

發明專利說明書

PD1083953(11)

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 97114743

※申請日期： 97.4.23

※IPC 分類：

A61K 31/426 (2006.01)

A61K 31/537 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎醯胺衍生物

NEW AMIDE DERIVATIVE

二、申請人：(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文) (簽章) ID：

第一三共股份有限公司(第一三共株式会社)

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

代表人：(中文/英文) (簽章)

庄田隆

SHODA, TAKASHI

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國東京都中央區日本橋本町3丁目5番1號

3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo, Japan

國籍：(中文/英文)

日本

Japan

三、發明人：（共 8 人）

姓名：（中文/英文） ID：

1. 宇都芳一/UTO, YOSHIKAZU
2. 清塚洋平（清塚洋平）/KIYOTSUKA, YOHEI
3. 藏田等司(藏田等司)/KURATA, HITOSHI
4. 緒方恒暉/OGATA, TSUNEAKI
5. 奧山亮(奧山亮)/OKUYAMA, RYO
6. 阿部學(阿部学)/ABE, MANABU
7. 原田淳/HARADA, JUN
8. 河野圭太/KONO, KEITA

國籍：（中文/英文）

- 1.~8. 日本/Japan

四、聲明事項：

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

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

日本 2007/4/24 特願 2007-113706

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

三、發明人：（共 8 人）

姓名：（中文/英文） ID：

1. 宇都芳一/UTO, YOSHIKAZU
2. 清塚洋平（清塚洋平）/KIYOTSUKA, YOHEI
3. 藏田等司(藏田等司)/KURATA, HITOSHI
4. 緒方恒暉/OGATA, TSUNEAKI
5. 奧山亮(奧山亮)/OKUYAMA, RYO
6. 阿部學(阿部学)/ABE, MANABU
7. 原田淳/HARADA, JUN
8. 河野圭太/KONO, KEITA

國籍：（中文/英文）

- 1.~8. 日本/Japan

四、聲明事項：

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

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

日本 2007/4/24 特願 2007-113706

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明為有關抑制硬脂醯基 CoA 去飽和酶 (Desaturase) 之功能而對糖尿病、動脈硬化、肥胖、非醇性脂肪性肝炎、高脂血症、高血壓等與硬脂醯基 CoA 去飽和酶關連之各種人疾病之治療·預防有效之特定化學構造之醯胺衍生物或其藥理容許鹽。

【先前技術】

醯基-CoA 去飽和酶為將吸入細胞或於細胞內合成而生成之脂肪酸中雙鍵之形成予以觸媒。於動物有於各脂肪鏈之 δ -9、 δ -6、 δ -5、 δ -4 之位置導入雙鍵之 4 型醯基-CoA 去飽和酶存在。

硬脂醯基 CoA 去飽和酶(以下也稱 SCD)為於飽和脂肪酸之 δ -9 位置導入雙鍵之酵素，於活體內主要將軟脂醯基 CoA、硬脂醯基 CoA 變換為各軟脂油醯基 CoA、油醯基 CoA，這些生成物作為磷脂質、三酸甘油酯、膽固醇酯之主成分利用。硬脂酸對油酸之比影響細胞膜之流動性，而參與糖尿病、肥胖、動脈硬化、高血壓、神經性疾病、心疾病、癌、老化(非專利文獻 1)。

小鼠肝 SCD 為於食欲抑制激素 Leptin 缺損 ob/ob 小鼠呈高表達，由於該列普丁 (Leptin) 投與而其表達抑制至正常水平。SCD 缺損小鼠比正常小鼠呈示低肝三酸甘油酯、低肝膽固醇酯、低脂肪組織重量，於高脂肪食下，比正常動物抑制體重增加，而耐糖能力、胰島素感受性亢進。由

於與 ob/ob 小鼠之交配，而使體重減少、代謝亢進、脂肪肝正常化(非專利文獻 2 及 3)。

將對 SCD 之反義·核苷酸投與小鼠，來抑制 SCD 表達及活性，則體重增加率、體脂肪率、血漿胰島素值、血糖值下降，而肝臟中脂肪酸合成、脂肪滴蓄積減少(非專利文獻 4)。

由這些實驗結果推察，由於 SCD 抑制劑對脂質代謝系之廣泛影響，而有助胰島素抵抗性改善、高血糖改善、抗肥胖、肝機能改善、動脈硬化改善，可為治療藥之標的。

以往具有 SCD 抑制作用雖知若干化合物，但皆與本發明之化合物構造相異。例如含有哌啶環之化合物於專利文獻 1、含有哌咩環之化合物於專利文獻 2 至 5 各已知。

【專利文獻 1】國際公開第 2006/034338 號小冊

【專利文獻 2】國際公開第 2005/011653 號小冊

【專利文獻 3】國際公開第 2005/5011654 號小冊

【專利文獻 4】美國 2005/0119251 號公報

【專利文獻 5】國際公開第 2006/086447 號小冊

【非專利文獻 1】Prog Lipid Res., 1995 ; 34(2):139-150.

【非專利文獻 2】Science., 2002 ; 297(5579):240-243.

【非專利文獻 3】Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2002 ; 99(17):11482-11486.

【非專利文獻 4】The Journal of Clinical

Investigation, 2005 ; 115(4):1030-1038.

【發明內容】

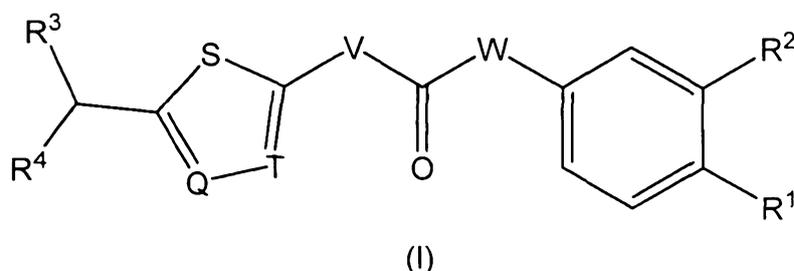
(發明欲解決之課題)

本發明者等就 SCD 抑制作用化合物致力研究之結果,找出特定之化學構造之醯胺化合物具有優異之 SCD 抑制作用。又本發明者等找出此醯胺化合物作為肥胖、肥胖症、高脂血症、高三酸甘油酯血症、脂質代謝異常疾病、胰島素抵抗性症候群、耐糖能力異常、糖尿病、糖尿病併發症、白內障、妊娠糖尿病、多囊泡卵巢症候群、動脈硬化症、粥樣動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、脂肪肝、及非醇性脂肪性肝炎而成之群選擇之疾病之預防及/或治療之醫藥之有效成分,或肥胖所起因之下述疾病:高脂血症、高三酸甘油酯血症、脂質代謝異常疾病、胰島素抵抗性症候群、耐糖能力異常、糖尿病、糖尿病併發症、白內障、妊娠糖尿病、多囊泡卵巢症候群、動脈硬化症、粥樣動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、高血壓症、腦血管障礙、冠狀動脈疾病、呼吸異常、腰痛、變形性膝關節症、痛風、及膽石症而成之群選擇之疾病之治療及/或預防之醫藥之有效成分有用。本發明為基於上述知見完成。

(解決課題之手段)

本發明為有關:

(1)一種如下式(I)醯胺衍生物或其藥理容許鹽,



[式中

R^1 為羥基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_6 羥烷氧基、(C_1-C_6 烷氧基)-(C_1-C_6 烷氧基)基、二-(C_1-C_6 烷基)胺基-(C_1-C_6 烷氧基)基、有 4-嗎啉基 1 取代之 C_1-C_6 烷氧基、(C_1-C_6 烷硫基)-(C_1-C_6 烷氧基)基、(C_1-C_6 烷亞磺醯基)-(C_1-C_6 烷氧基)基、(C_1-C_6 烷磺醯基)-(C_1-C_6 烷氧基)基、胺基、單- C_1-C_6 烷胺基、二-(C_1-C_6 烷基)胺基、單- C_2-C_7 烷羰胺基或 4-嗎啉基，

R^2 為羥基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_6 羥烷氧基、(C_1-C_6 烷氧基)-(C_1-C_6 烷氧基)基或二-(C_1-C_6 烷基)胺基-(C_1-C_6 烷氧基)基，

R^1 和 R^2 不同時為羥基或 C_1-C_6 烷氧基，

R^3 為氫原子、鹵原子、 C_1-C_6 烷基或羥基，

R^4 為可有由取代基群 A 選擇之基獨立 1 至 5 個取代之 C_6-C_{10} 芳基或可有由取代基群 A 選擇之基獨立 1 至 3 個取代之雜環基，

V 為式 -NH- 之基或單鍵，

W 為式 -NH- 之基或單鍵，

V 和 W 不同時為式 -NH- 之基或單鍵，

T 為式 =C(R^5)- 之基或氮原子，

R^5 為氫原子、鹵原子或 C_1-C_6 烷基，

Q 為式 =C(R⁶)-之基或氮原子，

R⁶ 為氫原子、鹵原子或 C₁-C₆ 烷基，

取代基群 A 為由鹵原子、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵化烷基、C₁-C₆ 羥烷基、(C₁-C₆ 烷氧基)-(C₁-C₆ 烷基)基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 鹵化烷氧基、C₁-C₆ 烷硫基、羧基、C₂-C₇ 烷羰基、C₂-C₇ 烷氧羰基、硝基、胺基、單-C₂-C₇ 烷羰胺基、單-C₁-C₆ 烷胺基、二-(C₁-C₆ 烷基)胺基、氰基、羥基及胺甲醯基而成之群]。

本發明中，宜

(2)如(1)記載之醯胺衍生物或其藥理容許鹽，其中

R¹ 為 C₁-C₆ 烷氧基、單-C₁-C₆ 烷胺基、二-(C₁-C₆ 烷基)胺基或 4-嗎啉基。

(3)如(1)記載之醯胺衍生物或其藥理容許鹽，其中

R¹ 為甲氧基、乙氧基、乙胺基、二甲胺基、二乙胺基或 4-嗎啉基。

(4)如(1)記載之醯胺衍生物或其藥理容許鹽，其中

R¹ 為乙胺基、二甲胺基、二乙胺基或 4-嗎啉基。

(5)如(1)至(4)中任一項之醯胺衍生物或其藥理容許鹽，其中

R² 為 C₁-C₆ 烷氧基或 C₂-C₆ 羥烷基。

(6)如(1)至(4)中任一項之醯胺衍生物或其藥理容許鹽，其中

R² 為 2-羥乙氧基。

(7)如(1)至(6)中任一項之醯胺衍生物或其藥理容許鹽，

其中

R^3 為氫原子。

(8)如(1)至(7)中任一項之醯胺衍生物或其藥理容許鹽，

其中

R^4 為由(鹵原子、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵化烷基及 C_1-C_6 鹵化烷氧基)選擇之基獨立 1 至 3 個取代之苯基。

(9)如(1)至(7)中任一項之醯胺衍生物或其藥理容許鹽，

其中

R^4 為由(氟原子、氯原子及三氟甲基)選擇之基獨立 1 或 2 個取代之苯基。

(10)如(1)至(7)中任一項之醯胺衍生物或其藥理容許鹽，

其中

R^4 為 3-氟苯基、3-氯苯基、3-三氟甲基苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3-氯-4-氟苯基、4-氟-3-三氟甲基苯基、3,5-二氯苯基或 3,5-二-三氟甲基苯基。

(11)如(1)至(10)中任一項之醯胺衍生物或其藥理容許鹽

，其中

V 為式 -NH- 之基，W 為單鍵。

(12)如(1)至(11)中任一項之醯胺衍生物或其藥理容許鹽

，其中

T 為氮原子，Q 為式 =CH- 之基。

(13)如(1)之醯胺衍生物或其藥理容許鹽，其中

R^1 為 C_1-C_6 烷氧基、單- C_1-C_6 烷胺基、二-(C_1-C_6 烷基)胺基或 4-嗎啉基， R^2 為 C_1-C_6 烷氧基或 C_2-C_6 羥烷氧基， R^3

為氫原子， R^4 為由(鹵原子、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵化烷基及 C_1-C_6 鹵化烷氧基)選擇之基獨立 1 至 3 個取代之苯基， V 為式 $-NH-$ 之基， W 為單鍵， T 為氮原子， Q 為式 $=CH-$ 之基。

(14)如(1)之醯胺衍生物或其藥理容許鹽，其中

R^1 為甲氧基、乙氧基、乙胺基、二甲胺基、二乙胺基或 4-嗎啉基， R^2 為 2-羥乙氧基， R^3 為氫原子， R^4 為(氟原子、氯原子及三氟甲基)選擇之基獨立 1 或 2 個取代之苯基， V 為式 $-NH-$ 之基， W 為單鍵， T 為氮原子， Q 為式 $=CH-$ 之基。

(15)如(1)之醯胺衍生物或其藥理容許鹽，其中

R^1 為乙胺基、二甲胺基、二乙胺基或 4-嗎啉基， R^2 為 2-羥乙氧基， R^3 為氫原子， R^4 為 3-氟苯基、3-氯苯基、3-三氟甲基苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3-氯-4-氟苯基、4-氟-3-三氟甲基苯基、3,5-二氯苯基或 3,5-二-三氟甲基苯基， V 為式 $-NH-$ 之基， W 為單鍵， T 為氮原子， Q 為式 $=CH-$ 之基。

(16)如(1)記載之醯胺衍生物或其藥理容許鹽，其中式(I)之化合物為

4-二甲胺基-N-[5-(3-氟苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺、

N-[5-(3-氯-苄基)-噻唑-2-基]-4-乙胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺、

N-[5-(3-氯苄基)-噻唑-2-基]-4-二甲胺基-3-(2-羥基-乙氧基

)-苄醯胺、

N-[5-(3-氯-苄基)-噻唑-2-基]-4-二乙胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺、

4-乙胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-N-[5-(3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基]-苄醯胺、

4-二甲胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-N-[5-(3-三氟甲基苄基)-噻唑-2-基]-苄醯胺、

4-二乙胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-N-[5-(3-三氟甲基苄基)-噻唑-2-基]-苄醯胺、

3-(2-羥基-乙氧基)-4-嗎啉-4-基-N-[5-(3-三氟甲基苄基)-噻唑-2-基]-苄醯胺、

N-[5-(3,5-二氟-苄基)-噻唑-2-基]-4-乙胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺、

4-二乙胺基-N-[5-(3,5-二氟苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺、

N-[5-(3,5-二氯-苄基)-噻唑-2-基]-4-乙胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺、或

N-[5-(3,5-二氯苄基)-噻唑-2-基]-4-二甲胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺。

(17)如(1)之醯胺衍生物或其藥理容許鹽，其中式(I)化合物為：

N-[5-(3-氯-苄基)-噻唑-2-基]-4-乙胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺、

N-[5-(3-氯-苄基)-噻唑-2-基]-4-二乙胺基-3-(2-羥基-乙氧

基)-苄醯胺、

4-乙胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-N-[5-(3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基]-苄醯胺、

4-二乙胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-N-[5-(3-三氟甲基苄基)-噻唑-2-基]-苄醯胺、

N-[5-(3,5-二氟-苄基)-噻唑-2-基]-4-乙胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺、

4-二乙胺基-N-[5-(3,5-二氟苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺、或

N-[5-(3,5-二氯-苄基)-噻唑-2-基]-4-乙胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺。

(18)如(1)至(4)中任一項之醯胺衍生物或其藥理容許鹽，其中式(I)化合物為：

4-二甲胺基-N-[5-(3-氟苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺、

N-[5-(3-氯-苄基)-噻唑-2-基]-4-乙胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺、

N-[5-(3-氯苄基)-噻唑-2-基]-4-二甲胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺、

N-[5-(3-氯-苄基)-噻唑-2-基]-4-二乙胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺、

4-乙胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-N-[5-(3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基]-苄醯胺、

4-二甲胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-N-[5-(3-三氟甲基苄基)-噻

唑 -2-基]-苄醯胺、

4-二乙胺基 -3-(2-羥基 -乙氧基)-N-[5-(3-三氟甲基苄基)-噻

唑 -2-基]-苄醯胺、

3-(2-羥基 -乙氧基)-4-嗎啉 -4-基 -N-[5-(3-三氟甲基苄基)-噻

唑 -2-基]-苄醯胺、

N-[5-(3,5-二氟 -苄基)-噻唑 -2-基]-4-乙胺基 -3-(2-羥基 -乙

氧基)-苄醯胺、

4-二乙胺基 -N-[5-(3,5-二氟苄基)-噻唑 -2-基]-3-(2-羥基 -乙

氧基)-苄醯胺、

N-[5-(3,5-二氯 -苄基)-噻唑 -2-基]-4-乙胺基 -3-(2-羥基 -乙

氧基)-苄醯胺、或

N-[5-(3,5-二氯苄基)-噻唑 -2-基]-4-二甲胺基 -3-(2-羥基 -乙

氧基)-苄醯胺。

(19)如(1)之醯胺衍生物或其藥理容許鹽，其中式(I)化合物為

N-[5-(3-氯 -苄基)-噻唑 -2-基]-4-乙胺基 -3-(2-羥基 -乙氧基)-
苄醯胺、

N-[5-(3-氯 -苄基)-噻唑 -2-基]-4-二乙胺基 -3-(2-羥基 -乙氧
基)-苄醯胺、

4-乙胺基 -3-(2-羥基 -乙氧基)-N-[5-(3-三氟甲基 -苄基)-噻
唑 -2-基]-苄醯胺、

4-二乙胺基 -3-(2-羥基 -乙氧基)-N-[5-(3-三氟甲基苄基)-噻
唑 -2-基]-苄醯胺、

N-[5-(3,5-二氟 -苄基)-噻唑 -2-基]-4-乙胺基 -3-(2-羥基 -乙

氧基)-苄醯胺、

4-二乙胺基-N-[5-(3,5-二氟苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺、或

N-[5-(3,5-二氯-苄基)-噻唑-2-基]-4-乙胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺。

(20)一種硬酯醯基 CoA 去飽和酶抑制劑，內含如(1)至(19)中任一項之醯胺衍生物或其藥理容許鹽為有效成分。

(21)一種醫藥組成物，內含如(1)至(19)中任一項之醯胺衍生物或其藥理容許鹽為有效成分。

(22)如(21)之醫藥組成物，用以抑制硬酯醯基 CoA 去飽和酶。

(23)如(21)之醫藥組成物，用以治療及/或預防硬酯醯基 CoA 去飽和酶活性亢進起因之疾病。

(24)如(21)之醫藥組成物，用以治療及/或預防肥胖、肥胖症、高脂血症、高三酸甘油酯血症、脂質代謝異常疾病、胰島素抵抗性症候群、耐糖能力異常、糖尿病、糖尿病併發症、白內障、妊娠糖尿病、多囊胞卵巢症候群、動脈硬化症、粥樣性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、脂肪肝或非醇性脂肪性肝炎。

(25)如(21)之醫藥組成物，用以治療及/或預防肥胖起因之下述疾病：高脂血症、高三酸甘油酯血症、脂質代謝異常疾病、胰島素抵抗性症候群、耐糖能力異常、糖尿病、糖尿病併發症、白內障、妊娠糖尿病、多囊胞卵巢症候群、動脈硬化症、粥樣性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、

高血壓症、腦血管障害、冠狀動脈疾病、脂肪肝、呼吸異常、腰痛、變形性膝關節症、痛風或膽石症。

(26)如(21)之醫藥組成物，用以治療及/或預防肥胖、肥胖症或肥胖起因之高脂血症、高三酸甘油酯血症、糖尿病、高血壓症或動脈硬化症。

(27)如(21)之醫藥組成物，用以治療及/或預防肥胖或肥胖症。

(28)如(21)之醫藥組成物，用以治療及/或預防糖尿病。

(29)如(21)之醫藥組成物，用以治療及/或預防脂肪肝或非醇性脂肪性肝炎。

(30)如(21)之醫藥組成物，用以治療及/或預防高脂血症或高三酸甘油酯血症。

(31)一種使用，其係使用如(1)至(19)中任一項之醯胺衍生物或其藥理容許鹽來製造醫藥組成物。

(32)如(31)之使用，其中醫藥組成物為抑制硬脂醯基 CoA 去飽和酶之組成物。

(33)如(31)之使用，其中醫藥組成物為治療及/或預防肥胖、肥胖症、高脂血症、高三酸甘油酯血症、脂質代謝異常疾病、胰島素抵抗性症候群、耐糖能力異常、糖尿病、糖尿病併發症、白內障、妊娠糖尿病、多囊卵巢症候群、動脈硬化症、粥樣性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、脂肪肝或非醇性脂肪性肝炎之組成物。

(34)如(31)之使用，其中醫藥組成物為治療及/或預防肥胖起因之下述疾病：高脂血症、高三酸甘油酯血症、脂質代

謝異常疾病、胰島素抵抗性症候群、耐糖能力異常、糖尿病、糖尿病併發症、白內障、妊娠糖尿病、多囊卵巢症候群、動脈硬化症、粥樣性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、高血壓症、腦血管障害、冠狀動脈疾病、脂肪肝、呼吸異常、腰痛、變形性膝關節症、痛風或膽石症。

(35)如(31)之使用，其中醫藥組成物為治療及/或預防肥胖、肥胖症或肥胖起因之高脂血症、高三酸甘油酯血症、糖尿病、高血壓症或動脈硬化症。

(36)如(31)之使用，其中醫藥組成物為治療及/或預防肥胖或肥胖症。

(37)如(31)之使用，其中醫藥組成物為治療及/或預防糖尿病之組成物。

(38)如(31)之使用，其中醫藥組成物為治療及/或預防脂肪肝或非醇性脂肪性肝炎之組成物。

(39)如(31)之使用，其中醫藥組成物為治療及/或預防高脂血症或高三酸甘油酯血症之組成物。

(40)一種硬酯醯基 CoA 去飽和酶抑制方法，其係將如(1)至(19)中任一項之醯胺衍生物或其藥理容許鹽之藥理的有效量投與溫血動物。

(41)一種疾病之治療及/或預防方法，其係將如(1)至(19)中任一項之醯胺衍生物或其藥理容許鹽之藥理的有效量投與溫血動物。

(42)如(41)之方法，其中疾病為肥胖、肥胖症、高脂血症、高三酸甘油酯血症、脂質代謝異常疾病、胰島素抵抗性

症候群、耐糖能力異常、糖尿病、糖尿病併發症、白內障、妊娠糖尿病、多囊胞卵巢症候群、動脈硬化症、粥樣性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、脂肪肝或非醇性脂肪性肝炎。

(43)如(41)之方法，其中疾病為肥胖起因之下述疾病：高脂血症、高三酸甘油酯血症、脂質代謝異常疾病、胰島素抵抗性症候群、耐糖能力異常、糖尿病、糖尿病併發症、白內障、妊娠糖尿病、多囊胞卵巢症候群、動脈硬化症、粥樣性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、高血壓症、腦血管障害、冠狀動脈疾病、脂肪肝、呼吸異常、腰痛、變形性膝關節症、痛風或膽石症。

(44)如(41)之方法，其中疾病為肥胖、肥胖症或肥胖起因之高脂血症、高三酸甘油酯血症、糖尿病、高血壓症或動脈硬化症。

(45)如(41)之方法，其中疾病為肥胖或肥胖症。

(46)如(41)之方法，其中疾病為糖尿病。

(47)如(41)之方法，其中疾病為脂肪肝或非醇性脂肪性肝炎。

(48)如(41)之方法，其中疾病為高脂血症或高三酸甘油酯血症。

(49)如(40)至(48)中任一項之方法，其中溫血動物為人。

本發明中，「C₁-C₆烷基」為碳數1至6個之直鏈或分枝鏈烷基。例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、2-甲基丁基、新

戊基、1-乙基丙基、己基、異己基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1-乙基丁基或2-乙基丁基，宜碳數1至4個之直鏈或分枝鏈烷基(C₁-C₄ 烷基)，尤宜甲基、乙基、丙基或異丙基(C₁-C₃ 烷基)，更宜甲基或乙基(C₁-C₂ 烷基)，尤宜甲基。

本發明中，「C₁-C₆ 烷氧基」為前述「C₁-C₆ 烷基」於氧原子結合之基、碳數1至6個之直鏈或分枝鏈烷氧基。例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、異戊氧基、2-甲基丁氧基、1-乙基丙氧基、2-乙基丙氧基、己氧基或2,3-二甲基丁氧基，宜碳數1至4個之直鏈或分枝鏈烷氧基(C₁-C₄ 烷氧基)，尤宜甲氧基、乙氧基、丙氧基或異丙氧基(C₁-C₃ 烷氧基)，更宜甲氧基或乙氧基(C₁-C₂ 烷氧基)、特宜甲氧基。

本發明中，「C₁-C₆ 羥烷基」為1個羥基於碳數1至6個之直鏈或分枝鏈烷基結合之基。例如羥甲基、羥乙基、羥丙基、羥丁基、羥戊基或羥己基，宜1個羥基於碳數2至4個之直鏈或分枝鏈烷基結合之基，尤宜2-羥乙基或3-羥丙基。

本發明中，「C₂-C₆ 羥烷氧基」為1個羥基於碳數2至6個之直鏈或分枝鏈烷氧基結合之基。例如羥乙氧基、羥丙氧基、羥丁氧基、羥戊氧基或羥己氧基，宜1個羥基於碳

數 2 至 4 個之直鏈或分枝鏈烷氧基結合之基，尤宜 2-羥乙氧基。

本發明中，「(C₁-C₆ 烷氧基)-(C₁-C₆ 烷基)基」為 1 個前述「C₁-C₆ 烷氧基」於前述「C₁-C₆ 烷基」結合之基。例如甲氧甲基、乙氧甲基、丙氧甲基、異丙氧甲基、丁氧甲基、第三丁氧甲基、2-甲氧乙基、2-乙氧乙基、2-異丙氧乙基、2-(第三丁氧基)乙基、1-甲氧乙基或 3-異丙氧丙基，宜 1 個前述「C₁-C₄ 烷氧基」於前述「C₁-C₄ 烷基」結合之基((C₁-C₄ 烷氧基)-(C₁-C₄ 烷基)基)，尤宜 2-甲氧乙基、2-乙氧乙基、2-丙氧乙基或 3-甲氧丙基。

本發明中，「(C₁-C₆ 烷氧基)-(C₁-C₆ 烷氧基)基」為 1 個前述「C₁-C₆ 烷氧基」於前述「C₁-C₆ 烷氧基」結合之基。例如甲氧甲氧基、乙氧甲氧基、丙氧甲氧基、異丙氧甲氧基、丁氧甲氧基、異丁氧甲氧基、第二丁氧甲氧基、第三丁氧甲氧基、2-甲氧乙氧基、2-乙氧乙氧基、2-異丙氧乙氧基、2-(第三丁氧基)乙氧基、1-甲氧乙氧基、1-乙氧乙氧基、1-(第三丁氧基)乙氧基或 3-異丙氧丙氧基，宜 1 個前述「C₁-C₄ 烷氧基」於前述「C₁-C₄ 烷氧基」結合之基((C₁-C₄ 烷氧基)-(C₁-C₄ 烷氧基)基)，尤宜 1 個前述「C₁-C₃ 烷氧基」為前述「C₁-C₃ 烷氧基」結合之基((C₁-C₃ 烷氧基)-(C₁-C₃ 烷氧基)基)，更宜 2-甲氧乙氧基、2-乙氧乙氧基、2-丙氧乙氧基、3-甲氧丙氧基或 3-乙氧丙氧基。

本發明中，「單-C₁-C₆ 胺基」為 1 個前述「C₁-C₆ 烷基」於胺基結合之基。例如甲胺基、乙胺基、丙胺基、異丙

胺基、丁胺基、異丁胺基、第二丁胺基、第三丁胺基、戊胺基、異戊胺基、2-甲基丁胺基、新戊胺基、1-乙基丙胺基、己胺基或異己胺基，宜 1 個前述「 C_1-C_4 烷基」於胺基結合之基(單- C_1-C_4 烷胺基)，尤宜甲胺基或乙胺基(單- C_1-C_2 烷胺基)，更宜乙胺基。

本發明中，「二-(C_1-C_6 烷基)胺基」為有相同或不同之 2 個前述「 C_1-C_6 烷基」為胺基結合之基。例如二甲胺基、二乙胺基、二丙胺基、二異丙胺基、二丁胺基、二異丁胺基、二戊胺基、二異戊胺基、二新戊胺基、二己胺基、N-乙基-N-甲胺基、N-甲基-N-丙胺基、N-異丙基-N-甲胺基、N-丁基-N-甲胺基、N-異戊基-N-甲胺基、N-乙基-N-丙胺基或 N-乙基-N-異丙胺基，宜有相同或不同之 2 個前述「 C_1-C_4 烷基」於胺基結合之基(二-(C_1-C_4 烷基)胺基)，尤宜二甲胺基、二乙胺基或 N-乙基-N-甲胺基(二-(C_1-C_2 烷基)胺基)，更宜二甲胺基或二乙胺基。

本發明中，「二-(C_1-C_6 烷基)胺基-(C_1-C_6 烷氧基)基」為 1 個前述「二-(C_1-C_6 烷基)胺基」於前述「 C_1-C_6 烷氧基」結合之基。例如二甲胺基甲氧基、二乙胺基甲氧基、二丙胺基甲氧基、N-乙基-N-甲胺基甲氧基、2-(二甲胺基)乙氧基、2-(二乙胺基)乙氧基、2-(二丙胺基)乙氧基或 2-(N-乙基-N-甲胺基)乙氧基，宜 1 個前述「二-(C_1-C_4 烷基)胺基」於前述「 C_1-C_4 烷氧基」結合之基(二-(C_1-C_4 烷基)胺基-(C_1-C_4 烷氧基)基)，尤宜二甲胺基甲氧基、二乙胺基甲氧基、2-(二甲胺基)乙氧基或 2-(二乙胺基)乙氧基。

本發明中，「以 4-嗎啉基 1 取代之 C_1-C_6 烷氧基」為 1 個 4-嗎啉基於前述「 C_1-C_6 烷氧基」結合之基。例如 4-嗎啉基甲氧基、2-(4-嗎啉基)乙氧基或 3-(4-嗎啉基)丙氧基，宜 1 個 4-嗎啉基於前述「 C_1-C_4 烷氧基」結合之基，尤宜 2-(4-嗎啉基)乙氧基。

本發明中，「 C_1-C_6 烷硫基」為前述「 C_1-C_6 烷基」於硫原子結合之基、碳數 1 至 6 個之直鏈或分枝鏈烷硫基。甲硫基、乙硫基、丙硫基、異丙硫基、丁硫基、異丁硫基、第三丁硫基、戊硫基、異戊硫基、新戊硫基或己硫基，宜碳數 1 至 4 個之直鏈或分枝鏈烷硫基(C_1-C_4 烷硫基)，尤宜甲硫基或乙硫基(C_1-C_2 烷硫基)，更宜甲硫基。

本發明中，「(C_1-C_6 烷硫基)-(C_1-C_6 烷氧基)基」為 1 個前述「 C_1-C_6 烷硫基」於前述「 C_1-C_6 烷氧基」結合之基。例如甲硫甲氧基、乙硫甲氧基、丙硫甲氧基、異丙硫甲氧基、甲硫乙氧基、乙硫基乙氧基或甲硫丙氧基，宜 1 個前述「 C_1-C_4 烷硫基」為前述「 C_1-C_4 烷氧基」結合之基((C_1-C_4 烷硫基)-(C_1-C_4 烷氧基)基)，尤宜 2-(甲硫基)乙氧基。

本發明中，「(C_1-C_6 烷亞磺醯基)-(C_1-C_6 烷氧基)基」為於前述「(C_1-C_6 烷硫基)-(C_1-C_6 烷氧基)基」之硫原子有 1 個氧原子結合之基。例如甲亞磺醯甲氧基、乙亞磺醯甲氧基、丙亞磺醯甲氧基、甲亞磺醯乙氧基、乙亞磺醯乙氧基或甲亞磺醯丙氧基，宜 2-(甲亞磺醯基)乙氧基。

本發明中，「(C_1-C_6 烷磺醯基)-(C_1-C_6 烷氧基)基」為於前述「(C_1-C_6 烷硫基)-(C_1-C_6 烷氧基)基」之硫原子有 2 個

氧原子結合之基。例如甲磺醯甲氧基、乙磺醯基甲氧基、丙磺醯甲氧基、甲磺醯乙氧基、乙磺醯基乙氧基或甲磺醯丙氧基，宜 2-(甲磺醯基)乙氧基。

本發明中，「C₂-C₇ 烷羰基」為前述「C₁-C₆ 烷基」於羰基結合之基。例如乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基或戊醯基，宜前述「C₁-C₄ 烷基」於羰基結合之基(C₂-C₅ 烷羰基)，尤宜乙醯基或丙醯基(C₂-C₃ 烷羰基)，更宜乙醯基。

本發明中，「C₂-C₇ 烷氧羰基」為前述「C₁-C₆ 烷氧基」於羰基結合之基。例如甲氧羰基)、乙氧羰基)、丙氧羰基)、異丙氧羰基)、丁氧羰基)或第三丁氧羰基，宜前述「C₁-C₄ 烷氧基」於羰基結合之基(C₂-C₅ 烷氧羰基)，尤宜甲氧羰基或乙氧羰基(C₂-C₃ 烷氧羰基)，更宜甲氧羰基。

本發明中，「單-C₂-C₇ 烷羰胺基」為有 1 個前述「C₁-C₆ 烷基」結合之羰基於胺基結合之基。例如乙醯胺、乙羰胺基、丙羰基)胺基、異丙羰基)胺基、丁羰基)胺基、第三丁羰基)胺基或戊羰基)胺基，宜有 1 個前述「C₁-C₄ 烷基」結合之羰基於胺基結合之基(單-C₂-C₅ 烷羰胺基)，尤宜乙醯胺基或乙羰胺基(單-C₂-C₃ 烷羰胺基)，更尤宜乙醯胺基。

本發明中，「鹵原子」為氟原子、氯原子、溴原子或碘原子，宜氟原子、氯原子或溴原子，尤宜氟原子或氯原子。

本發明中，「C₁-C₆ 鹵化烷基」為有相同或不同之 1 至 5 個前述「鹵原子」於前述「C₁-C₆ 烷基」結合之基。例如

三氟甲基、三氯甲基、二氟甲基、二溴甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-氟乙基或五氟乙基，宜有有相同或不同之 1 至 5 個前述「鹵原子」於前述「C₁-C₄ 烷基」結合之基(C₁-C₄ 鹵化烷基)，尤宜有相同或不同之 1 至 5 個前述「鹵原子」於前述「C₁-C₂ 烷基」結合之基(C₁-C₂ 鹵化烷基)，更宜三氟甲基。

本發明中，「C₁-C₆ 鹵化烷氧基」為有相同或不同之 1 至 5 個前述「鹵原子」於前述「C₁-C₆ 烷氧基」結合之基。例如三氟甲氧基、三氯甲氧基、二氟甲氧基、二溴甲氧基、氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氯乙氧基、2-氟乙氧基或五氟乙氧基，宜有相同或不同之 1 至 5 個前述「鹵原子」於前述「C₁-C₄ 烷氧基」結合之基(C₁-C₄ 鹵化烷氧基)，尤宜有相同或不同之 1 至 5 個前述「鹵原子」於前述「C₁-C₂ 烷氧基」結合之基(C₁-C₂ 鹵化烷氧基)，更尤宜三氟甲氧基。

本發明中，「C₆-C₁₀ 芳基」為碳數 6 至 10 個之芳香族烴基。例如苯基或萘基，宜苯基。

本發明中，「雜環基」為含有硫原子、氧原子或/及氮原子 1 至 3 個，更可含有 1 或 2 個氮原子、該硫原子可有 2 個氧原子結合之 4 至 7 員雜環基。例如呋喃基、噁吩基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、1,2,3-噻二唑基、三唑基、四唑基、噻二唑基、吡喃基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基或吡嗪基等「芳香族雜環基」、或四氫吡喃基、四氫噁吩基、嗎啉

基、硫嗎啉基、吡咯啉基、吡咯啉基、咪唑啉基、吡啶啉基、哌啶基、哌啶基、嘧啶啉基、異嘧啶啉基、噻啶啉基、吡啶啉基、二嘧啶烷基或二嘧啶烷基等「部分或完全還原型之飽和雜環基」、上述雜環基可與苯環等其他環式基稠環(「稠合二環式螺基」)，例如苯并噻吩基、苯并噻啉基、苯并嘧啶基、異苯并呋喃基、1,3-二氫異苯并呋喃基、噻啉基、1,3-苯并二嘧啶烷基、1,4-苯并二嘧啶烷基、吲哚基、異吲哚基或吲哚啉基，宜芳香族雜環基，尤宜吡啶基，更宜 3-吡啶基。

本發明中，「可有由取代基群 A 選擇之基獨立 1 至 5 個取代之 C₆-C₁₀ 芳基」為可有由取代基群 A 選擇之基獨立 1 至 5 個取代之前述「C₆-C₁₀ 芳基」，宜由(鹵原子、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵化烷基及 C₁-C₆ 鹵化烷氧基)選擇之基獨立 1 至 3 個取代之苯基，尤宜由(氟原子、氯原子及三氟甲基)選擇之基獨立 1 或 2 個取代之苯基，更宜 3-氟苯基、3-氯苯基、3-三氟甲基苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3-氯-4-氟苯基、4-氯-3-三氟甲基苯基、3,5-二氯苯基或 3,5-二-三氟甲基苯基。

本發明中，「可有由取代基群 A 選擇之基獨立 1 至 3 個取代之雜環基」為可有由取代基群 A 選擇之基獨立 1 至 3 個取代之前述「雜環基」，宜由(鹵原子、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵化烷基及 C₁-C₆ 鹵化烷氧基)選擇之基獨立 1 至 3 個取代之吡啶基，尤宜由(氟原子、氯原子、甲基、三氟甲基及三氟甲氧基)選擇之基 1 個取代之 3-吡啶基。

本發明中，「V 為式 -NH- 之基，W 為單鍵」乃指「式 -V-C(=O)-W- 之基」為「式 -NH-C(=O)- 之基」。

本發明中，適宜之 R^1 為 C_1-C_6 烷氧基、單- C_1-C_6 烷胺基、二-(C_1-C_6 烷基)胺基或 4-嗎啉基，較適宜之 R^1 為甲氧基、乙氧基、乙胺基、二甲胺基、二乙胺基或 4-嗎啉基，更適宜之 R^1 為乙胺基、二甲胺基、二乙胺基或 4-嗎啉基。

本發明中，適宜之 R^2 為 C_1-C_6 烷氧基或 C_2-C_6 羥烷氧基，較適宜之 R^2 為 2-羥乙氧基。

本發明中，適宜之 R^3 為氫原子。

本發明中，適宜之 R^4 為(鹵原子、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵化烷基及 C_1-C_6 鹵化烷氧基)選擇之基獨立 1 至 3 個取代之苯基，較適宜之 R^4 為(氟原子、氯原子及三氟甲基)選擇之基獨立 1 或 2 個取代之苯基，更適宜之 R^4 為 3-氟苯基、3-氯苯基、3-三氟甲基苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3-氯-4-氟苯基、4-氟-3-三氟甲基苯基、3,5-二氯苯基或 3,5-二-三氟甲基苯基。

本發明中，適宜之 V 為式 -NH- 之基。

本發明中，適宜之 W 為單鍵。

本發明中，適宜之 T 為氮原子。

本發明中，適宜之 R^5 為氫原子。

本發明中，適宜之 Q 為式 =CH- 之基。

本發明之式(I)醯胺衍生物或其藥理容許鹽於其分子內有不對稱碳原子存在，故有種種異構物。本發明之化合物中，這些異構物及這些異構物之混合物皆以單一式，即以式

(I)表示。故本發明皆含這些異構物及這些異構物之任意比例之混合物。

上述立體異構物使用立體特異之原料化合物、或用不對稱合成或不對稱誘導之手法來合成本發明化合物、或將合成之本發明化合物依所望而用通常之光學分割法或分離法單離而得。

「其藥理容許鹽」乃指不具有顯著毒性，可作為醫藥使用之鹽。本發明之式(I)醯胺衍生物具有胺基等鹼性基時，與酸反應，又若具有羧基等酸性基時，與鹼反應，則可作成鹽。

基於鹼性基之鹽，可為例如氫氟酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽等氫鹵酸鹽、硝酸鹽、過氯酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽等無機酸鹽；甲磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽、乙磺酸鹽等 C₁-C₆ 烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽等芳磺酸鹽、乙酸鹽、蘋果酸鹽、富馬酸鹽、丁二酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、酒石酸鹽、草酸鹽、馬來酸鹽等有機酸鹽；及甘胺酸鹽、離胺酸鹽、精胺酸鹽、鳥胺酸鹽、麩胺酸鹽、天冬胺酸鹽等胺基酸鹽。

他方面，酸性基之鹽為例如鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽等鹼金屬鹽、鈣鹽、鎂鹽等鹼土類金屬鹽、鋁鹽、鐵鹽等金屬鹽；鉍鹽等無機鹽、第三辛胺鹽、二苄胺鹽、嗎啉鹽、葡萄糖胺鹽、苯甘胺酸烷酯鹽、乙二胺鹽、N-甲基葡萄糖胺鹽、肌鹽、二乙胺鹽、三乙胺鹽、二環己胺鹽、N,N'-二苄基乙二胺鹽、氯普羅卡因鹽、普羅卡因鹽、二乙醇胺鹽、N-苄

基苯乙胺鹽、哌咭鹽、四甲銨鹽、參(羥甲基)胺基甲烷鹽等有機鹽等胺鹽；及甘胺酸鹽、離胺酸鹽、精胺酸鹽、鳥胺酸鹽、麩胺酸鹽、天冬胺酸鹽等胺基酸鹽。

本發明之式(I)醯胺衍生物或其藥理容許鹽放置於大氣中或再結晶，則有吸收水分而吸附水、或形成水合物之情況，如此水合物也包含於本發明之鹽。

本發明之式(I)醯胺衍生物或其藥理容許鹽可吸收其他溶劑形成溶劑合物之情況，如此溶劑合物也包含於本發明。

本發明之式(I)醯胺衍生物之具體例可為例如下述表 1 至表 11 記載之化合物等，但本發明不受這些化合物限定。

下述表 1 至表 11 中，縮寫有以下意義。即

Me 為甲基、

Et 為乙基、

Pr 為正丙基、

CH₂OMe 為甲氧甲基、

CH₂CH₂SMe 為 2-甲硫乙基、

CH₂CH₂SO₂Me 為 2-甲磺醯乙基、

Ph 為苯基、

3-OCF₃-Ph 為 3-三氟甲氧基苯基、

3,4-F₂-Ph 為 3,4-二氟苯基、

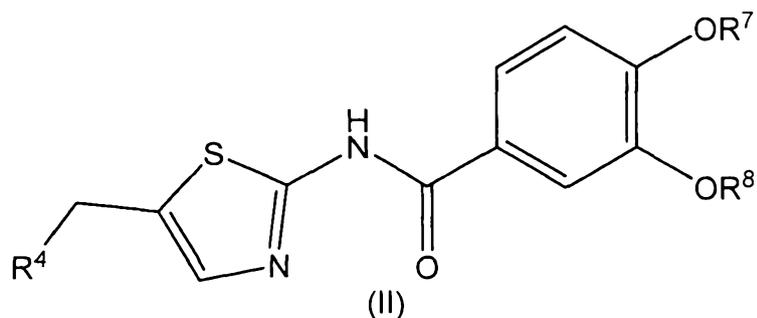
3,5-(CF₃)₂-Ph 為 3,5-二-三氟甲基苯基、

4-F-3-CF₃-Ph 為 4-氟-3-三氟甲基苯基、

Het(A) 為 2-(4-嗎啉基)乙基、

Het(B) 為 4-嗎啉基。

(表 1)



化合物編號	R ⁴	R ⁸	R ⁷
1-1	3-F-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
1-2	3-F-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1-3	3-F-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
1-4	3-F-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
1-5	3-F-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OPr
1-6	3-F-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1-7	3-F-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt
1-8	3-F-Ph	Me	Het(A)
1-9	3-F-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
1-10	3-F-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1-11	3-F-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
1-12	3-F-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
1-13	3-F-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OPr
1-14	3-F-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1-15	3-F-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt
1-16	3-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
1-17	3-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
1-18	3-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Pr
1-19	3-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH
1-20	3-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OMe
1-21	3-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OEt
1-22	3-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OPr
1-23	3-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1-24	3-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt
1-25	3-Cl-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
1-26	3-Cl-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1-27	3-Cl-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
1-28	3-Cl-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
1-29	3-Cl-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OPr
1-30	3-Cl-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1-31	3-Cl-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt
1-32	3-Cl-Ph	Me	Het(A)
1-33	3-Cl-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH

1-34	3-Cl-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1-35	3-Cl-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
1-36	3-Cl-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
1-37	3-Cl-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OPr
1-38	3-Cl-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1-39	3-Cl-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt
1-40	3-Cl-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
1-41	3-Cl-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
1-42	3-Cl-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Pr
1-43	3-Cl-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH
1-44	3-Cl-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OMe
1-45	3-Cl-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OEt
1-46	3-Cl-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OPr
1-47	3-Cl-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1-48	3-Cl-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt
1-49	3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
1-50	3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1-51	3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
1-52	3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
1-53	3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OPr
1-54	3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1-55	3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt
1-56	3-CF ₃ -Ph	Me	Het(A)
1-57	3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
1-58	3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1-59	3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
1-60	3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
1-61	3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OPr
1-62	3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1-63	3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt
1-64	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
1-65	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
1-66	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Pr
1-67	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH
1-68	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OMe
1-69	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OEt
1-70	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OPr
1-71	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1-72	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt
1-73	3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ SMe
1-74	3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ SOMe
1-75	3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ SO ₂ Me
1-76	3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ SMe
1-77	3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ SOMe
1-78	3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ SO ₂ Me

1-79	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ SMe
1-80	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ SOMe
1-81	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ SO ₂ Me
1-82	3-OCF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
1-83	3-OCF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1-84	3-OCF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
1-85	3-OCF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
1-86	3-OCF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OPr
1-87	3-OCF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1-88	3-OCF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt
1-89	3-OCF ₃ -Ph	Me	Het(A)
1-90	3-OCF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
1-91	3-OCF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1-92	3-OCF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
1-93	3-OCF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
1-94	3-OCF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OPr
1-95	3-OCF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1-96	3-OCF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt
1-97	3-OCF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
1-98	3-OCF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
1-99	3-OCF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Pr
1-100	3-OCF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH
1-101	3-OCF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OMe
1-102	3-OCF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OEt
1-103	3-OCF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OPr
1-104	3-OCF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1-105	3-OCF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt
1-106	3,4-F ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
1-107	3,4-F ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1-108	3,4-F ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
1-109	3,4-F ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
1-110	3,4-F ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OPr
1-111	3,4-F ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1-112	3,4-F ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt
1-113	3,4-F ₂ -Ph	Me	Het(A)
1-114	3,4-F ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
1-115	3,4-F ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1-116	3,4-F ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
1-117	3,4-F ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
1-118	3,4-F ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OPr
1-119	3,4-F ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1-120	3,4-F ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt
1-121	3,4-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
1-122	3,4-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
1-123	3,4-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Pr

1-124	3,4-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH
1-125	3,4-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OMe
1-126	3,4-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OEt
1-127	3,4-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OPr
1-128	3,4-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1-129	3,4-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt
1-130	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
1-131	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1-132	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
1-133	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
1-134	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OPr
1-135	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1-136	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt
1-137	3-Cl-4-F-Ph	Me	Het(A)
1-138	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
1-139	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1-140	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
1-141	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
1-142	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OPr
1-143	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1-144	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt
1-145	3-Cl-4-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
1-146	3-Cl-4-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
1-147	3-Cl-4-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Pr
1-148	3-Cl-4-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH
1-149	3-Cl-4-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OMe
1-150	3-Cl-4-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OEt
1-151	3-Cl-4-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OPr
1-152	3-Cl-4-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1-153	3-Cl-4-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt
1-154	3-F-4-Me-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
1-155	3-F-4-Me-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
1-156	3-F-4-Me-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
1-157	3-F-4-Me-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
1-158	3-F-4-Me-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
1-159	3-F-4-Me-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
1-160	3-F-4-Me-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
1-161	3-F-4-Me-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
1-162	4-F-3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
1-163	4-F-3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1-164	4-F-3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
1-165	4-F-3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
1-166	4-F-3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OPr
1-167	4-F-3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1-168	4-F-3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt

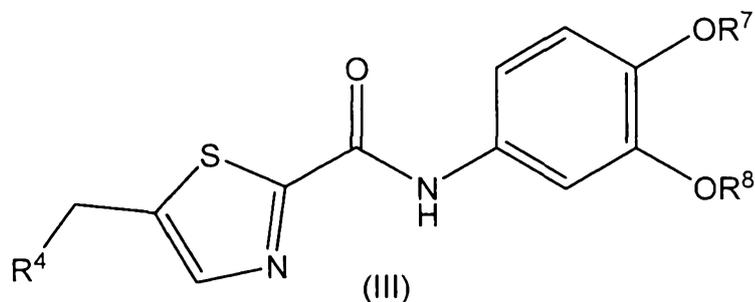
1-169	4-F-3-CF ₃ -Ph	Me	Het(A)
1-170	4-F-3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
1-171	4-F-3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1-172	4-F-3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
1-173	4-F-3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
1-174	4-F-3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OPr
1-175	4-F-3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1-176	4-F-3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt
1-177	4-F-3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
1-178	4-F-3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
1-179	4-F-3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Pr
1-180	4-F-3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH
1-181	4-F-3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OMe
1-182	4-F-3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OEt
1-183	4-F-3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OPr
1-184	4-F-3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1-185	4-F-3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt
1-186	3,4-Cl ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
1-187	3,4-Cl ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1-188	3,4-Cl ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
1-189	3,4-Cl ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
1-190	3,4-Cl ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OPr
1-191	3,4-Cl ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1-192	3,4-Cl ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt
1-193	3,4-Cl ₂ -Ph	Me	Het(A)
1-194	3,4-Cl ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
1-195	3,4-Cl ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1-196	3,4-Cl ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
1-197	3,4-Cl ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
1-198	3,4-Cl ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OPr
1-199	3,4-Cl ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1-200	3,4-Cl ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt
1-201	3,4-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
1-202	3,4-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
1-203	3,4-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Pr
1-204	3,4-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH
1-205	3,4-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OMe
1-206	3,4-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OEt
1-207	3,4-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OPr
1-208	3,4-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1-209	3,4-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt
1-210	4-Cl-3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
1-211	4-Cl-3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
1-212	4-Cl-3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
1-213	4-Cl-3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH

1-214	4-Cl-3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
1-215	4-Cl-3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
1-216	4-Cl-3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
1-217	4-Cl-3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
1-218	3,5-F ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
1-219	3,5-F ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1-220	3,5-F ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
1-221	3,5-F ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
1-222	3,5-F ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OPr
1-223	3,5-F ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1-224	3,5-F ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt
1-225	3,5-F ₂ -Ph	Me	Het(A)
1-226	3,5-F ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
1-227	3,5-F ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1-228	3,5-F ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
1-229	3,5-F ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
1-230	3,5-F ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OPr
1-231	3,5-F ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1-232	3,5-F ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt
1-233	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
1-234	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
1-235	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Pr
1-236	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH
1-237	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OMe
1-238	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OEt
1-239	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OPr
1-240	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1-241	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt
1-242	3-F-5-Cl-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
1-243	3-F-5-Cl-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
1-244	3-F-5-Cl-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
1-245	3-F-5-Cl-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
1-246	3-F-5-Cl-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
1-247	3-F-5-Cl-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
1-248	3-F-5-Cl-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
1-249	3-F-5-Cl-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
1-250	3-F-5-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
1-251	3-F-5-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
1-252	3-F-5-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
1-253	3-F-5-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
1-254	3-F-5-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
1-255	3-F-5-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
1-256	3-F-5-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
1-257	3-F-5-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
1-258	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH

1-259	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1-260	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
1-261	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
1-262	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OPr
1-263	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1-264	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt
1-265	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	Het(A)
1-266	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
1-267	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1-268	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
1-269	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
1-270	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OPr
1-271	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1-272	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt
1-273	3,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
1-274	3,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
1-275	3,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Pr
1-276	3,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH
1-277	3,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OMe
1-278	3,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OEt
1-279	3,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OPr
1-280	3,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1-281	3,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt
1-282	3-Cl-5-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
1-283	3-Cl-5-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
1-284	3-Cl-5-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
1-285	3-Cl-5-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
1-286	3-Cl-5-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
1-287	3-Cl-5-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
1-288	3-Cl-5-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
1-289	3-Cl-5-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
1-290	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
1-291	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1-292	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
1-293	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
1-294	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OPr
1-295	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1-296	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt
1-297	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Me	Het(A)
1-298	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
1-299	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1-300	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
1-301	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
1-302	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OPr
1-303	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe

1-304	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt
1-305	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
1-306	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
1-307	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Pr
1-308	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH
1-309	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OMe
1-310	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OEt
1-311	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OPr
1-312	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
1-313	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt
1-314	2,5-Cl ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
1-315	2,5-Cl ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
1-316	2,5-Cl ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
1-317	2,5-Cl ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
1-318	2,5-Cl ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
1-319	2,5-Cl ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
1-320	2,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
1-321	2,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et

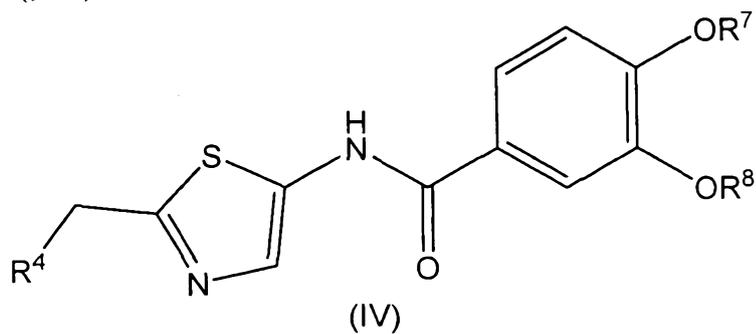
(表 2)



化合物編號	R ⁴	R ⁸	R ⁷
2-1	3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
2-2	3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
2-3	3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
2-4	3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
2-5	3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
2-6	3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
2-7	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
2-8	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
2-9	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
2-10	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
2-11	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
2-12	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
2-13	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
2-14	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
2-15	3-Cl-4-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me

2-16	3-Cl-4-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
2-17	4-F-3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
2-18	4-F-3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
2-19	4-F-3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
2-20	4-F-3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
2-21	4-F-3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
2-22	4-F-3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
2-23	4-F-3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
2-24	4-F-3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
2-25	3,5-F ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
2-26	3,5-F ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
2-27	3,5-F ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
2-28	3,5-F ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
2-29	3,5-F ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
2-30	3,5-F ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
2-31	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
2-32	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
2-33	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
2-34	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
2-35	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
2-36	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
2-37	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
2-38	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
2-39	3,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
2-40	3,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
2-41	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
2-42	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
2-43	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
2-44	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
2-45	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
2-46	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
2-47	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
2-48	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et

(表 3)



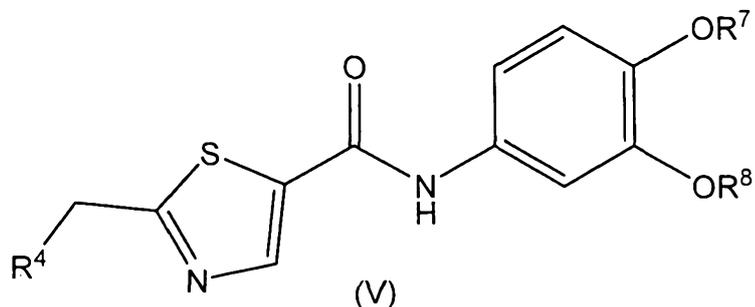
化合物編號

R⁴R⁸R⁷

3-1	3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
3-2	3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
3-3	3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
3-4	3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
3-5	3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
3-6	3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
3-7	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
3-8	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
3-9	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
3-10	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
3-11	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
3-12	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
3-13	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
3-14	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
3-15	3-Cl-4-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
3-16	3-Cl-4-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
3-17	4-F-3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
3-18	4-F-3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
3-19	4-F-3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
3-20	4-F-3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
3-21	4-F-3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
3-22	4-F-3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
3-23	4-F-3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
3-24	4-F-3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
3-25	3,5-F ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
3-26	3,5-F ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
3-27	3,5-F ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
3-28	3,5-F ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
3-29	3,5-F ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
3-30	3,5-F ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
3-31	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
3-32	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
3-33	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
3-34	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
3-35	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
3-36	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
3-37	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
3-38	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
3-39	3,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
3-40	3,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
3-41	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
3-42	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
3-43	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
3-44	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH

3-45	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
3-46	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
3-47	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
3-48	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et

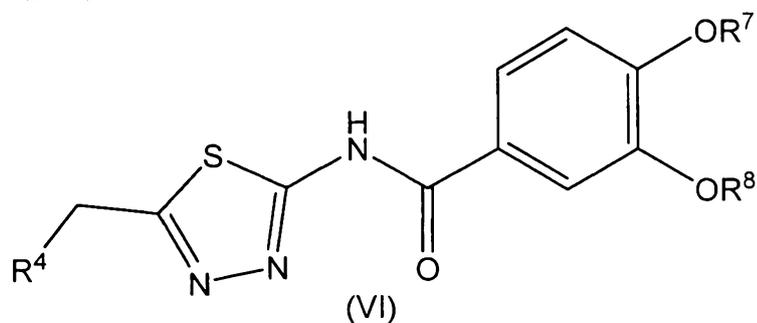
(表 4)



化合物編號	R ⁴	R ⁸	R ⁷
4-1	3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
4-2	3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
4-3	3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
4-4	3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
4-5	3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
4-6	3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
4-7	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
4-8	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
4-9	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
4-10	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
4-11	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
4-12	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
4-13	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
4-14	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
4-15	3-Cl-4-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
4-16	3-Cl-4-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
4-17	4-F-3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
4-18	4-F-3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
4-19	4-F-3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
4-20	4-F-3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
4-21	4-F-3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
4-22	4-F-3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
4-23	4-F-3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
4-24	4-F-3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
4-25	3,5-F ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
4-26	3,5-F ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
4-27	3,5-F ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
4-28	3,5-F ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
4-29	3,5-F ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe

4-30	3,5-F ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
4-31	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
4-32	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
4-33	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
4-34	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
4-35	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
4-36	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
4-37	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
4-38	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
4-39	3,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
4-40	3,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
4-41	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
4-42	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
4-43	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
4-44	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
4-45	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
4-46	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
4-47	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
4-48	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et

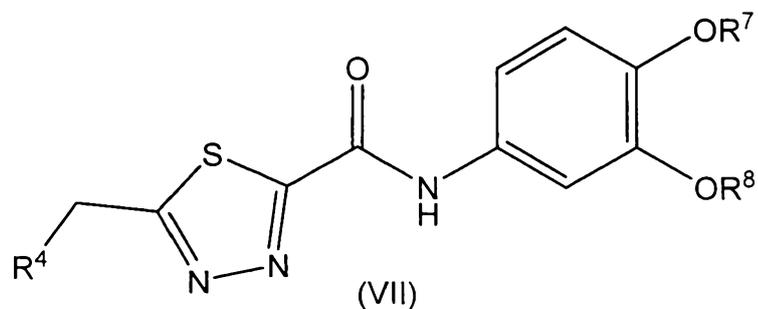
(表 5)



化合物編號	R ⁴	R ⁸	R ⁷
5-1	3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
5-2	3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
5-3	3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
5-4	3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
5-5	3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
5-6	3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
5-7	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
5-8	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
5-9	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
5-10	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
5-11	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
5-12	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
5-13	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
5-14	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt

5-15	3-Cl-4-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
5-16	3-Cl-4-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
5-17	4-F-3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
5-18	4-F-3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
5-19	4-F-3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
5-20	4-F-3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
5-21	4-F-3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
5-22	4-F-3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
5-23	4-F-3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
5-24	4-F-3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
5-25	3,5-F ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
5-26	3,5-F ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
5-27	3,5-F ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
5-28	3,5-F ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
5-29	3,5-F ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
5-30	3,5-F ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
5-31	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
5-32	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
5-33	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
5-34	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
5-35	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
5-36	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
5-37	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
5-38	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
5-39	3,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
5-40	3,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
5-41	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
5-42	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
5-43	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
5-44	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
5-45	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
5-46	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
5-47	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
5-48	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
5-49	Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
5-50	Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
5-51	Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
5-52	Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
5-53	Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
5-54	Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
5-55	Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
5-56	Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et

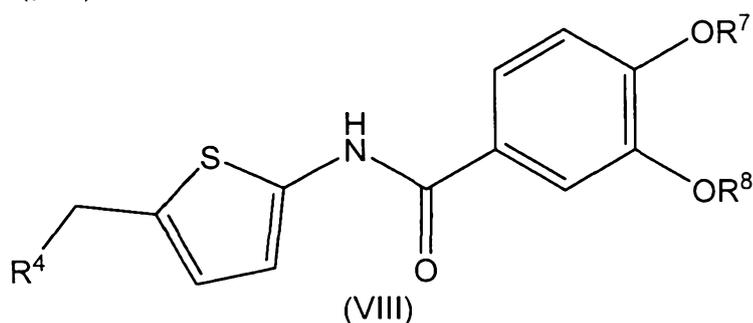
(表 6)



化合物編號	R ⁴	R ⁸	R ⁷
6-1	3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
6-2	3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
6-3	3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
6-4	3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
6-5	3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
6-6	3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
6-7	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
6-8	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
6-9	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
6-10	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
6-11	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
6-12	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
6-13	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
6-14	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
6-15	3-Cl-4-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
6-16	3-Cl-4-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
6-17	4-F-3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
6-18	4-F-3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
6-19	4-F-3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
6-20	4-F-3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
6-21	4-F-3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
6-22	4-F-3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
6-23	4-F-3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
6-24	4-F-3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
6-25	3,5-F ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
6-26	3,5-F ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
6-27	3,5-F ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
6-28	3,5-F ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
6-29	3,5-F ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
6-30	3,5-F ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
6-31	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
6-32	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
6-33	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
6-34	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
6-35	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt

6-36	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
6-37	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
6-38	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
6-39	3,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
6-40	3,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
6-41	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
6-42	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
6-43	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
6-44	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
6-45	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
6-46	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
6-47	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
6-48	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et

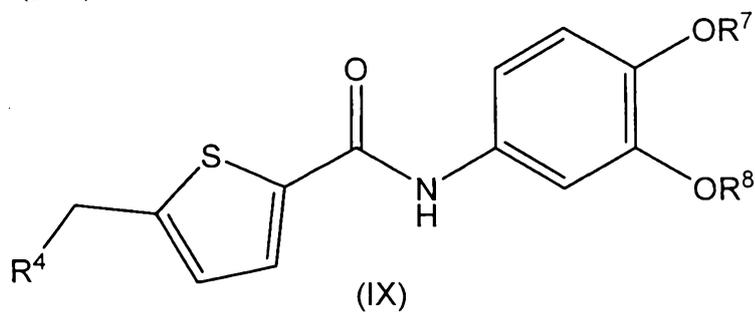
(表 7)



化合物編號	R ⁴	R ³	R ⁷
7-1	3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
7-2	3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
7-3	3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
7-4	3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
7-5	3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
7-6	3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
7-7	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
7-8	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
7-9	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
7-10	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
7-11	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
7-12	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
7-13	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
7-14	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
7-15	3-Cl-4-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
7-16	3-Cl-4-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
7-17	4-F-3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
7-18	4-F-3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
7-19	4-F-3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
7-20	4-F-3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH

7-21	4-F-3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
7-22	4-F-3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
7-23	4-F-3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
7-24	4-F-3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
7-25	3,5-F ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
7-26	3,5-F ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
7-27	3,5-F ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
7-28	3,5-F ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
7-29	3,5-F ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
7-30	3,5-F ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
7-31	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
7-32	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
7-33	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
7-34	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
7-35	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
7-36	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
7-37	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
7-38	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
7-39	3,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
7-40	3,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
7-41	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
7-42	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
7-43	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
7-44	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
7-45	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
7-46	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
7-47	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
7-48	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et

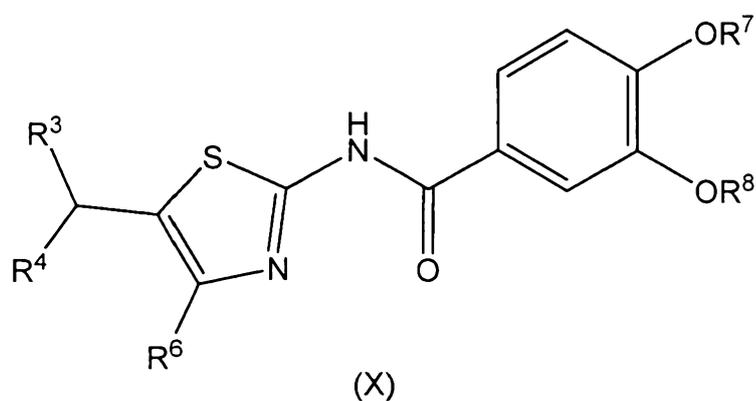
(表 8)



化合物編號	R ⁴	R ⁸	R ⁷
8-1	3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
8-2	3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
8-3	3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
8-4	3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
8-5	3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe

8-6	3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
8-7	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
8-8	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
8-9	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
8-10	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
8-11	3-Cl-4-F-Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
8-12	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
8-13	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
8-14	3-Cl-4-F-Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
8-15	3-Cl-4-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
8-16	3-Cl-4-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
8-17	4-F-3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
8-18	4-F-3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
8-19	4-F-3-CF ₃ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
8-20	4-F-3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
8-21	4-F-3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
8-22	4-F-3-CF ₃ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
8-23	4-F-3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
8-24	4-F-3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
8-25	3,5-F ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
8-26	3,5-F ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
8-27	3,5-F ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
8-28	3,5-F ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
8-29	3,5-F ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
8-30	3,5-F ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
8-31	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
8-32	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
8-33	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
8-34	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
8-35	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
8-36	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
8-37	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
8-38	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
8-39	3,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
8-40	3,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et
8-41	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OH
8-42	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
8-43	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Me	CH ₂ CH ₂ OEt
8-44	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OH
8-45	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
8-46	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	Et	CH ₂ CH ₂ OEt
8-47	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Me
8-48	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Et

(表 9)

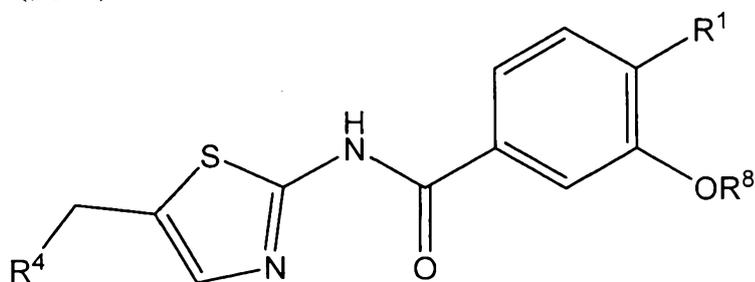


化合物編號	R ⁴	R ³	R ¹⁰	R ⁸	R ⁷
9-1	3-CF ₃ -Ph	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂ OH
9-2	3-CF ₃ -Ph	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
9-3	3-CF ₃ -Ph	H	Me	Et	CH ₂ CH ₂ OH
9-4	3-CF ₃ -Ph	H	Me	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
9-5	3-CF ₃ -Ph	H	Me	CH ₂ CH ₂ OH	Me
9-6	3-CF ₃ -Ph	H	Me	CH ₂ CH ₂ OH	Et
9-7	3-CF ₃ -Ph	H	Cl	Me	CH ₂ CH ₂ OH
9-8	3-CF ₃ -Ph	H	Cl	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
9-9	3-CF ₃ -Ph	H	Cl	Et	CH ₂ CH ₂ OH
9-10	3-CF ₃ -Ph	H	Cl	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
9-11	3-CF ₃ -Ph	H	Cl	CH ₂ CH ₂ OH	Me
9-12	3-CF ₃ -Ph	H	Cl	CH ₂ CH ₂ OH	Et
9-13	3-CF ₃ -Ph	OH	H	Me	CH ₂ CH ₂ OH
9-14	3-CF ₃ -Ph	OH	H	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
9-15	3-CF ₃ -Ph	OH	H	Et	CH ₂ CH ₂ OH
9-16	3-CF ₃ -Ph	OH	H	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
9-17	3-CF ₃ -Ph	OH	H	CH ₂ CH ₂ OH	Me
9-18	3-CF ₃ -Ph	OH	H	CH ₂ CH ₂ OH	Et
9-19	3-Cl-4-F-Ph	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂ OH
9-20	3-Cl-4-F-Ph	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
9-21	3-Cl-4-F-Ph	H	Me	Et	CH ₂ CH ₂ OH
9-22	3-Cl-4-F-Ph	H	Me	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
9-23	3-Cl-4-F-Ph	H	Me	CH ₂ CH ₂ OH	Me
9-24	3-Cl-4-F-Ph	H	Me	CH ₂ CH ₂ OH	Et
9-25	3-Cl-4-F-Ph	H	Cl	Me	CH ₂ CH ₂ OH
9-26	3-Cl-4-F-Ph	H	Cl	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
9-27	3-Cl-4-F-Ph	H	Cl	Et	CH ₂ CH ₂ OH
9-28	3-Cl-4-F-Ph	H	Cl	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
9-29	3-Cl-4-F-Ph	H	Cl	CH ₂ CH ₂ OH	Me
9-30	3-Cl-4-F-Ph	H	Cl	CH ₂ CH ₂ OH	Et
9-31	3-Cl-4-F-Ph	OH	H	Me	CH ₂ CH ₂ OH
9-32	3-Cl-4-F-Ph	OH	H	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
9-33	3-Cl-4-F-Ph	OH	H	Et	CH ₂ CH ₂ OH

9-34	3-Cl-4-F-Ph	OH	H	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
9-35	3-Cl-4-F-Ph	OH	H	CH ₂ CH ₂ OH	Me
9-36	3-Cl-4-F-Ph	OH	H	CH ₂ CH ₂ OH	Et
9-37	4-F-3-CF ₃ -Ph	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂ OH
9-38	4-F-3-CF ₃ -Ph	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
9-39	4-F-3-CF ₃ -Ph	H	Me	Et	CH ₂ CH ₂ OH
9-40	4-F-3-CF ₃ -Ph	H	Me	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
9-41	4-F-3-CF ₃ -Ph	H	Me	CH ₂ CH ₂ OH	Me
9-42	4-F-3-CF ₃ -Ph	H	Me	CH ₂ CH ₂ OH	Et
9-43	4-F-3-CF ₃ -Ph	H	Cl	Me	CH ₂ CH ₂ OH
9-44	4-F-3-CF ₃ -Ph	H	Cl	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
9-45	4-F-3-CF ₃ -Ph	H	Cl	Et	CH ₂ CH ₂ OH
9-46	4-F-3-CF ₃ -Ph	H	Cl	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
9-47	4-F-3-CF ₃ -Ph	H	Cl	CH ₂ CH ₂ OH	Me
9-48	4-F-3-CF ₃ -Ph	H	Cl	CH ₂ CH ₂ OH	Et
9-49	4-F-3-CF ₃ -Ph	OH	H	Me	CH ₂ CH ₂ OH
9-50	4-F-3-CF ₃ -Ph	OH	H	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
9-51	4-F-3-CF ₃ -Ph	OH	H	Et	CH ₂ CH ₂ OH
9-52	4-F-3-CF ₃ -Ph	OH	H	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
9-53	4-F-3-CF ₃ -Ph	OH	H	CH ₂ CH ₂ OH	Me
9-54	4-F-3-CF ₃ -Ph	OH	H	CH ₂ CH ₂ OH	Et
9-55	3,5-F ₂ -Ph	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂ OH
9-56	3,5-F ₂ -Ph	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
9-57	3,5-F ₂ -Ph	H	Me	Et	CH ₂ CH ₂ OH
9-58	3,5-F ₂ -Ph	H	Me	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
9-59	3,5-F ₂ -Ph	H	Me	CH ₂ CH ₂ OH	Me
9-60	3,5-F ₂ -Ph	H	Me	CH ₂ CH ₂ OH	Et
9-61	3,5-F ₂ -Ph	H	Cl	Me	CH ₂ CH ₂ OH
9-62	3,5-F ₂ -Ph	H	Cl	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
9-63	3,5-F ₂ -Ph	H	Cl	Et	CH ₂ CH ₂ OH
9-64	3,5-F ₂ -Ph	H	Cl	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
9-65	3,5-F ₂ -Ph	H	Cl	CH ₂ CH ₂ OH	Me
9-66	3,5-F ₂ -Ph	H	Cl	CH ₂ CH ₂ OH	Et
9-67	3,5-F ₂ -Ph	OH	H	Me	CH ₂ CH ₂ OH
9-68	3,5-F ₂ -Ph	OH	H	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
9-69	3,5-F ₂ -Ph	OH	H	Et	CH ₂ CH ₂ OH
9-70	3,5-F ₂ -Ph	OH	H	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
9-71	3,5-F ₂ -Ph	OH	H	CH ₂ CH ₂ OH	Me
9-72	3,5-F ₂ -Ph	OH	H	CH ₂ CH ₂ OH	Et
9-73	3,5-Cl ₂ -Ph	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂ OH
9-74	3,5-Cl ₂ -Ph	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
9-75	3,5-Cl ₂ -Ph	H	Me	Et	CH ₂ CH ₂ OH
9-76	3,5-Cl ₂ -Ph	H	Me	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
9-77	3,5-Cl ₂ -Ph	H	Me	CH ₂ CH ₂ OH	Me
9-78	3,5-Cl ₂ -Ph	H	Me	CH ₂ CH ₂ OH	Et

9-79	3,5-Cl ₂ -Ph	H	Cl	Me	CH ₂ CH ₂ OH
9-80	3,5-Cl ₂ -Ph	H	Cl	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
9-81	3,5-Cl ₂ -Ph	H	Cl	Et	CH ₂ CH ₂ OH
9-82	3,5-Cl ₂ -Ph	H	Cl	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
9-83	3,5-Cl ₂ -Ph	H	Cl	CH ₂ CH ₂ OH	Me
9-84	3,5-Cl ₂ -Ph	H	Cl	CH ₂ CH ₂ OH	Et
9-85	3,5-Cl ₂ -Ph	OH	H	Me	CH ₂ CH ₂ OH
9-86	3,5-Cl ₂ -Ph	OH	H	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
9-87	3,5-Cl ₂ -Ph	OH	H	Et	CH ₂ CH ₂ OH
9-88	3,5-Cl ₂ -Ph	OH	H	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
9-89	3,5-Cl ₂ -Ph	OH	H	CH ₂ CH ₂ OH	Me
9-90	3,5-Cl ₂ -Ph	OH	H	CH ₂ CH ₂ OH	Et
9-91	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂ OH
9-92	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
9-93	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	H	Me	Et	CH ₂ CH ₂ OH
9-94	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	H	Me	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
9-95	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	H	Me	CH ₂ CH ₂ OH	Me
9-96	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	H	Me	CH ₂ CH ₂ OH	Et
9-97	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	H	Cl	Me	CH ₂ CH ₂ OH
9-98	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	H	Cl	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
9-99	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	H	Cl	Et	CH ₂ CH ₂ OH
9-100	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	H	Cl	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
9-101	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	H	Cl	CH ₂ CH ₂ OH	Me
9-102	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	H	Cl	CH ₂ CH ₂ OH	Et
9-103	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	OH	H	Me	CH ₂ CH ₂ OH
9-104	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	OH	H	Me	CH ₂ CH ₂ OMe
9-105	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	OH	H	Et	CH ₂ CH ₂ OH
9-106	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	OH	H	Et	CH ₂ CH ₂ OMe
9-107	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	OH	H	CH ₂ CH ₂ OH	Me
9-108	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	OH	H	CH ₂ CH ₂ OH	Et

(表 10)



化合物編號	R ⁴	R ⁸	R ¹
10-1	3-F-Ph	Me	NH ₂

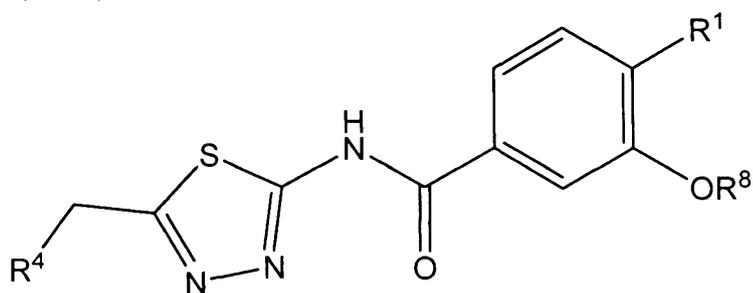
10-2	3-F-Ph	Me	NHMe
10-3	3-F-Ph	Me	NHEt
10-4	3-F-Ph	Me	NHPr
10-5	3-F-Ph	Me	NMe ₂
10-6	3-F-Ph	Me	NEt ₂
10-7	3-F-Ph	Me	N(Me)Et
10-8	3-F-Ph	Me	NHCOMe
10-9	3-F-Ph	Me	NHCOEt
10-10	3-F-Ph	Me	Het(B)
10-11	3-F-Ph	Et	NH ₂
10-12	3-F-Ph	Et	NHMe
10-13	3-F-Ph	Et	NHEt
10-14	3-F-Ph	Et	NHPr
10-15	3-F-Ph	Et	NMe ₂
10-16	3-F-Ph	Et	NEt ₂
10-17	3-F-Ph	Et	N(Me)Et
10-18	3-F-Ph	Et	NHCOMe
10-19	3-F-Ph	Et	NHCOEt
10-20	3-F-Ph	Et	Het(B)
10-21	3-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NH ₂
10-22	3-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHMe
10-23	3-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHEt
10-24	3-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHPr
10-25	3-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NMe ₂
10-26	3-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NEt ₂
10-27	3-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	N(Me)Et
10-28	3-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHCOMe
10-29	3-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHCOEt
10-30	3-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Het(B)
10-31	3-Cl-Ph	Me	NH ₂
10-32	3-Cl-Ph	Me	NHMe
10-33	3-Cl-Ph	Me	NHEt
10-34	3-Cl-Ph	Me	NHPr
10-35	3-Cl-Ph	Me	NMe ₂
10-36	3-Cl-Ph	Me	NEt ₂
10-37	3-Cl-Ph	Me	N(Me)Et
10-38	3-Cl-Ph	Me	NHCOMe
10-39	3-Cl-Ph	Me	NHCOEt
10-40	3-Cl-Ph	Me	Het(B)
10-41	3-Cl-Ph	Et	NH ₂
10-42	3-Cl-Ph	Et	NHMe
10-43	3-Cl-Ph	Et	NHEt
10-44	3-Cl-Ph	Et	NHPr
10-45	3-Cl-Ph	Et	NMe ₂
10-46	3-Cl-Ph	Et	NEt ₂

10-47	3-Cl-Ph	Et	N(Me)Et
10-48	3-Cl-Ph	Et	NHCOMe
10-49	3-Cl-Ph	Et	NHCOEt
10-50	3-Cl-Ph	Et	Het(B)
10-51	3-Cl-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NH ₂
10-52	3-Cl-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHMe
10-53	3-Cl-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHEt
10-54	3-Cl-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHPr
10-55	3-Cl-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NMe ₂
10-56	3-Cl-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NEt ₂
10-57	3-Cl-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	N(Me)Et
10-58	3-Cl-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHCOMe
10-59	3-Cl-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHCOEt
10-60	3-Cl-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Het(B)
10-61	3-CF ₃ -Ph	Me	NH ₂
10-62	3-CF ₃ -Ph	Me	NHMe
10-63	3-CF ₃ -Ph	Me	NHEt
10-64	3-CF ₃ -Ph	Me	NHPr
10-65	3-CF ₃ -Ph	Me	NMe ₂
10-66	3-CF ₃ -Ph	Me	NEt ₂
10-67	3-CF ₃ -Ph	Me	N(Me)Et
10-68	3-CF ₃ -Ph	Me	NHCOMe
10-69	3-CF ₃ -Ph	Me	NHCOEt
10-70	3-CF ₃ -Ph	Me	Het(B)
10-71	3-CF ₃ -Ph	Et	NH ₂
10-72	3-CF ₃ -Ph	Et	NHMe
10-73	3-CF ₃ -Ph	Et	NHEt
10-74	3-CF ₃ -Ph	Et	NHPr
10-75	3-CF ₃ -Ph	Et	NMe ₂
10-76	3-CF ₃ -Ph	Et	NEt ₂
10-77	3-CF ₃ -Ph	Et	N(Me)Et
10-78	3-CF ₃ -Ph	Et	NHCOMe
10-79	3-CF ₃ -Ph	Et	NHCOEt
10-80	3-CF ₃ -Ph	Et	Het(B)
10-81	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NH ₂
10-82	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHMe
10-83	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHEt
10-84	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHPr
10-85	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NMe ₂
10-86	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NEt ₂
10-87	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	N(Me)Et
10-88	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHCOMe
10-89	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHCOEt
10-90	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Het(B)
10-91	3,5-F ₂ -Ph	Me	NH ₂

10-92	3,5-F ₂ -Ph	Me	NHMe
10-93	3,5-F ₂ -Ph	Me	NHEt
10-94	3,5-F ₂ -Ph	Me	NHPr
10-95	3,5-F ₂ -Ph	Me	NMe ₂
10-96	3,5-F ₂ -Ph	Me	NEt ₂
10-97	3,5-F ₂ -Ph	Me	N(Me)Et
10-98	3,5-F ₂ -Ph	Me	NHCOMe
10-99	3,5-F ₂ -Ph	Me	NHCOEt
10-100	3,5-F ₂ -Ph	Me	Het(B)
10-101	3,5-F ₂ -Ph	Et	NH ₂
10-102	3,5-F ₂ -Ph	Et	NHMe
10-103	3,5-F ₂ -Ph	Et	NHEt
10-104	3,5-F ₂ -Ph	Et	NHPr
10-105	3,5-F ₂ -Ph	Et	NMe ₂
10-106	3,5-F ₂ -Ph	Et	NEt ₂
10-107	3,5-F ₂ -Ph	Et	N(Me)Et
10-108	3,5-F ₂ -Ph	Et	NHCOMe
10-109	3,5-F ₂ -Ph	Et	NHCOEt
10-110	3,5-F ₂ -Ph	Et	Het(B)
10-111	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NH ₂
10-112	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHMe
10-113	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHEt
10-114	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHPr
10-115	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NMe ₂
10-116	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NEt ₂
10-117	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	N(Me)Et
10-118	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHCOMe
10-119	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHCOEt
10-120	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Het(B)
10-121	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	NH ₂
10-122	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	NHMe
10-123	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	NHEt
10-124	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	NHPr
10-125	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	NMe ₂
10-126	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	NEt ₂
10-127	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	N(Me)Et
10-128	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	NHCOMe
10-129	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	NHCOEt
10-130	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	Het(B)
10-131	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	NH ₂
10-132	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	NHMe
10-133	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	NHEt
10-134	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	NHPr
10-135	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	NMe ₂
10-136	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	NEt ₂

10-137	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	N(Me)Et
10-138	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	NHCOMe
10-139	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	NHCOEt
10-140	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	Het(B)
10-141	3,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NH ₂
10-142	3,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHMe
10-143	3,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHEt
10-144	3,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHPr
10-145	3,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NMe ₂
10-146	3,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NEt ₂
10-147	3,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	N(Me)Et
10-148	3,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHCOMe
10-149	3,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHCOEt
10-150	3,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Het(B)

(表 11)



(XII)

化合物編號	R ⁴	R ⁸	R ¹
11-1	3-F-Ph	Me	NH ₂
11-2	3-F-Ph	Me	NHMe
11-3	3-F-Ph	Me	NHEt
11-4	3-F-Ph	Me	NHPr
11-5	3-F-Ph	Me	NMe ₂
11-6	3-F-Ph	Me	NEt ₂
11-7	3-F-Ph	Me	N(Me)Et
11-8	3-F-Ph	Me	NHCOMe
11-9	3-F-Ph	Me	NHCOEt
11-10	3-F-Ph	Me	Het(B)
11-11	3-F-Ph	Et	NH ₂
11-12	3-F-Ph	Et	NHMe
11-13	3-F-Ph	Et	NHEt
11-14	3-F-Ph	Et	NHPr
11-15	3-F-Ph	Et	NMe ₂
11-16	3-F-Ph	Et	NEt ₂
11-17	3-F-Ph	Et	N(Me)Et

11-18	3-F-Ph	Et	NHCOMe
11-19	3-F-Ph	Et	NHCOEt
11-20	3-F-Ph	Et	Het(B)
11-21	3-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NH ₂
11-22	3-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHMe
11-23	3-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHEt
11-24	3-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHPr
11-25	3-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NMe ₂
11-26	3-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NEt ₂
11-27	3-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	N(Me)Et
11-28	3-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHCOMe
11-29	3-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHCOEt
11-30	3-F-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Het(B)
11-31	3-Cl-Ph	Me	NH ₂
11-32	3-Cl-Ph	Me	NHMe
11-33	3-Cl-Ph	Me	NHEt
11-34	3-Cl-Ph	Me	NHPr
11-35	3-Cl-Ph	Me	NMe ₂
11-36	3-Cl-Ph	Me	NEt ₂
11-37	3-Cl-Ph	Me	N(Me)Et
11-38	3-Cl-Ph	Me	NHCOMe
11-39	3-Cl-Ph	Me	NHCOEt
11-40	3-Cl-Ph	Me	Het(B)
11-41	3-Cl-Ph	Et	NH ₂
11-42	3-Cl-Ph	Et	NHMe
11-43	3-Cl-Ph	Et	NHEt
11-44	3-Cl-Ph	Et	NHPr
11-45	3-Cl-Ph	Et	NMe ₂
11-46	3-Cl-Ph	Et	NEt ₂
11-47	3-Cl-Ph	Et	N(Me)Et
11-48	3-Cl-Ph	Et	NHCOMe
11-49	3-Cl-Ph	Et	NHCOEt
11-50	3-Cl-Ph	Et	Het(B)
11-51	3-Cl-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NH ₂
11-52	3-Cl-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHMe
11-53	3-Cl-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHEt
11-54	3-Cl-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHPr
11-55	3-Cl-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NMe ₂
11-56	3-Cl-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NEt ₂
11-57	3-Cl-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	N(Me)Et
11-58	3-Cl-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHCOMe
11-59	3-Cl-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHCOEt
11-60	3-Cl-Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Het(B)
11-61	3-CF ₃ -Ph	Me	NH ₂
11-62	3-CF ₃ -Ph	Me	NHMe

11-63	3-CF ₃ -Ph	Me	NHEt
11-64	3-CF ₃ -Ph	Me	NHPr
11-65	3-CF ₃ -Ph	Me	NMe ₂
11-66	3-CF ₃ -Ph	Me	NEt ₂
11-67	3-CF ₃ -Ph	Me	N(Me)Et
11-68	3-CF ₃ -Ph	Me	NHCOMe
11-69	3-CF ₃ -Ph	Me	NHCOEt
11-70	3-CF ₃ -Ph	Me	Het(B)
11-71	3-CF ₃ -Ph	Et	NH ₂
11-72	3-CF ₃ -Ph	Et	NHMe
11-73	3-CF ₃ -Ph	Et	NHEt
11-74	3-CF ₃ -Ph	Et	NHPr
11-75	3-CF ₃ -Ph	Et	NMe ₂
11-76	3-CF ₃ -Ph	Et	NEt ₂
11-77	3-CF ₃ -Ph	Et	N(Me)Et
11-78	3-CF ₃ -Ph	Et	NHCOMe
11-79	3-CF ₃ -Ph	Et	NHCOEt
11-80	3-CF ₃ -Ph	Et	Het(B)
11-81	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NH ₂
11-82	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHMe
11-83	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHEt
11-84	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHPr
11-85	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NMe ₂
11-86	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NEt ₂
11-87	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	N(Me)Et
11-88	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHCOMe
11-89	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHCOEt
11-90	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Het(B)
11-91	3,5-F ₂ -Ph	Me	NH ₂
11-92	3,5-F ₂ -Ph	Me	NHMe
11-93	3,5-F ₂ -Ph	Me	NHEt
11-94	3,5-F ₂ -Ph	Me	NHPr
11-95	3,5-F ₂ -Ph	Me	NMe ₂
11-96	3,5-F ₂ -Ph	Me	NEt ₂
11-97	3,5-F ₂ -Ph	Me	N(Me)Et
11-98	3,5-F ₂ -Ph	Me	NHCOMe
11-99	3,5-F ₂ -Ph	Me	NHCOEt
11-100	3,5-F ₂ -Ph	Me	Het(B)
11-101	3,5-F ₂ -Ph	Et	NH ₂
11-102	3,5-F ₂ -Ph	Et	NHMe
11-103	3,5-F ₂ -Ph	Et	NHEt
11-104	3,5-F ₂ -Ph	Et	NHPr
11-105	3,5-F ₂ -Ph	Et	NMe ₂
11-106	3,5-F ₂ -Ph	Et	NEt ₂
11-107	3,5-F ₂ -Ph	Et	N(Me)Et

11-108	3,5-F ₂ -Ph	Et	NHCOMe
11-109	3,5-F ₂ -Ph	Et	NHCOEt
11-110	3,5-F ₂ -Ph	Et	Het(B)
11-111	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NH ₂
11-112	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHMe
11-113	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHEt
11-114	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHPr
11-115	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NMe ₂
11-116	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NEt ₂
11-117	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	N(Me)Et
11-118	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHCOMe
11-119	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHCOEt
11-120	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Het(B)
11-121	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	NH ₂
11-122	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	NHMe
11-123	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	NHEt
11-124	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	NHPr
11-125	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	NMe ₂
11-126	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	NEt ₂
11-127	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	N(Me)Et
11-128	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	NHCOMe
11-129	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	NHCOEt
11-130	3,5-Cl ₂ -Ph	Me	Het(B)
11-131	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	NH ₂
11-132	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	NHMe
11-133	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	NHEt
11-134	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	NHPr
11-135	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	NMe ₂
11-136	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	NEt ₂
11-137	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	N(Me)Et
11-138	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	NHCOMe
11-139	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	NHCOEt
11-140	3,5-Cl ₂ -Ph	Et	Het(B)
11-141	3,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NH ₂
11-142	3,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHMe
11-143	3,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHEt
11-144	3,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHPr
11-145	3,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NMe ₂
11-146	3,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NEt ₂
11-147	3,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	N(Me)Et
11-148	3,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHCOMe
11-149	3,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	NHCOEt
11-150	3,5-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₂ OH	Het(B)

表 1 至表 11 中，適宜之化合物為化合物編號 1-16、

1-17、1-40、1-41、1-64、1-65、1-121、1-122、1-145、1-177、1-178、1-233、1-234、1-273、1-305、10-25、10-53、10-55、10-56、10-83、10-85、10-86、10-90、10-113、10-116、10-143 或 10-145。

較適宜之化合物為

4-二甲胺基-N-[5-(3-氟苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺(化合物編號 10-25)、

N-[5-(3-氯-苄基)-噻唑-2-基]-4-乙胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺(化合物編號 10-53)、

N-[5-(3-氯苄基)-噻唑-2-基]-4-二甲胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺(化合物編號 10-55)、

N-[5-(3-氯-苄基)-噻唑-2-基]-4-二乙胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺(化合物編號 10-56)、

4-乙胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-N-[5-(3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基]-苄醯胺(化合物編號 10-83)、

4-二甲胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-N-[5-(3-三氟甲基苄基)-噻唑-2-基]-苄醯胺(化合物編號 10-85)、

4-二乙胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-N-[5-(3-三氟甲基苄基)-噻唑-2-基]-苄醯胺(化合物編號 10-86)、

3-(2-羥基-乙氧基)-4-嗎啉-4-基-N-[5-(3-三氟甲基苄基)-噻唑-2-基]-苄醯胺(化合物編號 10-90)、

N-[5-(3,5-二氟-苄基)-噻唑-2-基]-4-乙胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺(化合物編號 10-113)、

4-二乙胺基-N-[5-(3,5-二氟苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥

基-乙氧基)-苄醯胺(化合物編號 10-116)、

N-[5-(3,5-二氯-苄基)-噻唑-2-基]-4-乙胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺(化合物編號 10-143)、或

N-[5-(3,5-二氯苄基)-噻唑-2-基]-4-二甲胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺(化合物編號 10-145)

。

更適宜之化合物為：

N-[5-(3-氯-苄基)-噻唑-2-基]-4-乙胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺(化合物編號 10-53)、

N-[5-(3-氯-苄基)-噻唑-2-基]-4-二乙胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺(化合物編號 10-56)、

4-乙胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-*N*-[5-(3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基]-苄醯胺(化合物編號 10-83)、

4-二乙胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-*N*-[5-(3-三氟甲基苄基)-噻唑-2-基]-苄醯胺(化合物編號 10-86)、

N-[5-(3,5-二氟-苄基)-噻唑-2-基]-4-乙胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺(化合物編號 10-113)、

4-二乙胺基-*N*-[5-(3,5-二氟苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺(化合物編號 10-116)、或

N-[5-(3,5-二氯-苄基)-噻唑-2-基]-4-乙胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺(化合物編號 10-143)。

(發明之效果)

本發明之式(I)醯胺衍生物或其藥理容許鹽具有優異 SCD 抑制作用，於溫血動物(宜哺乳類動物、包括人)中，作為

下述疾病:肥胖、肥胖症、高脂血症、高三酸甘油酯血症、脂質代謝異常疾病、胰島素抵抗性症候群、耐糖能力異常、糖尿病、糖尿病併發症、白內障、妊娠糖尿病、多囊胞卵巢症候群、動脈硬化症、粥樣性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、脂肪肝、及非醇性脂肪性肝炎而成之群選擇之疾病、或肥胖起因之下述疾病:高脂血症、高三酸甘油酯血症、脂質代謝異常疾病、胰島素抵抗性症候群、耐糖能力異常、糖尿病、糖尿病併發症、白內障、妊娠糖尿病、多囊胞卵巢症候群、動脈硬化症、粥樣性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、高血壓症、腦血管障害、冠狀動脈疾病、脂肪肝、呼吸異常、腰痛、變形性膝關節症、痛風、及膽石症而成之群選擇之疾病之預防及/或治療之醫藥有用。又由本發明提供之式(I)醯胺衍生物或其藥理容許鹽具有優異 SCD 抑制作用，於溫血動物(宜哺乳類動物，包括人)中，作為上述疾病之預防及/或治療之醫藥之有效成分有用。適宜疾病為肥胖、肥胖症、高脂血症、高三酸甘油酯血症、脂質代謝異常疾病、糖尿病、動脈硬化症、脂肪肝、及非醇性脂肪性肝炎而成之群選擇之疾病、或肥胖起因之下述疾病:高脂血症、高三酸甘油酯血症、脂質代謝異常疾病、糖尿病、動脈硬化症、高血壓症、腦血管障害、及冠狀動脈疾病而成之群選擇之疾病，尤宜肥胖、肥胖症、高脂血症、高三酸甘油酯血症、糖尿病、脂肪肝或非醇性脂肪性肝炎。宜作為治療上述疾病之醫藥使用。

【實施方式】

(實施發明之最佳形態)

本發明之式(I)化合物可依如下 A 法至 P 法製造。

下述 A 法至 P 法之各工程之反應中使用溶劑只要不阻礙反應而某程度溶解出發原料則無特限，可由例如下述溶劑群選擇。溶劑群為戊烷、己烷、辛烷、石油醚、石油英、環己烷等烴類；甲醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基-2-吡咯酮、N-甲基-2-吡咯啉酮、六甲基磷酸三醯胺等醯胺類；二乙基醚、二異丙基醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧乙烷、二乙二醇二甲基醚等醚類；甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、正丁醇、2-丁醇、2-甲基-1-丙醇、第三丁醇、異戊醇、二乙二醇、甘油、辛醇、環己醇、甲基乙二醇乙醚等醇類；二甲亞砷等亞砷類；環丁砷等砷類；乙腈、丙腈、丁腈、異丁腈等腈類；甲酸乙酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸丁酯、碳酸二乙酯等酯類；丙酮、丁酮、4-甲基-2-戊酮、甲基戊酮、異弗爾酮、環己酮等酮類；硝基乙烷、硝基苯等硝基化合物類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯苯、二氯苯、氯仿、四氯化碳等鹵化烴類；苯、甲苯、二甲苯等芳香族烴類；乙酸、甲酸、丙酸、丁酸、三氟乙酸等羧酸類；N-甲基嗎啉、三乙胺、三丙胺、三丁胺、二異丙基乙胺、二環己胺、N-甲哌啶、吡啶、2,6-二甲基吡啶、4-吡咯啉并吡啶、皮考林、4-(N,N-二甲胺基)吡啶、2,6-二(第三丁基)-4-甲基吡啶、喹啉、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、1,5-二吡雙環[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,4-二吡雙環[2.2.2]辛烷(DABCO)、1,8-二吡雙

環 [5.4.0]-7-十一碳烯 (DBU)、哌啶等胺類；水；及這些混合溶劑而成。

下述 A 法至 P 法之各工程之反應中所使用之鹼為例如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鋰、碳酸銻等鹼金屬碳酸鹽類；碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸氫鋰等鹼金屬碳酸氫鹽類；氫化鋰、氫化鈉、氫化鉀等鹼金屬氫化物類；氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋇、氫氧化鋰等鹼金屬氫氧化物類；氟化鈉、氟化鉀等鹼金屬氟化物類等無機鹼類；甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鈉、甲醇鉀、乙醇鉀、第三丁醇鉀、甲醇鋰等鹼金屬烷氧類；三甲基矽烷氧鈉、三甲基矽烷氧鉀、三甲基矽烷氧鋰等鹼金屬三烷基矽烷氧化物類；甲硫醇鈉、乙硫醇鈉等硫醇鹼金屬類；N-甲基嗎啉、三乙胺、三丙胺、三丁胺、二異丙基乙胺、二環己胺、N-甲哌啶、吡啶、2,6-二甲基吡啶、4-吡咯啶并吡啶、皮考林、4-(N,N-二甲胺基)吡啶、2,6-二(第三丁基)-4-甲吡啶、喹啉、N,N-二甲苯胺、N,N-二乙苯胺、1,5-二吡雙環 [4.3.0] 壬-5-烯 (DBN)、1,4-二吡雙環 [2.2.2] 辛烷 (DABCO)、1,8-二吡雙環 [5.4.0]-7-十一碳烯 (DBU) 等有機鹼類；丁基鋰、二異丙基胺鋰、雙(三甲矽烷基)胺鋰等有機金屬鹼類；或脯胺酸等胺基酸。

下述 A 法至 P 法之各工程之反應中所使用之鈀觸媒為例如肆(三苯膦)鈀、鈀-活性碳、乙酸鈀(II)、三氟乙酸鈀(II)、鈀黑、溴化鈀(II)、氯化鈀(II)、碘化鈀(II)、氰化鈀(II)、硝酸鈀(II)、氧化鈀(II)、硫酸鈀(II)、二氯雙(乙腈)鈀(II)、二氯雙(苄腈)鈀(II)、二氯(1,5-環己二烯)鈀(II)、乙

醯基丙酮鈀(II)、硫化鈀(II)、二氯[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]鈀(II)、參(二亞苈基丙酮)二鈀(0)、四氟硼酸肆(乙腈)鈀(II)或芳基氯化鈀二聚物等 2 價鈀觸媒或 0 價鈀觸媒。

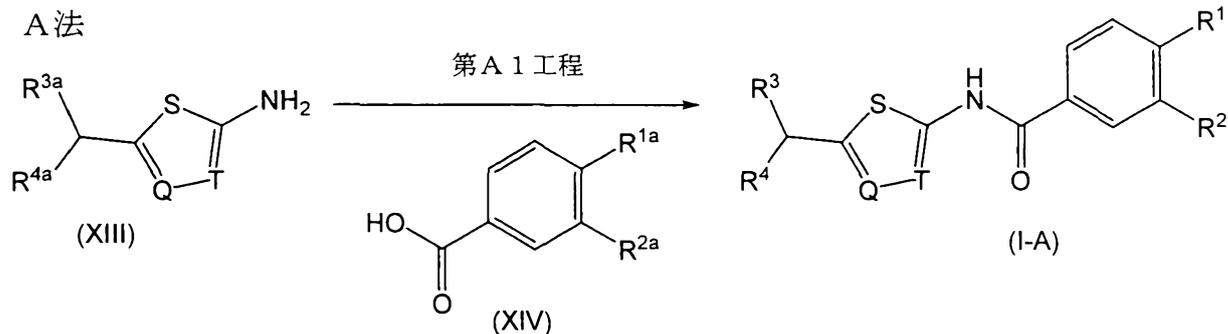
下述 A 法至 P 法之各工程之反應中所使用之縮合劑爲例如 O-(7-吡苈并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽(HATU)、1-丙磺酸環狀酸酐(T3P)、二環己基碳化二亞胺(DCCD)、1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(EDCI)、氯甲酸異丁酯(IBCf)、1,1'-羰基雙-1H-咪唑(CDI)、氰磷酸二乙酯(DEPC)、二苯磷醯疊氮(DPPA)、N-羥丁二醯亞胺、1-羥苈并三唑、N-羥基-5-降莖烯-2,3-二羧醯亞胺或二吡啶基二硫。

下述 A 法至 P 法之各工程之反應中，反應溫度依溶劑、出發原料、試藥等而異、反應時間依溶劑、出發原料、試藥、反應溫度等而異。

下述 A 法至 P 法之各工程之反應中，反應終了後，各目的化合物可依常法從反應混合物回收。例如將反應混合物適量中和，若有不溶物時濾除後，加水及乙酸乙酯等不混和之有機溶劑，分離含目的化合物之有機層，以水等洗淨後，以無水硫酸鎂、無水硫酸鈉、無水碳酸氫鈉等乾燥、過濾後，蒸除溶劑而得。所得目的化合物必要時依常法，例如再結晶、再沈澱等通常爲有機化合物之分離精製慣用之方法適宜組合，應用柱層析，以適當溶離劑溶出來分離、精製。不溶於溶劑之目的化合物可令所得固體之粗生成物以劑洗淨，精製。再者，各工程目的化合物可不精製用

於次一反應。

A 法為式 (I-A) 化合物之製造方法。



本發明中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、T 及 Q 與前述同意義， R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 及 R^{4a} 為於 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 之基作為取代基含有之胺基、羥基及/或羧基為可被保護之胺基、羥基及/或羧基之外，為與 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 之基之定義中基同樣之基。

第 A1 工程

本工程為製造式 (I-A) 化合物之工程。

本工程為於惰性溶劑中，有縮合劑及鹼之存在下，將公知化合物或可以公知化合物為出發原料依公知之方法容易製得之式 (XIII) 化合物，與公知化合物或可以公知化合物為出發原料依公知之方法容易製得之式 (XIV) 化合物反應後，依所望而將 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 及 R^{4a} 中胺基、羥基及/或羧基之保護基去除來施行。

本工程中使用之惰性溶劑宜醯胺類，尤宜 N,N-二甲基乙醯胺。

本工程中使用之縮合劑宜 O-(7-吡啶基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽 (HATU)。

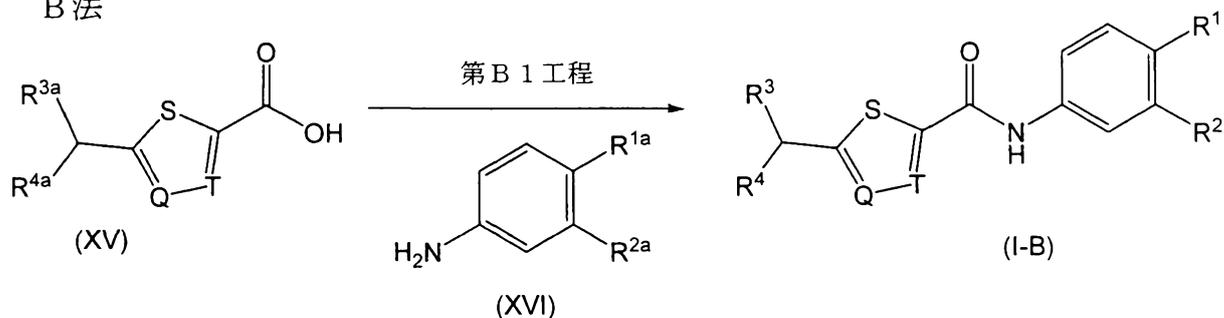
本工程中使用之鹼宜有機鹼類，尤宜三乙胺。

本工程中反應溫度通常為 -40°C 至 200°C ，宜 0°C 至 100°C 。

本工程中反應時間通常為 0.5 小時至 96 小時，宜 1 小時至 24 小時。

B 法為製造式 (I-B) 化合物之方法。

B 法



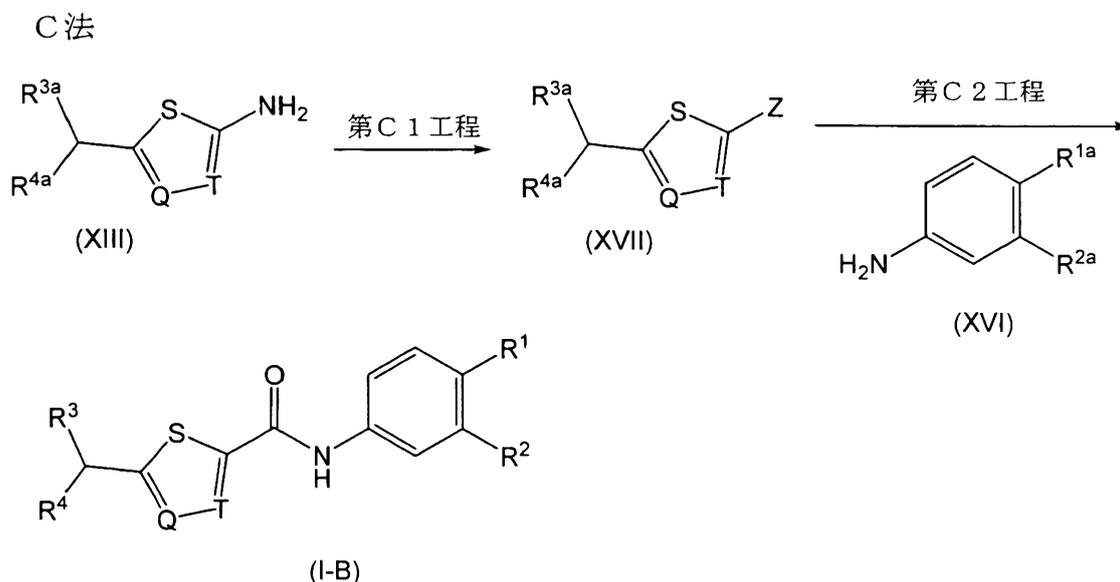
本發明中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、T 及 Q 與前述同意義。

第 B1 工程

本工程為製造式 (I-B) 化合物之工程。

本工程為於惰性溶劑中，有縮合劑及鹼之存在下，將公知化合物或可以公知化合物為出發原料依公知之方法容易製得之式 (XV) 化合物，與公知化合物或可以公知化合物為出發原料依公知之方法容易製得之式 (XVI) 化合物反應，仿前述 A 法之第 A1 工程同樣施行後，依所望而去除 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 及 R^{4a} 中胺基、羥基及 / 或羧基之保護基來施行。

C 法為製造式 (I-B) 化合物之方法。



本發明中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 T 及 Q 與前述同意義， Z 為氫原子、氟原子、溴原子或碘原子。

第 C1 工程

本工程為式 (XVII) 化合物之製造工程。

Z 為氟原子、溴原子或碘原子時，本工程為於惰性溶劑中，將公知化合物或可以公知化合物為出發原料依公知之方法容易製得之式 (XIII) 化合物，於銅鹽之存在下，與亞硝酸鈉或亞硝酸第三丁酯反應之工程，仿例如 *J.Org.Chem.* 1996, 61, 4623. 或 *B.M.C.L.* 2001, 11, 641-646 等記載之方法施行。

Z 為氫原子時，本工程為於惰性溶劑中，將公知化合物或可以公知化合物為出發原料依公知之方法容易製得之式 (XIII) 化合物，於磷酸之存在下，與亞硝酸鈉或亞硝酸第三丁酯反應之工程，可仿例如 *J.Med.Chem.* 1977, 20, 572 等記載之方法施行

本工程中使用之惰性溶劑宜腈類，尤宜乙腈。必要時，

可為與水之混合溶劑(混合比為 1:100~100:1, 宜 10:1~1:10)。

本工程中使用之銅鹽為例如 0 價之銅或其錯合物；氯化銅(I)、溴化銅(I)、碘化銅(I)、三氟甲磺酸銅(I)等 1 價之銅鹽；或氯化銅(II)、溴化銅(II)、乙酸銅(II)、硫酸銅(II)、碘化銅(II)等 2 價之銅鹽，宜 1 價之銅鹽或 2 價之銅鹽，尤宜溴化銅(II)。

本工程中反應溫度通常為 -10°C 至 60°C ，宜 0°C 至 30°C 。

本工程中反應時間通常為 0.1 小時至 24 小時，宜 0.5 小時至 2 小時。

第 C2 工程

本工程為式(I—B)化合物之製造工程，由(i)~(iii)而成。

(i)本工程為於惰性溶劑中，將式(XVII)化合物與有機金屬鹼類反應來施行。

本工程中使用之惰性溶劑為宜醚類，尤宜四氫呋喃。

本工程中使用之有機金屬鹼類為例如丁基鋰、二異丙基醯胺鋰、雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰，宜丁基鋰。

本工程中反應溫度通常為 -100°C 至 30°C ，宜 -78°C 至 -20°C 。

本工程中反應時間通常為 0.1 小時至 24 小時，宜 0.5 小時至 2 小時。

(ii)本工程為惰性溶劑中，將式(XVI)化合物與鹼及光氣類反應來施行。

本工程中使用之惰性溶劑為宜鹵化烴類，尤宜二氯甲烷

本工程中使用之鹼為宜有機鹼類，尤宜三乙胺。

本工程中使用之光氣類為例如光氣、二光氣、三光氣，宜三光氣。

本工程中反應溫度通常為 -20°C 至 60°C ，宜 0°C 至 30°C 。

本工程中反應時間通常為 0.1 小時至 24 小時，宜 0.5 小時至 2 小時。

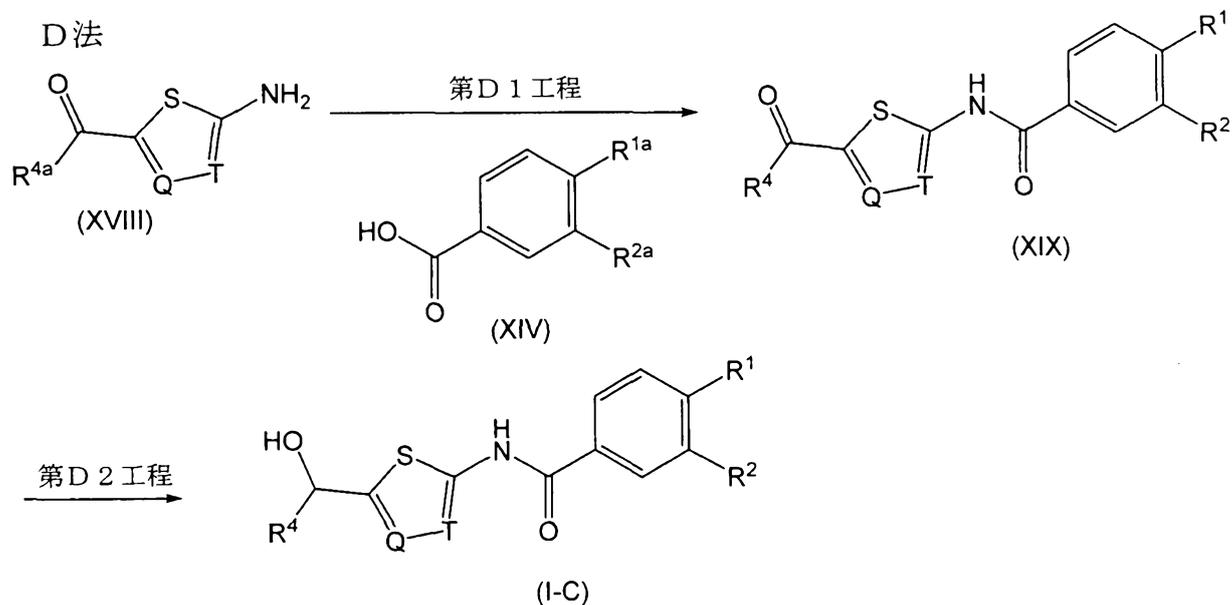
(iii) 本工程為於惰性溶劑中，令前述 (i) 所得化合物與前述 (ii) 所得化合物反應後，依所望而將 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 及 R^{4a} 中胺基、羥基及 / 或羧基之保護基去除而施行。

本工程中使用之惰性溶劑宜醚類，尤宜四氫呋喃。

本工程中反應溫度通常為 -100°C 至 100°C ，宜 -78°C 至 30°C 。

本工程中反應時間通常為 0.1 小時至 24 小時，宜 0.5 小時至 2 小時。

D 法為式 (I-C) 化合物之製造方法。



本發明中， R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{4a} 、T 及 Q 與前述同意義。

第 D1 工程

本工程為式(XIX)化合物之製造工程。

本工程為惰性溶劑中，於縮合劑及鹼之存在下，將公知化合物或可以公知化合物為出發原料依公知之方法容易製得之式(XVIII)化合物，與公知化合物或可以公知化合物為出發原料依公知之方法容易製得之式(XIV)化合物反應，與前述 A 法之第 A1 工程同樣施行後，依所望而將 R^{1a} 、 R^{2a} 及 R^{4a} 中胺基、羥基及/或羧基之保護基去除而施行。

第 D2 工程

本工程為式(I—C)化合物之製造工程。

本工程為於惰性溶劑中，將式(XIX)化合物與還原劑反應來施行。

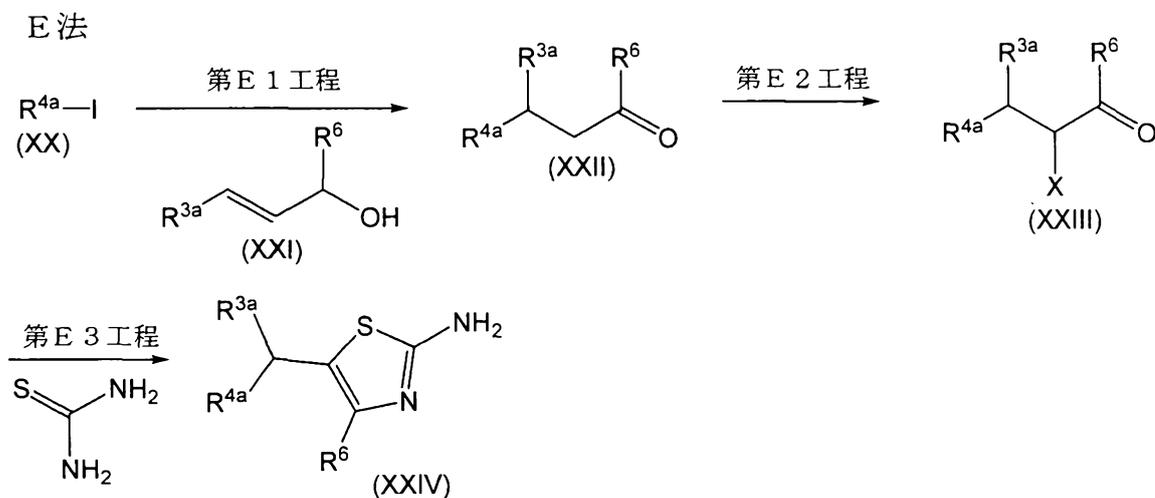
本工程中使用之惰性溶劑宜醚類或醇類，尤宜四氫呋喃或甲醇，更宜四氫呋喃與甲醇之混合溶劑。必要時，可為與水之混合溶劑(混合比為 1:100~100:1)。

本工程中使用之還原劑可為例如硼氫化鈉、硼氫化鋰、氰基硼氫鈉等硼氫化鹼金屬類；二異丁基氫化鋁、氫化鋁鋰、氫化鋰乙醇鋁等氫化鋁化合物；氫化碲鈉、二異丁基氫化鋁、雙甲氧乙氧基氫化鋁鈉等氫化有機鋁系還原劑之氫化試藥；或鈉、鋰等鹼金屬類，宜硼氫化鹼金屬類，尤宜硼氫化鈉。

本工程中反應溫度通常為 0℃ 至 80℃，宜 10℃ 至 30℃。

本工程中反應時間通常為 0.1 小時至 24 小時，宜 0.5 小時至 2 小時。

E 法為於前述 A 法第 A1 工程及前述 C 法第 C1 工程所用式 (XIII) 化合物之中，T 為氮原子、Q 為式 $=C(R^6)-$ 之基之式 (XXIV) 化合物之製造方法。



本發明中， R^{3a} 、 R^{4a} 及 R^6 與前述同意義，X 為氯原子、溴原子或碘原子。

第 E1 工程

本工程為式 (XXII) 化合物之製造工程。

本工程為惰性溶劑中，有鹼、相間移動觸媒及鈀觸媒之存在下，將公知化合物或可以公知化合物為出發原料依公知之方法容易製得之式 (XX) 化合物，與公知化合物或可以公知化合物為出發原料依公知之方法容易製得之式 (XXI) 化合物反應之工程，可仿例如 J.Org.Chem. 1996, 61, 2604-2605 等記載之方法施行。

本工程中使用之惰性溶劑為宜醯胺類，尤宜 N,N-二甲基甲醯胺。必要時，可為與水之混合溶劑。

本工程中使用之鹼為宜鹼金屬碳酸氫鹽類，尤宜碳酸氫鈉。

本工程中使用之相間移動觸媒為例如四丁基氯化銨 (TBACl)、四丁基溴化銨、或四丁基碘化銨，宜 TBACl。

本工程中使用之鈮觸媒為宜乙酸鈮(II)。

本工程中反應溫度通常為 0°C 至 160°C，宜 20°C 至 60°C。

本工程中反應時間通常為 0.1 小時至 96 小時，宜 0.5 小時至 12 小時。

第 E2 工程

本工程為式 (XXIII) 化合物之製造工程。

本工程為於惰性溶劑中，有鹼之存在下或非存在下(宜存在下)，式 (XXII) 化合物與鹵化劑反應之工程，可仿例如 J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 4790-4791 等記載之方法施行。

本工程中使用之惰性溶劑宜鹵化烴類，尤宜二氯甲烷。

本工程中使用之鹼為宜胺基酸，尤宜脯胺酸。

本工程中使用之鹵化劑為氯化劑、溴化劑或碘化劑，例如鹽酸、氯、三氯化磷、五氯化磷、氧氯化磷、草醯氯、亞磺醯氯、甲苯磺醯氯、磺醯氯、N-氯丁二醯亞胺、三甲基矽烷基氯、溴酸、溴、三溴化磷、五溴化磷、氧溴化磷、草醯溴、亞磺醯溴、甲苯磺醯氯、磺醯氯、N-溴丁二醯亞胺、或三甲基矽烷基溴，宜 N-氯丁二醯亞胺、三甲基矽烷基氯、N-溴丁二醯亞胺或三甲基矽烷基溴。

本工程中反應溫度通常為 -20°C 至 140°C，宜 0°C 至 60°C

本工程中反應時間通常為 0.1 小時至 96 小時，宜 0.5 小時至 6 小時。

第 E3 工程

本工程為式 (XXIV) 化合物之製造工程。

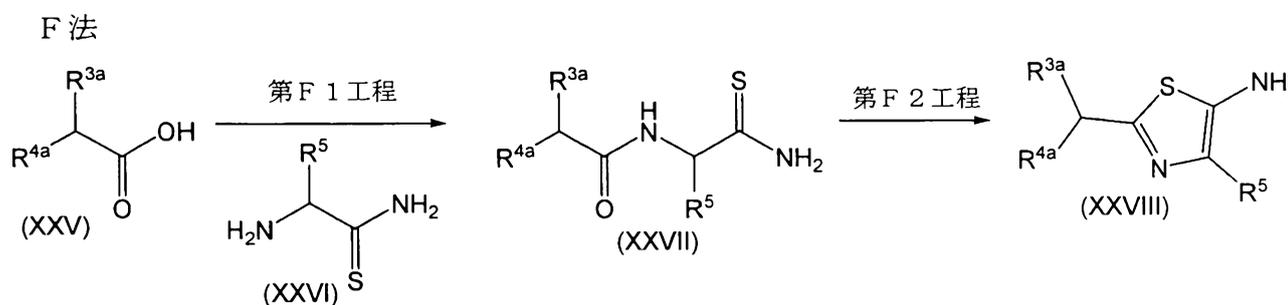
本工程為於惰性溶劑中，式 (XXIII) 化合物與硫脲反應之工程，可仿例如 Russian J.Org.Chem. 2004, 40, 383-389 等記載之方法施行。

本工程中使用的惰性溶劑宜醇類，尤宜乙醇。

本工程中反應溫度通常為 0°C 至 160°C，宜 20°C 至 100°C。

本工程中反應時間通常為 0.1 小時至 96 小時，宜 0.5 小時至 6 小時。

F 法為前述 A 法第 A1 工程及前述 C 法第 C1 工程所用式 (XIII) 化合物之中，T 為式 =C(R⁵)- 之基，Q 為氮原子之式 (XXVIII) 化合物之製造方法。



本發明中，R^{3a}、R^{4a} 及 R⁵ 與前述同意義。

第 F1 工程

本工程為式 (XXVII) 化合物之製造工程。

本工程為於惰性溶劑中，有縮合劑及鹼之存在下，將公

知化合物或可以公知化合物為出發原料依公知之方法容易製得之式(XXV)化合物，與公知化合物或可以公知化合物為出發原料依公知之方法容易製得之式(XXVI)化合物反應來施行。

本工程中使用之惰性溶劑宜醯胺類，尤宜 N,N-二甲基乙醯胺。

本工程中使用之縮合劑宜 1-丙磺酸環狀酸酐(T3P)。

本工程中使用之鹼宜有機鹼類，尤宜三乙胺。

本工程中反應溫度通常為 -20℃ 至 160℃，宜 0℃ 至 60℃。

本工程中反應時間通常為 0.5 小時至 96 小時，宜 1 小時至 24 小時。

第 F2 工程

本工程為式(XXVIII)化合物之製造工程。

本工程為於惰性溶劑中，式(XXVII)化合物與酸反應來施行。

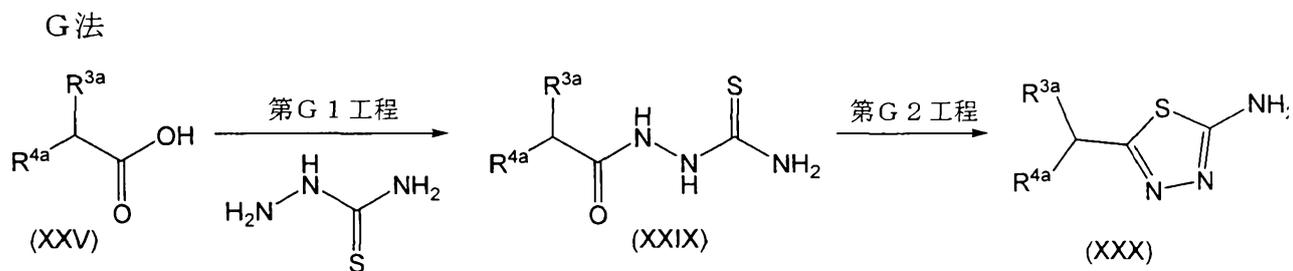
本工程中使用之惰性溶劑宜芳香族烴類，尤宜甲苯。

本工程中使用之酸為例如氯化氫或溴化氫等鹵化氫類；硫酸、硫酸甲酯、氫溴酸或鹽酸等磺酸類；甲磺酸、對甲苯磺酸、苄磺酸或三氟甲磺酸等有機磺酸類；乙酸、甲酸或三氟乙酸等羧酸類；氯化鋁、氯化鋅、四氯化錫、三氯化鈦、三氟化硼、三溴化硼等路易士酸；或酸性離子交換樹脂，宜磺酸類，尤宜硫酸。

本工程中反應溫度通常為 0℃ 至 200℃，宜 20℃ 至 120℃

本工程中反應時間通常為 0.1 小時至 96 小時，宜 0.5 小時至 12 小時。

G 法為於前述 A 法第 A1 工程及前述 C 法第 C1 工程所用式 (XIII) 化合物之中，T 為氮原子，Q 為氮原子之式 (XXX) 化合物之製造方法。



本發明中， R^{3a} 及 R^{4a} 與前述同意義。

第 G1 工程

本工程為式 (XXIX) 化合物之製造工程。

本工程為於惰性溶劑中，有縮合劑及鹼之存在下，將公知化合物或可以公知化合物為出發原料依公知之方法容易製得之式 (XXV) 化合物，與硫半肼反應，可仿前述 F 法之第 F1 工程同樣施行。

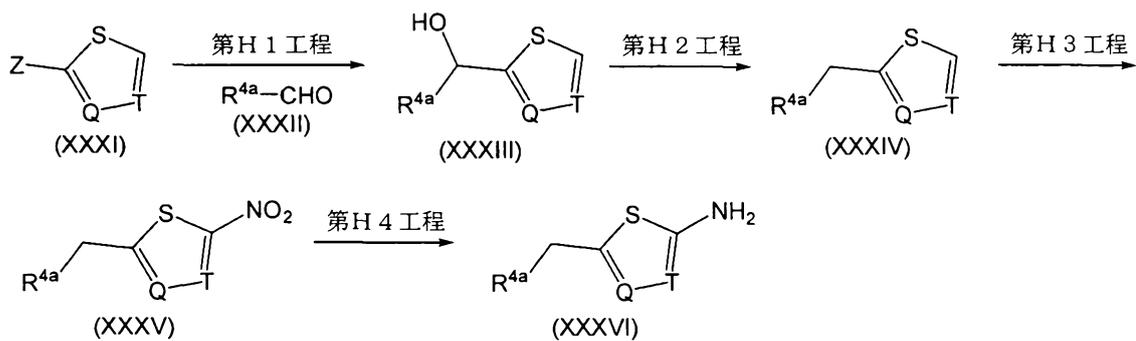
第 G2 工程

本工程為式 (XXX) 化合物之製造工程。

本工程為於惰性溶劑中，將式 (XXIX) 化合物與酸反應，可仿前述 F 法之第 F2 工程同樣施行。

H 法為於前述 A 法第 A1 工程及前述 C 法第 C1 工程所用式 (XIII) 化合物之中， R^{3a} 為氫原子之式 (XXXVI) 化合物之製造方法。

H法



本發明中， R^{4a} 、T、Q及Z與前述同意義。

第 H1 工程

本工程為式(XXXIII)化合物之製造工程。

本工程為於惰性溶劑中，有機金屬試藥之存在下，將公知化合物或可以公知化合物為出發原料依公知之方法容易製得之式(XXXI)化合物，與公知化合物或可以公知化合物為出發原料依公知之方法容易製得之式(XXXII)化合物反應之工程，可仿例如 J.Med.Chem. 2000, 43, 721-735 等記載之方法施行

本工程中使用之惰性溶劑宜醚類，尤宜四氫呋喃。

本工程中使用之有機金屬試藥為例如丁基鋰、六甲基二矽氮烷化鈉、六甲基二矽氮烷化鉀、六甲基二矽氮烷化鋰、二異丙基醯胺鋰、雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰、乙基溴化鎂或異丙基溴化鎂，宜丁基鋰。

本工程中反應溫度通常為 -100°C 至 40°C ，宜 -78°C 至 20°C 。

本工程中反應時間通常為 0.1 小時至 24 小時，宜 0.5 小時至 2 小時。

第 H2 工程

本工程為式(XXXIV)化合物之製造工程。

本工程為於惰性溶劑中，將式(XXXIII)化合物與矽烷基化劑及鹵化劑反應之工程，可仿例如 Tetrahedron 1995, 51, 11043-11062 等記載之方法施行

本工程中使用之惰性溶劑宜腈類，尤宜乙腈。

本工程中使用之矽烷基化劑可為例如三甲基矽烷基氯、三乙基矽烷基氯、或第三丁基二甲基矽烷基氯，宜三甲基矽烷基氯。

本工程中使用之鹵化劑為氯化劑、溴化劑或碘化劑，例如鹽酸、氯、三氯化磷、五氯化磷、氧氯化磷、草醯氯、亞磺醯氯、甲苯磺醯氯、磺醯氯、N-氯丁二醯亞胺、三甲基矽烷基氯、溴酸、溴、三溴化磷、五溴化磷、氧溴化磷、草醯溴、亞磺醯溴、甲苯磺醯氯、磺醯氯、N-溴丁二醯亞胺、三甲基矽烷基溴、溴化鈉、或碘化鈉，宜碘化鈉。

本工程中反應溫度通常為 0°C 至 160°C，宜 60°C 至 90°C。

本工程中反應時間通常為 0.1 小時至 96 小時，宜 0.5 小時至 12 小時。

第 H3 工程

本工程為式(XXXV)化合物之製造工程。

本工程為於惰性溶劑中或無溶劑、有酸之存在下，將式(XXXIV)化合物，與硝基化劑反應之工程，可仿例如 Chem. Heterocycle compound (Engl. Translation) 1981, 17, 673-675

等記載之方法施行

本工程中使用之惰性溶劑宜羧酸類，尤宜乙酸。必要時，可為與水之混合溶劑（混合比為 1:100~100:1，宜 10:1~1:10）。

本工程中使用之酸為例如硫酸、硫酸甲酯、氫溴酸、鹽酸、甲磺酸、對甲苯磺酸、茨磺酸、三氟甲磺酸、乙酸、甲酸、三氟乙酸或乙酸酐，宜乙酸酐。

本工程中使用之硝基化劑為例如硝酸、硝酸銅(II)或硝酸鉀，宜硝酸銅(II)。

本工程中反應溫度通常為 0℃ 至 100℃，宜 20℃ 至 60℃。

本工程中反應時間通常為 0.1 小時至 96 小時，宜 0.5 小時至 24 小時。

第 H4 工程

本工程為式 (XXXVI) 化合物之製造工程。

本工程為於惰性溶劑中或無溶劑，而有酸之存在下，式 (XXXV) 化合物與鋅反應來施行。

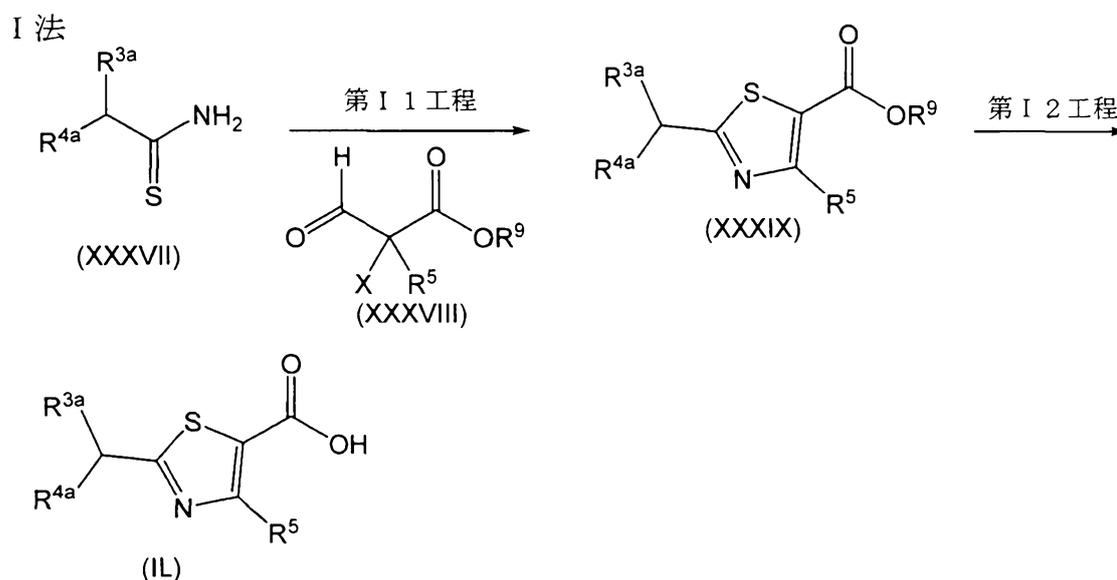
本工程中使用之惰性溶劑宜醇類，尤宜異丙醇。必要時，可為與水之混合溶劑（混合比為 1:100~100:1，宜 10:1~1:10）。

本工程中使用之酸為例如硫酸、硫酸甲酯、氫溴酸、鹽酸、甲磺酸、對甲苯磺酸、茨磺酸、三氟甲磺酸、乙酸、甲酸、三氟乙酸或乙酸酐，宜鹽酸。

本工程中反應溫度通常為 0℃ 至 100℃，宜 20℃ 至 60℃

。本工程中反應時間通常為 0.1 小時至 96 小時，宜 0.5 小時至 12 小時。

I 法為於前述 B 法第 B1 工程所用式 (XV) 化合物之中，T 為式 $=C(R^5)-$ 之基、Q 為氮原子之式 (IL) 化合物之製造方法。



本發明中， R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^5 及 X 與前述同意義， R^9 為 C_1-C_6 烷基 (宜甲基或乙基)。

第 II 工程

本工程為式 (XXXIX) 化合物之製造工程。

本工程為於惰性溶劑中，將公知化合物或可以公知化合物為出發原料依公知之方法容易製得之式 (XXXVII) 化合物，與公知化合物或可以公知化合物為出發原料依公知之方法容易製得之式 (XXXVIII) 化合物反應之工程，可仿例如 Eur.J.Med.Chem. 1993, 28, 387 等記載之方法施行

本工程中使用之惰性溶劑宜芳香族烴類，尤宜甲苯。

本工程中反應溫度通常為 0℃ 至 200℃，宜 20℃ 至 120℃。

本工程中反應時間通常為 0.1 小時至 96 小時，宜 0.5 小時至 24 小時。

第 I2 工程

本工程為式 (IL) 化合物之製造工程。

本工程為於惰性溶劑中，式 (XXXIX) 化合物與鹼反應來施行。

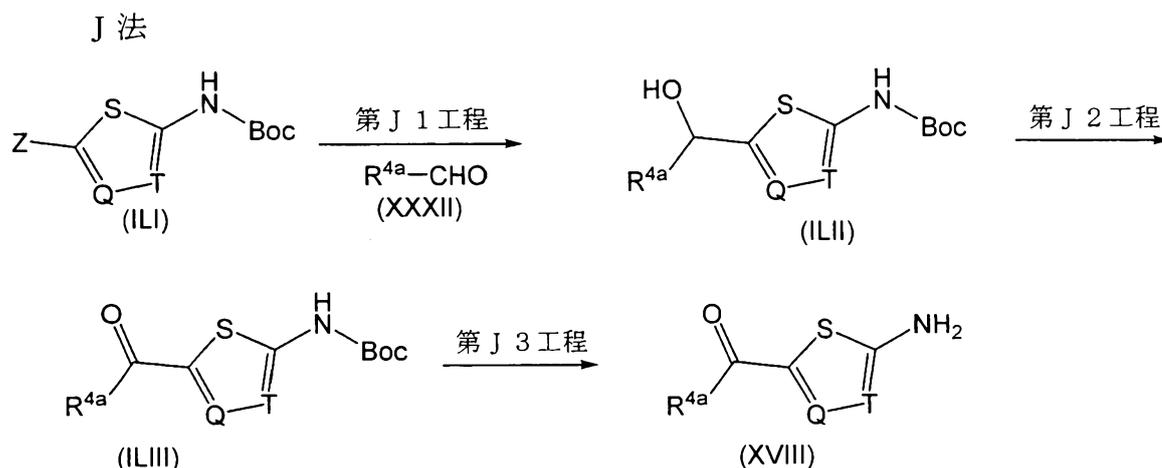
本工程中使用之惰性溶劑宜醚類，尤宜二噁烷。必要時，可為與混合溶劑(混合比為 1:100~100:1，宜 1:10~10:1)。

本工程中使用之鹼宜鹼金屬氫氧化物類，尤宜氫氧化鈉。

本工程中反應溫度通常為 0℃ 至 160℃，宜 20℃ 至 100℃。

本工程中反應時間通常為 0.1 小時至 96 小時，宜 0.5 小時至 24 小時。

J 法為前述 D 法第 D1 工程所用式 (XVIII) 化合物之製造方法。



本發明中， R^{4a} 、T、Q及Z與前述同意義。

第 J1 工程

本工程為式(ILII)化合物之製造工程。

本工程為於惰性溶劑中，有機金屬試藥之存在下，將公知化合物或可以公知化合物為出發原料依公知之方法容易製得之式(ILI)化合物，與公知化合物或可以公知化合物為出發原料依公知之方法容易製得之式(XXXII)化合物反應，可仿前述H法之第H1工程同樣施行。

第 J2 工程

本工程為式(ILIII)化合物之製造工程。

本工程為於惰性溶劑中，式(ILII)化合物與氧化劑反應來施行。

本工程施工中使用之惰性溶劑宜鹵化烴類，尤宜二氯甲烷。

本工程施工中使用之氧化劑可為例如 Jones 試藥、Collins 試藥、PDC、PCC、二氧化錳、Dess-Martin 試藥、TPAP 試藥，宜 Dess-Martin 試藥。

本工程施工中反應溫度通常為 0°C 至 100°C，宜 20°C 至 60°C。

。

本工程施工中反應時間通常為 0.1 小時至 96 小時，宜 0.5 小時至 6 小時。

第 J3 工程

本工程為式(XVIII)化合物之製造工程。

本工程為於惰性溶劑中，令式(ILIII)化合物與酸反應來施行。

本工程中使用之惰性溶劑為宜鹵化烴類，尤宜二氯甲烷。必要時，可為與混合溶劑(混合比為 1:100~100:1，宜 1:10~10:1)。

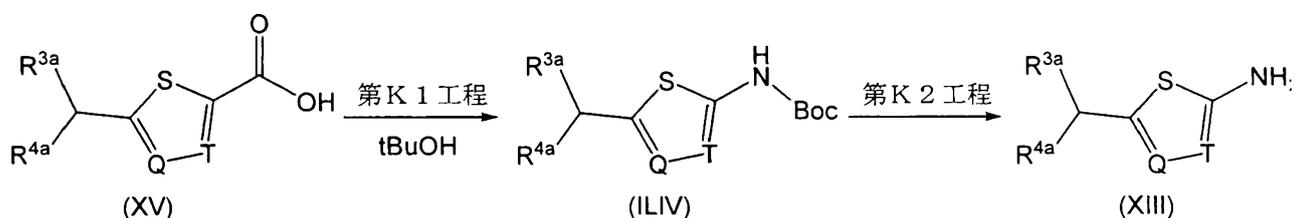
本工程中使用之酸為例如氯化氫氣或溴化氫氣等鹵化氫類；硫酸、氫溴酸或鹽酸等礦酸類；甲磺酸、對甲苯磺酸、苧磺酸或三氟甲磺酸等有機磺酸類；乙酸、甲酸或三氟乙酸等羧酸類；氯化鋅、四氯化錫、三氟化硼、三溴化硼等路易士酸；或酸性離子交換樹脂，宜羧酸類，尤宜三氟乙酸。

本工程中反應溫度通常為 0°C 至 100°C，宜 20°C 至 40°C。

本工程中反應時間通常為 0.1 小時至 96 小時，宜 0.5 小時至 6 小時。

K 法為前述 A 法第 A1 工程及前述 C 法第 C1 工程所用式 (XIII) 化合物之製造方法。

K 法



本發明中，R^{3a}、R^{4a}、T 及 Q 與前述同意義。

第 K1 工程

本工程為式 (ILIV) 化合物之製造工程。

本工程為於第三丁醇中，鹼之存在下，公知化合物或可以公知化合物為出發原料依公知之方法容易製得之式 (XV)

化合物，與疊氮化劑反應來施行。

本工程中使用之鹼為宜有機鹼類，尤宜三乙胺。

本工程中使用之疊氮化劑為例如二苯基磷醯疊氮(DPPA)或疊氮化鈉，宜 DPPA。

本工程中反應溫度通常為 10°C 至 100°C，宜 20°C 至 80°C。

本工程中反應時間通常為 0.5 小時至 144 小時，宜 2 小時至 24 小時。

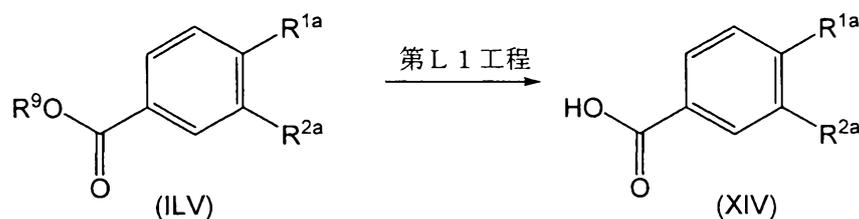
第 K2 工程

本工程為式(XIII)化合物之製造工程。

本工程為於惰性溶劑中，式(ILIV)化合物與酸反應，可仿前述 J 法之第 J3 工程同樣施行。

L 法為前述 A 法第 A1 工程及前述 D 法第 D1 工程所用式(XIV)化合物之製造方法。

L 法



本發明中， R^{1a} 、 R^{2a} 及 R^9 與前述同意義。

第 L1 工程

本工程為式(XIV)化合物之製造工程。

本工程為於惰性溶劑中，式(ILV)化合物與鹼反應，可仿前述 I 法之第 I2 工程同樣施行。

M 法為前述 B 法第 B1 工程及前述 C 法第 C2 工程所用式

(XVI)化合物之製造方法。



本發明中， R^{1a} 及 R^{2a} 與前述同意義。

第 M1 工程

本工程為式 (XVI) 化合物之製造工程。

本工程為於惰性溶劑中，有鈀觸媒之存在下，將式 (ILVI) 化合物於氫大氣下還原來施行。

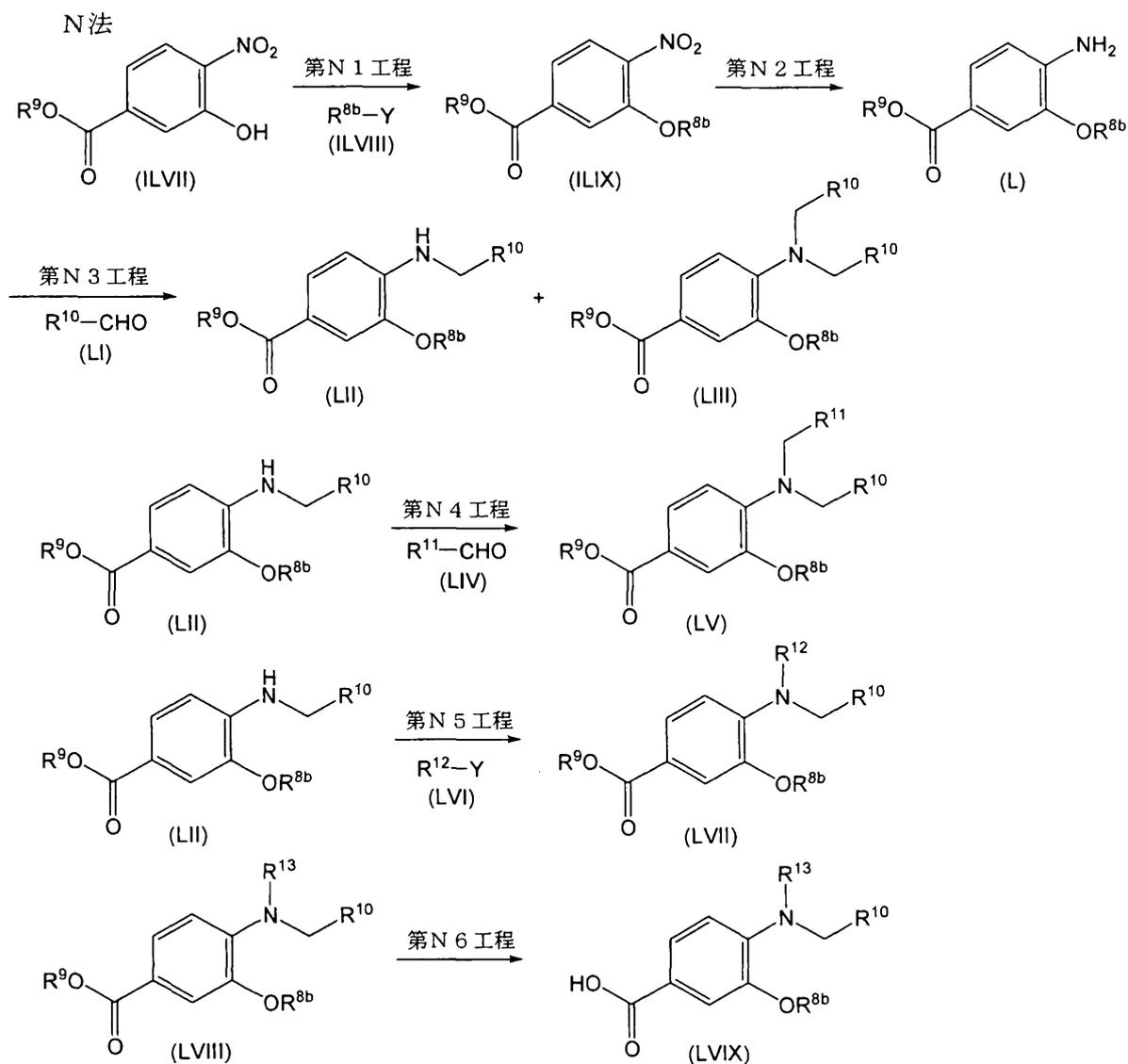
本工程中使用之惰性溶劑為宜醇類，尤宜乙醇。必要時，可為與混合溶劑(混合比為 1:100~100:1，宜 10:1~1:10)。

本工程中使用之鈀觸媒為宜鈀-活性碳。

本工程中反應溫度通常為 0°C 至 120°C ，宜 20°C 至 90°C 。

本工程中反應時間通常為 0.5 小時至 96 小時，宜 1 小時至 12 小時。

N 法為前述 A 法第 A1 工程及前述 D 法第 D1 工程所用式 (XIV) 化合物之中， R^{1a} 為式 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{R}^{10})\text{R}^{13}$ 之基、 R^{2a} 為式 $-\text{OR}^{8b}$ 之基之式 (LVIX) 化合物之製造方法。



本發明中， R^9 與前述同意義， R^{10} 及 R^{11} 為氫原子或 C_1-C_5 烷基， R^{12} 為 C_1-C_6 烷基， R^{13} 為氫原子、式 $-CH_2R^{10}$ 之基、式 $-CH_2R^{11}$ 之基或 R^{12} 、 R^{8b} 為 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 羥烷基、被保護之 C_2-C_6 羥烷基、 $(C_1-C_6$ 烷氧基)- $(C_1-C_6$ 烷基或二- $(C_1-C_6$ 烷基)胺基)- $(C_1-C_6$ 烷基， Y 為鹵原子、 C_1-C_6 烷磺酸酯基或 C_6-C_{10} 芳磺酸酯基(宜鹵原子，尤宜氯原子、溴原子或碘原子，更宜溴原子或碘原子)。

第 N1 工程

本工程為式 (ILIX) 化合物之製造工程。

本工程為於惰性溶劑中，有鹼之存在下，將公知化合物或可以公知化合物為出發原料依公知之方法容易製得之式(ILVII)化合物，與公知化合物或可以公知化合物為出發原料依公知之方法容易製得之式(ILVIII)化合物反應來施行。

本工程中使用之惰性溶劑宜醯胺類，尤宜 N,N-二甲基乙醯胺。

本工程中使用之鹼宜鹼金屬碳酸鹽類，尤宜碳酸鉀。

本工程中反應溫度通常為 0℃ 至 200℃，宜 60℃ 至 80℃。

本工程中反應時間通常為 0.1 小時至 72 小時，宜 2 小時至 24 小時。

第 N2 工程

本工程為式(L)化合物之製造工程。

本工程為於惰性溶劑中，有鈀觸媒之存在下，式(ILIX)化合物，於氫大氣下還原來施行。

本工程中使用之惰性溶劑宜酯類，尤宜乙酸乙酯。

本工程中使用之鈀觸媒宜鈀-活性碳。

本工程中反應溫度通常為 0℃ 至 100℃，宜 20℃ 至 60℃。

本工程中反應時間通常為 0.5 小時至 72 小時，宜 2 小時至 24 小時。

第 N3 工程

本工程為式(LII)化合物及式(LIII)化合物之製造工程。

本工程為於惰性溶劑中，有酸及硼烷系還原劑之存在下，將式(L)化合物，與式(LI)公知化合物反應來施行。

本工程中使用之惰性溶劑宜醚類，尤宜四氫呋喃。

本工程中使用之酸可為例如氯化氫氣或溴化氫氣等鹵化氫類；硫酸、硫酸甲酯、氫溴酸或鹽酸等礦酸類；甲磺酸、對甲苯磺酸、苄磺酸或三氟甲磺酸等有機磺酸類；乙酸、甲酸或三氟乙酸等羧酸類；氯化鋁、氯化鋅、四氯化錫、三氯化鈦、三氟化硼、三溴化硼等路易士酸；或酸性離子交換樹脂，宜羧酸類，尤宜乙酸。

本工程中使用之硼烷系還原劑可為例如硼氫化鈉、硼氫化鋰或氰基硼氫鈉，宜氰基硼氫鈉。

本工程中反應溫度通常為 0°C 至 60°C，宜 20°C 至 40°C。

本工程中反應時間通常為 0.5 小時至 144 小時，宜 2 小時至 72 小時。

第 N4 工程

本工程為式(LV)化合物之製造工程。

本工程為於惰性溶劑中，有酸及硼烷系還原劑之存在下，將式(LII)化合物，與式(LIV)公知化合物反應，可仿前述第 N3 工程同樣施行。

第 N5 工程

本工程為式(LVII)化合物之製造工程。

本工程為於惰性溶劑中，有鹼之存在下，將式(LII)化合物，與公知化合物或可以公知化合物為出發原料依公知之方法容易製得之式(LVI)化合物反應來施行。

本工程中使用之惰性溶劑宜醯胺類，尤宜 N,N-二甲基甲醯胺。

本工程中使用之鹼宜鹼金屬氫化物類，尤宜氫化鈉。

本工程中反應溫度通常為 -20°C 至 160°C ，宜 0°C 至 40°C 。

本工程中反應時間通常為 0.5 小時至 96 小時，宜 2 小時至 24 小時。

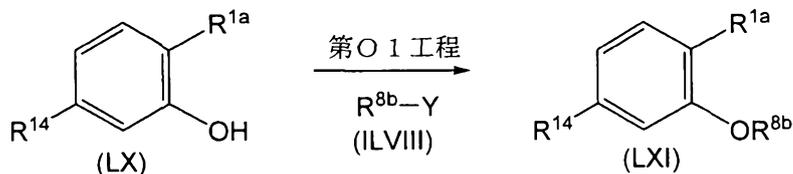
第 N6 工程

本工程為式 (LVIX) 化合物之製造工程。

本工程為於惰性溶劑中，將式 (LVIII) 化合物與鹼反應，可仿前述 I 法之第 I2 工程同樣施行。

O 法為前述 L 法第 L1 工程及前述 M 法第 M1 工程所用式 (LXI) 化合物 (R^{14} 為式 $-\text{CO}_2R^9$ 之基、式 $-\text{OR}^{8b}$ 之基為 R^{2a} 時，為式 (ILV) 化合物、 R^{14} 為硝基、式 $-\text{OR}^{8b}$ 之基為 R^{2a} 時，為式 (ILVI) 化合物) 之製造方法。

O 法



本發明中， R^{1a} 、 R^{8b} 及 Y 與前述同意義， R^{14} 為式 $-\text{CO}_2R^9$ 之基及硝基 (R^9 與前述同意義)。

第 O1 工程

本工程為式 (LXI) 化合物之製造工程。

本工程為於惰性溶劑中，有鹼之存在下，將公知化合物或可以公知化合物為出發原料依公知之方法容易製得之式

(LX)化合物，與公知化合物或可以公知化合物為出發原料依公知之方法容易製得之式(ILVIII)化合物反應之工程，可仿例如美國專利第 2686198 號公報等記載之方法施行本工程中使用之惰性溶劑宜腈類，尤宜乙腈。

本工程中使用之鹼宜鹼金屬碳酸鹽類，尤宜碳酸鉀。

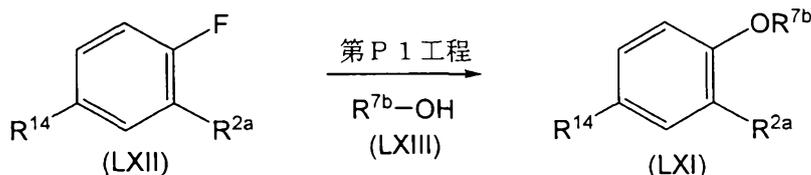
本工程中反應溫度通常為 0°C 至 160°C，宜 60°C 至 90°C。

。

本工程中反應時間通常為 0.5 小時至 96 小時，宜 1 小時至 24 小時。

P 法為前述 L 法第 L1 工程及前述 M 法第 M1 工程所用式(LXI)化合物 (R^{14} 為式 $-CO_2R^9$ 之基、羥基為 R^{2a} 時，為式(ILV)化合物、 R^{14} 為硝基、氟原子為 R^{1a} 時，為式(ILVI)化合物)之製造方法。

P 法



本發明中， R^{2a} 及 R^{14} 與前述同意義， R^{7b} 為 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 羥烷基、被保護之 C_2 - C_6 羥烷基、(C_1 - C_6 烷氧基)-(C_1 - C_6 烷基)，以二-(C_1 - C_6 烷基)胺基-(C_1 - C_6 烷基)、4-嗎啉基 1 取代之 C_1 - C_6 烷基、(C_1 - C_6 烷硫基)-(C_1 - C_6 烷基)、(C_1 - C_6 烷亞磺醯基)-(C_1 - C_6 烷基)基或(C_1 - C_6 烷磺醯基)-(C_1 - C_6 烷基)基。

第 P1 工程

本工程為式(LXI)化合物之製造工程。

本工程為於惰性溶劑中，有鹼之存在下，將公知化合物或可以公知化合物為出發原料依公知之方法容易製得之式(LXII)化合物，與公知化合物或可以公知化合物為出發原料依公知之方法容易製得之式(LXIII)化合物反應來施行。

本工程中使用之惰性溶劑宜醇類，尤宜式(LV)化合物。

本工程中使用之鹼宜鹼金屬烷氧類，尤宜乙醇鈉。

本工程中反應溫度通常為 0°C 至 160°C，宜 20°C 至 100°C。

本工程中反應時間通常為 0.5 小時至 96 小時，宜 6 小時至 24 小時。

呈式 (XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、(XX)、(XXI)、(XXII)、(XXV)、(XXVI)、(XXXI)、(XXXII)、(XXXIV)、(XXXVII)、(XXXVIII)、(ILI)、(ILV)、(ILVI)、(ILVII)、(ILVIII)、(LI)、(LIV)、(LVI)、(LX)、(LXII)及(LXIII)之原料化合物為公知化合物、或可以公知化合物為出發原料依公知之方法或其類似之方法容易製造。例如式(XXXVIII)化合物可仿 Heterocycles, 1991, 32, 693 記載之方法等製造。

上述中， R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 及 R^{4a} 之定義中「可被保護之胺基」、「可被保護之羥基」及「可被保護之羧基」及 R^{7b} 及 R^{8b} 之定義中「被保護之 C_2 - C_6 羥烷基」之保護基乃指可以氫解、水解、電解、光解等化學方法開裂之保護基，於有機合成化學一般使用之保護基(參照例如 T. W. Greene 等, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc. (1999 年))。

上述 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 及 R^{4a} 之定義中「可被保護之羥基」及 R^{7b} 及 R^{8b} 之定義中「被保護之 C_2-C_6 羥烷基」之「保護基」只要為有機合成化學之領域使用之羥基之保護基則無特異，例如「羥基之酯相關之一般的保護基」，宜甲醯基、前述「 C_2-C_7 烷羰基」、氯乙醯基、二氯乙醯基、三氯乙醯基、三氟乙醯基等鹵化烷羰基、甲氧乙醯基等烷氧基烷羰基、丙烯醯基、丙炔醯基、甲基丙烯醯基、丁烯醯基、異丁烯醯基、(E)-2-甲基-2-丁烯醯基等不飽和烷羰基等「烷羰基」；苄醯基、 α -萘甲醯基、 β -萘甲醯基等芳羰基、2-溴苄醯基、4-氯苄醯基等鹵化芳羰基、2,4,6-三甲基苄醯基、4-甲苯甲醯基等 C_1-C_6 烷基化芳羰基、4-甲氧苄甲醯基等 C_1-C_6 烷氧基化芳羰基、4-硝基苄醯基、2-硝基苄醯基等硝基化芳羰基、2-(甲氧羰基)苄醯基等 C_2-C_7 烷氧羰基化芳羰基、4-苯基苄醯基等芳基化芳羰基等「芳羰基」；前述「 C_2-C_7 烷氧羰基」、2,2,2-三氯乙氧羰基)、2-三甲基矽烷基乙氧羰基)等有鹵素或三-(C_1-C_6 烷基)矽烷基取代之 C_2-C_7 烷氧羰基等「烷氧羰基」；四氫吡喃-2-基、3-溴四氫吡喃-2-基、4-甲氧基四氫吡喃-4-基、四氫硫吡喃-2-基、4-甲氧基四氫硫吡喃-4-基等「四氫吡喃基或四氫硫吡喃基」；四氫呋喃-2-基、四氫硫呋喃-2-基等「四氫呋喃基或四氫硫呋喃基」；三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、異丙基二甲基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、甲基二異丙基矽烷基、甲基二-第三丁基矽烷基、三異丙基矽烷基等三-(C_1-C_6 烷基)矽烷基、二苯基甲基矽烷基、二苯基丁基矽烷基、二

苯基異丙基矽烷基、苯基二異丙基矽烷基等(C₁-C₆ 烷基)二芳基矽烷基或二-(C₁-C₆ 烷基)芳基矽烷基等「矽烷基」；甲氧甲基、1,1-二甲基-1-甲氧甲基、乙氧甲基、丙氧甲基、異丙氧甲基、丁氧甲基、第三丁氧甲基等(C₁-C₆ 烷氧基)甲基、2-甲氧乙氧甲基等(C₁-C₆ 烷氧基)-(C₁-C₆ 烷氧基)甲基、2,2,2-三氯乙氧甲基、雙(2-氯乙氧基)甲基等(C₁-C₆ 鹵化烷氧基)甲基等「烷氧甲基」；1-乙氧乙基、1-(異丙氧基)乙基等(C₁-C₆ 烷氧基)乙基、2,2,2-三氯乙基等鹵化乙基等「取代乙基」；苄基、 α -萘基甲基、 β -萘基甲基、二苯基甲基、三苯基甲基、 α -萘基二苯基甲基、9-蒽甲基等有1至3個芳基取代之C₁-C₆ 烷基、4-甲基苄基、2,4,6-三甲基苄基、3,4,5-三甲基苄基、4-甲氧基苄基、4-甲氧基苯基二苯基甲基、2-硝基苄基、4-硝基苄基、4-氯苄基、4-溴苄基、4-氰基苄基等有C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、硝基、鹵素、氰基於芳環取代之有1至3個芳基取代之C₁-C₆ 烷基等「芳烷基」；乙烯氧羰基、烯丙氧羰基)等「烯氧羰基」；苄基氧羰基、4-甲氧基苄基氧羰基、3,4-二甲氧基苄基氧羰基、2-硝基苄基氧羰基、4-硝基苄基氧羰基等以1或2個C₁-C₆ 烷氧基或硝基於芳環可有取代之「芳烷基氧羰基」，尤宜烷羰基、矽烷基或芳烷基。

上述中，R^{4a} 之定義中「可被保護之羧基」之「保護基」為只要為有機合成化學之領域使用之羧基之保護基則無特異，例如「羧基之酯相關之一般保護基」，宜前述「C₁-C₆ 烷基」；乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基等「C₂-C₆ 烯基」；

乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基等「C₂-C₆炔基」；前述「C₁-C₆鹵化烷基」；前述「C₁-C₆羧烷基」；乙醯基甲基等(C₂-C₇烷羰基)-(C₁-C₆烷基)；前述「芳烷基」；或前述「矽烷基」，尤宜 C₁-C₆烷基或芳烷基。

上述中，R^{4a}之定義中「可被保護之胺基」之「保護基」只要為有機合成化學領域使用之胺基之保護基則無特限，例如前述「羧基之酯相關之一般的保護基」中，「烷羰基」；「芳羰基」；「烷氧羰基」；「矽烷基」；「芳烷基」；「烯氧羰基」；或與「芳烷基氧羰基」同樣之基或N,N-二甲胺基亞甲基、亞苳基、4-甲氧基亞苳基、4-硝基亞苳基、亞柳基、5-氯亞柳基、二苯基亞甲基、(5-氯-2-羧基苯基)苯基亞甲基等「形成許夫鹼之取代亞甲基」，宜烷羰基、芳羰基或烷氧羰基，尤宜烷氧羰基。

需要保護、脫保護之工程可依既知之方法(例如"Protective Groups in Organic Synthesis"(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著, 1999年, A Wiley-Interscience Publication 發行)等記載之方法)施行

本發明之前述式(I)醯胺衍生物或其藥理容許鹽作為醫藥使用時，以其本身或與適宜之藥理容許之賦形劑、稀釋劑等混合，以例如錠劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑或糖漿劑等經口或以注射劑或坐劑等非經口投與。

這些製劑為賦形劑(例如乳糖、白糖、葡萄糖、甘露糖、山梨糖等糖衍生物；玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、 α 澱粉、糊精等澱粉衍生物；結晶纖維素等纖維素衍生物；阿拉伯膠

；聚葡萄糖；聚三葡萄糖等有機系賦形劑；輕質矽酐、合成矽酸鋁、矽酸鈣、偏矽酸鋁鎂等矽酸鹽衍生物；磷酸氫鈣等磷酸鹽；碳酸鈣等碳酸鹽；及硫酸鈣等硫酸鹽等無機系賦形劑)、滑劑(例如硬脂酸、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂等硬脂酸金屬鹽；滑石；膠狀矽石；蜂膠、鯨蠟等蠟類；硼酸；己二酸；硫酸鈉等硫酸鹽；乙二醇；富馬酸；苯甲酸鈉；DL 白胺酸；脂肪酸鈉鹽；十二基硫酸鈉、十二基硫酸鎂等十二基硫酸鹽；矽酐、矽酸水合物等矽酸類；或上述澱粉衍生物)、結合劑(例如羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙二醇或上述賦形劑衍生物)、崩散劑(例如低取代羥丙基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、內部交聯羧甲基纖維素鈉等纖維素衍生物；羧甲基澱粉、羧甲基澱粉鈉、交聯聚乙烯吡咯啉酮等化學改質之澱粉·纖維素類)、安定劑(對羥苯甲酸甲酯、對羥苯甲酸丙酯等對羥苯甲酸酯類；氯丁醇、苧醇、苯乙醇等醇類；苧烷氯化銨；苯酚、甲酚等酚類；硫柳汞；脫氫乙酸；或山梨酸)、矯味矯臭劑(例如通常所使用甘味料、酸味料、香料等)、稀釋劑等添加劑，依周知方法製造。

其使用量依患者(溫血動物，特為人)之症狀、年齡等而異，經口時，成人每日 1 次下限 0.0015mg/kg 體重(宜為 0.008mg/kg 體重)，上限 70mg/kg 體重(宜為 7mg/kg 體重)，靜脈內投與時，每日 1 次下限 0.00015mg/kg 體重(宜為 0.0008mg/kg 體重)，上限 8.5mg/kg 體重(宜為 5mg/kg 體重)成人，視症狀 1 日投與 1 回至 6 回。

(實施例)

以下舉實施例及試驗例更詳細說明本發明，但本發明範圍不限於此。

實施例之柱層析中溶出為依 TLC(Thin Layer Chromatography, 薄層層析)觀察下施行。TLC 觀察中，TLC 板採用默克(Merck)公司製之矽膠 60F₂₅₄，展開溶劑採用於柱層析作為溶出溶劑使用之溶劑，檢出法採用 UV 檢出器。柱用矽膠同樣採用默克公司製之矽膠 SK-85(230~400 篩孔)，或富士敘利亞化學 Chromatorex NH (200-350 篩孔)。通常之柱層析之外，適宜使用 Biotage 公司之自動層析裝置(SP-1)。實施例所用簡稱具有如下意義。

mgmg:毫克，g:克，mL:毫升，MHz:微赫茲。

以下之實施例中，核磁共振(以下稱 ¹H NMR)譜以四甲基矽烷為標準物質，化學位移值以 δ 值(ppm)記載。分裂圖形為一線以 s、二線以 d、三線以 t、四線以 q 表示。

質量分析(以下稱 MS)以 FAB(Fast Atom Bombardment)法、EI(Electron Ionization)法、或 ESI(Electron Spray Ionization)法施行。

(實施例 1)3-(2-羥基-乙氧基)-4-甲氧基-N-[5-(3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基]-苄醯胺(化合物編號 1-64)

(1a)3-(3-三氟甲基-苄基)-丙醛

於 3-碘三氟甲苯(10.8 g)之二甲基甲醯胺(150 mL)溶液，將烯丙醇(4.1 mL)、四丁基氯化銨(16.6 g)、碳酸氫鈉(8.34 g)、和乙酸鈮(485 mg)於 0°C 添加。反應混合物升至室溫，

於 50°C 加熱 2 小時，以水稀釋，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥而濃縮。殘渣物以柱層析（己烷：乙酸乙酯 10:1~4:1）精製，得標題化合物 7.17g(89%)淡褐色油。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)=9.84(1H, s), 7.49-7.39(4H, m), 3.02(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.83(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$).

(1b)5-(3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基胺

於實施例(1a)所得 3-(3-三氟甲基-苄基)-丙醛(7.17 g)之二氯甲烷(80 mL)溶液於 0°C 添加 L-脯胺酸(808 mg)和 N-氯丁二醯亞胺(6.09 g)。反應混合物升至室溫，1 小時之攪拌後，添加己烷(100 mL)。精製之懸浮液 1 小時之攪拌後，濾除白色固體。濾液以飽和碳酸氫鈉水溶液和飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥而濃縮，得氯乙醛體 8.98g 淡黃色油。將此氯乙醛體 7.62g 與硫脲(2.45g)之乙醇(100mL)溶液加熱回流 7 小時而濃縮。殘渣物以乙酸乙酯稀釋，以飽和碳酸鈉水溶液洗淨而濃縮。殘渣物以柱層析(Chromatorex NH 100-200mesh FUJISILYSIA CHEMICAL LTD.)、二氯甲烷:乙酸乙酯 1:0~10:1)精製，得標題化合物 3.64 g 米黃色固體。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)=7.48-7.46(2H, m), 7.43-7.38(2H, m), 6.81(1H, s), 4.87(2H, brs), 4.01(2H, s)

MS(ES) m/z :259 ($M + H$) $^+$.

(1c)3-(2-羥乙氧基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯

將 3-羥基-4-甲氧基苯甲酸甲酯(27.8 g)、2-溴乙醇(27 mL)、和碳酸鉀(42.3 g)之二甲基乙醯胺(280 mL)之懸浮液

於 80-100°C 加熱 8 小時。反應混合物以水稀釋，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥而濃縮。殘渣物以柱層析(己烷/乙酸乙酯 7:1~1:4)精製。所得固體以己烷/二異丙基醚(5:1)洗淨，濾取而乾燥，得標題化合物 23.7g(69%)薄黃色固體。

MS(ES) m/z :227 (M + H)⁺.

(1d)4-甲氧基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸甲酯

將實施例(1c)所得 3-(2-羥乙氧基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯(14.8 g)、3,4-二氫-2H-吡喃(18 mL)、PPTS(1.64 g)之二氯甲烷(150 mL)溶液於室溫攪拌 32 小時。添加三乙胺(1.8 mL)，將反應混合物濃縮。殘渣物以乙酸乙酯稀釋，順序以水、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥而濃縮。殘渣物以柱層析(己烷/乙酸乙酯)精製，得標題化合物 15.1g(74%)無色透明油。

MS(FAB⁺) m/z :333 (M + Na)⁺.

(1e)4-甲氧基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸

將實施例(1d)所得 4-甲氧基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸甲酯(14.4g)之 1N 氫氧化鈉水溶液(51mL)和二噁烷(140mL)之混合液於 70°C 加熱 2.5 小時。冷卻至室溫，減壓去除有機溶劑。水溶液以 10%檸檬酸水溶液作成酸性，以乙酸乙酯萃取。有機層以水和飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥而濃縮。殘渣物以柱層析(二氯甲烷/甲醇 1:0~10:1)精製。所得固體於己烷/二異丙基醚(5:1)中於

60°C 攪拌 30 分，濾取而乾燥，得標題化合物 9.24g(67%)白色固體。

MS(FAB⁺) m/z: 319 (M + Na)⁺.

(1f)4-甲氧基-3-(2-乙氧基)-N-[5-(3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基]-苄醯胺

將實施例(1b)所得 5-(3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基胺(4.35g)、實施例(1e)所得 4-甲氧基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸(5.49g)、HATU(7.03g)、和三乙胺(4.7mL)之二甲基乙醯胺(90mL)溶液於室溫攪拌 4 日，於 70°C 加熱 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和碳酸氫鈉和飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥而濃縮。殘渣物以柱層析(二氯甲烷/甲醇)精製，得醯胺體(9.26g)。將此醯胺體(9.26g)之 1N 鹽酸(17mL)和甲醇(90mL)溶液於 50°C 加熱 2 小時。反應混合物以 2N 氫氧化鈉水溶液中中和，減壓去除有機溶劑。水溶液以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液和飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥而濃縮。殘渣物以柱層析(氯仿/甲醇 1:0~30:1)精製。所得固體以二氯甲烷洗淨，再結晶(2-丙醇)，得標題化合物 5.04g(66%)白色固體。

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ (ppm)=12.4(1H, brs), 7.73-7.71(3H, m), 7.64-7.57(3H, m), 7.38(1H, s), 7.10(1H, d, J=9.0Hz), 4.88(1H, brs), 4.25(2H, s), 4.08(2H, t, J=5.2Hz), 3.85(3H, s), 3.76(2H, t, J=4.9Hz)

MS(ES) m/z:453 (M + H)⁺.

熔點:157-159 °C。

(實施例 2)4-(2-羥基-乙氧基)-3-甲氧基-N-[5-(3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基]-苄醯胺(化合物編號 1-49)

(2a)4-(2-羥基-乙氧基)-3-甲氧基-苯甲酸

將 4-羥基-3-甲氧基苯甲酸(10.0 g)、2-溴乙醇(4.6 mL)、氫氧化鉀(8.35 g)之乙醇/水(2:1,100 mL)溶液於 90°C 攪拌 4 小時而濃縮。殘渣物以水稀釋，以 2N 鹽酸(60mL)作成酸性，於室溫激烈攪拌。濾取沈澱物，以水和異丙醇洗淨，而減壓乾燥，得標題化合物 6.77g(54%)茶色固體。

MS(ES) m/z:213 (M + H)⁺.

(2b)4-(2-羥基-乙氧基)-3-甲氧基-N-[5-(3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基]-苄醯胺

仿實施例(1f)之方法，由實施例(1b)所得 5-(3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基胺(100 mg)、實施例(2a)所得 4-(2-羥基-乙氧基)-3-甲氧基-苯甲酸(89.3 mg)，得標題化合物 34.1 mg(13%)白色固體。

¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆): δ (ppm)=12.4(1H, brs), 7.69-7.55(6H, m), 7.35(1H, s), 7.08(1H, d, J=9.3Hz), 4.88(1H, t, J=5.1Hz), 4.23(2H, s), 4.05(2H, t, J=5.2Hz), 3.83(3H, s), 3.72(2H, q, J=5.9Hz)

MS(ES) m/z:453 (M + H)⁺.

熔點: 199-201°C。

(實施例 3)4-(2-羥基-乙氧基)-3-甲氧基-N-[4-甲基-5-(3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基]-苄醯胺(化合物編號 9-1)

(3a)4-(3-三氟甲基-苄基)-丁-2-酮

仿實施例(1a)之方法，由 3-碘三氟甲苯(5.59 g)和(±)-3-丁烯-2-醇(2.7mL)，得標題化合物 3.86g(87%)黃色油。

MS(FAB⁺) m/z:217 (M + H)⁺.

(3b)4-甲基-5-(3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基胺

仿實施例(1b)之方法，由實施例(3a)所得 4-(3-三氟甲基-苄基)-丁-2-酮(2.86g)，得標題化合物 1.05g(29%)茶色油。

MS(ES) m/z:273 (M + H)⁺.

(3c) 4-(2-羥基-乙氧基)-3-甲氧基-N-[4-甲基-5-(3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基]-苄醯胺

仿實施例(1f)之方法，由實施例(3b)所得 4-甲基-5-(3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基胺(100mg)、實施例(2a)所得 4-(2-羥基-乙氧基)-3-甲氧基-苯甲酸(77.9mg)，得標題化合物 13.9mg(8%)黃色固體。

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ (ppm)=12.3(1H, brs), 7.68(1H, s), 7.66(1H, d, J=1.9Hz), 7.60-7.53(4H, m), 7.07(1H, d, J=8.2Hz), 4.86(1H, t, J=5.3Hz), 4.16(2H, s), 4.04(2H, t, J=4.9Hz), 3.82(3H, s), 3.72(2H, q, J=5.3Hz), 2.27(3H, s)

MS(ES) m/z:466 (M + H)⁺.

熔點: 215-217°C。

(實施例 4)N-(5-苄基-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(2-羥基-乙氧基)-3-甲氧基-苄醯胺(化合物編號 5-49)

仿實施例(1f)之方法，由 5-苄基-噻二唑-2-基胺(100 mg)、實施例(2a)所得 4-(2-羥基-乙氧基)-3-甲氧基-苯甲酸(122 mg)，得標題化合物 22.2mg(11%)桃色固體。

^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)=12.8(1H, brs), 7.72-7.71(2H, m), 7.36-7.27(5H, m), 7.10(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 4.88(1H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 4.37(2H, s), 4.06(2H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 3.84(3H, s), 3.73(2H, q, $J=5.3\text{Hz}$)

MS(ES) m/z :386 ($M + H$) $^+$.

熔點: 202-204 $^{\circ}\text{C}$ 。

(實施例 5)3-(2-羥基-乙氧基)-4-甲氧基-N-[5-(3-三氟甲基-苄基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-苄醯胺(化合物編號 5-7)

(5a)5-(3-三氟甲基-苄基)-噻二唑-2-基胺

將(α, α, α -三氟-間甲苯基)乙酸(1.25g)、硫半肼(1.15g)、BOP試藥(3.24g)、三乙胺(1.7 mL)之無水四氫呋喃(20mL)混合物於室溫攪拌20小時。將反應混合物濃縮,以水稀釋,以乙酸乙酯萃取(2回)。有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液和飽和食鹽水洗淨,以硫酸鈉乾燥而濃縮。所得白色固體(1.72g)和甲磺酸(0.48mL)之甲苯(20mL)懸浮液回流加熱4小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋,以飽和碳酸鈉水溶液(2回)和飽和食鹽水洗淨,以硫酸鈉乾燥而濃縮。殘渣物以柱層析(二氯甲烷/甲醇 30:1~10:1)精製,得標題化合物760mg(48%)白色固體。

MS(ES) m/z :260 ($M + H$) $^+$.

(5b)3-(2-羥基-乙氧基)-4-甲氧基-N-[5-(3-三氟甲基-苄基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-苄醯胺

仿實施例(1f)之方法,由實施例(5a)所得5-(3-三氟甲基-苄基)-噻二唑-2-基胺(100 mg)和實施例(1e)所得4-甲氧基-

3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸(83mg)，得標題化合物 29mg(17%)白色固體。

^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)=12.8(1H, brs), 7.76(3H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 7.68(2H, dd, $J=8.1$ and 8.1Hz), 7.61(1H, dd, $J=7.8$ and 7.8Hz), 7.62(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 4.88(1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 4.52(2H, s), 4.07(2H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 3.85(3H, s), 3.76(2H, dt, $J=4.8$ and 4.9Hz)

MS(ES) m/z :454 ($M + H$) $^+$

熔點:198-200 $^{\circ}\text{C}$ 。

(實施例 6)3-甲氧基-4-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)- N -[5-(3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基]-苄醯胺(化合物編號 1-56)

(6a)4-(2-甲磺醯氧基-乙氧基)-3-甲氧基-苯甲酸甲酯

將 4-(2-羥基-乙氧基)-3-甲氧基-苯甲酸甲酯(US2686198)(1.01g)、甲磺醯氧(0.41mL)、三乙胺(1.3mL)之無水四氫吡喃(30mL)懸浮液於室溫攪拌 30 分。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液和飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥而濃縮。殘渣物於己烷中激烈攪拌，濾取而乾燥，得標題化合物 1.66g(定量的產量)無色透明油。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)=7.67(1H, dd, $J=8.0$ and 1.7Hz), 7.58(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.90(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 4.65(2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 4.34(2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 3.91(3H, s), 3.90(3H, s), 3.16(3H, s).

(6b)3-甲氧基-4-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯甲酸甲酯

將實施例(6a)所得 4-(2-甲磺醯氧基-乙氧基)-3-甲氧基-苯

甲酸甲酯 (304mg)、嗎啉 (0.11mL)、碳酸鉀 (276mg) 之乙腈 (10mL) 之懸浮液回流加熱 20 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液和飽和食鹽水洗淨而濃縮。殘渣物以柱層析(二氯甲烷/乙酸乙酯 5:1~1:1、其次二氯甲烷/甲醇 25:1) 精製，得標題化合物 185mg(63%) 黃色固體。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)=7.67(1H, dd, $J=8.4$ and 2.2Hz), 7.56(1H, d, $J=2.0$ Hz), 6.91(1H, d, $J=8.6$ Hz), 4.22(2H, t, $J=5.9$ Hz), 3.91(3H, s), 3.90(3H, s), 3.74(4H, t, $J=4.7$ Hz), 2.87(2H, t, $J=6.0$ Hz), 2.60(4H, t, $J=4.7$ Hz).

(6c) 3-甲氧基-4-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯甲酸

仿實施例 (1e) 之方法，由實施例 (6b) 所得 3-甲氧基-4-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯甲酸甲酯 (185 mg)，得標題化合物 161mg(92%) 白色固體。

^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6): δ (ppm)=7.52(1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.43(1H, s), 7.05(1H, d, $J=8.2$ Hz), 4.12(2H, t, $J=5.7$ Hz), 3.78(3H, s), 3.55(4H, brs), 3.30(4H, brs), 2.69(2H, t, $J=5.5$ Hz).

(6d) 3-甲氧基-4-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-N-[5-(3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基]-苄醯胺

仿實施例 (1f) 之方法，由實施例 (6c) 所得 3-甲氧基-4-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯甲酸 (161 mg) 和實施例 (1b) 所得 5-(3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基胺 (148 mg)，得醯胺體 84mg。

^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6): δ (ppm)=12.4(1H, brs), 7.72-7.68(3H, m), 7.64-7.58(3H, m), 7.37(1H, s), 7.12(1H, d,

J=9.0Hz), 4.25(2H, s), 4.16(2H, t, J=5.9Hz), 3.84(3H, s), 3.58(4H, t, J=4.7Hz), 2.71(2H, t, J=5.9Hz), 2.48(4H, t, J=4.7Hz)

MS(ES) m/z:522 (M + H)⁺.

(實施例 7)3,4-雙-(2-羥基-乙氧基)-N-[5-(3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基]-苄醯胺(化合物編號 1-67)

(7a)3,4-雙-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸乙酯

仿實施例(1c)之方法，由 3,4-二羥基苯甲酸乙酯(2.50g)和 2-(2-溴乙氧基)四氫-2H-吡喃(4.65g)，得標題化合物 3.46g(58%)黃色油。

MS(FAB⁺) m/z:461 (M + Na)⁺.

(7b)3,4-雙-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸

仿實施例(1e)之方法，由實施例(7a)所得 3,4-雙-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸乙酯(2.04g)，得標題化合物 2.04g(定量的產率)黃色油。

MS(ES) m/z:409 (M - H)⁺.

(7c)3,4-雙-(2-羥基-乙氧基)-N-[5-(3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基]-苄醯胺

仿實施例(1f)之方法，由實施例(7b)所得 3,4-雙-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸(173 mg)和實施例(1b)所得 5-(3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基胺(100mg)，得醯胺體 267mg。將此醯胺體 165mg 以 1N 鹽酸脫保護，得標題化合物 45.2mg(39%)白色非晶質。

¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆): δ (ppm)=12.4(1H, brs), 7.71(1H,

d, J=2.4Hz), 7.68-7.66(2H, m), 7.62-7.55(3H, m), 7.35(1H, s), 7.09(1H, d, J=8.8Hz), 4.89(1H, t, J=6.9Hz), 4.87(1H, t, J=6.6Hz), 4.23(2H, s), 4.08(2H, t, J=5.1Hz), 4.07(2H, t, J=5.0Hz), 3.74(2H, q, J=6.1Hz), 3.73(2H, q, J=6.1Hz)

MS(ES) m/z: 483 (M + H)⁺。

(實施例 8)5-(3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-羧酸 [3-(2-羥基-乙氧基)-4-甲氧基-苯基]-醯胺 (化合物編號 2-7)

(8a)2-(2-甲氧基-5-硝基-苯氧基)-乙醇

將 2-甲氧基-5-硝基-苯酚 (5.02g)、2-溴乙醇 (4.3mL)、碳酸鉀 (8.22g) 之二甲基乙醯胺 (50mL) 懸浮液 (50mL) 於 80°C 攪拌 28 小時。混合物以乙酸乙酯稀釋，以水 (×2) 和飽和食鹽水洗淨而濃縮，得標題化合物 4.99g (79%) 淡黃色固體。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.96(1H, d, J=2.4Hz), 7.87(1H, dd, J=58.5 and 2.5Hz), 6.94(1H, d, J=9.0Hz), 4.53(1H, s), 4.21(2H, t, J=4.5Hz), 4.03(2H, t, J=4.5Hz), 3.97(3H, s).

(8b) 第三丁基-[2-(2-甲氧基-5-硝基-苯氧基)-乙氧基]-二甲基矽烷

將實施例 (8a) 所得 2-(2-甲氧基-5-硝基-苯氧基)-乙醇 (4.99g)、第三丁基二甲基矽烷基氫 (5.00g)、咪唑 (2.42g) 之二甲基甲醯胺 (50mL) 溶液於室溫攪拌 24 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水 (×2) 和飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥而濃縮，得標題化合物 8.34g (定量的產量) 茶色油。

MS(ES) m/z: 328 (M + H)⁺。

(8c)3-[2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-乙氧基]-4-甲氧基苯基胺

將實施例(8b)所得第三丁基-[2-(2-甲氧基-5-硝基-苯氧基)-乙氧基]-二甲基矽烷(8.34g)和鈰碳(10%,1.6g)之四氫呋喃(100mL)之懸浮液於氬大氣下，室溫攪拌 48 小時。將反應混合物過濾而濃縮。殘渣物以柱層析(二氯甲烷/乙酸乙酯 10:1)精製，得標題化合物 6.12g(88%)紅茶色固體。

MS(ES) m/z: 297 (M + H)⁺.

(8d)2-溴-5-(3-三氟甲基-苄基)-噻唑

於實施例(1b)所得 5-(3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基胺(2.85g)、硫酸銅(5.27g)、溴化鈉(4.53g)之硫酸(9mol/L、24mL)懸浮液，將亞硝酸鈉(911mg)之水溶液(10mL)於 0°C 徐徐加入。反應混合物於 0°C 攪拌 1 小時後，加溫至室溫、3.5 小時之攪拌後，以水稀釋，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥而濃縮。殘渣物以柱層析(己烷/乙酸乙酯)精製，得標題化合物 812mg(23%)淡黃色油。

MS(FAB⁺) m/z:322 (M + H)⁺.

(8e)5-(3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-羧酸 3-(2-羥基-乙氧基)-4-甲氧基-苯基)-醯胺

於三光氣(44mg)之二氯甲烷(1mL)溶液於室溫滴下實施例(8c)所得 3-[2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-乙氧基]-4-甲氧基苯基胺(111 mg)之二氯甲烷(2mL)溶液、和三乙胺(114 μL)。反應混合物於室溫攪拌 20 分，以乙酸乙酯稀釋

，以飽和碳酸氫鈉溶液和飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥，以矽藻土過濾而濃縮，得異氰酸酯茶色固體。

於實施例(8d)所得 2-溴-5-(3-三氟甲基-苄基)-噻唑(93mg)之無水四氫呋喃(1mL)溶液將正丁基鋰(1.6M, 己烷溶液、218 μ L)於-78 $^{\circ}$ C添加。1小時後，上述製法所得異氰酸酯之無水四氫呋喃(1mL)溶液於-78 $^{\circ}$ C添加。反應混合物徐徐加溫至室溫，以乙酸乙酯稀釋，以氯化銨水溶液和飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥而濃縮。殘渣物以柱層析(己烷/乙酸乙酯)精製，得醯胺體 89mg 茶色糖漿。將此醯胺體以1N鹽酸脫保護，得標題化合物 37.0mg(22%)黃色固體。

^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=10.5(1H, brs), 7.93(1H, s), 7.72(1H, s), 7.66-7.58(3H, m), 7.53(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.40(1H, dd, $J=8.8$ and 2.4Hz), 6.92(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 4.85(1H, brs), 4.42(2H, s), 3.93(2H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 3.74(3H, s), 3.74-3.72(2H, m).

MS(ES) m/z :453 ($M + H$) $^+$.

熔點: 104-106 $^{\circ}$ C。

(實施例 9)3-(2-羥基-乙氧基)-N-{5-[羥基-(3-三氟甲基-苄基)-甲基]-噻唑-2-基}-4-甲氧基-苄醯胺(化合物編號 9-17)
(9a){5-[羥基-(3-三氟甲基苄基)-甲基]-噻唑-2-基}-胺甲酸第三丁酯

於(5-溴-噻唑-2-基)-胺甲酸第三丁酯(1.07g)之無水四氫呋喃(10mL)溶液將正丁基鋰(2.7mol/L 己烷溶液、3.6mL)於-78 $^{\circ}$ C徐徐滴下。1小時後，徐徐滴下 3-三氟甲基苄醛

(1.00g)之無水四氫呋喃(5mL)溶液。將反應混合物徐徐溫至-5℃，以飽和氯化銨水溶液稀釋，以乙酸乙酯萃取。有機層以水和飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥而濃縮。殘渣物以柱層析(己烷/乙酸乙酯)精製，得標題化合物0.98g(68%)黃色固體。

MS(ES) m/z:375 (M + H)⁺.

(9b)[5-(3-三氟甲基-苄醯基)-噻唑-2-基]-胺甲酸第三丁酯

於實施例(9a)所得{5-[羥基-(3-三氟甲基苯基)-甲基]-噻唑-2-基}-胺甲酸第三丁酯(473mg)之二氯甲烷(10mL)溶液室溫添加 Dess-Martin 試藥(536mg)。30分後，將反應混合物濃縮，以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液和飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥而濃縮。殘渣物以柱層析(己烷/乙酸乙酯)精製，得標題化合物334mg(71%)黃色固體。

MS(ES) m/z:371 (M - H)⁺.

(9c)(2-胺基-噻唑-5-基)-(3-三氟甲基-苯基)-甲酮

於實施例(9b)所得[5-(3-三氟甲基-苄醯基)-噻唑-2-基]-胺甲酸第三丁酯(234mg)之二氯甲烷(5mL)懸浮液室溫添加三氟乙酸(1.7 mL)。生成之黃色溶液攪拌2小時，將反應混合物濃縮，以飽和碳酸氫鈉水溶液中中和，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液和飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥而濃縮。殘渣物以柱層析(二氯甲烷/甲醇)精製，得標題化合物149mg(87%)黃色固體。

MS(ES) m/z:273 (M + H)⁺.

(9d) 3-(2-羥基-乙氧基)-4-甲氧基-N-[5-(3-三氟甲基-苄醯基)-噻唑-2-基]-苄醯胺

仿實施例(1f)之方法，由實施例(1e)所得 4-甲氧基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸(175mg)和實施例(9c)所得(2-胺基-噻唑-5-基)-(3-三氟甲基-苄基)-甲酮(146mg)，得醯胺體。將此醯胺體以 1N 鹽酸脫保護，得標題化合物 136mg(54%)白色固體。

MS(ES) m/z: 467 (M + H)⁺.

(9e) 3-(2-羥基-乙氧基)-N-{5-[羥基-(3-三氟甲基-苄基)-甲基]-噻唑-2-基}-4-甲氧基-苄醯胺

於實施例(9d)所得 3-(2-羥基-乙氧基)-4-甲氧基-N-[5-(3-三氟甲基-苄醯基)-噻唑-2-基]-苄醯胺(31mg)之甲醇/四氫吡喃(1:1, 6mL)懸浮液 0°C 添加硼氫化鈉(5mg)。反應混合物上昇為室溫，加硼氫化鈉至反應終了，濃縮而以 1N 鹽酸稀釋，以乙酸乙酯萃取。有機層以碳酸氫鈉和飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥而濃縮。殘渣物以柱層析(二氯甲烷/甲醇)精製，得標題化合物 15mg(48%)白色固體。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ (ppm)=7.72(1H, s), 7.66-7.61(2H, m), 7.57(1H, d, J=7.8Hz), 7.50(1H, d, J=7.8Hz), 7.47(1H, s), 7.13(1H, s), 6.95(1H, d, J=8.2Hz), 6.09(1H, s), 4.05-3.97(4H, m), 3.92(3H, s)

MS(ES) m/z: 469 (M + H)⁺.

熔點: 119-121 °C。

(實施例 10) N-[5-(3-氟-苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥基-乙氧

基)-4-甲氧基-苄醯胺(化合物編號 1-16)

(10a)3-(3-氟-苯基)-丙醛

仿實施例(1a)之方法，由3-氟碘苯(10.0g)和烯丙醇(4.64mL)，得標題化合物6.24g(91%)茶色油。

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ (ppm)=9.82(1H, s), 7.27-7.23(1H, m), 6.98-6.96(1H, m), 6.92-6.89(2H, m), 2.96(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.79(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$).

(10b)5-(3-氟-苄基)-噻唑-2-基胺

仿實施例(1b)之方法，由實施例(10a)所得3-(3-氟-苯基)-丙醛(6.24g)和硫脲(3.19g)，得標題化合物3.70g(43%)灰白色固體。

MS(ES) m/z :209 ($M + H$) $^+$.

(10c)*N*-[5-(3-氟-苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥基-乙氧基)-4-甲氧基-苄醯胺

仿實施例(1f)之方法，由實施例(1e)所得4-甲氧基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸(161mg)、實施例(10b)所得之5-(3-氟-苄基)-噻唑-2-基胺(103mg)，得醯胺體132mg(55%)。將此醯胺體以1N鹽酸脫保護，得標題化合物84.9mg(78%)白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ (ppm)=12.4(1H, brs), 7.72-7.70(2H, m), 7.41-7.33(2H, m), 7.15-7.05(4H, m), 4.88(1H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 4.14(2H, s), 4.07(2H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 3.84(3H, s), 3.75(2H, dt, $J=5.4, 5.2\text{Hz}$)

MS(ES) m/z :403 ($M + H$) $^+$.

熔點:160-162 °C。

(實施例 11)*N*-[5-(2,5-二氯-苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥基-乙氧基)-4-甲氧基-苄醯胺(化合物編號 1-320)

(11a)3-(2,5-二氯-苄基)-丙醛

仿實施例(1a)之方法，由 2,5-二氯碘苯(10.0g)和烯丙醇(3.77mL)，得標題化合物 7.64g(定量的產量)薄茶色油。

MS(EI) m/z :202 M^+ .

(11b)5-(2,5-二氯-苄基)-噻唑-2-基胺

仿實施例(1b)之方法，由實施例(11a)所得 3-(2,5-二氯-苄基)-丙醛(7.64g)和硫脲(2.92g)，得標題化合物 3.21g(34%)淡黃色固體。

MS(EI) m/z :258 M^+ .

(11c)*N*-[5-(2,5-二氯-苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥基-乙氧基)-4-甲氧基-苄醯胺

仿實施例(1f)之方法，由實施例(1e)所得 4-甲氧基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸(135mg)、實施例(11b)所得之 5-(2,5-二氯-苄基)-噻唑-2-基胺(108mg)，得醯胺體 161mg(72%)。將此醯胺體以 1N 鹽酸脫保護，得標題化合物 110mg(81%)白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=12.4(1H, brs), 7.71(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.71(1H, s), 7.57(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.52(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.39(1H, dd, $J=8.6$ and 2.7Hz), 7.34(1H, s), 7.10(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 4.89(1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 4.22(2H, s), 4.07(2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 3.84(3H, s), 3.75(2H, dt, $J=5.2$,

5.0Hz)

MS(ES) m/z :453 (M + H)⁺.

熔點:210-211 °C。

(實施例 12)*N*-[5-(3-氯-苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥基-乙氧基)-4-甲氧基-苄醯胺(化合物編號 1-40)

(12a)3-(3-氯-苄基)-丙醛

仿實施例(1a)之方法，由3-氯碘苯(10.0g)和烯丙醇(4.33mL)，得標題化合物7.36g(定量的產量)薄茶色油。

MS(EI) m/z :168 M⁺.

(12b)5-(3-氯-苄基)-噻唑-2-基胺

仿實施例(1b)之方法，由實施例(12a)所得3-(3-氯-苄基)-丙醛(7.36g)和硫脲(3.39g)，得標題化合物4.70g(50%)淡黃色固體。

MS(ES) m/z :225 (M + H)⁺.

(12c)*N*-[5-(3-氯-苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥基-乙氧基)-4-甲氧基-苄醯胺

仿實施例(1f)之方法，由實施例(1e)所得4-甲氧基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸(144mg)、實施例(12b)所得之5-(3-氯-苄基)-噻唑-2-基胺(99.3mg)，得醯胺體133mg(60%)。將此醯胺體以1N鹽酸脫保護，得標題化合物90.0mg(81%)白色固體。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ (ppm)=12.4(1H, brs), 7.72(1H, s), 7.71(1H, d, J=7.1Hz), 7.38-7.35(2H, m), 7.31-7.26(3H, m), 7.07(1H, d, J=8.9Hz), 4.88(1H, t, J=5.3Hz), 4.12(2H, s),

4.06(2H, t, J=5.3Hz), 3.84(3H, s), 3.75(2H, dt, J=5.3, 5.3Hz)

MS(ES) m/z:419 (M + H)⁺.

熔點:169-171 °C。

(實施例 13)4-乙氧基-3-(2-羥基-乙氧基)-N-[5-(3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基]-苄醯胺(化合物編號 1-65)

(13a)4-氟-3-羥基-苯甲酸乙酯

將 4-氟-3-羥基-苯甲酸(5.0 g)と濃硫酸(2.5 mL)之乙醇(50 mL)溶液回流加熱 23 小時。將反應混合物濃縮，以乙酸乙酯稀釋，以水、飽和碳酸氫鈉水溶液、和飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥而濃縮，得標題化合物 5.67g(96%)白色固體。

¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ (ppm)=7.73(1H, dd, J=8.4 and 2.1Hz), 7.63-7.59(1H, m), 7.12(1H, dd, J=9.8 and 8.6Hz), 5.60(1H, d, J=3.5Hz), 4.37(2H, q, J=7.2Hz), 1.39(3H, t, J=7.0Hz).

(13b)4-氟-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸乙酯

將實施例(13a)所得 4-氟-3-羥基-苯甲酸乙酯(5.67 g)、2-(2-溴乙氧基)四氫-2H-吡喃(7.75 g)、和碳酸鉀(8.52 g)之乙腈(50 mL)之懸浮液回流加熱 3 日。將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水和飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥而濃縮，得標題化合物 10.6g(定量的產量)茶色油。

¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ (ppm)=7.72(1H, dd, J=7.8 and 2.0Hz), 7.67-7.63(1H, m), 7.11(1H, dd, J=10.8 and 8.5Hz),

4.73(1H, t, J=3.5Hz), 4.37(2H, q, J=7.3Hz), 4.32-4.26(2H, m), 4.12-4.07(1H, m), 3.94-3.83(2H, m), 3.56-3.50(1H, m), 1.89-1.69(2H, m), 1.67-1.50(4H, m), 1.39(3H, t, J=7.2Hz).

(13c)4-乙氧基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸乙酯

將實施例(13b)所得 4-氟-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸乙酯(10.6g)和乙醇鈉(21 重量%乙醇溶液、14.5mL)之乙醇(100mL)溶液回流加熱 20 小時。將反應混合物濃縮，以水稀釋，以乙酸乙酯萃取(2 回)。有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥而濃縮，得標題化合物 8.96g(定量的產量)茶色油。

MS(ES) m/z: 339 (M + H)⁺.

(13d)4-乙氧基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸

仿實施例(1e)之方法，由實施例(13c)所得 4-乙氧基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸乙酯 (8.96 g)，得標題化合物 4.28 g(45%)白色固體。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ (ppm)=12.6(1H, brs), 7.53(1H, d, J=7.8Hz), 7.47(1H, s), 7.02(1H, d, J=9.0Hz), 4.67(1H, s), 4.14(1H, s), 4.08(2H, q, J=6.9Hz), 3.91-3.87(1H, m), 3.82-3.77(1H, m), 3.73-3.70(1H, m), 3.42-3.38(2H, m), 1.75-1.66(1H, m), 1.64-1.55(1H, m), 1.52-1.38(4H, m), 1.32(3H, t, J=6.6Hz).

MS(EI) m/z: 310 M⁺.

(13e)4-乙氧基-3-(2-羥基-乙氧基)-N-[5-(3-三氟甲基-苄基)-

噻唑-2-基)-苄醯胺

仿實施例(1f)之方法，由實施例(13d)所得 4-乙氧基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸(203mg)和實施例(1b)所得 5-(3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基胺(176mg)，得醯胺體。將此醯胺體以 1N 鹽酸脫保護，得標題化合物 10mg(4%)薄黃色固體。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)=11.7(1H, s), 7.73-7.66(3H, m), 7.64-7.57(3H, m), 7.37(1H, s), 7.08(1H, d, $J=10.2\text{Hz}$), 4.86(1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.25(2H, s), 4.12(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.08(1H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 3.84-3.73(3H, m), 1.36(3H, t, $J=6.9\text{Hz}$)

MS(ES) m/z :467 ($M + H$) $^+$.

熔點: 130 - 133 $^{\circ}\text{C}$ 。

(實施例 14)3-(2-羥基-乙氧基)-4-甲氧基-*N*-[5-(3-三氟甲基-苄基)-噻吩-2-基]-苄醯胺(化合物編號 7-7)

(14a)噻吩-2-基-(3-三氟甲基-苄基)-甲醇

仿實施例(9a)之方法，由噻吩(1.8mL)和 3-三氟甲基苄醛(2.7mL)，得標題化合物 5.05g(98%)黃色油。

MS(EI) m/z :258 M^+ .

(14b)2-(3-三氟甲基-苄基)-噻吩

於碘化鈉(5.37g)之乙腈(9mL)懸浮液室溫添加氯化三甲基矽烷(4.5 mL)。15 分後，於反應混合物 0 $^{\circ}\text{C}$ 徐徐滴下實施例(14a)所得噻吩-2-基-(3-三氟甲基-苄基)-甲醇(1.99g)之乙腈(20mL)溶液。更於 0 $^{\circ}\text{C}$ 攪拌 15 分後，加 2N 氫氧化鈉水

溶液 (13.5 mL)。混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液、硫代硫酸鈉、和飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥而濃縮。殘渣物以柱層析(己烷/乙酸乙酯)精製，得標題化合物 1.63 g (87%) 黃色油。

MS(EI) m/z : 242 M^+ .

(14c) 2-硝基-5-(3-三氟甲基-苄基)-噻吩

於實施例(14b)所得 2-(3-三氟甲基-苄基)-噻吩 (702 mg) 之乙酸酐 (9 mL) 溶液、0°C 添加硝酸銅(II)·三水和物 (700 mg) 之乙酸酐 (9 mL) 之懸浮液。1.5 小時後，將反應混合物注入冰中而攪拌 1 小時，去除上澄液。油狀殘渣物以乙酸乙酯和水萃取。有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液和飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥而濃縮。殘渣物以柱層析(己烷/乙酸乙酯)精製，得標題化合物 689 mg (83%) 茶色油。

MS(ES) m/z : 286 ($M - H$) $^+$.

(14d) 3-(2-羥基-乙氧基)-4-甲氧基-N-[5-(3-三氟甲基-苄基)-噻吩-2-基]-苄醯胺

於實施例(14c)所得 2-硝基-5-(3-三氟甲基-苄基)-噻吩 (152 mg) 之異丙醇 (10 mL) 和 1N 鹽酸 (5 mL) 之混合溶液於室溫分數回加鋅粉末 (692 mg)。30 分後，於反應混合物加飽和碳酸氫鈉水溶液。將生成之混合物攪拌 10 分，以矽藻土過濾。濾液以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥而濃縮。將此殘渣物溶解於二甲基乙醯胺 (2 mL)，而與實施例(1e)所得 4-甲氧基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸 (157 mg)、HATU (201 mg)、和三乙胺

(0.15mL)混合。反應混合物於室溫攪拌一晚，以乙酸乙酯稀釋，以飽和碳酸氫鈉、水、和飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥而濃縮。殘渣物以柱層析(二氯甲烷/乙酸乙酯)精製，得醯胺體 46mg。將此醯胺體以 1N 鹽酸脫保護，得標題化合物 19mg(8%)黃色固體。

^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)=11.2(1H, brs), 7.63-7.53(6H, m), 7.09(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.72(1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.70(1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 4.89(1H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 4.18(2H, s), 4.05(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 3.84(3H, s), 3.75(2H, q, $J=5.1\text{Hz}$)

MS(EI) m/z :452 ($M + H$) $^+$.

熔點: 174-176 $^{\circ}\text{C}$ 。

(實施例 15)*N*-[5-(3-三氟甲氧基-苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥基-乙氧基)-4-甲氧基-苄醯胺(化合物編號 1-97)

(15a)3-(3-三氟甲氧基-苄基)-丙醛

仿實施例(1a)之方法，由 3-(三氟甲氧基)碘苯(5.04g)和烯丙醇(1.80 mL)，得標題化合物 3.61g(95%)黃色油。

MS(EI) m/z :218 M^+ .

(15b)5-(3-三氟甲氧基-苄基)-噻唑-2-基胺

仿實施例(1b)之方法，由實施例(15a)所得 3-(3-三氟甲氧基-苄基)-丙醛(3.61g)和硫脲(1.29g)，得標題化合物 1.50g(33%)白色固體。

MS(ES) m/z :275 ($M + H$) $^+$.

(15c)*N*-[5-(3-三氟甲氧基-苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥基-乙氧基)-4-甲氧基-苄醯胺

仿實施例(1f)之方法，由實施例(1e)所得 4-甲氧基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸(133mg)、實施例(15b)所得 5-(3-三氟甲氧基-苄基)-噻唑-2-基胺(112mg)，得醯胺體 112mg(50%)。將此醯胺體以 1N 鹽酸脫保護，得標題化合物 69.1mg(73%)白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (500MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)=12.4(1H, brs), 7.70(1H, s), 7.69(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.46(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.32(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.27-7.22(3H, m), 7.04(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 4.87(1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 4.15(2H, s), 4.05(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 3.82(3H, s), 3.75(2H, dt, $J=5.6, 5.1\text{Hz}$)

MS(ES) m/z :469 ($M + H$) $^+$.

熔點:158-159 $^{\circ}\text{C}$ 。

(實施例 16)*N*-[5-(4-氟-3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥基-乙氧基)-4-甲氧基-苄醯胺(化合物編號 1-177)

(16a)3-(4-氟-3-三氟甲基-苄基)-丙醛

仿實施例(1a)之方法，由 2-氟-5-碘三氟甲苯(4.91g)和烯丙醇(1.74 mL)，得標題化合物 2.94g(79%)茶色油。

MS(EI) m/z :220 M^+ .

(16b)5-(4-氟-3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基胺

仿實施例(1b)之方法，由實施例(16a)所得 3-(4-氟-3-三氟甲基-苄基)-丙醛(2.94 g)和硫脲(1.04g)，得標題化合物 1.63g(44%)白色固體。

MS(ES) m/z :277 ($M + H$) $^+$.

(16c)*N*-[5-(4-氟-3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥基-乙

氧基)-4-甲氧基-苄醯胺

仿實施例(1f)之方法，由實施例(1e)所得 4-甲氧基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸(136mg)、實施例(16b)所得之 5-(4-氟-3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基胺(115mg)，得醯胺體 134 mg(58%)。將此醯胺體以 1N 鹽酸脫保護，得標題化合物 91.0 mg(81%)白色固體。

¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆): δ (ppm)=12.4(1H, brs), 7.74-7.66(4H, m), 7.48(1H, t, J=9.8Hz), 7.35(1H, s), 7.09(1H, d, J=8.7Hz), 4.88(1H, t, J=5.4Hz), 4.22(2H, s), 4.07(2H, t, J=5.4Hz), 3.84(3H, s), 3.75(2H, dt, J=5.4, 5.4Hz)

MS(ES) m/z:471 (M + H)⁺.

熔點:156-157 °C。

(實施例 17)*N*-[5-(3,5-二氯-苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥基-乙氧基)-4-甲氧基-苄醯胺(化合物編號 1-273)

(17a)3-(3,5-二氯-苄基)-丙醛

仿實施例(1a)之方法，由 3,5-二氯碘苯(5.23g)和烯丙醇(1.97mL)，得標題化合物 2.16g(55%)黃色油。

MS(EI) m/z:202 M⁺.

(17b)5-(3,5-二氯-苄基)-噻唑-2-基胺

仿實施例(1b)之方法，由實施例(17a)所得 3-(3,5-二氯-苄基)-丙醛(2.16g)和硫脲(825mg)，得標題化合物 706mg(26%)淡黃色固體。

MS(ES) m/z:259 (M + H)⁺.

(17c)*N*-[5-(3,5-二氯-苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥基-乙氧基)-

4-甲氧基-苄醯胺

仿實施例(1f)之方法，由實施例(1e)所得 4-甲氧基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸(221mg)、實施例(17b)所得之 5-(3,5-二氯-苄基)-噻唑-2-基胺(193mg)，得醯胺體 232mg(43%)。將此醯胺體以 1N 鹽酸脫保護，得標題化合物 155mg(79%)白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)=10.3(1H, brs), 7.51(1H, dd, $J=8.4, 1.0\text{Hz}$), 7.50(1H, s), 7.24(1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 7.13(2H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 7.13(1H, s), 6.92(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 4.17(2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 4.05(2H, s), 4.01(2H, brs), 3.90(3H, s), 2.66(1H, brs)

MS(ES) m/z :453 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

熔點:174-175 $^{\circ}\text{C}$ 。

(實施例 18)*N*-[5-(3,5-雙-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥基-乙氧基)-4-甲氧基-苄醯胺(化合物編號 1-305)

(18a)3-(3,5-雙-三氟甲基-苄基)-丙醛

仿實施例(1a)之方法，由 3,5-雙(三氟甲基)碘苯(5.07g)和烯丙醇(1.55 mL)，得標題化合物 672mg(17%)薄茶色固體。

MS(EI) m/z :270 M^+ .

(18b)5-(3,5-雙-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基胺

仿實施例(1b)之方法，由實施例(18a)所得 3-(3,5-雙-三氟甲基-苄基)-丙醛(672mg)和硫脲(193mg)，得標題化合物 116mg(14%)白色固體。

MS(ES) m/z :327 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

(18c) *N*-[5-(3,5-雙-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥基-乙氧基)-4-甲氧基-苄醯胺

仿實施例(1f)之方法，由實施例(1e)所得 4-甲氧基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸(105mg)、實施例(18b)所得之 5-(3,5-雙-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基胺(116mg)，得醯胺體 88.6mg(41%)。將此醯胺體以 1N 鹽酸脫保護，得標題化合物 75.6mg(99%)白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)=10.3(1H, brs), 7.79(1H, s), 7.71(2H, s), 7.53-7.48(2H, m), 7.17(1H, s), 6.91(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 4.24(2H, s), 4.17(2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 4.02(2H, brs), 3.89(3H, s), 2.76(1H, brs)

MS(ES) m/z :521 ($M + H$) $^+$.

熔點:172-173 $^{\circ}\text{C}$ 。

(實施例 19) *N*-[5-(3,5-二氟-苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥基-乙氧基)-4-甲氧基-苄醯胺(化合物編號 1-233)

(19a) 3-(3,5-二氟-苄基)-丙醛

仿實施例(1a)之方法，由 3,5-二氟碘苯(5.10g)和烯丙醇(2.12mL)，得標題化合物 2.83g(81%)淡黃色油。

MS(EI) m/z :170 M^+ .

(19b) 5-(3,5-二氟-苄基)-噻唑-2-基胺

仿實施例(1b)之方法，由實施例(19a)所得 3-(3,5-二氟-苄基)-丙醛(2.83g)和硫脲(1.29g)，得標題化合物 1.76g(47%)白色固體。

MS(ES) m/z :227 ($M + H$) $^+$.

(19c) *N*-[5-(3,5-二氟-苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥基-乙氧基)-4-甲氧基-苄醯胺

仿實施例(1f)之方法，由實施例(1e)所得 4-甲氧基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苄甲酸(138mg)、實施例(19b)所得之 5-(3,5-二氟-苄基)-噻唑-2-基胺(106mg)，得醯胺體 75.4mg(32%)。將此醯胺體以 1N 鹽酸脫保護，得標題化合物 50.2mg(80%)白色固體。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ (ppm)=12.4(1H, brs), 7.73-7.71(2H, m), 7.35(1H, s), 7.13-7.04(4H, m), 4.89(1H, t, J=5.5Hz), 4.15(2H, s), 4.07(2H, t, J=5.2Hz), 3.84(3H, s), 3.76(2H, dt, J=5.5, 5.2Hz)

MS(ES) m/z:421 (M + H)⁺.

熔點:175-176 °C。

(實施例 20) *N*-[5-(3-氯-4-氟-苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥基-乙氧基)-4-甲氧基-苄醯胺(化合物編號 1-145)

(20a) 3-(3-氯-4-氟-苄基)-丙醛

仿實施例(1a)之方法，由 3-氯-4-氟碘苯(5.04g)和烯丙醇(1.98 mL)，得標題化合物 2.82g(79%)淡黃色油。

MS(EI) m/z:186 M⁺.

(20b) 5-(3-氯-4-氟-苄基)-噻唑-2-基胺

仿實施例(1b)之方法，由實施例(20a)所得 3-(3-氯-4-氟-苄基)-丙醛(2.82g)和硫脲(1.18g)，得標題化合物 2.00g(55%)灰白色固體。

MS(ES) m/z:243 (M + H)⁺.

(20c) *N*-[5-(3-氯-4-氟-苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥基-乙氧基)-4-甲氧基-苄醯胺

仿實施例(1f)之方法，由實施例(1e)所得 4-甲氧基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苄甲酸(140mg)、實施例(20b)所得之 5-(3-氯-4-氟-苄基)-噻唑-2-基胺(115mg)，得醯胺體 173mg(70%)。將此醯胺體以 1N 鹽酸脫保護，得標題化合物 107mg(74%)白色固體。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)=10.9(1H, brs), 7.52(1H, dd, $J=8.6, 2.0\text{Hz}$), 7.46(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.47-7.46(1H, m), 7.13-7.05(2H, m), 7.01(1H, s), 6.88(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 4.14(2H, t, $J=4.7\text{Hz}$), 4.04(2H, s), 4.02(2H, t, $J=4.7\text{Hz}$), 3.87(3H, s), 2.95(1H, brs)

MS(ES) m/z :437 ($M + H$) $^+$.

熔點:152-153 $^{\circ}\text{C}$ 。

(實施例 21) *N*-[5-(3,4-二氟-苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥基-乙氧基)-4-甲氧基-苄醯胺(化合物編號 1-121)

(21a) 3-(3,4-二氟-苄基)-丙醛

仿實施例(1a)之方法，由 3,4-二氟碘苯(3.71g)和烯丙醇(1.59mL)，得標題化合物 2.19g(83%)淡黃色油。

MS(EI) m/z :170 M^+ .

(21b) 5-(3,4-二氟-苄基)-噻唑-2-基胺

仿實施例(1b)之方法，由實施例(21a)所得 3-(3,4-二氟-苄基)-丙醛(2.19g)和硫脲(1.00g)，得標題化合物 1.61g(55%)白色固體。

MS(ES) m/z : 227 (M + H)⁺.

(21c) *N*-[5-(3,4-二氟-苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥基-乙氧基)-4-甲氧基-苄醯胺

仿實施例(1f)之方法，由實施例(1e)所得 4-甲氧基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸(154mg)、實施例(21b)所得之 5-(3,4-二氟-苄基)-噻唑-2-基胺(118mg)，得醯胺體 129mg(49%)。將此醯胺體以 1N 鹽酸脫保護，得標題化合物 88.3mg(82%)白色固體。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ (ppm)=10.5(1H, brs), 7.53-7.49(2H, m), 7.13-7.02(3H, m), 6.98-6.96(1H, m), 6.90(1H, d, J=8.6Hz), 4.15(2H, t, J=4.5Hz), 4.05(2H, s), 4.01(2H, brs), 3.90(3H, s), 2.72(1H, brs)

MS(ES) m/z : 421 (M + H)⁺.

熔點: 163-164 °C。

(實施例 22) 3-(2-羥基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-乙氧基)-*N*-[5-(3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基]-苄醯胺(化合物編號 1-68)

(22a) 4-氟-3-羥基-苯甲酸甲酯

仿實施例(13a)之方法，由 4-氟-3-羥基-苯甲酸(10.0g)，得標題化合物 10.8g(99%)淡桃色固體。

MS(ES) m/z : 171 (M + H)⁺.

(22b) 4-氟-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸甲酯

仿實施例(13b)之方法，由實施例(22a)所得 4-氟-3-羥基-苯甲酸甲酯(10.8g)，得標題化合物 20.4g(定量的產量)淡黃色油。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)=7.73(1H, dd, $J=8.2, 1.9\text{Hz}$), 7.66-7.63(1H, m), 7.11(1H, dd, $J=10.6, 8.6\text{Hz}$), 4.73(1H, t, $J=3.5\text{Hz}$), 4.31-4.27(2H, m), 4.12-4.07(1H, m), 3.92-3.83(2H, m), 3.91(3H, s), 3.56-3.51(1H, m), 1.84-1.82(1H, m), 1.77-1.71(1H, m), 1.65-1.51(4H, m).

(22c)4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸

仿實施例(13c)之方法，由實施例(22b)所得 4-氟-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸甲酯(1.98g)，得 0.68g 薄茶色油。仿實施例(1e)之方法，由此油(0.68g)，得標題化合物 284mg(13%、2工程)米黃色固體。

MS(ES) m/z :339 ($\text{M} - \text{H}$) $^+$.

(22d)3-(2-羥基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-乙氧基)-*N*-[5-(3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基]-苄醯胺

仿實施例(1f)之方法，由實施例(22c)所得 4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸(154mg)、實施例(1b)所得 5-(3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基胺(117mg)，得醯胺體。將此醯胺體以 1N 鹽酸脫保護，得標題化合物 106mg(47%)白色固體。

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm)=12.4(1H, brs), 7.74(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.70(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.68(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.68-7.68(3H, m), 7.38(1H, s), 7.11(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 5.14(1H, brs), 4.25(2H, s), 4.20-4.18(2H, m), 4.09(2H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 3.75(2H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 3.70-3.68(2H, m), 3.32(3H,

s).

MS(ES) m/z :497 (M + H)⁺.

熔點: 136-138 °C。

(實施例 23) *N*-[5-(3,4-二氯-苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥基-乙氧基)-4-甲氧基-苄醯胺(化合物編號 1-201)

(23a) 3-(3,4-二氯-苄基)-丙醛

仿實施例(1a)之方法，由 3,4-二氯碘苯(5.00g)和烯丙醇(1.89mL)，得標題化合物 2.53g(68%)淡黃色油。

MS(EI) m/z :202 M⁺.

(23b) 5-(3,4-二氯-苄基)-噻唑-2-基胺

仿實施例(1b)之方法，由實施例(23a)所得 3-(3,4-二氯-苄基)-丙醛(2.53g)和硫脲(968mg)，得標題化合物 1.41g(44%)淡黃色固體。

MS(ES) m/z :259 (M + H)⁺.

(23c) *N*-[5-(3,4-二氯-苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥基-乙氧基)-4-甲氧基-苄醯胺

仿實施例(1f)之方法，由實施例(1e)所得 4-甲氧基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸(121mg)、實施例(23b)所得 5-(3,4-二氯-苄基)-噻唑-2-基胺(106mg)，得醯胺體 134mg(61%)。將此醯胺體以 1N 鹽酸脫保護，得標題化合物 90.0mg(81%)白色固體。

¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm)=12.4(1H, brs), 7.72(1H, s), 7.71(1H, d, J=7.8Hz), 7.59(1H, d, J=8.8Hz), 7.58(1H, s), 7.35(1H, s), 7.30(1H, dd, J=7.8, 2.0Hz), 7.09(1H, d,

$J=8.8\text{Hz}$), 4.88(1H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 4.14(2H, s), 4.07(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 3.84(3H, s), 3.75(2H, dt, $J=5.4, 5.1\text{Hz}$)

MS(ES) m/z :453 ($M + H$)⁺.

熔點:165-166 °C。

(實施例 24)*N*-[5-(3-氟-4-甲基-苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥基-乙氧基)-4-甲氧基-苄醯胺(化合物編號 1-160)

(24a)3-(3-氟-4-甲基-苄基)-丙醛

仿實施例(1a)之方法，由 2-氟-4-碘甲苯(5.16g)和烯丙醇(2.23mL)，得標題化合物 2.87g(80%)淡黃色油。

MS(EI) m/z :166 M^+ .

(24b)5-(3-氟-4-甲基-苄基)-噻唑-2-基胺

仿實施例(1b)之方法，由實施例(24a)所得 3-(3-氟-4-甲基-苄基)-丙醛(2.89g)和硫脲(1.34g)，得標題化合物 1.24g(32%)白色固體。

MS(ES) m/z :223 ($M + H$)⁺.

(24c) *N*-[5-(3-氟-4-甲基-苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥基-乙氧基)-4-甲氧基-苄醯胺

仿實施例(1f)之方法，由實施例(1e)所得 4-甲氧基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸(137 mg)、實施例(24b)所得之 5-(3-氟-4-甲基-苄基)-噻唑-2-基胺(103 mg)，得醯胺體 154 mg(67%)。將此醯胺體以 1N 鹽酸脫保護，得標題化合物 95.1mg(74%)白色固體。

¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm)=12.4(1H, brs), 7.72(1H, s), 7.71(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.28(1H, s), 7.23(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$),

7.09-7.01(3H, m), 4.87(1H, t, J=5.4Hz), 4.08(2H, s),
4.06(2H, t, J=5.1Hz), 3.84(3H, s), 3.75(2H, dt, J=5.4,
5.1Hz), 2.20(3H, s)

MS(ES) m/z:417 (M + H)⁺.

熔點:181-182 °C。

(實施例 25)2-(3,5-雙-三氟甲基-苄基)-噻唑-5-羧酸 [3-(2-
羥基-乙氧基)-4-甲氧基-苄基]-醯胺(化合物編號 4-47)

(25a)2-(3,5-雙-三氟甲基-苄基)-噻唑-5-羧酸乙酯

於乙醇鈉(20%乙醇溶液,18.5mL)之無水乙醚(40mL)溶液
0°C徐徐滴下氯乙酸乙酯(5.0mL)和甲酸乙基(4.2mL)之無水
乙醚(40mL)溶液。將反應混合物升溫至室溫、攪拌一晚而
過濾。濾液溶於水,以2N鹽酸小心作成酸性,而以乙醚
萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨,硫酸鈉乾燥而濃縮,得
茶色油2.25g。將此油(860mg)加於2-[3,5-雙(三氟甲基)苄
基]乙烷硫醯胺(410mg)之甲苯(4mL)溶液。回流5小時後,
將反應混合物濃縮,以柱層析(己烷/乙酸乙酯)精製,得標
題化合物532mg(97%)黃色油。

MS(ES) m/z:384 (M + H)⁺.

(25b)2-(3,5-雙-三氟甲基-苄基)-噻唑-5-羧酸

將實施例(25a)所得2-(3,5-雙-三氟甲基-苄基)-噻唑-5-羧
酸乙酯(260mg)之1N氫氧化鈉水溶液(1mL)和1,4-二噁烷
(3mL)之混合溶液於60°C加熱30分。反應混合物以10%檸
檬酸水溶液作成酸性,以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食
鹽水洗淨,以硫酸鈉乾燥而濃縮。殘渣物以異丙基醚/己烷

(2:1)溶液洗淨，濾取而乾燥，得標題化合物 53mg(22%)薄黃色固體。

MS(ES) m/z :354 (M - H)⁺.

(25c)2-(3,5-雙-三氟甲基-苄基)-噻唑-5-羧酸 [3-(2-羥基-乙氧基)-4-甲氧基-苯基]-醯胺

將實施例(25b)所得 2-(3,5-雙-三氟甲基-苄基)-噻唑-5-羧酸(53mg)和實施例(8c)所得 3-[2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-乙氧基]-4-甲氧基苯基胺(49mg)、HATU(62mg)、和三乙胺(40 μ L)之二甲基乙醯胺(1mL)溶液於室溫攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液、水、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥而濃縮。殘渣物以 1N 鹽酸(0.2mL)和甲醇(2mL)溶解，於 50°C 加熱 30 分。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液和飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥而濃縮。殘渣物以異丙基醚洗淨而乾燥，得標題化合物 45mg(58%)茶色固體。

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ (ppm)=10.2(1H, brs), 8.47(1H, s), 8.16(2H, s), 8.07(1H, s), 7.34(1H, d, J=2.4Hz), 7.23(1H, dd, J=8.6 and 2.4Hz), 6.95(1H, d, J=8.6Hz), 4.86(1H, t, J=5.5Hz), 4.66(2H, s), 3.94(2H, t, J=5.3Hz), 3.75(3H, s), 3.73(2H, q, J=5.1Hz)

MS(ES) m/z :521 (M + H)⁺.

熔點：148-150 °C。

(實施例 26)*N*-[5-(3-氯-苄基)-噻唑-2-基]-4-乙氧基-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺(化合物編號 1-41)

仿實施例(1f)之方法，由實施例(13d)所得 4-乙氧基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸(158 mg)，與實施例(12b)所得之 5-(3-氯-苄基)-噻唑-2-基胺(114 mg)，得醯胺體 84.6 mg(32%)。將此醯胺體以 1N 鹽酸脫保護，得標題化合物 35.0mg(49%)白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)=12.4(1H, brs), 7.73(1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.69(1H, dd, $J=8.2, 1.9\text{Hz}$), 7.39-7.27(5H, m), 7.08(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 4.86(1H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 4.15-4.11(4H, m), 4.08(2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 3.75(2H, dt, $J=5.1, 5.0\text{Hz}$), 1.35(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$)

MS(ES) m/z :433 ($M + H$) $^+$.

熔點:151-153 $^{\circ}\text{C}$ 。

(實施例 27)4-乙氧基-N-[5-(4-氟-3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺(化合物編號 1-178)

仿實施例(1f)之方法，由實施例(13d)所得 4-乙氧基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸(130mg)、和實施例(16b)所得 5-(4-氟-3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基胺(116mg)，得醯胺體 120 mg(51%)。將此醯胺體以 1N 鹽酸脫保護，得標題化合物 42.6 mg(42%)白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)=12.4(1H, brs), 7.75-7.67(4H, m), 7.48(1H, dd, $J=10.6, 8.6\text{Hz}$), 7.35(1H, s), 7.08(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 4.86(1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 4.22(2H, s), 4.12(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.08(2H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 3.75(2H, dt, $J=5.5, 5.2\text{Hz}$), 1.35(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$)

MS(ES) m/z :485 (M + H)⁺.

熔點:160-162 °C。

(實施例 28)*N*-[5-(3-氯-苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-乙氧基)-苄醯胺(化合物編號 1-44)

仿實施例(1f)之方法，由實施例(22c)所得 4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸(63mg)、和實施例(12b)所得 5-(3-氯-苄基)-噻唑-2-基胺(42mg)，得醯胺體。將此醯胺體以 1N 鹽酸脫保護，得標題化合物 22mg(26%)白色固體。

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ (ppm)=12.4(1H, brs), 7.72(1H, d, J=1.9Hz), 7.66(1H, dd, J=8.4, 2.1Hz), 7.35(1H, t, J=7.8Hz), 7.33(1H, s), 7.30-7.22(3H, m), 7.04(1H, d, J=8.6Hz), 4.84(1H, brs), 4.17(2H, t, J=4.5Hz), 4.08(2H, s), 4.07(2H, t, J=6.0Hz), 3.74(2H, q, J=5.1Hz), 3.68(2H, t, J=4.5Hz), 3.32(3H, s).

MS(ESI) m/z :463 (M + H)⁺.

熔點:143-144 °C。

(實施例 29)*N*-[5-(4-氟-3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-乙氧基)-苄醯胺(化合物編號 1-181)

仿實施例(1f)之方法，由實施例(22c)所得 4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸(60mg)、和實施例(16b)所得 5-(4-氟-3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基胺(49mg)，得醯胺體。將此醯胺體以 1N 鹽酸脫保護，得標

題化合物 24mg(26%)白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)=12.4(1H, brs), 7.74(1H, dd, $J=6.3, 2.0\text{Hz}$), 7.73(1H, s), 7.70-7.67(2H, m), 7.49(1H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 7.36(1H, s), 7.12(1H, s), 4.85(1H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 4.22(2H, s), 4.19(2H, t, $J=4.7\text{Hz}$), 4.09(2H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 3.75(2H, q, $J=5.5\text{Hz}$), 3.68(2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 3.32(3H, s).

MS(ESI) m/z :515 ($M + H$) $^+$.

熔點:158-159 $^{\circ}\text{C}$ 。

(實施例 30)*N*-[5-(3-氟-苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-乙氧基)-苄醯胺(化合物編號 1-20)

仿實施例(1f)之方法，由實施例(22c)所得 4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸(166mg)、和實施例(10b)所得 5-(3-氟-苄基)-噻唑-2-基胺(101mg)，得醯胺體。將此醯胺體以 1N 鹽酸脫保護，得標題化合物 68mg(31%)白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)=12.4(1H, brs), 7.73(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.69(1H, dd, $J=8.4, 2.2\text{Hz}$), 7.41-7.35(1H, m), 7.33(1H, s), 7.16-7.05(4H, m), 4.85(1H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 4.19(2H, t, $J=4.7\text{Hz}$), 4.14(2H, s), 4.09(2H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 3.75(2H, q, $J=5.3\text{Hz}$), 3.69(2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 3.32(3H, s).

MS(ESI) m/z :447 ($M + H$) $^+$.

熔點:137-138 $^{\circ}\text{C}$ 。

(實施例 31)*N*-[5-(3,4-二氟-苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-乙氧基)-苄醯胺(化合物編號 1-125)

仿實施例(1f)之方法，由實施例(22c)所得 4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸(159mg)、和實施例(21b)所得 5-(3,4-二氟-苄基)-噻唑-2-基胺(106mg)，得醯胺體。將此醯胺體以 1N 鹽酸脫保護，得標題化合物 124mg(57%)白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)=12.4(1H, brs), 7.73(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.68(1H, dd, $J=8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.40-7.34(2H, m), 7.28(1H, s), 7.16-7.13(1H, m), 7.08(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 4.85(1H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 4.18(2H, t, $J=4.7\text{Hz}$), 4.10(2H, s), 4.08(2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.75(2H, q, $J=5.3\text{Hz}$), 3.69(2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 3.33(3H, s).

MS(ESI) m/z :465 ($M + H$) $^+$.

熔點:150-152 $^{\circ}\text{C}$ 。

(實施例 32)*N*-[5-(3,5-二氟-苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-乙氧基)-苄醯胺(化合物編號 1-237)

仿實施例(1f)之方法，由實施例(22c)所得 4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸(157mg)、和實施例(19b)所得 5-(3,5-二氟-苄基)-噻唑-2-基胺(104mg)，得醯胺體。將此醯胺體以 1N 鹽酸脫保護，得標題化合物 131mg(61%)白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)=12.4(1H, brs), 7.73(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.69(1H, dd, $J=8.4, 2.2\text{Hz}$), 7.37(1H, s), 7.13-7.04(4H, m), 4.19(2H, t, $J=4.7\text{Hz}$), 4.16(2H, s), 4.09(2H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 3.75(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 3.69(2H, t, $J=4.5\text{Hz}$),

3.32(3H, s).

MS(ESI) m/z :465 (M + H)⁺.

熔點:140-143 °C。

(實施例 33)*N*-[5-(3-氯-4-氟-苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-乙氧基)-苄醯胺(化合物編號 1-149)

仿實施例(1f)之方法，由實施例(22c)所得 4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸(151mg)、和實施例(20b)所得 5-(3-氯-4-氟-苄基)-噻唑-2-基胺(107mg)，得醯胺體。將此醯胺體以 1N 鹽酸脫保護，得標題化合物 114mg(54%)白色固體。

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ (ppm)=12.4(1H, brs), 7.73(1H, d, J=1.9Hz), 7.68(1H, dd, J=8.4, 2.2Hz), 7.51(1H, dd, J=7.1, 2.0Hz), 7.37(1H, t, J=9.0Hz), 7.32-7.28(1H, m), 7.28(1H, s), 7.08(1H, d, J=8.6Hz), 4.85(1H, t, J=5.0Hz), 4.18(2H, t, J=4.7Hz), 4.10(2H, s), 4.08(2H, t, J=5.2Hz), 3.75(2H, q, J=5.0Hz), 3.68(2H, t, J=4.5Hz), 3.32(3H, s).

MS(ESI) m/z :481 (M + H)⁺.

熔點:159-160 °C。

(實施例 34)*N*-[5-(3,5-二氯-苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-乙氧基)-苄醯胺(化合物編號 1-277)

仿實施例(1f)之方法，由實施例(22c)所得 4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸(142mg)、和實施例(17b)所得 5-(3,5-二氯-苄基)-噻唑-2-基胺(108mg)，得醯胺體。將此醯胺體以 1N 鹽酸脫保護，得標題化合

物 65mg(31%)白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)=12.4(1H, brs), 7.73(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.69(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.49(1H, s), 7.37(3H, d, $J=10.2\text{Hz}$), 7.11(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 4.86(1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 4.19(2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 4.15(2H, s), 4.09(2H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 3.75(2H, q, $J=5.1\text{Hz}$), 3.69(2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 3.32(3H, s).

MS(ESI) m/z :497 ($M + H$) $^+$.

熔點:155-157 $^{\circ}\text{C}$ 。

(實施例 35)*N*-[5-(3,4-二氯-苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-乙氧基)-苄醯胺(化合物編號 1-205)

仿實施例(1f)之方法，由實施例(22c)所得 4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸(143mg)、和實施例(23b)所得 5-(3,4-二氯-苄基)-噻唑-2-基胺(109mg)，得醯胺體。將此醯胺體以 1N 鹽酸脫保護，得標題化合物 85mg(41%)白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)=12.4(1H, brs), 7.73(1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.68(1H, dd, $J=8.4, 2.2\text{Hz}$), 7.59(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.57(1H, s), 7.30(1H, s), 7.29(1H, dd, $J=8.2, 2.3\text{Hz}$), 7.08(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 4.86(1H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 4.18(2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 4.12(2H, s), 4.08(2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 3.75(2H, q, $J=5.4\text{Hz}$), 3.68(2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 3.33(3H, s).

MS(ESI) m/z :497 ($M + H$) $^+$.

熔點:140-142 $^{\circ}\text{C}$ 。

(實施例 36)3-(2-羥基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-乙氧基)-*N*-[5-

(3-三氟甲氧基-苄基)-噻唑-2-基]-苄醯胺(化合物編號 1-101)

仿實施例(1f)之方法，由實施例(22c)所得 4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸(141mg)、和實施例(15b)所得 5-(3-三氟甲氧基-苄基)-噻唑-2-基胺(114mg)，得醯胺體。將此醯胺體以 1N 鹽酸脫保護，得標題化合物 87mg(41%)白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)=12.4(1H, brs), 7.72(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.67(1H, dd, $J=8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.47(1H, dd, $J=8.1, 8.0\text{Hz}$), 7.33(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.28(2H, s), 7.23(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.07(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 4.85(1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 4.17(2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 4.16(2H, s), 4.08(2H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 3.75(2H, q, $J=5.1\text{Hz}$), 3.68(2H, t, $J=4.7\text{Hz}$), 3.33(3H, s).

MS(ESI) m/z :513 ($M + H$) $^+$.

熔點:133-134 $^{\circ}\text{C}$ 。

(實施例 37)*N*-[5-(3,5-二氟-苄基)-噻唑-2-基]-4-乙氧基-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺(化合物編號 1-234)

仿實施例(1f)之方法，由實施例(13d)所得 4-乙氧基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸(148mg)、和實施例(19b)所得 5-(3,5-二氟-苄基)-噻唑-2-基胺(108mg)，得醯胺體。將此醯胺體以 1N 鹽酸脫保護，得標題化合物 65mg(37%)白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)=12.4(1H, brs), 7.73(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.70(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.36(1H, s), 7.14-

7.04(4H, m), 4.86(1H, t, J=5.5Hz), 4.16(2H, s), 4.14(2H, q, J=7.0Hz), 4.08(2H, t, J=5.1Hz), 3.76(2H, q, J=5.1Hz), 1.35(3H, t, J=7.0Hz).

MS(ESI) m/z:435 (M + H)⁺.

熔點:182-184 °C。

(實施例 38)*N*-[5-(3-氟-苄基)-噻唑-2-基]-4-乙氧基-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺(化合物編號 1-17)

仿實施例(1f)之方法，由實施例(13d)所得 4-乙氧基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸(162mg)、和實施例(10b)所得 5-(3-氟-苄基)-噻唑-2-基胺(109mg)，得醯胺體。將此醯胺體以 1N 鹽酸脫保護，得標題化合物 46mg(21%) 白色固體。

¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆): δ (ppm)=12.4(1H, brs), 7.71(1H, s), 7.69(1H, d, J=8.7Hz), 7.37(1H, q, J=7.8Hz), 7.34(1H, s), 7.15-7.12(2H, m), 7.08-7.05(2H, m), 4.85(1H, t, J=5.4Hz), 4.14(2H, s), 4.12(2H, q, J=6.8Hz), 4.08(2H, t, J=5.1Hz), 3.75(2H, q, J=5.4Hz), 1.35(3H, t, J=6.8Hz).

MS(ESI) m/z:417 (M + H)⁺.

熔點:176-178 °C。

(實施例 39)*N*-[5-(3,4-二氟-苄基)-噻唑-2-基]-4-乙氧基-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺(化合物編號 1-122)

仿實施例(1f)之方法，由實施例(13d)所得 4-乙氧基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸(149mg)、和實施例(21b)所得 5-(3,4-二氟-苄基)-噻唑-2-基胺(109mg)，得醯胺

體。將此醯胺體以 1N 鹽酸脫保護，得標題化合物 29 mg (14%) 白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.4 (1H, brs), 7.72 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.69 (1H, dd, $J=8.4$ and 2.2 Hz), 7.40-7.36 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.17-7.15 (1H, m), 7.08 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 4.87 (1H, t, $J=5.3$ Hz), 4.15-4.11 (4H, m), 4.08 (2H, t, $J=5.0$ Hz), 3.75 (2H, q, $J=5.5$ Hz), 1.35 (3H, t, $J=7.1$ Hz).

MS (ESI) m/z : 435 ($M + H$) $^+$.

熔點: 183-185 $^{\circ}\text{C}$ 。

(實施例 40) *N*-[2-(3,5-雙-三氟甲基-苄基)-噻唑-5-基]-3-(2-羥基-乙氧基)-4-甲氧基-苄醯胺 (化合物編號 3-47)

(40a) 2-(3,5-雙-三氟甲基-苄基)-噻唑-5-羧酸乙酯

於 2-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]乙烷硫醯胺 (410 mg) 之甲苯 (4 mL) 溶液中室溫添加 2-氧-3-氧-丙酸乙酯 (Heterocycles, 1991, 32, 699) (430 mg)。將反應混合物加熱回流 4 小時而濃縮。殘渣物以層析 (Biotage, 己烷/乙酸乙酯) 精製，得標題化合物 532 mg (97%) 黃色油。

MS (ES) m/z : 384 ($M + H$) $^+$.

(40b) 2-(3,5-雙-三氟甲基-苄基)-噻唑-5-羧酸

將實施例 (40a) 所得 2-(3,5-雙-三氟甲基-苄基)-噻唑-5-羧酸乙酯 (238 mg) 和 1N 氫氧化鈉水溶液 (1 mL) 與二噁烷 (3 mL) 之混合物於 60 $^{\circ}\text{C}$ 加熱 30 分。反應混合物以 10% 檸檬酸水溶液稀釋，而以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥而濃縮，得標題化合物 206 mg (94%) 黃色固體。

MS(ES) m/z :354 (M - H)⁺.

(40c)[2-(3,5-雙-三氟甲基-苄基)-噻唑-5-基]-胺甲酸第三丁酯

於實施例(40b)所得 2-(3,5-雙-三氟甲基-苄基)-噻唑-5-羧酸(206 mg)之第三丁醇(5mL)溶液室溫順序添加三乙胺(90 μ L)和 DPPA(0.13mL)。反應混合物於 80°C 加熱 22 小時。添加三乙胺和 DPPA、攪拌至反應終了。反應混合物冷卻至 0°C，以乙酸乙酯稀釋，添加飽和碳酸氫鈉溶液。生成之水溶性混合物於室溫攪拌 1 小時，而以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥而濃縮。殘渣物以層析(Biotage、己烷/乙酸乙酯)精製，得標題化合物 100mg(40%)茶色油。

MS(ES) m/z :427 (M + H)⁺.

(40d)2-(3,5-雙-三氟甲基-苄基)-噻唑-5-基胺

於實施例(40c)所得 [2-(3,5-雙-三氟甲基-苄基)-噻唑-5-基]-胺甲酸第三丁酯(79mg)之二氯甲烷(2mL)溶液室溫添加三氟乙酸(1mL)。反應混合物於室溫攪拌 1 小時而濃縮。殘渣物以飽和碳酸氫水溶液作成鹼性，而以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥而濃縮，得標題化合物 63mg(定量的產量)茶色油。

MS(ES) m/z :327 (M + H)⁺.

(40e)*N*-[2-(3,5-雙-三氟甲基-苄基)-噻唑-5-基]-3-(2-羥基-乙氧基)-4-甲氧基-苄醯胺

仿實施例(1f)之方法，由實施例(1e)所得 4-甲氧基-3-[2-(

四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基)-苯甲酸(60mg)、和實施例(40d)所得 2-(3,5-雙-三氟甲基-苄基)-噻唑-5-基胺(63mg)，得醯胺體。將此醯胺體以 1N 鹽酸脫保護，得標題化合物 6mg(6%)茶色固體。

$^1\text{H NMR}$ (500MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)=11.5(1H, s), 8.09(2H, s), 8.02(1H, s), 7.63(1H, dd, $J=8.3$ and 2.0Hz), 7.59(1H, s), 7.56(1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.12(1H, d, $J=8.8$ Hz), 4.89(1H, t, $J=5.4$ Hz), 4.51(2H, s), 4.05(2H, t, $J=5.1$ Hz), 3.85(3H, s), 3.75(2H, q, $J=5.4$ Hz).

MS(ES) m/z :521 ($M + H$) $^+$.

熔點:177-179 $^{\circ}\text{C}$ 。

(實施例 41)4-二甲胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-*N*-[5-(3-三氟甲基苄基)-噻唑-2-基]-苄醯胺(化合物編號 10-85)

(41a)4-硝基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸甲酯

仿實施例(1c)之方法，由 3-羥基-4-硝基-苯甲酸甲酯(5.47g)和 2-(2-溴乙氧基)四氫-2H-吡喃(6.3mL)，得標題化合物 8.94g(99%)黃色油。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)=7.84(1H, s), 7.83(1H, d, $J=9.8$ Hz), 7.71(1H, d, $J=9.7$ Hz), 4.73(1H, t, $J=3.3$ Hz), 4.42-4.34(2H, m), 4.16-4.08(1H, m), 3.97(3H, s), 3.92-3.83(2H, m), 3.57-3.52(1H, m), 1.86-1.71(2H, m), 1.65-1.51(4H, m).

(41b)4-胺基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸甲酯

仿實施例(8c)之方法，由實施例(41a)所得 4-硝基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸甲酯(7.33g)，得標題化

合物 6.88g(定量的產率)無色油。

MS(ES) m/z:296 (M + H)⁺.

(41c)4-二甲胺基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸甲酯

於實施例(41b)所得 4-胺基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸甲酯(1.91g)之二氯甲烷(20mL)和甲醇(30mL)溶液 0°C 添加乙酸(0.37mL)、甲醛(0.5g)、和三乙醯氧基硼氫化鈉(3.02g)。反應混合物加溫至室溫、添加乙酸、甲醛、三乙醯氧基硼氫化鈉至反應終了。將反應混合物濃縮，以乙酸和碳酸氫鈉飽和水溶液稀釋。分離有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥而濃縮。殘渣物以層析(己烷/乙酸乙酯)精製，得標題化合物 5.54g(86%)無色油。

MS(ES) m/z:324 (M + H)⁺.

(41d)4-二甲胺基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸

仿實施例(1e)之方法，由實施例(41c)所得 4-二甲胺基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸甲酯(1.79g)，得標題化合物 2.00g(定量的產率)黃色油。

MS(ES) m/z:310 (M + H)⁺.

(41e)4-二甲胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-*N*-[5-(3-三氟甲基苄基)-噻唑-2-基]-苄醯胺

仿實施例(1f)之方法，由實施例(41d)所得 4-二甲胺基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸(136mg)和實施例(1b)所得 5-(3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基胺(103mg)，得醯胺體。將此醯胺體以 1N 鹽酸脫保護，得標題化合物

37.5mg(20%)白色固體。

^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)=12.3(1H, s), 7.67-7.56(6H, m), 7.35(1H, s), 6.87(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 4.86(1H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 4.24(2H, s), 4.09(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 3.78(2H, q, $J=5.1\text{Hz}$), 2.85(6H, s)

MS(ES) m/z :466 ($M + H$) $^+$.

熔點:156-158 $^{\circ}\text{C}$ 。

(實施例 42)*N*-[5-(3-氟苄基)-噻唑-2-基]-4-二甲氨基-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺(化合物編號 10-55)

仿實施例(1f)之方法，由實施例(41d)所得 4-二甲氨基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸(135mg)和實施例(12b)所得之 5-(3-氟-苄基)-噻唑-2-基胺(97mg)，得醯胺體。將此醯胺體以 1N 鹽酸脫保護，得標題化合物 79mg(41%)薄茶色非晶質。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)=11.0(1H, brs), 7.53(1H, s), 7.50(1H, s), 7.25-7.19(3H, m), 7.16-7.13(1H, m), 7.06(1H, s), 6.90(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 4.17(2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 4.06(2H, s), 3.93(2H, s), 2.95 (1H, brs), 2.87(6H, s).

MS(ES) m/z :432 ($M + H$) $^+$ 。

(實施例 43)4-二甲氨基-*N*-[5-(3-氟苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺(化合物編號 10-25)

仿實施例(1f)之方法，由實施例(41d)所得 4-二甲氨基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸(179mg)和實施例(10b)所得 5-(3-氟-苄基)-噻唑-2-基胺(119mg)，得醯胺體。

將此醯胺體以 1N 鹽酸脫保護，得標題化合物 110mg(46%) 灰白色非晶質。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)=10.9(1H, brs), 7.53-7.49(2H, m), 7.32-7.24(2H, m), 7.07-7.02(2H, m), 6.97-6.87(2H, m), 4.17(2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 4.08(2H, s), 3.92(2H, t, $J=4.1\text{Hz}$), 3.37(1H, brs), 2.87(6H, s).

MS(ES) m/z :416 ($M + H$) $^+$ 。

(實施例 44)*N*-[5-(3,5-二氯苄基)-噻唑-2-基]-4-二甲胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺(化合物編號 10-145)

仿實施例(1f)之方法，由實施例(41d)所得 4-二甲胺基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸(154mg)和實施例(17b)所得 5-(3,5-二氯-苄基)-噻唑-2-基胺(126mg)，得醯胺體。將此醯胺體以 1N 鹽酸脫保護，得標題化合物 69mg(31%)灰白色非晶質。

^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6): δ (ppm)=12.3(1H, brs), 7.66(2H, brs), 7.50(1H, brs), 7.39(2H, brs), 7.37(1H, brs), 6.89(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 4.88(1H, brs), 4.15(2H, brs), 4.10(2H, brs), 4.10(2H, brs), 2.86(6H, brs).

MS(ES) m/z :467 ($M + H$) $^+$ 。

(實施例 45)4-二乙胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-*N*-[5-(3-三氟甲基苄基)-噻唑-2-基]-苄醯胺(化合物編號 10-86)

(45a)4-二乙胺基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸甲酯

仿實施例(41c)之方法，由實施例(41b)所得 4-胺基-3-[2-(

四氫 - 吡喃 - 2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸甲酯 (1.09 g)，得標題化合物 543 mg (42%) 黃色油。

MS(ES) m/z : 352 (M + H)⁺.

(45b) 4-二乙胺基 - 3-[2-(四氫 - 吡喃 - 2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸

仿實施例 (1e) 之方法，由實施例 (45a) 所得 4-二乙胺基 - 3-[2-(四氫 - 吡喃 - 2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸甲酯 (543 mg)，得標題化合物 503 mg (96%) 白色固體。

MS(ES) m/z : 338 (M + H)⁺.

(45c) 4-二乙胺基 - 3-(2-羥基 - 乙氧基)-*N*-[5-(3-三氟甲基苄基)-噻唑 - 2-基]-苄醯胺

仿實施例 (1f) 之方法，由實施例 (45b) 所得 4-二乙胺基 - 3-[2-(四氫 - 吡喃 - 2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸 (112 mg) 和實施例 (1b) 所得 5-(3-三氟甲基 - 苄基)-噻唑 - 2-基胺 (77.9 mg)，得醯胺體。將此醯胺體以 1N 鹽酸脫保護，得標題化合物 69.4 mg (47%) 白色固體。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 12.3 (1H, s), 7.68-7.56 (6H, m), 7.35 (1H, s), 6.87 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 4.82 (1H, t, *J* = 5.3 Hz), 4.24 (2H, s), 4.08 (2H, t, *J* = 5.2 Hz), 3.78 (2H, q, *J* = 5.3 Hz), 3.29 (4H, m), 1.04 (6H, t, *J* = 7.1 Hz).

MS(ES) m/z : 494 (M + H)⁺.

熔點: 126-128 °C。

(實施例 46) *N*-[5-(3-氯 - 苄基)-噻唑 - 2-基]-4-二乙胺基 - 3-(2-羥基 - 乙氧基)-苄醯胺 (化合物編號 10-56)

仿實施例 (1f) 之方法，由實施例 (45b) 所得 4-二乙胺基 - 3-

[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸(126mg)和實施例(12b)所得 5-(3-氯-苄基)-噻唑-2-基胺(75mg)，得醯胺體。將此醯胺體以 1N 鹽酸脫保護，得標題化合物 30mg(19%)白色固體。

$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta$ (ppm)=10.4(1H, brs), 7.57(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.51(1H, dd, $J=8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.24-7.23(3H, m), 7.14(1H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 7.07(1H, s), 6.96(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 4.19(2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 4.06(2H, s), 3.83-3.80(2H, m), 3.29(4H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.29(1H, s), 1.11(6H, t, $J=7.0\text{Hz}$).

MS(ESI) m/z :460 ($M + H$) $^+$.

熔點:130-132 °C。

(實施例 47)4-二乙胺基-*N*-[5-(3,5-二氟苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺(化合物編號 10-116)

仿實施例(1f)之方法，由實施例(45b)所得 4-二乙胺基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸(126mg)和實施例(19b)所得 5-(3,5-二氟-苄基)-噻唑-2-基胺(84mg)，得醯胺體。將此醯胺體以 1N 鹽酸脫保護，得標題化合物 33mg(19%)白色固體。

$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta$ (ppm)=10.2(1H, brs), 7.57(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.51(1H, dd, $J=8.2, 1.9\text{Hz}$), 7.11(1H, s), 6.97(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.78-6.76(2H, m), 6.71-6.67(1H, m), 4.20(2H, t, $J=4.7\text{Hz}$), 4.07(2H, s), 3.84-3.81(2H, m), 3.29(4H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.29(1H, s), 1.12(6H, t, $J=7.0\text{Hz}$).

MS(ESI) m/z :462 ($M + H$) $^+$.

熔點:146-148 °C。

(實施例 48)3-(2-羥基-乙氧基)-4-嗎啉-4-基-N-[5-(3-三氟甲基苄基)-噻唑-2-基]-苄醯胺(化合物編號 10-90)

(48a)4-嗎啉-4-基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸甲酯

由實施例(41b)所得 4-胺基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸甲酯(457mg)和 1-溴-2-(2-溴-乙氧基)-乙烷(0.23mL)，得標題化合物 37mg(10%)無色油。

MS(ESI) m/z:366 (M + H)⁺.

(48b)4-嗎啉-4-基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸

仿實施例(1e)之方法，由實施例(48a)所得 4-嗎啉-4-基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸甲酯(37mg)，得標題化合物 35mg(97%)灰白色固體。

MS(ESI) m/z:352 (M + H)⁺.

(48c)3-(2-羥基-乙氧基)-4-嗎啉-4-基-N-[5-(3-三氟甲基苄基)-噻唑-2-基]-苄醯胺

仿實施例(1f)之方法，由實施例(48b)所得 4-嗎啉-4-基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸(35mg)、實施例(1b)所得 5-(3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基胺(29mg)，得醯胺體 20mg(29%)。將此醯胺體以 1N 鹽酸脫保護，得標題化合物 7.9mg(47%)白色固體。

¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ (ppm)=10.0(1H, brs), 7.52-7.49(4H, m), 7.45-7.44(2H, m), 7.14(1H, s), 6.95(1H, d, J=8.2Hz), 4.21(2H, t, J=4.5Hz), 4.16(2H, s), 3.90-3.88(2H,

m), 3.85(4H, t, J=4.7Hz), 3.26(1H, brs), 3.16(4H, t, J=4.7Hz).

MS(ESI) m/z:508 (M + H)⁺.

熔點:150-151 °C。

(實施例 49)4-乙胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-N-[5-(3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基]-苄醯胺(化合物編號 10-83)

(49a)4-乙胺基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸甲酯

仿實施例(41c)之方法，由實施例(41b)所得 4-胺基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸甲酯(4.45g)和乙醛(6.50mL)，得標題化合物 3.19g(64%)無色油。

MS(ESI) m/z:324 (M + H)⁺.

(49b)4-乙胺基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸

仿實施例(1e)之方法，由實施例(49a)所得 4-二乙胺基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸甲酯(514mg)，得標題化合物 385mg(78%)灰白色固體。

MS(ESI) m/z:310 (M + H)⁺.

(49c)4-乙胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-N-[5-(3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基]-苄醯胺

仿實施例(1f)之方法，由實施例(49b)所得 4-乙胺基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸(114mg)、和實施例(1b)所得 5-(3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基胺(95mg)，得醯胺體 122mg(60%)。將此醯胺體以 1N 鹽酸脫保護，得標題化合物 62mg(61%)白色固體。

^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)=12.1(1H, s), 7.67-7.56(6H, m), 7.32(1H, s), 6.58(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 5.78(1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 4.98(1H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 4.23(2H, s), 4.03(2H, t, $J=4.7\text{Hz}$), 3.79-3.75(2H, m), 3.24-3.17(2H, m), 1.19(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$).

MS(ESI) m/z :466 ($M + H$) $^+$.

熔點:194-197 $^{\circ}\text{C}$ 。

(實施例 50)*N*-[5-(3-氯-苄基)-噻唑-2-基]-4-乙胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺(化合物編號 10-53)

仿實施例(1f)之方法，由實施例(49b)所得 4-乙胺基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸(89mg)、和實施例(12b)所得之 5-(3-氯-苄基)-噻唑-2-基胺(65mg)，得醯胺體 60mg(40%)。將此醯胺體以 1N 鹽酸脫保護，得標題化合物 28mg(56%)白色固體。

^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)=12.1(1H, s), 7.67(1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.57(1H, s), 7.40-7.35(2H, m), 7.32-7.27(3H, m), 6.60(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 5.79(1H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 4.99(1H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 4.14(2H, s), 4.05(2H, t, $J=4.7\text{Hz}$), 3.78(2H, t, $J=4.7\text{Hz}$), 3.26-3.19(2H, m), 1.21(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$).

MS(ESI) m/z :432 ($M + H$) $^+$.

熔點:177-179 $^{\circ}\text{C}$ 。

(實施例 51)*N*-[5-(3,5-二氯-苄基)-噻唑-2-基]-4-乙胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺(化合物編號 10-143)

仿實施例(1f)之方法，由實施例(49b)所得 4-乙胺基-3-[2-(

四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸(87mg)、和實施例(17b)所得之 5-(3,5-二氯-苄基)-噻唑-2-基胺(73mg), 得醯胺體 34mg(30%)。將此醯胺體以 1N 鹽酸脫保護, 得標題化合物 26mg(89%)白色固體。

^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)=12.1(1H, s), 7.65(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.55(1H, s), 7.48(1H, s), 7.38(2H, s), 7.33(1H, s), 6.58(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 5.79(1H, brs), 4.98(1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 4.14(2H, s), 4.03(2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 3.77-3.76(2H, m), 3.23-3.18(2H, m), 1.19(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$).

MS(ESI) m/z :466 ($M + H$) $^+$.

熔點:173-175 $^{\circ}\text{C}$ 。

(實施例 52)*N*-[5-(3,5-二氟-苄基)-噻唑-2-基]-4-乙胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺(化合物編號 10-113)

仿實施例(1f)之方法, 由實施例(49b)所得 4-乙胺基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸(88mg)、實施例(19b)所得之 5-(3,5-二氟-苄基)-噻唑-2-基胺(65mg), 得醯胺體 45mg(27%)。將此醯胺體以 1N 鹽酸脫保護, 得標題化合物 21mg(56%)白色固體。

^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ (ppm)=12.1(1H, s), 7.65(1H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 7.28(1H, s), 7.56(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.12-7.07(1H, m), 7.03(2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 6.58(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 5.71(1H, brs), 4.98(1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 4.12(2H, s), 4.03(2H, t, $J=4.7\text{Hz}$), 3.78-3.75(2H, m), 3.23-3.17(2H, m), 1.19(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$).

MS(ESI) m/z :434 (M + H)⁺. 熔點:168-170 °C。

(實施例 53)4-乙胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-*N*-[5-(3-三氟甲基-苄基)-噻二唑-2-基]-苄醯胺(化合物編號 11-83)

仿實施例(1f)之方法，由實施例(49b)所得 4-乙胺基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸(118mg)、和實施例(5a)所得 5-(3-三氟甲基-苄基)-噻二唑-2-基胺(99mg)，得醯胺體 147mg(70%)。將此醯胺體以 1N 鹽酸脫保護，得標題化合物 18mg(14%)白色固體。

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ (ppm)=12.5(1H, s), 7.77(1H, s), 7.70-7.66(3H, m), 7.62(1H, d, J=7.5Hz), 7.58(1H, s), 6.60(1H, d, J=8.6Hz), 5.89(1H, brs), 5.01(1H, t, J=6.2Hz), 4.50(2H, s), 4.03(2H, t, J=4.5Hz), 3.79-3.75(2H, m), 3.23-3.19(2H, m), 1.19(3H, t, J=7.1Hz).

MS(ESI) m/z :467 (M + H)⁺.

熔點:210-211 °C。

(實施例 54)4-乙醯胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-*N*-[5-(3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基]-苄醯胺(化合物編號 10-88)

(54a)4-乙醯胺基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸甲酯

於實施例(41b)所得 4-胺基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸甲酯(405mg)之四氫吡喃(10mL)溶液室溫添加三乙胺(0.57mL)和乙酸酐(0.14mL)。反應混合物於室溫攪拌 1.5 小時，加熱為 60°C。邊加三乙胺和乙酸酐，邊於 60°C 加熱至反應終了。反應終了後，將反應混合物濃縮，以乙

酸乙酯稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液、水、和飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥而濃縮。殘渣物以層析(己烷/乙酸乙酯)精製，得標題化合物 220mg(48%)無色油。

MS(ESI) m/z :336 (M - H)⁺.

(54b)4-乙醯胺基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸

仿實施例(1e)之方法，由實施例(54a)所得 4-乙醯胺基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸甲酯(220mg)，得標題化合物，定量的無色油。

MS(ESI) m/z :322 (M - H)⁺.

(54c)4-乙醯胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-*N*-[5-(3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基]-苄醯胺

仿實施例(1f)之方法，由實施例(54b)所得 4-乙醯胺基-3-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-苯甲酸(120mg)、實施例(1b)所得 5-(3-三氟甲基-苄基)-噻唑-2-基胺(96mg)，得醯胺體 200 mg(93%)。將此醯胺體以 1N 鹽酸脫保護，得標題化合物 41mg(25%)白色固體。

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ (ppm)=12.5(1H, s), 9.22(1H, s), 8.28(1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.77(1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.69-7.66(2H, m), 7.64-7.57(3H, m), 7.38(1H, s), 5.12(1H, t, $J=6.1$ Hz), 4.25(2H, s), 4.14(2H, t, $J=4.7$ Hz), 3.82-3.79(2H, m), 2.17(3H, s).

MS(ESI) m/z :480 (M + H)⁺.

熔點:177-179 °C。

(試驗例 1)

(1)人型硬脂醯基 CoA 去飽和酶表現載體

以人型硬脂醯基 CoA 去飽和酶之 cDNA 克隆 (OriGene 公司, AB-1323 D07) 為模板, 用上流引子 (t 三酸甘油酯 gatccggcccact 三酸甘油酯 c 三酸甘油酯 caggacg) 及下流引子 (ttaagcttcagccactct 三酸甘油酯 tagtttcc) 依 PCR 法增幅, 反應產物以限制酵素 BamHI、HindIII 處理後, 插入哺乳動物細胞表現載體 pCMV-Tag2A (Stratagene 公司) 之 BamHI、HindIII 部位。於大腸菌細胞內轉形, 當作質體精製。決定插入之 DNA 片段及插入部位附近之 DNA 序列, 確認持有人型硬脂醯基 CoA 去飽和酶之序列而以正確翻譯框插入, 作為人型硬脂醯基 CoA 去飽和酶表現載體。

(2)人型硬脂醯基 CoA 去飽和酶酵素劃份之調製

HEK293 細胞以含有 10% 牛胎血清之高葡萄糖 DMEM, 37°C, 5% 二氧化碳氣之培養器維持。細胞用 Lipofectamine 2000 (Invitrogen 公司), 依製品添附之說明書以人型硬脂醯基 CoA 去飽和酶表達載體來形質移入。48 小時後, 以 PBS 洗淨細胞, 由培養皿回收, 以勻化機來破碎。將細胞破碎液於 4°C, 700g, 離心 10 分後, 將上清更於 4°C, 165,000g, 離心 60 分。所得沈澱物以 0.25M 蔗糖、1mM EDTA、10mM Tris pH7.4 懸浮, 作為人型硬脂醯基 CoA 去飽和酶酵素劃份懸浮液。

(3)硬脂醯基 CoA 去飽和酶活性之檢定

依文獻 (Bioc. Phar. 1998; 55, 1045-58) 記載之方法, 於硬脂醯基 CoA 去飽和酶酵素劃份懸浮液 (蛋白濃度 250

$\mu\text{g/ml}$) $10\mu\text{l}$ 添加溶解於 DMSO 之試驗化合物 $1\mu\text{l}$ ，於 37°C 前培養 10 分後，添加混合 250mM 蔗糖、150mM 氯化鉀、40mM 氯化鈉、100mM 磷酸鈉，pH7.4、1mM ATP、1.5mM 還原麩胱甘肽、0.06mM 還原 CoA、0.33mM 菸鹼醯胺、5mM 氯化鈉、1mM NADH、 $0.01\mu\text{Ci}$ [1- ^{14}C] 硬脂酸之反應液，於 37°C 反應 1 小時。於反應混合物加含 10% 氫氧化鉀之甲醇 50 μl 來停止反應，更於 80°C 熱處理 30 分。反應液回復室溫後，添加 5N 鹽酸 15 μl 、乙酸乙酯 100 μl ，攪拌混合，離心來分離水層，有機層由上層之有機層回收 30 μl ，通入含 10% 硝酸銀矽膠之薄層層析，以展開溶劑(氯仿:甲醇:乙酸乙酯:水=90:8:1:0.8)展開。展開後，風乾而以 BAS2500 影像分析機定量硬脂酸、油酸之放射活性，以由硬脂酸至油酸之變換率為硬酯醯基 CoA 去飽和酶活性之指標。

以化合物無添加時之硬酯醯基 CoA 去飽和酶活性為 100%，由添加試驗化合物 $1\mu\text{M}$ 時之硬酯醯基 CoA 去飽和酶活性算出抑制率。

實施例 1、2、3、4、5、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53 及 54 之化合物於試驗化合物濃度 $1\mu\text{M}$ 呈示 50% 以上抑制率。

由上述結果得知，本發明之化合物具有優異 SCD 抑制作

用，作為肥胖、肥胖症、高脂血症、高三酸甘油酯血症、脂質代謝異常疾病、糖尿病、動脈硬化症、脂肪肝、非醇性脂肪性肝炎或肥胖起因之高脂血症、高三酸甘油酯血症、脂質代謝異常疾病、糖尿病、動脈硬化症、或高血壓症等治療劑及/或預防劑有用。

製劑例 1:膠囊劑

實施例 1 或 50 之化合物	50 mg
乳糖	128 mg
玉米澱粉	70 mg
硬脂酸鎂	2 mg

250 mg

混合上述處方之粉末，通過 60 篩孔之篩後，將此粉末裝入 250mg 之明膠膠囊，作成膠囊劑。

製劑例 2:錠劑

實施例 1 或 50 之化合物	50 mg
乳糖	126 mg
玉米澱粉	3 mg
硬脂酸鎂	1 mg

200 mg

混合上述處方之粉末，用玉米澱粉糊來造粒，乾燥後，以打錠機打錠，作成 1 錠 200mg 之錠劑。此錠劑必要時可施加糖衣。

[產業上之利用可能性]

本發明之式(I)醯胺衍生物或其藥理容許鹽具有優異 SCD 抑制作用，可作為溫血動物(尤其人)用之肥胖、肥胖症、高脂血症、高三酸甘油酯血症、脂質代謝異常疾病、胰島素抵抗性症候群、耐糖能力異常、糖尿病、糖尿病併發症、白內障、妊娠糖尿病、多囊泡卵巢症候群、動脈硬化症、粥樣性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、脂肪肝、非醇性脂肪性肝炎、或肥胖起因之高脂血症、高三酸甘油酯血症、脂質代謝異常疾病、胰島素抵抗性症候群、耐糖能力異常、糖尿病、糖尿病併發症、白內障、妊娠糖尿病、多囊泡卵巢症候群、動脈硬化症、粥樣性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、高血壓症、腦血管障害、冠狀動脈疾病、脂肪肝、呼吸異常、腰痛、變形性膝關節症、痛風、或膽石症，宜肥胖、肥胖症、高脂血症、高三酸甘油酯血症、脂質代謝異常疾病、糖尿病、動脈硬化症、脂肪肝、非醇性脂肪性肝炎、或肥胖起因之高脂血症、高三酸甘油酯血症、脂質代謝異常疾病、糖尿病、動脈硬化症、或高血壓症，尤宜肥胖、肥胖症、高脂血症、高三酸甘油酯血症、糖尿病、脂肪肝或非醇性脂肪性肝炎之治療劑及/或預防劑(尤其治療劑)有用。

【圖式簡單說明】

無。

【主要元件符號說明】

無。

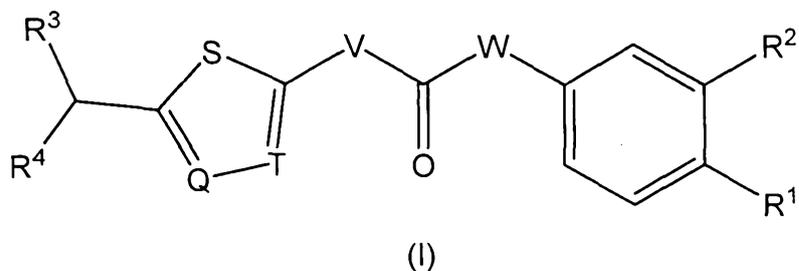
五、中文發明摘要：

【 課題 】

本發明為有關具有優異 SCD 抑制作用之醯胺衍生物或其藥理容許鹽。

【 解決手段 】

如下式 (I) 醯胺衍生物或其藥理容許鹽



[式中

R^1 為羥基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_6 羥烷氧基等； R^2 為羥基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_6 羥烷氧基等； R^3 為氫原子等； R^4 為可有由取代基群 A 選擇之基獨立 1 至 5 個取代之 C_6-C_{10} 芳基等；V 為式 -NH- 基或單鍵；W 為式 -NH- 基或單鍵；T 為式 $=C(R^5)$ - 基或氮原子；Q 為式 $=C(R^6)$ - 基或氮原子]。

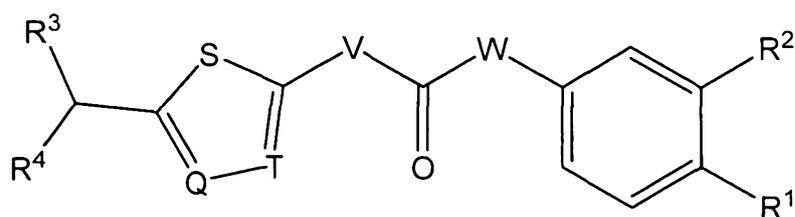
六、英文發明摘要：

[subject]

The present invention concerns amide derivatives or the pharmaceutically acceptable salts thereof which have an excellent SCD(stearoyl CoA desaturase) inhibiting action.

[solution]

The present invention provides amide derivatives of the following formula (I):

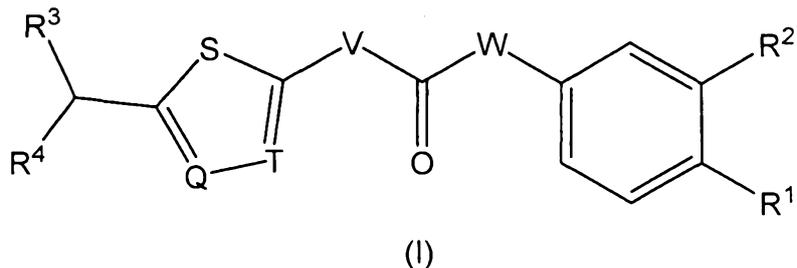


(I)

[wherein, R¹ represents a hydroxyl group, C₁-C₆ alkoxy group, a hydroxylC₁-C₆ alkoxy group etc.; R² represents a hydroxyl group, C₁-C₆ alkoxy group, a hydroxylC₁-C₆ alkoxy group etc.; R³ represents a hydrogen atom etc.; R⁴ represents a C₆-C₁₀ aryl group which may be independently substituted with 1 to 5 groups selected from substituents A etc.; V represents a group of the formula -NH- or a single bond; W represents a group of the formula -NH- or a single bond; T represents a group of the formula =C(R⁵)- or a nitrogen atom; Q represents a group of the formula =C(R⁵)- or a nitrogen atom], or the pharmaceutically acceptable salts thereof.

十、申請專利範圍：

1. 一種如下式 (I) 醯胺衍生物或其藥理容許鹽，



[式中

R^1 為羥基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_6 羥烷氧基、(C_1-C_6 烷氧基)-(C_1-C_6 烷氧基)基、二-(C_1-C_6 烷基)胺基-(C_1-C_6 烷氧基)基、有 4-嗎啉基 1 取代之 C_1-C_6 烷氧基、(C_1-C_6 烷硫基)-(C_1-C_6 烷氧基)基、(C_1-C_6 烷亞磺醯基)-(C_1-C_6 烷氧基)基、(C_1-C_6 烷磺醯基)-(C_1-C_6 烷氧基)基、胺基、單- C_1-C_6 烷胺基、二-(C_1-C_6 烷基)胺基、單- C_2-C_7 烷羰胺基或 4-嗎啉基，

R^2 為羥基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_6 羥烷氧基、(C_1-C_6 烷氧基)-(C_1-C_6 烷氧基)基或二-(C_1-C_6 烷基)胺基-(C_1-C_6 烷氧基)基，

R^1 和 R^2 不同時為羥基或 C_1-C_6 烷氧基，

R^3 為氫原子、鹵原子、 C_1-C_6 烷基或羥基，

R^4 為可有由取代基群 A 選擇之基獨立 1 至 5 個取代之 C_6-C_{10} 芳基或可有由取代基群 A 選擇之基獨立 1 至 3 個取代之雜環基，

V 為式 -NH- 之基或單鍵，

W 為式 -NH- 之基或單鍵，

V 和 W 不同時為式 -NH- 之基或單鍵，

T 為式 =C(R⁵)-之基或氮原子，

R⁵ 為氫原子、鹵原子或 C₁-C₆ 烷基，

Q 為式 =C(R⁶)-之基或氮原子，

R⁶ 為氫原子、鹵原子或 C₁-C₆ 烷基，

取代基群 A 為由鹵原子、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵化烷基、C₁-C₆ 羥烷基、(C₁-C₆ 烷氧基)-(C₁-C₆ 烷基)基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 鹵化烷氧基、C₁-C₆ 烷硫基、羧基、C₂-C₇ 烷羧基、C₂-C₇ 烷氧羧基、硝基、胺基、單-C₂-C₇ 烷羧胺基、單-C₁-C₆ 烷胺基、二-(C₁-C₆ 烷基)胺基、氰基、羥基及胺甲醯基而成之群]。

2. 如申請專利範圍第 1 項之醯胺衍生物或其藥理容許鹽，其中 R¹ 為 C₁-C₆ 烷氧基、單-C₁-C₆ 烷胺基、二-(C₁-C₆ 烷基)胺基或 4-嗎啉基。
3. 如申請專利範圍第 1 項之醯胺衍生物或其藥理容許鹽，其中 R¹ 為甲氧基、乙氧基、乙胺基、二甲胺基、二乙胺基或 4-嗎啉基。
4. 如申請專利範圍第 1 項之醯胺衍生物或其藥理容許鹽，其中 R¹ 為乙胺基、二甲胺基、二乙胺基或 4-嗎啉基。
5. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之醯胺衍生物或其藥理容許鹽，其中 R² 為 C₁-C₆ 烷氧基或 C₂-C₆ 羥烷基。
6. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之醯胺衍生物或其藥理容許鹽，其中 R² 為 2-羥乙氧基。
7. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之醯胺衍生物或其

- 藥理容許鹽，其中 R^3 為氫原子。
8. 如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之醯胺衍生物或其藥理容許鹽，其中 R^4 為由(鹵原子、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵化烷基及 C_1-C_6 鹵化烷氧基)選擇之基獨立 1 至 3 個取代之苯基。
9. 如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之醯胺衍生物或其藥理容許鹽，其中 R^4 為由(氟原子、氯原子及三氟甲基)選擇之基獨立 1 或 2 個取代之苯基。
10. 如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之醯胺衍生物或其藥理容許鹽，其中 R^4 為 3-氟苯基、3-氯苯基、3-三氟甲基苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3-氯-4-氟苯基、4-氟-3-三氟甲基苯基、3,5-二氯苯基或 3,5-二-三氟甲基苯基。
11. 如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項之醯胺衍生物或其藥理容許鹽，其中 V 為式 -NH- 之基、W 為單鍵。
12. 如申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項之醯胺衍生物或其藥理容許鹽，其中 T 為氮原子，Q 為式 =CH- 之基。
13. 如申請專利範圍第 1 項之醯胺衍生物或其藥理容許鹽，其中式 (I) 之化合物為：
- N -[5-(3-氯-苄基)-噻唑-2-基]-4-乙胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺、
- N -[5-(3-氯-苄基)-噻唑-2-基]-4-二乙胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺、
- 4-乙胺基-3-(2-羥基-乙氧基)- N -[5-(3-三氟甲基-苄基

)-噻唑-2-基]-苄醯胺、

4-二乙胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-*N*-[5-(3-三氟甲基苄基)-噻唑-2-基]-苄醯胺、

N-[5-(3,5-二氟-苄基)-噻唑-2-基]-4-乙胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺、

4-二乙胺基-*N*-[5-(3,5-二氟苄基)-噻唑-2-基]-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺、或

N-[5-(3,5-二氯-苄基)-噻唑-2-基]-4-乙胺基-3-(2-羥基-乙氧基)-苄醯胺。

14. 一種硬酯醯基 CoA 去飽和酶抑制劑，內含如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之醯胺衍生物或其藥理容許鹽為有效成分。
15. 一種醫藥組成物，內含如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之醯胺衍生物或其藥理容許鹽為有效成分。
16. 如申請專利範圍第 15 項之醫藥組成物，用以抑制硬酯醯基 CoA 去飽和酶。
17. 如申請專利範圍第 15 項之醫藥組成物，用以治療及/或預防硬酯醯基 CoA 去飽和酶活性亢進起因之疾病。
18. 如申請專利範圍第 15 項之醫藥組成物，用以治療及/或預防肥胖、肥胖症、高脂血症、高三酸甘油酯血症、脂質代謝異常疾病、胰島素抵抗性症候群、耐糖能力異常、糖尿病、糖尿病併發症、白內障、妊娠糖尿病、多囊胞卵巢症候群、動脈硬化症、粥樣性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、脂肪肝或非醇性脂肪性肝炎。

- 19.如申請專利範圍第 15 項之醫藥組成物，用以治療及/或預防肥胖起因之下述疾病：高脂血症、高三酸甘油酯血症、脂質代謝異常疾病、胰島素抵抗性症候群、耐糖能力異常、糖尿病、糖尿病併發症、白內障、妊娠糖尿病、多囊胞卵巢症候群、動脈硬化症、粥樣性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、高血壓症、腦血管障害、冠狀動脈疾病、脂肪肝、呼吸異常、腰痛、變形性膝關節症、痛風或膽石症。
- 20.如申請專利範圍第 15 項之醫藥組成物，用以治療及/或預防糖尿病。
- 21.一種使用，其係使用如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之醯胺衍生物或其藥理容許鹽來製造醫藥組成物。
- 22.如申請專利範圍第 21 項之使用，其中醫藥組成物為抑制硬脂醯基 CoA 去飽和酶之組成物。
- 23.如申請專利範圍第 21 項之使用，其中醫藥組成物為治療及/或預防肥胖、肥胖症、高脂血症、高三酸甘油酯血症、脂質代謝異常疾病、胰島素抵抗性症候群、耐糖能力異常、糖尿病、糖尿病併發症、白內障、妊娠糖尿病、多囊胞卵巢症候群、動脈硬化症、粥樣性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、脂肪肝或非醇性脂肪性肝炎之組成物。
- 24.如申請專利範圍第 21 項之使用，其中醫藥組成物為治療及/或預防肥胖起因之下述疾病：高脂血症、高三酸甘油酯血症、脂質代謝異常疾病、胰島素抵抗性症候群、

耐糖能力異常、糖尿病、糖尿病併發症、白內障、妊娠糖尿病、多囊胞卵巢症候群、動脈硬化症、粥樣性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、高血壓症、腦血管障害、冠狀動脈疾病、脂肪肝、呼吸異常、腰痛、變形性膝關節症、痛風或膽石症。

25. 如申請專利範圍第 21 項之使用，其中醫藥組成物為治療及/或預防糖尿病之組成物。

26. 一種硬脂酰基 CoA 去飽和酶抑制方法，其係將如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之酰胺衍生物或其藥理容許鹽之藥理有效量投與溫血動物。

27. 一種疾病之治療及/或預防方法，其係將如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之酰胺衍生物或其藥理容許鹽之藥理的有效量投與溫血動物。

28. 如申請專利範圍第 27 項之方法，其中疾病為肥胖、肥胖症、高脂血症、高三酸甘油酯血症、脂質代謝異常疾病、胰島素抵抗性症候群、耐糖能力異常、糖尿病、糖尿病併發症、白內障、妊娠糖尿病、多囊胞卵巢症候群、動脈硬化症、粥樣性動脈硬化症、糖尿病性動脈硬化症、脂肪肝或非醇性脂肪性肝炎。

29. 如申請專利範圍第 27 項之方法，其中疾病為肥胖起因之下述疾病：高脂血症、高三酸甘油酯血症、脂質代謝異常疾病、胰島素抵抗性症候群、耐糖能力異常、糖尿病、糖尿病併發症、白內障、妊娠糖尿病、多囊胞卵巢症候群、動脈硬化症、粥樣性動脈硬化症、糖尿病性

動脈硬化症、高血壓症、腦血管障害、冠狀動脈疾病、
脂肪肝、呼吸異常、腰痛、變形性膝關節症、痛風或膽
石症。

30.如申請專利範圍第 27 項之方法，其中疾病為糖尿病。

31.如申請專利範圍第 26 至 30 項中任一項之方法，其中溫
血動物為人。

七、指定代表圖：

- (一) 本案指定代表圖為：無。
- (二) 本代表圖之元件代表符號簡單說明
無。

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

