

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：94113966

※ 申請日期：94.4.29

※IPC 分類：C07D 209/04 (2006.1)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K 31/404 (2006.1)

做為肝臟-X-受體調節劑之吡啶衍生物

A61P 3/00 (2006.1)

INDOLYL DERIVATIVES AS LIVER-X-RECEPTOR MODULATORS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商赫孚孟拉羅股份公司

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

代表人：(中文/英文)

1. 菲杜林 克勞士納

KLAUSNER, FRIDOLIN

2. 丹尼斯 史崔柏

STREBEL, DENISE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士貝士勞市格蘭山查街124號

124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070 BASEL SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 6 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 漢瑞塔 戴姆羅

DEHMLOW, HENRIETTA

2. 本德 庫恩

KUHN, BERND

3. 納倫德拉 潘戴

PANDAY, NARENDRA

4. 哈珊 雷特尼

RATNI, HASANE

5. 坦嘉 舒茲－蓋許

SCHULZ-GASCH, TANJA

6. 馬修 布雷克 萊特

WRIGHT, MATTHEW BLAKE

國 籍：(中文/英文)

1.2.5.均德國 GERMANY

3.4.均法國 FRANCE

6.美國 U.S.A.

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 歐洲專利機構；2004年05月03日；04101889.6

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

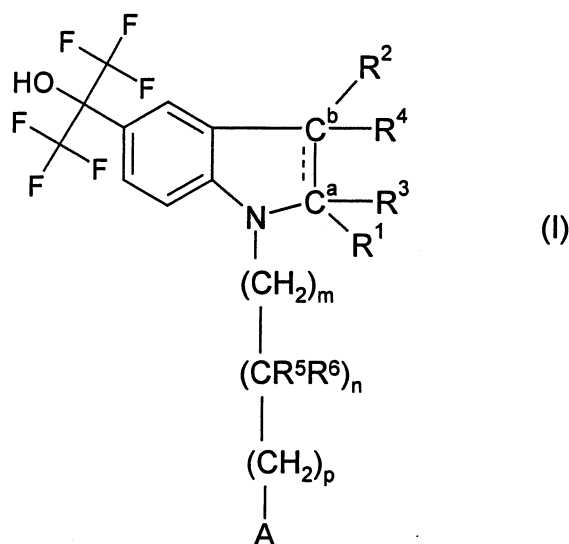
☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明有關一種新穎的吲哚衍生物，其可用作為肝臟-X-受體調節劑。本發明有關式(I)之化合物：



其中

R^1 為氫、烷基、鹵素、甲醯基、羥基烷基或三氟甲基；

R^2 為氫、烷基、烯基、炔基、氰基或鹵素；

R^3 為氫或烷基；

R^4 為氫、烷基、羥基或烷氧基；

R^5 及 R^6 獨立選自氫、烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、羥基烷基、烷氧基羰基、芳基及雜芳基；

A 為芳基或雜環基，其中芳基及雜環基視情況經一至三個獨立選自下列之取代基取代：烷基、鹵素、胺基、羥基烷基、芳基、芳氧基、烷氧基、芳基烷基、芳基烯基、烷氧基羰基胺基、胺基羰基氧基、羧基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、胺基烷基、三氟甲基、芳基烷基胺基

羰基、烷氧基羰基烷基胺基羰基、吡啶基烷基胺基羰基、嗎啉基羰基、胺基羰基、胺基羰基烷基、胺基羰基烷氧基、烷氧基羰基烷氧基、吡啶基烷基胺基羰基、烷氧基羰基烷基芳基、烷氧基羰基烷氧基芳基、羧基烷基芳基、羧基烷氧基芳基、胺基羰基烷基芳基、胺基羰基烷氧基芳基、胺基羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基羰基氧基芳基、羧基烷基、羧基烷氧基、環烷基胺基羰基、嗎啉基羰基氧基芳基、嗎啉基羰基芳基、芳基烷氧基芳基、胺基羰基芳基、吡咯啶基羰基氧基芳基、吡咯啶基羰基芳基、哌啶基羰基芳基、哌啶基羰基氧基芳基、羥基烷基芳基、羥基(羧基)烷基芳基、羥基(烷氧基羰基)烷基芳基、羥基(胺基羰基)烷基芳基及吡啶基；

m 為 0、1、2 或 3；

n 為 0 或 1；

p 為 0、1、2 或 3；但條件為 m、n 及 p 總和為 1、2、3 或 4；

且其中該化合物不為 2-(1-苄基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

且其中碳原子 C^a 及 C^b 間之鍵為碳碳單鍵或雙鍵且 C^a 及 C^b 間之鍵為碳碳雙鍵時，R³ 及 R⁴ 不存在；

及其醫藥可接受鹽及醫藥可接受酯。

【先前技術】

肝臟-X-受體(LXRs)為核激素受體超族群之成員。該 LXs 藉內因性氧固醇所活化並調節可控制多重代謝路徑之基因之轉錄。已描述有兩種亞型 LXR α 及 LXR β (Willy 等

人，Genes Dev. 1995, 9:1033-45；Song等人，Proc Natl Acad Sci USA. 1994, 91:10809-13)。LXR β 係到處被表現，而LXR α 主要在膽固醇代謝組織如肝臟、脂肪、內臟及聚噬菌中被表現。此LXRs調節各種生理反應包含調節膽固醇吸收、膽固醇消除(膽汁酸合成)及自末梢組織經由血漿脂蛋白傳送膽固醇至肝臟。該LXRs亦涉及葡萄糖代謝、腦中膽固醇代謝、細胞分化及發炎作用。

目前，所有患有冠狀動脈疾病之病患中約有一半具有低濃度的血漿高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)。HDL之動脈保護功能首先約在25年前被突顯出且刺激了可影響HDL-C量之基因及環境因素之探究(Miller NE., Lipids 1978, 13:914-9)。HDL之保護性功能於稱達逆膽固醇傳送之過程中衍生出其保護角色。HDL可調節自末梢組織之細胞中移除膽固醇，包含於動脈壁之動脈硬化損傷中之巨噬發泡細胞。HDL將其膽固醇遞送至肝臟及固醇代謝器官中用以轉化成膽汁及排出至排泄物中。研究顯示HDL-C量用以預測冠狀動脈疾病危險性，與低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)量無關(Gordon等人，Am J Med. 1977, 62:707-14)。

目前，於美國20歲及以上之具有HDL-C小於35 mg/dl之估計年齡調節之盛行率為16%(男性)及5.7%(女性)。HDL-C之實質上增加目前以各種調配物中之菸酸治療而達成。然而，該實質上不利之副作用限制了此方法之治療潛力。

已觀察到美國14百萬之被診斷為2型糖尿病患者中高如90%體重過重或肥胖，且高比例的2型糖尿病患者之脂蛋白濃

度異常。研究顯示總膽固醇 >240 mg/dl之盛行率於糖尿病男性中為37%且於女性中為44%。於糖尿病男性及女性中LDL-C >160 mg/dl之比例分別為31%及44%，且HDL-C <35 mg/dl之比例分別為28%及11%。糖尿病為一種病患控制血中葡萄糖量之能力降低之疾病，係因為對胰島素作用的反應部分受損之故。II型糖尿病(T2D)亦稱為非胰島素倚賴性糖尿病(NIDDM)且已顯示佔已開發國家中所有糖尿病患者之80-90%。於T2D中，胰腺細胞之胰臟胰島持續產生胰島素。然而，對胰島素作用之標的器官主要為肌肉、肝臟及脂肪組織，展現對胰島素刺激作用之顯著抗性。人體持續藉產生非生理上高程度的胰島素加以補償，然由於胰臟胰島素產生能例之耗盡及失調，最後胰島素在該疾病之後期階段將減少。因此，T2D為與多重共同致死率有關之心臟血管代謝徵候群，包含胰島素抗性、不良脂血症、高血壓、內皮功能不全及發炎性動脈硬化。

對不良脂血症及糖尿病之第一線治療目前一般包含低脂肪及低葡萄糖飲食、運動及減重。然而，可能有適度抱怨，且因該疾病發展，各種代謝缺乏的治療變得必須以脂質調節劑如膽固醇合成抑制劑及芳氧芳酸類治療不良脂血症，及以降低血中葡萄糖藥物如磺醯基尿素、美氟明(metformin)或PPAR-激動劑之噻唑啉二酮(TZD)類之胰島素敏化劑治療胰島素抗性。近來研究提供證據顯示LXR_s之調節劑將可獲得具有增進治療潛力之化合物，因此LXR_s之調節劑應可改善血漿脂質輪廓，並升高HDL-C量

(Lund 等人，Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2003, 23:1168-77)。LXR α s亦已知可控制膽固醇自動脈硬化損傷之巨噬菌發泡細胞流出，且LXR α s之激動劑已顯示具動脈保護性(Joseph及Tontonoz, Curr. Opin. Pharmacol. 2003, 3:192-7)。因此，LXR α s之調節劑將可有效治療動脈硬化疾病，其構成心臟血管罹患率及中風及心臟疾病之致死率。近來的觀察亦提示除了於動脈保護作用之角色以外，對胰島素敏化作用亦有獨立的LXR調節效果(Cao等人，J Biol Chem. 2003, 278:1131-6)。因此，與現有療法相較，LXR調節劑亦可顯示對HDL-升高及動脈保護作用之優異治療效果，具有對糖尿病之額外效果。

【發明內容】

本發明之新穎化合物已發現可結合至LXR α 及LXR β 並選擇性使其活化或共同活化LXR α 及LXR β 。結果，降低膽固醇吸收，增加HDL膽固醇，並減少發炎性動脈硬化。由於組合之不良脂血症及膽固醇鬱滯之多重方面係藉LXR調節劑解決，因此本發明之新穎化合物，相較於本技藝已知之化合物，具有增進的治療潛力。因此其可用於治療及預防受LXR α 及/或LXR β 激動劑調節之疾病。此等疾病包含增加之脂質及膽固醇量，尤其是低HDL-膽固醇、高LDL-膽固醇、動脈硬化疾病、糖尿病，尤其是非胰島素倚賴性糖尿病、代謝徵候群、不良脂血症、阿滋海默氏疾病、敗血症及發炎性疾病如結腸炎、胰臟炎、肝臟膽汁鬱滯/纖維變性、牛皮癬及其他皮膚發炎疾病，及具有發炎成分之疾病

如阿滋海默氏疾病或受損/可改善之認知功能。再者，本發明之新穎化合物可用以治療及預防年齡相關性及遺傳性(如史塔哥氏疾病)斑退化。本發明亦有關包括式(I)化合物及醫藥可接受載劑及/或佐劑之醫藥組合物。再者，本發明有關此化合物作為治療活性物質之用途以及其用於製備供治療或預防受LXR α 及/或LXR β 激動劑調節之疾病之醫藥用途。本發明又有關製備式(I)化合物之方法。此外，本發明有關一種預防或治療性治療受LXR α 及/或LXR β 激動劑調節之疾病之方法，如增加之脂質及膽固醇量，尤其是低HDL-膽固醇、高LDL-膽固醇、動脈硬化疾病、糖尿病，尤其是非胰島素倚賴性糖尿病、代謝徵候群、不良脂血症、阿滋海默氏疾病、敗血症及發炎性疾病如結腸炎、胰臟炎、肝臟膽汁鬱滯/纖維變性、牛皮癬及其他皮膚發炎疾病，及具有發炎成分之疾病如阿滋海默氏疾病或受損/可改善之認知功能，及年齡相關性及遺傳性(如史塔哥氏疾病)斑退化，該方法包括對人類或動物投予式(I)化合物。

【實施方式】

本說明書中，單獨或組合使用之名詞"烷基"代表含1至8個碳原子之直鏈或分支烷基，較好為含1至6個碳原子之直鏈或分支烷基且特佳為含1至4個碳原子之直鏈或分支烷基。直鏈及分支之C₁₋₈烷基實例為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、異構戊基、異構己基、異構庚基及異構辛基，較好為甲基及乙基且最好為甲基。

單獨或組合使用之名詞"環烷基"代表含3至8個碳原子之環烷基且較好為含3至6個碳原子之環烷基。 C_3 - C_8 環烷基實例為環丙基、甲基-環丙基、二甲基環丙基、環丁基、甲基-環丁基、環戊基、甲基-環戊基、環己基、甲基-環己基、二甲基-環己基、環庚基及環辛基，較好為環丙基。

單獨或組合使用之名詞"烷氧基"代表式烷基-O-之基其中名詞"烷基"具有前述定義，如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基，較好為甲氧基及乙氧基且最好為甲氧基。

單獨或組合使用之名詞"芳基"代表苯基或萘基，較好為視情況帶有一或多個取代基，較好一至三個取代基之苯基，取代基各獨立選自由鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基、烷基、烷氧基、烷基羰基、氰基、胺基甲醯基、烷氧基胺基甲醯基、亞甲二氧基、羧基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基、羥基、硝基、烷基-SO₂-、胺基-SO₂-、環烷基等所組成之組群。較好為苯基或萘基，特別是經一至三個，較好經一或兩個獨立選自烷基、三氟甲基、鹵素、烷氧基羰基、胺基烷基、烷氧基、羥基、羧基及羥基烷基之取代基取代之苯基。特佳為苯基。

單獨或組合使用之名詞"雜環基"代表含一或多個選自氮、氧及硫之雜原子之飽和、部分不飽和或芳族5-至10-員雜環。若需要，其可在一或多個碳原子上經例如鹵素、烷基、烷氧基、氧代基等取代及/或在二級氮原子(即-NH-)上

經烷基、環烷基、芳烷氧基羰基、烷醯基、苯基或苯基烷基或在三級氮原子(即=N-)上經氧離子取代，以鹵素、烷基、環烷基及烷氧基較佳。此雜環基實例為吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、吡唑基、咪唑基(如咪唑-4-基及1-苄氧基羰基-咪唑-4-基)、吡唑基、吡啉基、比嗪基、嘧啉基、六氫-嘧啉基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、呋唑基、吡啶基(如2-吡啶基)、喹啉基(如2-喹啉基、3-喹啉基及1-氧離子-2-喹啉基)、異喹啉基(如1-異喹啉基及3-異喹啉基)、四氫喹啉基(如1,2,3,4-四氫-2-喹啉基)、1,2,3,4-四氫異喹啉基(如1,2,3,4-四氫-1-氧代-異喹啉基)及喹呋啉基。較佳為呋唑基、喹啉基、噻唑基、苯并噻吩基、吡啉基、2H-吡唑-3-基及異呋唑基。特佳為呋唑-2-基及呋唑-4-基。

單獨或組合使用之名詞"雜芳基"代表包括一或多個，更好一或兩個，特佳為一個選自氮、氧及硫之雜原子之芳族5-至10-員雜環，其中該雜原子以氮原子較佳。其可在一或多個碳原子上經例如氟基、三氟甲基、三氟甲氧基、烷基-SO₂-、胺基-SO₂-、鹵素、烷氧基、羥基、胺基、環烷基、烷基羰基、胺基羰基、硝基、烷基及/或烷氧基羰基取代。雜芳基環之實例為噻吩基或吡咯啉基，其中噻吩基及吡咯啉基視情況經一至三個取代基，較好經一或兩個獨立選自烷基、鹵素、烷氧基、三氟甲氧基、硝基及三氟甲基之取代基取代。

單獨或組合使用之名詞"胺基"代表經由氮原子鍵結之一

級、二級或三級胺基，而二級胺基帶有烷基或環烷基取代基且三級胺基帶有兩個類似或不同烷基或環烷基取代基或兩個氮取代基一起形成環例如-NH₂、甲基胺基、乙基胺基、二甲胺基、二乙胺基、甲基-乙胺基、吡咯啉-1-基或哌啶基等，較好為一級胺基、二甲胺基及二乙胺基且特佳為二甲胺基。

名詞"鹵素"代表氟、氯、溴或碘，且較好為氟、氯或溴。

單獨或組合使用之名詞"羰基"代表-C(O)-基。

單獨或組合使用之名詞"硝基"代表-NO₂基。

單獨或組合使用之名詞"氰基"代表-CN基。

單獨或組合使用之名詞"甲醯基"代表-CHO基。

單獨或組合使用之名詞"烯基"代表包括碳碳雙鍵及含2至10個，較好2至8個，更好2至4個碳原子之直鏈或分支鏈烴基。較佳實例為乙烯基及烯丙基。

單獨或組合使用之名詞"炔基"代表包括碳碳參鍵及含2至10個，較好2至8個，更好2至4個碳原子之直鏈或分支鏈烴基。較佳實例為乙炔基及丙炔基。

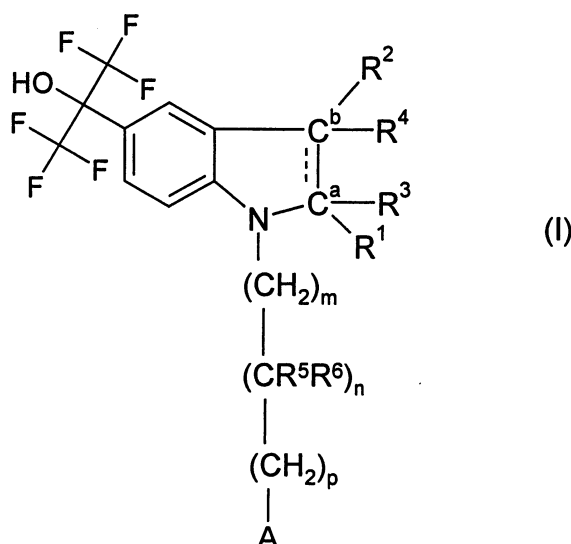
名詞"醫藥可接受鹽"代表其保有游離鹼或游離酸之生物效果及性質之該等鹽類，且其非生物學或其他所不期望者。該鹽係以無機酸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等形成，較好以鹽酸形成，及以有機酸如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、桂皮酸、扁桃酸、

甲烷磺酸、乙烷磺酸、對-甲苯磺酸、水楊酸、N-乙醯基半胱胺酸等形成之鹽。此外，該等鹽類可自添加無機鹼或有機鹼至游離酸中而製備。衍生自無機鹼之鹽類包含(但不限於)鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂鹽類等。衍生自有機鹼之鹽類包含(但不限於)一級、二級及三級胺類、經取代胺類包含天然經取代之胺類、環狀胺類及鹼性離子交換樹脂如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、離胺酸、精胺酸、N-甲基哌啶、哌啶、聚胺樹脂等之鹽類。式(I)化合物亦可存在為兩性離子形式。式(I)化合物之特佳醫藥可接受鹽為鹽酸鹽。

式(I)化合物亦可經溶劑化如水合化。溶劑化作用在製造過程中進行或可例如在最初無水之式(I)化合物之吸濕性結果所產生(水合作用)。名詞醫藥可接受鹽亦包含生理可接受溶劑化物。

"醫藥可接受酯"意指通式(I)化合物可在官能基上衍生化而提供可在體內轉化回原化合物之衍生物。此化合物實例包含生理可接受及易代謝酯衍生物，如甲氧基甲基酯、甲基硫甲基酯及三甲基乙醯氧基甲基酯。此外，在體內可產生通式(I)之原化合物之通式(I)化合物之任何生理可接受均等物(類似於易代謝酯)均在本發明範圍內。

詳言之，本發明有關式(I)之化合物：



其中

R^1 為氫、烷基、鹵素、甲醯基、羥基烷基或三氟甲基；

R^2 為氫、烷基、烯基、炔基、氰基或鹵素；

R^3 為氫或烷基；

R^4 為氫、烷基、羥基或烷氧基；

R^5 及 R^6 獨立選自氫、烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、羥基烷基、烷氧基羰基、芳基及雜芳基；

A 為芳基或雜環基，其中芳基及雜環基視情況經一至三個獨立選自下列之取代基取代：烷基、鹵素、胺基、羥基烷基、芳基、芳氧基、烷氧基、芳基烷基、芳基烯基、烷氧基羰基胺基、胺基羰基氧基、羧基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、胺基烷基、三氟甲基、芳基烷基胺基羰基、烷氧基羰基烷基胺基羰基、吡啶基烷基胺基羰基、嗎啉基羰基、胺基羰基、胺基羰基烷基、胺基羰基烷氧基、烷氧基羰基烷氧基、吡啶基烷基胺基羰基、烷氧基羰基烷基芳基、烷氧基羰基烷氧基芳基、羧基烷基芳基、羧基烷氧基芳基、胺基羰基烷基芳基、胺基羰基

烷氧基芳基、胺基羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基羰基氧基芳基、羧基烷基、羧基烷氧基、環烷基胺基羰基、嗎啉基羰基氧基芳基、嗎啉基羰基芳基、芳基烷氧基芳基、胺基羰基芳基、吡咯啉基羰基氧基芳基、吡咯啉基羰基芳基、哌啉基羰基芳基、哌啉基羰基氧基芳基、羥基烷基芳基、羥基(羧基)烷基芳基、羥基(烷氧基羰基)烷基芳基、羥基(胺基羰基)烷基芳基及吡啉基；

m 為 0、1、2 或 3；

n 為 0 或 1；

p 為 0、1、2 或 3；但條件為 m、n 及 p 總和為 1、2、3 或 4；

且其中該化合物不為 2-(1-苄基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

且其中碳原子 C^a 及 C^b 間之鍵為碳碳單鍵或雙鍵且 C^a 及 C^b 間之鍵為碳碳雙鍵時， R^3 及 R^4 不存在；

及其醫藥可接受鹽及醫藥可接受酯。

式(I)化合物可含數個不對稱中心且可存在為光學純的對映異構物、對映異構物之混合物，例如消旋物、光學純的非對映異構物、非對映異構物之混合物、非對映異構之消旋物或非對映異構消旋物之混合物。

較佳為式(I)化合物及其醫藥可接受鹽，特別是式(I)化合物。

較佳之式(I)化合物為該等化合物，其中：

R^1 為氫、烷基、鹵素、甲醯基、羥基烷基或三氟甲基；

R^2 為氫、烷基、烯基、炔基、氰基或鹵素；

R^3 為氫或烷基；

R^4 為氫、烷基、羥基或烷氧基；

R^5 及 R^6 獨立選自氫、烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、羥基烷基、烷氧基羰基、芳基及雜芳基；

A 為芳基或雜環基，其中芳基及雜環基視情況經一至三個獨立選自下列之取代基取代：烷基、鹵素、胺基、羥基烷基、芳基、芳氧基、烷氧基、芳基烷基、烷氧基羰基胺基、胺基羰基氧基、羧基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、胺基烷基、三氟甲基、芳基烷基胺基羰基、烷氧基羰基烷基胺基羰基、吡啶基烷基胺基羰基、嗎啉基羰基、胺基羰基、胺基羰基烷基、胺基羰基烷氧基、烷氧基羰基烷氧基、吡啶基烷基胺基羰基、烷氧基羰基烷基芳基、烷氧基羰基烷氧基芳基、羧基烷基芳基、羧基烷氧基芳基、胺基羰基烷基芳基、胺基羰基烷氧基芳基、胺基羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基羰基氧基芳基、羧基烷基、羧基烷氧基、環烷基胺基羰基、嗎啉基羰基氧基芳基、嗎啉基羰基芳基、芳基烷氧基芳基、胺基羰基芳基、吡咯啉基羰基氧基芳基、吡咯啉基羰基芳基、哌啶基羰基芳基、哌啶基羰基氧基芳基、羥基烷基芳基、羥基(羧基)烷基芳基、羥基(烷氧基羰基)烷基芳基、羥基(胺基羰基)烷基芳基及吡啶基；

m 為 0、1、2 或 3；

n 為 0 或 1；

p 為 0、1、2 或 3；但條件為 m、n 及 p 總和為 1、2、3 或 4；

且其中該化合物不為2-(1-苄基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

且其中碳原子C^a及C^b間之鍵為碳碳單鍵或雙鍵且C^a及C^b間之鍵為碳碳雙鍵時，R³及R⁴不存在；

及其醫藥可接受鹽及醫藥可接受酯。

又較佳為式(I)化合物，其中R¹為烷基、鹵素、甲醚基或羥基烷基。又較佳為式(I)化合物，其中R¹為氫、烷基、鹵素、羥基烷基或三氟甲基。再者，較佳為式(I)化合物，其中R¹為氫、甲基、氯、碘、甲醚基、羥基甲基、羥基乙基或羥基丙基。特佳為為式(I)之該等化合物，其中R¹為甲基。

較佳為式(I)化合物，其中R²為氫、烷基、烯基、炔基或鹵素。又較佳為式(I)化合物，其中R²為氫、烷基或鹵素。再者，較佳為式(I)化合物，其中R²為氫、甲基或鹵素。本發明之另一較佳目的為式(I)化合物，其中R²為烷基或鹵素。特佳為式(I)化合物，其中R²為氫。

進一步較佳為式(I)化合物，其中R³為烷基，尤其是甲基。特佳為式(I)化合物，其中R³為氫。

本發明其他較佳目的為式(I)化合物，其中R⁴為氫或烷基，特別是甲基。特佳為式I化合物，其中R⁴為氫。

進一步較佳為式(I)化合物，其中R⁵及R⁶獨立選自氫、羥基烷基及芳基。本發明其他較佳目的為式(I)化合物，其中R⁵及R⁶獨立選自氫、羥基甲基及苯基。特佳為式(I)化合物，其中R⁵及R⁶之一為氫且另一者為羥基烷基或芳基。又

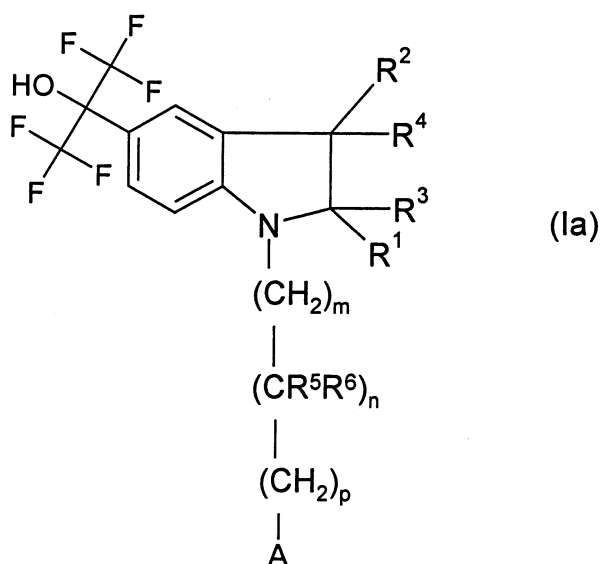
較佳為式(I)化合物，其中 R^5 及 R^6 之一為氫且另一者為羥基、甲基或苯基。

較佳為式(I)化合物，其中 m 為0、1或2。進一步較佳為式(I)化合物，其中 m 為1或2。特佳為式(I)化合物，其中 m 為0或1。其他較佳之式(I)化合物為其中 m 為1、 n 為0及 p 為0之該等化合物。

進一步較佳為式(I)化合物，其中 n 為1。特佳為式(I)化合物，其中 n 為0。

較佳為式(I)化合物，其中 p 為0、1或2。進一步較佳為式(I)化合物，其中 p 為0或1。特佳為式(I)化合物，其中 p 為1。

再者，較佳為式(I)化合物，其中碳原子 C^a 及 C^b 之間之鍵為碳碳單鍵。該等化合物為下式化合物：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 A 、 m 、 n 及 p 如前述定義。

特佳為式(Ia)化合物，其中

R^1 為氫、烷基、甲醯基或羥基烷基；及

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、A、m、n及p如前述定義。

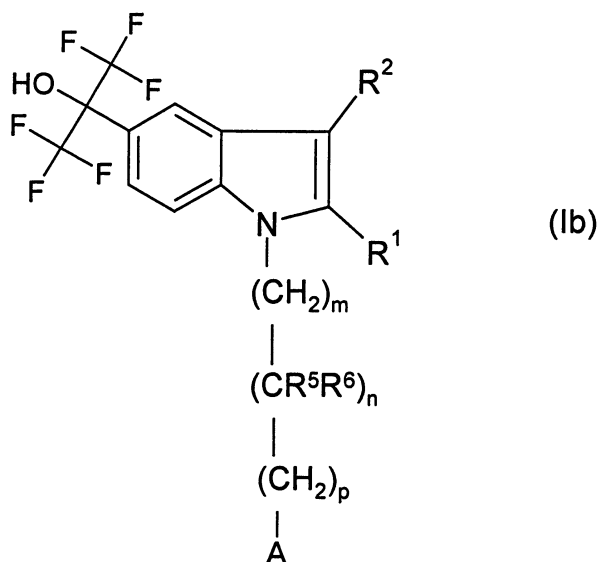
進一步特佳者為式(Ia)之化合物，其中

R^1 為氫、烷基、甲醯基或羥基烷基；

R^2 為氫、烷基、烯基、炔基或氰基；及

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、A、m、n及p如前述定義。

進一步較佳為式(I)化合物，其中碳原子 C^a 及 C^b 之間之鍵為碳碳雙鍵且 R^3 及 R^4 不存在。該等化合物為下式化合物：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、A、m、n及p如前述定義。

進一步較佳為式(I)化合物，其中A為苯基、呋唑基、喹啉基、噻唑基、萘基、苯并噻吩基、異呋唑基、喹啉基、吡啶基、2H-吡唑-3-基或異呋唑基，其中苯基、呋唑基、喹啉基、噻唑基、萘基、苯并噻吩基、異呋唑基、喹啉基、吡啶基、2H-吡唑-3-基及異呋唑基視情況經一至三個獨立選自下列之取代基取代：烷基、鹵素、胺基、羥基烷

基、芳基、芳氧基、烷氧基、芳基烷基、烷氧基羰基胺基、胺基羰基氧基、羧基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、胺基烷基、三氟甲基、芳基烷基胺基羰基、烷氧基羰基烷基胺基羰基、吡啶基烷基胺基羰基、嗎啉基羰基、胺基羰基、胺基羰基烷基、胺基羰基烷氧基、烷氧基羰基烷氧基、吡啶基烷基胺基羰基、烷氧基羰基烷基芳基、烷氧基羰基烷氧基芳基、羧基烷基芳基、羧基烷氧基芳基、胺基羰基烷基芳基、胺基羰基烷氧基芳基、胺基羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基羰基氧基芳基、羧基烷基、羧基烷氧基、環烷基胺基羰基、嗎啉基羰基氧基芳基、嗎啉基羰基芳基、芳基烷氧基芳基、胺基羰基芳基、吡咯啉基羰基氧基芳基、吡咯啉基羰基芳基、哌啶基羰基芳基及哌啶基羰基氧基芳基。

特佳為為式(I)化合物，其中A為苯基、呋唑-2-基或呋唑-4-基，其中苯基、呋唑-2-基及呋唑-4-基視情況經一至三個獨立選自烷基、甲基、乙基-苯基、三氟甲基-苯基、氟-苯基、氯-苯基、羧基甲氧基-苯基、胺基羰基甲氧基-苯基、羧基-苯基、羥基-苯基、羥基甲基-苯基及胺基羰基-苯基之取代基取代。進一步特佳為式(I)化合物，其中A為苯基。

如前述定義之其他較佳式(I)化合物為其中A為經烷基之第一取代基取代及經苯基或吡啶基之第二取代基取代之呋唑基，且該苯基又經羥基烷基取代之該等化合物。較好，A為2-[4-(1-羥基-乙基)-苯基]-5-甲基-呋唑-4-基甲基、2-

[3-(1-羥基-乙基)-苄基]-5-甲基-噁唑-4-基甲基或5-甲基-2-吡啶-3-基-噁唑-4-基甲基。

式(I)之較佳化合物之實例係選自下列組群者：

1. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-間-甲苯基-噁唑-4-基甲基)-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇；
2. 2-(1-苄基-3-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；
3. 2-{1-[2-(4-乙基-苄基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；
4. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[5-甲基-2-(3-三氟甲基-苄基)-噁唑-4-基甲基]-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；
5. 2-(1-苄基-3-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；
6. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(2-氟-苄基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；
7. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(3-嗎啉-4-基-苄基)-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇；
8. 3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苯甲酸甲酯；
9. 2-[1-(3-二甲胺基甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡啶-5-基]-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；
10. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-氟-3-甲基-苄基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；
11. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(2-三氟甲基-喹啉-6-基

甲基)-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇；

12. 2-{1-[2-(3-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

13. 2-{1-[2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

14. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-1-喹啉-2-基甲基-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇；

15. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲基]-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；

16. 2-(1-苄基-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

17. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-1-苄基乙基-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇；

18. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-苄基-噁唑-4-基甲基)-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇；

19. 2-(1-苄基-2,3-二氯-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

20. 2-{1-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

21. 2-{1-[2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

22. 2-(1-苄基-2,3-二碘-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

23. 1-苄基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-1H-吡啶-2-羧醛；

24. 2-(1-聯苯-3-基甲基-2-甲基-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；
25. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-1-萘-1-基甲基-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇；
26. 2-(1-苄基-3-碘-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；
27. N-苄基-N-甲基-3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苄醯胺；
28. 4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苯甲酸甲酯；
29. N-甲基-3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-N-苄乙基-苄醯胺；
30. (甲基-{3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苯甲醯基}-胺基)-乙酸甲酯；
31. 3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苯甲酸；
32. N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-N-甲基-3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苄醯胺；
33. {3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苯基}-嗎啉-4-基甲酮；
34. N,N-二甲基-3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苄醯胺；
35. N-甲基-3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-

- 乙基)-吡啶-1-基甲基]-N-(2-吡啶-2-基-乙基)-苄醯胺；
36. N-甲基-3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-N-吡啶-2-基甲基-苄醯胺；
37. 2-[1-苄基-2-(1-羥基-乙基)-1H-吡啶-5-基]-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；
38. 2-[1-苄基-2-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-1H-吡啶-2-基]-丙-1-醇；
39. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-異丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；
40. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-[1-(2-羥基-1-苯基-乙基)-2-甲基-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇；
41. 2-(1-苄基-2-羥基甲基-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；
42. N-環己基-N-甲基-3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苄醯胺；
43. 2-[1-(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基甲基)-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；
44. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-3-苯基-異噁唑-4-基甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇；
45. 2-(2-氯-苯基)-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-噁唑-5-羧酸甲酯；
46. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-鄰-甲苯基-噁唑-4-基甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇；

47. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-間-甲基-噁唑-4-基甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇；
48. 2-(1-苄基-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；
49. 2-{1-[2-(4-乙基-苄基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；
50. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-[1-(3-羥基甲基-苄基)-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇；
51. 3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-苯甲酸甲酯；
52. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(2-氟-苄基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；
53. 2-{1-[2-(3-氯-苄基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；
54. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-氟-3-甲基-苄基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；
55. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-1-苄乙基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇；
56. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[5-甲基-2-(3-三氟甲基-苄基)-噁唑-4-基甲基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；
57. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-苄基-噁唑-4-基甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇；

58. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(2-三氟甲基-喹啉-6-基甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇；
59. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-呋唑-4-基甲基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；
60. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-1-萘-1-基甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇；
61. [2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氢-吡啶-1-基]-苯基-乙酸甲酯；
62. 2-{1-[2-(4-氟-苯基)-5-甲基-呋唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；
63. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-1-喹啉-2-基甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇；
64. 2-(1-联苯-3-基甲基-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；
65. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苄基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；
66. 2-{1-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-呋唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；
67. 2-(1-二苯甲基-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；
68. 3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氢-吡啶-1-基甲]-苯甲酸；

69. 4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氢-吡啶-1-基甲基]-苯甲酸甲酯；
70. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-[1-(2-羟基-1-苯基乙基)-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇；
71. 2-{1-[2-(4-氟-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；
72. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[3-(4-氟-苯氧基)-苄基]-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；
73. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；
74. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基甲基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；
75. 2-{1-[2-(2,5-二苯基-噻唑-4-基)-乙基]-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；
76. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-异丙基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；
77. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(2-甲氧基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；
78. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[5-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基甲基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基}-丙-2-

醇；

79. 2-{1-[2-(4-苄氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；
80. 2-(1-苄基-2-甲基-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；
81. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；
82. 2-{1-[2-乙基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲基]-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；
83. (4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氢-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯氧基)-乙酸甲酯；
84. (4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氢-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯氧基)-乙酸；
85. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[2-(2-甲基-5-苯基-噁唑-4-基)-乙基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；
86. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噁唑-5-基甲基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；
87. N,N-二甲基-2-(4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-

羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯氧基)-乙醯胺；

88. 2-{1-[2-(3-苄氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

89. 4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯甲酸甲酯；

90. 3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯甲酸甲酯；

91. 3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯甲酸；

92. 4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯甲酸；

93. 3-{4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯甲酸甲酯；

94. 2-{1-[2-(2,5-二苯基-噁唑-4-基)-乙基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

95. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-異丙基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；

96. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(2-甲氧基-苯基)-5-甲基-噁

- 唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；
97. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[5-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲基]-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；
98. 2-{1-[2-(4-苄氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；
99. 4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯酚；
100. 二甲基-胺基甲酸4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯基酯；
101. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙基]-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；
102. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噁唑-5-基甲基]-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；
103. 2-{1-[2-乙基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；
104. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲基]-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；
105. (4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯氧基)-乙酸甲酯；
106. (4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯氧基)-乙酸；
107. 2-{3-氟-1-[2-(3-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲

基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

108. 吡咯啉-1-羧酸 4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯基酯；

109. 嗎啉-4-羧酸 4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯基酯；

110. 2-(2-氟-苯基)-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-呋唑-5-羧酸；

111. 2-{1-[2-(2-氟-苯基)-5-羟基甲基-呋唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

112. N,N-二甲基-2-(4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯氧基)-乙醯胺；

113. 2-{1-[2-(3-苄氧基-苯基)-5-甲基-呋唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

114. 3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯酚；

115. 嗎啉-4-羧酸 3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯基酯；

116. 二甲基-胺基甲酸 3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯基酯；

117. 吡咯啉-1-羧酸 3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯基酯；
118. (3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯氧基)-乙酸甲酯；
119. 3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯甲酸甲酯；
120. 4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯甲酸甲酯；
121. 3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯甲酸；
122. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(3-羟基甲基-苯基)-5-甲基-呋唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；
123. 4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯甲酸；
124. N,N-二甲基-3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苄脒胺；
125. (3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯氧基)-乙酸；
126. N,N-二甲基-4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苄脒胺；

127. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-羥基甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；
128. 2-[2,3-二甲基-1-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲基)-1H-吡啶-5-基]-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；
129. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-鄰-甲苯基-噁唑-4-基甲基)-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇；
130. 2-(2-氯-苯基)-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-5-羧酸甲酯；
131. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-3-苯基-異噁唑-4-基甲基)-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇；
132. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[3-(4-氟-苯氧基)-苄基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；
133. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-1-萘-2-基甲基-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇；
134. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-1-萘-2-基甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇；
135. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基甲基]-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；及
136. {3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苯基}-哌啶-1-基-甲酮。

式(I)之特佳化合物實例為選自下列所組成組群者：

- 1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-間-甲苯基-噁唑-4-基甲基)-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇；
- 2-(1-苄基-3-氯-2-甲基-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-

2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[5-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-呋唑-4-基甲基]-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-呋唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；

2-{1-[2-(3-氟-苯基)-5-甲基-呋唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-1-苯基乙基-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-間-甲苯基-呋唑-4-基甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇；

2-{1-[2-(4-乙基-苯基)-5-甲基-呋唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

2-{1-[2-(3-氟-苯基)-5-甲基-呋唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-1-苯乙基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[5-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-呋唑-4-基甲基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；

(4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯氧基)-乙酸；

N,N-二甲基-2-(4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯氧基)-乙醯胺；

3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氢-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯甲酸；

4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氢-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯甲酸；

4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯酚；

(4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯氧基)-乙酸；

N,N-二甲基-2-(4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯氧基)-乙酰胺；

3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯酚；

3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯甲酸；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(3-羟基甲基-苯基)-5-甲基-呋唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；

4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯甲酸；

N,N-二甲基-3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苄酰胺；

(3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯氧基)-乙酸；

N,N-二甲基-4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-

三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苄醯胺；及
 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-羥基甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇。

前述定義之其他較佳式(I)化合物係選自下列所組成之組群：

反式 1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-苯乙基-噁唑-4-基甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇；

2-[1-(2-苄基-5-甲基-噁唑-4-基甲基)-2-甲基-1H-吡啶-5-基]-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-苯乙基-噁唑-4-基甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇；

4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯酚；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-苯乙基-噁唑-4-基甲基)-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(3-羥基甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-羥基甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-(1-{2-[4-(1-羥基-乙基)-苯基]-5-甲基-噁唑-4-基甲基}-2-甲基-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-(1-{2-[3-(1-羥基-乙基)-苯基]-5-甲基-噁唑-4-基甲基}-2-甲基-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇；

(2R) 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[5-甲基-2-(3-三氟甲基-

苯基)-呋唑-4-基甲基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；
 (2S) 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[5-甲基-2-(3-三氟甲基-
 苯基)-呋唑-4-基甲基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；
 及

1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-吡啶-3-基-呋唑-4-
 基甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇；

及其醫藥可接受鹽及醫藥可接受酯。

前述定義之式(I)之其他特佳化合物係選自下列所組成之
 組群：

1,1,1,3,3,3-六氟-2-(1-{2-[4-(1-羥基-乙基)-苯基]-5-甲基-呋
 唑-4-基甲基}-2-甲基-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-(1-{2-[3-(1-羥基-乙基)-苯基]-5-甲基-呋
 唑-4-基甲基}-2-甲基-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇；及

1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-吡啶-3-基-呋唑-4-
 基甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇；

及其醫藥可接受鹽及醫藥可接受酯。

製造式(I)化合物之方法為本發明之目的。

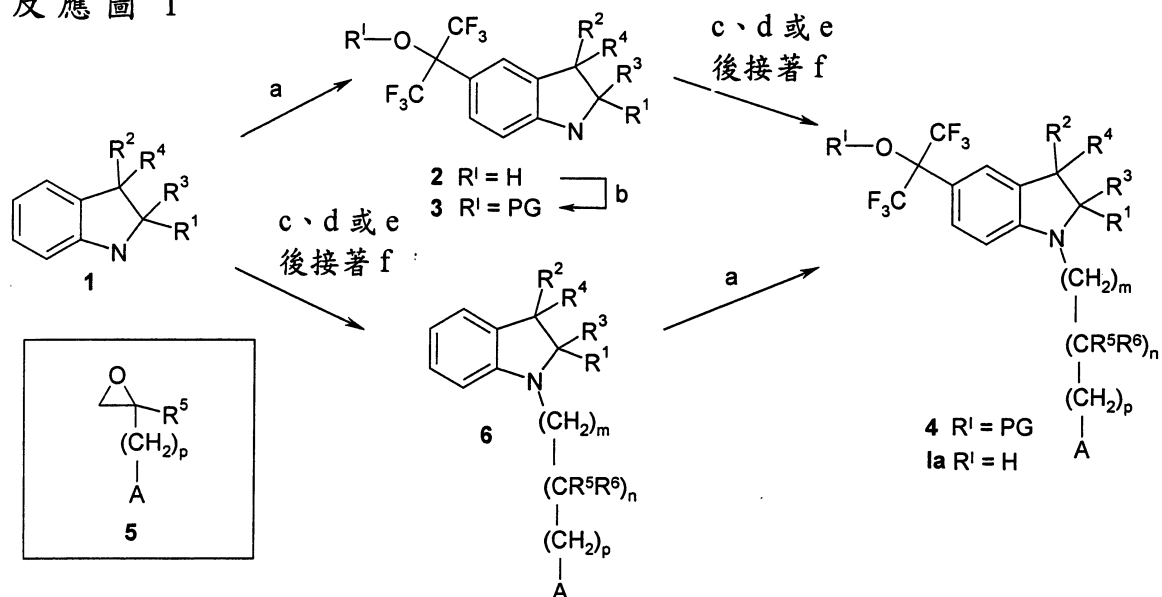
本發明式(I)化合物之製備可以依序或聚集性之合成路徑
 進行。本發明之合成示於下列反應圖。進行該反應及所得
 產物之純化知識為本技藝者悉知者。下列方法描述中所用
 之取代基及標記具有前述定義，除非另有相反說明。

製備其中R¹至R⁶、m、n、p及A如前述定義之式(Ia)化合
 物之方法說明於反應圖1。

吡啶啉1藉以六氟丙酮倍半水合物處理而轉化成六氟異

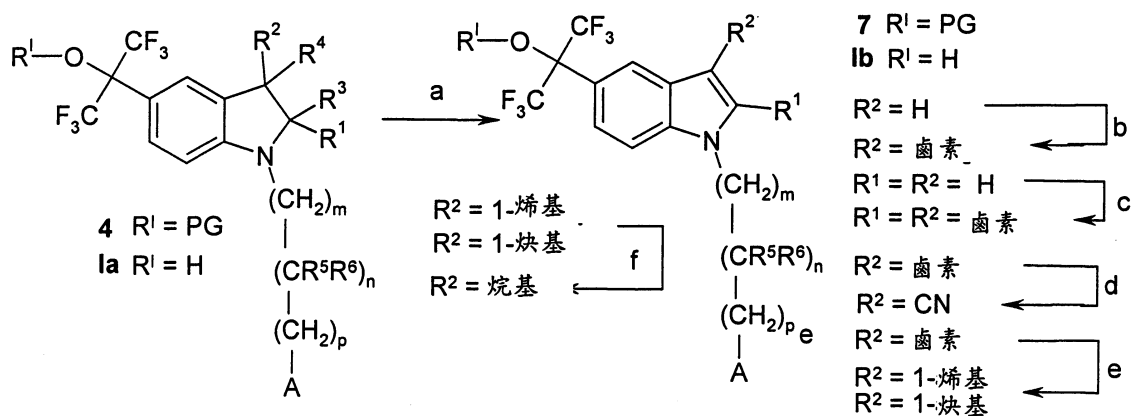
丙醇2(步驟a)。視情況之步驟b中，2經例如以矽烷化劑如TESCl在適宜鹼如DBU存在下處理而予以O-保護(PG=保護基)。2及3兩者均可藉化合物" $\text{LG}-(\text{CH}_2)_m(\text{CR}^5\text{R}^6)_n-(\text{CH}_2)_p-\text{A}$ "(其中LG為離去基如Cl、Br、I、MsO、TsO或TfO)在溶劑如DMF中，於50-180℃處理而分別予以N-烷化成(Ia)及4(步驟c)。或者，此N-烷化反應可藉與環氧乙烷5(步驟d)視情況在路易士酸如高氯酸鋰或 ZnCl_2 存在下反應而進行(類似於例如Chini等人，J. Org. Chem., 1991, 56(20) 5939-5942；Duran Pachon等人，Tet. Lett., 2003, 44(32) 6025-6027)，獲得其中 $m=0$ 、 $n=1$ 及 $\text{R}^6=\text{CH}_2\text{OH}$ 之衍生物。2及3兩者亦可藉以 $\text{ClOC}(\text{CH}_2)_{m-1}(\text{CR}^5\text{R}^6)_n-(\text{CH}_2)_p-\text{A}$ 在鹼存在下處理或以 $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{m-1}(\text{CR}^5\text{R}^6)_n-(\text{CH}_2)_p-\text{A}$ 在例如EDCI及HOBT存在下處理或以用以自羧酸及胺形成醯胺之其他一般試劑處理而予以N-烷化(步驟e)。所得醯胺中間物於步驟f中(例如以 BH_3)還原成4/Ia。或者，該 $(\text{CH}_2)_m(\text{CR}^5\text{R}^6)_n-(\text{CH}_2)_p-\text{A}$ 部分可在導入六氟異丙醯基之前導入獲得6，其以六氟丙酮倍半水合物處理後轉化成(Ia)。吡啶4可去保護成吡啶(Ia)(如在TBAF存在下去矽烷基化)。

反應圖 1



如反應圖 2 所示(步驟 a)，依據反應圖 1 獲得之吲哚 4 及 (Ia)(其中 R^3 及 R^4 均為 H)可分別氧化成吲哚 7 及 (Ib)(如藉 MnO_2 或 DDQ 處理)。

反應圖 2



對其中 R^1 或 R^2 之一為 H 之吲哚 7 或 (Ib) 而言，此取代基可藉 1-1.5 當量之鹵化劑如 CNS、NBS、NIS 或 N-氟吡啶噻三氟甲烷磺酸鹽處理分別轉化成 Cl、Br、I 或 F (步驟 b)。 R^1 或 R^2 均為 H 之吲哚 (Ib) 或 7 可使用 2-3 當量鹵化劑轉化成其中

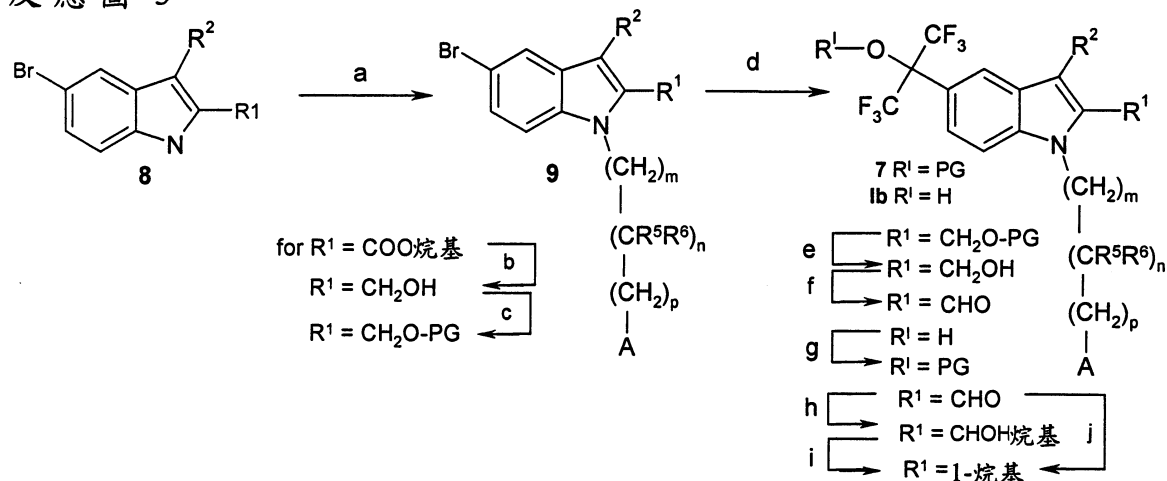
$R^2=CN$ 之吡啶 7 及 Ib (步驟 d)，例如藉與 CuCN 之 Pd(II)-調節偶合 (例如類似於 Sundermeyer 等人，歐洲化學期刊，2003, 9(8), 1828-1836)，或分別轉化成其中 R^2 為烯基或炔基之吡啶 7 及 Ib，例如藉 Heck/Stille 或 Sonogashira 型偶合 (如類似於 Brown 等人，Tet. Lett., 2001, 2(6), 983-985；Kanrkiyo 等人，雜環，2000, 53(9), 1877-1880)。 R^2 =烯基或炔基之衍生物可在例如 Pd/C 存在下氫化成 R^2 =烷基之衍生物 (步驟 f)。對 $R^2=H$ 而言，此取代基可轉化成甲基取代基；通常此藉由以 1-1.5 當量 DMF 及 POCl₃ 處理接著使還原 (如以 LiAlH₄) 所得之醛或醇在 Pd/C 存在下氫化而完成。

$R^1=Cl$ 、Br 或 I 之吡啶 7 可轉化成 R^1 =羥基烷基之衍生物 (如藉與例如有機鋰進行金屬-鹵素交換接著以仲甲醛、醛類 CHO 烷基或二烷基酮處理)、轉化成 R^1 =甲醯基之衍生物 (如藉與例如有機鋰進行金屬-鹵素交換接著以甲醯化劑如 DMF 處理)、或轉化成 R^1 =烷基之衍生物 (以烷化劑如碘甲烷處理接著進行金屬-鹵素交換)。 $R^1=COOH$ 之中間物可藉金屬-鹵素交換後以 CO₂ 處理吡啶而獲得。此羧酸可例如以 SF₄ 氣體處理而轉化成 $R^1=CF_3$ 之吡啶。

吡啶 7 可去保護成吡啶 (Ib) (如在 TBAF 存在下去矽烷基化)。

製備其中 R^1 、 R^2 、m、n 及 o 及 A 如請求項 1 定義之吡啶 (Ib) 之另一方法，但特別適用於製備其中 R^1 為羥基烷基、甲醯基或烷基之吡啶 (Ib) 之另一方法表示於反應圖 3。

反應圖 3



5-溴吲哚 8 藉以足夠強的鹼(如 NaH)去質子化接著以化合物 "LG-(CH₂)_m(CR⁵R⁶)_n-(CH₂)_p-A" (其中 LG 為離去基如 Cl、Br、I、MsO、TsO 或 TfO) 或環氧化物 5 處理 (參見反應圖 1) 而 N-烷基化, 獲得 9 (步驟 a)。對 R¹=COO 烷基而言, 進行還原反應 (如以 LiAlH₄) (步驟 b) 且所得醇於步驟 c 中經 O-保護 (例如以 TIPS-三氟甲烷磺酸鹽在 DUPEA 存在下處理)。與烷基鋰或烷基鎂鹵化物 (如 nBuLi、tertBuLi、EtMgBr) 進行金屬鹵素交換接著以六氟丙酮氣體處理獲得吲哚基-六氟異丙醇 (Ib) (步驟 d)。對 R¹=CH₂O-PG 之 (Ib) 而言, 去保護可在步驟 e 中依據標準程序進行 (如在 TBAF 存在下去保護) 且所得醇可氧化 (如以 MnO₂) 成甲醯基吲哚 (步驟 f)。在視情況的步驟 g 中, 2-甲醯基吲哚可經 O-保護 (如在 DBU 存在下以 TESCl 處理)。2-甲醯基吲哚以烷基鎂鹵化物或烷基鋰處理獲得 R¹=1-羥基烷基之衍生物 (步驟 h)。在觸媒如 Pd/C 存在下氫化或藉還原劑如 BH₃·Me₂S 或 Et₃Si-H 視情況在酸或路易斯酸如 TFA 或 BF₃·OEt₂ 存在下處理而去氧化 (如類似於 Pearlstein 等人, Bioorg. and Med. Chem. Lett., 2003, 13,

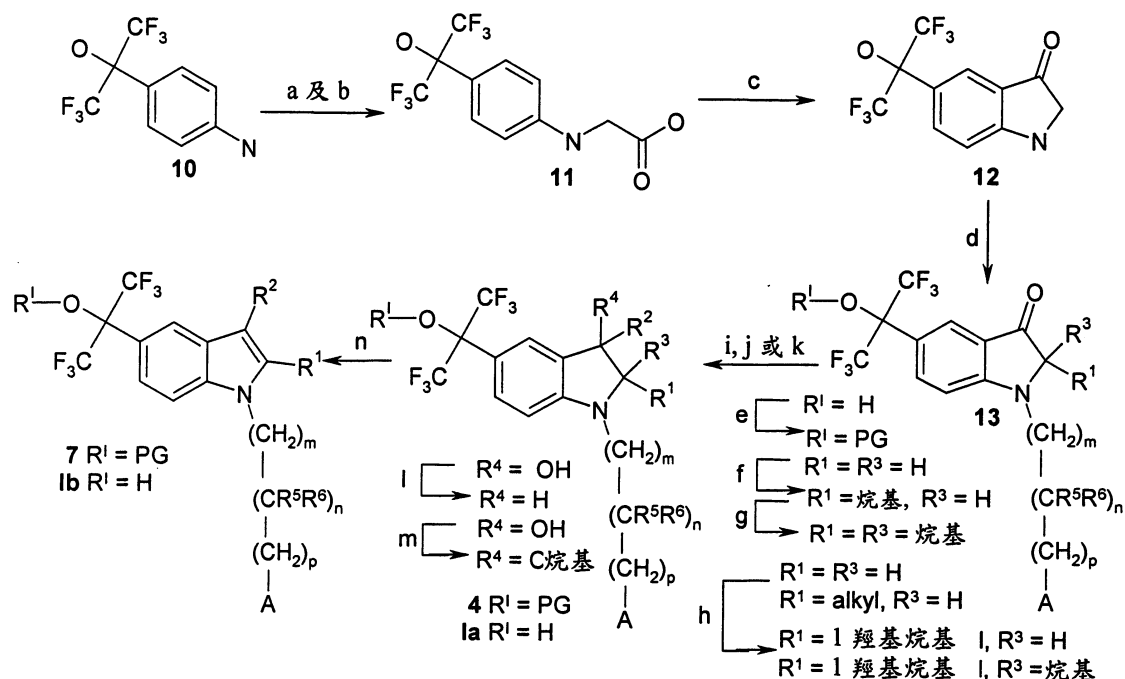
1829-1835 ; Mewshaw 等人., Bioorg. and Med. Chem. Lett., 2000, 12, 307-310 ; Sakagani 等人, Synlett. 1996, 163-164), 獲得 R^1 =烷基之衍生物(步驟i)。或者, R^1 =烷基之衍生物可自 R^1 =1-羥基烷基之衍生物藉例如以磺醯化劑如 Tf_2O 在鹼如 DIPEA 存在下處理而促進之 1,2-消除反應且隨後在例如在 Pd/C 存在下氫化而獲得, 或自 $R^1=CHO$ 之衍生物藉由在 Pd/C 存在下氫化或藉與磷內鹽烷基 $HC=PPh_3$ 進行 Wittig 型反應(如 Maryanoff 等人, Chem. Rev., 1989, 89, 863-927)且隨後在 Pd/C 存在下氫化而獲得。

其中 R^1 及 R^2 均不為鹵素之吡啶 7 及 (Ib) 可藉例如以還原劑如 $NaBH_4$ 、 $NaCNBH_4$ 或 Et_3SiH 更經常在酸如 TFA 存在下處理而轉化成 $R^3=R^4$ =氫之對應吡啶 4 及 Ib。

如前所述, 吡啶 7 可去保護成吡啶 (Ib)(如在 TBAF 存在下去矽烷基化)。

製備其中 R^1-R^6 、m、n、p 及 A 如請求項 1 定義之吡啶 (Ia) 之另一方法, 但特別適用於製備其中 R^1 及 R^3 之一為烷基、 R^2 為烯基、炔基或氰基且 R^4 為羥基或烷氧基之衍生物之另一方法表示於反應圖 4。

反應圖 4



4-(六氟-2-羥基異丙基)苯胺10以溴-乙酸甲酯處理接著酯部分以NaOH-調節之水解獲得-胺基酸11(步驟a及b)，其於步驟c中環化成吲哚啉-3-酮12，例如在TFAA及三苯基磷氧化物存在下環化(如類似於Hendrickson等人，J. Org. Chem., 1989, 54, 1144-1149)。N-烷化反(步驟d)獲得13及O-保護(步驟e)係如反應圖1所示般進行。13以足夠強的鹼(如LiHMDS)去質子化並以烷化劑如烷基吲哚處理獲得 R^3 =烷基且 R^1 =H之衍生物(步驟f)。此衍生物可再度去質子化及再度以烷化劑處理，獲得其中 R^1 及 R^3 均為烷基之衍生物(步驟g)。若去質子化之後，添加仲甲醛、醛CHO烷基或二烷基酮取代烷化劑，則可獲得其中 R^1 為羥基烷基之衍生物(步驟h)。 R^1 -取代基上之羥基可視情況經保護(如在DIPEA存在下以TIPSOTf保護)。衍生物13以還原劑如 LiAlH_4 處理獲得其中 R^4 為羥基且 R^2 為氫之化合物(步驟i)而13以 R^2 -鎂

鹵化物或 R^2 -鋰(其中 R^2 =烷基、烯基或炔基)處理, 分別獲得其中 R^4 為羥基且 R^2 為烷基、烯基或炔基之衍生物(步驟 j)。其中 R^2 =氰基且 R^4 =羥基之衍生物係自 13 藉以氰化物鹽(如 KCN)或三甲基矽烷基氰化物在路易士酸如 $Ti(O^iPr)_4$ 、 $Cu(OTf)_2$ 、 $Zn(OTf)_2$ 存在下處理(如 Saravan 等人, Tet. Lett. 1998, 39(22), 3823-3824)及隨後以 HCl 水溶液處理(步驟 k)而獲得。 R^4 =羥基之衍生物去氧化成 R^4 =氫之衍生物可如反應圖 3 步驟 i 所述般進行。或者, R^4 =羥基可藉鹼-調節之去質子化(如以 LiHMDS)接著以烷化劑如烷基碘處理而轉化成 R^4 =烷氧基(步驟 m)。其中 R^4 =羥基且 R^3 =氫之衍生物可藉例如以磺醯化劑如 Tf_2O 在鹼如 DIPEA 存在下處理而促進之 1,2-消除反應而轉化成吡啶(步驟 n)。

對 R^1 =甲醯基且 R^3 =氫之吡啶 4 而言, R^3 可藉以適宜鹼(如 LiHMDS)去質子化接著以烷化劑如烷基碘處理而轉化成烷基。此甲醯基隨後可如反應圖 3 對吡啶 7 所述般轉化成羥基烷基。去質子化(如以 LiHMDS)及隨後以烷化劑處理可用以使 R^2 =氰基且 R^4 =H 之吡啶 4 轉化成 R^2 =氰基且 R^4 =烷基之吡啶 4。

如前述, 吡啶 4 可去保護成吡啶 (Ia)(如在 TBAF 存在下去矽烷基化)。

若 4、7、(Ib) 或 (Ia) 含有不與一或數種上述 R^1 - R^4 轉化反應相容之官能基, 則此官能基可在該(等)轉化之前適宜保護且在合成後期階段再度去保護。此保護及去保護係依據標準文獻程序(如述於"有機化學之保護基", 由 T.W.

Greene及P.G.M. Wutts,第2版,1991,Wiley N.Y.)且為本技藝所悉知般進行(如以TIPSOTf在DIPEA存在下使羥基O-矽烷基化及在TBAF存在下去矽烷基化)。

上述對4、7、(Ib)或(Ia)之 R^1 - R^4 轉化或者可在具有適當N-保護基(如三甲基矽烷基乙基或Boc)替代 $(CH_2)_m(CR^5R^6)_n(CH_2)_p$ -A-部分之吡啶上進行。該 $(CH_2)_m(CR^5R^6)_n(CH_2)_p$ -A-部分係依據反應圖1或反應圖3所述程序導入,一旦N-保護基已移除時,較好導入 $R^1=PG$ 之衍生物上。此N-保護基之導入及移除係依據標準文獻程序(如述於"有機化學之保護基",由T.W. Greene及P.G.M. Wutts,第2版,1991,Wiley N.Y.)且為本技藝所悉知般進行(如以 Boc_2O 在DIPEA存在下進行N-Boc-保護及在TFA存在下移除Boc-保護基)。

多種化合物" $LG-(CH_2)_m(CR^5R^6)_n(CH_2)_p$ -A"(m、n、p、 R^5 、 R^6 、A及LG如前述定義)可商業獲得。若非商業獲得,則其可自相關市售起始物如醇" $HO-(CH_2)_m(CR^5R^6)_n(CH_2)_p$ -A"或酯" $烷基OOC-(CH_2)_{m-1}(CR^5R^6)_n(CH_2)_p$ -A"依據本技藝已知之標準文獻程序製備。若非商業可獲得,則結構鹵素- (CHR^5) -A(其中鹵素=Cl或Br)之鹵化物係自 (CH_2R^5) -A例如分別以NCS或NBS處理而製備(如Togo等人, Syn. Lett., 2003, 702-704)。環氧乙烷類如5可藉由以慣用之環氧化劑如mCPBA處理1-雙官能基化之乙烯類 $CH_2=C(R^5)-(CH_2)_p$ -A而製備(如Durley等人, J. Med. Chem., 2002, 45, 18, 3891-3904; Tian等人, Org. Lett., 3, 12, 2001, 1929-1932)。許

多鹵素- $(\text{CH}_2)_m(\text{CR}^5\text{R}^6)_n(\text{CH}_2)_p\text{-A}$ (其中 $m=1$, n 、 $p=0$ 及 A =雜芳基) 可依據文獻程序製備 (如 Binggeli 等人, WO 200292084 及 WO 97019311, Bouillot 等人, WO 2004006922; Morita 等人, JP9095482; Cynkowski 等人, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1995, 2335-2336; Kodama 等人, US6472386; Faul 等人, Heterocycles, 2001, 55(4), 689-704)。

依據上述合成製備 4、(Ia)、7 或 (Ib) 後, A 中存在之官能基可視情況進一步衍生化。此等官能基之典型轉化實例概述如下:

苄氧基典型上轉化成羥基、羥基轉化成烷氧基羰基烷氧基、羥基 (若附接至芳基或雜芳基) 轉化成芳氧基、羥基轉化成芳基烷氧基、烷氧基羰基轉化成羥基甲基、羥基甲基轉化成甲醯基、烷氧基羰基轉化成羧基、羧基轉化成胺基羰基、胺基羰基轉化成胺基甲基、胺基轉化成烷基羰基胺基、胺基轉化成胺基羰基胺基、胺基轉化成烷氧基羰基胺基, 其中剛述及之官能基可單獨存在或形成較大官能基之一部份。該等轉化作用之程序見於大量文獻且為本技藝所悉知。

藉添加烷基鎂鹵化物或烷基鋰, 甲醯基典型上可轉化成 1-羥基烷基。藉溴乙酸酯之 Zn(0) 調節加成反應 (Reformatsky-反應), 甲醯基可衍生成 2-(烷氧基羰基)-1-羥基乙基酯。若自直接附接至芳基或雜芳基之甲醯基形成 1-羥基 (烷氧基羰基) 乙基, 則轉化成烷氧基羰基乙基可藉例

如使用反應圖3步驟i所述之條件之一去氧化而進行。或者，轉化成烷氧基羰基乙基可藉1,2-消除反應(如藉 $\text{ Tf}_2\text{O}$ 在鹼如DIPEA存在下處理而促進)進行且隨後始烯中間物氫化。此烯中間物亦可直接自甲醯基衍生物使用Wittig-、Wittig-Horner-、Wadsworth-Emmons-或Peterson-型烯烴化而製備。此等烯烴化之程序已見於大量文獻且為本技藝者所悉知。

附接至芳基或雜芳基之Cl-、Br-及I-取代基可藉例如Pd(II)-調節之偶合反應轉化成烯基、炔基、芳基、雜環基、氰基、胺基及羰基胺基；再者，Cl-、Br-及I-取代基可藉例如以例如烷基鋰或烷基鎂鹵化物之金屬-鹵素交換而轉化成羥基烷基且隨後以醛"CHO烷基"處理反應。直接附接至芳基或雜芳基之羥基可轉化成 TfO -取代基(如以 $\text{ Tf}_2\text{O}$ 在鹼如DIPEA存在下處理)。因而所獲得之三氟甲磺酸鹽類似於Cl-、Br-及I-取代基，可使用例如Pd(II)-促進之偶合反應，引起 TfO -取代基以烯基、炔基、芳基、雜環基、氰基、胺基及羰基胺基置換(實例可見於Olofsson等人，J. Org. Chem., 1998, 65(15), 5076-5079；Buchwald等人，J. Org. Chem., 2000, 65(4), 1158-1174；Takagi等人，Chem. Lett., 1989, 11, 1957-58)。

A上官能基衍生化之前，4、7、(Ib)或(Ia)上之敏感基可適當經保護(如羥基之矽烷基化)並在需要時再度去保護。類似地，上述之任何衍生物4及7若需要可分別去保護為(Ia)及(Ib)。如前述，保護及去保護係依據本技藝普遍知悉

之標準程序進行(如述於"有機化學之保護基", 由 T.W. Greene及 P.G.M. Wutts, 第2版, 1991, Wiley N.Y.)。

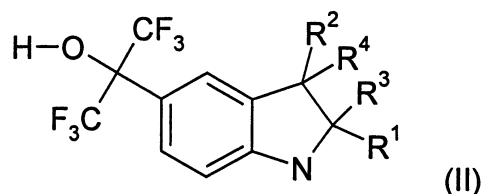
吲哚啉1及吲哚啉8若非商業獲得, 則可自市售吲哚啉類(如吲哚啉-2-羧酸)、吲哚啉-2-酮類、吲哚啉-3-酮類、吲哚啉類、苯胺類、苯基聯胺類、酮類或其他相關市售起始物依據文獻程序製備(如述於例如: "Advance in Heterocyclic Chemistry, Monograph Series, A. Katritzky(編輯); Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, a review of Literature 1982-1995, Monograph Series, A. Katritzky(編輯); Indoles(最佳合成方法), A. Katritzky(編輯), 學院出版社, 倫敦, 1996)。

式(I)化合物轉化成醫藥可接受鹽可藉以無機酸如氫鹵酸例如鹽酸或氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等或以有機酸如乙酸、檸檬酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、甲烷磺酸或對-甲苯磺酸處理此化合物而進行。對應的羧酸鹽亦可自式(I)化合物藉生理可相容鹼處理而製備。

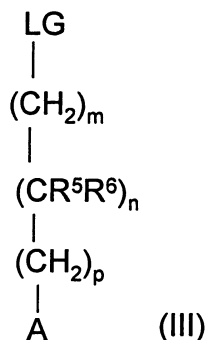
式(I)化合物轉化成醫藥可接受酯或醯胺可例如藉以羧酸例如乙酸、以縮合劑如苯并三唑-1-基氧基三(二甲胺基)磷六氟磷酸鹽(BOP)或N,N-二環己基碳二醯亞胺(DCCI)處理分子上存在之適宜胺基或羥基而進行, 產生羧酸酯或羧酸醯胺。

進一步較佳為製備上述式(I)化合物之方法, 其包括下列反應之一:

a)使式(II)之化合物:

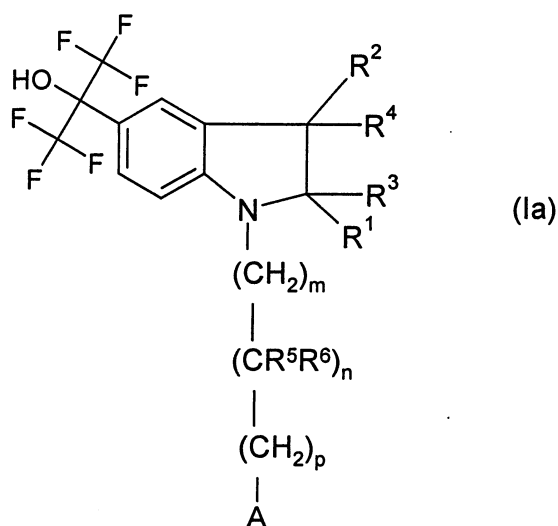


在式(III)化合物存在下反應：



其中 R^1 至 R^6 、 A 、 m 、 n 及 p 如前述定義且 LG 為離去基如 Cl 、 Br 、 I 、 MsO 、 TsO 、 TfO 且其中羥基視情況經保護例如以矽烷化劑如 TESCl 尤其在鹼如 DBU 存在下處理而予以保護(尤其參見反應圖1)；

b) 使式(Ia)之化合物氧化：



其中 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 A 、 m 、 n 及 p 如前述定義， R^3 及 R^4 為氫且其中羥基視情況經保護例如以矽烷化劑如 TESCl 尤其在鹼如 DBU 存在下處理而予以保護。

本發明之一目的係依據上述方法製造之前述式(I)化合物。

較佳中間物為：

5-溴-1-(苄基)-2-三異丙基矽烷氧基甲基-1H-吡啶；

2-(1-苄基-2-三異丙基矽烷氧基甲基-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；及

2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷氧基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-1H-吡啶。

本發明之目的係有關前述定義之式(I)化合物使用作為治療活性物質之用途。

本發明又一目的係一種醫藥組合物，包括前述定義之式(I)化合物及治療惰性載劑。

類似地，本發明之目的為前述式(I)化合物用於製備供預防及治療受LXR α 及/或LXR β 激動劑調節之疾病之醫藥之用途。

本發明又一目的係前述式(I)化合物用於治療及預防受LXR α 及/或LXR β 激動劑調節之疾病，尤其是治療及預防增加之脂質量、增加之膽固醇量、低HDL-膽固醇、高LDL-膽固醇、動脈硬化疾病、糖尿病、非胰島素依賴性糖尿病、代謝徵候群、不良脂血症、敗血症、發炎性疾病、皮膚疾病、結腸炎、胰臟炎、肝臟膽汁鬱滯、肝臟纖維變性、斑退化或阿滋海默氏疾病。

本發明另一目的係一種治療及預防受LXR α 及/或LXR β 激動劑調節之疾病之方法，該方法包括投予有效量之前述之式(I)化合物，尤其是其中該疾病為增加之脂質量、增加之膽固醇量、低HDL-膽固醇、高LDL-膽固醇、動脈硬化

疾病、糖尿病、非胰島素依賴性糖尿病、代謝徵候群、不良脂血症、敗血症、發炎性疾病、皮膚疾病、結腸炎、胰臟炎、肝臟膽汁鬱滯、肝臟纖維變性、斑退化或阿滋海默氏疾病。

本發明又一目的係有關前述定義之用途及/或方法，其中該疾病為增加之脂質量、增加之膽固醇量、低HDL-膽固醇、高LDL-膽固醇、動脈硬化疾病、糖尿病、非胰島素依賴性糖尿病、代謝徵候群、不良脂血症、敗血症、發炎性疾病、皮膚疾病、結腸炎、胰臟炎、肝臟膽汁鬱滯、肝臟纖維變性、斑退化或阿滋海默氏疾病。

本發明較佳目的為前述定義之用途及/或方法，其中該疾病為增加之脂質量、增加之膽固醇量、動脈硬化疾病、不良脂血症或糖尿病，尤其是增加之脂質、增加之膽固醇量、動脈硬化疾病或不良脂血症，尤其是動脈硬化疾病或不良脂血症。

進行下列試驗以測定本發明化合物之活性。

一般資訊

所進行之分析之背景資訊可見於：Nichols JS等人"對過氧化物酶體增生子活化之受體 γ 配位體結合區域之閃爍鄰近分析之發展"，Anal Biochem. 1998, 257:112-119。

哺乳類表現載體架構成可表現全長人類LXR α 及LXR β 。細菌表現載體架構成可產生融合至人類LXR α (aa 164至447)及人類LXR β (aa 155至460)之配位體結合區域(LBD)之穀胱甘肽-s-轉移酶(GST)。為了完成此，編碼該LBDs之序列之

一部分藉PCR自全長選殖系擴增且接著次選殖至質體載體。最終之選殖系藉DNA序列分析確認(Willy等人, Genes Dev. 1995, 9:1033-45; Song等人, Proc Natl Acad Sci USA. 1994, 91:10809-13)。

GST-LBD融合蛋白質之誘發、表現及純化係於大腸桿菌株BL21(pLysS)細胞中藉標準方法進行(參考：分子生物學現行方案，Wiley出版社，Ausubel等人編輯)。

放射配位體結合分析

在由50 nM HEPES, Ph 7.4、10 mM NaCl、5 mM MgCl₂所構成之緩衝液中分析LXR α 及LXR β 受體結合。對各96-孔反應而言，以終體積50微升藉搖晃使500 ng GST-LXR α -LBD或700 ng GST-LXR β -LBD融合蛋白質分別結合至80 μ g或40 μ g之SPA珠粒(Pharmacia Amersham)。所得漿料在RT(室溫)培育1小時且在1300 Xg離心2分鐘。含未結合蛋白質之上澄液予以移除，且含受體塗佈珠粒之半乾粒片再懸浮於50微升緩衝液中。添加放射配位體(如100,000 dpm之(N-(2,2,2-三氟乙基)-N-[4-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基乙基)-苯基]苯磺醯胺))且反應在RT(室溫)於試驗化合物存在下培育1小時接著進行閃爍鄰近計數。所有結合分析在96-孔盤中進行且結合配位體之量在Packard TopCount上使用OptiPlates(Packard)測量。在10⁻¹⁰M至10⁻⁴M濃度範圍內測量劑量反應曲線。

蟲螢光素酶轉錄報導基因分析

幼倉鼠腎細胞(BHK21 ATCC CCL10)於含10% FBS之

DMEM培養機中在37℃及95% O₂:5% CO₂氛圍中生長。細胞以10⁵個細胞/孔之密度接種於6-孔盤中且接著以全長-LXR α 或全長-LXR β 表現質體加上表現蟲螢光素酶之報導質體在控制LXR反應元素之下批次轉染。以Fugene 6試劑(Roche分子生化公司)依據所建議之方法完成轉染。轉染6小時後，細胞藉胰蛋白酶化收取並以10⁴個細胞/孔之密度接種於96-孔盤中。使附著細胞24小時後，移除培養基並以100微升含試驗物質或對照配位體之無酚紅培養基置換(最終DMSO濃度：0.1%)。細胞以物質培育24小時後，丟棄50微升上澄液接著添加50微升蟲螢光素酶恆定之光試劑(Roche分子生化公司)以使細胞溶胞並起始蟲螢光素酶反應。於Packard TopCount上偵測發光度作為蟲螢光素酶活性之指標。在試驗物質存在下之轉錄活化以相對於無該物質時培育的細胞之發光度之倍數改變加以表示。使用XLift程式(ID Business Solution Ltd. UK)計算EC₅₀值。

式(I)之化合物於至少一個上述分析(EC₅₀或IC₅₀)中之活性為0.1 nM至100 μ M，較好0.1 nM至1 μ M(μ M表示微莫耳濃度)。

例如，下列化合物於該結合分析中顯示下列IC₅₀值：

實例	LXR α 結合	LXR β 結合
	IC ₅₀ [微莫耳/升]	IC ₅₀ [微莫耳/升]
50	0.02	0.006
80	0.03	0.05

該等結果使用前述試驗獲得。

式(I)化合物及其醫藥可接受鹽及酯可使用作為醫藥(例如呈醫藥製劑形式)。該醫藥製劑可經體內投藥如口服(如呈錠劑、包衣錠劑、糖衣錠、硬及軟明膠膠囊、溶液、乳液或懸浮液形式)、鼻內投藥(如呈鼻內噴霧劑形式)或直腸投藥(如呈栓劑形式)。然而，該投藥亦可以非經腸道進行，如肌肉內或靜脈內投藥(如呈注射溶液形式)。再者，投藥亦可局部進行(如呈軟膏、乳霜或油劑形式)。

式(I)化合物及其醫藥可接受鹽及酯可以用於製造錠劑、包衣錠劑、糖衣錠及硬明膠膠囊之醫藥惰性、無機或有機佐劑處理。可使用乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽類等作為例如錠劑、糖衣錠及硬明膠膠囊之佐劑。

軟明膠膠囊之適宜佐劑為例如植物油、蠟、脂肪、半固體物質及液體多元醇等。

製造溶液及糖漿之適宜佐劑為例如水、多元醇、糖類、逆轉糖、葡萄糖等。

注射溶液之適宜佐劑為例如水、醇類、多元醇、甘油、植物油等。

栓劑之適宜佐劑為例如天然或硬化油、蠟、脂肪、半固體或液體多元醇等。

局部製劑之適宜佐劑為甘油酯、半合成及合成甘油酯、氫化油、液體蠟、液體石蠟、液體脂肪醇、固醇、聚乙二醇及纖維素衍生物。

再者，此醫藥製劑可含有保存劑、溶解劑、黏度增加物

質、安定劑、濕潤劑、乳化劑、甜味劑、著色劑、矯味劑、改變滲透壓之鹽類、緩衝劑、遮蔽劑或抗氧化劑。其亦可含其他治療有效物質。

本發明之式(I)化合物及其醫藥可接受鹽類可用於預防及治療增加之脂質量、增加之膽固醇量、低HDL-膽固醇、高LDL-膽固醇、動脈硬化疾病、糖尿病、非胰島素倚賴性糖尿病、代謝徵候群、不良脂血症、敗血症、發炎性疾病、皮膚疾病、結腸炎、胰臟炎、肝臟膽汁鬱滯、肝臟纖維變性、斑退化或阿滋海默氏疾病。劑量可在廣範圍內變化且當然於各特定例中將適合個體需求。通常，在口服投藥之例中，日劑量約每公斤體重約0.1毫克至20毫克，較好每公斤體重約0.5毫克至4毫克(約每人300毫克)，較好分成1-3次劑量，其由例如相同量構成應較適宜。然而，將可明瞭當顯示病情需要時，可超過上述上限。

本發明隨後藉實例加以說明，其不具有限制意味。

實例

縮寫

CH₂Cl₂=二氯甲烷，BuLi=正丁基鋰，DBU=1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯，DDQ=2,3-二氯-5,6-二氰基-對-苯并喹啉，DIPEA=N-乙基二異丙基胺，DMF=二甲基甲醯胺，EDCI=N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基羰二醯亞胺鹽酸鹽，EtOAc=乙酸乙酯，EtOH=乙醇，Et₂O=二乙醚，Et₃N=三乙胺，eq=當量，HOBT=1-羥基苯并三唑，K₂CO₃=碳酸鉀，LiAlH₄=氫化鋰鋁，LiOH=氫氧化鋰，MeOH=甲醇，

NaH=氫化鈉，NH₄Cl=氯化銨，NaOH=氫氧化鈉，NaOMe=甲氧化鈉，NCS=N-氯琥珀醯亞胺，NIS=N-碘琥珀醯亞胺，RT=室溫，TBAF=氟化四丁基銨，TESCl=氯三乙基矽烷，THF=四氫呋喃，TIPOTf=三異丙基矽烷基三氟甲烷磺酸酯。

一般備註

所有反應均在氫氣中進行。

實例 1

1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-間-甲苯基-噁唑-4-基甲基)-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇

於含 32 毫克 (0.07 毫莫耳) 1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-間-甲苯基-噁唑-4-基甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇 (實例 47) 之 0.5 毫升甲苯溶液中添加 29 毫克 (0.33 毫莫耳) MnO₂ 粉末，使混合物在 70°C 下攪拌 10 小時。過濾且蒸發溶劑，獲得 33 毫克 (定量) 灰色固體 1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-間-甲苯基-噁唑-4-基甲基)-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇，MS: 483 (M H⁺)。

實例 2

2-(1-苄基-3-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇

於含 100 毫克 (0.26 毫莫耳) 2-(1-苄基-2-甲基-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇 (實例 80) 之 1 毫升乙腈溶液中添加 25 毫克 (0.185 毫莫耳) NCS。在 RT 下攪拌 2 小時後，將混合物倒入飽和 NH₄Cl 及 Et₂O 水溶液中。使相分離且以

Et₂O萃取水相一次。合併之有機相以Na₂SO₄脫水且蒸發。在矽膠上經正庚烷/CH₂Cl₂ 1:3管柱層析，獲得70毫克(65%)白色固體2-(1-苄基-3-氯-2-甲基-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇，MS: 420 ((M-H⁻), 1Cl)。

實例 3

2-{1-[2-(4-乙基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇

類似實例1般，自2-{1-[2-(4-乙基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇(實例49)製備深棕色固體2-{1-[2-(4-乙基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇，MS:497 (MH⁺)。

實例 4

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(3-三氟甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇

類似實例1般，自1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[5-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇(實例56)製備淡黃色固態1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(3-三氟甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇，MS: 535 (M-H⁻)。

實例 5

2-(1-苄基-3-氯-2-甲基-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇

於含21毫克(0.054毫莫耳)2-(1-苄基-2-甲基-1H-吡啶-5-

基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇(實例80)之1毫升二氯甲烷溶液中添加16毫克(0.065毫莫耳)1-氟吡啶噻三氟甲烷磺酸鹽。在RT下攪拌72小時後，將混合物倒入飽和NH₄Cl水溶液及Et₂O中。使相分離且以Et₂O萃取水相一次。合併之有機相以Na₂SO₄脫水且蒸發。在矽膠上經正庚烷/EtOAc 4:1管柱層析，獲得2.5毫克(11%)淡棕色蠟狀固體2-(1-苄基-3-氯-2-甲基-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇，MS: 404 ((M-H)⁻。

實例6

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇

類似實例1般，自1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇(實例52)製備淡黃色固態1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇，MS: 485 (M-H)⁻。

實例7

1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(3-嗎啉-4-基甲基-苄基)-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇

類似實例9般，自{3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苯基}-嗎啉-4-基-甲酮(實例33)製備淡黃色油狀1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(3-嗎啉-4-基甲基-苄基)-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇，MS: 487 (MH⁺)。

實例8

3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苯甲酸甲酯

類似實例1般，自3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-苯甲酸甲酯(實例51)製備淡黃色固態3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苯甲酸甲酯，MS: 446 (MH⁺)。

實例9

2-[1-(3-二甲胺基甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡啶-5-基]-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇

含7毫克(0.0153毫莫耳)N,N-二甲基-3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苄鹽胺(實例34)之0.2毫升THF溶液以0.006毫升(0.031毫莫耳)硼烷二甲基硫醚處理。使混合物在70℃下攪拌10小時，以MeOH處理且濃縮。在矽膠上以正庚烷/EtOAc 4:1至1:1管柱層析，獲得5毫克(72%)淡黃色油狀2-[1-(3-二甲胺基甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡啶-5-基]-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇，MS: 445 (MH⁺)。

實例10

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇

類似實例1般，自1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇(實例54)製備淡黃色固態1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-

吡啶-5-基}-丙-2-醇，MS: 499 (M-H)⁻。

實例 11

1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(2-三氟甲基-喹啉-6-基甲基)-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇

類似實例 1 般，自 1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(2-三氟甲基-喹啉-6-基甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇(實例 58)製備橘色固態 1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(2-三氟甲基-喹啉-6-基甲基)-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇，MS: 507(MH⁺)。

實例 12

2-{1-[2-(3-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇

類似實例 1 般，自 2-{1-[2-(3-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇(實例 53)製備淡棕色固體 2-{1-[2-(3-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇，MS: 503 (MH⁺, 1Cl)。

實例 13

2-{1-[2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇

類似實例 1 般，自 2-{1-[2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇(實例 62)製備淡棕色固體 2-{1-[2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-

丙-2-醇，MS:503 (MH^+ ，1Cl)。

實例 14

1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-1-喹啉-2-基甲基-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇

類似實例1般，自1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-1-喹啉-2-基甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇(實例63)製備淡黃色油狀1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-1-喹啉-2-基甲基-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇，MS: 439 (MH^+)。

實例 15

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇

類似實例1般，自1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇(實例59)製備淡黃色固態1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇，MS: 535 (M-H^-)。

實例 16

2-(1-苄基-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇

16.1

含5克(41.96毫莫耳)吡啶之DMF溶液以5.8克(41.96毫莫耳) K_2CO_3 處理，接著在0℃及劇烈攪拌下以5.5毫升(46.2毫莫耳)苄基溴逐滴處理。使混合物在RT下攪拌10小時，接著在60℃下攪拌2小時。將所得黏稠漿料物質分配在飽和 NH_4Cl 水溶液及 Et_2O 中。合併之有機相以 Na_2SO_4 脫水，

且蒸發溶劑，獲得6.1克(69%)N-苄基吡啶，MS: 210 (MH⁺)。

16.2

6.1克(29.15毫莫耳)N-苄基吡啶以6.75克(30.7毫莫耳)六氟丙酮倍半水合物處理，且在RT下攪拌一週。分配在飽和NH₄Cl水溶液及Et₂O中。有機相以Na₂SO₄脫水，蒸發溶劑且在矽膠上經管柱層析(正庚烷/EtOAc 5:1)，獲得8.6克(78%)粉紅色油狀2-(1-苄基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇，MS: 376 (MH⁺)。

16.3

含8.5克(22.51毫莫耳)2-(1-苄基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇之60毫升甲苯溶液以9.8克(112毫莫耳)MnO₂粉末處理。混合物在RT下攪拌10小時，且在60°C下攪拌8小時。經過濾且蒸發溶劑，獲得8.0克(95%)黃色固態2-(1-苄基-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇，MS: 374 (MH⁺)。

實例 17

1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-1-苯乙基-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇

將89毫克(約0.17毫莫耳)獲得之粗製2-甲基-1-苯乙基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷氧基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-1H-吡啶(實例55)溶於1毫升甲苯中，且以92毫克(1.1毫莫耳)MnO₂粉末處理。使混合物在80°C攪拌48小時，經過濾且蒸發溶劑。殘留物溶於1毫升THF中，且以0.08毫升含

1 M TBAF之THF溶液處理。攪拌30分鐘，蒸發溶劑且在矽膠上以正庚烷/EtOAc 3:1管柱層析，獲得31毫克(約33%)淡棕色油狀1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-1-苯乙基-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇，MS: 400 (M-H)⁺。

實例 18

1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲基)-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇

類似實例1般，自1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇(實例57)製備棕色固態1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲基)-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇，MS: 469(MH⁺)。

實例 19

2-(1-苄基-2,3-二氯-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇

含400毫克(1.07毫莫耳) 2-(1-苄基-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇(實例16)之2毫升CH₂Cl₂溶液以286毫克(2.14毫莫耳)NCS逐步處理，且在RT下攪拌10小時。蒸發溶劑且在矽膠上以正庚烷/EtOAc 3:1至1:1管柱層析，獲得100毫克(21%)淡棕色油狀2-(1-苄基-2,3-二氯-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇，MS: 441 (M-H)⁺, 2Cl。

實例 20

2-{1-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇

類似實例1般，自2-{1-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇(實例66)製備紅色發泡體2-{1-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇，MS:525 (MH⁺)。

實例21

2-{1-[2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇

類似實例1般，自2-{1-[2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇(實例71)製備黃色固體2-{1-[2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇，MS:517 ((M-H)⁻, 1Cl)。

實例22

2-(1-苄基-2,3-二碘-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇

類似實例26.2般，自2-(1-苄基-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇(實例16)及NIS並在100℃攪拌而不在65℃攪拌，製備淡棕色油狀2-(1-苄基-2,3-二碘-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇，MS: 624 (M-H)⁻。

實例23

1-苄基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-1H-吡啶-2-羧醛

於含1.03克(2.56毫莫耳)2-(1-苄基-2-羥基甲基-1H-吡啶-

5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇(實例41)之10毫升甲苯溶液中添加2.22克(25.6毫莫耳) MnO_2 粉末。使混合物在 80°C 下攪拌隔夜。經矽藻土過濾，蒸發溶劑且在矽膠上以正庚烷/EtOAc 3:1管柱層析，獲得0.342克(33%)1-苄基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-1H-吡喃-2-甲醛，MS: 400 (M-H)⁻。

實例 24

2-(1-聯苯-3-基甲基-2-甲基-1H-吡喃-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇

類似實例1般，自2-(1-聯苯-3-基甲基-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡喃-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇(實例64)製備黃色黏稠油狀2-(1-聯苯-3-基甲基-2-甲基-1H-吡喃-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇，MS: 464 (MH⁺)。

實例 25

1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-1-萘-1-基甲基-1H-吡喃-5-基)-丙-2-醇

類似實例1般，自1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-1-萘-1-基甲基-2,3-二氫-1H-吡喃-5-基)-丙-2-醇(實例60)製備淡棕色固態1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-1-萘-1-基甲基-1H-吡喃-5-基)-丙-2-醇，MS: 438 (MH⁺)。

實例 26

2-(1-苄基-3-碘-1H-吡喃-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇

26.1

含6.72克(18毫莫耳)2-(1-苄基-1H-吡喃-5-基)-

1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇(實例16)之DMF溶液以4.03毫升(27.0毫莫耳)DBU處理，且接著在0℃下以4.12毫升(27毫莫耳)TESCl逐滴處理。使混合物在RT下攪拌2小時且蒸發溶劑。在矽膠上以正庚烷/EtOAc 6:1管柱層析，獲得7.7克(88%)淡黃色油狀1-苄基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷氧基-1-三氟甲基-乙基)-1H-吡啶，MS: 489 (MH⁺)。

26.2

含1克(2.1毫莫耳) 1-苄基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷氧基-1-三氟甲基-乙基)-1H-吡啶之7毫升DMF溶液在0℃下以1.94克(8.6毫莫耳)NIS處理，且在65℃下攪拌2小時。將混合物倒入含NaS₂O₃之飽和NH₄Cl水溶液及Et₂O之混合物中。使相分離，且以Et₂O萃取水相。合併之有機相以Na₂SO₄脫水且蒸發，獲得1.1克(72%)1-苄基-3-碘-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷氧基-1-三氟甲基-乙基)-1H-吡啶，將其50毫克溶於1毫升MeOH中，且以0.2毫升含2M NaOMe之MeOH處理。在RT下攪拌30分鐘後，將粗製混合物分散於HCl水溶液及Et₂O中。合併之有機層以Na₂SO₄脫水且蒸發。在矽膠上以正庚烷/EtOAc 4:1管柱層析，獲得30毫克淡棕色固態2-(1-苄基-3-碘-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇，MS 498 (M-H)⁻。

實例 27

N-苄基-N-甲基-3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苄醯胺

類似實例34般，自3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三

氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苯甲酸(實例31)及N-甲基苄基胺製備無色固態N-苄基-N-甲基-3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苄醯胺，MS: 535 (MH^+)。

實例 28

4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苯甲酸甲酯

類似實例1般，自4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-苯甲酸甲酯(實例69)製備淡黃色固態4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苯甲酸甲酯，MS: 446 (MH^+)。

實例 29

N-甲基-3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-N-苄乙基-苄醯胺

類似實例34般，自3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苯甲酸(實例31)及N-甲基-2-苄乙基胺製備無色固態N-甲基-3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-N-苄乙基-苄醯胺，MS: 549 (MH^+)。

實例 30

(甲基-{3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苄甲醯基}-胺基)-乙酸乙酯

類似實例34般，自3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苯甲酸(實例31)及肌胺酸乙

酯鹽酸鹽製備無色固態(甲基-{3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苯甲醯基}-胺基)-乙酸乙酯，MS: 531 (MH^+)。

實例 31

3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苯甲酸

類似實例 68 般，自 3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苯甲酸甲酯(實例 8)製備紅色固態 3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苯甲酸，MS: 430 ($M-H^-$)。

實例 32

N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-N-甲基-3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苄醯胺

類似實例 34 般，自 3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苯甲酸(實例 31)及 [2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-甲基-胺製備無色固態 N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-N-甲基-3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苄醯胺，MS: 588 (MH^+)。

實例 33

{3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苯基}-嗎啉-4-基-甲酮

類似實例 34 般，自 3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苯甲酸(實例 31)及嗎啉製備無色固態 {3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙

基)-吡啶-1-基甲基]-苯基}-嗎啉-4-基-甲酮，MS: 501 (MH⁺)。

實例 34

N,N-二甲基-3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苄醯胺

含 60 毫克 (0.139 毫莫耳) 3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苯甲酸 (實例 31) 之 1 毫升 THF 溶液以 31 毫克 (0.417 毫莫耳) 二甲基胺鹽酸鹽、0.09 毫升 (0.834 毫莫耳) N-甲基嗎啉、3.7 毫克 (0.028 毫莫耳) HOBt 及 37 毫克 (0.195 毫莫耳) EDCI 處理。使混合物在 RT 下攪拌 10 小時且蒸發溶劑。在矽膠上以正庚烷/EtOAc 4:1 至 1:1 管柱層析，獲得 39 毫克 (60%) 無色固態 N,N-二甲基-3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苄醯胺，MS: 459 (MH⁺)。

實例 35

N-甲基-3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-N-(2-吡啶-2-基-乙基)-苄醯胺

類似實例 34 般，自 3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苯甲酸 (實例 31) 及 2-(2-胺基乙基)吡啶製備無色固態 N-甲基-3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-N-(2-吡啶-2-基-乙基)-苄醯胺，MS: 550 (MH⁺)。

實例 36

N-甲基-3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-

吡啶-1-基甲基]-N-吡啶-2-基甲基-苄醯胺

類似實例34般，自3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苯甲酸(實例31)及甲基吡啶-2-基甲基胺製備無色固態N-甲基-3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-N-吡啶-2-基甲基-苄醯胺，MS: 536 (MH⁺)。

實例37

2-[1-苄基-2-(1-羥基-乙基)-1H-吡啶-5-基]-1,1,1,3,3,3-六

氟-丙-2-醇

37.1

在0°C於含0.33克(0.82毫莫耳)1-苄基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-1H-吡啶-2-甲醛(實例23)之3毫升DMF溶液中添加0.15毫升(0.99毫莫耳)DBU，接著添加0.17毫升(0.99毫莫耳)TESCl。使混合物在RT下攪拌隔夜，接著倒入飽和NH₄Cl水溶液及Et₂O之混合物中。使相分離且以Et₂O萃取水相。合併之有機相以Na₂SO₄脫水且蒸發，獲得0.389克(92%)1-苄基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷氧基-1-三氟甲基-乙基)-1H-吡啶-2-羧醛，MS: 516 (MH⁺)。

37.2

在0°C下及氬氣流中，於含0.11克(0.21毫莫耳)1-苄基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷氧基-1-三氟甲基-乙基)-1H-吡啶-2-羧醛之3毫升THF溶液中滴加0.14毫升(0.42毫莫耳)溴化甲基鎂。使混合物在RT下攪拌1.5 h，且倒入飽和NH₄Cl水溶液及Et₂O之混合物中。使相分離且以Et₂O萃取水相。

合併之有機相以 Na_2SO_4 脫水且蒸發，獲得0.118克(定量)粗製1-[1-苄基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷氧基-1-三氟甲基-乙基)-1H-吡啶-2-基]-乙醇，使之溶於2毫升THF中，且以0.43毫升(0.43毫莫耳)之1 M TBAF之THF溶液處理，攪拌一小時，接著倒入飽和 NH_4Cl 水溶液及 Et_2O 之混合物中。使相分離且以 Et_2O 萃取水相。合併之有機相以 Na_2SO_4 脫水且蒸發，獲得0.066克(74%)黃色固態2-[1-苄基-2-(1-羥基-乙基)-1H-吡啶-5-基]-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇，MS: 418 (M-H)⁻。

實例 38

1-[1-苄基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-1H-吡啶-2-基]-丙-1-醇

類似實例37.2般，自1-苄基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷氧基-1-三氟甲基-乙基)-1H-吡啶-2-羧醛及溴化乙基鎂製備橘色蠟狀固態1-[1-苄基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-1H-吡啶-2-基]-丙-1-醇，MS: 432 (MH⁺)。

實例 39

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-異丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇

類似實例1般，自1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-異丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇(實例73)製備淡黃色固態1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-異丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇，MS: 525 (M-H)⁻。

實例 40

1,1,1,3,3,3-六氟-2-[1-(2-羥基-1-苄基-乙基)-2-甲基-1H-吡
啶-5-基]-丙-2-醇

含40毫克(0.094毫莫耳) 1,1,1,3,3,3-六氟-2-[1-(2-羥基-1-苄基-乙基)-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇(實例70)之1毫升甲苯溶液以45毫克(0.47毫莫耳)MnO₂處理。在80℃下攪拌8小時後，添加0.5毫升二噁烷及22毫克(0.094毫莫耳)DDQ。所得混合物在RT下攪拌隔夜且倒入飽和NH₄Cl之水溶液及Et₂O中。使相分離，且以Et₂O萃取水相。合併之有機相以Na₂SO₄脫水且蒸發。在矽膠上以正庚烷/EtOAc 2:1管柱層析，獲得15毫克(38%)棕色油狀1,1,1,3,3,3-六氟-2-[1-(2-羥基-1-苄基-乙基)-2-甲基-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇，MS: 418 (MH)⁺。

實例 41

2-(1-苄基-2-羥基甲基-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-
2-醇

41.1

於含5克(19毫莫耳)5-溴吡啶-2-羧酸乙酯之20毫升無水DMF溶液中逐次添加1.06克(24毫莫耳)NaH(55%於油中)。使混合物在RT下攪拌45分鐘，以2.9毫升(24毫莫耳)苄基溴逐滴處理，且攪拌三小時。添加飽和NH₄Cl水溶液及Et₂O後，使相分離且以Et₂O萃取水相。合併之有機相以Na₂SO₄脫水且蒸發，獲得6.7克(98%)橘色油狀粗製5-溴-1-苄基吡啶-2-羧酸乙酯，MS: 358 (MH)⁺。

41.2

在0℃下於含6.7克(19毫莫耳) 5-溴-1-苄基吡啶-2-羧酸乙酯之25毫升無水THF溶液中逐次添加1.42克(37毫莫耳) LiAlH_4 ，且使所得混合物在0℃下攪拌2 h。添加飽和 NH_4Cl 水溶液及 Et_2O 後，使相分離且以 Et_2O 萃取水相。合併之有機相以 Na_2SO_4 脫水且蒸發，獲得5.8克(約19毫莫耳)[5-溴-1-(苄基)-1H-吡啶-2-基]-甲醇，使之溶於30毫升 CH_2Cl_2 中，且在0℃下以4.75毫升(28毫莫耳) DIPEA、7.5毫升(28毫莫耳) TIPSOTf 處理。使混合物在RT下攪拌1h，且添加於飽和 NH_4Cl 水溶液及 Et_2O 中。使相分離且以 Et_2O 萃取水相。合併之有機相以 Na_2SO_4 脫水且蒸發，獲得7.3克(81%) 灰白色固態 5-溴-1-(苄基)-2-三異丙基矽烷氧基甲基-1H-吡啶，MS: 473 (MH^+)。

41.3

在-78℃及氬氣中，於含0.98克(2.1毫莫耳) 1-苄基-5-溴-2-三異丙基矽烷氧基甲基-1H-吡啶之10毫升THF溶液中滴加1.42毫升(1.1當量) 含1.6 M BuLi 之THF溶液。使混合物在RT下攪拌15分鐘。再度將溶液冷卻至-78℃，且使六氟丙酮以氣泡通入溶液中1分鐘。持續攪拌10分鐘，接著添加冰塊，且將混合物倒入飽和 NH_4Cl 水溶液及 Et_2O 中。使相分離且以 Et_2O 萃取水相。合併之有機相以 Na_2SO_4 脫水且蒸發。在矽膠上以正庚烷/ EtOAc 2:1 管柱層析，獲得707毫克(61%) 2-(1-苄基-2-三異丙基矽烷氧基甲基-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇，MS: 558 (M-H^-)。

41.4

於含 0.93 克 (1.66 毫莫耳) 2-(1-苄基-2-三異丙基矽烷氧基甲基-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇之 10 毫升 THF 溶液中添加 1.66 毫升 (1.66 毫莫耳) 含 1 M 氟化四丁基銨之 THF 溶液。使混合物在 RT 下攪拌 1 h，且倒入飽和 NH_4Cl 水溶液及 Et_2O 中。使相分離且以 Et_2O 萃取水相。合併之有機相以 Na_2SO_4 脫水且蒸發，獲得 1.0 克 (定量) 淡黃色半固態 2-(1-苄基-2-羥基甲基-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇，MS: 402 (M-H)⁻。

實例 42

N-環己基-N-甲基-3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苄醯胺

類似實例 34 般，自 3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苯甲酸 (實例 31) 及 N-甲基環己基胺製備無色固態 N-環己基-N-甲基-3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苄醯胺，MS: 527 (MH⁺)。

實例 43

2-[1-(5-氟-苯并[b]噻吩-3-基甲基)-2-甲基-2,3-二氫-1-基]-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇

類似實例 51.3 般，自 2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷氧基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-1H-吡啶 (實例 51.2) 及 5-氟-3-氟甲基-苯并[b]噻吩製備淡棕色油狀 2-[1-(5-氟-苯并[b]噻吩-3-基甲基)-2-甲基-2,3-二氫-1-基]-1,1,1,3,3,3-六

氟-丙-2-醇，MS: 478 (M-H)⁻。

實例 44

1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-3-苯基-異噁唑-4-基
甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇

類似實例 51.3 般，自 2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷
氧基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-1H-吡啶 (實例 51.2) 及 4-
氟甲基-5-甲基-3-苯基-異噁唑製備淡棕色油狀 1,1,1,3,3,3-
六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-3-苯基-異噁唑-4-基甲基)-2,3-二
氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇，MS: 469 (M-H)⁻。

實例 45

2-(2-氟-苯基)-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基
乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-噁唑-5-羧酸甲酯

45.1

類似 Cynkowski 等人 (J. Chem. Soc. Chem. Commun.
1995, 2335-2336)、Bouillot 等人 (WO 2004006922) 及 Morita
等人 (JP09095482) 之程序，自 2-氟苯甲醛及消旋甘胺酸製
備 4-溴甲基-2-(2-氟-苯基)-噁唑-5-羧酸甲酯。

45.2

類似實例 51.3 般，自 2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷
氧基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-1H-吡啶及 4-溴甲基-2-(2-
氟-苯基)-噁唑-5-羧酸甲酯製備黃色油狀 2-(2-氟-苯基)-4-
[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基乙基)-2,3-二氫-
吡啶-1-基甲基]-噁唑-5-羧酸甲酯，MS: 547 ((M-H)⁻,
1CI)。

實例 46

1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-鄰-甲苯基-噁唑-4-基甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇

46.1

類似 Binggeli 等人 (WO 200292084) 之程序，自 2-甲基-苯甲醛製備 2-(2-甲基-苯基)-4-氯甲基-5-甲基-噁唑。

46.2

類似實例 51.3 般，自 2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷氧基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-1H-吡啶 (實例 51.2) 及 2-(2-甲基苯基)-4-氯甲基-5-甲基-噁唑製備 1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-鄰-甲苯基-噁唑-4-基甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇。

實例 47

1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-間-甲苯基-噁唑-4-基甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇

47.1

類似 Binggeli 等人 (WO 200292084) 之程序，自 3-甲基-苯甲醛製備 4-氯甲基-2-(3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑。

47.2

類似實例 51.3 般，自 2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷氧基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-1H-吡啶 (實例 51.2) 及 4-氯甲基-2-(3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑製備綠色固態 1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-間-甲苯基-噁唑-4-基甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇，MS: 485

(MH⁺)。

實例 48

2-(1-苄基-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六
氟-丙-2-醇

48.1

於含 1 克 (7.5 毫莫耳) 2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶之無水 DMF 溶液中添加 1.03 克 (7.5 毫莫耳) K₂CO₃，接著滴加 0.97 毫升 (8.0 毫莫耳) 苄基溴。使混合物在 RT 下攪拌 3 小時，接著分散於 Et₂O 及飽和 NH₄Cl 水溶液中。合併之有機層以 Na₂SO₄ 脫水且蒸發，獲得 1.7 克 (定量) 淡藍色油之粗製 1-苄基-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶，MS: 224 (MH⁺)。

48.2

於 523 毫克 (2.34 毫莫耳) 1-苄基-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶中添加 1.28 毫升 (12 毫莫耳) 六氟丙酮倍半水合物。使混合物在 80°C 下攪拌 4 小時，接著分散於 Et₂O 及飽和 NH₄Cl 水溶液中。合併之有機層以 Na₂SO₄ 脫水且蒸發。在矽膠上以正庚烷/EtOAc 4:1 管柱層析，獲得 311 毫克 (34%) 淡綠色油狀 2-(1-苄基-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇，MS: 388 (M-H)⁻。

實例 49

2-{1-[2-(4-乙基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-
二氫-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇

49.1

類似 Binggeli 等人 (WO 200292084) 之程序，自 3-乙基-

苯甲醛製備2-(3-乙基-苯基)-4-氯甲基-5-甲基-噁唑。

49.2

類似實例51.3般，自2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷氧基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-1H-吡啶(實例51.2)及2-(3-乙基-苯基)-4-氯甲基-5-甲基-噁唑製備橘色膠體狀2-{1-[2-(4-乙基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇，MS: 499 (MH⁺)。

實例50

1,1,1,3,3,3-六氟-2-[1-(3-羥基甲基-苄基)-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇

含1.29克(2.24毫莫耳)3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-苯甲酸甲酯(實例51)之5毫升THF溶液在0℃下以87毫克(2.24毫莫耳)LiAlH₄處理。使混合物在RT下攪拌1 h，接著以MeOH及H₂O處理。分散於Et₂O及飽和NH₄Cl水溶液中。合併之有機層以Na₂SO₄脫水且蒸發，獲得1.07克(90%){3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷氧基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-苯基}-甲醇，將其50毫克溶於1毫升THF中，且以0.14毫升含1 M TBAF之THF溶液處理。在RT下攪拌2小時後，將溶液分散於Et₂O及飽和NH₄Cl水溶液中。合併之有機相以Na₂SO₄脫水且蒸發，獲得49毫克(定量)黃色膠體狀1,1,1,3,3,3-六氟-2-[1-(3-羥基甲基-苄基)-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇，MS: 420

(MH⁺)。

實例 51

3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二 氫-吡啶-1-基甲基]-苯甲酸甲酯

51.1

在 0℃ 下於 2.5 毫升 (19.1 毫莫耳) 2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶中滴加 2.1 毫升 (19.1 毫莫耳) 六氟丙酮倍半水合物。在 80℃ 下攪拌 12 小時後，將混合物分散於 Et₂O 及飽和 NH₄Cl 水溶液中。合併之有機層以 Na₂SO₄ 脫水且蒸發。在矽膠上以正庚烷/EtOAc 4:1 管柱層析，獲得 1.41 克 (25%) 灰白色固態 1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇，MS: 300 (MH⁺)。

51.2

於含 5.9 克 (19.7 毫莫耳) 1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇之 DMF 溶液中添加 2.94 毫升 (19.7 毫莫耳) DBU，且於 30 分鐘後添加 3.3 毫升 (19.7 毫莫耳) TESC1。10 小時後，添加額外 0.44 毫升 (3.0 毫莫耳) DBU 及 1.65 毫升 (9.85 毫莫耳) TESC1，且持續攪拌 2 小時。真空蒸發溶劑及過量之 TESC1，且將殘留物分配於 Et₂O 及飽和 NH₄Cl 水溶液中。合併之有機相以 Na₂SO₄ 脫水且蒸發，獲得 8.1 克 (99%) 紅色液態 2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷氧基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-1H-吡啶，MS: 414 (MH⁺)。

51.3

於含94毫克(0.23毫莫耳)2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷氧基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-1H-吡啶之0.5毫升DMF溶液中添加104毫克(0.45毫莫耳)3-氟甲基-苯甲酸甲酯，且使混合物在80℃下攪拌10小時。冷卻至RT後，混合物以0.5毫升含1 M TBAF之THF溶液處理，且在60℃下攪拌一小時。蒸發溶劑且在矽膠上以EtOAc/正庚烷層析，獲得58毫克(99%)淡紅色油狀3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-苯甲酸甲酯，MS: 448 (MH⁺)。

實例 52

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇

52.1

類似 Bingeli 等人 (WO 200292084) 之程序，自 1-氟-苯甲醛製備 2-(2-氟-苯基)-4-氟甲基-5-甲基-噁唑。

52.2

類似實例 51.3 般，自 2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷氧基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-1H-吡啶 (實例 51.2) 及 2-(2-氟-苯基)-4-氟甲基-5-甲基-噁唑製備淡黃色油狀 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇，MS: 487 (M-H)⁻。

實例 53

2-{1-[2-(3-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二

氫-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇

53.1

類似 Binggeli 等人 (WO 200292084) 之程序，自 3-氯苯甲醛製備 4-氯甲基-2-(3-氯-苯基)-5-甲基-噁唑。

53.2

類似實例 51.3 般，自 2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷氧基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-1H-吡啶 (實例 51.2) 及 4-氯甲基-2-(3-氯-苯基)-5-甲基-噁唑製備淡黃色固態 2-{1-[2-(3-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇，MS: 505 (MH⁺), 1CI。

實例 54

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇

54.1

類似 Binggeli 等人 (WO 200292084) 之程序，自 4-氟-3-甲基-苯甲醛製備 2-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-氯甲基-5-甲基-噁唑。

54.2

類似實例 51.3 般，自 2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷氧基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-1H-吡啶 (實例 51.2) 及 2-(4-氟-3-甲基-苯基)-4-氯甲基-5-甲基-噁唑製備淡黃色固態 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇，MS:

501 (M-H)⁺。

實例 55

1,1,1,3,3,3-六氟-2-(-甲基-1-苯乙基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇

含 101 毫克 (0.24 毫莫耳) 2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷氧基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-1H-吡啶 (實例 51.2) 之 CH₂Cl₂ 溶液在 0°C 下以 0.05 毫升 (0.3 毫莫耳) DIPEA 處理，接著以 0.03 毫升 (0.24 毫莫耳) 苯基乙醯基溴處理。混合物在 RT 下攪拌 3 小時，再分配於 Et₂O 及飽和 NH₄Cl 水溶液中。合併之有機相以 Na₂SO₄ 脫水且蒸發，獲得 120 毫克 1-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷氧基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基]-2-苯基-乙酮。將該粗產物溶於 2 毫升 THF 中，且以 0.9 毫升含 1 M BH₃ 之 THF 溶液處理。在 RT 下攪拌 10 小時後，將混合物分配於 Et₂O 及飽和 NH₄Cl 水溶液中。合併之有機相以 Na₂SO₄ 脫水且蒸發，獲得 135 毫克 2-甲基-1-苯乙基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷基氧基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-1H-吡啶，將其 30 毫克溶於 1 毫升 THF 中，且以 0.07 毫升含 1 M TBAF 之 THF 溶液處理。攪拌 30 分鐘，經蒸發且在矽膠上以正庚烷/EtOAc(4:1) 管柱層析，獲得 12 毫克 (51%) 無色蠟狀固態 1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-1-苯乙基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇，MS: 404 (MH⁺)。

實例 56

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[5-甲基-2-(3-三氟甲基-苯

基)-呋唑-4-基甲基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇

56.1

類似 Binggeli 等人 (WO 200292084) 之程序，自 3-三氟甲基-苯甲醛製備 2-(3-三氟甲基-苯基)-4-氯甲基-5-甲基-呋唑。

56.2

類似實例 51.3 般，自 2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷氧基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-1H-吡啶 (實例 51.2) 及 2-(3-三氟甲基-苯基)-4-氯甲基-5-甲基-呋唑製備黃色油狀 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[5-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-呋唑-4-基甲基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇，MS: 537 (M-H)⁺。

實例 57

1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-苯基-呋唑-4-基甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇

57.1

類似 Binggeli 等人 (WO 200292084) 之程序，自苯甲醛製備 4-氯甲基-5-甲基-2-苯基-呋唑。

57.2

類似實例 51.3 般，自 2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷氧基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-1H-吡啶 (實例 51.2) 及 4-氯甲基-5-甲基-2-苯基-呋唑製備黃色固態 1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-苯基-呋唑-4-基甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇，MS: 471 (MH⁺)。

實例 58

1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(2-三氟甲基-喹啉-6-基甲基)-
2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇

類似實例 51.3 般，自 2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷
氧基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-1H-吡啶(實例 51.2)及 6-
氟甲基-2-三氟甲基-喹啉製備淡黃色油狀 1,1,1,3,3,3-六氟-
2-[2-甲基-1-(2-三氟甲基-喹啉-6-基甲基)-2,3-二氫-1H-吡
啶-5-基]-丙-2-醇，MS: 509 (MH⁺)。

實例 59

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯
基)-呋喃-4-基甲基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇

59.1

類似 Binggeli 等人 (WO 200292084) 之程序，自 4-三氟甲
基-苯甲醛製備 2-(4-三氟甲基-苯基)-4-氟甲基-5-甲基-呋
喃。

59.2

類似實例 51.3 般，自 2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷
氧基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-1H-吡啶(實例 51.2)及 2-
(4-三氟甲基-苯基)-4-氟甲基-5-甲基-呋喃製備黃色半固態
1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯
基)-呋喃-4-基甲基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇，
MS: 537 (M-H)⁻。

實例 60

1,1,1,3,3,3-六氟-2-(-甲基-1-萘-1-基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-

基)-丙-2-醇

類似實例 51.3 般，自 2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷基氧基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-1H-吡啶(實例 51.2)及 1-氯甲基苯製備淡棕色固態 1,1,1,3,3,3-六氟-2-(-甲基-1-苯-1-基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇，MS: 440 (MH^+)。

實例 61

[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基]-苯基-乙酸甲酯

含 0.14 克 (0.34 毫莫耳) 2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷基氧基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-1H-吡啶(實例 51.2)之 1.5 毫升甲醇溶液以 0.028 克 (0.34 毫莫耳) 乙酸钠及 0.053 毫升 (0.34 毫莫耳) 溴苯基甲基乙酸酯處理。使混合物在壓力管中，100°C 下攪拌 10 小時，接著分配於 Et_2O 及飽和 NH_4Cl 水溶液中。合併之有機相以 Na_2SO_4 脫水且蒸發。在矽膠上以正庚烷/ $EtOAc$ 4:1 管柱層析，獲得 170 毫克無色黏稠油狀 [2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基]-苯基-乙酸甲酯，MS: 448 (MH^+)。

實例 62

2-{1-[2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇

62.1

類似 Binggeli 等人 (WO 200292084) 之程序，自 4-氯-苯甲醛製備 4-氯甲基-2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噁唑。

62.2

類似實例 51.3 般，自 2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷氧基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-1H-吡啶(實例 51.2)及 4-氯甲基-2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噁唑製備淡黃色固態 2-{1-[2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇，MS: 505 (MH^+)。

實例 63

1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-1-噁嗪-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇

類似實例 51.3 般，自 2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷氧基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-1H-吡啶(實例 51.2)及 2-氯甲基-噁嗪製備黃色半固態 1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-1-噁嗪-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇，MS: 441 (MH^+)。

實例 64

2-(1-聯苯-3-基甲基-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇

類似實例 51.3 般，自 2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷基氧基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-1H-吡啶(實例 51.2)及 3-氯甲基聯苯製備棕色油狀 2-(1-聯苯-3-基甲基-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇，MS: 466 (MH^+)。

實例 65

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苄

基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇

65.1

類似 Binggeli 等人 (WO 97019311) 製備 4-氯甲基-苯氧基
苯所述之程序，製備 4-氯甲基-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯。

65.2

類似實例 51.3 般，自 2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷
基氧基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-1H-吡啶 (實例 51.2) 及
4-氯甲基-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯製備淡棕色油狀
1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苄
基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇，MS: 550 (M-H)⁻。

實例 66

2-{1-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-
2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇

66.1

類似 Binggeli 等人 (WO 200292084) 之程序，自 4-第三丁
基-1-苯甲醛製備 2-(4-第三丁基-苯基)-4-氯甲基-5-甲基-噁
唑。

66.2

類似實例 51.3 般，自 2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷
氧基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-1H-吡啶 (實例 51.2) 及 2-
(4-第三丁基-苯基)-4-氯甲基-5-甲基-噁唑製備紅色固態 2-
{1-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-
2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇，MS:
527 (MH⁺)。

實例 67

2-(1-二苯甲基-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇

類似實例 51.3 般，自 2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷基氧基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-1H-吡啶(實例 51.2)及二苯基甲基溴製備黃色油狀 2-(1-二苯甲基-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇，MS: 466 (MH⁺)。

實例 68

3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-苯甲酸

含 66 毫克 (0.118 毫莫耳) 3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-苯甲酸甲酯(實例 61)之 0.5 毫升 THF 溶液以 0.2 毫升 1M LiOH 水溶液處理，且在 RT 下攪拌 10 小時。蒸發溶劑且將殘留物分配於 EtOAc 及飽和 NH₄Cl 水溶液中。合併之有機相以 Na₂SO₄ 脫水且蒸發溶劑，獲得 51 毫克 (99%) 淡黃色膠體狀 3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-苯甲酸，MS: 432 (M-H)⁻。

實例 69

4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-苯甲酸甲酯

類似實例 51.3 般，自 2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷基氧基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-1H-吡啶(實例 51.2)及

4-氯甲基-苯甲酸甲酯製備淡紅色油狀4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吲哚-1-基甲基]-苯甲酸甲酯，MS: 448 (MH⁺)。

實例 70

1,1,1,3,3,3-六氟-2-[1-(2-羥基-1-苯基-乙基)-2-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基]-丙-2-醇

70.1

於含114毫克(0.275毫莫耳)2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷基氧基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-1H-吲哚(實例51.2)之1毫升乙腈溶液中添加0.063毫升(0.55毫莫耳)消旋苯基環氧乙烷及58毫克(55毫莫耳)高氯酸鋰。在80°C下攪拌18小時後，將混合物分配於Et₂O及飽和NH₄Cl水溶液中。合併之有機層以Na₂SO₄脫水且蒸發。在矽膠上以正庚烷/EtOAc 4:1管柱層析，獲得77毫克(52%)2-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷基氧基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吲哚-1-基]-2-苯基-乙醇，MS: 534 (MH⁺)。

70.2

於含19毫克(0.036毫莫耳)2-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷基氧基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吲哚-1-基]-2-苯基-乙醇之0.5毫升THF溶液中添加0.043毫升(0.043毫莫耳)含1M TBAF之THF溶液。在RT下攪拌24小時後，將混合物分配於Et₂O及飽和NH₄Cl水溶液中。合併之有機相以Na₂SO₄脫水且蒸發。在矽膠上以正庚烷/EtOAc 2:1管柱層析，獲得9.3毫克(62%)黃色黏稠油狀1,1,1,3,3,3-六氟-2-[1-

(2-羥基-1-苯基-乙基)-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇，MS: 420 (MH⁺)。

實例 71

2-{1-[2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇

71.1

依據 Yamane 等人 (Tet.Lett., 45, 2004, 69-74 及 WO 2001019805) 所述之程序，自製備 4-氯甲基-2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噻唑。

71.2

類似實例 51.3 般，自 2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷基氧基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-1H-吡啶 (實例 51.2) 及 4-氯甲基-2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噻唑製備黃色油狀 2-{1-[2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇，MS: 519 ((M-H⁻), 1Cl)。

實例 72

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[3-(4-氯-苯氧基)-苄基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇

72.1

類似 Binggeli 等人 (WO 97019311) 製備 4-氯甲基-苯氧基苯所述之程序，製備 4-氯甲基-(4-氯-苯氧基)-苯。

72.2

類似實例 51.3 般，自 2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷基

氧基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-1H-吡啶(實例51.2)及氟甲基-3-(4-氟-苯氧基)-苯製備淡紅色油狀1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[3-(4-氟-苯氧基)-苄基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇, MS: 500 (MH)。

實例 73

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-異丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇

73.1

類似 Binggeli 等人 (WO 200292084) 之程序, 自 4-異丙氧基-苯甲醛製備 2-(4-異丙氧基-苯基)-4-氟甲基-5-甲基-噁唑。

73.2

類似實例51.3般, 自 2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷基氧基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-1H-吡啶(實例51.2)及 2-(4-異丙氧基-苯基)-4-氟甲基-5-甲基-噁唑製備淡黃色油狀1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-異丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇, MS: 527 (M-H)。

實例 74

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基甲基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇

類似實例51.3般, 自 2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷基氧基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-1H-吡啶(實例51.2)及 3-氟甲基-2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶製備淡黃色固態

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基甲基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇，
MS: 549 (MH⁺)。

實例 75

2-{1-[2-(2,5-二苯基-噁唑-4-基)-乙基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇

75.1

類似實例 85.1 般，自苯甲醛且以 1-苯基-1,2-丙二酮 2-肟置換二乙醯基單肟製備 2-(2,5-二苯基-噁唑-4-基)-乙醇。類似 Faul 等人 (Heterocycles, 2001, 55(4) 689-704) 所述之程序，經 O-甲烷磺酸酯化作用接著以 NaBr 處理，將 2-(2,5-二苯基-噁唑-4-基)-乙醇轉換成 4-(2-溴乙基)-2,5-二苯基-噁唑。

75.2

使含 100 毫克 (0.33 毫莫耳) 1,1,1,3,3,3-六氟-2-2-(2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇 (實例 51.1) 及 4-(2-溴乙基)-2,5-二苯基-噁唑之 0.5 毫升 DMF 溶液在 80°C 下攪拌隔夜。將混合物分配於飽和 NH₄Cl 水溶液及 Et₂O 中，合併之有機相以 Na₂SO₄ 脫水，且在矽膠上以正庚烷/EtOAc 4:1 管柱層析，獲得 39 毫克 (21%) 淡黃色膠體狀 2-{1-[2-(2,5-二苯基-噁唑-4-基)-乙基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇，MS: 547 (MH⁺)。

實例 76

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-異丙基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-

基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇

76.1

類似 Binggeli 等人 (WO 200292084) 之程序，自 4-異丙基-苯甲醛製備 4-氯甲基-2-(4-異丙基-苯基)-5-甲基-噁唑。

76.2

類似實例 75 般，自 1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇 (實例 51.1) 及 4-氯甲基-2-(4-異丙基-苯基)-5-甲基-噁唑製備橘色油狀 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-異丙基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇，MS: 513 (MH⁺)。

實例 77

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(2-甲氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇

77.1

類似 Binggeli 等人 (WO 200292084) 之程序，自 2-甲氧基-苯甲醛製備 4-氯甲基-2-(2-甲氧基-苯基)-5-甲基-噁唑。

77.2

類似實例 75 般，自 1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇 (實例 51.1) 及 4-氯甲基-2-(2-甲氧基-苯基)-5-甲基-噁唑製備淡黃色膠體狀 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(2-甲氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇，MS: 501 (MH⁺)。

實例 78

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[5-甲基-2-(2-三氟甲基-苯

基)-呋唑-4-基甲基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇

78.1

類似 Binggeli 等人 (WO 200292084) 之程序，自 2-三氟甲基-苯甲醛製備 4-氯甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-5-甲基-呋唑。

78.2

類似實例 75 般，自 1,1,1,3,3,3-六氟-2,2-(2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇(實例 51.1)及 4-氯甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-5-甲基-呋唑製備淡黃色膠體狀 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[5-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-呋唑-4-基甲基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇，MS: 539 (MH⁺)。

實例 79

2-{1-[2-(4-苄氧基-苯基)-5-甲基-呋唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇

79.1

類似 Binggeli 等人 (WO 200292084) 之程序，自 4-苄氧基-苯甲醛製備 4-氯甲基-2-(4-苄氧基-苯基)-5-甲基-呋唑。

79.2

類似實例 75 般，自 1,1,1,3,3,3-六氟-2,2-(2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇(實例 51.1)及 4-氯甲基-2-(4-苄氧基-苯基)-5-甲基-呋唑製備淡棕色發泡體 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-苄氧基-苯基)-5-甲基-呋唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇，MS: 577 (MH⁺)。

實例 80

2-(1-苄基-2-甲基-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇

含31毫克(0.055毫莫耳)2-(1-苄基-2-三異丙基矽烷氧基甲基-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇(實例41.3)之1毫升甲醇溶液在30毫克Pd/C(10% Pd)存在下，於大氣壓下氫化12小時。經矽藻土過濾移除觸媒，且蒸發溶劑，獲得20毫克(93%)紅色固態2-(1-苄基-2-甲基-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇，MS: 388 (MH⁺)。

實例81

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡啶-3-基甲基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇

81.1

類似Kodama等人(US6472386)所述製備5-氯甲基-1-甲基-3-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-1H-吡啶般製備5-氯甲基-1-甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡啶，但自4-三氟甲基苯乙酮起始替代3',4',5'-三甲氧基苯乙酮。

81.2

類似實例75般，自1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇(實例51.1)及5-氯甲基-1-甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡啶製備淡黃色固態1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡啶-3-基甲基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇，MS: 538 (MH⁺)。

實例82

2-{1-[2-乙基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡啶-3-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇

82.1

類似 Kodama 等人 (US6472386) 所述製備 5-氯甲基-1-乙基-3-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-1H-吡唑般製備 5-氯甲基-1-乙基-3-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑，但自 4-三氟甲基苯乙酮起始替代甲基聯胺。

82.2

類似實例 75 般，自 1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇(實例 51.1)及 5-氯甲基-1-乙基-3-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑製備黃色油狀 2-{1-[2-乙基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡啶-3-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇，MS: 552 (MH⁺)。

實例 83

(4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯氧基)-乙酸甲酯

含 40 毫克 (0.083 毫莫耳) 4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯酚(實例 99) 之 0.5 毫升 DMF 溶液以 0.01 毫升 DBU 及 0.01 毫升 (0.1 毫莫耳) 溴乙酸甲酯處理。使混合物在 RT 下攪拌隔夜，且分配於 Et₂O 及飽和 NH₄Cl 水溶液中。合併之有機相經脫水、蒸發溶劑且在矽膠上以正庚烷/EtOAc 1:1 管柱層析，獲得灰白色發泡體 (4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯氧基)-乙酸甲酯，MS: 559 (MH⁺)。

實例 84

(4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯氧基)-乙酸

類似實例 91 般，自 (4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯氧基)-乙酸甲酯 (實例 83) 製備淡黃色固態 (4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯氧基)-乙酸，MS: (545, MH⁺)。

實例 85

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[2-(2-甲基-5-苯基-呋唑-4-基)-乙基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[2-(5-甲基-2-苯基-呋唑-4-基)-乙基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇

85.1

類似 Binggeli 等人 (WO 200292084) 之程序，自苯甲醛及二乙醯基單肟製備 2-(5-甲基-2-苯基-呋唑-4-基)-乙醇。類似 Faul 等人 (Heterocycles, 2001, 55(4), 689-704) 之程序，經由 O-甲烷磺酸化作用接著以 NaBr 處理將 2-(2,5-二苯基-呋唑-4-基)-乙醇轉換成 4-(2-溴-乙基)-2,5-二苯基-呋唑。

85.2

類似實例 75 般，自 1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇 (實例 51.1) 及 4-(2-溴-乙基)-5-甲基-

2-苯基-呋唑製備淡黃色固態1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[2-(2-甲基-5-苯基-呋唑-4-基)-乙基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇，MS: 485 (MH⁺)。

實例 86

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-呋唑-5-基甲基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇

86.1

類似 Sznajdman 等人 (Bioorg. Med. Chem. Letters, 2003, 13(9) 1517-1521 及 WO 2001000603) 之程序般製備 5-氯甲基-4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-呋唑。

86.2

類似實例 75 般，自 1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇 (實例 51.1) 及 5-氯甲基-4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-呋唑製備淡黃色固態 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-呋唑-5-基甲基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇，MS: 539 (MH⁺)。

實例 87

N,N-二甲基-2-(4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯氧基)-乙醯胺

類似實例 34 般，自 (4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯氧基)-乙酸 (實例 84) 及二甲基胺鹽酸鹽製備白色發泡體 N,N-二甲基-2-(4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-

羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯氧基)-乙醯胺，MS: 572 (MH⁺)。

實例 88

2-{1-[2-(3-苄氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇

88.1

類似 Binggeli et al. (WO 200292084)之程序，自 3-苄氧基-苯甲醛製備 4-氯甲基-2-(3-苄氧基-苯基)-5-甲基-噁唑。

88.2

類似實例 75 般，自 1,1,1,3,3,3-六氟-2,2-(2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇(實例 51.1)及 2-(3-苄氧基-苯基)-4-氯甲基-5-甲基-噁唑製備橘色固態 2-{1-[2-(3-苄基氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇，MS: 577 (MH⁺)。

實例 89

4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯甲酸甲酯

89.1

類似 Binggeli et al. (WO 200292084)之程序，自 3-甲醯基-苯甲酸甲酯製備 4-(4-氯甲基-5-甲基-噁唑-2-基)-苯甲酸甲酯。

89.2

類似實例 75 般，自 1,1,1,3,3,3-六氟-2,2-(2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇(實例 51.1)及 4-(4-氯甲基-5-甲

基-呋唑-2-基)-苯甲酸甲酯製備黃色膠體狀4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯甲酸甲酯，MS: 529 (MH⁺)。

實例 90

3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯甲酸甲酯

90.1

類似 Binggeli 等人 (WO 200292084) 之程序，自 3-甲醯基-苯甲酸甲酯製備 4-(4-氯甲基-5-甲基-呋唑-2-基)-苯甲酸甲酯。

90.2

類似實例 75 般，自 1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇 (實例 51.1) 及 3-(4-氯甲基-5-甲基-呋唑-2-基)-苯甲酸甲酯製備灰白色固態 3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯甲酸甲酯，MS: 529 (MH⁺)。

實例 91

3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯甲酸

含 50 毫克 (0.095 毫莫耳) 3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯甲酸甲酯 (實例 90) 之溶液中添加 1 毫升 1 M LiOH 水溶液，且使混合物在 RT 下攪拌 1 h。以 HCl 水溶液酸化至 pH 約 3-4 後，添加 Et₂O，使相分離，且以 Et₂O 萃取

水相。合併之有機相以 Na_2SO_4 脫水且蒸發，獲得 49 毫克 (定量) 灰白色固態 3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯甲酸，MS: 513, $(\text{M}-\text{H})^-$ 。

實例 92

4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯甲酸

類似實例 91 般，自 4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯甲酸甲酯 (實例 89) 製備黃色發泡體 4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯甲酸，MS: 513 $(\text{M}-\text{H})$ 。

實例 93

3-{4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯甲酸甲酯

93.1

類似 Adam 等人 (WO 2002083652) 之程序製備 3-(4-氯甲基-呋唑-2-基)-苯甲酸甲酯。

93.2

類似實例 75 般，自 1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇 (實例 51.1) 及 3-(4-氯甲基-呋唑-2-基)-苯甲酸甲酯製備黃色發泡體 3-{4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯甲酸甲酯，MS: 515 (MH^+) 。

實例 94

2-{1-[2-(2,5-二苯基-噁唑-4-基)-乙基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇

類似實例 1 般，自 2-{1-[2-(2,5-二苯基-噁唑-4-基)-乙基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇 (實例 75) 製備灰白色固體 2-{1-[2-(2,5-二苯基-噁唑-4-基)-乙基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇，MS: 545 (MH⁺)。

實例 95

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-異丙基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇

類似實例 1 般，自 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-異丙基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇 (實例 76) 製備橘色發泡體 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-異丙基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇，MS: 511 (MH⁺)。

實例 96

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(2-甲氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇

類似實例 1 般，自 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(2-甲氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇 (實例 77) 製備淡黃色固態 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(2-甲氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇，MS: 499 (MH⁺)。

實例 97

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[5-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-呋唑-4-基甲基]-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇

類似實例 1 般，自 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[5-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-呋唑-4-基甲基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇(實例 78)製備淡黃色膠體狀 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[5-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-呋唑-4-基甲基]-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇，MS: 537 (MH⁺)。

實例 98

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-苄氧基-苯基)-5-甲基-呋唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇

類似實例 1 般，自 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-苄氧基-苯基)-5-甲基-呋唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇(實例 79)製備淡棕色發泡體 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-苄氧基-苯基)-5-甲基-呋唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇，MS: 575 (MH⁺)。

實例 99

4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯酚

含 80 毫克 (0.139 毫莫耳) 2-{1-[2-(4-苄氧基-苯基)-5-甲基-呋唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇(實例 98)之 1 毫升甲醇溶液以 2-毫克 Pd/C(10%Pd)處理，且在 H₂ 中及大氣壓下攪拌 6 小時。經過濾且蒸發溶劑，獲得 59 毫克 (87%) 淡綠色發泡體 4-{5-甲基-4-[2-甲基-

5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯酚，MS: 485 (MH^+)。

實例 100

二甲基氨基甲酸 4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯基酯
含 25 毫克 (0.052 毫莫耳) 4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-
苯酚 (實例 99) 之 1 毫升吡啶溶液以 28 毫克 (0.26 毫莫耳) 二甲基氨基甲醯氯處理，且在 60°C 下攪拌 2 小時。添加 Et_2O 及 HCl 水溶液，且使相分離。水相以 Et_2O 萃取，合併之有機相以 Na_2SO_4 脫水。蒸發溶劑且在矽膠上以正庚烷/ $EtOAc$ 1:1 管柱層析，獲得 19 毫克 (66%) 淡黃色固態二甲基氨基甲酸 4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯基酯，MS: 556 (MH^+)。

實例 101

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙基]-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇

類似實例 1 般，自 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[2-(2-甲基-5-苯基-噁唑-4-基)-乙基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇 (實例 85) 製備淡黃色固態 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙基]-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇，MS: 483 (MH^+)。

實例 102

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯

基)-嘧啶-5-基甲基]-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇

類似實例1般，自1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇(實例59)製備黃色固態1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基甲基]-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇，MS: 535 (M-H)⁻。

實例103

2-{1-[2-乙基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡啶-3-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇

類似實例1般，自2-{1-[2-乙基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡啶-3-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(實例82)製備淡黃色固體2-{1-[2-乙基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡啶-3-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇，MS: 548 (M-H)⁻。

實例104

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡啶-3-基甲基]-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇

類似實例1般，自1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡啶-3-基甲基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇(實例81)製備淡紅色固態1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡啶-3-基甲基]-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇，MS: 534 (M-H)⁻。

實例105

(4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙

基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯氧基)-乙酸甲酯

類似實例1般，自(4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯氧基)-乙酸甲酯(實例83)製備綠色膠體狀(4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯氧基)-乙酸甲酯，MS: 557 (MH⁺)。

實例106

(4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯氧基)-乙酸

類似實例91般，自(4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯氧基)-乙酸甲酯(實例105)製備黃色膠體狀(4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯氧基)-乙酸，MS: 543 (MH⁺)。

實例107

2-{3-氯-1-[2-(3-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇

類似實例2般，自2-{1-[2-(3-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇(實例12)製備灰白色固體2-{3-氯-1-[2-(3-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇，MS: 537 (MH⁺), 2CI。

實例108

吡咯啉-1-羧酸4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-

1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯基酯

類似實例100般，自4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯酚(實例99)及1-吡咯啉-羰基氯製備淡黃色固態吡咯啉-1-羧酸4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯基酯，MS: 582 (MH⁺)。

實例109

嗎啉-4-羧酸4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯基酯

類似實例100般，自4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯酚(實例99)及嗎啉-4-羰基氯製備無色膠體狀嗎啉-4-羧酸4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯基酯，MS: 598 (MH⁺)。

實例110

2-(2-氯-苯基)-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-5-羧酸

類似實例91般，自2-(2-氯-苯基)-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-5-羧酸甲酯(實例130)製備棕色固態2-(2-氯-苯基)-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-5-羧酸，MS: 533 (MH⁺), ICI。

實例111

2-{1-[2-(2-氯-苯基)-5-羥基甲基]-噁唑-4-基甲基}-2-甲基-

1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇

在0°C下含10毫克(0.018毫莫耳)2-(2-氯-苯基)-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-5-羧酸甲酯(實例130)之0.3毫升THF溶液以1毫克(0.026毫莫耳)LiAlH₄處理，且在RT下攪拌6小時。添加冰且將混合物分配於Et₂O及水中。合併之有機相經脫水且蒸發，獲得9毫克(95%)灰白色固態2-{1-[2-(2-氯-苯基)-5-羥基甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇，MS:518 (MH⁺), 1 Cl。

實例112

N,N-二甲基-2-(4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯氧基)-乙

鹽胺

類似實例1般，自N,N-二甲基-2-(4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯氧基)-乙鹽胺(實例87)製備灰白色固態N,N-二甲基-2-(4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯氧基)-乙鹽胺，MS: 570 (MH⁺)。

實例113

2-{1-[2-(3-苄氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇

類似實例1般，自2-{1-[2-(3-苄氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六

氟-丙-2-醇(實例 88)製備灰白色固體 2-{1-[2-(3-苄氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇, MS: 575 (MH⁺)。

實例 114

3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯酚

類似實例 99 般, 自 2-{1-[2-(3-苄氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇(實例 113)製備淡棕色固態 3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯酚, MS: 485 (MH⁺)。

實例 115

嗎啉-4-羧酸 3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯基酯

類似實例 100 般, 自 3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯酚(實例 114)及嗎啉-4-羧基氯製備淡黃色發泡體狀嗎啉-4-羧酸 3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯基酯, MS: 598 (MH⁺)。

實例 116

二甲基-胺基甲酸 3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯基酯

類似實例 100 般, 自 3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-

1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯酚
(實例 114)及二甲基胺基甲醯氯製備淡黃色固態二甲基-胺
基甲酸 3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲
基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯基酯，MS: 556
(MH⁺)。

實例 117

吡咯啉-1-羧酸 3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-
1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯基酯

類似實例 100 般，自 3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-
1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯酚
(實例 114)及 1-吡咯啉-羰基氯製備白色固態吡咯啉-1-羧酸
3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙
基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯基酯，MS: 582 (MH⁺)。

實例 118

(3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙
基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯氧基)-乙酸甲酯

類似實例 83 般，自 3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-
羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯酚
(實例 114)及溴乙酸甲酯製備灰白色膠體狀(3-{5-甲基-4-[2-
甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲
基]-噁唑-2-基}-苯氧基)-乙酸甲酯，MS: 557 (MH⁺)。

實例 119

3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙
基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯甲酸甲酯

類似實例1般，自(3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-呋喃-2-基}-苯甲酸甲酯(實例90)製備橘色固態3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-呋喃-2-基}-苯甲酸甲酯，MS: 527 (MH⁺)。

實例120

(4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-呋喃-2-基}-苯甲酸甲酯

類似實例1般，自(4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-呋喃-2-基}-苯甲酸甲酯(實例89)製備淡棕色固態(4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-呋喃-2-基}-苯甲酸甲酯，MS: 527 (MH⁺)。

實例121

3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-呋喃-2-基}-苯甲酸

類似實例91般，自3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-呋喃-2-基}-苯甲酸甲酯(實例120)製備棕色固態3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-呋喃-2-基}-苯甲酸，MS: 513 (MH⁺)。

實例122

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(3-羥基甲基-苯基)-5-甲基-呋喃-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇

類似實例 111 般，自 3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯甲酸甲酯(實例 119)製備黃色油狀 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(3-羥基甲基-苯基)-5-甲基-呋唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇，MS: 499 (MH⁺)。

實例 123

4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯甲酸

類似實例 91 般，自 4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯甲酸甲酯(實例 119)製備橘色固態 4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯甲酸，MS: 511 (M-H)⁻。

實例 124

N,N-二甲基-3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苄醯胺

類似實例 34 般，自 3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯甲酸(實例 121)製備灰白色固態 N,N-二甲基-3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苄醯胺，MS: 540 (MH⁺)。

實例 125

(3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯氧基)-乙酸

類似實例91般，自(3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯氧基)-乙酸甲酯(實例118)製備粉紅色固態(3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯氧基)-乙酸，MS: 541 (M-H)⁻。

實例126

N,N-二甲基-4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苄醯胺

類似實例91般，自4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯甲酸(實例123)製備灰白色固態N,N-二甲基-4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苄醯胺，MS: 540 (MH⁺)。

實例127

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-羥基甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇

類似實例111般，自4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯甲酸甲酯(實例120)製備黃色油狀1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-羥基甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇，MS: 499 (MH⁺)。

實例128

2-[2,3-二甲基-1-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲基)-1H-吡啶-5-基]-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇

128.1

含200毫克(0.4毫莫耳)2-{1-[2-(3-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇(實例12)之2毫升二氯乙烷溶液以0.06毫升(0.8毫莫耳)DMF處理，且冷卻至0℃。添加0.04毫升(0.44毫莫耳)POCl₃後，使混合物到達室溫，且再攪拌一小時。將混合物分配於Et₂O及H₂O中，合併之有機相以Na₂SO₄脫水，且在矽膠上以正庚烷/EtOAc 1:2管柱層析，獲得110毫克(52%)淡棕色固態1-[2-(3-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-1H-吡啶-3-羧醛，MS: 531 (MH⁺)。

128.2

含50毫克1-[2-(3-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-1H-吡啶-3-羧醛之1毫升THF溶液在0℃下以5毫克(0.14毫莫耳)LiAlH₄處理，且使之在1h內到達室溫。添加冰塊，且將混合物分配於Et₂O及H₂O中。合併之有機相以Na₂SO₄脫水且蒸發溶劑，獲得36毫克灰白色固態2-{1-[2-(3-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-3-羥甲基-2-甲基1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇，MS: 533 (MH⁺)。

128.3

含25毫克2-{1-[2-(3-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-3-羥甲基-2-甲基1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇之1毫升MeOH溶液以Pd/C(10% Pd)處理，且在H₂及大氣壓下

攪拌8小時。經過濾且蒸發溶劑，獲得淡棕色固態2-[2,3-二甲基-1-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲基)-1H-吡啶-5-基]-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇，MS: 483(MH⁺)。

實例 129

1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-鄰-甲苯基-噁唑-4-基甲基)-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇

類似實例1般，自1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-鄰-甲苯基-噁唑-4-基甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇(實例46)製備棕色油狀1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-間-甲苯基-噁唑-4-基甲基)-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇，MS: 483 (MH⁺)。

實例 130

2-(2-氟-苯基)-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-5-羧酸甲酯

類似實例1般，自2-(2-氟-苯基)-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-噁唑-5-羧酸甲酯(實例45)製備淡黃色半固態2-(2-氟-苯基)-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-5-羧酸甲酯，MS: 545 (M-H)。

實例 131

1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-3-苯基-異噁唑-4-基甲基)-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇

類似實例1般，自1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-3-苯基-異噁唑-4-基甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇

(實例 44) 製備淡黃色油狀 1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-3-苯基-異呋唑-4-基甲基)-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇，MS: 469 (MH^+)。

實例 132

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[3-(4-氟-苯氧基)-苄基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇

類似實例 1 般，自 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[3-(4-氟-苯氧基)-苄基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇(實例 72)製備紅色固態 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[3-(4-氟-苯氧基)-苄基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇，MS: 498 (MH^+)。

實例 133

1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-1-萘-2-基甲基-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇

133.1

類似實例 51.3 般，自 2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-三乙基矽烷氧基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-1H-吡啶(實例 51.2)及 2-溴甲基萘製備紅色油狀 1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-1-萘-2-基甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇，MS: 440 (MH^+)。

133.2

類似實例 1 般，自 1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-1-萘-2-基甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇製備紅色固態 1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-1-萘-2-基甲基-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇，MS: 438 (MH^+)。

實例 134

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基甲基]-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇

類似實例 1 般，自 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基甲基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇(實例 74)製備淡棕色固態 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基甲基]-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇，MS: 546 (MH⁺)。

實例 135

{3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苯基}-哌啶-1-基-甲酮

類似實例 34 般，自 3-{5-甲基-3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯甲酸(實例 121)及哌啶製備無色固態 {3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苯基}-哌啶-1-基-甲酮，MS: 499 (MH⁺)。

實例 136

反式 1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-苯乙烯基-噁唑-4-基甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇

136.1

類似 Binggeli 等人(WO 200292084)之程序，自桂皮醛製備反式 4-氯甲基-5-甲基-2-苯乙烯基-噁唑。

136.2

類似實例 75.2 般，自 1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-2,3-二

氫-1H-吡啶-5-甲基)-丙-2-醇(實例51.1)及反式4-氯甲基-5-甲基-2-苯乙烯基-噁唑製備橘色固態反式1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-苯乙烯基-噁唑-4-基甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇，MS: 497 (MH⁺)。

實例137

2-[1-(2-苄基-5-甲基-噁唑-4-基甲基)-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇

137.1

類似 Binggeli 等人 (WO 200292084) 之程序，自苯基乙醛製備2-苄基-4-氯甲基-5-甲基-噁唑。

137.2

類似實例75.2般，自1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-甲基)-丙-2-醇(實例51.1)及2-苄基-4-氯甲基-5-甲基-噁唑製備紅色油狀2-[1-(2-苄基-5-甲基-噁唑-4-基甲基)-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇，MS: 485 (MH⁺)。

實例138

1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-苯乙基-噁唑-4-基甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇

含30毫克(0.06毫莫耳)1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-苯乙烯基-噁唑-4-基甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇(實例136)之1毫升甲醇溶液以15毫克Pd/C(10%)處理，且在H₂及大氣壓下攪拌6小時。經過濾且蒸發溶劑，獲得24毫克(77%)淡黃色油狀1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-

(5-甲基-2-苯乙基-噁唑-4-基甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇，MS: 499 (MH⁺)。

實例 139

4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-酚

含 1.2 克 (2.1 毫莫耳) 2-{1-[2-(4-苄氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇 (實例 79) 之 15 毫升甲醇及四氫呋喃之 2:1 混合物溶液以 400 毫克 Pd/C (10% Pd) 處理，且在 H₂ 及大氣壓下劇烈攪拌 10 小時。經過濾、蒸發溶劑，且在矽膠上以甲苯/EtOAc (9:1 至 1:1 之梯度) 管柱層析，獲得 390 毫克 (39%) 淡黃色發泡體 4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-酚，MS: 487 (MH⁺)。

實例 140

1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-苯乙基-噁唑-4-基甲基)-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇

類似實例 1 般，自 1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-苯乙基-噁唑-4-基甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇 (實例 138) 製備淡棕色固態 1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-苯乙基-噁唑-4-基甲基)-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇，MS: 497 (MH⁺)。

實例 141

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(3-羥基甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-

4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇

含 1.25 克 (2.37 毫莫耳) 3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯甲酸甲酯 (實例 90) 之 15 毫升 THF 溶液在 0°C 下以 180 毫克 (4.73 毫莫耳) 氫化鋰鋁處理，且使之於 3 小時內達到 RT。將粗產物分配於飽和 NH₄Cl 水溶液及 EtOAc 中，合併之有機相以 Na₂SO₄ 脫水且蒸發溶劑，獲得 1.1 克 (93%) 灰白色發泡體 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(3-羥基甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇，MS : 499 (M-H)⁻。

實例 142

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-羥基甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇

類似實例 141 般，自 4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯甲酸甲酯 (實例 89) 製備淡棕色固態 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-羥基甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇，MS : 499 (M-H)⁻。

實例 143

1,1,1,3,3,3-六氟-2-(1-{2-[4-(1-羥基-乙基)-苯基]-5-甲基-噁唑-4-基甲基}-2-甲基-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇

143.1

含 100 毫克 (0.2 毫莫耳) 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-羥基甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡

噪-5-基}-丙-2-醇之2毫升甲苯溶液以87毫克(1.0毫莫耳)MnO₂處理，且在80℃下攪拌20小時。經過濾、蒸發溶劑且在矽膠上以庚烷/EtOAc 4:1層析，獲得50毫克(50%)粉紅色固態4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯甲醛，MS: 497 (MH⁺)。

143.2

含50毫克(0.1毫莫耳)4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯甲醛之1毫升THF溶液冷卻至0℃，且以0.13毫升(0.4毫莫耳)含3M溴化鉀基鎂之乙醚溶液處理。攪拌混合物且使之於1小時內到達RT。將粗產物分配於飽和NH₄Cl水溶液及EtOAc中，合併之有機相以Na₂SO₄脫水，蒸發溶劑且在矽膠上以庚烷/EtOAc 4:1層析，獲得44毫克(85%)灰白色固態1,1,1,3,3,3-六氟-2-(1-{2-[4-(1-羥基-乙基)-苯基]-5-甲基-噁唑-4-基甲基}-2-甲基-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇，MS: 513 (MH⁺)。

實例144

1,1,1,3,3,3-六氟-2-(1-{2-[3-(1-羥基-乙基)-苯基]-5-甲基-噁唑-4-基甲基}-2-甲基-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇

144.1

類似實例143.1般，自1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(3-羥基甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇製備粉紅色固態3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-

(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯甲醛，MS: 497 (MH⁺)。

144.2

類似實例 143.2 般，自 3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯甲醛製備灰白色固態 1,1,1,3,3,3-六氟-2-(1-{2-[3-(1-羥基-乙基)-苯基]-5-甲基-噁唑-4-基甲基}-2-甲基-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇，MS: 513 (MH⁺)。

實例 145 及 146

(2R) 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[5-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇及

(2S) 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[5-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇

900 毫克 (1.68 毫莫耳) 之消旋 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[5-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇 (實例 56) 經對掌性 HPLC，獲得約 300 毫克 (33%) 之 (2R) 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[5-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇及約 300 毫克 (33%) (2S) 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[5-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇，無色固體，MS: 539 (MH⁺)。

實例 147

1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-吡啶-3-基-噁唑-4-基

甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇

147.1

類似 Binggeli 等人 (WO 200292084) 所述程序，自 3-吡啶羧醛製備 3-(4-氯甲基-5-甲基-噁唑-2-基)-吡啶。

147.2

類似實例 75.2，自 1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇(實例 51.1)及 3-(4-氯甲基-5-甲基-噁唑-2-基)-吡啶製備淡棕色膠體之 1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-吡啶-3-基-噁唑-4-基甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇，MS: 472(MH⁺)。

實例 A

式(I)化合物可以本身已知方式使用作為製造下列組成之錠劑之活性成分：

	每 錠
活性成分	200 毫克
微晶纖維素	155 毫克
玉米澱粉	25 毫克
滑石	25 毫克
羥丙基甲基纖維素	<u>20 毫克</u>
	425 毫克

實例 B

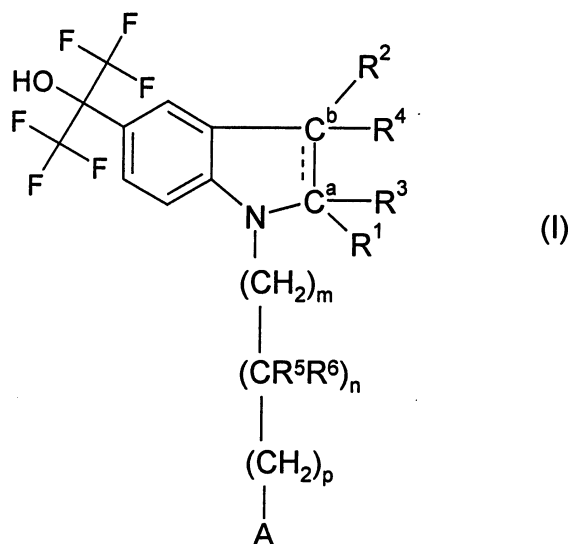
式(I)化合物可以本身已知方式使用作為製造下列組成之膠囊之活性成分：

	每 膠 囊
活 性 成 分	100.0 毫 克
玉 米 澱 粉	20.0 毫 克
乳 糖	95.0 毫 克
滑 石	4.5 毫 克
硬 脂 酸 鎂	<u>0.5 毫 克</u>
	220.0 毫 克



五、中文發明摘要：

一種式(I)之化合物：



及其醫藥可接受鹽及醫藥可接受酯，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 A 、 m 、 n 及 p 如請求項1之定義。該等化合物可用作為醫藥。

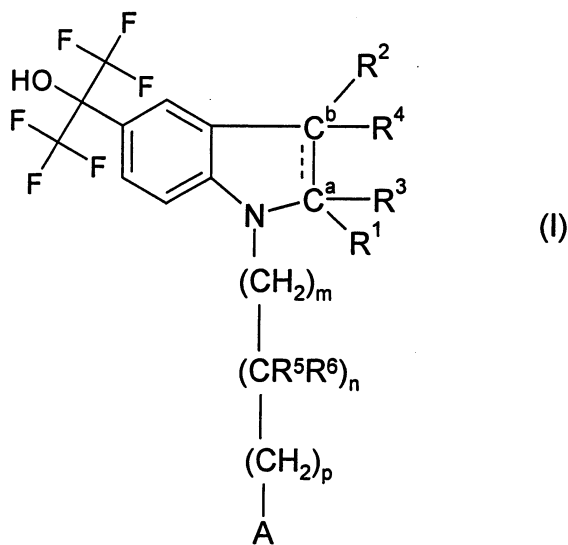
六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

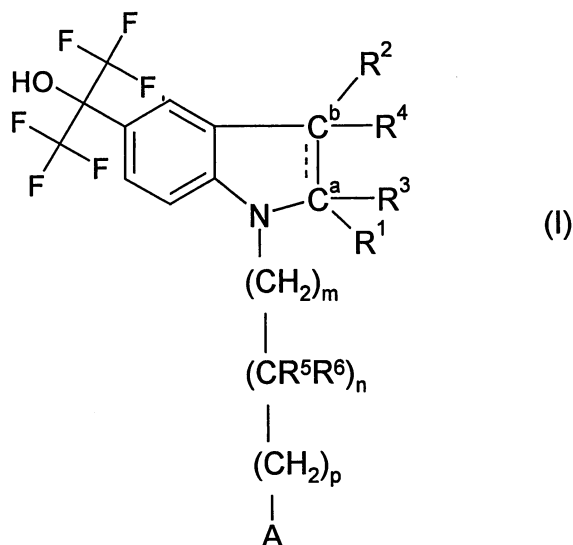
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)之化合物，



其中

R¹為氫、烷基、鹵素、甲醯基、羥基烷基或三氟甲基；R²為氫、烷基、烯基、炔基、氰基或鹵素；R³為氫或烷基；R⁴為氫、烷基、羥基或烷氧基；R⁵及 R⁶獨立選自氫、烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、羥基烷基、烷氧基羰基、芳基及雜芳基；

A 為芳基或雜環基，其中芳基及雜環基視情況經一至三個獨立選自下列之取代基取代：烷基、鹵素、胺基、羥基烷基、芳基、芳氧基、烷氧基、芳基烷基、芳基烯基、烷氧基羰基胺基、胺基羰基氧基、羰基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、胺基烷基、三氟甲基、芳基烷基胺基羰基、烷氧基羰基烷基胺基羰基、吡啶基

烷基胺基羰基、嗎啉基羰基、胺基羰基、胺基羰基烷基、胺基羰基烷氧基、烷氧基羰基烷氧基、吡啶基烷基胺基羰基、烷氧基羰基烷基芳基、烷氧基羰基烷氧基芳基、羧基烷基芳基、羧基烷氧基芳基、胺基羰基烷基芳基、胺基羰基烷氧基芳基、胺基羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基羰基氧基芳基、羧基烷基、羧基烷氧基、環烷基胺基羰基、嗎啉基羰基氧基芳基、嗎啉基羰基芳基、芳基烷氧基芳基、胺基羰基芳基、吡咯啉基羰基氧基芳基、吡咯啉基羰基芳基、哌啶基羰基芳基、哌啶基羰基氧基芳基、羥基烷基芳基、羥基(羧基)烷基芳基、羥基(烷氧基羰基)烷基芳基、羥基(胺基羰基)烷基芳基及吡啶基；

m 為 0、1、2 或 3；

n 為 0 或 1；

p 為 0、1、2 或 3；但條件為 m、n 及 p 總和為 1、2、3 或 4；

且其中該化合物不為 2-(1-苄基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

且其中碳原子 C^a 及 C^b 間之鍵為碳碳單鍵或雙鍵且 C^a 及 C^b 間之鍵為碳碳雙鍵時， R^3 及 R^4 不存在；

其中烷基為 C_1 - C_8 -烷基；

烯基為 C_2 - C_{10} -烯基；

炔基為 C_2 - C_{10} -炔基；

烷氧基為 C_1 - C_8 -烷氧基；

環烷基為 C_3 - C_8 -烷環基；

其中"芳基"，單獨或組合使用，代表苯基或萘基，其視

情況帶有一或多個取代基；

其中"雜芳基"，單獨或組合使用，代表包括一或多個選自氮、氧及硫之雜原子之芳族5-至10-員雜環，其中可在一或多個碳原子上經氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、烷基-SO₂-、胺基-SO₂-、鹵素、烷氧基、羥基、胺基、環烷基、烷基羰基、胺基羰基、硝基、烷基及/或烷氧基羰基取代；

其中"雜環基"，單獨或組合使用，代表含一或多個選自氮、氧及硫之雜原子之飽和、部分不飽和或芳族5-至10-員雜環，其中可在一或多個碳原子上經鹵素、烷基、烷氧基、氧代基等取代及/或在二級氮原子(即-NH-)上經C₁-C₈-烷基、烷環基、芳烷氧基羰基、烷醯基、苯基或苯基烷或在三級氮原子(即=N-)上經氧離子取代，以鹵素、烷基、烷環基及烷氧基較佳；

及其醫藥可接受鹽及醫藥可接受酯。

2. 如請求項1之化合物，其中

R¹為氫、烷基、鹵素、甲醯基、羥基烷基或三氟甲基；

R²為氫、烷基、烯基、炔基、氰基或鹵素；

R³為氫或烷基；

R⁴為氫、烷基、羥基或烷氧基；

R⁵及R⁶獨立選自氫、烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、羥基烷基、烷氧基羰基、芳基及雜芳基；

A 為芳基或雜環基，其中芳基及雜環基視情況經一至三

個獨立選自下列之取代基取代：烷基、鹵素、胺基、
 羥基烷基、芳基、芳氧基、烷氧基、芳基烷基、烷氧
 基羰基胺基、胺基羰基氧基、羧基、烷氧基羰基、烷
 氧基羰基烷基、胺基烷基、三氟甲基、芳基烷基胺基
 羰基、烷氧基羰基烷基胺基羰基、吡啶基烷基胺基羰
 基、嗎啉基羰基、胺基羰基、胺基羰基烷基、胺基羰
 基烷氧基、烷氧基羰基烷氧基、吡啶基烷基胺基羰
 基、烷氧基羰基烷基芳基、烷氧基羰基烷氧基芳基、
 羧基烷基芳基、羧基烷氧基芳基、胺基羰基烷基芳
 基、胺基羰基烷氧基芳基、胺基羰基胺基、胺基羰基
 氧基、胺基羰基氧基芳基、羧基烷基、羧基烷氧基、
 環烷基胺基羰基、嗎啉基羰基氧基芳基、嗎啉基羰基
 芳基、芳基烷氧基芳基、胺基羰基芳基、吡咯啉基羰
 基氧基芳基、吡咯啉基羰基芳基、哌啶基羰基芳基、
 哌啶基羰基氧基芳基、羥基烷基芳基、羥基(羧基)烷
 基芳基、羥基(烷氧基羰基)烷基芳基、羥基(胺基羰
 基)烷基芳基及吡啶基；

m 為 0、1、2 或 3；

n 為 0 或 1；

p 為 0、1、2 或 3；但條件為 m、n 及 p 總和為 1、2、3 或
 4；

且其中該化合物不為 2-(1-苄基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-
 1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

且其中碳原子 C^a 及 C^b 間之鍵為碳碳單鍵或雙鍵且 C^a 及 C^b

間之鍵為碳碳雙鍵時， R^3 及 R^4 不存在；

及其醫藥可接受鹽及醫藥可接受酯。

3. 如請求項1至2中任一項之化合物，其中 R^1 為甲基。
4. 如請求項1至2中任一項之化合物，其中 R^2 為氫、烷基或鹵素。
5. 如請求項4之化合物，其中 R^2 為氫。
6. 如請求項1至2中任一項之化合物，其中 R^3 為氫。
7. 如請求項1至2中任一項之化合物，其中 R^4 為氫。
8. 如請求項1至2中任一項之化合物，其中 R^5 及 R^6 之一為氫且另一者為羥基烷基或芳基。
9. 如請求項1至2中任一項之化合物，其中 m 為0或1。
10. 如請求項1至2中任一項之化合物，其中 m 為0。
11. 如請求項1至2中任一項之化合物，其中 p 為0或1。
12. 如請求項1至2中任一項之化合物，其中 m 為1， n 為0且 p 為0。
13. 如請求項1至2中任一項之化合物，其中碳原子 C^a 及 C^b 之間之鍵為碳碳單鍵。
14. 如請求項1至2中任一項之化合物，其中碳原子 C^a 及 C^b 之間之鍵為碳碳雙鍵且 R^3 及 R^4 不存在。
15. 如請求項1至2中任一項之化合物，其中A為苯基、嘮唑基、喹啉基、噻唑基、萘基、苯并噻吩基、異嘮唑基、喹啉基、吡啶基、2H-吡唑-3-基或異嘮唑基，其中苯基、嘮唑基、喹啉基、噻唑基、萘基、苯并噻吩基、異嘮唑基、喹啉基、吡啶基、2H-吡唑-3-基及異嘮唑基視

情況經一至三個獨立選自下列之取代基取代：烷基、鹵素、胺基、羥基烷基、芳基、芳氧基、烷氧基、芳基烷基、烷氧基羰基胺基、胺基羰基氧基、羧基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、胺基烷基、三氟甲基、芳基烷基胺基羰基、烷氧基羰基烷基胺基羰基、吡啶基烷基胺基羰基、嗎啉基羰基、胺基羰基、胺基羰基烷基、胺基羰基烷基氧基、烷氧基羰基烷基氧基、吡啶基烷基胺基羰基、烷氧基羰基烷基芳基、烷氧基羰基烷基氧基芳基、羧基烷基芳基、羧基烷基氧基芳基、胺基羰基烷基芳基、胺基羰基烷基氧基芳基、胺基羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基羰基氧基芳基、羧基烷基、羧基烷基氧基、環烷基胺基羰基、嗎啉基羰基氧基芳基、嗎啉基羰基芳基、芳基烷基氧基芳基、胺基羰基芳基、吡咯啉基羰基氧基芳基、吡咯啉基羰基芳基、哌啶基羰基芳基及哌啶基羰基氧基芳基。

16. 如請求項1至2中任一項之化合物，其中A為苯基、噁唑-2-基或噁唑-4-基，其中苯基、噁唑-2-基及噁唑-4-基視情況經一至三個獨立選自烷基、甲基、乙基-苯基、三氟甲基-苯基、氟-苯基、氯-苯基、羧基甲氧基-苯基、胺基羰基甲氧基-苯基、羧基-苯基、羥基-苯基、羥基甲基-苯基及胺基羰基-苯基之取代基取代。
17. 如請求項1至2中任一項之化合物，其中A為苯基。
18. 如請求項1至2中任一項之化合物，其中A為經烷基之第一取代基取代及經苯基或吡啶基之第二取代基取代之噁

唑基，且該苯基又經羥基烷基取代。

19. 如請求項18之化合物，其中A為2-[4-(1-羥基-乙基)-苯基]-5-甲基-噁唑-4-基甲基、2-[3-(1-羥基-乙基)-苯基]-5-甲基-噁唑-4-基甲基或5-甲基-2-吡啶-3-基-噁唑-4-基甲基。
20. 如請求項1至2中任一項之化合物，其係選自下列所組成之組群：
 - 1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-間-甲苯基-噁唑-4-基甲基)-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇；
 - 2-(1-苄基-3-氯-2-甲基-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；
 - 2-{1-[2-(4-乙基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；
 - 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[5-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲基]-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；
 - 2-(1-苄基-3-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；
 - 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；
 - 1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(3-嗎啉-4-基-苄基)-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇；
 - 3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苯甲酸甲酯；
 - 2-[1-(3-二甲胺基甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡啶-5-基]-

1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(2-三氟甲基-喹啉-6-基甲基)-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇；

2-{1-[2-(3-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

2-{1-[2-(4-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-1-喹啉-2-基甲基-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲基]-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；

2-(1-苄基-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-1-苯乙基-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲基)-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇；

2-(1-苄基-2,3-二氟-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

2-{1-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

2-{1-[2-(4-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

2-(1-苄基-2,3-二碘-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

1-苄基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-1H-吡啶-2-羧醛；

2-(1-聯苯-3-基甲基-2-甲基-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-1-萘-1-基甲基-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇；

2-(1-苄基-3-碘-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

N-苄基-N-甲基-3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苄醯胺；

4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苯甲酸甲酯；

N-甲基-3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-N-苄乙基-苄醯胺；

(甲基-{3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苯甲醯基}-胺基)-乙酸甲酯；

3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苯甲酸；

N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-N-甲基-3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苄醯胺；

{3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡

噪-1-基甲基]-苯基}-嗎啉-4-基-甲酮；

N,N-二甲基-3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苄醯胺；

N-甲基-3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-N-(2-吡啶-2-基-乙基)-苄醯胺；

N-甲基-3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-N-吡啶-2-基甲基-苄醯胺；

2-[1-苄基-2-(1-羥基-乙基)-1H-吡啶-5-基]-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

1-[1-苄基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-1H-吡啶-2-基]-丙-1-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-異丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-[1-(2-羥基-1-苯基-乙基)-2-甲基-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇；

2-(1-苄基-2-羥基甲基-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

N-環己基-N-甲基-3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苄醯胺；

2-[1-(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基甲基)-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-3-苯基-異噁唑-4-基甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇；

2-(2-氯-苯基)-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲

基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-噁唑-5-羧酸甲酯；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-鄰-甲苯基-噁唑-4-基甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-間-甲苯基-噁唑-4-基甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇；

2-(1-苄基-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

2-{1-[2-(4-乙基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-[1-(3-羥基甲基-苄基)-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇；

3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-苯甲酸甲酯；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；

2-{1-[2-(3-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-1-苄乙基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[5-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基

甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(2-三氟甲基-喹啉-6-基甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-1-萘-1-基甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇；

[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基]-苯基-乙酸甲酯；

2-{1-[2-(4-氟-苯基)-5-甲基-嘧啶-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-1-喹啉-2-基甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇；

2-(1-聯苯-3-基甲基-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苄基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；

2-{1-[2-(4-第三丁基-苯基)-5-甲基-嘧啶-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

2-(1-二苯甲基-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-苯甲酸；

4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-

二氫-吡啶-1-基甲基]-苯甲酸甲酯；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-[1-(2-羥基-1-苯基-乙基)-2-甲基-2,3-

二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇；

2-{1-[2-(4-氟-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-

二氫-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[3-(4-氟-苯氧基)-苄基]-2-甲基-

2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-異丙氧基-苯基)-5-甲基-噻

唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯

基)-吡啶-3-基甲基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；

2-{1-[2-(2,5-二苯基-噻唑-4-基)-乙基]-2-甲基-2,3-二氫-

1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-異丙基-苯基)-5-甲基-噻

4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(2-甲氧基-苯基)-5-甲基-噻

4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[5-甲基-2-(2-三氟甲基-苯

基)-噻唑-4-基甲基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；

2-{1-[2-(4-苄氧基-苯基)-5-甲基-噻唑-4-基甲基]-2-甲基-

2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

2-(1-苄基-2-甲基-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-

醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯

基)-2H-吡唑-3-基甲基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；

2-{1-[2-乙基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

(4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯氧基)-乙酸甲酯；

(4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯氧基)-乙酸；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[2-(2-甲基-5-苯基-噁唑-4-基)-乙基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噁唑-5-基甲基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；

N,N-二甲基-2-(4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯氧基)-乙醯胺；

2-{1-[2-(3-苄氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯甲酸甲酯；

3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-

乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯甲酸甲酯；

3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯甲酸；

4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯甲酸；

3-{4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯甲酸甲酯；

2-{1-[2-(2,5-二苯基-噁唑-4-基)-乙基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-異丙基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(2-甲氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[5-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲基]-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；

2-{1-[2-(4-苄氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯酚；

二甲基-胺基甲酸4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯基酯；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-

基)-乙基]-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-5-基甲基]-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；

2-{1-[2-乙基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡啶-3-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡啶-3-基甲基]-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；

(4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-吡啶-2-基}-苯氧基)-乙酸甲酯；

(4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-吡啶-2-基}-苯氧基)-乙酸；

2-{3-氟-1-[2-(3-氟-苯基)-5-甲基-吡啶-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

吡咯啉-1-羧酸 4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-吡啶-2-基}-苯基酯；

嗎啉-4-羧酸 4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-吡啶-2-基}-苯基酯；

2-(2-氟-苯基)-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-吡啶-5-羧酸；

2-{1-[2-(2-氟-苯基)-5-羟基甲基-吡啶-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

N,N-二甲基-2-(4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-吡啶-2-基}-苯氧基)-

基)-乙醯胺；

2-{1-[2-(3-苄氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯酚；

嗎啉-4-羧酸 3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯基酯；

二甲基-胺基甲酸 3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯基酯；

吡咯啉-1-羧酸 3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯基酯；

(3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯氧基)-乙酸甲酯；

3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯甲酸甲酯；

4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯甲酸甲酯；

3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯甲酸；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(3-羥基甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；

4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-

乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯甲酸；

N,N-二甲基-3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苄酰胺；

(3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯氧基)-乙酸；

N,N-二甲基-4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苄酰胺；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-羟基甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；

2-[2,3-二甲基-1-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲基)-1H-吡啶-5-基]-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-邻-甲苯基-噁唑-4-基甲基)-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇；

2-(2-氟-苯基)-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-5-羧酸甲酯；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基甲基)-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[3-(4-氟-苯氧基)-苄基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-1-萘-2-基甲基-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-1-萘-2-基甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯

基)-吡啶-3-基甲基]-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；及

{3-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-苯基}-吡啶-1-基-甲酮。

21. 如請求項1至2中任一項之化合物，其係選自下列所組成之組群：

1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-間-甲苯基-噁唑-4-基甲基)-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇；

2-(1-苄基-3-氯-2-甲基-1H-吡啶-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[5-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲基]-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；

2-{1-[2-(3-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-1-苄基乙基-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-間-甲苯基-噁唑-4-基甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇；

2-{1-[2-(4-乙基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

2-{1-[2-(3-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-甲基-1-苄基乙基-2,3-二氫-1H-吡啶-

5-基)-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[5-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-呋唑-4-基甲基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；

(4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氢-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯氧基)-乙酸；

N,N-二甲基-2-(4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氢-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯氧基)-乙酰胺；

3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氢-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯甲酸；

4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氢-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯甲酸；

4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯酚；

(4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯氧基)-乙酸；

N,N-二甲基-2-(4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯氧基)-乙酰胺；

3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯酚；

3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-呋唑-2-基}-苯甲酸；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(3-羥基甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；

4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯甲酸；

N,N-二甲基-3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苄醯胺；

(3-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯氧基)-乙酸；

N,N-二甲基-4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苄醯胺；及

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-羥基甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇。

22. 如請求項1至2中任一項之化合物，其係選自下列所組成之組群：

反式1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-苯乙基-噁唑-4-基甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇；

2-[1-(2-苄基-5-甲基-噁唑-4-基甲基)-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-苯乙基-噁唑-4-基甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇；

4-{5-甲基-4-[2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-1-三氟甲基-乙基)-2,3-二氫-吡啶-1-基甲基]-噁唑-2-基}-苯酚；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-苯乙基-噁唑-4-

基甲基)-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(3-羥基甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-{1-[2-(4-羥基甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲基]-2-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-(1-{2-[4-(1-羥基-乙基)-苯基]-5-甲基-噁唑-4-基甲基}-2-甲基-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-(1-{2-[3-(1-羥基-乙基)-苯基]-5-甲基-噁唑-4-基甲基}-2-甲基-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇；

(2R)1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[5-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；

(2S)1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-甲基-1-[5-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-丙-2-醇；及

1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-吡啶-3-基-噁唑-4-基甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇；

及其醫藥可接受鹽及醫藥可接受酯。

23. 如請求項1至2中任一項之化合物，其係選自下列所組成之組群：

1,1,1,3,3,3-六氟-2-(1-{2-[4-(1-羥基-乙基)-苯基]-5-甲基-噁唑-4-基甲基}-2-甲基-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇；

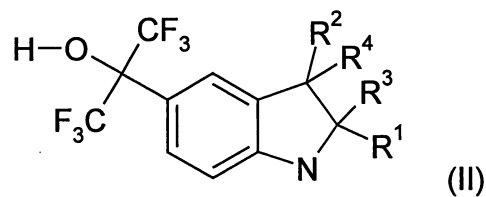
1,1,1,3,3,3-六氟-2-(1-{2-[3-(1-羥基-乙基)-苯基]-5-甲基-噁唑-4-基甲基}-2-甲基-1H-吡啶-5-基)-丙-2-醇；及

1,1,1,3,3,3-六氟-2-[2-甲基-1-(5-甲基-2-吡啶-3-基-噁唑-4-基甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-丙-2-醇；

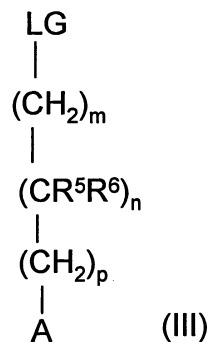
及其醫藥可接受鹽及醫藥可接受酯。

24. 一種製備如請求項1至23中任一項之式(I)化合物之方法，包括下列反應之一：

a)使式(II)之化合物：

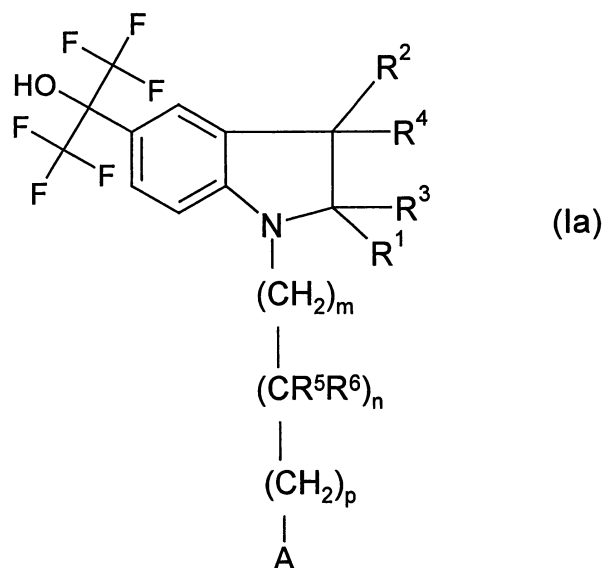


在式(III)化合物存在下反應：



其中 R^1 至 R^6 、A、m、n及p如請求項1之定義且LG為離去基且其中羥基視情況經保護；

b)使式(Ia)之化合物氧化：



其中 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 A 、 m 、 n 及 p 如請求項 1 之定義， R^3 及 R^4 為氫且其中羥基視情況經保護。

25. 如請求項 1 至 2 中任一項之化合物，其係依據如請求項 24 之方法製造者。
26. 如請求項 1 至 2 中任一項之化合物，其係用作為治療活性物質。
27. 一種供預防及治療受 $LXR\alpha$ 及 / 或 $LXR\beta$ 激動劑調節之疾病之醫藥組合物，其包括如請求項 1 至 23 中任一項之化合物及治療惰性載劑。
28. 一種如請求項 1 至 23 中任一項之化合物於製備供預防及治療受 $LXR\alpha$ 及 / 或 $LXR\beta$ 激動劑調節之疾病之藥劑之用途。
29. 如請求項 1 至 2 中任一項之化合物，其係用於治療及預防受 $LXR\alpha$ 及 / 或 $LXR\beta$ 激動劑調節之疾病。
30. 如請求項 28 之用途，其中該疾病為增加之脂質量、增加之膽固醇量、低 HDL-膽固醇、高 LDL-膽固醇、動脈硬

化疾病、糖尿病、非胰島素依賴性糖尿病、代謝徵候群、不良脂血症、敗血症、發炎性疾病、皮膚疾病、結腸炎、胰臟炎、肝臟膽汁鬱滯、肝臟纖維變性、斑退化或阿滋海默氏疾病。

31. 如請求項29之化合物，其中該疾病為增加之脂質量、增加之膽固醇量、低HDL-膽固醇、高LDL-膽固醇、動脈硬化疾病、糖尿病、非胰島素依賴性糖尿病、代謝徵候群、不良脂血症、敗血症、發炎性疾病、皮膚疾病、結腸炎、胰臟炎、肝臟膽汁鬱滯、肝臟纖維變性、斑退化或阿滋海默氏疾病。