I439263

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I439263 B

(45)公告日： 中華民國 103 (2014) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：097122059 (22)申請日： 中華民國 97 (2008) 年 06 月 13 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/165 (2006.01)* *A61K31/661 (2006.01)*
A61K31/137 (2006.01) *A61K31/675 (2006.01)*
A61P17/06 (2006.01) *A61P37/06 (2006.01)*

(30)優先權：2007/06/14 日本 2007-157128

(71)申請人：田邊三菱製藥股份有限公司 (日本) MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION (JP)
日本

(72)發明人：城內正壽 KIUCHI, MASATOSHI (JP) ；田代薰 TASHIRO, KAORU (JP) ；濱田真以子 HAMADA, MAIKO (JP) ；菅原邦夫 SUGAHARA, KUNIO (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：
US 5948820

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：29 項 圖式數：0 共 0 頁

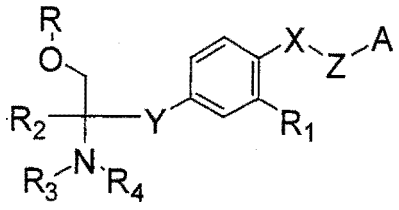
(54)名稱

胺化合物及其醫藥用途

AMINE COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

(57)摘要

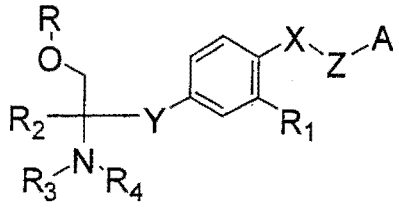
本發明係提供一種具有優異之末梢血淋巴球減少作用、且免疫抑制作用及排斥反應抑制作用等優異、並減輕心搏徐緩等副作用的以下述通式(I)所示之新穎胺化合物、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物：



(I)

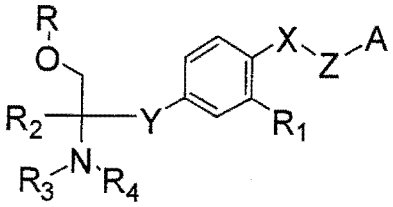
(式中，各符號係與說明書中同義)。

Provided are novel amine compounds represented by the following general formula (I) or pharmaceutically allowable acid addition salts thereof, or hydrates or solvates thereof, which have excellent action for reducing peripheral blood lymphocytes, excellent immune suppressing action and rejection response suppressing action, and reduced side-effects such as bradycardia.



(I)

(wherein each symbol represents the same meaning as that described in the specification.)



(I)

了 S1P2 以外)具有作為促效劑(agonist)之作用(非專利文獻 1)。

最近,有報告指出 S1P 受體中之 S1P1 係在從胸腺及次級淋巴系組織移出成熟淋巴球時為必須者。藉由使 FTY720-P 以作為 S1P1 促效劑進行作用,而將淋巴球上之 S1P1 調降(down-regulation)。結果,可推測成熟淋巴球從胸腺及次級淋巴系組織之移出係被抑制,藉由將血中之循環成熟淋巴球隔離在次級淋巴球系組織內,而發揮免疫抑制作用(非專利文獻 2)。

另一方面,以往之2-胺基丙-1,3-二醇化合物係就副作用而言會表現出暫時性之心搏徐緩(bradycardia)而令人擔憂,為了解決此問題,由將2-胺基丙-1,3-二醇化合物予以化學結構性修飾而得之新穎化合物係有多數報告。在該等中,就在FTY720所具備之苯環中添加有取代基的化合物而言,在專利文獻4揭示胺基丙醇衍生物作為具有磷酸基之S1P受體調節劑,在專利文獻5、6皆揭示胺基丙醇衍生物作為S1P受體調節劑。但是,此等中就苯環上之取代基而言,並未揭示三氟烷基(例如三氟甲基)。並且,無論如何,現在仍是無法到達能滿足作為醫藥品之安全性的水準。

[專利文獻 1]國際公開小冊 WO94/08943 號

[專利文獻 2]國際公開小冊 WO96/06068 號

[專利文獻 3]國際公開小冊 WO98/45249 號

[專利文獻 4]國際公開小冊 WO02/076995 號

[專利文獻 5]國際公開小冊 WO2004/096752 號

[專利文獻 6]國際公開小冊 WO2004／110979 號

[非專利文獻 1]Science, 2002 年, 296 號, 346 至 349 頁

[非專利文獻2]Nature, 2004年, 427號, 355至360頁

【發明內容】

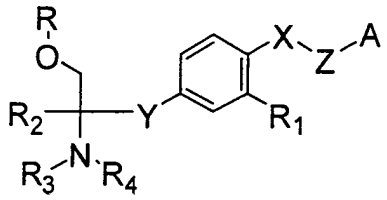
(發明欲解決之課題)

本發明之目的係提供一種免疫抑制作用及排斥反應抑制作用等優異、並減輕心搏徐緩等副作用的新穎胺化合物。

(解決課題之方法)

本發明人等考慮到如上述之情況進行研究，結果發現具有後述之特定結構式的胺化合物可達成所期望之目的，因而完成本發明。亦即，本發明之要旨係如下所述。

(1)一種以下述通式(I)所示之胺化合物、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物：



(I)

(式中，R為氫原子或$P(=O)(OH)_2$，X為氧原子或硫原子，Y為$-CH_2CH_2-$或$-CH=CH-$，Z為碳數1至5之伸烷基、碳數2至5之伸烯基或碳數2至5之伸炔基，R_1為經鹵原子取代之碳數1至4之烷基或氰基，R_2為可經羥基取代或可經鹵原子取代之碳數1至4之烷基；R_3及R_4可為相同或不同，分別表示氫原子或碳數1至4之烷基；A係表示可經取代之碳數6至10之芳基，可經取代的含有1至2個氮原子、氧原子或硫原子作為環之構成原子且環之

構成原子數為5至10的雜芳基，可與可經取代之苯進行縮合的可經取代之碳數3至7之環烷基，或是可經取代的含有1至2個氮原子或氧原子作為環之構成原子且環之構成原子數為5至7的雜環烷基）。

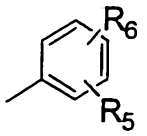
(2)如(1)記載之胺化合物、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物，其中，X為氧原子，R_3為氫原子，R_4為氫原子。

(3)如(1)或(2)記載之胺化合物、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物，其中，A為可經取代之碳數6至10之芳基、可經取代的含有1至2個硫原子或氧原子作為環之構成原子且環之構成原子數為5至9的雜芳基。

(4)如(1)至(3)中任一項記載之胺化合物、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物，其中，A為無取代或具有取代基，當A具有取代基時，取代基之數為1至3，各個取代基可為相同或不同，分別係可經鹵原子取代之碳數1至4之烷基、可經鹵原子取代之碳數1至4之烷氧基、碳數1至4之烷硫基、碳數1至4之烷基亞磺醯基(alkylsulfinyl)、碳數1至4之烷基磺醯基、碳數2至5之烷基羰基、鹵原子、氰基、硝基、碳數3至7之環烷基、碳數6至10之芳基、碳數7至14之芳烷氧基、碳數6至10之芳氧基，或此等中之2個取代基可一起經酮基或鹵原子取代之碳數3至4之伸烷基、可經酮基或鹵原子取代之碳數2至3之伸烷基氧基(alkyleneoxy)、可經

酮基或鹵原子取代之碳數1至2之伸烷基二氧基(alkylenedioxy)。

(5)如(1)至(4)中任一項記載之胺化合物、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物，其中，A為下述式所示者：



(式中，R_5及R_6可為相同或不同，分別表示氫原子、可經鹵原子取代之碳數1至4之烷基、可經鹵原子取代之碳數1至4之烷氧基、或鹵原子)。

(6)如(1)至(5)中任一項記載之胺化合物、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物，其中，Z為三亞甲基(trimethylene)。

(7)如(1)至(6)中任一項記載之胺化合物、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物，其中，R_1為三氟甲基。

(8)如(1)至(7)中任一項記載之胺化合物、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物，其中，R_2為羥基甲基。

(9)如(1)至(8)中任一項記載之胺化合物、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物，其中，R為氫原子。

(10)如(1)至(8)中任一項記載之胺化合物、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物，其中

，通式(I)之化合物係以下之a至z、aa至ff中之任一者：

a. 2-胺基-2-(2-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}乙基)丙-1,3-二醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物；

b. 2-胺基-2-(磷醯氧基甲基)-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物；

c. 2-胺基-2-(2-{3-三氟甲基-4-[3-(3-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}乙基)丙-1,3-二醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物；

d. 2-胺基-2-(磷醯氧基甲基)-4-{3-三氟甲基-4-[3-(3-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物；

e. 2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物；

f. 2-胺基-4-{4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯氧基甲基)丁醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物；

g. 2-胺基-2-(2-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物；

h. 2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲

基苯基}-2-(磷醯氧基甲基)丁醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物；

i. 2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)丙氧基-3-三氟甲基]苯基}乙基)丙-1,3-二醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物；

j. 2-胺基-2-(磷醯氧基甲基)-4-{4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物；

k. 2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-三氟甲氧基苯基)丙氧基-3-三氟甲基]苯基}乙基)丙-1,3-二醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物；

l. 2-胺基-2-(磷醯氧基甲基)-4-{4-[3-(3-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物；

m. 2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-氟-4-三氟甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物；

n. 2-胺基-4-{4-[3-(3-氟-4-三氟甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯氧基甲基)丁醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物；

o. (R)-2-胺基-2-甲基-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物；

p. (R)-磷酸　單(2-胺基-2-甲基-4-{3-三氟甲基-4-

[S]

[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁基)酯、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物；

q.(R)-2-胺基-2-乙基-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物；

r.(R)-磷酸　單(2-胺基-2-乙基-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁基)酯、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物；

s. 2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-氯苯基)烯丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物；

t. 2-胺基-4-{4-[3-(3-氯苯基)烯丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯氧基甲基)丁醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物；

u. (E)-2-胺基-2-{2-[4-(3-苯基丙氧基)-3-三氟甲基苯基]乙烯基}丙-1,3-二醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物；

v. (E)-2-胺基-4-[4-(3-苯基丙氧基)-3-三氟甲基苯基]-2-(磷醯氧基甲基)-3-丁烯醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物；

w. (E)-2-胺基-2-(2-{4-[3-(2-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙烯基)丙-1,3-二醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物；

x. (E)-2-胺基-4-{4-[3-(2-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲

基苯基}-2-(磷醯氧基甲基)-3-丁烯醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物；

y. (R)-2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-甲基丁醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物；

z. 磷酸 單(2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-甲基丁基)酯、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物；

aa. (R)-2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-乙基丁醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物；

bb. (R)-磷酸 單(2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-乙基丁基)酯、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物；

cc. (R)-2-胺基-2-乙基-4-{4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物；

dd. (R)-磷酸 單(2-胺基-2-乙基-4-{4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁基)酯、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物；

ee. (R)-2-胺基-2-乙基-4-{4-[3-(3-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物；

ff. (R)-磷酸 單(2-胺基-2-乙基-4-{4-[3-(3-三氟甲

氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁基)酯、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物。

(11)2-胺基-2-(2-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}乙基)丙-1,3-二醇、或其鹽酸鹽。

(12)2-胺基-2-(2-{3-三氟甲基-4-[3-(3-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}乙基)丙-1,3-二醇、或其鹽酸鹽。

(13)2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇、或其鹽酸鹽。

(14)2-胺基-2-(2-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇、或其鹽酸鹽。

(15)2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)丙氧基-3-三氟甲基]苯基}乙基)丙-1,3-二醇、或其鹽酸鹽。

(16)2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-三氟甲氧基苯基)丙氧基-3-三氟甲基]苯基}乙基)丙-1,3-二醇、或其鹽酸鹽。

(17)2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-氟-4-三氟甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇、或其鹽酸鹽。

(18)(R)-2-胺基-2-甲基-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁醇、或其鹽酸鹽。

(19)(R)-2-胺基-2-乙基-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁醇、或其鹽酸鹽。

(20)2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-氯苯基)烯丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇、或其鹽酸鹽。

(21)(E)-2-胺基-2-{2-[4-(3-苯基丙氧基)-3-三氟甲基苯基]乙烯基}丙-1,3-二醇、或其鹽酸鹽。

(22)(E)-2-胺基-2-(2-{4-[3-(2-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙烯基)丙-1,3-二醇、或其鹽酸鹽。

(23)(R)-2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-甲基丁醇、或其鹽酸鹽。

(24)(R)-2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-乙基丁醇、或其鹽酸鹽。

(25)(R)-2-胺基-2-乙基-4-{4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁醇、或其鹽酸鹽。

(26)(R)-2-胺基-2-乙基-4-{4-[3-(3-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁醇、或其鹽酸鹽。

(27)一種醫藥組成物，其含有：(1)至(10)中任一項之化合物或其製藥上可容許之酸加成鹽或該等之水合物或溶劑合物、或是(11)至(26)中任一項之化合物或鹽酸鹽，以及製藥上可容許之載體。

(28)如(27)記載之醫藥組成物，其係使用於自我免疫疾病之治療或預防、對於移植器官或組織之排斥或是急性排斥反應或慢性排斥反應之預防或抑制、因移植骨髓而致之移植物對抗宿主(Graft-versus-host disease，亦即GvH)疾病之治療或預防、過敏性疾病之治療或預防。

(29)如(28)記載之醫藥組成物，其中，自我免疫疾病為關節風濕病、多發性硬化症、腦脊髓炎、全身性紅斑性狼瘡、狼瘡腎炎、腎病症候群(nephrotic syndrome)、牛皮癬、第一型糖尿病。

(30)如(28)記載之醫藥組成物，其中，過敏性疾病為異位性皮膚炎、過敏性鼻炎、氣喘。

(31)一種(1)至(10)中任一項之化合物或其製藥上可容許之酸加成鹽或該等之水合物或溶劑合物、或是(11)至(26)中任一項之化合物或鹽酸鹽的用途，其係用於製造自我免疫疾病之治療或預防劑、對於移植器官或組織之排斥或是急性排斥反應或慢性排斥反應之預防或抑制劑、因移植骨髓而致之移植物對抗宿主(GvH)疾病之治療或預防劑、或過敏性疾病之治療或預防劑。

(32)如(31)記載之用途，其中，自我免疫疾病為關節風濕病、多發性硬化症、腦脊髓炎、全身性紅斑性狼瘡、狼瘡腎炎、腎病症候群、牛皮癬、第一型糖尿病。

(33)如(31)記載之用途，其中，過敏性疾病為異位性皮膚炎、過敏性鼻炎、氣喘。

(34)一種自我免疫疾病之治療或預防、對於移植器官或組織之排斥或是急性排斥反應或慢性排斥反應之預防或抑制、因移植骨髓而致之移植物對抗宿主(GvH)疾病之治療或預防、或過敏性疾病之治療或預防的方法，其特徵係：將有效量之(1)至(10)中任一項之化合物或其製藥上可容許之酸加成鹽或該等之水合物或溶劑合物、或是(11)至(26)中任一項之化合物或鹽酸鹽投予至對象。

(35)如(34)記載之方法，其中，自我免疫疾病為關節風濕病、多發性硬化症、腦脊髓炎、全身性紅斑性狼瘡、

[S]

狼瘡腎炎、腎病症候群、牛皮癬、第一型糖尿病。

(36)如(34)記載之方法，其中，過敏性疾病為異位性皮膚炎、過敏性鼻炎、氣喘。

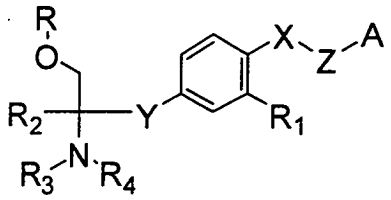
(發明之效果)

若依據本發明，則可提供一種具有優異之末梢血淋巴球減少作用、並減輕心搏徐緩等副作用的新穎化合物。

【實施方式】

以下，詳細說明本發明。

本發明化合物係下述通式(I)所示之胺化合物、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物：



(I)

(式中，R為氫原子或$P(=O)(OH)_2$，X為氧原子或硫原子，Y為$-CH_2CH_2-$或$-CH=CH-$，Z為碳數1至5之伸烷基、碳數2至5之伸烯基或碳數2至5之伸炔基，R_1為經鹵原子取代之碳數1至4之烷基或氰基，R_2為可經羥基取代或可經鹵原子取代之碳數1至4之烷基；R_3及R_4可為相同或不同，分別表示氫原子或碳數1至4之烷基；A係表示可經取代之碳數6至10之芳基，可經取代的含有1至2個氮原子、氧原子或硫原子作為環之構成原子且環之構成原子數為5至10的雜芳基，可與可經取代之苯進行縮合的可經取代之碳數3至7之環烷基，或是可經取代的含有1至2個氮原子或氧原子作為環之構成原子且環之構成原子數為5至7

的雜環烷基）。

在本發明中，鹵原子係指氟原子、氯原子、溴原子、碘原子，可列舉氟原子、氯原子及溴原子為較佳例。

碳數1至4之烷基係指直鏈或分支鏈之碳數1至4之烷基，可列舉例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基等。

經鹵原子取代之碳數1至4之烷基、及經鹵原子取代時之碳數1至4之烷基，係指前述碳數1至4之烷基經1至5個鹵原子取代者，可列舉例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、五氟乙基、氟正丙基、三氟正丙基、五氟正丙基、氟異丙基、二氟異丙基、氟正丁基、三氟正丁基、五氟正丁基等，除此之外，尚可列舉如此處所例示之取代基之氟原子之一部分或全部經其他鹵原子所取代者等。

經羥基取代時之碳數1至4之烷基，係指前述碳數1至4之烷基經羥基取代者，可列舉例如羥基甲基、1-羥基乙基、2-羥基乙基、二羥基乙基、1-羥基正丙基、2-羥基正丙基、3-羥基正丙基、羥基異丙基、二羥基異丙基、羥基丁基、二羥基丁基等。

碳數6至10之芳基係可列舉如苯基、1-萘基、2-萘基等。

含有1至2個氮原子、氧原子或硫原子作為環之構成原子且環之構成原子數為5至10的雜芳基，可列舉如吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嗒咿基(pyridazinyl)、嘧

啶基、吡咁基、呋喃基、噻吩基、噁唑基(oxazolyl)、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、吲哚基、異吲哚基、吲哚咁基(indolizinyl)、吲唑基(indazolyl)、苯并呋喃基、苯并噻吩基、喹啉基、異喹啉基等。

碳數3至7之環烷基係可列舉如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、環己基甲基等。

可與苯縮合之碳數3至7之環烷基，係可列舉如1,2,3,4-四氫萘基、茚滿基(Indanyl)、6,7,8,9-四氫-5H-苯并環庚基等。

含有1至2個氮原子或氧原子作為環之構成原子且環之構成原子數為5至7的雜環烷基，係可列舉如哌啶基、哌咁基、嗎啉基、四氫呋喃基、四氫吡喃基(tetrahydropyranyl)等。

碳數1至5之伸烷基係可列舉如亞甲基(methylene)、伸乙基、三亞甲基、四亞甲基、五亞甲基、伸丙基、乙基伸乙基、甲基三亞甲基、二甲基三亞甲基、環亞丙基(cyclopropylidene)、環伸丙基、(環亞丙基)伸乙基、環伸丙基-亞甲基等。

碳數2至5之伸烯基係可列舉如伸乙烯基、伸丙烯基、伸丁烯基、伸戊烯基、甲基伸乙烯基、二甲基伸乙烯基、乙基伸乙烯基、甲基伸丙烯基、二甲基伸丙烯基等。

碳數2至5之伸炔基係可列舉如伸乙炔基、伸丙炔基、伸丁炔基、伸戊炔基、甲基伸丙缺基、二甲基伸丙炔基等。

「碳數6至10之芳基」、「含有1至2個氮原子、氧原子或硫原子作為環之構成原子且環之構成原子數為5至10的雜芳基」、「碳數3至7之環烷基」及「含有1至2個氮原子或氧原子作為環之構成原子且環之構成原子數為5至7的雜環烷基」所可具有的取代基之數目為1至5，較佳為1至3，更佳為1或2。另外、「可與可經取代之苯進行縮合的可經取代之碳數3至7之環烷基」中，「苯」雖然以無取代為佳，但在具有取代基時，其數目為1至5、較佳為1至3、更佳為1或2。取代基之例可列舉如：可經前述鹵原子取代之碳數1至4之烷基；可經鹵原子取代之碳數1至4之烷氧基；碳數1至4之烷硫基；碳數1至4之烷基亞磺醯基；碳數1至4之烷基磺醯基；碳數2至5之烷基羰基；前述鹵原子；氰基；硝基；前述碳數3至7之環烷基；前述碳數6至10之芳基；碳數7至14之芳烷氧基；以及碳數6至10之芳氧基；以及該等中2個取代基可一起經酮基或鹵原子取代之碳數3至4之伸烷基；可經酮基或鹵原子取代之碳數2至3之伸烷基氧基；以及可經酮基或鹵原子取代之碳數1至2之伸烷基二氧基。

碳數1至4之烷氧基係指直鏈或分支鏈之碳數1至4之烷氧基，可列舉如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基等。經鹵原子取代時之碳數1至4之烷氧基，係指前述碳數1至4之烷氧基經1至5個鹵原子取代者，可列舉如氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、二氟乙氧基、三氟乙氧基、

五氟乙氧基、二氟正丙氧基、三氟正丙氧基、氟異丙氧基、三氟異丙氧基、二氟正丁氧基、三氟正丁氧基等，除此之外，尚可列舉如此處所例示之取代基之氟原子之一部分或全部經其他鹵原子所取代者等。

碳數1至4之烷硫基、碳數1至4之烷基亞磺醯基、碳數1至4之烷基磺醯基的各自之烷基部分係以前述碳數1至4之烷基所構成，可列舉例如甲硫基(methylthio)、乙硫基、丙硫基、甲亞磺醯基(methanesulfinyl)、甲磺醯基(methanesulfonyl)等。

碳數2至5之烷基羰基，係指烷基部分為在前述碳數1至4之烷基上結合羰基者，可列舉如甲基羰基、乙基羰基等。

碳數7至14之芳烷氧基，係指經前述碳數6至10之芳基取代的前述碳數1至4之烷氧基，可列舉如苯甲氧基、苯乙氧基、萘甲氧基、萘乙氧基等。

碳數6至10之芳氧基，係指在前述碳數6至10之芳基結合氧原子者，可列舉如苯氧基、1-萘氧基、2-萘氧基等。

碳數3至4之伸烷基，可列舉如三亞甲基、四亞甲基、甲基三亞甲基等。經酮基取代時之碳數3至4之伸烷基，可列舉如$-C(=O)-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-C(=O)-CH_2-$、$-C(=O)-CH_2-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-C(=O)-CH_2-CH_2-$等。經鹵原子取代時之碳數3至4之伸烷基，係指前述碳數3至4之伸烷基中之氫原子之一部分或全部經鹵原子取代者。

碳數2至3之伸烷基氧基，可列舉如伸乙基氧基、三

亞甲基氧基、伸丙基氧基等。經酮基取代時之碳數 2 至 3 之伸烷基氧基，可列舉如-O-C(=O)-CH_2-、-C(=O)-CH_2-O-、-O-C(=O)-CH_2-CH_2-、-C(=O)-CH_2-CH_2-O-、-O-CH_2-C(=O)-CH_2-、-CH_2-C(=O)-CH_2-O-等。經鹵原子取代時之碳數 2 至 3 之伸烷基氧基，係指前述碳數 2 至 3 之伸烷基氧基中之氫原子之一部分或全部經鹵原子取代者。

碳數 1 至 2 之伸烷基二氧基，可列舉如亞甲基二氧基、伸乙基二氧基等。經酮基取代時之碳數 1 至 2 之伸烷基二氧基，可列舉如-O-C(=O)-O-、-O-CH_2-C(=O)-O-等。經鹵原子取代時之碳數 1 至 2 之伸烷基二氧基，係指前述碳數 1 至 2 之伸烷基二氧基中之氫原子之一部分或全部經鹵原子取代者。例如可列舉如-O-CF_2-O-等。

上述通式(Ⅰ)中之R的較佳例，可列舉如氫原子。

X之較佳例可列舉如氧原子。

Y之較佳例可列舉如-CH_2CH_2-。

Z 之較佳例可列舉如三亞甲基、甲基三亞甲基、伸丙烯基或伸丙炔基，更佳例可列舉如三亞甲基、或是與式(I)中之 X、A 以成為 X-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-A 之方式結合而成之甲基三亞甲基、以成為 X-CH_2-CH=CH-A 之方式結合而成之伸丙烯基、或以成為 X-CH_2-C≡C-A 之方式結合而成之伸丙炔基，特佳例可列舉如三亞甲基。

R_1之較佳例可列舉如二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基或氰基，更佳例可列舉如三氟甲基或氰基，特佳例可列舉如三氟甲基。

R_2之較佳例可列舉如甲基、乙基、羥基甲基、羥基乙基、氟甲基、氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基，更佳例可列舉如甲基、乙基、羥基甲基，特佳例可列舉如羥基甲基。

就R_3及R_4之較佳例而言，可分別為相同或不同，並可列舉如氫原子、甲基、乙基，更佳例可列舉如氫原子。

A之較佳例可列舉如：可經取代之碳數6至10之芳基、或可經取代的含有1至2個硫原子或氧原子作為環之構成原子且環之構成原子數為5至9的雜芳基。另外，從另一觀點來看，A之較佳例可列舉如可經取代之苯基、可經取代之萘基、可經取代之噻吩基、可經取代之苯并噻吩基、可與可經取代之苯縮合之環己基、可經取代之嗎啉基、可經取代之哌啶基，更佳例可列舉如可經取代之苯基。當A具有取代基時，取代基之較佳例可列舉如甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、甲硫基、甲亞磺醯基、甲磺醯基、甲基羰基、氟原子、氯原子、溴原子、氰基、硝基、環丙基、苯基、苯甲氧基、苯氧基、三亞甲基、$-C(=O)-CH_2-CH_2-$、伸乙基氧基、亞甲基二氧基、二氟亞甲基二氧基，更佳例可列舉如甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、氟原子、氯原子、溴原子、環丙基、苯基、三亞甲基、伸乙基氧基、亞甲基二氧基、二氟亞甲基二氧基，特佳例可列舉如甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟原子、氯原子。

若要更加具體地列舉A之較佳例，則可列舉如甲基苯

基、(三氟甲基)苯基、(三氟甲氧基)苯基、氯苯基、二氯苯基、氟(三氟甲基)苯基。

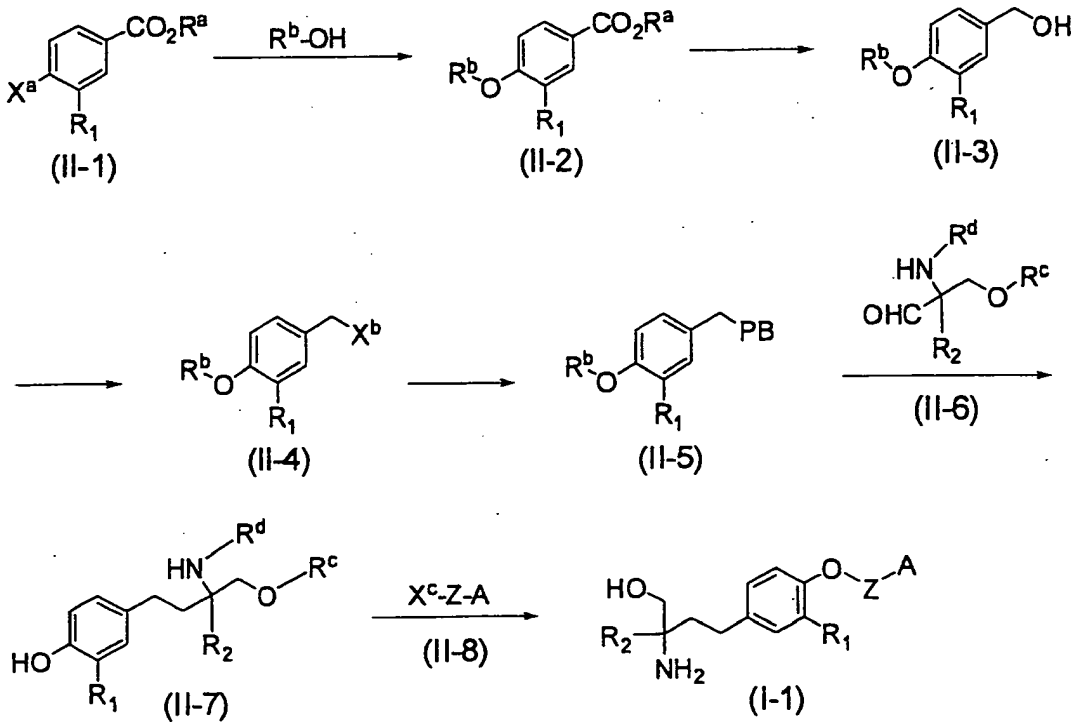
本發明化合物之製藥上可容許之酸加成鹽，可列舉如無機酸鹽(例如鹽酸鹽等)或有機酸鹽等。另外，本發明化合物中，除了上述通式(I)之化合物及其製藥上可容許之酸加成鹽以外，亦包含該等之水合物及溶劑合物。

當本發明化合物具有光學異構物、順式-反式異構物等異構物時，任一種異構物及混合物皆包含於上述通式(I)之化合物等中。

本發明化合物之合成方法，可例示如以下之方法。

1)本發明化合物中，通式(I)中之 R、R_3、R_4 皆為氫原子、且 X 為氧原子、Y 為$-CH_2CH_2-$的化合物(I-1)係由以下之流程(II)而合成：

流程(II)



(式中、Z、R_1、R_2及A係與通式(I)中之各符號同義，R^a係表示氫原子或保護基，R^b、R^c、R^d係表示保護基，X^a、X^b係表示脫離基，X^c為脫離基或羥基，PB係表示含磷之脫離基)。

式中之R^a只要是氫原子或保護羧基者即可，並無特別限定。可列舉如烷基(具體而言為甲基、乙基等)、芳烷基(苯甲基等)及與R^b相同之取代基等。式中之R^b只要是保護酚性羥基者即可，並無特別限定。可列舉如烷基(具體而言為甲基、乙基等)、芳烷基(苯甲基等)等。當使用屬於本發明化合物(I-1)之部分構造之-Z' -A(Z' 為碳數1至5之伸烷基)作為 R^b時，可不將 R^b脫保護，就獲得本發明化合物(I-1)。式中之R^c只要是保護羥基者即可，並無特別限定。可列舉如醯基(較佳為碳數2至4左右者，具體而言為乙醯基等)、三烷基矽烷基(具體而言為三甲基矽烷基等)、苯甲基、或形成縮醛化合物之取代基(具體而言為甲氧基甲基、四氫吡喃基等)。當R_2具有羥基時，該羥基可經適當之保護基保護，該羥基之保護基R^e具體而言可列舉與R^c相同者。另外，R^c與R^e亦可結合而形成環狀之縮醛(以下相同)。式中之R^d所示之保護基只要是保護胺基者即可，並無特別限定。可列舉如醯基(較佳為碳數2至4左右者，具體而言為乙醯基等)、胺甲酸酯(carbamate)(具體而言為第三丁基氧基羰基或苯甲氧基羰基等)等。另外，X^a所示之脫離基只要是在烷氧化物離子(R^b-O^-)之取代反應時會脫離者即可，並無特別限定。可列舉如鹵原子(具體而言為氟原子等)、甲

苯磺醯基氧基等。X^b所示之脫離基只要是在中間物(II-4)與磷化合物之反應時會脫離、且在其次之與醛(II-6)之反應時不會阻礙反應者即可，並無特別限定。可列舉如鹵原子(具體而言為碘原子、溴原子、氯原子等)、甲磺醯基氧基、甲苯磺醯基氧基等。PB所示之含磷之脫離基，可列舉如三芳基鏻(具體而言為$P(C_6H_5)_3$)或$P(O)(OR^f)_2$(R^f表示碳數1至4之烷基，以下相同)。當X^c表示脫離基時，該脫離基只要是在酚性羥基之烷基化(alkylation)時會脫離、且不會阻礙反應者即可，並無特別限定。可列舉如鹵原子(具體而言為碘原子、溴原子、氯原子等)等。

第一步驟係藉由在4位具有脫離基X^a之苯甲酸衍生物(II-1)與醇R^b-OH之縮合，而將具有保護基R^b之氧官能基導入至4位，以獲得中間物(II-2)的反應。本步驟係可在N,N-二甲基甲醯胺或二甲基亞碸等極性溶劑或是四氫呋喃等醚系溶劑中、鹼之存在下進行。可使用氫化鈉、氫氧化鉀、碳酸鉀等無機鹼、或第三丁醇鉀等烷氧化物、或1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯等有機鹼作為鹼而進行反應。反應條件係例示如於冰冷下至100℃左右、10分鐘至10小時左右。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。

第二步驟係將中間物(II-2)之羧基還原以獲得具有羥基之中間物(II-3)的反應。還原所用之試劑只要是通常使用者即可，並無特別限定，可列舉如鈉等鹼金屬或鹼土金屬、二異丁基氫化鋁等金屬氫化物、氫化鋁鋰或硼氫化鈉

等金屬氫錯合物、二硼烷等硼化合物、使用有均一系或不均一系之觸媒的接觸加氫等。反應條件係依據使用之還原試劑而選擇適當之溫度與時間。具體而言，可列舉如：在四氫呋喃等醚系溶劑中，於-30℃至回流(reflux)，以 10 分鐘至 12 小時左右，藉由二硼烷、氫化鋁鋰、硼氫化鋰進行還原；或是在乙醇等醇系溶劑、或醇系溶劑與四氫呋喃等醚系溶劑之混合溶劑中，於冰冷下至回流下，以 30 分鐘至 24 小時左右，藉由硼氫化鈉或硼氫化鈣進行還原等。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。

第三步驟係將中間物(II-3)之羥基轉換成脫離基 X^b 的反應。試劑只要是可將醇性羥基轉換成 X^b 的試劑即可，並無特別限定。當 X^b 為鹵原子時所用之試劑，可列舉如：N-氯琥珀醯亞胺、N-溴琥珀醯亞胺、四氯化碳、或該等與三苯基膦、鹼等反應助劑之組合；鹽酸、氫溴酸、氫碘酸等無機酸；三溴化磷、五溴化磷、三氯化磷、五氯化磷、碘、溴、氯、亞硫醯鹵(thionyl halide)、α-鹵烯胺(α-haloenamine)等。反應條件可列舉如在二氯甲烷等鹵系溶劑或四氫呋喃等醚系溶劑等有機溶劑中，於-30℃至 130℃，10 分鐘至 6 小時左右。又，當使用無機酸時，亦可進行於水溶液或甲苯等有機溶劑與水之二層系下的反應。當 X^b 為磺醯基氧基時所用之試劑，可使用甲磺醯氯或甲苯磺醯氯等磺醯氯、與三乙基胺或吡啶等有機鹼的組合。反應條件可列舉如在二氯甲烷等鹵系溶劑或四氫呋喃等醚系溶劑等有機溶劑中，於-30℃至 50℃，5 分鐘至 3 小時左右。

反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。

第四步驟係使具有脫離基X^b之中間物(II-4)與磷化合物反應，而獲得具有含磷之脫離基PB的中間物(II-5)的反應。當PB為三芳基鏻時，中間物(II-5)係可藉由使中間物(II-4)與三芳基膦反應而獲得。反應條件可列舉如在二乙基醚、苯、甲苯等不活性溶劑中，於室溫至回流，30分鐘至12小時左右。反應後，因應需要而進行餾去溶劑、冷卻、添加二異丙基醚或己烷等難溶性溶劑，然後藉由將析出之固體予以濾取而可獲得目標物。當PB為$P(O)(OR^f)_2$時，中間物(II-5)係可藉由使中間物(II-4)與亞磷酸三酯之Arbuzov反應而獲得。反應條件可列舉如不使用溶劑或在二甲苯等不活性溶劑中，於50℃至170℃，且30分鐘至12小時左右。反應後，可藉由進行過量之亞磷酸三酯之餾去或蒸餾而獲得目標物。另外，當PB為$P(O)(OR^f)_2$時，中間物(II-5)係亦可藉由在四烷基銨或碳酸銫等添加物存在下，使中間物(II-4)與膦酸二酯反應而獲得。反應條件可列舉如在四氫呋喃或二甲苯等不活性溶劑中或N,N-二甲基甲醯胺等極性溶劑中，於冰冷下至50℃，30分鐘至6小時左右。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。

第五步驟係使含磷之中間物(II-5)與由周知方法(例如Tetrahedron第57卷(2001年)6531至6538頁、Journal of Organic Chemistry 第69卷(2004年)7765至7768頁)合成之醛(II-6)縮合，接著將所得之烯烴物還原後，藉由將保護基R^b脫保護，而可獲得酚性中間物(II-7)的反應。

當 PB 為三芳基鏻時，可使用通常之 Wittig 反應之條件。可列舉例如在四氫呋喃等醚系溶劑中，使用氫化鈉或第三丁醇鉀等鹼，於-30℃至回流，30 分鐘至 12 小時左右。藉由在非質子性極性溶劑中以不含鹽之條件進行反應則會優先獲得 Z 體，或藉由 Schlosser 改良法而亦可優先地獲得 E 體。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。當 PB 為 $P(O)(OR^f)_2$ 時，可使用通常之 Horner-Wadsworth-Emmons 反應之條件。可列舉例如在苯等烴溶劑或四氫呋喃等醚系溶劑中，使用氫化鈉或第三丁醇鉀、六甲基二矽氮烷鋰等鹼，於-20℃至回流，30 分鐘至 12 小時左右。烯烴係可優先獲得 E 體。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。接著進行之雙鍵之還原所用的試劑只要是通常之烯烴之還原所用之試劑即可，並無特別限定，可列舉如使用有鈀碳或雷氏鎳(Raney nickel)等不均一系觸媒或銠錯合物(例如參(三苯基膦)氯化銠(I)等)等均一系觸媒的接觸加氫。反應條件可列舉如在乙醇等醇系溶劑、二噁烷等醚系溶劑、或甲苯等烴溶劑中，在 1 至 20 大氣壓之氫壓下，於冰冷下至回流，30 分鐘至 1 週。又，亦可因應反應速度或化合物之安定性等而在反應液中添加乙酸等酸或三乙基胺等鹼。反應後，可進行精製等而獲得目標物。其次所進行之保護基 R^b 之脫保護之條件，只要是通常之保護基之脫保護所用者即可，並無特別限定，可列舉如：若 R^b 為甲基，則在二氯甲烷溶劑中使用三溴化硼等路易斯酸的方法；若 R^b 為乙醯基等醯基，則在醇系溶劑與水之混合

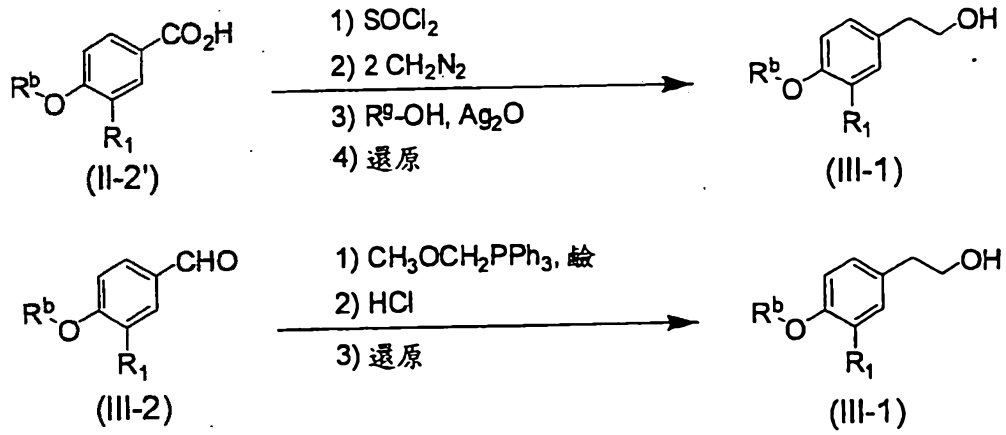
溶劑中使用氫氧化鈉等無機鹼的方法；若 R^b 為甲氧基甲基或四氫吡喃基、第三丁基等醚系之保護基，則使用鹽酸或三氟乙酸等酸的方法等。又，當 R^b 係使用如苯甲基、取代苯甲基或苯甲氧基甲基等藉由氫解、接觸加氫條件而可脫保護的保護基時，R^b 之脫保護係亦可與上述雙鍵之還原同時進行。另外，當使用屬於本發明化合物(I-1)之部分構造之-Z'-A作為 R^b 時，不需將 R^b 脫保護，而亦可省略下一步驟中之酚之烷基化。

第六步驟係將中間物(II-7)之酚性羥基，使用藉由可經取代之桂皮酸等之還原或是由A與Z以一般周知之合成法而縮合所得之中間物(II-8) X^c-Z-A 進行烷基化，接著再藉由將 R^c、R^d 及 R^e(R^e 係當 R_2 具有羥基時之羥基之保護基，惟 R^e 亦有不存在之情形)脫保護，而可獲得本發明化合物(I-1)的反應。中間物(II-7)所具有之酚性羥基之烷基化所用的試劑，當 X^c 表示脫離基時，可列舉如中間物(II-8)與碳酸鉀或氫化鈉等無機鹼的組合。反應條件可列舉如N,N-二甲基甲醯胺等極性溶劑或四氫呋喃等醚系溶劑中，在冰冷下至80℃，30分鐘至12小時左右。另外，當 X^c 表示羥基時，中間物(II-7)所具有之酚性羥基之烷基化係亦可使用經使用有三苯基膦等膦化合物與偶氮二甲酸二異丙酯等偶氮二甲酸衍生物的光延反應(Mitsunobu reaction)。此時之反應條件可列舉如在四氫呋喃等醚系溶劑中，於冰冷下至50℃，10分鐘至6小時左右。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。其次所進行之脫保護，只要

是通常之保護基之脫保護所用者即可，並無特別限定，可一次將全部保護基脫保護、或階段性地將保護基脫保護。例如，當 R^c 與 R^e 結合而形成環狀之縮醛、且 R^d 為第三丁氧基羰基時，可藉由酸而同時脫保護。此時之酸可列舉如鹽酸等無機酸或三氟乙酸等。另外，反應條件可列舉如在乙醇等醇性溶劑或四氫呋喃等醚系溶劑、水、或該等之混合溶劑中，於冰冷下至 80℃，10 分鐘至 12 小時左右。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。

2)在本發明化合物中，通式(I)中之 R、R_3、R_4 皆為氫原子、且 X 為氧原子、Y 為-CH_2CH_2-的化合物(I-1)係亦可使用從流程(II)包含之中間物(II-2’ ，當 R^a 為 H 之情形)或通式(III-2)表示之化合物藉由以下之流程(III)而合成的中間物(III-1)來合成：

流程(III)



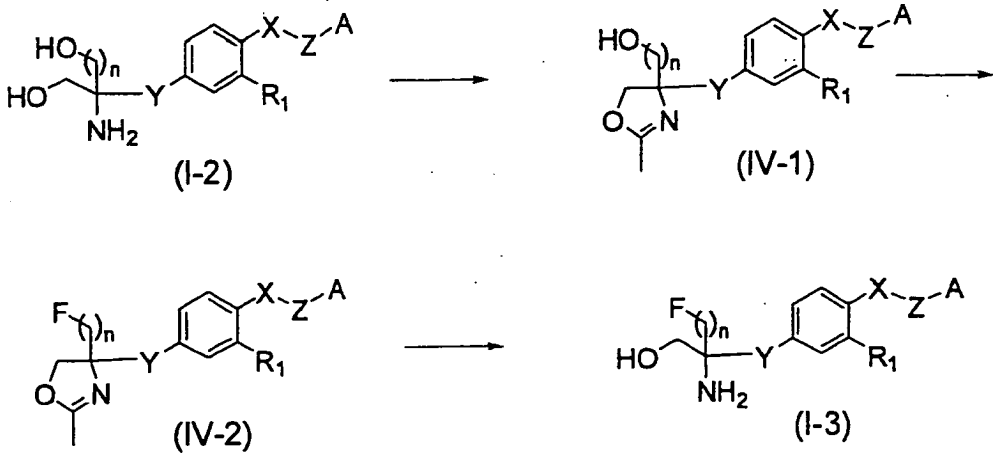
(式中、R_1係與通式(I)中之符號同義，R^b係表示保護基，R^g-OH係表示溶劑分解(solvolysis)反應所用之醇)。

式中之 R^b 係與流程(II)同義。另外，R^g 可列舉如甲基、乙基、苯甲基等。本流程中，關於從化合物(II-2’)之合成，

可使用 Arndt-Eistert 反應之一般反應條件。另外，由此而得之酯基之還原，可列舉如流程(II)之第二步驟所用之試劑與條件。另外，本流程中，關於從化合物(III-2)之合成，可使用通常之 Wittig 反應之條件。之後之酸處理，係在水或四氫呋喃等有機溶劑與水之混合溶劑中，使用鹽酸等無機酸。其後之還原，可列舉如氫化鋁鋰或硼氫化鈉等金屬氫錯合物、使用有鈀碳或雷式鎳等不均一觸媒或銠錯合物(參(三苯基膦)氯化銠(I)等)等均一系觸媒之接觸加氫、或是將此等依序進行等。本流程所得之醇性中間物(III-1)係可依據周知之方法(例如 Journal of Medicinal Chemistry 第 43 卷(2000 年)2946 至 2961 頁)而導向獲得本發明化合物。

3)本發明化合物中，通式(I)中之 R、R_3、R_4 皆為氫原子且 R_2 為 ω-氟烷基的化合物(I-3)係亦可藉由以下之流程(IV)而合成：

流程(IV)



(式中，n 係表示 1 至 4 之整數，X、Y、Z、R_1 及 A 係與通式(I)中之各符號同義)。

第一步驟係藉由將通式(I)中之 R 為氫原子且 R_2 為 ω-

羥基烷基的化合物(I-2)予以保護而合成噁唑啉體(IV-1)者。本步驟係可在乙腈或N,N-二甲基甲醯胺等極性溶劑、二氯甲烷等鹵系溶劑、或甲苯等烴溶劑中，使用原乙酸酯作為試劑而進行反應。另外，以促進反應作為目的，可添加N,N-二異丙基乙基胺等鹼、或對甲苯磺酸等酸。反應條件可列舉如於室溫至回流，30分鐘至12小時左右。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。

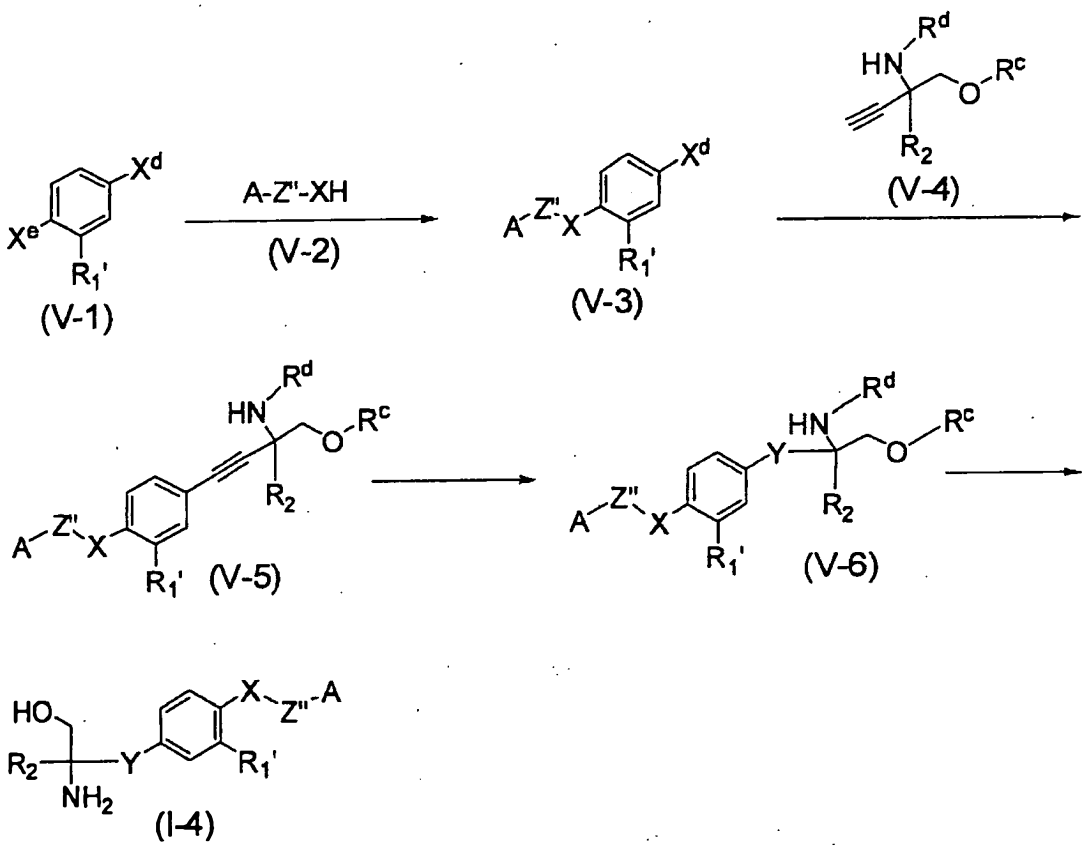
第二步驟係藉由將化合物(IV-1)之羥基予以氟化而合成氟化物(IV-2)者。氟化劑可列舉如三氟化二乙基胺基硫(diethylaminosulfur trifluoride，亦即DAST)或2,2-二氟-1,3-二甲基咪唑啶(2,2-difluoro-1,3-dimethylimidazolidine，亦即DFI)等。本步驟係可在二氯甲烷等鹵系溶劑、或己烷等烴溶劑中進行反應。反應條件可列舉如於-78℃至室溫，30分鐘至12小時左右。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。另外，本步驟係在變換成對應化合物(IV-1)之羥基的磺酸酯(sulfonate)體後，亦可藉由使氟化物離子作用之方法來進行。例如，當使用對甲苯磺醯氟與氟化四丁基銨(TBAF)時，在四氫呋喃等醚系溶劑中，於室溫至80℃且1小時至24小時左右使其反應。在此反應中可添加分子篩等脫水劑。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。

第三步驟係藉由將化合物(IV-2)脫保護而調製本發明化合物(I-3)者。本步驟係可使用通常之脫保護反應而進行。具體而言，可使用鹽酸或三氟乙酸等酸而進行。反應

條件可列舉如在乙醇等醇性溶劑或該等與水之混合溶劑中，室溫至100℃，30分鐘至12小時左右。反應液可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。

4)通式(I)中之R、R_3、R_4皆為氫原子、且Z為碳數1至5之伸烷基、碳數2至5之伸烯基、R_1為三氟甲基或氰基的化合物(I-4)係藉由以下之流程(V)而合成：

流程(V)



(式中，R_1' 為三氟甲基或氰基，Z" 為碳數1至5之伸烷基或碳數2至5之伸烯基，R^c、R^d為保護基，X^d、X^e係表示脫離基，R_2、X、Y及A係與通式(I)中之各符號同義)。

式中之 R^c、R^d 係與前述者同義。X^d所示之脫離基，只要是在薗頭反應(sonogashira reaction)時能被觸媒活化並脫離者即可，並無特別限定。可列舉如鹵原子(較佳為碘

原子、溴原子等)、三氟甲磺醯基氧基等。X^e所示之脫離基，只要是在烷氧化物或硫醇陰離子之取代反應時會脫離者即可，並無特別限定。可列舉如鹵原子(具體而言為氟原子等)、甲苯磺醯基氧基等。

第一步驟係藉由具有脫離基 X^e之化合物(V-1)與化合物(V-2)之縮合而獲得中間物(V-3)的反應。本步驟係可在N,N-二甲基甲醯胺或二甲基亞碸等極性溶劑或四氫呋喃等醚系溶劑中、鹼之存在下進行。就鹼而言，可使用氫化鈉、氫氧化鉀、碳酸鉀等無機鹼、第三丁醇鉀等烷氧化物、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯等有機鹼而進行。反應條件可例示如在冰冷下至100℃左右、10分鐘至10小時左右。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。

第二步驟係使中間物(V-3)、與由中間物(II-6)以周知之方法(例如 Tetrahedron 第57卷(2001年)6531至6538頁、Chemical and Pharmaceutical Bulletin 第53卷(2005年)100至102頁)所合成之中間物(V-4)進行薗頭反應而縮合，獲得含三鍵之中間物(V-5)的反應。所用之觸媒可列舉如肆(三苯基膦)鈀(0)、參(二(苯亞甲基)丙酮)二鈀(0)、二氯雙(乙腈)鈀(II)等鈀化合物。另外，為了促進反應，亦可添加三乙基胺等有機鹼或氨等無機鹼、碘化銅或溴化銅等銅化合物、2-二環己基膦基-2’,4’,6’-三異丙基聯苯等膦化合物等添加物。反應條件可列舉如在四氫呋喃或二噁烷等醚系溶劑、乙腈或二甲基甲醯胺等極性溶劑、或苯等烴溶劑中，於冰冷下至回流，30分鐘至24小時左右。

反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。

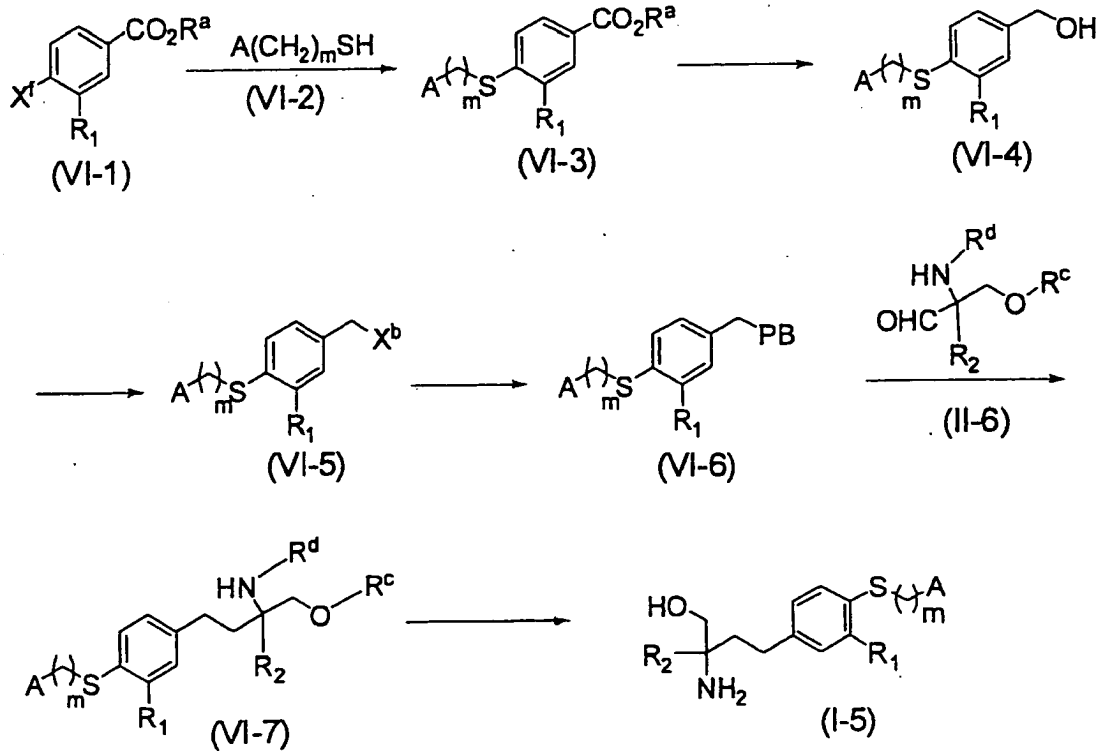
第三步驟係將中間物(V-5)之三鍵予以還原而獲得中間物(V-6)的反應。當Y為$-CH_2CH_2-$且Z”為碳數1至5之伸烷基時所用的試劑，只要是通常之不飽和碳鍵結之還原所用的試劑即可，並無特別限定，可列舉如使用有鈀碳或雷式鎳、鈀碳伸乙二胺複合體等不均一系觸媒、或銠錯合物(參(三苯基膦)氯化銠(I)等)等均一系觸媒的接觸加氫。反應條件可列舉如在乙醇等醇系溶劑、二噁烷等醚系溶劑、或甲苯等烴溶劑中，在1至20大氣壓之氫壓下、於冰冷下至回流，30分鐘至1週。又，亦可因應反應速度或化合物之安定性等，在反應液中添加乙酸等酸或三乙基胺等鹼。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。另一方面，當Y為-CH=CH-或Z”為碳數2至5之伸烯基時所用的反應，可列舉如在Lindlar觸媒、鎳-石墨-伸乙二胺錯合物、二烯化合物與膦化合物及銠之各種錯合物等經調節活性之觸媒之存在下進行的接觸加氫。另外，亦可使用由二異丁基氫化鋁等金屬氫化物進行之還原反應。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。

第四步驟係藉由將中間物(V-6)脫保護而獲得本發明化合物(I-4)的反應。R^c、R^d及R^e(R^e係當R_2具有羥基時之羥基之保護基，惟R^e亦有不存在之情形)之脫保護，只要是通常之保護基之脫保護所用者即可，並無特別限定，可一次將全部保護基脫保護、或階段性地將保護基脫保護。例如，當R^c與R^e結合而形成環狀之縮醛、且R^d為第三丁氧

基羰基時，可藉由觸媒量之酸而將環狀之縮醛脫保護，接著使用更強之酸性條件而進行 R^d 之脫保護。此時之縮醛之脫保護所用的條件，可列舉如在甲醇等醇性溶劑或醇性溶劑與其他有機溶劑之混合溶液中，使用觸媒量之鹽酸或甲苯磺酸，於冰冷下至 80℃，30 分鐘至 12 小時左右。另一方面，在縮醛之脫保護之後所進行的 R^d 之脫保護之條件，可列舉如使用當量以上之鹽酸等無機酸或三氟乙酸等，在乙醇等醇性溶劑或四氫呋喃等醚系溶劑、水、或該等之混合溶劑中，於冰冷下至 80℃，10 分鐘至 12 小時左右。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。

5)通式(I)中之R、R_3、R_4皆為氫原子、且X為硫原子、Y為$-CH_2CH_2-$、Z為碳數1至5之伸烷基的化合物(I-5)係由以下之流程(VI)而合成：

流程(VI)



(式中，R^a為水素原子或保護基，R^c、R^d為保護基，X^b、X^f為脫離基，m為1至5之整數，PB係表示含磷之脫離基，R_1、R_2、A係與通式(I)中之各符號同義)。

式中之R^a、R^c、R^d、X^b、PB係與前述者同義。X^f所示之脫離基，只要是在烷硫基離子$A(CH_2)_mS^-$之取代反應時會脫離者即可，並無特別限定。可列舉如鹵原子(具體而言為氟原子等)、甲苯磺醯基氧基等。

第一步驟係藉由在4位具有脫離基X^f之苯甲酸衍生物(VI-1)與硫醇(VI-2)之縮合而將烷硫基導入至4位，以獲得中間物(VI-3)的反應。本步驟係可在N,N-二甲基二甲醯胺或二甲基亞碸等極性溶劑或四氫呋喃等醚系溶劑中並在鹼之存在下進行。就鹼而言，可使用碳酸鉀或氫化鈉等無機鹼、三乙基胺或1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯等有機鹼而進行。反應條件可例示如於-30至80℃左右、且10分鐘至10小時左右。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。

第二步驟係將中間物(VI-3)之羧基還原而獲得具有羥基之中間物(VI-4)的反應。還原所用之試劑只要是通常所用者即可，並無特別限定，可列舉如鈉等鹼金屬或鹼土金屬、二異丁基氫化鋁等金屬氫化物、氫化鋁鋰或硼氫化鈉等金屬氫錯合物、二硼烷等硼化合物、使用有均一系或不均一系之觸媒的接觸加氫等。反應條件係依據所用之還原試劑而選擇適當之溫度與時間。具體而言，可列舉如：在四氫呋喃等醚系溶劑中，於-30℃至回流，以10分鐘至12

小時左右，由二硼烷、氫化鋁鋰、硼氫化鋰進行還原；在乙醇等醇系溶劑或醇系溶劑與四氫呋喃等醚系溶劑之混合溶劑中，於冰冷下至回流，以 30 分鐘至 24 小時左右，由硼氫化鈉或硼氫化鈣進行還原等。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。

第三步驟係將中間物(VI-4)之水酸基轉換成脫離基 X^b 的反應。試劑只要是可將醇性羥基轉換成 X^b 的試劑即可，並無特別限定。當 X^b 為鹵原子時所用之試劑，可列舉如：N-氯琥珀醯亞胺、N-溴琥珀醯亞胺、四氯化碳或該等與三苯基膦、鹼等反應助劑之組合；鹽酸、氫溴酸、氫碘酸等無機酸；三溴化磷、五溴化磷、三氯化磷、五氯化磷、碘、溴、氯、亞硫醯鹵、α-鹵烯胺等。反應條件可列舉如在二氯甲烷等鹵系溶劑或四氫呋喃等醚系溶劑等有機溶劑中，於-30℃至 130℃，10 分鐘至 6 小時左右。又，使用無機酸時亦可進行於水溶液或甲苯等有機溶劑與水之二層系下的反應。當 X^b 為磺醯基氧基時所用之試劑，係可使用甲磺醯氯或甲苯磺醯氯等磺醯氯與三乙基胺或吡啶等有機鹼的組合。反應條件可列舉如在二氯甲烷等鹵系溶劑或四氫呋喃等醚系溶劑等有機溶劑中，於-30℃至 50℃，5 分鐘至 3 小時左右。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。

第四步驟係使具有脫離基 X^b 之中間物(VI-5)與磷化合物反應而獲得具有含磷之脫離基 PB 的中間物(VI-6)的反應。當 PB 為三芳基鏻時，中間物(VI-6)係可藉由使中間物(VI-5)與三芳基膦反應而獲得。反應條件可列舉如在二乙

基醚、苯、甲苯等不活性溶劑中，於室溫至回流，30 分鐘至 12 小時左右。反應後，因應需要而進行溶劑之餾去、冷卻、二異丙基醚或己烷等難溶性溶劑之添加，然後可藉由將析出之固體予以濾取而獲得目標物。當 PB 為 $P(O)(OR^f)_2$ 時，中間物(VI-6)係可藉由使中間物(VI-5)與亞磷酸三酯之 Arbuzov 反應而獲得。反應條件可列舉如不使用溶劑或在二甲苯等不活性溶劑中，於 50℃至 170℃，30 分鐘至 12 小時左右。反應後，可藉由進行過量之亞磷酸三酯之餾去或蒸餾而獲得目標物。另外，當 PB 為 $P(O)(OR^f)_2$ 時，中間物(VI-6)係可藉由在四烷基銨或碳酸銫等添加物存在下，使中間物(VI-5)與膦酸二酯反應而獲得。反應條件可列舉如在四氫呋喃或二甲苯等不活性溶劑中或 N,N-二甲基甲醯胺等極性溶劑中，於冰冷下至 50℃，30 分鐘至 6 小時左右。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。

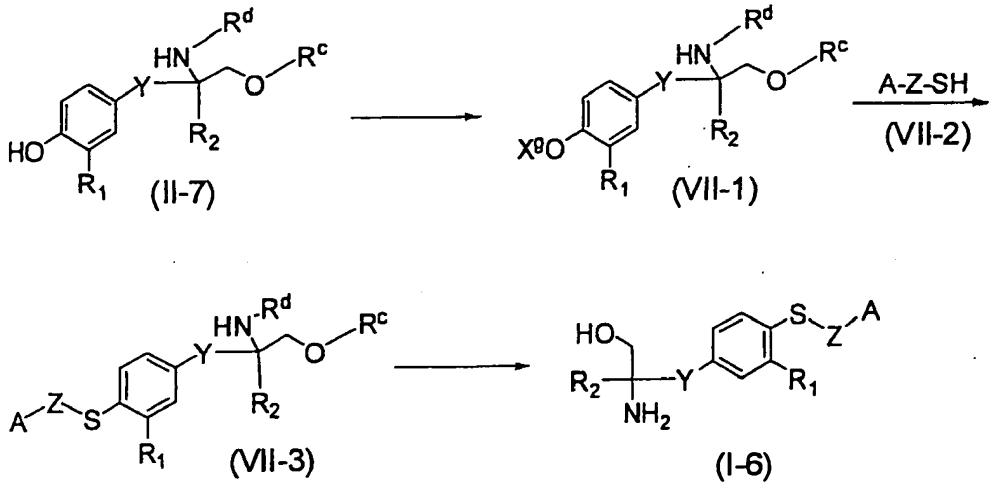
第五步驟係將含磷之中間物(VI-6)與另外合成之醛(II-6)縮合，接著藉由將所得之烯烴體還原而獲得中間物(VI-7)的反應。當 PB 為三芳基鏻時，可使用通常之 Wittig 反應之條件。可列舉如在四氫呋喃等醚系溶劑中、使用氫化鈉或第三丁醇鉀等鹼，於-30℃至回流，且 30 分鐘至 12 小時左右。在非質子性極性溶劑中以不含鹽之條件下進行反應則會優先獲得 Z 體，或以 Schlosser 之改良法而亦可優先獲得 E 體。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。當 PB 為 $P(O)(OR^f)_2$ 時，可使用通常之 Horner-Wadsworth-Emmons 反應之條件。可列舉如在苯等烴溶劑或四

氫呋喃等醚系溶劑中，使用氫化鈉或第三丁醇鉀、六甲基二矽氮烷鉀等鹼，於-20℃至回流且30分鐘至12小時左右。烯烴係可優先獲得E體。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。其次進行之雙鍵之還原所用的試劑，只要是通常之烯烴之還原所用的試劑即可，並無特別限定，可列舉如使用有鈀碳或雷式鎳等不均一系觸媒或銠錯合物(參(三苯基膦)氯化銠(I)等)等均一系觸媒的接觸加氫。反應條件可列舉如在乙醇等醇系溶劑、二噁烷等醚系溶劑、或甲苯等烴溶劑中，在1至20大氣壓之氫壓下，於冰冷下至回流，30分鐘至1週。又，亦可因應反應速度或化合物之安定性等，在反應液中添加乙酸等酸或三乙基胺等鹼。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。

第六步驟係藉由將中間物(VI-7)之 R^c、R^d 及 R^e(R^e係當R_2具有羥基時之羥基之保護基，惟R^e亦有不存在之情形)脫保護而獲得本發明化合物(I-5)的反應。中間物(VI-7)之脫保護，只要是通常之保護基之脫保護所用者即可，並無特別限定，可一次將全部保護基脫保護、或階段性地將保護基脫保護。例如，當 R^c 與 R^e 結合而形成環狀之縮醛、且 R^d 為第三丁氧基羰基時，可藉由酸而同時脫保護。此時之酸可列舉如鹽酸等無機酸或三氟乙酸等。另外，反應條件可列舉如在乙醇等醇性溶劑或四氫呋喃等醚系溶劑、水、或該等之混合溶劑中，於冰冷下至80℃，10分鐘至12小時左右。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。

6)通式(I)中之R、R_3、R_4皆為氫原子、X為硫原子的化合物(I-6)係由以下之流程(VII)所合成：

流程(VII)



(式中，R^c、R^d係表示保護基，X^g係表示羥基之活化基，Y、Z、R_1、R_2及A係與通式(I)中之各符號同義)。

式中之R^c、R^d係與前述者同義。X^g所示之羥基之活化基，可列舉如三氟甲磺醯基或甲苯磺醯基等磺醯基。

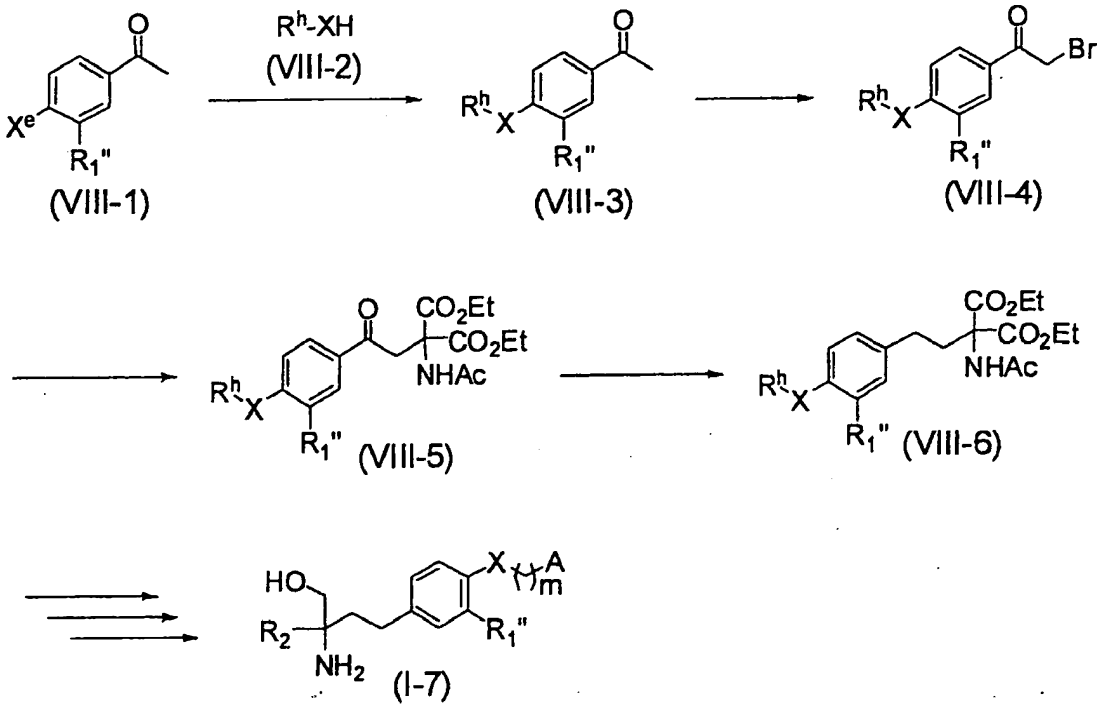
第一步驟係將活化基導入至中間物(II-7)之酚性羥基而獲得中間物(VII-1)的反應。本步驟係可在二氯甲烷或氯仿等鹵系溶劑或四氫呋喃等醚系溶劑中、鹼之存在下進行。本反應所用之試劑，可使用三氟甲磺酸酐或1-(三氟甲磺醯基)咪唑、甲苯磺醯氯等經活化之磺酸衍生物。另外，亦可藉由併用磺酸與縮合劑而進行本反應。可使用三乙基胺或吡啶、二甲基吡啶(lutidine)等有機鹼作為鹼而進行反應。反應條件可例示如-50至50℃左右，5分鐘至3小時左右。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。

第二步驟係藉由中間物(VII-1)、與以一般周知之合成法將A與Z縮合並導入硫醇基所得之硫醇(VII-2)A-Z-SH的縮合，而獲得中間物(VII-3)的反應。本步驟係可在二噁烷等醚系溶劑或甲苯等烴溶劑中、鈀觸媒之存在下進行。鈀觸媒可列舉如乙酸鈀(II)、參(二(苯亞甲基)丙酮)二鈀(0)等。另外，在本反應中，可添加膦化合物或鹼作為反應助劑。膦化合物可列舉如三苯基膦或4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫噸(4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene，亦即Xantphos)等。另一方面，鹼可列舉如碳酸銫等無機鹼或N,N-二異丙基乙基胺等有機鹼。反應條件可例示如在室溫至回流，30分鐘至24小時左右。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。

第三步驟係藉由將中間物(VII-3)之R^c、R^d及R^e(R^e係當R_2具有羥基時之羥基之保護基，惟R^e亦有不存在之情形)脫保護而獲得本發明化合物(I-6)的反應。中間物(VII-3)之脫保護，只要是通常之保護基之脫保護所用者即可，並無特別限定，可一次將全部保護基脫保護、或階段性地將保護基脫保護。例如，當R^c為甲氧基甲基等可藉酸而脫保護之保護基、且R^d為第三丁氧基羰基時，可藉由酸而同時脫保護。此時之酸可列舉如鹽酸等無機酸或三氟乙酸等。另外，反應條件可列舉如在乙醇等醇性溶劑或四氫呋喃等醚系溶劑、水、或該等之混合溶劑中，於冰冷下至80℃，10分鐘至12小時左右。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。

7)本發明化合物中，通式(I)中之R、R_3、R_4皆為氫原子、Y為$-CH_2CH_2-$、Z為碳數1至5之伸烷基、R_1為經鹵原子取代之碳數1至4之烷基的化合物(I-7)係亦可由以下之流程(VIII)所合成：

流程(VIII)



(式中，R_1" 為經鹵原子取代之碳數1至4之烷基，X^e係表示脫離基，R^h係表示保護基或$-(CH_2)_m-A$，m係表示1至5之整數，X、R_2及A係與通式(I)中之各符號同義)。

式中之X^e係與前述者同義。當式中之R^h為保護基時，R^h只要是保護酚基者或保護硫醇基者即可，並無特別限定。就R^h之例而言，當X為氧原子時，可列舉如烷基(甲基等)、芳烷基(苯甲基等)、形成縮醛之保護基(甲氧基甲基或乙氧基乙基等)等。另外，當X為硫原子時，R^h可列舉如烷基(甲基等)、芳烷基(苯甲基等)等。

第一步驟係藉由在4位具有脫離基X^e之苯乙酮

(VIII-1)與醇或硫醇(VIII-2)的縮合而獲得中間物(VIII-3)的反應。本步驟係可在N,N-二甲基甲醯胺或二甲基亞碸等極性溶劑或四氫呋喃等醚系溶劑中、鹼之存在下進行。可使用氫化鈉或氫氧化鉀等無機鹼、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯等有機鹼作為鹼而進行反應。反應條件可例示如在冰冷下至100℃左右，10分鐘至10小時左右。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。

第二步驟係將中間物(VIII-3)之乙醯基予以溴化而獲得苯甲醯甲基溴化物(phenacyl bromide)(VIII-4)的反應。本步驟係可在氯仿等鹵系溶劑、二噁烷等醚系溶劑、甲醇等醇系溶劑或乙酸等溶劑中進行。溴化之試劑可列舉如溴、三溴化吡啶鎓鹽(pyridinium tribromide)、三溴化苯基三甲基銨(phenyltrimethylammonium tribromide)等。另外，在本反應中，可因應需要而添加吡啶或三乙基胺等鹼。反應條件可例示如在冰冷下至60℃左右，30分鐘至10小時左右。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。

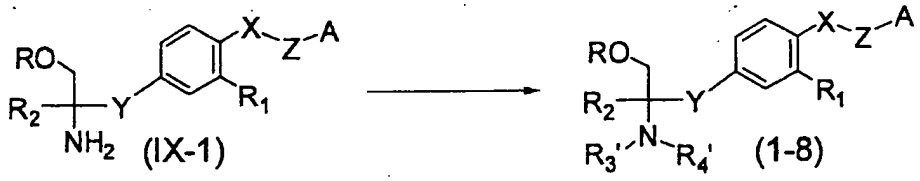
第三步驟係使中間物(VIII-4)與乙醯胺丙二酸二乙酯縮合而獲得中間物(VIII-5)的反應。本步驟係可在N，N-二甲基甲醯胺或二甲基亞碸等極性溶劑或四氫呋喃等醚系溶劑中、鹼之存在下進行。鹼可列舉如氫化鈉、氫氧化鉀、第三丁醇鉀等。反應條件可例示如在冰冷下至50℃左右，10分鐘至5小時左右。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。

第四步驟係將中間物(VIII-5)之羰基還原成亞甲基，而獲得中間物(VIII-6)的反應。還原劑可使用三烷基矽烷與三氟乙酸或四氯化鈦等路易斯酸之組合等，可在1,2-二氯乙烷等鹵系溶劑中或無溶劑下進行。反應條件可例示如在冰冷下至回流，1至48小時左右。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。

所得之中間物係可依據周知之方法(例如 Journal of Medicinal Chemistry 第43卷(2000年)2946至2961頁)而導向獲得本發明化合物(I-7)。

8)本發明化合物中，通式(I)中之R_3及R_4中之一方或R_3及R_4雙方為碳數1至4之烷基的化合物(I-8)係由以下之流程(IX)所合成：

流程(IX)



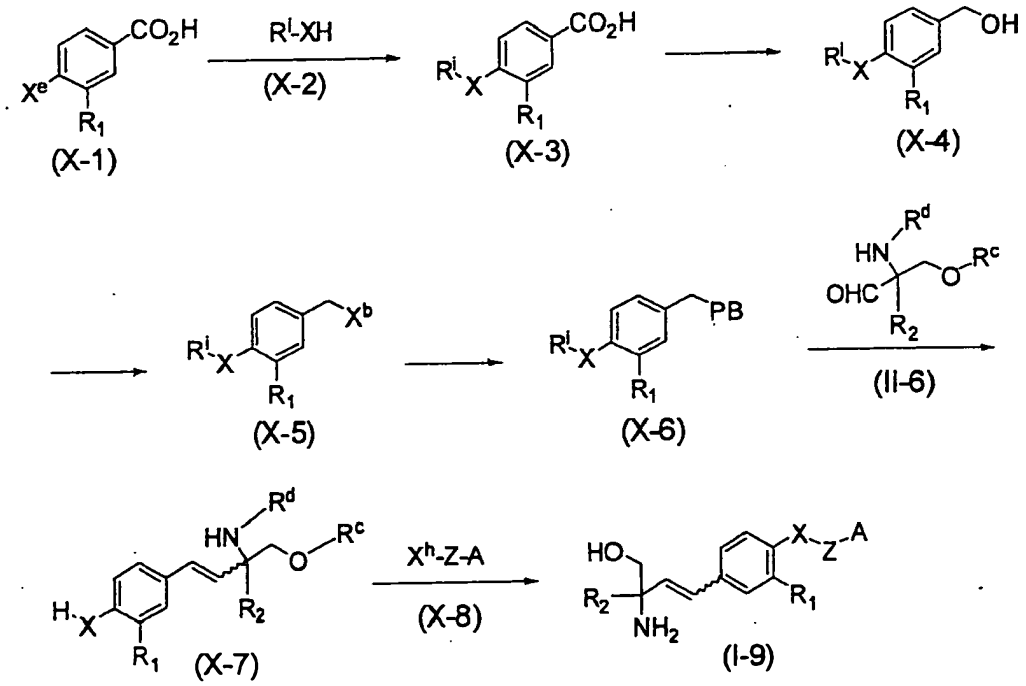
(式中，R_3'及R_4'係其中一方或雙方為碳數1至4之烷基，R、X、Y、Z、R_1、R_2及A係與通式(I)中之各符號同義)。

本步驟係藉由將本發明化合物中具有一級胺基之化合物(IX-1)之胺基予以烷基化而合成本發明化合物(1-8)者。在此合成中，可使用還原胺化(reductive amination)反應、或經使用鹵化烷基與鹼之胺之烷基化反應。當使用還原胺化反應時，藉由將具有與R_3或R_4之碳數相同之碳數的醛、及化合物(IX-1)，在甲醇等醇系溶劑或二氯乙烷等

鹵系溶劑中，使用硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉、三乙醯氧基硼氫化鈉等還原劑而進行反應，即可獲得目標物。還原亦可使用氫與雷式鎳或氧化鉑等觸媒而進行。此外，此反應亦可逐次進行希夫鹼(Schiff base)之生成與還原反應。在此還原胺化反應中，可添加乙酸等酸作為反應促進劑。反應條件可例示如在冰冷下至 50℃左右，30 分鐘至 10 小時左右。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。當 R_3及 R_4為甲基時，亦可使用還原劑為甲酸與甲醛、或甲醛與氰基硼氫化鈉等的 Eschweiler-Clarke 之甲基化反應。

9)本發明化合物中，通式(I)中之R、R_3、R_4皆為氫原子、Y為-CH=CH-的化合物(I-9)係由以下之流程(X)所合成：

流程(X)



(式中，R^c及 R^d係表示保護基，R^i係表示保護基或-Z-A，X^b及 X^e係表示脫離基，X^h係表示脫離基或羥基，PB 係表示含磷之脫離基，X、Z、R_1、R_2及 A 係與通式(I)中之各符號同義)。

式中之 R^c、R^d、X^b、X^e、PB 係與前述者同義。當 X^h 表示脫離基時，該脫離基只要是在酚性羥基或硫醇基之烷基化時會脫離且不會阻礙反應者即可，並無特別限定。可列舉如鹵原子(具體而言為碘原子、溴原子、氯原子等)等。當式中之 R^i 表示保護基時，R^i 只要是保護酚基或硫醇基者即可，並無特別限定。當 X 為氧原子時，R^i 之例可列舉如烷基(甲基等)、芳烷基(4-甲氧基苯甲基等)、形成縮醛之保護基(甲氧基甲基或乙氧基乙基等)等。另外，當 X 為硫原子時，R^i 之例可列舉如烷基(甲基等)、芳烷基(4-甲氧基苯甲基等)、形成硫縮醛之保護基(甲氧基甲基或苯基硫甲基、乙醯胺基甲基等)等。

第一步驟係藉由在 4 位具有脫離基 X^e 之苯甲酸(X-1)與醇或硫醇(X-2)的縮合而獲得中間物(X-3)的反應。本步驟係可在 N,N-二甲基甲醯胺或二甲基亞碸等極性溶劑或四氫呋喃等醚系溶劑中、鹼之存在下進行。可使用氫化鈉、氫氧化鉀、碳酸鉀等無機鹼、第三丁醇鉀等烷氧化物、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯等有機鹼作為鹼而進行。反應條件可例示如在冰冷下至 80℃左右，30 分鐘至 24 小時左右。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。

第二步驟係將中間物(X-3)之羧基還原而獲得具有羥基之中間物(X-4)的反應。還原所用之試劑只要是通常所用者即可，並無特別限定，可列舉如鈉等鹼金屬或鹼土金屬、二異丙基氫化鋁等金屬氫化物、氫化鋁鋰或雙(2-甲氧基乙氧基)氫化鋁鈉等金屬氫錯合物、二硼烷等硼化合物、使用

[S]

有均一系或不均一系之觸媒的接觸加氫等。反應條件係依據所用之還原試劑而選擇適當之溫度與時間。具體而言，可列舉如：在四氫呋喃等醚系溶劑中，於-30℃至回流，以10分鐘至12小時左右，由二硼烷、氫化鋁鉀進行還原；在甲苯等不活性溶劑中，於冰冷下至50℃，以30分鐘至24小時左右，由雙(2-甲氧基乙氧基)氫化鋁鈉進行還原等。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。

第三步驟係將中間物(X-4)之羥基轉換成脫離基 X^b 的反應。試劑只要是可將醇性羥基轉換成 X^b 之試劑即可，並無特別限定。當 X^b 為鹵原子時所用之試劑，可列舉如：N-氯琥珀醯亞胺、N-溴琥珀醯亞胺、四氯化碳或該等與三苯基膦、鹼等反應助劑之組合；鹽酸、氫溴酸、氫碘酸等無機酸；三溴化磷、五溴化磷、三氯化磷、五氯化磷、碘、溴、氯、亞硫醯鹵、α-鹵烯胺等。反應條件可列舉如在二氯甲烷等鹵系溶劑或四氫呋喃等醚系溶劑等有機溶劑中，於-30℃至130℃，10分鐘至6小時左右。又，使用無機酸時亦可進行水溶液或甲苯等有機溶劑與水之二層系下的反應。當 X^b 為磺醯基氧基時所用之試劑，可使用甲磺醯氯或甲苯磺醯氯等磺醯氯與三乙基胺或吡啶等有機鹼之組合。反應條件可列舉如在二氯甲烷等鹵系溶劑或四氫呋喃等醚系溶劑等有機溶劑中，於-30℃至50℃，5分鐘至3小時左右。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。

第四步驟係使具有脫離基 X^b 之中間物(X-5)與磷化合物反應而獲得具有含磷之脫離基 PB 的中間物(X-6)的反

應。當 PB 為三芳基鏻時，中間物(X-6)係可藉由在四烷基銨或碳酸銫等添加物存在下，使中間物(X-5)與三芳基膦反應而獲得。反應條件可列舉如在二乙基醚、苯、甲苯等不活性溶劑中，於室溫至回流，30 分鐘至 12 小時左右。反應後，因應需要而進行溶劑之餾去、冷卻、二異丙基醚或己烷等難溶性溶劑之添加後，可藉由將析出之固體予以濾取而獲得目標物。當 PB 為 $P(O)(OR^f)_2$ 時，中間物(X-6)係可藉由中間物(X-5)與亞磷酸三酯之 Arbuzov 反應而獲得。反應條件可列舉如不使用溶劑或在二甲苯等不活性溶劑中，於 50℃至 170℃，30 分鐘至 12 小時左右。反應後，可藉由進行過量之亞磷酸三酯之餾去或蒸餾而獲得目標物。另外，當 PB 為 $P(O)(OR^f)_2$ 時，中間物(X-6)係亦可藉由中間物(X-5)與膦酸二酯之反應而獲得。反應條件可列舉如在四氫呋喃或二甲苯等不活性溶劑中或 N,N-二甲基甲醯胺等極性溶劑中，於冰冷下至 50℃，30 分鐘至 6 小時左右。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。

第五步驟係將含磷之中間物(X-6)與另外合成之醛(II-6)縮合，並藉由將所得之烯烴體之保護基 R^i 脫保護，而獲得酚性中間物或硫醇性中間物(X-7)的反應。當 PB 為三芳基鏻時，可使用通常之 Wittig 反應之條件。可列舉如在四氫呋喃等醚系溶劑中，使用氫化鈉或第三丁醇鉀等鹼，於-30℃至回流，30 分鐘至 12 小時左右。藉由在非質子性極性溶劑中、以不含鹽之條件進行反應則會優先獲得 Z 體，或藉由 Schlosser 之改良法而亦可優先獲得 E 體。

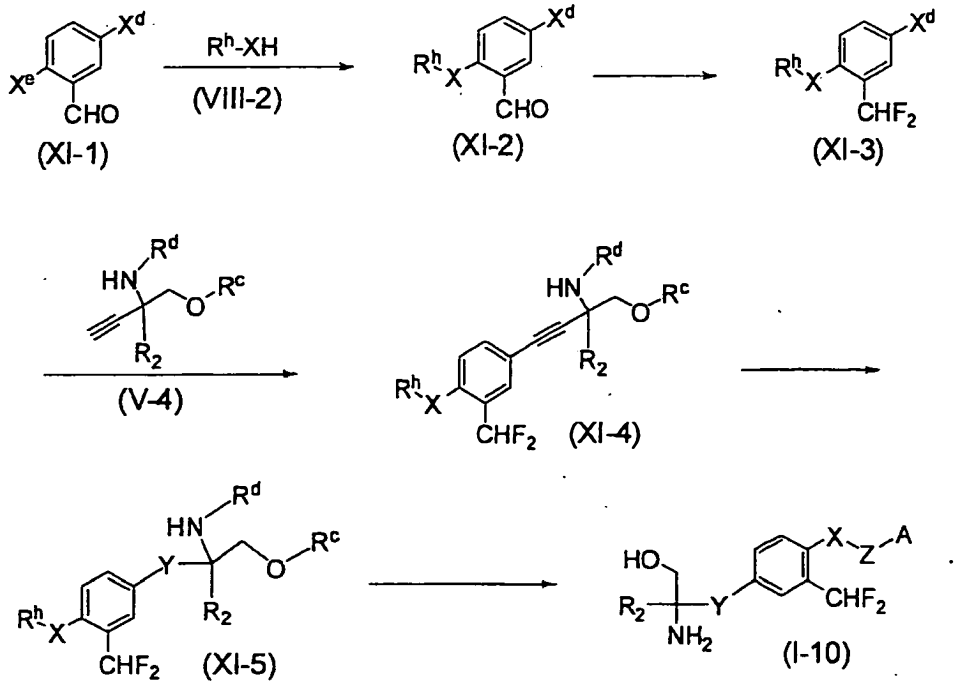
反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。當 PB 為 $P(O)(OR^f)_2$ 時，可使用通常之 Horner-Wadsworth-Emmons 反應之條件。可列舉如在苯等烴溶劑或四氫呋喃等醚系溶劑中，使用氫化鈉或第三丁醇鉀、六甲基二矽氮烷鋰等鹼，於-20℃至回流，30 分鐘至 12 小時左右。烯烴係可優先獲得 E 體。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。接著所進行之保護基 R^i 之脫保護所用的條件，只要是不會傷害伸烯基之條件即可，並無特別限定，可列舉如：當 R^i 為 4-甲氧基苯甲基時，由 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ)等進行氧化反應；當 R^i 為三烷基矽烷基等矽烷基時，由鹽酸等無機酸或氟化四丁基銨等氟化物進行脫保護。另外，當使用屬於本發明化合物(I-9)之部分構造之 -Z-A 作為 R^i 時，不需將 R^i 脫保護，而亦可省略下一步驟中之酚或硫醇之烷基化。

第六步驟係將中間物(X-7)之酚性羥基或硫醇基予以烷基化，接著藉由將 R^c、R^d 及 R^e（R^e 係當 R_2 具有羥基時之羥基之保護基，惟 R^e 亦有不存在之情形）脫保護，而獲得本發明化合物(I-9)的反應。中間物(X-7)所具有之酚性羥基或硫醇性羥基的烷基化所用的試劑，當 X^h 表示脫離基時，可列舉如中間物(X-8)與碳酸鉀或氫化鈉等無機鹼之組合。反應條件可列舉如在 N,N-二甲基甲醯胺等極性溶劑或四氫呋喃等醚系溶劑中，於冰冷下至 80℃，30 分鐘至 12 小時左右。另外，在 X^h 表示羥基、且中間物(X-7)具有酚性羥基時的烷基化中，亦可使用經使用有三苯基膦等膦化合

物與偶氮二甲酸二異丙酯等偶氮二甲酸衍生物的光延反應。此時之反應條件可列舉如在四氫呋喃等醚系溶劑中，於冰冷下至50℃，10分鐘至6小時左右。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。其次所進行之脫保護，只要是通常之保護基之脫保護所用者即可，並無特別限定，可一次將全部保護基脫保護、或階段性地將保護基脫保護。例如，當 R^c 與 R^e 結合而形成環狀之縮醛、且 R^d 為第三丁氧基羰基時，可藉由酸而同時脫保護。此時之酸可列舉如鹽酸等無機酸或三氟乙酸等。另外，反應條件可列舉如在乙醇等醇性溶劑或四氫呋喃等醚系溶劑、水、或該等之混合溶劑中，於冰冷下至80℃，10分鐘至12小時左右。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。

10)通式(I)中之R、R_3、R_4皆為氫原子、R_1為二氟甲基的化合物(I-10)係由以下之流程(XI)所合成：

流程(XI)



（式中，R^c及R^d係表示保護基，R^h係表示保護基或$-(CH_2)_m-A$，m係表示1至5之整數，X^d及X^e係表示脫離基，X、Y、R_2、A係與通式(I)中之各符號同義）。

式中之R^c、R^d、R^h、X^d、X^e之具體例係與前述同義。

第一步驟係藉由具有脫離基X^e之原料(XI-1)與醇或硫醇(VIII-2)之縮合而獲得中間物(XI-2)的反應。本步驟係可在N,N-二甲基甲醯胺或二甲基亞碸等極性溶劑或四氫呋喃等醚系溶劑中、鹼之存在下進行。可使用氫化鈉、氫氧化鉀、碳酸鉀等無機鹼、第三丁醇鉀等烷氧化物、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯等有機鹼作為鹼而進行反應。反應條件可例示如在冰冷下至80℃左右、30分鐘至24小時左右。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。另外，亦可使用化合物(XI-1)之脫離基X^e為酚性羥基或硫醇者作為原料，在此情形下，該第一步驟係成為酚性羥基或硫醇之烷基化。此烷基化中所用之試劑，可列舉如鹵化烷基等烷基化劑與碳酸鉀或氫化鈉等無機鹼的組合。反應條件可列舉如在N,N-二甲基甲醯胺等極性溶劑或四氫呋喃等醚系溶劑中，於冰冷下至80℃，10分鐘至12小時左右。另外，酚性羥基之烷基化，亦可使用光延反應。

第二步驟係將中間物(XI-2)之甲醯基予以氟化而獲得具有二氟甲基之中間物(XI-3)的反應。本步驟係可在二氯甲烷等鹵系溶劑中，使用三氟化二乙基胺基硫(DAST)或二氟化氙等氟化劑而進行。另外，此氟化反應，亦可在氟化四丁基銨等氟化物離子存在下使N-碘琥珀醯亞胺等氧化劑

作用而進行，以替代使用單獨之氟化劑。反應條件可例示如在冰冷下至50℃左右、1至24小時左右。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。

第三步驟係將中間物(XI-3)與中間物(V-4)藉由菌頭反應而縮合，以獲得含三鍵之中間物(XI-4)的反應。所用之觸媒可列舉如肆(三苯基膦)鈀(0)、參(二(苯亞甲基)丙酮)二鈀(0)、二氯雙(乙腈)鈀(II)等鈀化合物。另外，為了促進反應，亦可添加三乙基胺等有機鹼或氨等無機鹼、碘化銅或溴化銅等銅化合物、2-二環己基膦基-2’,4’,6’-三異丙基聯苯等膦化合物等添加物。反應條件可列舉如在四氫呋喃或二噁烷等醚系溶劑、乙腈或二甲基甲醯胺等極性溶劑、或苯等烴溶劑中，於冰冷下至回流，30分鐘至24小時左右。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。

第四步驟係將中間物(XI-4)之三鍵予以還原而獲得中間物(XI-5)的反應。當Y為$-CH_2CH_2-$時所用之試劑，只要是通常之不飽和碳鍵之還原所用的試劑即可，並無特別限定，可列舉如使用有鈀碳或雷式鎳、鈀碳伸乙二胺複合體等不均一系觸媒、銠錯体(參(三苯基膦)氯化銠(I)等)等均一系觸媒的接觸加氫。反應條件可列舉如在乙醇等醇系溶劑、二噁烷等醚系溶劑、或甲苯等烴溶劑中，在1至20大氣壓之氫壓下，於冰冷下至回流，30分鐘至1週。又，亦可因應反應速度或化合物之安定性等，而在反應液中添加乙酸等酸或三乙基胺等鹼。反應後，可藉通常之方法進行

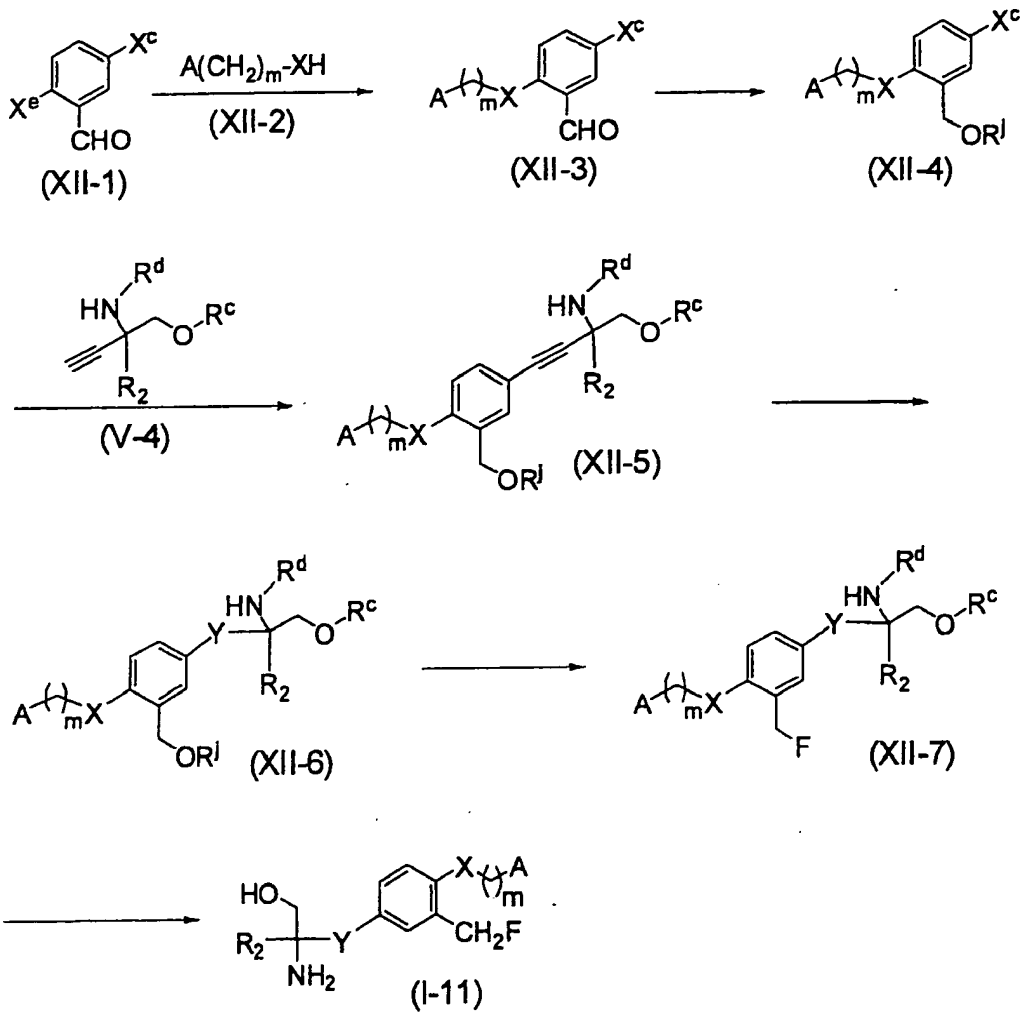
精製等而獲得目標物。另一方面，當Y為-CH=CH-時所使用之反應，可列舉如在Lindlar觸媒、鎳-石墨-伸乙二胺錯合物、二烯化合物與膦化合物及銠之各種錯合物等經調節活性之觸媒之存在下進行的接觸加氫。另外，亦可使用由二異丁基氫化鋁等金屬氫化物所進行之還原反應。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。

第五步驟係藉由將中間物(XI-5)脫保護而獲得本發明化合物(I-10)的反應。R^c、R^d及R^e(R^e係當R_2具有羥基時之羥基之保護基，惟R^e亦有不存在之情形)之脫保護，只要是通常之保護基之脫保護所用者即可，並無特別限定，可一次將全部保護基脫保護、或階段性地將保護基脫保護。例如，當R^c與R^e結合而形成環狀之縮醛、且R^d為第三丁氧基羰基時，可藉由觸媒量之酸將環狀之縮醛脫保護，接著藉由使用更強之酸性條件而進行R^d之脫保護。此時之縮醛之脫保護所使用之條件，可列舉如在甲醇等醇性溶劑或醇性溶劑與其他有機溶劑之混合溶液中，使用觸媒量之鹽酸或甲苯磺酸，於冰冷下至80℃，30分鐘至12小時左右。另一方面，在縮醛之脫保護後所進行之R^d之脫保護之條件，可列舉如使用當量以上之鹽酸等無機酸或三氟乙酸等，在乙醇等醇性溶劑或四氫呋喃等醚系溶劑、水或該等之混合溶劑中，於冰冷下至80℃，10分鐘至12小時左右。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。當R^h表示保護基時，在保護基R^c及R^d之脫保護之前，可先進行R^h之脫保護與由其所得之酚性羥基或硫醇基之烷基化。R^h

之脫保護所用之條件，只要是通常之保護基之脫保護所用者即可，並無特別限定，可列舉如：當 R^h 為苯甲基時，使用有鈀碳或雷式鎳等均一系觸媒的氫解反應；當 R^h 為 4-甲氧基苯甲基時，由 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ)等所進行之氧化反應；當 R^h 為三烷基矽烷基等矽烷基時，由鹽酸等無機酸或氟化四丁基銨等氟化物進行之脫保護。得到之化合物所具有之酚性羥基或硫醇基之烷基化所使用的試劑，可列舉如鹵化烷基等烷基化劑與碳酸鉀或氫化鈉等無機鹼的組合。反應條件可列舉如在 N,N-二甲基甲醯胺等極性溶劑或四氫呋喃等醚系溶劑中，於冰冷下至 80℃，10 分鐘至 12 小時左右。另外，酚性羥基之烷基化亦可使用光延反應。

11)通式(I)中之R、R_3、R_4皆為氫原子、R_1為氟甲基的化合物(I-11)係由以下之流程(XII)所合成：

流程(XII)



（式中，R^c、R^d及R^j係表示保護基，X^c及X^e係表示脫離基，m係表示1至5之整數，X、Y、及A係與通式(I)中之各符號同義）。

式中之R^c、R^d、X^c、X^e之具體例係與前述相同。式中之R^j所示之保護基，只要是保護羥基者即可，並無特別限定。可列舉如三烷基矽烷基(具體而言為第三丁基二甲基矽烷基等)。

第一步驟係藉由具有脫離基 X^e之原料(XII-1)與醇或硫醇(XII-2)之縮合而獲得中間物(XII-3)的反應。本步驟係可在N,N-二甲基甲醯胺或二甲基亞碸等極性溶劑或四氫呋喃等醚系溶劑中、鹼之存在下進行。可使用氫化鈉、氫

氧化鈉、碳酸鉀等無機鹼、第三丁醇鉀等烷氧化物、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯等有機鹼作為鹼而進行。反應條件可例示如在冰冷下至80℃左右、30分鐘至24小時左右。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。另外，亦可使用化合物(XII-1)之脫離基 X^e 為酚性羥基或硫醇者作為原料，在此情形下，該第一步驟係成為酚性羥基或硫醇之烷基化。此烷基化所用之試劑，可列舉如鹵化烷基等烷基化劑與碳酸鉀或氫化鈉等無機鹼的組合。反應條件可列舉如在N,N-二甲基甲醯胺等極性溶劑或四氫呋喃等醚系溶劑中，在冰冷下至80℃，10分鐘至12小時左右。另外，酚性羥基之烷基化亦可使用光延反應。

第二步驟係將中間物(XII-3)之甲醯基還原成羥基甲基後，導入保護基 R^j 的反應。甲醯基之還原所用的試劑，只要是通常所用者即可，並無特別限定，可列舉如二異丁基氫化鋁等金屬氫化物、氫化鋁鋰或硼氫化鈉等金屬氫錯合物、使用有均一系或不均一系之觸媒的接觸加氫等。反應條件可依據所用之還原試劑而選擇適當之溫度與時間。具體例可列舉如：在四氫呋喃等醚系溶劑中，於-30℃至室溫，以10分鐘至3小時左右，由氫化鋁鋰、硼氫化鋰進行還原；在乙醇等醇系溶劑或醇系溶劑與四氫呋喃等醚系溶劑之混合溶劑中，於冰冷下至室溫，以10分鐘至3小時左右，由硼氫化鈉或硼氫化鈣進行還原等。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。保護基 R^j 之導入可使用通常之保護基之導入反應。當 R^j 係使用三烷基矽烷基

時，可使用第三丁基二甲基氯矽烷等矽烷化劑作為試劑，並可添加咪唑或三乙基胺等鹼作為反應促進劑。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。

第三步驟係將中間物(XII-4)與中間物(V-4)藉由薗頭反應而縮合、以獲得含三鍵之中間物(XII-5)的反應。所用之觸媒可列舉如肆(三苯基膦)鈀(0)、參(二(苯亞甲基)丙酮)二鈀(0)、二氯雙(乙腈)鈀(II)等鈀化合物。另外，為了促進反應，亦可添加三乙基胺等有機鹼或氨等無機鹼、碘化銅或溴化銅等銅化合物、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯等膦化合物等添加物。反應條件可列舉如在四氫呋喃或二噁烷等醚系溶劑、乙腈或二甲基甲醯胺等極性溶劑、或苯等烴溶劑中，於冰冷下至回流，30分鐘至24小時左右。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。

第四步驟係將中間物(XII-5)之三鍵予以還原而獲得中間物(XII-6)的反應。當Y為$-CH_2CH_2-$時所用之試劑，只要是通常之不飽和碳鍵之還原所用的試劑即可，並無特別限定，可列舉如使用有鈀碳或雷式鎳、鈀碳伸乙二胺複合物等不均一系觸媒、銠錯合物(參(三苯基膦)氯化銠(I)等)等均一系觸媒的接觸加氫。反應條件可列舉如在乙醇等醇系溶劑、二噁烷等醚系溶劑、或甲苯等烴溶劑中，在1至20大氣壓之氫壓下，於冰冷下至回流，30分鐘至1週。又，亦可因應反應速度或化合物之安定性等，而在反應液中添加乙酸等酸或三乙基胺等鹼。反應後，可藉通常之方法進

行精製等而獲得目標物。另一方面，當Y為-CH=CH-時所使用之反應，可列舉如在Lindlar觸媒、鎳-石墨-伸乙二胺錯合物、二烯與膦與銠之各種錯合物等經調節活性之觸媒之存在下進行的接觸加氫。另外，亦可使用由二異丁基氫化鋁等金屬氫化物所進行之還原反應。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。

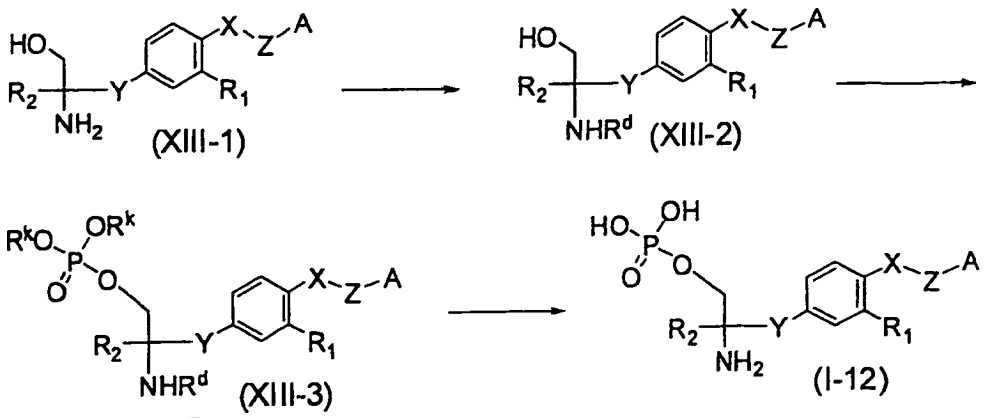
第五步驟係將化合物(XII-6)之R^j脫保護、並藉由將所得之化合物之羥基予以氟化而合成氟化物(XII-7)者。保護基R^j之脫保護係可使用通常之脫保護反應而進行。當R^j為三烷基矽烷基時所用之試劑，可使用氟化四丁基銨等氟化物。此反應之條件可列舉如在四氫呋喃等醚系溶劑中、於冰冷下至回流，30分鐘至24小時左右。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。接著所進行之氟化所使用之試劑，可列舉如三氟化二乙基胺基硫(DAST)或2,2-二氟-1,3-二甲基咪唑啶(DFI)等。本步驟係可在二氯甲烷等鹵系溶劑、或己烷等烴溶劑中進行反應。反應條件可列舉如在-78℃至室溫、30分鐘至12小時左右。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。另外，本步驟在轉換成對應羥基之磺酸酯體後，亦可藉由使氟化物離子作用之方法而進行。例如，當使用對甲苯磺醯氟與氟化四丁基銨(TBAF)時，在四氫呋喃等醚系溶劑中，於室溫至80℃、以1小時至24小時左右進行反應。在此反應中，可添加分子篩等脫水劑。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。又，當R^j為三烷基矽烷基時，可不需進行R^j之

脫保護，而亦可進行氟化。

第六步驟係藉由將中間物(XII-7)脫保護而獲得本發明化合物(I-11)的反應。R^c、R^d及R^e(R^e係當R_2具有羥基時之羥基之保護基，惟R^e亦有不存在之情形)之脫保護，只要是通常之保護基之脫保護所用者即可，並無特別限定，可一次將全部保護基脫保護、或階段性地將保護基脫保護。例如當R^c與R^e結合而形成環狀之縮醛、且R^d為第三丁氧基羰基時，可藉由觸媒量之酸而將環狀之縮醛脫保護，接著藉由使用更強之酸性條件而進行R^d之脫保護。此時之縮醛之脫保護所使用之條件，可列舉如在甲醇等醇性溶劑或醇性溶劑與其他有機溶劑之混合溶液中，使用觸媒量之鹽酸或甲苯磺酸，於冰冷下至80℃，30分鐘至12小時左右。另一方面，在縮醛之脫保護後接著進行的R^d之脫保護之條件，可列舉如使用當量以上之鹽酸等無機酸或三氟乙酸等，在乙醇等醇性溶劑或四氫呋喃等醚系溶劑、水或該等之混合溶劑中，於冰冷下至室溫，10分鐘至5小時左右。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。另外，亦可在反應溶液中添加二異丙基醚等溶解性低之溶劑並將析出之目標物予以濾取。

12)本發明化合物中，通式(I)中之R為$P(=O)(OH)_2$、R_3及R_4皆為氫原子的化合物(I-12)係由以下之流程(XIII)所合成：

流程(XIII)



(式中，R^d、R^k係表示保護基，X、Y、Z、R_1、R_2及A係與通式(I)中之各符號同義)。

式中之R^d係與前述者同義。當化合物(XIII-2)之R_2包含羥基時，該羥基係可經保護基 R^e(R^e係與前述同義)保護。另外，當R_2為經保護之羥基甲基或羥基乙基時，該保護基R^e係與R^d或R^d所結合之氮原子結合而形成如下述之環狀化合物(XIII-2'、XIII-2'')：



(式中，p為1或2，其他各符號係與流程(XIII)同義)，

藉此而亦可保護該胺基及羥基。式中之R^k所示之保護基，只要是保護磷酸基者即可，並無特別限定。可列舉如烷基(較佳為碳數1至6左右者，具體而言為第三丁基等)、苯甲基、苯基等。

第一步驟係藉由將本發明化合物中R為氫原子之化合物(XIII-1)之胺基予以保護而合成胺基保護體(XIII-2)者。本步驟係使用通常之胺基保護反應而進行。具體而言，當使用醯基、烷基氧基羰基或苯甲氧基羰基等作為保護基

R^d時，本步驟係可在甲醇等醇類中、或水與乙酸乙酯或氯仿等有機溶劑之二層系或混合液中進行。所用之試劑可列舉如乙醯氯或苯甲氧基甲醯氯(benzyloxy carbonyl chloride)等氧氯化物、乙酸酐或二碳酸二-第三丁酯等酸酐。在本反應中，可添加三乙基胺等有機鹼或碳酸氫鈉等無機鹼作為反應促進劑。反應條件可列舉如在冰冷下至50℃、30分鐘至24小時左右。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。另外，就通式(XIII-2')所示之喏唑啉而言，當同時將胺基與R_2所包含之羥基予以保護時，本步驟係可在乙腈或N,N-二甲基甲醯胺等極性溶劑、二氯甲烷等鹵系溶劑、或甲苯等烴溶劑中，使用原乙酸酯作為試劑而進行反應。另外，以促進反應作為目的，可添加N,N-二異丙基乙基胺等鹼、或對甲苯磺酸等酸。反應條件可列舉如在室溫至回流、30分鐘至12小時左右。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。

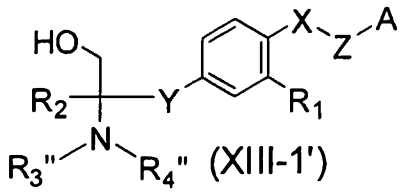
第二步驟係使胺基保護體(XIII-2)與磷酸化試劑(例如磷醯氯、亞磷醯胺(phosphoramidite)與氧化劑、焦磷酸四苯甲酯等)反應而合成磷酸化體(XIII-3)者。當使用焦磷酸四苯甲酯作為磷酸化試劑，本步驟係可在非水條件下(較佳為在甲苯、二氯甲烷、該等之混合溶劑等有機溶劑中)並使用添加劑(例如氧化銀、碘化四正己基銨等)而進行。反應條件可列舉如在冰冷下至50℃、5至24小時左右。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。另外，本反應係亦可將通常之磷酸化試劑(磷醯氯與鹼、亞磷醯胺

與氧化劑等)依據周知之方法而反應、合成。例如當使用亞磷醯胺與氧化劑時，係在二氯甲烷等鹵系溶劑、四氫呋喃等醚系溶劑、乙腈等極性溶劑或該等之混合溶劑中，使用二-第三丁基二異丙基亞磷醯胺等亞磷醯胺，於冰冷下至50℃，以10分鐘至5小時左右進行反應。在此反應中，可添加1H-四唑等反應促進劑。在此磷酸化後接著進行的磷之氧化反應中，可使用間氯過氧苯甲酸或氫過氧化第三丁基(t-butyl hydroperoxide)等有機過氧化物或過氧化氫等無機過氧化物。反應係在冰冷下至50℃、3分鐘至1小時左右進行。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。

第三步驟係從磷酸化體(XIII-3)調製本發明化合物(I-12)者。本步驟係可使用通常之脫保護反應。具體而言，係可使用氫解、鹽酸或三氟乙酸等酸、溴化三甲基矽烷基等路易斯酸而進行。當本反應使用氫解時，本步驟可例示如在甲醇等醇性溶劑中，使用鈀碳等觸媒，並在氫氣環境下進行。反應條件可列舉如在室溫至60℃、1至24小時左右。反應液可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。另外，本反應中使用酸時之反應條件，可列舉如在乙醇等醇性溶劑或該等與水之混合溶劑中，於室溫至100℃、30分鐘至12小時左右。反應後，可藉通常之方法進行精製等而獲得目標物。又，當R_3、R_4中之一方為氫原子、另一方為碳數1至4之烷基時，亦可藉由同樣之方法而合成。

13)本發明化合物中，通式(I)中之R為$P(=O)(OH)_2$、且R_3及

R_4皆為碳數1至4之烷基的化合物，係可藉由使用下述式(XIII-1')替代(XIII-1)以作為原料：



(XIII-1')

(式中，R_3"及R_4"係皆表示碳數1至4之烷基，X、Y、Z、R_1、R_2及A係與通式(I)中之各符號同義)，

並省略流程(XIII)之第一步驟，以同樣方法而合成。

14)當本發明化合物具有不對稱中心時，以該化合物為特定之光學活性體為佳，光學活性體係可藉由使用有對應於其之消旋體(racemic body)之手性管柱的HPLC或由超臨界流體層析(supercritical fluid chromatography，亦即SFC)所得之光學離析(optical resolution)而合成。關於進行光學離析之時期，並無特別限制，較佳為可獲得具有不對稱中心之化合物。進行光學離析之具體時期，可列舉如通式(I)中之R為氫原子時之發明化合物本身的光學離析。另外，當以中間物進行光學離析時，可列舉如流程(II)中之酚性中間物(II-7)等之階段時的光學離析。就光學分離條件而言，當使用HPLC時，可使用在己烷與乙醇等醇類中添加有三乙基胺等鹼而成之移動相等來離析，當使用超臨界流體層析(SFC)時，則可使用在二氧化碳與乙醇等醇類中添加有二乙基胺等鹼而成之移動相等來離析。

本發明化合物係可因應需要在適當之溶劑(水、醇、醚等)中與酸進行處理而製成酸加成鹽。另外，可將所得之本

發明化合物藉由與水、含水溶劑或其他溶劑(例如醇等)進行處理而製成水合物或溶劑合物。

本發明化合物係有用於自我免疫疾病(例如關節風濕病、多發性硬化症、腦脊髓炎、全身性紅斑性狼瘡、狼瘡腎炎、腎病症候群、牛皮癬、第一型糖尿病等)之治療或預防;對於人類、狗、貓、牛、馬、豬、猴、鼠等哺乳動物之器官或組織之移植(包含例如心臟、腎臟、肝臟、肺、骨髓、角膜、胰臟、小腸、四肢、肌肉、神經、脂肪髓、十二指腸、皮膚、胰島細胞等之移植、異種移植)之排斥或急性排斥反應或慢性排斥反應的予防或抑制;因移植骨髓而致之移植物對抗宿主疾病的治療或預防;過敏性疾病(例如異位性皮膚炎、過敏性鼻炎、氣喘等)之治療或預防。

本發明化合物之投予對象可列舉如人類、狗、貓、牛、馬、豬、猴、鼠等哺乳動物等。

另外,在本發明中,「預防」係指對於病症或疾病或症狀為未發病之個體投予本發明化合物或含有本發明化合物之醫藥組成物的行為。此外,「治療」係指對於病症或疾病或症狀為已發病之個體投予本發明化合物或含有本發明化合物之醫藥組成物的行為。因此,對於病症或疾病或症狀為已發病之個體,為了防止症狀等之惡化或防止發作或防止再發病而投予的行為係「治療」之一種態樣。

當使用本發明化合物作為醫藥時,可將本發明化合物以與製藥上可容許之載體(賦形劑、結合劑、崩解劑、矯味劑、矯臭劑、乳化劑、稀釋劑、溶解助劑等)混合而得之醫

藥組成物或製劑(經口劑、注射劑等)之型態來經口或非經口地進行投予。醫藥組成物係可依據通常之方法而製劑化。

在本說明書中，非經口係指包含皮下注射、靜脈內注射、肌肉內注射、腹腔內注射、點滴法或局部投予(經皮性投予、經眼性投予、經肺和支氣管之投予、經鼻性投予、或經直腸性投予等)等者。

可與載體組合之本發明化合物的含量，係可因應所治療之個體與特定投予型態而變化。惟，特定患者之特定用量係依據包含年齡、體重、整體性健康狀態、性別、用餐狀況、投予時間、投予方法、排泄率及治療中之特定疾病之程度的各種因素而決定。

本發明化合物之投予量係依據年齡、體重、一般之健康狀態、性別、用餐狀況、投予時間、投予方法、排泄速度、患者當時正進行治療之病狀之程度，考慮該等或其他因素而決定。本發明化合物係不會影響心跳數而可安全地使用，其每一天之投予量係依據患者之狀態或體重、化合物之種類、投予路徑等而不同，例如，非經口可為在皮下、靜脈內、肌肉內、經皮、經眼、經肺和支氣管、經鼻、或直腸內以約 0.01 至 50mg／人／日進行投予，另外，經口可為以約 0.01 至 150mg／人／日進行投予。

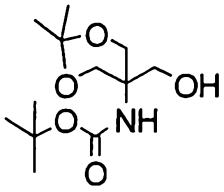
[實施例]

為了更詳細說明本發明，以下列舉實施例，但本發明不受此等限定。

參考例1

(5-甲醯基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)胺甲酸第三丁酯

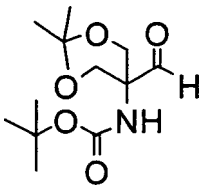
(1-1)(5-羥基甲基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)胺甲酸第三丁酯之合成(參考例化合物 1-1)



使參(羥基甲基)胺基甲烷鹽酸鹽(2g)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(50ml)中，並添加 2,2-二甲氧基丙烷(7.8ml)、對甲苯磺酸一水合物(229mg)，於室溫攪拌 15 小時。在該混合溶液中添加三乙基胺(9.5ml)與甲醇(20ml)、二碳酸二-第三丁酯(4.17g)，於室溫攪拌 12 小時。在反應液中添加水，以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鎂乾燥，並藉由將溶劑減壓餾去而獲得目標物(3.11g)之無色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm):1.44(3H、s)、1.46(12H、s)、3.73(2H、d、J=6.4Hz)、3.80(2H、d、J=11.6Hz)、3.84(2H、d、J=11.6Hz)、4.20(1H、brs)、5.32(1H、brs)。

(1-2)(5-甲醯基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)胺甲酸第三丁酯之合成(參考例化合物 1-2)



使參考例化合物 1-1(2.96g)溶解於二甲基亞碸(50ml)

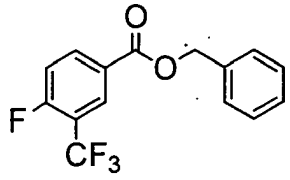
中，添加三乙基胺(11ml)、三氧化硫吡啶錯合物(5.4g)，於室溫攪拌2小時。在反應液中添加水，以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。以二乙基醚洗淨殘渣而獲得目標物(2.4g)之無色粉末。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm)：1.46(15H、s)、3.96(2H、d、J=11.7Hz)、4.07(2H、d、J=11.7Hz)、5.54(1H、brs)、9.64(1H、s)。

參考例2

{5-[2-(4-羥基-3-三氟甲基苯基)乙基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基}胺甲酸第三丁酯

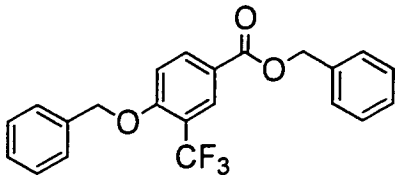
(2-1)4-氟-3-三氟甲基苯甲酸苯甲酯之合成(參考例化合物2-1)



使4-氟-3-三氟甲基苯甲酸(100g)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(400ml)中，於冰冷下添加碳酸鉀(199g)與溴化苯甲基(84.0g)，並於冰冷下攪拌20分鐘、再於室溫下攪拌2小時。在反應液中添加水，以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鎂乾燥，並藉由將溶劑減壓餾去而獲得目標物(144g)之淡黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm)：5.38(2H、s)、7.27(1H、t、J=9.3Hz)、7.35-7.46(5H、m)、8.27(1H、m)、8.35(1H、dd、J=6.8、1.8Hz)。

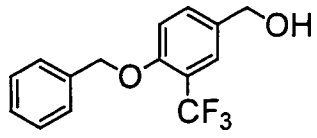
(2-2)4-苯甲氧基-3-三氟甲基苯甲酸苯甲酯之合成(參考例化合物 2-2)



使苯甲醇(52.0g)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(300ml)中，於冰冷下添加氫化鈉(60%、20.2g)，於冰冷下攪拌50分鐘。添加參考例化合物2-1(144g)之N,N-二甲基甲醯胺(400ml)溶液，於冰冷下攪拌2小時。在反應液中添加，以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鎂乾燥，並藉由將溶劑減壓餾去而獲得目標物(198g，與含有氫化鈉之礦物油的混合物)之淡黃色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：5.26(2H、s)、5.35(2H、s)、7.06(1H、d、J=8.8Hz)、7.31-7.45(10H、m)、8.18(1H、dd、J=8.8、2.0Hz)、8.32(1H、d、J=2.0Hz)。

(2-3)4-苯甲氧基-3-三氟甲基苯甲醇之合成(參考例化合物 2-3)

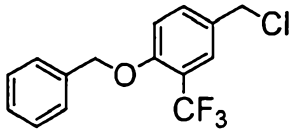


使參考例化合物 2-2(198g)溶解於四氫呋喃(1000ml)，添加硼氫化鋰(15.7g)，加熱回流 3 小時。在一度冷卻後，添加硼氫化鋰(4.0g)，再加熱回流 3 小時。使反應液冰冷，添加水(500ml)而停止反應。將反應混合物加入水中，以濃鹽酸中和。將此混合物以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食

鹽水洗淨，再以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。藉由使用真空泵並於減壓下以 135℃加熱，而從所得之混合物除去屬於雜質之礦物油與苯甲醇。在所得之殘渣中添加己烷，藉由將析出之固體濾取而獲得目標物(99.2g)之白色粉末。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.62(1H、t、J=5.7Hz)、4.66(2H、d、J=5.7Hz)、5.20(2H、s)、7.02(1H、d、J=8.5Hz)、7.30-7.33(1H、m)、7.38(2H、t、J=7.4Hz)、7.44(2H、d、J=7.4Hz)、7.46(1H、dd、J=8.5、2.0Hz)、7.61(1H、d、J=2.0Hz)。

(2-4)4-苯甲氧基-3-三氟甲基苯甲基氯化物之合成(參考例化合物 2-4)



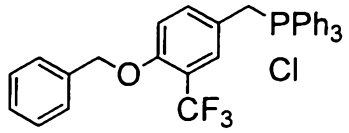
使參考例化合物 2-3(99.2g)溶解於二氯甲烷(900ml)中，於冰冷下添加三苯基膦(102g)與 N-氯琥珀醯亞胺(49.3g)，直接在冰冷下攪拌 40 分鐘、再於室溫攪拌 1 小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。添加醚(500ml)，將最初析出之氧化三苯基膦藉由過濾而去除，將濾液之濃縮物以矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=99：1 至 4：1)精製，而獲得目標物(99.5g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：4.56(2H、s)、5.20(2H、s)、7.01(1H、d、J=8.6Hz)、7.31-7.34(1H、m)、7.39(2H、t、

[S]

J=7.4Hz)、7.43(2H、d、J=7.4Hz)、7.48(1H、dd、J=8.6、2.0Hz)、7.62(1H、d、J=2.0Hz)。

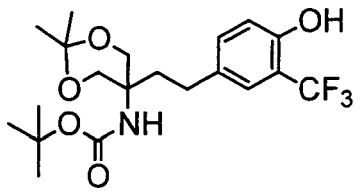
(2-5)(4-苯甲氧基-3-三氟甲基苯甲基)氯化三苯基鏻之合成(參考例化合物 2-5)



使參考例化合物 2-4 所得之化合物(99.0g)溶解於甲苯(450ml)中，添加三苯基膦(90.7g)，回流 8 小時。冷卻後濾取反應液中之粉末，以醚洗淨而獲得目的化合物(132g)之白色粉末。將母液濃縮後，添加甲苯(200ml)，藉由重複進行上述操作而獲得目的化合物(31.0g)。再藉由將母液同樣地進行處理而獲得目的化合物(12.3g)。合計之收量為176g。

^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$)δ(ppm)：5.17(2H、d、J=15.1Hz)、5.23(2H、s)、7.02-7.04(1H、m)、7.26-7.30(2H、m)、7.31-7.37(1H、m)、7.38-7.42(4H、m)、7.65-7.70(6H、m)、7.72-7.78(6H、m)、7.90-7.94(3H、m)。

(2-6){5-[2-(4-羥基-3-三氟甲基苯基)乙基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基}胺甲酸第三丁酯之合成(參考例化合物 2-6)



使參考例化合物2-5(70.3g)溶解於四氫呋喃(500ml)

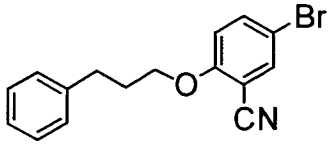
中，添加第三丁醇鉀(13.0g)，攪拌1小時。於冰冷下在該混合溶液中滴入參考例化合物1-2(15.0g)之四氫呋喃(100ml)溶液，然後在冰冷下攪拌2小時。在反應液中添加水，以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將殘渣以矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=3：1)精製，而獲得{5-[2-(4-苯甲氧基-3-三氟甲基苯基)乙烯基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基}胺甲酸第三丁酯之淡黃色油狀物31.0g。又，所得之化合物之幾何異構物比為(E：Z=1：6)。使淡黃色油狀物溶解於乙酸乙酯(200ml)中，添加10%鈀碳(3.00g)，在氫氣環境下於室溫攪拌7小時。將反應容器內置換成氮氣後，過濾溶液，將濾液濃縮。將殘渣以二異丙基醚洗淨而獲得目標物(22.3g)之無色粉末。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.43(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.91-1.98(2H、m)、2.50-2.56(2H、m)、3.69(2H、d、J=11.6Hz)、3.89(2H、d、J=11.6Hz)、5.02(1H、brs)、5.52(1H、brs)、6.86(1H、d、J=8.2Hz)、7.22(1H、dd、J=8.2、1.7Hz)、7.29(1H、d、J=1.7Hz)。

實施例1

2-胺基-2-{2-[3—氰基-4-(3-苯基丙氧基)苯基]乙基}丙-1,3-二醇鹽酸鹽

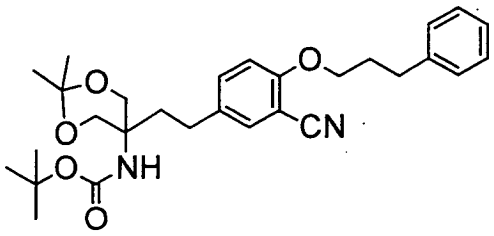
(1-1)5-溴-2-(3-苯基丙氧基)苯甲腈之合成(化合物1-1)



使 3-苯基丙醇(2.17g)溶解 N,N-二甲基甲醯胺(32ml)中，於室溫下添加氫化鈉(60%、0.638g)。攪拌 1 小時後，添加 5-溴-2-氟苯甲腈(1.60g)，再於 40 至 50℃攪拌 3 小時。將反應液倒入水中，以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鈉乾燥，將溶劑減壓餾去。將殘渣以矽膠管柱層析法精製而獲得目標物(2.30g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.13-2.20(2H、m)、2.85(2H、t、J=7.6Hz)、4.03(2H、t、J=6.4Hz)、6.78(1H、d、J=8.8Hz)、7.19-7.22(3H、m)、7.27-7.30(2H、m)、7.57(1H、dd、J=8.8、2.4Hz)、7.66(1H、d、J=2.4Hz)。

(1-2)(5-{2-[3-氰基-4-(3-苯基丙氧基)苯基]乙基}-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 1-2)

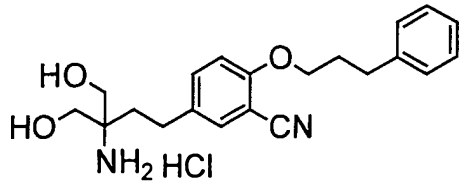


將化合物 1-1(0.720g)、以周知之方法(例如 Tetrahedron 第 57 卷(2001 年)6531 至 6538 頁)所合成之(5-乙炔基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)胺甲酸第三丁酯(0.634g)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(0.050g)、雙(乙腈)二氯化鈀(II)(0.009g)、碳酸銫(0.855g)在乙腈(8.7ml)中於 70℃攪拌 7 小時。在反應液

中添加水，以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鈉乾燥，將溶劑減壓餾去。將殘渣以矽膠管柱層析法精製而獲得(5-{2-[3-氰基-4-(3-苯基丙氧基)苯基]乙炔基}-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)胺甲酸第三丁酯之淡褐色固體。使此固體溶解於乙酸乙酯(5ml)中，添加10%鈀碳(約含有 50%水分，0.044g)，在氫氣環境下於室溫攪拌 3 小時。過濾溶液，並將濾液濃縮而獲得目標物(0.408g)之褐色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm)：1.42(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.92-1.96(2H、m)、2.12-2.18(2H、m)、2.49-2.53(2H、m)、2.85(2H、t、J=7.2Hz)、3.68(2H、d、J=11.2Hz)、3.86(2H、d、J=11.2Hz)、4.01(2H、t、J=6.4Hz)、4.97(1H、s)、6.80(1H、d、J=8.8Hz)、7.17-7.22(3H、m)、7.25-7.31(3H、m)、7.35(1H、d、J=2.0Hz)。

(1-3)2-胺基-2-{2-[3—氰基-4-(3-苯基丙氧基)苯基]乙基}丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物 1-3)



使化合物 1-2(0.408g)溶解於乙醇(3ml)與四氫呋喃(2ml)之混合溶劑中，添加對甲苯磺酸一水合物(0.028g)，於室溫攪拌 4 個半小時。在反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鈉乾燥，將溶劑減壓餾去。將殘渣以矽膠管柱層析法

精製，而獲得將化合物 1-2 之縮醛脫保護的化合物的油狀物。在所得之油狀物中，添加含有氯化氫之二噁烷(4mol／l、2ml)，於室溫攪拌 2 小時。濾取析出物並加以乾燥而獲得目標物(0.104g)之白色粉末。

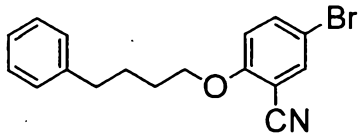
MS(ESI)m／z：355[M+H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.78(2H、m)、2.03-2.08(2H、m)、2.54-2.61(2H、m)、2.76(2H、t、J=7.6Hz)、3.51(4H、d、J=4.8Hz)、4.09(2H、t、J=6.0Hz)、5.37(2H、t、J=4.8Hz)、7.15-7.22(4H、m)、7.27-7.30(2H、m)、7.48(1H、d、J=8.8Hz)、7.56(1H、s)、7.85(3H、brs)。

實施例 2

2-胺基-2-{2-[3—氰基-4-(4-苯基丁氧基)苯基]乙基}丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(2-1)5-溴-2-(4-苯基丁氧基)苯甲腈之合成(化合物 2-1)



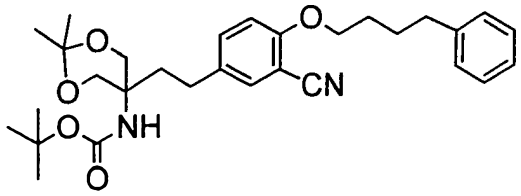
使 4-苯基丁醇(0.834g)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，添加氫化鈉(60%，0.638g)。攪拌 30 分鐘後，添加 5-溴-2-氟苯甲腈(0.640g)，再於 40 至 50℃攪拌 4 小時。將反應液倒入水中，以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鈉乾燥，將溶劑減壓餾去。以矽膠管柱層析法精製而獲得目標物(1.04g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.81-1.89(4H、m)、2.70(2H、t、J=6.8Hz)、4.04(2H、t、J=6.0Hz)、6. 80(1H、d、J=9.2Hz)、

[S]

7.16-7.20(3H、m)、7.26-7.30(2H、m)、7.58(1H、dd、J=8.8、2.4Hz)、7.64(1H、d、J=2.4Hz)。

(2-2)(5-{2-[3-氰基-4-(4-苯基丁氧基)苯基]乙基}-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)胺甲酸第三丁酯之合成(化合物2-2)

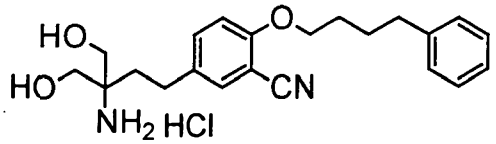


將化合物2-1(0.544g)、(5-乙炔基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)胺甲酸第三丁酯(0.459g)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(0.36g)、雙(乙腈)二氯化鈀(II)(0.007g)、碳酸銫(0.538g)在乙腈(8.3ml)中於70至80℃攪拌2小時。在反應液中添加水,以乙酸乙酯萃取後,以飽和食鹽水洗淨,再以無水硫酸鈉乾燥,溶劑減壓餾去。將殘渣以矽膠管柱層析法精製而獲得(5-{2-[3-氰基-4-(4-苯基丁氧基)苯基]乙炔基}-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)胺甲酸第三丁酯之黃色油狀物。將此油狀物溶解於乙酸乙酯(6ml)中,添加10%鈀碳(約含有50%水分,0.080g),在氫氣環境下於室溫攪拌3個半小時。過濾溶液並濃縮濾液,而獲得目標物(0.519g)之淡黃色粉末。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm):1.42(3H、s)、1.43(3H、s)、1.46(9H、s)、1.84-1.86(4H、m)、1.91-1.96(2H、m)、2.48-2.53(2H、m)、2.69(2H、t、J=6.8Hz)、3.67(2H、d、J=11.6Hz)、3.86(2H、d、J=11.6Hz)、4.03(2H、t、J=5.6Hz)、4.97(1H、

s)、6.82(1H、d、J=8.8Hz)、7.15-7.21(3H、m)、7.26-7.29(2H、m)、7.30(1H、dd、J=8.8、2.0Hz)、7.34(1H、d、J=2.0Hz)。

(2-3)2-胺基-2-{2-[3-氰基-4-(4-苯基丁氧基)苯基]乙基}丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物 2-3)



使化合物 2-2(0.519g)溶解於乙醇(5ml)與四氫呋喃(4ml)之混合溶劑中，添加對甲苯磺酸一水合物(0.035g)，於室溫攪拌 3 個半小時，再於 50 至 60℃攪拌 3 小時。在反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鈉乾燥，將溶劑減壓餾去。將殘渣以矽膠管柱層析法精製，而獲得將化合物 2-2 之縮醛脫保護的化合物的油狀物。在所得之油狀物中，添加含有氯化氫之二噁烷(4mol／l、2ml)，於室溫攪拌 8 小時。濾取析出物並加以乾燥而獲得目標物(0.164g)之黑褐色粉末。

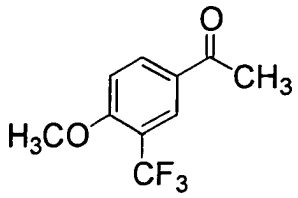
MS(ESI)m／z：369[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.73-1.78(6H、m)、2.54-2.59(2H、m)、2.65(2H、t、J=6.8Hz)、3.51(4H、d、J=5.2Hz)、4.10-4.14(2H、m)、5.36(2H、t、J=5.2Hz)、7.15-7.22(4H、m)、7.27(1H、m)、7.28(1H、d、J=8.8Hz)、7.48(1H、dd、J=8.8、2.0Hz)、7.54(1H、d、J=2.0Hz)、7.82(3H、brs)。

實施例3

2-胺基-2-{2-[4-(4-環己基丁氧基)-3-三氟甲基苯基]乙基}丙-1,3-二醇鹽酸鹽

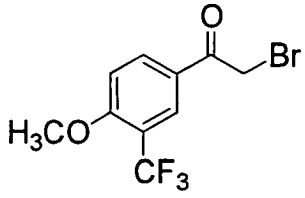
(3-1)4'-甲氧基-3'-三氟甲基苯乙酮之合成(化合物 3-1)



在 4'-氟-3'-三氟甲基苯乙酮(25.0g)之 N,N-二甲基甲醯胺(70ml)溶液中，於冰冷下添加甲醇鈉(7.21g)，於冰冷下攪拌 2 小時，再於室溫攪拌 1 小時。將反應液倒入水中，以乙酸乙酯萃取後，將有機層以飽和食鹽水洗淨再以無水硫酸鎂乾燥，並藉由將溶劑減壓餾去而獲得目標物(24.3g)之茶色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm)：2.59(3H、s)、3.99(3H、s)、7.06(1H、d、J=8.7Hz)、8.14(1H、dd、J=2.1、8.7Hz)、8.19(1H、d、J=2.1Hz)。

(3-2)4'-甲氧基-3'-三氟甲基苯甲醯甲基溴化物之合成(化合物 3-2)

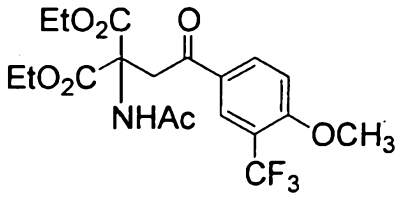


在化合物 3-1(24.3g)之乙酸(120ml)溶液中，添加三溴化吡啶鎓鹽(90%，39.6g)，於 50℃攪拌 1 小時。將反應液加入冰水中，以乙酸乙酯萃取後，將有機層依序以水、1M 氫氧化鈉水溶液、飽和氯化銨、飽和食鹽水洗淨。將此

有機層以無水硫酸鎂乾燥，並藉由將溶劑減壓餾去而獲得目標物(34.2g)之茶色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：4.01(3H、s)、4.39(2H、s)、7.09(1H、d、J=8.7Hz)、8.18(1H、dd、J=2.2、8.7Hz)、8.23(1H、d、J=1.9Hz)。

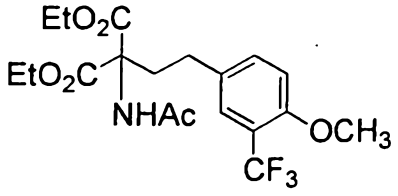
(3-3)2-乙醯胺基-2-[2-(4-甲氧基-3-三氟甲基苯基)-2-酮基乙基]丙二酸二乙酯之合成(化合物 3-3)



在 2-乙醯胺丙二酸二乙酯(20.1g)之 N,N-二甲基甲醯胺(100ml)溶液中，於冰冷下將氫化鈉(60%、4.07g)分 2 次添加，並攪拌 30 分鐘。在此溶液中添加化合物 3-2(33.0g)之 N,N-二甲基甲醯胺(50ml)溶液，於冰冷下攪拌 2 小時。將反應液加入冰水中，以乙酸乙酯萃取後，將有機層以飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣以矽膠管柱層析法精製而獲得目標物(31.8g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.25(6H、t、J=7.1Hz)、1.97(3H、s)、3.98(3H、s)、4.22(2H、s)、4.27(4H、dq、J=2.4、7.1Hz)、7.05(1H、d、J=8.7Hz)、7.09(1H、brs)、8.13(1H、dd、J=2.2、8.7Hz)、8.20(1H、d、J=2.0Hz)。

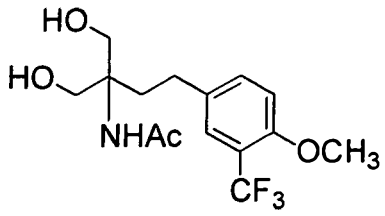
(3-4)2-乙醯胺基-2-[2-(4-甲氧基-3-三氟甲基苯基)乙基]丙二酸二乙酯之合成(化合物 3-4)



在化合物 3-3(31.5g)之三氟乙酸(230ml)溶液中，添加三乙基矽烷(116ml)，於 70℃攪拌 13 小時。將反應液於減壓下濃縮後，於其中添加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層依序以氫氧化鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣以矽膠管柱層析法精製，而獲得標題化合物與原料之混合物之黃色油狀物。在此油狀物之三氟乙酸(230ml)溶液中添加三乙基矽烷(116ml)，於 70℃攪拌 12 小時。將反應液於減壓下濃縮後，於其中添加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層依序以氫氧化鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。在所得之殘渣中添加二乙基醚，將析出之固體濾取、乾燥，而獲得目標物(7.91g)之白色粉末。將母液在減壓下濃縮後，以矽膠管柱層析法精製而獲得目標物(4.29g)。合計之收量為 12.2g。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.25(6H、t、J=7.2Hz)、2.02(3H、s)、2.44-2.48(2H、m)、2.62-2.68(2H、m)、3.87(3H、s)、4.15-4.27(4H、m)、6.78(1H、brs)、6.90(1H、d、J=8.4Hz)、7.27(1H、dd、J=2.0、8.4Hz)、7.32(1H、d、J=2.0Hz)。

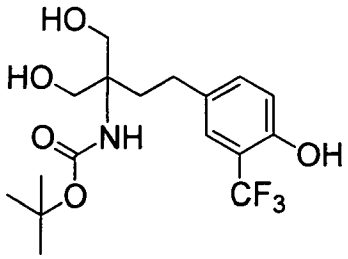
(3-5)N-[1,1-雙(羥基甲基)-3-(4-甲氧基-3-三氟甲基苯基)丙基]乙醯胺之合成(化合物 3-5)



在化合物 3-4(12.2g)之乙醇(200ml)與水(40ml)之溶液中，添加氯化鈣(6.46g)並使其溶解。在此混合液中，在冰冷下將硼氫化鈉(4.40g)分 2 次添加，於冰冷下攪拌 3 小時，再於室溫攪拌 20 小時。在反應液中於冰冷下添加 1M 鹽酸(300ml)，於減壓下濃縮後，以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，並藉由將溶劑減壓餾去而獲得目標物(9.88g)之白色泡狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.92-1.96(2H、m)、2.02(3H、s)、2.60-2.64(2H、m)、3.57(2H、brs)、3.64(2H、brd、J=11.6Hz)、3.85(2H、brd、J=11.6Hz)、3.87(3H、s)、5.94(1H、brs)、6.92(1H、d、J=8.5Hz)、7.32(1H、dd、J=1.9、8.5Hz)、7.37(1H、d、J=1.9Hz)。

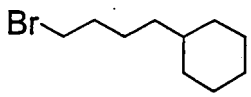
(3-6)[3-(4-羥基-3-三氟甲基苯基)-1,1-雙(羥基甲基)丙基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 3-6)



在化合物 3-5(9.70g)之二氯甲烷(90ml)溶液中，於-70℃滴入三溴化硼之 1M 二氯甲烷溶液(116ml)。一邊攪拌一邊耗費 1 小時昇溫至 0℃，再於冰冷下攪拌 2 小時。在反應液中於冰冷下緩緩地添加甲醇(200ml)，於減壓下濃縮。

在所得之殘渣之乙醇(50ml)溶液中添加濃鹽酸(50ml)，於70℃攪拌 1 小時。將反應液於減壓下濃縮，在所得之殘渣與 N,N-二異丙基乙基胺(12.6ml)之甲醇(80ml)溶液中，於冰冷下添加二碳酸二-第三丁酯(6.94g)，在冰冷下攪拌 2 小時、再於室溫攪拌 4 小時。在反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液(500ml)，於減壓下濃縮後，以乙酸乙酯萃取。將有機層依序以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣以矽膠管柱層析法精製而獲得目標物(2.15g)之無色油狀物。^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.46(9H、s)、1.84-1.89(2H、m)、2.57-2.61(2H、m)、3.26(2H、brs)、3.66(2H、dd、J=5.9、11.4Hz)、3.87(2H、dd、J=5.2、11.4Hz)、5.04(1H、brs)、5.58(1H、brs)、6.87(1H、d、J=8.4Hz)、7.23(1H、dd、J=1.8、8.4Hz)、7.30(1H、d、J=1.8Hz)。

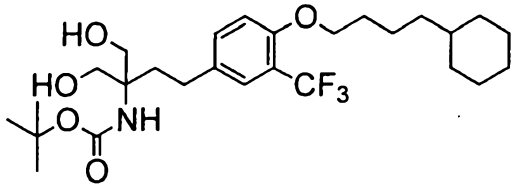
(3-7)4-溴丁基環己烷之合成(化合物 3-7)



使 4-環己基-1-丁醇(5.00g)溶解於二氯甲烷(100ml)中，於冰冷下添加三苯基膦(9.15g)與 N-溴琥珀醯亞胺(6.21g)，並直接於冰冷下攪拌 1 小時，再於室溫攪拌 3 小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。添加二乙基醚(100ml)，將析出之氧化三苯基膦藉由過濾而去除，並將濾液之濃縮物以矽膠管柱層析法(僅有己烷)精製而獲得目標物(6.30g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：0.80-0.96(2H、m)、1.10-1.35(6H、m)、1.38-1.49(2H、m)、1.60-1.77(5H、m)、1.82-1.92(2H、quint、J=7.0Hz)、3.41(2H、t、J=7.0Hz)。

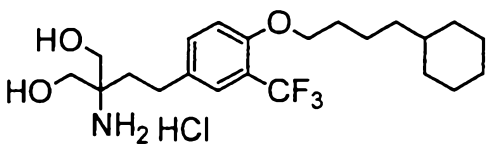
(3-8){3-[4-(4-環己基丁氧基)-3-三氟甲基苯基]-1,1-雙(羥基甲基)丙基}胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 3-8)



使化合物3-6(360mg)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，添加碳酸鉀(262mg)、化合物3-7(250mg)，於80℃攪拌6小時。在反應液中添加水，以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去而獲得目標物(520mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：0.81-0.94(2H、m)、1.10-1.50(6H、m)、1.40-1.50(2H、m)、1.45(9H、s)、1.61-1.82(7H、m)、1.83-1.89(2H、m)、2.57-2.62(2H、m)、3.24(2H、brs)、3.62-3.68(2H、m)、3.85-3.90(2H、m)、4.00(2H、t、J=6.4Hz)、5.02(1H、brs)、6.89(1H、d、J=8.4Hz)、7.25-7.29(1H、m)、7.36(1H、d、J=1.8Hz)。

(3-9)2-胺基-2-{2-[4-(4-環己基丁氧基)-3-三氟甲基苯基]乙基}丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物 3-9)



使化合物 3-8(520mg)溶解於二氯甲烷(5ml)中，添加

含有氯化氫之二噁烷(4mol／l，5ml)，於室溫攪拌 12 小時。將反應液濃縮，並將殘渣以二乙基醚洗淨，而獲得目標物(410mg)之白色粉末。

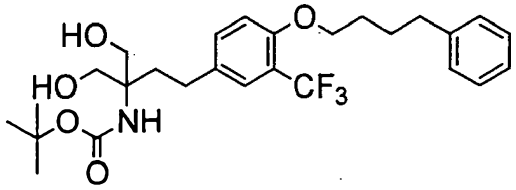
MS(ESI)m／z：418[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：0.88-0.99(2H、m)、1.15-1.31(6H、m)、1.46-1.55(2H、m)、1.60-1.81(7H、m)、1.90-1.96(2H、m)、2.63-2.69(2H、m)、3.69(4H、s)、4.04(2H、t、J=6.1Hz)、7.07(1H、d、J=8.5Hz)、7.39-7.45(2H、m)。

實施例4

2-胺基-2-{2-[4-(4-苯基丁氧基)-3-三氟甲基苯基]乙基}丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(4-1){1,1-雙(羥基甲基)-3-[4-(4-[苯基丁氧基)-3-三氟甲基苯基]丙基}胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 4-1)

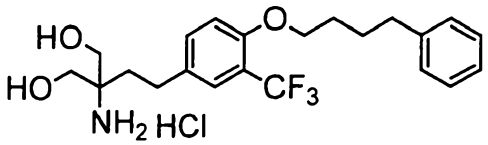


使化合物3-6(350mg)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，添加碳酸鉀(255mg)、4-苯基丁基溴化物(235mg)，於80℃攪拌6小時。在反應液中添加水，以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鎂乾燥，藉由將溶劑減壓餾去而獲得目標物(490mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.45(9H、s)、1.81-1.90(6H、m)、2.57-2.62(2H、m)、2.64-2.70(2H、m)、3.24(2H、brs)、3.63-3.68(2H、m)、3.84-3.90(2H、m)、4.00(2H、t、J=

6.4Hz)、5.02(1H、brs)、6.87(1H、d、J=8.5Hz)、7.15-7.19(3H、m)、7.24-7.31(3H、m)、7.36(1H、brs)。

(4-2)2-胺基-2-{2-[4-(4-苯基丁氧基)-3-三氟甲基苯基]乙基}丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物 4-2)



使化合物 4-1(490mg)溶解於二氯甲烷(7ml)中，添加含有氯化氫之二噁烷(4mol／l、5ml)，於室溫攪拌 12 小時。將反應液濃縮，並將殘渣以二乙基醚洗淨，而獲得目標物(370mg)之白色粉末。

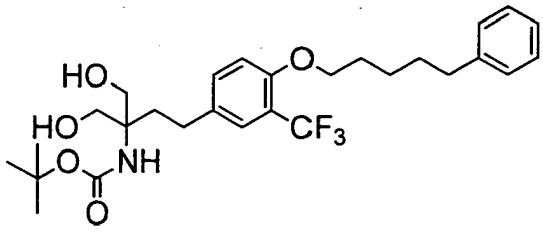
MS(ESI)m／z：412[M+H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.79-1.84(4H、m)、1.90-1.95(2H、m)、2.64-2.72(4H、m)、3.69(4H、s)、4.06(2H、t、J=5.4Hz)、7.06(1H、d、J=8.5Hz)、7.12-7.21(3H、m)、7.22-7.29(2H、m)、7.40(1H、d、J=8.5Hz)、7.45(1H、brs)。

實施例5

2-胺基-2-{2-[4-(5-苯基戊氧基)-3-三氟甲基苯基]乙基}丙-1,3-二醇鹽酸鹽

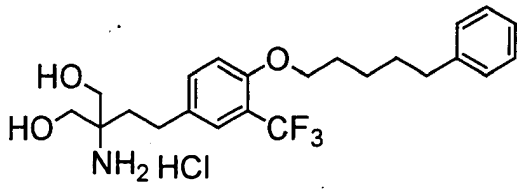
(5-1){1,1-雙(羥基甲基)-3-[4-(5-苯基戊氧基)-3-三氟甲基苯基]丙基}胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 5-1)



使化合物3-6(380mg)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，添加碳酸鉀(277mg)、5-苯基戊基溴化物(281mg)，於80℃攪拌6小時。在反應液中添加水，以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鎂乾燥，藉由將溶劑減壓餾去而獲得目標物(560mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.45(9H、s)、1.45-1.59(2H、m)、1.60-1.72(2H、m)、1.79-1.91(4H、m)、2.57-2.68(4H、m)、3.25(2H、brs)、3.63-3.68(2H、m)、3.84-3.90(2H、m)、4.00(2H、t、J=6.4Hz)、5.02(1H、brs)、6.88(1H、d、J=8.5Hz)、7.15-7.19(3H、m)、7.24-7.31(3H、m)、7.36(1H、brs)。

(5-2)2-胺基-2-{2-[4-(5-苯基戊氧基)-3-三氟甲基苯基]乙基}丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物 5-2)



使化合物 5-1(560mg)溶解於二氯甲烷(5ml)中，添加含有氯化氫之二噁烷(4mol／l，5ml)，於室溫攪拌 12 小時。將反應液濃縮，並將殘渣以二乙基醚洗淨，而獲得目標物(410mg)之白色粉末。

MS(ESI)m／z：426[M+H]

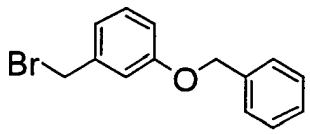
^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.48-1.60(2H、m)、1.64-1.75(2H、m)、1.78-1.88(2H、m)、1.92-1.96(2H、m)、2.60-2.71(4H、m)、3.68(4H、s)、4.04(2H、t、J=6.2Hz)、7.06(1H、d、

J=8.4Hz)、7.12-7.20(3H、m)、7.22-7.27(2H、m)、7.41(1H、d、J=8.4Hz)、7.45(1H、d、J=1.7Hz)。

實施例6

2-胺基-2-{2-[4-(3-苯甲氧基苯甲氧基)-3-三氟甲基苯基]乙基}丙-1,3-二醇鹽酸鹽

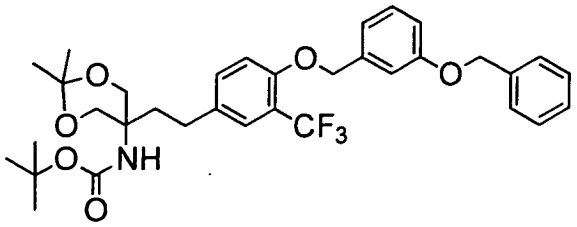
(6-1)3-苯甲氧基苯甲基溴化物之合成(化合物 6-1)



使 3-苯甲氧基苯甲醇(5.00g)溶解於二氯甲烷(70ml)中，於冰冷下添加三苯基膦(6.52g)與 N-溴琥珀醯亞胺(4.43g)，並直接在冰冷下攪拌 1 小時，再於室溫攪拌 4 小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。添加二乙基醚(100ml)，將析出之氧化三苯基膦藉由過濾而去除，並將濾液之濃縮物以矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=10：1)精製，而獲得目標物(5.75g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm)：4.46(2H、s)、5.07(2H、s)、6.89-6.93(1H、m)、6.98-7.03(2H、m)、7.22-7.28(1H、m)、7.32-7.38(5H、m)。

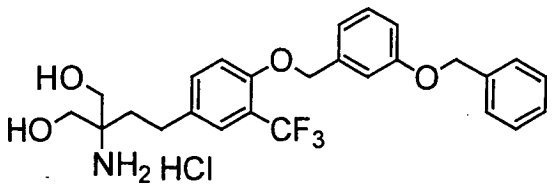
(6-2)(5-{2-[4-(3-苯甲氧基苯甲氧基)-3-三氟甲基苯基]乙基}-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 6-2)



使參考例化合物 2-6(510mg)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，添加碳酸鉀(494mg)及化合物 6-1(396mg)，於 80℃攪拌 3 小。在反應液中添加水，以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鎂乾燥，藉由將溶劑減壓餾去而獲得目標物(810mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.42(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.92-1.98(2H、m)、2.51-2.57(2H、m)、3.69(2H、d、J=11.7Hz)、3.89(2H、d、J=11.7Hz)、4.98(1H、brs)、5.07(2H、s)、5.13(2H、s)、6.91(1H、d、J=8.6Hz)、6.92(1H、d、J=8.0Hz)、7.05(1H、d、J=7.5Hz)、7.09(1H、s)、7.24-7.48(8H、m)。

(6-3)2-胺基-2-{2-[4-(3-苯甲氧基苯甲氧基)-3-三氟甲基苯基]乙基}丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物 6-3)



使化合物 6-2(810mg)溶解於乙醇(15ml)中，添加濃鹽酸(2ml)，於 80℃攪拌 1 小時。將反應液濃縮，並將殘渣以二乙基醚洗淨，而獲得目標物(620mg)之白色粉末。

MS(ESI)m／z：476[M＋H]

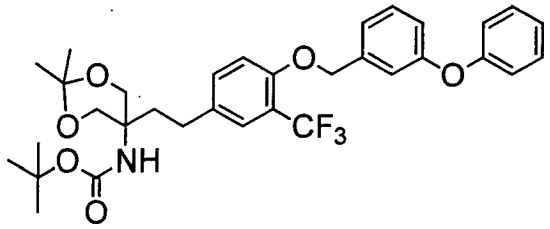
^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.88-1.93(2H、m)、2.63-2.68(2H、

m)、3.67(4H、s)、5.08(2H、s)、5.18(2H、s)、6.93(1H、dd、J=8.4、2.4Hz)、7.02(1H、d、J=7.6Hz)、7.09(1H、brs)、7.12(1H、d、J=8.4Hz)、7.25-7.44(7H、m)、7.49(1H、d、1.9Hz)。

實施例7

2-胺基-2-{2-[4-(3-苯氧基苯甲氧基)-3-三氟甲基苯基]乙基}丙-1,3-二醇鹽酸鹽

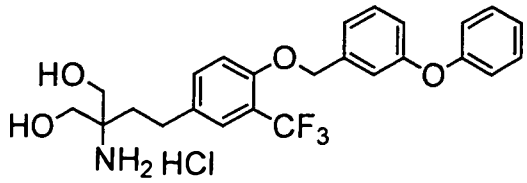
(7-1)(2,2-二甲基-5-{2-[4-(3-苯氧基苯甲氧基)-3-三氟甲基苯基]乙基}-1,3-二噁烷-5-基)胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 7-1)



使參考例化合物2-6(500mg)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，添加碳酸鉀(494mg)、3-苯氧基苯甲基氯化物(0.271ml)，於80℃攪拌3小時。在反應液中添加水，以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鎂乾燥，藉由將溶劑減壓餾去而獲得目標物(850mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.42(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.93-1.98(2H、m)、2.51-2.56(2H、m)、3.69(2H、d、J=11.6Hz)、3.89(2H、d、J=11.6Hz)、4.98(1H、brs)、5.11(2H、s)、6.89-7.18(8H、s)、7.24-7.40(4H、m)。

(7-2)2-胺基-2-{2-[4-(3-苯氧基苯甲氧基)-3-三氟甲基苯基]乙基}丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物 7-2)



使化合物 7-1(850mg)溶解於乙醇(15ml)中，添加濃鹽酸(2ml)，於 80℃攪拌 1 個半小時。將反應液濃縮，並將殘渣以二乙基醚洗淨，而獲得目標物(603mg)之白色粉末。

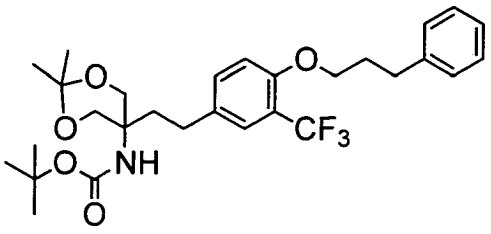
MS(ESI)m／z：462[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.89-1.94(2H、m)、2.63-2.69(2H、m)、3.68(4H、s)、5.18(2H、s)、6.90-6.99(3H、m)、7.06-7.20(4H、m)、7.31-7.38(3H、m)、7.41(1H、dd、J=8.4、1.8Hz)、7.48(1H、d、J=1.8Hz)。

實施例8

2-胺基-2-{2-[4-(3-苯基丙氧基)-3-三氟甲基苯基]乙基}丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(8-1)(2,2-二甲基-5-{2-[4-(3-苯基丙氧基)-3-三氟甲基苯基]乙基}-1,3-二噁烷-5-基胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 8-1)

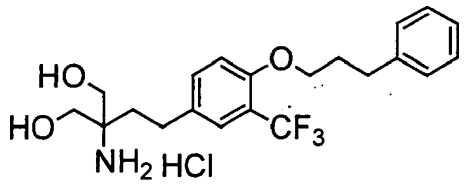


使參考例化合物2-6(540mg)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，添加碳酸鉀(533mg)、3-苯基丙基溴化物

(0.235ml)，於80℃攪拌3小時。在反應液中添加水，以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鎂乾燥，藉由將溶劑減壓餾去而獲得目標物(740mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.43(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.93-1.98(2H、m)、2.09-2.15(2H、m)、2.51-2.56(2H、m)、2.83(2H、t、J=7.5Hz)、3.69(2H、d、J=11.6Hz)、3.89(2H、d、J=11.6Hz)、3.99(2H、t、J=6.0Hz)、4.98(1H、brs)、6.83(1H、d、J=8.5Hz)、7.18-7.22(3H、m)、7.24-7.31(3H、m)、7.37(1H、d、J=2.0Hz)。

(8-2)2-胺基-2-{2-[4-(3-苯基丙氧基)-3-三氟甲基苯基]乙基}丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物 8-2)



使化合物 8-1(740mg)溶解於乙醇(20ml)中，添加濃鹽酸(3ml)，於 80℃攪拌 2 個半小時。將反應液濃縮，並將殘渣以二乙基醚洗淨，而獲得目標物(540mg)之白色粉末。

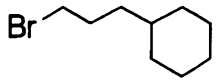
MS(ESI)m／z：398[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.90-1.95(2H、m)、2.04-2.12(2H、m)、2.63-2.68(2H、m)、2.81(2H、t、J=7.4Hz)、3.68(4H、s)、4.01(2H、t、J=6.0Hz)、7.23(1H、d、J=8.5Hz)、7.12-7.28(5H、m)、7.40(1H、dd、J=8.5、1.6Hz)、7.48(1H、d、J=1.6Hz)。

實施例9

2-胺基-2-{2-[4-(3-環己基丙氧基)-3-三氟甲基苯基]乙基}丙-1,3-二醇鹽酸鹽

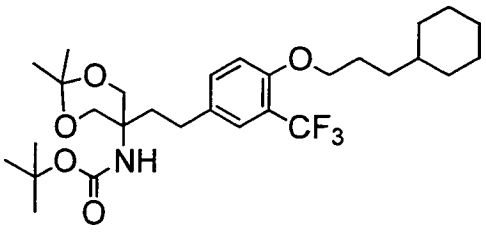
(9-1)3-溴丙基環己烷之合成(化合物 9-1)



使 3-環己基-1-丙醇(5.00g)溶解於二氯甲烷(50ml)中，在冰冷下添加三苯基膦(10.2g)與 N-溴琥珀醯亞胺(6.90g)，並直接在冰冷下攪拌 1 小時、再於室溫攪拌 1 小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。添加二乙基醚(100ml)，將析出之氧化三苯基膦藉由過濾而去除，並將濾液之濃縮物以矽膠管柱層析法(僅有己烷)精製，而獲得目標物(7.17g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：0.81-0.96(2H、m)、1.10-1.45(6H、m)、1.60-1.78(5H、m)、1.82-1.92(2H、quint、J=7.0Hz)、3.39(2H、t、J=7.0Hz)。

(9-2)(5-{2-[4-(3-環己基丙基)-3-三氟甲基苯基]乙基}-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 9-2)

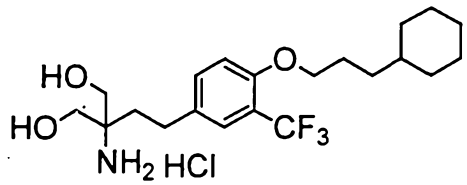


使參考例化合物2-6(500mg)溶解於N,N-二甲基甲醯胺

(10ml)中，添加碳酸鉀(493mg)、化合物9-1(293mg)，於80℃攪拌2小時。在反應液中添加水，以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鎂乾燥，藉由將溶劑減壓餾去而獲得目標物(740mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：0.81-0.95(2H、m)、1.10-1.39(7H、m)、1.42(3H、s)、1.44(3H、m)、1.47(9H、s)、1.61-1.84(6H、m)、1.91-1.98(2H、m)、2.51-2.57(2H、m)、3.68(2H、d、J=11.7Hz)、3.87(2H、d、J=11.7Hz)、3.98(2H、t、J=6.4Hz)、4.98(1H、brs)、6.87(1H、d、J=8.5Hz)、7.25-7.28(1H、m)、7.34(1H、d、J=1.9Hz)。

(9-3)2-胺基-2-{2-[4-(3-環己基丙氧基)-3-三氟甲基苯基]乙基}丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物 9-3)



使化合物 9-2(760mg)溶解於乙醇(15ml)中，添加濃鹽酸(3ml)，於 80℃攪拌 2 個半小時。將反應液濃縮，並將殘渣以二乙基醚洗淨，而獲得目標物(525mg)之白色粉末。

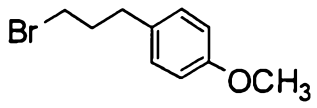
MS(ESI)m／z：404[M+H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：0.88-0.98(2H、m)、1.15-1.33(4H、m)、1.34-1.41(2H、m)、1.61-1.83(7H、m)、1.89-1.96(2H、m)、2.63-2.68(2H、m)、3.68(4H、s)、4.03(2H、t、J=6.2Hz)、7.07(1H、d、J=8.4Hz)、7.41(1H、dd、J=8.4、1.7Hz)、7.45(1H、d、J=1.7Hz)。

實施例10

2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

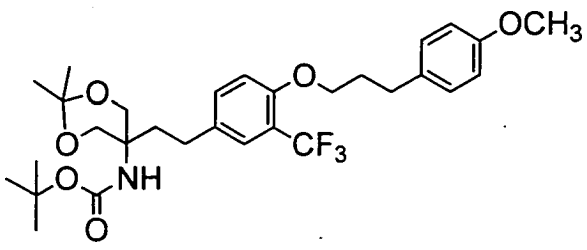
(10-1)1-(3-溴丙基)-4-甲氧基苯之合成(化合物 10-1)



使3-(4-甲氧基苯基)-1-丙醇(5.00g)溶解於二氯甲烷(50ml)中，在冰冷下添加三苯基膦(8.86g)與N-溴琥珀醯亞胺(5.94g)，並直接在冰冷下攪拌1小時、再於室溫攪拌5小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。添加二乙基醚(100ml)，將析出之氧化三苯基膦藉由過濾而去除，並將濾液之濃縮物以矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=100：1至3：1)精製，而獲得目標物(990mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.14(2H、quint、J=6.5Hz)、2.72(2H、t、J=7.2Hz)、3.38(2H、t、J=6.5Hz)、3.78(3H、s)、6.84(2H、d、J=8.6Hz)、7.11(2H、d、J=8.6Hz)。

(10-2)[5-(2-{4-[3-(4-甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 10-2)

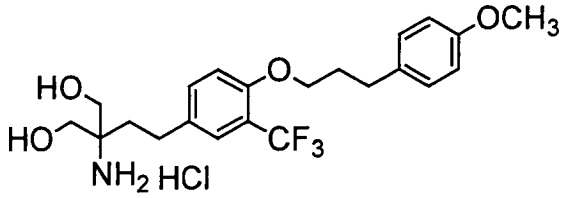


使參考例化合物2-6(500mg)溶解於N,N-二甲基甲醯胺

(10ml)中，添加碳酸鉀(493mg)、化合物10-1(327mg)，於80℃攪拌2小時。在反應液中添加水，以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鎂乾燥，藉由將溶劑減壓餾去而獲得目標物(730mg)之褐色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.42(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.93-1.98(2H、m)、2.04-2.09(2H、m)、2.51-2.64(2H、m)、2.77(2H、t、J=7.5Hz)、3.69(2H、d、J=11.7Hz)、3.78(3H、s)、3.89(2H、d、J=11.7Hz)、3.97(2H、t、J=6.0Hz)、4.98(1H、brs)、6.81-6.85(3H、m)、7.11(2H、d、J=8.6Hz)、7.24-7.26(1H、m)、7.36(1H、d、J=1.8Hz)。

(10-3)2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物10-3)



使化合物 10-2(730mg)溶解於乙醇(20ml)中，添加濃鹽酸(2ml)，於 80℃攪拌 2 個半小時。將反應液濃縮，並將殘渣以二乙基醚洗淨，而獲得目標物(550mg)之白色粉末。

MS(ESI)m／z：428[M＋H]

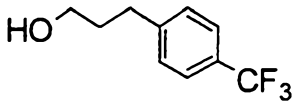
^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.73-1.80(2H、m)、1.91-2.02(2H、m)、2.57-2.63(2H、m)、2.68(2H、t、J=7.4Hz)、3.50(4H、brs)、3.71(3H、s)、4.03(2H、t、J=5.8Hz)、

5.34(2H、brs)、6.84(2H、d、J=8.2Hz)、7.10(2H、d、J=8.2Hz)、7.15(1H、d、J=8.4Hz)、7.43(1H、d、J=8.4Hz)、7.47(1H、brs)、7.68(3H、brs)。

實施例11

2-胺基-2-(2-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

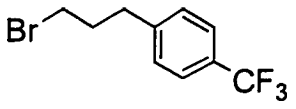
(11-1)3-(4-三氟甲基苯基)-1-丙醇之合成(化合物 11-1)



使4-三氟甲基桂皮酸(10.0g)溶解於甲醇(20ml)與四氫呋喃(50ml)中，添加10%鈀碳(5.00g)，在氫氣環境下於室溫攪拌10小時。將反應容器內置換成氮氣後，過濾溶液並濃縮濾液，而獲得無色粉末10.5g。將該無色粉末溶解於四氫呋喃(100ml)中，在冰冷下於其中滴入四氫呋喃-硼烷・四氫呋喃溶液(1mol／l，59.5ml)後，直接在冰冷下攪拌30分鐘、再於室溫攪拌16小時。在反應液中添加水、1mol／l鹽酸水溶液，以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，然後以飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鎂乾燥，藉由將溶劑減壓餾去而獲得目標物(9.53g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.54(1H、brs)、1.87-1.94(2H、m)、2.78(2H、t、J=7.7Hz)、3.68(2H、t、J=6.3Hz)、7.31(2H、d、J=8.0Hz)、7.54(2H、d、J=8.0Hz)。

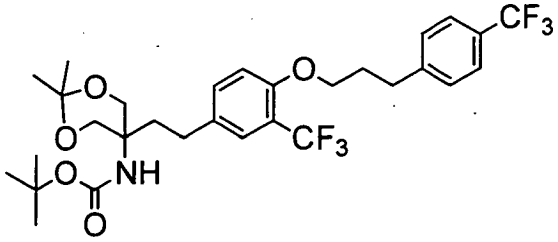
(11-2)1-(3-溴丙基)-4-三氟甲基苯之合成(化合物 11-2)



使化合物11-1(9.53g)溶解於二氯甲烷(100ml)中，在冰冷下添加三苯基膦(13.3g)與N-溴琥珀醯亞胺(8.97g)，並直接在冰冷下攪拌1小時、再於室溫攪拌3小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。添加二乙基醚(200ml)，將析出之氧化三苯基膦藉由過濾而去除，並將濾液之濃縮物以矽膠管柱層析法(僅有己烷)精製，而獲得目標物(10.1g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.18(2H、quint、J=7.4Hz)、2.85(2H、t、J=7.4Hz)、3.39(2H、t、J=6.4Hz)、7.32(2H、d、J=8.0Hz)、7.55(2H、d、J=8.0Hz)。

(11-3)[2,2-二甲基-5-(2-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}乙基)-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 11-3)

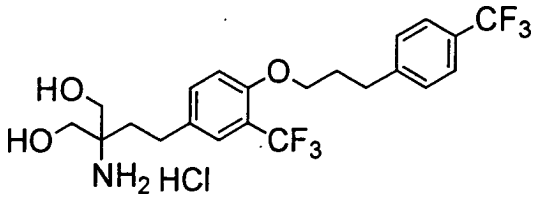


使參考例化合物 2-6(500mg)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，添加碳酸鉀(493mg)、化合物 11-2(382mg)，於 80℃攪拌 2 個半小時。在反應液中添加水，以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鎂乾燥，藉由將溶劑減壓餾去而獲得目標物(800mg)之淡黃色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.42(3H、s)、1.44(3H、s)、

1.47(9H、s)、1.93-1.99(2H、m)、2.10-2.18(2H、m)、2.51-2.57(2H、m)、2.90(2H、t、J=7.5Hz)、3.69(2H、d、J=11.7Hz)、3.89(2H、d、J=11.7Hz)、3.98(2H、t、J=5.9Hz)、4.98(1H、brs)、6.83(1H、d、J=8.5Hz)、7.25-7.32(3H、m)、7.38(1H、d、J=1.6Hz)、7.53(2H、d、J=8.1Hz)。

(11-4)2-胺基-2-(2-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物11-4)



使化合物 11-3(800mg)溶解於乙醇(20ml)中，添加濃鹽酸(2ml)，於 80℃攪拌 2 個半小時。將反應液濃縮，並將殘渣以二乙基醚洗淨，而獲得目標物(592mg)之白色粉末。

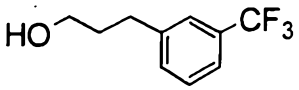
MS(ESI)m／z：466[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.73-1.79(2H、m)、2.02-2.08(2H、m)、2.58-2.64(2H、m)、2.84(2H、t、J=7.5Hz)、3.52(4H、d、J=4.6Hz)、4.06(2H、t、J=6.1Hz)、5.36(2H、t、J=4.8Hz)、7.17(1H、d、J=8.5Hz)、7.42-7.48(4H、m)、7.65(2H、d、J=8.2Hz)、7.78(3H、brs)。

實施例12

2-胺基-2-(2-{3-三氟甲基-4-[3-(3-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

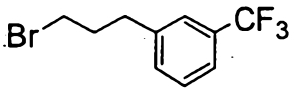
(12-1)3-(3-三氟甲基苯基)-1-丙醇之合成(化合物 12-1)



使3-三氟甲基桂皮酸(10.0g)溶解於甲醇(50ml)與四氫呋喃(30ml)中，添加10%鈀碳(5.00g)，在氫氣環境下於室溫攪拌11小時。將反應容器內置換成氮氣後，過濾溶液並濃縮濾液，而獲得白色粉末10.4g。使該白色粉末溶解於四氫呋喃(100ml)中，在冰冷下於其中滴入四氫呋喃-硼烷・四氫呋喃溶液(1mol／l，60.2ml)後，直接在冰冷下攪拌30分鐘、再於室溫攪拌16小時。在反應液中添加水、1mol／l鹽酸水溶液，以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，然後以飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鎂乾燥，藉由將溶劑減壓餾去而獲得目標物(9.00g)之淡黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.56(1H、brs)、1.87-1.95(2H、m)、2.78(2H、t、J=7.5Hz)、3.69(2H、t、J=6.4Hz)、7.38-7.48(4H、m)。

(12-2)1-(3-溴丙基)-3-三氟甲基苯之合成(化合物 12-2)

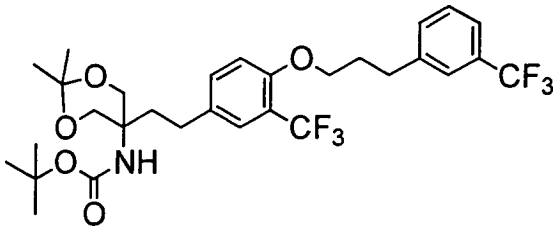


使化合物12-1(9.00g)溶解於二氯甲烷(80ml)中，在冰冷下添加三苯基膦(12.8g)與N-溴琥珀醯亞胺(8.63g)，並直接在冰冷下攪拌1小時、再於室溫攪拌3小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減

壓餾去。添加二乙基醚(200ml)，將析出之氧化三苯基膦藉由過濾而去除，並將濾液之濃縮物以矽膠管柱層析法(僅有己烷)精製，而獲得目標物(8.59g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.17-2.23(2H、m)、2.85(2H、t、J=7.5Hz)、3.40(2H、t、J=6.4Hz)、7.38-7.49(4H、m)。

(12-3)[2,2-二甲基-5-(2-{3-三氟甲基-4-[3-(3-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}乙基)-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 12-3)

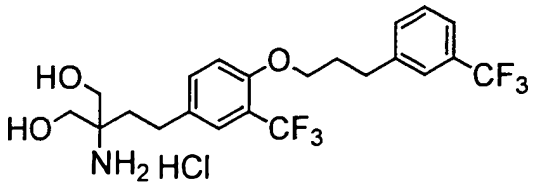


使參考例化合物2-6(500mg)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，添加碳酸鉀(493mg)、化合物12-2(382mg)，於80℃攪拌2小時。在反應液中添加水，以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鎂乾燥，藉由將溶劑減壓餾去而獲得目標物(810mg)之白色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.43(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.93-1.98(2H、m)、1.99-2.15(2H、m)、2.51-2.57(2H、m)、2.90(2H、t、J=7.6Hz)、3.69(2H、d、J=11.7Hz)、3.89(2H、d、J=11.7Hz)、3.99(2H、t、J=5.9Hz)、4.98(1H、brs)、6.84(1H、d、J=8.4Hz)、7.25-7.28(1H、m)、7.35-7.40(3H、m)、7.45(2H、brs)。

(12-4)2-胺基-2-(2-{3-三氟甲基-4-[3-(3-三氟甲基苯基)

丙氧基]苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物12-4)



使化合物 12-3(810mg)溶解於乙醇(20ml)中，添加濃鹽酸(2ml)，於 80℃攪拌 2 個半小時。將反應液濃縮，並將殘渣以二乙基醚洗淨，而獲得目標物(600mg)之白色粉末。

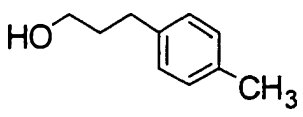
MS(ESI)m／z：466[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.71-1.76(2H、m)、2.04-2.08(2H、m)、2.57-2.62(2H、m)、2.85(2H、t、J=7.5Hz)、3.49(4H、brs)、4.05(2H、t、J=6.0Hz)、5.29(2H、brs)、7.16(1H、d、J=8.5Hz)、7.43(1H、d、J=8.5Hz)、7.47(1H、d、J=1.5Hz)、7.50-7.58(4H、m)。

實施例13

2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(13-1)3-(4-甲基苯基)-1-丙醇之合成(化合物 13-1)

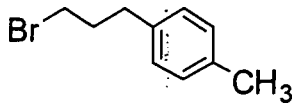


在氫化鋰鋁(585mg)與四氫呋喃(50ml)之懸浮溶液中，於冰冷下滴入 4-甲基桂皮酸(1.00g)之四氫呋喃(20ml)溶液，並直接在冰冷下攪拌 1 個半小時。在反應溶液中緩

緩地滴入飽和硫酸鈉水溶液而使反應停止後，過濾溶液並濃縮濾液，而獲得無色油狀物 1.05g。使該無色油狀物溶解於乙酸乙酯(30ml)中，添加 10%鈀碳(200mg)，在氫氣環境下於室溫攪拌 2 小時。將反應容器內置換成氮氣後，過濾溶液並濃縮濾液，而獲得目標物(690mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.22(1H、brs)、1.84-1.92(2H、m)、2.31(3H、s)、2.67(2H、t、J=7.5Hz)、3.67(2H、t、J=6.1Hz)、7.09(4H、s)。

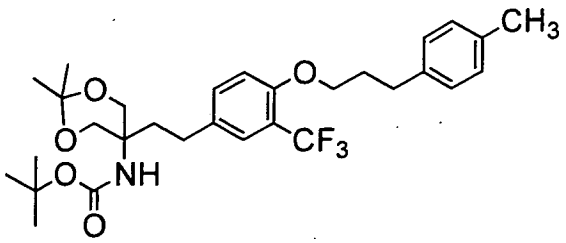
(13-2)1-(3-溴丙基)-4-甲基苯之合成(化合物 13-2)



使化合物13-1(690mg)溶解於二氯甲烷(30ml)中，在冰冷下添加三苯基膦(1.33g)與N-溴琥珀醯亞胺(899mg)，並直接在冰冷下攪拌1小時、再於室溫攪拌3小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。添加二乙基醚(50ml)，將析出之氧化三苯基膦藉由過濾而去除，並將濾液之濃縮物以矽膠管柱層析法(僅有己烷)精製，而獲得目標物(830mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.11-2.18(2H、m)、2.32(3H、s)、2.74(2H、t、J=7.5Hz)、3.67(2H、t、J=6.6Hz)、7.07-7.11(4H、m)。

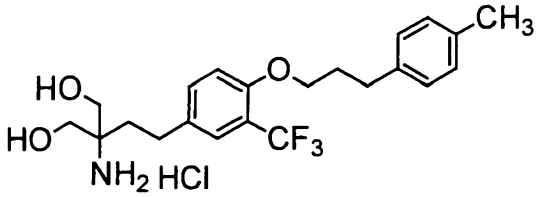
(13-3)[2,2-二甲基-5-(2-{4-[3-(4-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 13-3)



使參考例化合物2-6(500mg)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，添加碳酸鉀(493mg)、化合物13-2(305mg)，於80℃攪拌1個半小時。在反應液中添加水，以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鎂乾燥，藉由將溶劑減壓餾去而獲得目標物(790mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.42(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.93-1.98(2H、m)、2.07-2.14(2H、m)、2.31(3H、s)、2.51-2.57(2H、m)、2.78(2H、t、J=7.5Hz)、3.69(2H、d、J=11.7Hz)、3.89(2H、d、J=11.7Hz)、3.98(2H、t、J=6.1Hz)、4.98(1H、brs)、6.83(1H、d、J=8.5Hz)、7.09(4H、brs)、7.23-7.26(1H、m)、7.36(1H、d、J=2.0Hz)。

(13-4)2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物 13-4)



使化合物 13-3(790mg)溶解於乙醇(20ml)中，添加濃鹽酸(2ml)，於 80℃攪拌 2 小時。將反應液濃縮，並將殘渣以二乙基醚洗淨，而獲得目標物(540mg)之白色粉末。

MS(ESI)m／z：412[M＋H]

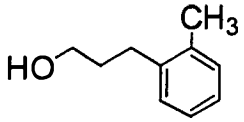
^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.73-1.78(2H、m)、1.96-2.04

(2H、m)、2.25(3H、s)、2.58-2.63(2H、m)、2.69(2H、t、J=7.5Hz)、3.51(4H、d、J=3.3Hz)、4.03(2H、t、J=5.9Hz)、5.35(2H、brs)、7.08(4H、s)、7.15(1H、d、J=8.7Hz)、7.43(1H、d、J=8.7Hz)、7.47(1H、brs)、7.71(3H、brs)。

實施例14

2-胺基-2-(2-{4-[3-(2-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

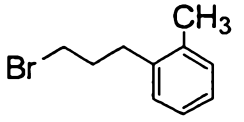
(14-1)3-(2-甲基苯基)-1-丙醇之合成(化合物14-1)



在氫化鋰鋁(1.74g)與四氫呋喃(100ml)之懸浮溶液中，於冰冷滴入 2-甲基桂皮酸(3.00g)之四氫呋喃(30ml)溶液，並直接於冰冷下攪拌 4 個半小時。在反應溶液中緩慢地滴入飽和硫酸鈉水溶液，使反應停止後，過濾溶液並將濾液濃縮，而獲得黃色油狀物 3.17g。使該黃色油狀物溶解於乙酸乙酯(30ml)中，添加 10%鈀碳(500mg)，在氫氣環境下於室溫攪拌 2 小時。將反應容器內置換成氮氣後，過濾溶液並濃縮濾液，而獲得目標物(3.10g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.26(1H、brs)、1.84-1.90(2H、m)、2.32(3H、s)、2.70(2H、t、J=7.8Hz)、3.72(2H、t、J=6.2Hz)、7.08-7.20(4H、m)。

(14-2)1-(3-溴丙基)-2-甲基苯之合成(化合物14-2)

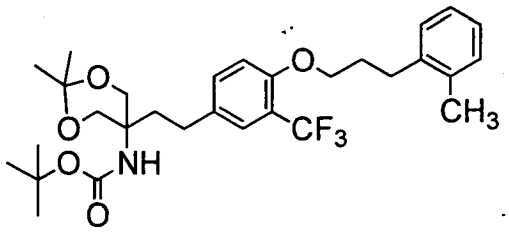


[S]

使化合物14-1(3.10g)溶解於二氯甲烷(70ml)中，於冰冷下添加三苯基膦(5.28g)與N-溴琥珀醯亞胺(3.58g)，並直接於冰冷下攪拌1小時、再於室溫攪拌12小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。添加二乙基醚(100ml)，將析出之氧化三苯基膦藉由過濾而去除，並將濾液之濃縮物以矽膠管柱層析法(僅有己烷)精製，而獲得目標物(2.67g)之淡黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.09-2.17(2H、m)、2.32(3H、s)、2.77(2H、t、J=7.8Hz)、3.72(2H、t、J=6.4Hz)、7.11-7.17(4H、m)。

(14-3)[2,2-二甲基-5-(2-{4-[3-(2-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 14-3)

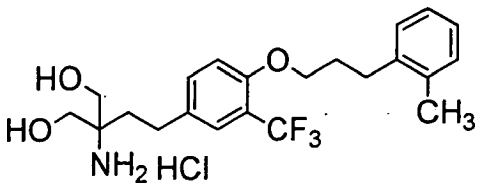


使參考例化合物2-6(500mg)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，添加碳酸鉀(493mg)、化合物14-2(305mg)，於80℃攪拌3小時。在反應液中添加水，以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鎂乾燥，藉由將溶劑減壓餾去而獲得目標物(750mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.43(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.94-1.98(2H、m)、2.03-2.11(2H、m)、2.32(3H、

s)、2.52-2.57(2H、m)、2.83(2H、t、J=7.6Hz)、3.69(2H、d、J=11.7Hz)、3.89(2H、d、J=11.7Hz)、4.03(2H、t、J=5.9Hz)、4.98(1H、brs)、6.86(1H、d、J=8.5Hz)、7.09-7.16(4H、m)、7.28(1H、d、J=2.0Hz)、7.37(1H、d、J=2.0Hz)。

(14-4)2-胺基-2-(2-{4-[3-(2-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物 14-4)



使化合物 14-3(750mg)溶解於乙醇(20ml)中，添加濃鹽酸(2ml)，於 80℃攪拌 2 小時。將反應液濃縮，並將殘渣以二乙基醚洗淨，而獲得目標物(510mg)之白色粉末。

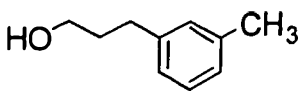
MS(ESI)m／z：412[M+H]。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.67-1.73(2H、m)、1.85-1.90(2H、m)、2.18(3H、s)、2.52-2.57(2H、m)、2.67(2H、t、J=7.8Hz)、3.45(4H、d、J=4.3Hz)、4.02(2H、t、J=5.8Hz)、5.30(2H、t、J=4.6Hz)、6.99-7.08(4H、m)、7.10(1H、d、J=8.4Hz)、7.37(1H、d、J=8.4Hz)、7.41(1H、d、J=1.7Hz)、7.74(3H、brs)。

實施例15

2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

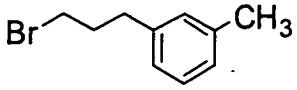
(15-1)3-(3-甲基苯基)-1-丙醇之合成(化合物 15-1)



在氫化鋰鋁(1.75g)與四氫呋喃(100ml)之懸浮溶液中，於冰冷下滴入3-甲基桂皮酸(3.00g)之四氫呋喃(30ml)溶液，並直接於冰冷下攪拌1小時、再於室溫攪拌15個半小時。在反應溶液中緩慢地滴入飽和硫酸鈉水溶液，使反應停止後，過濾溶液並濃縮濾液，而獲得黃色油狀物2.97g。使該黃色油狀物溶解於乙酸乙酯(30ml)中，添加10%鈀碳(500mg)，在氫氣環境下於室溫攪拌2小時。將反應容器內置換成氮氣後，過濾溶液並濃縮濾液。將殘渣以矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=2：1至1：1)精製，而獲得目標物(1.88g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.26(1H、brs)、1.85-1.93(2H、m)、2.33(3H、s)、2.67(2H、t、J=7.5Hz)、3.72(2H、t、J=6.4Hz)、6.99-7.02(3H、m)、7.18(1H、t、J=7.5Hz)。

(15-2)1-(3-溴丙基)-3-甲基苯之合成(化合物15-2)

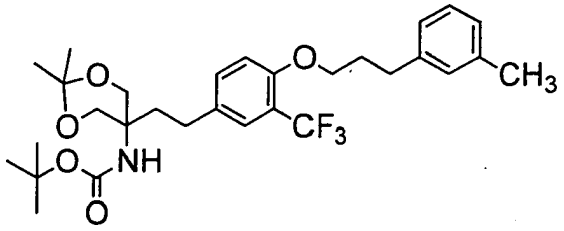


使化合物15-1(1.88g)溶解於二氯甲烷(50ml)中，於冰冷下添加三苯基膦(3.64g)與N-溴琥珀醯亞胺(2.46g)，並直接於冰冷下攪拌1小時、再於室溫攪拌12小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。添加二乙基醚(100ml)，將析出之氧化三苯基膦藉由過濾而去除，並將濾液之濃縮物以矽膠管柱層析法

(己烷：乙酸乙酯=100：1)精製，而獲得目標物(2.25g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.09-2.17(2H、m)、2.33(3H、s)、2.74(2H、t、J=7.4Hz)、3.40(2H、t、J=6.5Hz)、6.98-7.03(3H、m)、7.18(1H、t、J=7.4Hz)。

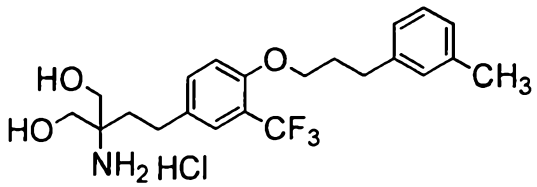
(15-3)[2,2-二甲基-5-(2-{4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 15-3)



使參考例化合物2-6(500mg)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，添加碳酸鉀(493mg)、化合物15-2(305mg)，於80℃攪拌1個半小時。在反應液中添加水，以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鎂乾燥，藉由將溶劑減壓餾去而獲得目標物(720mg)之白色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.42(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.93-1.98(2H、m)、2.05-2.12(2H、m)、2.32(3H、s)、2.51-2.57(2H、m)、2.78(2H、t、J=7.6Hz)、3.69(2H、d、J=11.7Hz)、3.89(2H、d、J=11.7Hz)、3.99(2H、t、J=6.0Hz)、4.97(1H、brs)、6.84(1H、d、J=8.5Hz)、6.98-7.01(3H、m)、7.17(1H、t、J=7.4Hz)、7.23-7.26(1H、m)、7.36(1H、d、J=1.7Hz)。

(15-4)2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物 15-4)



使化合物 15-3(720mg)溶解於乙醇(20ml)中，添加濃鹽酸(2ml)，於 80℃攪拌 2 小時。將反應液濃縮，並將殘渣以二乙基醚洗淨，而獲得目標物(530mg)之白色粉末。

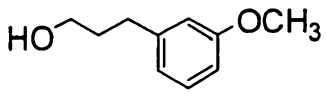
MS(ESI)m／z：412[M+H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.73-1.78(2H、m)、1.97-2.03(2H、m)、2.26(3H、s)、2.58-2.63(2H、m)、2.70(2H、t、J=7.5Hz)、3.51(4H、d、J=3.9Hz)、4.04(2H、t、J=6.1Hz)、5.34(2H、brs)、6.96-7.01(3H、m)、7.16(2H、t、J=7.5Hz)、7.43(1H、d、J=8.6Hz)、7.47(1H、d、J=1.6Hz)、7.69(3H、brs)。

實施例16

2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(16-1)3-(3-甲氧基苯基)-1-丙醇之合成(化合物 16-1)

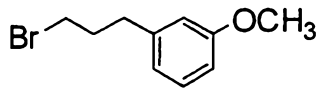


在氫化鋰鋁(1.60g)與四氫呋喃(80ml)之懸浮溶液中，於冰冷下滴入 3-甲氧基桂皮酸(3.00g)之四氫呋喃(30ml)溶液，並直接於冰冷下攪拌一小時、再於室溫攪拌

15 個半小時。在反應溶液中緩慢地滴入飽和硫酸鈉水溶液，使反應停止後，過濾溶液並濃縮濾液，而獲得黃色油狀物 2.75g。使該黃色油狀物溶解於乙酸乙酯(30ml)中，添加 10%鈀碳(800mg)，在氫氣環境下於室溫攪拌 2 小時。將反應容器內置換成氮氣後，過濾溶液並濃縮濾液。將殘渣以矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：3 至 1：4)精製，而獲得目標物(2.00g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.26(1H、brs)、1.86-1.93(2H、m)、2.69(2H、t、J=7.6Hz)、3.68(2H、t、J=6.4Hz)、3.80(3H、s)、6.72-6.75(2H、m)、6.80(1H、d、J=7.6Hz)、7.18(1H、t、J=7.6Hz)。

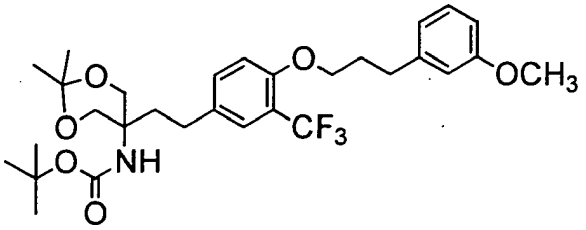
(16-2)1-(3-溴丙基)-3-甲氧基苯之合成(化合物 16-2)



使化合物16-1(2.00g)溶解於二氯甲烷(50ml)中，於冰冷下添加三苯基膦(3.58g)與N-溴琥珀醯亞胺(2.40g)，並直接於冰冷下攪拌1小時、再於室溫攪拌15小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。添加二乙基醚(100ml)，將析出之氧化三苯基膦藉由過濾而去除，並將濾液之濃縮物以矽膠管柱層析法(僅有己烷)精製，而獲得目標物(2.07g)之淡黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.13-2.20(2H、m)、2.76(2H、t、J=7.4Hz)、3.40(2H、t、J=6.6Hz)、3.80(3H、s)、6.74-6.70(3H、m)、7.18-7.23(1H、m)。

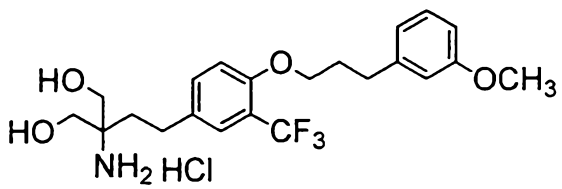
(16-3)[5-(2-{4-[3-(3-甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 16-3)



使參考例化合物2-6(500mg)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，添加碳酸鉀(493mg)、化合物16-2(328mg)，於80℃攪拌2小時。在反應液中添加水，以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鎂乾燥，藉由將溶劑減壓餾去而獲得目標物(800mg)之白色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.42(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.93-1.98(2H、m)、2.08-2.12(2H、m)、2.51-2.56(2H、m)、2.81(2H、t、J=7.5Hz)、3.69(2H、d、J=11.7Hz)、3.76(3H、s)、3.89(2H、d、J=11.7Hz)、3.99(2H、t、J=6.0Hz)、4.98(1H、brs)、6.72-6.84(4H、m)、7.19(1H、t、J=7.5Hz)、7.24(1H、d、J=1.8Hz)、7.36(1H、d、J=1.8Hz)。

(16-4)2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物16-4)



使化合物 16-3(800mg)溶解於乙醇(20ml)中，添加濃

鹽酸(2ml)，於 80℃攪拌 2 小時。將反應液濃縮，並將殘渣以二乙基醚洗淨，而獲得目標物(560mg)之白色粉末。

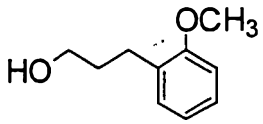
MS(ESI)m／z：428[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.73-1.78(2H、m)、1.99-2.05(2H、m)、2.57-2.63(2H、m)、2.72(2H、t、J=7.4Hz)、3.51(4H、d、J=4.8Hz)、3.69(3H、s)、4.03(2H、t、J=6.1Hz)、5.34(2H、t、J=4.8Hz)、6.73-6.78(3H、m)、7.14-7.22(2H、m)、7.43(1H、d、J=8.7Hz)、7.47(1H、brs)、7.69(3H、brs)。

實施例17

2-胺基-2-(2-{4-[3-(2-甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(17-1)3-(2-甲氧基苯基)-1-丙醇之合成(化合物 17-1)

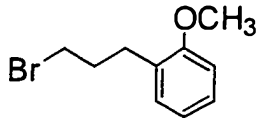


在氫化鋰鋁(1.60g)與四氫呋喃(70ml)之懸浮溶液中，於冰冷下滴入 2-甲氧基桂皮酸(3g)之四氫呋喃(30ml)溶液，並直接在冰冷下攪拌一小時、再於室溫攪拌 15 個半小時。在反應溶液中緩慢地滴入飽和硫酸鈉水溶液，使反應停止後，過濾溶液並濃縮濾液，而獲得無色油狀物 2.95g。使該無色油狀物溶解於乙酸乙酯(30ml)中，添加 10%鈀碳(700mg)，在氫氣環境下於室溫攪拌 2 小時。將反應容器內置換成氮氣後，過濾溶液並濃縮濾液。將殘渣以矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=2：1 至 1：2)精製，而

獲得目標物(2.00g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.26(1H、brs)、1.81-1.89(2H、m)、2.73(2H、t、J=7.3Hz)、3.60(2H、brs)、3.84(3H、s)、6.85-6.92(2H、m)、7.13-7.21(2H、m)。

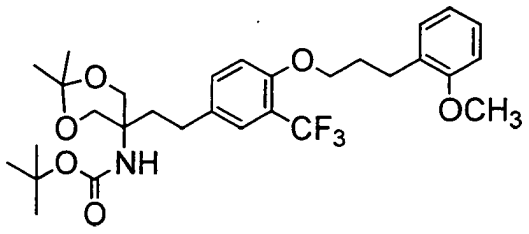
(17-2)1-(3-溴丙基)-2-甲氧基苯之合成(化合物 17-2)



使化合物17-1(2.00g)溶解於二氯甲烷(50ml)中，於冰冷下添加三苯基膦(3.58g)與N-溴琥珀醯亞胺(2.40g)，並直接於冰冷下攪拌1小時、再於室溫攪拌15小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。添加二乙基醚(100ml)，將析出之氧化三苯基膦藉由過濾而去除，並將濾液之濃縮物以矽膠管柱層析法(僅有己烷)精製，而獲得目標物(2.24g)之淡褐色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.11-2.18(2H、m)、2.76(2H、t、J=7.3Hz)、3.40(2H、t、J=6.9Hz)、3.82(3H、s)、6.83-6.90(2H、m)、7.13-7.22(2H、m)。

(17-3)[5-(2-{4-[3-(2-甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 17-3)

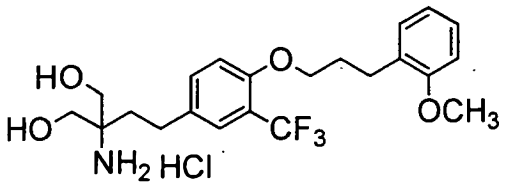


使參考例化合物2-6(500mg)溶解於N,N-二甲基甲醯胺

(10ml)中，添加碳酸鉀(493mg)、化合物17-2(328mg)，於80℃攪拌2小時。在反應液中添加水，以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鎂乾燥，藉由將溶劑減壓餾去而獲得目標物(780mg)之白色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.42(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.93-1.98(2H、m)、2.06-2.10(2H、m)、2.51-2.56(2H、m)、2.81(2H、t、J=7.4Hz)、3.69(2H、d、J=11.7Hz)、3.80(3H、s)、3.89(2H、d、J=11.7Hz)、3.99(2H、t、J=6.0Hz)、4.98(1H、brs)、6.83-6.88(3H、m)、7.13(1H、d、J=7.0Hz)、7.18(1H、t、J=7.8Hz)、7.24(1H、brs)、7.36(1H、d、J=1.4Hz)。

(17-4)2-胺基-2-(2-{4-[3-(2-甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物17-4)



使化合物 17-3(780mg)溶解於乙醇(20ml)中，添加濃鹽酸(2ml)，於 80℃攪拌 2 小時。將反應液濃縮，並將殘渣以二乙基醚洗淨，而獲得目標物(560mg)之白色粉末。

MS(ESI)m／z：428[M＋H]

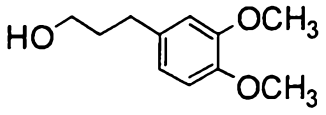
^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.79(2H、m)、1.94-2.04(2H、m)、2.57-2.64(2H、m)、2.72(2H、t、J=7.5Hz)、3.52(4H、d、J=4.3Hz)、3.75(3H、s)、4.04(2H、t、J=6.0Hz)、

5.36(2H、brs)、6.85(1H、t、J=7.3Hz)、6.95(1H、d、J=8.2Hz)、7.08(1H、d、J=7.3Hz)、7.13-7.18(2H、m)、7.43(1H、d、J=8.5Hz)、7.47(1H、brs)、7.77(3H、brs)。

實施例18

2-胺基-2-(2-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

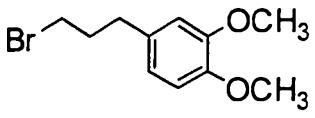
(18-1)3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-丙醇之合成(化合物18-1)



在氫化鋰鋁(1.37g)與四氫呋喃(70ml)之懸浮溶液中，於冰冷下滴入 3,4-二甲氧基桂皮酸(3.00g)之四氫呋喃(30ml)溶液，並直接在冰冷下攪拌 1 小時、再於室溫攪拌 15 個半小時。在反應溶液中緩慢地滴入飽和硫酸鈉水溶液，使反應停止後，過濾溶液並濃縮濾液，而獲得無色油狀物 2.96g。使該無色油狀物溶解於乙酸乙酯(50ml)中，添加 10%鈀碳(1.00g)，在氫氣環境下於室溫攪拌 2 小時。將反應容器內置換成氮氣後，過濾溶液並濃縮濾液。將殘渣以矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：1 至 1：3)精製，而獲得目標物(2.00g)之淡黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.21-1.25(1H、m)、1.84-1.92(2H、m)、2.66(2H、t、J=7.8Hz)、3.69(2H、q、J=6.1Hz)、3.86(3H、s)、3.87(3H、s)、6.73-6.75(2H、m)、6.78-6.81(1H、m)。

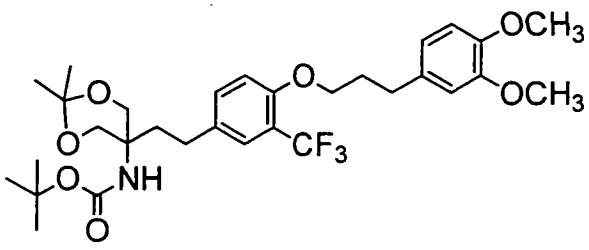
(18-2)1-(3-溴丙基)-3,4-二甲氧基苯之合成(化合物18-2)



使化合物 18-1(2.00g)溶解於二氯甲烷(50ml)中，在冰冷下添加三苯基膦(2.97g)與 N-溴琥珀醯亞胺(1.99g)，並直接於冰冷下攪拌 1 小時、再於室溫攪拌 15 小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。添加二乙基醚(100ml)，將析出之氧化三苯基膦藉由過濾而去除，並將濾液之濃縮物以矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=5：1 至 3：1)精製，而獲得目標物(2.17g)之淡褐色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.11-2.18(2H、m)、2.73(2H、t、J=7.3Hz)、3.40(2H、t、J=6.5Hz)、3.86(3H、s)、3.88(3H、s)、6.72-6.75(2H、m)、6.79-6.81(1H、m)。

(18-3)[5-(2-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 18-3)

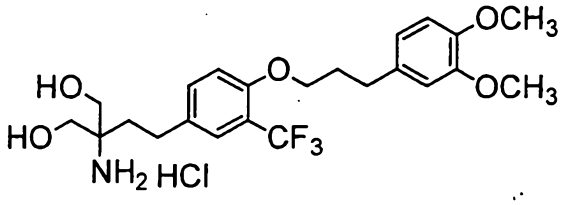


使參考例化合物2-6(500mg)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(10ml)，添加碳酸鉀(493mg)、化合物18-2(371mg)，於80℃攪拌2小時。在反應液中添加水，以乙酸乙酯萃取後，以

水、飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鎂乾燥，藉由將溶劑減壓餾去而獲得目標物(1.00g)之淡黃色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.42(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.93-1.98(2H、m)、2.05-2.10(2H、m)、2.51-2.56(2H、m)、2.78(2H、t、J=7.3Hz)、3.69(2H、d、J=11.7Hz)、3.79(3H、s)、3.84-3.90(5H、m)、3.97(2H、t、J=5.9Hz)、4.98(1H、brs)、6.71-6.75(2H、m)、6.77-6.84(2H、m)、7.24-7.26(1H、m)、7.37(1H、d、J=1.6Hz)。

(18-4)2-胺基-2-(2-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物 18-4)



使化合物 18-3(1.00g)溶解於乙醇(20ml)中，添加濃鹽酸(2ml)，於 80℃攪拌 2 個半小時。將反應液濃縮，並將殘渣以二乙基醚洗淨，而獲得目標物(580mg)之淡黃色粉末。

MS(ESI)m／z：458[M＋H]

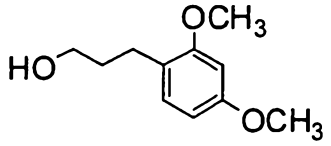
^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.73-1.78(2H、m)、1.97-2.04(2H、m)、2.57-2.64(2H、m)、2.68(2H、t、J=7.3Hz)、3.52(4H、d、J=4.7Hz)、3.66(3H、s)、3.70(3H、s)、4.02(2H、t、J=6.0Hz)、5.36(2H、t、J=4.7Hz)、6.69(1H、dd、J=8.4、1.5Hz)、6.76(1H、d、J=1.5Hz)、6.84(1H、d、J=8.0Hz)、

7.15(1H、d、J=8.4Hz)、7.43(1H、d、J=8.4Hz)、7.47(1H、s)、7.76(3H、brs)。

實施例19

2-胺基-2-(2-{4-[3-(2,4-二甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

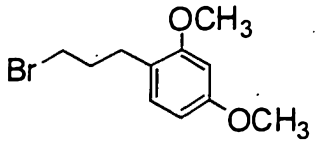
(19-1)3-(2,4-二甲氧基苯基)-1-丙醇之合成(化合物19-1)



在氫化鋰鋁(2.28g)與四氫呋喃(100ml)之懸浮溶液中，於冰冷下滴入 2,4-二甲氧基桂皮酸(5.00g)之四氫呋喃(50ml)溶液，並直接於冰冷下攪拌 1 小時、再於室溫攪拌 2 小時。在反應溶液中緩慢地滴入飽和硫酸鈉水溶液，使反應停止後，過濾溶液並濃縮濾液，而獲得黃色油狀物4.30g。使該黃色油狀物溶解於乙酸乙酯(50ml)中，添加10%鈀碳(1.00g)，在氫氣環境下於室溫攪拌 2 小時。將反應容器內置換成氮氣後，過濾溶液並濃縮濾液。將殘渣以矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：1 至 1：2)精製，而獲得目標物(2.68g)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.54(1H、brs)、1.77-1.85(2H、m)、2.65(2H、t、J=7.3Hz)、3.59(2H、q、J=6.2Hz)、3.81(3H、s)、3.83(3H、s)、6.42-6.47(2H、m)、7.04(1H、d、J=7.9Hz)。

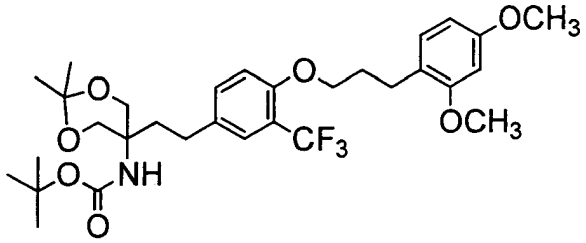
(19-2)1-(3-溴丙基)-2,4-二甲氧基苯之合成(化合物19-2)



使化合物 19-1(2.68g)溶解於二氯甲烷(30ml)中，於冰冷下添加三苯基膦(3.99g)與 N-溴琥珀醯亞胺(2.69g)，並直接於冰冷下攪拌 2 小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。添加二乙基醚(100ml)，將析出之氧化三苯基膦藉由過濾而去除，並將濾液之濃縮物以矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=50：1)精製，而獲得目標物(2.71g)之淡褐色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.07-2.14(2H、m)、2.69(2H、t、J=7.2Hz)、3.39(2H、t、J=6.7Hz)、3.79(6H、s)、6.40-6.45(2H、m)、7.04(1H、d、J=8.0Hz)。

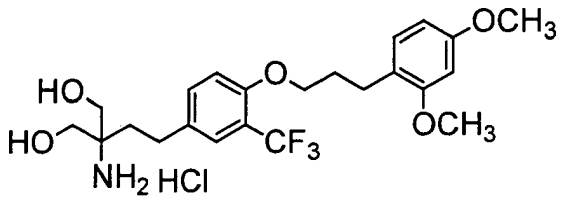
(19-3)[5-(2-{4-[3-(2,4-二甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 19-3)



使參考例化合物2-6(500mg)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，添加碳酸鉀(493mg)、化合物19-2(371mg)，於80℃攪拌2小時。在反應液中添加水，以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鎂乾燥，藉由將溶劑減壓餾去而獲得目標物(930mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.42(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.93-1.98(2H、m)、2.02-2.06(2H、m)、2.51-2.56(2H、m)、2.74(2H、t、J=7.4Hz)、3.69(2H、d、J=11.8Hz)、3.77(3H、s)、3.79(3H、s)、3.87-3.90(2H、m)、3.97(2H、t、J=6.1Hz)、4.98(1H、brs)、6.39(1H、dd、J=8.1、2.3Hz)、6.44(1H、d、J=2.3Hz)、6.84(1H、d、J=8.5Hz)、7.01(1H、d、J=8.1Hz)、7.24-7.26(1H、m)、7.36(1H、d、J=1.8Hz)。

(19-4)2-胺基-2-(2-{4-[3-(2,4-二甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物 19-4)



使化合物 19-3(930mg)溶解於乙醇(20ml)中，添加濃鹽酸(2ml)，於 80℃攪拌 1 個半小時。將反應液濃縮，並將殘渣以二乙基醚洗淨，而獲得白色粉末。將該白色粉末以 HPLC 精製，並在所得之殘渣中添加含有氯化氫之醚(1mol／l，15ml)而製成鹽酸鹽後，將析出物予以濾取、乾燥，而獲得目標物(460mg)之白色粉末。

MS(ESI)m／z：458[M+H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.79-1.84(2H、m)、1.96-2.00(2H、m)、2.64-2.72(4H、m)、3.57(4H、d、J=4.1Hz)、3.78(3H、s)、3.79(3H、s)、4.07(2H、t、J=6.1Hz)、5.40(2H、brs)、6.48(1H、dd、J=8.1、2.3Hz)、6.58(1H、d、J=2.3Hz)、

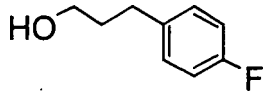
[S]

7.03(1H、d、J=8.1Hz)、7.19(1H、d、J=8.5Hz)、7.49(1H、d、J=8.5Hz)、7.52(1H、s)、7.75(3H、brs)。

實施例20

2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

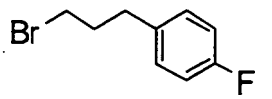
(20-1)3-(4-氟苯基)-1-丙醇之合成(化合物 20-1)



使4-氟桂皮酸(10.0g)溶解於甲醇(10ml)與四氫呋喃(100ml)中，添加10%鈀碳(2.00g)，在氫氣環境下於室溫攪拌5小時。將反應容器內置換成氮氣後，過濾溶液並濃縮濾液，而獲得無色粉末10.2g。使該無色粉末溶解於四氫呋喃(100ml)中，在冰冷下於其中滴入四氫呋喃-硼烷・四氫呋喃溶液(1mol／l，72.2ml)後，直接於冰冷下攪拌30分鐘、再於室溫攪拌2小時。在反應液中添加水、1mol／l鹽酸水溶液，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，然後以飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鎂乾燥，藉由將溶劑減壓餾去而獲得目標物(9.39g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.22-1.25(1H、m)、1.83-1.91(2H、m)、2.69(2H、t、J=7.6Hz)、3.67(2H、q、J=6.1Hz)、6.94-6.99(2H、m)、7.13-7.17(2H、m)。

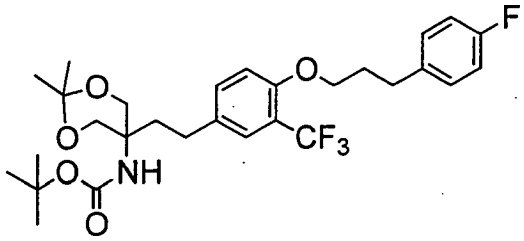
(20-2)1-(3-溴丙基)-4-氟苯之合成(化合物 20-2)



使化合物20-1(9.39g)溶解於二乙基醚(100ml)中，於冰冷下添加三溴化磷(8.58ml)，並直接於冰冷下攪拌3個半小時。在反應液中緩慢地添加水，並以二乙基醚萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鎂乾燥，藉由將溶劑減壓餾去而獲得目標物(4.93g)之淡黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.10-2.18(2H、m)、2.76(2H、t、J=7.3Hz)、3.38(2H、t、J=6.5Hz)、6.98(2H、t、J=8.3Hz)、7.15(2H、t、J=6.5Hz)。

(20-3)[5-(2-{4-[3-(4-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 20-3)

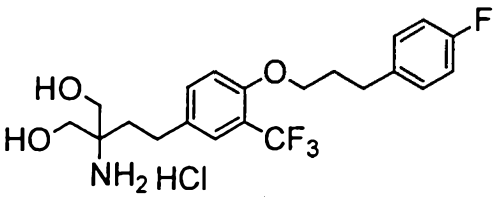


使參考例化合物2-6(500mg)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，添加碳酸鉀(493mg)、化合物20-2(310mg)，於80℃攪拌2小時。在反應液中添加水，以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鎂乾燥，藉由將溶劑減壓餾去而獲得目標物(720mg)之白色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.42(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.93-1.98(2H、m)、2.04-2.11(2H、m)、2.52-2.56(2H、m)、2.80(2H、t、J=7.5Hz)、3.69(2H、d、J=11.7Hz)、3.89(2H、d、J=11.7Hz)、3.97(2H、t、J=5.9Hz)、4.97(1H、

brs)、6.83(1H、d、J=8.5Hz)、6.93-6.98(2H、m)、7.12-7.16(2H、m)、7.25-7.27(1H、m)、7.37(1H、d、J=1.9Hz)。

(20-4)2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物 20-4)



使化合物 20-3(720mg)溶解於乙醇(20ml)中，添加濃鹽酸(1.5ml)，於 80℃攪拌 2 個半小時。將反應液濃縮，並將殘渣以二乙基醚洗淨，而獲得目標物(523mg)之白色粉末。

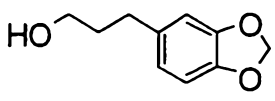
MS(ESI)m／z：416[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.79(2H、m)、1.98-2.05(2H、m)、2.59-2.64(2H、m)、2.74(2H、t、J=7.5Hz)、3.52(4H、d、J=4.7Hz)、4.04(2H、t、J=6.1Hz)、5.37(2H、t、J=4.7Hz)、7.07-7.17(3H、m)、7.20-7.24(2H、m)、7.44(1H、dd、J=8.5、1.7Hz)，7.47(1H、brs)、7.80(3H、brs)。

實施例21

2-胺基-2-(2-{4-[3-(3,4-亞甲基二氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

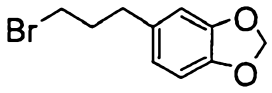
(21-1)3-(3,4-亞甲基二氧基苯基)-1-丙醇之合成(化合物 21-1)



使3,4-亞甲基二氧基桂皮酸(10.0g)溶解於甲醇(30ml)與四氫呋喃(50ml)中，添加10%鈀碳(2.00g)，在氫氣環境下於室溫攪拌6小時。將反應容器內置換成氮氣後，過濾溶液並濃縮濾液，而獲得無色粉末9.88g。使該無色粉末溶解於四氫呋喃(100ml)中，在冰冷下於其中滴入四氫呋喃-硼烷・四氫呋喃溶液(1mol／l，61.1ml)後，直接於冰冷下攪拌30分鐘、再於室溫攪拌12小時。在反應液中添加水、1mol／l鹽酸水溶液，以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，然後以飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鎂乾燥，藉由將溶劑減壓餾去而獲得目標物(9.72g)之淡黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.21-1.26(1H、m)、1.82-1.89(2H、m)、2.64(2H、t、J=7.6Hz)、3.67(2H、q、J=6.0Hz)、5.92(2H、s)、6.63-6.66(1H、m)、6.69-6.74(2H、m)。

(21-2)1-(3-溴丙基)-3,4-亞甲基二氧基苯之合成(化合物21-2)

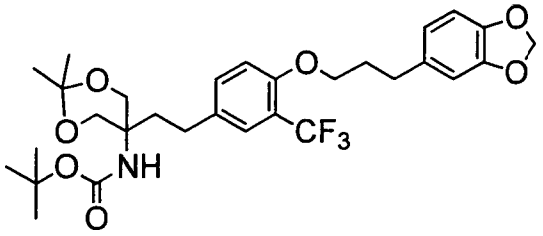


使化合物21-1(9.72g)溶解於二乙基醚(100ml)中，於冰冷下添加三溴化磷(5.27ml)，並直接在冰冷下攪拌6個半小時。在反應液中緩慢地添加水，並以二乙基醚萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鎂乾燥，藉由將溶劑減壓餾去而獲得目標物(5.05g)之淡黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.08-2.15(2H、m)、2.70(2H、t、

J=7.3Hz)、3.38(2H、t、J=6.5Hz)、5.92(2H、s)、6.63-6.69(2H、m)、6.74(1H、d、J=7.8Hz)。

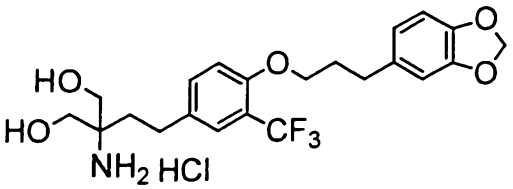
(21-3)[2,2-二甲基-5-(2-{4-[3-(3,4-亞甲基二氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 21-3)



使參考例化合物 2-6(500mg)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，添加碳酸鉀(493mg)、化合物 21-2(388mg)，於 80℃攪拌 1 小時。在反應液中添加水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鎂乾燥，藉由將溶劑減壓餾去而獲得目標物(860mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.42(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.93-1.98(2H、m)、2.04-2.09(2H、m)、2.51-2.56(2H、m)、2.75(2H、t、J=7.4Hz)、3.69(2H、d、J=11.7Hz)、3.89(2H、d、J=11.7Hz)、3.97(2H、t、J=5.9Hz)、4.97(1H、brs)、5.91(2H、s)、6.62-6.73(3H、m)、6.83(1H、d、J=8.5Hz)、7.25-7.26(1H、m)、7.36(1H、d、J=1.8Hz)。

(21-4)2-胺基-2-(2-{4-[3-(3,4-亞甲基二氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物 21-4)



使化合物 21-3(860mg)溶解於乙醇(15ml)中，添加濃鹽酸(1.5ml)，於 80℃攪拌 2 小時。將反應液濃縮，並將殘渣以二乙基醚洗淨，而獲得目標物(570mg)之白色粉末。

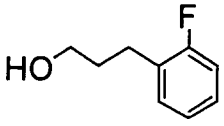
MS(ESI)m／z：442[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.70-1.75(2H、m)、1.91-1.99(2H、m)、2.54-2.59(2H、m)、2.62(2H、t、J=7.4Hz)、3.47(4H、d、J=4.7Hz)、3.98(2H、t、J=6.1Hz)、5.32(2H、t、J=4.7Hz)、5.91(2H、s)、6.59(1H、dd、J=7.8、1.3Hz)、6.73-6.77(2H、m)、7.11(1H、d、J=8.5Hz)，7.37-7.43(2H、m)、7.70(3H、brs)。

實施例22

2-胺基-2-(2-{4-[3-(2-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(22-1)3-(2-氟苯基)-1-丙醇之合成(化合物 22-1)

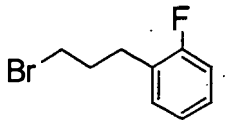


使2-氟桂皮酸(10.0g)溶解於甲醇(20ml)與四氫呋喃(30ml)中，添加10%鈀碳(5.00g)，在氫氣環境下於室溫攪拌4小時。將反應容器內置換成氮氣後，過濾溶液並濃縮濾液，而獲得白色粉末10.3g。使該白色粉末溶解於四氫呋喃(100ml)中，在冰冷下於其中滴入四氫呋喃-硼烷・四氫呋

喃溶液(1mol／l，78.3ml)後，直接於冰冷下攪拌30分鐘、再於室溫攪拌1個半小時。在反應液中添加水、1mol／l鹽酸水溶液，以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，然後以飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鎂乾燥，藉由將溶劑減壓餾去而獲得目標物(8.68g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.52-1.58(1H、m)、1.85-1.92(2H、m)、2.75(2H、t、J=7.6Hz)、3.68(2H、t、J=6.3Hz)、6.98-7.08(2H、m)、7.14-7.20(2H、m)。

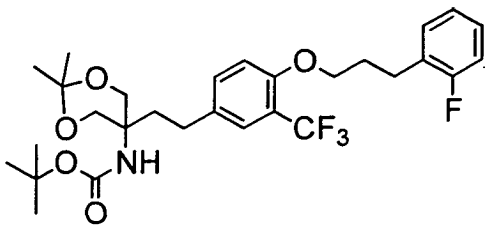
(22-2)1-(3-溴丙基)-2-氟苯之合成(化合物22-2)



使化合物22-1(8.68g)溶於二乙醚(100ml)中，並在冰冷下加入三溴化磷(6.35ml)後，直接在冰冷下攪拌3小時。在反應液中緩緩加入水後，以二乙醚萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(5.00g)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.13-2.21(2H、m)、2.81(2H、t、J=7.4Hz)、3.40(2H、t、J=6.6Hz)、6.99-7.08(2H、m)、7.16-7.23(2H、m)。

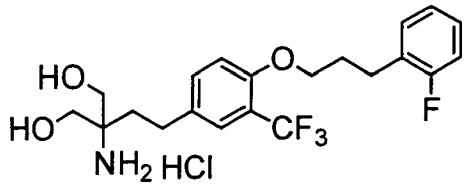
(22-3)[5-(2-{4-[3-(2-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物22-3)



使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(493mg)、化合物 22-2(310mg)，在 80℃攪拌 1 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(740mg)之白色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.42(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.93-1.98(2H、m)、2.09-2.15(2H、m)、2.51-2.56(2H、m)、2.86(2H、t、J=7.5Hz)、3.69(2H、d、J=11.7Hz)、3.89(2H、d、J=11.7Hz)、4.00(2H、t、J=6.1Hz)、4.97(1H、brs)、6.84(1H、d、J=8.5Hz)、6.98-7.05(2H、m)、7.16-7.19(2H、m)、7.27(1H、brs)、7.37(1H、brs)。

(22-4)2-胺基-2-(2-{4-[3-(2-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物22-4)



使化合物 22-3(740mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 2 個半小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(540mg)之白色粉末。

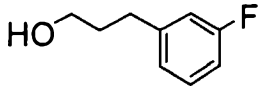
MS(ESI)m／z：416[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.71-1.75(2H、m)、1.95-1.99(2H、m)、2.55-2.60(2H、m)、2.75(2H、t、J=7.6Hz)、3.48(4H、d、J=4.5Hz)、4.04(2H、t、J=5.9Hz)、5.33(2H、t、J=4.5Hz)、7.07-7.13(3H、m)、7.21-7.25(2H、m)，7.40(1H、d、J=8.6Hz)、7.44(1H、brs)、7.73(3H、brs)。

實施例23

2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(23-1)3-(3-氟苯基)-1-丙醇之合成(化合物23-1)

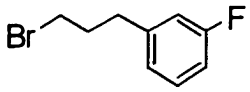


使 3-氟桂皮酸(10.0g)溶於甲醇(20ml)與四氫呋喃(30ml)中，並加入 10%鈀碳(3.00g)後，在氫氣環境中，在室溫攪拌 6 小時。將反應容器內以氮氣取代後，將溶液過濾，並將濾液濃縮，而得到黃色粉末 10.6g。使該黃色粉末溶於四氫呋喃(100ml)中，並在冰冷下滴入四氫呋喃-硼烷·四氫呋喃溶液(1mol／l，78.3ml)後，直接在冰冷下攪拌 30 分鐘，再在室溫攪拌 4 小時。在反應液中加入水、1mol／l 鹽酸水溶液，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，然後以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(10.0g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.25(1H、brs)、1.85-1.93(2H、m)、2.72(2H、t、J=7.6Hz)、3.68(2H、t、J=6.4Hz)、

6.86-6.92(2H、m)、6.97(1H、d、J=7.5Hz)、7.20-7.25(1H、m)。

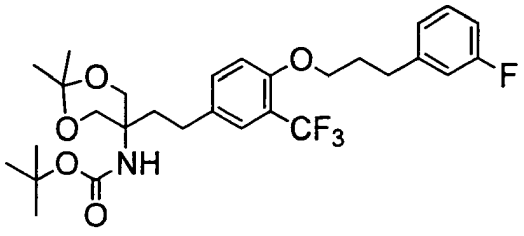
(23-2)1-(3-溴丙基)-3-氟苯之合成(化合物23-2)



使化合物23-1(10.0g)溶於二氯甲烷(100ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(17.5g)與N-溴琥珀醯亞胺(11.8g)後，直接在冰冷下攪拌3個半小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚(100ml)，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(僅己烷)精製後，得到目標物(11.1g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.12-2.20(2H、m)、2.78(2H、t、J=7.3Hz)、3.39(2H、t、J=6.4Hz)、6.88-6.92(2H、m)、6.98(1H、d、J=7.6Hz)、7.22-7.28(1H、m)。

(23-3)[5-(2-{4-[3-(3-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物23-3)

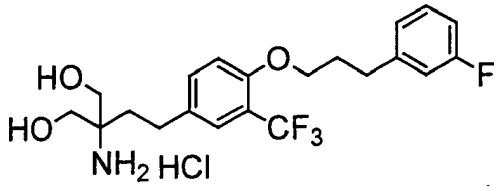


使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(493mg)、化合物 23-2(310mg)後，在 80℃攪拌 3 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃

取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(700mg)之白色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm)：1.42(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.93-1.98(2H、m)、2.08-2.14(2H、m)、2.52-2.56(2H、m)、2.83(2H、t、J=7.5Hz)、3.69(2H、d、J=11.7Hz)、3.89(2H、d、J=11.7Hz)、3.98(2H、t、J=5.9Hz)、4.97(1H、brs)、6.83(1H、d、J=8.4Hz)、6.88-6.92(2H、m)、6.97(1H、d、J=7.6Hz)、7.20-7.27(2H、m)、7.37(1H、brs)。

(23-4)2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物23-4)



使化合物 23-3(700mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 1 個半小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(525mg)之白色粉末。

MS(ESI)m／z：416[M+H]

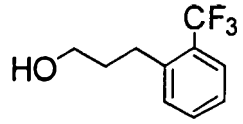
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ (ppm)：1.74-1.78(2H、m)、2.00-2.08(2H、m)、2.58-2.63(2H、m)、2.77(2H、t、J=7.5Hz)、3.51(4H、d、J=4.8Hz)、4.04(2H、t、J=6.1Hz)、5.36(2H、t、J=4.8Hz)、7.01-7.05(3H、m)、7.16(1H、d、J=8.5Hz)，7.29-7.33(1H、m)、7.44(1H、d、J=8.5Hz)、7.47(1H、brs)、

7.75(3H、brs)。

實施例24

2-胺基-2-(2-{3-三氟甲基-4-[3-(2-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

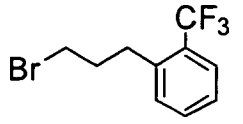
(24-1)3-(2-三氟甲基苯基)-1-丙醇之合成(化合物24-1)



使 2-三氟甲基桂皮酸(5.43g)溶於甲醇(30ml)與四氫呋喃(30ml)中，並加入 10%鈀碳(2.00g)後，在氫氣環境中，在室溫攪拌 15 小時。將反應容器內以氮氣取代後，將溶液過濾，並將濾液濃縮，而得到白色粉末 5.8g。使該白色粉末溶於四氫呋喃(100ml)中，並在冰冷下滴入四氫呋喃-硼烷·四氫呋喃溶液(1mol／l，32.4ml)後，直接在冰冷下攪拌 30 分鐘，再在室溫攪拌 18 小時。在反應液中加入水、1mol／l 鹽酸水溶液，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，然後以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(5.07g)之淡黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.55(1H、brs)、1.86-1.94(2H、m)、2.88(2H、t、J=7.9Hz)、3.73(2H、t、J=6.3Hz)、7.29(1H、t、J=7.8Hz)、7.36(1H、d、J=7.8Hz)、7.47(1H、d、J=7.8Hz)、7.47(1H、d、J=7.8Hz)。

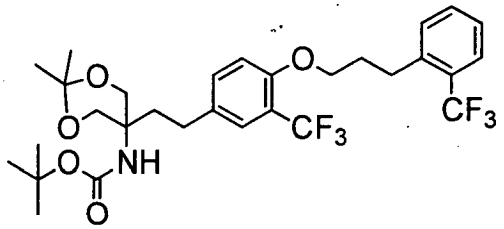
(24-2)1-(3-溴丙基)-2-三氟甲基苯之合成(化合物24-2)



使化合物 24-1(5.07g)溶於二氯甲烷(50ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(7.24g)與 N-溴琥珀醯亞胺(4.86g)，直接在冰冷下攪拌 4 個半小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚(100ml)，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(僅己烷)精製後，得到目標物(5.32g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm)：2.14-2.21(2H、m)、2.95(2H、t、J=7.7Hz)、3.45(2H、t、J=6.6Hz)、7.29-7.36(2H、m)、7.48(1H、t、J=7.6Hz)、7.63(1H、d、J=7.6Hz)。

(24-3)[2,2-二甲基-5-(2-{3-三氟甲基-4-[3-(2-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}乙基)-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物24-3)

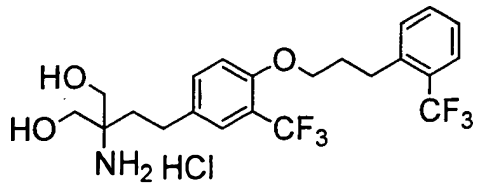


使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(493mg)、化合物 24-2(382mg)後，在 80℃攪拌 2 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(800mg)之白色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm)：1.43(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.94-1.99(2H、m)、2.11-2.14(2H、m)、

2.52-2.57(2H、m)、3.00(2H、t、J=7.8Hz)、3.69(2H、d、J=11.7Hz)、3.89(2H、d、J=11.7Hz)、4.05(2H、t、J=5.9Hz)、4.98(1H、brs)、6.87(1H、d、J=8.5Hz)、7.29(2H、t、J=7.3Hz)、7.34-7.38(2H、m)、7.46(1H、t、J=7.6Hz)、7.62(1H、d、J=7.6Hz)。

(24-4)2-胺基-2-(2-{3-三氟甲基-4-[3-(2-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物24-4)



使化合物 24-3(800mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 2 個半小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(600mg)之白色粉末。

MS(ESI)m／z：466[M+H]

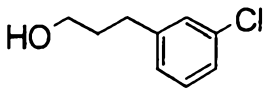
^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$)δ(ppm)：1.75-1.80(2H、m)、2.00-2.05(2H、m)、2.59-2.64(2H、m)、2.94(2H、t、J=7.8Hz)、3.52(4H、d、J=4.9Hz)、4.15(2H、t、J=5.8Hz)、5.37(2H、t、J=4.9Hz)、7.19(1H、t、J=8.5Hz)、7.42-7.52(4H、m)，7.62(1H、t、J=7.7Hz)、7.68(1H、d、J=7.7Hz)、7.77(3H、brs)。

實施例25

2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}

乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

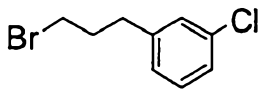
(25-1)3-(3-氯苯基)-1-丙醇之合成(化合物25-1)



使 3-(3-氯苯基)丙酸(5.00g)溶於四氫呋喃(100ml)中，並在冰冷下滴入四氫呋喃-硼烷．四氫呋喃溶液(1mol／l，34.5ml)後，直接在冰冷下攪拌 30 分鐘，再在室溫攪拌 15 小時。在反應液中加入水、1mol／l 鹽酸水溶液，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，然後以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(3.48g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.56(1H、brs)、1.84-1.92(2H、m)、2.70(2H、t、J=7.7Hz)、3.67(2H、t、J=6.4Hz)、7.06-7.16(1H、m)、7.18-7.23(3H、m)。

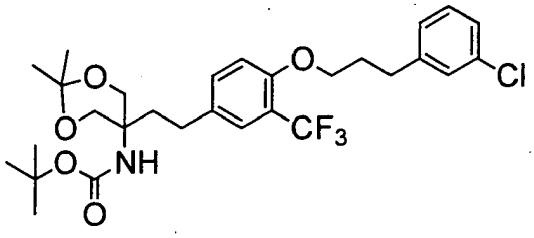
(25-2)1-(3-溴丙基)-3-氯苯之合成(化合物25-2)



使化合物 25-1(1.00g)溶於二氯甲烷(100ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(1.71g)與 N-溴琥珀醯亞胺(1.15g)後，直接在冰冷下攪拌 5 小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚(50ml)，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(僅己烷)精製後，得到目標物(970mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.12-2.19(2H、m)、2.76(2H、t、J=7.4Hz)、3.39(2H、t、J=6.5Hz)、7.08(1H、d、J=7.0Hz)、7.18-7.24(3H、m)。

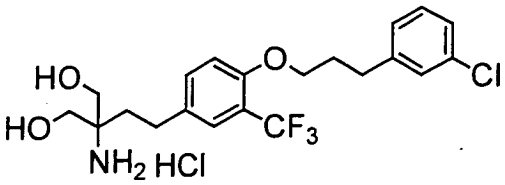
(25-3)[5-(2-{4-[3-(3-氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物25-3)



使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(493mg)、化合物 25-2(333mg)後，在 80℃攪拌 2 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(760mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.43(3H、s)、1.45(3H、s)、1.47(9H、s)、1.93-1.98(2H、m)、2.07-2.12(2H、m)、2.52-2.56(2H、m)、2.81(2H、t、J=7.6Hz)、3.69(2H、d、J=11.6Hz)、3.89(2H、d、J=11.6Hz)、3.98(2H、t、J=5.9Hz)、4.98(1H、brs)、6.84(1H、d、J=8.4Hz)、7.07(1H、t、J=7.1Hz)、7.15-7.22(3H、m)、7.27(1H、brs)、7.37(1H、d、J=1.8Hz)。

(25-4)2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物25-4)



使化合物 25-3(760mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 2 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(560mg)之白色粉末。

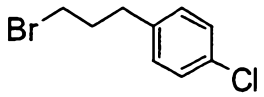
MS(ESI)m／z：432[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.80(2H、m)、2.00-2.06(2H、m)、2.59-2.63(2H、m)、2.75(2H、t、J=7.5Hz)、3.52(4H、d、J=4.9Hz)、4.04(2H、t、J=6.0Hz)、5.37(2H、t、J=4.9Hz)、7.17(2H、d、J=8.2Hz)、7.24-7.32(3H、m)、7.44(1H、d、J=8.9Hz)、7.48(1H、brs)、7.81(3H、brs)。

實施例26

2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(26-1)1-(3-溴丙基)-4-氯苯之合成(化合物26-1)

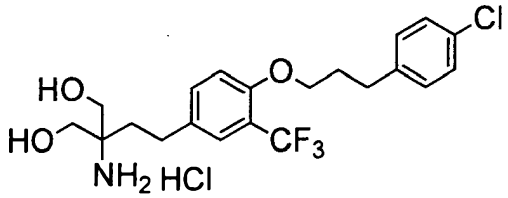


使3-(4-氯苯基)-1-丙醇(1.00g)溶於二氯甲烷(30ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(1.66g)與N-溴琥珀醯亞胺(1.11g)後，直接在冰冷下攪拌6小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚(50ml)，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(僅己烷)精

製後，得到目標物(1.30g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.10-2.18(2H、m)、2.76(2H、t、J=7.3Hz)、3.38(2H、t、J=6.5Hz)、7.13(2H、d、J=8.3Hz)、7.31-7.35(2H、m)。

(26-2)2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物26-2)



使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(493mg)、化合物 26-1(334mg)後，在 80℃攪拌 1 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到黃色油狀物 860mg。使該黃色油狀物溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 1 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到白色粉末。將該白色粉末以 HPLC 精製，並將含有氯化氫之醚(1mol／l，15ml)加至所得之殘渣而生成鹽酸鹽後，將析出物濾取、乾燥，而得到目標物(130mg)之白色粉末。

MS(ESI)m／z：432[M＋H]

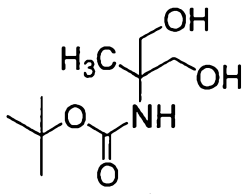
^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.79(2H、m)、1.97-2.05(2H、m)、2.58-2.63(2H、m)、2.74(2H、t、J=7.5Hz)、3.52(4H、d、J=4.8Hz)、4.03(2H、t、J=6.0Hz)、5.37(2H、

t、J=4.8Hz)、7.16(1H、d、J=8.5Hz)、7.22(2H、d、J=8.2Hz)、7.34(2H、d、J=8.2Hz)、7.43(1H、d、J=8.3Hz)、7.47(1H、brs)、7.78(3H、brs)。

實施例27

2-胺基-2-甲基-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁醇鹽酸鹽

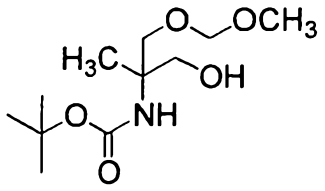
(27-1)(2-羥基-1-羥基甲基-1-甲基)乙基胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 27-1)



使 2-胺基-2-甲基-1,3-丙二醇鹽酸鹽(14.0g)溶於甲醇(200ml)中，並在冰冷下加入 N,N-二異丙基乙基胺(46.3ml)與二碳酸二-第三丁酯(43.7g)後，在冰冷下攪拌 40 分鐘，再在室溫攪拌 27 小時。在反應液中在冰冷下加入 1M 氫氧化鈉水溶液(100ml)並攪拌 40 分鐘後，將甲醇減壓餾去。加入水並以乙酸乙酯萃取後，將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(25.3g)之白色粉末。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.17(3H、s)、1.44(9H、s)、3.45(2H、brs)、3.62(2H、dd、J=7.1、11.3Hz)、3.78(2H、dd、J=5.4、11.3Hz)、4.96(1H、brs)。

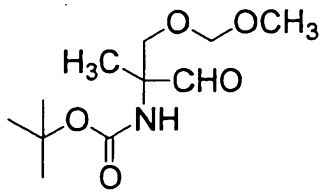
(27-2)(1-羥基甲基-2-甲氧基甲氧基-1-甲基)乙基胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 27-2)



在化合物 27-1(25.3g)之二氯甲烷(300ml)溶液中，在冰冷下加入 N,N-二異丙基乙基胺(26.8ml)及氯甲基甲基醚(methoxymethyl chloride)(11.6ml)後，在冰冷下攪拌 20 分鐘，再在室溫攪拌 22 小時。在反應液中加入水，並以二氯甲烷萃取後，將有機層以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣以矽膠層析法精製，藉此得到目標物(14.2g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.26(3H、s)、1.44(9H、s)、3.38(3H、s)、3.57(1H、d、J=9.7Hz)、3.61(1H、dd、J=7.8、11.5Hz)、3.66(1H、d、J=9.7Hz)、3.71(1H、dd、J=5.0、11.5Hz)、3.91(1H、brs)、4.64(2H、s)、5.10(1H、brs)。

(27-3)(1-甲醯基-2-甲氧基甲氧基-1-甲基)乙基胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 27-3)

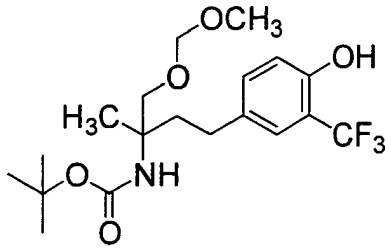


在化合物 27-2(14.2g)與溴化鈉(5.86g)之甲苯(100ml)、乙酸乙酯(100ml)、水(20ml)之混合溶液中，在冰冷下加入 2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧基,自由基(2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl, free radical)(178mg)，接著費時 1.5 小時滴入 10%次氯酸鈉水溶液

(46.7g)及碳酸氫鈉(13.8g)之水(150ml)溶液。再在冰冷下攪拌 1.5 小時後，使有機層分液，並以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，並將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(13.1g)之淡褐色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.39(3H、s)、1.45(9H、s)、3.34(3H、s)、3.75(2H、s)、4.60(2H、s)、5.39(1H、brs)、9.51(1H、s)。

(27-4)[3-(4-羥基-3-三氟甲基苯基)-1-(甲氧基甲氧基)甲基-1-甲基]丙基胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 27-4)



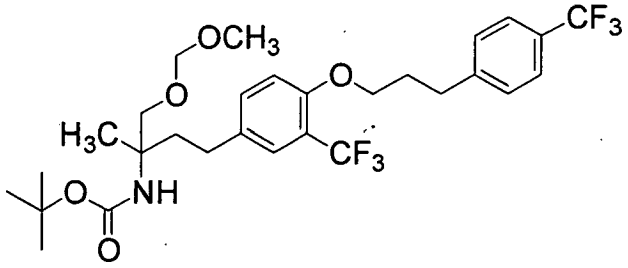
使參考例化合物 2-5(21.8g)懸浮於四氫呋喃(200ml)中，並在冰冷下加入第三丁醇鉀(4.35g)後，攪拌 1 小時。在該混合溶液中加入化合物 27-3(4.80g)之四氫呋喃(40ml)溶液後，在冰冷下攪拌 1 個半小時、在室溫攪拌 1 小時。將反應液加入水中，並以乙酸乙酯萃取後，將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法精製，藉此得到[3-(4-苯甲氧基-3-三氟甲基苯基)-1-(甲氧基甲氧基)甲基-1-甲基]烯丙基胺甲酸第三丁酯 8.45g 之無色油狀物。再者，所得之化合物之幾何異構物比係(E：Z=3：7)。在此油狀物之1,4-二噁烷(150ml)溶液中加入 10%鈀碳(含有約 50%水

[S]

分，845mg)後，在氫氣環境中在室溫攪拌 24 小時。將反應液以矽鈣石過濾後予以濃縮，藉此得到目標物(6.92g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.34(3H、s)、1.45(9H、s)、1.88-1.95(1H、m)、2.00-2.08(1H、m)、2.52-2.60(2H、m)、3.38(3H、s)、3.47(1H、d、J=9.5Hz)、3.65(1H、d、J=9.5Hz)、4.65(2H、s)、4.78(1H、brs)、5.98(1H、brs)、6.85(1H、d、J=8.4Hz)、7.18(1H、dd、J=1.5、8.4Hz)、7.29(1H、d、J=1.5Hz)。

(27-5)(1-(甲氧基甲氧基)甲基-1-甲基-3-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基})丙基胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 27-5)

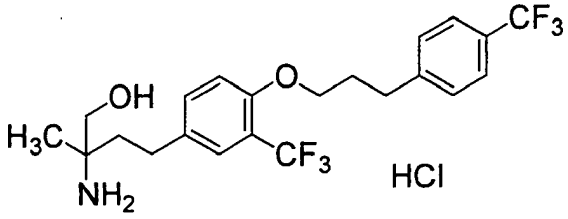


在化合物 27-4(480mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(1ml)溶液中加入碳酸鉀(488mg)與化合物 11-2(378mg)後，在 80℃攪拌 1 個半小時。將反應液加入水中，並以乙酸乙酯萃取後，將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥。將此溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(700mg)之淡黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.34(3H、s)、1.45(9H、s)、1.88-1.99(1H、m)、2.00-2.21(3H、m)、2.58(2H、t、J=8.5Hz)、

2.88-2.92(2H、m)、3.38(3H、s)、3.48(1H、d、J=9.5Hz)、3.64(1H、d、J=9.5Hz)、3.98(2H、t、J=5.4Hz)、4.64(2H、s)、4.72(1H、brs)、6.83(1H、d、J=8.2Hz)、7.25-7.32(2H、m)、7.38(1H、brs)、7.52-7.57(3H、m)。

(27-6)2-胺基-2-甲基-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁醇鹽酸鹽之合成(化合物 27-6)



在化合物 27-5(400mg)之乙醇(15ml)溶液中加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 1 個半小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二異丙醚洗淨，而得到目標物(440mg)之淡紅色粉末。

MS(ESI)m／z：450[M+H]

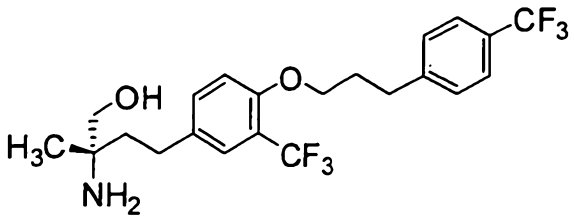
^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.21(3H、s)、1.70-1.85(2H、m)、2.02-2.10(2H、m)、2.62(2H、t、J=8.7Hz)、2.84(2H、t、J=7.5Hz)、3.41(1H、dd、J=4.8、11.2Hz)、3.48(1H、dd、J=4.8、11.2Hz)、4.06(2H、t、J=6.0Hz)、5.50(1H、t、J=5.0Hz)、7.17(1H、d、J=8.5Hz)、7.42-7.48(4H、m)、7.65(2H、d、J=8.0Hz)、7.90(3H、brs)。

實施例 28

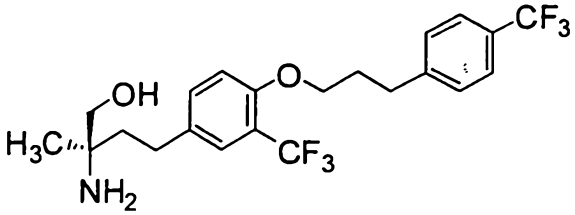
(S)-2-胺基-2-甲基-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁醇鹽酸鹽

(28-1)(S)-2-胺基-2-甲基-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟

甲基苯基)丙氧基]苯基}丁醇(化合物 28-1-1)及(R)-2-胺基-2-甲基-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁醇(化合物 28-1-2)之合成



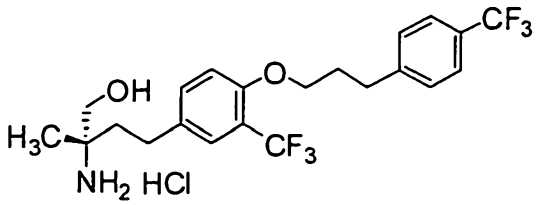
(化合物 28-1-1)



(化合物 28-1-2)

在化合物 27-5(1.90g)之乙醇(15ml)溶液中加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 1 個半小時。將反應液濃縮後，加入氯仿(50ml)與 1M 氫氧化鈉水溶液(50ml)，並在 50℃攪拌 1 小時。將該混合物以氯仿萃取後，將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到化合物 28-1-1 與化合物 28-1-2 之混合物 1.24g。將此混合物(1.24g)以使用 CHIRALPAK(註冊商標)AD-H(己烷／乙醇／異丙胺)之 HPLC 分離，藉此得到兩鏡像異構物之無色油狀物。滯留時間短的第一波峰為 S 體(0.41g，化合物 28-1-1)、滯留時間長的第二波峰為 R 體(0.53g，化合物 28-1-2)。

(28-2)(S)-2-胺基-2-甲基-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁醇鹽酸鹽之合成(化合物 28-2)



將化合物 28-1-1(0.41g)溶於甲醇(5ml)與二氯甲烷

(10ml)中後，加入含有氯化氫之醚(1mol／l，15ml)並在室溫攪拌 30 分鐘後，將析出物濾取、乾燥，而得到目標物(424mg)之白色粉末。

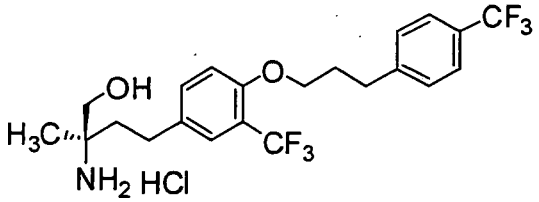
MS(ESI)m／z：450[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.21(3H、s)、1.71-1.86(2H、m)、2.02-2.11(2H、m)、2.62(2H、t、J=8.7Hz)、2.84(2H、t、J=7.5Hz)、3.41(1H、dd、J=5.3、11.3Hz)、3.48(1H、dd、J=5.3、11.3Hz)、4.06(2H、t、J=6.0Hz)、5.53(1H、t、J=5.2Hz)、7.17(1H、d、J=8.5Hz)、7.42-7.48(4H、m)、7.65(2H、d、J=8.1Hz)、7.91(3H、brs)。

實施例 29

(R)-2-胺基-2-甲基-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁醇鹽酸鹽

(29-1)(R)-2-胺基-2-甲基-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁醇鹽酸鹽之合成(化合物 29-1)



將化合物 28-1-2(0.53g)溶於甲醇(5ml)與二氯甲烷(10ml)中後，加入含有氯化氫之醚(1mol／l，15ml)並在室溫攪拌 30 分鐘後，將析出物濾取、乾燥，而得到目標物(427mg)之白色粉末。

MS(ESI)m／z：450[M＋H]

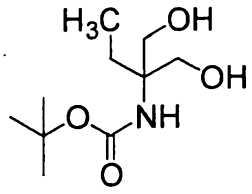
^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.20(3H、s)、1.71-1.84(2H、

m)、2.01-2.10(2H、m)、2.61(2H、t、J=8.7Hz)、2.84(2H、t、J=7.5Hz)、3.40(1H、dd、J=5.2、11.5Hz)、3.48(1H、dd、J=5.2、11.5Hz)、4.06(2H、t、J=6.0Hz)、5.53(1H、t、J=5.2Hz)、7.17(1H、d、J=8.6Hz)、7.42-7.48(4H、m)、7.65(2H、d、J=8.0Hz)、7.86(3H、brs)。

實施例30

2-胺基-2-乙基-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁醇鹽酸鹽

(30-1)[1,1-雙(羥基甲基)丙基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 30-1)

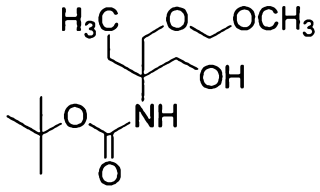


在 2-胺基-2-乙基-1,3-丙二醇(22.0g)與 N,N-二異丙基乙基胺(64.3ml)之甲醇(500ml)溶液中，在冰冷下加入二碳酸二-第三丁酯(60.5g)後，在冰冷下攪拌 40 分鐘，再在室溫攪拌 16 小時。在反應液中在冰冷下加入 1M 氫氧化鈉水溶液(184ml)並攪拌 40 分鐘後，減壓去除甲醇。加入水並以乙酸乙酯萃取後，將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(41.0g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：0.90(3H、t、J=7.5Hz)、1.45(9H、s)、1.59(2H、q、J=7.5Hz)、3.45(2H、brs)、3.60(2H、dd、J=6.9、11.6Hz)、3.84(2H、dd、J=4.8、11.6Hz)、

4.89(1H、brs)。

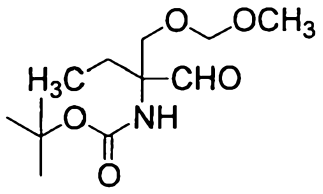
(30-2)[1-羥基甲基-1-(甲氧基甲氧基)甲基]丙基胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 30-2)



在化合物 30-1(41.0g)之二氯甲烷(400ml)溶液中，在冰冷下加入 N,N-二異丙基乙基胺(40.7ml)及氯甲基甲基醚(17.6ml)後，在冰冷下攪拌 40 分鐘，再在室溫攪拌 4 小時。在反應液中加入水，並以二氯甲烷萃取後，將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣以矽膠層析法精製，藉此得到目標物(21.3g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：0.89(3H、t、J=7.5Hz)、1.44(9H、s)、1.55-1.62(1H、m)、1.75-1.84(1H、m)、3.38(3H、s)、3.49(1H、d、J=9.8Hz)、3.68(2H、d、J=6.6Hz)、3.74(1H、d、J=9.8Hz)、4.04(1H、brs)、4.63(2H、s)、5.05(1H、brs)。

(30-3)[1-甲醯基-1-(甲氧基甲氧基)甲基]丙基胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 30-3)

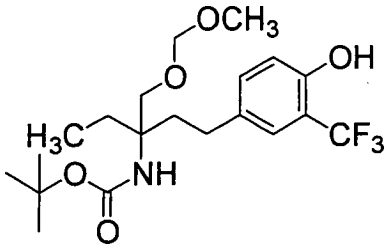


在化合物 30-2(21.3g)與溴化鈉(8.32g)之甲苯

(170ml)、乙酸乙酯(170ml)、水(30ml)之混合溶液中，在冰冷下加入2,2,6,6-四甲基哌啶1-氧基，自由基(253mg)，接著費時1.5小時滴入10%次氯酸鈉水溶液(66.3g)及碳酸氫鈉(19.6g)之水(200ml)溶液。再在冰冷下攪拌1.5小時後，費時30分鐘滴入10%次氯酸鈉水溶液(22.1g)及碳酸氫鈉(6.53g)之水(67ml)溶液，並再攪拌30分鐘。使有機層分液，並以乙酸乙酯(200ml)稀釋後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(22.0g)之淡褐色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：0.81(3H、t、J=7.5Hz)、1.45(9H、s)、1.74-1.83(1H、m)、2.04-2.11(1H、m)、3.32(3H、s)、3.81(1H、d、J=10.0Hz)、4.03(1H、d、J=10.0Hz)、4.59(2H、s)、5.37(1H、brs)、9.39(1H、s)。

(30-4)[1-乙基-3-(4-羥基-3-三氟甲基苯基)-1-(甲氧基甲氧基)甲基]丙基胺甲酸第三丁酯之合成(化合物30-4)

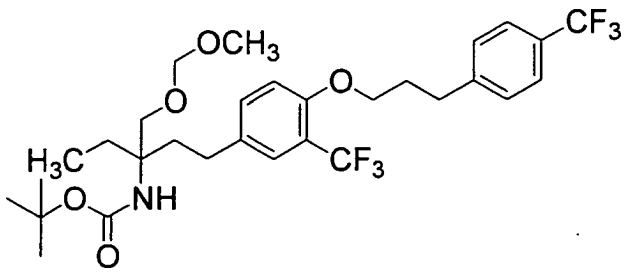


使參考例化合物 2-5(26.3g)懸浮於四氫呋喃(120ml)中，並在冰冷下加入第三丁醇鉀(5.24g)後，攪拌50分鐘。在該混合溶液中加入化合物30-3(6.10g)之四氫呋喃(80ml)溶液後，在冰冷下攪拌2小時、在室溫攪拌4小時。將反應液加入食鹽水中，並以乙酸乙酯萃取後，將有機層以飽

和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法精製，藉此得到[1-乙基-3-(4-苯甲氧基-3-三氟甲基苯基)-1-(甲氧基甲氧基)甲基]烯丙基胺甲酸第三丁酯 10.3g 之無色油狀物。再者，所得之化合物之幾何異構物比係(E：Z=1：2.8)。在此油狀物之 1,4-二噁烷(200ml)溶液中加入 10%鈀碳(含有約 50%水分，2g)後，在氫氣環境中在室溫攪拌 9 小時。將反應液以矽鈣石過濾後予以濃縮，藉此得到目標物(8.67g)之白色粉末。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：0.89(3H、t、J=7.5Hz)、1.45(9H、s)、1.65-1.74(1H、m)、1.76-1.86(1H、m)、1.93-1.97(2H、m)、2.52-2.56(2H、m)、3.39(3H、s)、3.57(1H、d、J=9.7Hz)、3.63(1H、d、J=9.7Hz)、4.64(3H、m)、5.85(1H、brs)、6.85(1H、d、J=8.3Hz)、7.20(1H、b r d、J=8.3Hz)、7.29(1H、d、J=1.4Hz)。

(30-5)[1-乙基-1-(甲氧基甲氧基)甲基-3-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}]丙基胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 30-5)

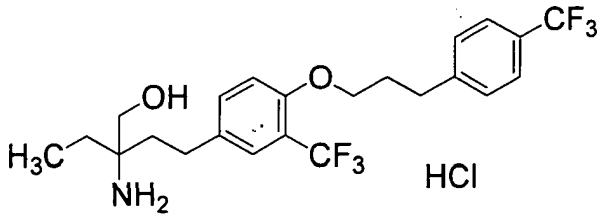


在化合物 30-4(500mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入碳酸鉀(492mg)與化合物 11-2(381mg)後，在 80

℃攪拌 1 小時。將反應液加入水中，並以乙酸乙酯萃取後，將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥。將此溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(740mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：0.90(3H、t、J=7.4Hz)、1.45(9H、s)、1.68-1.88(2H、m)、1.92-1.99(2H、m)、2.10-2.16(2H、m)、2.53-2.58(2H、m)、2.90(2H、t、J=7.4Hz)、3.38(3H、s)、3.57(1H、d、J=9.8Hz)、3.63(1H、d、J=9.8Hz)、3.98(2H、t、J=5.8Hz)、4.60(1H、brs)、4.64(2H、s)、6.83(1H、d、J=8.4Hz)、7.25-7.32(3H、m)、7.38(1H、brs)、7.52-7.56(2H、m)。

(30-6)2-胺基-2-乙基-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁醇鹽酸鹽之合成(化合物 30-6)



在化合物 30-5(740mg)之乙醇(15ml)溶液中加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 2 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(550mg)之白色粉末。

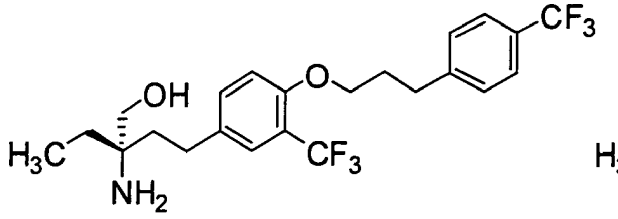
MS(ESI)m／z：464[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：0.90(3H、t、J=7.4Hz)、1.58-1.69(2H、m)、1.70-1.79(2H、m)、2.01-2.10(2H、m)、2.56-2.62(2H、m)、2.84(2H、t、J=7.5Hz)、3.47(2H、brs)、4.06(2H、t、J=5.9Hz)、5.45(1H、brs)、7.17(1H、d、J=8.5Hz)、7.42-7.48(4H、m)、7.65(2H、d、J=8.0Hz)、7.80(3H、brs)。

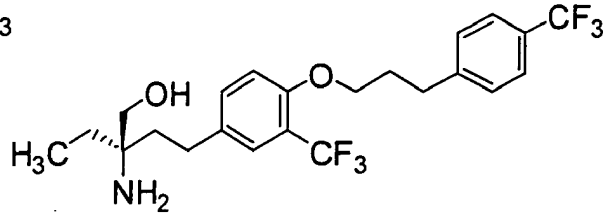
實施例31

(S)-2-胺基-2-乙基-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁醇鹽酸鹽

(31-1)(S)-2-胺基-2-乙基-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁醇(化合物 31-1-1)及(R)-2-胺基-2-乙基-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁醇(化合物 31-1-2)之合成



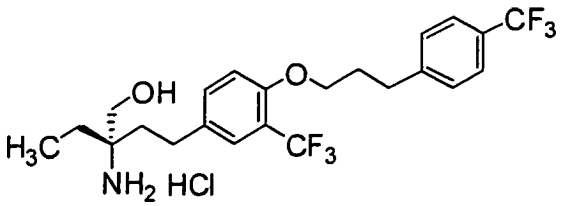
(化合物 31-1-1)



(化合物 31-1-2)

在化合物 30-5(1.64g)之乙醇(20ml)溶液中加入濃鹽酸(3.0ml)後，在 80℃攪拌 2 個半小時。將反應液濃縮後，加入氯仿(50ml)與 1M 氫氧化鈉水溶液(50ml)，並在 50℃攪拌 1 小時。將該混合物以氯仿萃取後，將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到化合物 31-1-1 與化合物 31-1-2 之混合物 1.18g。將此混合物(1.18g)以使用 CHIRALPAK(註冊商標)AD-H(己烷／乙醇／異丙胺)之 HPLC 分離，藉此得到兩鏡像異構物之無色油狀物。滯留時間短的第一波峰為 S 體(0.36g，化合物 31-1-1)、滯留時間長的第二波峰為 R 體(0.36g，化合物 31-1-2)。

(31-2)(S)-2-胺基-2-乙基-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁醇鹽酸鹽之合成(化合物 31-2)



將化合物 31-1-1(0.36g)溶於甲醇(5ml)與二氯甲烷(10ml)中後，加入含有氯化氫之醚(1mol／l，15ml)並在室溫攪拌 30 分鐘後，將析出物濾取、乾燥，而得到目標物(370mg)之白色粉末。

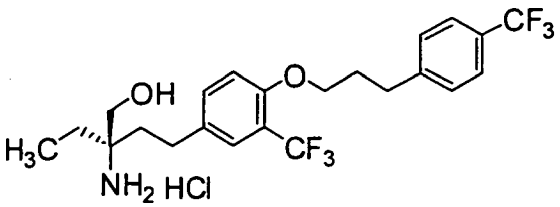
MS(ESI)m／z：464[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm):0.90(3H、t、J=7.5Hz)、1.58-1.68(2H、m)、1.70-1.78(2H、m)、2.04-2.10(2H、m)、2.56-2.62(2H、m)、2.84(2H、t、J=7.5Hz)、3.47(2H、brs)、4.06(2H、t、J=6.0Hz)、5.48(1H、brs)、7.17(1H、d、J=8.5Hz)、7.42-7.48(4H、m)、7.65(2H、d、J=8.0Hz)、7.81(3H、brs)。

實施例 32

(R)-2-胺基-2-乙基-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁醇鹽酸鹽

(32-1)(R)-2-胺基-2-乙基-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁醇鹽酸鹽之合成(化合物 32-1)



將化合物 31-1-2(0.36g)溶於甲醇(5ml)與二氯甲烷(10ml)中後，加入含有氯化氫之醚(1mol／l，15ml)並在室

溫攪拌 30 分鐘後，將析出物濾取、乾燥，而得到目標物(370mg)之白色粉末。

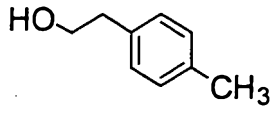
MS(ESI)m／z：464[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：0.90(3H、t、J=7.5Hz)、1.58-1.68(2H、m)、1.70-1.78(2H、m)、2.02-2.09(2H、m)、2.54-2.61(2H、m)、2.84(2H、t、J=7.5Hz)、3.47(2H、brs)、4.06(2H、t、J=6.0Hz)、5.48(1H、brs)、7.17(1H、d、J=8.5Hz)、7.42-7.48(4H、m)、7.65(2H、d、J=8.1Hz)、7.79(3H、brs)。

實施例 33

2-胺基-2-(2-{4-[2-(4-甲基苯基)乙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

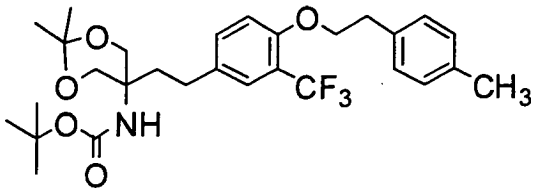
(33-1)2-(4-甲基苯基)-1-乙醇之合成(化合物33-1)



在氫化鋰鋁(1.40g)與四氫呋喃(40ml)之懸浮溶液中，在冰冷下滴入 4-甲基苯基乙酸甲酯(5.00g)之四氫呋喃(20ml)溶液後，直接在冰冷下攪拌 1 個半小時。在反應溶液中緩緩滴入飽和硫酸鈉水溶液並停止反應後，將溶液過濾，並將濾液濃縮。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=3：1 至 2：1)精製後，得到目標物(3.96g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.35(1H、t、J=5.9Hz)、2.33(3H、s)、2.83(2H、t、J=6.5Hz)、3.84(2H、q、J=6.3Hz)、7.12(4H、s)。

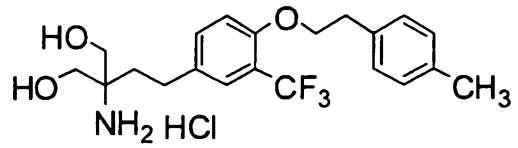
(33-2)[2,2-二甲基-5-(2-{4-[2-(4-甲基苯基)乙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物33-2)



使三苯膦(632mg)溶於四氫呋喃(10ml)中，並加入偶氮二甲酸二異丙酯(40%甲苯溶液，1.28ml)、化合物 33-1(324mg)與參考例化合物 2-6(500mg)後，在室溫攪拌 10 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=4：1 至 2：1)精製後，得到目標物(820mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.42(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.92-1.97(2H、m)、2.33(3H、s)、2.50-2.56(2H、m)、3.07(2H、t、J=7.0Hz)、3.68(2H、d、J=11.7Hz)、3.83-3.90(2H、m)、4.16(2H、t、J=6.9Hz)、4.98(1H、brs)、6.85(1H、d、J=8.4Hz)、7.09-7.20(4H、m)、7.23-7.26(1H、m)、7.34(1H、d、J=1.8Hz)。

(33-3)2-胺基-2-(2-{4-[2-(4-甲基苯基)乙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物 33-3)



使化合物 33-2(820mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃

鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 1 個半小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到白色粉末。將該白色粉末中之 90mg 以 HPLC 精製，並將含有氯化氫之醚(1mol／l，10ml)加至所得之殘渣而生成鹽酸鹽後，將析出物濾取、乾燥，而得到目標物(75mg)之白色粉末。

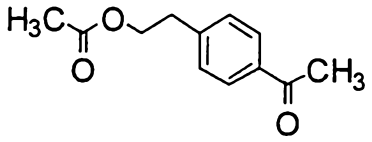
MS(ESI)m／z：398[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.72-1.77(2H、m)、2.26(3H、s)、2.56-2.63(2H、m)、2.98(2H、t、J=6.6Hz)、3.51(4H、d、J=4.8Hz)、4.23(2H、t、J=6.6Hz)、5.39(2H、brs)、7.10(2H、d、J=7.8Hz)、7.20(3H、d、J=7.8Hz)、7.41-7.45(2H、m)、7.80(3H、brs)。

實施例 34

2-(2-{4-[2-(4-乙醯基苯基)乙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-胺基丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(34-1)乙酸4-乙醯基苯乙酯之合成(化合物34-1)

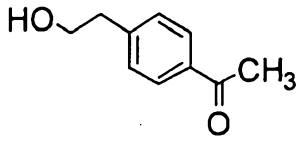


在氯化鋁(20.8g)與 1,2-二氯乙烷(100ml)之溶液中，在冰冷下加入乙醯氯(7.39ml)後，直接在冰冷下攪拌 15 分鐘。在該溶液中在冰冷下滴入乙酸苯乙酯(8.54g)之 1,2-二氯乙烷(50ml)之溶液，直接在冰冷下攪拌 2 小時。在反應溶液中緩緩滴入冰水並停止反應後，以二氯甲烷萃取。將有機層依序以 1M 氫氧化鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，再將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依

矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=3：1 至 1：1)精製後，得到目標物(8.65g)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.03(3H、s)、2.60(3H、s)、3.00(2H、t、J=6.8Hz)、4.31(2H、t、J=6.8Hz)、7.32(2H、d、J=7.7Hz)、7.91(2H、d、J=7.7Hz)。

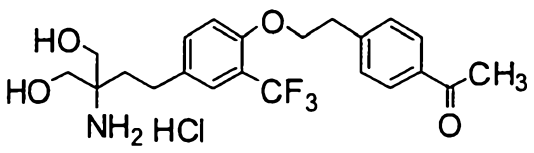
(34-2)4-乙醯基苯乙醇之合成(化合物34-2)



在化合物 34-1(3.65g)之四氫呋喃(30ml)之溶液中加入 1M 氫氧化鈉水溶液(40ml)與甲醇(20ml)後，在室溫攪拌 1 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：2 至 1：3)精製後，得到目標物(2.73g)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.39(1H、t、J=5．6Hz)、2.60(3H、s)、2.94(2H、t、J=6．5Hz)、3.88-3.93(2H、m)、7.34(2H、d、J=8.1Hz)、7.92(2H、d、J=8.1Hz)。

(34-3)2-(2-{4-[2-(4-乙醯基苯基)乙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-胺基丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物34-3)



使三苯膦(632mg)溶於四氫呋喃(10ml)中，並加入偶氮

二甲酸二異丙酯(40%甲苯溶液，1.28ml)、化合物34-2(391mg)與參考例化合物 2-6(500mg)後，在室溫攪拌18小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。在所得之殘渣之乙醇(15ml)溶液中加入濃鹽酸(1.5ml)後，在80℃攪拌2個半小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到白色粉末。將該白色粉末以HPLC精製，並將含有氯化氫之醚(1mol／l，15ml)加至所得之殘渣而生成鹽酸鹽後，將析出物濾取、乾燥，而得到目標物(206mg)之白色粉末。

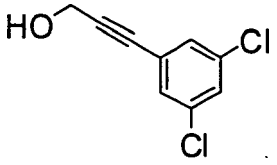
MS(ESI)m／z：426[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.72-1.77(2H、m)、2.56(3H、s)、2.56-2.63(2H、m)、3.12(2H、t、J=6.3Hz)、3.51(4H、d、J=4.8Hz)、4.31(2H、t、J=6.3Hz)、5.39(2H、brs)、7.21(1H、d、J=8.8Hz)、7.43-7.48(4H、m)、7.82(3H、brs)、7.89(2H、d、J=8.0Hz)。

實施例35

2-胺基-2-(2-{4-[3-(3,5-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(35-1)3-(3,5-二氯苯基)-2-丙炔-1-醇之合成(化合物35-1)

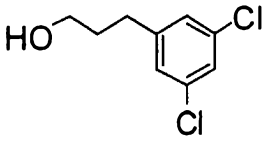


將3,5-二氯碘苯(2.50g)、碘化銅(I)(34.9mg)、三苯

膦(120mg)、參(二(苯亞甲基)丙酮)二鈀(0)氯仿加成物(189mg)、丙炔醇(0.596ml)、二異丙基乙基胺(6.38ml)及四氫呋喃(50ml)之混合物在室溫攪拌4小時。將反應液加入食鹽水中，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=95：5至80：20)精製後，得到目標物(1.73g)之茶色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.68(1H、t、J=6.3Hz)、4.49(2H、d、J=6.3Hz)、7.31-7.33(3H、m)。

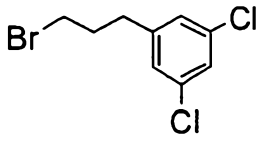
(35-2)3-(3,5-二氯苯基)-1-丙醇之合成(化合物35-2)



將化合物35-1(1.73g)與參(三苯膦)氯化銠(I)(1.00g)之甲苯(90ml)懸浮液在氫氣環境中在60℃攪拌10小時。將反應液以矽鈣石過濾後予以濃縮，並將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=98：2至80：20)精製後，得到目標物(1.22g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.31(1H、brs)、1.83-1.90(2H、m)、2.68(2H、t、J=7.7Hz)、3.65-3.69(2H、m)、7.09(2H、d、J=1.7Hz)、7.20(1H、t、J=1.8Hz)。

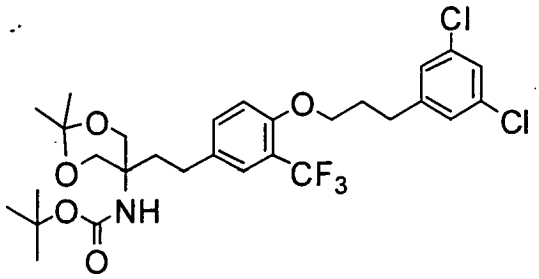
(35-3)1-(3-溴丙基)-3,5-二氯苯之合成(化合物35-3)



使化合物 35-2(1.23g)溶於二氯甲烷(30ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(1.75g)與 N-溴琥珀醯亞胺(1.17g)後，直接在冰冷下攪拌 2 小時、在室溫攪拌 12 小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚(50ml)，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(僅己烷)精製後，得到目標物(1.30g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.13-2.17(2H、m)、2.75(2H、t、J=7.2Hz)、3.39(2H、t、J=6.3Hz)、7.09(2H、s)、7.22(1H、s)。

(35-4)[5-(2-{4-[3-(3,5-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物35-4)

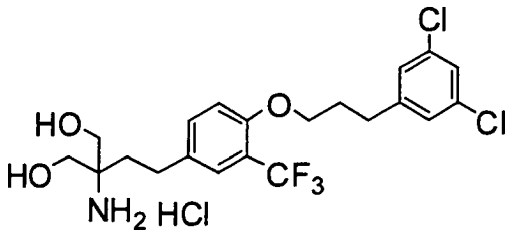


使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(494mg)、化合物 35-3(383mg)後，在 80℃攪拌 1 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(790mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.42(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.94-1.99(2H、m)、2.01-2.11(2H、m)、2.52-2.57

(2H、m)、2.77-2.82(2H、m)、3.69(2H、d、J=11.7Hz)、3.89(2H、d、J=11.7Hz)、3.99(2H、t、J=5.6Hz)、4.99(1H、brs)、6.84(1H、d、J=8.5Hz)、7.09(2H、brs)、7.20(1H、brs)、7.26-7.29(1H、m)、7.38(1H、brs)。

(35-5)2-胺基-2-(2-{4-[3-(3,5-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物35-5)



使化合物 35-4(790mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 2 個半小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(590mg)之白色粉末。

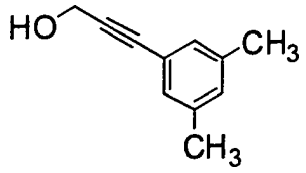
MS(ESI)m／z：466[M+H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.81(2H、m)、2.01-2.09(2H、m)、2.58-2.63(2H、m)、2.76(2H、t、J=7.5Hz)、3.52(4H、d、J=5.0Hz)、4.04(2H、t、J=6.1Hz)、5.39(2H、t、J=5.0Hz)、7.17(1H、d、J=8.6Hz)、7.27(1H、s)、7.28(1H、s)、7.42-7.45(2H、m)、7.48(1H、brs)、7.80(3H、brs)。

實施例36

2-胺基-2-(2-{4-[3-(3,5-二甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

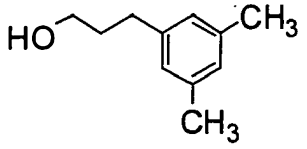
(36-1)3-(3,5-二甲基苯基)-2-丙炔-1-醇之合成(化合物36-1)



將1-碘-3,5-二甲基苯(5.00g)、碘化銅(I)(82.1mg)、三苯膦(283mg)、參(二(苯亞甲基)丙酮)二鈀(0)氯仿加成物(446mg)、丙炔醇(1.40ml)、二異丙基乙基胺(15.0ml)及四氫呋喃(100ml)之混合物在室溫攪拌10小時。將反應液加入食鹽水中，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=98：2至90：10)精製後，得到目標物(2.39g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.65(1H、t、J=6.1Hz)、2.28(6H、s)、4.48(2H、d、J=6.2Hz)、6.96(1H、brs)、7.07(2H、brs)。

(36-2)3-(3,5-二甲基苯基)-1-丙醇之合成(化合物36-2)

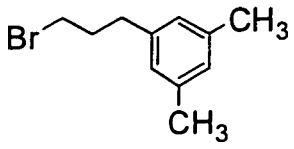


將化合物36-1(2.39g)與10%鈀碳(0.50g)之1,4-二噁烷(40ml)溶液在氫氣環境中在室溫攪拌22小時。將反應液以矽鈣石過濾後予以濃縮，藉此得到目標物(2.37g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.26(1H、brs)、1.84-1.91(2H、

m)、2.29(6H、s)、2.63(2H、t、J=7.7Hz)、3.68(2H、t、J=6.3Hz)、6.82-6.83(3H、m)。

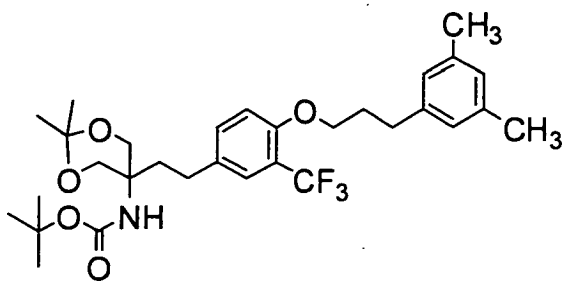
(36-3)1-(3-溴丙基)-3,5-二甲基苯之合成(化合物36-3)



使化合物 36-2(2.36g)溶於二氯甲烷(50ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(4.19g)與 N-溴琥珀醯亞胺(2.81g)後，直接在冰冷下攪拌 1 小時、在室溫攪拌 3 小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚(100ml)，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(僅己烷)精製後，得到目標物(2.82g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.12-2.18(2H、m)、2.29(6H、s)、2.69(2H、t、J=7.3Hz)、3.40(2H、t、J=6.6Hz)、6.81(2H、s)、6.85(1H、s)。

(36-4)[2,2-二甲基-5-(2-{4-[3-(3,5-二甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物36-4)

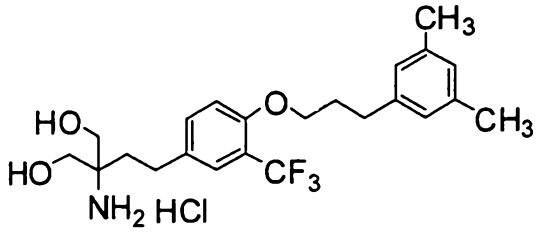


使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(494mg)、化合物 36-3(325mg)後，

在80℃攪拌2小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(750mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.43(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.93-1.98(2H、m)、2.03-2.12(2H、m)、2.28(6H、s)、2.51-2.56(2H、m)、2.72-2.76(2H、m)、3.69(2H、d、J=11.8Hz)、3.89(2H、d、J=11.8Hz)、3.99(2H、t、J=6.1Hz)、4.99(1H、brs)、6.82-6.85(4H、m)、7.25-7.27(1H、m)、7.36(1H、brs)。

(36-5)2-胺基-2-(2-{4-[3-(3,5-二甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物36-5)



使化合物36-4(750mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在80℃攪拌2小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(540mg)之白色粉末。

MS(ESI)m／z：426[M+H]

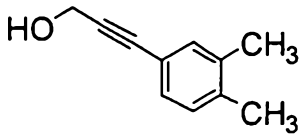
^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.79(2H、m)、1.96-2.04(2H、m)、2.51(6H、s)、2.58-2.63(2H、m)、2.66(2H、t、J=7.4Hz)、3.51(4H、d、J=6.0Hz)、4.04(2H、t、J=6.0Hz)、5.39(2H、t、J=4.8Hz)、6.79-6.81(3H、m)、7.16(1H、d、

J=8.5Hz)、7.44(1H、d、J=8.5Hz)、7.48(1H、brs)、7.79(3H、brs)。

實施例37

2-胺基-2-(2-{4-[3-(3,4-二甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

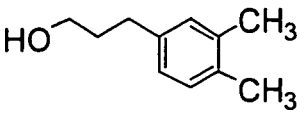
(37-1)3-(3,4-二甲基苯基)-2-丙炔-1-醇之合成(化合物37-1)



將1-碘-3,4-二甲基苯(5.00g)、碘化銅(I)(82.1mg)、三苯膦(283mg)、參(二(苯亞甲基)丙酮)二鈀(0)氯仿加成物(446mg)、丙炔醇(1.40ml)、二異丙基乙基胺(15.0ml)及四氫呋喃(100ml)之混合物在室溫攪拌5小時。將反應液加入食鹽水中，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=98：2至80：20)精製後，得到目標物(2.12g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.64(1H、t、J=6.2Hz)、2.23(3H、s)、2.26(3H、s)、4.48(2H、d、J=6.0Hz)、7.07(1H、d、J=7.7Hz)、7.18(1H、d、J=7.7Hz)、7.22(1H、s)。

(37-2)3-(3,4-二甲基苯基)-1-丙醇之合成(化合物37-2)

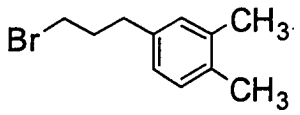


使化合物37-1(2.12g)與10%鈀碳(1.00g)之1,4-二噁

烷(100ml)溶液在氫氣環境中在室溫攪拌16小時。將反應液以矽鈣石過濾後予以濃縮，藉此得到目標物(2.11g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.28(1H、brs)、1.84-1.91(2H、m)、2.23(3H、s)、2.24(3H、s)、2.64(2H、t、J=7.7Hz)、3.68(2H、t、J=6.4Hz)、6.94(1H、d、J=7.6Hz)、6.80(1H、s)、7.05(1H、d、J=7.6Hz)。

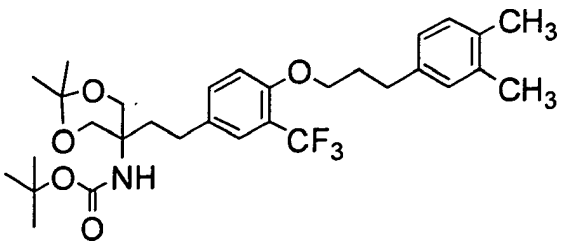
(37-3)1-(3-溴丙基)-3,4-二甲基苯之合成(化合物37-3)



使化合物 37-2(1.95g)溶於二氯甲烷(50ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(3.46g)與 N-溴琥珀醯亞胺(2.33g)後，直接在冰冷下攪拌 2 小時、在室溫攪拌 2 小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚(100ml)，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(僅己烷)精製後，得到目標物(2.20g)之無色油狀物。

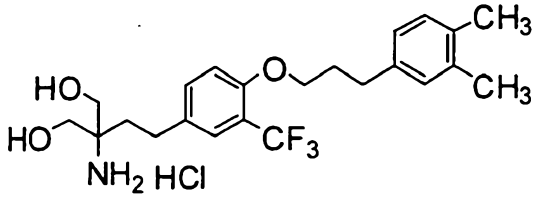
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.10-2.18(2H、m)、2.23(3H、s)、2.24(3H、s)、2.71(2H、t、J=7.3Hz)、3.40(2H、t、J=6.6Hz)、6.93(1H、d、J=7.5Hz)、6.96(1H、s)、7.06(1H、d、J=7.5Hz)。

(37-4)[2,2-二甲基-5-(2-{4-[3-(3,4-二甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物37-4)



使參考例化合物 2-6(432mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(427mg)、化合物 37-3(281mg)後，在 80℃攪拌 1 個半小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(640mg)之無色油狀物。^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.43(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.93-1.98(2H、m)、2.04-2.12(2H、m)、2.23(6H、s)、2.51-2.56(2H、m)、2.73-2.77(2H、m)、3.69(2H、d、J=11.8Hz)、3.89(2H、d、J=11.8Hz)、3.99(2H、t、J=6.1Hz)、4.99(1H、brs)、6.84(1H、d、J=8.5Hz)、6.93(1H、d、J=7.5Hz)、6.97(1H、s)、7.04(1H、d、J=7.5Hz)、7.24-7.26(1H、m)、7.36(1H、d、J=1.9Hz)。

(37-5)2-胺基-2-(2-{4-[3-(3,4-二甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物 37-5)



使化合物 37-4(640mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 1 個半小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(470mg)之白色粉

末。

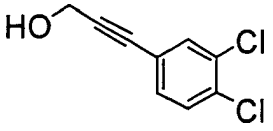
MS(ESI)m／z：426[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.79(2H、m)、1.95-2.02(2H、m)、2.17(6H、s)、2.58-2.63(2H、m)、2.66(2H、t、J=7.5Hz)、3.52(4H、d、J=4.8Hz)、4.03(2H、t、J=6.1Hz)、5.39(2H、t、J=5.1Hz)、6.89(1H、d、J=7.3Hz)、6.96(1H、s)、7.02(1H、d、J=7.7Hz)、7.15(1H、d、J=8.5Hz)、7.43(1H、d、J=8.5Hz)、7.48(1H、d、J=1.4Hz)、7.80(3H、brs)。

實施例38

2-胺基-2-(2-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(38-1)3-(3,4-二氯苯基)-2-丙炔-1-醇之合成(化合物38-1)

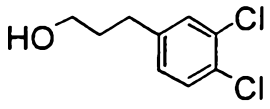


將3,4-二氯碘苯(5.00g)、碘化銅(I)(69.8mg)、三苯膦(240mg)、參(二(苯亞甲基)丙酮)二鈀(0)氯仿加成物(378mg)、丙炔醇(1.19ml)、二異丙基乙基胺(12.8ml)及四氫呋喃(80ml)之混合物在室溫攪拌5小時。將反應液加入食鹽水中，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=98：2至80：20)精製後，得到目標物(3.21g)之淺茶色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.65(1H、t、J=6.2Hz)、4.49(2H、d、J=6.2Hz)、7.26(1H、dd、J=1.6、8.4Hz)、7.39(1H、d、

J=8.4Hz)、7.52(1H、d、J=1.6Hz)。

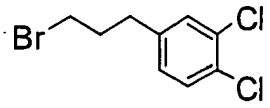
(38-2)3-(3,4-二氯苯基)-1-丙醇之合成(化合物38-2)



將化合物38-1(3.21g)與參(三苯膦)氯化銠(I)(1.60g)之甲苯(100ml)懸浮液在氫氣環境中在60℃攪拌10小時。將反應液以矽鈣石過濾後予以濃縮，並將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=98：2至80：20)精製後，得到目標物(2.83g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.33(1H、brs)、1.83-1.90(2H、m)、2.68(2H、t、J=7.7Hz)、3.67(2H、t、J=6.3Hz)、7.04(1H、dd、J=8.1、1.8Hz)、7.29(1H、d、J=1.8Hz)、7.34(1H、d、J=8.1Hz)。

(38-3)1-(3-溴丙基)-3,4-二氯苯之合成(化合物38-3)

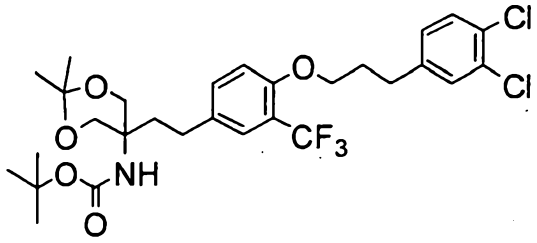


使化合物38-2(2.82g)溶於二氯甲烷(50ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(4.02g)與N-溴琥珀醯亞胺(2.71g)後，直接在冰冷下攪拌1小時、在室溫攪拌2小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚(100ml)，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(僅己烷)精製後，得到目標物(3.42g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.10-2.18(2H、m)、2.75(2H、t、

J=7.3Hz)、3.38(2H、t、J=6.5Hz)、7.04(1H、dd、J=8.3、1.9Hz)、7.30(1H、d、1.9Hz)、7.36(1H、d、J=8.3Hz)。

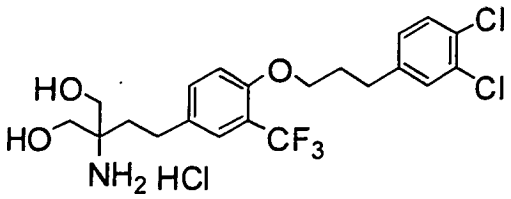
(38-4)[5-(2-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物38-4)



使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(494mg)、化合物 38-3(383mg)後，在 80℃攪拌 1 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(790mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.43(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.93-2.05(2H、m)、2.04-2.12(2H、m)、2.52-2.56(2H、m)、2.80(2H、t、J=7.5Hz)、3.69(2H、d、J=11.7Hz)、3.89(2H、d、J=11.7Hz)、3.97(2H、t、J=5.8Hz)、5.00(1H、brs)、6.83(1H、d、J=8.4Hz)、7.03(1H、dd、J=8.4、1.9Hz)、7.28-7.30(2H、m)、7.33(1H、d、J=8.2Hz)、7.37-7.38(1H、m)。

(38-5)2-胺基-2-(2-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物38-5)



使化合物 38-4(790mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 2 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(590mg)之白色粉末。

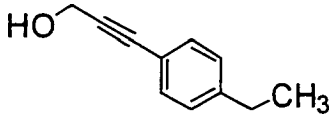
MS(ESI)m／z：466[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.73-1.79(2H、m)、1.99-2.08(2H、m)、2.58-2.63(2H、m)、2.75(2H、t、J=7.5Hz)、3.51(4H、d、J=4.5Hz)、4.04(2H、t、J=6.0Hz)、5.39(2H、t、J=4.8Hz)、7.17(1H、d、J=8.6Hz)、7.20(1H、dd、J=8.4、1.9Hz)、7.44(1H、d、J=8.6Hz)、7.47-7.49(2H、m)、7.54(1H、d、J=8.4Hz)、7.76(3H、brs)。

實施例39

2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-乙基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(39-1)3-(4-乙基苯基)-2-丙炔-1-醇之合成(化合物39-1)

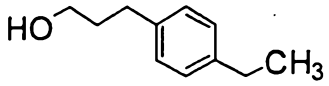


將4-乙基碘苯(5.00g)、碘化銅(I)(82.1mg)、三苯膦(283mg)、參(二(苯亞甲基)丙酮)二鈀(0)氯仿加成物(446mg)、丙炔醇(1.40ml)、二異丙基乙基胺(15.0ml)及四氫呋喃(100ml)之混合物在室溫攪拌12小時。將反應液加入水中，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水

硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=98：2至80：20)精製後，得到目標物(2.10g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.23(3H、t、J=7.6Hz)、1.65(1H、t、J=6.0Hz)、2.64(2H、q、J=7.6Hz)、4.49(2H、d、J=5.9Hz)、7.15(2H、d、J=7.6Hz)、7.36(2H、d、J=7.6Hz)。

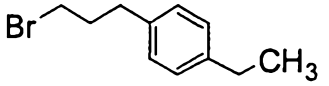
(39-2)3-(4-乙基苯基)-1-丙醇之合成(化合物39-2)



將化合物39-1(2.10g)與10%鈀碳(1.00g)之1,4-二噁烷(80ml)溶液在氫氣環境中在室溫攪拌10小時。將反應液以矽鈣石過濾後予以濃縮，藉此得到目標物(1.98g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.22(3H、t、J=7.6Hz)、1.29(1H、brs)、1.85-1.92(2H、m)、2.62(2H、q、J=7.6Hz)、2.68(2H、t、J=7.7Hz)、3.68(2H、t、J=6.4Hz)、7.12(4H、s)。

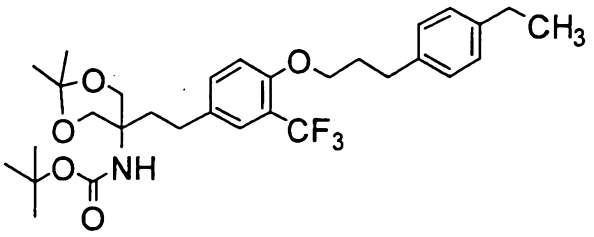
(39-3)1-(3-溴丙基)-4-乙基苯之合成(化合物39-3)



使化合物 39-2(1.97g)溶於二氯甲烷(40ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(3.50g)與N-溴琥珀醯亞胺(2.35g)後，直接在冰冷下攪拌1小時、在室溫攪拌1小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚(100ml)，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(僅己烷)精製後，得到目標物(2.26g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.22(3H、t、J=7.5Hz)、2.10-2.18(2H、m)、2.62(2H、q、J=7.5Hz)、2.75(2H、t、J=7.3Hz)、3.40(2H、t、J=6.5Hz)、7.10-7.13(4H、m)。

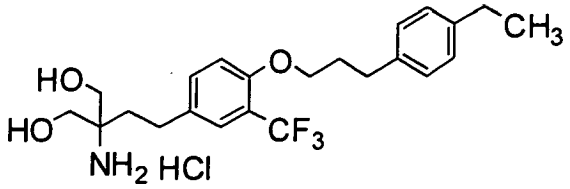
(39-4)[5-(2-{4-[3-(4-乙基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物39-4)



使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(494mg)、化合物 39-3(325mg)後，在 80℃攪拌 1 個半小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(770mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.20-1.28(3H、m)、1.43(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.93-1.98(2H、m)、2.04-2.13(2H、m)、2.51-2.56(2H、m)、2.58-2.64(2H、m)、2.77-2.81(2H、m)、3.69(2H、d、J=11.8Hz)、3.89(2H、d、J=11.8Hz)、3.98(2H、t、J=6.1Hz)、4.99(1H、brs)、6.84(1H、d、J=8.5Hz)、7.11(4H、s)、7.24-7.26(1H、m)、7.36(1H、d、J=1.6Hz)。

(39-5)2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-乙基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物39-5)



使化合物 39-4(770mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 1 個半小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(540mg)之白色粉末。

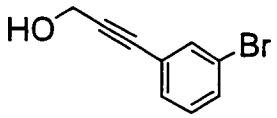
MS(ESI)m／z：426[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.51(3H、t、J=7.8Hz)、1.74-1.78(2H、m)、1.98-2.06(2H、m)、2.55(2H、q、J=7.8Hz)、2.58-2.64(2H、m)、2.70(2H、t、J=7.5Hz)、3.52(4H、d、J=4.6Hz)、4.03(2H、t、J=6.0Hz)、5.40(2H、t、J=4.8Hz)、7.08-7.16(5H、s)、7.44(1H、d、J=8.5Hz)、7.48(1H、d、J=1.6Hz)、7.81(3H、brs)。

實施例40

2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-溴苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(40-1)3-(3-溴苯基)-2-丙炔-1-醇之合成(化合物40-1)

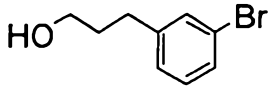


將3-溴碘苯(5.00g)、碘化銅(I)(67.4mg)、三苯膦(232mg)、參(二(苯亞甲基)丙酮)二鈀(0)氯仿加成物(366mg)、丙炔醇(1.15ml)、二異丙基乙基胺(12.3ml)及四氫呋喃(90ml)之混合物在室溫攪拌15小時。將反應液加入

食鹽水中，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=98：2至70：30)精製後，得到目標物(3.42g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.67(1H、t、J=6.2Hz)、4.50(2H、d、J=6.2Hz)、7.19(1H、t、J=7.9Hz)、7.36(1H、d、J=7.8Hz)、7.46(1H、d、J=7.8Hz)、7.59(1H、t、J=1.7Hz)。

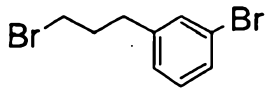
(40-2)3-(3-溴苯基)-1-丙醇之合成(化合物40-2)



將化合物40-1(3.42g)與參(三苯膦)氯化銠(I)(1.70g)之甲苯(130ml)懸浮液在氬氣環境中在60℃攪拌9小時。將反應液以矽鈣石過濾後予以濃縮，並將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=98：2至80：20)精製後，得到目標物(2.79g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.28(1H、t、J=4.4Hz)、1.84-1.91(2H、m)、2.69(2H、t、J=7.7Hz)、3.65-3.69(2H、m)、7.11-7.14(1H、m)、7.16(1H、t、J=7.7Hz)、7.31-7.34(1H、m)、7.36(1H、brs)。

(40-3)3-溴-1-(3-溴丙基)苯之合成(化合物40-3)

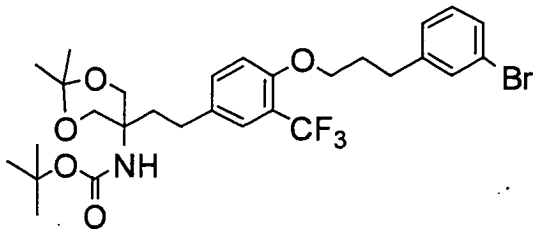


使化合物 40-2(2.78g)溶於二氯甲烷(40ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(3.72g)與 N-溴琥珀醯亞胺(2.53g)後，

直接在冰冷下攪拌2小時、在室溫攪拌12小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚(100ml)，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(僅己烷)精製後，得到目標物(1.34g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.12-2.19(2H、m)、2.76(2H、t、J=7.3Hz)、3.39(2H、t、J=6.5Hz)、7.12-7.18(2H、m)、7.33-7.35(2H、m)。

(40-4)[5-(2-{4-[3-(3-溴苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物40-4)

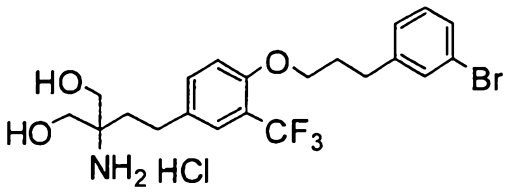


使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(494mg)、化合物 40-3(479mg)後，在 80℃攪拌1個半小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(980mg)之白色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.43(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.93-1.98(2H、m)、2.07-2.12(2H、m)、2.51-2.56(2H、m)、2.78-2.82(2H、m)、3.69(2H、d、J=11.7Hz)、3.89(2H、d、J=11.7Hz)、3.98(2H、t、J=5.9Hz)、4.99(1H、

brs)、6.84(1H、d、J=8.5Hz)、7.12-7.17(2H、m)、7.26-7.28(1H、m)、7.30-7.34(3H、m)。

(40-5)2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-溴苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物40-5)



使化合物 40-4(980mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 1 個半小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(590mg)之白色粉末。

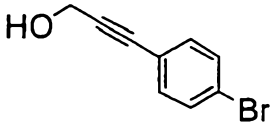
MS(ESI)m／z：476、478[M+H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.79(2H、m)、2.00-2.06(2H、m)、2.58-2.63(2H、m)、2.75(2H、t、J=7.5Hz)、3.52(4H、d、J=4.5Hz)、4.04(2H、t、J=6.0Hz)、5.40(2H、t、J=4.9Hz)、7.15-7.28(3H、m)、7.38-7.46(3H、m)、7.48(1H、brs)、7.81(3H、brs)。

實施例 41

2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-溴苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(41-1)3-(4-溴苯基)-2-丙炔-1-醇之合成(化合物41-1)

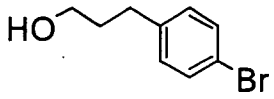


將4-溴碘苯(8.00g)、碘化銅(I)(108mg)、三苯膦

(372mg)、參(二(苯亞甲基)丙酮)二鈀(0)氯仿加成物(586mg)、丙炔醇(1.84ml)、二異丙基乙基胺(19.7ml)及四氫呋喃(100ml)之混合物在室溫攪拌13小時。將反應液加入水中，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=98：2至90：10)精製後，得到目標物(4.34g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.64(1H、t、J=6.2Hz)、4.48(2H、d、J=6.2Hz)、7.30(2H、d、J=8.4Hz)、7.45(2H、d、J=8.4Hz)。

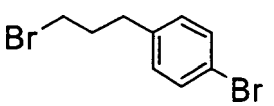
(41-2)3-(4-溴苯基)-1-丙醇之合成(化合物41-2)



將化合物41-1(4.34g)與參(三苯膦)氯化銠(I)(2.50g)之甲苯(170ml)懸浮液在氫氣環境中在60℃攪拌7小時。將反應液以矽鈣石過濾後予以濃縮，並將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=98：2至70：30)精製後，得到目標物(3.62g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.28(1H、brs)、1.83-1.90(2H、m)、2.67(2H、t、J=7.7Hz)、3.67(2H、t、J=6.3Hz)、7.08(2H、d、J=8.2Hz)、7.40(2H、d、J=8.2Hz)。

(41-3)4-溴-1-(3-溴丙基)苯之合成(化合物41-3)

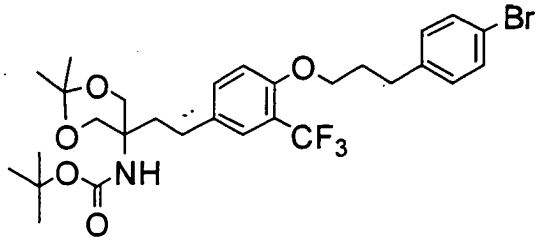


使化合物 41-2(3.63g)溶於二氯甲烷(40ml)中，並在

冰冷下加入三苯膦(4.88g)與N-溴琥珀醯亞胺(3.31g)後，直接在冰冷下攪拌2小時、在室溫攪拌4小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚(100ml)，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(僅己烷)精製後，得到目標物(1.87g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.10-2.17(2H、m)、2.74(2H、t、J=7.4Hz)、3.38(2H、t、J=6.5Hz)、7.08(2H、d、J=8.3Hz)、7.41(2H、dd、J=8.3、1.9Hz)。

(41-4)[5-(2-{4-[3-(4-溴苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物41-4)

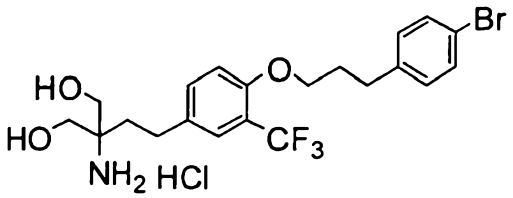


使參考例化合物2-6(500mg)溶於N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(494mg)、化合物41-3(447mg)後，在80℃攪拌1個半小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(820mg)之白色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.43(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.93-1.98(2H、m)、2.06-2.10(2H、m)、2.51-2.56(2H、m)、2.77-2.81(2H、m)、3.69(2H、d、J=11.7Hz)、

3.89(2H、d、J=11.7Hz)、3.96(2H、t、J=6.0Hz)、5.00(1H、brs)、6.83(1H、d、J=8.5Hz)、7.05-7.09(2H、m)、7.24-7.27(1H、m)、7.36-7.43(3H、m)。

(41-5)2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-溴苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物41-5)



使化合物 41-4(820mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 1 個半小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(600mg)之白色粉末。

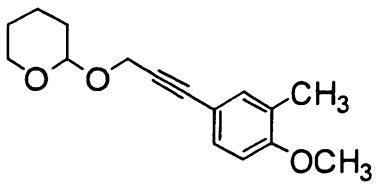
MS(ESI)m／z：476、478[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.79(2H、m)、1.97-2.04(2H、m)、2.58-2.63(2H、m)、2.75(2H、t、J=7.5Hz)、3.52(4H、d、J=4.7Hz)、4.03(2H、t、J=6.0Hz)、5.39(2H、t、J=4.9Hz)、7.14-7.18(3H、m)、7.42-7.48(4H、m)、7.83(3H、brs)。

實施例 42

2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-甲氧基-3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

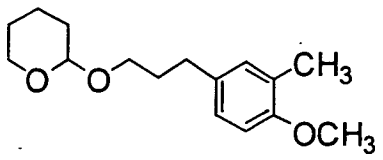
(42-1)1-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-3-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)-1-丙炔之合成(化合物42-1)



將4-溴-2-甲基苯甲醚(3.02g)、碳酸銫(12.7g)、2-(2-丙炔基氧基)四氫吡喃(3.16ml)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(429mg)、雙(乙腈)二氯化鈀(II)(77.8mg)及乙腈(100ml)之混合物在80℃攪拌5小時。將反應液加入食鹽水中，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=100：0至90：10)精製後，得到目標物(1.76g)之淺茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.54-1.70(4H、m)、1.73-1.90(2H、m)、2.17(3H、s)、3.54-3.59(1H、m)、3.83(3H、s)、3.85-3.92(1H、m)、4.44(1H、d、J=15.6Hz)、4.50(1H、d、J=15.6Hz)、4.90(1H、t、J=3.4Hz)、6.74(1H、d、J=8.2Hz)、7.24(1H、s)、7.28(1H、dd、J=1.7、8.2Hz)。

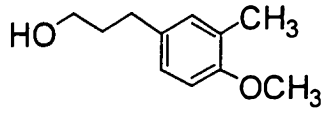
(42-2)1-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-3-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)丙烷之合成(化合物42-2)



將化合物42-1(1.76g)與10%鈀碳(0.90g)之1,4-二噁烷(25ml)溶液在氫氣環境中在室溫攪拌5小時。將反應液以矽鈣石過濾後予以濃縮，藉此得到目標物(1.78g)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.51-1.61(4H、m)、1.70-1.76(1H、m)、1.81-1.92(3H、m)、2.19(3H、s)、2.55-2.68(2H、m)、3.40(1H、dt、J=9.9、6.4Hz)、3.47-3.53(1H、m)、3.76(1H、dt、J=9.6、6.5Hz)、3.80(3H、s)、3.85-3.91(1H、m)、4.58(1H、t、J=3.6Hz)、6.73-6.76(1H、m)、6.97-6.99(2H、m)。

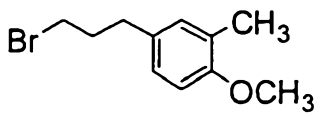
(42-3)3-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-1-丙醇之合成(化合物42-3)



將化合物42-2(1.78g)與對甲苯磺酸一水合物(17.0mg)之甲醇(100ml)溶液在室溫攪拌3小時。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並將甲醇減壓餾去後，在所得之混合液中加入水，並以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓，藉此得到目標物(1.03g)之淺黃色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.26(1H、brs)、1.83-1.90(2H、m)、2.20(3H、s)、2.62(2H、t、J=7.6Hz)、3.67(2H、t、J=6.4Hz)、3.81(3H、s)、6.75(1H、d、J=8.8Hz)、6.97-6.99(2H、m)。

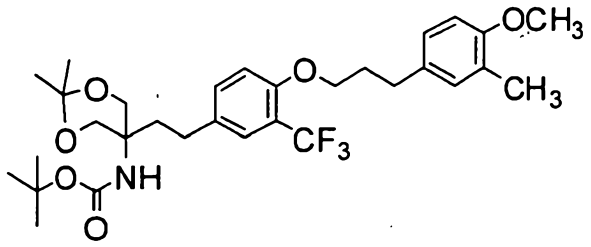
(42-4)1-(3-溴丙基)-4-甲氧基-3-甲基苯之合成(化合物42-4)



使化合物 42-3(860mg)溶於二氯甲烷(30ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(1.39g)與 N-溴琥珀醯亞胺(0.934g)後，直接在冰冷下攪拌 2 小時、在室溫攪拌 2 小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚(50ml)，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(僅己烷)精製後，得到目標物(800mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.09-2.16(2H、m)、2.20(3H、s)、2.68(2H、t、J=7.3Hz)、3.39(2H、t、J=6.5Hz)、3.81(3H、s)、6.75(1H、d、J=8.0Hz)、6.96-6.99(2H、m)。

(42-5)[2,2-二甲基-5-(2-{4-[3-(4-甲氧基-3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物42-5)

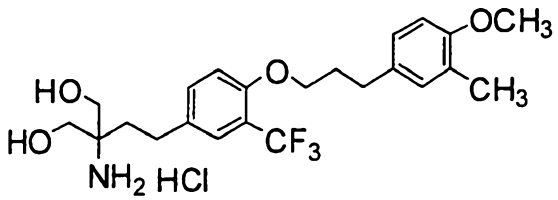


使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(494mg)、化合物 42-4(348mg)後，在 80℃攪拌 1 個半小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(810mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.43(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.93-1.98(2H、m)、2.03-2.12(2H、m)、2.19(3H、

s)、2.51-2.55(2H、m)、2.71-2.75(2H、m)、3.69(2H、d、J=11.7Hz)、3.80(3H、s)、3.89(2H、d、J=11.7Hz)、3.98(2H、t、J=6.1Hz)、4.99(1H、brs)、6.72-6.76(1H、m)、6.84(1H、d、J=8.5Hz)、6.96-6.99(2H、m)、7.24-7.26(1H、m)、7.36(1H、d、J=1.6Hz)。

(42-6)2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-甲氧基-3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物42-6)



使化合物 42-5(810mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 1 個半小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(570mg)之白色粉末。

MS(ESI)m／z：442[M＋H]

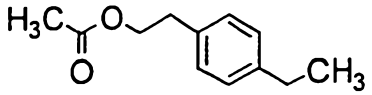
^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.78(2H、m)、1.95-2.00(2H、m)、2.10(3H、s)、2.58-2.66(4H、m)、3.52(4H、d、J=4.5Hz)、3.73(3H、s)、4.02(2H、t、J=6.0Hz)、5.39(2H、t、J=4.9Hz)、6.80-6.83(1H、m)、6.94-6.96(2H、m)、7.15(1H、d、J=8.6Hz)、7.43(1H、d、J=8.6Hz)、7.48(1H、d、J=1.4Hz)、7.80(3H、brs)。

實施例 43

2-胺基-2-(2-{4-[2-(4-乙基苯基)乙氧基]-3-三氟甲基苯

基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

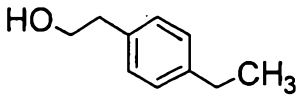
(43-1)乙酸4-乙基苯乙酯之合成(化合物43-1)



在化合物 34-1(5.00g)之二氯甲烷(20ml)溶液中加入三氟乙酸(20ml)與三乙基矽烷(12ml)後，在冰冷下攪拌 1 小時、在室溫攪拌 15 小時。在反應液中加入水，並以氯仿萃取。將有機層依序以 1M 氫氧化鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，再將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠層析法(己烷：乙酸乙酯=30：1 至 10：1)精製後，得到目標物(5.32g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.22(3H、t、J=7.5Hz)、2.04(3H、s)、2.63(2H、q、J=7.5Hz)、2.90(2H、t、J=7.0Hz)、4.26(2H、t、J=7.0Hz)、7.14(4H、s)。

(43-2)4-乙基苯乙醇之合成(化合物43-2)

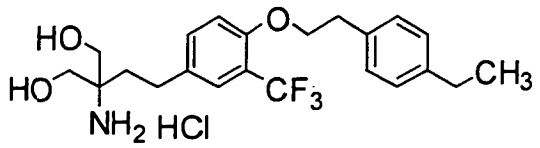


在化合物 43-1(5.32g)之四氫呋喃(30ml)之溶液中加入 1M 氫氧化鈉水溶液(40ml)與甲醇(30ml)後，在室溫攪拌 4 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=2：1 至 1：1)精製後，得到目標物(3.35g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.21-1.26(3H、m)、1.37(1H、t、

J=5.9Hz)、2.60-2.66(2H、m)、2.85(2H、t、J=6.5Hz)、3.85(2H、q、J=6.3Hz)、7.15(4H、s)。

(43-3)2-胺基-2-(2-{4-[2-(4-乙基苯基)乙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物 43-3)



使三苯膦(632mg)溶於四氫呋喃(10ml)中，並加入偶氮二甲酸二異丙酯(40%甲苯溶液，1.28ml)、化合物 43-2(356mg)與參考例化合物 2-6(500mg)後，在室溫攪拌 18 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。在所得之殘渣之乙醇(15ml)溶液中加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 2 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(360mg)之白色粉末。

MS(ESI)m／z：412[M＋H]

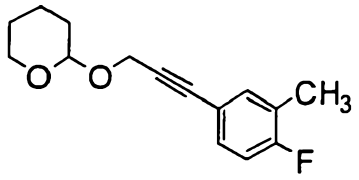
^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.15(3H、t、J=7.4Hz)、1.73-1.78(2H、m)、2.50-2.62(4H、m)、2.99(2H、t、J=6.5Hz)、3.51(4H、d、J=4.7Hz)、4.23(2H、t、J=6.8Hz)、5.39(2H、t、J=4.9Hz)、7.13(2H、d、J=7.8Hz)、7.18-7.23(3H、m)、7.42-7.45(2H、m)、7.81(3H、brs)。

實施例44

2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-氟-3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(44-1)1-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(四氫-2H-吡喃-2-基氧

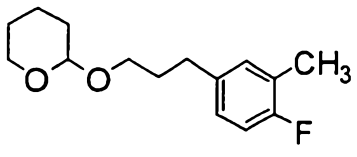
基)-1-丙炔之合成(化合物 44-1)



將 5-溴-2-氟甲苯(10.0g)、碳酸銫(45.0g)、2-(2-丙炔基氧基)四氫吡喃(11.2ml)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(1.51g)、雙(乙腈)二氯化鈀(II)(274mg)及乙腈(300ml)之混合物在 85℃攪拌 10 小時。將反應液加入水中，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=98：2 至 90：10)精製後，得到目標物(8.08g)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm)：1.53-1.70(4H、m)、1.73-1.90(2H、m)、2.24(3H、d、J=1.4Hz)、3.54-3.59(1H、m)、3.86-3.92(1H、m)、4.43(1H、d、J=15.8Hz)、4.49(1H、d、J=15.8Hz)、4.89(1H、t、J=3.4Hz)、6.93(1H、t、J=8.9Hz)、7.23-7.30(2H、m)。

(44-2)1-(4-氟-3-甲基苯基)-3-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)丙烷之合成(化合物44-2)

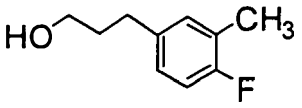


將化合物44-1(8.08g)與10%鈀碳(2.02g)之1,4-二噁烷(150ml)溶液在氫氣環境中在室溫攪拌9小時。將反應液以矽鈣石過濾後予以濃縮，藉此得到目標物(8.07g)之無色

油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.51-1.63(4H、m)、1.70-1.76(1H、m)、1.80-1.92(3H、m)、2.24(3H、d、J=1.4Hz)、2.58-2.70(2H、m)、3.39(1H、dt、J=9.6、6.6Hz)、3.47-3.53(1H、m)、3.76(1H、dt、J=9.5、6.7Hz)、3.84-3.90(1H、m)、4.57(1H、t、J=3.5Hz)、6.89(1H、t、J=8.9Hz)、6.94-7.01(2H、m)。

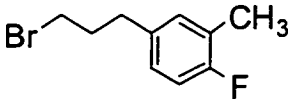
(44-3)3-(4-氟-3-甲基苯基)-1-丙醇之合成(化合物44-3)



將化合物44-2(8.07g)與對甲苯磺酸一水合物(15.0mg)之甲醇(120ml)溶液在室溫攪拌18小時。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並將甲醇減壓餾去後，在所得之混合液中加入水，並以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓，藉此得到目標物(5.48g)之淺黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.28(1H、brs)、1.82-1.89(2H、m)、2.25(3H、d、J=1.4Hz)、2.64(2H、t、J=7.6Hz)、3.67(2H、t、J=6.2Hz)、6.90(1H、t、J=8.9Hz)、6.94-7.01(2H、m)。

(44-4)1-(3-溴丙基)-4-氟-3-甲基苯之合成(化合物44-4)

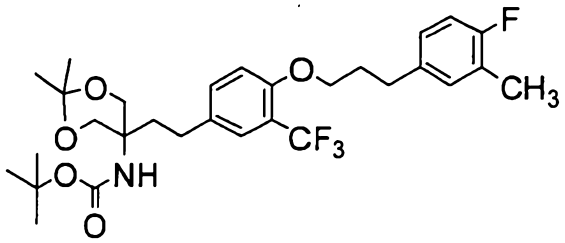


使化合物 44-3(5.47g)溶於二氯甲烷(30ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(9.39g)與 N-溴琥珀醯亞胺(6.37g)後，

直接在冰冷下攪拌2小時、在室溫攪拌4小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚(100ml)，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(僅己烷)精製後，得到目標物(3.10g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.09-2.16(2H、m)、2.25(3H、d、J=1.5Hz)、2.71(2H、t、J=7.3Hz)、3.38(2H、t、J=6.4Hz)、6.88-7.00(3H、m)。

(44-5)[5-(2-{4-[3-(4-氟-3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物44-5)

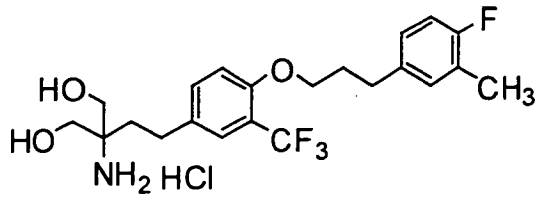


使參考例化合物2-6(500mg)溶於N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(494mg)、化合物44-4(331mg)後，在80℃攪拌2小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(800mg)之白色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.43(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.93-1.98(2H、m)、2.04-2.12(2H、m)、2.23(3H、d、J=1.7Hz)、2.51-2.56(2H、m)、2.75(2H、t、J=7.5Hz)、3.69(2H、d、J=11.7Hz)、3.88(2H、d、J=11.7Hz)、3.97(2H、

t、J=6.0Hz)、4.99(1H、brs)、6.82-7.00(4H、m)、7.25-7.26(1H、m)、7.37(1H、d、J=1.9Hz)。

(44-6)2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-氟-3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物 44-6)



使化合物 44-5(800mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 1 個半小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(540mg)之白色粉末。

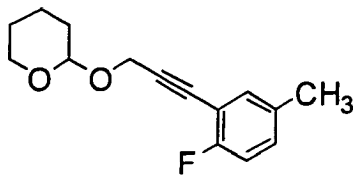
MS(ESI)m／z：430[M+H]

^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$)δ(ppm)：1.73-1.78(2H、m)、1.97-2.03(2H、m)、2.19(3H、brs)、2.58-2.63(2H、m)、2.69(2H、t、J=7.5Hz)、3.51(4H、d、J=4.2Hz)、4.03(2H、t、J=6.0Hz)、5.38(2H、brs)、7.01-7.03(2H、m)、7.10(1H、d、J=7.4Hz)、7.16(1H、d、J=8.6Hz)、7.44(1H、d、J=8.6Hz)、7.48(1H、brs)、7.76(3H、brs)。

實施例45

2-胺基-2-(2-{4-[3-(2-氟-5-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

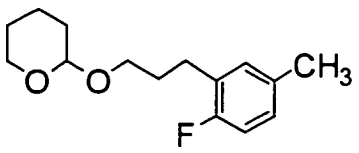
(45-1)1-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)-1-丙炔之合成(化合物 45-1)



將 3-溴-4-氟甲苯(10.0g)、碳酸銫(45.0g)、2-(2-丙炔基氧基)四氫吡喃(11.2ml)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(1.51g)、雙(乙腈)二氯化鈀(II)(274mg)及乙腈(250ml)之混合物在 90℃ 攪拌 11 小時。將反應液加入食鹽水中，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=99：1 至 95：5)精製後，得到目標物(8.32g)之淺茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.52-1.70(4H、m)、1.74-1.90(2H、m)、2.29(3H、s)、3.55-3.59(1H、m)、3.87-3.92(1H、m)、4.49(1H、d、J=15.8Hz)、4.53(1H、d、J=15.8Hz)、4.92(1H、t、J=3.4Hz)、6.94(1H、t、J=8.8Hz)、7.06-7.10(1H、m)、7.24(1H、dd、J=2.0、6.6Hz)。

(45-2)1-(2-氟-5-甲基苯基)-3-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)丙烷之合成(化合物45-2)

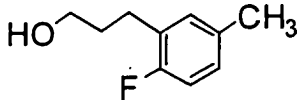


將化合物45-1(8.32g)與10%鈀碳(2.00g)之1,4-二噁烷(40ml)溶液在氫氣環境中在室溫攪拌4小時。將反應液以矽鈣石過濾後予以濃縮，藉此得到目標物(8.32g)之無色油狀物。

[S]

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.51-1.63(4H、m)、1.70-1.76(1H、m)、1.80-1.94(3H、m)、2.28(3H、s)、2.63-2.76(2H、m)、3.40(1H、dt、J=9.6、6.6Hz)、3.47-3.53(1H、m)、3.78(1H、dt、J=9.6、6.6Hz)、3.85-3.90(1H、m)、4.58(1H、t、J=3.5Hz)、6.87(1H、t、J=9.0Hz)、6.92-6.96(1H、m)、7.00(1H、dd、J=1.6、7.4Hz)。

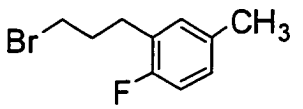
(45-3)3-(2-氟-5-甲基苯基)-1-丙醇之合成(化合物45-3)



將化合物45-2(8.32g)與對甲苯磺酸一水合物(20.0mg)之甲醇(200ml)溶液在室溫攪拌14小時。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並將甲醇減壓餾去後，在所得之混合液中加入水，並以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓，藉此得到目標物(5.53g)之淺黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.34(1H、t、J=4.5Hz)、1.84-1.91(2H、m)、2.29(3H、s)、2.70(2H、t、J=7.6Hz)、3.65-3.69(2H、m)、6.86-6.91(1H、m)、6.94-6.96(1H、m)、6.98-7.00(1H、m)。

(45-4)1-(3-溴丙基)-2-氟-5-甲基苯之合成(化合物45-4)

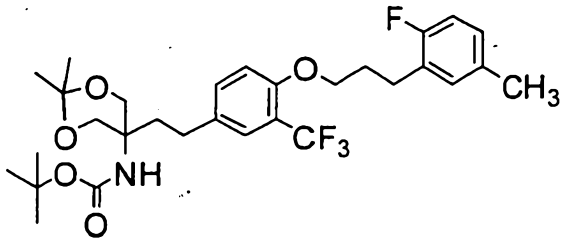


使化合物45-3(5.54g)溶於二氯甲烷(30ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(9.49g)與N-溴琥珀醯亞胺(6.44g)後，

直接在冰冷下攪拌2小時、在室溫攪拌5小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚(100ml)，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(僅己烷)精製後，得到目標物(3.78g)之淡黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.12-2.19(2H、m)、2.29(3H、s)、2.76(2H、t、J=7.4Hz)、3.41(2H、t、J=6.6Hz)、6.87-6.92(1H、m)、6.95-7.00(2H、m)。

(45-5)[5-(2-{4-[3-(2-氟-5-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物45-5)

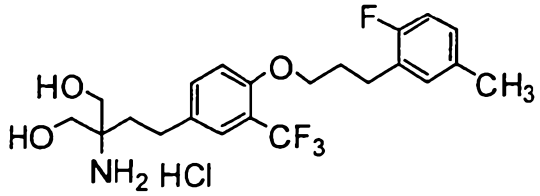


使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(494mg)、化合物 45-4(331mg)後，在 80℃攪拌2小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=3：1 至 2：1)精製後，得到目標物(640mg)之白色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.43(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.93-1.98(2H、m)、2.04-2.13(2H、m)、2.26(3H、

s)、2.51-2.56(2H、m)、2.80(2H、t、J=7.5Hz)、3.69(2H、d、J=11.7Hz)、3.89(2H、d、J=11.7Hz)、4.00(2H、t、J=6.1Hz)、4.99(1H、brs)、6.84-6.90(2H、m)、6.93-6.98(2H、m)、7.25-7.26(1H、m)、7.37(1H、d、J=1.8Hz)。

(45-6)2-胺基-2-(2-{4-[3-(2-氟-5-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物 45-6)



使化合物 45-5(640mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 2 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(480mg)之白色粉末。

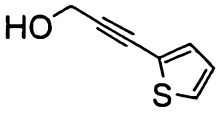
MS(ESI)m／z：430[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.79(2H、m)、1.97-2.01(2H、m)、2.24(3H、s)、2.59-2.64(2H、m)、2.71-2.76(2H、m)、3.52(4H、d、J=4.4Hz)、4.08(2H、t、J=5.9Hz)、5.40(2H、t、J=4.8Hz)、7.00-7.08(3H、m)、7.17(1H、d、J=8.5Hz)、7.45(1H、d、J=8.5Hz)、7.48(1H、brs)、7.83(3H、brs)。

實施例46

2-胺基-2-(2-{4-[3-(2-噻吩基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

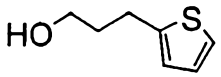
(46-1)3-(2-噻吩基)-2-丙炔-1-醇之合成(化合物46-1)



將 2-碘噻吩(5.00g)、碘化銅(I)(91mg)、三苯膦(315mg)、參(二(苯亞甲基)丙酮)二鈀(0)氯仿加成物(497mg)、丙炔醇(1.54ml)、二異丙基乙基胺(16.6ml)及四氫呋喃(50ml)之混合物在室溫攪拌 20 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷:乙酸乙酯=3:1 至 2:1)精製後，得到目標物(1.45g)之褐色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.66(1H、t、J=6.2Hz)、4.51(2H、d、J=6.1Hz)、6.96-6.99(1H、m)、7.21-7.22(1H、m)、7.27(1H、s)。

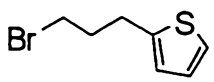
(46-2)3-(2-噻吩基)-1-丙醇之合成(化合物46-2)



將化合物 46-1(1.45g)與 10%鈀碳(1.00g)之乙酸乙酯(30ml)溶液在氫氣環境中在室溫攪拌 23 小時。將反應液以矽鈣石過濾後予以濃縮，並將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=2：1)精製後，得到目標物(1.29g)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.31(1H、brs)、1.91-1.99(2H、m)、2.95(2H、t、J=7.6Hz)、3.71(2H、brs)、6.81(1H、d、J=2.8Hz)、6.91-6.93(1H、m)、7.11-7.13(1H、m)。

(46-3)2-(3-溴丙基)噻吩之合成(化合物46-3)

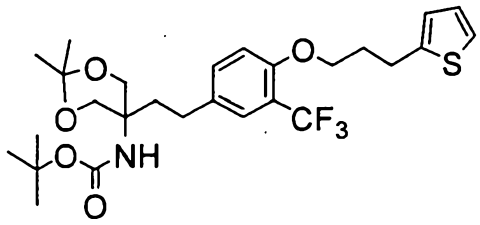


使化合物 46-2(1.29g)溶於二氯甲烷(30ml)中，並在

冰冷下加入三苯膦(2.62g)與N-溴琥珀醯亞胺(1.76g)後，直接在冰冷下攪拌2小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚(50ml)，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(僅己烷)精製後，得到目標物(760mg)之淡黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.17-2.25(2H、m)、3.02(2H、t、J=7.2Hz)、3.43(2H、t、J=6.5Hz)、6.84(1H、d、J=2.9Hz)、6.92-6.94(1H、m)、7.13-7.15(1H、m)。

(46-4)[2,2-二甲基-5-(2-{4-[3-(2-噻吩基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物46-4)

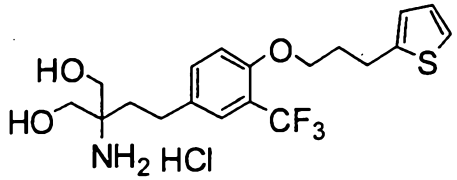


使參考例化合物2-6(500mg)溶於N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(493mg)、化合物46-3(293mg)後，在80℃攪拌1個半小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(740mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.43(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.93-1.98(2H、m)、2.10-2.21(2H、m)、2.51-2.56(2H、m)、3.06(2H、t、J=7.3Hz)、3.69(2H、d、J=11.8Hz)、3.89(2H、d、J=11.8Hz)、4.02(2H、t、J=5.9Hz)、4.99(1H、

brs)、6.80(1H、d、J=3.0Hz)、6.85(1H、d、J=8.5Hz)、6.91(1H、dd、J=5.1、3.5Hz)、7.12(1H、d、J=5.8Hz)、7.26-7.27(1H、m)、7.36(1H、brd、J=1.4Hz)。

(46-5)2-胺基-2-(2-{4-[3-(2-噻吩基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物46-5)



使化合物 46-4(740mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 2 個半小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到白色粉末。將該白色粉末以 HPLC 精製，並將含有氯化氫之醚(1mol／l，15ml)加至所得之殘渣而生成鹽酸鹽後，將析出物濾取、乾燥，而得到目標物(360mg)之白色粉末。

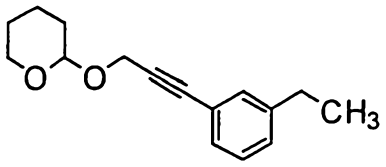
MS(ESI)m／z：404[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.79(2H、m)、2.02-2.08(2H、m)、2.59-2.63(2H、m)、2.96(2H、t、J=7.3Hz)、3.52(4H、d、J=4.6Hz)、4.08(2H、t、J=5.9Hz)、5.39(2H、t、J=4.9Hz)、6.85(1H、d、J=3.0Hz)、6.93-6.95(1H、m)、7.17(1H、d、J=8.6Hz)、7.31-7.33(1H、m)、7.44(1H、d、J=8.6Hz)、7.48(1H、s)、7.82(3H、brs)。

實施例47

2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-乙基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

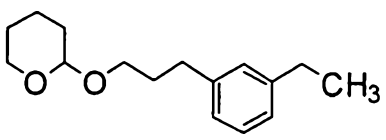
(47-1)1-(3-乙基苯基)-3-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)-1-丙炔之合成(化合物47-1)



將1-溴-3-乙基苯(9.79g)、碳酸銫(45.0g)、2-(2-丙炔基氧基)四氫吡喃(11.2ml)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(1.51g)、雙(乙腈)二氯化鈀(II)(274mg)及乙腈(300ml)之混合物在90℃攪拌10小時。將反應液加入水中，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=99：1至95：5)精製後，得到目標物(5.25g)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.22(3H、t、J=7.5Hz)、1.53-1.71(4H、m)、1.74-1.91(2H、m)、2.62(2H、q、J=7.5Hz)、3.54-3.60(1H、m)、3.87-3.92(1H、m)、4.46(1H、d、J=15.7Hz)、4.51(1H、d、J=15.7Hz)、4.91(1H、t、J=3.4Hz)、7.14-7.16(1H、m)、7.22(1H、t、J=7.5Hz)、7.26-7.28(1H、m)、7.30(1H、brs)。

(47-2)1-(3-乙基苯基)-3-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)丙烷之合成(化合物47-2)



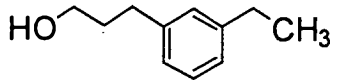
將化合物47-1(5.25g)與10%鈀碳(1.06g)之1,4-二噁

[S]

烷(120ml)溶液在氫氣環境中在室溫攪拌10小時。將反應液以矽鈣石過濾後予以濃縮，藉此得到目標物(5.31g)之淺黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.23(3H、t、J=7.5Hz)、1.51-1.63(4H、m)、1.69-1.76(1H、m)、1.81-1.88(1H、m)、1.93(2H、quint、J=7.1Hz)、2.62(2H、q、J=7.6Hz)、2.63-2.75(2H、m)、3.41(1H、dt、J=9.7、6.6Hz)、3.47-3.53(1H、m)、3.78(1H、dt、J=9.8、6.5Hz)、3.85-3.91(1H、m)、4.58(1H、t、J=3.6Hz)、7.00-7.04(3H、m)、7.20(1H、t、J=7.4Hz)。

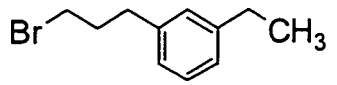
(47-3)3-(3-乙基苯基)-1-丙醇之合成(化合物47-3)



將化合物47-2(5.31g)與對甲苯磺酸一水合物(10.0mg)之甲醇(100ml)溶液在室溫攪拌21小時。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並將甲醇減壓餾去後，在所得之混合液中加入水，並以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓，藉此得到目標物(3.53g)之淺黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.23(3H、t、J=7.5Hz)、1.28(1H、brs)、1.86-1.94(2H、m)、2.63(2H、q、J=7.6Hz)、2.69(2H、t、J=7.7Hz)、3.68(2H、m)、7.01-7.04(3H、m)、7.19-7.23(1H、m)。

(47-4)1-(3-溴丙基)-3-乙基苯之合成(化合物47-4)

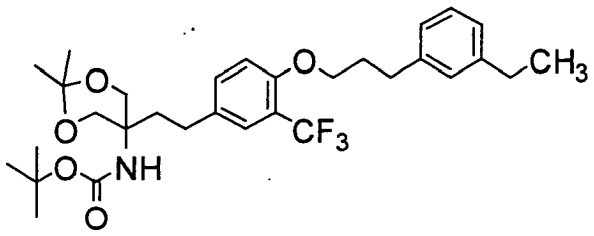


使化合物 47-3(3.53g)溶於二氯甲烷(30ml)中，並在

冰冷下加入三苯膦(6.19g)與N-溴琥珀醯亞胺(4.20g)後，直接在冰冷下攪拌1小時、在室溫攪拌5小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚(100ml)，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(僅己烷)精製後，得到目標物(4.29g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.23(3H、t、J=7.5Hz)、2.14-2.20(2H、m)、2.63(2H、q、J=7.5Hz)、2.75(2H、t、J=7.4Hz)、3.40(2H、t、J=6.6Hz)、7.00-7.05(3H、m)、7.21(1H、t、J=7.4Hz)。

(47-5)[2,2-二甲基-5-(2-{4-[3-(3-乙基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物47-5)

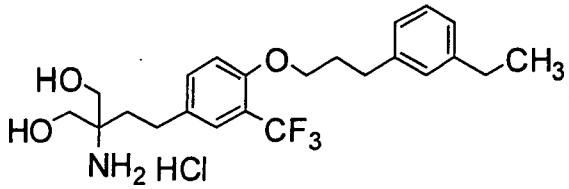


使參考例化合物2-6(500mg)溶於N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(494mg)、化合物47-4(325mg)後，在80℃攪拌1個半小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(790mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.20(3H、t、J=7.7Hz)、1.43(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.93-1.99(2H、m)、

2.08-2.12(2H、m)、2.51-2.56(2H、m)、2.61(2H、q、J=7.7Hz)、2.80(2H、t、J=7.5Hz)、3.69(2H、d、J=11.7Hz)、3.89(2H、d、J=11.7Hz)、3.99(2H、t、J=6.0Hz)、4.98(1H、brs)、6.84(1H、d、J=8.4Hz)、7.00-7.03(3H、m)、7.20(1H、t、J=7.7Hz)、7.24-7.26(1H、m)、7.37(1H、d、J=1.9Hz)。

(47-6)2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-乙基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物47-6)



使化合物 47-5(790mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 1 個半小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(570mg)之白色粉末。

MS(ESI)m／z：426[M+H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm):1.13(3H、t、J=7.5Hz)、1.74-1.79(2H、m)、1.98-2.02(2H、m)、2.50-2.63(4H、m)、2.71(2H、t、J=7.5Hz)、3.52(4H、d、J=4.3Hz)、4.03(2H、t、J=6.1Hz)、5.39(2H、brs)、6.98-7.02(3H、m)、7.14-7.20(2H、m)、7.44(1H、d、J=8.6Hz)、7.48(1H、s)、7.82(3H、brs)。

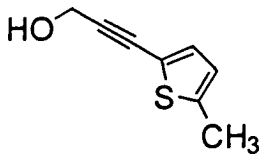
實施例48

2-胺基-2-(2-{4-[3-(5-甲基-2-噻吩基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(48-1)3-(5-甲基-2-噻吩基)-2-丙炔-1-醇之合成(化合物

[S]

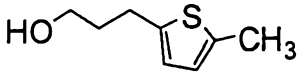
48-1)



將2-碘-5-甲基噻吩(5.00g)、碘化銅(I)(82mg)、三苯膦(286mg)、參(二(苯亞甲基)丙酮)二鈀(0)氯仿加成物(445mg)、丙炔醇(1.91ml)、二異丙基乙基胺(15.1ml)及四氫呋喃(30ml)之混合物在室溫攪拌20小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷:乙酸乙酯=3:1至2:1)精製後，得到目標物(1.48g)之褐色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.64(1H、t、J=6.2Hz)、2.46(3H、s)、4.49(2H、d、J=6.1Hz)、6.62(1H、d、J=4.2Hz)、7.02(1H、d、J=3.6Hz)。

(48-2)3-(5-甲基-2-噻吩基)-1-丙醇之合成(化合物48-2)

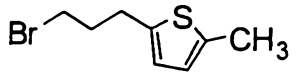


將化合物48-1(1.48g)與10%鈀碳(1.00g)之乙酸乙酯(30ml)溶液在氫氣環境中在室溫攪拌6小時。將反應液以矽鈣石過濾後予以濃縮，並將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=2：1至1：1)精製後，得到目標物(1.23g)之褐色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.28(1H、brs)、1.87-2.05(2H、m)、2.43(3H、s)、2.85(2H、t、J=7.5Hz)、3.67-3.73(2H、

m)、6.55(1H、d、J=2.8Hz)6.58(1H、d、J=3.2Hz)。

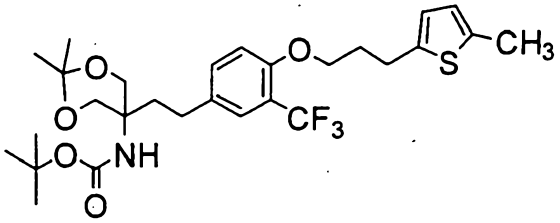
(48-3)2-(3-溴丙基)-5-甲基噻吩之合成(化合物48-3)



使化合物 48-2(1.23g)溶於二氯甲烷(30ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(2.27g)與 N-溴琥珀醯亞胺(1.54g)後，直接在冰冷下攪拌 1 小時、在室溫攪拌 2 小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚(50ml)，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(僅己烷)精製後，得到目標物(650mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.13-2.20(2H、m)、2.43(3H、s)、2.92(2H、t、J=7.2Hz)、3.43(2H、t、J=6.4Hz)、6.55(1H、d、J=2.6Hz)、6.60(1H、d、J=3.4Hz)。

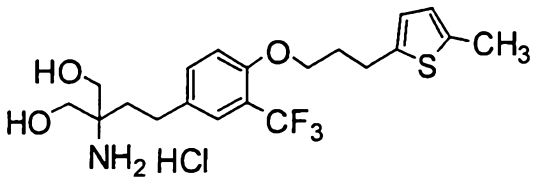
(48-4)[2,2-二甲基-5-(2-{4-[3-(5-甲基-2-噻吩基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物48-4)



使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(493mg)、化合物 48-3(313mg)後，在 80℃攪拌 1 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(710mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ (ppm)：1.43(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.93-1.98(2H、m)、2.09-2.19(2H、m)、2.42(3H、s)、2.51-2.56(2H、m)、2.97(2H、t、J=7.3Hz)、3.69(2H、d、J=11.7Hz)、3.89(2H、d、J=11.7Hz)、4.02(2H、t、J=5.9Hz)、4.99(1H、brs)、6.53(1H、d、J=2.7Hz)、6.56(1H、d、J=3.2Hz)、6.85(1H、d、J=8.5Hz)、7.25-7.26(1H、m)、7.36(1H、d、J=1.6Hz)。

(48-5)2-胺基-2-(2-{4-[3-(5-甲基-2-噻吩基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物 48-5)



使化合物 48-4(710mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 2 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到白色粉末。將該白色粉末以HPLC精製，並將含有氯化氫之醚(1mol／l，15ml)加至所得之殘渣而生成鹽酸鹽後，將析出物濾取、乾燥，而得到目標物(480mg)之白色粉末。

MS(ESI)m／z：418[M+H]

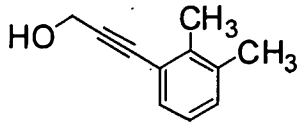
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ (ppm)：1.74-1.79(2H、m)、1.98-2.04(2H、m)、2.37(3H、s)、2.59-2.64(2H、m)、2.87(2H、t、J=7.4Hz)、3.52(4H、d、J=4.6Hz)、4.07(2H、t、J=6.0Hz)、5.40(2H、t、J=4.9Hz)、6.59(2H、s)、7.16(1H、d、J=8.6Hz)、

7.45(1H、d、J=8.6Hz)、7.48(1H、s)、7.85(3H、brs)。

實施例49

2-胺基-2-(2-{4-[3-(2,3-二甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

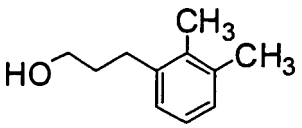
(49-1)3-(2,3-二甲基苯基)-2-丙炔-1-醇之合成(化合物49-1)



將1-碘-2,3-二甲基苯(5.00g)、碘化銅(I)(82.1mg)、三苯膦(283mg)、參(二(苯亞甲基)丙酮)二鈀(0)氯仿加成物(446mg)、丙炔醇(1.40ml)、二異丙基乙基胺(15.0ml)及四氫呋喃(100ml)之混合物在室溫攪拌19小時。將反應液加入食鹽水中，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=100：0至70：30)精製後，得到目標物(1.91g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.66(1H、t、J=6.2Hz)、2.27(3H、s)、2.38(3H、s)、4.54(2H、d、J=6.2Hz)、7.04(1H、t、J=7.6Hz)、7.11(1H、d、J=7.4Hz)、7.28(1H、d、J=7.6Hz)。

(49-2)3-(2,3-二甲基苯基)-1-丙醇之合成(化合物49-2)

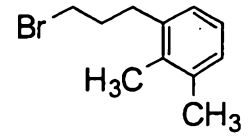


將化合物49-1(1.91g)與10%鈀碳(0.95g)之1,4-二噁烷(80ml)溶液在氫氣環境中在室溫攪拌15小時。將反應液

以矽鈣石過濾後予以濃縮，藉此得到目標物(1.93g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.29(1H、t、J=5.0Hz)、1.80-1.88(2H、m)、2.22(3H、s)、2.28(3H、s)、2.71-2.74(2H、m)、3.69-3.73(2H、m)、6.99-7.06(3H、m)。

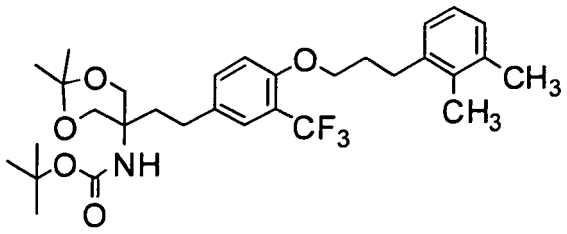
(49-3)1-(3-溴丙基)-2,3-二甲基苯之合成(化合物49-3)



使化合物49-2(1.83g)溶於二氯甲烷(40ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(3.25g)與N-溴琥珀醯亞胺(2.18g)後，直接在冰冷下攪拌2小時。在反應液中加入水，並以二氯甲烷萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(僅己烷)精製後，得到目標物(2.12g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.96-2.03(2H、m)、2.16(3H、s)、2.22(3H、s)、2.71(2H、t、J=7.8Hz)、3.55(2H、t、J=6.5Hz)、6.97-7.00(3H、m)。

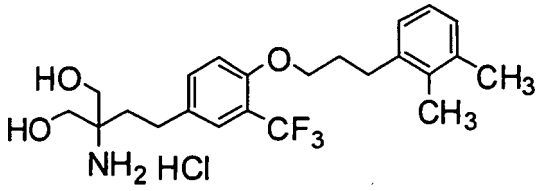
(49-4)[2,2-二甲基-5-(2-{4-[3-(2,3-二甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物49-4)



使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(494mg)、化合物 49-3(325mg)後，在 80℃攪拌 1 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(670mg)之白色固體。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ (ppm)：1.32(3H、s)、1.33(3H、s)、1.40(9H、s)、1.88-1.95(4H、m)、2.15(3H、s)、2.22(3H、s)、2.45-2.50(2H、m)、2.72-2.78(2H、m)、3.66(2H、d、J=11.6Hz)、3.88(2H、d、J=11.3Hz)、4.07(2H、t、J=5.7Hz)、6.65(1H、brs)、6.94-7.01(3H、m)、7.14(1H、d、J=8.4Hz)、7.37-7.40(1H、m)、7.40(1H、s)。

(49-5)2-胺基-2-(2-{4-[3-(2,3-二甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物 49-5)



使化合物 49-4(670mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 1 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(490mg)之白色粉末。

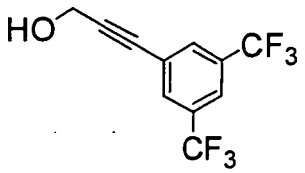
MS(ESI)m／z：426[M+H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.75-1.79(2H、m)、1.89-1.96(2H、m)、2.16(3H、s)、2.22(3H、s)、2.58-2.63(2H、m)、2.76(2H、t、J=7.6Hz)、3.52(4H、d、J=5.1Hz)、4.08(2H、t、J=5.8Hz)、5.40(2H、t、J=5.0Hz)、6.94-6.99(3H、m)、7.17(1H、d、J=8.5Hz)、7.44(1H、d、J=8.6Hz)、7.48(1H、s)、7.82(3H、brs)。

實施例50

2-胺基-2-[2-(4-{3-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]丙氧基}-3-三氟甲基苯基)乙基]丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(50-1)3-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-2-丙炔-1-醇之合成(化合物50-1)

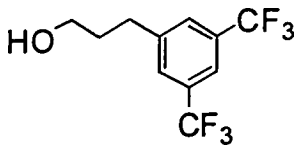


將1-碘-3,5-雙(三氟甲基)苯(5.00g)、碘化銅(I)(56.0mg)、三苯膦(193mg)、參(二(苯亞甲基)丙酮)二鈀(0)氯仿加成物(304mg)、丙炔醇(0.954ml)、二異丙基乙基胺(10.2ml)及四氫呋喃(100ml)之混合物在室溫攪拌6小時。將反應液加入食鹽水中，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=99：1至80：20)精製後，得到目標物(3.81g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.76(1H、t、J=6.3Hz)、4.53(2H、d、J=6.2Hz)、7.82(1H、brs)、7.87(2H、brs)。

(50-2)3-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-1-丙醇之合成(化合物

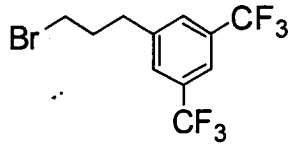
50-2)



將化合物50-1(3.81g)與10%鈀碳(1.50g)之1,4-二噁烷(60ml)溶液在氫氣環境中在室溫攪拌20小時。將反應液以矽鈣石過濾後予以濃縮，藉此得到目標物(3.47g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.36(1H、brs)、1.90-1.97(2H、m)、2.87(2H、t、J=7.8Hz)、3.71(2H、t、J=6.2Hz)、7.66(2H、brs)、7.72(1H、brs)。

(50-3)1-(3-溴丙基)-3,5-雙(三氟甲基)苯之合成(化合物50-3)

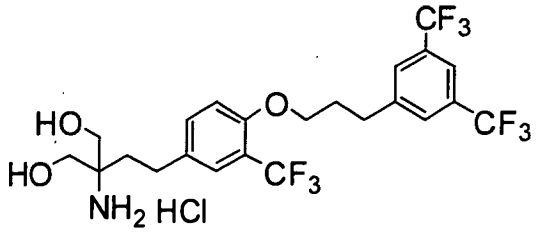


使化合物50-2(3.48g)溶於二氯甲烷(45ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(3.73g)與N-溴琥珀醯亞胺(2.5g)後，直接在冰冷下攪拌1.5小時。在反應液中加入水，並以二氯甲烷萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(僅己烷)精製後，得到目標物(3.27g)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR($DMSO-d_6$)δ(ppm)：2.18(2H、quint、J=6.8Hz)、2.92(2H、t、J=7.9Hz)、3.53(2H、t、J=6.8Hz)、7.93(1H、

s)、7.98(2H、s)。

(50-4)2-胺基-2-[2-(4-{3-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]丙氧基}-3-三氟甲基苯基)乙基]丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物 50-4)



使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(494mg)、化合物 50-3(480mg)後，在 80℃攪拌 2 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。使所得之淡黃色油狀物溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 1 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(630mg)之白色粉末。

MS(ESI)m／z：534[M＋H]

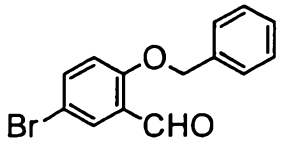
^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.73-1.78(2H、m)、2.10-2.13(2H、m)、2.57-2.61(2H、m)、2.95(2H、t、J=7.4Hz)、3.51(4H、d、J=5.1Hz)、4.05(2H、t、J=6.0Hz)、5.39(2H、t、J=5.0Hz)、7.17(1H、d、J=8.4Hz)、7.43(1H、d、J=8.6Hz)、7.47(1H、s)、7.77(3H、brs)、7.92(3H、s)。

實施例51

2-胺基-2-{2-[3-二氟甲基-4-(3-苯基丙氧基)苯基]乙基}

丙-1,3-二醇鹽酸鹽

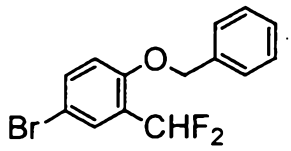
(51-1)2-苯甲氧基-5-溴苯甲醛之合成(化合物51-1)



在5-溴柳醛(25.0g)與碳酸鉀(51.4g)之N,N-二甲基甲醯胺(250ml)懸浮液中，在冰冷下加入溴甲苯(15.4ml)後，在冰冷下攪拌40分鐘，再在室溫攪拌15小時。將反應液加入水中，並以乙酸乙酯萃取後，以0.1M氫氧化鈉水溶液洗淨，接著以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥。將溶劑減壓餾去後，使所得之殘渣懸浮於己烷(200ml)中後濾取，藉此得到目標物(32.7g)之微黃色粉末。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：5.19(2H、s)、6.95(1H、d、J=8.8Hz)、7.34-7.43(5H、m)、7.61(1H、dd、J=2.8、8.8Hz)、7.95(1H、d、J=2.8Hz)、10.46(1H、s)。

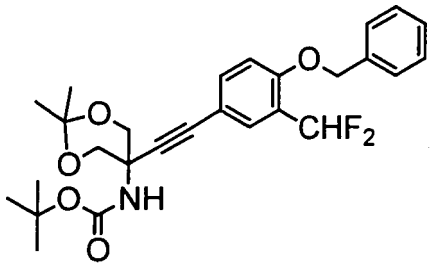
(51-2)1-苯甲氧基-4-溴-2-二氟甲基苯之合成(化合物51-2)



在化合物51-1(2.70g)之二氯甲烷(5ml)溶液中加入三氟化二乙基胺基硫(DAST，1.66g)之二氯甲烷(5ml)溶液後，在室溫攪拌21小時。將反應液加入水中，並以二氯甲烷萃取後，將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥。將溶劑減壓餾去後，將所得之殘渣依矽膠層析法精製，藉此得到目標物(2.16g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：5.11(2H、s)、6.86(1H、d、J=9.1Hz)、6.95(1H、t、J=55.3Hz)、7.33-7.42(5H、m)、7.49(1H、dd、J=1.6、9.8Hz)、7.69(1H、d、J=1.9Hz)。

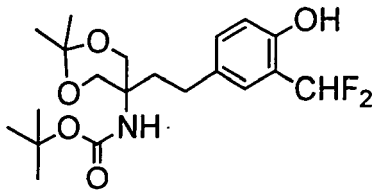
(51-3){5-[(4-苯甲氧基-3-二氟甲基苯基)乙炔基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基}胺甲酸第三丁酯之合成(化合物51-3)



將化合物51-2(9.48g)、依已周知之方法(例如：Tetrahedron第57卷(2001年)6531-6538頁)合成之(5-乙炔基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)胺甲酸第三丁酯(7.34g)、2-二環己基膦基-2’,4’,6’-三異丙基聯苯(868mg)、雙(乙腈)二氯化鈀(II)(157mg)、碳酸銫(25.6g)在乙腈(200ml)中80℃攪拌8小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法精製，藉此得到目標物(11.1g)之淡褐色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.45(3H、s)、1.48(9H、s)、1.50(3H、s)、4.03(2H、d、J=11.2Hz)、4.10(2H、d、J=11.2Hz)、5.13(2H、s)、5.20(1H、brs)、6.91(1H、d、J=8.6Hz)、6.94(1H、t、J=55.4Hz)、7.33-7.40(5H、m)、7.46(1H、d、J=8.6Hz)、7.65(1H、s)。

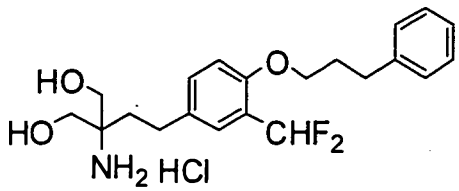
(51-4){5-[2-(3-二氟甲基-4-羥基苯基)乙基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基}胺甲酸第三丁酯之合成(化合物51-4)



使化合物51-3(11.1g)溶於1,4-二噁烷(250ml)中，並加入10%鈀碳(3.5g)後，在氫氣環境中，在室溫攪拌3.5小時。將反應容器內以氮氣取代後，將溶液過濾，並將濾液濃縮。使殘渣懸浮於二異丙醚與己烷之混合溶液中後再濾取，藉此得到目標物(8.17g)之白色粉末。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.43(3H、s)、1.44(3H、s)、1.48(9H、s)、1.92-1.96(2H、m)、2.50-2.54(2H、m)、3.69(2H、d、J=11.7Hz)、3.89(2H、d、J=11.7Hz)、5.03(1H、brs)、5.57(1H、brs)、6.77(1H、d、J=8.4Hz)、6.84(1H、t、J=55.5Hz)、7.12(1H、d、J=8.4Hz)、7.23(1H、s)。

(51-5)2-胺基-2-{2-[3-二氟甲基-4-(3-苯基丙氧基)苯基]乙基}丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物51-5)



使化合物 51-4(600mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入氫化鈉(66mg)、3-苯基丙基溴化物(0.272ml)後，在冰冷下攪拌 1 小時、在室溫攪拌 2 小時。在反應液

中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。在所得之殘渣之乙醇(15ml)溶液中加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 1 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到白色粉末。將該白色粉末以 HPLC 精製，並將含有氯化氫之醚(1mol／l，10ml)加至所得之殘渣而生成鹽酸鹽後，將析出物濾取、乾燥，而得到目標物(98mg)之白色粉末。

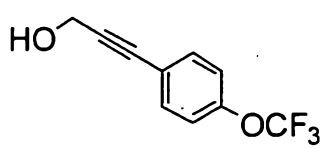
MS(ESI)m／z：380[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.73-1.78(2H、m)、2.00-2.08(2H、m)、2.56-2.62(2H、m)、2.75(2H、t、J=7.5Hz)、3.52(4H、d、J=4.8Hz)、4.01(2H、t、J=6.1Hz)、5.39(2H、J=4.6Hz)、7.04(1H、d、J=8.6Hz)、7.06(1H、t、J=51.9Hz)、7.15-7.25(3H、m)、7.26-7.33(3H、m)、、7.37(1H、brs)、7.79(3H、brs)。

實施例52

2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(52-1)3-(4-三氟甲氧基苯基)-2-丙炔-1-醇之合成(化合物52-1)

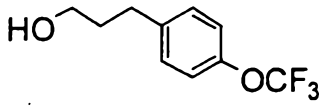


將 1-碘-4-(三氟甲氧基)苯(5.00g)、碘化銅(I)(66.3mg)、三苯膦(228mg)、參(二(苯亞甲基)丙酮)二鈀(0)氯仿加成物(360mg)、丙炔醇(1.13ml)、二異丙基乙基胺

(12.1ml)及四氫呋喃(100ml)之混合物在室溫攪拌21小時。將反應液加入食鹽水中，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=99：1至80：20)精製後，得到目標物(3.46g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.73(1H、t、J=6.1Hz)、4.50(2H、d、J=6.4Hz)、7.16(2H、d、J=8.2Hz)、7.46(2H、d、J=8.6Hz)。

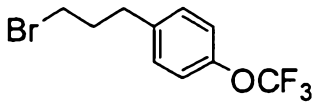
(52-2)3-(4-三氟甲氧基苯基)-1-丙醇之合成(化合物52-2)



將化合物52-1(3.46g)與10%鈀碳(0.80g)之1,4-二噁烷(70ml)溶液在氫氣環境中在室溫攪拌24小時。將反應液以矽鈣石過濾後予以濃縮，藉此得到目標物(3.33g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.29(1H、brs)、1.85-1.92(2H、m)、2.72(2H、t、J=7.8Hz)、3.68(2H、t、J=6.3Hz)、7.13(2H、d、J=8.2Hz)、7.21(2H、d、J=8.6Hz)。

(52-3)1-(3-溴丙基)-4-三氟甲氧基苯之合成(化合物52-3)

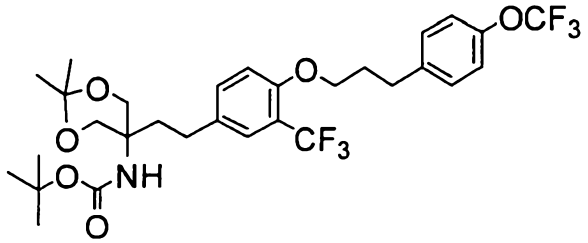


使化合物52-2(3.33g)溶於二氯甲烷(30ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(4.35g)與N-溴琥珀醯亞胺(2.95g)後，直接在冰冷下攪拌1小時，再在室溫攪拌3小時。將反應液以

水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚(100ml)，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(僅己烷)精製後，得到目標物(1.39g)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.12-2.19(2H、m)、2.79(2H、t、J=7.4Hz)、3.39(2H、t、J=6.5Hz)、7.14(2H、d、J=8.3Hz)、7.22(2H、d、J=8.6Hz)。

(52-4)[2,2-二甲基-5-(2-{4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物52-4)

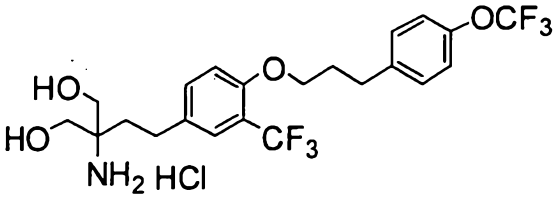


使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(494mg)、化合物 52-3(405mg)後，在 80℃攪拌 2 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(790mg)之淡黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.43(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.93-1.98(2H、m)、2.05-2.13(2H、m)、2.52-2.56(2H、m)、2.84(2H、t、J=7.5Hz)、3.69(2H、d、J=11.7Hz)、3.89(2H、d、J=11.7Hz)、3.98(2H、t、J=5.9Hz)、4.99(1H、brs)、6.84(1H、d、J=8.5Hz)、7.10-7.14(2H、

m)、7.19-7.22(2H、m)、7.26-7.28(1H、m)、7.37(1H、d、J=1.6Hz)。

(52-5)2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物 52-5)



使化合物 52-4(790mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 2 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(600mg)之白色粉末。

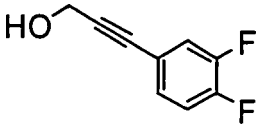
MS(ESI)m／z：482[M+H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.80(2H、m)、1.98-2.07(2H、m)、2.59-2.64(2H、m)、2.78(2H、t、J=7.5Hz)、3.52(4H、d、J=4.6Hz)、4.05(2H、t、J=6.1Hz)、5.40(2H、t、J=5.0Hz)、7.17(1H、d、J=8.5Hz)、7.26-7.34(4H、m)、7.45(1H、d、J=8.5Hz)、7.48(1H、brs)、7.85(3H、brs)。

實施例53

2-胺基-2-(2-{4-[3-(3,4-二氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

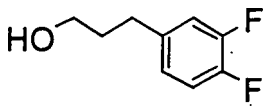
(53-1)3-(3,4-二氟苯基)-2-丙炔-1-醇之合成(化合物 53-1)



將3,4-二氟碘苯(5.00g)、碘化銅(I)(79.4mg)、三苯膦(273mg)、參(二(苯亞甲基)丙酮)二鈀(0)氯仿加成物(432mg)、丙炔醇(1.35ml)、二異丙基乙基胺(14.5ml)及四氫呋喃(100ml)之混合物在室溫攪拌15小時。將反應液加入食鹽水中，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=100：0至80：20)精製後，得到目標物(3.25g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.69(1H、t、J=6.2Hz)、4.48(2H、d、J=6.2Hz)、7.10(1H、dt、J=10.0、8.2Hz)、7.16-7.19(1H、m)、7.22-7.27(1H、m)。

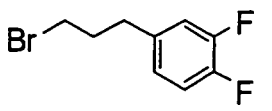
(53-2)3-(3,4-二氟苯基)-1-丙醇之合成(化合物53-2)



將化合物53-1(3.25g)與10%鈀碳(0.75g)之1,4-二噁烷(70ml)溶液在氫氣環境中在室溫攪拌10小時。將反應液以矽鈣石過濾後予以濃縮，藉此得到目標物(3.12g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.28(1H、brs)、1.83-1.90(2H、m)、2.68(2H、t、J=7.7Hz)、3.64-3.68(2H、m)、6.88-6.91(1H、m)、6.97-7.03(1H、m)、7.06(1H、dt、J=10.5、8.2Hz)。

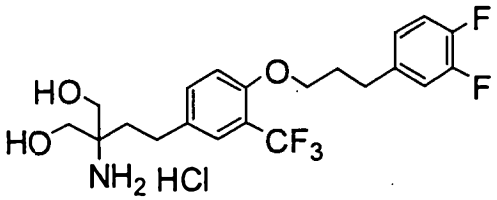
(53-3)1-(3-溴丙基)-3,4-二氟苯之合成(化合物53-3)



使化合物53-2(3.11g)溶於二氯甲烷(60ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(5.21g)與N-溴琥珀醯亞胺(3.54g)後，直接在冰冷下攪拌2小時。在反應液中加入水，並以二氯甲烷萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(僅己烷)精製後，得到目標物(3.6g)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：2.06-2.13(2H、m)、2.71(2H、t、J=7.8Hz)、3.50(2H、t、J=6.7Hz)、7.05-7.08(1H、m)、7.28-7.34(2H、m)。

(53-4)2-胺基-2-(2-{4-[3-(3,4-二氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物53-4)



使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(494mg)、化合物 53-3(340mg)後，在 80℃攪拌 1 個半小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。使所得之無色油狀物溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 1 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(475mg)之白色粉末。

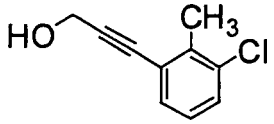
MS(ESI)m／z：434[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.79(2H、m)、1.99-2.06(2H、m)、2.59-2.63(2H、m)、2.74(2H、t、J=7.4Hz)、3.52(4H、d、J=5.2Hz)、4.04(2H、t、J=6.1Hz)、5.40(2H、t、J=5.2Hz)、7.01-7.04(1H、m)、7.17(1H、d、J=8.5Hz)、7.26-7.37(2H、m)、7.44(1H、d、J=8.6Hz)、7.48(1H、d、J=1.4Hz)、7.87(3H、brs)。

實施例54

2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-氯-2-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(54-1)3-(3-氯-2-甲基苯基)-2-丙炔-1-醇之合成(化合物54-1)

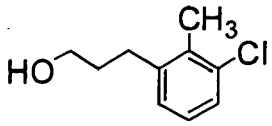


將2-氯-6-碘甲苯(5.00g)、碘化銅(I)(75.4mg)、三苯膦(260mg)、參(二(苯亞甲基)丙酮)二鈀(0)氯仿加成物(410mg)、丙炔醇(1.29ml)、二異丙基乙基胺(13.8ml)及四氫呋喃(100ml)之混合物在室溫攪拌25小時。將反應液加入食鹽水中，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=100：0至80：20)精製後，得到目標物(2.58g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.74(1H、t、J=5.6Hz)、2.50(3H、s)、4.54(2H、d、J=5.6Hz)、7.07(1H、t、J=7.9Hz)、

7.31-7.33(2H、m)。

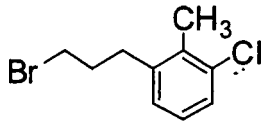
(54-2)3-(3-氯-2-甲基苯基)-1-丙醇之合成(化合物54-2)



將化合物54-1(2.58g)與參(三苯膦)氯化銠(I)(1.50g)之甲苯(80ml)懸浮液在氫氣環境中在60℃攪拌11小時。將反應液以矽鈣石過濾後予以濃縮，並將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=99：1至80：20)精製後，得到目標物(2.11g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.34(1H、brs)、1.80-1.87(2H、m)、2.36(3H、s)、2.75(2H、t、J=7.8Hz)、3.70(2H、t、J=6.4Hz)、7.02-7.07(2H、m)、7.20-7.24(1H、m)。

(54-3)1-(3-溴丙基)-3-氯-2-甲基苯之合成(化合物54-3)

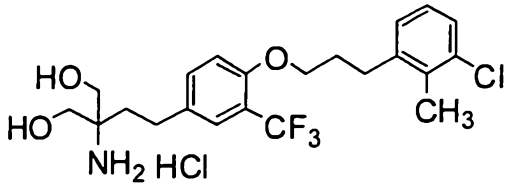


使化合物 54-2(2.10g)溶於二氯甲烷(40ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(3.30g)與 N-溴琥珀醯亞胺(2.23g)後，直接在冰冷下攪拌 2 小時。在反應液中加入水，並以二氯甲烷萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(僅己烷)精製後，得到目標物(2.56g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.99-2.06(2H、m)、2.32(3H、s)、2.77(2H、t、J=7.8Hz)、3.56(2H、t、J=6.5Hz)、7.14-7.15

(2H、m)、7.26-7.30(1H、m)。

(54-4)2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-氯-2-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物 54-4)



使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(494mg)、化合物 54-3(355mg)後，在 80℃攪拌 2 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。使所得之白色固體溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 1 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(535mg)之白色粉末。

MS(ESI)m／z：446[M＋H]

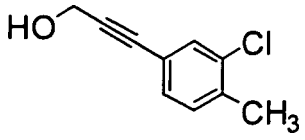
^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.79(2H、m)、1.92-1.98(2H、m)、2.31(3H、s)、2.58-2.63(2H、m)、2.82(2H、t、J=7.6Hz)、3.52(4H、d、J=5.2Hz)、4.09(2H、t、J=5.8Hz)、5.40(2H、t、J=5.2Hz)、7.13(1H、s)、7.14(1H、d、J=3.6Hz)、7.18(1H、d、J=8.6Hz)、7.28(1H、q、J=3.2Hz)、7.45(1H、d、J=8.6Hz)、7.48(1H、s)、7.81(3H、brs)。

實施例55

2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-氯-4-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟

甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

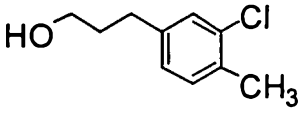
(55-1)3-(3-氯-4-甲基苯基)-2-丙炔-1-醇之合成(化合物55-1)



將2-氯-4-碘甲苯(5.00g)、碘化銅(I)(75.4mg)、三苯膦(260mg)、參(二(苯亞甲基)丙酮)二鈀(0)氯仿加成物(410mg)、丙炔醇(1.29ml)、二異丙基乙基胺(13.8ml)及四氫呋喃(100ml)之混合物在室溫攪拌25小時。將反應液加入食鹽水中，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=100：0至80：20)精製後，得到目標物(2.80g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.65(1H、t、J=6.2Hz)、2.37(3H、s)、4.48(2H、d、J=6.2Hz)、7.16(1H、d、J=7.9Hz)、7.22(1H、d、J=7.9Hz)、7.42(1H、d、J=1.2Hz)。

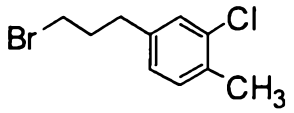
(55-2)3-(3-氯-4-甲基苯基)-1-丙醇之合成(化合物55-2)



將化合物55-1(2.80g)與參(三苯膦)氯化銠(I)(1.50g)之甲苯(80ml)懸浮液在氫氣環境中在60℃攪拌11小時。將反應液以矽鈣石過濾後予以濃縮，並將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=99：1至75：25)精製後，得到目標物(2.35g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.29(1H、brs)、1.83-1.90(2H、m)、2.33(3H、s)、2.66(2H、t、J=7.7Hz)、3.67(2H、t、J=6.2Hz)、6.99(1H、dd、J=1.2、7.8Hz)、7.13(1H、d、J=7.8Hz)、7.18(1H、d、J=1.2Hz)。

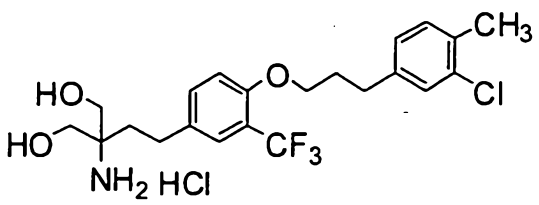
(55-3)1-(3-溴丙基)-3-氯-4-甲基苯之合成(化合物55-3)



使化合物 55-2(2.34g)溶於二氯甲烷(40ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(3.66g)與 N-溴琥珀醯亞胺(2.48g)後，直接在冰冷下攪拌 3 小時。在反應液中加入水，並以二氯甲烷萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(僅己烷)精製後，得到目標物(2.88g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：2.04-2.11(2H、m)、2.28(3H、s)、2.67(2H、t、J=7.8Hz)、3.48(2H、t、J=6.6Hz)、7.09(1H、dd、J=7.8、1.8Hz)、7.26(1H、d、J=7.8Hz)、7.27(1H、s)。

(55-4)2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-氯-4-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物 55-4)



使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(494mg)、化合物 55-3(355mg)後，在 80℃攪拌 3 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。使所得之無色油狀物溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 1 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(458mg)之白色粉末。

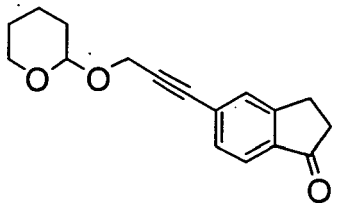
MS(ESI)m／z：446[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.78(2H、m)、1.97-2.04(2H、m)、2.28(3H、s)、2.57-2.62(2H、m)、2.71(2H、t、J=7.6Hz)、3.51(4H、d、J=5.0Hz)、4.02(2H、t、J=6.1Hz)、5.39(2H、t、J=5.0Hz)、7.06(1H、d、J=7.8Hz)、7.16(1H、d、J=8.5Hz)、7.24(1H、s)、7.25(1H、d、J=8.1Hz)、7.43(1H、d、J=8.5Hz)、7.47(1H、d、J=1.5Hz)、7.78(3H、brs)。

實施例56

2-胺基-2-(2-{4-[3-(1-茚酮(indanone)-5-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(56-1)1-(1-茚酮-5-基)-3-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)-1-丙炔之合成(化合物 56-1)

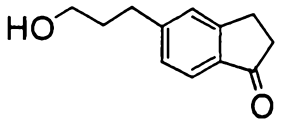


將 5-溴-1-茚酮(10.0g)、碳酸銫(40.3g)、2-(2-丙炔

基氧基)四氫吡喃(10.0ml)、2-二環己基膦基-2’,4’,6’-三異丙基聯苯(1.40g)、雙(乙腈)二氯化鈀(II)(246mg)及乙腈(200ml)之混合物在90℃攪拌6小時。將反應液加入水中，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=3：1至2：1)精製後，得到目標物(7.87g)之褐色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.53-1.91(6H、m)、2.69-2.72(2H、m)、3.12(2H、t、J=6.0Hz)、3.55-3.60(1H、m)、3.86-3.93(1H、m)、4.48(1H、d、J=15.9Hz)、4.55(1H、d、J=15.9Hz)、4.90(1H、t、J=3.3Hz)、7.43(1H、d、J=7.9Hz)、7.55(1H、s)、7.69(1H、d、J=7.9Hz)。

(56-2)3-(1-茚酮-5-基)-1-丙醇之合成(化合物56-2)

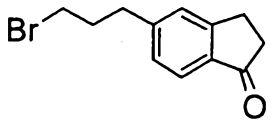


將化合物56-1(7.87g)與10%鈀碳(3.00g)之乙酸乙酯(50ml)溶液在氫氣環境中在室溫攪拌12小時。將反應液以矽鈣石過濾後予以濃縮，並將殘渣依矽膠管柱層析法精製後，得到1-(1-茚酮-5-基)-3-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)丙烷(6.24g)之黃色油狀物。將該黃色油狀物中之2.02g與對甲苯磺酸一水合物(10.0mg)之甲醇(30ml)溶液在室溫攪拌6小時。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並將甲醇減壓餾去後，在所得之混合液中加入水，並以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，

將溶劑減壓。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：1至1：4)精製後，得到目標物(1.15g)之褐色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.32(1H、t、J=5.1Hz)、1.89-1.96(2H、m)、2.67-2.70(2H、m)、2.81(2H、t、J=7.6Hz)、3.09-3.13(2H、m)、3.67-3.72(2H、m)、7.22(1H、d、J=7.9Hz)、7.31(1H、s)、7.69(1H、d、J=7.9Hz)。

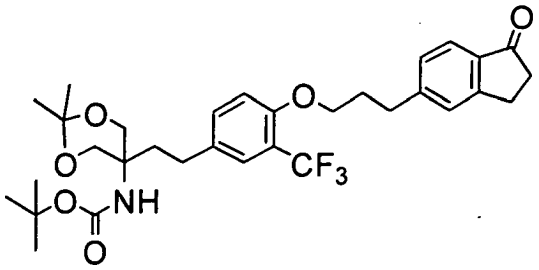
(56-3)5-(3-溴丙基)-1-茚酮之合成(化合物56-3)



使化合物56-2(1.15g)溶於二氯甲烷(20ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(1.74g)與N-溴琥珀醯亞胺(1.18g)後，直接在冰冷下攪拌2小時，再在室溫攪拌15小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚(100ml)，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法精製後，得到目標物(430mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.16-2.24(2H、m)、2.67-2.73(2H、m)、2.87(2H、t、J=7.4Hz)、3.12(2H、t、J=5.9Hz)、3.40(2H、t、J=6.5Hz)、7.22(1H、d、J=7.9Hz)、7.31(1H、s)、7.70(1H、d、J=7.9Hz)。

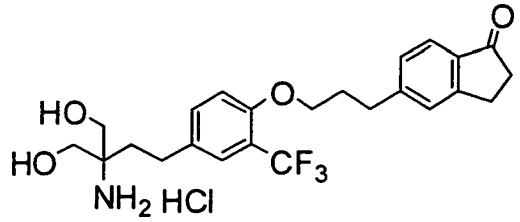
(56-4)[5-(2-{4-[3-(1-茚酮-5-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物56-4)



使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(494mg)、化合物 56-3(430mg)後，在 80℃攪拌 1 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(840mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.43(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.93-1.99(2H、m)、2.12-2.17(2H、m)、2.52-2.57(2H、m)、2.66-2.71(2H、m)、2.92(2H、t、J=7.5Hz)、3.08-3.14(2H、m)、3.69(2H、d、J=11.7Hz)、3.89(2H、d、J=11.7Hz)、4.00(2H、t、J=5.9Hz)、4.98(1H、brs)、6.84(1H、d、J=8.5Hz)、7.21(1H、d、J=7.8Hz)、7.26-7.30(1H、m)、7.31(1H、s)、7.38(1H、d、J=1.4Hz)、7.68(1H、d、J=7.8Hz)。

(56-5)2-胺基-2-(2-{4-[3-(1-茚酮-5-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物 56-5)



使化合物 56-4(840mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃

鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 1 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到白色粉末。將該白色粉末以HPLC精製，並將含有氯化氫之醚(1mol／l，15ml)加至所得之殘渣而生成鹽酸鹽後，將析出物濾取、乾燥，而得到目標物(410mg)之白色粉末。

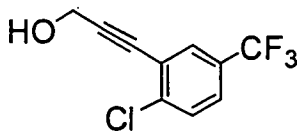
MS(ESI)m／z：452[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.79(2H、m)、2.04-2.08(2H、m)、2.59-2.63(4H、m)、2.85(2H、t、J=7.5Hz)、3.06(2H、t、J=5.8Hz)、3.52(4H、d、J=4.6Hz)、4.07(2H、t、J=6.0Hz)、5.39(2H、t、J=4.9Hz)、7.17(1H、d、J=8.6Hz)、7.26(1H、d、J=7.8Hz)、7.41-7.48(3H、m)、7.56(1H、d、J=7.8Hz)、7.78(3H、brs)。

實施例57

2-胺基-2-(2-{4-[3-(2-氯-5-三氟甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(57-1)3-(2-氯-5-三氟甲基苯基)-2-丙炔-1-醇之合成(化合物57-1)

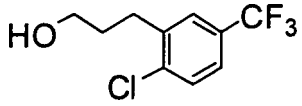


將4-氯-3-碘三氟甲苯(4-chloro-3-iodobenzotrifluoride)(10.0g)、碘化銅(I)(124mg)、三苯膦(428mg)、參(二(苯亞甲基)丙酮)二鈀(0)氯仿加成物(675mg)、丙炔醇(2.12ml)、二異丙基乙基胺(22.6ml)及四氫呋喃(180ml)之混合物在室溫攪拌15小時。將反應液加入

食鹽水中，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=99：1至80：20)精製後，得到目標物(7.63g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.73(1H、t、J=6.3Hz)、4.57(2H、d、J=6.3Hz)、7.50(1H、dd、J=1.7、8.5Hz)、7.53(1H、d、J=8.5Hz)、7.74(1H、d、J=1.7Hz)。

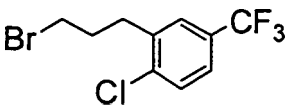
(57-2)3-(2-氯-5-三氟甲基苯基)-1-丙醇之合成(化合物57-2)



將化合物57-1(7.63g)與參(三苯膦)氯化銠(I)(2.00g)之甲苯(100ml)懸浮液在氫氣環境中在60℃攪拌10小時。將反應液以矽鈣石過濾後予以濃縮，並將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=100：0至70：30)精製後，得到目標物(6.33g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.37(1H、brs)、1.88-1.95(2H、m)、2.90(2H、t、J=7.8Hz)、3.72(2H、brs)、7.41(1H、dd、J=1.7、8.3Hz)、7.46(1H、d、J=8.3Hz)、7.51(1H、d、J=1.7Hz)。

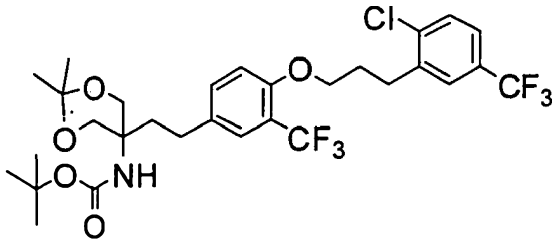
(57-3)1-(3-溴丙基)-2-氯-5-三氟甲基苯之合成(化合物57-3)



使化合物 57-2(6.32g)溶於二氯甲烷(30ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(7.64g)與 N-溴琥珀醯亞胺(5.18g)後，直接在冰冷下攪拌 2 小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚(100ml)，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(僅己烷)精製後，得到目標物(7.53g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.16-2.24(2H、m)、2.96(2H、t、J=7.5Hz)、3.44(2H、t、J=6.4Hz)、7.41-7.51(3H、m)。

(57-4)[5-(2-{4-[3-(2-氯-5-三氟甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物57-4)

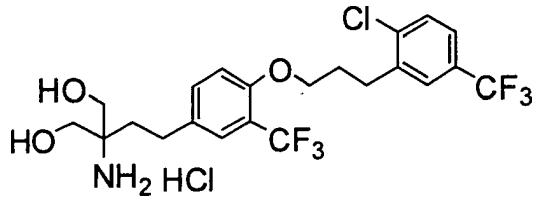


使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(494mg)、化合物 57-3(431mg)後，在 80℃攪拌 1 個半小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(870mg)之白色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.43(3H、s)、1.44(3H、s)、1.48(9H、s)、1.93-1.99(2H、m)、2.10-2.17(2H、m)、2.52-2.57(2H、m)、3.10(2H、t、J=7.6Hz)、3.69(2H、d、J=11.7Hz)、

3.89(2H、d、J=11.7Hz)、4.03(2H、t、J=5.9Hz)、5.00(1H、brs)、6.86(1H、d、J=8.4Hz)、7.26-7.29(1H、m)、7.37-7.48(4H、m)。

(57-5)2-胺基-2-(2-{4-[3-(2-氯-5-三氟甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物57-5)



使化合物 57-4(870mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 2 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(630mg)之白色粉末。

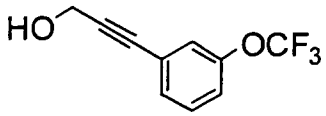
MS(ESI)m／z：500[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.75-1.80(2H、m)、2.03-2.08(2H、m)、2.60-2.64(2H、m)、2.96(2H、t、J=7.5Hz)、3.53(4H、d、J=4.0Hz)、4.10(2H、t、J=5.7Hz)、5.41(2H、brs)、7.18(1H、d、J=8.5Hz)、7.46(1H、d、J=8.5Hz)、7.49(1H、s)、7.60-7.70(3H、m)、7.86(3H、brs)。

實施例58

2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

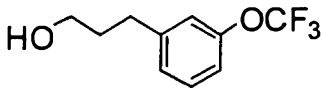
(58-1)3-(3-三氟甲氧基苯基)-2-丙炔-1-醇之合成(化合物58-1)



將1-碘-3-(三氟甲氧基)苯(5.00g)、碘化銅(I)(66.3mg)、三苯膦(228mg)、參(二(苯亞甲基)丙酮)二鈀(0)氯仿加成物(360mg)、丙炔醇(1.13ml)、二異丙基乙基胺(12.1ml)及四氫呋喃(100ml)之混合物在室溫攪拌15小時。將反應液加入食鹽水中，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=100：0至80：20)精製後，得到目標物(3.28g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.71(1H、t、J=6.2Hz)、4.51(2H、d、J=6.2Hz)、7.18-7.20(1H、m)、7.29(1H、brs)、7.34(1H、t、J=7.6Hz)、7.36-7.38(1H、m)。

(58-2)3-(3-三氟甲氧基苯基)-1-丙醇之合成(化合物58-2)

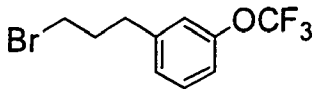


將化合物58-1(3.28g)與10%鈀碳(0.75g)之1,4-二噁烷(70ml)溶液在氫氣環境中在室溫攪拌10小時。將反應液以矽鈣石過濾後予以濃縮，藉此得到目標物(3.17g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.30(1H、brs)、1.86-1.93(2H、m)、2.74(2H、t、J=7.8Hz)、3.68(2H、t、J=6.0Hz)、7.04-7.06(2H、m)、7.13(1H、d、J=7.6Hz)、7.28-7.32(1H、

m)。

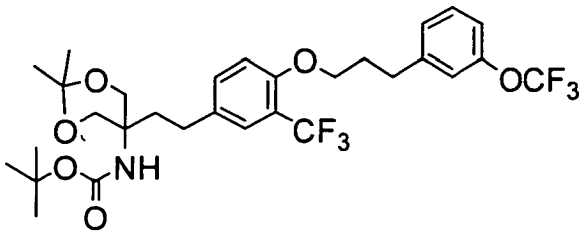
(58-3)1-(3-溴丙基)-3-三氟甲氧基苯之合成(化合物58-3)



使化合物 58-2(3.15g)溶於二氯甲烷(50ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(4.13g)與 N-溴琥珀醯亞胺(2.79g)後，直接在冰冷下攪拌 1 小時、在室溫攪拌 3 小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚(100ml)，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(僅己烷)精製後，得到目標物(3.54g)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.13-2.20(2H、m)、2.80(2H、t、J=7.4Hz)、3.39(2H、t、J=6.4Hz)、7.05-7.08(2H、m)、7.14(1H、d、J=7.7Hz)、7.31(1H、t、J=7.7Hz)。

(58-4)[2,2-二甲基-5-(2-{4-[3-(3-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物58-4)

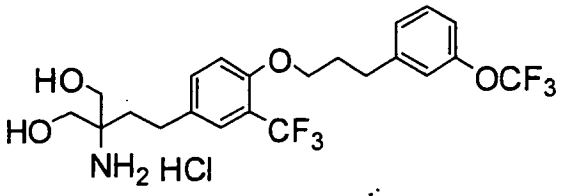


使參考例化合物2-6(500mg)溶於N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(494mg)、化合物58-3(405mg)後，在80℃攪拌2小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃

取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(790mg)之白色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.43(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.93-1.98(2H、m)、2.08-2.15(2H、m)、2.52-2.57(2H、m)、2.86(2H、t、J=7.5Hz)、3.69(2H、d、J=11.8Hz)、3.89(2H、d、J=11.8Hz)、3.98(2H、t、J=5.9Hz)、4.99(1H、brs)、6.83(1H、d、J=8.4Hz)、7.03-7.05(2H、m)、7.13(1H、d、J=7.8Hz)、7.25-7.31(2H、m)、7.37(1H、d、J=1.8Hz)。

(58-5)2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物 58-5)



使化合物 58-4(790mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 2 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(590mg)之白色粉末。

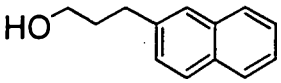
MS(ESI)m／z：482[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.79(2H、m)、2.01-2.08(2H、m)、2.59-2.64(2H、m)、2.80(2H、t、J=7.4Hz)、3.52(4H、d、J=4.6Hz)、4.04(2H、t、J=6.1Hz)、5.40(2H、t、J=5.0Hz)、7.14-7.19(3H、m)、7.25(1H、d、J=7.6Hz)、7.40-7.45(2H、m)、7.48(1H、d、J=1.3Hz)、7.84(3H、brs)。

實施例59

2-胺基-2-(2-{4-[3-(2-萘基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

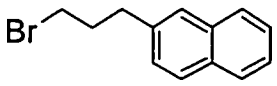
(59-1)3-(2-萘基)-1-丙醇之合成(化合物59-1)



使 3-(2-萘基)丙烯酸(5.00g)溶於甲醇(30ml)與四氫呋喃(50ml)中，並加入 10%鈀碳(2.40g)後，在氫氣環境中，在室溫攪拌 15 小時。將反應容器內以氮氣取代後，將溶液過濾，並將濾液濃縮，而得到淡黃色固體 4.86g。使該淡黃色固體溶於四氫呋喃(100ml)中，並在冰冷下滴入四氫呋喃-硼烷．四氫呋喃溶液(1mol／l，27.0ml)後，直接在冰冷下攪拌 1 小時，再在室溫攪拌 18 小時。在反應液中加入水、1M 鹽酸水溶液，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，然後以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(4.33g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.26(1H、t、J=7.1Hz)、1.95-2.02(2H、m)、2.88(2H、t、J=7.6Hz)、3.71(2H、t、J=6.5Hz)、7.35(1H、dd、J=8.3、1.3Hz)、7.39-7.47(2H、m)、7.64(1H、s)、7.76-7.81(3H、m)。

(59-2)2-(3-溴丙基)萘之合成(化合物59-2)

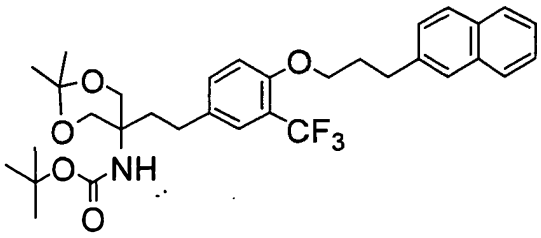


使化合物59-1(4.33g)溶於二氯甲烷(50ml)中，並在冰冷下添加三苯膦(6.69g)與N-溴琥珀醯亞胺(4.54g)後，直接在冰冷下攪拌2小時，再在室溫攪拌21小時。將反應液以

水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚(100ml)，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法精製後，得到目標物(4.95g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.22-2.30(2H、m)、2.95(2H、t、J=7.3Hz)、3.43(2H、t、J=6.5Hz)、7.34(1H、dd、J=8.5、1.3Hz)、7.41-7.48(2H、m)、7.65(1H、s)、7.77-7.82(3H、m)。

(59-3)[2,2-二甲基-5-(2-{4-[3-(2-萘基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物59-3)

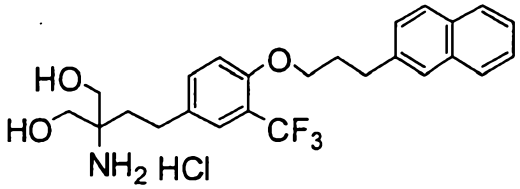


使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(494mg)、化合物 59-2(356mg)後，在 80℃攪拌 1 個半小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法精製後，得到目標物(500mg)之白色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.43(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.93-1.98(2H、m)、2.16-2.24(2H、m)、2.51-2.56(2H、m)、3.00(2H、t、J=7.5Hz)、3.69(2H、d、J=11.7Hz)、

3.89(2H、d、J=11.7Hz)、4.01(2H、t、J=6.0Hz)、4.99(1H、brs)、6.83(1H、d、J=8.5Hz)、7.24(1H、b r d、J=1.8Hz)、7.33-7.40(2H、m)、7.41-7.46(2H、m)、7.63(1H、brs)、7.74-7.81(3H、m)。

(59-4)2-胺基-2-(2-{4-[3-(2-萘基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物59-4)



使化合物 59-3(500mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 1 個半小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(400mg)之白色粉末。

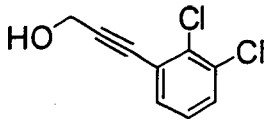
MS(ESI)m／z：448[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.73-1.78(2H、m)、2.09-2.18(2H、m)、2.57-2.62(2H、m)、2.92(2H、t、J=7.5Hz)、3.51(4H、d、J=4.2Hz)、4.09(2H、t、J=6.1Hz)、5.36(2H、brs)、7.17(1H、d、J=8.6Hz)、7.38-7.49(5H、m)、7.70(4H、brs)、7.81-7.87(3H、m)。

實施例60

2-胺基-2-(2-{4-[3-(2,3-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

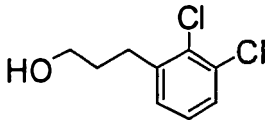
(60-1)3-(2,3-二氯苯基)-2-丙炔-1-醇之合成(化合物60-1)



將2,3-二氯碘苯(5.00g)、碘化銅(I)(69.8mg)、三苯膦(240mg)、參(二(苯亞甲基)丙酮)二鈀(0)氯仿加成物(378mg)、丙炔醇(1.19ml)、二異丙基乙基胺(12.8ml)及四氫呋喃(100ml)之混合物在室溫攪拌25小時。將反應液加入食鹽水中，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=100：0至80：20)精製後，得到目標物(3.12g)之茶色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.75(1H、t、J=6.3Hz)、4.56(2H、d、J=6.3Hz)、7.15(1H、t、J=7.9Hz)、7.39(1H、dd、J=7.9、1.3Hz)、7.42(1H、dd、J=8.4、1.3Hz)。

(60-2)3-(2,3-二氯苯基)-1-丙醇之合成(化合物60-2)

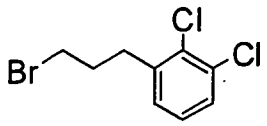


將化合物60-1(3.12g)與參(三苯膦)氯化銠(I)(1.80g)之甲苯(80ml)懸浮液在氫氣環境中在60℃攪拌10小時。將反應液濃縮後，加入二異丙醚，並以矽鈣石過濾。將濾液濃縮後，將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=99：1至80：20)精製後，得到目標物(2.66g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.35(1H、brs)、1.86-1.93(2H、m)、2.86-2.90(2H、m)、3.70(2H、t、J=6.3Hz)、7.12(1H、

t、J=7.3Hz)、7.16(1H、dd、J=7.6、2.2Hz)、7.32(1H、dd、J=7.6、2.2Hz)。

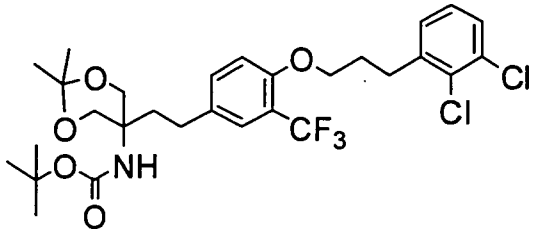
(60-3)1-(3-溴丙基)-2,3-二氯苯之合成(化合物60-3)



使化合物 60-2(2.67g)溶於二氯甲烷(30ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(3.76g)與 N-溴琥珀醯亞胺(2.55g)後，直接在冰冷下攪拌 3 小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚(100ml)，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(僅己烷)精製後，得到目標物(3.25g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.15-2.22(2H、m)、2.95(2H、t、J=7.5Hz)、3.42(2H、t、J=6.5Hz)、7.11-7.19(2H、m)、7.33-7.36(1H、m)。

(60-4)[5-(2-{4-[3-(2,3-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物60-4)

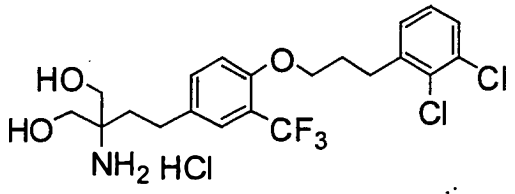


使參考例化合物2-6(500mg)溶於N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中並加入碳酸鉀(494mg)、化合物60-3(383mg)後，在80℃攪拌1小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取

後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(770mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.43(3H、s)、1.44(3H、s)、1.48(9H、s)、1.94-1.98(2H、m)、2.10-2.19(2H、m)、2.52-2.57(2H、m)、3.00(2H、t、J=7.5Hz)、3.69(2H、d、J=11.7Hz)、3.89(2H、d、J=11.7Hz)、4.00(2H、t、J=5.9Hz)、4.98(1H、brs)、6.85(1H、d、J=8.5Hz)、7.07-7.19(2H、m)、7.25-7.36(2H、m)、7.38(1H、d、J=1.6Hz)。

(60-5)2-胺基-2-(2-{4-[3-(2,3-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物60-5)



使化合物 60-4(770mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 2 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(530mg)之白色粉末。

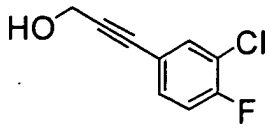
MS(ESI)m／z：466[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.79(2H、m)、1.99-2.05(2H、m)、2.58-2.63(2H、m)、2.94(2H、t、J=7.6Hz)、3.52(4H、d、J=4.2Hz)、4.10(2H、t、J=5.8Hz)、5.39(2H、t、J=4.6Hz)、7.18(1H、d、J=8.6Hz)、7.31(2H、d、J=4.8Hz)、7.45(1H、d、J=8.6Hz)、7.48-7.52(2H、m)、7.75(3H、brs)。

實施例61

2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-氯-4-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

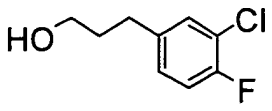
(61-1)3-(3-氯-4-氟苯基)-2-丙炔-1-醇之合成(化合物61-1)



將3-氯-4-氟碘苯(5.00g)、碘化銅(I)(74.3mg)、三苯膦(256mg)、參(二(苯亞甲基)丙酮)二鈀(0)氯仿加成物(404mg)、丙炔醇(1.27ml)、二異丙基乙基胺(13.6ml)及四氫呋喃(80ml)之混合物在室溫攪拌8小時。將反應液加入食鹽水中，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=99：1至80：20)精製後，得到目標物(3.20g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.66(1H、t、J=6.2Hz)、4.48(2H、d、J=6.2Hz)、7.09(1H、t、J=8.7Hz)、7.29-7.33(1H、m)、7.49(1H、dd、J=2.1、7.0Hz)。

(61-2)3-(3-氯-4-氟苯)-1-丙醇之合成(化合物61-2)

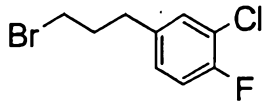


將化合物61-1(3.20g)與參(三苯膦)氯化銠(I)(3.00g)之甲苯(70ml)懸浮液在氫氣環境中在65℃攪拌10小時。將反應液濃縮後，加入二異丙醚，並以矽鈣石過濾。將濾液濃縮後，將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯

=99：1至75：25)精製後，得到目標物(2.47g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.32(1H、brs)、1.82-1.90(2H、m)、2.68(2H、t、J=7.7Hz)、3.67(2H、t、J=6.3Hz)、7.04-7.06(2H、m)、7.23(1H、d、J=7.4Hz)。

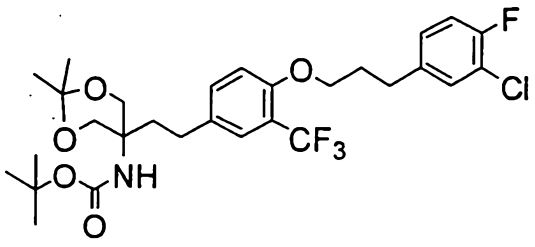
(61-3)1-(3-溴丙基)-3-氯-4-氟苯之合成(化合物61-3)



使化合物 61-2(2.47g)溶於二氯甲烷(20ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(3.78g)與 N-溴琥珀醯亞胺(2.56g)後，直接在冰冷下攪拌 1 小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚(100ml)，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(僅己烷)精製後，得到目標物(3.06g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.10-2.17(2H、m)、2.75(2H、t、J=7.4Hz)、3.38(2H、t、J=6.4Hz)、7.05-7.07(2H、m)、7.23(1H、d、J=7.1Hz)。

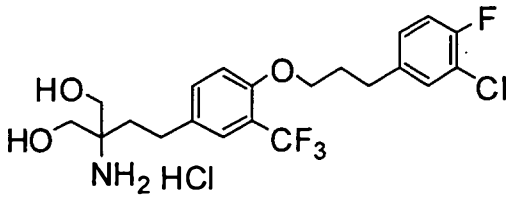
(61-4)[5-(2-{4-[3-(3-氯-4-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物61-4)



使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(494mg)、化合物 61-3(360mg)後，在 80℃攪拌 2 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(740mg)之白色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.43(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.94-1.98(2H、m)、2.05-2.14(2H、m)、2.52-2.57(2H、m)、2.79(2H、t、J=7.5Hz)、3.69(2H、d、J=11.7Hz)、3.89(2H、d、J=11.7Hz)、3.97(2H、t、J=5.8Hz)、4.99(1H、brs)、6.84(1H、d、J=8.5Hz)、7.02-7.07(2H、m)、7.22(1H、d、J=7.4Hz)、7.25-7.28(1H、m)、7.37(1H、d、J=1.6Hz)。

(61-5)2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-氯-4-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物 61-5)



使化合物 61-4(740mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 2 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(520mg)之白色粉末。

MS(ESI)m／z：450[M＋H]

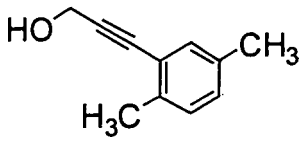
^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.79(2H、m)、1.98-2.05(2H、m)、2.58-2.63(2H、m)、2.74(2H、t、J=7.5Hz)、3.52(4H、d、J=5.2Hz)、4.03(2H、t、J=6.0Hz)、5.40(2H、

t、J=5.1Hz)、7.17(1H、d、J=8.7Hz)、7.18-7.22(1H、m)、7.32(1H、t、J=8.7Hz)、7.40-7.46(2H、m)、7.47(1H、brs)、7.86(3H、brs)。

實施例62

2-胺基-2-(2-{4-[3-(2,5-二甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

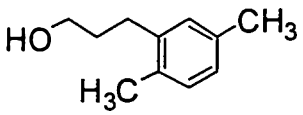
(62-1)3-(2,5-二甲基苯基)-2-丙炔-1-醇之合成(化合物62-1)



將1-碘-2,5-二甲基苯(5.00g)、碘化銅(I)(82.1mg)、三苯膦(283mg)、參(二(苯亞甲基)丙酮)二鈀(0)氯仿加成物(446mg)、丙炔醇(1.40ml)、二異丙基乙基胺(15.0ml)及四氫呋喃(100ml)之混合物在室溫攪拌5小時攪拌。將反應液加入食鹽水中，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=99：1至80：20)精製後，得到目標物(1.70g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.64(1H、t、J=6.2Hz)、2.28(3H、s)、2.38(3H、s)、4.53(2H、d、J=6.2Hz)、7.03(1H、dd、J=1.0、7.8Hz)、7.08(1H、d、J=7.8Hz)、7.23(1H、s)。

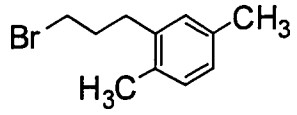
(62-2)3-(2,5-二甲基苯基)-1-丙醇之合成(化合物62-2)



將化合物62-1(1.70g)與10%鈀碳(0.50g)之1,4-二噁烷(70ml)溶液在氫氣環境中在室溫9小時攪拌。將反應液以矽鈣石過濾後予以濃縮，藉此得到目標物(1.69g)之深綠色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.30(1H、brs)、1.81-1.88(2H、m)、2.27(3H、s)、2.29(3H、s)、2.64-2.68(2H、m)、3.70-3.72(2H、m)、6.92(1H、d、J=7.6Hz)、6.97(1H、s)、7.03(1H、d、J=7.6Hz)。

(62-3)1-(3-溴丙基)-2,5-二甲基苯之合成(化合物62-3)

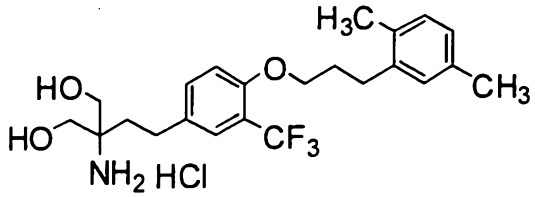


使化合物 62-2(1.64g)溶於二氯甲烷(33ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(2.90g)與 N-溴琥珀醯亞胺(1.95g)後，直接在冰冷下攪拌 3.5 小時。在反應液中加入水，並以二氯甲烷萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(僅己烷)精製後，得到目標物(1.97g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.98-2.05(2H、m)、2.21(3H、s)、2.23(3H、s)、2.65(2H、t、J=7.9Hz)、3.56(2H、t、J=6.4Hz)、6.90(1H、d、J=7.5Hz)、6.95(1H、s)、7.02(1H、d、J=7.6Hz)。

(62-4)2-胺基-2-(2-{4-[3-(2,5-二甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物

62-4)



使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(494mg)、化合物 62-3(330mg)後，在 80℃攪拌 4 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。使所得之白色固體溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 3 個半小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(440mg)之白色粉末。

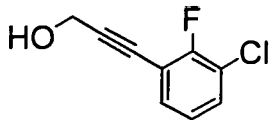
MS(ESI)m／z：426[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.75-1.79(2H、m)、1.90-1.96(2H、m)、2.20(3H、s)、2.21(3H、s)、2.59-2.63(2H、m)、2.69(2H、t、J=7.7Hz)、3.52(4H、d、J=5.1Hz)、4.09(2H、t、J=5.8Hz)、5.40(2H、t、J=5.2Hz)、6.89(1H、d、J=7.5Hz)、6.94(1H、s)、7.01(1H、d、J=7.6Hz)、7.18(1H、d、J=8.6Hz)、7.45(1H、d、J=8.6Hz)、7.48(1H、s)、7.84(3H、brs)。

實施例63

2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-氯-2-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

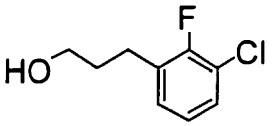
(63-1)3-(3-氯-2-氟苯基)-2-丙炔-1-醇之合成(化合物63-1)



將3-氯-2-氟碘苯(5.00g)、碘化銅(I)(74.3mg)、三苯膦(256mg)、參(二(苯亞甲基)丙酮)二鈀(0)氯仿加成物(404mg)、丙炔醇(1.27ml)、二異丙基乙基胺(13.6ml)及四氫呋喃(90ml)之混合物在室溫攪拌8小時。將反應液加入食鹽水中，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=99：1至80：20)精製後，得到目標物(3.15g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.73(1H、t、J=6.3Hz)、4.54(2H、d、J=6.3Hz)、7.04(1H、t、J=7.8Hz)、7.31-7.39(2H、m)。

(63-2)3-(3-氯-2-氟苯基)-1-丙醇之合成(化合物63-2)

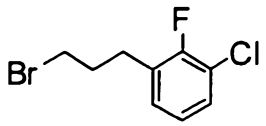


將化合物63-1(3.15g)與參(三苯膦)氯化銠(I)(3.00g)之甲苯(90ml)懸浮液在氫氣環境中在60℃攪拌11小時。將反應液濃縮後，加入二異丙醚，並以矽鈣石過濾。將濾液濃縮後，將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=99：1至80：20)精製後，得到目標物(2.48g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.36(1H、brs)、1.88(2H、quint、J=7.0Hz)、2.77(2H、t、J=7.9Hz)、3.68(2H、t、J=6.3Hz)、7.00(1H、t、J=7.9Hz)、7.09-7.13(1H、m)、7.22-7.26(1H、

m)。

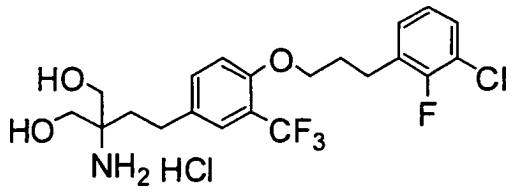
(63-3)1-(3-溴丙基)-3-氯-2-氟苯之合成(化合物63-3)



使化合物 63-2(2.48g)溶於二氯甲烷(45ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(3.80g)與 N-溴琥珀醯亞胺(2.57g)後，直接在冰冷下攪拌 2 小時。在反應液中加入水，並以二氯甲烷萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(僅己烷)精製後，得到目標物(2.88g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：2.06-2.13(2H、m)、2.79(2H、t、J=7.8Hz)、3.54(2H、t、J=6.4Hz)、7.17(1H、t、J=8.0Hz)、7.30(1H、dd、J=7.5、1.0Hz)、7.44(1H、dd、J=8.1、1.4Hz)。

(63-4)2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-氯-2-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物63-4)



使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(494mg)、化合物 63-3(330mg)後，在 80℃攪拌 3 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，將

溶劑減壓餾去。使所得之白色固體溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 3 個半小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(467mg)之白色粉末。

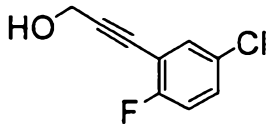
MS(ESI)m／z：450[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.75-1.79(2H、m)、1.99-2.05(2H、m)、2.59-2.63(2H、m)、2.83(2H、t、J=7.7Hz)、3.52(4H、d、J=5.2Hz)、4.08(2H、t、J=5.9Hz)、5.41(2H、t、J=5.1Hz)、7.14-7.18(2H、m)、7.26(1H、dd、J=7.8、1.2Hz)、7.41-7.46(2H、m)、7.48(1H、s)、7.85(3H、brs)。

實施例64

2-胺基-2-(2-{4-[3-(5-氯-2-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(64-1)3-(5-氯-2-氟苯基)-2-丙炔-1-醇之合成(化合物64-1)

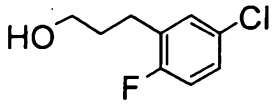


將 5-氯-2-氟碘苯(5.00g)、碘化銅(I)(74.3mg)、三苯膦(256mg)、參(二(苯亞甲基)丙酮)二鈀(0)氯仿加成物(404mg)、丙炔醇(1.27ml)、二異丙基乙基胺(13.6ml)及四氫呋喃(100ml)之混合物在室溫攪拌 8 小時。將反應液加入食鹽水中，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=99：1 至 80：20)精製後，得到目

標物(2.82g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.71(1H、t、J=6.3Hz)、4.53(2H、d、J=6.3Hz)、7.02(1H、t、J=8.7Hz)、7.25-7.29(1H、m)、7.41(1H、dd、J=2.8、6.2Hz)。

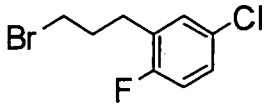
(64-2)3-(5-氯-2-氟苯基)-1-丙醇之合成(化合物64-2)



將化合物64-1(2.81g)與參(三苯膦)氯化銠(I)(3.00g)之甲苯(90ml)懸浮液在氫氣環境中在60℃攪拌11小時。將反應液濃縮後，加入二異丙醚，並以矽鈣石過濾。將濾液濃縮後，將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=99：1至80：20)精製後，得到目標物(2.31g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.36(1H、brs)、1.84-1.91(2H、m)、2.72(2H、t、J=7.7Hz)、3.68(2H、t、J=6.3Hz)、6.95(1H、t、J=9.0Hz)、7.12-7.16(1H、m)、7.19(1H、dd、J=2.6、6.5Hz)。

(64-3)1-(3-溴丙基)-5-氯-2-氟苯之合成(化合物64-3)

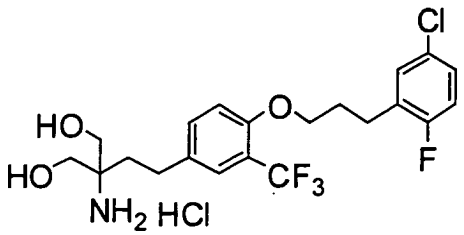


使化合物 64-2(2.28g)溶於二氯甲烷(40ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(3.50g)與 N-溴琥珀醯亞胺(2.37g)後，直接在冰冷下攪拌 5 小時。在反應液中加入水，並以二氯甲烷萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥後，

將溶劑減壓餾去。將加入二乙醚而析出之氧化三苯膦經由過濾去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(僅己烷)精製後，得到目標物(2.70g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：2.05-2.12(2H、m)、2.74(2H、t、J=7.8Hz)、3.53(2H、t、J=6.4Hz)、7.22(1H、t、J=9.0Hz)、7.32(1H、ddd、J=8.6、4.4、2.7Hz)、7.41(1H、dd、J=6.4、2.7Hz)。

(64-4)2-胺基-2-(2-{4-[3-(5-氯-2-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物64-4)



使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(494mg)、化合物 64-3(360mg)後，在 80℃攪拌 4 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。使所得之白色固體溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 4 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(478mg)之白色粉末。

MS(ESI)m／z：450[M＋H]

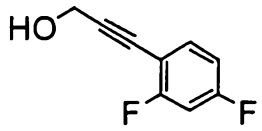
^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.79(2H、m)、1.98-2.05

(2H、m)、2.58-2.63(2H、m)、2.78(2H、t、J=7.8Hz)、3.52(4H、d、J=5.0Hz)、4.08(2H、t、J=5.8Hz)、5.40(2H、t、J=5.0Hz)、7.16-7.23(2H、m)、7.32(1H、ddd、J=8.6、4.4、2.7Hz)、7.36(1H、dd、J=6.5、2.7Hz)、7.44(1H、d、J=8.6Hz)、7.47(1H、s)、7.83(3H、brs)。

實施例65

2-胺基-2-(2-{4-[3-(2,4-二氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

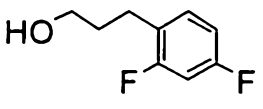
(65-1)3-(2,4-二氟苯基)-2-丙炔-1-醇之合成(化合物65-1)



將2,4-二氟碘苯(5.00g)、碘化銅(I)(79.4mg)、三苯膦(273mg)、參(二(苯亞甲基)丙酮)二鈀(0)氯仿加成物(432mg)、丙炔醇(1.35ml)、二異丙基乙基胺(14.5ml)及四氫呋喃(80ml)之混合物在室溫攪拌15小時。將反應液加入食鹽水中，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=99：1至80：20)精製後，得到目標物(1.03g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.71(1H、t、J=6.2Hz)、4.52(2H、d、J=6.2Hz)、6.81-6.88(2H、m)、7.39-7.45(1H、m)。

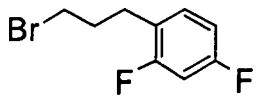
(65-2)3-(2,4-二氟苯基)-1-丙醇之合成(化合物65-2)



將化合物65-1(1.03g)與10%鈀碳(0.50g)之1,4-二噁烷(60ml)溶液在氫氣環境中在室溫攪拌9小時。將反應液以矽鈣石過濾後予以濃縮，藉此得到目標物(0.99g)之深綠色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.32(1H、brs)、1.85(2H、quint、J=7.0Hz)、2.71(2H、t、J=7.6Hz)、3.67(2H、t、J=6.1Hz)、6.75-6.83(2H、m)、7.13-7.19(1H、m)。

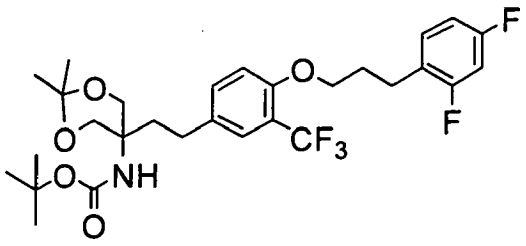
(65-3)1-(3-溴丙基)-2,4-二氟苯之合成(化合物65-3)



使化合物 65-2(940mg)溶於二氯甲烷(10ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(1.58g)與 N-溴琥珀醯亞胺(1.07g)後，直接在冰冷下攪拌 1 小時、在室溫攪拌 1 小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚(50ml)，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(僅己烷)精製後，得到目標物(1.03g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.10-2.17(2H、m)、2.78(2H、t、J=7.4Hz)、3.39(2H、t、J=6.6Hz)、6.75-6.83(2H、m)、7.14-7.21(1H、m)。

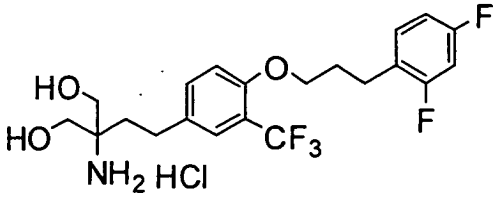
(65-4)[5-(2-{4-[3-(2,4-二氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物65-4)



使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(494mg)、化合物 65-3(336mg)後，在 80℃攪拌 1 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(730mg)之白色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.43(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.93-1.98(2H、m)、2.05-2.11(2H、m)、2.52-2.57(2H、m)、2.82(2H、t、J=7.4Hz)、3.69(2H、d、J=11.7Hz)、3.89(2H、d、J=11.7Hz)、3.98(2H、t、J=5.9Hz)、4.99(1H、brs)、6.75-6.81(2H、m)、6.84(1H、d、J=8.5Hz)、7.12-7.18(1H、m)、7.26-7.28(1H、m)、7.37(1H、d、J=1.8Hz)。

(65-5)2-胺基-2-(2-{4-[3-(2,4-二氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物 65-5)



使化合物 65-4(730mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 2 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(480mg)之白色粉末。

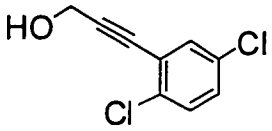
MS(ESI)m／z：434[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.79(2H、m)、1.97-2.01(2H、m)、2.58-2.63(2H、m)、2.76(2H、t、J=7.5Hz)、3.52(4H、d、J=5.0Hz)、4.06(2H、t、J=5.9Hz)、5.39(2H、t、J=5.0Hz)、7.02(1H、td、J=8.5、2.4Hz)、7.15-7.20(2H、m)、7.28-7.34(1H、m)、7.44(1H、d、J=8.5Hz)、7.48(1H、d、J=1.5Hz)、7.81(3H、brs)。

實施例66

2-胺基-2-(2-{4-[3-(2,5-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

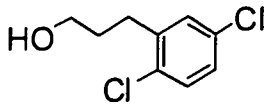
(66-1)3-(2,5-二氯苯基)-2-丙炔-1-醇之合成(化合物66-1)



將2,5-二氯碘苯(5.00g)、碘化銅(I)(69.8mg)、三苯膦(240mg)、參(二(苯亞甲基)丙酮)二鈀(0)氯仿加成物(378mg)、丙炔醇(1.19ml)、二異丙基乙基胺(12.8ml)及四氫呋喃(100ml)之混合物在室溫攪拌25小時。將反應液加入食鹽水中，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=100：0至80：20)精製後，得到目標物(3.38g)之茶色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.74(1H、t、J=6.3Hz)、4.55(2H、d、J=6.3Hz)、7.23(1H、dd、J=2.3、8.6Hz)、7.32(1H、d、J=8.6Hz)、7.46(1H、d、J=2.3Hz)。

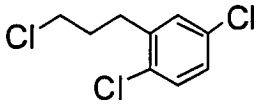
(66-2)3-(2,5-二氯苯基)-1-丙醇之合成(化合物66-2)



將化合物66-1(3.38g)與參(三苯膦)氯化銠(I)(1.80g)之甲苯(80ml)懸浮液在氫氣環境中在60℃攪拌10小時。將反應液濃縮後，加入二異丙醚，並以矽鈣石過濾。將濾液濃縮後，將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=99：1至80：20)精製後，得到目標物(2.74g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.36(1H、brs)、1.85-1.92(2H、m)、2.81(2H、t、J=7.8Hz)、3.70(2H、t、J=6.2Hz)、7.12(1H、dd、J=2.5、8.6Hz)、7.24(1H、d、J=2.5Hz)、7.27(1H、d、J=8.6Hz)。

(66-3)1-(3-氯丙基)-2,5-二氯苯之合成(化合物66-3)

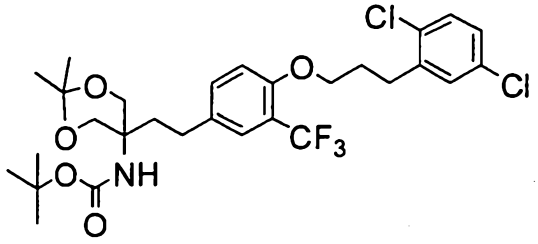


使化合物66-2(1.73g)溶於二氯甲烷(20ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(2.43g)與N-氯琥珀醯亞胺(1.24g)後，直接在冰冷下攪拌1小時、在室溫攪拌2個半小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚(50ml)，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(僅己烷)精製後，得到目標物(1.76g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.05-2.13(2H、m)、2.87(2H、t、

J=7.4Hz)、3.56(2H、t、J=6.5Hz)、7.12-7.16(1H、m)、7.23-7.29(2H、m)。

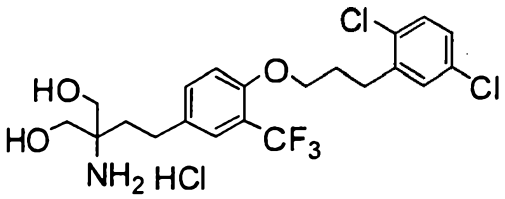
(66-4)[5-(2-{4-[3-(2,5-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物66-4)



使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(494mg)、化合物 66-3(320mg)後，在 80℃攪拌 7 個半小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(740mg)之淡黃色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.43(3H、s)、1.44(3H、s)、1.48(9H、s)、1.94-1.98(2H、m)、2.04-2.13(2H、m)、2.52-2.57(2H、m)、2.89-2.94(2H、m)、3.69(2H、d、J=11.7Hz)、3.89(2H、d、J=11.7Hz)、4.03(2H、t、J=5.9Hz)、4.99(1H、brs)、6.86(1H、d、J=8.5Hz)、7.13(1H、td、J=8.5、2.4Hz)、7.21-7.29(3H、m)、7.38(1H、d、J=1.8Hz)。

(66-5)2-胺基-2-(2-{4-[3-(2,5-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物66-5)



使化合物 66-4(740mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 2 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(500mg)之白色粉末。

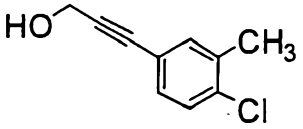
MS(ESI)m／z：466[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.79(2H、m)、1.98-2.06(2H、m)、2.58-2.63(2H、m)、2.87(2H、t、J=7.7Hz)、3.52(4H、d、J=5.0Hz)、4.10(2H、t、J=5.9Hz)、5.40(2H、t、J=5.1Hz)、7.19(1H、d、J=8.5Hz)、7.32(1H、dd、J=8.5、2.7Hz)、7.41-7.80(4H、m)、7.83(3H、brs)。

實施例67

2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-氯-3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(67-1)3-(4-氯-3-甲基苯基)-2-丙炔-1-醇之合成(化合物67-1)

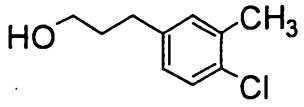


將2-氯-5-碘甲苯(5.00g)、碘化銅(I)(75.4mg)、三苯膦(260mg)、參(二(苯亞甲基)丙酮)二鈀(0)氯仿加成物(410mg)、丙炔醇(1.29ml)、二異丙基乙基胺(13.8ml)及四氫呋喃(80ml)之混合物在室溫攪拌8小時。將反應液加入食鹽水中，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無

水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=99：1至80：20)精製後，得到目標物(3.08g)之茶色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.65(1H、t、J=6.1Hz)、2.34(3H、s)、4.48(2H、d、J=6.1Hz)、7.19(1H、dd、J=1.5、8.3Hz)、7.27(1H、d、J=8.3Hz)、7.31(1H、d、J=1.5Hz)。

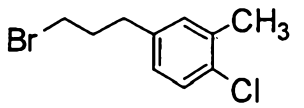
(67-2)3-(4-氯-3-甲基苯基)-1-丙醇之合成(化合物67-2)



將化合物67-1(3.08g)與參(三苯膦)氯化銠(I)(3.00g)之甲苯(70ml)懸浮液在氫氣環境中在65℃攪拌11小時。將反應液濃縮後，加入二異丙醚，並以矽鈣石過濾。將濾液濃縮後，將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=99：1至75：25)精製後，得到目標物(2.49g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.28(1H、brs)、1.83-1.90(2H、m)、2.34(3H、s)、2.65(2H、t、J=7.7Hz)、3.67(2H、t、J=6.3Hz)、6.96(1H、dd、J=1.6、8.2Hz)、7.06(1H、d、J=1.6Hz)、7.24(1H、d、J=8.2Hz)。

(67-3)1-(3-溴丙基)-4-氯-3-甲基苯之合成(化合物67-3)

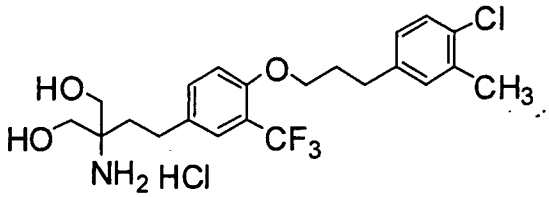


使化合物 67-2(2.49g)溶於二氯甲烷(45ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(3.90g)與 N-溴琥珀醯亞胺(2.64g)後，

直接在冰冷下攪拌 2 個半小時。在反應液中加入水，並以二氯甲烷萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(僅己烷)精製後，得到目標物(2.99g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：2.05-2.11(2H、m)、2.30(3H、s)、2.66(2H、t、J=7.8Hz)、3.50(2H、t、J=6.6Hz)、7.06(1H、dd、J=8.0、1.8Hz)、7.20(1H、d、J=1.3Hz)、7.31(1H、d、J=8.0Hz)。

(67-4)2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-氯-3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物 67-4)



使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(494mg)、化合物 67-3(355mg)後，在 80℃攪拌 2 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。使所得之淡白色固體溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 3 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(433mg)之白色粉末。

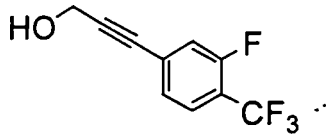
MS(ESI)m／z：446[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.78(2H、m)、1.97-2.04(2H、m)、2.28(3H、s)、2.62-2.58(2H、m)、2.70(2H、t、J=7.6Hz)、3.52(4H、d、J=5.2Hz)、4.04(2H、t、J=6.1Hz)、5.40(2H、t、J=5.2Hz)、7.03(1H、dd、J=8.3、1.9Hz)、7.16(1H、d、J=8.6Hz)、7.18(1H、s)、7.31(1H、d、J=8.0Hz)、7.43(1H、d、J=8.5Hz)、7.47(1H、d、J=1.8Hz)、7.82(3H、brs)。

實施例68

2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-氟-4-三氟甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(68-1)3-(3-氟-4-三氟甲基苯基)-2-丙炔-1-醇之合成(化合物68-1)

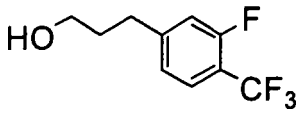


將2-氟-4-碘三氟甲苯(5.00g)、碘化銅(I)(65.5mg)、三苯膦(226mg)、參(二(苯亞甲基)丙酮)二鈀(0)氯仿加成物(356mg)、丙炔醇(1.12ml)、二異丙基乙基胺(12.0ml)及四氫呋喃(80ml)之混合物在室溫攪拌11小時。將反應液加入食鹽水中，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=99：1至80：20)精製後，得到目標物(3.08g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.73(1H、t、J=6.2Hz)、4.52(2H、d、J=6.2Hz)、7.25(1H、d、J=10.0Hz)、7.30(1H、d、

J=8.2Hz)、7.55(1H、t、J=7.7Hz)。

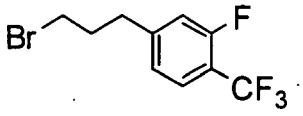
(68-2)3-(3-氟-4-三氟甲基苯基)-1-丙醇之合成(化合物68-2)



將化合物68-1(3.08g)與10%鈀碳(1.50g)之1,4-二噁烷(70ml)溶液在氫氣環境中在室溫攪拌8小時。將反應液以矽鈣石過濾後予以濃縮，藉此得到目標物(2.83g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.34(1H、brs)、1.86-1.93(2H、m)、2.78(2H、t、J=7.8Hz)、3.69(2H、t、J=6.2Hz)、7.03-7.08(2H、m)、7.51(1H、t、J=7.7Hz)。

(68-3)1-(3-溴丙基)-3-氟-4-三氟甲基苯之合成(化合物68-3)

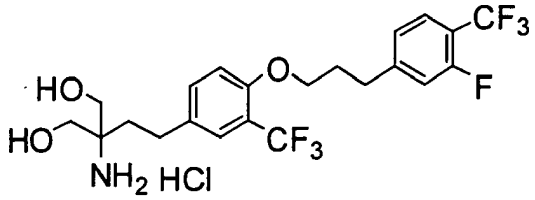


使化合物 68-2(2.83g)溶於二氯甲烷(42ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(3.67g)與 N-溴琥珀醯亞胺(2.56g)後，直接在冰冷下攪拌 2 小時。在反應液中加入水，並以二氯甲烷萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(僅己烷)精製後，得到目標物(2.87g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：2.11-2.18(2H、m)、2.82(2H、t、

J=7.8Hz)、3.53(2H、t、J=6.8Hz)、7.29(1H、d、J=8.0Hz)、7.41(1H、d、J=12.1Hz)、7.70(1H、t、J=8.0Hz)。

(68-4)2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-氟-4-三氟甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物68-4)



使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(494mg)、化合物 68-3(410mg)後，在 80℃攪拌 3 個半小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。使所得之白色固體溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 3 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(458mg)之白色粉末。

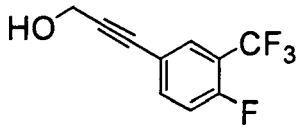
MS(ESI)m／z：484[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.78(2H、m)、2.04-2.11(2H、m)、2.58-2.62(2H、m)、2.85(2H、t、J=7.6Hz)、3.52(4H、d、J=5.1Hz)、4.06(2H、t、J=6.1Hz)、5.40(2H、t、J=5.1Hz)、7.18(1H、d、J=8.5Hz)、7.25(1H、d、J=8.0Hz)、7.38(1H、d、J=12.2Hz)、7.44(1H、d、J=8.5Hz)、7.48(1H、s)、7.70(1H、t、J=8.0Hz)、7.83(3H、brs)。

實施例69

2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-氟-3-三氟甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

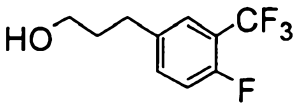
(69-1)3-(4-氟-3-三氟甲基苯基)-2-丙炔-1-醇之合成(化合物69-1)



將2-氟-5-碘三氟甲苯(5.00g)、碘化銅(I)(65.5mg)、三苯膦(226mg)、參(二(苯亞甲基)丙酮)二鈀(0)氯仿加成物(356mg)、丙炔醇(1.12ml)、二異丙基乙基胺(12.0ml)及四氫呋喃(80ml)之混合物在室溫攪拌11小時。將反應液加入食鹽水中，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=99：1至80：20)精製後，得到目標物(3.26g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.69(1H、t、J=6.2Hz)、4.50(2H、d、J=6.2Hz)、7.16(1H、t、J=9.3Hz)、7.58-7.62(1H、m)、7.69(1H、dd、J=1.4、6.8Hz)。

(69-2)3-(4-氟-3-三氟甲基苯基)-1-丙醇之合成(化合物69-2)

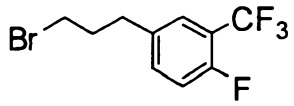


將化合物69-1(3.26g)與10%鈀碳(1.50g)之1,4-二噁烷(70ml)溶液在氫氣環境中在室溫攪拌8小時。將反應液以矽鈣石過濾後予以濃縮，藉此得到目標物(3.01g)之茶色油

狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.33(1H、brs)、1.85-1.92(2H、m)、2.75(2H、t、J=7.8Hz)、3.68(2H、t、J=6.2Hz)、7.09-7.13(1H、m)、7.34-7.38(1H、m)、7.41-7.43(1H、m)。

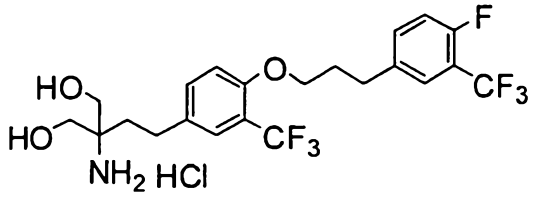
(69-3)1-(3-溴丙基)-4-氟-3-三氟甲基苯之合成(化合物69-3)



使化合物 69-2(3.05g)溶於二氯甲烷(46ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(4.00g)與 N-溴琥珀醯亞胺(2.69g)後，直接在冰冷下攪拌 1 個半小時。在反應液中加入水，並以二氯甲烷萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(僅己烷)精製後，得到目標物(2.86g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：2.08-2.15(2H、m)、2.79(2H、t、J=7.8Hz)、3.51(2H、t、J=6.5Hz)、7.43(1H、dd、J=10.5、8.4Hz)、7.59-7.64(2H、m)。

(69-4)2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-氟-3-三氟甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物69-4)



使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(494mg)、化合物 69-3(410mg)後，在 80℃攪拌 2 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。使所得之白色固體溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 3 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(467mg)之白色粉末。

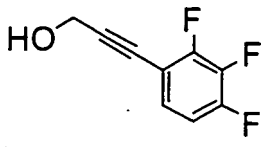
MS(ESI)m／z：484[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.78(2H、m)、2.02-2.08(2H、m)、2.54-2.62(2H、m)、2.82(2H、t、J=7.6Hz)、3.52(4H、d、J=5.2Hz)、4.04(2H、t、J=6.1Hz)、5.40(2H、t、J=5.2Hz)、7.17(1H、d、J=8.6Hz)、7.40-7.45(2H、m)、7.47(1H、d、J=1.8Hz)、7.56-7.59(2H、m)、7.82(3H、brs)。

實施例70

2-胺基-2-(2-{4-[3-(2,3,4-三氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(70-1)3-(2,3,4-三氟苯基)-2-丙炔-1-醇之合成(化合物 70-1)

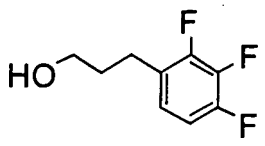


將2,3,4-三氟碘苯(5.00g)、碘化銅(I)(73.9mg)、三苯膦(254mg)、參(二(苯亞甲基)丙酮)二鈀(0)氯仿加成物(402mg)、丙炔醇(1.26ml)、二異丙基乙基胺(13.5ml)及四

氫呋喃(100ml)之混合物在室溫攪拌17小時。將反應液加入食鹽水中，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=99：1至80：20)精製後，得到目標物(3.14g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.73(1H、t、J=6.3Hz)、4.53(2H、d、J=6.3Hz)、6.90-6.97(1H、m)、7.13-7.19(1H、m)。

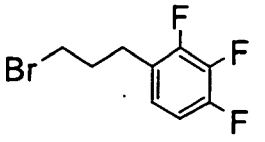
(70-2)3-(2,3,4-三氟苯基)-1-丙醇之合成(化合物70-2)



將化合物70-1(3.14g)與10%鈀碳(1.50g)之1,4-二噁烷(70ml)溶液在氫氣環境中在室溫攪拌9小時。將反應液以矽鈣石過濾後予以濃縮，藉此得到目標物(2.88g)之深綠色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.34(1H、brs)、1.83-1.90(2H、m)、2.74(2H、t、J=7.6Hz)、3.68(2H、t、J=6.2Hz)、6.85-6.94(2H、m)。

(70-3)1-(3-溴丙基)-2,3,4-三氟苯之合成(化合物70-3)

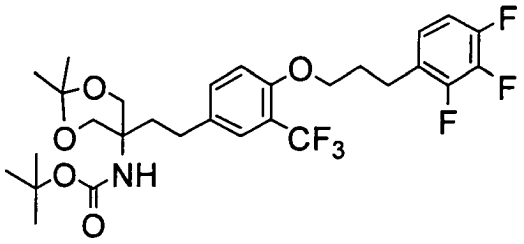


使化合物 70-2(2.90g)溶於二氯甲烷(20ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(4.40g)與 N-溴琥珀醯亞胺(2.99g)後，直接在冰冷下攪拌 1 小時、在室溫攪拌 1 小時。將反應液

以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚(100ml)，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(僅己烷)精製後，得到目標物(3.14g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.11-2.18(2H、m)、2.81(2H、t、J=7.3Hz)、3.39(2H、t、J=6.4Hz)、6.88-6.94(2H、m)。

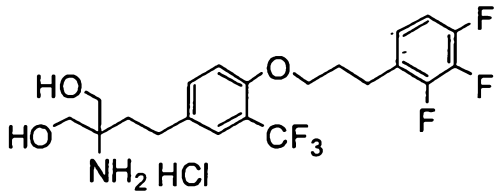
(70-4)[5-(2-{4-[3-(2,3,4-三氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物70-4)



使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(494mg)、化合物 70-3(362mg)後，在 80℃攪拌 1 個半小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(700mg)之白色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)1.43(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.93-1.98(2H、m)、2.07-2.12(2H、m)、2.52-2.56(2H、m)、2.86(2H、t、J=7.4Hz)、3.69(2H、d、J=11.7Hz)、3.89(2H、d、J=11.7Hz)、3.98(2H、t、J=5.8Hz)、4.99(1H、brs)、6.82-6.89(3H、m)、7.26-7.28(1H、m)、7.37(1H、d、J=1.8Hz)。

(70-5)2-胺基-2-(2-{4-[3-(2,3,4-三氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物70-5)



使化合物 70-4(700mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 2 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(520mg)之白色粉末。

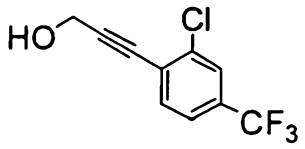
MS(ESI)m／z：452[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.79(2H、m)、1.97-2.05(2H、m)、2.58-2.63(2H、m)、2.80(2H、t、J=7.5Hz)、3.52(4H、d、J=5.2Hz)、4.07(2H、t、J=5.8Hz)、5.40(2H、t、J=5.1Hz)、7.12-7.18(2H、m)、7.24-7.26(1H、m)、7.45(1H、d、J=8.6Hz)、7.47(1H、s)、7.85(3H、brs)。

實施例71

2-胺基-2-(2-{4-[3-(2-氯-4-三氟甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(71-1)3-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-2-丙炔-1-醇之合成(化合物71-1)

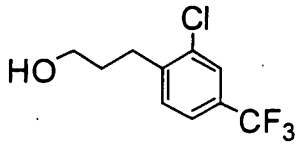


將 3-氯-4-碘三氟甲苯(5.00g)、碘化銅(I)(62.1mg)、三苯膦(214mg)、參(二(苯亞甲基)丙酮)二鈀(0)氯仿加成

物(337mg)、丙炔醇(1.06ml)、二異丙基乙基胺(11.4ml)及四氫呋喃(100ml)之混合物在室溫攪拌 17 小時。將反應液加入食鹽水中，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=99：1 至 80：20)精製後，得到目標物(3.05g)之茶色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.74(1H、t、J=6.3Hz)、4.58(2H、d、J=6.3Hz)、7.48(1H、d、J=8.5Hz)、7.59(1H、d、J=8.1Hz)、7.67(1H、s)。

(71-2)3-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-1-丙醇之合成(化合物71-2)

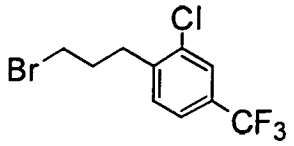


將化合物71-1(3.05g)與參(三苯膦)氯化銠(I)(3.00g)之甲苯(80ml)懸浮液在氫氣環境中在65℃攪拌11小時。將反應液濃縮後，加入二異丙醚，並以矽鈣石過濾。將濾液濃縮後，將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=99：1至70：30)精製後，得到目標物(2.52g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.35(1H、t、J=4.8Hz)、1.87-1.94(2H、m)、2.90(2H、t、J=7.8Hz)、3.71(2H、q、J=5.6Hz)、7.37(1H、d、J=8.0Hz)、7.45(1H、d、J=8.0Hz)、7.62(1H、s)。

(71-3)1-(3-溴丙基)-2-氯-4-三氟甲基苯之合成(化合物

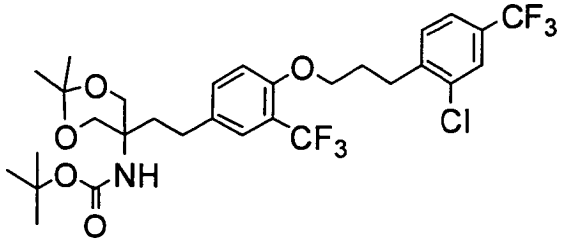
71-3)



使化合物 71-2(2.48g)溶於二氯甲烷(30ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(3.00g)與 N-溴琥珀醯亞胺(2.03g)後，直接在冰冷下攪拌 1 小時、在室溫攪拌 16 小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚(100ml)，將析出之氧化三苯膦經由而過濾去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(僅己烷)精製後，得到目標物(2.79g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.16-2.23(2H、m)、2.97(2H、t、J=7.5Hz)、3.43(2H、t、J=6.4Hz)、7.39(1H、d、J=8.0Hz)、7.46(1H、d、J=8.0Hz)、7.62(1H、s)。

(71-4)[5-(2-{4-[3-(2-氯-4-三氟甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 71-4)

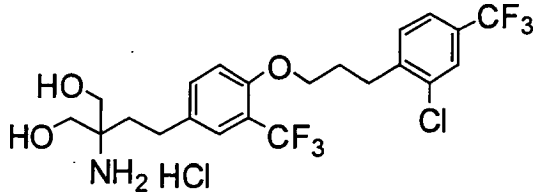


使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(494mg)、化合物 71-3(431mg)後，在 80℃攪拌 1 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將

溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(790mg)之白色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)1.43(3H、s)、1.44(3H、s)、1.48(9H、s)、1.93-1.99(2H、m)、2.12-2.23(2H、m)、2.52-2.57(2H、m)、3.02(2H、brt、J=6.6Hz)、3.70(2H、d、J=11.6Hz)、3.89(2H、d、J=11.6Hz)、4.02(2H、brs)、5.00(1H、brs)、6.85(1H、d、J=8.4Hz)、7.26-7.28(1H、m)、7.33-7.45(3H、m)、7.64(1H、brs)。

(71-5)2-胺基-2-(2-{4-[3-(2-氯-4-三氟甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物71-5)



使化合物 71-4(790mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 2 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(560mg)之白色粉末。

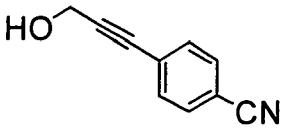
MS(ESI)m／z：500[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.79(2H、m)、2.02-2.08(2H、m)、2.58-2.63(2H、m)、3.06(2H、t、J=7.7Hz)、3.52(4H、d、J=5.0Hz)、4.12(2H、t、J=5.8Hz)、5.40(2H、t、J=5.1Hz)、7.19(1H、d、J=8.5Hz)、7.45(1H、d、J=8.5Hz)、7.48(1H、s)、7.57(1H、d、J=8.0Hz)、7.68(1H、d、J=7.5Hz)、7.77-7.89(4H、m)。

實施例72

2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-氰基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

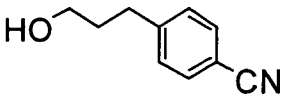
(72-1)3-(4-氰基苯基)-2-丙炔-1-醇之合成(化合物72-1)



將4-碘苯甲腈(10.0g)、碘化銅(I)(166mg)、三苯膦(572mg)、參(二(苯亞甲基)丙酮)二鈀(0)氯仿加成物(904mg)、丙炔醇(2.83ml)、二異丙基乙基胺(30.5ml)及四氫呋喃(170ml)之混合物在室溫攪拌23小時。將反應液加入食鹽水中，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=95：5至67：33)精製後，得到目標物(5.79g)之茶色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.72(1H、t、J=6.2Hz)、4.53(2H、d、J=6.2Hz)、7.52(2H、d、J=8.2Hz)、7.61(2H、d、J=8.2Hz)。

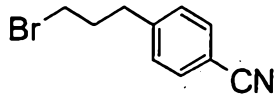
(72-2)3-(4-氰基苯基)-1-丙醇之合成(化合物72-2)



將化合物72-1(5.79g)與參(三苯膦)氯化銠(I)(5.00g)之甲苯(150ml)懸浮液在氫氣環境中在65℃攪拌15小時。將反應液濃縮後，加入二異丙醚，並以矽鈣石過濾。將濾液濃縮後，將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=99：1至50：50)精製後，得到目標物(4.20g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.36(1H、brs)、1.86-1.93(2H、m)、2.79(2H、t、J=7.8Hz)、3.68(2H、t、J=6.2Hz)、7.31(2H、d、J=8.2Hz)、7.58(2H、d、J=8.2Hz)。

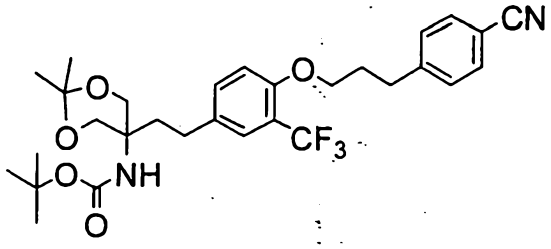
(72-3)1-(3-溴丙基)-4-氰基苯之合成(化合物72-3)



使化合物 72-2(4.22g)溶於二氯甲烷(30ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(7.58g)與 N-溴琥珀醯亞胺(5.14g)後，直接在冰冷下攪拌 2 小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚(100ml)，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法精製後，得到目標物(5.37g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.14-2.21(2H、m)、2.86(2H、t、J=7.5Hz)、3.39(2H、t、J=6.5Hz)、7.32(2H、d、J=8.2Hz)、7.60(2H、d、J=8.2Hz)。

(72-4)[5-(2-{4-[3-(4-氰基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物72-4)

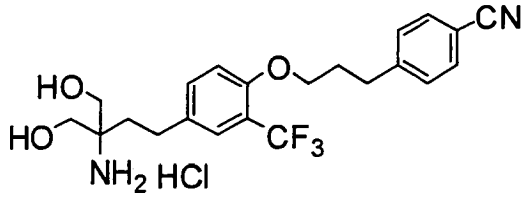


使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(494mg)、化合物 72-3(321mg)後，

在80℃攪拌2小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(750mg)之白色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.43(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.94-1.98(2H、m)、2.04-2.13(2H、m)、2.52-2.57(2H、m)、2.91(2H、t、J=7.5Hz)、3.69(2H、d、J=11.7Hz)、3.89(2H、d、J=11.7Hz)、3.97(2H、t、J=5.8Hz)、5.00(1H、brs)、6.86(1H、d、J=8.5Hz)、7.27-7.32(3H、m)、7.38(1H、d、J=1.8Hz)、7.56-7.60(2H、m)。

(72-5)2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-氰基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物72-5)



使化合物 72-4(750mg)溶於乙醇(10ml)與甲醇(10ml)之混合溶劑中，並加入對甲苯磺酸一水合物(0.041g)後，在室溫攪拌4個半小時。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。在所得之殘渣之二氯甲烷(15ml)溶液中加入含有氯化氫之二噁烷(4mol／l，5ml)後，在室溫攪拌4小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(390mg)之白色粉末。

MS(ESI)m／z：423[M+H]

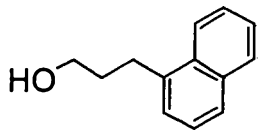
^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.79(2H、m)、2.02-2.06

(2H、m)、2.58-2.63(2H、m)、2.83(2H、t、J=7.5Hz)、3.52(4H、d、J=5.2Hz)、4.03(2H、t、J=6.1Hz)、5.36(2H、t、J=5.1Hz)、7.17(1H、d、J=8.6Hz)、7.40-7.48(4H、m)、7.76(2H、d、J=8.0Hz)、7.84(3H、brs)。

實施例73

2-胺基-2-(2-{4-[3-(1-萘基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(73-1)3-(1-萘基)-1-丙醇之合成(化合物73-1)

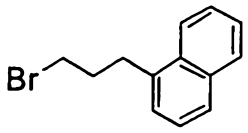


使 3-(1-萘基)丙烯酸(5.00g)溶於甲醇(30ml)與四氫呋喃(50ml)中，並加入 10%鈀碳(2.40g)後，在氫氣環境中，在室溫攪拌 13 小時。將反應容器內以氮氣取代後，將溶液過濾，並將濾液濃縮，得到白色固體 5.00g。使該白色固體溶於四氫呋喃(100ml)中，並在冰冷下滴入四氫呋喃-硼烷·四氫呋喃溶液(1mol／l，27.4ml)後，直接在冰冷下攪拌 1 小時，再在室溫攪拌 18 小時。在反應液中加入水、1M 鹽酸水溶液，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，然後以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法精製後，得到目標物(4.70g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.32(1H、brs)、2.00-2.07(2H、m)、3.19(2H、t、J=7.5Hz)、3.73-3.78(2H、m)、7.34-7.42(2H、m)、7.47-7.52(2H、m)、7.72(1H、d、J=8.2Hz)、

7.84-7.87(1H、m)、8.07(1H、d、J=8.2Hz)。

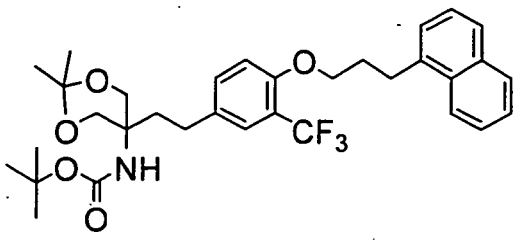
(73-2)1-(3-溴丙基)萘之合成(化合物73-2)



使化合物73-1(4.70g)溶於二氯甲烷(50ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(7.13g)與N-溴琥珀醯亞胺(4.84g)後，直接在冰冷下攪拌2小時，再在室溫攪拌15小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚(100ml)，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法精製後，得到目標物(5.67g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.27-2.34(2H、m)、3.26(2H、t、J=7.4Hz)、3.47(2H、t、J=6.5Hz)、7.35-7.43(2H、m)、7.46-7.55(2H、m)、7.74(1H、d、J=7.8Hz)、7.87(1H、d、J=7.8Hz)、8.05(1H、d、J=8.3Hz)。

(73-3)[2,2-二甲基-5-(2-{4-[3-(1-萘基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物73-3)

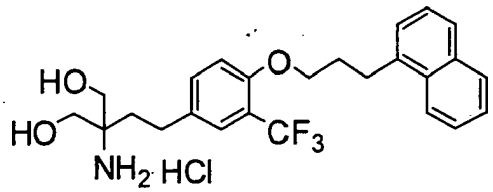


使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(494mg)、化合物 73-2(356mg)後，

在80℃攪拌1個半小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法精製後，得到目標物(620mg)之白色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.43(3H、s)、1.44(3H、s)、1.48(9H、s)、1.94-1.99(2H、m)、2.22-2.28(2H、m)、2.53-2.57(2H、m)、3.31(2H、t、J=7.6Hz)、3.70(2H、d、J=11.7Hz)、3.89(2H、d、J=11.7Hz)、4.06(2H、t、J=5.7Hz)、5.00(1H、brs)、6.85(1H、d、J=8.5Hz)、7.25-7.28(1H、m)、7.32-7.40(3H、m)、7.45-7.53(2H、m)、7.72(1H、d、J=7.9Hz)、7.84-7.87(1H、m)、8.12(1H、d、J=7.9Hz)。

(73-4)2-胺基-2-(2-{4-[3-(1-萘基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物73-4)



使化合物 73-3(620mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 1 個半小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(490mg)之白色粉末。

MS(ESI)m／z：448[M+H]

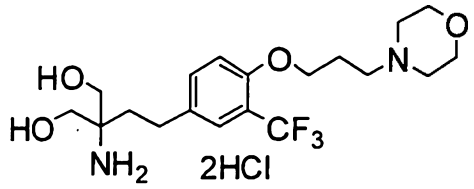
^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.76-1.80(2H、m)、2.09-2.14(2H、m)、2.60-2.65(2H、m)、3.21-3.25(2H、m)、3.53(4H、d、J=5.1Hz)、4.15(2H、t、J=5.8Hz)、5.42(2H、t、J=5.1Hz)、

7.19(1H、d、J=8.6Hz)、7.36(1H、d、J=6.7Hz)、7.41-7.47(2H、m)、7.50-7.54(3H、m)、7.79(1H、d、J=8.2Hz)、7.87(3H、brs)、7.92-7.94(1H、m)、8.10-8.13(1H、m)。

實施例74

2-胺基-2-(2-{4-[3-(嗎啉-4-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇二鹽酸鹽

(74-1)2-胺基-2-(2-{4-[3-(嗎啉-4-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇二鹽酸鹽之合成(化合物74-1)



使三苯膦(625mg)溶於四氫呋喃(30ml)中，並加入偶氮二甲酸二異丙酯(40%甲苯溶液，1.27ml)、4-(3-羥基丙基)嗎啉(0.347ml)與參考例化合物 2-6(500mg)後，在室溫攪拌4個半小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。使所得之殘渣溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 1 小時。將反應液濃縮後所得之殘渣 1g 中之 500mg 以 HPLC 精製，並將含有氯化氫之醚(1mol／l，5ml)加至所得之殘渣而生成鹽酸鹽後，將析出物濾取、乾燥，而得到目標物(80mg)之白色粉末。

MS(ESI)m／z：407[M+H]

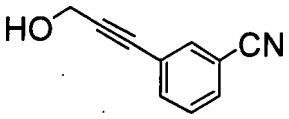
^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.79(2H、m)、2.18-2.29

(2H、m)、2.60-2.66(2H、m)、3.00-3.11(2H、m)、3.12-3.20(2H、m)、3.34-3.44(2H、m)、3.52(4H、s)、3.80-3.86(2H、m)、3.97(2H、d、J=11.3Hz)、4.18(2H、t、J=6.0Hz)、5.41(2H、brs)、7.22(1H、d、J=9.2Hz)、7.47-7.49(2H、m)、7.90(3H、brs)、11.3(1H、brs)。

實施例75

2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-氰基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

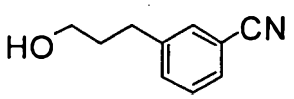
(75-1)3-(3-氰基苯基)-2-丙炔-1-醇之合成(化合物75-1)



將3-碘苯甲腈(10.0g)、碘化銅(I)(166mg)、三苯膦(572mg)、參(二(苯亞甲基)丙酮)二鈀(0)氯仿加成物(904mg)、丙炔醇(2.83ml)、二異丙基乙基胺(30.5ml)及四氫呋喃(170ml)之混合物在室溫攪拌23小時。將反應液加入食鹽水中，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=95：5至67：33)精製後，得到目標物(5.59g)之茶色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.76(1H、t、J=6.2Hz)、4.51(2H、d、J=6.2Hz)、7.44(1H、t、J=7.8Hz)、7.61(1H、d、J=7.8Hz)、7.65(1H、d、J=7.8Hz)、7.71(1H、s)。

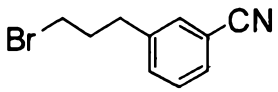
(75-2)3-(3-氰基苯基)-1-丙醇之合成(化合物75-2)



將化合物75-1(5.59g)與參(三苯膦)氯化銠(I)(5.00g)之甲苯(110ml)懸浮液在氫氣環境中在65℃攪拌15小時。將反應液濃縮後，加入二異丙醚，並以矽鈣石過濾。將濾液濃縮後，將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=95：5至50：50)精製後，得到目標物(4.24g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.41(1H、brs)、1.86-1.93(2H、m)、2.77(2H、t、J=7.8Hz)、3.68(2H、t、J=6.3Hz)、7.37-7.41(1H、m)、7.44-7.46(1H、m)、7.49-7.50(2H、m)。

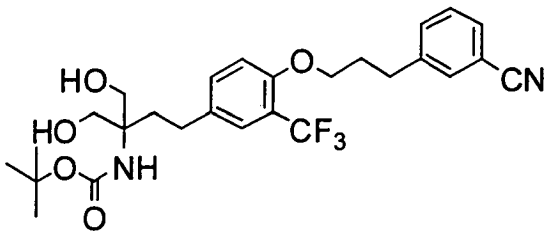
(75-3)1-(3-溴丙基)-3-氰基苯之合成(化合物75-3)



使化合物 75-2(4.45g)溶於二氯甲烷(95ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(8.13g)與 N-溴琥珀醯亞胺(5.51g)後，直接在冰冷下攪拌 2 小時。在反應液中加入水，並以二氯甲烷萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=10：1)精製後，得到目標物(5.44g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：2.09-2.16(2H、m)、2.77(2H、t、J=7.8Hz)、3.51(2H、t、J=6.8Hz)、7.51(1H、t、J=7.6Hz)、7.59(1H、d、J=7.8Hz)、7.68(1H、d、J=7.5Hz)、7.72(1H、s)。

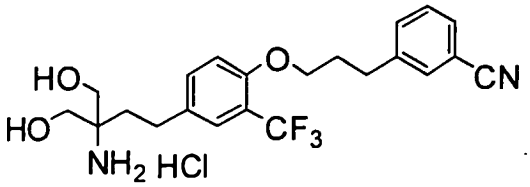
(75-4)[3-{4-[3-(3-氰基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-1,1-雙(羥基甲基)丙基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 75-4)



使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(493mg)、化合物 75-3(320mg)後，在 80℃攪拌 4 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。使所得之白色固體溶於乙醇(6ml)與甲醇(4ml)之混合溶劑中，並加入對甲苯磺酸一水合物(41mg)後，在室溫攪拌 7 小時。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯)精製後，得到目標物(480mg)之白色固體。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ (ppm)：1.62(9H、s)、2.01-2.05(2H、m)、2.21-2.30(2H、m)、3.03(2H、t、J=7.8Hz)、3.65(2H、dd、J=10.6、5.6Hz)、3.74(2H、dd、J=10.6、5.6Hz)、4.24-4.28(2H、m)、4.84(2H、t、J=5.8Hz)、6.28(1H、brs)、7.36(1H、d、J=8.5Hz)、7.60(1H、d、J=8.5Hz)、7.63(1H、s)、7.72(1H、t、J=7.7Hz)、7.78(1H、d、J=7.8Hz)、7.89(1H、d、J=7.3Hz)、7.92(1H、s)。

(75-5)2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-氰基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物75-5)



在化合物 75-4(100mg)中加入含有氯化氫之二噁烷(4mol／2ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將析出物濾取、乾燥，而得到目標物(70mg)之白色粉末。

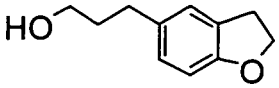
MS(ESI)m／z：423[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.78(2H、m)、2.02-2.09(2H、m)、2.57-2.62(2H、m)、2.80(2H、t、J=7.8Hz)、3.51(4H、d、J=5.0Hz)、4.05(2H、t、J=6.2Hz)、5.39(2H、t、J=5.2Hz)、7.17(1H、d、J=8.5Hz)、7.44(1H、d、J=8.6Hz)、7.47-7.49(1H、m)、7.51(1H、d、J=7.5Hz)、7.56(1H、d、J=7.8Hz)、7.67-7.69(2H、m)、7.82(3H、brs)。

實施例76

2-胺基-2-(2-{4-[3-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(76-1)3-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-1-丙醇之合成(化合物76-1)

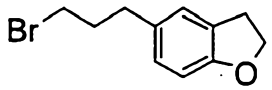


使 3-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)丙酸(2.00g)溶於四氫呋喃(20ml)中，並在冰冷下滴入四氫呋喃-硼烷・四氫呋喃溶液(1mol／l，11.5ml)後，直接在冰冷下攪拌 1 小時，再

在室溫攪拌16小時。在反應液中加入水、1M鹽酸水溶液，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，然後以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法精製後，得到目標物(1.91g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.21-1.26(1H、m)、1.82-1.89(2H、m)、2.63(2H、t、J=7.6Hz)、3.18(2H、t、J=8.6Hz)、3.65(2H、q、J=6.2Hz)、4.54(2H、t、J=8.7Hz)、6.71(1H、d、J=8.2Hz)、6.93(1H、d、J=7.7Hz)、7.03(1H、brs)。

(76-2)5-(3-溴丙基)-2,3-二氫苯并呋喃之合成(化合物76-2)

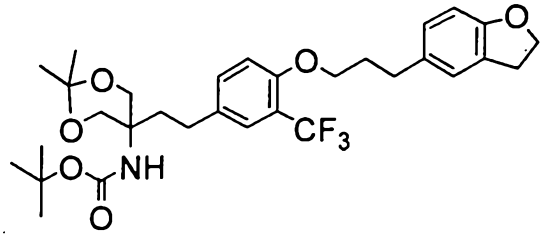


使化合物76-1(1.91g)溶於二氯甲烷(20ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(2.97g)與N-溴琥珀醯亞胺(2.01g)後，直接在冰冷下攪拌2小時，再在室溫攪拌15小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚(100ml)，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法精製後，得到目標物(2.31g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.08-2.16(2H、m)、2.70(2H、t、J=7.3Hz)、3.18(2H、t、J=8.7Hz)、3.39(2H、t、J=6.5Hz)、4.55(2H、t、J=8.7Hz)、6.71(1H、d、J=8.0Hz)、6.92(1H、d、J=8.0Hz)、7.03(1H、brs)。

(76-3)[5-(2-{4-[3-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)丙氧基]-3-

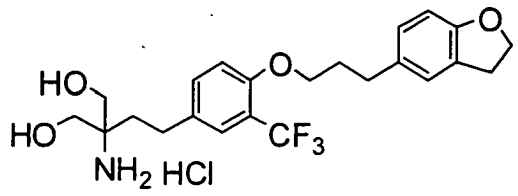
三氟甲基苯基}乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物76-3)



使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(494mg)、化合物 76-2(345mg)後，在 80℃攪拌 1 個半小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(740mg)之白色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.43(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.93-1.98(2H、m)、2.04-2.14(2H、m)、2.51-2.56(2H、m)、2.75(2H、t、J=7.5Hz)、3.17(2H、t、J=8.5Hz)、3.69(2H、d、J=11.7Hz)、3.89(2H、d、J=11.7Hz)、3.98(2H、t、J=6.0Hz)、4.51-4.57(2H、m)、4.99(1H、brs)、6.69(1H、d、J=8.0Hz)、6.85(1H、d、J=8.5Hz)、6.92(1H、d、J=8.0Hz)、7.03(1H、brs)、7.24-7.27(1H、m)、7.36(1H、brd、J=1.7Hz)。

(76-4)2-胺基-2-(2-{4-[3-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物76-4)



使化合物 76-3(740mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 1 個半小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(500mg)之白色粉末。

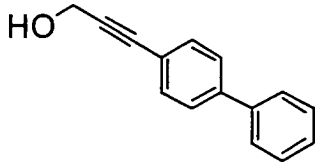
MS(ESI)m／z：440[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.79(2H、m)、1.92-1.99(2H、m)、2.59-2.67(4H、m)、3.12(2H、t、J=8.6Hz)、3.52(4H、brs)、4.03(2H、t、J=5.8Hz)、4.47(2H、t、J=8.6Hz)、5.40(2H、brs)、6.65(1H、d、J=8.2Hz)、6.87(1H、d、J=8.2Hz)、7.05(1H、brs)、7.15(1H、d、J=8.6Hz)、7.44(1H、d、J=8.6Hz)、7.48(1H、brs)、7.84(3H、brs)。

實施例77

2-胺基-2-(2-{4-[3-(聯苯-4-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(77-1)3-(4-聯苯)-2-丙炔-1-醇之合成(化合物77-1)

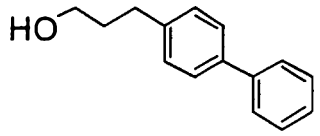


將4-碘聯苯(5.00g)、碘化銅(I)(68.0mg)、三苯膦(234mg)、參(二(苯亞甲基)丙酮)二鈀(0)氯仿加成物(370mg)、丙炔醇(1.16ml)、二異丙基乙基胺(12.4ml)及四氫呋喃(100ml)之混合物在室溫攪拌17小時。將反應液加入食鹽水中，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=99：1至60：40)精製後，得到目

標物(3.88g)之茶色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.65(1H、t、J=6.2Hz)、4.53(2H、d、J=6.2Hz)、7.34-7.38(1H、m)、7.45(2H、t、J=7.7Hz)、7.50-7.52(2H、m)、7.55-7.57(2H、m)、7.58-7.60(2H、m)。

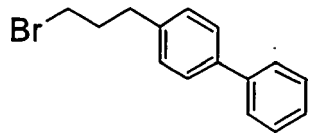
(77-2)3-(4-聯苯)-1-丙醇之合成(化合物77-2)



將化合物77-1(3.88g)與10%鈀碳(1.94g)之1,4-二噁烷(120ml)溶液在氫氣環境中在室溫攪拌9小時。將反應液以矽鈣石過濾後予以濃縮，並將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=99：1至60：40)精製後，得到目標物(2.09g)之白色粉末。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.29(1H、t、J=4.9Hz)、1.90-1.98(2H、m)、2.76(2H、t、J=7.7Hz)、3.72(2H、q、J=5.9Hz)、7.28(2H、d、J=8.0Hz)、7.31-7.35(1H、m)、7.43(2H、t、J=7.7Hz)、7.52-7.54(2H、m)、7.57-7.59(2H、m)。

(77-3)4-(3-溴丙基)聯苯之合成(化合物77-3)

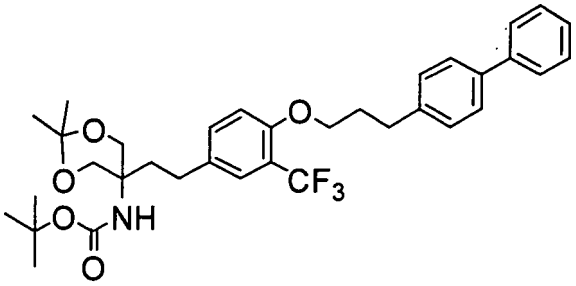


使化合物77-2(2.02g)溶於二氯甲烷(20ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(2.75g)與N-溴琥珀醯亞胺(1.87g)後，直接在冰冷下攪拌2小時、在室溫攪拌20小時。將反應液

以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚(100ml)，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(僅己烷)精製後，得到目標物(2.40g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.17-2.24(2H、m)、2.82(2H、t、J=7.4Hz)、3.43(2H、t、J=6.5Hz)、7.25-7.29(3H、m)、7.31-7.35(1H、m)、7.43(1H、t、J=7.7Hz)、7.52-7.54(2H、m)、7.57-7.59(2H、m)。

(77-4)[5-(2-{4-[3-(聯苯-4-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物77-4)

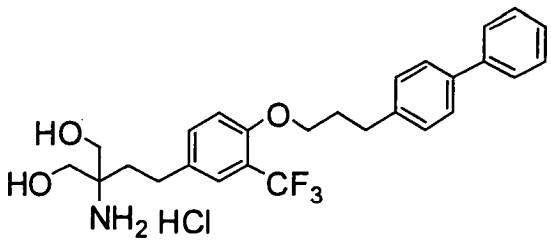


使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(494mg)、化合物 77-3(394mg)後，在 80℃攪拌 1 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(870mg)之白色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.43(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.93-1.98(2H、m)、2.13-2.16(2H、m)、2.52-2.57(2H、m)、2.88(2H、t、J=7.5Hz)、3.69(2H、d、J=11.7Hz)、3.89(2H、d、J=11.7Hz)、4.02(2H、t、J=5.9Hz)、5.00(1H、

brs)、6.85(1H、d、J=8.5Hz)、7.24-7.29(3H、m)、7.30-7.40(2H、m)、7.41-7.45(2H、m)、7.50-7.54(2H、m)、7.57-7.59(2H、m)。

(77-5)2-胺基-2-(2-{4-[3-(聯苯-4-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物77-5)



使化合物 77-4(870mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 1 個半小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(530mg)之白色粉末。

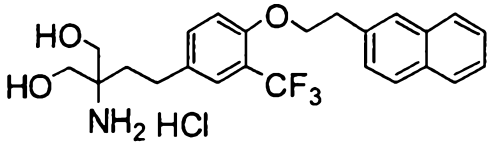
MS(ESI)m／z：474[M+H]

^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$)δ(ppm)：1.75-1.80(2H、m)、2.02-2.09(2H、m)、2.59-2.64(2H、m)、2.80(2H、t、J=7.5Hz)、3.52(4H、d、J=4.7Hz)、4.08(2H、t、J=5.9Hz)、5.40(2H、t、J=5.0Hz)、7.18(1H、d、J=8.6Hz)、7.30(2H、d、J=8.2Hz)、7.34(1H、t、J=7.5Hz)、7.24-7.47(3H、m)、7.49(1H、brs)、7.59(2H、d、J=8.2Hz)、7.64(2H、d、J=7.5Hz)、7.85(3H、brs)。

實施例 78

2-胺基-2-(2-{4-[2-(2-萘基)乙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(78-1)2-胺基-2-(2-{4-[2-(2-萘基)乙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物78-1)



使三苯膦(1.25g)溶於四氫呋喃(20ml)中，並加入偶氮二甲酸二異丙酯(40%甲苯溶液，2.51ml)、2-萘乙醇(838mg)與參考例化合物 2-6(1.00g)後，在室溫攪拌 20 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。使所得之殘渣溶於乙醇(20ml)中，並加入濃鹽酸(2.0ml)後，在 80℃攪拌 1 個半小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到白色粉末。將該白色粉末以 HPLC 精製，並將含有氯化氫之醚(1mol／l，15ml)加至所得之殘渣而生成鹽酸鹽後，將析出物濾取、乾燥，而得到目標物(790mg)之白色粉末。

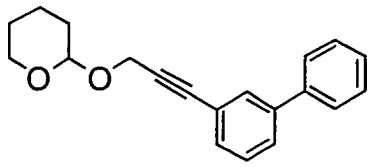
MS(ESI)m／z：434[M+H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.72-1.77(2H、m)、2.57-2.61(2H、m)、3.20(2H、t、J=6.5Hz)、3.50(4H、d、J=4.5Hz)、4.37(2H、t、J=6.5Hz)、5.37(2H、t、J=4.9Hz)、7.24(1H、d、J=8.4Hz)、7.43-7.51(5H、m)、7.77(3H、brs)、7.81-7.89(4H、m)。

實施例79

2-胺基-2-(2-{4-[3-(聯苯-3-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

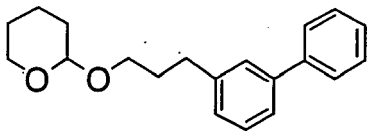
(79-1)1-(3-聯苯)-3-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)-1-丙炔之合成(化合物79-1)



將3-溴聯苯(5.00g)、碳酸銫(18.2g)、2-(2-丙炔基氧基)四氫吡喃(4.53ml)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(615mg)、雙(乙腈)二氯化鈀(II)(111mg)及乙腈(90ml)之混合物在90℃攪拌11小時。將反應液加入食鹽水中，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=99：1至80：20)精製後，得到目標物(1.90g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.53-1.72(4H、m)、1.75-1.91(2H、m)、3.55-3.61(1H、m)、3.88-3.93(1H、m)、4.49(1H、d、J=15.7Hz)、4.54(1H、d、J=15.7Hz)、4.92(1H、t、J=3.4Hz)、7.34-7.40(2H、m)、7.42-7.46(3H、m)、7.53-7.58(3H、m)、7.69-7.70(1H、m)。

(79-2)1-(3-聯苯)-3-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)丙烷之合成(化合物79-2)

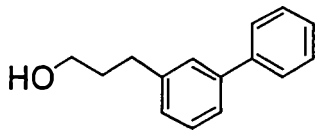


將化合物79-1(1.90g)與10%鈀碳(0.95g)之1,4-二噁烷(40ml)溶液在氫氣環境中在室溫攪拌15小時。將反應液

以矽鈣石過濾後予以濃縮，藉此得到目標物(1.94g)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.50-1.64(4H、m)、1.70-1.77(1H、m)、1.81-1.89(1H、m)、1.98(2H、quint、J=7.2Hz)、2.72-2.84(2H、m)、3.41-3.53(2H、m)、3.81(1H、dt、J=9.8、6.5Hz)、3.85-3.91(1H、m)、4.59(1H、t、J=3.6Hz)、7.18-7.20(1H、m)、7.31-7.37(2H、m)、7.41-7.45(4H、m)、7.58-7.60(2H、m)。

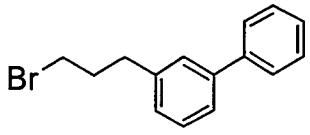
(79-3)3-(3-聯苯)-1-丙醇之合成(化合物79-3)



將化合物79-2(1.94g)與對甲苯磺酸一水合物(10.0mg)之甲醇(20ml)溶液在室溫攪拌17小時。在反應液中加入三乙胺(0.10ml)後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=99：1至70：30)精製後，得到目標物(1.24g)之白色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.34(1H、brs)、1.91-1.99(2H、m)、2.78(2H、t、J=7.7Hz)、3.71(2H、t、J=6.4Hz)、7.19-7.20(1H、m)、7.32-7.38(2H、m)、7.42-7.46(4H、m)、7.58-7.60(2H、m)。

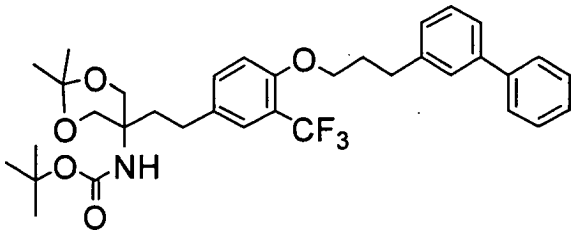
(79-4)3-(3-溴丙基)聯苯之合成(化合物79-4)



使化合物 79-3(1.23g)溶於二氯甲烷(20ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(1.67g)與 N-溴琥珀醯亞胺(1.13g)後，直接在冰冷下攪拌 2 小時、在室溫攪拌 15 小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚(100ml)，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(僅己烷)精製後，得到目標物(1.49g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.18-2.26(2H、m)、2.85(2H、t、J=7.3Hz)、3.43(2H、t、J=6.5Hz)、7.19(1H、d、J=7.5Hz)、7.33-7.39(2H、m)、7.42-7.46(4H、m)、7.57-7.60(2H、m)。

(79-5)[5-(2-{4-[3-(聯苯-3-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物79-5)

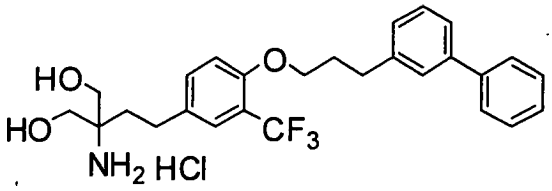


使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(494mg)、化合物 79-4(394mg)後，在 80℃攪拌 1 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(810mg)之白色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.43(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47

(9H、s)、1.93-1.98(2H、m)、2.14-2.18(2H、m)、2.51-2.56(2H、m)、2.90(2H、t、J=7.5Hz)、3.69(2H、d、J=11.7Hz)、3.89(2H、d、J=11.7Hz)、4.02(2H、t、J=5.9Hz)、5.00(1H、brs)、6.85(1H、d、J=8.5Hz)、7.19(1H、d、J=7.4Hz)、7.24-7.27(1H、m)、7.33-7.40(2H、m)、7.41-7.46(5H、m)、7.53-7.60(2H、m)。

(79-6)2-胺基-2-(2-{4-[3-(聯苯-3-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物79-6)



使化合物 79-5(810mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 1 個半小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(530mg)之白色粉末。

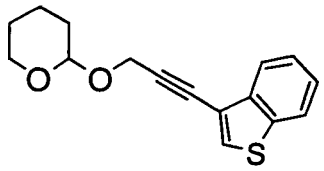
MS(ESI)m／z：474[M+H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.79(2H、m)、2.04-2.12(2H、m)、2.59-2.63(2H、m)、2.83(2H、t、J=7.4Hz)、3.52(4H、d、J=4.6Hz)、4.07(2H、t、J=5.9Hz)、5.40(2H、t、J=4.9Hz)、7.18(2H、t、J=9.0Hz)、7.33-7.49(8H、m)、7.58(2H、d、J=7.4Hz)、7.78(3H、brs)。

實施例80

2-胺基-2-(2-{4-[3-(苯并噻吩-3-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

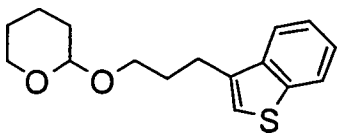
(80-1)1-(3-苯并噻吩基)-3-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)-1-丙炔之合成(化合物80-1)



將3-溴苯并噻吩(5.00g)、碳酸銫(20.0g)、2-(2-丙炔基氧基)四氫吡喃(4.96ml)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(672mg)、雙(乙腈)二氯化鈀(II)(122mg)及乙腈(100ml)之混合物在90℃攪拌11小時。將反應液加入食鹽水中，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=99：1至80：20)精製後，得到目標物(2.19g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.52-1.73(4H、m)、1.76-1.92(2H、m)、3.57-3.62(1H、m)、3.90-3.95(1H、m)、4.57(1H、d、J=15.8Hz)、4.59(1H、d、J=15.8Hz)、4.97(1H、t、J=3.4Hz)、7.39(1H、t、J=7.3Hz)、7.42-7.46(1H、m)、7.63(1H、s)、7.84(1H、d、J=7.8Hz)、7.95(1H、d、J=8.0Hz)。

(80-2)1-(3-苯并噻吩基)-3-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)丙烷之合成(化合物80-2)

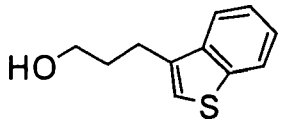


將化合物80-1(2.19g)與10%鈀碳(1.10g)之1,4-二噁烷(70ml)溶液在氫氣環境中在室溫攪拌9小時。將反應液以矽鈣石過濾後予以濃縮，藉此得到目標物(2.04g)之黃色油

狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.51-1.65(4H、m)、1.71-1.78(1H、m)、1.82-1.90(1H、m)、2.06(2H、quint、J=7.0Hz)、2.89-3.02(2H、m)、3.46-3.54(2H、m)、3.83-3.92(2H、m)、4.59-4.61(1H、m)、7.11(1H、s)、7.32-7.40(2H、m)、7.76-7.78(1H、m)、7.86(1H、d、J=8.2Hz)。

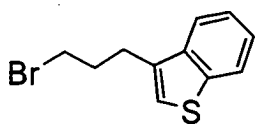
(80-3)3-(3-苯并噻吩基)-1-丙醇之合成(化合物80-3)



將化合物80-2(2.04g)與對甲苯磺酸一水合物(10.0mg)之甲醇(80ml)溶液在室溫攪拌20小時。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並將甲醇減壓餾去後，在所得之混合液中加入水，並以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓，藉此得到目標物(1.48g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.37(1H、brs)、2.03(2H、quint、J=7.0Hz)、2.96(2H、t、J=7.6Hz)、3.75(2H、t、J=5.7Hz)、7.12(1H、s)、7.32-7.41(2H、m)、7.77(1H、dd、J=1.2、7.3Hz)、7.86(1H、dd、J=1.2、7.3Hz)。

(80-4)3-(3-溴丙基)苯并噻吩之合成(化合物80-4)

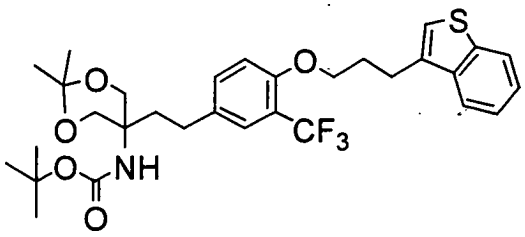


使化合物 80-3(1.46g)溶於二氯甲烷(20ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(2.19g)與 N-溴琥珀醯亞胺(1.49g)後，

直接在冰冷下攪拌3小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚(100ml)，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(僅己烷)精製後，得到目標物(1.64g)之淡黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.25-2.33(2H、m)、3.05(2H、t、J=7.3Hz)、3.47(2H、t、J=6.4Hz)、7.16(1H、s)、7.33-7.42(2H、m)、7.77(1H、d、J=7.5Hz)、7.87(1H、dd、J=7.5、1.0Hz)。

(80-5)[5-(2-{4-[3-(苯并噻吩-3-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物80-5)

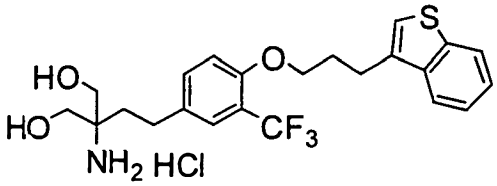


使參考例化合物2-6(500mg)溶於N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(494mg)、化合物80-4(365mg)後，在80℃攪拌1個半小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(800mg)之白色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.43(3H、s)、1.44(3H、s)、1.48(9H、s)、1.93-1.98(2H、m)、2.21-2.27(2H、m)、2.52-2.57(2H、m)、3.09(2H、t、J=7.5Hz)、3.69(2H、d、J=11.7Hz)、

3.89(2H、d、J=11.7Hz)、4.05(2H、t、J=5.8Hz)、5.00(1H、brs)、6.85(1H、d、J=8.5Hz)、7.11(1H、brs)、7.24-7.28(1H、m)、7.33-7.40(3H、m)、7.77-7.80(1H、m)、7.84-7.87(1H、m)。

(80-6)2-胺基-2-(2-{4-[3-(苯并噻吩-3-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物80-6)



使化合物 80-5(800mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 1 個半小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(510mg)之白色粉末。

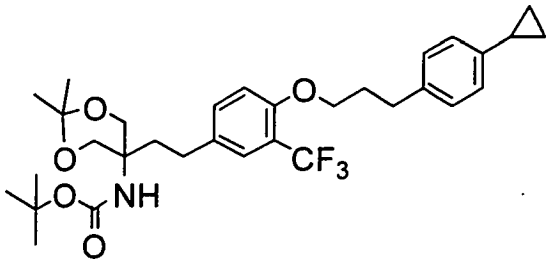
MS(ESI)m／z：454[M+H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.79(2H、m)、2.11-2.18(2H、m)、2.59-2.64(2H、m)、3.00(2H、t、J=7.5Hz)、3.52(4H、d、J=4.4Hz)、4.16(2H、t、J=5.9Hz)、5.40(2H、t、J=4.7Hz)、7.19(1H、t、J=8.5Hz)、7.35-7.40(2H、m)、7.41-7.46(2H、m)、7.49(1H、brs)、7.78-7.87(4H、m)、7.97-8.00(1H、m)。

實施例81

2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-環丙基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

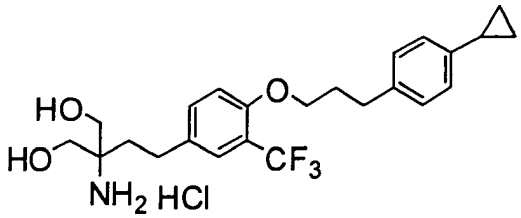
(81-1)[5-(2-{4-[3-(4-環丙基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物81-1)



使化合物41-4(500mg)溶於四氫呋喃(1.6ml)中，並加入磷酸三鉀(430mg)、乙酸鈀(9.0mg)、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯(17mg)、環丙基硼酸(85mg)、水(40μl)後，在100℃攪拌3小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯)精製後，得到目標物(440mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：0.57-0.62(2H、m)、0.87-0.92(2H、m)、1.31(3H、s)、1.32(3H、s)、1.40(9H、s)、1.82-1.87(1H、m)、1.91-1.99(4H、m)、2.44-2.50(2H、m)、2.68(2H、t、J=7.2Hz)、3.66(2H、d、J=11.5Hz)、3.88(2H、d、J=11.1Hz)、4.01(2H、t、J=5.4Hz)、6.66(1H、brs)、6.98(2H、d、J=7.5Hz)、7.06(2H、d、J=7.7Hz)、7.12(1H、d、J=8.1Hz)、7.36-7.39(2H、m)。

(81-2)2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-環丙基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物81-2)



使化合物 81-1(440mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 3 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(300mg)之白色粉末。

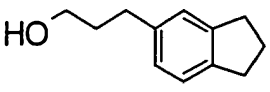
MS(ESI)m／z：438[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：0.61(2H、dd、J=9.6、5.4Hz)、0.90(2H、dd、J=13.1、5.4Hz)、1.74-1.78(2H、m)、1.86(1H、ddd、J=13.4、9.0、5.4Hz)、1.98(2H、quint、J=6.8Hz)、2.58-2.62(2H、m)、2.68(2H、t、J=7.4Hz)、3.52(4H、d、J=4.7Hz)、4.02(2H、t、J=5.8Hz)、5.40(2H、t、J=4.7Hz)、6.98(2H、d、J=7.8Hz)、7.06(2H、d、J=7.8Hz)、7.15(1H、d、J=8.6Hz)、7.43(1H、d、J=8.7Hz)、7.48(1H、s)、7.81(3H、brs)。

實施例82

2-胺基-2-(2-{4-[3-(茚滿(indane)-5-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(82-1)3-(茚滿-5-基)丙醇之合成(化合物 82-1)

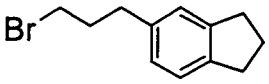


使化合物 56-2(4.20g)溶於四氫呋喃(100ml)中，在冰冷下加入硼氫化鋰(1.33g)，並回到室溫後，在 80℃攪拌 5 小時。將反應液加入(1M 之含有氯化氫之二噁烷：二異丙醇=1：3，50ml)中後，在 50℃攪拌 10 小時。在反應液中

加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。使所得之殘渣溶於甲醇(10ml)中，並加入對甲苯磺酸一水合物(0.040g)後，在50℃攪拌24小時。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，而得到目標物(1.41g)之無色油狀物。再者，在所得之目標物中含有3-(3H-茚-5-基)丙醇約40%。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.23-1.29(1H、m)、1.85-1.94(2H、m)、2.02-2.10(2H、m)、2.65-2.70(2H、m)、2.85-2.90(4H、m)、3.66-3.70(2H、m)、6.97(1H、d、J=7.3Hz)、7.08(1H、brs)、7.32(1H、d、J=7.8Hz)。

(82-2)5-(3-溴丙基)茚滿之合成(化合物82-2)

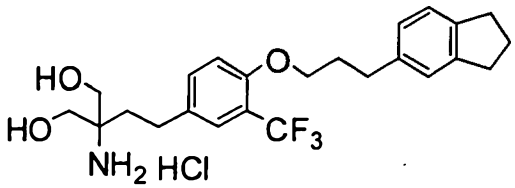


使實施例(82-1)所得之化合物(1.41g)溶於二氯甲烷(30ml)中，並在冰冷下添加三苯膦(2.31g)與N-溴琥珀醯亞胺(1.57g)後，直接在冰冷下攪拌4小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚(100ml)，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法精製後，得到目標物(700mg)之無色油狀物。再者，在所得之目標物中含有5-(3-溴丙基)-3H-茚約40%。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.02-2.08(2H、m)、2.10-2.19(2H、m)、2.74(2H、t、J=7.3Hz)、2.81-2.90(4H、m)、3.38-3.42

(2H、m)、6.96(1H、d、J=7.6Hz)、7.07(1H、brs)、7.15(1H、d、J=7.6Hz)。

(82-3)2-胺基-2-(2-{4-[3-(茚滿-5-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物82-3)



使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(494mg)、實施例(82-2)所得之化合物(342mg)後，在 80℃ 攪拌 2 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。使所得之殘渣溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃ 攪拌 1 個半小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到白色粉末。使該白色固體溶於甲醇(20ml)中，並加入 10%鈀碳(100mg)後，在氫氣環境中，在室溫攪拌 14 小時。將反應容器內以氮氣取代後，將溶液過濾，並將濾液濃縮，將殘渣以二乙醚洗淨後，得到目標物(510mg)之白色粉末。

MS(ESI)m／z：438[M＋H]

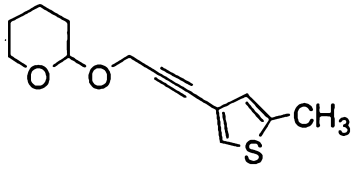
^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.79(2H、m)、1.94-2.01(4H、m)、2.59-2.63(2H、m)、2.69(2H、t、J=7.5Hz)、2.77-2.82(4H、m)、3.52(4H、d、J=4.9Hz)、4.03(2H、t、J=6.0Hz)、5.40(2H、t、J=5.0Hz)、6.92(1H、d、J=7.6Hz)、7.05(1H、brs)、7.10-7.17(2H、m)、7.44(1H、d、J=8.6Hz)、7.48(1H、

brs)、7.86(3H、brs)。

實施例83

2-胺基-2-(2-{4-[3-(2-甲基-4-噻吩基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

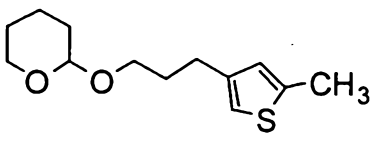
(83-1)1-(2-甲基噻吩-4-基)-3-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)-1-丙炔之合成(化合物 83-1)



將 4-溴-2-甲基噻吩(5.00g)、碳酸銫(23.9g)、2-(2-丙炔基氧基)四氫吡喃(5.96ml)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(806mg)、雙(乙腈)二氯化鈀(II)(147mg)及乙腈(90ml)之混合物在 90℃攪拌 11 小時。將反應液加入食鹽水中，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=99：1 至 80：20)精製後，得到目標物(1.48g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.53-1.69(4H、m)、1.72-1.89(2H、m)、2.44(3H、s)、3.53-3.58(1H、m)、3.85-3.91(1H、m)、4.43(1H、d、J=15.8Hz)、4.47(1H、d、J=15.8Hz)、4.88(1H、t、J=3.3Hz)、6.76(1H、s)、7.21(1H、s)。

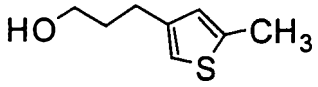
(83-2)1-(2-甲基噻吩-4-基)-3-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)丙烷之合成(化合物83-2)



將化合物83-1(1.48g)與10%鈀碳(0.75g)之1,4-二噁烷(40ml)溶液在氫氣環境中在室溫攪拌15小時。將反應液以矽鈣石過濾後予以濃縮，藉此得到目標物(1.47g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.51-1.62(4H、m)、1.69-1.76(1H、m)、1.80-1.93(3H、m)、2.45(3H、s)、2.61-2.67(2H、m)、3.41(1H、dt、J=9.9、6.4Hz)、3.47-3.53(1H、m)、3.77(1H、dt、J=9.8、6.5Hz)、3.84-3.90(1H、m)、4.57-4.58(1H、m)、6.61(1H、s)、6.68(1H、s)。

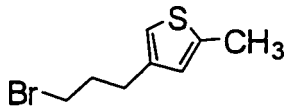
(83-3)1-(2-甲基噻吩-4-基)-1-丙醇之合成(化合物83-3)



將化合物83-2(1.47g)與對甲苯磺酸一水合物(10.0mg)之甲醇(20ml)溶液在室溫攪拌17小時。在反應液中加入三乙胺(0.10ml)後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=99：1至70：30)精製後，得到目標物(0.73g)之茶色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.29(1H、brs)、1.83-1.90(2H、m)、2.45(3H、s)、2.64(2H、t、J=7.6Hz)、3.68(2H、t、J=6.3Hz)、6.61(1H、s)、6.69(1H、s)。

(83-4)4-(3-溴丙基)-2-甲基噻吩之合成(化合物83-4)

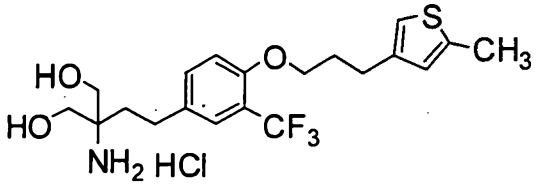


使化合物 83-3(720mg)溶於二氯甲烷(30ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(1.33g)與 N-溴琥珀醯亞胺(0.902g)

後，直接在冰冷下攪拌 3 小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚(50ml)，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(僅己烷)精製後，得到目標物(840mg)之無色油狀物。再者，在所得之目標物中含有 2-溴-3-(3-溴丙基)-5-甲基噻吩約 15%。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.09-2.16(2H、m)、2.45(3H、s)、2.70(2H、t、J=7.2Hz)、3.39-3.42(2H、m)、6.60(1H、s)、6.72(1H、s)。

(83-5)2-胺基-2-(2-{4-[3-(2-甲基-4-噻吩基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物 83-5)



使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(493mg)、實施例(83-4)所得之化合物(313mg)後，在 80℃攪拌 1 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。使所得之殘渣溶於甲醇(10ml)中，並加入對甲苯磺酸一水合物(0.041g)後，在室溫攪拌 12 個半小時。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。在所得之殘渣之二氯甲烷

(15ml)溶液中加入含有氯化氫之二噁烷(4mol／l，5ml)後，在室溫攪拌 3 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到白色粉末。將該白色粉末以使用 NOVA pack(註冊商標)HR C18(0.05%三氟乙酸-水／乙腈)之 HPLC 分離，將含有氯化氫之醚(1mol／l，15ml)加至集合屬於主成分之波峰(滯留時間短的第一波峰)所得之殘渣中而生成鹽酸鹽後，將析出物濾取、乾燥，而得到目標物(260mg)之白色粉末。

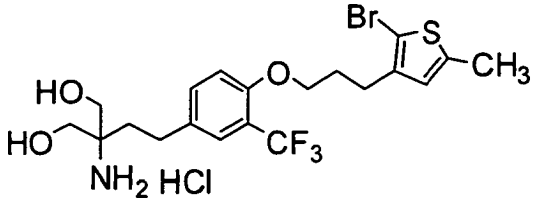
MS(ESI)m／z：418[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.79(2H、m)、1.96-2.02(2H、m)、2.39(3H、s)、2.59-2.67(4H、m)、3.52(4H、d、J=4.6Hz)、4.05(2H、t、J=6.1Hz)、5.40(2H、t、J=4.9Hz)、6.68(1H、s)、6.85(1H、s)、7.16(1H、d、J=8.5Hz)、7.46(1H、d、J=8.5Hz)、7.48(1H、d、J=1.7Hz)、7.85(3H、brs)。

實施例84

2-胺基-2-(2-{4-[3-(2-溴-5-甲基-3-噻吩基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(84-1)2-胺基-2-(2-{4-[3-(2-溴-5-甲基-3-噻吩基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物84-1)



在實施例(83-5)藉由 HPLC 精製時，將含有氯化氫之

醚(1mol／l，10ml)加至集合屬於副成分之波峰(滯留時間長的第二波峰)所得之殘渣中而生成鹽酸鹽後，將析出物濾取、乾燥，而得到目標物(40mg)之淡黃色粉末。

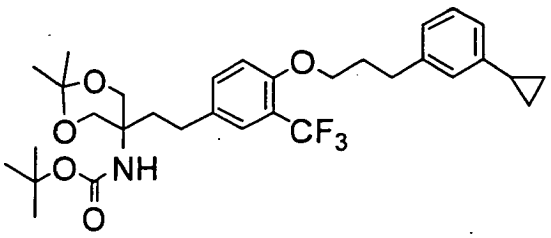
MS(ESI)m／z：496、498[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.72-1.77(2H、m)、1.91-1.99(2H、m)、2.45(3H、s)、2.54-2.67(4H、m)、3.50(4H、d、J=4.4Hz)、4.06(2H、t、J=5.9Hz)、5.36(2H、brs)、6.67(1H、s)、7.17(1H、d、J=8.6Hz)、7.44(1H、d、J=8.6Hz)、7.47(1H、brs)、7.65(3H、brs)。

實施例85

2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-環丙基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(85-1)[5-(2-{4-[3-(3-環丙基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物85-1)

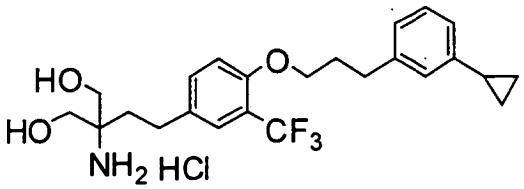


使化合物40-4(400mg)溶於四氫呋喃(1.3ml)中，並加入磷酸三鉀(350mg)、乙酸鈀(7.2mg)、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯(13mg)、環丙基硼酸(80mg)，在80℃攪拌2小時後，加入水(30μl)並再攪拌5個半小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水

洗淨、以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯)精製後，得到目標物(330mg)之白色固體。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ (ppm)：0.56(2H、ddd、J=6.1、4.8、4.2Hz)、0.88(2H、ddd、J=8.4、6.4、4.1Hz)、1.31(3H、s)、1.33(3H、s)、1.40(9H、s)、1.80-1.87(1H、m)、1.91-2.02(4H、m)、2.45-2.50(2H、m)、2.69(2H、t、J=7.5Hz)、3.66(2H、d、J=11.6Hz)、3.88(2H、d、J=11.3Hz)、4.00(2H、t、J=6.1Hz)、6.66(1H、brs)、6.87(1H、s)、6.87(1H、d、J=7.4Hz)、6.94(1H、d、J=7.4Hz)、7.11-7.16(2H、m)、7.37(1H、d、J=8.6Hz)、7.40(1H、s)。

(85-2)2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-環丙基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物85-2)



使化合物85-1(330mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在80℃攪拌2個半小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(168mg)之白色粉末。

MS(ESI)m／z：438[M＋H]

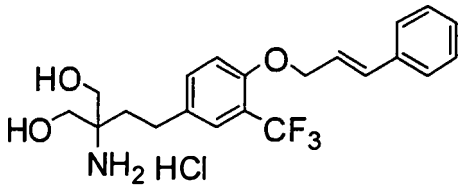
^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ (ppm)：0.57(2H、ddd、J=6.5、5.2、4.3Hz)、0.89(2H、ddd、J=8.4、6.5、4.3Hz)、1.76-1.79(2H、m)、1.81-1.88(1H、m)、1.99(2H、quint、J=6.4Hz)、

2.58-2.63(2H、m)、2.69(2H、t、J=7.4Hz)、3.52(4H、d、J=5.2Hz)、4.01(2H、t、J=6.0Hz)、5.40(2H、t、J=5.2Hz)、6.87(1H、s)、6.88(1H、d、J=7.8Hz)、6.94(1H、d、J=7.4Hz)、7.12-7.16(2H、m)、7.43(1H、d、J=8.6Hz)、7.48(1H、d、J=1.8Hz)、7.84(3H、brs)。

實施例86

2-胺基-2-{2-[4-(3-苯基烯丙氧基)-3-三氟甲基苯基]乙基}丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(86-1)2-胺基-2-{2-[4-(3-苯基烯丙氧基)-3-三氟甲基苯基]乙基}丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物86-1)



使三苯膦(625mg)溶於四氫呋喃(4ml)中，並在冰冷下加入偶氮二甲酸二異丙酯(40%甲苯溶液，1.25ml)與桂皮醇(320mg)，在室溫攪拌 30 分鐘後，加入參考例化合物2-6(500mg)，在室溫攪拌一整天。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯)粗精製。使所得之無色油狀物溶於乙醇(10ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在 80℃攪拌 2 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(139mg)之白色粉末。

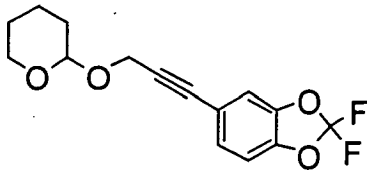
MS(ESI)m／z：396[M+H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.79(2H、m)、2.59-2.63(2H、m)、3.52(4H、d、J=5.1Hz)、4.85(2H、d、J=5.4Hz)、5.40(2H、t、J=5.2Hz)、6.48(1H、dt、J=16.0、5.6Hz)、6.78(1H、d、J=16.1Hz)、7.27-7.30(2H、m)、7.36(2H、t、J=7.8Hz)、7.46-7.49(4H、m)、7.82(3H、brs)。

實施例87

2-胺基-2-(2-{4-[3-(2,2-二氟-1,3-苯并二噁茂(benzodioxole)-5-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(87-1)1-(2,2-二氟-1,3-苯并二噁茂-5-基)-3-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)-1-丙炔之合成(化合物87-1)

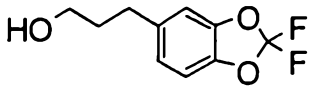


將5-溴-2,2-二氟-1,3-苯并二噁茂(10.0g)、碳酸銫(35.0g)、2-(2-丙炔基氧基)四氫吡喃(8.90ml)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(1.24g)、雙(乙腈)二氯化鈀(II)(219mg)及乙腈(100ml)之混合物在90℃攪拌6小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法精製後，得到目標物(6.53g)之褐色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.54-1.69(4H、m)、1.73-1.90(2H、m)、3.55-3.59(1H、m)、3.85-3.91(1H、m)、4.43(1H、d、J=15.7Hz)、4.51(1H、d、J=15.7Hz)、4.87(1H、t、J=3.3Hz)、

6.99(1H、d、J=8.5Hz)、7.14(1H、d、J=1.3Hz)、7.29(1H、dd、J=8.5、1.3Hz)。

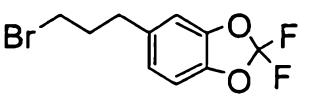
(87-2)2,2-二氟-5-(3-羥基丙基)-1,3-苯并二噁茂之合成(化合物87-2)



將化合物 87-1(6.53g)與 10%鈀碳(3.00g)之乙酸乙酯(30ml)溶液在氫氣環境中在室溫攪拌 14 小時。將反應液以矽鈣石過濾後予以濃縮，並在所得之殘渣之甲醇(30ml)溶液中加入對甲苯磺酸一水合物(30.0mg)後，在室溫攪拌 24 小時。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以乙酸乙酯萃取後，將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法精製後，得到目標物(3.54g)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.24-1.28(1H、m)、1.82-1.90(2H、m)、2.72(2H、t、J=7.7Hz)、3.65-3.69(2H、m)、6.87-6.92(2H、m)、6.96(1H、d、J=8.0Hz)。

(87-3)5-(3-溴丙基)-2,2-二氟-1,3-苯并二噁茂之合成(化合物87-3)

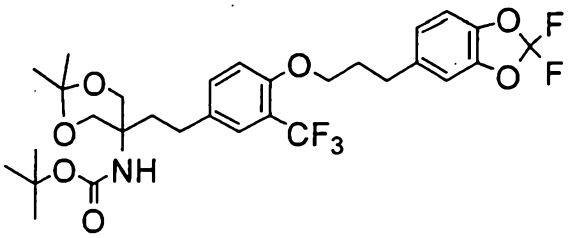


使化合物87-2(3.54g)溶於二氯甲烷(30ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(4.73g)與N-溴琥珀醯亞胺(3.21g)後，直接在冰冷下攪拌2個半小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗

淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚(100ml)，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法精製後，得到目標物(4.10g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.10-2.17(2H、m)、2.78(2H、t、J=7.3Hz)、3.38(2H、t、J=6.3Hz)、6.88-6.92(2H、m)、6.97(1H、d、J=8.0Hz)。

(87-4)[5-(2-{4-[3-(2,2-二氟-1,3-苯并二噁茂-5-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物87-4)

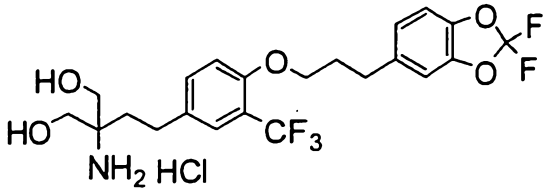


使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(493mg)、化合物 87-3(399mg)後，在 80℃攪拌 1 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(770mg)之白色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.43(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.93-1.98(2H、m)、2.04-2.09(2H、m)、2.52-2.56(2H、m)、2.83(2H、t、J=7.4Hz)、3.69(2H、d、J=11.7Hz)、3.89(2H、d、J=11.7Hz)、3.96(2H、t、J=5.8Hz)、4.99(1H、brs)、6.82-6.96(4H、m)、7.26-7.28(1H、m)、7.37(1H、

d、J=1.9Hz)。

(87-5)2-胺基-2-(2-{4-[3-(2,2-二氟-1,3-苯并二噁茂-5-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物87-5)



使化合物 87-4(870mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 1 個半小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(510mg)之白色粉末。

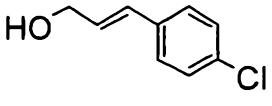
MS(ESI)m／z：478[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.73-1.78(2H、m)、2.00-2.04(2H、m)、2.58-2.63(2H、m)、2.77(2H、t、J=7.4Hz)、3.51(4H、d、J=4.1Hz)、4.03(2H、t、J=5.8Hz)、5.39(2H、brs)、7.01(1H、d、J=8.2Hz)、7.17(1H、d、J=8.5Hz)、7.29-7.31(2H、m)、7.44(1H、d、J=8.5Hz)、7.48(1H、brs)、7.80(3H、brs)。

實施例88

2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-氯苯基)烯丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

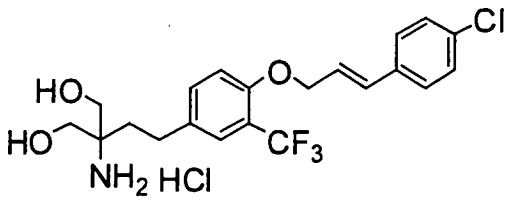
(88-1)3-(4-氯苯基)-2-丙烯-1-醇之合成(化合物88-1)



使3-(4-氯苯基)丙烯酸甲酯(2.00g)溶於二氯甲烷(100ml)中，並在-78℃滴入1M二異丁基氫化鋁／甲苯溶液(20ml)後，直接在-78℃攪拌1小時。在反應液中加入飽和氯化銨水溶液，在室溫攪拌後，使用矽鈣石濾除鋁鹽。以二氯甲烷萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯)精製後，得到目標物(1.33g)之白色粉末。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：4.11(2H、td、J=4.7、1.2Hz)、4.91(1H、t、J=5.5Hz)、6.41(1H、dt、J=16.0、4.7Hz)、6.55(1H、d、J=16.0Hz)、7.37(2H、d、J=8.5Hz)、7.45(2H、d、J=8.5Hz)。

(88-2)2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-氯苯基)烯丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物 88-2)



使三苯膦(625mg)溶於四氫呋喃(4ml)中，並在冰冷下加入偶氮二甲酸二異丙酯(40%甲苯溶液，1.25ml)與化合物88-1(400mg)，在室溫攪拌30分鐘後，加入參考例化合物2-6(500mg)，在室溫攪拌一整天。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥，將溶劑減壓餾去後，將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯)粗精製。使所得之淡黃色油狀物溶於乙醇(10ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在80℃攪拌2小時。將反應液

濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(94mg)之白色粉末。

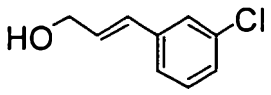
MS(ESI)m／z：430[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.78(2H、m)、2.58-2.63(2H、m)、3.51(4H、d、J=5.0Hz)、4.84(2H、d、J=5.2Hz)、5.40(2H、t、J=5.2Hz)、6.52(1H、dt、J=16.2、5.5Hz)、6.76(1H、d、J=15.9Hz)、7.27(1H、d、J=8.5Hz)、7.41(2H、d、J=8.5Hz)、7.46-7.51(2H、m)、7.51(2H、d、J=8.5Hz)、7.81(3H、brs)。

實施例89

2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-氯苯基)烯丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

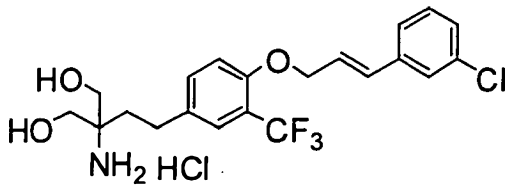
(89-1)3-(3-氯苯基)-2-丙烯-1-醇之合成(化合物89-1)



使3-(3-氯苯基)丙烯酸(5.0g)溶於甲醇(30ml)中，並加入濃硫酸(0.5ml)後，在100℃攪拌1個半小時。將反應液濃縮後，將殘渣以水洗淨。使所得之淡黃色粉末溶於二氯甲烷(130ml)中，並在-78℃滴入1M二異丁基氫化鋁／甲苯溶液(52ml)後，直接在-78℃攪拌2小時。在反應液中加入飽和氯化銨水溶液，在室溫攪拌後，使用矽鈣石濾除鋁鹽。以二氯甲烷萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯)精製後，得到目標物(3.29g)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：4.11-4.14(2H、m)、4.93(1H、t、J=5.4Hz)、6.47(1H、dt、J=16.0、4.5Hz)、6.55(1H、d、J=16.0Hz)、7.27(1H、dt、J=7.8、1.5Hz)、7.34(1H、t、J=7.8Hz)、7.40(1H、dt、J=7.7、1.5Hz)、7.50(1H、t、J=1.7Hz)。

(89-2)2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-氯苯基)烯丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物 89-2)



使三苯膦(625mg)溶於四氫呋喃(8ml)中，並在冰冷下加入偶氮二甲酸二異丙酯(40%甲苯溶液，1.25ml)與化合物89-1(400mg)，在室溫攪拌30分鐘後，加入參考例化合物2-6(500mg)，在室溫攪拌一整天。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥，將溶劑減壓餾去後，將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯)粗精製。使所得之黃色油狀物溶於乙醇(25ml)中，並加入濃鹽酸(3ml)後，在80℃攪拌1個半小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(287mg)之白色粉末。

MS(ESI)m／z：430[M＋H]

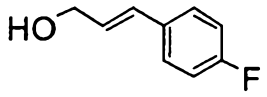
^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.79(2H、m)、2.59-2.63(2H、m)、3.51(4H、d、J=5.1Hz)、4.85(2H、d、J=5.3Hz)、5.40(2H、t、J=5.1Hz)、6.60(1H、dt、J=16.2、5.4Hz)、

6.76(1H、d、J=16.0Hz)、7.27(1H、d、J=8.5Hz)、7.34(1H、d、J=7.9Hz)、7.38(1H、t、J=7.8Hz)、7.43-7.49(3H、m)、7.57(1H、s)、7.82(3H、brs)。

實施例90

2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-氟苯基)烯丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

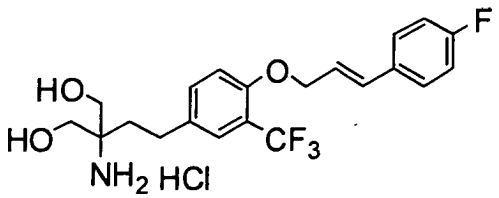
(90-1)3-(4-氟苯基)-2-丙烯-1-醇之合成(化合物90-1)



使3-(4-氟苯基)丙烯酸(5.0g)溶於甲醇(30ml)中，並加入濃硫酸(0.5ml)後，在100℃攪拌3個半小時。將反應液濃縮後，將殘渣以水洗淨。使所得之白色粉末溶於四氫呋喃(110ml)中，並在-78℃滴入1M二異丁基氫化鋁／甲苯溶液(55ml)後，直接在-78℃攪拌1小時。在反應液中加入飽和氯化銨水溶液，在室溫攪拌後，使用矽鈣石濾除鋁鹽。以二氯甲烷萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣以水、己烷洗淨後，得到目標物(3.82g)之白色粉末。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：4.10(2H、td、J=5.4、1.4Hz)、4.88(1H、t、J=5.4Hz)、6.33(1H、dt、J=15.8、5.2Hz)、6.54(1H、d、J=15.9Hz)、7.15(2H、d、J=8.7Hz)、7.47(2H、dd、J=8.6、5.6Hz)。

(90-2)2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-氟苯基)烯丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物 90-2)



使三苯膦(625mg)溶於四氫呋喃(8ml)中，並在冰冷下加入偶氮二甲酸二異丙酯(40%甲苯溶液，1.25ml)與化合物90-1(360mg)，在室溫攪拌30分鐘後，加入參考例化合物2-6(500mg)，在室溫攪拌一整天。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去後，將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯)粗精製。使所得之無色油狀物溶於乙醇(25ml)中，並加入濃鹽酸(2ml)後，在80℃攪拌3小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(203mg)之白色粉末。

MS(ESI)m／z：414[M＋H]

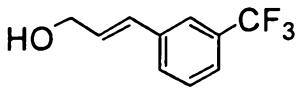
^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.78(2H、m)、2.58-2.63(2H、m)、3.51(4H、d、J=5.0Hz)、4.83(2H、d、J=5.6Hz)、5.40(2H、t、J=5.0Hz)、6.44(1H、dt、J=16.0、5.6Hz)、6.77(1H、d、J=16.0Hz)、7.18(2H、t、J=8.7Hz)、7.28(1H、d、J=8.5Hz)、7.46(1H、d、J=8.7Hz)、7.49(1H、s)、7.53(2H、dd、J=8.6、5.7Hz)、7.80(3H、brs)。

實施例91

2-胺基-2-(2-{3-三氟甲基-4-[3-(3-三氟甲基苯基)烯丙氧基]苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(91-1)3-(3-三氟甲基苯基)-2-丙烯-1-醇之合成(化合物

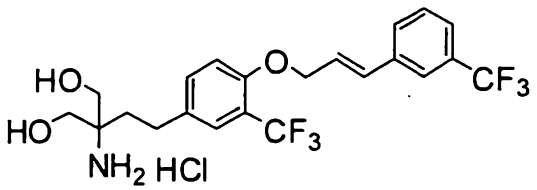
91-1)



使3-(3-三氟甲基苯基)丙烯酸(3.0g)溶於甲醇(30ml)中，並加入濃硫酸(0.5ml)後，在100℃攪拌5個半小時。將反應液濃縮後，將殘渣以水洗淨。使所得之白色粉末溶於四氫呋喃(40ml)中，並在-78℃滴入1M二異丁基氫化鋁／甲苯溶液(26ml)後，直接在-78℃攪拌2小時。在反應液中加入飽和羅雪鹽(Rochelle salt)水，並加入水、乙酸乙酯後，在室溫攪拌。以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯)精製後，得到目標物(2.0g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：4.15(2H、td、J=4.9、0.9Hz)、4.96(1H、t、J=5.5Hz)、6.57(1H、dt、J=16.0、4.6Hz)、6.67(1H、d、J=15.9Hz)、7.55-7.67(2H、m)、7.75(2H、s)。

(91-2)2-胺基-2-(2-{3-三氟甲基-4-[3-(3-三氟甲基苯基)烯丙氧基]苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物91-2)



使三苯膦(625mg)溶於四氫呋喃(12ml)中，並在冰冷下

加入偶氮二甲酸二異丙酯(40%甲苯溶液，1.25ml)與化合物91-1(480mg)，在室溫攪拌 30 分鐘後，加入參考例化合物2-6(500mg)，在室溫攪拌一整天。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥，將溶劑減壓餾去後，將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯)粗精製。使所得之無色油狀物溶於乙醇(10ml)中，並加入濃鹽酸(3ml)後，在 80℃攪拌 2 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(76mg)之白色粉末。

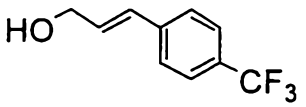
MS(ESI)m／z：464[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.79(2H、m)、2.59-2.63(2H、m)、3.52(4H、d、J=5.1Hz)、4.87(2H、d、J=5.0Hz)、5.39(2H、t、J=5.1Hz)、6.69(1H、dt、J=16.1、5.2Hz)、6.86(1H、d、J=16.1Hz)、7.29(1H、d、J=8.5Hz)、7.47(1H、d、J=8.6Hz)、7.50(1H、s)、7.57-7.65(2H、m)、7.80(3H、brs)、7.82(2H、brs)。

實施例92

2-胺基-2-(2-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)烯丙氧基]苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(92-1)3-(4-三氟甲基苯基)-2-丙烯-1-醇之合成(化合物92-1)

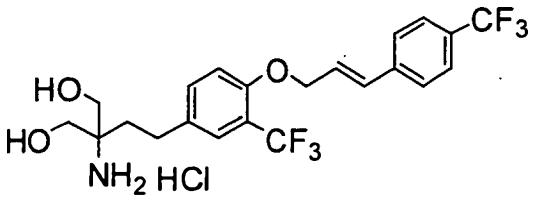


使3-(4-三氟甲基苯基)丙烯酸(3.0g)溶於甲醇(30ml)

中，並加入濃硫酸(0.5ml)後，在100℃攪拌3個半小時。將反應液濃縮後，將殘渣以水洗淨。使所得之白色粉末溶於四氫呋喃(40ml)中，並在-78℃滴入1M二異丁基氫化鋁／甲苯溶液(34ml)後，直接在-78℃攪拌1小時。在反應液中加入飽和羅雪鹽水，並加入水、乙酸乙酯後，在室溫攪拌。以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯)精製後，得到目標物(2.64g)之白色粉末。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ (ppm)：4.17(2H、t、J=4.4Hz)、4.99(1H、t、J=5.4Hz)、6.57(1H、dt、J=16.1、4.4Hz)、6.66(1H、d、J=16.2Hz)、7.64(2H、d、J=8.8Hz)、7.67(2H、d、J=8.8Hz)。

(92-2)2-胺基-2-(2-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)烯丙氧基]苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物92-2)



使三苯膦(625mg)溶於四氫呋喃(12ml)中，並在冰冷下加入偶氮二甲酸二異丙酯(40%甲苯溶液，1.25ml)與化合物92-1(480mg)，在室溫攪拌 30 分鐘後，加入參考例化合物2-6(500mg)，在室溫攪拌一整天。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥，將溶劑減壓餾去後，將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：

乙酸乙酯)粗精製。使所得之無色油狀物溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(3ml)後，在80℃攪拌2小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(423mg)之白色粉末。

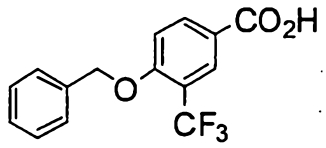
MS(ESI)m／z：464[M+H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.78(2H、m)、2.59-2.63(2H、m)、3.51(4H、d、J=4.7Hz)、4.89(2H、d、J=5.1Hz)、5.37(2H、t、J=4.8Hz)、6.67(1H、dt、J=16.1、5.1Hz)、6.86(1H、d、J=16.2Hz)、7.28(1H、d、J=8.5Hz)、7.47(1H、d、J=8.6Hz)、7.49(1H、s)、7.68-7.72(7H、m)。

實施例93

(E)-2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙烯基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(93-1)4-苯甲氧基-3-三氟甲基苯甲酸之合成(化合物93-1)

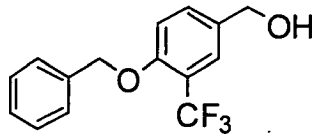


在第三丁醇鉀(27.5g)之N,N-二甲基甲醯胺(120ml)溶液中費時10分鐘滴入苯甲醇(15.9ml)之N,N-二甲基甲醯胺(60ml)溶液。將該混合物攪拌30分鐘後，在冰冷下加入4-氟-3-三氟甲基苯甲酸(20.0g)之N,N-二甲基甲醯胺(90ml)溶液，並在室溫攪拌1小時，再在50℃攪拌1小時。將反應液加入冰水中後，以1M鹽酸(300ml)調整成酸性。將析出之固體濾取，並以水洗淨，接著以己烷洗淨，藉此得到目標

物(28.2g)之白色粉末。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：5.29(2H、s)、7.10(1H、d、J=8.7Hz)、7.33-7.37(1H、m)、7.39-7.45(4H、m)、8.22(1H、dd、J=2.0、8.7Hz)、8.36(1H、d、J=2.0Hz)。

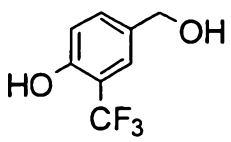
(93-2)4-苯甲氧基-3-三氟甲基苯甲醇之合成(化合物93-2)



在化合物93-1(28.2g)之甲苯(400ml)溶液中，在冰冷下費時15分鐘滴入雙(2-甲氧基乙氧基)氫化鋁鈉之70%甲苯溶液(15.9ml)之甲苯(80ml)溶液。再在冰冷下費時15分鐘滴入雙(2-甲氧基乙氧基)氫化鋁鈉之70%甲苯溶液(79.3ml)之甲苯(80ml)溶液。將反應液在室溫攪拌2小時、在30℃攪拌1小時，再在40℃攪拌1小時。將反應液予以冰冷，並滴入氫氧化鈉(90g)之水(270ml)溶液後，以甲苯萃取。將有機層以氫氧化鈉(90g)之水(270ml)溶液、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(26.6g)之白色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.67(1H、t、J=5.9Hz)、4.66(2H、d、J=5.9Hz)、5.20(2H、s)、7.02(1H、d、J=8.5Hz)、7.30-7.34(1H、m)、7.37-7.40(2H、m)、7.43-7.47(3H、m)、7.61(1H、d、J=1.8Hz)。

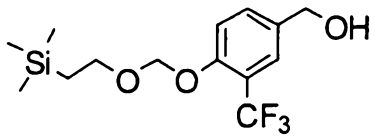
(93-3)4-羥基-3-三氟甲基苯甲醇之合成(化合物93-3)



將化合物93-2(26.6g)與10%鈀碳(5.00g)之1,4-二噁烷(250ml)溶液在氫氣環境中在室溫攪拌5小時。將反應液以矽鈣石過濾後予以濃縮，藉此得到目標物(18.8g)之白色固體。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：4.41(2H、s)、5.16(1H、brs)、6.97(1H、d、J=8.4Hz)、7.37(1H、dd、J=1.6、8.4Hz)、7.44(1H、d、J=1.6Hz)、10.40(1H、brs)。

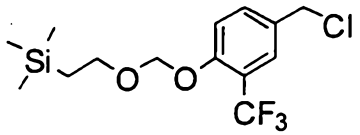
(93-4)3-三氟甲基-4-[(2-三甲基矽烷基乙氧基)甲氧基]苯甲醇之合成(化合物93-4)



在化合物93-3(18.8g)之N,N-二甲基甲醯胺(120ml)溶液中，在冰冷下加入碳酸鉀(40.6g)與2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基氯化物(19.1ml)後，在冰冷下攪拌4小時，再在室溫攪拌4小時。將反應液加入水中，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(28.5g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：-0.01(9H、s)、0.92-0.99(2H、m)、1.69(1H、brs)、3.74-3.80(2H、m)、4.68(2H、s)、5.32(2H、s)、7.24(1H、d、J=8.5Hz)、7.48(1H、dd、J=1.6、8.4Hz)、7.59(1H、d、J=1.6Hz)。

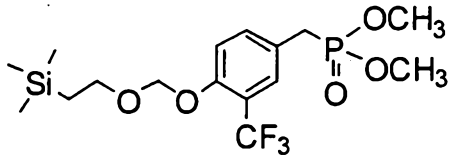
(93-5)3-三氟甲基-4-[(2-三甲基矽烷基乙氧基)甲氧基]苯甲基氯化物之合成(化合物93-5)



使化合物93-4(28.5g)溶於二氯甲烷(450ml)中，並在冰冷下加入1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙烯基胺(12.9ml)後，直接在冰冷下攪拌1小時。將反應液以二氯甲烷(200ml)稀釋後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=99：1至90：10)精製後，得到目標物(14.5g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：-0.01(9H、s)、0.92-0.97(2H、m)、3.75-3.79(2H、m)、4.57(2H、s)、5.32(2H、s)、7.24(1H、d、J=8.6Hz)、7.50(1H、dd、J=2.1、8.6Hz)、7.60(1H、d、J=2.0Hz)。

(93-6){3-三氟甲基-4-[(2-三甲基矽烷基乙氧基)甲氧基]苯甲基}膦酸二甲酯之合成(化合物93-6)

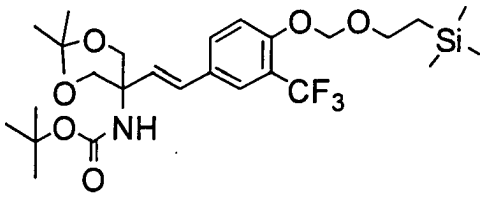


在化合物93-5(14.4g)、碘化四丁銨(17.2g)、碳酸銫(15.1g)及N,N-二甲基甲醯胺(40ml)之混合物中，在冰冷下加入亞磷酸二甲酯(4.26ml)後，在室溫攪拌4小時。將反應液加入水中，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=98：2至25：75)精

製後，得到目標物(10.4g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：-0.01(9H、s)、0.92-0.96(2H、m)、3.13(2H、d、J=21.4Hz)、3.70(6H、d、J=10.7Hz)、3.75-3.79(2H、m)、5.30(2H、s)、7.21(1H、d、J=8.6Hz)、7.40-7.43(1H、m)、7.46-7.47(1H、m)。

(93-7)(E)-[2,2-二甲基-5-(2-{3-三氟甲基-4-[(2-三甲基矽烷基乙氧基)甲氧基]苯基}乙烯基)-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物93-7)

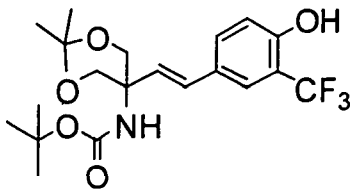


在第三丁醇鉀(7.88g)之四氫呋喃(170ml)溶液中，在冰冷下滴入化合物93-6(10.4g)與參考例化合物1-2(8.45g)之四氫呋喃(150ml)溶液後，在冰冷下攪拌1.5小時，再在室溫攪拌4小時。將反應液加入氯化銨水溶液中，並以乙酸乙酯萃取。將有機層以水、食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=99:1至75:25)精製後，得到目標物(10.9g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：-0.01(9H、s)、0.91-0.95(2H、m)、1.45(9H、s)、1.47(3H、s)、1.49(3H、s)、3.74-3.79(2H、m)、3.90(2H、d、J=11.5Hz)、3.97(2H、d、J=11.5Hz)、5.22(1H、brs)、5.30(2H、s)、6.13(1H、d、J=16.4Hz)、6.49(1H、d、J=16.4Hz)、7.18(1H、d、J=8.6Hz)、7.45(1H、

dd、J=1.8、8.6Hz)、7.56(1H、d、J=1.6Hz)。

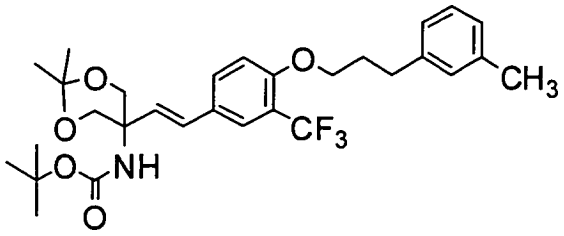
(93-8)(E)-{5-[2-(4-羥基-3-三氟甲基苯基)乙烯基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基}胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 93-8)



將化合物93-7(10.9g)與氟化四丁銨之1M四氫呋喃溶液(199ml)之混合物在50℃攪拌19小時。將反應液加入食鹽水中，並以乙酸乙酯萃取。將有機層以水、食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。使所得之殘渣懸浮於二異丙醚(20ml)與己烷(200ml)中後，將固體濾取，並以己烷洗淨，藉此得到目標物(6.11g)之白色粉末。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.47(3H、s)、1.49(12H、s)、3.88(2H、d、J=11.6Hz)、3.92(2H、d、J=11.6Hz)、5.44(1H、brs)、5.93(1H、d、J=16.4Hz)、6.35(1H、d、J=16.4Hz)、6.64(1H、d、J=7.6Hz)、6.97(1H、brs)、7.31(1H、s)。

(93-9)(E)-[2,2-二甲基-5-(2-{4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙烯基)-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物93-9)

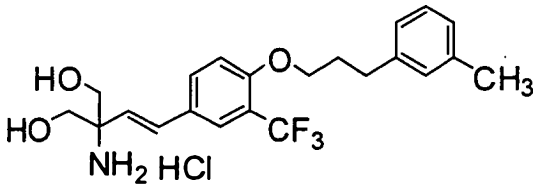


使化合物93-8(400mg)溶於N,N-二甲基甲醯胺(10ml)

中，並加入碳酸鉀(397mg)、化合物15-2(246mg)後，在50℃攪拌2小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(560mg)之白色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.45(9H、s)、1.47(3H、s)、1.49(3H、s)、2.07-2.14(2H、m)、2.32(3H、s)、2.79(2H、t、J=7.5Hz)、3.90(2H、d、J=11.4Hz)、3.96-4.03(4H、m)、5.22(1H、brs)、6.11(1H、d、J=16.4Hz)、6.48(1H、d、J=16.4Hz)、6.87(1H、d、J=8.6Hz)、6.98-7.02(3H、m)、7.17(1H、t、J=7.4Hz)、7.43(1H、dd、J=8.6、1.7Hz)、7.57(1H、d、J=1.7Hz)。

(93-10)(E)-2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙烯基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物93-10)



使化合物 93-9(560mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 1 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(370mg)之白色粉末。

MS(ESI)m／z：393

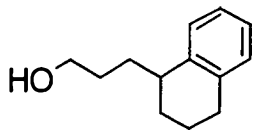
^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.98-2.05(2H、m)、2.26(3H、s)、2.71(2H、t、J=7.5Hz)、3.59-3.67(4H、m)、4.09(2H、t、J=6.1Hz)、5.47(2H、t、J=5.4Hz)、6.24(1H、d、

J=16.6Hz)、6.70(1H、d、J=16.6Hz)、6.96-7.01(3H、m)、7.17(1H、t、J=7.4Hz)、7.24(1H、d、J=8.6Hz)、7.63(1H、dd、J=8.6、1.6Hz)、7.66(1H、brs)、8.05(3H、brs)。

實施例94

2-胺基-2-(2-{4-[3-(1,2,3,4-四氫萘-1-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

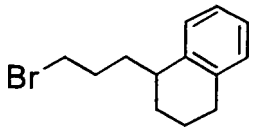
(94-1)1-(3-羥基丙基)-1,2,3,4-四氫萘之合成(化合物94-1)



使(3-苯甲氧基丙基)三苯基溴化鏻(1.00g)溶於四氫呋喃(10ml)中，並在冰冷下加入氫化鈉(162mg)後，在室溫攪拌1小時。在該反應液中加入α-四氫萘酮(1.36ml)後，在75℃攪拌48小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。在所得之殘渣之乙酸乙酯(10ml)溶液中加入10%鈀碳(200mg)，並在氫氣環境中在室溫攪拌18小時。將反應容器內以氮氣取代後，將溶液過濾，並將濾液濃縮後，將所得之殘渣依矽膠管柱層析法精製，藉此得到目標物(140mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.24(1H、brs)、1.60-1.80(6H、m)、1.81-1.89(2H、m)、2.73-2.80(3H、m)、3.68(2H、brs)、7.04-7.10(3H、m)、7.11-7.13(1H、m)。

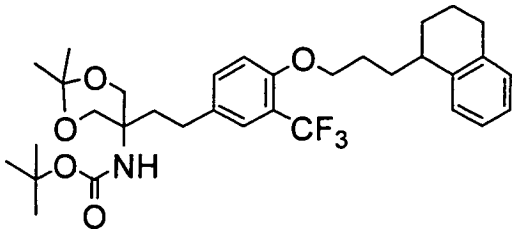
(94-2)1-(3-溴丙基)-1,2,3,4-四氫萘之合成(化合物94-2)



使化合物94-1(140mg)溶於二氯甲烷(10ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(212mg)與N-溴琥珀醯亞胺(144g)後，直接在冰冷下攪拌2小時、在室溫攪拌16小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚(50ml)，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法精製後，得到目標物(190mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.68-1.79(2H、m)、1.80-1.90(4H、m)、1.91-2.02(2H、m)、2.70-2.82(3H、m)、3.40-3.47(2H、m)、7.05-7.18(4H、m)。

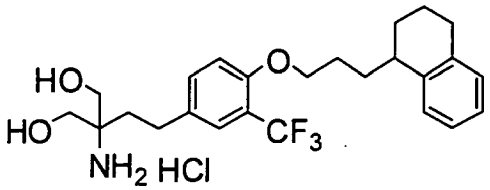
(94-3)[2,2-二甲基-5-(2-{4-[3-(1,2,3,4-四氫萘-1-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物94-3)



使參考例化合物2-6(282mg)溶於N,N-二甲基甲醯胺(7ml)中，並加入碳酸鉀(278mg)、化合物94-2(190mg)後，在80℃攪拌1個半小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(400mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.42(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.69-1.77(3H、m)、1.82-1.97(7H、m)、2.51-2.56(2H、m)、2.74-2.78(2H、m)、2.79-2.88(1H、m)、3.69(2H、d、J=11.7Hz)、3.89(2H、d、J=11.7Hz)、4.03(2H、t、J=5.6Hz)、4.99(1H、brs)、6.87(1H、d、J=8.5Hz)、7.04-7.14(3H、m)、7.19(1H、brd、J=7.2Hz)、7.26-7.28(1H、m)、7.35(1H、brd、J=1.8Hz)。

(94-4)2-胺基-2-(2-{4-[3-(1,2,3,4-四氫萘-1-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物94-4)



使化合物 94-3(400mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 1 個半小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(270mg)之白色粉末。

MS(ESI)m／z：452[M＋H]

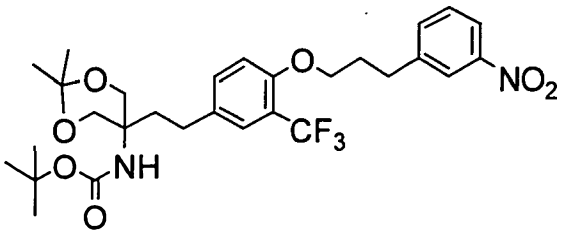
^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.60-1.71(3H、m)、1.72-1.86(7H、m)、2.58-2.62(2H、m)、2.63-2.72(2H、m)、2.78(1H、brs)、3.51(4H、d、J=4.7Hz)、4.11(2H、brs)、5.40(2H、t、J=5.0Hz)、7.02-7.10(3H、m)、7.13-7.20(2H、m)、7.43-7.47(2H、m)、7.82(3H、brs)。

實施例95

濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法精製後，得到目標物(280mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.18-2.25(2H、m)、2.92(2H、t、J=7.5Hz)、3.41(2H、t、J=6.4Hz)、7.45-7.50(1H、m)、7.55(1H、d、J=7.7Hz)、8.08-8.10(2H、m)。

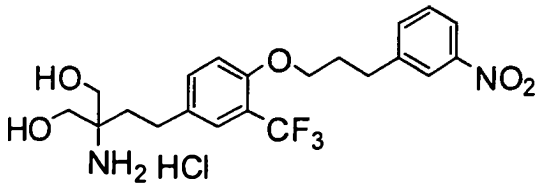
(95-3)[2,2-二甲基-5-(2-{4-[3-(3-硝苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 95-3)



使參考例化合物 2-6(437mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(431mg)、化合物 95-2(280mg)後，在 80℃攪拌 2 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(587mg)之白色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.43(3H、s)、1.44(3H、s)、1.48(9H、s)、1.94-1.98(2H、m)、2.08-2.19(2H、m)、2.52-2.57(2H、m)、2.96(2H、t、J=7.5Hz)、3.69(2H、d、J=11.7Hz)、3.89(2H、d、J=11.7Hz)、4.00(2H、t、J=5.9Hz)、5.00(1H、brs)、6.84(1H、d、J=8.4Hz)、7.26-7.28(1H、m)、7.38(1H、brd、J=1.5Hz)、7.45(1H、t、J=7.8Hz)、7.54(1H、d、J=7.3Hz)、8.05-8.08(2H、m)。

(95-4)2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-硝苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物95-4)



使化合物 95-3(587mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 1 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(430mg)之白色粉末。

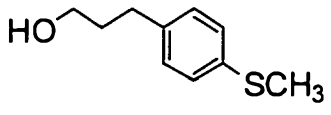
MS(ESI)m／z：443[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.79(2H、m)、2.06-2.12(2H、m)、2.58-2.63(2H、m)、2.89(2H、t、J=7.5Hz)、3.52(4H、d、J=4.9Hz)、4.07(2H、t、J=6.0Hz)、5.40(2H、t、J=5.0Hz)、7.18(1H、d、J=8.6Hz)、7.44(1H、d、J=8.6Hz)、7.48(1H、brd、J=1.8Hz)、7.60(1H、t、J=8.3Hz)、7.69(1H、d、J=7.6Hz)、7.82(3H、brs)、8.06-8.08(2H、m)。

實施例96

2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-甲硫基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(96-1)3-(4-甲硫基苯基)-1-丙醇之合成(化合物96-1)

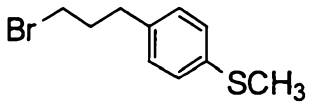


使 3-(4-甲硫基苯基)丙酸(1.00g)溶於四氫呋喃(20ml)中，並在冰冷下滴入四氫呋喃-硼烷・四氫呋喃溶液(1mol／l，6.42ml)後，直接在冰冷下攪拌 30 分鐘，再在室溫攪

拌 1 小時。在反應液中加入水、1mol／l 鹽酸水溶液，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，然後以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠層析法精製，藉此得到目標物(940mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.28(1H、brs)、1.85-1.89(2H、m)、2.47(3H、s)、2.68(2H、t、J=7.7Hz)、3.67(2H、brt、J=6.0Hz)、7.13(2H、d、J=8.2Hz)、7.19-7.22(2H、m)。

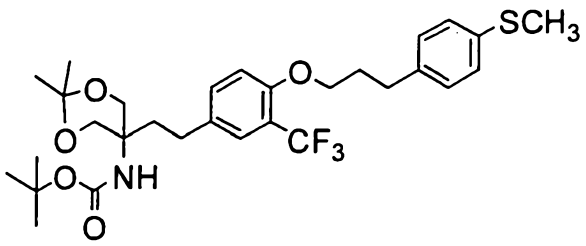
(96-2)1-(3-溴丙基)-4-甲硫基苯之合成(化合物96-2)



使化合物 96-1(940mg)溶於二氯甲烷(20ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(1.43g)與 N-溴琥珀醯亞胺(966mg)後，直接在冰冷下攪拌 1 小時、在室溫攪拌 18 小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚(50ml)，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法精製後，得到目標物(1.13g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.10-2.18(2H、m)、2.47(3H、s)、2.74(2H、t、J=7.3Hz)、3.38(2H、t、J=6.6Hz)、7.13(2H、d、J=8.2Hz)、7.19-7.22(2H、m)。

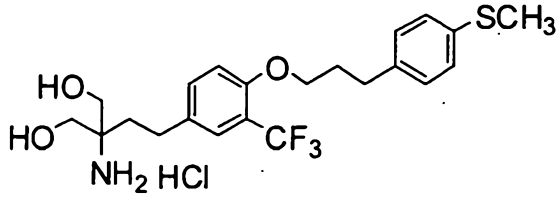
(96-3)[2,2-二甲基-5-(2-{4-[3-(4-甲硫基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物96-3)



使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(494mg)、化合物 96-2(351mg)後，在 80℃攪拌 3 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(740mg)之白色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.43(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.93-1.98(2H、m)、2.04-2.12(2H、m)、2.52(3H、s)、2.53-2.56(2H、m)、2.79(2H、t、J=7.5Hz)、3.69(2H、d、J=11.7Hz)、3.89(2H、d、J=11.7Hz)、3.97(2H、t、J=6.0Hz)、4.99(1H、brs)、6.83(1H、d、J=8.5Hz)、7.12(2H、d、J=8.3Hz)、7.18-7.22(2H、m)、7.25-7.26(1H、m)、7.36(1H、s)。

(96-4)2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-甲硫基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物 96-4)



使化合物 96-3(587mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 1 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(490mg)之白色粉末。

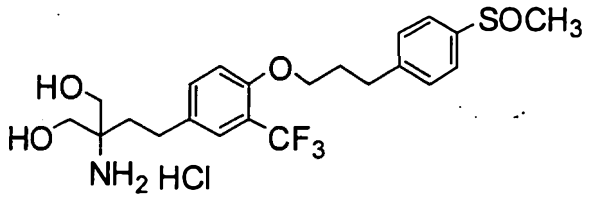
MS(ESI)m／z：444[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.79(2H、m)、1.97-2.02(2H、m)、2.44(3H、s)、2.58-2.63(2H、m)、2.71(2H、t、J=7.4Hz)、3.52(4H、d、J=4.6Hz)、4.03(2H、t、J=6.0Hz)、5.40(2H、t、J=4.9Hz)、7.13-7.20(5H、m)、7.44(1H、d、J=8.5Hz)、7.48(1H、brs)、7.82(3H、brs)。

實施例97

2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-甲亞磺醯基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(97-1)2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-甲亞磺醯基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物 97-1)



使化合物 96-3(720mg)溶於二氯甲烷(20ml)中，並在冰冷下加入間氯過氧苯甲酸(25%含水物，293mg)後，在室溫攪拌 20 小時。在該反應液中在冰冷下再加入間氯過氧苯甲酸(25%含水物，234mg)後，在室溫攪拌 2 小時。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，以水、飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，然後以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。使所得之殘渣溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 1 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到白色

粉末。將該白色粉末以使用 capcellpac(註冊商標)UG80(0.05%三氟乙酸-水／0.05%三氟乙酸-乙腈)之 HPLC 分離，將含有氯化氫之醚(1mol／l，10ml)加至集合滯留時間短的波峰(第一波峰)所得之殘渣中而生成鹽酸鹽後，將析出物濾取、乾燥，而得到目標物(75mg)之白色粉末。

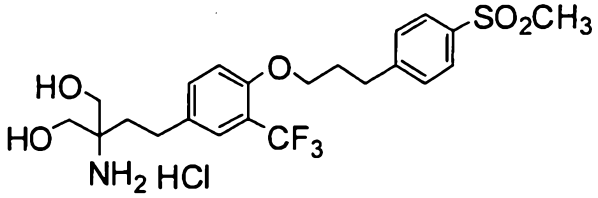
MS(ESI)m／z：460[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.79(2H、m)、2.02-2.10(2H、m)、2.59-2.64(2H、m)、2.72(3H、s)、2.82(2H、t、J=7.5Hz)、3.52(4H、d、J=5.2Hz)、4.07(2H、t、J=6.0Hz)、5.41(2H、t、J=5.2Hz)、7.13-7.20(1H、m)、7.40-7.48(4H、m)、7.61(2H、d、J=8.0Hz)、7.86(3H、brs)。

實施例98

2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-甲亞磺醯基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(98-1)2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-甲亞磺醯基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物98-1)



在實施例(97-1)藉由 HPLC 精製時，將含有氯化氫之醚(1mol／l，10ml)加至集合滯留時間長的波峰(第二波峰)所得之殘渣中而生成鹽酸鹽後，將析出物濾取、乾燥，而得到目標物(95mg)之淡黃色粉末。

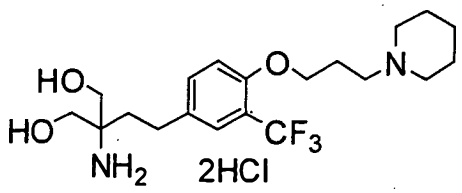
MS(ESI)m／z：476[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.79(2H、m)、2.03-2.10(2H、m)、2.59-2.64(2H、m)、2.86(2H、t、J=7.5Hz)、3.19(3H、s)、3.52(4H、d、J=5.0Hz)、4.07(2H、t、J=6.0Hz)、5.41(2H、t、J=5.0Hz)、7.18(1H、d、J=8.5Hz)、7.43-7.50(4H、m)、7.85(2H、d、J=8.3Hz)、7.87(3H、brs)。

實施例99

2-胺基-2-(2-{4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇二鹽酸鹽

(99-1)2-胺基-2-(2-{4-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇二鹽酸鹽之合成(化合物99-1)



使三苯膦(750mg)溶於四氫呋喃(30ml)中，並加入偶氮二甲酸二異丙酯(40%甲苯溶液，1.51ml)、1-哌啶丙醇(0.447ml)與參考例化合物 2-6(600mg)後，在室溫攪拌 4 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。使所得之殘渣溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 1 小時。將反應液濃縮後所得之油狀物以 HPLC 精製，並將含有氯化氫之醚(1mol／l，15ml)加至所得之殘渣中而生成鹽酸鹽後，將析出物濾取、乾燥，而得到目標

物(580mg)之白色粉末。

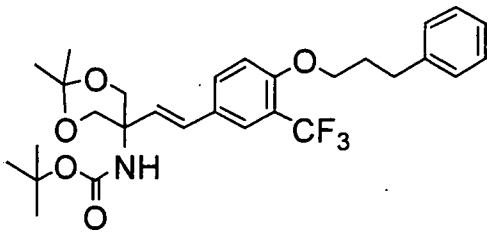
MS(ESI)m／z：405[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.32-1.48(1H、m)、1.74-1.82(7H、m)、2.17-2.24(2H、m)、2.60-2.65(2H、m)、2.82-2.92(2H、m)、3.08-3.14(2H、m)、3.35-3.42(2H、m)、3.52(4H、s)、4.17(2H、t、J=6.0Hz)、5.42(2H、brs)、7.22(1H、d、J=9.1Hz)、7.47-7.49(2H、m)、7.91(3H、brs)、10.5(1H、brs)。

實施例100

(E)-2-胺基-2-{2-[4-(3-苯基丙氧基)-3-三氟甲基苯基]乙烯基}丙-1,3-二醇鹽酸鹽

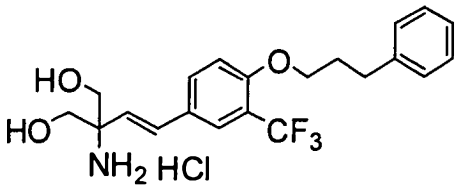
(100-1)(E)-(2,2-二甲基-5-{2-[4-(3-苯基丙氧基)-3-三氟甲基苯基]乙烯基}-1,3-二噁烷-5-基)胺甲酸第三丁酯之合成(化合物100-1)



使化合物93-8(400mg)溶於N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(397mg)、3-苯基丙基溴化物(0.175ml)後，在50℃攪拌2小時、在70℃攪拌1小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(560mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.45(9H、s)、1.47(3H、s)、1.49(3H、s)、2.09-2.15(2H、m)、2.83(2H、t、J=7.5Hz)、3.90(2H、d、J=11.4Hz)、3.96-4.03(4H、m)、5.22(1H、brs)、6.11(1H、d、J=16.4Hz)、6.48(1H、d、J=16.4Hz)、6.86(1H、d、J=8.6Hz)、7.17-7.21(3H、m)、7.27-7.30(2H、m)、7.43(1H、dd、J=8.6、1.6Hz)、7.57(1H、d、J=1.6Hz)。

(100-2)(E)-2-胺基-2-{2-[4-(3-苯基丙氧基)-3-三氟甲基苯基]乙烯基}丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物100-2)



使化合物100-1(560mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在80℃攪拌1小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(380mg)之白色粉末。

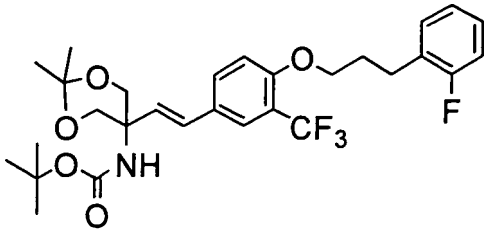
MS(ESI)m／z：379

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：2.00-2.06(2H、m)、2.75(2H、t、J=7.5Hz)、3.57-3.67(4H、m)、4.09(2H、t、J=6.1Hz)、5.47(2H、t、J=5.4Hz)、6.24(1H、d、J=16.8Hz)、6.69(1H、d、J=16.8Hz)、7.16-7.25(4H、m)、7.26-7.31(2H、m)、7.63(1H、dd、J=8.7、1.5Hz)、7.66(1H、brs)、8.06(3H、brs)。

實施例101

(E)-2-胺基-2-(2-{4-[3-(2-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙烯基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

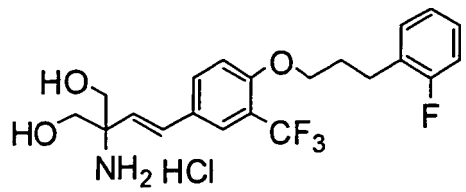
(101-1)(E)-[5-(2-{4-[3-(2-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙烯基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物101-1)



使化合物93-8(400mg)溶於N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(397mg)、化合物22-2(397mg)後，在70℃攪拌1小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(600mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.45(9H、s)、1.47(3H、s)、1.49(3H、s)、2.09-2.14(2H、m)、2.87(2H、t、J=7.4Hz)、3.90(2H、d、J=11.4Hz)、3.96-4.04(4H、m)、5.21(1H、brs)、6.11(1H、d、J=16.4Hz)、6.49(1H、d、J=16.4Hz)、6.87(1H、d、J=8.6Hz)、6.98-6.07(2H、m)、7.15-7.22(2H、m)、7.44(1H、dd、J=8.6、1.9Hz)、7.57(1H、brd、J=1.9Hz)。

(101-2)(E)-2-胺基-2-(2-{4-[3-(2-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙烯基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物101-2)



使化合物101-1(600mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃

鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 1 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(370mg)之白色粉末。

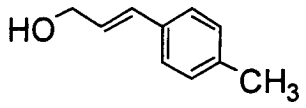
MS(ESI)m／z：397

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.99-2.05(2H、m)、2.80(2H、t、J=7.5Hz)、3.58-3.67(4H、m)、4.13(2H、t、J=5.9Hz)、5.47(2H、t、J=5.2Hz)、6.24(1H、d、J=16.7Hz)、6.70(1H、d、J=16.7Hz)、7.11-7.17(2H、m)、7.24-7.29(3H、m)、7.62-7.66(2H、m)、8.05(3H、brs)。

實施例102

2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-甲基苯基)烯丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(102-1)3-(4-甲基苯基)-2-丙烯-1-醇之合成(化合物102-1)

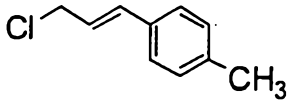


使 3-(4-甲基苯基)丙烯酸(5.0g)溶於甲醇(30ml)中，並加入濃硫酸(0.5ml)後，在 100℃攪拌 2 個半小時。將反應液濃縮後，將殘渣以水洗淨。使所得之白色固體溶於四氫呋喃(120ml)中，並在-78℃滴入 1M 二異丁基氫化鋁／甲苯溶液(67ml)後，直接在-78℃攪拌 2 小時。在反應液中加入飽和氯化銨水溶液，在室溫攪拌後，使用矽鈣石濾除鋁鹽。以二氯甲烷萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯)精製後，得到目標物(3.84g)之白色粉末。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：2.28(3H、s)、4.10(2H、td、

J=5.5、1.2Hz)、4.84(1H、t、J=5.5Hz)、6.30(1H、dt、J=15.9、5.2Hz)、6.50(1H、d、J=16.1Hz)、7.13(2H、d、J=7.9Hz)、7.30(2H、d、J=8.1Hz)。

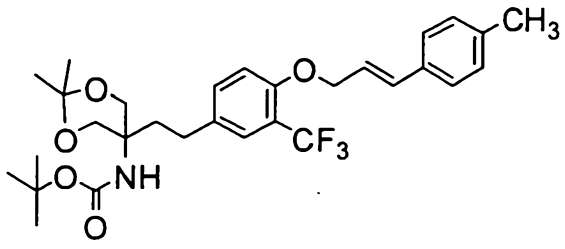
(102-2)1-(3-氯-1-丙烯)-4-甲基苯之合成(化合物102-2)



使化合物 102-1(2.50g)溶於二氯甲烷(60ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(4.86g)與 N-氯琥珀醯亞胺(2.84g)，直接在冰冷下攪拌 1 小時後，再加入三苯膦(4.86g)與 N-氯琥珀醯亞胺(2.84g)攪拌 1 小時。在反應液中加入水，並以二氯甲烷萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚(100ml)，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯)精製後，得到目標物(1.20g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ (ppm)：2.29(3H、s)、4.38(2H、d、J=7.0Hz)、6.38(1H、dt、J=15.6、7.2Hz)、6.71(1H、d、J=15.6Hz)、7.16(2H、d、J=7.9Hz)、7.37(2H、d、J=8.0Hz)。

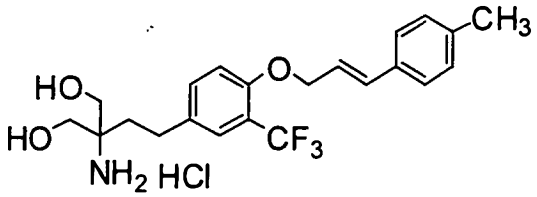
(102-3)[2,2-二甲基-5-(2-{4-[3-(4-甲基苯基)烯丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 102-3)



使參考例化合物 2-6(500mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(494mg)、化合物 102-2(400mg)後，在室溫攪拌一整天。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(565mg)之白色固體。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.31(3H、s)、1.33(3H、s)、1.40(9H、s)、1.91-1.95(2H、m)、2.29(3H.s)、2.45-2.48(2H、m)、3.66(2H、d、J=11.7Hz)、3.87(2H、d、J=11.4Hz)、4.82(2H、d、J=5.5Hz)、6.40(1H、dt、J=16.1、5.6Hz)、6.65(1H、brs)、6.73(1H、d、J=16.1Hz)、7.16(2H、d、J=8.0Hz)、7.24(1H、d、J=9.1Hz)、7.36(2H、d、J=8.1Hz)、7.39-7.40(2H、m)。

(102-4)2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-甲基苯基)烯丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物 102-4)



使化合物 102-3(550mg)溶於乙醇(18ml)中，並加入濃鹽酸(3.5ml)後，在 50℃攪拌 4 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚、甲醇洗淨，而得到目標物(180mg)之白色粉末。

MS(ESI)m／z：410[M+H]

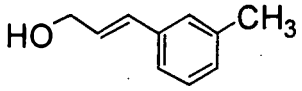
^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.74-1.78(2H、m)、2.29(3H、

s)、2.59-2.63(2H、m)、3.52(4H、d、J=5.0Hz)、4.83(2H、d、J=5.7Hz)、5.39(2H、t、J=5.0Hz)、6.40(1H、dt、J=15.9、5.7Hz)、6.73(1H、d、J=15.9Hz)、7.16(2H、d、J=8.0Hz)、7.27(1H、d、J=8.4Hz)、7.36(2H、d、J=8.0Hz)、7.46(1H、d、J=8.8Hz)、7.48(1H、s)、7.82(3H、brs)。

實施例103

2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-甲基苯基)烯丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

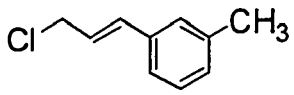
(103-1)3-(3-甲基苯基)-2-丙烯-1-醇之合成(化合物103-1)



使3-(3-甲基苯基)丙烯酸(3.0g)溶於甲醇(30ml)中，並加入濃硫酸(0.5ml)後，在100℃攪拌2個半小時。將反應液濃縮後，將殘渣以水洗淨。使所得之無色油狀物溶於四氫呋喃(60ml)中，並在-78℃滴入1M二異丁基氫化鋁／甲苯溶液(38ml)後，直接在-78℃攪拌2小時。在反應液中加入飽和羅雪鹽水，並加入水、乙酸乙酯後，在室溫攪拌。以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯)精製後，得到目標物(2.45g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ (ppm)：2.19(3H、s)、4.12(2H、t、J=5.4Hz)、4.89(1H、t、J=5.5Hz)、6.35(1H、dt、J=15.8、5.2Hz)、6.51(1H、d、J=15.8Hz)、7.03(1H、t、J=4.1Hz)、7.20-7.22(3H、m)。

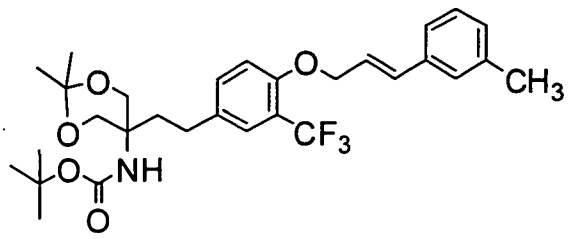
(103-2)1-(3-氯-1-丙烯基)-3-甲基苯之合成(化合物103-2)



使化合物103-1(2.00g)溶於二氯甲烷(45ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(3.89g)與N-氯琥珀醯亞胺(1.98g)後，直接在冰冷下攪拌2小時。在反應液中加入水，並以二氯甲烷萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚(100ml)，將析出之氧化三苯膦經由過濾而去除後，將所得之濾液之濃縮物依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=100：0至95：5)精製後，得到目標物(1.30g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ (ppm)：2.30(3H、s)、4.39(2H、d、J=7.6Hz)、6.42(1H、dt、J=15.6、7.4Hz)、6.71(1H、d、J=15.8Hz)、7.10(1H、d、J=6.9Hz)、7.22-7.30(3H、m)。

(103-3)[2,2-二甲基-5-(2-{4-[3-(3-甲基苯基)烯丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 103-3)

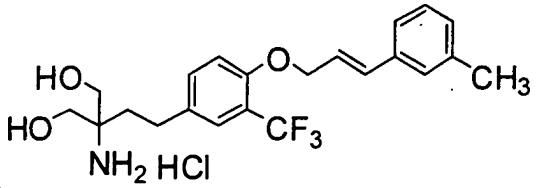


使參考例化合物2-6(500mg)溶於N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(495mg)、化合物103-2(400mg)後，在室溫攪拌4小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯

萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(415mg)之白色固體。

^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$)δ(ppm)：1.31(3H、s)、1.33(3H、s)、1.40(9H、s)、1.91-1.95(2H、m)、2.30(3H、s)、2.45-2.48(2H、m)、3.66(2H、d、J=11.7Hz)、3.88(2H、d、J=11.5Hz)、4.83(2H、d、J=5.1Hz)、6.44(1H、dt、J=15.9Hz)、6.65(1H、brs)、6.73(1H、d、16.0Hz)、7.09(1H、d、J=6.6Hz)、7.20-7.28(4H、m)、7.39-7.40(2H、m)。

(103-4)2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-甲基苯基)烯丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物103-4)



使化合物103-3(410mg)溶於乙醇(25ml)中，並加入濃鹽酸(3.0ml)後，在50℃攪拌4小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(135mg)之白色粉末。

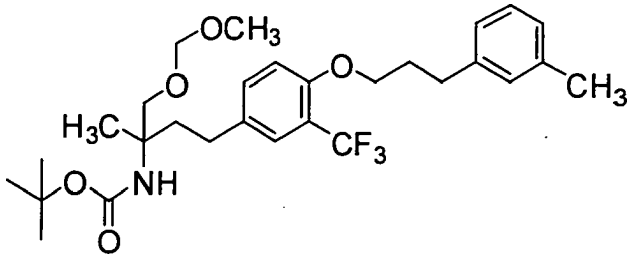
MS(ESI)m／z：410[M+H]

^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$)δ(ppm)：1.74-1.79(2H、m)、2.30(3H、s)、2.59-2.63(2H、m)、3.52(4H、d、J=5.0Hz)、4.84(2H、d、J=5.4Hz)、5.40(2H、t、J=5.2Hz)、6.45(1H、dt、J=16.0、5.5Hz)、6.74(1H、d、J=16.0Hz)、7.09(1H、d、J=6.4Hz)、7.21-7.28(4H、d、J=8.5Hz)、7.47(1H、d、J=8.7Hz)、7.49(1H、s)、7.82(3H、brs)。

實施例104

2-胺基-2-甲基-4-{4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁醇鹽酸鹽

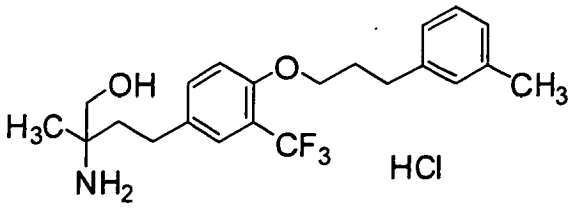
(104-1)(1-(甲氧基甲氧基)甲基-1-甲基-3-{4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丙基)胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 104-1)



在化合物 27-4(400mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(1ml)溶液中加入碳酸鉀(406mg)與化合物 15-2(251mg)後，在 70℃攪拌 1 小時。將反應液加入水中，並以乙酸乙酯萃取後，將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥。將此溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(580mg)之淡黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.34(3H、s)、1.45(9H、s)、1.88-1.99(1H、m)、2.00-2.20(3H、m)、2.32(3H、s)、2.57(2H、t、J=8.5Hz)、2.79(2H、t、J=7.5Hz)、3.38(3H、s)、3.48(1H、d、J=9.5Hz)、3.65(1H、d、J=9.5Hz)、3.99(2H、t、J=6.0Hz)、4.65(2H、s)、4.72(1H、brs)、6.83(1H、d、J=8.5Hz)、6.99-7.02(3H、m)、7.17(1H、t、J=7.4Hz)、7.25-7.27(1H、m)、7.37(1H、d、J=1.9Hz)。

(104-2)2-胺基-2-甲基-4-{4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁醇鹽酸鹽之合成(化合物 104-2)



在化合物104-1(580mg)之乙醇(15ml)溶液中加入濃鹽酸(1.5ml)後，在80℃攪拌1個半小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二異丙醚洗淨，而得到目標物(370mg)之淡紅色粉末。

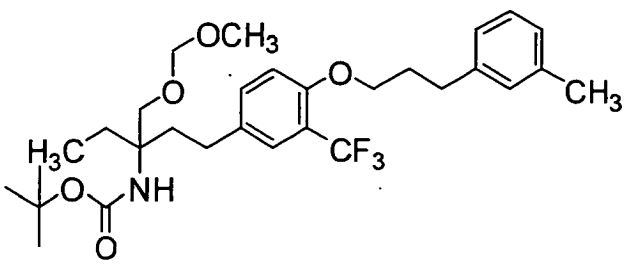
MS(ESI)m／z：396[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$)δ(ppm)：1.21(3H、s)、1.70-1.85(2H、m)、1.96-2.04(2H、m)、2.26(3H、s)、2.62(2H、t、J=8.7Hz)、2.70(2H、t、J=7.6Hz)、3.41(1H、dd、J=4.8、11.2Hz)、3.47(1H、dd、J=4.8、11.2Hz)、4.04(2H、t、J=6.0Hz)、5.51(1H、brt、J=4.7Hz)、6.96-7.01(3H、m)、7.14-7.18(2H、m)、7.45(1H、d、J=8.5Hz)、7.48(1H、brs)、7.90(3H、brs)。

實施例105

2-胺基-2-乙基-4-{4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁醇鹽酸鹽

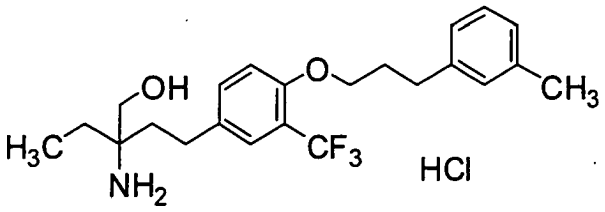
(105-1)[1-乙基-1-(甲氧基甲氧基)甲基-3-{4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丙基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物105-1)



在化合物 30-4(400mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入碳酸鉀(394mg)與化合物 15-2(243mg)後，在 70℃攪拌 1 小時。將反應液加入水中，並以乙酸乙酯萃取後，將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥。將此溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(570mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：0.89(3H、t、J=7.4Hz)、1.45(9H、s)、1.68-1.82(2H、m)、1.92-1.99(2H、m)、2.06-2.16(2H、m)、2.32(3H、s)、2.52-2.57(2H、m)、2.79(2H、t、J=7.5Hz)、3.38(3H、s)、3.57(1H、d、J=9.7Hz)、3.63(1H、d、J=9.7Hz)、3.99(2H、t、J=6.1Hz)、4.61(1H、brs)、4.64(2H、s)、6.84(1H、d、J=8.5Hz)、6.99-7.01(3H、m)、7.17(1H、t、J=7.4Hz)、7.25-7.16(1H、m)、7.37(1H、d、J=1.5Hz)。

(105-2)2-胺基-2-乙基-4-{4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁醇鹽酸鹽之合成(化合物 105-2)



在化合物 105-1(570mg)之乙醇(15ml)溶液中加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 1 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(400mg)之白色粉末。

MS(ESI)m／z：410[M＋H]

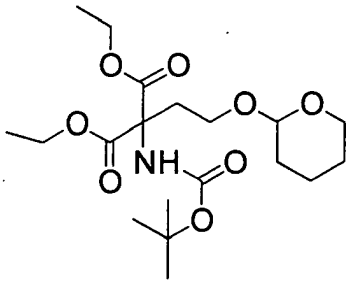
^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：0.89(3H、t、J=7.5Hz)、1.58-1.69(2H、m)、1.70-1.79(2H、m)、1.98-2.02(2H、m)、2.26(3H、s)、2.56-2.61(2H、m)、2.70(2H、t、J=7.6Hz)、3.46(2H、

brs)、4.04(2H、t、J=6.0Hz)、5.46(1H、brs)、6.96-7.01(3H、m)、7.14-7.18(2H、m)、7.45(1H、d、J=8.6Hz)、7.48(1H、brs)、7.75(3H、brs)。

實施例 106

2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丁-1,4-二醇鹽酸鹽

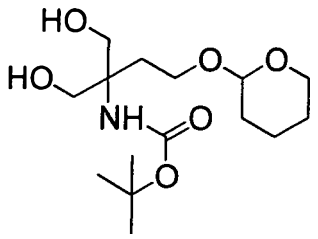
(106-1)2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-2-[2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)乙基]丙二酸二乙酯之合成(化合物 106-1)



將(第三丁氧基羰基)胺基丙二酸二乙酯(52.3g)溶於四氫呋喃(400ml)中，加入第三丁醇鈉(19.2g)，並在 70℃在反應液中加入 2-(2-溴乙氧基)四氫-2H-吡喃(40.4g)之四氫呋喃(100ml)溶液後，在攪拌下加熱 10 小時。將反應液冷卻後，倒入飽和食鹽水中。以乙酸乙酯分液萃取後，將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥。將溶劑減壓餾去後，將所得之殘渣依矽膠管柱層析法精製，藉此得到目標物(50.0g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.30(6H、t、J=7.1Hz)、1.45(9H、s)、1.45-1.55(4H、m)、1.58-1.78(2H、m)、2.60-2.64(2H、m)、3.35-3.41(1H、m)、3.46-3.50(1H、m)、3.77-3.84(2H、m)、4.12-4.28(4H、m)、4.49-4.51(1H、m)、6.08(1H、brs)。

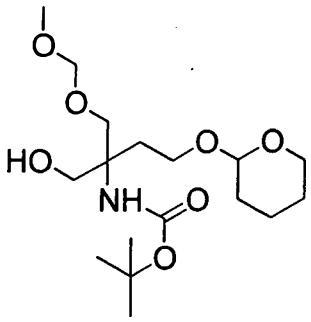
(106-2)1,1-雙(羥基甲基)-3-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)丙基胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 106-2)



將化合物 106-1(50.0g)溶於乙醇(530ml)、四氫呋喃(130ml)及水(260ml)之混液中。在此溶液中，在 0℃加入氯化鈣(27.5g)，接著分數次加入硼氫化鈉(18.8g)，在同溫度攪拌 2 小時後、再在室溫攪拌 18 小時。將反應液減壓濃縮後，加入飽和氯化銨水溶液(3l)，並以乙酸乙酯分液萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥。將溶劑減壓餾去後，將所得之殘渣依矽膠層析法精製，藉此得到目標物(21.6g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.43(9H、s)、1.53-1.62(4H、m)、1.71-1.83(2H、m)、1.95(1H、ddd、J=15.3、8.0、2.8Hz)、2.02(1H、ddd、J=15.3、7.4、2.8Hz)、3.46-3.59(4H、m)、3.69-3.73(2H、m)、3.82-3.88(1H、m)、3.91-3.96(1H、m)、4.13(2H、brs)、4.60-4.62(1H、m)、5.79(1H、brs)。

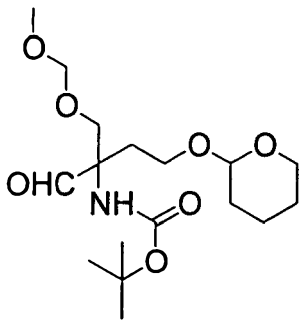
(106-3)1-羥基甲基-1-(甲氧基甲氧基)甲基-3-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)丙基胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 106-3)



在化合物 106-2(21.6g)之二氯甲烷(250ml)溶液中，在冰冷下加入N,N-二異丙基乙基胺(14.7ml)及氯甲基甲基醚(6.37ml)後，在冰冷下攪拌 1 個半小時，再在室溫攪拌 17 小時。在反應液中加入水，並以二氯甲烷萃取後，將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠層析法精製，藉此得到目標物(9.61g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.42(9H、s)、1.51-1.63(4H、m)、1.68-1.93(3H、m)、2.03-2.10(1H、m)、3.37(3H、s)、3.51-3.60(3H、m)、3.69-4.00(5H、m)、4.26、4.35(1H、2xbrs)、4.61-4.66(3H、m)、5.61、5.75(1H、2xbrs)。

(106-4)1-甲醯基-1-(甲氧基甲氧基)甲基-3-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)丙基胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 106-4)

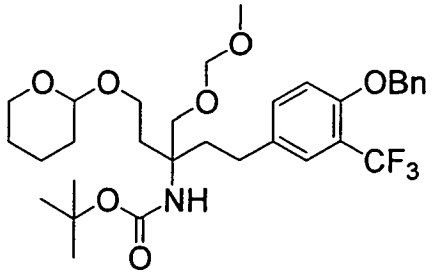


在化合物 106-3(9.59g)與溴化鈉(2.72g)之甲苯(50ml)、乙酸乙酯(50ml)、水(9ml)之混合溶液中，在冰冷

下加入 2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧基,自由基(82.5mg),接著費時 2 小時滴入 10%次氯酸鈉水溶液(21.7g)及碳酸氫鈉(3.19g)之水(75ml)溶液。再在冰冷下攪拌 2 小時後,費時 20 分鐘滴入 10%次氯酸鈉水溶液(10.9g)及碳酸氫鈉(3.19g)之水(35ml)溶液,再攪拌 20 分鐘。使有機層分液,並以乙酸乙酯(200ml)稀釋後,將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後,將溶劑減壓餾去,藉此得到目標物(8.54g)之褐色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm):1.44(9H、s)、1.45-1.78(6H、m)、2.10-2.18(1H、m)、2.35-2.46(1H、m)、3.31、3.32(3H、2×s)、3.33-3.41(1H、m)、3.47-3.51(1H、m)、3.67-3.74(1H、m)、3.77-3.84(2H、m)、4.05-4.13(1H、m)、4.43-4.45、4.56-4.58(1H、2×m)、4.58、4.58(2H、2×s)、5.72、5.74(1H、2×brs)、9.40、9.44(1H、2×s)。

(106-5)3-(4-苯甲氧基-3-三氟甲基苯基)-1-(甲氧基甲氧基)甲基-1-[2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)乙基]丙基胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 106-5)

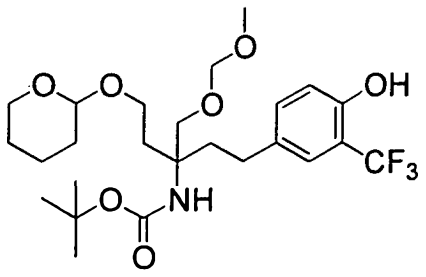


使參考例化合物 2-5(10.9g)懸浮於四氫呋喃(80ml)中,並在冰冷下加入第三丁醇鉀(2.17g)後,攪拌 30 分鐘。在該混合溶液中加入化合物 106-4(3.50g)之四氫呋喃

(25ml)溶液後，在冰冷下攪拌 20 分鐘，再在室溫攪拌 5 小時。將反應液加入食鹽水中，並以乙酸乙酯萃取後，將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法精製，藉此得到 3-(4-苯甲氧基-3-三氟甲基苯基)-1-(甲氧基甲氧基)甲基-1-[2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)乙基]烯丙基胺甲酸第三丁酯 4.95g 之淡黃色油狀物。再者，所得之化合物之幾何異構物比係(E：Z=1：3)。在此油狀物之甲苯(200ml)溶液中加入參(三苯膦)氯化銠(I)(5.0g)後，在氫氣環境中在 60℃攪拌 19 小時。再加入參(三苯膦)氯化銠(I)(2.5g)後，在氫氣環境中在 60℃攪拌 10 小時。將反應液以矽鈣石過濾後濃縮。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法精製，藉此得到目標物(4.95g)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.43(9H、s)、1.51-1.64(4H、m)、1.67-1.75(1H、m)、1.79-1.88(1H、m)、1.92-2.28(4H、m)、2.54-2.62(2H、m)、3.36、3.37(3H、2xs)、3.46-3.59(2H、m)、3.71-3.78(2H、m)、3.82-4.03(2H、m)、4.60-4.64(3H、m)、5.15(2H、s)、5.41、5.55(1H、2xbrs)、6.93(1H、d、J=8.5Hz)、7.26-7.32(2H、m)、7.36-7.44(5H、m)。

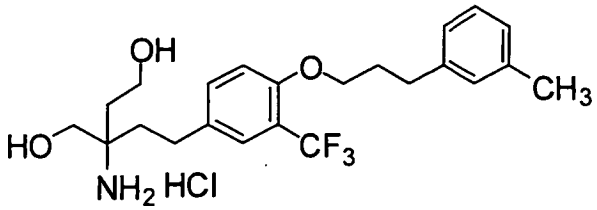
(106-6)3-(4-羥基-3-三氟甲基苯基)-1-(甲氧基甲氧基)甲基-1-[2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)乙基]丙基胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 106-6)



在化合物 106-5(4.94g)之 1,4-二噁烷(150ml)溶液中加入 10%鈀碳(含有約 50%水分，2g)後，在氫氣環境中攪拌 22 小時。將反應液以矽鈣石過濾後濃縮，藉此得到目標物(4.07g)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.43(9H、s)、1.52-1.64(4H、m)、1.68-1.75(1H、m)、1.79-1.88(1H、m)、1.92-2.27(4H、m)、2.55-2.61(2H、m)、3.36、3.37(3H、2xs)、3.46-3.60(2H、m)、3.71-4.03(4H、m)、4.61-4.63(3H、m)、5.45、5.59(1H、2xbrs)、5.54(1H、brs)、6.85(1H、d、J=8.4Hz)、7.21-7.23(1H、m)、7.30(1H、brs)。

(106-7)2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丁-1,4-二醇鹽酸鹽之合成(化合物 106-7)



使化合物106-6(1.17g)溶於N,N-二甲基甲醯胺(25ml)中，並加入碳酸鉀(930mg)、化合物15-2(573mg)後，在80℃攪拌1個半小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶

劑減壓餾去，藉此得到無色油狀物1.52g。使該無色油狀物溶於乙醇(30ml)中，並加入濃鹽酸(3ml)後，在80℃攪拌1個半小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(930mg)之白色粉末。

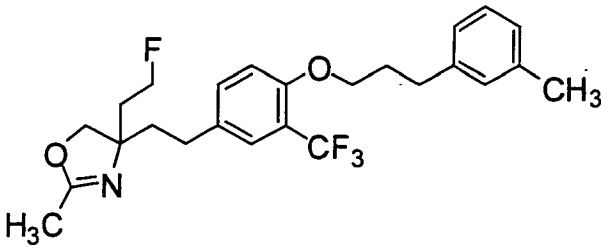
MS(ESI)m／z：426[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.78-1.85(4H、m)、1.96-2.04(2H、m)、2.26(3H、s)、2.61-2.65(2H、m)、2.70(2H、t、J=7.5Hz)、3.51(2H、d、J=4.6Hz)、3.60(2H、t、J=6.5Hz)、4.04(2H、t、J=6.1Hz)、5.48(1H、t、J=4.8Hz)、6.96-7.01(3H、m)、7.14-7.18(2H、m)、7.44(1H、dd、J=8.5、1.6Hz)、7.48(1H、brs)、7.85(3H、brs)。

實施例 107

2-胺基-4-氟-2-(2-{4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丁醇鹽酸鹽

(107-1)4-(2-氟乙基)-4-(2-{4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物107-1)

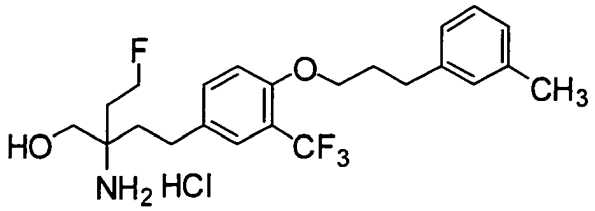


在化合物 106-7(820mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(20ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.956ml)、原乙酸三甲酯(0.450ml)後，在 120℃攪拌 3 小時。在反應液中加入水，

並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物920mg。在該褐色油狀物之四氫呋喃(30ml)溶液中加入分子篩 4 Å(8.0g)、對甲苯磺醯氟(638mg)及 1M-氟化四丁銨／四氫呋喃溶液(5.34ml)後，加熱回流一整天。將反應液過濾後，在濾液中加入 1M 鹽酸。以乙酸乙酯萃取後，以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：2 至 1：3)精製，藉此得到目標物(230mg)之褐色油狀物。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ (ppm)：1.75-1.95(2H、m)、1.97-2.05(1H、m)、2.02(3H、s)、2.05-2.13(3H、m)、2.32(3H、s)、2.48-2.65(2H、m)、2.79(2H、t、J=7.5Hz)、3.99(2H、t、J=6.0Hz)、4.07(1H、d、J=8.8Hz)、4.14(1H、d、J=8.8Hz)、4.50-4.58(1H、m)、4.61-4.68(1H、m)、6.85(1H、d、J=8.5Hz)、6.98-7.02(3H、m)、7.17(1H、t、J=7.4Hz)、7.24-7.26(1H、m)、7.38(1H、d、J=1.5Hz)。

(107-2)2-胺基-4-氟-2-(2-{4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丁醇鹽酸鹽之合成(化合物 107-2)



使化合物 107-1(230mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(2ml)後，在 80℃攪拌 1 小時。將反應液濃縮後，將

殘渣以二異丙醚洗淨，而得到目標物(230mg)之白色粉末。

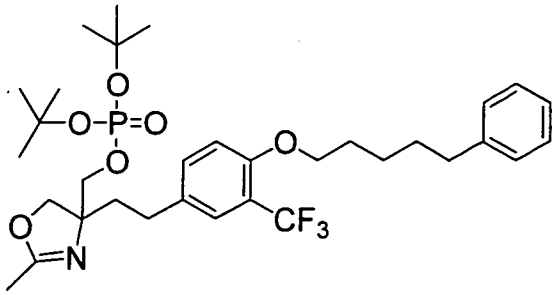
MS(ESI)m／z：428[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.78-1.85(2H、m)、1.97-2.05(3H、m)、2.10(1H、t、J=5.9Hz)、2.26(3H、s)、2.60-2.65(2H、m)、2.70(2H、t、J=7.5Hz)、3.53(2H、d、J=4.9Hz)、4.04(2H、t、J=5.9Hz)、4.61(1H、dt、J=47.0、5.9Hz)、4.73(1H、dt、J=47.0、5.9Hz)、5.58(1H、t、J=4.9Hz)、6.96-7.01(3H、m)、7.14-7.18(2H、m)、7.44(1H、d、J=8.6Hz)、7.48(1H、brs)、8.03(3H、brs)。

實施例108

2-胺基-4-[4-(5-苯基戊氧基)-3-三氟甲基苯基]-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(108-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-2-甲基-4-{2-[4-(5-苯基戊氧基)-3-三氟甲基苯基]乙基}-2-噁唑啉之合成(化合物108-1)

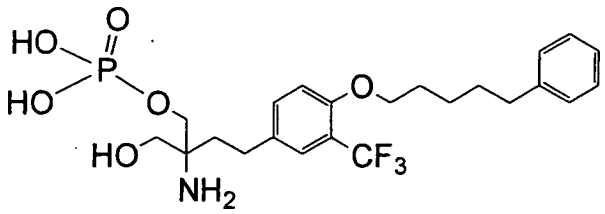


在化合物 5-2(350mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.408ml)、原乙酸三甲酯(0.146ml)後，在 120℃攪拌 5 個半小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物

320mg。在該褐色油狀物(320mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(100mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.425ml)後，在室溫攪拌 1 個半小時。將反應溶液予以冰冷，並加入間氯過氧苯甲酸(25%含水物，377mg)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：3 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(230mg)之淡褐色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD) δ (ppm)：1.47(9H、s)、1.48(9H、s)、1.48-1.59(2H、m)、1.65-1.74(2H、m)、1.79-1.90(4H、m)、2.00(3H、s)、2.52-2.71(4H、m)、3.89-3.92(2H、m)、4.03(2H、t、J=6.2Hz)、4.17(1H、d、J=9.2Hz)、4.32(1H、d、J=9.2Hz)、7.04(1H、d、J=8.4Hz)、7.10-7.20(3H、m)、7.21-7.27(2H、m)、7.36-7.41(2H、m)。

(108-2)2-胺基-4-[4-(5-苯基戊氧基)-3-三氟甲基苯基]-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物 108-2)



使化合物 108-1(230mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在 50℃攪拌 3 小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以乙酸乙酯與二乙醚洗淨，藉此得

到目標物(139mg)之白色固體。

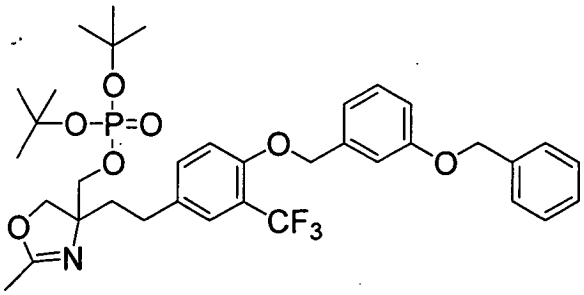
MS(ESI)m／z：506[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.48-1.59(2H、m)、1.64-1.73(2H、m)、1.77-1.88(2H、m)、1.92-2.00(2H、m)、2.60-2.73(4H、m)、3.70(2H、brs)、3.95-4.03(2H、m)、4.04(2H、t、J=6.2Hz)、7.06(1H、d、J=8.4Hz)、7.10-7.19(3H、m)、7.21-7.26(2H、m)、7.41-7.44(2H、m)。

實施例109

2-胺基-4-[4-(3-苯甲氧基苯甲氧基)-3-三氟甲基苯基]-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(109-1)4-{2-[4-(3-苯甲氧基苯甲氧基)-3-三氟甲基苯基]乙基}-4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物109-1)

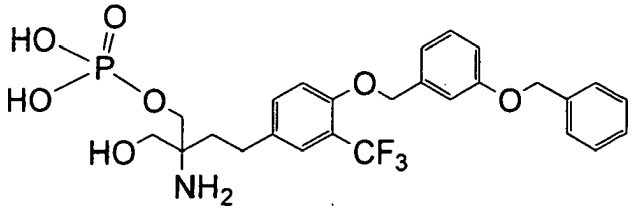


在化合物 6-3(480mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.505ml)、原乙酸三甲酯(0.178ml)後，在 120℃攪拌 6 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 470mg。在該褐色油狀物(470mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(132mg)、二-第三丁基二乙基

亞磷醯胺(0.563ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入間氯過氧苯甲酸(25%含水物，499mg)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(360mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.47(9H、s)、1.49(9H、s)、1.81-1.90(2H、m)、2.00(3H、s)、2.51-2.70(2H、m)、3.88-3.91(2H、m)、4.17(1H、d、J=8.9Hz)、4.32(1H、d、J=8.9Hz)、5.07(2H、s)、5.16(2H、s)、6.92(1H、dd、J=8.2、2.3Hz)、7.01(1H、d、J=7.6Hz)、7.08-7.11(2H、m)、7.24-7.46(8H、m)。

(109-2)2-胺基-4-[4-(3-苯甲氧基苯甲氧基)-3-三氟甲基苯基]-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物 109-2)



使化合物 109-1(360mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在 50℃攪拌 3 小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以乙酸乙酯與二乙醚洗淨，藉此得到目標物(220mg)之白色固體。

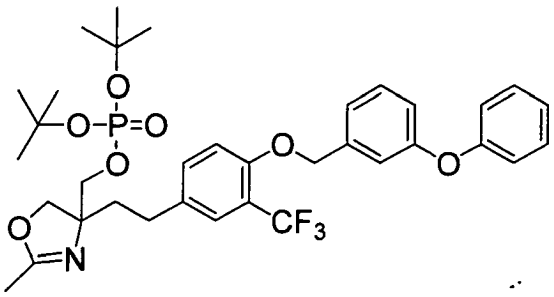
MS(ESI)m／z：556[M+H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.92-1.99(2H、m)、2.63-2.72(2H、m)、3.70(2H、brs)、3.95-4.01(2H、m)、5.07(2H、s)、5.18(2H、s)、6.93(1H、dd、J=8.2、2.4Hz)、7.02(1H、d、J=7.7Hz)、7.09-7.12(2H、m)、7.25-7.49(8H、m)。

實施例110

2-胺基-4-[4-(3-苯氧基苯甲氧基)-3-三氟甲基苯基]-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(110-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-2-甲基-4-{2-[4-(3-苯氧基苯甲氧基)-3-三氟甲基苯基]乙基}-2-噁唑啉之合成(化合物 110-1)

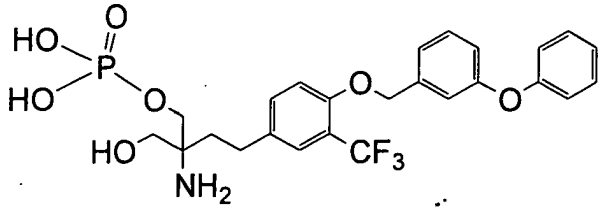


在化合物 7-2(490mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.528ml)、原乙酸三甲酯(0.186ml)後，在 120℃攪拌 6 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 460mg。在該褐色油狀物(460mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(133mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.569ml)後，在室溫攪拌 3 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入間氯過氧苯甲酸(25%含水物，504mg)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶

液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(340mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.47(9H、s)、1.48(9H、s)、1.81-1.90(2H、m)、2.00(3H、s)、2.55-2.70(2H、m)、3.88-3.91(2H、m)、4.17(1H、d、J=9.1Hz)、4.32(1H、d、J=9.1Hz)、5.17(2H、s)、6.91(1H、dd、J=8.1、2.2Hz)、6.97(2H、d、J=7.7Hz)、7.07-7.19(4H、m)、7.31-7.46(5H、m)。

(110-2)2-胺基-4-[4-(3-苯氧基苯甲氧基)-3-三氟甲基苯基]-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物 110-2)



使化合物 110-1(340mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在 50℃攪拌 3 小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以乙酸乙酯與二乙醚洗淨，藉此得到目標物(225mg)之白色固體。

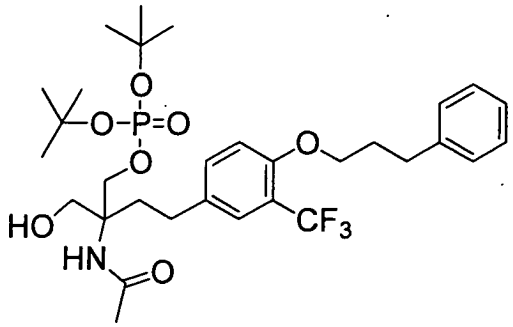
MS(ESI)m／z：542[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.92-1.98(2H、m)、2.60-2.72(2H、m)、3.70(2H、brs)、3.95-4.02(2H、m)、5.18(2H、s)、6.92(1H、dd、J=8.2、2.2Hz)、6.97(2H、d、J=8.2Hz)、7.07-7.19(4H、m)、7.30-7.49(5H、m)。

實施例111

2-胺基-4-[4-(3-苯基丙氧基)-3-三氟甲基苯基]-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(111-1)N-{1-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-1-羥基甲基-3-[4-(3-苯基丙氧基)-3-三氟甲基苯基]丙基}乙醯胺之合成(化合物111-1)

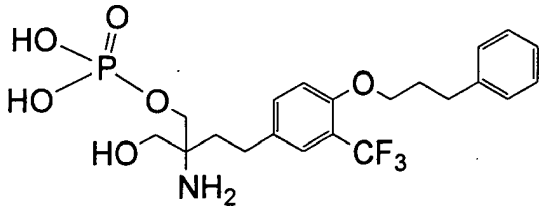


在化合物 8-2(460mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.571ml)、原乙酸三甲酯(0.201ml)後，在 120℃攪拌 7 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 430mg。在該褐色油狀物(430mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(143mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.610ml)後，在室溫攪拌 3 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入間氯過氧苯甲酸(25%含水物，542mg)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(180mg)之淡黃色油狀物。再者，所

得之化合物係由噁唑啉開環所生成之乙醯胺體。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.47-1.51(2H、m)、1.49(18H、s)、1.96(3H、s)、2.02-2.10(2H、m)、2.59-2.65(2H、m)、2.81(2H、t、J=7.5Hz)、3.71(1H、d、J=11.1Hz)、3.79(1H、d、J=11.1Hz)、4.00(2H、t、J=5.9Hz)、4.16-4.25(2H、m)、6.99(1H、d、J=8.5Hz)、7.13-7.26(5H、m)、7.37(1H、dd、J=8.5、1.5Hz)、7.44(1H、d、J=1.5Hz)。

(111-2)2-胺基-4-[4-(3-苯基丙氧基)-3-三氟甲基苯基]-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物 111-2)



使化合物 111-1(180mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在 50℃攪拌 3 小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以乙酸乙酯與二乙醚洗淨，藉此得到目標物(76mg)之白色固體。

MS(ESI)m／z：478[M＋H]

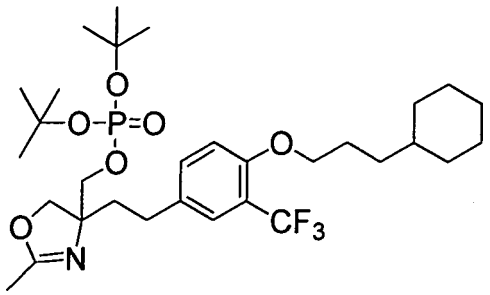
^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.93-1.98(2H、m)、2.05-2.11(2H、m)、2.60-2.76(2H、m)、2.81(2H、t、J=7.5Hz)、3.70(2H、brs)、3.94-4.05(4H、m)、7.02(1H、d、J=8.5Hz)、7.15-7.28(5H、m)、7.42(1H、d、J=8.7Hz)、7.48(1H、brs)。

實施例112

2-胺基-4-[4-(3-環己基丙氧基)-3-三氟甲基苯基]-2-(磷

醯基氧基甲基)丁醇

(112-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-{2-[4-(3-環己基丙氧基)-3-三氟甲基苯基]乙基}-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物112-1)

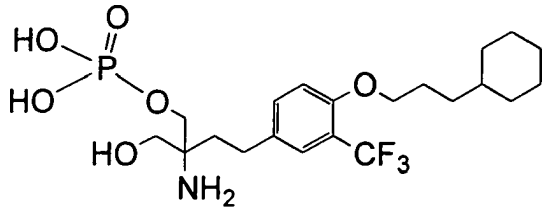


在化合物 9-3(420mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.512ml)、原乙酸三甲酯(0.180ml)後，在 120℃攪拌 6 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 400mg。在該褐色油狀物(400mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(132mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.563ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入間氯過氧苯甲酸(25%含水物，499mg)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(180mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：0.88-0.99(2H、m)、1.12-1.40(7H、m)、1.47(9H、s)、1.48(9H、s)、1.64-1.90(8H、m)、2.01(3H、

s)、2.51-2.70(2H、m)、3.89-3.91(2H、m)、4.02(2H、t、J=6.2Hz)、4.18(1H、d、J=9.2Hz)、4.32(1H、d、J=9.2Hz)、7.05(1H、d、J=8.4Hz)、7.37-7.40(2H、m)。

(112-2)2-胺基-4-[4-(3-環己基丙氧基)-3-三氟甲基苯基]-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物 112-2)



使化合物 112-1(180mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在 50℃攪拌 3 小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以乙酸乙酯與二乙醚洗淨，藉此得到目標物(112mg)之白色固體。

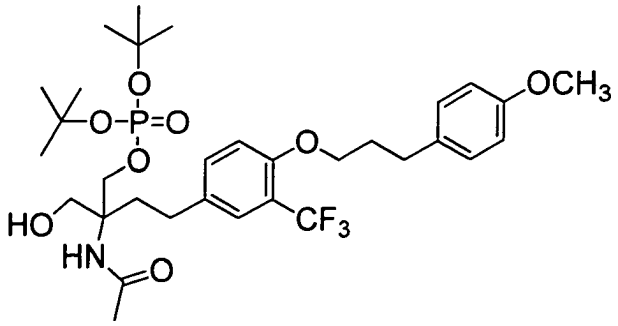
MS(ESI)m／z：484[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：0.85-0.96(2H、m)、1.15-1.40(6H、m)、1.62-1.85(7H、m)、1.92-1.98(2H、m)、2.63-2.75(2H、m)、3.70(2H、brs)、3.95-4.05(4H、m)、7.06(1H、d、J=8.2Hz)、7.42-7.45(2H、m)。

實施例113

2-胺基-4-{4-[3-(4-甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(113-1)N-[1-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-1-羥基甲基-3-{4-[3-(4-甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丙基]乙醯胺之合成(化合物113-1)

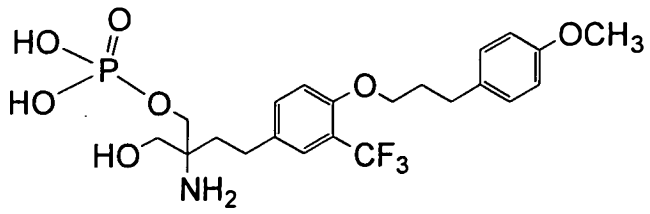


在化合物 10-3(440mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.512ml)、原乙酸三甲酯(0.180ml)後，在 120℃攪拌 6 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 430mg。在該褐色油狀物(430mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(131mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.560ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入間氯過氧苯甲酸(25%含水物，281mg)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(280mg)之黃色油狀物。再者，所得之化合物係由噁唑啉開環所生成之乙醯胺體。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.49(18H、s)、1.96(3H、s)、2.02-2.10(4H、m)、2.59-2.65(2H、m)、2.81(2H、t、J=7.5Hz)、3.71(1H、d、J=11.1Hz)、3.75(3H、s)、3.79(1H、d、J=11.1Hz)、4.00(2H、t、J=5.9Hz)、4.16-4.25(2H、m)、

6.99(1H、d、J=8.5Hz)、7.13-7.26(5H、m)、7.37(1H、dd、J=8.5、1.5Hz)、7.44(1H、d、J=1.5Hz)。

(113-2)2-胺基-4-{4-[3-(4-甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物113-2)



使化合物 113-1(280mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在50℃攪拌2個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以乙酸乙酯與二乙醚洗淨，藉此得到目標物(180mg)之白色固體。

MS(ESI)m／z：508[M+H]

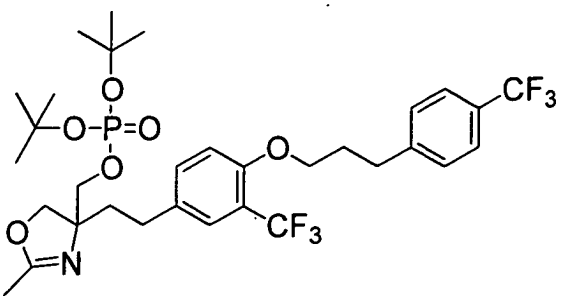
^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.95-2.00(2H、m)、2.01-2.09(2H、m)、2.65-2.72(2H、m)、2.75(2H、t、J=7.4Hz)、3.70(2H、brs)、3.75(3H、s)、3.96-4.05(4H、m)、6.81(2H、d、J=8.6Hz)、7.01(1H、d、J=8.5Hz)、7.09(2H、d、J=8.5Hz)、7.42(1H、d、J=8.6Hz)、7.47(1H、brs)。

實施例114

2-胺基-2-(磷醯基氧基甲基)-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁醇

(114-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-2-甲基-4-(2-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}乙基)-2-

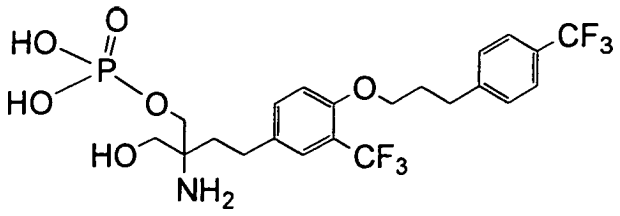
噁唑啉之合成(化合物114-1)



在化合物 11-4(470mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.504ml)、原乙酸三甲酯(0.178ml)後，在 120℃攪拌 4 個半小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 450mg。在該褐色油狀物(450mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(129mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.551ml)後，在室溫攪拌 1 個半小時。將反應溶液予以冰冷，並加入間氯過氧苯甲酸(25%含水物，272mg)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(270mg)之黃色油狀物。再者，所得之化合物係以 1：1 之比例將化合物 54-1、與由該噁唑啉開環所生成之 N-[1-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-1-羥基甲基-3-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丙基]乙醯胺之化合物混合而成的混合物。

(114-2)2-胺基-2-(磷醯基氧基甲基)-4-{3-三氟甲基-4-

[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁醇之合成(化合物114-2)



使化合物 114-1(270mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在 50℃攪拌 3 小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以乙酸乙酯與二乙醚洗淨，藉此得到目標物(173mg)之白色固體。

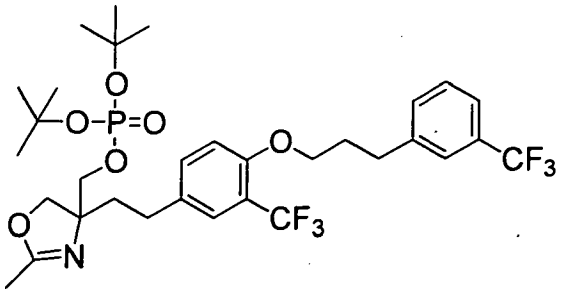
MS(ESI)m／z：546[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.92-2.00(2H、m)、2.09-2.16(2H、m)、2.61-2.75(2H、m)、2.91(2H、t、J=7.5Hz)、3.70(2H、brs)、3.94-4.00(2H、m)、4.04(2H、t、J=7.5Hz)、7.04(1H、d、J=8.5Hz)、7.38-7.45(3H、m)、7.48(1H、brs)、7.56(2H、d、J=8.1Hz)。

實施例115

2-胺基-2-(磷醯基氧基甲基)-4-{3-三氟甲基-4-[3-(3-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁醇

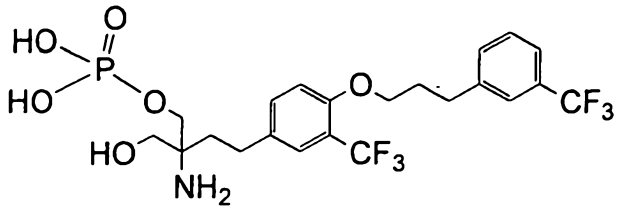
(115-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-2-甲基-4-(2-{3-三氟甲基-4-[3-(3-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}乙基)-2-噁唑啉之合成(化合物115-1)



在化合物 12-4(450mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.485ml)、原乙酸三甲酯(0.171ml)後，在 120℃攪拌 7 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 450mg。在該褐色油狀物(450mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(126mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.539ml)後，在室溫攪拌 1 個半小時。將反應溶液予以冰冷，並加入間氯過氧苯甲酸(25%含水物，266mg)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(330mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD) δ (ppm)：1.49(18H、s)、1.80-1.90(2H、m)、2.01(3H、s)、2.07-2.15(2H、m)、2.55-2.71(2H、m)、2.92(2H、t、J=7.5Hz)、3.88-3.92(2H、m)、4.02(2H、t、J=5.9Hz)、4.18(1H、d、J=9.0Hz)、4.32(1H、d、J=9.0Hz)、7.02(1H、d、J=8.5Hz)、7.39(1H、d、J=8.5Hz)、7.43-7.49(5H、m)。

(115-2)2-胺基-2-(磷醯基氧基甲基)-4-{3-三氟甲基-4-[3-(3-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁醇之合成(化合物 115-2)



使化合物 115-1(330mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在 50℃攪拌 3 小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以乙酸乙酯與二乙醚洗淨，藉此得到目標物(227mg)之白色固體。

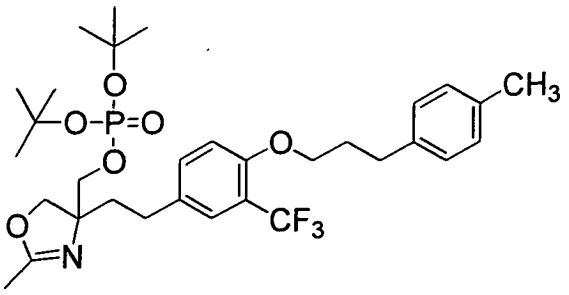
MS(ESI)m／z：546[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.92-2.02(2H、m)、2.06-2.15(2H、m)、2.64-2.76(2H、m)、2.92(2H、t、J=7.4Hz)、3.71(2H、brs)、3.96-4.07(4H、m)、7.04(1H、d、J=8.4Hz)、7.40-7.52(6H、m)。

實施例116

2-胺基-4-{4-[3-(4-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

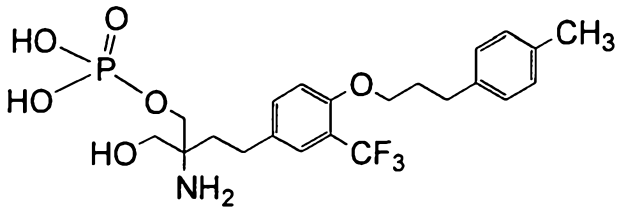
(116-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-2-甲基-4-(2-4-[3-(4-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-噁唑啉之合成(化合物116-1)



在化合物 13-4(410mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.493ml)、原乙酸三甲酯(0.174ml)後，在 120℃攪拌 3 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 410mg。在該褐色油狀物(410mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(129mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.551ml)後，在室溫攪拌 1 個半小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.552ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(390mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.49(18H、s)、1.80-1.90(2H、m)、2.00(3H、s)、2.01-2.10(2H、m)、2.27(3H、s)、2.53-2.69(2H、m)、2.76(2H、t、J=7.5Hz)、3.89-3.92(2H、m)、3.99(2H、t、J=6.0Hz)、4.17(1H、d、J=9.1Hz)、4.32(1H、d、J=9.1Hz)、6.99(1H、d、J=8.4Hz)、7.06(4H、s)、7.37(1H、d、J=9.6Hz)、7.42(1H、brs)。

(116-2)2-胺基-4-{4-[3-(4-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物 116-2)



使化合物 116-1(390mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在 50℃攪拌 3 小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以乙酸乙酯與二乙醚洗淨，藉此得到目標物(260mg)之白色固體。

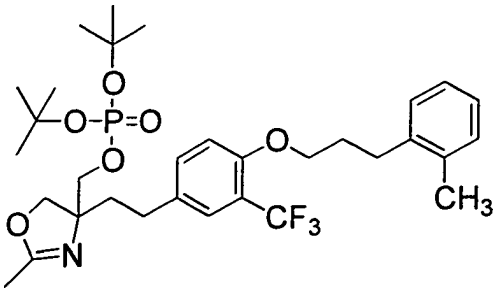
MS(ESI)m／z：492[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.93-2.00(2H、m)、2.01-2.10(2H、m)、2.28(3H、s)、2.64-2.75(2H、m)、2.76(2H、t、J=7.4Hz)、3.70(2H、brs)、3.94-4.03(4H、m)、7.01(1H、d、J=8.5Hz)、7.06(4H、s)、7.42(1H、dd、J=8.5、1.5Hz)、7.47(1H、brs)。

實施例117

2-胺基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

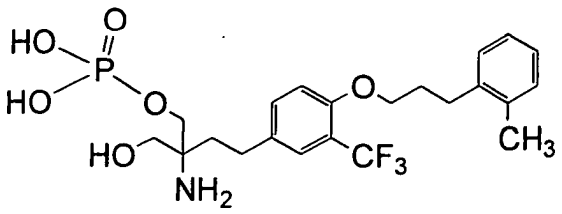
(117-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-2-甲基-4-(2-{4-[3-(2-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-噁唑啉之合成(化合物117-1)



在化合物 14-4(390mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.469ml)、原乙酸三甲酯(0.165ml)後，在 120℃攪拌 5 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 380mg。在該褐色油狀物(380mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(122mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.521ml)後，在室溫攪拌 1 個半小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.522ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(320mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.49(18H、s)、1.82-1.91(2H、m)、2.00(3H、s)、2.00-2.08(2H、m)、2.30(3H、s)、2.53-2.71(2H、m)、2.83(2H、t、J=7.6Hz)、3.89-3.92(2H、m)、4.06(2H、t、J=5.8Hz)、4.18(1H、d、J=9.0Hz)、4.32(1H、d、J=9.0Hz)、7.02-7.08(3H、m)、7.10-7.13(2H、m)、7.39(1H、dd、J=8.5、1.5Hz)、7.43(1H、d、J=1.5Hz)。

(117-2)2-胺基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物 117-2)



使化合物 117-1(320mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在 50℃攪拌 3 小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以乙酸乙酯與二乙醚洗淨，藉此得到目標物(172mg)之白色固體。

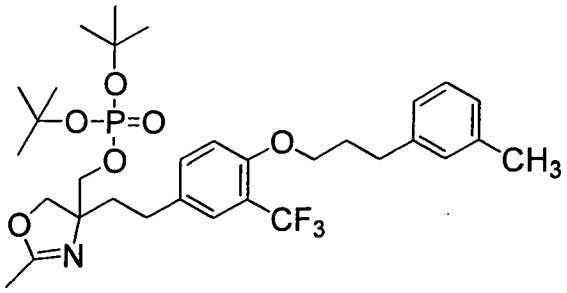
MS(ESI)m／z：492[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.94-2.08(4H、m)、2.30(3H、s)、2.64-2.76(2H、m)、2.83(2H、t、J=7.6Hz)、3.71(2H、brs)、3.95-4.03(2H、m)、4.06(2H、t、J=5.7Hz)、7.01-7.08(3H、m)、7.10-7.13(2H、m)、7.44(1H、d、J=8.6Hz)、7.48(1H、brs)。

實施例118

2-胺基-4-{4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

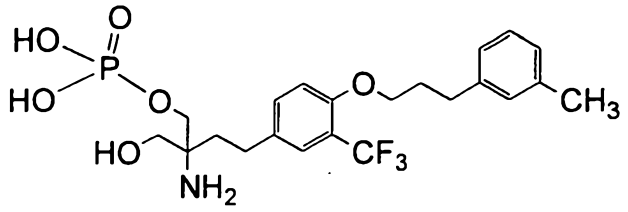
(118-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-2-甲基-4-(2-{4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-噁唑啉之合成(化合物118-1)



在化合物 15-4(390mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.469ml)、原乙酸三甲酯(0.165ml)後，在 120℃攪拌 5 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 390mg。在該褐色油狀物(390mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(122mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.521ml)後，在室溫攪拌 1 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.522ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(360mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD) δ (ppm)：1.49(18H、s)、1.80-1.91(2H、m)、2.01(3H、s)、2.01-2.09(2H、m)、2.28(3H、s)、2.52-2.71(2H、m)、2.77(2H、t、J=7.5Hz)、3.89-3.91(2H、m)、4.00(2H、t、J=5.9Hz)、4.17(1H、d、J=9.2Hz)、4.32(1H、d、J=9.2Hz)、6.95-7.00(4H、m)、7.12(1H、t、J=7.6Hz)、7.37(1H、d、J=9.8Hz)、7.43(1H、d、J=2.0Hz)。

(118-2)2-胺基-4-{4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物 118-2)



使化合物 118-1(360mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在 50℃攪拌 3 小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以乙酸乙酯與二乙醚洗淨，藉此得到目標物(165mg)之淡黃色固體。

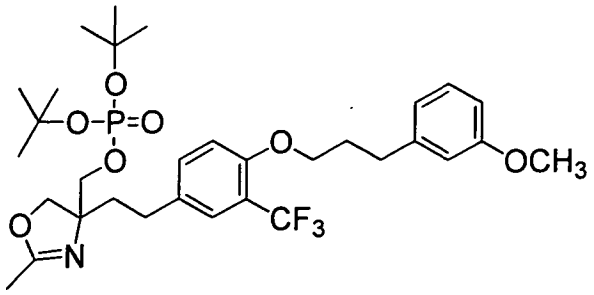
MS(ESI)m／z：492[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.92-2.00(2H、m)、2.01-2.09(2H、m)、2.28(3H、s)、2.62-2.74(2H、m)、2.77(2H、t、J=7.4Hz)、3.71(2H、brs)、3.96-4.03(4H、m)、6.95-7.03(4H、m)、7.11(1H、d、J=7.6Hz)、7.42(1H、d、J=8.6Hz)、7.47(1H、brs)。

實施例119

2-胺基-4-{4-[3-(3-甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(119-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-(3-甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物119-1)

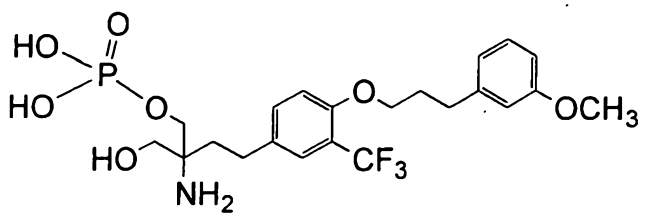


在化合物 16-4(420mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.488ml)、原乙酸三甲酯(0.173ml)後，在 120℃攪拌 3 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 440mg。在該褐色油狀物(440mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(127mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.545ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.546ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(370mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.49(18H、s)、1.80-1.90(2H、m)、2.01(3H、s)、2.02-2.10(2H、m)、2.55-2.70(2H、m)、2.79(2H、t、J=7.4Hz)、3.71(3H、s)、3.89-3.92(2H、m)、4.00(2H、t、J=5.9Hz)、4.17(1H、d、J=9.2Hz)、4.32(1H、d、J=9.2Hz)、6.70-6.78(3H、m)、7.00(1H、d、J=8.5Hz)、7.16(1H、t、J=7.7Hz)、7.37(1H、dd、J=8.5、1.6Hz)、

7.43(1H、d、J=1.6Hz)。

(119-2)2-胺基-4-{4-[3-(3-甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物119-2)



使化合物 119-1(370mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在50℃攪拌2個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以乙酸乙酯與二乙醚洗淨，藉此得到目標物(255mg)之白色固體。

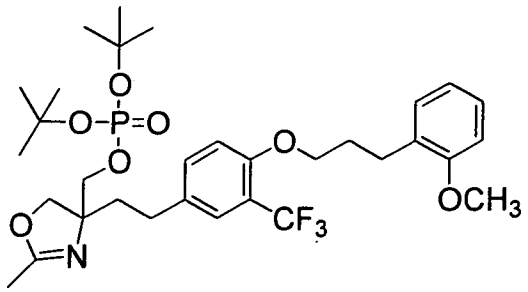
MS(ESI)m／z：508[M+H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.94-2.01(2H、m)、2.04-2.10(2H、m)、2.65-2.72(2H、m)、2.79(2H、t、J=7.4Hz)、3.71(5H、brs)、3.96-4.04(4H、m)、6.70-6.78(3H、m)、7.02(1H、d、J=8.5Hz)、7.16(1H、t、J=7.7Hz)、7.42(1H、d、J=8.5Hz)、7.48(1H、d、J=1.8Hz)。

實施例120

2-胺基-4-{4-[3-(2-甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(120-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-(2-甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物120-1)

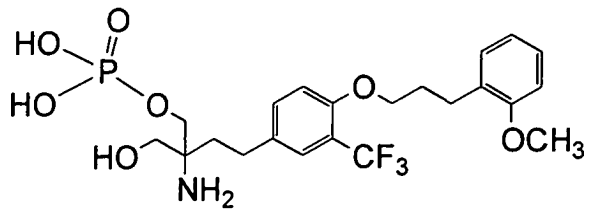


在化合物 17-4(440mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.511ml)、原乙酸三甲酯(0.180ml)後，在 120℃攪拌 5 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 440mg。在該褐色油狀物(440mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(131mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.569ml)後，在室溫攪拌 1 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.570ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(390mg)之褐色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.49(18H、s)、1.82-1.90(2H、m)、2.01(3H、s)、2.01-2.09(2H、m)、2.52-2.70(2H、m)、2.80(2H、t、J=7.4Hz)、3.78(3H、s)、3.89-3.92(2H、m)、3.99(2H、t、J=6.0Hz)、4.17(1H、d、J=9.2Hz)、4.32(1H、d、J=9.2Hz)、6.79-6.83(1H、m)、6.90(1H、d、J=8.2Hz)、6.99(1H、d、J=8.5Hz)、7.08(1H、dd、J=7.1、1.3Hz)、

7.14(1H、d、J=8.8Hz)、7.37(1H、d、J=8.5Hz)、7.43(1H、d、J=1.3Hz)。

(120-2)2-胺基-4-{4-[3-(2-甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物120-2)



使化合物 120-1(390mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在 50℃攪拌 3 小時。將溶劑減壓濃縮，並甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以乙酸乙酯與二乙醚洗淨，藉此得到目標物(265mg)之白色固體。

MS(ESI)m／z：508[M+H]

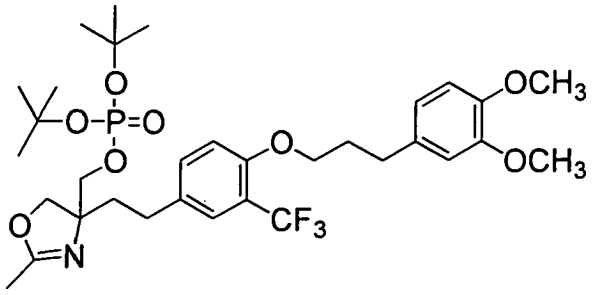
^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.92-2.00(2H、m)、2.01-2.09(2H、m)、2.65-2.74(2H、m)、2.80(2H、t、J=7.4Hz)、3.71(2H、brs)、3.78(3H、s)、4.00(4H、brs)、6.81(1H、t、J=7.4Hz)、6.90(1H、d、J=8.2Hz)、7.01(1H、d、J=8.4Hz)、7.08(2H、t、J=7.1Hz)、7.15(1H、t、J=7.4Hz)、7.47(1H、brs)。

實施例121

2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(121-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-

甲基-2-噁唑啉之合成(化合物121-1)

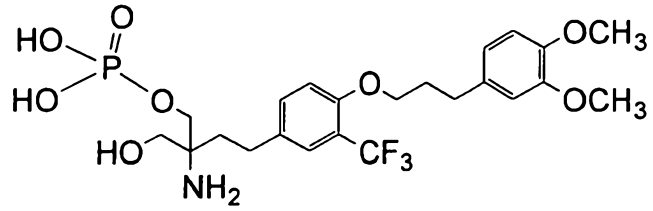


在化合物 18-4(470mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.512ml)、原乙酸三甲酯(0.180ml)後，在 120℃攪拌 5 個半小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 460mg。在該褐色油狀物(460mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(131mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.569ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.570ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(530mg)之褐色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.49(18H、s)、1.80-1.89(2H、m)、2.01(3H、s)、2.02-2.09(2H、m)、2.52-2.70(2H、m)、2.76(2H、t、J=7.3Hz)、3.71(3H、s)、3.78(3H、s)、3.88-3.94(2H、m)、3.99(2H、t、J=5.9Hz)、4.17(1H、d、J=9.0Hz)、4.32(1H、d、J=9.0Hz)、6.73(1H、dd、J=8.1、1.8Hz)、

6.78(1H、d、J=1.8Hz)、6.84(1H、d、J=8.1Hz)、7.00(1H、t、J=8.5Hz)、7.37(1H、dd、J=8.5、1.8Hz)、7.43(1H、d、J=1.8Hz)。

(121-2)2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物121-2)



使化合物 121-1(530mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在50℃攪拌2個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以乙酸乙酯與二乙醚洗淨，藉此得到目標物(365mg)之白色固體。

MS(ESI)m／z：538[M＋H]

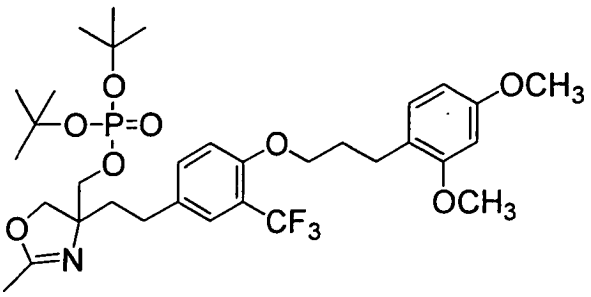
^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.93-1.99(2H、m)、2.01-2.09(2H、m)、2.63-2.73(2H、m)、2.76(2H、t、J=7.3Hz)、3.71(5H、brs)、3.78(3H、s)、3.94-4.04(4H、m)、6.71-6.78(2H、m)、6.84(1H、d、J=8.3Hz)、7.02(1H、d、J=8.5Hz)、7.42(1H、d、J=8.5Hz)、7.48(1H、brs)。

實施例122

2-胺基-4-{4-[3-(2,4-二甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(122-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-

(2,4-二甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物122-1)

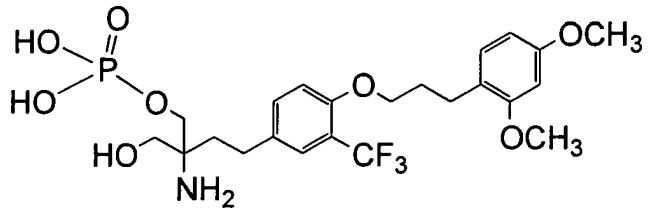


在化合物 19-4(390mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.327ml)、原乙酸三甲酯(0.150ml)後，在 120℃攪拌 3 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 370mg。在該褐色油狀物(370mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(108mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.461ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.462ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(440mg)之褐色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD) δ (ppm)：1.48(18H、s)、1.81-1.89(2H、m)、1.95-2.02(2H、m)、2.01(3H、s)、2.52-2.69(2H、m)、2.72(2H、t、J=7.3Hz)、3.75(3H、s)、3.76(3H、s)、3.89-3.93(2H、m)、3.97(2H、t、J=6.1Hz)、4.17(1H、d、J=9.0Hz)、

4.32(1H、d、J=9.0Hz)、6.39(1H、dd、J=8.0、2.4Hz)、6.48(1H、d、J=2.4Hz)、6.98(2H、t、J=7.8Hz)、7.37(1H、d、J=8.5Hz)、7.42(1H、d、J=1.8Hz)。

(122-2)2-胺基-4-{4-[3-(2,4-二甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物122-2)



使化合物 122-1(440mg)溶於乙醇(6ml)中，並加入濃鹽酸(1.2ml)後，在 50℃攪拌 3 個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以乙酸乙酯與二乙醚洗淨，藉此得到目標物(305mg)之白色固體。

MS(ESI)m／z：538[M＋H]

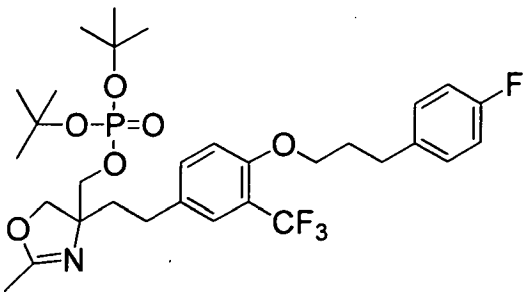
^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.94-2.02(4H、m)、2.64-2.78(4H、m)、3.70(2H、brs)、3.75(3H、s)、3.76(3H、s)、3.95-4.03(4H、m)、6.39(1H、dd、J=8.0、2.3Hz)、6.48(1H、d、J=2.3Hz)、6.97(1H、J=8.0Hz)、7.00(1H、d、J=8.5Hz)、7.41(1H、d、J=8.5Hz)、7.47(1H、brs)。

實施例123

2-胺基-4-{4-[3-(4-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(123-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-(4-

氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物123-1)

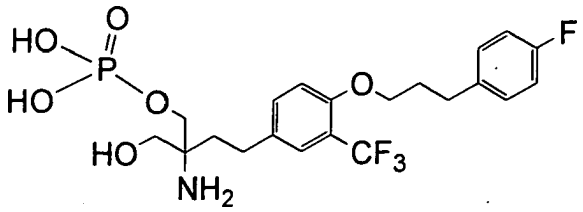


在化合物 20-4(400mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.477ml)、原乙酸三甲酯(0.169ml)後，在 120℃攪拌 2 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 400mg。在該褐色油狀物(400mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(125mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.533ml)後，在室溫攪拌 1 個半小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.534ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(440mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.49(18H、s)、1.80-1.90(2H、m)、2.01(3H、s)、2.01-2.10(2H、m)、2.53-2.69(2H、m)、2.80(2H、t、J=7.5Hz)、3.89-3.92(2H、m)、4.01(2H、t、J=6.0Hz)、4.17(1H、d、J=9.0Hz)、4.32(1H、d、J=9.0Hz)、

6.95-7.02(3H、m)、7.16-7.22(2H、m)、7.38(1H、dd、J=8.5、1.5Hz)、7.43(1H、d、J=1.9Hz)。

(123-2)2-胺基-4-{4-[3-(4-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物 123-2)



使化合物 123-1(440mg)溶於乙醇(6ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 50℃攪拌 3 小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以乙酸乙酯與二乙醚洗淨，藉此得到目標物(285mg)之淡黃色固體。

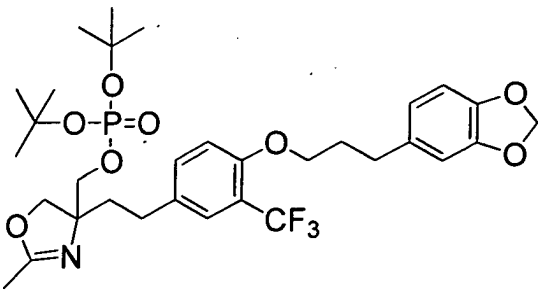
MS(ESI)m／z：496[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.93-1.99(2H、m)、2.00-2.12(2H、m)、2.64-2.74(2H、m)、2.81(2H、t、J=7.5Hz)、3.71(2H、brs)、3.95-4.03(4H、m)、6.94-7.04(3H、m)、7.16-7.21(2H、m)、7.43(1H、d、J=8.5Hz)、7.47(1H、brs)。

實施例124

2-胺基-4-{4-[3-(3,4-亞甲基二氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(124-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-2-甲基-4-(2-{4-[3-(3,4-亞甲基二氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-噁唑啉之合成(化合物124-1)

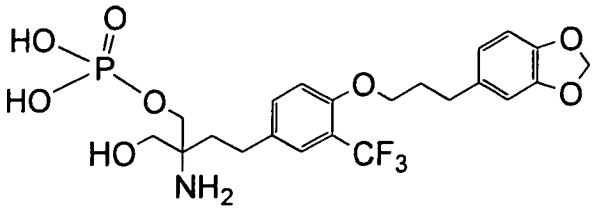


在化合物 21-4(450mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.549ml)、原乙酸三甲酯(0.193ml)後，在 120℃攪拌 2 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 470mg。在該褐色油狀物 470mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(141mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.604ml)後，在室溫攪拌 1 個半小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.606ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(520mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.49(18H、s)、1.80-1.90(2H、m)、2.00(3H、s)、2.00-2.07(2H、m)、2.53-2.69(2H、m)、2.73(2H、t、J=7.4Hz)、3.89-3.92(2H、m)、3.99(2H、t、J=5.9Hz)、4.17(1H、d、J=9.1Hz)、4.32(1H、d、J=9.1Hz)、5.87(2H、s)、6.62(1H、d、J=7.8Hz)、6.64-6.70(2H、m)、7.01(1H、d、J=8.5Hz)、7.37(1H、dd、J=8.5、1.8Hz)、

7.43(1H、d、J=1.8Hz)。

(124-2)2-胺基-4-{4-[3-(3,4-亞甲基二氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物 124-2)



使化合物 124-1(520mg)溶於乙醇(6ml)中，並加入濃鹽酸(1.2ml)後，在 50℃攪拌 3 個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(7ml)、環氧丙烷(7ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以乙酸乙酯與二乙醚洗淨，藉此得到目標物(365mg)之白色固體。

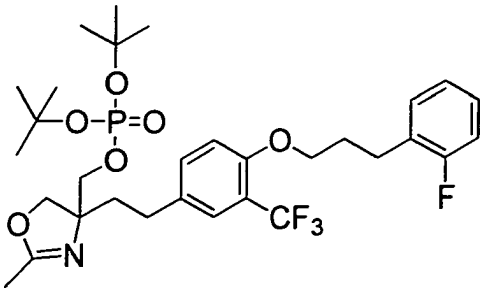
MS(ESI)m／z：522[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.94-2.07(4H、m)、2.60-2.76(4H、m)、3.71(2H、brs)、3.96-4.04(4H、m)、5.87(2H、s)、6.62-6.71(3H、m)、7.02(1H、d、J=8.5Hz)、7.42(1H、dd、J=8.3、1.5Hz)、7.47(1H、brs)。

實施例125

2-胺基-4-{4-[3-(2-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

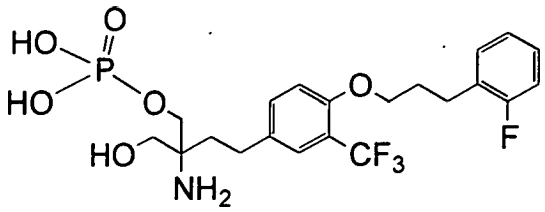
(125-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-(2-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物125-1)



在化合物 22-4(420mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.501ml)、原乙酸三甲酯(0.176ml)後，在 120℃攪拌 2 個半小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 410mg。在該褐色油狀物(410mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(130mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.557ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.558ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(460mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.49(18H、s)、1.82-1.90(2H、m)、2.01(3H、s)、2.01-2.11(2H、m)、2.52-2.69(2H、m)、2.86(2H、t、J=7.5Hz)、3.89-3.92(2H、m)、4.03(2H、t、J=5.9Hz)、4.18(1H、d、J=9.0Hz)、4.32(1H、d、J=9.0Hz)、7.00-7.08(3H、m)、7.17-7.22(2H、m)、7.38(1H、d、J=8.5Hz)、7.43(1H、d、J=1.5Hz)。

(125-2)2-胺基-4-{4-[3-(2-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物 125-2)



使化合物 125-1(460mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在 50℃攪拌 3 個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(7ml)、環氧丙烷(7ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以乙酸乙酯與二乙醚洗淨，藉此得到目標物(335mg)之白色固體。

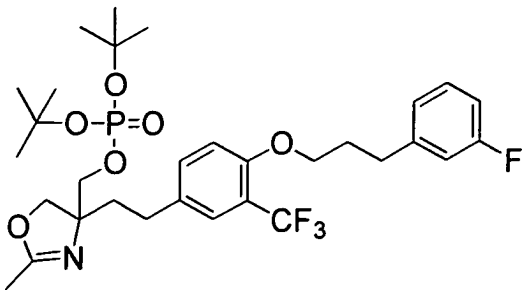
MS(ESI)m／z：496[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.94-1.99(2H、m)、2.01-2.12(2H、m)、2.64-2.74(2H、m)、2.86(2H、t、J=7.5Hz)、3.71(2H、brs)、3.97-4.06(4H、m)、6.98-7.08(3H、m)、7.17-7.23(2H、m)、7.42(1H、d、J=8.3Hz)、7.47(1H、brs)。

實施例126

2-胺基-4-{4-[3-(3-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

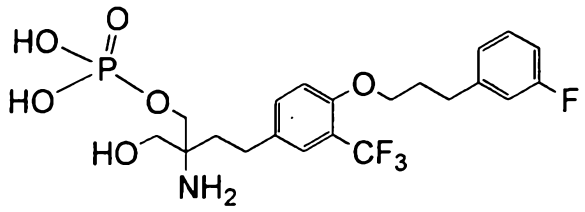
(126-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-(3-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物126-1)



在化合物 23-4(390mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.465ml)、原乙酸三甲酯(0.163ml)後，在 120℃攪拌 2 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 410mg。在該褐色油狀物(410mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(120mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.515ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.516ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(480mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.49(18H、s)、1.80-1.89(2H、m)、2.00(3H、s)、2.01-2.12(2H、m)、2.52-2.69(2H、m)、2.83(2H、t、J=7.5Hz)、3.89-3.92(2H、m)、4.02(2H、t、J=5.9Hz)、4.18(1H、d、J=9.0Hz)、4.32(1H、d、J=9.0Hz)、6.85-6.95(2H、m)、6.99-7.02(2H、m)、7.24-7.29(1H、m)、7.38(1H、d、J=8.5Hz)、7.43(1H、d、J=1.9Hz)。

(126-2)2-胺基-4-{4-[3-(3-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物 126-2)



使化合物 126-1(480mg)溶於乙醇(6ml)中，並加入濃鹽酸(1.2ml)後，在 50℃攪拌 3 個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(7ml)、環氧丙烷(7ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以乙酸乙酯與二乙醚洗淨，藉此得到目標物(185mg)之白色固體。

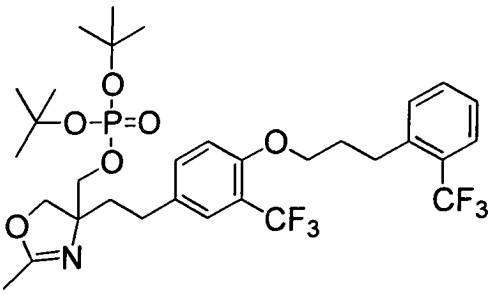
MS(ESI)m／z：496[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.93-2.01(2H、m)、2.02-2.14(2H、m)、2.64-2.76(2H、m)、2.83(2H、brs)、3.71(2H、brs)、3.94-4.05(4H、m)、6.85-6.96(2H、m)、6.98-7.07(2H、m)、7.24(1H、brs)、7.43(1H、d、J=7.8Hz)、7.48(1H、brs)。

實施例127

2-胺基-2-(磷醯基氧基甲基)-4-{3-三氟甲基-4-[3-(2-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁醇

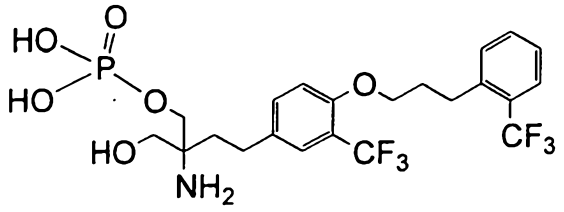
(127-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-2-甲基-4-(2-{3-三氟甲基-4-[3-(2-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}乙基)-2-噁唑啉之合成(化合物 127-1)



在化合物 24-4(480mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.517ml)、原乙酸三甲酯(0.182ml)後，在 120℃攪拌 2 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 470mg。在該褐色油狀物(470mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(134mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.576ml)後，在室溫攪拌 1 個半小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.576ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(550mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.49(18H、s)、1.80-1.90(2H、m)、2.01(3H、s)、2.07-2.14(2H、m)、2.52-2.71(2H、m)、3.01(2H、t、J=7.9Hz)、3.90-3.92(2H、m)、4.10(2H、t、J=5.9Hz)、4.18(1H、d、J=9.1Hz)、4.32(1H、d、J=9.1Hz)、7.06(1H、d、J=8.4Hz)、7.32-7.46(4H、m)、7.52(1H、t、J=7.5Hz)、7.64(1H、d、J=7.8Hz)。

(127-2)2-胺基-2-(磷醯基氧基甲基)-4-{3-三氟甲基-4-[3-(2-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁醇之合成(化合物 127-2)



使化合物 127-1(550mg)溶於乙醇(6ml)中，並加入濃鹽酸(1.2ml)後，在 50℃攪拌 4 小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(7ml)、環氧丙烷(7ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以乙酸乙酯與二乙醚洗淨，藉此得到目標物(377mg)之白色固體。

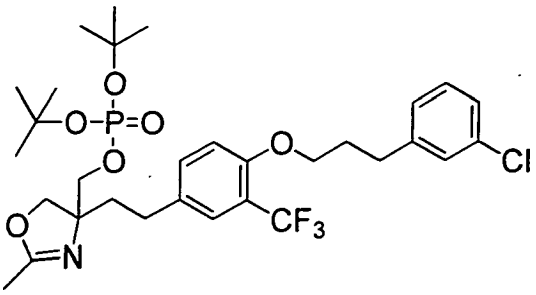
MS(ESI)m／z：546[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.94-2.02(2H、m)、2.03-2.15(2H、m)、2.64-2.76(2H、m)、3.01(2H、t、J=7.5Hz)、3.71(2H、brs)、3.96-4.07(2H、m)、4.11(2H、t、J=5.7Hz)、7.08(1H、d、J=8.4Hz)、7.35(1H、t、J=7.5Hz)、7.41-7.56(4H、m)、7.64(1H、d、J=7.9Hz)。

實施例128

2-胺基-4-{4-[3-(3-氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

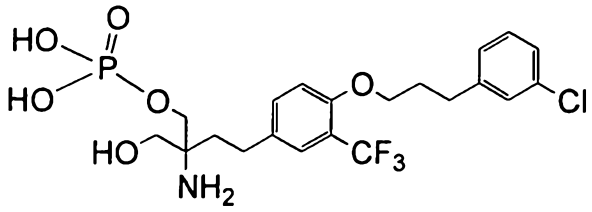
(128-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-(3-氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物128-1)



在化合物 25-4(390mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.448ml)、原乙酸三甲酯(0.157ml)後，在 120℃攪拌 3 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 360mg。在該褐色油狀物(360mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(111mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.473ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.474ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(370mg)之褐色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.49(18H、s)、1.80-1.90(2H、m)、2.01(3H、s)、2.02-2.11(2H、m)、2.51-2.71(2H、m)、2.82(2H、t、J=7.5Hz)、3.89-3.92(2H、m)、4.01(2H、t、J=5.9Hz)、4.18(1H、d、J=9.0Hz)、4.32(1H、d、J=9.0Hz)、6.99-7.03(1H、m)、7.10-7.25(4H、m)、7.38(1H、t、J=8.3Hz)、7.43(1H、brs)。

(128-2)2-胺基-4-{4-[3-(3-氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物 128-2)



使化合物 128-1(370mg)溶於乙醇(6ml)中，並加入濃鹽酸(1.2ml)後，在 50℃攪拌 3 個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(7ml)、環氧丙烷(7ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以乙酸乙酯與二乙醚洗淨，藉此得到目標物(263mg)之淡褐色固體。

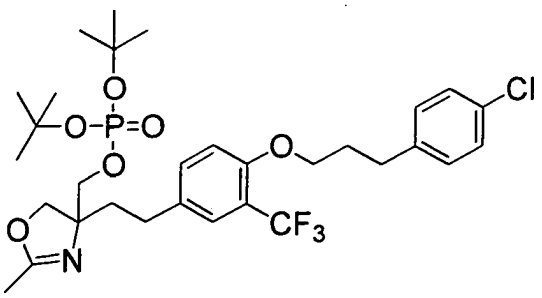
MS(ESI)m／z：512[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.92-2.01(2H、m)、2.02-2.12(2H、m)、2.64-2.76(2H、m)、2.82(2H、t、J=7.5Hz)、3.70(2H、brs)、3.96-4.03(4H、m)、7.04(1H、d、J=8.5Hz)、7.10-7.26(4H、m)、7.43(1H、d、J=8.5Hz)、7.48(1H、brs)。

實施例129

2-胺基-4-{4-[3-(4-氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(129-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-(4-氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物129-1)

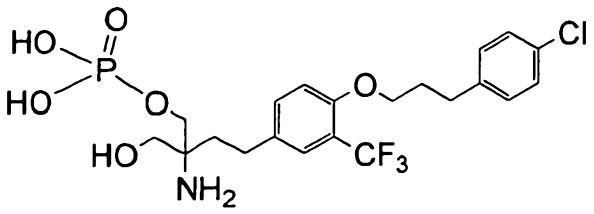


在化合物 26-2(83mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(7ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.095ml)、原乙酸三甲酯(0.034ml)後，在 120℃攪拌 5 小時。再在反應液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.095ml)、原乙酸三甲酯(0.034ml)後，在 120℃攪拌 3 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 90mg。在該褐色油狀物(90mg)之二氯甲烷(3ml)與乙腈(1ml)之溶液中加入 1H-四唑(25mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.108ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.108ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(70mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.49(18H、s)、1.80-1.90(2H、m)、2.01(3H、s)、2.02-2.11(2H、m)、2.51-2.71(2H、m)、2.81(2H、t、J=7.5Hz)、3.89-3.92(2H、m)、4.01(2H、t、J=5.9Hz)、4.18(1H、d、J=9.1Hz)、4.32(1H、d、J=9.1Hz)、

7.01(1H、d、J=8.5Hz)、7.18(2H、d、J=8.2Hz)、7.25(2H、d、J=8.5Hz)、7.38(1H、dd、J=8.2、1.5Hz)、7.43(1H、brs)。

(129-2)2-胺基-4-{4-[3-(4-氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物 129-2)



使化合物 129-1(70mg)溶於乙醇(4ml)中，並加入濃鹽酸(0.8ml)後，在 50℃攪拌 3 小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(2ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以乙酸乙酯與二乙醚洗淨，藉此得到目標物(35mg)之淡黃色固體。

MS(ESI)m／z：512[M+H]

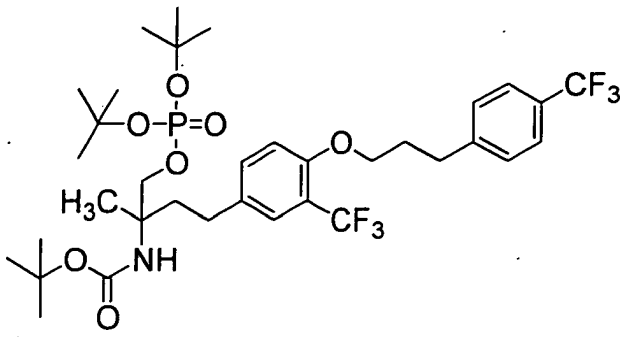
^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.92-2.01(2H、m)、2.02-2.11(2H、m)、2.64-2.76(2H、m)、2.81(2H、t、J=7.5Hz)、3.70(2H、brs)、3.96-4.03(4H、m)、7.03(1H、d、J=8.5Hz)、7.18(2H、d、J=8.3Hz)、7.25(2H、d、J=8.3Hz)、7.43(1H、d、J=8.3Hz)、7.48(1H、brs)。

實施例 130

磷酸單(2-胺基-2-甲基-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁基)酯

(130-1)[1-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-1-甲基-3-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丙基]胺

甲酸第三丁酯之合成(化合物 130-1)

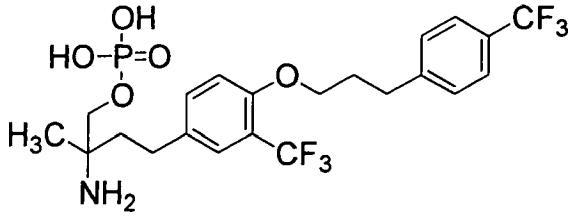


在化合物 27-6(360mg)之甲醇(10ml)溶液中加入三乙胺(0.312ml)與二碳酸二-第三丁酯(242mg)後，在室溫攪拌 22 小時。再在反應液中加入二碳酸二-第三丁酯(242mg)後，在室溫攪拌 6 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：1 至 1：2)精製，藉此得到胺之保護體的無色油狀物 420mg。在該無色油狀物(420mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(104mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.443ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.444ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：1 至 1：2)精製，藉此得到目標物(580mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.30(3H、s)、1.45(9H、s)、1.49(18H、s)、1.71-1.79(1H、m)、2.09-2.16(3H、m)、2.58-2.66

(2H、m)、2.91(1H、t、J=7.5Hz)、3.94(1H、dd、J=9.6、4.6Hz)、4.03(2H、t、J=5.9Hz)、4.11(1H、dd、J=9.6、4.6Hz)、7.01(1H、d、J=8.5Hz)、7.35-7.44(4H、m)、7.56(2H、d、J=8.1Hz)。

(130-2)磷酸單(2-胺基-2-甲基-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁基)酯之合成(化合物130-2)



使化合物 130-1(580mg)溶於二氯甲烷(6ml)中，並加入含有氯化氫之二噁烷(4mol／l，3ml)後，在室溫攪拌 4個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(3ml)、二乙醚(7ml)、環氧丙烷(7ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以乙酸乙酯與二乙醚洗淨，藉此得到目標物(110mg)之白色固體。

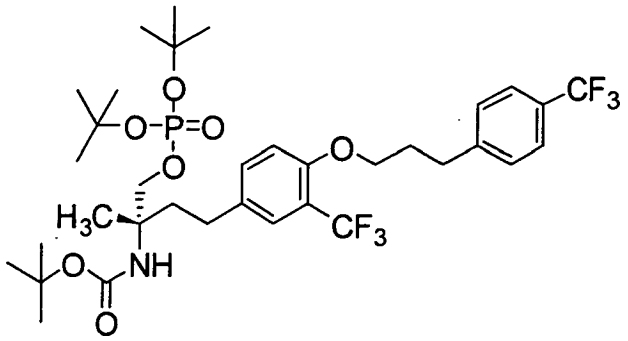
MS(ESI)m／z：530[M+H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.38(3H、s)、1.80-1.91(1H、m)、1.96-2.08(1H、m)、2.10-2.18(2H、m)、2.60-2.69(2H、m)、2.92(2H、t、J=7.6Hz)、3.85(1H、dd、J=5.4、11.4Hz)、3.94(1H、dd、J=5.9、11.4Hz)、4.04(2H、t、J=5.9Hz)、7.05(1H、d、J=8.4Hz)、7.38-7.48(4H、m)、7.56(2H、d、J=8.1Hz)。

實施例 131

(S)-磷酸單(2-胺基-2-甲基-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁基)酯

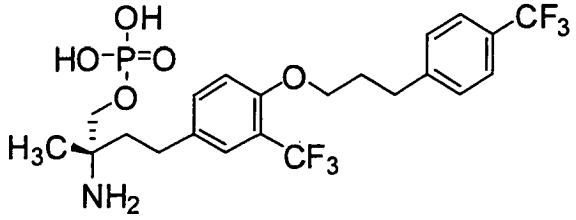
(131-1)(S)-[1-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-1-甲基-3-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丙基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 131-1)



在化合物 28-2(125mg)之甲醇(5ml)溶液中加入三乙胺(0.108ml)與二碳酸二-第三丁酯(114mg)後，在室溫攪拌 18 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法精製，藉此得到胺之保護體的無色油狀物 120mg。在該無色油狀物(120mg)之二氯甲烷(3ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(31mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.132ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.132ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法精製，藉此得到目標物(140mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.30(3H、s)、1.45(9H、s)、1.49(18H、s)、1.71-1.79(1H、m)、2.09-2.16(3H、m)、2.58-2.66(2H、m)、2.91(2H、t、J=7.5Hz)、3.94(1H、dd、J=9.6、4.6Hz)、4.03(2H、t、J=5.9Hz)、4.11(1H、dd、J=9.6、4.6Hz)、7.01(1H、d、J=8.5Hz)、7.35-7.42(4H、m)、7.56(2H、d、J=8.1Hz)。

(131-2)(S)-磷酸單(2-胺基-2-甲基-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁基)酯之合成(化合物 131-2)



使化合物 131-1(140mg)溶於二氯甲烷(3ml)中，並加入含有氯化氫之二噁烷(4mol／l，2ml)後，在室溫攪拌 3 個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將異丙醇(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以異丙醇洗淨，藉此得到目標物(90mg)之白色固體。

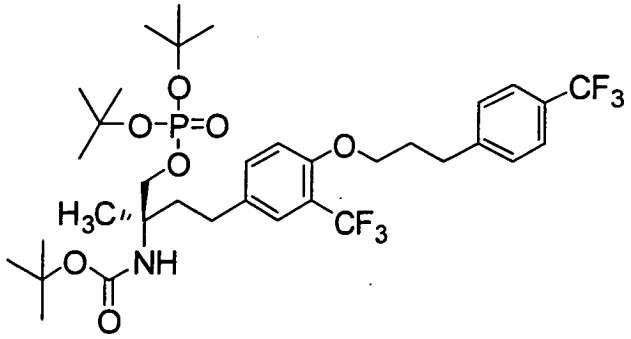
MS(ESI)m／z：530[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.38(3H、s)、1.80-1.91(1H、m)、1.96-2.05(1H、m)、2.09-2.16(2H、m)、2.60-2.77(2H、m)、2.92(2H、t、J=7.6Hz)、3.85(1H、dd、J=11.4、5.3Hz)、3.94(1H、dd、J=11.4、5.9Hz)、4.04(2H、t、J=5.9Hz)、7.05(1H、d、J=8.6Hz)、7.38-7.48(4H、m)、7.56(2H、d、J=8.1Hz)。

實施例 132

(R)-磷酸單(2-胺基-2-甲基-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁基)酯

(132-1)(R)-[1-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-1-甲基-3-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丙基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 132-1)

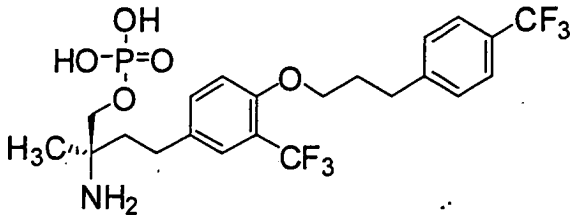


在化合物 29-1(117mg)之甲醇(5ml)溶液中加入三乙胺(0.102ml)與二碳酸二-第三丁酯(105mg)後，在室溫攪拌 18 小時。再加入二碳酸二-第三丁酯(50mg)後，在室溫攪拌 3 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法精製，藉此得到胺之保護體的無色油狀物 140mg。在該無色油狀物(140mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(1ml)之溶液中加入 1H-四唑(34mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.144ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.144ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。

將所得之殘渣依矽膠管柱層析法精製，藉此得到目標物(150mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.30(3H、s)、1.45(9H、s)、1.49(18H、s)、1.71-1.79(1H、m)、2.08-2.15(3H、m)、2.58-2.65(2H、m)、2.91(2H、t、J=7.6Hz)、3.97(1H、dd、J=9.7、4.6Hz)、4.03(2H、t、J=5.9Hz)、4.11(1H、dd、J=9.7、4.6Hz)、7.01(1H、d、J=8.5Hz)、7.35-7.42(4H、m)、7.56(2H、d、J=8.1Hz)。

(132-2)(R)-磷酸單(2-胺基-2-甲基-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁基)酯之合成(化合物 132-2)



使化合物 132-1(150mg)溶於二氯甲烷(3ml)中，並加入含有氯化氫之二噁烷(4mol／l，2ml)後，在室溫攪拌 3 個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將異丙醇(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以異丙醇洗淨，藉此得到目標物(74mg)之白色固體。

MS(ESI)m／z：530[M+H]

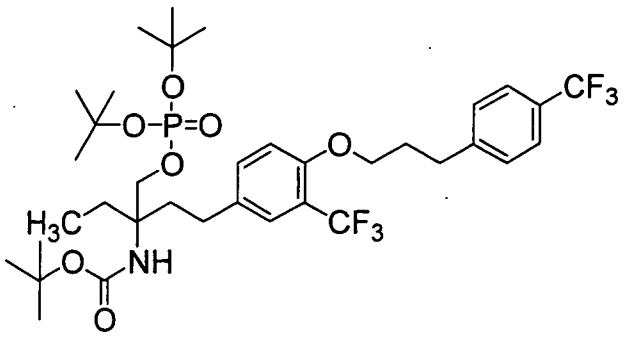
^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.38(3H、s)、1.82-1.91(1H、m)、1.97-2.05(1H、m)、2.08-2.16(2H、m)、2.60-2.77(2H、m)、2.92(2H、t、J=7.6Hz)、3.85(1H、dd、J=11.4、5.3Hz)、3.94(1H、dd、J=11.4、5.9Hz)、4.04(2H、t、J=5.9Hz)、

7.05(1H、d、J=8.5Hz)、7.38-7.48(4H、m)、7.56(2H、d、J=8.0Hz)。

實施例 133

磷酸單(2-胺基-2-乙基-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁基)酯

(133-1)[1-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-1-乙基-3-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丙基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 133-1)

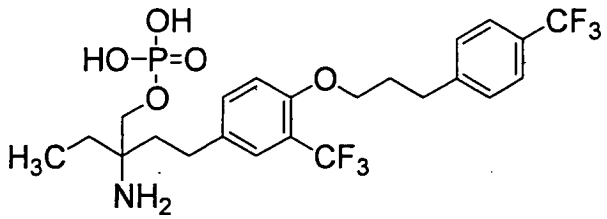


在化合物 30-6(430mg)之甲醇(10ml)溶液中加入三乙胺(0.363ml)與二碳酸二-第三丁酯(282mg)後，在室溫攪拌 23 小時。再在反應液中加入二碳酸二-第三丁酯(200mg)後，在室溫攪拌 24 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：1 至 1：2)精製，藉此得到胺之保護體的無色油狀物 410mg。在該無色油狀物(410mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(102mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.437ml)後，在室溫攪拌 1 個半小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基

之癸烷溶液(5至6M，0.438ml)後，在室溫攪拌30分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：1至1：2)精製，藉此得到目標物(640mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：0.91(3H、t、J=7.3Hz)、1.45(9H、s)、1.50(18H、s)、1.65-1.90(3H、m)、1.91-2.14(1H、m)、2.15-2.19(2H、m)、2.58(2H、t、J=8.5Hz)、2.91(2H、t、J=7.4Hz)、4.03(2H、t、J=5.6Hz)、4.09(2H、brd、J=10.9Hz)、7.02(1H、d、J=8.3Hz)、7.35-7.41(4H、m)、7.56(2H、d、J=7.8Hz)。

(133-2)磷酸單(2-胺基-2-乙基-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁基)酯之合成(化合物133-2)



使化合物133-1(640mg)溶於二氯甲烷(5ml)中，並加入含有氯化氫之二噁烷(4mol／l，2ml)後，在室溫攪拌4小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(3ml)、二乙醚(7ml)、環氧丙烷(7ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以乙酸乙酯與二乙醚洗淨，藉此得到目標物(115mg)之白色固體。

MS(ESI)m／z：544[M+H]

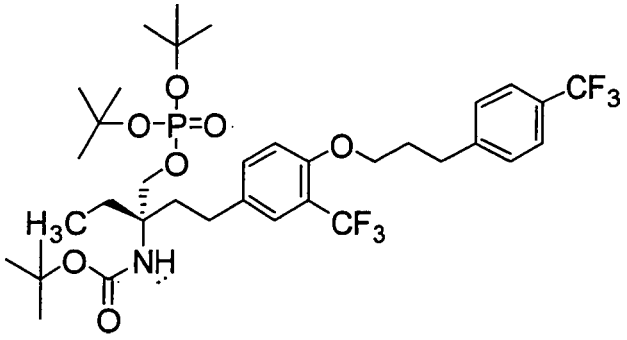
^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.03(3H、t、J=7.5Hz)、1.70-2.01

(4H、m)、2.07-2.18(2H、m)、2.56-2.75(2H、m)、2.91(2H、t、J=7.5Hz)、3.89-3.97(2H、m)、4.04(2H、t、J=5.9Hz)、7.05(1H、d、J=8.5Hz)、7.38-7.47(4H、m)、7.56(2H、d、J=8.0Hz)。

實施例 134

(S)-磷酸單(2-胺基-2-乙基-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁基)酯

(134-1)(S)-[1-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-1-乙基-3-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丙基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 134-1)

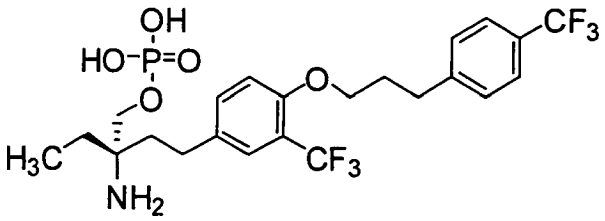


在化合物 31-2(110mg)之甲醇(5ml)溶液中加入三乙胺(0.093ml)與二碳酸二-第三丁酯(72.0mg)後，在室溫攪拌 22 小時。再在反應液中加入二碳酸二-第三丁酯(72.0mg)後，在室溫攪拌 3 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：1 至 1：2)精製，藉此得到胺之保護體的無色油狀物 90mg。在該無色油狀物(90mg)之二氯甲烷(3ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(23.0mg)、二-第三丁

基二乙基亞磷醯胺(0.096ml)後，在室溫攪拌 1 個半小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.096ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：1 至 1：2)精製，藉此得到目標物(90mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD) δ (ppm)：0.89-0.94(3H、m)、1.45(9H、s)、1.50(18H、s)、1.67-1.89(3H、m)、1.91-2.05(1H、m)、2.08-2.14(2H、m)、2.57(2H、t、J=8.5Hz)、2.91(2H、t、J=7.5Hz)、4.03(2H、t、J=5.9Hz)、4.04-4.20(2H、b r m)、7.02(1H、d、J=8.4Hz)、7.35-7.40(4H、m)、7.56(2H、d、J=8.0Hz)。

(134-2)(S)-磷酸單(2-胺基-2-乙基-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁基)酯之合成(化合物 134-2)



使化合物 134-1(90mg)溶於二氯甲烷(3ml)中，並加入含有氯化氫之二噁烷(4mol／l，2ml)後，室溫攪拌 3 小時。將溶劑減壓濃縮，並將異丙醇(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以異丙醇洗淨，藉此得到目標物(10mg)之白色固體。

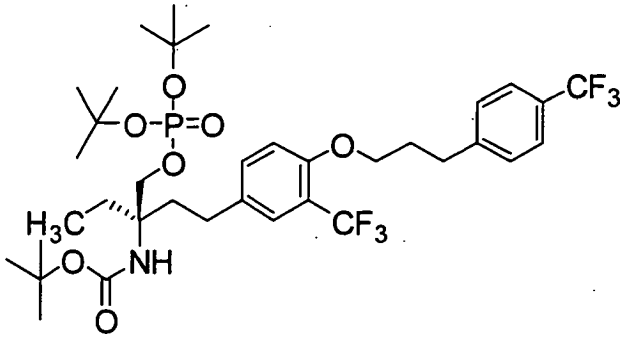
MS(ESI)m／z：544[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.03(3H、t、J=7.5Hz)、1.72-2.00(4H、m)、2.08-2.17(2H、m)、2.56-2.75(2H、m)、2.92(2H、t、J=7.5Hz)、3.90-3.95(2H、m)、4.04(2H、t、J=5.8Hz)、7.05(1H、d、J=8.5Hz)、7.38-7.47(4H、m)、7.56(2H、d、J=8.0Hz)。

實施例 135

(R)-磷酸單(2-胺基-2-乙基-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁基)酯

(135-1)(R)-[1-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-1-乙基-3-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丙基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 135-1)



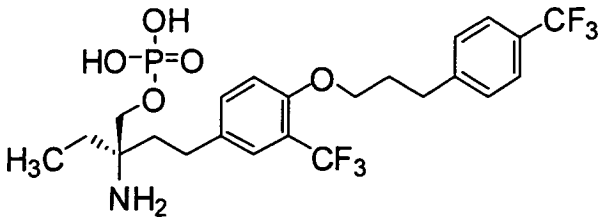
在化合物 32-1(110mg)之甲醇(5ml)溶液中加入三乙胺(0.093ml)與二碳酸二-第三丁酯(0.072mg)後，在室溫攪拌 26 小時。再在反應液中加入二碳酸二-第三丁酯(0.072mg)後，在室溫攪拌 3 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：1 至 1：2)精製，藉此得到胺之保護體的

[S]

無色油狀物 110mg。在該無色油狀物(110mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(27.0mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.117ml)後，在室溫攪拌 1 個半小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.117ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：1 至 1：2)精製，藉此得到目標物(160mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：0.91(3H、t、J=7.4Hz)、1.45(9H、s)、1.50(18H、s)、1.65-1.89(3H、m)、1.91-2.02(1H、m)、2.07-2.15(2H、m)、2.57(2H、t、J=8.5Hz)、2.91(2H、t、J=7.6Hz)、4.03(2H、t、J=5.9Hz)、4.09(2H、dd、J=11.5、3.8Hz)、7.02(1H、d、J=8.5Hz)、7.35-7.41(4H、m)、7.56(2H、d、J=8.0Hz)。

(135-2)(R)-磷酸單(2-胺基-2-乙基-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁基)酯之合成(化合物 135-2)



使化合物 135-1(160mg)溶於二氯甲烷(3ml)中，並加入含有氯化氫之二噁烷(4mol／l，2ml)後，在室溫攪拌 4 小時。將溶劑減壓濃縮，並將異丙醇(5ml)加至殘渣後，將

析出之粉末濾取，並以異丙醇洗淨，藉此得到目標物(10mg)之白色固體。

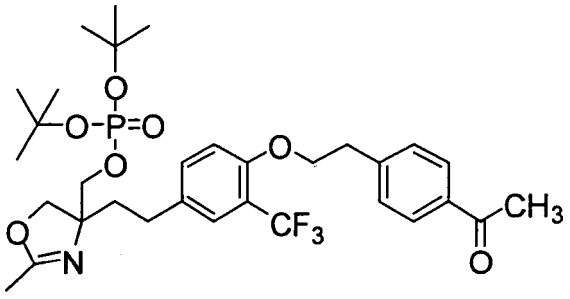
MS(ESI)m／z：544[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.03(3H、t、J=7.5Hz)、1.70-2.01(4H、m)、2.05-2.12(2H、m)、2.56-2.75(2H、m)、2.92(2H、t、J=7.5Hz)、3.89-3.97(2H、m)、4.04(2H、t、J=5.9Hz)、7.06(1H、d、J=8.5Hz)、7.38-7.47(4H、m)、7.56(2H、d、J=8.1Hz)。

實施例136

4-{4-[2-(4-乙醯基苯基)乙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-胺基-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(136-1)4-(2-{4-[2-(4-乙醯基苯基)乙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物136-1)

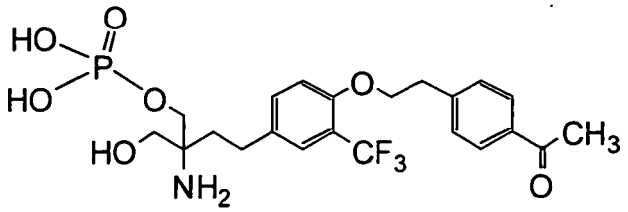


在化合物 34-3(139mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.162ml)、原乙酸三甲酯(0.057ml)後，在 120℃攪拌 4 小時。再加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.162ml)、原乙酸三甲酯(0.057ml)後，在 120℃攪拌 6 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減

壓餾去，藉此得到褐色油狀物 120mg。在該褐色油狀物(120mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(38mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.162ml)後，在室溫攪拌 2 小時。再加入 1H-四唑(38mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.162ml)後，在室溫攪拌 1 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.162ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(110mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD) δ (ppm)：1.48(18H、s)、1.80-1.89(2H、m)、2.00(3H、s)、2.58(3H、s)、2.58-2.68(2H、m)、3.16(2H、t、J=6.2Hz)、3.89(2H、brd、J=3.9Hz)、4.17(1H、d、J=9.2Hz)、4.27-4.32(3H、m)、7.06(1H、d、J=8.4Hz)、7.36-7.40(2H、m)、7.42-7.47(2H、m)、7.93(2H、d、J=8.1Hz)。

(136-2)4-{4-[2-(4-乙醯基苯基)乙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-胺基-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物 136-2)



使化合物 136-1(110mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃

鹽酸(1ml)後，在50℃攪拌3個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(2ml)、二乙醚(2ml)、環氧丙烷(3ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以甲醇、乙酸乙酯洗淨，然後以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(51mg)之淡黃色固體。

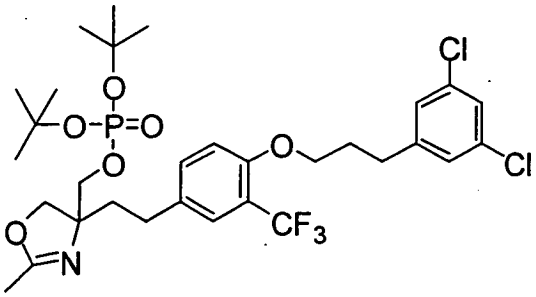
MS(ESI)m／z：506[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.91-1.98(2H、m)、2.58(3H、s)、2.63-2.72(2H、m)、3.17(2H、t、J=6.2Hz)、3.69(2H、s)、3.93-4.02(2H、m)、4.29(2H、t、J=6.2Hz)、7.08(1H、d、J=8.4Hz)、7.41-7.47(4H、m)、7.93(2H、d、J=8.3Hz)。

實施例137

2-胺基-4-{4-[3-(3,5-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(137-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-(3,5-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物137-1)

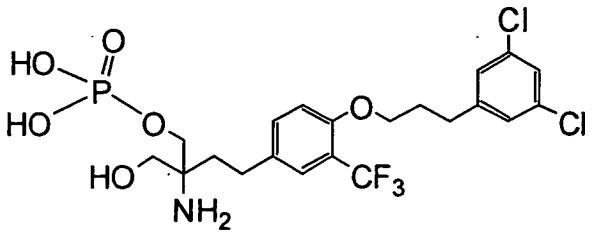


在化合物35-5(440mg)之N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入N,N-二異丙基乙基胺(0.471ml)、原乙酸三甲酯(0.167ml)後，在120℃攪拌4小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物

460mg。在該褐色油狀物(460mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入1H-四唑(123mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.527ml)後，在室溫攪拌2小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5至6M，0.528ml)後，在室溫攪拌30分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(430mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.49(18H、s)、1.83-1.90(2H、m)、2.01(3H、s)、2.02-2.11(2H、m)、2.55-2.70(2H、m)、2.82(2H、t、J=7.5Hz)、3.89-3.91(2H、m)、4.02(2H、t、J=5.8Hz)、4.18(1H、d、J=9.0Hz)、4.32(1H、d、J=9.0Hz)、7.03(1H、d、J=8.5Hz)、7.16-7.17(2H、m)、7.24-7.25(1H、m)、7.39(1H、t、J=8.5Hz)、7.44(1H、brs)。

(137-2)2-胺基-4-{4-[3-(3,5-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物137-2)



使化合物137-1(430mg)溶於乙醇(6ml)中，並加入濃鹽酸(1.2ml)後，在50℃攪拌3個半小時。將溶劑減壓濃

縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以乙酸乙酯與二乙醚洗淨，藉此得到目標物(285mg)之白色固體。

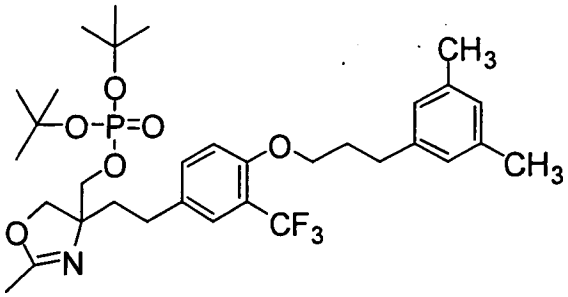
MS(ESI)m／z：546[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.92-2.01(2H、m)、2.04-2.15(2H、m)、2.65-2.72(2H、m)、2.82(2H、t、J=7.5Hz)、3.70(2H、brs)、3.96-4.04(4H、m)、7.05(1H、d、J=8.6Hz)、7.17(2H、d、J=1.9Hz)、7.25(1H、d、J=1.5Hz)、7.44(1H、d、J=7.9Hz)、7.49(1H、brs)。

實施例 138

2-胺基-4-{4-[3-(3,5-二甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(138-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-(3,5-二甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物138-1)

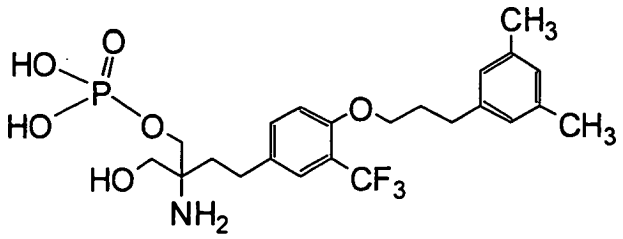


在化合物 36-5(420mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.490ml)、原乙酸三甲酯(0.173ml)後，在 120℃攪拌 5 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物

410mg。在該褐色油狀物(410mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入1H-四唑(127mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.545ml)後，在室溫攪拌2小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5至6M，0.546ml)後，在室溫攪拌30分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(350mg)之淡褐色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.48(18H、s)、1.83-1.90(2H、m)、1.99-2.07(5H、m)、2.22(6H、s)、2.52-2.71(2H、m)、2.72(2H、brt、J=7.3Hz)、3.89(2H、brs)、4.18(2H、brt、J=4.6Hz)、4.16-4.19(1H、m)、4.29-4.33(1H、m)、6.79(3H、brs)、7.00(1H、brd、J=8.4Hz)、7.37(1H、brd、J=8.4Hz)、7.43(1H、brs)。

(138-2)2-胺基-4-{4-[3-(3,5-二甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物138-2)



使化合物138-1(350mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在50℃攪拌3個半小時。將溶劑減壓濃縮，

並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以甲醇、乙酸乙酯洗淨，然後以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(270mg)之白色固體。

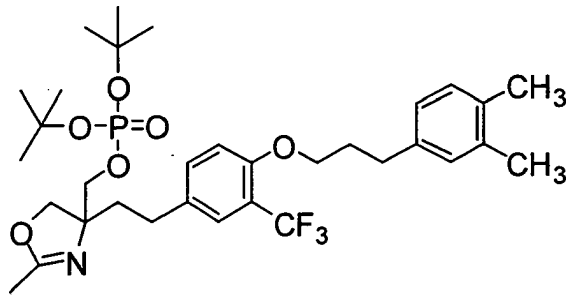
MS(ESI)m／z：506[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.93-1.99(2H、m)、2.03-2.06(2H、m)、2.23(6H、s)、2.66-2.74(4H、m)、3.70(2H、brs)、3.96-4.04(4H、m)、6.79(3H、brs)、7.01(1H、d、J=8.5Hz)、7.42(1H、d、J=8.5Hz)、7.48(1H、brs)。

實施例 139

2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(139-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-(3,4-二甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物139-1)

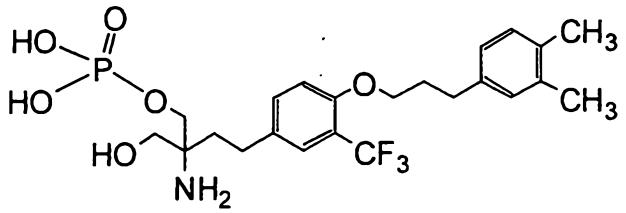


在化合物 37-5(330mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.382ml)、原乙酸三甲酯(0.135ml)後，在 120℃攪拌 6 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 340mg。在該褐色油狀物(340mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈

(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(99mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.425ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.426ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(320mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.48(18H、s)、1.79-1.90(2H、m)、1.99-2.07(5H、m)、2.20(6H、s)、2.53-2.71(2H、m)、2.73(2H、brt、J=7.4Hz)、3.89(2H、brs)、3.99(2H、t、J=5.9Hz)、4.18(1H、d、J=9.2Hz)、4.32(1H、d、J=9.2Hz)、6.88(1H、d、J=7.1Hz)、6.94(1H、s)、6.99(2H、d、J=7.9Hz)、7.37(1H、brd、J=8.5Hz)、7.43(1H、brs)。

(139-2)2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物 139-2)



使化合物 139-1(320mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在 50℃攪拌 3 個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以甲醇、乙酸乙酯洗淨，然後

以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(205mg)之白色固體。

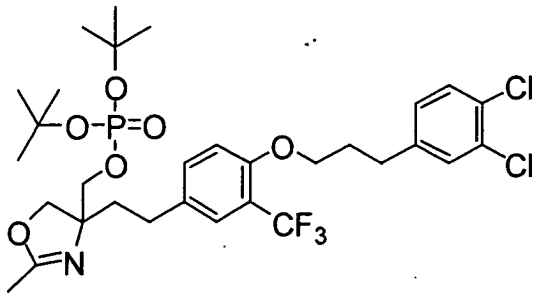
MS(ESI)m／z：506[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.94-1.99(2H、m)、2.02-2.06(2H、m)、2.20(6H、s)、2.66-2.75(4H、m)、3.70(2H、brs)、3.96-4.02(4H、m)、6.88(1H、d、J=7.6Hz)、6.94(1H、brs)、6.98-7.02(2H、m)、7.42(1H、d、J=8.6Hz)、7.48(1H、brd、J=1.6Hz)。

實施例 140

2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(140-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物140-1)

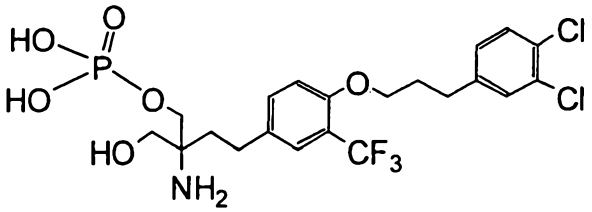


在化合物 38-5(460mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.490ml)、原乙酸三甲酯(0.173ml)後，在 120℃攪拌 12 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 470mg。在該褐色油狀物(470mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(127mg)、二-第三丁基二乙基

亞磷醯胺(0.545ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.546ml)後，在室溫攪拌 15 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(470mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.48(18H、s)、1.82-1.89(2H、m)、2.01(3H、s)、2.04-2.11(2H、m)、2.56-2.70(2H、m)、2.81(2H、t、J=7.5Hz)、3.89-3.91(2H、m)、4.02(2H、t、J=5.8Hz)、4.18(1H、d、J=9.1Hz)、4.32(1H、d、J=9.1Hz)、7.03(1H、d、J=8.4Hz)、7.14(1H、dd、J=8.4、1、7Hz)、7.35-7.44(4H、m)。

(140-2)2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物 140-2)



使化合物 140-1(470mg)溶於乙醇(6ml)中，並加入濃鹽酸(1.2ml)後，在 50℃攪拌 3 個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以甲醇、乙酸乙酯洗淨，然後以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(285mg)之白色固體。

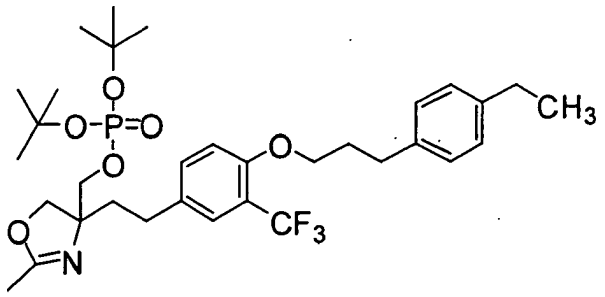
MS(ESI)m／z：546[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.94-1.99(2H、m)、2.05-2.10(2H、m)、2.66-2.74(2H、m)、2.82(2H、t、J=7.5Hz)、3.70(2H、brs)、3.96-4.04(4H、m)、7.04(1H、d、J=8.5Hz)、7.13(1H、dd、J=8.2、1.6Hz)、7.36(1H、d、J=1.6Hz)、7.40(1H、d、J=8.2Hz)、7.43(1H、brd、J=8.5Hz)、7.48(1H、brs)。

實施例141

2-胺基-4-{4-[3-(4-乙基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(141-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-(4-乙基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物141-1)

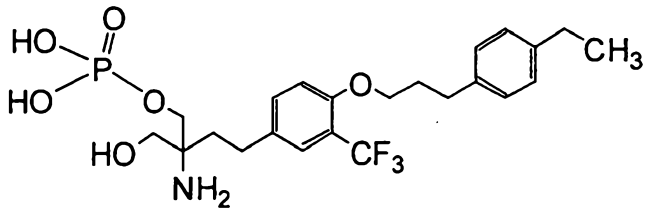


在化合物 39-5(410mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.478ml)、原乙酸三甲酯(0.169ml)後，在 120℃攪拌 9 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 420mg。在該褐色油狀物(420mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(125mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.533ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予

以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至6M，0.534ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(460mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.19(3H、t、J=7.6Hz)、1.48(18H、s)、1.82-1.88(2H、m)、2.01(3H、s)、2.02-2.08(2H、m)、2.53-2.71(4H、m)、2.77(2H、t、J=7.5Hz)、3.89-3.91(2H、m)、4.00(2H、t、J=6.0Hz)、4.18(1H、d、J=9.0Hz)、4.32(1H、d、J=9.0Hz)、7.00(1H、d、J=8.5Hz)、7.08(4H、s)、7.35-7.38(1H、m)、7.43(1H、d、J=1.5Hz)。

(141-2)2-胺基-4-{4-[3-(4-乙基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物 141-2)



使化合物 141-1(460mg)溶於乙醇(6ml)中，並加入濃鹽酸(1.2ml)後，在 50℃攪拌 3 個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以甲醇、乙酸乙酯洗淨，然後以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(310mg)之淡黃色固體。

MS(ESI)m／z：506[M＋H]

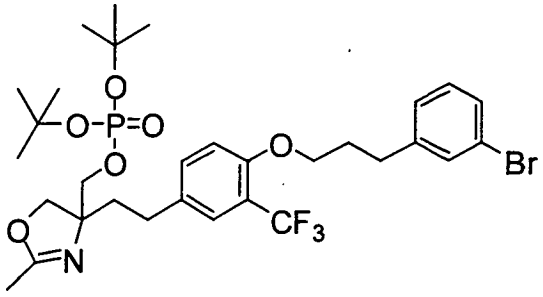
^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.20(3H、t、J=7.6Hz)、1.93-2.00

(2H、m)、2.01-2.10(2H、m)、2.54-2.62(2H、m)、2.63-2.74(2H、m)、2.77(2H、t、J=7.4Hz)、3.70(2H、brs)、3.96-4.04(4H、m)、7.02(1H、d、J=8.5Hz)、7.09(4H、brs)、7.42(1H、d、J=8.5Hz)、7.47(1H、brs)。

實施例142

2-胺基-4-{4-[3-(3-溴苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(142-1)4-(2-{4-[3-(3-溴苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物142-1)

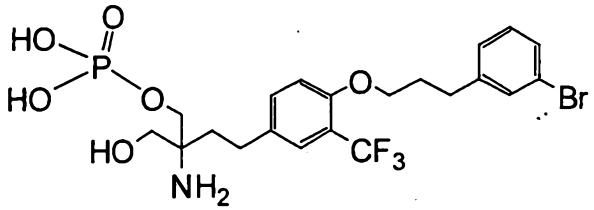


在化合物 40-5(480mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.504ml)、原乙酸三甲酯(0.178ml)後，在 120℃攪拌 7 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 500mg。在該褐色油狀物(500mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(132mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.563ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.564ml)後，在室溫攪拌 15 分鐘。在反應液中加入飽

和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(460mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.48(18H、s)、1.82-1.89(2H、m)、2.01(3H、s)、2.03-2.10(2H、m)、2.56-2.72(2H、m)、2.81(2H、t、J=7.5Hz)、3.88-3.91(2H、m)、4.01(2H、t、J=5.9Hz)、4.18(1H、d、J=9.1Hz)、4.32(1H、d、J=9.1Hz)、7.02(1H、d、J=8.4Hz)、7.16-7.18(2H、m)、7.31-7.37(3H、m)、7.39(1H、brs)。

(142-2)2-胺基-4-{4-[3-(3-溴苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物 142-2)



使化合物 142-1(460mg)溶於乙醇(6ml)中，並加入濃鹽酸(1.2ml)後，在 50℃攪拌 3 個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以甲醇、乙酸乙酯洗淨，然後以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(310mg)之白色固體。

MS(ESI)m／z：556、558[M+H]

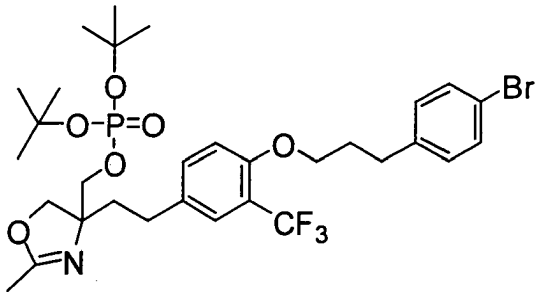
^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.93-1.99(2H、m)、2.04-2.12(2H、m)、2.65-2.76(2H、m)、2.81(2H、t、J=7.5Hz)、3.70(2H、brs)、3.97-4.03(4H、m)、7.03(1H、d、J=8.5Hz)、7.14-7.21

(2H、m)、7.31-7.33(1H、m)、7.36(1H、brs)、7.43(1H、d、J=8.5Hz)、7.48(1H、brs)。

實施例 143

2-胺基-4-{4-[3-(4-溴苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(143-1)4-(2-{4-[3-(4-溴苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物143-1)

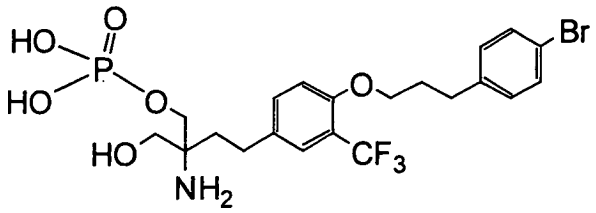


在化合物 41-5(460mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.483ml)、原乙酸三甲酯(0.171ml)後，在 120℃攪拌 5 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 470mg。在該褐色油狀物(470mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(126mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.539ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.540ml)後，在室溫攪拌 15 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層

析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(450mg)之淡褐色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.48(18H、s)、1.82-1.89(2H、m)、2.01(3H、s)、2.03-2.10(2H、m)、2.52-2.71(2H、m)、2.79(2H、t、J=7.5Hz)、3.88-3.91(2H、m)、4.01(2H、t、J=5.8Hz)、4.18(1H、d、J=9.0Hz)、4.32(1H、d、J=9.0Hz)、7.01(1H、d、J=8.5Hz)、7.08-7.13(2H、m)、7.37-7.43(4H、m)。

(143-2)2-胺基-4-{4-[3-(4-溴苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物 143-2)



使化合物 143-1(450mg)溶於乙醇(6ml)中，並加入濃鹽酸(1.2ml)後，在 50℃攪拌 3 個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以甲醇、乙酸乙酯洗淨，然後以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(316mg)之白色固體。

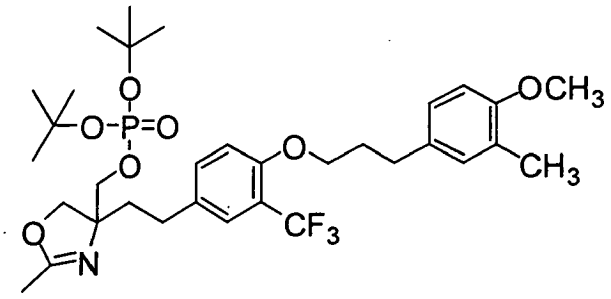
MS(ESI)m／z：556、558[M+H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.93-2.01(2H、m)、2.02-2.10(2H、m)、2.64-2.75(2H、m)、2.79(2H、t、J=7.5Hz)、3.70(2H、brs)、3.96-4.03(4H、m)、7.03(1H、d、J=8.4Hz)、7.12(2H、d、J=8.4Hz)、7.40(2H、d、J=8.4Hz)、7.44(1H、brs)、7.48(1H、brs)。

實施例144

2-胺基-4-{4-[3-(4-甲氧基-3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

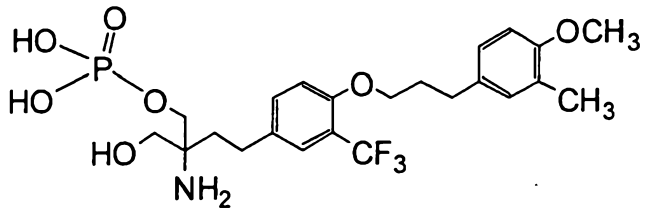
(144-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-(4-甲氧基-3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物144-1)



在化合物 42-6(440mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.495ml)、原乙酸三甲酯(0.174ml)後，在 120℃攪拌 10 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 460mg。在該褐色油狀物(460mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(129mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.551ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.552ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(420mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.48(18H、s)、1.80-1.90(2H、m)、1.99-2.06(5H、m)、2.12(3H、s)、2.52-2.70(2H、m)、2.71(2H、t、J=7.4Hz)、3.77(3H、s)、3.89-3.91(2H、m)、3.98(2H、t、J=5.9Hz)、4.18(1H、d、J=9.0Hz)、4.32(1H、d、J=9.0Hz)、6.77(1H、d、J=7.9Hz)、6.94-7.00(3H、m)、7.37(1H、d、J=8.6Hz)、7.43(1H、brs)。

(144-2)2-胺基-4-{4-[3-(4-甲氧基-3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物 144-2)



使化合物 144-1(420mg)溶於乙醇(6ml)中，並加入濃鹽酸(1.2ml)後，在 50℃攪拌 3 個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以甲醇、乙酸乙酯洗淨，然後以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(290mg)之淡褐色固體。

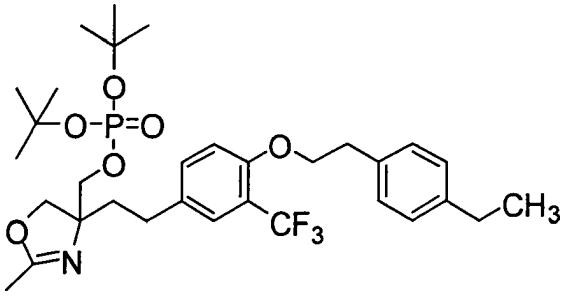
MS(ESI)m／z：522[M+H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.94-2.06(4H、m)、2.12(3H、s)、2.64-2.72(4H、m)、3.70(2H、brs)、3.77(3H、s)、3.94-4.02(4H、m)、6.77(1H、d、J=7.9Hz)、6.93-6.96(2H、m)、7.01(1H、d、J=8.5Hz)、7.42(1H、d、J=8.5Hz)、7.47(1H、brs)。

實施例145

2-胺基-4-{4-[2-(4-乙基苯基)乙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(145-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[2-(4-乙基苯基)乙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物145-1)

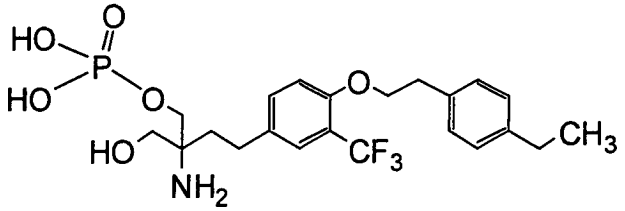


在化合物 43-3(300mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.361ml)、原乙酸三甲酯(0.127ml)後，在 120℃攪拌 5 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 290mg。在該褐色油狀物(290mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(93mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.398ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.402ml)後，在室溫攪拌 15 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(290mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD) δ (ppm)：1.18-1.21(3H、m)、1.47(18H、s)、

1.81-1.89(2H、m)、2.00(3H、s)、2.52-2.70(4H、m)、3.03(2H、t、J=6.0Hz)、3.89(2H、b r d、J=4.1Hz)、4.15-4.22(3H、m)、4.31(1H、b r d、J=9.2Hz)、7.04(1H、d、J=8.3Hz)、7.11(2H、d、J=7.9Hz)、7.15-7.22(2H、m)、7.37(1H、d、J=8.3Hz)、7.40(1H、brs)。

(145-2)2-胺基-4-{4-[2-(4-乙基苯基)乙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物 145-2)



使化合物 145-1(290mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在 50℃攪拌 3 個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以甲醇、乙酸乙酯洗淨，然後以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(187mg)之淡褐色固體。

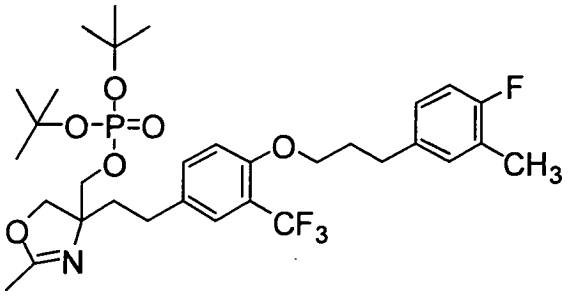
MS(ESI)m／z：492[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.18-1.22(3H、m)、1.91-1.98(2H、m)、2.57-2.71(4H、m)、3.04(2H、t、J=6.6Hz)、3.69(2H、brs)、3.92-4.01(2H、m)、4.21(2H、t、J=6.7Hz)、7.06(1H、d、J=8.4Hz)、7.12(2H、d、J=8.0Hz)、7.19-7.21(2H、m)、7.40-7.45(2H、m)。

實施例146

2-胺基-4-{4-[3-(4-氟-3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(146-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-(4-氟-3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物146-1)

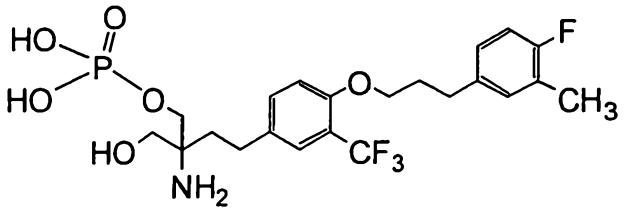


在化合物 44-6(440mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.509ml)、原乙酸三甲酯(0.178ml)後，在 120℃攪拌 6 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 430mg。在該褐色油狀物(430mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(132mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.563ml)後，在室溫攪拌 1 個半小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.564ml)後，在室溫攪拌 15 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(430mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.48(18H、s)、1.82-1.89(2H、m)、1.99-2.08(2H、m)、2.01(3H、s)、2.20(3H、s)、2.52-2.71(2H、m)、2.76(2H、t、J=7.4Hz)、3.89-3.91(2H、m)、

4.00(2H、brt、J=5.9Hz)、4.18(1H、d、J=9.1Hz)、4.32(1H、d、J=9.1Hz)、6.86-6.91(1H、m)、6.97-7.05(3H、m)、7.38(1H、dd、J=8.4、1.6Hz)、7.43(1H、brs)。

(146-2)2-胺基-4-{4-[3-(4-氟-3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物146-2)



使化合物 146-1(430mg)溶於乙醇(6ml)中，並加入濃鹽酸(1.2ml)後，在 50℃攪拌 3 個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以甲醇、乙酸乙酯洗淨，然後以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(278mg)之淡褐色固體。

MS(ESI)m／z：510[M＋H]

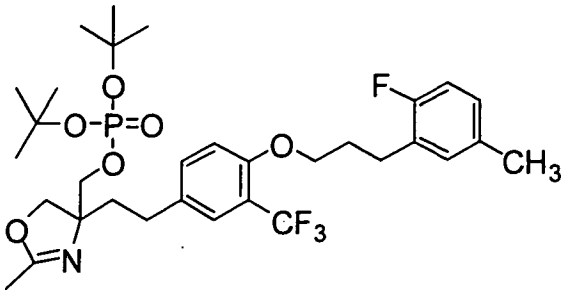
^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.93-1.99(2H、m)、2.03-2.07(2H、m)、2.20(3H、s)、2.66-2.74(2H、m)、2.76(2H、t、J=7.5Hz)、3.71(2H、brs)、3.97-4.03(4H、m)、6.88-6.92(1H、m)、6.95-7.05(3H、m)、7.43(1H、d、J=8.6Hz)、7.48(1H、brs)。

實施例147

2-胺基-4-{4-[3-(2-氟-5-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(147-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-(2-氟-5-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-甲基

-2-噁唑啉之合成(化合物147-1)

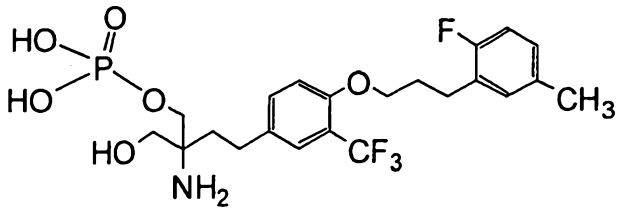


在化合物 45-6(360mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.416ml)、原乙酸三甲酯(0.146ml)後，在 120℃攪拌 5 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 360mg。在該褐色油狀物(360mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(108mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.461ml)後，在室溫攪拌 1 個半小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.462ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(380mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.48(18H、s)、1.82-1.89(2H、m)、2.01(3H、s)、2.02-2.09(2H、m)、2.24(3H、s)、2.55-2.68(2H、m)、2.81(2H、t、J=7.5Hz)、3.89-3.91(2H、m)、4.03(2H、t、J=5.9Hz)、4.18(1H、d、J=9.2Hz)、4.32(1H、d、J=9.2Hz)、6.86-6.91(1H、m)、6.97-7.03(3H、m)、

7.38(1H、dd、J=8.4、1.4Hz)、7.43(1H、brs)。

(147-2)2-胺基-4-{4-[3-(2-氟-5-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物147-2)



使化合物 147-1(380mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在50℃攪拌3個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以甲醇、乙酸乙酯洗淨，然後以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(225mg)之白色固體。

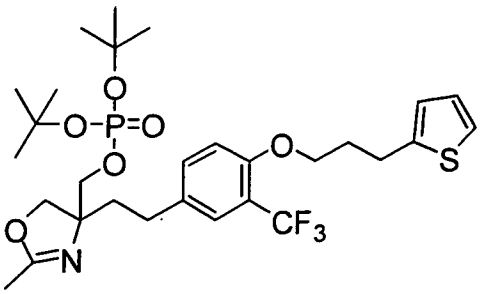
MS(ESI)m／z：510[M+H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.92-1.99(2H、m)、2.00-2.08(2H、m)、2.24(3H、s)、2.62-2.74(2H、m)、2.81(2H、brt、J=7.4Hz)、3.70(2H、brs)、3.97-4.05(4H、m)、6.85-6.91(1H、m)、6.95-7.05(3H、m)、7.43(1H、brd、J=7.1Hz)、7.48(1H、brs)。

實施例148

2-胺基-2-(磷醯基氧基甲基)-4-{4-[3-(2-噻吩基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁醇

(148-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-2-甲基-4-(2-{4-[3-(2-噻吩基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-噁唑啉之合成(化合物148-1)

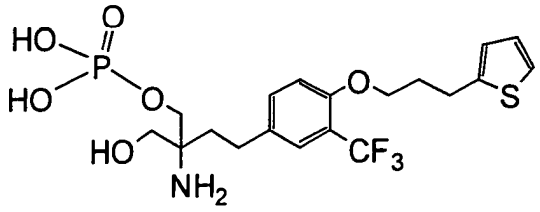


在化合物 46-5(290mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.355ml)、原乙酸三甲酯(0.125ml)後，在 120℃攪拌 6 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 300mg。在該褐色油狀物(300mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(92mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.395ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.396ml)後，直接在冰冷下攪拌 10 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(360mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.48(18H、s)、1.82-1.89(2H、m)、2.01(3H、s)、2.07-2.15(2H、m)、2.52-2.71(2H、m)、3.04(2H、t、J=7.3Hz)、3.89-3.92(2H、m)、4.05(2H、t、J=5.8Hz)、4.18(1H、d、J=9.1Hz)、4.32(1H、d、J=9.1Hz)、6.80(1H、brd、J=2.8Hz)、6.89(1H、dd、J=5.3、3.8Hz)、7.02(1H、d、J=8.4Hz)、7.17(1H、d、J=5.9Hz)、7.38(1H、

d、J=8.4Hz)、7.42(1H、brs)。

(148-2)2-胺基-2-(磷醯基氧基甲基)-4-{4-[3-(2-噻吩基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁醇之合成(化合物 148-2)



使化合物 148-1(360mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在 50℃攪拌 3 個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以甲醇、乙酸乙酯洗淨，然後以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(197mg)之淡褐色固體。

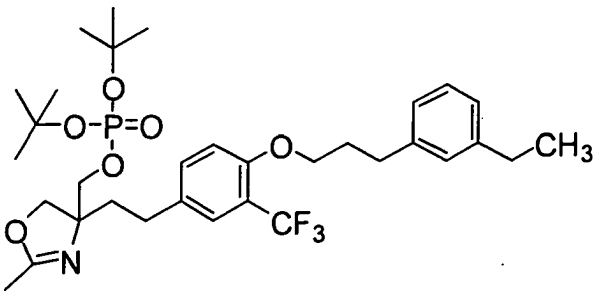
MS(ESI)m／z：484[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.93-1.98(2H、m)、2.09-2.16(2H、m)、2.64-2.75(2H、m)、3.04(2H、t、J=7.3Hz)、3.70(2H、brs)、3.96-4.02(2H、m)、4.05(2H、t、J=5.8Hz)、6.80(1H、brd、J=3.4Hz)、6.89(1H、dd、J=4.7、3.4Hz)、7.04(1H、d、J=8.6Hz)、7.17(1H、d、J=4.7Hz)、7.43(1H、d、J=8.6Hz)、7.48(1H、brs)。

實施例149

2-胺基-4-{4-[3-(3-乙基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(149-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-(3-乙基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物149-1)

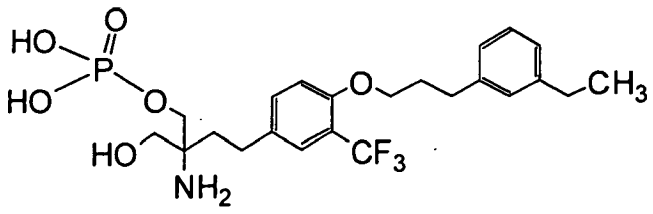


在化合物 47-6(440mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.512ml)、原乙酸三甲酯(0.180ml)後，在 120℃攪拌 5 個半小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 430mg。在該褐色油狀物(430mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(133mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.569ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.570ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(470mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.12-1.17(3H、m)、1.48(18H、s)、1.81-1.88(2H、m)、1.99-2.11(5H、m)、2.51-2.71(4H、m)、2.78(2H、brs)、3.89(2H、brs)、3.98(2H、brs)、4.17-4.20(1H、m)、4.29-4.35(1H、m)、7.00(4H、brs)、7.10-7.20(1H、m)、7.36(1H、brs)、7.43(1H、brs)。

(149-2)2-胺基-4-{4-[3-(3-乙基苯基)丙氧基]-3-三氟甲

基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物 149-2)



使化合物 149-1(470mg)溶於乙醇(6ml)中，並加入濃鹽酸(1.2ml)後，在 50℃攪拌 3 個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以甲醇、乙酸乙酯洗淨，然後以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(297mg)之淡褐色固體。

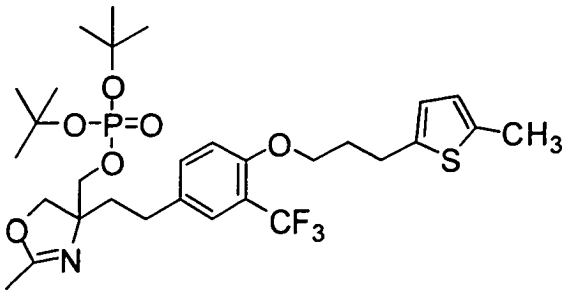
MS(ESI)m／z：506[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.16(3H、t、J=7.4Hz)、1.92-2.00(2H、m)、2.01-2.10(2H、m)、2.54-2.60(2H、m)、2.61-2.72(2H、m)、2.78(2H、t、J=7.4Hz)、3.70(2H、brs)、3.94-4.01(4H、m)、6.96-7.10(4H、m)、7.15(1H、t、J=7.4Hz)、7.42(1H、d、J=8.4Hz)、7.48(1H、brs)。

實施例150

2-胺基-4-{4-[3-(5-甲基-2-噻吩基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

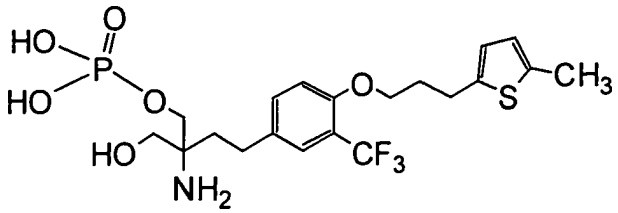
(150-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-2-甲基-4-(2-{4-[3-(5-甲基-2-噻吩基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-噁唑啉之合成(化合物150-1)



在化合物 48-5(400mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.474ml)、原乙酸三甲酯(0.167ml)後，在 120℃攪拌 12 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 390mg。在該褐色油狀物(390mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(123mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.527ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.528ml)後，直接在冰冷下攪拌 10 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(420mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.48(18H、s)、1.82-1.89(2H、m)、2.01(3H、s)、2.04-2.11(2H、m)、2.38(3H、s)、2.52-2.70(2H、m)、2.93(2H、t、J=7.2Hz)、3.89-3.91(2H、m)、4.05(2H、t、J=5.8Hz)、4.18(1H、d、J=9.0Hz)、4.32(1H、d、J=9.0Hz)、6.51-6.54(2H、m)、7.02(1H、d、J=8.4Hz)、7.36(1H、brd、J=8.4Hz)、7.42(1H、brs)。

(150-2)2-胺基-4-{4-[3-(5-甲基-2-噻吩基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物150-2)



使化合物 150-1(420mg)溶於乙醇(6ml)中，並加入濃鹽酸(1.2ml)後，在 50℃攪拌 3 個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以甲醇、乙酸乙酯洗淨，然後以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(265mg)之淡褐色固體。

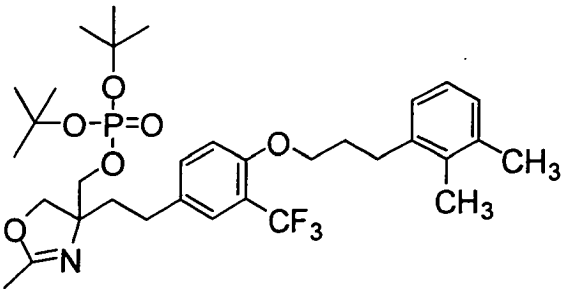
MS(ESI)m／z：498[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.93-1.99(2H、m)、2.04-2.14(2H、m)、2.39(3H、s)、2.64-2.73(2H、m)、2.94(2H、t、J=7.3Hz)、3.70(2H、brs)、3.95-4.02(2H、m)、4.05(2H、t、J=5.9Hz)、6.52-6.54(2H、m)、7.03(1H、d、J=8.5Hz)、7.43(1H、d、J=8.5Hz)、7.47(1H、brs)。

實施例151

2-胺基-4-{4-[3-(2,3-二甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(151-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-(2,3-二甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基}乙基)-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物151-1)

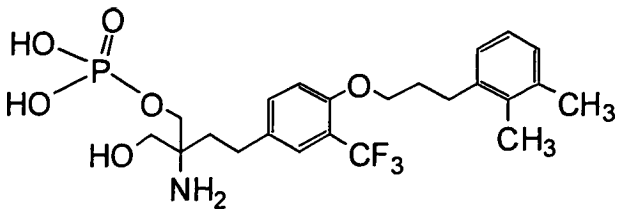


在化合物 49-5(350mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(7.5ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.39ml)、原乙酸三甲酯(0.21ml)後，在 120℃攪拌 3 個半小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之褐色油狀物在二氯甲烷(5ml)與乙腈(3.5ml)之溶液中，並加入 1H-四唑(107mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.42ml)後，在室溫攪拌 3 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.45ml)後，攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以二氯甲烷萃取後，將有機層以無水硫酸鈉乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(350mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.39(18H、d、J=1.2Hz)、1.69-1.82(2H、m)、1.88-1.93(2H、m)、1.90(3H、s)、2.15(3H、s)、2.22(3H、s)、2.46-2.53(1H、m)、2.58(1H、td、J=11.2、5.8Hz)、2.76(2H、t、J=7.6Hz)、3.75-3.82(2H、m)、4.05-4.08(3H、m)、4.12(1H、d、J=8.7Hz)、6.95-6.98(3H、m)、7.13(1H、d、J=8.4Hz)、7.43-7.46(2H、m)。

(151-2)2-胺基-4-{4-[3-(2,3-二甲基苯基)丙氧基]-3-三

氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物151-2)



使化合物 151-1(350mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在 50℃攪拌 3 小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(2ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以甲醇與二乙醚洗淨，藉此得到目標物(215mg)之白色粉末。

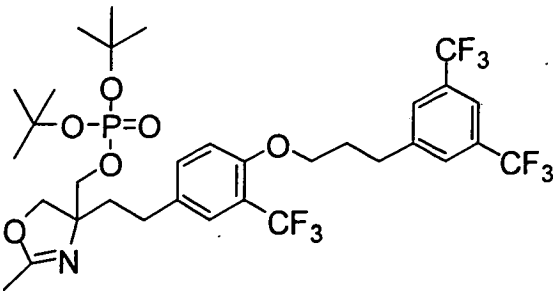
MS(ESI)m／z：506[M+H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.93-2.04(4H、m)、2.22(3H、s)、2.26(3H、s)、2.66-2.72(2H、m)、2.85(2H、t、J=7.4Hz)、3.70(2H、s)、3.97-4.06(4H、m)、6.95(3H、brs)、7.04(1H、d、J=8.6Hz)、7.43(1H、d、J=8.6Hz)、7.48(1H、s)。

實施例152

2-胺基-2-(磷醯基氧基甲基)-4-(3-三氟甲基-4-{3-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]丙氧基}苯基)丁醇

(152-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-2-甲基-4-[2-(3-三氟甲基-4-{3-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]丙氧基}苯基)乙基]-2-噁唑啉之合成(化合物152-1)

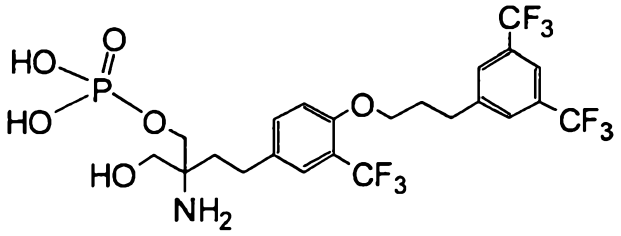


在化合物 50-4(500mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(8.8ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.45ml)、原乙酸三甲酯(0.24ml)後，在 120℃攪拌 3 個半小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之褐色油狀物在二氯甲烷(5.8ml)與乙腈(4.0ml)之溶液中，並加入 1H-四唑(123mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.49ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.53ml)後，攪拌 5 小時。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以二氯甲烷萃取後，將有機層以無水硫酸鈉乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(490mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.39(18H、d、J=1.2Hz)、1.72-1.78(2H、m)、1.90(3H、s)、2.07-2.14(2H、m)、2.46-2.53(1H、m)、2.61(1H、td、J=11.6、5.4Hz)、2.95(2H、t、J=7.4Hz)、3.75-3.82(2H、m)、4.00-4.13(4H、m)、7.14(1H、d、J=8.4Hz)、7.42-7.45(2H、m)、7.92(3H、brs)。

(152-2)2-胺基-2-(磷醯基氧基甲基)-4-(3-三氟甲基-4-{3-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]丙氧基}苯基)丁醇之合成

(化合物152-2)



使化合物 152-1(490mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在 50℃攪拌 2 小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(2ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以甲醇與二乙醚洗淨，藉此得到目標物(255mg)之白色粉末。

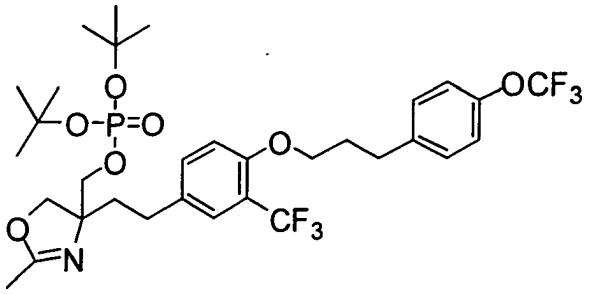
MS(ESI)m／z：614[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.73-1.83(2H、m)、2.07-2.15(2H、s)、2.58-2.64(2H、m)、2.94(2H、t、J=7.3Hz)、3.52(2H、brs)、3.80-3.86(2H、m)、4.06(2H、t、J=5.4Hz)、7.17(1H、d、J=8.2Hz)、7.43(1H、d、J=9.2Hz)、7.46(1H、s)、7.92(3H、brs)。

實施例153

2-胺基-2-(磷醯基氧基甲基)-4-{4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁醇

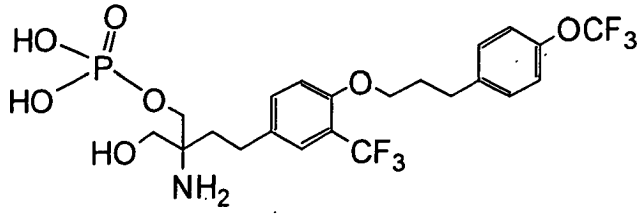
(153-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-2-甲基-4-(2-{4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-噁唑啉之合成(化合物153-1)



在化合物 52-5(510mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.530ml)、原乙酸三甲酯(0.186ml)後，在 120℃攪拌 5 個半小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 510mg。在該褐色油狀物(510mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(137mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.586ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.588ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(590mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.49(18H、s)、1.82-1.89(2H、m)、2.01(3H、s)、2.05-2.12(2H、m)、2.52-2.70(2H、m)、2.85(2H、t、J=7.5Hz)、3.88-3.92(2H、m)、4.02(2H、t、J=5.9Hz)、4.18(1H、d、J=9.0Hz)、4.32(1H、d、J=9.0Hz)、7.02(1H、d、J=8.5Hz)、7.16(2H、d、J=8.2Hz)、7.29(2H、d、J=8.5Hz)、7.39(1H、d、J=8.5Hz)、7.44(1H、d、J=1.8Hz)。

(153-2)2-胺基-2-(磷醯基氧基甲基)-4-{4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁醇之合成(化合物153-2)



使化合物 153-1(590mg)溶於乙醇(6ml)中，並加入濃鹽酸(1.2ml)後，在 50℃攪拌 3 個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以甲醇、乙酸乙酯洗淨，然後以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(400mg)之淡褐色固體。

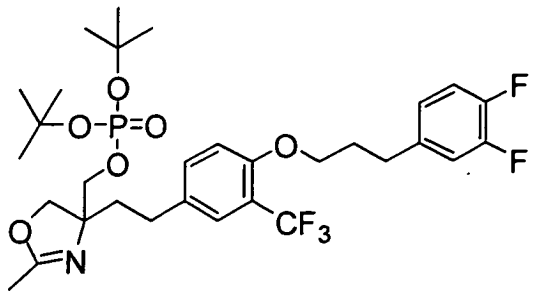
MS(ESI)m／z：562[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.92-2.00(2H、m)、2.09-2.16(2H、m)、2.61-2.75(2H、m)、2.81-2.90(2H、m)、3.70(2H、brs)、3.94-4.08(4H、m)、7.01-7.10(1H、m)、7.17(2H、brs)、7.29(2H、brd、J=7.3Hz)、7.40-7.47(1H、m)、7.48(1H、brs)。

實施例154

2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

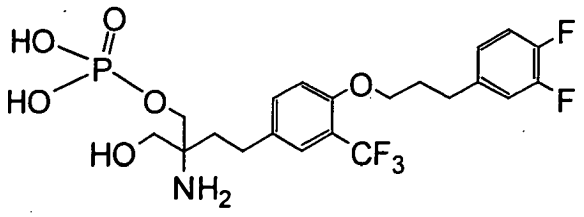
(154-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-(3,4-二氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基}乙基)-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物154-1)



在化合物 53-4(360mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(7.7ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.39ml)、原乙酸三甲酯(0.21ml)後，在 120℃攪拌 6 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之褐色油狀物在二氯甲烷(5ml)與乙腈(3.75ml)之溶液中，並加入 1H-四唑(110mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.43ml)後，在室溫攪拌 5 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.46ml)後，攪拌 1 小時。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以二氯甲烷萃取後，將有機層以無水硫酸鈉乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(190mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.39(18H、d、J=1.2Hz)、1.68-1.81(2H、m)、1.90(3H、s)、1.98-2.04(2H、m)、2.45-2.54(1H、m)、2.61(1H、td、J=12.3、5.2Hz)、2.73(2H、t、J=7.5Hz)、3.74-3.82(2H、m)、4.02(2H、t、J=5.4Hz)、4.07(1H、d、J=9.0Hz)、4.11(1H、d、J=8.8Hz)、7.01-7.04(1H、m)、7.13(1H、d、J=8.4Hz)、7.25-7.36(2H、m)、7.42-7.45(2H、m)。

(154-2)2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物154-2)



使化合物 154-1(190mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在 50℃攪拌 3 小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(2ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(100mg)之白色粉末。

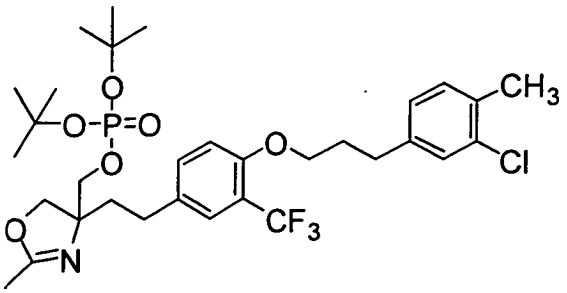
MS(ESI)m／z：514[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.95-1.98(2H、m)、2.04-2.11(2H、m)、2.65-2.72(2H、m)、2.81(2H、t、J=7.6Hz)、3.71(2H、s)、4.00-4.03(4H、m)、6.97-7.00(1H、m)、7.04(1H、d、J=8.6Hz)、7.06-7.17(2H、m)、7.43(1H、d、J=8.6Hz)、7.48(1H、s)。

實施例155

2-胺基-4-{4-[3-(3-氯-4-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

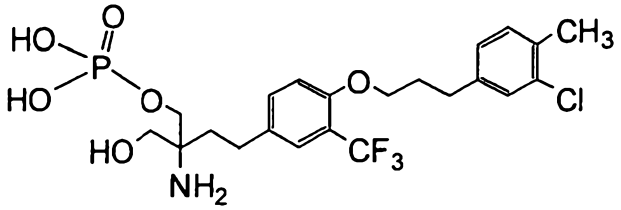
(155-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-(3-氯-4-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基}乙基)-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物155-1)



在化合物 55-4(350mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(7.2ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.37ml)、原乙酸三甲酯(0.20ml)後，在 120℃攪拌 4 個半小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之褐色油狀物在二氯甲烷(5.8ml)與乙腈(4.5ml)之溶液中，並加入 1H-四唑(120mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.48ml)後，在室溫攪拌 1 個半小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.52ml)後，攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以二氯甲烷萃取後，將有機層以無水硫酸鈉乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(352mg)之淡黃色油狀物。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.39(18H、d、J=1.1Hz)、1.68-1.80(2H、m)、1.90(3H、s)、1.95-2.03(2H、m)、2.27(3H、s)、2.45-2.53(1H、m)、2.61(1H、td、J=11.4、5.2Hz)、2.70(2H、t、J=7.4Hz)、3.74-3.82(2H、m)、4.00-4.12(4H、m)、7.06(1H、dd、J=7.8、1.1Hz)、7.12(1H、d、J=8.5Hz)、7.24(1H、s)、7.25(1H、d、7.8Hz)、7.43(1H、d、J=8.6Hz)、7.45(1H、s)。

(155-2)2-胺基-4-{4-[3-(3-氯-4-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物155-2)



使化合物 155-1(332mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在 50℃攪拌 4 個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(2ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(185mg)之白色粉末。

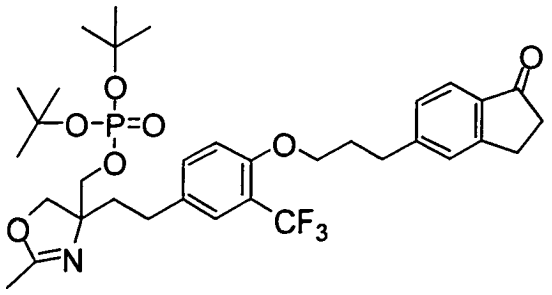
MS(ESI)m／z：526[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.92-1.98(2H、m)、2.02-2.09(2H、m)、2.30(3H、s)、2.65-2.72(2H、m)、2.77(2H、t、J=7.6Hz)、3.70(2H、s)、3.97-4.02(4H、m)、7.01-7.03(2H、m)、7.16(1H、d、J=7.8Hz)、7.18(1H、s)、7.43(1H、d、J=8.7Hz)、7.48(1H、s)。

實施例156

2-胺基-4-{4-[3-(1-茚酮-5-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(156-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-(1-茚酮-5-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物156-1)

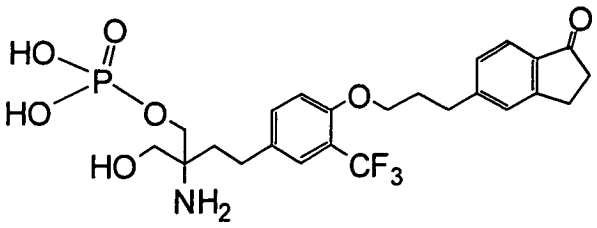


在化合物 56-5(360mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.397ml)、原乙酸三甲酯(0.140ml)後，在 120℃攪拌 6 個半小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 320mg。在該褐色油狀物(320mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(94mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.404ml)後，在室溫攪拌 1 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.402ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(260mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.49(18H、s)、1.82-1.90(2H、m)、2.01(3H、s)、2.08-2.15(2H、m)、2.53-2.65(1H、m)、2.66-2.68(3H、m)、2.93(2H、t、J=7.5Hz)、3.10-3.13(2H、m)、3.90-3.92(2H、m)、4.04(2H、t、J=5.9Hz)、4.18(1H、d、J=9.0Hz)、4.32(1H、d、J=9.0Hz)、7.03(1H、d、J=8.5Hz)、7.27(1H、d、J=7.9Hz)、7.37-7.40(2H、m)、7.44(1H、brs)、

7.62(1H、d、J=7.9Hz)。

(156-2)2-胺基-4-{4-[3-(1-茚酮-5-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物156-2)



使化合物 156-1(260mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在 50℃攪拌 3 個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以甲醇、乙酸乙酯洗淨，然後以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(185mg)之白色固體。

MS(ESI)m／z：532[M＋H]

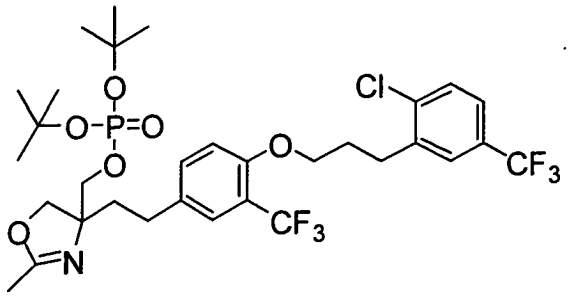
^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.93-1.99(2H、m)、2.12-2.17(2H、m)、2.65-2.76(4H、m)、2.94(2H、t、J=7.5Hz)、3.10-3.17(2H、m)、3.70(2H、brs)、3.97-4.02(2H、m)、4.05(2H、t、J=5.9Hz)、7.04(1H、d、J=8.4Hz)、7.27(1H、d、J=7.9Hz)、7.40(1H、brs)、7.44(1H、d、J=8.4Hz)、7.49(1H、brs)、7.62(1H、d、J=7.9Hz)。

實施例157

2-胺基-4-{4-[3-(2-氯-5-三氟甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(157-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-(2-

氯-5-三氟甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物157-1)

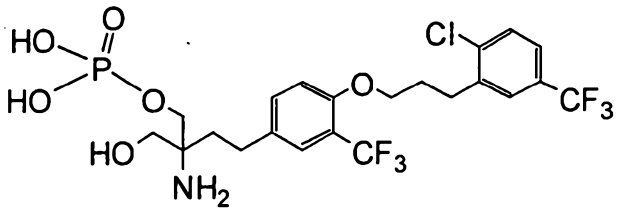


在化合物 57-5(490mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.492ml)、原乙酸三甲酯(0.173ml)後，在 120℃攪拌 10 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 490mg。在該褐色油狀物(490mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(127mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.545ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.546ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(550mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.49(18H、s)、1.83-1.90(2H、m)、2.01(3H、s)、2.08-2.16(2H、m)、2.53-2.71(2H、m)、3.05(2H、t、J=7.6Hz)、3.89-3.92(2H、m)、4.06(2H、t、J=5.7Hz)、4.18(1H、d、J=9.0Hz)、4.32(1H、d、J=9.0Hz)、

7.04(1H、d、J=8.5Hz)、7.40(1H、d、J=8.5Hz)、7.45(1H、d、J=1.8Hz)、7.49(1H、dd、J=8.5、1.8Hz)、7.56-7.59(2H、m)。

(157-2)2-胺基-4-{4-[3-(2-氯-5-三氟甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物 157-2)



使化合物 157-1(550mg)溶於乙醇(6ml)中，並加入濃鹽酸(1.2ml)後，在 50℃攪拌 3 個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以甲醇、乙酸乙酯洗淨，然後以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(177mg)之淡褐色固體。

MS(ESI)m／z：580[M＋H]

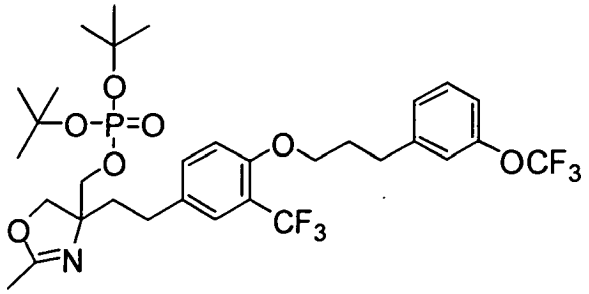
^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.92-2.01(2H、m)、2.07-2.17(2H、m)、2.62-2.72(2H、m)、3.05(2H、t、J=7.5Hz)、3.70(2H、brs)、3.96-4.02(2H、m)、4.06(2H、t、J=5.7Hz)、7.06(1H、d、J=8.5Hz)、7.43(1H、d、J=8.5Hz)、7.49(2H、brs)、7.56-7.59(2H、m)。

實施例158

2-胺基-2-(磷醯基氧基甲基)-4-{4-[3-(3-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁醇

(158-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-2-甲基-4-(2-

{4-[3-(3-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-噁唑啉之合成(化合物158-1)

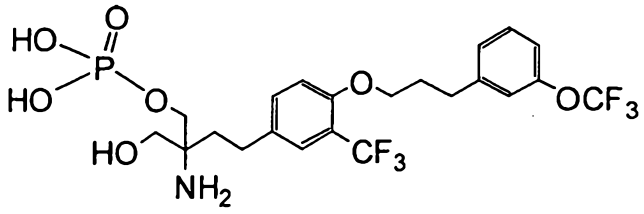


在化合物 58-5(460mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.479ml)、原乙酸三甲酯(0.168ml)後，在 120℃攪拌 4 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 450mg。在該褐色油狀物(450mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(125mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.533ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.534ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(510mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.48(18H、s)、1.82-1.89(2H、m)、2.01(3H、s)、2.05-2.13(2H、m)、2.52-2.70(2H、m)、2.87(2H、t、J=7.5Hz)、3.89-3.92(2H、m)、4.01(2H、t、J=5.9Hz)、4.18(1H、d、J=9.1Hz)、4.32(1H、d、J=9.1Hz)、

7.01(1H、d、J=8.5Hz)、7.05-7.11(2H、m)、7.20(1H、d、J=7.6Hz)、7.33-7.40(2H、m)、7.44(1H、d、J=1.5Hz)。

(158-2)2-胺基-2-(磷醯基氧基甲基)-4-{4-[3-(3-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁醇之合成(化合物158-2)



使化合物 158-1(510mg)溶於乙醇(6ml)中，並加入濃鹽酸(1.2ml)後，在 50℃攪拌 3 個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以甲醇、乙酸乙酯洗淨，然後以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(333mg)之白色固體。

MS(ESI)m／z：562[M＋H]

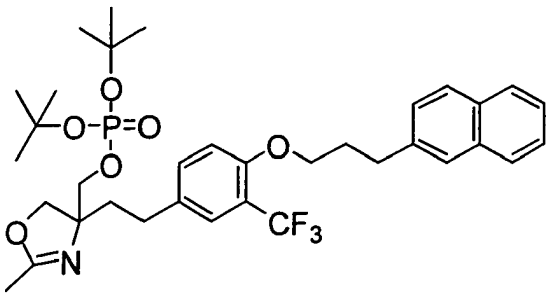
^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.93-1.98(2H、m)、2.06-2.13(2H、m)、2.61-2.76(2H、m)、2.87(2H、t、J=7.5Hz)、3.70(2H、brs)、3.94-4.03(4H、m)、7.03(1H、d、J=8.5Hz)、7.05-7.11(2H、m)、7.20(1H、d、J=7.8Hz)、7.36(1H、t、J=7.8Hz)、7.43(1H、dd、J=8.5、1.4Hz)、7.49(1H、d、J=1.4Hz)。

實施例159

2-胺基-4-{4-[3-(2-萘基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(159-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-2-甲基-4-(2-

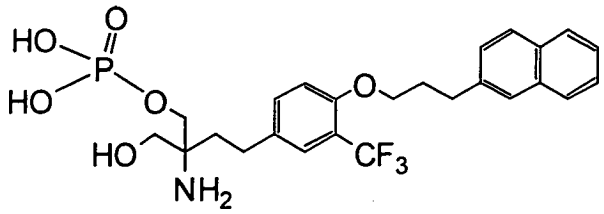
{4-[3-(2-萘基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-噁唑啉之合成(化合物159-1)



在化合物 59-4(310mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.345ml)、原乙酸三甲酯(0.121ml)後，在 120℃攪拌 3 小時。再加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.345ml)、原乙酸三甲酯(0.121ml)後，在 120℃攪拌 3 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 330mg。在該褐色油狀物(330mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(90mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.383ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.384ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(270mg)之黃色油狀物。^{1}H-NMR(CD_3OD) δ (ppm)：1.48(18H、s)、1.82-1.89(2H、m)、2.01(3H、s)、2.16-2.22(2H、m)、2.52-2.69(2H、m)、2.99(2H、t、J=7.5Hz)、3.89-3.92(2H、m)、4.05(2H、t、

J=6.0Hz)、4.18(1H、d、J=9.0Hz)、4.32(1H、d、J=9.0Hz)、7.00(1H、d、J=8.6Hz)、7.34-7.48(5H、m)、7.63(1H、s)、7.72-7.80(3H、m)。

(159-2)2-胺基-4-{4-[3-(2-萘基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物 159-2)



使化合物 159-1(270mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在 50℃攪拌 3 小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以甲醇、乙酸乙酯洗淨，然後以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(180mg)之白色固體。

MS(ESI)m／z：528[M+H]

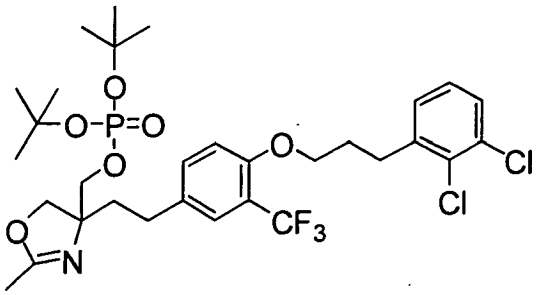
^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.93-1.99(2H、m)、2.16-2.22(2H、m)、2.62-2.72(2H、m)、2.99(2H、t、J=7.4Hz)、3.70(2H、brs)、3.95-4.05(2H、m)、4.05(2H、t、J=5.9Hz)、7.00(1H、d、J=8.6Hz)、7.34-7.45(4H、m)、7.49(1H、brs)、7.63(1H、s)、7.72-7.80(3H、m)。

實施例160

2-胺基-4-{4-[3-(2,3-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(160-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-(2,3-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-甲基

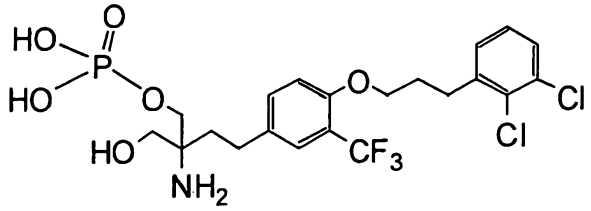
-2-噁唑啉之合成(化合物160-1)



在化合物 60-5(420mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.451ml)、原乙酸三甲酯(0.159ml)後，在 120℃攪拌 4 小時。再加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.451ml)、原乙酸三甲酯(0.159ml)後，在 120℃攪拌 3 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 420mg。在該褐色油狀物(420mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(118mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.503ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.504ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(330mg)之黃色油狀物。^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.48(18H、s)、1.83-1.90(2H、m)、2.01(3H、s)、2.02-2.14(2H、m)、2.53-2.71(2H、m)、3.01(2H、t、J=7.6Hz)、3.89-3.92(2H、m)、4.06(2H、t、J=5.8Hz)、4.18(1H、d、J=9.1Hz)、4.32(1H、d、J=9.1Hz)、

7.04(1H、d、J=8.5Hz)、7.16-7.23(2H、m)、7.36-7.42(2H、m)、7.44(1H、brd、J=1.4Hz)。

(160-2)2-胺基-4-{4-[3-(2,3-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物160-2)



使化合物 160-1(330mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在50℃攪拌3個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以甲醇、乙酸乙酯洗淨，然後以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(240mg)之白色固體。

MS(ESI)m／z：546[M+H]

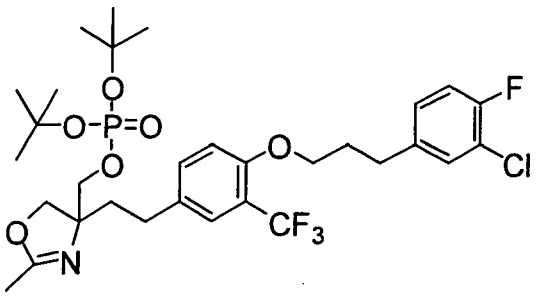
^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.92-2.00(2H、m)、2.05-2.16(2H、m)、2.65-2.77(2H、m)、3.02(2H、t、J=7.5Hz)、3.70(2H、brs)、3.96-4.02(2H、m)、4.07(2H、t、J=5.8Hz)、7.06(1H、d、J=8.6Hz)、7.16-7.24(2H、m)、7.38(1H、dd、J=7.5、1.6Hz)、7.44(1H、d、J=8.6Hz)、7.49(1H、brs)。

實施例161

2-胺基-4-{4-[3-(3-氯-4-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(161-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-(3-氯-4-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-甲基-2-

噁唑啉之合成(化合物161-1)

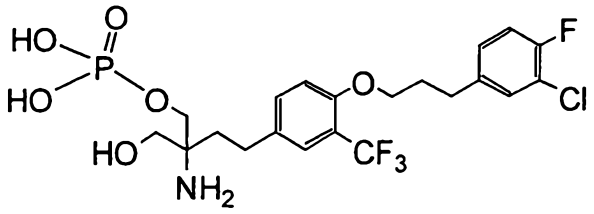


在化合物 61-5(400mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.443ml)、原乙酸三甲酯(0.207ml)後，在 120℃攪拌 7 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 420mg。在該褐色油狀物(420mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(115mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.491ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.492ml)後，在室溫攪拌 15 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(450mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.48(18H、s)、1.82-1.89(2H、m)、2.01(3H、s)、2.02-2.10(2H、m)、2.52-2.70(2H、m)、2.81(2H、t、J=7.5Hz)、3.89-3.91(2H、m)、4.02(2H、t、J=5.9Hz)、4.18(1H、d、J=9.0Hz)、4.32(1H、d、J=9.0Hz)、7.02(1H、d、J=8.5Hz)、7.09-7.16(2H、m)、7.30(1H、dd、

J=7.4、1、7Hz)、7.39(1H、dd、J=8.5、1、7Hz)、7.44(1H、brs)。

(161-2)2-胺基-4-{4-[3-(3-氯-4-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物161-2)



使化合物 161-1(450mg)溶於乙醇(6ml)中，並加入濃鹽酸(1.2ml)後，在 50℃攪拌 3 個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以甲醇、乙酸乙酯洗淨，然後以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(270mg)之白色固體。

MS(ESI)m／z：530[M＋H]

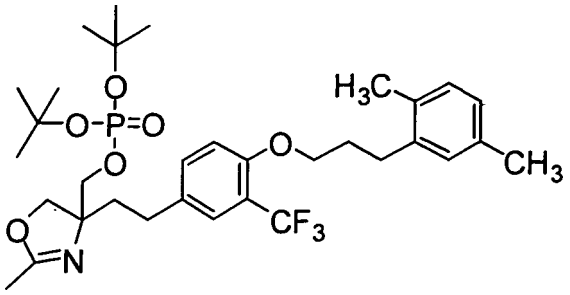
^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.93-1.99(2H、m)、2.02-2.12(2H、m)、2.65-2.74(2H、m)、2.81(2H、t、J=7.5Hz)、3.70(2H、brs)、3.97-4.03(4H、m)、7.04(1H、d、J=8.6Hz)、7.11-7.15(2H、m)、7.29(1H、d、J=7.3Hz)、7.44(1H、d、J=8.6Hz)、7.48(1H、brs)。

實施例162

2-胺基-4-{4-[3-(2,5-二甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(162-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-2-甲基-4-(2-{4-[3-(2,5-二甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基}乙基)-2-

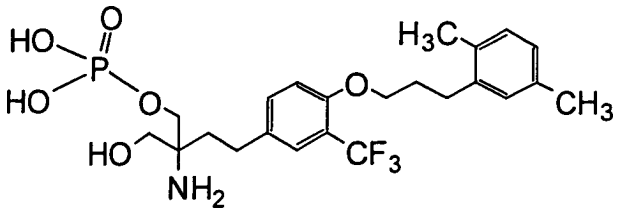
噁唑啉之合成(化合物162-1)



在化合物 62-4(330mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(7.0ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.36ml)、原乙酸三甲酯(0.20ml)後，在 120℃攪拌 2 個半小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之褐色油狀物在二氯甲烷(4.75ml)與乙腈(3.5ml)之溶液中，並加入 1H-四唑(100mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.40ml)後，在室溫攪拌 3 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.43ml)後，攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以二氯甲烷萃取後，將有機層以無水硫酸鈉乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(290mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(DMSO-D6)δ(ppm)：1.39(18H、s)、1.73-1.82(2H、m)、1.90(3H、s)、1.90-1.95(2H、m)、2.19(3H、s)、2.21(3H、s)、2.46-2.43(1H、m)、2.62(1H、td、J=11.5、5.8Hz)、2.69(2H、t、J=7.6Hz)、3.75-3.82(2H、m)、4.06-4.12(4H、m)、6.89(1H、d、J=7.7Hz)、6.93(1H、s)、7.01(1H、d、J=7.6Hz)、7.14(1H、d、J=8.4Hz)、7.43-7.46(2H、m)。

(162-2)2-胺基-4-{4-[3-(2,5-二甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物162-2)



使化合物 162-1(290mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在 50℃攪拌 3 小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(2ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，靜置於冰箱中。將析出之粉末濾取，並以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(185mg)之白色粉末。

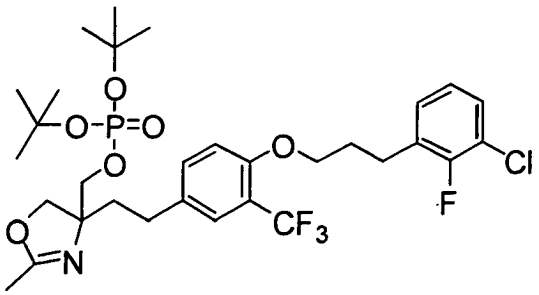
MS(ESI)m／z：506[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.93-2.04(4H、m)、2.22(3H、s)、2.24(3H、s)、2.66-2.72(2H、m)、2.78(2H、t、J=7.6Hz)、3.70(2H、s)、3.98(2H、t、J=5.6Hz)、4.05(2H、t、J=5.7Hz)、6.87(1H、d、J=8.8Hz)、6.92(1H、s)、6.99(1H、d、J=7.7Hz)、7.05(1H、d、J=8.5Hz)、7.43(1H、d、J=8.5Hz)、7.48(1H、s)。

實施例163

2-胺基-4-{4-[3-(3-氯-2-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(163-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-(3-氯-2-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基}乙基)-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物163-1)

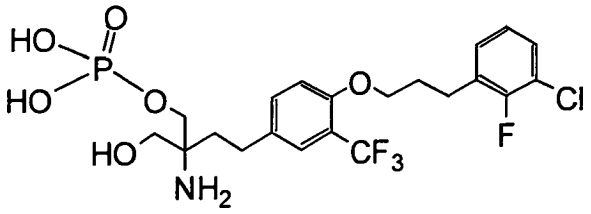


在化合物 63-4(340mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(7.0ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.37ml)、原乙酸三甲酯(0.19ml)後，在 120℃攪拌 2 個半小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之褐色油狀物在二氯甲烷(4.5ml)與乙腈(3.5ml)之溶液中，並加入 1H-四唑(93mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.37ml)後，在室溫攪拌 1 個半小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.40ml)後，攪拌 1 個半小時。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以二氯甲烷萃取後，將有機層以無水硫酸鈉乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(260mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.39(18H、s)、1.68-1.83(2H、m)、1.90(3H、s)、1.98-2.04(2H、m)、2.46-2.53(1H、m)、2.61(1H、td、J=11.2、5.5Hz)、2.82(2H、t、J=7.4Hz)、3.74-3.82(2H、m)、4.00-4.08(3H、m)、4.11(1H、d、J=8.8Hz)、7.12-7.18(2H、m)、7.25(1H、t、J=7.7Hz)、7.41-7.45(3H、m)。

(163-2)2-胺基-4-{4-[3-(3-氯-2-氟苯基)丙氧基]-3-三

氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物163-2)



使化合物 163-1(260mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在 50℃攪拌 3 小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(2ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(145mg)之白色粉末。

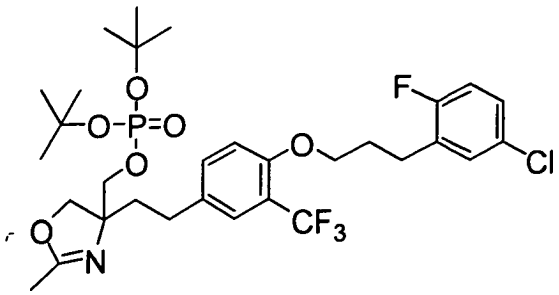
MS(ESI)m／z：530[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.93-1.99(2H、m)、2.06-2.13(2H、m)、2.65-2.72(2H、m)、2.90(2H、t、J=7.5Hz)、3.70(2H、brs)、3.99(2H、t、J=5.7Hz)、4.05(2H、t、J=5.7Hz)、7.06(2H、dd、J=7.7、5.6Hz)、7.17(1H、t、J=7.8Hz)、7.30(1H、dd、J=7.9、1.4Hz)、7.44(1H、d、J=8.4Hz)、7.48(1H、s)。

實施例164

2-胺基-4-{4-[3-(5-氯-2-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

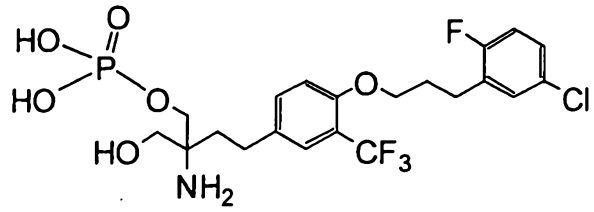
(164-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-(5-氯-2-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基}乙基)-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物164-1)



在化合物64-4(360mg)N,N-二甲基甲醯胺(7.5ml)溶液中加入N,N-二異丙基乙基胺(0.38ml)、原乙酸三甲酯(0.20ml)後，在120℃攪拌3個半小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之褐色油狀物在二氯甲烷(5ml)與乙腈(3.75ml)之溶液中，並加入1H-四唑(105mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.42ml)後，在室溫攪拌7小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5至6M，0.45ml)後，攪拌1小時。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以二氯甲烷萃取後，將有機層以無水硫酸鈉乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(234mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.39(18H、d、J=1.2Hz)、1.68-1.82(2H、m)、1.90(3H、s)、1.97-2.04(2H、m)、2.45-2.53(1H、m)、2.61(1H、td、J=11.7、5.2Hz)、2.77(2H、t、J=7.4Hz)、3.74-3.82(2H、m)、4.05-4.08(3H、m)、4.11(1H、d、J=8.8Hz)、7.14(1H、d、J=8.2Hz)、7.21(1H、t、J=9.3Hz)、7.32(1H、ddd、J=8.6、4.4、2.8Hz)、7.36(1H、dd、J=6.5、2.7Hz)、7.43-7.45(1H、m)、7.45(1H、s)。

(164-2)2-胺基-4-{4-[3-(5-氯-2-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物164-2)



使化合物 164-1(234mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在 50℃攪拌 3 小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(2ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(154mg)之白色粉末。

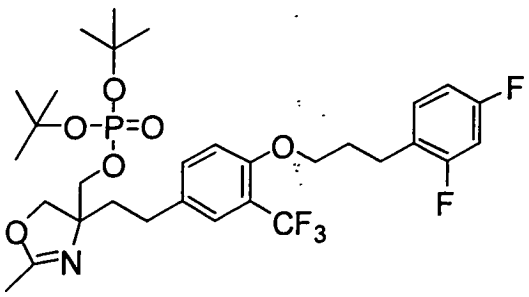
MS(ESI)m／z：530[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.93-1.98(2H、m)、2.04-2.11(2H、m)、2.67-2.72(2H、m)、2.85(2H、t、J=7.7Hz)、3.70(2H、s)、3.94-4.01(2H、m)、4.05(2H、t、J=5.8Hz)、7.02-7.07(2H、m)、7.18-7.24(2H、m)、7.44(1H、d、J=8.6Hz)、7.48(1H、d、J=1.5Hz)。

實施例165

2-胺基-4-{4-[3-(2,4-二氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

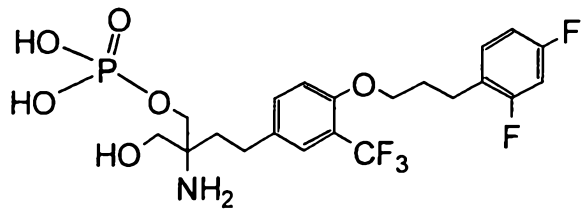
(165-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-(2,4-二氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物165-1)



在化合物 65-5(370mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.424ml)、原乙酸三甲酯(0.200ml)後，在 120℃攪拌 3 個半小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 380mg。在該褐色油狀物(380mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(111mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.473ml)後，在室溫攪拌 1 個半小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5至 6M，0.474ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(430mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.48(18H、s)、1.82-1.89(2H、m)、2.02(3H、s)、2.03-2.10(2H、m)、2.52-2.70(2H、m)、2.84(2H、t、J=7.5Hz)、3.90-3.92(2H、m)、4.03(2H、t、J=5.9Hz)、4.20(1H、d、J=9.0Hz)、4.33(1H、d、J=9.0Hz)、6.83-6.91(2H、m)、7.03(1H、d、J=8.5Hz)、7.20-7.26(1H、m)、7.39(1H、d、J=8.5Hz)、7.43(1H、brd、J=1.6Hz)。

(165-2)2-胺基-4-{4-[3-(2,4-二氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物165-2)



使化合物 165-1(430mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在 50℃攪拌 3 個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以甲醇、乙酸乙酯洗淨，然後以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(290mg)之淡褐色固體。

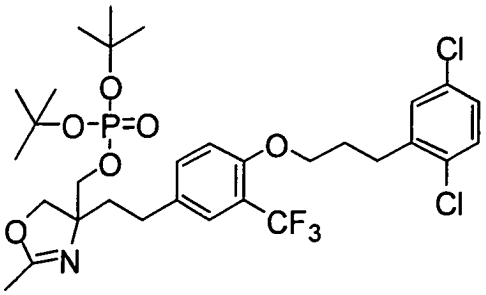
MS(ESI)m／z：514[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.92-1.99(2H、m)、2.00-2.11(2H、m)、2.65-2.74(2H、m)、2.84(2H、t、J=7.4Hz)、3.70(2H、brs)、3.94-4.06(4H、m)、6.83-6.91(2H、m)、7.04(1H、d、J=8.4Hz)、7.20-7.25(1H、m)、7.44(1H、d、J=8.4Hz)、7.48(1H、brs)。

實施例166

2-胺基-4-{4-[3-(2,5-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(166-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-(2,5-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物166-1)

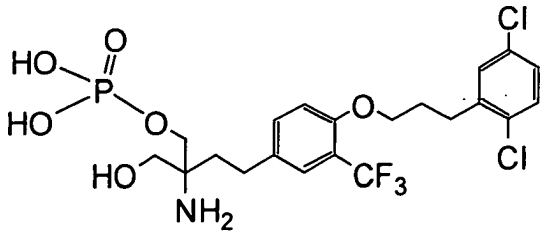


在化合物 66-5(380mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.407ml)、原乙酸三甲酯(0.192ml)後，在 120℃攪拌 3 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 380mg。在該褐色油狀物(380mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(106mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.455ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.456ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(410mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.48(18H、s)、1.82-1.89(2H、m)、2.01(3H、s)、2.05-2.12(2H、m)、2.52-2.70(2H、m)、2.94(2H、t、J=7.6Hz)、3.89-3.92(2H、m)、4.06(2H、t、J=5.8Hz)、4.18(1H、d、J=9.0Hz)、4.32(1H、d、J=9.0Hz)、7.05(1H、d、J=8.5Hz)、7.20(1H、dd、J=8.5、2.5Hz)、7.29(1H、d、J=2.5Hz)、7.35(1H、d、J=8.5Hz)、7.40(1H、

d、J=8.5Hz)、7.44(1H、brd、J=1.4Hz)。

(166-2)2-胺基-4-{4-[3-(2,5-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物166-2)



使化合物 166-1(410mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在 50℃攪拌 3 個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以甲醇、乙酸乙酯洗淨，然後以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(287mg)之白色固體。

MS(ESI)m／z：546[M＋H]

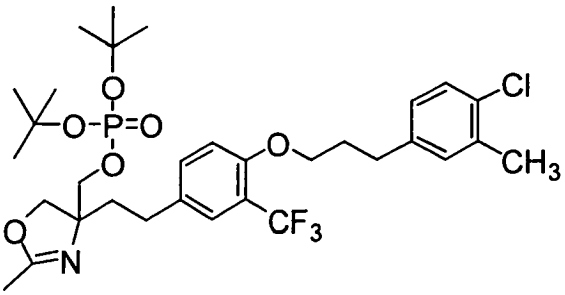
^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.94-1.99(2H、m)、2.05-2.10(2H、m)、2.66-2.74(2H、m)、2.95(2H、t、J=7.5Hz)、3.70(2H、brs)、3.96-4.08(4H、m)、7.07(1H、brd、J=7.4Hz)、7.18-7.22(1H、m)、7.29(1H、brs)、7.35(1H、brd、J=8.5Hz)、7.45(1H、brd、J=8.5Hz)、7.49(1H、brs)。

實施例167

2-胺基-4-{4-[3-(4-氯-3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(167-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-(4-氯-3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基}乙基)-2-甲基-2-噁

唑啉之合成(化合物167-1)

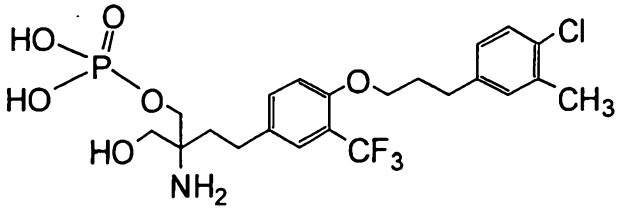


在化合物 67-4(320mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(6.6ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.34ml)、原乙酸三甲酯(0.18ml)後，在 120℃攪拌 3 個半小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之褐色油狀物在二氯甲烷(4.5ml)與乙腈(3.75ml)之溶液中，並加入 1H-四唑(93mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.37ml)後，在室溫攪拌 3 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.40ml)後，攪拌 2 小時。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以二氯甲烷萃取後，將有機層以無水硫酸鈉乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(259mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.39(18H、d、J=1.3Hz)、1.71-1.78(2H、m)、1.90(3H、s)、1.96-2.02(2H、m)、2.28(3H、s)、2.46-2.53(1H、m)、2.61(1H、td、J=11.7、5.4Hz)、2.70(2H、t、J=7.4Hz)、3.74-3.82(2H、m)、4.00-4.04(2H、m)、4.07(1H、d、J=8.8Hz)、4.11(1H、d、J=8.7Hz)、7.03(1H、dd、J=8.5、1.8Hz)、7.12(1H、d、J=8.4Hz)、7.18(1H、

s)、7.30(1H、d、J=8.1Hz)、7.43(1H、d、J=8.6Hz)、7.45(1H、s)。

(167-2)2-胺基-4-{4-[3-(4-氯-3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物167-2)



使化合物 167-1(259mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在 50℃攪拌 3 小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(2ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(178mg)之白色粉末。

MS(ESI)m／z：526[M+H]

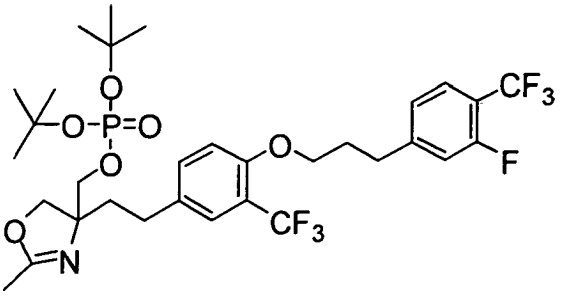
^{1}H-NMR(CD_3OD) δ (ppm)：1.95(2H、ddd、J=11.2、9.7、3.5Hz)、2.03-2.09(2H、m)、2.30(3H、s)、2.65-2.72(2H、m)、2.77(2H、t、J=7.4Hz)、3.70(2H、s)、3.94-4.02(4H、m)、6.99(1H、dd、J=8.3、1.9Hz)、7.03(1H、d、J=8.5Hz)、7.11(1H、s)、7.22(1H、d、J=8.2Hz)、7.43(1H、d、J=8.7Hz)、7.48(1H、s)。

實施例168

2-胺基-4-{4-[3-(3-氟-4-三氟甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(168-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-(3-

氟-4-三氟甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基}乙基)-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物168-1)

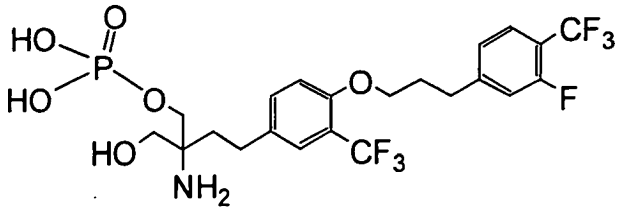


在化合物 68-4(340mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(6.6ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.33ml)、原乙酸三甲酯(0.18ml)後，在 120℃攪拌 4 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之褐色油狀物在二氯甲烷(4.4ml)與乙腈(3.75ml)之溶液中，並加入 1H-四唑(92mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.36ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.39ml)後，攪拌 1 小時。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以二氯甲烷萃取後，將有機層以無水硫酸鈉乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(200mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.39(18H、s)、1.71-1.82(2H、m)、1.90(3H、s)、2.03-2.10(2H、m)、2.45-2.53(1H、m)、2.61(1H、td、J=11.3、5.8Hz)、2.85(2H、t、J=7.6Hz)、3.74-3.82(2H、m)、4.00-4.07(3H、m)、4.09(1H、d、J=8.9Hz)、7.14(1H、d、J=8.4Hz)、7.24(1H、d、J=8.0Hz)、

7.38(1H、d、J=12.1Hz)、7.43-7.45(2H、m)、7.69(1H、t、J=7.9Hz)。

(168-2)2-胺基-4-{4-[3-(3-氟-4-三氟甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物 168-2)



使化合物 168-1(200mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在 50℃攪拌 3 小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(2ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(130mg)之白色粉末。

MS(ESI)m／z：564[M+H]

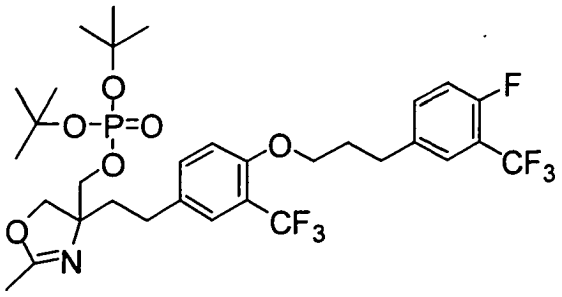
^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.92-1.98(2H、m)、2.10-2.18(2H、m)、2.65-2.72(2H、m)、2.92(2H、t、J=7.5Hz)、3.70(2H、s)、3.93-4.01(2H、m)、4.04(2H、t、J=5.9Hz)、7.05(1H、d、J=8.3Hz)、7.16-7.19(2H、m)、7.44(1H、d、J=8.6Hz)、7.48(1H、s)、7.58(1H、t、J=8.3Hz)。

實施例169

2-胺基-4-{4-[3-(4-氟-3-三氟甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(169-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-(4-氟-3-三氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基}乙基)-2-甲基-2-噁

唑啉之合成(化合物169-1)

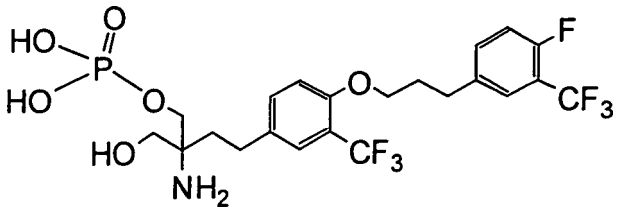


在化合物 69-4(350mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(6.7ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.34ml)、原乙酸三甲酯(0.18ml)後，在 120℃攪拌 4 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之褐色油狀物在二氯甲烷(4.5ml)與乙腈(3.75ml)之溶液中，並加入 1H-四唑(95mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.38ml)後，在室溫攪拌 3 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.40ml)後，攪拌 1 小時。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以二氯甲烷萃取後，將有機層以無水硫酸鈉乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(200mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.39(18H、d、J=1.2Hz)、1.69-1.78(2H、m)、1.90(3H、s)、2.00-2.07(2H、m)、2.45-2.53(1H、m)、2.61(1H、td、J=11.4、6.0Hz)、2.81(2H、t、J=7.6Hz)、3.74-3.82(2H、m)、4.00-4.04(2H、m)、4.07(1H、d、J=9.3Hz)、4.11(1H、d、J=8.9Hz)、7.13(1H、d、J=8.4Hz)、7.40-7.45(3H、m)、7.56-7.59(1H、m)、7.58(1H、d、

J=6.0Hz)。

(169-2)2-胺基-4-{4-[3-(4-氟-3-三氟甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物 169-2)



使化合物 169-1(200mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在 50℃攪拌 3 小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(2ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以甲醇洗淨，藉此得到目標物(99mg)之白色粉末。

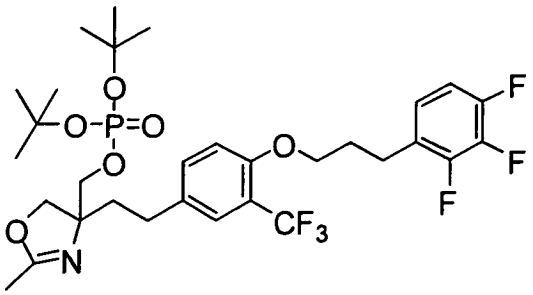
MS(ESI)m／z：564[M+H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.93-1.98(2H、m)、2.07-2.13(2H、m)、2.65-2.72(2H、m)、2.89(2H、t、J=7.4Hz)、3.70(2H、s)、3.94-4.00(2H、m)、4.02(2H、t、J=5.8Hz)、7.43(1H、d、J=8.5Hz)、7.22(1H、t、J=9.5Hz)、7.44(1H、d、J=8.6Hz)、7.48-7.51(3H、m)。

實施例170

2-胺基-4-{4-[3-(2,3,4-三氟苯基)丙氧基-3-三氟甲基]苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

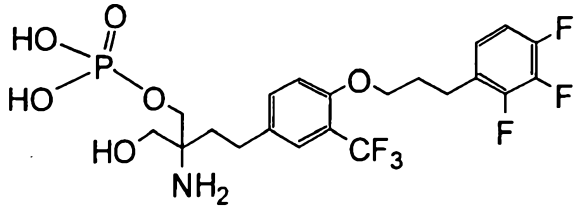
(170-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-(2,3,4-三氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物170-1)



在化合物 70-5(400mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.443ml)、原乙酸三甲酯(0.207ml)後，在 120℃攪拌 4 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 390mg。在該褐色油狀物(390mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(11mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.491ml)後，在室溫攪拌 1 個半小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.492ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(400mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.48(18H、s)、1.82-1.89(2H、m)、2.01(3H、s)、2.04-2.11(2H、m)、2.52-2.70(2H、m)、2.88(2H、t、J=7.5Hz)、3.89-3.91(2H、m)、4.04(2H、t、J=5.9Hz)、4.18(1H、d、J=9.0Hz)、4.32(1H、d、J=9.0Hz)、6.99-7.05(3H、m)、7.39(1H、d、J=8.5Hz)、7.44(1H、d、J=1、9Hz)。

(170-2)2-胺基-4-{4-[3-(2,3,4-三氟苯基)丙氧基-3-三氟甲基]苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物170-2)



使化合物 170-1(400mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在 50℃攪拌 3 個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、乙酸乙酯(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以甲醇、乙酸乙酯洗淨，然後以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(60mg)之淡褐色固體。

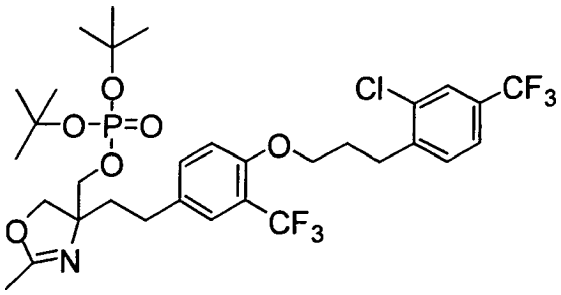
MS(ESI)m／z：532[M+H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.94-1.99(2H、m)、2.02-2.10(2H、m)、2.66-2.74(2H、m)、2.88(2H、t、J=7.5Hz)、3.70(2H、brs)、3.96-4.00(2H、m)、4.05(2H、t、J=5.7Hz)、7.00-7.07(3H、m)、7.44(1H、brd、J=8.7Hz)、7.48(1H、brs)。

實施例171

2-胺基-4-{4-[3-(2-氯-4-三氟甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

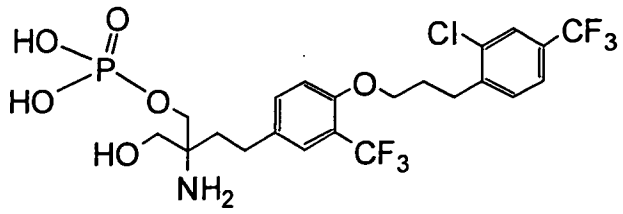
(171-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-(2-氯-4-三氟甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物171-1)



在化合物 71-5(430mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.432ml)、原乙酸三甲酯(0.203ml)後，在 120℃攪拌 3 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 460mg。在該褐色油狀物(460mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(112mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.479ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.480ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(450mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.48(18H、s)、1.82-1.89(2H、m)、2.01(3H、s)、2.08-2.17(2H、m)、2.53-2.70(2H、m)、3.05(2H、t、J=7.6Hz)、3.89-3.92(2H、m)、4.08(2H、t、J=5.7Hz)、4.18(1H、d、J=9.1Hz)、4.32(1H、d、J=9.1Hz)、7.06(1H、d、J=8.5Hz)、7.40(1H、d、J=8.5Hz)、7.44(1H、s)、7.47-7.54(2H、m)、7.68(1H、brs)。

(171-2)2-胺基-4-{4-[3-(2-氯-4-三氟甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物 171-2)



使化合物 171-1(450mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在 50℃攪拌 3 小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以甲醇、乙酸乙酯洗淨，然後以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(353mg)之白色固體。

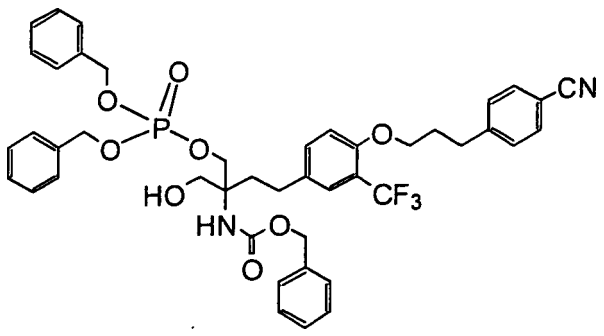
MS(ESI)m／z：580[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.94-1.99(2H、m)、2.09-2.17(2H、m)、2.65-2.74(2H、m)、3.05(2H、t、J=7.6Hz)、3.71(2H、brs)、3.97-4.02(2H、m)、4.09(2H、t、J=5.8Hz)、7.07(1H、d、J=8.5Hz)、7.43-7.55(4H、m)、7.68(1H、brs)。

實施例172

2-胺基-4-{4-[3-(4-氰基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

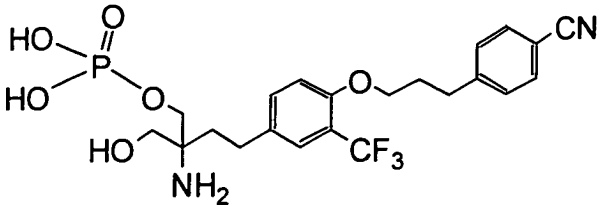
(172-1)1-(二苯甲基)磷醯基氧基甲基-[3-{4-[3-(4-氰基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-1-(羥基甲基)丙基]胺甲酸苯甲酯之合成(化合物172-1)



將化合物72-5(310mg)、乙酸乙酯(10ml)、飽和碳酸氫鈉水溶液(10ml)、苯甲氧基甲醯氯(0.125ml)在不均勻之狀態下在室溫攪拌15小時。將乙酸乙酯層分離後，將水層以乙酸乙酯萃取，並將萃取所得之乙酸乙酯層與分離出之乙酸乙酯層混合後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，而得到胺之保護體的無色油狀物380mg。將該無色油狀物(380mg)、焦磷酸四苯甲酯(740mg)、氧化銀(315mg)、碘化四正己銨(655mg)加入甲苯(4ml)、二氯甲烷(4ml)、全氟己烷(4ml)之混合溶劑中後，在室溫攪拌14小時。將不溶物濾除後，將溶劑減壓餾去，並以HPLC精製，藉此得到目標物(230mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.75-1.87(1H、m)、1.89-2.00(1H、m)、2.09-2.13(2H、m)、2.49-2.57(2H、m)、2.91(2H、t、J=7.6Hz)、3.59(1H、d、J=10.7Hz)、3.69(1H、d、J=10.7Hz)、4.01(2H、t、J=5.7Hz)、4.15-4.21(1H、m)、4.25-4.32(1H、m)、4.99-5.03(6H、m)、6.96(1H、d、J=8.3Hz)、7.24-7.41(19H、m)、7.63(2H、d、J=8.0Hz)。

(172-2)2-胺基-4-{4-[3-(4-氰基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物 172-2)



將化合物 172-1(230mg)溶於乙腈(4ml)中，並添加碘化三甲基矽烷(0.200ml)後，在冰冷下攪拌 2 小時。將反應液減壓濃縮，並加入異丙醇(5ml)後，將生成之固體濾取。將該固體以異丙醇與甲醇甲醇洗淨後，得到目標物(57mg)之淡黃色粉末。

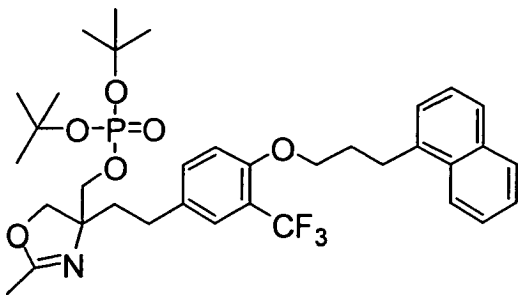
MS(ESI)m／z：503[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.92-2.01(2H、m)、2.09-2.16(2H、m)、2.61-2.75(2H、m)、2.92(2H、t、J=7.6Hz)、3.70(2H、brs)、3.97-4.05(4H、m)、7.04(1H、d、J=8.4Hz)、7.38-7.46(3H、m)、7.48(1H、brs)、7.61-7.65(2H、m)。

實施例173

2-胺基-4-{4-[3-(1-萘基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(173-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-2-甲基-4-(2-{4-[3-(1-萘基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-噁唑啉之合成(化合物173-1)



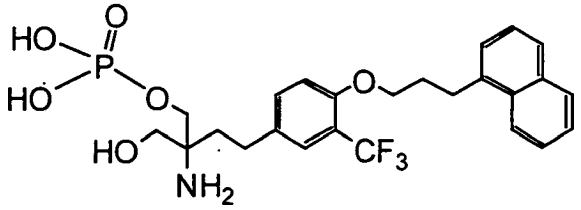
在化合物 73-4(360mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶

[S]

液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.401ml)、原乙酸三甲酯(0.187ml)後，在 120℃攪拌 3 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 390mg。在該褐色油狀物(390mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(104mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.443ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.444ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(430mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.48(18H、s)、1.82-1.89(2H、m)、2.01(3H、s)、2.16-2.22(2H、m)、2.52-2.69(2H、m)、3.28-3.40(2H、m)、3.89-3.92(2H、m)、4.09(2H、t、J=5.5Hz)、4.19(1H、d、J=8.9Hz)、4.33(1H、d、J=8.9Hz)、7.03(1H、d、J=8.5Hz)、7.34-7.40(3H、m)、7.41-7.47(3H、m)、7.71(1H、d、J=7.6Hz)、7.82-7.86(1H、m)、8.12-8.15(1H、m)。

(173-2)2-胺基-4-{4-[3-(1-萘基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物 173-2)



使化合物 173-1(430mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在 50℃攪拌 3 個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以甲醇、乙酸乙酯洗淨，然後以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(305mg)之白色固體。

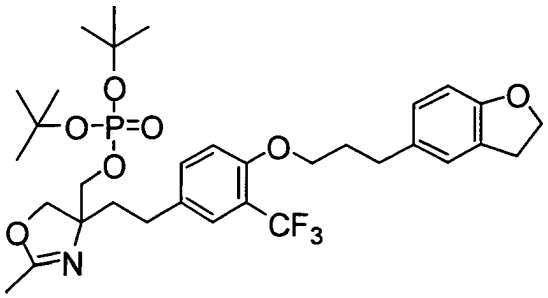
MS(ESI)m／z：528[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.93-2.00(2H、m)、2.16-2.22(2H、m)、2.62-2.78(2H、m)、3.30-3.35(2H、m)、3.71(2H、brs)、3.97-4.05(2H、m)、4.10(2H、t、J=5.6Hz)、7.05(1H、d、J=8.6Hz)、7.32-7.39(2H、m)、7.42-7.47(3H、m)、7.51(1H、brs)、7.71(1H、d、J=7.3Hz)、7.83-7.86(1H、m)、8.12-8.15(1H、m)。

實施例174

2-胺基-4-{4-[3-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(174-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物174-1)

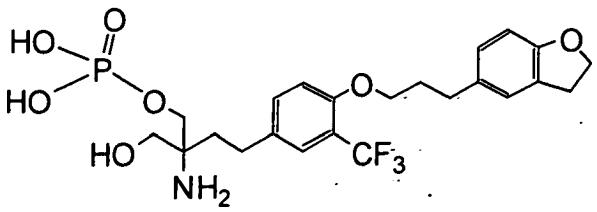


在化合物 76-4(370mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.420ml)、原乙酸三甲酯

(0.197ml)後，在120℃攪拌5小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物370mg。在該褐色油狀物(370mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入1H-四唑(109mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.467ml)後，在室溫攪拌2小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5至6M，0.468ml)後，在室溫攪拌30分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(450mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.48(18H、s)、1.82-1.90(2H、m)、2.01(3H、s)、2.02-2.10(2H、m)、2.52-2.70(2H、m)、2.73(2H、t、J=7.4Hz)、3.13(2H、t、J=8.6Hz)、3.89-3.91(2H、m)、3.99(2H、t、J=5.9Hz)、4.18(1H、d、J=9.0Hz)、4.32(1H、d、J=9.0Hz)、4.48(2H、t、J=8.6Hz)、6.60(1H、d、J=8.0Hz)、6.88(1H、d、J=8.0Hz)、7.00(1H、d、J=8.5Hz)、7.03(1H、brs)、7.37(1H、d、J=8.5Hz)、7.43(1H、brs)。

(174-2)2-胺基-4-{4-[3-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物174-2)



使化合物 174-1(450mg)溶於乙醇(6ml)中，並加入濃鹽酸(1.2ml)後，在 50℃攪拌 3 個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以甲醇、乙酸乙酯洗淨，然後以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(315mg)之淡褐色固體。

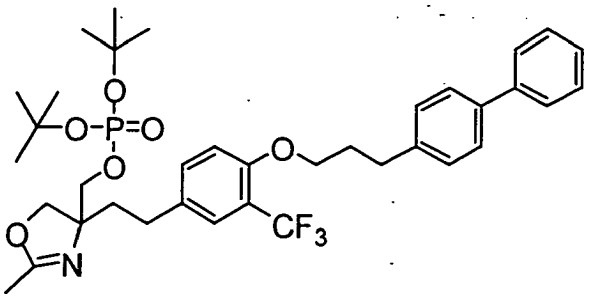
MS(ESI)m／z：520[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.93-2.07(4H、m)、2.65-2.76(4H、m)、3.14(2H、t、J=8.6Hz)、3.70(2H、brs)、3.97-4.04(4H、m)、4.48(2H、t、J=8.6Hz)、6.60(1H、d、J=8.1Hz)、6.88(1H、d、J=8.1Hz)、7.00-7.05(2H、m)、7.42(1H、d、J=8.5Hz)、7.47(1H、brs)。

實施例175

2-胺基-4-{4-[3-(聯苯-4-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

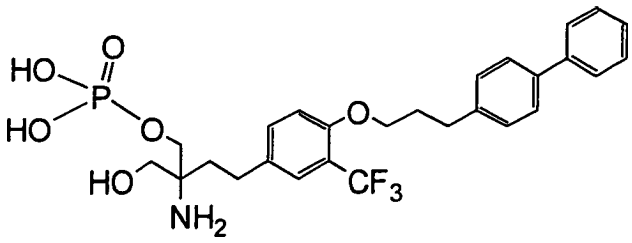
(175-1)4-(2-{4-[3-(聯苯-4-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物175-1)



在化合物 77-5(400mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.422ml)、原乙酸三甲酯(0.197ml)後，在 120℃攪拌 3 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 430mg。在該褐色油狀物(430mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(110mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.467ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.468ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(490mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD) δ (ppm)：1.48(18H、s)、1.82-1.89(2H、m)、2.01(3H、s)、2.08-2.19(2H、m)、2.52-2.70(2H、m)、2.86(2H、t、J=7.4Hz)、3.89-3.92(2H、m)、4.04(2H、t、J=5.9Hz)、4.19(1H、d、J=9.0Hz)、4.33(1H、d、J=9.0Hz)、7.03(1H、d、J=8.5Hz)、7.26-7.31(3H、m)、7.37-7.44(4H、m)、7.52(2H、d、J=8.0Hz)、7.58(2H、d、J=7.4Hz)。

(175-2)2-胺基-4-{4-[3-(聯苯-4-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物 175-2)



使化合物 175-1(490mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在 50℃攪拌 3 個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以甲醇、乙酸乙酯洗淨，然後以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(365mg)之白色固體。

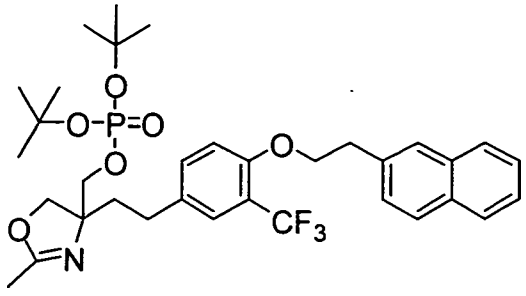
MS(ESI)m／z：554[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.93-2.00(2H、m)、2.10-2.19(2H、m)、2.61-2.72(2H、m)、2.87(2H、t、J=7.4Hz)、3.71(2H、brs)、3.97-4.01(2H、m)、4.05(2H、t、J=5.9Hz)、7.04(1H、d、J=8.5Hz)、7.26-7.32(3H、m)、7.38-7.45(3H、m)、7.48-7.55(3H、m)、7.58(2H、d、J=7.6Hz)。

實施例176

2-胺基-4-{4-[2-(2-萘基)乙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

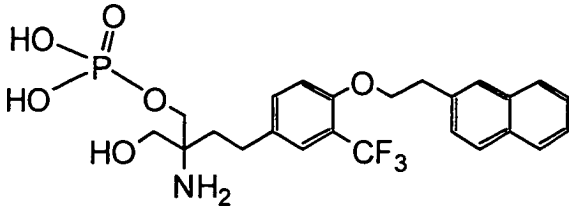
(176-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-2-甲基-4-(2-{4-[2-(2-萘基)乙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-噁唑啉之合成(化合物176-1)



在化合物 78-1(560mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.643ml)、原乙酸三甲酯(0.301ml)後，在 120℃攪拌 3 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 580mg。在該褐色油狀物(580mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(168mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.712ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.714ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(700mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.45(9H、s)、1.46(9H、s)、1.81-1.88(2H、m)、1.99(3H、s)、2.52-2.69(2H、m)、3.25(2H、t、J=6.4Hz)、3.87(2H、d、J=4.8Hz)、4.16(1H、d、J=8.9Hz)、4.29-4.35(3H、m)、7.08(1H、d、J=8.5Hz)、7.35-7.48(5H、m)、7.77-7.82(4H、m)。

(176-2)2-胺基-4-{4-[2-(2-萘基)乙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物 176-2)



使化合物 176-1(700mg)溶於乙醇(6ml)中，並加入濃鹽酸(1.2ml)後，在 50℃攪拌 2 個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以甲醇、乙酸乙酯洗淨，然後以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(420mg)之淡褐色固體。

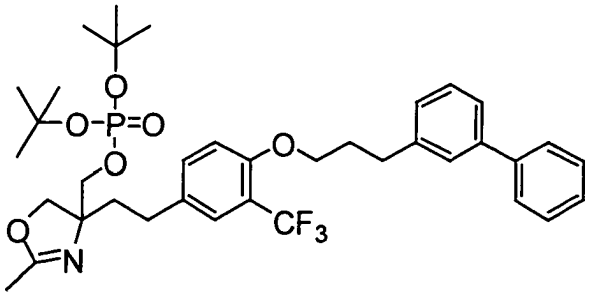
MS(ESI)m／z：514[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.89-1.98(2H、m)、2.60-2.72(2H、m)、3.25(2H、t、J=6.5Hz)、3.69(2H、brs)、3.95-4.02(2H、m)、4.33(2H、t、J=6.5Hz)、7.09(1H、d、J=8.4Hz)、7.40-7.48(5H、m)、7.78-7.81(4H、m)。

實施例177

2-胺基-4-{4-[3-(聯苯-3-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(177-1)4-(2-{4-[3-(聯苯-3-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物177-1)

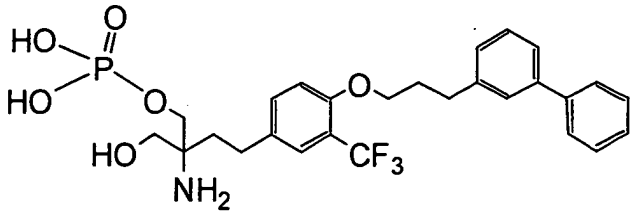


在化合物 79-6(420mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.443ml)、原乙酸三甲酯(0.207ml)後，在 120℃攪拌 2 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫

酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物440mg。在該褐色油狀物(440mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入1H-四唑(115mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.491ml)後，在室溫攪拌2小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5至6M，0.492ml)後，在室溫攪拌30分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(480mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.48(18H、s)、1.82-1.89(2H、m)、2.01(3H、s)、2.10-2.19(2H、m)、2.52-2.70(2H、m)、2.90(2H、t、J=7.4Hz)、3.89-3.92(2H、m)、4.03(2H、t、J=5.9Hz)、4.19(1H、d、J=9.0Hz)、4.33(1H、d、J=9.0Hz)、7.01(1H、d、J=8.5Hz)、7.18(1H、d、J=7.3Hz)、7.27-7.42(7H、m)、7.45(1H、d、J=1.5Hz)、7.49-7.52(2H、m)。

(177-2)2-胺基-4-{4-[3-(聯苯-3-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物177-2)



使化合物177-1(480mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在50℃攪拌3個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣

後，將析出之粉末濾取，並以甲醇、乙酸乙酯洗淨，然後以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(345mg)之白色固體。

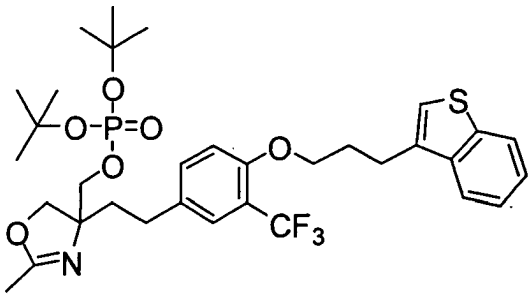
MS(ESI)m／z：554[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.93-2.00(2H、m)、2.10-2.19(2H、m)、2.61-2.72(2H、m)、2.90(2H、t、J=7.4Hz)、3.71(2H、brs)、3.97-4.01(2H、m)、4.04(2H、t、J=5.9Hz)、7.03(1H、d、J=8.5Hz)、7.19(1H、d、J=7.3Hz)、7.28-7.43(7H、m)、7.48-7.52(3H、m)。

實施例178

2-胺基-4-{4-[3-(苯并噻吩-3-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(178-1)4-(2-{4-[3-(苯并噻吩-3-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物178-1)

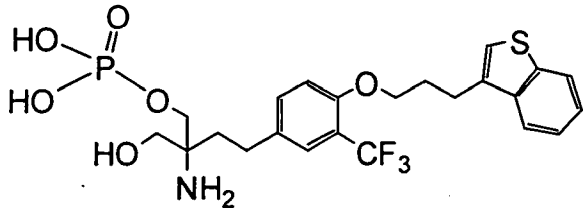


在化合物 80-6(390mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.429ml)、原乙酸三甲酯(0.202ml)後，在 120℃攪拌 2 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 400mg。在該褐色油狀物(400mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈

(2ml)之溶液中加入1H-四唑(112mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.479ml)後，在室溫攪拌2小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5至6M，0.480ml)後，在冰冷下攪拌15分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(460mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.48(18H、s)、1.83-1.89(2H、m)、2.01(3H、s)、2.17-2.24(2H、m)、2.53-2.70(2H、m)、3.09(2H、t、J=7.5Hz)、3.89-3.92(2H、m)、4.10(2H、t、J=5.7Hz)、4.19(1H、d、J=9.0Hz)、4.33(1H、d、J=9.0Hz)、7.03(1H、d、J=8.5Hz)、7.22(1H、brs)、7.30-7.40(3H、m)、7.45(1H、d、J=1.9Hz)、7.79-7.81(1H、m)、7.84-7.86(1H、m)。

(178-2)2-胺基-4-{4-[3-(苯并噻吩-3-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物178-2)



使化合物178-1(460mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在50℃攪拌3個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣

後，將析出之粉末濾取，並以甲醇、乙酸乙酯洗淨，然後以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(335mg)之白色固體。

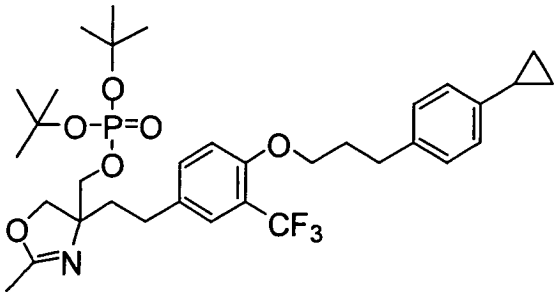
MS(ESI)m／z：534[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.93-2.00(2H、m)、2.16-2.25(2H、m)、2.62-2.78(2H、m)、3.09(2H、t、J=7.5Hz)、3.71(2H、brs)、3.97-4.05(2H、m)、4.10(2H、t、J=5.8Hz)、7.05(1H、d、J=8.5Hz)、7.22(1H、brs)、7.31-7.38(2H、m)、7.43(1H、d、J=8.5Hz)、7.49(1H、brs)、7.79-7.81(1H、m)、7.84-7.86(1H、m)。

實施例179

2-胺基-4-{4-[3-(4-環丙基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(179-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-(4-環丙基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基}乙基)-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物179-1)

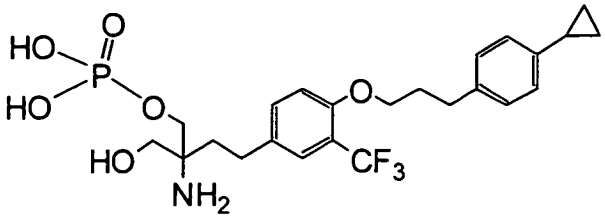


在化合物 81-2(220mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(5.0ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.26ml)、原乙酸三甲酯(0.14ml)後，在 120℃攪拌 3 個半小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之褐色油狀物

在二氯甲烷(3.5ml)與乙腈(2.75ml)之溶液中，並加入1H-四唑(70mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.28ml)後，在室溫攪拌2小時。再在反應液中加入1H-四唑(35mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.14ml)、乙腈(1ml)，在120℃攪拌1個半小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5至6M，0.30ml)後，攪拌1小時。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以二氯甲烷萃取後，將有機層以無水硫酸鈉乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(75mg)之淡黃色油狀物。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ (ppm)：0.60(2H、ddd、J=6.2、4.9、4.6Hz)、0.89(2H、ddd、J=8.5、6.2、4.4Hz)、1.39(18H、s)、1.68-1.80(2H、m)、1.82-1.87(1H、m)、1.90(3H、s)、1.93-2.00(2H、m)、2.45-2.52(1H、m)、2.57-2.63(1H、m)、2.68(2H、t、J=7.4Hz)、3.74-3.82(2H、m)、4.01(2H、t、J=5.9Hz)、4.07(1H、d、J=8.8Hz)、4.11(1H、d、J=8.8Hz)、6.97(2H、d、J=8.0Hz)、7.05(2H、d、J=8.1Hz)、7.11(1H、d、J=8.5Hz)、7.42(1H、d、J=8.4Hz)、7.45(1H、s)。

(179-2)2-胺基-4-{4-[3-(4-環丙基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物179-2)



使化合物 179-1(75mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在 50℃攪拌 3 小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(2ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(45mg)之白色粉末。

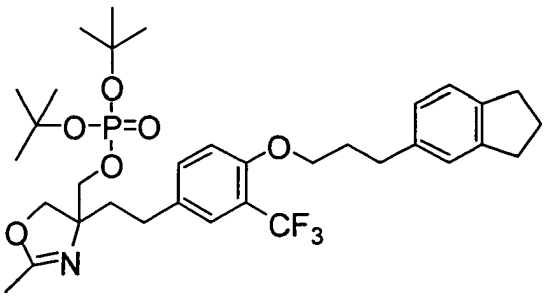
MS(ESI)m／z：518[M+H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：0.61(2H、ddd、J=6.2、5.2、4.3Hz)、0.90(2H、ddd、J=8.4、6.2、4.2Hz)、1.81-1.87(1H、m)、1.94-1.98(2H、m)、2.01-2.08(2H、m)、2.65-2.72(2H、m)、2.76(2H、t、J=7.4Hz)、3.70(2H、s)、3.97-4.03(4H、m)、6.96(2H、d、J=8.5Hz)、7.00-7.07(1H、m)、7.05(2H、d、J=8.0Hz)、7.42(1H、d、J=7.7Hz)、7.47(1H、s)。

實施例180

2-胺基-4-{4-[3-(茚滿-5-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(180-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-(茚滿-5-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物180-1)

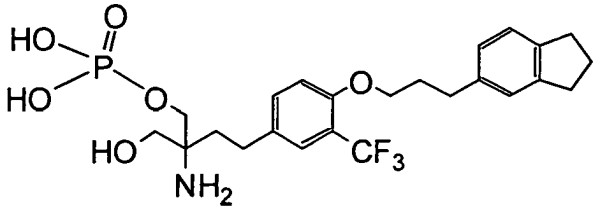


在化合物 82-3(390mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.443ml)、原乙酸三甲酯

(0.207ml)後，在120℃攪拌6小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物410mg。在該褐色油狀物(410mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入1H-四唑(115mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.491ml)後，在室溫攪拌2小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5至6M，0.492ml)後，在室溫攪拌30分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(480mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.48(18H、s)、1.82-1.90(2H、m)、2.02(3H、s)、2.02-2.10(4H、m)、2.52-2.70(2H、m)、2.76(2H、t、J=7.4Hz)、2.83(4H、t、J=7.4Hz)、3.89-3.91(2H、m)、3.99(2H、t、J=6.0Hz)、4.18(1H、d、J=9.0Hz)、4.32(1H、d、J=9.0Hz)、6.92(1H、d、J=7.7Hz)、7.00(1H、d、J=8.4Hz)、7.03(1H、brs)、7.08(1H、d、J=7.7Hz)、7.37(1H、d、J=8.4Hz)、7.43(1H、brs)。

(180-2)2-胺基-4-{4-[3-(茚滿-5-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物180-2)



使化合物 180-1(480mg)溶於乙醇(6ml)中，並加入濃鹽酸(1.2ml)後，在 50℃攪拌 3 個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以甲醇、乙酸乙酯洗淨，然後以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(310mg)之白色固體。

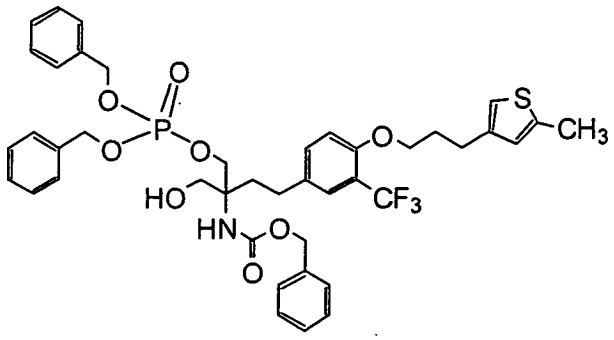
MS(ESI)m／z：518[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.93-2.00(2H、m)、2.01-2.09(4H、m)、2.60-2.72(2H、m)、2.76(2H、t、J=7.4Hz)、2.84(4H、t、J=7.4Hz)、3.70(2H、brs)、3.97-4.03(4H、m)、6.92(1H、d、J=8.1Hz)、7.00-7.04(2H、m)、7.08(1H、d、J=7.6Hz)、7.42(1H、d、J=8.5Hz)、7.47(1H、brs)。

實施例181

2-胺基-4-{4-[3-(2-甲基-4-噻吩基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

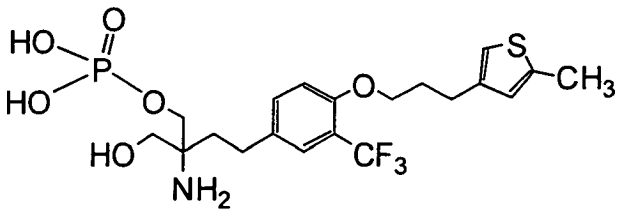
(181-1)(1-(二苯甲基)磷醯基氧基甲基-1-羥基甲基-3-{4-[3-(2-甲基-4-噻吩基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丙基)胺甲酸苯甲酯之合成(化合物181-1)



將化合物 83-5(220mg)、乙酸乙酯(10ml)、飽和碳酸氫鈉水溶液(10ml)、苯甲氧基甲醯氯(0.090ml)在不均勻之

狀態下在室溫攪拌 15 小時。將乙酸乙酯層分離後，將水層以乙酸乙酯萃取，並將萃取所得之乙酸乙酯層與分離出之乙酸乙酯層混合後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，而得到胺之保護體的無色油狀物 250mg。將該無色油狀物(250mg)、焦磷酸四苯甲酯(495mg)、氧化銀(210mg)、碘化四正己銨(438mg)加入甲苯(4ml)、二氯甲烷(4ml)、全氟己烷(4ml)之混合溶劑中後，在室溫攪拌 14 小時。將不溶物濾除後，將溶劑減壓餾去，並以 HPLC 精製，藉此得到目標物(200mg)之無色油狀物。^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.75-1.87(1H、m)、1.90-2.00(1H、m)、2.01-2.10(2H、m)、2.41(3H、s)、2.49-2.58(2H、m)、2.73(2H、t、J=7.4Hz)、3.59(1H、d、J=11.1Hz)、3.69(1H、d、J=11.1Hz)、4.00(2H、t、J=6.0Hz)、4.15-4.21(1H、m)、4.25-4.32(1H、m)、4.99-5.03(6H、m)、6.62(1H、s)、6.71(1H、s)、6.94(1H、d、J=8.5Hz)、7.24-7.38(17H、m)。

(181-2)2-胺基-4-{4-[3-(2-甲基-4-噻吩基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物 181-2)



將化合物 181-1(200mg)溶於乙腈(4ml)中，並添加碘化三甲基矽烷(0.175ml)後，在冰冷下攪拌 2 個半小時。將

反應液減壓濃縮，並加入異丙醇(5ml)後，將生成之固體濾取。將該固體以甲醇甲醇洗淨後，得到目標物(15mg)之淡黃色粉末。

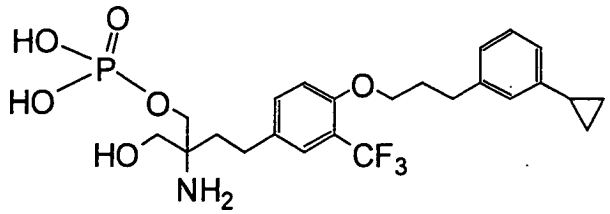
MS(ESI)m／z：498[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.93-1.99(2H、m)、2.00-2.10(2H、m)、2.41(3H、s)、2.62-2.75(4H、m)、3.70(2H、brs)、3.97-4.03(4H、m)、6.62(1H、s)、6.71(1H、s)、7.03(1H、d、J=8.5Hz)、7.43(1H、d、J=8.5Hz)、7.46(1H、brs)。

實施例182

2-胺基-4-{4-[3-(3-環丙基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(182-1)2-胺基-4-{4-[3-(3-環丙基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物182-1)



在化合物 85-2(100mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(2.1ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.11ml)、原乙酸三甲酯(0.06ml)後，在 120℃攪拌 4 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之褐色油狀物在二氯甲烷(1.5ml)與乙腈(1.0ml)之溶液中，並加入 1H-四唑(30mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.12ml)，在室溫攪

拌 1 個半小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.12ml)後，攪拌 1 個半小時。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以二氯甲烷萃取後，將有機層以無水硫酸鈉乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯)精製後，得到 4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-(3-環丙基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基}乙基)-2-甲基-2-噁唑啉之黃色油狀物。使所得之黃色油狀物(95mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在 50℃攪拌 3 小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(2ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(60mg)之白色粉末。

MS(ESI)m／z：518[M+H]

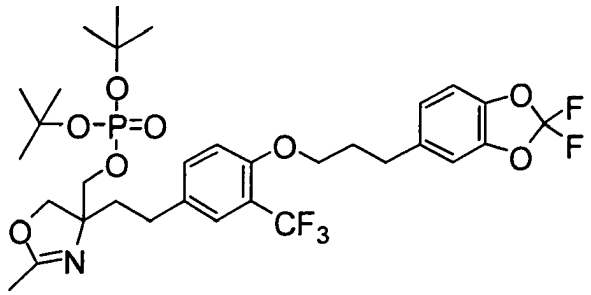
^{1}H-NMR(CD_3OD) δ (ppm)：0.55(2H、ddd、J=6.2、4.8、4.2Hz)、0.88(2H、ddd、J=8.4、6.0、3.9Hz)、1.80-1.84(1H、m)、1.93-1.98(2H、m)、2.01-2.08(2H、m)、2.65-2.72(2H、m)、2.76(2H、t、J=7.4Hz)、3.70(2H、brs)、3.96-4.00(4H、m)、6.86-6.88(2H、m)、6.94(1H、d、J=7.7Hz)、7.00(1H、d、J=8.4Hz)、7.11(1H、t、J=7.5Hz)、7.42(1H、d、J=8.6Hz)、7.48(1H、s)。

實施例183

2-胺基-4-{4-[3-(2,2-二氟-1,3-苯并二噁茂-5-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(183-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-

(2,2-二氟-1,3-苯并二噁茂-5-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物183-1)

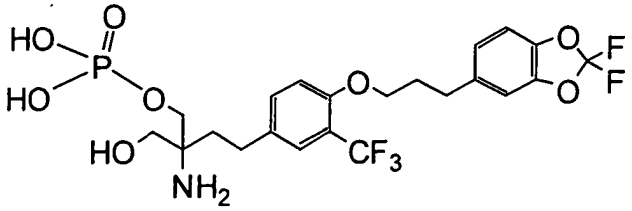


在化合物 87-5(400mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.420ml)、原乙酸三甲酯(0.197ml)後，在 120℃攪拌 4 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 440mg。在該褐色油狀物(440mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(109mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.467ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.468ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(560mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD) δ (ppm)：1.48(18H、s)、1.82-1.89(2H、m)、2.01(3H、s)、2.03-2.12(2H、m)、2.52-2.70(2H、m)、2.85(2H、t、J=7.5Hz)、3.89-3.91(2H、m)、4.01(2H、t、J=5.9Hz)、4.18(1H、d、J=9.0Hz)、4.32(1H、d、J=9.0Hz)、

6.96-7.08(4H、m)、7.39(1H、d、J=8.5Hz)、7.44(1H、brs)。

(183-2)2-胺基-4-{4-[3-(2,2-二氟-1,3-苯并二噁茂-5-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物 183-2)



使化合物 183-1(560mg)溶於乙醇(6ml)中，並加入濃鹽酸(1.2ml)後，在 50℃攪拌 3 個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以甲醇、乙酸乙酯洗淨，然後以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(350mg)之淡褐色固體。

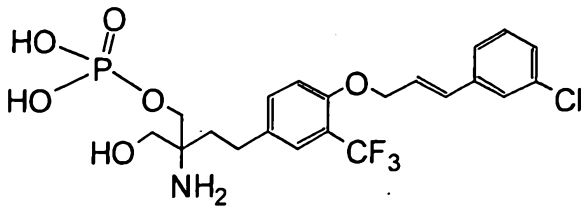
MS(ESI)m／z：558[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.93-1.99(2H、m)、2.00-2.09(2H、m)、2.65-2.80(2H、m)、2.85(2H、brs)、3.71(2H、brs)、3.92-4.10(4H、m)、6.90-7.12(4H、m)、7.39-7.50(2H、m)。

實施例184

2-胺基-4-{4-[3-(3-氯苯基)烯丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(184-1)2-胺基-4-{4-[3-(3-氯苯基)烯丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物 184-1)



在化合物 89-2(200mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(5.0ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.22ml)、原乙酸三甲酯(0.12ml)後，在 120℃攪拌 6 個半小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之褐色油狀物在二氯甲烷(2.8ml)與乙腈(2.25ml)之溶液中，並加入 1H-四唑(60mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.24ml)後，在室溫攪拌 1 個半小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.26ml)後，攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以二氯甲烷萃取後，將有機層以無水硫酸鈉乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯)精製後，得到 4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-(3-氯苯基)烯丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-甲基-2-噁唑啉之黃色油狀物。使所得之黃色油狀物溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(3ml)後，在 50℃攪拌 4 小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(2ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以甲醇與二乙醚洗淨，藉此得到目標物(105mg)之白色粉末。

MS(ESI)m／z：510[M＋H]

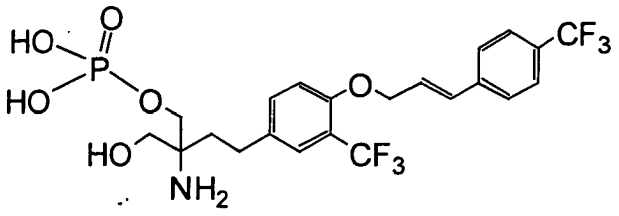
^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.94-2.01(2H、m)、2.63-2.73(2H、

m)、3.70(2H、s)、3.96-4.04(2H、m)、4.82(2H、dd、J=5.3、1.2Hz)、6.48(1H、dt、15.8、5.3Hz)、6.75(1H、d、J=15.8Hz)、7.16(1H、d、J=8.4Hz)、7.24(1H、d、J=7.8Hz)、7.30(1H、t、J=7.8Hz)、7.35(1H、d、J=7.8Hz)、7.43(1H、s)、7.46(1H、d、J=8.6Hz)、7.50(1H、s)。

實施例185

2-胺基-2-(磷醯基氧基甲基)-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)烯丙氧基]苯基}丁醇

(185-1)2-胺基-2-(磷醯基氧基甲基)-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)烯丙氧基]苯基}丁醇之合成(化合物185-1)



在化合物 92-2(290mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(5.8ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.30ml)、原乙酸三甲酯(0.16ml)後，在 120℃攪拌 2 個半小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。在所得之褐色固體之二氯甲烷(3.8ml)與乙腈(3.2ml)之溶液中，加入 1H-四唑(81mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.32ml)後，在室溫攪拌 1 個半小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.35ml)後，攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以二氯甲烷

萃取後，將有機層以無水硫酸鈉乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯)精製後，得到 4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-2-甲基-4-(2-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)烯丙氧基]}乙基)-2-噁唑啉之黃色油狀物。使所得之黃色油狀物溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在50℃攪拌3個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(2ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以甲醇與二乙醚洗淨，藉此得到目標物(170mg)之白色粉末。

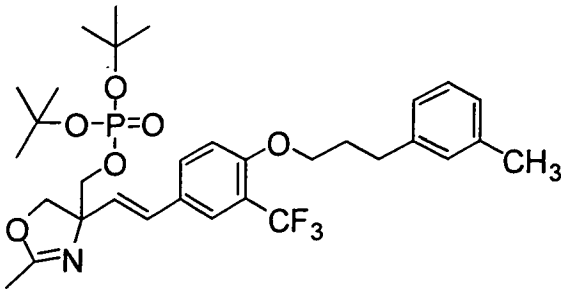
MS(ESI)m／z：544[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.92-1.99(2H、m)、2.66-2.75(2H、m)、3.70(2H、s)、3.94-4.02(2H、m)、4.84-4.85(2H、m)、6.60(1H、dt、16.2、5.2Hz)、6.86(1H、d、J=16.1Hz)、7.16(1H、d、J=8.5Hz)、7.47(1H、dd、J=8.5、1.8Hz)、7.50(1H、d、J=2.2Hz)、7.61(4H、s)。

實施例186

(E)-2-胺基-4-{4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)-3-丁烯醇

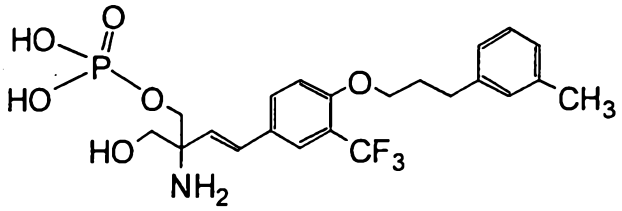
(186-1)(E)-4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-2-甲基-4-(2-{4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙烯基)-2-噁唑啉之合成(化合物186-1)



在化合物 93-10(280mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.338ml)、原乙酸三甲酯(0.159ml)後，在 120℃攪拌 4 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 320mg。在該褐色油狀物(320mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(88mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.377ml)後，在室溫攪拌 1 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.378ml)後，在冰冷下攪拌 10 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(370mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.48(18H、s)、2.05(3H、s)、2.05-2.10(2H、m)、2.28(3H、s)、2.77(2H、t、J=7.5Hz)、3.94-4.05(4H、m)、4.23(1H、d、J=8.9Hz)、4.50(1H、d、J=8.9Hz)、6.31(1H、d、J=16.2Hz)、6.42(1H、d、J=16.2Hz)、6.96-6.98(2H、m)、7.01(1H、s)、7.06(1H、d、J=8.7Hz)、7.12(1H、t、J=7.6Hz)、7.60(1H、d、J=8.7Hz)、7.65(1H、brs)。

(186-2)(E)-2-胺基-4-{4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)-3-丁烯醇之合成(化合物 186-2)



使化合物 186-1(370mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在 50℃攪拌 3 個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以甲醇、乙酸乙酯洗淨，然後以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(180mg)之淡黃色固體。

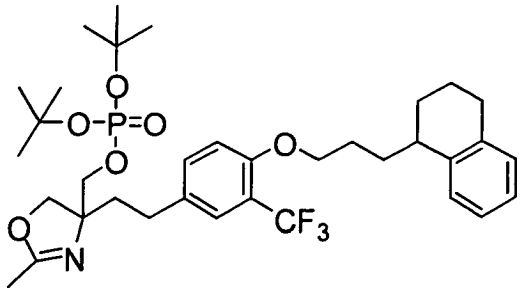
MS(ESI)m／z：490[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：2.04-2.11(2H、m)、2.27(3H、s)、2.77(2H、t、J=7.4Hz)、3.75(1H、d、J=11.7Hz)、3.84(1H、d、J=11.7Hz)、3.99-4.06(3H、m)、4.09-4.14(1H、m)、6.23(1H、d、J=16.6Hz)、6.76(1H、d、J=16.6Hz)、6.95-6.99(2H、m)、7.01(1H、s)、7.07-7.15(2H、m)、7.65(1H、t、J=8.6Hz)、7.69(1H、d、J=1.4Hz)。

實施例187

2-胺基-2-(磷醯基氧基甲基)-4-{4-[3-(1,2,3,4-四氫萘-1-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁醇

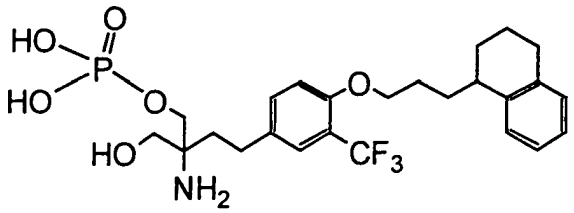
(187-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-2-甲基-4-(2-{4-[3-(1,2,3,4-四氫萘-1-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-噁唑啉之合成(化合物187-1)



在化合物 94-4(230mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.235ml)、原乙酸三甲酯(0.119ml)後，在 120℃攪拌 1 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 220mg。在該褐色油狀物(220mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(64mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.275ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.276ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(280mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD) δ (ppm)：1.48(18H、s)、1.70-1.92(10H、m)、2.01(3H、s)、2.52-2.70(2H、m)、2.71-2.79(2H、m)、2.83(1H、brs)、3.86-3.90(2H、m)、4.03-4.08(2H、m)、4.18(1H、d、J=8.8Hz)、4.32(1H、d、J=8.8Hz)、6.98-7.06(4H、m)、7.15(1H、d、J=7.0Hz)、7.37(1H、d、J=8.8Hz)、7.41(1H、brs)。

(187-2)2-胺基-2-(磷醯基氧基甲基)-4-{4-[3-(1,2,3,4-四氫萘-1-基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁醇之合成(化合物 187-2)



使化合物 187-1(280mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在 50℃攪拌 3 個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以乙酸乙酯與二乙醚洗淨，藉此得到目標物(190mg)之白色固體。

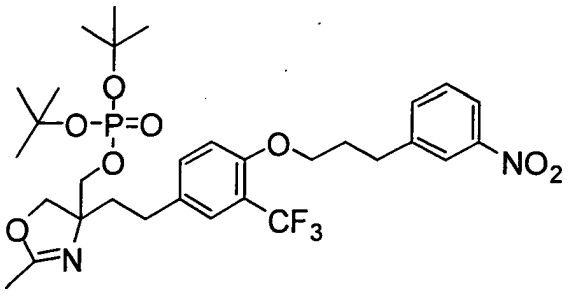
MS(ESI)m／z：532[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.70-1.89(4H、m)、1.90-2.00(6H、m)、2.60-2.78(4H、m)、2.82(1H、brs)、3.70(2H、brs)、3.96-4.02(2H、m)、4.08(2H、brs)、7.01-7.08(4H、m)、7.15(1H、d、J=6.9Hz)、7.43(1H、d、J=8.4Hz)、7.46(1H、brs)。

實施例188

2-胺基-4-{4-[3-(3-硝苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(188-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-2-甲基-4-(2-{4-[3-(3-硝苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-噁唑啉之合成(化合物188-1)

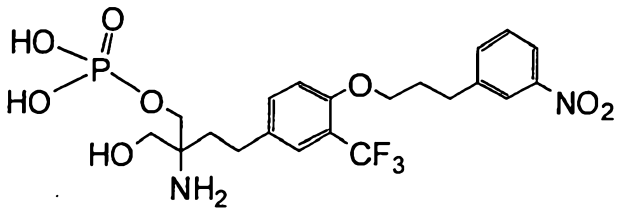


在化合物 95-4(310mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.349ml)、原乙酸三甲酯(0.164ml)後，在 120℃攪拌 2 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 330mg。在該褐色油狀物(330mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(91mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.389ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.390ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(390mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.48(18H、s)、1.82-1.89(2H、m)、2.01(3H、s)、2.10-2.19(2H、m)、2.52-2.70(2H、m)、2.97(2H、t、J=7.5Hz)、3.89-3.92(2H、m)、4.05(2H、t、J=5.9Hz)、4.18(1H、d、J=9.0Hz)、4.32(1H、d、J=9.0Hz)、7.03(1H、d、J=8.5Hz)、7.38(1H、dd、J=8.5、1.6Hz)、7.44(1H、d、J=1.6Hz)、7.52(1H、t、J=7.8Hz)、7.63(1H、

d、J=7.8Hz)、8.07(1H、d、J=8.5Hz)、8.09(1H、brs)。

(188-2)2-胺基-4-{4-[3-(3-硝苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物 188-2)



使化合物 188-1(390mg)溶於乙醇(6ml)中，並加入濃鹽酸(1.2ml)後，在 50℃攪拌 3 個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以甲醇、乙酸乙酯洗淨，然後以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(260mg)之淡褐色固體。

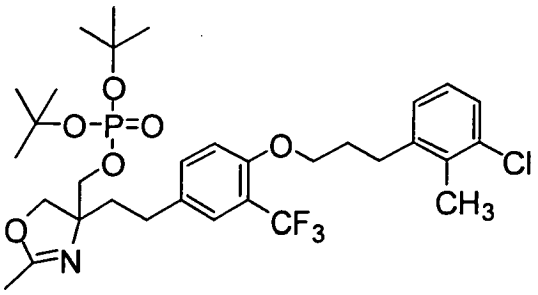
MS(ESI)m／z：523[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.93-1.99(2H、m)、2.10-2.13(2H、m)、2.64-2.72(2H、m)、2.97(2H、t、J=7.5Hz)、3.71(2H、brs)、3.99-4.07(4H、m)、7.05(1H、d、J=8.6Hz)、7.43(1H、d、J=8.6Hz)、7.49(1H、brs)、7.52(1H、t、J=7.6Hz)、7.63(1H、d、J=7.6Hz)、8.07(1H、d、J=8.6Hz)、8.09(1H、brs)。

實施例189

2-胺基-4-{4-[3-(3-氯-2-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(189-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-(3-氯-2-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物189-1)

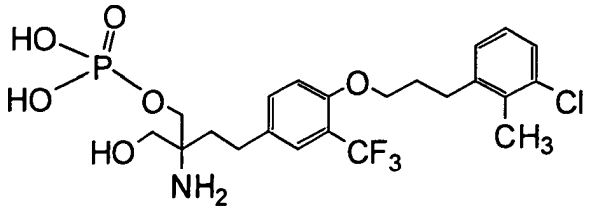


在化合物 54-4(420mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(8.7ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.45ml)、原乙酸三甲酯(0.24ml)後，在 120℃攪拌 4 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之褐色油狀物在二氯甲烷(5.8ml)與乙腈(4.5ml)之溶液中，並加入 1H-四唑(120mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.48ml)後，在室溫攪拌 3 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.52ml)後，攪拌 1 小時。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以二氯甲烷萃取後，將有機層以無水硫酸鈉乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(352mg)之淡黃色油狀物。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.40(18H、s)、1.68-1.82(2H、m)、1.90(3H、s)、1.93(2H、dd、J=9.6、3.4Hz)、2.30(3H、s)、2.46-2.54(1H、m)、2.62(1H、td、J=11.3、5.4Hz)、2.81(2H、t、J=7.6Hz)、3.75-3.82(2H、m)、4.06-4.09(3H、m)、4.12(1H、d、J=8.8Hz)、7.11-7.16(3H、m)、7.27(1H、dd、J=6.2、3.2Hz)、7.44-7.46(1H、m)、7.46(1H、s)。

(189-2)2-胺基-4-{4-[3-(3-氯-2-甲基苯基)丙氧基]-3-

三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物189-2)



使化合物 189-1(352mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在 50℃攪拌 3 小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(2ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(216mg)之白色粉末。

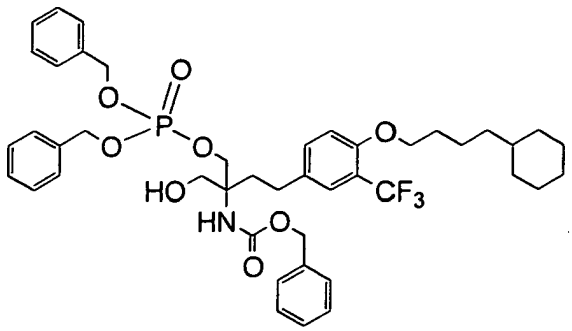
MS(ESI)m／z：526[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.93-2.06(4H、m)、2.64-2.71(2H、m)、2.90(2H、t、J=7.9Hz)、3.70(2H、s)、3.97(2H、t、J=5.8Hz)、4.06(2H、t、J=5.7Hz)、7.04(1H、d、J=7.8Hz)、7.07-7.10(2H、m)、7.20(1H、d、J=4.0Hz)、7.44(1H、d、J=8.8Hz)、7.49(1H、s)。

實施例190

2-胺基-4-[4-(4-環己基丁氧基)-3-三氟甲基苯基]-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(190-1){1-(二苯甲基)磷醯基氧基甲基-3-[4-(4-環己基丁氧基)-3-三氟甲基苯基]-1-羥基甲基丙基}胺甲酸苯甲酯之合成(化合物190-1)

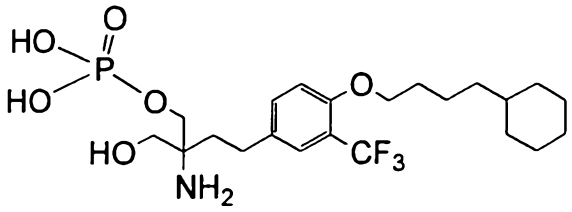


將化合物3-9(330mg)、乙酸乙酯(5ml)、飽和碳酸氫鈉水溶液(5ml)、苯甲氧基甲醯氯(0.134ml)在不均勻之狀態下在室溫攪拌6小時。再在反應液中加入苯甲氧基甲醯氯(0.074ml)後，在不均勻之狀態下在室溫攪拌2小時。將乙酸乙酯層分離後，將水層以乙酸乙酯萃取。將萃取所得之乙酸乙酯層與分離出之乙酸乙酯層混合後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。依矽膠管柱層析法精製(己烷：乙酸乙酯=1：3至1：4)後，得到胺之保護體的無色油狀物120mg。將該無色油狀物(120mg)、焦磷酸四苯甲酯(237mg)、氧化銀(102mg)、碘化四正己銨(212mg)加入甲苯(4ml)、二氯甲烷(4ml)、全氟己烷(4ml)之混合溶劑中後，在室溫攪拌15小時。將不溶物濾除後，將溶劑減壓餾去，並以HPLC精製，藉此得到目標物(90mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：0.85-0.96(2H、m)、1.28-1.31(6H、m)、1.47-1.55(2H、m)、1.66-1.89(8H、m)、1.90-2.01(1H、m)、2.49-2.59(2H、m)、3.59(1H、d、J=11.2Hz)、3.69(1H、d、J=11.2Hz)、4.02(2H、t、J=6.2Hz)、4.15-4.21(1H、m)、4.25-4.34(1H、m)、4.99-5.03(6H、m)、6.98(1H、d、

J=8.6Hz)、7.22-7.34(17H、m)。

(190-2)2-胺基-4-[4-(4-環己基丁氧基)-3-三氟甲基苯基]-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物190-2)



將化合物190-1(90mg)溶於甲醇(5ml)中，並加入10%鈀碳(45mg)後，將反應容器以氫氣取代。在室溫攪拌4小時後，將反應容器以氮氣取代，並將反應液過濾。將濾液濃縮後，得到目標物(15.0mg)之白色粉末。

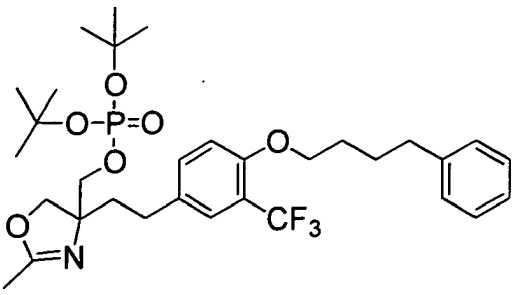
MS(ESI)m／z：498[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：0.85-0.96(2H、m)、1.15-1.32(6H、m)、1.46-1.58(2H、m)、1.63-1.80(7H、m)、1.81-1.94(2H、m)、2.65-2.72(2H、m)、3.64(1H、d、J=11.7Hz)、3.68(1H、d、J=11.7Hz)、3.85-3.98(2H、m)、4.04(2H、t、J=6.2Hz)、7.05(1H、d、J=8.3Hz)、7.39-7.44(2H、m)。

實施例191

2-胺基-4-[4-(4-苯基丁氧基)-3-三氟甲基苯基]-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(191-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-2-甲基-4-{2-[4-(4-苯基丁氧基)-3-三氟甲基苯基]乙基}-2-噁唑啉之合成(化合物191-1)

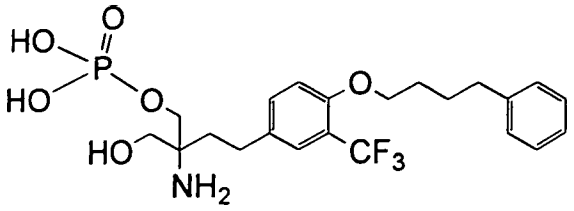


在化合物 4-2(290mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.349ml)、原乙酸三甲酯(0.125ml)後，在 120℃攪拌 6 個半小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 270mg。在該褐色油狀物(270mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(87mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.371ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入間氯過氧苯甲酸(25%含水物，329mg)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(260mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD) δ (ppm)：1.48(18H、s)、1.81(6H、brs)、2.00(3H、s)、2.51-2.71(4H、m)、3.90(2H、brs)、4.05(2H、brs)、4.17(1H、d、J=9.0Hz)、4.32(1H、d、J=9.0Hz)、7.04(1H、d、J=8.2Hz)、7.10-7.20(3H、m)、7.21-7.27(2H、m)、7.36-7.41(2H、m)。

(191-2)2-胺基-4-[4-(4-苯基丁氧基)-3-三氟甲基苯

基]-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物 191-2)



使化合物 191-1(260mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在 50℃攪拌 3 小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以乙酸乙酯與二乙醚洗淨，藉此得到目標物(92.2mg)之淡黃色固體。

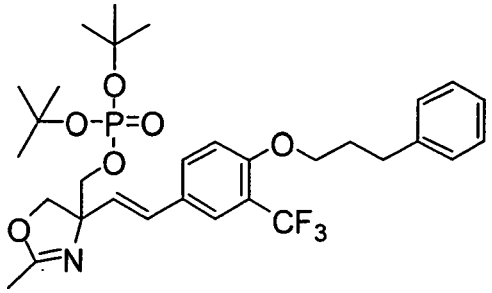
MS(ESI)m／z：492[M+H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.79-1.84(4H、m)、1.92-1.99(2H、m)、2.64-2.72(4H、m)、3.70(2H、brs)、3.95-4.02(2H、m)、4.06(2H、brs)、7.05(1H、d、J=8.4Hz)、7.11-7.19(3H、m)、7.21-7.27(2H、m)、7.41-7.44(2H、m)。

實施例192

(E)-2-胺基-4-[4-(3-苯基丙氧基)-3-三氟甲基苯基]-2-(磷醯基氧基甲基)-3-丁烯醇

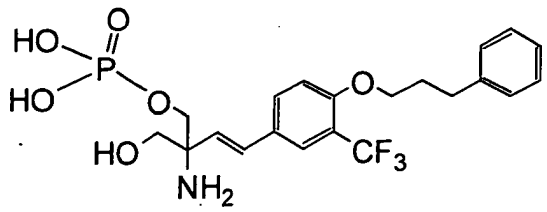
(192-1)(E)-4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-2-甲基-4-{2-[4-(3-苯基丙氧基)-3-三氟甲基苯基]乙烯基}-2-噁唑啉之合成(化合物192-1)



在化合物 100-2(300mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.374ml)、原乙酸三甲酯(0.174ml)後，在 120℃攪拌 2 個半小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 300mg。在該褐色油狀物(300mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(97mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.413ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.414ml)後，在冰冷下攪拌 10 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(400mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.48(18H、s)、2.05(3H、s)、2.05-2.12(2H、m)、2.82(2H、t、J=7.5Hz)、3.94-4.06(4H、m)、4.23(1H、d、J=8.9Hz)、4.50(1H、d、J=8.9Hz)、6.31(1H、d、J=16.2Hz)、6.42(1H、d、J=16.2Hz)、7.06(1H、d、J=8.6Hz)、7.15-7.20(3H、m)、7.23-7.27(2H、m)、7.60(1H、d、J=8.6Hz)、7.65(1H、brs)。

(192-2)(E)-2-胺基-4-[4-(3-苯基丙氧基)-3-三氟甲基苯基]-2-(磷醯基氧基甲基)-3-丁烯醇之合成(化合物 192-2)



使化合物 192-1(400mg)溶於乙醇(6ml)中，並加入濃鹽酸(1.2ml)後，在 50℃攪拌 3 個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以甲醇、乙酸乙酯洗淨，然後以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(230mg)之淡褐色固體。

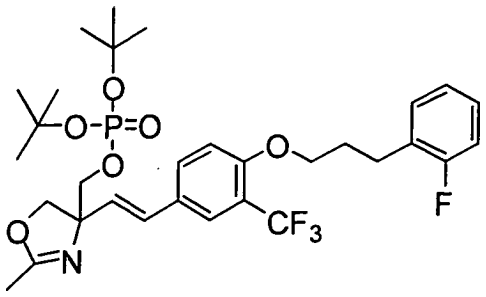
MS(ESI)m／z：476[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：2.04-2.12(2H、m)、2.82(2H、t、J=7.5Hz)、3.76(1H、d、J=11.7Hz)、3.84(1H、d、J=11.7Hz)、4.00-4.07(3H、m)、4.10-4.14(1H、m)、6.23(1H、d、J=16.7Hz)、6.76(1H、d、J=16.7Hz)、7.08(1H、d、J=8.7Hz)、7.13-7.20(3H、m)、7.23-7.27(2H、m)、7.65(1H、dd、J=8.7、1.5Hz)、7.69(1H、brs)。

實施例193

(E)-2-胺基-4-{4-[3-(2-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)-3-丁烯醇

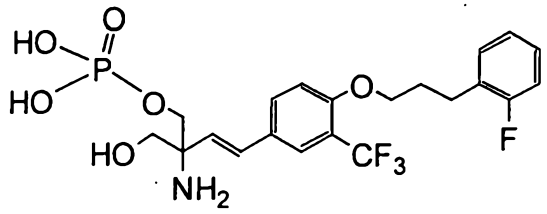
(193-1)(E)-4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-(2-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙烯基)-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物193-1)



在化合物 101-2(290mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.347ml)、原乙酸三甲酯(0.162ml)後，在 120℃攪拌 1 個半小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 300mg。在該褐色油狀物(300mg)之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(90mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.383ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.384ml)後，在冰冷下攪拌 10 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：4 至僅乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(370mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD) δ (ppm)：1.49(18H、s)、2.05(3H、s)、2.05-2.11(2H、m)、2.87(2H、t、J=7.5Hz)、3.94-4.09(4H、m)、4.23(1H、d、J=8.8Hz)、4.50(1H、d、J=8.8Hz)、6.32(1H、d、J=16.2Hz)、6.64(1H、d、J=16.2Hz)、7.00-7.10(3H、m)、7.17-7.23(2H、m)、7.61(1H、d、J=8.7Hz)、7.65(1H、brs)。

(193-2)(E)-2-胺基-4-{4-[3-(2-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)-3-丁烯醇之合成(化合物193-2)



使化合物 193-1(370mg)溶於乙醇(6ml)中，並加入濃鹽酸(1.2ml)後，在 50℃攪拌 3 個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(5ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以甲醇、乙酸乙酯洗淨，然後以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(150mg)之淡褐色固體。

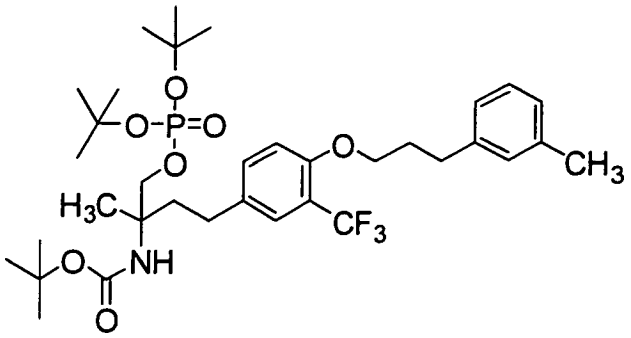
MS(ESI)m／z：494[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：2.04-2.12(2H、m)、2.87(2H、t、J=7.5Hz)、3.76(1H、d、J=11.7Hz)、3.84(1H、d、J=11.7Hz)、4.00-4.16(4H、m)、6.23(1H、d、J=16.6Hz)、6.76(1H、d、J=16.6Hz)、7.00-7.12(3H、m)、7.17-7.23(2H、m)、7.66(1H、d、J=8.6Hz)、7.69(1H、brs)。

實施例 194

磷酸單(2-胺基-2-甲基-4-{4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁基)酯

(194-1)[1-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-1-甲基-3-{4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丙基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 194-1)

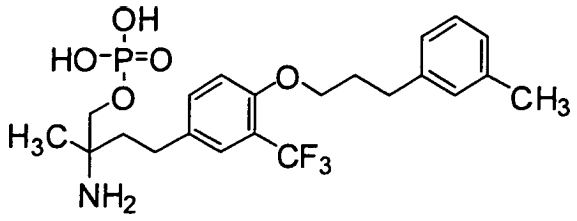


在化合物104-2(300mg)之甲醇(10ml)溶液中加入三乙胺(0.291ml)與二碳酸二-第三丁酯(301mg)後，在室溫攪拌22小時。再在反應液中加入二碳酸二-第三丁酯(100mg)後，在室溫攪拌4小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。在所得之殘渣之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入1H-四唑(97mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.413ml)後，在室溫攪拌2小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5至6M，0.414ml)後，在室溫攪拌15分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：1至1：2)精製，藉此得到目標物(460mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.36(3H、s)、1.45(9H、s)、1.49(18H、s)、1.70-1.78(1H、m)、2.00-2.16(3H、m)、2.28(3H、s)、2.58-2.66(2H、m)、2.77(2H、t、J=7.5Hz)、3.95-3.99(1H、m)、4.00(2H、t、J=5.9Hz)、4.09-4.12(1H、m)、6.95-7.00(4H、m)、7.12(1H、t、J=7.5Hz)、7.36(1H、dd、

J=8.5、1.8Hz)、7.41(1H、d、J=1.8Hz)。

(194-2)磷酸單(2-胺基-2-甲基-4-{4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁基)酯之合成(化合物 194-2)



使化合物 194-1(460mg)溶於二氯甲烷(6ml)中，並加入含有氯化氫之二噁烷(4mol／l，3ml)後，在室溫攪拌 3 小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(3ml)、二乙醚(3ml)、環氧丙烷(7ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以異丙醇洗淨，藉此得到目標物(210mg)之白色固體。

MS(ESI)m／z：476[M＋H]

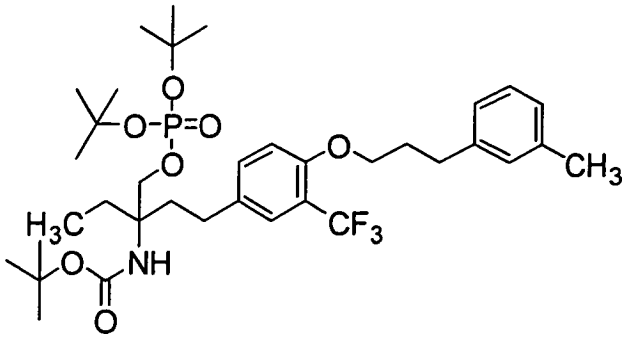
^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.38(3H、s)、1.82-1.90(1H、m)、1.96-2.09(3H、m)、2.28(3H、s)、2.60-2.69(2H、m)、2.77(2H、t、J=7.6Hz)、3.85(1H、dd、J=5.3、11.5Hz)、3.94(1H、dd、J=5.8、11.5Hz)、4.01(2H、t、J=5.8Hz)、6.95-6.98(2H、m)、7.00-7.04(2H、m)、7.12(1H、t、J=7.5Hz)、7.22(1H、dd、J=8.5、1.8Hz)、7.41(1H、d、J=1.8Hz)。

實施例 195

磷酸單(2-胺基-2-乙基-4-{4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁基)酯

(195-1)[1-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-1-乙基-3-{4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丙基]胺甲酸

第三丁酯之合成(化合物 195-1)

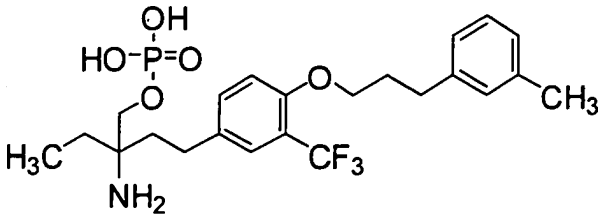


在化合物 105-2(310mg)之甲醇(10ml)溶液中加入三乙胺(0.294ml)與二碳酸二-第三丁酯(306mg)後，在室溫攪拌 23 小時。再在反應液中加入二碳酸二-第三丁酯(200mg)後，在室溫攪拌 4 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。在所得之殘渣之二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之溶液中加入 1H-四唑(98mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.419ml)後，在室溫攪拌 1 個半小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.420ml)後，在室溫攪拌 15 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=1：1 至 1：2)精製，藉此得到目標物(520mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：0.91(3H、t、J=7.4Hz)、1.45(9H、s)、1.50(18H、s)、1.65-1.90(3H、m)、1.91-2.15(3H、m)、2.27(3H、s)、2.57(2H、t、J=8.6Hz)、2.77(2H、t、J=7.5Hz)、4.00(2H、t、J=5.9Hz)、4.05-4.10(2H、m)、

6.95-7.00(4H、m)、7.12(1H、t、J=7.5Hz)、7.35(1H、d、J=8.5Hz)、7.40(1H、d、J=1.8Hz)。

(195-2)磷酸單(2-胺基-2-乙基-4-{4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁基)酯之合成(化合物 195-2)



使化合物 195-1(520mg)溶於二氯甲烷(6ml)中，並加入含有氯化氫之二噁烷(4mol／l，3ml)後，在室溫攪拌 2 個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(3ml)、二乙醚(3ml)、環氧丙烷(7ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以異丙醇洗淨，藉此得到目標物(80mg)之白色固體。

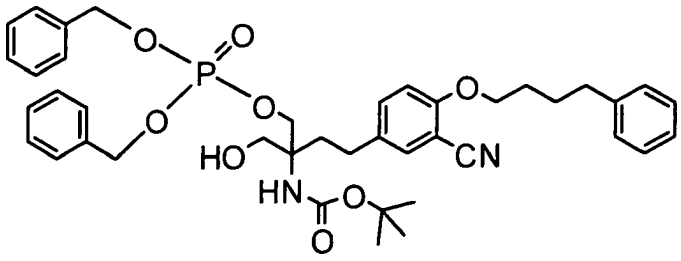
MS(ESI)m／z：490[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.03(3H、t、J=7.5Hz)、1.70-2.01(4H、m)、2.07-2.19(2H、m)、2.56-2.75(2H、m)、2.77(2H、t、J=7.5Hz)、3.89-3.97(2H、m)、4.01(2H、t、J=6.0Hz)、6.95-6.98(2H、m)、7.00-7.03(2H、m)、7.12(1H、t、J=7.5Hz)、7.42(1H、dd、J=8.6、1.8Hz)、7.46(1H、brs)。

實施例196

2-胺基-4-[3-氰基-4-(4-苯基丁氧基)苯基]-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

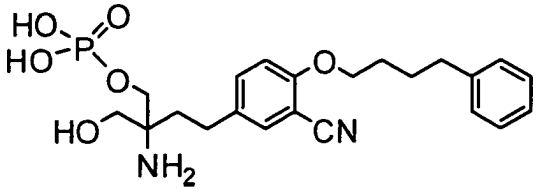
(196-1){1-(二苯甲基)磷醯基氧基甲基-3-[3-氰基-4-(4-苯基丁氧基)苯基]-1-(羥基甲基)丙基}胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 196-1)



將化合物 2-3(103mg)溶於乙醇(2ml)中，並加入對甲苯磺酸一水合物(35.0mg)後，在室溫攪拌 15 小時。在反應液中加入水後，以飽和碳酸氫鈉水溶液中和，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥。將溶劑餾去後，將所得之殘渣溶於二氯甲烷(2ml)與甲苯(2ml)之混合溶劑中，並加入全氟己烷(2ml)、氧化銀(94.0mg)、焦磷酸四苯甲酯(218mg)後，在室溫攪拌下。5 分鐘後，加入碘化四正己銨(195mg)，再攪拌 19 小時。將不溶物濾除後，將溶劑餾去，並以矽膠層析法與 HPLC 精製後，得到目標物(84.0mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ(ppm)：1.43(9H、s)、1.84-1.86(4H、m)、1.92-2.06(2H、m)、2.39-2.53(2H、m)、2.70(2H、t、J=6.8Hz)、3.47-3.58(2H、m)、3.97-4.09(4H、m)、4.79(1H、s)、5.00-5.06(4H、m)、6.80(1H、d、J=8.4Hz)、7.17-7.21(4H、m)、7.25-7.28(3H、m)、7.30-7.31(10H、m)。

(196-2)2-胺基-4-[3-氰基-4-(4-苯基丁氧基)苯基]-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物 196-2)



將化合物 196-1(83.0mg)溶於乙腈(2ml)中，並添加碘

化鈉(85.0mg)、氯三甲基矽烷(62.0mg)後，在室溫攪拌 3 小時。添加水與乙酸乙酯，並照射超音波後，將生成之固體濾取。將該固體以水與乙酸乙酯洗淨，再以甲醇洗淨後，得到目標物(29.0mg)之白色粉末。

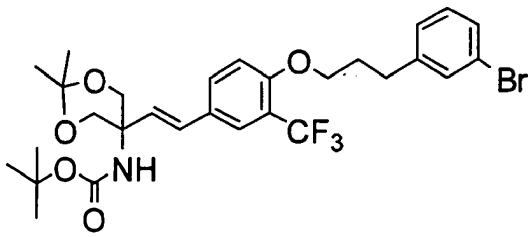
MS(ESI)m／z：449[M+H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.46-1.50(2H、m)、1.82-1.85(6H、m)、2.63-2.65(2H、m)、3.67-3.71(2H、m)、3.96-3.98(2H、m)、4.10-4.12(2H、m)、7.05-7.09(1H、m)、7.14-7.15(1H、m)、7.19-7.26(4H、m)、7.45-7.50(2H、m)。

實施例197

(E)-2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-溴苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙烯基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(197-1)(E)-[5-(2-{4-[3-(3-溴苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙烯基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物197-1)

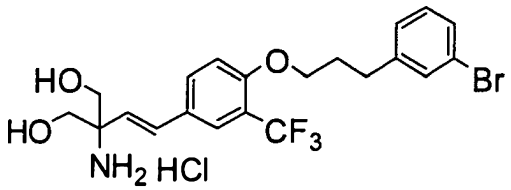


使化合物 93-8(205mg)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(5ml)中，並加入碳酸鉀(207mg)、化合物 40-3(165mg)後，在 70℃攪拌 1 個半小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠層析法精製，藉此得

到目標物(290mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.45(9H、s)、1.47(3H、s)、1.49(3H、s)、2.07-2.14(2H、m)、2.81(2H、t、J=7.6Hz)、3.90(2H、d、J=11.4Hz)、3.96-4.02(4H、m)、5.22(1H、brs)、6.12(1H、d、J=16.4Hz)、6.49(1H、d、J=16.4Hz)、6.87(1H、d、J=8.6Hz)、7.10-7.16(2H、m)、7.31-7.36(2H、m)、7.44(1H、dd、J=8.6、1.8Hz)、7.57(1H、brd、J=1.6Hz)。

(197-2)(E)-2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-溴苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙烯基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物197-2)



使化合物197-1(290mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在80℃攪拌1小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(200mg)之白色粉末。

MS(ESI)m／z：459

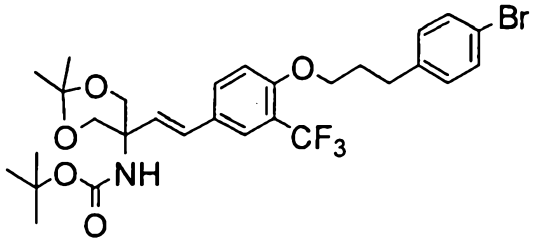
^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：2.00-2.08(2H、m)、2.75(2H、t、J=7.5Hz)、3.58-3.66(4H、m)、4.09(2H、t、J=6.0Hz)、5.44(2H、t、J=5.2Hz)、6.24(1H、d、J=16.6Hz)、6.69(1H、d、J=16.6Hz)、7.19-7.28(2H、m)、7.38-7.42(3H、m)、7.62-7.66(2H、m)、7.98(3H、brs)。

實施例198

(E)-2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-溴苯基)丙氧基]-3-三氟甲基

苯基}乙烯基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

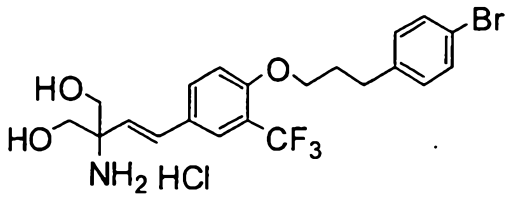
(198-1)(E)-[5-(2-{4-[3-(4-溴苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙烯基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物198-1)



使化合物93-8(400mg)溶於N,N-二甲基甲醯胺(10ml)中，並加入碳酸鉀(397mg)、化合物41-3(359mg)後，在70℃攪拌1小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(700mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.45(9H、s)、1.47(3H、s)、1.49(3H、s)、2.07-2.15(2H、m)、2.77-2.81(2H、m)、3.90(2H、d、J=11.4Hz)、3.96-4.00(4H、m)、5.21(1H、brs)、6.12(1H、d、J=16.4Hz)、6.49(1H、d、J=16.4Hz)、6.85(1H、d、J=8.6Hz)、7.05-7.09(2H、m)、7.38-7.45(3H、m)、7.57(1H、brd、J=1.6Hz)。

(198-2)(E)-2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-溴苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙烯基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物198-2)



使化合物 198-1(700mg)溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 1 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(470mg)之淡黃色粉末。

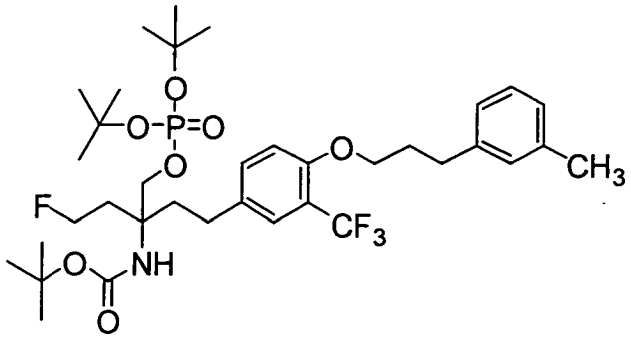
MS(ESI)m／z：459

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.98-2.05(2H、m)、2.72(2H、t、J=7.5Hz)、3.58-3.67(4H、m)、4.08(2H、t、J=6.1Hz)、5.46(2H、t、J=5.3Hz)、6.24(1H、d、J=16.8Hz)、6.70(1H、d、J=16.8Hz)、7.17(2H，d、J=8.4Hz)、7.26(1H，d、J=8.6Hz)、7.45-7.48(2H、m)、7.61-7.65(2H、m)、8.07(3H、brs)。

實施例 199

磷酸單[2-胺基-2-(2-氟乙基)-4-{4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁基]酯

(199-1)[1-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-1-(2-氟乙基)-3-{4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丙基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 199-1)

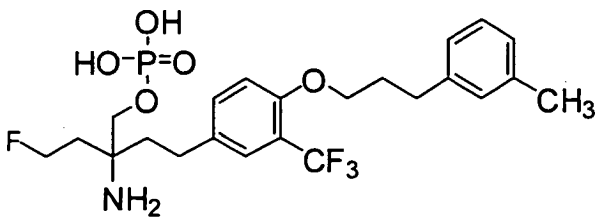


在化合物 107-2(170mg)之甲醇(10ml)溶液中加入三乙胺(0.154ml)與二碳酸二-第三丁酯(161mg)後，在室溫攪拌

23 小時。再在反應液中加入二碳酸二-第三丁酯(240mg)後，在室溫攪拌 3 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。使所得之殘渣溶於二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之混合溶劑中，並在此溶液中加入 1H-四唑(40mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.171ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.168ml)後，在室溫攪拌 15 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法精製，藉此得到目標物(230mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.45(9H、s)、1.50(18H、s)、1.90-2.10(4H、m)、2.11-2.22(2H、m)、2.28(3H、s)、2.58-2.64(2H、m)、2.72-2.78(2H、m)、4.00(2H、t、J=5.9Hz)、4.10-4.28(2H、m)、4.55(1H、dt、J=47.5、5.6Hz)、4.67(1H、dt、J=47.5、5.6Hz)、6.95-7.00(4H、m)、7.09-7.14(1H、m)、7.35(1H、d、J=8.6Hz)、7.40(1H、brs)。

(199-2)磷酸單[2-胺基-2-(2-氟乙基)-4-{4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁基]酯之合成(化合物 199-2)



使化合物 199-1(230mg)溶於二氯甲烷(4ml)中，並加入含有氯化氫之二噁烷(4mol／l，2ml)後，在室溫攪拌 3 小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(2ml)、二乙醚(3ml)、環氧丙烷(3ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以甲醇洗淨，藉此得到目標物(50mg)之白色固體。

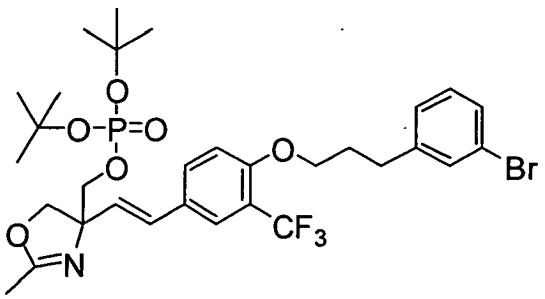
MS(ESI)m／z：507

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.95-2.09(4H、m)、2.15-2.19(1H、m)、2.21-2.26(1H、m)、2.78(3H、s)、2.63-2.78(2H、m)、2.76(2H、t、J=7.5Hz)、3.09-4.02(4H、m)、4.68(1H、dt、J=47.1、5.4Hz)、4.80(1H、dt、J=47.1、5.4Hz)、6.95-7.03(4H、m)、7.12(1H、t、J=7.5Hz)、7.42(1H、d、J=8.3Hz)、7.47(1H、brs)。

實施例200

(E)-2-胺基-4-{4-[3-(3-溴苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)-3-丁烯醇

(200-1)(E)-4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-(3-溴苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙烯基)-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物200-1)

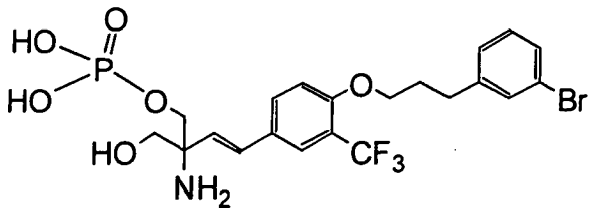


在化合物 197-2(150mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.147ml)、原乙酸三甲

酯(0.073ml)後，在120℃攪拌3小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物145mg。使該褐色油狀物(145mg)溶於二氯甲烷(3ml)與乙腈(1ml)之混合溶劑中，並在此溶液中加入1H-四唑(41mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.174ml)後，在室溫攪拌2小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5至6M，0.174ml)後，在冰冷下攪拌15分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法精製，藉此得到目標物(150mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.48(9H、s)、1.49(9H、s)、2.05(3H、s)、2.05-2.11(2H、m)、2.82(2H、t、J=7.5Hz)、3.94-4.06(2H、m)、4.05(2H、t、J=5.9Hz)、4.24(1H、d、J=8.7Hz)、4.50(1H、d、J=8.7Hz)、6.32(1H、d、J=16.2Hz)、6.65(1H、d、J=16.2Hz)、7.08(1H、d、J=8.6Hz)、7.17-7.21(2H、m)、7.31-7.34(1H、m)、7.37(1H、brs)、7.61(1H、d、J=8.7Hz)、7.65(1H、brs)。

(200-2)(E)-2-胺基-4-{4-[3-(3-溴苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)-3-丁烯醇之合成(化合物200-2)



使化合物 200-1(150mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在 50℃攪拌 3 個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(3ml)、二乙醚(3ml)、環氧丙烷(3ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以甲醇、乙酸乙酯洗淨，然後以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(50mg)之白色固體。

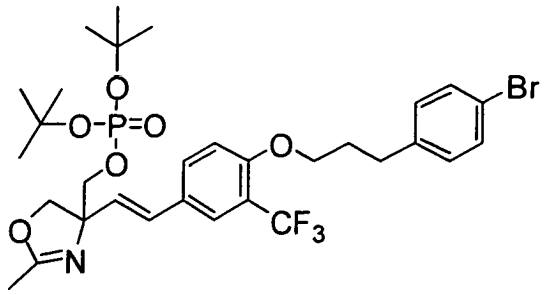
MS(ESI)m／z：554、556[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：2.05-2.13(2H、m)、2.82(2H、t、J=7.5Hz)、3.75(1H、d、J=11.7Hz)、3.84(1H、d、J=11.7Hz)、4.00-4.14(4H、m)、6.23(1H、d、J=16.5Hz)、6.76(1H、d、J=16.5Hz)、7.11(1H、d、J=8.7Hz)、7.17-7.20(2H、m)、7.31-7.34(1H、m)、7.37(1H、brs)、7.66(1H、dd、J=8.6、1.6Hz)、7.70(1H、d、J=1.6Hz)。

實施例201

(E)-2-胺基-4-{4-[3-(4-溴苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)-3-丁烯醇

(201-1)(E)-4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-4-(2-{4-[3-(4-溴苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙烯基)-2-甲基-2-噁唑啉之合成(化合物201-1)

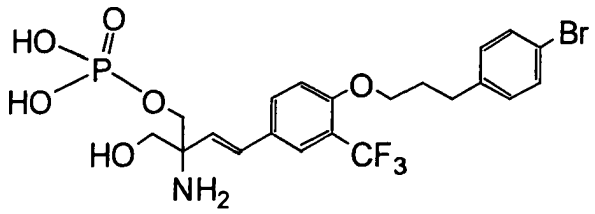


在化合物 198-2(330mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.348ml)、原乙酸三甲酯(0.164ml)後，在 120℃攪拌 2 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，藉此得到褐色油狀物 340mg。使該褐色油狀物(340mg)溶於二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之混合溶劑中，並在此溶液中加入 1H-四唑(91mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.389ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.390ml)後，在冰冷下攪拌 10 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法精製，藉此得到目標物(350mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.48(9H、s)、1.49(9H、s)、2.05(3H、s)、2.05-2.10(2H、m)、2.80(2H、t、J=7.5Hz)、3.94-4.06(2H、m)、4.05(2H、t、J=6.0Hz)、4.23(1H、d、J=8.8Hz)、4.50(1H、d、J=8.8Hz)、6.31(1H、d、J=16.1Hz)、6.43(1H、d、J=16.1Hz)、7.08(1H、d、J=8.7Hz)、7.13(2H、d、J=8.3Hz)、7.40(2H、d、J=8.3Hz)、7.61(1H、d、J=8.7Hz)、

7.65(1H、brs)。

(201-2)(E)-2-胺基-4-{4-[3-(4-溴苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)-3-丁烯醇之合成(化合物201-2)



使化合物 201-1(350mg)溶於乙醇(6ml)中，並加入濃鹽酸(1.2ml)後，在 50℃攪拌 3 個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(3ml)、二乙醚(5ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以甲醇、乙酸乙酯洗淨，然後以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(65mg)之白色固體。

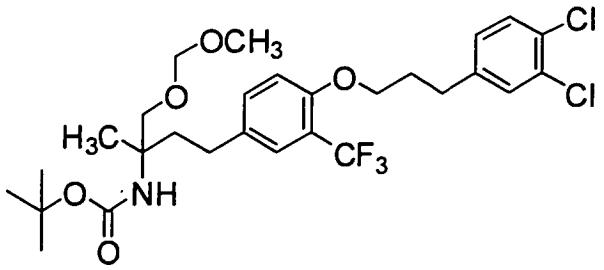
MS(ESI)m／z：554、556[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：2.06-2.12(2H、m)、2.80(2H、t、J=7.5Hz)、3.76(1H、d、J=11.7Hz)、3.84(1H、d、J=11.7Hz)、4.00-4.14(4H、m)、6.23(1H、d、J=16.8Hz)、6.76(1H、d、J=16.8Hz)、7.09-7.14(3H、m)、7.39-7.41(2H、m)、7.66(1H、dd、J=8.6、1.7Hz)、7.69(1H、brs)。

實施例202

2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-甲基丁醇鹽酸鹽

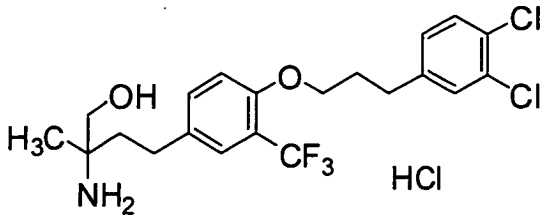
(202-1)(3-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基-3-三氟甲基]苯基}-1-(甲氧基甲氧基)甲基-1-甲基)丙基胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 202-1)



在化合物 27-4(460mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入碳酸鉀(352mg)與化合物 38-3(273mg)後，在 70℃攪拌 2 小時。將反應液加入水中，並以乙酸乙酯萃取後，將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥。將此溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(650mg)之淡黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.34(3H、s)、1.45(9H、s)、1.88-1.96(1H、m)、2.01-2.16(3H、m)、2.58(2H、t、J=8.5Hz)、2.75-2.82(2H、m)、3.38(3H、s)、3.48(1H、d、J=9.5Hz)、3.65(1H、d、J=9.5Hz)、3.97(2H、t、J=5.8Hz)、4.65(2H、s)、4.72(1H、brs)、6.83(1H、d、J=8.5Hz)、7.03(1H、dd、J=8.4、2.0Hz)、7.27-7.34(3H、m)、7.38(1H、d、J=1.6Hz)。

(202-2)2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-甲基丁醇鹽酸鹽之合成(化合物 202-2)



使化合物 202-1(650mg)之乙醇(15ml)溶液中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 1 個半小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二異丙醚洗淨，而得到目標物(470mg)之白

色粉末。

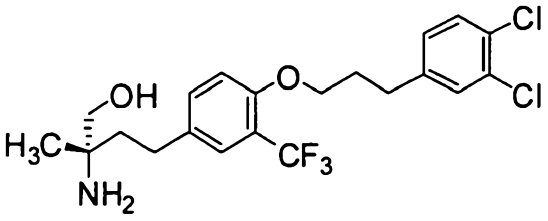
MS(ESI)m／z：450[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.21(3H、s)、1.70-1.82(2H、m)、1.99-2.07(2H、m)、2.62(2H、t、J=8.7Hz)、2.75(2H、t、J=7.5Hz)、3.38-3.42(1H、m)、3.45-3.49(1H、m)、4.04(2H、t、J=6.1Hz)、5.52(1H、t、J=4.8Hz)、7.15-7.21(2H、m)、7.45(1H、d、J=8.5Hz)、7.47-7.49(2H、m)、7.54(1H、d、J=8.5Hz)、7.86(3H、brs)。

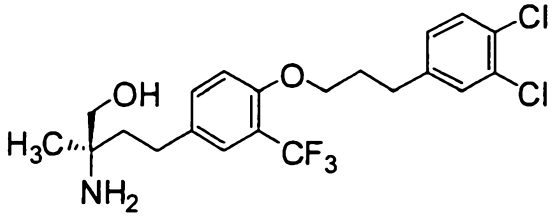
實施例 203

(S)-2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-甲基丁醇鹽酸鹽

(203-1)(S)-2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-甲基丁醇(化合物 203-1-1)及(R)-2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-甲基丁醇(化合物 203-1-2)之合成



(化合物 203-1-1)

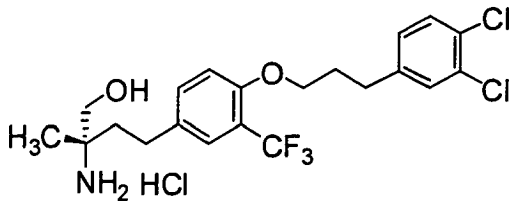


(化合物 203-1-2)

在化合物 202-1(1.97g)之乙醇(30ml)溶液中加入濃鹽酸(3ml)後，在 80℃攪拌 1 小時。將反應液濃縮後，加入乙酸乙酯(70ml)與 1M 氫氧化鈉水溶液(70ml)，並在室溫攪拌 30 分鐘。將該混合物以乙酸乙酯萃取後，將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去，

藉此得到化合物 203-1-1 與化合物 203-1-2 之混合物 1.50g。將此混合物(1.50g)以使用 CHIRALPAK(註冊商標) AD-H(二氧化碳／乙醇／二乙胺)之超臨界流體層析法(SFC)分離，藉此得到兩鏡像異構物之無色油狀物。滯留時間短的第一波峰為 S 體(0.63g，化合物 203-1-1)、滯留時間長的第二波峰為 R 體(0.65g，化合物 203-1-2)。

(203-2)(S)-2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-甲基丁醇鹽酸鹽之合成(化合物 203-2)



將化合物 203-1-1(0.63g)溶於甲醇(5ml)與二氯甲烷(10ml)中後，加入含有氯化氫之醚(1mol／l，15ml)並在室溫攪拌 15 分鐘後，將析出物濾取、乾燥，而得到目標物(665mg)之白色粉末。

MS(ESI)m／z：450[M+H]

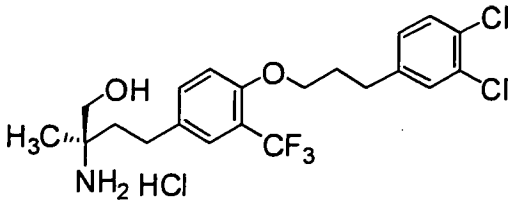
^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.21(3H、s)、1.73-1.83(2H、m)、1.99-2.06(2H、m)、2.62(2H、t、J=8.7Hz)、2.75(2H、t、J=7.5Hz)、3.39-3.43(1H、m)、3.45-3.50(1H、m)、4.04(2H、t、J=6.1Hz)、5.53(1H、t、J=5.1Hz)、7.16-7.21(2H、m)、7.45(1H、d、J=8.5Hz)、7.47-7.49(2H、m)、7.54(1H、d、J=8.5Hz)、7.95(3H、brs)。

實施例 204

(R)-2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲

基苯基}-2-甲基丁醇鹽酸鹽

(204-1)(R)-2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-甲基丁醇鹽酸鹽之合成(化合物 204-1)



將化合物 203-1-2(0.65g)溶於甲醇(5ml)與二氯甲烷(10ml)中後，加入含有氯化氫之醚(1mol／l，15ml)並在室溫攪拌 30 分鐘後，將析出物濾取、乾燥，而得到目標物(695mg)之白色粉末。

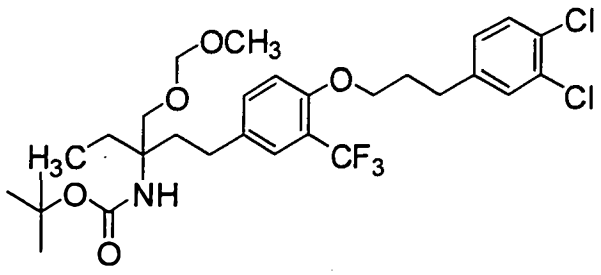
MS(ESI)m／z：450[M+H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.21(3H、s)、1.70-1.84(2H、m)、1.99-2.06(2H、m)、2.62(2H、t、J=8.7Hz)、2.75(2H、t、J=7.5Hz)、3.38-3.43(1H、m)、3.45-3.50(1H、m)、4.04(2H、t、J=6.1Hz)、5.52(1H、t、J=5.1Hz)、7.15-7.21(2H、m)、7.45(1H、d、J=8.3Hz)、7.48-7.49(2H、m)、7.54(1H、d、J=8.3Hz)、7.92(3H、brs)。

實施例205

2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-乙基丁醇鹽酸鹽

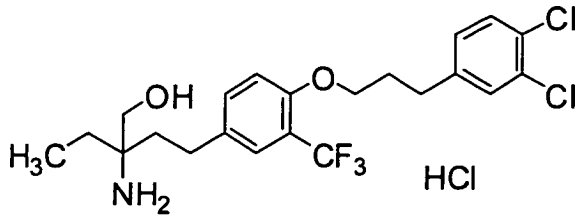
(205-1)(3-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基-3-三氟甲基]苯基}-1-乙基-1-(甲氧基甲氧基)甲基)丙基胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 205-1)



在化合物 30-4(400mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入碳酸鉀(394mg)與化合物 38-3(305mg)後，在 70℃攪拌 2 小時。將反應液加入水中，並以乙酸乙酯萃取後，將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥。將此溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(660mg)之淡黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：0.89(3H、t、J=7.5Hz)、1.45(9H、s)、1.69-1.75(1H、m)、1.76-1.83(1H、m)、1.93-1.98(2H、m)、2.04-2.12(2H、m)、2.53-2.58(2H、m)、2.80(2H、t、J=7.5Hz)、3.38(3H、s)、3.57(1H、d、J=9.7Hz)、3.63(1H、d、J=9.7Hz)、3.97(2H、t、J=5.8Hz)、4.61(1H、brs)、4.64(2H、s)、6.83(1H、d、J=8.5Hz)、7.03(1H、dd、J=8.2、1.9Hz)、7.26-7.29(2H、m)、7.33(1H、d、J=8.0Hz)、7.38(1H、d、J=1.9Hz)。

(205-2)2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-乙基丁醇鹽酸鹽之合成(化合物 205-2)



在化合物 205-1(660mg)之乙醇(15ml)溶液中加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 1 小時。將反應液濃縮後，將

殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(480mg)之白色粉末。

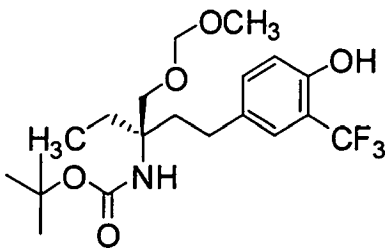
MS(ESI)m／z：464[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：0.90(3H、t、J=7.5Hz)、1.58-1.68(2H、m)、1.72-1.78(2H、m)、1.99-2.06(2H、m)、2.56-2.62(2H、m)、2.75(2H、t、J=7.5Hz)、3.47(2H、brs)、4.04(2H、t、J=6.1Hz)、5.48(1H、brs)、7.15-7.21(2H、m)、7.45-7.49(3H、m)、7.54(1H、d、J=8.3Hz)、7.91(3H、brs)。

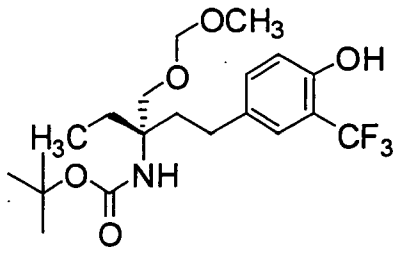
實施例206

(R)-2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-乙基丁醇鹽酸鹽

(206-1)(R)-[1-乙基-3-(4-羥基-3-三氟甲基苯基)-1-(甲氧基甲氧基)甲基]丙基胺甲酸第三丁酯及(S)-[1-乙基-3-(4-羥基-3-三氟甲基苯基)-1-(甲氧基甲氧基)甲基]丙基胺甲酸第三丁酯之合成



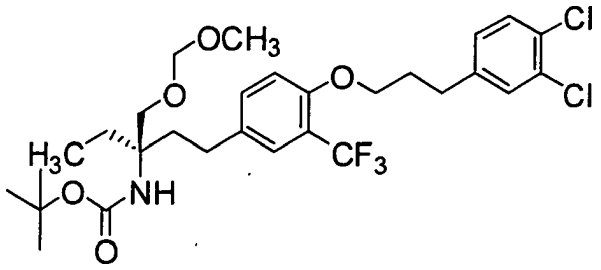
(化合物 206-1-1)



(化合物 206-1-2)

將化合物 30-4(10g)以使用 CHIRALPAK(註冊商標)AD-H(己烷／異丙醇)之 HPLC 分離，藉此得到兩鏡像異構物之白色粉末。滯留時間短的第一波峰為 R 體(4.5g，化合物 206-1-1)、滯留時間長的第二波峰為 S 體(4.4g，化合物 206-1-2)。

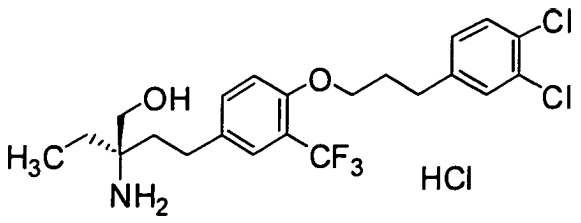
(206-2)(R)-(3-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基-3-三氟甲基]苯基}-1-乙基-1-(甲氧基甲氧基)甲基)丙基胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 206-2)



在化合物 206-1-1(400mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入碳酸鉀(394mg)與化合物 38-3(305mg)後，在 80℃攪拌 1 個半小時。將反應液加入水中，並以乙酸乙酯萃取後，將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥。將此溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(640mg)之淡黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：0.89(3H、t、J=7.5Hz)、1.45(9H、s)、1.68-1.75(1H、m)、1.76-1.83(1H、m)、1.94-1.98(2H、m)、2.04-2.11(2H、m)、2.53-2.58(2H、m)、2.80(2H、t、J=7.5Hz)、3.39(3H、s)、3.57(1H、d、J=9.8Hz)、3.64(1H、d、J=9.8Hz)、3.97(2H、t、J=5.8Hz)、4.62(1H、brs)、4.64(2H、s)、6.84(1H、d、J=8.5Hz)、7.01-7.05(1H、m)、7.26-7.29(2H、m)、7.33(1H、d、J=8.1Hz)、7.38(1H、d、J=1.9Hz)。

(206-3)(R)-2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-乙基丁醇鹽酸鹽之合成(化合物 206-3)



在化合物206-2(640mg)之乙醇(15ml)溶液中加入濃鹽酸(1.5ml)後，在80℃攪拌1小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(480mg)之白色粉末。

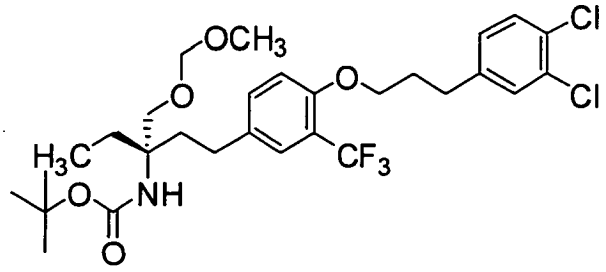
MS(ESI)m／z：464[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：0.90(3H、t、J=7.5Hz)、1.58-1.68(2H、m)、1.72-1.78(2H、m)、1.99-2.06(2H、m)、2.56-2.62(2H、m)、2.75(2H、t、J=7.5Hz)、3.47(2H、brs)、4.04(2H、t、J=6.1Hz)、5.50(1H、brs)、7.16-7.22(2H、m)、7.45-7.49(3H、m)、7.54(1H、d、J=8.0Hz)、7.95(3H、brs)。

實施例207

(S)-2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-乙基丁醇鹽酸鹽

(207-1)(S)-(3-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基-3-三氟甲基]苯基}-1-乙基-1-(甲氧基甲氧基)甲基)丙基胺甲酸第三丁酯之合成(化合物207-1)

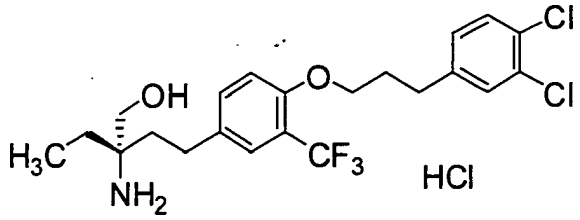


在化合物206-1-2(400mg)之N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入碳酸鉀(394mg)與化合物38-3(305mg)後，在80

℃攪拌 1 小時。將反應液加入水中，並以乙酸乙酯萃取後，將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥。將此溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(710mg)之淡黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：0.90(3H、t、J=7.5Hz)、1.45(9H、s)、1.68-1.75(1H、m)、1.76-1.83(1H、m)、1.93-1.98(2H、m)、2.04-2.12(2H、m)、2.53-2.58(2H、m)、2.80(2H、t、J=7.5Hz)、3.39(3H、s)、3.57(1H、d、J=9.8Hz)、3.64(1H、d、J=9.8Hz)、3.97(2H、t、J=5.8Hz)、4.62(1H、brs)、4.64(2H、s)、6.84(1H、d、J=8.4Hz)、7.01-7.05(1H、m)、7.26-7.29(2H、m)、7.33(1H、d、J=8.0Hz)、7.38(1H、d、J=1.9Hz)。

(207-2)(S)-2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-乙基丁醇鹽酸鹽之合成(化合物 207-2)



在化合物 207-1(710mg)之乙醇(15ml)溶液中加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 1 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(460mg)之白色粉末。

MS(ESI)m／z：464[M＋H]

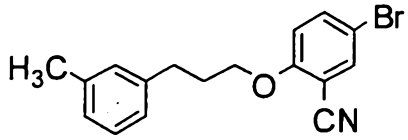
^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：0.90(3H、t、J=7.5Hz)、1.58-1.67(2H、m)、1.71-1.78(2H、m)、1.99-2.06(2H、m)、2.57-2.62(2H、m)、2.75(2H、t、J=7.5Hz)、3.47(2H、brs)、4.04(2H、t、J=6.0Hz)、5.50(1H、brs)、7.16-7.21(2H、m)、7.45-7.49

(3H、m)、7.54(1H、d、J=8.0Hz)、7.91(3H、brs)。

實施例 208

2-胺基-2-(2-{3-氰基-4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

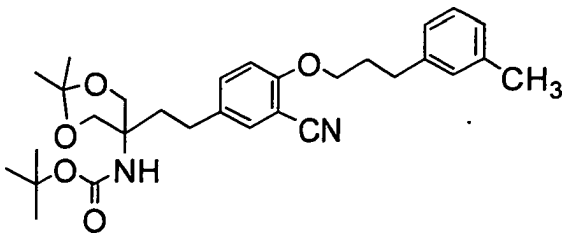
(208-1)5-溴-2-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]苯甲腈之合成(化合物208-1)



將化合物 15-1(1.30g)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(30ml)中，並在室溫下加入氫化鈉(60%，1.04g)。攪拌 30 分鐘後，加入 5-溴-2-氟苯甲腈(1.00g)，在 50℃攪拌 4 小時。將反應液加入水中，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法精製後，得到目標物(1.04g)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：2.12-2.20(2H、m)、2.32(3H、s)、2.79-2.85(2H、m)、4.01-4.07(2H、m)、6.79(1H、d、J=9.1Hz)、6.96-7.04(3H、m)、7.15-7.20(1H、m)、7.46-7.49(1H、m)、7.56(1H、brs)。

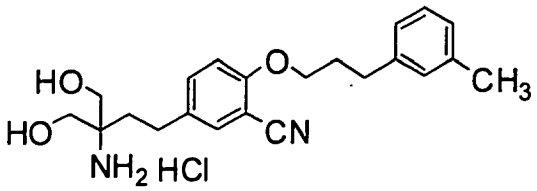
(208-2)[5-(2-{3-氰基-4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]苯基}乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物208-2)



將化合物208-1(1.04g)、(5-乙炔基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)胺甲酸第三丁酯(0.885g)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(0.093g)、雙(乙腈)二氯化鈀(II)(0.017g)、碳酸銫(2.67g)在乙腈(30ml)中在 90℃攪拌 7 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法精製後，得到[5-(2-{3-氰基-4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]苯基}乙炔基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之淡褐色固體。使此固體溶於乙酸乙酯(10ml)中，並加入 10%鈀碳(含有約 50%水分，0.140g)後，在氫氣環境中，在室溫攪拌 3 小時將溶液過濾，並將濾液濃縮，藉此得到目標物(0.360g)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.43(3H、s)、1.44(3H、s)、1.47(9H、s)、1.92-1.96(2H、m)、2.11-2.17(2H、m)、2.32(3H、s)、2.48-2.54(2H、m)、2.81(2H、t、J=7.5Hz)、3.63-3.70(2H、m)、3.85-3.91(2H、m)、4.13(2H、t、J=7.1Hz)、5.00(1H、brs)、6.81(1H、d、J=8.6Hz)、7.00-7.03(3H、m)、7.17(1H、t、J=7.5Hz)、7.30(1H、dd、J=8.6、2.2Hz)、7.36(1H、d、J=2.2Hz)。

(208-3)2-胺基-2-(2-{3-氰基-4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物208-3)



使化合物208-2(0.360g)溶於四氫呋喃(4ml)與水(1ml)之混合溶劑中，並加入三氟乙酸(1ml)後，在室溫攪拌4小時。在反應液中加入1M氫氧化鈉水溶液，並以乙酸乙酯萃取後以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，而得到黃色油狀物。在此黃色油狀物之二氯甲烷(5ml)溶液中加入含有氯化氫之二噁烷(4mol／l，5ml)後，在室溫攪拌3小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到白色粉末。將該白色粉末以HPLC精製，並將含有氯化氫之醚(1mol／l，15ml)加至所得之殘渣而生成鹽酸鹽後，將析出物濾取、乾燥，而得到目標物(110mg)之淡褐色粉末。

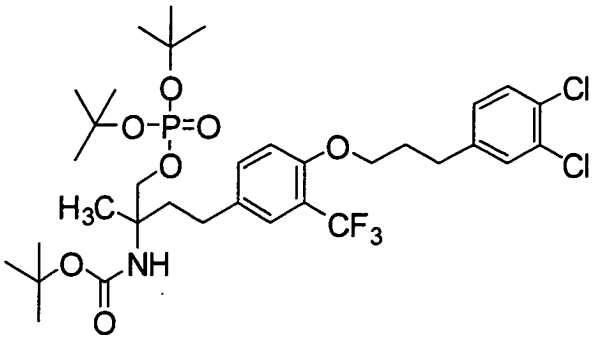
MS(ESI)m／z：369[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.73-1.78(2H、m)、1.99-2.06(2H、m)、2.26(3H、s)、2.55-2.60(2H、m)、2.72(2H、t、J=7.5Hz)、3.51(4H、d、J=4.6Hz)、4.08(2H、t、J=6.2Hz)、5.41(2H、t、J=4.8Hz)、6.99-7.04(3H、m)、7.14-7.19(2H、m)、7.49(1H、dd、J=8.6、1.7Hz)、7.57(1H、d、J=1.7Hz)、7.81(3H、brs)。

實施例209

磷酸單(2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-甲基丁基)酯

(209-1)[1-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-3-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-1-甲基丙基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 209-1)

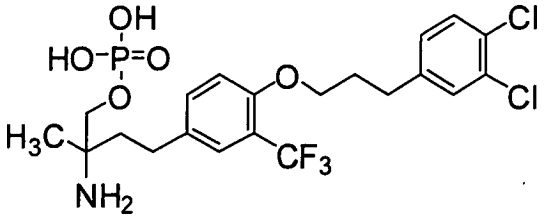


在化合物 202-2(350mg)之甲醇(20ml)溶液中加入三乙胺(0.303ml)與二碳酸二-第三丁酯(314mg)後，在室溫攪拌 25 小時。再在反應液中加入二碳酸二-第三丁酯(150mg)後，在室溫攪拌 3 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法精製，藉此得到胺之保護體的無色油狀物 520mg。使該無色油狀物溶於二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之混合溶液中，再加入 1H-四唑(101mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.431ml)後，在室溫攪拌 1 個半小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.432ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法

精製，藉此得到目標物(610mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.30(3H、s)、1.45(9H、s)、1.49(9H、s)、1.51(9H、s)、1.71-1.74(1H、m)、2.01-2.11(3H、m)、2.59-2.64(2H、m)、2.82(2H、t、J=7.5Hz)、3.95-4.00(1H、m)、4.01(2H、t、J=5.9Hz)、4.08-4.12(1H、m)、7.01(1H、d、J=8.5Hz)、7.13(1H、dd、J=8.5、2.0Hz)、7.36-7.41(4H、m)。

(209-2)磷酸單(2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-甲基丁基)酯之合成(化合物 209-2)



使化合物 209-1(610mg)溶於二氯甲烷(6ml)中，並加入含有氯化氫之二噁烷(4mol／l，3ml)後，在室溫攪拌 3小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(3ml)、二乙醚(3ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以乙酸乙酯與二乙醚洗淨，藉此得到目標物(55mg)之白色固體。

MS(ESI)m／z：530[M＋H]

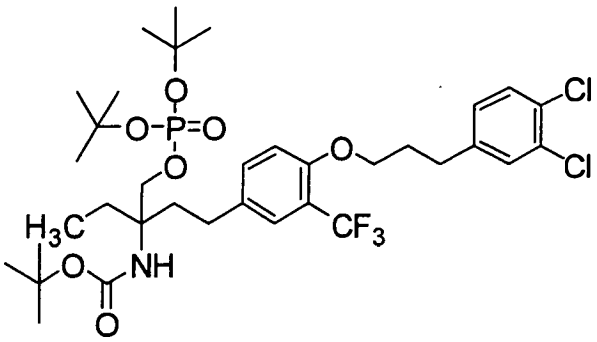
^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.34(3H、s)、1.82-1.91(1H、m)、1.96-2.01(1H、m)、2.03-2.12(2H、m)、2.63-2.75(2H、m)、2.82(2H、t、J=7.5Hz)、3.85(1H、dd、J=5.3、11.4Hz)、3.94(1H、dd、J=5.9、11.4Hz)、4.02(2H、t、J=5.8Hz)、7.05(1H、d、J=8.4Hz)、7.13(1H、dd、J=8.4、1.9Hz)、7.36(1H、d、J=1.9Hz)、7.39-7.45(2H、m)、7.48(1H、d、

J=1.6Hz)。

實施例 210

磷酸單(2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-乙基丁基)酯

(210-1)[1-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-3-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-1-乙基丙基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 210-1)

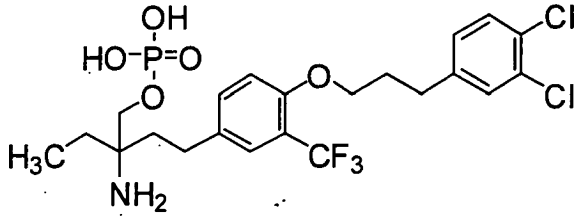


在化合物 205-2(340mg)之甲醇(20ml)溶液中加入三乙胺(0.287ml)與二碳酸二-第三丁酯(297mg)後，在室溫攪拌 24 小時。再在反應液中加入二碳酸二-第三丁酯(150mg)後，在室溫攪拌 5 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法精製，藉此得到胺之保護體的無色油狀物 450mg。使該無色油狀物溶於二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之混合溶劑中，並在此溶液中加入 1H-四唑(95mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.407ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.408ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳

酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法精製，藉此得到目標物(560mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：0.91(3H、t、J=7.4Hz)、1.45(9H、s)、1.50(9H、s)、1.51(9H、s)、1.65-1.83(3H、m)、1.90-2.00(1H、m)、2.04-2.11(2H、m)、2.57(2H、t、J=8.5Hz)、2.82(2H、t、J=7.5Hz)、4.02(2H、t、J=5.9Hz)、4.05-4.14(2H、m)、7.02(1H、d、J=8.4Hz)、7.13(1H、dd、J=8.4、1.9Hz)、7.36-7.38(2H、m)、7.39-7.41(2H、m)。

(210-2)磷酸單(2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-乙基丁基)酯之合成(化合物 210-2)



使化合物 210-1(560mg)溶於二氯甲烷(6ml)中，並加入含有氯化氫之二噁烷(4mol／l，3ml)後，在室溫攪拌 3 小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(3ml)、二乙醚(3ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以乙酸乙酯與二乙醚洗淨，藉此得到目標物(15mg)之白色固體。

MS(ESI)m／z：544[M+H]

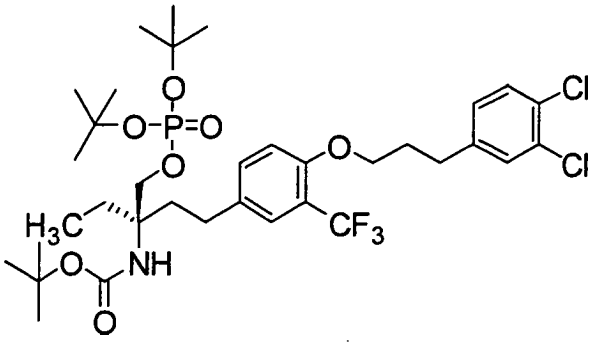
^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.03(3H、t、J=7.5Hz)、1.72-2.01(4H、m)、2.02-2.12(2H、m)、2.57-2.74(2H、m)、2.82(2H、t、J=7.5Hz)、3.88-3.96(2H、m)、4.02(2H、t、J=5.9Hz)、7.05(1H、d、J=8.5Hz)、7.13(1H、dd、J=8.0、1.7Hz)、

7.36(1H、d、J=1.7Hz)、7.40(1H、d、J=8.0Hz)、7.44(1H、d、J=8.5Hz)、7.47(1H、brs)。

實施例 211

(R)-磷酸單(2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-乙基丁基)酯

(211-1)(R)-[1-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-3-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-1-乙基丙基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 211-1)

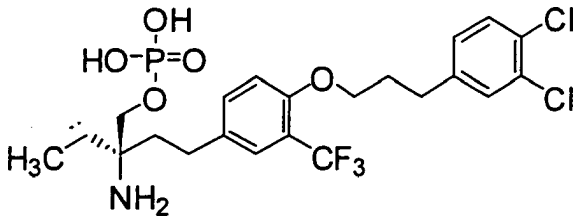


在化合物 206-3(360mg)之甲醇(10ml)溶液中加入三乙胺(0.303ml)與二碳酸二-第三丁酯(314mg)後，在室溫攪拌 20 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法精製，藉此得到胺之保護體的無色油狀物 290mg。使該無色油狀物溶於二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之混合溶劑中，在此溶液中加入 1H-四唑(72mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.308ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.306ml)後，在室溫攪拌 20 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以

氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法精製，藉此得到目標物(420mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：0.91(3H、t、J=7.4Hz)、1.45(9H、s)、1.51(9H、s)、1.52(9H、s)、1.65-1.83(3H、m)、1.90-2.00(1H、m)、2.04-2.11(2H、m)、2.57(2H、t、J=8.6Hz)、2.81(2H、t、J=7.5Hz)、4.02(2H、t、J=5.8Hz)、4.05-4.13(2H、m)、7.02(1H、d、J=8.4Hz)、7.13(1H、dd、J=8.4、1.9Hz)、7.35-7.38(2H、m)、7.39-7.41(2H、m)。

(211-2)(R)-磷酸單(2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-乙基丁基)酯之合成(化合物211-2)



使化合物 211-1(420mg)溶於二氯甲烷(6ml)中，並加入含有氯化氫之二噁烷(4mol／l，3ml)後，在室溫攪拌 3小時。將溶劑減壓濃縮，並將異丙醇(3ml)與水(2ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以水洗淨，藉此得到目標物(12mg)之白色固體。

MS(ESI)m／z：543[M＋H]

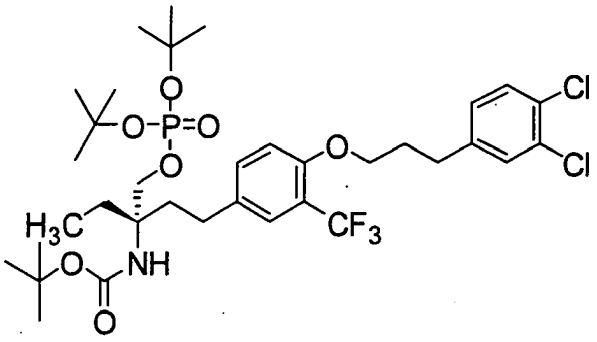
^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.03(3H、t、J=7.5Hz)、1.72-2.01(4H、m)、2.02-2.12(2H、m)、2.57-2.74(2H、m)、2.82(2H、t、J=7.5Hz)、3.89-3.96(2H、m)、4.02(2H、t、J=5.9Hz)、

7.05(1H、d、J=8.5Hz)、7.13(1H、dd、J=8.1、1.7Hz)、7.36(1H、d、J=1.7Hz)、7.40(1H、d、J=8.1Hz)、7.44(1H、d、J=8.5Hz)、7.47(1H、brs)。

實施例 212

(S)-磷酸單(2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-乙基丁基)酯

(212-1)(S)-[1-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-3-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-1-乙基丙基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 212-1)

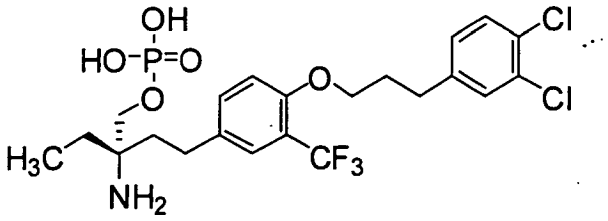


在化合物 207-2(330mg)之甲醇(10ml)溶液中加入三乙胺(0.278ml)與二碳酸二-第三丁酯(288mg)後，在室溫攪拌 28 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法精製，藉此得到胺之保護體的無色油狀物 110mg。使該無色油狀物溶於二氯甲烷(3ml)與乙腈(2ml)之混合溶劑中，並在此溶液中加入 1H-四唑(27mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.114ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.114ml)後，在

室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法精製，藉此得到目標物(240mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：0.91(3H、t、J=7.3Hz)、1.45(9H、s)、1.50(9H、s)、1.51(9H、s)、1.65-1.83(3H、m)、1.92-2.00(1H、m)、2.04-2.11(2H、m)、2.57(2H、t、J=8.5Hz)、2.81(2H、t、J=7.5Hz)、4.01(2H、t、J=5.8Hz)、4.05-4.14(2H、m)、7.02(1H、d、J=8.4Hz)、7.13(1H、dd、J=8.4、1.9Hz)、7.35-7.38(2H、m)、7.39-7.41(2H、m)。

(212-2)(S)-磷酸單(2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-乙基丁基)酯之合成(化合物 212-2)



使化合物 212-1(240mg)溶於二氯甲烷(4ml)中，並加入含有氯化氫之二噁烷(4mol／l，2ml)後，在室溫攪拌 3 小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(3ml)與異丙醇(3ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以異丙醇洗淨，藉此得到目標物(75mg)之白色固體。

MS(ESI)m／z：543[M＋H]

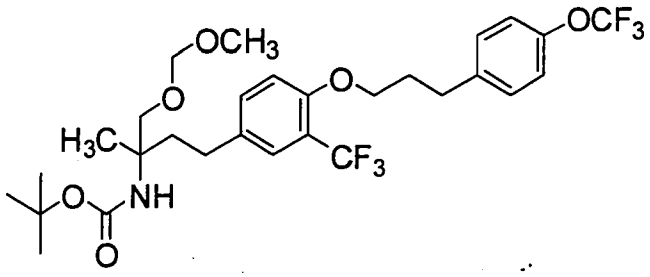
^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.03(3H、t、J=7.4Hz)、1.71-2.01(4H、m)、2.02-2.12(2H、m)、2.57-2.74(2H、m)、2.82(2H、

t、J=7.5Hz)、3.88-3.97(2H、m)、4.02(2H、t、J=5.8Hz)、7.05(1H、d、J=8.5Hz)、7.13(1H、dd、J=8.0、1.3Hz)、7.36(1H、d、J=1.3Hz)、7.40(1H、d、J=8.0Hz)、7.44(1H、d、J=8.5Hz)、7.47(1H、brs)。

實施例213

2-胺基-2-甲基-4-{4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁醇鹽酸鹽

(213-1)(1-(甲氧基甲氧基)甲基-1-甲基-3-{4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丙基)胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 213-1)

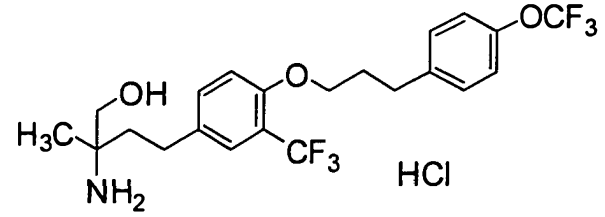


在化合物 27-4(400mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入碳酸鉀(406mg)與化合物 52-3(334mg)後，在 80℃攪拌 1 小時。將反應液加入水中，並以乙酸乙酯萃取後，將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥。將此溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(640mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.34(3H、s)、1.45(9H、s)、1.88-1.96(1H、m)、2.02-2.20(3H、m)、2.58(2H、t、J=8.5Hz)、2.84(2H、t、J=7.5Hz)、3.38(3H、s)、3.48(1H、d、J=9.5Hz)、3.65(1H、d、J=9.5Hz)、3.98(2H、t、J=5.9Hz)、4.65(2H、s)、4.73(1H、brs)、6.84(1H、d、J=8.5Hz)、7.11-7.15(2H、

m)、7.20-7.23(2H、m)、7.26-7.28(1H、m)、7.38(1H、d、J=1.8Hz)。

(213-2)2-胺基-2-甲基-4-{4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁醇鹽酸鹽之合成(化合物213-2)



在化合物213-1(640mg)之乙醇(15ml)溶液中加入濃鹽酸(1.5ml)後，在80℃攪拌1小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二異丙醚洗淨，而得到目標物(440mg)之淡紅色粉末。

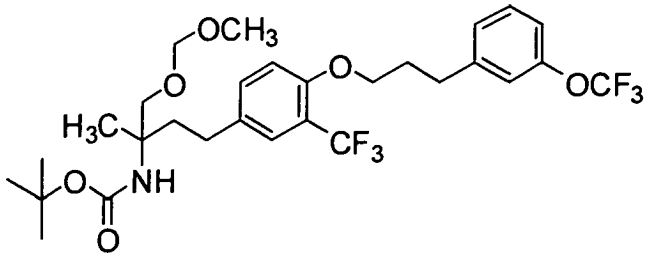
MS(ESI)m／z：466[M+H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.21(3H、s)、1.70-1.84(2H、m)、1.98-2.07(2H、m)、2.62(2H、t、J=8.6Hz)、2.78(2H、t、J=7.5Hz)、3.37-3.50(2H、m)、4.05(2H、t、J=6.0Hz)、5.54(1H、t、J=5.0Hz)、7.17(1H、d、J=8.5Hz)、7.27-7.34(4H、m)、7.45(1H、d、J=8.5Hz)、7.48(1H、brs)、7.88(3H、brs)。

實施例214

2-胺基-2-甲基-4-{4-[3-(3-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁醇鹽酸鹽

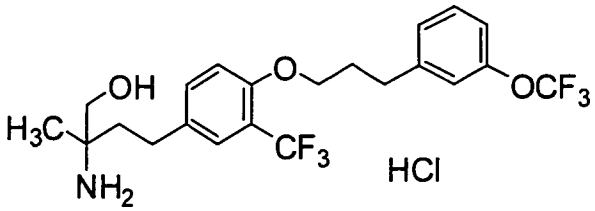
(214-1)(1-(甲氧基甲氧基)甲基-1-甲基-3-{4-[3-(3-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丙基)胺甲酸第三丁酯之合成(化合物214-1)



在化合物 27-4(400mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入碳酸鉀(406mg)與化合物 58-3(334mg)後，在 80℃攪拌 1 小時。將反應液加入水中，並以乙酸乙酯萃取後，將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥。將此溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(670mg)之淡黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.34(3H、s)、1.45(9H、s)、1.88-1.95(1H、m)、2.03-2.19(3H、m)、2.58(2H、t、J=8.6Hz)、2.86(2H、t、J=7.5Hz)、3.38(3H、s)、3.47(1H、d、J=9.5Hz)、3.65(1H、d、J=9.5Hz)、3.98(2H、t、J=5.9Hz)、4.65(2H、s)、4.73(1H、brs)、6.84(1H、d、J=8.5Hz)、7.03-7.06(2H、m)、7.13(1H、d、J=7.7Hz)、7.26-7.32(2H、m)、7.38(1H、d、J=1.6Hz)。

(214-2)2-胺基-2-甲基-4-{4-[3-(3-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁醇鹽酸鹽之合成(化合物 214-2)



在化合物 214-1(670mg)之乙醇(15ml)溶液中加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 1 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二異丙醚洗淨，而得到目標物(430mg)之淡紅色粉末。

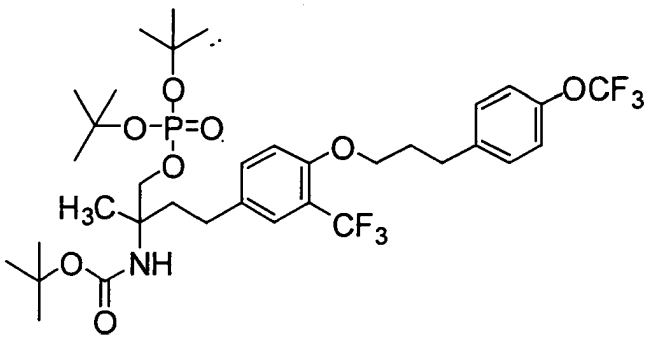
MS(ESI)m／z：466[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.21(3H、s)、1.70-1.84(2H、m)、2.00-2.08(2H、m)、2.62(2H、t、J=8.7Hz)、2.80(2H、t、J=7.5Hz)、3.41(1H、dd、J=5.2、11.4Hz)、3.48(1H、dd、J=4.8、11.4Hz)、4.04(2H、t、J=6.0Hz)、5.54(1H、t、J=5.1Hz)、7.15-7.20(3H、m)、7.25(1H、d、J=7.6Hz)、7.40-7.46(2H、m)、7.49(1H、d、J=1.5Hz)。

實施例 215

磷酸單(2-胺基-2-甲基-4-{4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁基)酯

(215-1)[1-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-1-甲基-3-{4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丙基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 215-1)

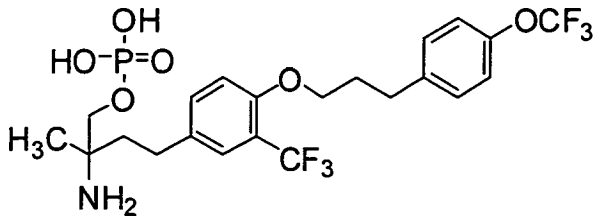


在化合物 213-2(320mg)之甲醇(10ml)溶液中加入三乙胺(0.269ml)與二碳酸二-第三丁酯(279mg)後，在室溫攪拌 22 小時。再在反應液中加入二碳酸二-第三丁酯(242mg)後，在室溫攪拌 16 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法精

製，藉此得到胺之保護體的淡黃色油狀物 320mg。使該淡黃色油狀物(320mg)溶於二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之混合溶劑中，並在此溶液中加入 1H-四唑(79mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.338ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.342ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法精製，藉此得到目標物(440mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.30(3H、s)、1.45(9H、s)、1.49(9H、s)、1.51(9H、s)、1.62-1.78(1H、m)、2.07-2.12(3H、m)、2.58-2.62(2H、m)、2.85(2H、t、J=7.5Hz)、3.97(1H、dd、J=9.8、4.6Hz)、4.02(2H、t、J=5.9Hz)、4.11(1H、dd、J=9.8、4.6Hz)、7.01(1H、d、J=8.5Hz)、7.17(2H、d、J=8.2Hz)、7.27-7.31(2H、m)、7.37(1H、d、J=8.5Hz)、7.42(1H、d、J=1.6Hz)。

(215-2)磷酸單(2-胺基-2-甲基-4-{4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁基)酯之合成(化合物 215-2)



使化合物 215-1(440mg)溶於二氯甲烷(6ml)中，並加

入含有氯化氫之二噁烷(4mol／l，3ml)後，在室溫攪拌 3 個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將異丙醇(10ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以異丙醇洗淨，藉此得到目標物(55mg)之白色固體。

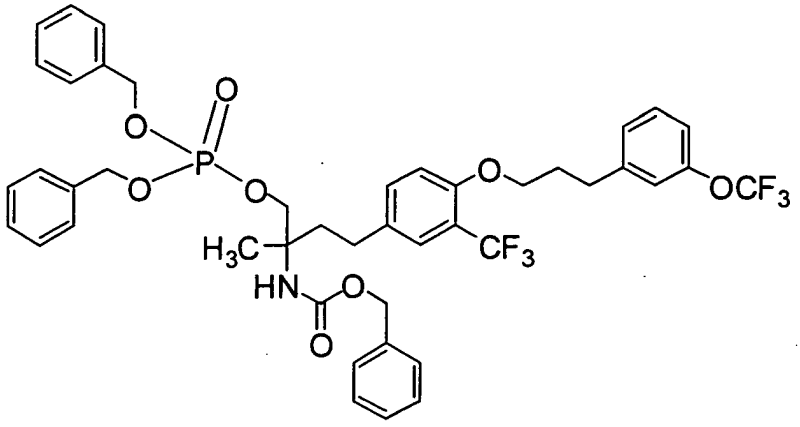
MS(ESI)m／z：546[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.38(3H、s)、1.82-1.91(1H、m)、1.96-2.07(1H、m)、2.08-2.13(2H、m)、2.60-2.78(2H、m)、2.86(2H、t、J=7.5Hz)、3.85(1H、dd、J=5.2、11.3Hz)、3.94(1H、dd、J=5.8、11.3Hz)、4.03(2H、t、J=5.9Hz)、7.05(1H、d、J=8.5Hz)、7.12(2H、d、J=8.2Hz)、7.29(2H、d、J=8.5Hz)、7.43(1H、dd、J=8.5、1.7Hz)、7.48(1H、d、J=1.7Hz)。

實施例 216

磷酸單(2-胺基-2-甲基-4-{4-[3-(3-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁基)酯

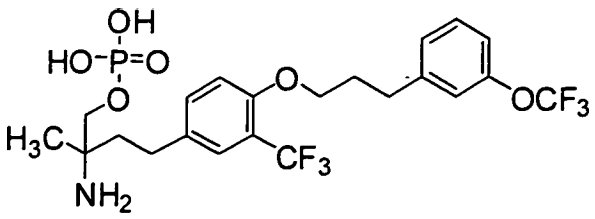
(216-1)[1-(二苯甲基)磷醯基氧基甲基-1-甲基-3-{4-[3-(3-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丙基]胺甲酸苯甲酯之合成(化合物 216-1)



將化合物 214-2(470mg)、乙酸乙酯(15ml)、飽和碳酸氫鈉水溶液(15ml)、苯甲氧基甲醯氯(0.182ml)之混合物在兩層之狀態下在室溫攪拌 16 小時。再在反應液中加入苯甲氧基甲醯氯(0.182ml)後，在室溫攪拌 3 小時。將乙酸乙酯層分離後，將水層以乙酸乙酯萃取。將萃取所得之乙酸乙酯層與分離出之乙酸乙酯層混合後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。依矽膠管柱層析法精製後，得到胺之保護體的無色油狀物 350mg。使該無色油狀物(350mg)溶於二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之混合溶劑中，並在此溶液中加入 1H-四唑(82mg)、二苯甲基二異丙基亞磷醯胺(0.393ml)後，在室溫攪拌 3 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入間氯過氧苯甲酸(25%含水物，288mg)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法精製，藉此得到目標物(400mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.26(3H、s)、1.58-1.65(1H、m)、2.04-2.12(3H、m)、2.48-2.59(2H、m)、2.87(2H、t、J=7.5Hz)、4.00(2H、t、J=5.9Hz)、4.01-4.05(1H、m)、4.19-4.24(1H、m)、5.00-5.05(6H、m)、6.96(1H、d、J=8.5Hz)、7.07-7.10(2H、m)、7.19-7.39(19H、m)。

(216-2)磷酸單(2-胺基-2-甲基-4-{4-[3-(3-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁基)酯之合成(化合物 216-2)



將化合物 216-1(400mg)溶於甲醇(10ml)中，並加入10%鈀碳(200mg)後，將反應容器以氫氣取代。在室溫攪拌3個半小時後，將反應容器以氮氣取代，並將反應液過濾。將濾液濃縮，並將異丙醇(5ml)及水(10ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以水洗淨，藉此得到目標物(303mg)之白色固體。

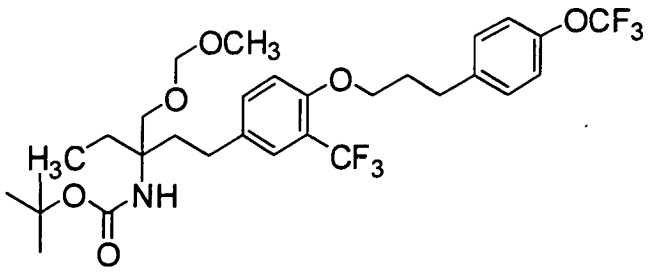
MS(ESI)m／z：546[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.38(3H、s)、1.82-1.91(1H、m)、1.97-2.05(1H、m)、2.06-2.13(2H、m)、2.60-2.78(2H、m)、2.87(2H、t、J=7.5Hz)、3.88(1H、dd、J=5.2、11.2Hz)、3.94(1H、dd、J=5.8、11.2Hz)、4.02(2H、t、J=5.9Hz)、7.02(1H、d、J=8.6Hz)、7.05-7.11(2H、m)、7.20(1H、d、J=7.8Hz)、7.36(1H、t、J=7.8Hz)、7.43(1H、dd、J=8.6、1.5Hz)、7.48(1H、brs)。

實施例217

2-胺基-2-乙基-4-{4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁醇鹽酸鹽

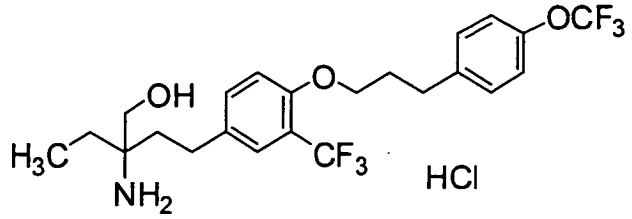
(217-1)(1-乙基-1-(甲氧基甲氧基)甲基-3-{4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丙基)胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 217-1)



在化合物 30-4(400mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入碳酸鉀(358mg)與化合物 52-3(292mg)後，在 80℃攪拌 1 小時。將反應液加入水中，並以乙酸乙酯萃取後，將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥。將此溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(640mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：0.90(3H、t、J=7.5Hz)、1.45(9H、s)、1.68-1.84(2H、m)、1.92-1.98(2H、m)、2.06-2.13(2H、m)、2.53-2.58(2H、m)、2.84(2H、t、J=7.5Hz)、3.39(3H、s)、3.57(1H、d、J=9.8Hz)、3.64(1H、d、J=9.8Hz)、3.98(2H、t、J=5.9Hz)、4.62(1H、brs)、4.64(2H、s)、6.84(1H、d、J=8.6Hz)、7.11-7.15(2H、m)、7.21(2H、d、J=8.6Hz)、7.26-7.28(1H、m)、7.38(1H、d、J=1.5Hz)。

(217-2)2-胺基-2-乙基-4-{4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁醇鹽酸鹽之合成(化合物 217-2)



在化合物 217-1(640mg)之乙醇(15ml)溶液中加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 1 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二異丙醚洗淨，而得到白色粉末。將該白色粉末以

HPLC精製，並將含有氯化氫之醚(1mol／l，15ml)加至所得之殘渣而生成鹽酸鹽後，將析出物濾取、乾燥，而得到目標物(370mg)之白色粉末。

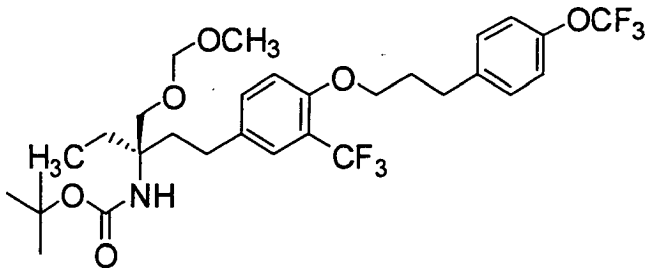
MS(ESI)m／z：480[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：0.90(3H、t、J=7.5Hz)、1.60-1.68(2H、m)、1.71-1.78(2H、m)、1.99-2.06(2H、m)、2.60(2H、t、J=8.6Hz)、2.78(2H、t、J=7.5Hz)、3.48(2H、brs)、4.05(2H、t、J=6.0Hz)、5.50(1H、t、J=4.7Hz)、7.17(1H、d、J=8.6Hz)、7.27-7.34(4H、m)、7.47(1H、d、J=8.6Hz)、7.49(1H、brs)、7.94(3H、brs)。

實施例218

(R)-2-胺基-2-乙基-4-{4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁醇鹽酸鹽

(218-1)(R)-(1-乙基-1-(甲氧基甲氧基)甲基-3-{4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丙基)胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 218-1)

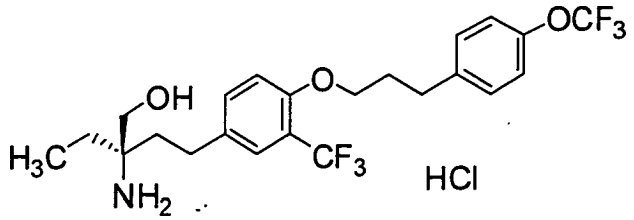


在化合物 206-1-1(300mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入碳酸鉀(268mg)與化合物 52-3(221mg)後，在 80℃攪拌 1 小時。將反應液加入水中，並以乙酸乙酯萃取後，將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥。將此溶

劑減壓餾去，藉此得到目標物(450mg)之淡黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：0.90(3H、t、J=7.5Hz)、1.45(9H、s)、1.69-1.84(2H、m)、1.92-1.98(2H、m)、2.06-2.13(2H、m)、2.53-2.58(2H、m)、2.84(2H、t、J=7.5Hz)、3.39(3H、s)、3.57(1H、d、J=9.8Hz)、3.64(1H、d、J=9.8Hz)、3.98(2H、t、J=5.8Hz)、4.62(1H、brs)、4.64(2H、s)、6.84(1H、d、J=8.5Hz)、7.11-7.15(2H、m)、7.21(2H、d、J=8.5Hz)、7.26-7.28(1H、m)、7.38(1H、d、J=1.8Hz)。

(218-2)(R)-2-胺基-2-乙基-4-{4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁醇鹽酸鹽之合成(化合物218-2)



在化合物218-1(450mg)之乙醇(15ml)溶液中加入濃鹽酸(1.5ml)後，在80℃攪拌1小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二異丙醚洗淨，而得到目標物(310mg)之白色粉末。

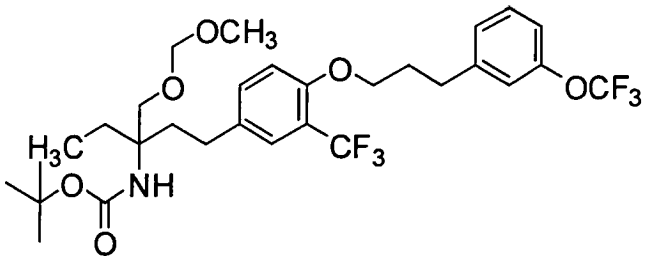
MS(ESI)m／z：480[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：0.90(3H、t、J=7.4Hz)、1.58-1.68(2H、m)、1.70-1.78(2H、m)、1.99-2.06(2H、m)、2.57-2.62(2H、m)、2.78(2H、t、J=7.5Hz)、3.46(2H、brs)、4.05(2H、t、J=6.0Hz)、5.50(1H、t、J=4.9Hz)、7.17(1H、d、J=8.6Hz)、7.27-7.34(4H、m)、7.46(1H、d、J=8.6Hz)、7.49(1H、brs)、7.90(3H、brs)。

實施例219

2-胺基-2-乙基-4-{4-[3-(3-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁醇鹽酸鹽

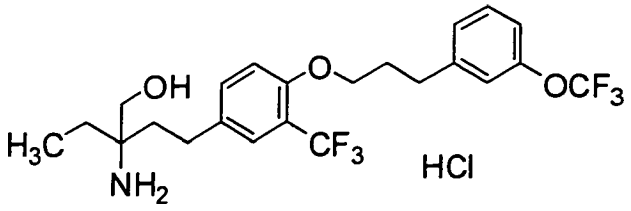
(219-1)(1-乙基-1-(甲氧基甲氧基)甲基-3-{4-[3-(3-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丙基)胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 219-1)



在化合物 30-4(400mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入碳酸鉀(358mg)與化合物 58-3(292mg)後，在 80℃攪拌 1 小時。將反應液加入水中，並以乙酸乙酯萃取後，將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥。將此溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(640mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：0.90(3H、t、J=7.5Hz)、1.45(9H、s)、1.68-1.82(2H、m)、1.92-1.98(2H、m)、2.07-2.15(2H、m)、2.53-2.58(2H、m)、2.86(2H、t、J=7.5Hz)、3.39(3H、s)、3.58(1H、d、J=9.7Hz)、3.64(1H、d、J=9.7Hz)、3.98(2H、t、J=5.9Hz)、4.61(1H、brs)、4.64(2H、s)、6.84(1H、d、J=8.5Hz)、7.02-7.05(2H、m)、7.13(1H、d、J=7.7Hz)、7.26-7.31(2H、m)、7.38(1H、d、J=1.8Hz)。

(219-2)2-胺基-2-乙基-4-{4-[3-(3-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁醇鹽酸鹽之合成(化合物 219-2)



在化合物219-1(640mg)之乙醇(15ml)溶液中加入濃鹽酸(1.5ml)後，在80℃攪拌1小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(430mg)之白色粉末。

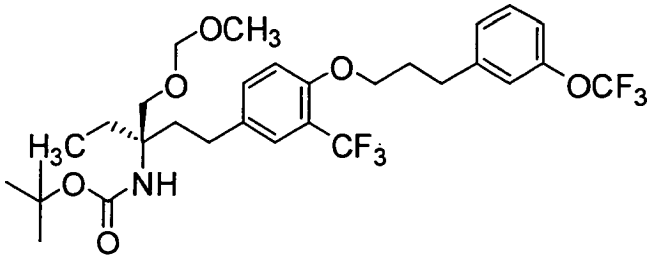
MS(ESI)m／z：480[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm):0.90(3H、t、J=7.5Hz)、1.58-1.68(2H、m)、1.71-1.79(2H、m)、2.01-2.08(2H、m)、2.58-2.62(2H、m)、2.80(2H、t、J=7.5Hz)、3.47(2H、brs)、4.04(2H、t、J=6.0Hz)、5.50(1H、brs)、7.15-7.18(3H、m)、7.25(1H、d、J=7.6Hz)、7.40-7.50(3H、m)、7.93(3H、brs)。

實施例220

(R)-2-胺基-2-乙基-4-{4-[3-(3-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁醇鹽酸鹽

(220-1)(R)-(1-乙基-1-(甲氧基甲氧基)甲基-3-{4-[3-(3-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丙基)胺甲酸第三丁酯之合成(化合物220-1)

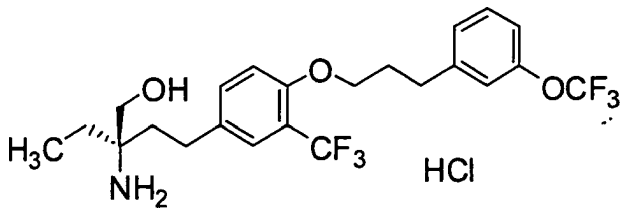


在化合物206-1-1(300mg)之N,N-二甲基甲醯胺(10ml)溶液中加入碳酸鉀(268mg)與化合物58-3(221mg)後，在80℃攪拌1小時。將反應液加入水中，並以乙酸乙酯萃取後，

將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥。將此溶劑減壓餾去，藉此得到目標物(450mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：0.90(3H、t、J=7.5Hz)、1.45(9H、s)、1.68-1.83(2H、m)、1.92-1.98(2H、m)、2.07-2.15(2H、m)、2.53-2.58(2H、m)、2.86(2H、t、J=7.5Hz)、3.40(3H、s)、3.58(1H、d、J=9.7Hz)、3.64(1H、d、J=9.7Hz)、3.98(2H、t、J=5.9Hz)、4.61(1H、brs)、4.64(2H、s)、6.84(1H、d、J=8.5Hz)、7.02-7.05(2H、m)、7.13(1H、d、J=7.8Hz)、7.26-7.30(2H、m)、7.38(1H、d、J=1.8Hz)。

(220-2)(R)-2-胺基-2-乙基-4-{4-[3-(3-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁醇鹽酸鹽之合成(化合物220-2)



在化合物220-1(450mg)之乙醇(15ml)溶液中加入濃鹽酸(1.5ml)後，在80℃攪拌1小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到目標物(350mg)之白色粉末。

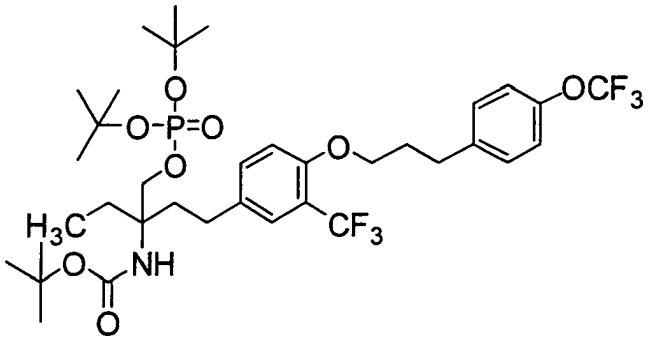
MS(ESI)m／z：480[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：0.90(3H、t、J=7.5Hz)、1.58-1.68(2H、m)、1.71-1.79(2H、m)、2.01-2.08(2H、m)、2.57-2.62(2H、m)、2.80(2H、t、J=7.5Hz)、3.47(2H、brs)、4.04(2H、t、J=6.0Hz)、5.49(1H、t、J=4.8Hz)、7.15-7.18(3H、m)、7.25(1H、d、J=7.6Hz)、7.40-7.49(3H、m)、7.91(3H、brs)。

實施例 221

磷酸單(2-胺基-2-乙基-4-{4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁基)酯

(221-1)[1-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-1-乙基-3-{4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丙基]胺甲酸第三丁酯之合成(化合物 221-1)

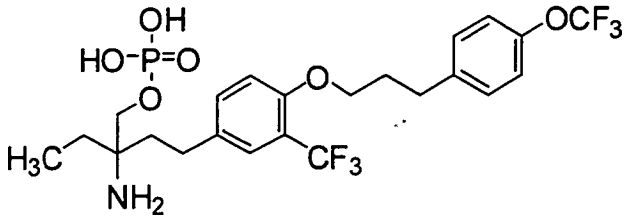


在化合物 217-2(290mg)之甲醇(10ml)溶液中加入三乙胺(0.237ml)與二碳酸二-第三丁酯(244mg)後，在室溫攪拌 21 小時。再在反應液中加入二碳酸二-第三丁酯(122mg)後，在室溫攪拌 18 小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法精製，藉此得到胺之保護體的無色油狀物 290mg。使該無色油狀物(290mg)溶於二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之混合溶劑中，並在此溶液中加入 1H-四唑(70mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.299ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5 至 6M，0.300ml)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無

水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法精製，藉此得到目標物(370mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：0.91(3H、t、J=7.4Hz)、1.45(9H、s)、1.50(9H、s)、1.51(9H、s)、1.65-1.83(3H、m)、1.87-2.01(1H、m)、2.07-2.12(2H、m)、2.60(2H、t、J=8.5Hz)、2.85(2H、t、J=7.5Hz)、4.02(2H、t、J=5.9Hz)、4.05-4.15(2H、m)、7.01(1H、d、J=8.6Hz)、7.17(2H、d、J=8.2Hz)、7.29(2H、d、J=8.6Hz)、7.36(1H、d、J=8.6Hz)、7.40(1H、brs)。

(221-2)磷酸單(2-胺基-2-乙基-4-{4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁基)酯之合成(化合物221-2)



使化合物 221-1(370mg)溶於二氯甲烷(6ml)中，並加入含有氯化氫之二噁烷(4mol／l，3ml)後，在室溫攪拌 3個半小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(3ml)、二乙醚(3ml)、環氧丙烷(5ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以乙酸乙酯與二乙醚洗淨，藉此得到目標物(47mg)之白色固體。

MS(ESI)m／z：560[M+H]

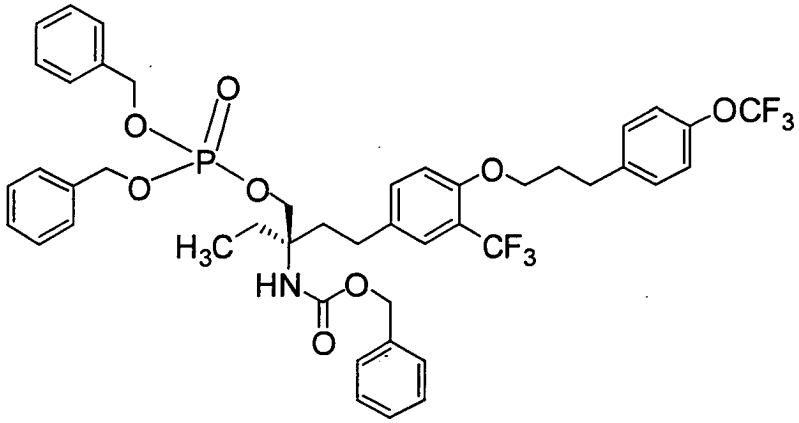
^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.03(3H、t、J=7.5Hz)、1.72-2.01(4H、m)、2.06-2.13(2H、m)、2.57-2.75(2H、m)、2.86(2H、

t、J=7.5Hz)、3.89-3.97(2H、m)、4.03(2H、t、J=5.8Hz)、7.05(1H、d、J=8.5Hz)、7.17(2H、d、J=8.2Hz)、7.29(2H、d、J=8.5Hz)、7.44(1H、d、J=8.5Hz)、7.47(1H、brs)。

實施例 222

(R)-磷酸單(2-胺基-2-乙基-4-{4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁基)酯

(222-1)(R)-[1-(二苯甲基)磷醯基氧基甲基-1-乙基-3-{4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丙基]胺甲酸苯甲酯之合成(化合物 222-1)

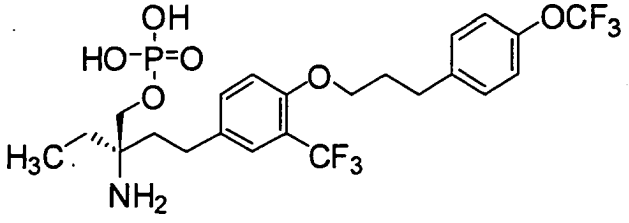


將化合物 218-2(260mg)、乙酸乙酯(15ml)、飽和碳酸氫鈉水溶液(15ml)、苯甲氧基甲醯氯(0.098ml)之混合物在兩層之狀態下在室溫攪拌 16 小時。再在反應液中加入苯甲氧基甲醯氯(0.182ml)後，在室溫攪拌 20 小時。將乙酸乙酯層分離後，將水層以乙酸乙酯萃取。將萃取所得之乙酸乙酯層與分離出之乙酸乙酯層混合後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。依矽膠管柱層析法精製後，得到胺之保護體的無色油狀物 160mg。使該無色油狀物(160mg)溶於二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之

混合溶劑中，並在此溶液中加入 1H-四唑(37mg)、二苯甲基二異丙基亞磷醯胺(0.194ml)後，在室溫攪拌 3 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入間氯過氧苯甲酸(25%含水物，96mg)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法精製，藉此得到目標物(270mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：0.85(3H、t、J=7.5Hz)、1.58-1.78(3H、m)、1.85-1.98(1H、m)、2.05-2.12(2H、m)、2.44-2.51(2H、m)、2.85(2H、t、J=7.5Hz)、4.00(2H、t、J=5.9Hz)、4.15-4.24(2H、m)、5.02-5.05(6H、m)、6.95(1H、d、J=8.5Hz)、7.16(2H、d、J=8.3Hz)、7.23-7.41(19H、m)。

(222-2)(R)-磷酸單(2-胺基-2-乙基-4-{4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁基)酯之合成(化合物 222-2)



將化合物 222-1(270mg)溶於甲醇(10ml)中，並加入 10%鈀碳(150mg)後，將反應容器以氫氣取代。在室溫攪拌 6 個半小時後，將反應容器以氮氣取代，並將反應液過濾。將濾液濃縮，並將乙醇(3ml)及水(10ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以水洗淨，藉此得到目標物(110mg)之白色固體。

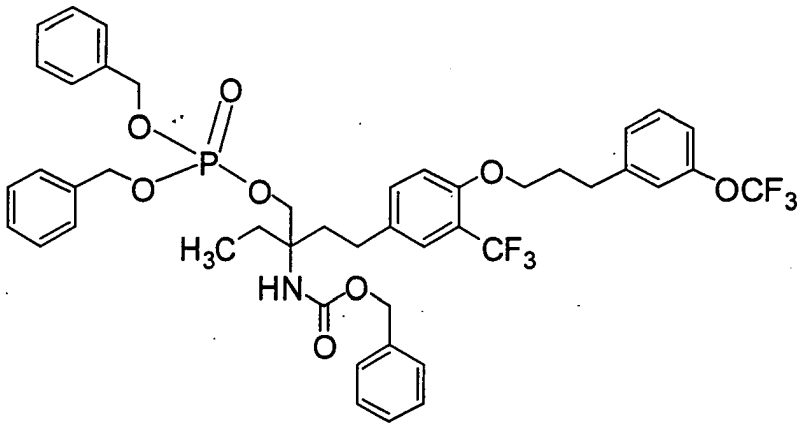
MS(ESI)m／z：560[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.03(3H、t、J=7.3Hz)、1.72-2.01(4H、m)、2.02-2.13(2H、m)、2.57-2.75(2H、m)、2.86(2H、t、J=7.3Hz)、3.92(2H、brs)、4.03(2H、t、J=5.5Hz)、7.05(1H、d、J=8.5Hz)、7.16(2H、d、J=8.5Hz)、7.29(2H、d、J=8.2Hz)、7.43(1H、d、J=8.2Hz)、7.47(1H、brs)。

實施例 223

磷酸單(2-胺基-2-乙基-4-{4-[3-(3-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁基)酯

(223-1)[1-(二苯甲基)磷醯基氧基甲基-1-乙基-3-{4-[3-(3-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丙基]胺甲酸苯甲酯之合成(化合物 223-1)

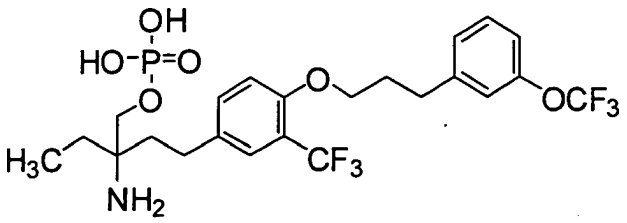


將化合物 219-2(450mg)、乙酸乙酯(15ml)、飽和碳酸氫鈉水溶液(15ml)、苯甲氧基甲醯氯(0.168ml)之混合物在兩層之狀態下在室溫攪拌 16 小時。再在反應液中加入苯甲氧基甲醯氯(0.182ml)後，在室溫攪拌 23 小時。將乙酸乙酯層分離後，將水層以乙酸乙酯萃取。將萃取所得之乙酸乙酯層與分離出之乙酸乙酯層混合後，以飽和食鹽水洗

淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。依矽膠管柱層析法精製後，得到胺之保護體的無色油狀物 360mg。使該無色油狀物(360mg)溶於二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之混合溶劑中，並在此溶液中加入 1H-四唑(63mg)、二苯甲基二異丙基亞磷醯胺(0.397ml)後，在室溫攪拌 3 小時。將反應溶液予以冰冷，並加入間氯過氧苯甲酸(25%含水物，217mg)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法精製，藉此得到目標物(640mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD) δ (ppm)：0.85(3H、t、J=7.5Hz)、1.58-1.75(3H、m)、1.87-1.96(1H、m)、2.05-2.12(2H、m)、2.45-2.50(2H、m)、2.87(2H、t、J=7.5Hz)、3.99(2H、t、J=5.8Hz)、4.14-4.26(2H、m)、4.99-5.02(6H、m)、6.95(1H、d、J=8.6Hz)、7.07-7.12(2H、m)、7.19-7.38(19H、m)。

(223-2)磷酸單(2-胺基-2-乙基-4-{4-[3-(3-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁基)酯之合成(化合物 223-2)



將化合物 223-1(640mg)溶於甲醇(10ml)中，並加入 10%鈀碳(300mg)後，將反應容器以氫氣取代。在室溫攪拌 5 小時後，將反應容器以氮氣取代，並將反應液過濾。將

[S]

濾液濃縮，並將乙醇(5ml)及水(10ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以水洗淨，藉此得到目標物(310mg)之白色固體。

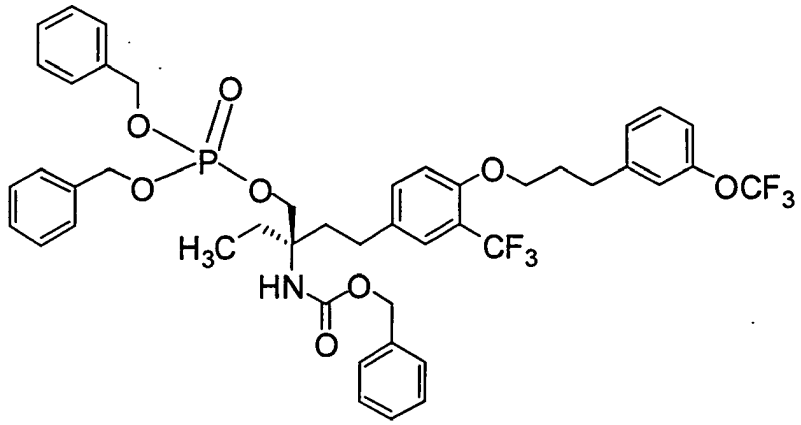
MS(ESI)m／z：560[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.03(3H、t、J=7.5Hz)、1.72-2.02(4H、m)、2.06-2.13(2H、m)、2.57-2.75(2H、m)、2.87(2H、t、J=7.5Hz)、3.88-3.97(2H、m)、4.02(2H、t、J=5.8Hz)、7.04(1H、d、J=8.6Hz)、7.05-7.11(2H、m)、7.21(1H、d、J=7.8Hz)、7.36(1H、t、J=7.8Hz)、7.43(1H、d、J=8.6Hz)、7.47(1H、brs)。

實施例 224

(R)-磷酸單(2-胺基-2-乙基-4-{4-[3-(3-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁基)酯

(224-1)(R)-(1-(二苯甲基)磷醯基氧基甲基-1-乙基-3-{4-[3-(3-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丙基)胺甲酸苯甲酯之合成(化合物 224-1)

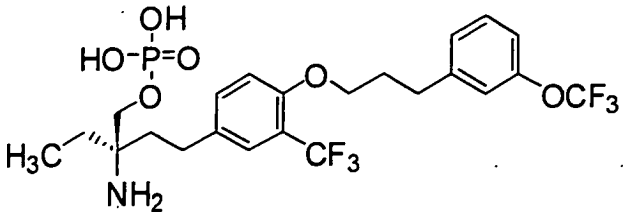


將化合物 220-2(280mg)、乙酸乙酯(15ml)、飽和碳酸氫鈉水溶液(15ml)、苯甲氧基甲醯氯(0.106ml)之混合物在

兩層之狀態下在室溫攪拌 18 小時。再在反應液中加入苯甲氧基甲醯氯(0.050ml)後，在室溫攪拌 2 小時。將乙酸乙酯層分離後，將水層以乙酸乙酯萃取。將萃取所得之乙酸乙酯層與分離出之乙酸乙酯層混合後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。依矽膠管柱層析法精製後，得到胺之保護體的無色油狀物 340mg。使該無色油狀物(340mg)溶於二氯甲烷(5ml)與乙腈(2ml)之混合溶劑中，並在此溶液中加入 1H-四唑(76mg)、二苯甲基二異丙基亞磷醯胺(0.403ml)後，在室溫攪拌 2 個半小時。將反應溶液予以冰冷，並加入間氯過氧苯甲酸(25%含水物，200mg)後，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取後，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法精製，藉此得到目標物(390mg)之無色油狀物。

^{1}H-NMR(CD_3OD) δ (ppm)：0.85(3H、t、J=7.5Hz)、1.58-1.75(3H、m)、1.87-1.96(1H、m)、2.05-2.12(2H、m)、2.45-2.50(2H、m)、2.87(2H、t、J=7.5Hz)、3.99(2H、t、J=5.9Hz)、4.14-4.26(2H、m)、4.99-5.02(6H、m)、6.94(1H、d、J=8.5Hz)、7.07-7.12(2H、m)、7.19-7.38(19H、m)。

(224-2)(R)-磷酸單(2-胺基-2-乙基-4-{4-[3-(3-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁基)酯之合成(化合物 224-2)



將化合物 224-1(390mg)溶於甲醇(10ml)中，並加入10%鈀碳(200mg)後，將反應容器以氫氣取代。在室溫攪拌18小時後，將反應容器以氮氣取代，並將反應液過濾。將濾液濃縮，並將乙醇(3ml)及水(10ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，並以水洗淨，藉此得到目標物(205mg)之白色固體。

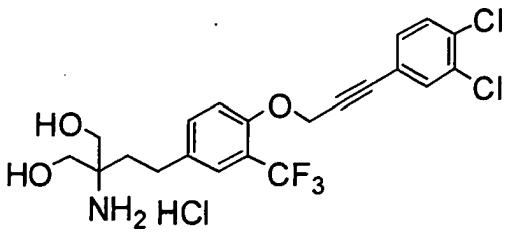
MS(ESI)m／z：560[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ(ppm)：1.03(3H、t、J=7.5Hz)、1.72-2.02(4H、m)、2.06-2.13(2H、m)、2.57-2.75(2H、m)、2.87(2H、t、J=7.5Hz)、3.88-3.97(2H、m)、4.02(2H、t、J=5.8Hz)、7.04(1H、d、J=8.5Hz)、7.05-7.11(2H、m)、7.20(1H、d、J=7.8Hz)、7.36(1H、t、J=7.8Hz)、7.43(1H、d、J=8.5Hz)、7.47(1H、brs)。

實施例225

2-胺基-2-(2-{4-[3-(3,4-二氯苯基)-2-丙炔基氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(225-1)2-胺基-2-(2-{4-[3-(3,4-二氯苯基)-2-丙炔基氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物225-1)



使三苯膦(525mg)溶於 THF(3.5ml)中，並在冰冷下加入偶氮二甲酸二異丙酯(40%甲苯溶液，1.05ml)與化合物38-1(402mg)，在室溫攪拌 1.5 小時後，加入參考例化合物2-6(420mg)，在室溫攪拌一整天。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去後，將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯)粗精製。使所得之無色油狀物溶於 2M 鹽酸-乙醇溶液(5ml)中後，在 50℃攪拌 3.5 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以 HPLC 精製，並將含有氯化氫之乙酸乙酯(4mol／l，2ml)加至所得之殘渣而生成鹽酸鹽後，將析出物濾取、乾燥，而得到目標物(15mg)之白色粉末。

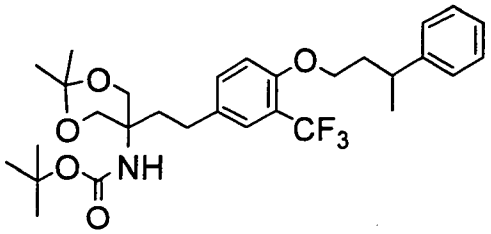
MS(ESI)m／z：462[M+H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)(ppm)：1.74-1.79(2H、m)、2.59-2.64(2H、m)、3.51(4H、d、J=5.0Hz)、5.21(2H、s)、5.39(2H、t、J=5.0Hz)、7.37(1H、d、J=9.2Hz)、7.43(1H、dd、J=8.1、1.6Hz)、7.50-7.51(2H、m)、7.67(1H、d、J=8.3Hz)、7.74(1H、d、J=1.6Hz)、7.67(3H、brs)。

實施例226

2-胺基-2-{2-[4-(3-苯基丁氧基)-3-三氟甲基苯基]乙基}丙-1,3-二醇鹽酸鹽

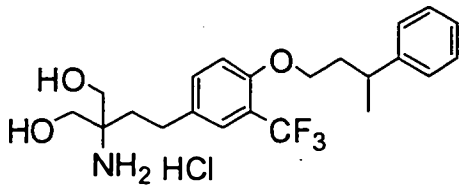
(226-1)(2,2-二甲基-5-{2-[4-(3-苯基丁氧基)-3-三氟甲基苯基]乙基}-1,3-二噁烷-5-基)胺甲酸第三丁酯之合成(化合物226-1)



使三苯膦(525mg)溶於 THF(3.5ml)中，並在冰冷下加入偶氮二甲酸二異丙酯(40%甲苯溶液，1.05ml)與 3-苯基-1-丁醇(0.24ml)，在室溫攪拌 30 分鐘後，加入參考例化合物 2-6(420mg)，在室溫攪拌一整天。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去後，將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯)精製後，得到目標物(425mg)之白色粉末。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)(ppm)：1.25(3H、d、J=7.0Hz)、1.31(3H、s)、1.32(3H、s)、1.39(9H、s)、1.89-2.06(4H、m)、2.43-2.47(2H、m)、2.94-2.99(1H、m)、3.65(2H、d、J=11.7Hz)、3.79-3.88(3H、m)、3.96-4.01(1H、m)、6.64(1H、brs)、7.04(1H、d、J=8.5Hz)、7.16-7.22(3H、m)、7.28(2H、t、J=7.4Hz)、7.33(1H、d、J=8.6Hz)、7.37(1H、s)。

(226-2)2-胺基-2-{2-[4-(3-苯基丁氧基)-3-三氟甲基苯基]乙基}丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物 226-2)



使化合物226-1(425mg)溶於2M鹽酸-乙醇溶液(5ml)中後，在50℃攪拌4小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(120mg)之白色粉末。

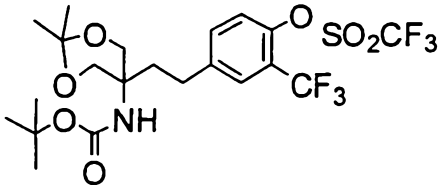
MS(ESI)m／z：412[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)(ppm)：1.25(3H、d、J=7.0Hz)、1.73-1.77(2H、m)、1.91-2.07(2H、m)、2.57-2.62(2H、m)、2.92-3.01(1H、m)、3.51(4H、d、J=5.2Hz)、3.80-3.85(1H、m)、3.97-4.02(1H、m)、5.40(2H、t、J=5.2Hz)、7.07(1H、d、J=8.6Hz)、7.16-7.22(3H、m)、7.27-7.31(2H、m)、7.40(1H、dd、J=8.6、1.6Hz)、7.46(1H、d、J=1.8Hz)、7.85(3H、brs)。

實施例227

2-胺基-2-{2-[4-(3-苯基丙硫基)-3-三氟甲基苯基]乙基}丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(227-1){2,2-二甲基-5-[2-(4-三氟甲磺醯基氧基-3-三氟甲基苯基)乙基]-1,3-二噁烷-5-基}胺甲酸第三丁酯之合成(化合物227-1)

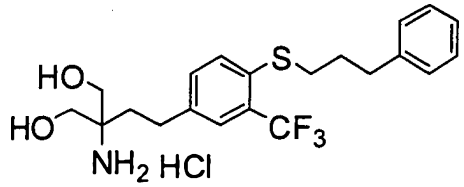


在參考例化合物2-6(2.00g)之二氯甲烷(30ml)溶液中加入吡啶(1.85ml)，並在冰冷下滴入三氟甲磺酸酐(0.963ml)之二氯甲烷(5ml)溶液後，直接在冰冷下攪拌5小時。再在冰冷下滴入三氟甲磺酸酐(0.482ml)之二氯甲烷(3ml)溶液後，在冰冷下攪拌2小時。在反應液中加入飽和

碳酸氫鈉水溶液，並以二氯甲烷萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法精製，藉此得到目標物(2.46g)之淡黃色固體。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.44(3H、s)、1.45(3H、s)、1.47(9H、s)、1.91-2.04(2H、m)、2.62-2.67(2H、m)、3.72(2H、d、J=11.7Hz)、3.89(2H、d、J=11.7Hz)、5.04(1H、brs)、7.39(1H、d、J=8.6Hz)、7.47(1H、dd、J=8.6、1.7Hz)、7.55(1H、d、J=1.7Hz)。

(227-2)2-胺基-2-{2-[4-(3-苯基丙硫基)-3-三氟甲基苯基]乙基}丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物227-2)



在3-苯基丙基溴化物(1.08g)之乙醇(8ml)溶液中加入硫氫化鈉(0.871g)後，在室溫攪拌20小時。在反應液中加入水，並以二乙醚萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去，得到3-苯基丙硫醇。在所得之3-苯基丙硫醇之二噁烷(15ml)溶液中加入化合物227-1(500mg)、二異丙胺(0.327ml)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫噸(Xantphos)(27mg)、參(二(苯亞甲基)丙酮)鈀(0)-氯仿加成物(24mg)後，在120℃攪拌2天。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所得之殘

渣依矽膠管柱層析法精製，藉此得到(2,2-二甲基-5-{2-[4-(3-苯基丙硫基)-3-三氟甲基苯基]乙基}-1,3-二噁烷-5-基)胺甲酸第三丁酯與原料(化合物 227-1)之混合物。再次，調製與上述同量之 3-苯基丙硫醇，並使用上述所得之(2,2-二甲基-5-{2-[4-(3-苯基丙硫基)-3-三氟甲基苯基]乙基}-1,3-二噁烷-5-基)胺甲酸第三丁酯與原料之混合物來取代化合物 227-1，重複進行上述操作，藉此得到(2,2-二甲基-5-{2-[4-(3-苯基丙硫基)-3-三氟甲基苯基]乙基}-1,3-二噁烷-5-基)胺甲酸第三丁酯之淡黃色油狀物。使該淡黃色油狀物溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 1 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到淡黃色固體。將該淡黃色固體以 HPLC 精製，並將含有氯化氫之醚(1mol／l，15ml)加至所得之殘渣而生成鹽酸鹽後，將析出物濾取、乾燥，而得到目標物(90mg)之白色粉末。

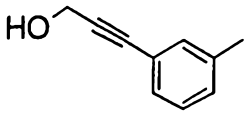
MS(ESI)m／z：414[M+H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.75-1.80(2H、m)、1.82-1.88(2H、m)、2.63-2.72(4H、m)、3.03(2H、t、J=7.2Hz)、3.52(4H、d、J=5.0Hz)、5.41(2H、t、J=5.2Hz)、7.16-7.20(3H、m)、7.25-7.31(2H、m)、7.46(1H、d、J=8.1Hz)、7.54(1H、d、J=8.1Hz)、7.59(1H、d、J=0.9Hz)、7.87(3H、brs)。

實施例228

2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

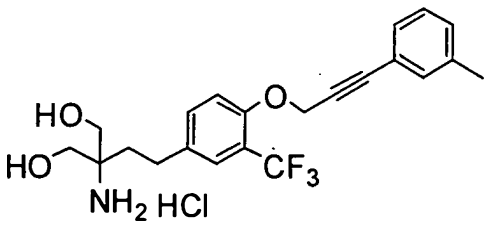
(228-1)3-(3-甲基苯基)-2-丙炔-1-醇之合成(化合物228-1)



將3-甲基碘苯(25.1g)、碘化銅(I)(440mg)、三苯膦(1.50g)、參(二(苯亞甲基)丙酮)二鈀(0)氯仿加成物(2.39g)、丙炔醇(7.50ml)、二異丙基乙基胺(80.0ml)及四氫呋喃(230ml)之混合物在室溫攪拌10小時。將反應液加入食鹽水中，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯)精製後，得到目標物(8.6g)之褐色油狀物。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ (ppm)：2.29(3H、s)、4.29(2H、d、J=6.1Hz)、5.32(1H、t、J=6.1Hz)、7.17-7.28(4H、m)。

(228-2)2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-甲基苯基)-2-丙炔基氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物228-2)



使三苯膦(525mg)溶於THF(3.5ml)中，並在冰冷下加入偶氮二甲酸二異丙酯(40%甲苯溶液，1.05ml)與化合物228-1(293mg)，在室溫攪拌20分鐘後，加入參考例化合物2-6(420mg)，在室溫攪拌4小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥

後，將溶劑減壓餾去後，將殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯)粗精製。使所得之黃色油狀物溶於2M鹽酸-乙醇溶液(10ml)中後，在50℃攪拌3小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，藉此得到目標物(230mg)之白色粉末。

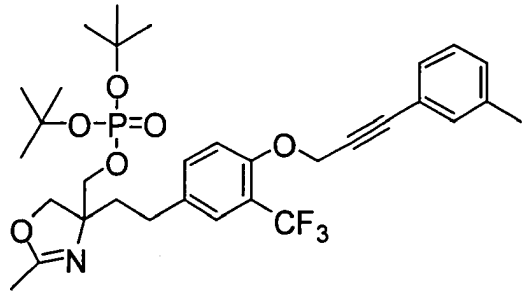
MS(ESI)m／z：408[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)(ppm)：1.74-1.79(2H、m)、2.28(3H、s)、2.59-2.63(2H、m)、3.51(4H、d、J=5.1Hz)、5.18(2H、s)、5.40(2H、t、J=5.2Hz)、7.21-7.30(4H、m)、7.37(1H、d、J=9.1Hz)、7.50-7.52(2H、m)、7.78(3H、brs)。

實施例229

2-胺基-4-{4-[3-(3-甲基苯基)-2-丙炔基氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇

(229-1)4-二(第三丁基)磷醯基氧基甲基-2-甲基-4-(2-{4-[3-(3-甲基苯基)-2-丙炔基氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2-噁唑啉之合成(化合物229-1)

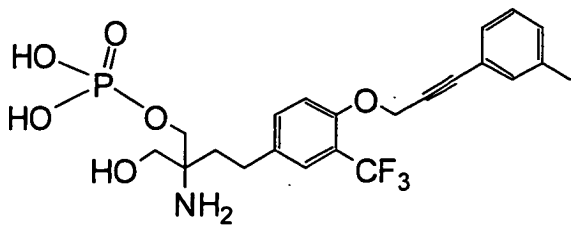


在化合物 228-2(170mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(3.8ml)溶液中加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.20ml)、原乙酸三甲酯(0.10ml)後，在 120℃攪拌 6 個半小時。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去。使所得之褐色油狀物

溶於二氯甲烷(3.8ml)與乙腈(3.5ml)之混合溶劑中，並在此溶液中加入1H-四唑(67mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.27ml)，在室溫攪拌3小時後，再加入1H-四唑(38mg)、二-第三丁基二乙基亞磷醯胺(0.13ml)，在室溫攪拌1個半小時。將反應溶液予以冰冷，並加入含有氫過氧化第三丁基之癸烷溶液(5至6M，0.38ml)後，攪拌30分鐘。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以二氯甲烷萃取後，將有機層以無水硫酸鈉乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣依矽膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯)精製，藉此得到目標物(122mg)之淡黃色油狀物。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ (ppm)：1.38(9H、s)、1.39(9H、s)、1.69-1.83(2H、m)、1.89(3H、s)、2.28(3H、s)、2.47-2.54(1H、m)、2.59-2.67(1H、m)、3.75-3.82(2H、m)、4.06-4.12(2H、m)、5.17(2H、s)、7.20-7.29(4H、m)、7.33(1H、d、J=8.5Hz)、7.49-7.52(2H、m)。

(229-2)2-胺基-4-{4-[3-(3-甲基苯基)-2-丙炔基氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯基氧基甲基)丁醇之合成(化合物229-2)



使化合物229-1(122mg)溶於乙醇(5ml)中，並加入濃鹽酸(1ml)後，在50℃攪拌4小時。將溶劑減壓濃縮，並將甲醇(1ml)與水(3ml)加至殘渣後，將析出之粉末濾取，

並以甲醇洗淨，藉此得到目標物(50mg)之白色粉末。

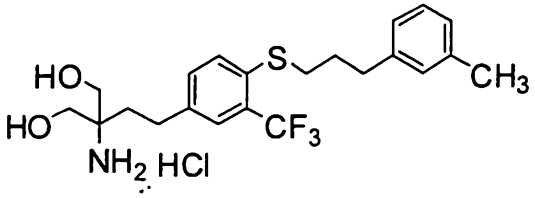
MS(ESI)m／z：488[M＋H]

^{1}H-NMR(CD_3OD)(ppm)：1.94-2.00(2H、m)、2.30(3H、s)、2.64-2.77(2H、m)、3.70(2H、s)、3.97-4.05(2H、m)、5.05(2H、s)、7.17(1H、d、J=8.2Hz)、7.17-7.22(4H、m)、7.31(1H、d、J=9.1Hz)、7.49-7.51(2H、m)。

實施例230

2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-甲基苯基)丙硫基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(230-1)2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-甲基苯基)丙硫基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物230-1)



在化合物15-2(0.967g)之乙醇(10ml)溶液中加入硫氫化鈉(0.729g)後，在室溫攪拌20小時。在反應液中加入水，並以二乙醚萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去，得到3-(3-甲基苯基)丙硫醇。在所得之3-(3-甲基苯基)丙硫醇之二噁烷(15ml)溶液中加入化合物227-1(500mg)、二異丙胺(0.327ml)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫噸(Xantphos)(27mg)、參(二(苯亞甲基)丙酮)鈀(0)-氯仿加成物(24mg)後，在120℃攪拌2天。在反應液中加入水，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將所

得之殘渣依矽膠管柱層析法精製，藉此得到[2,2-二甲基-5-(2-{4-[3-(3-甲基苯基)丙硫基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯與原料(化合物227-1)之混合物。再次，調製與上述同量之 3-(3-甲基苯基)丙硫醇，並使用上述所得之[2,2-二甲基-5-(2-{4-[3-(3-甲基苯基)丙硫基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯與原料之混合物來取代化合物227-1，重複進行上述操作，藉此得到[2,2-二甲基-5-(2-{4-[3-(3-甲基苯基)丙硫基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之淡黃色油狀物。使該淡黃色油狀物溶於乙醇(15ml)中，並加入濃鹽酸(1.5ml)後，在 80℃攪拌 1 小時。將反應液濃縮後，將殘渣以二乙醚洗淨，而得到淡黃色固體。將該淡黃色固體以HPLC精製，並將含有氯化氫之醚(1mol／l，15ml)加至所得之殘渣而生成鹽酸鹽後，將析出物濾取、乾燥，而得到目標物(115mg)之白色粉末。

MS(ESI)m／z：428[M＋H]

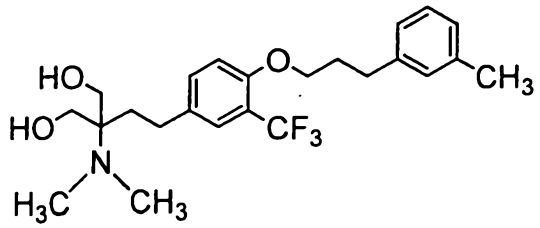
^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.75-1.86(4H、m)、2.26(3H、s)、2.62-2.68(4H、m)、3.02(2H、t、J=7.1Hz)、3.51(4H、d、J=5.1Hz)、5.39(2H、t、J=5.1Hz)、6.94-7.01(3H、m)、7.16(1H、t、J=7.8Hz)、7.45(1H、d、J=8.1Hz)、7.54(1H、d、J=8.1Hz)、7.58(1H、brs)、7.78(3H、brs)。

實施例231

2-二甲基胺基-2-(2-{4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟

甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇

(231-1)2-二甲基胺基-2-(2-{4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇之合成(化合物 231-1)



在化合物 15-4(0.470g)、37%甲醛(10ml)、30%乙酸水溶液(1.5ml)之乙腈(15ml)溶液中，在冰冷下加入氰基硼氫化鈉(0.301g)後，攪拌 1 個半小時。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液(30ml)後，在減壓下將乙腈餾去。在所得之濃縮物中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去，而得到無色油狀物。將該無色油狀物以 HPLC 精製後，得到目標物(210mg)之無色油狀物。

MS(ESI)m／z：440[M＋H]

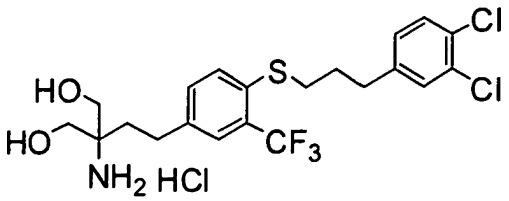
^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.58-1.63(2H、m)、1.95-2.03(2H、m)、2.26(3H、s)、2.33(6H、s)、2.52-2.57(2H、m)、2.70(2H、t、J=7.5Hz)、3.44(2H、d、J=11.0Hz)、3.52(2H、d、J=11.0Hz)、4.03(2H、t、J=6.0Hz)、4.37(2H、brs)、6.96-7.01(3H、m)、7.11(1H、d、J=9.0Hz)、7.16(1H、d、J=7.4Hz)、7.39-7.41(2H、m)。

實施例232

2-胺基-2-(2-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙硫基]-3-三氟甲基

苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(232-1)2-胺基-2-(2-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙硫基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物232-1)



在化合物 38-3(0.500g)之乙醇(8ml)溶液中添加硫氫化鈉(0.300g),於室溫攪拌 20 小時。在反應液中添加水,以二乙基醚萃取後,以飽和食鹽水洗淨,並以無水硫酸鎂乾燥,將溶劑減壓餾去,而獲得 3-(3,4-二氯苯基)丙硫醇。在所得之 3-(3,4-二氯苯基)丙硫醇之二噁烷(15ml)溶液中,添加化合物 227-1(500mg)、二異丙基胺(0.327ml)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫噸(亦即 Xantphos)(27mg)、參(二(苯亞甲基)丙酮)鈀(0)-氯仿加成物(24mg),於 120℃攪拌 2 天。在反應液中添加水,以乙酸乙酯萃取後,以飽和食鹽水洗淨,並以無水硫酸鎂乾燥,將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣以矽膠管柱層析法精製,而獲得[5-(2-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙硫基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯與原料(化合物 227-1)之混合物。再度調製出與上述同量之 3-(3,4-二氯苯基)丙硫醇,使用上述所得之[5-(2-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙硫基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯與原料之混合物

來取代化合物 227-1，並藉由重複進行上述操作，而獲得[5-(2-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙硫基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯之淡黃色固體。使該淡黃色固體溶解於乙醇(15ml)中，添加濃鹽酸(1.5ml)，於 80℃攪拌 1 小時。將反應液濃縮，並將殘渣以二乙基醚洗淨，而獲得淡黃色固體。將該淡黃色固體以 HPLC 精製，在所得之殘渣中添加含有氯化氫之醚(1mol／l、15ml)而製成鹽酸鹽後，將析出物予以濾取、乾燥，而獲得目標物(65mg)之白色粉末。

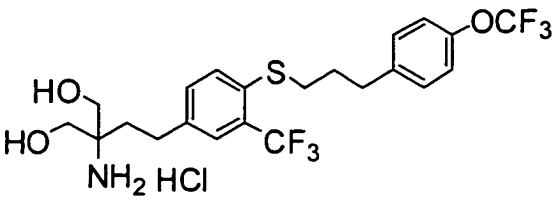
MS(ESI)m／z：482[M+H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.75-1.79(2H、m)、1.80-1.89(2H、m)、2.63-2.68(2H、m)、2.71(2H、t、J=7.5Hz)、3.02(2H、t、J=7.2Hz)、3.52(4H、d、J=5.0Hz)、5.39(2H、t、J=5.0Hz)、7.19(1H、dd、J=8.2、1.9Hz)、7.44-7.47(2H、m)、7.52-7.59(3H、m)、7.79(3H、brs)。

實施例233

2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)丙硫基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

(233-1)2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)丙硫基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽之合成(化合物 233-1)



在化合物 52-3(0.500g)之乙醇(8ml)溶液中添加硫氫化鈉(0.284g)，於室溫攪拌 20 小時。在反應液中添加水，以二乙基醚萃取後，以飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去，而獲得 3-(4-三氟甲氧基苯基)丙硫醇。在所得之 3-(4-三氟甲氧基苯基)丙硫醇之二噁烷(15ml)溶液中，添加化合物 227-1(500mg)、二異丙基胺(0.327ml)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫噸(亦即 Xantphos)(27mg)、參(二(苯亞甲基)丙酮)鈀(0)-氯仿加成物(24mg)，於 120℃攪拌 2 天。在反應液中添加水，以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鎂乾燥，將溶劑減壓餾去。將所得之殘渣以矽膠管柱層析法精製，而獲得[2,2-二甲基-5-(2-{4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)丙硫基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯與原料(化合物 227-1)之混合物。再度調製出與上述同量之 3-(4-三氟甲氧基苯基)丙硫醇，使用上述所得之[2,2-二甲基-5-(2-{4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)丙硫基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯與原料之混合物來取代化合物 227-1，並藉由重複進行上述操作，而獲得[2,2-二甲基-5-(2-{4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)丙硫基]-3-三氟甲基苯基}乙基)-1,3-二噁烷-5-基]胺甲酸第三丁酯的黃色油狀物。使該黃色油狀物溶解於乙醇(15ml)中，添加濃鹽酸(1.5ml)，於 80℃攪拌 1 小時。將反應液濃縮，並將殘渣以二乙基醚洗淨，而獲得淡黃色固體。將該淡黃色固體以 HPLC 精製，在所得之殘

渣中添加含有氯化氫之醚(1mol／l、15ml)而製成鹽酸鹽後，將析出物予以濾取、乾燥，而獲得目標物(100mg)之白色粉末。

MS(ESI)m／z：498[M＋H]

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm)：1.76-1.81(2H、m)、1.82-1.89(2H、m)、2.65-2.69(2H、m)、2.74(2H、t、J=7.5Hz)、3.04(2H、t、J=7.1Hz)、3.52(4H、d、J=5.2Hz)、5.41(2H、t、J=5.2Hz)、7.25-7.32(4H、m)、7.47(1H、d、J=8.4Hz)、7.56(1H、d、J=8.2Hz)、7.59(1H、d、J=1.2Hz)、7.86(3H、brs)。

實驗例1：小鼠(mouse)之末梢血淋巴球數減少作用之評估

使本發明化合物溶解或懸浮於20%環糊精(日本食品化工公司製)中，以0.001至10mg／kg體重之用量，對於7至10週齡之雄性BALB／cAnNCrj小鼠(日本Charles River公司商品)進行腹腔內投予。在投予本發明化合物24小時後，於乙醚麻醉下，使用經肝素鈉(Novo Nordisk公司製)處理之結核菌素用注射器(Terumo公司製)，從小鼠之後大靜脈採取約0.3ml之末梢血。在使用自動溶血處理裝置(TQ-Prep，Beckman Coulter公司製)將0.1ml之血液予以溶血後，使用流式細胞儀(CYTOMICS FC 500，Beckman Coulter公司製)，並以已知數之標準粒子之Flow-Count™ Fluorosperes(Beckman Coulter公司製)作為內部標準，藉由以雷射光之前方及側方散射作為指標之框選法(gating)來測定淋巴球數。當以載劑(vehicle)群之淋巴球數作為100%時，計算出使其降低50%之用量以作為ED_{50}值(mg／kg

體重)。結果如下所示。

【表 1】

被驗化合物	ED_{50}(mg／kg 體重)
化合物 11-4	0.06
化合物 12-4	0.04
化合物 15-4	0.03
化合物 38-5	0.07
化合物 52-5	0.08
化合物 58-5	0.06
化合物 68-4	0.04
化合物 89-2	0.04
化合物 100-2	0.07
化合物 101-2	0.10
化合物 204-1	0.005
化合物 206-3	0.02

實驗例 2：大鼠(rat)之末梢血淋巴球數減少作用之評估

使本發明化合物溶解或懸浮於 0.5%羥基丙基甲基纖維素(信越化學工業公司製)溶液中，以 0.001 至 10mg／kg 體重之用量，對於 6 至 10 週齡之雄性 F344 大鼠(日本 Charles River 公司商品)進行經口投予。在投予本發明化合物 24 小時後，於乙醚麻醉下，使用經肝素鈉(Novo Nordisk 公司製)處理之結核菌素用注射器(Terumo 公司製)，從大鼠之後大靜脈採取約 0.5ml 之末梢血。在使用自動溶血處理裝置(TQ-Prep，Beckman Coulter 公司製)將 0.1ml 之血液予以溶

血後，用流式細胞儀(CYTOMICS FC 500，Beckman Coulter 公司製)，並以已知數之標準粒子之 Flow-Count™ Fluorosperes(Beckman Coulter 公司製)作為內部標準，藉由以雷射光之前方及側方散射作為指標之框選法來測定淋巴球數。當以載劑群之淋巴球數作為 100%時，計算出使其降低 50%之用量以作為 ED_{50} 值(mg／kg 體重)。結果如下所示。

【表 2】

被驗化合物	ED_{50}(mg／kg 體重)
化合物 11-4	0.09
化合物 12-4	0.11
化合物 15-4	0.05
化合物 29-1	0.03
化合物 32-1	0.02
化合物 38-5	0.07
化合物 52-5	0.05
化合物 58-5	0.07
化合物 68-4	0.09
化合物 89-2	0.06
化合物 100-2	0.07
化合物 204-1	0.03
化合物 206-3	0.05
化合物 218-2	0.03
化合物 220-2	0.03

實驗例 3：對於大鼠心跳數之作用

藉由對於雄性 Crl：CD(SD)大鼠進行戊巴比妥(Nembutal)(大日本住友製藥公司製)之腹腔內投予而麻醉後，將與遙測發訊器(Telemetry transmitter)(TL11M2-C50-PTX，Data Science International 公司製)連接之壓力感測器插入腹部大動脈內，並將發訊器留置於腹部皮下。血壓・心跳數之數據係介由收訊器(RPC-1, Data Science International 公司製)並以解析軟體(Dataquest A・R・T・, Data Science International 公司製)紀錄。確認到心跳數之日周期律動(Circadian rhythm)已回復，並供以實驗。使本發明化合物懸浮於 0.5%羥基丙基甲基纖維素(信越化學工業公司製)中，再進行經口投予。從投予前 72 小時開始測定心跳數直至投予後 24 小時為止。化合物 11-4、化合物 12-4、化合物 15-4、化合物 38-5、化合物 52-5 係在一直到投予量 30mg／kg 體重為止都不會降低大鼠之心跳數。化合物 204-1 係在一直到投予量 10mg／kg 體重為止都不會降低大鼠之心跳數。

實驗例 4：對於麻醉下之大鼠之心跳數的作用

藉由對雄性 Sprague-Dawley(IGS)大鼠進行戊巴比妥(大日本住友製藥公司製)腹腔內投予而麻醉後，固定成背位。在四肢裝設電極，使用心電圖放大器(AC-601G，日本光電公司製)並以標準四肢第 II 誘導法來測定心電圖。以心電圖波作為觸發物(trigger)，藉由瞬時心跳計裝置(AT-601G、日本光電公司製)來計算心跳數。被驗化合物係溶解於 20%環糊精(日本食品化工公司製)中，以 0.001 至

10mg／kg 體重之用量並耗費 30 秒鐘進行靜脈內投予。在投予前、投予後 1、2、3、4、5、10 及 15 分鐘時測定心跳數。化合物 132-2、化合物 153-2、化合物 158-2、化合物 168-2、化合物 192-2、化合物 193-2、化合物 209-2、化合物 221-2、化合物 223-2 係一直到投予量 0.03mg／kg 體重為止，相較於投予前之值，都不會使大鼠之心跳數降低 20%以上。

依據上述實驗例 1 及 2 之結果，可知本發明化合物具有優異之末梢血淋巴球減少作用，因此，可期待本發明化合物能顯示出優異之免疫抑制作用、排斥反應抑制作用、過敏抑制作用，並可認為本發明化合物係有效於自我免疫疾病之治療或預防、對於器官或組織之移植之排斥或急性排斥反應或慢性排斥反應的預防或抑制、因移植骨髓而致之移植物對抗宿主疾病的治療或預防、過敏性疾病之治療或預防。更進一步，依據上述 3 及實驗例 4 之結果，可認為本發明化合物係可減輕心搏徐緩等副作用的化合物。

本專利申請案係以在日本申請之日本特願 2007-157128作為基礎，其內容係皆包含於本案說明書。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

公告本

發明專利說明書

A61K	31/165	2006.01
A61K	31/661	2006.01
A61K	31/137	2006.01
A61K	31/675	2006.01
A61P	17/06	2006.01
A61P	37/06	2006.01

（本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分

※申請案號：97122059

※申請日：97.6.13　　※IPC分類：

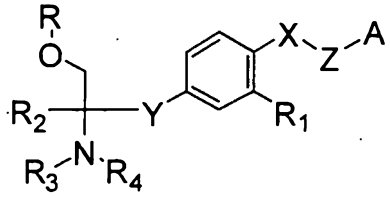
一、發明名稱：（中文/英文）

胺化合物及其醫藥用途

AMINE COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

二、中文發明摘要：

本發明係提供一種具有優異之末梢血淋巴球減少作用、且免疫抑制作用及排斥反應抑制作用等優異、並減輕心搏徐緩等副作用的以下述通式(I)所示之新穎胺化合物、或其製藥上可容許之酸加成鹽、或該等之水合物或溶劑合物：

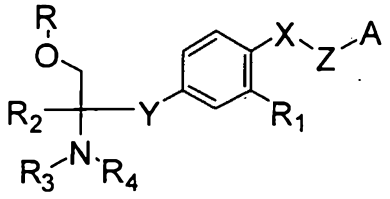


(I)

（式中，各符號係與說明書中同義）。

三、英文發明摘要：

Provided are novel amine compounds represented by the following general formula (I) or pharmaceutically allowable acid addition salts thereof, or hydrates or solvates thereof, which have excellent action for reducing peripheral blood lymphocytes, excellent immune suppressing action and rejection response suppressing action, and reduced side-effects such as bradycardia.



(I)

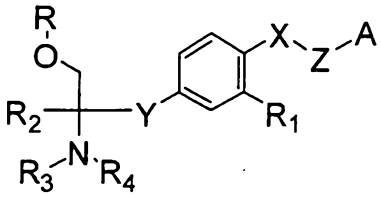
(wherein each symbol represents the same meaning as that described in the specification.)

四、指定代表圖：本案無圖式

(一)本案指定代表圖為：第（　　）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)

六、發明說明：

100年6月10日修正替換頁

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關胺化合物及其作為醫藥之用途。

【先前技術】

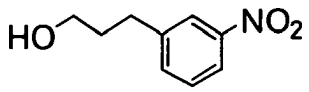
近年來，環孢靈(cyclosporine)或 FK506 等鈣調節神經磷酸酶(calcineurin)抑制劑係使用於抑制接受臟器移植之患者之排斥反應。然而，如環孢靈等，某些種類之鈣調節神經磷酸酶抑制劑有引起腎毒性、肝毒性、神經毒性等有害之副作用的情形。因此，為了抑制移植患者之排斥反應，進行開發更安全且有效性高之藥劑。

在專利文獻 1 至 3 中，就臟器或骨髓移植之(慢性或急性之)排斥反應的抑制劑而言，揭示 2-胺基丙-1,3-二醇化合物係有用於作為如牛皮癬(psoriasis)、貝西氏病(Behcet's disease)等各種自我免疫疾病及風濕病之治療藥。

屬於此等化合物之一的 2-胺基-2-[2-(4-辛基苯基)乙基]丙-1,3-二醇鹽酸鹽(以下，有時亦稱為 FTY720)，現在是作為腎移植之排斥反應之抑制劑及多發性硬化症之治療藥而正在臨床開發中的化合物。FTY720 在生體內會因為神經鞘胺醇激活酶(sphingosine kinase)而快速地轉換成磷酸化 FTY720[以下，有時亦稱為 FTY720-P，可列舉例如 2-胺基-2-磷醯氧基甲基-4-(4-辛基苯基)丁醇]。FTY720-P 係對於 5 種之神經鞘胺醇-1-磷酸(以下，有時亦稱為 S1P)受體(以下，有時亦分別稱為 S1P1 至 5)中之 4 種 S1P 受體(除

2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-硝苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇鹽酸鹽

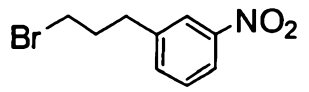
(95-1)3-(3-硝苯基)-1-丙醇之合成(化合物95-1)



使3-(3-硝苯基)丙酸(1.00g)溶於四氫呋喃(20ml)中，並在冰冷下滴入四氫呋喃-硼烷．四氫呋喃溶液(1mol／l，7.25ml)後，直接在冰冷下攪拌30分鐘，再在室溫攪拌2個半小時。在反應液中加入水、1mol／l鹽酸水溶液，並以乙酸乙酯萃取後，以水、飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，然後以飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。將殘渣依矽膠層析法精製，藉此得到目標物(220mg)之黃色油狀物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ(ppm)：1.31(1H、t、J=5.0Hz)、1.90-1.97(2H、m)、2.85(2H、t、J=7.8Hz)、3.71(2H、q、J=6.1Hz)、7.46(1H、t、J=7.8Hz)、7.55(1H、d、J=7.5Hz)、8.05-8.08 (2H、m)。

(95-2)1-(3-溴丙基)-3-硝苯之合成(化合物95-2)



使化合物95-1(220mg)溶於二氯甲烷(10ml)中，並在冰冷下加入三苯膦(350mg)與N-溴琥珀醯亞胺(238mg)後，直接在冰冷下攪拌1小時、在室溫攪拌12小時。將反應液以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去。加入二乙醚(30ml)，將析出之氧化三苯膦經由過

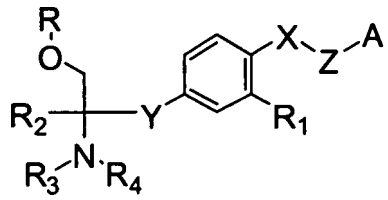
公告本

第97122059號專利申請案
102年11月18日修正替換頁

七、申請專利範圍：

102年11月18日修正本

1. 一種以下述通式(I)所示之胺化合物、或其製藥上可容許之酸加成鹽：



(I)

(式中，R為氫原子或$P(=O)(OH)_2$，X為氧原子或硫原子，Y為$-CH_2CH_2-$或$-CH=CH-$，Z為碳數1至5之伸烷基、碳數2至5之伸烯基或碳數2至5之伸炔基，R_1為三氟甲基，R_2為可經羥基取代或可經鹵原子取代之碳數1至4之烷基；R_3及R_4可為相同或不同，分別表示氫原子或碳數1至4之烷基；A係表示可經取代之碳數6至10之芳基，可經取代的含有1至2個氮原子、氧原子或硫原子作為環之構成原子且環之構成原子數為5至10的雜芳基，可與可經取代之苯進行縮合的可經取代之碳數3至7之環烷基，或是可經取代的含有1至2個氮原子或氧原子作為環之構成原子且環之構成原子數為5至7的雜環烷基)。

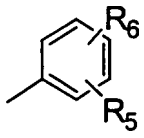
2. 如申請專利範圍第1項之胺化合物、或其製藥上可容許之酸加成鹽，其中，X為氧原子，R_3為氫原子，R_4為氫原子。

3. 如申請專利範圍第1項之胺化合物、或其製藥上可容許之酸加成鹽，其中，A為可經取代之碳數6至10之芳基、可經取代的含有1至2個硫原子或氧原子作為環之

構成原子且環之構成原子數為 5 至 9 的雜芳基。

4. 如申請專利範圍第 1 項之胺化合物、或其製藥上可容許之酸加成鹽，其中，A 為無取代或具有取代基，當 A 具有取代基時，取代基之數為 1 至 3，各個取代基可為相同或不同，分別係可經鹵原子取代之碳數 1 至 4 之烷基、可經鹵原子取代之碳數 1 至 4 之烷氧基、碳數 1 至 4 之烷硫基、碳數 1 至 4 之烷基亞磺醯基(alkylsulfinyl)、碳數 1 至 4 之烷基磺醯基、碳數 2 至 5 之烷基羰基、鹵原子、氰基、硝基、碳數 3 至 7 之環烷基、碳數 6 至 10 之芳基、碳數 7 至 14 之芳烷氧基、碳數 6 至 10 之芳氧基，或此等中之 2 個取代基可一起經酮基或鹵原子取代之碳數 3 至 4 之伸烷基、可經酮基或鹵原子取代之碳數 2 至 3 之伸烷基氧基(alkyleneoxy)、可經酮基或鹵原子取代之碳數 1 至 2 之伸烷基二氧基(alkylenedioxy)。

5. 如申請專利範圍第 1 項之胺化合物、或其製藥上可容許之酸加成鹽，其中，A 為下述式所示者：



(式中，R_5及 R_6可為相同或不同，分別表示氫原子、可經鹵原子取代之碳數 1 至 4 之烷基、可經鹵原子取代之碳數 1 至 4 之烷氧基、或鹵原子)。

6. 如申請專利範圍第 1 項之胺化合物、或其製藥上可容許之酸加成鹽，其中，Z 為三亞甲基(trimethylene)。

7. 如申請專利範圍第 1 項之胺化合物、或其製藥上可容許

之酸加成鹽，其中，R_2為羥基甲基。

8. 如申請專利範圍第 1 項之胺化合物、或其製藥上可容許之酸加成鹽，其中，R 為氫原子。

9. 如申請專利範圍第 1 項之胺化合物、或其製藥上可容許之酸加成鹽，其中，通式(I)之化合物係下列之 a 至 z、aa 至 ff 中之任一者：

a. 2-胺基-2-(2-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}乙基)丙-1,3-二醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽；

b. 2-胺基-2-(磷醯氧基甲基)-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽；

c. 2-胺基-2-(2-{3-三氟甲基-4-[3-(3-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}乙基)丙-1,3-二醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽；

d. 2-胺基-2-(磷醯氧基甲基)-4-{3-三氟甲基-4-[3-(3-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽；

e. 2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽；

f. 2-胺基-4-{4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯氧基甲基)丁醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽；

g. 2-胺基-2-(2-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽；

h. 2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯氧基甲基)丁醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽；

i. 2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)丙氧基-3-三氟甲基]苯基}乙基)丙-1,3-二醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽；

j. 2-胺基-2-(磷醯氧基甲基)-4-{4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽；

k. 2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-三氟甲氧基苯基)丙氧基-3-三氟甲基]苯基}乙基)丙-1,3-二醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽；

l. 2-胺基-2-(磷醯氧基甲基)-4-{4-[3-(3-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽；

m. 2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-氟-4-三氟甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽；

n. 2-胺基-4-{4-[3-(3-氟-4-三氟甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯氧基甲基)丁醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽；

o. (R)-2-胺基-2-甲基-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽；

p. (R)-磷酸 單(2-胺基-2-甲基-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁基)酯、或其製藥上可容許之酸加成鹽；

q. (R)-2-胺基-2-乙基-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽；

r. (R)-磷酸 單(2-胺基-2-乙基-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁基)酯、或其製藥上可容許之酸加成鹽；

s. 2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-氯苯基)烯丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽；

t. 2-胺基-4-{4-[3-(3-氯苯基)烯丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯氧基甲基)丁醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽；

u. (E)-2-胺基-2-{2-[4-(3-苯基丙氧基)-3-三氟甲基苯基]乙烯基}丙-1,3-二醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽；

v. (E)-2-胺基-4-[4-(3-苯基丙氧基)-3-三氟甲基苯基]-2-(磷醯氧基甲基)-3-丁烯醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽；

w. (E)-2-胺基-2-(2-{4-[3-(2-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙烯基)丙-1,3-二醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽；

x. (E)-2-胺基-4-{4-[3-(2-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-(磷醯氧基甲基)-3-丁烯醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽；

y. (R)-2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-甲基丁醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽；

z. 磷酸 單(2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-甲基丁基)酯、或其製藥上可容許之酸加成鹽；

aa. (R)-2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-乙基丁醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽；

bb. (R)-磷酸 單(2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-乙基丁基)酯、或其製藥上可容許之酸加成鹽；

cc. (R)-2-胺基-2-乙基-4-{4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽；

dd. (R)-磷酸 單(2-胺基-2-乙基-4-{4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁基)酯、或其製藥上可容許之酸加成鹽；

ee. (R)-2-胺基-2-乙基-4-{4-[3-(3-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁醇、或其製藥上可容許之酸加成鹽；

ff. (R)-磷酸 單(2-胺基-2-乙基-4-{4-[3-(3-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁基)酯、或其製藥上可容許之酸加成鹽。

10. 一種化合物、或其鹽酸鹽，其中，該化合物係 2-胺基-2-(2-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}乙基)丙-1,3-二醇。

11. 一種化合物、或其鹽酸鹽，其中，該化合物係 2-胺基-2-(2-{3-三氟甲基-4-[3-(3-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}乙基)丙-1,3-二醇。

12. 一種化合物、或其鹽酸鹽，其中，該化合物係 2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇。

13. 一種化合物、或其鹽酸鹽，其中，該化合物係 2-胺基-2-(2-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇。

14. 一種化合物、或其鹽酸鹽，其中，該化合物係 2-胺基-2-(2-{4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)丙氧基-3-三氟甲基]苯基}乙基)丙-1,3-二醇。

15. 一種化合物、或其鹽酸鹽，其中，該化合物係 2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-三氟甲氧基苯基)丙氧基-3-三氟甲基]苯基}乙基)丙-1,3-二醇。

16. 一種化合物、或其鹽酸鹽，其中，該化合物係 2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-氟-4-三氟甲基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇。

17. 一種化合物、或其鹽酸鹽，其中，該化合物係(R)-2-胺基-2-甲基-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁醇。

18. 一種化合物、或其鹽酸鹽，其中，該化合物係(R)-2-胺基-2-乙基-4-{3-三氟甲基-4-[3-(4-三氟甲基苯基)丙氧基]苯基}丁醇。

19. 一種化合物、或其鹽酸鹽，其中，該化合物係 2-胺基-2-(2-{4-[3-(3-氯苯基)烯丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙基)丙-1,3-二醇。

20. 一種化合物、或其鹽酸鹽，其中，該化合物係(E)-2-胺基-2-{2-[4-(3-苯基丙氧基)-3-三氟甲基苯基]乙烯基}丙-1,3-二醇。

21. 一種化合物、或其鹽酸鹽，其中，該化合物係(E)-2-胺基-2-(2-{4-[3-(2-氟苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}乙烯基)丙-1,3-二醇。

22. 一種化合物、或其鹽酸鹽，其中，該化合物係(R)-2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-甲基丁醇。

23. 一種化合物、或其鹽酸鹽，其中，該化合物係(R)-2-胺基-4-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}-2-乙基丁醇。

24. 一種化合物、或其鹽酸鹽，其中，該化合物係(R)-2-胺基-2-乙基-4-{4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁醇。

25. 一種化合物、或其鹽酸鹽，其中，該化合物係(R)-2-胺基-2-乙基-4-{4-[3-(3-三氟甲氧基苯基)丙氧基]-3-三氟甲基苯基}丁醇。

26. 一種醫藥組成物，其含有：申請專利範圍第1項至第9項中任一項之化合物或其製藥上可容許之酸加成鹽、或是申請專利範圍第10項至第25項中任一項之化合物或鹽酸鹽，以及製藥上可容許之載體。

27. 如申請專利範圍第26項之醫藥組成物，其係使用於自我免疫疾病之治療或預防、對於移植器官或組織之排斥或是急性排斥反應或慢性排斥反應之預防或抑制、因移植骨髓而致之移植物對抗宿主(GvH)疾病之治療或預防、過敏性疾病之治療或預防。

28. 如申請專利範圍第27項之醫藥組成物，其中，自我免疫疾病為關節風濕病、多發性硬化症、腦脊髓炎、全身性紅斑性狼瘡、狼瘡腎炎、腎病症候群、牛皮癬、第一型糖尿病。

29. 如申請專利範圍第27項之醫藥組成物，其中，過敏性疾病為異位性皮膚炎、過敏性鼻炎、氣喘。