

發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：96111662

※申請日期：96年04月02日

※IPC分類：

C07D 413/04 (2006.01)
 C07D 417/04 (2006.01)
 C07D 471/04 (2006.01)
 A61K 31/4245 (2006.01)
 A61K 31/437 (2006.01)
 A61P 27/02 (2006.01)

一、發明名稱：

(中) 雜環化合物

(英) Hetero compound

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 安斯泰來製藥股份有限公司
 (英) ASTELLAS PHARMA INC.

代表人：(中) 1. 野木森雅郁
 (英) 1. NOGIMORI, MASAFUMI

地址：(中) 日本國東京都中央區日本橋本町二丁目三番一一號
 (英) 3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8411
 Japan

國籍：(中英) 日本 JAPAN

三、發明人：(共 9 人)

● 姓名：(中) 原田博規
 (英) HARADA, HIRONORI

國籍：(中) 日本
 (英) JAPAN

2. 姓名：(中) 服部和之
 (英) HATTORI, KAZUYUKI

國籍：(中) 日本
 (英) JAPAN

3. 姓名：(中) 藤田和也
 (英) FUJITA, KAZUYA

國籍：(中) 日本
 (英) JAPAN

4. 姓名：(中) 森田真正
 (英) MORITA, MASATAKA

國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

5. 姓 名：(中) 今田直
(英) IMADA, SUNAO

國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

6. 姓 名：(中) 阿部義人
(英) ABE, YOSHITO

國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

7. 姓 名：(中) 井谷弘道
(英) ITANI, HIROMICHI

● 國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

8. 姓 名：(中) 寶方達昭
(英) MOROKATA, TATSUAKI

國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

9. 姓 名：(中) 津津美秀雄
(英) TSUTSUMI, HIDEO

國 籍：(中) 日本
(英) JAPAN

● 四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

- | | | | |
|-------|--------------|---------------|--|
| 1. 日本 | ； 2006/04/03 | ； 2006-102544 | <input checked="" type="checkbox"/> 有主張優先權 |
| 2. 日本 | ； 2006/10/10 | ； 2006-276693 | <input checked="" type="checkbox"/> 有主張優先權 |
| 3. 日本 | ； 2006/10/12 | ； 2006-279227 | <input checked="" type="checkbox"/> 有主張優先權 |

五、中文發明摘要

發明之名稱：雜環化合物

本發明係關於提供一種具有優良 S1P₁ 增效劑作用，臟器、骨髓、或組織移植時之排斥反應或自身免疫疾病等預防及/或治療劑作為有效成分為有用的之化合物。

本發明化合物因具有 S1P₁ 增效劑作用，故可作為由不良淋巴球浸潤所引起的疾病，例如臟器、骨髓或組織之移植片排斥或移植物抗宿主病 (graft versus host disease)、風濕性關節炎、多發性硬化症、全身性紅斑性狼瘡、腎病症後群 (nephrotic syndrome)、腦髓膜炎、重症肌無力症 (Myasthenia Gravis)、胰臟炎、肝炎、腎炎、糖尿病、肺障害、氣喘、異位性皮膚炎、發炎性腸疾病、動脈粥狀硬化 (atherosclerosis)、心肌缺血再灌注損傷 (ischemia-reperfusion injury) 等自身免疫疾病或發炎性疾病、且藉由細胞異常增殖或聚集所引起的疾病，例如癌、或白血病之治療劑或預防劑的有效成分。

六、英文發明摘要

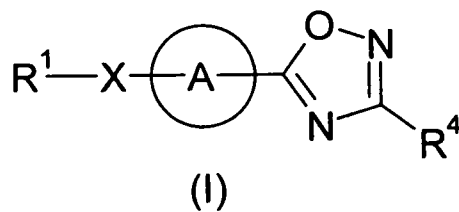
發明之名稱：

七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：無

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：式 1



(1)

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎雜環化合物及將此作為有效成分之醫藥，特別係關於免疫性疾病治療劑。

【先前技術】

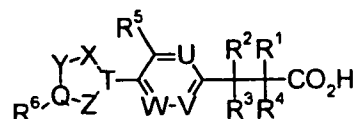
1 磷酸鞘氨醇 (sphingosine-1-phosphate) 係由經活化之血小板所分泌之生理活性物質的鞘脂質代謝物 (非專利文獻 1) 。 1 磷酸鞘氨醇 (sphingosine-1-phosphate) 之受體係為 G 蛋白結合型，屬於內皮分化基因之 Edg 家族，至今已發現 S1P₁ (Edg1) 、 S1P₂ (Edg5) 、 S1P₃ (Edg3) 、 S1P₄ (Edg6) 、 S1P₅ (Edg8) 之 5 種受體。任意受體亦分佈於全身之細胞及組織的廣範圍，但 S1P₁、S1P₃ 及 S1P₄ 被發現於淋巴球及血管內皮細胞，S1P₂ 被發現於血管平滑肌細胞，S1P₅ 被發現於腦及胰臟，人類與啮齒類中這些胺基酸序列被良好地保存 (非專利文獻 1) 。藉由 1 磷酸鞘氨醇 (sphingosine-1-phosphate) 之刺激，各種受體結合於 G 蛋白。S1P₁ 結合於 G_{i/o}，S1P₂ 及 S1P₃ 結合於 G_{i/o}、G_q、G_{12/13}、G_s，S1P₄ 結合於 G_{i/o}、G_{12/13}、G_s，S1P₅ 結合於 G_{i/o}、G_{12/13}，藉由 MAPK 活化的細胞增殖、藉由 Rac (及/或 Rho) 活化之細胞骨架系之變化與細胞浸潤，且藉由 PLC 活化與細胞內之鈣流入，誘導出細胞激素 (cytokine) 及媒介體產生等 (非專利文獻 1) 。已知藉由 1 磷酸鞘氨醇 (sphingosine-1-phosphate) 之自 S1P₁ 的

(2)

刺激作用使淋巴球游走、細胞凋亡之抑制、細胞激素 (cytokine) 產生、胸腺及誘導出對於其他 2 次淋巴組織之淋巴球的隔離，血管內皮細胞中促進血管形成 (非專利文獻 2)。另一方面，S1P₃ 亦於心肌細胞上表現，藉由 1 磷酸鞘氨醇 (sphingosine-1-phosphate) 之刺激觀察到過渡性心拍數降低 (徐脈) 及血壓降低 (非專利文獻 3)，使 S1P₃ 為遺傳性欠損之基因剔除小鼠中，無法觀察到藉由 1 磷酸鞘氨醇 (sphingosine-1-phosphate) 刺激之徐脈 (非專利文獻 4)。現今臨床試驗中 FTY720 的活性本體之 FTY720 磷酸酯具有對 S1P₁、S1P₃、S1P₄ 及 S1P₅ 之非選擇性增效劑作用 (非專利文獻 5)，其中藉由介著 S1P₃ 之刺激作用所誘導出的徐脈，作為該不佳副作用之較高頻率表現亦於臨床試驗中被報告 (非專利文獻 6)。因此，介著 1 磷酸鞘氨醇 (sphingosine-1-phosphate) 受體之淋巴球隔離中，自 S1P₁ 之刺激為必須 (非專利文獻 7)，但自 S1P₃ 之刺激並非必須，被推測為與不佳副作用之誘發有著關連性。即，副作用較少的免疫抑制劑之開發中對 S1P₃ 之作用較弱，對於 S1P₁ 之選擇性作用的增效劑之開發受到期待。

例如作為具有 S1P₁ 增效劑作用之化合物，已知有下述式所示羧酸衍生物 (專利文獻 1)。

【化 1】



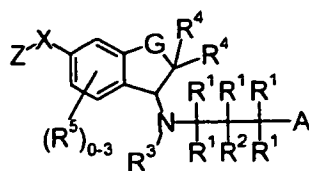
〔式中記號請參照該公報〕

(5)

(3)

又，作為具有 S1P₁ 增效劑作用之化合物，已知有下述式所示茚滿衍生物（專利文獻 2）。

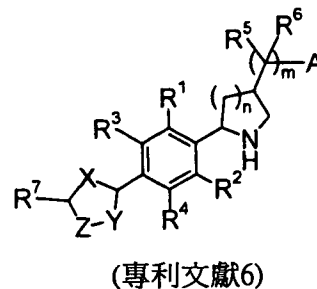
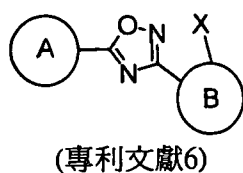
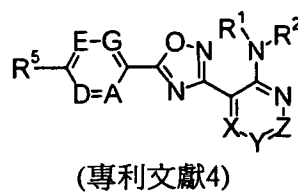
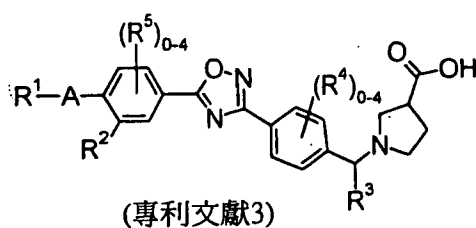
【化 2】



〔式中的記號請參照該公報〕

又，作為具有 S1P₁ 增效劑作用之化合物，已知有下述所示的噁二唑衍生物（下圖，專利文獻 3、4、5、6）。

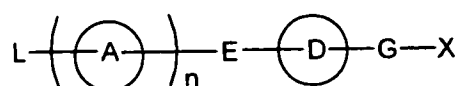
【化 3】



〔式中的記號請參照該公報〕

又，作為具有 S1P₁ 增效劑作用之化合物，已知有下述所示的衍生物（下圖，專利文獻 7）。

【化 4】



〔式中的記號請參照該公報〕

然而，對於本發明化合物於任一文獻中皆無揭示。

〔非專利文獻 1〕 Annual Review Biochemistry, 2004,

(4)

73, 321-354

[非專利文獻 2] Nature Review Immunology, 2005,
5, 560-570

[非專利文獻 3] Japanese Journal of Pharmacology,
2000, 82, 338-342

[非專利文獻 4] Journal of Pharmacology and
Experimental Therapeutics, 2004, 309, 758-768

[非專利文獻 5] Science, 2002, 296, 346-349

[非專利文獻 6] Journal of American Society of
Nephrology, 2002, 13, 1073-1083

[非專利文獻 7] Nature, 2004, 427, 355-360

[專利文獻 1] 國際公開第 WO 2005/058848 號冊子

[專利文獻 2] 國際公開第 WO 2004/058149 號冊子

[專利文獻 3] 國際公開第 WO 2003/105771 號冊子

[專利文獻 4] 國際公開第 WO 2004/103279 號冊子

[專利文獻 5] 國際公開第 WO 2005/032465 號冊子

[專利文獻 6] 國際公開第 WO 2006/047195 號冊子

[專利文獻 7] 國際公開第 WO 2006/001463 號冊子

【發明內容】

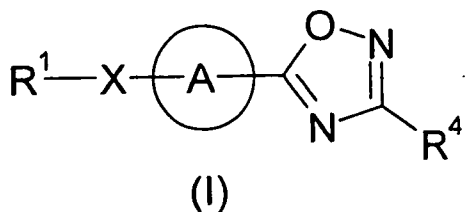
本發明者以提供一種 S1P₁ 增效劑作用為準，對於臟器、骨髓、或組織移植時的排斥反應或自身免疫疾病等的預防及/或治療上有用的化合物、以及提供含有彼等之醫藥為目的下進行研究。

(5)

本發明者對於具有 S1P₁ 增效劑作用之化合物做詳細檢討結果，發現新穎雜環化合物可作為 S1P₁ 增效劑使用，而完成本發明。即，本發明為提供下述式 (I) 所示新穎雜環化合物或其製藥上可被接受的鹽。

式 (I) 所示化合物或其製藥學上可被許可的鹽。

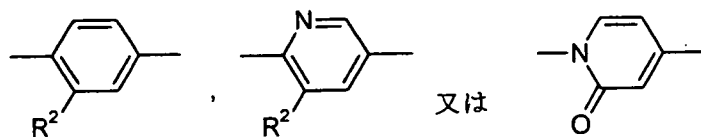
【化 5】



(式中的記號如下所示。)

A 環表示

【化 6】



X 表示單鍵、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^3-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、或 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 。

R^1 は、 $-\text{H}$ ；鹵素；芳基；雜芳基； (C_3-C_8) 環烷基； (C_3-C_8) 環烯基； (C_3-C_8) 雜環烷基；或可具有作為取代基之鹵素、 $-\text{CONH}_2$ 、芳基或 (C_3-C_8) 環烷基之 (C_1-C_6) 烷基或 (C_2-C_6) 烯基。

R^2 表示 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-$ (C_1-C_6) 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、鹵素；或可由鹵素或 $-\text{OH}$ 所取代之 (C_1-C_6) 烷基。

R^3 表示 $-\text{H}$ ；且 R^3 表示 R^1 及氮原子可成爲一體形成嗎啉代基、1-吡咯啉基或 3,4-去氫哌啉-1-基。

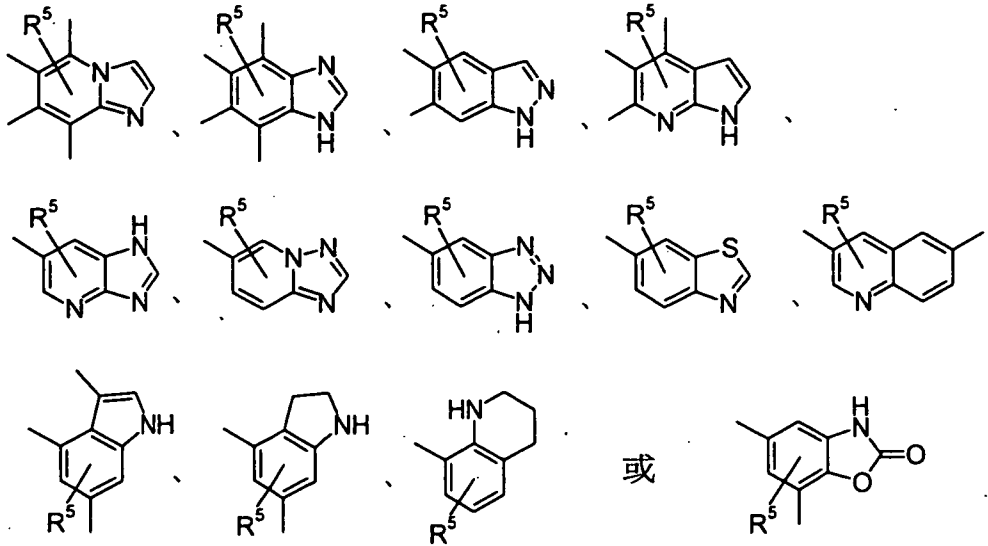
(6)

但，-X-表示單鍵時， R^1 與 R^2 可成爲一體而成爲 5 員環，且作爲取代基可具有 (C₁-C₆) 烷基。

R^4 表示下述環，

但，自環之結合鍵中任一可與噁二唑環結合。

【化 7】



R^5 表示 -H；可由 1 個以上選自 -CN、

-C(=O)NR^XR^Y、-NHR^X、-SR^X、-S(=O)₂R^X、及

-OR^X 所成的群之基所取代的 (C₁-C₆) 烷基 (將此定義爲

R⁰-(C₁-C₆) 烷基)；R⁰-(C₁-C₆) 烷基-O-；R⁰-(C₁-C₆

) 烷基-C(=O)-；R⁰-(C₁-C₆) 烷基-S(=O)₂-；

R⁰-O-(C₁-C₆) 烷基-；R⁰-C(=O)-(C₁-C₆) 烷基-；

R⁰-S(=O)₂-(C₁-C₆) 烷基-；(C₂-C₆) 烯基-；

-C(=O)H；-OR^X；-S(=O)₂R^X；鹵素；=O；

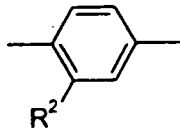
-NR^XR^Y；-C(=O)NR^XR^Y；

R^X 及 R^Y 表示可相同或相異之 -H；可由 -OH、可由保護基保護之 -NH₂ 或雜芳基所取代之 (C₁-C₆) 烷基；又， R^X 可與 R^Y 及氮原子形成 (C₃-C₈) 雜環烷基。

(7)

且式 (I) 中，作為 -X- 較佳為單鍵、或 -O-，更佳為 -O-。作為 R^1 較佳為可由各鹵素、(C₃-C₆) 環烷基所取代之 (C₁-C₄) 烷基或 (C₂-C₄) 烯基，更佳為 F 所取代之 (C₁-C₄) 烷基。作為 A 環較佳為，

【化8】



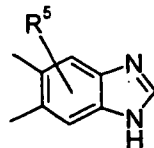
作為 R^2 較佳為鹵素、-CN、鹵素所取代之 (C₁-C₄) 烷基，更佳為 -Cl、-CF₃。作為 R^4 較佳為

【化9】



，更佳為

【化10】



作為 R^5 較佳為 -H；可由 -C(=O)NR^XR^Y 所取代之 (C₁-C₆) 烷基。作為 R^X 較佳為 -H；可由 -OH 所取代之 (C₁-C₆) 烷基。作為 R^Y 較佳為 -H；可由 -OH 所取代之 (C₁-C₆) 烷基。

式 (I) 所示本發明化合物具有於噁二唑之 3 位上與二環式含氮不飽和雜環、或二環式含氮部分飽和雜環結合之化學結構上的特徵，且具有 S₁P₁ 增效劑作用的藥理學性特徵。

本發明化合物因具有 S₁P₁ 增效劑作用，故可望作為 (S)

(8)

經淋巴球浸潤所引起的疾病，例如臟器、骨髓或組織移植片排斥或移植物抗宿主病 (graft versus host disease)、風濕性關節炎、多發性硬化症、全身性紅斑性狼瘡、腎病症後群 (nephrotic syndrome)、腦髓膜炎、重症肌無力症 (Myasthenia Gravis)、胰臟炎、肝炎、腎炎、糖尿病、肺障害、氣喘、異位性皮膚炎、發炎性腸疾病、動脈粥狀硬化 (atherosclerosis)、虛血再灌流障害等自身免疫疾病或發炎性疾病，更對細胞的異常增殖或集積所引起的疾病，例如癌症、白血病等的治療劑或預防劑之有效成分使用。

以下對本發明做詳細說明。

本說明書中，所謂「烷基」表示直鏈或支鏈之一價基。「C₁-C₆ 烷基」表示 C₁-C₆ 之直鎖或支鏈之烷基，具體為例如可舉出甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、正丙基、正己基等，較佳為 C₁-C₄ 烷基，特佳為甲基、乙基、正丙基、異丙基。

本說明書中，所謂「鹵素」表示 F、Cl、Br、及 I，較佳為 F 或 Cl。

本說明書中，所謂「C₂-C₆ 烯基」表示任意部位上具有雙鍵之 C₂-C₆ 的直鎖或支鏈之烯基，具體可舉出乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-甲基乙烯-1-基、1-丁烯-1-基、2-丁烯-1-基、3-丁烯-1-基、1-甲基-1-丙烯-1-基、2-甲基-1-丙烯-1-基、1-甲基-2-丙烯-1-基、2-甲基-2-丙烯-1-基等，較佳為 1-甲基-2-丙烯-1-基或 1-戊烯。

(9)

本說明書中，所謂「 C_3-C_8 環烷基」表示環員數 3 至 8 之非芳香族碳環的 1 價基，這些可部分地具有不飽和鍵。因此，具體可舉出環丙基、環丁基、環戊基、環己基等。

本說明書中，所謂「 C_3-C_8 雜環烷基」為含有選自氮、酸素、及可經氧化之硫所成群之相同或相異的 1 個以上的雜原子之環員數 4 至 9 的非芳香環之一價基，這些可部分地具有不飽和鍵，具體可舉出吡啶基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基、高哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、四氫吡喃、四氫硫代吡喃等。

本說明書中，所謂「芳基」表示芳香族烴基，但以碳數 6 至 14 個之芳基為佳。具體可舉出苯基、萘基、蔥基等，更佳為苯基。

本說明書中，所謂「雜芳基」為具有 1 個以上選自氮、酸素、及硫所成群之相同或相異的雜原子之 5 至 6 員環芳香族雜環。具體可舉出吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、噻吩基、呋喃基、噁二唑基、噻二唑基等。較佳為 6 員環之雜芳基，特佳為吡啶基。

本發明化合物可藉由取代基之種類而有時存在幾何異構物或互變異構物。又，本發明化合物有時具有不對稱碳。本發明包含這些異構物經分離者、或這些混合物。又，標識體即本發明化合物之 1 個以上的原子由放射性同位元素或非放射性同位元素所取代之化合物亦包含於本發明中

(10)

且，本發明亦包含本發明化合物之藥理學上可被接受的所謂前驅藥。藥理學上可被接受的前驅藥為，具有經加溶劑分解或生理學的條件下轉變為本發明化合物之胺基、羥基、羧基等之基的化合物，作為形成如此前驅藥之基，可舉出 *Prog. Med.*、第 5 卷、2157-2161 頁、1985 年或「醫藥品之開發」（廣川書店、1990 年）第 7 卷、分子設計 163-198 頁所記載的基。

式 (1) 所示化合物有時與酸或鹼形成加成鹽。其鹽僅為製藥學上可被許可的鹽即可，具體可舉出與鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等無機酸、甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、馬來酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸、天冬胺酸、麩胺酸等有機酸之酸加成鹽、與鈉、鉀、鎂、鈣、鋁等無機鹼、甲胺、乙胺、乙醇胺、賴胺酸、鳥胺酸等有機鹼之鹽或銨鹽等。

且，本發明亦包含式 (1) 所示化合物及其鹽之各種水合物或溶劑合物及結晶多形物質。

本說明書中，使用以下之簡稱。

Pr：製造法、AcOH：乙酸、n-BuLi：正丁基鋰、t-BuOH：第三丁醇、n-BuOH：正丁醇、BrCN：溴化氰、CDI：1,1'-羰基雙-1H-咪唑、DBU：1,8-二氮雜雙環〔5.4.0〕十一-7-烯、DMAP：4-(N,N-二甲基胺基)吡啶、DIC：N,N'-二異丙基碳化二亞胺、DMF：N,N'-二甲基甲

(11)

醯胺、DCC：二環己基碳化二亞胺、DMA：N,N-二甲基乙
 醯胺、DMSO：二甲基亞砜、DPPA：二苯基磷醯疊氮、Et
 ：乙基、EDCI·HCl：N-〔3-（二甲基胺基）丙基〕-N'-
 乙基甲醯胺鹽酸鹽、EtOH：乙醇、Et₃N：三乙胺、EtOAc
 ：乙酸乙基、HOBt：1-羥基-1H-苯並三唑、HPLC：高效
 能液相層析法、IPE：二異丙醚、i-PrOH：2-丙醇、K₂CO₃
 ：碳酸鉀、KCN：氰化鉀、KHCO₃：碳酸氫鉀、KO^tBu：
 第三丁氧化鉀、LC-MS：高效液相色譜-質譜、LiH：氫化
 鋰、MeOH：甲醇、NaH：氫化鈉、NaOH：氫氧化鈉、
 NaBH₄：氫化硼鈉、NaCN：氰化鈉、NaHCO₃：碳酸氫鈉
 、Na₂CO₃：碳酸鈉、NaOMe：甲氧化鈉、NaOEt：乙氧化
 鈉、NCS：N-氯琥珀醯亞胺、NH₄Cl：氯化銨、NMP：N-
 甲基吡咯烷酮、POCl₃：氧氯化磷、P₂O₅：五氧化磷、THF
 ：四氫呋喃、TLC：薄層層析法、TMEDA：N,N,N',N'-四
 甲基伸乙基二胺基、Zn(CN)₂：氰化鋅

(製造法)

本發明化合物(I)及其製藥學上可被許可的鹽為可
 利用該基本骨架或以取代基的種類為基準的特徵，使用種
 種公知的合成法而製造。此時依官能基的種類，將該官能
 基於原料至中間體之段階以適當的保護基保護、或取代為
 容易轉變為該官能基之基時具有製造技術上之效果。作為
 如此官能基，例如可舉出胺基、羥基、羧基等，作為彼等
 之保護基，例如可舉出 T.W.Greene 及 P.G.M.Wuts 著、「

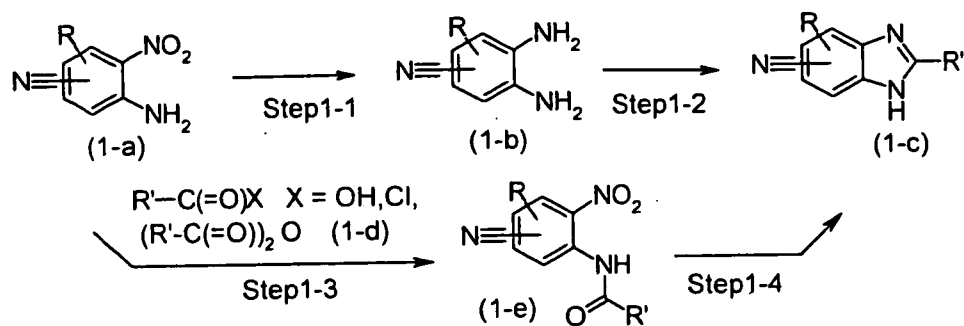
(12)

Protective Groups in Organic Synthesis (第3版、1999年) 所記載的保護基，配合這些反應條件做適宜選擇使用。所謂這些方法，將該保護基導入並進行反應後，若必要除去保護基、或轉化為所望的基可得到所望的化合物。

又，本發明化合物(1)之前驅藥與上述保護基相同，於原料至中間體之段階導入特定基、或使用所得之本發明化合物(1)進行反應而製造。反應一般為酯化、醯胺化、脫水等，可使用斯業者知之方法進行。

< 第一中間體製法 >

【化11】



(式中 R 或 R' 表示可由 1 個以上選自 CN、
 -C(=O)OH、-C(=O)OR^x、-C(=O)NR^xR^y、
 -C(=O)NHSO₂R^x、-C(=O)-(C₁-C₈ 雜環烷基)
 、-NHR^x、-OH、-SR^x、-S(=O)₂R^x、鹵素、及 -OR^x 所
 成群的基所取代之低級烷基 (將此定義為 R^z-低級烷基)
 ; R⁰-(C₁-C₆) 烷基-O- ; R⁰-(C₁-C₆) 烷基-C(=O)- ;
 R⁰-(C₁-C₆) 烷基-S(=O)₂- ; R⁰-O-(C₁-C₆) 烷基- ;
 R⁰-C(=O)-(C₁-C₆) 烷基- ; R⁰-S(=O)₂-(C₁-C₆)
 烷基- ; (C₂-C₆) 烯基- ; -C(=O)H ; -OR^x ;

(5)

(13)

$-S(=O)_2R^X$; 鹵素 ; $=O$; $-NR^XR^Y$; $-C(=O)NR^XR^Y$;

R^X 及 R^Y 表示可相同或相異之 $-H$; 可由 $-OH$ 或吡啶基所取代之 (C_1-C_6) 烷基。又, R^X 表示可與 R^Y 及氮原子形成 (C_3-C_8) 雜環烷基]。

本製法為將式 (1-a) 所示化合物經還原後得到, 對於式 (1-b) 所示 1,2-二胺基苯化合物, 使醛化合物起作用製造出式 (1-c) 所示苯並咪唑化合物之方法。

Step 1-1 所示步驟係為式 (1-a) 所示化合物之硝基還原為胺基之反應, 可於常壓或加壓下, 反應於惰性溶劑中進行。

R' 表示 H 時的 Step 1-2 所示步驟中, 例如式 (1-b) 所示化合物與原甲酸乙酯等原甲酸酯於酸觸媒下進行作用可構築咪唑環。

又, R' 若非 H 時, Step 1-2 所示步驟中, 例如可舉出預先將式 (1-a) 所示化合物之胺基使用羧酸、酸氯化物、或羧酸酐等進行醯基化, 加熱下或酸存在下使其環化之方法、取代原甲酸酯使用四烷基原碳酸酯或 CDI、 $BrCN$ 之方法等。

又, 做為其他方法, 對於式 (1-a) 所示硝基化合物, 將胺部分進行甲基甲醯基化後誘導為醯基胺化合物 (1-e), 硝基經還原後, 以熱使其環化之方法 (Step 1-3、Step 1-4)。

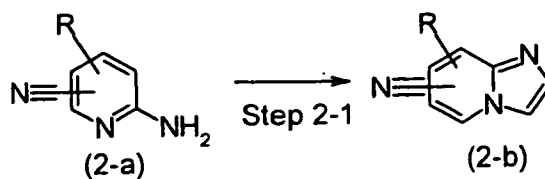
這些反應皆為反應可於惰性溶劑中、或溶劑非存在下

(14)

、室溫或加熱下、加熱或迴流下進行。

< 第二中間體製法 >

【化12】



[式中 R 表示前述意義] 。

本製法為，式 (2-a) 所示 2-氨基吡啶化合物作為原料，製造出以式 (2-b) 所示腈基所取代之咪唑並 [1,2-a] 吡啶的方法。

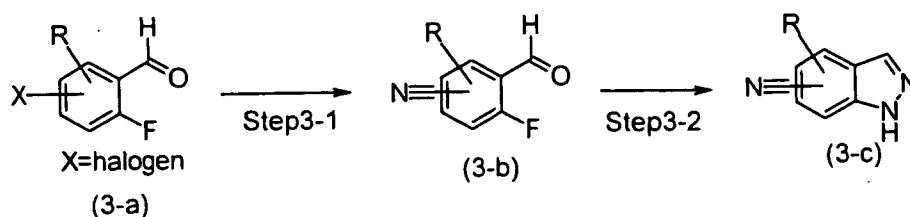
Step2-1 所示步驟中，式 (2-a) 所示化合物中使氯乙醛或 α -氯酮作用，構築咪唑並 [1,2-a] 吡啶環之反應。

鹼的存在下進行為佳，作為鹼的具體例可舉出 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 等碳酸鹼； NaHCO_3 、 KHCO_3 等碳酸氫鹼； NaOMe 、 NaOEt 、 KO^tBu 等烷氧基； Et_3N 、 DIPEA 等 3 級胺； DBU 、吡啶、二甲基吡啶等有機鹼等。

這些反應皆為反應可於惰性溶劑中、室溫至加熱下、或加熱迴流下進行。

< 第三中間體製法 >

【化13】



[式中 R 表示前述意義。]

(15)

本製法為，式(3-a)所示化合物之鹵素基以腈基取代，對於式(3-b)所示氰苯化合物，使聯胺水合物作用製造出式(3-c)所示吡啶化合物之方法。

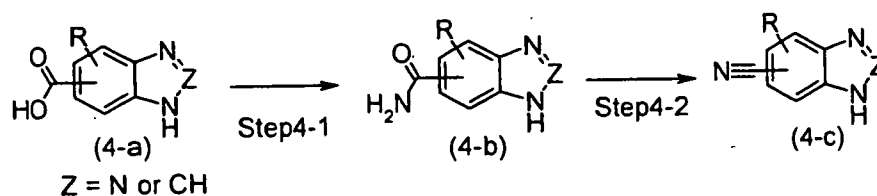
Step 3-1 所示步驟為，於芳香環結合之鹵素以腈基取代之反應。肆三苯基磷鈀(0)的存在下，使 $Zn(CN)_2$ 進行反應之方法，DMA 中 Na_2CO_3 的存在下，使 TMEDA、Pd 觸媒作用之方法，取代 $Zn(CN)_2$ 使 KCN、NaCN 等作用之方法。一般式(3-a)所示化合物、參(二亞苯甲丙酮)二鈀(0)、1'-雙(二苯基磷)二茂鐵與 $Zn(CN)_2$ 進行反應時可得到式(3-b)所示化合物。

作為此脫離基可舉出 Br、Cl 等鹵素；甲磺醯氧、乙磺醯氧、苯磺醯氧、p-甲苯磺醯氧、三氟甲磺醯氧等。

Step 3-2 所示步驟為由式(3-b)所示氰苯甲醛化合物構築吡啶環之反應。一般本反應使用聯胺水合物、無溶劑、MeOH、或甲苯等反應中為惰性之溶劑，於室溫至加熱下、或加熱迴流下進行。另外，亦有使用氰化銅之方法，又可加入吡啶等鹼。又，本反應可望於氮氣環境下進行。

< 第四中間體製法 >

【化14】



[式中 R 表示前述意義。Z 表示 -CH= 或 -N=]。

本製法係為以式(4-a)所示羧化合物作為出發原

(16)

料所得之式 (4-b) 所示酸醯胺化合物將脫水，製造出式 (4-c) 所示苯並三唑或苯並咪唑化合物之方法。

Step 4-1 所示步驟係為式 (4-a) 所示羧氧化合物中使氮縮合，構築式 (4-b) 所示酸醯胺基之反應。式 (4-a) 所示化合物可作為游離酸使用於反應，該反應性衍生物亦可使用於反應中。作為誘導至式 (4-b) 所示化合物之反應性衍生物，可舉出酸氯化物、酸溴化物等酸鹵化物；甲基酯、乙基酯、苯甲酯等一般酯；醯疊氮；與 HOBt、p-硝基酚、N-羥基琥珀醯亞胺等之活性酯；對稱型酸酐；與烷基碳酸鹵化物等之鹵化羧酸烷基酯、新戊醯鹵化物、p-甲苯磺酸氯化物等之混合酸酐；與氯化二苯基磷醯、N-甲基嗎啉之反應所得如磷酸系混合酸酐等之混合酸酐等。

將式 (4-a) 所示化合物以游離酸反應、或未分離活性酯下進行反應時，可使用 DCC、CDI、DPPA、二乙基磷醯氯化物、EDCI·HCl 等縮合劑。

依所使用的反應性衍生物或縮合劑等不同，反應溶劑可使用鹵化烴類、芳香族烴類、醚類、EtOAc 等酯類、乙腈、DMF 或 DMSO 等反應中為惰性之有機溶劑、或這些混合溶劑。又，反應可於冷卻下、冷卻至室溫下、或室溫至加熱下進行。

且，反應時使用過剩量的氮、或於 N-甲基嗎啉、三甲胺、Et₃N、DIPEA、N,N-二甲基苯胺、吡啶、DMAP、皮考林、二甲基吡啶等鹼的存在下進行反應時，因可使反應順利進行故較佳。吡啶亦可兼任溶劑使用。

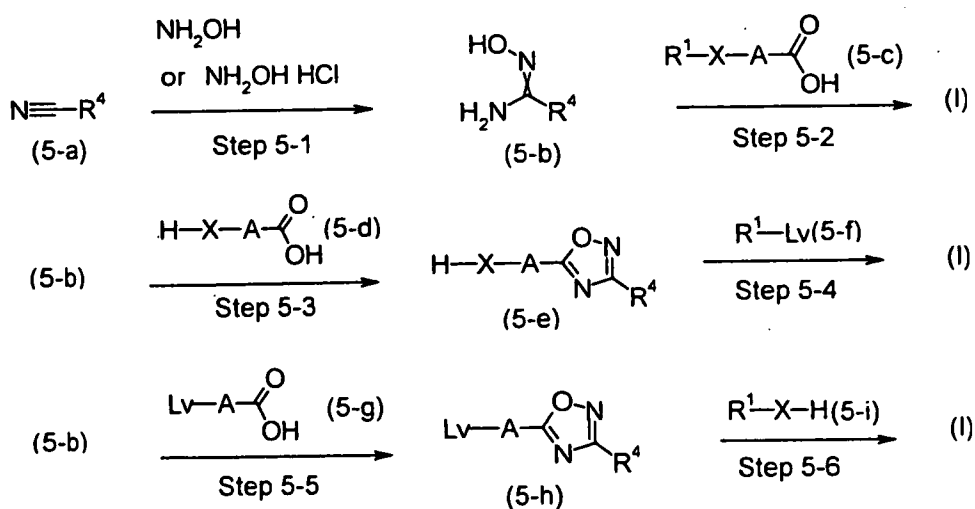
(17)

Step 4-2 所示步驟為脫水步驟，可於鹼存在或非存在下使用三氟乙酸酐、 POCl_3 、 P_2O_5 等脫水劑。

且，於合成上述中間體製造法所記載者以外之中間體雜縮合環時，可採用本說明書之參考例、或實施例所記載的方法、或依據彼等之方法，更可使用公知方法、斯業者自明之方法而製造。

< 第一製法 >

【化15】



[式中，A、X、 R^1 及 R^4 表示如前述所示。Lv 表示脫離基。式 (5-c)、(5-d) 及 (5-g) 所示羧酸可購買販賣品而得、或由販賣品調製出]。

本製法為對於式 (5-a) 所示芳香族腈化合物，使羥基胺作用後所得之式 (5-b) 所示羥基脒與式 (5-c) 所示之羧酸進行反應，製造出式 (I) 所示的本發明化合物之方法。

Step 5-1 所示步驟中，藉由游離的羥基胺、或羥基胺鹽酸鹽於鹼存在下作用，可製造出式 (5-b) 所示羥基脒

(5)

(18)

本反應為，反應可於惰性溶劑中進行。作為溶劑之具體例可舉出 MeOH、EtOH、i-PrOH 等醇類；甲苯、二甲苯等芳香族烴類；醚、THF、二噁烷、二乙氧基乙烷等醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、四氯化碳等鹵化烴類；乙腈；DMF、1,3-二甲基-2-咪唑並烷酮、DMSO 等非質子性極性溶劑；水；或這些的混合溶劑。一般可將醇類使用於反應中。如上述，本反應中使用羥基胺鹽酸鹽時，於鹼存在下進行為佳，作為鹼之具體例可舉出 Na₂CO₃、K₂CO₃ 等碳酸鹼；NaHCO₃、KHCO₃ 等碳酸氫鹼；NaOMe、NaOEt、KO^tBu 等烷氧基；Et₃N、DIPEA 等 3 級胺；DBU、吡啶、二甲基吡啶等有機鹼等。反應溫度依原料化合物種類、反應條件等而不同，可於一般室溫至溶劑的迴流溫度程度下進行。一般為 Na₂CO₃ 等鹼存在下，於 MeOH 等之反應中為惰性的有機溶劑中，室溫至加熱下進行。

Step 5-2 所示步驟為，羥基脒體之醯基化後，續此於環化反應之 2 段階下被構成。醯基化步驟可如以下實施。式 (5-c) 所示化合物可作為游離酸使用於反應，但該反應性衍生物亦可使用於反應。作為反應性衍生物可舉出酸氯化物、酸溴化物等酸鹵化物；甲基酯、乙基酯、苯甲酯等一般酯；醯疊氮；與 HOBt、p-硝基酚、N-羥基琥珀醯亞胺等之活性酯；對稱型酸酐；與烷基碳酸鹵化物等之鹵化羧酸烷基酯、新戊醯鹵化物、p-甲苯磺酸氯化物等之混

(19)

合酸酐；與氯化二苯基磷醯、N-甲基嗎啉反應所得之如磷酸系混合酸酐等混合酸酐。

式(5-c)所示化合物於游離酸下進行反應時，或未分離活性酯下進行反應時，可使用DCC、CDI、DPPA、二乙基磷醯氰化物、EDCI·HCl等縮合劑。

反應可依所使用的反應性衍生物或縮合劑等而不同，但可於鹵化烴類、芳香族烴類、醚類、EtOAc等酯類、乙腈、DMF或DMSO等反應中為惰性之有機溶劑、或彼等混合溶劑中、冷卻下、冷卻至室溫下、或室溫至加熱下進行。

反應於N-甲基嗎啉、三甲胺、Et₃N、DIPEA、N,N-二甲基苯胺、吡啶、DMAP、皮考林、二甲基吡啶等鹼存在下進行反應時，因使反應順利進行。且吡啶可兼任溶劑。

中間體之醯基體經分離純化後，藉由EtOH、二噁烷、甲苯、水等反應中為惰性之有機溶劑中進行加熱，亦可進行環化反應。一般於醯基化後，直接將反應混合物加熱或以微波照射下使其反應，該2段階反應進行1次操作。

作為溶劑之具體例可舉出甲苯、二甲苯、吡啶等芳香族類；二乙醚、THF、二噁烷、二乙氧基乙烷等醚類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、四氯化碳等鹵化烴類；乙腈；DMF、DMA、1,3-二甲基-2-咪唑並烷酮、NMP、DMSO等非質子性極性溶劑；水；或彼等之混合溶劑。反應溫度為依原料化合物種類、反應條件等而不同，但可於室溫至加熱下進行。

(20)

X 表示 -O- 或 -NH- 時，亦可由以下製法合成。

Step 5-3、Step 5-5 所示步驟可與 Step 5-2 所示步驟同樣下進行。

Step 5-4、Step 5-6 所示步驟對於具有式 (5-f) 或式 (5-h) 所示脫離基之化合物，使式 (5-e) 或式 (5-i) 所示酚、苯胺、醇類或胺作用，製造出式 (I) 所示本發明化合物之方法。其中作為脫離基，可舉出氯、溴等鹵素；甲磺醯氧、乙磺醯氧、苯磺醯氧、p-甲苯磺醯氧、p-硝苯磺醯氧、三氟甲磺醯氧等磺醯氧。

反應於常壓或加壓下，溶劑不存在下或適當溶劑中進行。

作為溶劑的具體例可舉出甲苯、二甲苯等芳香族烴類；丙酮、甲基乙基酮等酮類；醚、THF、二噁烷、二乙氧基乙烷等醚類；MeOH、EtOH、i-PrOH、正 BuOH 等醇類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、四氯化碳等鹵化烴類；乙腈；DMF、1,3-二甲基-2-咪唑並烷酮、NMP、DMSO 等非質子性極性溶劑；水；或彼等之混合溶劑。本反應於鹼存在下進行為佳，作為鹼的具體例可舉出 NaH；Na₂CO₃、K₂CO₃；等碳酸鹼；NaHCO₃、KHCO₃ 等碳酸氫鹼；NaOMe、NaOEt、KO^tBu 等烷氧基；Et₃N、三丁基胺、DIPEA 等 3 級胺；DBU、吡啶、二甲基吡啶等有機鹼等，但式 (5-e) 或式 (5-i) 所示胺可為過剩量下兼任。反應溫度依原料化合物種類、反應條件等而不同，但一般於室溫至溶劑的迴流溫度程度下進行。一般於 NaH、Na₂CO₃

(21)

等鹼的存在下，DMF、DMA等反應中為惰性之有機溶劑中，於 -10°C 至加熱下進行。又，式(5-e)或式(5-i)所示胺可作為該鹽而提供於反應中。又，加熱下可照射微波而製造。

且，式(1)所示之幾樣化合物可由如上述所製造之本發明化合物，以公知烷基化、醯基化、取代反應、氧化、還原、水解、脫保護、鹵化等斯業者一般採用之步驟做任意組合而製造。

例如烷基化可使用斯業者一般使用的烷基化反應，於醚類；芳香族烴類；二氯乙烷、二氯乙烷、氯仿等鹵化烴類；DMF、乙腈；非質子性之極性溶劑等反應中為惰性之有機溶劑中、冷卻下、冷卻至室溫下、或室溫至加熱下，於NaH；碳酸鹼；碳酸氫鹼；烷氧基；3級胺；有機鹼鹼存在下進行。

又，例如醯基化可採用斯業者一般使用的醯基化反應，特別於HOBt存在下，EDCI·HCl或CDI、二苯基磷醯氯化物等縮合劑雖依反應條件而不同，一般於醚類；芳香族烴類；二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等鹵化烴類、EtOAc等酯類；乙腈；非質子性溶劑等惰性有機溶劑中，冷卻下、冷卻至室溫下、或室溫至加熱下進行。

如此製造之化合物可於游離下、或常法下施予造鹽處理，分離、純化出該鹽。分離、純化可使用萃取、濃縮、餾去、結晶化、過濾、再結晶、各種層析法等一般化學操作進行。

(22)

各種異構物可利用異構物間之物理化學性質的差距，依據常法進行分離。例如消旋混合物可使用例如誘導出與酒石酸等一般光學活性酸之非對映異構物鹽之光學分割的方法等一般消旋體分割法，可得到光學純化之異構物。又，非對映異構物混合物，例如可藉由分別結晶化或各種層析法等分離。又，光學活性化合物可藉由使用相等光學活性原料而製造。

本發明化合物之作用可藉由以下藥理試驗做確認。

試驗例 1：S1P₁ 增效劑作用確認試驗

① 藉由使用人類 S1P₁ 表現細胞的膜之 GTP [γ -³⁵S] 結合分析對受體增效劑作用之評估

本發明化合物之 *in vitro* S1P₁ 增效劑作用為，使用人類 S1P₁ 表現細胞的膜，藉由 GTP [γ -³⁵S] 對 G 蛋白之功能性結合活性的提高而進行評估。編碼人類 S1P₁ 之 cDNA 係由類大腸 cDNA 基因庫所選殖者，導入表現載體 pcDNA3.1，做成 S1P₁-pcDNA3.1。其此藉由脂質體轉染試劑 (Lipofectamine) 2000 (GIBCO)，將 S1P₁-pcDNA3.1 對 CHO 細胞進行轉移感染，於含有 10% 牛胚胎血清、100 U/mL 盤尼西林、100 μ g/mL 鏈黴素、1 mg/mL G418 二硫酸鹽含有 Ham's F-12 培養基中進行培養，得到對 G418 耐性之安定株。經培養之人類 S1P₁ 表現細胞於含有 1 mM EDTA · 2Na 之 PBS 進行剝離，於含有 0.1 mM EDTA 及蛋白酶抑制劑之 1 mM Tris HCl (pH7.4) 緩衝液中，以玻璃

(23)

製均質機於冰冷下破壞。以 $1,400\times g$ 下進行 10 分鐘離心分離，再將澄清液以 4°C 、60 分鐘、 $100,000\times g$ 下進行離心分離，於含有 1 mM EDTA 之 10 mM Tris HCl (pH7.4) 緩衝液中懸浮後純化膜。將所得之膜 (0.13 mg/mL) 及 50 pM GTP [γ - ^{35}S] (NEN; 非活性 1250Ci/mmol) 與本發明化合物 ($10^{-12}\sim 10^{-5}\text{M}$) 同時於含有 100 mM NaCl、10 mM MgCl_2 、未含有 0.1% 脂肪酸之 BSA、 $5\mu\text{M}$ GDP 之 20 mM HEPES (pH7.0) 緩衝液中 (全量 150 μL) 進行 1 小時反應，以細胞收集器 (Packard, filtermate) 於 GF-C 過濾板上回收膜。過濾板於 50°C 下進行 60 分鐘乾燥，加入微閃爍 0 (Packard) 以微盤用液體閃爍細胞計數器 (Packard, TOP count) 進行測定。本發明化合物及對照組化合物之人類 S1P_1 增效劑作用的評估為，化合物存在下以 GTP [γ - ^{35}S] 結合之飽和狀態所成的最大反應作為 100%，化合物非存在下之 GTP [γ - ^{35}S] 結合反應作為 0% 時的 100 分率，做出非線形回歸曲線之點圖，誘發最大反應之 50% 的增效劑作用之濃度作為 EC_{50} 值 (nM)。

(24)

〔表 1〕

S1P₁ 增效劑作用確認試驗

Ex	S1P ₁ EC ₅₀	Ex	S1P ₁ EC ₅₀	Ex	S1P ₁ EC ₅₀
2	13	60	2.1	151	11
5	5.5	64	5.7	152	7.6
6	1.2	65	4.0	158	1.8
8	5.4	67	3.7	163	1.9
12	4.7	81	5.9	164	2.8
15	2.1	87	3.7	173	4.3
23	6.8	106	8.7	181	4.7
26	4.7	110	6.2	182	4.2
37	5.4	119	4.3	193	6.8
48	6.5	120	4.6	194	2.0
51	13	121	12	196	5.3
54	2.3	143	5.4	197	3.3
59	3.8	147	3.2		

其結果，確認出本發明化合物具有 S1P₁ 增效劑作用。

② 小鼠末梢血淋巴球減少症之評估

小鼠末梢血淋巴球減少症可如以下，經口投與 24 小時後進行評估。6~10 週齡之雄性 Lewis 小鼠（日本 Charles River）以隨機性地分組（n=3），本發明化合物懸浮於含有 0.5% 甲基纖維素之蒸餾水中，經導管進行經口投與。投與 24 小時後於醚麻醉下進行 0.2 ml 眼底採血。血液樣品中馬上加入 EDTA·4K 及肝素防止其凝固，以全自動血球計算器（SYSMEX；XT-2000i）測定血液中的淋巴球數。藉由本發明化合物之末梢血的淋巴球數減少，可使用同時進行的含有 0.5% 甲基纖維素之蒸餾水投與群的淋巴球數作為 100% 時的 100 分率，藉由本發明化合

99年1月22日

(25)

物之投與使末梢血中淋巴球數減少 50% 的投與量作為 ED₅₀ 值 (mg/kg)。

對於國際公開第 WO2004/103279 號冊子所記載的對照化合物 1、2、認為被包含於國際公開第 WO 2005/032465 號冊子的對照化合物 3 與實施例 119 之化合物，比較小鼠末梢血淋巴球減少中投與後 24 小時之 ED₅₀ 值。

〔表 2〕

藥劑投與 24 小時後減少小鼠末梢血淋巴球之 ED₅₀ 值

Compound	Structure	24 時間後之 ED ₅₀ 值
Ex 119		0.071 mg/kg
對照化合物1		1.4 mg/kg
對照化合物2		8.8 mg/kg
對照化合物3		3.7 mg/kg

結果，實施例 119 化合物於 24 小時後亦顯示強 ED₅₀ 值，判定為具有藥效持續性。

即，本發明化合物因具有 S1P₁ 增效劑作用，故可作為因淋巴球浸潤所引起的疾病，例如臟器、骨髓、或組織

(26)

移植片排斥或移植物抗宿主病 (graft versus host disease)、風濕性關節炎、多發性硬化症、全身性紅斑性狼瘡、腎病症後群 (nephrotic syndrome)、腦髓膜炎、重症肌無力症 (Myasthenia Gravis)、胰臟炎、肝炎、腎炎、糖尿病、肺障害、氣喘、異位性皮膚炎、發炎性腸疾病、動脈粥狀硬化 (atherosclerosis)、虛血再灌流障害等自身免疫疾病或發炎性疾病，且對於因細胞異常增殖或集積所引起的疾病，例如癌症、白血病等之治療劑或預防劑的有效成分

且，本發明化合物係以基於對於 S1P₁ 之增效劑活性，對於以下疾病的治療及/或預防亦有用。

乾癬、接觸皮膚炎、濕疹樣皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、類天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、血管性水腫、脈管炎、紅斑、皮膚之好酸球增多症、紅斑性狼瘡、青春痘、圓形脫毛等發炎性或高增殖性皮膚病、或介著免疫系之皮膚病表現；角結膜炎、春季卡他 (spring catarrh)、過敏性結膜炎、與貝西氏病關連之葡萄膜炎、角膜炎、泡疹性角膜炎、圓錐角膜炎、角膜之上皮性營養障害、角膜白斑、眼性天疱瘡、蠶蝕性角膜潰瘍、鞏膜炎、grabe 之眼障害、福克-小柳-原田症候群、乾性角結膜炎 (乾眼症)、小水疱、虹彩毛樣體炎、類肉腫症、內分泌腺之眼障害等眼睛的自身免疫疾病/過敏性疾病；可逆閉塞性氣道病 (氣喘 (例如支氣管氣喘、過敏性氣喘、固定氣喘、外部氣喘、塵氣喘等)、特別為慢性或難治性氣

(27)

喘（例如，慢性氣喘、氣道過敏症等）、支氣管炎等）；黏膜或脈管發炎（例如胃潰瘍、虛血性或血栓症之脈管損傷、老化黃斑症、糖尿病性黃斑症、虛血性腸炎、腸炎、壞死性全腸炎、因燒傷引起的腸管障害、以白三烯 B₄ 作為傳達物質之疾病等）；如直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥胖細胞症、麩質過敏症（Celiac Disease）、克隆病、潰瘍性大腸炎等腸發炎/過敏性疾病；例如偏頭痛、鼻炎、濕疹等、離開胃腸管之部位所表現的症狀之食物關連過敏性疾病；例如原發性黏膜性浮腫、自身免疫性萎縮性胃炎、早發更年期、若年型糖尿病、尋常性天疱瘡、類天疱瘡、交感性眼炎、水晶體原性葡萄膜炎、突發性白血球減少症、活動性慢性肝炎、突發性肝硬變、圓盤狀之紅斑性狼瘡、修格蘭氏症（Sjogren syndrome）、自身免疫睪丸炎、關節炎（例如變形關節炎等）、多發性軟骨炎等自身免疫疾病及發炎性疾病；例如膜性腎症、膜性增殖性腎炎、巢狀絲球體硬化症、半月體形成性腎炎、絲球體腎炎、IgA 腎症、尿細管間質性腎炎、糖尿病性腎症等腎疾病。又，本發明化合物可使用於肝疾病（例如免疫原性病（例如自身免疫肝疾病、原發性膽汁性肝硬變、硬化性膽管炎、如其他慢性自身免疫肝疾病）、部分肝臟切除、急性肝壞死（例如毒素、病毒性肝炎、休克、缺氧症、其他引起的壞死）、B 型肝炎、非 A·非 B 型肝炎、肝硬化、肝不全（例如劇症肝炎、遲發性肝炎、肝功能不全（急性肝不全或慢性肝疾病））、等治療及/或預防。

(28)

又，本發明化合物作為 S1P₁ 增效劑可以單劑、或與 1 個以上之藥劑組合，以相同或相異的用量，以相同或相異的投與路徑下進行投與。作為可組合的藥劑，雖未限定於以下所示者，但可舉出環孢靈 (Cyclosporin) A、他克莫司 (Tacrolimus)、西羅莫司 (Sirolimus)、艾菲羅立斯、mycophenolate、硫唑嘌呤 (Azathioprine)、布雷庫納、來氟米特 (leflunomide)、fingolimod、抗 IL-2 受器抗體 (例如達希利斯等)、抗 CD3 抗體 (例如 OKT3 等)、抗 T 細胞免疫球蛋白 (例如 AtGam 等)、Belatacept、阿巴西普 (abatacept)、cyclophosphamide、β-介白素、阿司匹林、乙醯氨基酚 (acetaminophen)、布洛芬、拿百疼、piroxicam、及抗發炎性類固醇 (例如 prednisolone 或 examethasone) 等。

式 (I) 所示化合物或其鹽的 1 種或 2 種以上作為有效成分含有之製劑，可使用一般使用於製劑化之載體或賦形劑、其他添加劑而調製。

投與可以錠劑、丸劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑、液劑等經口投與、或靜脈注射、肌肉注射等注射劑、塞劑、經皮劑、經鼻劑或吸入劑等非經口投與之任一形態亦可。投與量依症狀、投與對象之年齡、性別等各種情況做適宜決定，一般於經口投與之情況為，成人每天為 0.001 mg/kg 至 100 mg/kg 程度，將此分為 1 次或分為 2~4 次進行投與。又，依症狀進行靜脈投與時，一般成人每次為 0.0001 mg/kg 至 10 mg/kg 之範圍下，1 天分為 1 次至複數次投與

(29)

。又，吸入時，一般成人每次為 0.0001 mg/kg 至 1 mg/kg 之範圍下，1 天分 1 回至複數次投與。

作為本發明之經口投與之固體組成物，可使用錠劑、散劑、顆粒劑等。對於如此固體組成物，可將 1 種或 1 種以上的活性物質與至少 1 種的惰性賦形劑、例如乳糖、甘露糖醇、葡萄糖、羥基丙基纖維素、微結晶纖維素、澱粉、聚乙烯基吡咯烷酮、甲基矽酸鋁酸鎂等。組成物可依據常法，可含有惰性添加劑、例如硬脂酸鎂等之滑澤劑或羧酸甲基澱粉鈉等之崩壞劑、溶解補助劑。錠劑或丸劑若必要可以糖衣或胃溶性或腸溶性塗佈劑覆膜。

使用於經口投與之液體組成物，可含有藥劑學上可被接受的乳劑、液劑、懸浮劑、糖漿劑、甘香酒劑等，一般使用的惰性溶劑、例如含有純水、乙醇。該組成物中除惰性溶劑以外亦可含有如可溶化劑、濕潤劑、懸浮化劑之補助劑、甜味劑、矯味劑、芳香劑、防腐劑。

作為使用於非經口投與之注射劑，可含有無菌水性或非水性之液劑、懸浮劑、乳劑。作為水性溶劑，例如含有注射用蒸餾水及生理食鹽水。作為非水性之溶劑，例如可舉出如丙二醇、聚乙二醇、橄欖油之植物油、如乙醇之醇類、polysolvate80 (局方名) 等。如此組成物可含有等張化劑、防腐劑、濕潤劑、乳化劑、分散劑、安定化劑、溶解補助劑。這些可通過例如細菌保留過濾器進行濾過、添加殺菌劑或經照射使其無菌化。又，製造這些無菌固體組成物時，可於使用前使用無菌水或無菌之注射用溶劑進行

(30)

溶解、懸浮再使用。

吸入劑或經鼻劑等經黏膜劑使用固體、液體、半固體狀，可依據過去公知方法進行製造。例如如乳糖或澱粉之賦形劑、或可再適宜地添加 pH 調整劑、防腐劑、界面活性劑、滑澤劑、安定劑或增黏劑等。投與可使用適當吸入或吹送之裝置。例如使用計量投與吸入裝置等公知裝置或噴霧器，化合物可為單獨或經處方之混合物的粉末，或與醫藥上可被接受的載體組合後作為溶液或懸浮液而投與。乾燥粉末吸入器等亦可為單次或多次投與用者，可利用乾燥粉末或粉末含有膠囊。或使用適當驅出劑、例如氫氟鏈烷、氫氟鏈烷或二氧化碳等之適當氣體經加壓氣溶噴霧等之形態。

作為外用劑包含軟膏劑、硬膏劑、乳霜劑、凝膠劑、貼合劑、噴霧劑、乳液劑、點眼劑、眼軟膏等。含有一般所使用的軟膏基劑、乳液基劑、水性或非水性液劑、懸浮劑、乳劑等。例如作為軟膏或乳液基劑可舉出聚乙二醇、羧基乙烯基聚合物、白色凡士林、紫雲膏、聚環氧乙烷硬化蓖麻油、單硬脂酸甘油酯、硬脂醇類、鯨蠟醇類、乙氧硬化醇、倍半油酸山梨糖醇酐等。

【實施方式】

以下，依據實施例對本發明做詳細說明。本發明未受到下述實施例所記載之化合物的發明所限定。又，舉例出原料化合物之製法製造例。

(31)

[下述表中，Pr 表示製造例號碼，Structure 表示結構式。結構式中的簡稱為 Me：甲基基、Et：乙基基。交叉雙鍵：順與反式之混合物，數據欄有時僅記載數字，表示 MS 數據。MS 表示質量分析數據。表中、RT 表示 HPLC (High performance liquid chromatography) 中的停留時間 (retention time)，M 表示分鐘。HPLC 之條件為 [管柱：Intertsil ODS-3 4.6×150 mm, 溶離液 0.01M KH₂PO₄ aq./MeCN (3 : 7)、流速：1.0ml/min、檢出波長：254nm]。表中記載 ¹H-NMR 數據時，以四甲基矽烷作為內部標準，若無特別記載時表示將 DMSO-d₆ 作為測定溶劑之 ¹H-NMR 的訊息 δ (ppm) (積分值、分裂圖形)。簡稱如下意義。s：singlet、d：doublet、t：triplet、q：quartet、dd：double doublet、ddd：double double doublet、dt：double triplet、dm：double multiplet、br：broad、brs：broad singlet、Hz：Hertz、CDCl₃：重氯仿、DMSO-d₆：二甲基亞砷-d₆、本說明書中 NMR 為 ¹H-NMR：質子核磁共振。以下同樣]。

製造例 1

將咪唑並 [1,2-a] 吡啶-7-甲腈鹽酸鹽 (1.50g)、羥基胺鹽酸鹽 (301mg) 與 Na₂CO₃ (3.50 g) 於 CH₃OH (57 ml) 中 60℃ 下 6 小時攪拌。反應液經冷卻濃縮，以 LC-MS 確認反應結束。殘渣中加入水，以 EtOAc 做 2 次萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨，以無水 MgSO₄ 乾燥後

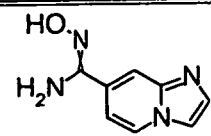
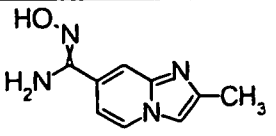
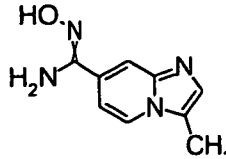
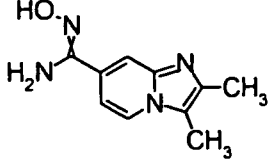
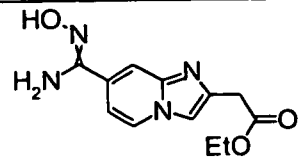
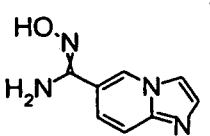
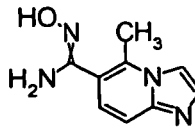
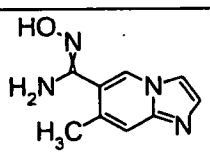
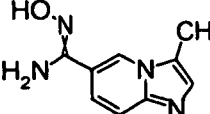
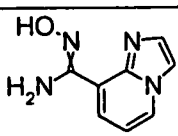
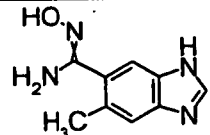
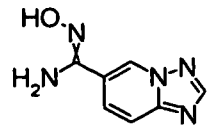
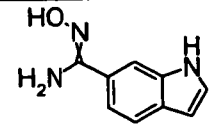
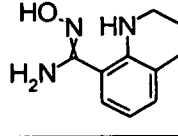
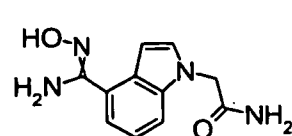
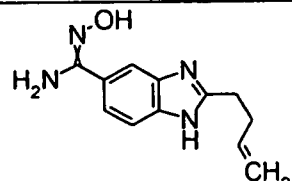
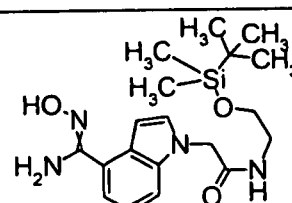
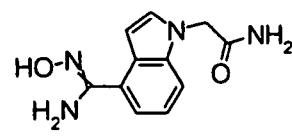
(32)

過濾，濾液經濃縮得到 N'-羥基咪唑並〔1,2-a〕吡啶-7-甲醯胺（850 mg）之白色固體。

表之 Pr 1-1 至 Pr 1-17 所示化合物由與製造例 1 同樣方法下製造。

(33)

【表 3】

Pr	Structure	MS	Pr	Structure	Data
1		177	1-1		191
1-2		191	1-3		205
1-4		263	1-5		177
1-6		191	1-7		RT: 1.79 M
1-8		191	1-9		177
1-10		191	1-11		RT: 1.64 M
1-12		RT: 1.60 M	1-13		192
1-14		233	1-15		231
1-16		391	1-17		

製造例 2

50 ml 之反應容器中，於 1H-吡啶-4-甲腈 (5.00 g)

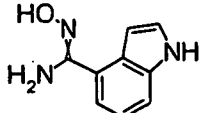
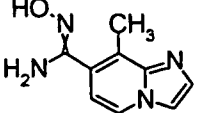
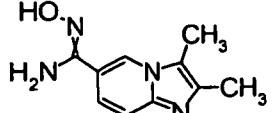
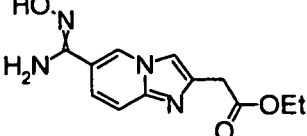
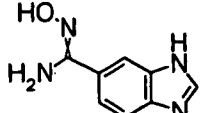
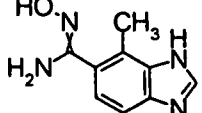
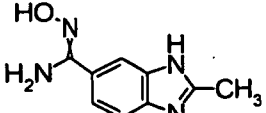
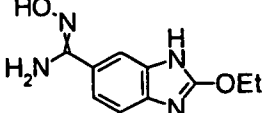
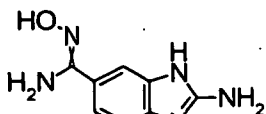
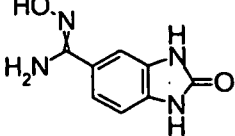
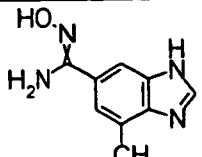
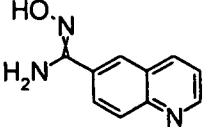
(5)

(34)

的 CH_3OH (100 ml) 溶液中室溫下加入羥基胺 (50% 水溶液)，經 15 小時迴流 (以 TLC 確認反應結束)。反應液經減壓濃縮，以甲苯進行 3 此共沸。所得之固體以 IPE 洗淨。得到 N'-羥基-1H-吲哚-4-羧基亞胺 (6.12 g) 之白色固體。

表之 Pr 2-1 至 Pr 2-26 所示化合物由與製造例 2 同樣方法下製造。

【表 4】

Pr	Structure	MS	Pr	Structure	MS
2		176	2-1		191
2-2		205	2-3		263
2-4		177	2-5		191
2-6		191	2-7		221
2-8		192	2-9		193
2-10		191	2-11		188

(35)

【表 5】

Pr	Structure	MS	Pr	Structure	MS
2-12		202	2-13		
2-14		RT: 1.68 M	2-15		177
2-16		NMR 下記	2-17		
2-18		RT: 1.62 M	2-19		200
2-20		RT: 1.69 M	2-21		RT: 1.62 M
2-22		RT: 1.62 M	2-23		177
2-24		225	2-25		177
2-26		177			

【表 6】

Pr	NMR
2-16	5.71(2H,s),6.47(1H,d),7.50(1H,d),7.61(1H,d), 7.93(1H,d),9.78(1H,s),11.70(1H,s)

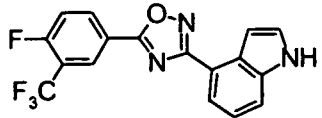
製造例 3

N²-羟基-1H-咪唑-4-甲酰胺 (1.00 g)、4-氟-3-(三 (S))

(36)

氟甲基) 安息香酸 (1.19 g) 及 EDCI·HCl (1.32 g) 之二噁烷 (30 ml) 懸浮液於室溫中進行 1 小時攪拌，再進行 18 小時加熱迴流。反應混合物經減壓濃縮後，添加氯仿與水並攪拌。過濾不溶物。母液之有機層以水洗後以無水 MgSO₄ 乾燥後過濾，濾液經減壓濃縮。經過濾之不溶物與經濃縮之母液合併，以矽膠層析法 (n-己烷 : EtOAc = 80 : 20) 進行純化。目的物中加入丙酮並進行加熱溶解後，添加正己烷，過濾析出之固體，得到 4- { 5- [4-氟-3- (三氟甲基) 苯基] -1,2,4-噁二唑-3-基 } -1H-吡啶 (391 mg) 之白色固體。

【表 7】

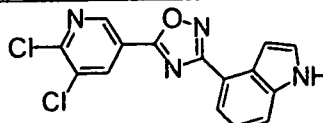
Pr	Structure	MS
3		346

製造例 4

將 N²- { [(5,6-二氫吡啶-3-基) 羰基] 氧基 } -1H-吡啶-4-羧脒 (1.91 g) 加入二噁烷 (40 ml) ，經 5 小時加熱迴流。減壓濃縮後，以矽膠管柱層析法 (EtOAc) 進行純化。所得之固體中加入丙酮，使其加熱懸浮。冷卻後過濾不溶物，得到 4- [5- (5,6-二氫吡啶-3-基) -1,2,4-噁二唑-3-基] -1H-吡啶 (1.44 g) 之淡黃色粉末。

(37)

【表 8】

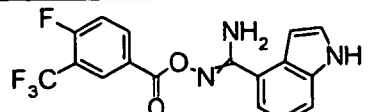
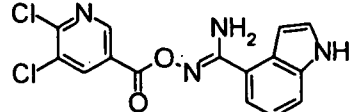
Pr	Structure	MS
4		331, 329

製造例 5

將 N^2 -羥基-1H-吡啶-4-甲醯胺 (3.42 g) 與 4-氟-3-(三氟甲基)安息香酸 (4.07 g) 之 THF (70 ml) 溶液於 -10°C 以下冷卻後添加 DIC (3.7 ml)。於 $-15 \sim -5^\circ\text{C}$ 下進行 3 小時攪拌，將反應混合物減壓濃縮。殘渣懸浮於氯仿後，過濾不溶物。所得之粉末經矽膠層析法 (n-己烷 : EtOAc = 50 : 50) 純化後得到 N^2 -{ [4-氟-3-(三氟甲基)苯甲醯基] 氧基 }-1H-吡啶-4-甲醯胺 (8.40 g) 之白色固體。

表之 Pr 5-1 所是的化合物由與製造例 5 同樣方法下製造。

【表 9】

Pr	Structure	MS	Pr	Structure	MS
5		388, 366	5-1		-

製造例 6

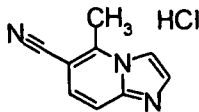
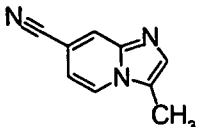
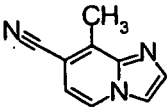
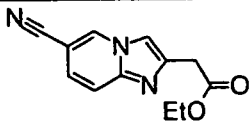
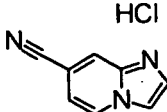
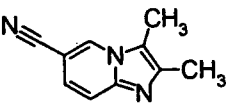
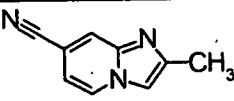
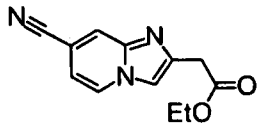
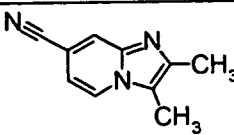
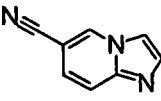
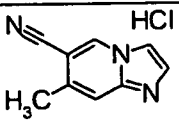
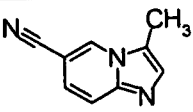
6-氨基-2-甲基煙鹼脛 (960 mg) 之乙醇 (34 ml) 溶液中 60°C 下加入 40% 氯乙醛水溶液 (2.36 ml)，反應混

(38)

合物進行 8 小時迴流。過濾所生成的沈澱，得到 5-甲基咪唑並〔1,2-a〕吡啶-6-甲腈鹽酸鹽 (580 mg) 之白色固體。

表之 Pr 6-1 至 Pr 6-11 所示化合物由與製造例 6 同樣方法下製造。

【表 10】

Pr	Structure	MS	Pr	Structure	MS
6		158	6-1		158
6-2		158	6-3		252
6-4		144	6-5		172
6-6		NMR 下記	6-7		252
6-8		172	6-9		NMR 下記
6-10		158	6-11		158

【表 11】

Pr	NMR
6-6	2.39(3H,s),7.14(2H,m),7.92(1H,s),8.18(1H,s),8.62(1H,d)
6-9	7.48(1H,dd,J=1.6,9.3Hz),7.74(1H,d,J=9.3Hz),7.76(1H,d,J=1.6Hz),8.06(1H,s),9.37(1H,s)

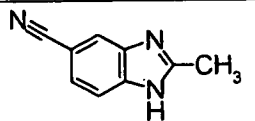
製造例 7

(5)

(39)

3,4-二胺基苯並腈 (500 mg) 之 AcOH 溶液 (10 ml) 中於室溫下加入 Ac₂O (372 μl)。反應混合物進行 15 小時迴流 (油浴 150°C)。冷卻至室溫後濃縮至 AcOH 成半量。以 Na₂CO₃ 水溶液中中和，並以 EtOAc 萃取。有機層以飽和 NaHCO₃ 水溶液與飽和食鹽水洗淨，以無水 MgSO₄ 乾燥後過濾，濾液經濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法純化後得到淡紅色 2-甲基-1H-苯並咪唑-5-甲腈 (390 mg)。

【表 1 2】

Pr	Structure	MS
7		158

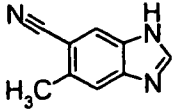
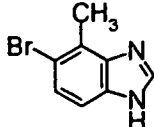
製造例 8

進行 4,5-二胺基-2-甲基苯並腈 (20 mg) 與甲酸 (6 ml) 之反應混合物進行 3 小時迴流。反應液冷卻後濃縮。殘渣中加入 1M NaOH 水溶液，並以 EtOAc 萃取。有機層以無水 MgSO₄ 乾燥後過濾，濾液經濃縮後得到 5-甲基-1H-苯並咪唑-6-甲腈之無色粉末。

表之 Pr 8-1 所示化合物由與製造例 8 同樣方法下製造。

(40)

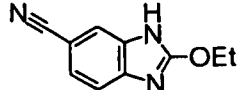
【表 1 3】

Pr	Structure	MS	Pr	Structure	MS
8		158	8-1		211, 213

製造例 9

3,4-二胺基苯並腈 (400 mg) 之原甲酸乙酯溶液 (6.48 ml) 中加入 AcOH (238 mg), 80°C 下攪拌 2 小時。反應液冷卻至室溫後以 EtOAc 與 1M NaOH 水溶液分層。有機層以飽和食鹽水洗淨, 以無水 Na₂SO₄ 乾燥後過濾, 濾液經濃縮, 並以矽膠層析法純化後得到 2-乙氧基-1H-苯並咪唑-6-甲腈 (164 mg) 之無色粉末。

【表 1 4】

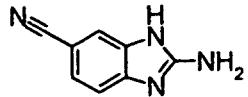
Pr	Structure	MS
9		210

製造例 10

3,4-二胺基苯並腈 (400 mg) の CH₃OH (4 ml) 懸浮液中加入 BrCN (477 mg), 並於 20°C 下進行 14 小時攪拌。反應混合物中加入 1M NaOH 水溶液 (0.117 ml) 並濃縮。殘渣中加入氯仿: CH₃OH = 10:1 (10 ml) 所產生的不溶物經過濾除去。濾液經濃縮所得之殘渣以矽膠管柱層析法純化後得到 2-胺基-1H-苯並咪唑-6-甲腈 (311 mg) 之淡橙色粉末。

(41)

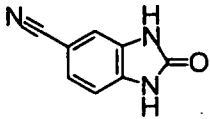
【表 1 5】

Pr	Structure	MS
10		159

製造例 11

3,4-二胺基苯並脲 (350 mg) 之甲苯 (5.5 ml) 溶液中加入 CDI (554 mg), 於 125°C 下進行 2 小時攪拌。反應混合物中加入 1M NaOH 水溶液 (0.117 ml), 並以 EtOAc 萃取。有機層以無水 MgSO₄ 乾燥後過濾, 濾液將濃縮。以 IPE/IPA 進行粉末化洗淨得到 2-氧代-2,3-二氫-1H-苯並咪唑-5-甲腈 (423 mg) 之無色粉末。

【表 1 6】

Pr	Structure	NMR
11		7.07(1H,d,J=8.2Hz), 7.31(1H,d,J=1.6Hz), 7.39(1H,dd,J=1.6, 8.2Hz),11.12(2H,br)

製造例 12

N-(4-氰-2-硝苯基) 戊-4-烯醯胺 (1.0 g) 之 AcOH/乙醇 (1:1, 20 ml) 混合液中加入鐵粉末 (710 mg)。反應液將進行 110°C 之 3 小時加熱後濃縮。殘渣中加入氯仿, 以飽和 NaHCO₃ 水溶液中中和。將有機層以無水 MgSO₄ 乾燥後過濾, 除去乾燥劑並將溶劑減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析法進行純化後得到 3-丁烯-1H-苯並咪唑-5-甲腈

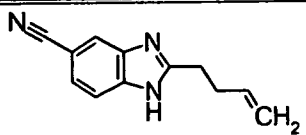
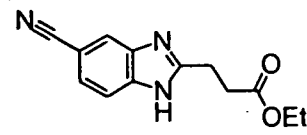
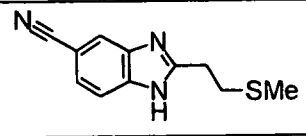
(5)

(42)

(405 mg) 之無色液體。

表之 Pr 12-1 至 Pr 12-2 所示化合物由與製造例 12 同樣方法下製造。

【表 1 7】

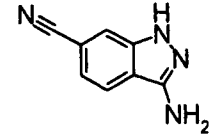
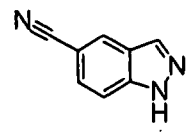
Pr	Structure	MS	Pr	Structure	MS
12		220	12-1		266
12-2		218			

製造例 13

2-氟對苯二甲腈 (500 mg) 與 Et_3N (572 μl) 之 EtOH (20 ml) 溶液中加入聯胺 1 水合物，並於 60°C 下進行 16 小時反應後濃縮。殘渣以二乙醚洗淨後得到 3-胺基-1H-吡啶-6-甲腈 (488 mg) 之黃色固體。

表之 Pr 13-1 所示化合物由與製造例 13 同樣方法下製造。

【表 1 8】

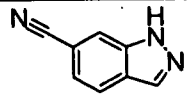
Pr	Structure	MS	Pr	Structure	MS
13		157	13-1		

製造例 14

(43)

3-胺基-1H-吲唑-6-甲腈 (345 mg) 之 AcOH 懸浮液中於 0°C 下慢慢加入 NaNO₂ 水溶液 (301 mg)。室溫下攪拌 2.5 天，過濾殘渣後以冷水洗淨。殘渣中加入 0.1M HCl 與 DME，於 80°C 下攪拌 2 小時。反應混合物以飽和 NaHCO₃ 水溶液中中和，並以 EtOAc 萃取。有機層以無水 MgSO₄ 乾燥並濃縮。殘渣以矽膠管柱層析法 (n-己烷 : EtOAc = 80 : 20-50 : 50) 進行純化後得到 1H-吲唑-6-甲腈 (175 mg) 之黃色固體。

【表 19】

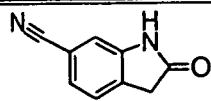
Pr	Structure	MS
14		142

製造例 15

將 (4-氟-2-硝苯基) 乙酸甲基 (128 mg) 溶解於 AcOH (3.0 ml) 中，加入鐵粉末 (129 mg)，反應液於 100°C 之油浴中進行 1.5 小時攪拌。濃縮並除去 AcOH 後加入 EtOAc。過濾褐色固體，有機層以 1 M HCl 水與飽和食鹽水洗淨，以無水 MgSO₄ 乾燥並濃縮。殘渣以矽膠管柱層析法 (氯仿 : CH₃OH = 99 : 1-95 : 5) 進行純化後得到 2-氧代吲哚滿-6-甲腈 (52.0 mg) 之淡黃色固體。

(44)

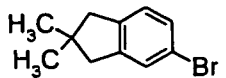
【表 2 0】

Pr	Structure	MS
15		157

製造例 16

6-溴-2,2-二甲基茚滿二甲基茚滿-1-酮 (124 mg) 之 TFA 溶液 (4.44 g, 3.0 ml) 中於室溫下加入三乙基矽烷 (150 mg, 207 μ l)。室溫下進行 2.5 天攪拌後，反應液中加入水使反應停止，以水與飽和 NaHCO_3 水溶液洗淨。該反應混合物以 EtOAc 萃取。有機層以無水 MgSO_4 乾燥後過濾，並濃縮濾液。殘渣以矽膠管柱層析法 (n-己烷 only) 進行純化後得到 5-溴-2,2-二甲基茚滿 (114 mg) 之無色油狀物。

【表 2 1】

Rf	Structure	NMR
16		1.09(6H,s),2.63(2H,s),2.68(2H,s),7.13(1H,d),7.27(1H,dm),7.36(1H,m)

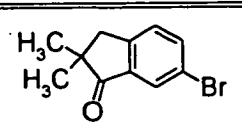
製造例 17

THF (30 ml) 中、6-溴-1-茚滿酮 (300 mg) 與碘甲烷 (504 mg, 221 μ l) 之混合物中 0°C 下添加 60% NaH (125 mg)。室溫下進行 3.5 小時攪拌，以飽和 NH_4Cl 水洗淨。混合物以 EtOAc 萃取，有機層以無水 MgSO_4 乾燥後

(45)

過濾後濃縮濾液。殘渣以矽膠管柱層析法（*n*-己烷：
EtOAc = 100 : 0-80 : 20）純化後得到 6-溴-2,2-二甲基-1-
茛滿酮（158 mg）之淡黃色油狀物。

【表 2 2】

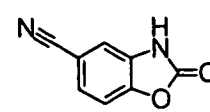
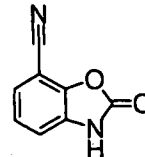
Pr	Structure	MS
17		261; 263

製造例 18

3-胺基-4-羥基苯並噁（730 mg）之 DMF（10 ml）溶
液中 0℃ 下加入 CDI（1.06 g），室溫下攪拌 3.5 小時。
反應液以水（100 ml）稀釋，以 EtOAc（200 ml）萃取。
有機層以無水 MgSO₄ 乾燥後過濾，將濾液進行減壓濃縮
。殘渣以矽膠管柱層析法（氯仿：CH₃OH = 98 : 2-93 : 7
）進行純化後得到 2-氧代-2,3-二氫-1,3-苯並噁啶-5-甲腈
（647 mg）之淡黃色固體。

表之 Pr 18-1 所示化合物係由與製造例 18 同樣方法下
製造。

【表 2 3】

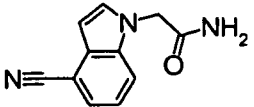
Pr	Structure	MS	Pr	Structure	MS
18		159	18-1		183

(46)

製造例 19

60% NaH (12.38 g) 之 DMF 溶液 (480 ml) 中於 0°C 下滴入 1H-吡啶-4-甲腈 (40.0 g) 之 DMF 溶液 (80 ml)。0°C 下攪拌 30 分鐘後，於室溫下進行 0.5 小時攪拌。其次再於 0°C 下滴入 2-溴乙醯胺 (40.76 g) 之 DMF 溶液 (80 ml)。由 0°C 昇溫至室溫，進行 12 小時攪拌。反應溶液中加入水 (1200 ml)，過濾析出之白色固體。以熱水 (300 ml)、二異丙醚 (200 ml) 洗淨得到 2-(4-氰-1H-吡啶-1-基) 乙醯胺 (52.1 g) 之白色固體。

【表 2 4】

Pr	Structure	MS
19		222

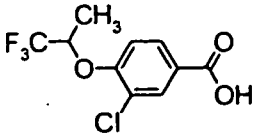
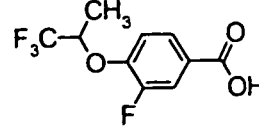
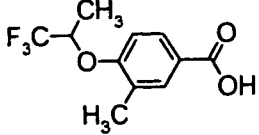
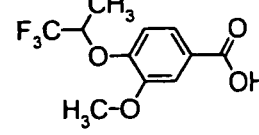
製造例 20

3-氯-4-(2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基) 苯並腈 (430 mg) 之 IPA 溶液 (3 ml) 中加入 5M NaOH 水溶液 (1.37 ml)，於 80°C 下攪拌 24 小時，再加入 5M NaOH 水溶液 (1.37 ml)，於 95°C 下攪拌 24 小時。反應液濃縮至一半量。殘渣中加入 12M HCl 所生成的沈澱經過濾後乾燥得到 3-氯-4-(2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基) 安息香酸之黃色固體。

表之 Pr 20-1 至 Pr 20-3 所示化合物係由製造例 20 同樣方法下製造。

(47)

【表 2 5】

Pr	Structure	MS	Pr	Structure	MS
20		267	20-1		251
20-2		247	20-3		263

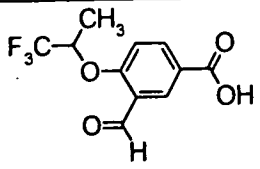
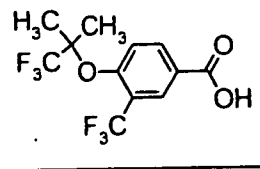
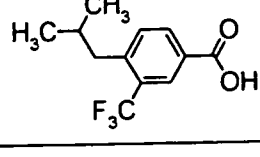
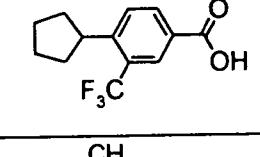
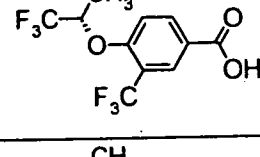
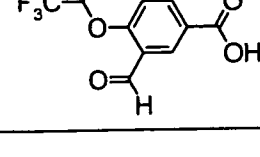
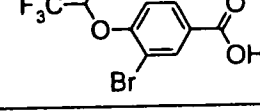
製造例 21

3-(二氟甲基)-4-(2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基)苯並腈 (234 mg) 中加入水 (2 ml) 與硫酸 (2 ml)，經 24 小時迴流。冷卻至室溫後，將反應液以 5M NaOH 水溶液鹼性化後以二乙醚 (30 ml) 萃取。水層以 1M HCl 酸性，以 EtOAc 萃取。有機層以無水 MgSO₄ 乾燥後過濾，並將濾液減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析法 (氯仿 : CH₃OH = 97 : 3-90 : 10) 進行純化後得到 3-甲醯基-4-(2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基)安息香酸 (151 mg) 之白色固體。

表之 Pr 21-1 至 Pr 21-6 所示化合物係由製造例 21 同樣方法下製造。

(48)

【表 2 6】

Pr	Structure	MS	Pr	Structure	MS
21		261	21-1		315
21-2		245	21-3		257
21-4		301	21-5		261
21-6		311, 313			

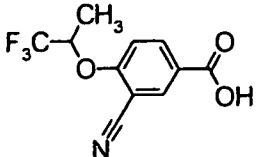
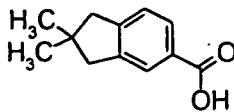
製造例 22

5-溴-2-(2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基)苯並腈之甲苯/THF (4:1) 混合溶劑中於 -78°C 下加入 $n\text{-BuLi}$ 之正己烷溶液。通過 CO_2 氣體下進行 0.5 小時攪拌。反應液中加入 1M NaOH 水溶液使其停止，再以二乙醚萃取。有機層中加入 1M HCl 使其成酸性，以 EtOAc 萃取後以無水 MgSO_4 乾燥並濃縮。殘渣以矽膠層析法 (氯仿： CH_3OH = 97:3-90:10) 洗淨後得到 3-氟-4-(2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基)安息香酸之白色固體。

表之 Pr 22-1 所示化合物係由製造例 22 同樣方法下製造。

(49)

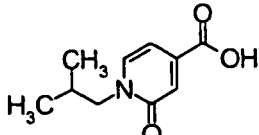
【表 2 7】

Pr	Structure	MS	Pr	Structure	MS
22		258	22-1		189

製造例 23

甲基 1-異丁基 -2-氧代 -1,2-二氫吡啶 -4-羧酸酯 (430 mg) 之 CH_3OH -THF (4 ml-3 ml) 的混合溶液中加入 1M NaOH 水溶液 (4.1 ml)。室溫下攪拌 10 小時後減壓濃縮，加入水 (10 ml) 後，加入 1M HCl 至 pH=3。所生成的固體經過濾後水洗，並減壓乾燥得到 1-異丁基 -2-氧代 -1,2-二氫吡啶 -4-羧酸 (325 mg) 之白色粉末。

【表 2 8】

Pr	Structure	MS
23		194

製造例 24

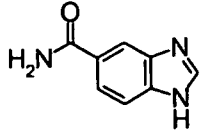
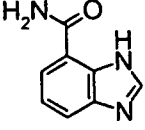
1H-苯並咪唑 -5-羧酸 (75.0 g) 之二氯甲烷溶液 (750 ml) 中，使乙二醯氮化物 (76.3 g, 52.4 ml) 於室溫下進行 1 小時反應後，反應液經濃縮。殘渣之 THF (750 ml) 溶液中，冰冷下加入 28% NH_3 水溶液 (5 ml)。該反應混合物於同溫下進行 30 分攪拌並濃縮反應液。紫色殘渣

(50)

以 IPE/IPA 粉末化洗淨後過濾，得到 1H-苯並咪唑-6-甲醯胺 (129 g) (含有無機鹽)。

表之 Pr 24-1 所示化合物係由製造例 24 同樣方法下製造。

【表 29】

Pr	Structure	MS	Pr	Structure	MS
24		162	24-1		184

製造例 25

製造例 25-1

1H-1,2,3-苯並三唑-5-羧酸 (2 g) 與 EDCI · HCl (2.82 g) 之 HOBt 的 DMF 溶液 (70 ml) 中加入 NH₃ 水溶液 (5.1 ml)，室溫下進行 2 小時反應。濃縮後，殘渣以飽和 NaHCO₃ 水洗淨並過濾、乾燥後得到 1H-1,2,3-苯並三唑-5-甲醯胺 (1.98 g) 之黑色固體。

製造例 25-3

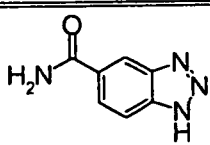
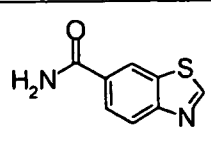
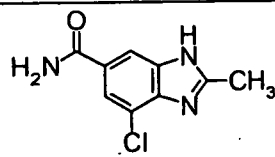
50 ml 之反應容器中，於 4-氯-2-甲基-1H-苯並咪唑-6-羧酸甲基酯 (300 mg) 之甲醯胺溶液 (2.65 ml) 中室溫下加入 NaOCH₃ (288 mg)。80℃ 下進行 3 小時攪拌。以 TLC、LC 確定反應結束後濃縮反應液，反應溶液中加入水使反應停止。以 EtOAc 萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨並以無水 MgSO₄ 乾燥後過濾，濃縮濾液。以矽膠管柱層析 (5)

(51)

法（自動純化裝置，氯仿：CH₃OH = 100：0-90：10）純化後得到 4-氯-2-甲基-1H-苯並咪唑-6-甲醯胺（257 mg）之白色固體。

表之 Pr 25-2 所示化合物は製造例 25-1 同様方法下製造。

【表 3 0】

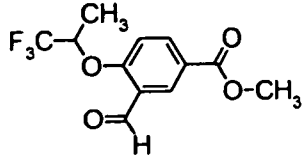
Pr	Structure	MS	Pr	Structure	MS
25-1		185	25-2		201
25-3		232, 234			

製造例 26

3-甲醯基-4-(2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基)安息香酸（490 mg）與 K₂CO₃（387 mg）之丙酮（10 ml）溶液中於室溫下加入碘甲烷（350 μl），再經 2 小時攪拌。將反應混合物以水（15 ml）稀釋後，再以 EtOAc（30 ml）萃取。有機層以無水 MgSO₄ 乾燥後過濾，並除去乾燥劑後，濃縮溶劑。殘渣以矽膠管柱層析法（n-己烷：EtOAc = 95：5-80：20）進行純化後得到 3-甲醯基-4-(2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基)安息香酸甲基（122 mg）之白色固體。

(52)

【表 3 1】

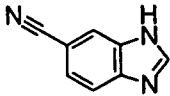
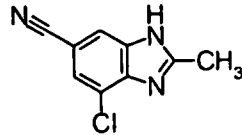
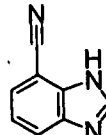
Pr	Structure	MS
26		275

製造例 27

冰冷下，於 DMF (30 ml) 中慢慢滴入 POCl₃ (6.68 g, 4.06 ml)，室溫下進行 2 小時反應後，加入 1H-苯並咪唑-6-甲醯胺 (2.38 g) 之 DMF 溶液 (47.6 ml)，室溫下進行 2 小時攪拌。溶液中加入 1M NaOH 水溶液 (pH 6-7)，室溫下進行 0.5 小時攪拌。以 EtOAc 萃取，合併有機層後以飽和食鹽水洗淨後，以無水 MgSO₄ 乾燥後過濾，並濃縮濾液。殘渣子矽膠層析法進行純化後得到 IPE 粉末化洗淨 1H-苯並咪唑-6-甲腈 (0.58 g) 之淡赤色結晶。

表之 Pr 27-1 至 Pr 27-2 所示化合物係由製造例 27 同樣方法下製造。

【表 3 2】

Pr	Structure	MS	Pr	Structure	MS
27		144	27-1		192
27-2		144			

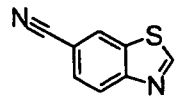
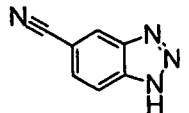
(53)

製造例 28

1,3-苯並噻唑-6-甲醯胺 (1.96 g) 之 POCl_3 (10 ml) 溶液中進行 4 小時迴流。反應液經濃縮後於 0°C 下慢慢加入水。以 EtOAc 萃取，有機層以無水 MgSO_4 乾燥後過濾，並濃縮濾液。殘渣以矽膠管柱層析法 (n-己烷 : EtOAc = 80 : 20-60 : 40) 進行純化後得到 1,3-苯並噻唑-6-甲腈之淡黃色固體。

以下之 Pr 28-1 係由製造例 28 同樣方法下製造。

【表 3 3】

Pr	Structure	MS	Pr	Structure	MS
28		183	28-1		143

製造例 29

6-溴 [1,2,4] 三偶氮 [1,5-a] 吡啶 (400 mg) 之 DMF 溶液中氮氣環境下加入參 (二亞苯甲丙酮) 二鈮 (0)、1'-雙 (二苯基膦) 二茂鐵與 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 並於 110°C 下進行 23 小時攪拌。冷卻至室溫後加入飽和 NH_4Cl (12 ml) 飽和 NH_3 水 (6 ml) 與 H_2O (12 ml)。反應混合物以 EtOAc 萃取 3 次。有機層以飽和食鹽水洗淨並以無水 MgSO_4 乾燥後過濾，濾液經濃縮。殘渣以矽膠管柱層析法純化後得到 (0 至 5% CH_3OH / 氯仿) [1,2,4] 三偶氮 [1,5-a] 吡啶-6-甲腈之濃赤色固體。

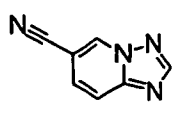
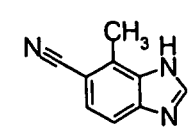
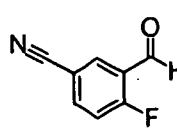
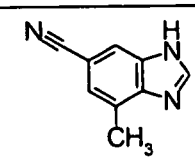
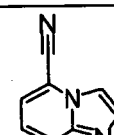
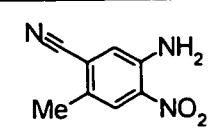
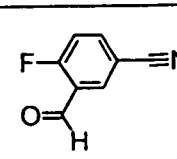
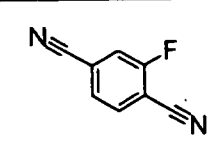
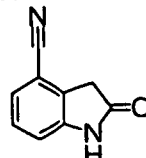
(54)

製造例 30

100 ml 之反應容器中 6-溴-7-甲基-1H-苯並咪唑 (500 mg) 之 DMF 溶液中室溫下加入 $Zn(CN)_2$ (834 mg) 與 $Pd(PPh)_4$ (547 mg), $150^\circ C$ 下進行 5 小時攪拌。反應溶液中注入飽和 $NaHCO_3$ 水與 EtOAc 之 1:1 混合溶劑中後經 1 小時攪拌。有機層以飽和食鹽水洗淨, 以無水 $MgSO_4$ 乾燥後過濾並濃縮濾液。矽膠管柱層析法自動純化裝置。以氯仿: $CH_3OH = 98:2-90:10$ 純化後得到 7-甲基-1H-苯並咪唑-6-甲腈 (161.8 mg) 之茶色固體。

以下 Pr 30-1 至 Pr 30-7 係由製造例 30 同樣方法下製造。亦可由製造例 29 之方法製造。

【表 3 4】

Pr	Structure	Data	Pr	Structure	Data
29		NMR: 7.98 (1H,d), 8.04 (1H,d), 8.74 (1H,s), 9.90-9.87(1H,m)	30		MS: 158
30-1		NMR: 7.67 (1H,dd), 8.25 (1H,ddd), 8.34(1H,dd), 10.17(1H,s)	30-2		MS: 158
30-3		MS: 144	30-4		MS: 176
30-5		NMR: 10.17 (1H,s), 8.34 (1H,dd), 8.25 (1H,ddd), 7.67(1H,dd)	30-6		NMR: 7.95(1H,dd), 8.19 (1H,dd), 8.23(1H,dd)
30-7		MS: 157			

(55)

製造例 31

4-羥基-3-硝基苯並腈 (1 g) 與 NH_4Cl (163 mg) 之乙醇 (20 ml)、THF (10 ml) 及水 (10 ml) 的混合溶液中加入矽藻石 (5 g) 與還原鐵 (1.7 g)，70°C 下進行 30 分鐘加熱迴流。將反應液冷卻至室溫後，以 EtOAc (200 ml) 稀釋，以矽藻石過濾。濾液以飽和食鹽水洗淨，有機層以無水 MgSO_4 乾燥後過濾，藉由濾液之減壓濃縮得到 3-氨基-4-羥基苯並腈 (740 mg) 之淡茶色固體。

以下之 Pr 31-1 至 Pr 31-3 係由製造例 31 同樣方法下製造。

【表 3 5】

Pr	Structure	MS	Pr	Structure	MS
31		133	31-1		157
31-2		225, 227	31-3		170

製造例 32

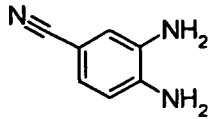
4-氨基-3-硝基苯並腈 (8 g) 之 EtOH/THF (40ml/40ml) 混合溶液中加入 Pd-C (50% wet) (0.8 g)，於 H_2 氣體環境下進行 12 小時攪拌。反應液經矽藻石過濾並濃縮。殘渣以 IPE 與 IPA 之混合溶劑進行粉末化洗淨

(5)

(56)

，經過濾後得到 3,4-二胺基苯並腈（6.3 g）之橙色粉末。

【表 3 6】

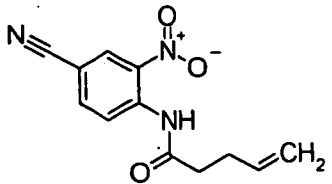
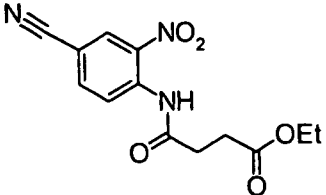
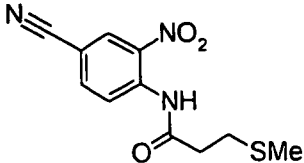
Pr	Structure	MS
32		156

製造例 33

於 2-胺基-3-硝基苯並腈（2 g）之 THF（30 ml）溶液中加入 4-戊醯基氯化物（2.90 g）與二異丙基乙胺（4.27 ml）於 80℃ 下進行 12 小時攪拌。反應液中注入水並以 EtOAc 萃取。有機層以無水 MgSO₄ 乾燥後過濾，濾液經減壓濃縮後，殘渣以矽膠管柱層析法（氯仿：CH₃OH）進行純化後得到 N-（4-氰-2-硝苯基）戊-4-烯醯胺（174 mg）之無色液體。

以下的 Pr 33-1 至 Pr 33-2 係由製造例 33 同樣方法下製造。

【表 3 7】

Pr	Structure	MS	Pr	Structure	MS
33		244	33-1		290
33-2		264			

(57)

製造例 34

3-氯-4-氟苯並腈 (300 mg) 與 1,1,1-三氟-2-丙醇 (263 mg) 之 THF 溶液 (15 ml) 中 5°C 下加入 60% NaH (92.5 mg), 室溫下攪拌 2 小時, 以飽和 NH₄Cl 溶液使反應停止, 以 EtOAc 進行萃取。所得之有機層以無水 MgSO₄ 乾燥並濃縮。殘渣以矽膠層析法 (n-己烷 : EtOAc = 97 : 3-85 : 15) 純化後得到 3-氯-4-(2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基) 苯並腈 (435 mg) 之無色油狀物質。

以下的 Pr 34-1 至 Pr 34-6 係由製造例 34 同樣方法下製造。

【表 38】

Pr	Structure	Data	Pr	Structure	Data
34		NMR 下記	34-1		NMR 下記
34-2		MS: 252	34-3		MS: 268
34-4		NMR 下記	34-5		MS: 316, 318
34-6		MS: 242			

【表 39】

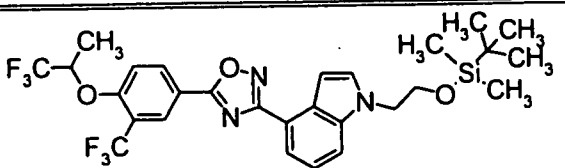
Pr	NMR
34	1.48(3H,d), 5.53(1H,m), 7.57(1H,d), 7.87(1H,dd), 8.09(1H,d)
34-1	1.47(3H,d), 5.50(1H,m), 7.59(1H,t), 7.74(1H,dm), 7.95(1H,dd)
34-4	1.47(3H,d), 5.48(1H,m), 7.46(1H,d), 7.90(1H,dd), 8.08(1H,d)

(58)

製造例 35

50 ml 之反應容器中於 4- { 5- { 3- (三氟甲基) -4- (2,2,2-三氟 -1-甲基乙氧基) 苯基 } -1,2,4-噁二唑 -3-基 } -1H-吡啶 (100 mg) 之 DMF (1 ml) 溶液中，0℃ 下加入 60% NaH (10.9 mg) 。昇溫至室溫後進行 0.5 小時攪拌。再次於 0℃ 下加入第三丁基 (2-碘乙氧基) 二甲基矽烷，室溫下進行 15 小時攪拌。以 LC-MS 確認反應結束後，於反應溶液中加入水 (30 ml) 。以 EtOAc (20 ml) 進行 3 次萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水 MgSO₄ 乾燥後減壓濃縮。以矽膠管柱層析法 (自動純化裝置。n-己烷 : EtOAc = 100 : 0-90 : 10) 進行純化後得到 1- (2- { [第三丁基 (矽甲基) 甲矽烷基] 氧基 } 乙基) -4- { 5- { 3- (三氟甲基) -4- (2,2,2-三氟 -1-甲基乙氧基) 苯基 } -1,2,4-噁二唑 -3-基 } -1H-吡啶 (86.4 mg) 之白色固體。

【表 40】

Pr	Structure	MS
35		622

製造例 36

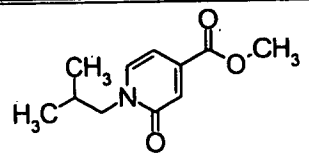
將 LiH (78 mg) 懸浮於 DMF (5 ml) ，將甲基 2-氧代 -1,2-二氫吡啶 -4-羧酸酯 (500 mg) 之 DMF (5 ml) 懸浮溶液於室溫下滴下。直接攪拌 30 分鐘後，將 1-碘 -2-甲

(5)

(59)

基丙烷 (506 μ l) 之 DMF (5 ml) 溶液經 10 分鐘滴入，於 50°C 下進行 15 小時攪拌。反應液中於 0°C 下加入 1M HCl 再以 EtOAc，有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水 $MgSO_4$ 乾燥後過濾，將溶劑減壓餾去。殘渣以矽膠層析法 (n-己烷 : EtOAc = 90 : 10-50 : 50) 進行純化後得到甲基 1-異丁基-2-氧代-1,2-二氫吡啶-4-羧酸酯 (440 mg) 之白色粉末。

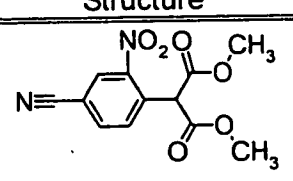
【表 4 1】

Pr	Structure	MS
36		210

製造例 37

於 4-氟-3-硝基苯甲腈 (300 mg) 與丙二酸二甲基 (286 mg) 之 DMF 溶液中 0°C 下加入 60% NaH，室溫下使其反應後得到 (4-氟-2-硝基苯基) 丙二酸二甲基 (198 mg)

【表 4 2】

Pr	Structure	MS
37		301

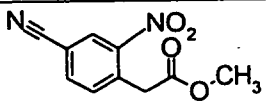
製造例 38

(4-氟-2-硝基苯基) 丙二酸二甲基 (198 mg) 之 DMSO 溶液 (5 ml) 中加入 LiCl (60.3 mg) 與 H_2O (12 μ l) (5)

(60)

，於 100°C 下進行 3 小時攪拌。反應液冷卻至室溫後，注入 EtOAc 與飽和食鹽水中使其分層。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水 MgSO₄ 乾燥後過濾並濃縮濾液。殘渣以矽膠管柱層析法 (n-己烷 : EtOAc = 90 : 10-75 : 25) 純化後得到 (4-氰-2-硝苯基) 乙酸甲基 (128 mg) 之黃色油狀物。

【表 4 3】

Pr	Structure	MS
38		219

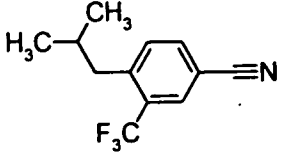
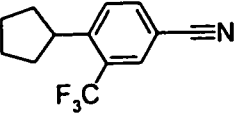
製造例 39

4-氯-3-(三氟甲基)苯並腈 (1 g) 與鐵 (3+) 參 [(2Z)-4-氧代戊-2-烯-2-醇] (86 mg)、1-甲基吡咯烷-2-酮 (2.8 ml) 之 THF (30 ml) 溶液中冰浴下加入 2M 溴 (異丁基) 鎂之二乙醚溶液 (2.9 ml)。室溫下進行 30 分鐘攪拌後以二乙醚 (30 ml) 稀釋，小心加入 1M HCl，使反應停止。反應溶液以 EtOAc (100 ml) 萃取，有機層以無水 MgSO₄ 乾燥後過濾，濾液經減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析法 (n-己烷 : EtOAc = 100 : 0-95 : 5) 進行純化後得到 4-異丁基-3-(三氟甲基)苯並腈 (320 mg) 之淡黃色液體。

以下的 Pr 39-1 係由製造例 39 同樣方法下製造。

(61)

【表 4 4】

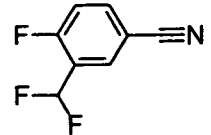
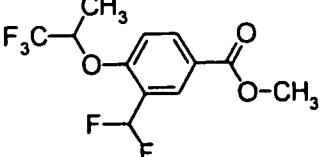
Pr	Structure	Data
39		NMR:0.89(6H,d),1.91-2.03(1H,m),2.70(2H,dm),7.70(1H,d),8.09(1H,dd),8.21(1H,d)
39-1		MS:262

製造例 40

4-氟-3-甲醯基苯並腈 (300 mg) 之二氯甲烷 (7 ml) 溶液中室溫下加入 2-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)-N-(三氟-λ⁴-磺基)乙烷胺 (757 mg), 進行 6 小時攪拌後, 加入飽和 NaHCO₃ 水溶液 (15 ml)。以氯仿 (30 ml) 萃取, 有機層以無水 MgSO₄ 乾燥後過濾、濃縮。殘渣以矽膠管柱層析法 (n-己烷: EtOAc = 95:5-80:20) 進行純化後得到 3-(二氟甲基)-4-氟苯並腈 (174 mg) 之無色液體。

以下的 Pr 40-1 係由製造例 40 同樣方法下製造。

【表 4 5】

Pr	Structure	Data	Pr	Structure	Data
40		NMR:7.25(1H,t),7.66(1H,dd),8.14-8.20(1H,m),8.22(1H,dm)	40-1		MS:321

製造例 41

以下的 Pr 41-1 至 Pr 41-10 係由實施例 2 同樣方法下

(62)

製造。

【表 4 6】

Pr	Structure	MS	Pr	Structure	MS
41-1		427	41-2		393
41-3		373	41-4		585
41-5		349	41-6		437
41-7		362	41-8		551
41-9		405	41-10		410

製造例 42

以下の Pr 42-1 至 Pr 42-3 係由實施例 5 同樣方法下製

造。

(64)

製造例 45

以下的 Pr 45 係由製造例 47 同樣方法下製造。

【表 50】

Pr	Structure	NMR
45		1.47(3H,d), 5.49-5.60(1H,m), 7.09(1H,t), 7.50(1H,d), 8.07-8.13(2H,m)

製造例 46

以下的 Pr 46-1 至 Pr 46-5 係由實施例 19 同樣方法下

製造。

【表 51】

Ex	Structure	MS
46-1		625
46-2		661
46-3		657
46-4		751
46-5		380

(65)

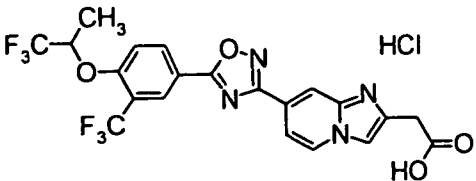
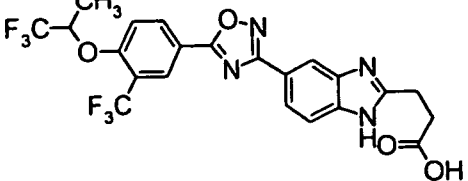
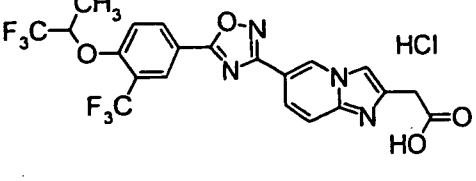
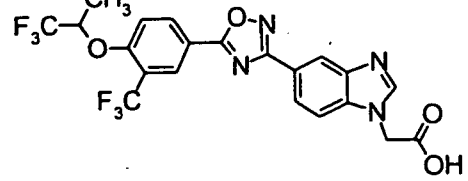
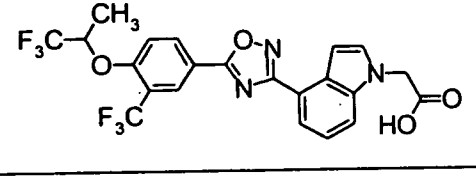
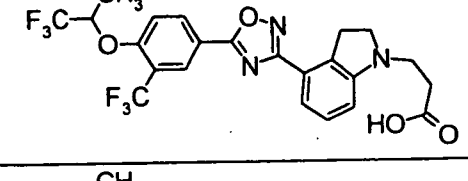
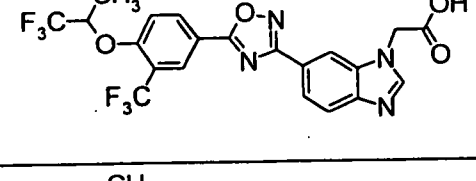
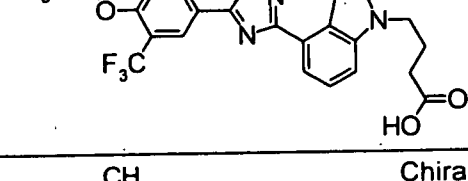
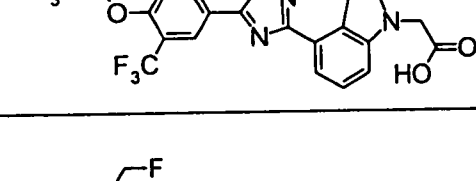
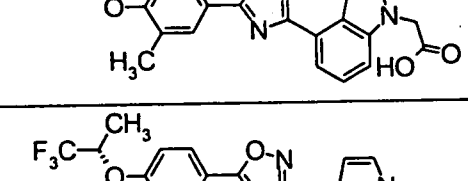
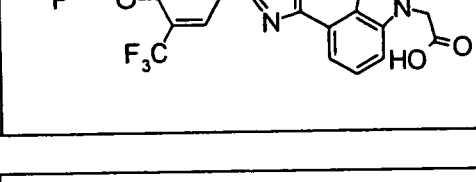
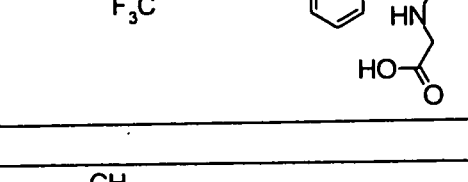
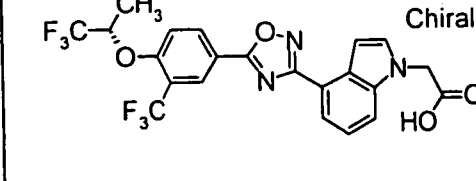
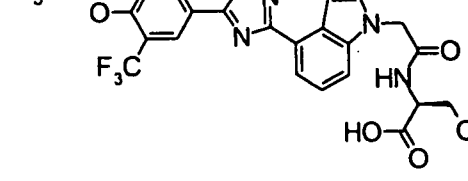
製造例 47

乙基 (7- { 5- [3- (三氟甲基) -4- (2,2,2-三氟 -1-甲基乙氧基) 苯基] -1,2,4-噁二唑 -3-基 } 咪唑並 [1,2-a] 吡啶 -2-基) 乙酸酯 (230 mg) 之 THF 溶液 (2.0 ml) 中加入 1M NaOH 水溶液 (1.0 ml) , 80°C 下進行 2 小時攪拌。冷卻至室溫後, 加入 1M HCl 水溶液 (1.0 ml) , 以氯仿萃取。有機層以無水 MgSO₄ 乾燥後過濾, 濾液經濃縮。殘渣以矽膠管柱層析法 (氯仿 : CH₃OH = 10 : 1-5 : 1) 進行純化後得到無色粉末。該無色粉末之 EtOAc 溶液中加入 4M HCl/EtOAc 溶液並濃縮。所生成的無色粉末以 IPE 粉末化並洗淨後得到 (7- { 5- [3- (三氟甲基) -4- (2,2,2-三氟 -1-甲基乙氧基) 苯基] -1,2,4-噁二唑 -3-基 } 咪唑並 [1,2-a] 吡啶 -2-基) 乙酸 · 鹽酸鹽 (180.4 mg) 之無色粉末。

以下的 Pr 47-1 至 Pr 47-13 係由製造例 47 同樣方法下製造。

(66)

【表 5 2】

Pr	Structure	Pr	Structure
47		47-1	
47-2		47-3	
47-4		47-5	
47-6		47-7	
47-8		47-9	
47-10		47-11	
47-12		47-13	

(67)

【表 5 3】

Pr	MS	Pr	MS	Pr	MS	Pr	MS
47	501	47-1	515	47-2	501	47-3	499
47-4	522	47-5	514	47-6	499	47-7	530
47-8	500	47-9	468	47-10	504	47-11	555
47-12	498	47-13	585				

實施例 1

3- (三氟甲基) -4- (2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基) 安息香酸 (810 mg)、EDCI·HCl (616 mg) 與 N'-羥基-7-甲基咪唑並 [1,2-a] 吡啶-6-甲醯胺 (510 mg) 之二噁烷溶液於 115°C 下進行 60 小時攪拌。反應液經濃縮後，殘渣以水與氯仿進行分層。有機層以無水 MgSO₄ 乾燥後過濾並濃縮濾液。殘渣以矽膠管柱層析法 (CH₃OH / 氯仿 = 0 至 5%) 進行純化後所得到之 EtOH 再結晶後得到 7-甲基-6- { 5- [3- (三氟甲基) -4- (2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基) 苯基] -1,2,4-噁二唑-3-基 } 咪唑並 [1,2-a] 吡啶 (60 mg) 之白色固體。

實施例 2

於 3- (三氟甲基) -4- (2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基) 安息香酸 (349 mg) 之二氯甲烷 (6 ml) 溶液中，冰冷下加入乙二醯氯化物 (333 mg) 與觸媒量之 DMF，室溫下進行 1 小時攪拌。反應液經濃縮後使與甲苯共沸。殘渣之 THF 溶液中加入 N'-羥基-2-甲基-1H-苯並咪唑-6-羧基亞胺醯胺 (200 mg) 與 N-乙基-N-異丙基-2-丙胺 (543 mg)。其反應混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應液中加入水，以

(S)

(68)

EtOAc 萃取 3 次。合併有機層後以無水 MgSO₄ 乾燥並過濾，濾液經濃縮。殘渣溶解於二噁烷中，於 100°C 下進行 3 小時攪拌。冷卻至室溫後，減壓濃縮使溶劑除去，再以矽膠管柱層析法進行純化後得到無色之油狀物質。該油狀物質之 EtOAc 溶液中加入 4M HCl/EtOAc 溶液，經數分鐘攪拌後，反應混合物經濃縮後得到 2-甲基-5-〔5-〔3-（三氟甲基）-4-（2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基）苯基〕-1,2,4-噁二唑-3-基〕-1H-苯並咪唑鹽酸鹽（239 mg）之無色結晶。

實施例 3

於 4-（2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙氧基）-3-（三氟甲基）安息香酸（118 mg）與 2-〔4-〔胺基（羥基亞胺）甲基〕-1H-吡啶-1-基〕乙醯胺（104 mg）之二噁烷（5 ml）溶液中加入 DIC（69 μl），室溫下進行 3 小時攪拌後，進行 20 小時加熱迴流。反應液經濃縮後，於殘渣中加入水（15 ml）並以氯仿（15 ml）萃取。有機層以飽和 NaHCO₃ 水溶液及飽和食鹽水洗淨後，以無水 MgSO₄ 乾燥並過濾，濾液經減壓濃縮。殘渣以分取 HPLC（管柱：CAPCEL PAK, C18, MG, S-5, 30x50mm；溶劑：50-90% 乙腈/10mM 碳酸銨-氨（pH 9.2）；40 ml/min）進行純化後經二異丙醚結晶化得到 2-（4-〔5-〔4-（2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙氧基）-3-（三氟甲基）苯基〕-1,2,4-噁二唑-3-基〕-1H-吡啶-1-基）乙醯胺（40 mg）之白色固體。

(69)

實施例 4

60% NaH (68.0 mg) 之 DMF 懸浮液中 0°C 下加入環丙基甲醇 (99 mg), 同溫進行 15 分鐘攪拌, 加入 5- { 5- [4-氟-3- (三氟甲基) 苯基] -1,2,4-噁二唑-3-基 } -1H-苯並咪唑 (120 mg)。該反應混合物於室溫下進行 2 小時攪拌後加入水。以 EtOAc 萃取並濃縮有機層。殘渣以矽膠管柱層析法 (CH₃OH / 氯仿 = 0 至 5%) 純化後得到油狀物質。該油狀物質之氯仿-CH₃OH 溶液中加入 4M HCl/dioxane 溶液 (0.5 ml) 並藉由濃縮得到 5- { 5- [4- (環丙基甲氧基) -3- (三氟甲基) 苯基] -1,2,4-噁二唑-3-基 } -1H-苯並咪唑鹽酸鹽 (20 mg) 之白色固體。

HPLC 分析：條件 (TSK-GEL (TOSOH) ODS-80TM 4.6×150 mm, MeCN : 0.01M KH₂PO₄ (7 : 3), 1.0ml/min, 254nm) [RT : 7.90min]

實施例 5

於 2- (4- { 5- [4-氟-3- (三氟甲基) 苯基] -1,2,4-噁二唑-3-基 } -1H-吡啶-1-基) 乙醯胺 (100 mg) 與 2-丙醇 (35 μl) 之 DMF (3 ml) 溶液中 0°C 下加入 60% NaH (12 mg), 室溫下進行 9 小時攪拌。反應液中加入水 (5 ml) 並使反應停止, 以氯仿 : CH₃OH (8 : 2) 之混合溶劑萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨後, 以無水 MgSO₄ 乾燥後過濾, 濾液經減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析法 (氯仿 : CH₃OH = 98 : 2-93 : 7) 進行純化後以二乙醚結晶化

(70)

後得到 2- (4- { 5- [4-異丙氧基 -3- (三氟甲基) 苯基] - 1,2,4-噁二唑 -3-基 } -1H-吡啶 -1-基) 乙醯胺 (25 mg) 之淡黃色固體。

實施例 6

1,3-二氟丙醇 (62 mg) 的 DMF (2.4 ml) 溶液中 -10℃ 下加入 60% NaH (19 mg) ，並於 -10℃ 下攪拌 0.5 小時。該反應混合物於 -10℃ 下加入 2- { 4- [5- (3-氟 -4-氟苯基) -1,2,4-噁二唑 -3-基] -1H-吡啶 -1-基 } 乙醯胺 (120mg) ，於 -10℃ 下進行 3 小時攪拌。反應溶液中加入水後，反應混合物以 EtOAc 萃取，有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水 MgSO₄ 乾燥後過濾，濾液經減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析法 (氯仿 : CH₃OH = 100 : 0-95 : 5) 進行純化後得到 2- [4- (5- { 3-氟 -4- [2-氟 -1- (氟甲基) 乙氧基] 苯基 } -1,2,4-噁二唑 -3-基) -1H-吡啶 -1-基] 乙醯胺 (76.9mg) 之白色固體。

實施例 7

於 2- { 4- [5- (4-氟 -3-甲基苯基) -1,2,4-噁二唑 -3-基] -1H-吡啶 -1-基 } 乙醯胺 (100 mg) 與 (2R) -1,1,1-三氟丙 -2-醇 (109 mg) 之 DMF (3 ml) 溶液中 0℃ 下加入 60% NaH (17 mg) ，80℃ 下進行 4 小時攪拌。反應液中加入水 (15 ml) 並使反應停止，過濾後乾燥。所得之粉末以矽膠管柱層析法 (氯仿 : CH₃OH = 100 : 0-95 : 5) 進行

(71)

純化後並以二異丙醚結晶化得到 2- { 4- (5- { 3-甲基-4- ((1R) -2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基) 苯基) -1,2,4-噁二唑-3-基) -1H-吡啶-1-基 } 乙醯胺 (70 mg) 之淡黃色固體。

實施例 8

60% NaH (43 mg) 之 DMF (4 ml) 懸浮溶液中 0°C 加入 2-丙醇 (65 mg) ，室溫下攪拌 20 分鐘。再度使其成爲 0°C 後添加 2- { 4- (5- (3-氯-4-氟苯基) -1,2,4-噁二唑-3-基) -1H-吡啶-1-基 } 乙醯胺 (200 mg) 。反應混合物於 60°C 下以微波照射 50 分鐘。將反應溶液加入 NH₄Cl 水溶液後攪拌，將溶劑餾去。加入氯仿 - CH₃OH 之混合溶劑 (4 : 1) 使其懸浮後除去固體，加入矽膠使溶劑餾去。以矽膠管柱層析法進行純化 (氯仿 : CH₃OH = 100 : 0-98 : 2 ; n-己烷 : EtOAc = 0 : 100) 後得到 2- { 4- (5- (3-氯-4-異丙基苯基) -1,2,4-噁二唑-3-基) -1H-吡啶-1-基 } 乙醯胺 (17.5 mg) 之白色固體。

實施例 9

於 4- { 5- (4-氟-3- (三氟甲基) 苯基) -1,2,4-噁二唑-3-基 } -1H-吡啶 (300 mg) 之 THF (1.5 ml) 溶液中加入丙烷-2-胺 (0.75 ml) ，封管中於 50-55°C 下進行 40 小時攪拌。減壓濃縮後以矽膠層析法 (n-己烷 : EtOAc) 進行純化。所得之固體於丙酮中加熱溶解後添加正己烷，過濾析出物後得到 4- (3- (1H-吡啶-4-基) -1,2,4-噁二唑-5-

(72)

基] -N-異丙基 -2- (三氟甲基) 苯胺 (295 mg) 。

實施例 10

2- { 4- [5- (5,6-二氯吡啶 -3-基) -1,2,4-噁二唑 -3-基] -1H-吡啶 -1-基 } 乙醯胺 (100 mg) 之二噁烷 (2 ml) 與 NMP (2 ml) 的混合溶液中加入異丙基胺 (220 μ l) 並於微波反應容器中，進行 150°C，1 小時攪拌。反應混合物經減壓濃縮後，殘渣以矽膠層析法 (n-己烷 : EtOAc = 40 : 60-0 : 100) 進行純化後所得之殘渣以二異丙醚加熱懸浮，過濾後得到 2- (4- { 5- [5-氯 -6- (異丙基胺基) 吡啶 -3-基] -1,2,4-噁二唑 -3-基 } -1H-吡啶 -1-基) 乙醯胺 (62 mg) 之白色粉末。

實施例 11 (11-1 與 11-2)

5- { 5- [3- (三氟甲基) -4- (2,2,2-三氟 -1-甲基乙氧基) 苯基] -1,2,4-噁二唑 -3-基 } -1H-苯並咪唑 (105 mg) 之 DMF 溶液 (3.15 ml) 中冰冷下加入 60% NaH (31 mg)，同溫下進行 15 分鐘攪拌，加入甲基碘化物 (0.22 ml)，室溫下進行 5 小時攪拌。反應溶液中加入水，並以 EtOAc 萃取，有機層以飽和食鹽水洗淨並以無水 MgSO₄ 乾燥後過濾，濾液經濃縮。殘渣以矽膠管柱層析法 (自動生成裝置。氯仿 : CH₃OH = 10 : 1) 進行純化。甦目的物溶解於 EtOAc (5 ml) 後，加入 4M HCl/EtOAc 溶液 (5 ml) 並濃縮，生成約 1 : 1 之 2 個位置異構物。該混合物

(73)

以乙腈結晶化，得到 1-甲基-5- { 5- [3- (三氟甲基) -4- (2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基) 苯基] -1,2,4-噁二唑-3-基 } -1H-苯並咪唑鹽酸鹽 (12.1 mg) 。母液經濃縮得到 1-甲基-5- { 5- [3- (三氟甲基) -4- (2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基) 苯基] -1,2,4-噁二唑-3-基 } -1H-苯並咪唑鹽酸鹽與 1-甲基-6- { 5- [3- (三氟甲基) -4- (2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基) 苯基] -1,2,4-噁二唑-3-基 } -1H-苯並咪唑之鹽酸鹽 (70.2 mg) 之無色粉末。

實施例 12

4- (5- { 3- (三氟甲基) -4- [(1S) -2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基] 苯基 } -1,2,4-噁二唑-3-基) -1H-吡啶 (150 mg) 的 DMF (1.5 ml) 溶液中於 0°C 下加入 60% NaH (16 mg) ，室溫下進行 0.5 小時攪拌。其次再於 0°C 下於反應混合物中加入 2-溴乙醯胺 (70 mg) ，室溫下進行 3 小時攪拌。反應溶液中加入水，以 EtOAc 萃取，有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水 MgSO₄ 乾燥後過濾，濾液經減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析法 (氫仿 : CH₃OH = 100 : 0-90 : 10) 進行純化後得到 2- [4- (5- { 3- (三氟甲基) -4- [(1S) -2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基] 苯基 } -噁二唑-3-基) -1H-吡啶-1-基] 乙醯胺 (145 mg) 之白色固體。

實施例 13

4- { 5- [3- (三氟甲基) -4- (2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基

(74)

基 } 苯基 } -1,2,4-噁二唑 -3-基 } 吡啶滿 (100 mg) 之乙腈 (2.5 ml) 溶液中室溫下加入 K_2CO_3 (46 mg) 與 3-碘丙醯胺 (124 mg) , 80°C 下進行 15 小時攪拌。反應溶液中加入飽和 $NaHCO_3$ 水溶液, 並以 EtOAc 萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨, 以無水 $MgSO_4$ 乾燥後過濾, 濾液經減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析法 (氯仿 : $CH_3OH = 100 : 0-90 : 10$) 進行純化後得到 3- (4- { 5- [3- (三氟甲基) -4- (2,2,2-三氟 -1-甲基乙氧基) 苯基] -1,2,4-噁二唑 -3-基 } -2,3-二氫 -1H-吡啶 -1-基) 丙醯胺 (23.6 mg) 之白色固體。

實施例 14

4- { 5- [3- (三氟甲基) -4- (2,2,2-三氟 -1-甲基乙氧基) 苯基] -1,2,4-噁二唑 -3-基 } -1H-吡啶 -3-甲醛 (150.0 mg) 之 CH_3OH (1.5 ml) 溶液中 0°C 下加入 CH_3NH_2 之 40 % CH_3OH 溶液 (74.5 mg) , 昇溫至室溫後, 室溫下進行 3 小時攪拌。確認亞銨鹽之生成後, 有機溶劑經減壓下餾去。殘渣溶解於 EtOH (1.5 ml) 。於此 0°C 下加入 $NaBH_4$ (12.09 mg) 。昇溫至後, 室溫下攪拌 15 小時。反應溶液中加入水 (30 ml) , 以 EtOAc (20 ml) 萃取 3 次。合併有機層, 以飽和食鹽水洗淨, 以無水 $MgSO_4$ 乾燥後過濾, 濾液經濃縮。殘渣以矽膠管柱層析法 (自動純化裝置。氯仿 : $CH_3OH = 100 : 0-90 : 10$) 純化後得到 N-甲基 -1- (4- { 5- [3- (三氟甲基) -4- (2,2,2-三氟 -1-甲基乙氧基)

(75)

苯基 } -1,2,4-噁二唑-3-基 } -1H-吡啶-3-基 } 甲胺 (87.4 mg) 之白色固體。

實施例 15

4- { 5- [3- (三氟甲基) -4- (2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基) 苯基] -1,2,4-噁二唑-3-基 } 吡啶滿 (100 mg) 之 DMF (1.0 ml) 溶液中 0°C 下加入 60% NaH (10.9 mg) ，室溫下進行 0.5 小時攪拌。0°C 下加入乙醯基氯化物 (24.1 μ l) ，室溫下進行 3 小時攪拌。反應溶液中加入水 (30 ml) ，並以 EtOAc (20 ml) 萃取 3 次。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水 MgSO₄ 乾燥後過濾，濾液經濃縮。殘渣以矽膠管柱層析法 (自動純化裝置。n-己烷 : EtOAc = 90 : 10-60 : 40) 純化後得到 1-乙醯基-4- { 5- [3- (三氟甲基) -4- (2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基) 苯基] -1,2,4-噁二唑-3-基 } 吡啶滿 (56.8 mg) 之白色結晶。

實施例 16

4- { 5- [3- (三氟甲基) -4- (2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基) 苯基] -1,2,4-噁二唑-3-基 } -1H-吡啶 (80 mg) 之 DMF (0.80 ml) 溶液中 0°C 下加入 60% NaH (8.7 mg) ，室溫下進行 0.5 小時攪拌。0°C 下加入甲磺醯基氯化物 (21.1 μ l) ，室溫下進行 3 小時攪拌。反應溶液中加入水 (30 ml) ，並以 EtOAc (20 ml) 萃取 3 次。合併有機層並以飽和食鹽水洗淨，以無水 MgSO₄ 乾燥後過濾，濾

(76)

液經濃縮。濾液以矽膠管柱層析法（自動純化裝置。氯仿： $\text{CH}_3\text{OH} = 100 : 0-98 : 2$ ）純化後得到 1-（甲基磺醯基）-4- { 5- [3-（三氟甲基）-4-（2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基）苯基] -1,2,4-噁二唑-3-基 } -1H-吡啶（15.6 mg）之白色固體。

實施例 17

將 4- { 5- [3-（三氟甲基）-4-（2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基）苯基] -1,2,4-噁二唑-3-基 } -1H-吡啶（100 mg）溶解於 DMF（1.0 ml）中，於 0°C 下加入 60% NaH（10.9 mg），並於室溫下進行 0.5 小時攪拌。 0°C 下加入甲基氯化物碳酸酯（26.3 μl ），室溫下進行 3 小時攪拌。反應溶液中加入水（30 ml），並以 EtOAc（20 ml）萃取 3 次，合併有機層後以飽和食鹽水洗淨，並以無水 MgSO_4 乾燥後過濾，濾液經濃縮。殘渣以矽膠管柱層析法（自動純化裝置。氯仿： $\text{CH}_3\text{OH} = 100 : 0-98 : 2$ ）純化後得到甲基 4- { 5- [3-（三氟甲基）-4-（2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基）苯基] -1,2,4-噁二唑-3-基 } -1H-吡啶-1-羧酸酯（98.6 mg）之白色固體。

實施例 18

3-（5- { 5- [3-（三氟甲基）-4-（2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基）苯基] -1,2,4-噁二唑-3-基 } -1H-苯並咪唑-2-基）丙酸（23.5 mg）之二氯甲烷溶液（0.7 ml）中滴入數滴

(77)

乙二醯氮化物 (0.01 ml) 與 DMF, 室溫下進行 1 小時攪拌。反應混合物經濃縮, 除取溶劑與試藥。殘渣之 THF 溶液中加入 NH_4OH 再攪拌 1 小時。反應液中加入飽和 NH_4Cl 水溶液, 並以 EtOAc 萃取。有機層以無水 MgSO_4 乾燥, 濾液經濃縮。殘渣以矽膠管柱層析法 (氯仿 : $\text{CH}_3\text{OH} = 10 : 1$) 純化後得到無色粉末。該無色粉末之 EtOAc 溶液中加入 4N-HCl 之 EtOAc 溶液。反應混合物經濃縮, 殘渣以 IPE 粉末化, 並洗淨後得到 3- (5- { 5- [3- (三氟甲基) -4- (2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基) 苯基] -1,2,4-噁二唑-3-基 } -1H-苯並咪唑-2-基) 丙醯胺鹽酸鹽之淡黃色粉末。

實施例 19

(4- { 5- [3- (三氟甲基) -4- (2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基) 苯基] -1,2,4-噁二唑-3-基 } -1H-吡啶-1-基) 乙酸 (150 mg) 與 HOBt (65 mg) 之 DMF (1.5 ml) 溶液中, 0°C 下加入 EDCI · HCl (69 mg), 室溫中進行 1 小時攪拌。再此冷卻至 0°C , 加入 1-吡啶-2-基甲胺 (39 mg)。室溫下進行 15 小時攪拌。反應溶液中加入飽和 NaHCO_3 水溶液使反應停止。以 EtOAc 萃取, 有機層以飽和食鹽水洗淨。以無水 MgSO_4 乾燥後過濾, 濾液經減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析法 (氯仿 : $\text{CH}_3\text{OH} = 100 : 0-95 : 5$) 純化後得到 N- (吡啶-2-基甲基) -2- (4- { 5- [3- (三氟甲基) -4- (2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基) 苯基] -1,2,4-噁二唑-

(78)

3-基 } -1H-吡啶-1-基) 乙醯胺 (157.8 mg) 之白色固體。
 N- (吡啶-2-基甲基) -2- (4- { 5- [3- (三氟甲基) -4- (2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基) 苯基] -1,2,4-噁二唑-3-基 } -1H-吡啶-1-基) 乙醯胺 (120 mg) 之二氯甲烷溶液 (2.4 ml) 中室溫下滴入 10 當量之 4M HCl/二噁烷，進行 1 小時攪拌。反應混合物經減壓濃縮並以 PE 粉末化、洗淨。所得之固體經過濾、乾燥後得到 N- (吡啶-2-基甲基) -2- (4- { 5- [3- (三氟甲基) -4- (2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基) 苯基] -1,2,4-噁二唑-3-基 } -1H-吡啶-1-基) 乙醯胺鹽酸鹽 (126 mg) 之白色固體。

實施例 20

[4- (5- { 3- (三氟甲基) -4- [(1S) -2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基] 苯基 } -1,2,4-噁二唑-3-基) -1H-吡啶-1-基] 乙酸 (100 mg) 之 DMF 溶液 (1 ml) 中加入 CDI (39 mg) ， 30 分鐘後加入甲磺醯胺 (23 mg) 及 2,3,4,6,7,8,9,10-八氫嘧啶並 [1,2-a] 吡庚因 (37 mg) ，室溫下進行 15 小時攪拌。反應混合物中加入水使反應停止。以 EtOAc 萃取，將所得之有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水 MgSO₄ 乾燥後過濾，濾液經濃縮。殘渣以矽膠管柱層析法 (氯仿 : CH₃OH = 100 : 0-90 : 10) 純化後得到 N- (甲磺醯基) -2- [4- (5- { 3- (三氟甲基) -4- [(1S) -2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基] 苯基 } -1,2,4-噁二唑-3-基) -1H-吡啶-1-基] 乙醯胺 (56.4 mg) 之白色固體。

(79)

實施例 21

0°C 下將 POCl₃ (158.4 μl) 滴入 DMF 溶液 (4 ml) 中。昇溫至室溫後攪拌 0.5 小時。其此再次於 0°C 下加入 4- { 5- [3- (三氟甲基) -4- (2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基) 苯基] -1,2,4-噁二唑-3-基 } -1H-吡啶 (500.0mg) 之 DMF 溶液 (1 ml) ，室溫下進行 15 小時攪拌。冷卻至 0°C 後，於反應溶液中加入 1M NaOH 水溶液，調製至 pH = 9~10。將該溶液於 100°C 下進行 1 小時攪拌。冷卻後反應溶液中加入水 (30 ml) ，並以 EtOAc (20 ml) 萃取 3 次。合併有機層並以飽和食鹽水洗淨，以無水 MgSO₄ 乾燥後過濾，濾液經濃縮。殘渣以矽膠管柱層析法 (自動純化裝置。n-己烷 : EtOAc = 90 : 10-70 : 30) 純化後得到 4- { 5- [3- (三氟甲基) -4- (2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基) 苯基] -1,2,4-噁二唑-3-基 } -1H-吡啶-3-甲醛 (456.7 mg) 之白色固體。

實施例 22

5- [3- (1H-苯並咪唑-6-基) -1,2,4-噁二唑-5-基] -2- (2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基) 苯甲醛 (83 mg) 、磷酸二氫鉀 (421 mg) 與 2-甲基-2-丁烯 (0.5 ml) 之 tBuOH (2 ml) 與水 (0.5 ml) 的混合溶液中室溫下加入亞鹽酸鈉 (187 mg) 。反應混合液於室溫中進行 3 小時攪拌後，以水 (10 ml) 稀釋，並以 EtOAc (20 ml) 萃取。有機層以飽

(80)

和食鹽水洗淨，以無水 MgSO_4 乾燥後過濾，濾液經濃縮。殘渣之二噁烷溶液中加入 4N HCl-二噁烷溶液並濃縮。所生成的粉末以 IPA (10 ml) 再結晶後得到 5- [3- (1H-苯並咪唑-5-基) -1,2,4-噁二唑-5-基] -2- (2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基) 安息香酸·鹽酸鹽 (80 mg) 之白色粉末。

實施例 23

2- [2- (甲基硫代) 乙基] -5- { 5- [3- (三氟甲基) -4- (2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基) 苯基] -1,2,4-噁二唑-3-基 } -1H-苯並咪唑 (400 mg) 之二氯甲烷 (8.0 ml) 溶液中加入 mCPBA (534 mg)，室溫下進行 3 小時攪拌。反應混合物中加入 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液並進行 1 小時攪拌。反應液以 EtOAc 萃取 3 次，合併有機層後以無水 MgSO_4 乾燥，過濾後濃縮。殘渣以矽膠層析法 (氯仿 : CH_3OH = 10 : 1) 進行純化後得到黃色油狀物質。將此溶解於 EtOAc 中，加入 4M-HCl/EtOAc 溶液後濃縮。殘渣以 IPE 洗淨後得到 2- [2- (甲基磺醯基) 乙基] -5- { 5- [3- (三氟甲基) -4- (2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基) 苯基] -1,2,4-噁二唑-3-基 } -1H-苯並咪唑鹽酸鹽 (146 mg) 之淡黃色粉末。

實施例 24

2-丁-3-烯-1-基-5- { 5- [3- (三氟甲基) -4- (2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基) 苯基] -1,2,4-噁二唑-3-基 } -1H-苯並咪唑 (200 mg) 之丙酮 (4 ml) 與水 (1 ml) 之反應混

(81)

合物中加入四氧代鐵 (51 mg) 及 4-甲基嗎啉 4-氧化物 (94 mg) 經 1 晚攪拌。反應混合物經過濾，於濾液中加入硫代硫酸鈉水溶液並攪拌 1 小時。以氯仿萃取並以有機層濃縮。殘渣以矽膠管柱層析法 (氯仿 - CH₃OH) 進行純化，濃縮後所得之無色粉末中加入 HCl 的乙醇溶液並溶解後使其濃縮。殘渣以二異丙醚粉末化、洗淨，得到 4- (5- { 5- [3- (三氟甲基) -4- (2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基) 苯基] -1,2,4-噁二唑-3-基 } -1H-苯並咪唑-2-基) 丁-1,2-二醇鹽酸鹽 (102.3 mg) 。

實施例 25

3- (4- { 5- [3- (三氟甲基) -4- (2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基) 苯基] -1,2,4-噁二唑-3-基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-1-基) 丙醯胺 (100 mg) 之氯仿 (1 ml) 溶液中加入二氧化錳 (67.6 mg) ，經 15 小時迴流。反應溶液冷卻至室溫，並以矽藻石過濾，除去二氧化錳。濾液經減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析法 (氯仿 : CH₃OH = 100 : 0-90 : 10) 進行純化後得到 3- (4- { 5- [3- (三氟甲基) -4- (2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基) 苯基] -1,2,4-噁二唑-3-基 } -1H-吡啶-1-基) 丙醯胺 (46.3 mg) 。

實施例 26

4- { 5- [3- (三氟甲基) -4- (2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基) 苯基] -1,2,4-噁二唑-3-基 } -1H-吡啶 (100 mg) 之

(82)

AcOH (3 ml) 溶液中徐徐加入氰硼酸鈉 (29 mg)。反應混合物於室溫中攪拌 2 小時。反應混合物以水稀釋後，以 1M NaOH 水溶液使其成鹼性，以 EtOAc 萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水 MgSO₄ 乾燥後過濾，濃縮濾液，殘渣以矽膠管柱層析法 (n-己烷 : EtOAc = 90 : 10-75 : 25) 純化，以正己烷洗淨後得到 4- { 5- [3- (三氟甲基) -4- (2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基) 苯基] -1,2,4-噁二唑-3-基 } 吡啶滿 (90 mg) 之淡黃色固體。

實施例 27

5- [3- (1H-苯並咪唑-6-基) -1,2,4-噁二唑-5-基] -2- (2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基) 苯甲醛 (80 mg) 之乙醇 (3 ml) 溶液中 0°C 下加入 NaBH₄ (9 mg)。室溫下進行 0.5 小時攪拌，加入飽和 NH₄Cl 溶液 (10 ml)，以 EtOAc (20 ml) 萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨並以無水 MgSO₄ 乾燥後過濾，濾液經濃縮。殘渣 (78 mg) 之二噁烷溶液中加入 4M HCl/二噁烷溶液並濃縮。生成的粉末以 IPA (10 ml) 再結晶而得到 [5- [3- (1H-苯並咪唑-5-基) -1,2,4-噁二唑-5-基] -2- (2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基) 苯基] 甲醇·鹽酸鹽 (70 mg) 之白色粉末。

實施例 28

5-甲基-6- { 5- [3-三氟) -4- (2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基) 苯基] -1,2,4-噁二唑-3-基 } 咪唑並 [1,2-a] 吡啶 (

(83)

120 mg) 與 NCS 之 THF/EtOH (1/1) 溶液於 80°C 下進行一夜攪拌。濃縮所得之殘渣以矽膠管柱層析法 (CH₃OH / 氯仿 0 至 5%) 進行純化後得到 3-氯-5-甲基-6- { 5- [3- (三氟甲基) -4- (2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基) 苯基] -1,2,4-噁二唑-3-基 } 咪唑並 [1,2-a] 吡啶 (45 mg) 之淡黃色固體。

實施例 29

5- { 5- [3- (三氟甲基) -4- (2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基) 苯基] -1,2,4-噁二唑-3-基 } 咪唑並 [1,2-a] 吡啶 (150 mg) 之乙醇溶液中將 NCS (67 mg) 於室溫下加入，於 80°C 下進行 15 小時攪拌。反應溶液中加入水後並以 EtOAc 萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，並以無水 MgSO₄ 乾燥後過濾，濃縮濾液。以矽膠管柱層析法 (n-己烷 : EtOAc = 90 : 10-75 : 25) 進行純化後得到 3-氯-5- { 5- [3- (三氟甲基) -4- (2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基) 苯基] -1,2,4-噁二唑-3-基 } 咪唑並 [1,2-a] 吡啶 (110.4 mg) 之白色固體。於 3-氯-5- { 5- [3- (三氟甲基) -4- (2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基) 苯基] -1,2,4-噁二唑-3-基 } 咪唑並 [1,2-a] 吡啶 (100mg) 之二氯甲烷 (2 ml) 溶液中室溫下滴入 10 當量之 4M HCl/二噁烷。室溫下攪拌 1 小時後減壓濃縮。以二異丙醚粉末化、洗淨後過濾得到 3-氯-5- { 5- [3- (三氟甲基) -4- (2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基) 苯基] -1,2,4-噁二唑-3-基 } 咪唑並 [1,2-a] 吡啶鹽酸鹽 (

(84)

102.6 mg) 之白色固體。

實施例 30

將 1- (2- { [第三丁基二甲基甲矽烷基] 氧基 } 乙基) - 4- { 5- [3- (三氟甲基) - 4- (2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基) 苯基] - 1,2,4-噁二唑-3-基 } - 1H-吡啶 (60 mg) 溶解於 THF (1.2 ml) ，並將 TBAF (150 μ l) 於 0 $^{\circ}$ C 加入，室溫下進行 3.0 小時攪拌。反應溶液中加入水 (30 ml) ，以 EtOAc (20 ml) 進行 3 次萃取。合併有機層再以飽和食鹽水洗淨並以無水 MgSO₄ 乾燥後過濾，濃縮濾液。殘渣以矽膠管柱層析法 (自動純化裝置。氯仿 : CH₃OH = 100 : 0-90 : 10) 純化後得到 2- (4- { 5- [3- (三氟甲基) - 4- (2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基) 苯基] - 1,2,4-噁二唑-3-基 } - 1H-吡啶-1-基) 乙醇 (36.5 mg) 之白色固體。

實施例 31

第三丁基 4- { [4- (5- { 3- (三氟甲基) - 4- { (1S) - 2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基 } 苯基 } - 1,2,4-噁二唑-3-基) - 1H-吡啶-1-基 } 乙醯基 } 哌嗪-1-羧酸酯 (70.7 mg) 之二氯甲烷 (1 ml) 溶液中滴入 10 當量之 4M HCl/二噁烷，室溫下進行 3 小時攪拌。5 小時後濃縮反應溶液。加入二異丙醚後析出白色固體。白色固體以 IPE 洗淨後得到 1- (2-氧代-2-哌嗪-1-基乙基) - 4- (5- { 3- (三氟甲基) - 4- { (1S) - 2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基 } 苯基 } - 1,2,4-噁二唑-

(5)

(85)

3-基)-1H-吡啶 鹽酸鹽 (58.9 mg) 之淡赤色固體。

以下表表示實施例化合物之結構式。Ex: 實施例號碼

【表 5 4】

Ex	Structure	Ex	Structure
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11 / 1		11 / 2	
12		13	
14		15	

(86)

【表 5 5】

Ex	Structure	Ex	Structure
16		17	
18		19	
20		21	
22		23	
24		25	
26		27	

(87)

【表 5 6】

Ex	Structure	Ex	Structure
28		29	
30		31	
32		33	
34		35	
36		37	
38		39	
40		41	

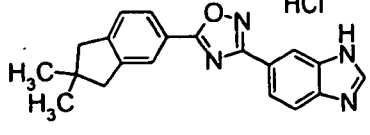
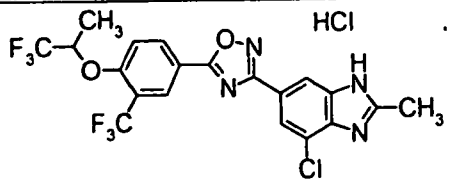
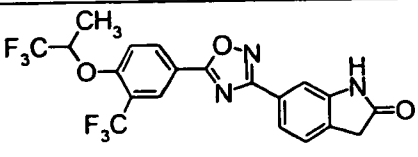
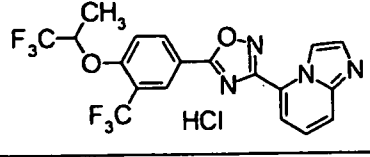
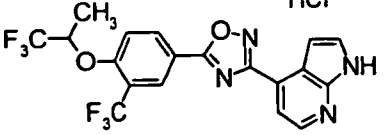
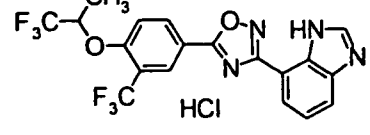
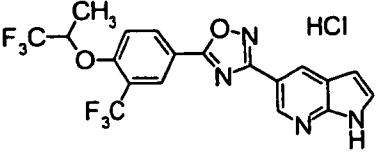
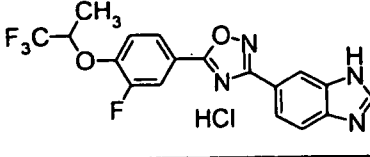
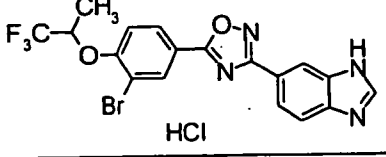
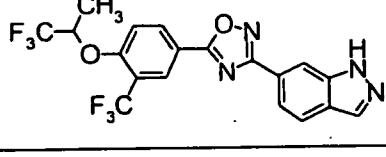
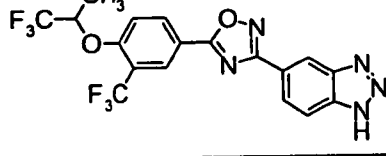
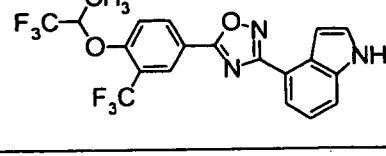
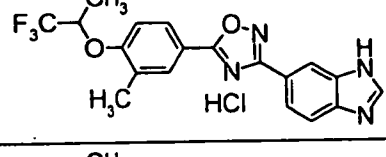
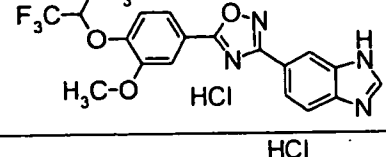
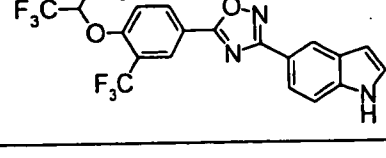
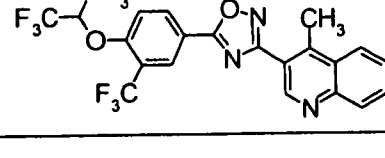
(88)

【表 5 7】

Ex	Structure	Ex	Structure
42		43	
44		45	
46		47	
48		49	
50		51	
52		53	
54		55	

(89)

【表 5 8】

Ex	Structure	Ex	Structure
56		57	
58		59	
60		61	
62		63	
64		65	
66		67	
68		69	
70		71	

(90)

【表 5 9】

Ex	Structure	Ex	Structure
72		73	
74		75	
76		77	
78		79	
80		81	
82		83	
84		85	
86		87	

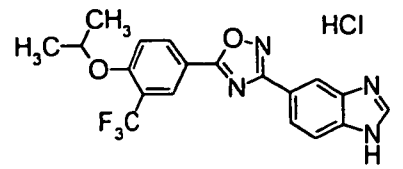
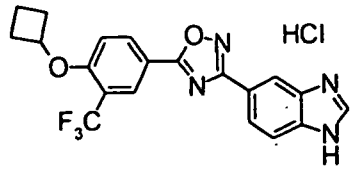
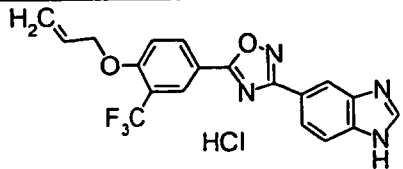
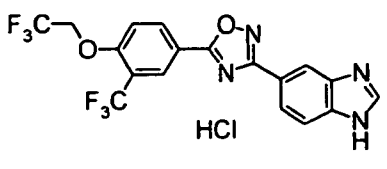
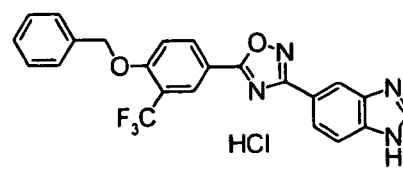
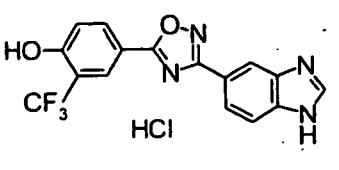
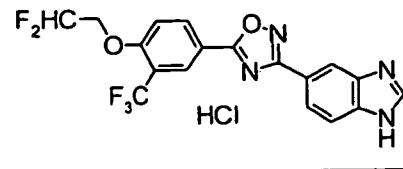
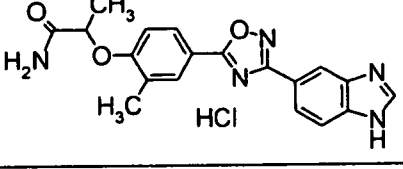
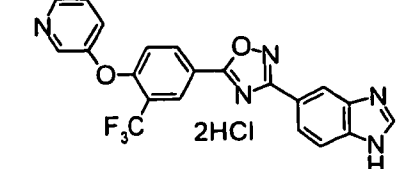
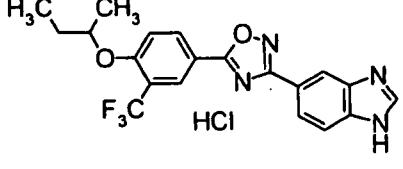
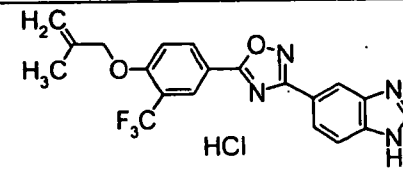
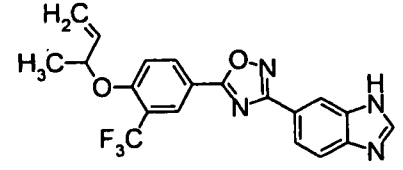
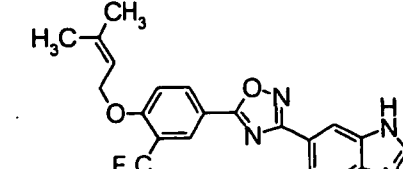
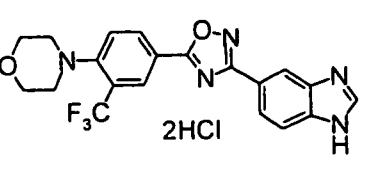
(91)

【表 60】

Ex	Structure	Ex	Structure
88		89	
90		91	
92		93	
94		95	
96		97	
98		99	
100		101	
102		103	

(92)

【表 6 1】

Ex	Structure	Ex	Structure
104		105	
106		107	
108		109	
110		111	
112		113	
114		115	
116		117	

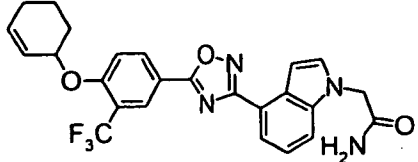
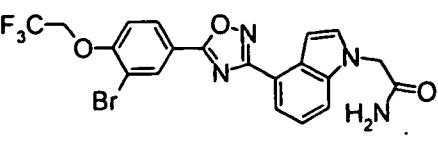
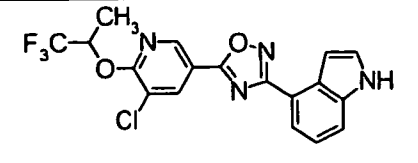
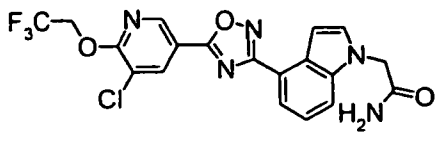
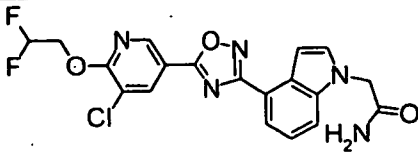
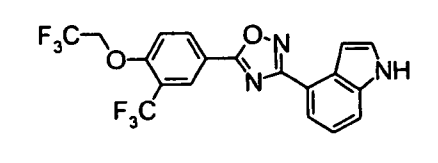
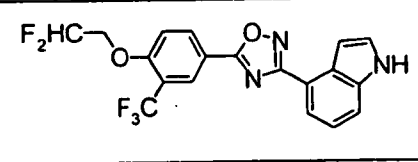
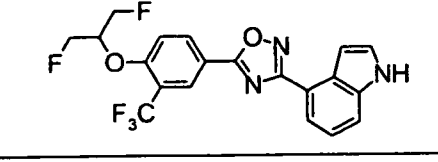
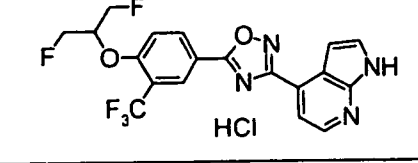
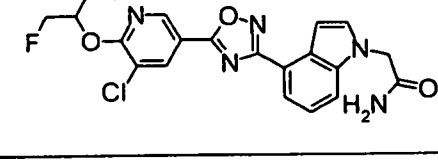
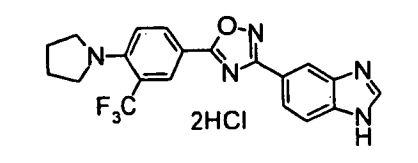
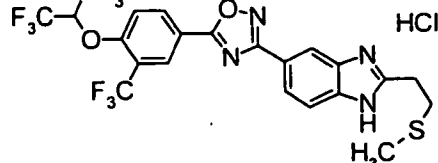
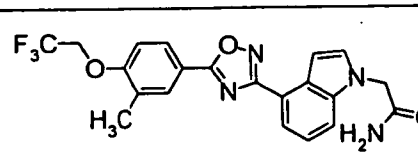
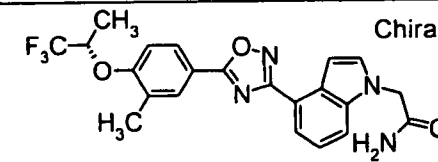
(93)

【表 6 2】

Ex	Structure	Ex	Structure
118		119	
120		121	
122		123	
124		125	
126		127	
128		129	
130		131	
132		133	

(94)

【表 6 3】

Ex	Structure	Ex	Structure
134		135	
136		137	
138		139	
140		141	
142		143	
144		145	
146		147	

(95)

【表 6 4】

Ex	Structure	Ex	Structure
148		149	
150		151	
152		153	
154		155	
156		157	
158		159	
160		161	

(96)

【表 6 5】

Ex	Structure	Ex	Structure
162		163	
164		165	
166		167	
168		169	
170		171	
172		173	
174		175	

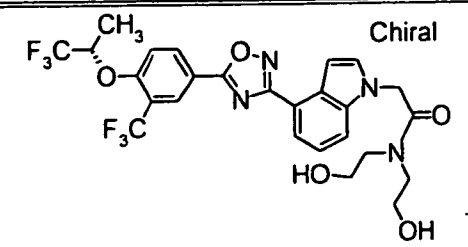
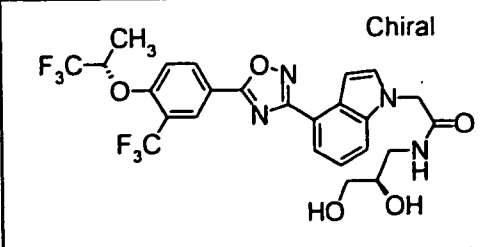
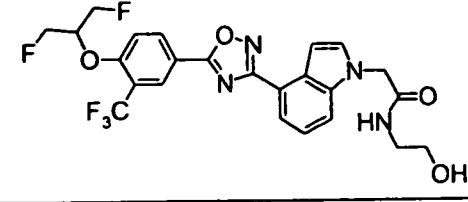
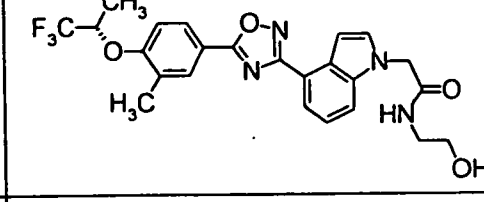
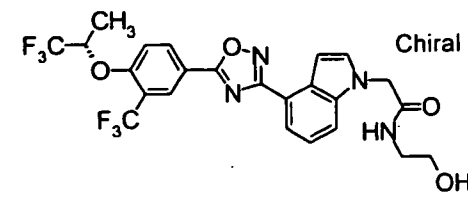
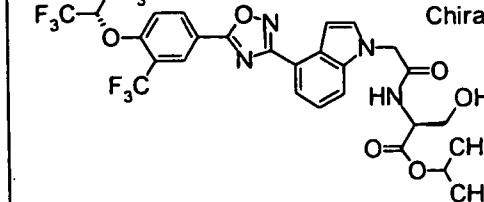
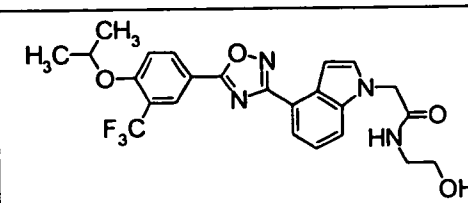
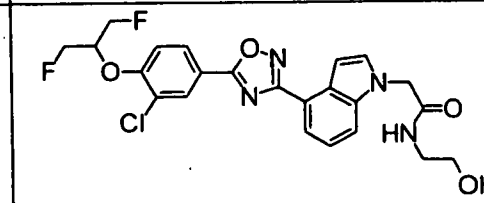
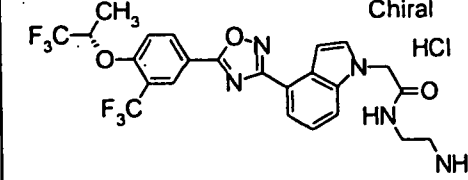
(97)

【表 6 6】

Ex	Structure	Ex	Structure
176		177	
178		179	
180		181	
182		183	
184		185	
186		187	
188		189	

(98)

【表 6 7】

Ex	Structure	Ex	Structure
190	 Chiral	191	 Chiral
192		193	
194	 Chiral	195	 Chiral
196		197	
198	 Chiral HCl		

以下表中表示實施例化合物的 NMR 數據。以四甲基矽烷作為內部標準，若無特別記載時表示將 DMSO-d₆ 作為測定溶劑之 ¹H-NMR 的訊息 δ (ppm)。Ref-Ex 表示參考之可製造的實施例號碼 (Ex)。

(99)

【表 6 8】

Ex	Data	MS	Ref -Ex
1	1.52(3H,d),2.65(3H,s),5.73(1H,m),7.60(1H,m),7.62(1H,d),7.82(1H,d),8.11(1H,s),8.40(1H,d),8.49(1H,dd),9.39(1H,s)	457	—
2	1.53(3H,d),2.83(3H,s),3.42(2H,br),5.75(1H,m),7.82(1H,d),7.95(1H,d),8.21(1H,dd),8.38-8.43(2H,m),8.52(1H,dd)	457	—
3	1.72(6H,s),4.92(2H,s),7.08(1H,dd),7.29(1H,brs),7.35(1H,dd),7.56(1H,d),7.63(1H,brs),7.64(1H,dm),7.83(1H,d),7.97(1H,dd),8.41-8.46(2H,m)	535	—
4	0.37-0.44(2H,m),0.58-0.64(2H,m),1.23-1.35(1H,m),4.17(2H,d),7.54(1H,d),7.92(1H,d),8.14(1H,dd),8.35(1H,d),8.41-8.47(2H,m),9.07(1H,s)	401	—
5	1.36(6H,d),4.91(2H,s),4.95-5.03(1H,m),7.08(1H,dm),7.28(1H,brs),7.34(1H,dd),7.55(1H,d),7.58-7.65(3H,m),7.96(1H,dm),8.36(1H,d),8.45(1H,dd)	467	—
6	4.64-4.93(4H,m),4.91(2H,s),5.20-5.38(1H,m),7.09(1H,d),7.28(1H,bs),7.34(1H,dd),7.55(1H,d),7.57-7.64(3H,m),7.95(1H,d),8.18(1H,dd),8.28(1H,d)	469	—
7	1.50(3H,d),2.30(3H,s),4.91(2H,s),5.42-5.52(1H,m),7.09(1H,dd),7.29(1H,brs),7.34(1H,dd),7.45(1H,d),7.54(1H,d),7.60-7.65(2H,m),7.95(1H,dd),8.06-8.12(2H,m)	467	—
8	1.46(6H,d),4.70-4.76(1H,m),4.90(2H,s),5.27(1H,bs),5.36(1H,bs),7.08(1H,d),7.28(1H,d),7.41-7.45(3H,m),8.10-8.13(2H,m),8.30(1H,d)	433	—
9	1.26(6H,d,J=6.3Hz),3.88-3.98(1H,m),5.56(1H,d,J=7.9Hz),7.08(1H,brs),7.13(1H,d,J=9.6Hz),7.29(1H,t,J=7.8Hz),7.56(1H,t,J=2.7Hz),7.66(1H,d,J=8.1Hz),7.91(1H,d,J=7.6Hz),8.18-8.21(2H,m),11.51(1H,brs)	409, 387	—
10	1.25(6H,d),4.39-4.47(1H,m),4.90(2H,s),7.07-7.12(2H,m),7.28(1H,br),7.33(1H,dd),7.53(1H,d),7.61-7.63(2H,m),7.93(1H,d),8.26(1H,d),8.84(1H,d)	433	—
11/1	(CDCl ₃)1.62(3H,d),3.92(3H,s),4.91(1H,m),7.21(1H,d),7.52(1H,d),7.98(1H,d),8.16(1H,dd),8.40(1H,dd),8.52(1H,d),8.64(1H,s)	457	—
11/2	(CDCl ₃)1.63(3H,d),3.99(3H,s),4.93(1H,m),7.23(1H,dd),7.93(1H,d),8.06(1H,d),8.16(1H,d),8.28(1H,d),8.41(1H,d),8.54(1H,d)	Not found	—

(100)

【表 6 9】

Ex	Data	MS	Ref -Ex
12	1.53(3H,d), 4.92(2H,s), 5.65-5.79(1H,m), 7.09(1H,d), 7.28(1H,bs), 7.35(1H,dd), 7.55(1H,d), 7.62(1H,bs), 7.64(1H,d), 7.81(1H,d), 7.97(1H,d), 8.42(1H,d), 8.52(1H,dd) [α] ₂₃ ^D =+11.20(c=0.0025, CH ₃ OH)	521	—
13	1.52(3H,d), 2.36(2H,t), 3.27(2H,t), 3.37(2H,t), 3.46(2H,t), 5.64-5.78(1H,m), 6.71(1H,d), 6.86(1H,bs), 7.21(1H,dd), 7.33(1H,d), 7.41(1H,bs), 7.79(1H,d), 8.35(1H,d), 8.46(1H,dd)	515	—
14	1.52(3H,d), 2.09(3H,s), 3.77(2H,s), 5.65-5.78(1H,m), 7.23(1H,dd), 7.42(1H,d), 7.45(1H,d), 7.62(1H,d), 7.81(1H,d), 8.40(1H,d), 8.51(1H,dd), 11.32(1H,s)	485	—
15	1.52(3H,d), 2.20(3H,s), 3.50(2H,t), 4.21(2H,t), 5.68-5.77(1H,m), 7.40(1H,t), 7.78(1H,d), 7.80(1H,d), 8.29(1H,d), 8.37(1H,d), 8.48(1H,dd)	486	—
16	(CDCl ₃) 1.63(3H,d), 3.17(3H,s), 4.89-4.94(1H,m), 7.23(1H,d), 7.54(1H,dd), 7.58(1H,d), 7.63(1H,d), 8.13(1H,d), 8.23(1H,d), 8.41(1H,dd), 8.53(1H,d)	542	—
17	1.53(3H,d), 4.05(3H,s), 5.70-5.78(1H,m), 7.38(1H,d), 7.58(1H,dd), 7.81(1H,d), 7.95(1H,d), 8.12(1H,d), 8.39(1H,d), 8.41(1H,s), 8.53(1H,dd)	Not found	—
18	1.52(3H,d), 2.81(2H,t), 3.27(2H,t), 3.49(2H,br), 5.74(1H,m), 7.01(1H,s), 7.56(1H,s), 7.82(1H,d), 7.92(1H,d), 8.17(1H,d), 8.39(2H,d), 8.51(1H,dd)	514	—
19	1.53(3H,d), 4.61(2H,d), 5.14(2H,s), 5.67-5.78(1H,m), 7.11(1H,d), 7.36(1H,dd), 7.61(1H,d), 7.65-7.76(3H,m), 7.82(1H,d), 7.97(1H,d), 8.27(1H,dd), 8.41(1H,d), 8.52(1H,dd), 8.73(1H,d), 9.04(1H,t)	590	—
20	1.53(3H,d), 3.05(3H,s), 4.97(2H,s), 5.66-5.78(1H,m), 7.08(1H,d), 7.33(1H,dd), 7.55(1H,d), 7.65(1H,d), 7.81(1H,d), 7.96(1H,d), 8.42(1H,d), 8.53(1H,dd), 12.31(1H,bs)	599	—
21	1.52(3H,d), 5.65-5.78(1H,m), 7.43(1H,dd), 7.63(1H,d), 7.78(1H,d), 7.81(1H,d), 8.34(1H,d), 8.38(1H,s), 8.47(1H,dd), 10.06(1H,s), 12.57(1H,bs)	470	—
22	1.50(3H,d), 5.55(1H,m), 7.64(1H,d), 7.98(1H,d), 8.20(1H,dd), 8.35(1H,dd), 8.46-8.50(2H,m), 9.29(1H,s), 13.31(1H,brs)	419	—

(101)

【表 7 0】

Ex	Data	MS	Ref -Ex
23	1.53(3H,d),3.14(3H,s),3.60(2H,t),3.83(2H,d),5.74(1H,m), 7.82(1H,d),7.93(1H,d),8.16(1H,d),8.38-8.44(2H,m),8.52 (1H,dd)	549	—
24	1.52(3H,d),1.84-1.89(1H,m),2.12-2.16(1H,m),3.20-3.60 (6H,m),5.72-5.76(1H,m),7.82(1H,d),7.95(1H,d),8.21(1H, dd),8.40(2H,s),8.52(1H,dd)	531	—
25	1.52(3H,d),2.61(2H,t),4.49(2H,t),5.68-5.78(1H,m),6.91 (1H,bs),7.06(1H,d),7.36(1H,dd),7.37(1H,bs),7.55(1H,d), 7.78-7.83(2H,m),7.96(1H,d),8.41(1H,d),8.52(1H,dd)	535	—
26	1.52(3H,d),3.30(2H,t),3.53(2H,t),5.71(1H,m),5.83(1H,brs ,6.69(1H,d),7.12(1H,t),7.29(1H,d),7.79(1H,d),8.35(1H,d) ,8.47(1H,dd)	444	—
27	1.49(3H,d),4.57(1H,d),4.62(1H,d),5.50(1H,m),7.47(1H,d) ,7.98(1H,d),8.13(1H,dd),8.20(1H,dd),8.31(1H,m),8.47 (1H,m),9.29(1H,s)	405	—
28	1.52(3H,d),3.19(3H,s),5.71(1H,m),7.47(1H,d),7.61(1H,d), 7.66(1H,d),7.75(1H,s),7.79(1H,s),8.37(1H,d),8.50(1H,dd)	491	—
29	1.52(3H,d),5.69-5.82(1H,m),7.49(1H,d),7.56(1H,dd),7.83 (1H,d),7.92(1H,s),8.00(1H,d),8.38(1H,d),8.53(1H,dd)	477	—
30	1.53(3H,d),3.76(2H,t),4.32(2H,t),4.93(1H,s),5.65-5.76(1H ,m),7.07(1H,d),7.34(1H,t),7.59(1H,d),7.79(1H,d),7.81(1H ,d),7.96(1H,dd),8.42(1H,s),8.52(1H,dd)	508	—
31	1.53(3H,d),3.02-3.30(4H,m),3.63-3.90(4H,m),5.37(2H,s), 5.68-5.80(1H,m),7.11(1H,d),7.33(1H,dd),7.47(1H,d),7.70 (1H,d),7.82(1H,d),7.96(1H,d),8.42(1H,d),8.52(1H,dd), 9.26(1H,bs)	568	—
32	1.52(3H,d),5.73(1H,m),7.13(1H,t),7.72(1H,d),7.81(1H,d), 8.11(1H,dd),8.14(1H,d),8.40(1H,d),8.51(1H,dd),8.82 (1H,dd)	443	1
33	1.53(3H,d),5.75(1H,m),7.84(1H,d),8.10(1H,d),8.22(1H,d) ,8.38(1H,dd),8.41(1H,d),8.50(1H,d),8.51(1H,dd),9.76 (1H,s)	443	1
34	1.52(3H,d),3.03(3H,s),5.73(1H,m),7.68(1H,d),7.77(1H,d), 7.79(1H,s),7.82(1H,s),8.09(1H,s),8.38(1H,d),8.51(1H,dd)	457	1

(102)

【表 7 1】

Ex	Data	MS	Ref -Ex
35	1.52(3H,d),2.55(3H,s),5.74(1H,m),7.83(1H,d),7.98(1H,dd),8.24(1H,s),8.42(1H,d),8.46(1H,s),8.54(1H,dd),9.00(1H,d)	457	1
36	2.81(3H,d),2.37(3H,s),2.47(3H,s),5.73(1H,m),7.47(1H,dd),7.80(1H,d),8.15(1H,s),8.37(1H,d),8.38(1H,d),8.50(1H,dd)	470	1
37	1.53(3H,d),2.92(3H,s),3.46(2H,br),5.74(1H,m),7.80(1H,d),7.82(1H,d),8.14(1H,d),8.38-8.40(1H,m),8.51(1H,dd),9.37(1H,br)	457	1
38	7.78(1H,d),7.85(1H,t),7.96(1H,dd),8.34(1H,d),8.38(1H,s),8.50(1H,dd),8.56-8.62(1H,m)	349	1
39	1.53(3H,d),5.73(1H,m),7.74(1H,d),7.81(1H,d),8.06(1H,dd),8.28(1H,d),8.39(1H,d),8.49(1H,dd),8.61(1H,m),13.42(1H,brs)	443	1
40	1.57(3H,d),2.27(2H,m),3.00(2H,t),4.22(2H,t),4.85(1H,m),7.02-7.19(4H,m),8.48(1H,dd),8.62(1H,d)	480	1
41	1.53(3H,d),5.75(1H,m),7.84(1H,d),8.00(1H,dd),8.26(1H,dd),8.42(1H,d),8.48(1H,d),8.54(1H,dd),8.56(1H,m),9.05(1H,dd)	443	2
42	1.22(3H,t),1.52(3H,d),3.87(2H,s),4.13(2H,q),5.74(1H,m),7.50(1H,dd),7.82(1H,d),8.06(1H,s),8.21(1H,s),8.40(1H,d),8.52(1H,dd),8.72(1H,d)	529	2
43	1.53(3H,d),2.70(3H,s),5.75(1H,m),7.85(1H,d),8.07(1H,d),8.14(1H,d),8.43(1H,dd),8.45(1H,d),8.55(1H,dd),9.27(1H,d)	457	2
44	1.53(3H,d),2.72(3H,s),3.49(1H,brs),5.76(1H,m),7.74(1H,d),7.84(1H,d),8.23(1H,brs),8.25(1H,brs),8.46(1H,s),8.57(1H,dd),8.94(1H,d)	457	2
45	1.53(3H,d),2.64(3H,s),3.48(1H,brs),5.76(1H,m),7.84(1H,d),8.04(1H,dd),8.15(1H,s),8.42(1H,d),8.55(1H,dd),8.60(1H,d),8.92(1H,d)	457	2
46	1.53(3H,d),1.91(3H,s),2.64(3H,s),5.75(1H,m),7.84(1H,d),8.06(1H,d),8.38(1H,dd),8.45(1H,d),8.54(1H,d),9.20(1H,s)	470	2
47	1.21(3H,t),1.53(3H,d),3.84(2H,s),4.12(2H,q),5.73(1H,m),7.68(1H,d),7.76-7.85(2H,m),8.09(1H,s),8.40(1H,m),8.49(1H,dd),9.46(1H,s)	529	2
48	1.53(3H,d),3.62(2H,brs),5.74(1H,m),7.82(1H,d),8.02(1H,d),8.23(1H,dd),8.40(1H,d),8.49-8.54(2H,m),9.45(1H,s)	443	2

(103)

【表 7 2】

Ex	Data	MS	Ref -Ex
49	1.52(3H,d),2.76(3H,s),3.40(2H,brs),5.74(1H,m),7.82(1H,d),7.86(1H,d),8.40(1H,d),8.45(1H,s),8.52(1H,dd),9.37(1H,s)	457	2
50	1.43(3H,t),1.52(3H,d),3.90(2H,br),4.58(2H,q),5.73(1H,m),7.53(1H,d),7.81(1H,d),7.89(1H,dd),8.03(1H,brs),8.38(1H,d),8.49(1H,dd)	487	2
51	1.52(3H,d),3.37(3H,br),5.73(1H,m),7.56(1H,d),7.82(1H,d),7.99(1H,d),8.07(1H,m),8.37(1H,d),8.49(1H,dd),8.78(2H,brs)	458	2
52	1.52(3H,d),5.72(1H,m),7.10(1H,d),7.60(1H,d),7.73(1H,dd),7.79(1H,d),8.35(1H,d),8.47(1H,dd),10.89(2H,br)	481	2
53	1.53(3H,d),5.60(1H,m),7.69(1H,d),8.01(1H,d),8.23-8.17(2H,m),8.29(1H,d),8.48(1H,m),9.39(1H,s)	409	2
54	1.56(3H,d),5.74(1H,m),7.80(1H,d),8.03(1H,d),8.22(1H,dd),8.49(1H,m),8.53(1H,dd),8.64(1H,d),9.46(1H,s)	400	2
55	1.58(3H,d),5.71(1H,m),7.85-7.71(2H,m),7.96(1H,dd),8.27-8.42(2H,m),8.47-8.51(2H,m),10.39(1H,s),12.78(1H,d)	403	2
56	1.15(6H,s),2.81(2H,s),2.83(2H,s),7.48(1H,d),7.98-8.04(3H,m),8.21(1H,dd),8.48(1H,m),9.43(1H,s)	331	2
57	1.52(3H,d),2.74(3H,s),5.67-5.82(1H,m),7.81(1H,d),8.08(1H,d),8.26(1H,d),8.38(1H,d),8.50(1H,dd)	491	2
58	1.52(3H,d),3.60(2H,s),5.73(1H,m),7.43(1H,d),7.50(1H,m),7.72(1H,dd),7.80(1H,d),8.36(1H,m),8.48(1H,dd),10.59(1H,s)	480	2
59	1.53(3H,d),5.73-5.83(1H,m),7.87(1H,d),8.05(1H,dd),8.26(1H,d),8.39(1H,d),8.40(1H,d),8.47(1H,d),8.59(1H,dd),9.00(1H,d)	443	2
60	1.53(3H,d),5.75(1H,m),7.05(1H,dd),7.76(1H,dd),7.83(1H,d),7.86(1H,d),8.42(1H,d),8.47(1H,d),8.54(1H,dd),12.20(1H,br)	443	2
61	1.54(3H,d),5.70-5.82(1H,m),7.74(1H,dd),7.86(1H,d),8.11(1H,d),8.29(1H,d),8.56(1H,d),8.66(1H,dd),9.53(1H,s)	443	2
62	1.52(3H,d),5.67-5.77(1H,m),6.65(1H,dd),7.64(1H,dd),7.82(1H,d),8.40(1H,d),8.50(1H,dd),8.68(1H,d),8.95(1H,d),12.10(1H,s)	443	2
63	1.53(3H,d),5.54(1H,m),7.70(1H,t),8.02(1H,d),8.08(1H,dm),8.11(1H,dd),8.21(1H,dd),8.48(1H,m),9.45(1H,s)	393	2

(104)

【表 7 3】

Ex	Data	MS	Ref -Ex
64	1.53(3H,d),5.60(1H,m),7.65(1H,d),7.99(1H,d),8.20(1H,dd),8.24(1H,dd),8.42(1H,m),8.48(1H,m),9.35(1H,s)	453, 455	2
65	1.53(3H,d),5.74(1H,m),7.82(1H,t),7.83(1H,dd),7.98(1H,d),8.22(1H,s),8.31(1H,s),8.40(1H,d),8.52(1H,dd),13.42(1H,s)	443	2
66	1.53(3H,d),5.73(1H,m),7.81(1H,d),8.10(1H,d),8.15(1H,dd),8.39(1H,d),8.51(1H,dd),8.66(1H,s),16.07(1H,brs)	466	2
67	1.53(3H,d),5.72(1H,m),7.10(1H,d),7.31(1H,t),7.59(1H,d),7.68(1H,d),7.80(1H,d),7.95(1H,d),8.41(1H,d),8.51(1H,dd),11.5(1H,brs)	464	2
68	1.50(3H,d),2.29(3H,s),5.48(1H,m),7.45(1H,d),8.09-8.01(3H,m),8.24(1H,dd),8.49(1H,m),9.61(1H,s)	389	2
69	1.48(3H,d),3.96(3H,s),5.35(1H,m),7.45(1H,d),7.76(1H,d),7.83(1H,dd),8.03(1H,d),8.24(1H,dd),8.50(1H,m),9.53(1H,s)	405	2
70	1.53(3H,d),5.70(1H,m),6.62(1H,s),7.48(1H,t),7.57(1H,d),7.80(1H,d),7.83(1H,dd),8.36-8.39(2H,m),8.49(1H,dd),11.47(1H,s)	464	2
71	(CDCl ₃)1.65(3H,d),3.39(3H,s),4.92-5.02(1H,m),7.28(1H,d),7.72(0.25H,t),7.78(0.25H,t),7.98(0.75H,t),8.12(0.75H,t),8.44(1H,d),8.46(1H,d),8.52(1H,s),8.91(1H,d),9.79(1H,s)	468	2
72	1.17(3H,t),1.52(3H,d),2.91(2H,t),3.09-3.18(2H,m),4.07(2H,q),5.72(1H,m),7.59-7.72(1H,m),7.80(1H,d),7.90(1H,dd),8.13-8.28(1H,m),8.38(1H,d),8.50(1H,d),12.58(1H,s)	543	2
73	1.52(3H,d),2.72(3H,s),5.70-5.78(1H,m),7.82(1H,d),8.05(1H,s),8.32(1H,s),8.38(1H,d),8.50(1H,dd),9.61(1H,s)	457	2
74	1.53(3H,d),5.68-5.80(1H,m),6.60(1H,d),7.72(1H,d),7.81(1H,d),7.93(1H,d),8.18(1H,d),8.40(1H,d),8.51(1H,dd),12.10(1H,s)	465	2
75	1.51(3H,d),5.73(1H,m),7.82(1H,d),8.08(1H,d),8.24(1H,dd),8.42(1H,d),8.52(1H,dd),8.68(1H,s),9.64(1H,m)	442	2
76	1.53(3H,d),5.51(2H,brs),5.72(1H,m),7.62(1H,dd),7.80(1H,d),7.89(1H,d),8.01(1H,s),8.39(1H,d),8.50(1H,dd),11.73(1H,brs)	480	2
77	1.53(3H,d),5.67-5.76(1H,m),7.82(1H,d),8.41(1H,d),8.52(1H,dd),8.69(1H,d),8.85(1H,s),9.14(1H,d)	466	2

(105)

【表 7 4】

Ex	Data	MS	Ref -Ex
78	1.51(3H,d),5.69(1H,m),6.55(1H,d),7.56(1H,d),7.72-7.75 (2H,m),7.80(1H,d),8.20(1H,s),8.38(1H,d),8.49(1H,dd), 11.47(1H,s)	464	2
79	1.53(3H,d),5.73(1H,m),7.81(1H,d),8.24(1H,dd),8.28(1H, d),8.39(1H,d),8.49(1H,dd),8.98(1H,m),9.57(1H,s)	460	2
80	1.53(3H,d),5.70-5.79(1H,m),7.84(1H,d),7.91(1H,dd),8.39 (1H,d),8.41(1H,d),8.51(1H,dd),8.55(1H,dd),8.99(1H,d), 9.01(1H,s),9.20(1H,dd)	454	2
81	1.64-1.79(4H,m),1.84-1.96(2H,m),2.04-2.14(2H,m),4.92 (2H,s),7.09(1H,d),7.28(1H,brs),7.35(1H,dd),7.56(1H,d), 7.62(1H,brs),7.65(1H,d),7.94-7.99(2H,m),8.40(1H,d), 8.45(1H,dd)	477	2
82	1.50(3H,d,J=6.3Hz),2.30(3H,s),5.43-5.49(1H,m),7.08- 7.09(1H,m),7.27-7.31(1H,m),7.43-7.45(1H,m),7.56-7.57 (1H,m),7.65-7.67(1H,m),7.91-7.93(1H,m),8.06-8.09(2H, m),11.52(1H,s)	388	2
83	1.51(3H,d,J=6.3Hz),5.55-5.61(1H,m),7.08-7.09(1H,m), 7.28-7.31(1H,m),7.57-7.68(3H,m),7.92-7.94(1H,m),8.22- 8.25(1H,m),8.42-8.43(1H,m),11.54(1H,s)	453	2
84	1.52(3H,d,J=4.7Hz),5.68-5.75(1H,m),7.21-7.28(2H,m), 7.52-7.54(1H,m),7.79-7.81(1H,m),8.08-8.49(4H,m), 11.93(1H,s)	442	2
85	1.40(3H,t,J=6.8Hz),2.28(3H,s),4.18(2H,q,J=6.8Hz),4.09 (2H,s),7.08-7.35(4H,m),7.53-7.63(3H,m),7.93-8.07(3H, m)	399	2
86	1.34(6H,m,J=2.1Hz),2.25(3H,s),4.75-4.81(1H,m),4.91 (2H,s),7.092-7.093(1H,m),7.21-7.35(3H,m),7.53-7.63 (3H,m),7.93-8.05(3H,m)	391	2
87	1.52(3H,d),5.60-5.72(1H,m),7.19(1H,t),7.71(1H,d),8.03 (1H,dd),8.24(1H,dd),8.33-8.36(1H,m),8.41(1H,dd),8.50- 8.52(1H,m),9.49(1H,s)	425	2
88	1.52(3H,d),3.79(2H,s),5.67-5.78(1H,m),7.05(1H,d),7.42 (1H,t),7.72(1H,dm),7.80(1H,d),8.37-8.40(1H,m),8.50(1H, dd),10.65(1H,s)	456	2
89	1.52(3H,d),5.67-5.78(1H,m),7.46(1H,d),7.69(1H,d),7.80 (1H,d),7.84(1H,dd),8.36(1H,d),8.48(1H,dd)	482	2

(106)

【表 7 5】

Ex	Data	MS	Ref-Ex
90	1.52(3H,d),5.68-5.78(1H,m),7.31-7.38(2H,m),7.79(1H,dd),7.81(1H,d),8.39(1H,d),8.51(1H,dd),12.00(1H,brs)	482	2
91	0.94(6H,d),1.96-2.06(1H,m),2.76(2H,d),4.92(2H,s),7.10(1H,dd),7.29(1H,brs),7.35(1H,dd),7.56(1H,d),7.63(1H,brs),7.65(1H,dm),7.81(1H,d),7.97(1H,dd),8.41-8.46(2H,m)	465	2
92	1.53(3H,d),5.64-5.79(1H,m),7.09(1H,d),7.30(1H,dd),7.58(1H,d),7.68(1H,d),7.81(1H,d),7.94(1H,d),8.41(1H,d),8.52(1H,dd),11.53(1H,bs)	442	2
93	1.53(3H,d),5.57-5.63(1H,m),7.04(1H,dd),7.65(1H,d),7.73(1H,dd),7.83(1H,d),8.26(1H,dd),8.45-8.46(2H,m),12.14(1H,s)	453	2
94	1.53(3H,d),5.57-5.63(1H,m),7.03(1H,dd),7.70(1H,d),7.74(1H,dd),7.83(1H,d),8.23(1H,d),8.32(1H,d),8.46(1H,d),12.12(1H,s)	409	2
95	1.50(3H,d),2.30(3H,s),5.45-5.51(1H,m),7.03(1H,dd),7.46(1H,d),7.73(1H,dd),7.82(1H,d),8.09-8.11(2H,dd),8.45(1H,d),12.12(1H,s)	389	2
96	1.56(3H,d),5.71-5.78(1H,m),7.06(1H,dd),7.75(1H,dd),7.80(1H,d),7.83(1H,d),8.47(1H,d),8.56(1H,dd),8.69(1H,d),12.16(1H,s)	398	2
97	1.53(3H,d),5.71-5.77(1H,m),7.04(1H,dd),7.75(1H,dd),7.83(1H,d),7.86(1H,d),8.43(1H,d),8.47(1H,d),8.54(1H,dd),12.19(1H,s)	Not found	2
98	1.52(3H,d),2.58(2H,dd),2.97(2H,dd),5.00(1H,d),5.11(1H,d),5.67-5.78(1H,m),5.83-5.98(1H,m),7.61(1H,d),7.70(1H,d),7.80(1H,d),7.90(1H,t),8.19(1H,d),8.38(1H,s),8.50(1H,dd),12.55(1H,d)	497	2
99	1.57(3H,d),5.58(1H,m),7.08(1H,m),7.29(1H,t),7.58(1H,m),7.65-7.72(2H,m),7.93(1H,d),8.20(1H,dd),8.29(1H,d)	408	2
100	1.56(3H,d),5.72(1H,m),7.10(1H,m),7.30(1H,t),7.58(1H,m),7.67(1H,d),7.78(1H,d),7.93(1H,d),8.53(1H,dd),8.64(1H,d)	421	2
101	0.90(6H,d),2.12(1H,m),3.82(2H,d),6.89(1H,dd),7.07(1H,m),7.18(1H,d),7.31(1H,dd),7.59(1H,dd),7.67-7.70(1H,m),7.91(1H,dd),7.96(1H,d),11.56(1H,s)	335	2

(107)

【表 7 6】

Ex	Data	MS	Ref -Ex
102	0.90(6H,d),2.09-2.15(1H,m),3.82(2H,d),4.91(2H,s),6.90(1H,dd),7.08(1H,d),7.19(1H,d),7.29(1H,br),7.35(1H,dd),7.56(1H,d),7.62(1H,br),7.65(1H,d),7.95(2H,dd)	414	2
103	4.82(1H,d),5.08(2H,d),5.22(1H,t),7.64(1H,d),7.99(1H,d),8.21(1H,dd),8.46-8.50(2H,m),8.53(1H,dd),9.33(1H,s)	405	4
104	1.35(6H,d),4.98(1H,m),7.60(1H,d),7.99(1H,d),8.20(1H,dd),8.34(1H,d),8.43(1H,dd),8.48(1H,d),9.32(1H,s)	389	4
105	1.70(1H,m),1.87(1H,m),2.04-2.16(2H,m),2.45-2.59(2H,m),5.03(1H,m),7.40(1H,d),7.94(1H,d),8.16(1H,dd),8.35(1H,d),8.42(1H,dd),8.45(1H,d),9.16(1H,s)	401	4
106	4.87-4.92(2H,m),5.34(1H,dd),5.46(1H,dd),6.02-6.12(1H,m),7.57(1H,d),7.99(1H,d),8.21(1H,dd),8.36(1H,d),8.44-8.49(2H,m),9.48(1H,s)	387	4
107	5.16(2H,q),7.69(1H,d),8.01(1H,d),8.23(1H,dd),8.40(1H,d),8.50(1H,d),8.54(1H,dd),9.49(1H,s)	429	4
108	5.45(2H,s),7.36-7.51(5H,m),7.66(1H,d),8.00(1H,d),8.22(1H,dd),8.37(1H,d),8.47(1H,d),8.49(1H,d),9.42(1H,s)	437	4
109	7.32(1H,d),7.96(1H,d),8.17(1H,dd),8.27-8.33(2H,m),8.45(1H,d),11.90(1H,s)	347	4
110	4.68(2H,dt),6.64(1H,tt),7.65(1H,d),8.01(1H,d),8.23(1H,dd),8.38(1H,d),8.47-8.52(2H,m),9.45(1H,s)	411	4
111	1.39(3H,d),4.29(1H,q),7.94(1H,d),8.15(1H,dd),8.43-8.47(3H,m),8.51-8.55(1H,m),8.58-8.62(1H,m),9.09(1H,brs),9.71(1H,s)	418	4
112	7.32(1H,d),7.61(1H,dd),7.79(1H,ddd),8.04(1H,d),8.26(1H,dd),8.47(1H,dd),8.52(2H,brs),8.58(1H,dd),8.61(1H,d),9.54(1H,s)	424	4
113	0.96(3H,t),1.32(3H,d),1.67-1.76(2H,m),4.75-4.85(1H,m),7.59(1H,d),7.99(1H,d),8.21(1H,dd),8.34(1H,d),8.43(1H,dd),8.49(1H,m),9.38(1H,s)	403	4
114	1.81(3H,s),4.80(2H,s),5.04(1H,s),5.13(1H,s),7.56(1H,d),7.97(1H,d),8.19(1H,dd),8.37(1H,d),8.44-8.48(2H,m),9.27(1H,s)	401	4
115	1.46(3H,t),5.23-5.26(1H,m),5.33-5.40(2H,m),5.95(1H,dq),7.56(1H,d),7.98(1H,d),8.19(1H,dd),8.35(1H,d),8.42(1H,dd),8.47(1H,s),9.29(1H,s)	401	4

(108)

【表 7 7】

Ex	Data	MS	Ref -Ex
116	1.76(3H,s), 1.77(3H,s), 4.89(2H,d), 5.48-5.49(1H,m), 7.57(1H,d), 8.01(1H,d), 8.22(1H,dd), 8.34(1H,d), 8.45(1H,dd), 8.45(1H,d), 9.44(1H,s)	415	4
117	3.02-4.13(8H,m), 7.73(1H,d), 8.00(1H,d), 8.22(1H,dd), 8.39(1H,d), 8.44(1H,dd), 8.49(1H,m), 9.38(1H,s)	414	4
118	1.00(3H,t), 1.35(3H,d), 1.59-1.78(2H,m), 3.72-3.85(1H,m), 7.96(1H,d), 8.02(1H,d), 8.23(1H,d), 8.36(1H,d), 8.38(1H,s), 8.51(1H,s), 9.48(1H,s)	419	4
119	1.53(3H,d), 5.70-5.80(1H,m), 7.83(1H,d), 8.03(1H,d), 8.25(1H,dd), 8.40(1H,d), 8.49-8.54(2H,m), 9.50(1H,s). $[\alpha]_{25}^D = +10.2(c=0.20, \text{MeOH})$	443	4
120	1.53(3H,d), 5.70-5.79(1H,m), 7.82(1H,d), 8.00(1H,d), 8.26(1H,dd), 8.40(1H,d), 8.49-8.54(2H,m), 9.35(1H,s). $[\alpha]_{23}^D = -9.61(c=0.21, \text{MeOH})$	443	4
121	7.18(1H,d), 7.23-7.27(2H,m), 7.35(1H,t), 7.51-7.58(2H,m), 7.98(1H,d), 8.18(1H,dd), 8.42-8.53(3H,m), 9.26(1H,s)	423	4
122	4.98(2H,t), 6.59(1H,tt), 7.71(1H,d), 8.00(1H,d), 8.21(1H,dd), 8.40(1H,d), 8.49(1H,d), 8.52(1H,d), 9.33(1H,s)	461	4
123	4.65-4.95(4H,m), 5.30-5.52(1H,m), 7.75(1H,d), 8.02(1H,d), 8.24(1H,dd), 8.38(1H,d), 8.47(1H,dd), 8.51(1H,s), 9.48(1H,s)	425	4
124	1.59(3H,d), 5.04(1H,d), 5.10(1H,d), 5.84(1H,q), 6.51(1H,dd), 7.23(1H,d), 8.00(1H,d), 8.21(1H,dd), 8.42-8.50(3H,m), 9.35(1H,s)	413	5
125	1.06-1.96(10H,m), 4.77-4.85(1H,m), 7.07-7.10(1H,m), 7.30(1H,t, J=7.7Hz), 7.56-7.62(2H,m), 7.67(1H,d, J=8.0Hz), 7.93(1H,d, J=7.4Hz), 8.35(1H,d, J=2.1Hz), 8.42(1H,dd, J=2.1, 8.8Hz), 11.53(1H,brs)	466, 450, 428	5
126	4.91(2H,s), 7.09(1H,dd), 7.19(1H,d), 7.22-7.27(2H,m), 7.28(1H,brs), 7.32-7.38(2H,m), 7.51-7.57(3H,m), 7.61(1H,brs), 7.64(1H,dm), 7.96(1H,dd), 8.45(1H,dd), 8.51(1H,d)	501	5
127	1.53(3H,d), 4.92(2H,s), 5.65-5.79(1H,m), 7.09(1H,d), 7.28(1H,bs), 7.35(1H,dd), 7.55(1H,d), 7.62(1H,bs), 7.64(1H,d), 7.81(1H,d), 7.97(1H,d), 8.42(1H,d), 8.52(1H,dd)	521	5
128	4.91(2H,s), 5.08(2H,q), 7.09(1H,d), 7.28(1H,bs), 7.35(1H,dd), 7.55(1H,d), 7.57(1H,d), 7.61(1H,bs), 7.64(1H,d), 7.95(1H,d), 8.24(1H,dd), 8.31(1H,d)	473	5

(109)

【表 7 8】

Ex	Data	MS	Ref -Ex
129	1.53(3H,d),5.71-5.77(1H,m),7.03(1H,dd),7.74(1H,dd), 7.82-7.86(2H,m),8.43(1H,d),8.46(1H,d),8.55(1H,dd), 12.15(1H,s)	Not found	5
130	5.13-5.20(2H,dd),7.04(1H,dd),7.70(1H,d),7.75(1H,dd), 7.85(1H,d),8.43(1H,d),8.46(1H,d),8.57(1H,dd),12.15(1H, s)	429	5
131	4.69(2H,ddd),6.33-6.62(1H,m),7.04(1H,dd),7.66(1H,d), 7.75(1H,dd),7.85(1H,d),8.41(1H,d),8.46(1H,dd),8.53(1H, dd),12.14(1H,s)	409	5
132	7.03(1H,dd),7.20(1H,d),7.24-7.27(2H,m),7.34-7.38(1H, m),7.52-7.57(2H,m),7.75(1H,dd),7.84(1H,d),8.45(1H,d), 8.47(1H,dd),8.52(1H,d),12.14(1H,s)	421	5
133	4.92(2H,s),5.28(2H,dd),7.11(1H,d),7.29(1H,br),7.35(1H, dd),7.55(1H,d),7.63-7.68(3H,m),7.96(1H,d),8.56(1H,dd), 8.66(1H,d)	440	5
134	1.64-2.16(6H,m),4.91(2H,s),5.26(1H,br),5.90(1H,d),6.04- 6.08(1H,m),7.08(1H,d),7.28(1H,br),7.34(1H,dd),7.55(1H, d),7.62-7.68(3H,m),7.96(1H,d),8.36(1H,d),8.44(1H,dd)	481	5
135	4.91(2H,s),5.07(2H,q),7.09(1H,dd),7.28(1H,bs),7.34(1H, dd),7.52(1H,d),7.55(1H,d),7.62-7.65(2H,m),7.96(1H,dd), 8.27(1H,dd),8.44(1H,d)	495	5
136	1.57(3H,d,J=6.5Hz),6.01-6.10(1H,m),7.09(1H,d,J=2.7Hz ,7.30(1H,t,J=7.8Hz),7.58(1H,brs),7.68(1H,d,J=8.1Hz), 7.93(1H,d,J=6.6Hz),8.71(1H,d,J=2.0Hz),9.00(1H,d, J=2.0Hz),11.55(1H,brs)	411, 409	5
137	4.92(2H,s),5.24(2H,q),7.10(1H,dm),7.29(1H,brs),7.35(1 H,dd),7.55(1H,d),7.62(1H,brs),7.65(1H,dm),7.96(1H,dm) ,8.75(1H,d),9.02(1H,d)	474	6
138	4.82(2H,ddd),4.92(2H,s),6.50(1H,m),7.10(1H,dd),7.29 (1H,br),7.35(1H,dd),7.56(1H,d),7.63-7.65(2H,m),7.96 (1H,dd),8.71(1H,d),9.01(1H,d)	456	5
139	5.15(2H,q,J=8.6Hz),7.09(1H,brs),7.30(1H,d,J=7.7Hz), 7.58(1H,brs),7.66-7.69(2H,m),7.94(1H,d,J=6.7Hz),8.41 (1H,brs),8.54(1H,d,J=8.7Hz),11.54(1H,brs)	450, 428, 426	6

(110)

【表 7 9】

Ex	Data	MS	Ref -Ex
140	4.67(2H,dt,J=3.4,14.5Hz),6.47(1H,tt,J=3.3,54.0Hz),7.09(1H,d,J=2.8Hz),7.30(1H,t,J=7.8Hz),7.58(1H,brs),7.57-7.69(2H,m),7.94(1H,d,J=7.4Hz),8.39(1H,d,J=2.0Hz),8.50(1H,dd,J=2.0,8.7Hz),11.54(1H,brs)	432, 410	6
141	4.67-4.94(4H,m),5.32-5.49(1H,m),7.09(1H,brs),7.30(1H,t,J=7.7Hz),7.58(1H,brs),7.68(1H,d,J=8.2Hz),7.74(1H,d,J=8.9Hz),7.94(1H,d,J=7.3Hz),8.39(1H,s),8.47(1H,d,J=8.8Hz),11.54(1H,brs)	446, 424	6
142	4.47-4.93(4H,m),5.36-5.49(1H,m),7.03(1H,dd),7.74-7.77(2H,m),7.85(1H,d),8.40(1H,d),8.46(1H,d),8.50(1H,dd),12.13(1H,s)	423	6
143	4.72-4.84(2H,m),4.85-4.96(2H,m),4.92(2H,s),5.75-5.97(1H,m),7.10(1H,d),7.29(1H,bs),7.35(1H,dd),7.56(1H,d),7.61-7.67(2H,m),7.96(1H,d),8.69(1H,d),8.98(1H,d)	470	7
144	1.94-2.00(4H,m),3.45-3.54(4H,m),7.17(1H,d),7.94(1H,d),8.15(2H,dd),8.32(1H,d),8.44(1H,brs),9.18(1H,s)	400	7
145	1.53(3H,d),2.15(3H,s),3.07(2H,t),3.43(2H,t),5.74(1H,m),7.82(1H,d),7.96(1H,d),8.19(1H,d),8.39-8.44(2H,m),8.52(1H,dd)	517	7
146	2.32(3H,s),4.91(2H,s),4.96(2H,q),7.09(1H,dd),7.29(1H,brs),7.32-7.37(2H,m),7.54(1H,d),7.60-7.65(2H,m),7.95(1H,dd),8.09-8.13(2H,m)	453	7
147	1.50(3H,d),2.30(3H,s),4.91(2H,s),5.42-5.52(1H,m),7.10(1H,dd),7.29(1H,brs),7.34(1H,dd),7.45(1H,d),7.54(1H,d),7.60-7.65(2H,m),7.95(1H,dd),8.06-8.11(2H,m)	467	7
148	2.23-2.30(2H,m),3.24(2H,t),3.62-3.67(2H,m),4.91(2H,s),5.80-5.93(2H,m),7.09(1H,dd),7.29(1H,brs),7.35(1H,dd),7.55(1H,d),7.60-7.66(2H,m),7.69(1H,d),7.96(1H,dd),8.38-8.43(2H,m)	490	7
149	1.51(3H,d),2.30(3H,s),5.38-5.52(1H,m),7.09(1H,d),7.29(1H,dd),7.44(1H,d),7.56(1H,d),7.66(1H,d),7.92(1H,d),8.05-8.11(2H,m),11.49(1H,bs)	410	11
150	1.40(6H,d),4.91(2H,s),5.43-5.50(1H,m),7.10(1H,d),7.28(1H,bs),7.35(1H,dd),7.55(1H,d),7.61(1H,bs),7.64(1H,d),7.95(1H,d),8.60(1H,d),8.98(1H,d)	434	8

(111)

【表 8 0】

Ex	Data	MS	Ref -Ex
151	1.52(3H,d),3.89(3H,s),5.72(1H,m),7.06(1H,d),7.36(1H,dd),7.56(1H,d),7.74(1H,d),7.80(1H,d),7.97(1H,d),8.40(1H,d),8.51(1H,dd)	456	11
152	1.51(3H,d),2.77(3H,s),3.27(2H,t),3.39(2H,t),5.67-5.75(1H,m),6.70(1H,d),7.23(1H,t),7.35(1H,d),7.79(1H,d),8.35(1H,d),8.47(1H,dd)	458	11
153	1.53(3H,d),3.70(3H,s),5.28(2H,s),5.67-5.78(1H,m),7.13(1H,d),7.35(1H,dd),7.58(1H,d),7.72(1H,d),7.81(1H,d),7.97(1H,d),8.41(1H,d),8.52(1H,dd)	514	11
154	1.24(3H,t),1.53(3H,d),4.20(2H,q),5.35(2H,s),5.73(1H,m),7.76-7.83(2H,m),8.02(1H,dd),8.37(1H,s),8.38-8.42(2H,m),8.51(1H,m)	529	11
155	1.54(3H,d),5.31(2H,s),5.70-5.81(1H,m),7.61(1H,bs),7.78(1H,dd),7.85(1H,d),8.04(1H,bs),8.12(1H,d),8.30(1H,d),8.53(1H,d),8.65(1H,dd),9.58(1H,s)	522	12
156	1.52(3H,d),5.19(2H,s),5.65-5.72(1H,m),6.96(1H,bs),7.36-7.43(2H,m),7.70(1H,d),7.81(1H,d),7.93(1H,d),8.30(1H,s),8.39(1H,d),8.50(1H,dd)	522	11
157	4.92(2H,s),5.21-5.19(2H,m),7.09(1H,d,J=3.1Hz),7.29(1H,brs),7.35(1H,t,J=7.8Hz),7.55(1H,d,J=3.1Hz),7.63-7.70(3H,m),7.97(1H,d,J=6.6Hz),8.42(1H,d,J=2.0Hz),8.55(1H,dd,J=2.0,8.8Hz)	507, 485	12
158	4.66-4.92(4H,m),4.32(2H,s),5.32-5.48(1H,m),7.09(1H,d,J=3.1Hz),7.29(1H,brs),7.35(1H,t,J=7.8Hz),7.54-7.56(1H,m),7.62(1H,brs),7.64(1H,d,J=8.4Hz),7.74(1H,d,J=9.1Hz),7.97(1H,d,J=7.4Hz),8.39(1H,d,J=2.1Hz),8.48(1H,dd,J=2.1,8.8Hz)	503, 481	12
159	1.26(6H,d,J=6.3Hz),3.87-3.99(1H,m),4.91(2H,s),5.56(1H,d,J=7.8Hz),7.08(1H,d,J=3.0Hz),7.13(1H,d,J=9.4Hz),7.28(1H,brs),7.33(1H,t,J=7.8Hz),7.53(1H,d,J=3.0Hz),7.59-7.64(2H,m),7.93(1H,d,J=7.4Hz),8.18-8.21(2H,m)	466, 444	12
160	4.67(2H,dt,J=3.3,14.5Hz),4.92(2H,s),6.47(1H,tt,J=3.3,54.0Hz),7.09(1H,d,J=3.0Hz),7.29(1H,brs),7.35(1H,d,J=7.8Hz),7.55(1H,d,J=3.1Hz),7.62-7.66(3H,m),7.99(1H,d,J=6.9Hz),8.39(1H,d,J=1.9Hz),8.51(1H,dd,J=1.9,8.8Hz)	489, 467	12

(112)

【表 8 1】

Ex	Data	MS	Ref -Ex
161	1.50(3H,d,J=6.2Hz),2.30(3H,s),4.91(2H,s),5.43-5.49(1H,m),7.09-8.09(10H,m)	445	12
162	1.32-1.96(10H,m),4.77-4.85(1H,m),4.91(2H,s),7.08(1H,d,J=3.1Hz),7.28(1H,brs),7.34(1H,t,J=7.8Hz),7.55(1H,d,J=3.0Hz),7.58-7.65(3H,m),7.96(1H,d,J=6.7Hz),8.35(1H,d,J=2.1Hz),8.42(1H,dd,J=2.2,8.8Hz)	507, 483	12
163	1.56(3H,d,J=6.3Hz),4.91(2H,s),5.69-5.70(1H,m),7.10-7.11(1H,m),7.29-7.36(2H,m),7.55-7.65(3H,m),7.77-7.79(1H,m),7.94-7.96(1H,m),8.51-8.54(1H,m),8.642-8.647(1H,m)	456	12
164	1.53(3H,d,J=6.3Hz),4.91(2H,s),5.56-5.62(1H,m),7.08-7.10(1H,m),7.29-7.36(2H,m),7.54-7.69(4H,m),7.94-7.96(1H,m),8.19-8.22(1H,m),8.29-8.30(1H,m)	465	12
165	3.70(3H,s),4.63-4.95(4H,m),5.28(2H,s),5.30-5.49(1H,m),7.12(1H,d),7.35(1H,dd),7.58(1H,d),7.69-7.78(2H,m),7.97(1H,d),8.40(1H,d),8.48(1H,dd)	518	12
166	1.53(1H,d,J=6.3Hz),4.91(1H,s),5.55-5.62(1H,m),7.08-7.10(1H,m),7.29-7.36(2H,m),7.54-7.65(4H,m),7.94-7.96(1H,m),8.23-8.25(1H,m),8.42-8.43(1H,m)	509	12
167	1.53(3H,d),5.67(2H,s),5.70-5.77(1H,m),7.20(1H,d),7.48(1H,dd),7.69(1H,d),7.82(1H,d),7.90(1H,d),8.05(1H,d),8.42(1H,d),8.53(1H,dd)	479	12
168	1.50(3H,d),2.30(3H,s),3.69(3H,s),5.27(2H,s),5.42-5.53(1H,m),7.13(1H,d),7.35(1H,dd),7.45(1H,d),7.57(1H,d),7.70(1H,d),7.95(1H,d),8.06-8.11(2H,m)	482	12
169	1.53(3H,d),2.63(3H,d),4.93(2H,s),5.70-5.76(1H,m),7.10(1H,dd),7.35(1H,dd),7.56(1H,d),7.65(1H,d),7.81(1H,d),7.97(1H,dd),8.09-8.20(1H,m),8.42(1H,d),8.53(1H,dd)	535	12
170	1.53(3H,d),3.70(3H,s),5.28(2H,s),5.70-5.76(1H,m),7.13(1H,dd),7.36(1H,dd),7.59(1H,d),7.72(1H,d),7.82(1H,d),7.98(1H,dd),8.42(1H,d),8.53(1H,dd)	536	12
171	1.53(3H,d),5.00(2H,s),5.67-5.80(1H,m),7.04(1H,d),7.24(1H,br),7.68(1H,br),7.77(1H,d),7.83(1H,d),7.88(1H,d),8.43(1H,dd),8.46(1H,d),8.55(1H,m)	500	12
172	1.53(3H,d),2.87(3H,s),3.14(3H,s),5.27(2H,s),5.68-5.76(1H,m),7.09(1H,dd),7.32(1H,dd),7.48(1H,d),7.65(1H,d),7.81(1H,d),7.95(1H,dd),8.42(1H,d),8.52(1H,dd)	527	12

(113)

【表 8 2】

Ex	Data	MS	Ref -Ex
173	1.57(3H,d,J=6.5Hz),4.92(2H,s),6.01-6.12(1H,m),7.10 (1H,d,J=3.0Hz),7.29(1H,brs),7.35(1H,t,J=7.8Hz),7.55 (1H,d,J=3.1Hz),7.63(1H,brs),7.64(1H,d,J=8.3Hz),7.96 (1H,d,J=6.9Hz),8.73(1H,d,J=2.1Hz),9.01(1H,d,J=2.1Hz)	417, 415, 395, 393	13
174	1.57(3H,d,J=6.5Hz),4.92(2H,s),6.01-6.12(1H,m),7.10 (1H,d,J=3.8Hz),7.29(1H,brs),7.35(1H,t,J=7.9Hz),7.55 (1H,d,J=3.2Hz),7.63(1H,brs),7.64(1H,d,J=8.2Hz),7.96 (1H,d,J=6.6Hz),8.73(1H,d,J=2.0Hz),9.01(1H,d,J=2.0Hz)	490, 488	12
175	1.18(3H,t),1.52(3H,d),2.61(2H,t),3.30(2H,t),3.40-3.50 (4H,m),4.08(2H,q),5.65-5.77(1H,m),6.72(1H,d),7.22(1H, dd),7.34(1H,d),7.79(1H,d),8.35(1H,d),8.47(1H,dd)	Not found	13
176	1.20(3H,t),1.52(3H,d),3.34(2H,t),3.60(2H,t),4.08-4.19 (4H,m),5.67-5.80(1H,m),6.66(1H,d),7.19(1H,dd),7.35 (1H,d),7.80(1H,d),8.36(1H,d),8.47(1H,dd)	552	13
177	1.52(3H,d),1.78-1.87(2H,m),2.42(2H,t),3.14(2H,t),3.31 (2H,t),3.45(2H,t),3.59(3H,s),5.56-5.75(1H,m),6.68(1H,d), 7.21(1H,dd),7.32(1H,d),7.79(1H,d),8.35(1H,d),8.47(1H, dd)	566	13
178	1.52(3H,d),2.83(3H,s),3.02(3H,s),3.34(2H,t),3.58(2H,t), 4.11(2H,s),5.65-5.76(1H,m),6.60(1H,d),7.15(1H,dd),7.29 (1H,d),7.79(1H,d),8.36(1H,d),8.48(1H,dd)	551	13
179	1.52(3H,d),3.32(2H,t),3.58(2H,t),3.74(2H,s),5.69-5.78 (1H,m),6.62(1H,d),7.14(1H,bs),7.20(1H,dd),7.34(1H,d), 7.48(1H,bs),7.79(1H,d),8.36(1H,d),8.47(1H,dd)	523	13
180	1.53(3H,d),5.00(2H,s),5.67-5.80(1H,m),7.04(1H,d),7.24 (1H,br),7.68(1H,br),7.77(1H,d),7.83(1H,d),7.88(1H,d), 8.43(1H,dd),8.46(1H,d),8.55(1H,m)	500	15
181	1.53(3H,d),4.92(2H,s),5.65-5.80(1H,m),7.09(1H,d),7.29 (1H,bs),7.35(1H,dd),7.55(1H,d),7.61(1H,bs),7.64(1H,d), 7.81(1H,d),7.97(1H,d),8.42(1H,s),8.52(1H,dd)	497	13
182	1.53(3H,d),3.47(3H,s),4.83(2H,d),5.70-5.77(1H,m),7.38 (1H,d),7.58(1H,dd),7.82(1H,d),8.01(1H,d),8.13(1H,d), 8.41(1H,d),8.52(1H,dd),8.61(1H,d)	536	15

(114)

【表 8 3】

Ex	Data	MS	Ref -Ex
183	1.52(3H,d),3.34(2H,d),3.60(2H,d),3.65(3H,s),4.14(2H,s), 5.69-5.80(1H,m),6.66(1H,d),7.19(1H,t),7.35(1H,d),7.80 (1H,d),8.36(1H,d),8.47(1H,dd)	516	16
184	1.53(3H,d),2.72(3H,s),5.70-5.79(1H,m),7.37(1H,d),7.55 (1H,t),7.81(1H,d),8.10(1H,d),8.12(1H,dd),8.41(1H,d), 8.52(1H,dd),8.61(1H,d)	442 (M-Ac +2H) ⁺	15
185	1.52(3H,d),3.06(3H,s),3.50(2H,t),4.07(2H,t),5.67-5.80 (1H,m),7.42-7.55(2H,m),7.81(1H,d),7.83(1H,d),8.38(1H, d),8.49(1H,dd)	544	19
186	1.43(9H,s),1.53(3H,d),3.29-3.66(8H,m),5.32(2H,s),5.66- 5.78(1H,m),7.09(1H,d),7.32(1H,dd),7.50(1H,d),7.66(1H, d),7.82(1H,d),7.96(1H,d),8.42(1H,d),8.53(1H,dd)	Not found	19
187	1.39(9H,s),1.53(3H,d),2.93-3.18(4H,m),4.92(2H,s),5.65- 5.78(1H,m),6.85(1H,t),7.10(1H,d),7.34(1H,dd),7.55(1H, d),7.66(1H,d),7.81(1H,d),7.97(1H,d),8.25(1H,t),8.42(1H, d),8.53(1H,dd)	664	19
188	1.53(3H,d),3.44-3.48(2H,m),3.58-3.63(4H,m),3.68-3.72 (2H,m),5.31(2H,s),5.70-5.76(1H,m),7.09(1H,dd),7.33 (1H,dd),7.50(1H,d),7.66(1H,d),7.81(1H,d),7.96(1H,dd), 8.42(1H,d),8.53(1H,dd)	569	19
189	1.53(3H,d),3.63(3H,s),3.92(2H,d),5.03(2H,s),5.70-5.74 (1H,m),7.10-7.11(1H,m),7.36(1H,dd),7.57(1H,d),7.65 (1H,d),7.81(1H,d),7.98(1H,dd),8.42(1H,d),8.53(1H,dd), 8.65(1H,t)	593	19
190	1.53(3H,d),3.38(2H,t),3.50(2H,dt),3.60(2H,t),3.70(2H,dt), 4.69(1H,t),5.16(1H,t),5.35(2H,s),5.69-5.76(1H,m),7.08 (1H,d),7.31(1H,dd),7.48(1H,d),7.59(1H,d),7.82(1H,d), 7.95(1H,d),8.42(1H,d),8.53(1H,dd)	609	19
191	1.53(3H,d),2.98-3.05(1H,m),3.25-3.38(3H,m),3.48-3.54 (1H,m),4.55(1H,t),4.83(1H,d),4.97(2H,s),5.70-5.77(1H, m),7.09(1H,dd),7.35(1H,dd),7.56(1H,d),7.67(1H,d),7.82 (1H,d),7.97(1H,dd),8.17-8.22(1H,m),8.42(1H,d),8.53(1H, dd)	595	30
192	3.13-3.22(2H,m),3.38-3.43(2H,m),4.64-4.96(5H,m),4.94 (2H,s),5.31-5.50(1H,m),7.09(1H,d),7.34(1H,dd),7.56(1H, d),7.66(1H,d),7.74(1H,d),7.96(1H,d),8.25(1H,t),8.38(1H, d),8.48(1H,dd)	547	30

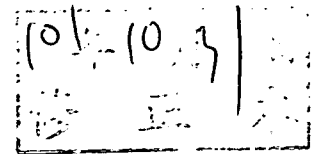
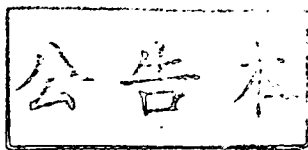
(115)

【表 8 4】

Ex	Data	MS	Ref-Ex
193	1.50(3H,d), 2.30(3H,s), 3.19(2H,dt), 3.44(2H,dt), 4.74(1H,t), 4.94(2H,s), 5.38-5.54(1H,m), 7.10(1H,d), 7.34(1H,dd), 7.44(1H,d), 7.55(1H,d), 7.65(1H,d), 7.95(1H,d), 8.05-8.12(2H,m), 8.25(1H,t)	511	30
194	1.53(3H,d), 3.18(2H,dt), 3.42-3.46(2H,m), 4.72-4.76(1H,m), 4.95(2H,s), 5.70-5.76(1H,m), 7.09(1H,d), 7.35(1H,dd), 7.56(1H,d), 7.66(1H,d), 7.81(1H,d), 7.97(1H,d), 8.26(1H,t), 8.42(1H,d), 8.53(1H,dd)	541	30
195	1.17(3H,t), 1.53(3H,d), 3.64-3.69(1H,m), 3.74-3.79(1H,m), 4.09(2H,q), 4.35-4.39(1H,m), 5.05-5.06(2H,m), 5.17(1H,t), 5.70-5.76(1H,m), 7.09(1H,dd), 7.34(1H,dd), 7.57(1H,d), 7.67(1H,d), 7.81(1H,d), 7.97(1H,dd), 8.42(1H,d), 8.53(1H,dd), 8.69(1H,d)	637	30
196	1.36(6H,d), 3.18(2H,dt), 3.44(2H,dt), 4.72(1H,t), 4.94(2H,s), 4.94-5.01(1H,m), 7.09(1H,d), 7.34(1H,dd), 7.55(1H,d), 7.59(1H,d), 7.65(1H,d), 7.96(1H,d), 8.23(1H,t), 8.35(1H,d), 8.44(1H,dd)	511	30
197	3.18(2H,dt), 3.44(2H,dt), 4.68-4.73(2H,m), 4.76-4.85(2H,m), 4.88-4.92(1H,m), 4.94(2H,s), 5.21-5.35(1H,m), 7.09(1H,dd), 7.34(1H,dd), 7.55(1H,d), 7.61(1H,d), 7.65(1H,d), 7.95(1H,dd), 8.18(1H,dd), 8.23(1H,t), 8.27(1H,d)	513	30
198	1.53(3H,d), 2.82-2.96(2H,m), 3.31-3.40(2H,m), 5.00(2H,s), 5.66-5.80(1H,m), 7.11(1H,d), 7.35(1H,dd), 7.59(1H,d), 7.73(1H,d), 7.82(1H,d), 7.97(1H,d), 8.01(2H,bs), 8.42(1H,d), 8.52(1H,dd), 8.54(1H,t)	542	31

產業上可利用性

本發明化合物因具有 S1P₁ 增效劑作用，故可作為醫藥，特別為臟器、骨髓、或組織移植時的排斥反應或自身免疫疾病等預防及/或治療。



第 096111662 號專利申請案中文申請專利範圍修正本

民國 101 年 10 月 31 日修正

十、申請專利範圍

1. 一種選自下述化合物或其製藥學上被許可之鹽，

5- (5- { 3- (三氟甲基) -4- { (1S) -2,2,2-三氟 -1-甲基乙氧基 } 苯基 } -1,2,4-噁二唑 -3-基) -1H-苯並咪唑；

5- (5- { 3- (三氟甲基) -4- { (1R) -2,2,2-三氟 -1-甲基乙氧基 } 苯基 } -1,2,4-噁二唑 -3-基) -1H-苯並咪唑；

6- { 5- [3-溴 -4- (2,2,2-三氟 -1-甲基乙氧基) 苯基] -1,2,4-噁二唑 -3-基 } -1H-苯並咪唑；

5- { 5- [4-苯氧基 -3- (三氟甲基) 苯基] -1,2,4-噁二唑 -3-基 } -1H-苯並咪唑；

2- (4- { 5- [3- (三氟甲基) -4- (2,2,2-三氟 -1-甲基乙氧基) 苯基] -1,2,4-噁二唑 -3-基 } -1H-吡啶 -1-基) 乙醯胺；

4- { 5- [3- (三氟甲基) -4- (2,2,2-三氟 -1-甲基乙氧基) 苯基] -1,2,4-噁二唑 -3-基 } -1H-吡咯並 [2,3-b] 吡啶；

6- { 5- [3- (二氟甲基) -4- (2,2,2-三氟 -1-甲基乙氧基) 苯基] -1,2,4-噁二唑 -3-基 } -1H-苯並咪唑；

2- (4- { 5- [3-氯 -4- (2,2,2-三氟 -1-甲基乙氧基) 苯基] -1,2,4-噁二唑 -3-基 } -1H-吡啶 -1-基) 乙醯胺；

2- (4- { 5- [4-環戊基 -3- (三氟甲基) 苯基] -1,2,4-噁二唑 -3-基 } -1H-吡啶 -1-基) 乙醯胺；

2- [4- (5- { 3- (三氟甲基) -4- [(1S) -2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基] 苯基 } -1,2,4-噁二唑-3-基) -1H-吡啶-1-基] 乙醯胺 ;

2- [4- (5- { 4- [2-氟-1- (氟甲基) 乙氧基] -3- (三氟甲基) 苯基 } -1,2,4-噁二唑-3-基) -1H-吡啶-1-基] 乙醯胺 ;

2- (4- { 5- [3-氟-4- (2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基) 苯基] -1,2,4-噁二唑-3-基 } -1H-吡啶-1-基) 乙醯胺 ;

N- (2-羥基乙基) -2- [4- (5- { 3- (三氟甲基) -4- [(1S) -2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基] 苯基 } -1,2,4-噁二唑-3-基) -1H-吡啶-1-基] 乙醯胺 ;

2- [4- (5- { 5-氟-6- [(1S) -2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基] 吡啶-3-基 } -1,2,4-噁二唑-3-基) -1H-吡啶-1-基] 乙醯胺 ;

2- [4- (5- { 5-氟-6- [2-氟-1- (氟甲基) 乙氧基] 吡啶-3-基 } -1,2,4-噁二唑-3-基) -1H-吡啶-1-基] 乙醯胺 ;

2- [4- (5- { 3-氟-4- [2-氟-1- (氟甲基) 乙氧基] 苯基 } -1,2,4-噁二唑-3-基) -1H-吡啶-1-基] 乙醯胺 ;

2- [4- (5- { 3-甲基-4- [(1S) -2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基] 苯基 } -1,2,4-噁二唑-3-基) -1H-吡啶-1-基] 乙醯胺 ;

2- (4- { 5- [4-異丙基-3- (三氟甲基) 苯基] -1,2,4-噁二唑-3-基 } -1H-吡啶-1-基) 乙醯胺 ;

2- { 4- [5- (3-氟-4-異丙氧基苯基) -1,2,4-噁二唑-3-

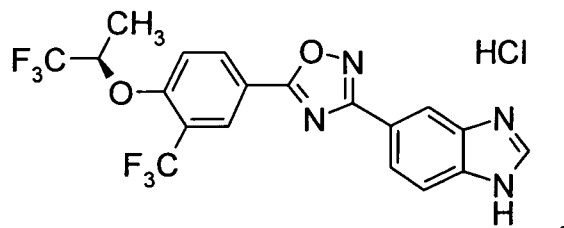
基) -1H-吡啶 -1-基) 乙醯胺 ;

N- (2-羥基乙基) -2- [4- (5- { 3-甲基 -4- [(1S) -2,2,2-三氟 -1-甲基乙氧基] 苯基 } -1,2,4-噁二唑 -3-基) -1H-吡啶 -1-基) 乙醯胺 ;

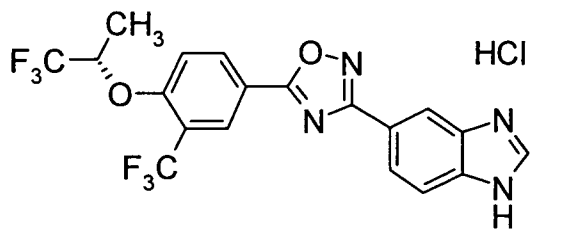
N- (2-羥基乙基) -2- (4- { 5- [4-異丙氧基 -3- (三氟甲基) 苯基] -1,2,4-噁二唑 -3-基 } -1H-吡啶 -1-基) 乙醯胺 ;

2- [4- (5- { 3-氟 -4- [2-氟 -1- (氟甲基) 乙氧基] 苯基 } -1,2,4-噁二唑 -3-基) -1H-吡啶 -1-基) -N- (2-羥基乙基) 乙醯胺 。

2.如申請專利範圍第 1 項之化合物或其製藥學上可被許可的鹽，其為



3.如申請專利範圍第 1 項之化合物或其製藥學上可被許可的鹽，其為



4. 一種醫藥組成物，其特徵為含有如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之化合物或其製藥學上被許可之

鹽作為有效成分者。

5. 一種如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之化合物或其製藥學上被許可之鹽的用途，其特徵為使用於製造對人類或動物之臟器/骨髓/組織移植時的排斥或移植物抗宿主病（graft versus host disease）或多發性硬化症之治療的藥劑。

6. 一種含有如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之化合物或其製藥學上被許可之鹽的醫藥組成物，其特徵為使用於治療人類或動物之臟器/骨髓/組織移植時的排斥、或移植物抗宿主病（graft versus host disease）或多發性硬化症。