

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

國 (地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， ☒有 ☐無主張優先權
2000 年 3 月 27 日特願 2000-086943

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

技術領域

本發明為有關以具有優異抗真菌活性之醯胺系三唑化合物或其藥理容許鹽或其藥理容許鹽，及其為有效成分之醫藥(尤其抗真菌劑)，含有這些之治療真菌感染症之醫藥組成物、用以製造醫藥(尤其抗真菌劑)之用途，及投與溫血動物(尤其人)來防治真菌感染症之方法。

先前技術

作爲人或動物之真菌感染症之藥劑已知種種三唑系化合物,現在最常用之一爲氟可那唑。但臨床上有氟可那唑之活性所不及之真菌感染症成問題,殷望有更優抗真菌活性之化合物。

在特開平 8-333350、特開平 10-279567 及特開平 11-80135 記載與本發明構造類似的三唑系化合物。

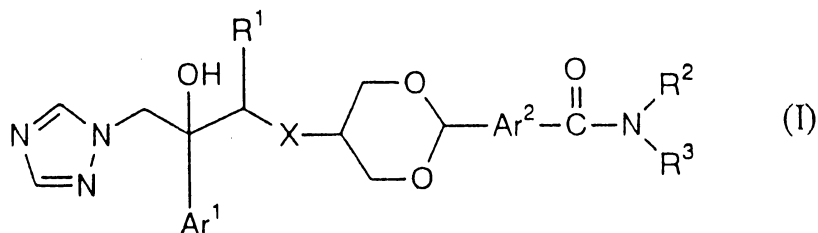
本發明所欲解決之課題

本發明人爲找出抗真菌活性更優之化合物而致力研究，結果發現化合物(I)、其藥理容許前藥及這些藥理容許鹽有優異之抗真菌活性而終於完成本發明。

發明之揭示

本發明為有關

1. 一種如下式 (I) 醯胺系三唑化合物或其藥理容許前藥或其鹽



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (2)

[式中 Ar^1 為苯基或有 1 或 3 個取代基之苯基 (該取代基為鹵素或三氟甲基),

Ar^2 為伸苯基、有 1 或 2 個取代基之伸苯基 (該取代基為氟或氯)、伸萘基或有 1 或 2 個取代基之伸萘基 (該取代基為氟或氯),

X 為硫或亞甲基,

R^1 為 H 或 C_{1-3} 烷基,

R^2 為 H 或 C_{1-3} 烷基,

R^3 為 C_{6-10} 芳基、有 1~5 個取代基 A 之 C_{6-10} 芳基、雜芳基、有 1~2 個取代基 A 之雜芳基, C_{7-14} 芳烷基或有 1~5 個取代基 A 之 C_{7-14} 芳烷基,

取代基 A 為由 C_{1-6} 烷基、有 1~5 個取代基之 C_{1-6} 烷基 (該取代基為鹵素、羥基或氰基或 C_{1-6} 烷氧基), C_{1-6} 烷氧基, 有 1~5 個取代基之 C_{1-6} 烷氧基 (該取代基為鹵素、羥基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基)、 C_{1-6} 烷醯基、有 1~5 個取代基之 C_{2-6} 烷醯基 (該取代基為鹵素、羥基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基)、 C_{1-6} 烷醯氧基、有 1~5 個取代基之 C_{2-6} 烷醯氧基 (該取代基為鹵素、羥基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基)、鹵素、羥基、胺基、氫硫基、胺甲醯基、硝基、氰基、羧基及 $-S(O)_n R^4$ [R^4 為 C_{1-6} 烷基或有 1~5 個取代基之 C_{1-6} 烷基 (該取代基為鹵素), n 為 0, 1 或 2]、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基 C_{3-6} 環烷基或 (C_{3-6} 環烷基) C_{1-6} 烷基]。

2. 一種醫藥, 係以如 1 之醯胺系三唑化合物或其藥理容

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (4)

基、吡啶基、異噁唑基、噻唑基或苯并噻唑基。最好為吡啶基、噻唑基或苯并噻唑基。

R^3 之定義中「 C_{7-14} 芳烷基」為 C_{6-10} 芳基取代之 C_{1-4} 烷基。在此「 C_{6-10} 芳基」同前，「 C_{1-4} 烷基」為 C_{1-4} 直或分枝烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基或第三丁基，宜甲基或乙基，最好為甲基。

「 C_{7-14} 芳烷基」為如苄基、苯乙基、苯丙基、苯丁基、甲基、乙基或丁基等，宜苄基或苯乙基，尤其苄基。

R^3 之定義中「 C_{6-10} 芳基」及「 C_{7-14} 芳烷基」之芳環可有 1~5 個取代基 A，「雜芳基」可有 1 或 2 個相同或相異之取代基 A。

取代基 A 之定義中「 C_{1-6} 烷基」(R^4 之定義者除外) 為 C_{1-6} 直或分枝烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基或己基等。「 C_{1-6} 烷基」宜 C_{1-3} 烷基，尤宜甲基。

取代基 A 之定義中「有 1~5 個之取代基之 C_{1-6} 烷基 (該取代基為鹵素、羥基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基)」為可有 1~5 個鹵素、羥基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 直或分枝烷基，例如氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、氯乙基、二氯乙基、三氯乙基、四氯乙基、氯丙基、氯丁基、氯戊基、氯己基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、四氟乙基、五氟乙基、氟丙基、二氟丙基、三氟丙基、四氟丙基、五

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (5)

氟丁基、五氟戊基、五氟己基、溴甲基、溴乙基、二溴乙基、溴丙基、羥甲基、羥乙基、二羥乙基、羥丙基、二羥丙基、羥丁基、羥戊基、羥己基、羥二氟甲基、羥二氟乙基、羥四氟丙基、羥四氟丁基、羥四氟戊基、羥四氟己基、羥氯乙基、羥氯丙基、氰甲基、氰乙基、氰丙基、氰丁基、氰戊基、氰己基、氰二氟甲基、氰二氟乙基、氰四氟丙基、氰四氟丁基、氰四氟戊基、氰四氟己基、氰基羥乙基、氰基羥丙基、氰基羥丁基、氰基羥戊基、氰基羥己基、甲氧甲基或甲氧乙基等。

「有 1~5 個之取代基之 C₁₋₆ 烷基(該取代基為鹵素、羥基、氰基或 C₁₋₆ 烷氧基)」宜 1-4 個取代基之 C₁₋₆ 烷基(該取代基為鹵素、羥基或氰基),更尤宜可有 C₁₋₄ 個取代基之 C₁₋₄ 烷基(該取代基為氟、氯、羥基或氰基),例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、1,1,2,2-四氟乙基、五氟乙基、3-氟丙基、三氯甲基、2-氯乙基、3-氯丙基、2-羥乙基、3-羥丙基、2,3-二羥丙基、1-羥基-1-甲基乙基、1-甲基-3-羥丙基、1-甲基-2-羥丙基、1-甲基-1-羥丙基或氰甲基等,最好為三氟甲基或氰甲基等。

取代基 A 及取代基 A 上之取代部分之定義中「C₁₋₆ 烷氧基」為 C₁₋₆ 直或分枝烷氧基等,例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基或己氧基等。「C₁₋₆ 烷氧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (6)

基」可為宜 C_{1-3} 烷氧基,更尤宜甲氧基或乙氧基。

取代基 A 之定義中「有 1~5 個取代基之 C_{1-6} 烷氧基(該取代基為鹵素、羥基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基)」為可有 1~5 個鹵素、羥基或氰基取代之 C_{1-6} 直或分枝烷氧基等,例如氯甲氧基、二氯甲氧基、三氯甲氧基、氯乙氧基、二氯乙氧基、三氯乙氧基、氯戊氧基、氯己氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氟乙氧基、二氟乙氧基、三氟乙氧基、四氟乙氧基、五氟乙氧基、氟丙氧基、四氟丙氧基、氟戊氧基、氟己氧基、三氟丙氧基、四氟丙氧基、溴甲氧基、溴乙氧基、溴丙氧基、溴丁氧基、溴戊氧基、溴己氧基、羥乙氧基、羥丙氧基、二羥丙氧基、羥丁氧基、羥戊氧基、羥己氧基、羥氟乙氧基、羥二氟乙氧基、羥氟丙氧基、羥四氟丙氧基、羥四氟丁氧基、羥四氟戊氧基、羥氯乙氧基、羥二氯乙氧基、氰氟乙氧基、氰二氟乙氧基、氰氟丙氧基、氰四氟丙氧基、氰四氟丁氧基、氰四氟戊氧基、(羥甲基)羥乙氧基、甲氧甲氧基或第三丁氧甲氧基等。

「有 1~5 個取代基之 C_{1-6} 烷氧基(該取代基為鹵素、羥基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基等)」宜有 1~5 個取代基之 C_{1-4} 烷氧基(該取代基為鹵素、羥基或氰基等),尤宜有 1~5 個取代基之 C_{1-4} 烷氧基(該取代基為氟、氯或羥基等),例如氯甲氧基、二氯甲氧基、三氯甲氧基、2-氯乙氧基、2,2-二氯乙氧基、2,2,2-三氯乙氧基、3-氯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (7)

丙氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2-氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、1,1,2,2-四氟乙氧基、五氟乙氧基、3-氟丙氧基、2,2,3,3-四氟丙氧基、2-羥乙氧基、3-羥丙氧基、4-羥丁氧基、(1-乙基-3-羥丙基)氧基、(1-乙基-2-羥丙基)氧基、2-羥基-1,1-二氟乙氧基、4-羥基-2,2,3,3-四氟丁氧基或1-(羥甲基)-2-羥乙氧基等，最好為三氟甲氧基或四氟丙氧基等。

取代基 A 之定義中「 C_{1-6} 烷醯基」為 C_{1-6} 直或分枝烷醯基等，例如甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、異戊醯基、特戊醯基或己醯基等。

「 C_{1-6} 烷醯基」宜 C_{1-3} 烷醯基，尤宜乙醯基。

取代基 A 之定義中「有 1~5 個取代基之 C_{2-6} 烷醯基(該取代基為鹵素、羥基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基)」為有 1~5 個鹵素、羥基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{2-6} 直或分枝烷醯基，例如羥乙醯基、氟乙醯基、二氟乙醯基、三氟乙醯基、氰乙醯基、羥丙醯基、氟丙醯基、二氟丙醯基、三氟丙醯基、氯丙醯基、溴丙醯基、氯丁醯基、氟丁醯基、二氟丁醯基、三氟丁醯基、氟羥丁醯基、二氟羥丁醯基、氰丁醯基、(羥甲基)甲基丙醯基、羥戊醯基、氰戊醯基、氟戊醯基、羥己醯基或甲氧乙醯基等。

「有 1~5 個取代基之 C_{2-6} 烷醯基(該取代基為鹵素、羥基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基)」宜有 1-4 個取代基之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (8)

C₂₋₆ 烷 醯 基 (該 取 代 基 為 鹵 素、 羥 基 或 氰 基 等), 尤 宜 有 1-3 個 取 代 基 之 C₂₋₄ 烷 醯 基 (該 取 代 基 為 氟 或 羥 基 等), 例 如 羥 乙 醯 基、 氟 乙 醯 基、 二 氟 乙 醯 基、 三 氟 乙 醯 基、 2-羥 丙 醯 基、 3-羥 丙 醯 基、 2-羥 丁 醯 基、 3-羥 丁 醯 基、 4-羥 丁 醯 基 或 2-甲 基-2-羥 丙 醯 基 等, 最 好 為 三 氟 乙 醯 基 等。

取 代 基 A 之 定 義 中 「 C₁₋₆ 烷 醯 氧 基 」 為 C₁₋₆ 直 或 分 枝 烷 醯 氧 基, 例 如 甲 醯 氧 基、 乙 醯 氧 基、 丙 醯 氧 基、 丁 醯 氧 基、 異 丁 醯 氧 基、 戊 醯 氧 基、 異 戊 醯 氧 基、 特 戊 醯 氧 基 或 己 醯 氧 基 等。 「 C₁₋₆ 烷 醯 氧 基 」 宜 C₁₋₃ 烷 醯 氧 基, 尤 宜 乙 醯 氧 基。

取 代 基 A 之 定 義 中 「 有 1~5 個 取 代 基 之 C₂₋₆ 烷 醯 氧 基 (該 取 代 基 為 鹵 素、 羥 基、 氰 基 或 C₁₋₆ 烷 氧 基) 」 為 有 1~5 個 鹵 素、 羥 基、 氰 基 或 C₁₋₆ 烷 氧 基 取 代 之 C₂₋₆ 直 或 分 枝 烷 醯 氧 基, 例 如 羥 乙 醯 氧 基、 氟 乙 醯 氧 基、 二 氟 乙 醯 氧 基、 三 氟 乙 醯 氧 基、 氰 乙 醯 氧 基、 羥 丙 醯 氧 基、 氟 丙 醯 氧 基、 二 氟 丙 醯 氧 基、 三 氟 丙 醯 氧 基、 氯 丙 醯 氧 基、 溴 丙 醯 氧 基、 羥 丁 醯 氧 基、 氯 丁 醯 氧 基、 氟 丁 醯 氧 基、 二 氟 丁 醯 氧 基、 三 氟 丁 醯 氧 基、 氟 羥 丁 醯 氧 基、 二 氟 羥 丁 醯 氧 基、 氰 丁 醯 氧 基、 (羥 甲 基) 甲 基 丙 醯 氧 基、 羥 戊 醯 氧 基、 氰 戊 醯 氧 基、 氟 戊 醯 氧 基、 羥 己 醯 氧 基 或 甲 氧 乙 醯 氧 基。

「 有 1~5 個 取 代 基 之 C₂₋₆ 烷 醯 氧 基 (該 取 代 基 為 鹵 素、 羥 基、 氰 基 或 C₁₋₆ 烷 氧 基) 」 宜 為 有 1-4 個 取 代 基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (9)

之 C_{2-6} 烷醯氧基 (該取代基為鹵素、羥基或氰基), 尤宜有 1-4 個取代基之 C_{2-6} 烷醯氧基 (該取代基為羥基), 例如羥乙醯氧基、羥丙醯氧基、羥丁醯氧基、羥戊醯氧基或羥己醯氧基等, 最好為羥乙醯氧基或羥丙醯氧基等。

R^4 之定義中「 C_{1-6} 烷基」為 C_{1-6} 直或分枝烷基, 「有 1~5 個取代基之 C_{1-6} 烷基」為有 1~5 個相同或相異之鹵素取代之 C_{1-6} 直或分枝烷基。 R^4 可為如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、氯乙基、二氯乙基、三氯乙基、四氯乙基、氯丙基、氯丁基、氯戊基、氯己基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、四氟乙基、五氟乙基、氟丙基、二氟丙基、三氟丙基、四氟丙基、五氟丙基、五氟丁基、五氟戊基、五氟己基、溴甲基、溴乙基、二溴乙基或溴丙基等。 R^4 宜 C_{1-3} 烷基或 1~5 個取代基之 C_{1-3} 烷基 (該取代基為氟原子), 例如甲基、乙基、丙基、異丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基或五氟丙基等, 更尤宜甲基或三氟甲基等。

取代基 A 之定義中「 C_{2-6} 烯基」為有 1 個雙鍵之 C_{2-6} 直或分枝烯基, 例如乙烯基、丙烯基、甲基丙烯基、乙基丙烯基、丁烯基、甲基丁烯基、乙基丁烯基、戊烯基、甲基戊烯基或己烯基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (10)

取代基 A 之定義中「C₂₋₆ 炔基」為有 1 個三鍵之 C₂₋₆ 直或分枝炔基,例如 乙炔基、丙炔基、甲基丙炔基、乙基丙炔基、丁炔基、甲基丁炔基、乙基丁炔基、戊炔基、甲基戊炔基或己炔基等。

取代基 A 之定義中「C₃₋₆ 環烷基」為 C₃₋₆ 環狀飽和脂族烴基,例如環丙基、環丁基、環戊基或環己基等。

取代基 A 之定義中「(C₃₋₆ 環烷基)C₁₋₆ 烷基」為有 1 個 C₃₋₆ 環烷基取代之 C₁₋₆ 烷基,例如 環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、環戊基乙基、環戊基丁基、環己基甲基、環己基乙基、環己基丙基、環己基丁基或環己基己基等。

取代基 A 宜為 C₁₋₆ 烷基、有 1-4 個取代基之 C₁₋₆ 烷基(該取代基為鹵素、羥基或氰基)、C₁₋₆ 烷氧基、有 1~5 個取代基之 C₁₋₆ 烷氧基(該取代基為鹵素、羥基或氰基)、C₁₋₆ 烷醯基、有 1-4 個取代基之 C₂₋₆ 烷醯基(該取代基為鹵素、羥基或氰基)、C₁₋₆ 烷醯氧基、有 1-4 個取代基之 C₂₋₆ 烷醯氧基(該取代基為鹵素、羥基或氰基)、鹵素、羥基、胺甲醯基、硝基、氰基、羧基及 -S(O)_nR⁴ [R⁴ 為 C₁₋₆ 烷基或有 1~5 個取代基之 C₁₋₆ 烷基(該取代基為鹵素), n 為 0,1 或 2]而成之取代基 A1。更尤宜為 C₁₋₃ 烷基,有 1-4 個取代基之 C₁₋₄ 烷基(該取代基為氟、氯、羥基或氰基), C₁₋₃ 烷氧基,有 1~5 個取代基之 C₁₋₄ 烷氧基(該取代基為氟、氯或羥基), C₁₋₃ 烷醯基,有 1-3 個取代基之 C₂₋₄ 烷醯基(該取代基為氟或羥

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (11)

基), C_{1-3} 烷醯氧基, 有 1-4 個取代基之 C_{2-6} 烷醯氧基 (該取代基為羥基), 鹵素、羥基、胺甲醯基、硝基、氰基、羧基及 $-S(O)_n R^4$ [R^4 為 C_{1-3} 烷基或有 1~5 個取代基之 C_{1-3} 烷基 (該取代基為氟), n 為 0, 1 或 2] 而成之取代基 A2。

又更尤宜為甲基、三氟甲基、氰甲基、三氟甲氧基、四氟丙氧基、乙醯基、乙醯氧基、氟、氯、溴、碘、羥基、胺甲醯基、硝基、氰基、羧基、三氟甲硫基、甲磺醯基及三氟甲磺醯基而成之取代基 A3。

以上之取代基 A~A3 有選自取代基時, 宜取代基之個數為 1 或 2。

Ar^1 可為如苯基、氟苯基、氯苯基、溴苯基、碘苯基、三氟甲苯基、氯氟苯基、溴氟苯基、氟碘苯基、氟三氟甲苯基、溴氯苯基、氯碘苯基、氯三氟甲苯基、溴碘苯基、溴三氟甲苯基、碘三氟甲苯基、二氯苯基、二氟苯基、二溴苯基、三氟苯基或三氯苯基等。

Ar^1 宜為有 1-3 個取代基之苯基 (該取代基為氟、氯或三氟甲基), 例如 2-氟苯基、2-氯苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-(三氟甲基)苯基、2,3-二氟苯基、2-氟-3-氯苯基、2,3-二氯苯基、2,4-二氟苯基、2-氟-4-氯苯基、2,4-二氯苯基、2-氟-4-(三氟甲基)苯基、2,5-二氟苯基、2-氟-5-氯苯基、2,5-二氯苯基、2,6-二氟苯基、2,3,4-三氟苯基或 2,3,5-三氟苯基等, 更宜為有 1 或 2 個取代基之苯基 (該取代基為氟、氯或三

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (¹²)

氟甲基),例如 2-氟苯基、4-氟苯基、2-氯苯基、4-氯苯基、4-(三氟甲基)苯基、2,4-二氯苯基、2,4-二氟苯基或 2-氟-4-(三氟甲基)苯基等,更宜為 2-氟苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、2,4-二氯苯基或 2,4-二氟苯基,最好為 2,4-二氟苯基。

Ar^2 可為如 1,2-伸苯基、1,3-伸苯基、1,4-伸苯基、1,2-伸萘基、1,3-伸萘基、1,4-伸萘基、1,5-伸萘基、1,6-伸萘基、1,7-伸萘基、1,8-伸萘基、2,3-伸萘基、2,4-伸萘基、2,5-伸萘基、2,6-伸萘基、2-氟-1,4-伸苯基、3-氟-1,4-伸苯基、2-氯-1,4-伸苯基、3-氯-1,4-伸苯基、2,6-二氟-1,4-伸苯基或 2,6-二氯-1,4-伸苯基等。 Ar^2 宜為 1,4-伸苯基,有 1 或 2 個取代基之 1,4-伸苯基(該取代基為氟或氯),2,6-伸萘基或有 1 或 2 個取代基之 2,6-伸萘基(該取代基為氟或氯),更宜為 1,4-伸苯基或有 1 或 2 個取代基之 1,4-伸苯基,最好為 1,4-伸苯基。

X 宜為 S 或亞甲基,尤宜 S。

R^1 可為如 H、甲基或乙基,尤宜 C_{1-3} 烷基,最好為甲基。

R^2 可為如 H、甲基或乙基,尤宜 H 或甲基,最好為 H。

R^3 可為如苄基、氯苄基、氟苄基、氰苄基、硝苄基、三氟甲苄基、萘甲基、溴萘甲基、苯基、甲苯基、三氟甲苯基、羥甲苯基、羥乙苯基、氰甲苯基、氟

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (¹³)

苯基、氯苯基、二氟苯基、二氯苯基、五氟苯基、溴苯基、碘苯基、羥苯基、氰苯基、羧苯基、二氰苯基、氯氰苯基、氰氰苯基、硝苯基、三氟甲氧苯基、四氟丙氧苯基、乙醯苯基、三氟乙醯苯基、胺甲醯苯基、甲硫苯基、甲亞磺醯苯基、甲磺醯苯基、三氟甲硫苯基、三氟甲亞磺醯苯基、三氟甲磺醯苯基、羧苯基、萘基、氟萘基、氯萘基、溴萘基、氰萘基、四氟丙氧萘基、咪唑基、吡唑基、三唑基、吡啶基、甲氧吡啶基、噁唑基、異噁唑基或噻唑基等。

R³ 宜為 6-10 員芳基、有 1~5 個取代基 A 之 6-10 員芳基、5~6 員雜芳基或有 1~2 個取代基 A 之 5~6 員雜芳基，尤宜 6-10 員芳基或有 1~5 個取代基 A 之 6-10 員芳基，尤宜有 1~5 個取代基 A 之苯基或無取代苯基，更宜有 1~5 個取代基 A1 之苯基或無取代苯基，尤其有 1~5 個取代基 A2 之苯基或無取代苯基，更宜有 1~2 個取代基 A3 之苯基，最好為（四氟丙氧基）苯基、氰苯基、氰甲苯基、氟苯基、氯苯基、溴苯基、碘苯基、三氟甲苯基、三氟甲氧苯基、三氟甲硫苯基、甲苯基、氯氰苯基、硝苯基、四氟氰苯基、二氰苯基、乙醯苯基、乙醯氧苯基、氟氰苯基、胺甲醯苯基、羧苯基、羥苯基、（甲磺醯基）苯基或（三氟甲磺醯基）苯基。

化合物 (I) 之「藥理容許前藥」係在人或動物體內由水解等化學或生物學方法裂解成元化合物或其鹽之生成基保護化合物 (I) 之羥基等之衍生物。是否為這種

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明 (14)

前藥則對鼠或小白鼠等實驗動物口服或靜脈注射後，檢查其體液有無元化合物或其藥理容許鹽來決定。本發明之化合物(I)有羥基及三唑基而 R2 為 H 時有 NH，故可在這些官能基誘導為藥理容許之前藥。這種藥理容許之前藥有如羥基或 NH 被醯基修飾之前藥。

該醯基可為如脂族醯基、芳族醯基、烷氧羰基、芳烷氧羰基、胺醯基或磷酸基等。

「脂族醯基」可為如甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、特戊醯基、戊醯基、異戊醯基、辛醯基、壬醯基、癸醯基、3-甲基壬醯基、8-甲基壬醯基、3-乙基辛醯基、3,7-二甲基辛醯基、十一醯基、十二醯基、十三醯基、十四醯基、十五醯基、十六醯基、1-甲基十五醯基、14-甲基十五醯基、13, 13-二甲基十四醯基、十七醯基、15-甲基十六醯基、十八醯基、1-甲基十七醯基、十九醯基、二十醯基等 C₁₋₂₀ 烷醯基。這些脂族醯基可有 1-3 個多鍵，又可有羥基、磷酸基或羧基取代。

「芳族醯基」可為如苄醯基、 α -萘甲醯基、 β -萘甲醯基等 C₇₋₁₁ 芳羰基。這些芳族醯基之芳環可有 C₁₋₄ 烷基、鹵素、烷氧基、羥基、羧基、C₁₋₄ 烷氧羰基、C₁₋₄ 羥烷基、C₁₋₄ 磷酸烷基或 C₂₋₅ 羧烷基取代。

「烷氧羰基或芳烷氧羰基」可為如甲氧羰基、乙氧羰基、第三丁氧羰基、異丁氧羰基等 C₂₋₂₀ 烷氧羰基；如苄氧羰基等 C₈₋₂₀ 芳烷氧羰基等。這些烷氧羰基或芳

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

五、發明說明 (15)

烷氧羰基之芳環可有 C₁₋₄ 烷基、鹵素、C₁₋₄ 烷氧基、
 羥基、磷酸基、羧基、C₁₋₄ 烷氧羰基、C₁₋₄ 羥烷基、
 C₁₋₄ 磷酸烷基或 C₂₋₅ 羧烷基取代。

「胺鹽基」可為如甘胺鹽基、丙胺鹽基、白胺鹽
 基、苯丙胺鹽基、麩胺鹽基、天冬胺鹽基等胺基酸基；
 β -丙胺鹽基、胺丁鹽基、胺辛鹽基等胺 C₁₋₁₀ 烷鹽基
 等。

「磷酸基」可為如磷酸；甲基磷酸、乙基磷酸、丙基
 磷酸、丁基磷酸、癸基磷酸、十八基磷酸等 C₁₋₂₀ 單烷
 基磷酸基；二甲基磷酸、二乙基磷酸、二丙基磷酸、二
 丁基磷酸、二癸基磷酸、雙十八基磷酸等 C₁₋₂₀ 雙烷基
 磷酸基等。

化合物 (I) 或其藥理容許之前藥因有鹼性三唑基，故可
 與酸結成鹽。若 R³ 有羧基時，可與鹼反應來作成鹽。化
 合物 (I) 之「藥理容許鹽」係如此形成鹽中藥理容許
 者。

與酸之鹽宜與鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等
 無機酸；乙酸、富馬酸、馬來酸、草酸、丙二酸、丁二
 酸、檸檬酸、蘋果酸等羧酸；甲磺酸、乙磺酸、苯磺
 酸、對甲磺酸等芳磺酸；及麩胺酸、天冬胺酸等胺基酸
 等酸之鹽。尤宜鹽酸、硝酸、富馬酸、馬來酸或草酸
 酸之鹽。

與鹼之鹽可為如鈉、鉀、鋰等鹼金屬鹽；鈣、鎂等鹼
 土金屬鹽；銨鹽；三乙胺、二異丙胺、環己胺等有機鹼

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

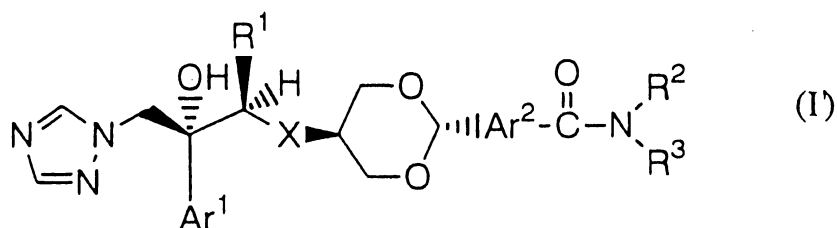
五、發明說明 (16)

之鹽；宜鹼金屬之鹽，尤宜鈉鹽。

化合物(I)或其藥理容許之前藥或這些之藥理容許鹽放在大氣中或再結晶來吸收水分，而有成為水合物之情形，這些媒合物也包括在本發明。

化合物(I)中 Ar^1 鍵結之 C 為不對稱碳而有立體化學為 R 或 S 組態之光學異構物， R^1 為烷基時， R^1 鍵結之 C 也為不對稱碳，由於這些不對稱碳上立體化學之組合 1 而有非對映體存在。又有基於 1,3-二氧烷環上取代方式之順-反異構物。

化合物(I)包括這些異構物之一及其混合物。上述光學異構物可依一般光學分割法分割，或依不對稱合成法得兩對掌體。非對映體及順-反異構物可用分步結晶或層析等通常之分離法分離。所分離之異構物中宜如下式化合物(I')



本發明之化合物(I)宜如下化合物：

- (1) Ar^1 為有 1 或 2 個取代基之苯基（該取代基為氟、氯或三氟甲基）
- (2) Ar^1 為 2-氟苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、2,4-二氯苯基、2,4-二氟苯基。
- (3) Ar^1 為 2,4-二氟苯基。

五、發明說明 (17)

- (4) Ar^2 為 1,4-伸苯基、有 1 或 2 個取代基之 1,4-伸苯基 (該取代基為氟或氯)。
- (5) 2,6-伸萘或 2 個取代基之 1,4-伸苯基。
- (6) Ar^2 為 1,4-伸苯基。
- (7) X 為硫。
- (8) X 為亞甲基。
- (9) R^1 為 C_{1-3} 烷基。
- (10) R^1 為甲基。
- (11) R^2 為氫。
- (12) R^3 為 6-10 員芳基、有 1~5 個取代基 A 之 6-10 員芳基、5 或 6 員雜芳基或有 1~2 個取代基 A 之 5 或 6 員雜芳基。
- (13) R^3 為 6-10 員芳基或有 1~5 個取代基 A 之 6-10 員芳基。
- (14) R^3 為有 1~5 個取代基 A 之苯基或無取代苯基。
- (15) R^3 為雜芳基或有 1~2 個取代基 A 之雜芳基。
- (16) R^3 為苄基或有 1~2 個取代基 A 之苄基。
- (17) R^3 為 4-(2,2,3,3-四氟丙氧基)苯基、4-氰苯基、4-氰甲苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-碘苯基、4-三氟甲苯基、4-三氟甲氧苯基、4-三氟甲硫苯基、4-甲苯基、3-氯-4-氰苯基、4-硝苯基、2,3,5,6-四氟-4-氰苯基、3,4-二氰苯基、4-乙醯苯基、4-乙醯氧苯基、2-氟-4-氰苯基、4-胺甲醯苯基、4-羧苯基、4-羥苯基、4-(甲磺醯基)苯基或 4-(三氟甲磺醯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 · 線

五、發明說明 (18)

基) 苯基。

(18) 取代基 A 為由 C₁₋₆ 烷基、有 1-4 個取代基之 C₁₋₆ 烷基 (該取代基為鹵素、羥基或氰基)、C₁₋₆ 烷氧基、有 1~5 個取代基之 C₁₋₆ 烷氧基 (該取代基為鹵素、羥基或氰基)、C₁₋₆ 烷醯基、有 1-4 個取代基之 C₂₋₆ 烷醯基 (該取代基為鹵素、羥基或氰基)、C₁₋₆ 烷醯氧基、有 1-4 個取代基之 C₂₋₆ 烷醯氧基 (該取代基為鹵素、羥基或氰基)、鹵素、羥基、胺甲醯基、硝基、氰基、羧基及 -S(O)_nR⁴ [R⁴ 為 C₁₋₆ 烷基或有 1~5 個取代基之 C₁₋₆ 烷基 (該取代基為鹵素), n 為 0, 1 或 2] 而成之取代基 A1。

(19) 取代基 A 宜為由 C₁₋₃ 烷基、有 1-4 個取代基之 C₁₋₄ 烷基 (該取代基為氟、氯、羥基或氰基)、C₁₋₃ 烷氧基、有 1~5 個取代基之 C₁₋₄ 烷氧基 (該取代基為氟、氯或羥基)、C₁₋₃ 烷醯基、有 1-3 個取代基之 C₂₋₄ 烷醯基 (該取代基為氟或羥基)、C₁₋₃ 烷醯氧基、有 1-4 個取代基之 C₂₋₆ 烷醯氧基 (該取代基為羥基)、鹵素、羥基、胺甲醯基、硝基、氰基、羧基及 -S(O)_nR⁴ [R⁴ 為 C₁₋₃ 烷基或有 1~5 個取代基之 C₁₋₃ 烷基 (該取代基為氟), n 為 0, 1 或 2] 而成之取代基 A2。

(20) 取代基 A 為由甲基、三氟甲基、氰甲基、三氟甲氧基、四氟丙氧基、乙醯基、乙醯氧基、氟、氯、溴、碘、羥基、胺甲醯基、硝基、氰基、羧基、三氟甲硫基、甲磺醯基或三氟甲磺醯基而成之取代基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (19)

A3。

上述 (1) ~ (20) 之化合物中也宜將選擇之取代基任意組合之化合物,宜如下 (21) 及 (22) 之化合物:

(21) Ar¹ 為 2,4-二氟苯基、Ar² 為 1,4-伸苯基、X 為 S、R¹ 為 C₁₋₃ 烷基、R² 為 H、R³ 為有 1 或 2 個取代基 A³ 之苯基。

(22) Ar¹ 為 2,4-二氟苯基、Ar² 為 1,4-伸苯基、X 為 S、R¹ 為甲基、R² 為 H、R³ 為 4-(2,2,3,3-四氟丙氧基)苯基、4-氰苯基、4-氰甲苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-碘苯基、4-三氟甲苯基、4-三氟甲氧苯基、4-三氟甲硫苯基、4-甲苯基、3-氯-4-氰苯基、4-硝苯基、2,3,5,6-四氟-4-氰苯基、3,4-二氰苯基、4-乙醯苯基、4-乙醯氧苯基、2-氟-4-氰苯基、4-胺甲醯苯基、4-羧苯基、4-羥苯基、4-(甲磺醯基)苯基或 4-(三氟甲磺醯基)苯基。

以上若有選自取代基 A~A3 之 2 個以上取代基時,可相同或相異。

本發明化合物 (I) 可例示如下表 1,但不限於此。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(> 〇)

[表 1]

No.	Ar ¹	R ¹	X	Ar ²	R ²	R ³
1-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-2	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-3	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-4	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-5	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-6	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-7	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-8	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-9	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-10	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-11	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-12	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-13	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-14	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-15	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-16	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-17	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-18	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-19	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-20	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-21	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-22	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-23	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph

五、發明說明(一)

1-24	2, 4-diFPh	Et	S	1, 4-Ph	H	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-25	2, 4-diFPh	Me	S	1, 4-Ph	Me	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
1-26	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	Me	4-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
2-1	2, 4-diFPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-CN-Ph
2-2	2, 4-diFPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-CN-Ph
2-3	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-CN-Ph
2-4	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-CN-Ph
2-5	4-FPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-CN-Ph
2-6	4-FPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-CN-Ph
2-7	4-FPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-CN-Ph
2-8	4-FPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-CN-Ph
2-9	2-FPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-CN-Ph
2-10	2-FPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-CN-Ph
2-11	2-FPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-CN-Ph
2-12	2-FPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-CN-Ph
2-13	2, 4-diClPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-CN-Ph
2-14	2, 4-diClPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-CN-Ph
2-15	2, 4-diClPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-CN-Ph
2-16	2, 4-diClPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-CN-Ph
2-17	4-(CF ₃) Ph	Me	S	1, 4-Ph	H	4-CN-Ph
2-18	4-(CF ₃) Ph	Me	S	2, 6-Np	H	4-CN-Ph
2-19	4-(CF ₃) Ph	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-CN-Ph
2-20	4-(CF ₃) Ph	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-CN-Ph
2-21	2, 4-diFPh	Me	S	2-F-1, 4-Ph	H	4-CN-Ph
2-22	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1, 4-Ph	H	4-CN-Ph
2-23	2, 4-diFPh	H	S	1, 4-Ph	H	4-CN-Ph
2-24	2, 4-diFPh	Et	S	1, 4-Ph	H	4-CN-Ph
2-25	2, 4-diFPh	Me	S	1, 3-Ph	H	4-CN-Ph

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (> >)

2-26	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	1, 3-Ph	H	4-CN-Ph
2-27	2, 4-diFPh	Me	S	1, 4-Ph	Me	4-CN-Ph
2-28	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	Me	4-CN-Ph
3-1	2, 4-diFPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-2	2, 4-diFPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-3	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-4	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-5	4-FPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-6	4-FPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-7	4-FPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-8	4-FPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-9	2-FPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-10	2-FPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-11	2-FPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-12	2-FPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-13	2, 4-diClPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-14	2, 4-diClPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-15	2, 4-diClPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-16	2, 4-diClPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-17	4-(CF ₃) Ph	Me	S	1, 4-Ph	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-18	4-(CF ₃) Ph	Me	S	2, 6-Np	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-19	4-(CF ₃) Ph	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-20	4-(CF ₃) Ph	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-21	2, 4-diFPh	Me	S	2-F-1, 4-Ph	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-22	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1, 4-Ph	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-23	2, 4-diFPh	H	S	1, 4-Ph	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-24	2, 4-diFPh	Et	S	1, 4-Ph	H	4-CNCH ₂ -Ph
3-25	2, 4-diFPh	Me	S	1, 4-Ph	Me	4-CNCH ₂ -Ph

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

A7

B7

五、發明說明(ㄞ)

3-26	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	Me	4-CNCH ₂ -Ph
4-1	2, 4-diFPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-Cl-Ph
4-2	2, 4-diFPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-Cl-Ph
4-3	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-Cl-Ph
4-4	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-Cl-Ph
4-5	4-FPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-Cl-Ph
4-6	4-FPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-Cl-Ph
4-7	4-FPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-Cl-Ph
4-8	4-FPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-Cl-Ph
4-9	2-FPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-Cl-Ph
4-10	2-FPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-Cl-Ph
4-11	2-FPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-Cl-Ph
4-12	2-FPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-Cl-Ph
4-13	2, 4-diClPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-Cl-Ph
4-14	2, 4-diClPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-Cl-Ph
4-15	2, 4-diClPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-Cl-Ph
4-16	2, 4-diClPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-Cl-Ph
4-17	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1, 4-Ph	H	4-Cl-Ph
4-18	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2, 6-Np	H	4-Cl-Ph
4-19	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-Cl-Ph
4-20	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-Cl-Ph
4-21	2, 4-diFPh	Me	S	2-F-1, 4-Ph	H	4-Cl-Ph
4-22	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1, 4-Ph	H	4-Cl-Ph
4-23	2, 4-diFPh	H	S	1, 4-Ph	H	4-Cl-Ph
4-24	2, 4-diFPh	Et	S	1, 4-Ph	H	4-Cl-Ph
4-25	2, 4-diFPh	Me	S	1, 3-Ph	H	4-Cl-Ph
4-26	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	1, 3-Ph	H	4-Cl-Ph
4-27	2, 4-diFPh	Me	S	1, 4-Ph	Me	4-Cl-Ph

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (>4)

4-28	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-Cl-Ph
5-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-F-Ph
5-2	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	4-F-Ph
5-3	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-F-Ph
5-4	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-F-Ph
5-5	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-F-Ph
5-6	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-F-Ph
5-7	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-F-Ph
5-8	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-F-Ph
5-9	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-F-Ph
5-10	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-F-Ph
5-11	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-F-Ph
5-12	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-F-Ph
5-13	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-F-Ph
5-14	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	4-F-Ph
5-15	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-F-Ph
5-16	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-F-Ph
5-17	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	4-F-Ph
5-18	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	4-F-Ph
5-19	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-F-Ph
5-20	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-F-Ph
5-21	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	4-F-Ph
5-22	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	4-F-Ph
5-23	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-F-Ph
5-24	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	4-F-Ph
5-25	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	4-F-Ph
5-26	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-F-Ph

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明()

6-1	2, 4-diFPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-CF ₃ -Ph
6-2	2, 4-diFPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-CF ₃ -Ph
6-3	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-CF ₃ -Ph
6-4	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-CF ₃ -Ph
6-5	4-FPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-CF ₃ -Ph
6-6	4-FPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-CF ₃ -Ph
6-7	4-FPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-CF ₃ -Ph
6-8	4-FPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-CF ₃ -Ph
6-9	2-FPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-CF ₃ -Ph
6-10	2-FPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-CF ₃ -Ph
6-11	2-FPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-CF ₃ -Ph
6-12	2-FPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-CF ₃ -Ph
6-13	2, 4-diClPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-CF ₃ -Ph
6-14	2, 4-diClPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-CF ₃ -Ph
6-15	2, 4-diClPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-CF ₃ -Ph
6-16	2, 4-diClPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-CF ₃ -Ph
6-17	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1, 4-Ph	H	4-CF ₃ -Ph
6-18	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2, 6-Np	H	4-CF ₃ -Ph
6-19	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-CF ₃ -Ph
6-20	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-CF ₃ -Ph
6-21	2, 4-diFPh	Me	S	2-F-1, 4-Ph	H	4-CF ₃ -Ph
6-22	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1, 4-Ph	H	4-CF ₃ -Ph
6-23	2, 4-diFPh	H	S	1, 4-Ph	H	4-CF ₃ -Ph
6-24	2, 4-diFPh	Et	S	1, 4-Ph	H	4-CF ₃ -Ph
6-25	2, 4-diFPh	Me	S	1, 4-Ph	Me	4-CF ₃ -Ph
6-26	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	Me	4-CF ₃ -Ph
7-1	2, 4-diFPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-CF ₃ O-Ph
7-2	2, 4-diFPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-CF ₃ O-Ph

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

A7

B7

五、發明說明 (ㄅ)

7-3	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ O-Ph
7-4	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ O-Ph
7-5	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ O-Ph
7-6	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ O-Ph
7-7	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ O-Ph
7-8	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ O-Ph
7-9	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ O-Ph
7-10	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ O-Ph
7-11	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ O-Ph
7-12	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ O-Ph
7-13	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ O-Ph
7-14	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ O-Ph
7-15	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ O-Ph
7-16	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ O-Ph
7-17	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ O-Ph
7-18	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ O-Ph
7-19	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ O-Ph
7-20	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ O-Ph
7-21	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	4-CF ₃ O-Ph
7-22	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	4-CF ₃ O-Ph
7-23	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ O-Ph
7-24	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ O-Ph
7-25	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	4-CF ₃ O-Ph
7-26	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-CF ₃ O-Ph
8-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CF ₃ S-Ph
8-2	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CF ₃ S-Ph
8-3	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CF ₃ S-Ph
8-4	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CF ₃ S-Ph

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (7)

8-5	4-FPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-CF ₃ S-Ph
8-6	4-FPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-CF ₃ S-Ph
8-7	4-FPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-CF ₃ S-Ph
8-8	4-FPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-CF ₃ S-Ph
8-9	2-FPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-CF ₃ S-Ph
8-10	2-FPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-CF ₃ S-Ph
8-11	2-FPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-CF ₃ S-Ph
8-12	2-FPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-CF ₃ S-Ph
8-13	2, 4-diClPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-CF ₃ S-Ph
8-14	2, 4-diClPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-CF ₃ S-Ph
8-15	2, 4-diClPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-CF ₃ S-Ph
8-16	2, 4-diClPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-CF ₃ S-Ph
8-17	4-(CF ₃) Ph	Me	S	1, 4-Ph	H	4-CF ₃ S-Ph
8-18	4-(CF ₃) Ph	Me	S	2, 6-Np	H	4-CF ₃ S-Ph
8-19	4-(CF ₃) Ph	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-CF ₃ S-Ph
8-20	4-(CF ₃) Ph	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-CF ₃ S-Ph
8-21	2, 4-diFPh	Me	S	2-F-1, 4-Ph	H	4-CF ₃ S-Ph
8-22	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1, 4-Ph	H	4-CF ₃ S-Ph
8-23	2, 4-diFPh	H	S	1, 4-Ph	H	4-CF ₃ S-Ph
8-24	2, 4-diFPh	Et	S	1, 4-Ph	H	4-CF ₃ S-Ph
8-25	2, 4-diFPh	Me	S	1, 4-Ph	Me	4-CF ₃ S-Ph
8-26	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	Me	4-CF ₃ S-Ph
9-1	2, 4-diFPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-CH ₃ -Ph
9-2	2, 4-diFPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-CH ₃ -Ph
9-3	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-CH ₃ -Ph
9-4	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-CH ₃ -Ph
9-5	4-FPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-CH ₃ -Ph
9-6	4-FPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-CH ₃ -Ph

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (> 8)

9-7	4-FPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-CH ₃ -Ph
9-8	4-FPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-CH ₃ -Ph
9-9	2-FPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-CH ₃ -Ph
9-10	2-FPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-CH ₃ -Ph
9-11	2-FPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-CH ₃ -Ph
9-12	2-FPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-CH ₃ -Ph
9-13	2, 4-diClPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-CH ₃ -Ph
9-14	2, 4-diClPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-CH ₃ -Ph
9-15	2, 4-diClPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-CH ₃ -Ph
9-16	2, 4-diClPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-CH ₃ -Ph
9-17	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1, 4-Ph	H	4-CH ₃ -Ph
9-18	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2, 6-Np	H	4-CH ₃ -Ph
9-19	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-CH ₃ -Ph
9-20	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-CH ₃ -Ph
9-21	2, 4-diFPh	Me	S	2-F-1, 4-Ph	H	4-CH ₃ -Ph
9-22	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1, 4-Ph	H	4-CH ₃ -Ph
9-23	2, 4-diFPh	H	S	1, 4-Ph	H	4-CH ₃ -Ph
9-24	2, 4-diFPh	Et	S	1, 4-Ph	H	4-CH ₃ -Ph
9-25	2, 4-diFPh	Me	S	1, 4-Ph	Me	4-CH ₃ -Ph
9-26	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	Me	4-CH ₃ -Ph
10-1	2, 4-diFPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-Br-Ph
10-2	2, 4-diFPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-Br-Ph
10-3	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-Br-Ph
10-4	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-Br-Ph
10-5	4-FPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-Br-Ph
10-6	4-FPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-Br-Ph
10-7	4-FPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-Br-Ph
10-8	4-FPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-Br-Ph

五、發明說明(29)

10-9	2-FPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-Br-Ph
10-10	2-FPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-Br-Ph
10-11	2-FPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-Br-Ph
10-12	2-FPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-Br-Ph
10-13	2, 4-diClPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-Br-Ph
10-14	2, 4-diClPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-Br-Ph
10-15	2, 4-diClPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-Br-Ph
10-16	2, 4-diClPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-Br-Ph
10-17	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1, 4-Ph	H	4-Br-Ph
10-18	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2, 6-Np	H	4-Br-Ph
10-19	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-Br-Ph
10-20	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-Br-Ph
10-21	2, 4-diFPh	Me	S	2-F-1, 4-Ph	H	4-Br-Ph
10-22	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1, 4-Ph	H	4-Br-Ph
10-23	2, 4-diFPh	H	S	1, 4-Ph	H	4-Br-Ph
10-24	2, 4-diFPh	Et	S	1, 4-Ph	H	4-Br-Ph
10-25	2, 4-diFPh	Me	S	1, 4-Ph	Me	4-Br-Ph
10-26	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	Me	4-Br-Ph
11-1	2, 4-diFPh	Me	S	1, 4-Ph	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-2	2, 4-diFPh	Me	S	2, 6-Np	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-3	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-4	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-5	4-FPh	Me	S	1, 4-Ph	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-6	4-FPh	Me	S	2, 6-Np	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-7	4-FPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-8	4-FPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-9	2-FPh	Me	S	1, 4-Ph	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-10	2-FPh	Me	S	2, 6-Np	H	3-Cl-4-CN-Ph

A7

B7

五、發明說明(ㄅ)

11-11	2-FPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-12	2-FPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-13	2, 4-diClPh	Me	S	1, 4-Ph	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-14	2, 4-diClPh	Me	S	2, 6-Np	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-15	2, 4-diClPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-16	2, 4-diClPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-17	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1, 4-Ph	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-18	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2, 6-Np	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-19	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-20	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-21	2, 4-diFPh	Me	S	2-F-1, 4-Ph	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-22	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1, 4-Ph	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-23	2, 4-diFPh	H	S	1, 4-Ph	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-24	2, 4-diFPh	Et	S	1, 4-Ph	H	3-Cl-4-CN-Ph
11-25	2, 4-diFPh	Me	S	1, 4-Ph	Me	3-Cl-4-CN-Ph
11-26	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	Me	3-Cl-4-CN-Ph
12-1	2, 4-diFPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-Pyr
12-2	2, 4-diFPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-Pyr
12-3	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-Pyr
12-4	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-Pyr
12-5	4-FPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-Pyr
12-6	4-FPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-Pyr
12-7	4-FPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-Pyr
12-8	4-FPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-Pyr
12-9	2-FPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-Pyr
12-10	2-FPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-Pyr
12-11	2-FPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-Pyr
12-12	2-FPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-Pyr

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

A7

B7

五、發明說明 (21)

12-13	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-Pyr
12-14	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	4-Pyr
12-15	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	1-Pyr
12-16	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	1-Pyr
12-17	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	4-Pyr
12-18	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	4-Pyr
12-19	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-Pyr
12-20	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-Pyr
12-21	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	4-Pyr
12-22	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	4-Pyr
12-23	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-Pyr
12-24	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	4-Pyr
12-25	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	4-Pyr
12-26	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-Pyr
13-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-NO ₂ -Ph
13-2	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	4-NO ₂ -Ph
13-3	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-NO ₂ -Ph
13-4	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-NO ₂ -Ph
13-5	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-NO ₂ -Ph
13-6	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-NO ₂ -Ph
13-7	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-NO ₂ -Ph
13-8	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-NO ₂ -Ph
13-9	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-NO ₂ -Ph
13-10	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-NO ₂ -Ph
13-11	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-NO ₂ -Ph
13-12	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-NO ₂ -Ph
13-13	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-NO ₂ -Ph
13-14	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	4-NO ₂ -Ph

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(32)

13-15	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-NO ₂ -Ph
13-16	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-NO ₂ -Ph
13-17	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	4-NO ₂ -Ph
13-18	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	4-NO ₂ -Ph
13-19	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-NO ₂ -Ph
13-20	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-NO ₂ -Ph
13-21	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	4-NO ₂ -Ph
13-22	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	4-NO ₂ -Ph
13-23	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-NO ₂ -Ph
13-24	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	4-NO ₂ -Ph
13-25	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	4-NO ₂ -Ph
13-26	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-NO ₂ -Ph
14-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-2	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-3	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-4	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-5	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-6	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-7	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-8	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-9	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-10	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-11	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-12	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-13	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-14	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-15	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-16	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph

五、發明說明()

14-17	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-18	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-19	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-20	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-21	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-22	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-23	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-24	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-25	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
14-26	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	2,3,5,6-TetF-4-CN-Ph
15-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	3,4-diCN-Ph
15-2	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	3,4-diCN-Ph
15-3	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	3,4-diCN-Ph
15-4	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	3,4-diCN-Ph
15-5	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	3,4-diCN-Ph
15-6	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	3,4-diCN-Ph
15-7	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	3,4-diCN-Ph
15-8	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	3,4-diCN-Ph
15-9	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	3,4-diCN-Ph
15-10	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	3,4-diCN-Ph
15-11	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	3,4-diCN-Ph
15-12	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	3,4-diCN-Ph
15-13	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	3,4-diCN-Ph
15-14	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	3,4-diCN-Ph
15-15	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	3,4-diCN-Ph
15-16	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	3,4-diCN-Ph
15-17	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	3,4-diCN-Ph
15-18	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	3,4-diCN-Ph

A7

B7

五、發明說明(24)

15-19	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	3, 4-diCN-Ph
15-20	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	3, 4-diCN-Ph
15-21	2, 4-diFPh	Me	S	2-F-1, 4-Ph	H	3, 4-diCN-Ph
15-22	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1, 4-Ph	H	3, 4-diCN-Ph
15-23	2, 4-diFPh	H	S	1, 4-Ph	H	3, 4-diCN-Ph
15-24	2, 4-diFPh	Et	S	1, 4-Ph	H	3, 4-diCN-Ph
15-25	2, 4-diFPh	Me	S	1, 4-Ph	Me	3, 4-diCN-Ph
15-26	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	Me	3, 4-diCN-Ph
16-1	2, 4-diFPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-2	2, 4-diFPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-3	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-4	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-5	4-FPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-6	4-FPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-7	4-FPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-8	4-FPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-9	2-FPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-10	2-FPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-11	2-FPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-12	2-FPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-13	2, 4-diClPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-14	2, 4-diClPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-15	2, 4-diClPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-16	2, 4-diClPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-17	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1, 4-Ph	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-18	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2, 6-Np	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-19	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-20	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-CH ₃ CO-Ph

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (25)

16-21	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-22	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-23	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-24	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ CO-Ph
16-25	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	4-CH ₃ CO-Ph
16-26	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-CH ₃ CO-Ph
17-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-2	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-3	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-4	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-5	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-6	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-7	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-8	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-9	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-10	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-11	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-12	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-13	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-14	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-15	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-16	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-17	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-18	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-19	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-20	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-21	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-22	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	4-CH ₃ COO-Ph

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(26)

17-23	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-24	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	4-CH ₃ COO-Ph
17-25	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	4-CH ₃ COO-Ph
17-26	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-CH ₃ COO-Ph
18-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	2-F-4-CN-Ph
18-2	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	2-F-4-CN-Ph
18-3	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2-F-4-CN-Ph
18-4	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	2-F-4-CN-Ph
18-5	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	2-F-4-CN-Ph
18-6	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	2-F-4-CN-Ph
18-7	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2-F-4-CN-Ph
18-8	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	2-F-4-CN-Ph
18-9	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	2-F-4-CN-Ph
18-10	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	2-F-4-CN-Ph
18-11	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2-F-4-CN-Ph
18-12	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	2-F-4-CN-Ph
18-13	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	2-F-4-CN-Ph
18-14	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	2-F-4-CN-Ph
18-15	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2-F-4-CN-Ph
18-16	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	2-F-4-CN-Ph
18-17	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	2-F-4-CN-Ph
18-18	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	2-F-4-CN-Ph
18-19	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2-F-4-CN-Ph
18-20	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	2-F-4-CN-Ph
18-21	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-Ph	H	2-F-4-CN-Ph
18-22	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-Ph	H	2-F-4-CN-Ph
18-23	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	2-F-4-CN-Ph
18-24	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	2-F-4-CN-Ph

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

A7

B7

五、發明說明 (7)

18-25	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	2-F-4-CN-Ph
18-26	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	2-F-4-CN-Ph
19-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CN-Ph-CH ₂ -
19-2	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CN-Ph-CH ₂ -
19-3	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CN-Ph-CH ₂ -
19-4	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CN-Ph-CH ₂ -
19-5	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CN-Ph-CH ₂ -
19-6	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CN-Ph-CH ₂ -
20-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	2-Thz
20-2	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2-Thz
20-3	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	2-Thz
20-4	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2-Thz
20-5	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	2-Thz
20-6	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2-Thz
21-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	1-Np-CH ₂ -
21-2	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	1-Np-CH ₂ -
21-3	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	1-Np-CH ₂ -
21-4	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	1-Np-CH ₂ -
21-5	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	1-Np-CH ₂ -
21-6	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	1-Np-CH ₂ -
22-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	3-Isoxazolyl
22-2	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	3-Isoxazolyl
22-3	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	3-Isoxazolyl
22-4	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	3-Isoxazolyl
22-5	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	3-Isoxazolyl

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

A7

B7

五、發明說明 (38)

22-6	2-FPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	3-Isoxazolyl
23-1	2, 4-diFPh	Me	S	1, 4-Ph	H	2-Oxazolyl
23-2	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	2-Oxazolyl
23-3	4-FPh	Me	S	1, 4-Ph	H	2-Oxazolyl
23-4	4-FPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	2-Oxazolyl
23-5	2-FPh	Me	S	1, 4-Ph	H	2-Oxazolyl
23-6	2-FPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	2-Oxazolyl
24-1	2, 4-diFPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-NH ₂ CO-Ph
24-2	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-NH ₂ CO-Ph
24-3	4-FPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-NH ₂ CO-Ph
24-4	4-FPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-NH ₂ CO-Ph
24-5	2-FPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-NH ₂ CO-Ph
24-6	2-FPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-NH ₂ CO-Ph
25-1	2, 4-diFPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-I-Ph
25-2	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-I-Ph
26-1	2, 4-diFPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-COOH-Ph
26-2	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-COOH-Ph
27-1	2, 4-diFPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-OH-Ph
27-2	2, 4-diFPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-OH-Ph
27-3	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-OH-Ph
27-4	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-OH-Ph
27-5	4-FPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-OH-Ph
27-6	4-FPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-OH-Ph
27-7	4-FPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-OH-Ph

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

A7

B7

五、發明說明 (29)

27-8	4-FPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-OH-Ph
27-9	2-FPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-OH-Ph
27-10	2-FPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-OH-Ph
27-11	2-FPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-OH-Ph
27-12	2-FPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-OH-Ph
27-13	2, 4-diClPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-OH-Ph
27-14	2, 4-diClPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-OH-Ph
27-15	2, 4-diClPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-OH-Ph
27-16	2, 4-diClPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-OH-Ph
27-17	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1, 4-Ph	H	4-OH-Ph
27-18	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2, 6-Np	H	4-OH-Ph
27-19	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-OH-Ph
27-20	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-OH-Ph
27-21	2, 4-diFPh	Me	S	2-F-1, 4-Ph	H	4-OH-Ph
27-22	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1, 4-Ph	H	4-OH-Ph
27-23	2, 4-diFPh	H	S	1, 4-Ph	H	4-OH-Ph
27-24	2, 4-diFPh	Et	S	1, 4-Ph	H	4-OH-Ph
27-25	2, 4-diFPh	Me	S	1, 4-Ph	Me	4-OH-Ph
27-26	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	Me	4-OH-Ph
28-1	2, 4-diFPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-2	2, 4-diFPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-3	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-4	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-5	4-FPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-6	4-FPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-7	4-FPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-8	4-FPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-9	2-FPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(40)

28-10	2-FPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-11	2-FPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-12	2-FPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-13	2, 4-diClPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-14	2, 4-diClPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-15	2, 4-diClPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-16	2, 4-diClPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-17	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1, 4-Ph	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-18	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2, 6-Np	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-19	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-20	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-21	2, 4-diFPh	Me	S	2-F-1, 4-Ph	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-22	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1, 4-Ph	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-23	2, 4-diFPh	H	S	1, 4-Ph	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-24	2, 4-diFPh	Et	S	1, 4-Ph	H	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-25	2, 4-diFPh	Me	S	1, 4-Ph	Me	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
28-26	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	Me	4-CH ₃ SO ₂ -Ph
29-1	2, 4-diFPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-2	2, 4-diFPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-3	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-4	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-5	4-FPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-6	4-FPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-7	4-FPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-8	4-FPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-9	2-FPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-10	2-FPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-11	2-FPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(41)

29-12	2-FPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-13	2, 4-diClPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-14	2, 4-diClPh	Me	S	2, 6-Np	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-15	2, 4-diClPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-16	2, 4-diClPh	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-17	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1, 4-Ph	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-18	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2, 6-Np	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-19	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-20	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-21	2, 4-diFPh	Me	S	2-F-1, 4-Ph	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-22	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1, 4-Ph	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-23	2, 4-diFPh	H	S	1, 4-Ph	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-24	2, 4-diFPh	Et	S	1, 4-Ph	H	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-25	2, 4-diFPh	Me	S	1, 4-Ph	Me	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
29-26	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	Me	4-CF ₃ SO ₂ -Ph
30-1	2, 4-diFPh	Me	S	1, 4-Ph	H	2-CH ₃ O-5-Pyr
30-2	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	2-CH ₃ O-5-Pyr
31-1	2, 4-diFPh	Me	S	1, 4-Ph	H	2-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-5-Pyr
31-2	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	2-CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O-5-Pyr
32-1	2, 4-diFPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-(Me ₂ (HO)C)-Ph
32-2	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-(Me ₂ (HO)C)-Ph
33-1	2, 4-diFPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-CNCH ₂ CH ₂ -Ph
33-2	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-CNCH ₂ CH ₂ -Ph
34-1	2, 4-diFPh	Me	S	1, 4-Ph	H	4-SH-Ph

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(4)

34-2	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-SH-Ph
35-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ O-Ph
35-2	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ O-Ph
36-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ CH ₂ O-Ph
36-2	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CNCH ₂ CH ₂ O-Ph
37-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CH ₂ OHCF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
37-2	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CH ₂ OHCF ₂ CF ₂ CH ₂ O-Ph
38-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CN-1-Np
38-2	2,4-diFPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CN-1-Np
38-3	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CN-1-Np
38-4	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CN-1-Np
38-5	4-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CN-1-Np
38-6	4-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CN-1-Np
38-7	4-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CN-1-Np
38-8	4-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CN-1-Np
38-9	2-FPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CN-1-Np
38-10	2-FPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CN-1-Np
38-11	2-FPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CN-1-Np
38-12	2-FPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CN-1-Np
38-13	2,4-diClPh	Me	S	1,4-Ph	H	4-CN-1-Np
38-14	2,4-diClPh	Me	S	2,6-Np	H	4-CN-1-Np
38-15	2,4-diClPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CN-1-Np
38-16	2,4-diClPh	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CN-1-Np
38-17	4-(CF ₃)Ph	Me	S	1,4-Ph	H	4-CN-1-Np
38-18	4-(CF ₃)Ph	Me	S	2,6-Np	H	4-CN-1-Np

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

A7

B7

五、發明說明(42A)

44

38-19	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	4-CN-1-Np
38-20	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2, 6-Np	H	4-CN-1-Np
38-21	2, 4-diFPh	Me	S	2-F-1, 4-h	H	4-CN-1-Np
38-22	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1, 4-h	H	4-CN-1-Np
38-23	2, 4-diFPh	H	S	1, 4-Ph	H	4-CN-1-Np
38-24	2, 4-diFPh	Et	S	1, 4-Ph	H	4-CN-1-Np
38-25	2, 4-diFPh	Me	S	1, 4-Ph	Me	4-CN-1-Np
38-26	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	Me	4-CN-1-Np
39-1	2, 4-diFPh	Me	S	1, 4-Ph	H	benzothiazol-2-yl
39-2	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	benzothiazol-2-yl
40-1	2, 4-diFPh	Me	S	1, 4-Ph	H	2, 4-diCl-Ph
40-2	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	2, 4-diCl-Ph
41-1	2, 4-diFPh	Me	S	1, 4-Ph	H	2-Cl-4-CF ₃ -Ph
41-2	2, 4-diFPh	Me	CH ₂	1, 4-Ph	H	2-Cl-4-CF ₃ -Ph

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

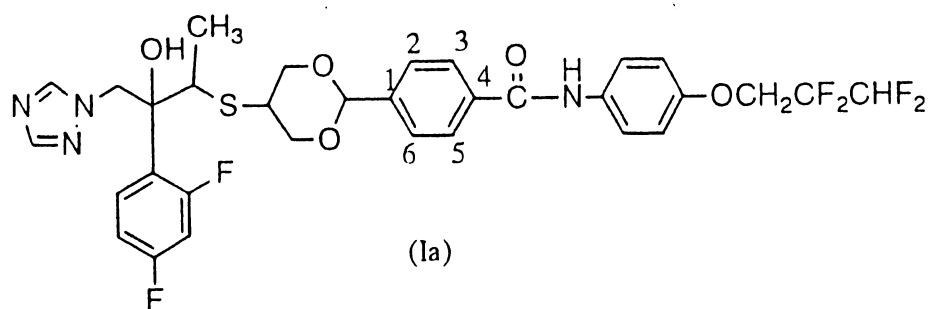
-44-A

五、發明說明 (43)

38-19	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	4-CN-1-Np
38-20	4-(CF ₃)Ph	Me	CH ₂	2,6-Np	H	4-CN-1-Np
38-21	2,4-diFPh	Me	S	2-F-1,4-h	H	4-CN-1-Np
38-22	2,4-diFPh	Me	CH ₂	2-F-1,4-h	H	4-CN-1-Np
38-23	2,4-diFPh	H	S	1,4-Ph	H	4-CN-1-Np
38-24	2,4-diFPh	Et	S	1,4-Ph	H	4-CN-1-Np
38-25	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	Me	4-CN-1-Np
38-26	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	Me	4-CN-1-Np
39-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	benzothiazol-2-yl
39-2	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	benzothiazol-2-yl
40-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	2,4-diCl-Ph
40-2	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2,4-diCl-Ph
41-1	2,4-diFPh	Me	S	1,4-Ph	H	2-Cl-4-CF ₃ -Ph
41-2	2,4-diFPh	Me	CH ₂	1,4-Ph	H	2-Cl-4-CF ₃ -Ph

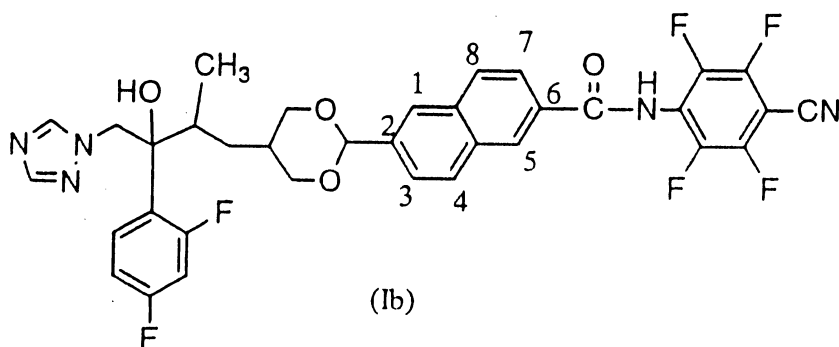
表 1 中，Me 為甲基，CN 為氰基（以 C 結合），Et 為乙基，Ph 為苯基，1,4-伸苯基，Np 為萘基，2,6-Np 為 2,6-伸萘基，Pyr 為吡啶基，Thz 為噻唑基，Tet 為四。

例如，例示化合物 1-1 乃呈如下式 (Ia)

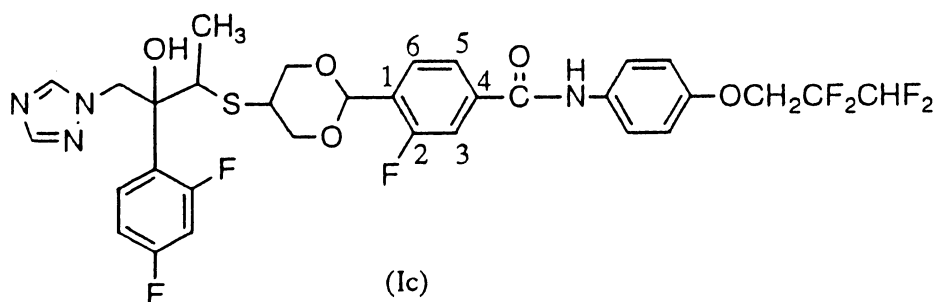


五、發明說明 (44)

例示化合物 14-4 乃呈如下式 (Ib)



例示化合物 1-21 乃呈如下式 (Ic)



以上例示化合物中,適宜化合物爲例示化合物 1-1、1-

2、1-3、1-4、1-9、1-11、1-21、1-22、2-1、2-2、
2-3、2-4、2-9、2-11、2-21、2-22、2-25、3-1、
3-2、3-3、3-4、3-9、3-11、3-21、3-22、4-1、4-
2、4-3、4-4、4-9、4-11、4-21、4-22、4-25、5-
1、5-2、5-3、5-4、5-9、5-11、5-21、5-22、6-
1、6-2、6-3、6-4、6-9、6-11、6-21、6-22、7-1、

五、發明說明 (45)

7-2、7-3、7-4、7-9、7-11、7-21、7-22、8-1、8-2、8-3、8-4、8-9、8-11、8-21、8-22、9-1、9-2、9-3、9-4、9-9、9-11、9-21、9-22、10-1、10-2、10-3、10-4、10-9、10-11、10-21、10-22、11-1、11-2、11-3、11-4、11-9、11-11、11-21、11-22、13-1、13-2、13-3、13-4、13-9、13-11、13-21、13-22、14-1、14-3、15-1、15-3、16-1、16-2、16-3、16-4、16-9、16-11、16-21、16-2

0-2、41-1 及 41-2。

化合物 (1) 中,尤宜

4-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-(2,2,3,3-四氟丙氧基)苄醯苯胺(例示化合物 1-1),

6-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-(2,2,3,3-四氟丙氧基)-2-萘甲醯苯胺(例示化合物 1-2),

4-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-(2,2,3,3-四氟丙氧基)苄醯苯胺(例示化合物 1-3),

4'-氟基-4-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺(例示化合物 2-1),

4'-氟基-6-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-

五、發明說明 (46)

(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-2-甲醯苯胺(例示化合物 2-2),

4'-氰基-4-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺(例示化合物 2-3),

4'-氰基-6-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]-2-萘甲醯苯胺(例示化合物 2-4),

4'-氰基-4-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-3-氟苄醯苯胺(例示化合物 2-21),

4'-氰基-3-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺(例示化合物 2-25),

4'-(氰甲基)-4-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺(例示化合物 3-1),

4'-氯-4-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺(例示化合物 4-1),

4'-氯-6-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-2-萘甲醯苯胺(例示化合物 4-2),

4'-氯-4-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (47)

1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺(例示化合物 4-3),

4'-氯-6-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]-2-萘甲醯苯胺(例示化合物 4-4),

4'-氯-3-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺(例示化合物 4-25),

4-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-氟苄醯苯胺(例示化合物 5-1),

6-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-氟-2-萘甲醯苯胺(例示化合物 5-2),

4-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-氟苄醯苯胺(例示化合物 5-3),

6-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-氟-2-萘甲醯苯胺(例示化合物 5-4),

4-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-(三氟甲基)苄醯苯胺(例示化合物 6-1),

6-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (48)

三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-(三氟甲基)-2-萘甲醯苯胺(例示化合物 6-2),

4-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-(三氟甲基)苄醯苯胺(例示化合物 6-3),

6-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-(三氟甲基)-2-萘甲醯苯胺(例示化合物 6-4),

4-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-(三氟甲氧基)苄醯苯胺(例示化合物 7-1),

6-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-(三氟甲氧基)-2-萘甲醯苯胺(例示化合物 7-2),

4-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-(三氟甲氧基)苄醯苯胺(例示化合物 7-3),

6-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-(三氟甲氧基)-2-萘甲醯苯胺(例示化合物 7-4),

4-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-(三氟甲硫基)苄醯苯胺(例示化合物 8-1),

6-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (49)

三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-(三氟甲硫基)-2-萘甲醯苯胺(例示化合物 8-2),

4-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-(三氟甲硫基)萘醯苯胺(例示化合物 8-3),

6-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-(三氟甲硫基)-2-萘甲醯苯胺(例示化合物 8-4),

4-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-甲基萘醯苯胺(例示化合物 9-1),

4-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-甲基萘醯苯胺(例示化合物 9-3),

4'-溴-4-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]萘醯苯胺(例示化合物 10-1),

4'-溴-6-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-2-萘甲醯苯胺(例示化合物 10-2),

4'-溴-4-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]萘醯苯胺(例示化合物 10-3),

4'-溴-6-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

線

五、發明說明 (50)

1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]-2-萘甲醯苯胺
(例示化合物 10-4),

3'-氯-4'-氰基-4-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]萘甲醯苯胺(例示化合物 11-1),

3'-氯-4'-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1'-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-2-甲醯苯胺(例示化合物 11-2),

3'-氯-4'-氰基-4-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]萘甲醯苯胺(例示化合物 11-3),

3'-氯-4'-氰基-6-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]-2-萘甲醯苯胺(例示化合物 11-4),

4-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-硝基萘甲醯苯胺(例示化合物 13-1),

4-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-硝基萘甲醯苯胺(例示化合物 13-3),

4'-氰基-4-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基-2',3',5',6'-四氟]萘甲醯苯胺(例示化合物 14-1),

4'-氰基-4-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (51)

(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]-2',

3',5',6'-四氟苄醯苯胺(例示化合物 14-3),

3',4'-二氰基-4-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺(例示化合物 15-1),

3',4'-二氰基-4-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺(例示化合物 15-3),

4'-乙醯基-4-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺(例示化合物 16-1),

4'-乙醯基-4-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺(例示化合物 16-3),

4'-乙醯氧基-4-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺(例示化合物 17-1),

4'-乙醯氧基-4-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺(例示化合物 17-3),

4'-氰基-2'-氟-4-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺(例示化合物 18-1),

4'-氰基-2'-氟-6-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (52)

基 -3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-2-萘甲醯苯胺(例示化合物 18-2),

4'-氰基-2'-氟-4-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺(例示化合物 18-3),

4'-氰基-2'-氟-6-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]-2-萘甲醯苯胺(例示化合物 18-4),

4'-胺甲醯基-4-[5-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺(例示化合物 24-1),

4-[5-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-碘苄醯苯胺(例示化合物 25-1),

4-[N-[4-[5-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯基]胺基]苯甲酸(例示化合物 26-1),

4-[5-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-羥基苄醯苯胺(例示化合物 27-1),

6-[5-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-羥基-2-萘甲醯苯胺(例示化合物 27-2),

4-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (53)

三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-羥基苄醯苯胺(例示化合物 27-3),

6-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-羥基-2-萘甲醯苯胺(例示化合物 27-4),

4-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-(甲磺醯基)苄醯苯胺(例示化合物 28-1),

6-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-(甲磺醯基)-2-萘甲醯苯胺(例示化合物 28-2),

4-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-(甲磺醯基)苄醯苯胺(例示化合物 28-3),

6-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-(甲磺醯基)-2-萘甲醯苯胺(例示化合物 28-4),

4-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-(三氟甲磺醯基)苄醯苯胺(例示化合物 29-1),

6-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-(三氟甲磺醯基)-2-萘甲醯苯胺(例示化合物 29-2),

4-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (54)

三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-(三氟甲磺醯基)苄醯苯胺(例示化合物 29-3),

6-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-(三氟甲磺醯基)-2-萘甲醯苯胺(例示化合物 29-4),

2',4'-二氯-4-[5-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺(例示化合物 40-1),

2',4'-二氯-4-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺(例示化合物 40-2),

2'-氯-4-[5-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-(三氟甲基)苄醯苯胺(例示化合物 41-1)及

2'-氯-4-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-(三氟甲基)苄醯苯胺(例示化合物 41-2)。

化合物中，更尤宜

4-[5-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-(2,2,3,3-四氟丙氧基)苄醯苯胺(例示化合物 1-1),

4-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-(2,2,3,3-四氟丙氧基)苄醯苯胺(例示化合物 1-3),

五、發明說明 (55)

4'-氟基-4-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺(例示化合物 2-1),

4'-氟基-4-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺(例示化合物 2-3),

4'-氯-4-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺(例示化合物 4-1),

4'-氯-4-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺(例示化合物 4-3),

4-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-氟苄醯苯胺(例示化合物 5-1),

4-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-氟苄醯苯胺(例示化合物 5-3),

4-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-(三氟甲基)苄醯苯胺(例示化合物 6-1),

4-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-(三氟甲基)苄醯苯胺(例示化合物 6-3),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (56)

4-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-(三氟甲氧基)苄醯苯胺(例示化合物 7-1),

4-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-(三氟甲氧基)苄醯苯胺(例示化合物 7-3),

4-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-(三氟甲硫基)苄醯苯胺(例示化合物 8-1),

4-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-(三氟甲硫基)苄醯苯胺(例示化合物 8-3),

4-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-甲基苄醯苯胺(例示化合物 9-1),

4-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-甲基苄醯苯胺(例示化合物 9-3),

3-氯-4'-氰基-4-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺(例示化合物 11-1),

3'-氯-4'-氰基-4-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺(例示化合物 11-3),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (57)

4'-氟基-2'-氟-4-[5-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺(例示化合物 18-1),

4'-氟基-2'-氟-4-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺(例示化合物 18-3),

4-[5-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-羥基苄醯苯胺(例示化合物 27-1),

4-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-羥基苄醯苯胺(例示化合物 27-3),

4-[5-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-(甲磺醯基)苄醯苯胺(例示化合物 28-1),

4-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-(甲磺醯基)苄醯苯胺(例示化合物 28-3),

4-[5-[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-(三氟甲磺醯基)苄醯苯胺(例示化合物 29-1),

4-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-(三氟甲磺醯基)苄醯苯胺(例示化合物 29-3),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (58)

2',4'-二氯-4-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺(例示化合物 40-1),

2',4'-二氯-4-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺(例示化合物 40-2),

2'-氯-4-[5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-(三氟甲基)苄醯苯胺(例示化合物 41-1)及

2'-氯-4-[5-[3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-(三氟甲基)苄醯苯胺(例示化合物 41-2)。

化合物中，最好為

4'-氟基-4-[反-5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺(例示化合物 2-1),

4'-氟基-4-[反-5-[(2S, 3R)-3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺(例示化合物 2-3),

4'-氯-4-[反-5-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺(例示化合物 4-1),

4'-氯-4-[反-5-[(2S, 3R)-3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]苄

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

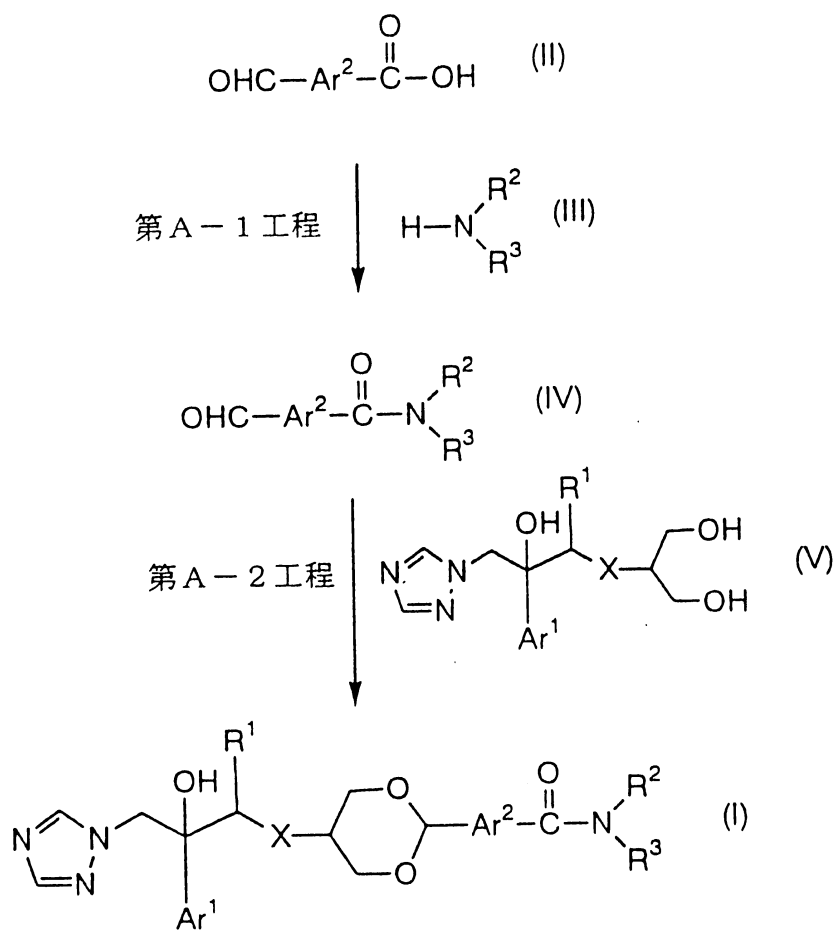
五、發明說明 (59)

醯苯胺(例示化合物 4-3)。

本發明之式(I)化合物可依如下 A 或 B 法製造。

[A 法]

依如下反應式製造本發明化合物(I)之方法。



式中 Ar^1 、 Ar^2 、X、 R^1 、 R^2 及 R^3 同前。

本方法為令式(II)羧酸化合物或其反應性衍生物與式(III)胺化合物反應而得式(IV)醯胺化合物(A-1工程),次令化合物(IV)與式(V)化合物反應,得化合物(I)(A-2工程)。各工程說明如下。

五、發明說明 (60)

A-1 工程係在惰性溶劑中令羧酸化合物 (II) 或其反應性衍生物與胺化合物 (III) 反應來製造化合物 (IV) 之工程。

羧酸化合物 (II) 可用市售者或依業者習知之方法製備，例如將二羧酸化合物 ($\text{Ar}^2 (\text{CO}_2\text{H})_2$) 作成二甲酯化合物 ($\text{Ar}^2 (\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$)，而將一方之酯基以 Red-A1 等來還原後，以活性二氧化錳等氧化成甲醯酯化合物 ($\text{Ar}^2 (\text{CO}_2\text{CH}_3) (\text{CHO})$)，次予以水解而得。胺化合物 (III) 也可用市售者或依業者習知之方法製備。

所用惰性溶劑只要不影響反應而能溶解原料及反應劑則無特定，可用如二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷等鹵化烴；苯、甲苯、二甲苯等芳族烴；乙醚、四氫呋喃等醚；乙腈等腈；吡啶等含 N 雜環芳族鹼等非質子溶劑或其混液，宜鹵化烴、醚或含 N 雜環芳族鹼類，尤宜二氯甲烷、四氫呋喃或吡啶。

若用羧酸化合物 (II) 反應時，可用縮合劑，此只要為有機合成上常用之縮合劑則無特定，可用如二環己基碳化二亞胺等碳化二亞胺類。

若用羧酸化合物之反應性衍生物反應時，可將羧酸化合物 (II) 誘導為如 $\text{OHC-Ar}^2\text{-COZ}$ (式中 Z 為鹵素；疊氮基；氰基；如甲磺醯氧基等 C_{1-6} 烷磺醯氧基；如三氟甲磺醯氧基等鹵 C_{1-6} 烷磺醯氧基；如特戊醯氧基等 C_{1-6} 烷磺醯氧基；如咪唑基、三唑基等芳族雜環基等脫離基) 或作成 ($\text{OHC-Ar}^2\text{-CO}$)₂O 等反應性衍生物後，在如三乙

五、發明說明 (61)

胺、二異丙基乙胺、吡啶、4-(N,N-二甲胺基)吡啶等鹼之存在下與胺化合物(III)反應。

將羧酸化合物(II)誘導為其反應性衍生物之試劑可為如亞磺醯氯等亞磺醯鹵;如氧氯化磷、二苯磷醯疊氮等反應性磷酸衍生物;如特戊醯氯、草醯氯等醯氯;如甲磺醯氯、三氟甲磺酸酐等反應性磺酸衍生物;如光氣、氯甲酸三氯甲酯、三光氣、1,1'-羰基二咪唑等反應性碳酸衍生物;如草醯氯等反應性草酸衍生物,宜亞磺醯氯及草醯氯。試劑之用量對羧酸化合物(II)通常為1~10當量,宜1~2當量。

胺化合物(III)對羧酸化合物(II)或其反應性衍生物可用0.5~2莫耳當量,宜0.9~1.2莫耳當量。

反應溫度依原料化合物、反應試劑、溶劑之種類而異,通常為-20℃~溶劑之沸點,宜0℃~室溫。

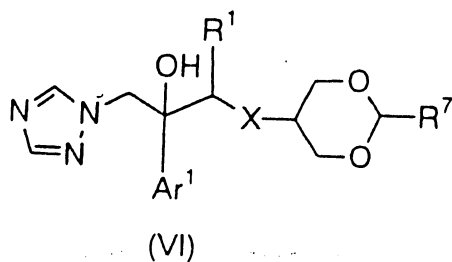
反應時間隨原料化合物、反應試劑、溶劑之種類、反應溫度等而異,通常為10分~24小時可,宜1~2小時。

反應終了後,目的化合物依常法回收。例如反應混合物減壓蒸除溶劑,加不與水混溶之有機溶劑,水洗、蒸除溶劑而得。

A-2工程係令醛化合物(IV)在惰性溶劑中令醇化合物(V)與醛化試劑之存在下邊去除反應生成之水邊反應。

A-2工程中也可將醇化合物(V)代之以醇化合物(V)之鹽或如下式化合物(VI)為原料

五、發明說明 (62)



(式中 Ar^1 、 R^1 、 X 同前， R^7 為 C_{1-6} 烷基或 C_{6-14} 芳基)。

上述 R^7 之定義中，「 C_{1-6} 烷基」為 C_{1-6} 直或分枝烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、己基、異己基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基或 2-乙基丁基，宜 C_{1-4} 直或分枝烷基。

「 C_{6-14} 芳基」為 C_{6-14} 芳族烴基，如苯基、茚基、基或蒽基，宜苯基。

「芳基」可稠合 C_{3-10} 環烷基，如 2-茚烷基。

這些 R^7 中宜苯基。

醇化合物 (V) 可仿特開平 8-333350 及特開平 11-80135 記載之方法製造。

式 (VI) 化合物可以上述文獻記載之醇化合物 (V) 之製造過程之中間生成物獲得，醇化合物 (V) 之鹽可由化合物 (VI) 之脫保護反應而得。

又醇化合物 (V) 之 2 個一級羥基可由三 (C_{1-6} 烷基) 矽烷基保護。此三 (C_{1-6} 烷基) 矽烷基為矽被三個

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (63)

C₁₋₆ 烷基取代之基,如三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、三異丙基矽烷基、二甲基異丙基矽烷基、二乙基異丙基矽烷基或第三丁基二甲基矽烷基,宜三甲基矽烷基。

醇化合物 (V) 對醛化合物 (IV) 可用 0.5 ~ 2 莫耳當量,宜 0.9 ~ 1.2 莫耳當量。

所用惰性溶劑只要不影響反應而能溶解原料及反應劑則無特定,可用如二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷等鹵化烴;苯、甲苯、二甲苯等芳族烴;乙醚、四氫呋喃等醚類等非質子溶劑或其混液,宜鹵化烴或醚類,尤宜二氯甲烷或四氫呋喃。

所用之醛化試劑可為如如氯化氫、硫酸、硝酸等無機酸;如三氟化硼、氯化鋅、溴化鎂、四氯化鈦、氯化鋁等路易士酸;如甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、苄磺酸、三氟甲磺酸等磺酸;如甲酸、乙酸、三氟乙酸、草酸、檸檬酸等羧酸;如氯三甲基矽烷、三氟甲磺酸三甲基矽烷酯等矽烷化試劑,宜磺酸類,尤宜對甲苯磺酸。

所用之醛化試劑之量對醇化合物 (V) 可用 1-3 莫耳當量,宜 1.0 ~ 1.4 莫耳當量。若醛化合物 (IV) 含鹼性基時,更須與鹼當量之酸。

反應生成之水可與所用溶劑共沸或減壓吸引蒸除,也可用分子篩等脫水劑。

反應溫度依醛化試劑、原料化合物、溶劑之種類而異,通常為 0℃ ~ 溶劑之沸點,宜 5 ~ 40℃。

反應時間隨所用之醛化試劑、原料化合物、溶劑之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (64)

種類、反應溫度等而異，通常為 0.5 ~ 24 小時，宜 1 ~ 5 小時。

反應終了後，反應混合物以碳酸氫鈉等中和後，目的化合物 (I) 依常法回收。例如蒸除溶劑，加不與水混溶之有機溶劑而水洗、蒸除溶劑。

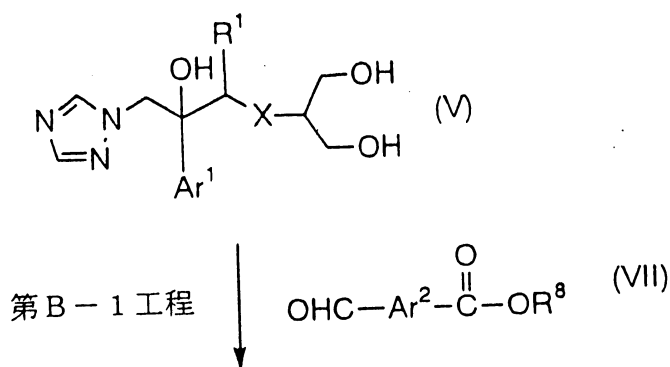
所得目的物 (I) 必要時依常法，如再結晶、再沈澱、矽膠柱層析來分離精製。

若反應所得化合物有保護基時，去除保護基而得目的化合物 (I)。

保護基之去除乃視其種類而異，一般可依有機合成化學上習知之方法，如 T. W. Green, (Protective Groups in Organic Synthesis, 第二版, T. W. Green & P. G. M. Wuts, 1991, John Wiley & Sons, Inc.) 之方法施行。

[B 法]

B 法為本發明化合物 (I) 之另一製法，其反應式如下：

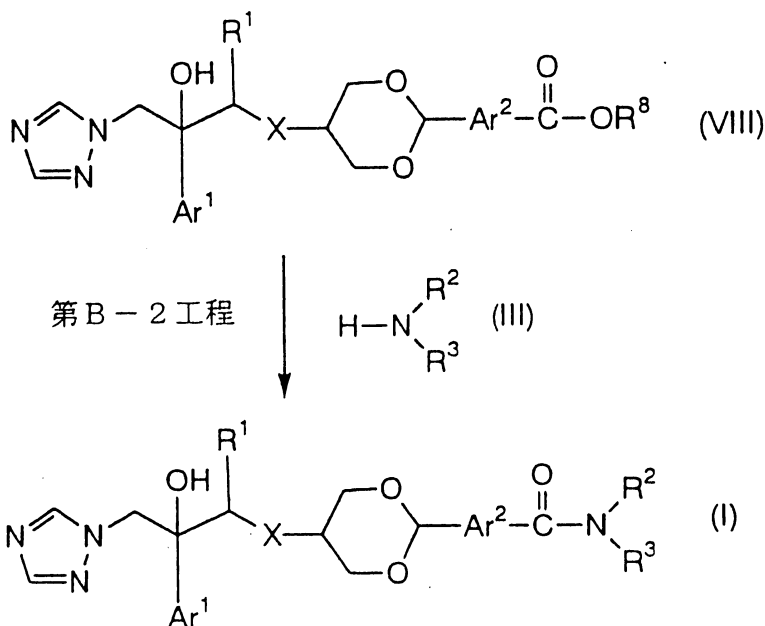


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (65)



(式中 Ar^1 、 Ar^2 、 X 、 R^1 、 R^2 及 R^3 同前， R^8 為 C_{1-6} 烷基或 C_{6-14} 芳基)。

上述 R^8 之定義中，「 C_{1-6} 烷基」為 C_{1-6} 直或分枝烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、己基、異己基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基或 2-乙基丁基，宜 C_{1-4} 直或分枝烷基。

「 C_{6-14} 芳基」為 C_{6-14} 芳族烴基，如苯基、茚基、萘基或蒽基，宜苯基。

這些 R^8 中宜甲基。

本方法為仿前述 A-2 工程之方法，令醇化合物 (V) 與醛

五、發明說明 (66)

化合物(VII)在惰性溶劑中有醛化試劑之存在下邊去除反應生成之水邊反應而得式(VIII)化合物(B-1工程),次令化合物(VIII)與式(III)胺化合物在惰性溶劑中有活性化試劑之存在下反應,得化合物(I)(B-2工程)。

B-1工程係製造化合物(VIII)之工程,令醇化合物(V)與醛化合物(VII)在惰性溶劑中有醛化試劑之存在下邊去除反應生成之水邊反應來達成。

醛化合物(VII)可用市售者或依業者習知之方法製備,例如將二羧酸化合物($Ar^2(CO_2H)_2$)作成酯化合物($Ar^2(CO_2R^8)_2$),而將一方之酯基以Red-Al等來還原後,以活性二氧化錳等氧化而得。

本工程可仿前述A-2工程之方法達成。

B-2工程係令化合物(VIII)與胺化合物(III)在惰性溶劑中有活性化試劑之存在下反應來達成。

所用惰性溶劑只要不影響反應而能溶解原料及反應劑則無特定,可用如二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷等鹵化烴;苯、甲苯、二甲苯等芳族烴;乙醚、四氫呋喃等醚類等非質子溶劑或其混液,宜芳族烴或鹵化烴,尤宜甲苯。

所用活性化試劑只要為使酯轉換為醯胺之有機合成上常用之活性化劑則無特定,可為如三甲基鋁、三乙基鋁等三(低烷基)鋁;氰化鈉等鹼金屬氰化物;2-羥基吡啶等羥基芳族含N雜環化合物;甲醇鈉、丁基鋰等鹼;三

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (67)

溴化硼等鹵化硼,宜三(低烷基)鋁,尤宜三甲基鋁。

所用活性化試劑之量對酯化合物(VIII)可用1~5莫耳當量,宜1.5~3.0莫耳當量。

胺化合物(III)對酯化合物(VIII)可用0.5~5莫耳當量,宜0.9~2.5莫耳當量。

反應溫度依活性化試劑、原料化合物、溶劑之種類而異,通常為室溫~溶劑之沸點,宜50~90°C。

反應時間隨所用之活性化試劑、原料化合物、溶劑之種類、反應溫度等而異,通常為0.5~24小時,宜1~5小時。

反應終了後,反應混合物以碳酸氫鈉等分解活性化試劑後,目的化合物(I)依常法回收。例如蒸除溶劑,加不與水混溶之有機溶劑而水洗、蒸除溶劑。

所得目的物(I)必要時依常法,如再結晶、再沈澱、矽膠柱層析來分離精製。

若反應所得化合物有保護基時,仿A法去除保護基而得目的化合物(I)。

化合物(I)之藥理容許前藥為醫藥品製造化學上常用之方法製造,尤其藥理容許前藥中各種醯基衍生物可依羥基之醯基化反應常用之方法製造。

所得化合物(I)或其藥理容許前藥可在溶劑中加藥理容許之酸或鹼來轉換為藥理容許鹽。

所用溶劑無特定,可用苯等芳族烴;如二氯甲烷、氯仿等鹵化烴;乙醚、四氫呋喃、二噁烷等醚類;乙酸乙酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (68)

等酯；甲醇、乙醇等醇；丙酮等酮；乙腈等腈；己烷等環己烷或其混液。

所用之酸只要為藥理容許者即可，可為如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸等無機酸；如乙酸、富馬酸、馬來酸、草酸、丙二酸、檸檬酸、蘋果酸等羧酸；如甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸等磺酸；如麩胺酸、天冬胺酸等胺基酸。

所用之鹼只要為藥理容許者即可，可為如鋰、鉀或鈉等鹼金屬之氫氧化物或碳酸鹽；如鈣、鎂等鹼土金屬之氫氧化物或碳酸鹽；如銨、三乙胺、二異丙胺、環己胺等有機胺類鹼。

目的之鹽可從化合物 (I) 及所加之酸或鹼之溶液通常以結晶或粉末獲得。也可在含鹽之溶液加不溶解鹽之溶劑來沈澱，蒸除溶劑而得。

本發明化合物 (I) 及其藥理容許鹽對念珠菌、曲霉、隱球酵母、毛霉、組織孢漿菌、Plastomyces、球霉、副球霉、髮、癬菌、表皮癬菌、小孢霉、鱗斑霉、Pseudallescheria、孢子絲菌、鼻孢霉、瓶霉、Exopliala、枝孢、鏈格孢、點霉、棒孢、小球腔菌、絲孢酵母、鬼傘、裂褶菌、耳霉、蛙糞霉、青霉、枝頂孢、鐮孢、帚霉、酵母、頭孢、根霉或犁頭霉等真菌類等有優異抗真菌活性。又化合物 (I) 之藥理容許前藥鹽可在人或動物體內由水解等化學或生物學方法裂解而生成上述具有優異抗真菌活性之化合物 (I) 及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (69)

其鹽。故化合物 (I) 及其藥理容許前藥及這些之藥理容許鹽可當作醫藥,尤其抗真菌劑。當作醫藥時,可以其本身,或混合適當藥理容許之賦形劑、稀釋劑等而以錠、膠囊、顆粒、散、糖漿等口服或以注射劑等非經口投與。

這些製劑可依常法在主藥配合賦形劑(如乳糖、白糖、葡萄糖、甘露糖、山梨糖等糖衍生物;玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、 α 澱粉等澱粉衍生物;結晶纖維素等纖維素衍生物;阿拉伯膠;聚葡萄糖;聚三葡萄糖等有機賦形劑;及輕質矽酐、合成矽酸鋁、矽酸鈣、偏矽酸鋁鎂等矽等衍生物;磷酸氫鈣等磷酸鹽;碳酸鈣、硫酸鈣等),結合劑(如羥丙基纖維素、羥甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙二醇及前述賦形劑等),崩壞劑(如低取代羥丙基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、內部架橋羧甲基纖維素鈉等纖維素衍生物;羧甲基澱粉、羧甲基澱粉鈉、架橋聚乙烯基吡咯啉酮等化學改質之澱粉纖維素),滑劑(如硬脂酸、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂等硬脂酸金屬鹽;滑石;膠狀矽石;蜂膠、鯨蠟等蠟;硼酸;硬酸鈉等硫酸鹽;乙二醇;富馬酸;苯甲酸鈉;DL白胺酸;脂肪酸鈉鹽;十二基硫酸鈉鹽;十二基硫酸鈉、十二基硫酸鎂等十二基硫酸鹽;矽酐、矽酸水合物等矽酸類;及上述澱粉衍生物),安定劑(對羥苯甲酸甲酯、對羥苯甲酸丙酯等對羥苯甲酸酯;如氯丁醇、苧醇、苯乙醇等醇;苧烷氯化銨;如苯酚、甲酚等酚;硫柳汞;脫氫乙酸;及山

五、發明說明 (70)

梨酸)，矯味劑(如習用之甜味劑、酸味料、香料等)，懸浮劑(如山梨酸酯 80、羧甲基纖維素鈉)，稀釋劑，製劑用溶劑(如水、乙醇、甘油等)等添加劑依習知方法製造。

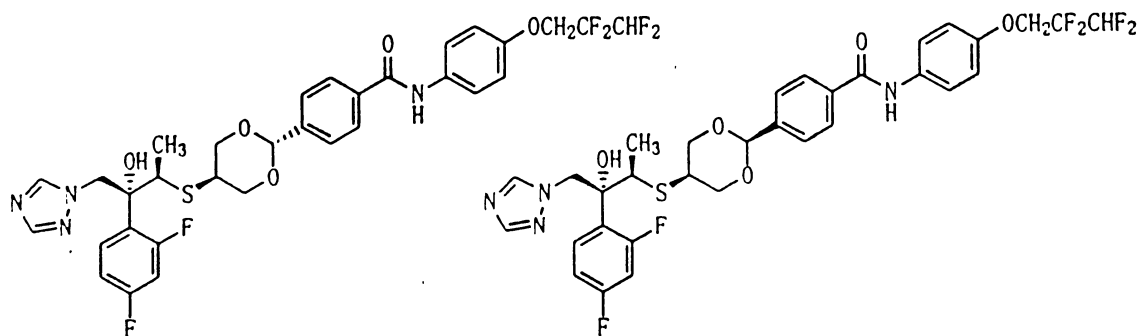
投與量依症狀、年齡、體重、投與方法及劑型等而異，例如口服時每次每公斤體重下限 1, 宜 5mg，上限 2000, 宜 1000mg，靜脈內投與時每次每公斤體重下限 0.1, 宜 0.5mg，上限 600, 宜 500mg 每日作 1-6 次投與。

【實施發明之最佳形態】

下面詳細說明實施例，試驗例及製劑例，但本發明不限於此。

實施例 1

4-[反-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-(2,2,3,3-四氟丙氧基)苄醯苯胺及其之順異構物(例示化合物 1-1)



(1) 市售之 4-甲醯基苯甲酸 (5.0g, 33.3mmol) 溶在乾四氫呋喃 100ml 及乾 N,N-二甲基甲醯胺 1ml, 冷卻至 0℃ 來攪拌。次滴加草醯氯 (3.8 ml, 43.3mmol), 在室

五、發明說明 (71)

溫攪拌 30 分後,在 40℃ 攪拌 20 分,減壓濃縮,用真空泵
 咧,得 4-甲醯苺醯氯。另將 Chem. Pharm. Bull., 44(2),
 p314,1996 記載之 4-(2,2,3,3-四氟丙氧基)苺胺 (646mg,
 2.9mmol) 及 N,N-二異丙基乙胺 (1.21ml, 7.0mmol)
 溶在乾四氫呋喃 8ml,在 0℃ 攪拌而滴加如上所得 4-甲
 醯苺醯氯 (561mg, 33.3mmol) 之乾四氫呋喃 2ml 溶
 液。在室溫攪拌 17 小時後,在 40℃ 攪拌 20 分。次在冰
 浴中加飽和碳酸氫鈉水溶液,分配在水及乙酸乙酯。有
 機層先後以 0.5N 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液、水及飽
 和食鹽水洗淨,以無水硫酸鎂乾燥,減壓蒸除溶劑,從乙
 酸乙酯-己烷再結晶,得 4-甲醯基-4'-(2,2,3,3-四氟丙氧
 基)苺醯苺胺 634mg,產率 62%,淡黃色結晶。

融點 152℃。

NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm: 4.37(2H,t,J=12Hz),
 6.07(1H,tt,J=53,5Hz),6.97(2H,d,J=9Hz),7.61(2H,d,J=
 9Hz),7.77(1H,s),8.03(4H,s),10.12(1H,s)。

IR ν_{max} KBr cm⁻¹: 3329,1699,1649,1256,1108。

MS m/z(EI): 335(M⁺),133(100%),105。

(2) 混合(1)所得 4-甲醯基-4'-(2,2,3,3-四氟丙氧基)苺
 醯苺胺(300mg, 0.84mmol)、特開平 8-333350 記載之
 (2R, 3R)-2-(2,4-二氟苺基)-3-[[1-(羥苺基)-2-羥乙基]硫
 基]-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-丁醇 (253mg, 0.70
 mmol)、對苺苺磺酸 1 水合物 (160mg, 0.84mmol)、
 乾四氫呋喃 10ml 及乾二氯甲烷 5ml,加分子篩 4A(3g),

五、發明說明 (72)

在室溫攪拌 2 日後,在 0℃ 加入碳酸氫鈉水溶液中,瀘除分子篩,分配在水及乙酸乙酯。有機層先後以飽和食鹽水洗淨,以無水硫酸鎂乾燥,減壓蒸除溶劑,所得油狀物在矽膠柱層析(乙酸乙酯:己烷=2:1),得目的之反異構物 87mg (產率 18%) 白色固體。又以乙酸乙酯:己烷=4:1 溶出,得順異構物 55mg (產率 11%) 無色固體。從乙酸乙酯-異丙醚再結晶,得白色粉狀結晶。

反異構物

融點 156℃。

NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm: 1.21(3H, d, J=7 Hz), 3.36(1H, q, J=7 Hz), 3.4-3.6 (1H, m), 3.76 (1H, t, J=11 Hz), 3.78 (1H, t, J=11 Hz), 4.36 (2H, t, J=12 Hz), 4.42 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.55 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.85 (1H, d, J=14 Hz), 5.05 (1H, d, J=1 Hz), 5.06 (1H, d, J=14 Hz), 5.54 (1H, s), 6.07 (1H, tt, J=53, 5 Hz), 6.7-6.8 (2H, m), 6.95 (2H, d, J=9 Hz), 7.3-7.4 (1H, m), 7.59 (2H, d, J=9 Hz), 7.62 (2H, d, J=9 Hz), 7.74 (1H, s), 7.80 (2H, s), 7.88 (2H, d, J=9 Hz)。

IR $\nu_{\max}$ KBr cm⁻¹: 3322, 1656, 1512, 1251, 1139。

MS m/z(FAB): 697(M⁺+1)。

比旋光度 [α]_D²⁵-59°(c=0.57, CHCl₃)。

順異構物

NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm: 1.23(3H, d, J=7 Hz), 3.22(1H, t, J=2 Hz), 3.44 (1H, q, J=7 Hz), 4.2-4.5 (4H, m), 4.35 (2H, t, J=12 Hz), 4.87 (1H, d, J=14 Hz), 4.97 (1H, s), 5.15 (1H, d, J=14 Hz), 5.66 (1H, s), 6.07 (1H, tt, J=53, 5 Hz), 6.7-6.8 (2H, m), 6.95 (2H, d, J=8 Hz), 7.3-7.5 (1H,

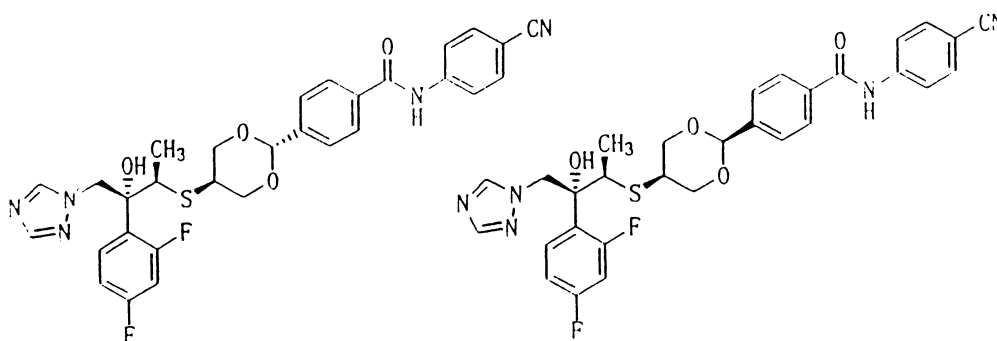
五、發明說明 (73)

m), 7.59 (2H, d, J=8 Hz), 7.64 (2H, d, J=8 Hz), 7.77 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.88 (2H, d, J=8 Hz)。

MS m/z (FAB) : 697 ($M^+ + 1$)。

實施例 2

4'-氰基-4-[反-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺及其之順異構物(例示化合物 2-1)



(1)仿實施例 1-(1)，將市售之 4-胺基苄腈 (343mg, 2.9mmol)、N,N-二異丙基乙胺 (1.21ml, 7.0mmol)、4-甲醯苄醯氯 (561mg, 33.3mmol) 及 4-(二甲胺基)吡啶(觸媒量)反應處理所得油狀物在矽膠柱層析(乙酸乙酯:己烷=2:1),得 4'-氰基-4-甲醯基苄醯苯胺 81mg,產率 11%,淡黃色固體。從乙酸乙酯再結晶,得淡黃色粉狀結晶。

融點 236℃。

NMR(270MHz,DMSO- d_6) δ ppm:7.85(2H,d,J=8Hz),8.00(2H,d,J=8Hz),8.08(2H,d,J=8Hz),8.15(2H,d,J=8Hz),10.13(1H,s),10.85(1H,s)。

IR ν_{max} KBr cm^{-1} : 3368,2223,1685,1518。

MS m/z (EI) : 250 (M^+), 133 (100%), 105。

五、發明說明 (74)

(2) 仿實施例 1-(2), 將(1)所得 4'-氰基-4-甲醯基苄醯苯胺 (75 mg, 0.30 mmol)、(2R, 3R)-2-(2,4-二氟苯基)-3-[[1-(羥甲基)-2-羥乙基]硫基]-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-丁醇 (98 mg, 0.27 mmol) 及對甲苯磺酸 1 水合物 (62 mg, 0.32 mmol) 反應處理, 得目的之反異構物 30 mg (產率 19%) 白色固體, 順異構物 20 mg (產率 12%) 白色固體。反異構物從乙酸乙酯-己烷再結晶, 得白色粉狀結晶。

反異構物

融點 176°C。

NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.22 (3H, d, J=7 Hz), 3.36 (1H, q, J=7 Hz), 3.4-3.6 (1H, m), 3.76 (1H, t, J=11 Hz), 3.79 (1H, t, J=11 Hz), 4.42 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.55 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.85 (1H, d, J=14 Hz), 5.05 (1H, d, J=1 Hz), 5.05 (1H, d, J=14 Hz), 5.55 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.65 (2H, d, J=8 Hz), 7.68 (2H, d, J=8 Hz), 7.80 (2H, s), 7.80 (2H, d, J=8 Hz), 7.89 (2H, d, J=8 Hz), 7.93 (1H, s)。

IR $\nu_{\max}$ KBr cm⁻¹: 3371, 2225, 1512, 1319, 1139。

MS m/z (FAB): 592 (M⁺+1)

比旋光度 [α]_D²⁵ -52° (c=0.60, AcOEt)。

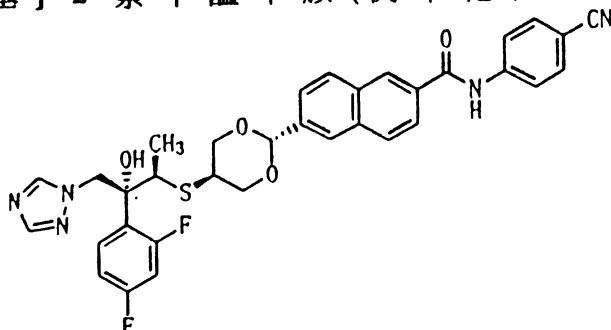
順異構物

NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.23 (3H, d, J=7 Hz), 3.22 (1H, t, J=2 Hz), 3.44 (1H, q, J=7 Hz), 4.2-4.5 (4H, m), 4.86 (1H, d, J=14 Hz), 4.97 (1H, s), 5.15 (1H, d, J=14 Hz), 5.67 (1H, s), 6.6-6.8 (2H, m), 7.3-7.5 (1H, m), 7.67 (2H, d, J=8 Hz), 7.67 (2H, d, J=8 Hz), 7.78 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.80 (2H, d, J=8 Hz), 7.88 (2H, d, J=8 Hz), 8.02 (1H, bs)。

MS m/z (FAB): 592 (M⁺+1)。

實施例 3

4'-氰基-6-[反-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-2-萘甲酯]苯胺(例示化合物 2-2)



(1) 市售之 2,6-萘二甲酸二甲酯 (500mg, 2.1mmol) 溶在乾四氫呋喃 120ml, 冷卻至 -50°C 攪拌中滴加 Red-Al (0.61 ml, Aldrich 公司, 65% 甲苯溶液, 2.1mmol), 在 -50°C 攪拌 1 小時, 在室溫攪拌 1.5 小時後, 在室溫先後加乙酸乙酯、水及 0.5N (+)-酒石酸鉀鈉水溶液, 分配在水及乙酸乙酯。有機層以飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓蒸除溶劑, 在矽膠柱層析 (乙酸乙酯: 己烷 = 2:1), 得 6-羥甲基-2-萘酸甲酯 288mg, 產率 65%, 白色固體。從乙酸乙酯-己烷再結晶, 白色粉狀結晶。

融點 122°C

NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.80(1H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.99(3H, s), 4.90(2H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.55(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.8-7.9(2H, m), 7.96(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.07(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.61(1H, s)。

IR ν_{max} KBr cm^{-1} : 3252, 1716。

MS m/z (EI): 216(M^+ , 100%)。

元素分析值: $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3$ 計算值: C; 72.21; H, 5.59; N, 0.00。分析值: 72.11; H, 5.39; N, 0.00。

(2) 將(1)所得 6-羥甲基-2-萘酸甲酯(266mg,

五、發明說明 (76)

1.23 mmol) 溶在二氯甲烷 30 ml, 加活性二氧化錳 (2.1 g), 在室溫攪拌 1.5 小時, 在矽膠柱層析 (乙酸乙酯: 己烷 = 1:2), 得 6-甲醯基-2-萘甲酸甲酯 237 mg (產率 90%) 白色固體。此從乙酸乙酯-己烷再結晶, 得白色棉狀結晶。

融點 127°C

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.97 (3H, s), 7.98 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 8.0-8.1 (2H, s), 8.13 (1H, dd, J=1 Hz), 8.34 (1H, s), 8.62 (1H, s), 10.16 (1H, s)。

IR $\nu_{\max}$ KBr cm⁻¹: 1718, 1696, 1682。

MS m/z (EI): 214 (M⁺), 183 (100%)。

元素分析值: C₁₃H₁₀O₃ 計算值: C; 72.89; H, 4.71; N, 0.00。分析值: 72.60; H, 4.52; N, 0.00。

(3) 混合 (2) 所得 6-甲醯基-2-萘甲酸甲酯 (227 mg, 1.06 mmol)、(2R, 3R)-2-(2,4-二氟苯基)-3-[[1-(羥甲基)-2-羥乙基]硫基]-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-丁醇 (381 mg, 1.06 mmol)、對甲苯磺酸 1 水合物 (363 mg, 1.91 mmol) 及乾四氫呋喃 50 ml, 在回轉蒸發器濃縮, 用真空泵在室溫吸引乾燥後, 溶在乾四氫呋喃 40 ml, 仿上濃縮, 乾燥。如此反復 2 次後, 溶在乾四氫呋喃 50 ml, 在 0°C 攪拌加入碳酸氫鈉水溶液中, 以乙酸乙酯萃取。有機層以食鹽水洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓蒸除溶劑, 所得油狀物在矽膠柱層析 (乙酸乙酯: 己烷 = 1:2), 得 6-[反-5-[[1-(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (77)

(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-2-萘甲酸甲酯(反異構物)331mg(產率56%)白色固體。又以乙酸乙酯:己烷=3:1溶出,得6-[順-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-2-萘甲酸甲酯(順異構物)77mg(產率14%)無色油狀物。反異構物從乙酸乙酯-己烷再結晶,得白色棉狀結晶。

反異構物

融點 153℃。

NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm:1.22(3H,d,J=7Hz),3.37(1H,q,J=7Hz),3.5-3.6(1H,m),3.81(1H,t,J=11Hz),3.83(1H,t,J=11Hz),3.99(3H,s),4.46(1H,ddd,J=11,5,2Hz),4.58(1H,ddd,J=11,5,2Hz),4.86(1H,d,J=14Hz),5.05(1H,s),5.06(1H,d,J=14Hz),5.66(1H,s),6.7-6.8(2H,m),7.3-7.4(1H,m),7.66(1H,d,J=9Hz),7.80(2H,s),7.91(1H,d,J=9Hz),7.98(1H,d,J=9Hz),8.01(1H,s),8.07(1H,dd,J=9,1Hz),8.61(1H,s)。

IR ν_{max} KBr cm⁻¹: 3445,1718,1708,1139。

MS m/z(FAB): 556(M⁺+1)。

元素分析值: C₂₈H₂₇F₂N₃O₅ 計算值: C;60.53; H,4.90; N,7.56; F,6.84。分析值: 60.52; H,4.86; N,7.56 F6.87。

順異構物

NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm:1.24(3H,d,J=7Hz),3.23(1H,t,

五、發明說明 (78)

J=2 Hz), 3.4-3.6 (1H, m), 3.99 (3H, s), 4.2-4.5 (4H, m), 4.88 (1H, d, J=14 Hz), 4.97 (1H, d, J=1 Hz), 5.17 (1H, d, J=14 Hz), 5.78 (1H, s), 6.6-6.8 (2H, m), 7.3-7.5 (1H, m), 7.71 (1H, dd, J=9, 1 Hz), 7.77 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=8 Hz), 7.98 (1H, d, J=8 Hz), 8.03 (1H, s), 8.07 (1H, dd, J=9, 1 Hz), 8.61 (1H, s)。

MS m/z (FAB): 556 ($M^+ + 1$)。

(4) 在氮大氣下,市售之 4-胺基苄腈 (85mg, 0.72 mmol) 在乾甲苯溶液 4ml 溶液在室溫攪拌滴加三甲基鋁 (0.67 ml, 1.07M 正己烷溶液, 0.18 mmol), 在室溫攪拌 10 分後,滴加 (3) 所得之 6-[反-5-[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-2-萘甲酸甲酯 (100mg, 0.18 mmol) 之乾甲苯 (3ml), 在 80°C 攪拌 2.5 小時, 在室溫先後加水及 0.5N (+) -酒石酸鉀鈉水溶液,分配在水及乙酸乙酯。有機層以飽和食鹽水洗淨,以無水硫酸鎂乾燥,減壓蒸除溶劑,在矽膠柱層析 (乙酸乙酯:己烷 = 3:1), 得目的物 99mg (產率 85%) 無色油狀物。此從乙酸乙酯-己烷再結晶,得白色粉狀結晶。

反異構物

融點 114°C。

NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.23 (3H, d, J=7 Hz), 3.38 (1H, q, J=7 Hz), 3.5-3.6 (1H, m), 3.82 (1H, t, J=11 Hz), 3.84 (1H, t, J=11 Hz), 4.46 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.59 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.86 (1H, d, J=14 Hz), 5.06 (1H, d, J=1 Hz), 5.06 (1H, d, J=14 Hz), 5.68 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.3-7.5 (1H, m), 7.69 (2H, d, J=9 Hz), 7.70 (1H, d, J=9 Hz), 7.80 (2H, s), 7.85 (2H, d, J=9 Hz), 7.92 (1H, dd, J=9, 1 Hz), 8.00 (2H, d, J=9 Hz), 8.06 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.39 (1H, s)。

-80-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (79)

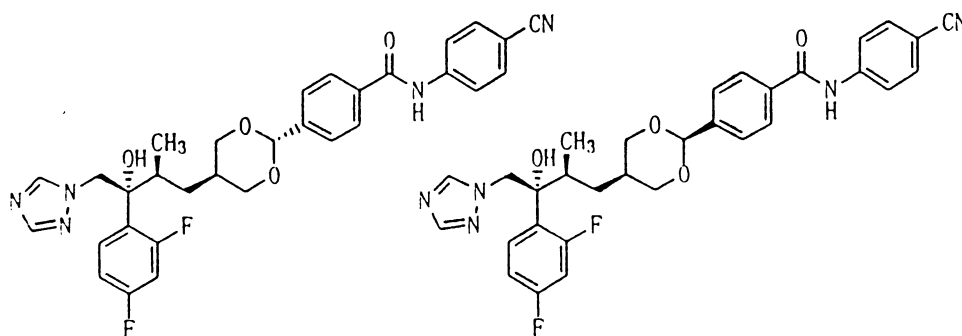
IR $\nu_{\max}$ KBr cm^{-1} : 3395, 2225, 1681, 1513, 1138。

MS m/z (FAB) : 642 ($M^+ + 1$)

比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -61° ($c=0.60$, CHCl_3)。

實施例 4

4'-氰基-4-[反-5-[(2S, 3R)-3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]苯醯苯胺及其之順異構物(例示化合物 2-3)



仿實施例 1-(2), 將實施例 2-(1)所得 4'-氰基-4-甲醯基苯胺 (78mg, 0.31mmol)、(2R, 3R)-2-(2,4-二氟苯基)-3-[[1-(羥甲基)-2-羥乙基]硫基]-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-丁醇 (特開平 11-80135 記載; 100mg, 0.29mmol)、對甲苯磺酸 1 水合物 (99mg, 0.52mmol) 反應、處理, 得目的物反異構物 100mg (產率 59%) 白色固體, 及順異構物 23mg (產率 14%) 無色油狀物。反異構物從乙酸乙酯-己烷再結晶, 得白色粉狀結晶。

反異構物

融點 159°C。

NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.86 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.15 (1H, ddd,

五、發明說明 (80)

$J=14, 10, 2 \text{ Hz}$), $1.49 (1\text{H}, \text{ddd}, J=14, 10, 2 \text{ Hz})$, $2.0-2.1 (1\text{H}, \text{m})$, $2.2-2.3 (1\text{H}, \text{m})$, $3.60 (1\text{H}, \text{t}, J=11 \text{ Hz})$, $3.62 (1\text{H}, \text{t}, J=11 \text{ Hz})$, $4.23 (1\text{H}, \text{ddd}, J=11, 5, 2 \text{ Hz})$, $4.35 (1\text{H}, \text{ddd}, J=11, 5, 2 \text{ Hz})$, $4.50 (1\text{H}, \text{d}, J=14 \text{ Hz})$, $4.90 (1\text{H}, \text{s})$, $4.96 (1\text{H}, \text{d}, J=14 \text{ Hz})$, $5.51 (1\text{H}, \text{s})$, $6.6-6.8 (2\text{H}, \text{m})$, $7.3-7.5 (1\text{H}, \text{m})$, $7.64 (2\text{H}, \text{d}, J=8 \text{ Hz})$, $7.67 (2\text{H}, \text{d}, J=8 \text{ Hz})$, $7.79 (1\text{H}, \text{s})$, $7.79 (2\text{H}, \text{d}, J=8 \text{ Hz})$, $7.87 (1\text{H}, \text{s})$, $7.88 (2\text{H}, \text{d}, J=8 \text{ Hz})$, $7.94 (1\text{H}, \text{bs})$ 。

IR ν_{max} KBr cm^{-1} : $3426, 2225, 1681, 1513, 1138$ 。

MS m/z (FAB) : $574 (M^+ + 1)$

比旋光度 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -60^\circ (c=0.56, \text{CHCl}_3)$ 。

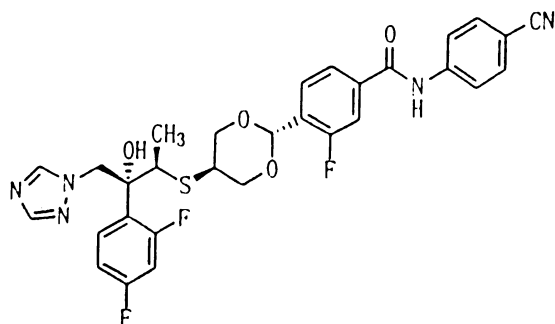
順異構物

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: $0.78 (3\text{H}, \text{d}, J=7 \text{ Hz})$, $1.5-1.8 (2\text{H}, \text{m})$, $2.1-2.3 (1\text{H}, \text{m})$, $2.5-2.6 (1\text{H}, \text{m})$, $4.0-4.3 (4\text{H}, \text{m})$, $4.65 (1\text{H}, \text{d}, J=14 \text{ Hz})$, $4.76 (1\text{H}, \text{s})$, $4.91 (1\text{H}, \text{d}, J=14 \text{ Hz})$, $5.60 (1\text{H}, \text{s})$, $6.6-6.8 (2\text{H}, \text{m})$, $7.3-7.5 (1\text{H}, \text{m})$, $7.61 (2\text{H}, \text{d}, J=8 \text{ Hz})$, $7.64 (2\text{H}, \text{d}, J=8 \text{ Hz})$, $7.76 (1\text{H}, \text{s})$, $7.78 (1\text{H}, \text{s})$, $7.81 (2\text{H}, \text{d}, J=8 \text{ Hz})$, $7.88 (2\text{H}, \text{d}, J=8 \text{ Hz})$, $8.18 (1\text{H}, \text{bs})$ 。

MS m/z (FAB) : $574 (M^+ + 1)$ 。

實施例 5

4'-氰基-4-[反-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-3-氟苄醯苯胺 (例示化合物 2-21)



五、發明說明 (81)

(1) 將 J. Med. Chem., 35(5), p877, 1992 記載之 3-氟-4-溴甲基苯甲酸甲酯 (80mg, 0.32mmol) 溶在乾二甲亞砜 4.5ml 及乾二氯甲烷 3ml 混液。冷卻至 0℃ 攪拌滴加三乙胺 N-氧化物 2 水合物 (180mg, 1.62mmol), 在室溫攪拌 2 小時後, 分配在水及乙酸乙酯-己烷 (1:1 混液)。有機層飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓蒸除溶劑, 在矽膠柱層析 (乙酸乙酯-己烷 = 1:10), 得 3-氟-4-甲醯基苯甲酸甲酯 29mg, 產率 48%, 白色固體。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.97 (3H, s), 7.85 (1H, d, J = 11Hz), 7.9-8.0 (2H, m), 10.43 (1H, s)。

MS m/z (EI) : 182 (M⁺, 100%)。

(2) 仿實施例 3- (3), 將 (1) 所得 3-氟-4-甲醯基苯甲酸甲酯 (105mg, 0.58mmol)、(2R, 3R)-2-(2,4-二氟苯基)-3-[[1-(羥甲基)-2-羥乙基] 硫基]-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-丁醇 (207mg, 0.58mmol) 及對甲苯磺酸 1 水合物 (199mg, 1.04mmol) 反應處理, 得 4-[反-5-[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基) 丙基] 硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-3-氟苯甲酸甲酯 (反異構物) 106mg (產率 35%) 無色固體, 及 4-[順-5-[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基) 丙基] 硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-3-氟苯甲酸甲酯 (順異構物) 20mg (產率 10%) 無色油狀物。

反異構物

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.21 (3H, d, J = 7Hz), 3.35 (1H, q,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (82)

J=7 Hz), 3.4-3.6 (1H, m), 3.77 (1H, t, J=11 Hz), 3.79 (1H, t, J=11 Hz), 3.93 (3H, s), 4.39 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.52 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.84 (1H, d, J=14 Hz), 5.06 (1H, d, J=1 Hz), 5.05 (1H, d, J=14 Hz), 5.79 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.6-7.8 (2H, m), 7.80 (2H, s), 7.86 (1H, dd, J=8, 1 Hz)。

MS m/z (FAB) : 524 ($M^+ + 1$)

高分解能 MC : m/z $C_{24}H_{25}O_5N_3F_3S$ 計算值 : 524.1467.

實測值 : 524.1457

順異構物

NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.18 (3H, d, J=7 Hz), 3.1-3.2 (1H, m), 3.40 (1H, q, J=7 Hz), 3.87 (3H, s), 4.2-4.5 (4H, m), 4.83 (1H, d, J=14 Hz), 4.95 (1H, d, J=1 Hz), 5.12 (1H, d, J=14 Hz), 5.84 (1H, s), 6.6-6.8 (2H, m), 7.2-7.4 (1H, m), 7.66 (1H, dd, J=11, 1 Hz), 7.7-7.8 (1H, m), 7.73 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.81 (1H, dd, J=8, 1 Hz)。

MS m/z (FAB) : 524 ($M^+ + 1$)。

(3) 仿實施例 3-(4), 將市售之 4-胺基苳腈 (98 mg, 0.83 mmol)、三甲基鋁 (0.78 ml, 1.07 M 正己烷溶液, 0.83 mmol) 及 (2) 所得之 4-[反-5-[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-3-氟苯甲酸甲酯 (109 mg, 0.21 mmol) 反應處理, 得目的物 95 mg (產率 75%) 無色油狀物。此從乙酸乙酯-己烷再結晶, 得白色粉狀結晶。

融點 110°C。

NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.22 (3H, d, J=7 Hz), 1.36 (1H, q,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (83)

$J=7$ Hz), 3.5-3.6 (1H, m), 3.78 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.80 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.41 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.54 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.85 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.05 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.07 (1H, s), 5.80 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.6-7.7 (2H, m), 7.68 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.7-7.8 (3H, m), 7.80 (2H, s), 7.96 (1H, bs)。

IR $\nu_{\max}$ KBr cm^{-1} : 3343, 2226, 1685, 1512, 1141。

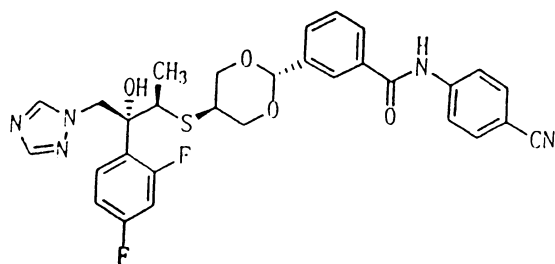
MS m/z (FAB) : 610 ($M^+ + 1$)。

高分解能 MC (FAB) : m/z $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N}_5\text{F}_3\text{S}$ 計算值 : 610.1736, 實測值 : 610.1750

比旋光度 $[\alpha]_D^{25} -65^\circ$ ($c=0.53, \text{CHCl}_3$)。

實施例 6

4'-氰基-3-[反-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺(例示化合物 2-25)



(1) 仿實施例 3-(3) 將 Chem. Ber., 45, p1585, 1912 記載之 3-甲醯基苯甲酸甲酯 (188mg, 1.2mmol)、(2R, 3R)-2-(2,4-二氟苯基)-3-[[1-(羥甲基)-2-羥乙基]硫基]-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-丁醇 (412mg, 1.2mmol) 及對甲苯磺酸 1 水合物 (394mg, 2.1mmol) 反應處理, 得 3-[反-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-

五、發明說明 (84)

(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苯甲酸甲酯 228 mg (產率 39%) 無色油狀物。

NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm: 1.21(3H, d, J=7 Hz), 3.34(1H, q, J=7 Hz), 3.4-3.6(1H, m), 3.75(1H, t, J=11 Hz), 3.78(1H, t, J=11 Hz), 3.93(3H, s), 4.41(1H, ddd, J=11, 4, 2 Hz), 4.53(1H, ddd, J=11, 4, 2 Hz), 4.85(1H, d, J=14 Hz), 5.06(1H, d, J=14 Hz), 5.07(1H, s), 5.52(1H, s), 6.7-6.8(2H, m), 7.2-7.4(1H, m), 7.47(1H, t, J=8 Hz), 7.69(1H, d, J=8 Hz), 7.79(2H, s), 8.04(1H, d, J=8 Hz), 8.18(1H, s)。

MS m/z(FAB): 506(M⁺, 100%)。

(2) 仿實施例 3-(4), 將市售之 4-胺基苄腈 (138 mg, 1.2 mmol)、三甲基鋁 (1.08 ml, 1.07M 正己烷溶液, 1.2 mmol) 及 (1) 所得之 3-[反-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苯甲酸甲酯 (147 mg, 0.29 mmol) 反應處理, 得目的物 162 mg (產率 94%) 淡黃色油狀物。此從乙酸乙酯-己烷再結晶, 得淡黃色粉狀結晶。

融點 105°C。

NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm: 1.22(3H, d, J=7 Hz), 3.36(1H, q, J=7 Hz), 3.4-3.6(1H, m), 3.77(1H, t, J=11 Hz), 3.80(1H, t, J=11 Hz), 4.42(1H, ddd, J=11, 4, 2 Hz), 4.56(1H, ddd, J=11, 4, 2 Hz), 4.85(1H, d, J=14 Hz), 5.06(1H, d, J=14 Hz), 5.08(1H, s), 5.56(1H, s), 6.7-6.8(2H, m), 7.3-7.4(1H, m), 7.56(1H, t, J=8 Hz), 7.68(2H, d, J=8 Hz), 7.71(1H, d, J=8 Hz), 7.80(2H, s), 7.81(2H, d, J=8 Hz), 7.92(1H, d, J=8 Hz), 7.98(1H, s), 8.00(1H, bs)。

IR $\nu_{\max}$ KBr cm⁻¹: 3331, 2225, 1681, 1514, 1139。

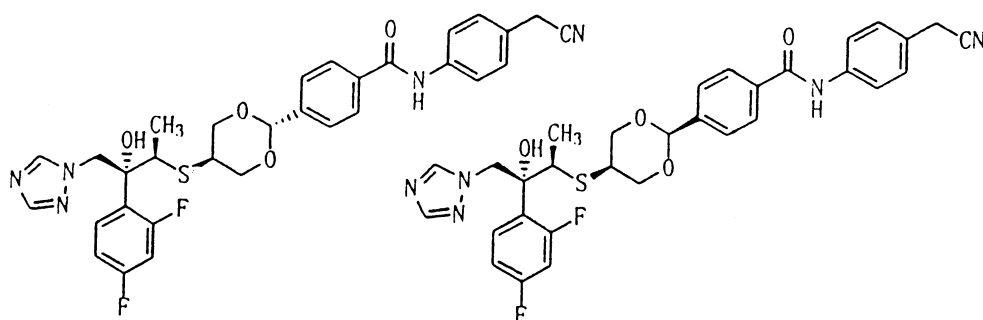
五、發明說明 (85)

MS m/z (FAB) : 592($M^+ + 1$)

比旋光度 $[\alpha]_D^{25} - 64^\circ$ ($c=0.56$, CHCl_3)。

實施例 7

4'-(氰甲基)-4-[反-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羟基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺及其之順異構物(例示化合物 3-1)



(1) 仿實施例 2-(1), 將市售之 4-胺基苄腈 (329 mg, 2.5 mmol)、N,N-二異丙基乙胺 (0.91 ml, 5.2 mmol)、4-甲醯苄醯氯 (350 mg, 2.1 mmol) 及 4-(二甲胺基)吡啶(觸媒量)反應處理, 得 4'-(氰甲基)-4-甲醯基苄醯苯胺 370 mg, 產率 67%, 淡黃色固體。從乙酸乙酯-四氫呋喃再結晶, 得淡黃色粉狀結晶。

融點 194°C 。

NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.77 (2H, s), 7.37 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.69 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.84 (1H, bs), 8.02 (2H, d, $J=8$ Hz), 8.04 (2H, d, $J=8$ Hz), 10.13 (1H, s)。

IR ν_{max} KBr cm^{-1} : 3343, 2253, 1699, 1666, 1597, 1526。

MS m/z (EI) : 265($M^+ + 1$)。

(2) 仿實施例 1-(2), 將(1)所得 4'-(氰甲基)-4-甲醯

五、發明說明 (86)

基 苄 醯 苯 胺 (160 mg, 0.61 mmol)、(2R, 3R)-2-(2,4-二 氟 苯 基)-3-[[1-(羥 甲 基)-2-羥 乙 基]硫 基]-1-(1H-1,2,4-三 唑 -1-基)-2-丁 醇 (189 mg, 0.53 mmol) 及 對 甲 苯 磺 酸 1 水 合 物 (181 mg, 0.96 mmol) 反 應 處 理,得 目 的 之 反 異 構 物 61 mg (產 率 19%) 淡 黃 色 固 體, 順 異 構 物 35 mg (產 率 11%) 白 色 固 體。反 異 構 物 從 乙 酸 乙 酯-四 氫 呋 喃 再 結 晶,得 白 色 粉 狀 結 晶。順 異 構 物 從 乙 酸 乙 酯-己 烷 再 結 晶,得 淡 黃 色 粉 狀 結 晶。

反 異 構 物

融 點 188°C。

NMR(270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.22 (3H, d, J=7 Hz), 3.36 (1H, q, J=7 Hz), 3.4-3.6 (1H, m), 3.7-3.9 (2H, m), 3.76 (2H, s), 4.42 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.55 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.85 (1H, d, J=14 Hz), 5.05 (1H, s), 5.05 (1H, d, J=14 Hz), 5.54 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.35 (2H, d, J=8 Hz), 7.63 (2H, d, J=8 Hz), 7.80 (3H, bs), 7.68 (2H, d, J=8 Hz), 7.89 (2H, d, J=8 Hz)。

IR $\nu_{\max}$ KBr cm⁻¹: 3372, 2250, 1663, 1517, 1139。

MS m/z (FAB): 606 (M⁺+1)

比 旋 光 度 [α]_D²⁵-68° (c=0.51, CHCl₃)。

順 異 構 物

NMR(270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.23 (3H, d, J=7 Hz), 3.22 (1H, t, J=2 Hz), 3.44 (1H, q, J=7 Hz), 3.75 (2H, s), 4.2-4.5 (4H, m), 4.87 (1H, d, J=14 Hz), 4.96 (1H, s), 5.15 (1H, d, J=14 Hz), 5.67 (1H, s), 6.6-6.8 (2H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.34 (2H, d, J=8 Hz), 7.65 (2H, d, J=8 Hz), 7.68 (2H, d, J=8 Hz), 7.78 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.82 (1H, bs), 7.88 (2H, d, J=8 Hz)。

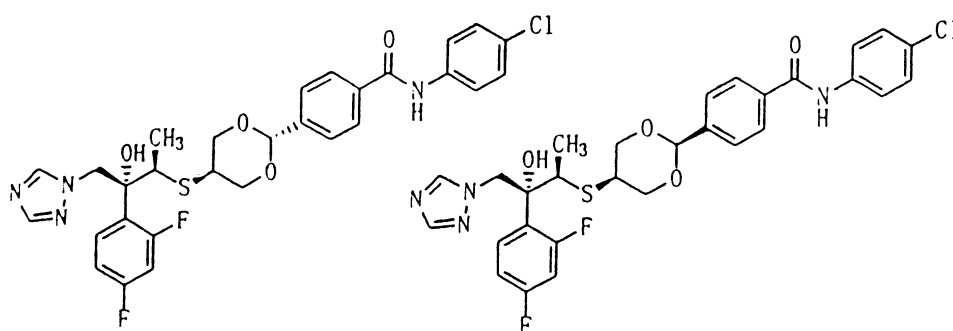
五、發明說明 (87)

IR $\nu_{\max}$ KBr cm^{-1} : 3408, 2250, 1669, 1516, 1135。

MS m/z (EI) : 505 (M^+), 133 (100%)。

實施例 8

4'-氯-4-[反-5-[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺及其之順異構物(例示化合物 4-1)



(1) 仿實施例 2-(1)，將市售之 4-氯苯胺 (354 mg, 2.8 mmol)、三乙胺 (0.7 ml, 5.0 mmol)、4-甲醯基苄醯氯 (700 mg, 4.2 mmol) 及 4-(二甲胺基)吡啶(觸媒量)反應處理,得 4'-氯-4-甲醯基苄醯苯胺 489 mg,產率 68%,白色固體。從乙酸乙酯再結晶,得白色粉狀結晶。

融點 173℃。

NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.37 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.61 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.82 (1H, bs), 8.02 (4H, s), 10.12 (1H, s)。

4.90 (2H, d, $J=6$ Hz), 7.55 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.8-7.9 (2H, m),

元素分析值: $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$ 計算值: C; 64.75; H, 3.88; N, 5.39。分析值: 64.48; H, 3.87; N, 5.36。

(2) 仿實施例 3-(3)，將(1)所得 4'-氯-4-甲醯基苄醯苯胺 (300 mg, 1.2 mmol)、(2R, 3R)-2-(2,4-二氟苯基)-

五、發明說明 (88)

3-[[1-(羥甲基)-2-羥乙基]硫基]-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-丁醇 (359mg, 1.0mmol) 及對甲苯磺酸 1 水合物 (342mg, 1.8mmol) 反應處理,得目的之反異構物 290mg (產率 48%) 白色固體, 順異構物 82mg (產率 14%) 無色油狀。反異構物從乙酸乙酯-己烷再結晶,得白色粉狀結晶。

反異構物

融點 210℃。

NMR(270MHz,CDCl₃) δ ppm: 1.22(3H, d, J=7Hz), 3.36(1H, q, J=7Hz), 3.4-3.6(1H, m), 3.76(1H, t, J=11Hz), 3.78(1H, t, J=11Hz), 4.42(1H, ddd, J=11, 5, 2Hz), 4.55(1H, ddd, J=11, 5, 2Hz), 4.85(1H, d, J=14Hz), 5.04(1H, d, J=1Hz), 5.05(1H, d, J=14Hz), 5.54(1H, s), 6.7-6.8(2H, m), 7.2-7.5(1H, m), 7.35(2H, d, J=8Hz), 7.61(2H, d, J=8Hz), 7.62(2H, d, J=8Hz), 7.76(1H, bs), 7.80(2H, s), 7.88(2H, d, J=8Hz)。

IR $\nu_{\max}$ KBr cm⁻¹: 3396, 1659, 1531, 1140, 1080。

MS m/z(FAB): 601(M⁺+1)

元素分析值: C₂₉H₂₇ClF₂N₄O₄S 計算值: C, 57.95; H, 4.53; N, 9.32; F, 6.32。分析值: C, 58.02; H, 4.74; N, 9.20; F, 6.20。

比旋光度 [α]_D²⁵ -63°(c=0.63, CHCl₃)。

順異構物

NMR(270MHz,CDCl₃) δ ppm: 1.23(3H, d, J=7Hz), 3.21(1H, t,

MS m/z(FAB): 592(M⁺+1)。

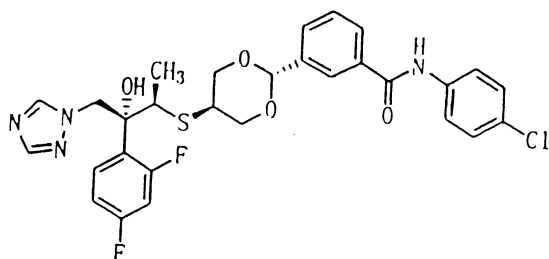
五、發明說明 (89)

J=2 Hz), 3.44 (1H, q, J=7 Hz), 4.2-4.5 (4H, m), 4.86 (1H, d, J=14 Hz), 4.96 (1H, s), 5.15 (1H, d, J=14 Hz), 5.66 (1H, s), 6.6-6.8 (2H, m), 7.2-7.5 (1H, m), 7.34 (2H, d, J=8 Hz), 7.61 (2H, d, J=8 Hz), 7.65 (2H, d, J=8 Hz), 7.78 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.82 (1H, bs), 7.87 (2H, d, J=8 Hz)。

MS m/z (FAB) : 601 ($M^+ + 1$)。

實施例 9

4'-氯-3-[反-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺(例示化合物 4-25)



仿實施例 3-(4), 將市售之 4-氯苄腈 (81mg, 0.63 mmol)、三甲基鋁 (0.59 ml, 1.07M 正己烷溶液, 0.63 mmol) 及實施例 6-(1) 所得之 3-[反-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苄甲酸甲酯 (80mg, 0.16 mmol) 反應處理, 得目的物 80mg (產率 84%) 淡黃色油狀物。此從乙酸乙酯-己烷再結晶, 得淡黃色粉狀結晶。

融點 90℃。

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.22 (3H, d, J=7 Hz), 3.36 (1H, q, J=7 Hz), 3.4-3.7 (1H, m), 3.77 (1H, t, J=11 Hz), 3.80 (1H, t, J=11 Hz), 4.42 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.5-4.6 (1H, m), 4.85 (1H, d, J=14 Hz), 5.06 (1H,

五、發明說明 (90)

d, $J=14$ Hz), 5.07 (1H, s), 5.56 (1H, s), 6.7-6.9 (2H, m), 7.3-7.5 (1H, m), 7.35 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.53 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.61 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.68 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.80 (2H, s), 7.82 (1H, s), 7.91 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.97 (1H, s)。

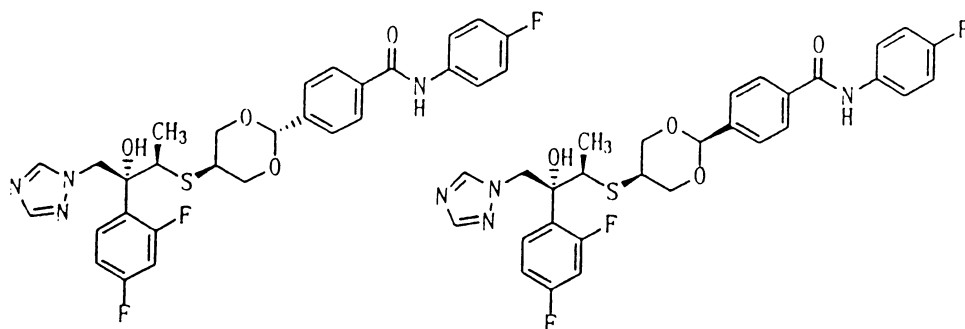
IR $\nu_{\max}$ KBr cm^{-1} : 3307, 1659, 1528, 1139。

MS m/z (FAB) : 601 ($M^+ + 1$)

比旋光度 $[\alpha]_D^{25} -65^\circ$ ($c=0.49$, CHCl_3)。

實施例 10

4-[反-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-氟苄醯苯胺及其之順異構物(例示化合物 5-1)



(1) 仿實施例 1-(1)，將市售之 4-氟苯胺 (308mg, 2.8mmol)、三乙胺 (0.7ml, 5.0mmol)、4-甲醯苄醯氯 (700mg, 4.2mmol) 及 4-二甲胺基吡啶(觸媒量)反應處理,得 4'-氟-4-甲醯基苄醯苯胺 527mg,產率 78%,白色固體。從乙酸乙酯再結晶,得白色粉狀結晶。

融點 158°C 。

NMR(270MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.10(2H, t, $J=9$ Hz), 7.61(2H, dd, $J=9, 5$ Hz), 7.80(1H, bs), 8.02(4H, s), 10.12(1H, s)。

IR $\nu_{\max}$ KBr cm^{-1} : 3321, 1704, 1650, 1219。

五、發明說明 (91)

MS m/z (EI) : 243(M^+), 133(100%)。

元素分析值 : $C_{14}H_{10}FNO_2$ 計算值 : C;69.13; H,4.14; N,5.76。分析值 : 69.00; H,3.87; N,5.82。

(2) 仿實施例 3-(3), 將(1)所得 4'-氟-4-甲醯基苄醯苯胺(300mg, 1.2mmol)、(2R, 3R)-2-(2,4-二氟苯基)-3-[[1-(羥甲基)-2-羥乙基]硫基]-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-丁醇(385mg, 1.1mmol)及對甲苯磺酸 1 水合物(366mg, 1.9mmol)反應處理,得目的之反異構物 306mg(產率 48%)無色油狀,順異構物 78mg(產率 12%)無色油狀。反異構物從乙酸乙酯-己烷再結晶,得白色粉狀結晶。

反異構物

融點 104℃。

NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.22(3H, d, $J=7$ Hz), 3.36(1H, q, $J=7$ Hz), 3.4-3.6(1H, m), 3.76(1H, t, $J=11$ Hz), 3.78(1H, t, $J=11$ Hz), 4.42(1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.55(1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.85(1H, d, $J=14$ Hz), 5.05(1H, s), 5.06(1H, d, $J=14$ Hz), 5.54(1H, s), 6.7-6.8(2H, m), 7.08(2H, t, $J=8$ Hz), 7.3-7.5(1H, m), 7.5-7.7(2H, m), 7.63(2H, d, $J=8$ Hz), 7.75(1H, bs), 7.80(2H, s), 7.88(2H, d, $J=8$ Hz)。

IR ν_{max} KBr cm^{-1} : 3330, 1654, 1510, 1212, 1139。

MS m/z (FAB) : 585(M^++1)

比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -68°($c=0.64, CHCl_3$)。

順異構物

NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.23(3H, d, $J=7$ Hz), 3.22(1H, t,

MS m/z (FAB) : 592(M^++1)。

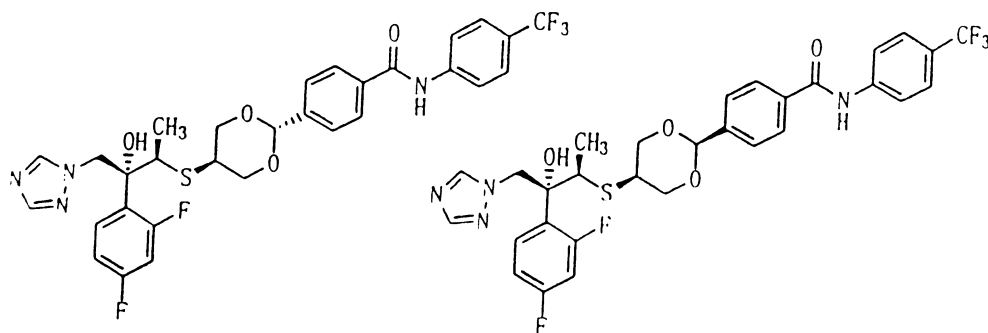
五、發明說明 (92)

J=2 Hz), 3.44 (1H, q, J=7 Hz), 4.2-4.5 (4H, m), 4.86 (1H, d, J=14 Hz), 4.96 (1H, s), 5.15 (1H, d, J=14 Hz), 5.66 (1H, s), 6.6-6.8 (2H, m), 7.07 (2H, t, J=8 Hz), 7.2-7.5 (1H, m), 7.5-7.7 (2H, m), 7.65 (2H, d, J=8 Hz), 7.78 (2H, bs), 7.79 (1H, s), 7.88 (2H, d, J=8 Hz)。

MS m/z (FAB) : 585 (M⁺)。

實施例 11

4-[反-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-(三氟甲基)苄醯苯胺及其之順異構物(例示化合物 6-1)



(1) 仿實施例 2-(1)，將市售之 4-(三氟甲基)苯胺 (446mg, 2.8mmol)、三乙胺 (0.6ml, 4.4mmol)、4-甲醯苄醯氯 (700 mg, 4.0mmol) 及 4-(二甲氨基)吡啶 (觸媒量)反應處理,得 4-甲醯基-4'-(三氟甲基)苄醯苯胺 577mg,產率 71%,白色固體。從乙酸乙酯-己烷再結晶,得白色棉狀結晶。

融點 173℃。

NMR(270MHz,CDCl₃) δ ppm:7.67(2H,d,J=9Hz),7.80(2H,d,J=9Hz),7.93(1H,bs),8.05(4H,s),10.13(1H,s)。

五、發明說明 (93)

IR $\nu_{\max}$ KBr cm^{-1} : 3312, 1702, 1650, 1533, 1322。

MS m/z (EI): 293 (M^+), 133 (100%)。

(2) 仿實施例 3-(3)，將(1)所得 4-甲醯基-4'-(三氟甲基)苄醯苯胺 (300 mg, 1.0 mmol)、(2R, 3R)-2-(2,4-二氟苯基)-3-[[1-(羥甲基)-2-羥乙基]硫基]-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-丁醇 (334 mg, 0.93 mmol) 及對甲苯磺酸 1 水合物 (318 mg, 1.7 mmol) 反應處理，得目的之反異構物 275 mg (產率 47%) 白色固體，順異構物 58 mg (產率 10%) 無色油狀。反異構物從乙酸乙酯-己烷再結晶，得白色粉狀結晶。

反異構物

融點 210℃。

NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.22 (3H, d, $J=7$ Hz), 3.36 (1H, q, $J=7$ Hz), 3.4-3.6 (1H, m), 3.77 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.79 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.41 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.55 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.85 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.05 (1H, d, $J=1$ Hz), 5.05 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.55 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.3-7.5 (1H, m), 7.64 (4H, d, $J=8$ Hz), 7.78 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.80 (2H, s), 7.90 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.91 (1H, bs)。

IR $\nu_{\max}$ KBr cm^{-1} : 3399, 1665, 1531, 1325, 1139。

MS m/z (FAB): 635 ($M^+ + 1$)

元素分析值: $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ 計算值: C; 56.78; H, 4.29; N, 8.83; F, 14.97。分析值: C, 56.70; H, 4.46; N, 8.90; F, 14.67。

比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -64° ($c=0.54, \text{CHCl}_3$)。

五、發明說明 (94)

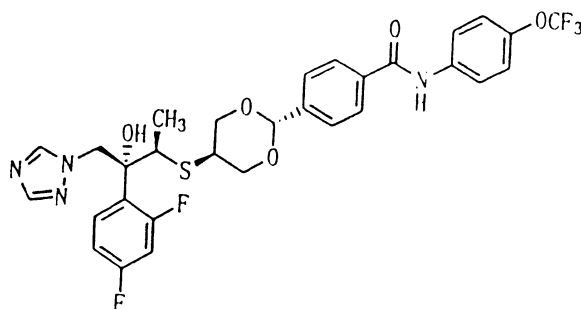
順異構物

NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.23 (3H, d, J=7 Hz), 3.22 (1H, t, J=2 Hz), 3.44 (1H, q, J=7 Hz), 4.2-4.5 (4H, m), 4.86 (1H, d, J=14 Hz), 4.96 (1H, s), 5.15 (1H, d, J=14 Hz), 5.67 (1H, s), 6.6-6.8 (2H, m), 7.2-7.5 (1H, m), 7.64 (2H, d, J=8 Hz), 7.67 (2H, d, J=8 Hz), 7.78 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.79 (2H, d, J=8 Hz), 7.89 (2H, d, J=8 Hz), 7.93 (1H, bs)。

MS m/z (FAB): 635 (M⁺+1)。

實施例 12

4-[反-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-(三氟甲氧基)苄醯苯胺(例示化合物 7-1)



(1) 仿實施例 3-(3)，將市售之 4-甲醯基苯甲酸甲酯 (525 mg, 3.2 mmol)、(2R, 3R)-2-(2,4-二氟苯基)-3-[[1-(羥甲基)-2-羥乙基]硫基]-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-丁醇 (1.0 g, 2.8 mmol) 及對甲苯磺酸 1 水合物 (952 mg, 5.0 mmol) 反應處理，得 4-[反-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苯甲酸甲酯 936 mg (產率

五、發明說明 (95)

67%) 白色固體。此從乙酸乙酯-己烷再結晶,得白色稜晶。

融點 114℃。

NMR(270MHz,CDCl₃) δ ppm:1.21(3H,d,J=7Hz),3.36(1H,q,J=7 Hz), 3.4-3.6 (1H, m), 3.75 (1H, t, J=11 Hz), 3.77 (1H, t, J=11 Hz), 3.92 (3H, s), 4.41 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.53 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.84 (1H, d, J=14 Hz), 5.03 (1H, s), 5.06 (1H, d, J=14 Hz), 5.52 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.3-7.5 (1H, m), 7.57 (2H, d, J=8 Hz), 7.79 (2H, s), 8.06 (2H, d, J=8 Hz)。

IR ν_{max} KBr cm⁻¹: 3421,1722,1279,1139。

MS m/z(EI): 506(M⁺+1)。

元素分析值: C₂₄H₂₅F₂N₃O₅S 計算值: C;57.02; H,4.99; N,8.31;F,7.52。分析值: C,57.03; H,5.10; N,8.32;F,7.62。

比旋光度 [α]_D²⁵-81°(c=0.56,CHCl₃)。

(2) 仿實施例 3-(4),將市售之 4-(三氟甲氧基)苯胺 (123mg, 0.69mmol)、三甲基鋁 (0.64 ml, 1.07M 正己烷溶液, 0.69mmol) 及 (1) 所得之 4-[反-5-[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苯甲酸甲酯 (100mg, 0.20mmol)反應處理,得目的物 122mg (產率 95%) 白色固體。此從乙酸乙酯-己烷再結晶,得白色粉狀結晶。

融點 180℃。

NMR(270MHz,CDCl₃) δ ppm:1.22(3H,d,J=7Hz),3.36(1H,q,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

五、發明說明 (96)

J=7 Hz), 3.4-3.6 (1H, m), 3.76 (1H, t, J=11 Hz), 3.78 (1H, t, J=11 Hz), 4.42 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.54 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.85 (1H, d, J=14 Hz), 5.04 (1H, s), 5.06 (1H, d, J=14 Hz), 5.53 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.22 (2H, d, J=8 Hz), 7.3-7.5 (1H, m), 7.61 (2H, d, J=8 Hz), 7.67 (2H, d, J=8 Hz), 7.79 (2H, s), 7.87 (2H, d, J=8 Hz), 7.97 (1H, bs)。

IR $\nu_{\max}$ KBr cm^{-1} : 3390, 1656, 1511, 1265, 1140。

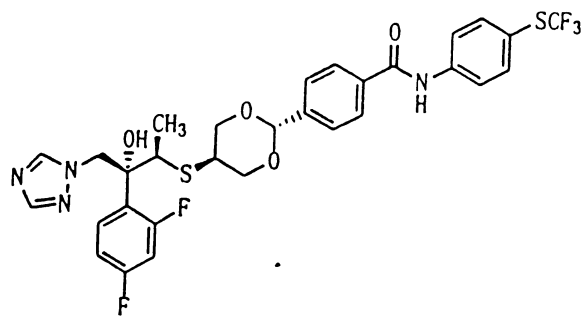
MS m/z (EI) : 651 ($M^+ + 1$)。

元素分析值 : $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ 計算值 : C, 55.38; H, 4.18; N, 8.61; F, 14.60。分析值 : C, 55.35; H, 4.13; N, 8.52; F, 14.32。

比旋光度 $[\alpha]_D^{25} - 60^\circ$ ($c=0.55, \text{CHCl}_3$)。

實施例 13

4-[反-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-(三氟甲硫基)苄醯苯胺(例示化合物 8-1)



仿實施例 3-(4), 將市售之 4-(三氟甲硫基)苯胺 (230mg, 1.2mmol)、三甲基鋁 (1.1 ml, 1.07M 正己烷溶液, 1.2mmol) 及實施例 12-(1) 所得之 4-[反-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苯甲酸甲

五、發明說明 (97)

酯 (150 mg, 0.30 mmol) 反應處理, 得目的物 184 mg (產率 93%) 無色油狀物。此從乙酸乙酯-己烷再結晶, 得白色粉狀結晶。

融點 95 °C。

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.22 (3H, d, J=7 Hz), 3.36 (3H, q, J=7 Hz), 3.4-3.6 (1H, m), 3.76 (1H, t, J=11 Hz), 3.79 (1H, t, J=11 Hz), 4.42 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.55 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.85 (1H, d, J=14 Hz), 5.05 (1H, d, J=1 Hz), 5.06 (1H, d, J=14 Hz), 5.55 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.3-7.5 (1H, m), 7.64 (2H, d, J=8 Hz), 7.67 (2H, d, J=8 Hz), 7.74 (2H, d, J=8 Hz), 7.80 (2H, s), 7.87 (1H, bs), 7.89 (2H, d, J=8 Hz)。

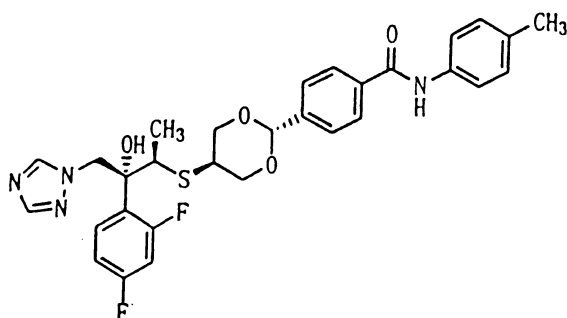
IR $\nu_{\max}$ KBr cm⁻¹: 3320, 1667, 1527, 1139, 1122。

MS m/z (EI): 667 (M⁺+1)。

比旋光度 [α]_D²⁵ -64° (c=0.54, CHCl₃)。

實施例 14

4-[反-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-甲基苄醯苯胺 (例示化合物 9-1)



仿實施例 3-(4), 將市售之對甲苯胺 (128 mg, 1.2 mmol)、三甲基鋁 (1.1 ml, 1.07M 正己烷溶液, 1.2 mmol) 及實施例 12-(1) 所得之 4-[反-5-[[[(1R,

五、發明說明 (8)

(2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苯甲酸甲酯 (150 mg, 0.30 mmol) 反應處理，得目的物 166 mg (產率 96%) 淡黃色油狀物。此從乙酸乙酯-己烷再結晶，得白色粉狀結晶。

融點 101°C。

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.21 (3H, d, J=7 Hz), 2.35 (3H, s), 3.36 (1H, q, J=7 Hz), 3.4-3.6 (1H, m), 3.76 (1H, t, J=11 Hz), 3.78 (1H, t, J=11 Hz), 4.42 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.54 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.85 (1H, d, J=14 Hz), 5.05 (1H, s), 5.06 (1H, d, J=14 Hz), 5.54 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.18 (2H, d, J=8 Hz), 7.3-7.4 (1H, m), 7.52 (2H, d, J=8 Hz), 7.61 (2H, d, J=8 Hz), 7.73 (1H, bs), 7.80 (2H, s), 7.88 (2H, d, J=8 Hz)。

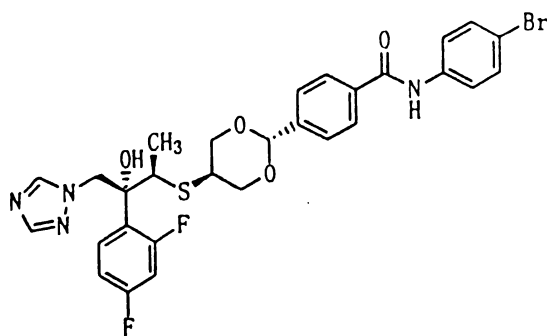
IR $\nu_{\max}$ KBr cm⁻¹: 3322, 1666, 1515, 1139。

MS m/z (FAB): 581 (M⁺+1)。

比旋光度 [α]_D²⁵-70° (c=0.50, CHCl₃)。

實施例 15

4'-溴-4-[反-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苯醯苯胺 (例示化合物 10-1)



五、發明說明 (9)

仿實施例 3-(4), 將市售之 4-溴苯胺 (205 mg, 1.2 mmol)、三甲基鋁 (1.1 ml, 1.07M 正己烷溶液, 1.2 mmol) 及實施例 12-(1) 所得之 4-[反-5-[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苯甲酸甲酯 (150 mg, 0.30 mmol) 反應處理, 得目的物 182 mg (產率 95%) 白色固體。此從乙酸乙酯-己烷再結晶, 得白色粉狀結晶。

融點 221°C。

NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.21 (3H, d, J=7 Hz), 3.36 (1H, q, J=7 Hz), 3.4-3.6 (1H, m), 3.76 (1H, t, J=11 Hz), 3.78 (1H, t, J=11 Hz), 4.41 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.55 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.85 (1H, d, J=14 Hz), 5.05 (1H, d, J=1 Hz), 5.06 (1H, d, J=14 Hz), 5.54 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.49 (2H, d, J=9 Hz), 7.56 (2H, d, J=9 Hz), 7.62 (2H, d, J=9 Hz), 7.76 (1H, bs), 7.80 (2H, s), 7.88 (2H, d, J=9 Hz)。

IR $\nu_{\max}$ KBr cm⁻¹: 3399, 1660, 1529, 1139。

MS m/z (FAB): 645 (M⁺+1)。

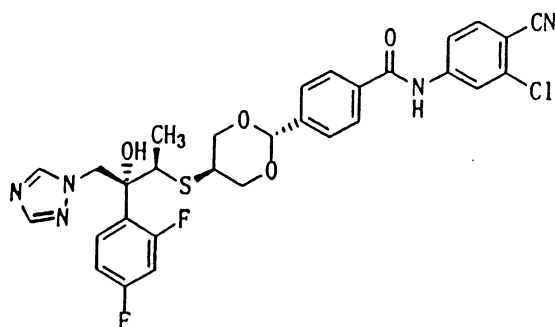
元素分析值: C₂₉H₂₇BrF₂N₄O₄S 計算值: C; 53.96; H, 4.22; N, 8.68; F, 5.89。分析值: C, 53.86; H, 4.32; N, 8.55; F, 5.98。

比旋光度 [α]_D²⁵ -66° (c=0.64, CHCl₃)。

實施例 16

3'-氯-4-氰基-4-[反-5-[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苯醯苯胺 (例示化合物 11-1)

五、發明說明 (100)



仿實施例 3-(4), 將市售之 4-胺基-2-氯苄腈 (182mg, 1.2mmol)、三甲基鋁 (1.1 ml, 1.07M 正己烷溶液, 1.2mmol) 及實施例 12-(1) 所得之 4-[反-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苯甲酸甲酯 (150mg, 0.30mmol) 反應處理, 得目的物 167mg (產率 90%) 無色油狀物。此從乙酸乙酯-異丙醚再結晶, 得白色粉狀結晶。

融點 115°C。

NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.21(3H, d, J=7Hz), 3.36(1H, q, J=7Hz), 3.4-3.6(1H, m), 3.76(1H, t, J=11Hz), 3.78(1H, t, J=11Hz), 4.42(1H, ddd, J=11, 5, 2Hz), 4.55(1H, ddd, J=11, 5, 2Hz), 4.85(1H, d, J=14Hz), 5.05(1H, d, J=1Hz), 5.05(1H, d, J=14Hz), 5.54(1H, s), 6.7-6.8(2H, m), 7.2-7.4(1H, m), 7.6-7.7(4H, m), 7.80(2H, s), 7.88(2H, d, J=8Hz), 7.98(1H, bs), 8.02(1H, d, J=2Hz)。

IR $\nu_{\max}$ KBr cm⁻¹: 3426, 2229, 1685, 1503, 1139, 1077。

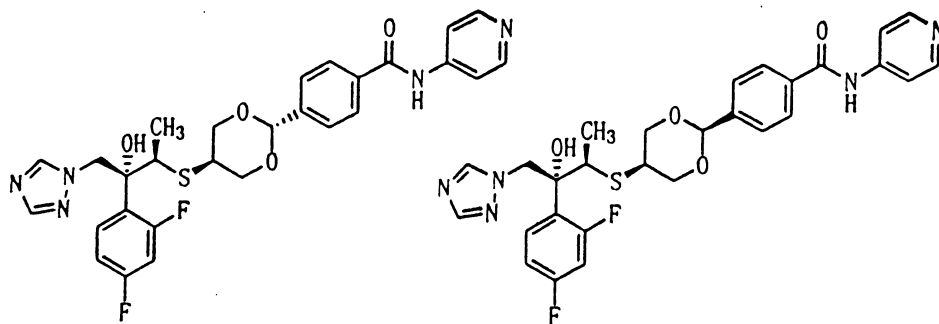
MS m/z(FAB): 626(M⁺+1)。

比旋光度 [α]_D²⁵ -59°(c=0.55, CHCl₃)。

實施例 17

五、發明說明 (101)

4-[反-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-N-(4-吡啶基)苄醯胺及其之順異構物(例示化合物 12-1)



(1) 仿實施例 1-(1), 將市售之 4-氨基吡啶 (159mg, 1.7mmol)、三乙胺 (0.38ml, 2.7mmol) 及 4-甲醯苄醯胺 (400 mg, 2.4mmol) 反應處理, 所得結晶從四氫呋喃-己烷再結晶, 得 4-甲醯基-N-(4-吡啶基)苄醯胺 214mg, 產率 56%, 得白色粉狀結晶。

融點 161°C。

NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.79(2H, d, J=6Hz), 8.08(2H, d, J=8Hz), 8.15(2H, d, J=8Hz), 8.51(2H, d, J=6Hz), 10.13(1H, s), 10.81(1H, s)。

IR ν_{max} KBr cm⁻¹: 3234, 1700, 1596, 1512, 1330。

MS m/z(EI): 226(M⁺), 133(100%)。

(2) 仿實施例 3-(3), 將(1)所得 4-甲醯基-N-(4-吡啶基)苄醯胺(200mg, 0.88mmol)、(2R, 3R)-2-(2,4-二氟苯基)-3-[[1-(羥甲基)-2-羥乙基]硫基]-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-丁醇 (318mg, 0.88mmol) 及對甲苯磺酸 1 水合物 (469mg, 2.5mmol) 反應處理, 得目的之反異

五、發明說明 (¹⁰²)

構物 187mg (產率 37%) 白色固體, 順異構物 86mg (產率 17%) 無色油狀。反異構物從乙酸乙酯-己烷再結晶, 得白色粉狀結晶。

反異構物

融點 133°C。

NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm: 1.20(3H, d, J=7Hz), 3.3-3.5(1H, m), 3.62(1H, q, J=7Hz), 3.82(1H, t, J=11Hz), 3.82(1H, t, J=11Hz), 4.4-4.5(2H, m), 4.92(1H, d, J=14Hz), 5.06(1H, d, J=14Hz), 5.63(1H, s), 6.7-7.0(2H, m), 7.2-7.4(1H, m), 7.64(2H, d, J=8Hz), 7.71(1H, s), 7.84(2H, d, J=7Hz), 7.95(2H, d, J=8Hz), 8.23(1H, s), 8.44(2H, d, J=7Hz)。

IR $\nu_{\max}$ KBr cm^{-1} : 3414, 1684, 1593, 1139。

MS m/z (FAB): 568($M^+ + 1$)

比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -42° (c=0.45, CHCl₃)。

順異構物

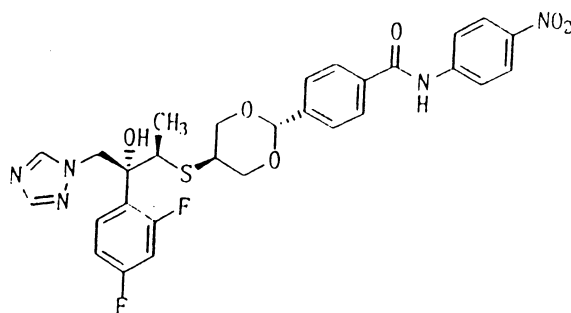
NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm: 1.20(3H, d, J=7Hz), 3.12(1H, s), 3.65(1H, q, J=7Hz), 4.3-4.6(4H, m), 4.93(1H, d, J=14Hz), 5.17(1H, d, J=14Hz), 5.72(1H, s), 6.7-7.0(2H, m), 7.3-7.4(1H, m), 7.67(2H, d, J=8Hz), 7.68(1H, s), 7.84(2H, d, J=7Hz), 7.96(2H, d, J=8Hz), 8.25(1H, s), 8.44(2H, d, J=7Hz)。

MS m/z (FAB): 568($M^+ + 1$)。

實施例 18

4-[反-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-硝基苄醯苯胺(例示化合物 13-1)

五、發明說明(103)



仿實施例 3-(4), 將市售之 4-硝基苯胺 (165 mg, 1.2 mmol)、三甲基鋁 (1.1 ml, 1.07 M 正己烷溶液, 1.2 mmol) 及實施例 12-(1) 所得之 4-[反-5-[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苯甲酸甲酯 (150 mg, 0.30 mmol) 反應處理, 得目的物 169 mg (產率 93%) 淡橙色固體。此從乙酸乙酯-己烷再結晶, 得淡黃色棉狀結晶。

融點 189°C

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ pm: 1.22 (3H, d, J=7 Hz), 3.37 (1H, q,

J=7 Hz), 3.4-3.6 (1H, m), 3.76 (1H, t, J=11 Hz), 3.79 (1H, t, J=11 Hz), 4.42 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.55 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.85 (1H, d, J=14 Hz), 5.05 (1H, d, J=1 Hz), 5.05 (1H, d, J=14 Hz), 5.55 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.65 (2H, d, J=9 Hz), 7.80 (2H, s), 7.86 (2H, d, J=9 Hz), 7.90 (2H, d, J=9 Hz), 8.09 (1H, bs), 8.27 (2H, d, J=9 Hz)。

IR $\nu_{\max}$ KBr cm⁻¹: 3397, 1681, 1501, 1140。

MS m/z (FAB): 612 (M⁺+1)。

元素分析值: C₂₉H₂₇F₂N₅O₆S 計算值: C; 56.95;

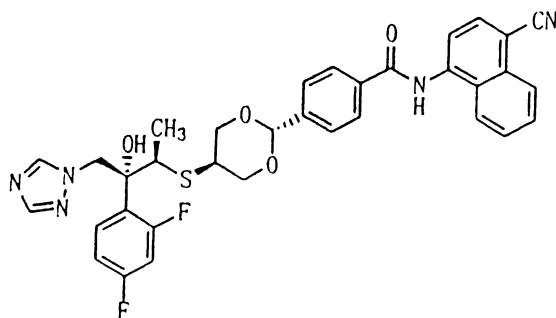
五、發明說明(104)

H, 4.45; N, 11.45; F, 6.21。分析值: C, 57.24; H, 4.25; N, 11.32; F, 6.13。

比旋光度 $[\alpha]_D^{25} -62^\circ (c=0.51, \text{CHCl}_3)$ 。

實施例 19

N-(4-氰基-1-基)-4-[反-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苯醯胺(例示化合物 38-1)



仿實施例 3-(4), 將市售之 4-胺基-1-萘甲腈 (200 mg, 1.2 mmol)、三甲基鋁 (1.1 ml, 1.07M 正己烷溶液, 1.2 mmol) 及實施例 12-(1) 所得之 4-[反-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苯甲酸甲酯 (150 mg, 0.30 mmol) 反應處理, 得目的物 73 mg (產率 38%) 淡黃色油狀物。此從乙酸乙酯-己烷再結晶, 得白色粉狀結晶。

融點 109°C 。

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.22 (3H, d, $J=7$ Hz), 3.37 (1H, q, $J=7$ Hz), 3.5-3.6 (1H, m), 3.78 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.81 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.44 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.57 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.85 (1H, d, $J=14$ Hz).

五、發明說明 (105)

Hz), 5.06 (1H, s), 5.06 (1H, d, J=14 Hz), 5.58 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.2-7.5 (1H, m), 7.70 (2H, d, J=8 Hz), 7.80 (2H, s), 7.6-7.8 (2H, m), 7.9-8.1 (2H, m), 8.00 (2H, d, J=8 Hz), 8.33 (1H, d, J=8 Hz), 8.43 (1H, d, J=8 Hz), 8.46 (1H, bs)。

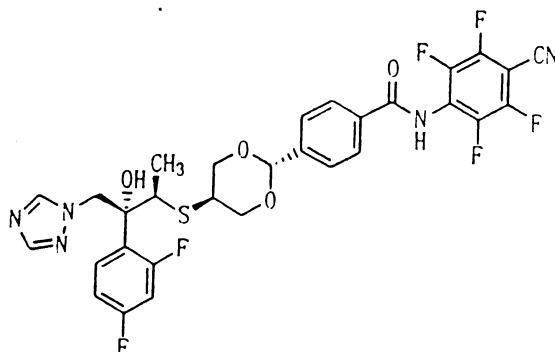
IR $\nu_{\max}$ KBr cm^{-1} : 3409, 2221, 1662, 1528, 1139。

MS m/z (FAB): 642 ($M^+ + 1$)。

比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -62° (c=0.58, CHCl_3)。

實施例 20

4'-氰基-4-[反-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-2',3',5',6'-四氟苄醯苯胺 (例示化合物 14-1)



仿實施例 3-(4), 將市售之 4-胺基-2,3,5,6-四氟苄腈 (227mg, 1.2mmol)、三甲基鋁 (1.1 ml, 1.07M 正己烷溶液, 1.2mmol) 及實施例 12-(1) 所得之 4-[反-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苯甲酸甲酯 (150mg, 0.30mmol) 反應處理, 得目的物 84mg (產率 42%) 無色油狀物。此從乙酸乙酯-己烷再結晶, 得白色粉狀結晶。

五、發明說明 (106)

融點 182℃。

NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm: 1.22(3H,d,J=7Hz), 3.36(1H,q,
J=7Hz), 3.5-3.6(1H,m), 3.76(1H,t,J=11Hz), 3.79(1H,t,J=11Hz), 4.43
(1H,ddd,J=11,5,2Hz), 4.56(1H,ddd,J=11,5,2Hz), 4.85(1H,d,J=14
Hz), 5.05(1H,d,J=14Hz), 5.06(1H,s), 5.55(1H,s), 6.7-6.8(2H,m),
7.3-7.4(1H,m), 7.66(1H,s), 7.67(2H,d,J=8Hz), 7.80(2H,s), 7.94(2H,
d,J=8Hz)。

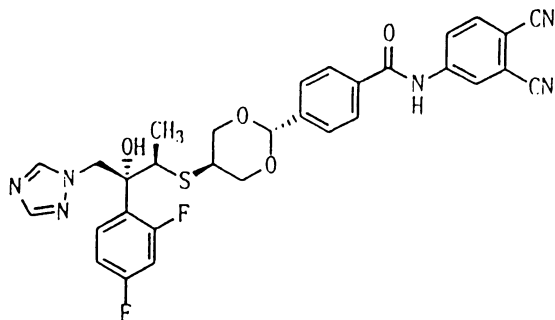
IR ν_{max} KBr cm⁻¹: 3290, 2245, 1684, 1505, 1140。

MS m/z(FAB): 664(M⁺+1)。

比旋光度 [α]_D²⁵-61°(c=0.49,CHCl₃)。

實施例 21

3',4'-二氰基-4-[反-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-
羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二
噁烷-2-基]苄醯苯胺(例示化合物 15-1)



仿實施例 3-(4),將市售之 4-氨基酞腈(170mg,
1.2mmol)、三甲基鋁(1.1ml,1.07M 正己烷溶液,
1.2mmol)及實施例 12-(1)所得之 4-[反-5-[[[(1R,
2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三

五、發明說明(107)

唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苯甲酸甲酯(150 mg, 0.30 mmol)反應處理,得目的物 129 mg(產率 71%)無色油狀物。此從乙酸乙酯-己烷再結晶,得淡黃色粉狀結晶。

融點 182°C

NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.24(3H, d, J=7 Hz), 3.36(1H, q, J=7 Hz), 3.4-3.6(1H, m), 3.76(1H, t, J=11 Hz), 3.79(1H, t, J=11 Hz), 4.42(1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.56(1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.85(1H, d, J=14 Hz), 5.05(1H, d, J=14 Hz), 5.05(1H, d, J=1 Hz), 5.55(1H, s), 6.7-6.8(2H, m), 7.3-7.5(1H, m), 7.67(2H, d, J=8 Hz), 7.80(2H, s), 7.80(1H, d, J=8 Hz), 7.89(2H, d, J=8 Hz), 8.00(1H, dd, J=8, 2 Hz), 8.14(1H, s), 8.27(1H, d, J=2 Hz)。

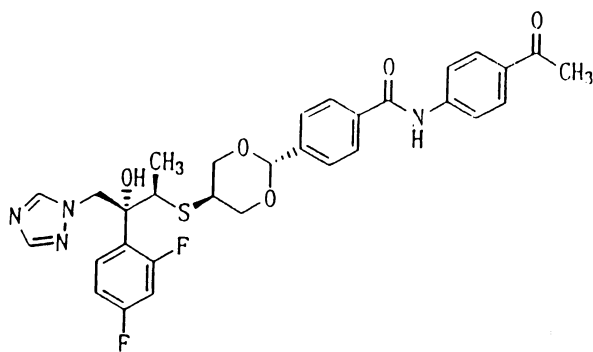
IR $\nu_{\max}$ KBr cm⁻¹: 3341, 2232, 1688, 1139。

MS m/z(FAB): 617(M⁺+1)。

比旋光度 [α]_D²⁵ -63°(c=0.60, CHCl₃)。

實施例 22

4'-乙醯基-4-[反-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺(例示化合物 16-1)



五、發明說明 (108)

仿實施例 1-(1),將市售之對-胺基乙醯苯 (309mg, 2.3mmol) 及三乙胺 (0.48 ml, 3.4mmol)及 4-甲醯基苄醯氯 (500mg, 3.0mmol)反應處理,得目的物結晶性之殘留物及四氫呋喃-己烷混合溶液再結晶,4'-乙醯基-4-甲醯基苄醯苯胺 552mg(產率 90%),淡黃色油狀結晶。此從乙酸乙酯-己烷再結晶,得淡黃色粉狀結晶。

融點 174℃

NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm:2.56(3H,s),7.95(2H,d,J=8Hz),8.00(2H,d,J=8Hz),8.07(2H,d,J=8Hz),8.17(2H,d,J=8Hz),10.13(1H,s),10.77(1H,bs)。

IR $\nu_{\max}$ KBr cm^{-1} : 3348,1703,1679,1659,1529。

MS m/z (EI): 267(M^+)133(100%)。

元素分析值: C₁₃H₁₂O₃ 計算值: C;72.21; H,5.59; N,0.00。分析值: 72.11; H,5.39; N,0.00。

(2)仿實施例 3-(3)將(1)所得 4'-乙醯基-4-甲醯基苄醯苯胺 (200mg, 0.75mmol)、(2R, 3R)-2-(2,4-二氟苯基)-3-[[1-(羥甲基)-2-羥乙基]硫基]-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-丁醇 (256mg, 0.71mmol) 及對甲苯磺酸 1 水合物 (243mg, 1.3mmol) 反應處理,得目的之反異構物白色固體 280mg (產率 65%)。反異構物從乙酸乙酯-己烷再結晶,得白色粉狀結晶。

反異構物

融點 171℃。

NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm:1.22(3H,d,J=7Hz),2.61(3H,s),

五、發明說明 (109)

3.3-3.4 (1H, m), 3.4-3.6 (1H, m), 3.77 (1H, t, J=11 Hz), 3.79 (1H, t, J=11 Hz), 4.42 (1H, m), 4.55 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.85 (1H, d, J=14 Hz), 5.05 (1H, s), 5.06 (1H, d, J=14 Hz), 5.55 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.3-7.5 (1H, m), 7.64 (2H, d, J=8 Hz), 7.77 (2H, d, J=8 Hz), 7.80 (2H, s), 7.90 (2H, d, J=8 Hz), 7.94 (1H, s), 8.00 (2H, d, J=8 Hz)。

IR $\nu_{\max}$ KBr cm^{-1} : 3347, 1677, 1527, 1139。

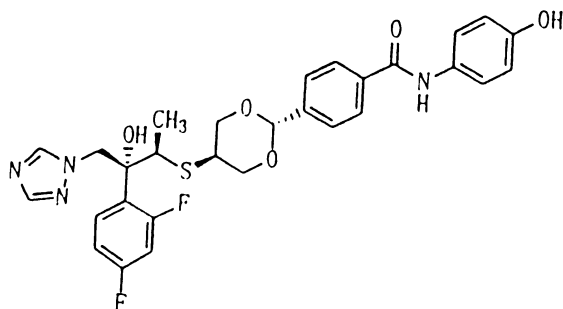
MS m/z (FAB) : 609 ($M^+ + 1$)

元素分析值 : $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ 計算值 : C; 61.17; H, 4.97; N, 9.21; F, 6.24。分析值 : C, 61.24; H, 4.93; N, 9.00; F, 6.20。

比旋光度 $[\alpha]_D^{25} -59^\circ$ ($c=0.54, \text{CHCl}_3$)。

實施例 23

4-[反-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-羥基苄醯苯胺(例示化合物 27-1)



(1) 仿實施例 3-(4), 將 J. Org. Chem., 54(1) 卷, 51 頁 (1989 年) 記載之 4-(第三丁基二甲基矽烷氧基) 苯胺 (266 mg, 1.2 mmol)、三甲基鋁 (1.1 ml, 1.07 M 正己

五、發明說明 (110)

烷溶液, 1.2 mmol) 及實施例 12-(1) 所得之 4-[反-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苯甲酸甲酯 (150 mg, 0.30 mmol) 反應處理, 得目的物 4'-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-4-[反-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺 182 mg (產率 88%) 無色油狀物。

NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.20(6H, s), 0.99(9H, s), 1.21(3H, d, J=7 Hz), 3.36 (1H, q, J=7 Hz), 3.4-3.6 (1H, m), 3.76 (1H, t, J=11 Hz), 3.78 (1H, t, J=11 Hz), 4.42 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.54 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.85 (1H, d, J=14 Hz), 5.05 (1H, d, J=14 Hz), 5.05 (1H, d, J=1 Hz), 5.53 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 6.85 (2H, d, J=8 Hz), 7.2-7.4 (1H, m), 7.48 (2H, d, J=8 Hz), 7.60 (2H, d, J=8 Hz), 7.69 (1H, s), 7.80 (2H, s), 7.87 (2H, d, J=8 Hz)。

MS m/z (FAB): 697 (M⁺+1)。

(2) 將 (1) 所得之 4'-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-4-[反-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1, 2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺 (186 mg, 0.27 mmol) 之四氫呋喃 (6 ml) 溶液在 0℃ 冷卻攪拌滴下四正丁基氟化銨 (0.40 ml, 東京化成工業公司, 1 mol/l 四氫呋喃溶液, 0.40 mmol), 在 0℃ 攪拌 20 分後, 在 0℃ 加飽和碳酸氫鈉水溶液, 分配在水及乙酸乙酯。有機層以飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓蒸除溶劑, 從四氫呋喃-乙酸乙酯再結晶, 得目的物

五、發明說明 (〃)

136mg, 產率 87%, 白色粉狀結晶。

融點 254°C。

NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.10(3H, d, $J=7$ Hz), 3.3-3.5(1H, m), 3.57(1H, q, $J=7$ Hz), 3.76(1H, t, $J=11$ Hz), 3.76(1H, t, $J=11$ Hz), 4.3-4.5(2H, m), 4.81(1H, d, $J=14$ Hz), 4.90(1H, d, $J=14$ Hz), 5.66(1H, s), 6.01(1H, s), 6.74(2H, d, $J=9$ Hz), 6.9-7.0(1H, m), 7.1-7.2(1H, m), 7.2-7.3(1H, m), 7.52(2H, d, $J=9$ Hz), 7.54(2H, d, $J=9$ Hz), 7.67(1H, s), 7.94(2H, d, $J=9$ Hz), 8.27(1H, s), 9.26(1H, bs), 10.05(1H, bs)。

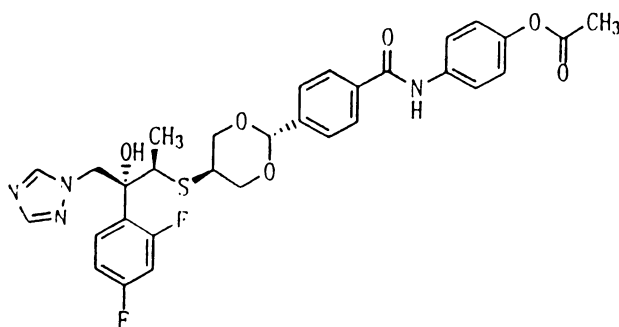
IR $\nu_{\max}$ KBr cm^{-1} : 3286, 1652, 1513, 1139。

MS m/z (FAB): 583($M^+ + 1$)。

比旋光度 $[\alpha]_D^{25} - 50^\circ$ ($c=0.20$, THF)。

實施例 24

4'-乙醯氧基-4-[反-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羟基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺(例示化合物 17-1)



將實施例 23-(2)所得之 4-[反-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羟基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-4'-羟基苄醯苯胺(40mg, 0.07mmol)

五、發明說明 (12)

溶在乾燥吡啶 (3 ml), 在 0°C 冷卻攪拌滴下乙酐 (1.5 ml)。在室溫攪拌 1 夜後, 在 0°C 加飽和碳酸氫鈉水溶液, 分配在水及乙酸乙酯。有機層以飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓蒸除溶劑, 得目的物 43 mg, 產率 100%, 無色油狀。此從乙酸乙酯-己烷再結晶, 得白色粉狀結晶。

融點 127°C。

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.22 (3H, d, J=7 Hz), 2.31 (3H, s),

3.36 (1H, q, J=7 Hz), 3.4-3.6 (1H, m), 3.76 (1H, t, J=11 Hz), 3.78 (1H, t, J=11 Hz), 4.42 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.55 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.85 (1H, d, J=14 Hz), 5.05 (1H, s), 5.06 (1H, d, J=14 Hz), 5.54 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.11 (2H, d, J=8 Hz), 7.3-7.4 (1H, m), 7.62 (2H, d, J=8 Hz), 7.66 (2H, d, J=8 Hz), 7.80 (3H, s), 7.88 (2H, d, J=8 Hz)。

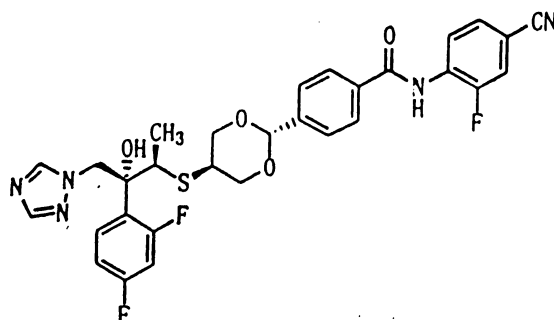
IR $\nu_{\max}$ KBr cm⁻¹: 3372, 1670, 1509, 1139。

MS m/z (FAB): 625 ($M^+ + 1$)。

比旋光度 $[\alpha]_D^{25} -63^\circ$ (c=0.55, CHCl₃)。

實施例 25

4'-氰基-2'-氟-4-[反-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺 (例示化合物 18-1)



五、發明說明(113)

(1) 市售之 3,4-二氟苳腈 (2.0 g, 14.4 mmol) 溶在乾二乙二醇二甲醚 10 ml, 冷卻至 0℃ 攪拌中滴加 4-甲氧基苳胺 (5.6 ml, 43.1 mmol), 在 120℃ 攪拌 1 小時, 在室溫注入飽和碳酸氫鈉水溶液中, 分配在水及乙酸乙酯。有機層以飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓蒸除溶劑, 加己烷, 得 3-氟-4-[(4-甲氧苳基)胺基]苳腈 2.26 g, 產率 61%, 白色棉狀結晶。

融點 113℃。

NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.81(3H, s), 4.34(2H, d, J=6 Hz), 4.77(1H, bs), 6.65(1H, t, J=9 Hz), 6.90(2H, d, J=9 Hz), 7.2-7.3(4H, m)。

IR $\nu_{\max}$ KBr cm⁻¹: 3376, 2211, 1356, 1248。

MS m/z(EI): 256(M⁺), 121(100%)。

(2) 將(1)所得 3-氟-4-[(4-甲氧苳基)胺基]苳腈 1.0 g (3.9 mmol) 溶在乾二氯甲烷 20 ml, 冷卻至 0℃ 攪拌中滴加三氟乙酸 1 ml, 在室溫攪拌一夜後, 在 0℃ 注入飽和碳酸氫鈉水溶液中, 分配在水及乙酸乙酯。有機層以飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓蒸除溶劑, 所得油狀殘留物在矽膠柱層析(乙酸乙酯:己烷=1:6), 得 4-胺基-3-氟苳腈 252 mg (產率 47%) 淡橙色固體。此從乙酸乙酯-己烷再結晶, 得白色粉狀結晶。

融點 84℃。

NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 4.23(2H, bs), 6.76(1H, t, J=9 Hz), 7.2-7.3(2H, s)。

五、發明說明 (" 4)

IR $\nu_{\max}$ KBr cm^{-1} : 3449, 3353, 2224, 1641。

MS m/z (EI) : 136 (M^+ , 100%)。

(3) 仿實施例 3-(4), 將 (2) 所得之 4-胺基-3-氟苄腈 (129 mg, 0.95 mmol)、三甲基鋁 (0.89 ml, 1.07 M 正己烷溶液, 0.95 mmol) 及實施例 12-(1) 所得之 4-[反-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苯甲酸甲酯 (120 mg, 0.24 mmol) 反應處理, 得目的物 134 mg (產率 92%) 白色固體。此從乙酸乙酯-己烷再結晶, 得白色粉狀結晶。

融點 136°C

NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.22 (3H, d, $J=7$ Hz), 3.36 (3H, q, $J=7$ Hz), 3.4-3.6 (1H, m), 3.76 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.79 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.42 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.55 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.85 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.05 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.05 (1H, s), 5.55 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.45 (1H, d, $J=12$ Hz), 7.53 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.66 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.79 (2H, s), 7.91 (2H, d, $J=8$ Hz), 8.22 (1H, bd, $J=4$ Hz), 8.73 (1H, t, $J=8$ Hz)。

IR $\nu_{\max}$ KBr cm^{-1} : 3435, 2232, 1686, 1520, 1139。

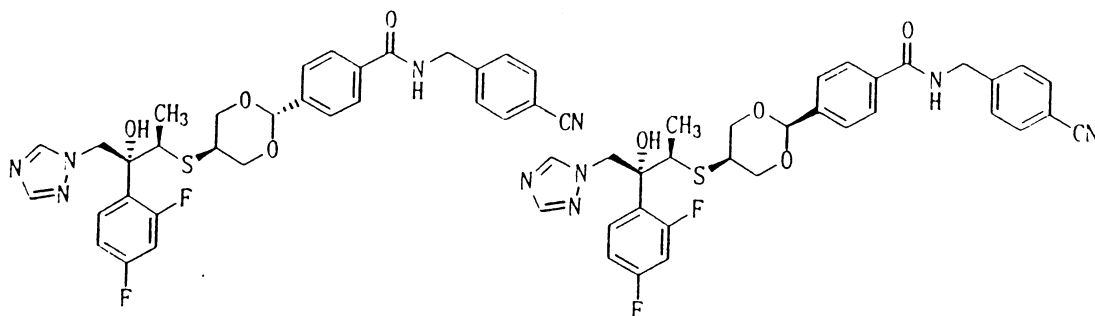
MS m/z (FAB) : 610 ($M^+ + 1$)。

比旋光度 $[\alpha]_D^{25} -61^\circ$ ($c=0.57, \text{CHCl}_3$)。

實施例 26

N-(4-氟苄基)-4-[反-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺及其之順異構物(例示化合物 19-1)

五、發明說明 (115)



(1) 仿實施例 2-(1)，將 J. Am. Chem. Soc., 81, p4328 (1959) 記載之 4-氰苄胺 (329mg, 2.5mmol)、N,N-二異丙基乙胺 (0.91ml, 5.2mmol)、4-甲醯苄醯氨 (350 mg, 2.1mmol) 及 4-(二甲胺基)吡啶(觸媒量)反應處理,得 N-(4-氰苄基)-4-甲醯基苄醯苯胺 3808g, 產率 56%,白色固體。從乙酸乙酯再結晶,得白色棉狀結晶。

融點 170℃

NMR(270MHz,CDCl₃) δ ppm:4.74(2H,d,J=6Hz),6.59(1H,bs),7.48(2H,d,J=8Hz),7.65(2H,d,J=8Hz),7.95(2H,d,J=8Hz),7.99(2H,d,J=8Hz),10.10(1H,s)。

IR ν_{max} KBr cm⁻¹: 3319,2223,1706,1642,1542。

MS m/z(EI): 264(M⁺),133(100%)。

元素分析值: C₁₆H₁₂N₂O₂ 計算值: C;72.72; H,4.58; N,10.60。分析值: C,72.89; H,4.83; N,10.51。

(2) 仿實施例 1-(2)，將(1)所得 N-(4-甲醯基苄醯苯胺(200mg, 0.76mmol)、(2R, 3R)-2-(2,4-二氟苯基)-3-[[1-(羥甲基)-2-羥乙基]硫基]-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-丁醇 (237mg, 0.66mmol) 及對甲苯磺酸 1

五、發明說明 (¹¹⁶)

水合物 (151 mg, 0.79 mmol) 反應處理, 得目的之反異構物 137 mg (產率 34%) 白色固體, 順異構物 82 mg (產率 21%) 白色固體。反異構物從四氫呋喃-己烷再結晶, 得白色粉狀結晶。順異構物從乙酸乙酯再結晶, 得白色粉狀結晶。

反異構物

融點 188 °C。

NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.21 (3H, d, J=7 Hz), 3.36 (1H, q, J=7 Hz), 3.4-3.6 (1H, m), 3.75 (1H, t, J=11 Hz), 3.77 (1H, t, J=11 Hz), 4.40 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.53 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.72 (2H, d, J=6 Hz), 4.84 (1H, d, J=14 Hz), 5.04 (1H, s), 5.05 (1H, d, J=14 Hz), 5.52 (1H, s), 6.51 (1H, bt), 6.7-6.8 (2H, m), 7.3-7.5 (1H, m), 7.46 (2H, d, J=8 Hz), 7.59 (2H, d, J=8 Hz), 7.65 (2H, d, J=8 Hz), 7.79 (2H, s), 7.82 (2H, d, J=8 Hz)。

IR $\nu_{\max}$ KBr cm⁻¹: 3302, 2229, 1636, 1541, 1139。

MS m/z (FAB): 606 (M⁺+1)

比旋光度 [α]_D²⁵ -64° (c=0.50, CHCl₃)。

順異構物

NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.22 (3H, d, J=7 Hz), 3.20 (1H, t, J=2 Hz), 3.43 (1H, q, J=7 Hz), 4.2-4.5 (4H, m), 4.71 (2H, d, J=6 Hz), 4.86 (1H, d, J=14 Hz), 4.95 (1H, s), 5.15 (1H, d, J=14 Hz), 5.64 (1H, s), 6.52 (1H, bt, J=6 Hz), 6.6-6.9 (2H, m), 7.3-7.5 (1H, m), 7.45 (2H, d, J=8 Hz), 7.62 (2H, d, J=8 Hz), 7.64 (2H, d, J=8 Hz), 7.78 (2H, d, J=8 Hz), 7.79 (1H, s), 7.83 (1H, s)。

IR $\nu_{\max}$ KBr cm⁻¹: 3283, 2229, 1634, 1543, 1135。

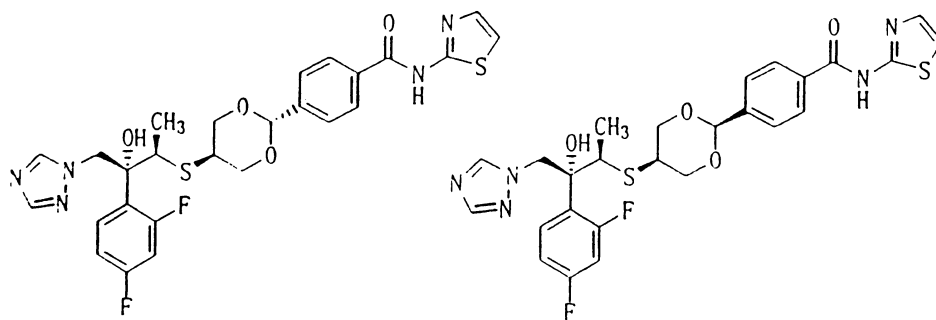
五、發明說明 (117)

MS m/z (FAB): 606($M^+ + 1$)。

比旋光度 $[\alpha]_D^{25} - 75^\circ$ ($c=0.53$, CHCl_3)。

實施例 27

4-[反-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-N-(2-噻唑基)苄醯胺及其之順異構物(例示化合物 20-1)



(1) 仿實施例 2-(1)，將市售之 2-胺基噻唑 (333 mg, 3.3 mmol)、N,N-二異丙基乙胺 (1.21 ml, 7.0 mmol)、4-甲醯苄醯氯 (468 mg, 2.8 mmol) 及 4-(二甲胺基)吡啶(觸媒量)反應處理,得 4-甲醯基-N-(2-噻唑基)苄醯胺 355 mg,產率 55%,淡黃色固體。從乙酸乙酯-己烷再結晶,得淡黃色粉狀結晶。

融點 189°C 。

NMR(270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.02(1H, d, $J=4\text{ Hz}$), 7.14(1H, d, $J=4\text{ Hz}$), 8.05(2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.17(2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 10.15(1H, s), 11.92(1H, bs)。

IR ν_{max} KBr cm^{-1} : 3149, 1691, 1671, 1549。

MS m/z (EI): 232(M^+), 133(100%)。

五、發明說明 (118)

(2) 仿實施例 1-(2), 將(1)所得 4-甲醯基-N-(2-噻唑基)苄醯胺(200mg, 0.86mmol)、(2R, 3R)-2-(2,4-二氟苯基)-3-[[1-(羥甲基)-2-羥乙基]硫基]-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-丁醇(270mg, 0.75mmol)及對甲苯磺酸 1 水合物(357mg, 1.88mmol)反應處理,得目的之反異構物 64mg(產率 15%)白色油狀,順異構物 29mg(產率 7%)無色油狀。反異構物從四氫呋喃-己烷再結晶,得白色粉狀結晶。順異構物從乙酸乙酯-己烷再結晶,得無色粉狀結晶。

反異構物

融點 108℃。

NMR(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.22(3H, d, J=7Hz), 3.36(1H, q, J=7Hz), 3.4-3.6(1H, m), 3.77(1H, t, J=11Hz), 3.79(1H, t, J=11Hz), 4.43(1H, ddd, J=11, 5, 2Hz), 4.56(1H, ddd, J=11, 5, 2Hz), 4.85(1H, d, J=14Hz), 5.05(1H, s), 5.05(1H, d, J=14Hz), 5.56(1H, s), 6.7-6.8(3H, m), 7.01(1H, d, J=4Hz), 7.2-7.4(1H, m), 7.31(1H, d, J=4Hz), 7.66(2H, d, J=8Hz), 7.80(2H, s), 8.00(2H, d, J=8Hz)。

IR $\nu_{\max}$ KBr cm⁻¹: 3409, 1672, 1543, 1139。

MS m/z(FAB): 574(M⁺+1)

比旋光度 [α]_D²⁵-30°(c=0.09, MeOH)。

順異構物

融點 171℃。

NMR(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.23(3H, d, J=7Hz), 3.22(1H, t,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

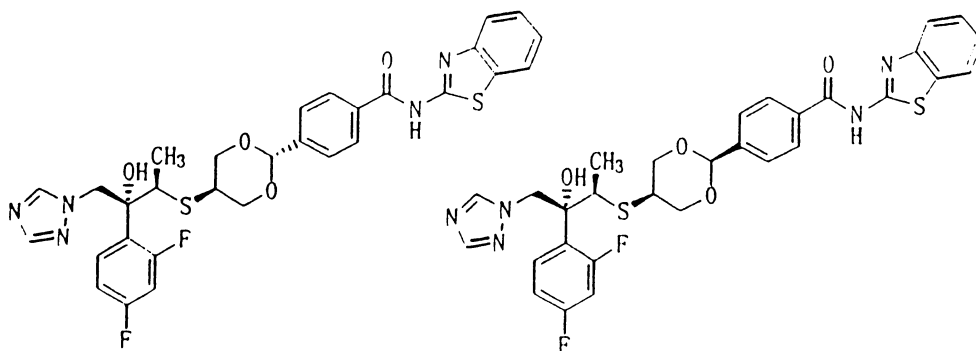
五、發明說明 (119)

$J=2$ Hz), 3.47 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.2-4.5 (4H, m), 4.87 (1H, d, $J=14$ Hz), 4.99 (1H, s), 5.16 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.68 (1H, s), 6.6-6.8 (3H, m), 7.00 (1H, d, $J=4$ Hz), 7.30 (1H, d, $J=4$ Hz), 7.3-7.5 (1H, m), 7.69 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.78 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.01 (2H, d, $J=8$ Hz)。

MS m/z (FAB): 574(M^++1)。

實施例 28

N(苯并噻唑-2-基)-4-[反-5-[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苯醯胺及其之順異構物(例示化合物 39-1)



仿實施例 1-(1)，將市售之 2-胺基苯并噻唑 (416 mg, 2.8 mmol) 及三乙胺 (0.62 ml, 4.4 mmol) 溶在乾四氫呋喃 6 ml, 冷卻至 0℃ 攪拌中滴加 4-甲醯基苯醯氯 (561 mg, 3.33 mmol) 之乾四氫呋喃 6 ml 溶液，在 0℃ 攪拌 2 小時，在冰浴上加飽和碳酸氫鈉水溶液，分配在水及乙酸乙酯。有機層先後以飽和碳酸氫鈉水溶液、水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，減壓蒸除溶劑，從乙酸乙酯再結晶，得淡黃色粉狀結晶 346 mg。仿實施例 3-

五、發明說明 (120)

(3)，將此淡黃色粉狀結晶 300 mg、(2R, 3R)-2-(2,4-二氟苯基)-3-[[1-(羥甲基)-2-羥乙基]硫基]-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-丁醇 (258 mg, 0.72 mmol) 及對甲苯磺酸 1 水合物 (685 mg, 3.6 mmol) 反應處理，得目的之反異構物 141 mg (產率 31%) 無色油狀，順異構物 63 mg (產率 14%) 無色油狀。反異構物從乙酸乙酯-己烷再結晶，得白色粉狀結晶。

反異構物

融點 107°C。

NMR(270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.22 (3H, d, J=7 Hz), 3.36 (1H, q, J=7 Hz), 3.4-3.6 (1H, m), 3.76 (1H, t, J=11 Hz), 3.79 (1H, t, J=11 Hz), 4.42 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.55 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.85 (1H, d, J=14 Hz), 5.05 (1H, d, J=14 Hz), 5.06 (1H, s), 5.55 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.2-7.5 (3H, m), 7.67 (2H, d, J=8 Hz), 7.73 (1H, d, J=8 Hz), 7.80 (2H, s), 7.86 (1H, d, J=8 Hz), 8.01 (2H, d, J=8 Hz), 9.98 (1H, bs)。

IR $\nu_{\max}$ KBr cm⁻¹: 3409, 1678, 1539, 1139。

MS m/z (FAB): 624 (M⁺+1)

比旋光度 [α]_D²⁵ -64° (c=0.59, CHCl₃)。

順異構物

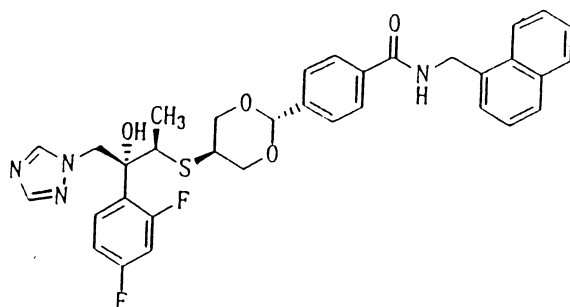
NMR(270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.23 (3H, d, J=7 Hz), 3.23 (1H, t, J=2 Hz), 3.44 (1H, q, J=7 Hz), 4.2-4.5 (4H, m), 4.87 (1H, d, J=14 Hz), 4.98 (1H, s), 5.15 (1H, d, J=14 Hz), 5.67 (1H, s), 6.6-6.8 (2H, m), 7.2-7.5 (3H, m), 7.70 (2H, d, J=8 Hz), 7.75 (1H, d, J=8 Hz), 7.78 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.86 (1H, d, J=8 Hz), 8.01 (2H, d, J=8 Hz), 9.97 (1H, bs)。

五、發明說明 (¹²¹)

MS m/z (FAB) : 624 ($M^+ + 1$)。

實施例 29

4-[反-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]-N-[(1-萘基)甲基]苯醯胺(例示化合物 21-1)



仿實施例 3-(4), 將市售之 1-萘甲胺 (187mg, 1.2mmol)、三甲基鋁 (1.1 ml, 1.07M 正己烷溶液, 1.2mmol) 及實施例 12-(1) 所得之 4-[反-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苯甲酸甲酯 (150mg, 0.30mmol) 反應處理, 得目的物 170mg (產率 91%) 白色固體。此從二氯甲烷-己烷再結晶, 得白色粉狀結晶。

融點 97°C。

NMR (270MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.19 (3H, d, $J=7$ Hz), 3.34 (1H, q, $J=7$ Hz), 3.4-3.6 (1H, m), 3.73 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.75 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.38 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.51 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.83 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.02 (1H, s), 5.03 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.10 (2H, d, $J=5$ Hz), 5.48 (1H, s), 6.32 (1H, bt, $J=5$ Hz), 6.7-6.8 (2H, m), 7.2-7.4 (1H, m), 7.4-7.6 (6H, m), 7.7-7.8 (4H, m), 7.8-8.0 (2H, m), 8.0-8.2 (1H, m)。

五、發明說明 (¹²²)

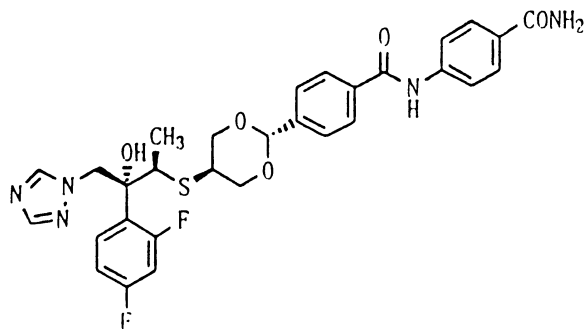
IR $\nu_{\max}$ KBr cm^{-1} : 3328, 1646, 1539, 1139。

MS m/z (FAB) : 631 ($M^+ + 1$)。

比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -61° ($c=0.59$, CHCl_3)。

實施例 30

4'-胺甲醯基-4-[反-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羟基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺(例示化合物 24-1)



仿實施例 3-(4), 將市售之對胺基苄醯胺 (162 mg, 1.2 mmol)、三甲基鋁 (2.2 ml, 1.07M 正己烷溶液, 2.4 mmol) 及實施例 12-(1) 所得之 4-[反-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羟基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苄甲酸甲酯 (150 mg, 0.30 mmol) 反應處理, 得目的物 66 mg (產率 37%) 白色固體。此從乙酸乙酯-己烷再結晶, 得淡橙色粉狀結晶。

融點 230°C。

NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.11(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.3-3.5(1H,

五、發明說明 (123)

m), 3.58 (1H, q, J=7 Hz), 3.77 (2H, t, J=11 Hz), 4.3-4.5 (2H, m), 4.81 (1H, d, J=14 Hz), 4.91 (1H, d, J=14 Hz), 5.67 (1H, s), 6.02 (1H, s), 6.9-7.0 (1H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.58 (2H, d, J=8 Hz), 7.68 (1H, s), 7.8-7.9 (5H, m), 8.00 (2H, d, J=8 Hz), 8.27 (1H, s), 10.48 (1H, s)。

IR $\nu_{\max}$ KBr cm^{-1} : 3386, 1659, 1526, 1139。

MS m/z (FAB): 610 ($M^+ + 1$)。

比旋光度 $[\alpha]_D^{25} -40^\circ$ ($c=0.18$, MeOH)。

試驗例 1

試管內抗真菌活性測定

化合物之抗真菌活性乃依如下方法測定之最低生長抑制濃度 (MIC) 來評價。

所用液體培養基: 對白色念珠菌 *Candida albicans* 及煙曲霉 *Aspergillus fumigatus* 採用 0.165M 3-(嗎啉基) 丙磺酸緩衝 RPMI 1640 培養基 (無指示藥, pH7.0)。對新孔隱球菌 *Cryptococcus neoformans* 採用 0.165M 3-(嗎啉基) 丙磺酸緩衝酵母氮基 (pH7.0)。

接種菌液之調製方法: 白色念珠菌及新孔隱球菌乃將被檢菌液在 Sabouraud 洋菜基上培養 (35°C, 48 小時), 將直徑 1mm 之菌落約 5 個懸浮在生理食鹽水, 其透過度調為 Mcfarland 0.5, 白色念珠菌乃將此以培養基稀釋 1000 倍者當作接種菌液, 新孔隱球菌乃將此以培養基稀釋 100 倍者當作接種菌液。煙曲霉則將被檢菌株在馬鈴薯葡萄糖洋菜基上培養 (35°C, 5 日), 將培養基上之孢子收集在 0.05% 添加 Tween80 之生理食鹽水, 在血球

五、發明說明 (124)

計數盤調製成胞孔數 $2.5 \times 10^7/\text{ml}$, 將此以培養基稀釋 1000 倍者當作接種菌液。

藥劑液之調製法: 藥劑溶在 100% DMSO, 調製以 100% DMSO 之 2 倍稀釋系列, DMSO 之最終濃度不超過 1%。

試驗方法: 在 96 穴微板之各穴分注藥劑液各 $100 \mu\text{l}$ 後, 各穴加接種菌液 $80 \mu\text{l}$ 及 Alamar 藍液 $20 \mu\text{l}$ 而混合, 在 35°C (煙曲霉則 30°C) 培養。判定乃在 570nm 之發育對照之吸光度到達 0.6 以上時施行。以對無藥劑對照抑制 80% 發育之藥劑最低濃度 (IC_{80}) 為 MIC。化合物之 MIC 越小, 抗真菌活性越強。

本發明化合物 (I) 1 與特開平 8-333350 之實施例 40 之化合物 (比較化合物 (A)) 之比較結果如表 2。

表 2 試管內抗真菌活性測定

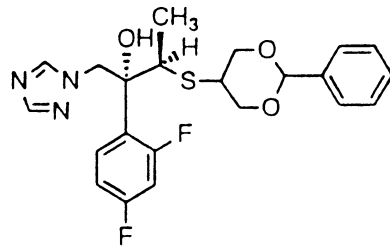
化合物 ¹⁾	MIC 值 ($\mu\text{g/ml}$)		
	白念珠菌	新孔隱球菌	煙曲霉
	SANK51486	TIMM1855	SANK10569
實施例 1	0.016	0.063	0.125
實施例 2	≤ 0.008	0.063	0.063
實施例 3	≤ 0.008	0.25	2
實施例 23	0.016	0.25	0.5
實施例 26	0.016	0.25	0.25
.....			
比較化合物 (A) ²⁾	0.063	0.25	4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (125)

- 1) 二噁烷環上取代基之組態為反。
- 2) 比較化合物 (A) 如下式



製劑例 1

硬膠囊劑

在標準二分式硬膠囊各充填下列組成之化合物,所得單位膠囊予以洗淨、乾燥。

實施例 1 之化合物	100 mg
乳糖	150 mg
纖維素	50 mg
硬脂酸鎂	6 mg
全量	306 mg

製劑例 2

軟膠囊劑

調製加入消化性油,如大豆油、棉籽油或橄欖油中之實施例 1 之化合物之混合物,用泵注入明膠中,得含 100 mg 活性成分之軟膠囊,予以洗淨,乾燥。

製劑例 3

錠劑

混合下列組成之粉末,用玉米澱粉糊來濕式造粒、乾

五、發明說明 (126)

燥後,用打錠機打錠,得每片 490mg 之錠劑。

實施例 1 之化合物	100mg
膠狀二氧化矽	0.2mg
硬脂酸鎂	5mg
微結晶纖維素	275mg
澱粉	11mg
乳糖	98.8mg
全量	490mg

必要時加衣。

[產業上利用可能性]

本發明之式(I)化合物、其藥理容許前藥及其藥理容許鹽具有優異抗真菌活性，故可當作真菌感染症之預防劑或治療劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

公告本

修正
補充
92年8月20日

90106942

申請日期	90.03.27
案 號	90106942
類 別	C07D 407/42, 413/42; A61K 31/496, 31/422; A61P 31/00

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

591024

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	具抗真菌活性之醯胺系三唑化合物 (92年7月31日修正)
	英 文	AN AMIDE TYPE TRIAZOLE COMPOUND HAVING ANTIFUNGUOL ACTIVITY
二、發明人 創作	姓 名	1. 內田琢也 2. 鴻巢俊之(鴻巢俊之)
	國 籍	1. 日本 2. 日本
	住、居所	1. 東京都品川區廣町1丁目2番58號 三共株式會社內 2. 同上
三、申請人	姓 名 (名稱)	1. 三共生命科學股份有限公司 (三共ライフテック株式會社) 2. 三共股份有限公司 (三共株式會社)
	國 籍	1. 日本 2. 日本
	住、居所 (事務所)	1. 〒113-0033 東京都文京區本郷 4-23-14 2. 東京都中央區日本橋本町 3 丁目 5 番 1 號
	代 表 人 姓 名	1. 安藤 弘一 2. 高藤 鐵雄(高藤 鉄雄)

裝

訂

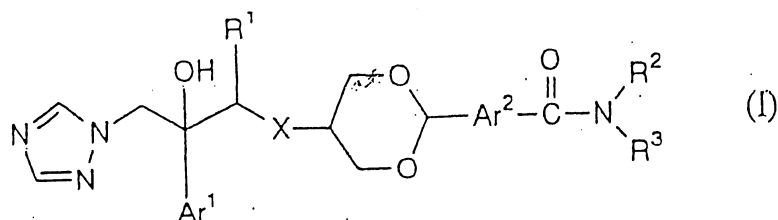
線

A5
B5
年 月 日
補充

四、中文發明摘要(發明之名稱：

具抗真菌活性之醯胺系三唑化合物

本發明提供具有優異抗真菌活性之如下式(I)化合物或其藥理容許前藥或其藥理容許鹽

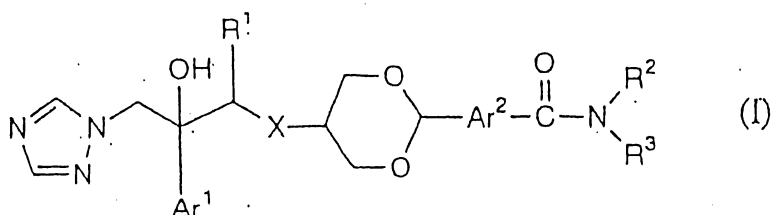


[式中 Ar¹ 為苯基等, Ar² 為伸苯基等, X 為 S 或亞甲基, R¹ 為 H 或 C₁₋₃ 烷基, R² 為 H 或 C₁₋₃ 烷基, R³ 為可有取代之 C₆₋₁₀ 芳基等]。

英文發明摘要(發明之名稱：An amide type triazole compound having antifunguol activity)

Abstract:

A compound of the fomula (I)



[wherein, Ar¹ is phenyl group etc., Ar² is phenylene group etc., X is sulfur atom or methylene, R¹ is hydrogen atom or C₁₋₃ alkyl group, R² is hydrogen atom or C₁₋₃ alkyl group, R³ is optionally substituted C₆₋₁₀ aryl group etc.,]
or the pharmaceutically acceptable prodrug or the salts thereof, having an excellent antifungal activity is

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

公告本

92.7.31 修正
年 月 日
補充

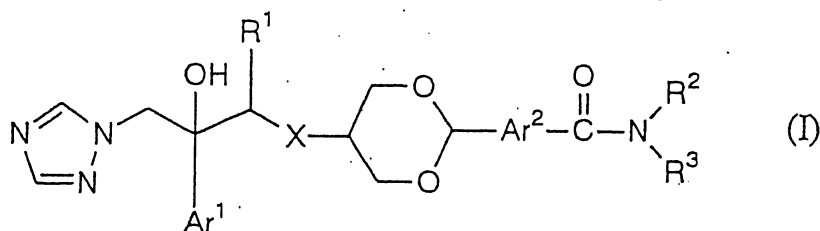
六、申請專利範圍

第 90106942 號「具抗真菌活性之醯胺系三唑化合物」專利案

(92 年 7 月 31 日修正本)

六 申請專利範圍：

1. 一種如下式 (I) 醯胺系三唑化合物或其藥理容許鹽



[式中 Ar^1 為苯基或有 1 或 3 個取代基之苯基（該取代基為鹵素），

Ar^2 為伸苯基、有 1 或 2 個取代基之伸苯基（該取代基為氟）、伸萘基或有 1 或 2 個取代基之伸萘基（該取代基為氟），

X 為硫或亞甲基，

R^1 為 H 或 C_{1-3} 烷基，

R^2 為 H 或 C_{1-3} 烷基，

R^3 為苯基、萘基、有 1~5 個取代基 A 之苯基、有 1~5 個取代基 A 之萘基、噻唑基、苯并噻唑基、吡啶基、呋喃基、或有 1~5 個取代基 A 之萘基甲基，

取代基 A 為由 C_{1-6} 烷基、有 1~5 個取代基之 C_{1-6} 烷基（該取代基為鹵素、羥基、氰基或 C_{1-6} 烷氧基）、有 1~5 個取代基之 C_{1-6} 烷氧基（該取代基為鹵素）、 C_{1-6} 烷醯

六、申請專利範圍

- 基、 C_{1-6} 烷醯氧基、鹵素、羥基、胺甲醯基、硝基、氰基、羧基及式 $-S(O)_nR^4$ [R^4 為 C_{1-6} 烷基或有 1~5 個取代基之 C_{1-6} 烷基(該取代基為鹵素), n 為 0、1 或 2]。
2. 如申請專利範圍第 1 項之醯胺系三唑化合物或其藥理容許鹽, 其中 Ar^1 為有 1 或 2 個取代基之苯基(該取代基為氟、氯)。
 3. 如申請專利範圍第 1 項之醯胺系三唑化合物或其藥理容許鹽, 其中 Ar^1 為 2,4-二氟苯基。
 4. 如申請專利範圍第 1 項之醯胺系三唑化合物或其藥理容許鹽, 其中 Ar^2 為 1,4-伸苯基。
 5. 如申請專利範圍第 1 項之醯胺系三唑化合物或其藥理容許鹽, 其中 X 為硫。
 6. 如申請專利範圍第 1 項之醯胺系三唑化合物或其藥理容許鹽, 其中 X 為亞甲基。
 7. 如申請專利範圍第 1 項之醯胺系三唑化合物或其藥理容許鹽, 其中 R^1 為 C_{1-3} 烷基。
 8. 如申請專利範圍第 1 項之醯胺系三唑化合物或其藥理容許鹽, 其中 R^1 為甲基。
 9. 如申請專利範圍第 1 項之醯胺系三唑化合物或其藥理容許鹽, 其中 R^2 為氫。
 10. 如申請專利範圍第 1 項之醯胺系三唑化合物或其藥理容許鹽, 其中 R^3 為有 1~5 個取代基 A 之苯基或無取代之苯基。

六、申請專利範圍

11. 如申請專利範圍第 1 項之醯胺系三唑化合物或其藥理容許鹽，其中 R^3 為噻唑基、苯并噻唑基、吡啶基。
12. 如申請專利範圍第 1 項之醯胺系三唑化合物或其藥理容許鹽，其中 R^3 為苄基。
13. 如申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項之醯胺系三唑化合物或其藥理容許鹽，其中取代基 A 為由 C_{1-6} 烷基、有 1~4 個取代基之 C_{1-6} 烷基(該取代基為鹵素、羥基或氰基)、有 1~5 個取代基之 C_{1-6} 烷氧基(該取代基為鹵素)、 C_{1-6} 烷醯基、 C_{1-6} 烷醯氧基、鹵素、羥基、胺甲醯基、硝基、氰基、羧基及式 $-S(O)_nR^4$ [R^4 為 C_{1-6} 烷基或有 1~5 個取代基之 C_{1-6} 烷基(該取代基為鹵素)， n 為 0、1 或 2]而成之取代基 A1。
14. 如申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項之醯胺系三唑化合物或其藥理容許鹽，其中取代基 A 為由 C_{1-3} 烷基、有 1~4 個取代基之 C_{1-4} 烷基(該取代基為氟、氯、羥基或氰基)、有 1~5 個取代基之 C_{1-4} 烷氧基(該取代基為氟、氯)、 C_{1-3} 烷醯基、 C_{1-3} 烷醯氧基、鹵素、羥基、胺甲醯基、硝基、氰基、羧基及式 $-S(O)_nR^4$ [R^4 為 C_{1-3} 烷基或有 1~5 個取代基之 C_{1-3} 烷基(該取代基為氟)， n 為 0、1 或 2]而成之取代基 A2。
15. 如申請專利範圍第 1~12 項中任一項之醯胺系三唑化合物或其藥理容許鹽，其中取代基 A 為由甲基、三氟甲基、氰甲基、三氟甲氧基、四氟丙氧基、乙醯基、

六、申請專利範圍

乙醯氧基、氟、氯、溴、碘、羥基、胺甲醯基、硝基、氰基、羧基、三氟甲硫基、甲烷磺醯基或三氟甲烷磺醯基而成之取代基 A3。

16. 如申請專利範圍第 1 項之醯胺系三唑化合物或其藥理容許鹽，其係為 4'-氰基-4-[反-5-[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺，4'-氰基-4-[反-5-[(2S, 3R)-3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺，4'-氯-4-[反-5-[(1R, 2R)-2-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-1-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]硫基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺，4'-氯-4-[反-5-[(2S, 3R)-3-(2,4-二氟苯基)-3-羥基-2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-1,3-二噁烷-2-基]苄醯苯胺或其藥理容許鹽。
17. 一種用於治療真菌感染症之醫藥組成物，其係包含如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項之醯胺系三唑化合物或其藥理容許鹽為活性成分。