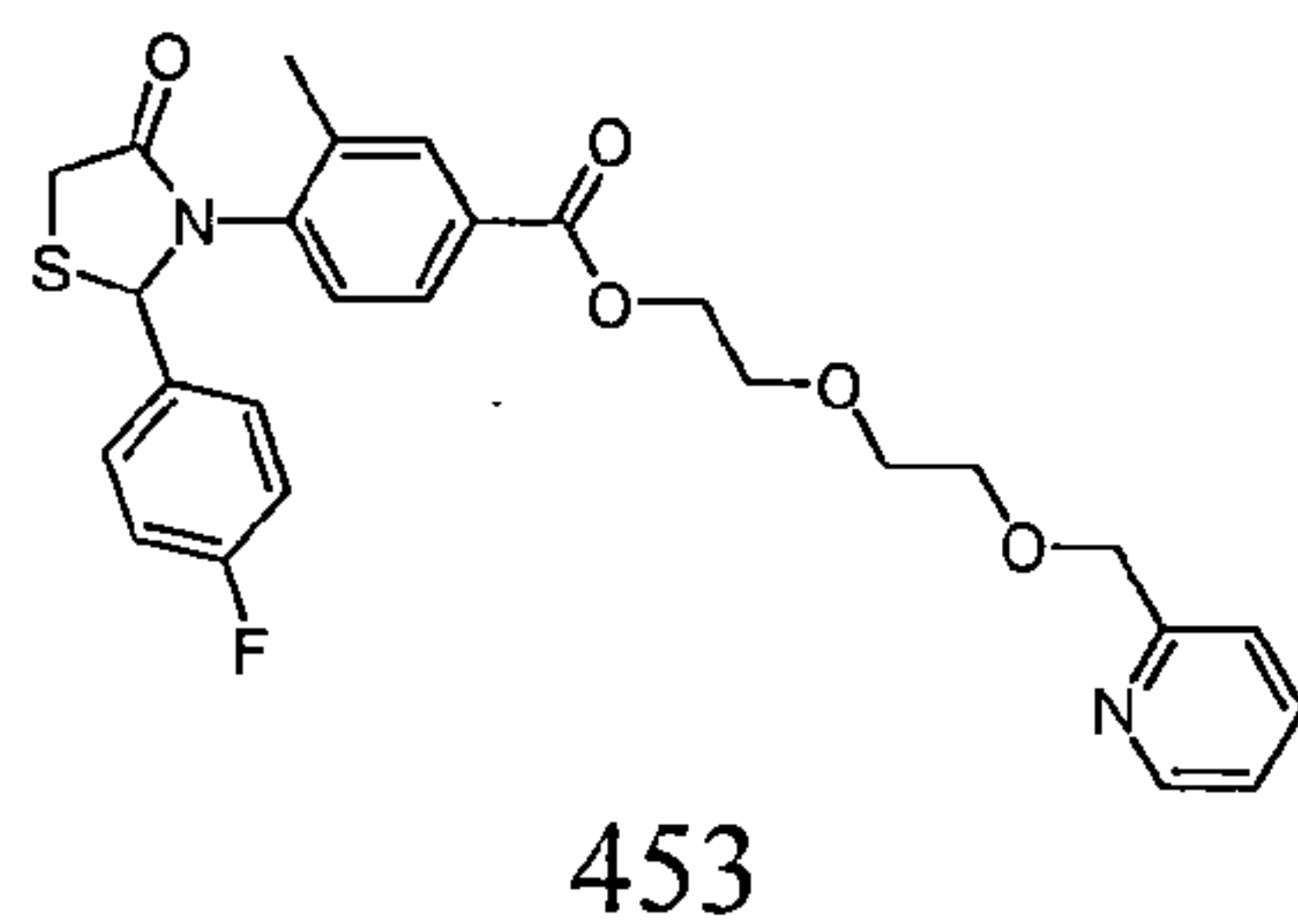
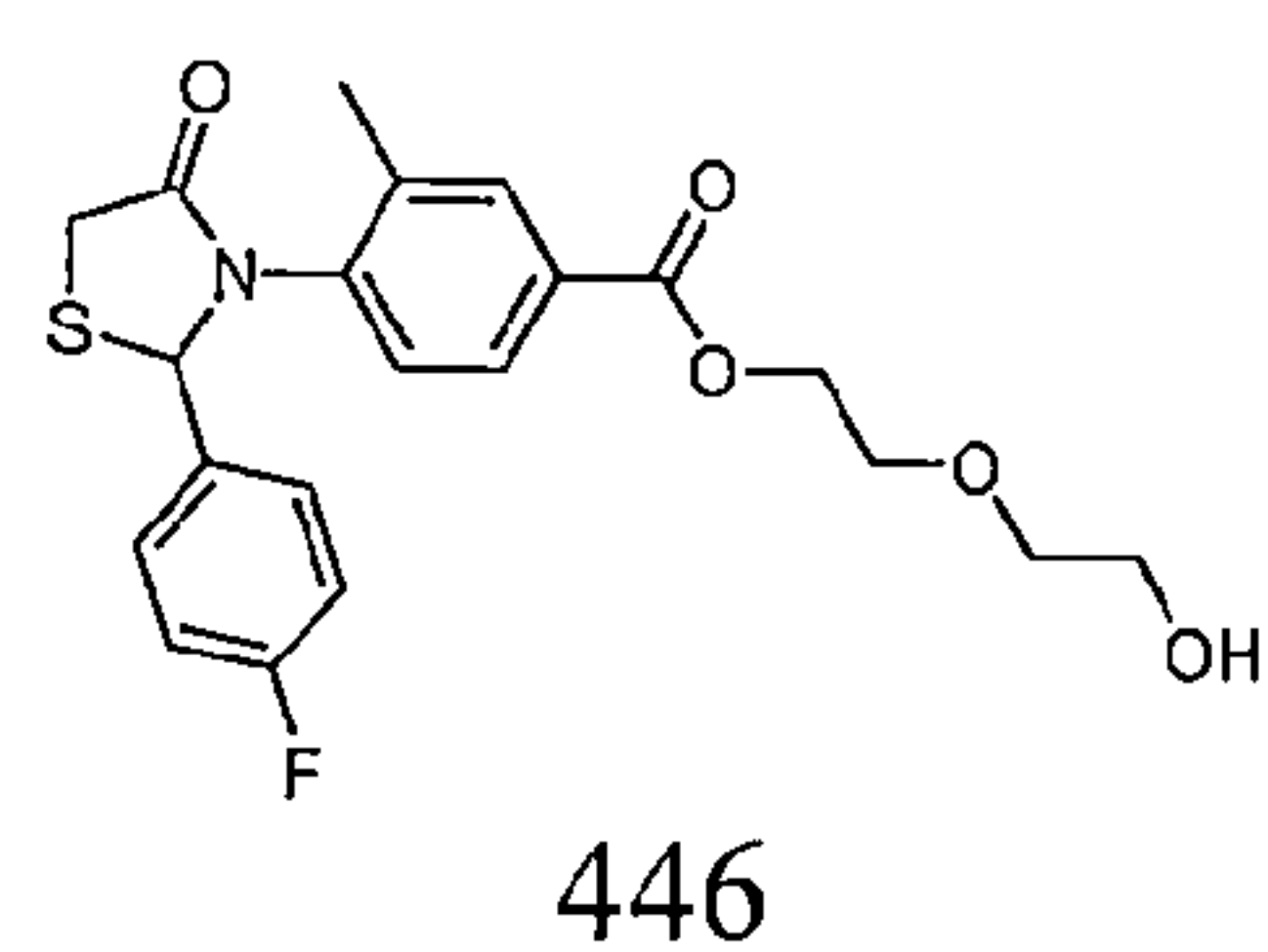
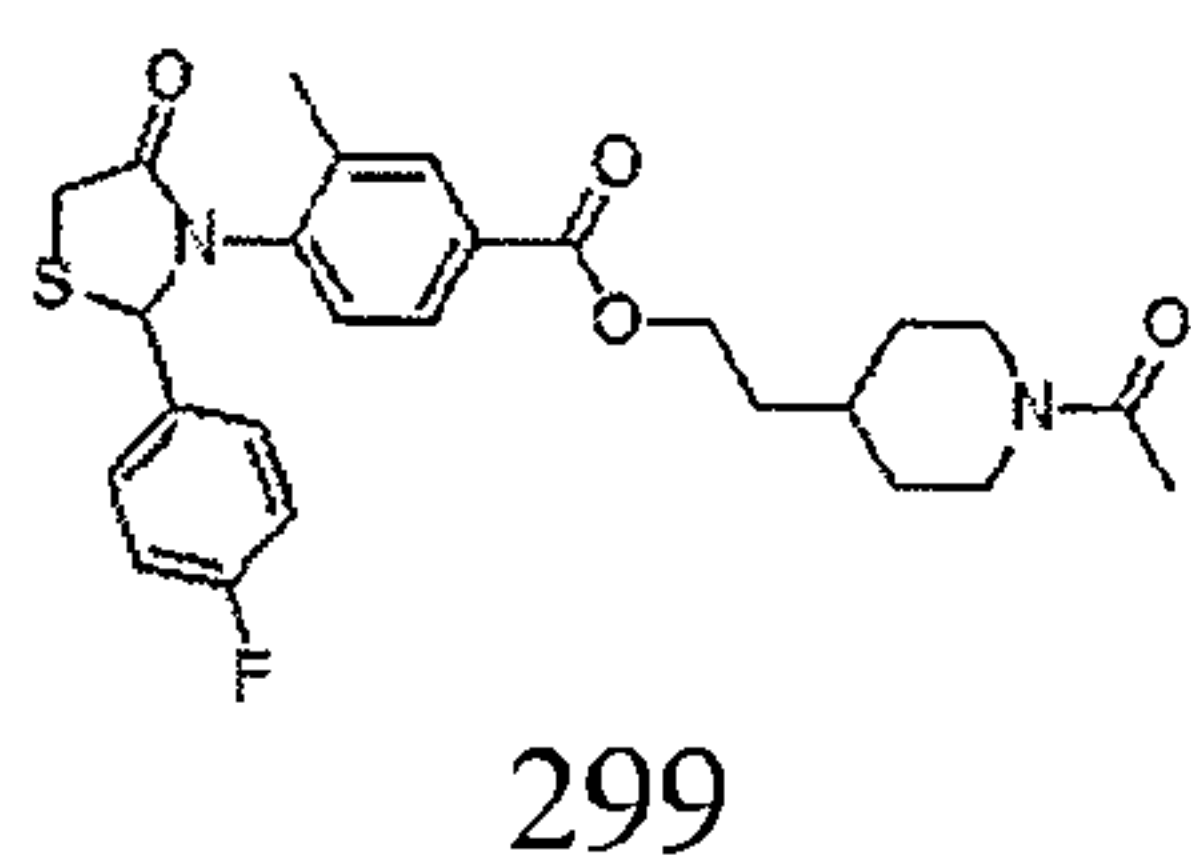
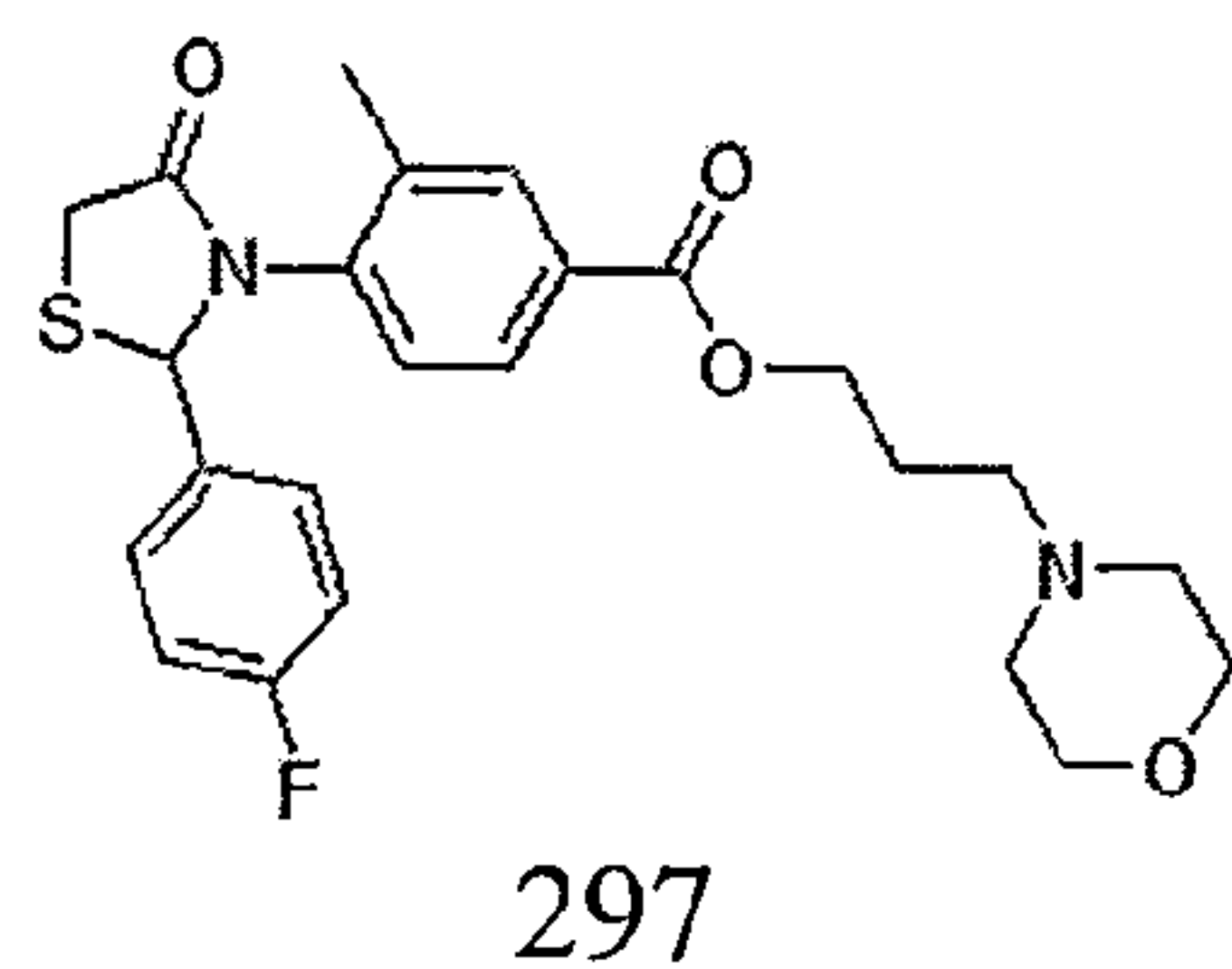
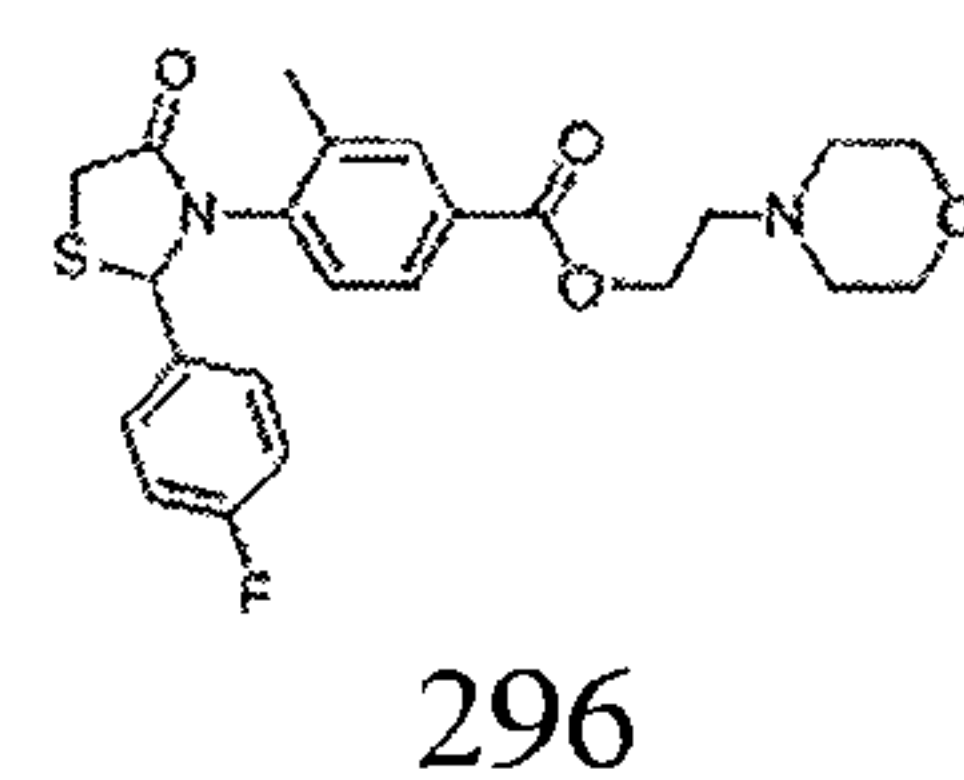
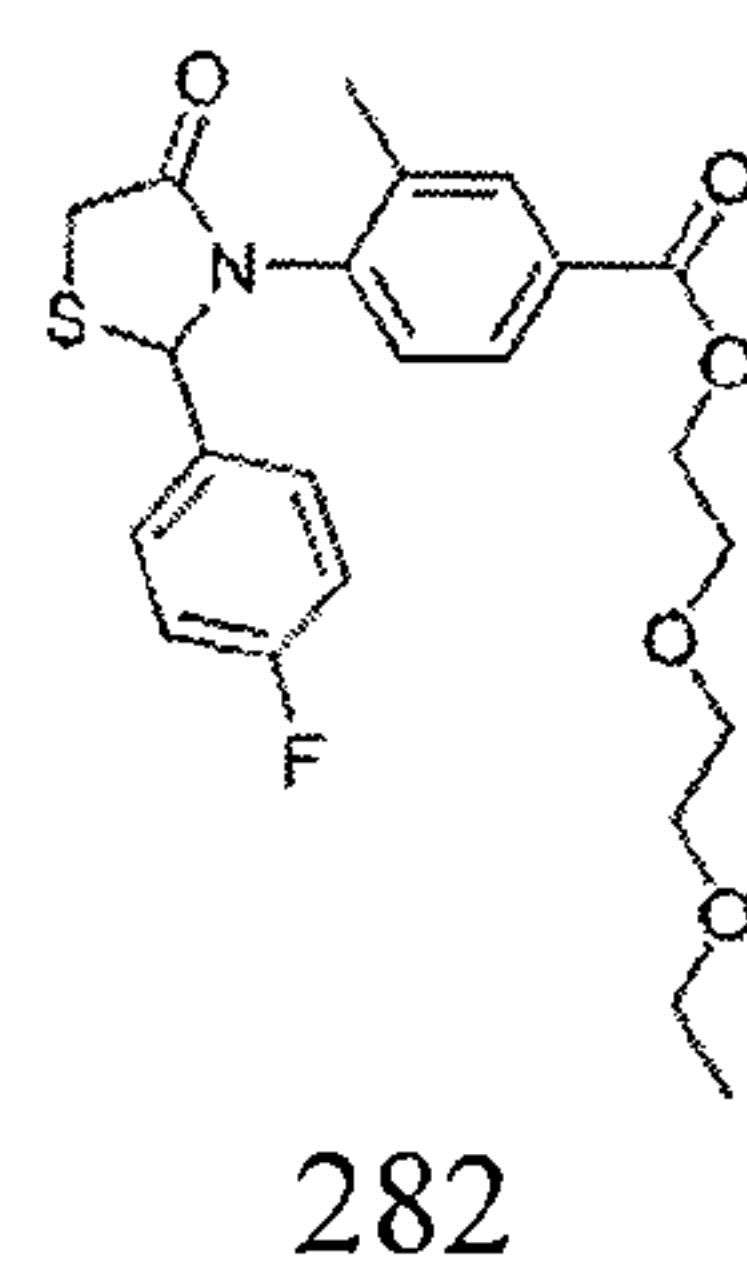
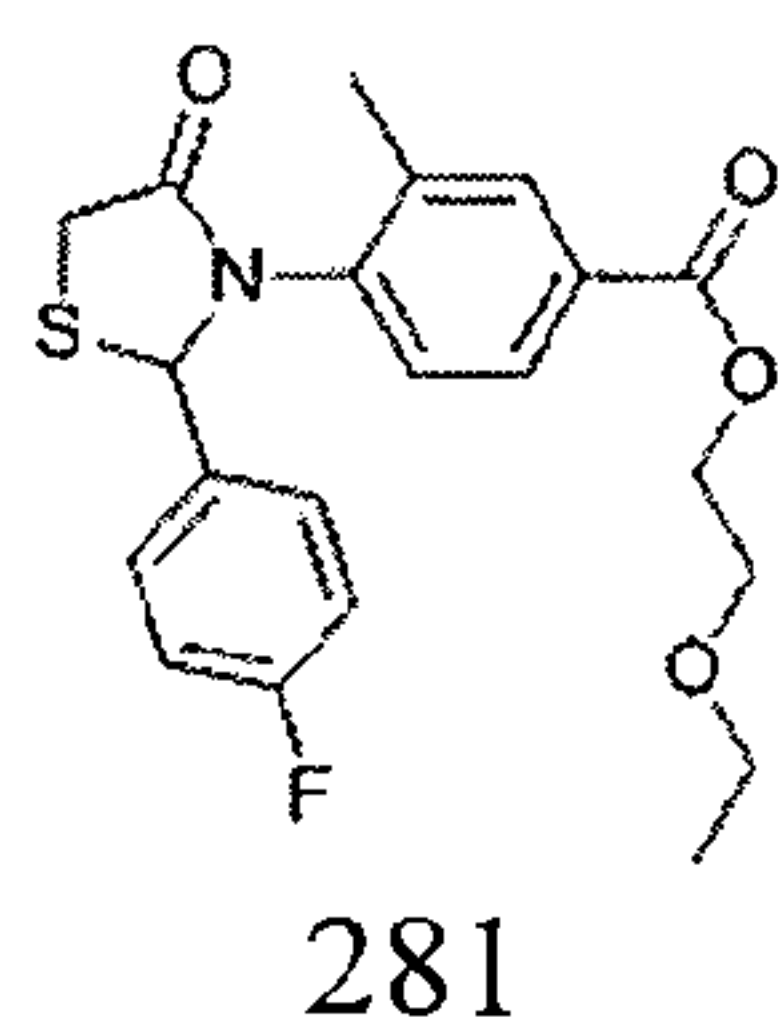
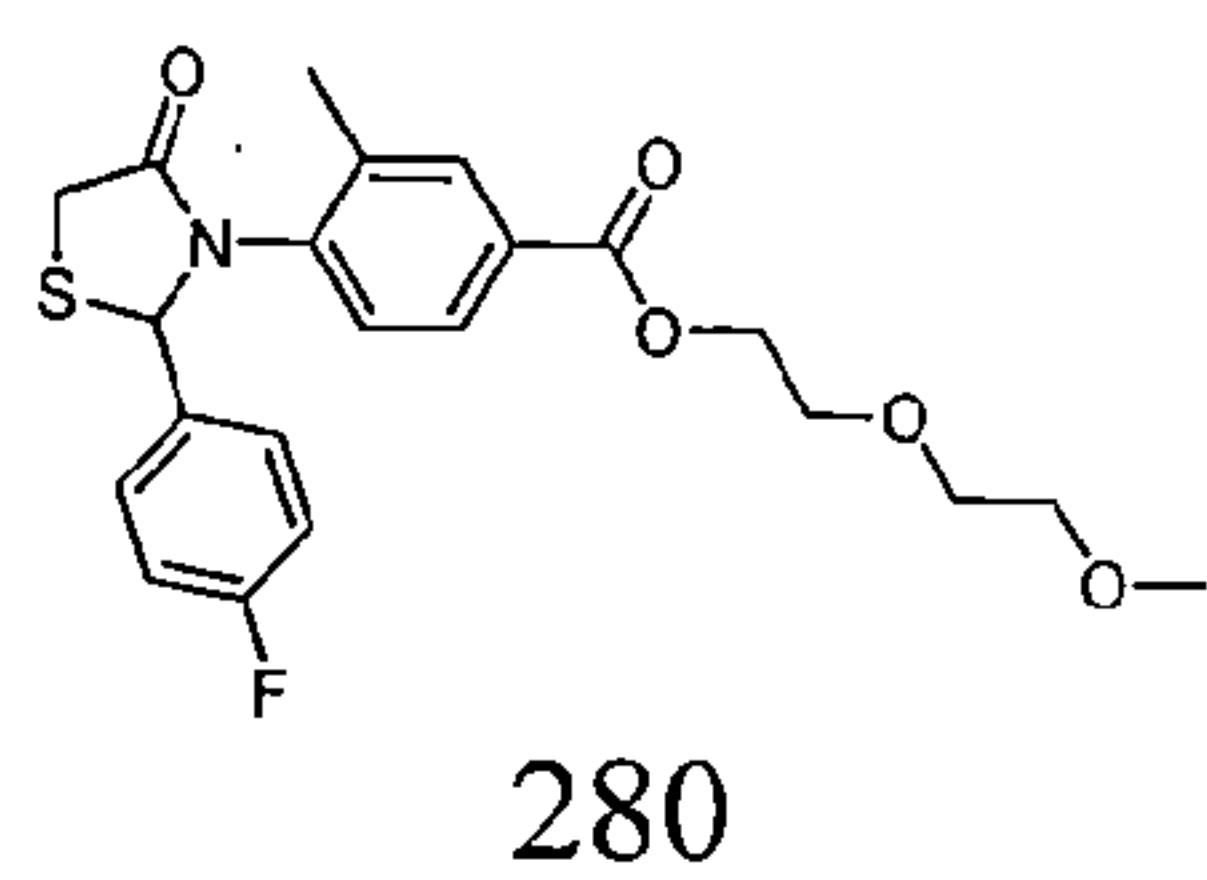


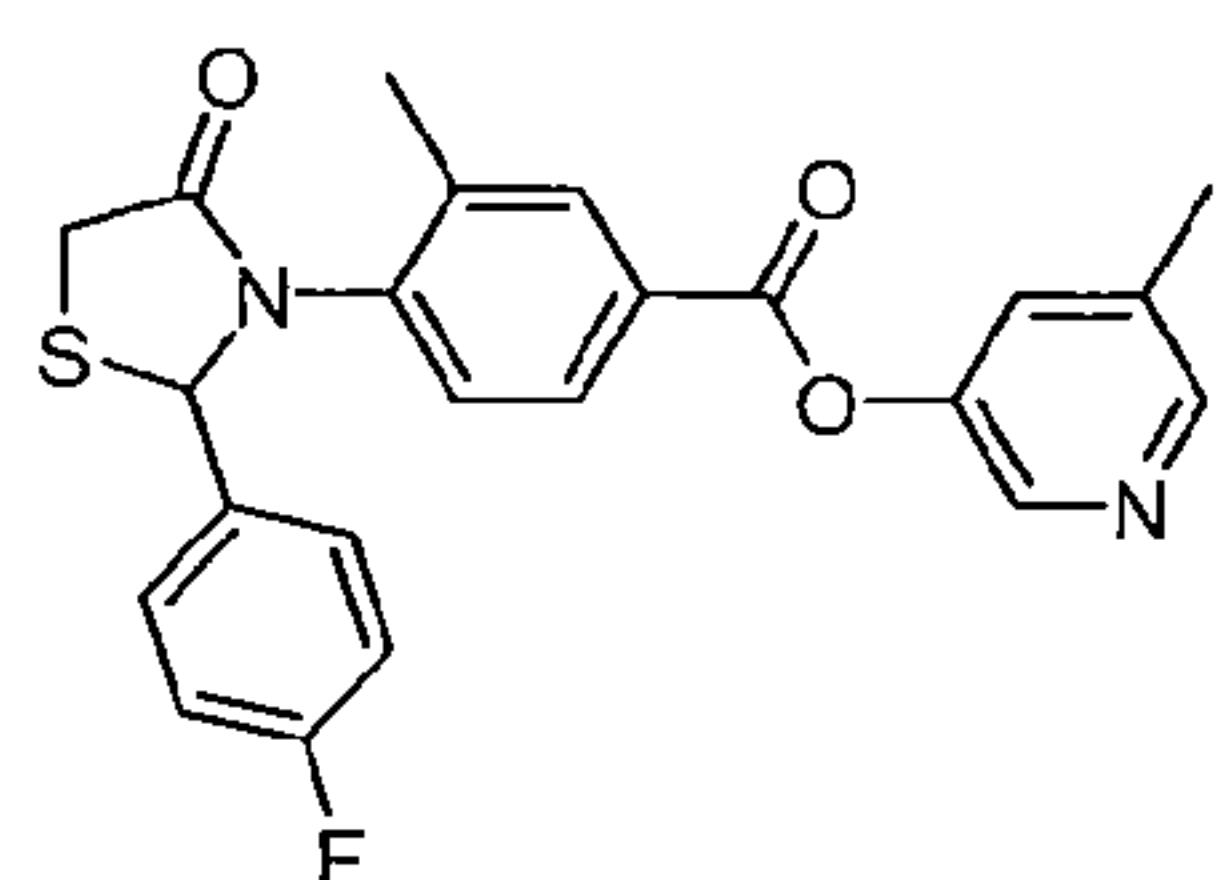
556



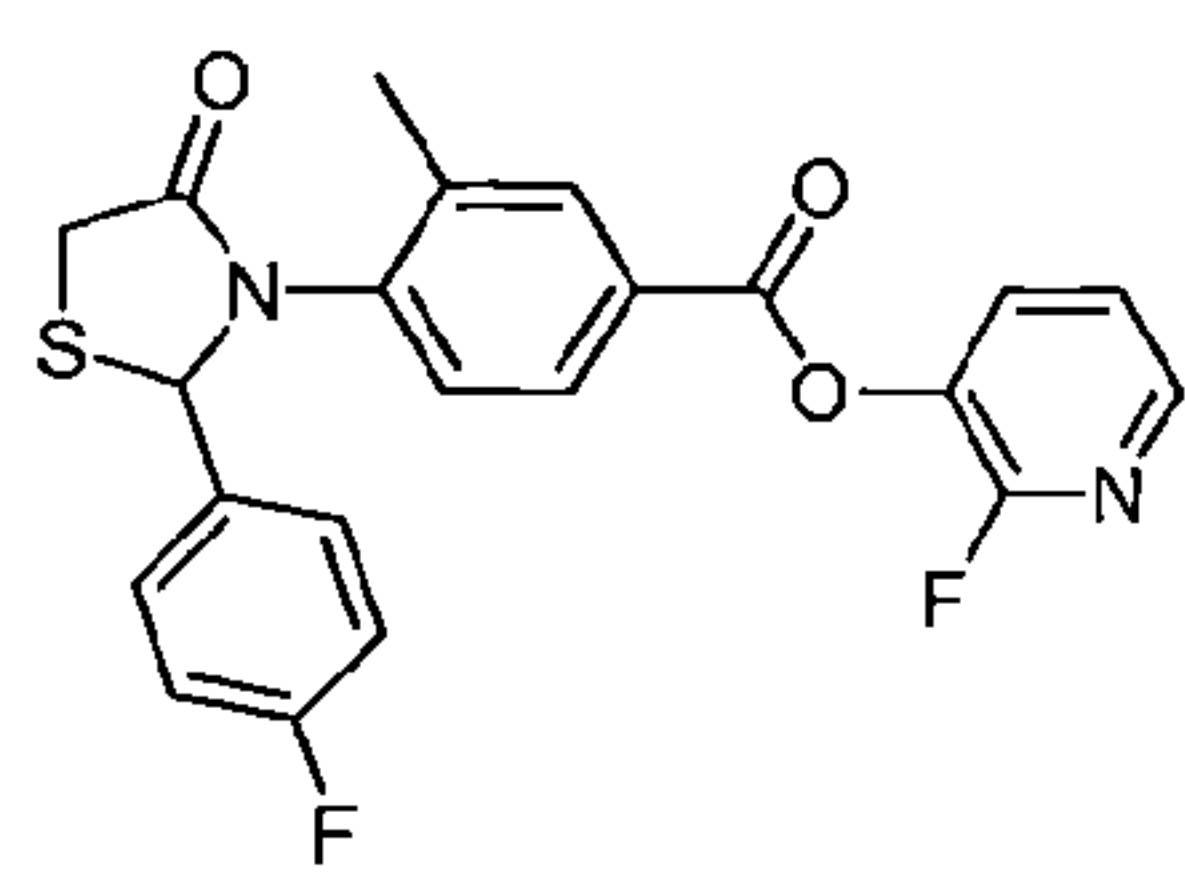
【第4項】如申請專利範圍第3項所述之醫藥組成物，其中該化合物為以下化合物之一者：



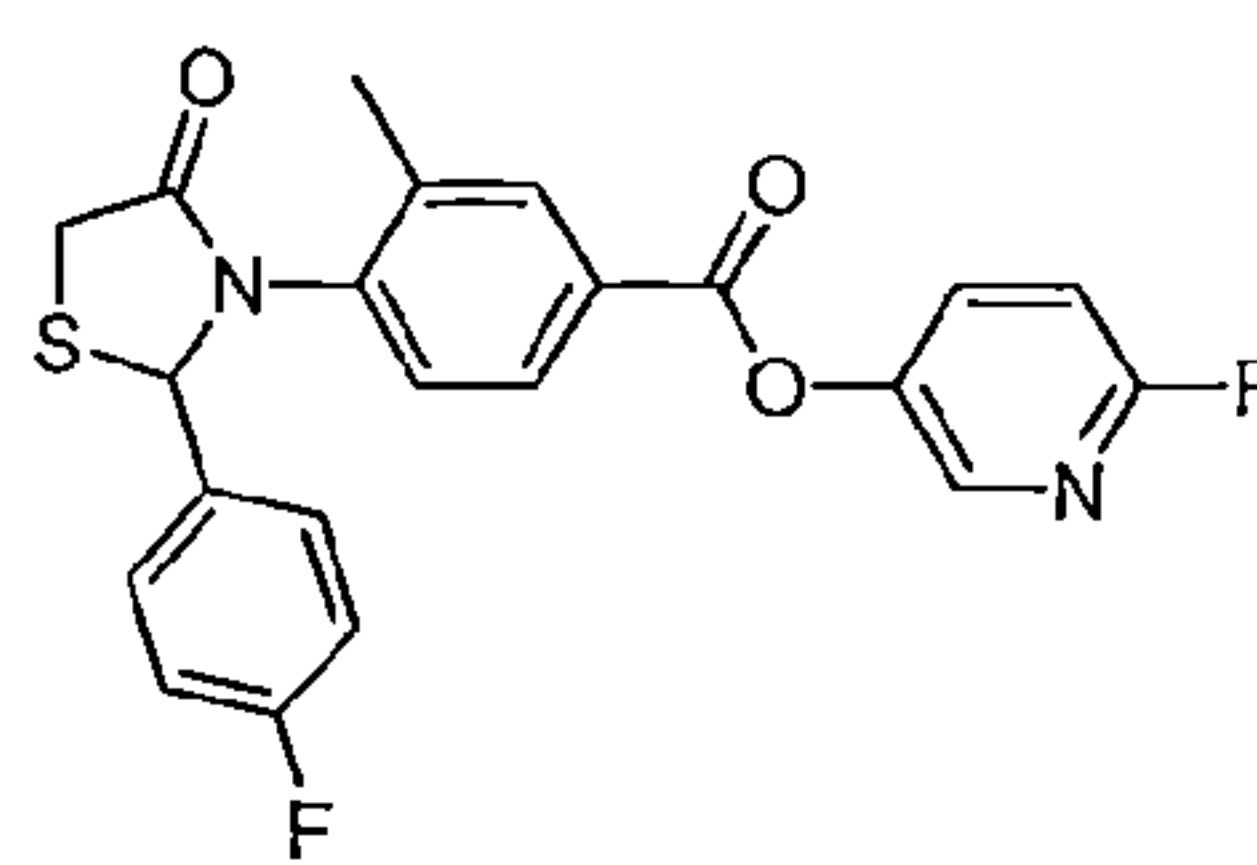




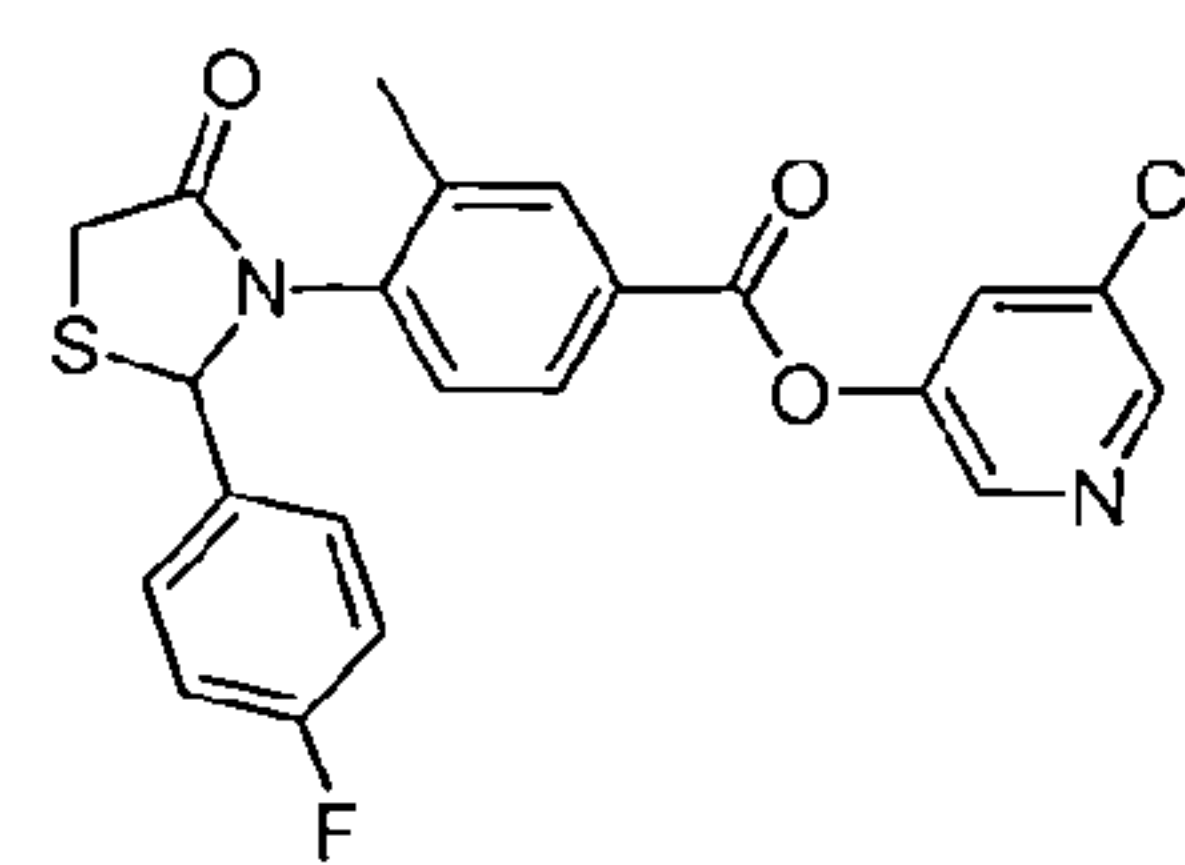
521



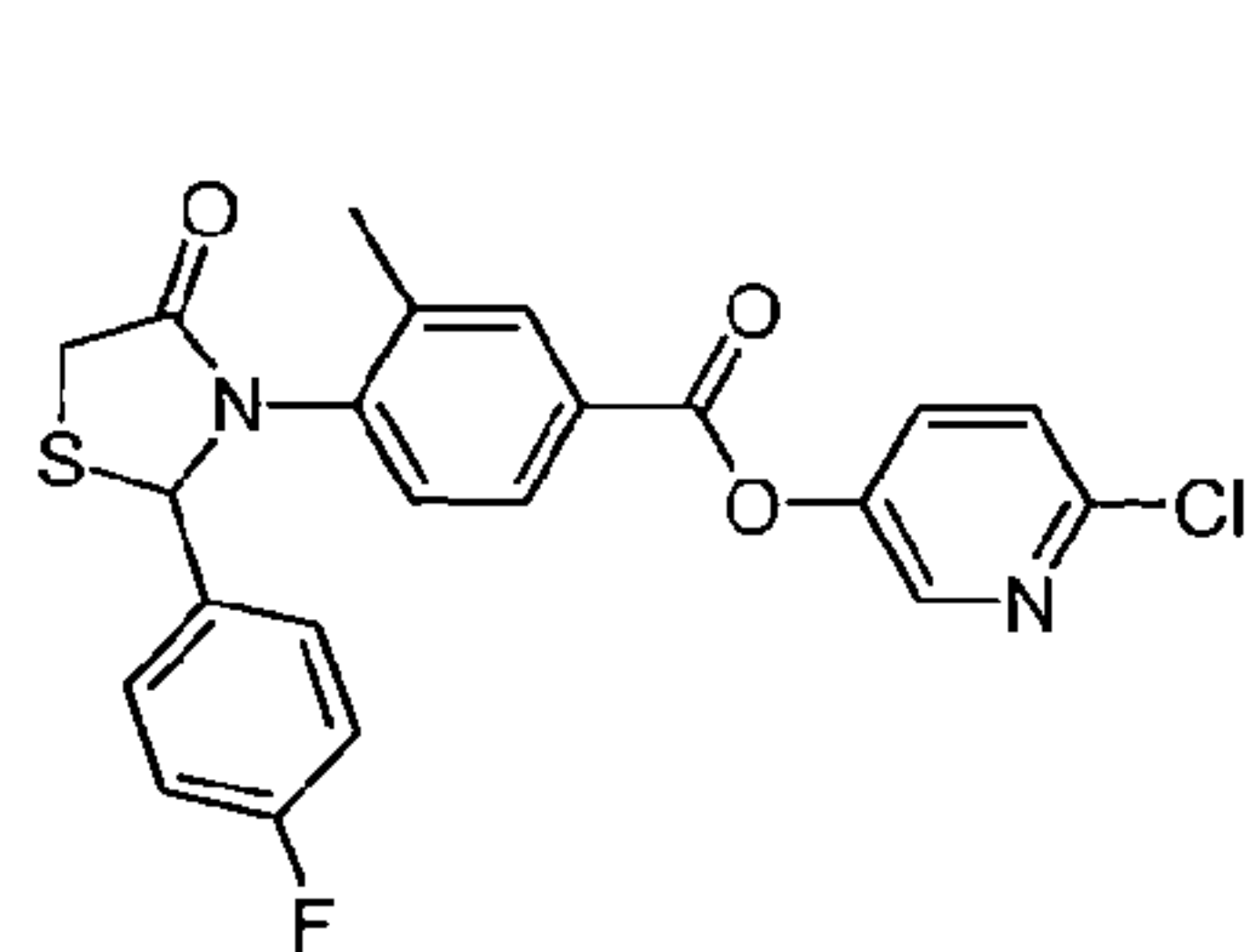
522



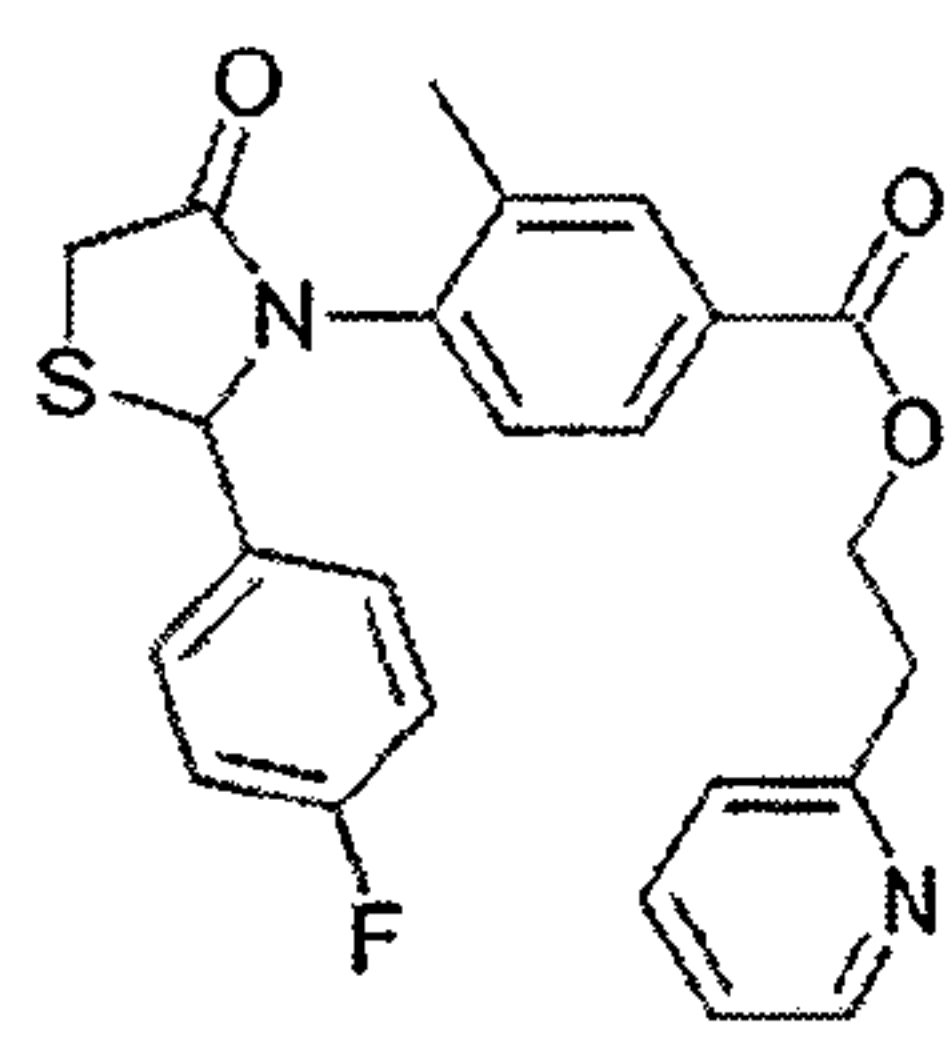
523



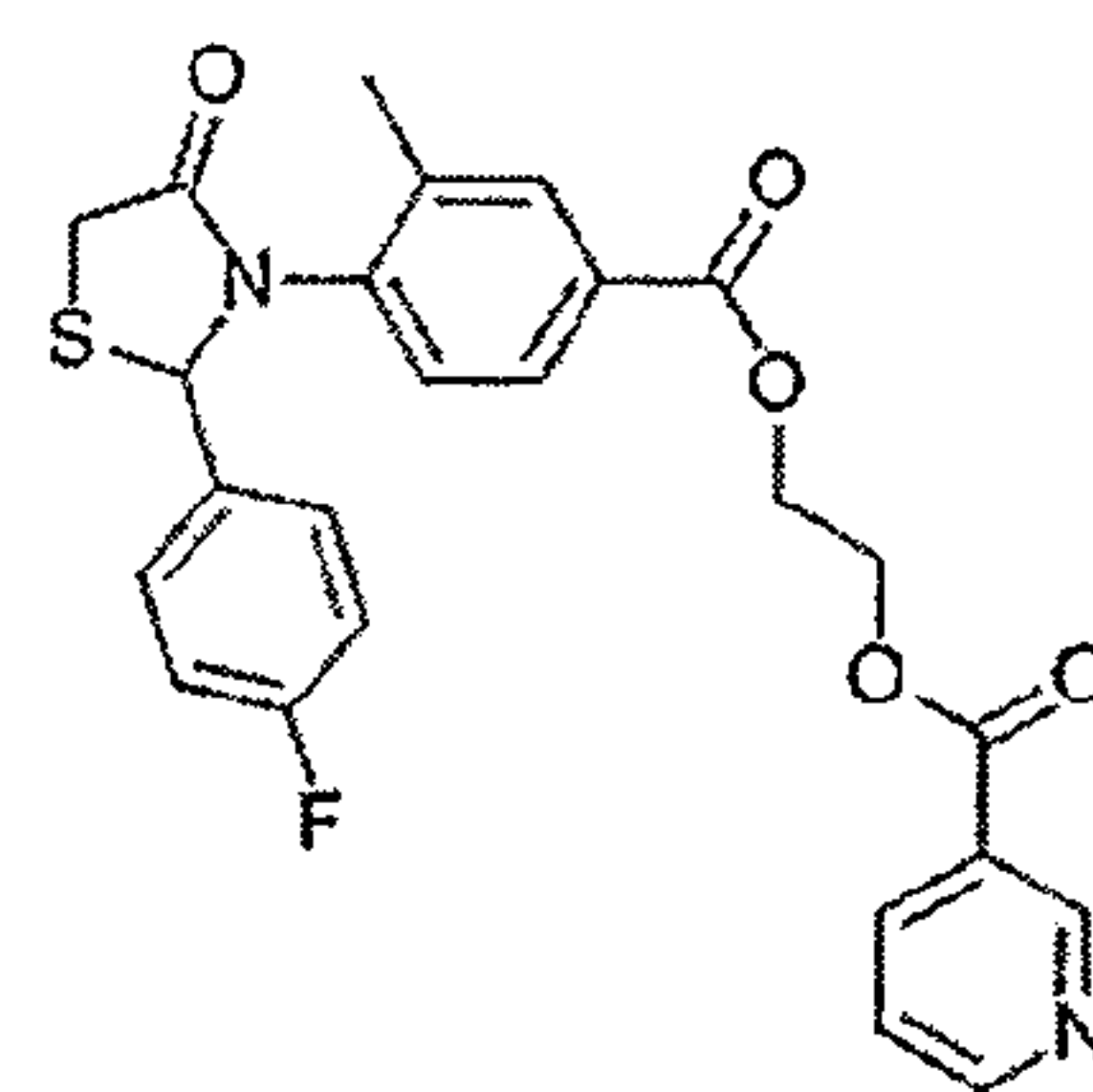
525



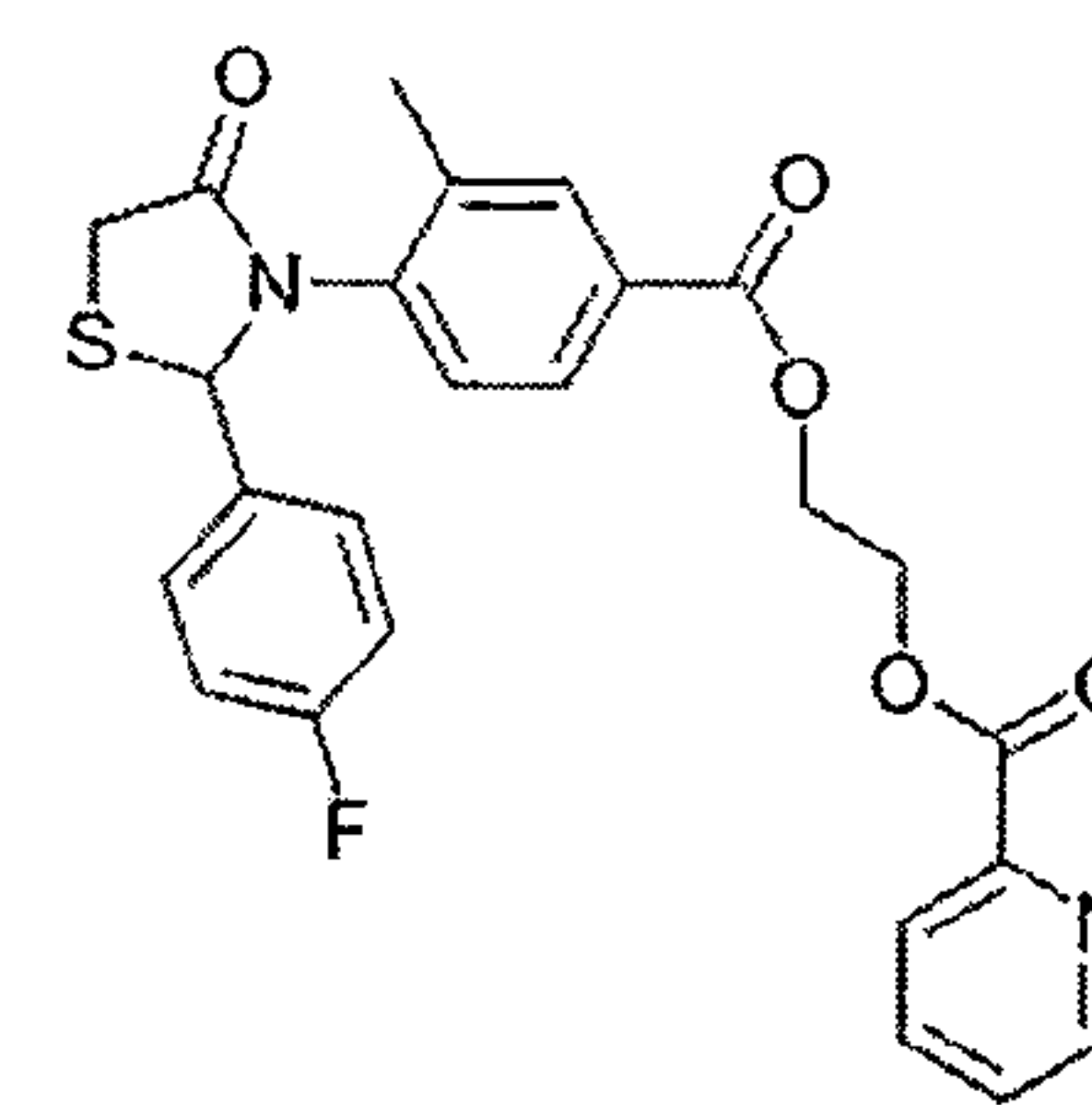
526



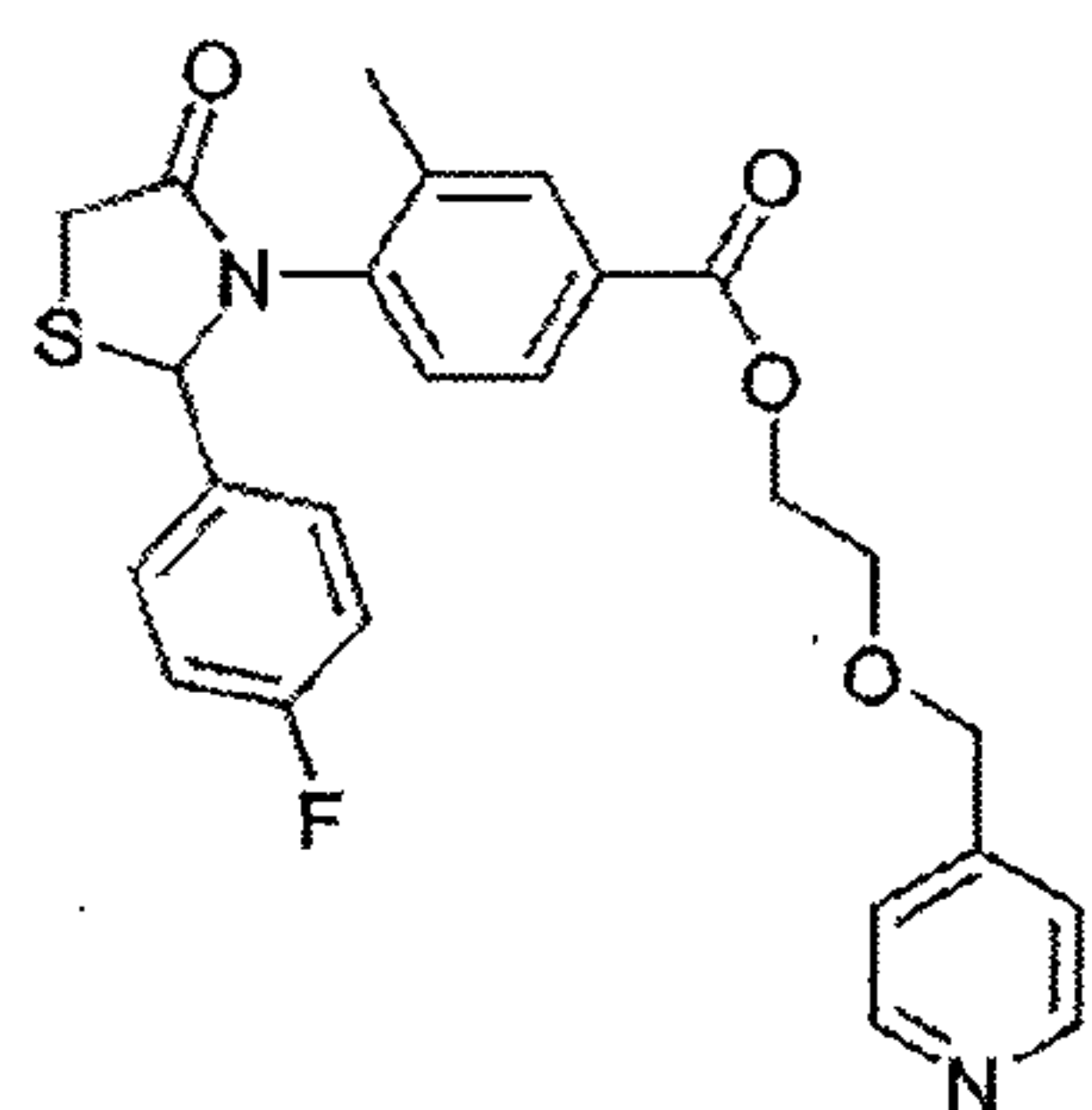
532



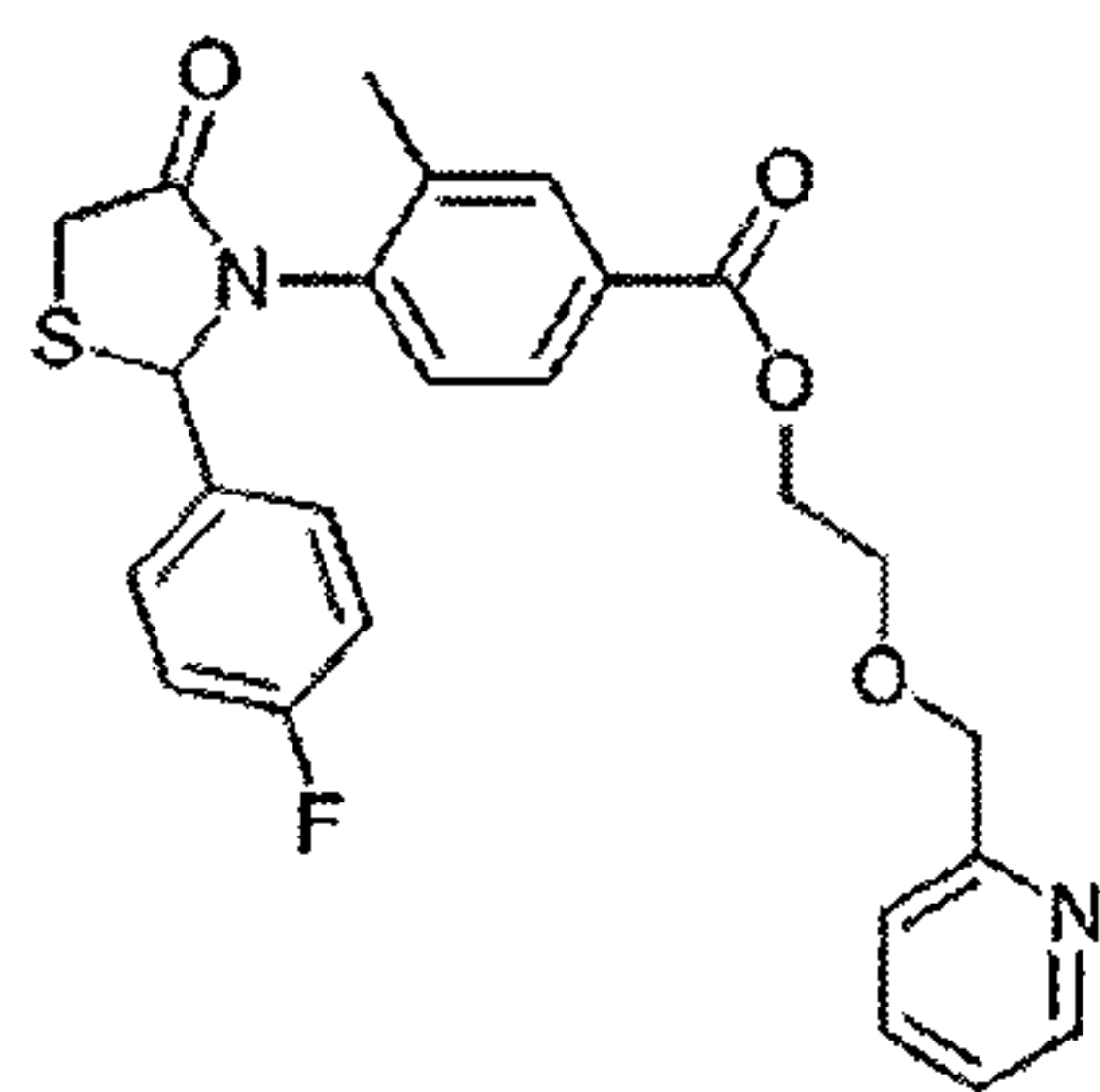
533



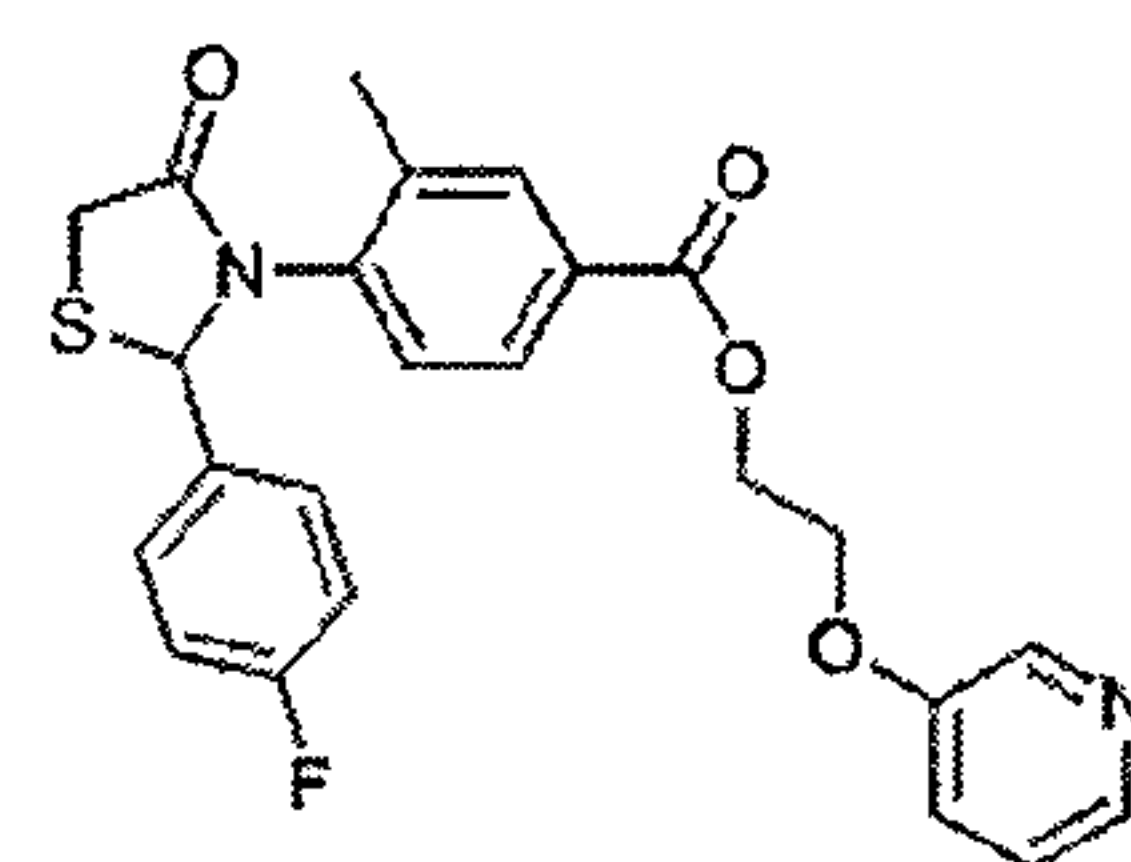
538



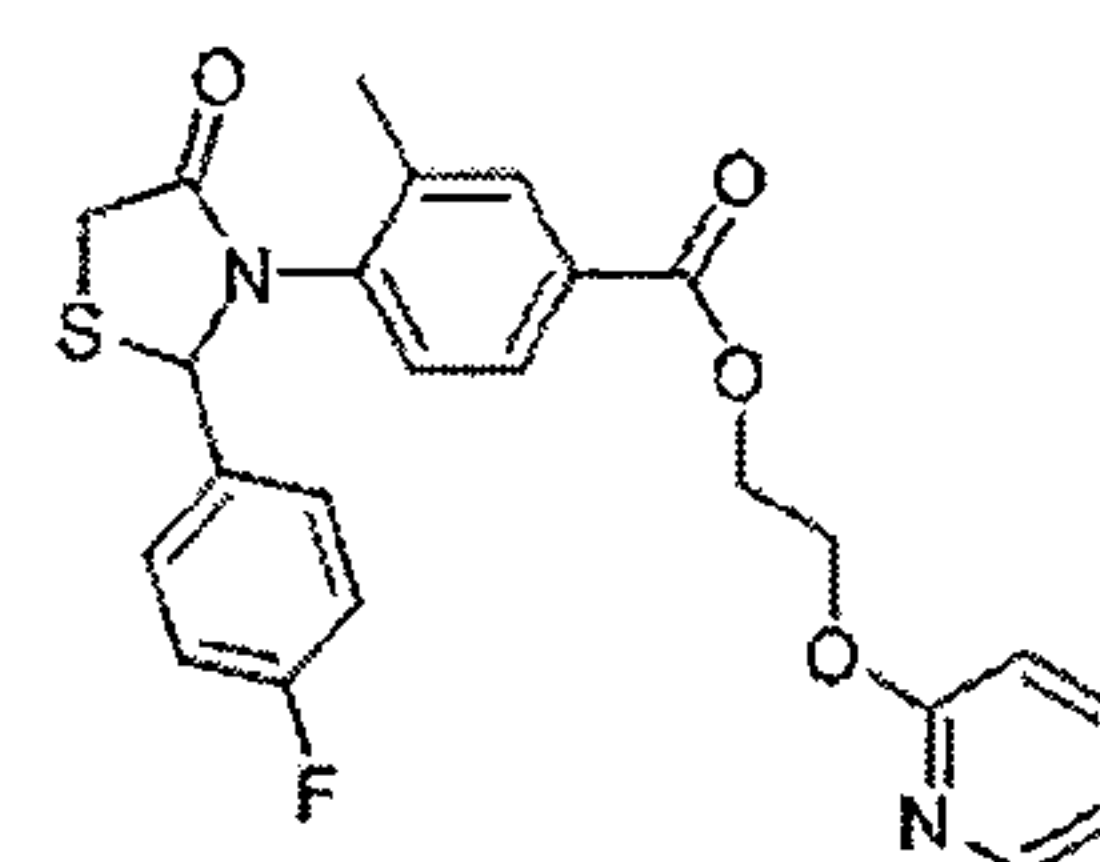
540



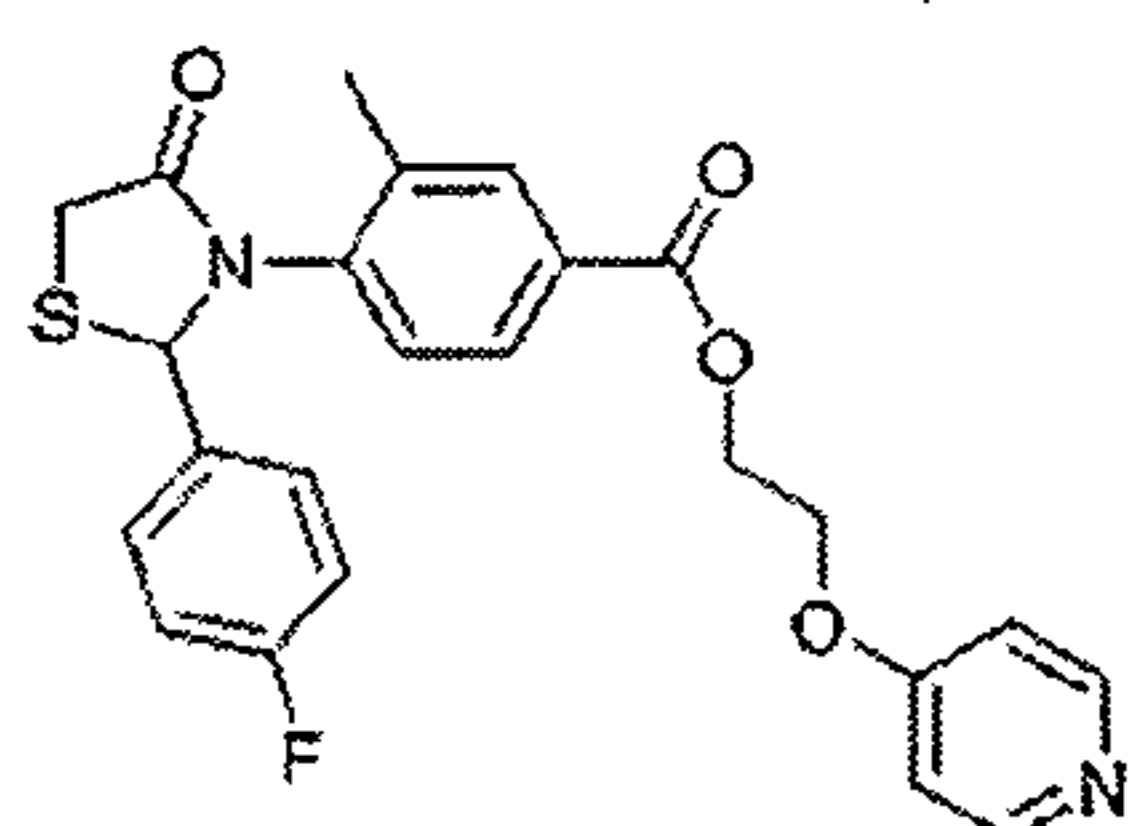
542



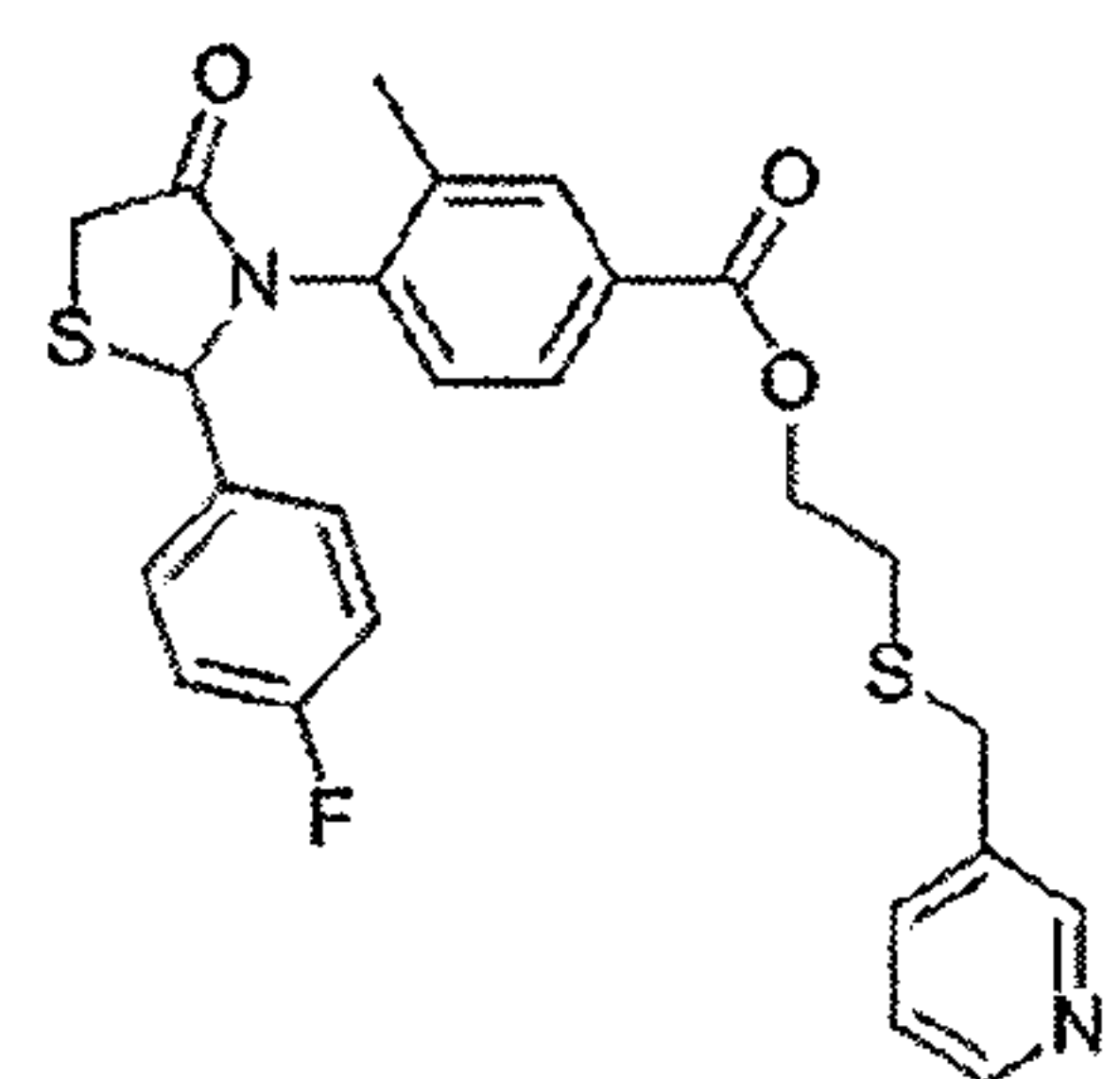
546



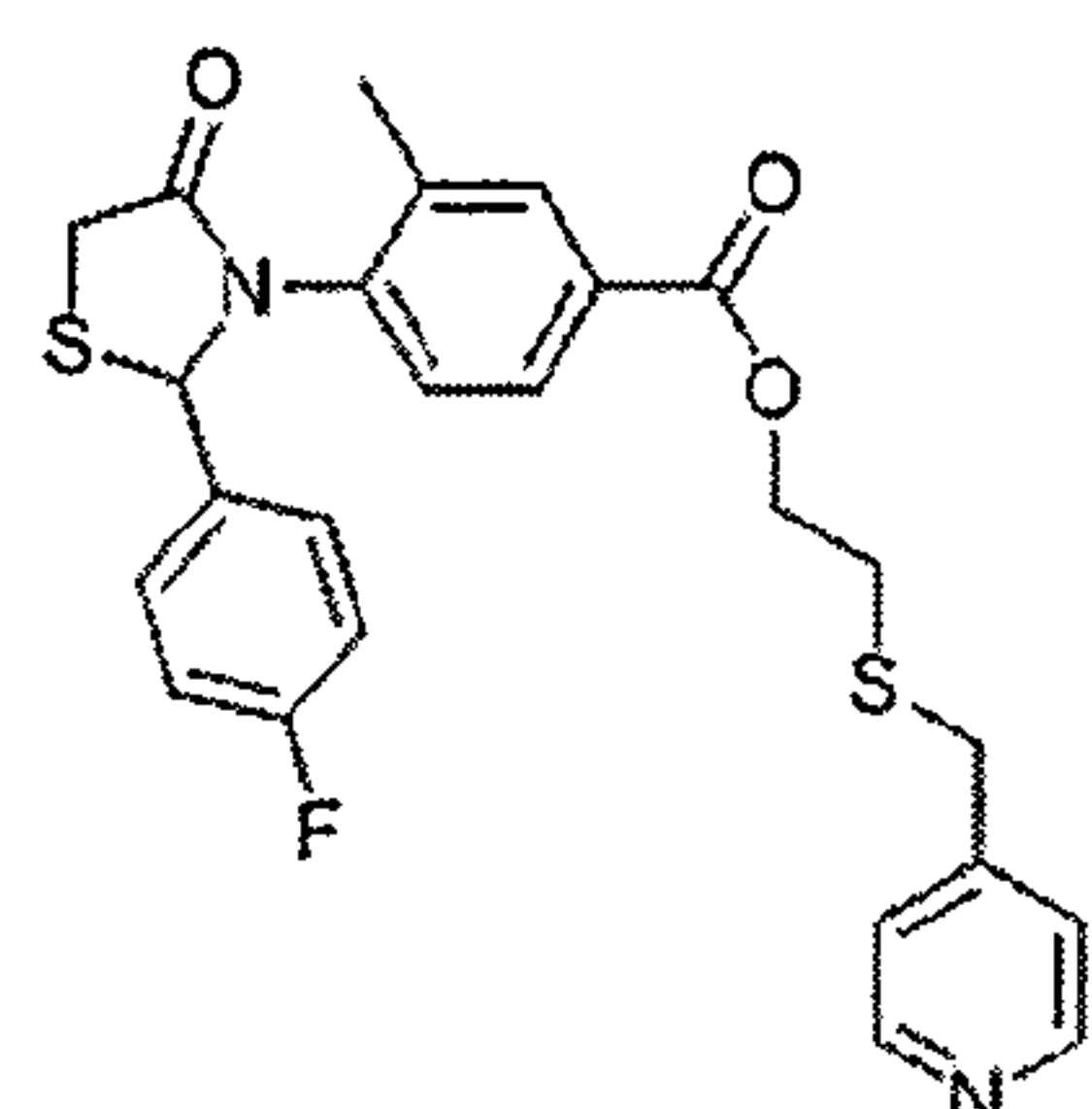
548



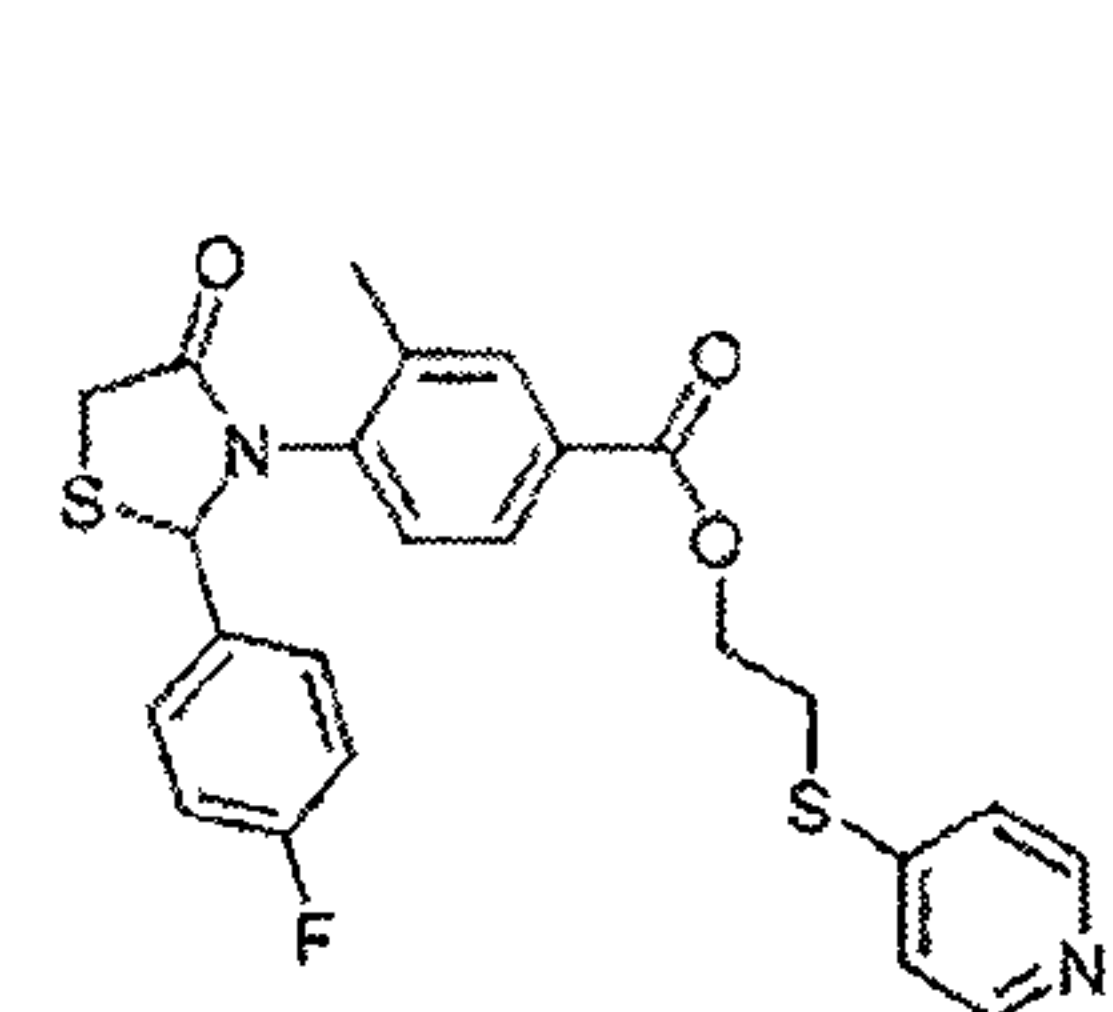
550



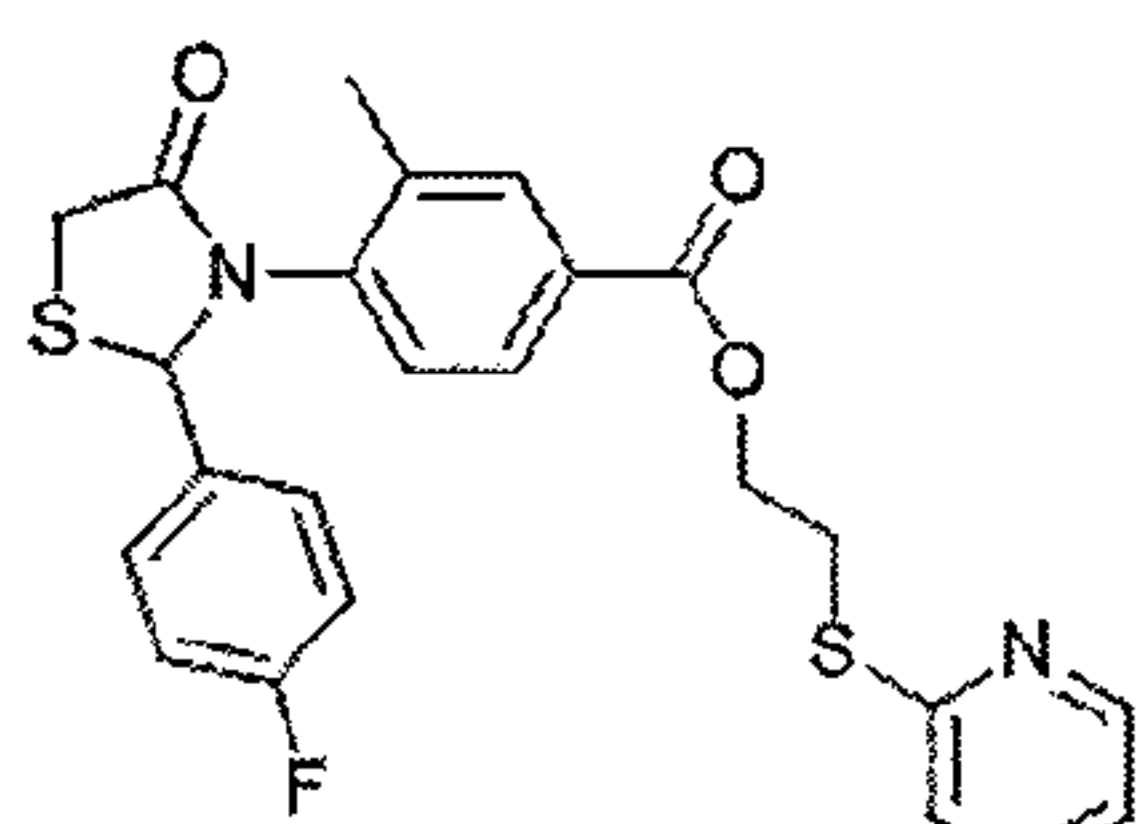
556



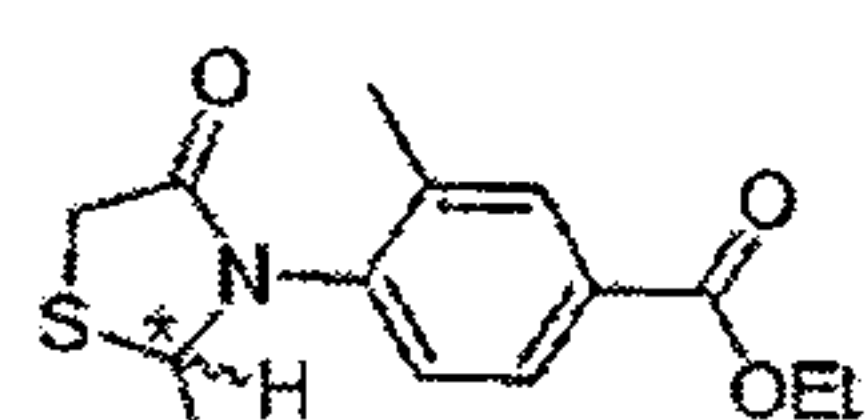
560



562



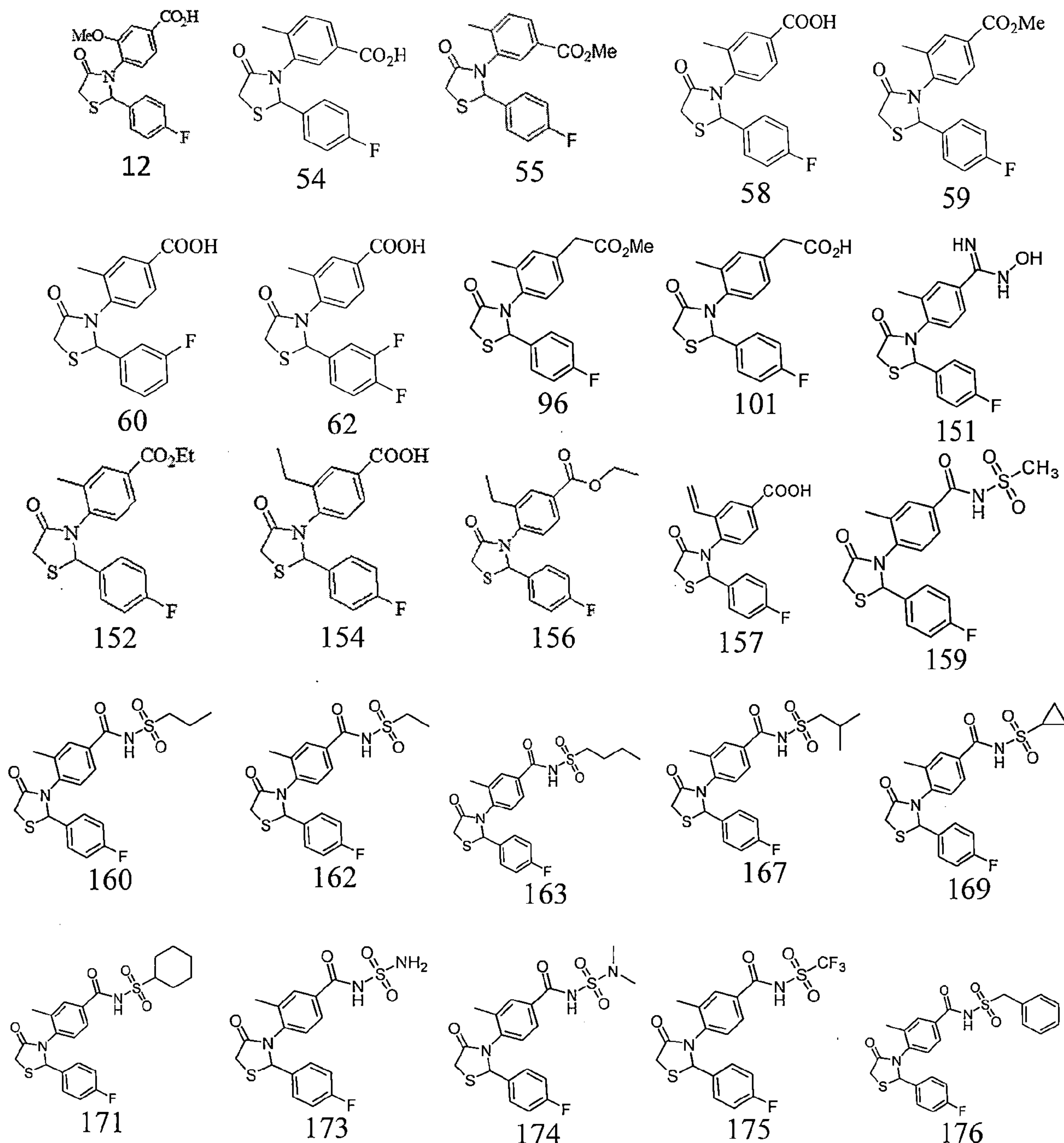
564

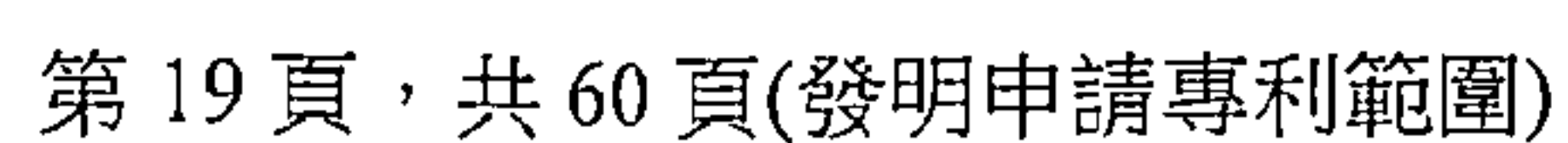


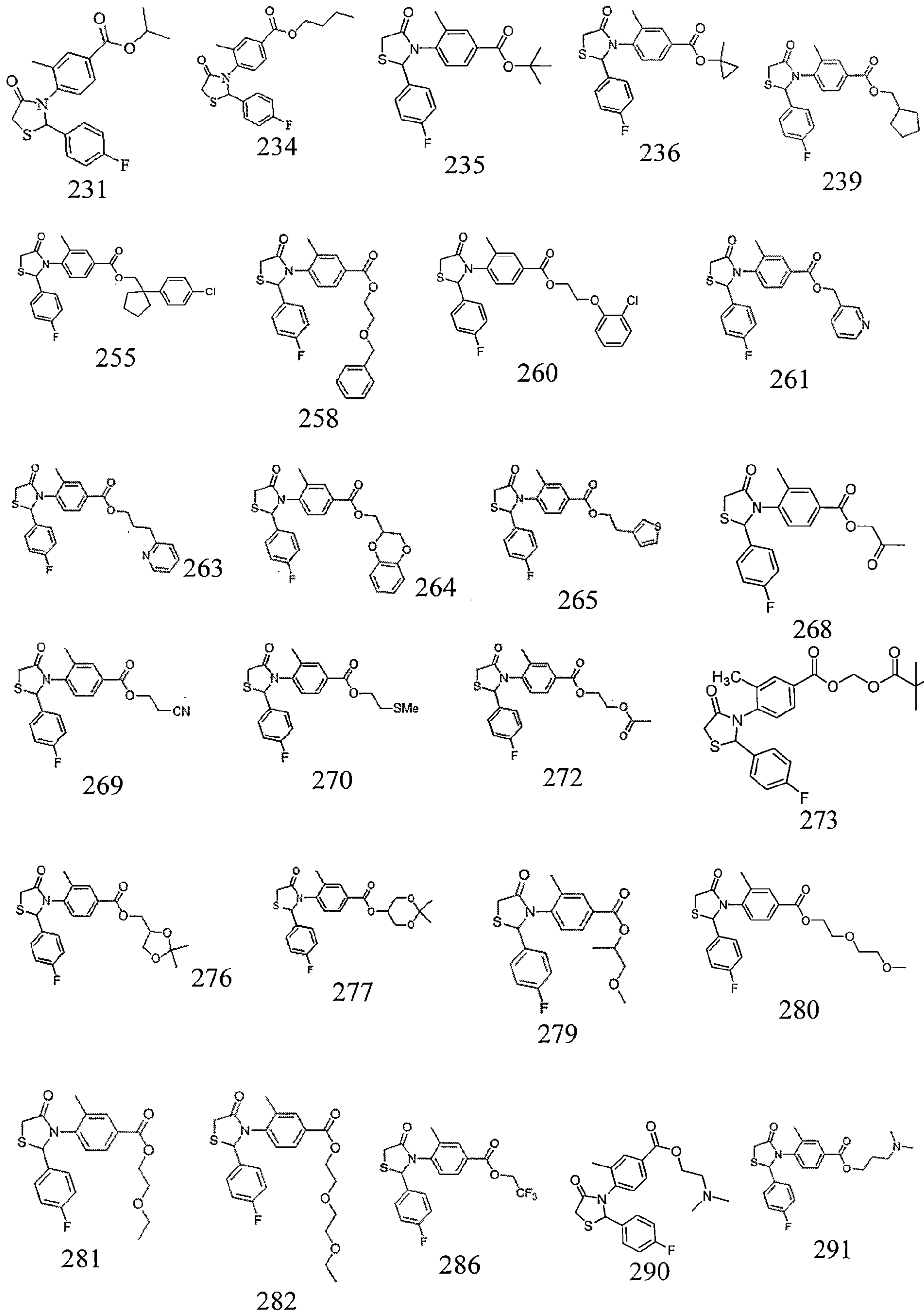
或 660。

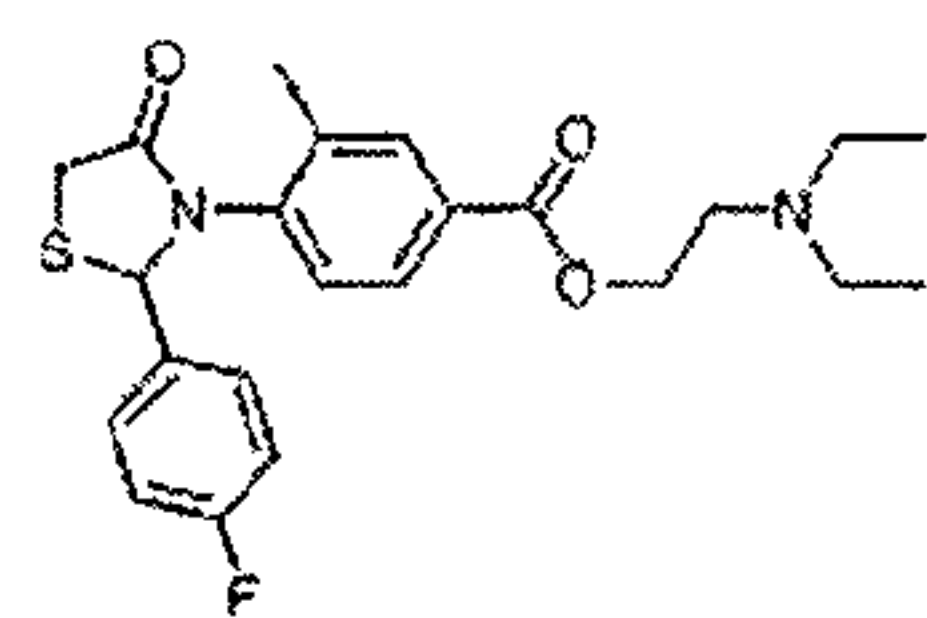
【第5項】如申請專利範圍第1項所述之醫藥組成物，其中該 μ -型鴉片類受體拮抗劑為納洛酮、納曲酮、塞米多芬(samidorphane)、西普地米(cyprodime)、克洛辛納模(clocinnamox)、 β -富納曲胺(β -FNA)、納洛嗪(naloxazine)或納美芬。

【第6項】如申請專利範圍第5項所述之醫藥組成物，其中該化合物為以下化合物之一者：

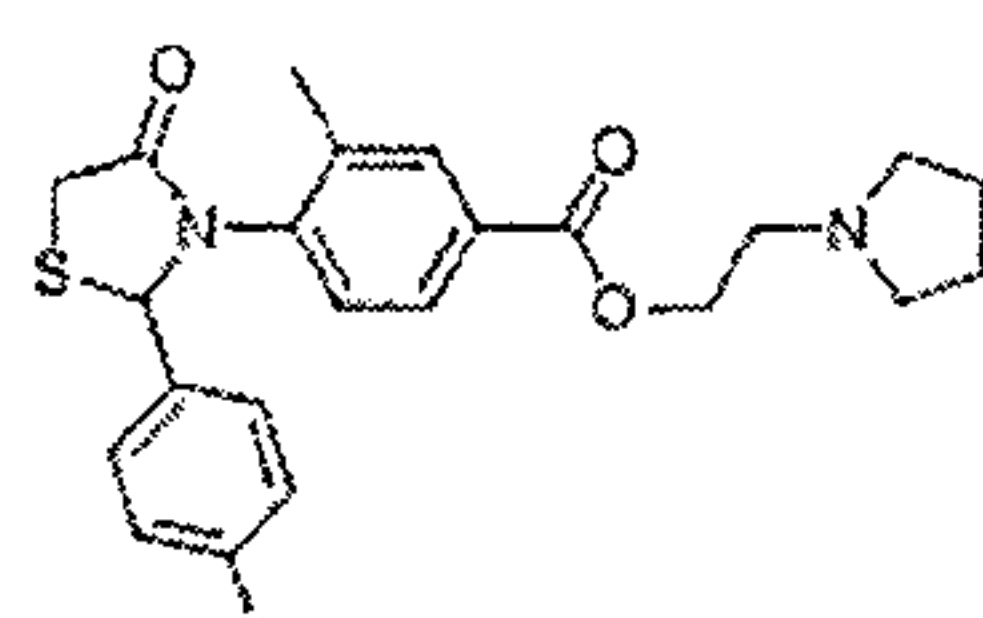




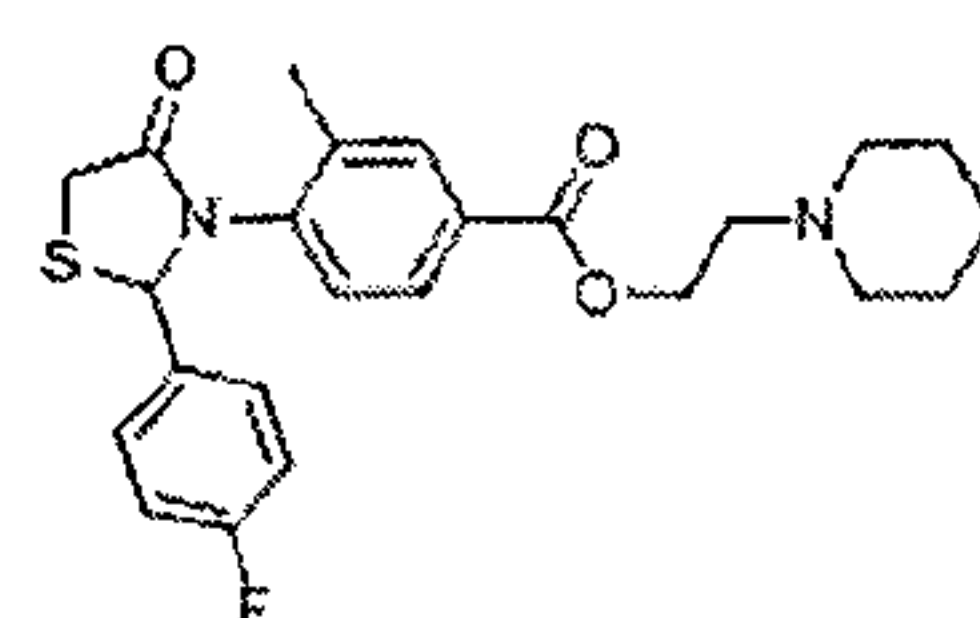




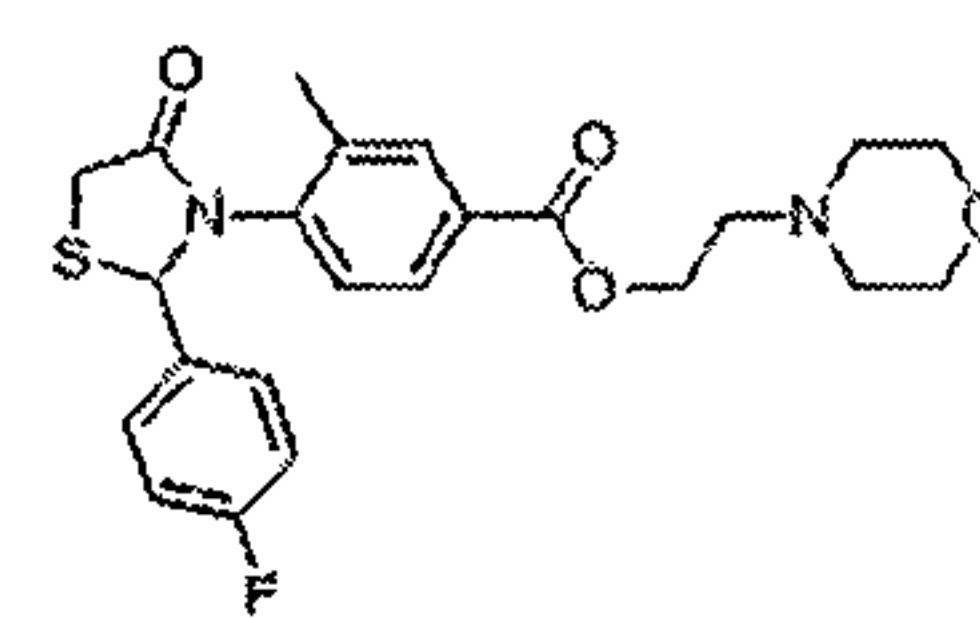
292



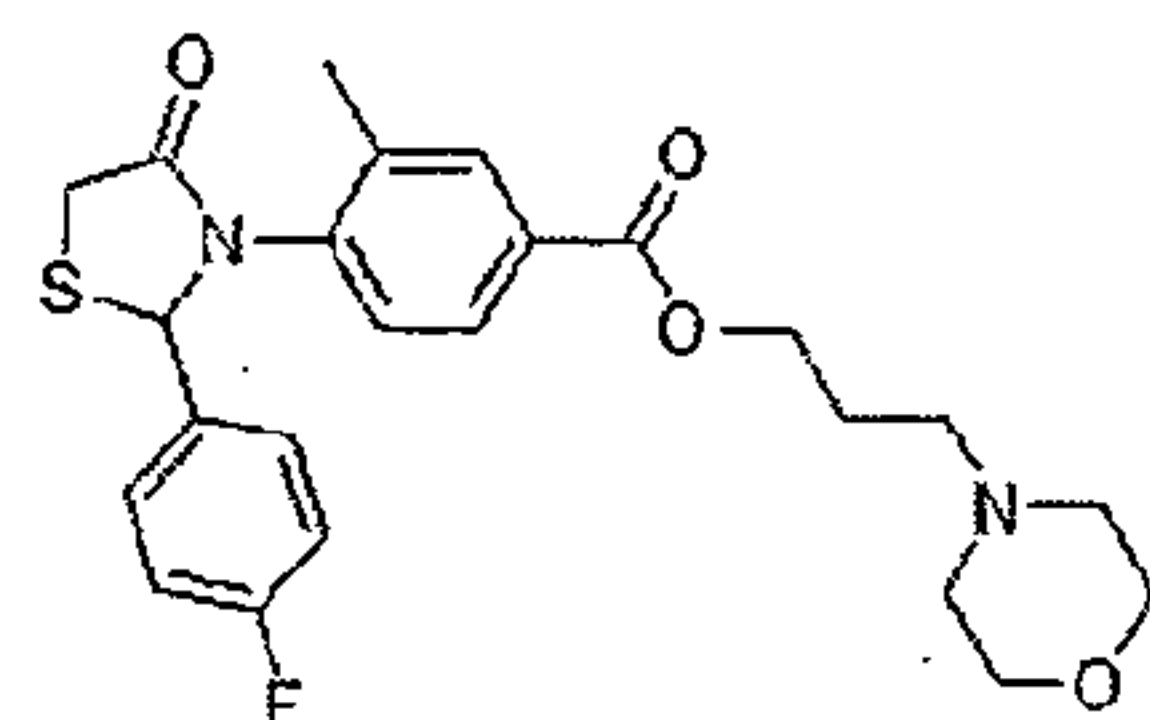
294



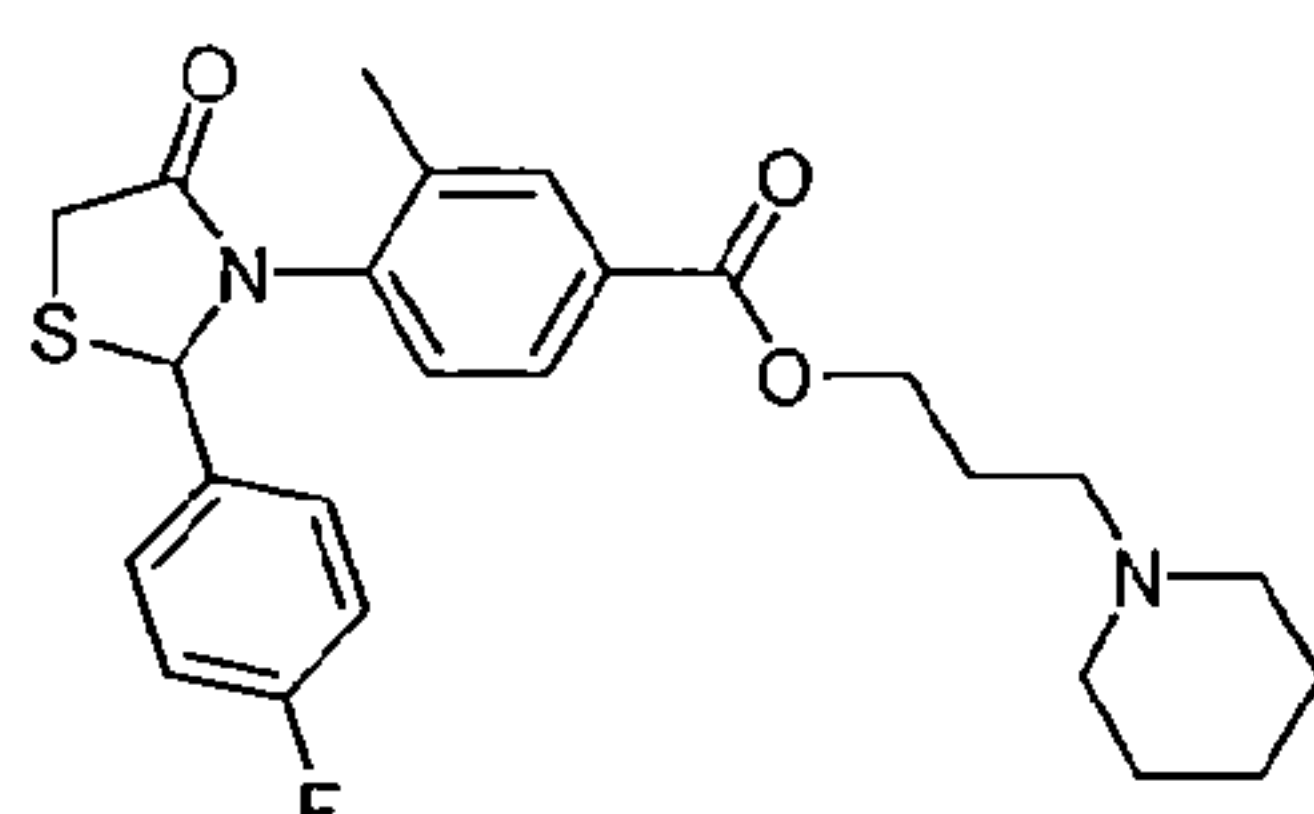
295



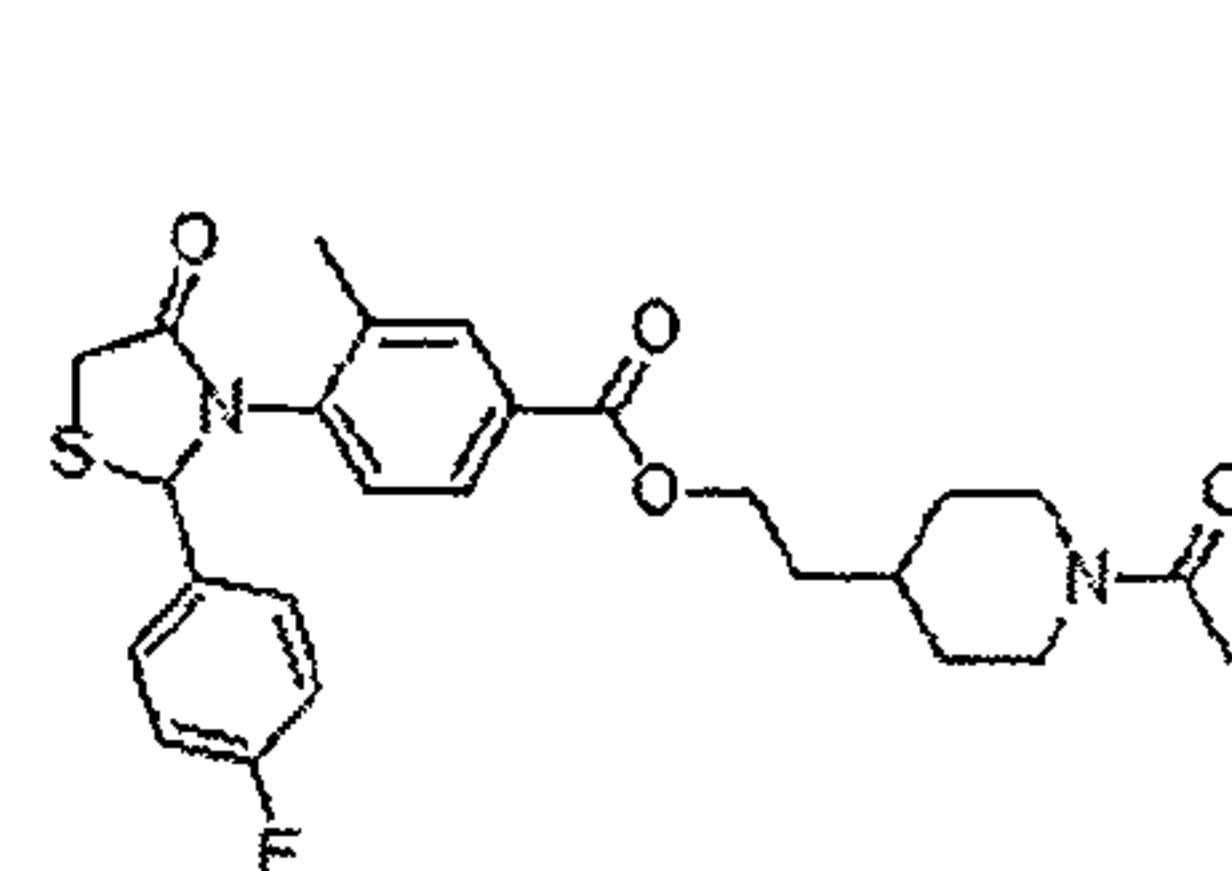
296



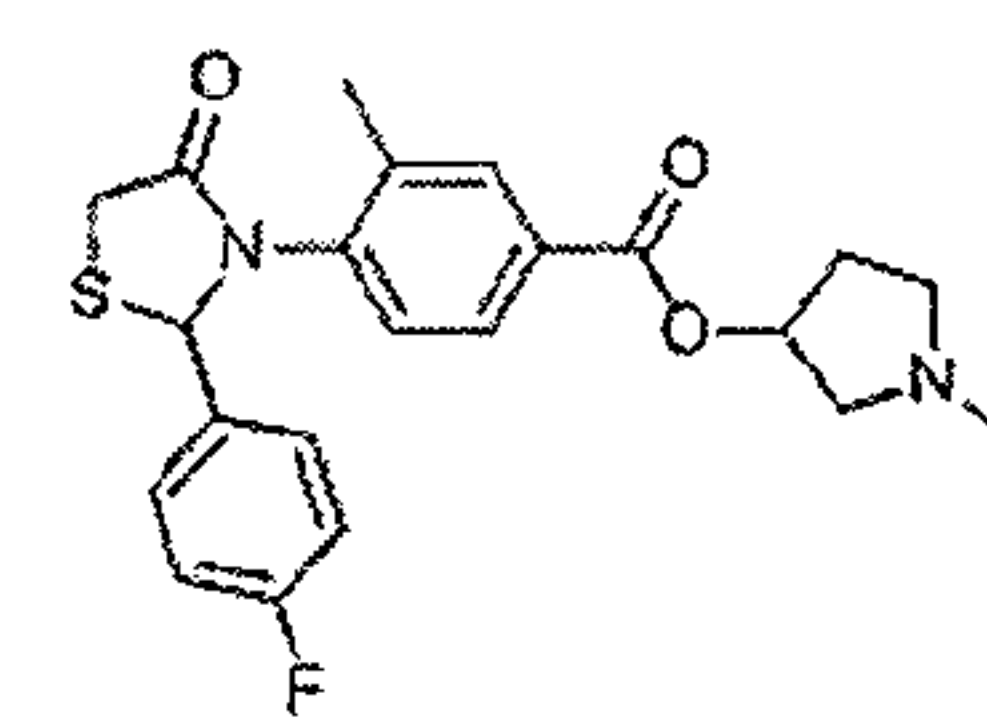
297



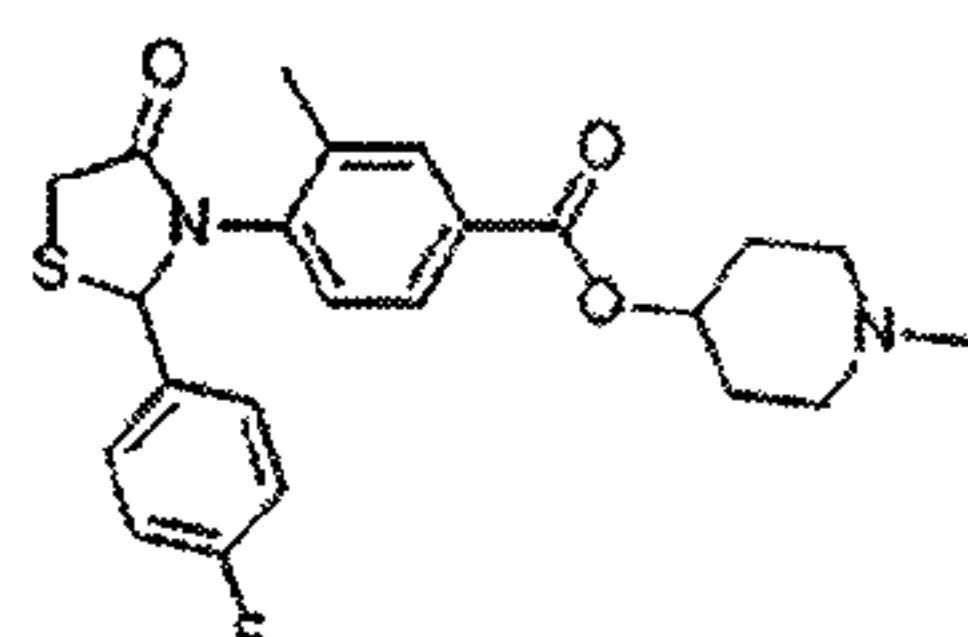
298



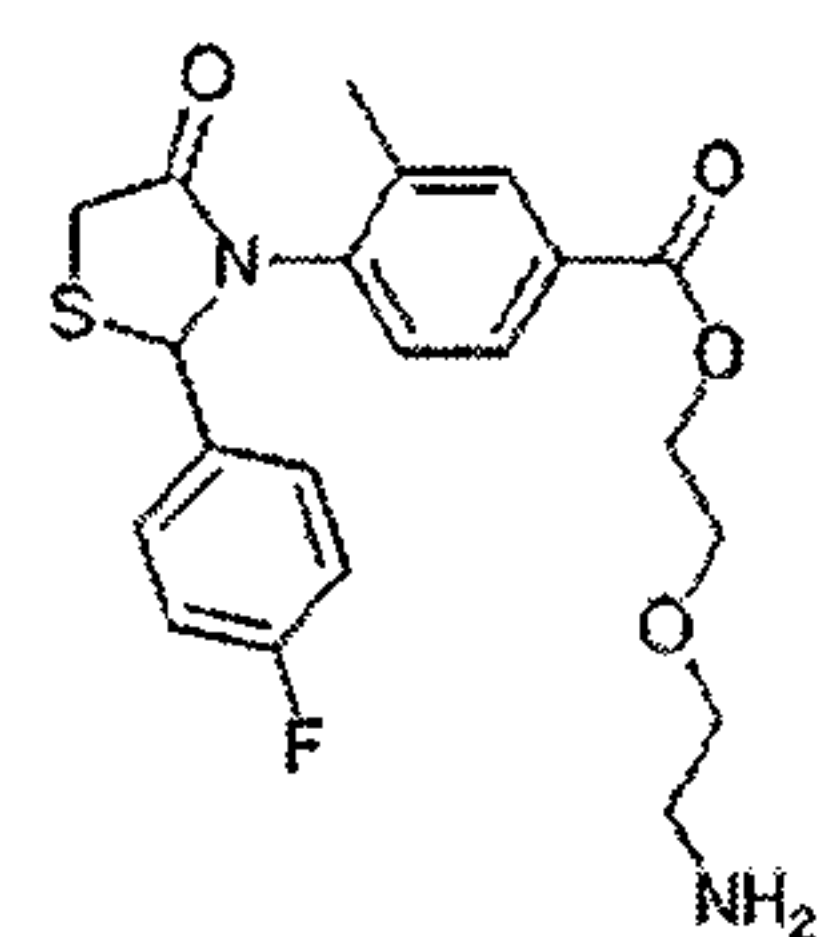
299



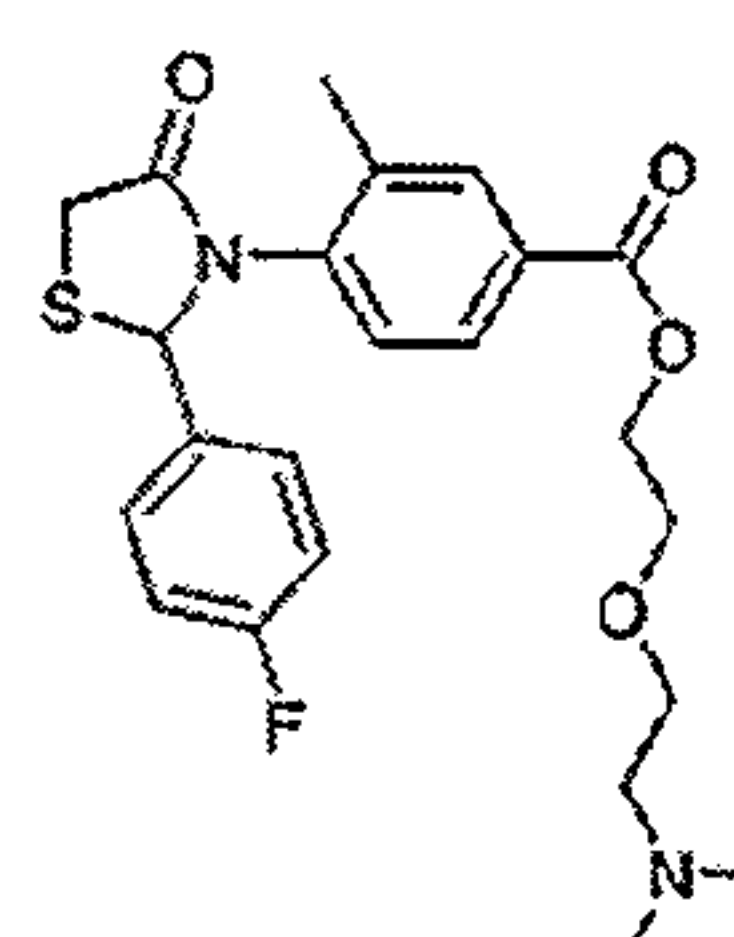
300



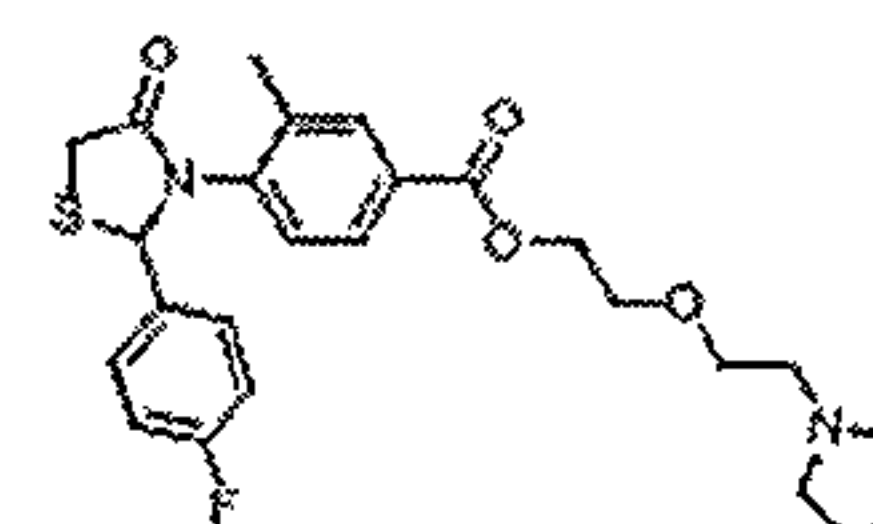
301



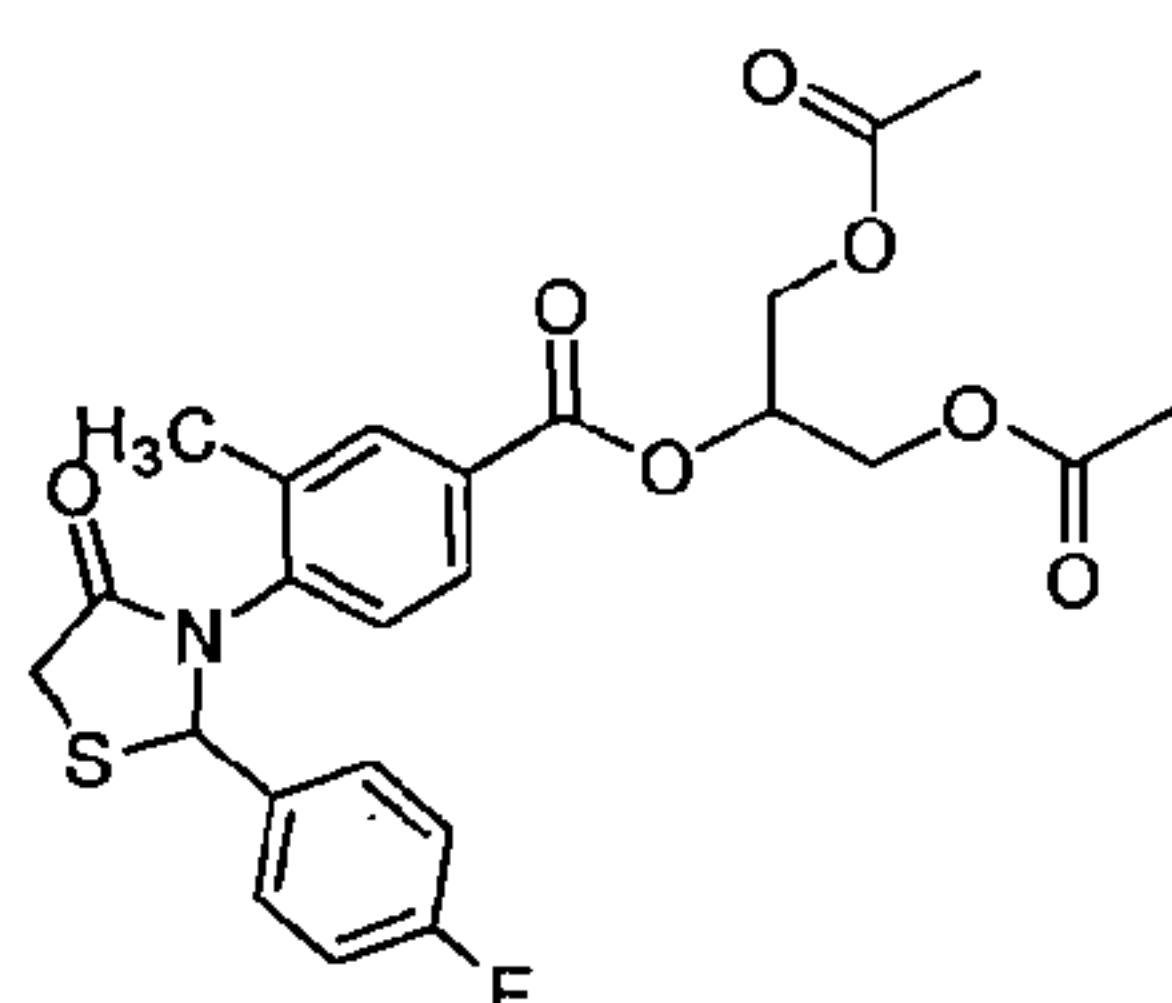
303



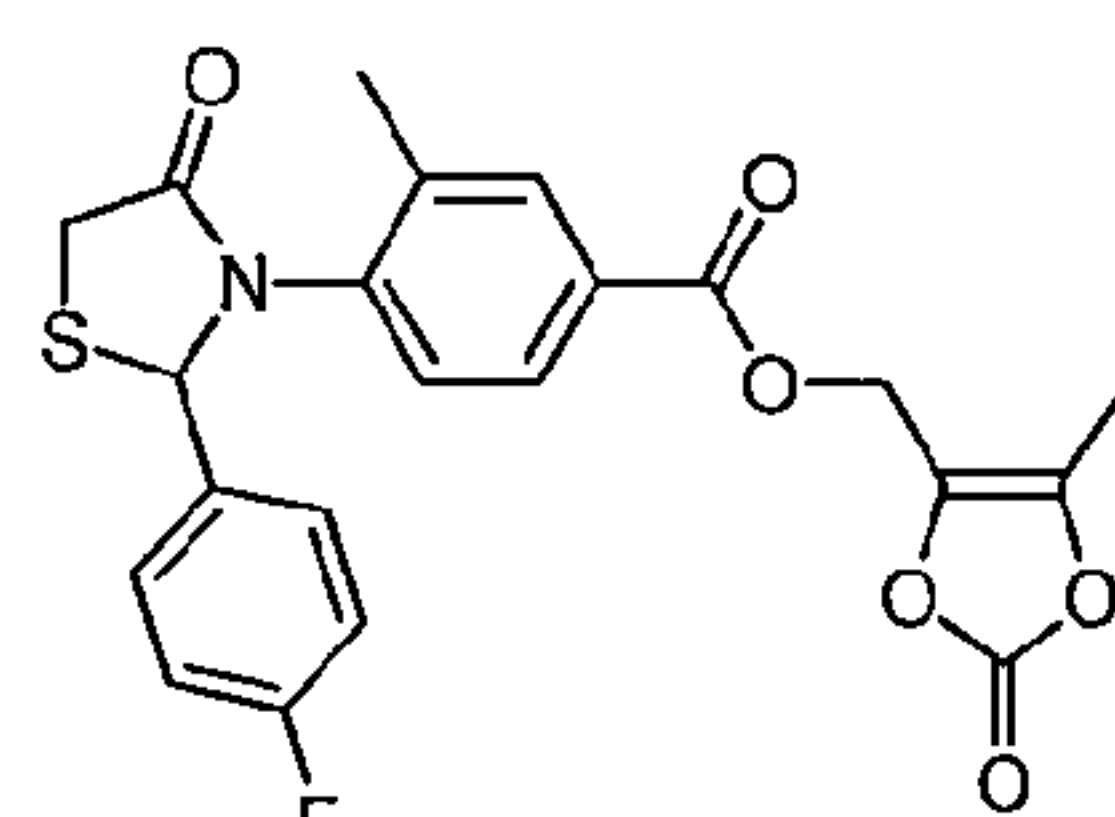
306



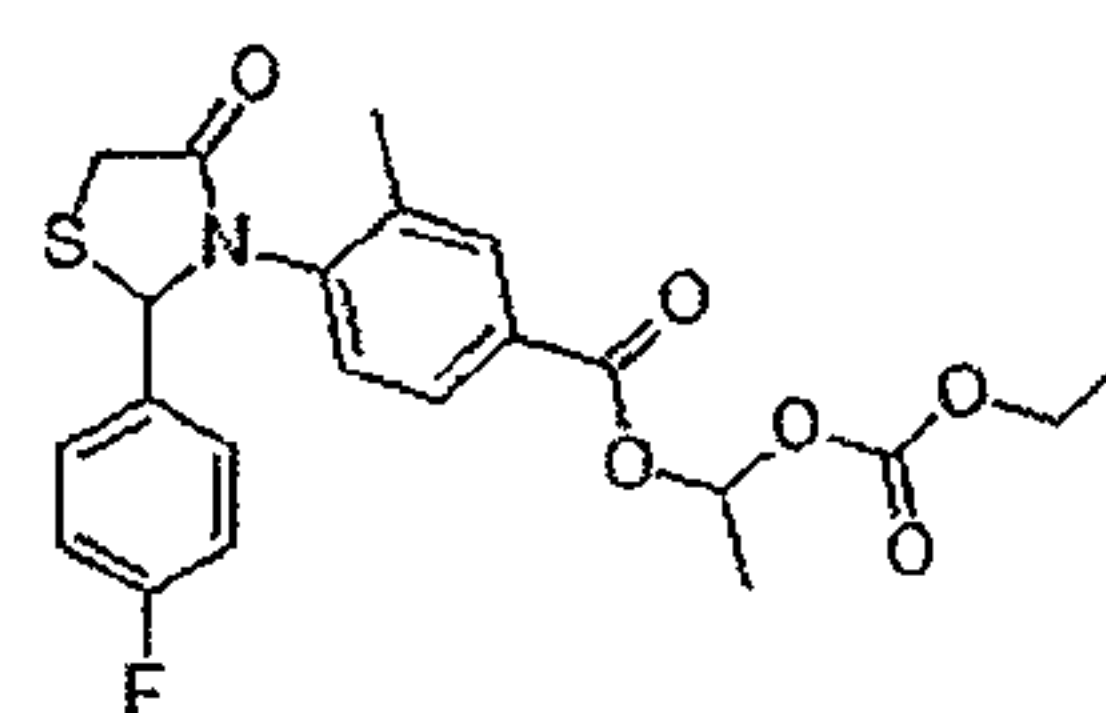
307



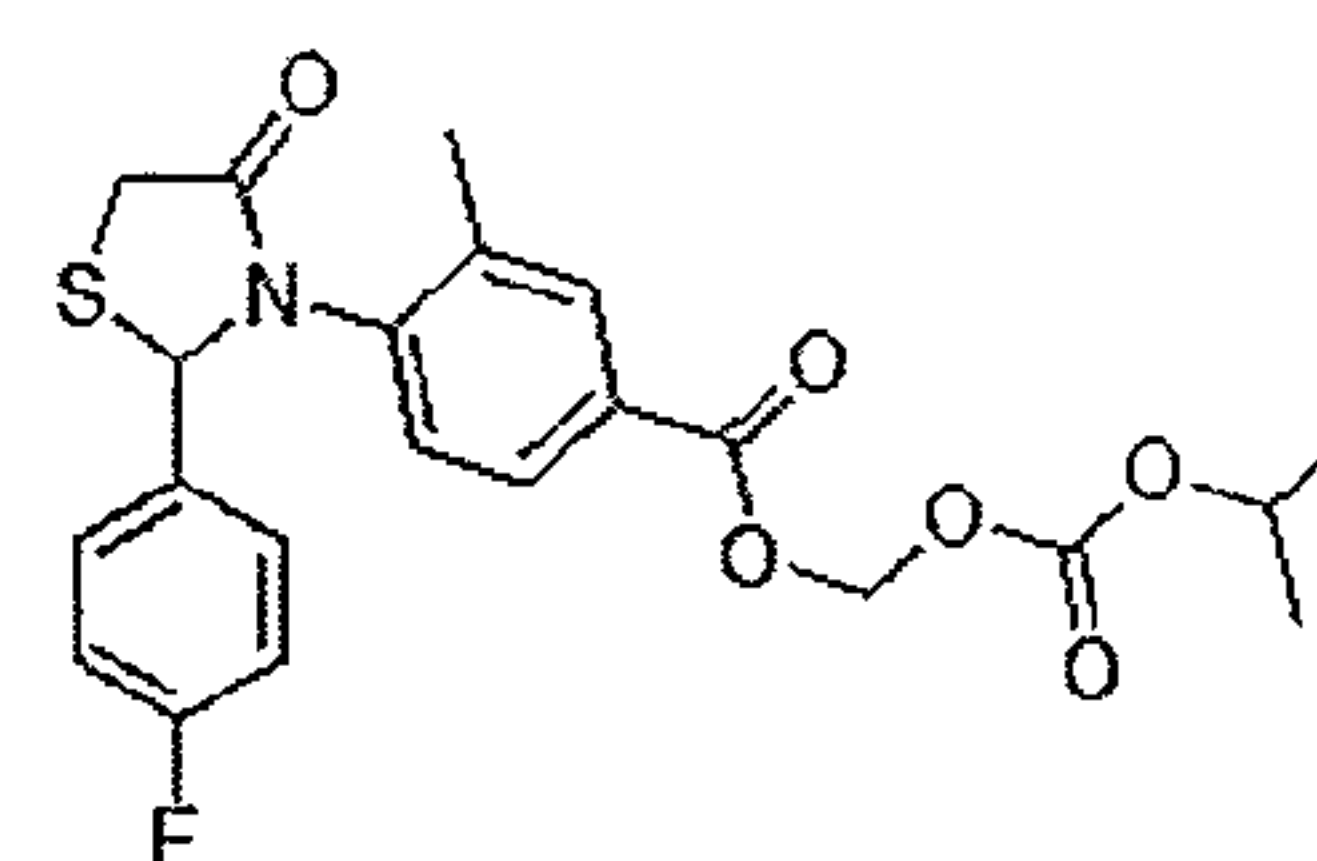
310



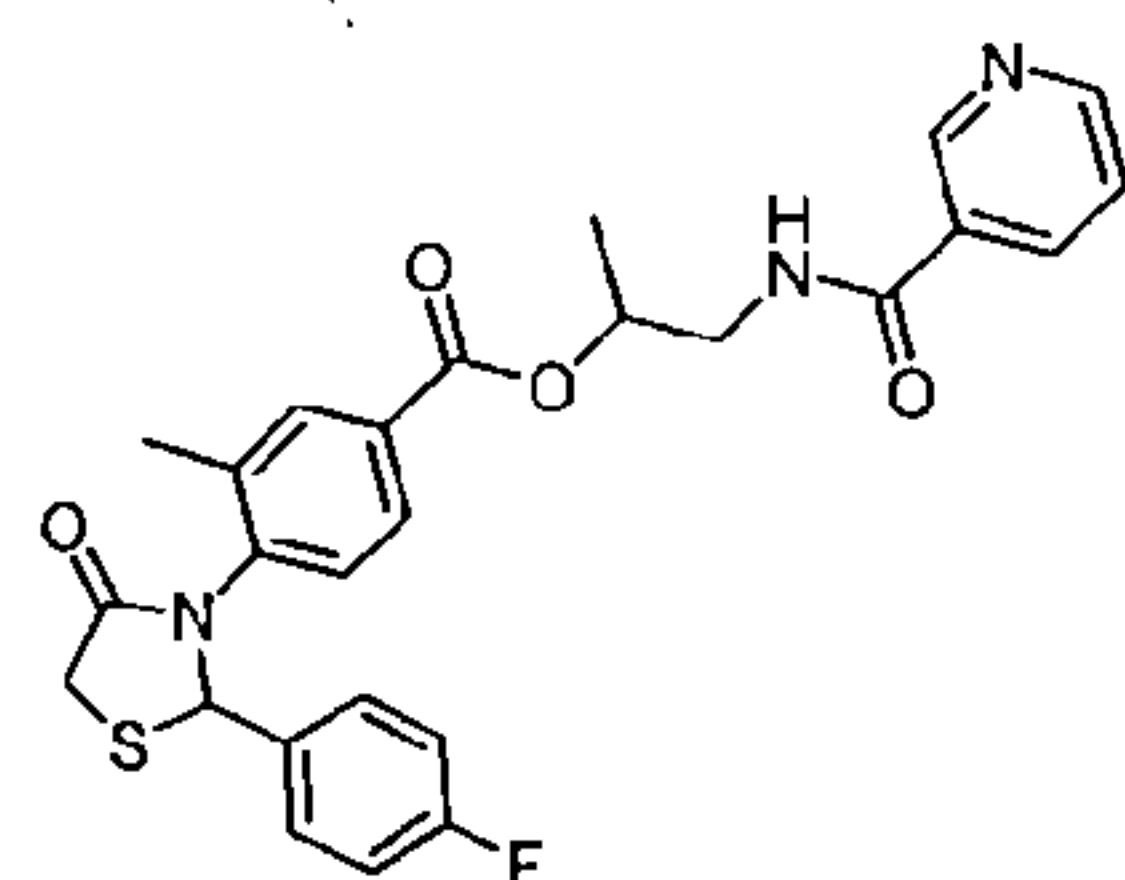
311



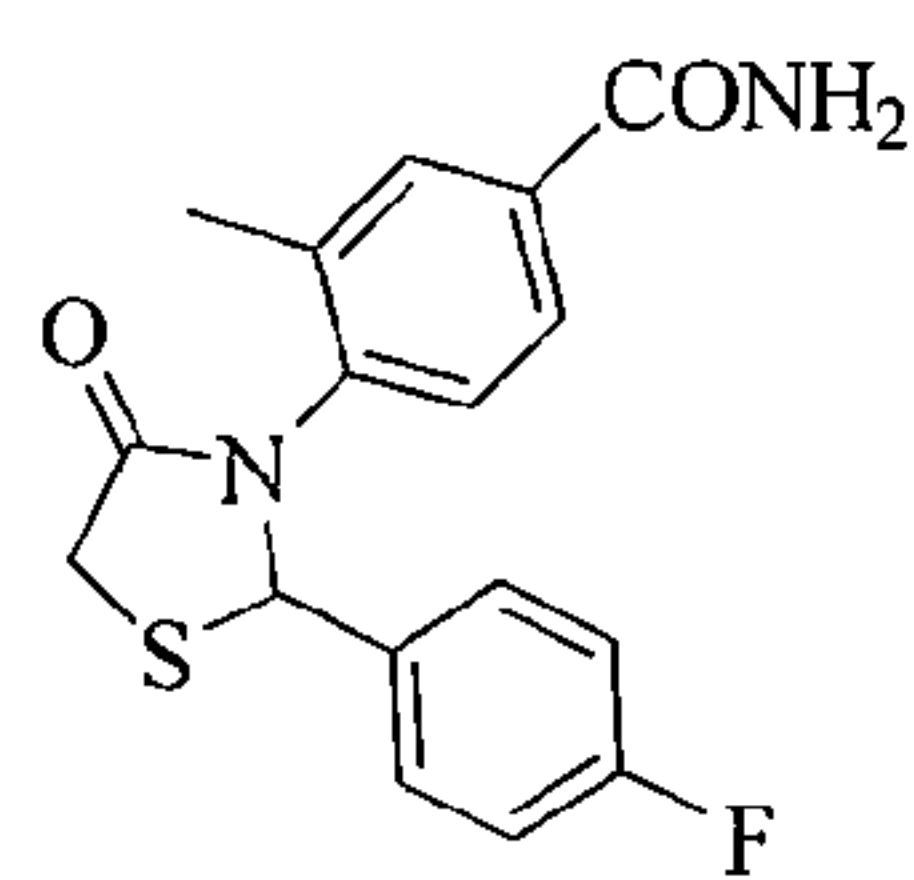
313



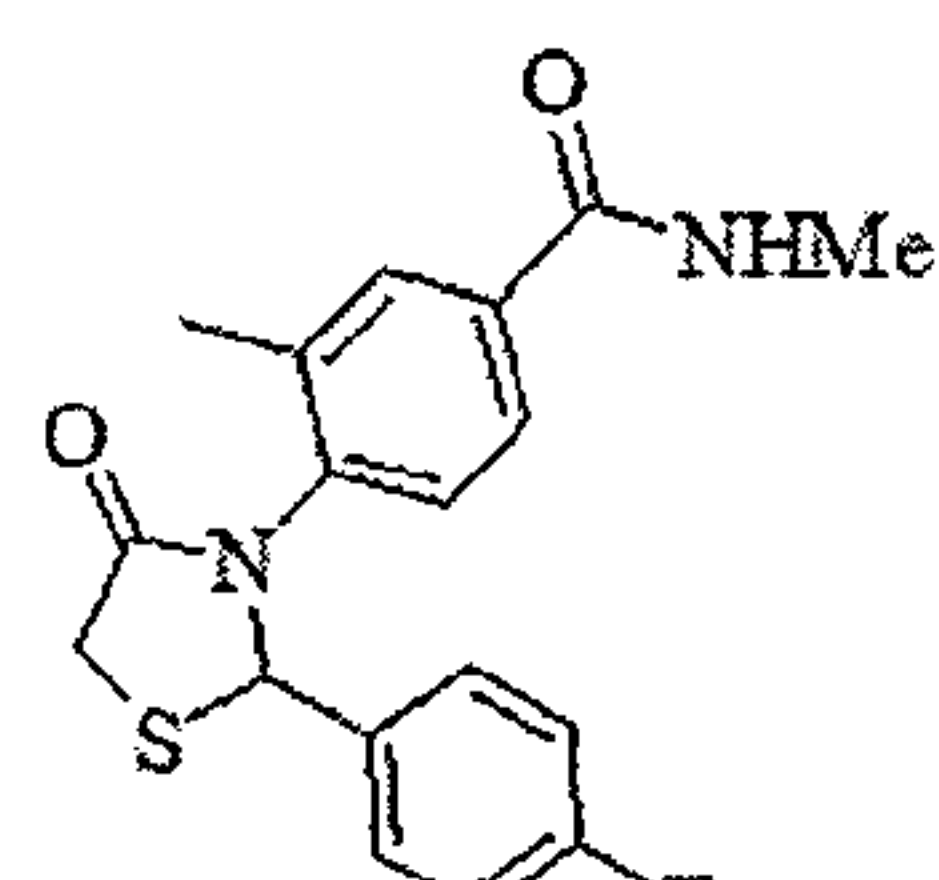
314



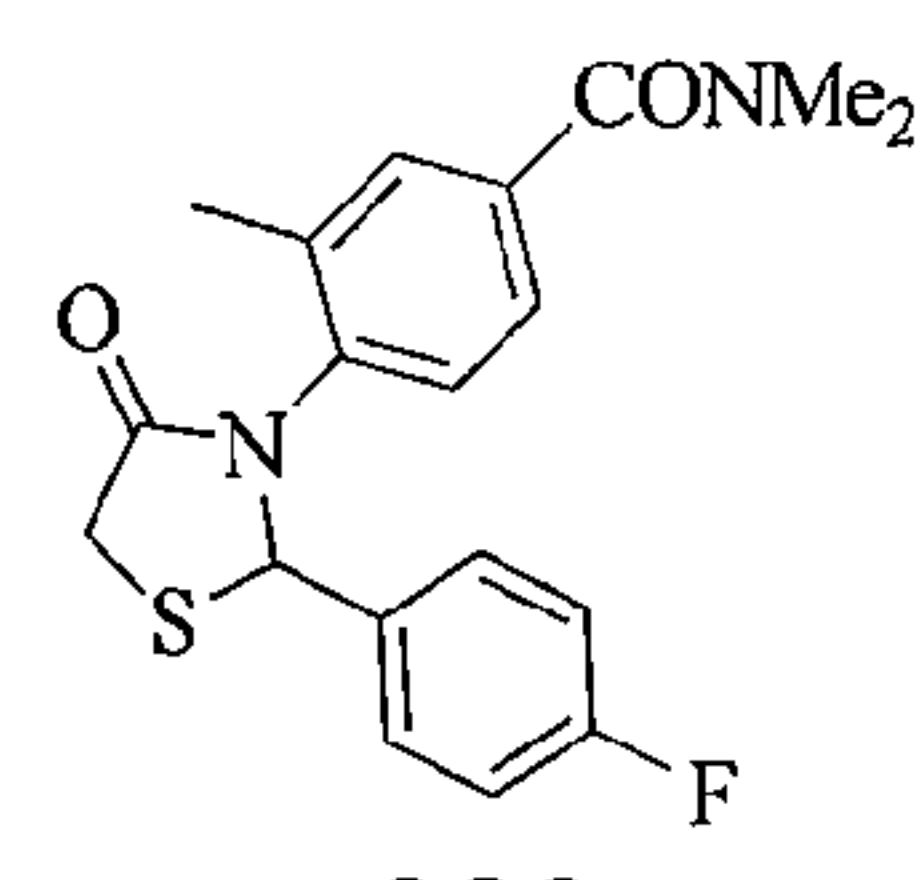
326



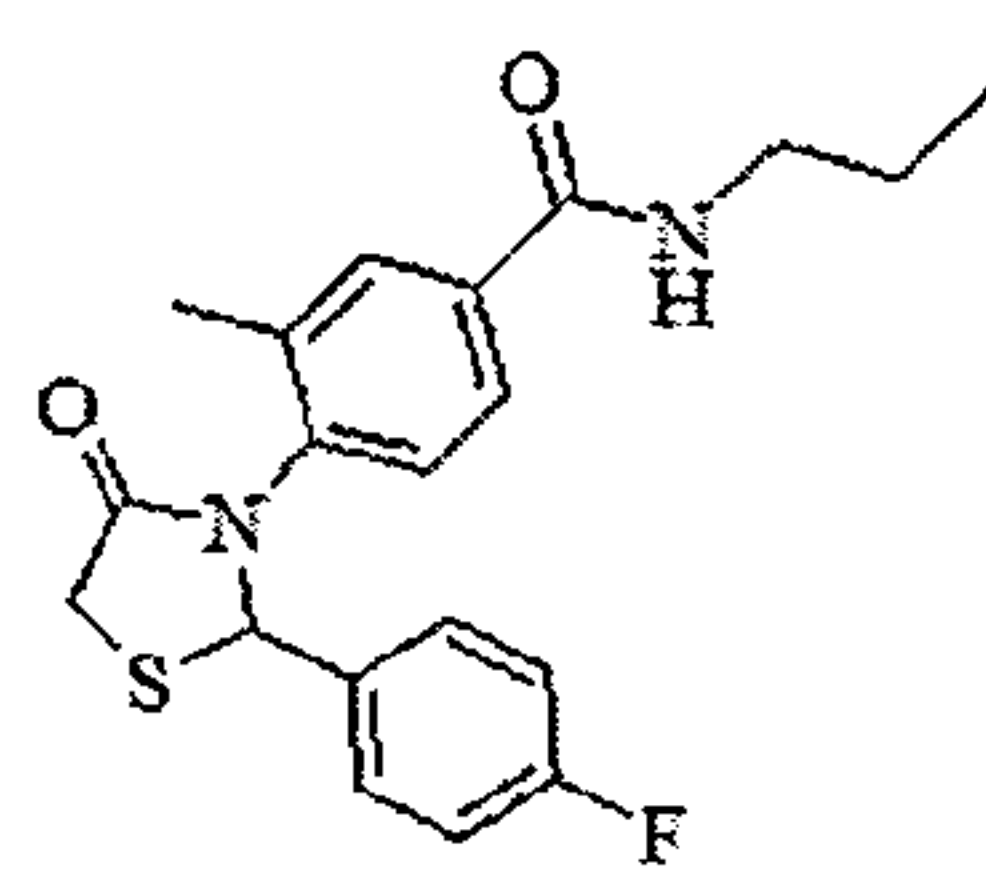
329



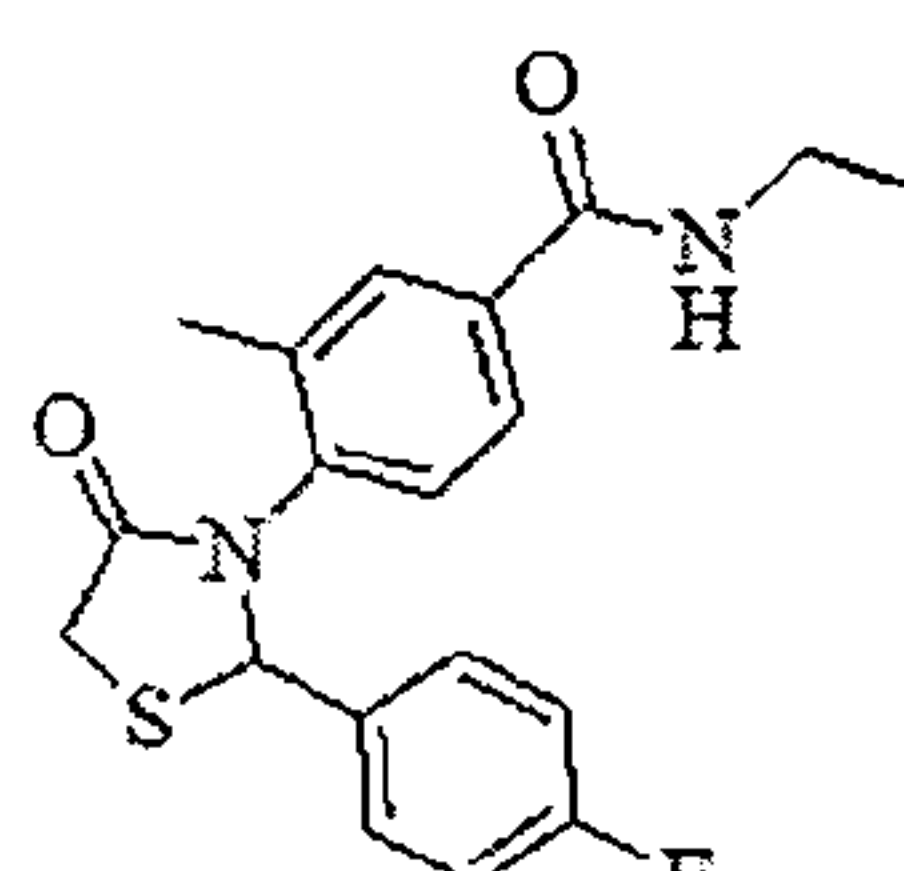
331



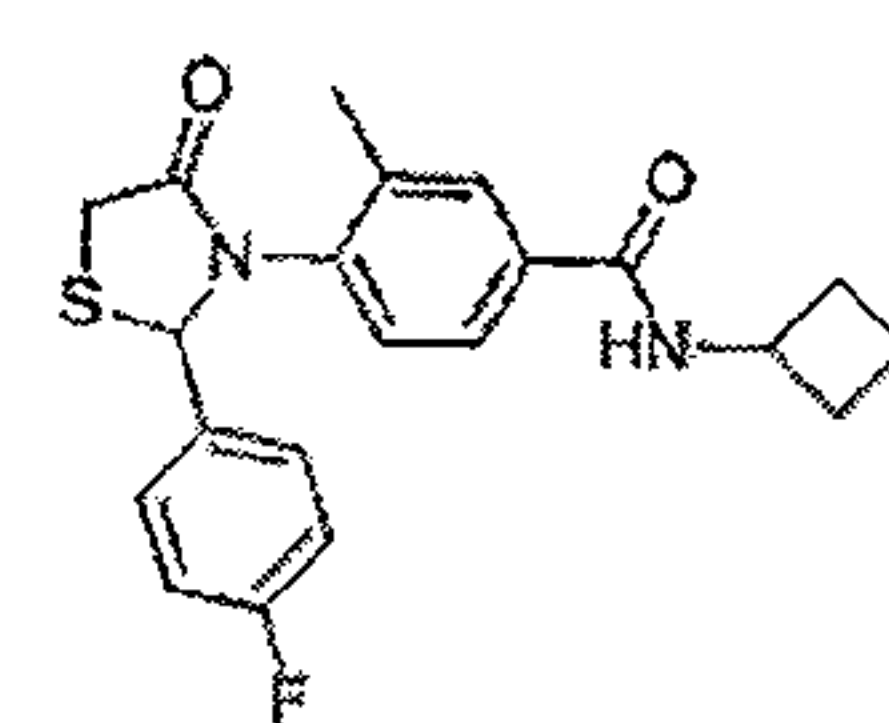
332



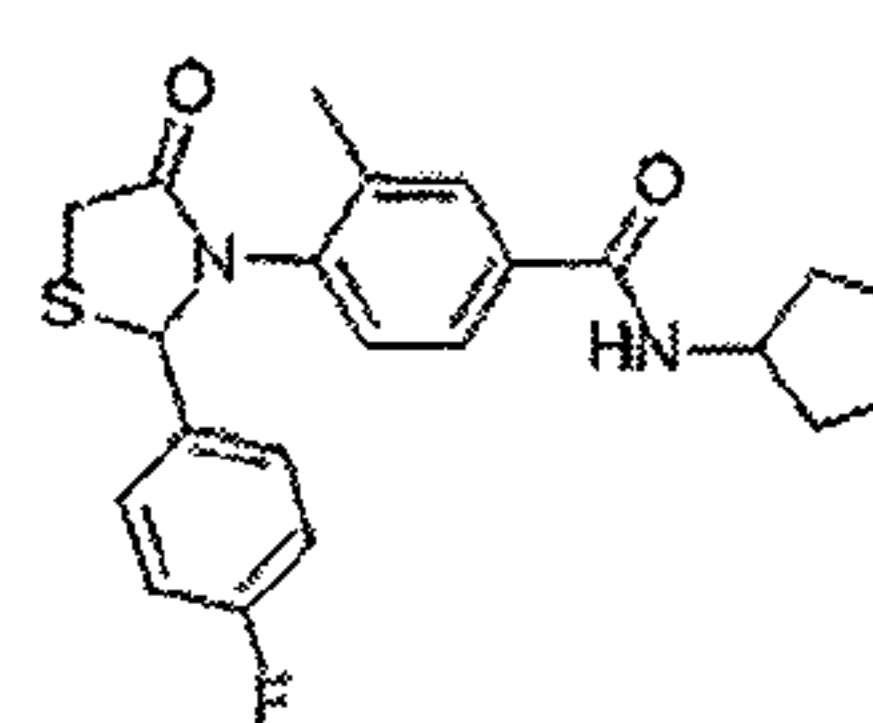
334



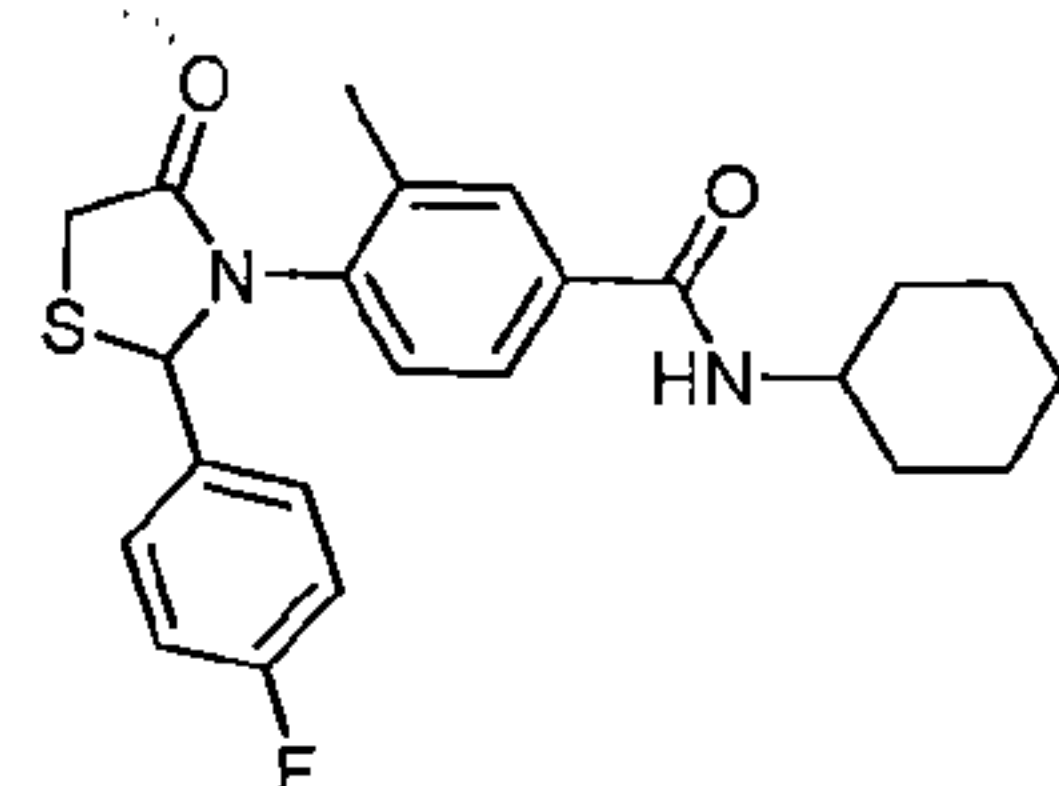
335



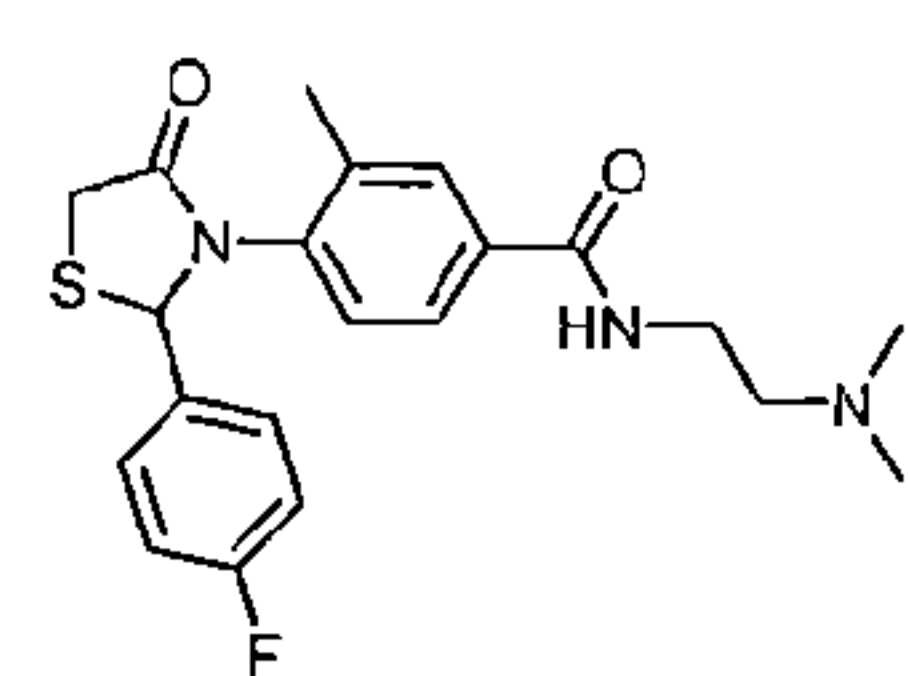
337



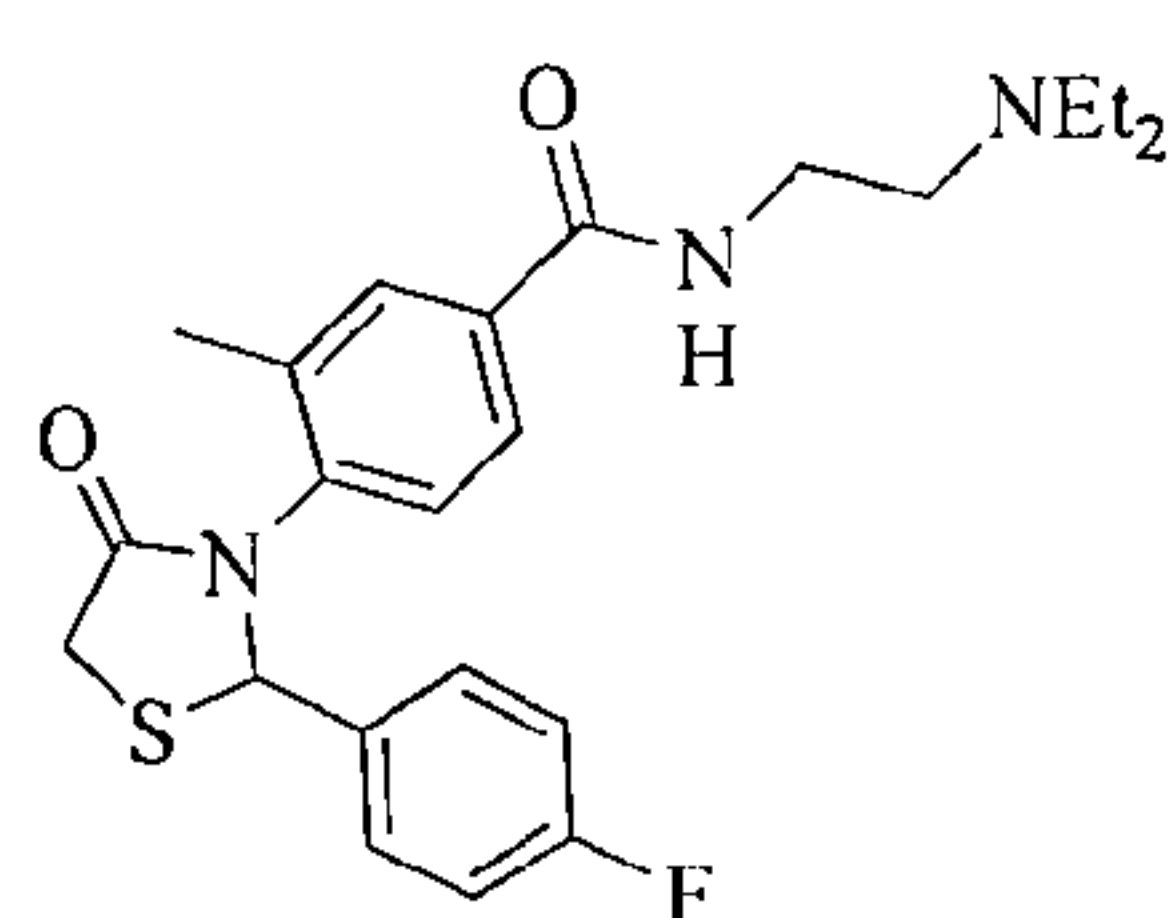
338



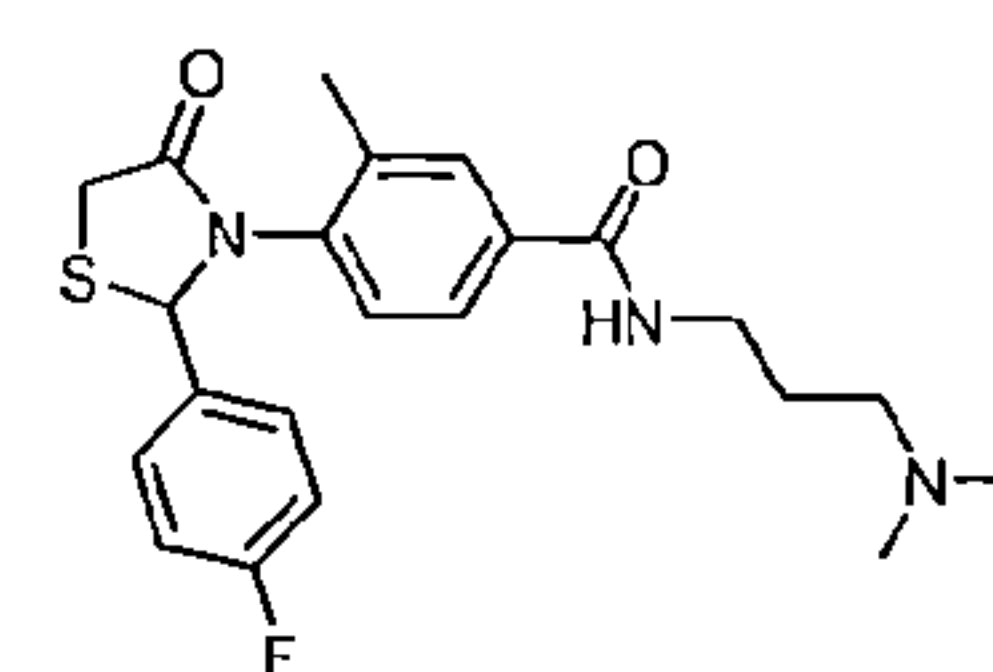
339



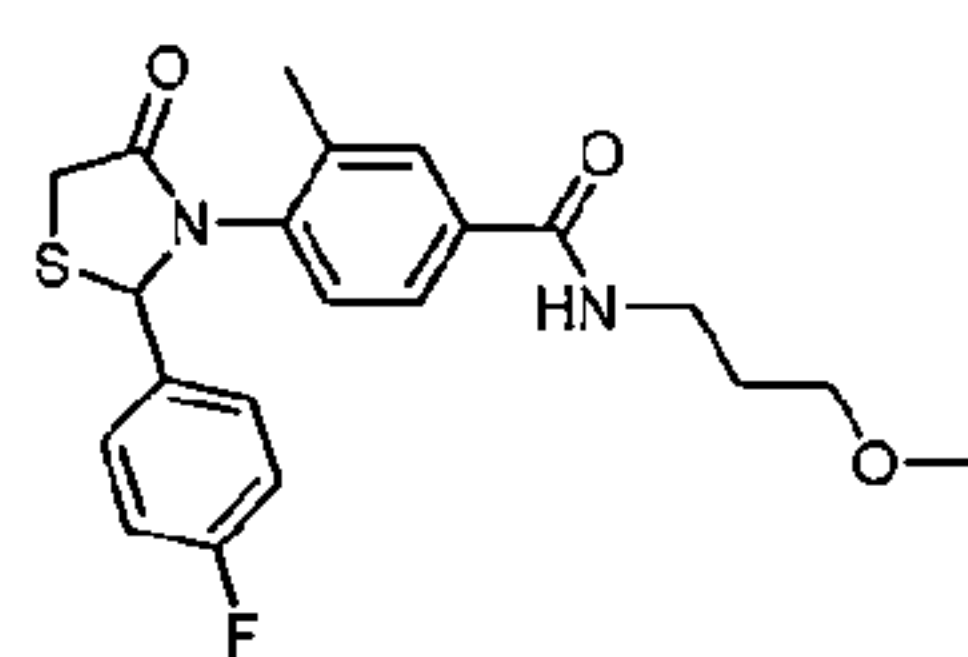
340



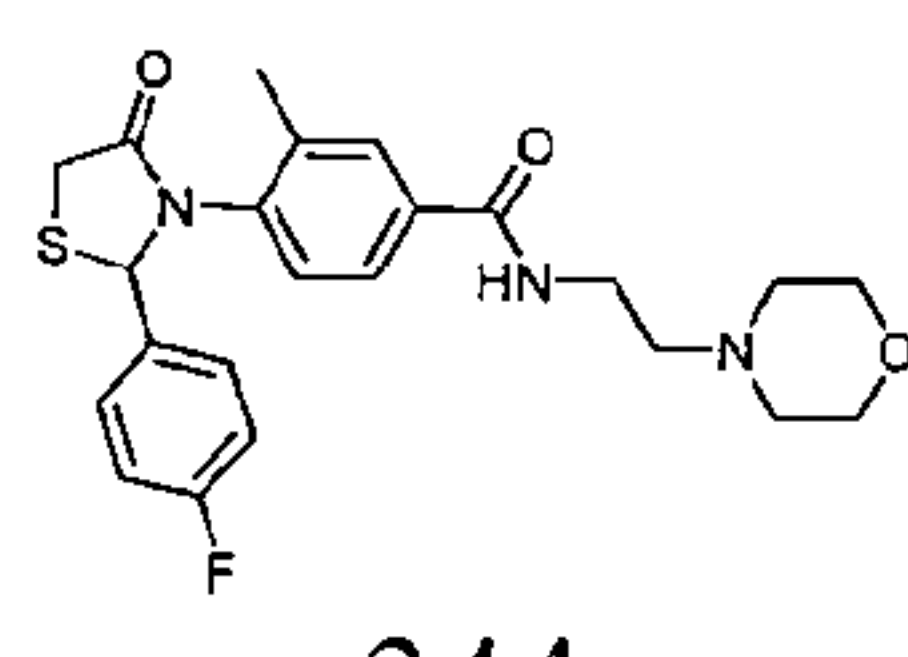
341



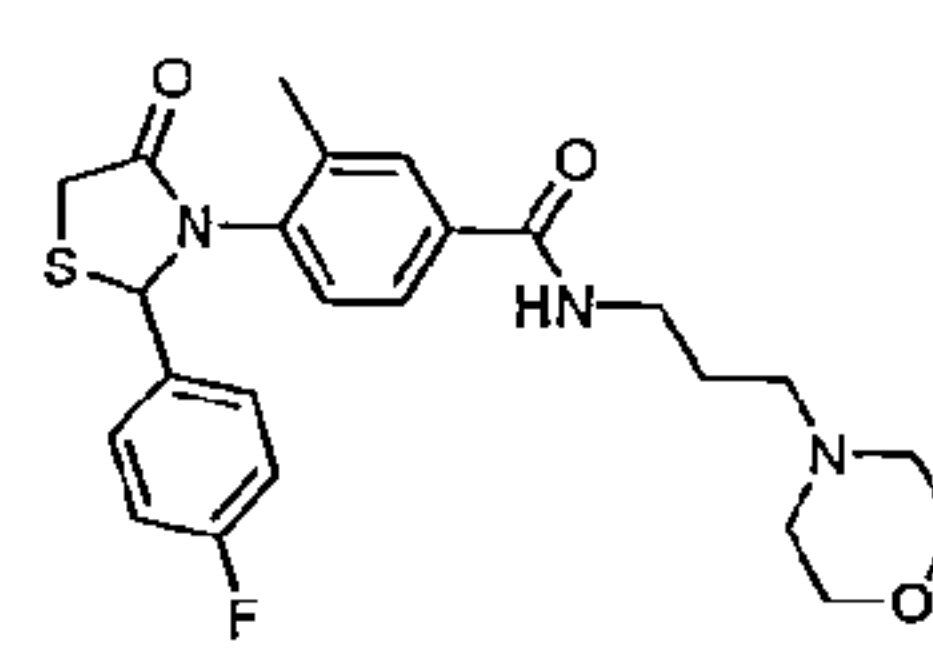
342



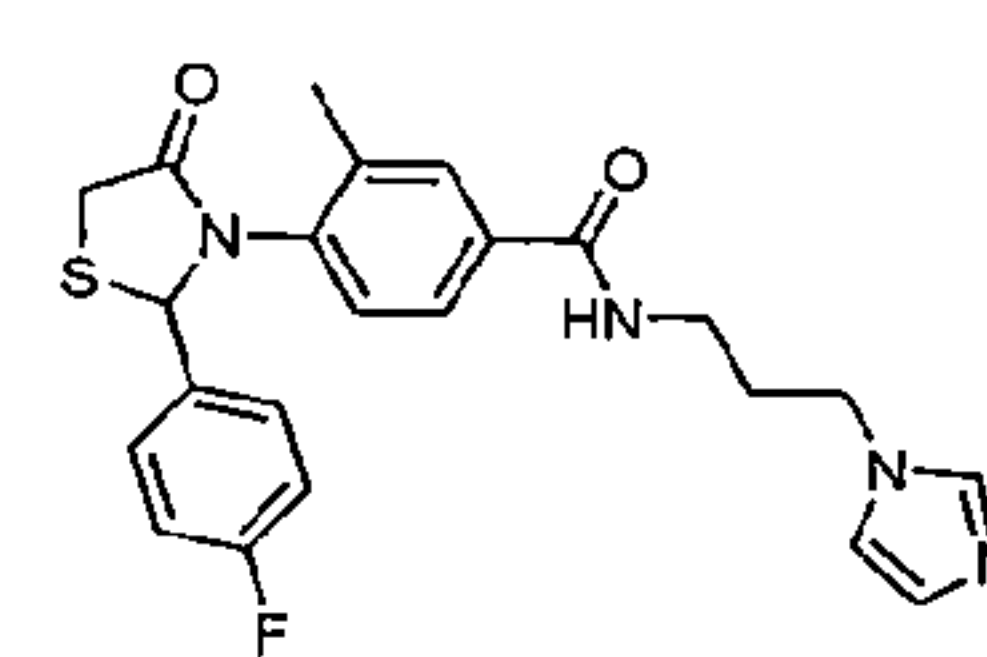
343



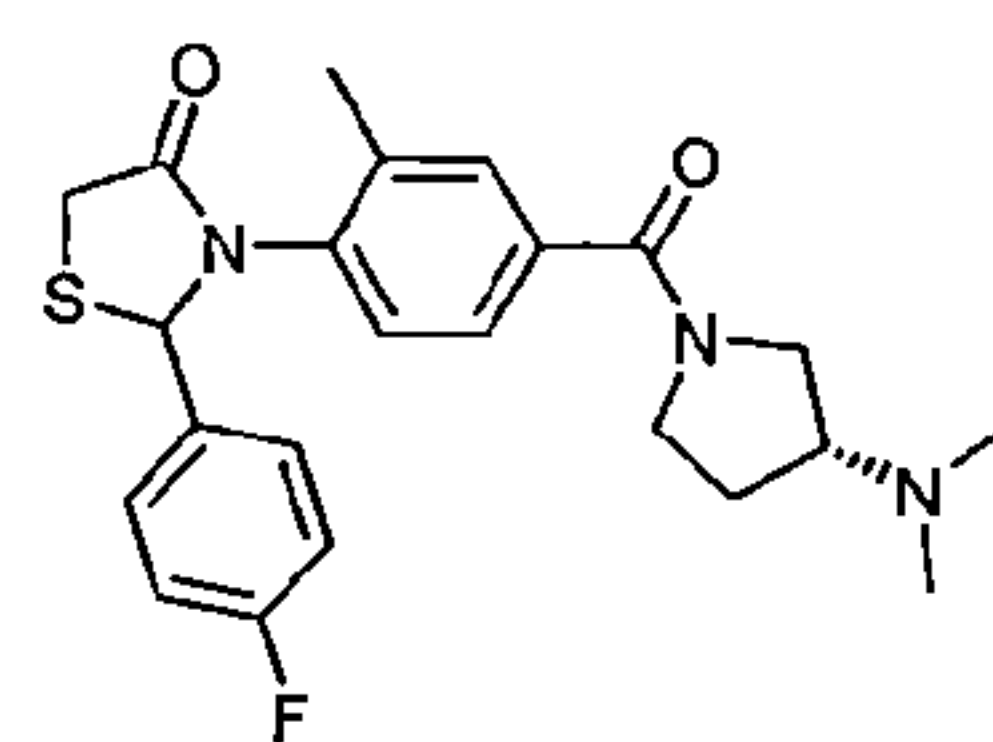
344



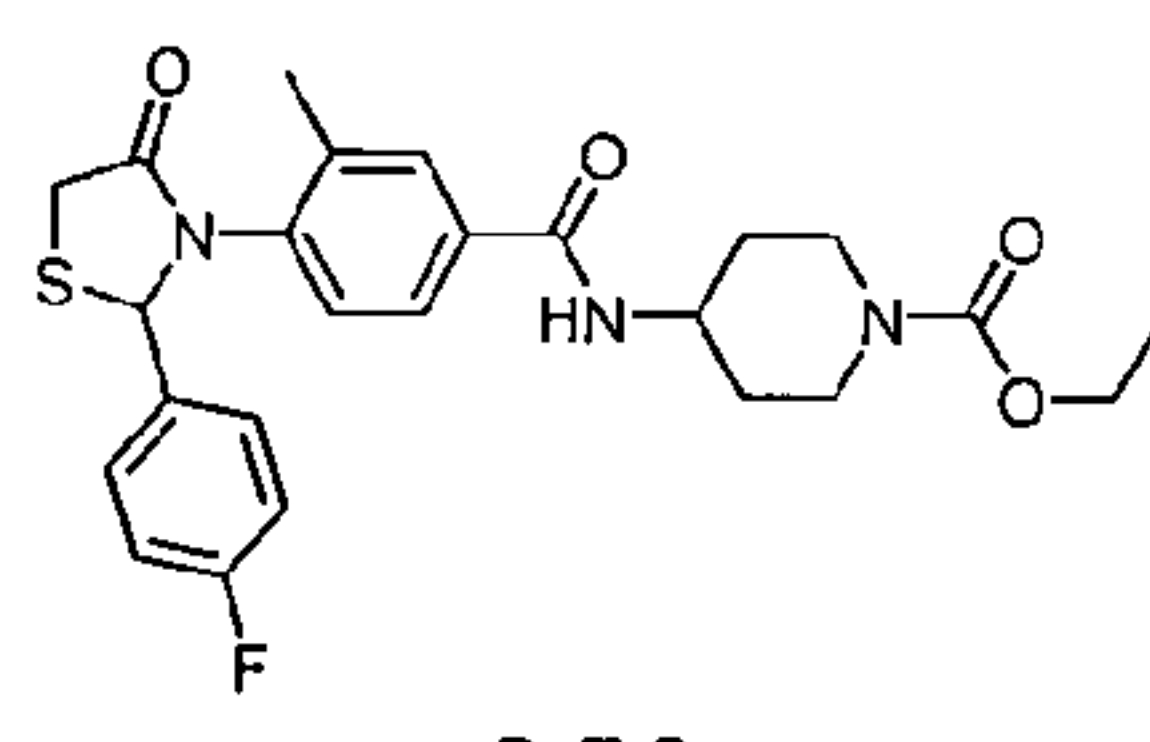
347



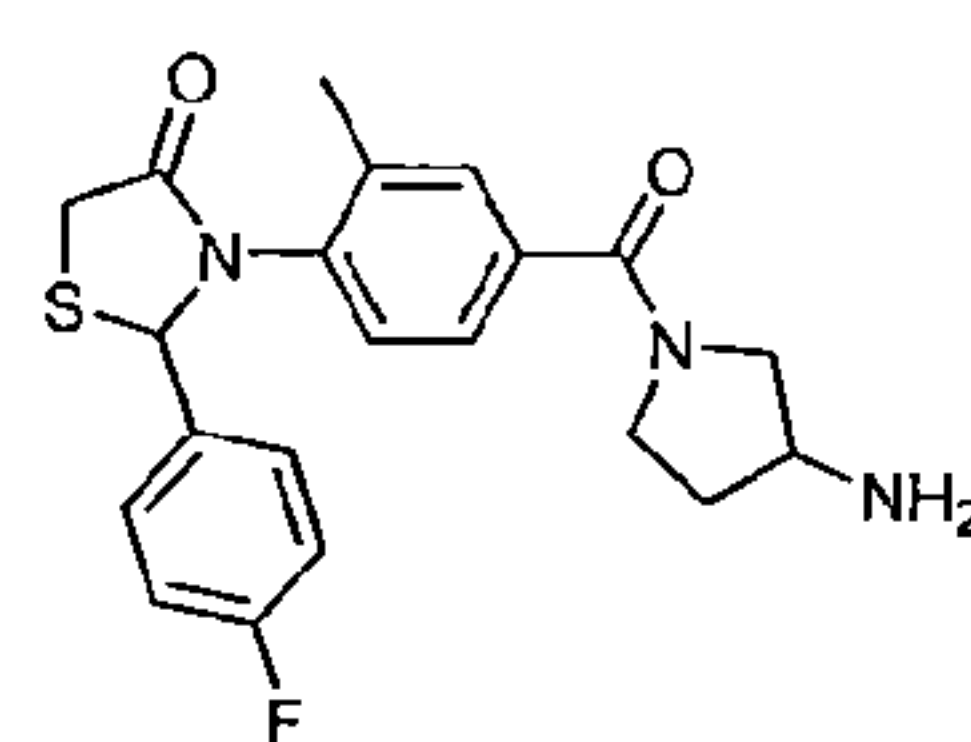
348



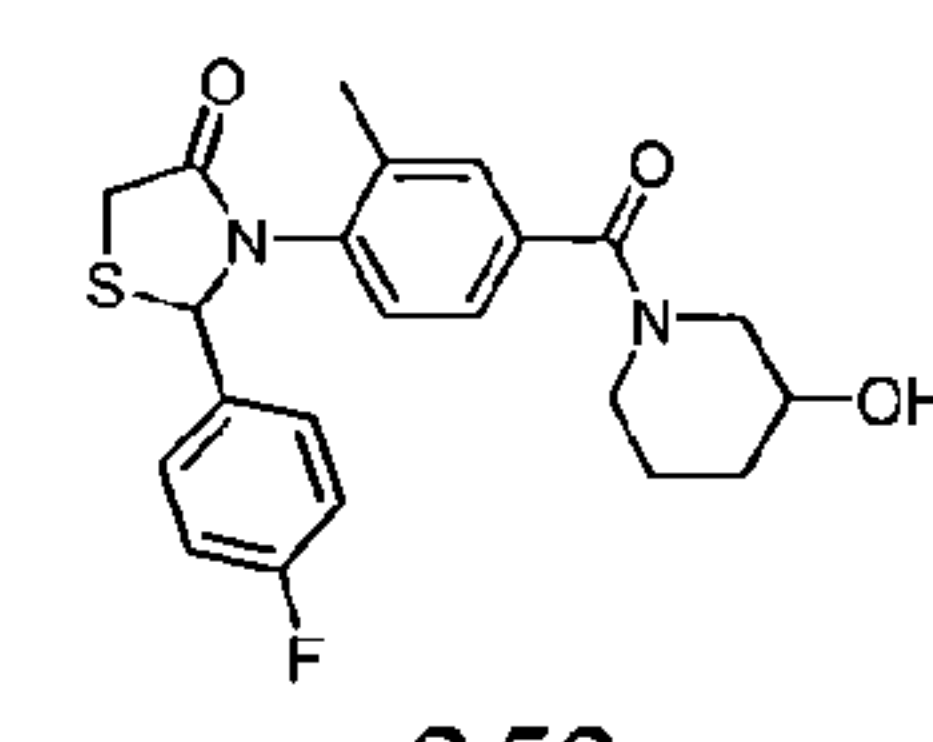
349



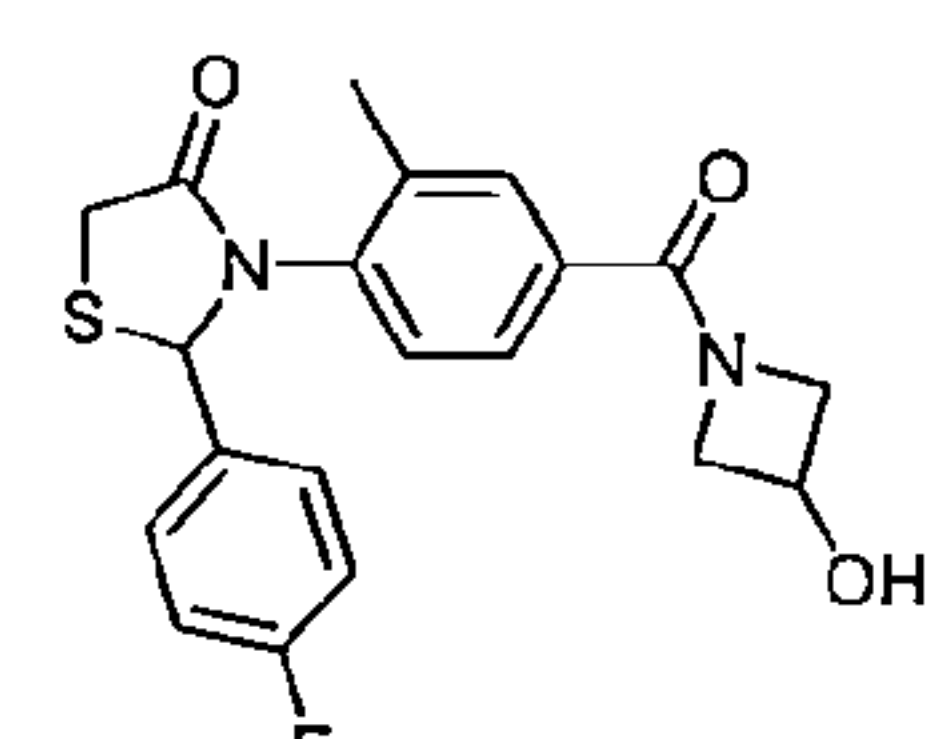
350



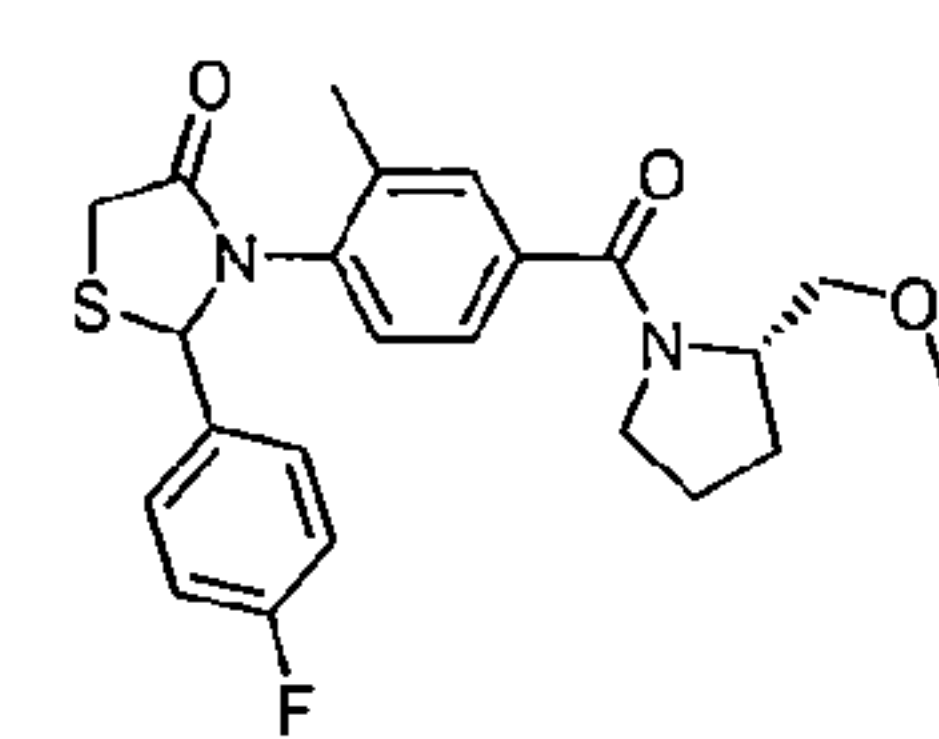
351



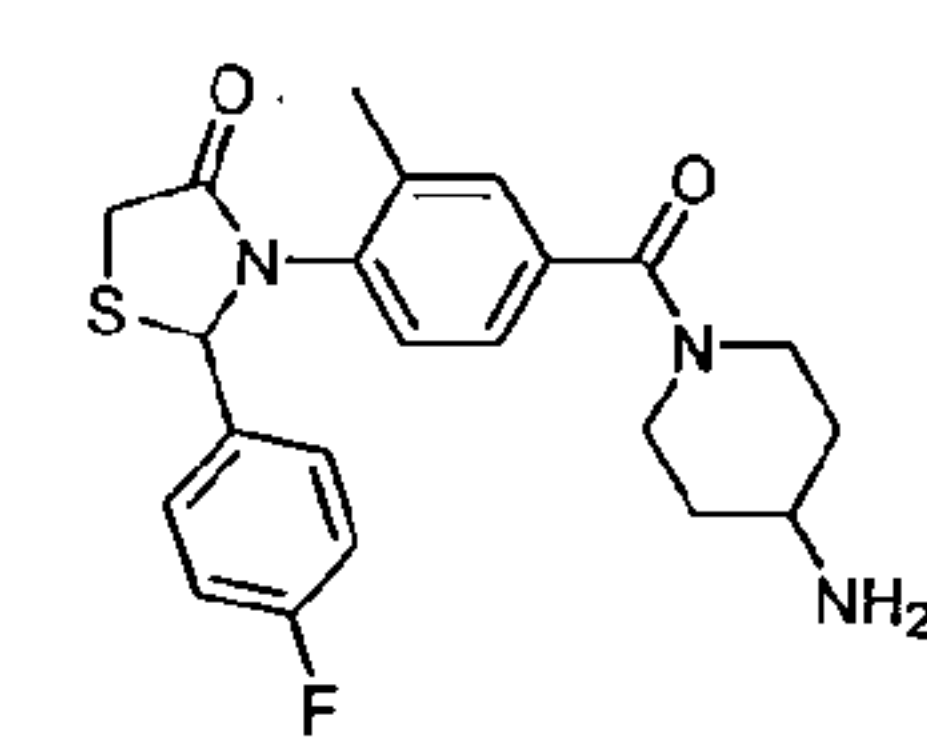
353



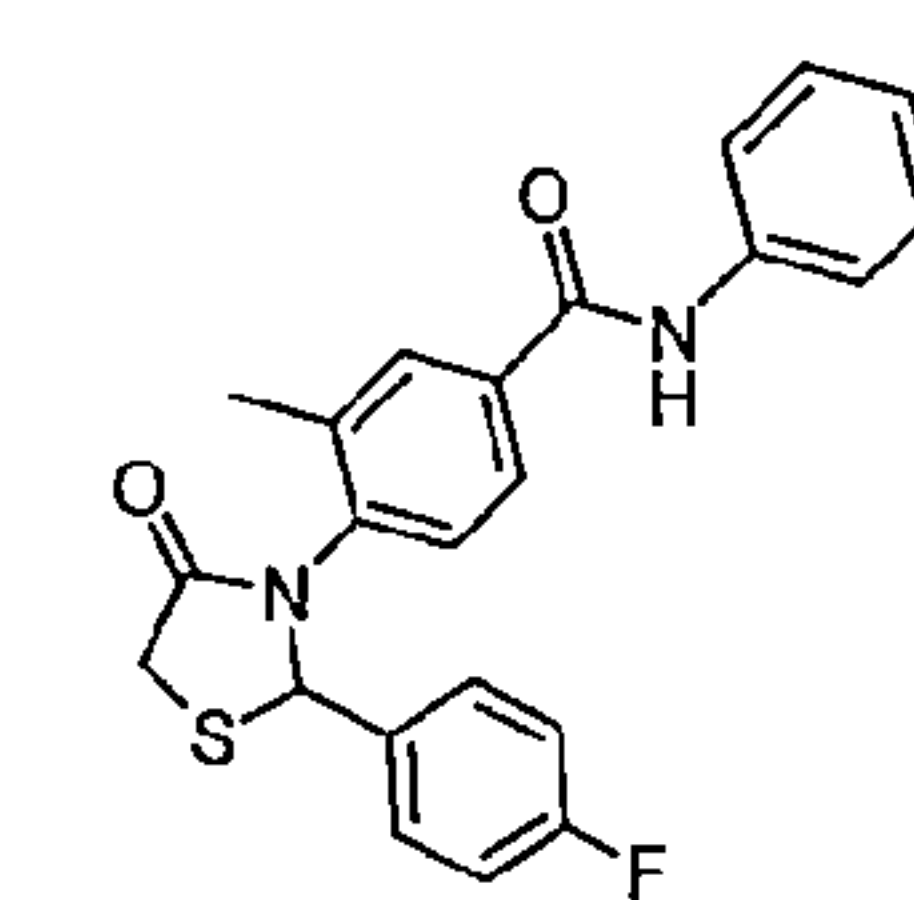
354



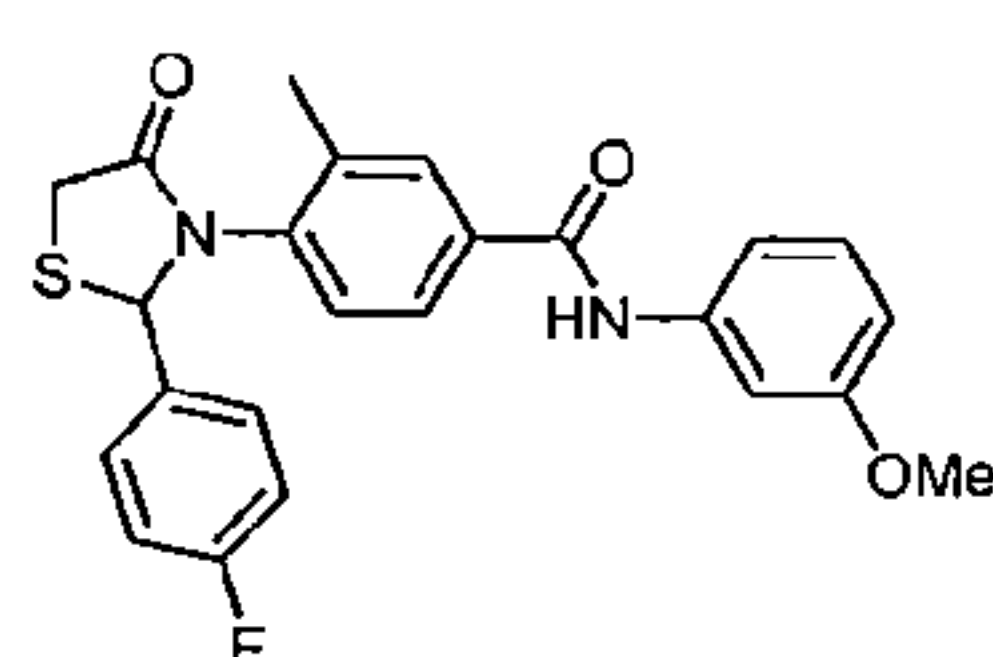
355



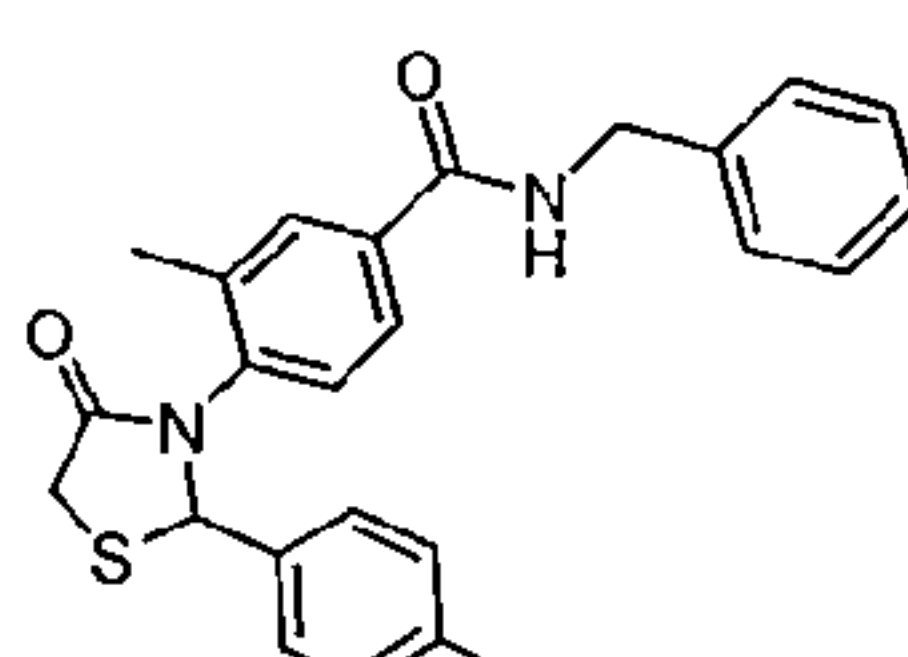
357



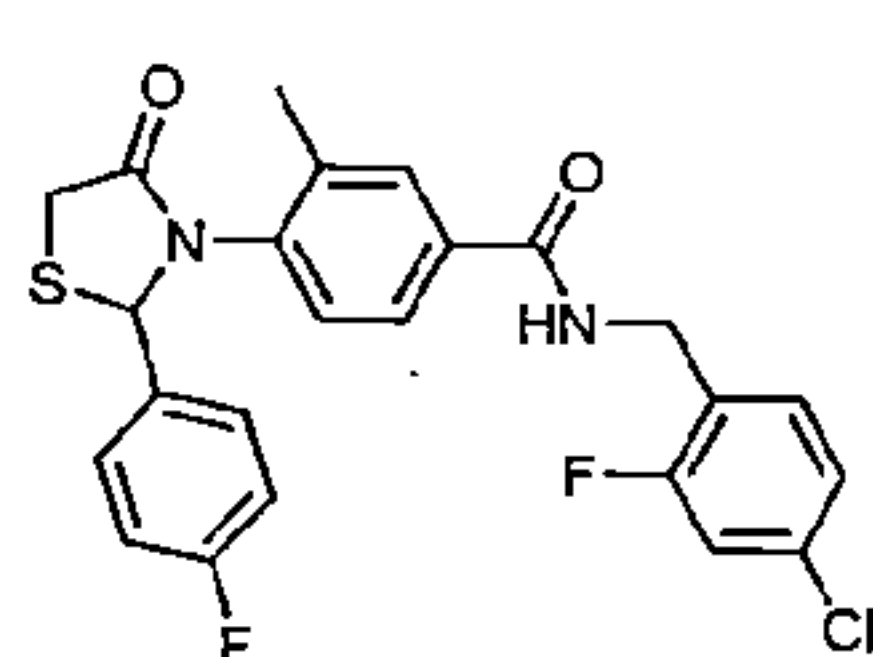
361



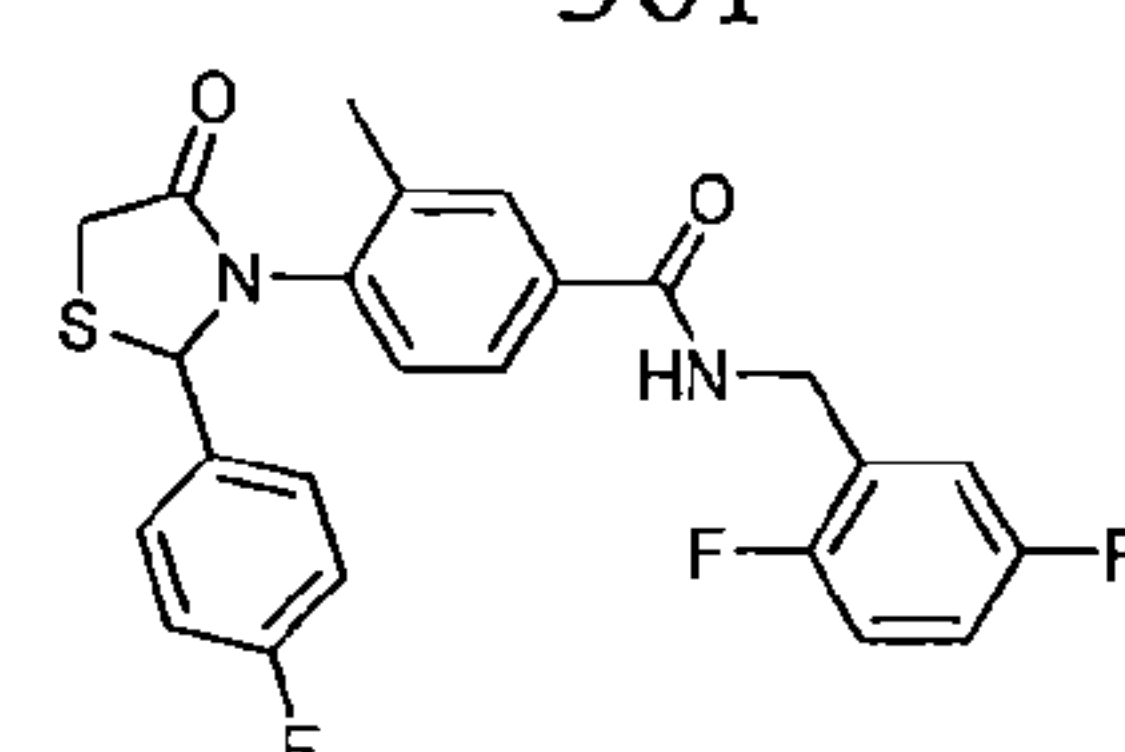
368



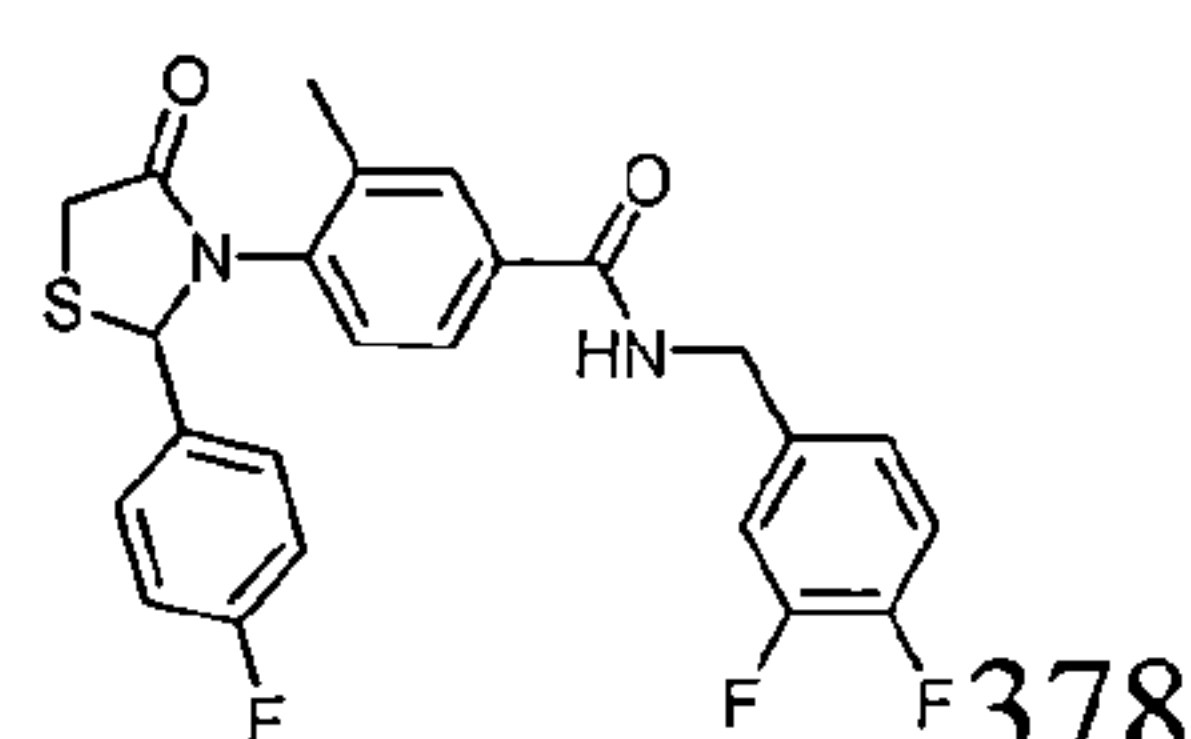
374



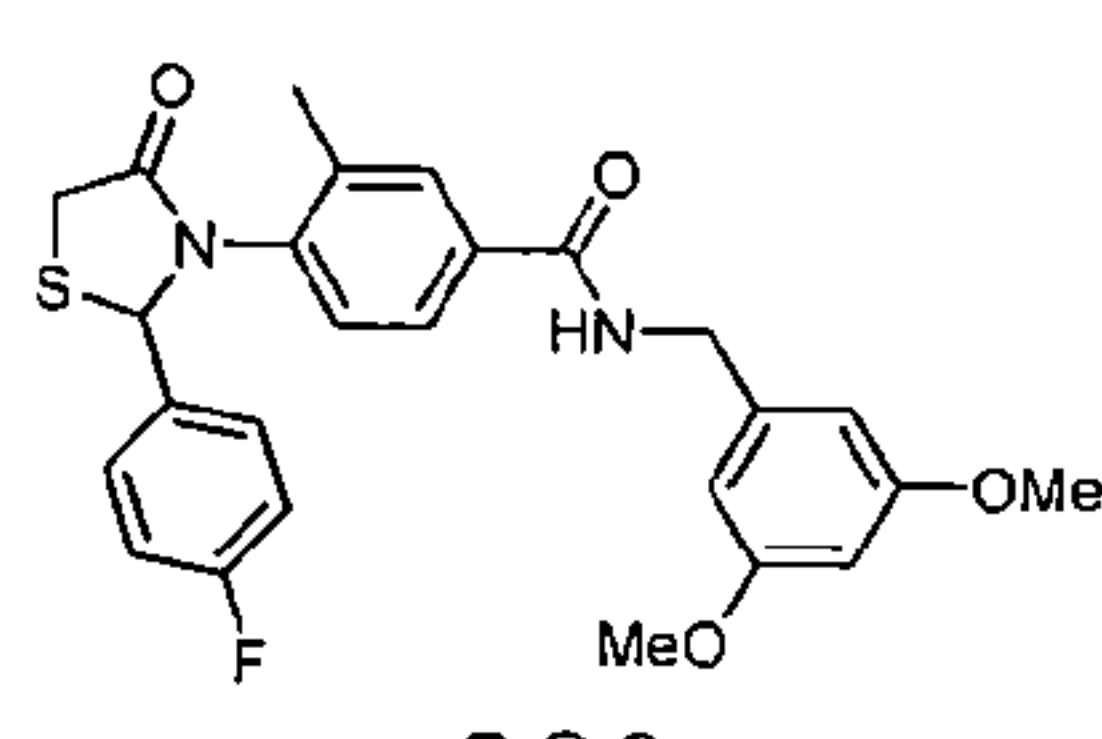
375



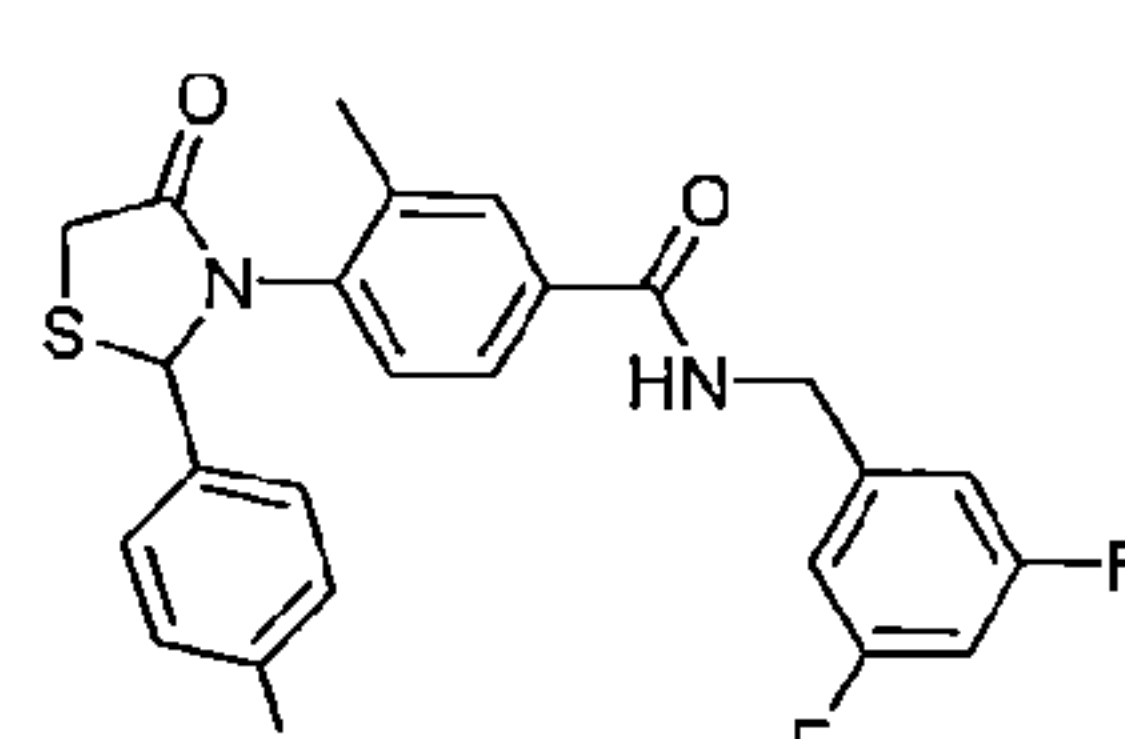
376



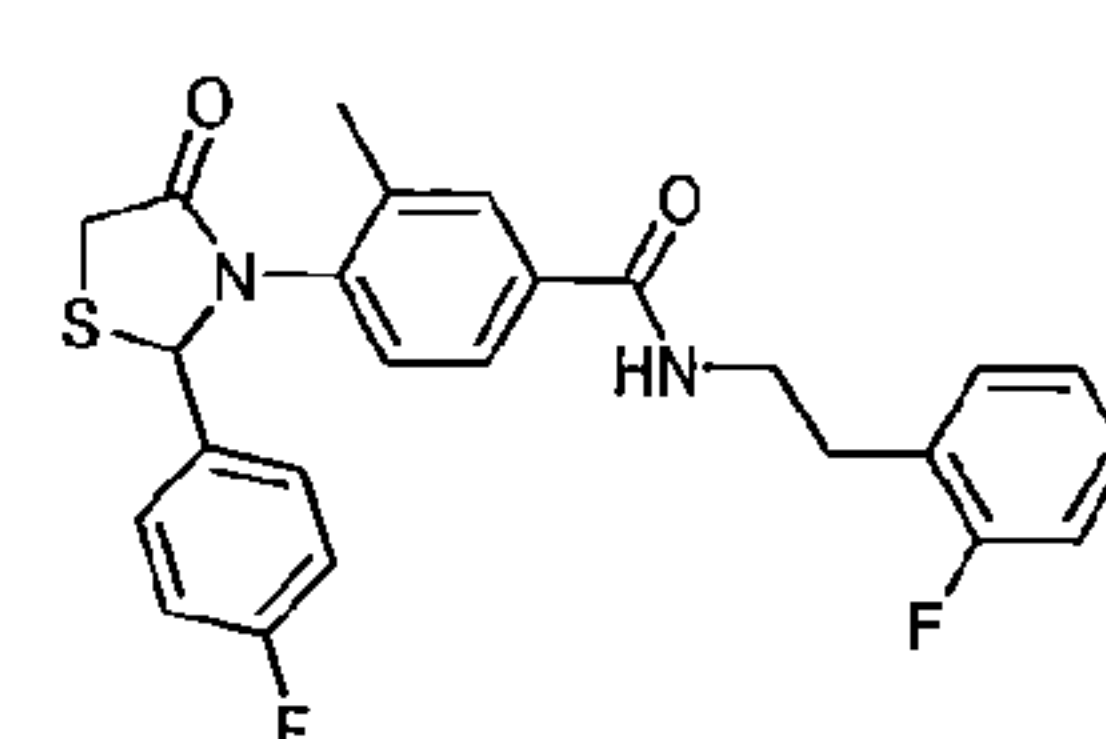
378



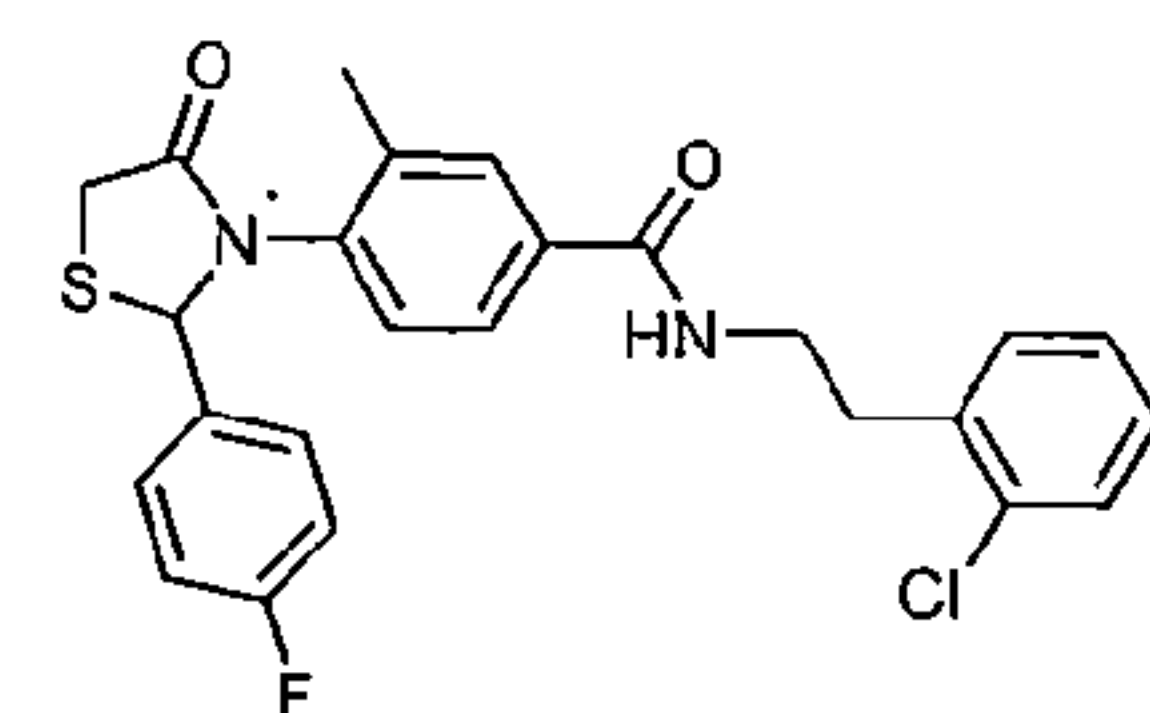
380



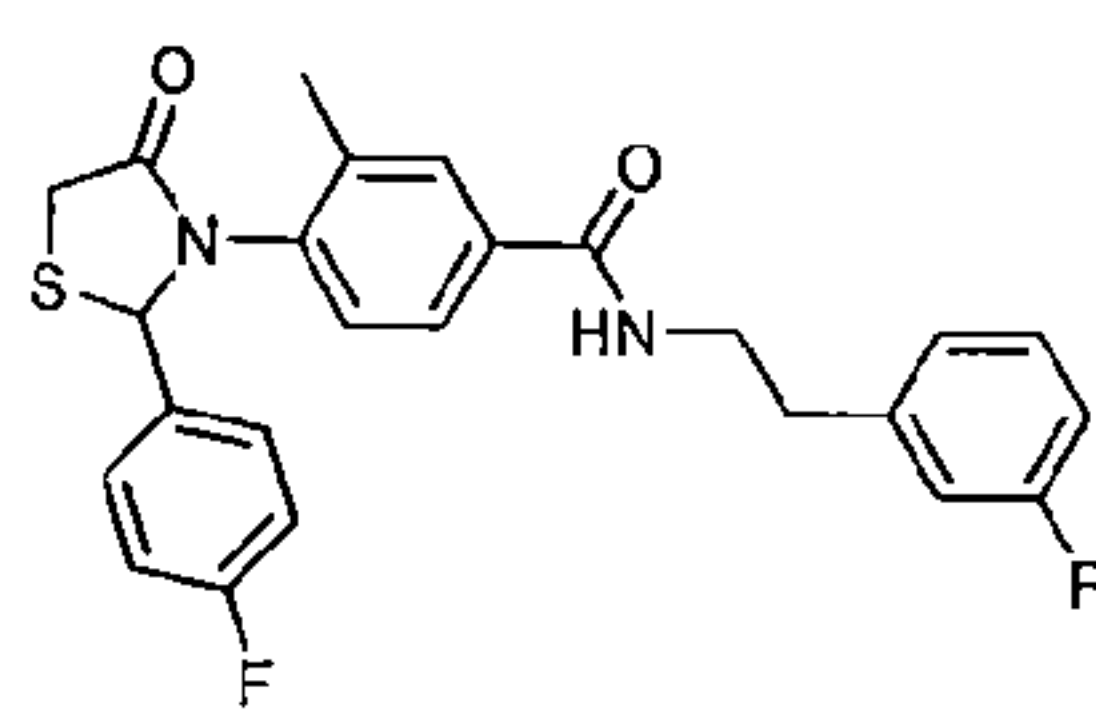
381



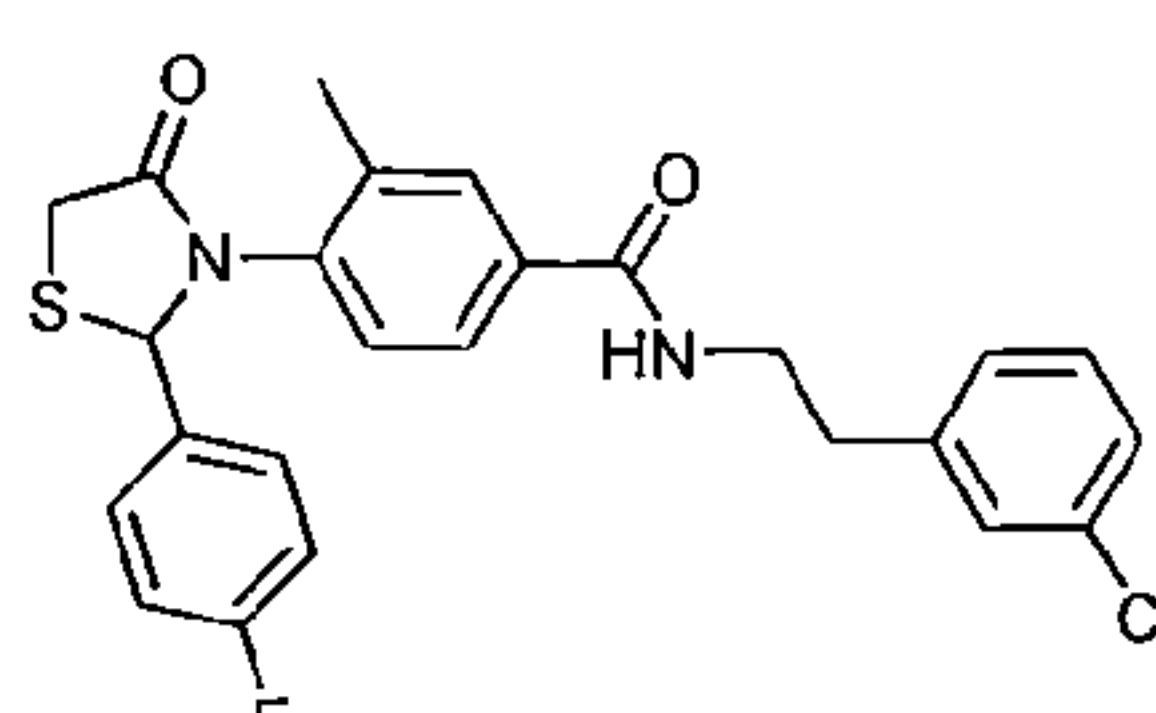
383



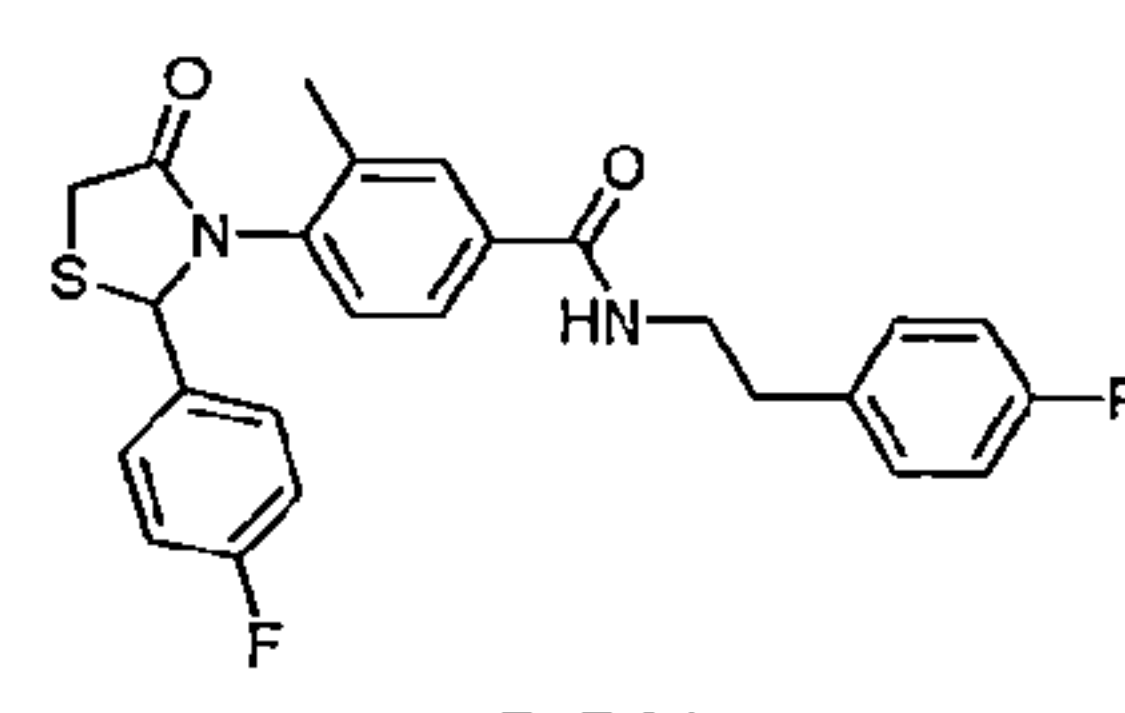
384



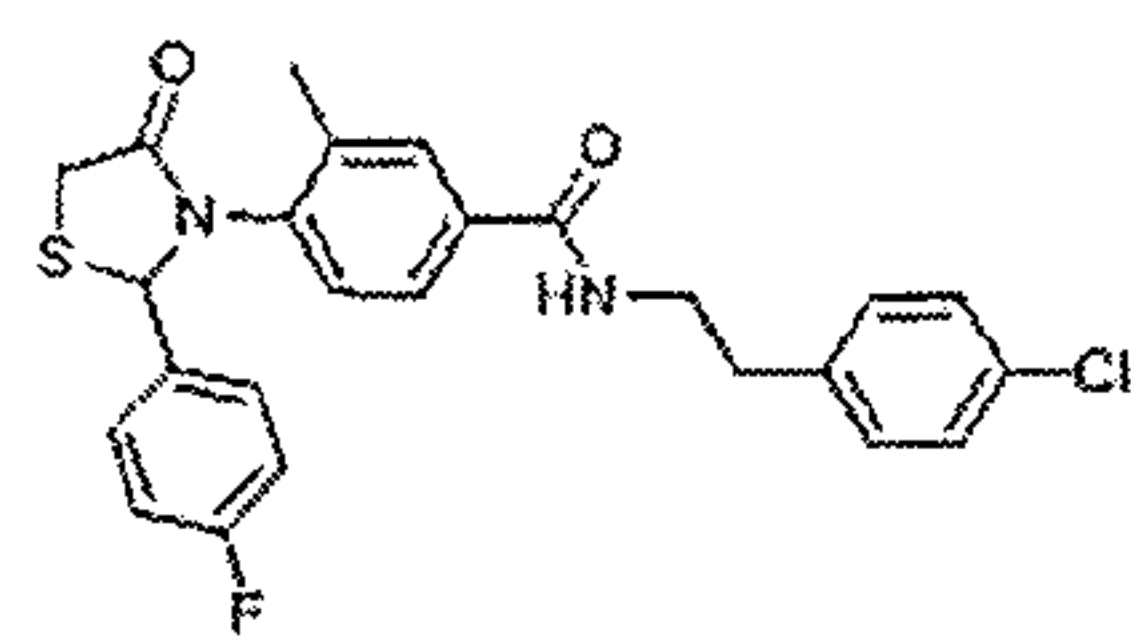
385



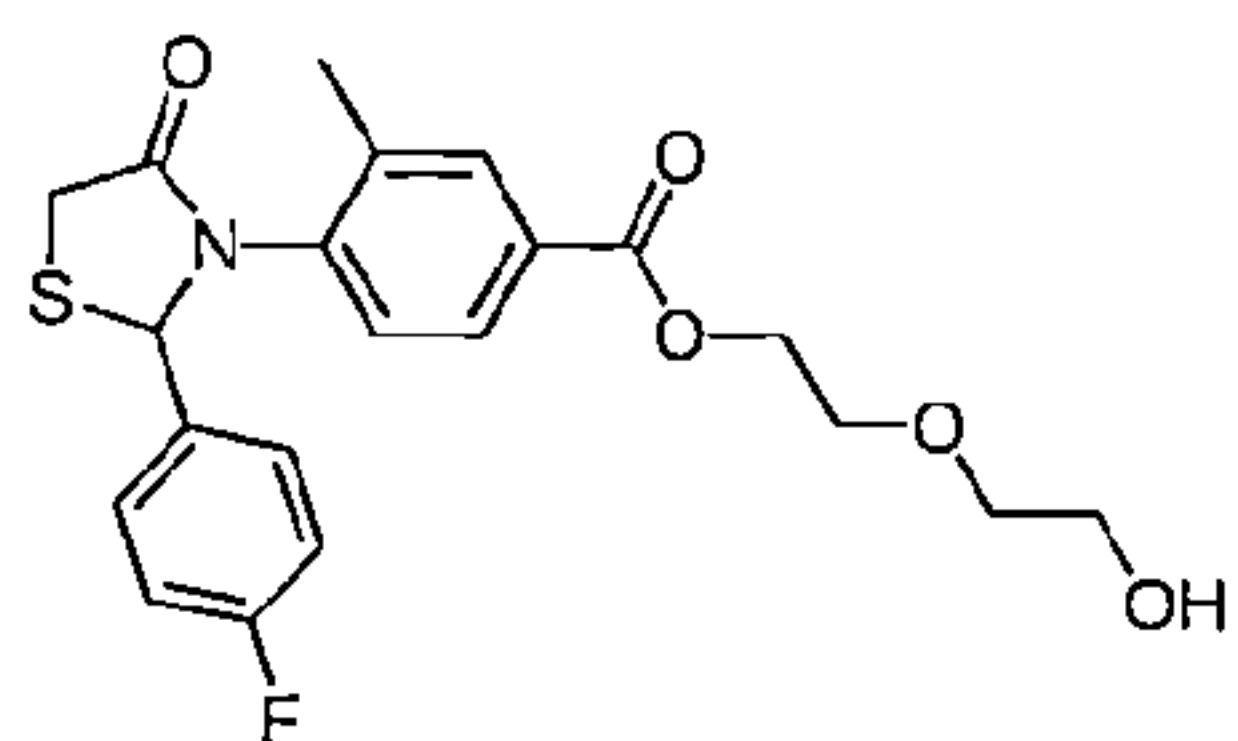
386



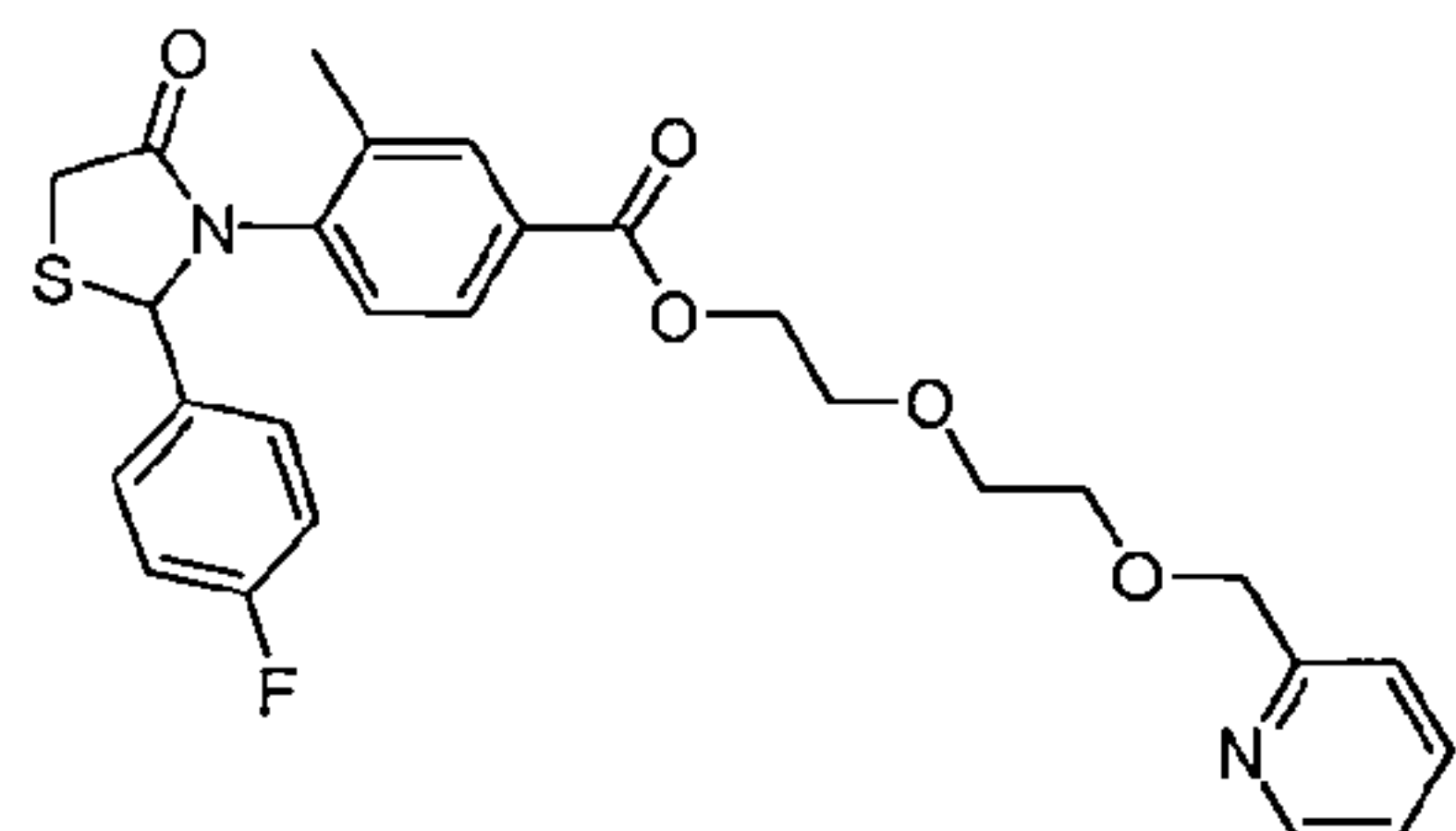
387



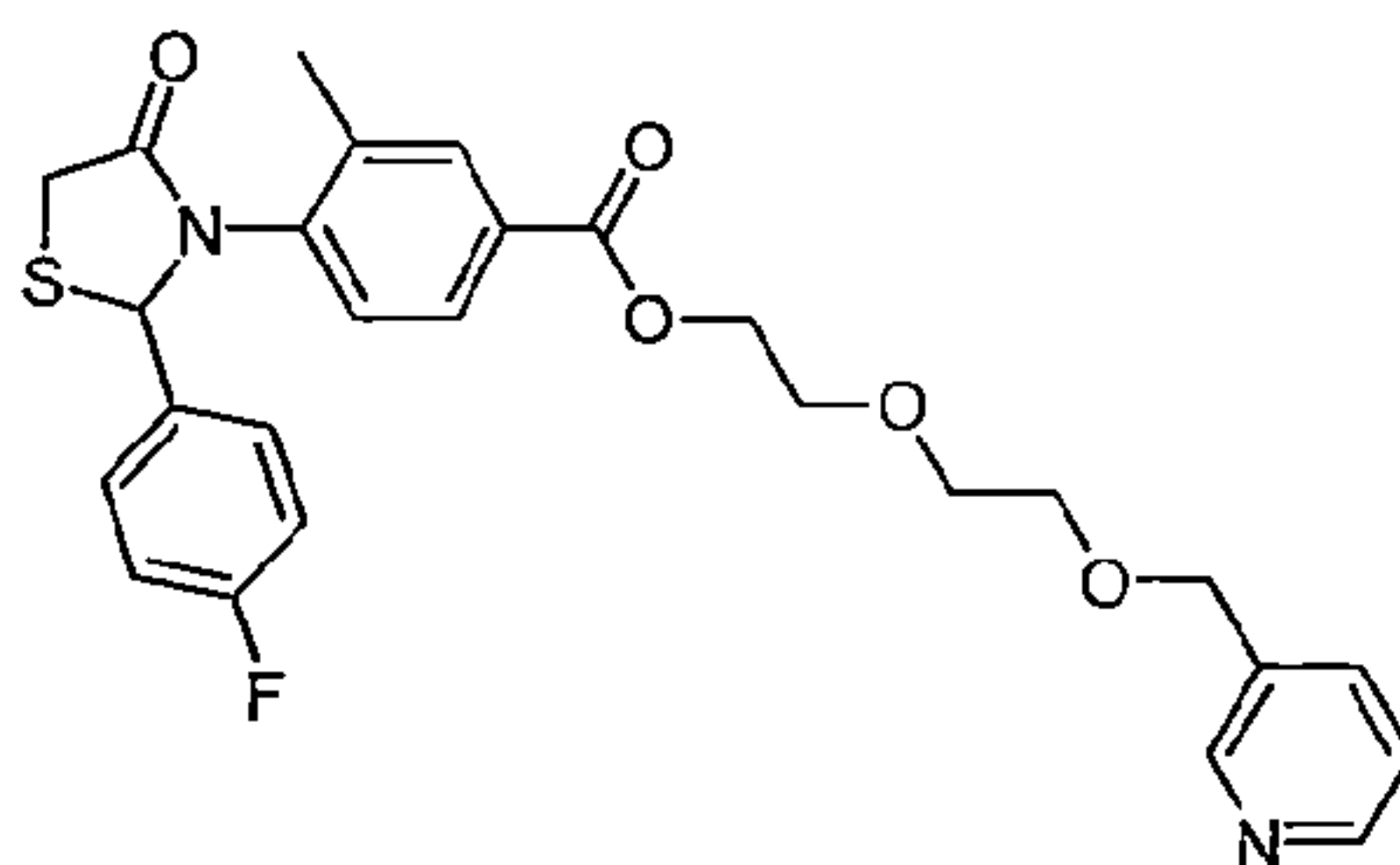
388



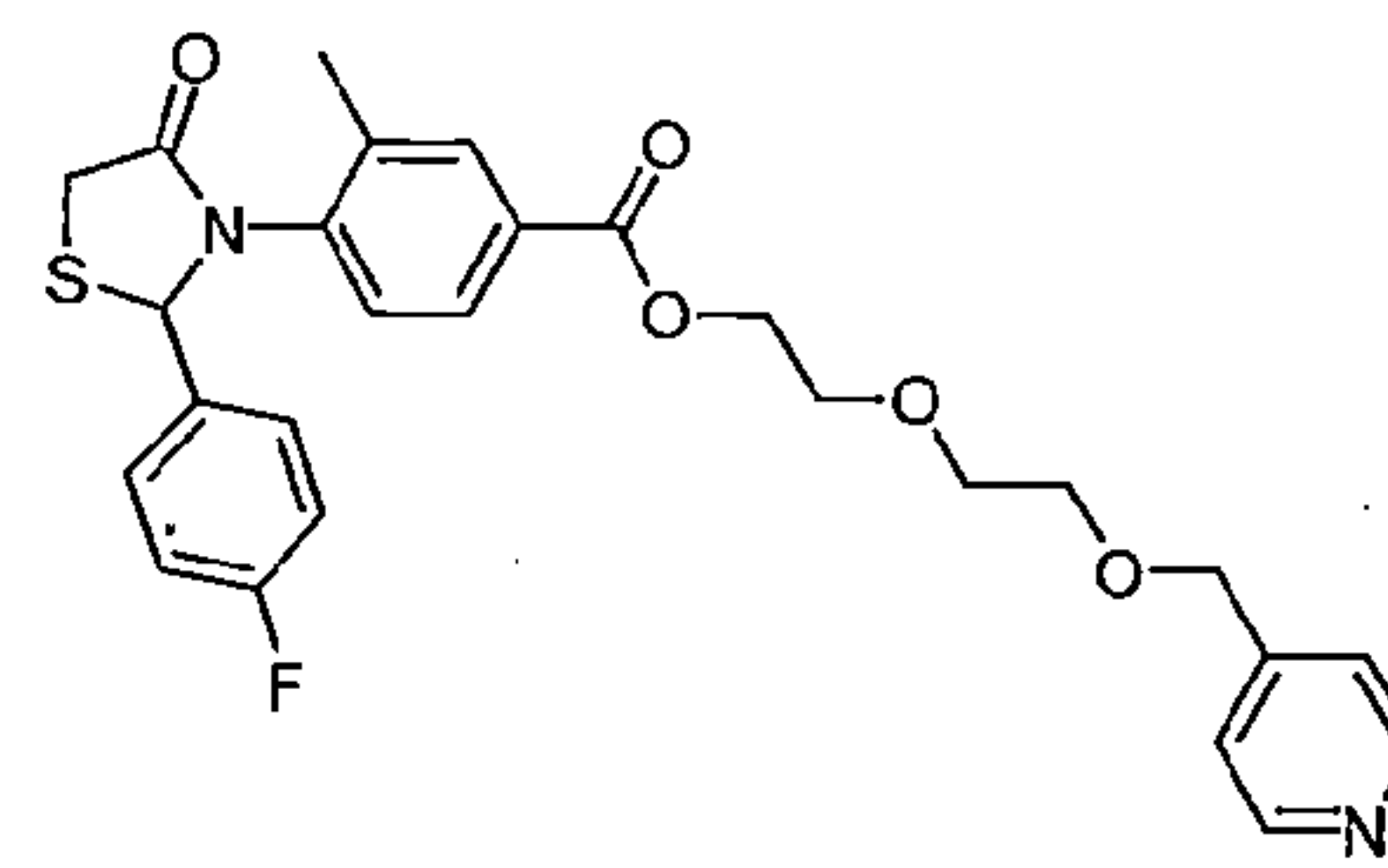
446



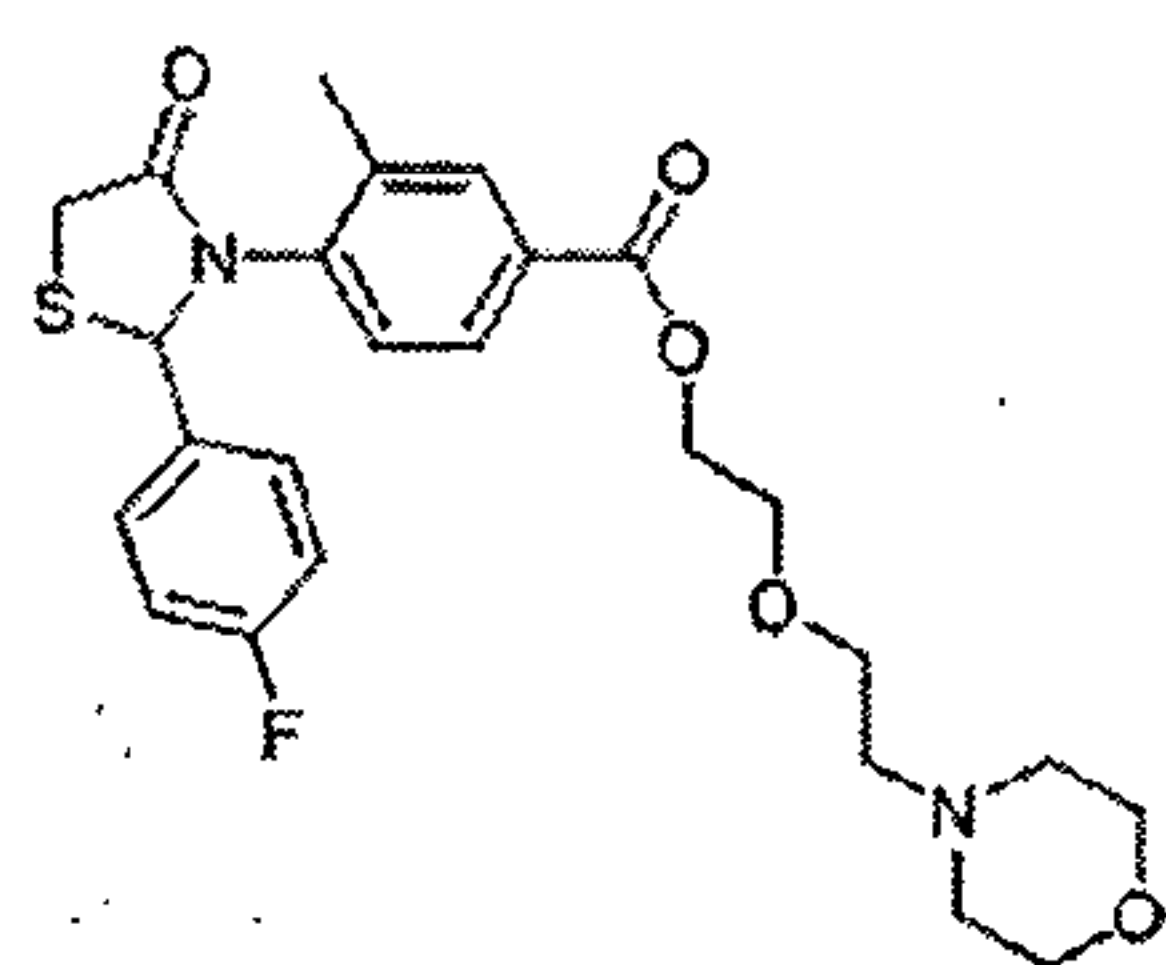
453



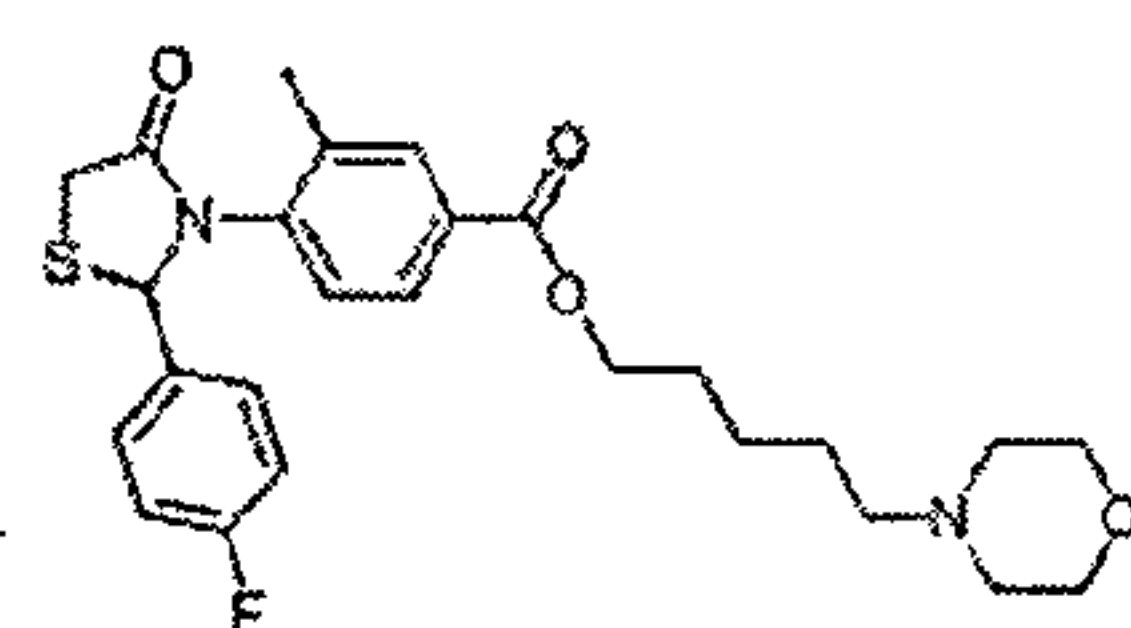
456



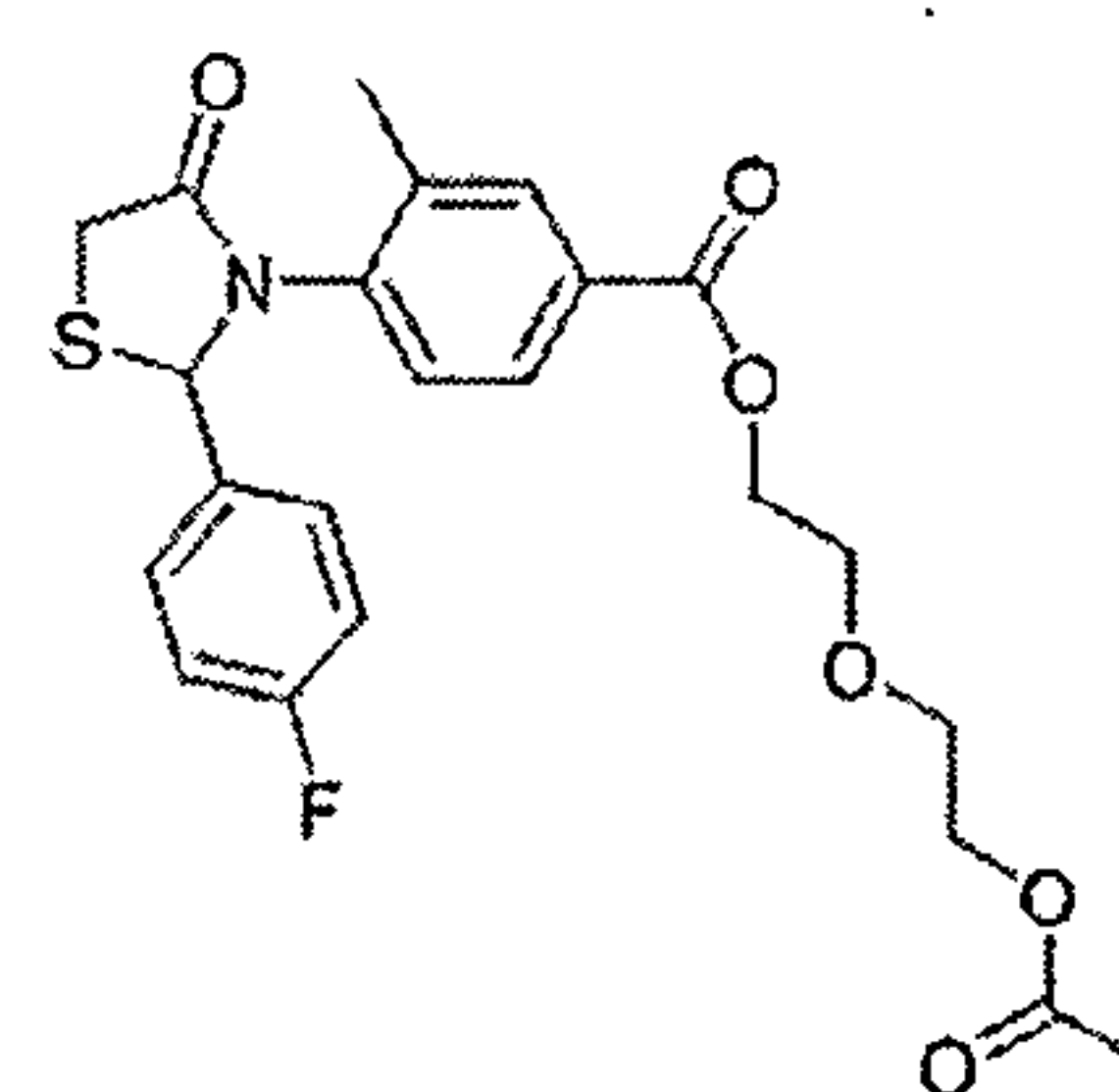
458



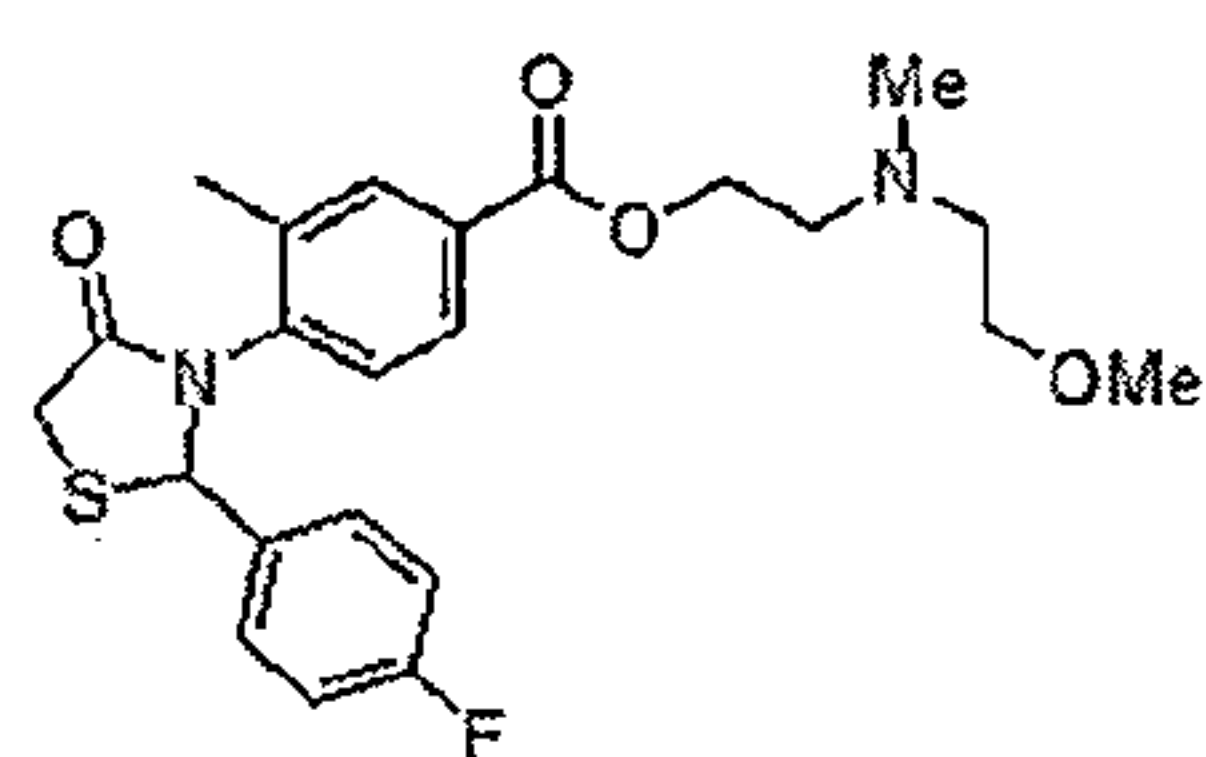
461



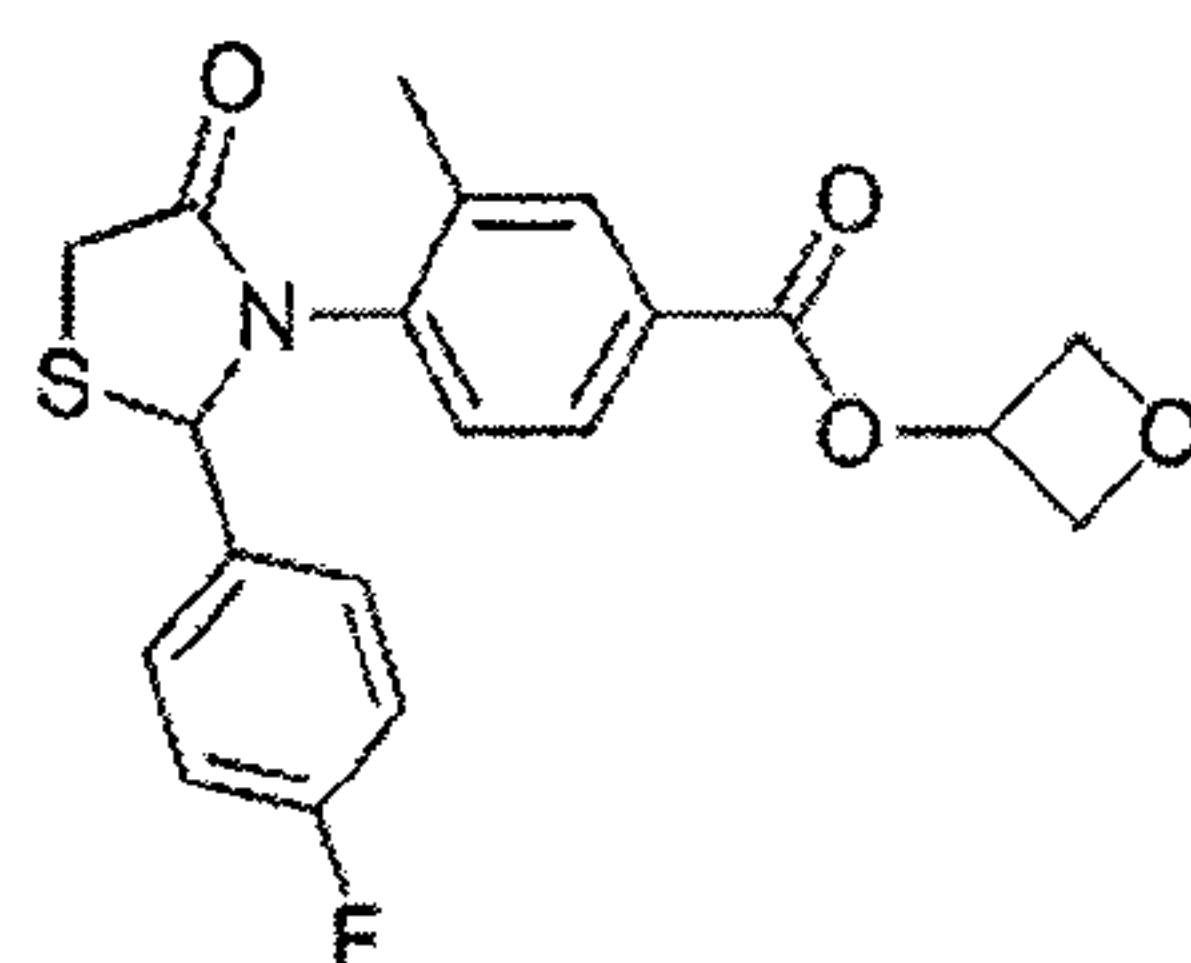
463



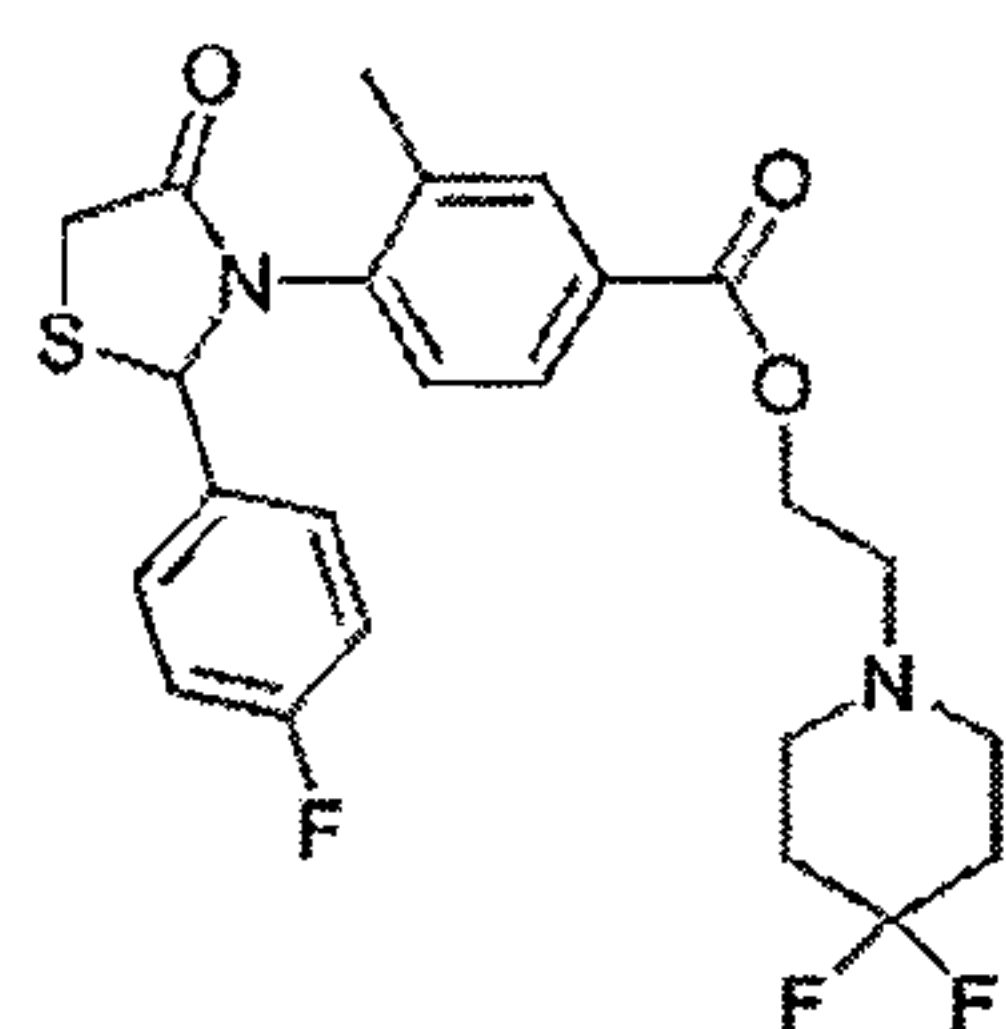
465



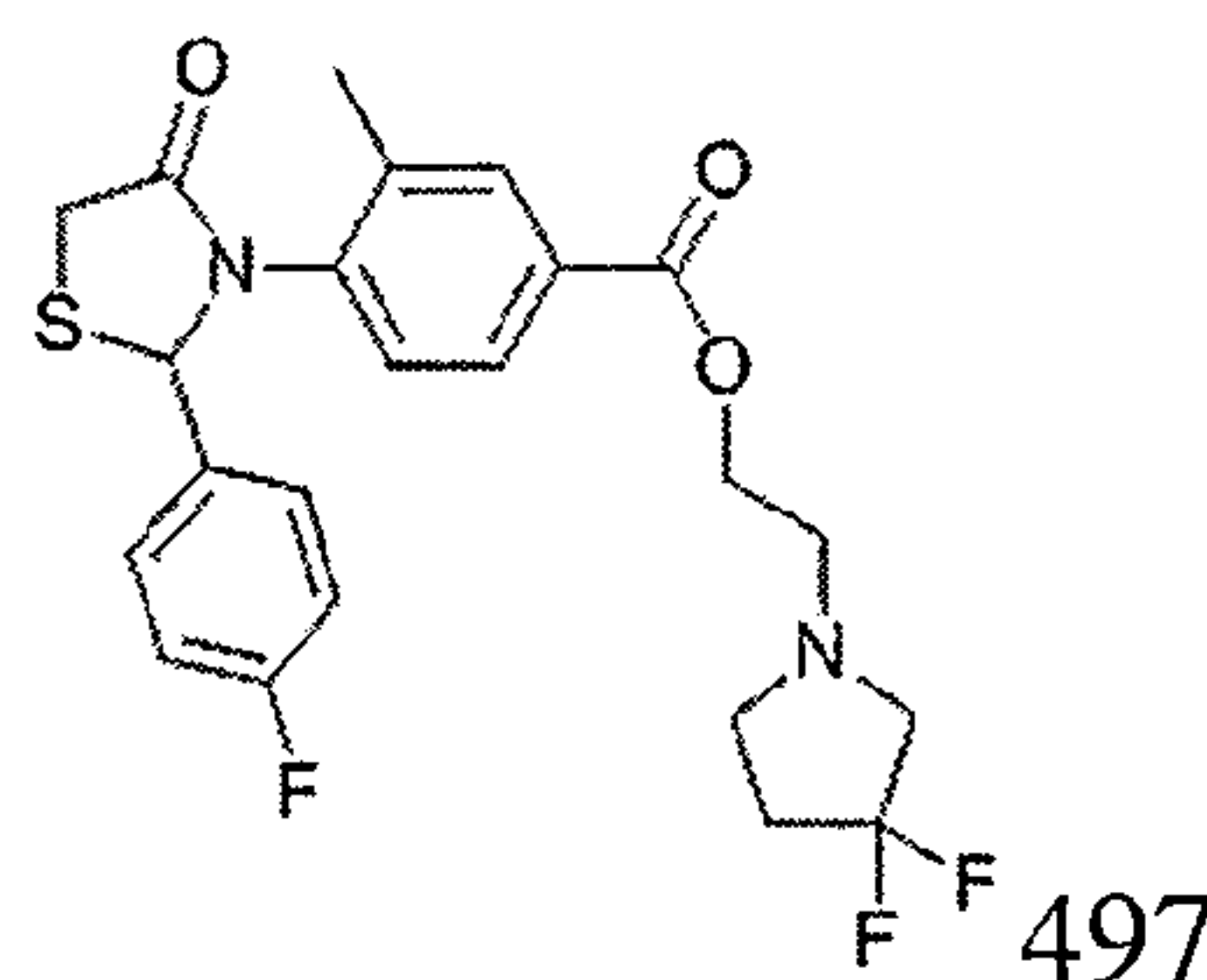
471



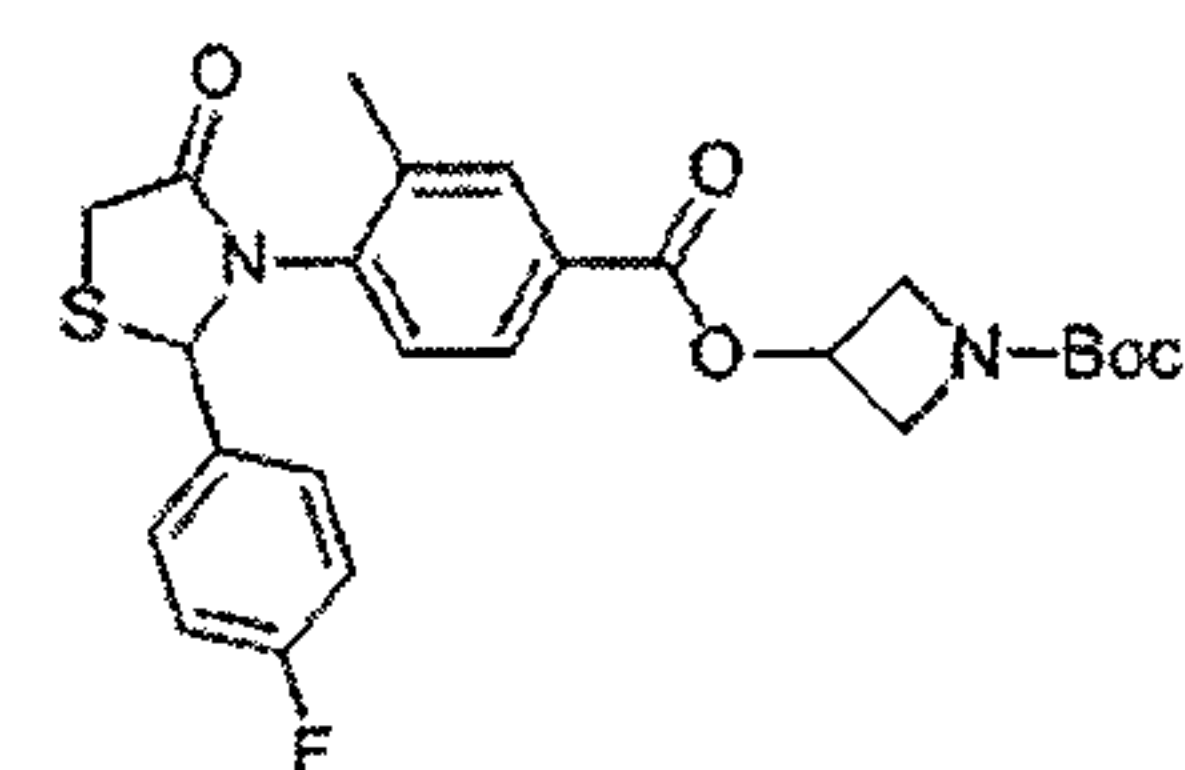
489



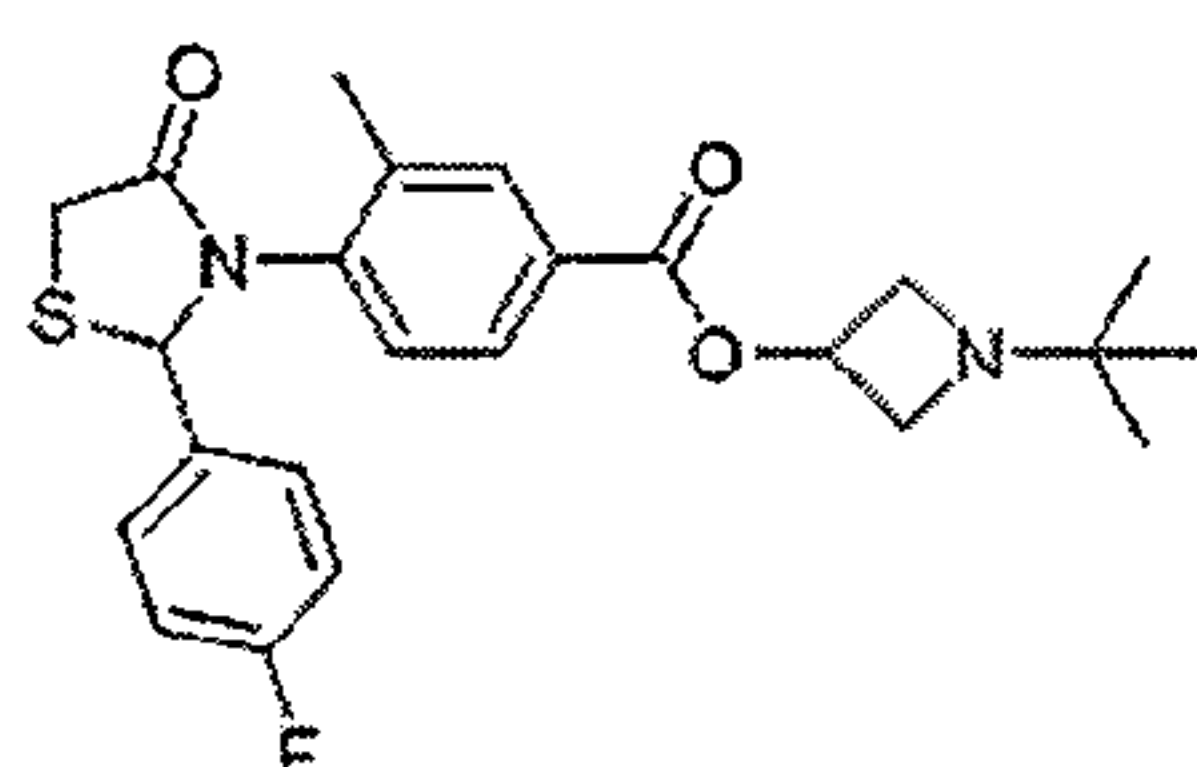
495



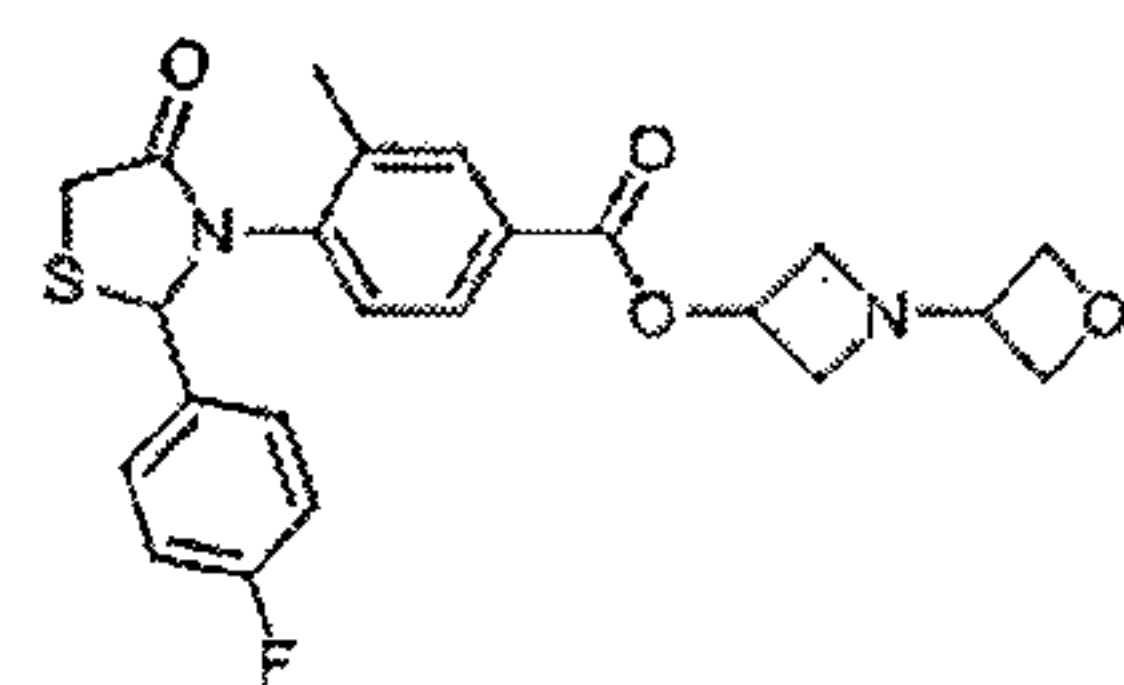
497



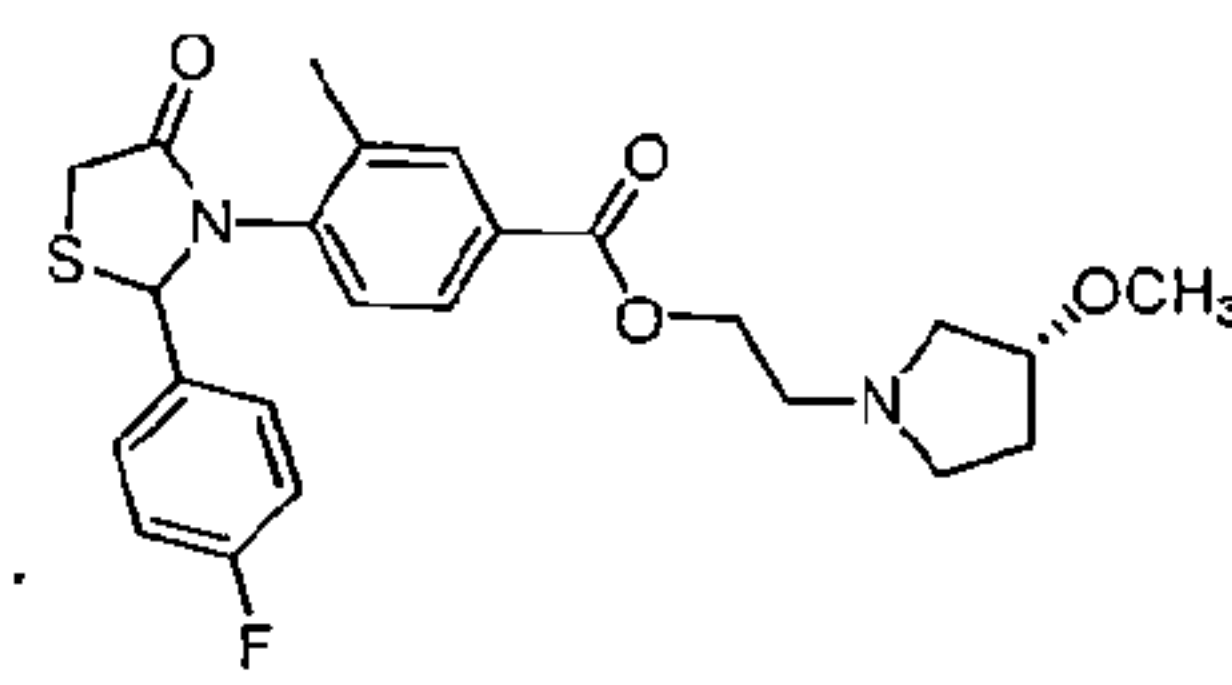
499



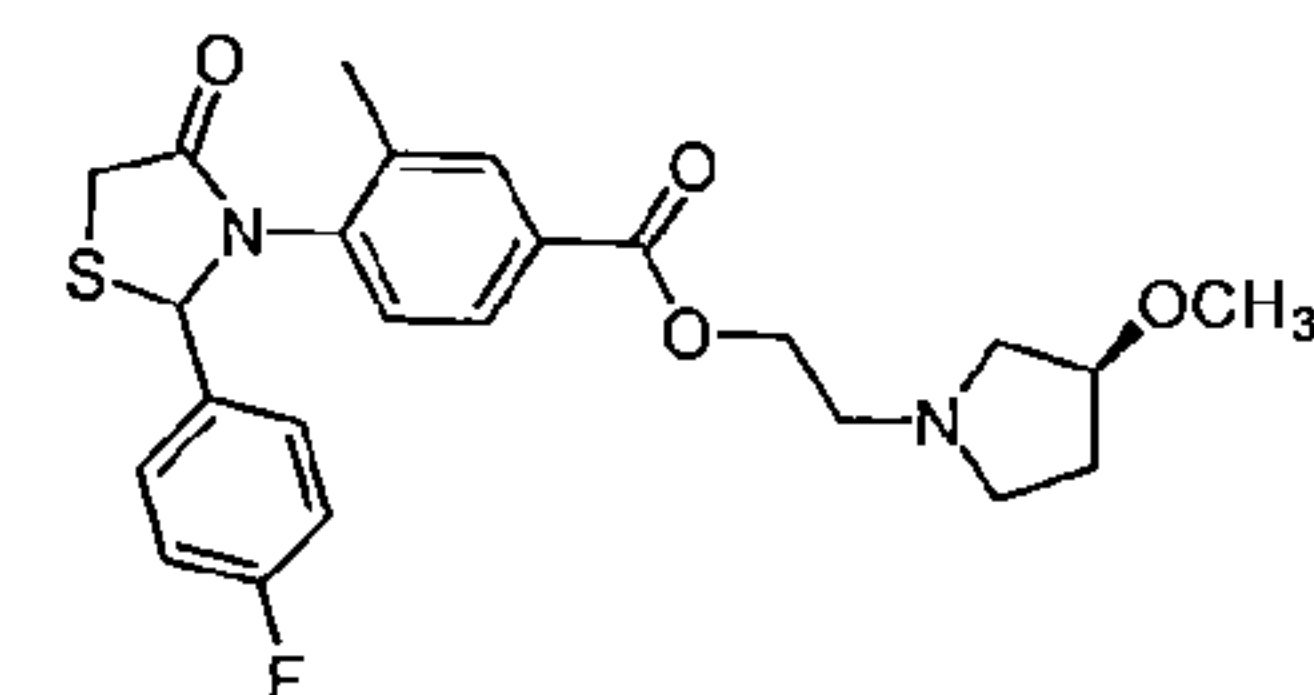
504



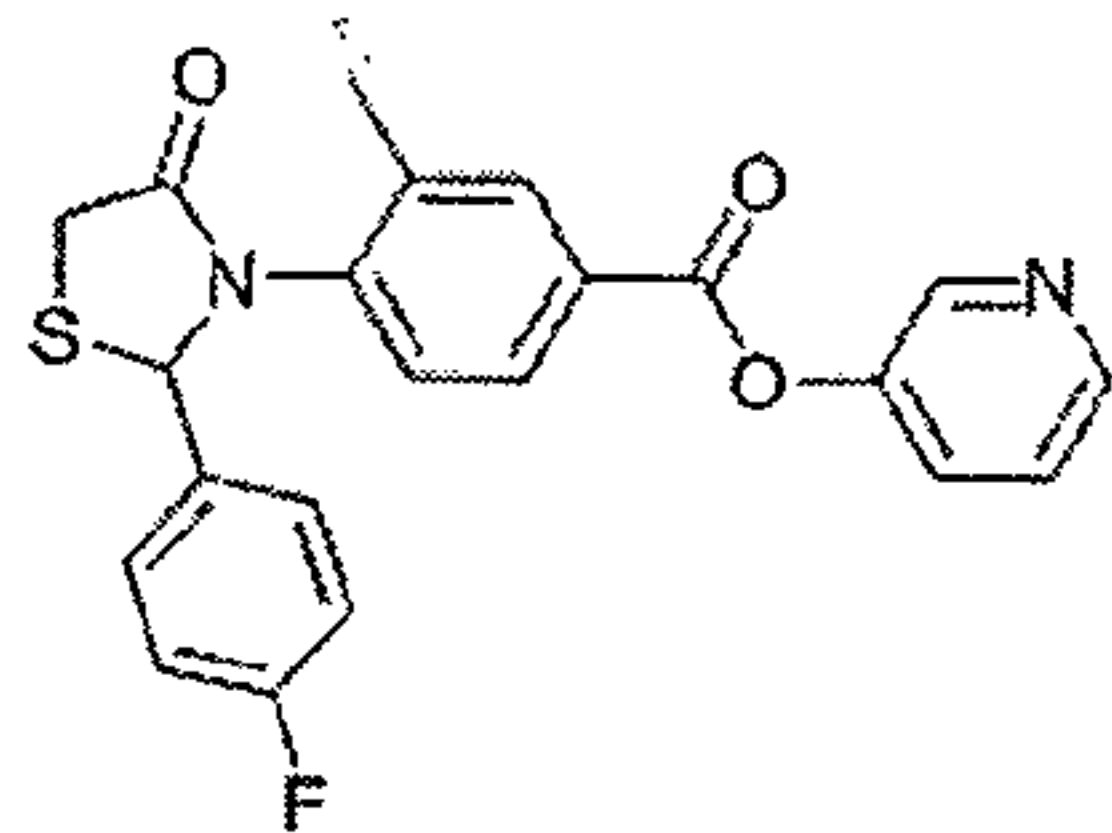
505



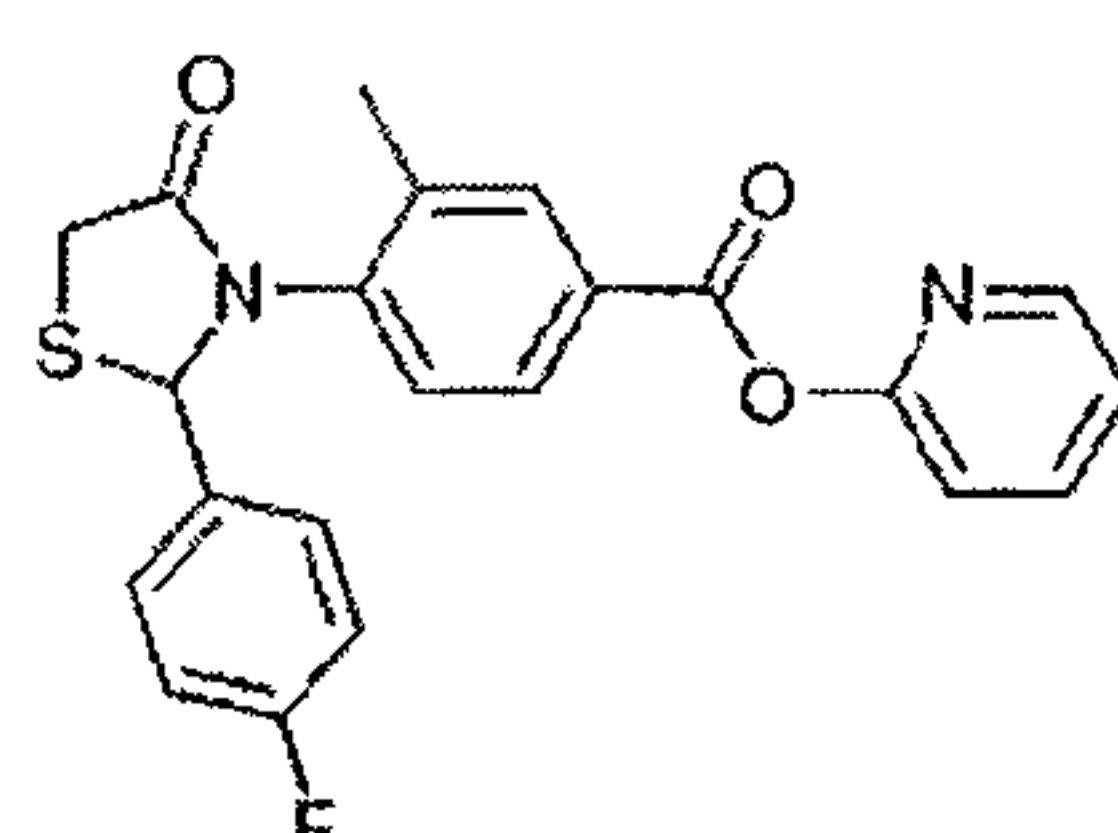
508



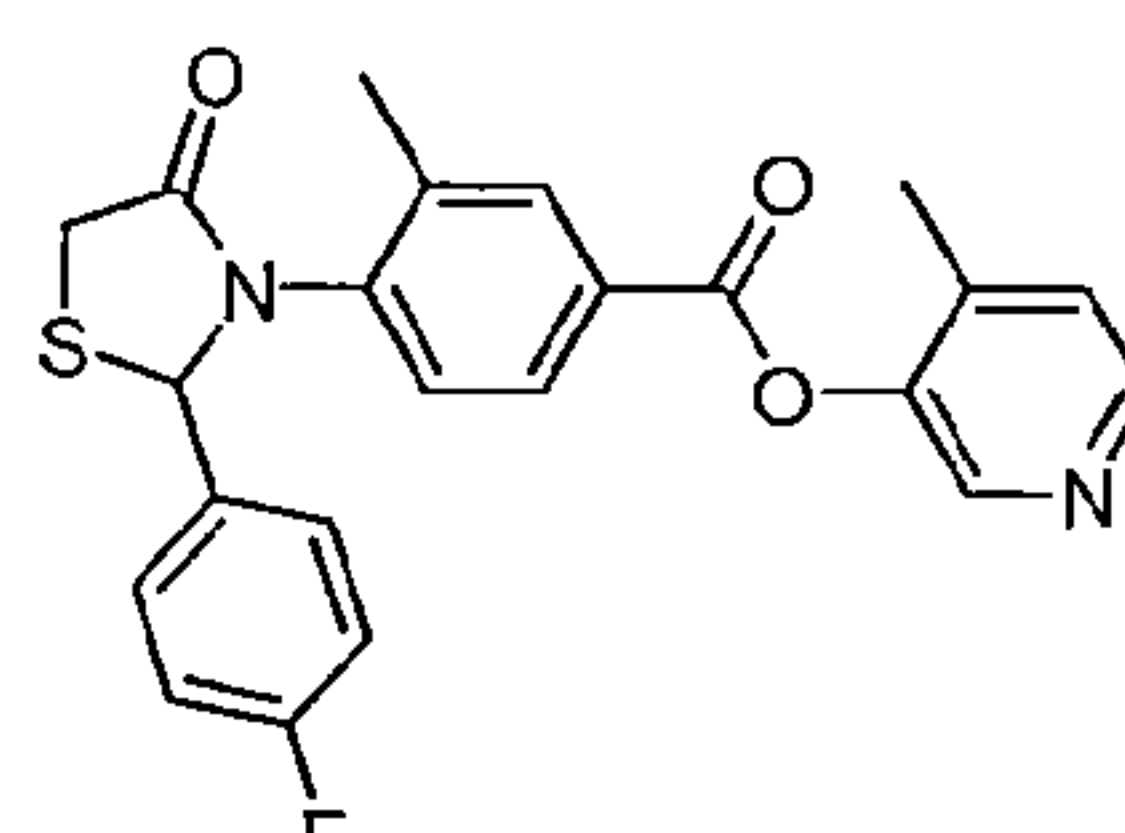
510



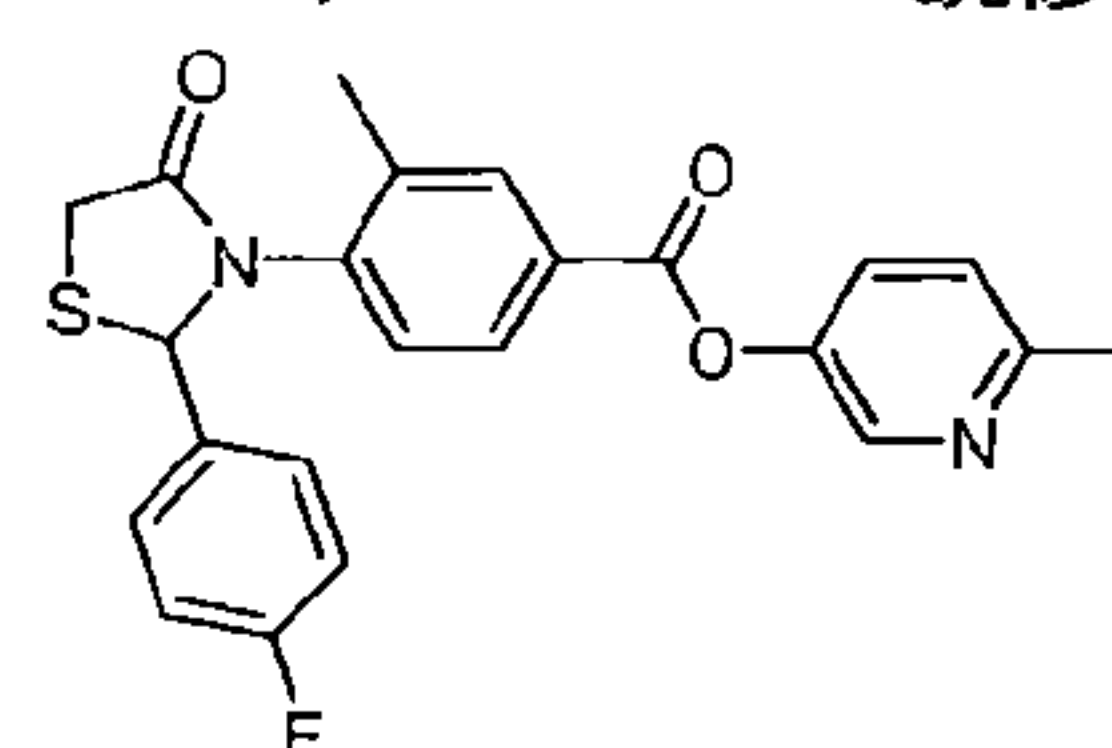
516



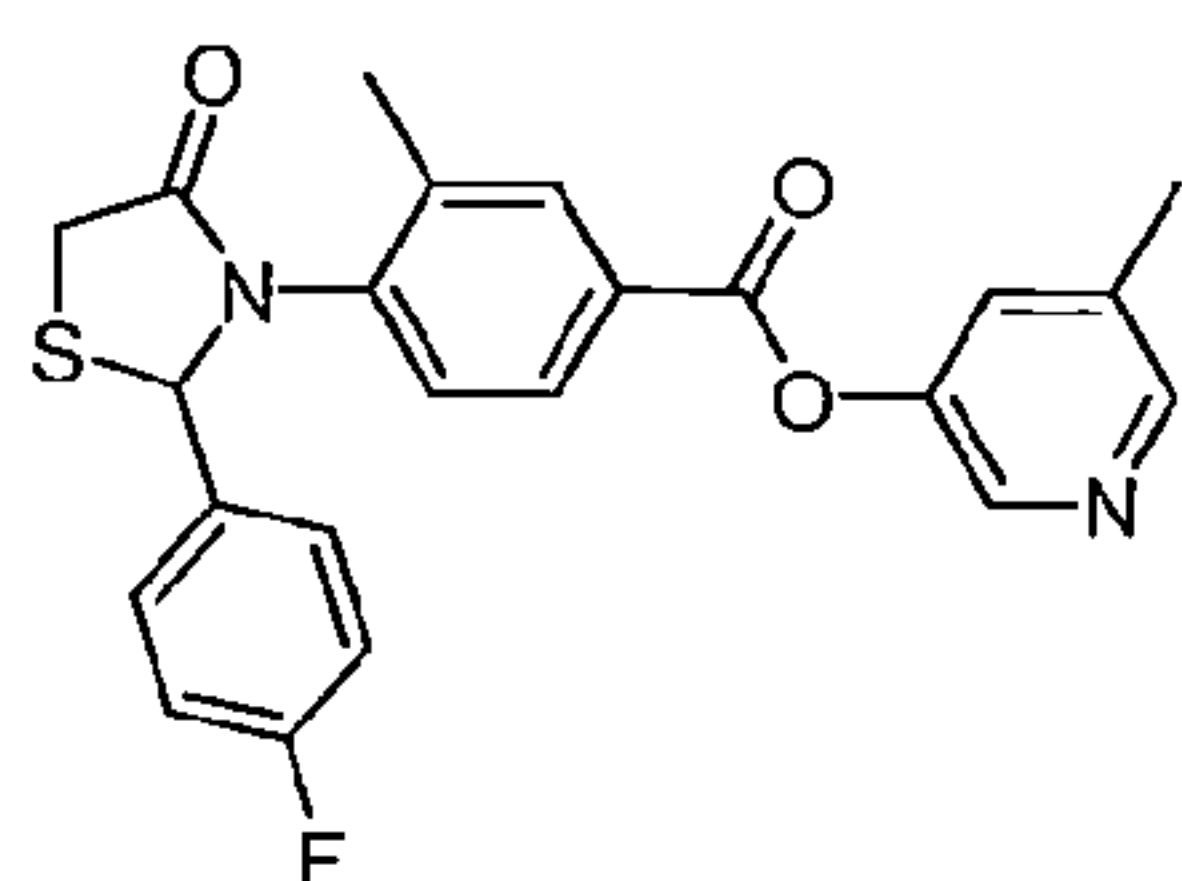
517



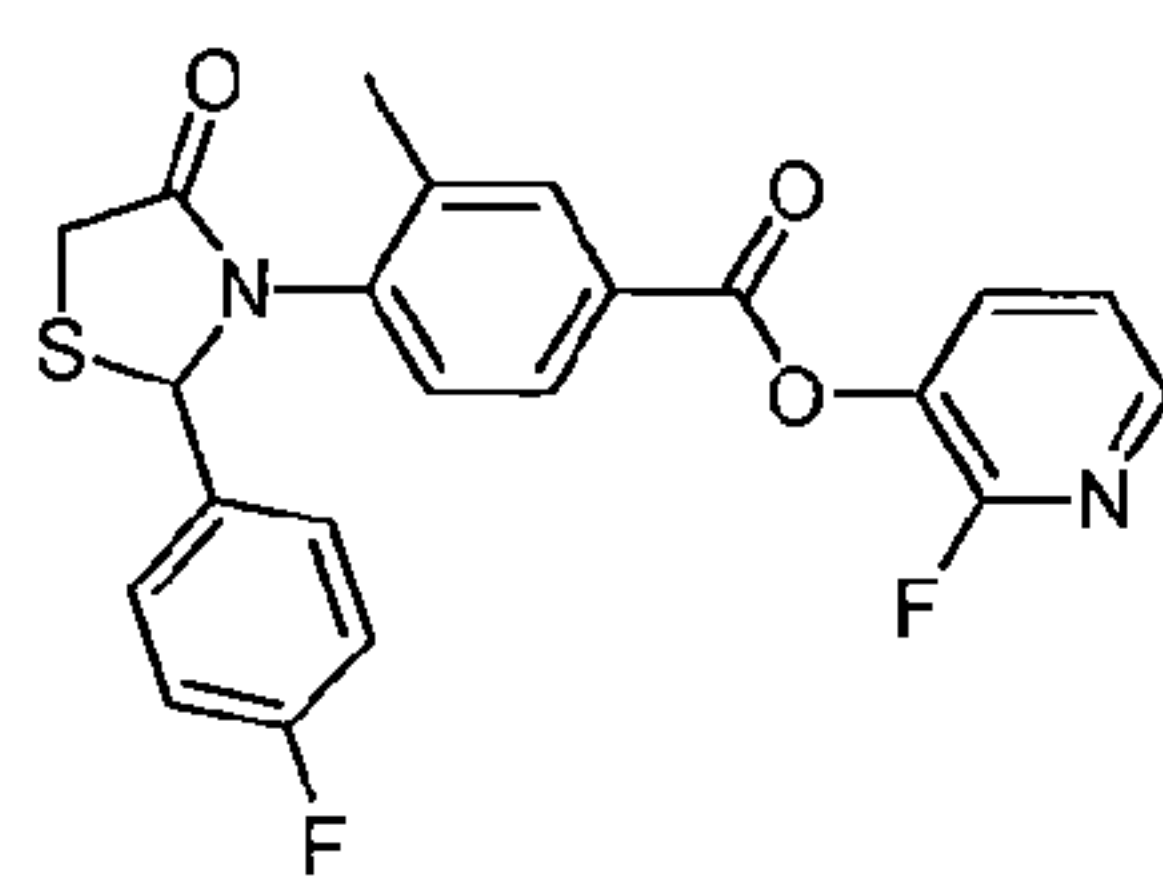
519



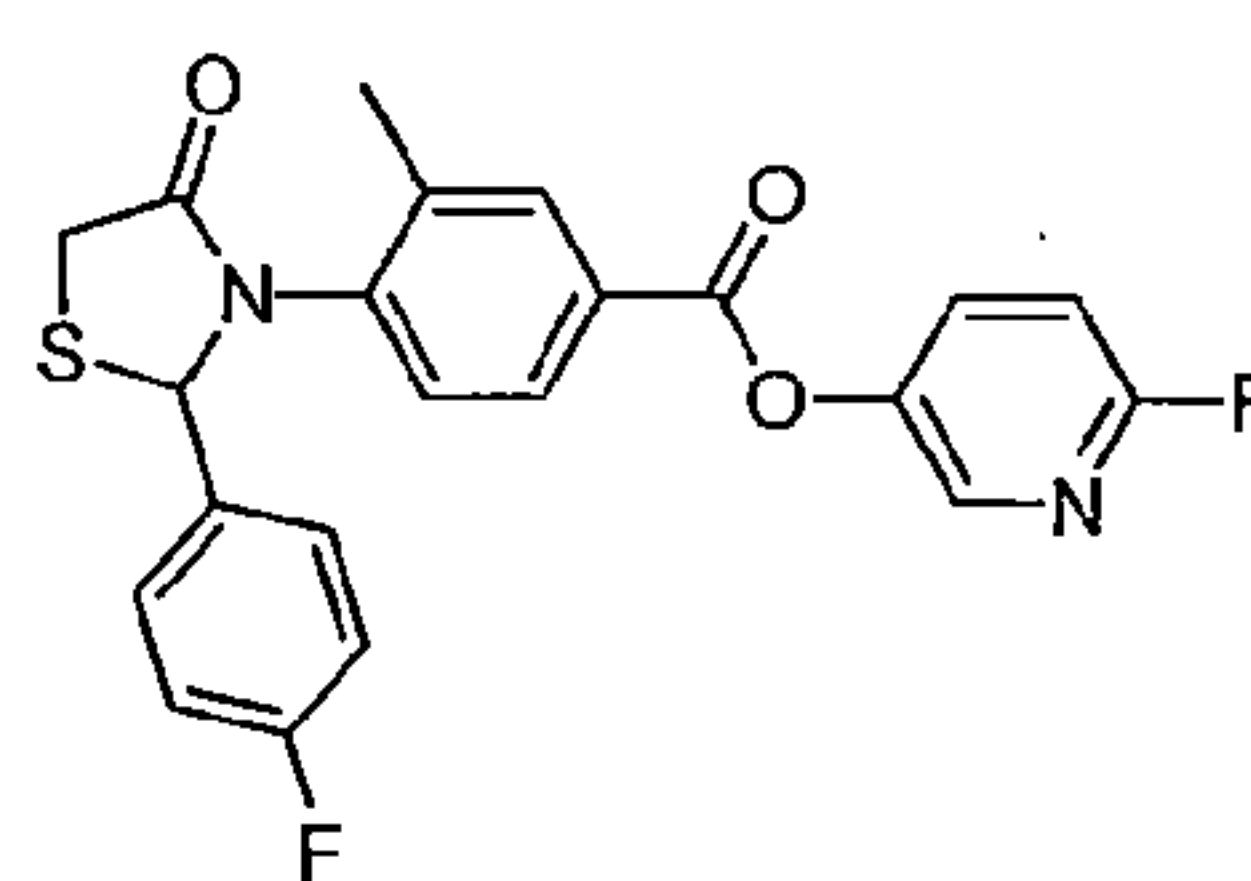
520



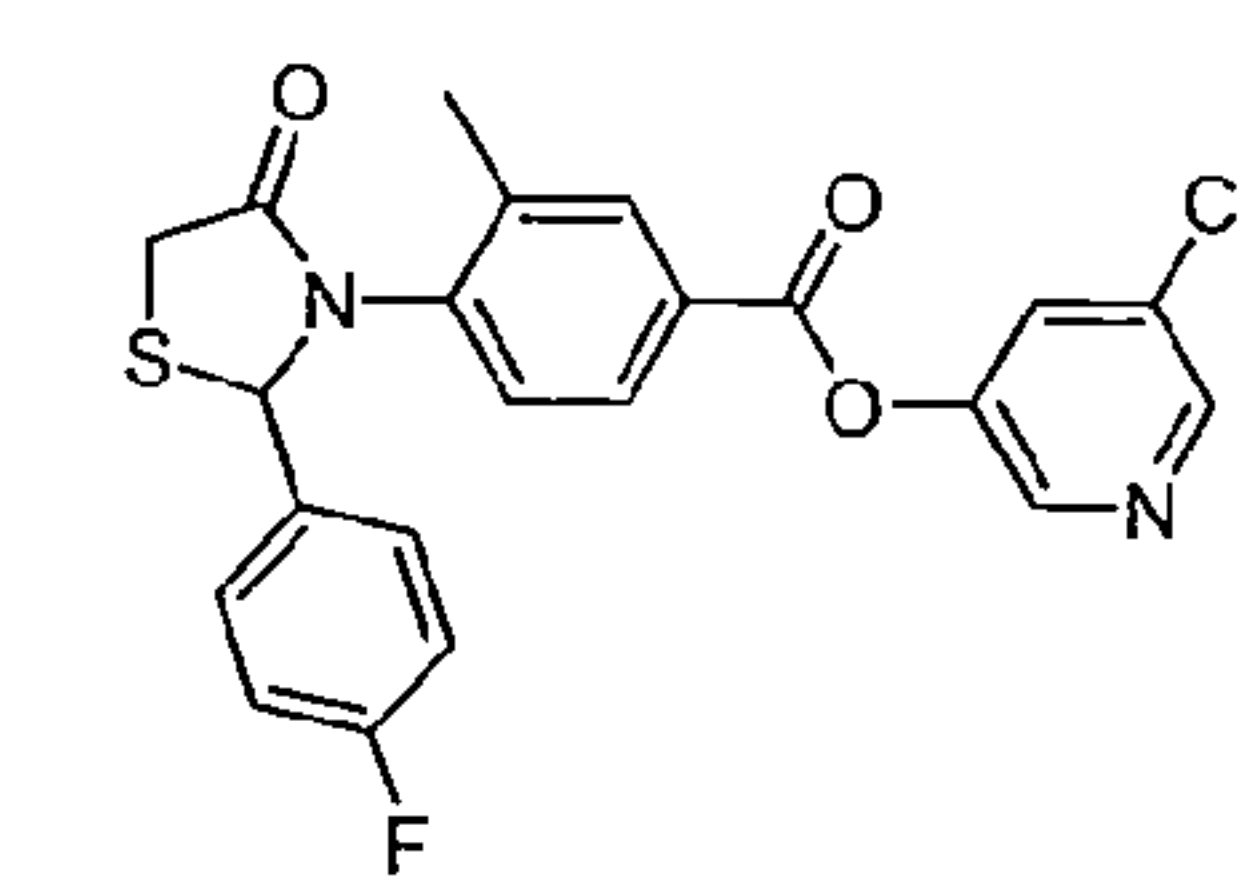
521



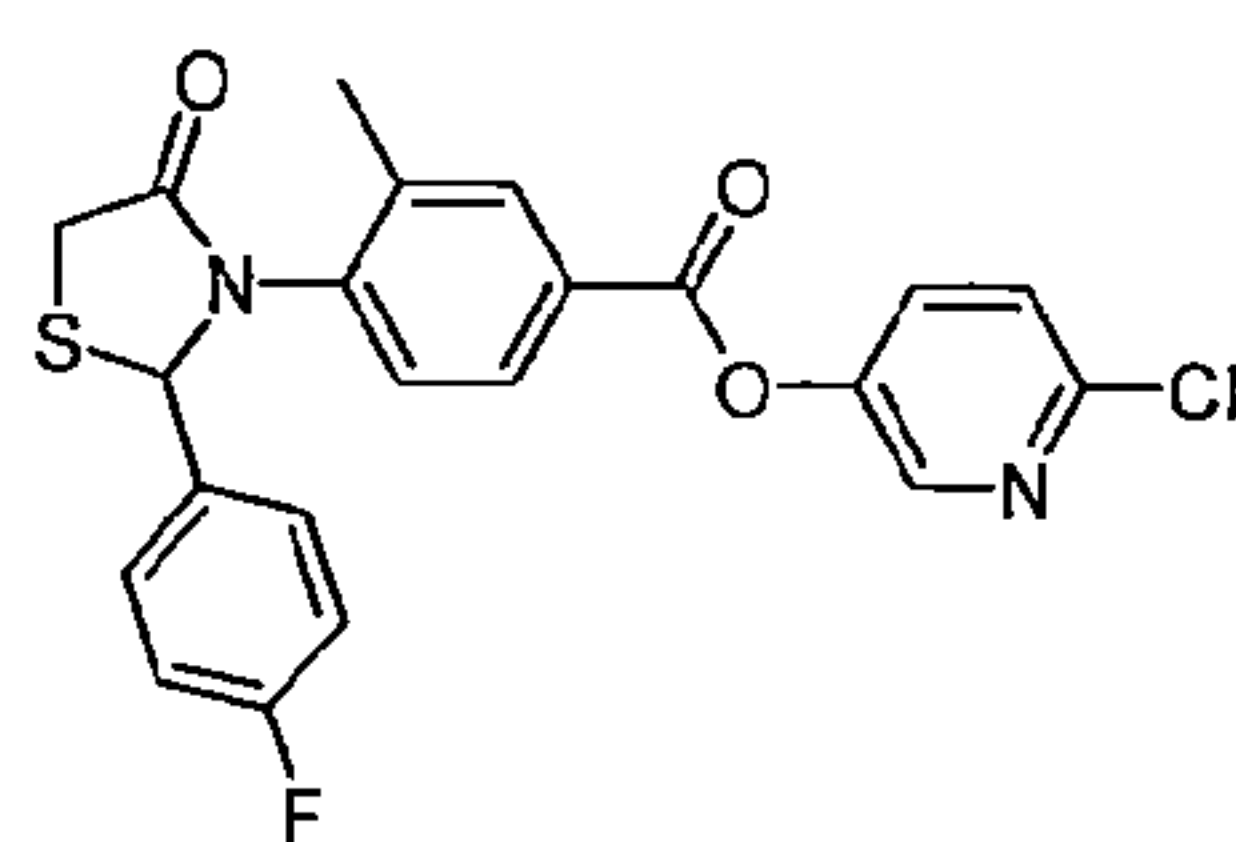
522



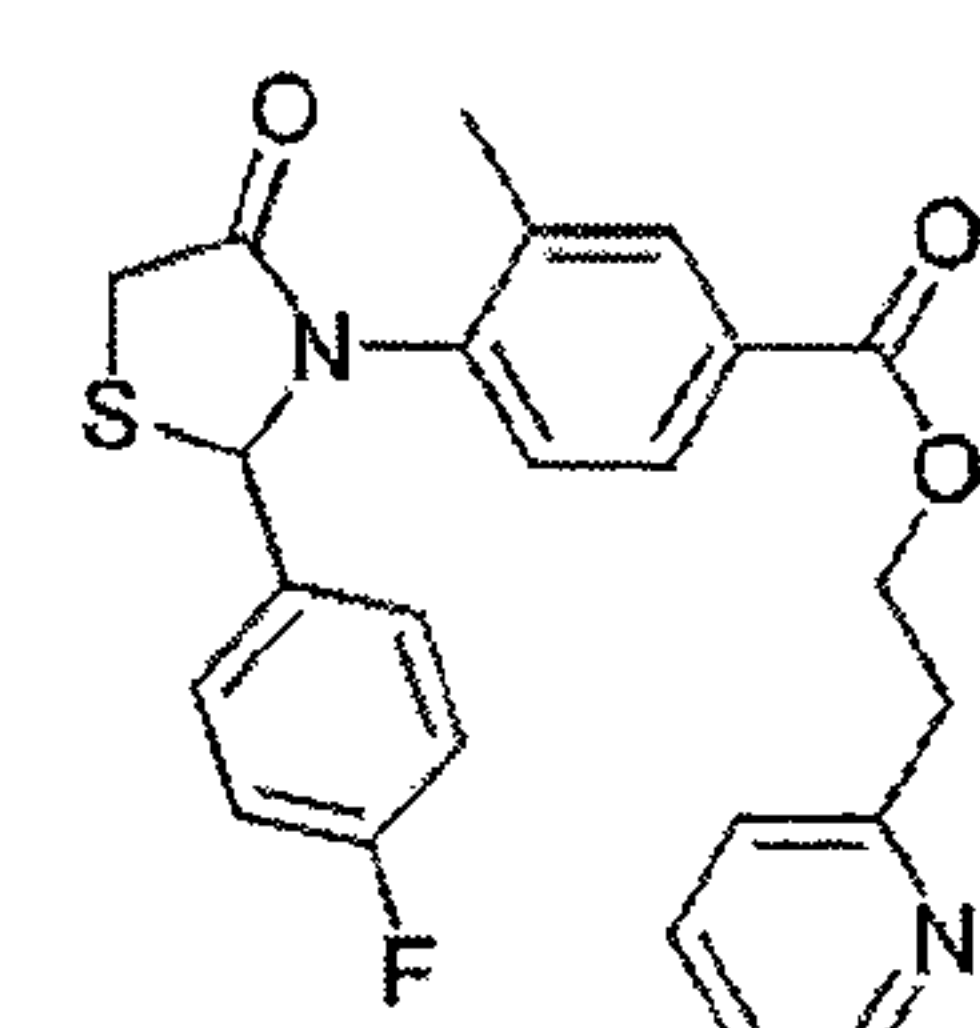
523



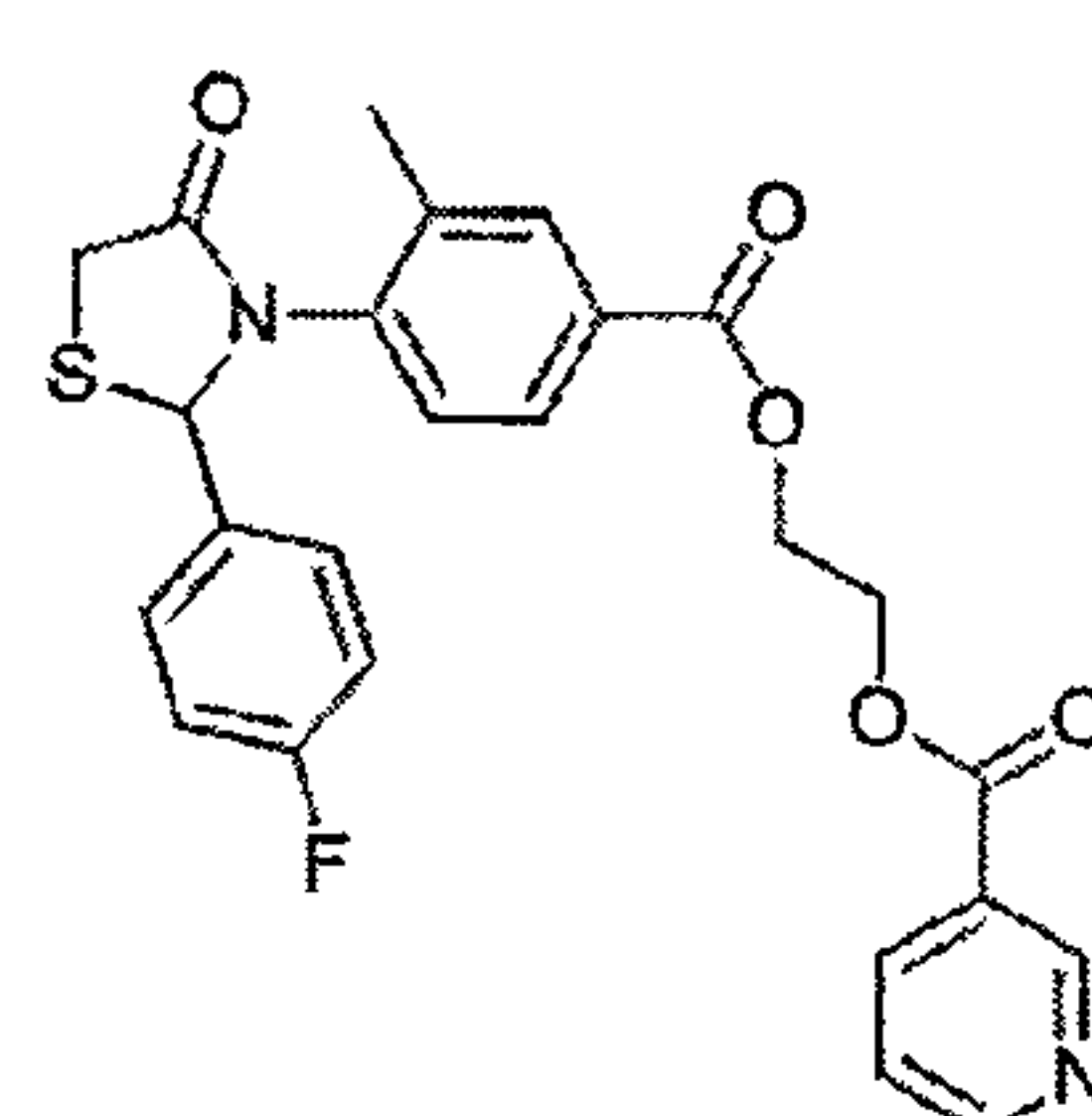
525



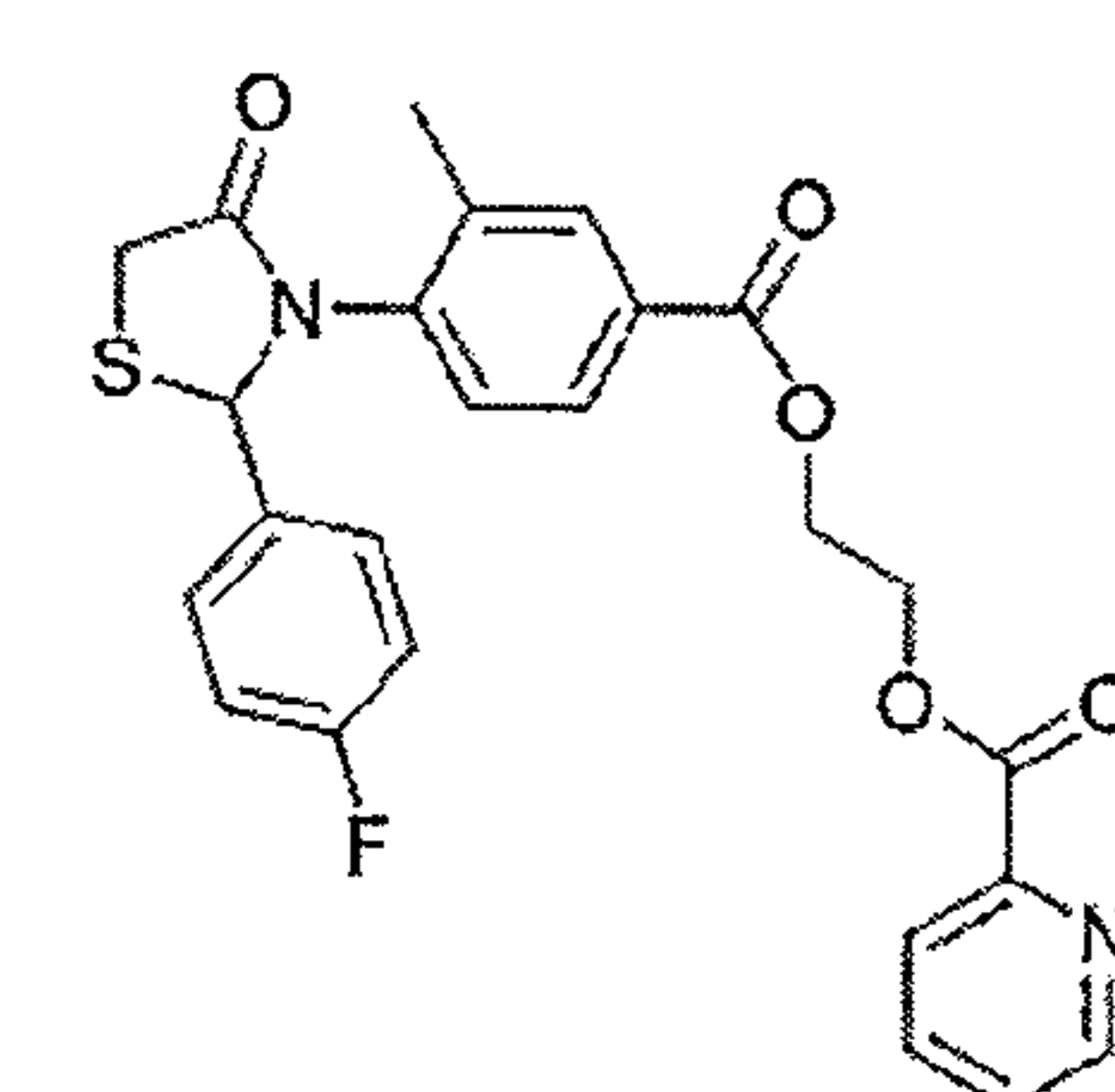
526



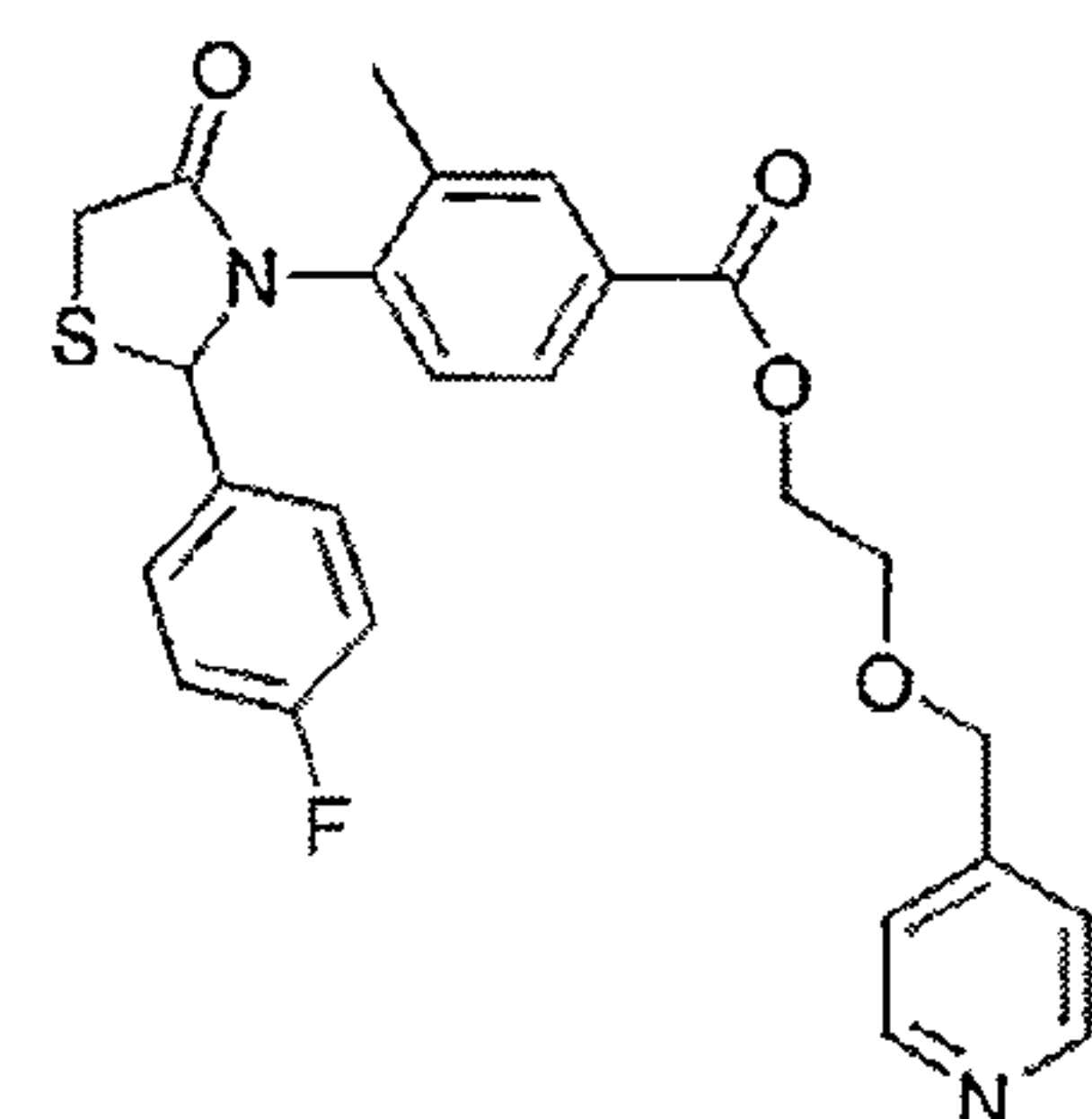
532



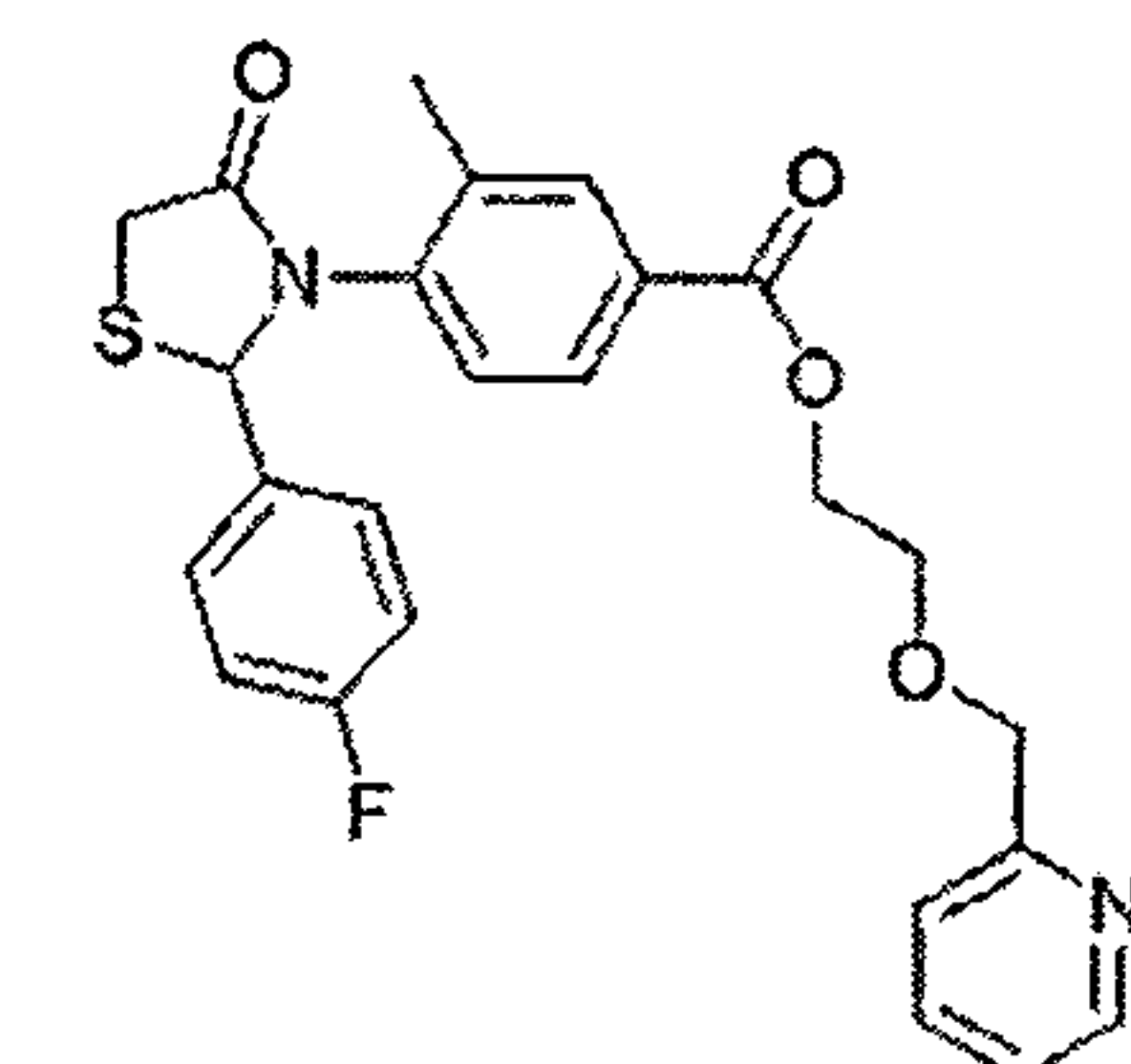
533



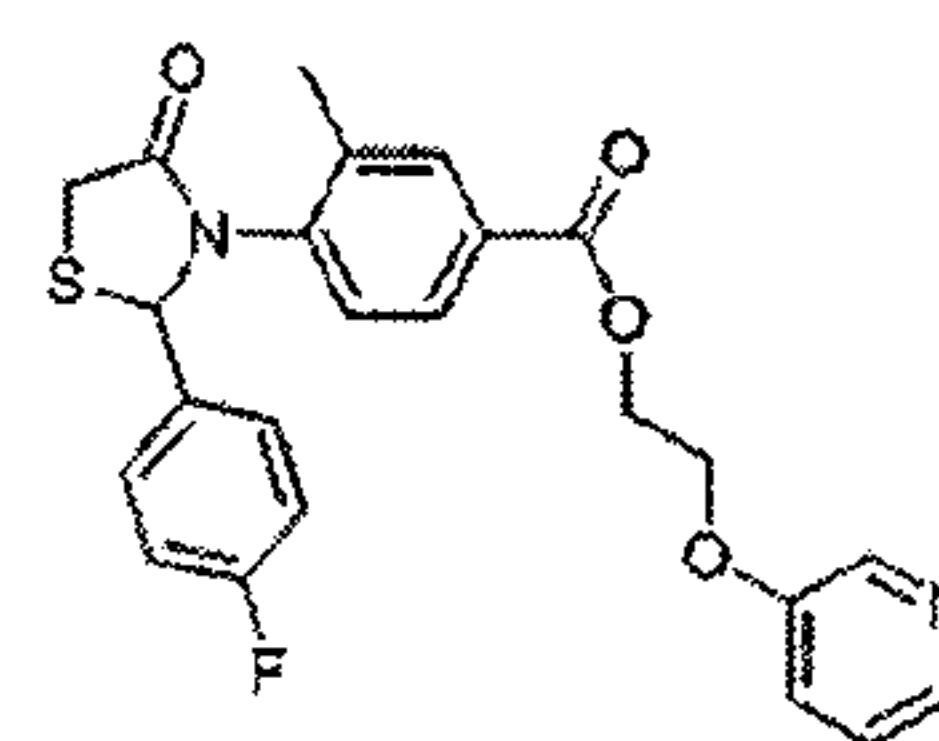
538



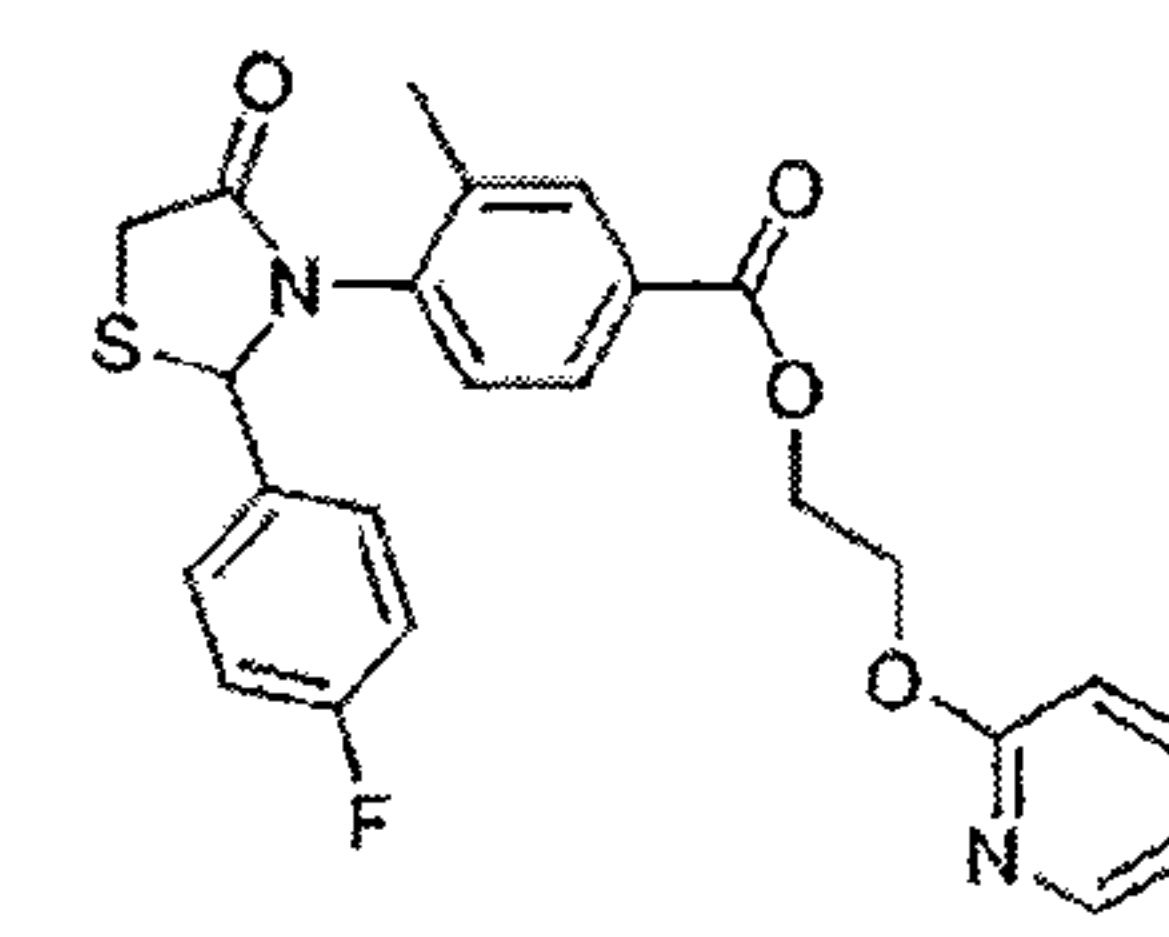
540



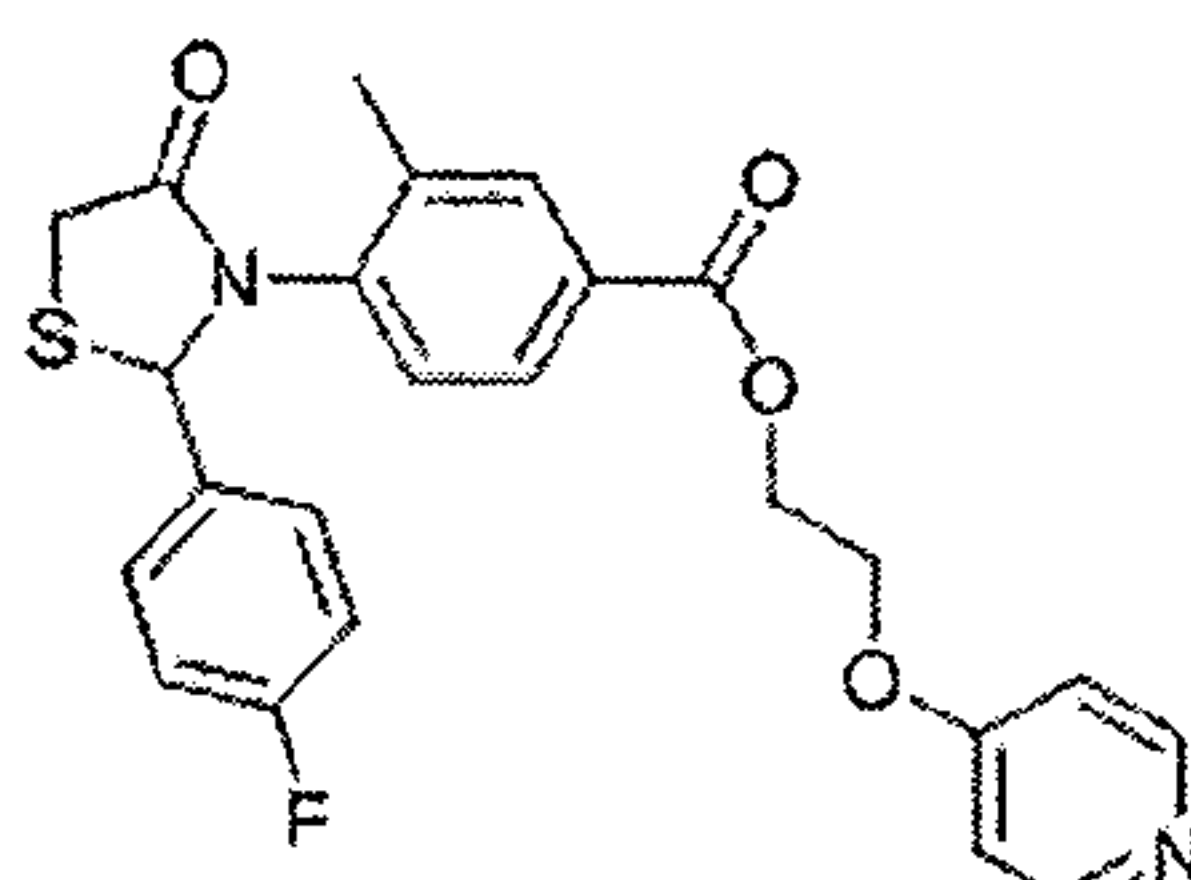
542



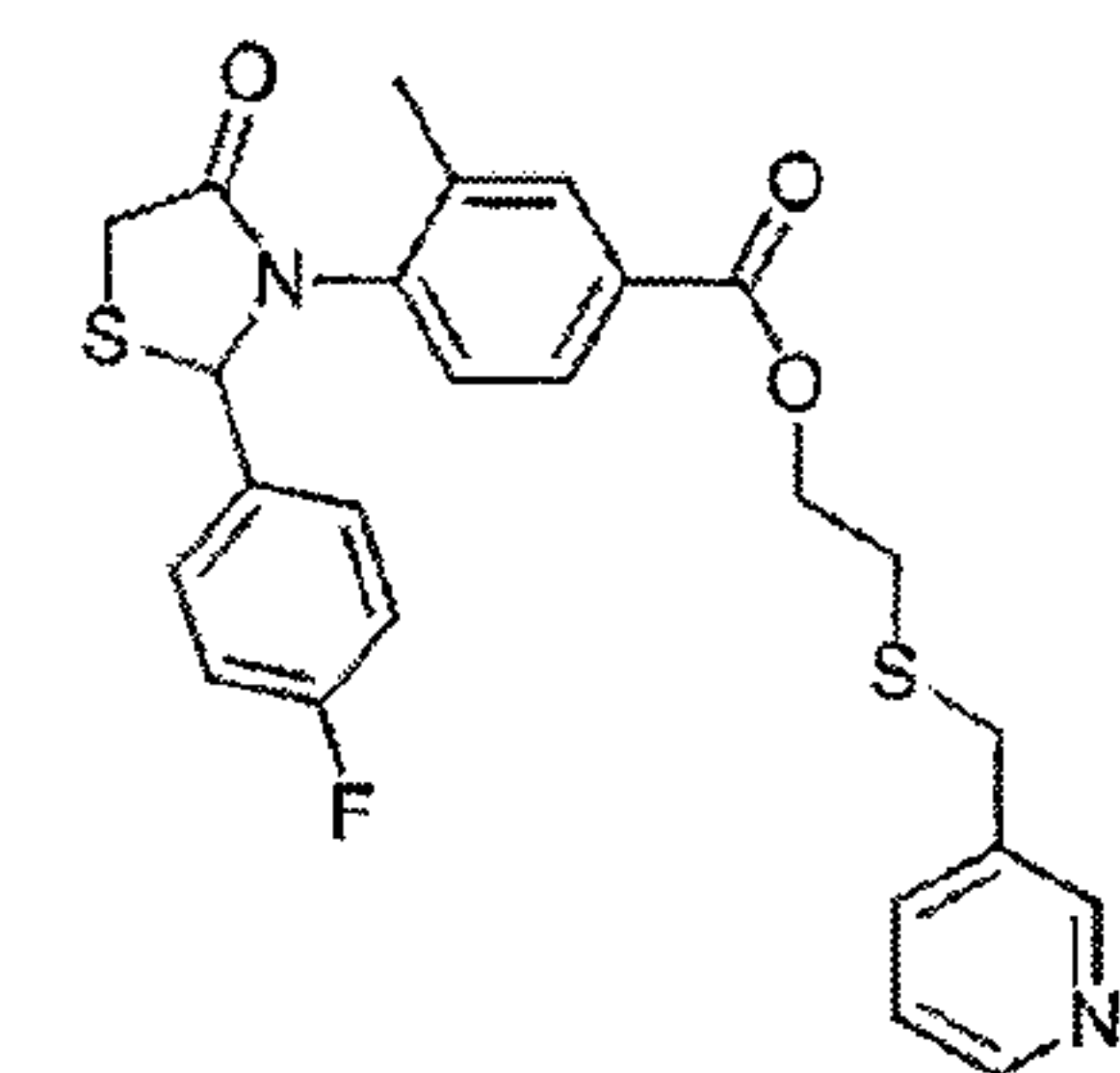
546



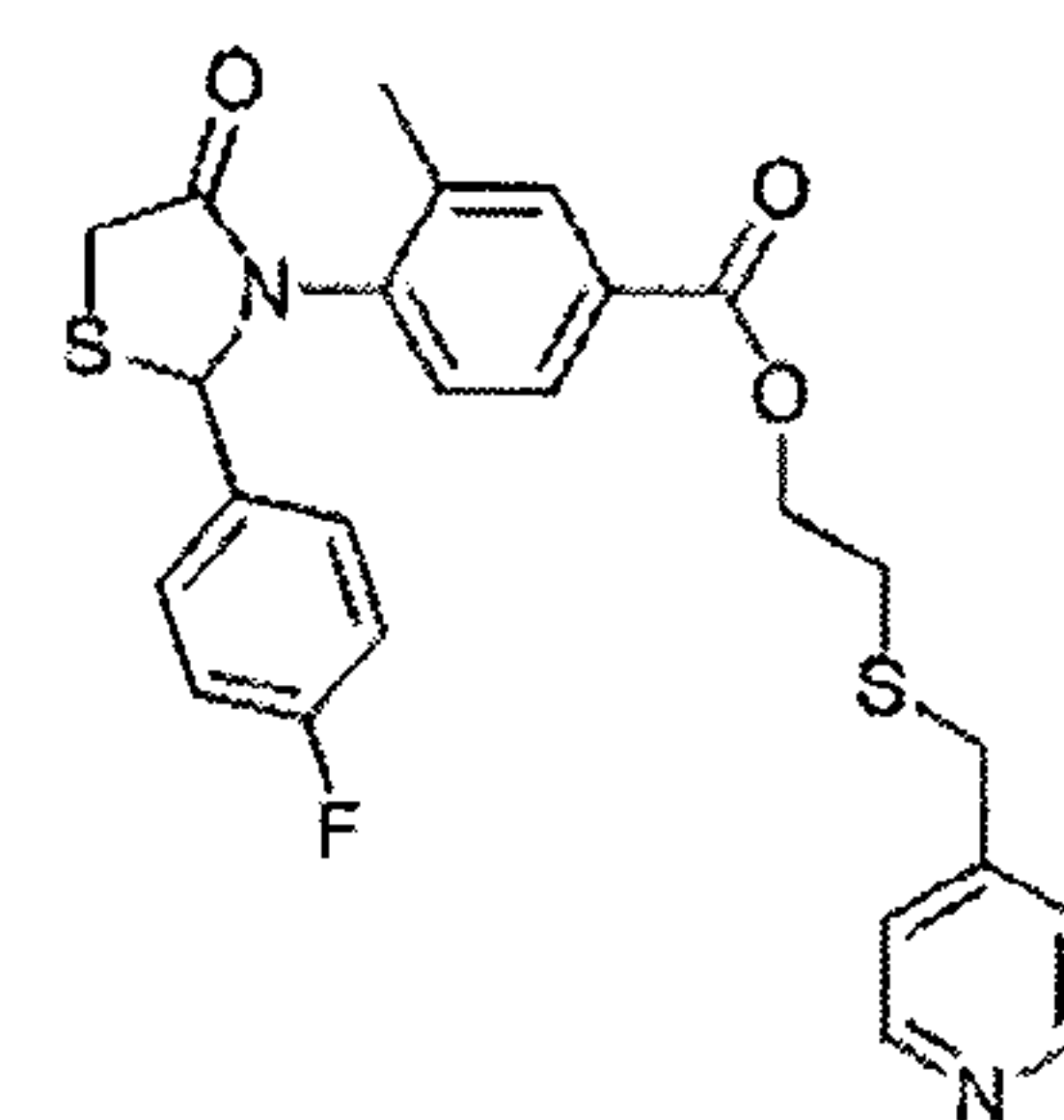
548



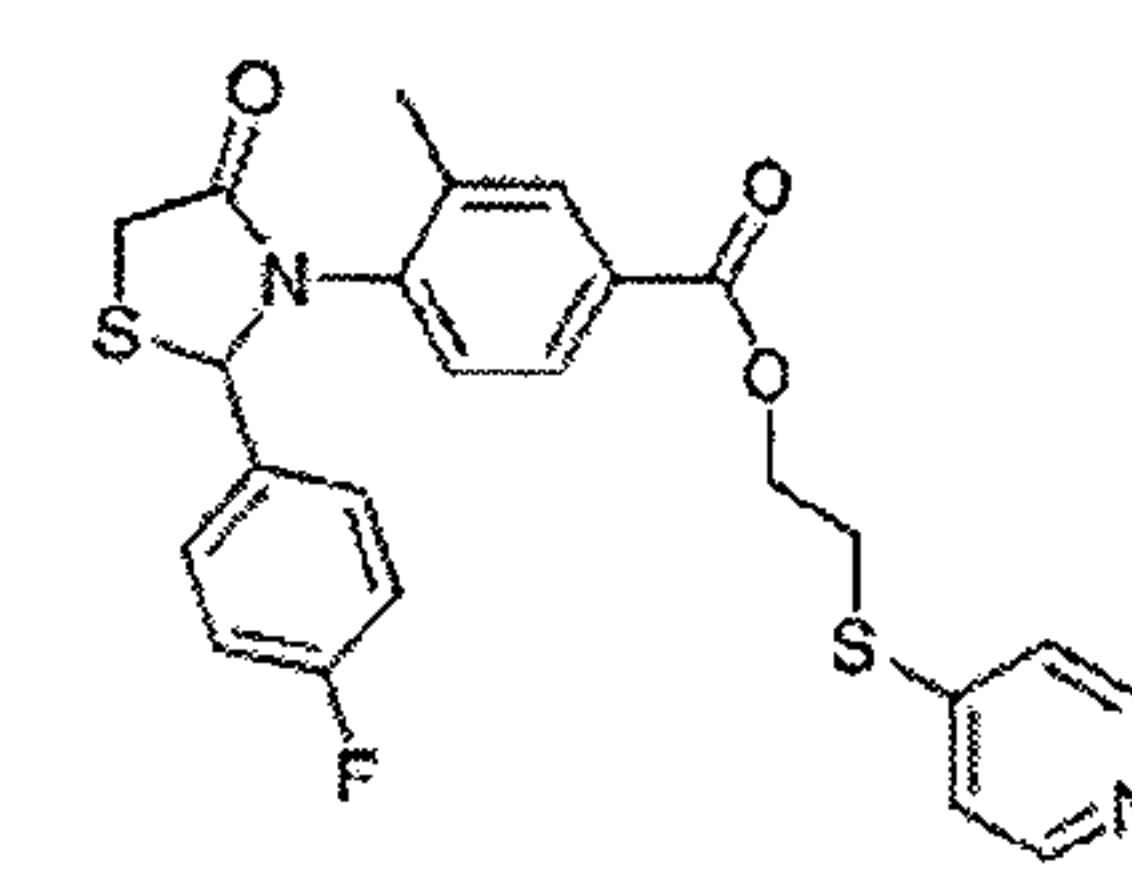
550



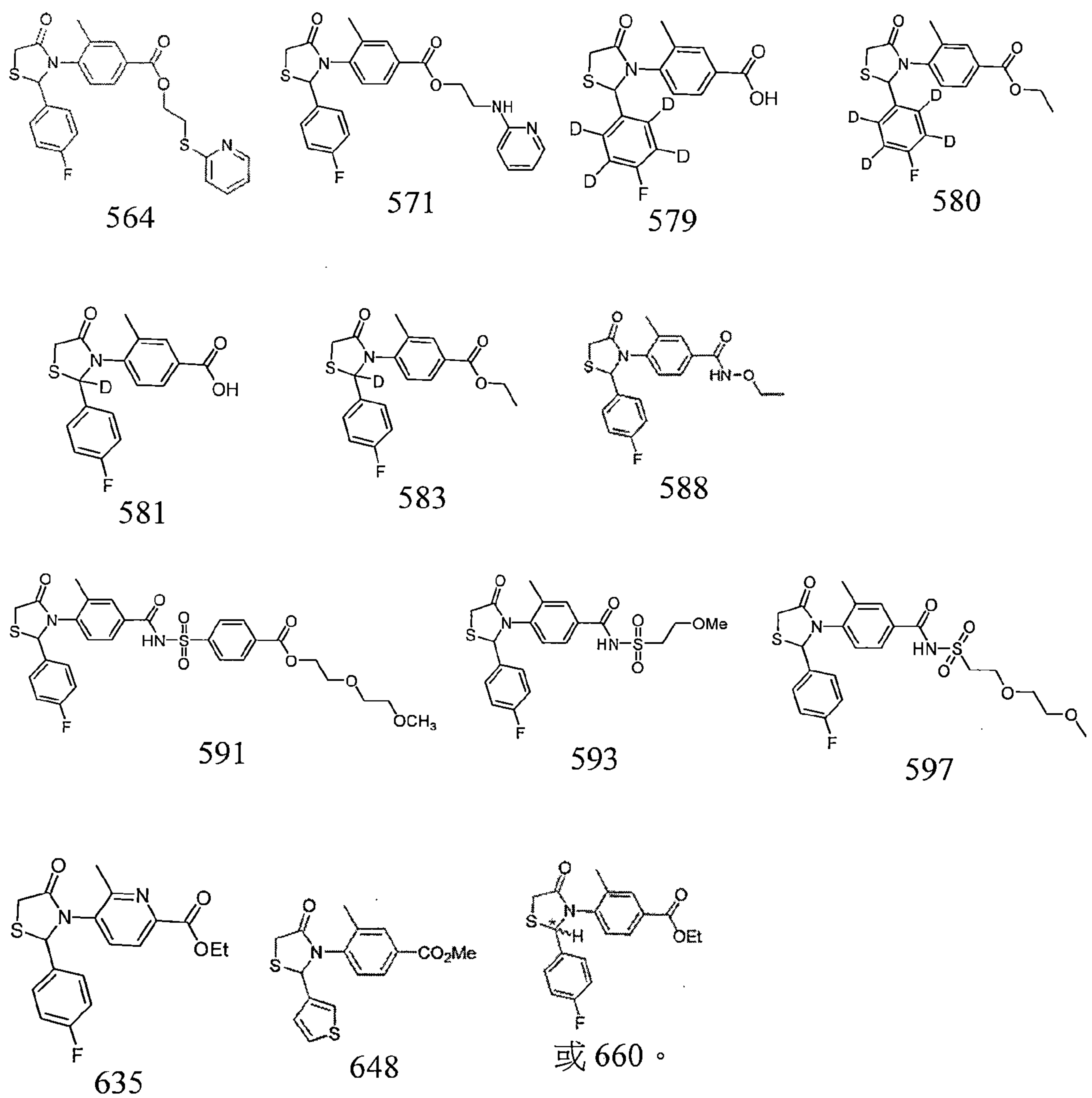
556

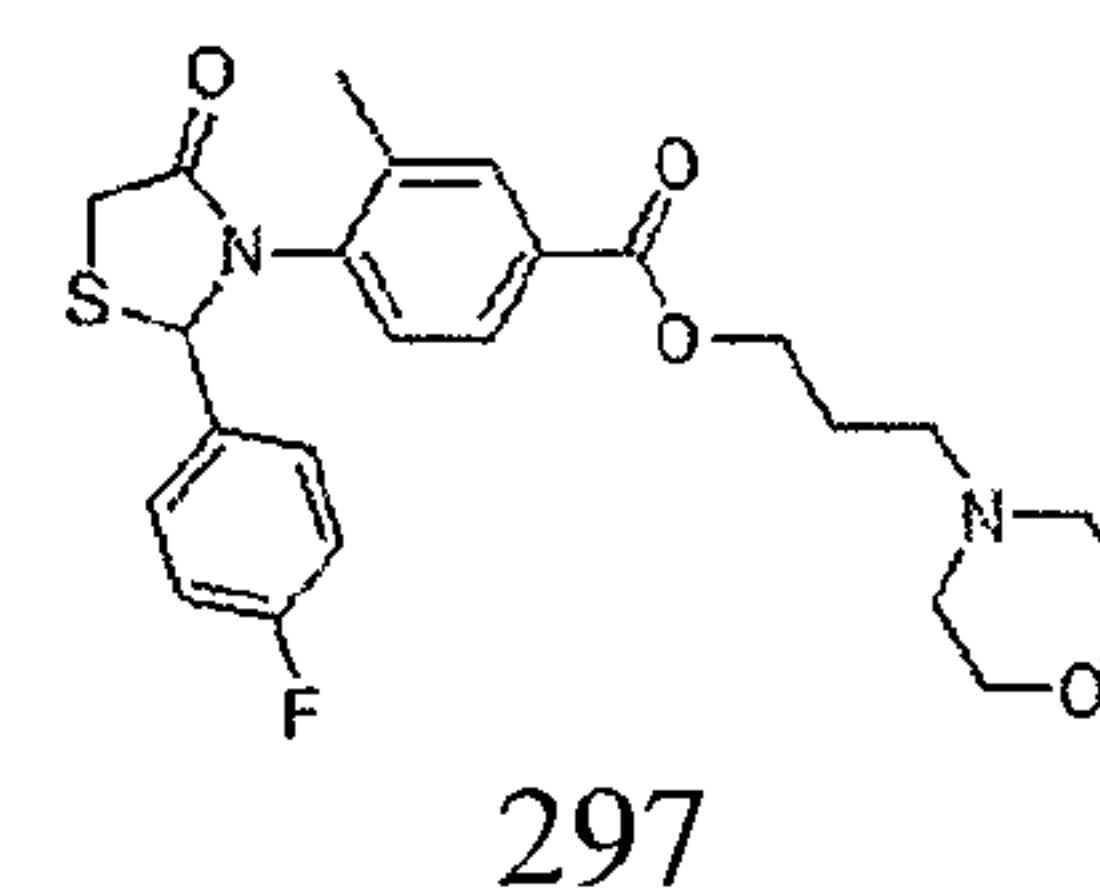
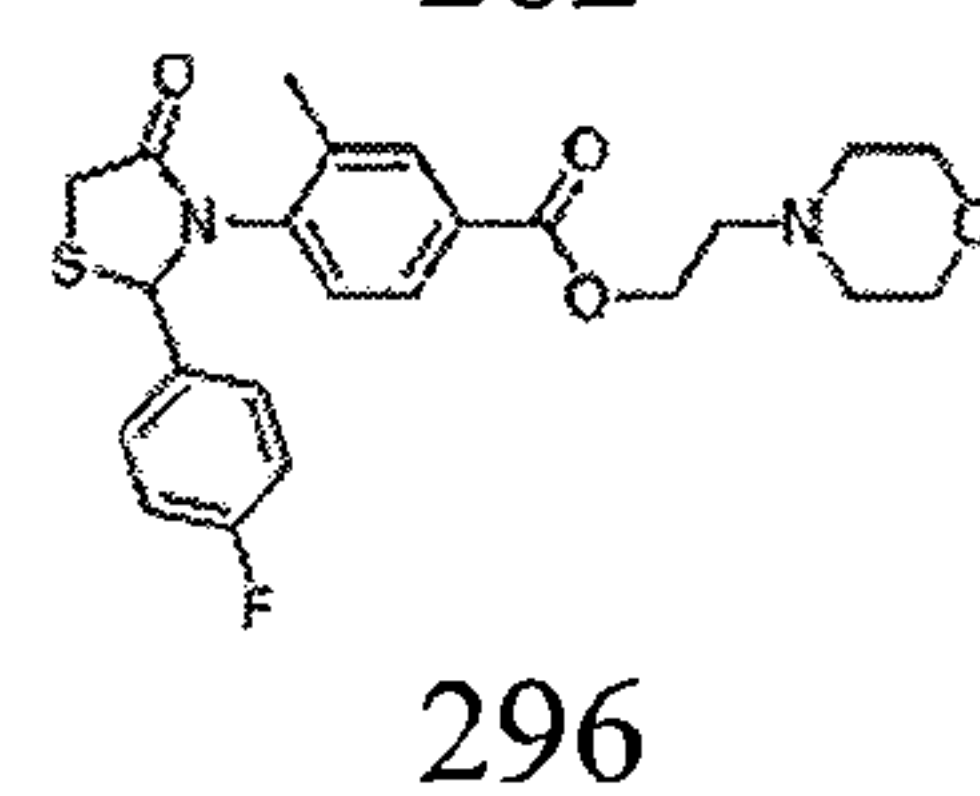
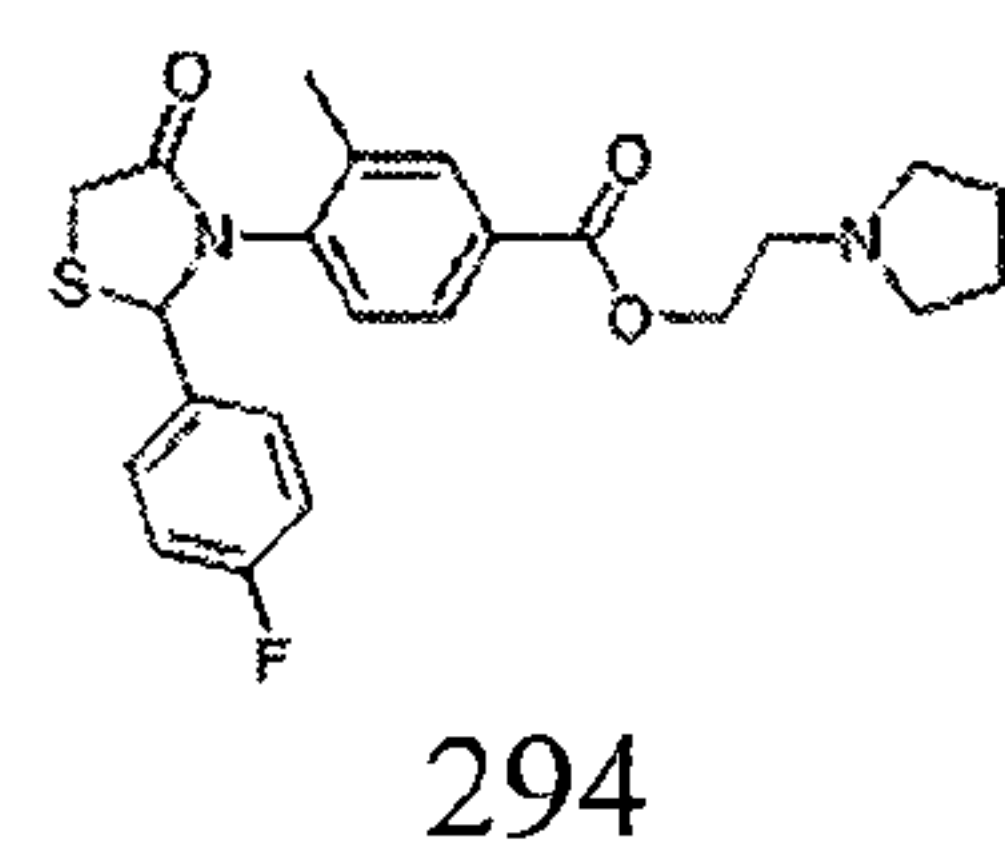
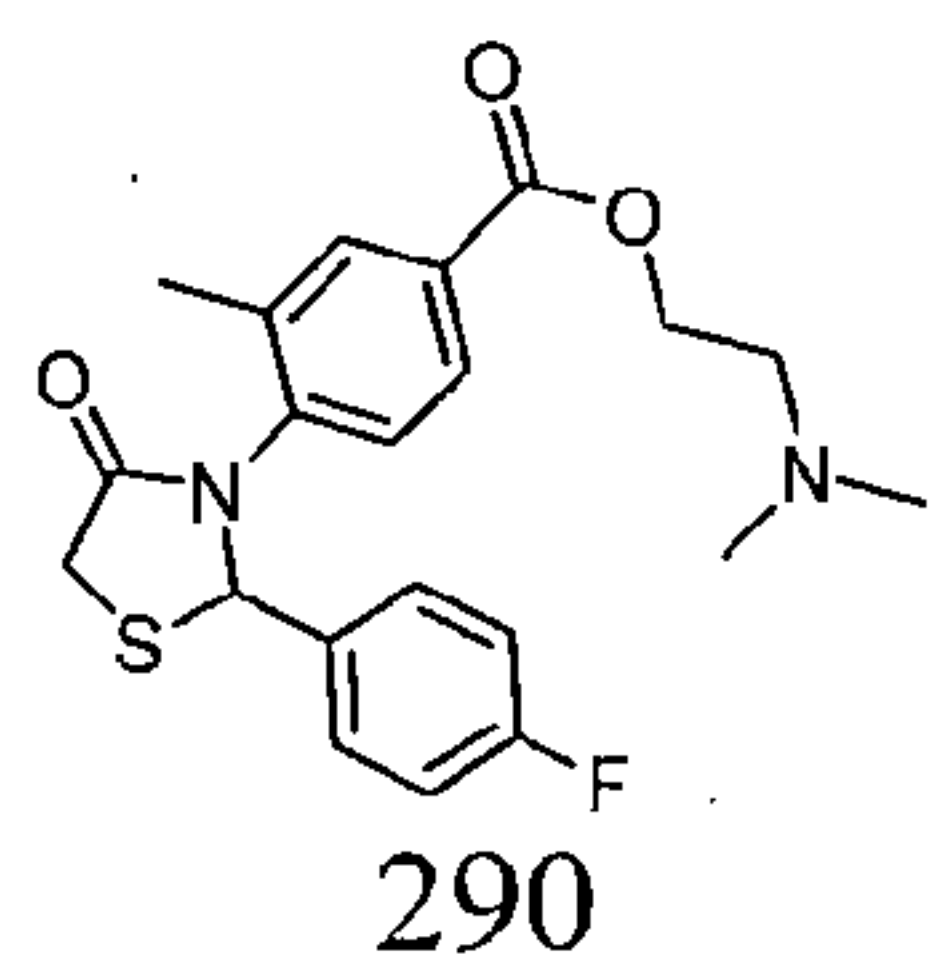
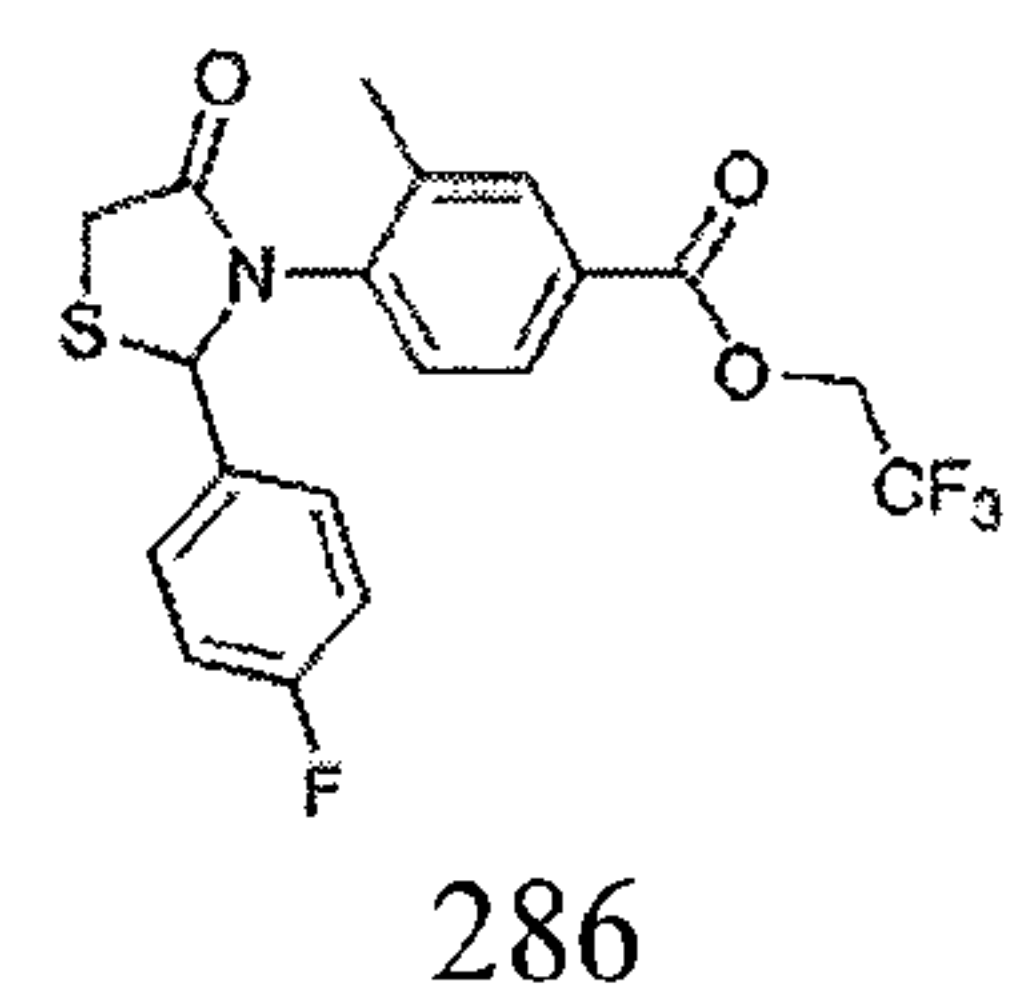
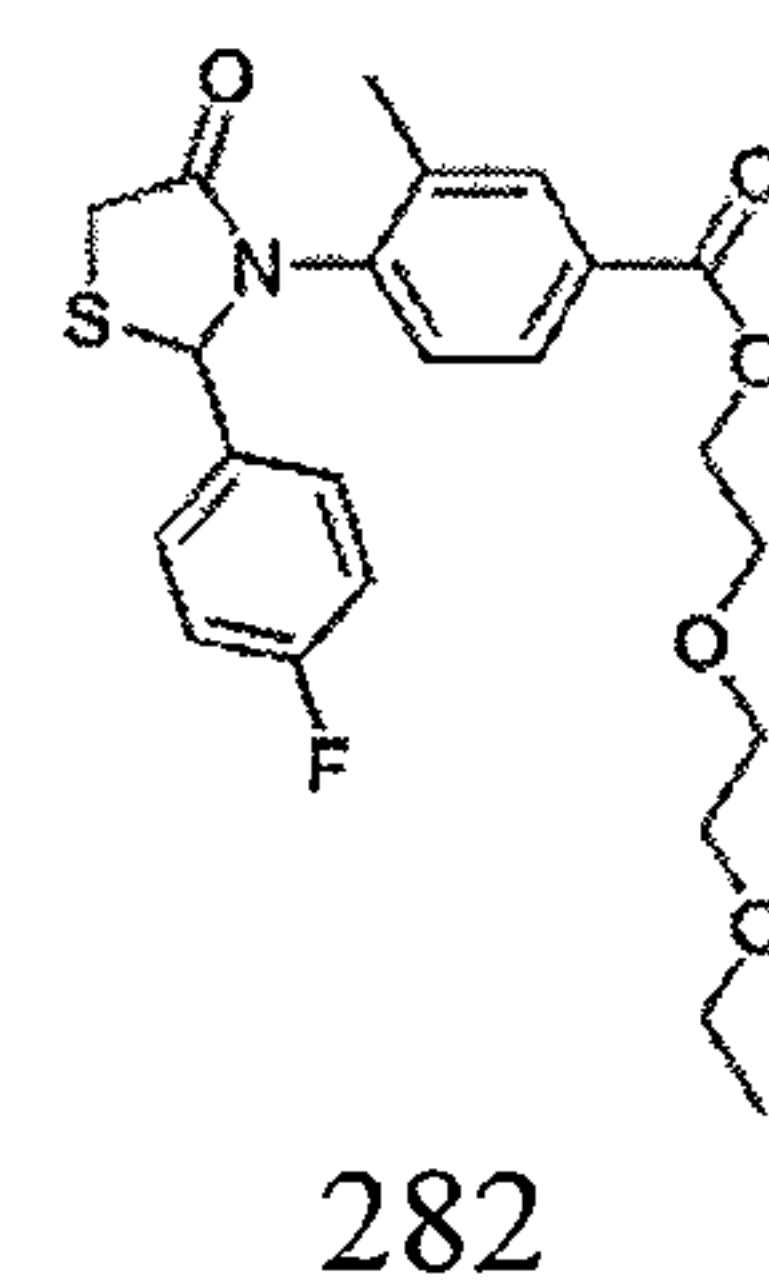
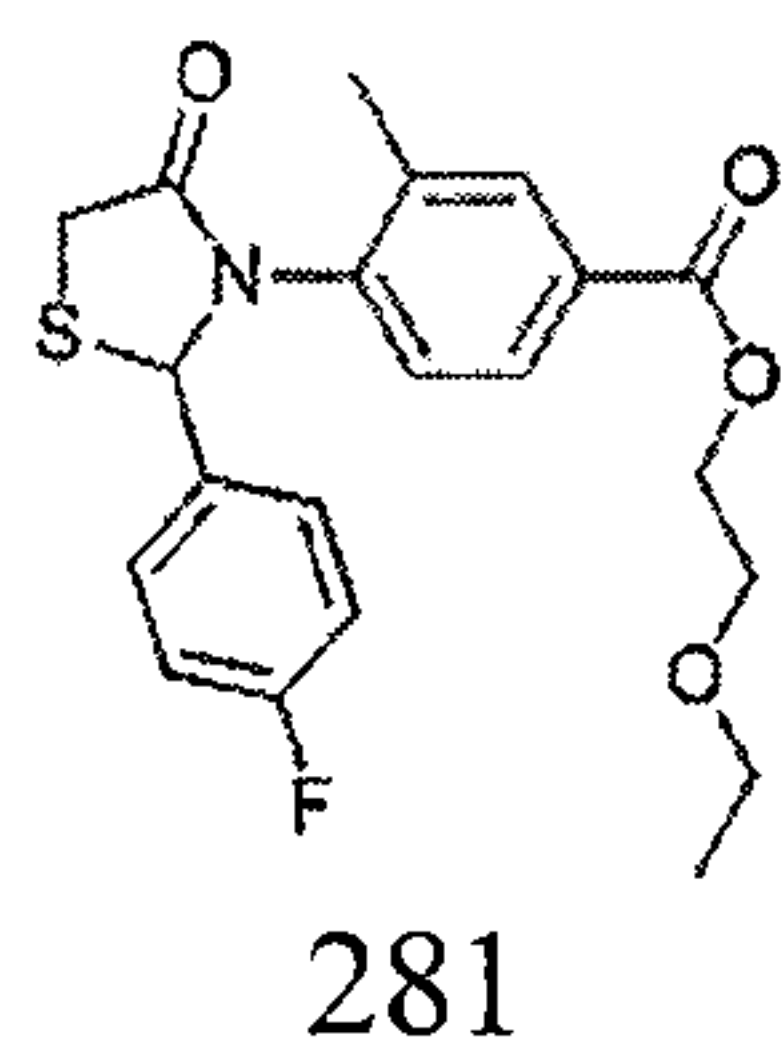
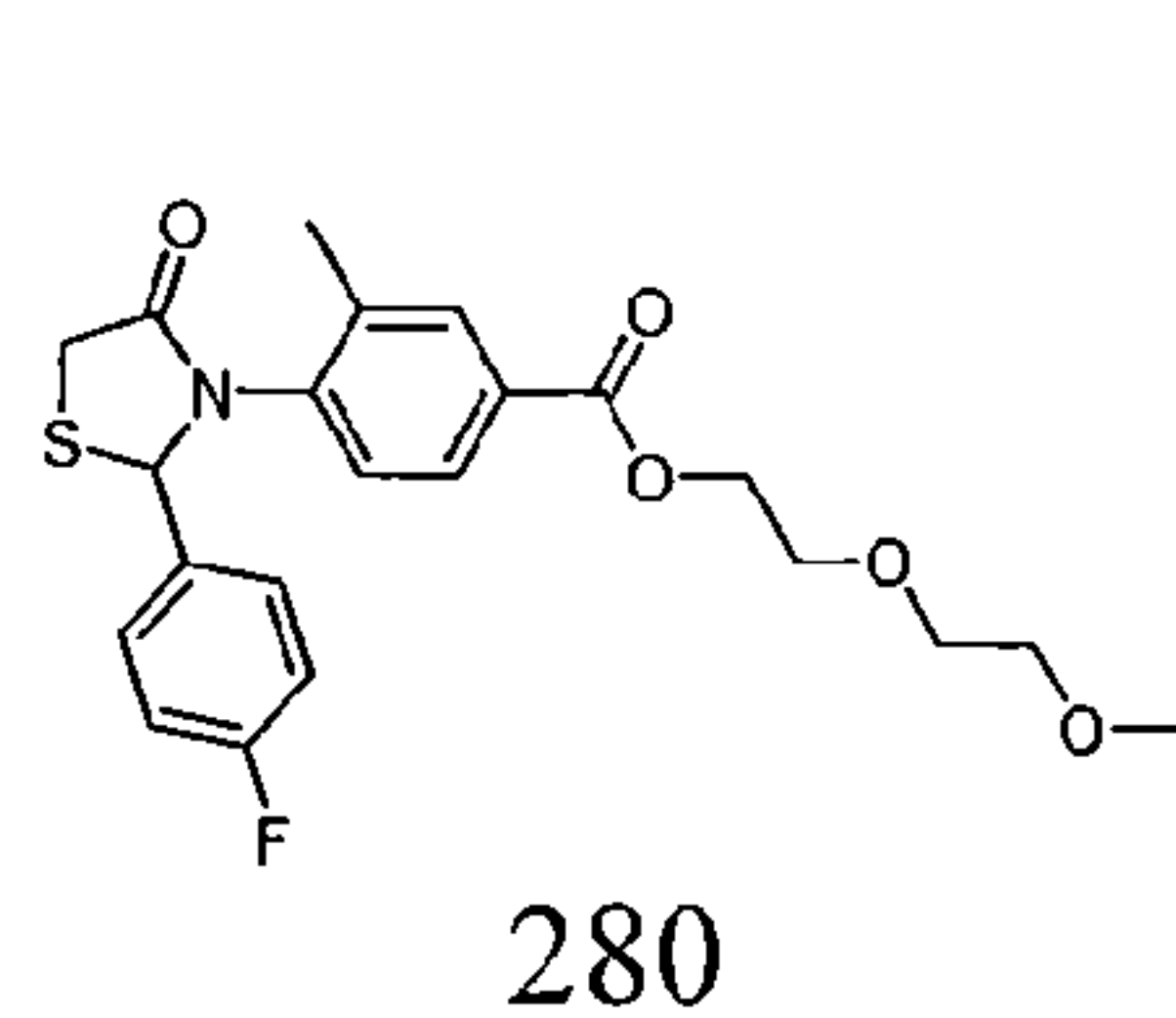
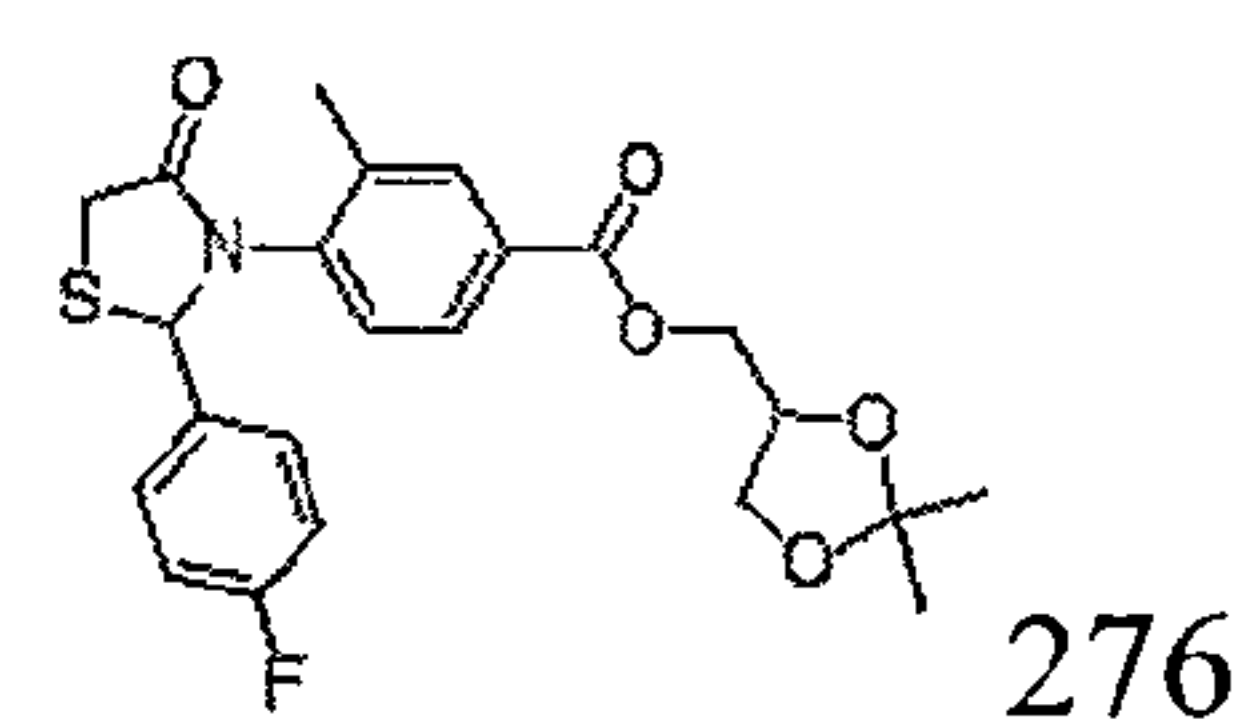
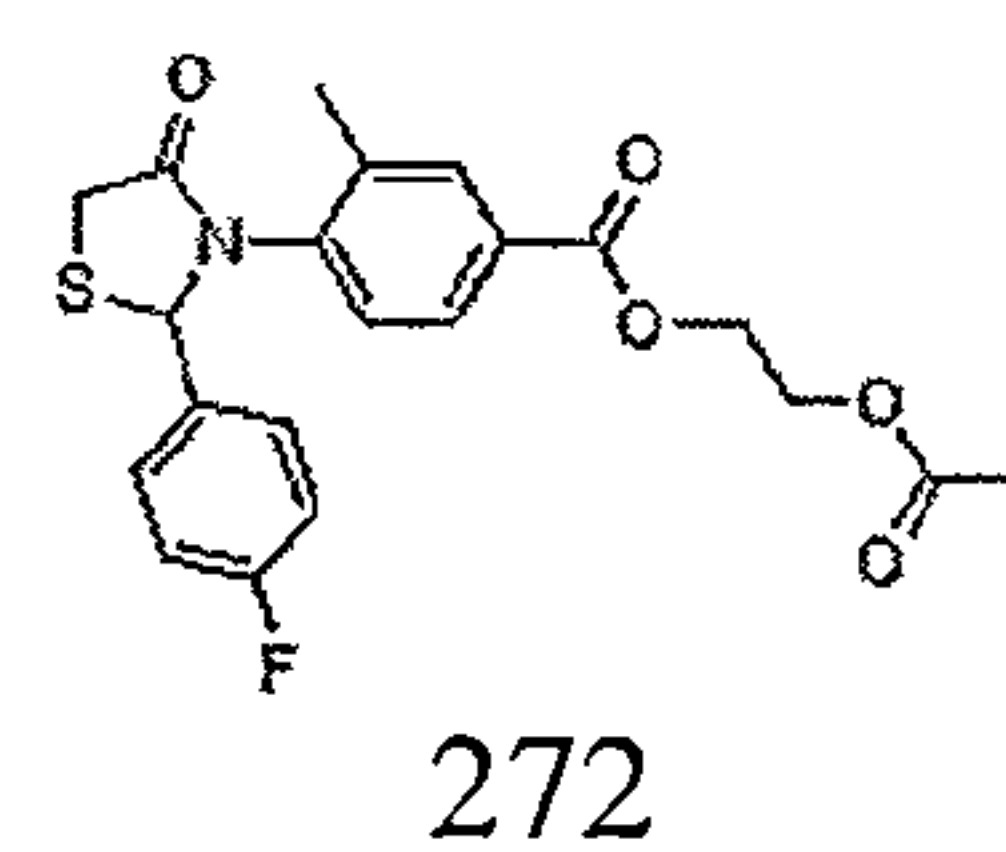
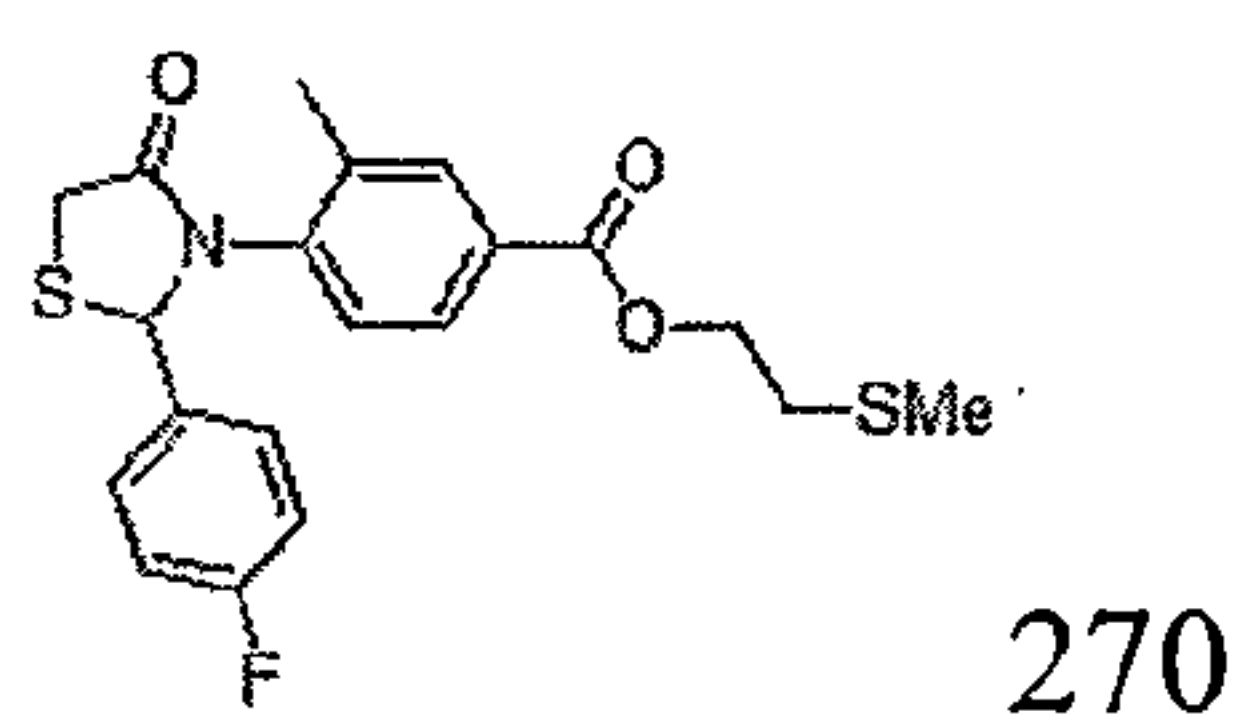
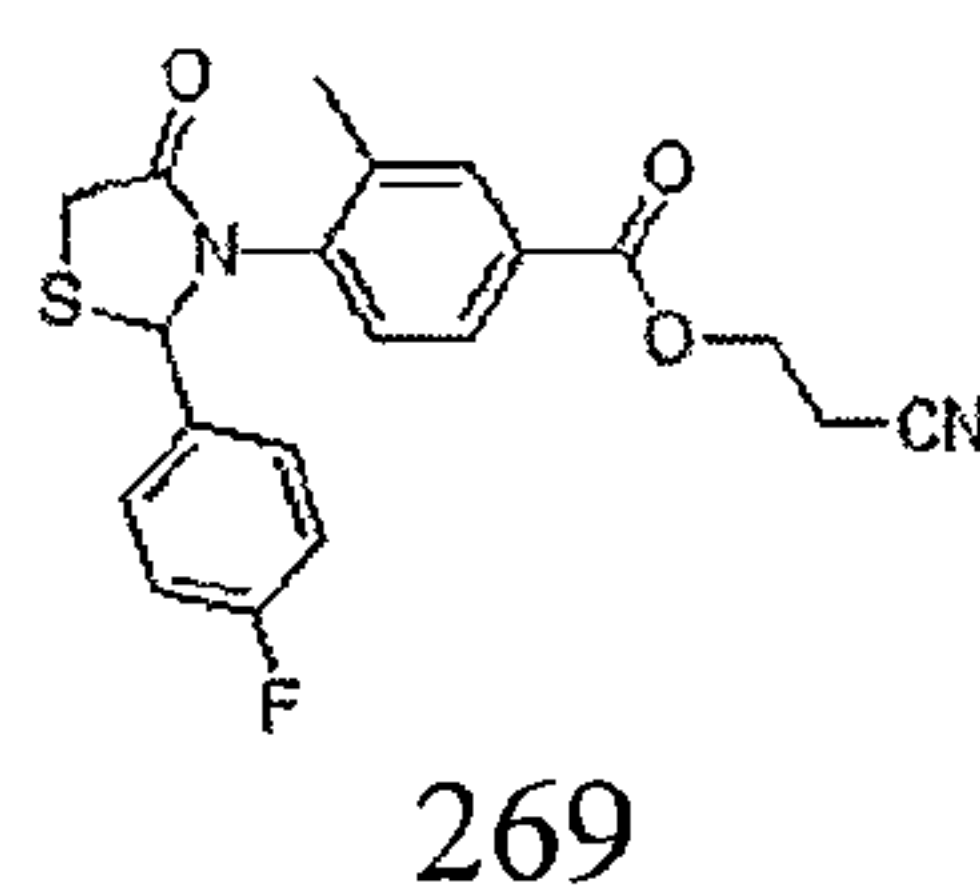
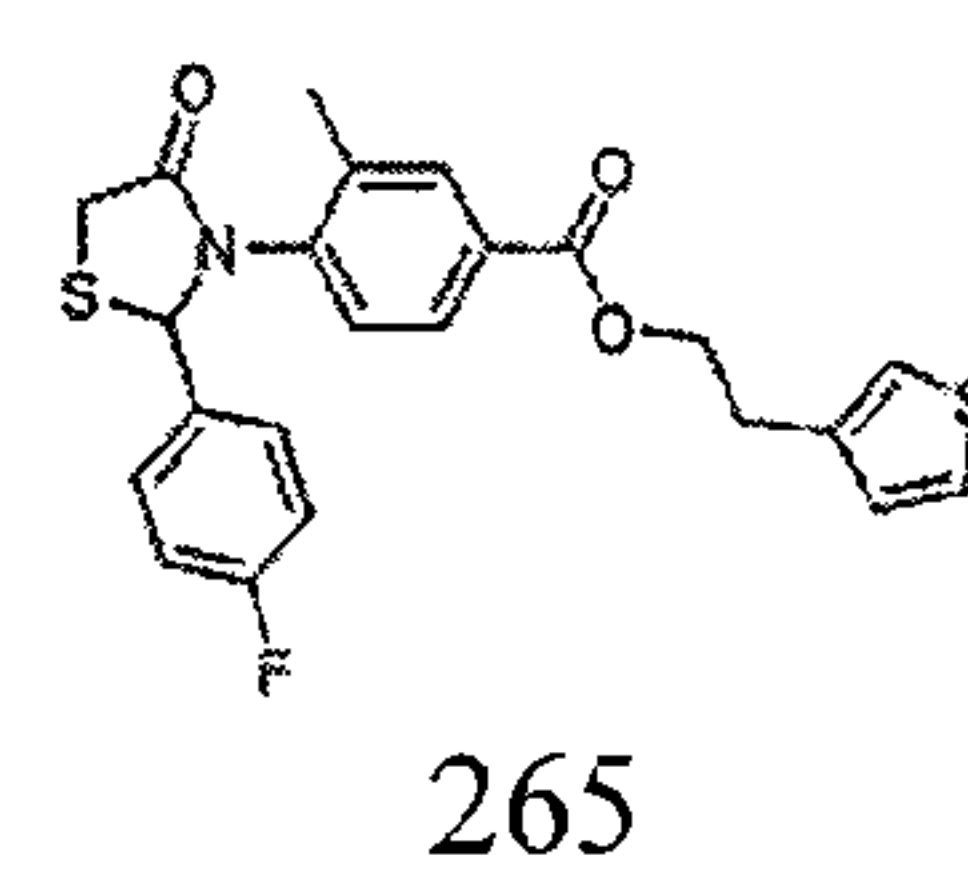
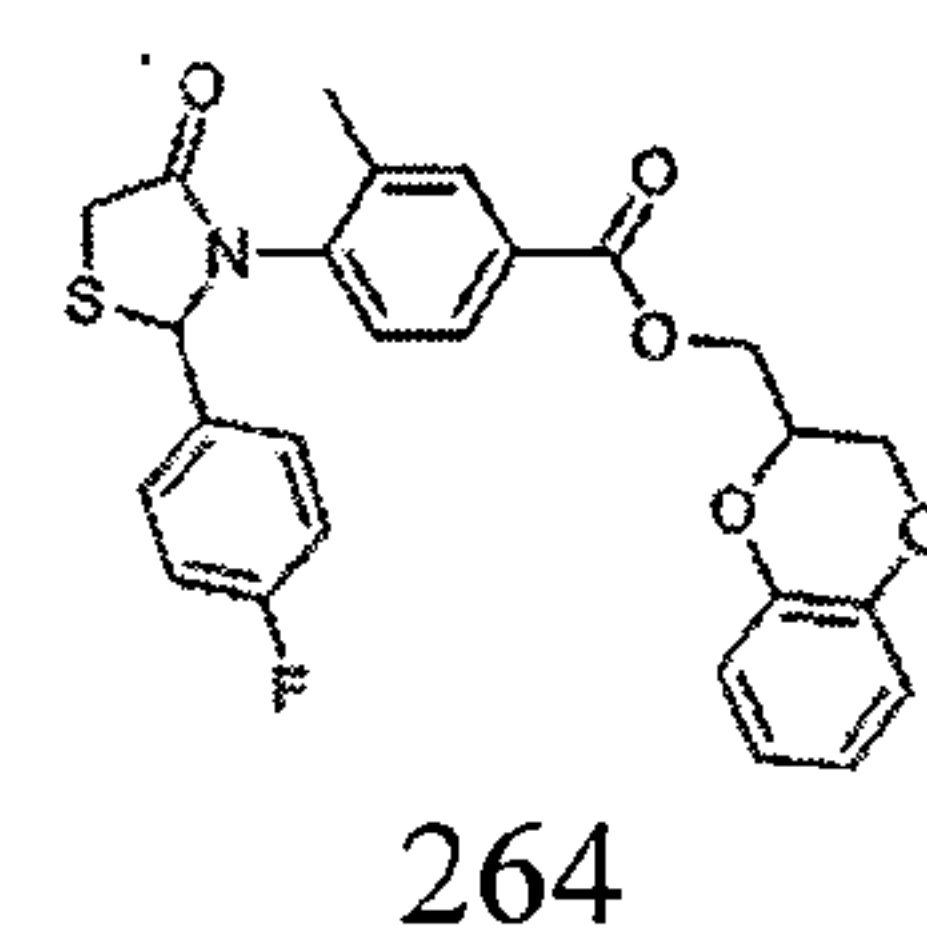
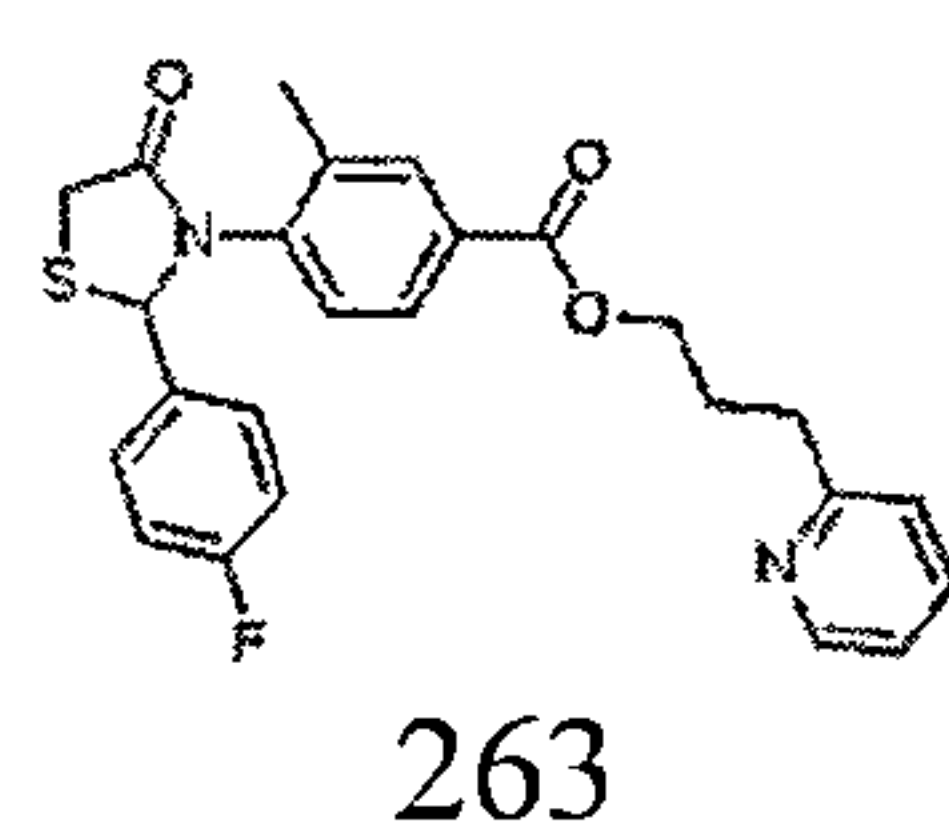
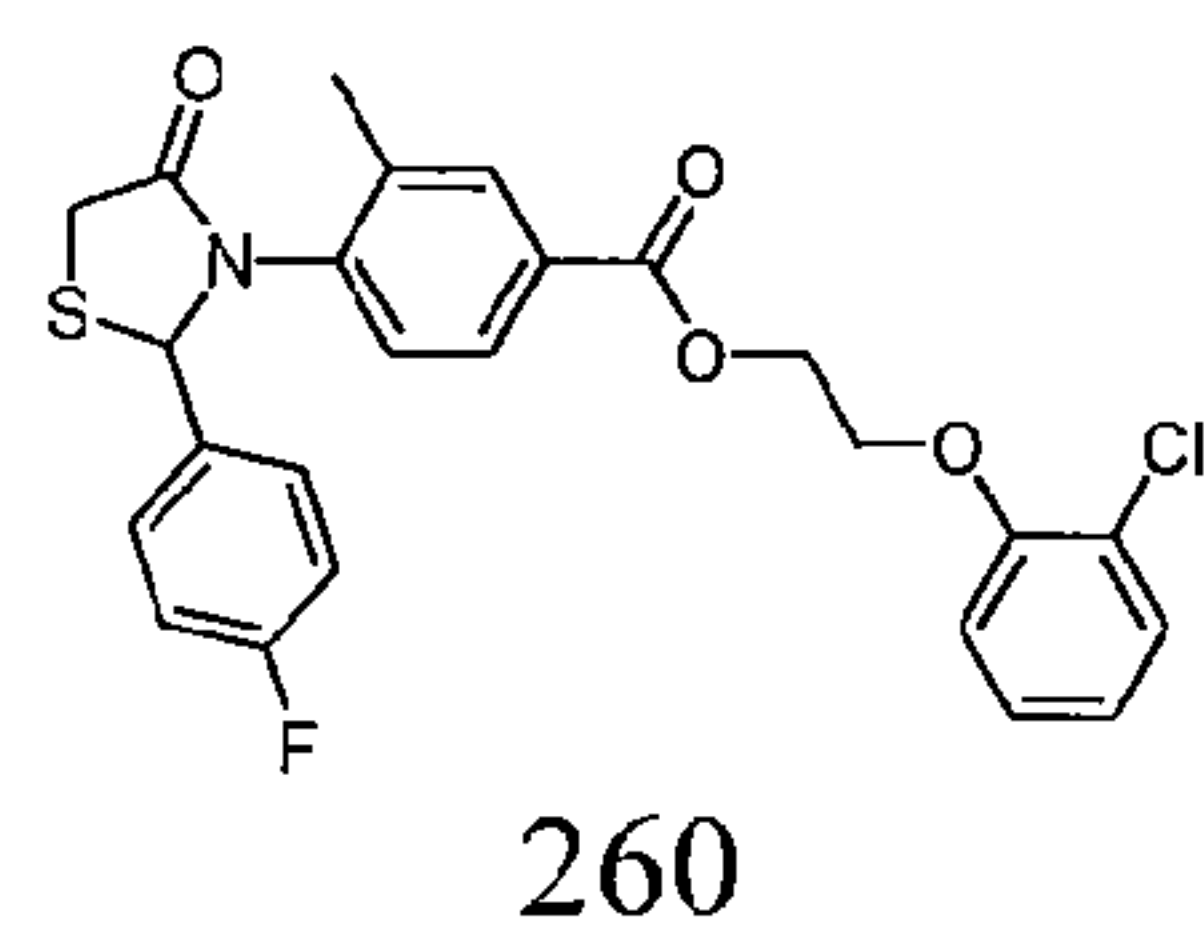
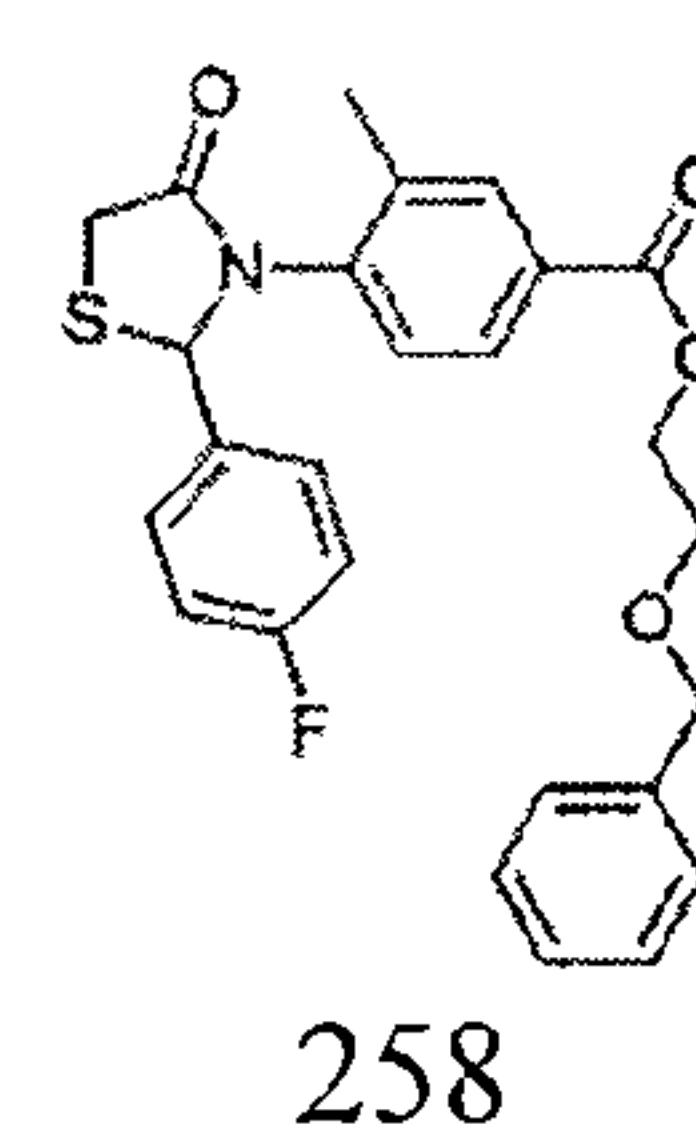
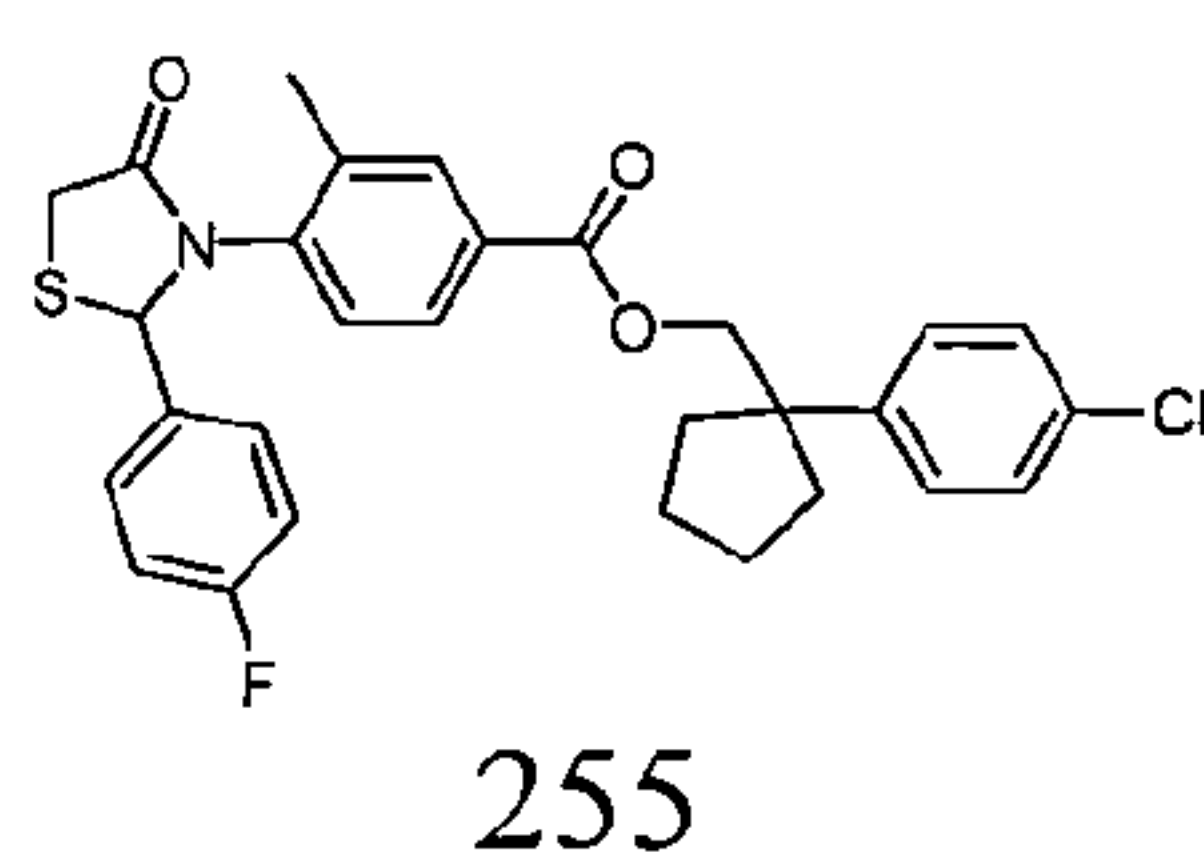
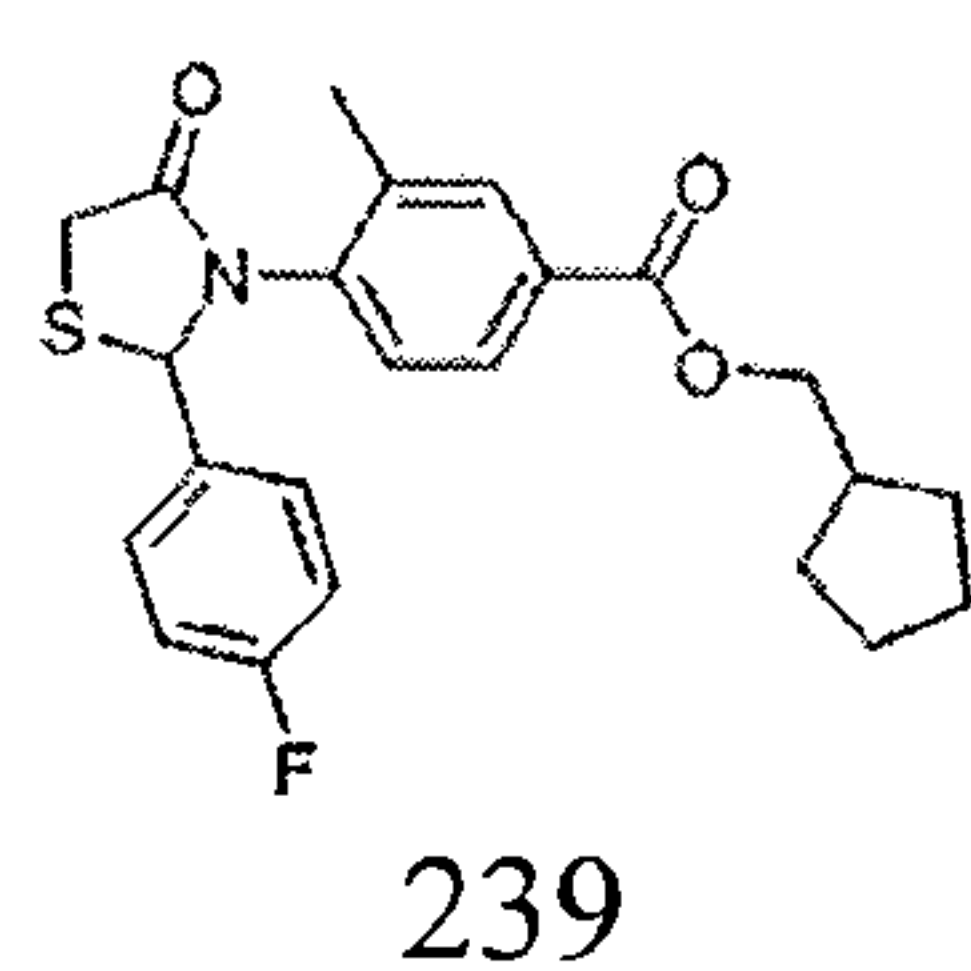
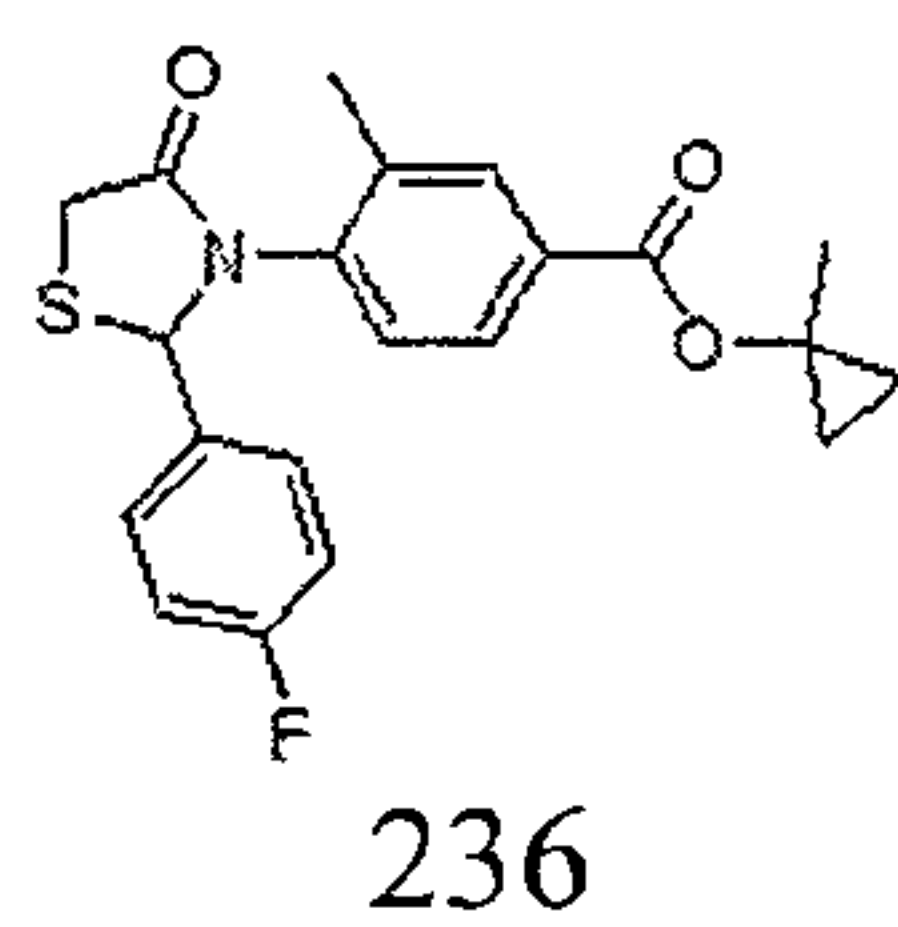
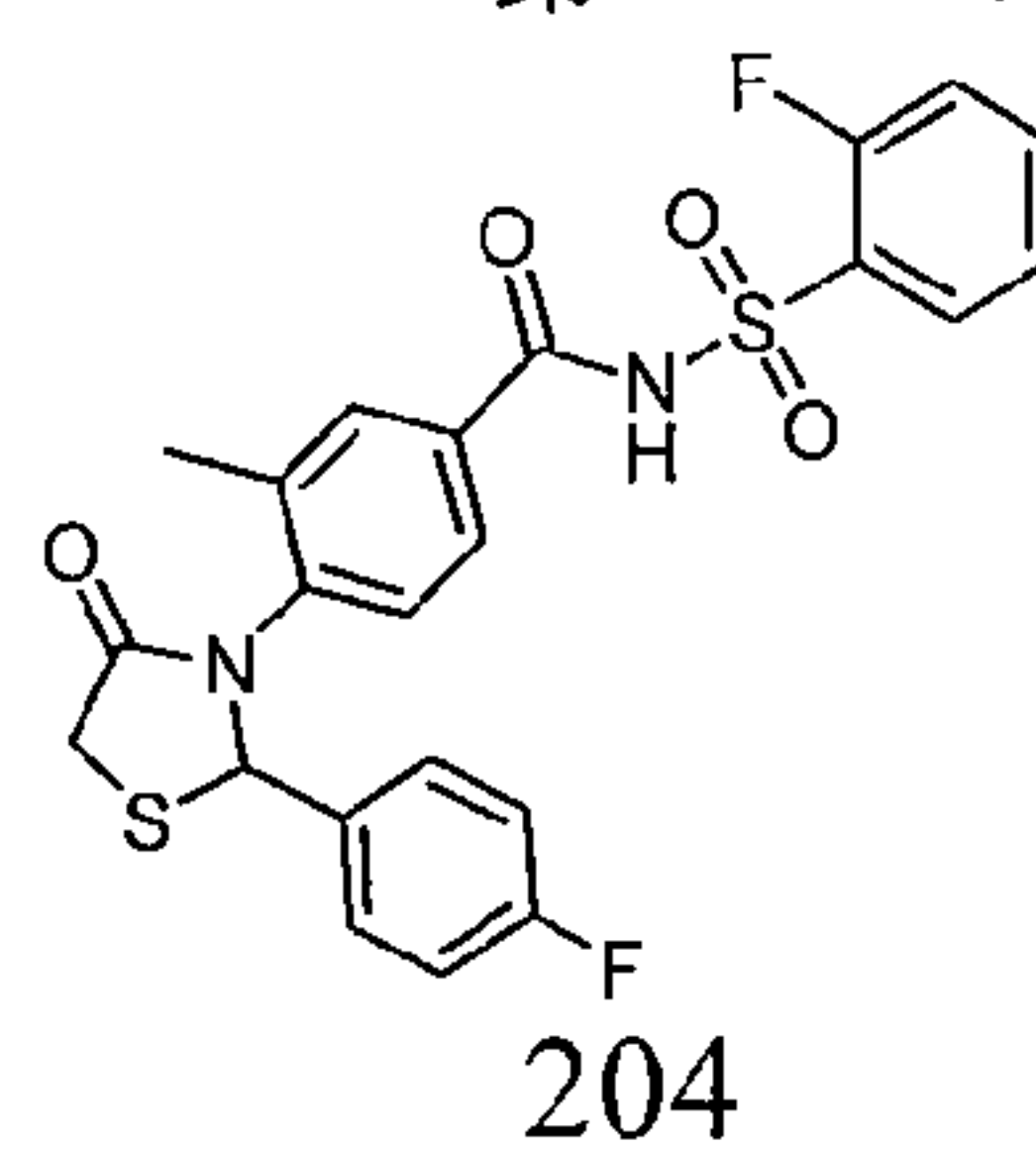
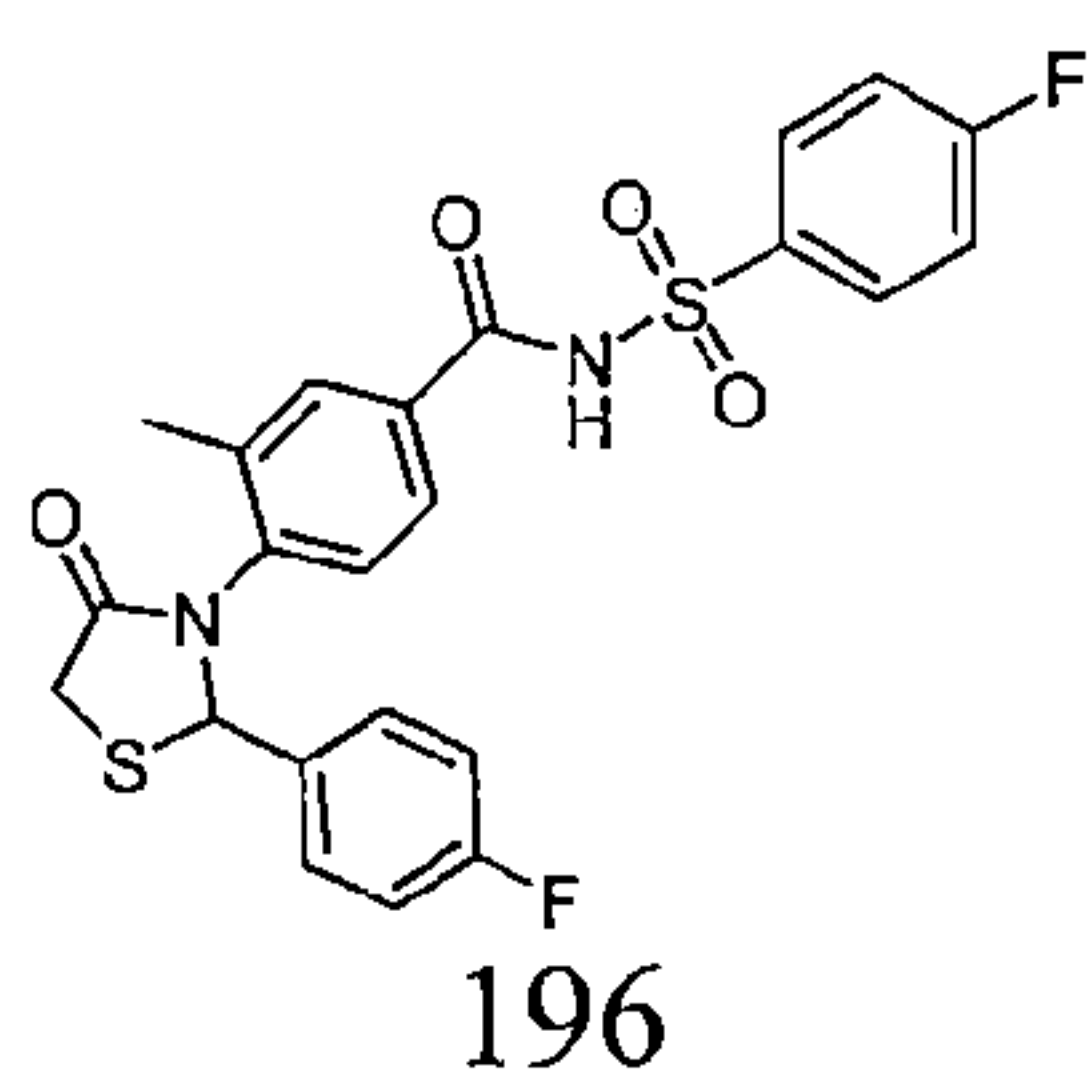
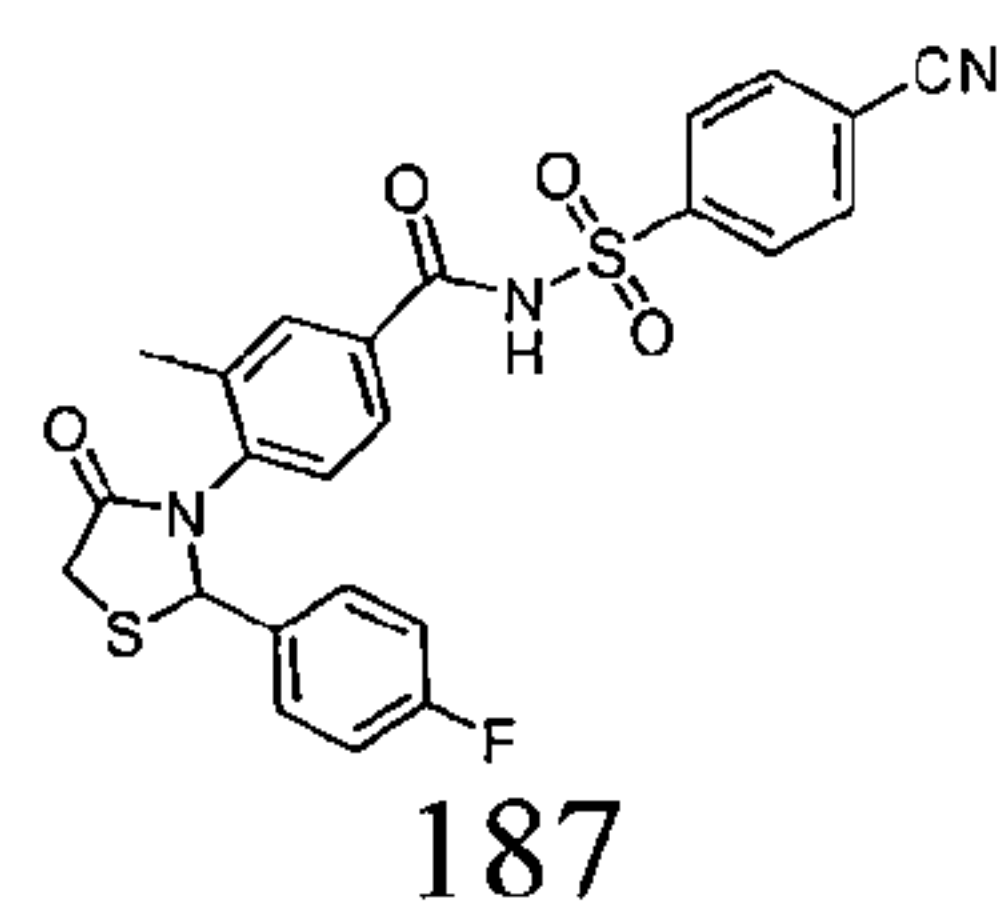
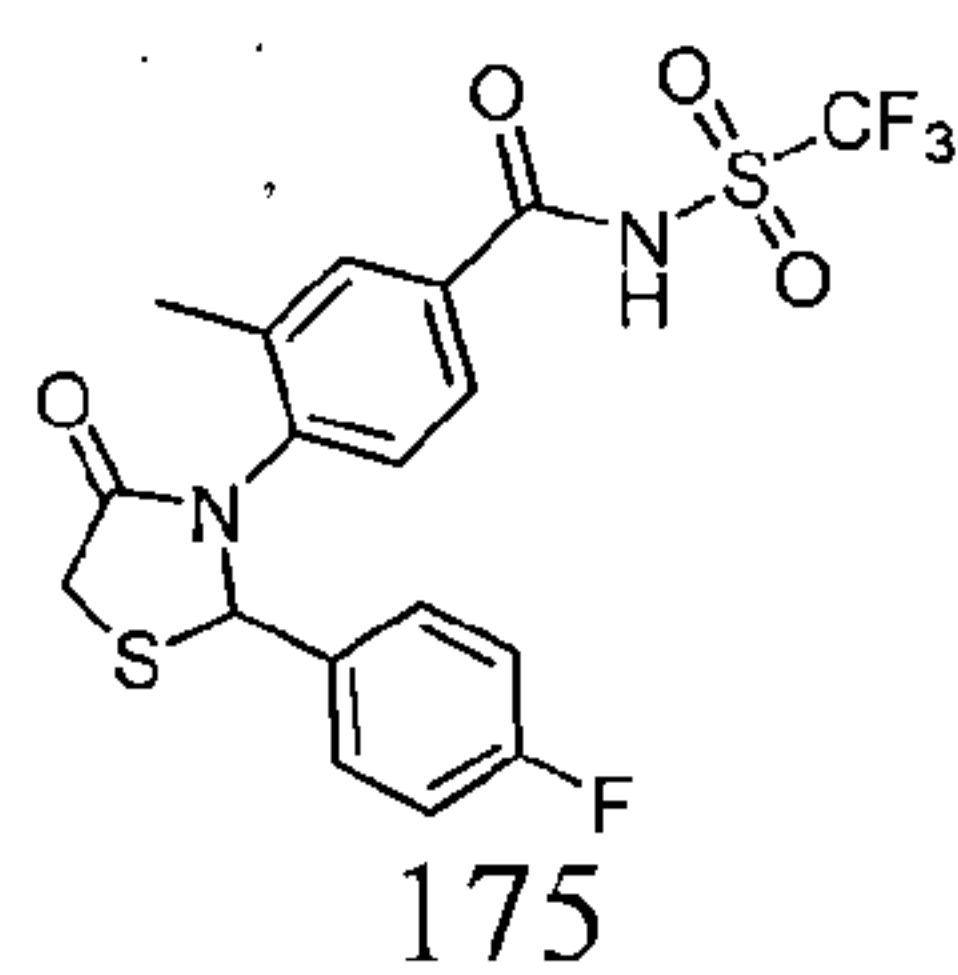


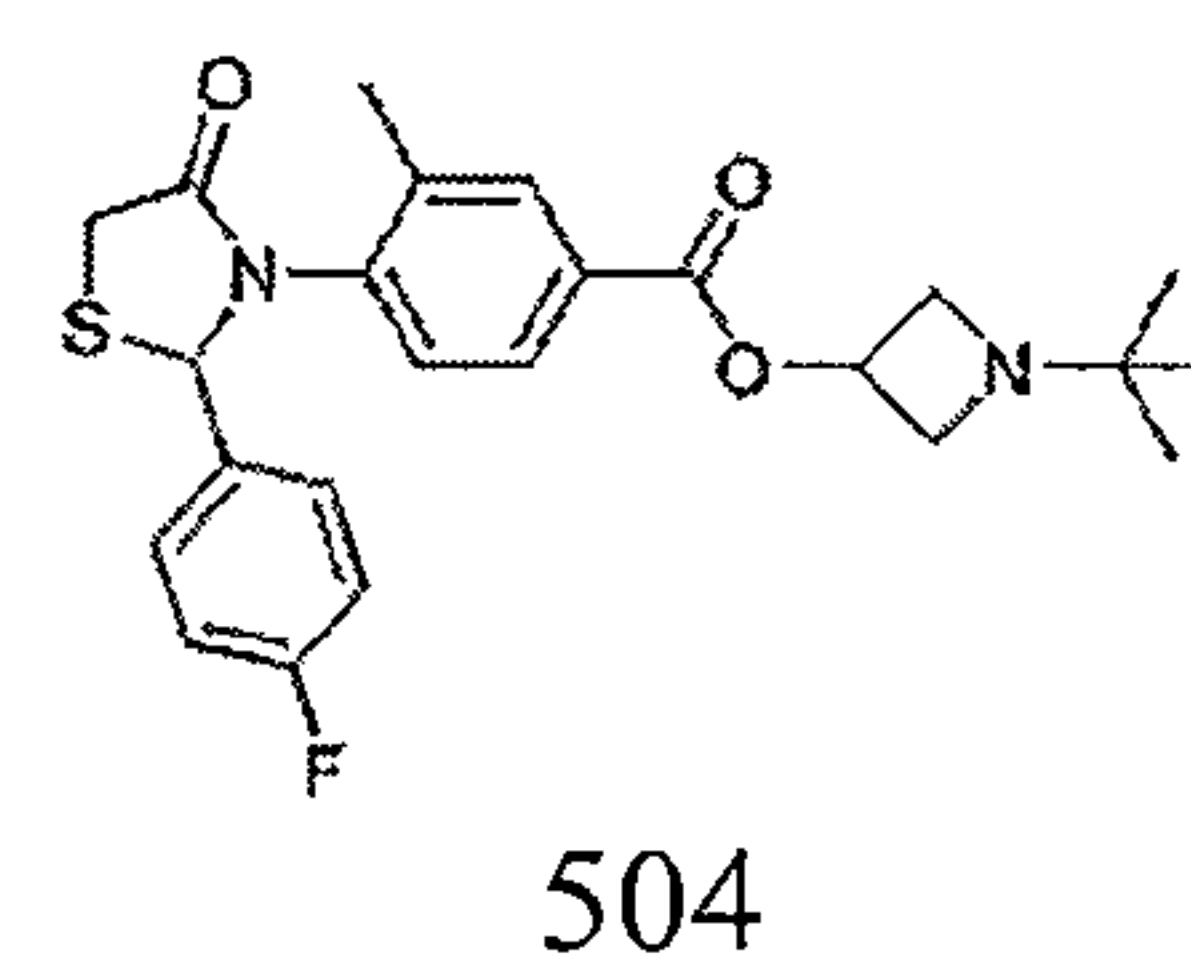
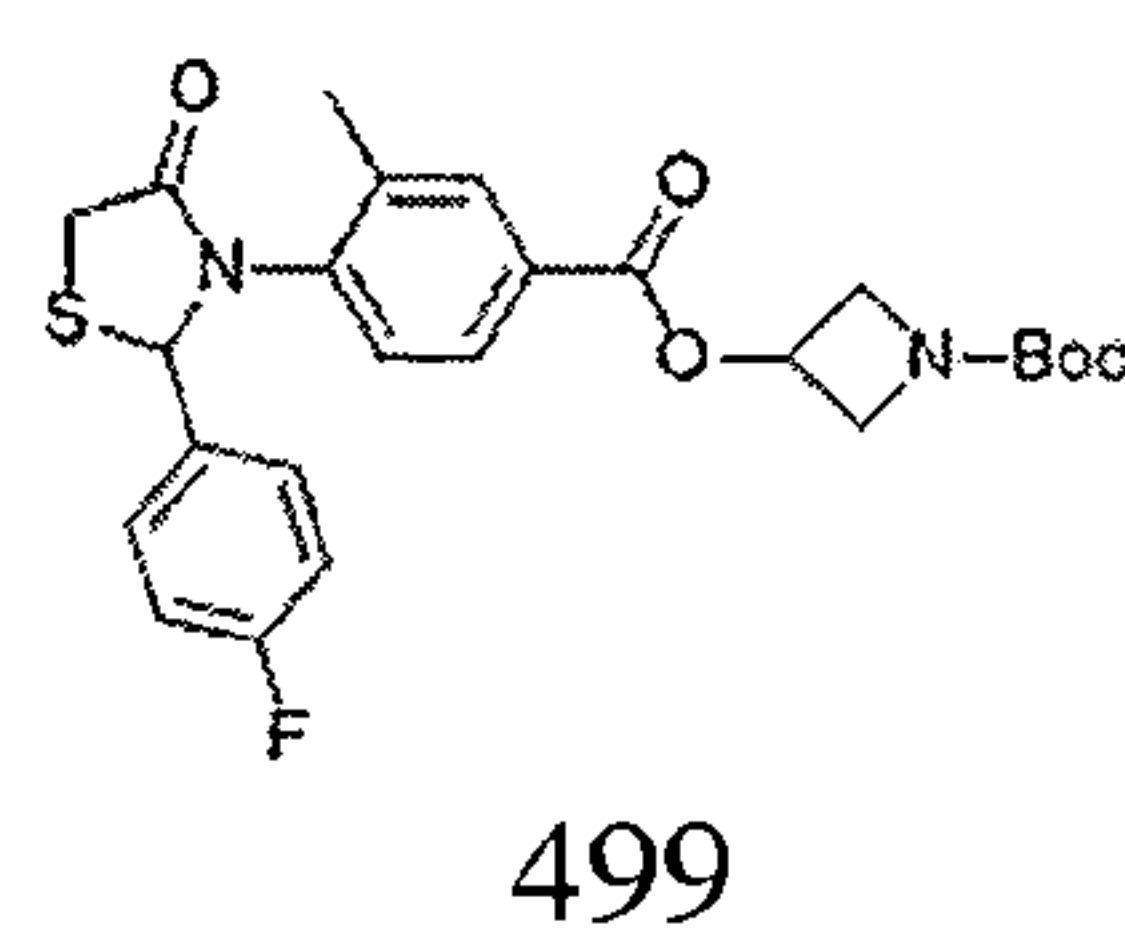
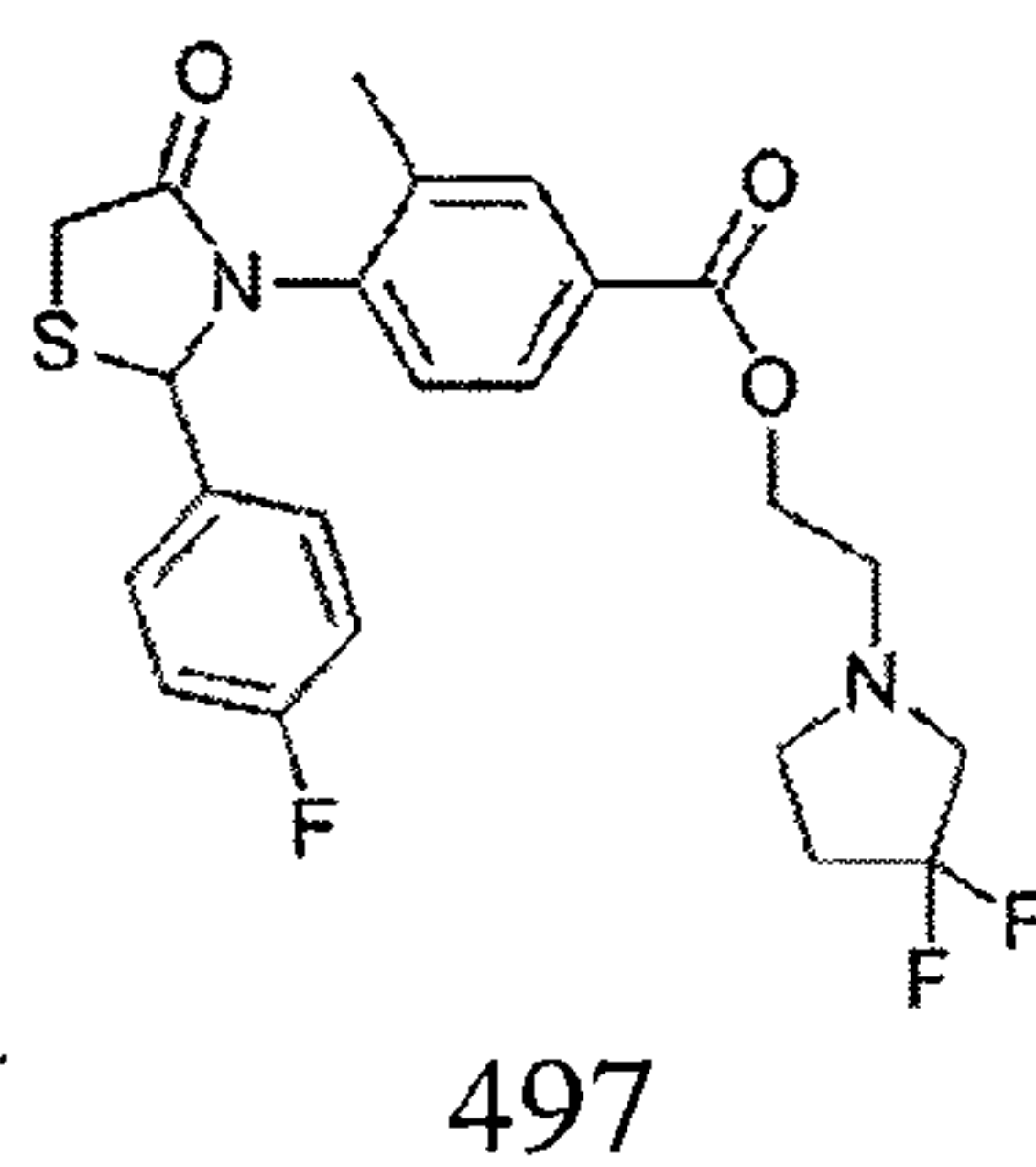
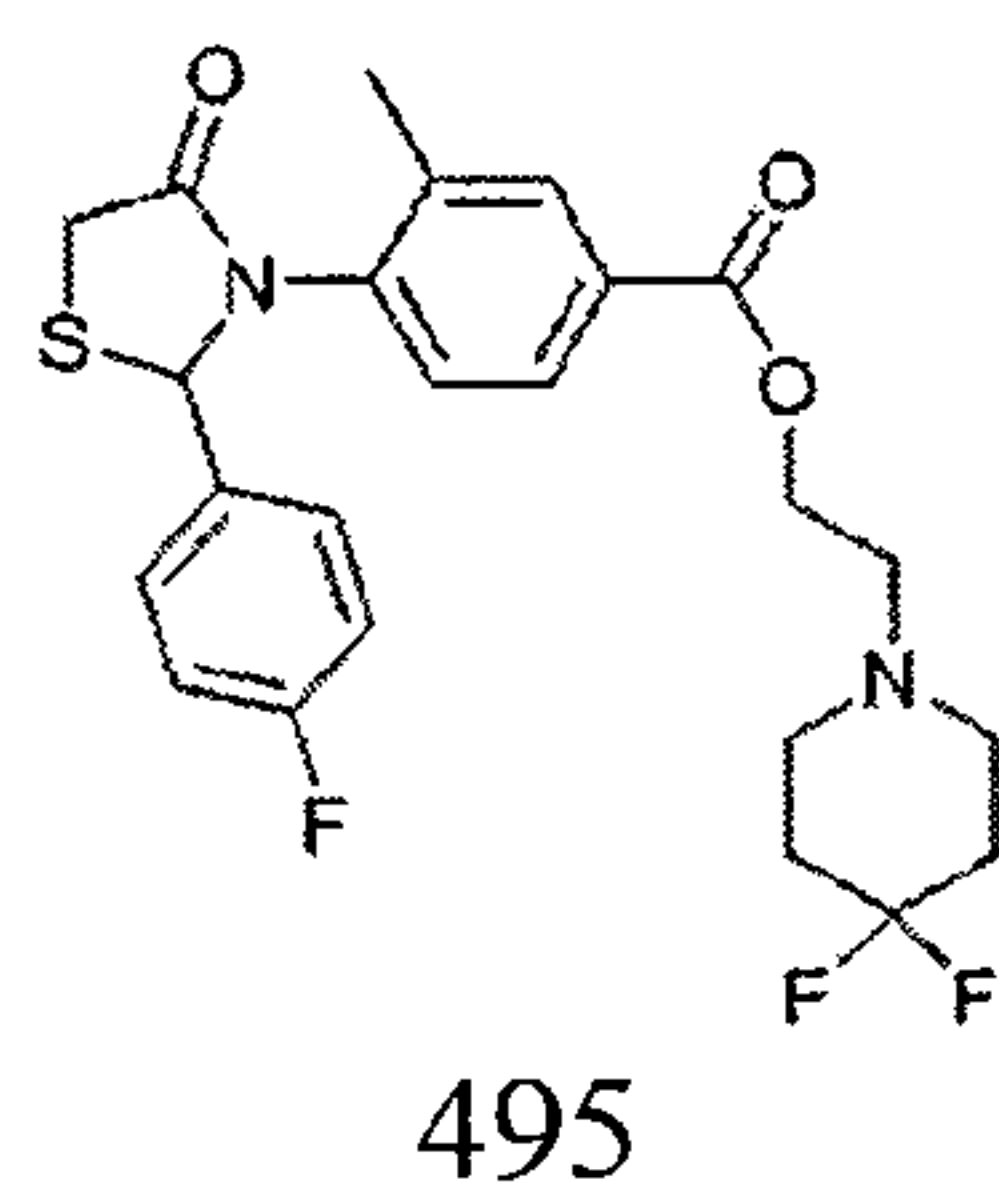
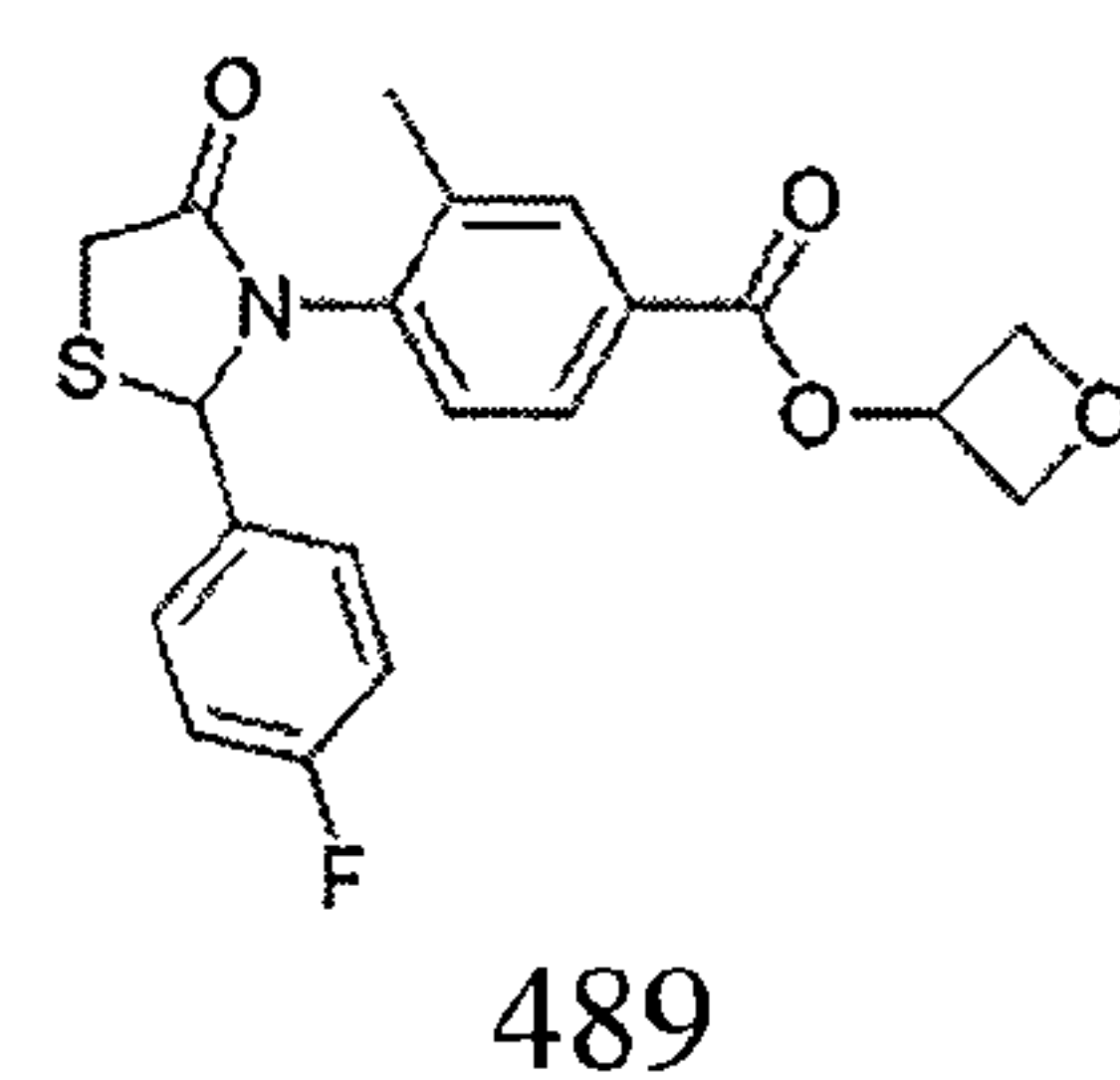
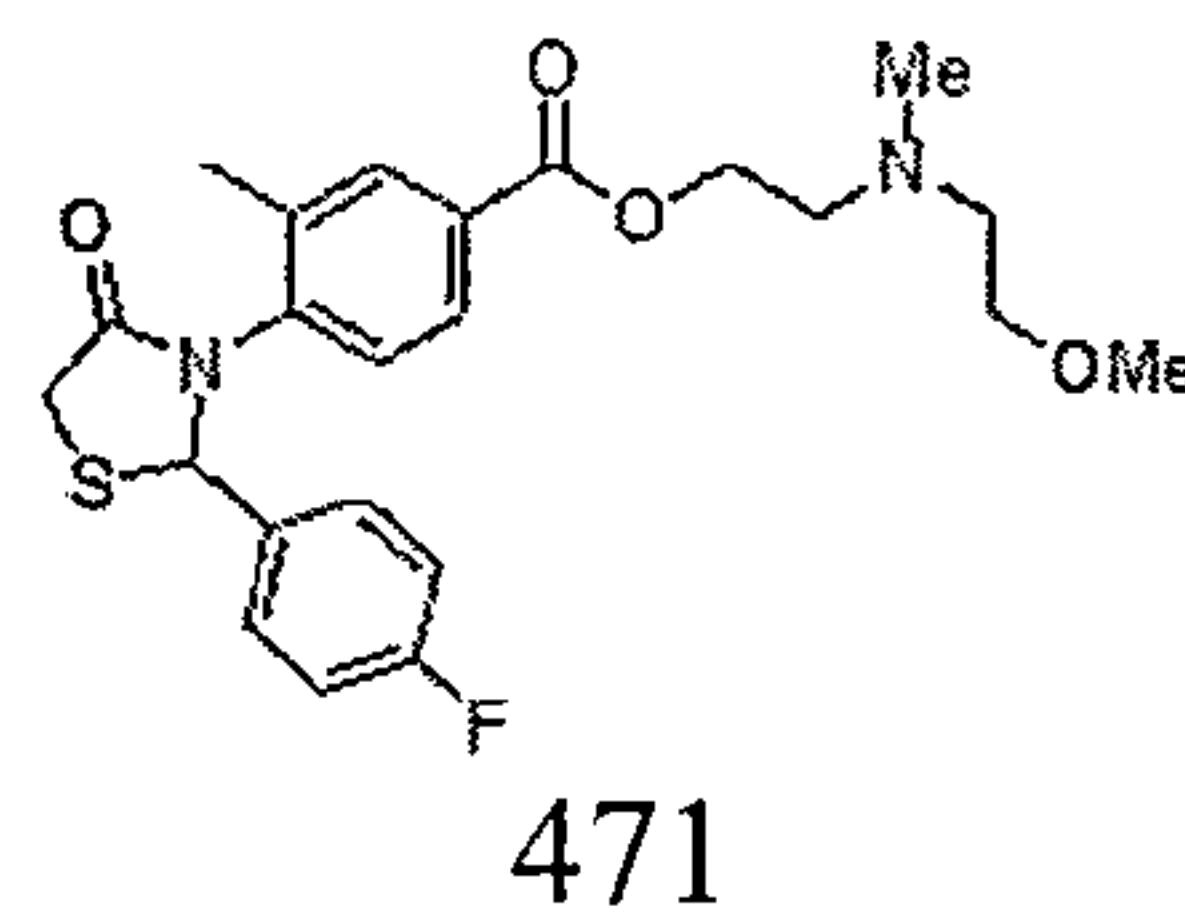
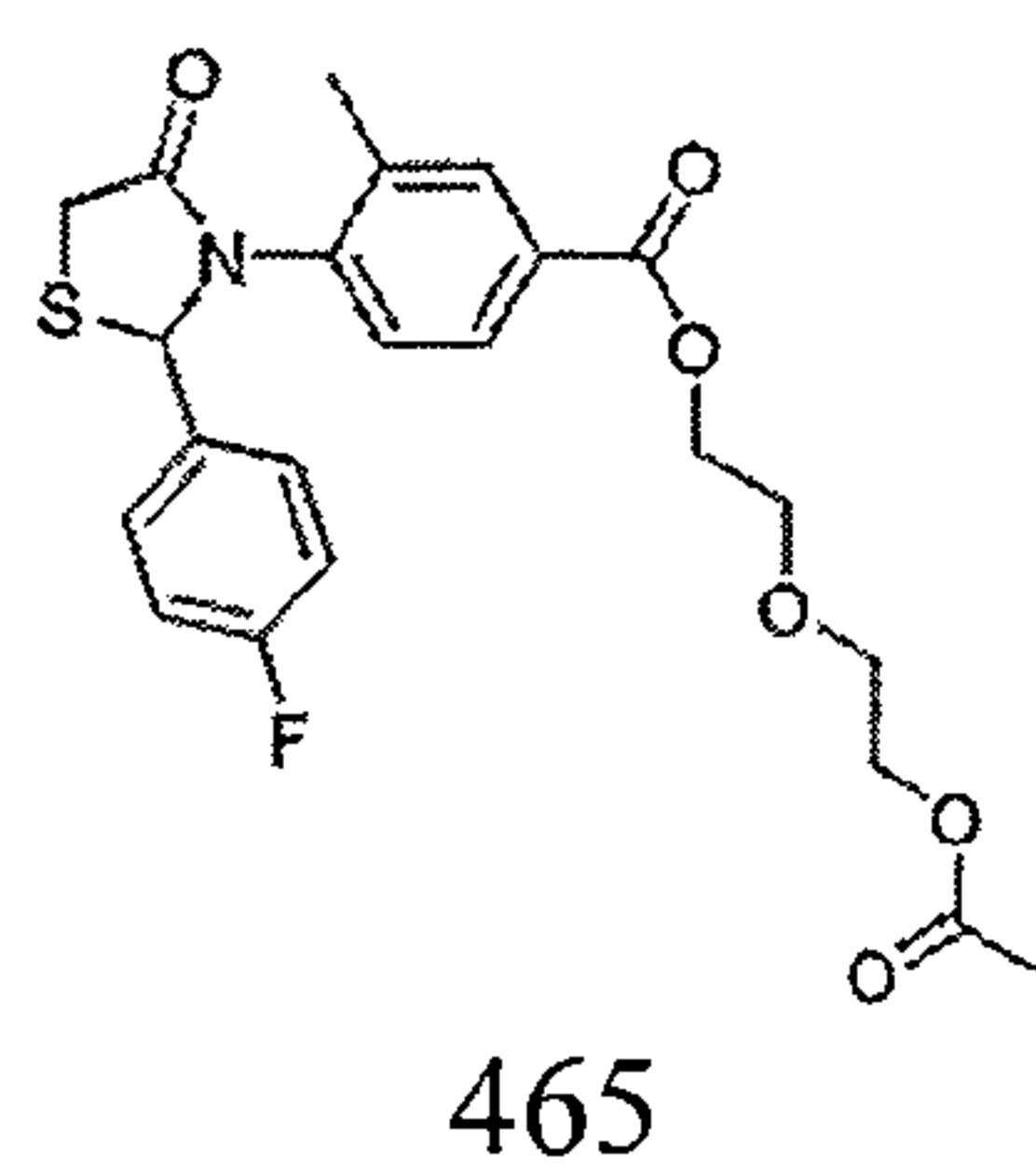
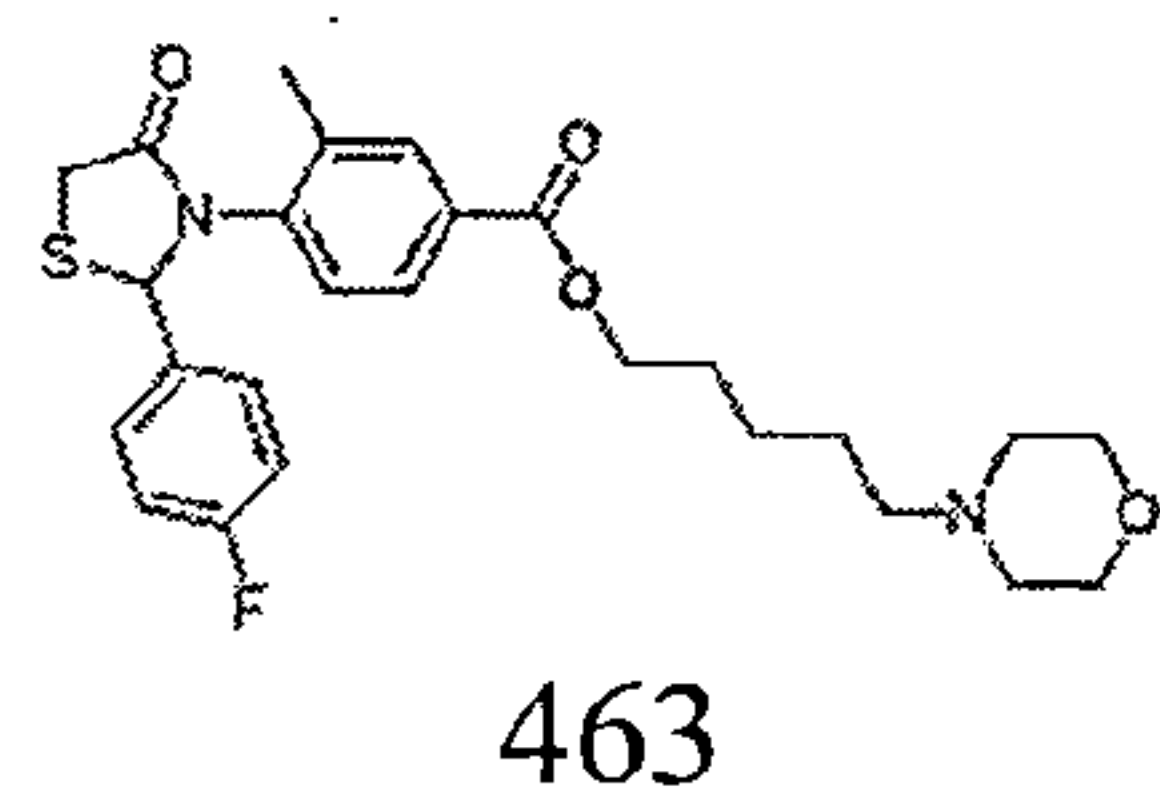
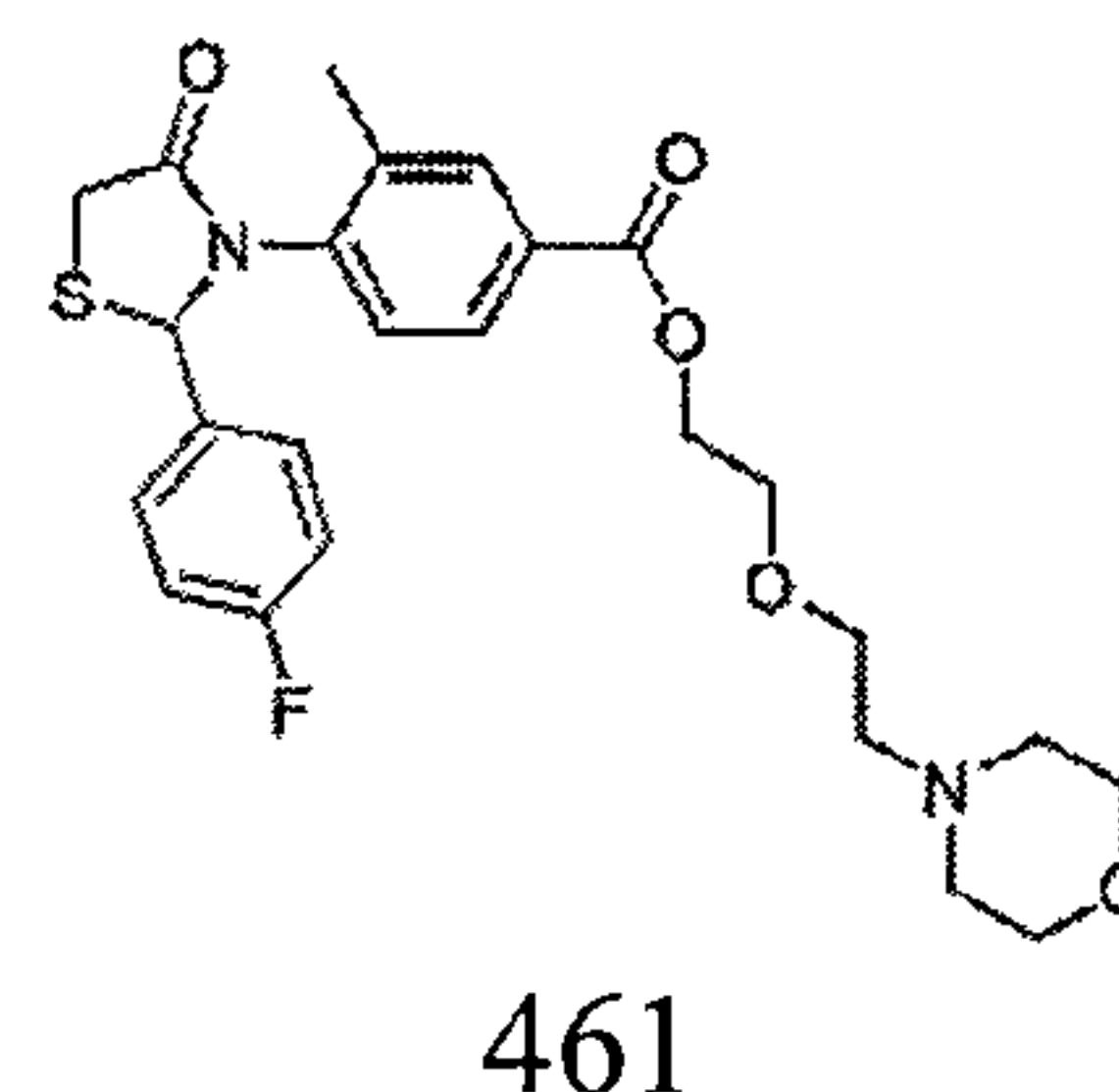
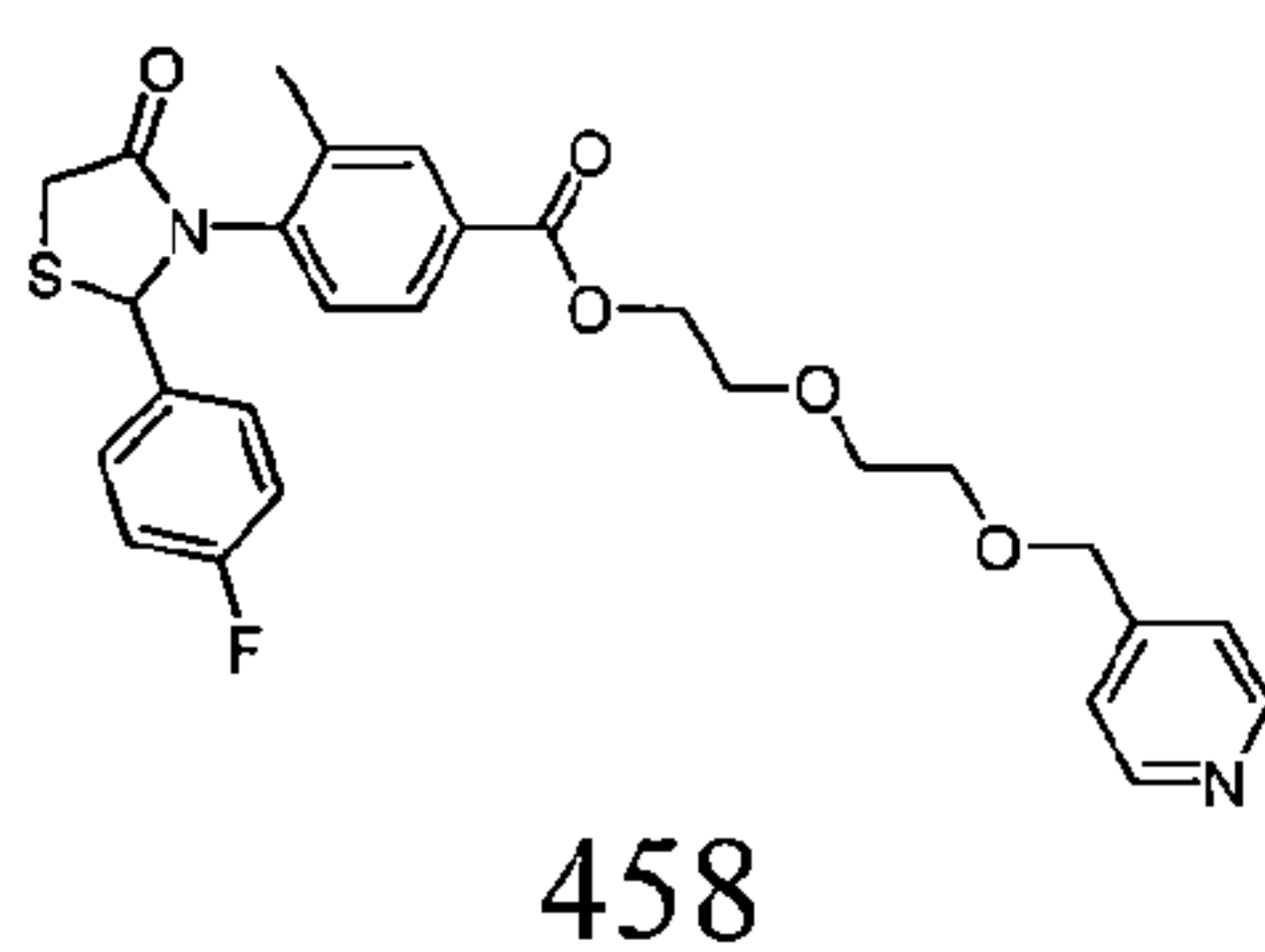
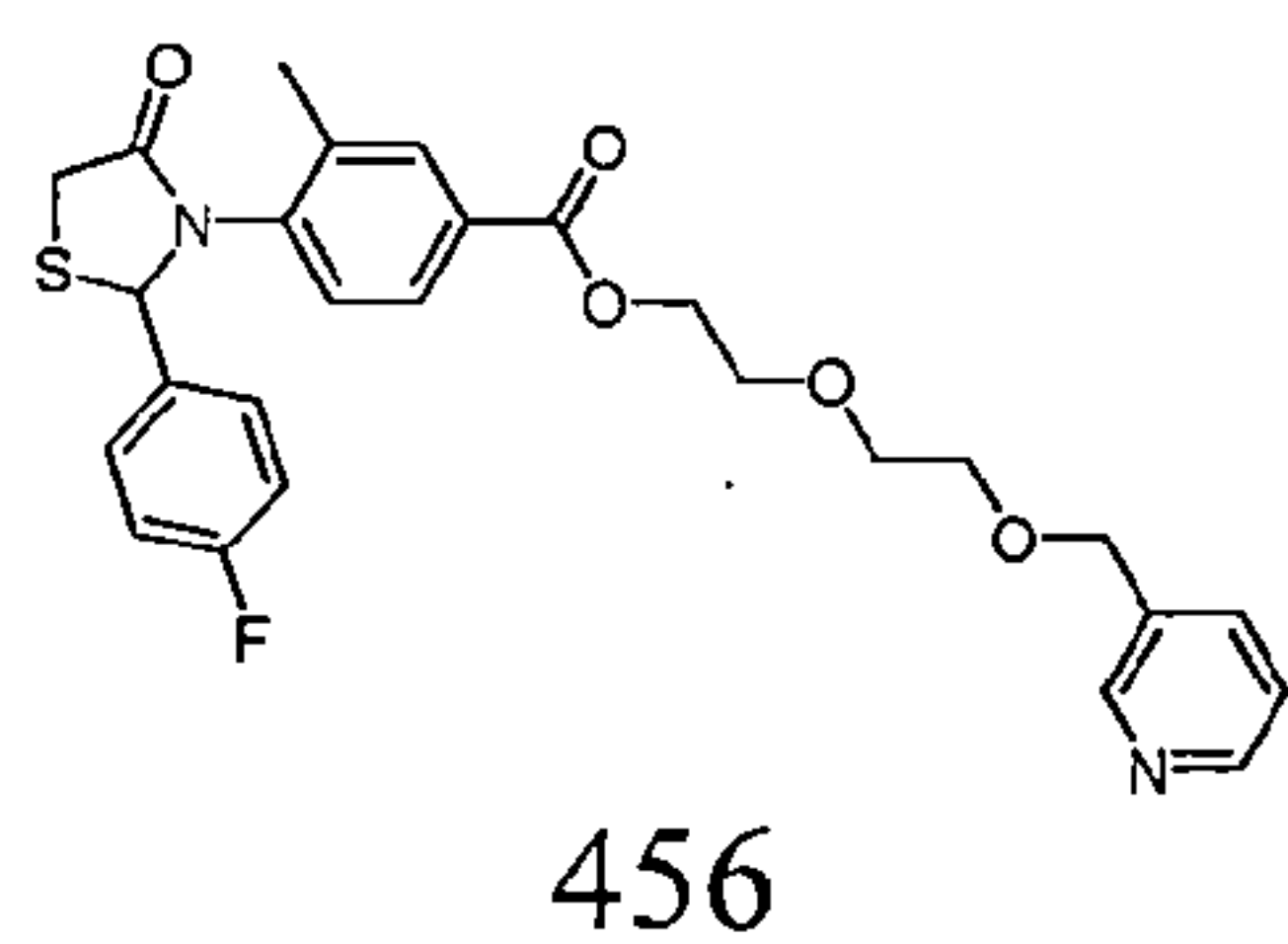
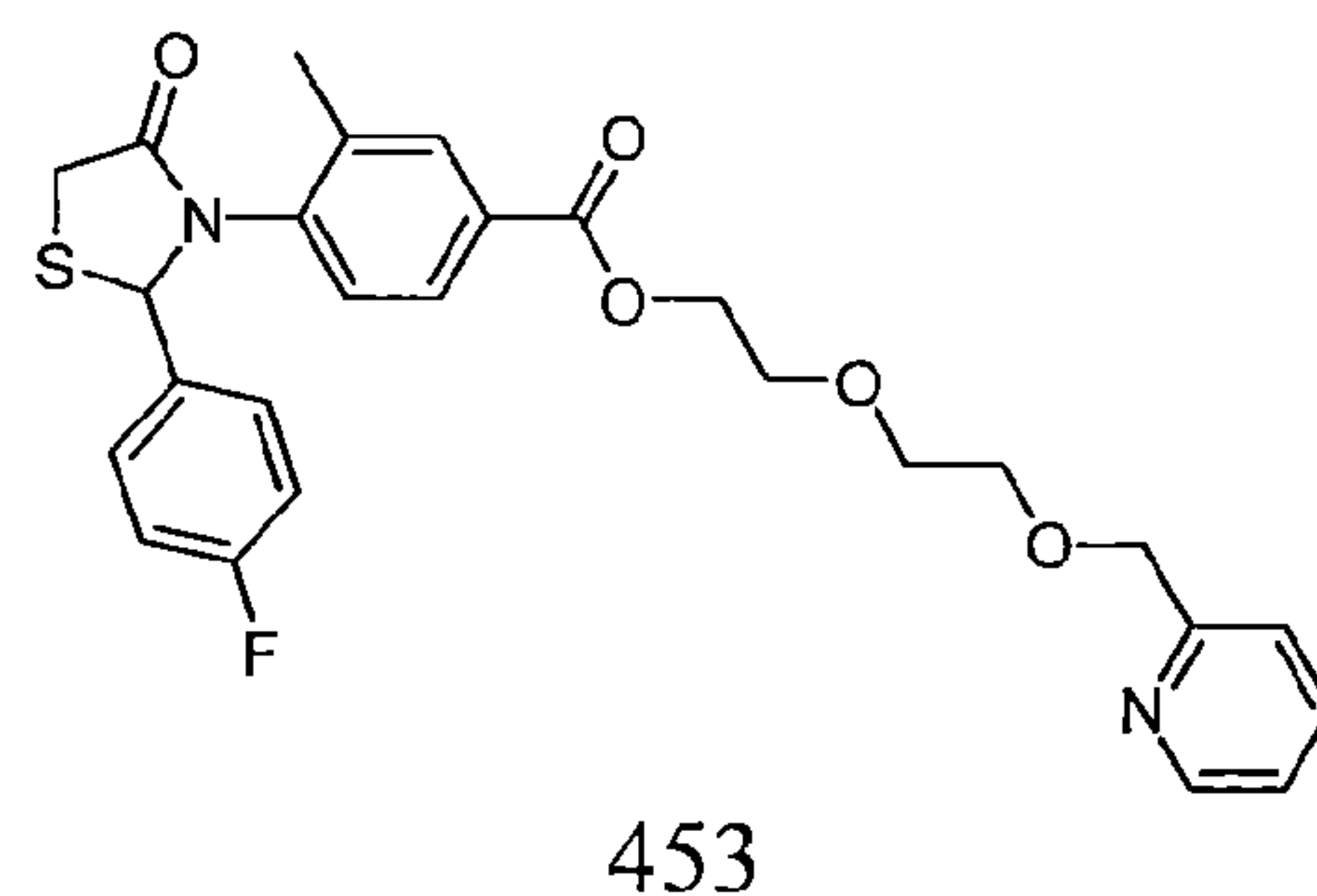
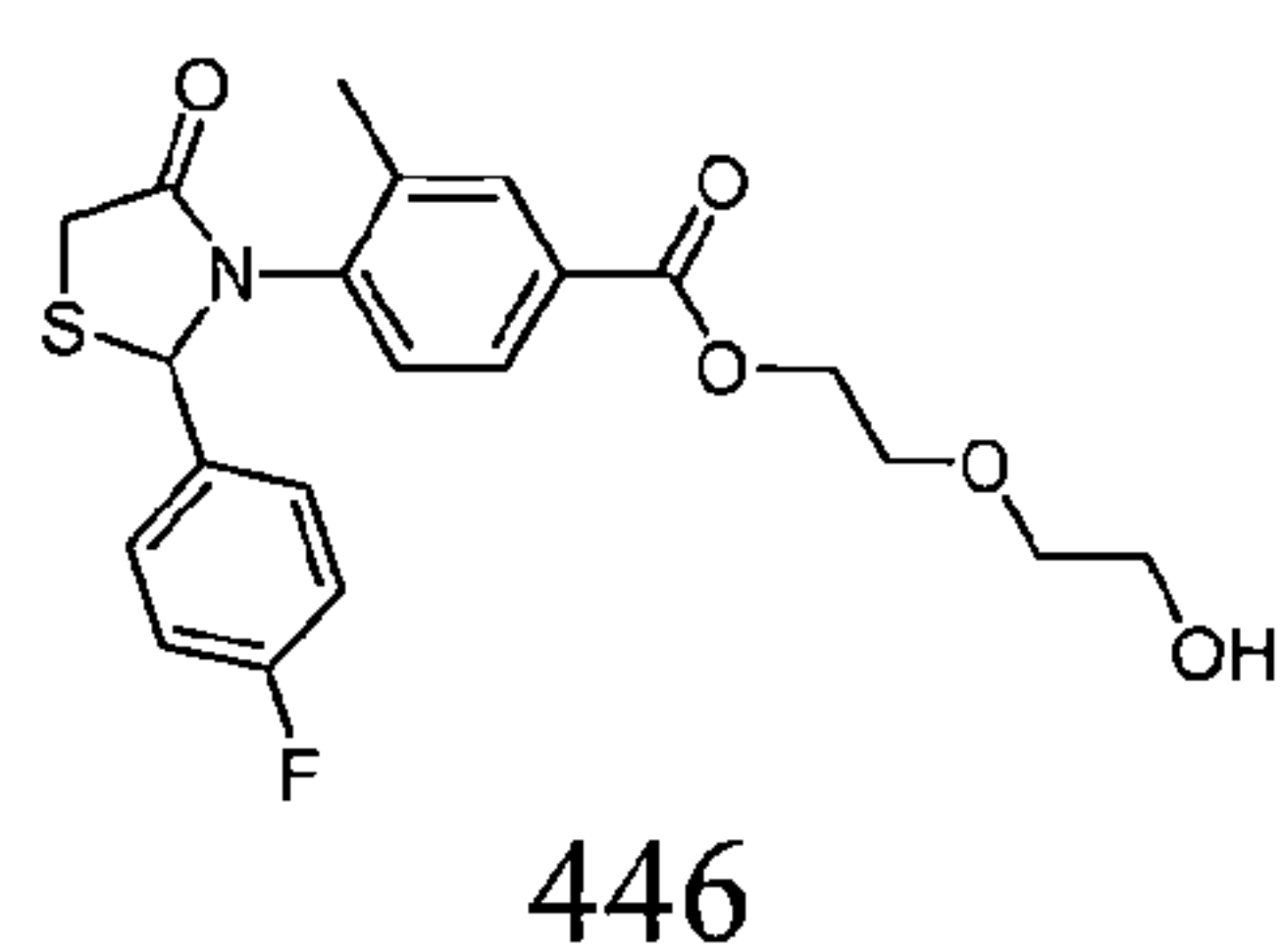
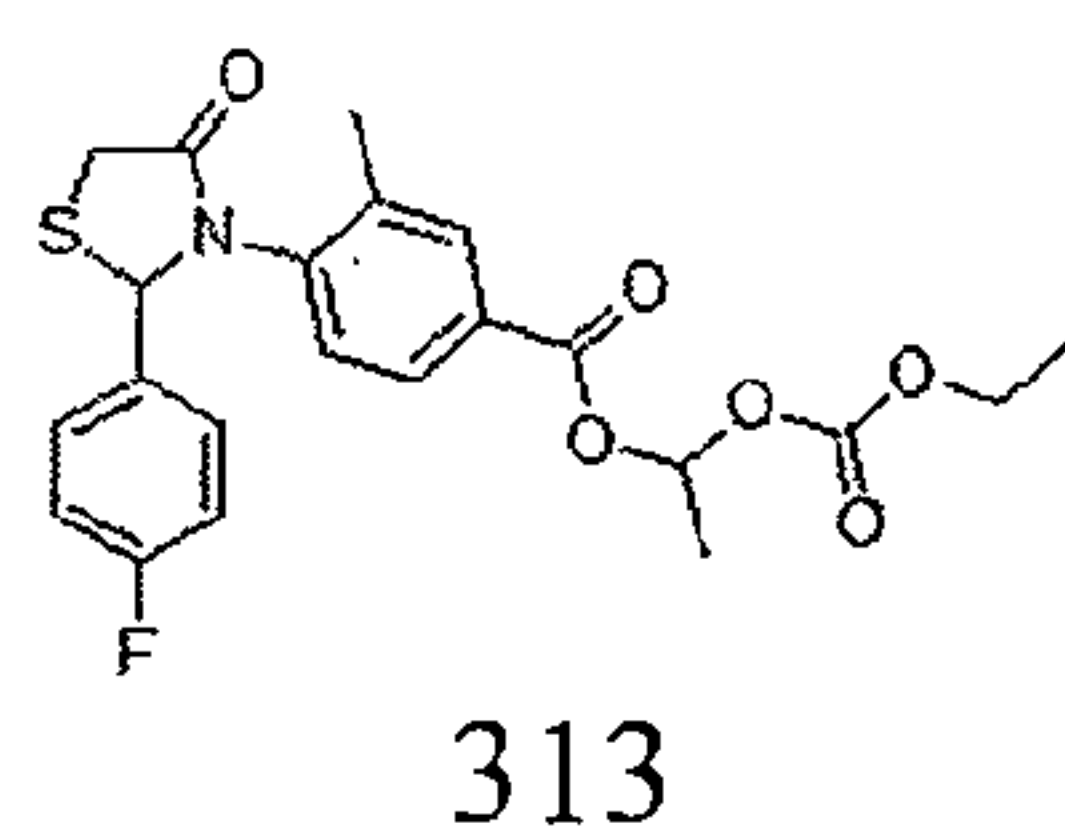
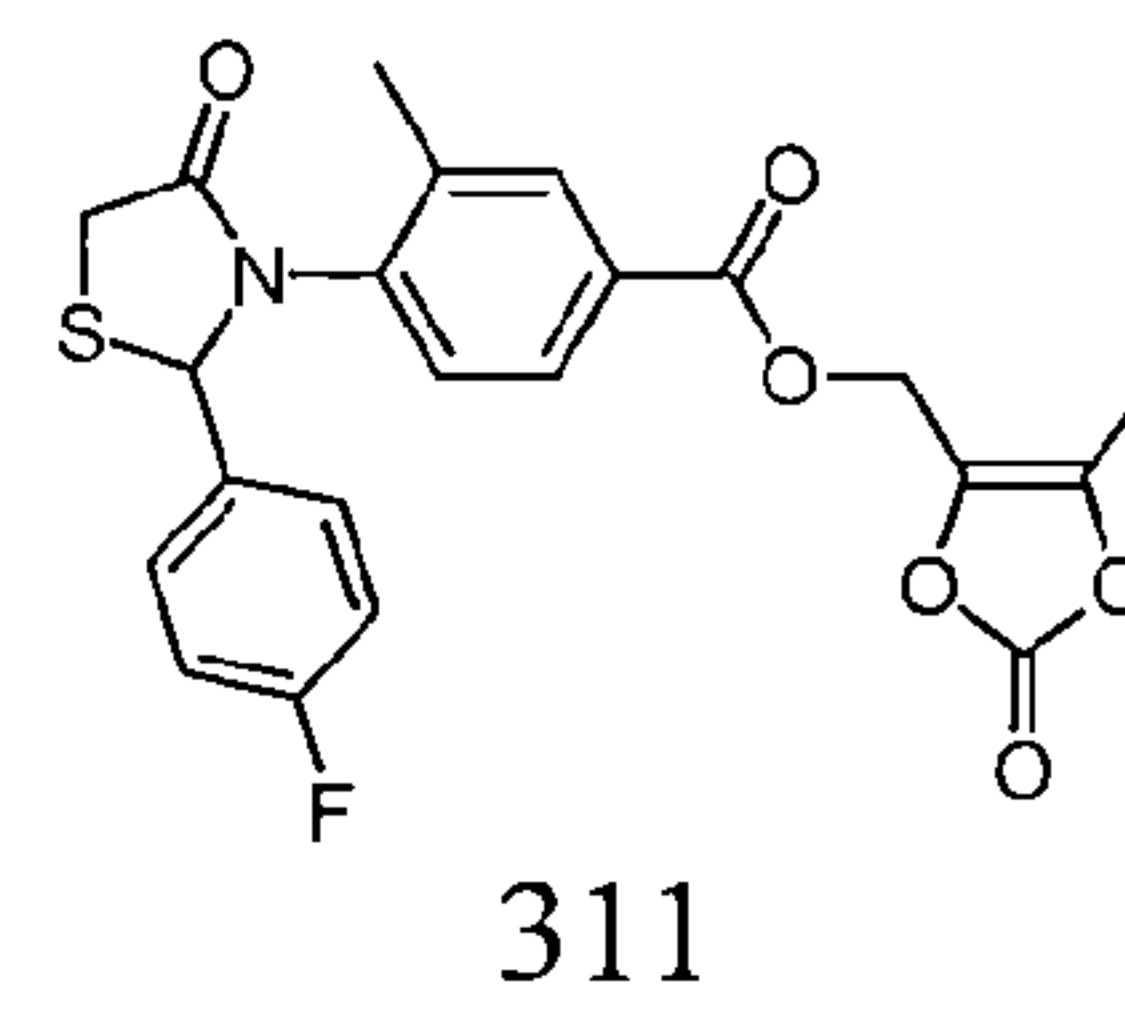
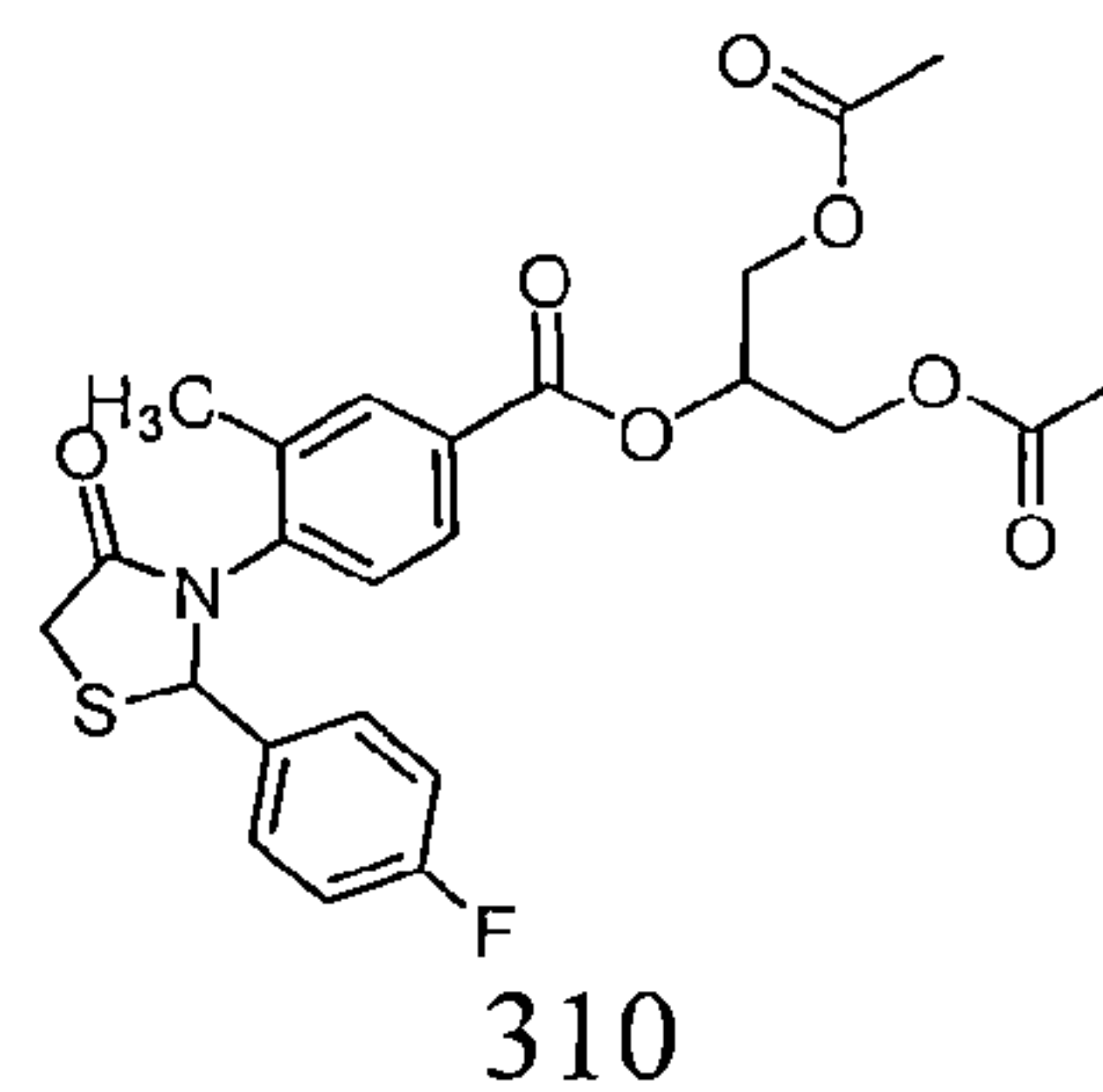
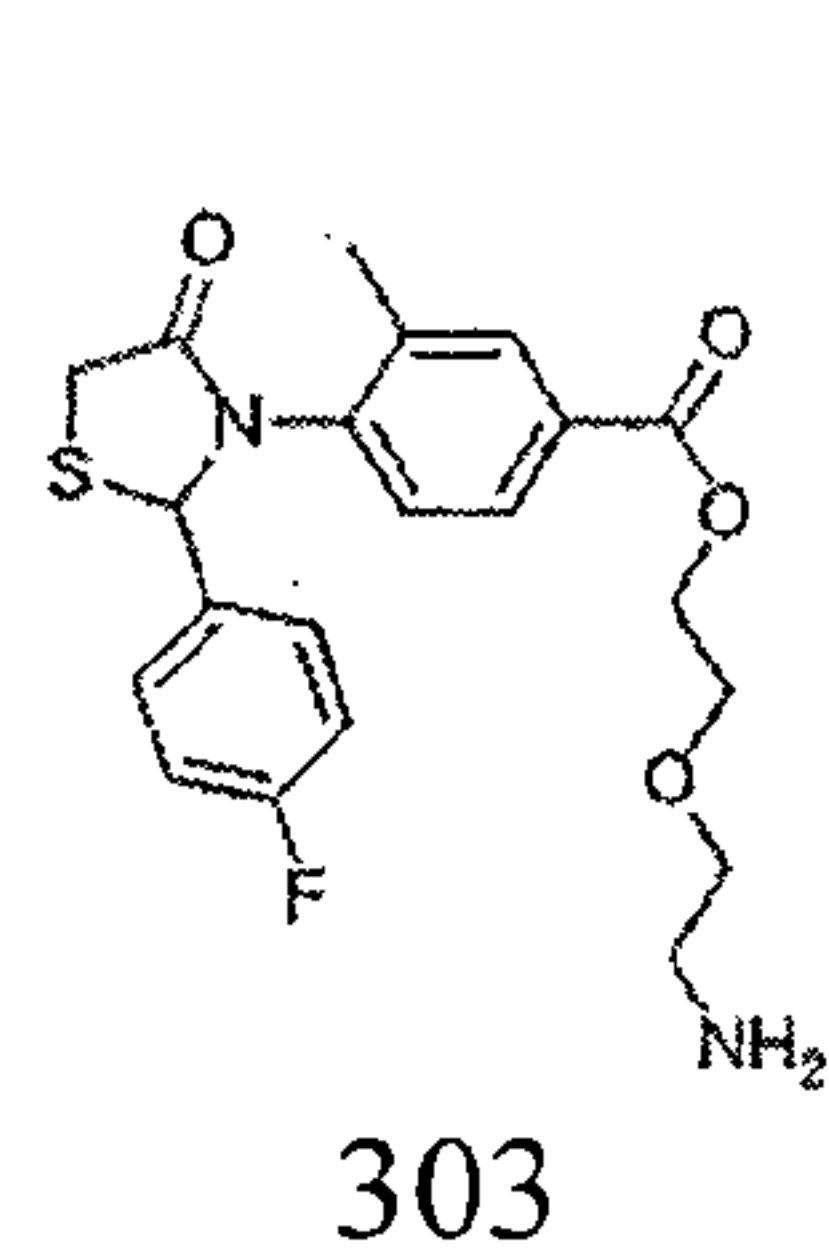
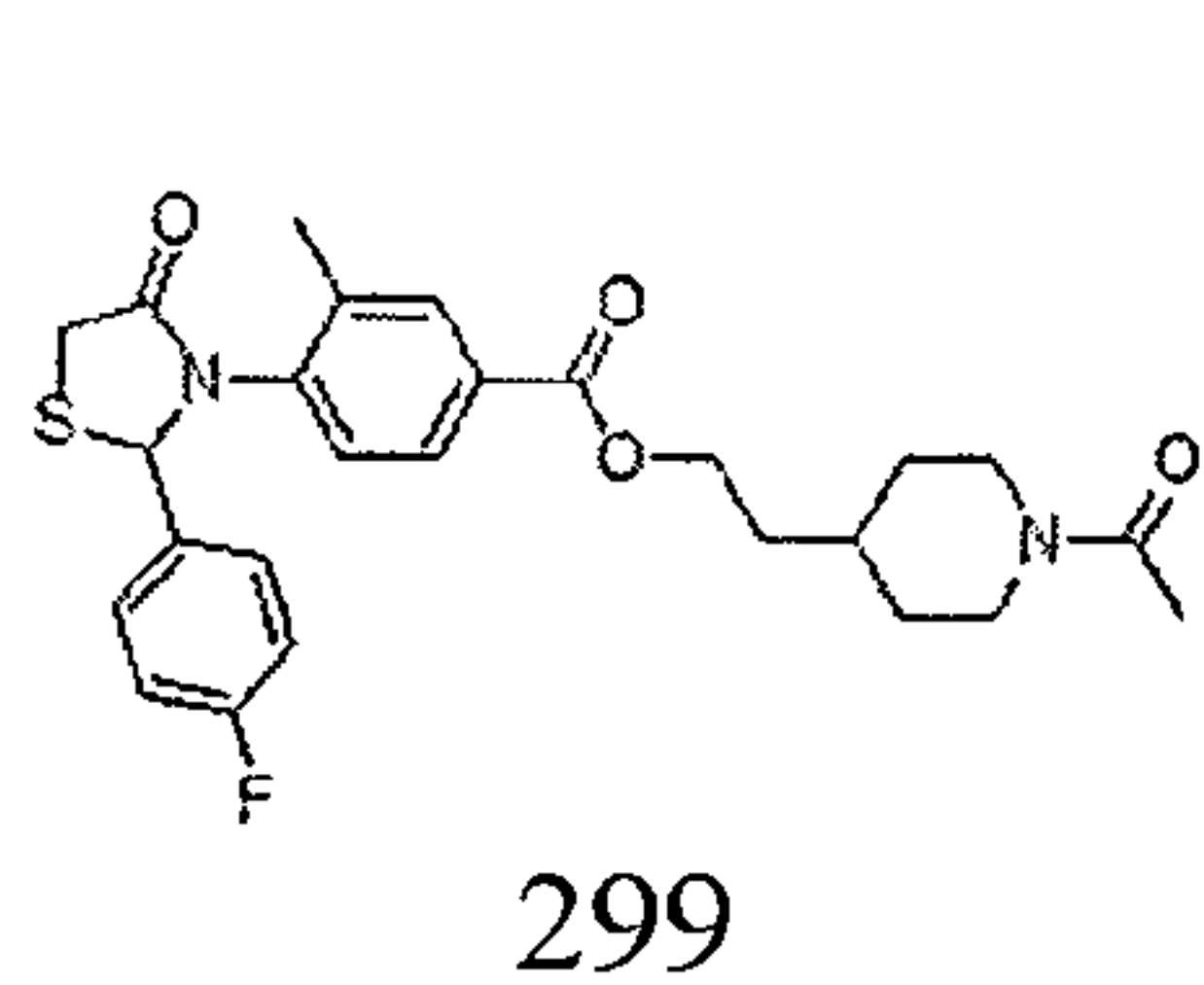
560

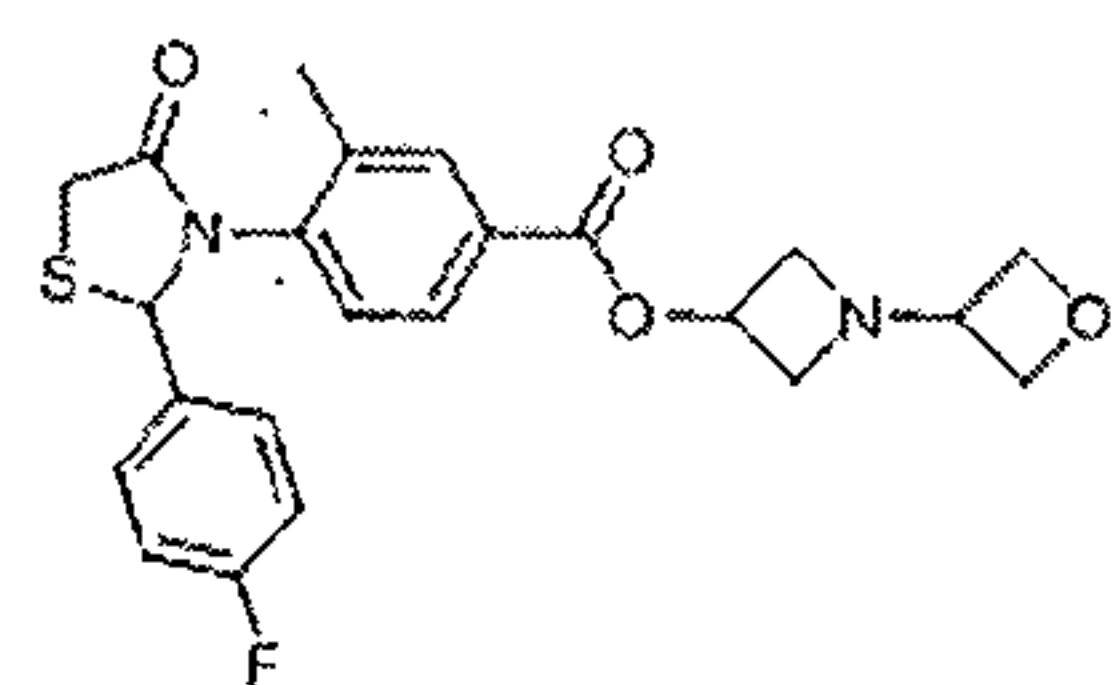


562

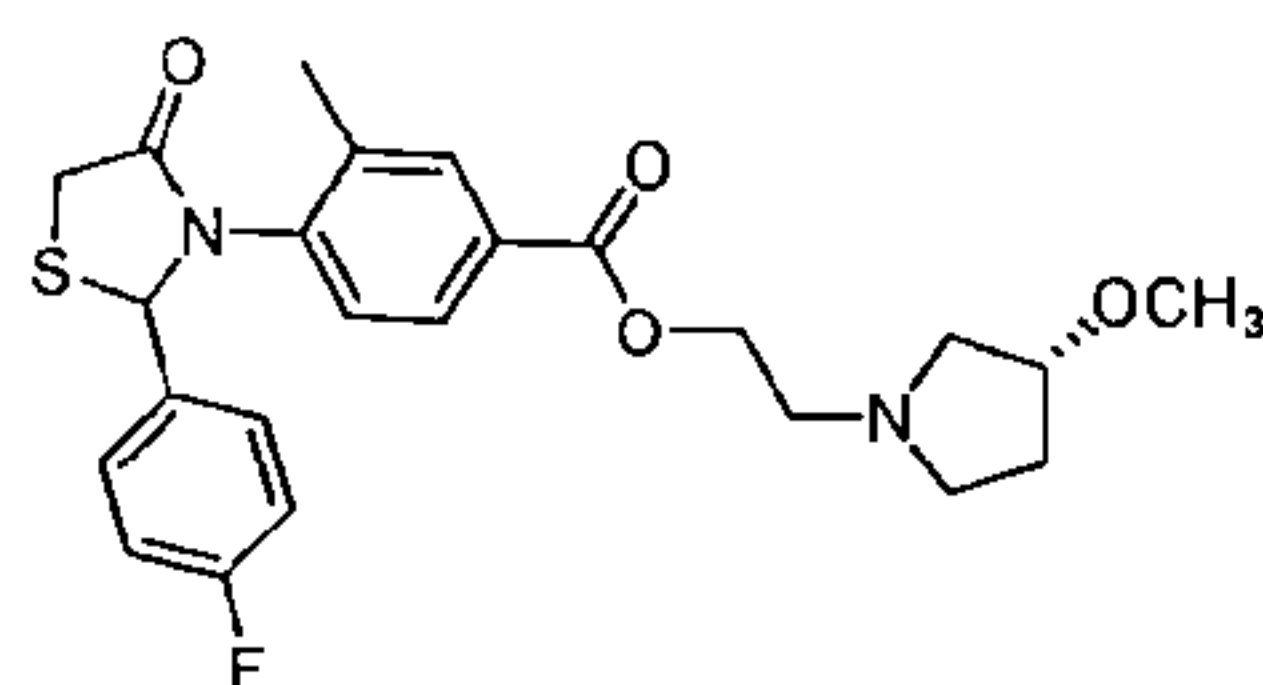




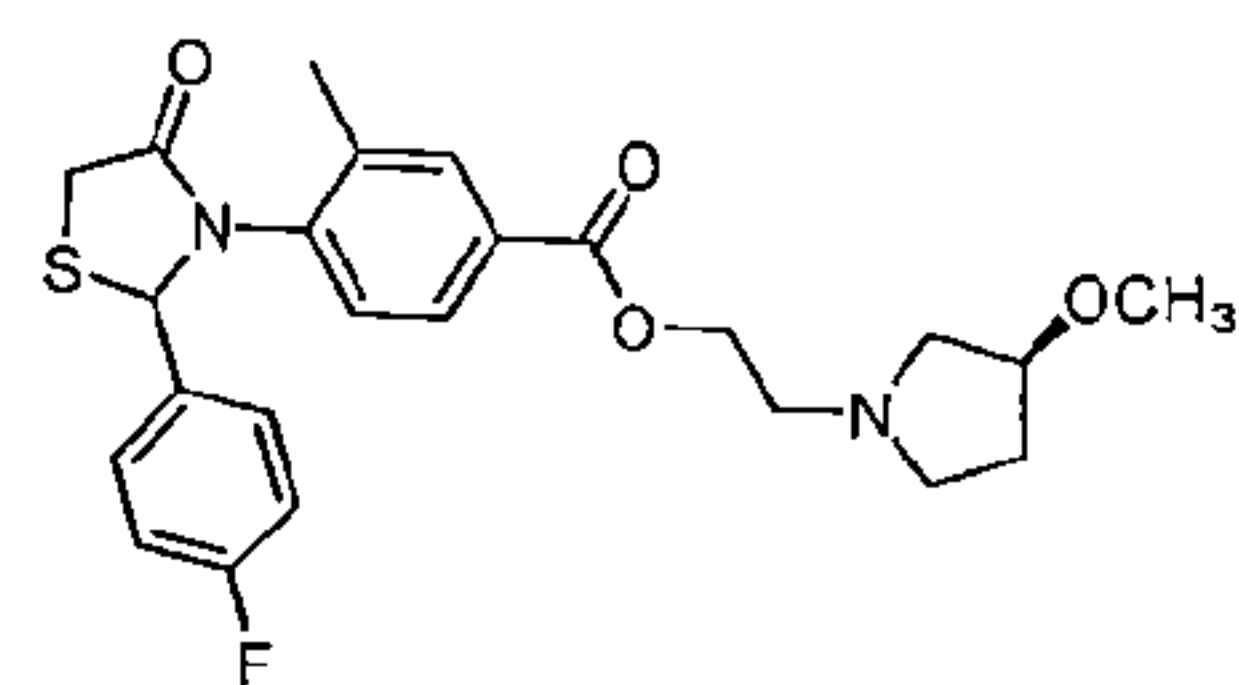




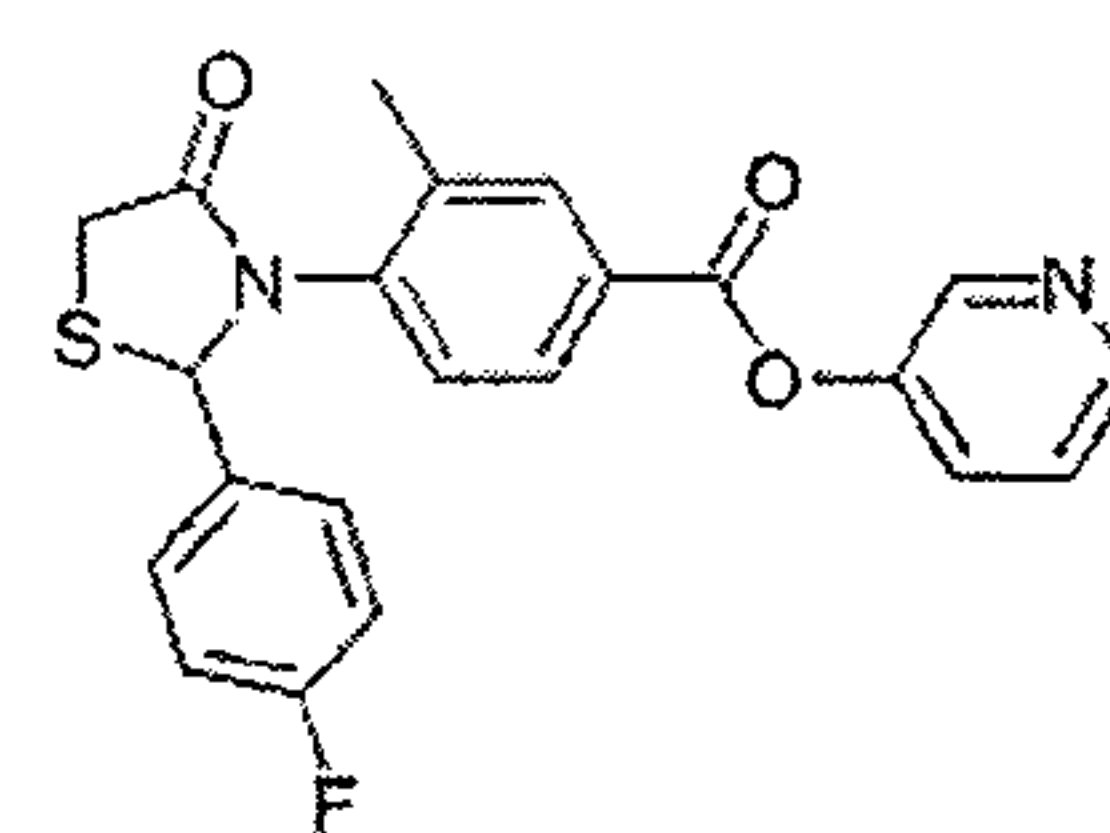
505



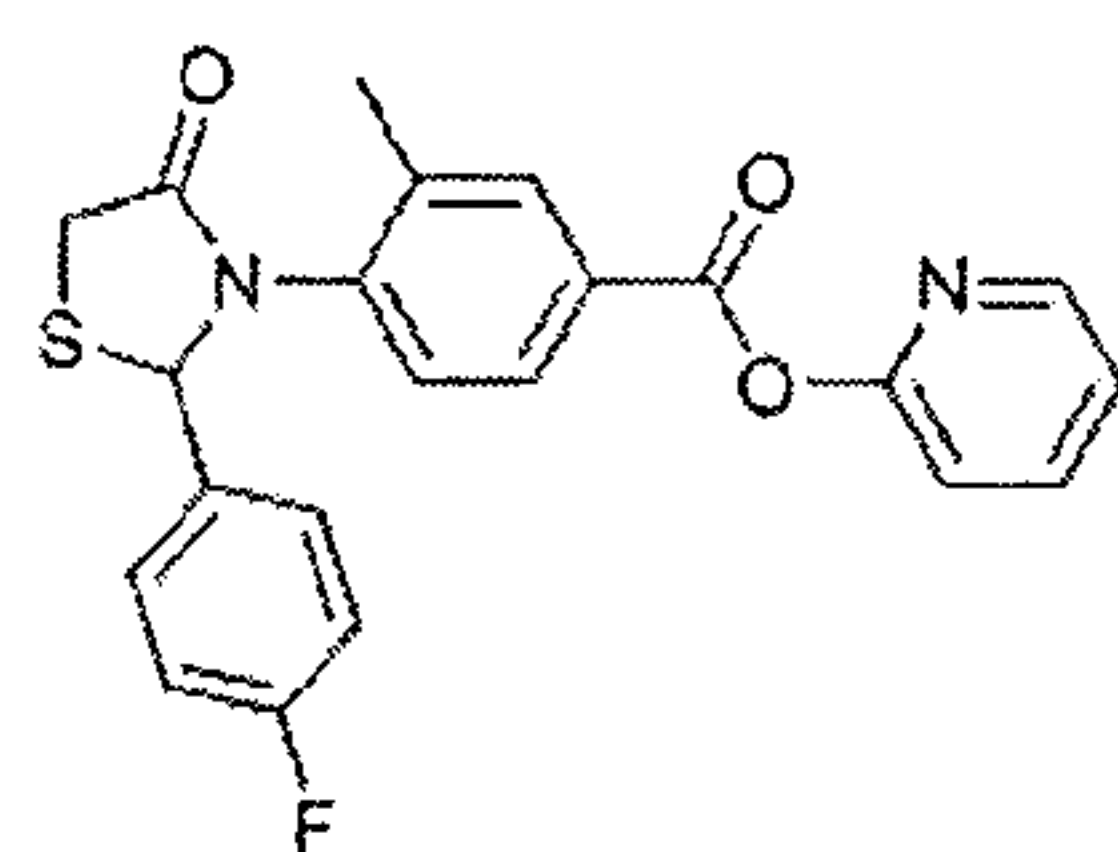
508



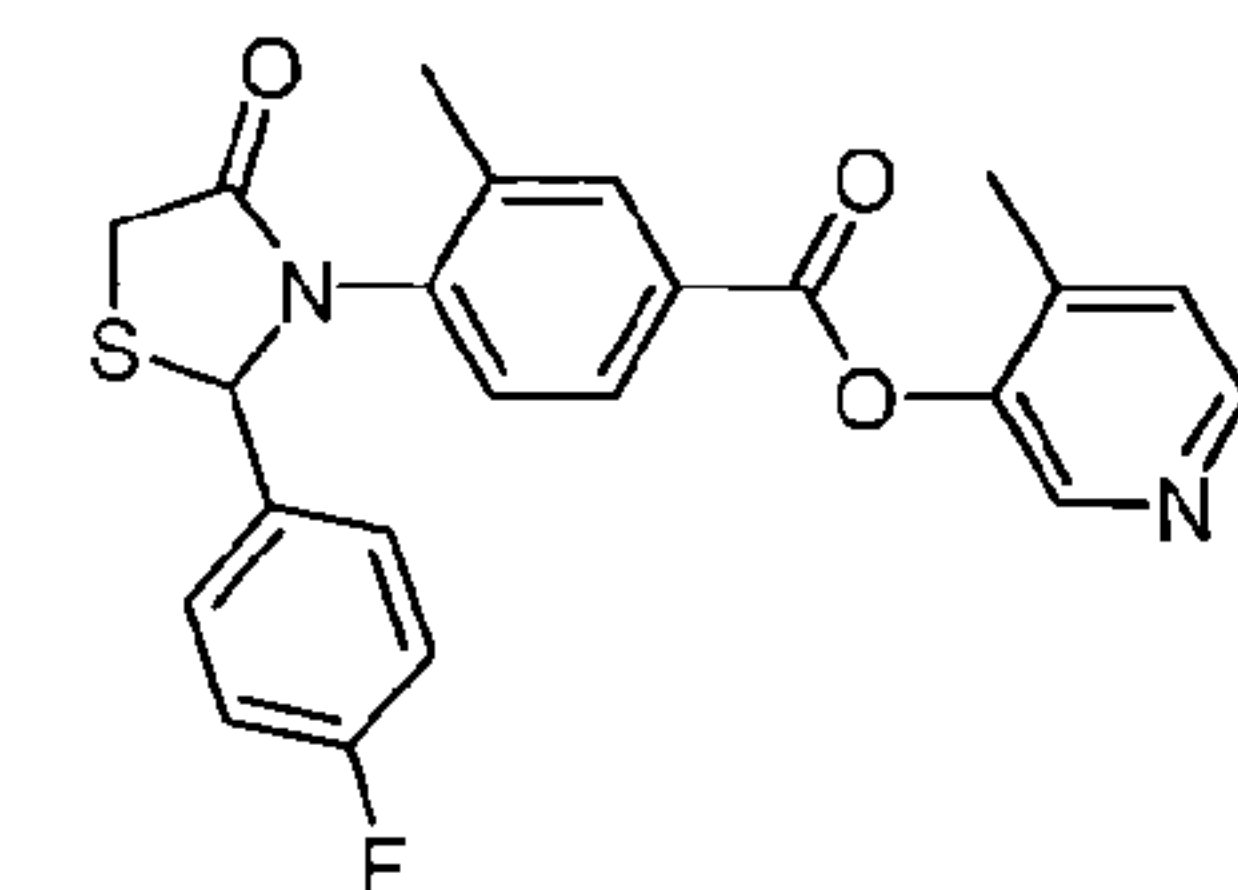
510



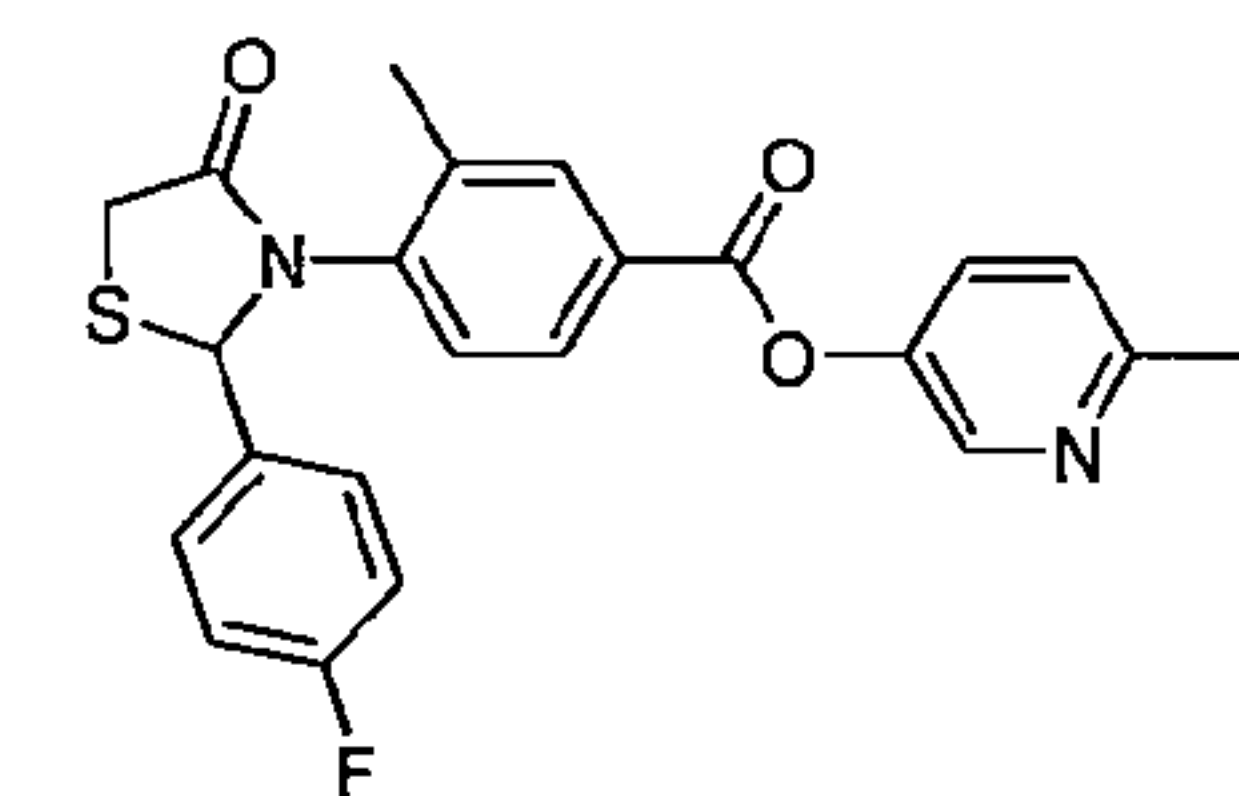
516



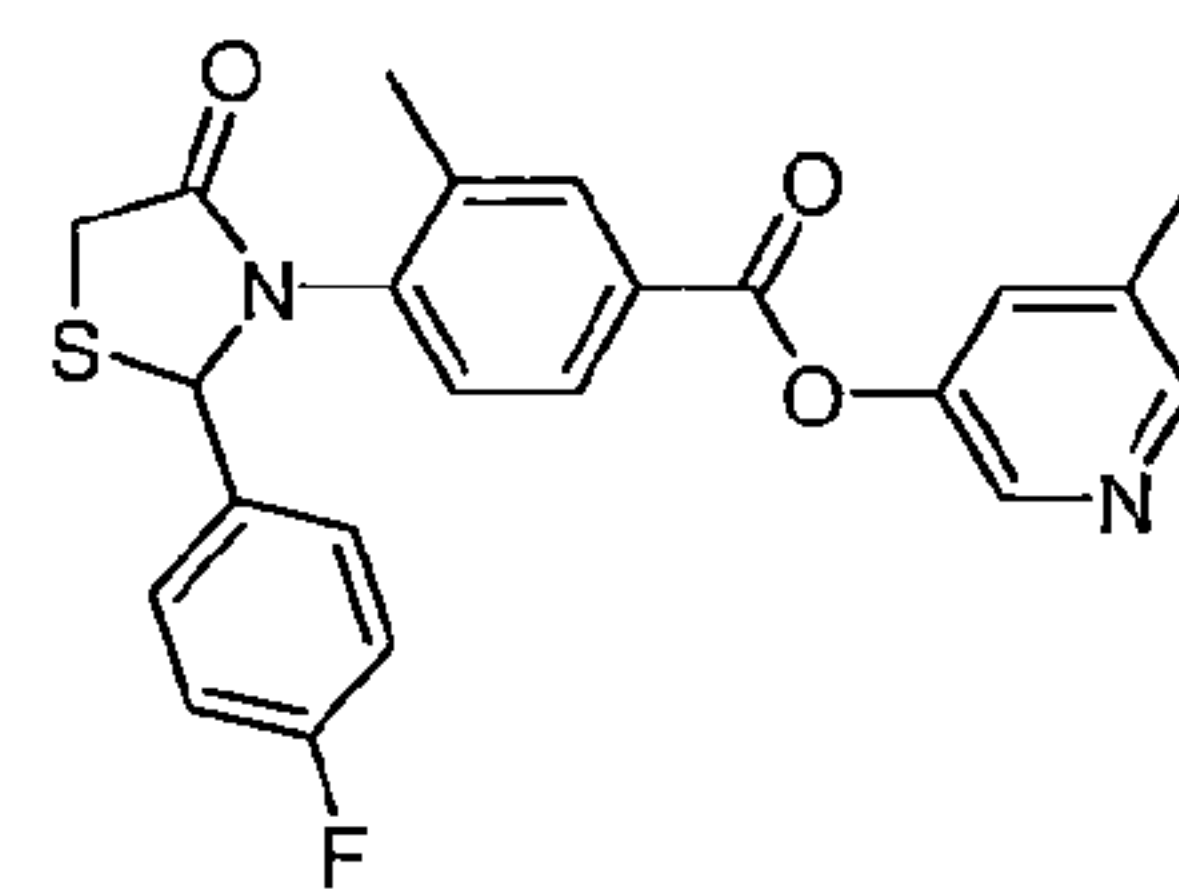
517



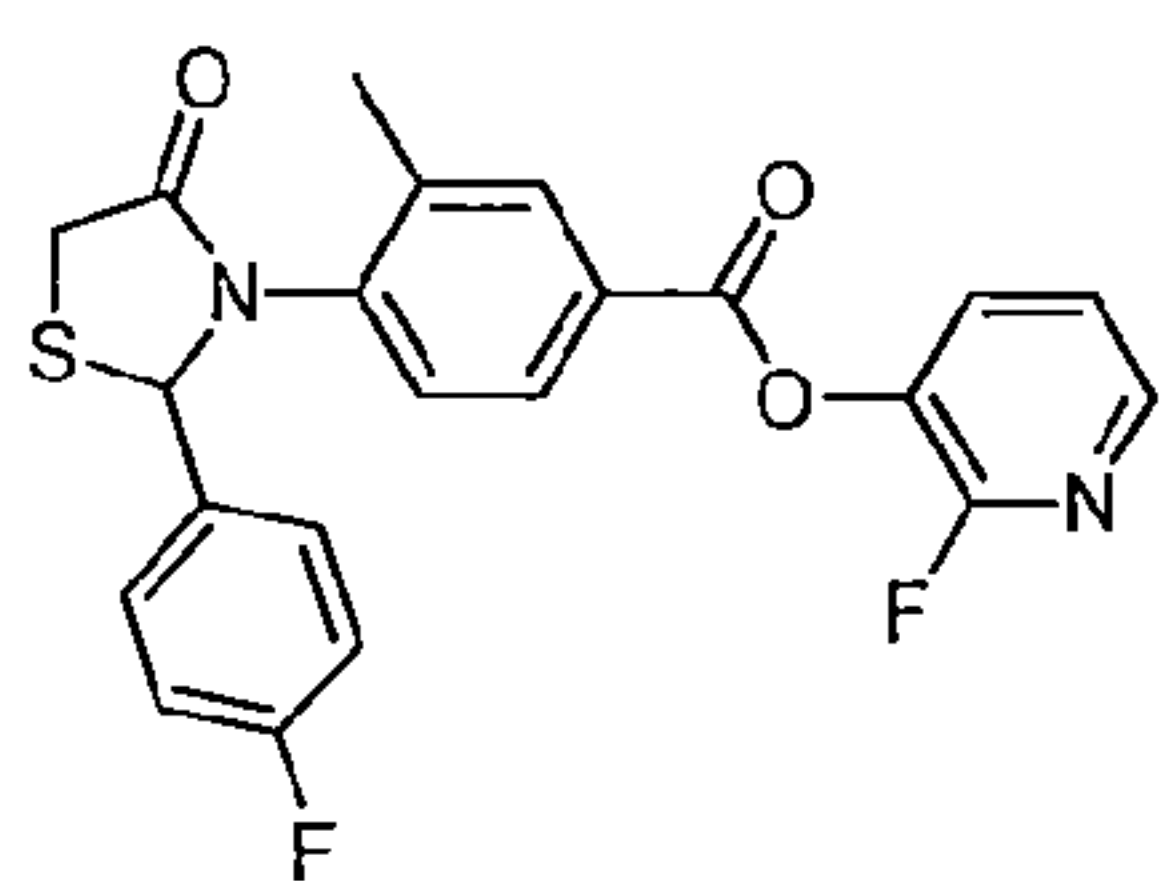
519



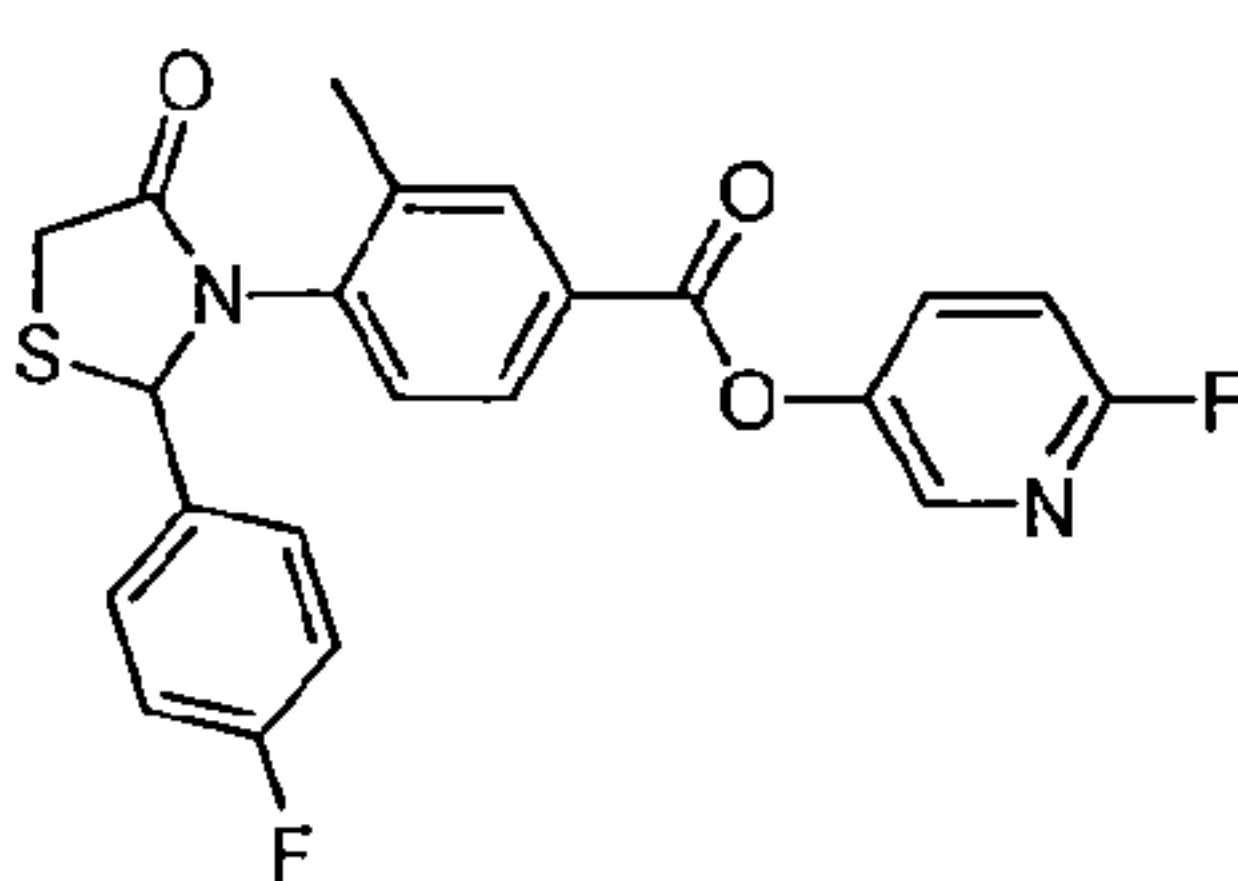
520



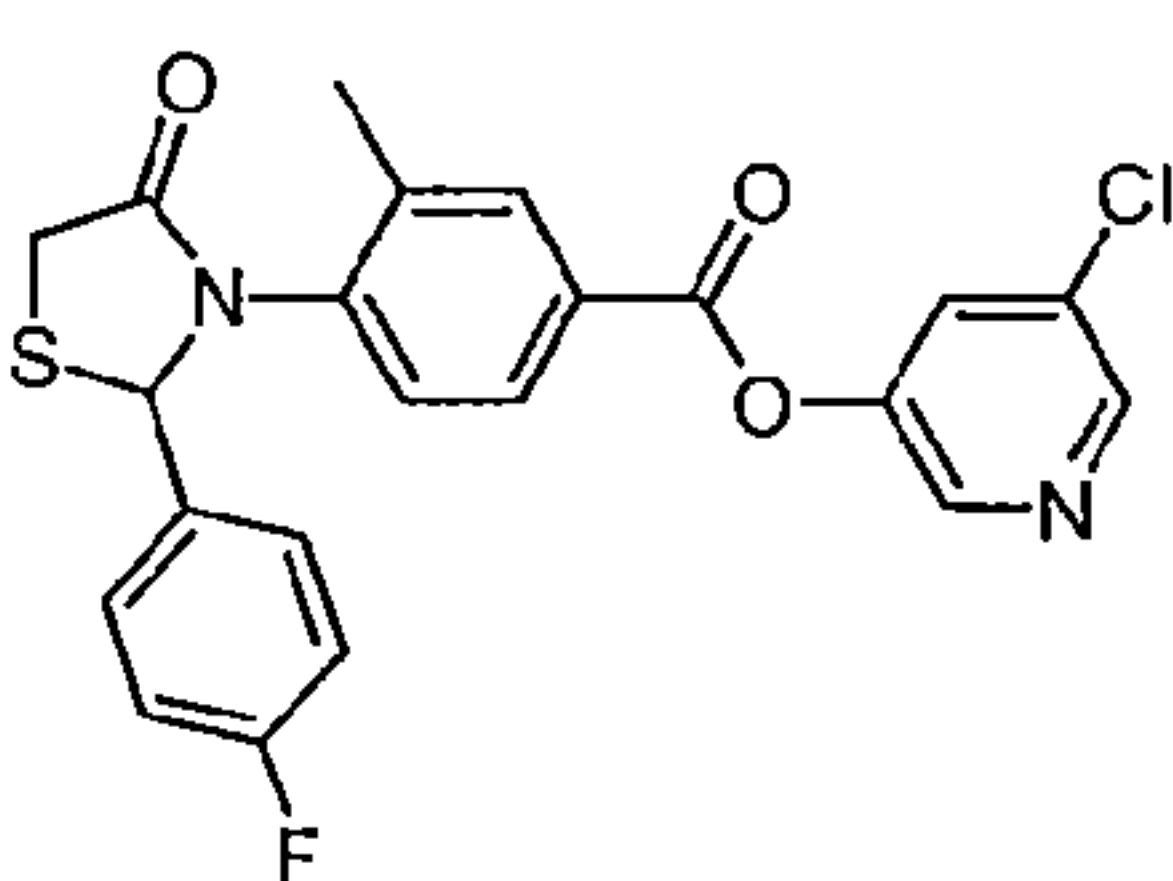
521



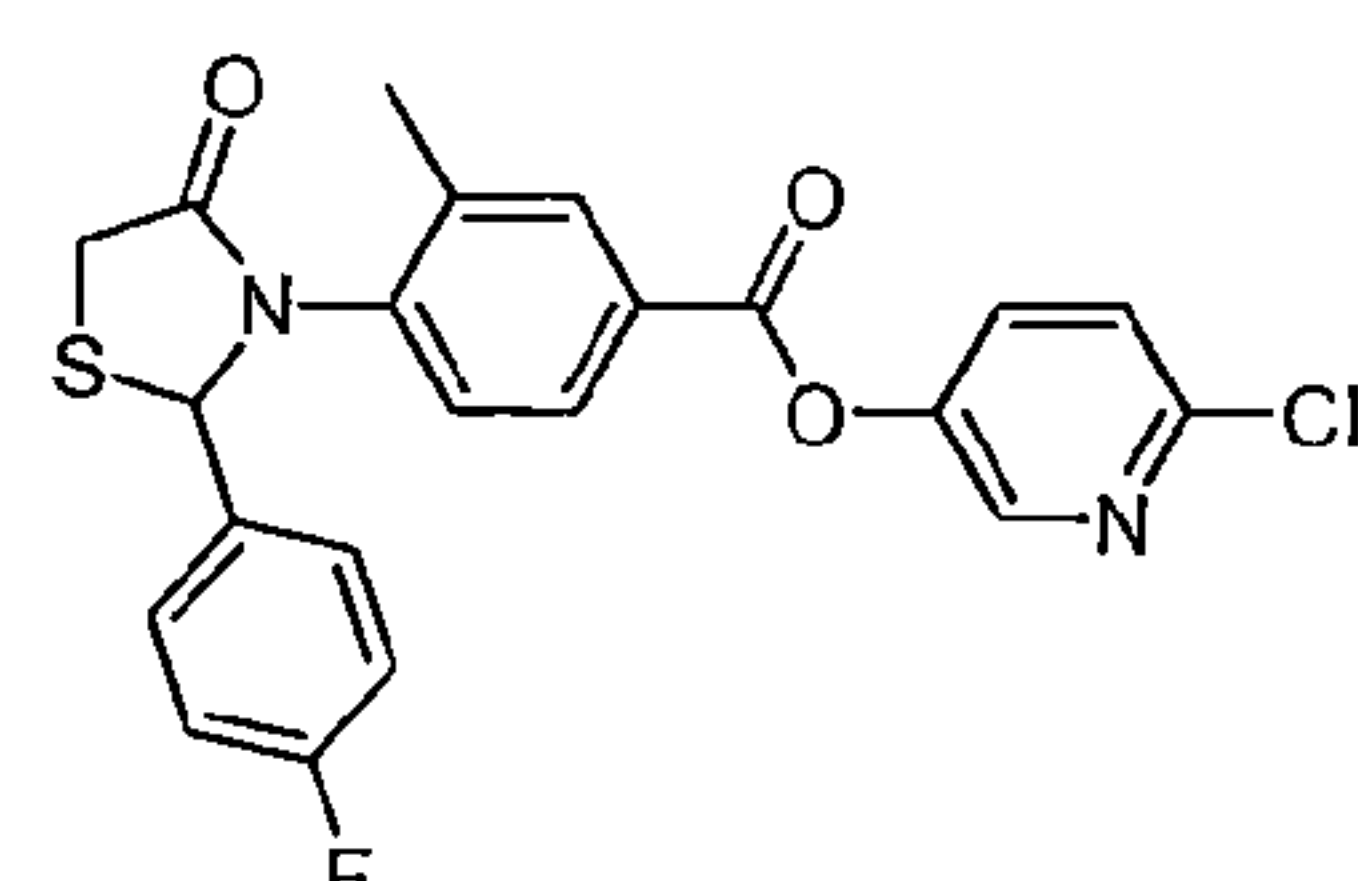
522



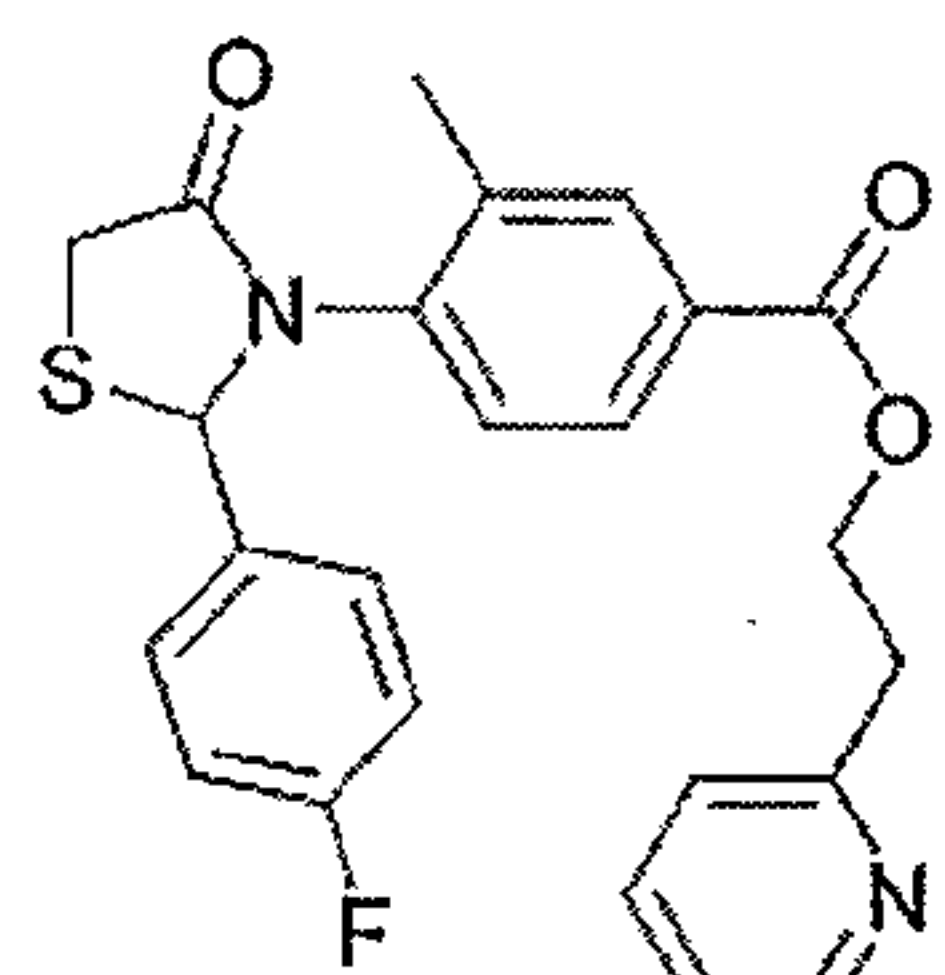
523



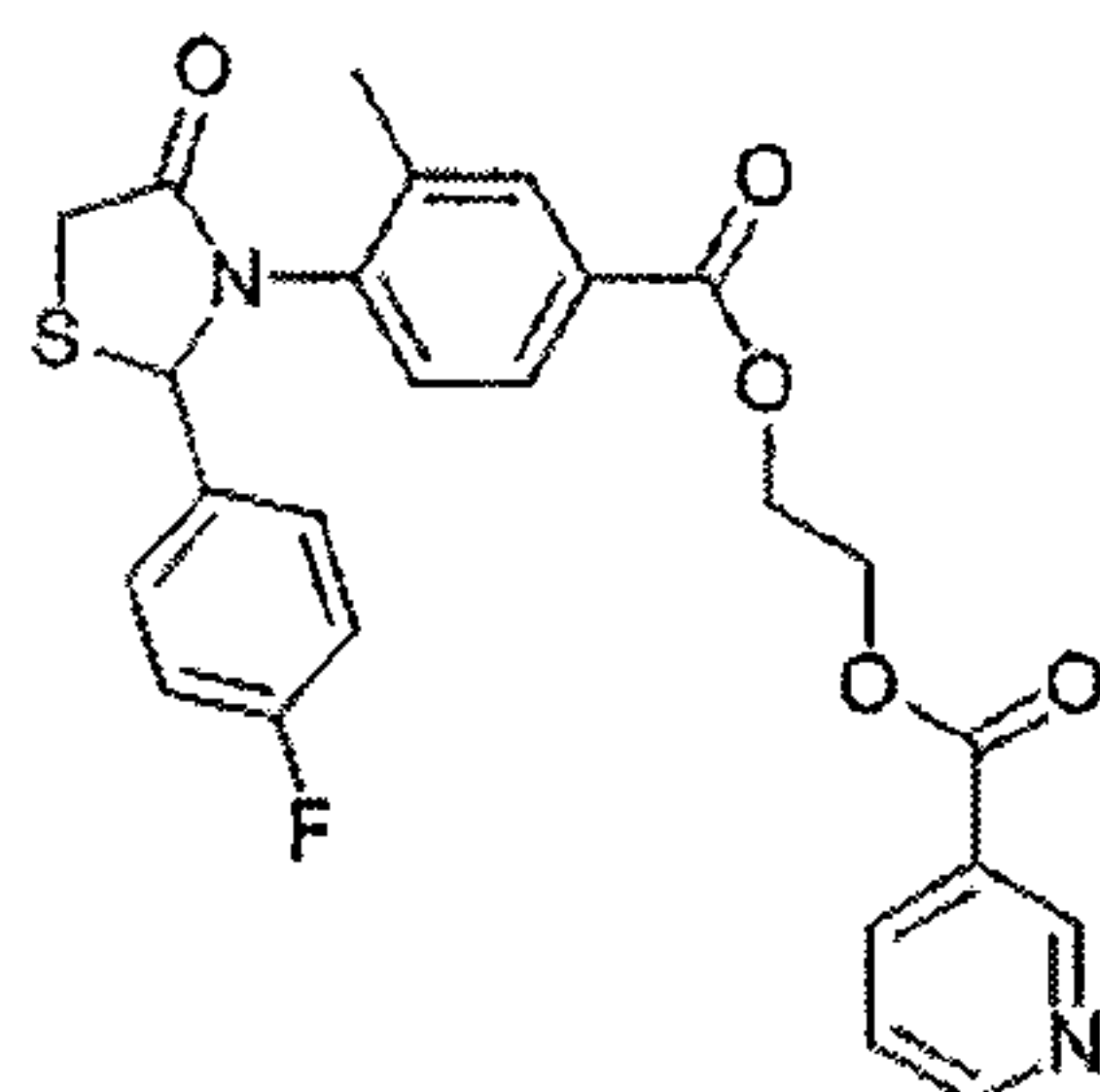
525



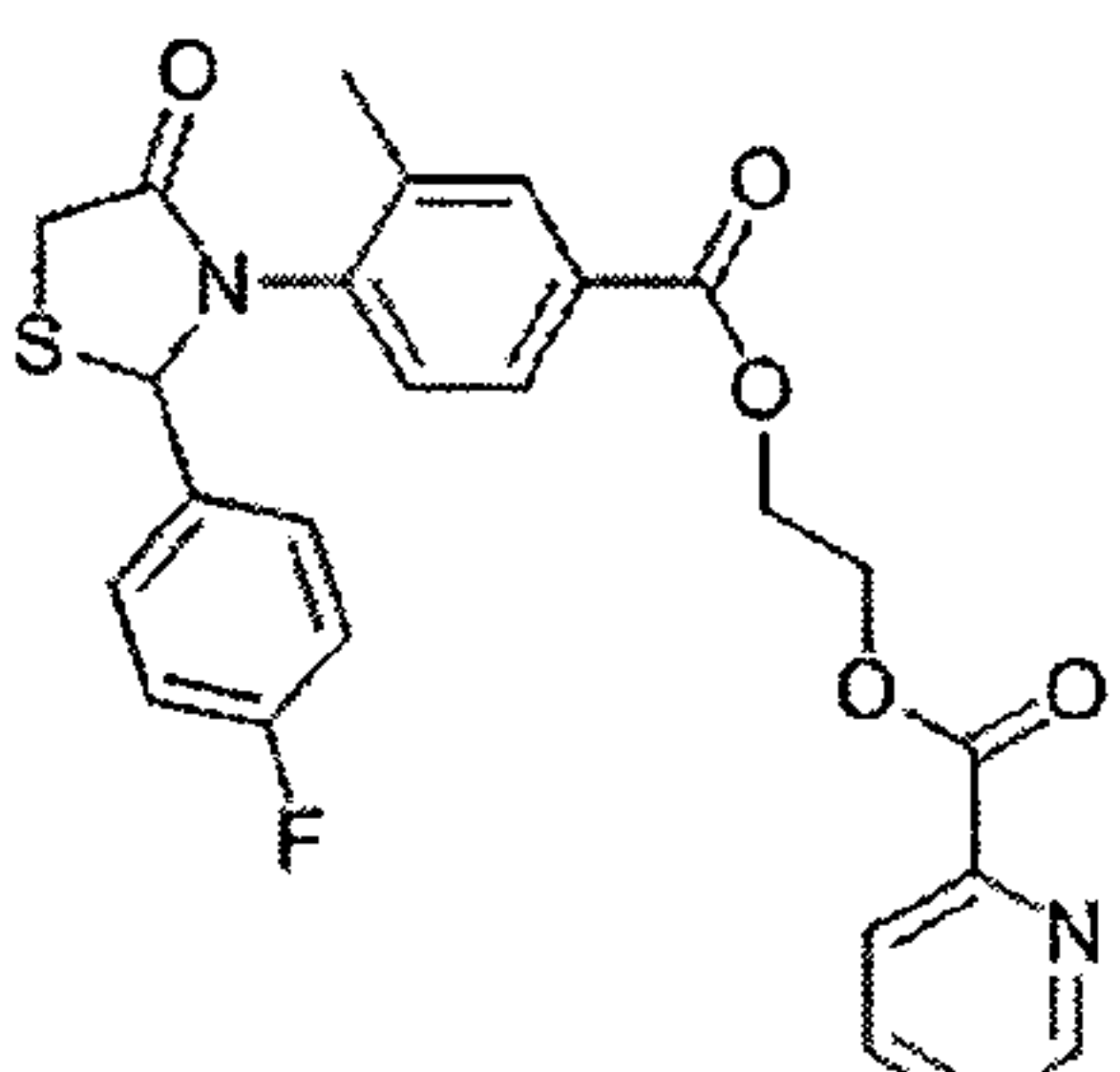
526



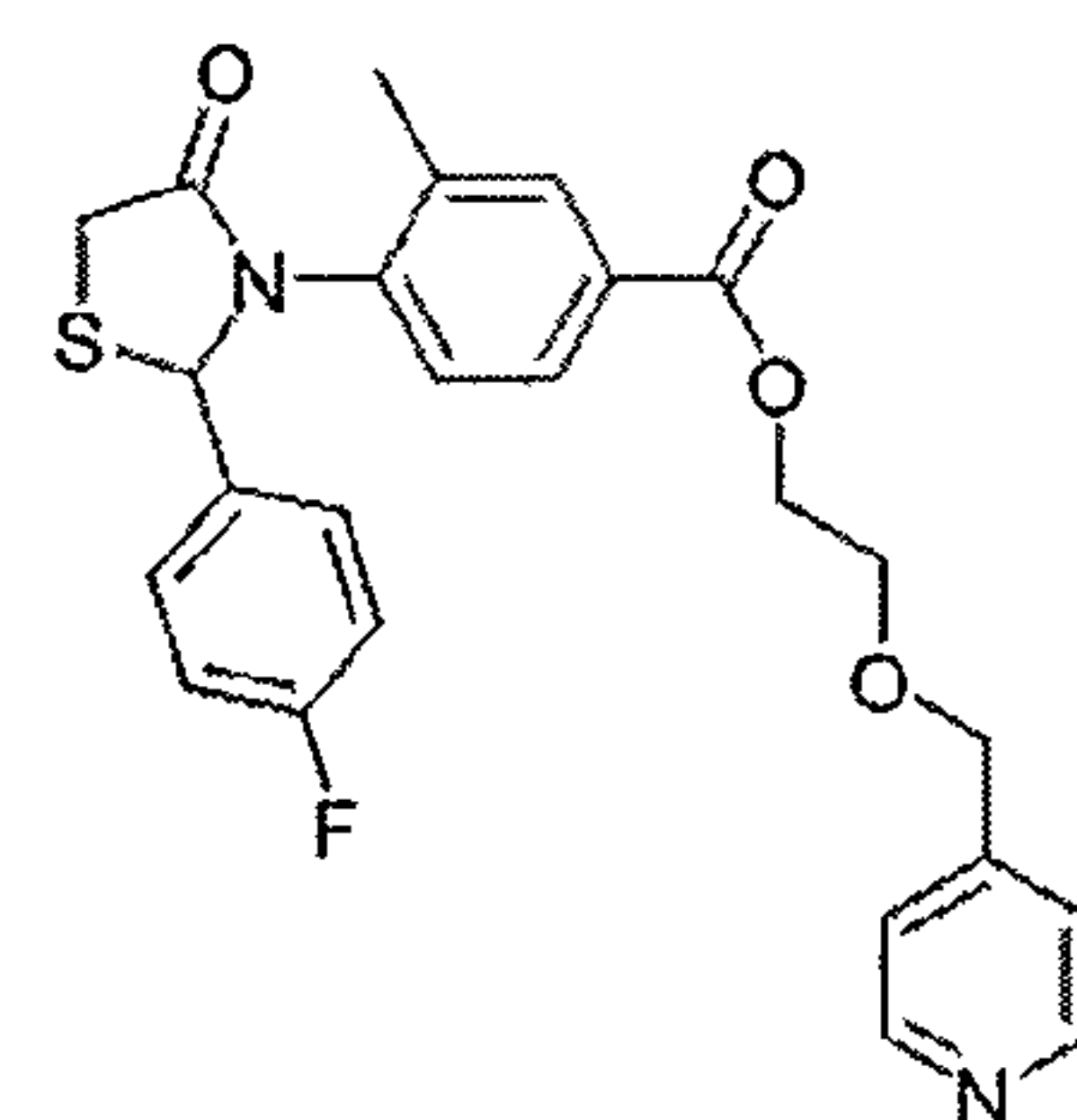
532



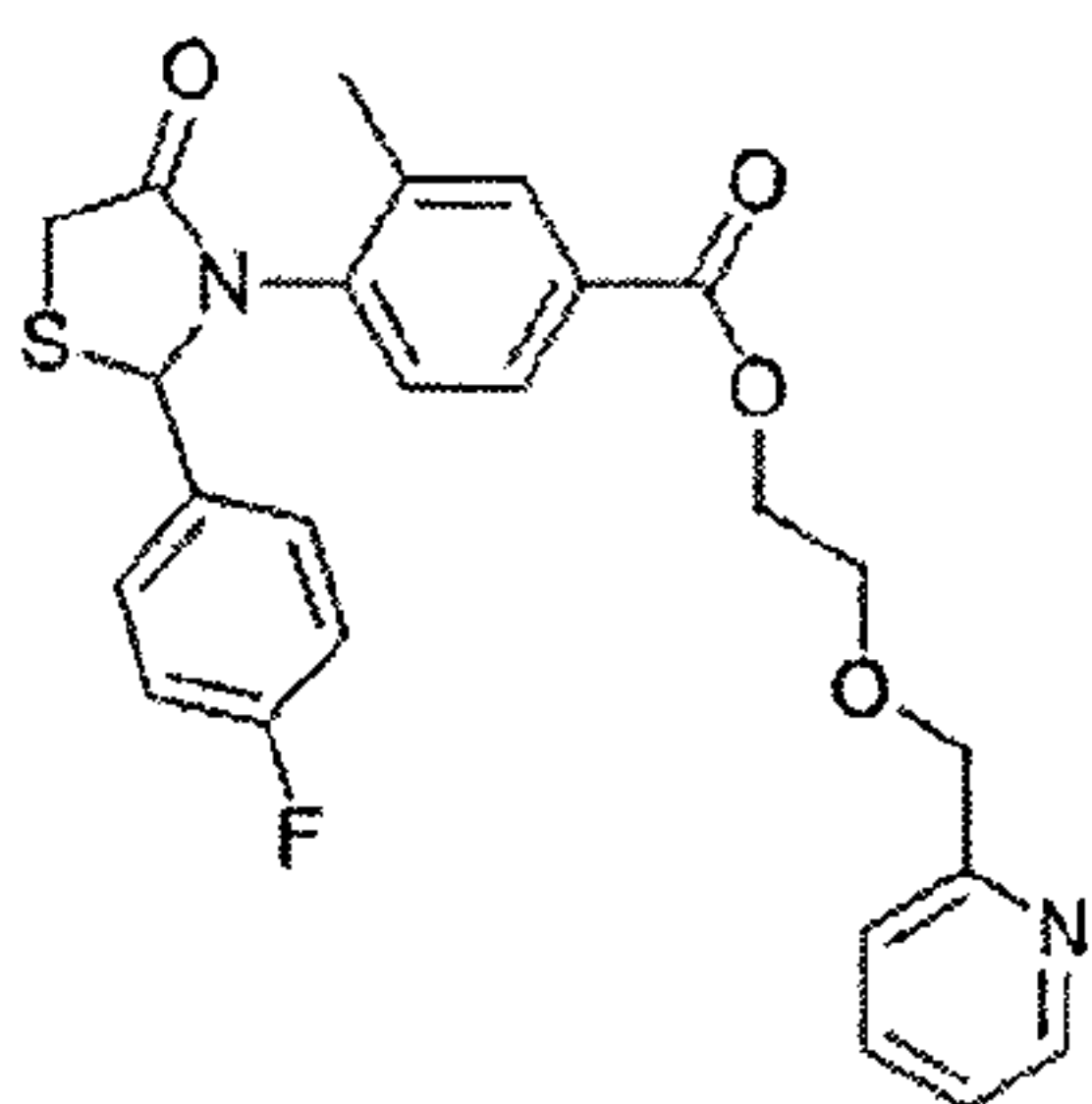
533



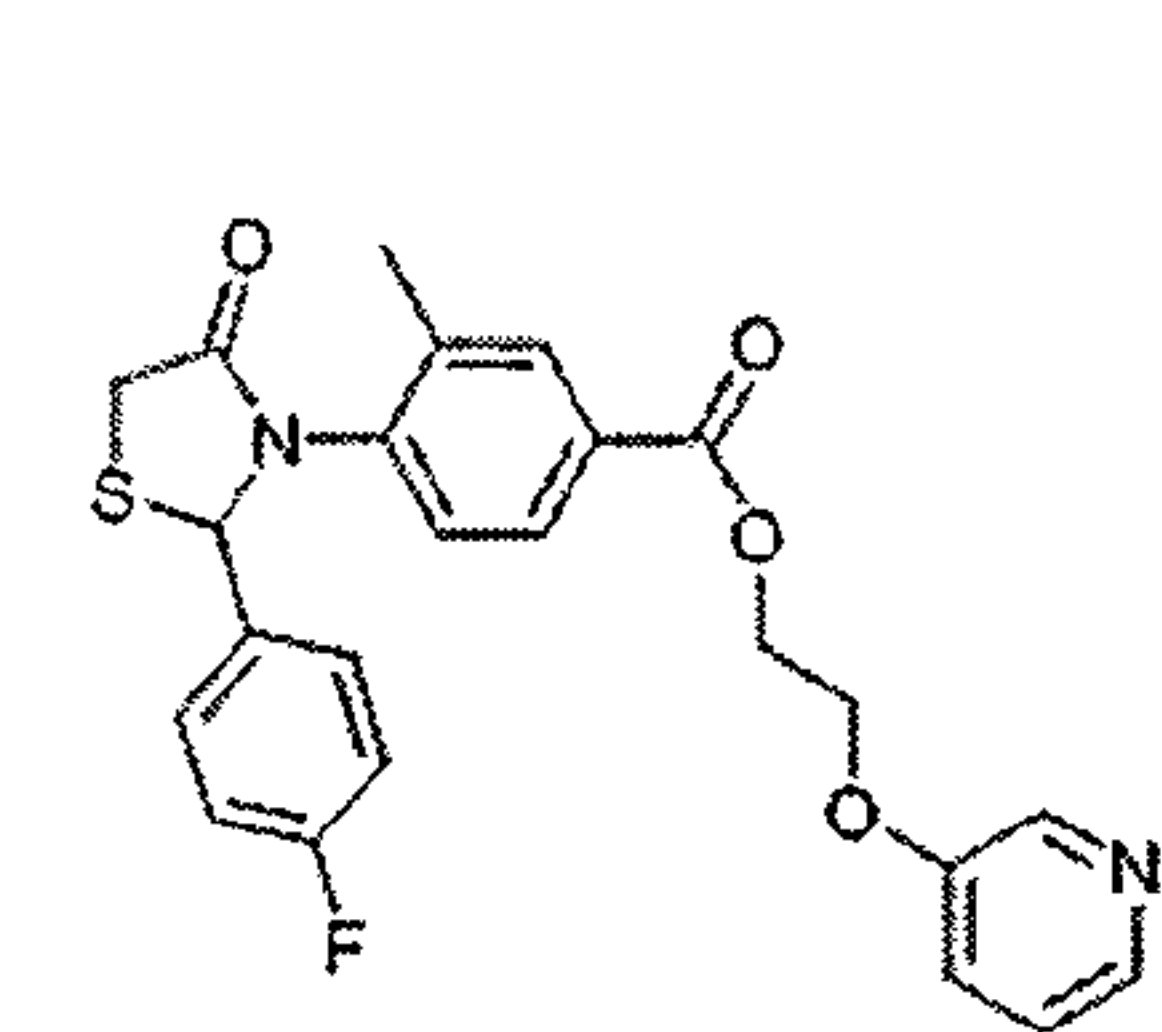
538



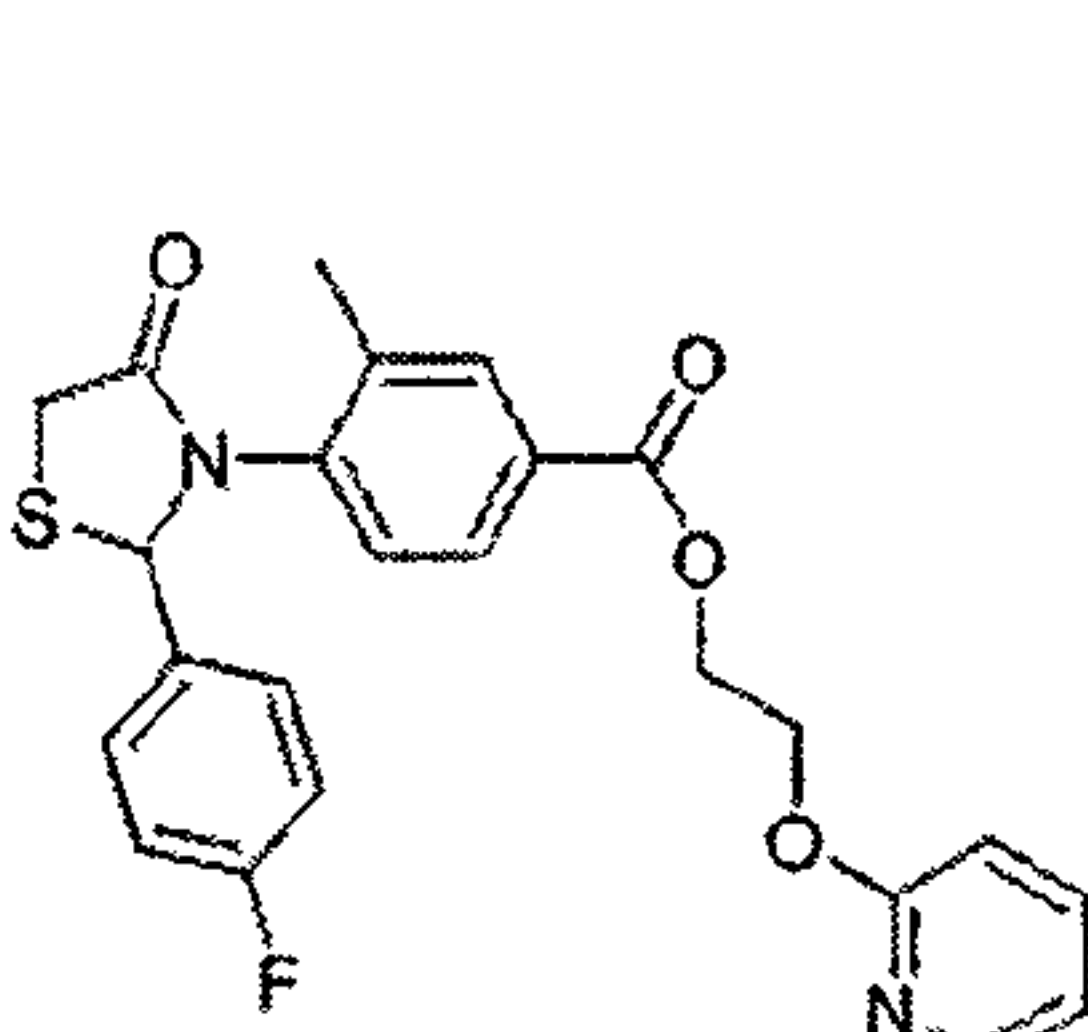
540



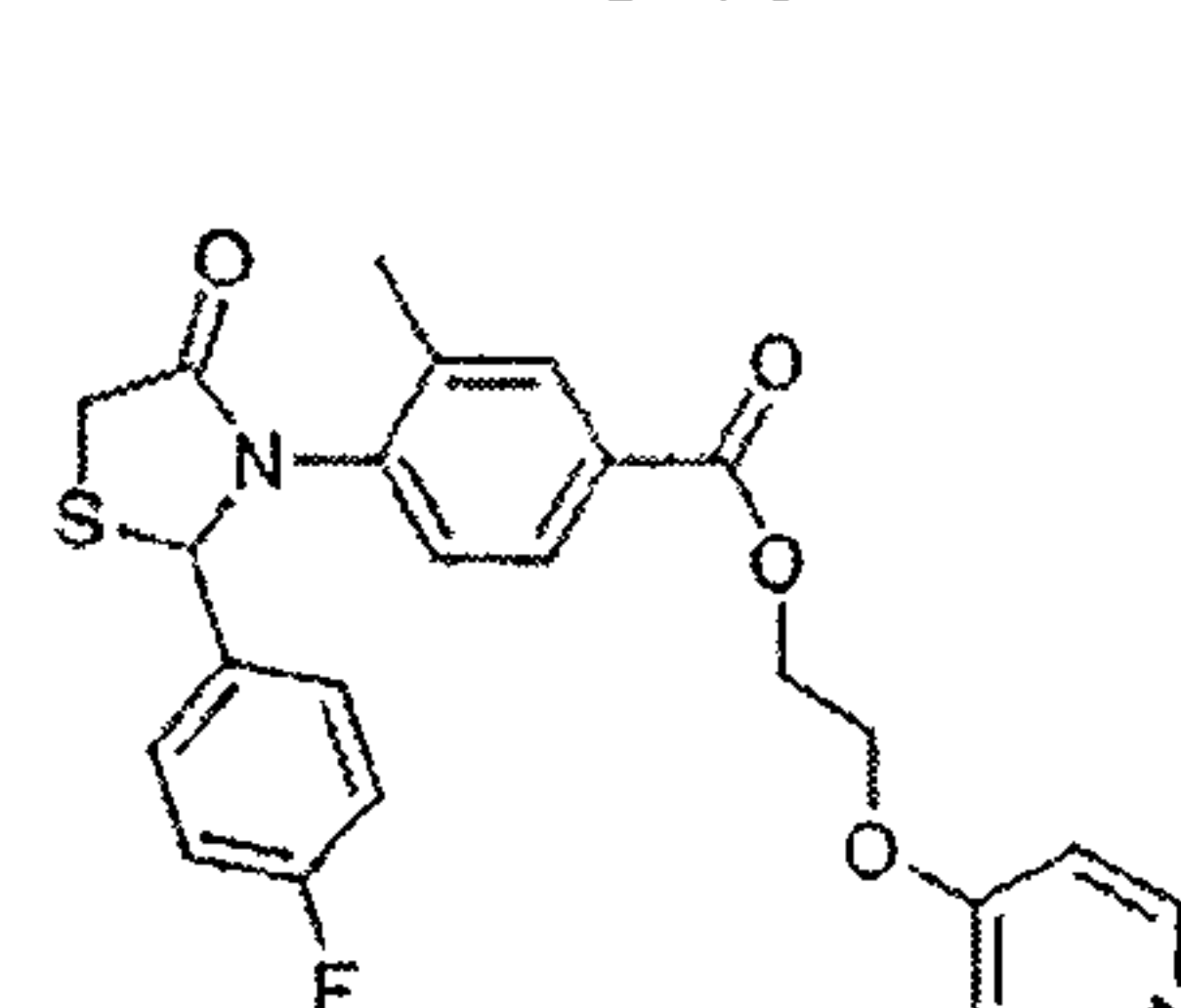
542



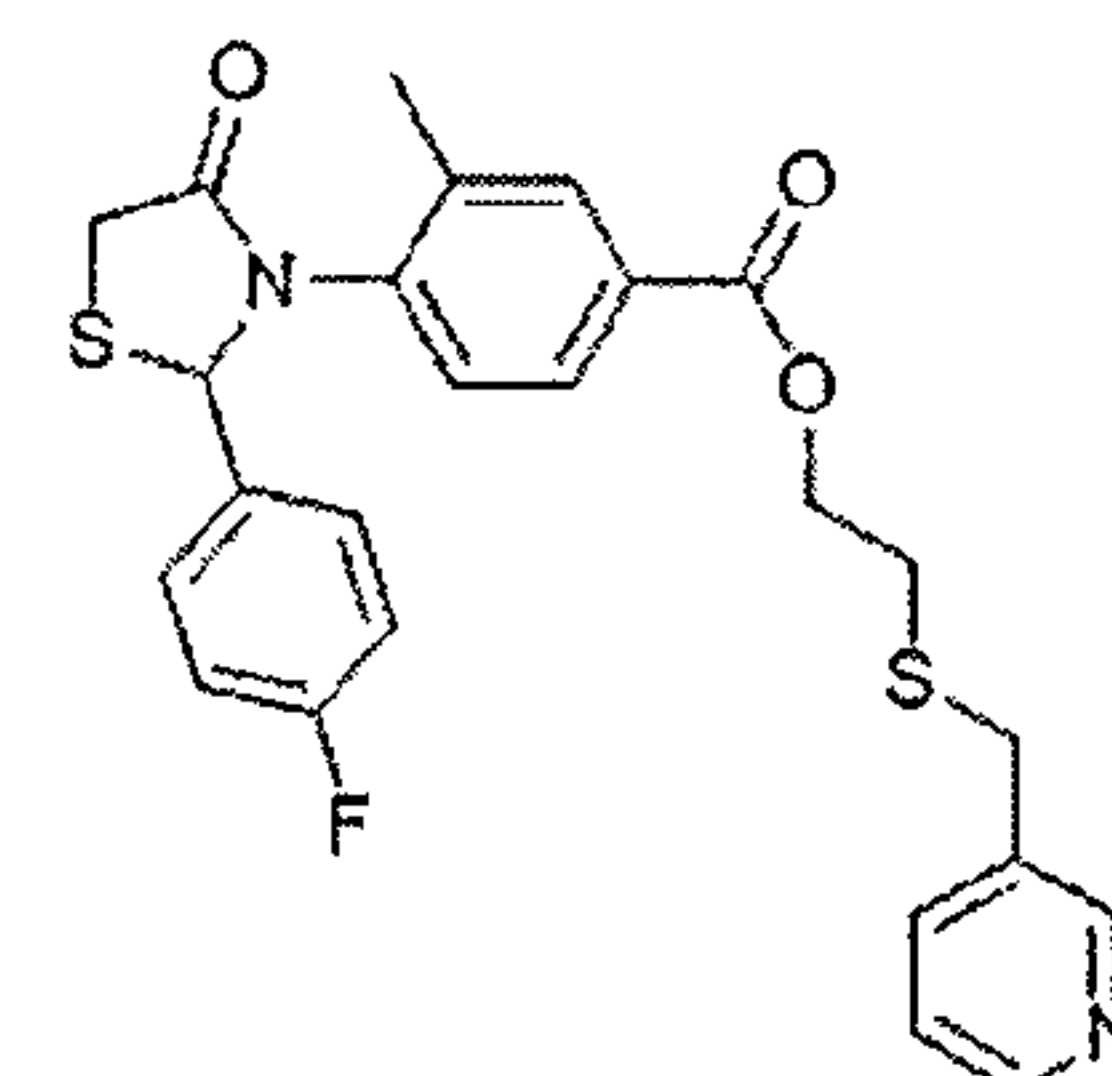
546



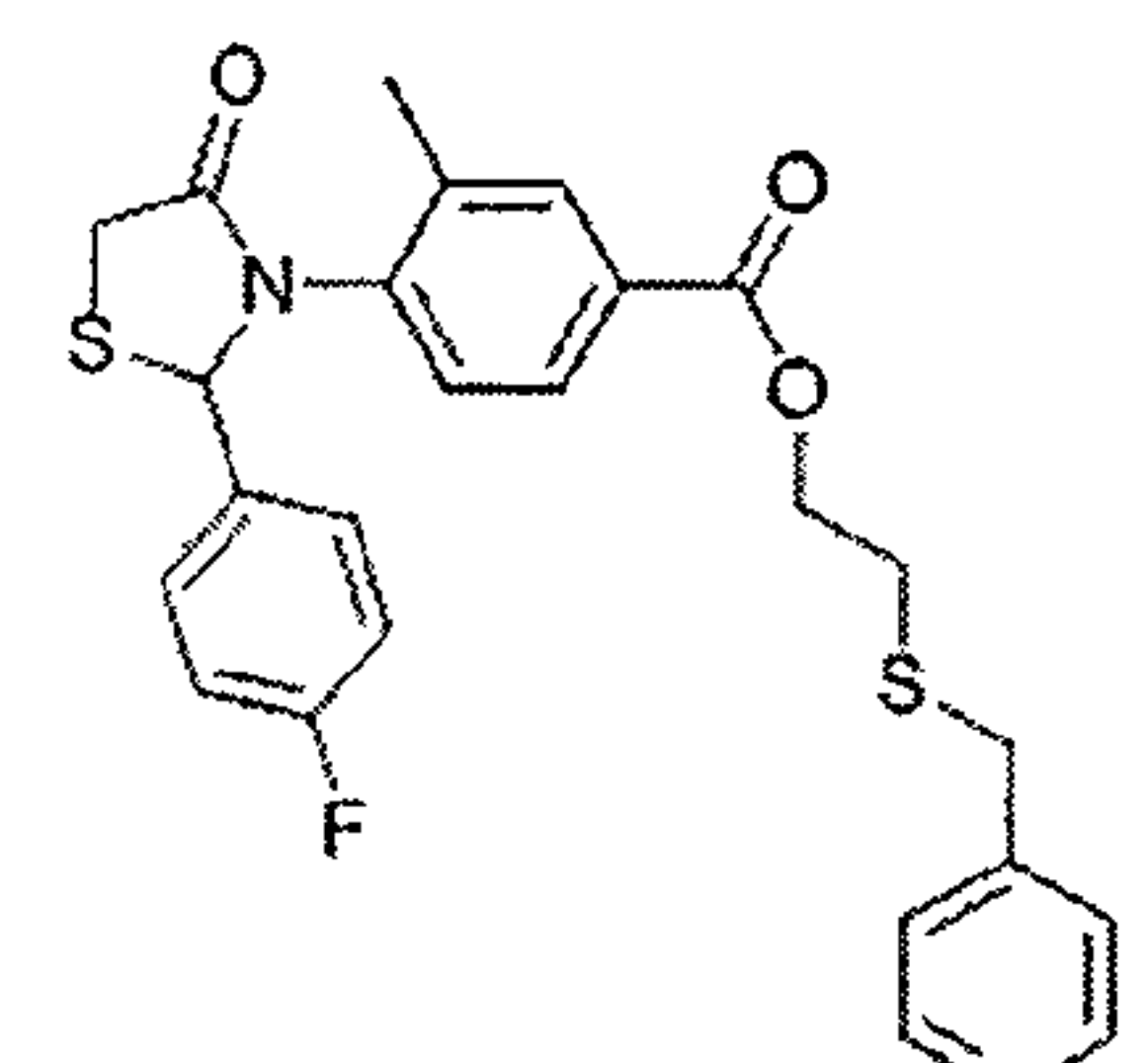
548



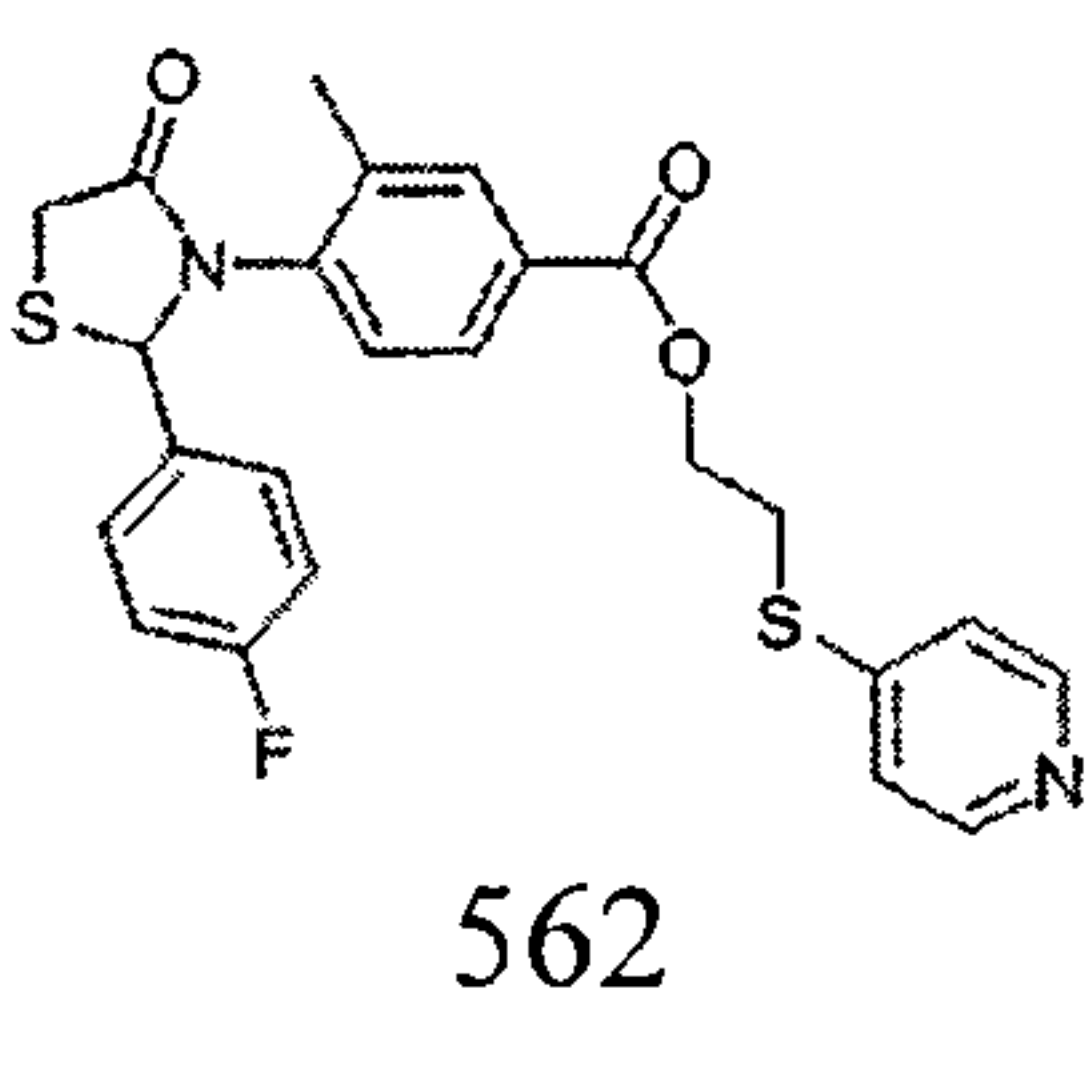
550



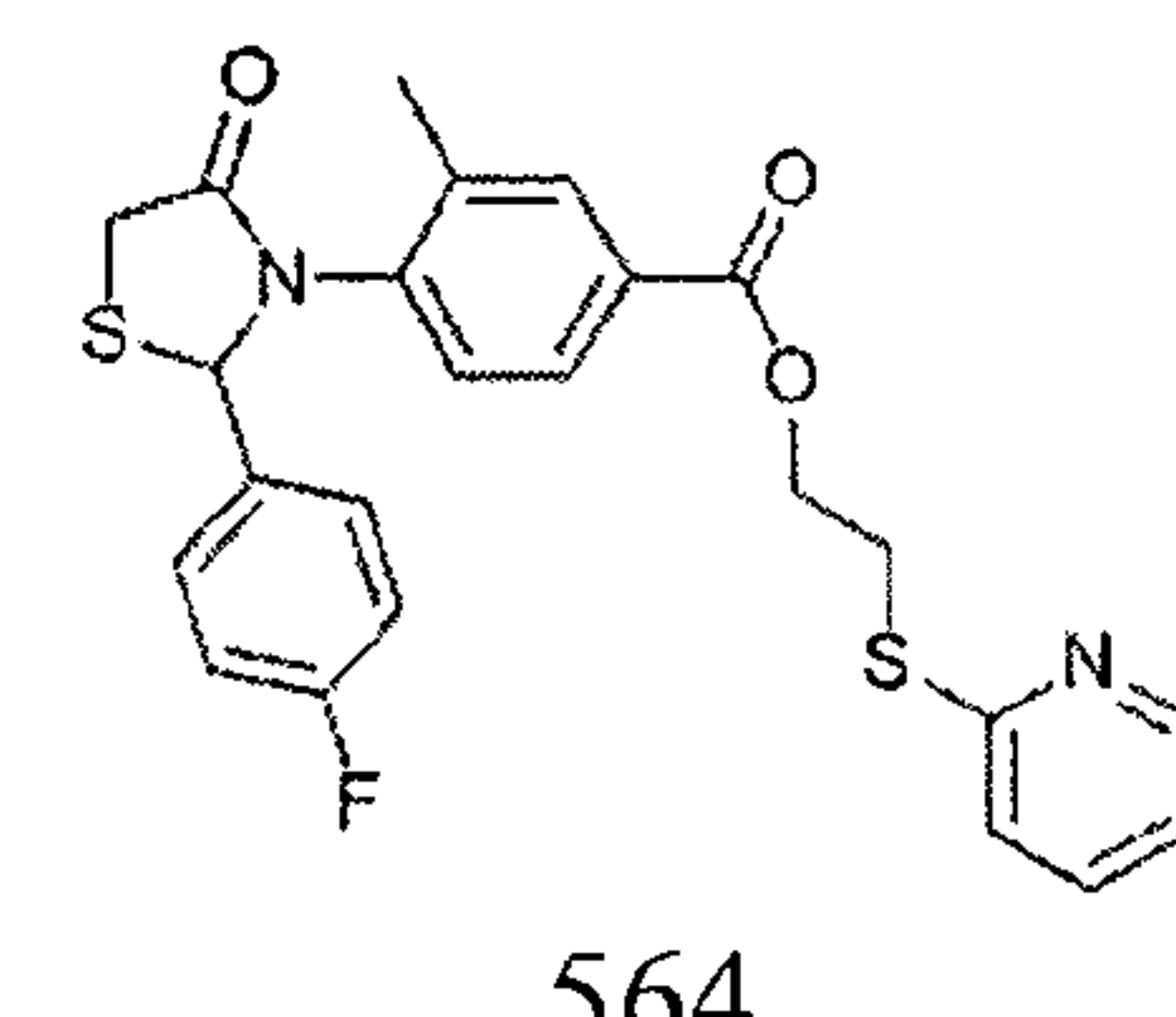
556



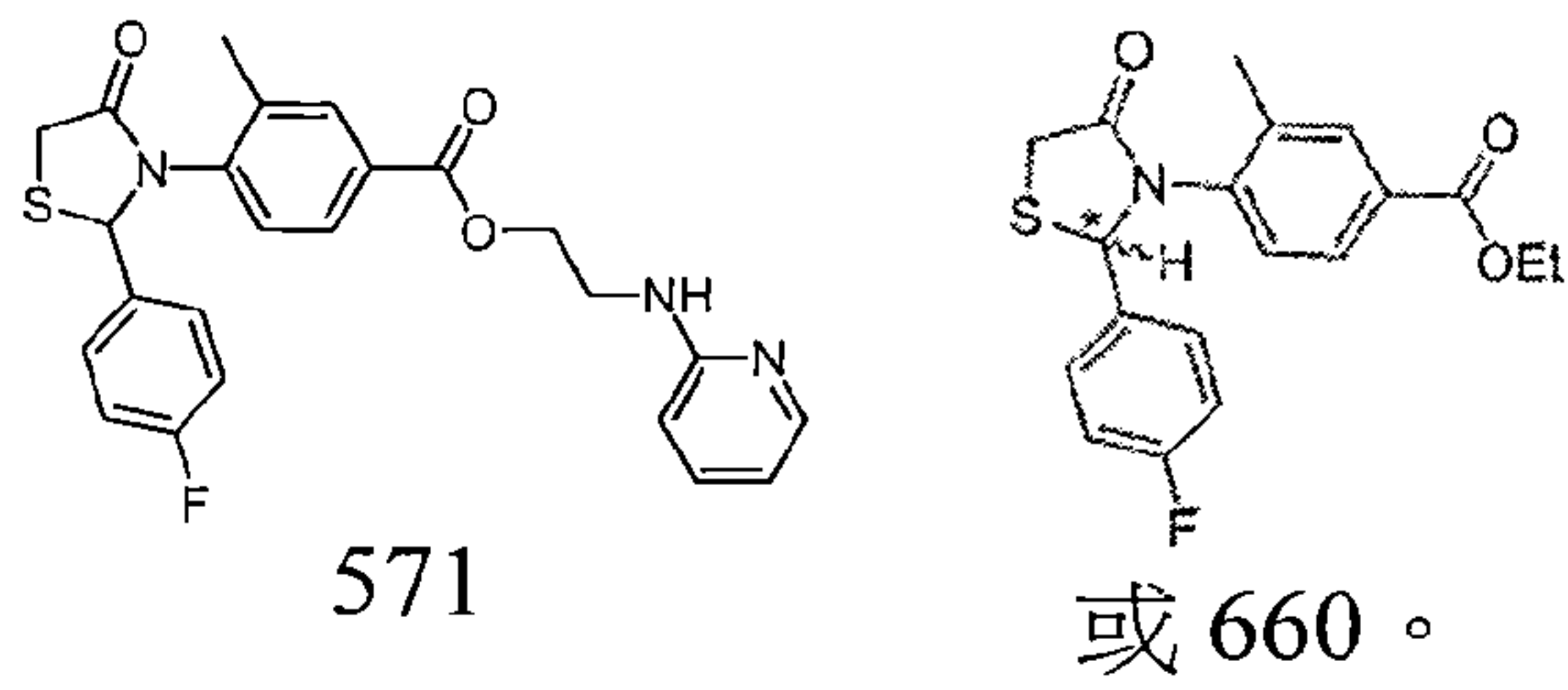
560



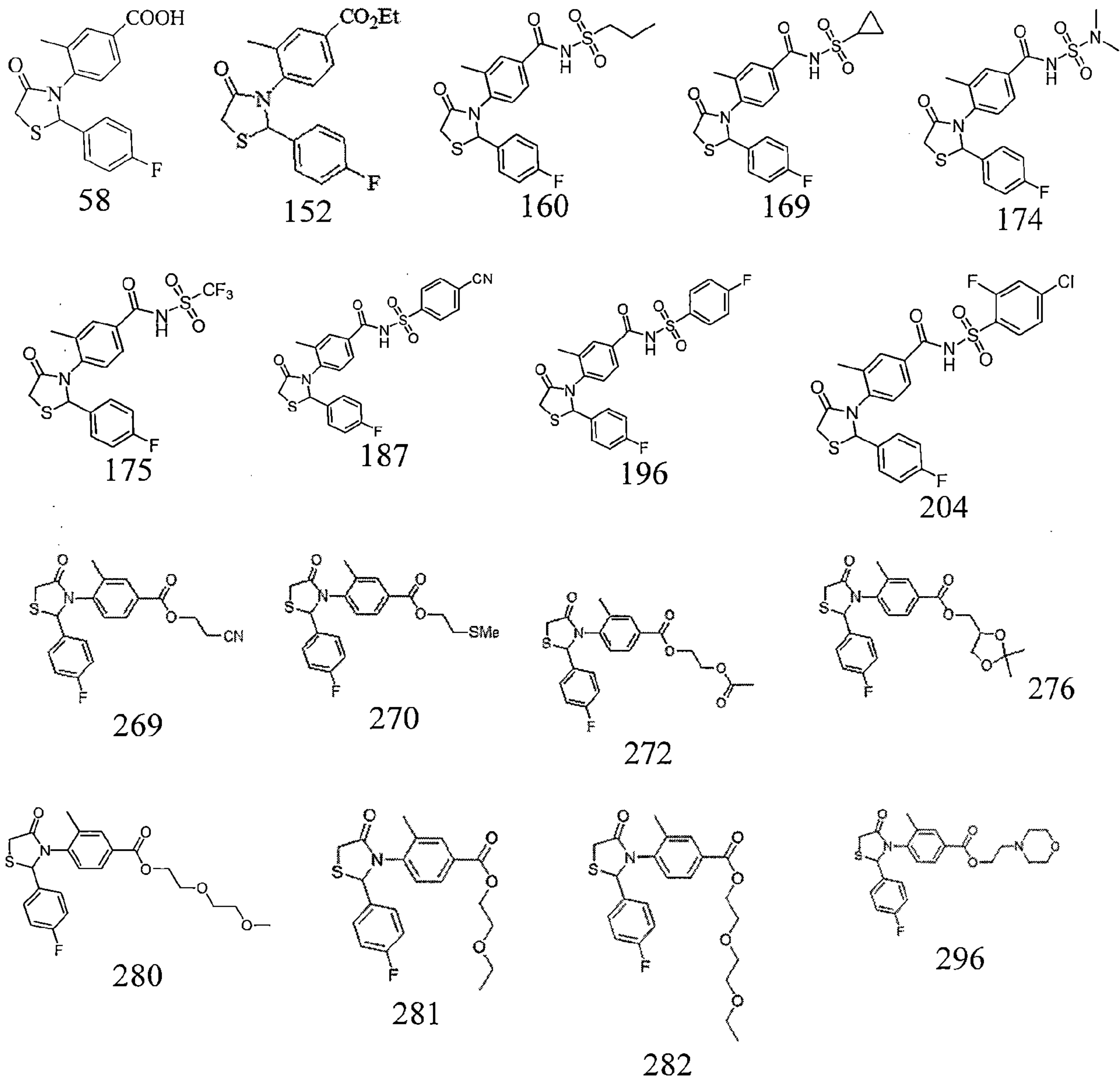
562

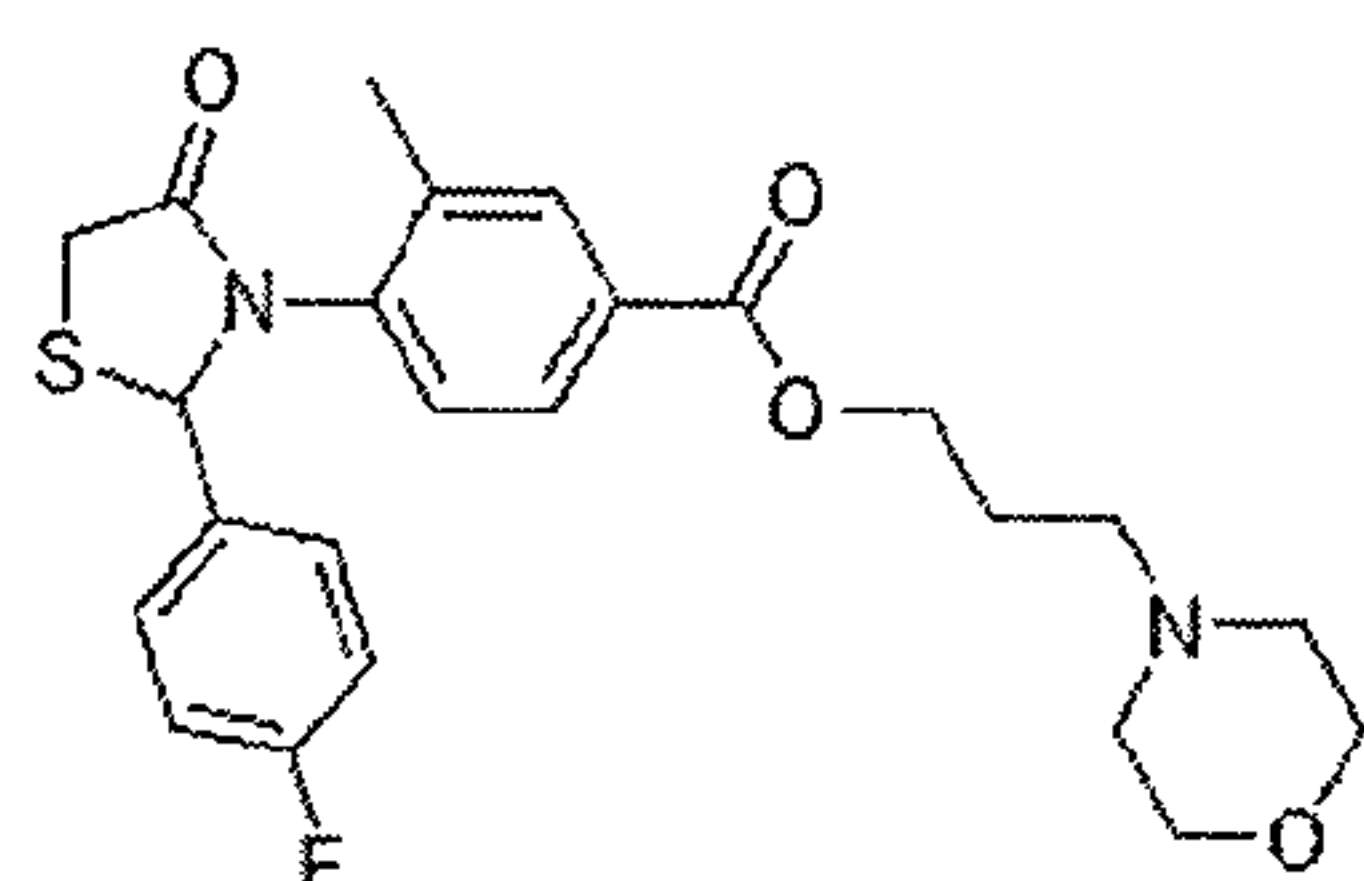


564

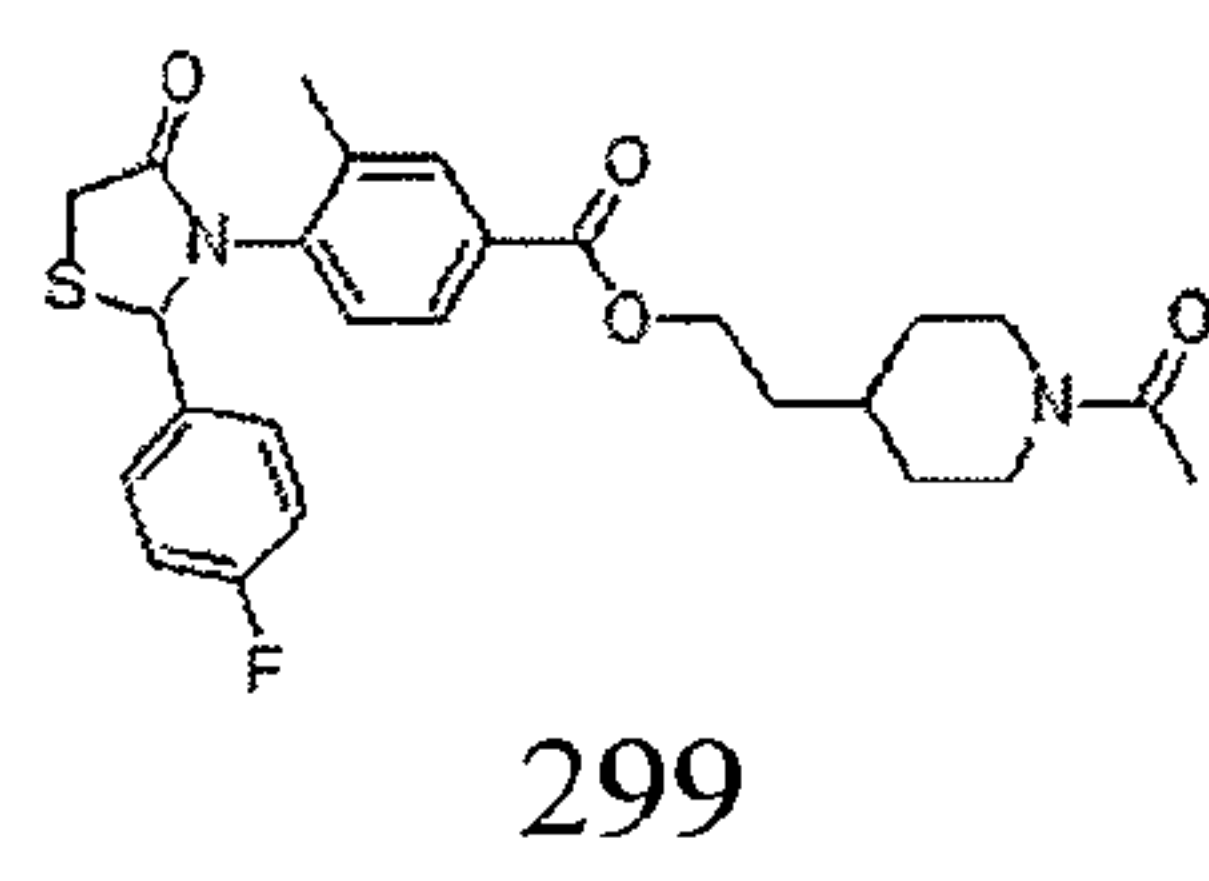


【第8項】 如申請專利範圍第7項所述之醫藥組成物，其中該化合物為以下化合物之一者：

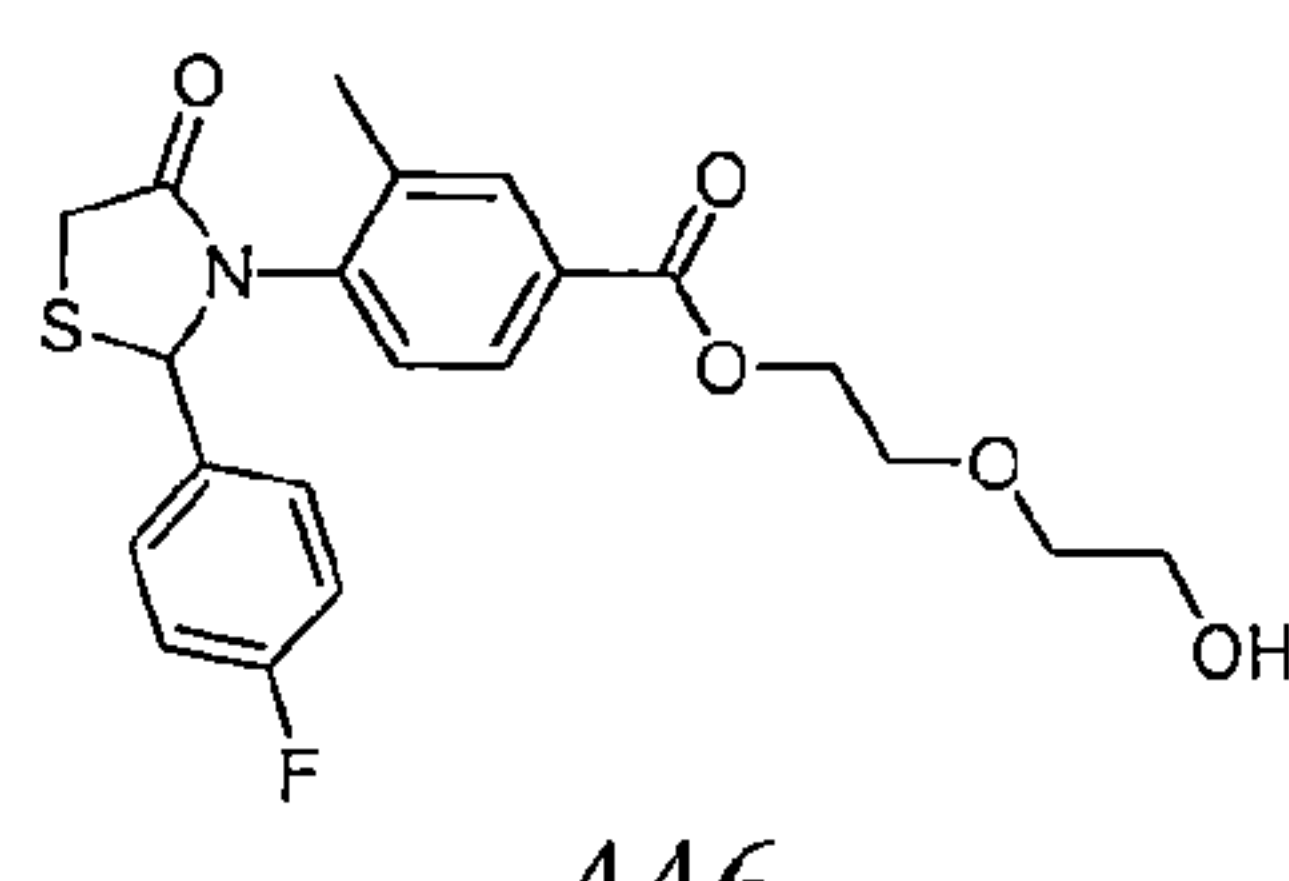




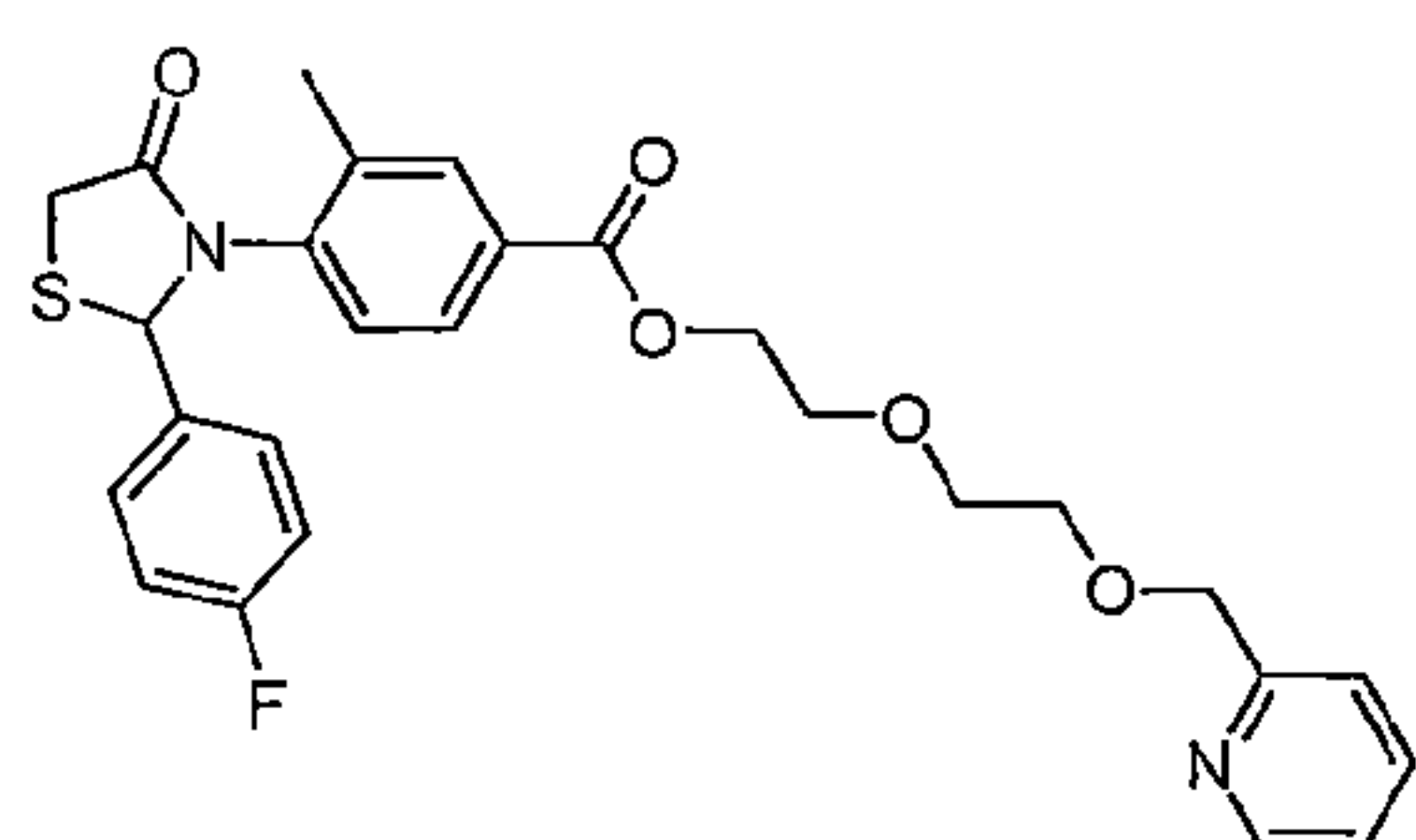
297



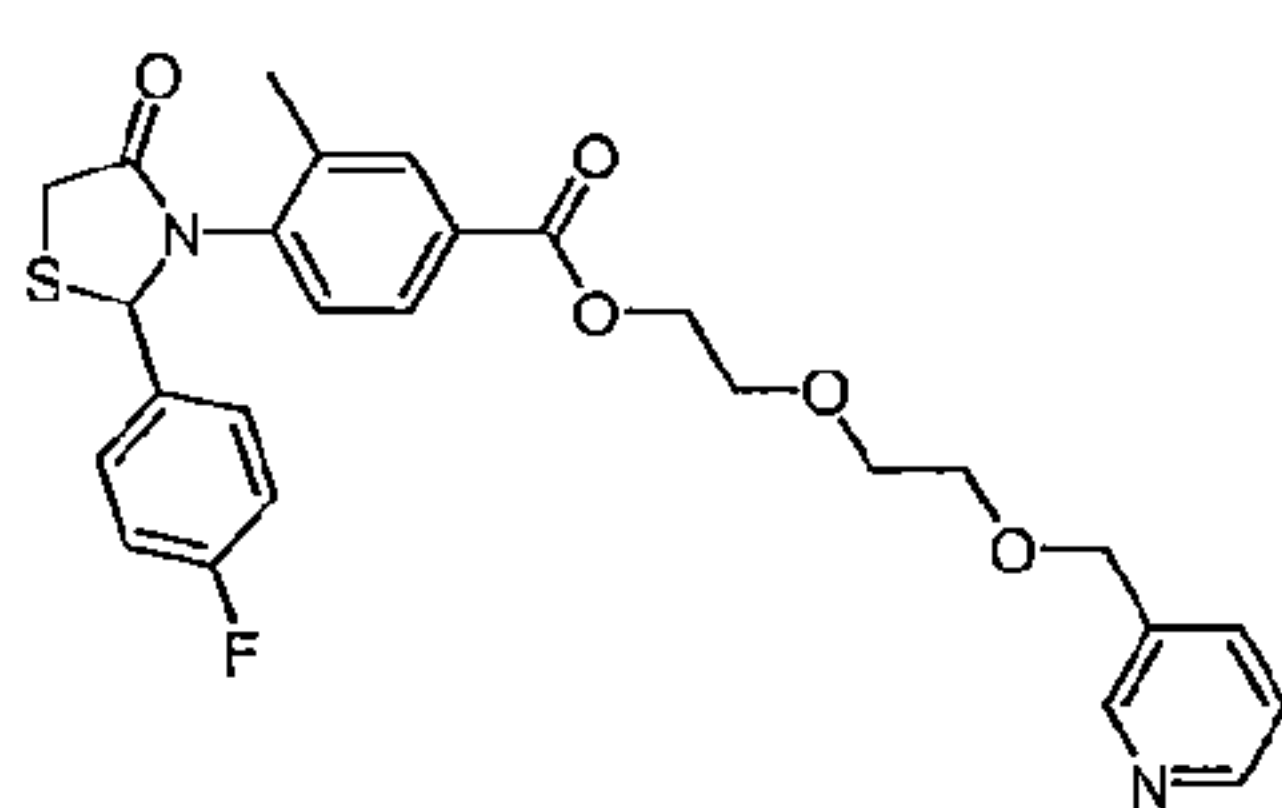
299



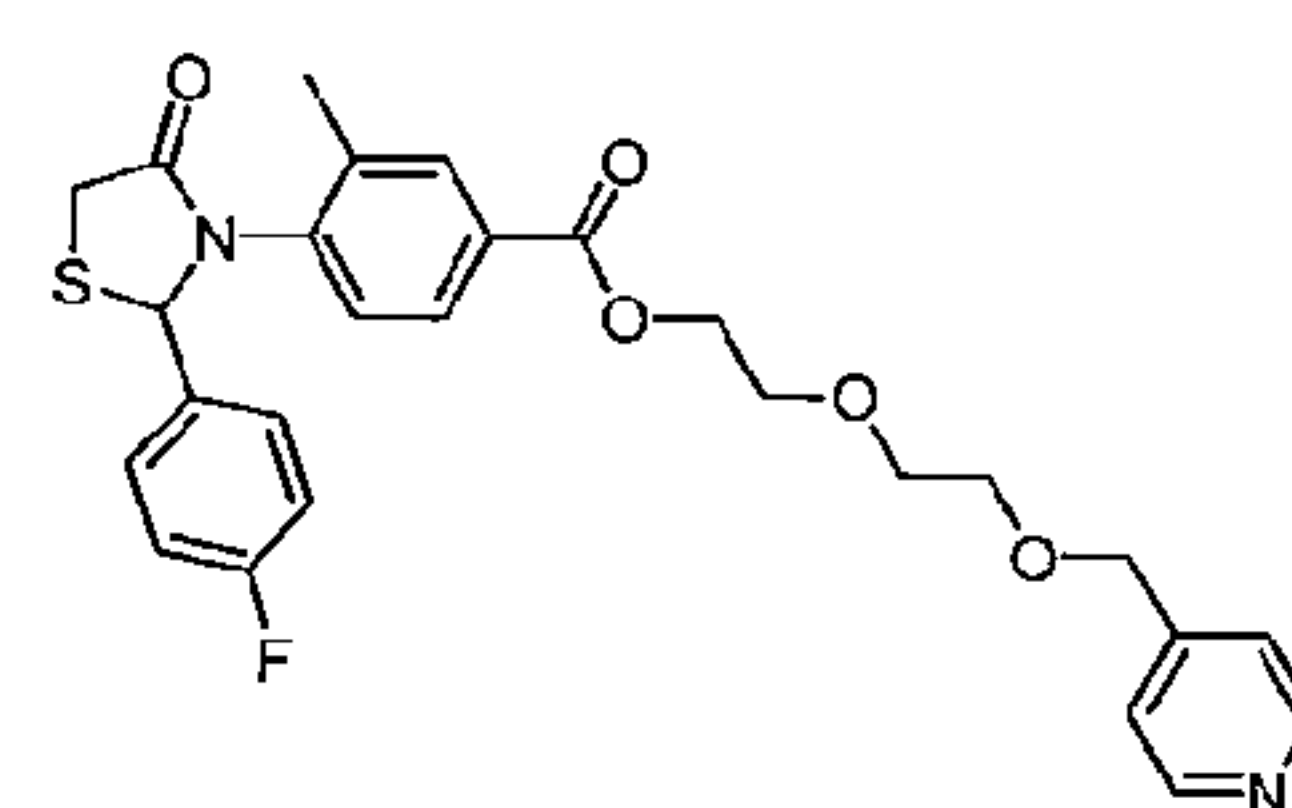
446



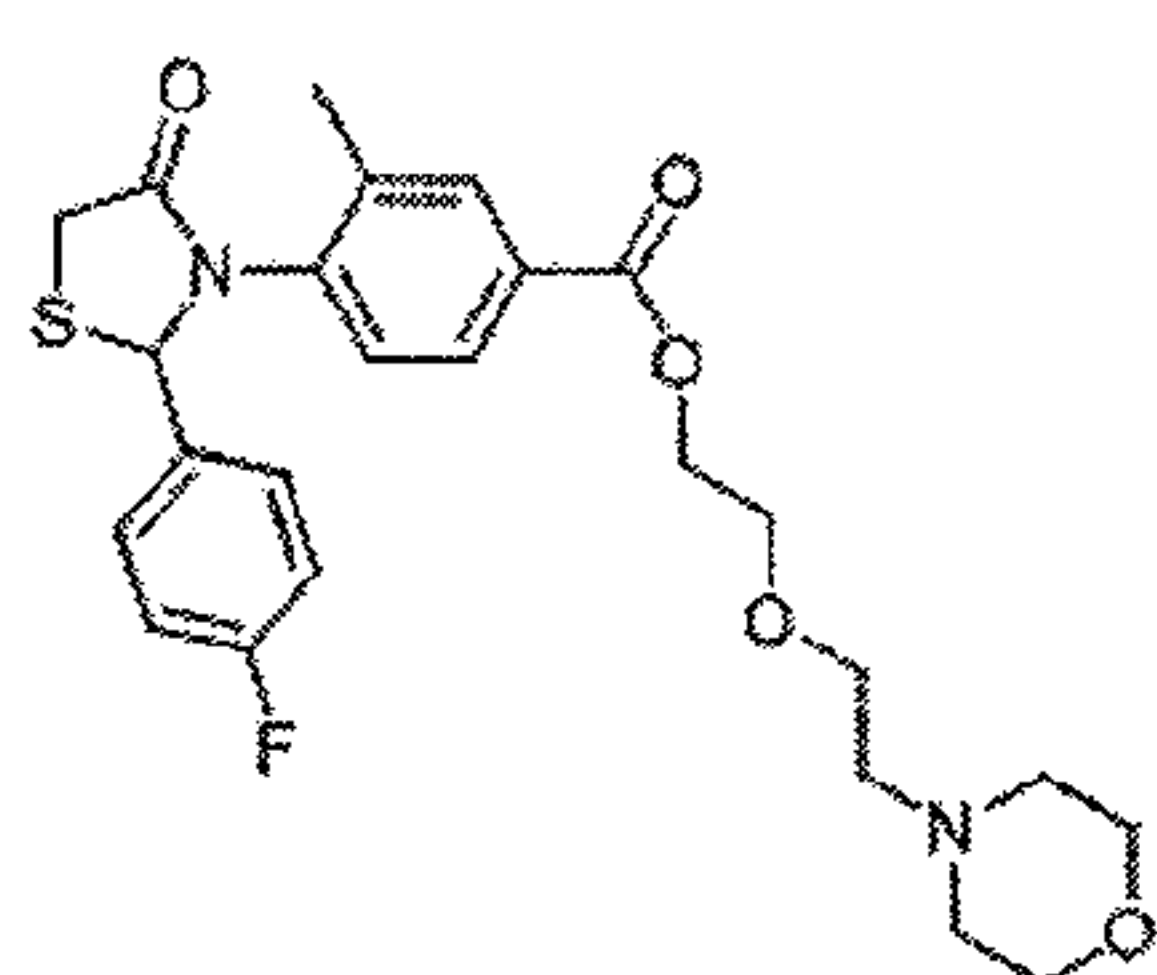
453



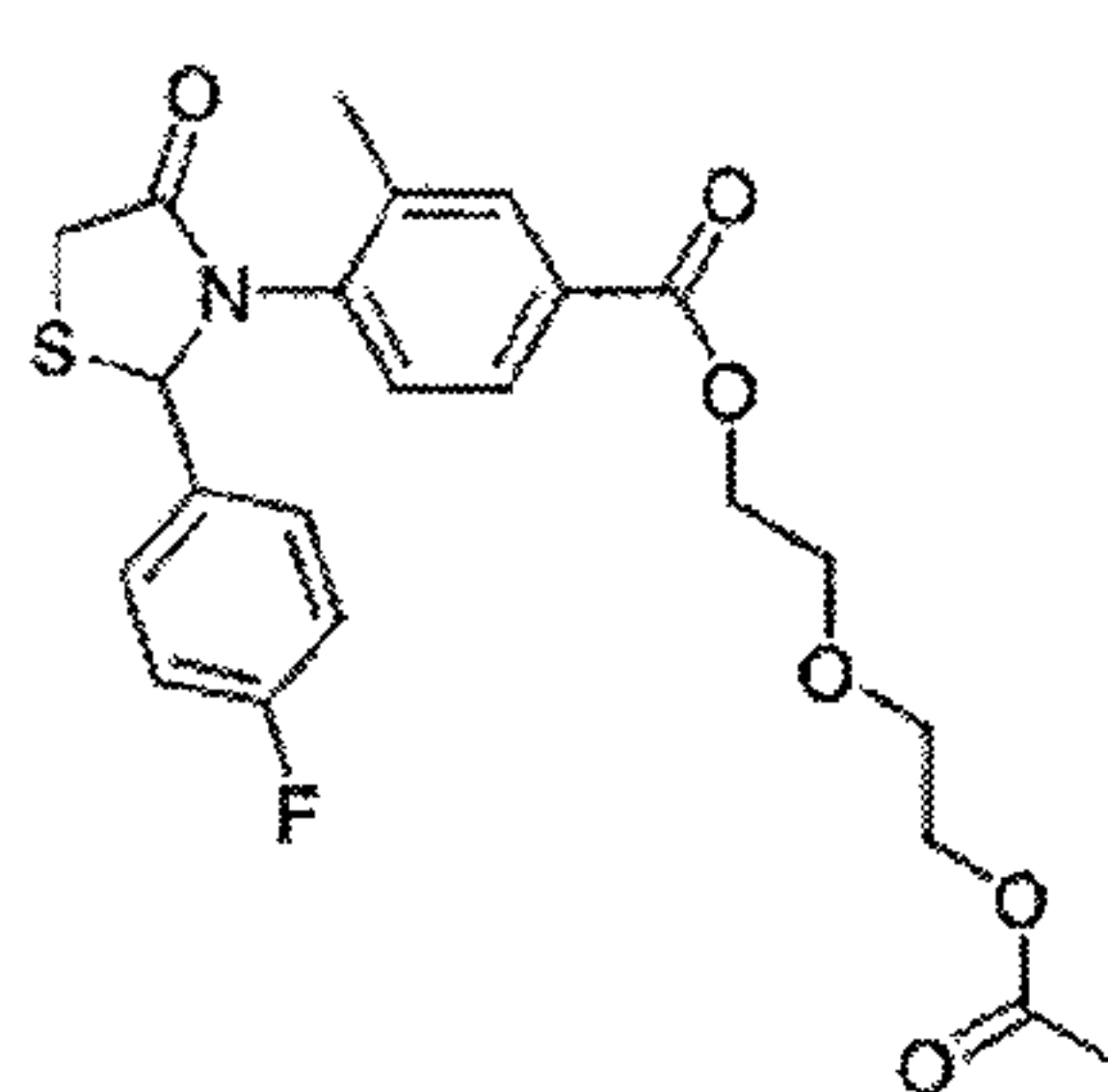
456



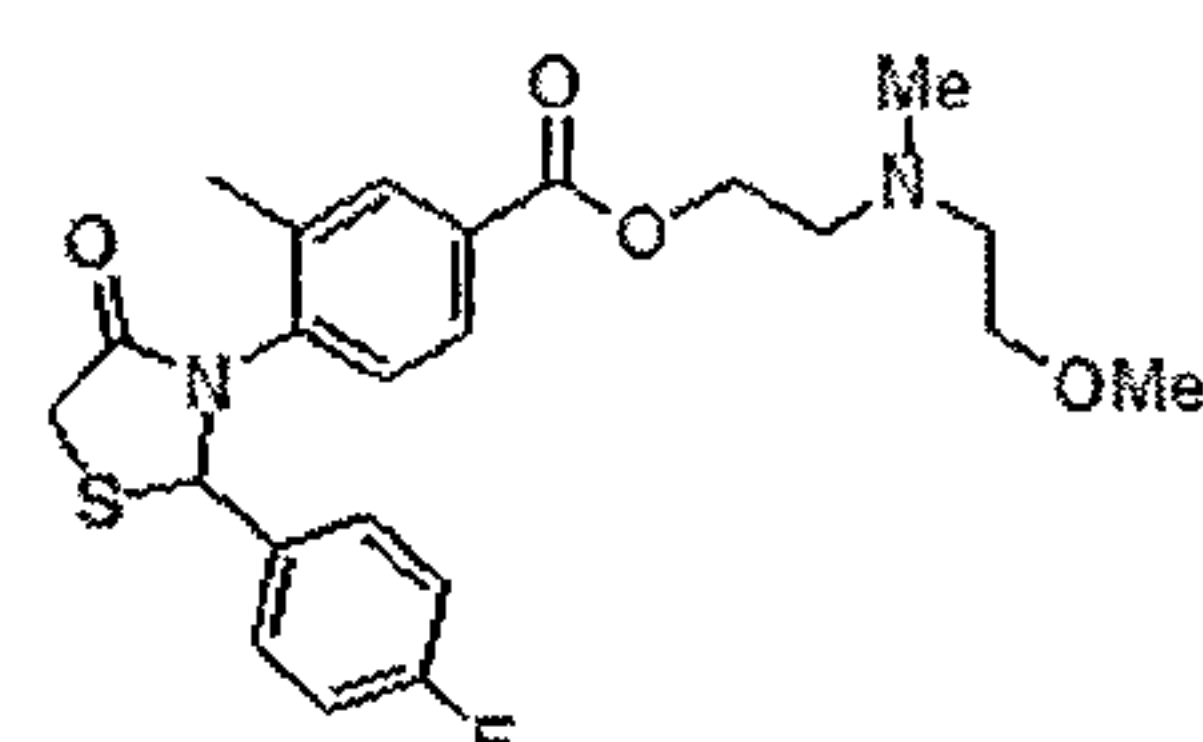
458



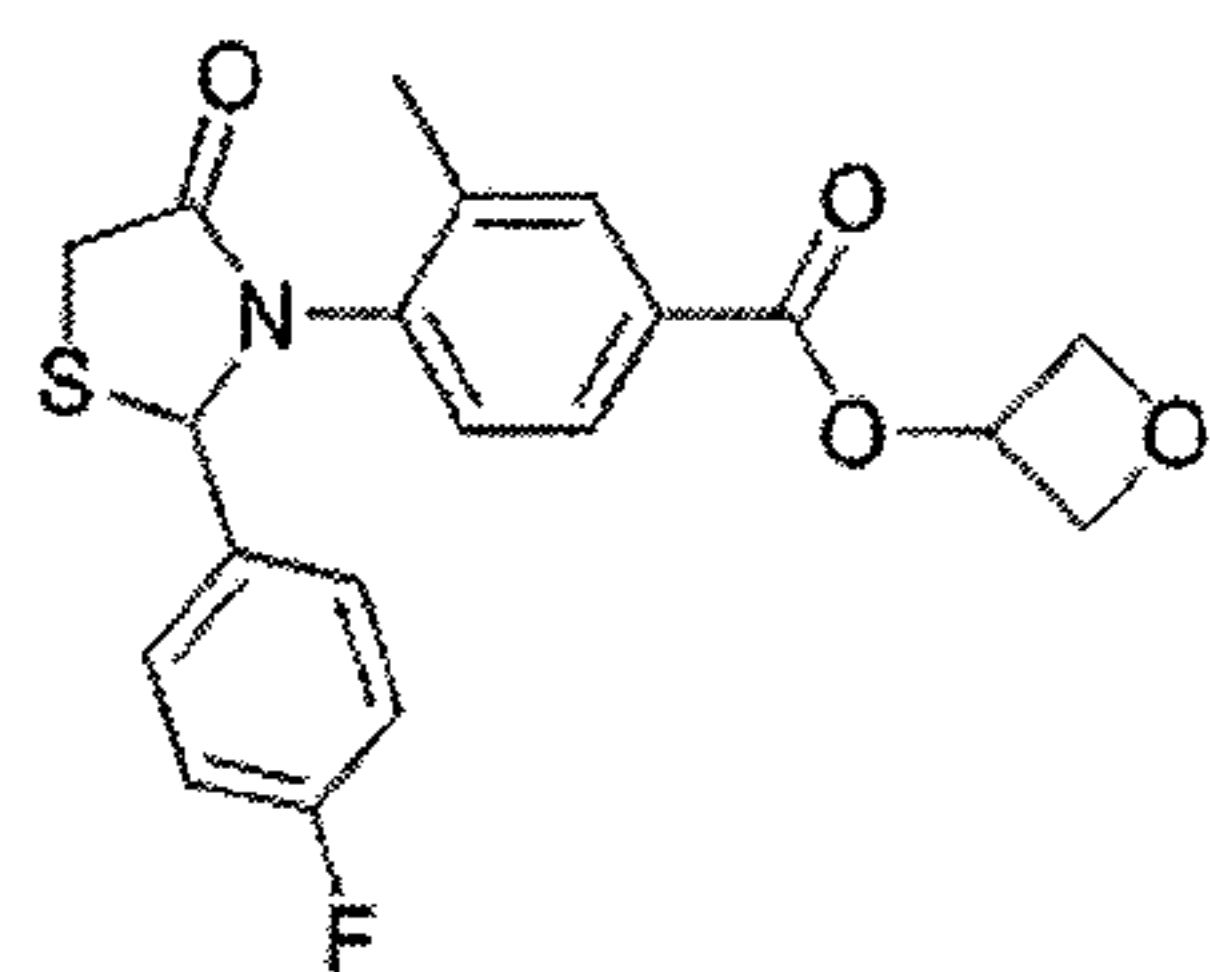
461



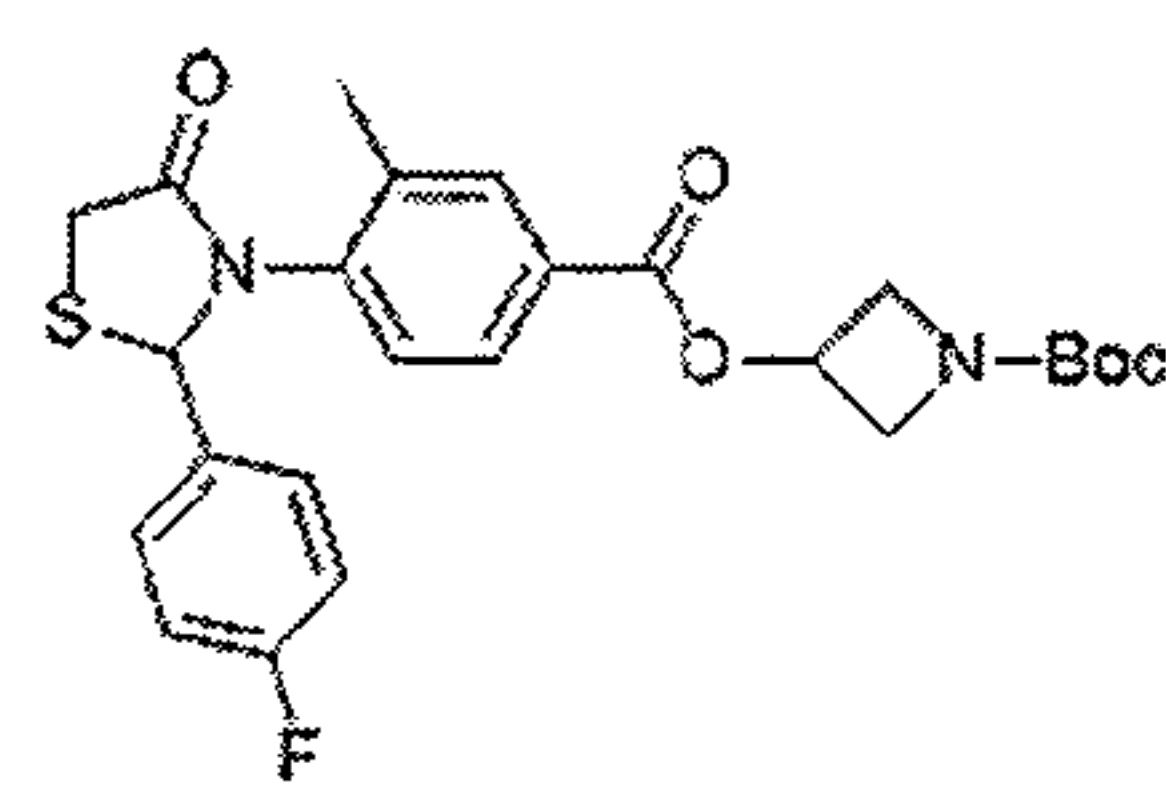
465



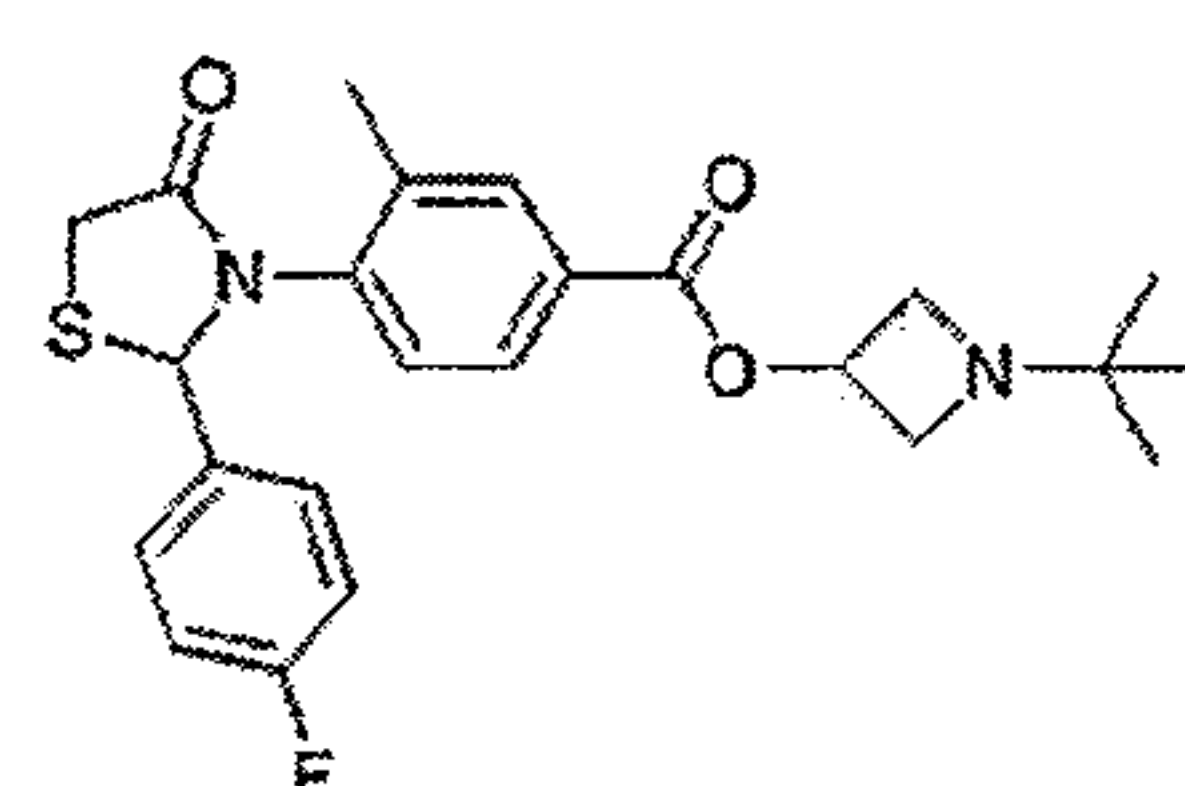
471



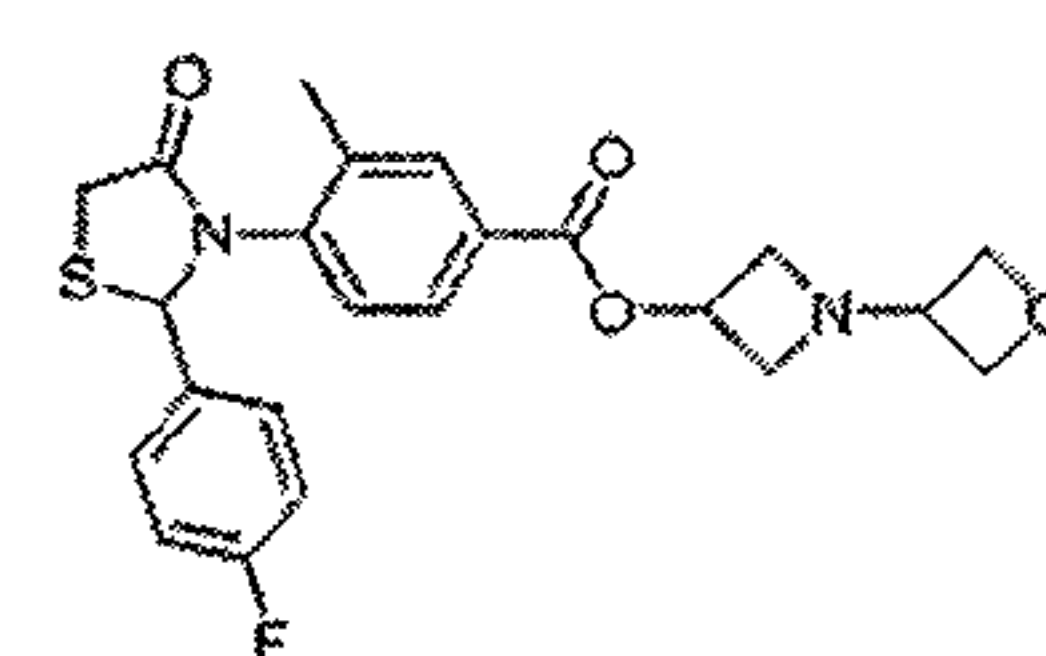
489



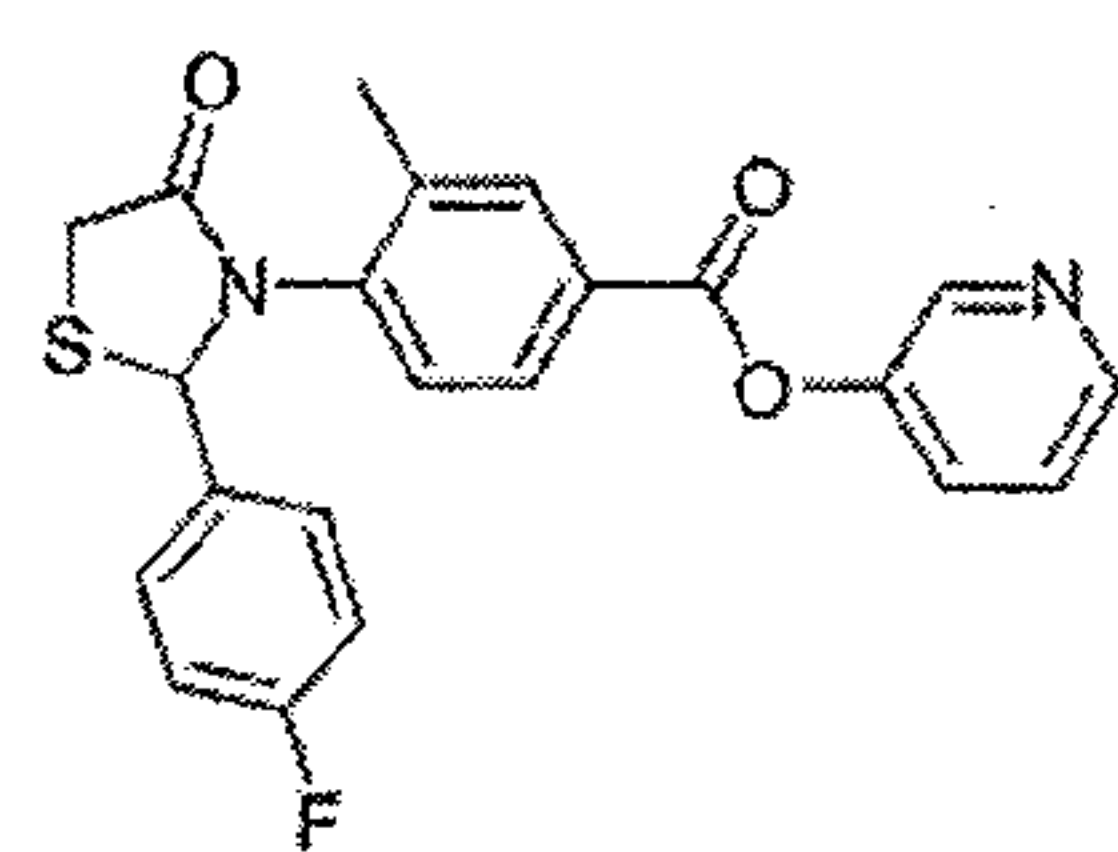
499



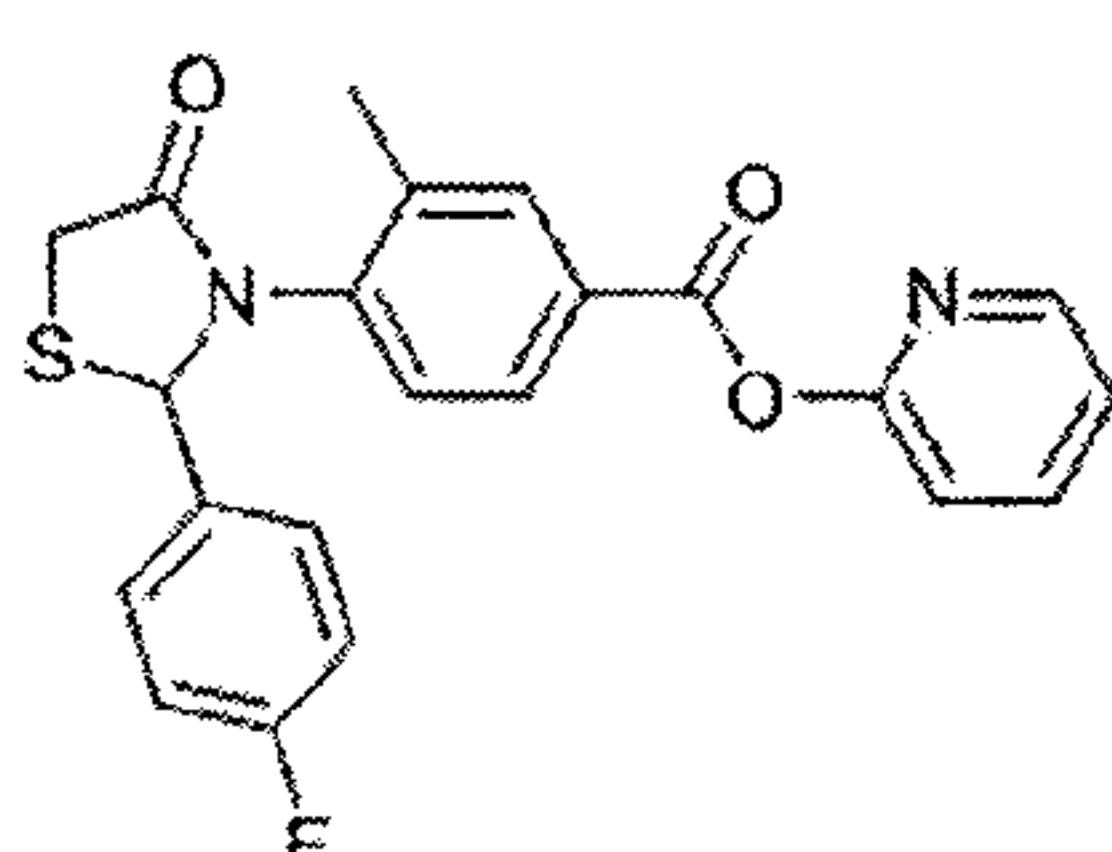
504



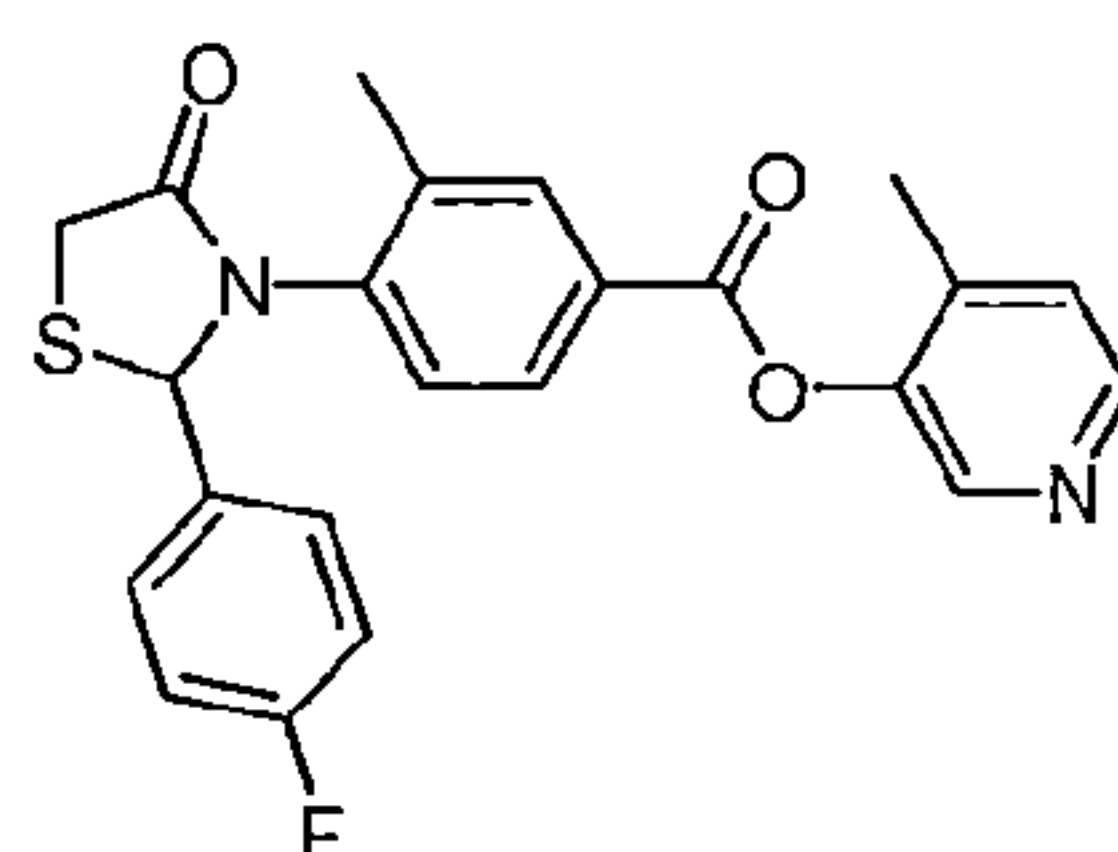
505



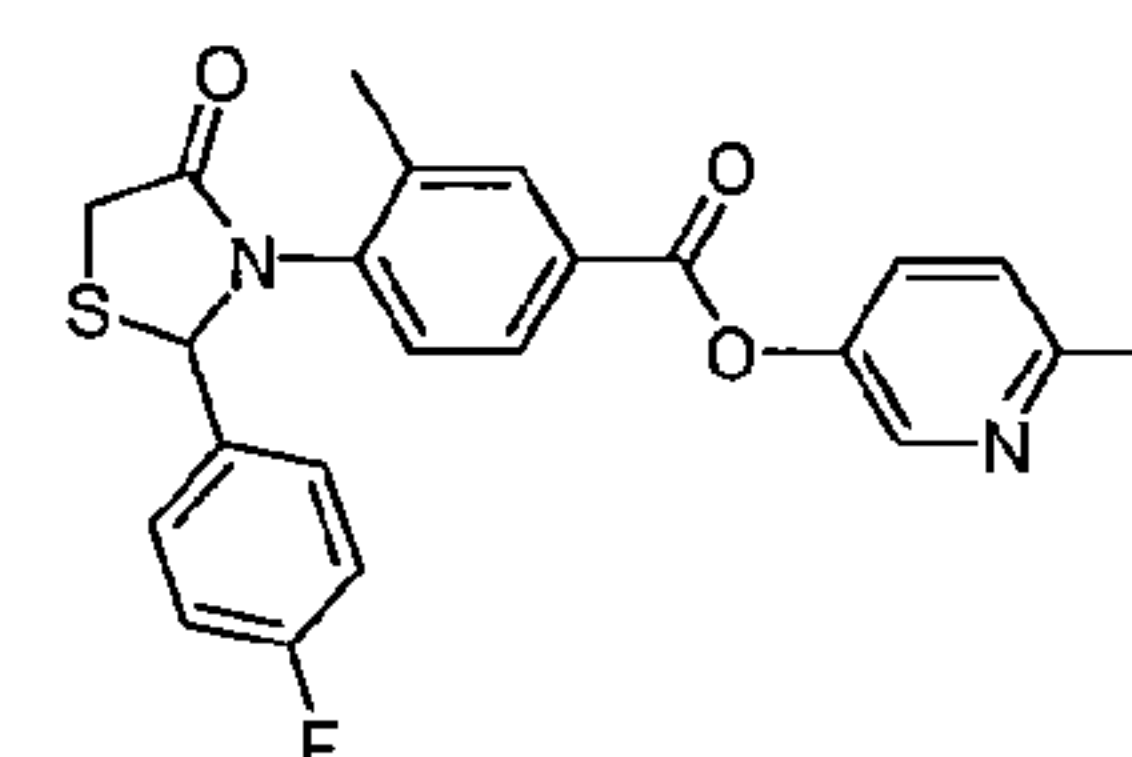
516



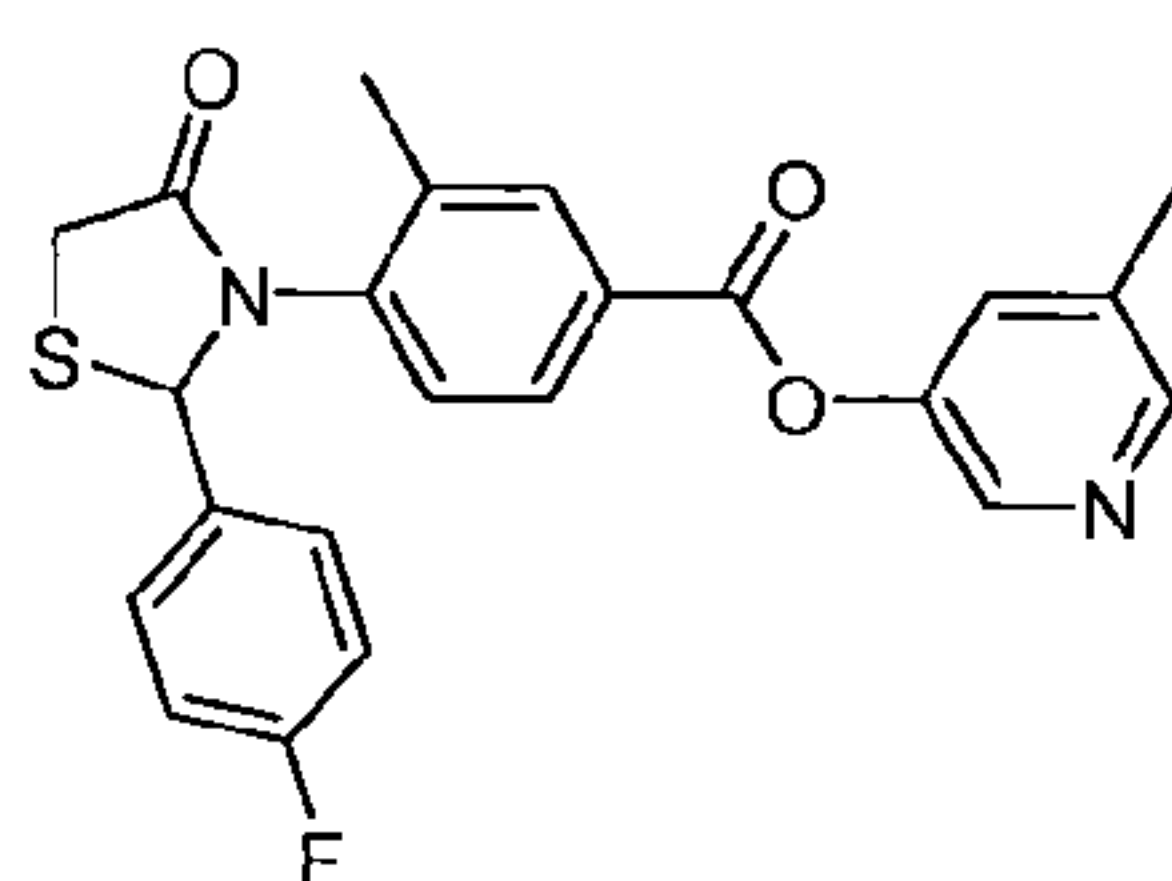
517



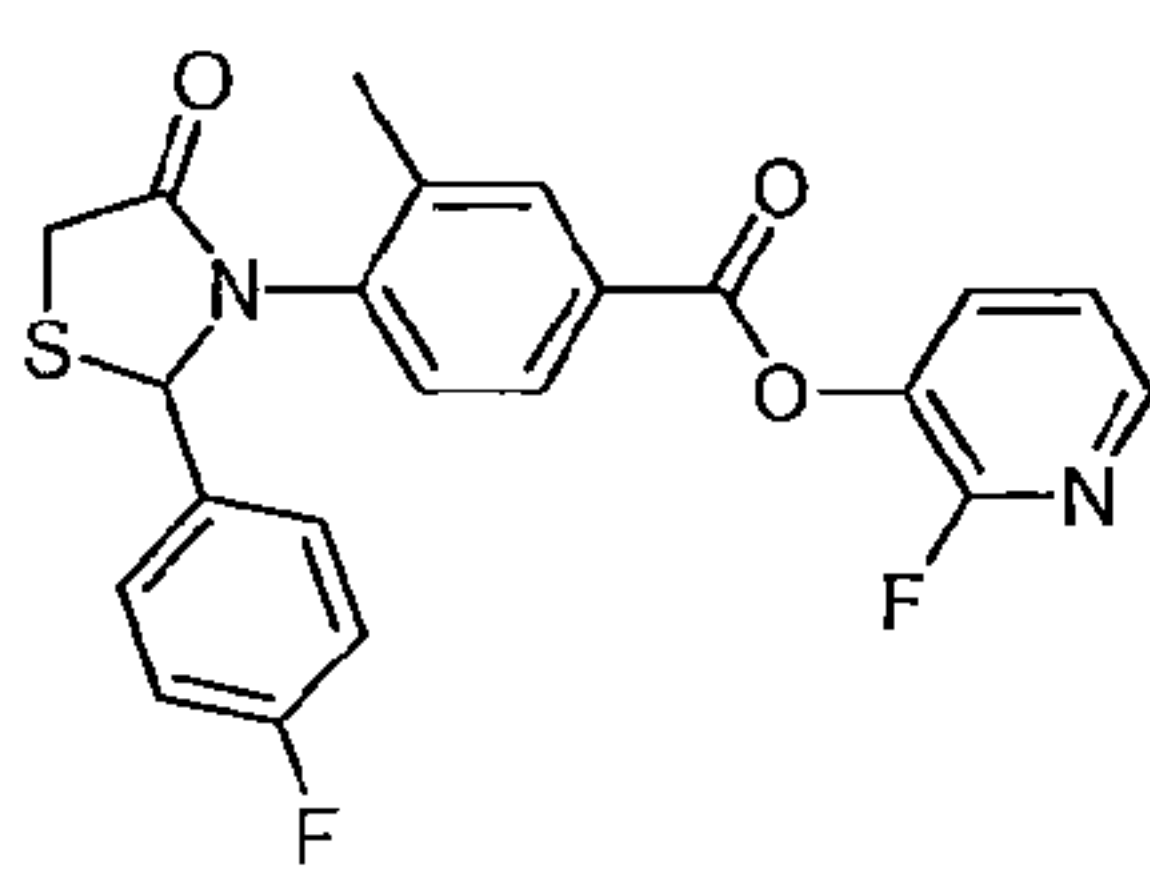
519



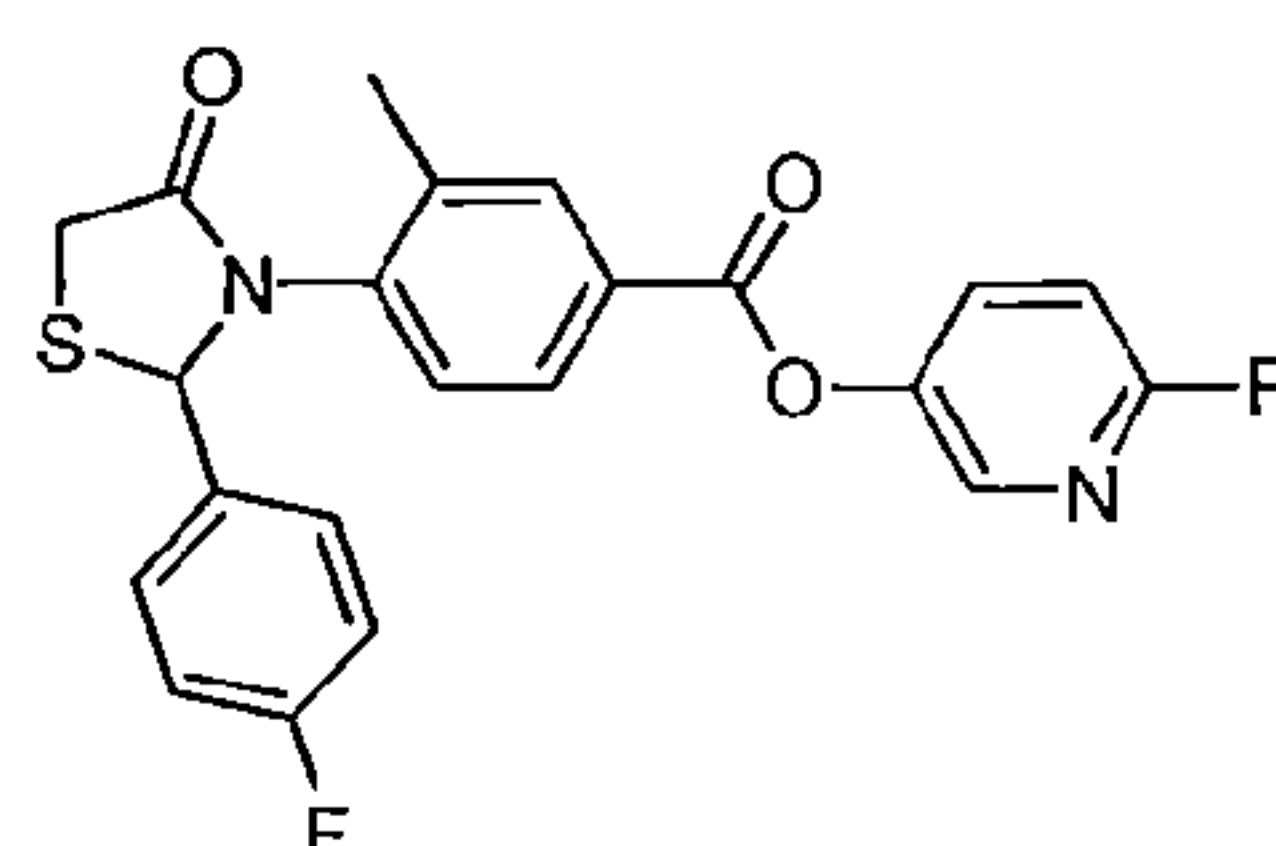
520



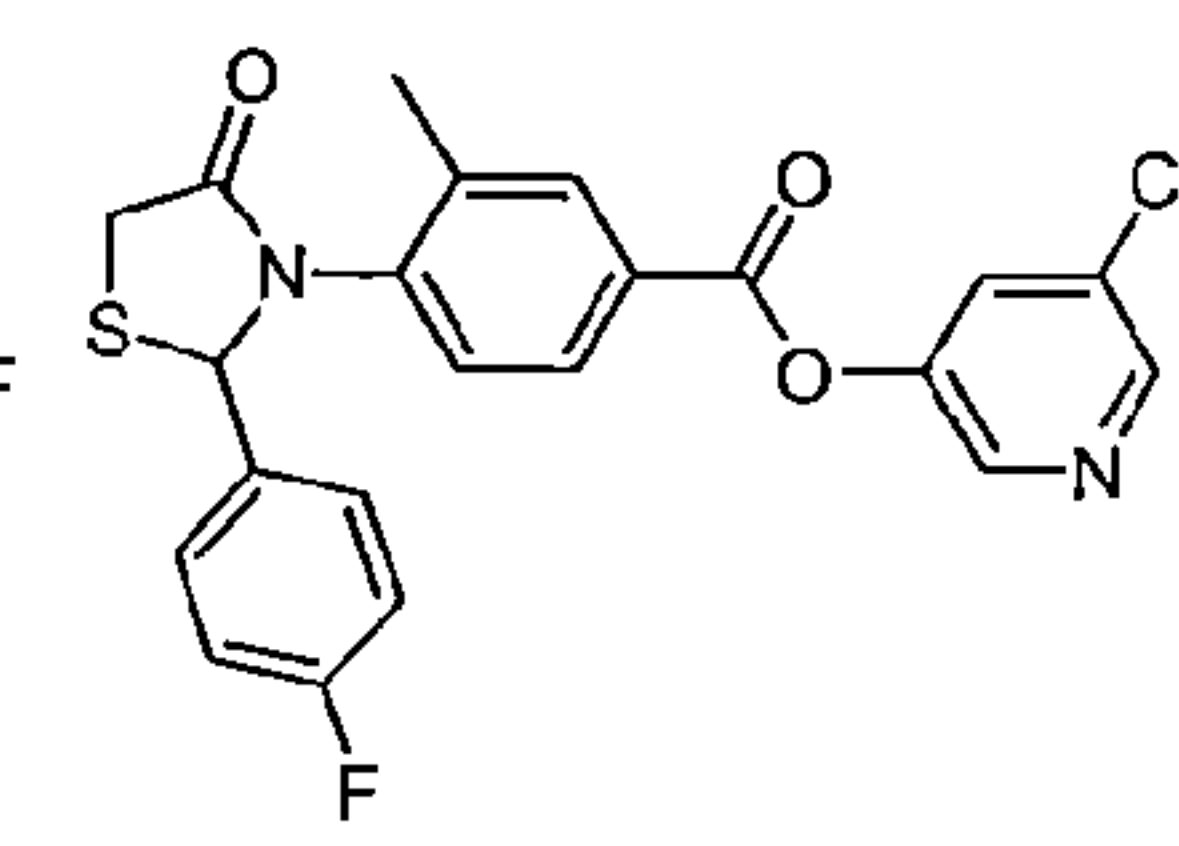
521



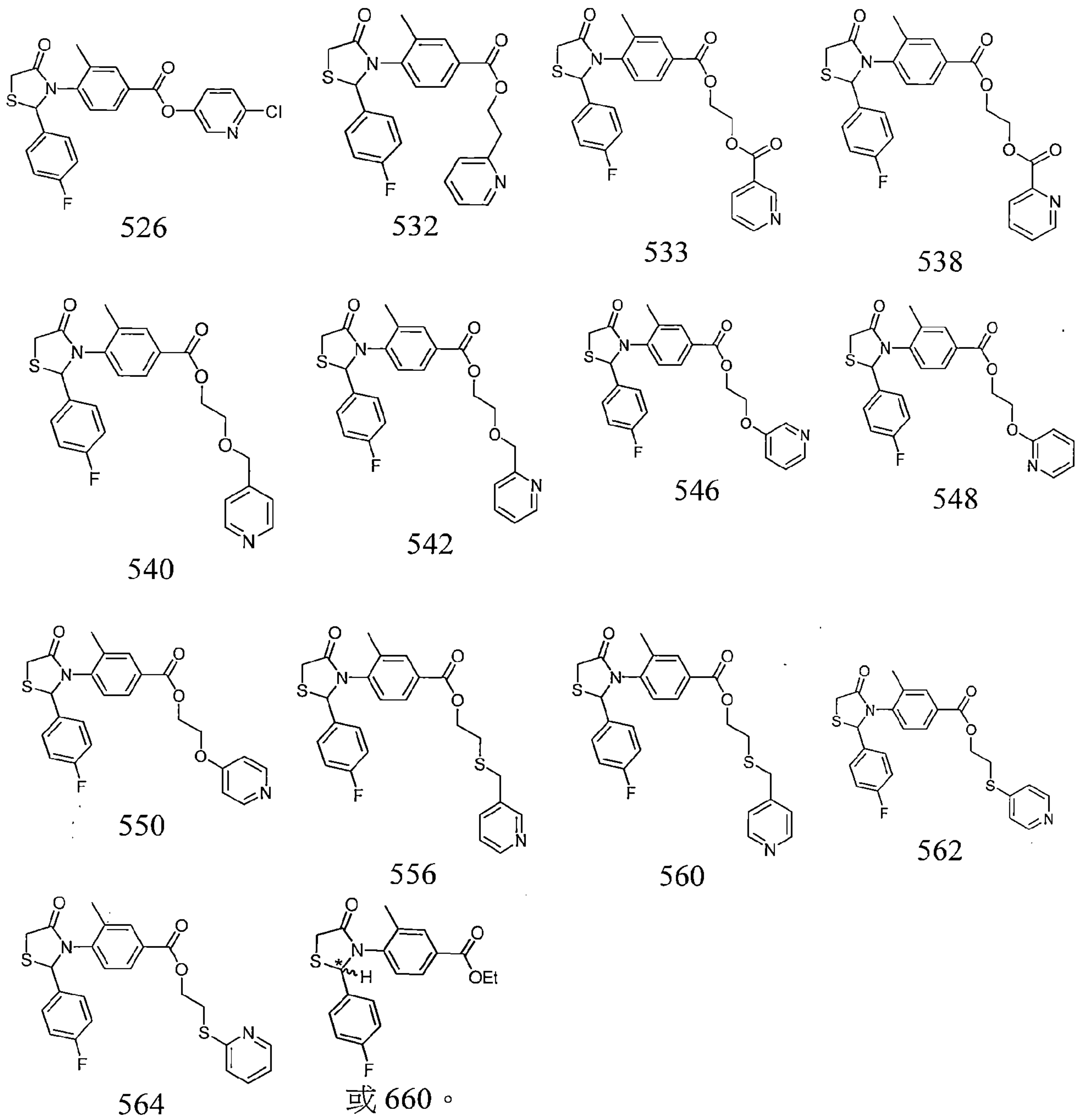
522



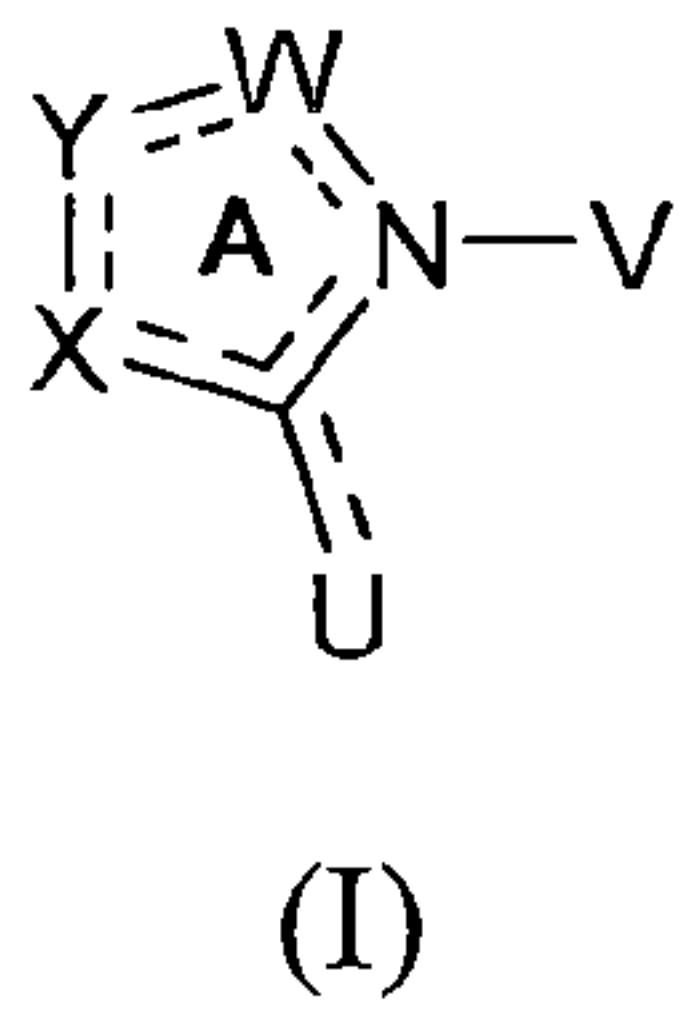
523



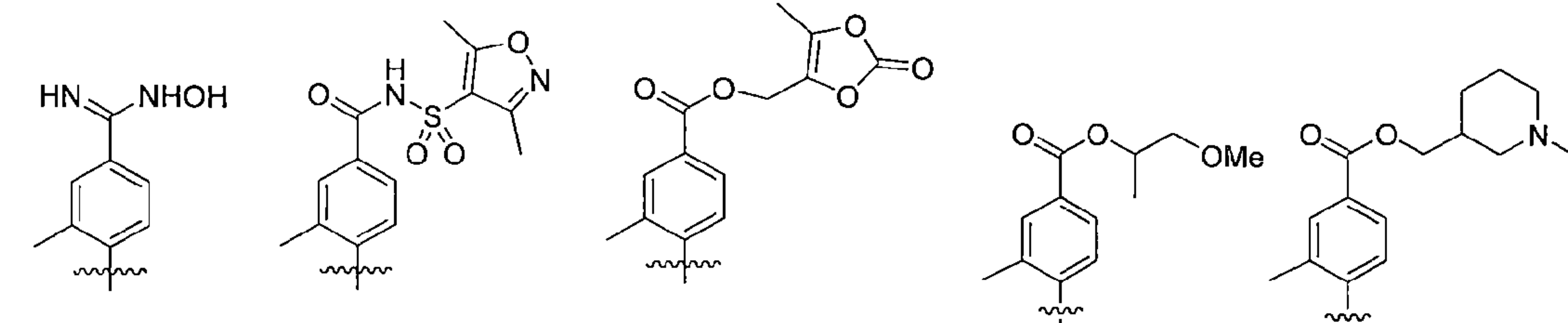
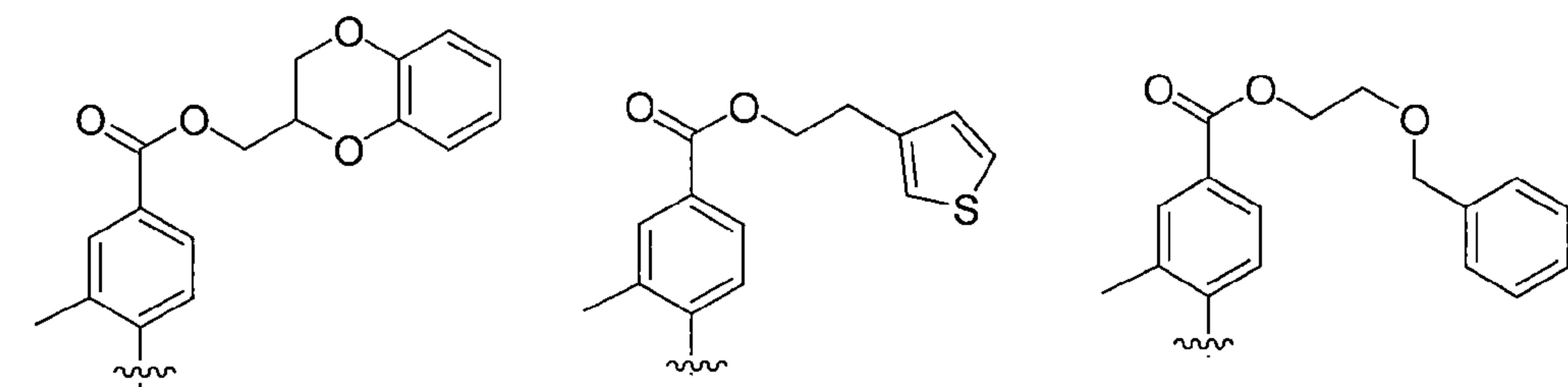
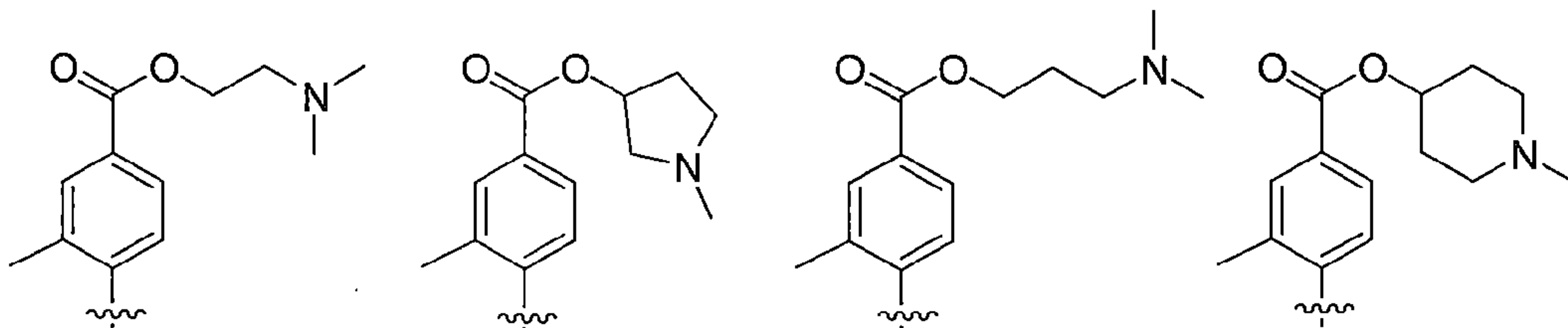
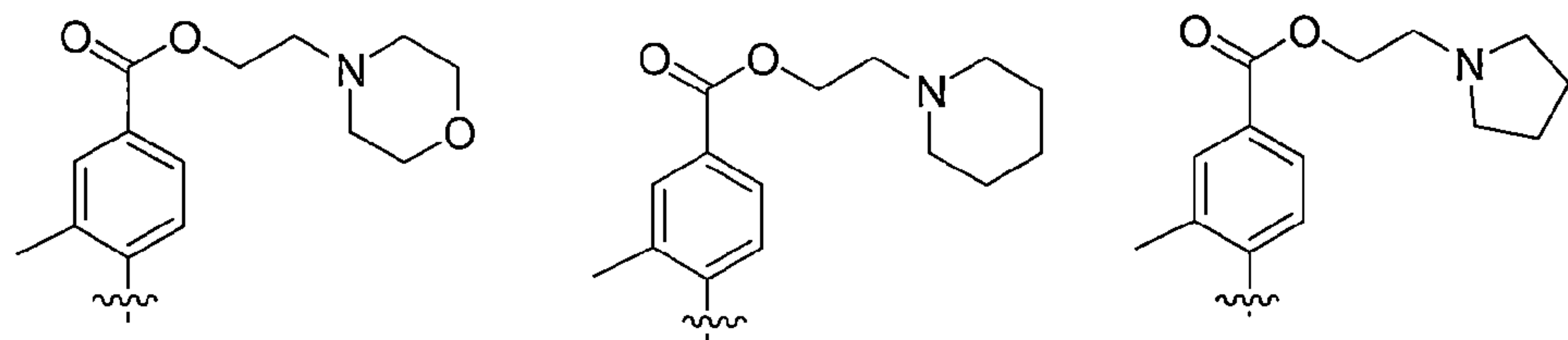
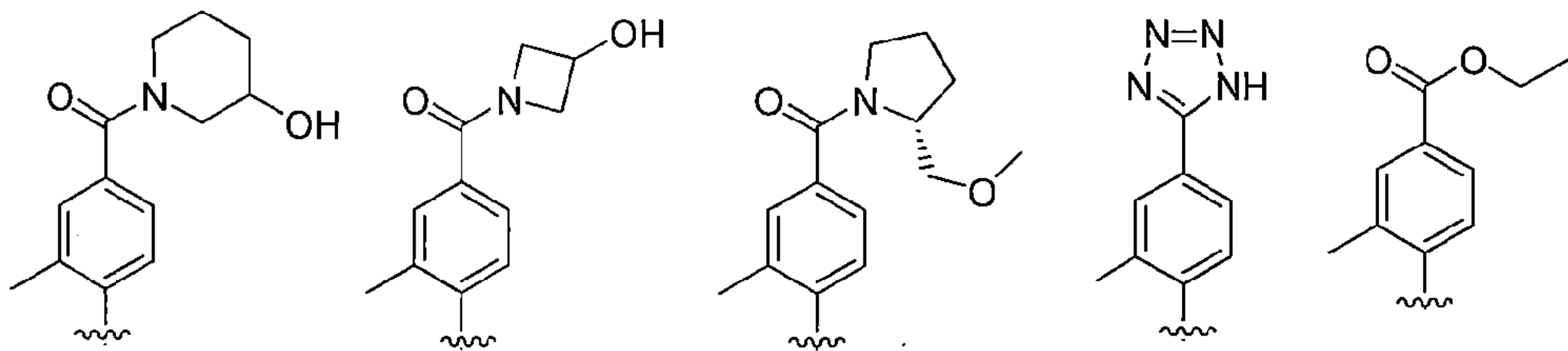
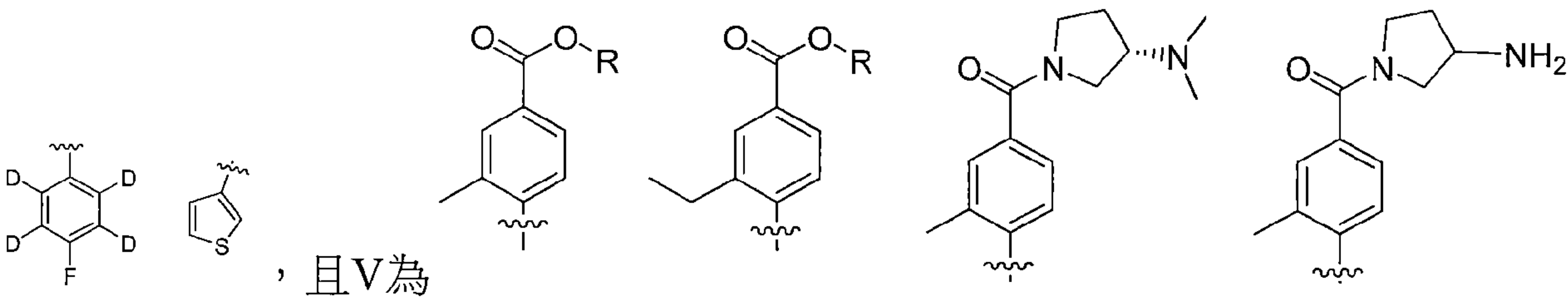
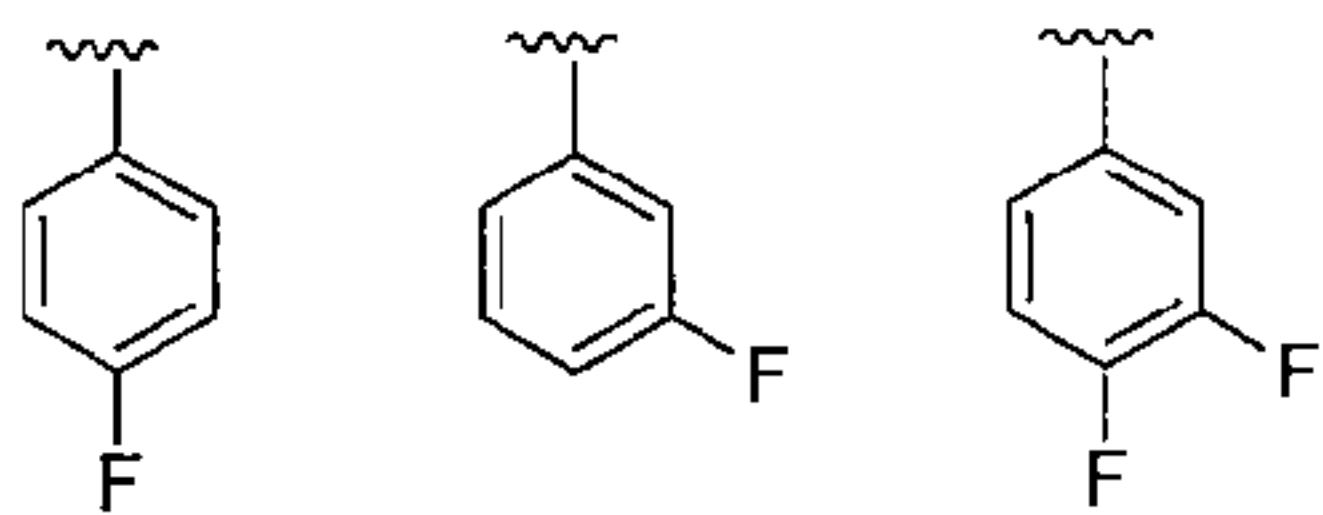
525

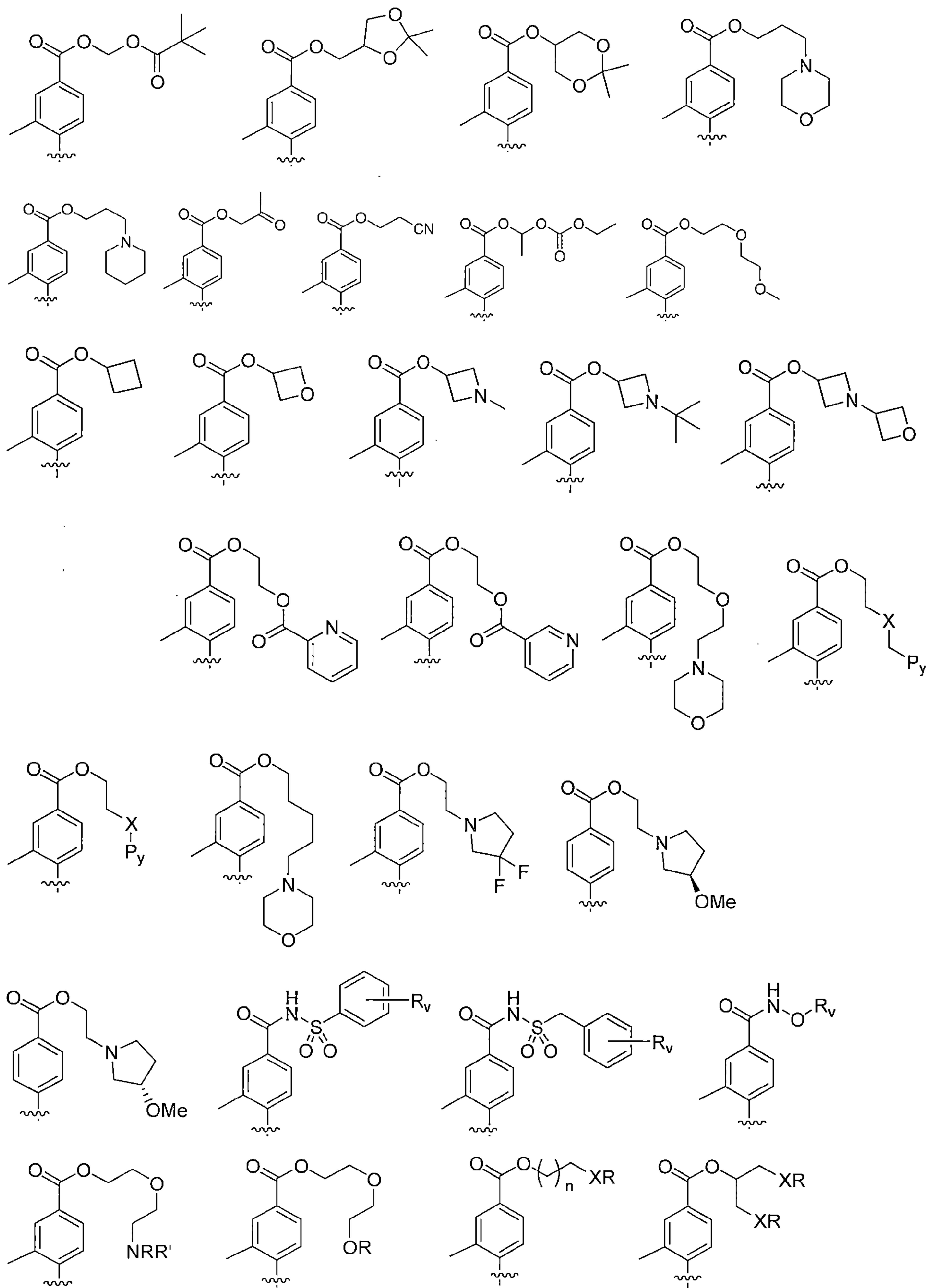


【第9項】 一種如式(I)之化合物：

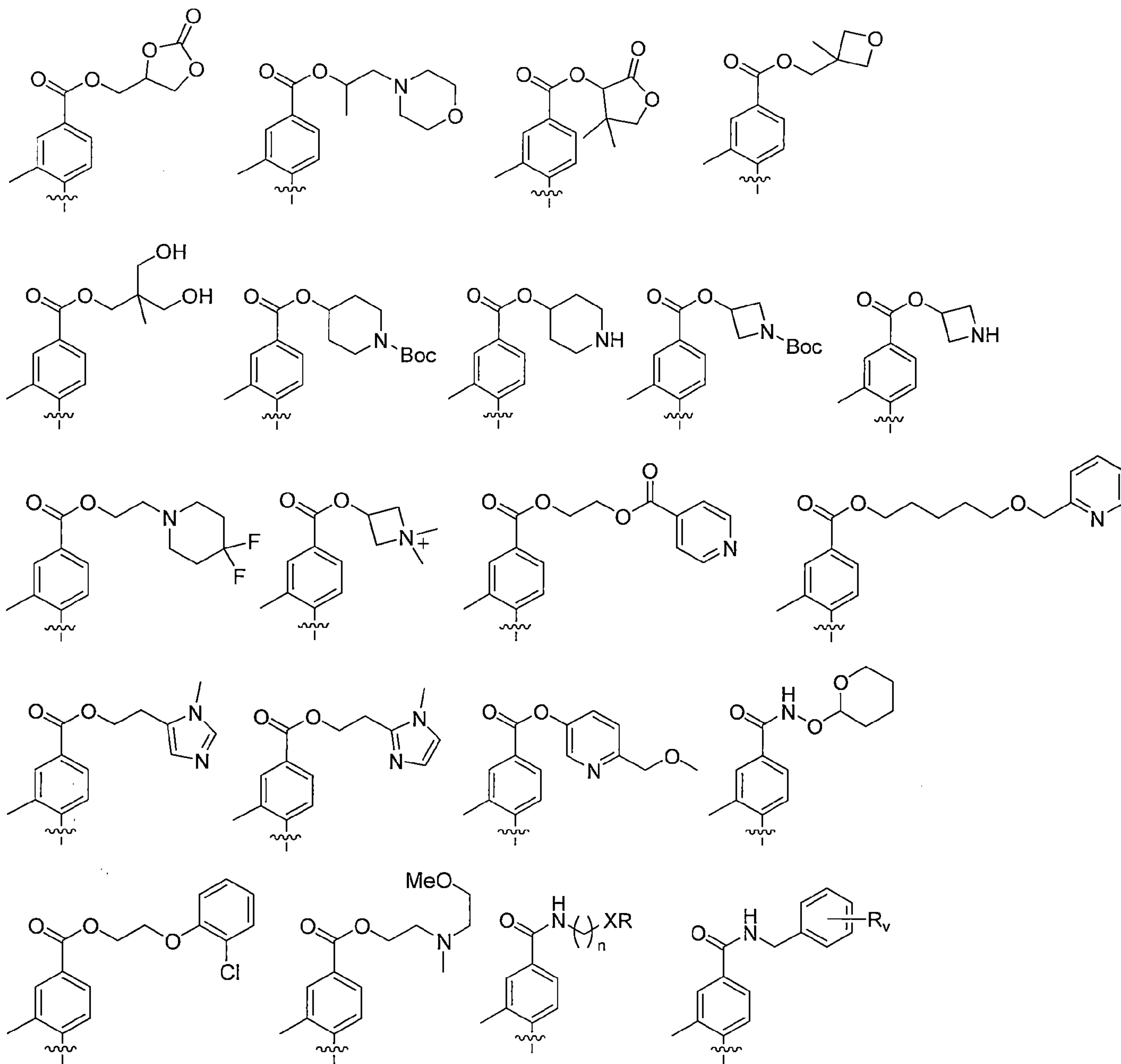


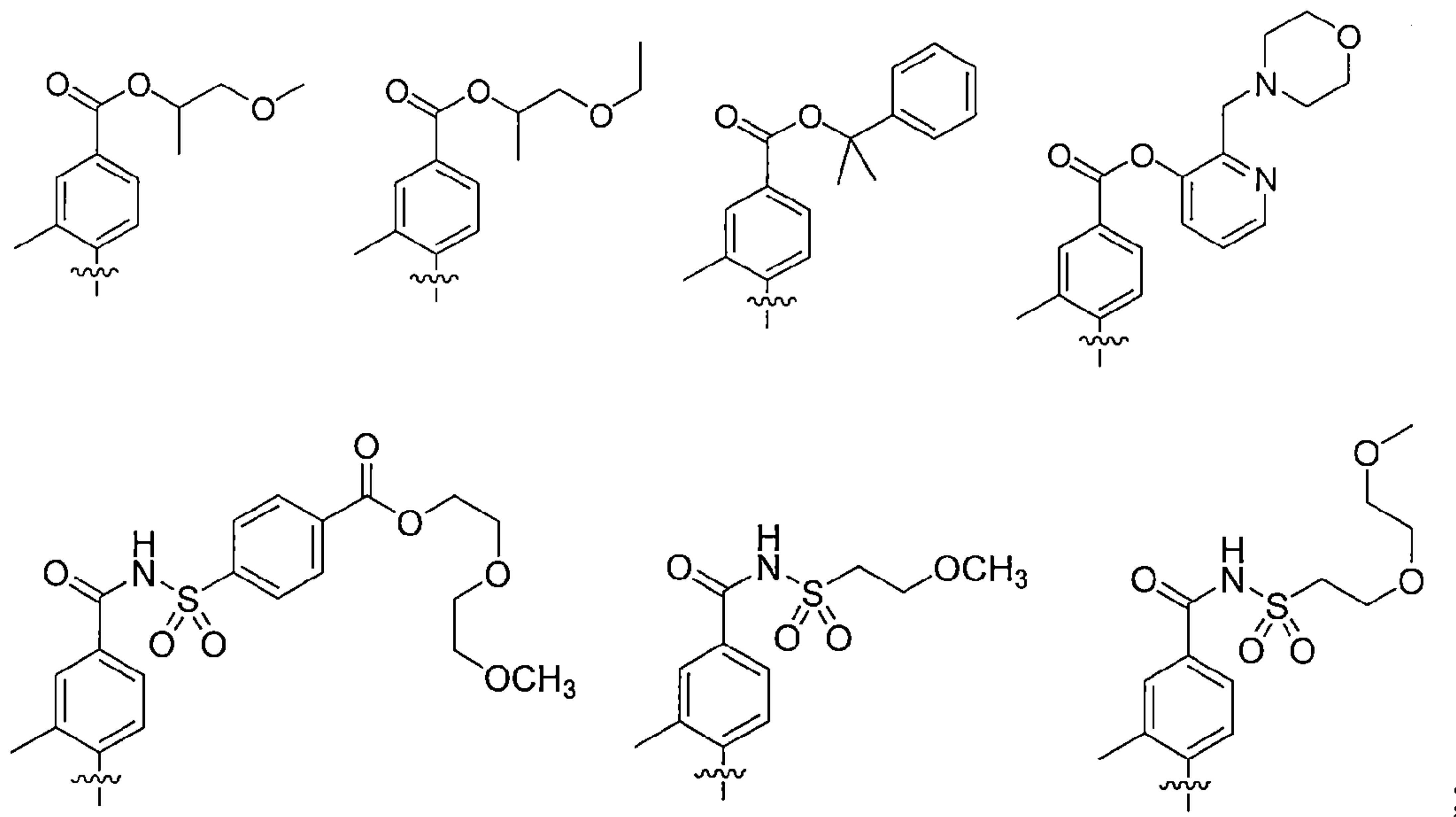
其中，A環中的X為S，Y為-CH₂-，W為-C(O)-，U為









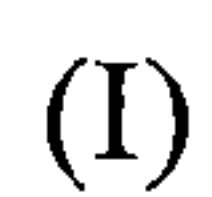


其中，每一R、R'和R_v各自獨立為H、鹵素、OH、乙醯基、乙醯胺基、二烷基氨基、烷基氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆多鹵代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆多鹵代烷氧基、C₃₋₈環烷基、C₂₋₈雜環烷基、C₆₋₁₄芳基或C₁₋₁₃雜芳基；以及n為1至6；X為S、SO₂、CRR'、O或NR'；且P_y為經取代或未經取代之鄰-、間-、或對-吡啶；

其中，每一C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基、C₂₋₈雜環烷基、C₁₋₆烷氧基、C₆₋₁₄芳基和C₁₋₁₃雜芳基各自獨立，或者選擇性地經單-、二-或三-取代基取代，該取代基係選自鹵素、OH、CN、NH₂、NO₂、SO₂、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₃₋₈環烷基、C₂₋₈雜環烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、C₂₋₆二烷基氨基、C₇₋₁₂芳烷基、C₂₋₁₂雜芳烷基、C₆₋₁₄芳基、C₁₋₁₃雜芳基、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-NRC(O)R'、-S(O)₂R、-S(O)₂NRR'、-NRS(O)₂R'、-C(O)R、-C(O)NRS(O)₂R'、-C(O)NRS(O)₂NR'R''或-NRS(O)₂NR'R''；或選擇性地與C₃₋₈環烷基、C₂₋₈雜環烷基、C₆₋₁₄芳基或C₁₋₁₃雜芳基稠和；以及

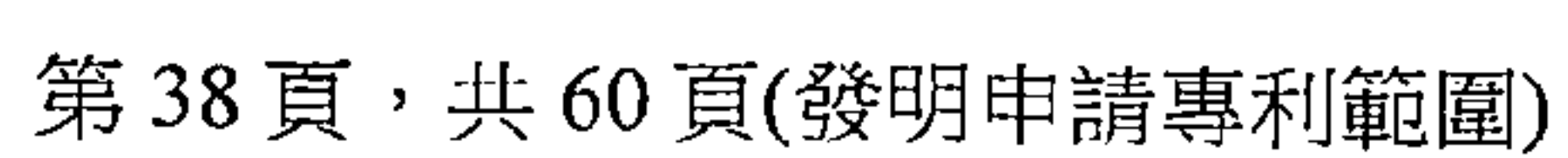
該化合物具有大於90%之鏡像超越值。

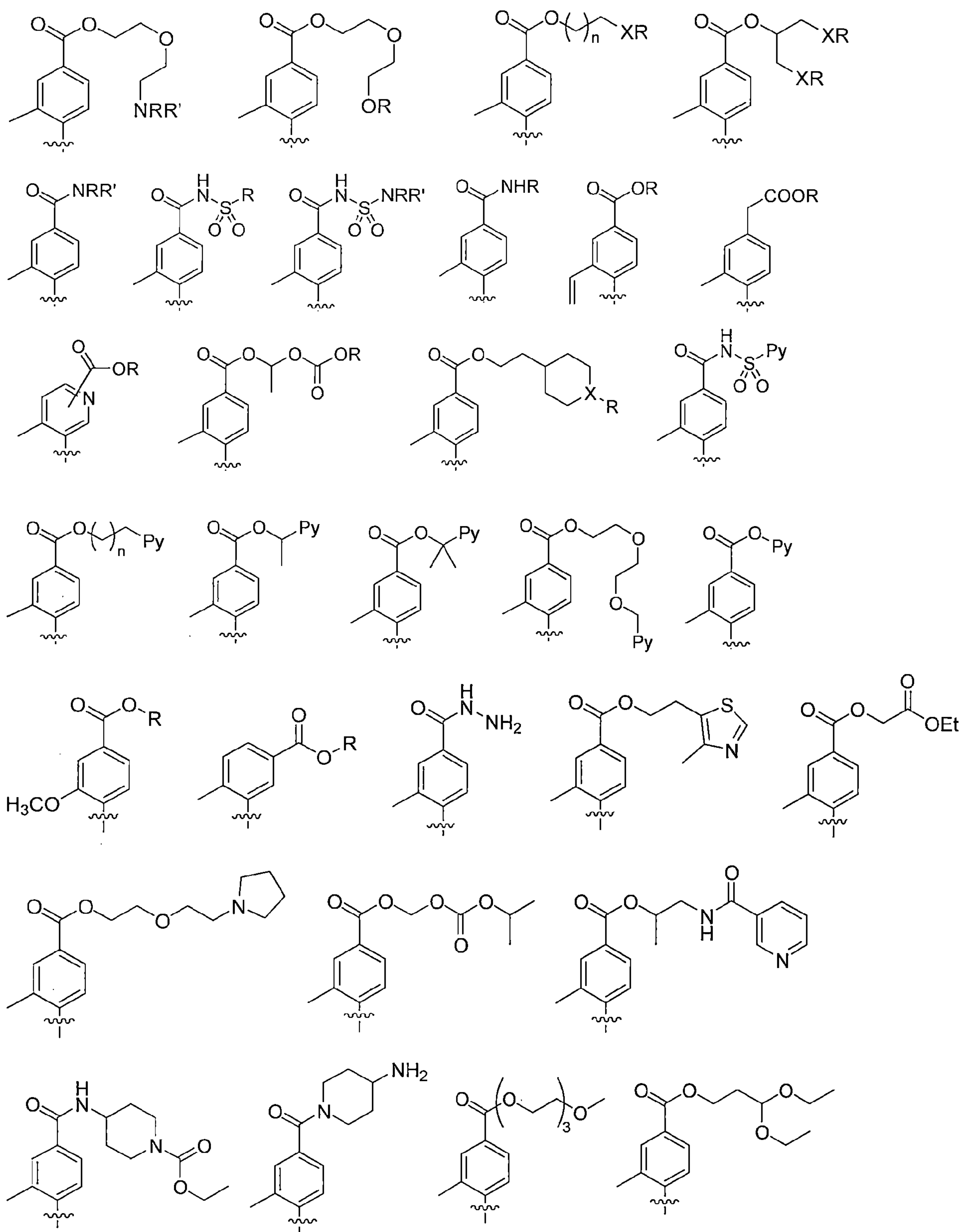
【第10項】一種如式(I)之化合物：

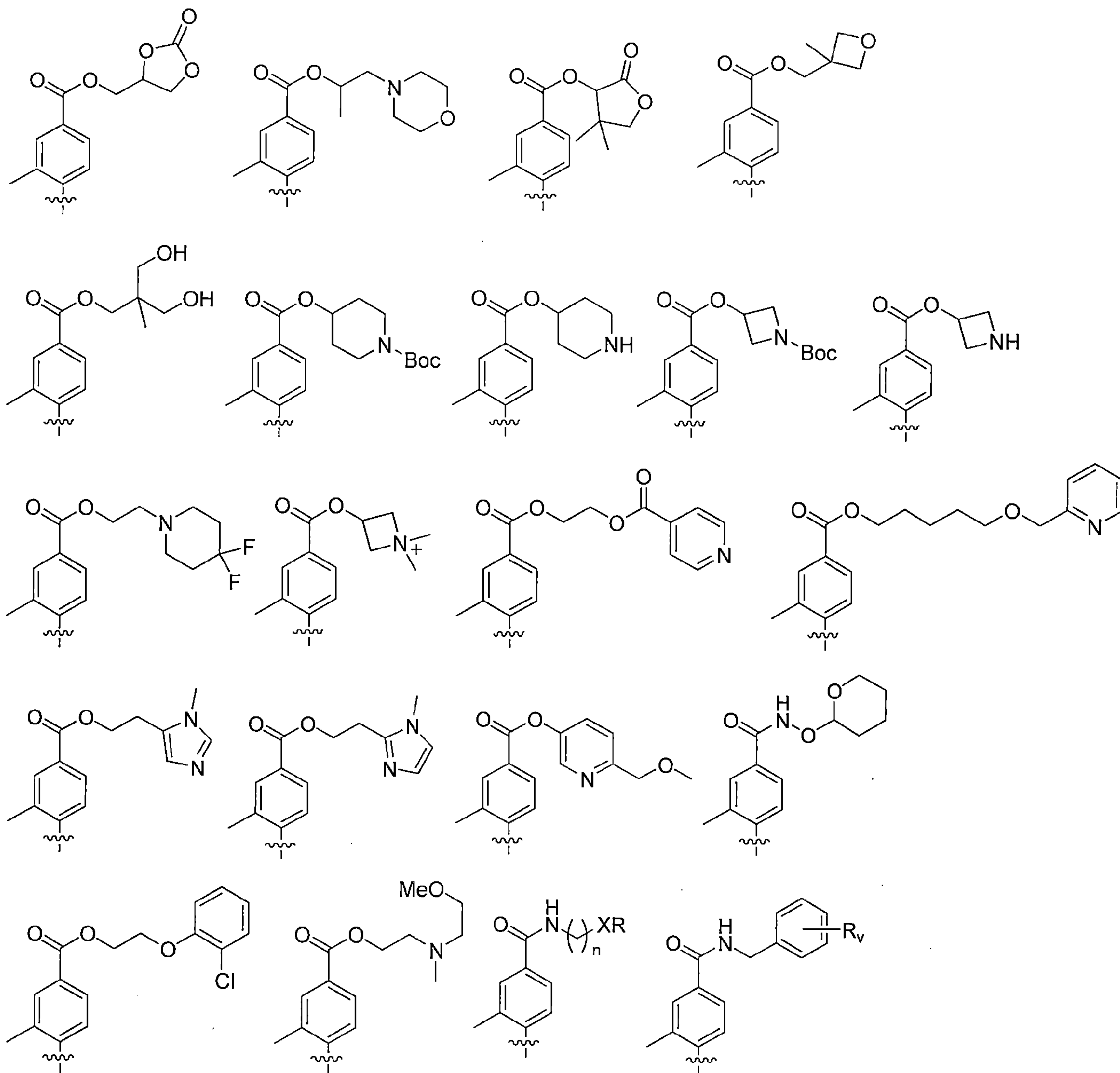


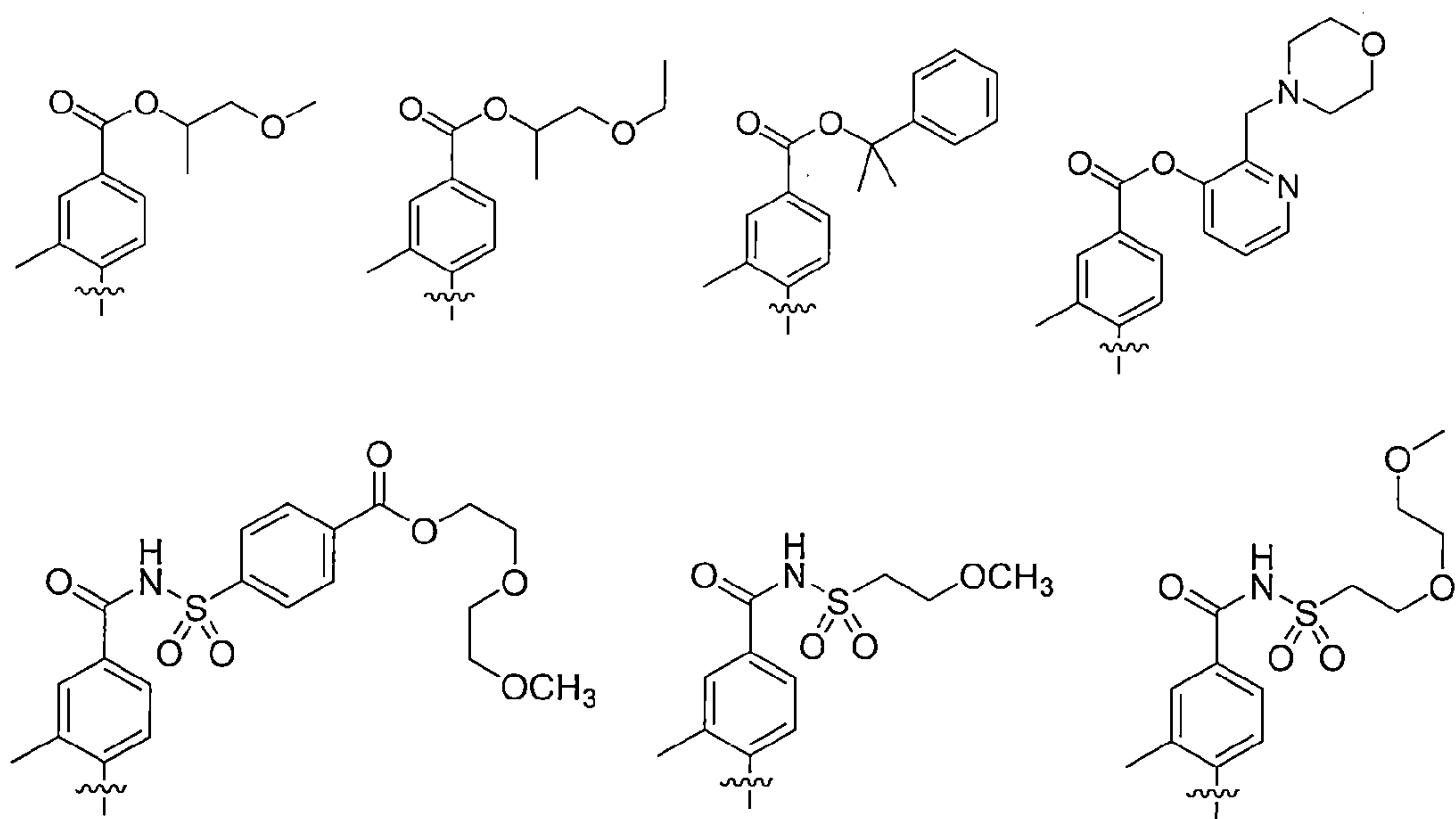
Chemical structures of 4-fluorophenyl, 3-fluorophenyl, and 2,6-difluorophenyl groups.











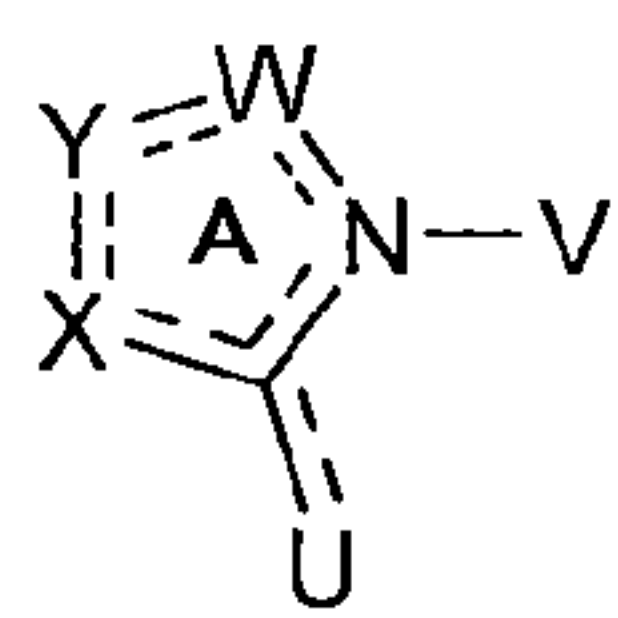
其中，

每一R、R'和R_v各自獨立為H、鹵素、OH、乙醯基、乙醯胺基、二烷氨基、烷氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆多鹵代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆多鹵代烷氧基、C₃₋₈環烷基、C₂₋₈雜環烷基、C₆₋₁₄芳基或C₁₋₁₃雜芳基；n為1至6；X為S、SO₂、CRR'、O或NR'；且P_y為經取代或未經取代之鄰-、間-、或對-吡啶；以及

U所連接的碳中的至少一個經氬原子單-、二-或三-取代；

其中，每一C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基、C₂₋₈雜環烷基、C₁₋₆烷氧基、C₆₋₁₄芳基和C₁₋₁₃雜芳基各自獨立，或者選擇性地經單-、二-或三-取代基取代，該取代基係選自鹵素、OH、CN、NH₂、NO₂、SO₂、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₃₋₈環烷基、C₂₋₈雜環烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷氧基、C₁₋₆烷氨基、C₂₋₆二烷氨基、C₇₋₁₂芳烷基、C₂₋₁₂雜芳烷基、C₆₋₁₄芳基、C₁₋₁₃雜芳基、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-NRC(O)R'、-S(O)₂R、-S(O)₂NRR'、-NRS(O)₂R'、-C(O)R、-C(O)NRS(O)₂R'、-C(O)NRS(O)₂NR'R"或-NRS(O)₂NR'R"；或選擇性地與C₃₋₈環烷基、C₂₋₈雜環烷基、C₆₋₁₄芳基或C₁₋₁₃雜芳基稠和。

【第11項】 一種治療鴉片受體相關病症之醫藥組成物，包含μ-型鴉片受體拮抗劑和有效劑量的式(I)之化合物：

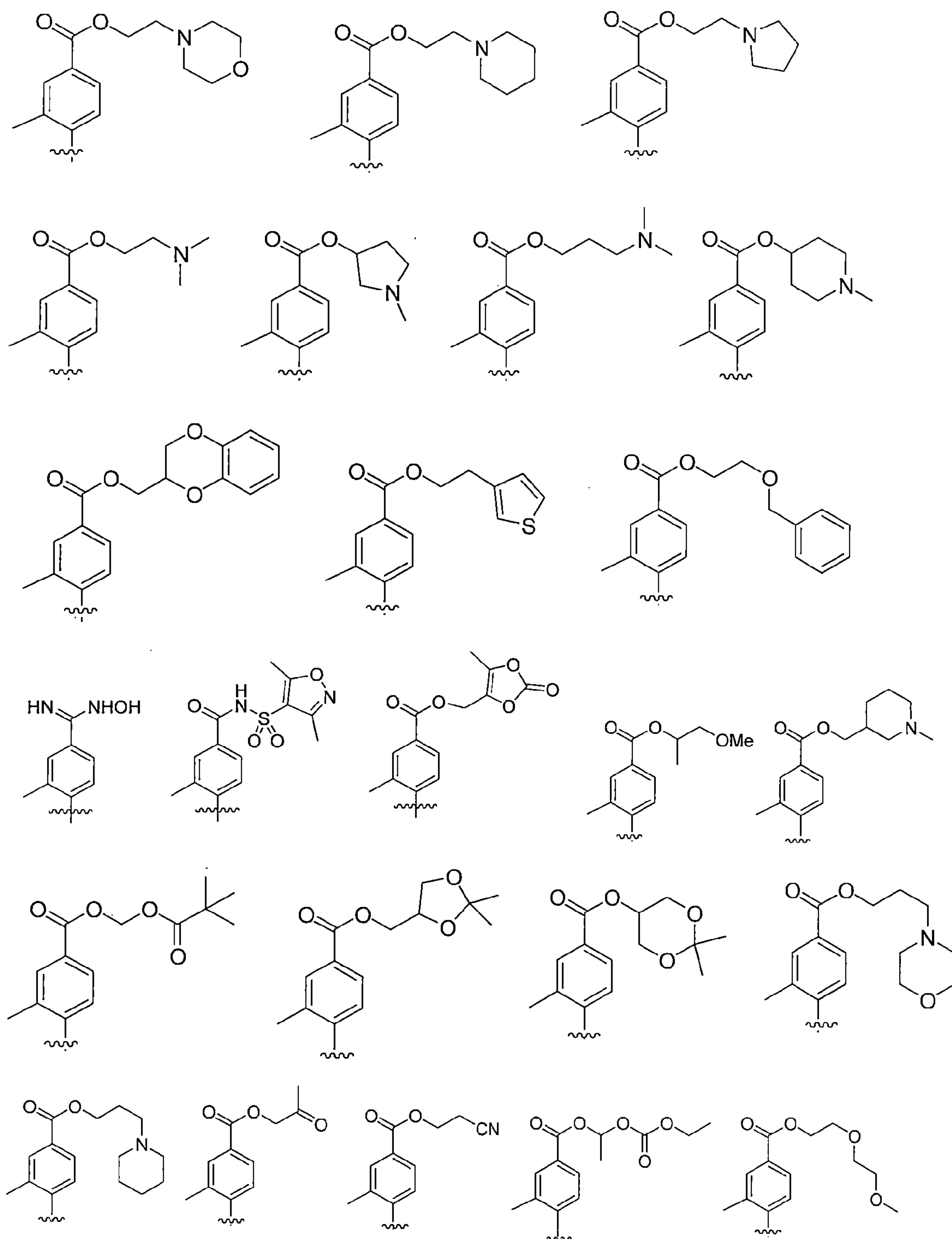


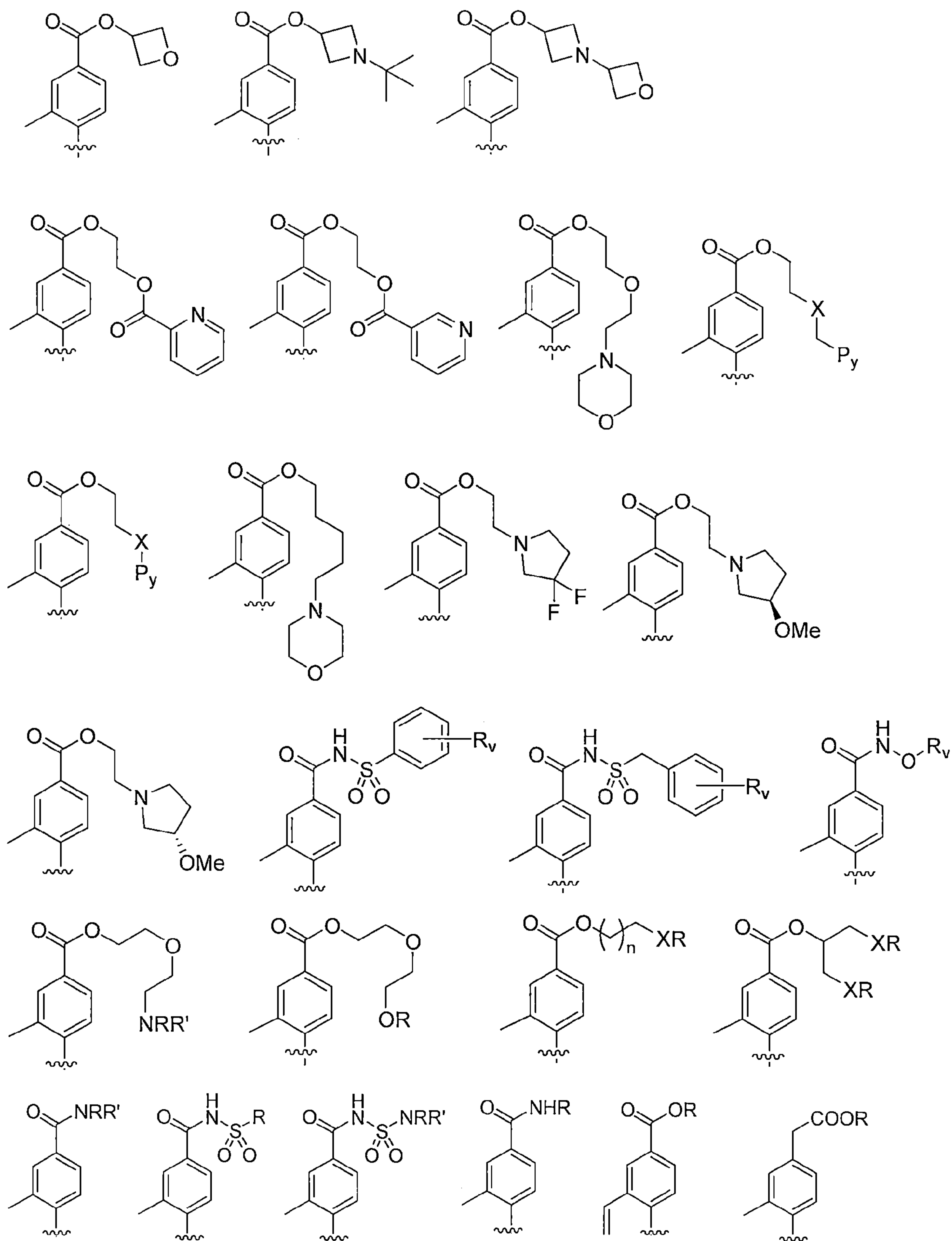
(I)

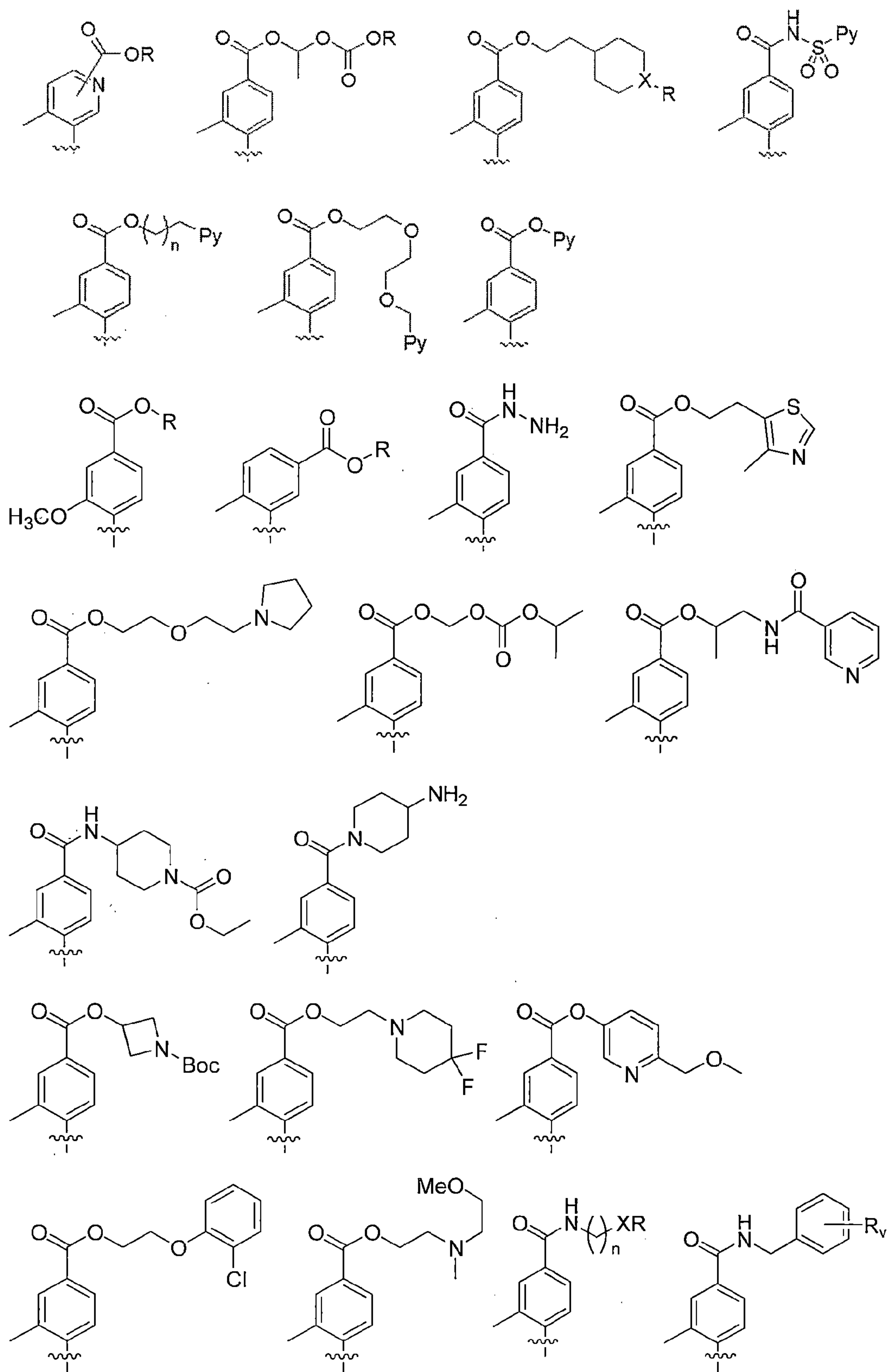
其中，A環為 ；

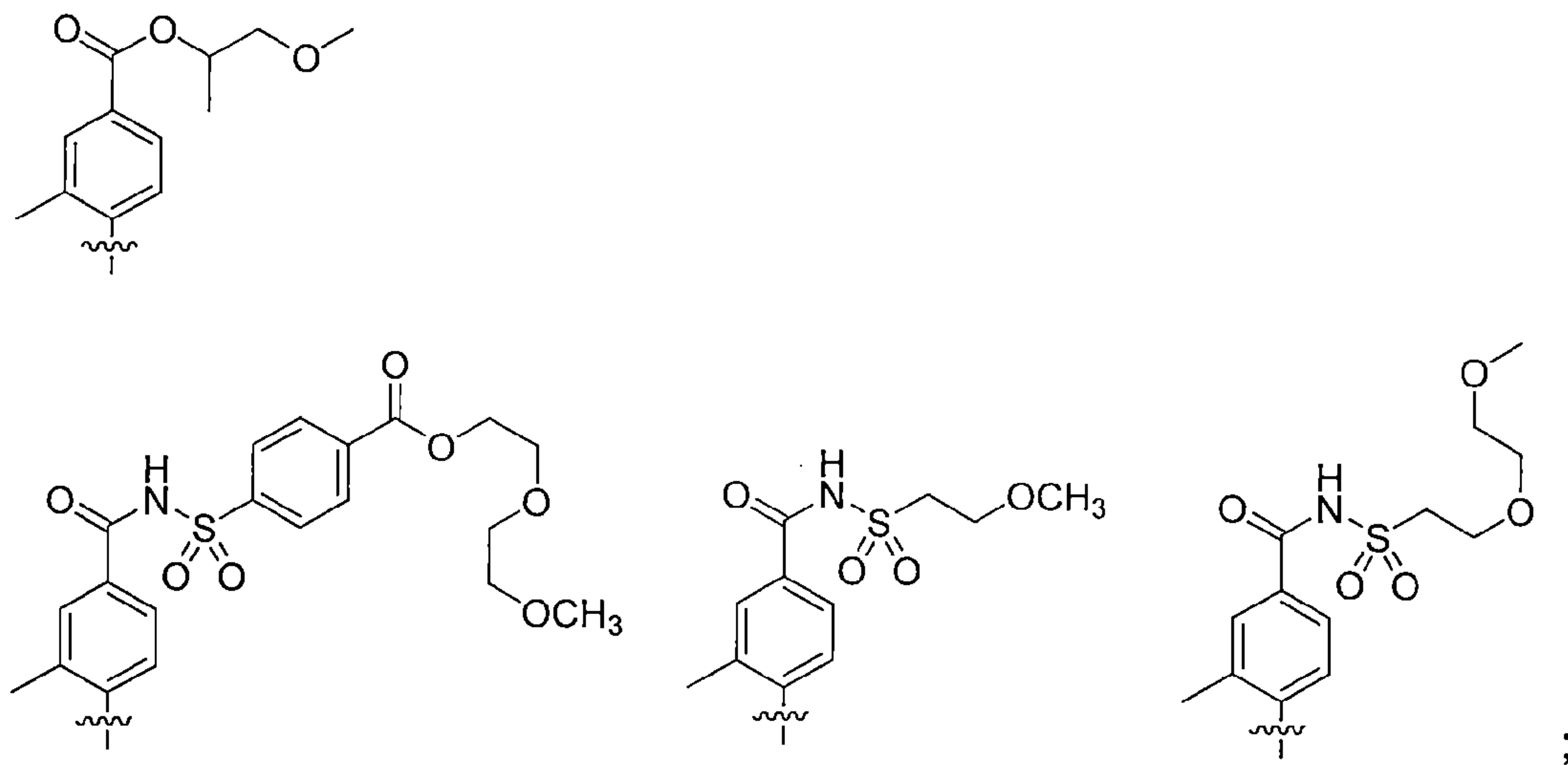
U為 ；以及

V為









其中，每一R、R'和R_v各自獨立為H、鹵素、OH、乙醯基、乙醯胺基、二烷基氨基、烷基氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆多鹵代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆多鹵代烷氧基、C₃₋₈環烷基、C₂₋₈雜環烷基、C₆₋₁₄芳基或C₁₋₁₃雜芳基；n為1至6；X為S、SO₂、CRR'、O或NR'；且P_y為經取代或未經取代之鄰-、間-、或對-吡啶；

或該化合物藥學上可接受的鹽類。

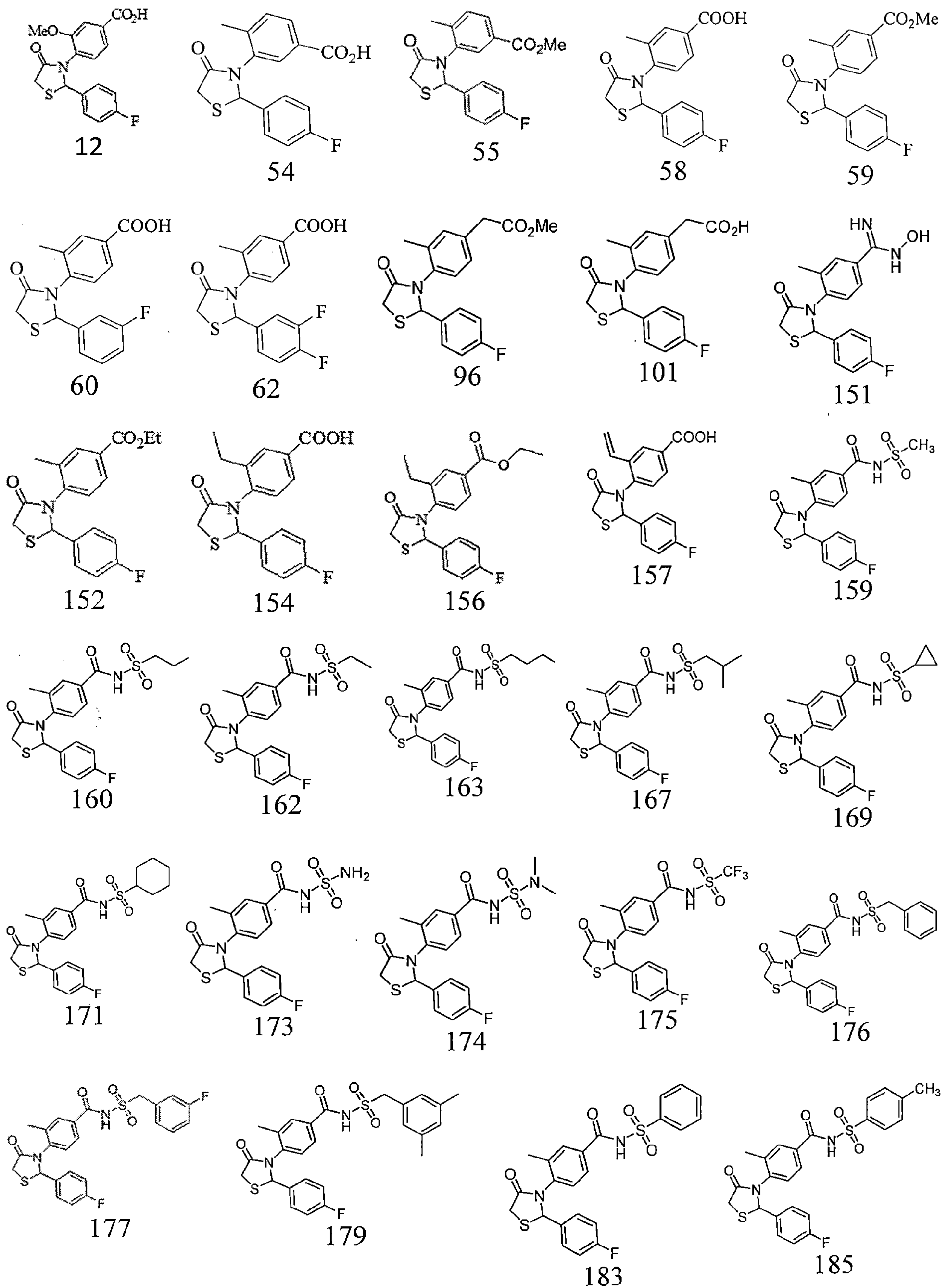
【第12項】如申請專利範圍第11項所述之醫藥組成物，其中該μ-型鴉片受體拮抗劑為納洛酮、納曲酮、塞米多芬(samidorphane)、西普地米(cyprodime)、克洛辛納模(clocinnamox)、β-富納曲胺(β-FNA)、納洛嗪(naloxonazine)或納美芬。

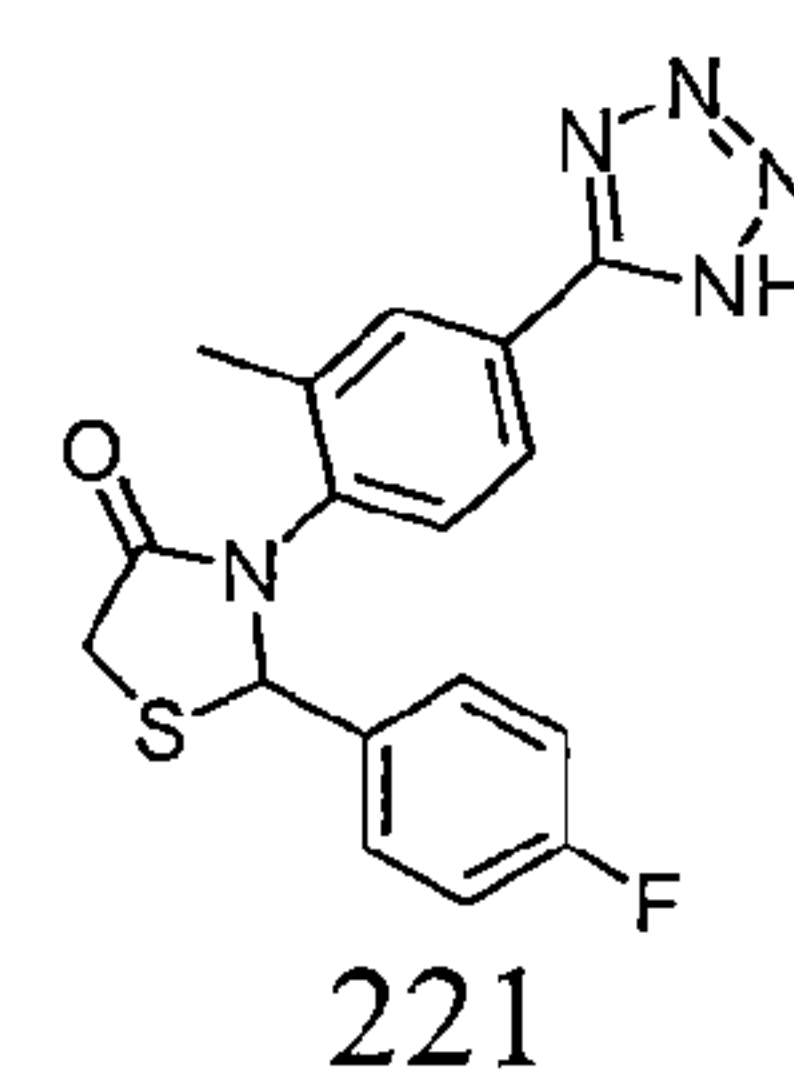
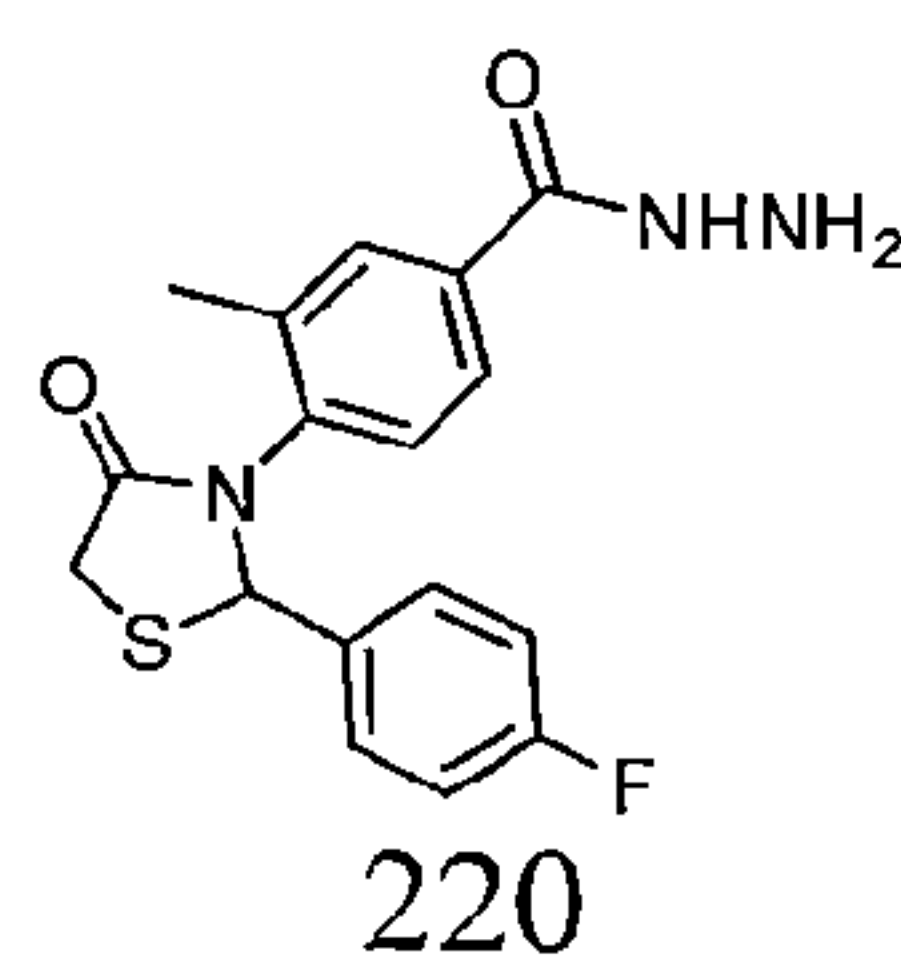
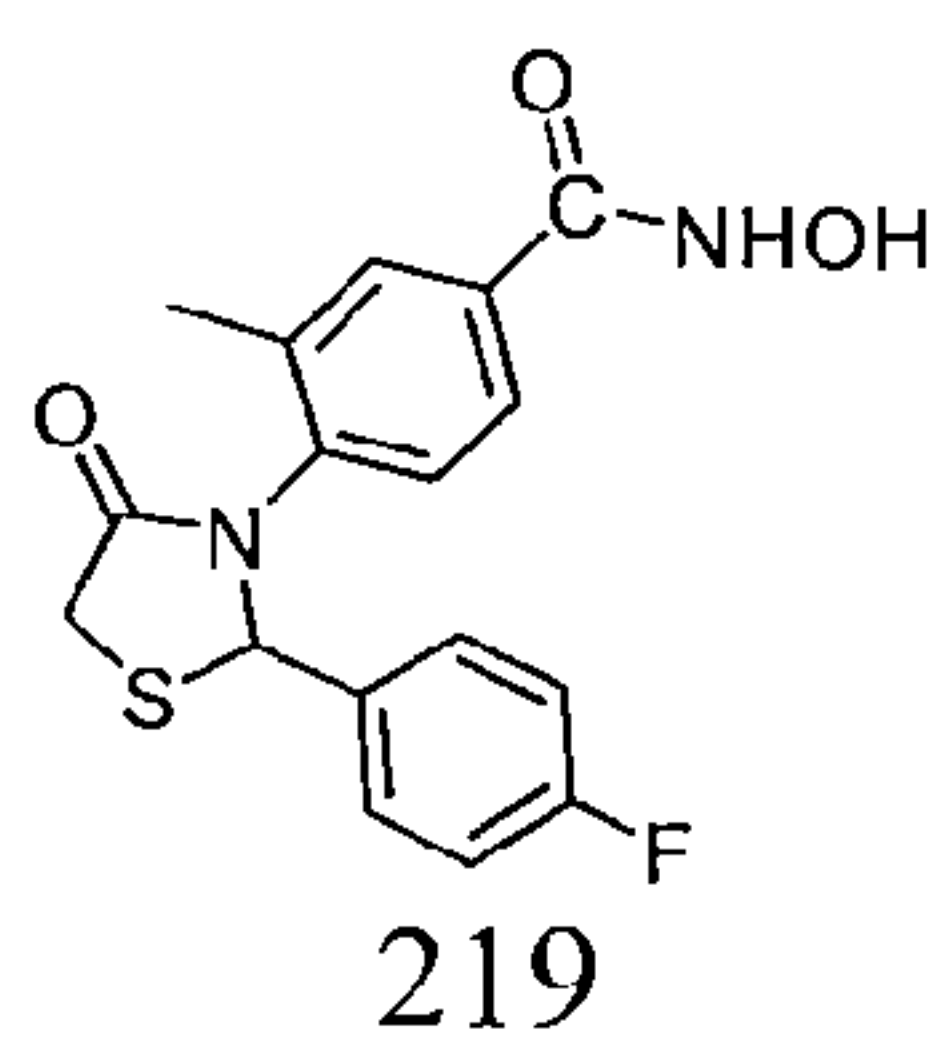
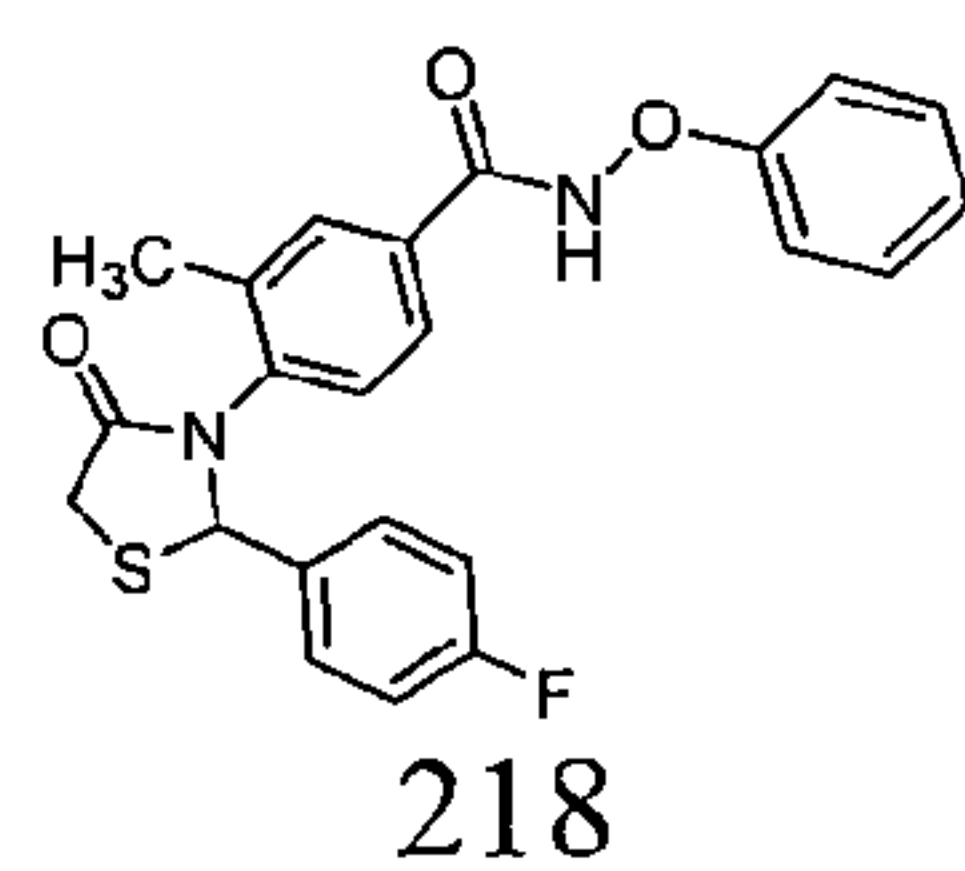
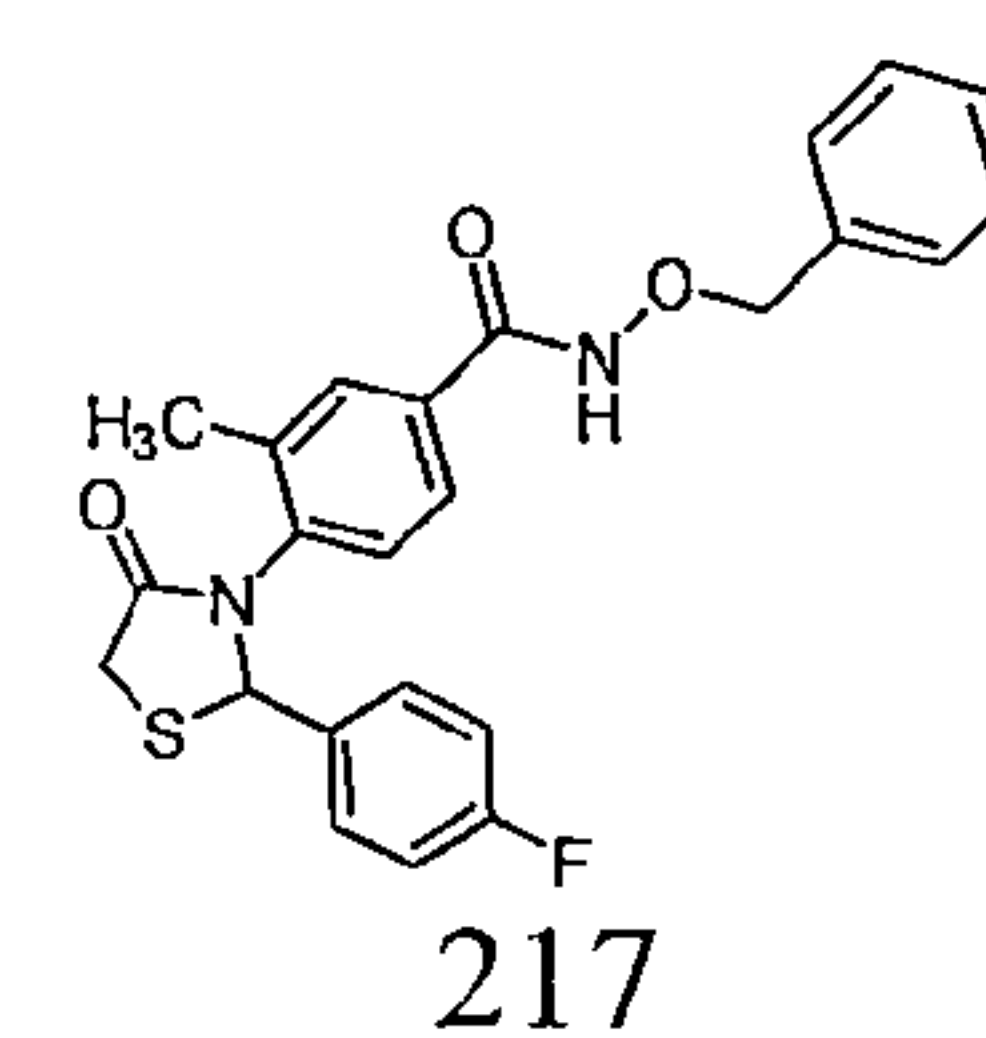
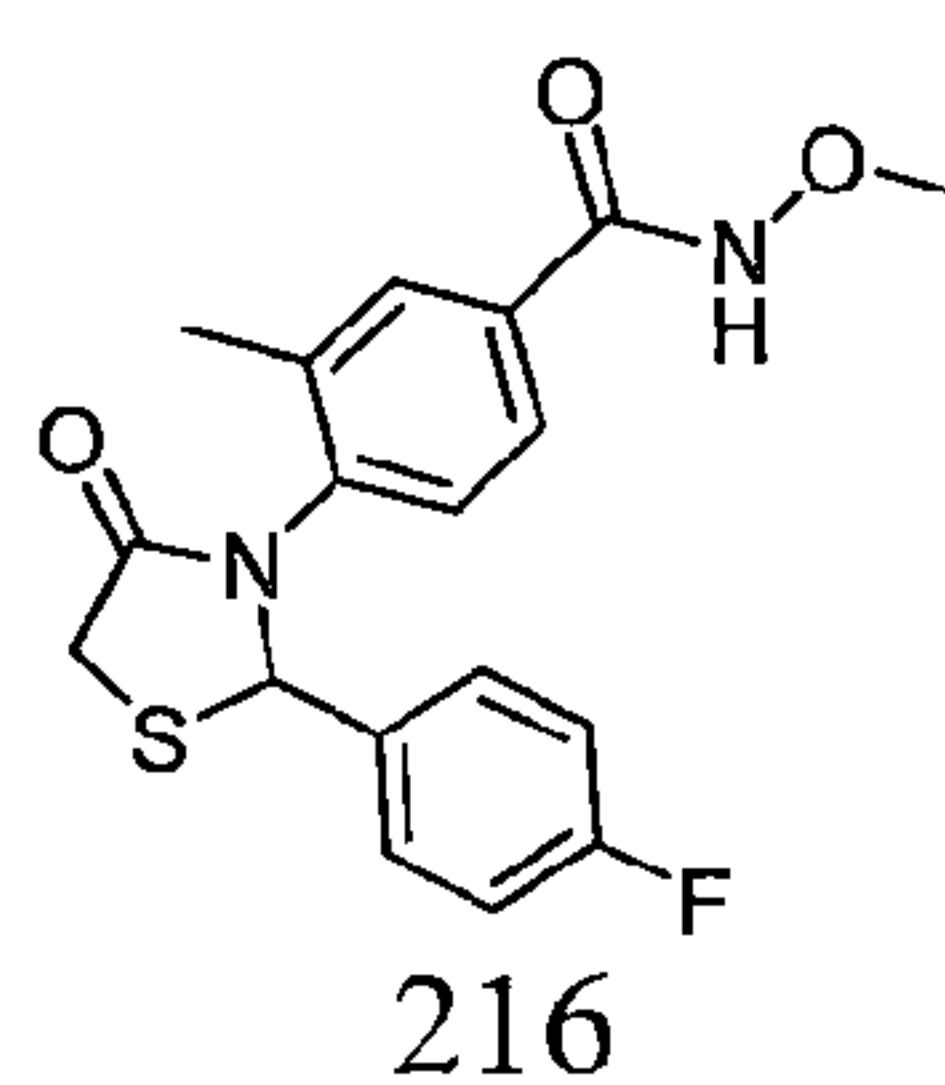
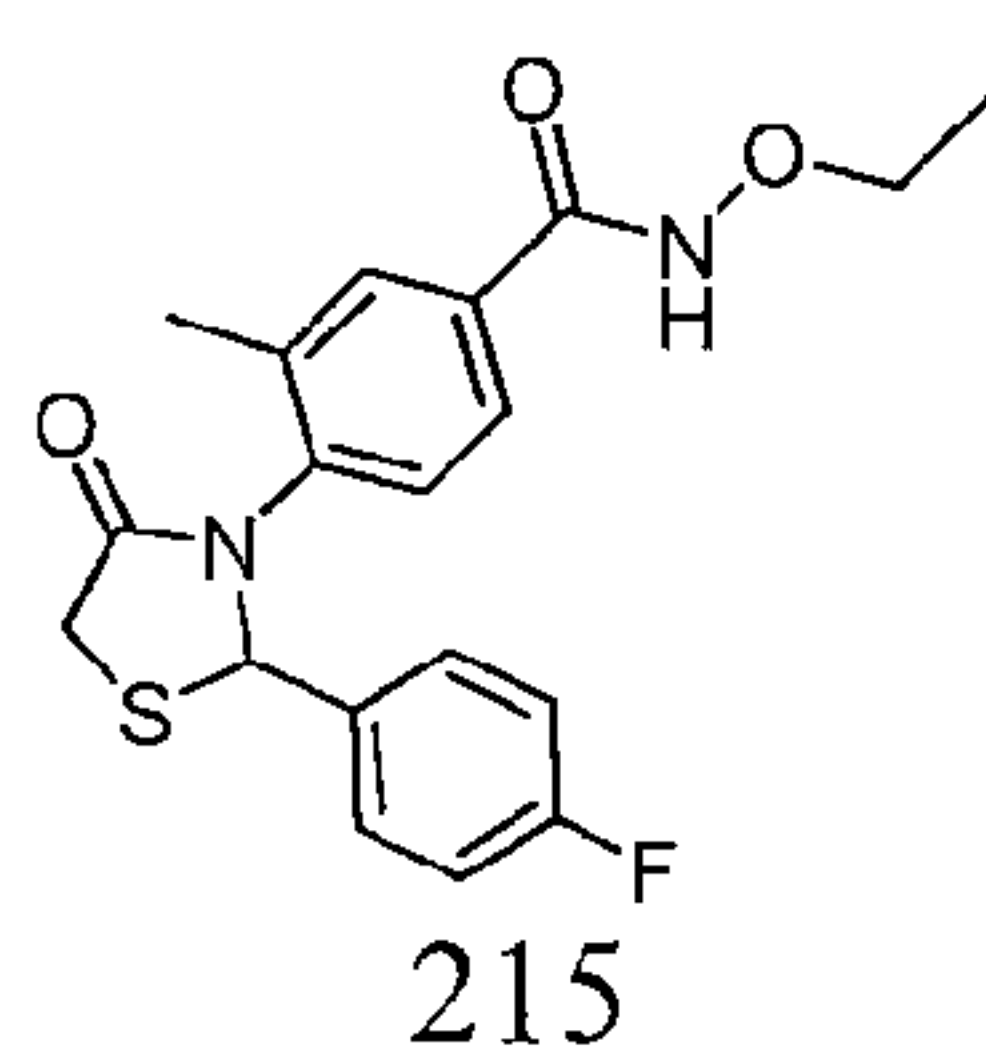
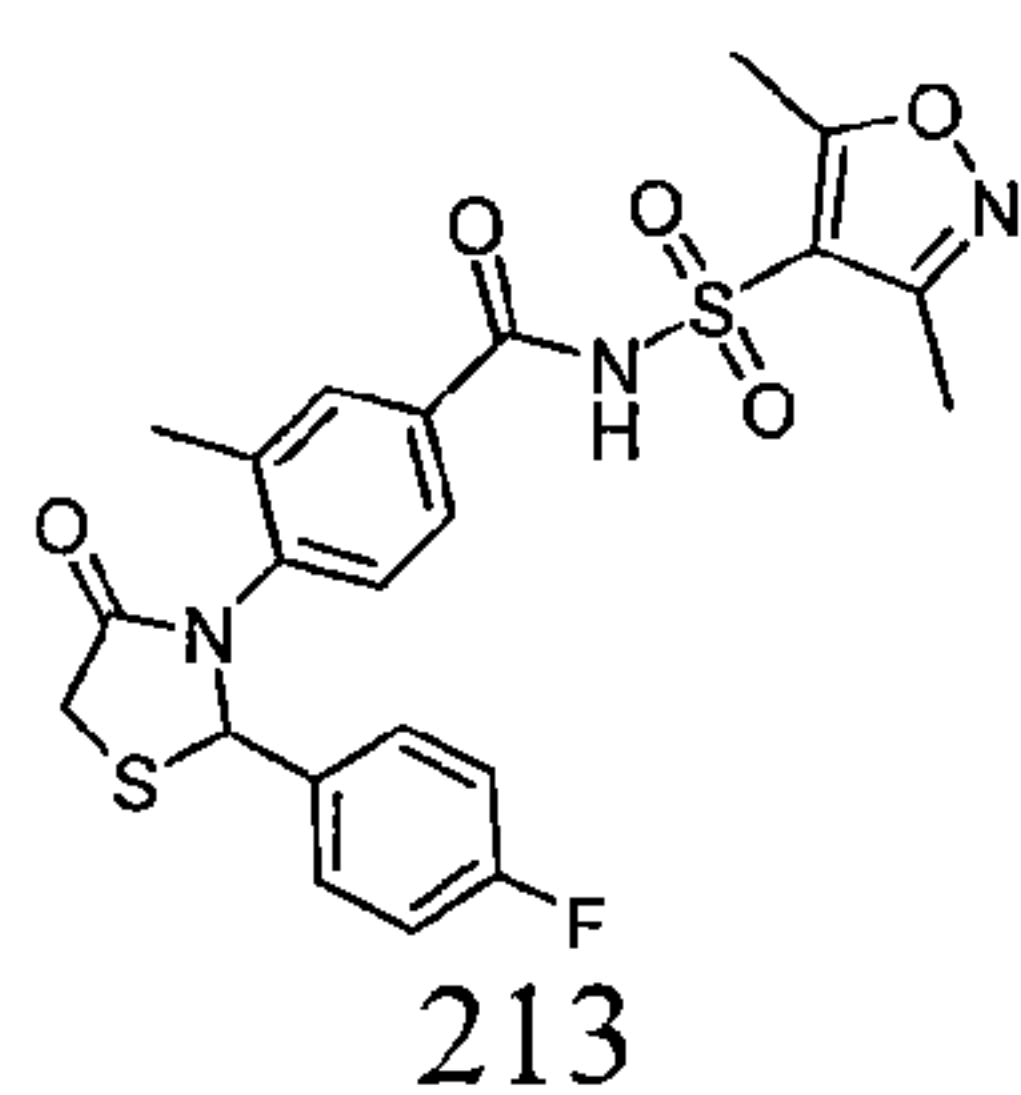
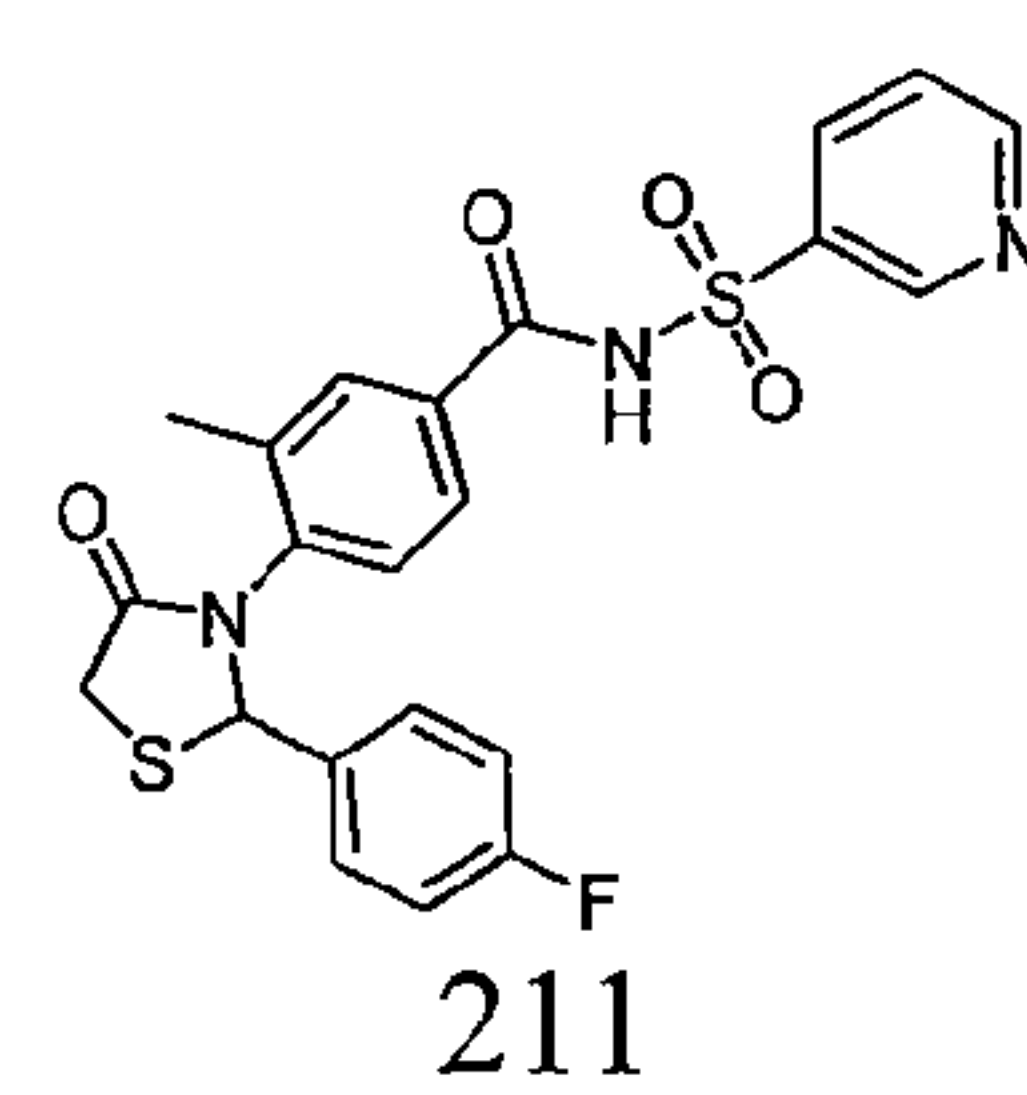
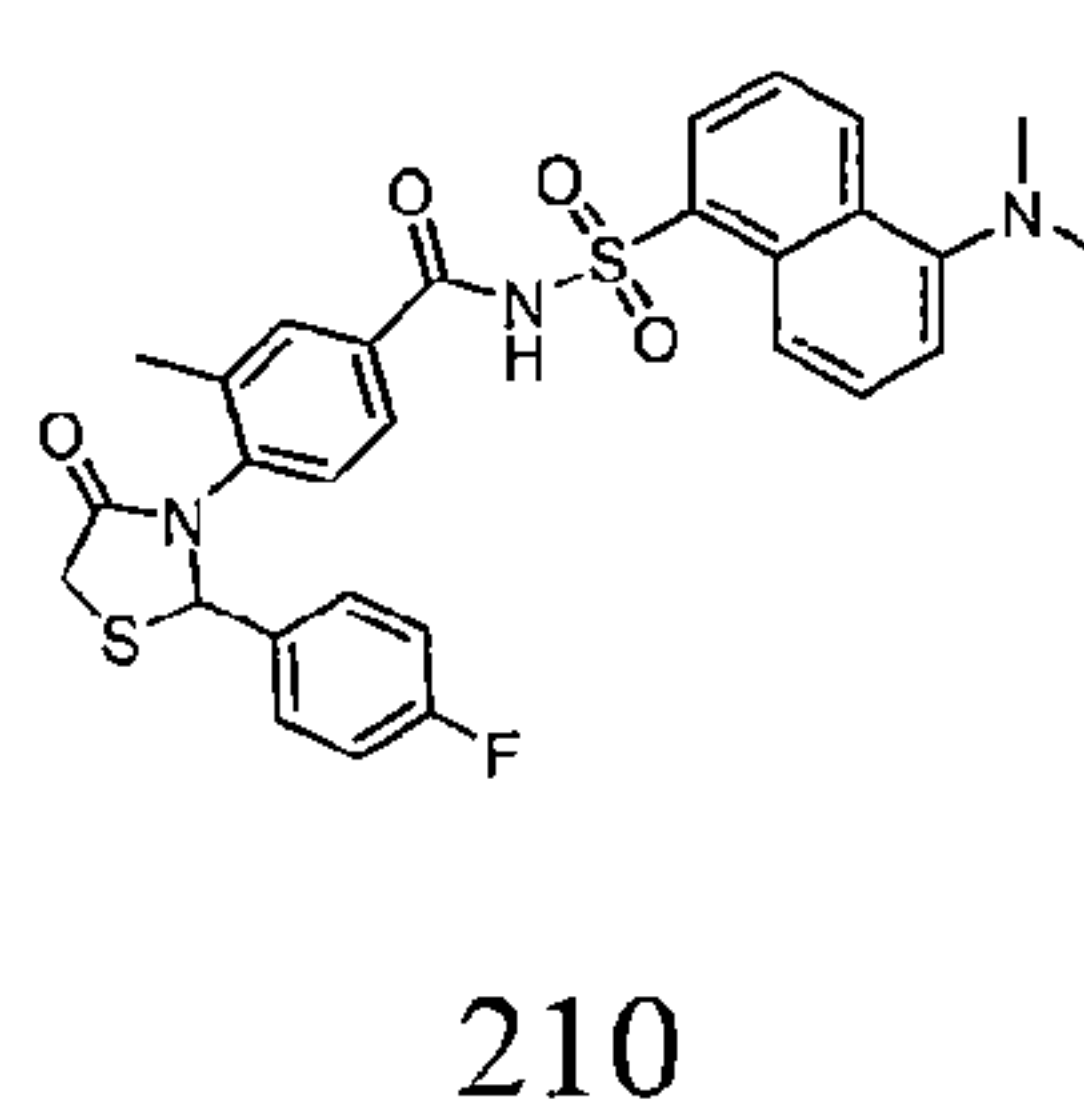
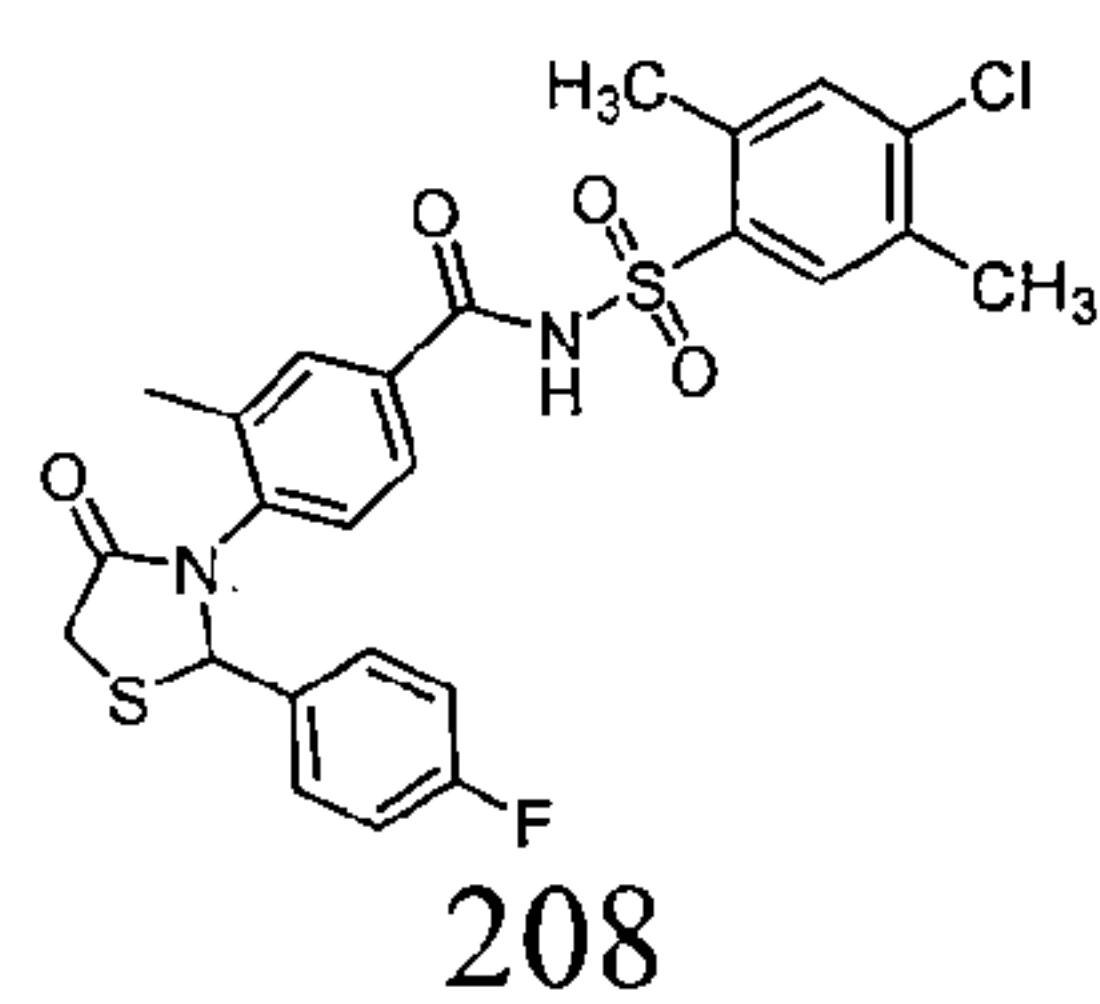
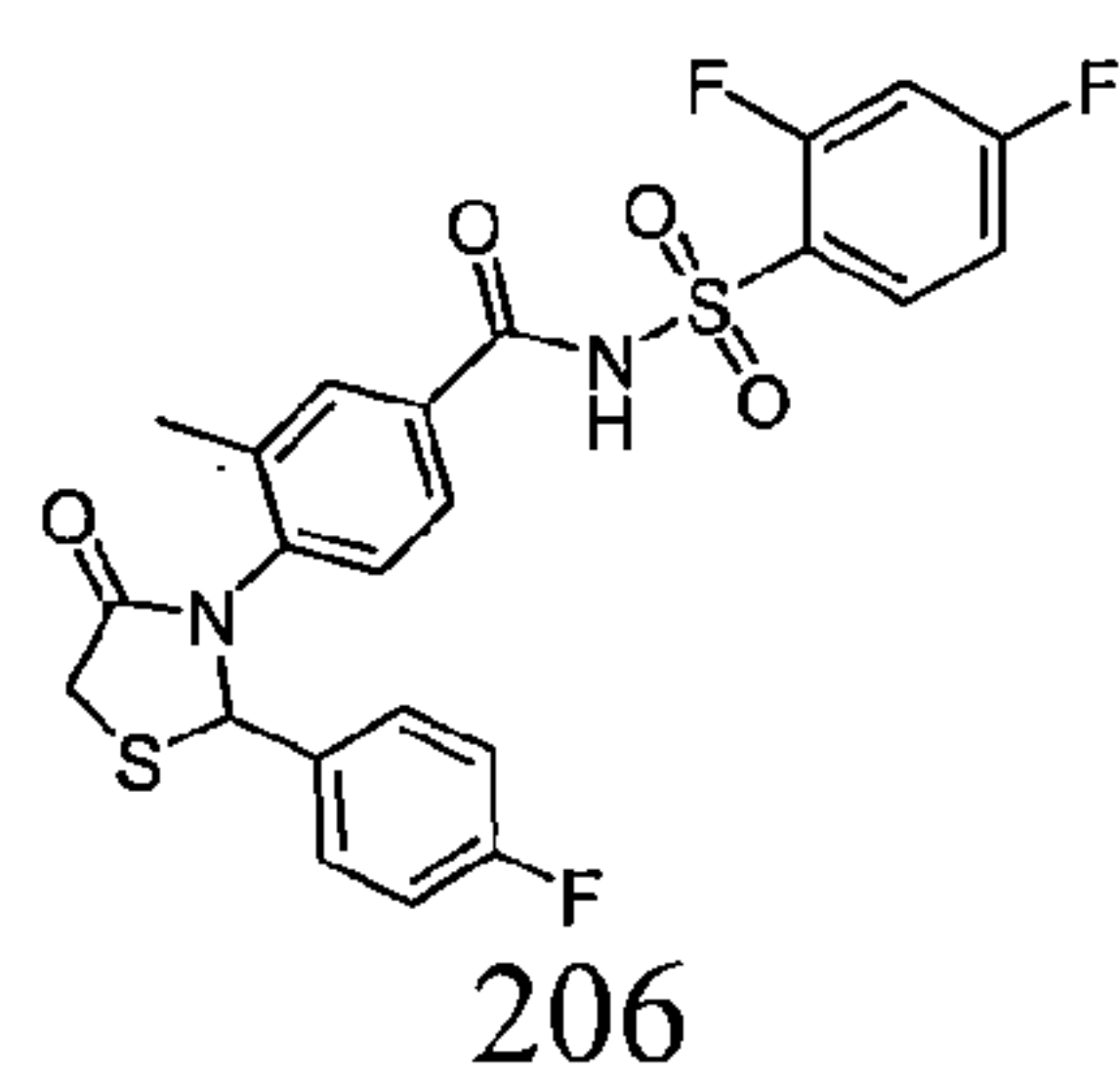
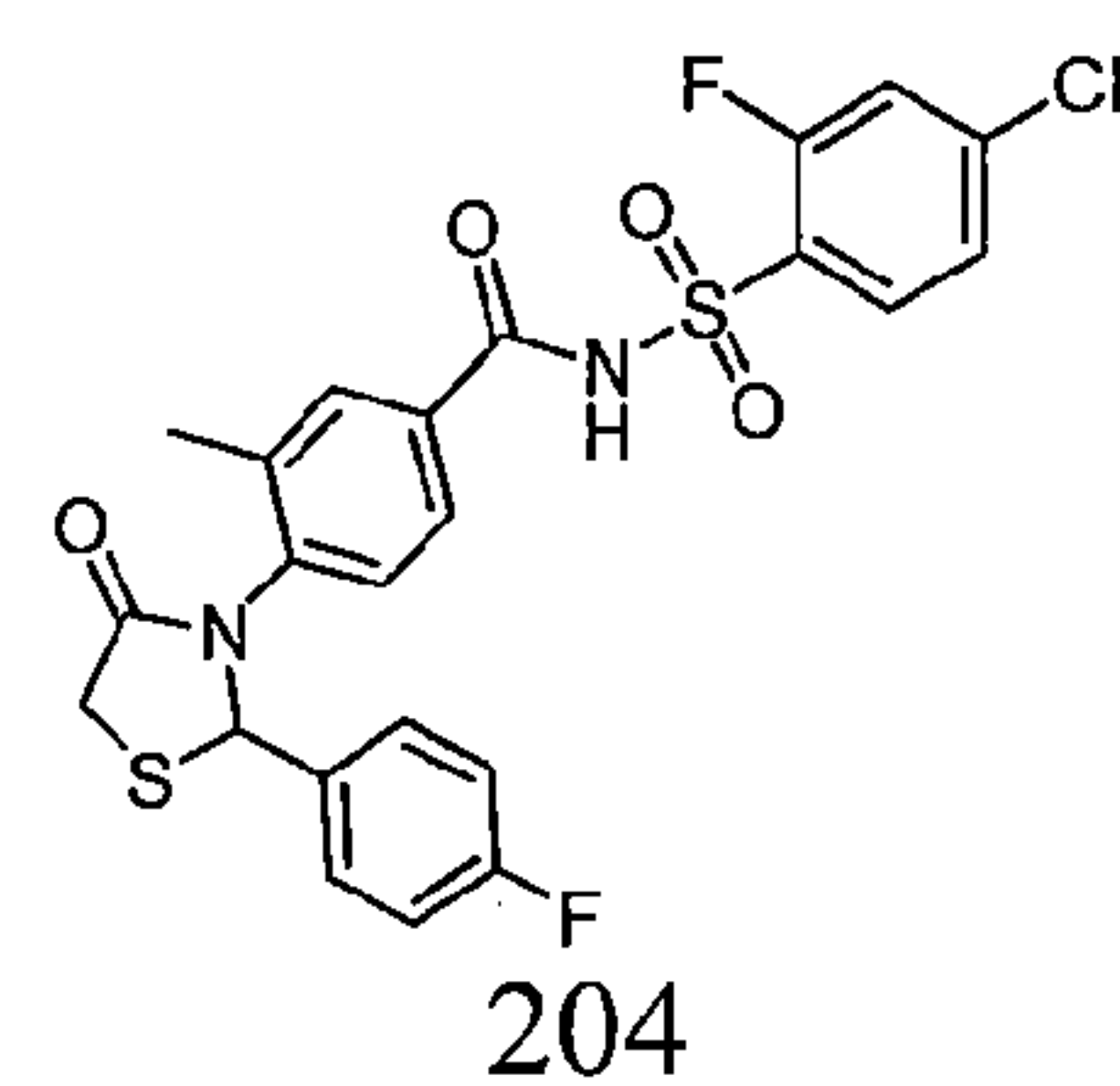
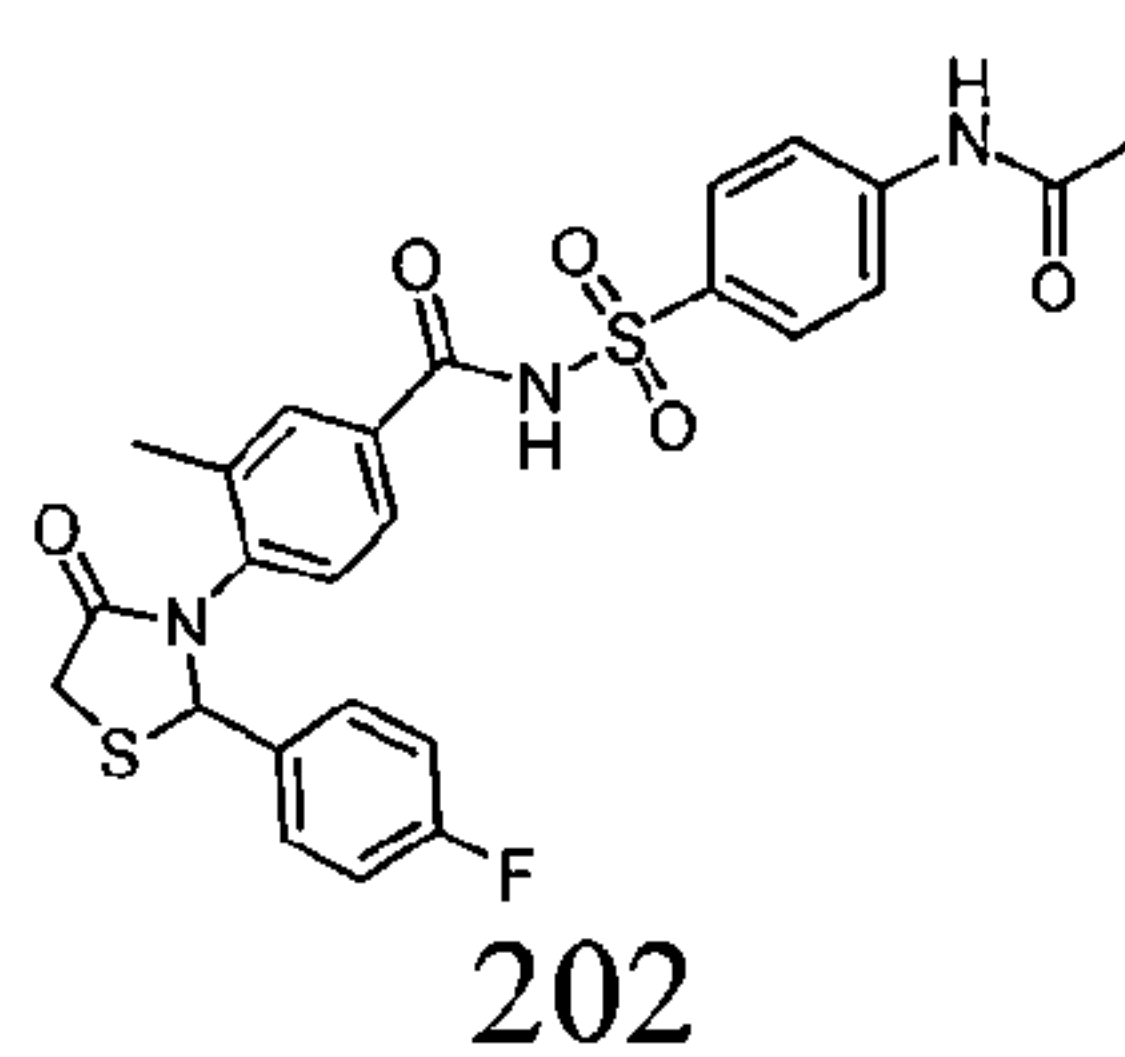
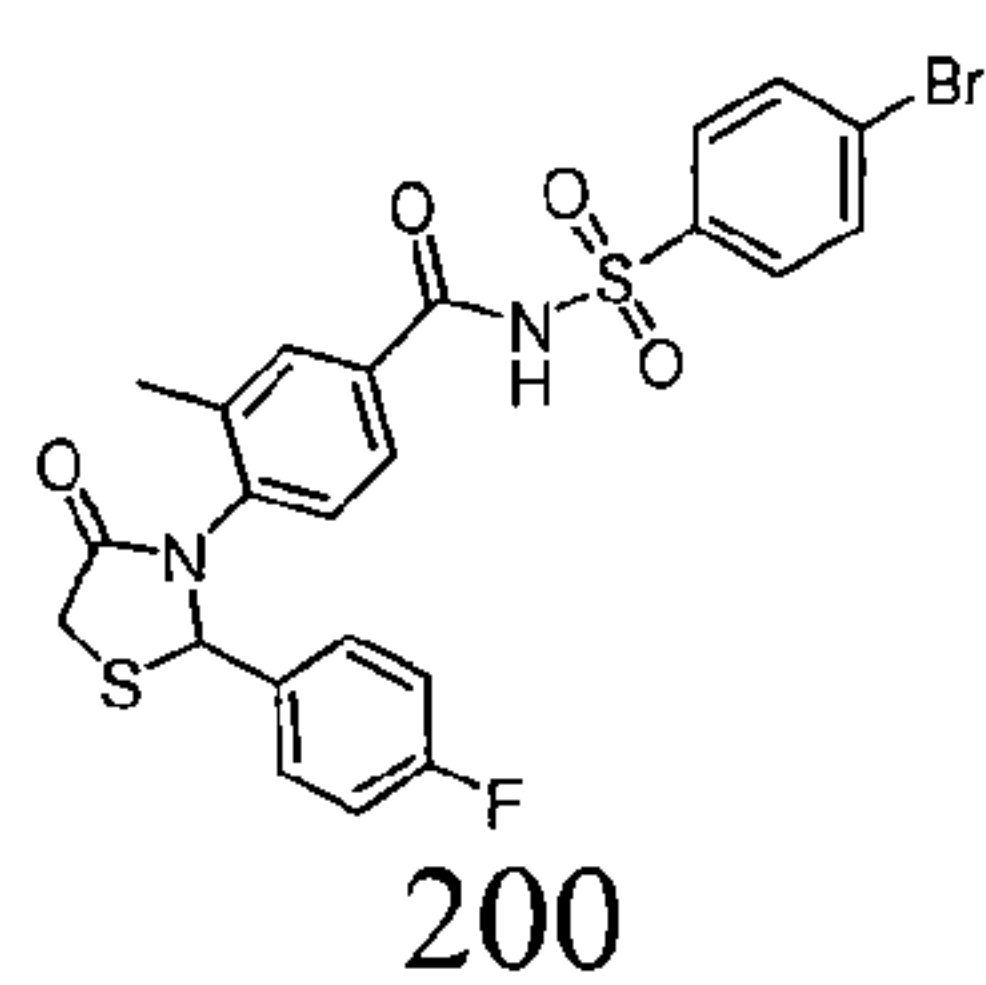
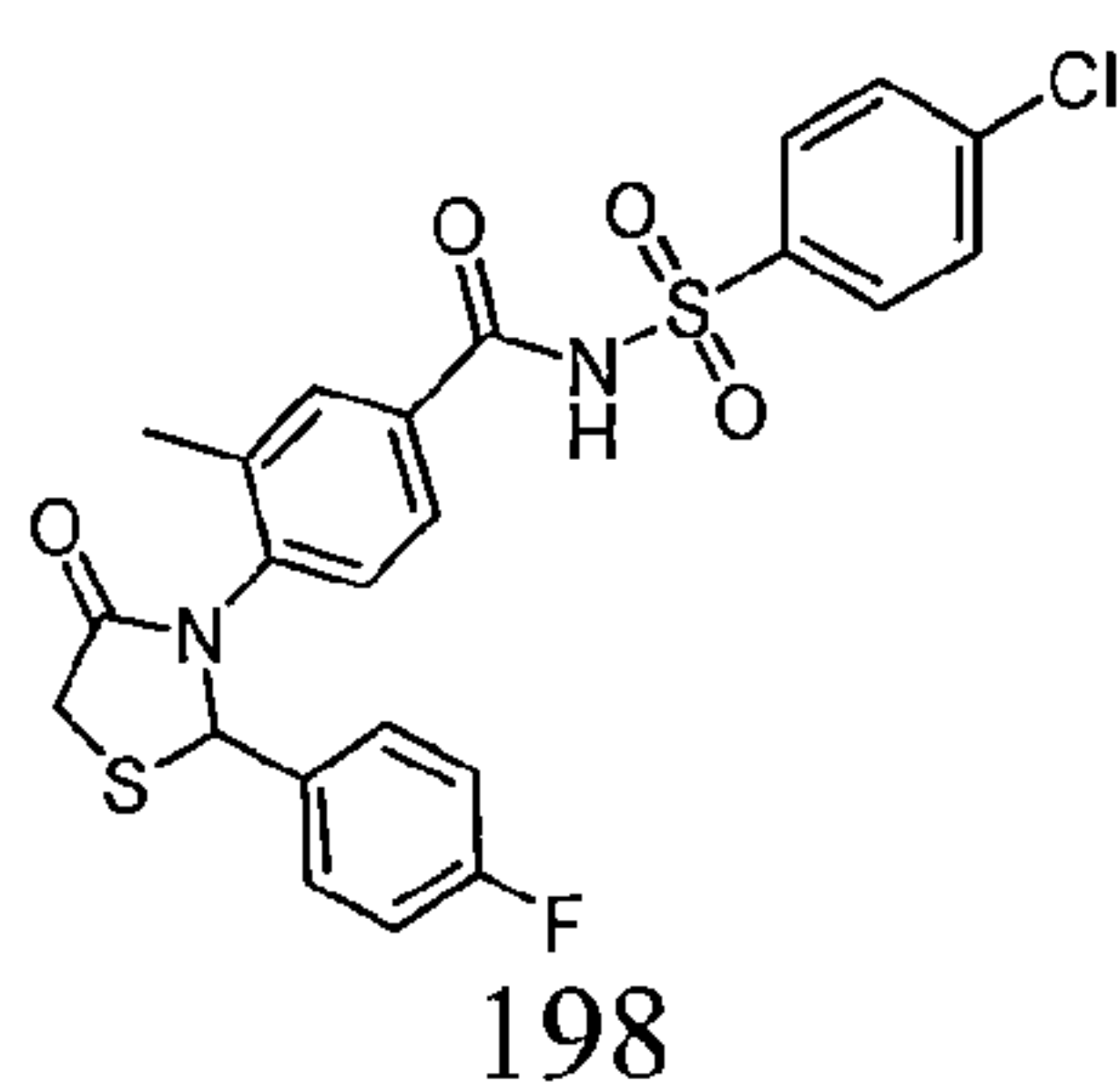
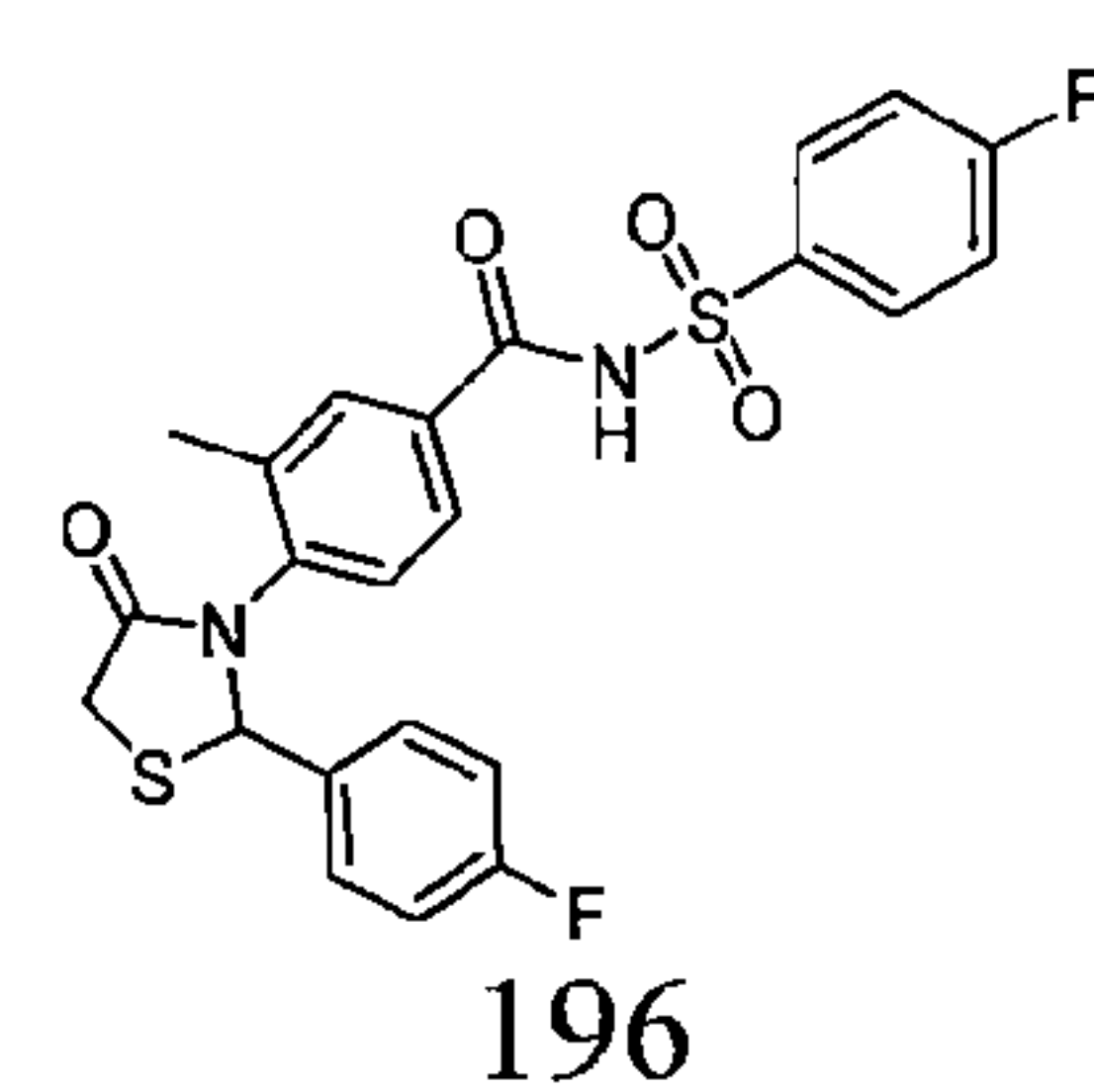
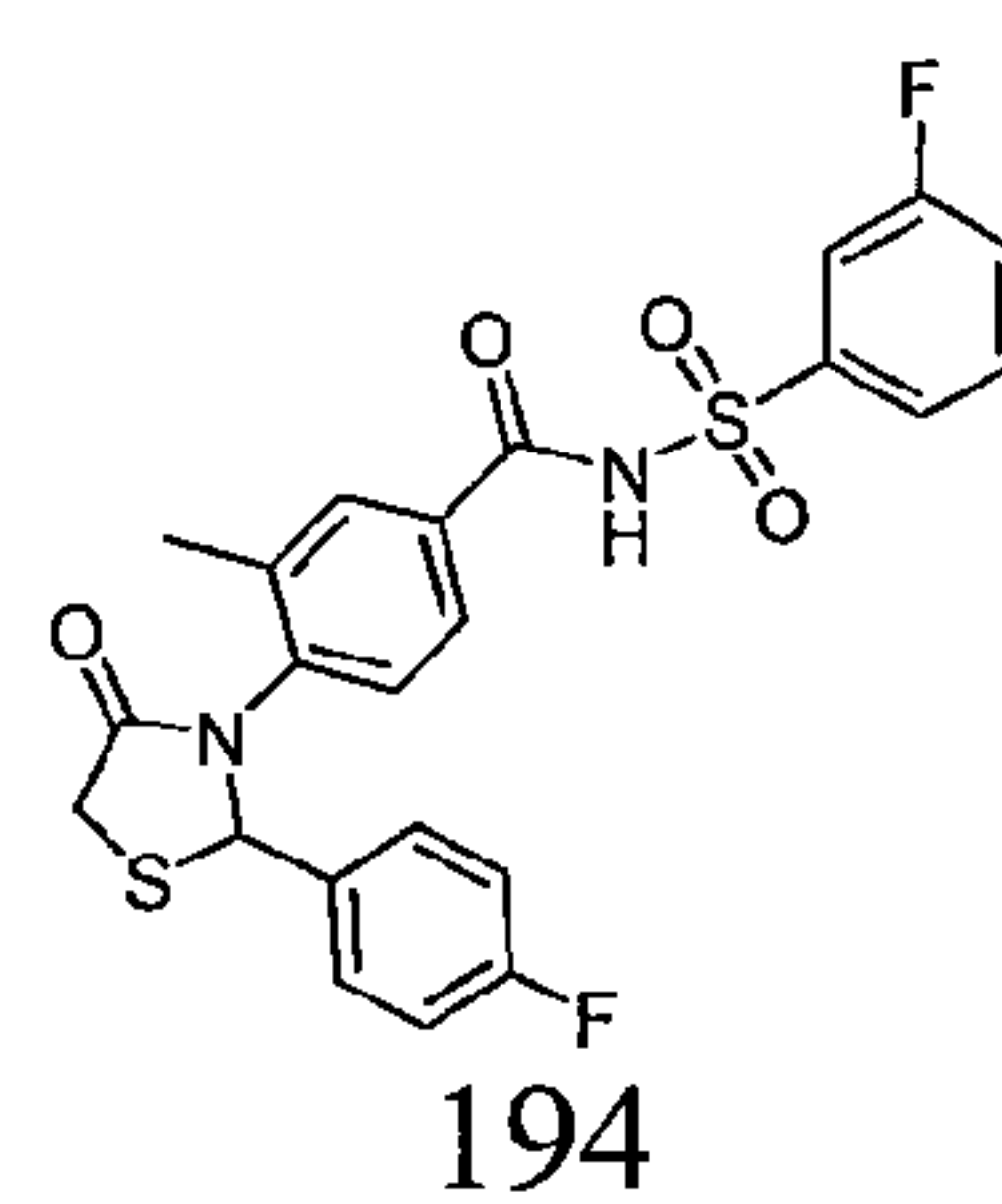
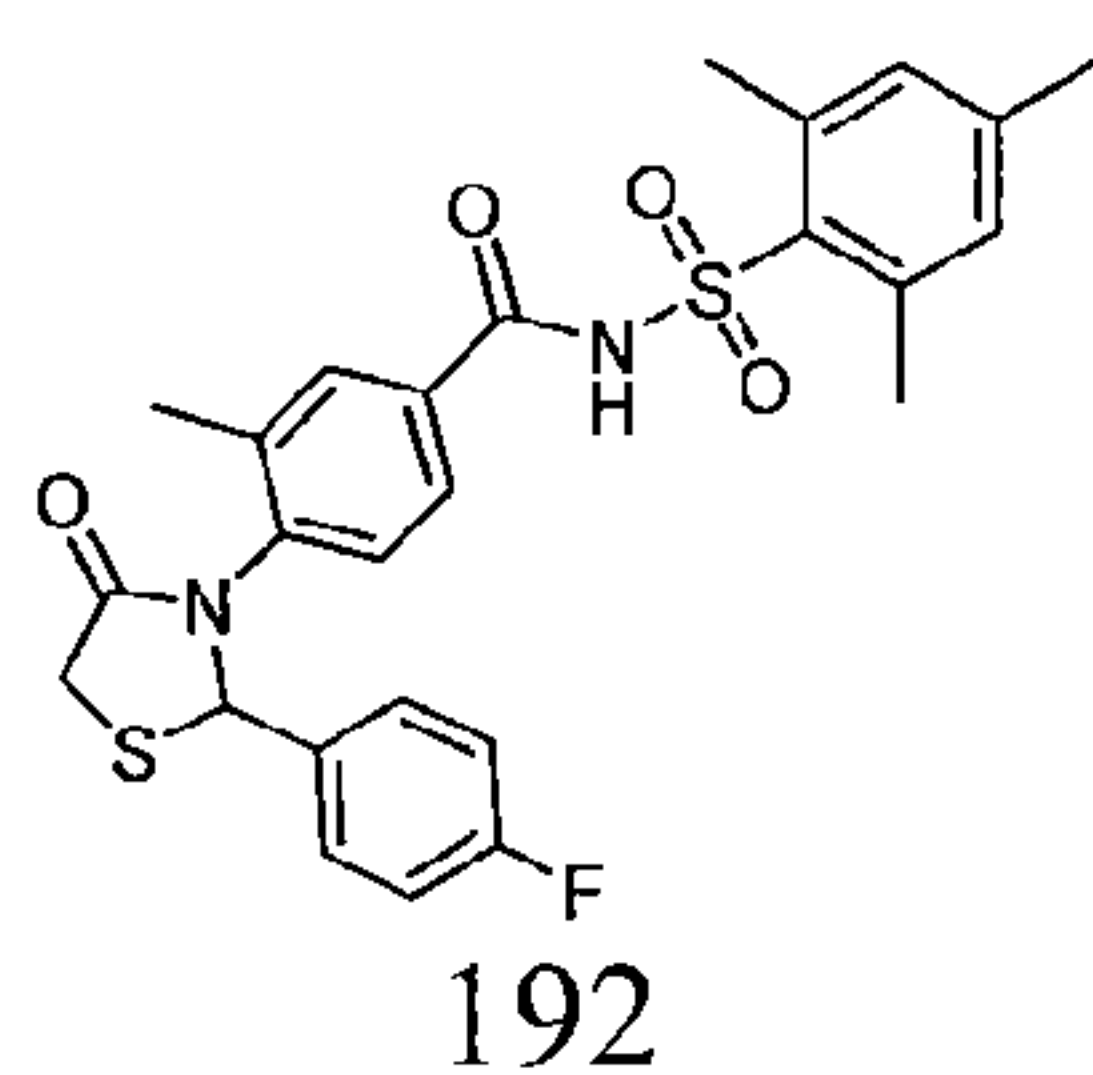
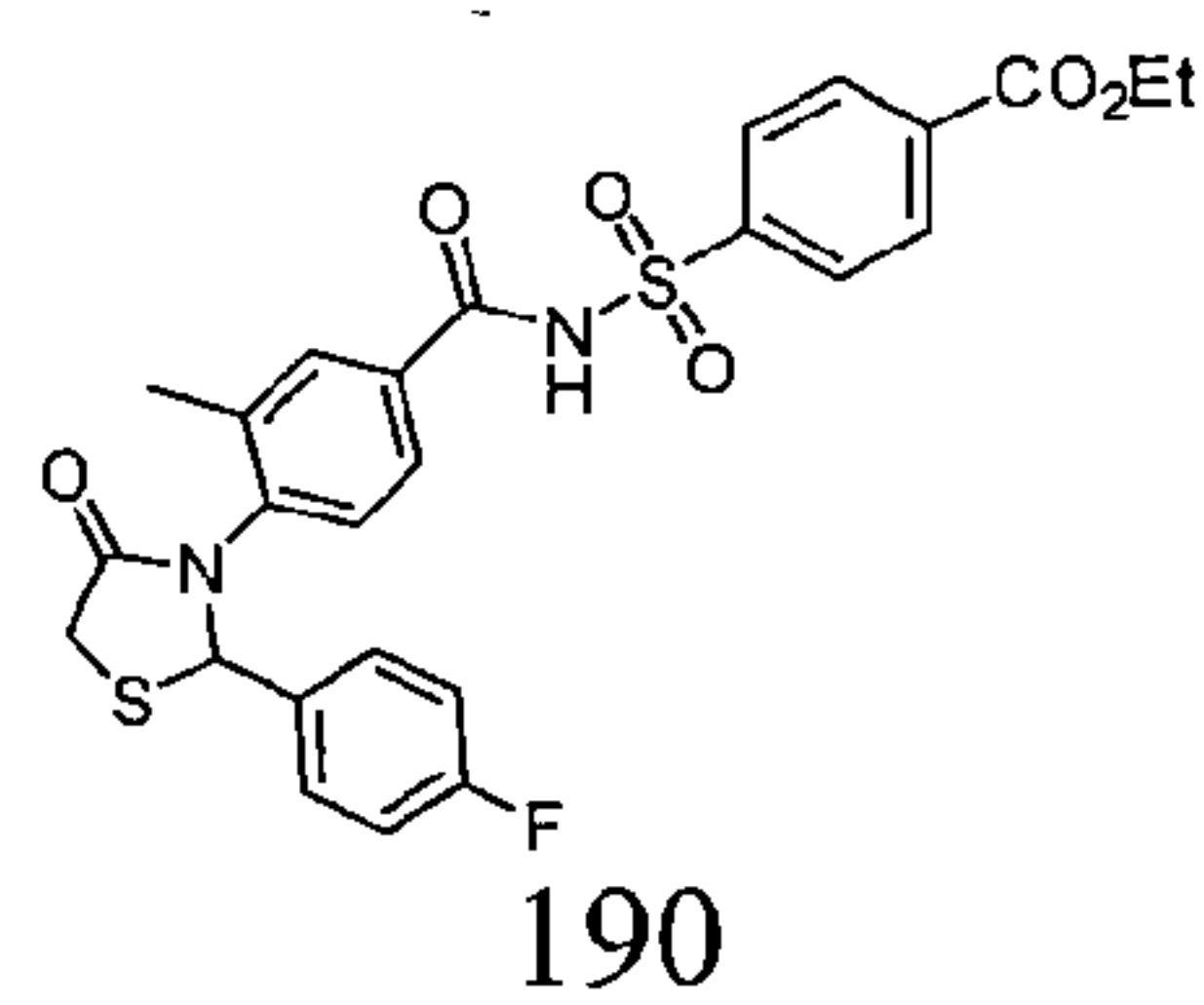
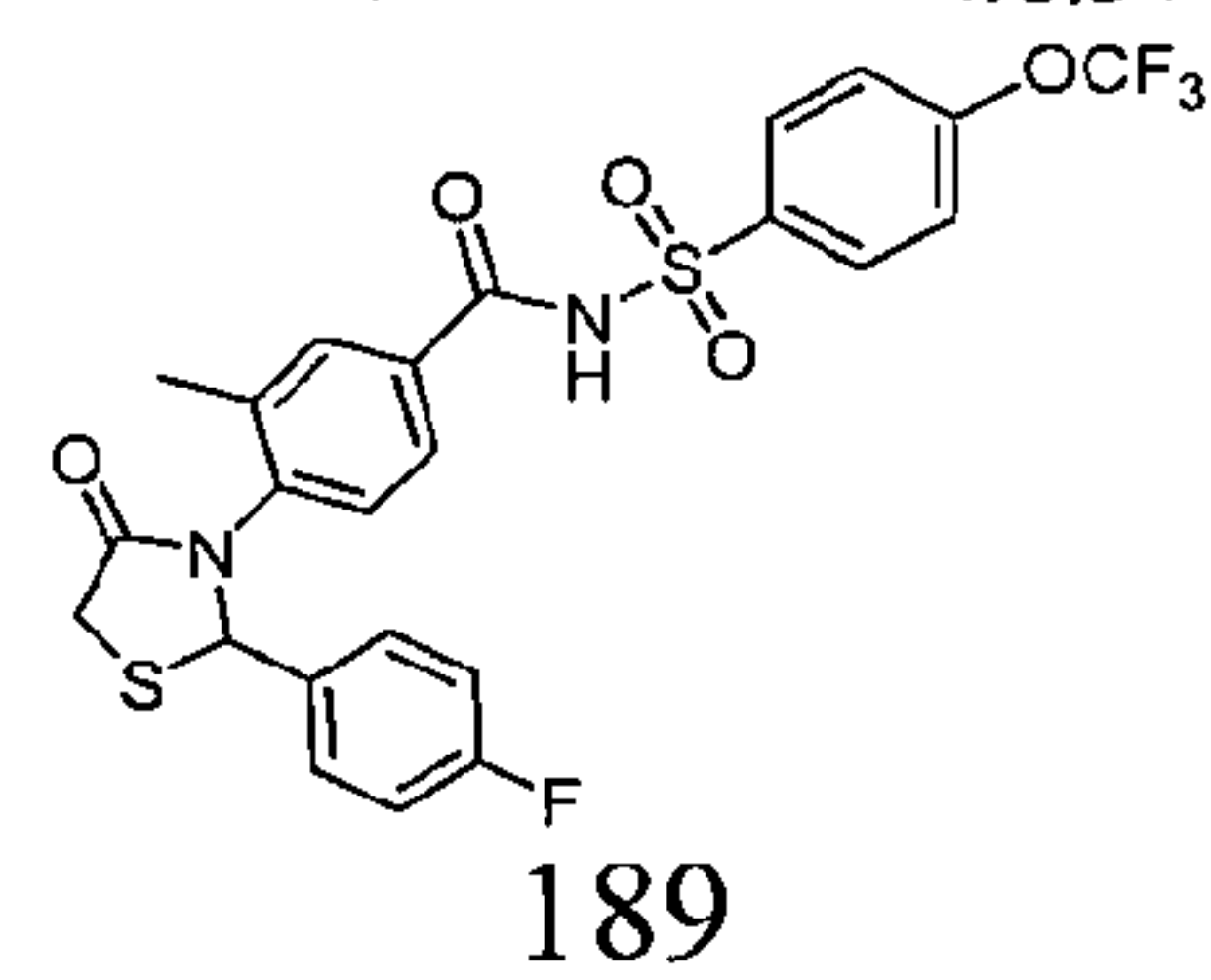
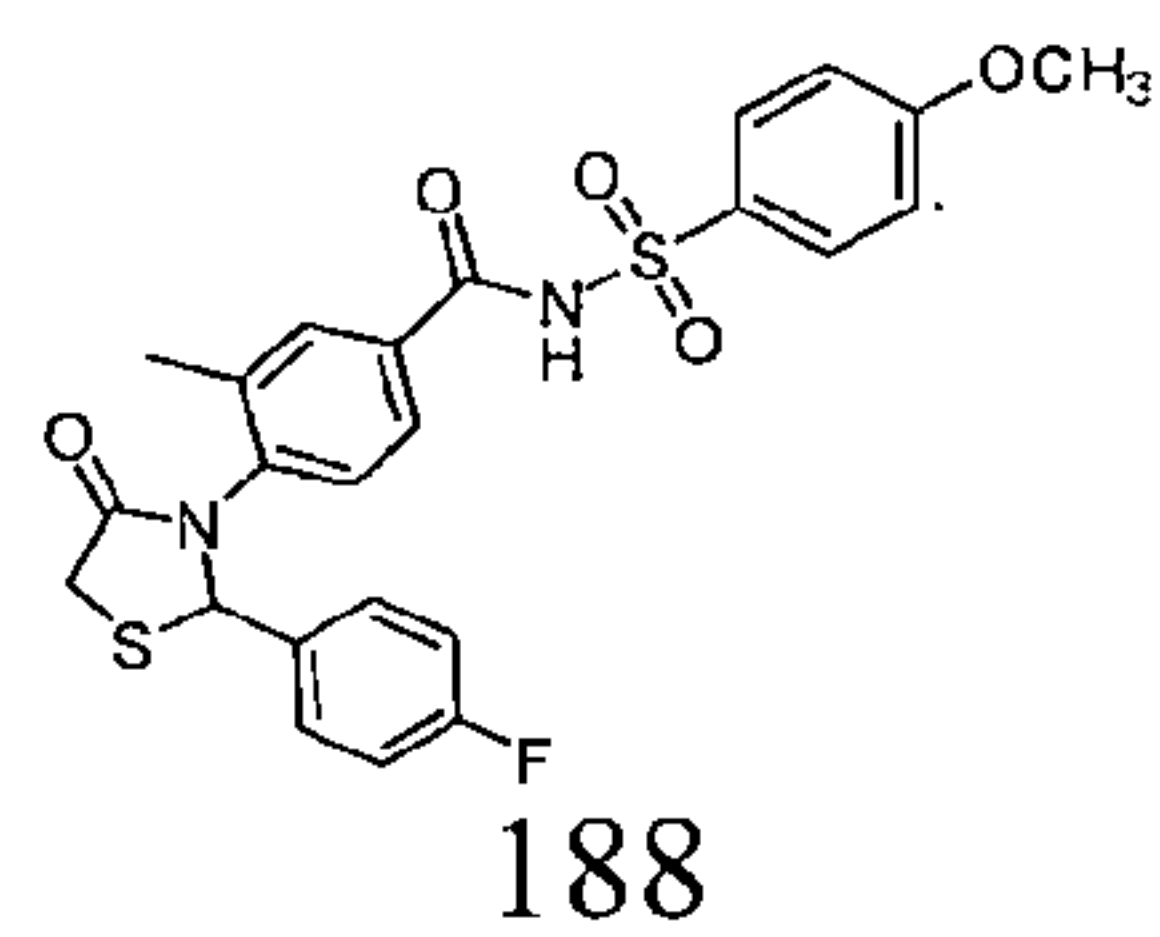
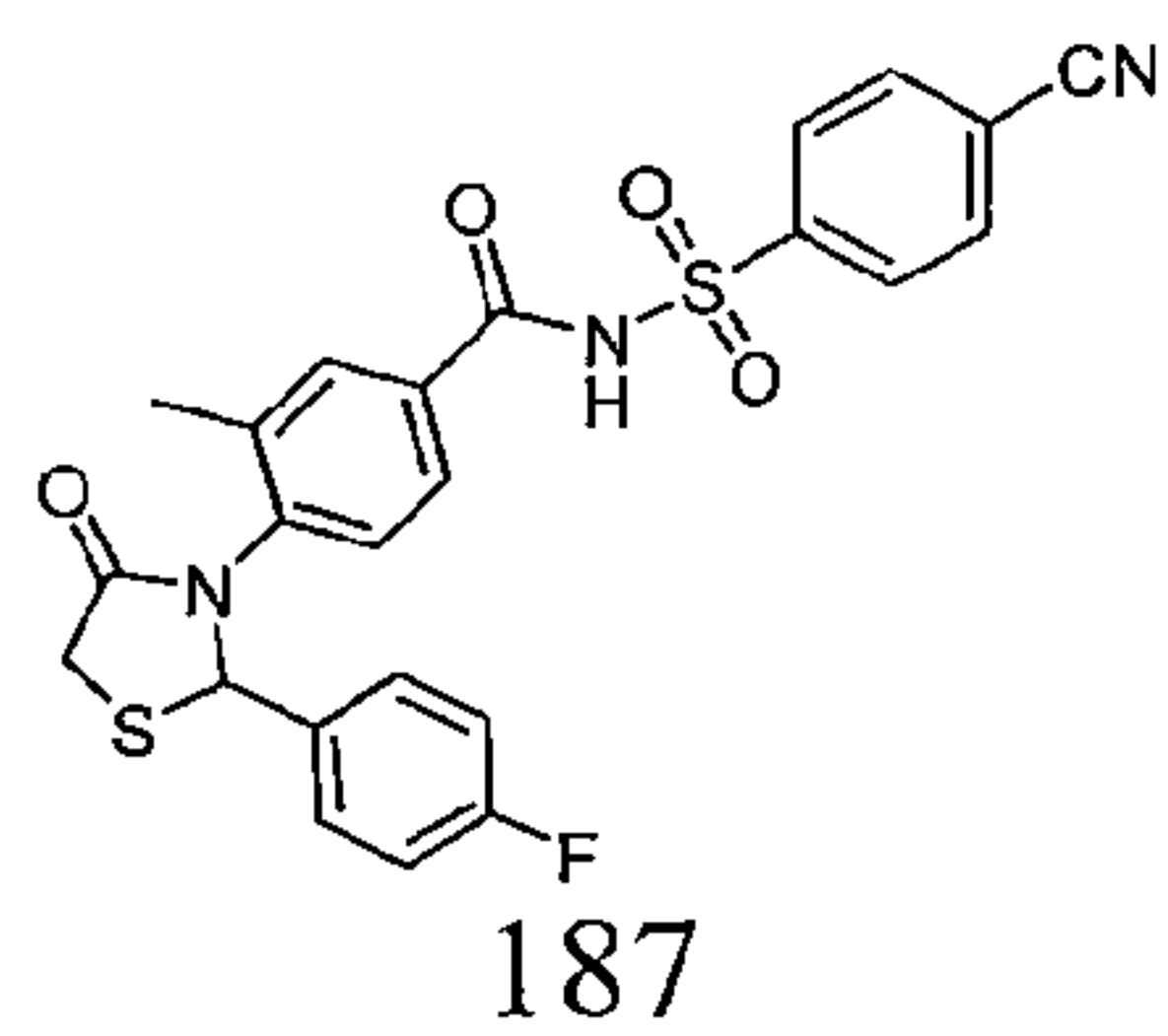
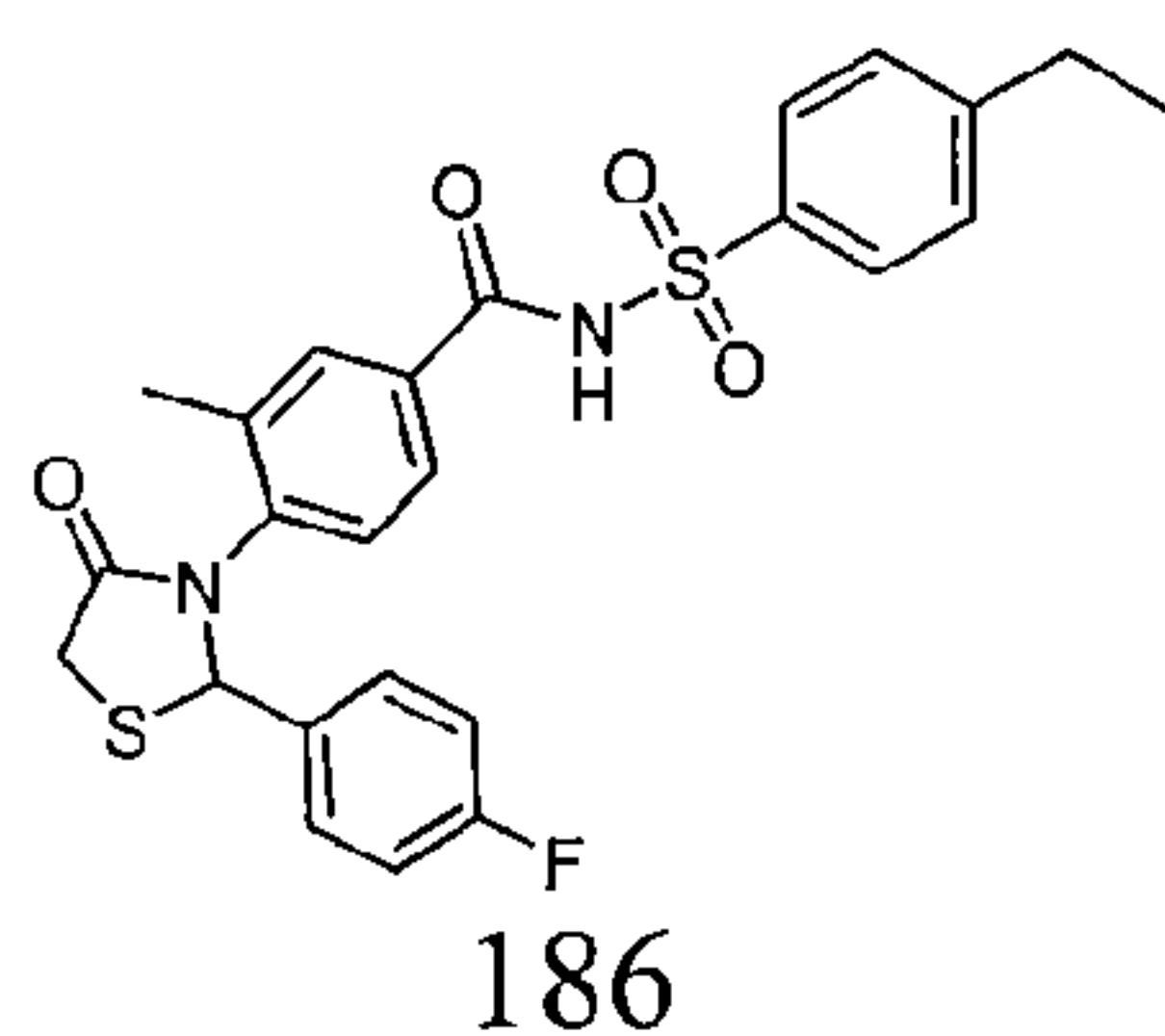
【第13項】如申請專利範圍第11項所述之醫藥組成物，其中該鴉片受體相關病症為疼痛、免疫疾病、胃食道逆流、腹瀉、焦慮或海洛因成癮。

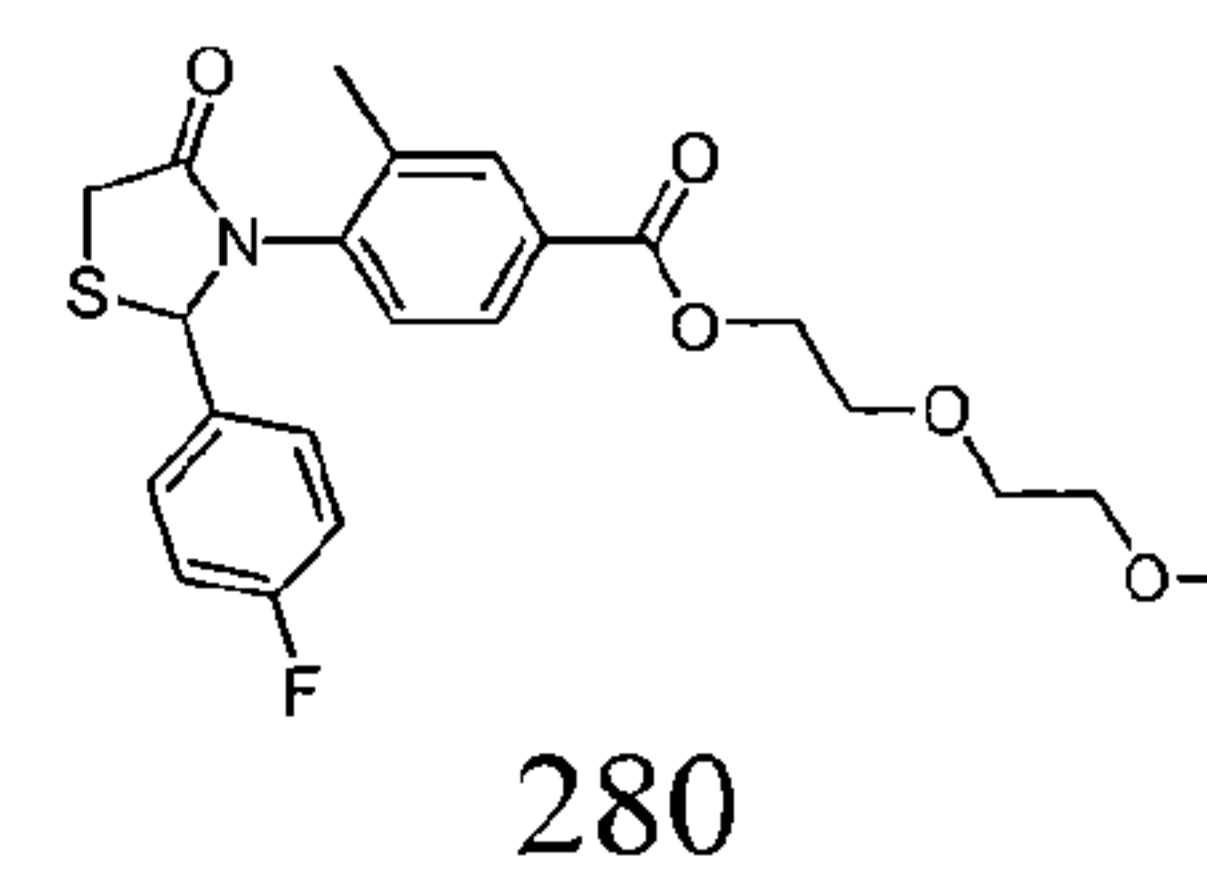
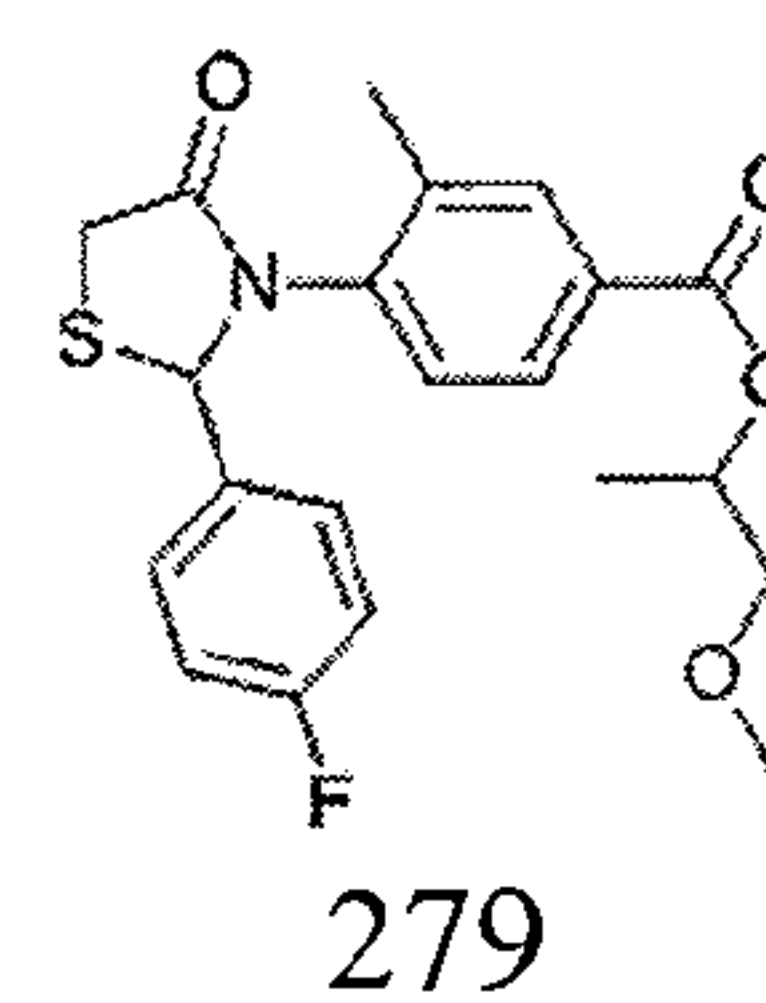
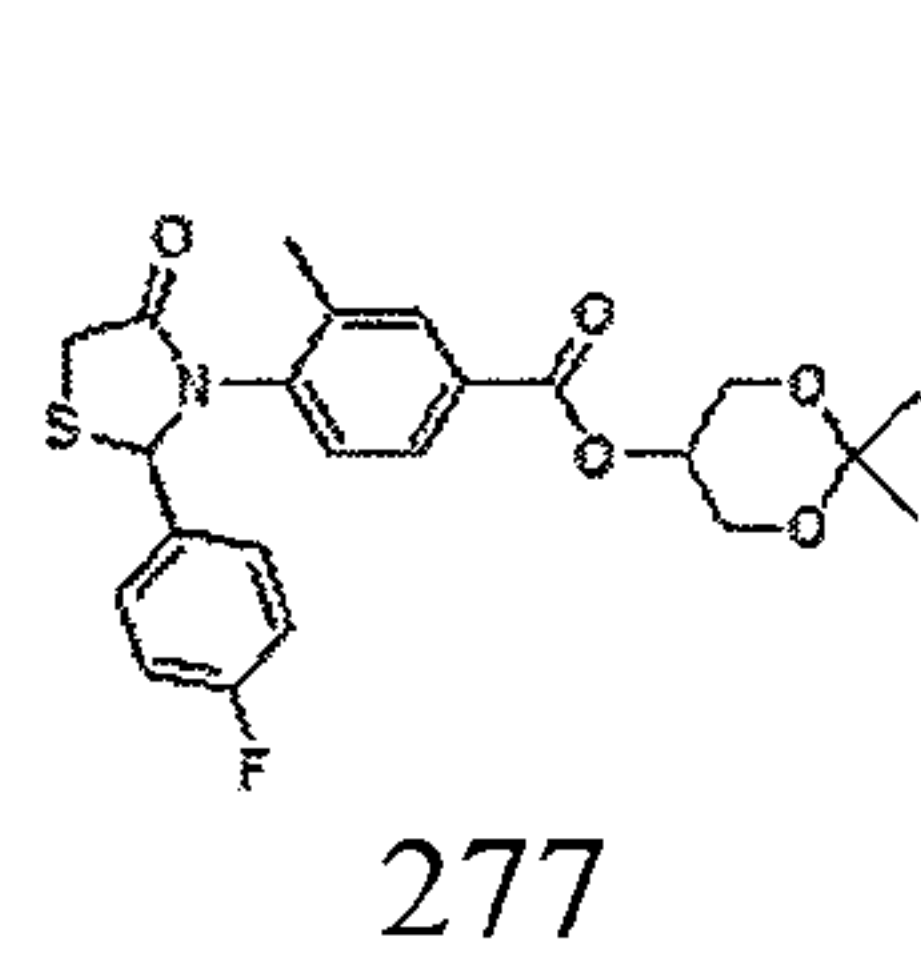
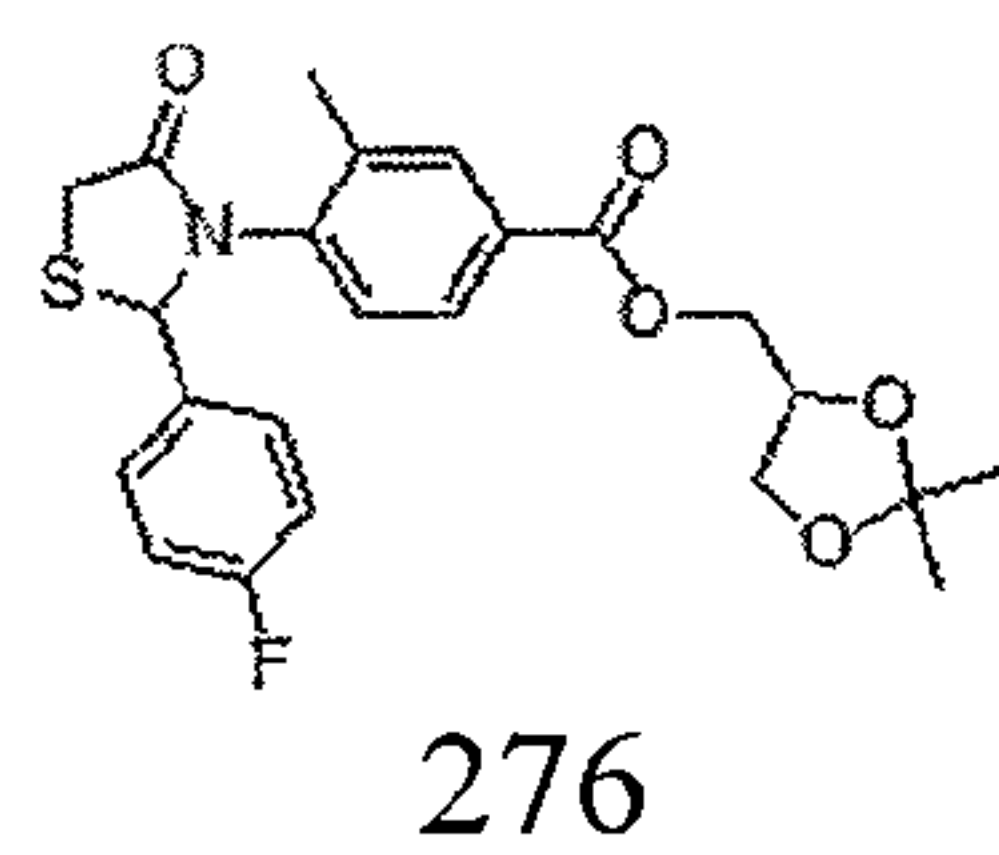
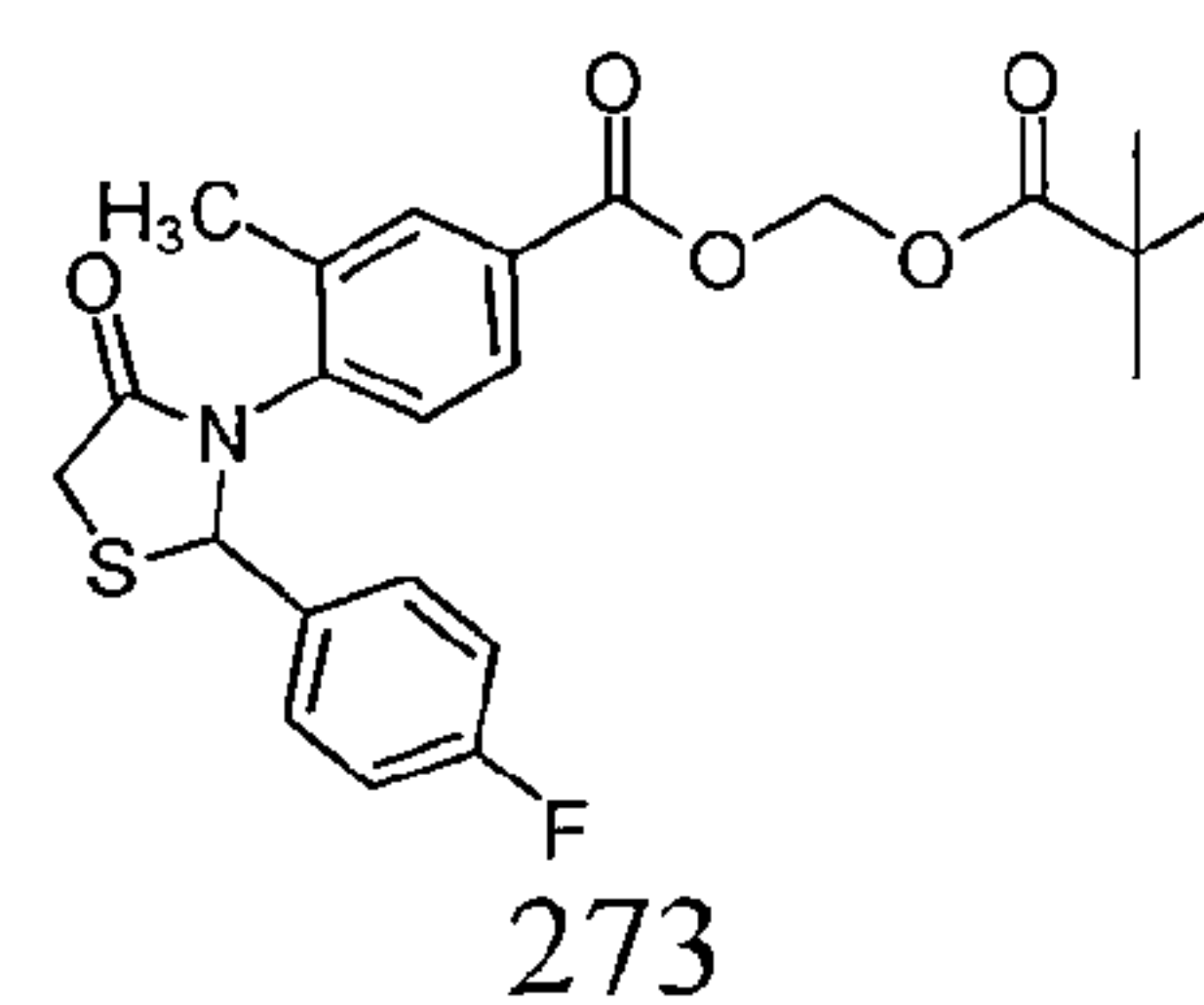
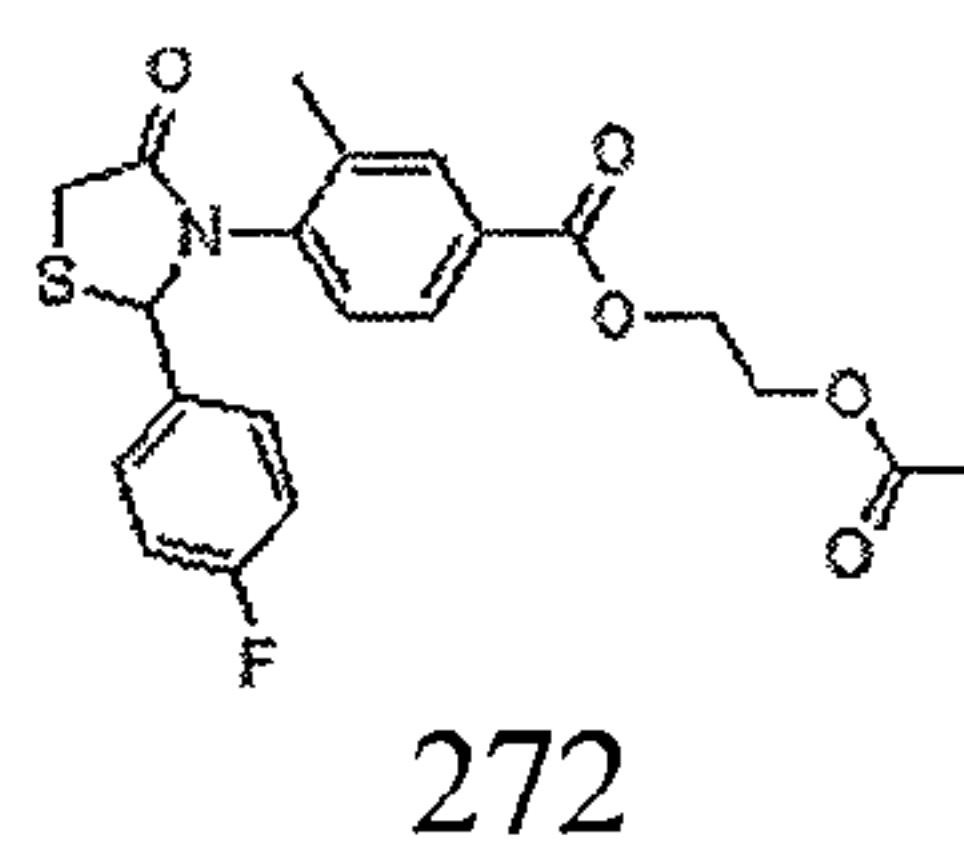
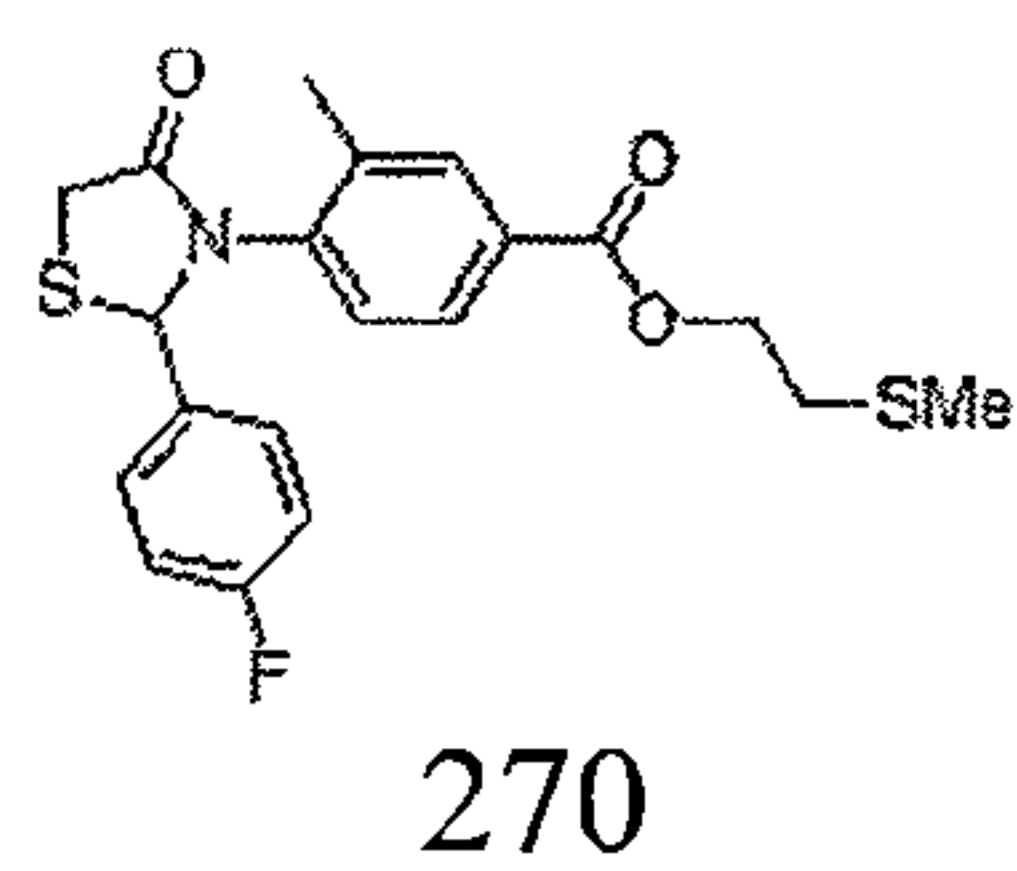
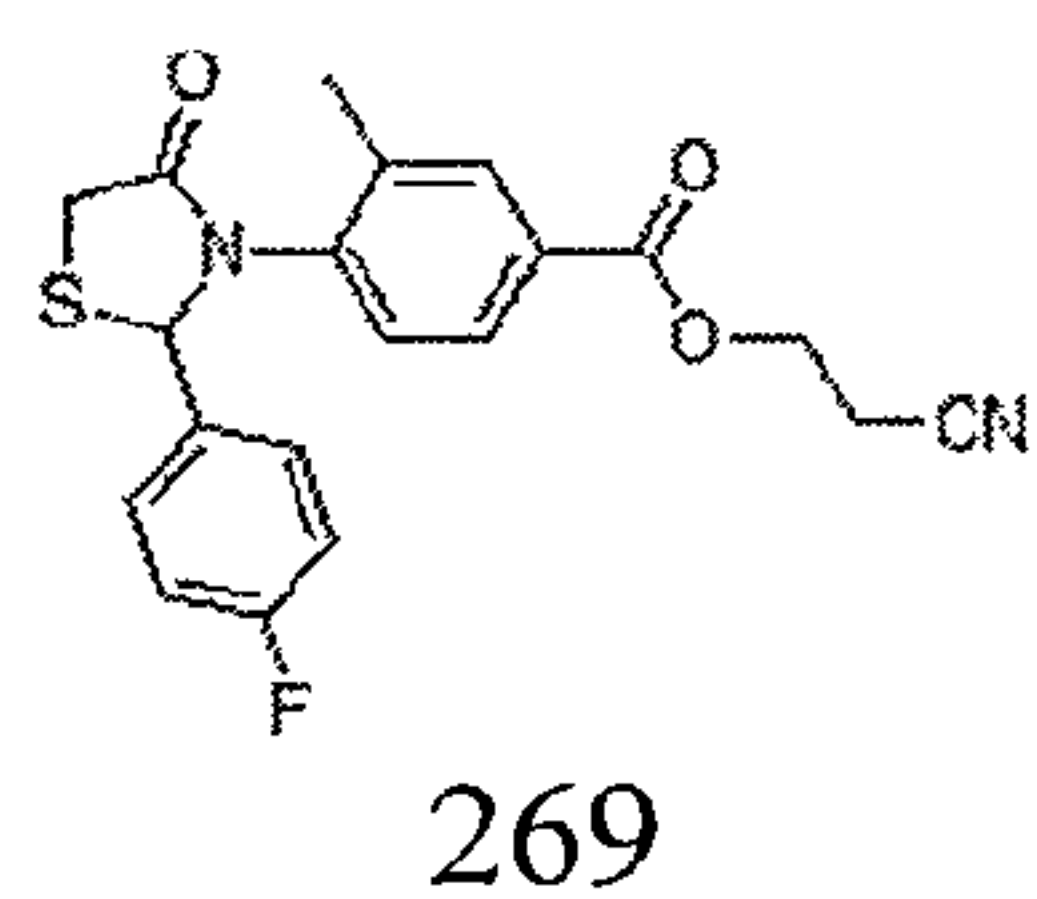
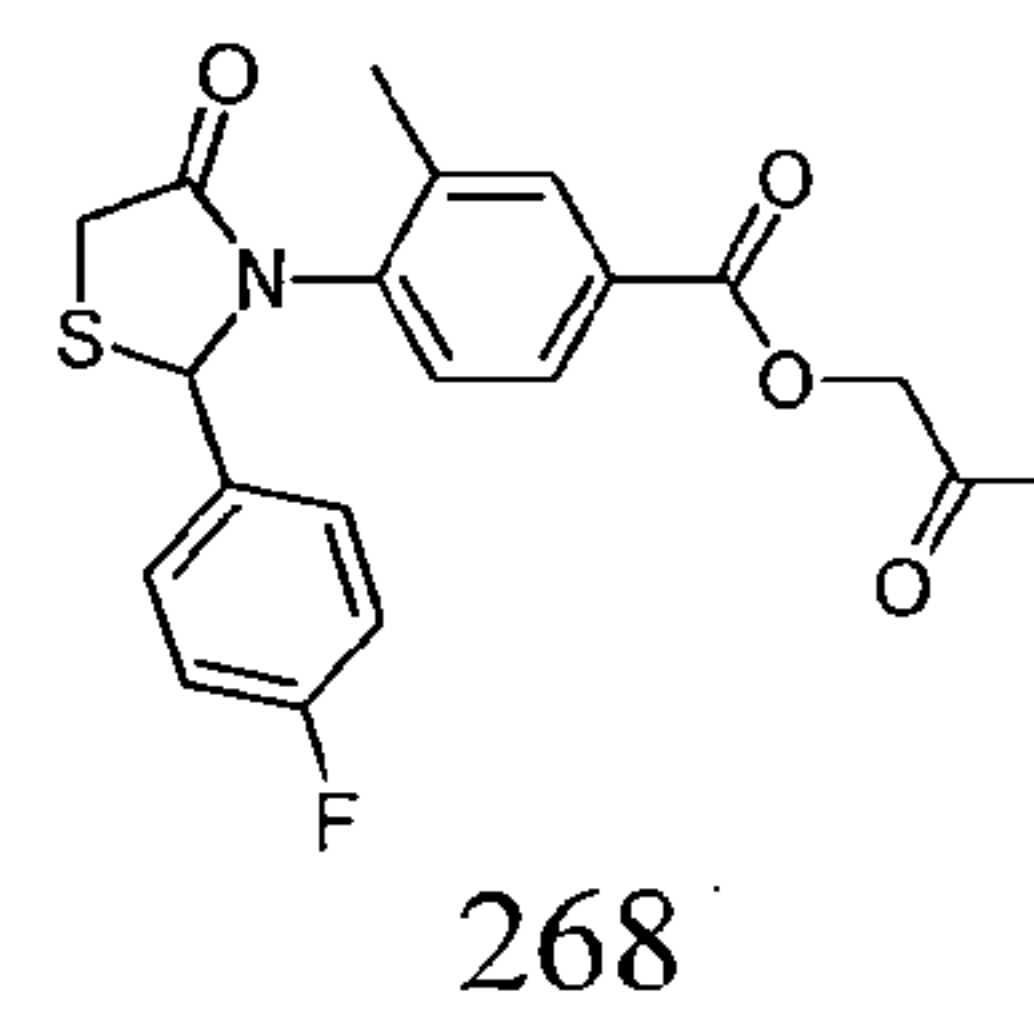
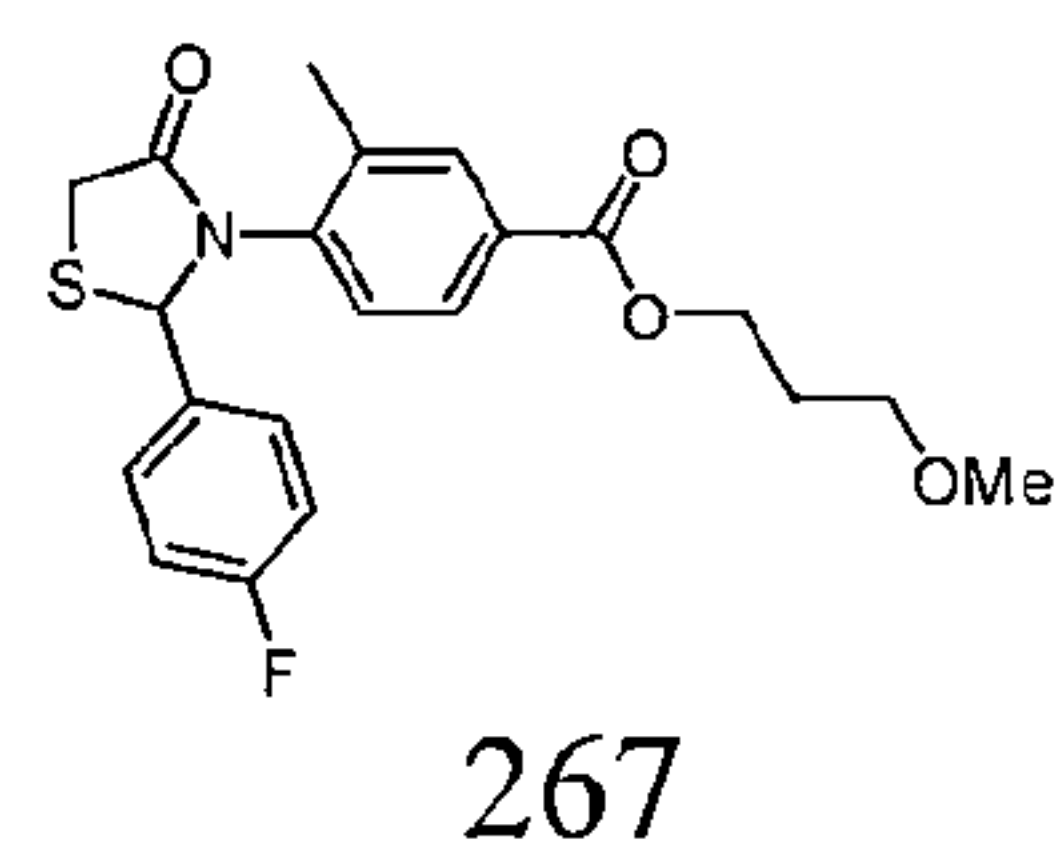
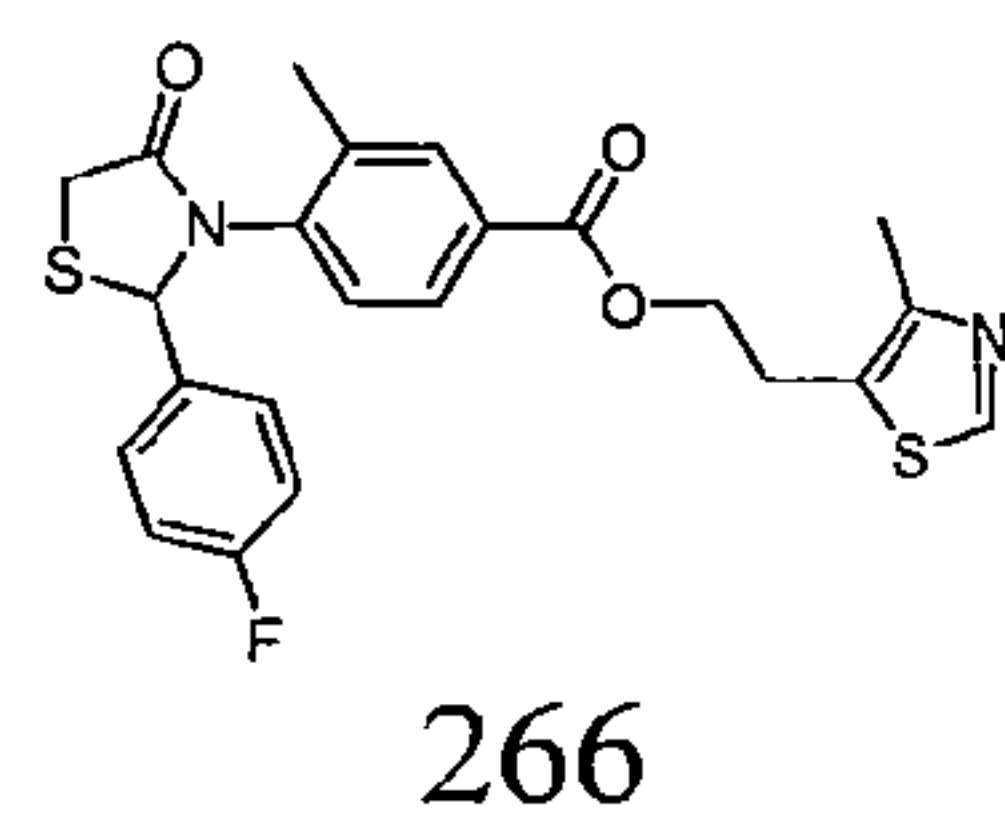
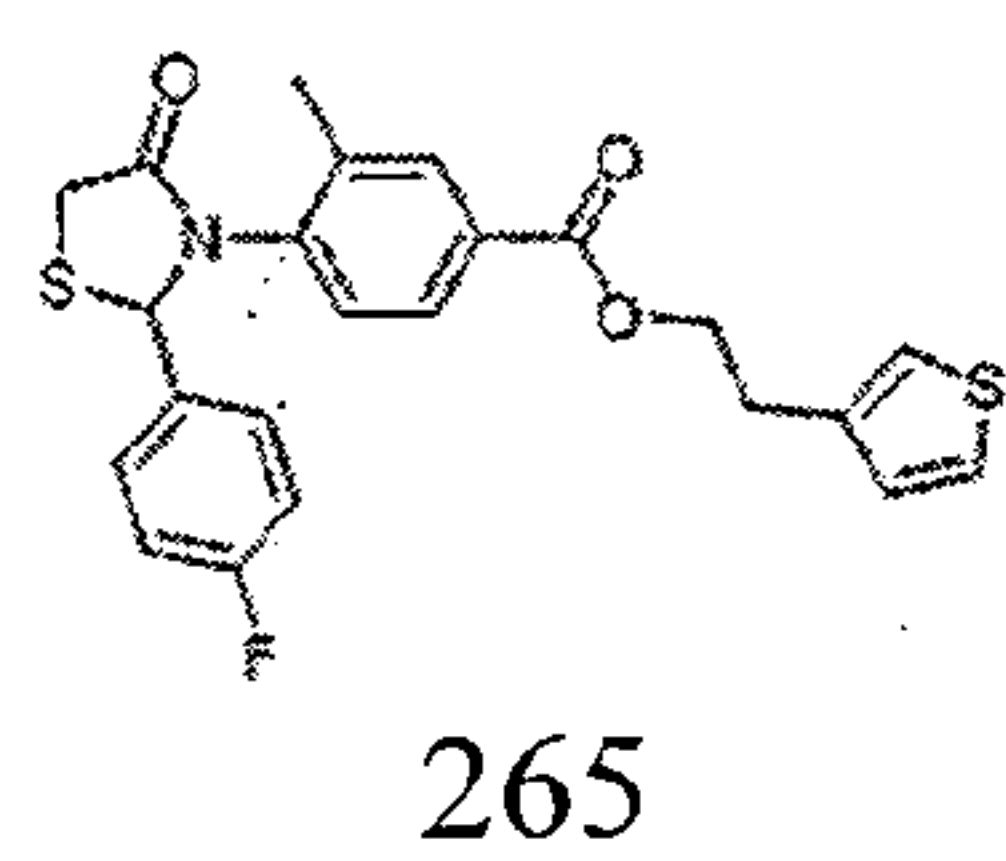
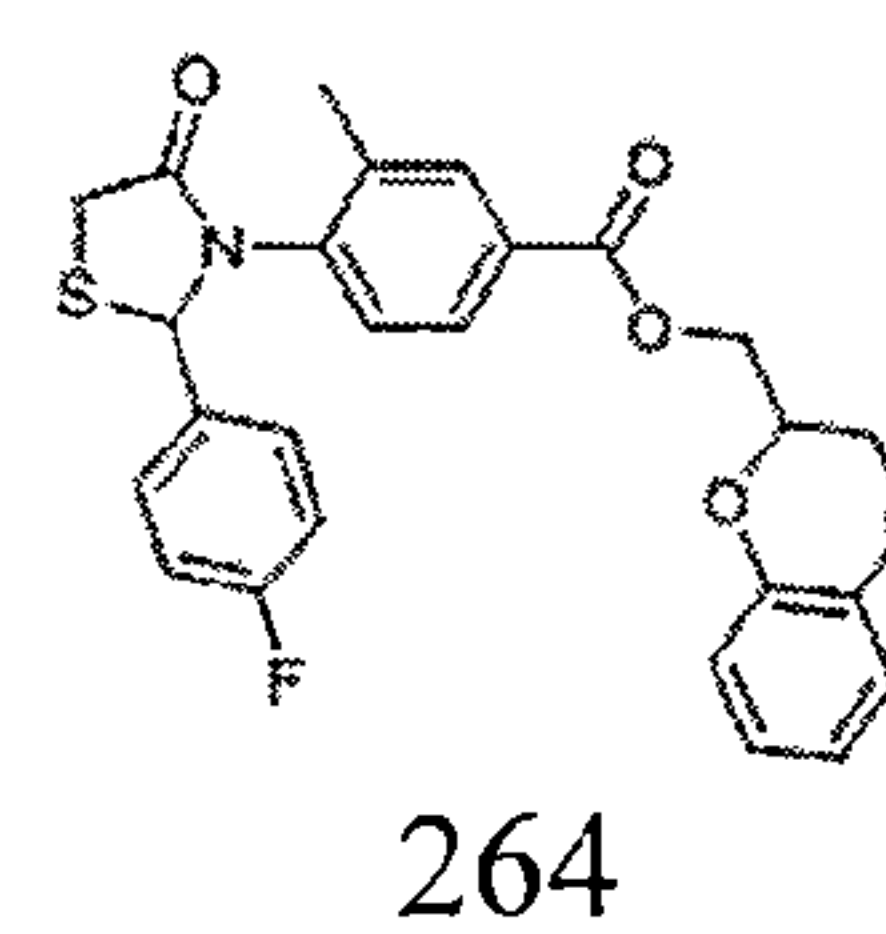
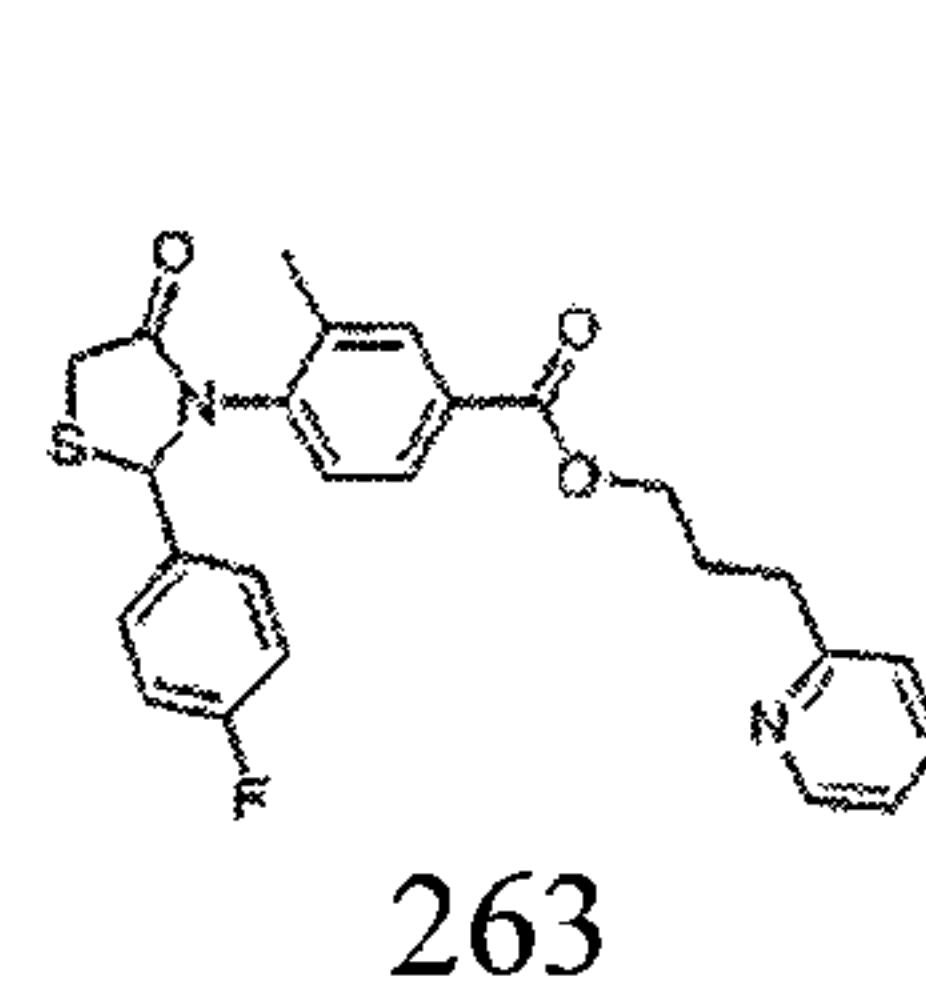
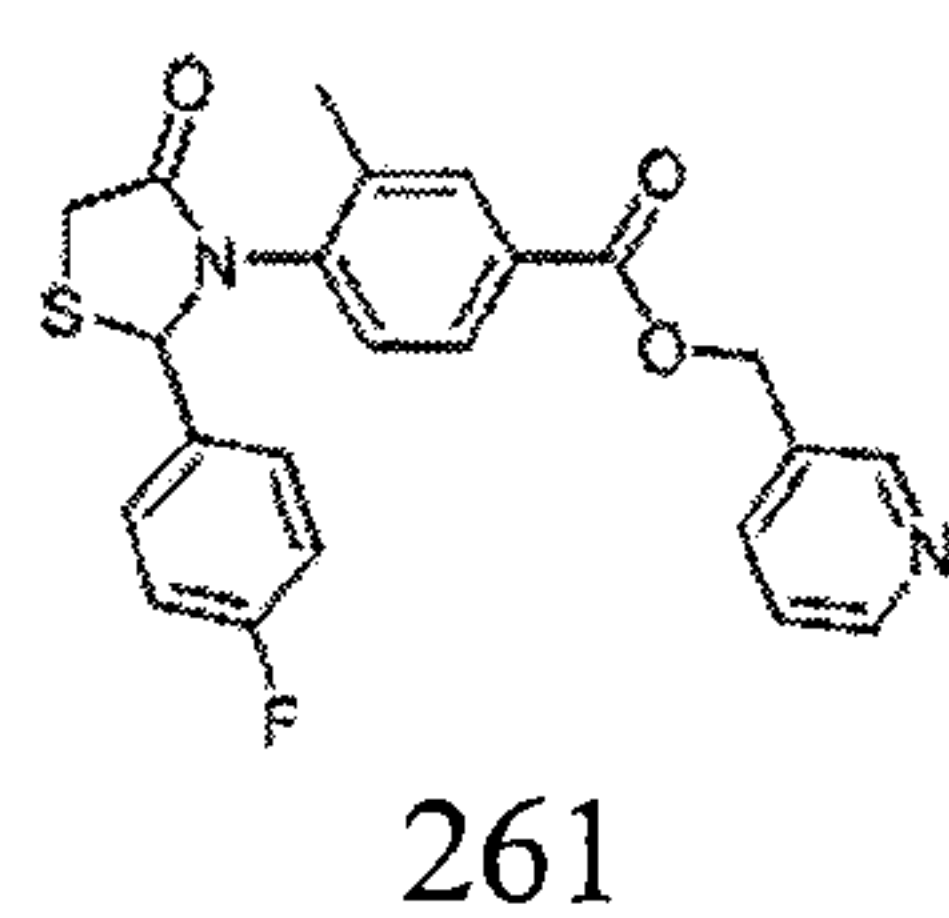
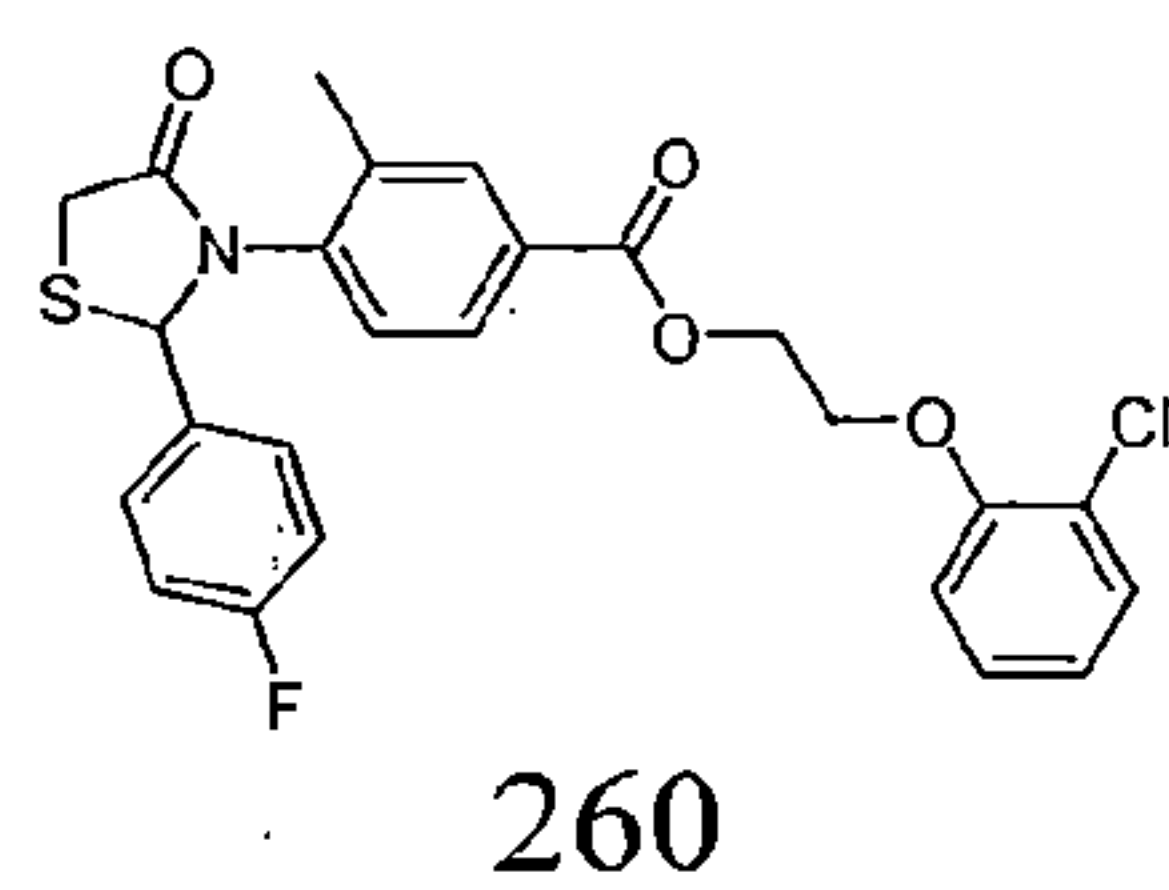
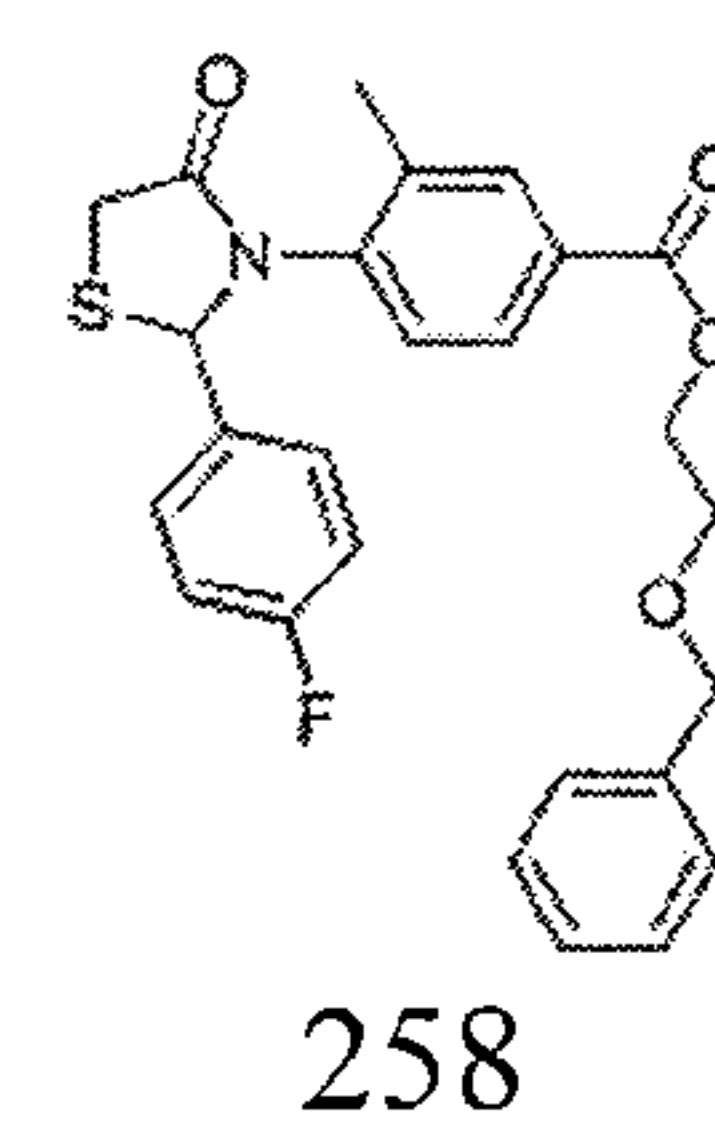
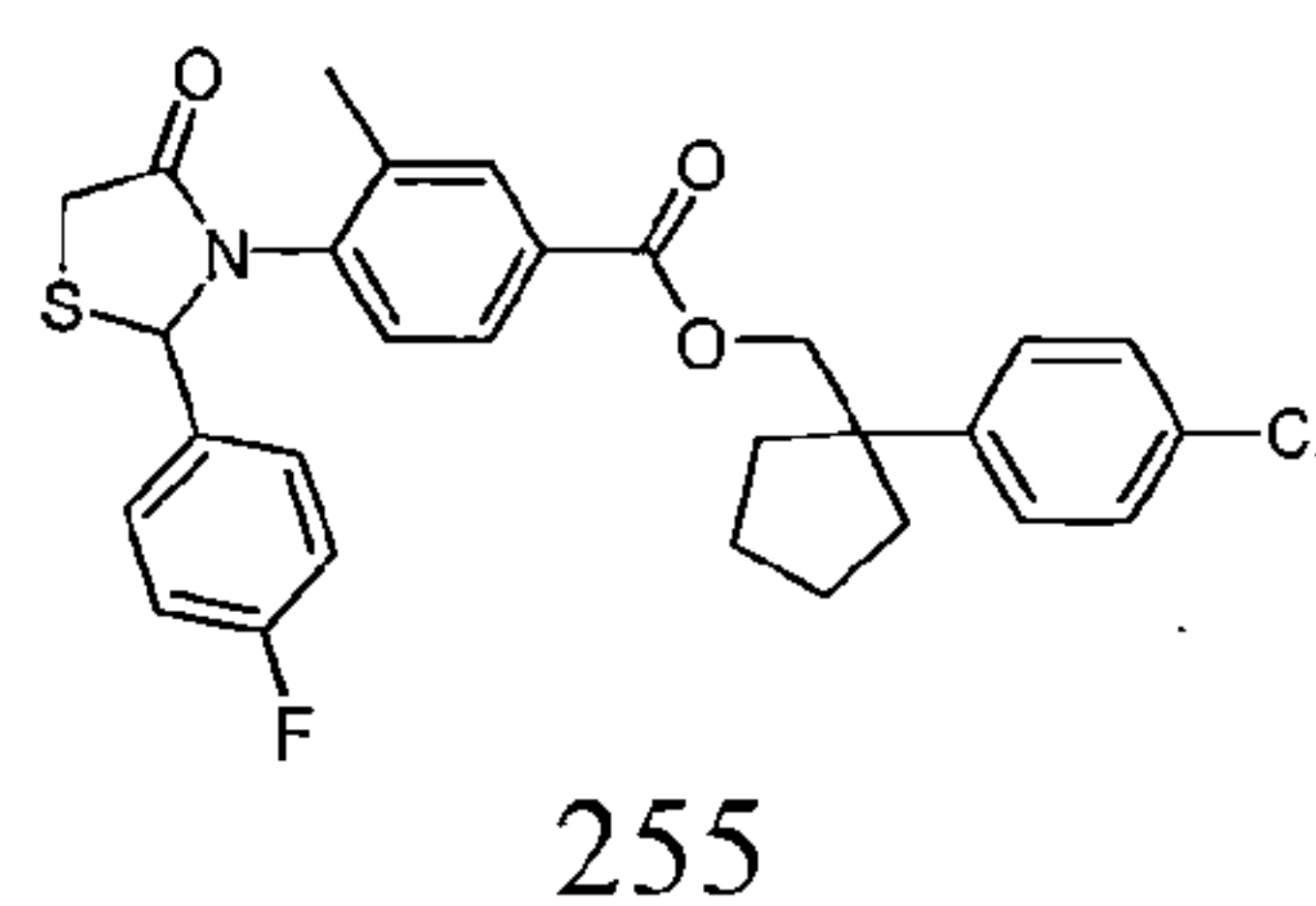
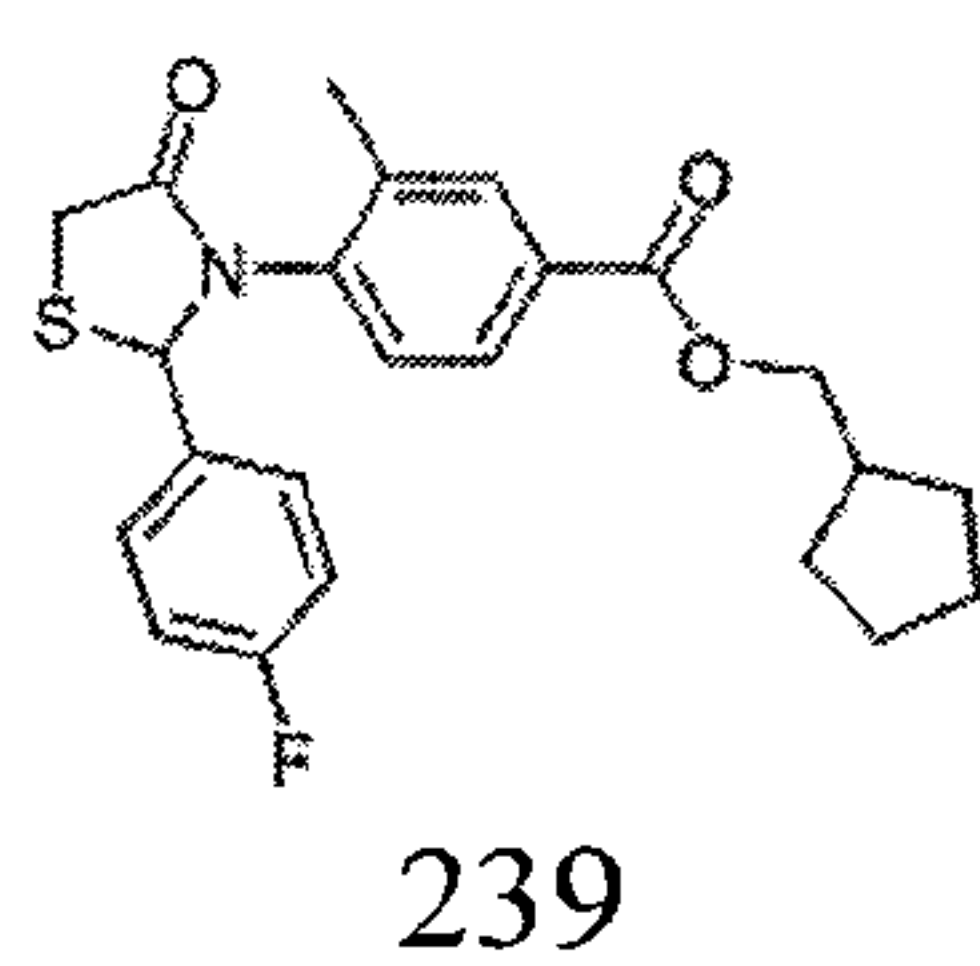
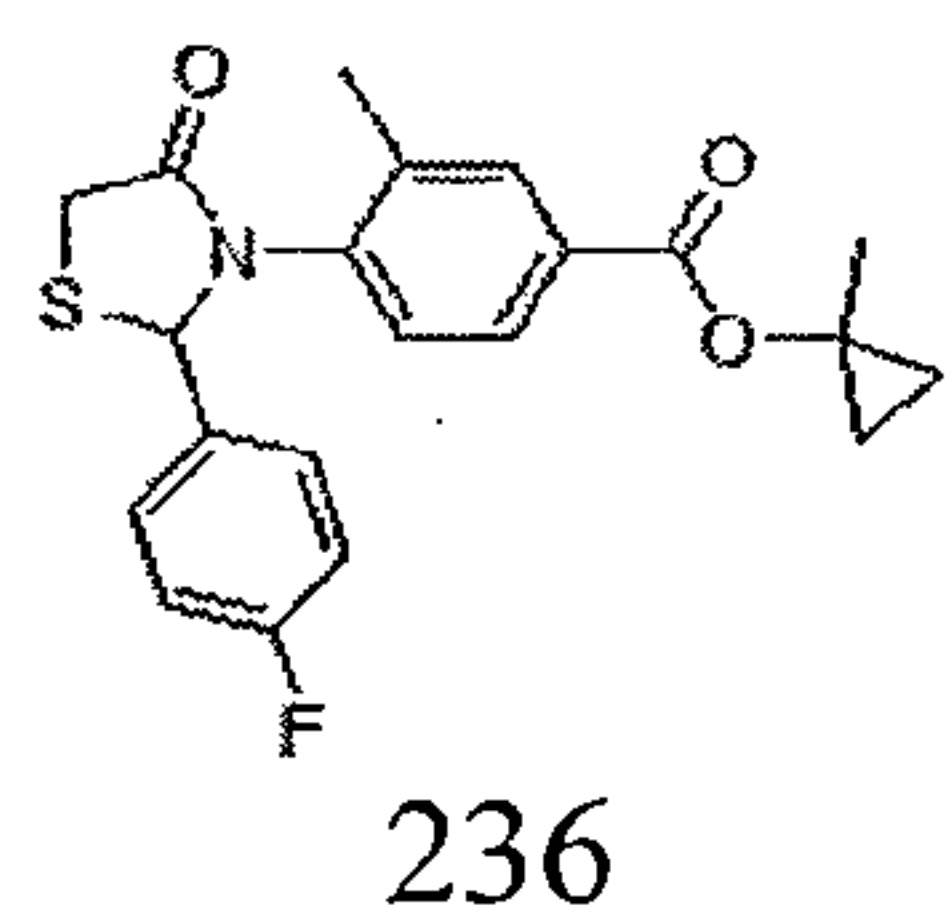
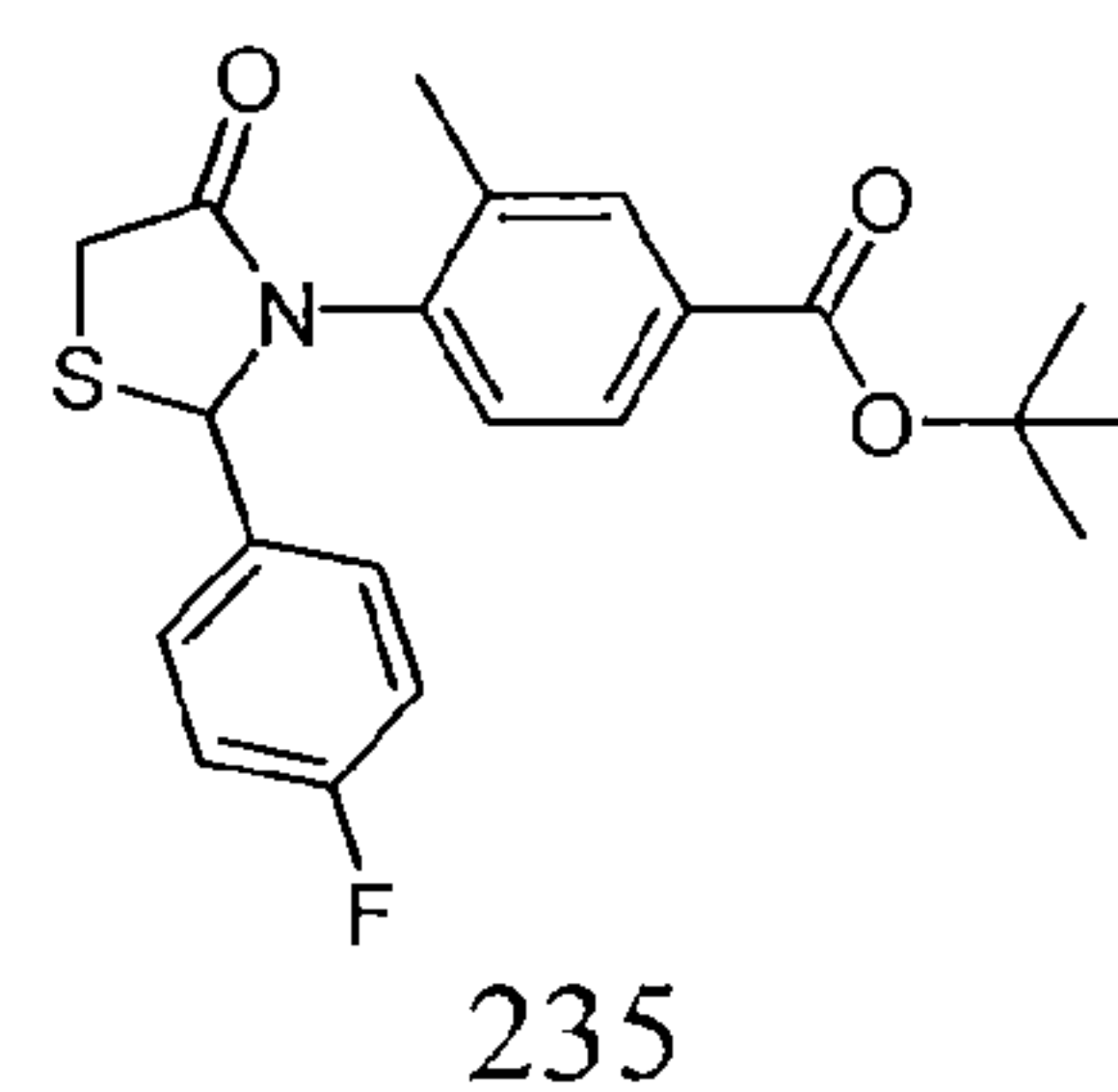
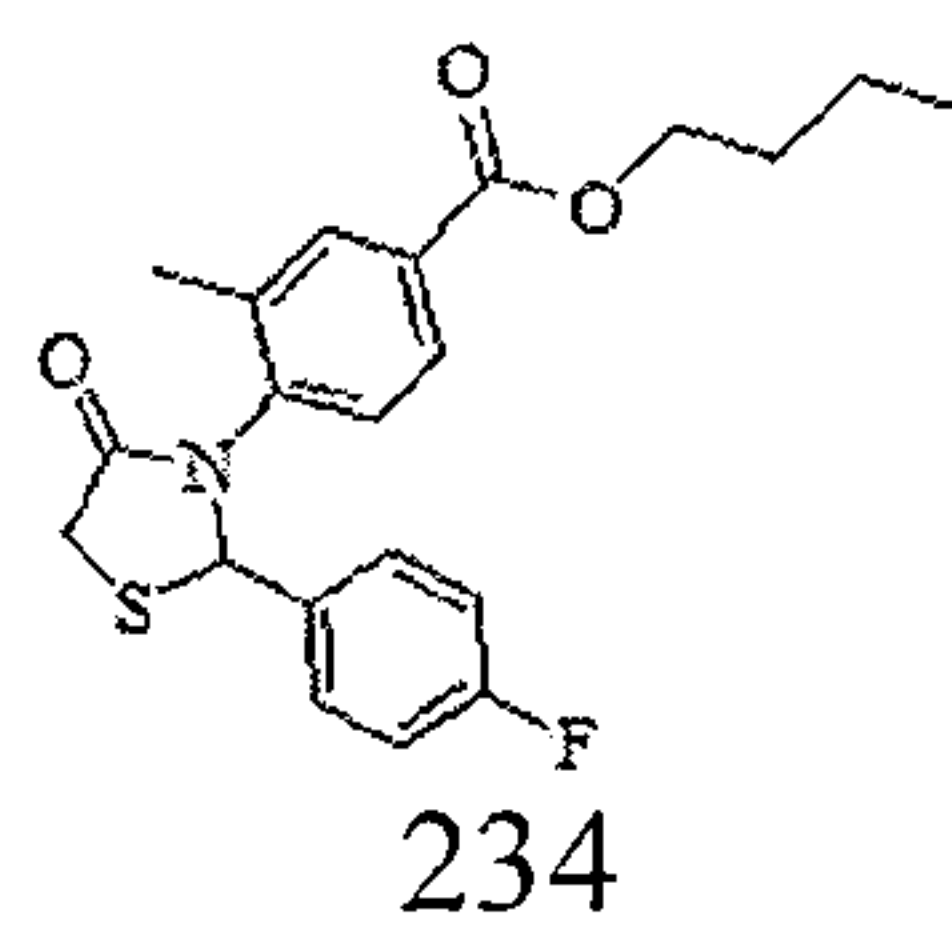
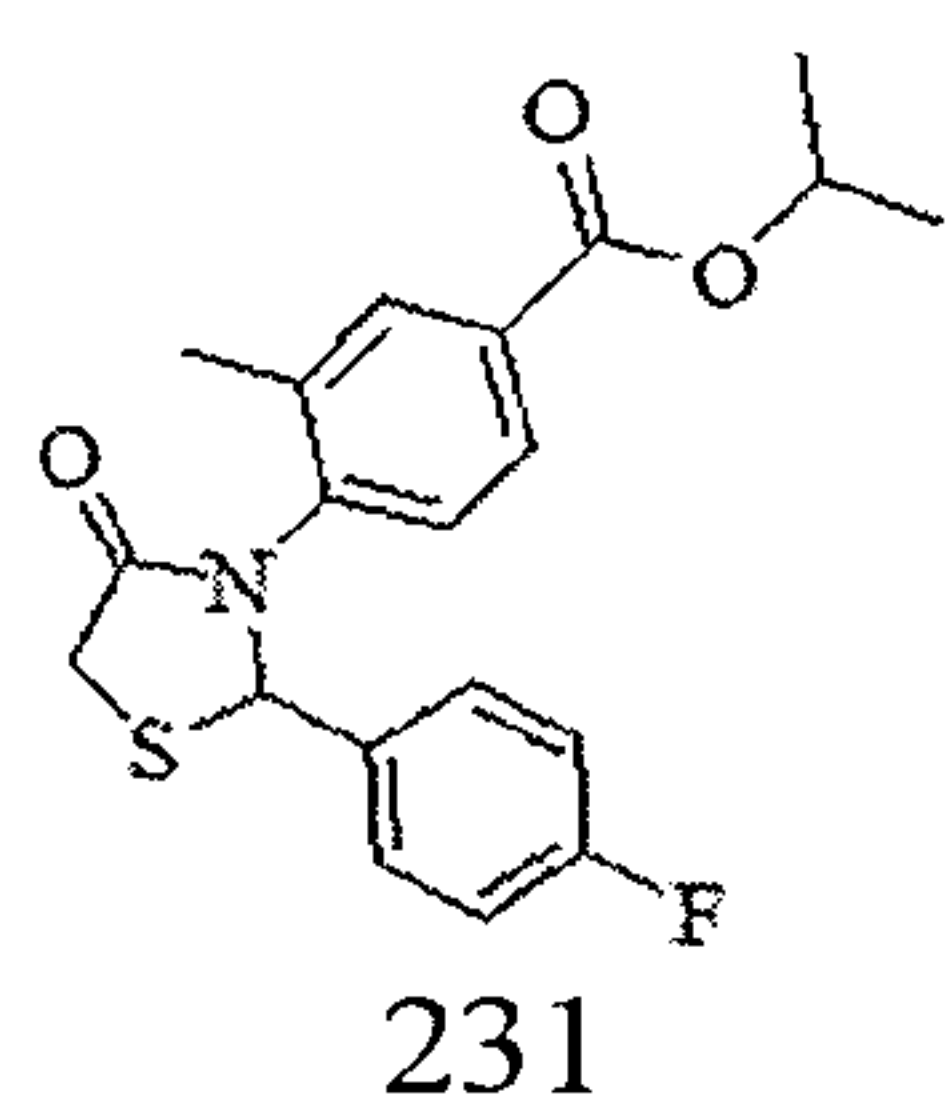
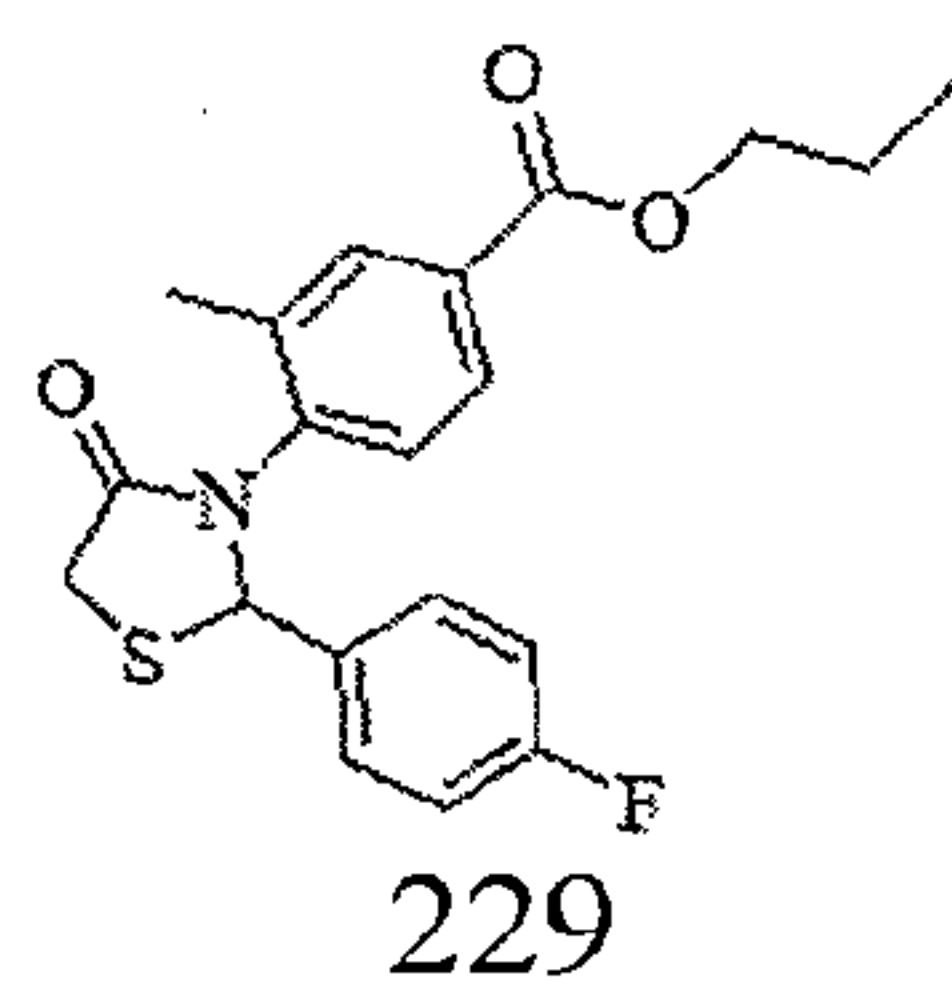
【第14項】如申請專利範圍第13項所述之醫藥組成物，其中該鴉片受體相關病症為疼痛。

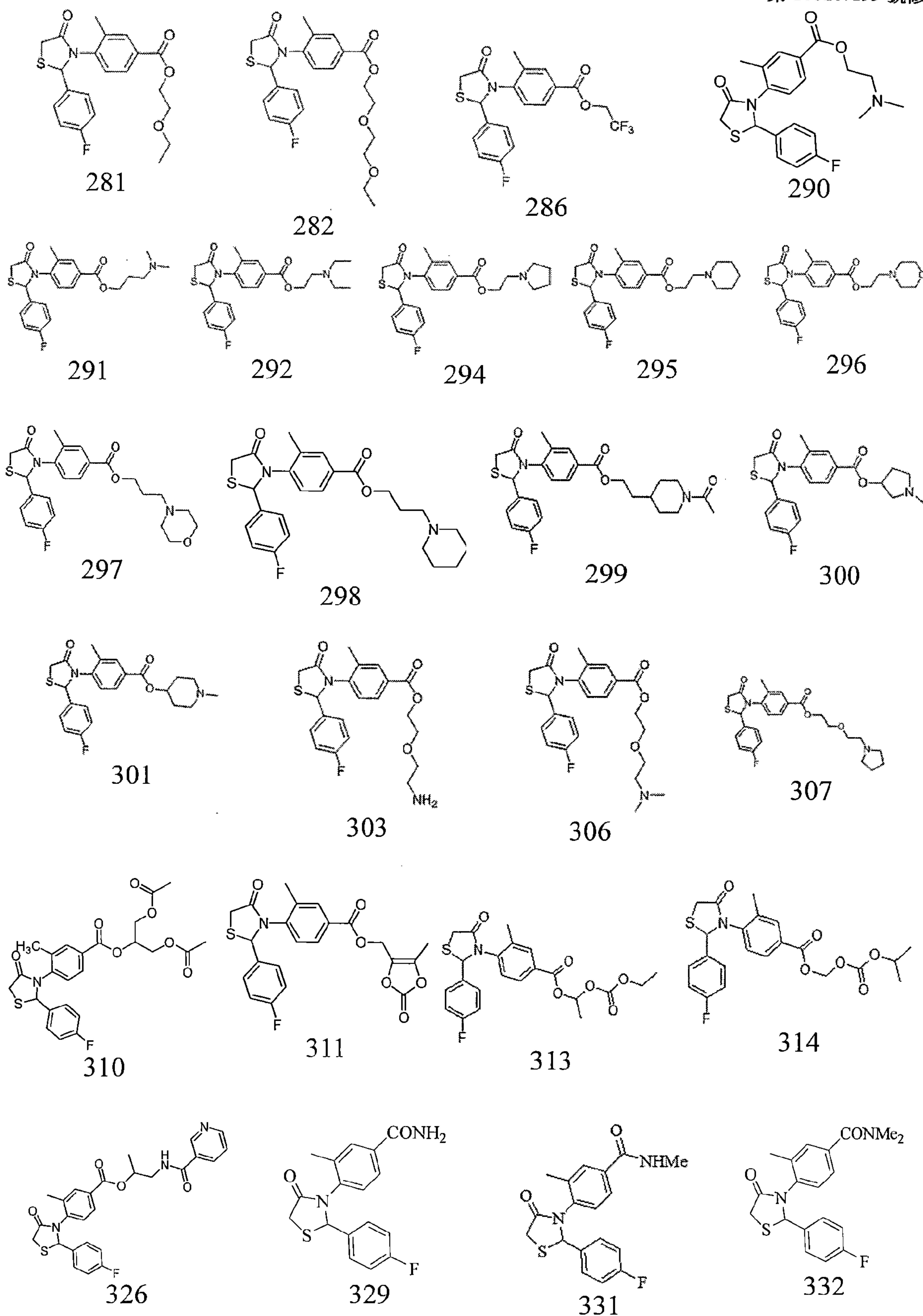
【第15項】如申請專利範圍第14項所述之醫藥組成物，其中該疼痛為癌症疼痛、手術後疼痛、下背疼痛、類風濕性關節炎疼痛、骨關節炎疼痛、神經性疼痛、纖維肌疼痛。

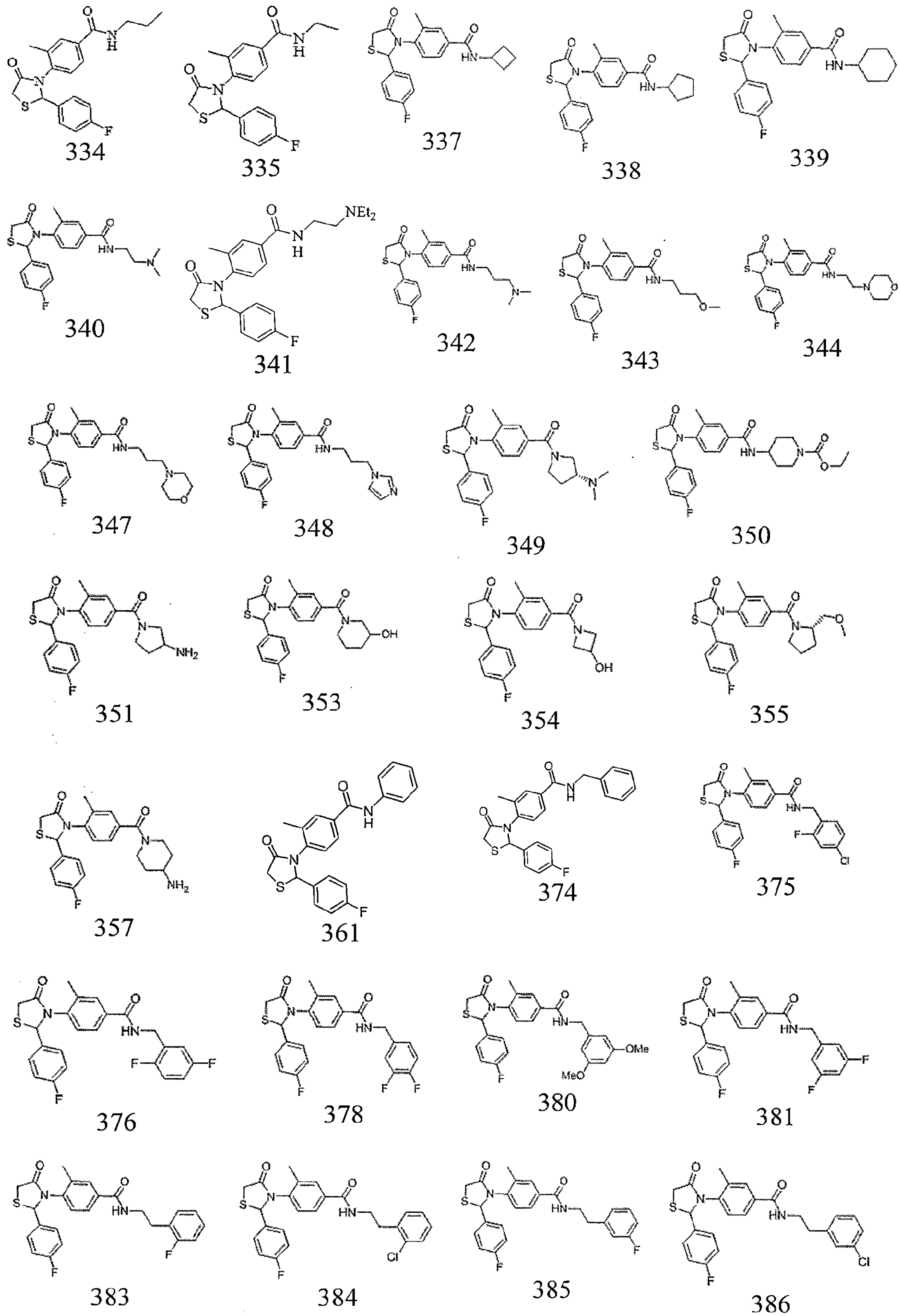
【第16項】 如申請專利範圍第14項所述之醫藥組成物，其中該化合物為以下化合物之一者：

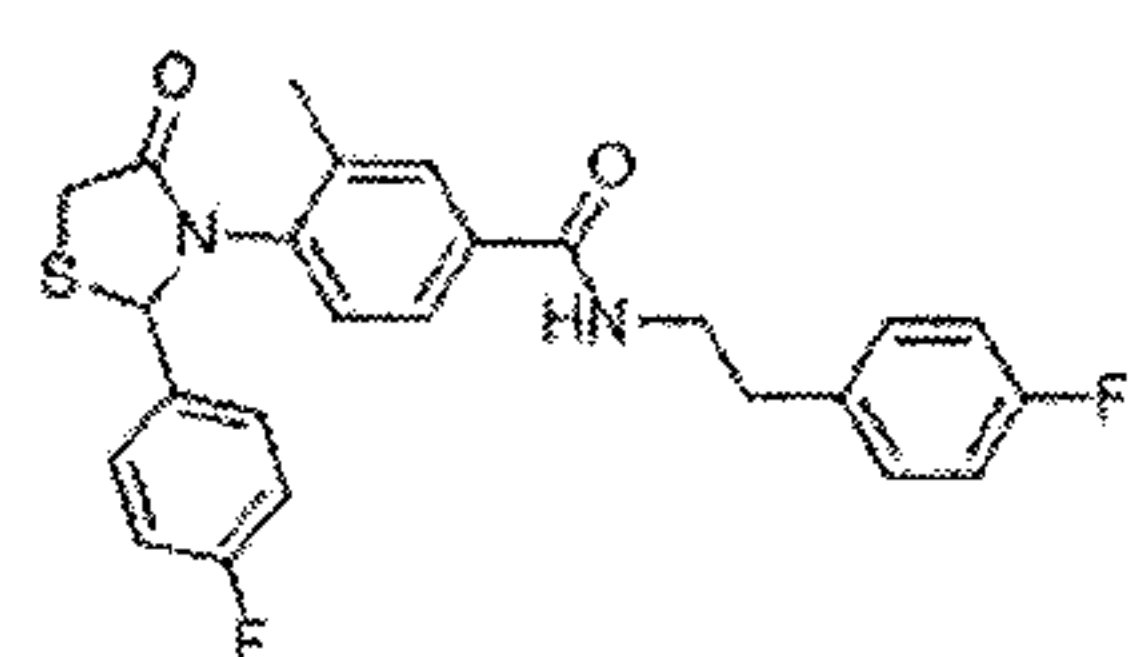




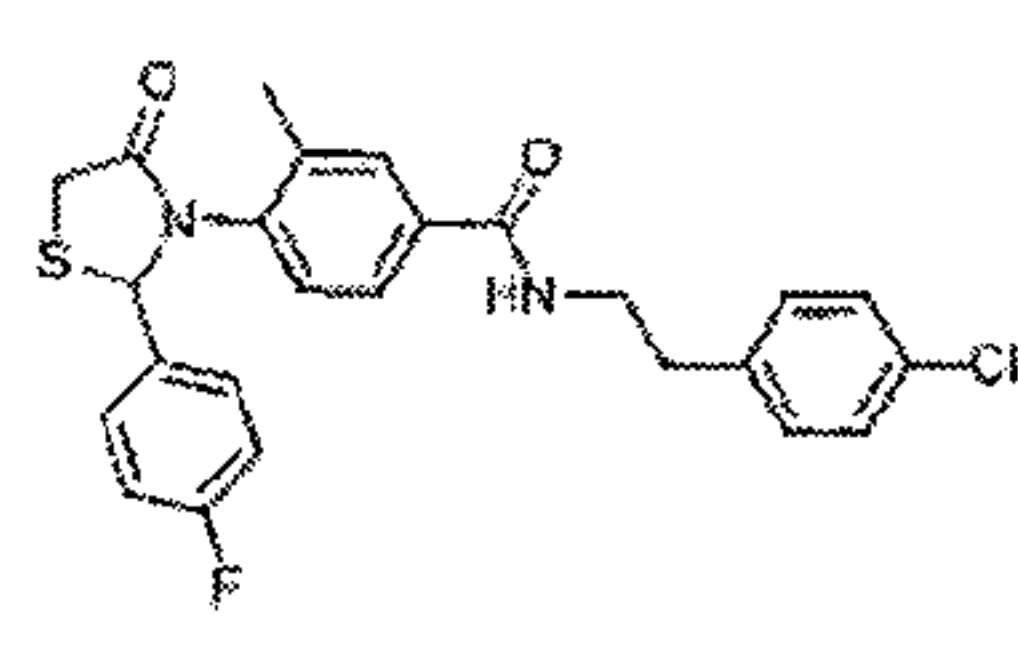




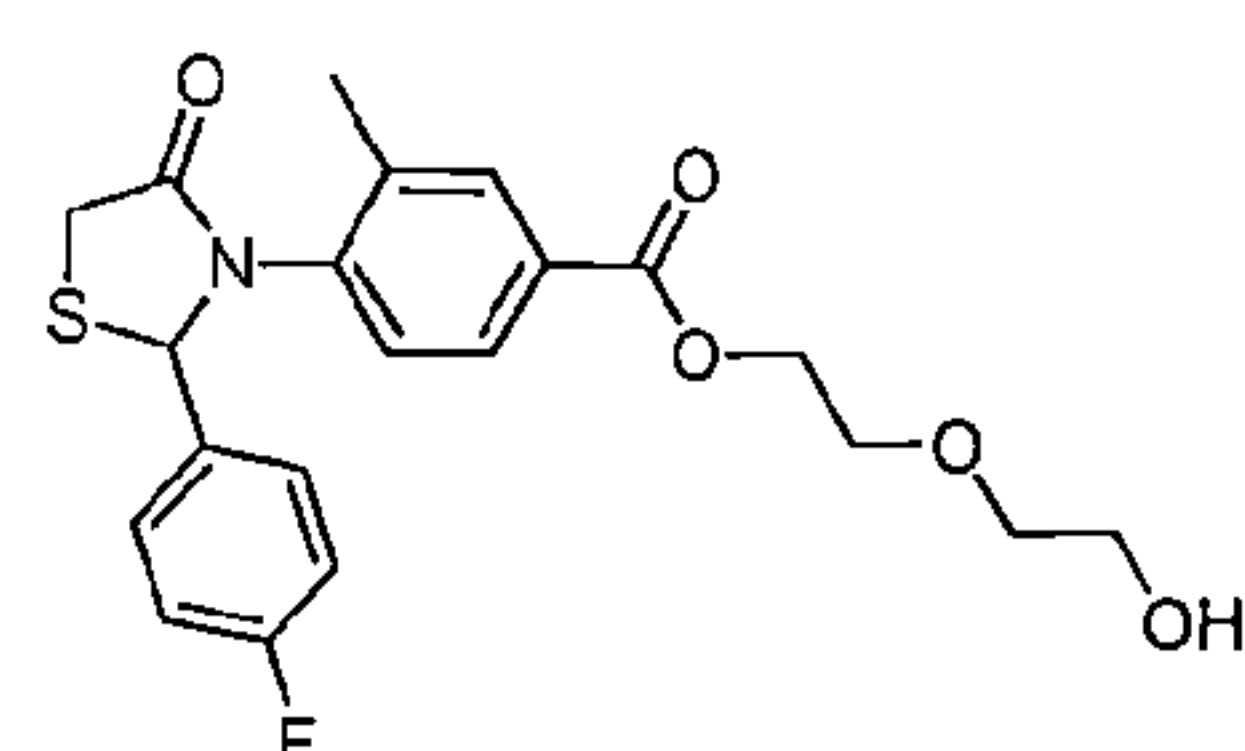




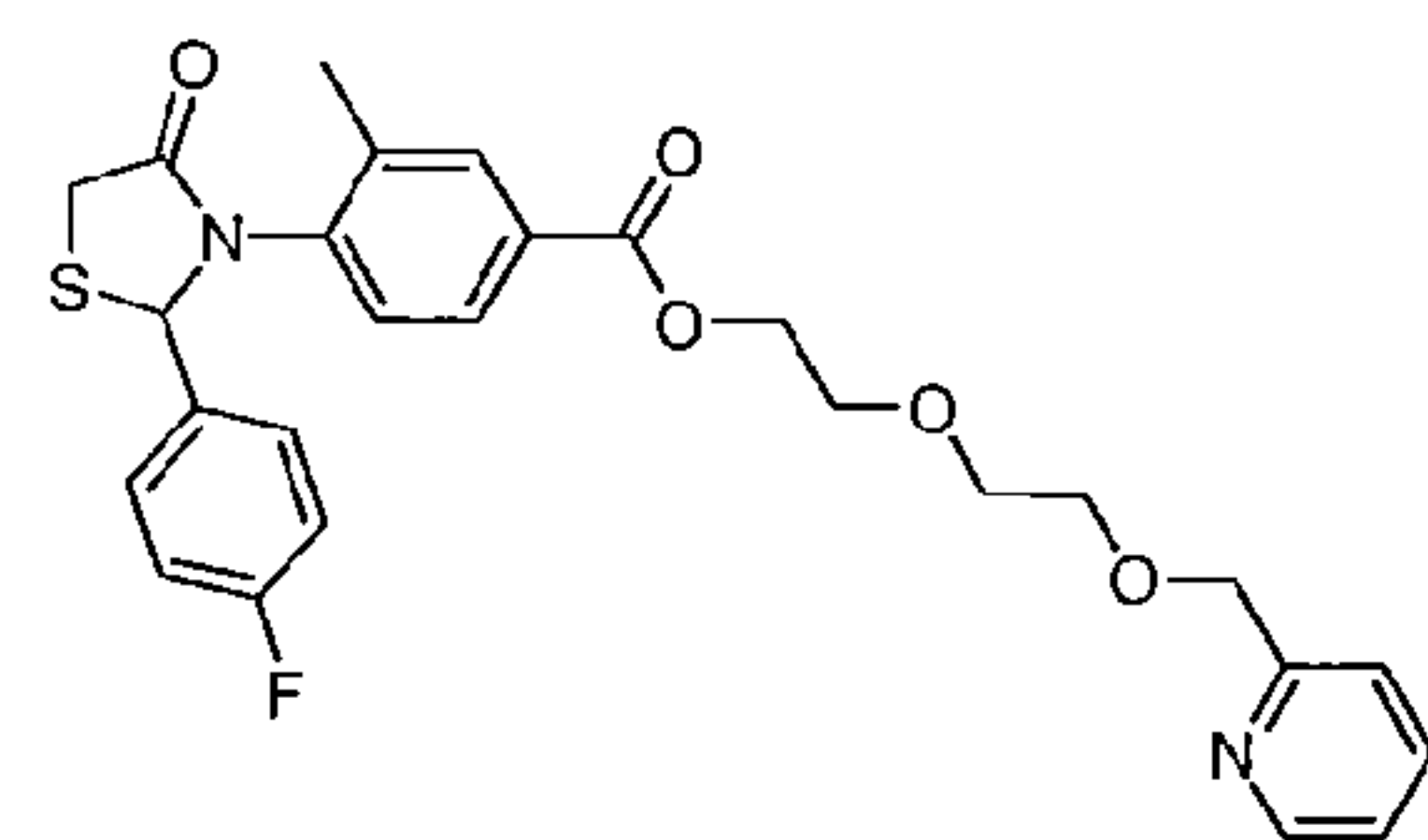
387



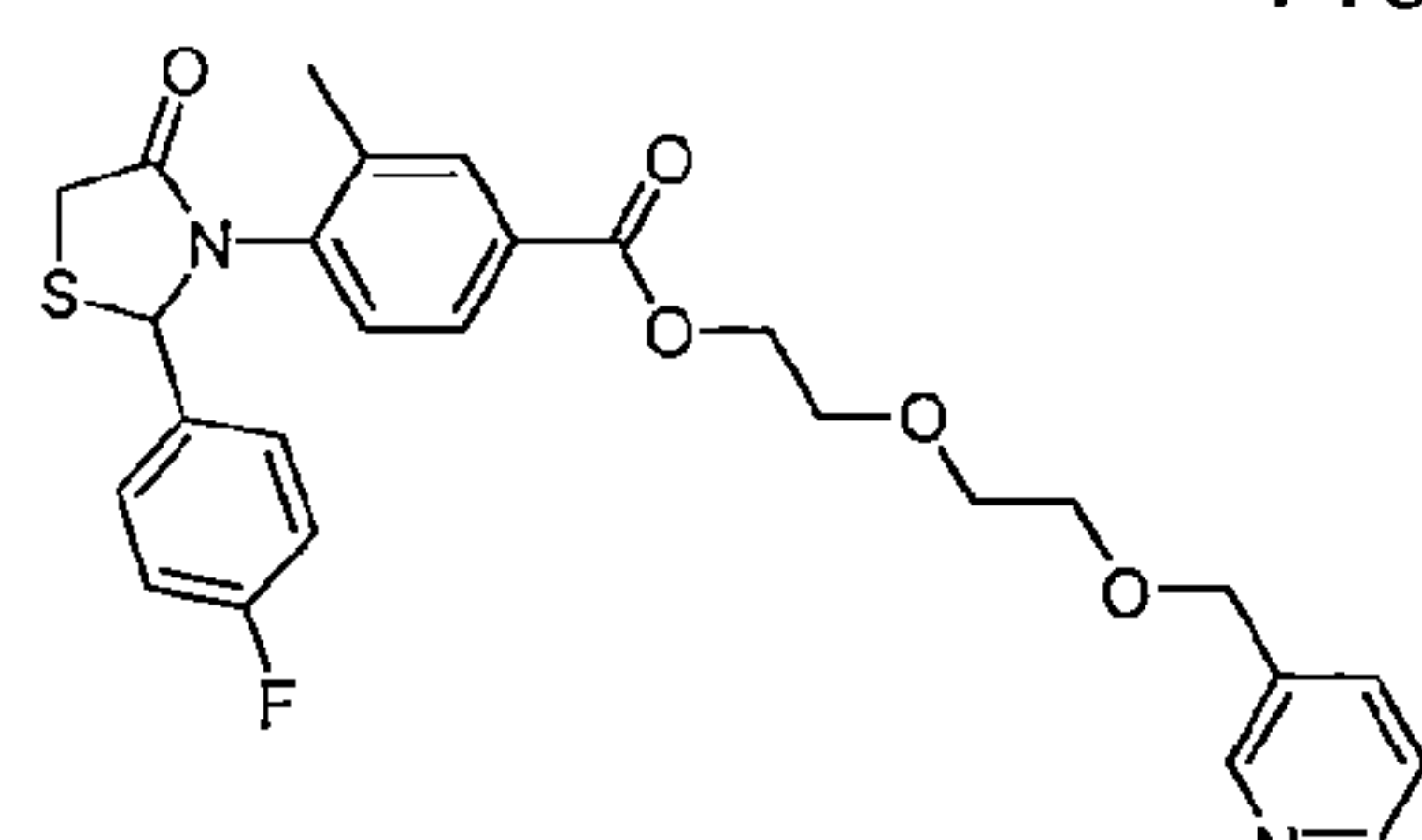
388



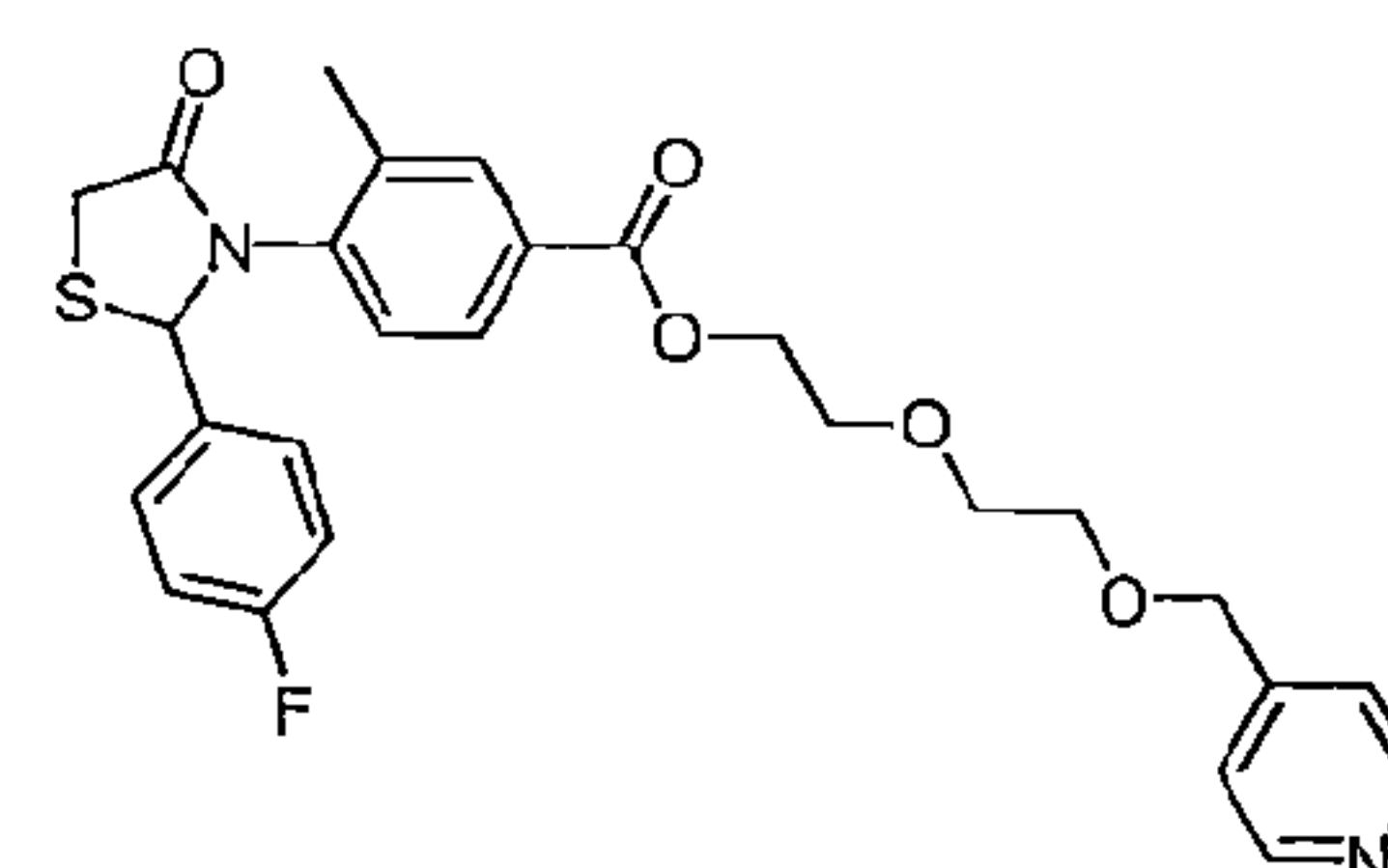
446



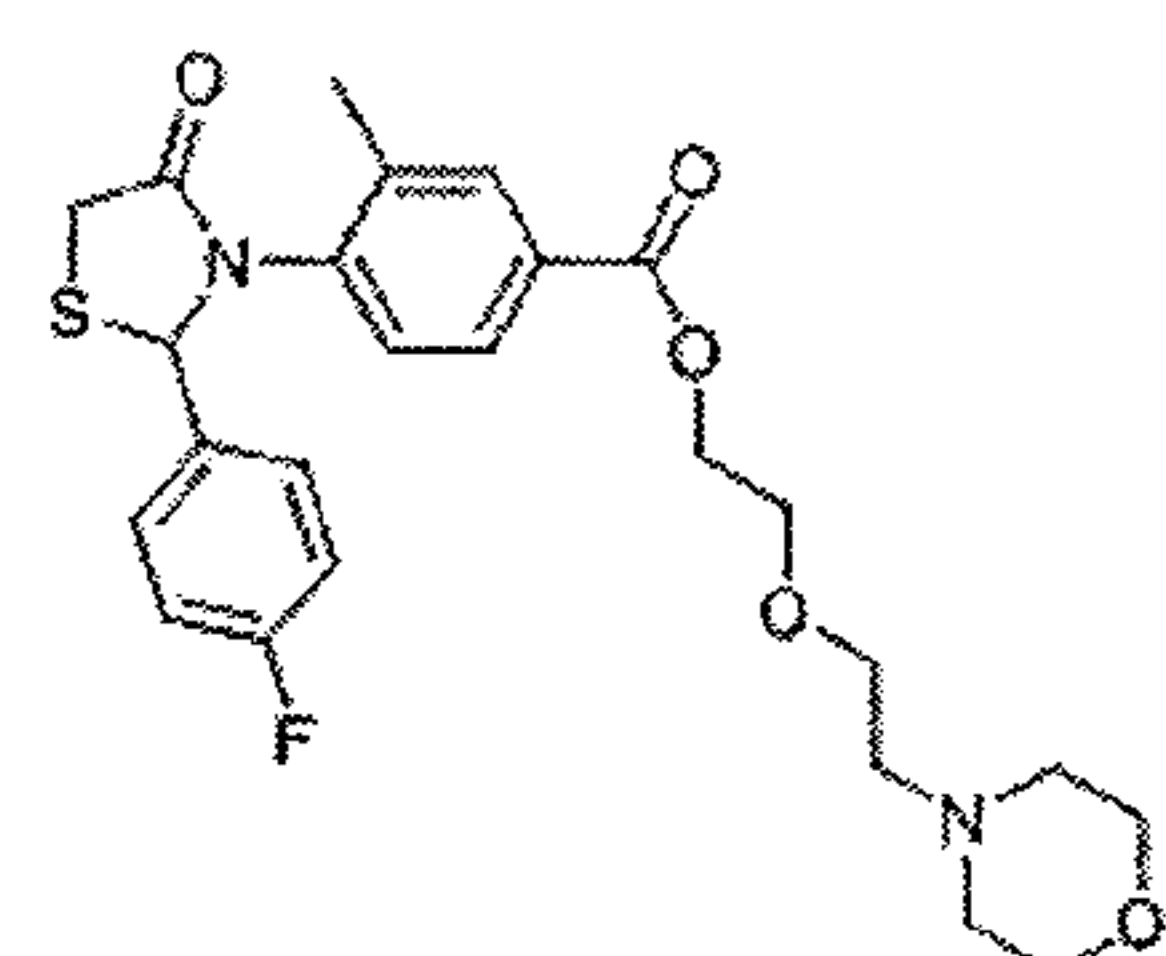
453



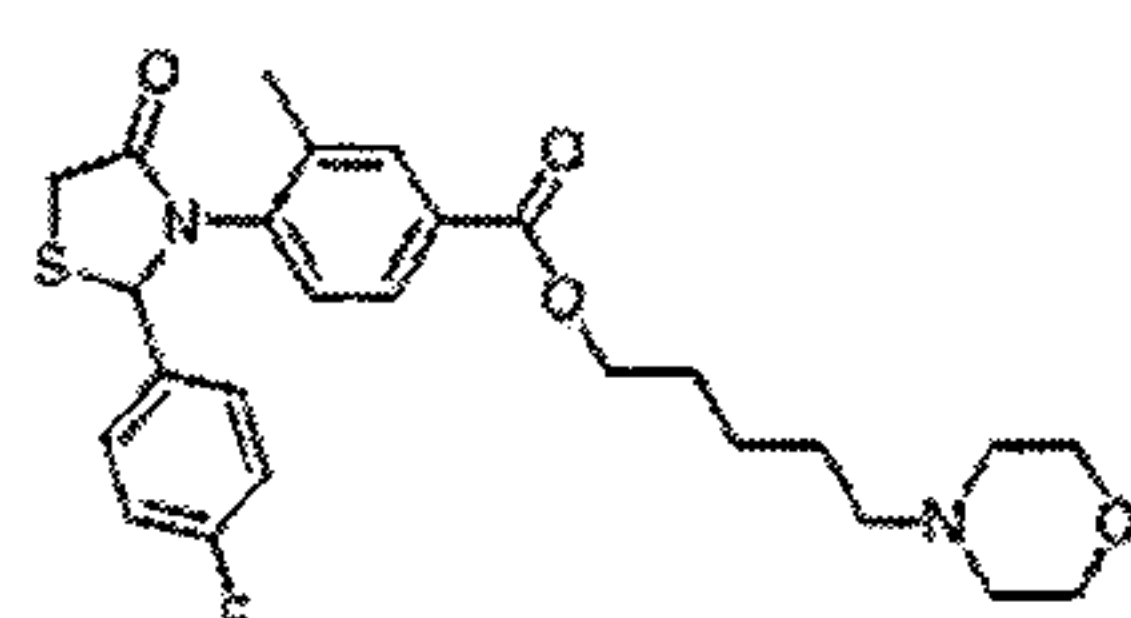
456



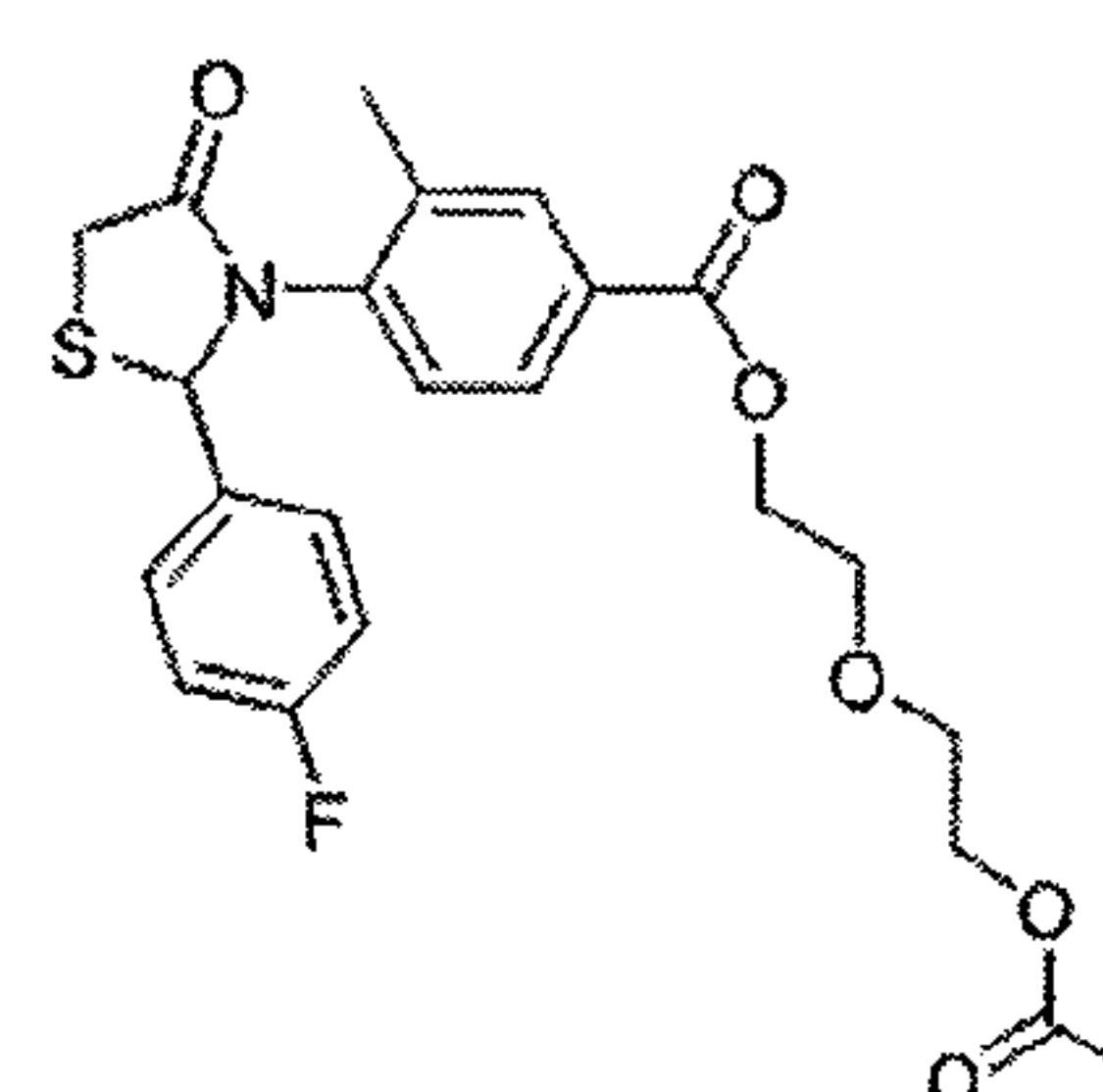
458



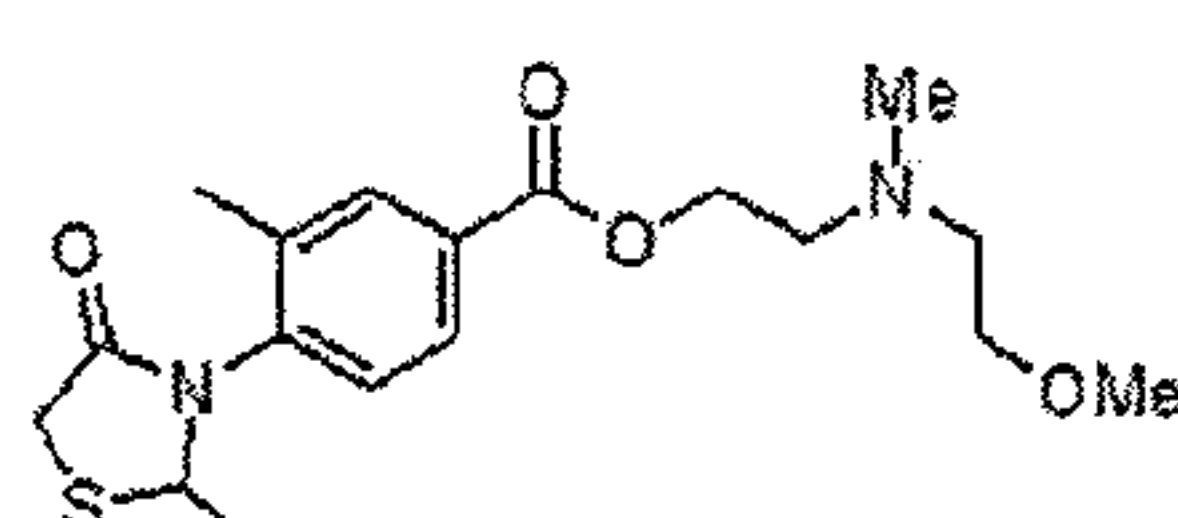
461



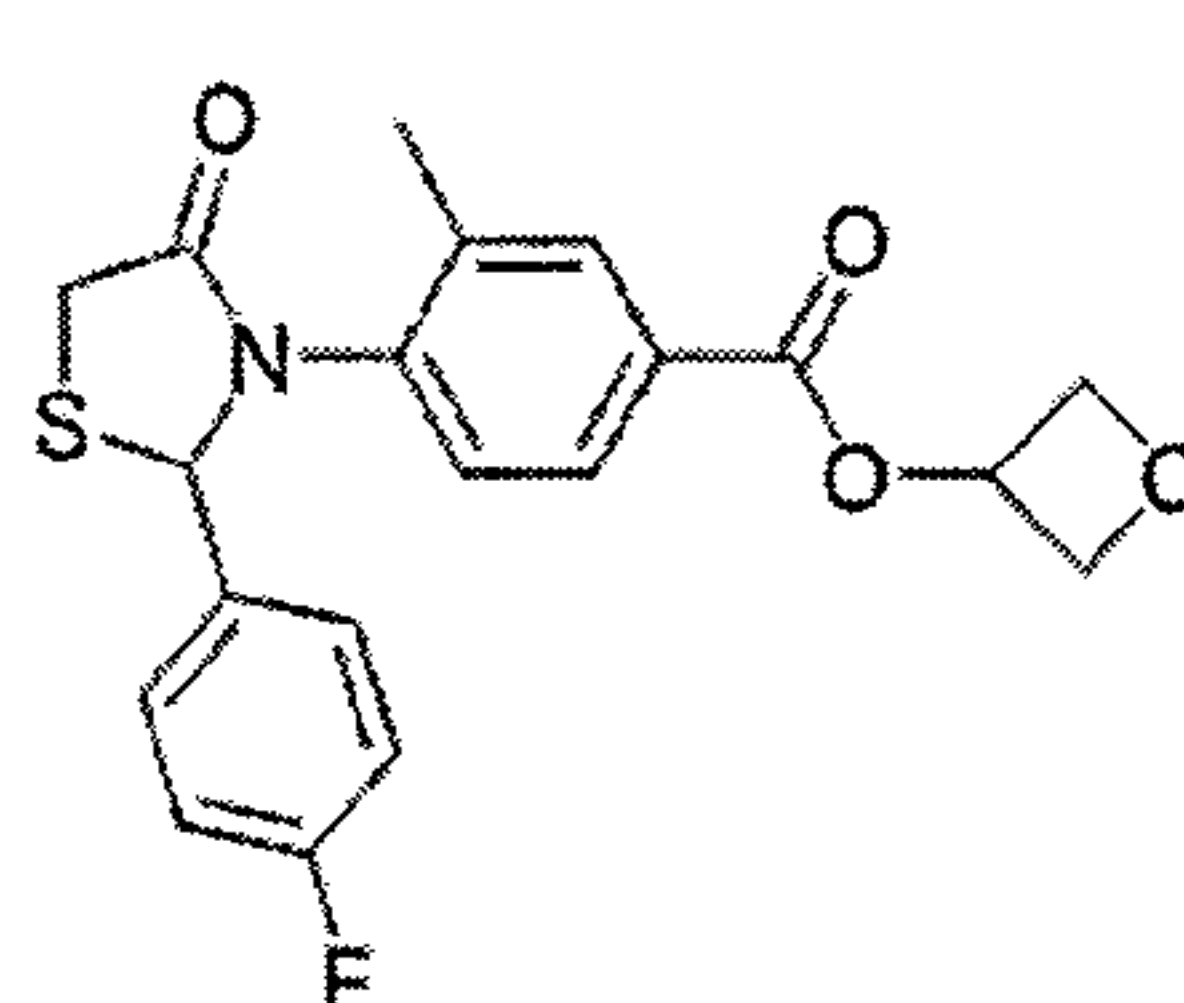
463



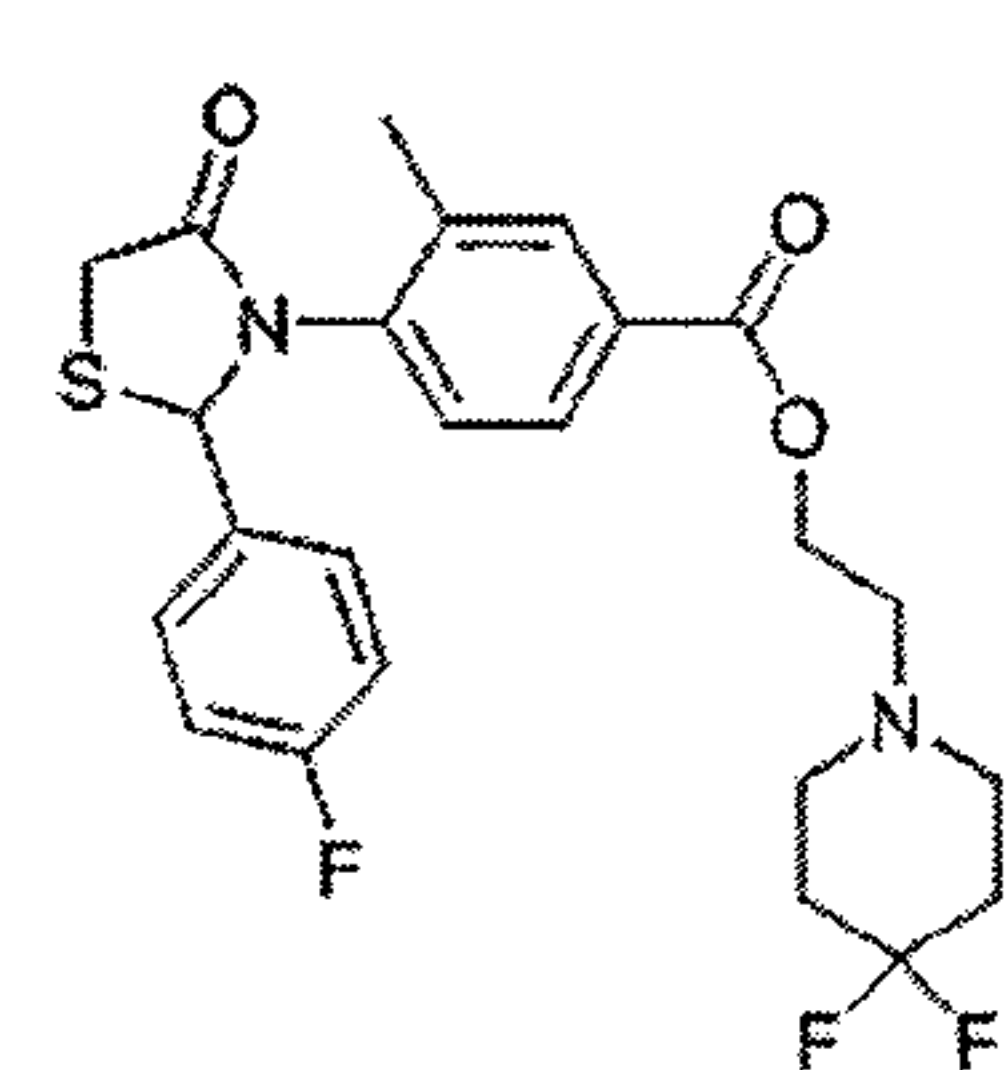
465



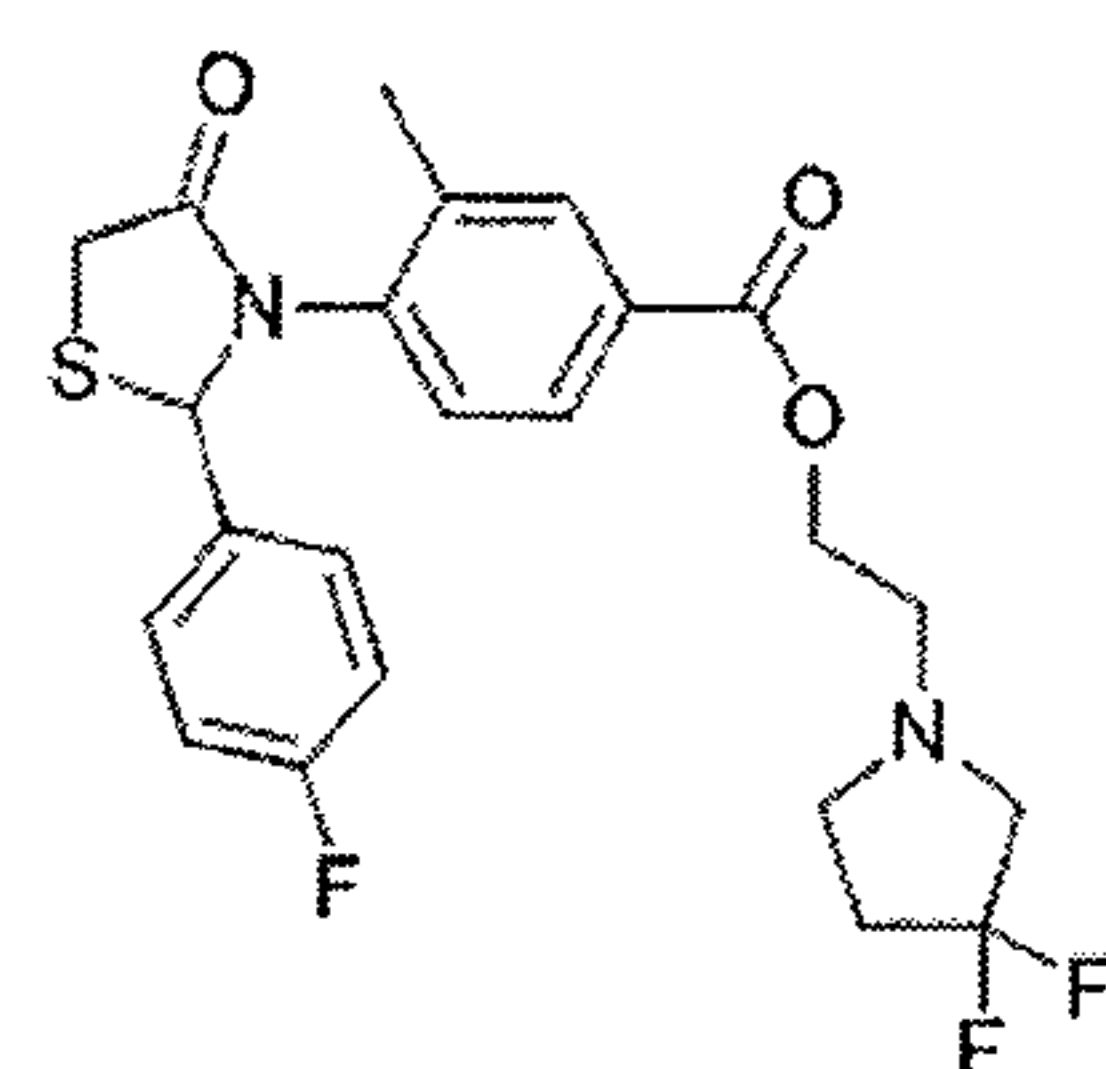
471



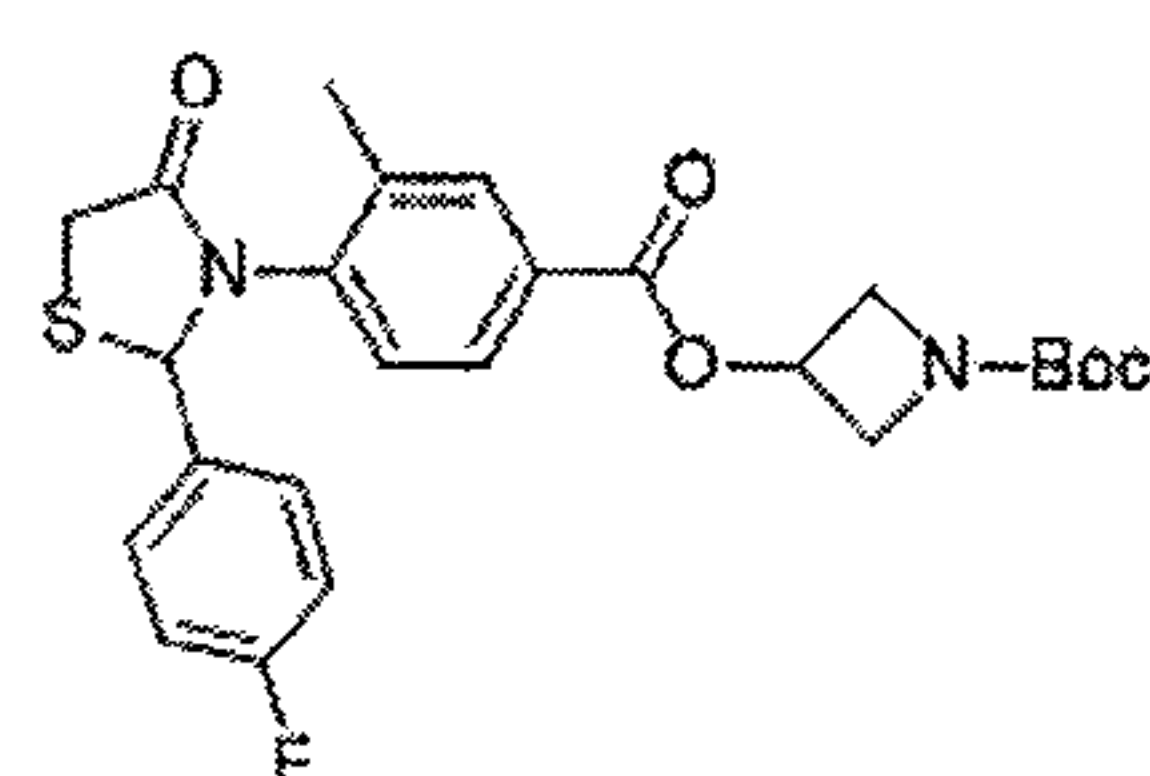
489



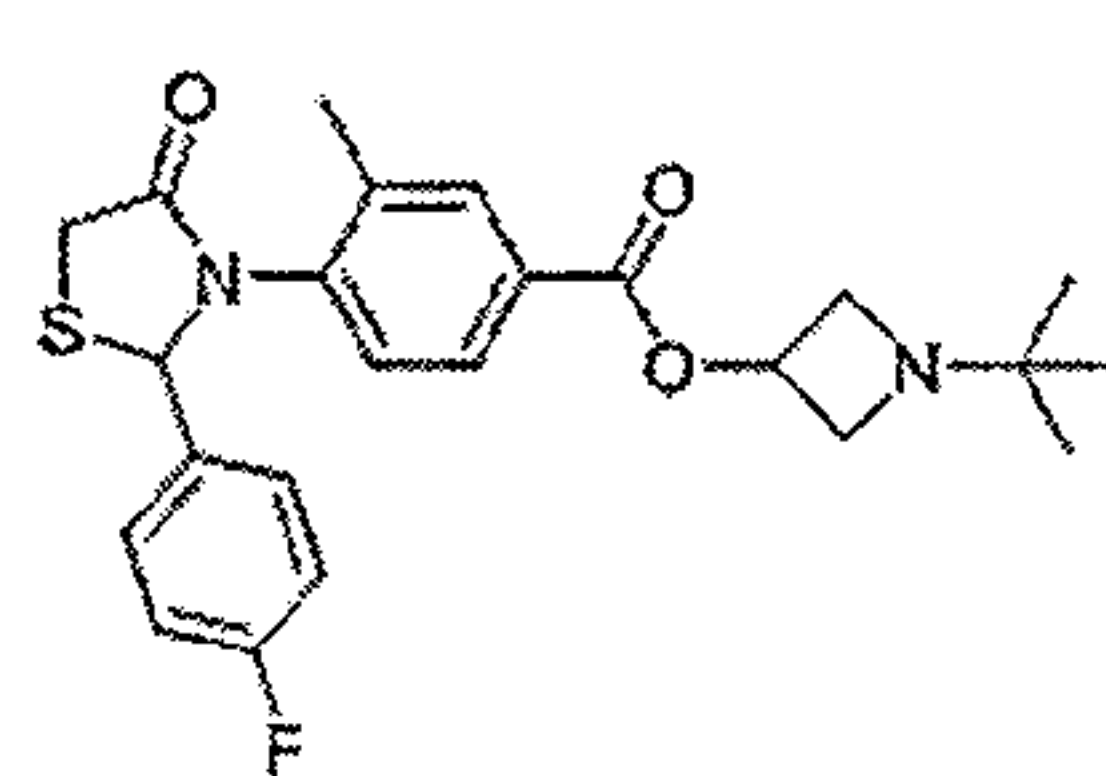
495



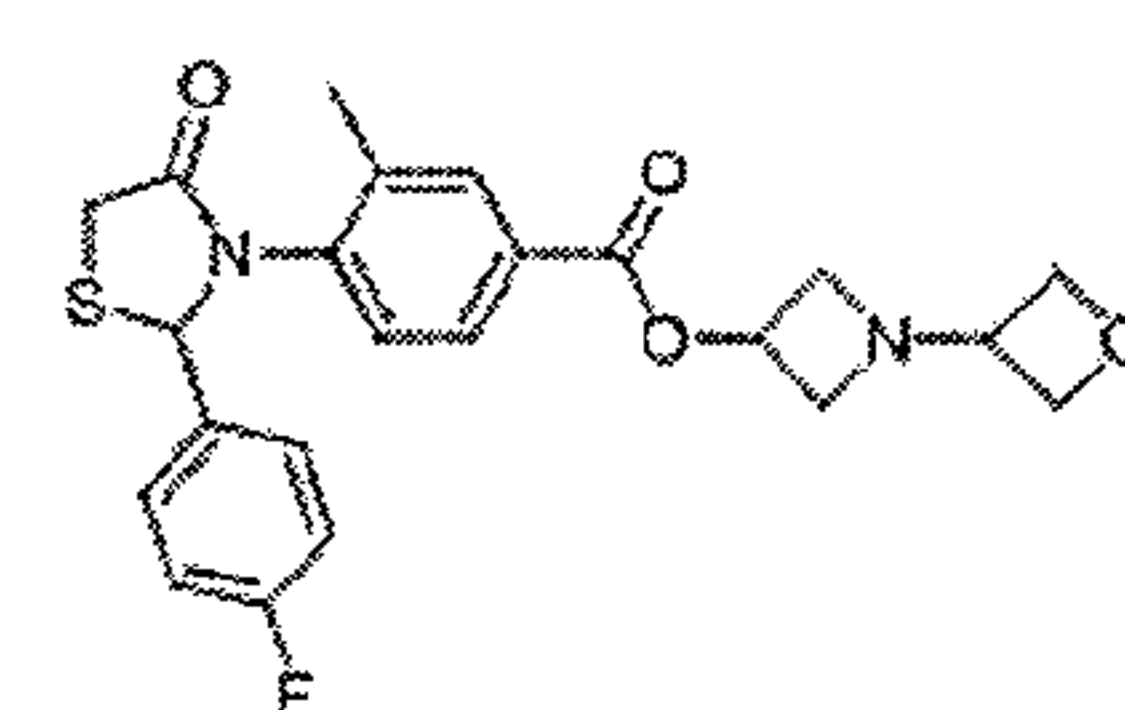
497



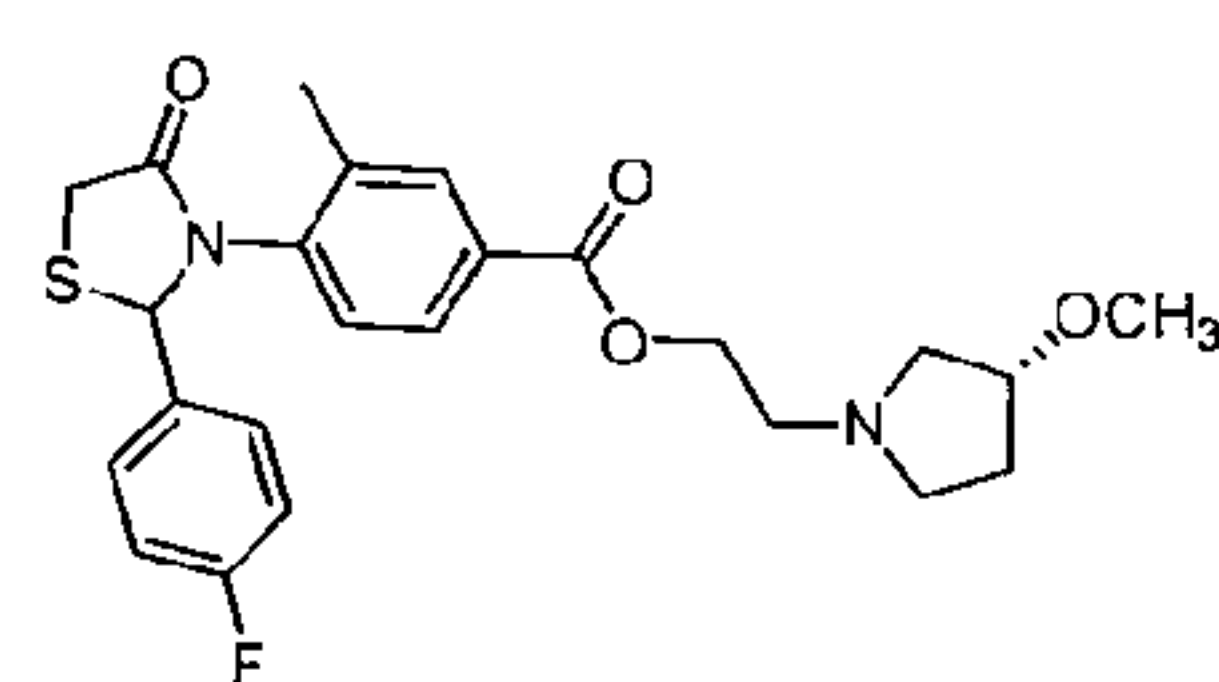
499



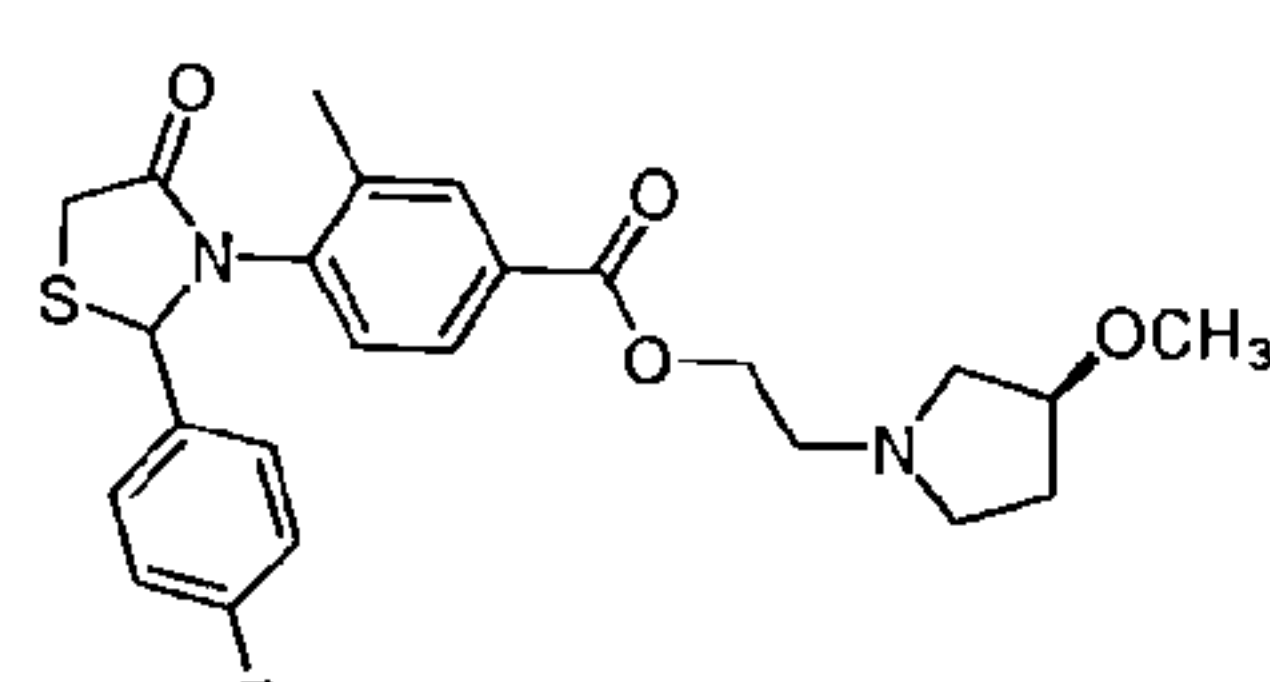
504



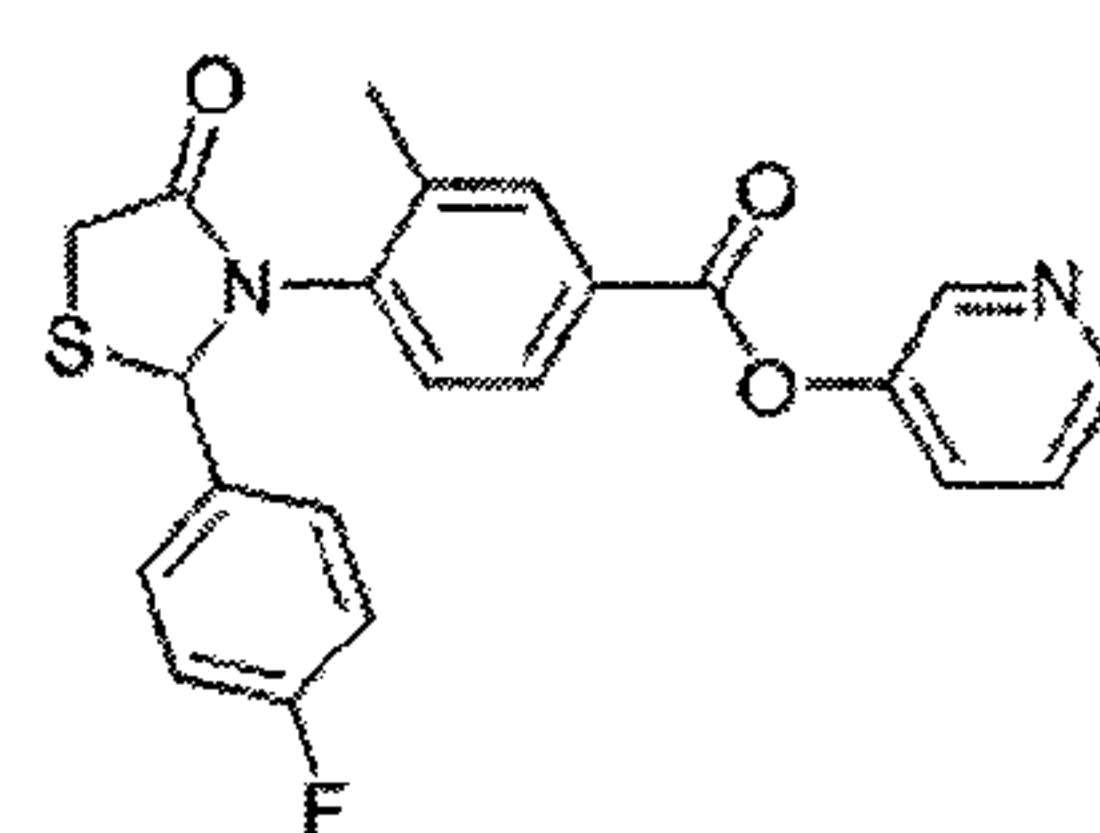
505



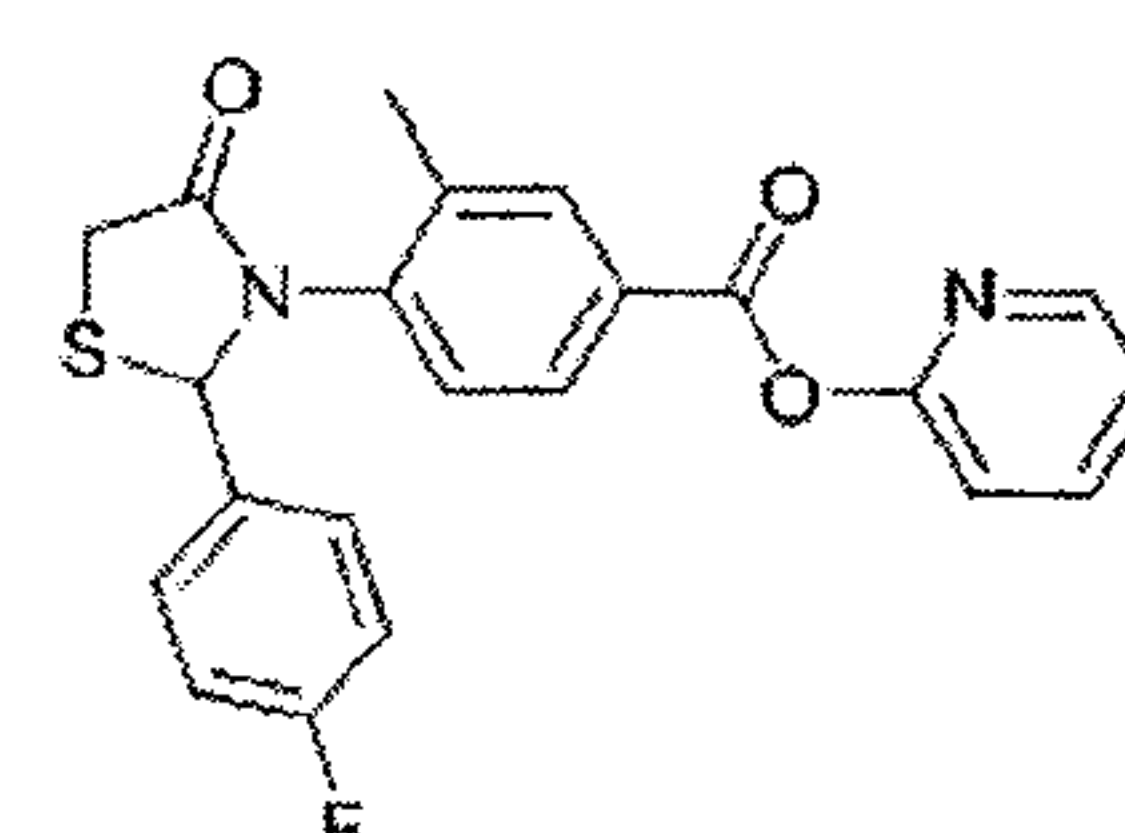
508



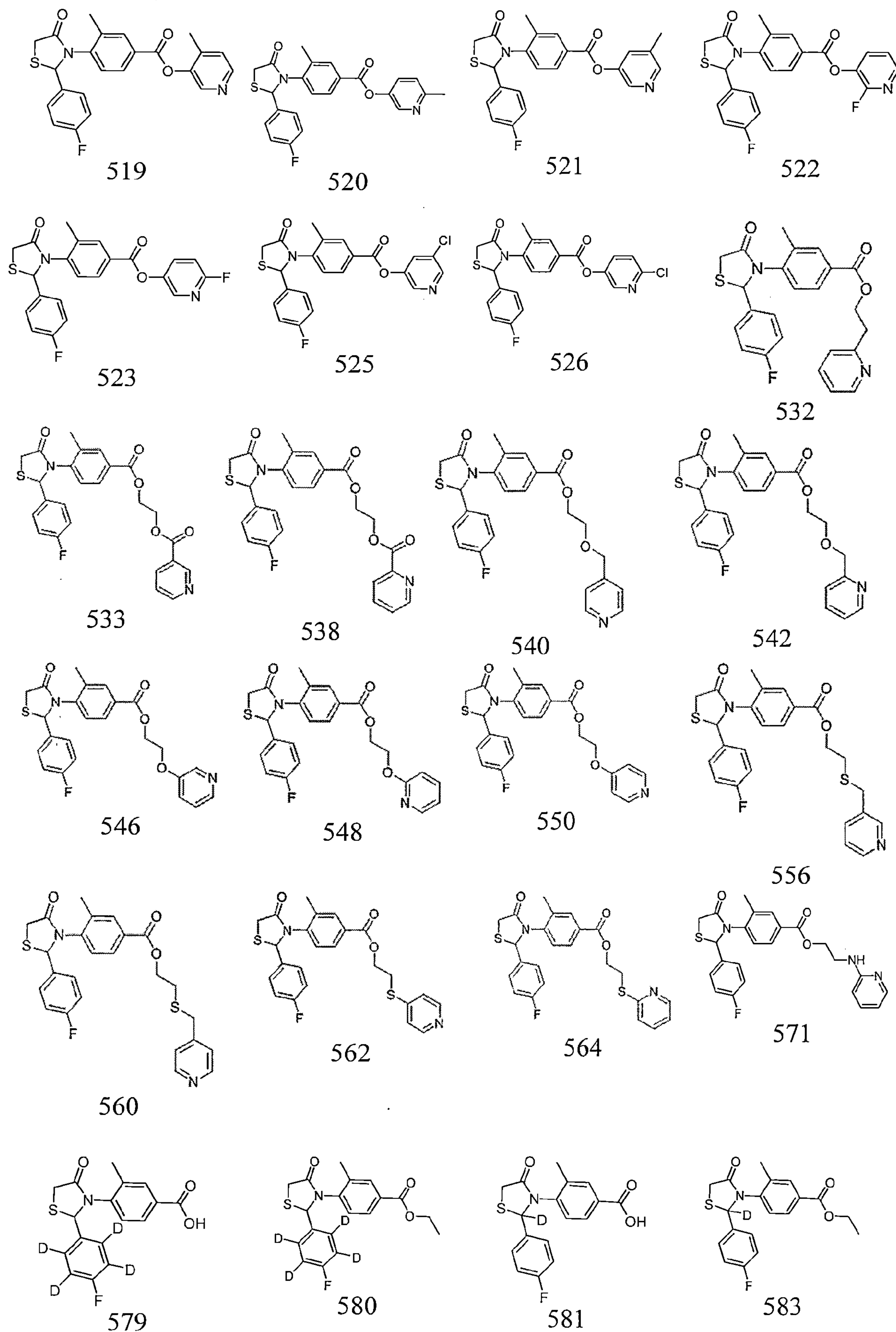
510

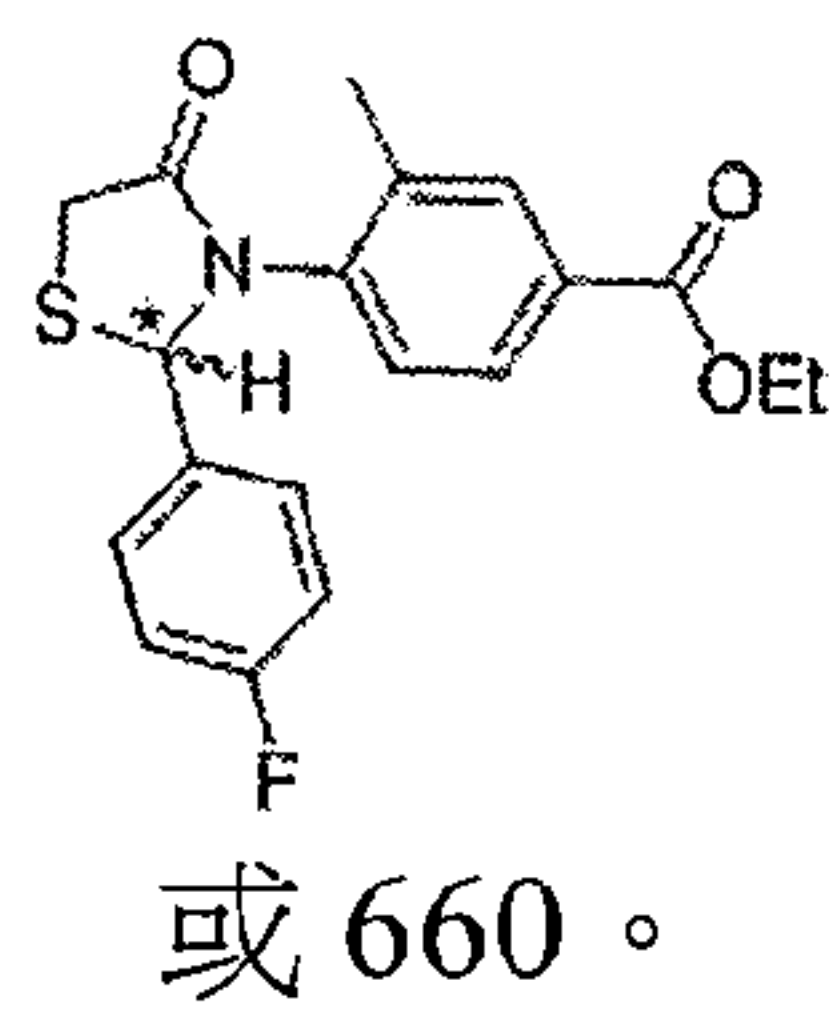
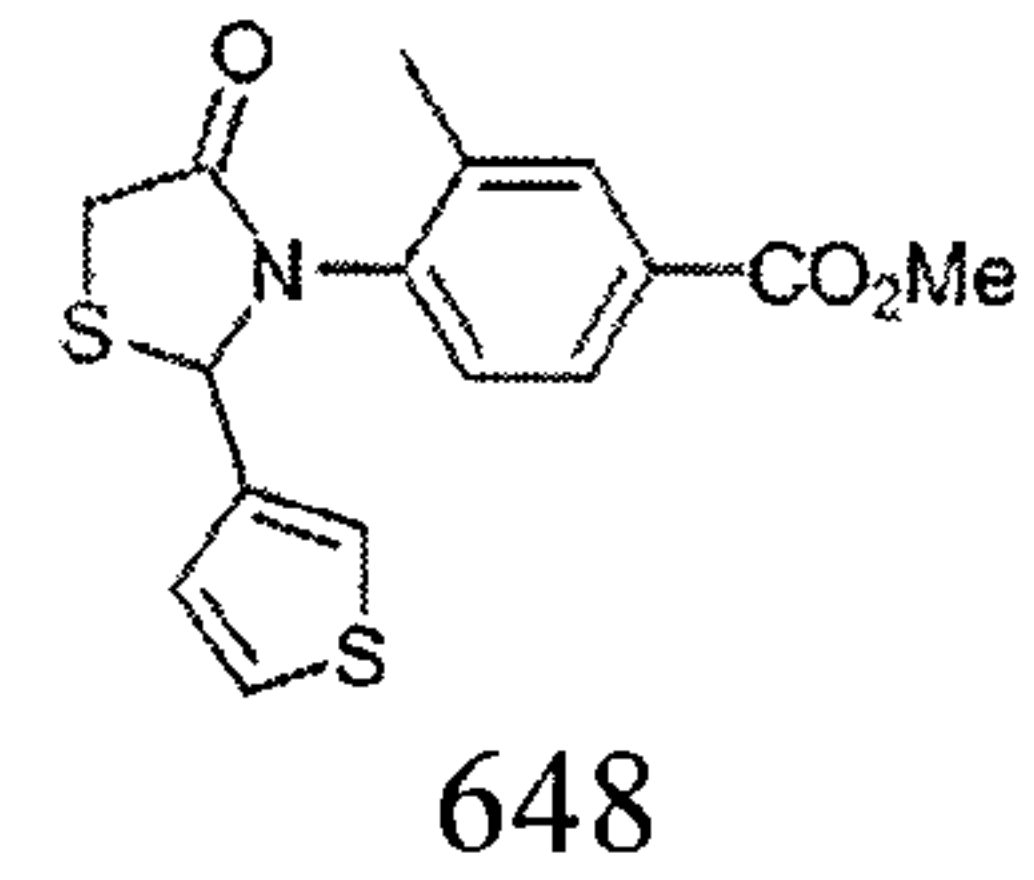
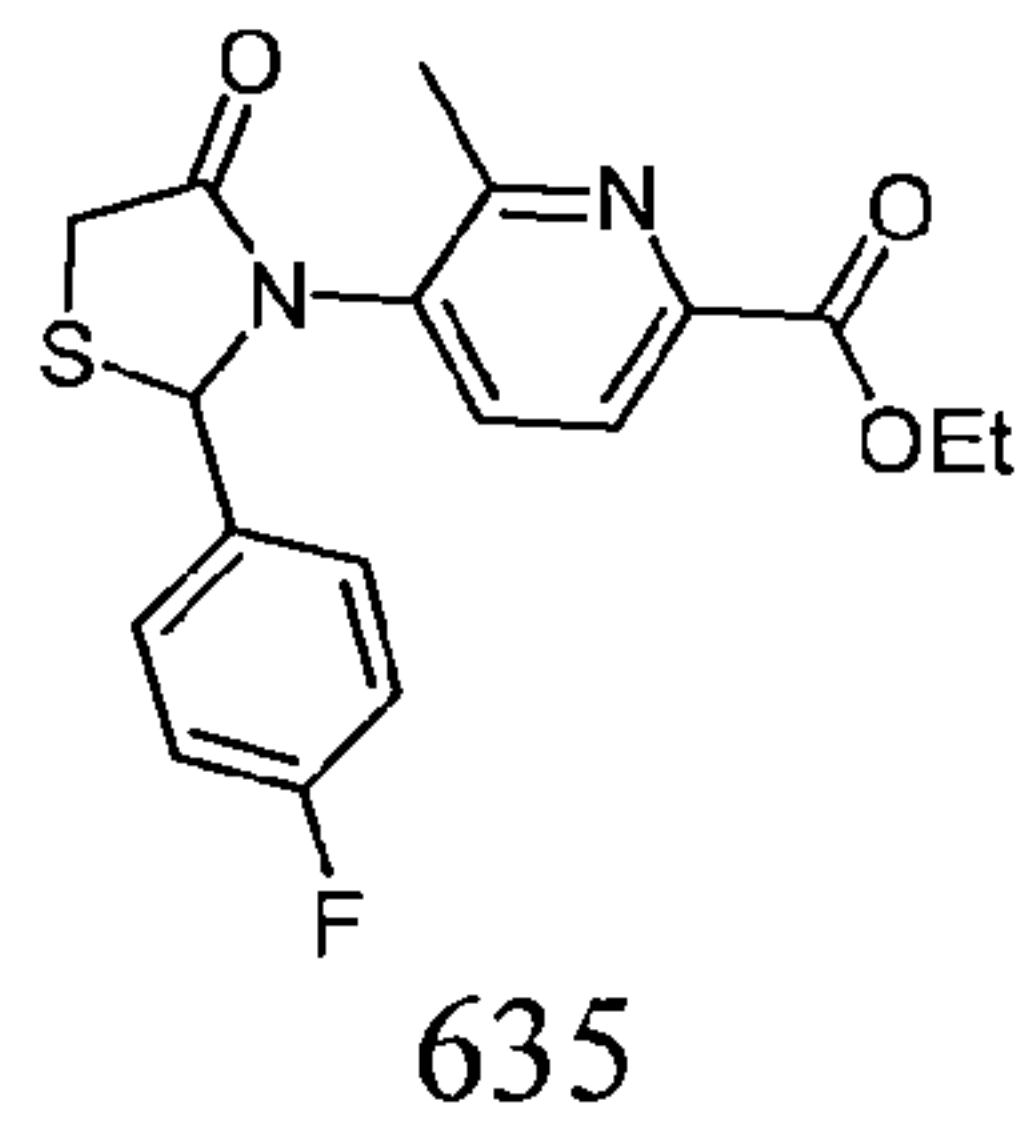
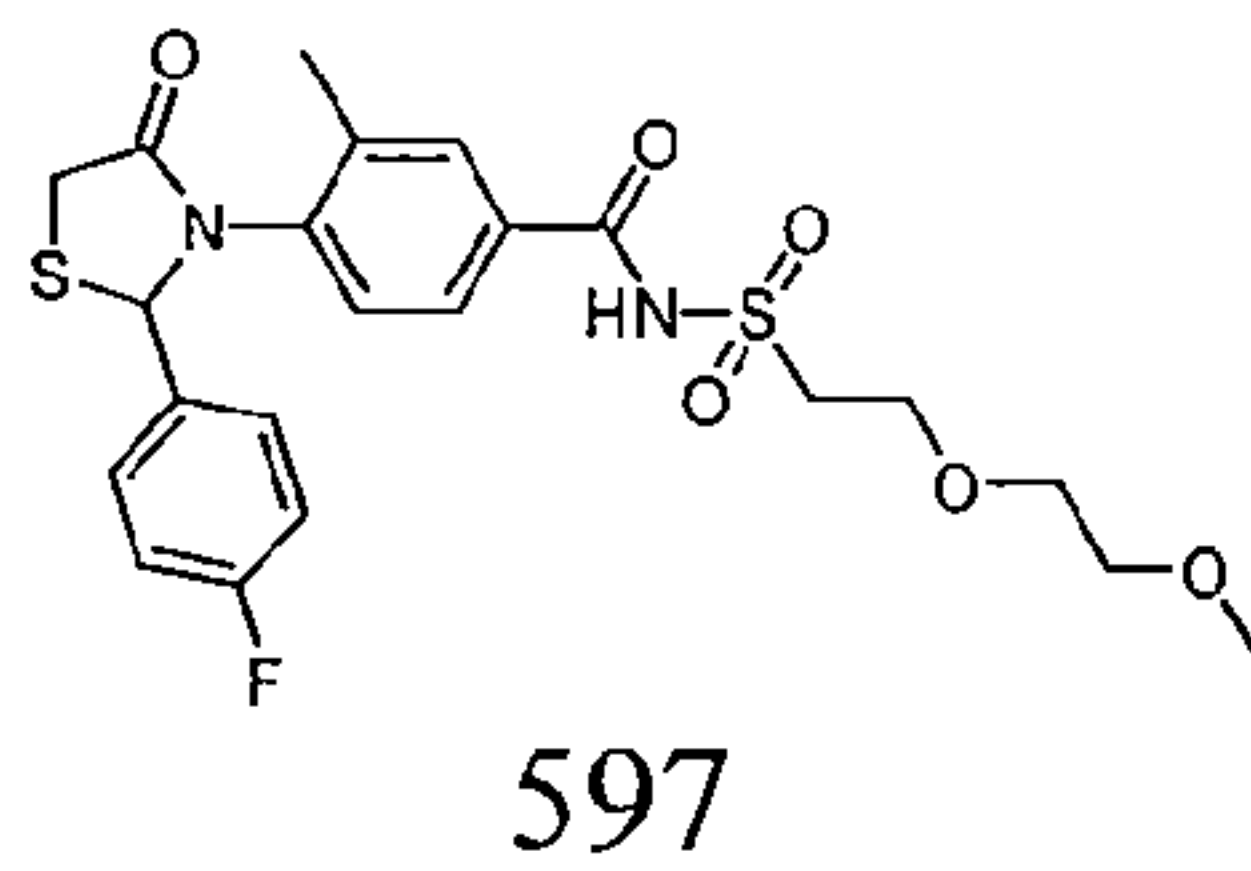
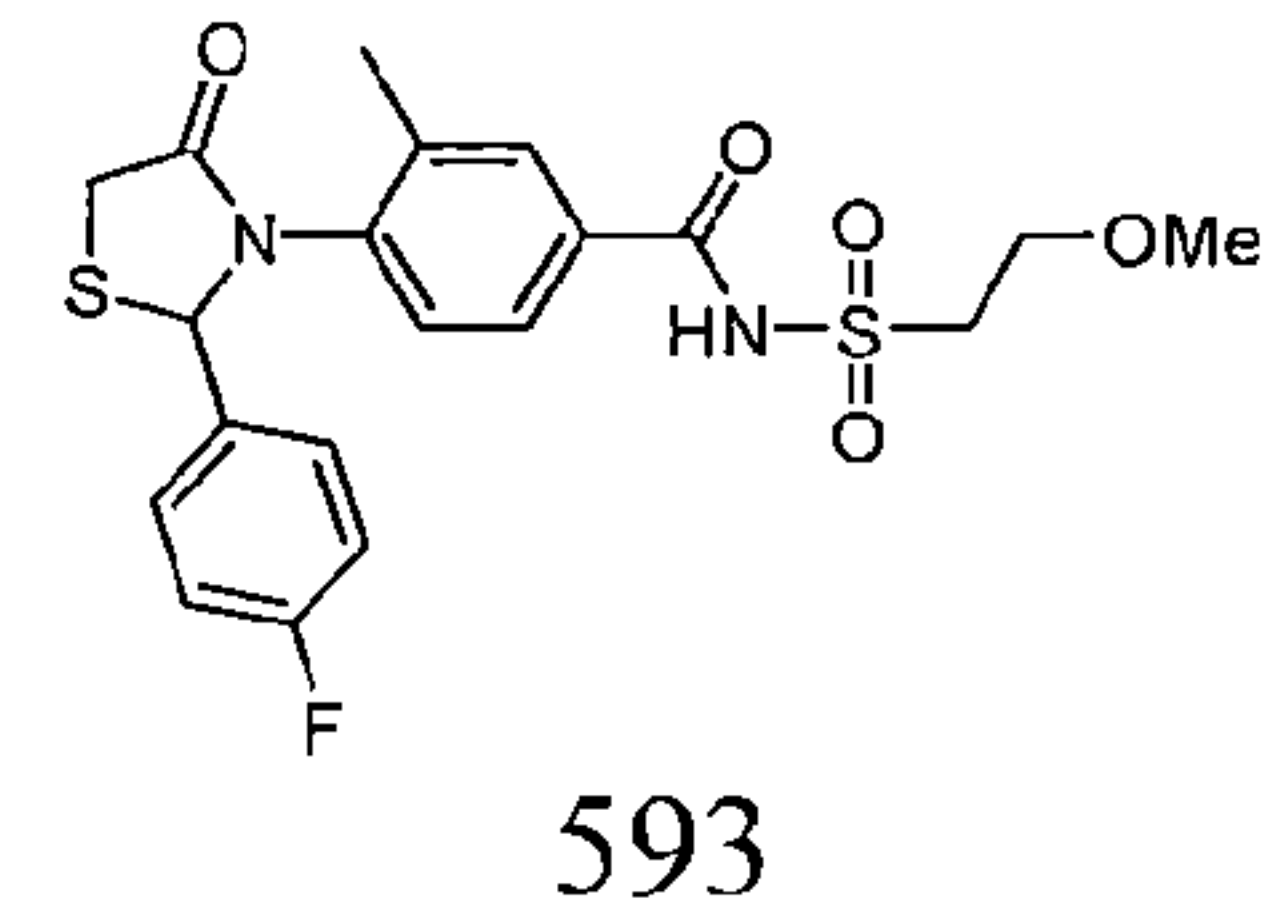
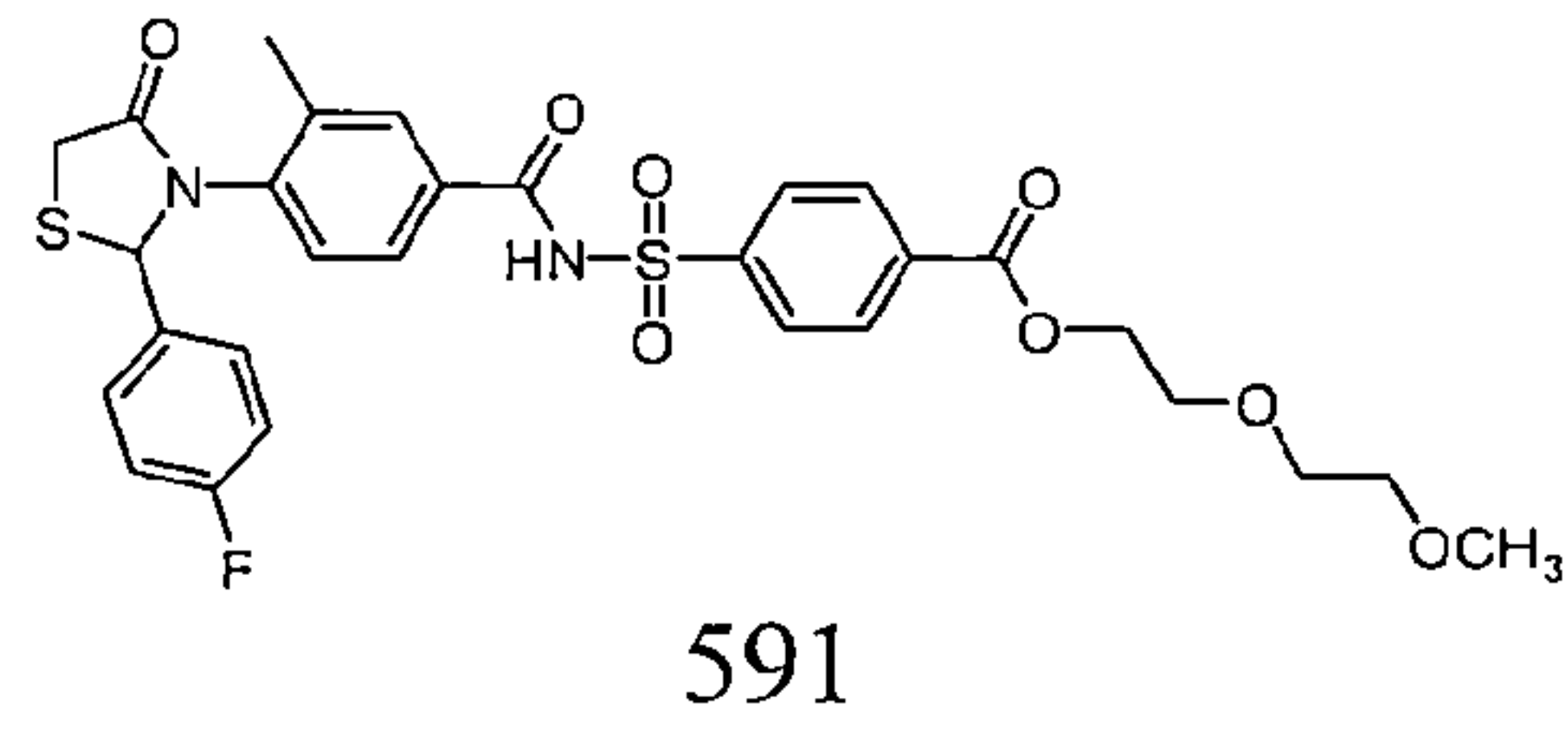
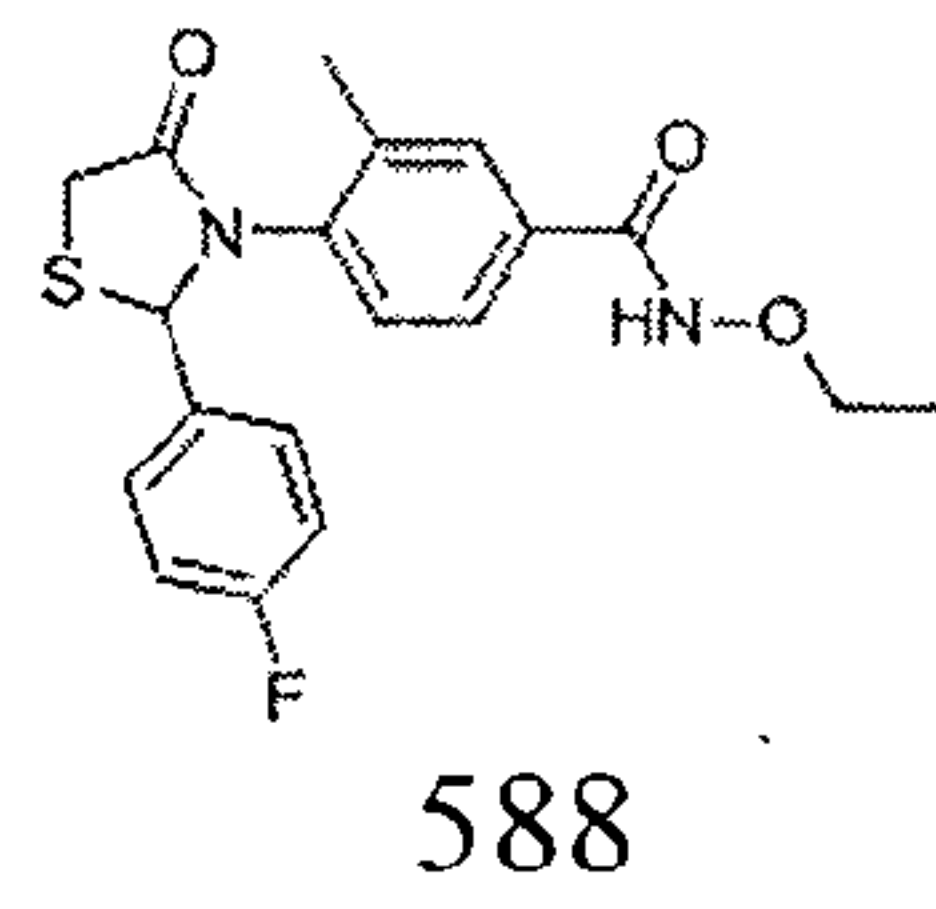


516

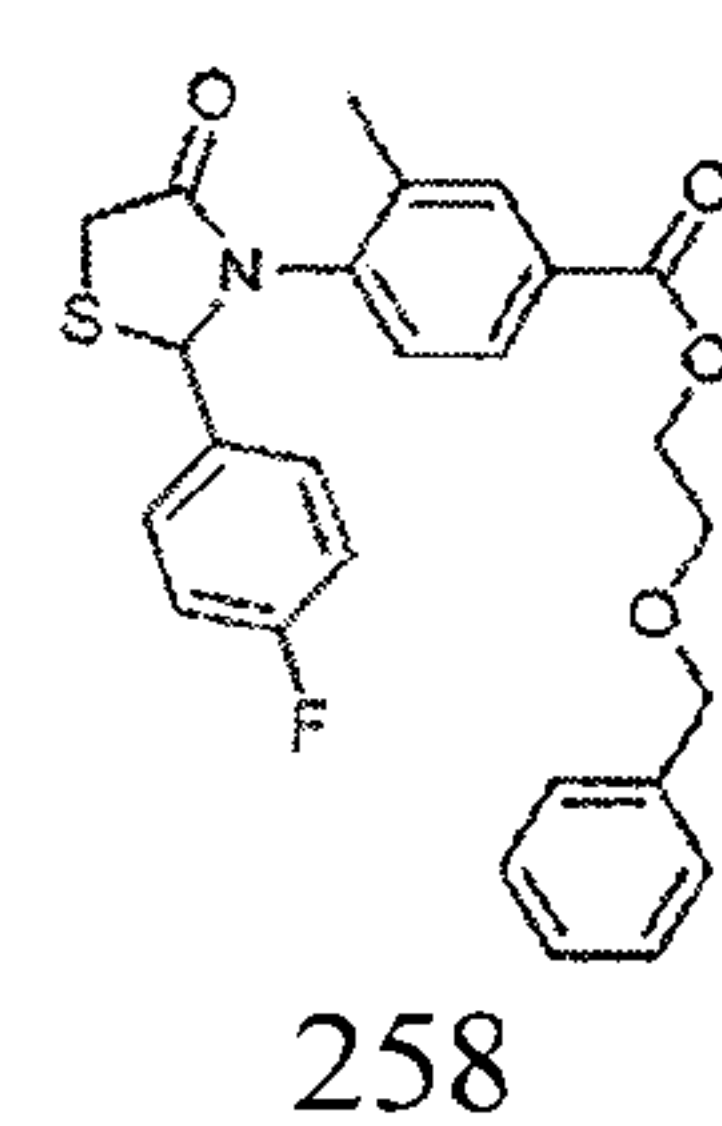
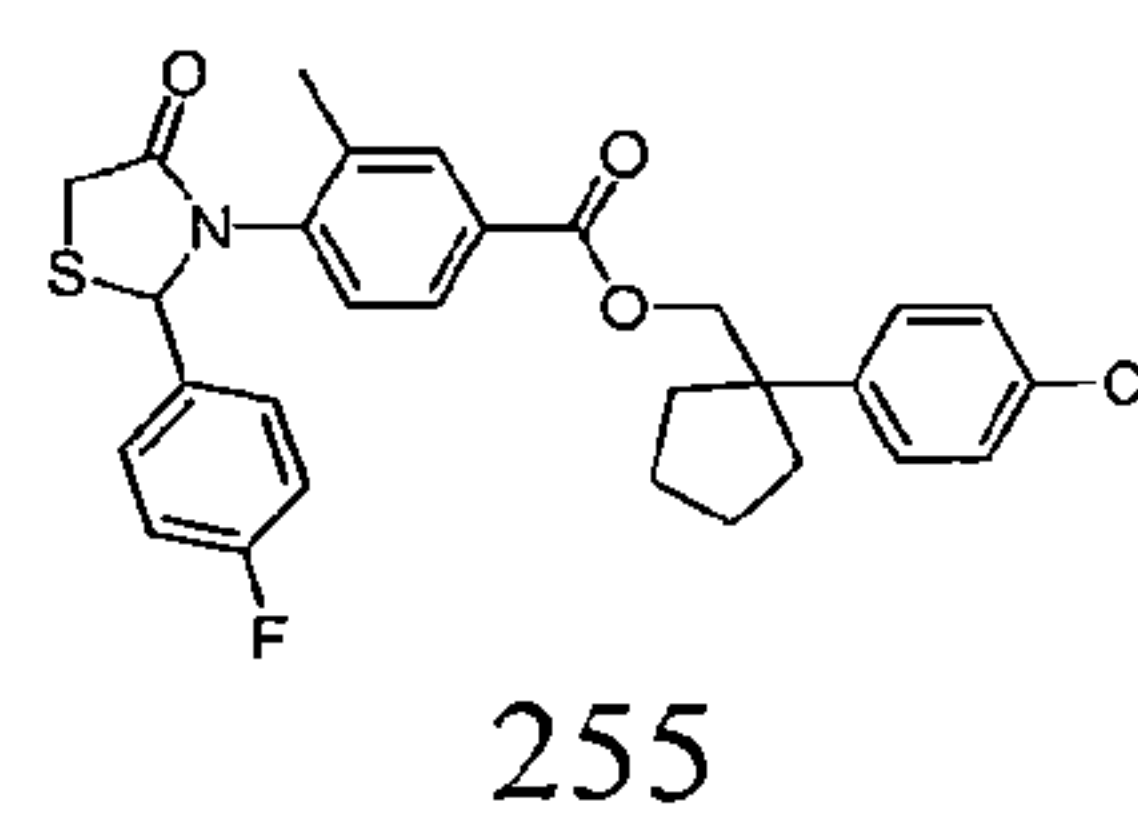
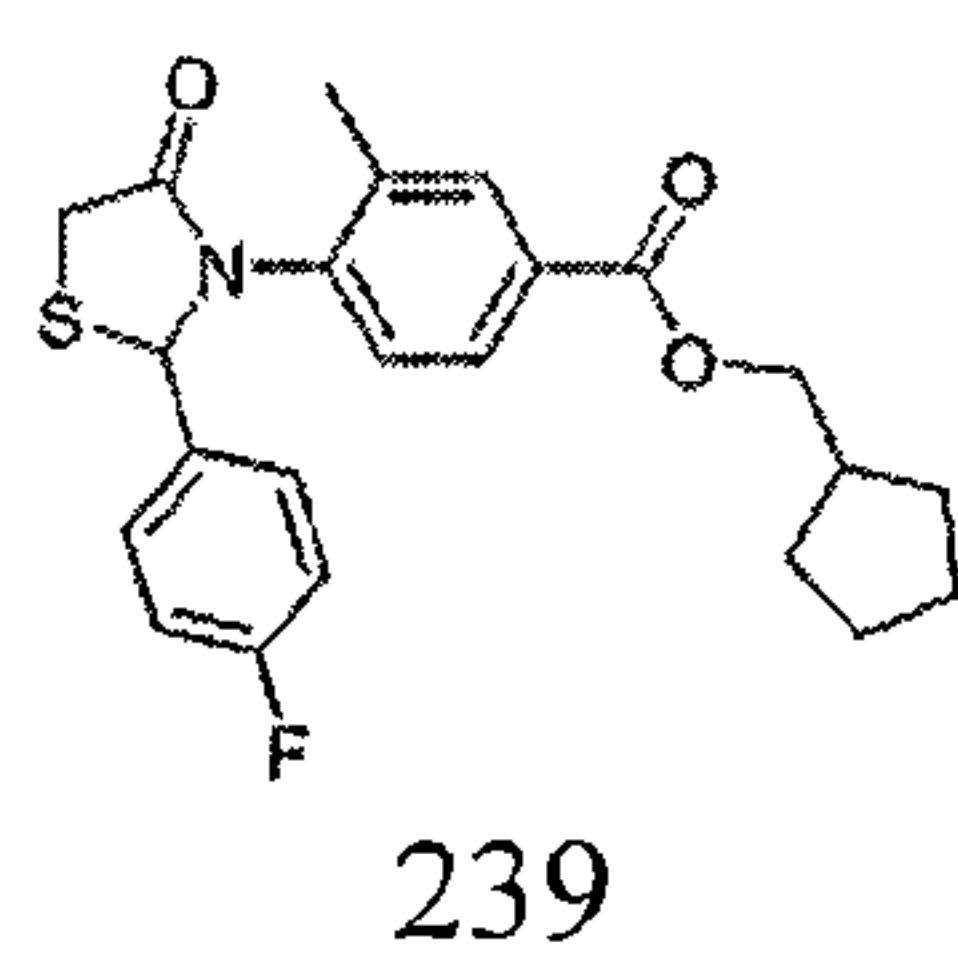
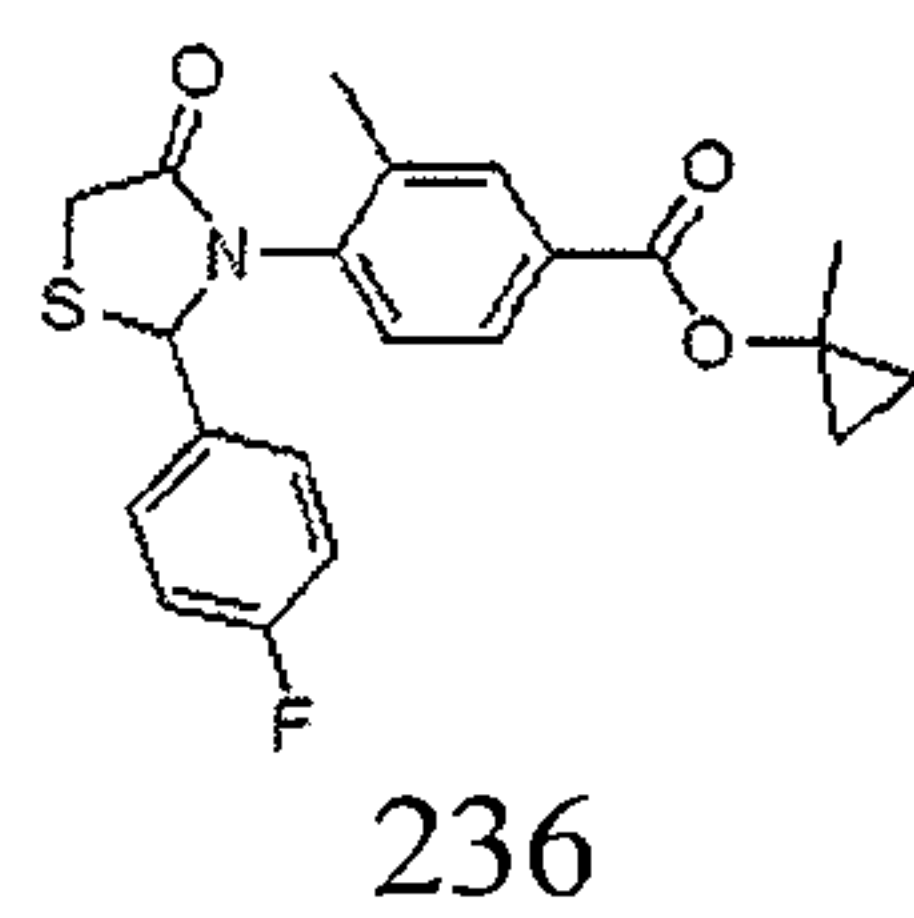
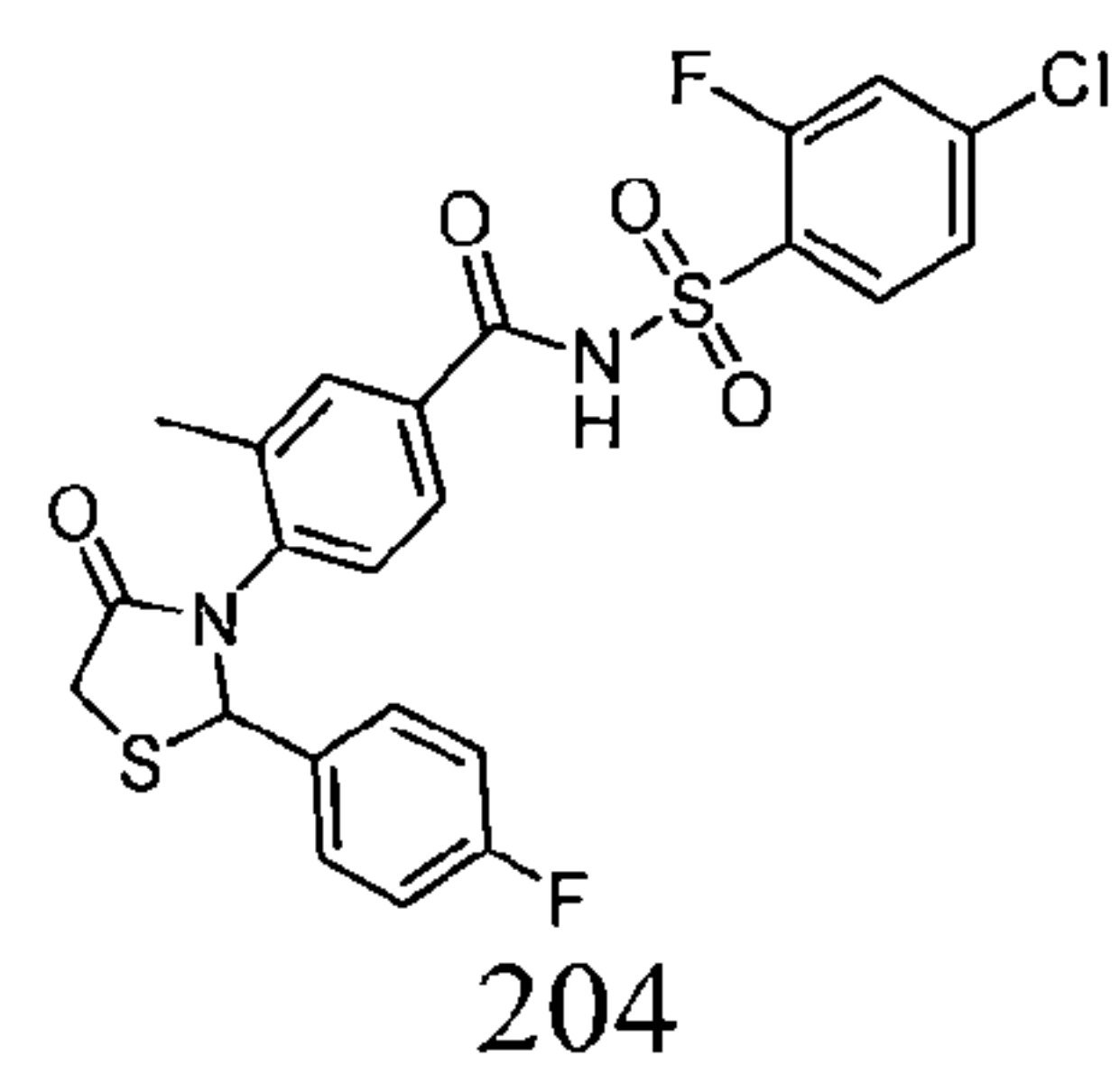
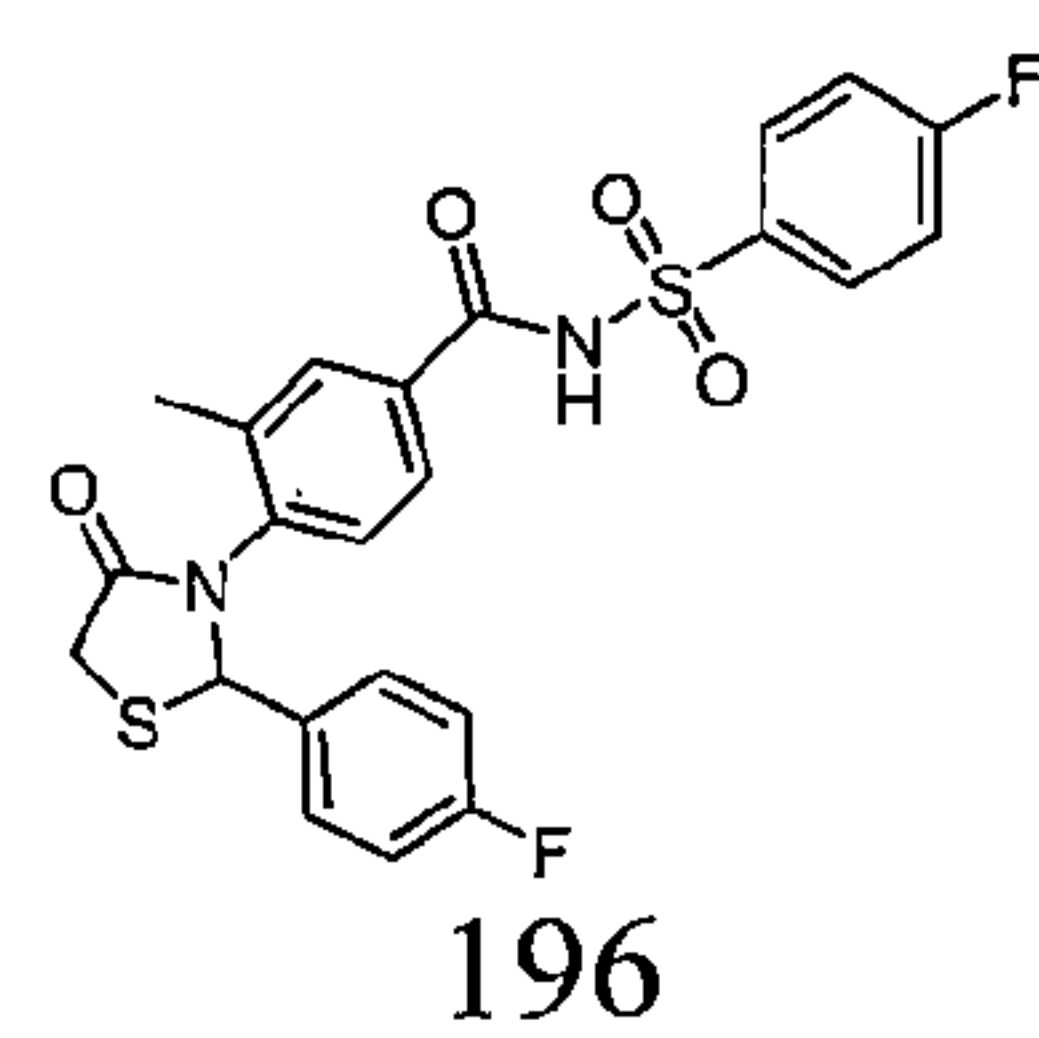
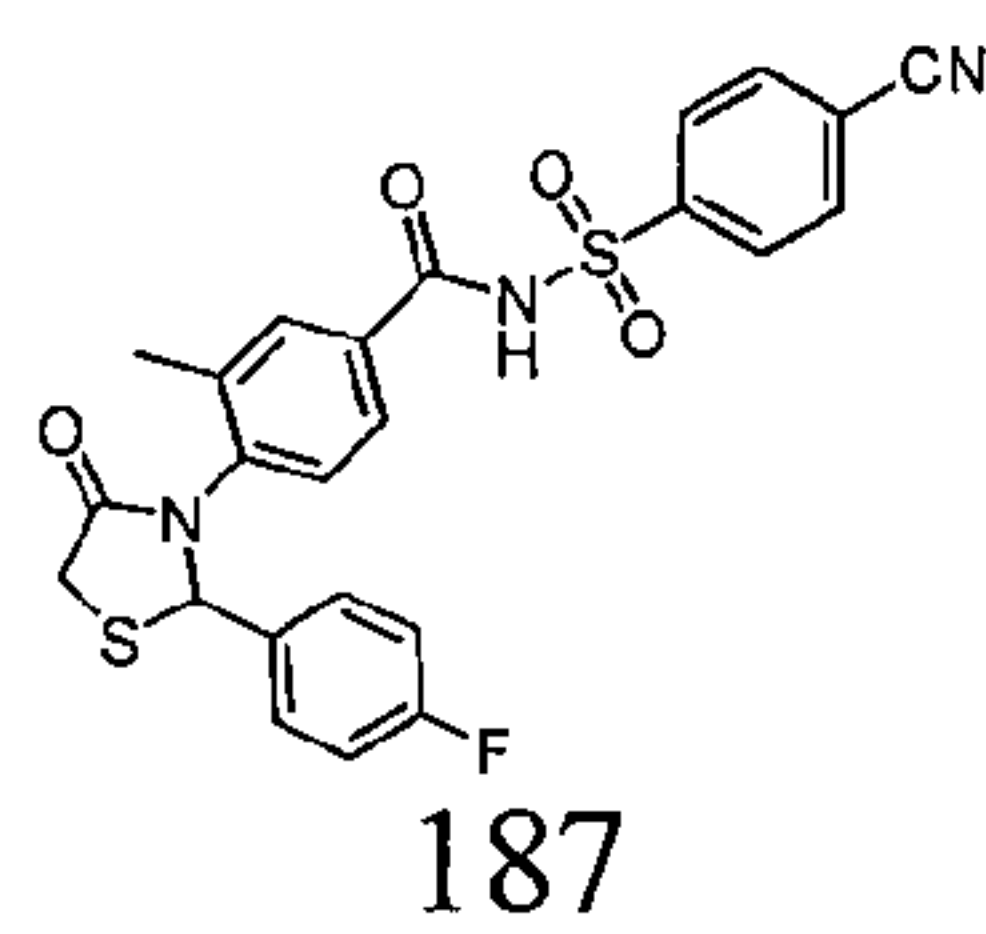
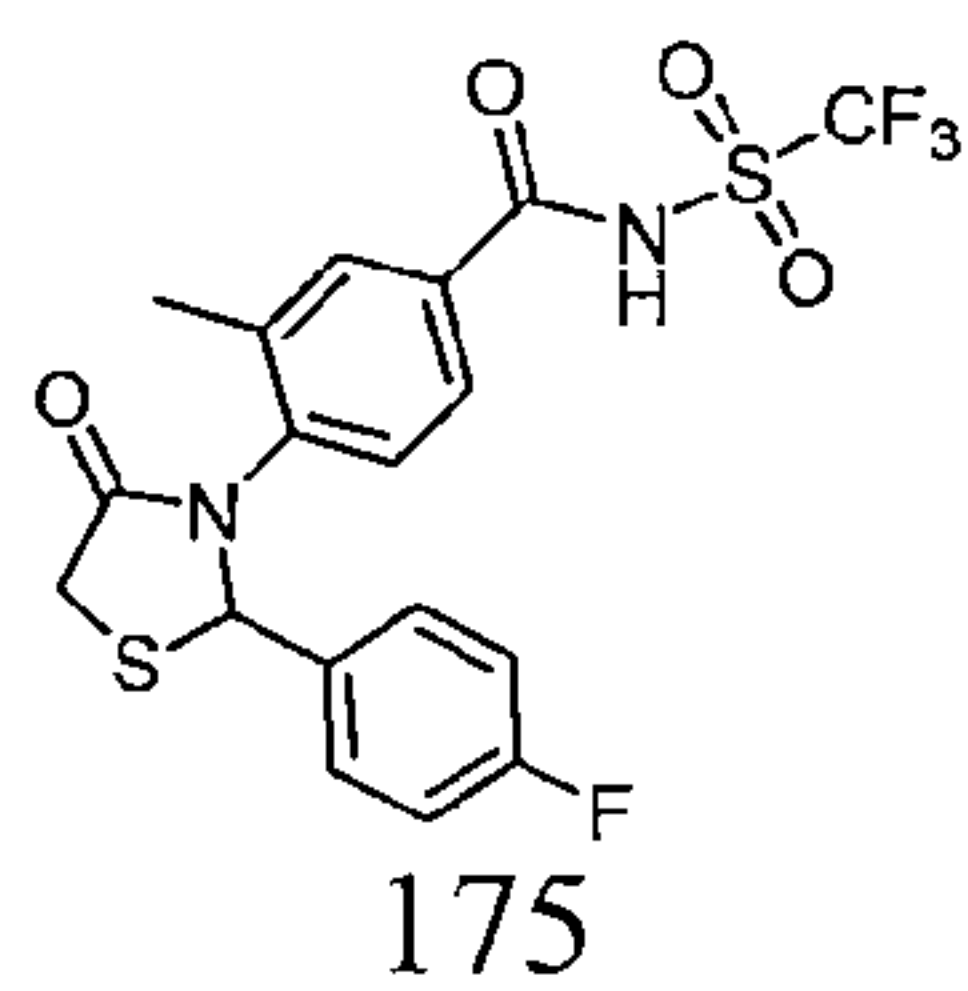
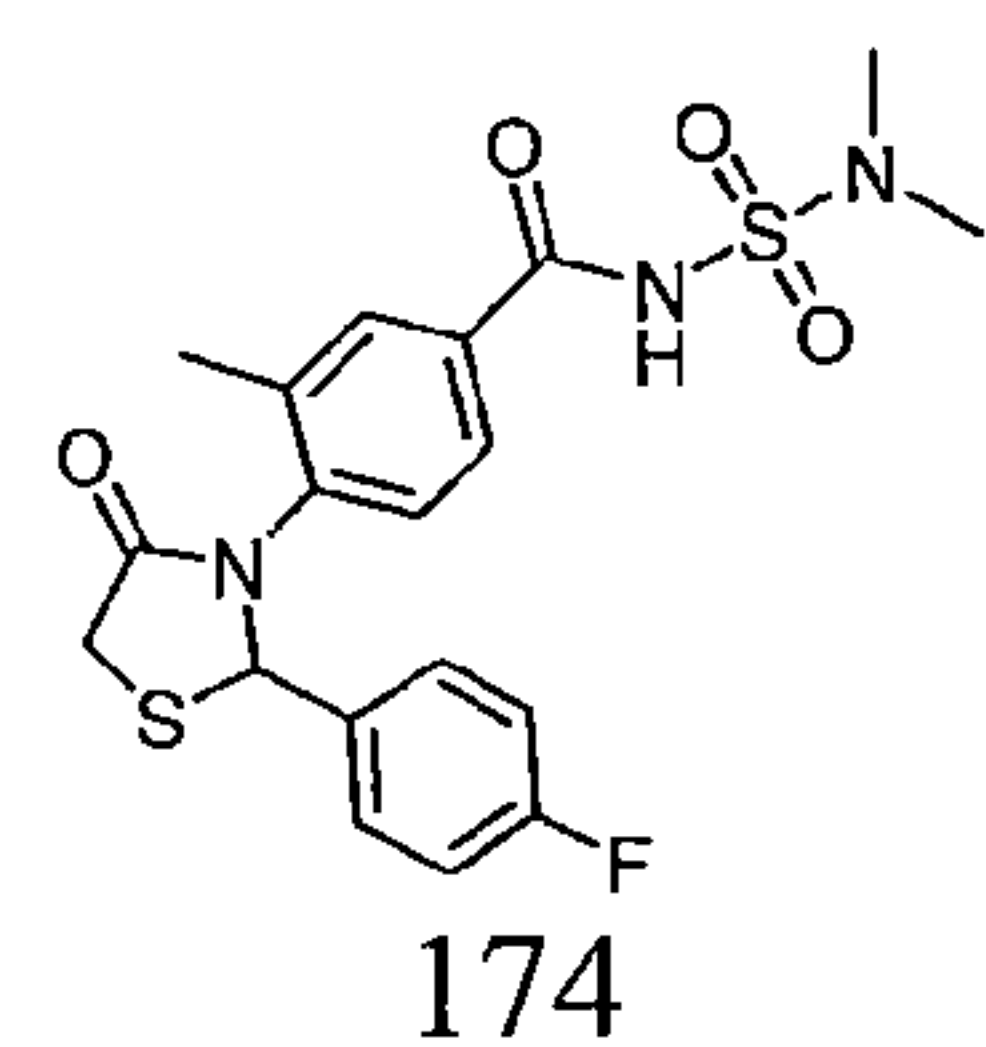
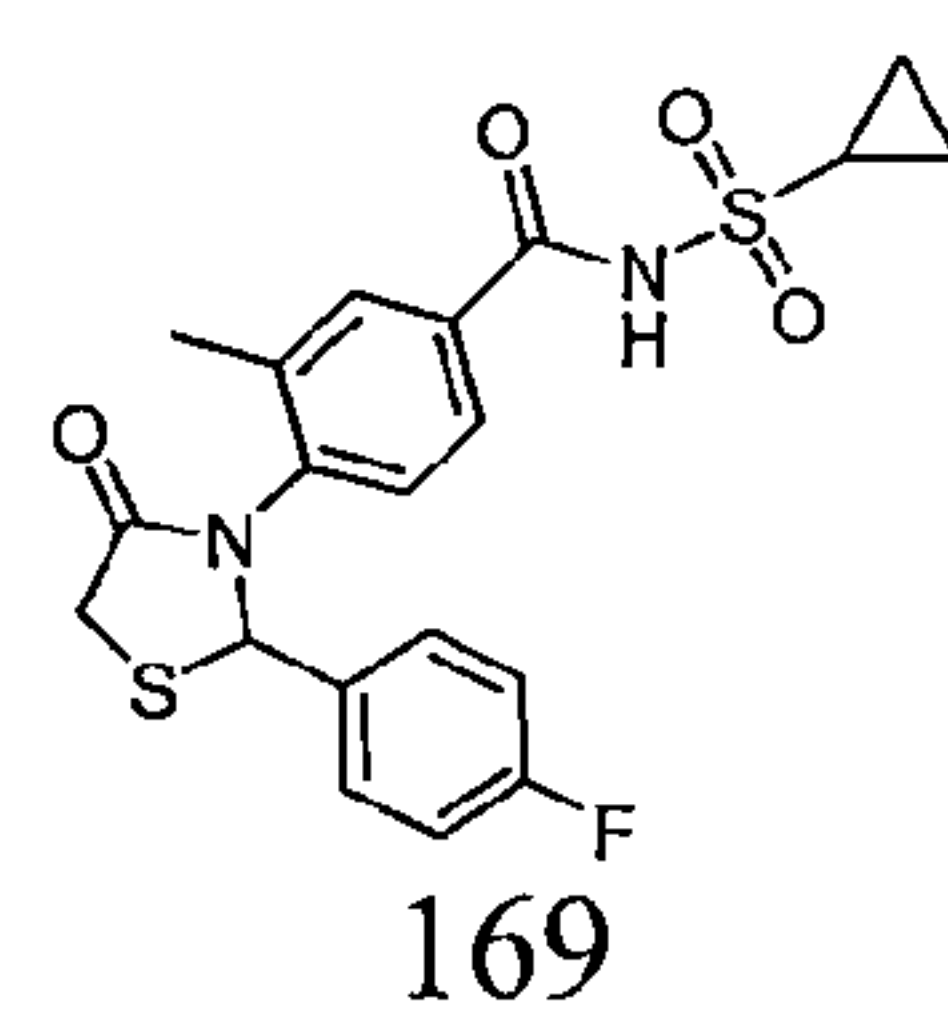
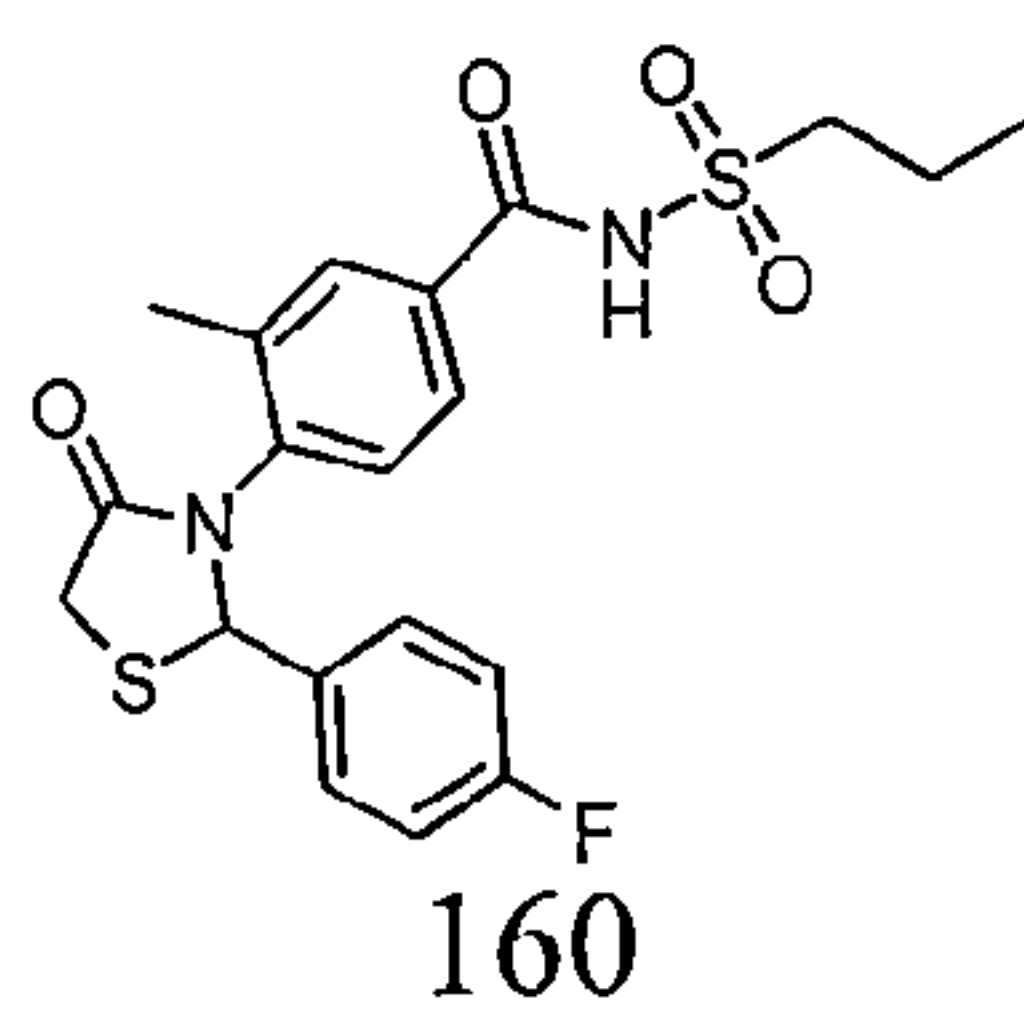
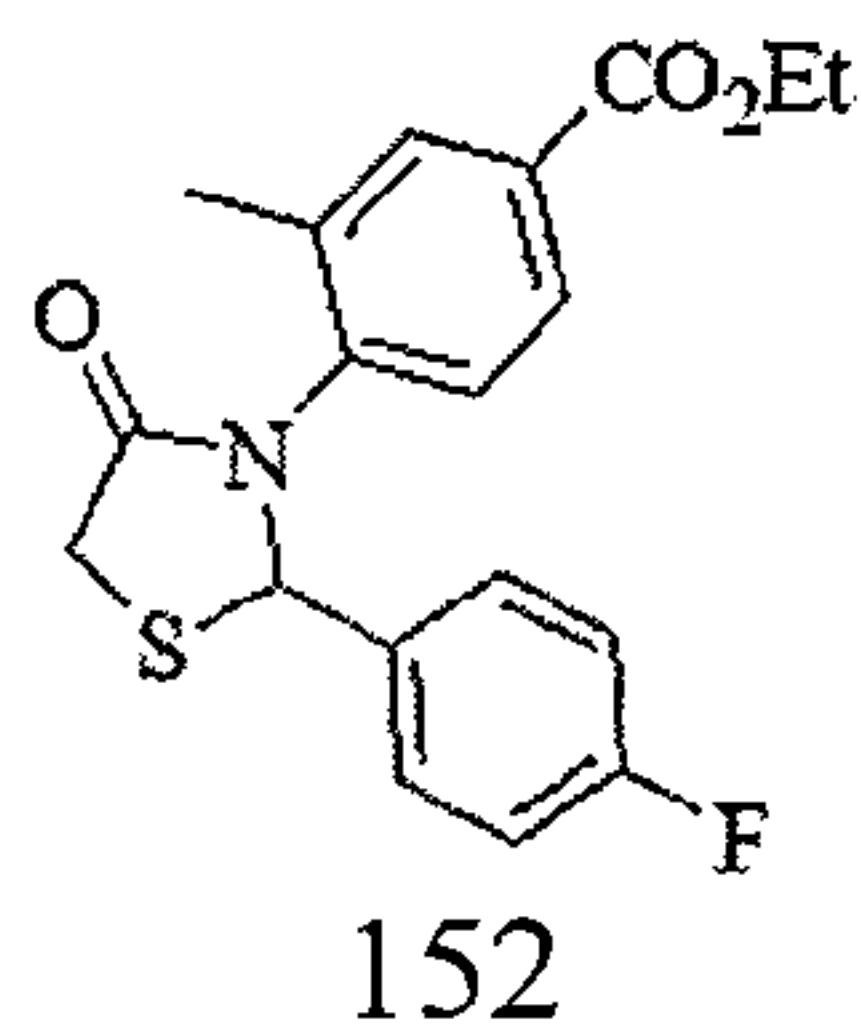
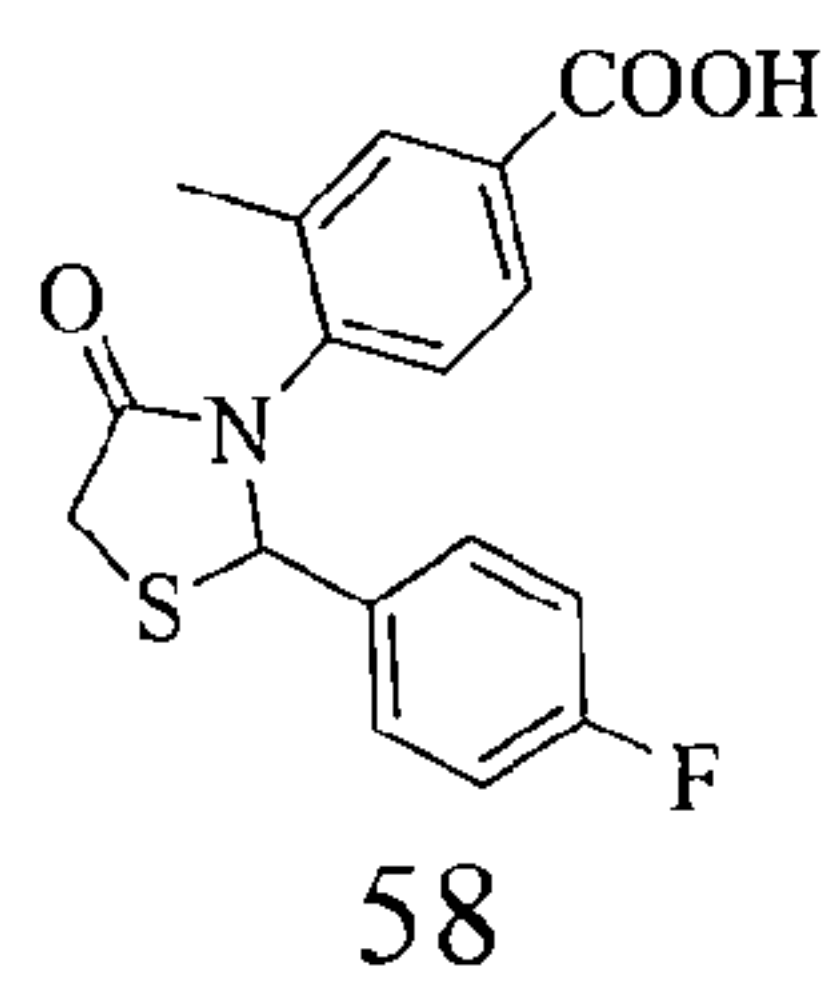


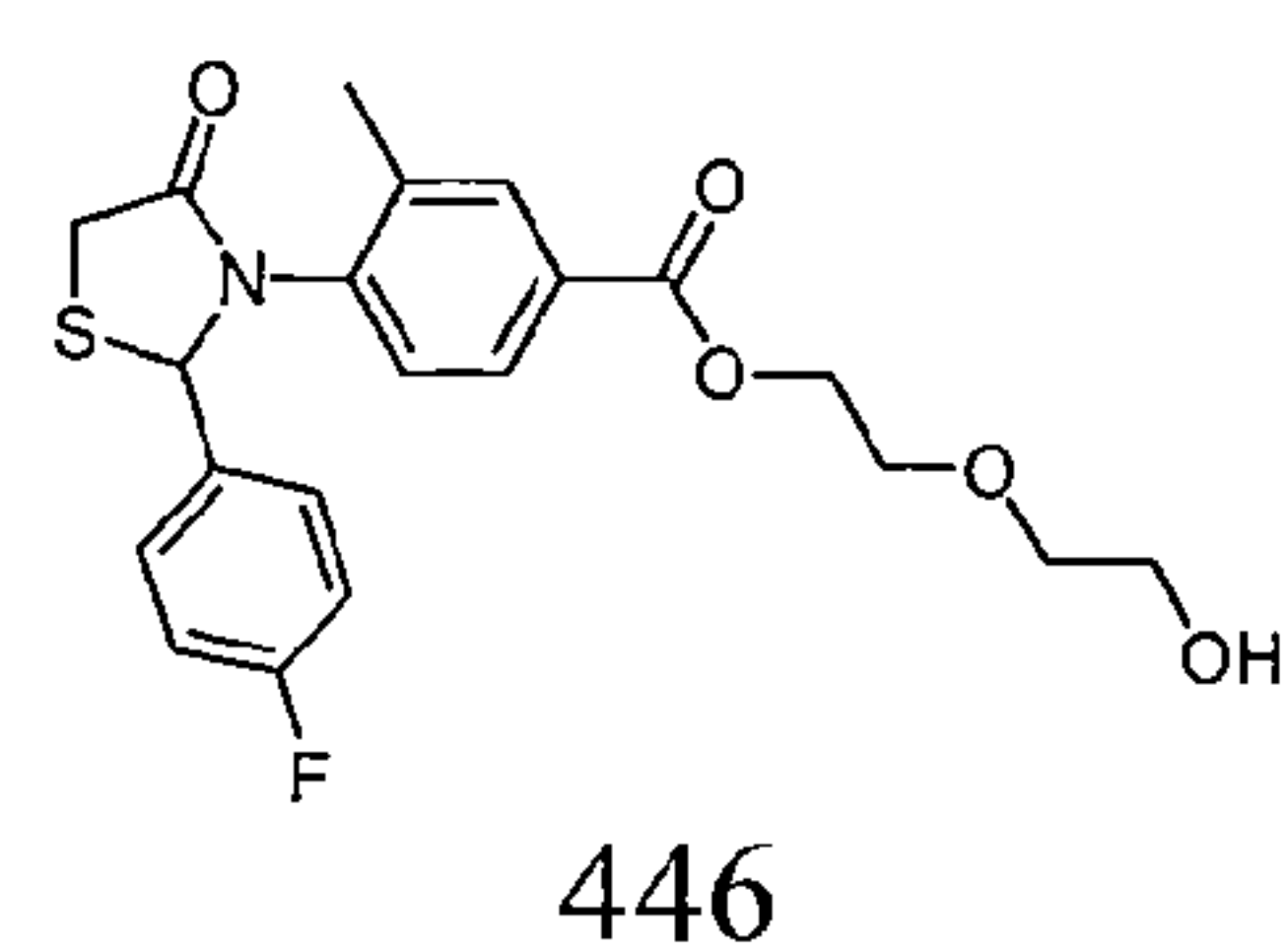
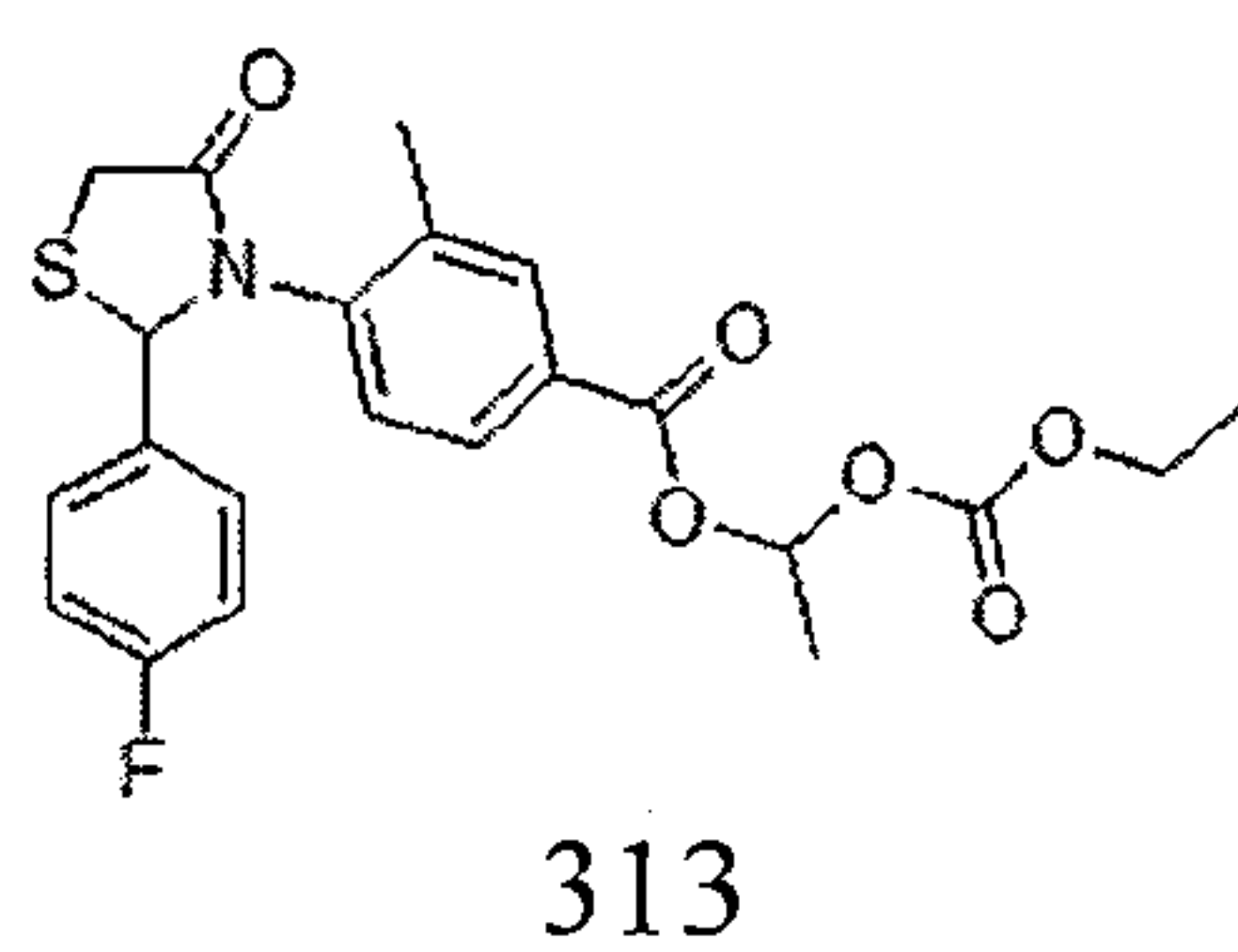
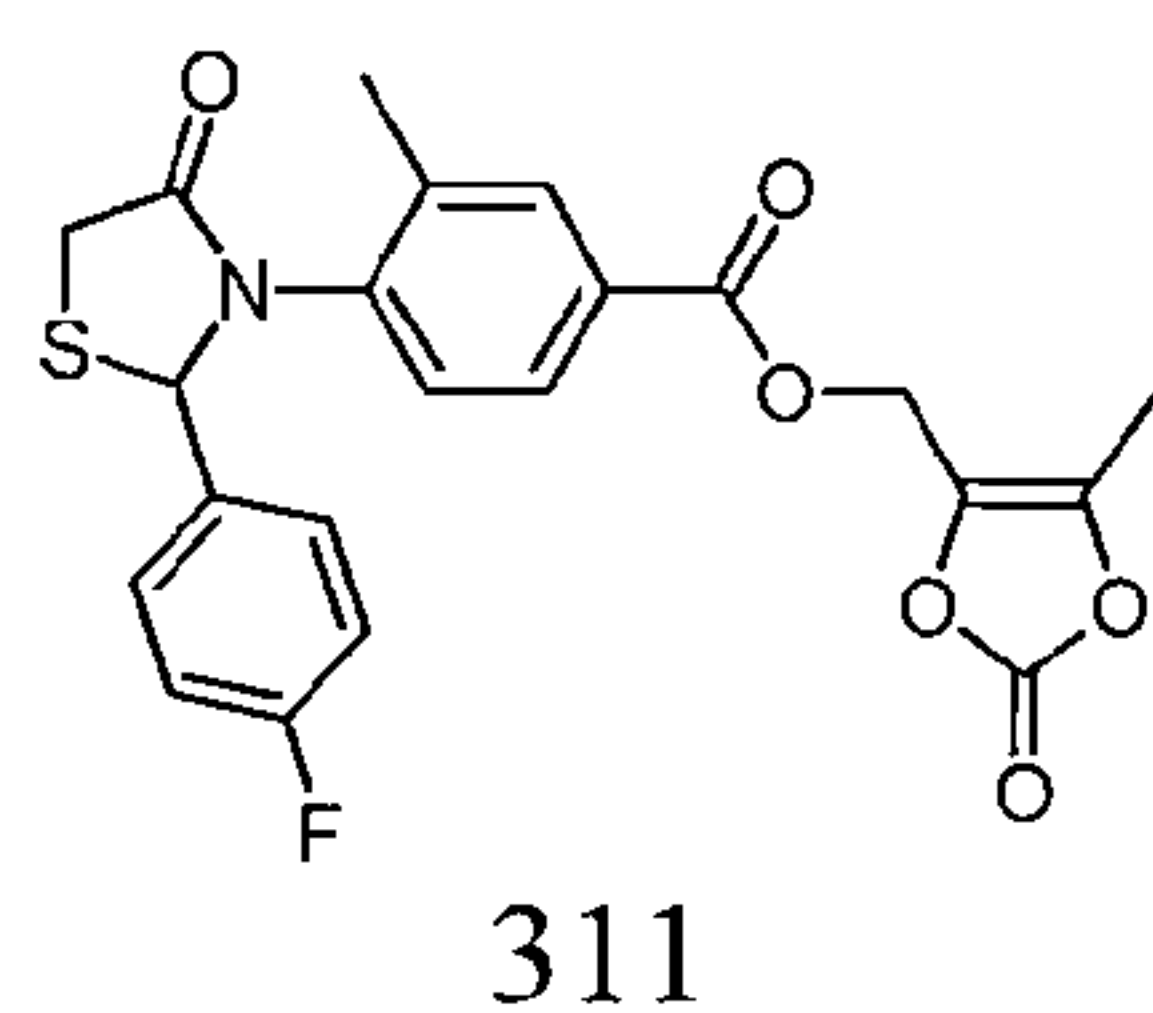
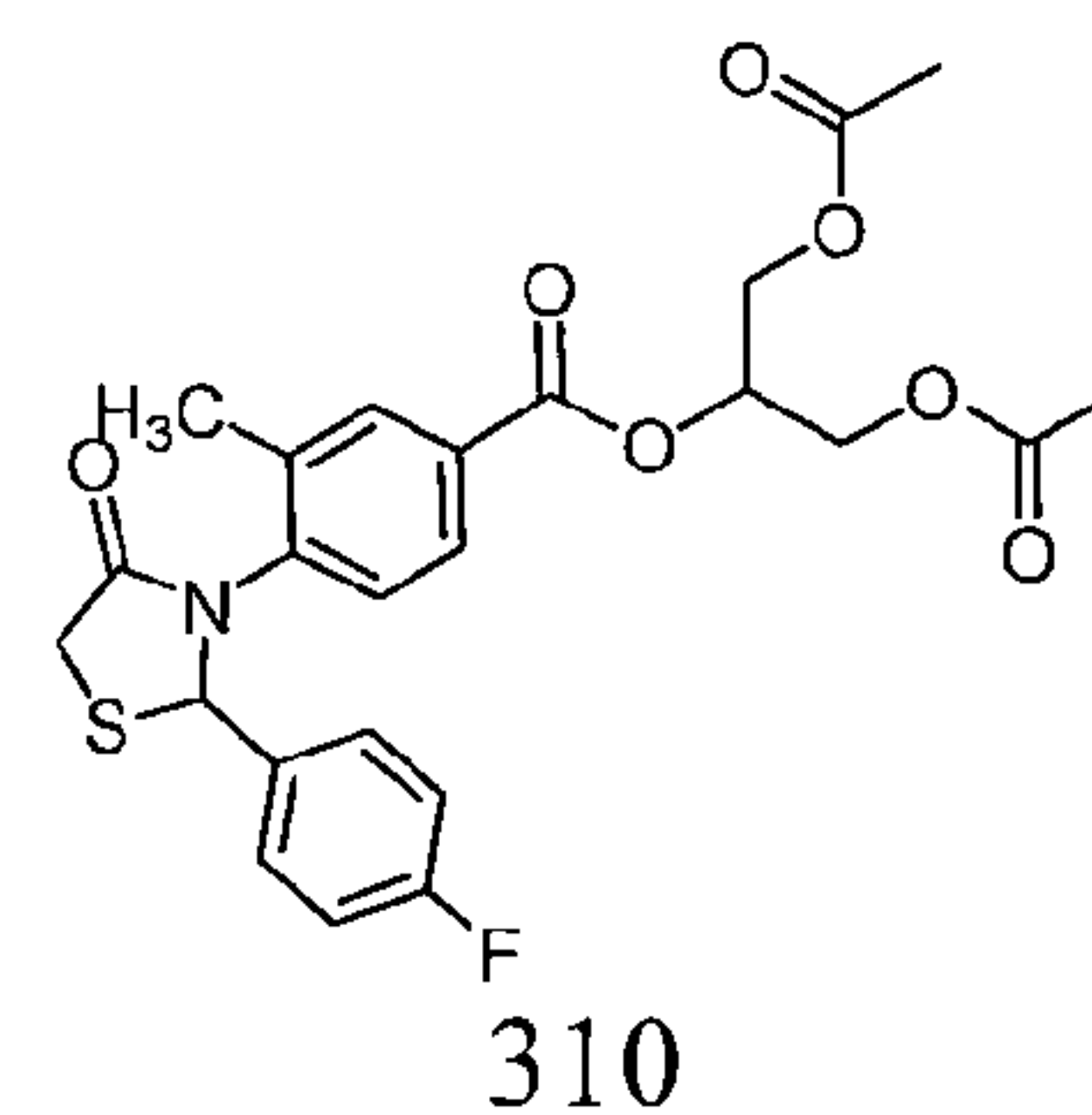
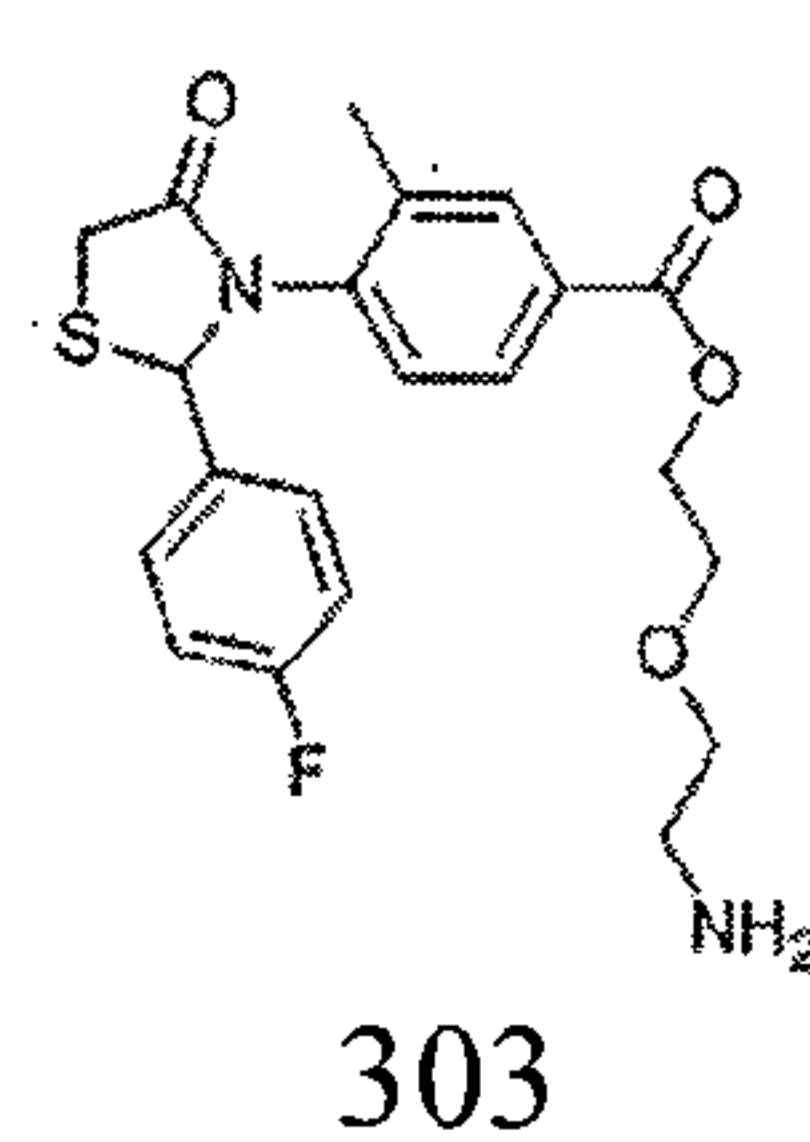
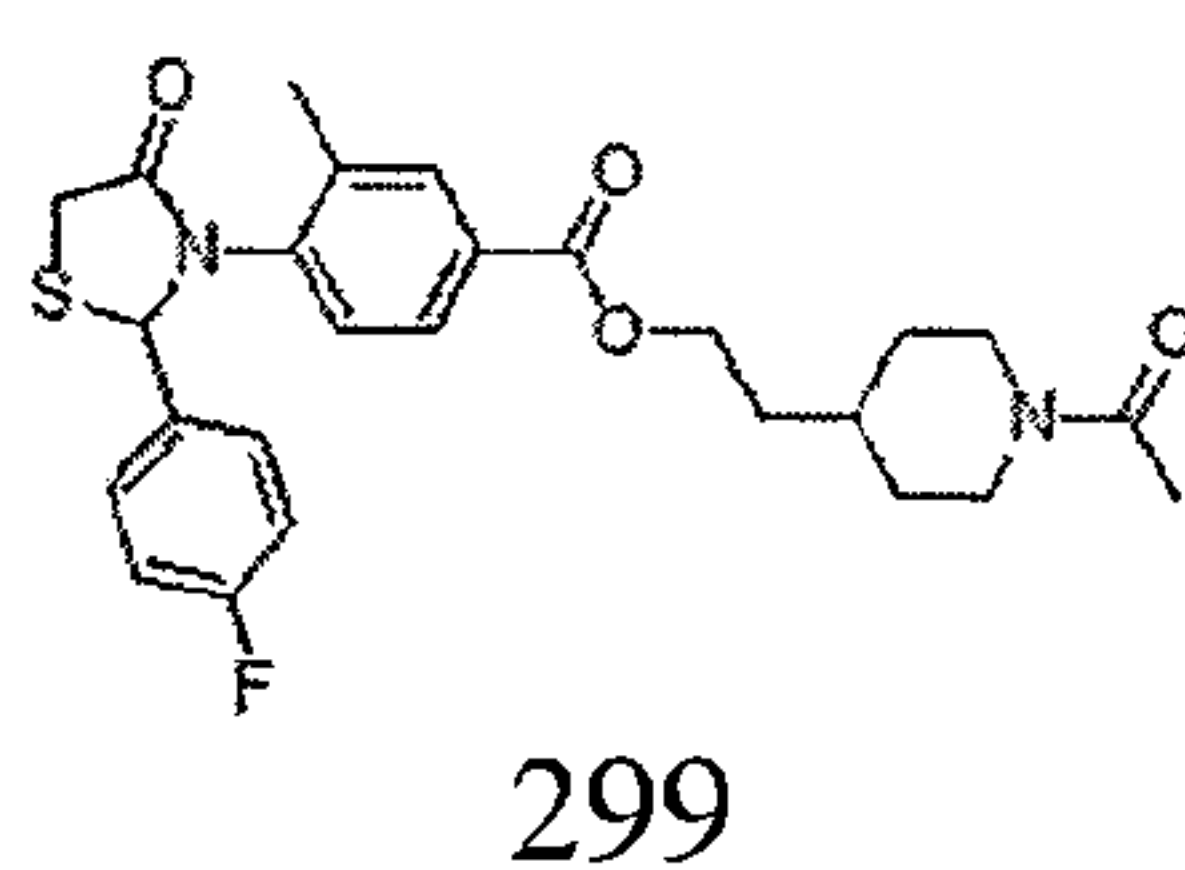
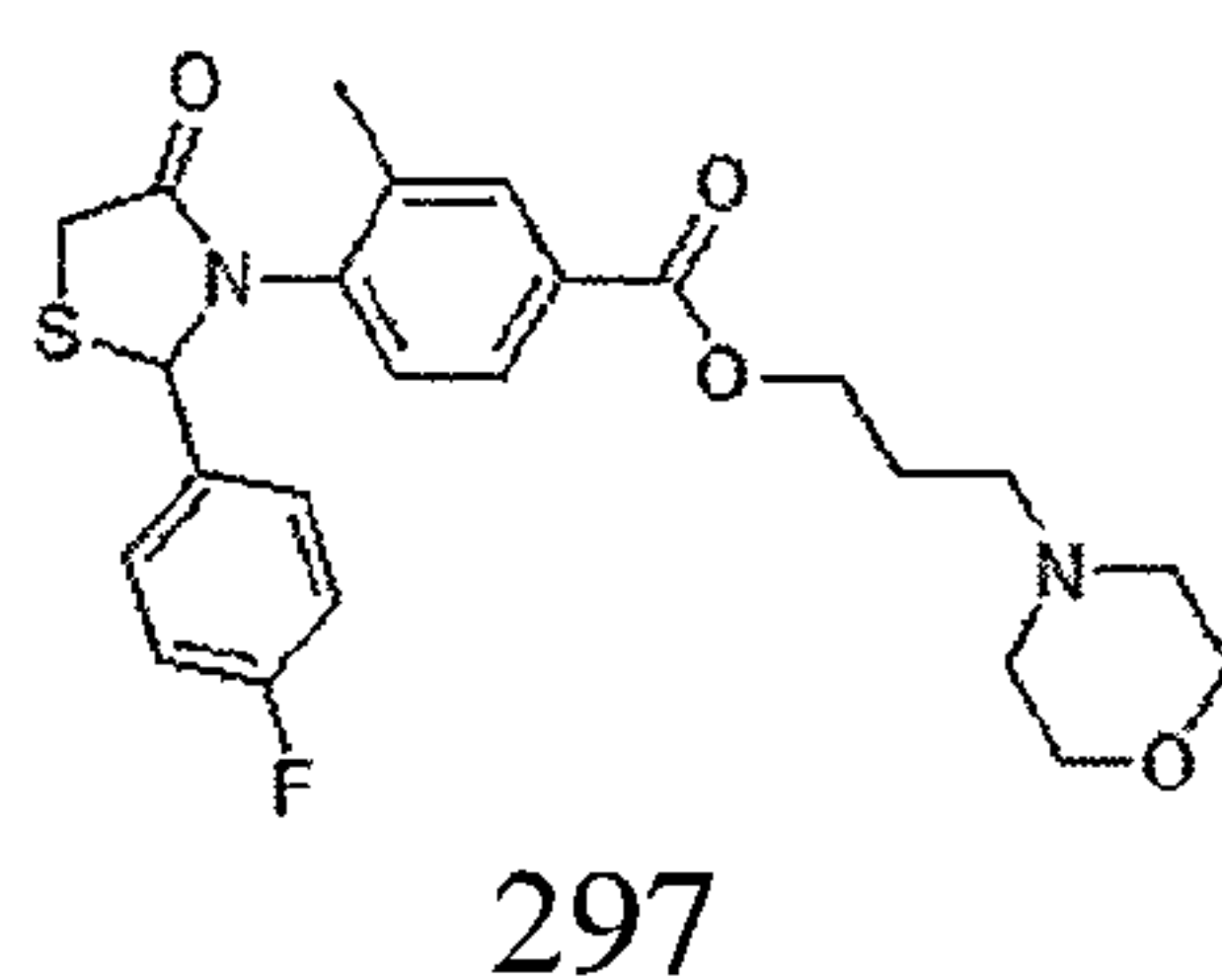
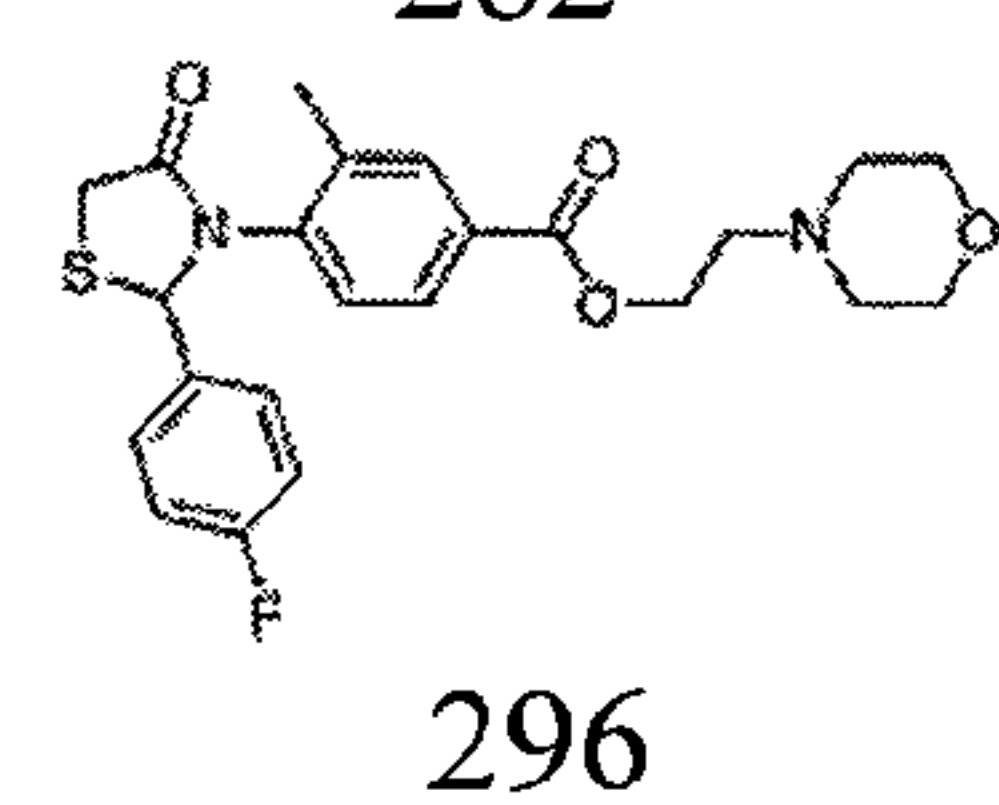
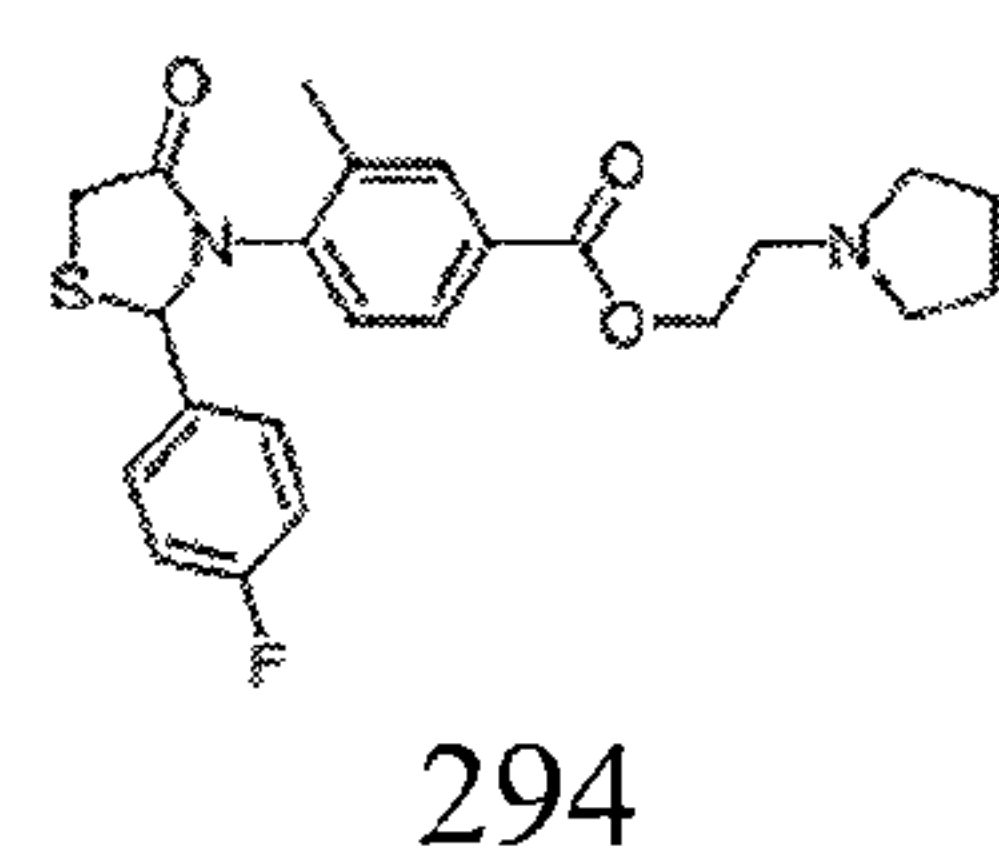
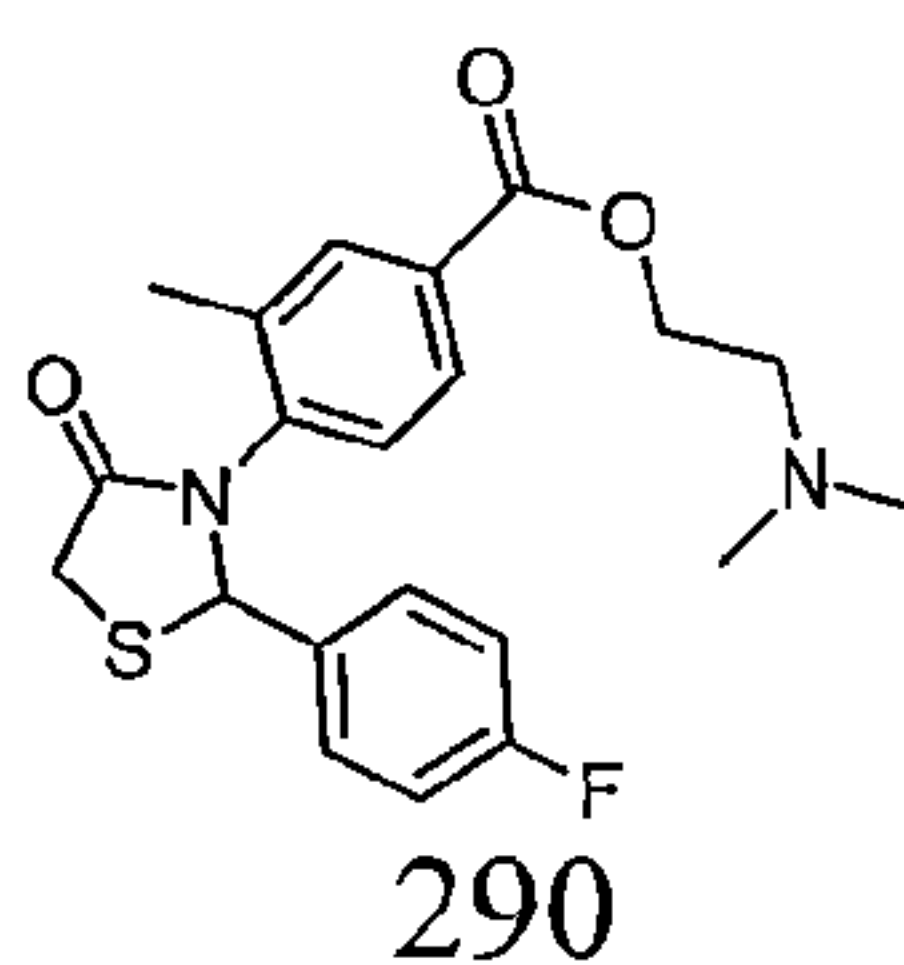
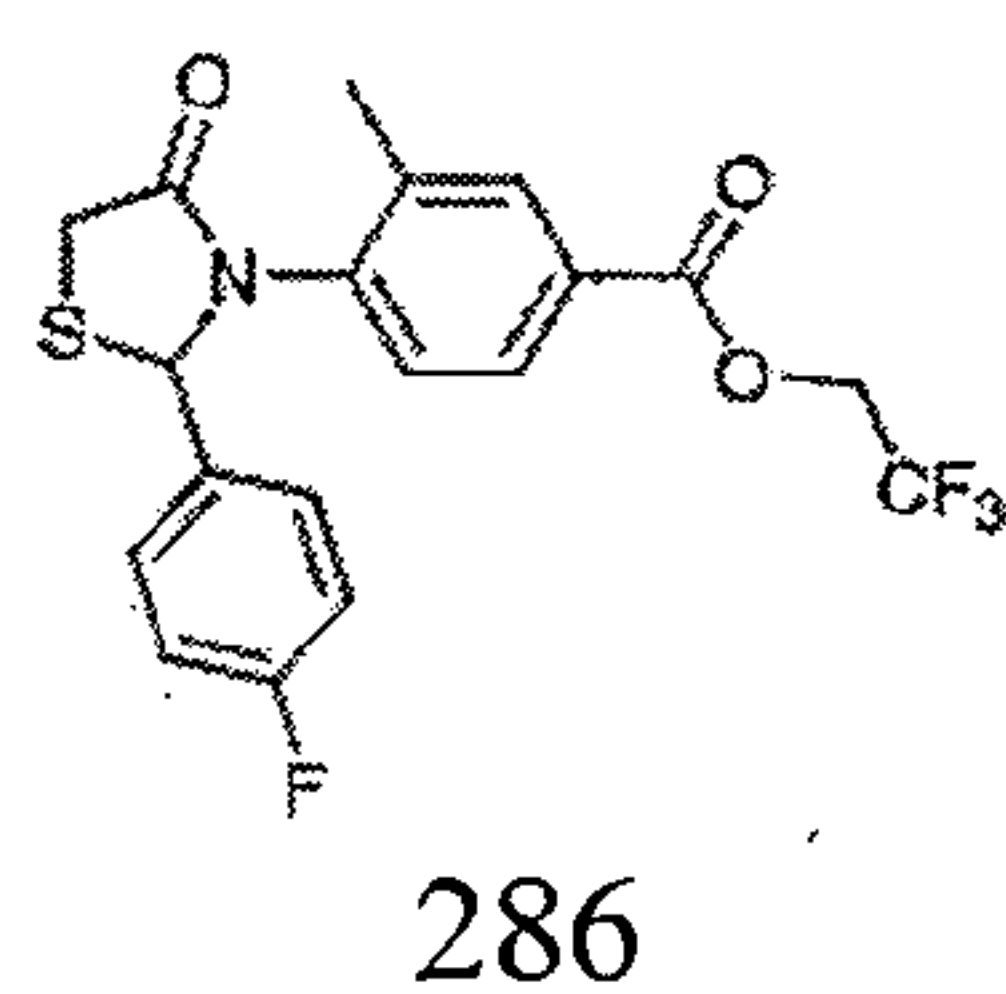
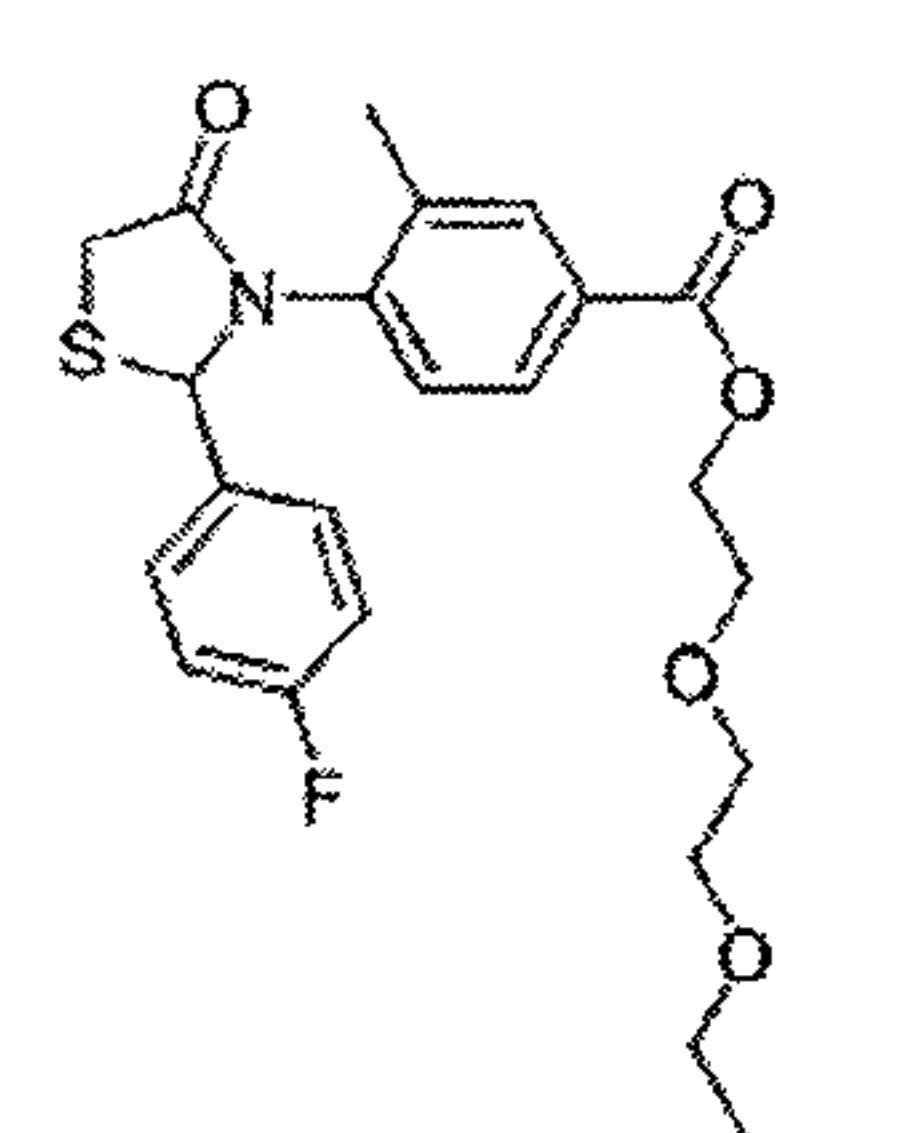
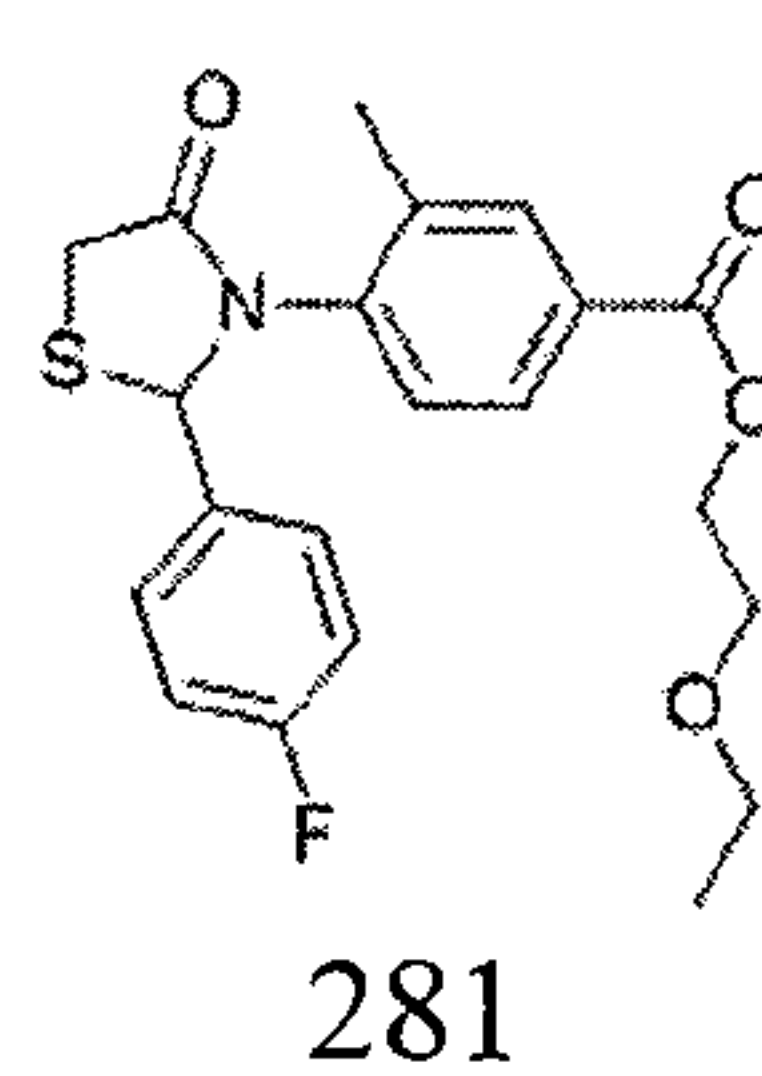
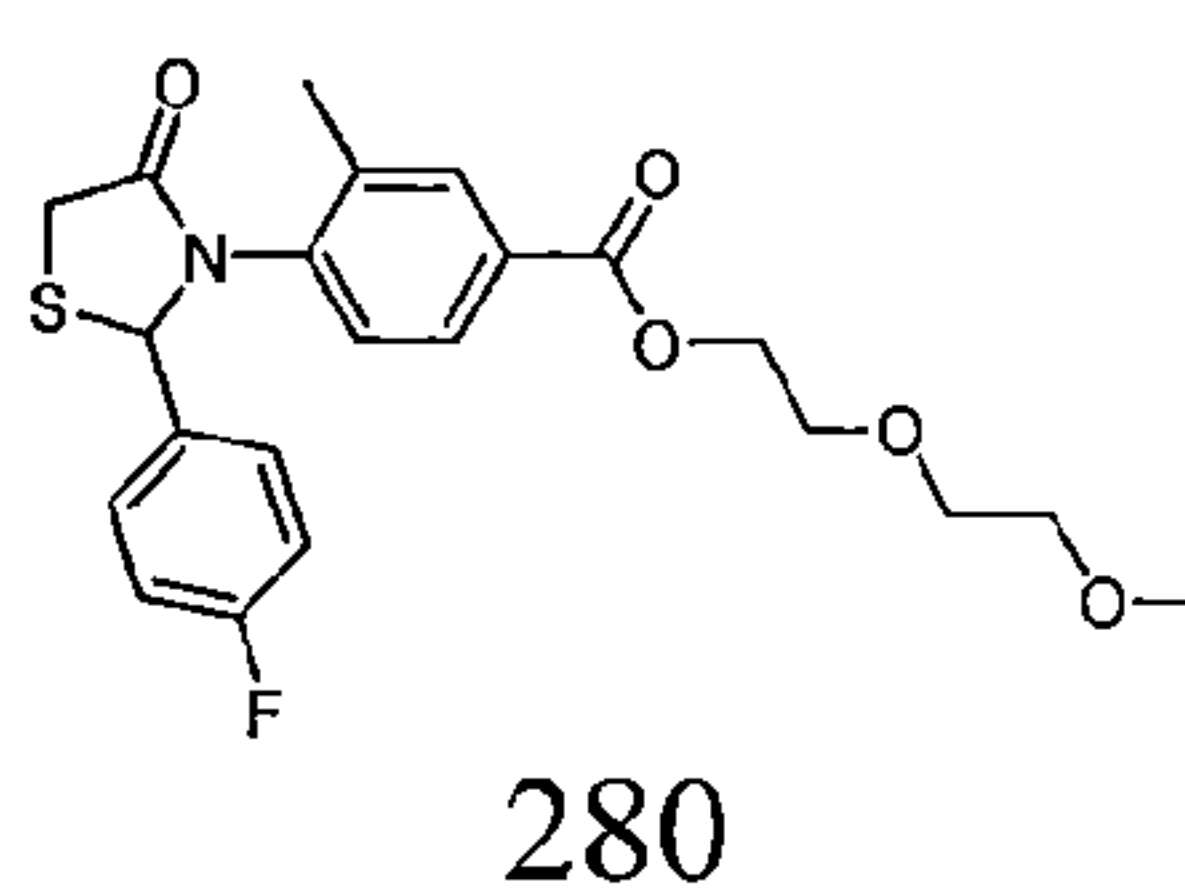
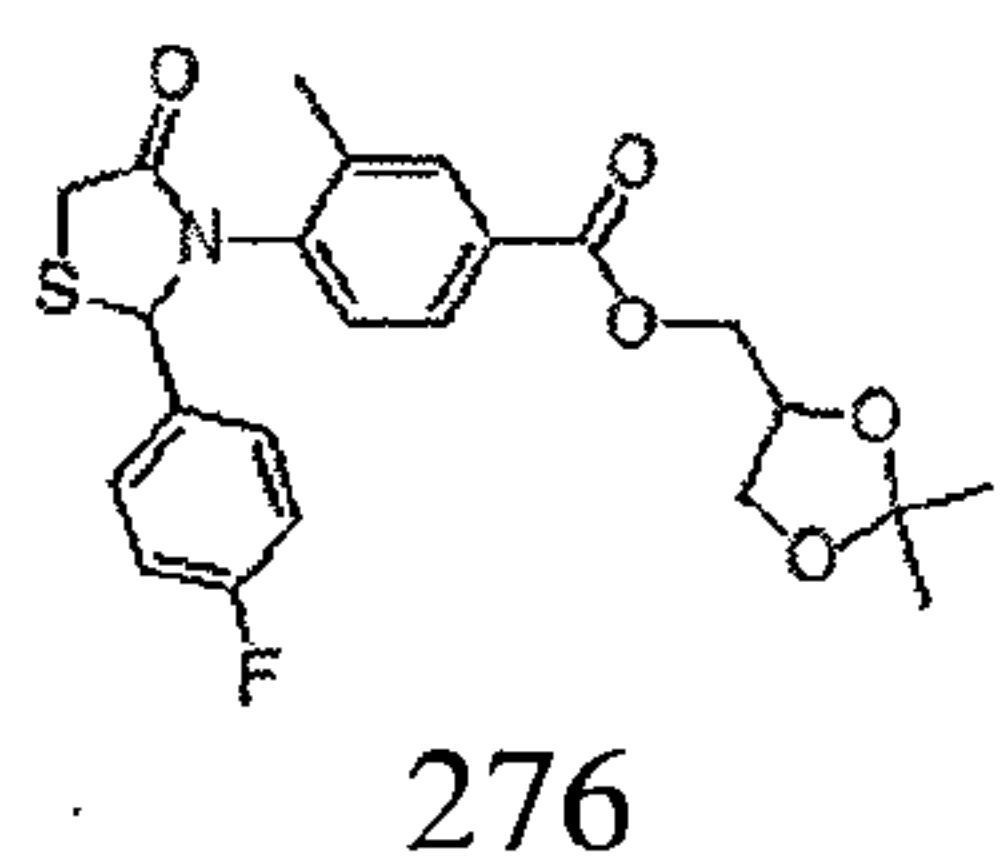
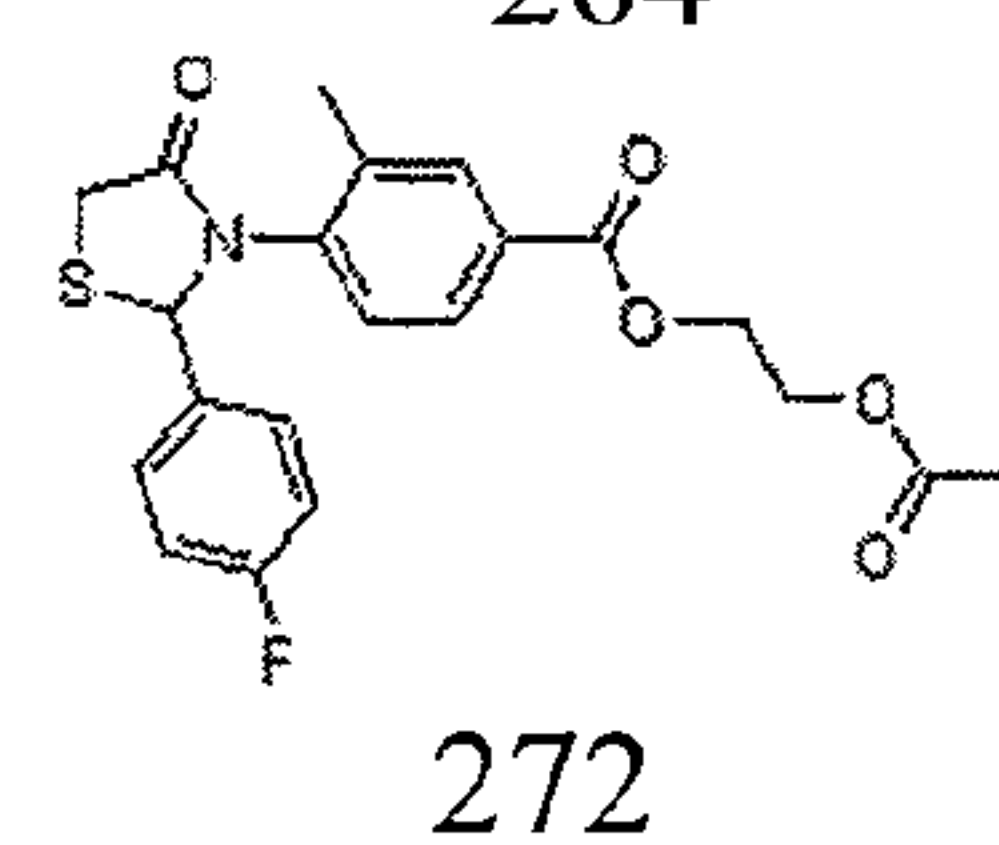
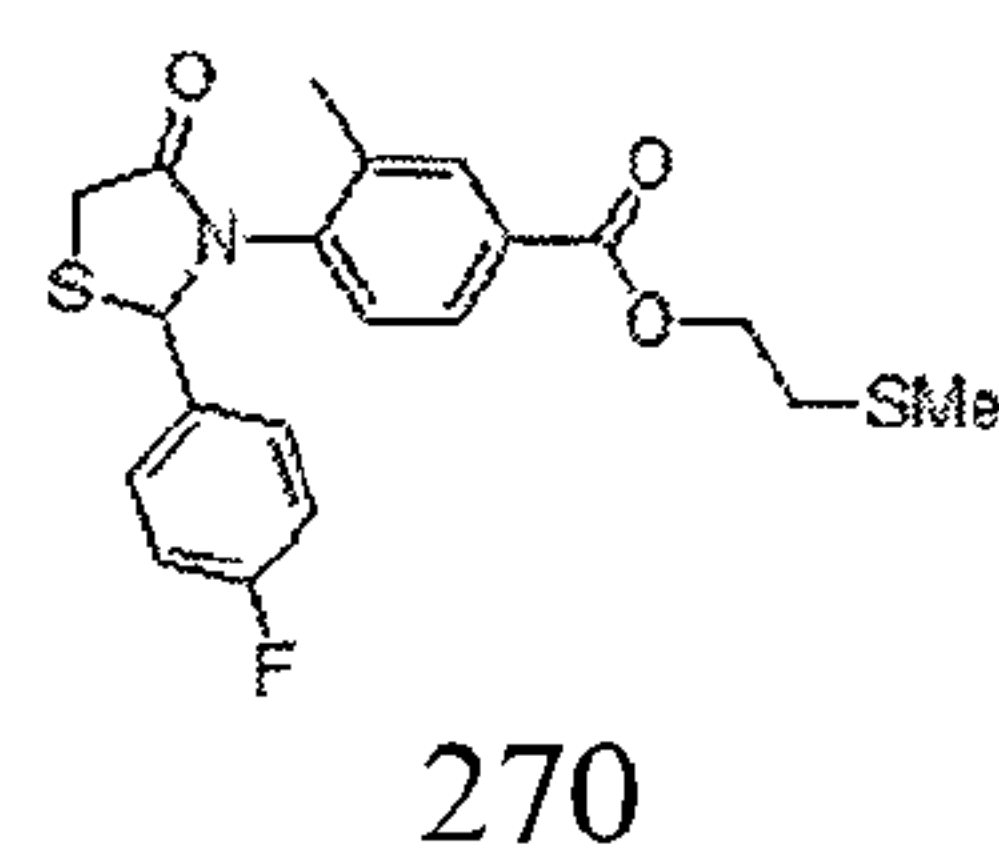
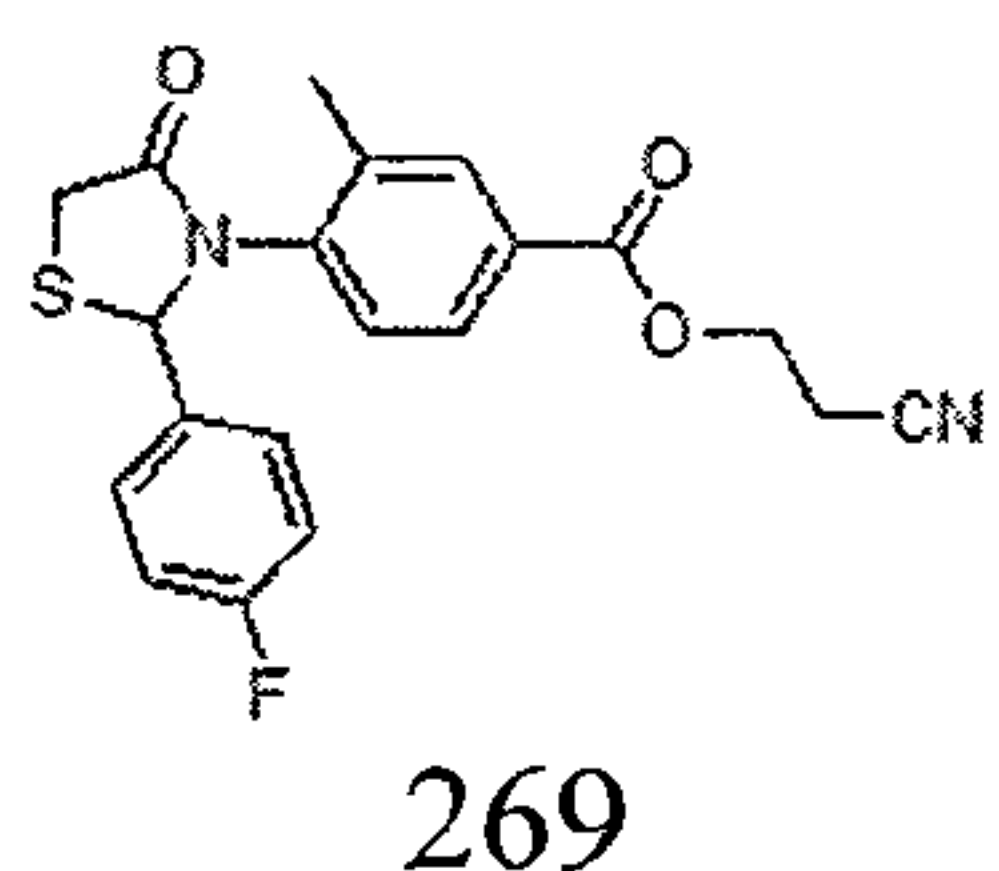
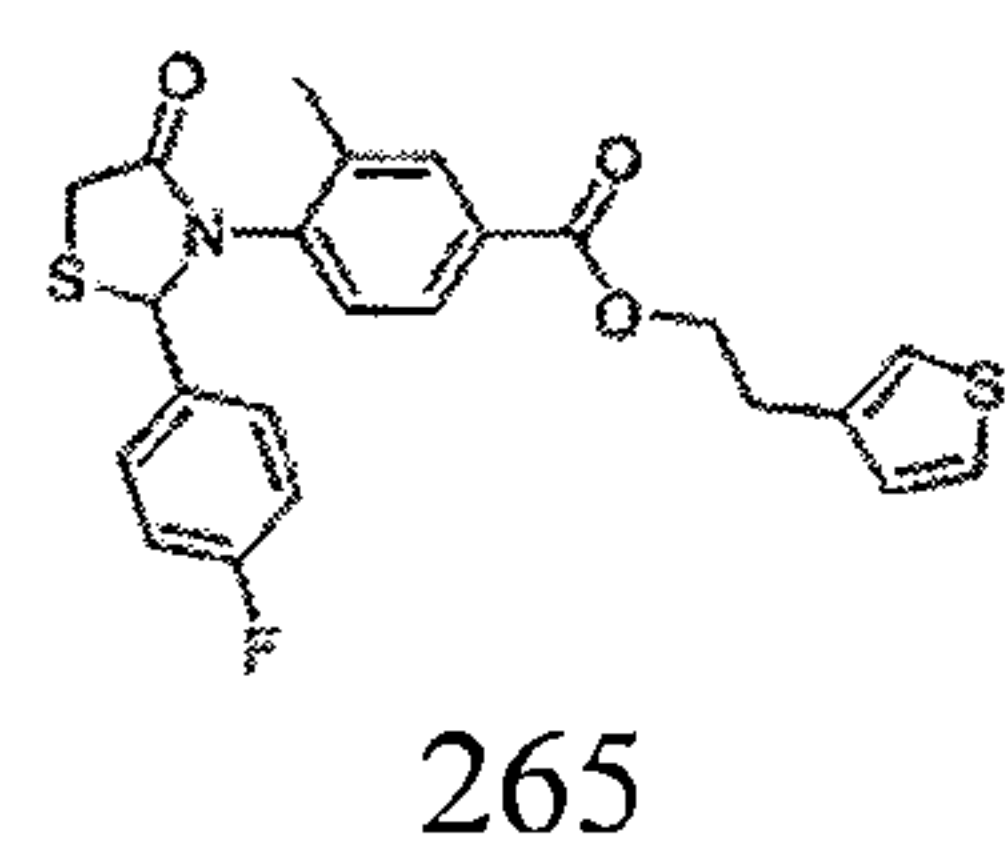
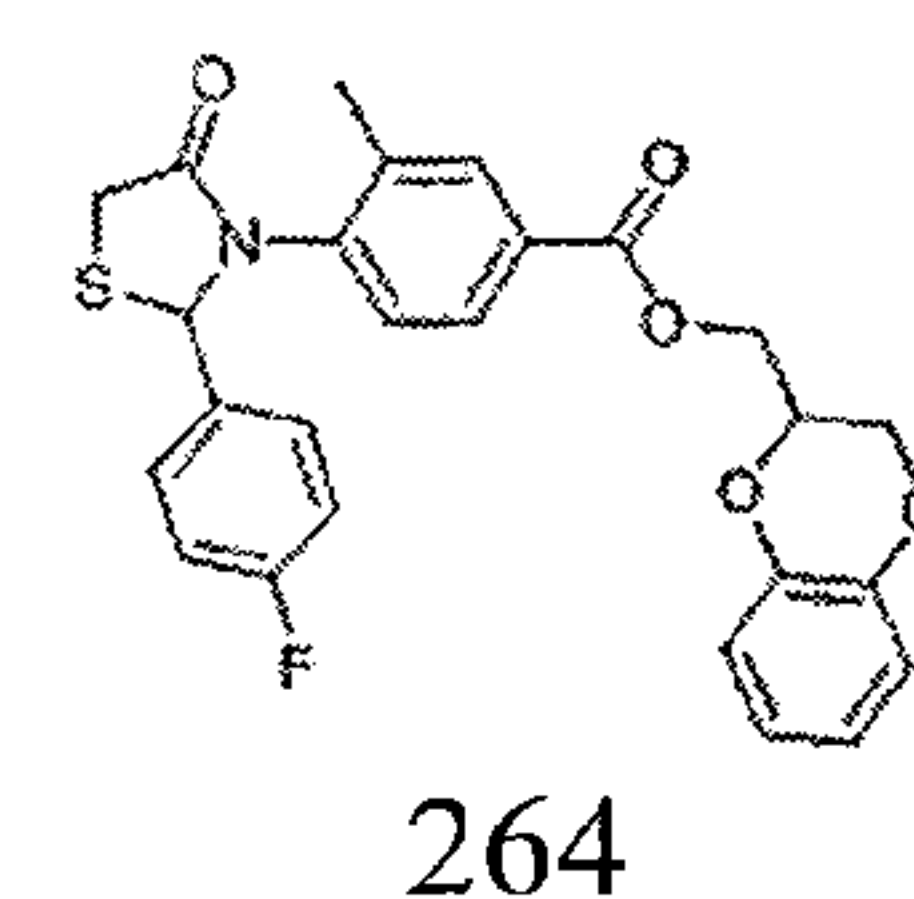
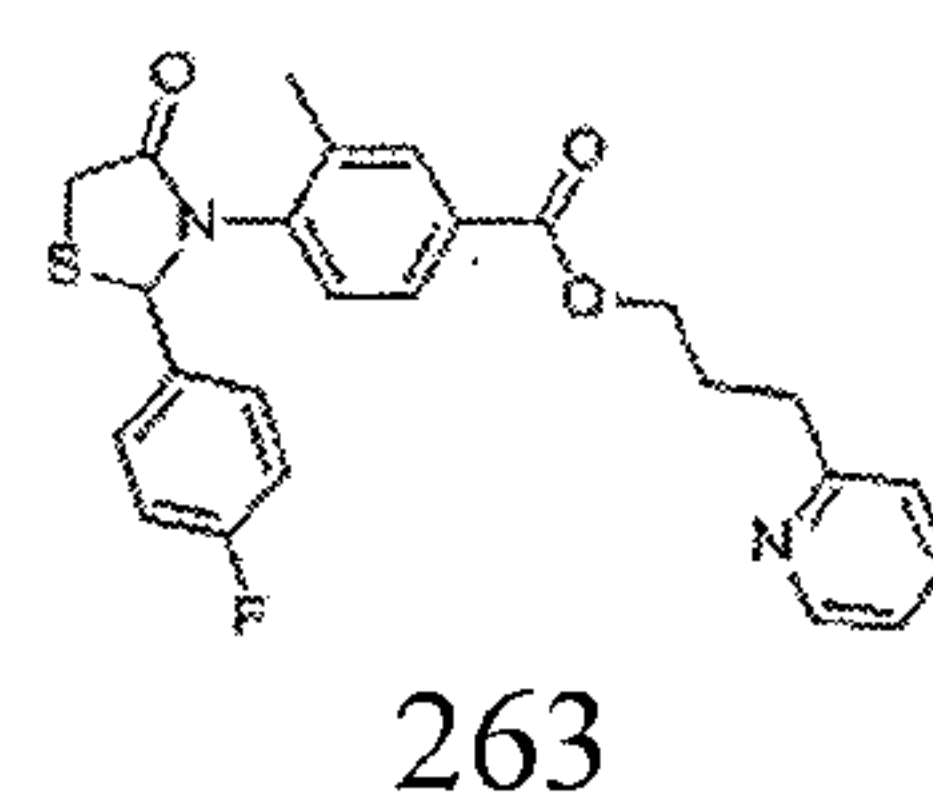
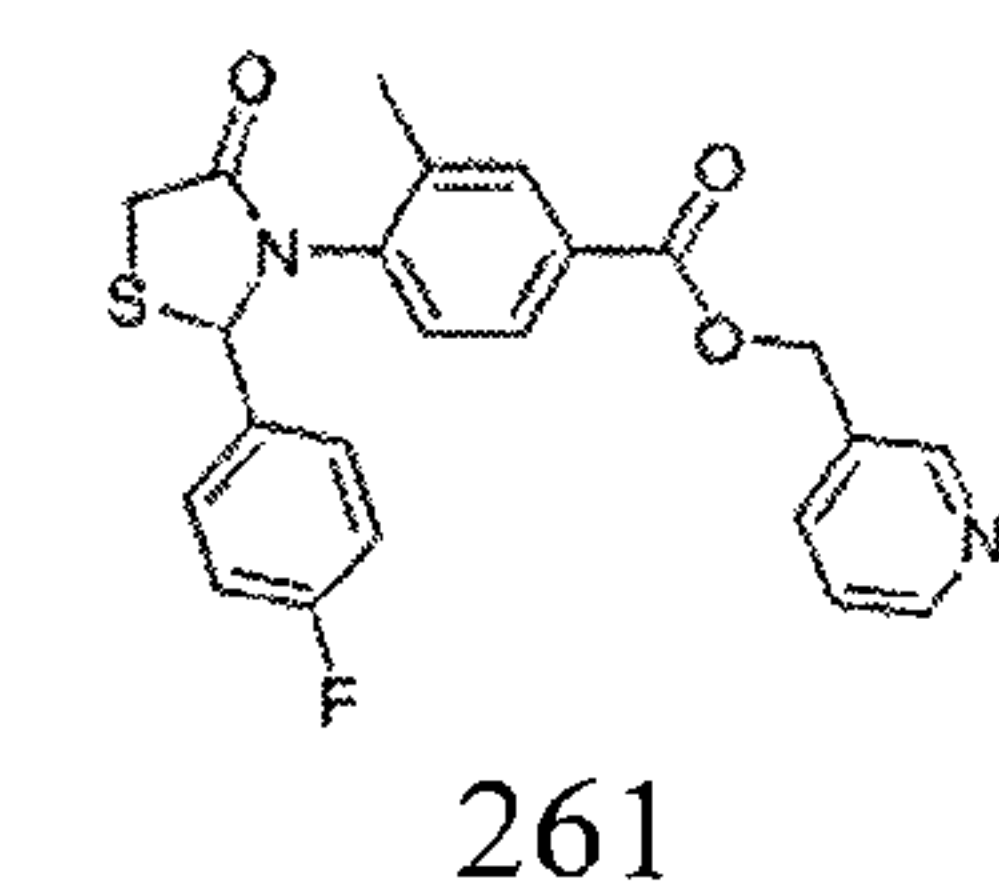
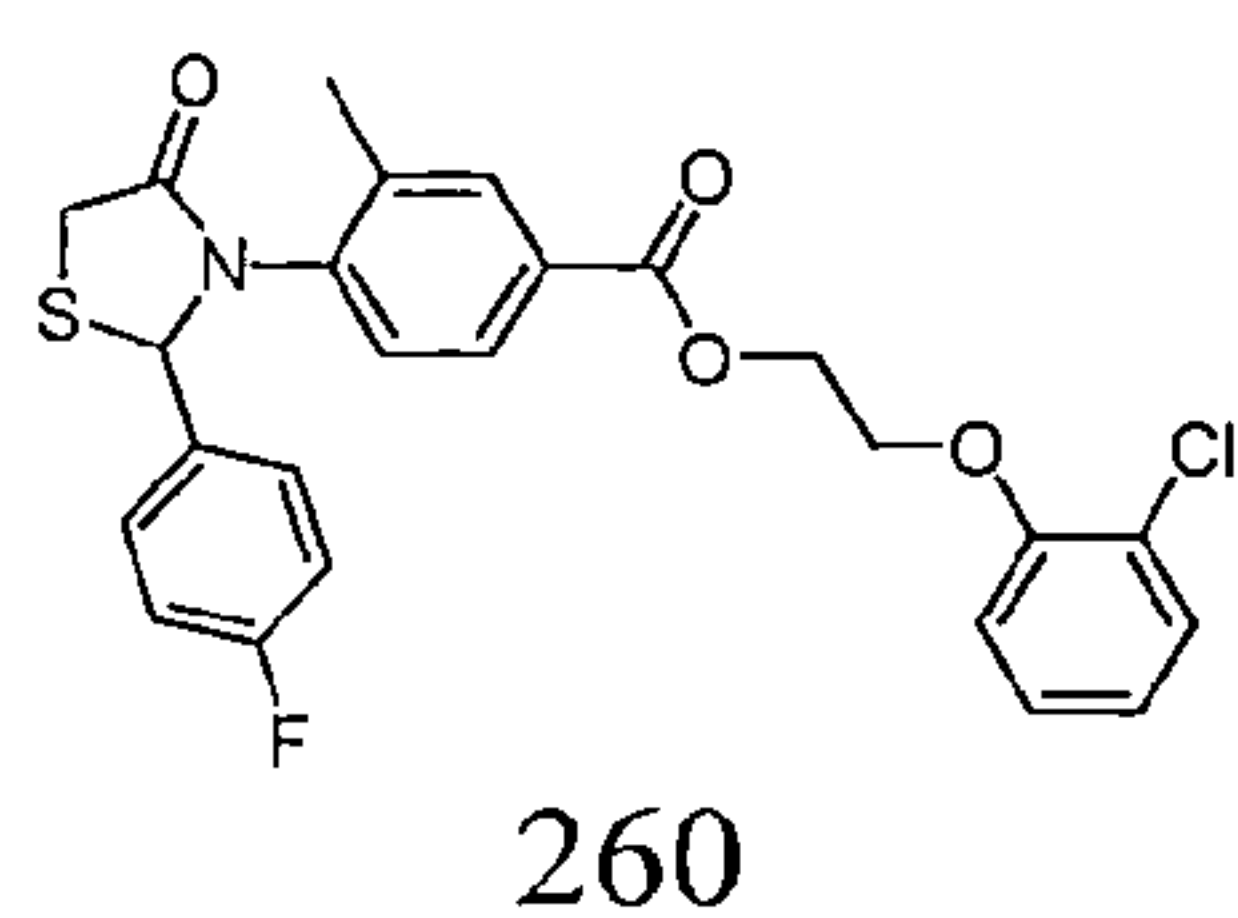
517

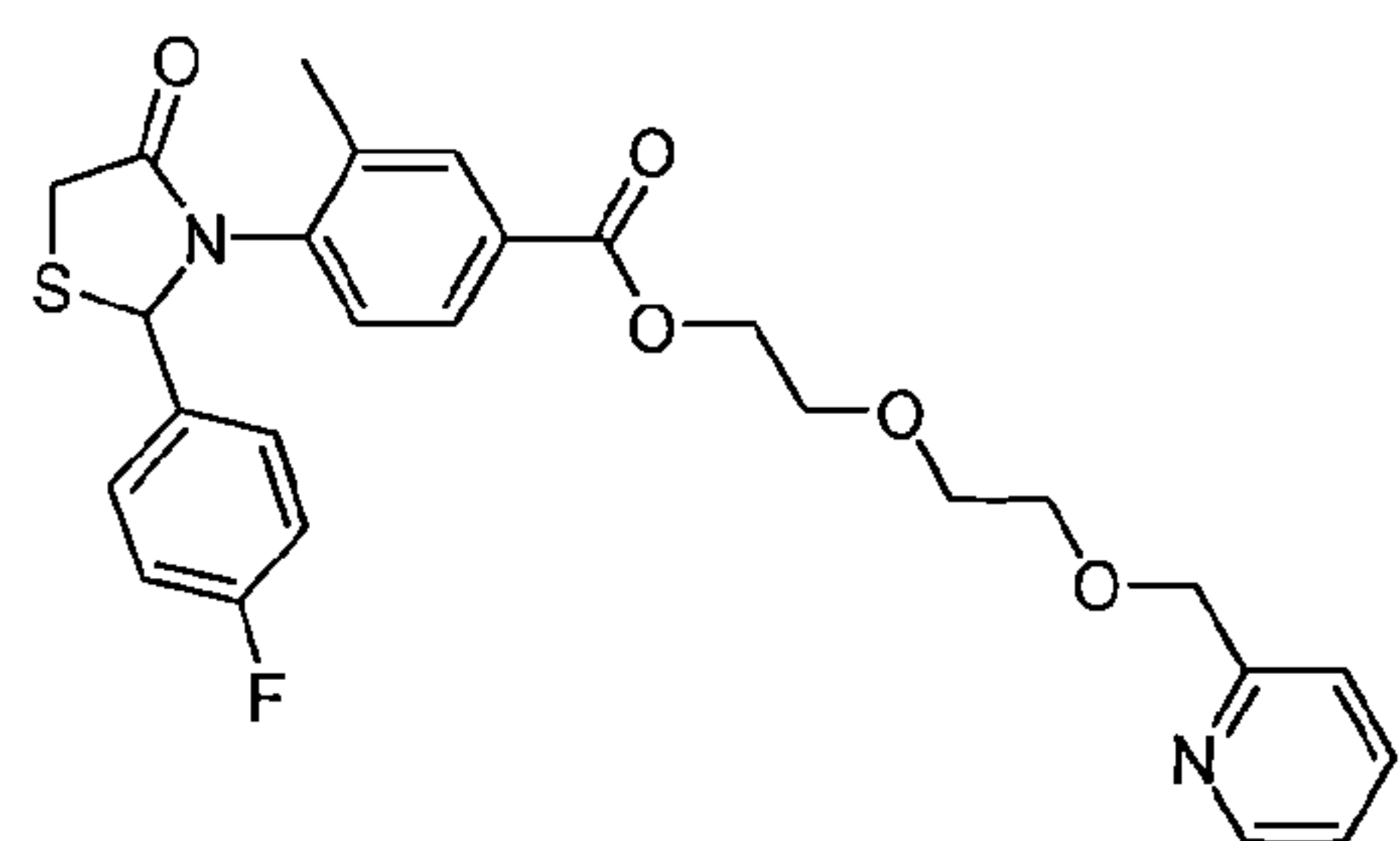




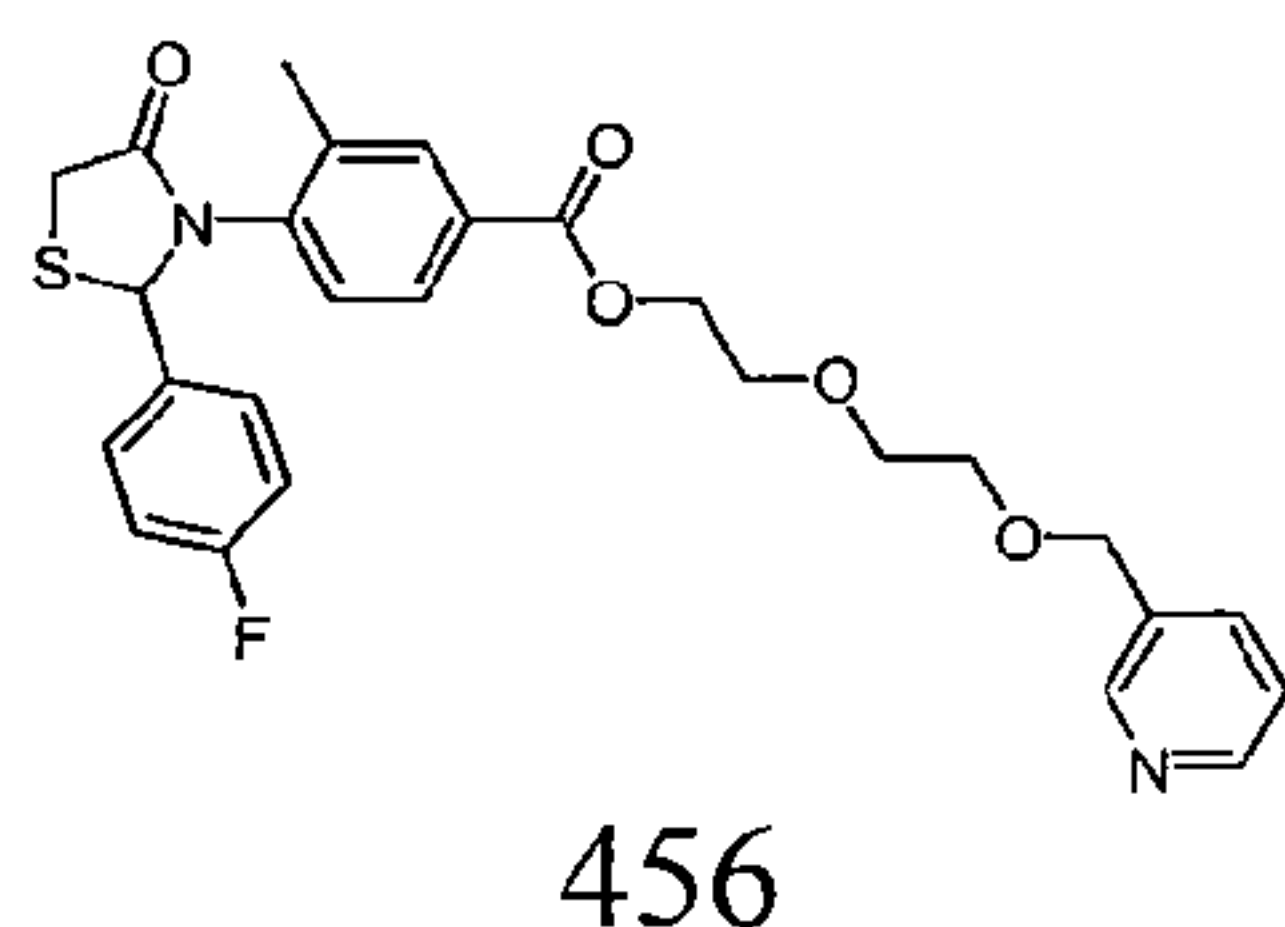
【第17項】 如申請專利範圍第16項所述之醫藥組成物，其中該化合物為以下化合物之一者：



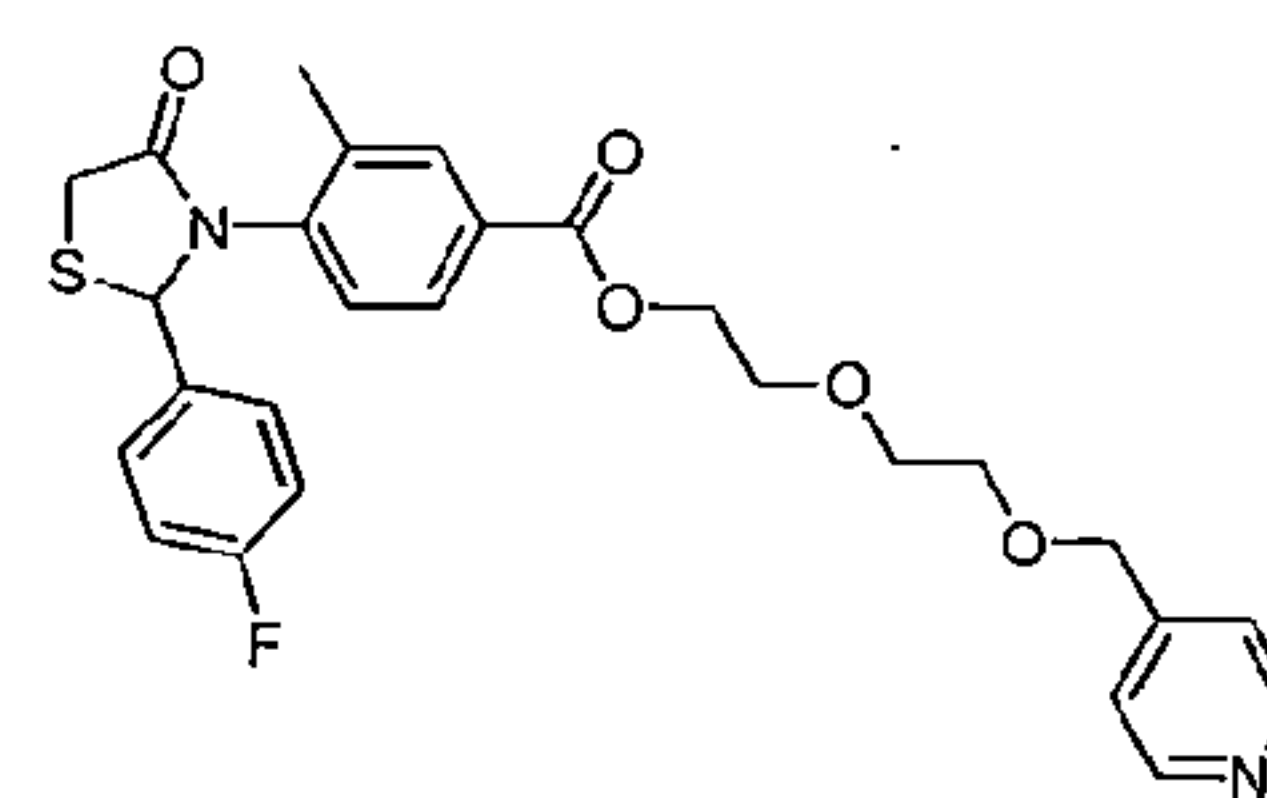




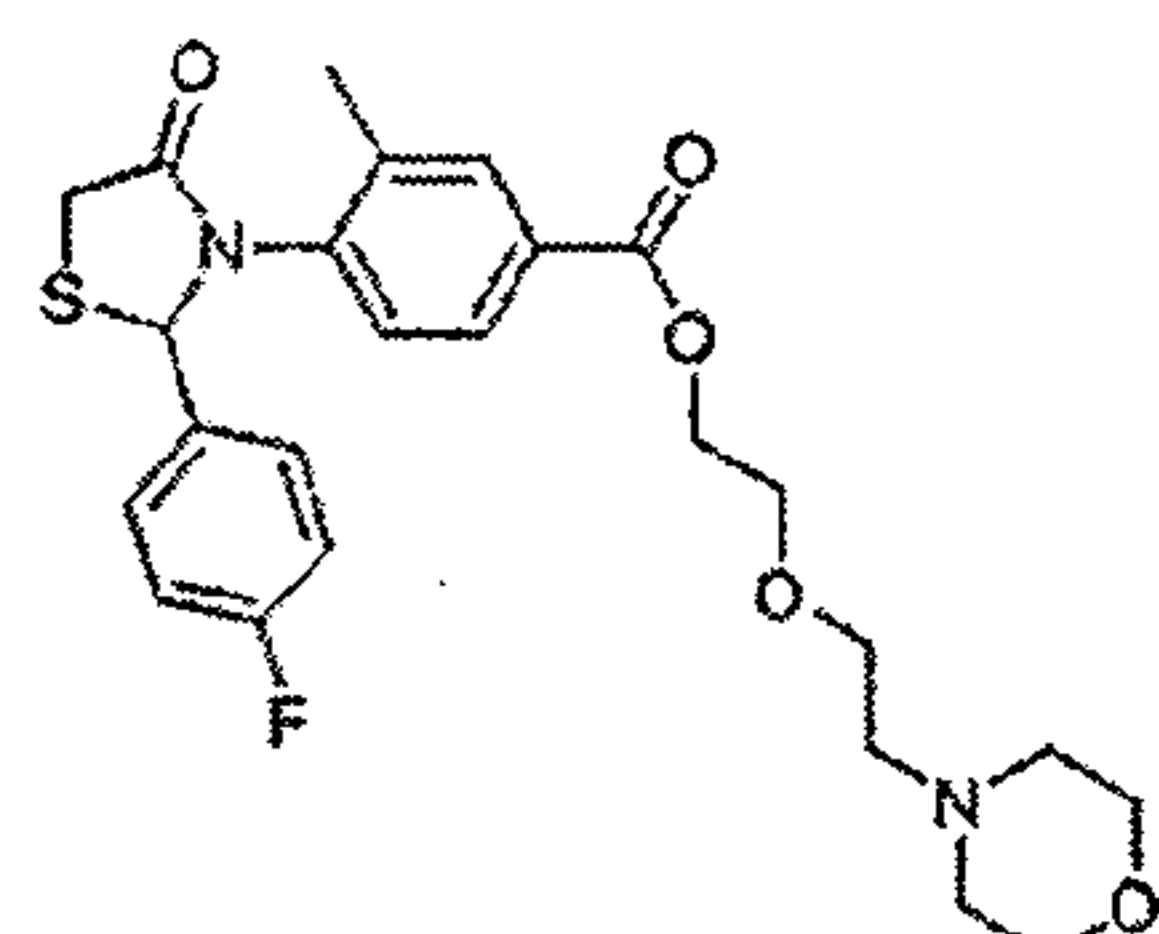
453



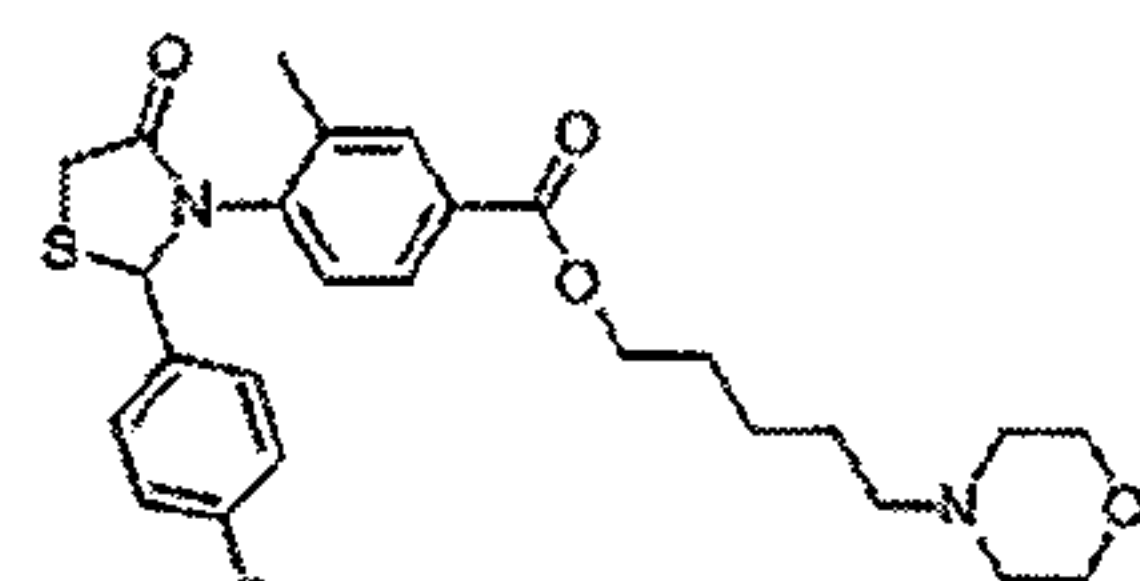
456



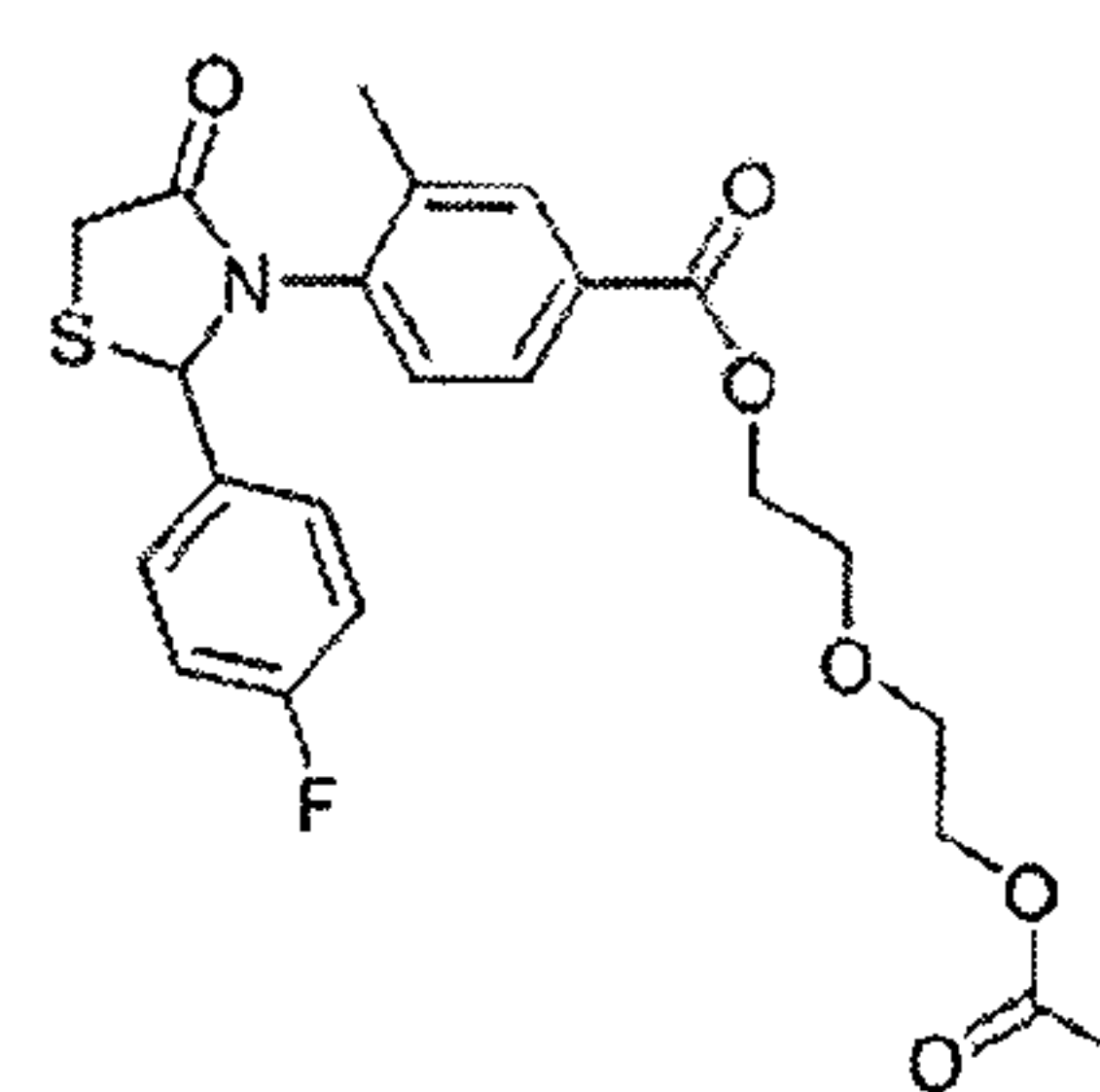
458



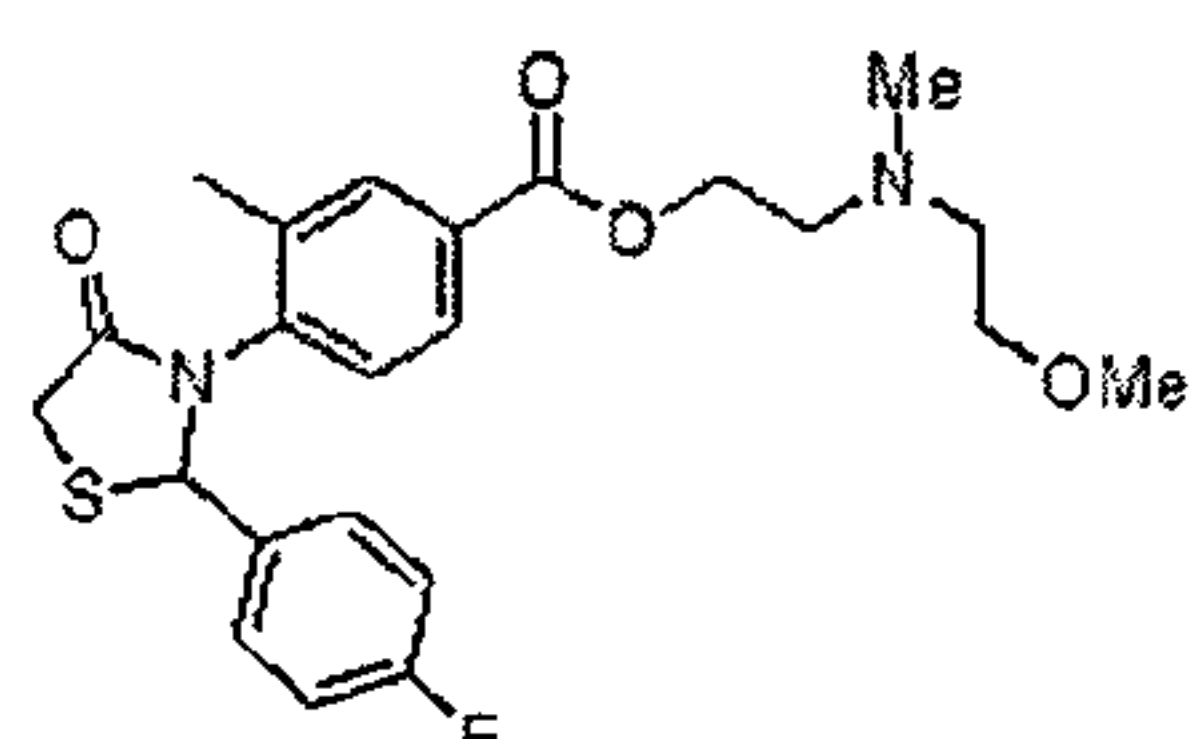
461



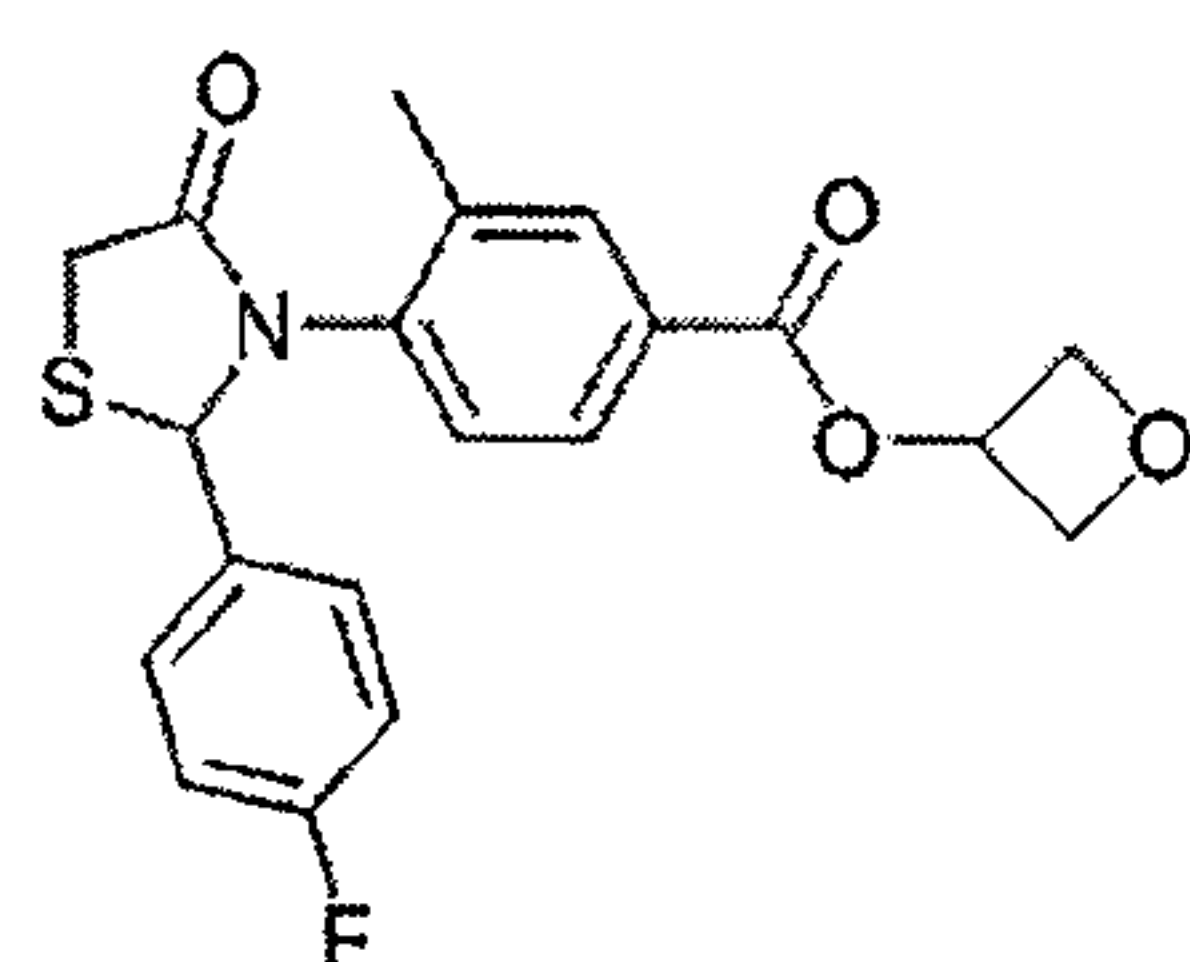
463



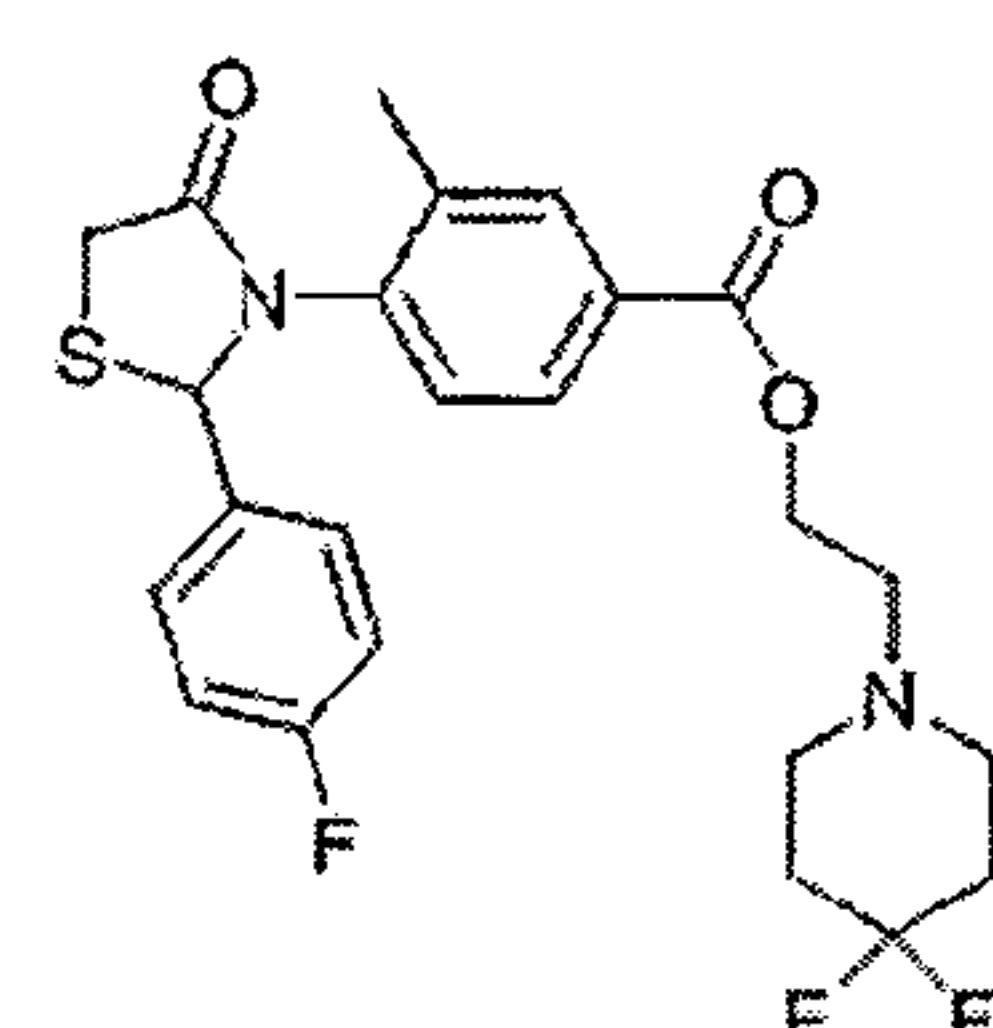
465



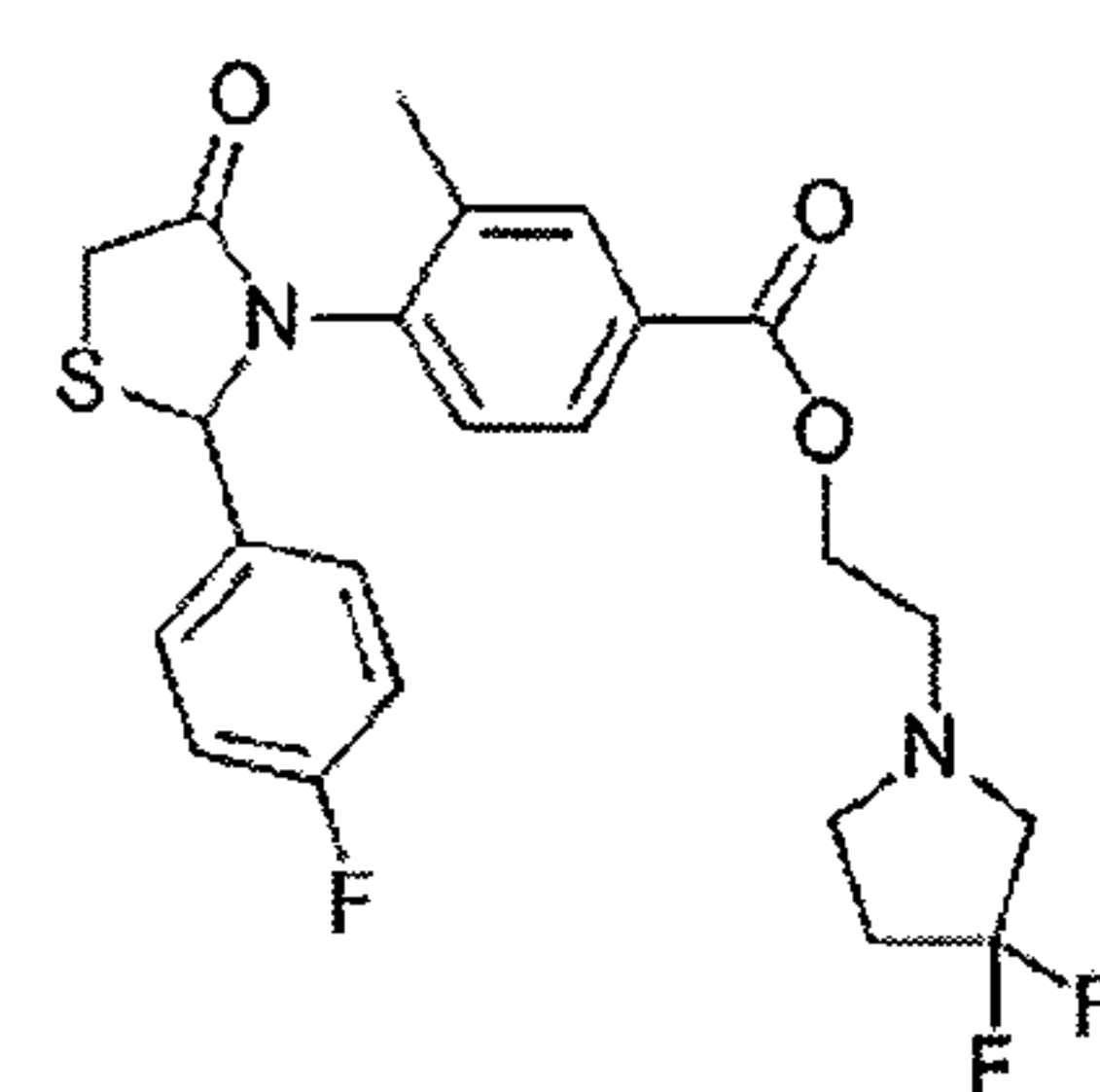
471



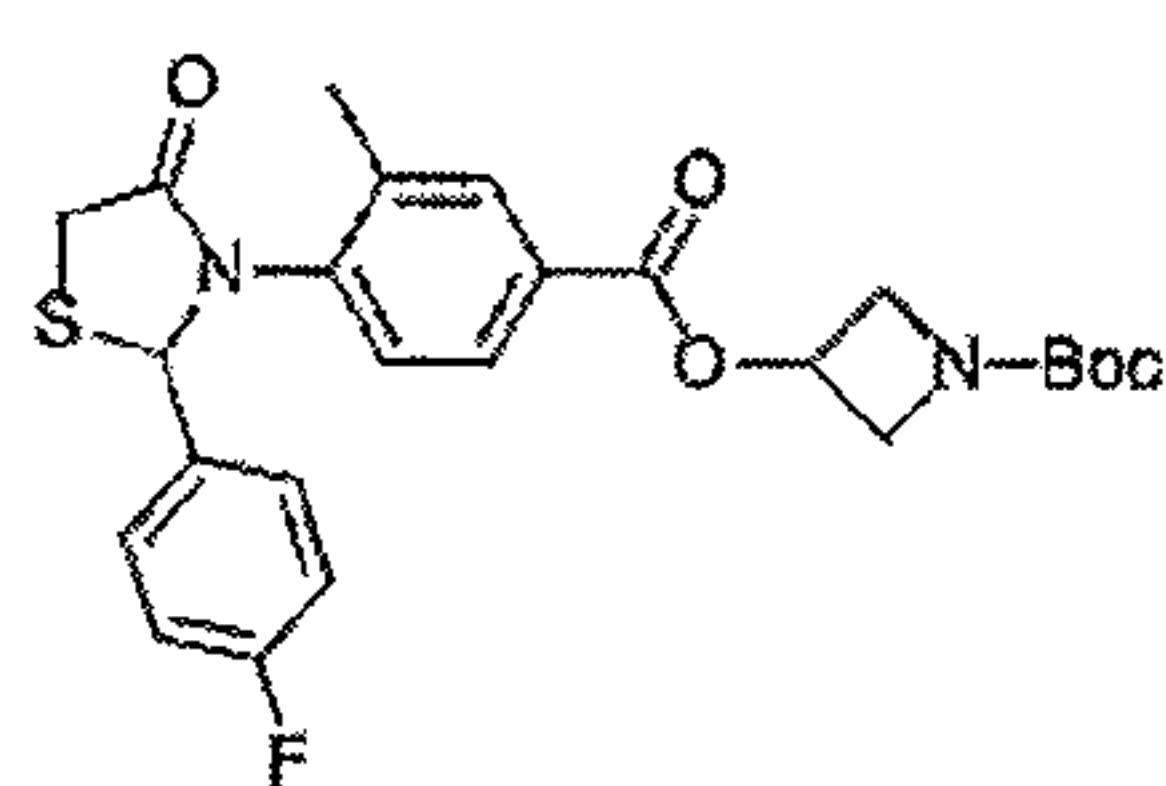
489



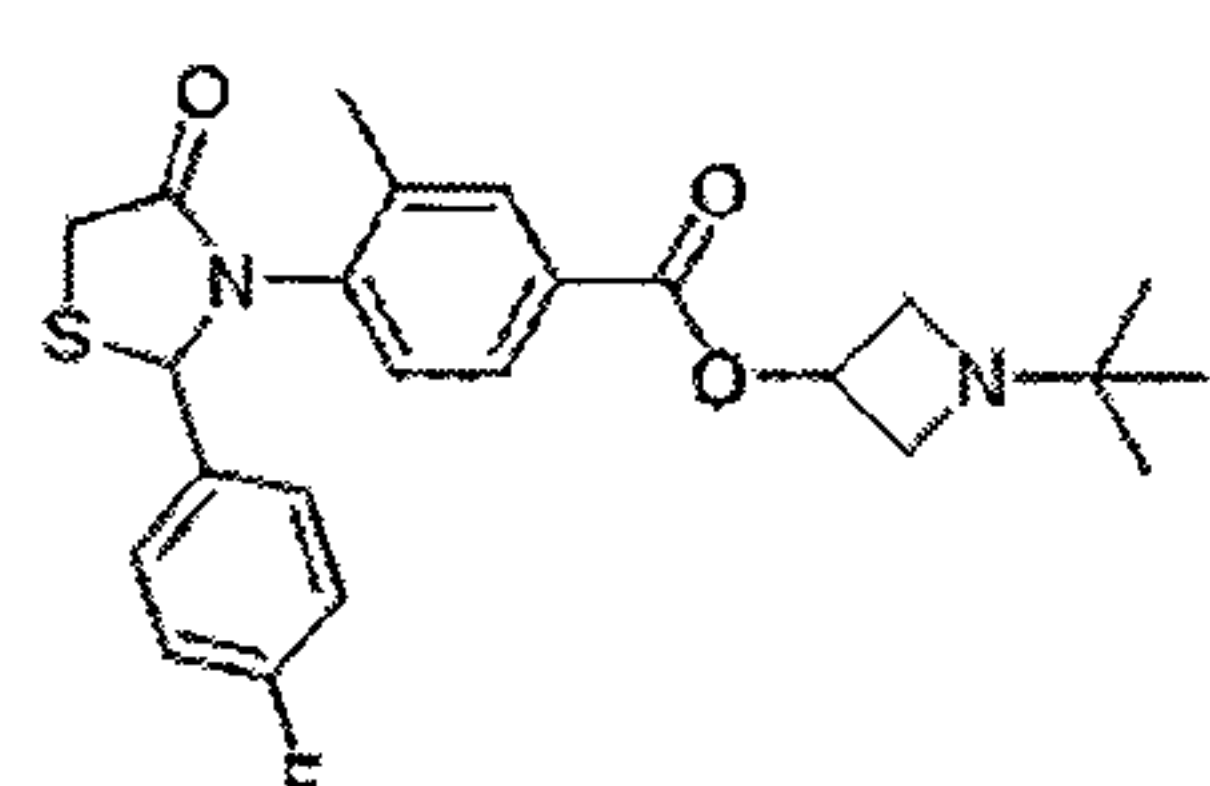
495



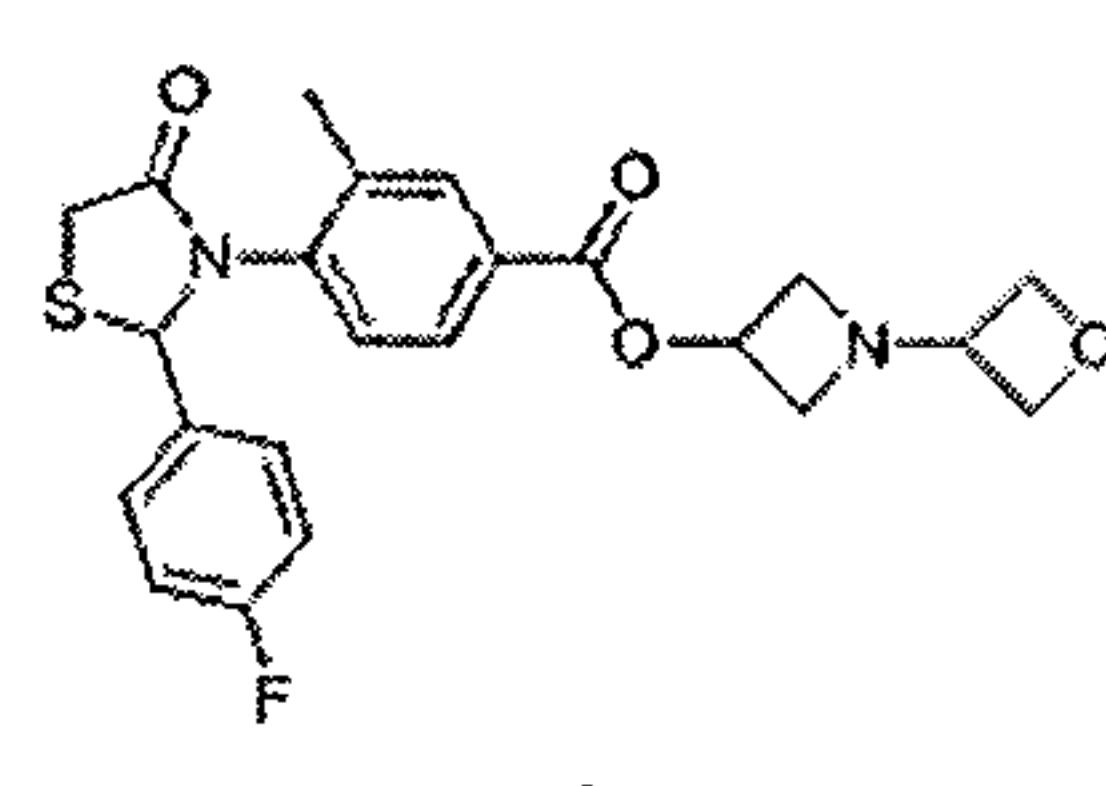
497



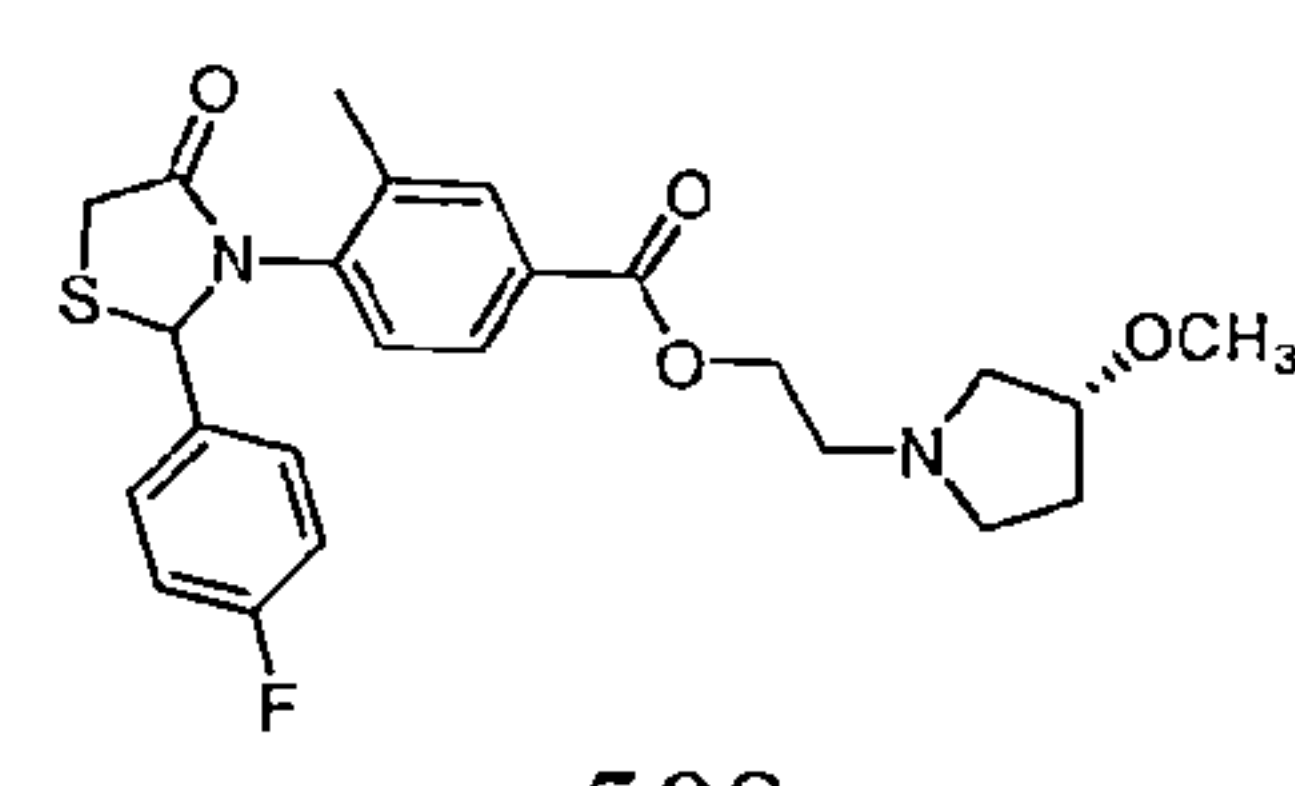
499



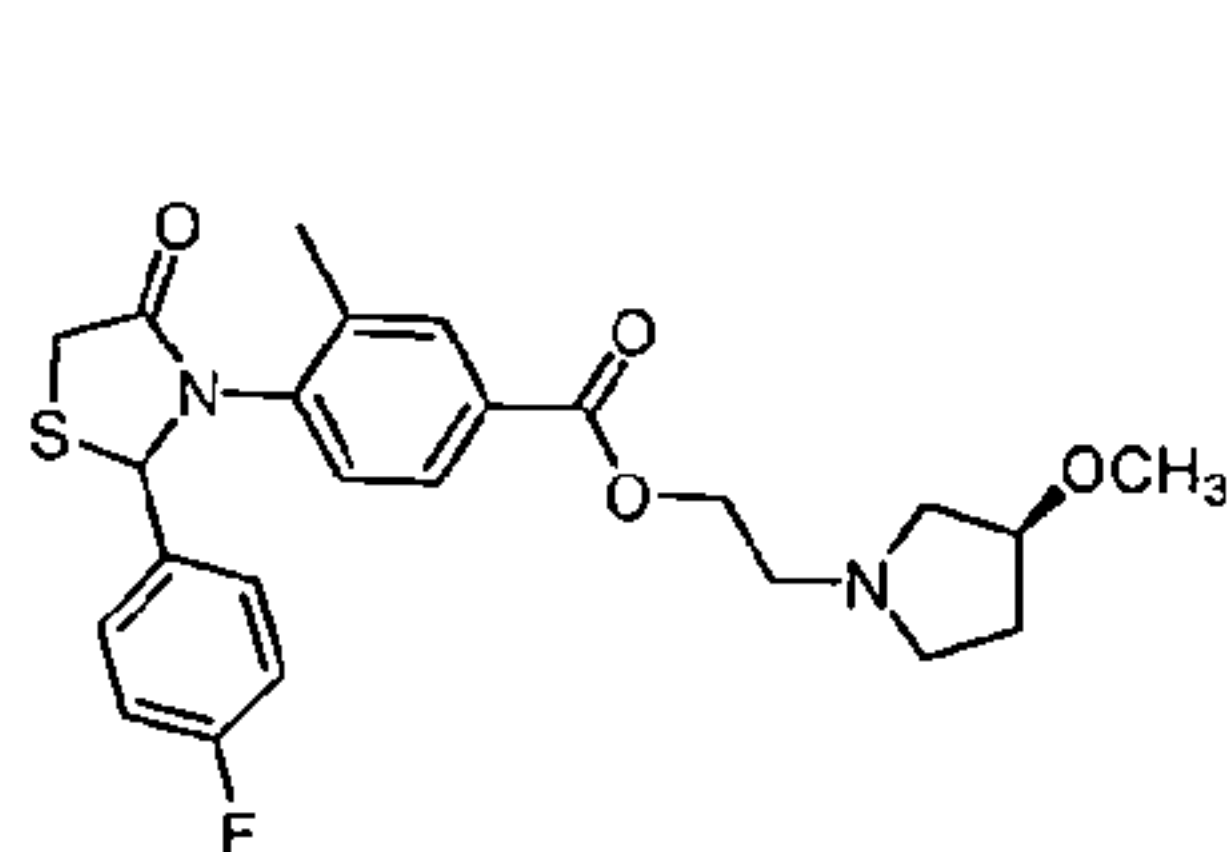
504



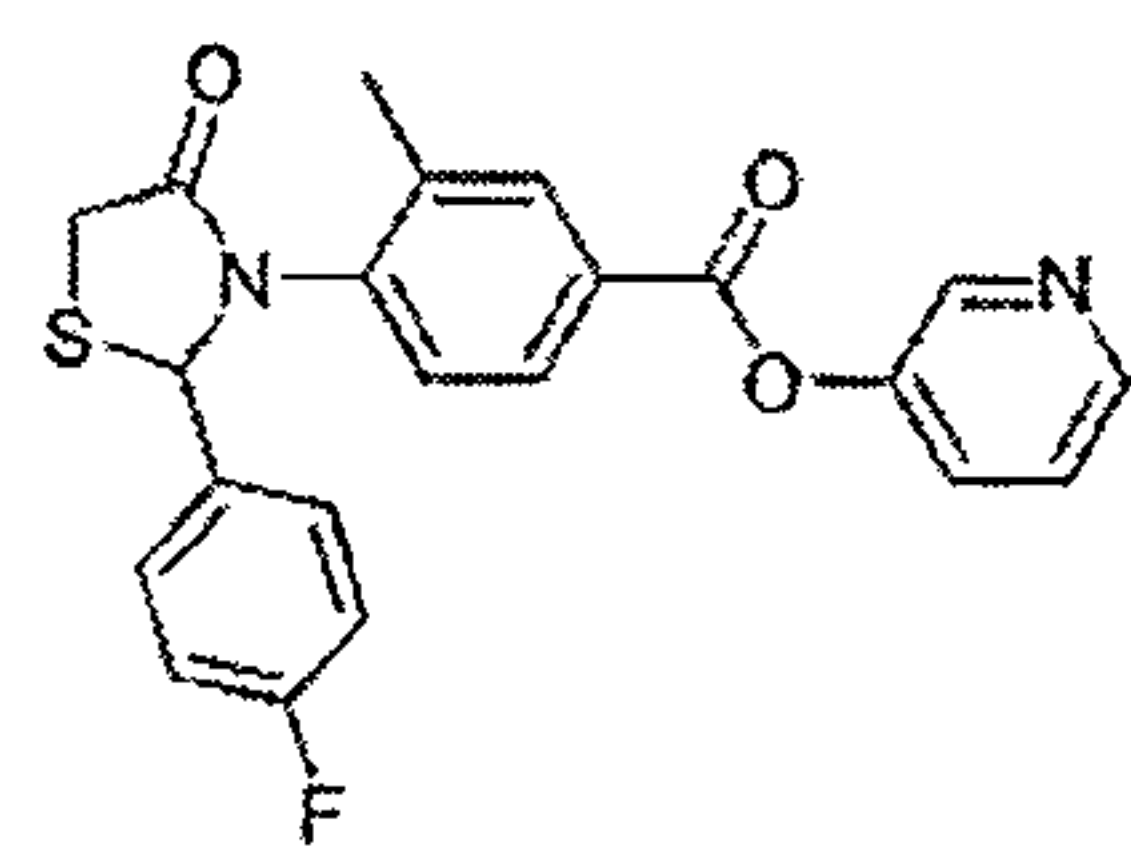
505



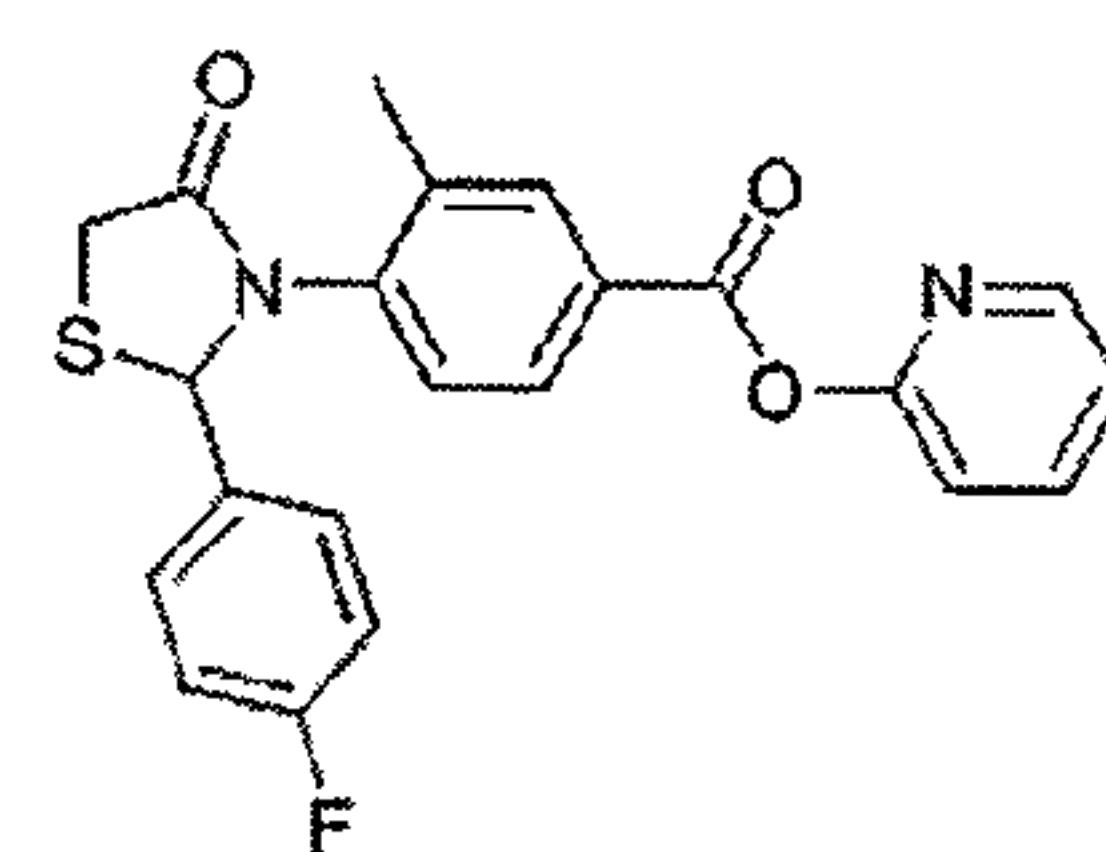
508



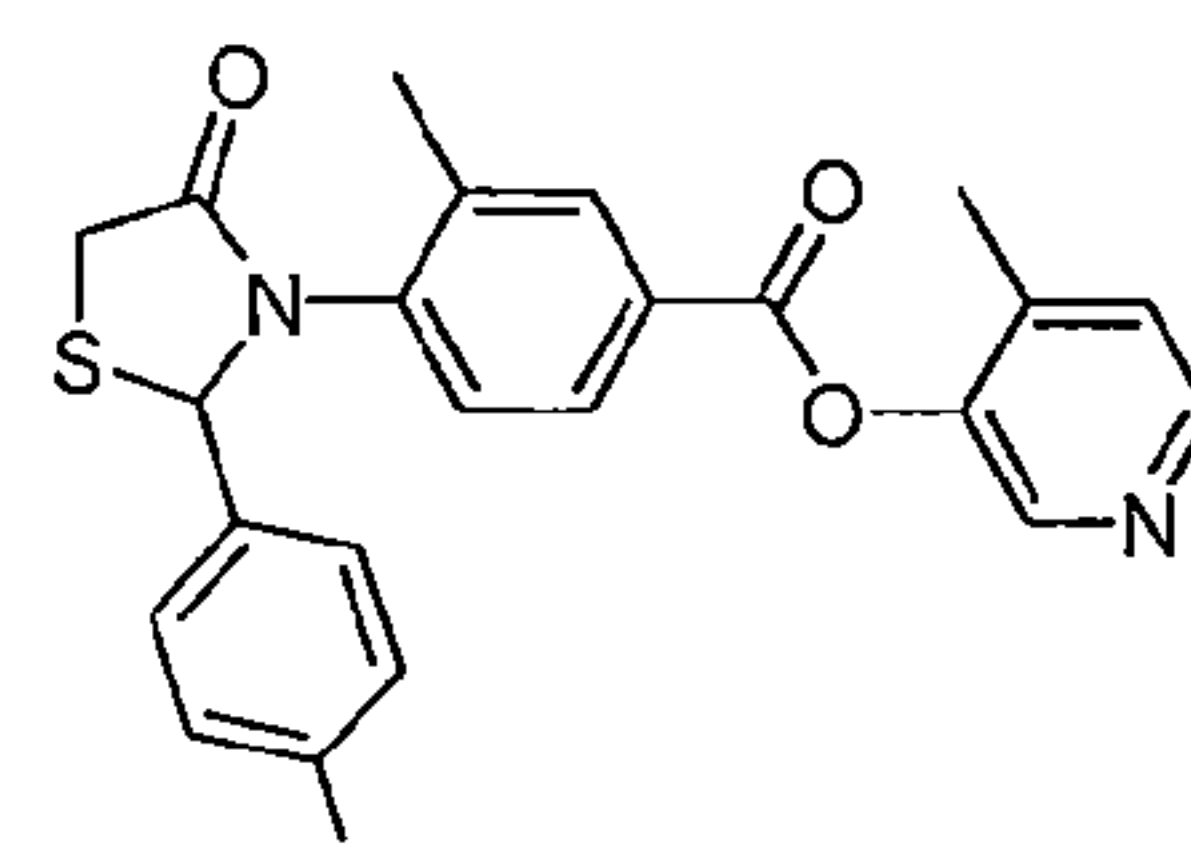
510



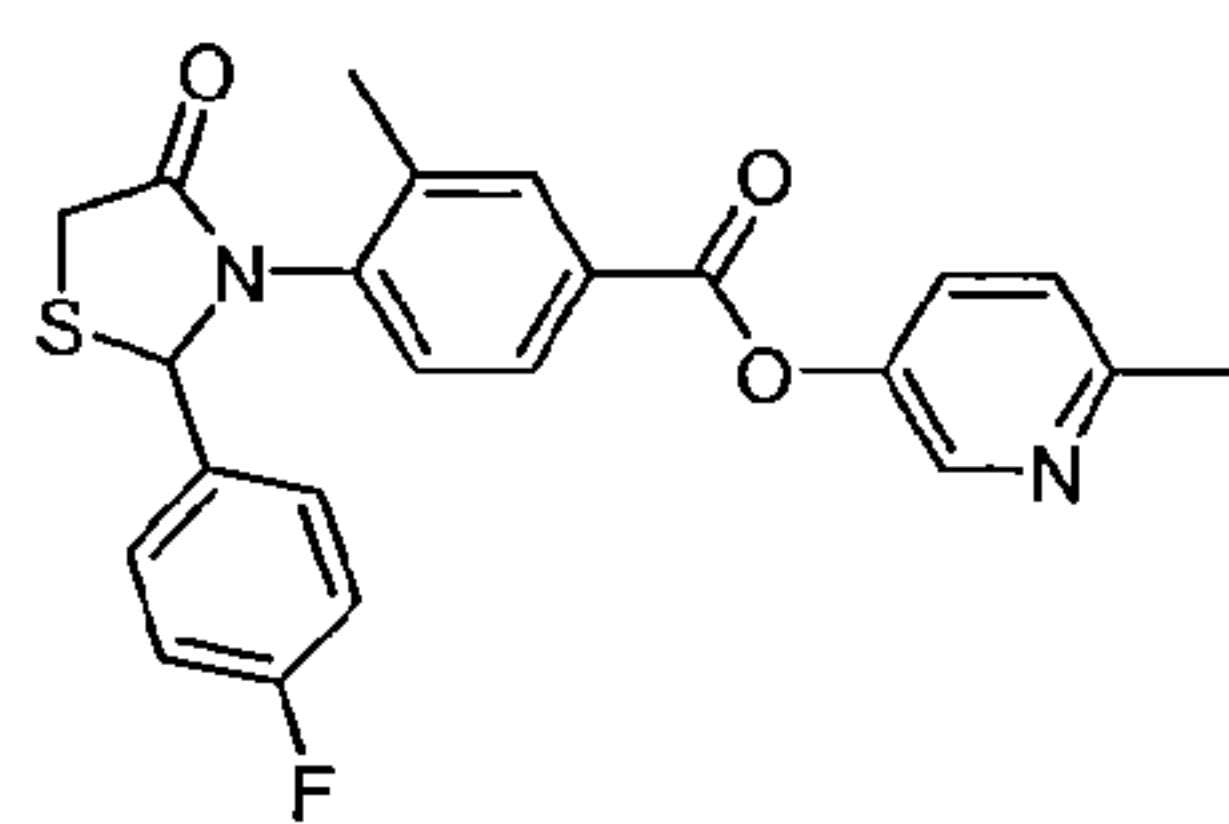
516



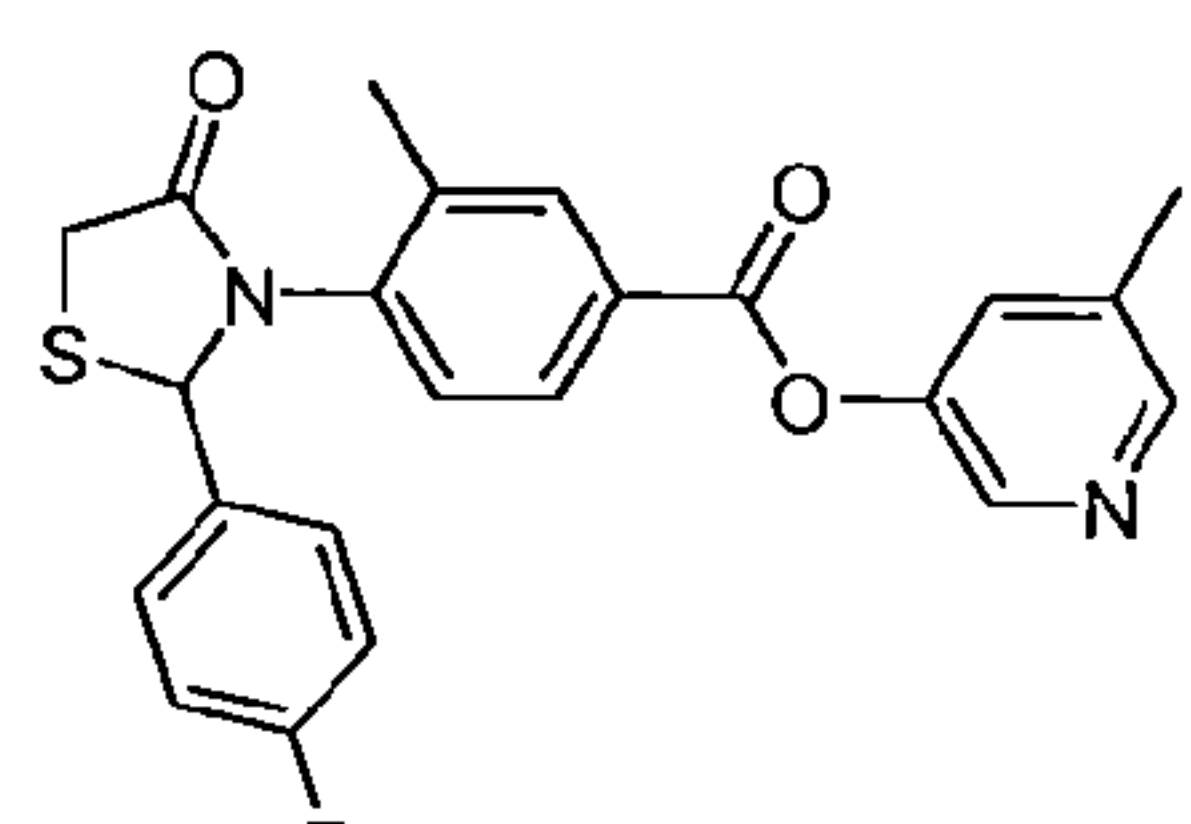
517



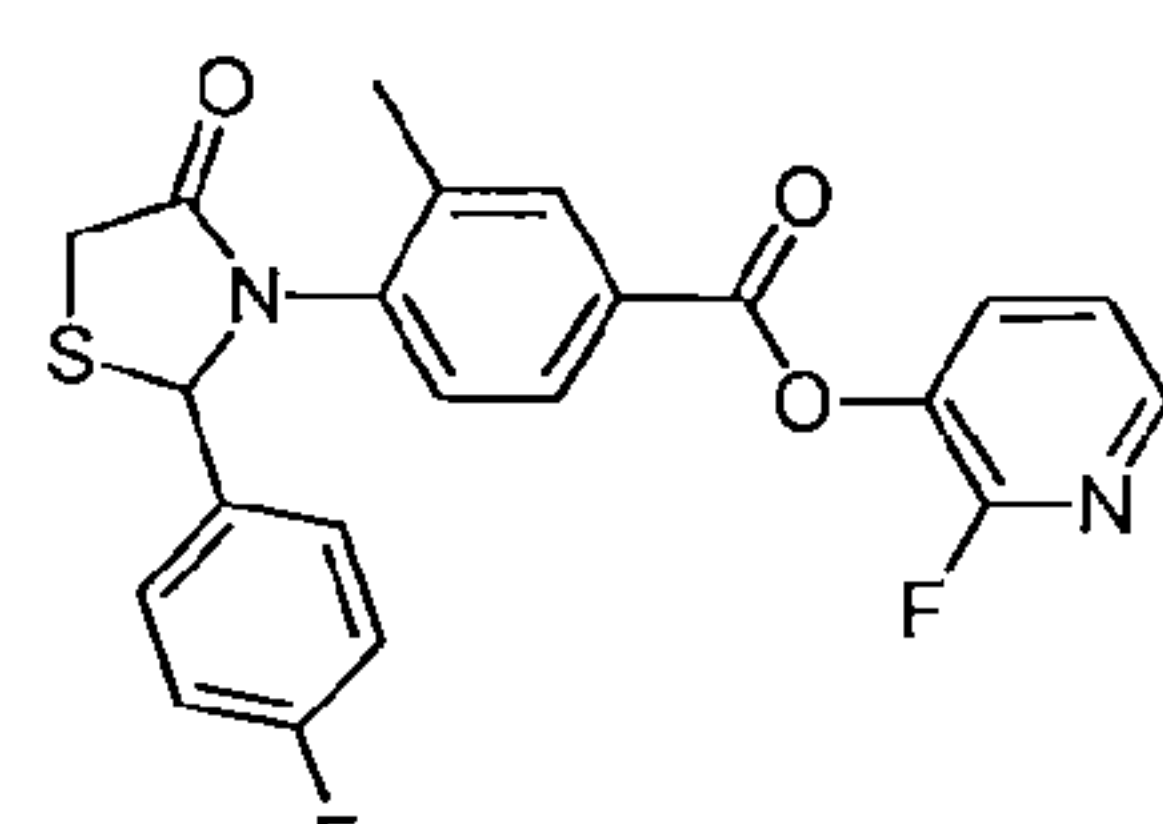
519



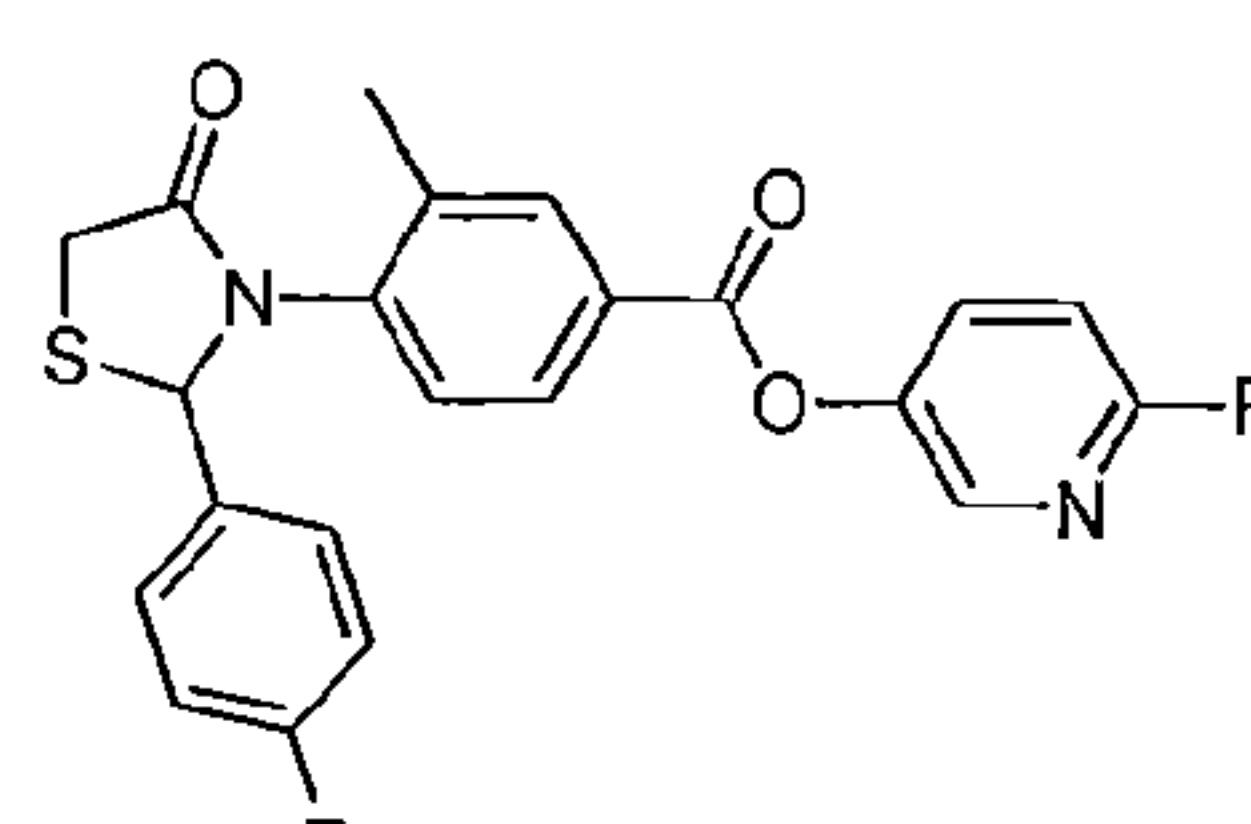
520



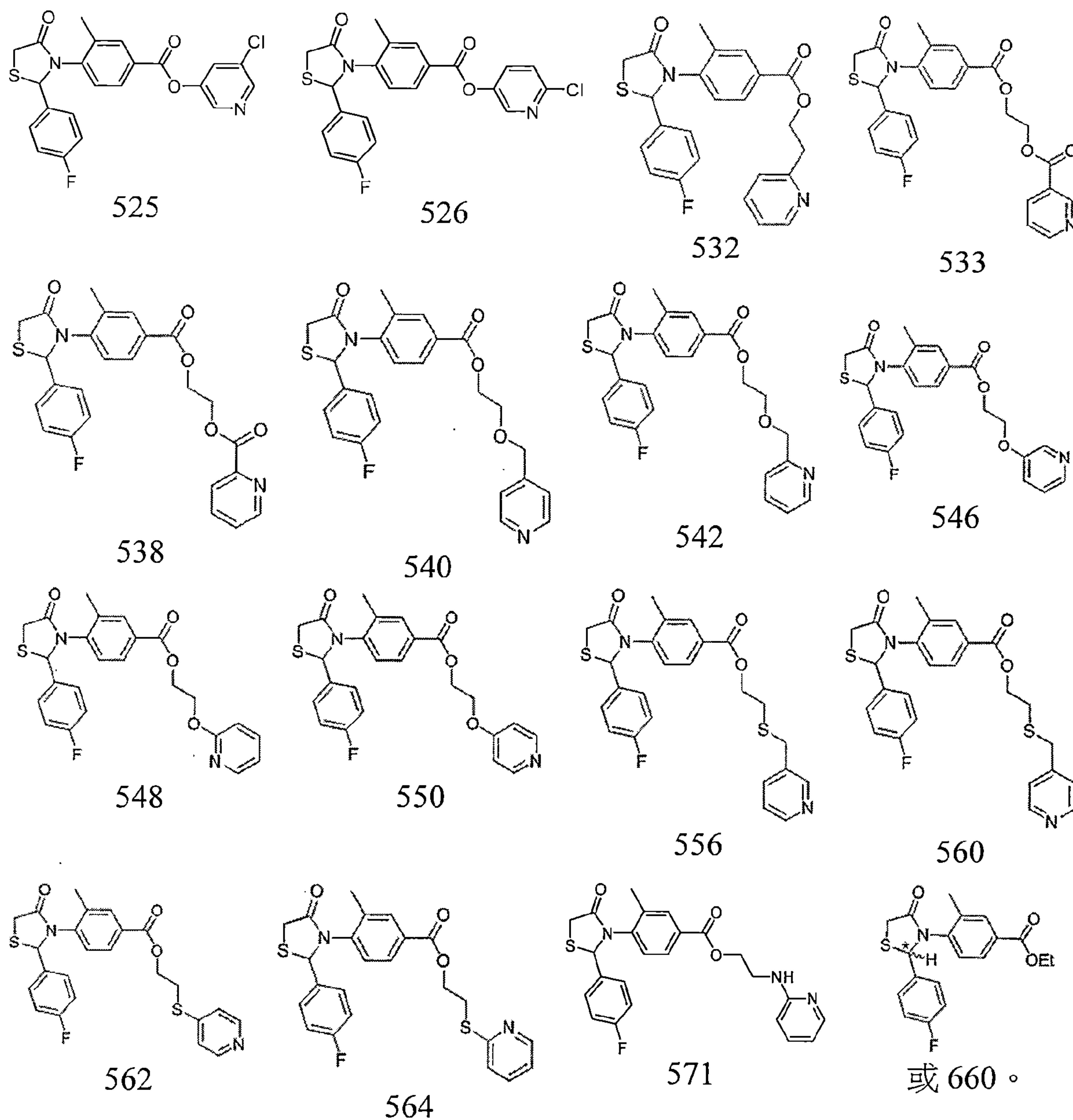
521



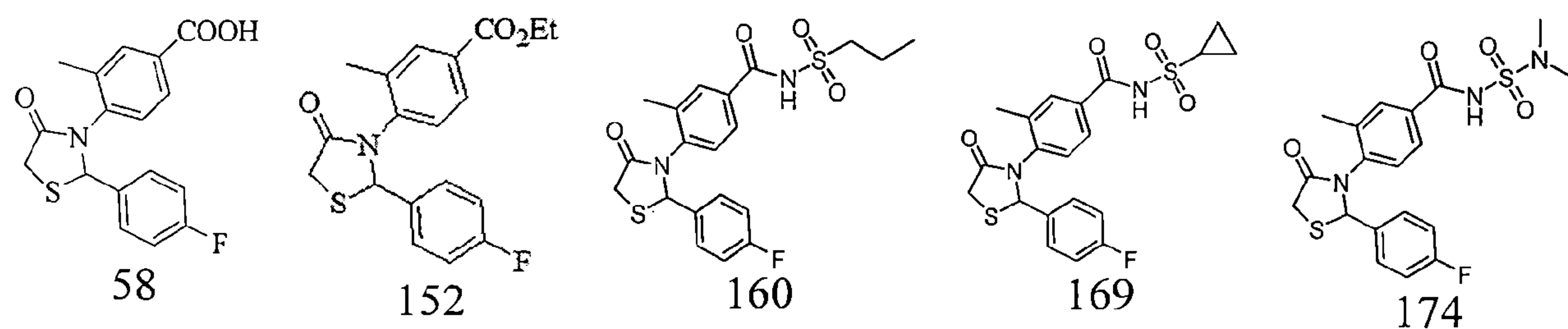
522

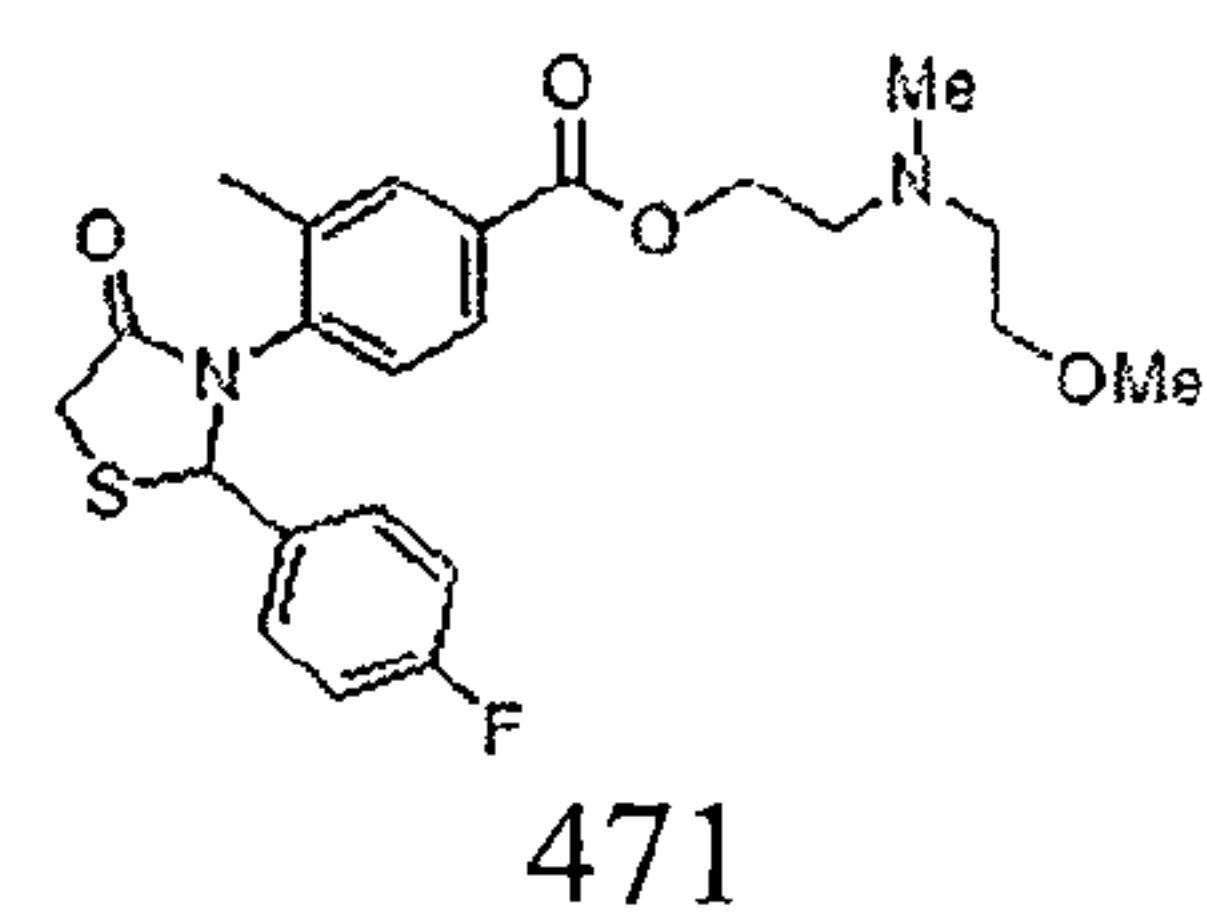
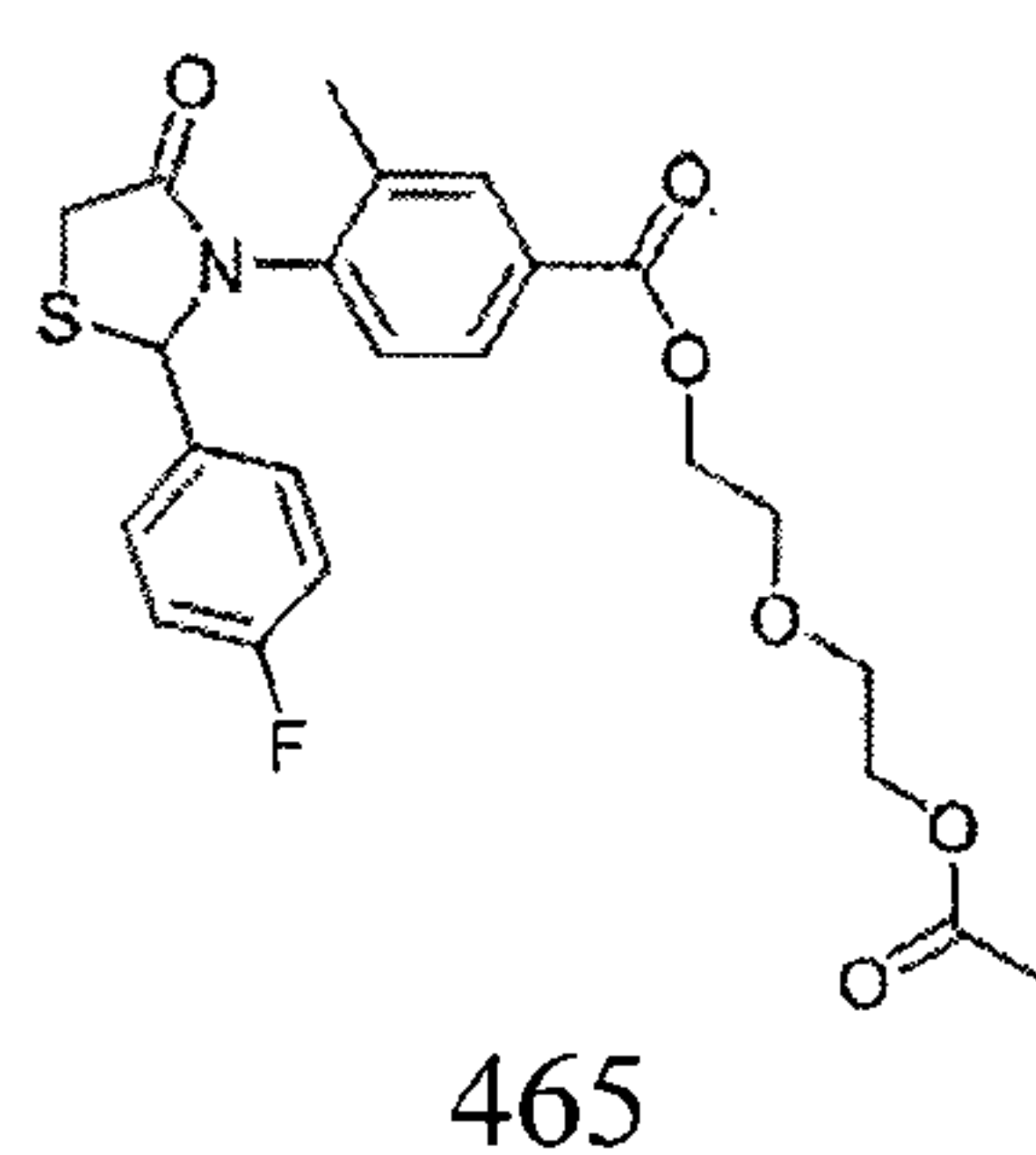
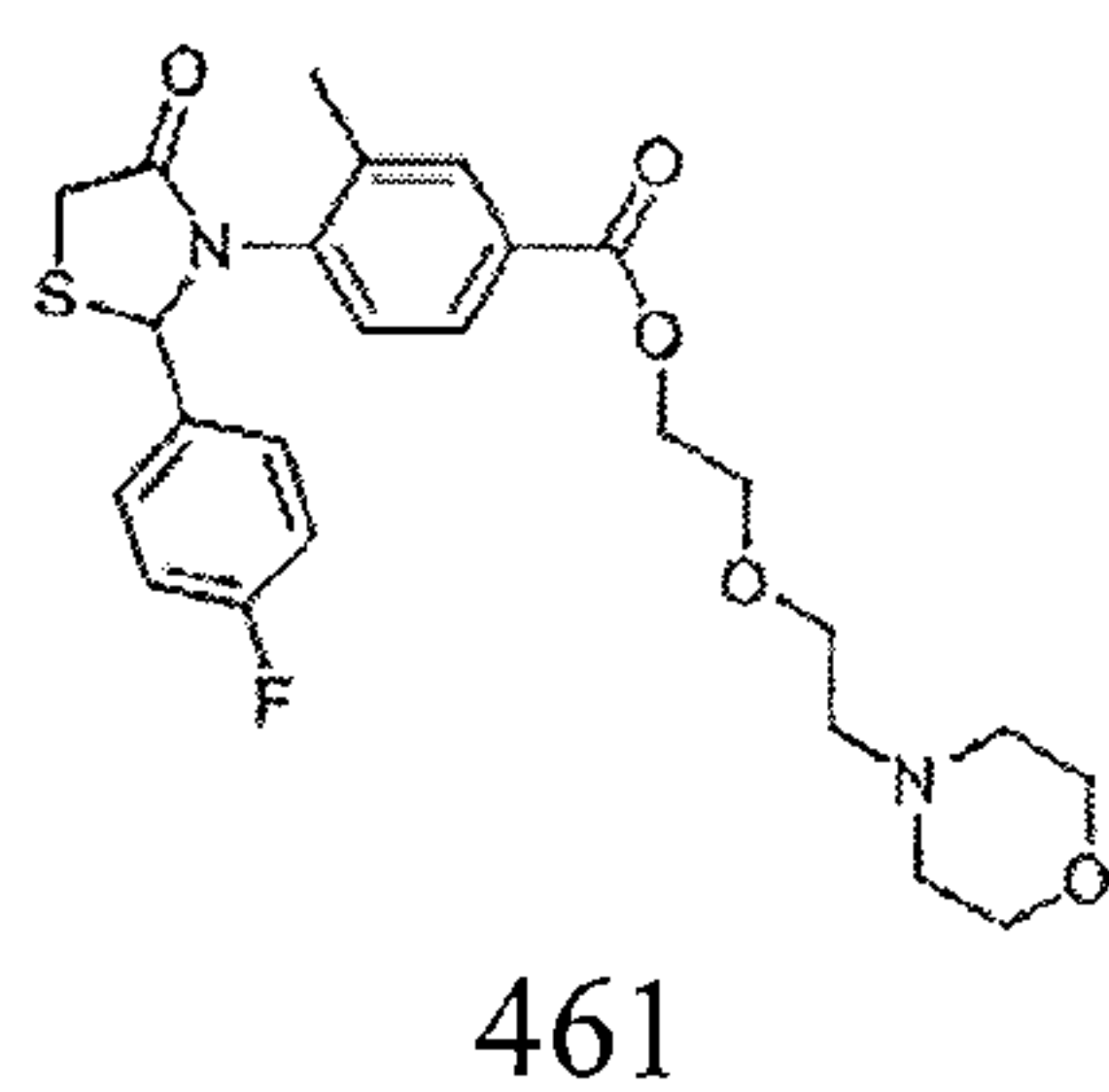
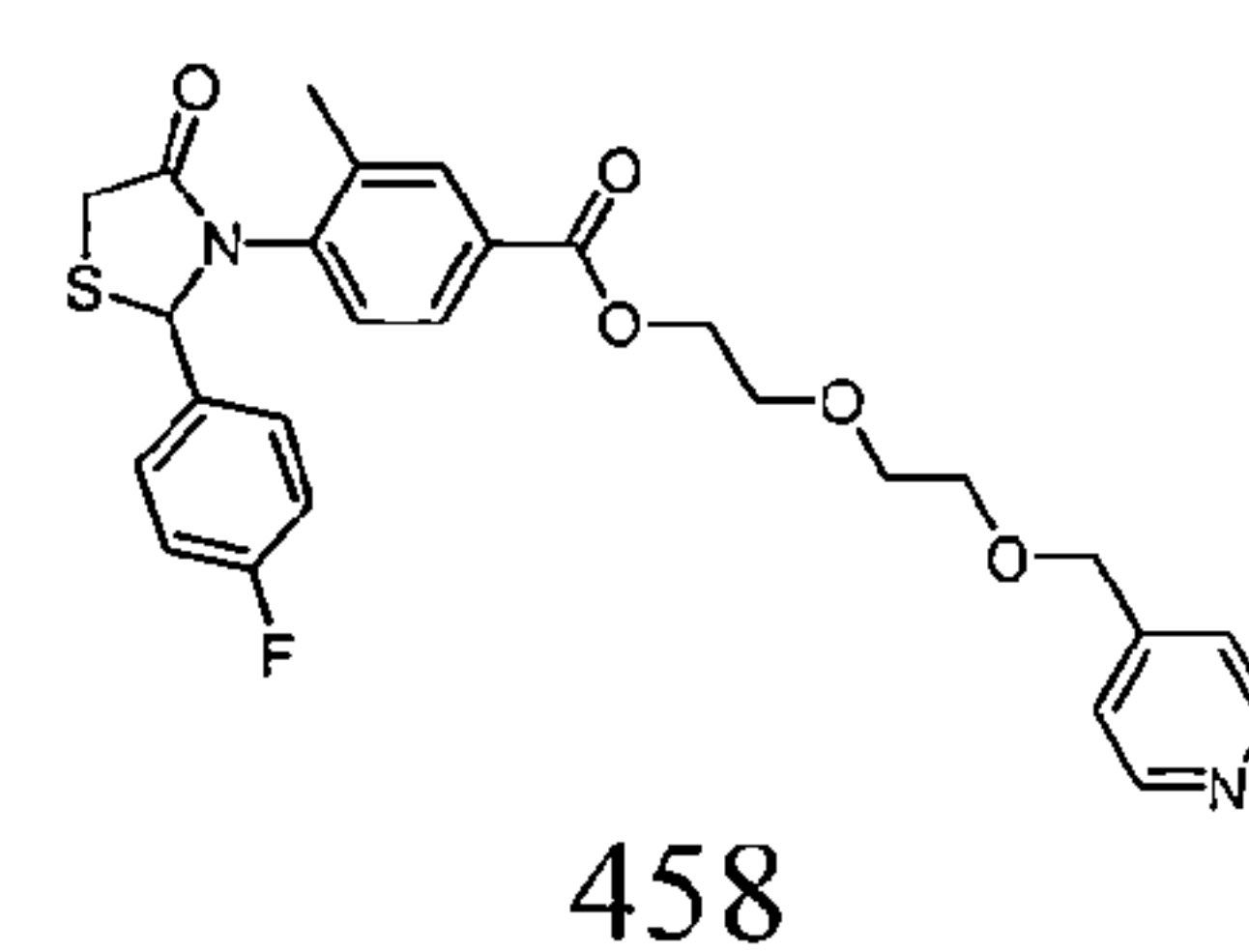
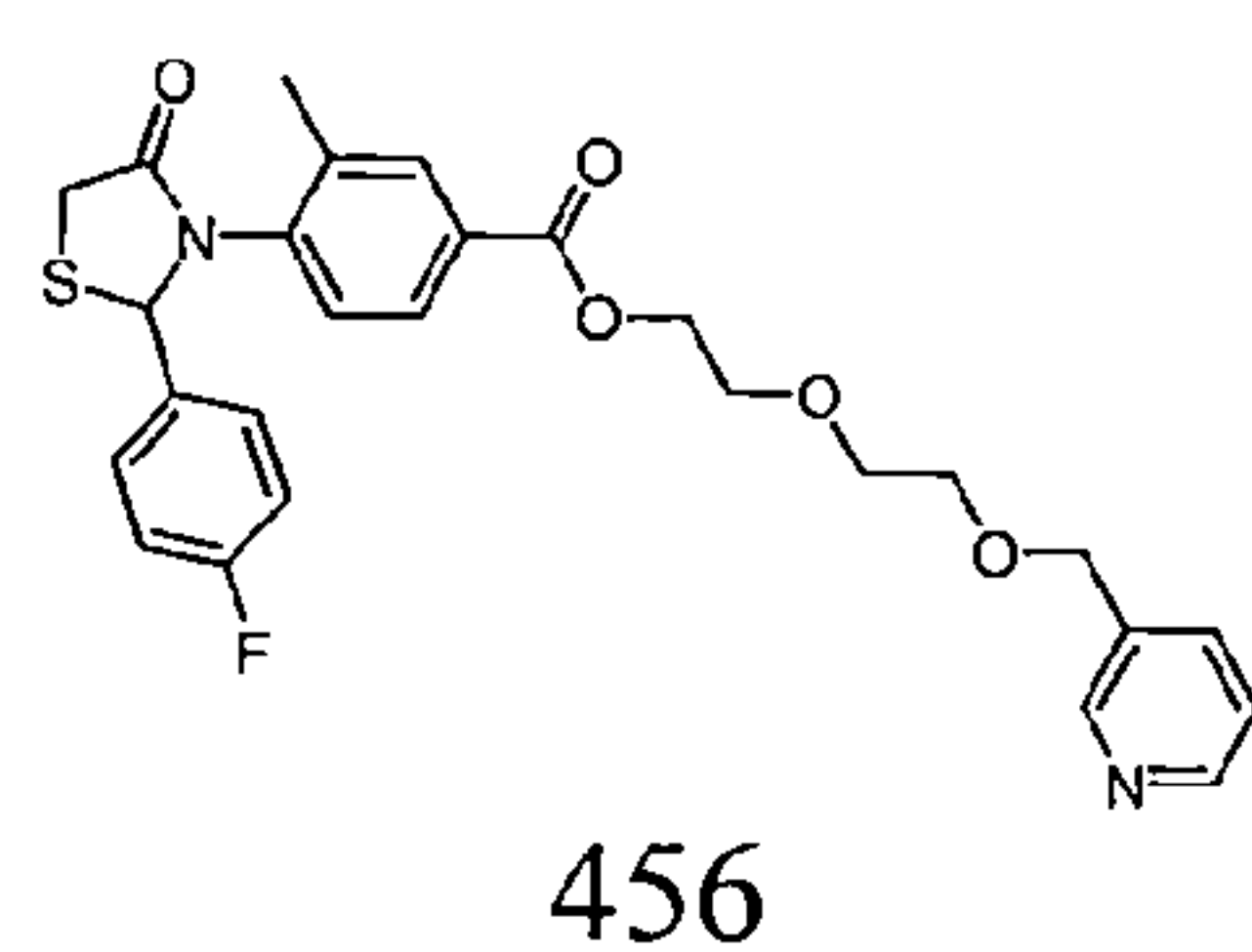
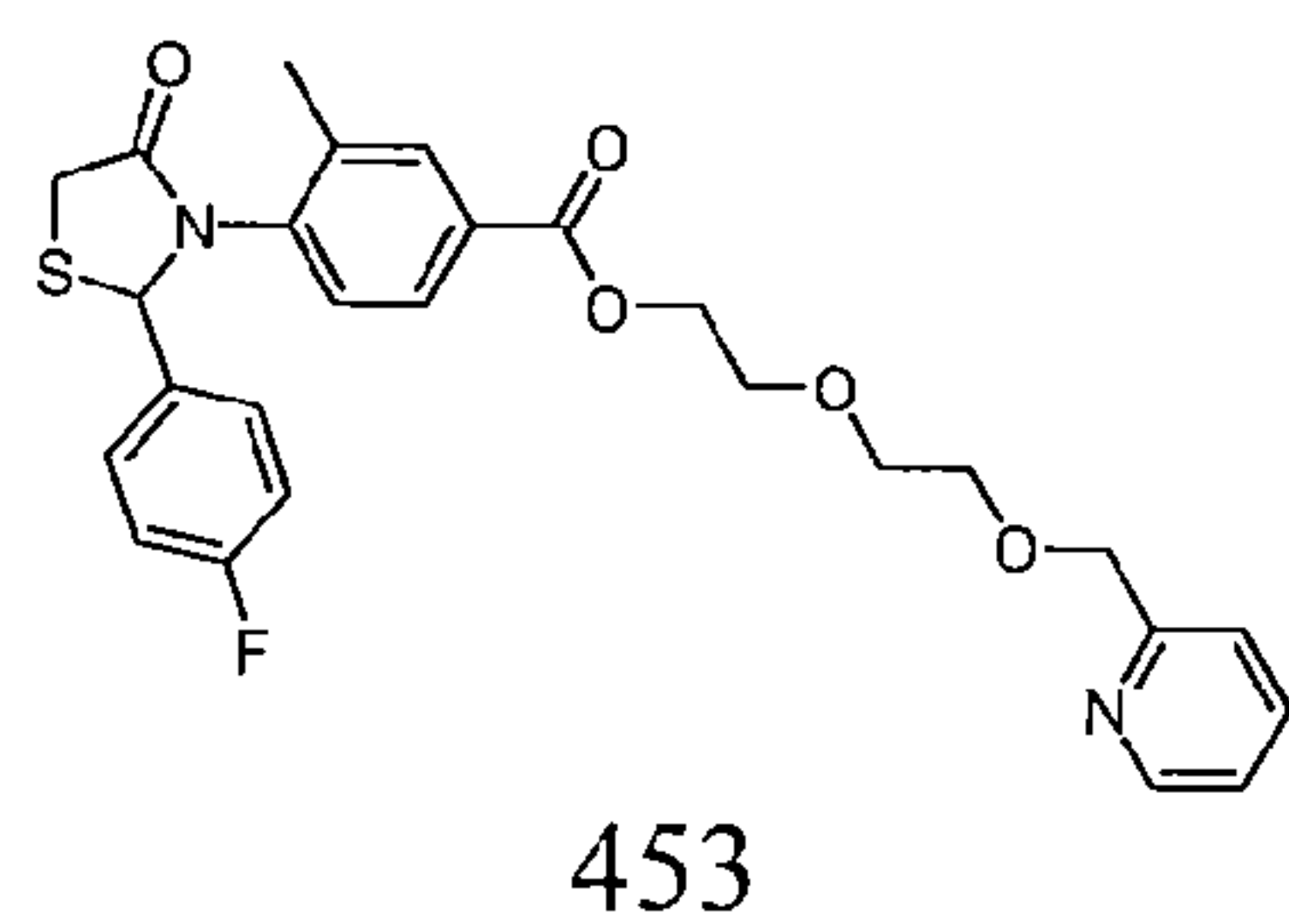
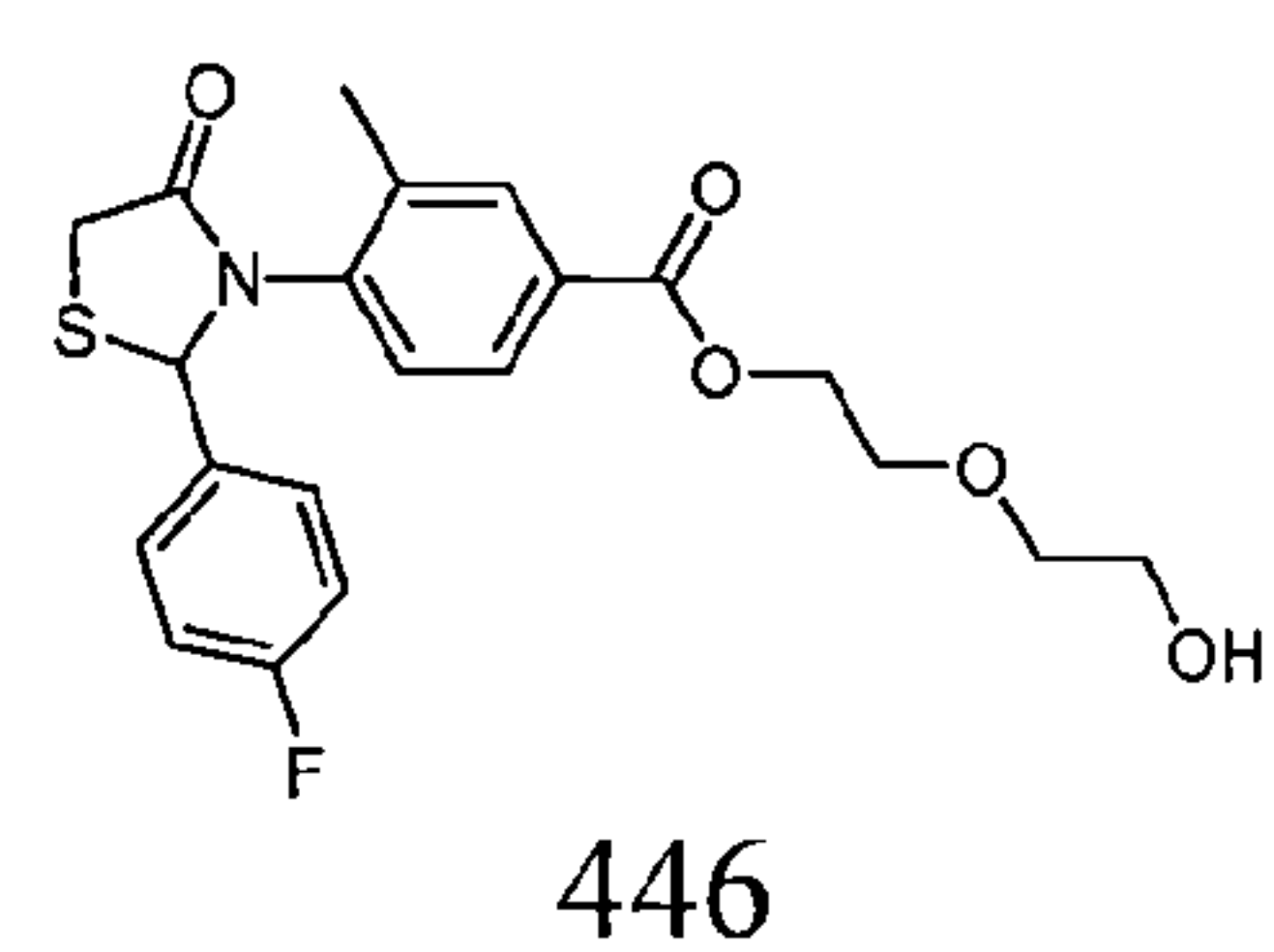
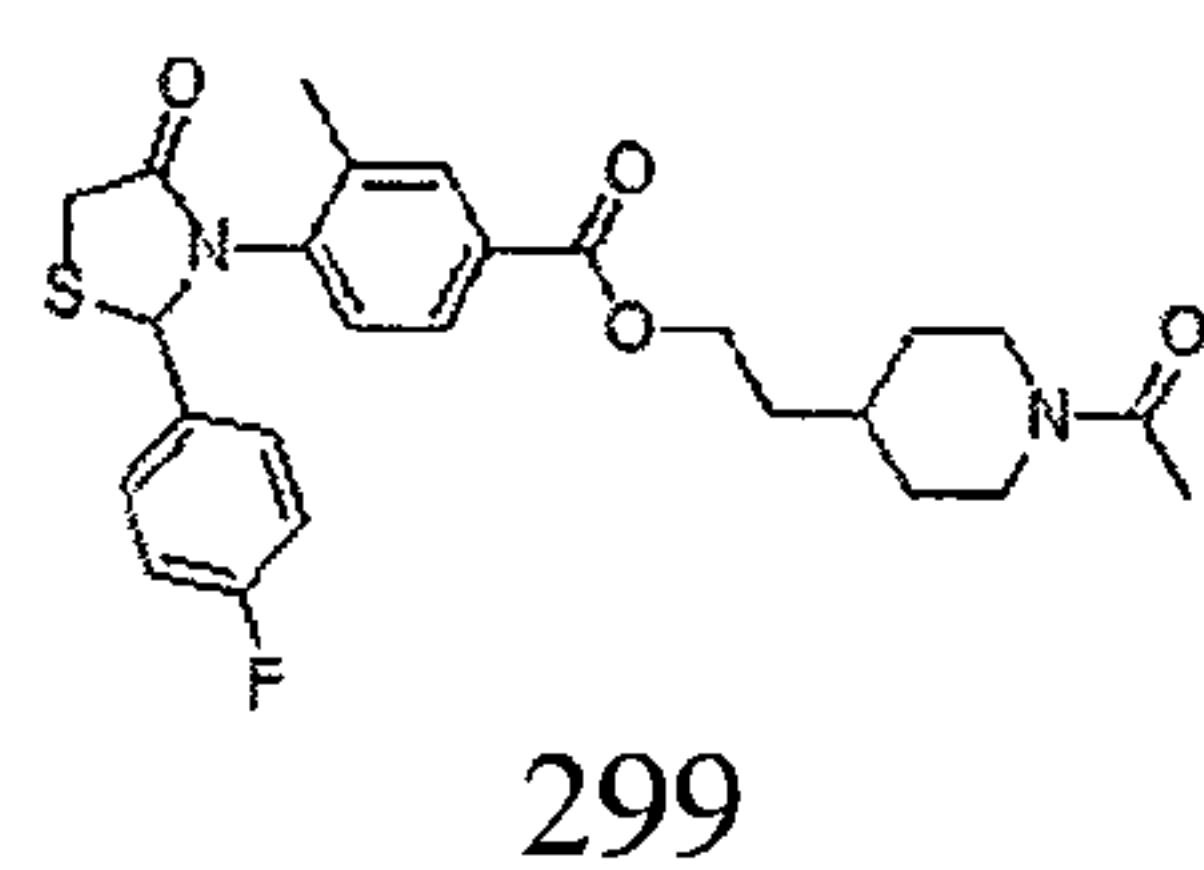
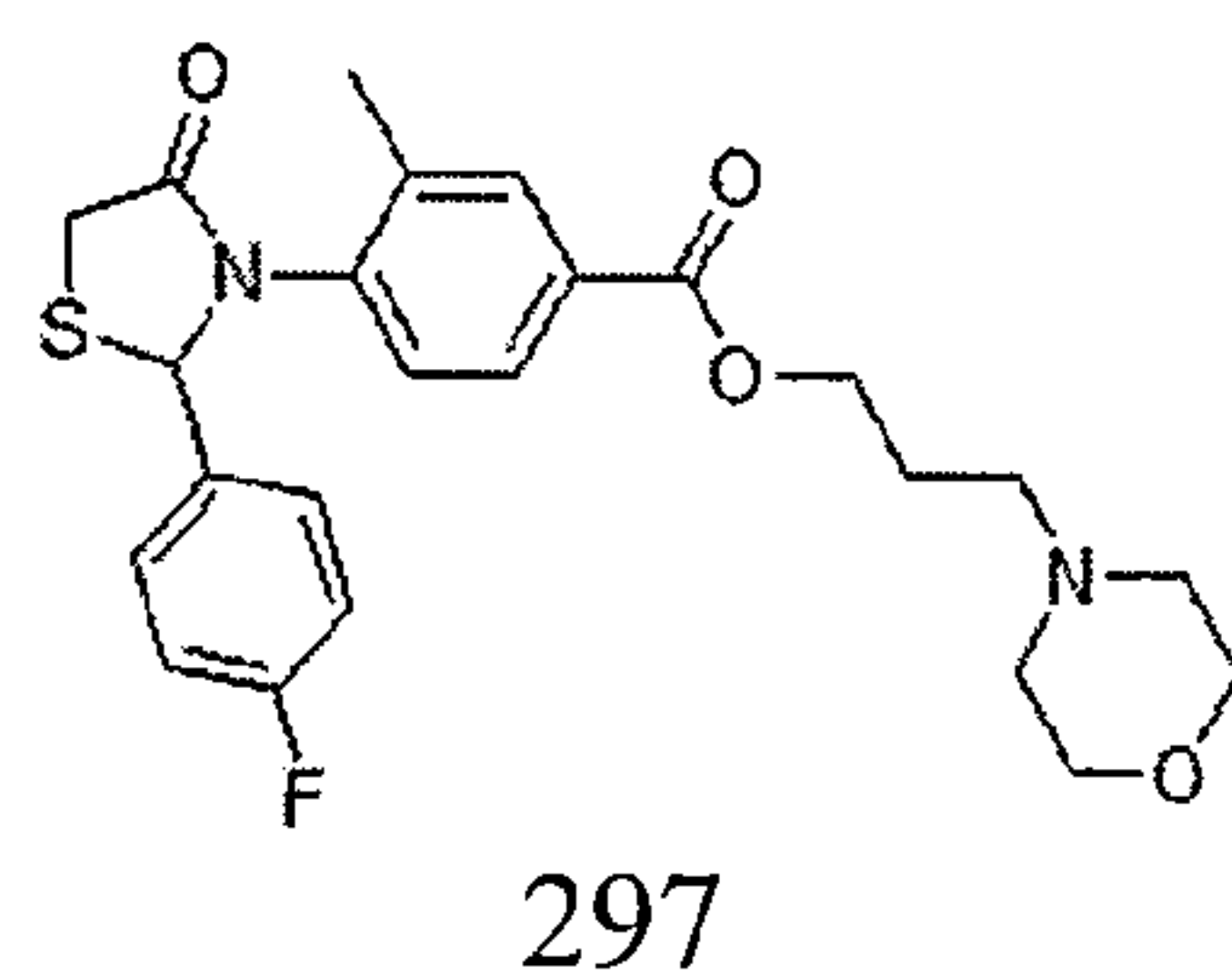
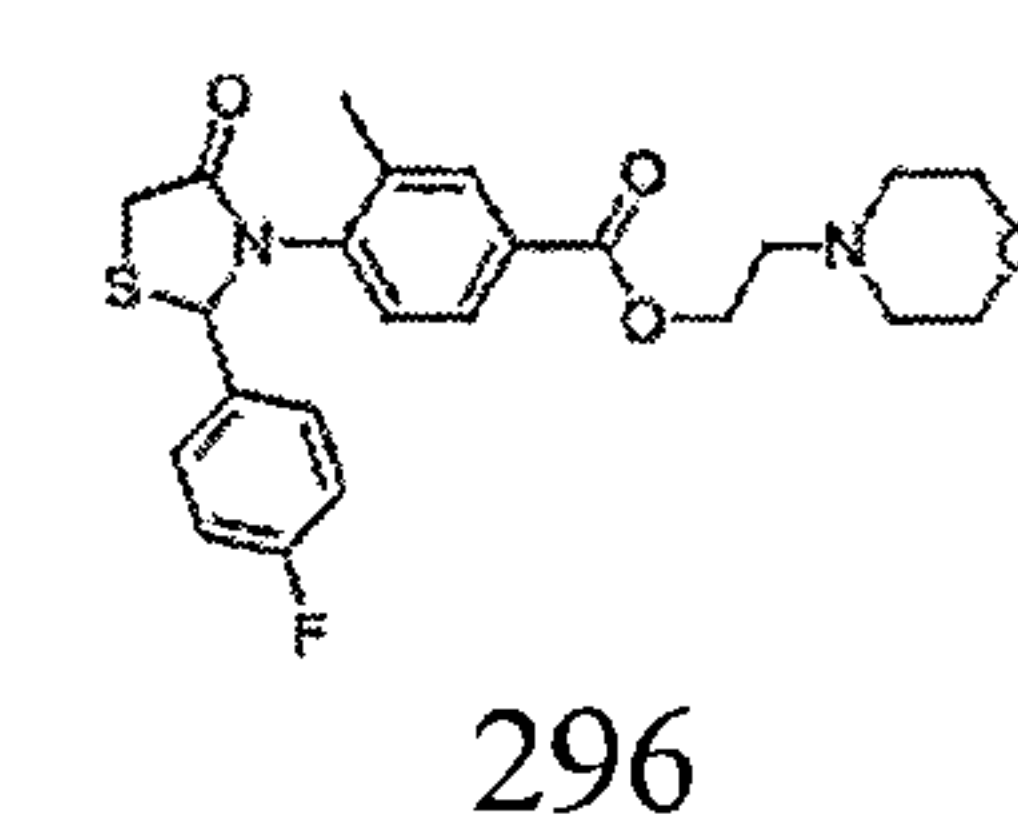
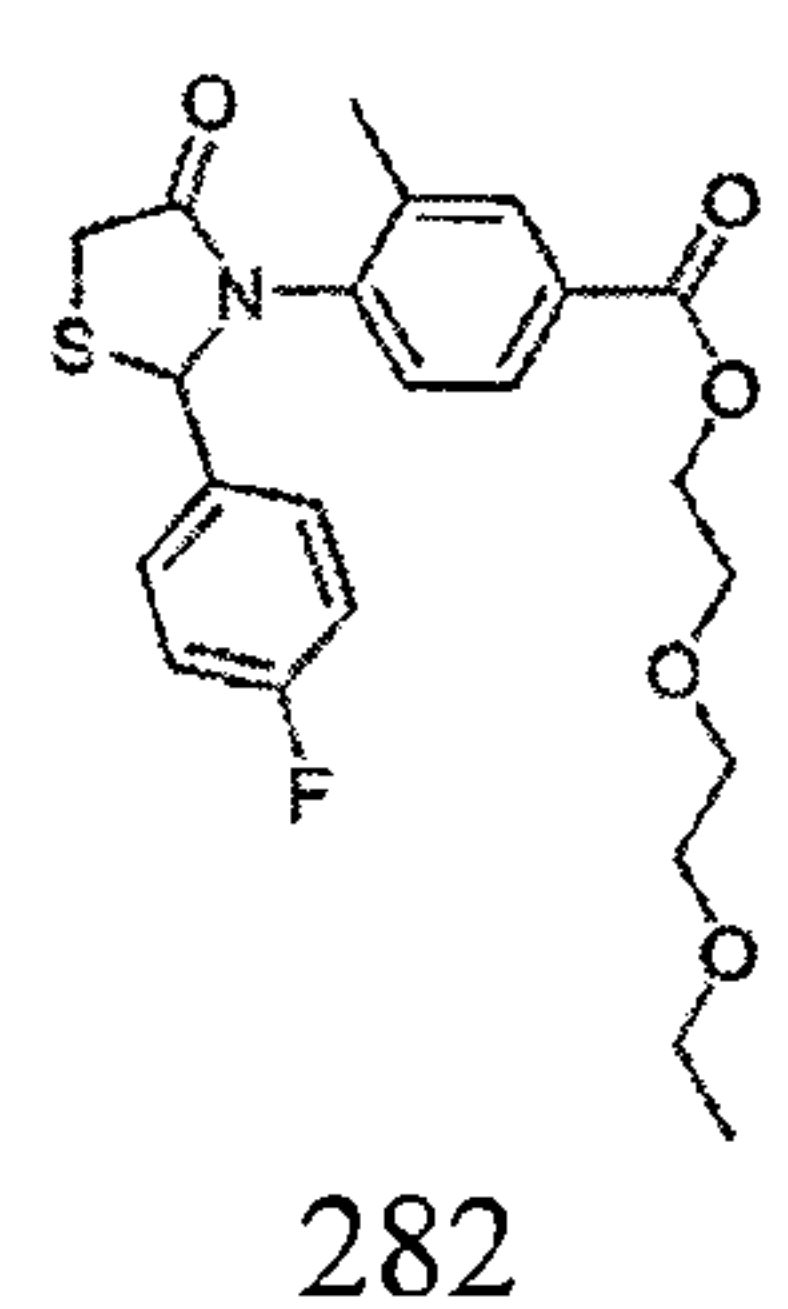
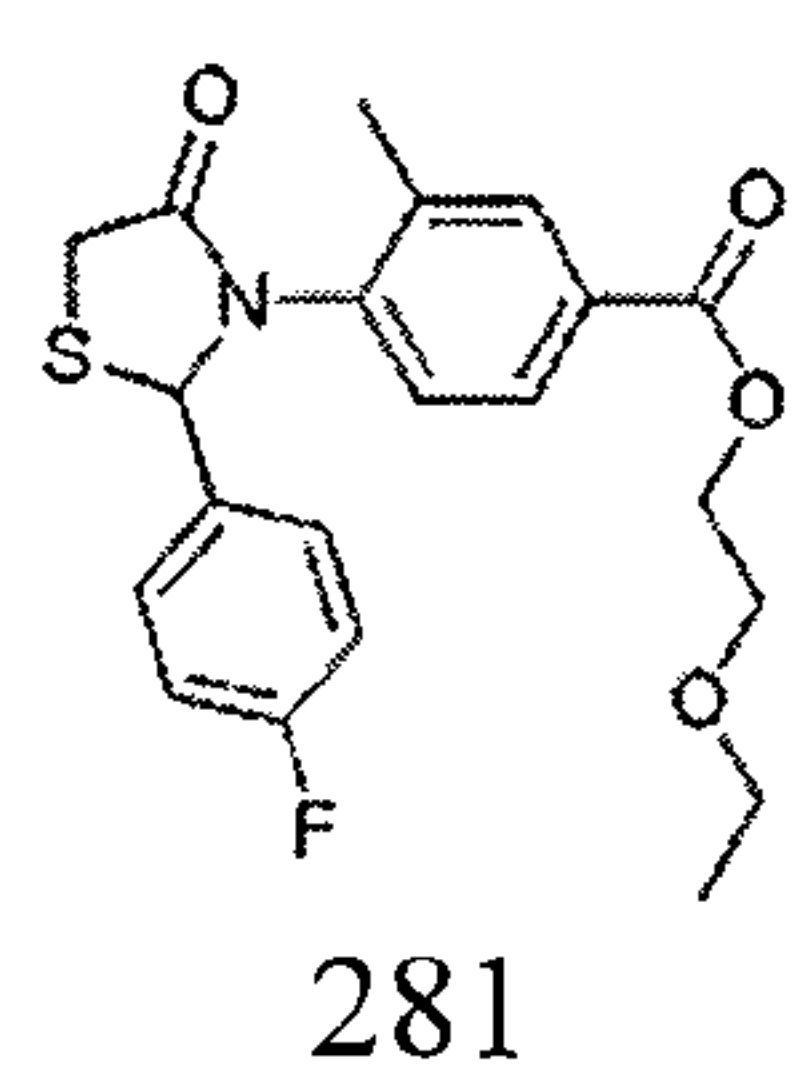
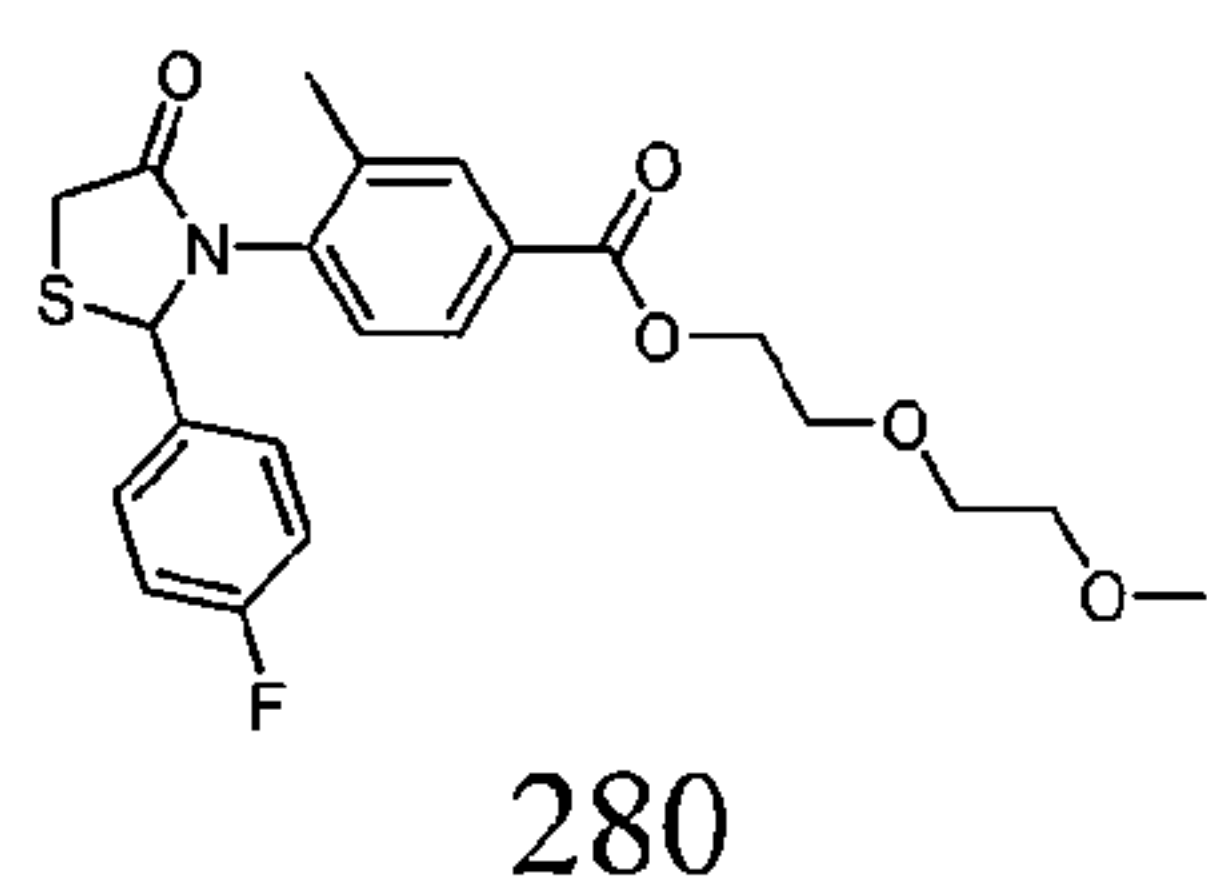
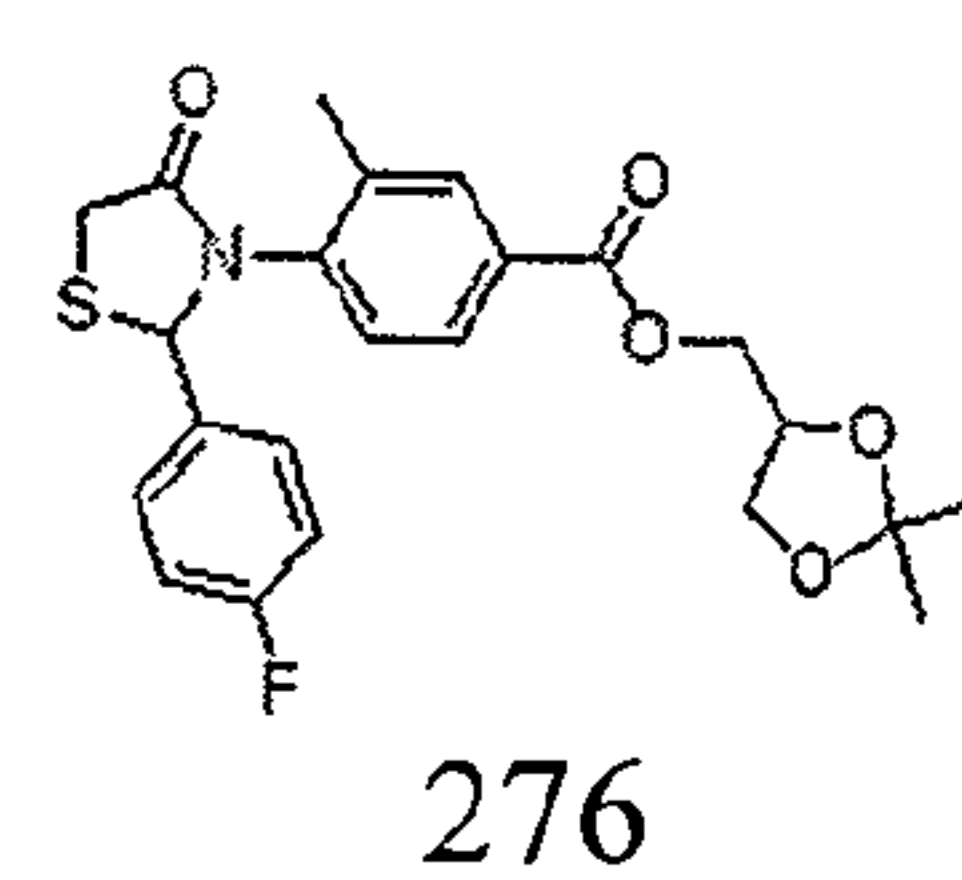
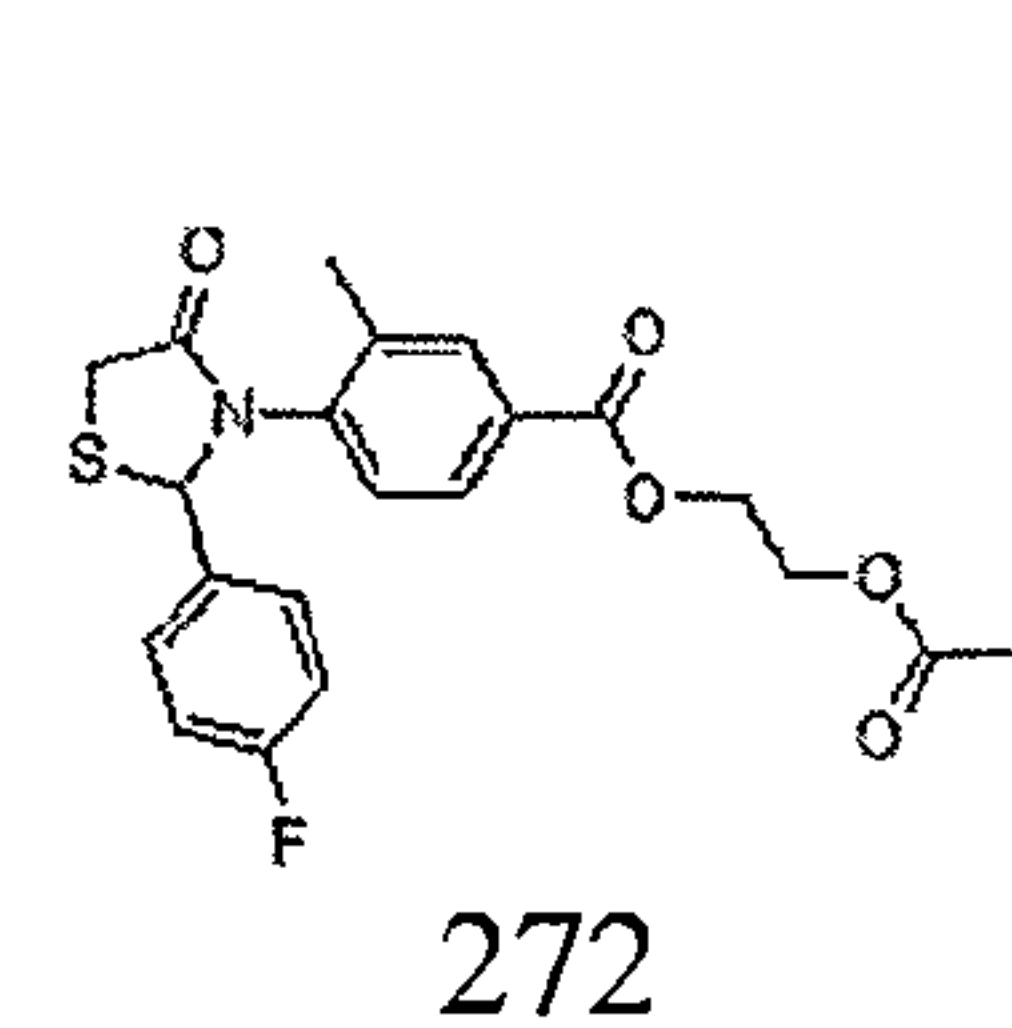
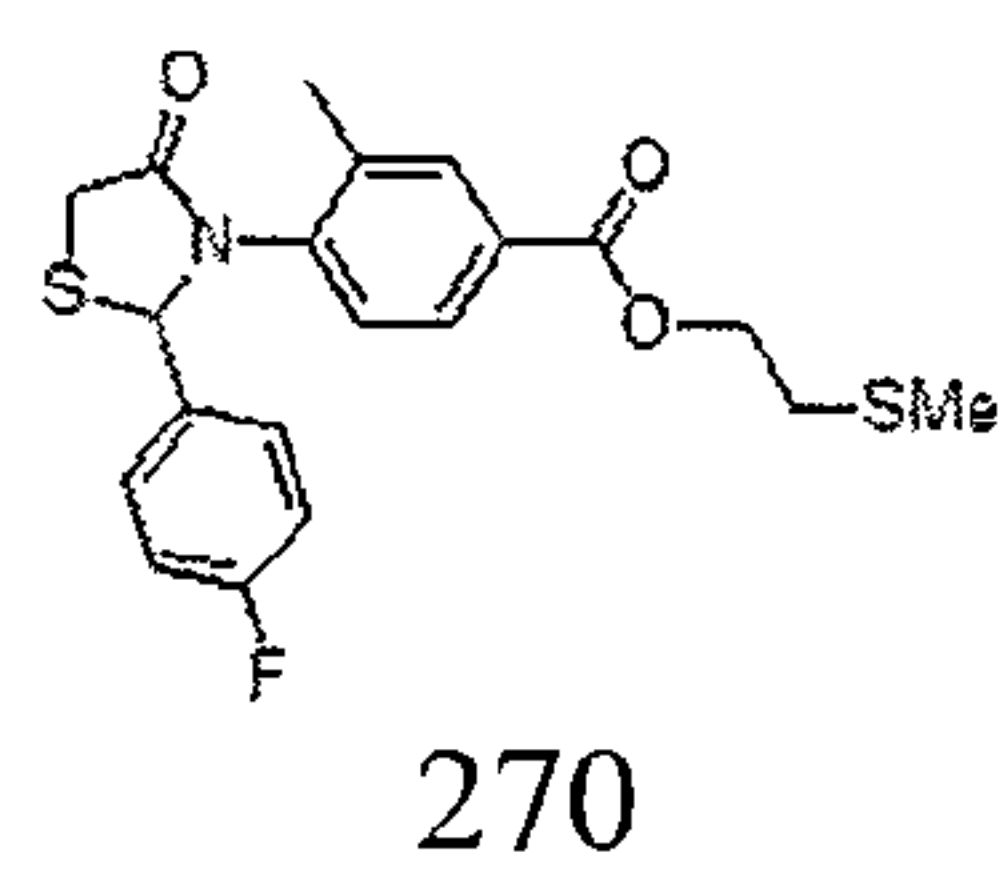
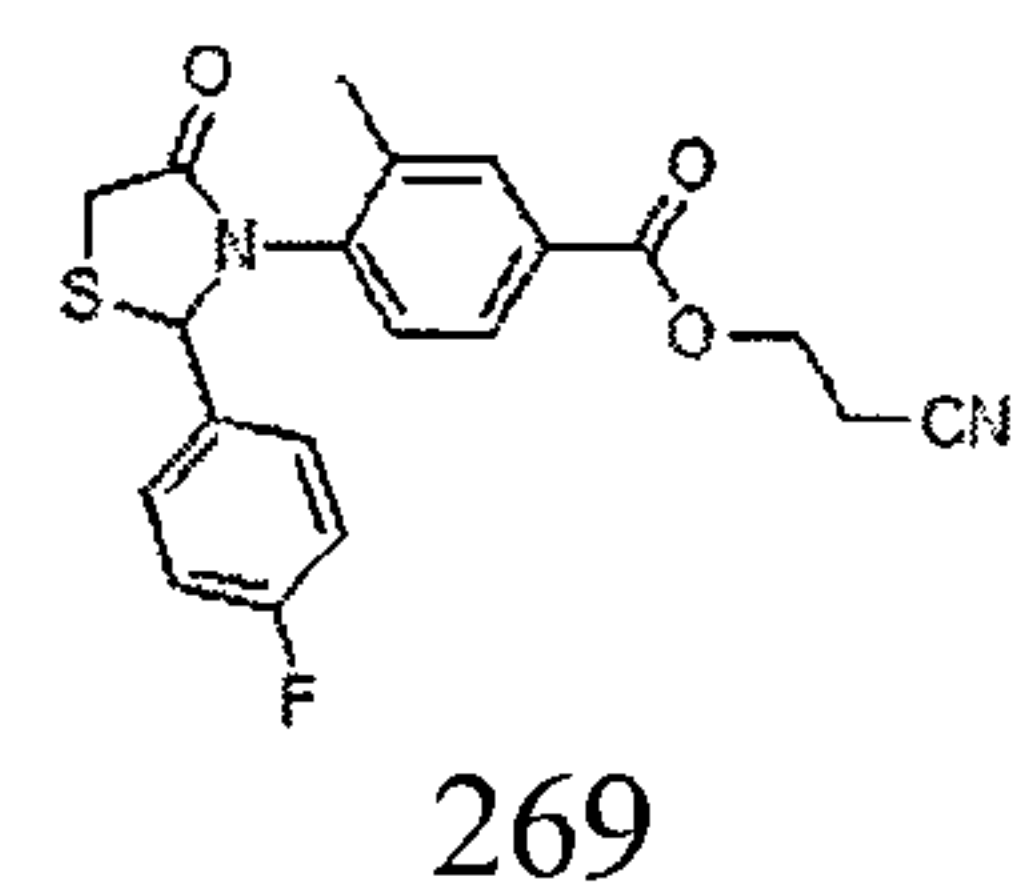
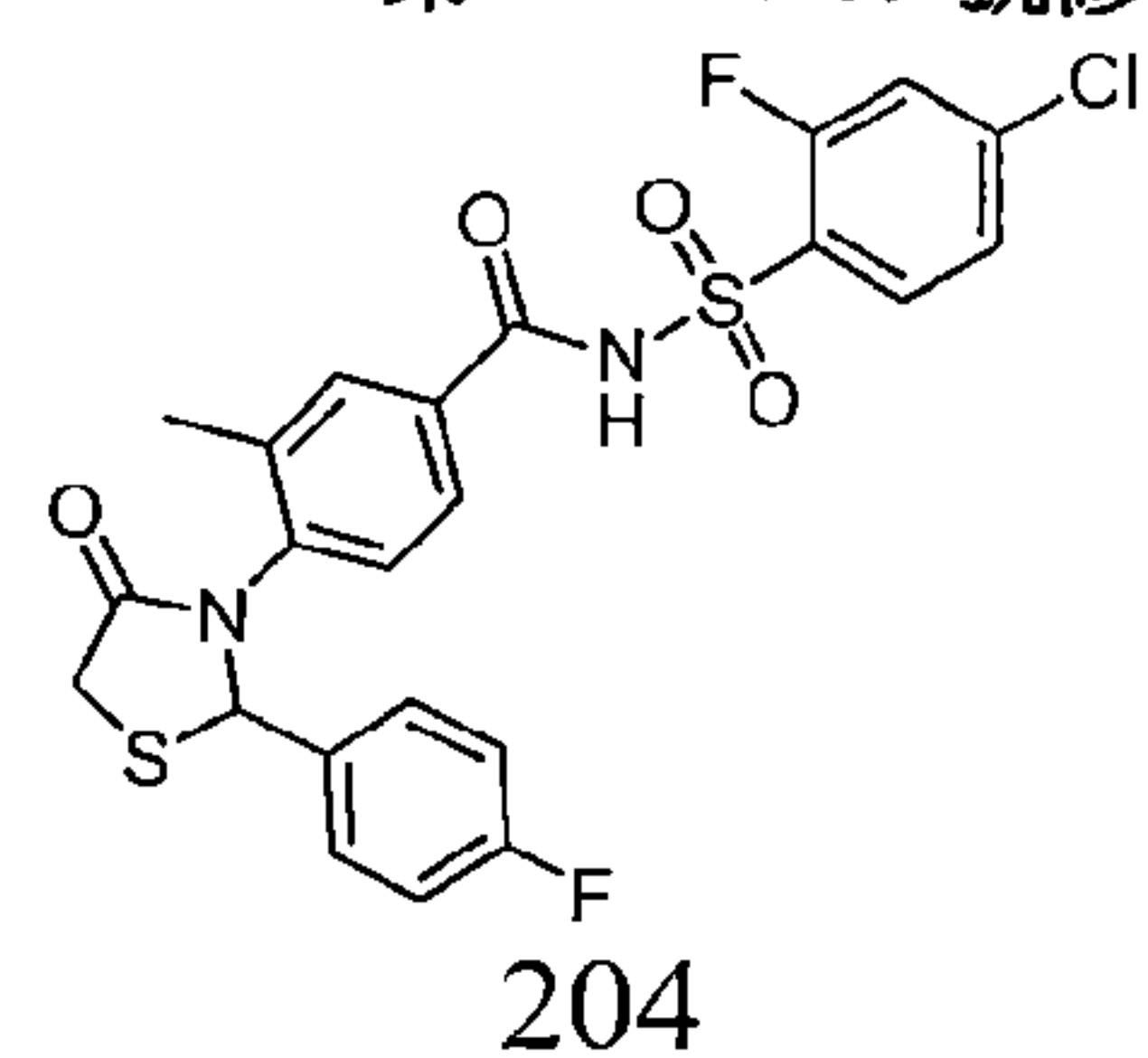
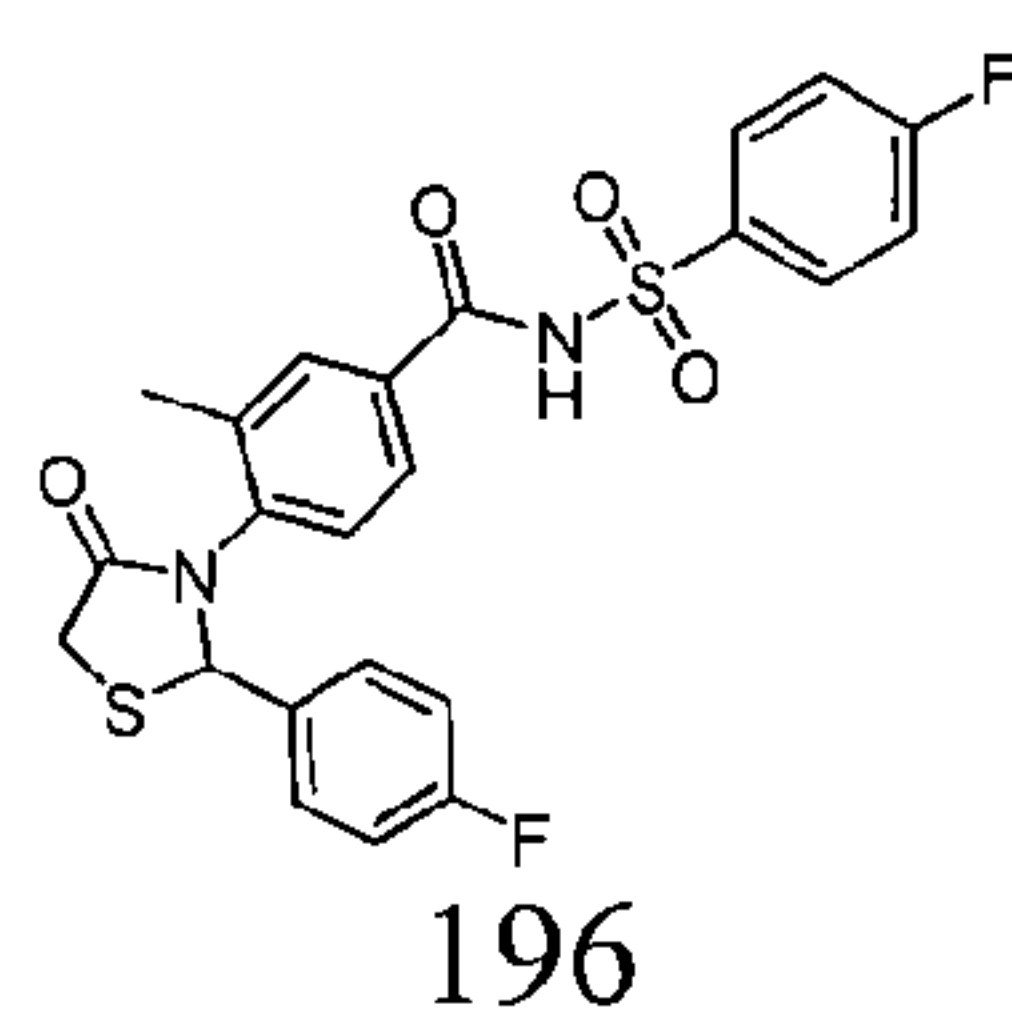
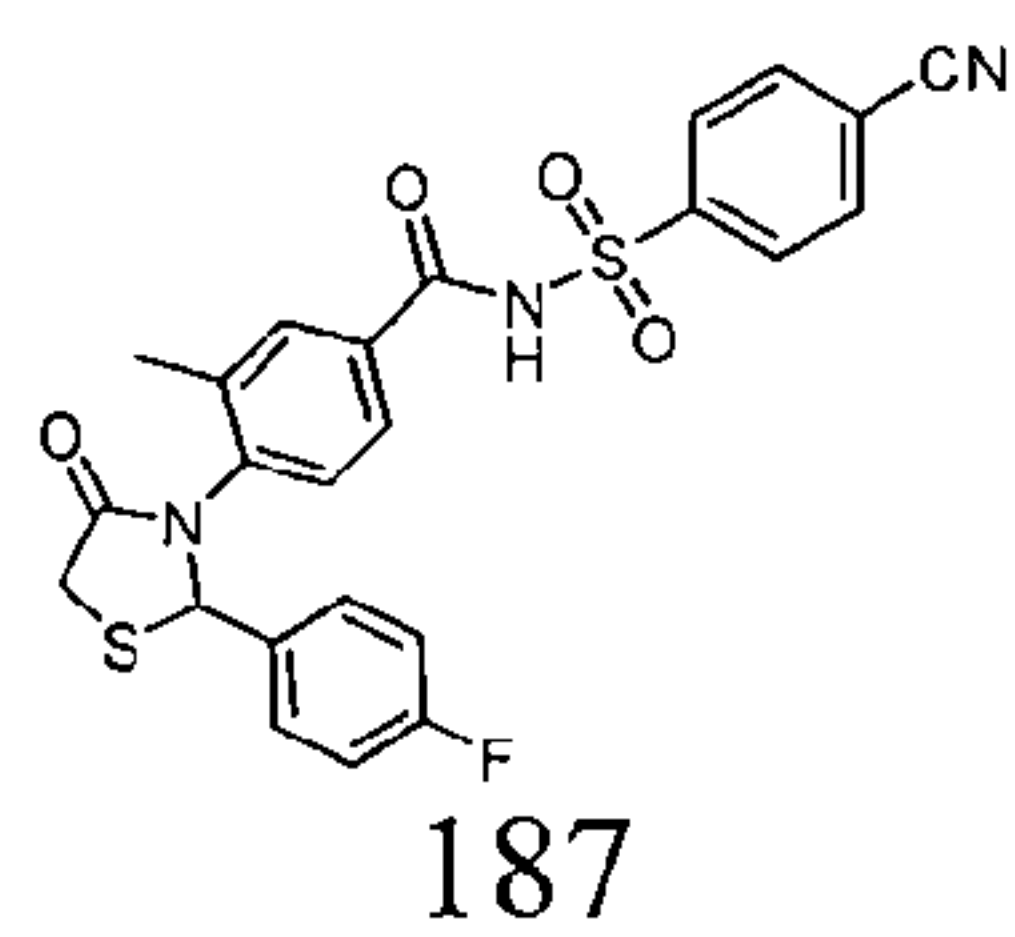
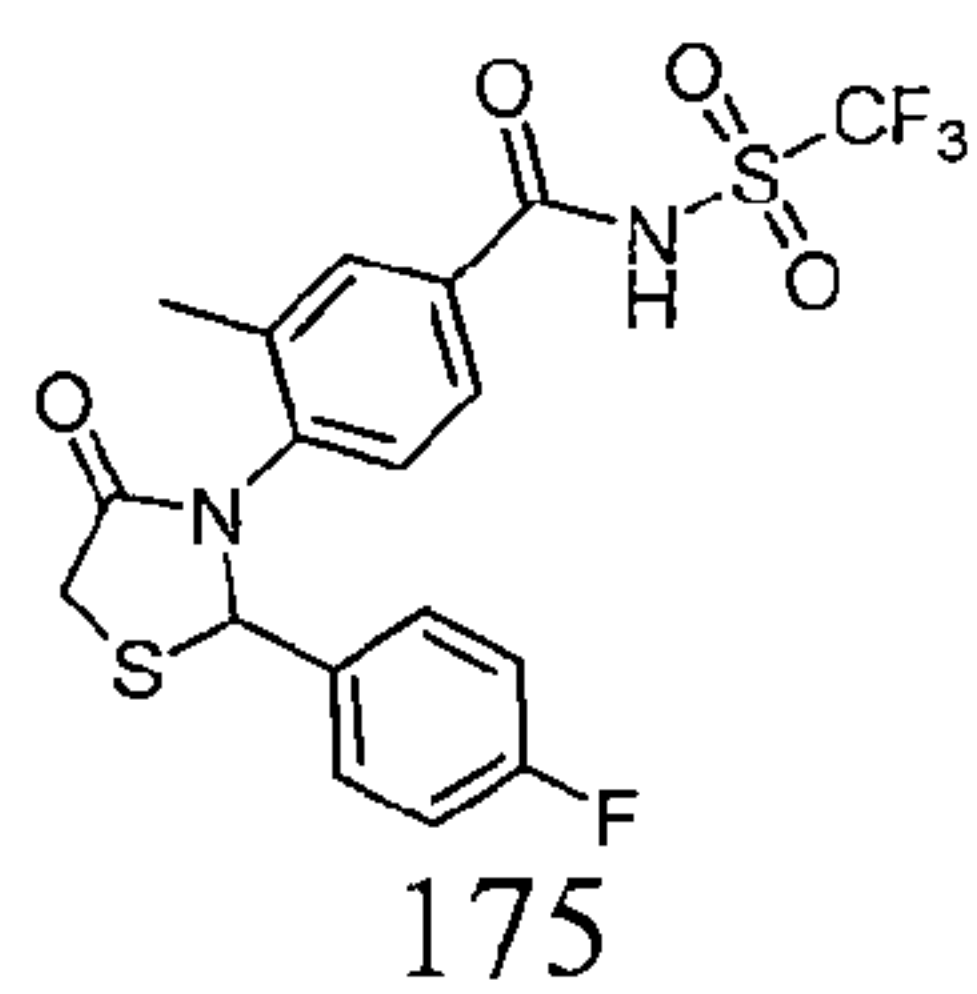


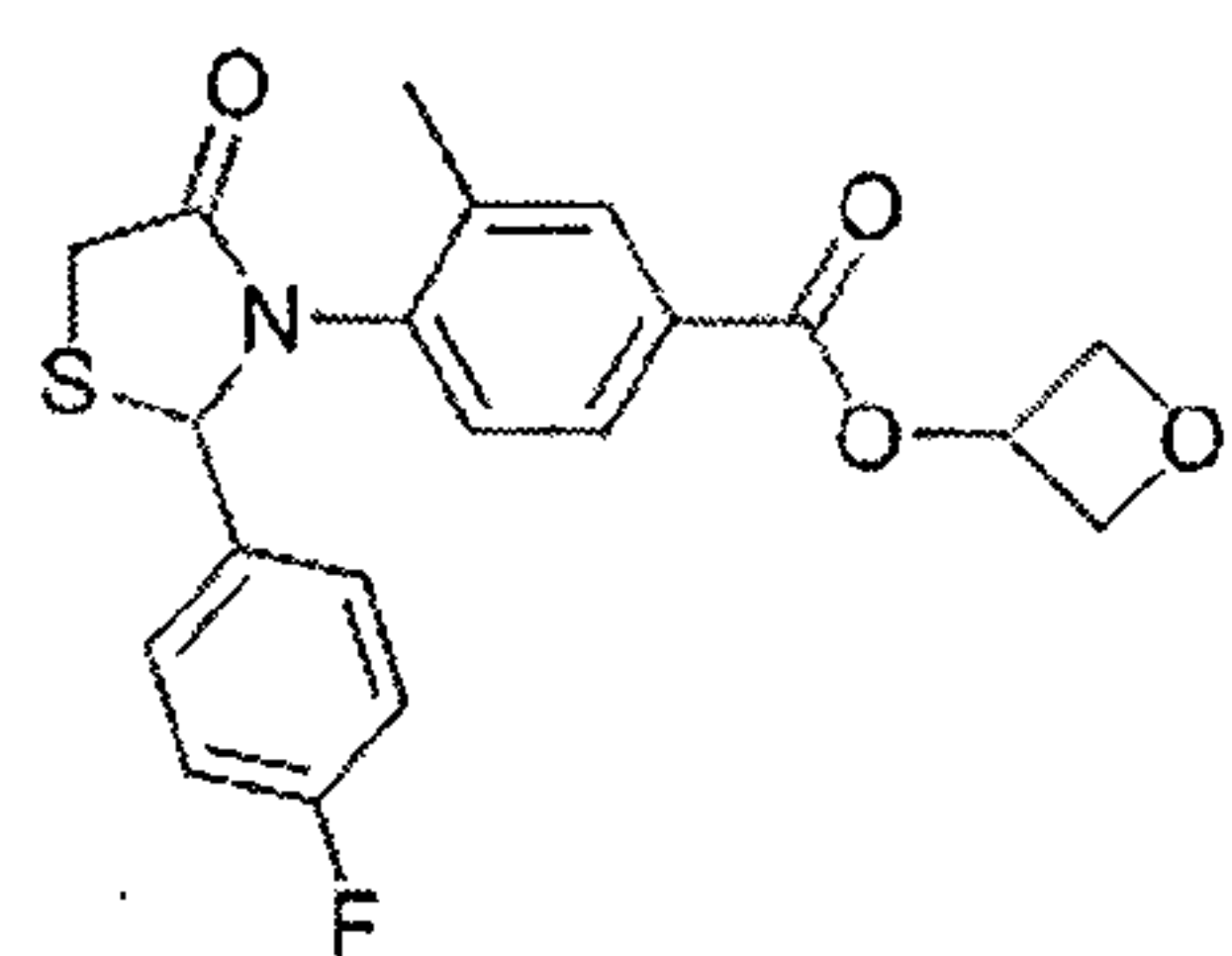
523



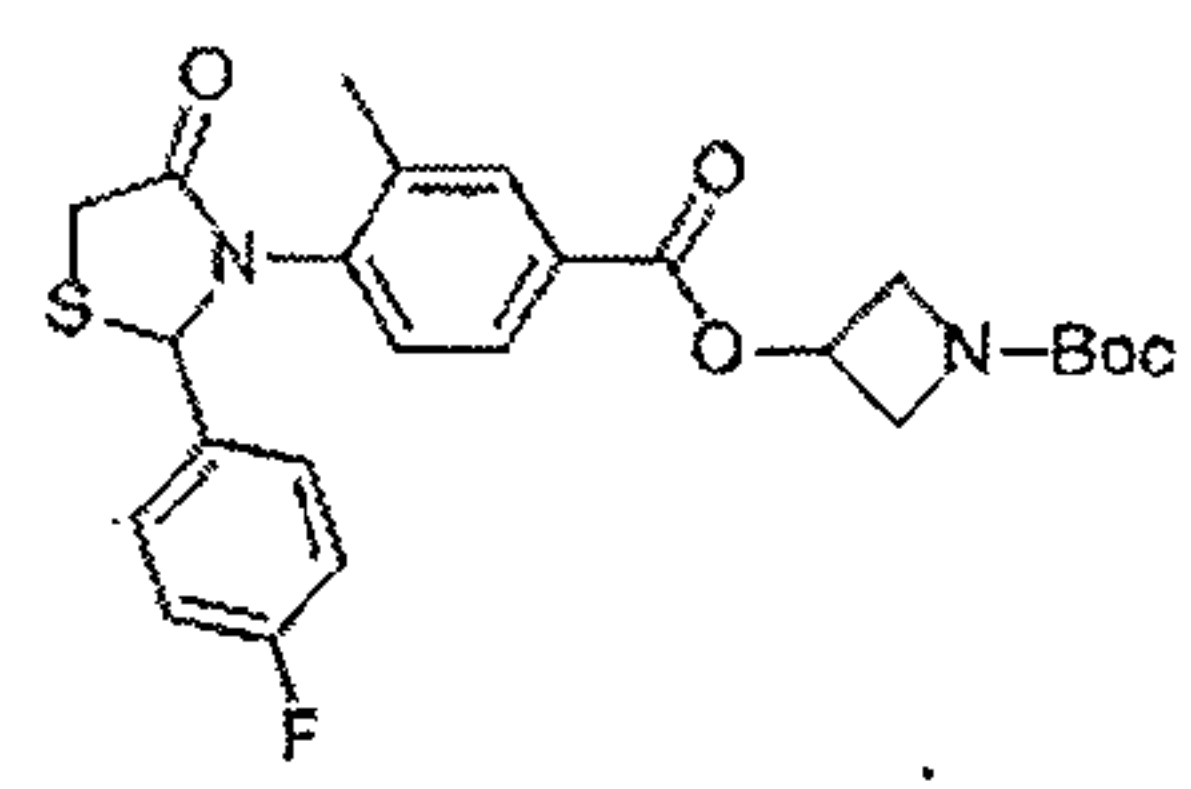
【第18項】 如申請專利範圍第17項所述之醫藥組成物，其中該化合物為以下化合物之一者：



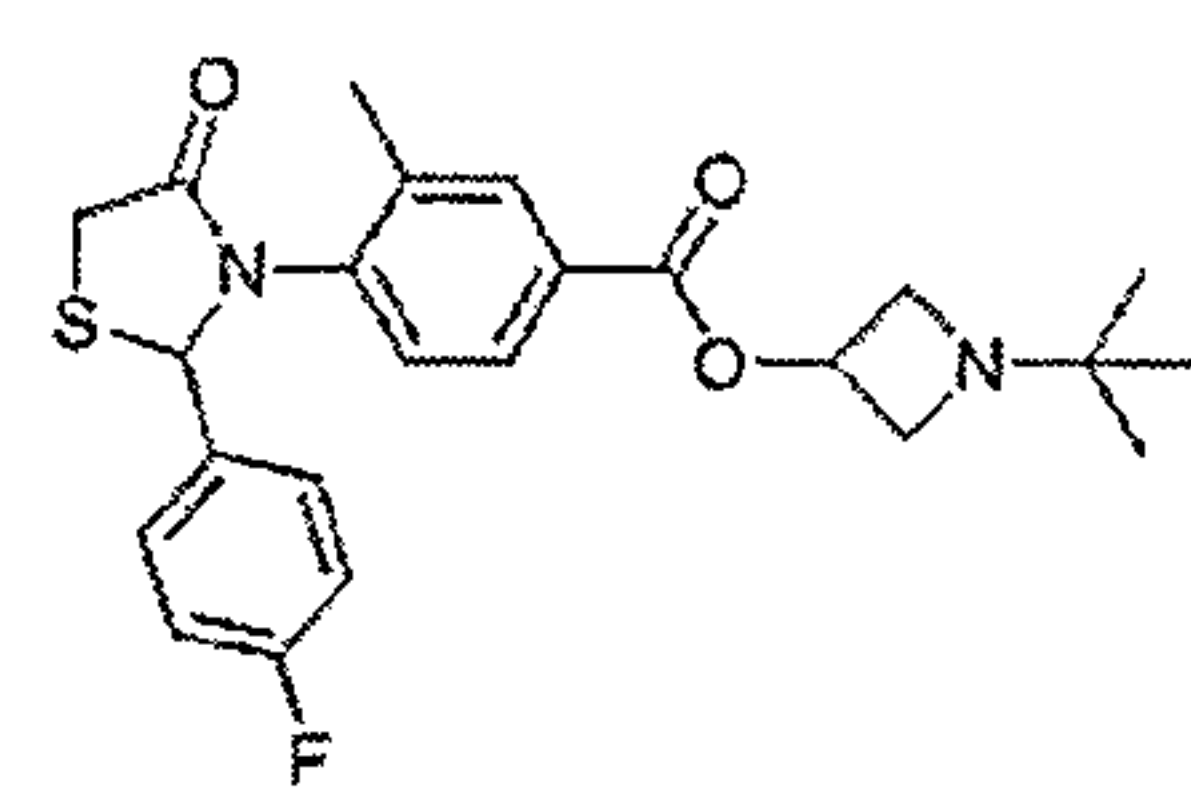




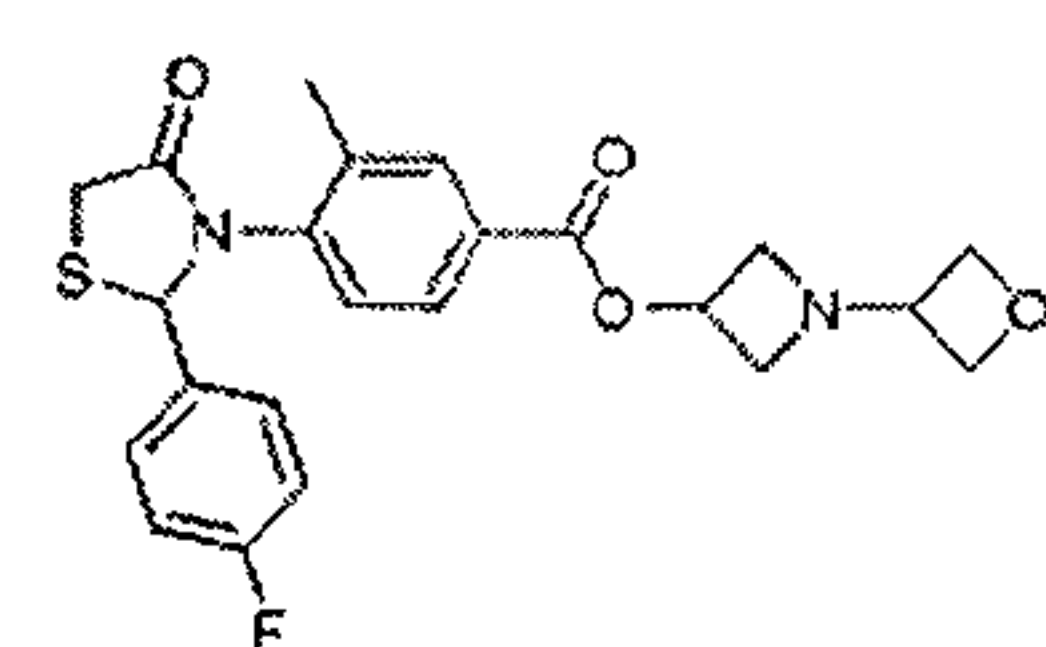
489



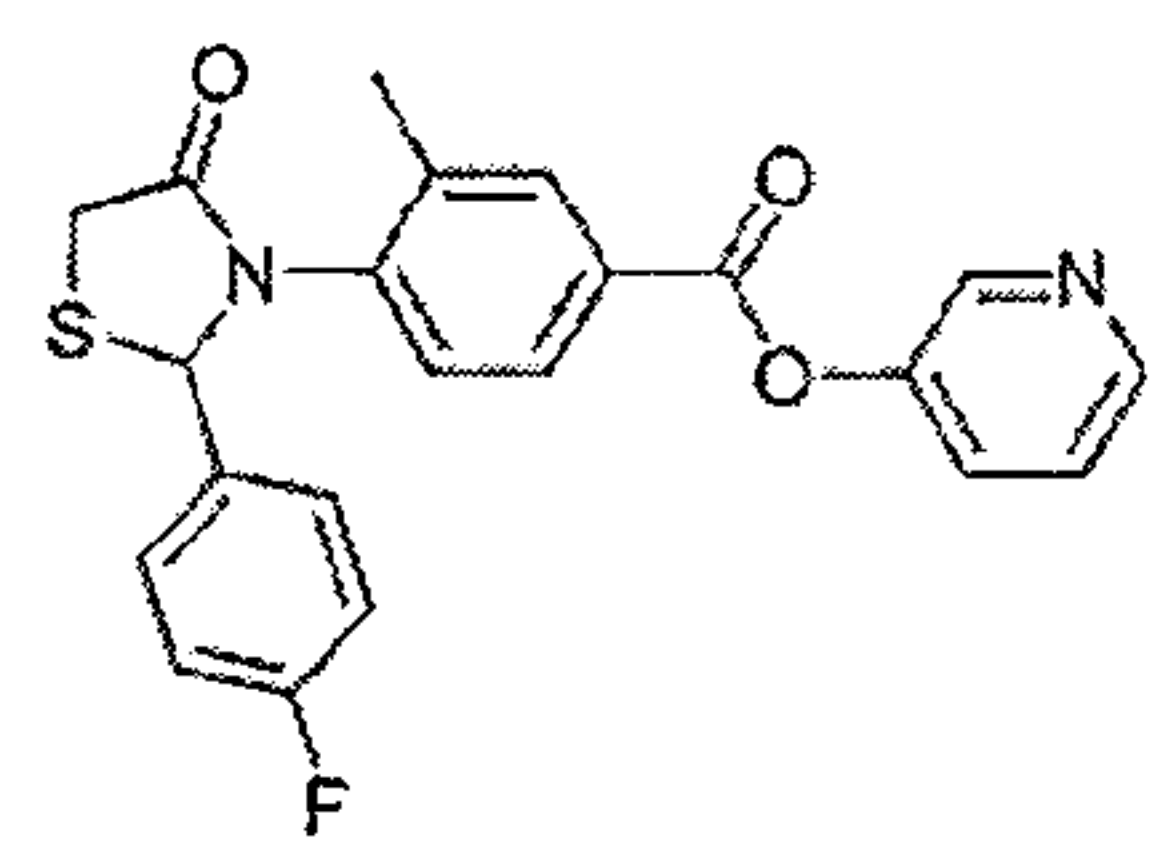
499



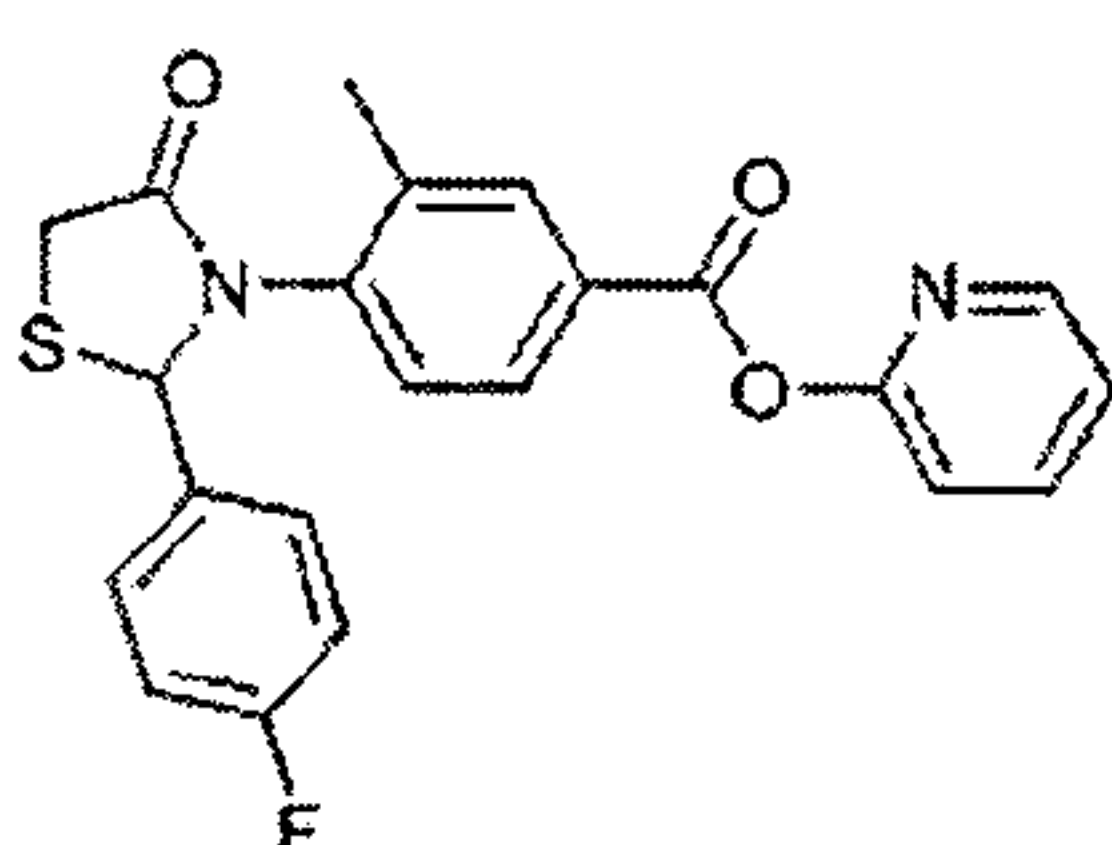
504



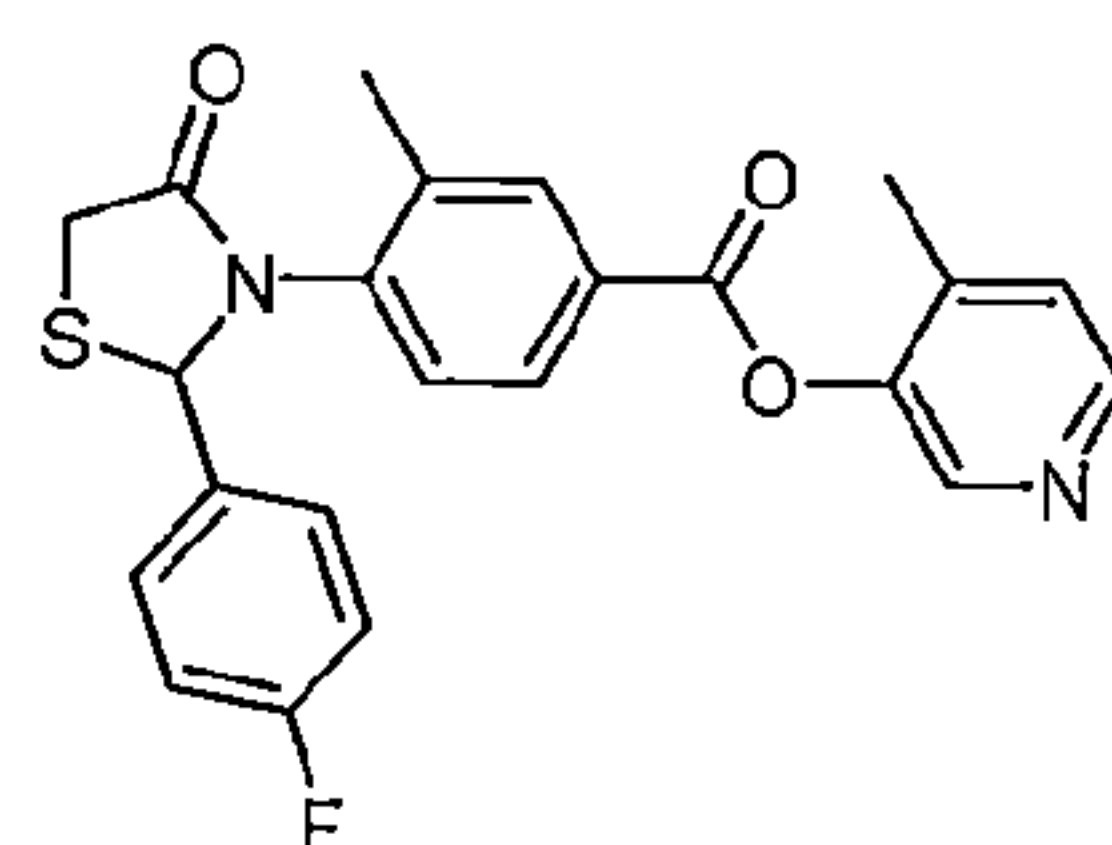
505



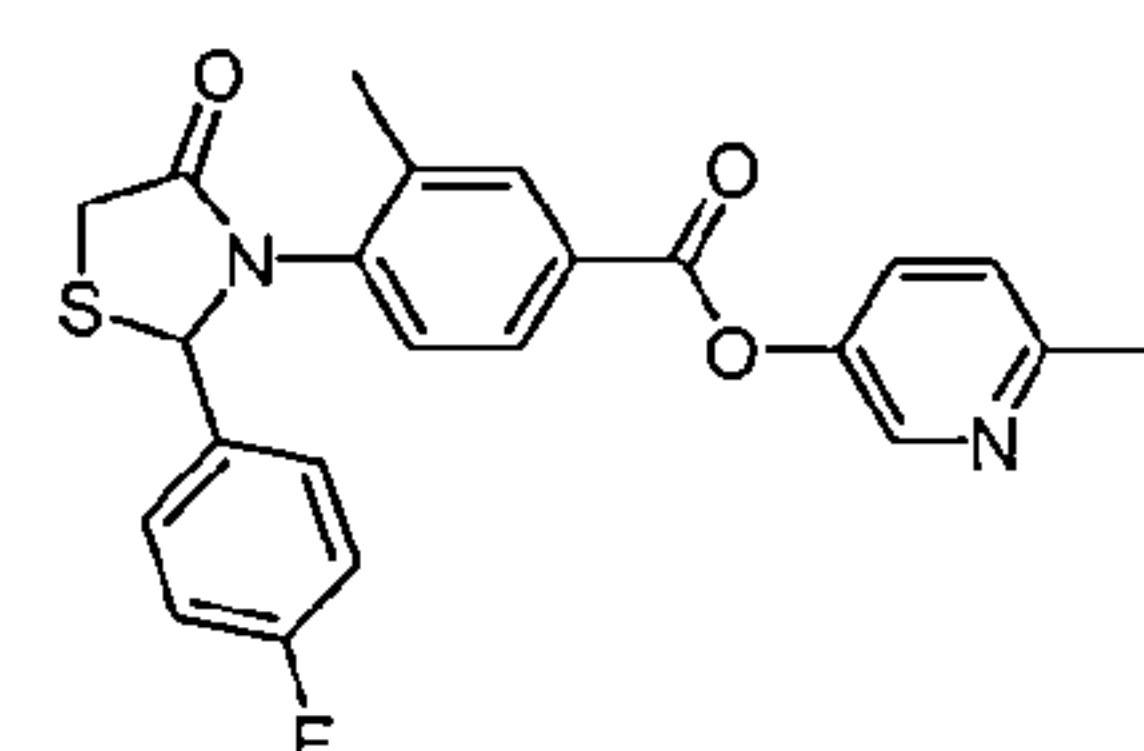
516



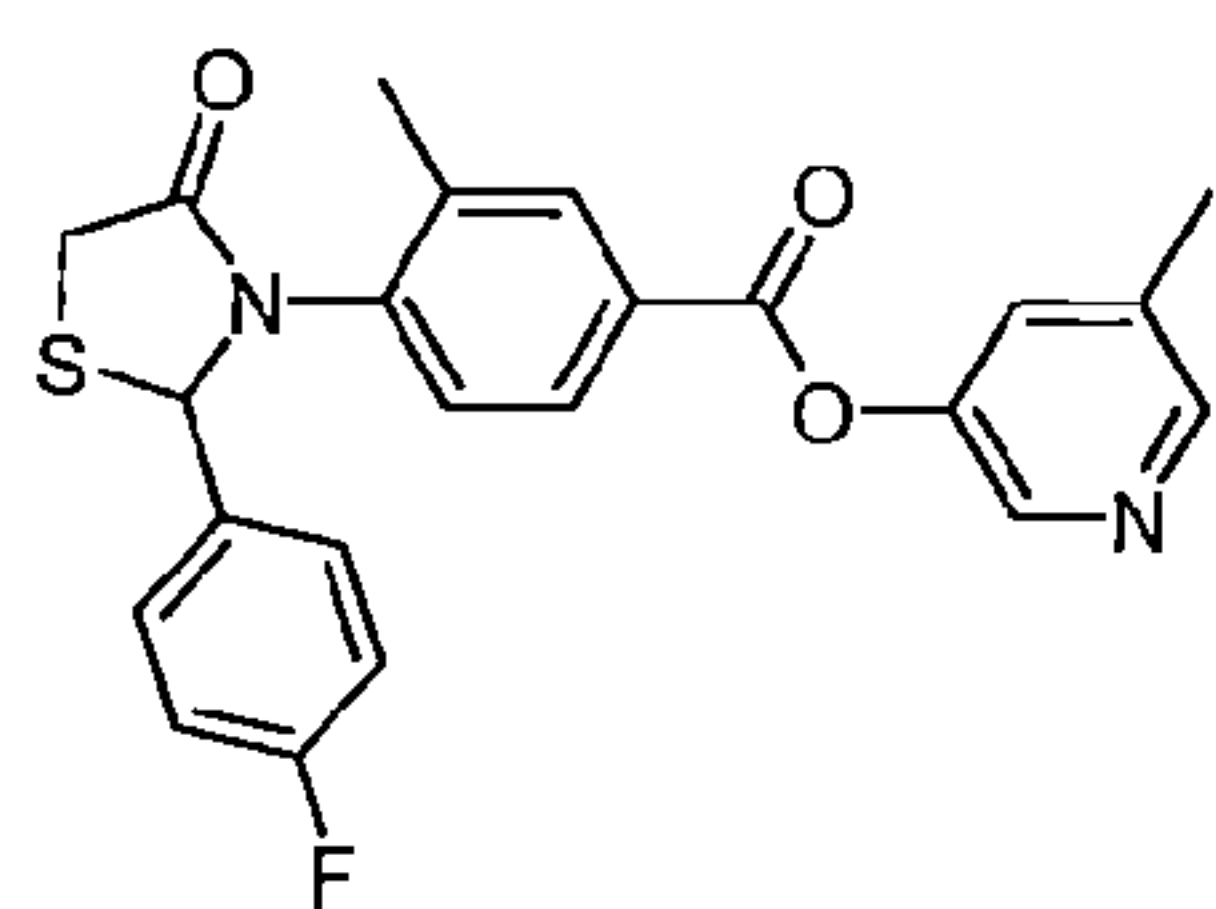
517



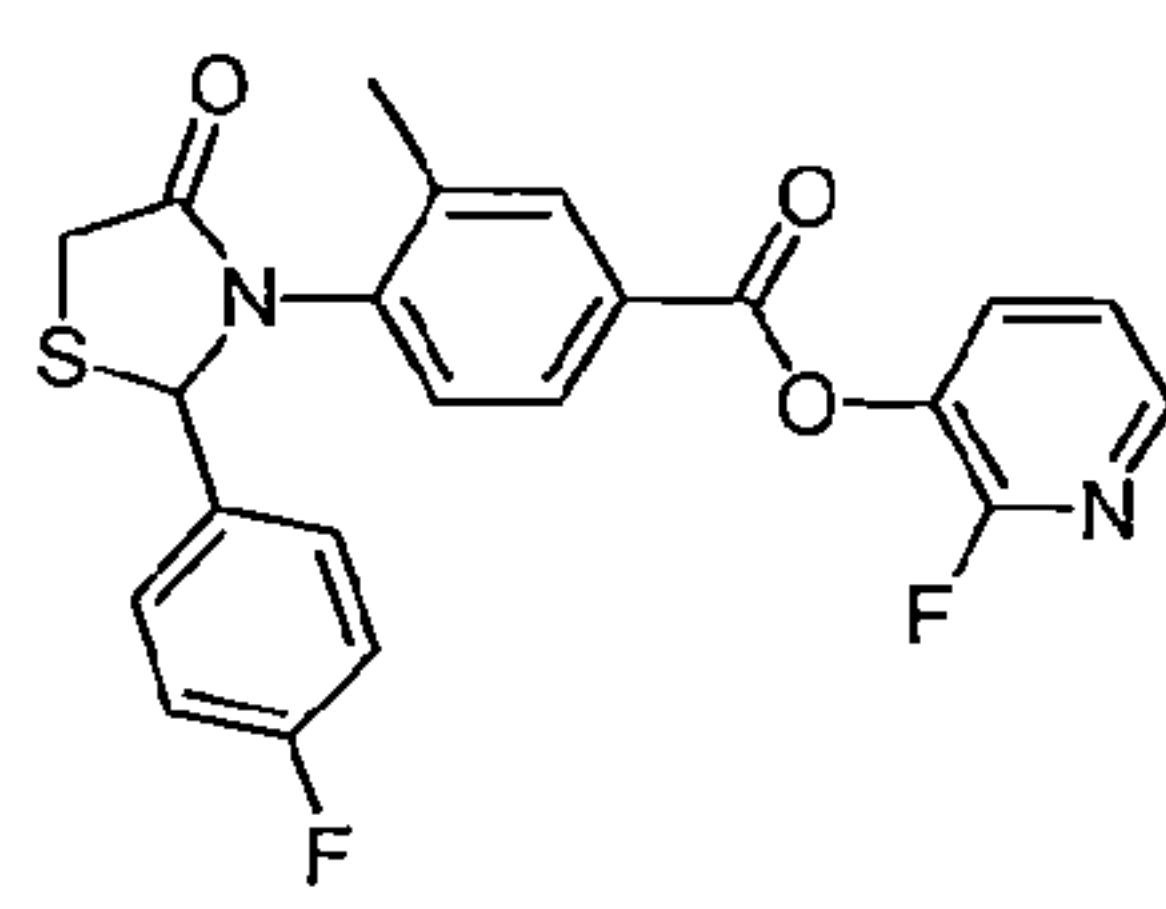
519



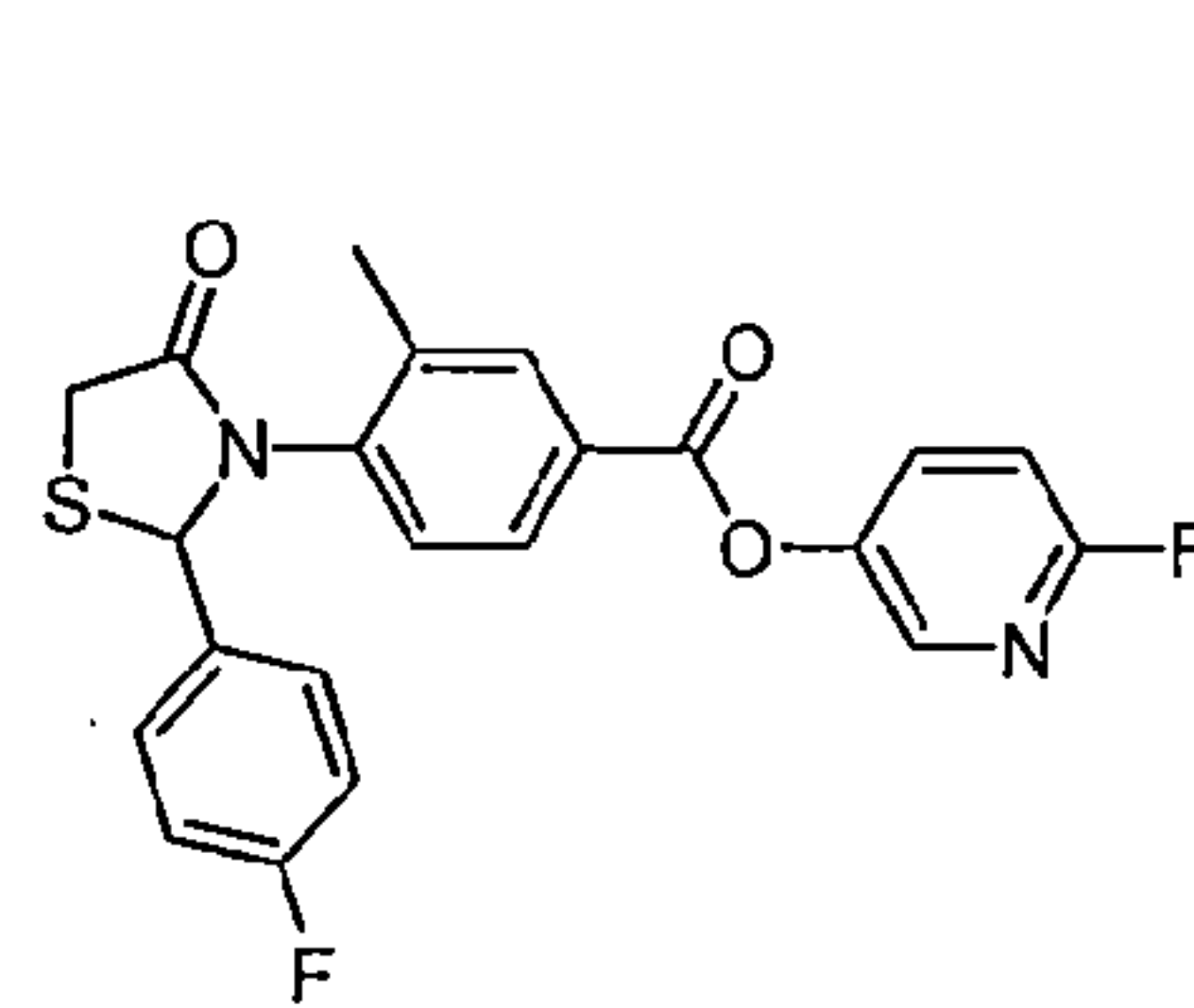
520



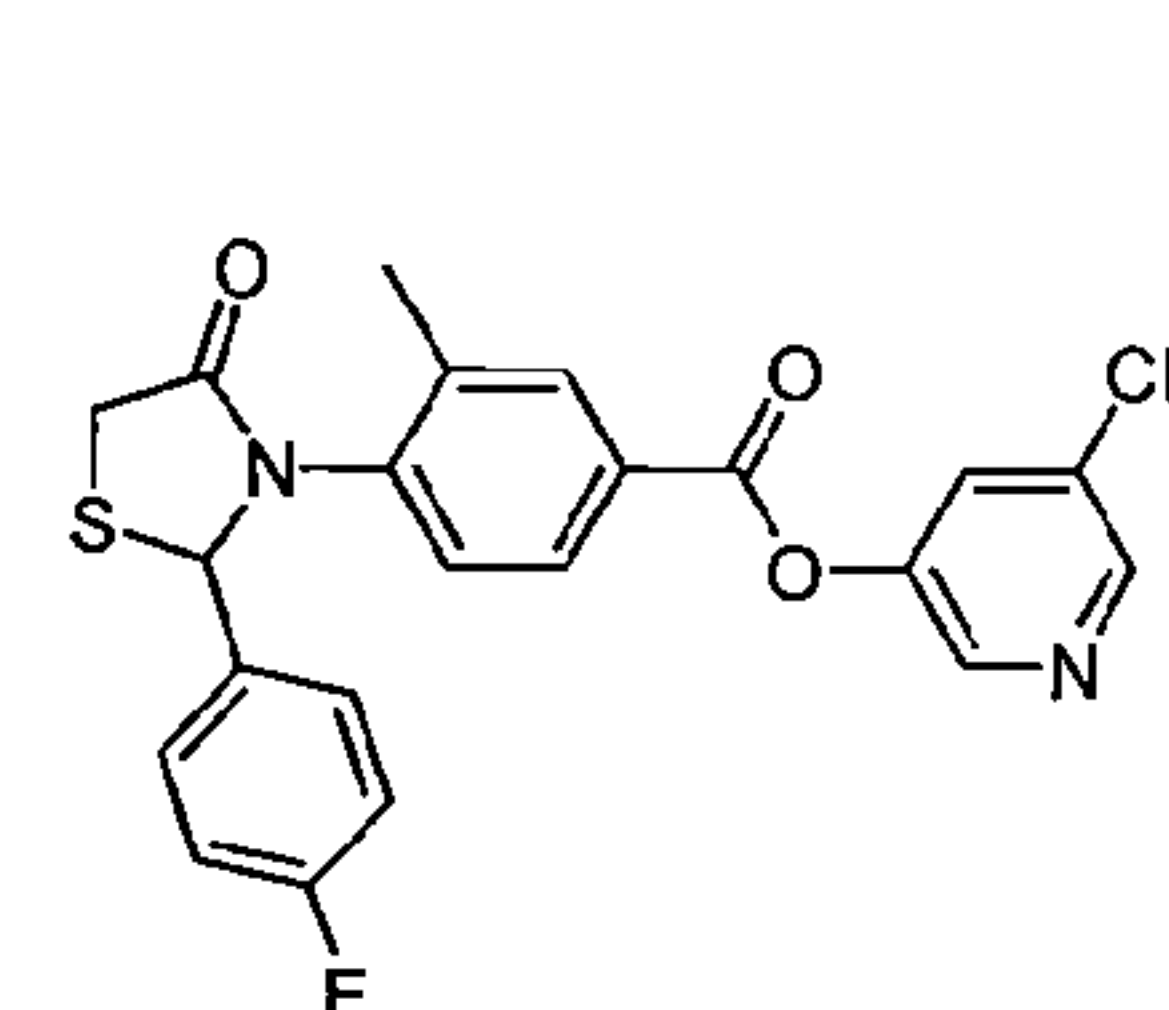
521



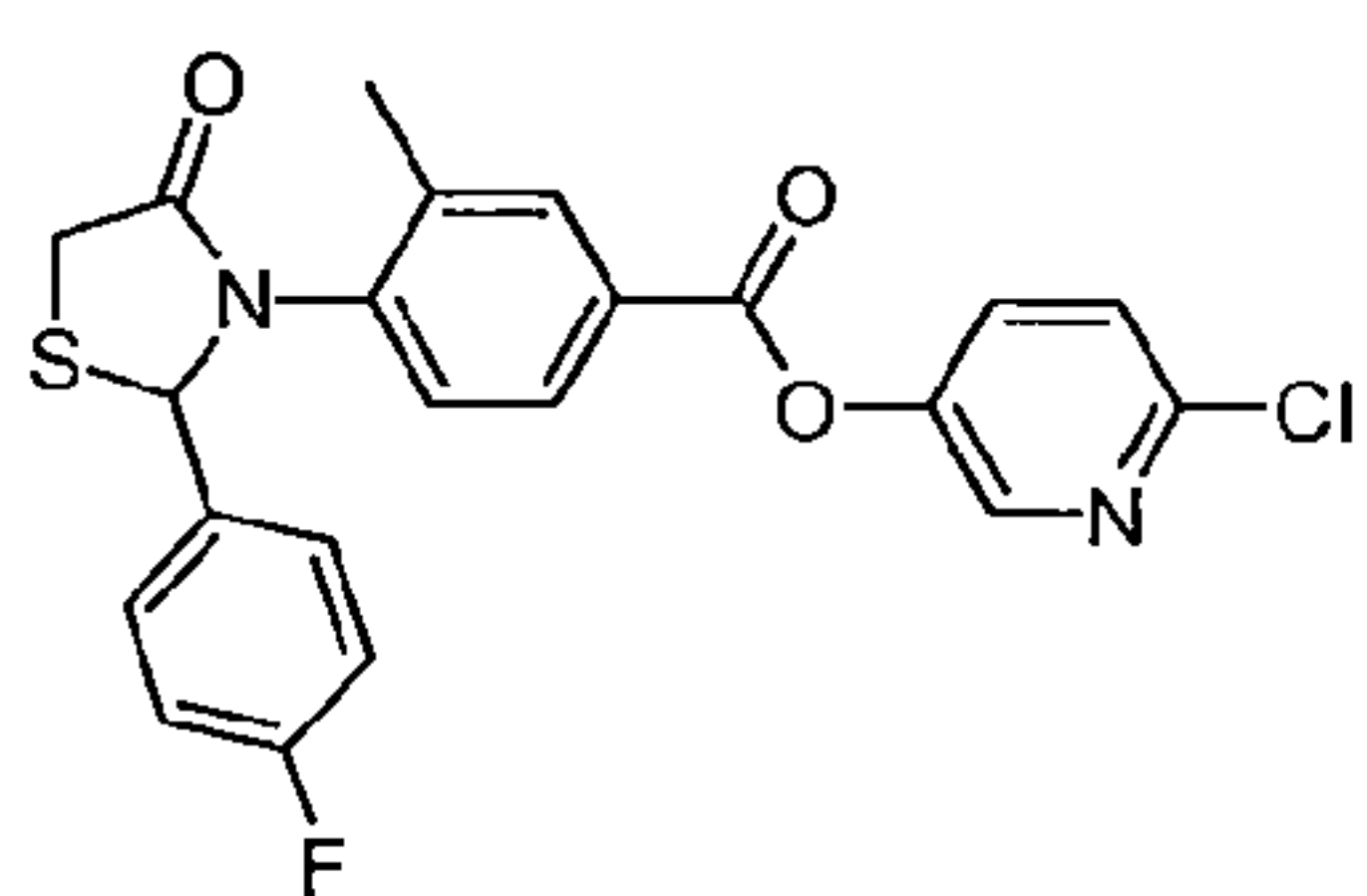
522



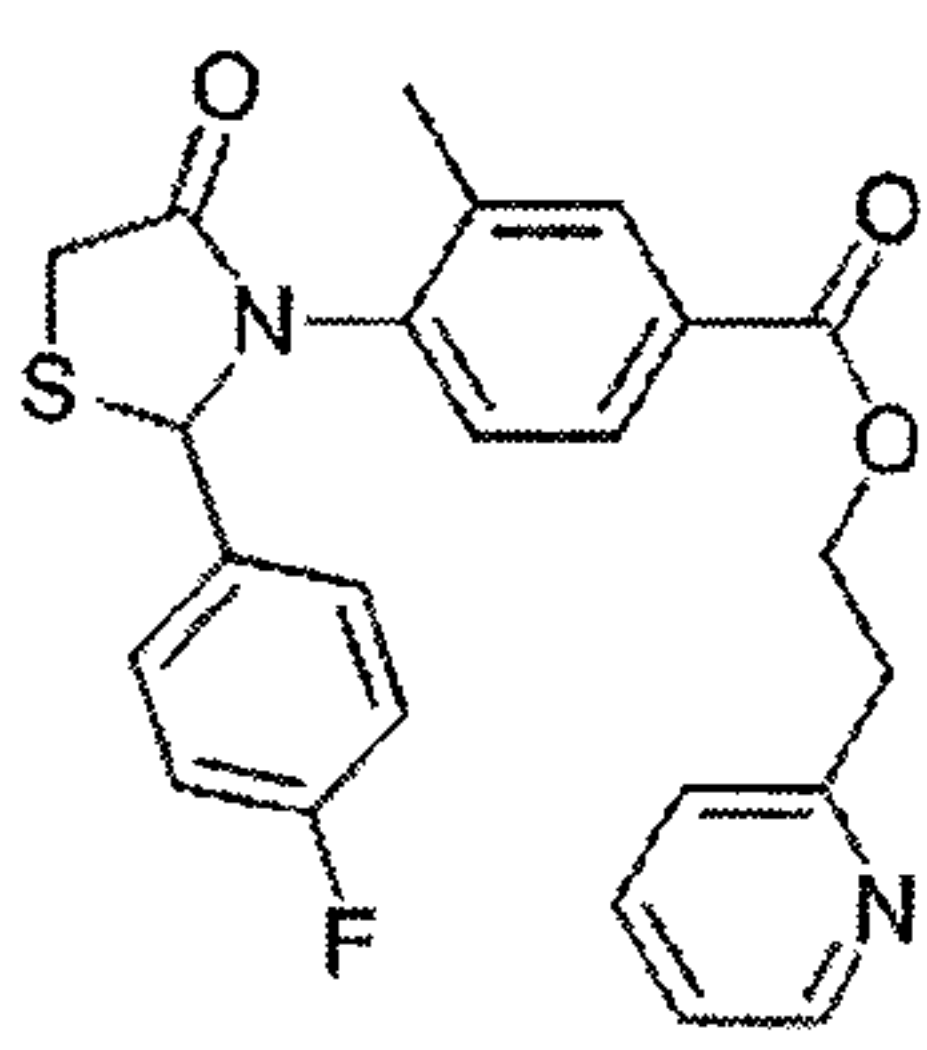
523



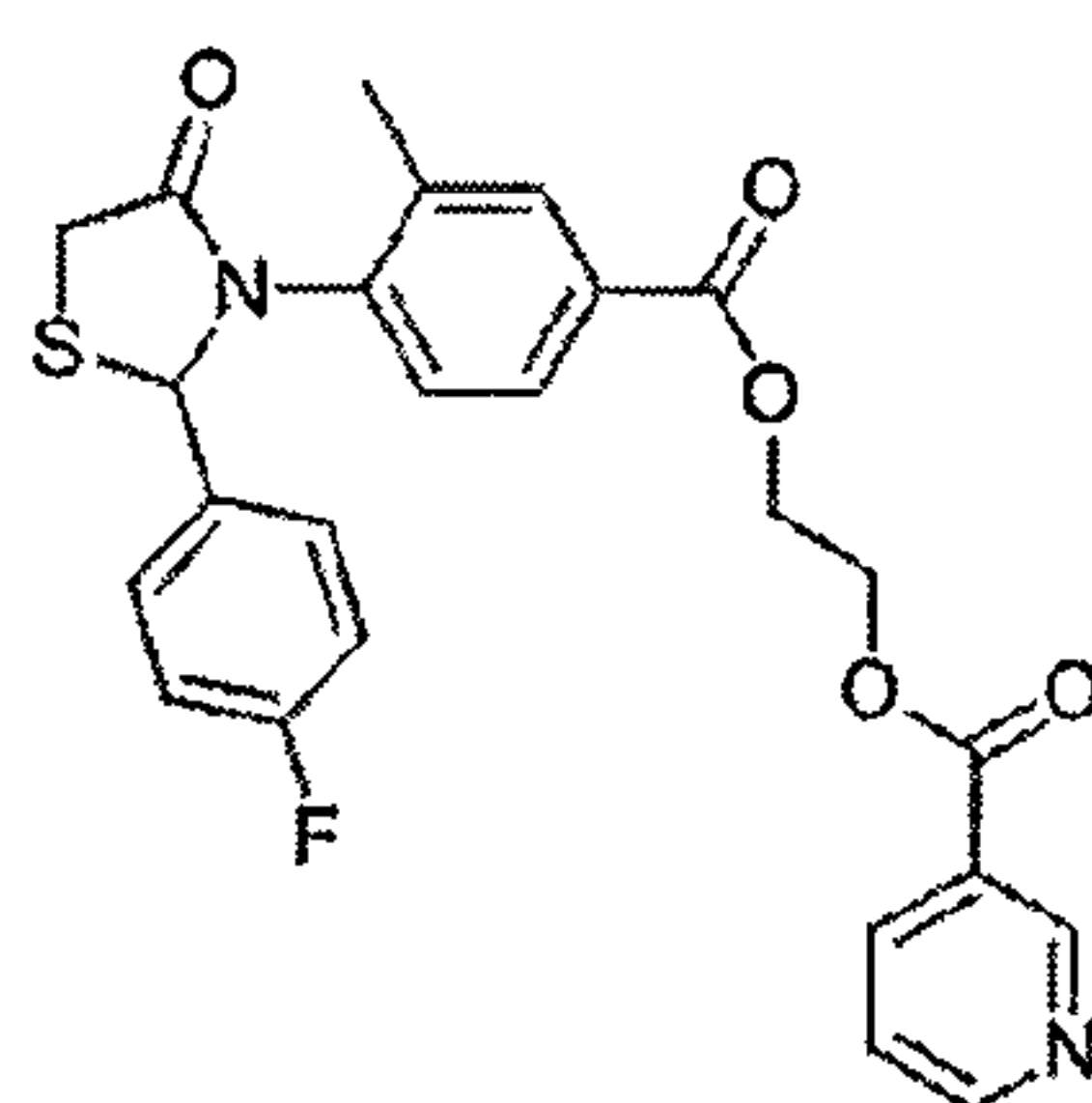
525



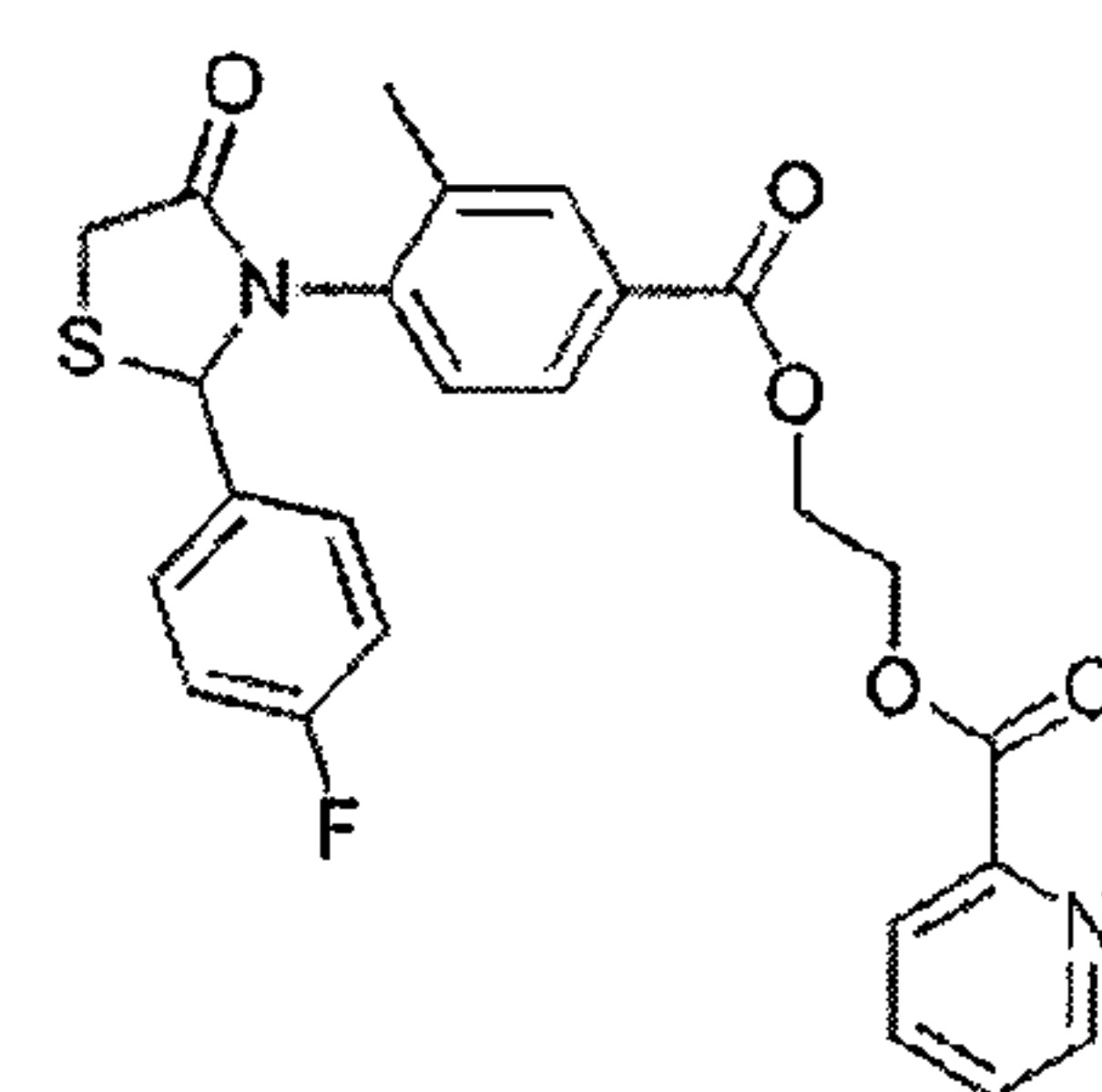
526



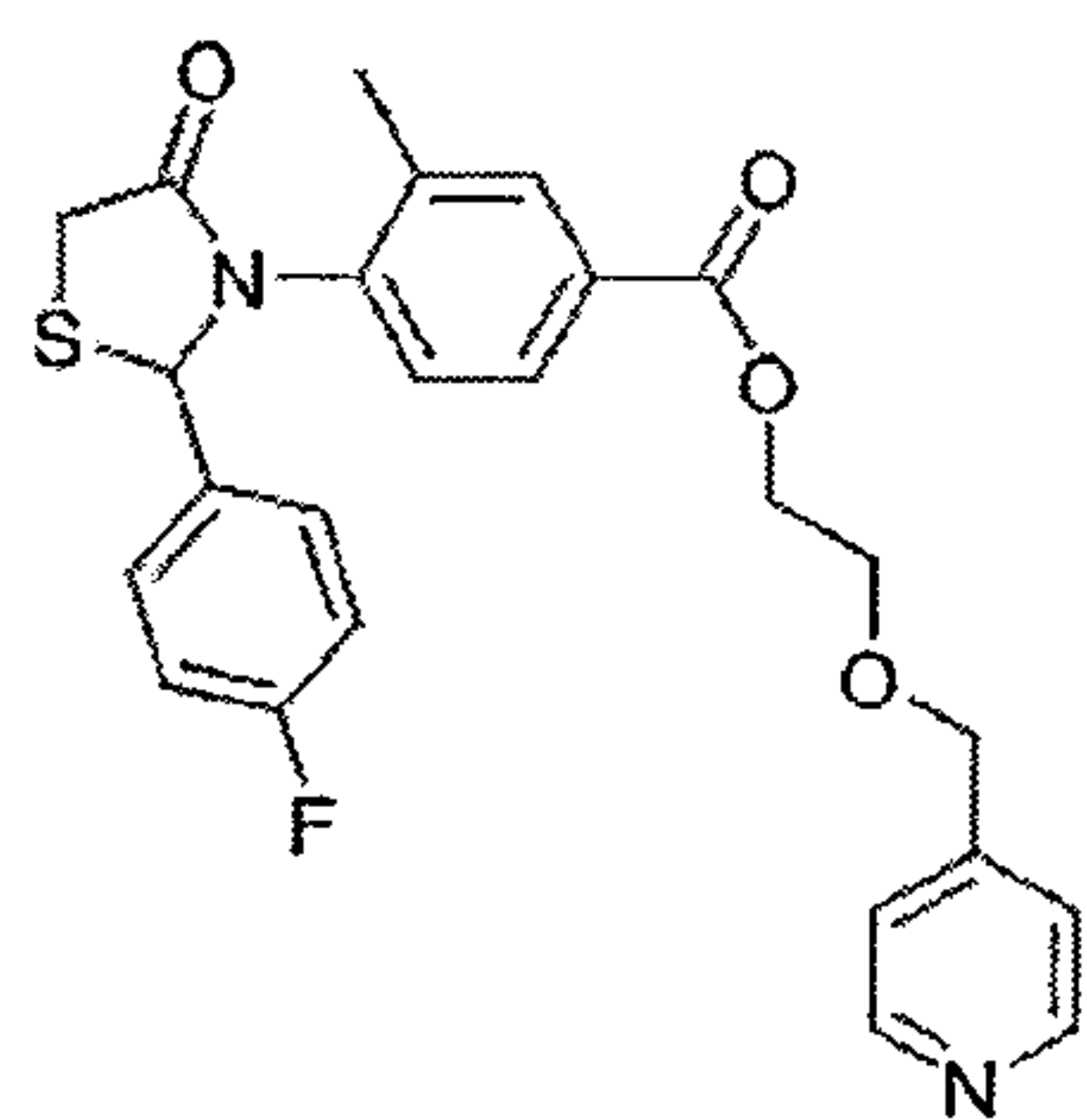
532



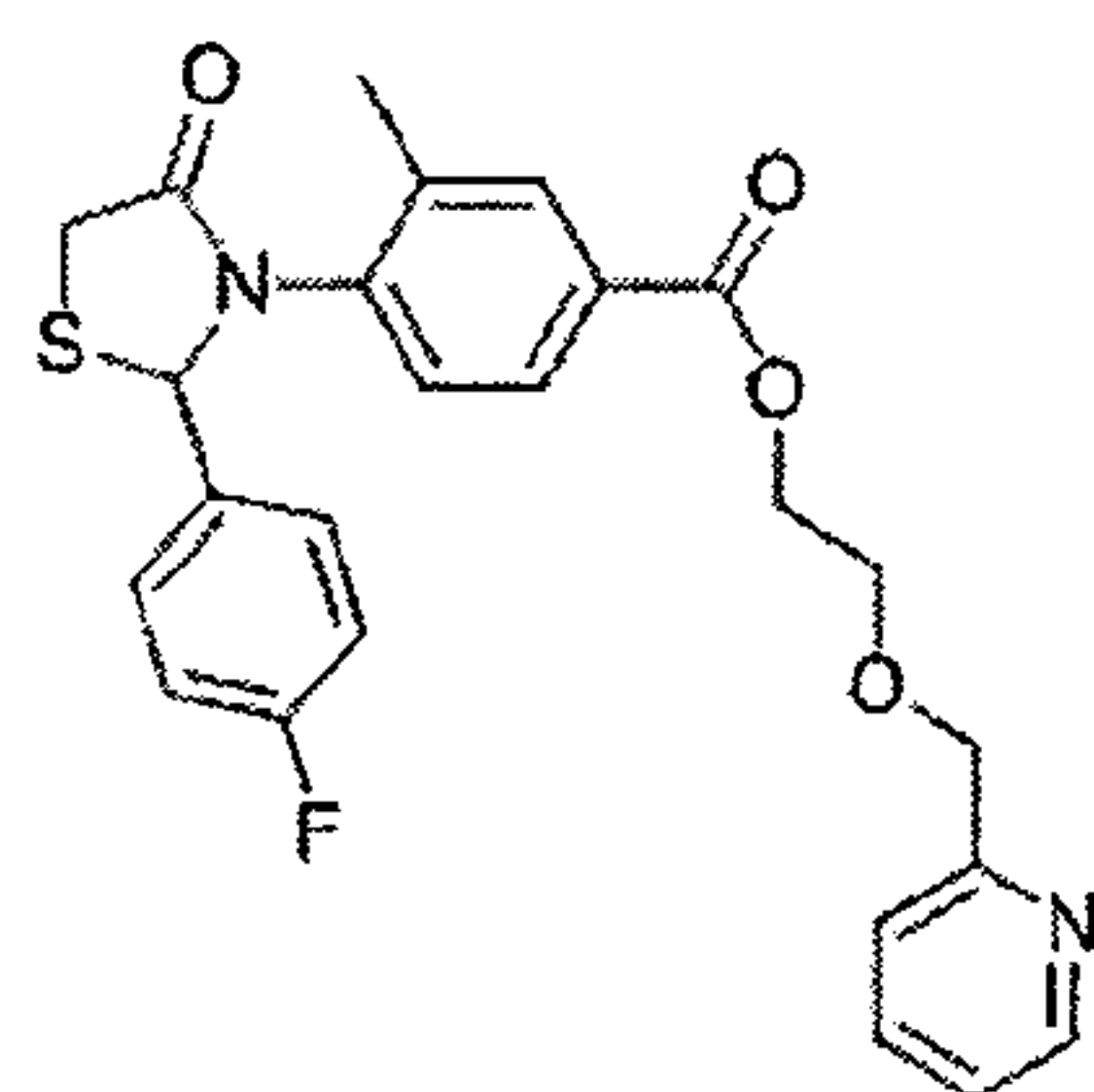
533



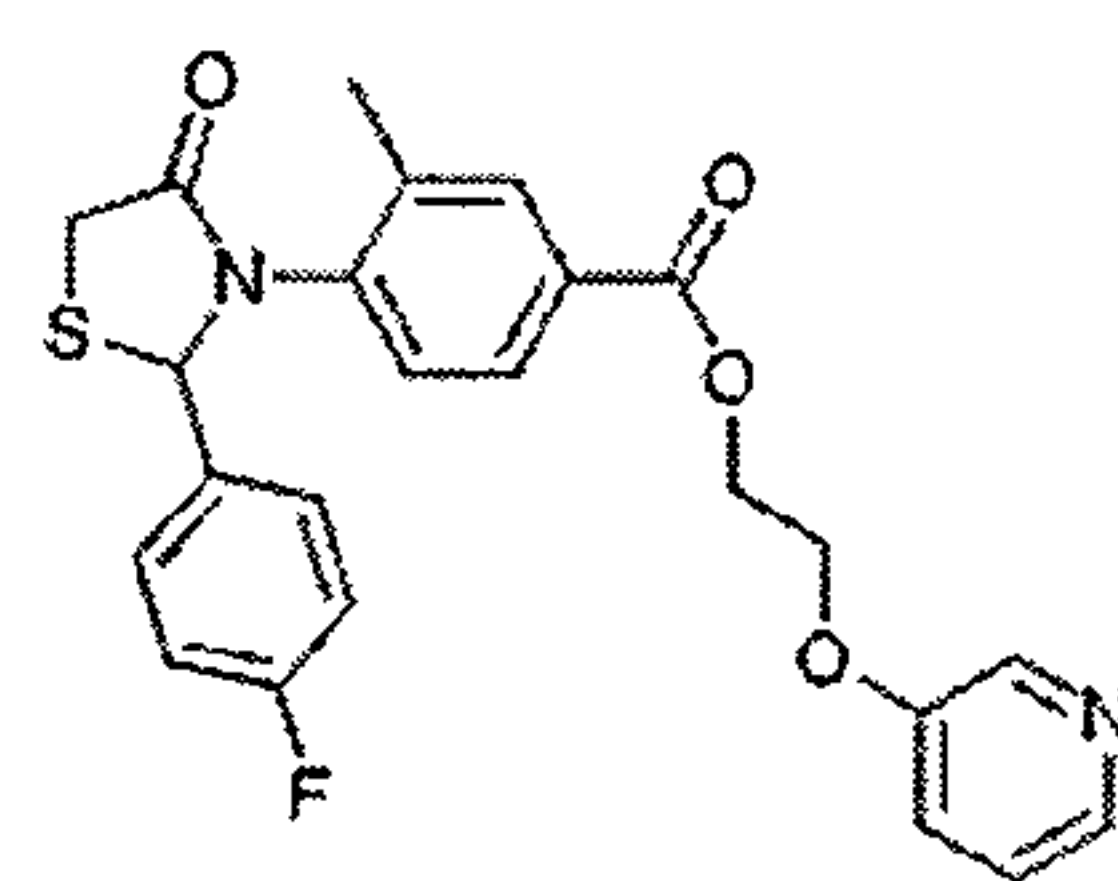
538



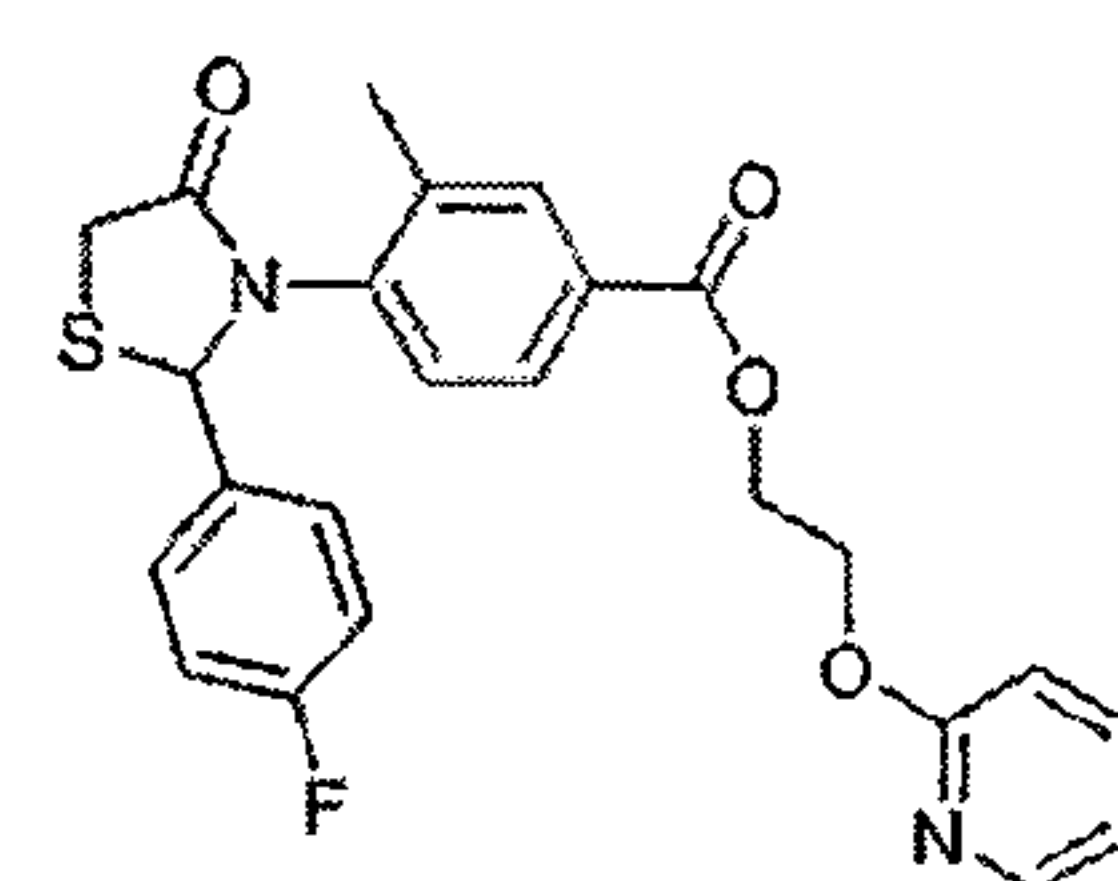
540



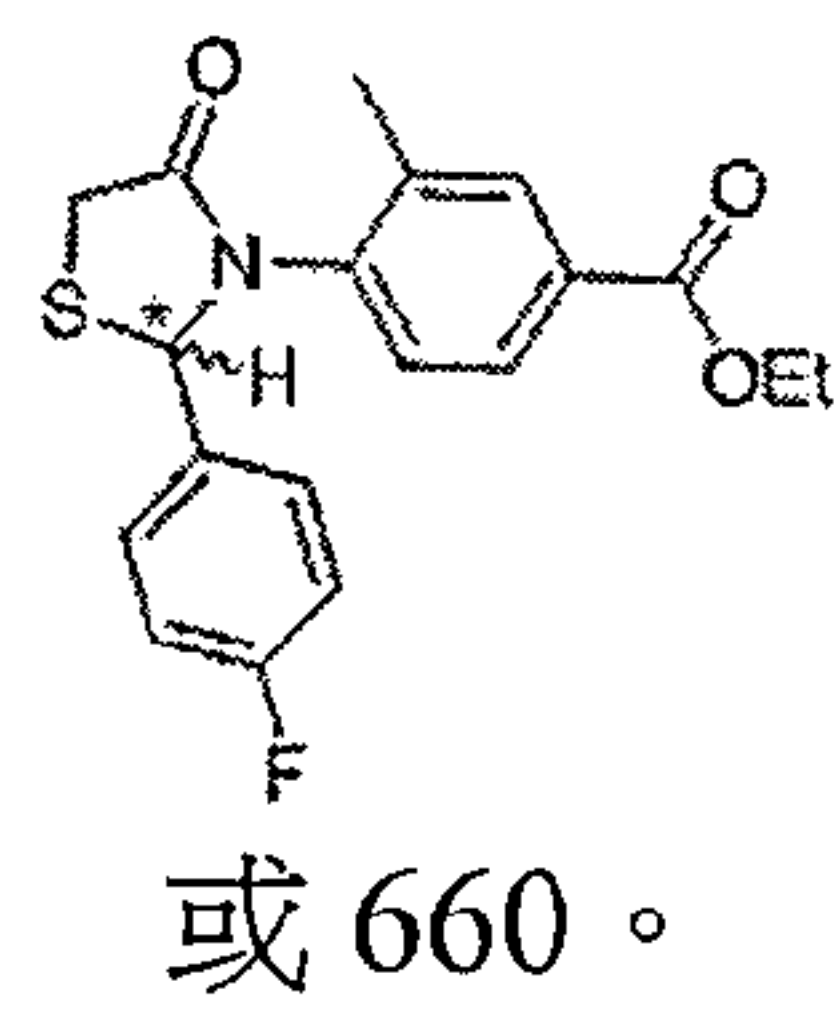
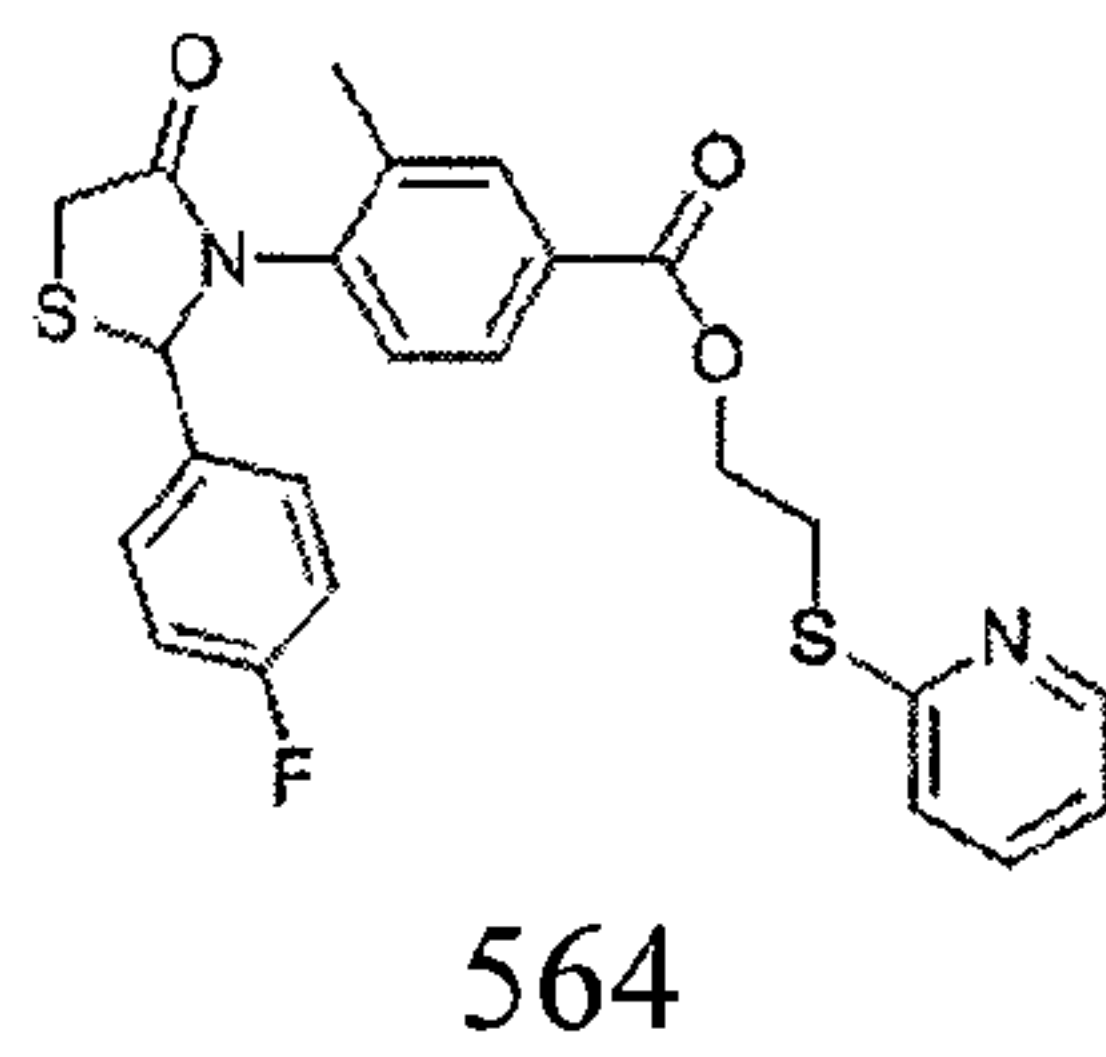
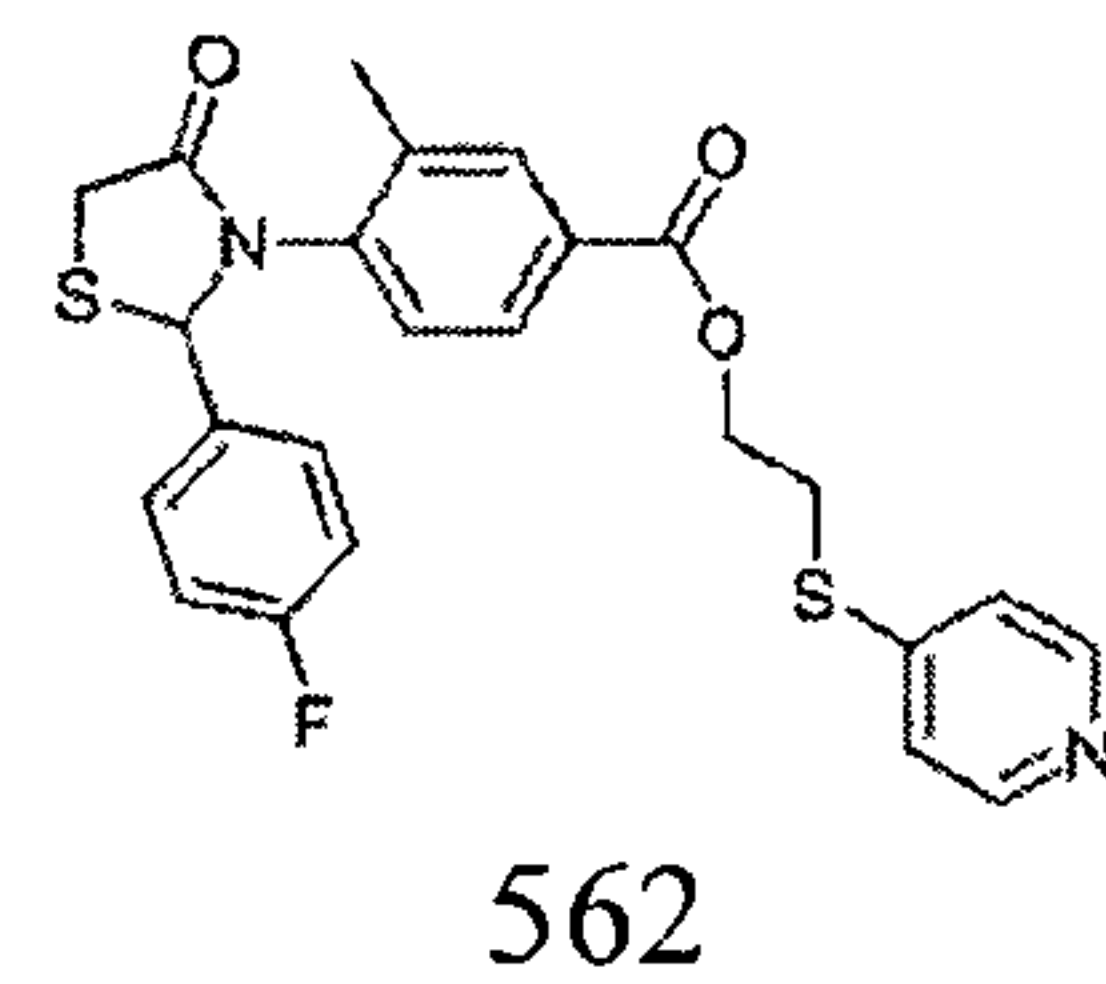
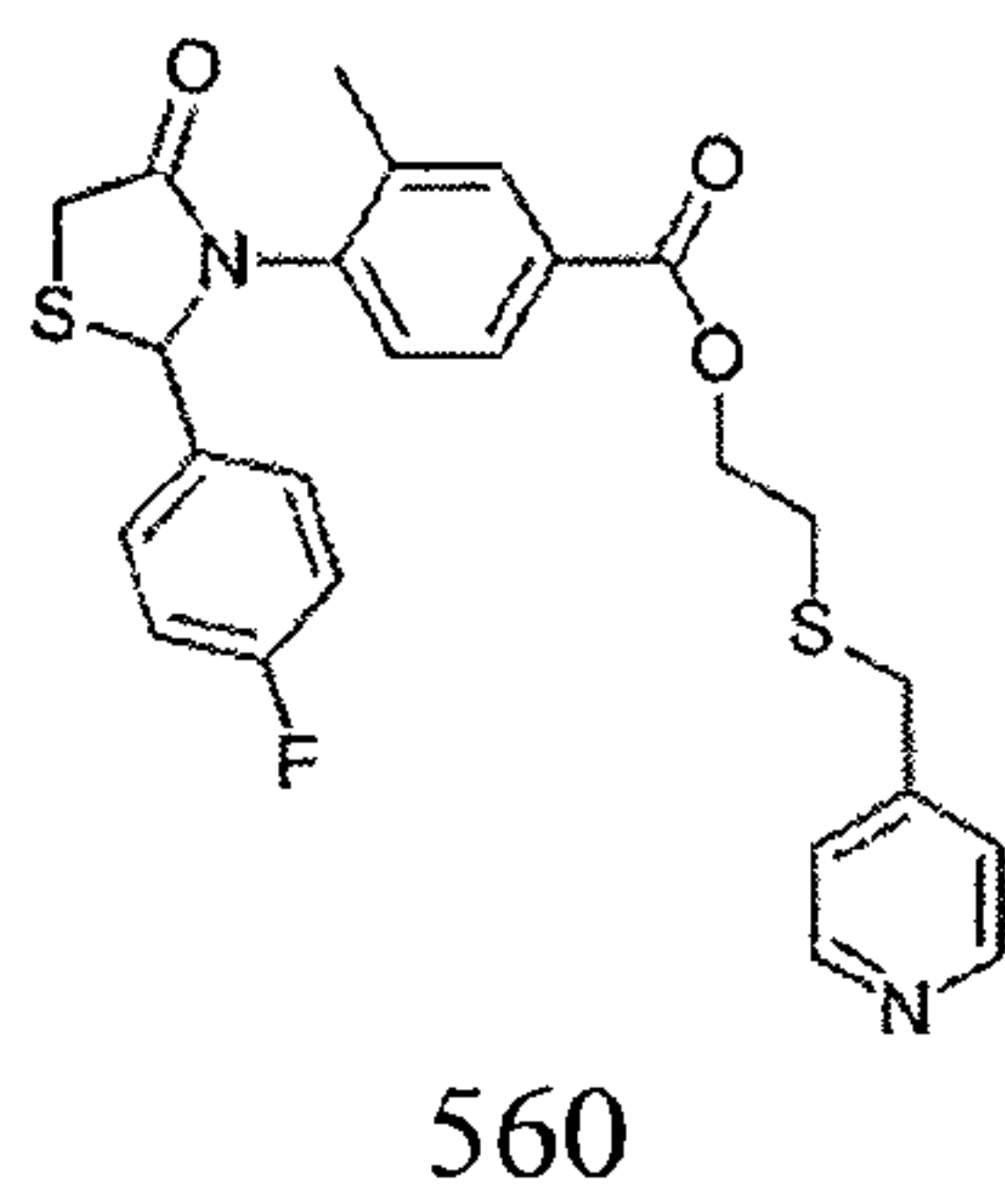
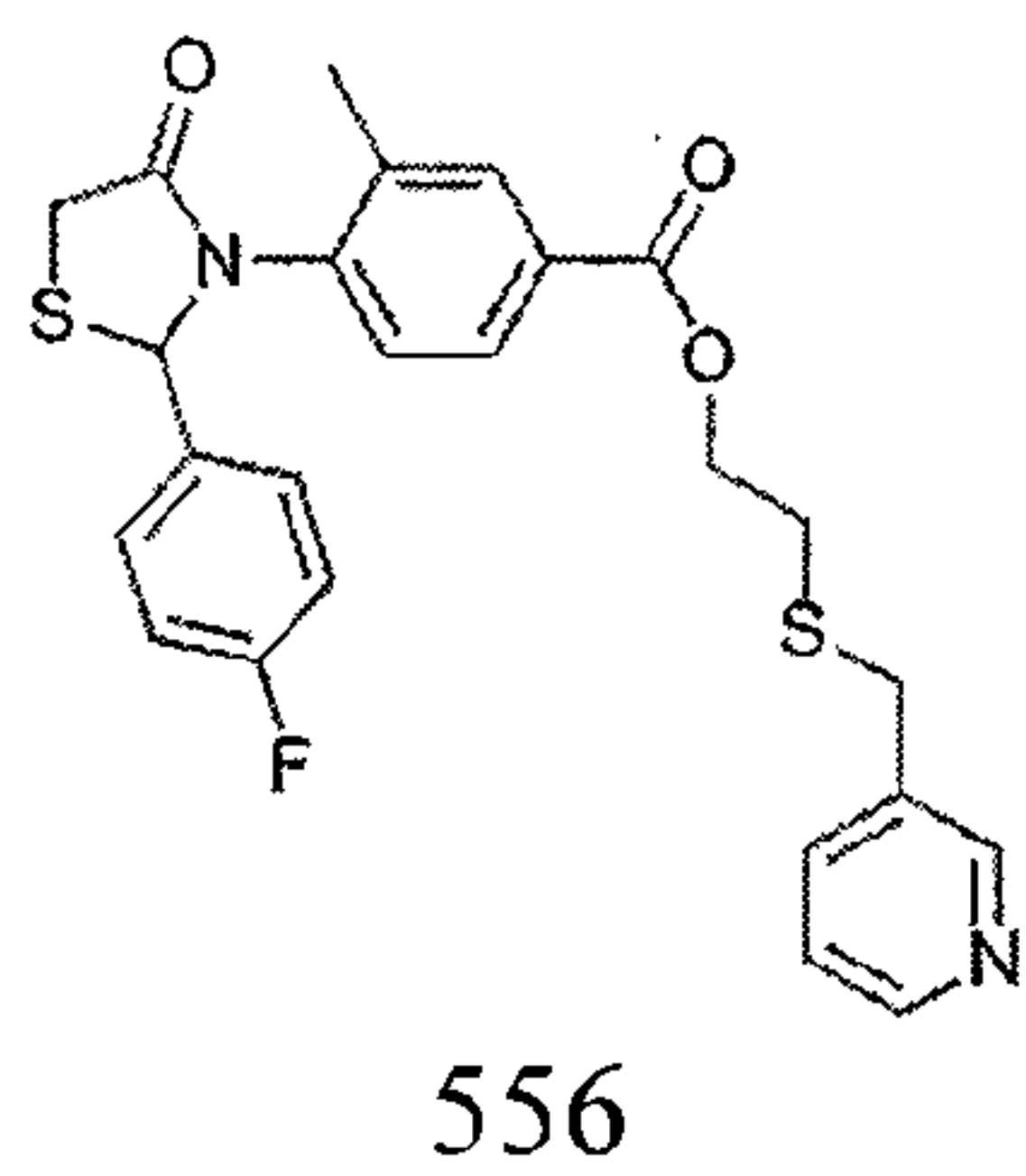
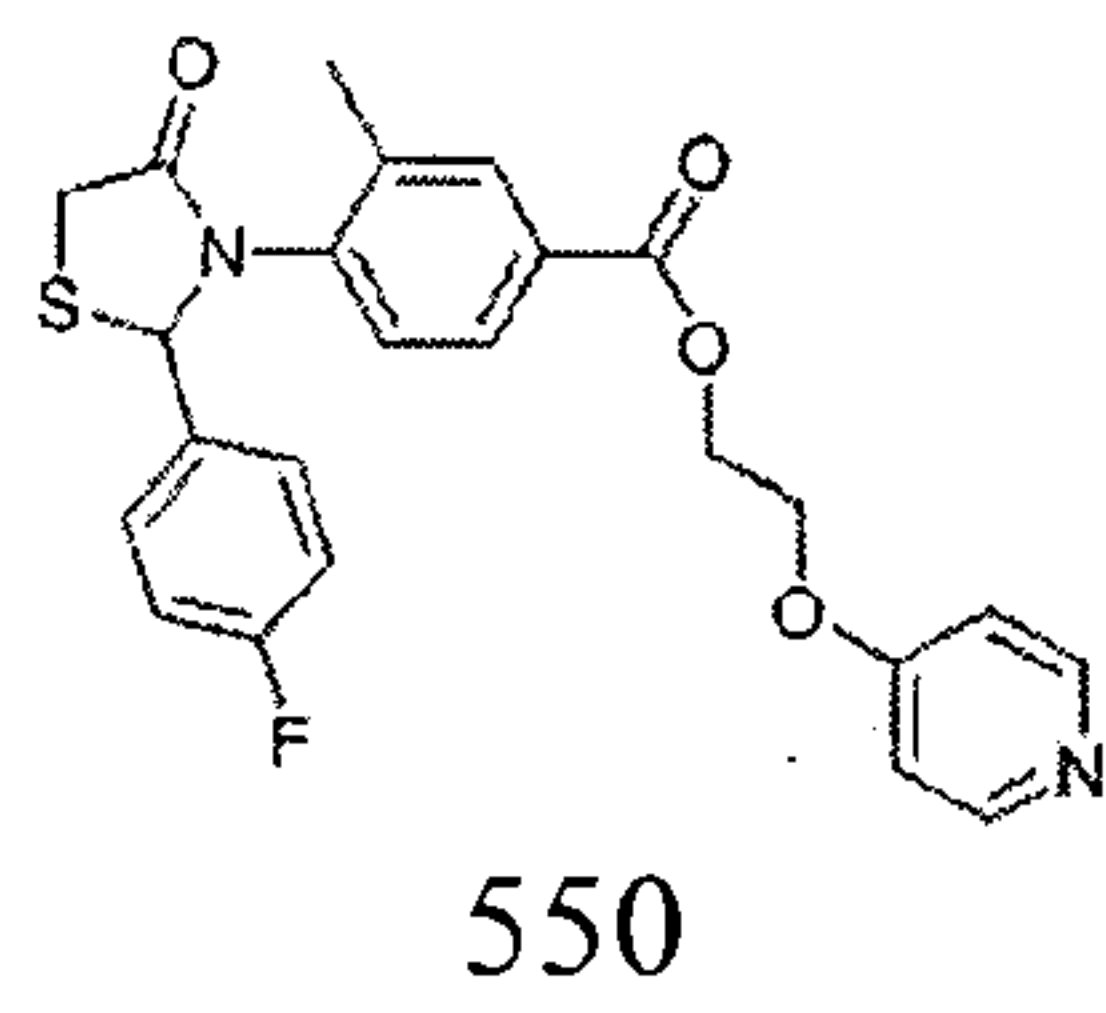
542



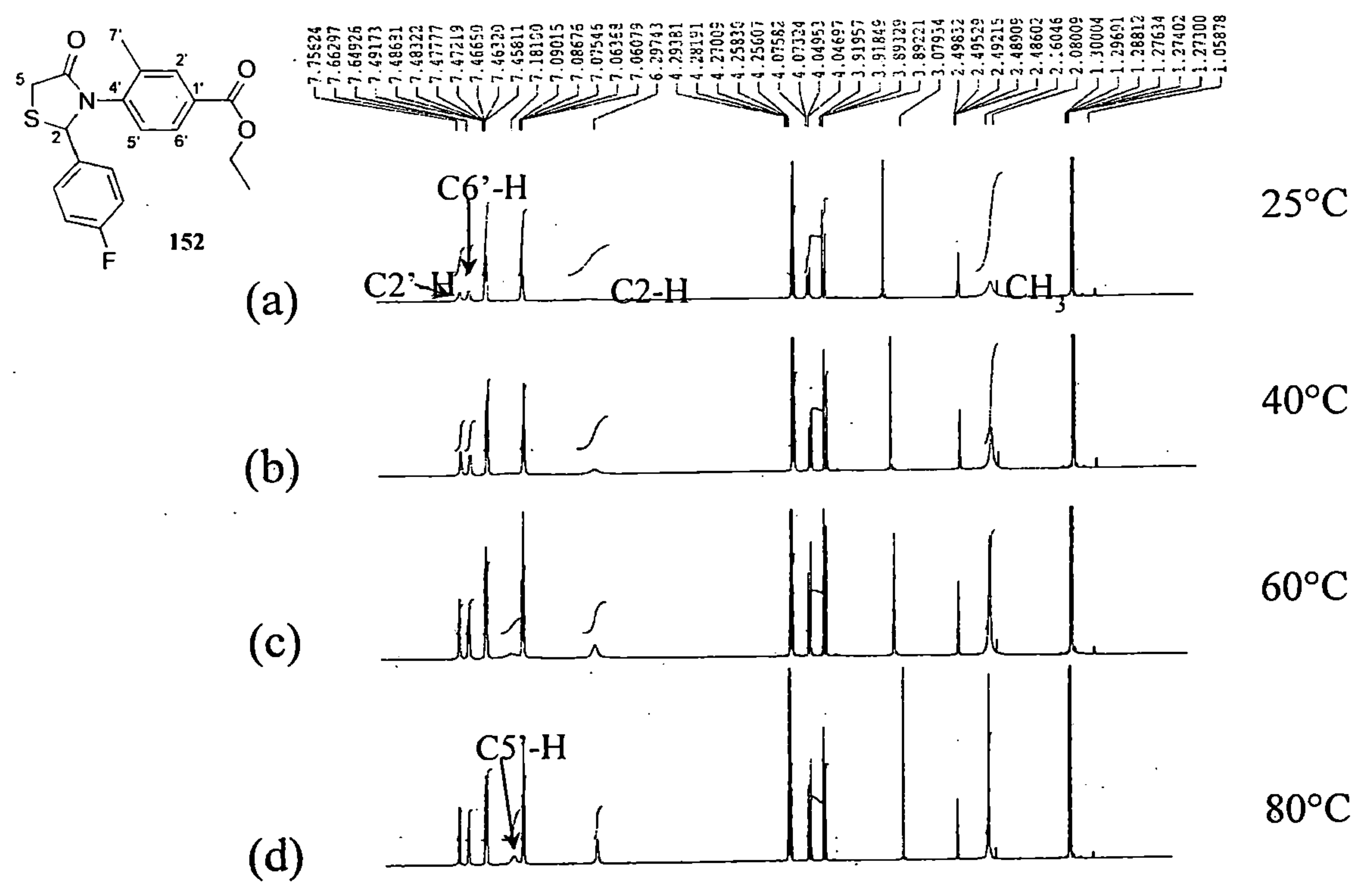
546



548



【發明圖式】



【圖1】