

發明專利說明書

200402291

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92115270

※申請日期：92年06月05日

※IPC分類：A61K31/165
A61K31/33

壹、發明名稱：

(中) 抗過敏症藥

(外) 抗アレルギー薬

貳、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 醫藥分子設計研究所股份有限公司

(外) 株式会社医薬分子設計研究所

代表人：(中) 1. 板井昭子

(外)

地 址：(中) 日本國東京都文京區本郷五丁目二四番五號 角川本郷大樓四樓

(外) 日本国東京都文京区本郷5丁目24番5号 角川本郷ビル4F

國籍：(中英) 日本 JAPAN

參、發明人：(共 2 人)

1. 姓名：(中) 武藤進

(外) 武藤進

地 址：(中) 日本國東京都小金井市緑町一六七美普羅公寓B二〇二

(外) 日本国東京都小金井市緑町1-6-7メイプルコーポB202

2. 姓名：(中) 板井昭子

(外) 板井昭子

地 址：(中) 日本國東京都文京區本郷五一六六

(外)

肆、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本 ; 2002/06/06 ; 2002-165148 ☒ 有主張優先權

發明專利說明書

200402291

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92115270

※申請日期：92年06月05日

※IPC分類：A61K31/165 ;
A61K31/33

壹、發明名稱：

(中) 抗過敏症藥

(外) 抗アレルギー薬

貳、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 醫藥分子設計研究所股份有限公司

(外) 株式会社医薬分子設計研究所

代表人：(中) 1. 板井昭子

(外)

地 址：(中) 日本國東京都文京區本郷五丁目二四番五號 角川本郷大樓四樓

(外) 日本国東京都文京区本郷5丁目24番5号 角川本郷ビル4F

國籍：(中英) 日本 JAPAN

參、發明人：(共 2 人)

1. 姓名：(中) 武藤進

(外) 武藤進

地 址：(中) 日本國東京都小金井市緑町一六七美普羅公寓B二〇二

(外) 日本国東京都小金井市緑町1-6-7メイプルコーポB202

2. 姓名：(中) 板井昭子

(外) 板井昭子

地 址：(中) 日本國東京都文京區本郷五一六六

(外)

肆、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本 ; 2002/06/06 ; 2002-165148 ☒ 有主張優先權

(1)

玖、發明說明**【發明所屬之技術領域】**

本發明係有關對預防及/或治療花粉症、支氣管氣喘、異位性皮膚炎、蕁麻疹等過敏性之疾病及子宮內膜症、子宮肌瘤有效之醫藥。

【先前技術】

過敏性疾病係被了解因侵入體內之抗原刺激而產生 IgE、自受到 IgE 複合體刺激的汚化肥大細胞，藉由去顆粒作用而釋放出各種發炎症性胞激素或組織胺、白三烯素等化學介體，藉此等引起氣道之收縮或血管透過性之亢進、皮膚或支氣管等之發炎者。所以對抗過敏藥係以可抑制 I 型過敏反應與其續發之過敏性發炎症之藥劑，尤其以可抑制自肥大細胞生成游離之藥劑、或對其作用具拮抗之藥劑為中心者。現今被使用之抗過敏劑有類固醇、抗組織胺劑、抑制或阻斷介體游離之藥劑等。類固醇係非常有效之藥劑，但副作用上有問題、抗組織胺劑係對應療法用者無法連到治本的治療，介體游離抑制劑或阻斷劑雖被認為高有效性者，但並非速效性者，有些還具有中樞性之副作用，所以現今傳統之抗過敏症劑均未必能令人滿意。

近年來子宮內膜症有逐漸增加之傾向，現今已被認為有 10~14% 女性罹患此病，生理期或性交時會帶來劇痛等病人不但會導致降低生活品質，做為不孕症之原因亦受到矚目。現在治療上有使用荷爾蒙劑之偽閉經療法被採用，

(2)

惟不但其副作用極強、長期投予常有招到骨質疏鬆症之虞，所以現今還沒有安全且高有效性之治療藥或治療方法出現。

近年來已有人發現子宮內膜症之病變都有明顯之肥大細胞以高密度存在（「American Journal of Reproductive Immunology (New York: 1998)」，（丹麥），1998年，第40卷，第4號，p. 291-294），且該肥大細胞會活化而引起去顆粒作用（「日經 medical」，2002年，第415號，p.28；「Fertility and sterility」（美國），2002年，第78卷，第4號，p.782~786）。更由對子宮內膜症實驗鼠投予具有抗過敏作用之白三烯素拮抗藥，發現可顯著抑制肥滿細胞之浸潤及病變為主體之間質增生（Nikkei Medical，2002年，415號，p.28）；Fertility and sterility，（美國2002年，第78卷，第4號，p.782~786），表示子宮內膜症與過敏症有極大關連。

所以可以強力抑制肥大細胞之活化，可做為過敏性症根本治療藥之抗過敏症藥係可成為子宮內膜症之有效治療藥者。

由於子宮內膜症病人之45%係罹患子宮肌瘤症，所以同樣亦可表示與子宮內膜症一樣與過敏症有相關連。所以可以成為根據治療過敏性症之治療藥的抗過敏性症藥係做為子宮肌瘤之治療有用的可能性亦極高。

另一方面 N-苯基抑醯胺衍生物在美國專利第4358443號說明書中係揭示做為植物成長阻礙劑做為醫藥

(3)

係在歐洲專利第 0221211 號說明書，特開昭 62-99329 號公報，及美國專利第 6117859 號說明書中揭示可做為抗發炎劑。又，國際公開第 99/65499 號文獻，國際公開第 02/49632 號文獻，及國際公開第 02/076918 號文獻中係做為 NF- κ B 阻斷劑，在國際公開第 02/051397 號文獻中則做為胞激素產生抑制劑被揭示。

【發明內容】

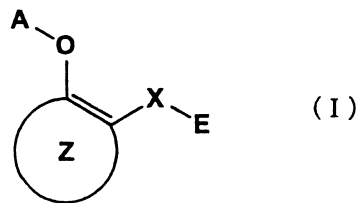
本發明係以提供可抑制過敏性反應，以根本預防及/或治療過敏性之醫藥為課題者。本發明等係為解決上述課題，針對通常被稱為毒性低之柳醯胺衍生物的抗過敏性作用深入研究，結果發現 N-取代柳醯胺衍生物，尤其 N-芳基柳醯胺衍生物，尤其苯胺部份之 2, 5 位或 3, 5 位被取代之 N-苯基柳醯胺衍生物、噻唑環之 4, 5 位被取代之 N-噻唑-2-基柳醯胺衍生物，對被活化之肥大細胞的增殖抑制作用，抑制因抗原與 IgE 刺激而自肥大細胞去顆粒的作用、及抑制自被活化之 B 細胞產生 IgE 的作用具有極優異之活性，可以根本預防及/或治療過敏性症。又，對於其類似體之羥基芳基衍生物亦進行檢討，遂而完成了本發明。

即，本發明係

(1) 提供含以下式 (I) 所示化合物及藥理學上可被容許之鹽，以及其水合物及此等之媒合物所成群選出之物質做為有效成份的預防及/或治療過敏性疾病及/或子宮內

(4)

膜症及/或子宮肌瘤用之醫藥者。



(式中，

X 示主鏈之原子數為 2 至 5 的連結基 (該連結基亦可具有取代基，

A 示氫原子或乙醯基，

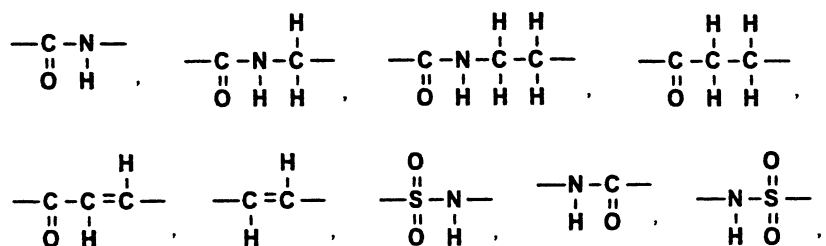
E 示可具有取代基之芳基或可具有取代基之雜芳基，

環 Z 示式 $-O-A$ (式中 A 係與上述定義相同) 及式 $-X-E$ (式中 X 及 E 係與上述定義相同) 所示基以外，更可為具有取代基之芳烴或以式 $-O-A$ (式中 A 係與上述定義相同) 及式 $X-E$ (式中 X 及 E 係與上述定義相同) 所示基以外，更可為具有取代基之雜芳烴)。

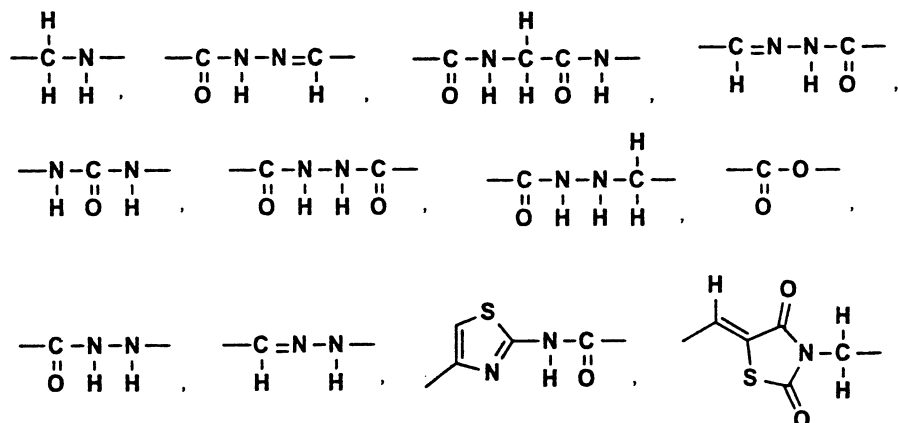
依本發明被提供之較佳醫藥有：

(2) 含 X 為由以下連結基群 α 所選擇之基 (該基亦可具有取代基) 之化合物及藥理學上可被容許之其鹽、以及此等之水合物及此等之媒合物所成群被選出之物質做為有效成份之上述醫藥，

[連結基群 α] 以下式：

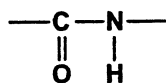


(5)



(式中左側之結合鍵為結合於環 Z、右側之結合鍵結合於 E)

(3) X 為以下式：



(式中左側結合鍵為結合於環 Z、右側結合鍵為結合於 E) 所示基，

(該基亦可具有取代基) 之化合物及藥理學上可被容許之鹽、以及此等之水合物及此等之媒合物所成選擇之物質為有效成分之上述醫藥，

(4) A 為氫原子之化合物及藥理學上可被容許之鹽、以及此等之水合物及此等之媒合物所成選擇之物質為有效成分之上述醫藥，

(5) 環 Z 為 C₆~C₁₀ 之芳烴〔該芳烴係以式 -O-A (式中 A 係與式 (I) 中之定義相同) 及式 -X-E (式中 XN 反 X 係與式 I 中之定義相同) 所示基之外，還可具有

(6)

取代基〕、或 5~13 節環之雜芳烴〔該雜芳烴係以式 - O - A (式中 A 係與式 (1) 中之定義相同) 及式 - X - E (式中 X 及 E 係與式 (I) 之定義相同) 所示基以外，更可具有取代基〕之化合物及藥理學上可被容許之鹽、以及此等之水合物及此等之媒合物所成選擇之物質為有效成分之上述醫藥，

(6) 環 Z 為以下環群 β :

〔環群 β 〕自苯環、萘環、噻吩環、吡啶環、吡咯環、喹啉環及呋喃環選出之環 (該環係以式 - O - A (式中 A 係與式 (I) 中之定義相同) 及式 - X - E (式中 X 及 E 係與式 (I) 中之定義相同) 所示基之外，還可具有取代基〕之化合物及藥理學上可被容許之鹽、以及此等之水合物及此等之媒合物所成選擇之物質為有效成分之上述醫藥，

(7) 環 Z 為以式 - O - A (式中 A 係與式 (I) 中之定義相同) 及式 - X - E (式中 X 及 E 係與式 (I) 中之定義相同) 所示基以外，更可為具有取代基之苯環之化合物及藥理學上可被容許之鹽、以及此等之水合物及此等之媒合物所成選擇之物質為有效成分之上述醫藥，

(8) 環 Z 為以式 - O - A (式中 A 係與式 (I) 中之定義相同) 及式 - X - E (式中 X 及 E 係與式 (I) 中之定義相同) 所示基以外，更可為具有鹵素原子的苯環之化合物及藥理學上可被容許之鹽、以及此等之水合物及此等之媒合物所成群選擇之物質為有效成分之上述醫藥，

(7)

(9) 環 Z 為以式 - O - A (式中 A 係與式 (I) 中之定義相同) 及式 - X - E (式中 X 及 E 係與式 (I) 中之定義相同) 所示基以外更可具有取代基的萘環之化合物及藥理學上可被容許之鹽、以及此等之水合物及此等之媒合物所成群選擇之物質為有效成分之上述醫藥，

(10) E 為可具有取代基之 $C_6 \sim C_{10}$ 芳基或可具有取代基之 5~13 節環的雜芳基之化合物及藥理學上可被容許之鹽、以及此等之水合物及此等之媒合物所成群選擇之物質為有效成分之上述醫藥，

(11) E 為可具有取代基的苯基之化合物及藥理學上可被容許之鹽、以及此等之水合物及此等之媒合物所成群選擇之物質為有效成分之上述醫藥，

(12) E 為 3, 5 - 雙 (三氟化甲基) 苯基之化合物及藥理學上可被容許之鹽、以及此等之水合物及此等之媒合物所成群選擇之物質為有效成分之上述醫藥，

(13) E 為可具有取代基之五節環的雜芳基之化合物及藥理學上可被容許之鹽、以及此等之水合物及此等之媒合物所成群選擇之物質為有效成分之上述醫藥，

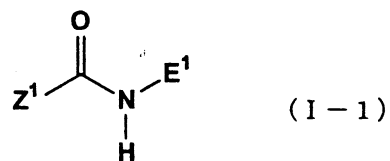
由別之觀點，藉由本發明可提供上述 (1) ~ (13) 之醫藥製造用之上述各物質的使用。

又，藉由本發明可提供一種對包含人在內之哺乳類動物、預防及治療過敏性症疾病及 / 或子宮內膜症及 / 或子宮肌瘤之方法，其為包含對包含人在內之哺乳動物投予預防及 / 或治療有效量之上述物質的步驟者。

(8)

另外，藉由本發明，

(1) 可提供以下式 (I-1)：



(式中 Z^1 係在 5 位可具有取代基之 2- 羥苯基、或在 5 位可具有取代基之 2- 乙醯氧苯基、 E^1 示可具有取代基之苯基) 所示之化合物或其鹽、或此等之水合物或此等之媒和物。

較佳為

(2) 提供 E^1 為 2, 5- 雙 (三氟甲基) 苯基或 3, 5- 雙 (三氟甲基) 苯基之化合物或其鹽、或此等之水合物此等之媒和物 (惟除去以下之化合物：

N- [3, 5- 雙 (三氟甲基) 苯基] - 2- 羥苯甲醯胺、

N- [3, 5- 雙 (三氟甲基) 苯基] - 5- 氯 - 2- 羥苯甲醯胺、

N- [3, 5- 雙 (三氟甲基) 苯基] - 5- 溴 - 2- 羥苯甲醯胺、

N- [3, 5- 雙 (三氟甲基) 苯基] - 2- 羥基 - 5- 碘苯甲醯胺、

N- [3, 5- 雙 (三氟甲基) 苯基] - 2- 羥基 - 5- 硝基苯甲醯胺)。

更佳係，

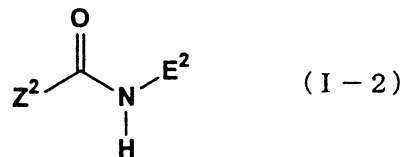
(3) 可提供 Z^1 為在 5 位具有鹵素原子之 2- 羥苯基

(9)

、或在 5 位具有鹵素原子之 2-乙醯氧苯基所示之化合物或其鹽、或此等之水合物或此等之媒和物。

又，藉由本發明，

(1) 可提供以下式 (I-2)：



(式中 Z^2 示在 5 位可具有取代基之 2-羥苯基或 5 位上可具有取代基之 2-乙醯氧苯基，

E^2 示 2, 5-二取代苯基 (該取代基中之一個係三氟甲基) 或 3, 5-二取代苯基 (該取代基中之一個係三氟甲基)) 所示之化合物或其鹽、或此等之水合物或此等之媒和物 (惟除去以下化合物：

5-氯-N-[5-氯-3-(三氟甲基)苯基]-2-羥苯甲醯胺、

5-氟-2-羥基-N-[2-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-5-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺、

5-氟-2-羥基-N-[2-(6, 6, 6-三氟己氧基)-5-(三氟甲基)苯基]苯甲胺、

5-氯-N-[2-(4-氯苯氧基)-5-(三氟甲基)苯基]-2-羥苯甲醯胺、

5-氯-2-羥基-N-[2-(4-甲氧基)-5-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺、

5-氯-N-[2-(4-氯苯基)硫基-5-(三氟甲基)苯基]-羥苯甲醯胺、

(10)

5-氯-2-羥基-N-[2-(1-萘氧基)-5-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺、

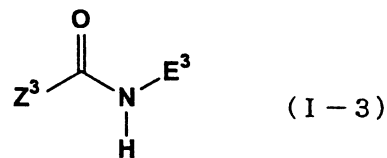
5-氯-2-羥基-N-[2-(2-萘氧基)-5-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺)。

較佳係，

(2) 可提供 Z^2 為在 5 位具有鹵素原子之 2-羥苯基、或 5 位上具有鹵素原子之 2-乙醯氧苯基之化合物或其鹽、或此等之水合物或此等之媒和物。

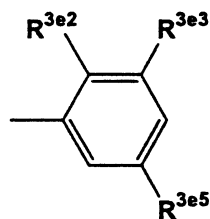
又，藉由本發明，

(1) 可提供以下式 (I-3)：



(式中 Z^3 示在 5 位可具有取代基之 2-羥苯基、或在 5 位可具有取代基之 2-乙醯氧苯基、

E^3 示以下式



(式中 R^{3e2} 及 R^{3e3} 示一邊具有氫原子，另一邊可具有取代基之羥基或可具有取代基之羥基，

R^{3e5} 示可具有取代基之 $C_2 \sim C_6$ 羥基) 之化合物或其鹽、或此等之水合物或此等之媒和物。

較佳係，

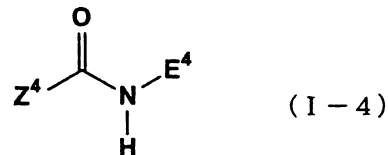
(2) 可提供 Z^3 示在 5 位具有鹵素原子之 2-羥苯基

(11)

、或在 5 位具有鹵素原子之 2-乙醯氧苯基之如申請專利範圍第 18 項之化合物或其鹽、或此等之水合物或此等之媒和物。

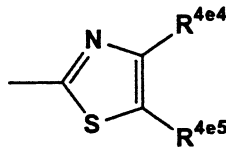
又，藉由本發明

(1) 可提供以下式 (I-4)



(式中 Z^4 示在 5 位可具有取代基之 2-羥苯基、或在 5 位可具有取代基之 2-乙醯氧苯基、

E^4 示以下式



(式中 R^{4e4} 示可具有取代基之烴基，

R^{4e5} 示鹵素原子、氰基、可具有取代基之醯基、或可具有取代基之雜環基) 所示之化合物或其鹽、或此等之水合物或此等之媒和物。

較佳係

(2) 提供 Z^4 為示 5 位上具有鹵素原子之 2-羥苯基、或 5 位上具有鹵素原子之 2-乙醯氧苯基之化合物或其鹽、或此等之水合物或此等之媒和物。

【實施方式】

為增加對於本發明之理解，可參照「國際公開第 02/49632 號文獻」所揭示內容係有用者。以上述「國際公

(12)

開第 02/49632 號文獻」所揭示之全部做為參考，將之揭示於本發明中。

本發明中所使用術語之意義如下述。

「鹵素原子」除特別說明外，指可以採用氟原子、氯原子、溴原子或碘原子之任意原子。

「烴基」指例如脂肪族烴基、芳基、伸芳基、芳烷基、交聯環狀烴基、螺環狀烴基以及萸系烴基等。

「脂肪族烴基」指例如烷基、烯基、炔基、伸烷基、伸烯基、亞烷基等之直鏈狀或岐鏈狀之 1 價或 2 價之非環狀烴基；環烷基、環烯基、環烷二烯基、環烷基一烷基、環伸烷基、環伸烯基等之飽和或不飽和之 1 價或 2 價之脂環狀烴基等。

「烷基」指例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、新戊基、1,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、正-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、2-乙基丁基、1-乙基丁基、1-乙基-1-甲基丙基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、正十一烷基、正十二烷基、正十三烷基、正十四烷基、正十五烷基等 $C_1 \sim C_{15}$ 之直鏈狀或岐鏈狀之烷基。

「烯基」指例如乙烯基，丙-1-烯-1-基、烯丙基

(13)

、異丙烯基、丁-1-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-3-烯-1-基、2-甲基丙-2-烯-1-基、1-甲基丙-2-烯-1-基、戊-1-烯-1-基、戊-2-烯-1-基、戊-3-烯-1-基、戊-4-烯-1-基、3-甲基丁-2-烯-1-基、3-甲基丁-3-烯-1-基、己-1-烯-1-基、己-2-烯-1-基、己-3-烯-1-基、己-4-烯-1-基、己-5-烯-1-基、4-甲基戊-3-烯-1-基、4-甲基戊-3-烯-1-基、庚-1-烯-1-基、庚-6-烯-1-基、辛-1-烯-1-基、辛-7-烯-1-基、壬-1-烯-1-基、壬-8-烯-1-基、癸-1-烯-1-基、癸-9-烯-1-基、十一烷-1-烯-1-基、十一烷-10-烯-1-基、十二烷-1-烯-1-基、十二烷-11-烯-1-基、十三烷-1-烯-1-基、十三烷-12-烯-1-基、十四烷-1-烯-1-基、十四烷-13-烯-1-基、十五烷-1-烯-1-基、十五烷-14-烯-1-基等之 $C_2 \sim C_{15}$ 之直鏈狀或岐鏈狀烯基。

「炔基」係指例如乙炔基、丙-1-炔-1-基、丙-2-炔-1-基、丁-1-炔-1-基、丁-3-炔-1-基、1-甲基丙-2-炔-1-基、戊-1-炔-1-基、戊-4-炔-1-基、己-1-炔-1-基、己-5-炔-1-基、庚-1-炔-1-基、庚-6-炔-1-基、辛-1-炔-1-基、辛-7-炔-1-基、癸-8-炔-1-基、癸-8-炔-1-基、癸-1-炔-1-基、癸-9-炔-1-基、十一烷-1-炔-1-基、十一烷-10-炔-1-基、十二烷-1-炔

(14)

—1—基、十二烷—11—炔—1—基、十三烷—1—炔—1—基、十三烷—12—炔—1—基、十四烷—1—炔—1—基、十四烷—13—炔—1—基、十五烷—1—炔—1—基、十五烷—14—炔—1—基等 $C_2 \sim C_{15}$ 之直鏈狀或岐鏈狀之炔基。

「伸烷基」指例如亞甲基、伸乙基、乙烷—1, 1—二基、丙烷—1, 3—二基、丙烷—1, 2—二基、丙烷—2, 2—二基、丁烷—1, 4—二基、戊烷—1, 5—二基、己烷—1, 6—二基、1, 1, 4, 4—四甲基丁烷—1, 4—二基等之 $C_1 \sim C_8$ 直鏈狀或岐鏈狀伸烷基。

「伸烯基」指例如乙烯—1, 2—二基、丙烯—1, 3—二基、丁—1—烯—1, 4—二基、丁—2—烯—1, 4—二基、2—甲基丙烯—1, 3—二基、戊—2—烯—1, 5—二基、己—3—烯—1, 6—二基等之 $C_1 \sim C_6$ 之直鏈狀或岐鏈狀伸烯基。

「亞烷基」指例如亞甲基、亞乙基、亞丙基、亞異丙基、亞丁基、亞戊基、亞己基等 $C_1 \sim C_6$ 之直鏈狀或岐鏈狀亞烷基。

「環烷基」指例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基等之 $C_3 \sim C_8$ 之環烷基。

又，上述「環烷基」可和苯環、萘環等形成稠環，例如 1—氫茚基、2—氫茚基、1, 2, 3, 4—四氫萘—1—基、1, 2, 3, 4—四氫萘—2—基等之基。

「環烯基」指例如 2—環丙烯—1—基、2—環丁烯—1—基、2—環戊烯—1—基、3—環戊烯—1—基、2—環己

(15)

烯-1-基、3-環己烯-1-基、1-環丁烯-1-基、1-環戊烯-1-基等之 $C_3 \sim C_6$ 之環烯基。

又，上述「環烯基」可和苯環、萘環等形成稠環，例如 1-氫茚基、2-氫茚基、1,2,3,4-四氫萘-1-基、1,2,3,4-四氫萘-2-基、1-茚基、2-茚基等之基。

「環烷二烯基」指例如 2,4-環戊烷二烯-1-基、2,4-環己烷二烯-1-基、2,5-環己烷二烯-1-基等之 $C_5 \sim C_6$ 之環烷二烯基。

又，上述「環烷二烯基」可和苯環、萘烷等形成稠環，例如 1-茚基、2-茚基等之基。

「環烷基-烷基」指「烷基」之 1 個氫原子為「環烷基」所取代而形成之基，例如環丙基甲基、1-環丙基乙基、2-環丙基乙基、3-環丙基丙基、4-環丙基丁基、5-環丙基戊基、6-環丙基己基、環丁基甲基、環戊基甲基、環己基甲基、環己基丙基、環己基丁基、環庚基甲基、環辛基甲基、6-環辛基己基等之 $C_4 \sim C_{14}$ 之環烷基-烷基。

「環伸烷基」指例如環丙烷-1,1-二基、環丙烷-1,2-二基、環丁烷-1,1-二基、環丁烷-1,2-二基、環丁烷-1,3-二基、環戊烷-1,1-二基、環戊烷-1,1-二基、環戊烷-1,3-二基、環己烷-1,1-二基、環己烷-1,2-二基、環己烷-1,3-二基、環己烷-1,4-二基、環庚烷-1,1-二基、環庚烷-1,2-二基

(16)

、環辛烷-1, 1-二基、環辛烷-1, 2-二基等之 $C_3 \sim C_8$ 之環伸烷基。

「環伸烯基」指例如 2-環丙烯-1, 1-二基、2-環丁烯-1, 1-二基、2-環戊烯-1, 1-二基、3-環戊烯-1, 1-二基、2-環己烯-1, 1-二基、2-環己烯-1, 2-二基、2-環己烯-1, 4-二基、3-環己烯-1, 1-二基、1-環丁烯-1, 2-二基、1-環戊烯-1, 2-二基、1-環己烯-1, 2-二基等之 $C_3 \sim C_6$ 之環伸烯基。

「芳基」指單環狀或稠合多環狀芳香族烴基，例如苯基、1-萘基、2-萘基、蒽基、菲基、蒽烯萘基等之 $C_6 \sim C_{14}$ 之芳基。

又，上述「芳基」尚可和上述「 $C_3 \sim C_8$ 環烷基」、「 $C_3 \sim C_6$ 環烯基」或「 $C_5 \sim C_6$ 環烷二烯」等形成稠環，例如 4-氫茚基、5-氫茚基、1, 2, 3, 4-四氫萘-5-基、1, 2, 3, 4-四氫萘-6-基、3-蒽萘基、4-蒽萘基、茚-4-基、茚-5-基、茚-6-基、茚-7-基、4-胞基、5-胞基、6-胞基、7-胞基、8-胞基、9-胞基等之基。

「伸芳基」指例如 1, 2-伸苯基、, 1, 3-伸苯基、1, 4-伸苯基、萘-1, 2-二基、萘-1, 3-二基、萘-1, 4-二基、萘-1, 5-二基、萘-1, 6-二基、萘-1, 7-二基、萘-1, 8-二基、萘-2, 3-二基、萘-2, 4-二基、萘-2, 5-二基、萘-2, 6-二基、萘-2, 7-二基、萘-2, 8-二基、萘-1, 4-二基等之 $C_6 \sim C_{14}$

(17)

伸芳基。

「芳烷基」指「烷基」之 1 個氫原子為「芳基」所取代而成之基，例如苯甲基、1-萘基甲基、2-萘基甲基、蒽基甲基、菲基甲基、蒽萘基甲基、二苯基甲基、1-苯乙基、2-苯乙基、1-(1-萘基)乙基、1-(2-萘基)乙基、2-(1-萘基)乙基、2-(2-萘基)乙基、3-苯基丙基、3-(1-萘基)丙基、3-(2-萘基)丙基、4-苯基丁基、4-(1-萘基)丁基、4-(2-萘基)丁基、5-苯基戊基、5-(1-萘基)戊基、5-(2-萘基)戊基、6-苯基己基、6-(1-萘基)己基、6-(2-萘基)己基等之 $C_7 \sim C_{16}$ 之芳烷基。

「交聯環狀烴基」指例如二環〔2.1.0〕戊基、二環〔2.2.1〕庚基、二環〔2.2.1〕辛基、金剛烷基等之基。

「螺環狀烴基」指例如螺〔3.4〕辛基、螺〔4.5〕癸-1，6-二烯基等之基。

「帖系烴基」指例如香葉草基、橙花基、沈香基、植基、蓋基、苜基等之基。

「鹵化烷基」指「烷基」之一個氫原子為「鹵素原子」所取代而形成之基，例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、溴甲基、二溴甲基、三溴甲基、碘甲基、二碘甲基、三碘甲基、2，2，2-三氟乙基、五氟乙基、3，3，3-三氟丙基、七氟丙基、七氟異丙基、九氟丁基、全氟己基等之以 1~3 個鹵素原子取代而成 $C_1 \sim C_6$ 之直鏈狀或岐鏈狀之鹵化烷基。

(18)

「雜環基」指例如構成環之原子中含有至少一個選擇自氧原子、硫原子和氮原子等 1~3 種雜原子之單環狀或稠合多環狀雜芳基、以及構成環之原子中含有至少一個選擇自氫原子、硫原子和氮原子等 1~3 種雜原子之單環狀或稠合多環狀非芳香族雜環基。

「單環狀雜芳基」指例如 2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、3-異噻唑基、4-異噻唑基、5-異噻唑基、1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、1-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、5-吡唑基、(1, 2, 3-噁二唑)-4-基、(1, 2, 3-噁二唑)-5-基、(1, 2, 4-噁二唑)-3-基、(1, 2, 4-噁二唑)-5-基、(1, 2, 5-噁二唑)-3-基、(1, 2, 5-噁二唑)-4-基、(1, 3, 4-噁二唑)-2-基、(1, 3, 4-噁二唑)-5-基、呋咕基、(1, 2, 3-噻二唑)-4-基、(1, 2, 3-噻二唑)-5-基、(1, 2, 4-噻二唑)-3-基、(1, 2, 4-噻二唑)-5-基、(1, 2, 5-噻二唑)-3-基、(1, 2, 5-噻二唑)-4-基、(1, 3, 4-噻二唑)-2-基、(1, 3, 4-噻二唑)-5-基、(1H-1, 2, 3-三唑)-1-基、(1H-1, 2, 3-三唑)-4-基、(1H-1, 2, 3-三唑)-5-基、(2H-1, 2, 3-三唑)-2-基、(2H-1, 2, 3-三唑)-4-基

(19)

、(1H-1, 2, 4-三唑)-1-基、(1H-1, 2, 4-三唑)-3-基、(1H-1, 2, 4-三唑)-5-基、(4H-1, 2, 4-三唑)-3-基、(4H-1, 2, 4-三唑)-4-基、(1H-四唑)-1-基、(1H-四唑)-5-基、(2H-四唑)-2-基、(2H-四唑)-5-基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、3-噻吩基、4-噻吩基、2-噁啉基、4-噁啉基、5-噁啉基、2-吡嗪基、(1, 2, 3-三吡)-4-基、(1, 2, 3-三吡)-5-基、(1, 2, 4-三吡)-3-基、(1, 2, 4-三吡)-5-基、(1, 2, 4-三吡)-6-基、(1, 3, 5-三吡)-2-基、1-吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、(1, 4-噁吡啶)-2-基、(1, 4-噁吡啶)-3-基、(1, 4-噁吡啶)-5-基、(1, 4-噁吡啶)-6-基、(1, 4-噁吡啶)-7-基、(1, 4-噁吡啶)-2-基、(1, 4-噁吡啶)-3-基、(1, 4-噁吡啶)-5-基、(1, 4-噁吡啶)-6-基、(1, 4-噁吡啶)-7-基等之 5~7 節單環狀雜芳基。

「稠合多環狀雜芳基」指例如 2-苯駢呋喃基、3-苯駢呋喃基、4-苯駢呋喃基、5-苯駢呋喃基、6-苯駢呋喃基、7-苯駢呋喃基、1-異苯駢呋喃基、4-異苯駢呋喃基、5-異苯駢呋喃基、2-苯駢[b]噻吩基、3-苯駢[b]噻吩基、4-苯駢[b]噻吩基、5-苯駢[b]噻吩基、6-苯駢[b]噻吩基、7-苯駢[b]噻吩基、1-苯駢[c]噻吩基、4-苯駢[c]噻吩基、5-苯駢[c]

(20)

〕噻吩基、1-吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、7-吡啶基、(2H-異吡啶)-1-基、(2H-異吡啶)-2-基、(2H-異吡啶)-4-基、(2H-異吡啶)-5-基、(1H-吡啶)-1-基、(1H-吡啶)-3-基、(1H-吡啶-4-基)、(1H-吡啶)-5-基、(1H-吡啶)-6-基、(1H-吡啶)-7-基、(2H-吡啶)-1-基、(2H-吡啶)-2-基、(2H-吡啶)-4-基、(2H-吡啶)-5-基、2-苯駢噻唑基、3-苯駢噻唑基、4-苯駢噻唑基、5-苯駢噻唑基、6-苯駢噻唑基、7-苯駢噻唑基、(1,2-苯駢異噻唑)-3-基、(1,2-苯駢異噻唑)-4-基、(1,2-苯駢異噻唑)-5-基、(1,2-苯駢異噻唑)-6-基、(1,2-苯駢異噻唑)-7-基、(2,1-苯駢異噻唑)-3-基、(2,1-苯駢異噻唑)-4-基、(2,1-苯駢異噻唑)-5-基、(2,1-苯駢異噻唑)-6-基、(2,1-苯駢異噻唑)-7-基、2-苯駢噻唑基、4-苯駢噻唑基、5-苯駢噻唑基、6-苯駢噻唑基、7-苯駢噻唑基、(1,2-苯駢異噻唑基)-3-基、(1,2-苯駢異噻唑基)-4-基、(1,2-苯駢異噻唑基)-5-基、(1,2-苯駢異噻唑基)-6-基、(1,2-苯駢異噻唑基)-7-基、(2,1-苯駢異噻唑基)-3-基、(2,1-苯駢異噻唑基)-4-基、(2,1-苯駢異噻唑基)-5-基、(2,1-苯駢異噻唑基)-6-基、(2,1-苯駢異噻唑基)-7-基、(1,2,3-苯駢噻二唑)-4-基、(1,2,3-苯駢

(21)

嘮二唑) - 5-基、(1, 2, 3-苯駢嘮二唑) - 6-基、
 (1, 2, 3-苯駢嘮二唑) - 7-基、(2, 1, 3-苯駢嘮
 二唑) - 4-基、(2, 1, 3-苯駢嘮二唑) - 5-基、(1
 , 2, 3-苯駢噻二唑) - 4-基、(1, 2, 3-苯駢噻二唑
) - 5-基、(1, 2, 3-苯駢噻二唑) - 6-基、(1, 2
 , 3-苯駢噻二唑) - 7-基、(2, 1, 3-苯駢噻二唑)
 - 4-基、(2, 1, 3-苯駢噻二唑) - 5-基、(1H-苯
 駢三唑) - 1-基、(1H-苯駢三唑) - 4-基、(1H-
 苯駢三唑) - 5-基、(1H-苯駢三唑) - 6-基、(1H
 - 苯駢三唑) - 7-基、(2H-苯駢三唑) - 2-基、(
 2H-苯駢三唑) - 4-基、(2H-苯駢三唑) - 5-基、2
 - 喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、6-喹啉
 基、7-喹啉基、8-喹啉基、1-異喹啉基、3-異喹啉基
 、4-異喹啉基、5-異喹啉基、6-異喹啉基、7-異喹啉
 基、8-異喹啉基、3-嘓啉基、4-嘓啉基、5-嘓啉基、
 6-嘓啉基、7-嘓啉基、8-嘓啉基、2-喹啉基、4-
 喹啉基、5-喹啉基、6-喹啉基、7-喹啉基、8
 - 喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、6-喹啉基
 、1-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、2-蔡啶基、3-
 蔡啶基、4-蔡啶基、2-嘓啉基、6-嘓啉基、7-嘓啉基
 、8-嘓啉基、2-嘓啉基、4-嘓啉基、6-嘓啉基、7-
 嘓啉基、1-吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基
 、9-吡啶基、2-(α -吡啶基)、3-(α -吡啶基)
 、4-(α -吡啶基)、5-(α -吡啶基)、6-(α -

(22)

咪啉基)、7-(α -咪啉基)、8-(α -咪啉基)、9-
 -(α -咪啉基)、1-(β -咪啉基)、3-(β -咪啉
 基)、4-(β -咪啉基)、5-(β -咪啉基)、6-(
 β -咪啉基)、7-(β -咪啉基)、8-(β -咪啉基)
 、9-(β -咪啉基)、1-(γ -咪啉基)、2-(γ -
 咪啉基)、4-(γ -咪啉基)、5-(γ -咪啉基)、6
 -(γ -咪啉基)、7-(γ -咪啉基)、8-(γ -咪啉
 基)、9-(γ -咪啉基)、1-吡啶基、2-吡啶基、3-
 吡啶基、4-吡啶基、9-吡啶基、1-吡嗪基、2-吡嗪
 基、3-吡嗪基、4-吡嗪基、10-吡嗪基、1-
 吡噻基、2-吡噻基、3-吡噻基、4-吡噻基、
 10-吡噻基、1-吡基、2-吡基、1-菲基、2-
 菲基、3-菲基、4-菲基、6-菲基、7-菲基
 、8-菲基、9-菲基、10-菲基、2-菲啉基、3-
 菲啉基、4-菲啉基、5-菲啉基、6-菲啉基、7-菲啉基
 、8-菲啉基、9-菲啉基、10-菲啉基、1-噻吩基、2-
 噻吩基、1-吡基、2-吡基、3-吡基、5-吡基
 、6-吡基、7-吡基、8-吡基、1-吡噻基、2
 -吡噻基、3-吡噻基、4-吡噻基、噻吩基〔2, 3
 -b〕呋喃基、吡咯基〔1, 2-b〕噻基、吡喃基〔1, 5
 -a〕吡啶基、咪唑基〔1, 2-a〕吡啶基、吡唑基〔1, 5
 -a〕吡啶基、咪唑基〔1, 2-b〕噻基、咪唑基〔1, 2
 -b〕噻基、1, 2, 4-三唑基〔4, 3-a〕吡啶基、1,
 2, 4-三唑基〔4, 3-a〕噻基等 8~14 節稠合多環狀雜芳

(23)

基。

「單環狀非芳香族雜環基」指例如 1-吡啶基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-四氫呋喃基、3-四氫呋喃基、噻茂烷基、1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、1-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、1-(2-吡咯啉基)、1-(2-咪唑啉基)、2-(2-咪唑啉基)、1-(2-吡唑啉基)、3-(2-吡唑啉基)、N-六氫吡啶基、2-六氫吡啶基、3-六氫吡啶基、4-六氫吡啶基、1-高六氫吡啶基、2-四氫哌喃基、嗎福啉基、(硫代嗎福啉)-4-基、1-六氫吡嗪基、1-高六氫吡嗪基等之 3~7 節之飽和或不飽和單環狀非芳香族雜環基。

「稠合多環狀非芳香族雜環基」指例如 2-吡啶基、2-吡咯基、3-吡咯基、4-吡咯基、5-吡咯基、6-吡咯基、7-吡咯基、8-吡咯基、1-異吡咯基、3-異吡咯基、4-異吡咯基、5-異吡咯基、6-異吡咯基、7-異吡咯基、8-異吡咯基、2-硫吡啶基、3-硫吡啶基、4-硫吡啶基、5-硫吡啶基、6-硫吡啶基、7-硫吡啶基、8-硫吡啶基、1-異硫吡啶基、3-異硫吡啶基、4-異硫吡啶基、5-異硫吡啶基、6-異硫吡啶基、7-異硫吡啶基、8-異硫吡啶基、1-吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、7-吡啶基、8-吡啶基、1-異吡啶基、2-異吡啶基、4-異吡啶基、5-異吡啶基、2-(4H-吡啶基)、3-(4H-吡啶基)、4-(4H-吡啶基)、5-(4H-吡啶基)、6-(4H-

(24)

吡啶基)、7-(4H-吡啶基)、8-(4H-吡啶基)、1-異吡啶基、3-異吡啶基、4-異吡啶基、5-異吡啶基、6-異吡啶基、7-異吡啶基、8-異吡啶基、1-(1H-吡咯啉基)、2-(1H-吡咯啉基)、3-(1H-吡咯啉基)、5-(1H-吡咯啉基)、6-(1H-吡咯啉基)、7-(1H-吡咯啉基)等之8~10節飽和或不飽和稠合多環狀非芳香族雜環基。

上述「雜環基」中，構成環系之原子(雜原子)，除具有結合鍵之氮原子外，可具1~3種選擇自氧原子、硫原子和氮原子等之雜原子之單環狀或稠合多環狀雜芳基、以及構成環系之原子，除具有結合鍵之氮原子之外，可具有1~3種選擇自氧原子、硫原子和氮原子等雜原子之單環狀或稠合多環狀非芳香族雜環基、將之稱為「環狀胺基」有例如1-吡咯啉基、1-咪唑啉基、1-吡唑啉基、1-噁唑啉基、1-噻唑啉基、N-六氫吡啶基、嗎福啉基、1-六氫吡啶基、硫嗎福啉基-4-基、1-高六氫吡啶基、1-高六氫吡啶基、2-吡咯啉-1-基、2-咪唑啉-1-基、2-吡唑啉-1-基、1-引哚啉基、2-異引哚啉基、1,2,3,4-四氫喹啉-1-基、1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基、1-吡咯基、1-咪唑基、1-吡唑基、1-引哚基、1-引哚基、2-異引哚基等。

將上述「環烷基」、「環烯基」、「環烷二烯基」、「芳基」、「環伸烷基」、「環伸烯基」、「伸芳基」、「交聯環狀烴基」、「螺環狀烴基」以及「雜環基」總稱

(25)

爲「環狀基」。又，將「環狀基」中，將「芳基」、「伸芳基」、「單環狀雜芳基」和「稠合多環狀雜芳基」總稱爲「芳香環狀基」。

「烴－氧基」指「烴基」之氫原子爲「烴基」所取代而成之基、「烴」之例如上述「烴基」中所示相同之基。

「烴－氧基」，指例如烷氧基（烷基－氧基）、烯基－氧基、炔基－氧基、環烷基－氧基、環烷基－烷基－氧基等之脂肪族烴基－氧基；芳基－氧基；芳烷基－氧基；伸烷基－二氧基等。

「烷氧基（烷基－氧基）」指例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、異戊氧基、2－甲基丁氧基、1－甲基丁氧基、新戊氧基、1，2－二甲基丙氧基、1－乙基丙氧基、正己氧基、4－甲基戊氧基、3－甲基戊氧基、2－甲基戊氧基、1－甲基戊氧基、3，3－二甲基丁氧基、2，2－二甲基丁氧基、1，1－二甲基丁氧基、1，2－二甲基丁氧基、1，3－二甲基丁氧基、2，3－二甲基丁氧基、2－乙基丁氧基、1－乙基丁氧基、1－乙基－1－甲基丙氧基、正庚氧基、正辛氧基、正壬氧基、正癸氧基、正十一烷氧基、正十二烷氧基、正十三烷氧基、正十四烷氧基、正十五烷氧基等之 $C_1 \sim C_{15}$ 之直鏈狀或岐鏈狀烷氧基。

「烯基－氧基」指例如乙烯氧基、（丙－1－烯－1－基）氧基、丙烯氧基、異丙烯氧基、（丁－1－烯－1－基）氧基、（丁－2－烯－1－基）氧基、（丁－3－烯－1－

(26)

基) 氧基、(2-甲基丙-2-烯-1-基) 氧基、(1-甲基丙-2-烯-1-基) 氧基、(戊-1-烯-1-基) 氧基、(戊-2-烯-1-基) 氧基、(戊-3-烯-1-基) 氧基、(戊-4-烯-1-基) 氧基、(3-甲基丁-2-烯-1-基) 氧基、(3-甲基丁-3-烯-1-基) 氧基、(己-1-烯-1-基) 氧基、(己-2-烯-1-基) 氧基、(己-3-烯-1-基) 氧基、(己-4-烯-1-基) 氧基、(己-5-烯-1-基) 氧基、(4-甲基戊-3-烯-1-基) 氧基、(4-甲基戊-3-烯-1-基) 氧基、(庚-1-烯-1-基) 氧基、(庚-6-烯-1-基) 氧基、(辛-1-烯-1-基) 氧基、(辛-7-烯-1-基) 氧基、(壬-1-烯-1-基) 氧基、(壬-8-烯-1-基) 氧基、(癸-1-烯-1-基) 氧基、(癸-9-烯-1-基) 氧基、(十一碳-1-烯-1-基) 氧基、(十一碳-10-烯-1-基) 氧基、(十二碳-1-烯-1-基) 氧基、(十二碳-11-烯-1-基) 氧基、(十三碳-1-烯-1-基) 氧基、(十三碳-12-烯-1-基) 氧基、(十四碳-1-烯-1-基) 氧基、(十四碳-13-烯-1-基) 氧基、(十五碳-1-烯-1-基) 氧基、(十五碳-14-烯-1-基) 氧基等之 $C_2 \sim C_{15}$ 之直鏈狀或岐鏈狀之烯基-氧基。

「炔基-氧基」指例如乙炔氧基、(丙-1-炔-1-基) 氧基、(丙-2-炔-1-基) 氧基、(丁-1-炔-1-基) 氧基、(丁-3-炔-1-基) 氧基、(1-甲基丙-2-炔-1-基) 氧基、(戊-1-炔-1-基) 氧基、(

(27)

戊-4-炔-1-基) 氧基、(己-1-炔-1-基) 氧基、
 (己-5-炔-1-基) 氧基、(庚-1-炔-1-基) 氧基
 、(庚-6-炔-1-基) 氧基、(辛-1-炔-1-基) 氧
 基、(辛-7-炔-1-基) 氧基、(壬-1-炔-1-基)
 氧基、(壬-8-炔-1-基) 氧基、(癸-1-炔-1-基
) 氧基、(癸-9-炔-1-基) 氧基、(十一碳-1-炔
 -1-基) 氧基、(十一碳-10-炔-1-基) 氧基、(十
 二碳-1-炔-1-基) 氧基、(十二碳-11-炔-1-基
) 氧基、(十三碳-1-炔-1-基) 氧基、(十三碳-12
 -炔-1-基) 氧基、(十四碳-1-炔-1-基) 氧基、
 (十四碳-13-炔-1-基) 氧基、(十五碳-1-炔-1
 -基) 氧基、(十五碳-14-炔-1-基) 氧基等之
 $C_2 \sim C_{15}$ 之直鏈狀或岐鏈狀之炔基-氧基。

「環烷基-氧基」指例如環丙氧基、環丁氧基、環戊
 氧基、環己氧基、環庚氧基、環辛氧基等之 $C_3 \sim C_8$ 環烷基
 -氧基。

「環烷基-烷基-氧基」指例如環丙基甲氧基、1-
 環丙基乙氧基、2-環丙基乙氧基、3-環丙基丙氧基、4
 -環丙基丁氧基、5-環丙基戊氧基、6-環丙基乙氧基、
 環丁基甲氧基、環戊基甲氧基、環丁基甲氧基、環戊基甲
 氧基、環己基甲氧基、2-環己基乙氧基、3-環己基丙氧
 基、4-環己基丁氧基、環庚基甲氧基、環辛基甲氧基、6
 -環辛基己氧基等之 $C_4 \sim C_{14}$ 之環烷基-烷基-氧基。

「芳基-氧基」指例如苯氧基、1-萘氧基、2-萘氧

(28)

基、蒽氧基、菲氧基、蒽烯萘基等之 $C_6 \sim C_{14}$ 之芳基－氧基。

「芳烷基－氧基」指例如苯甲氧基、1－萘甲氧基、2－萘甲氧基、蒽甲氧基、菲甲氧基、蒽烯萘甲氧基、二苯基甲氧基、1－苯乙基氧基、2－苯乙基氧基、1－（1－萘基）乙氧基、1－（2－萘基）乙氧基、2－（1－萘基）乙氧基、2－（2－萘基）乙氧基、3－苯基丙氧基、3－（1－萘基）丙氧基、3－（2－萘基）丙氧基、4－苯基丁氧基、4－（1－萘基）丁氧基、4－（2－萘基）丁氧基、5－苯基戊氧基、5－（1－萘基）戊氧基、5－（2－萘基）戊氧基、6－苯基己氧基、6－（1－萘基）己氧基、6－（2－萘基）己氧基等之 $C_7 \sim C_{16}$ 之芳烷基－氧基。

「伸烷基二氧基」指例如伸甲基二氧基、伸乙基二氧基、1－甲基伸甲基二氧基、1，1－二甲基伸甲基二氧基等之基。

「鹵化烷氧基（鹵化烷基－氧基）」指「羥基」之氫原子為「鹵化烷基」取代而成之基，例如氟甲氧基、二氟甲氧基、氯甲氧基、溴甲氧基、碘甲氧基、三氟甲氧基、三氯甲氧基、2，2，2－三氟乙氧基、五氟乙氧基、3，3，3－三氟丙氧基、七氟丙氧基、七氟異丙氧基、九氟丁氧基、全氟己氧基等由 1~13 個鹵素原子所取代之 $C_1 \sim C_6$ 直鏈狀或岐鏈狀之鹵化烷氧基。

「雜環－氧基」指「羥基」之氫原子為「雜環基」所取代之基，「雜環」指上述「雜環基」所示相同之基。「

(29)

「雜環－氧基」指例如單環狀雜芳基、氧基，稠合多環狀雜芳基、氧基、單環狀非芳香族雜環基－氧基，稠合多環狀非芳香族雜環－氧基等。

「單環狀雜芳基－氧基」指例如 3－噻吩基氧基、（異噁唑－3－基）氧基、（噻唑－4－基）氧基、2－吡啶基氧基、3－吡啶基氧基、4－吡啶基氧基、（嘧啶－4－基）氧基等之基。

「稠合多環狀雜芳基－氧基」指例如 5－吡咯基氧基、（苯駢咪唑－2－基）氧基、2－喹啉基氧基、3－喹啉基氧基、4－喹啉基氧基等之基。

「單環狀非芳香族雜環基－氧基」指例如 3－吡咯啉基氧基、4－六氫吡啶基氧基等之基。

「稠合多環狀非芳香族雜環基－氧基」指例如 3－吡啶基氧基、4－吡啶基氧基等之基。

「烴基－硫基」指「氫硫基」之氫原子為「烴基」所取代之基、「烴」指上述「烴基」中所示相同之基。「烴基－硫基」指例如烷基－硫基、烯基－硫基、炔基－硫基、環烷基－硫基、環烷基－烷基－硫基等之脂肪族烴基－硫基；芳基－硫基、芳烷基－硫基等。

「烷基－硫基」指例如甲硫基、乙硫基、正丙硫基、異丙硫基、正丁硫基、異丁硫基、第二丁硫基、第三丁硫基、正戊硫基、異戊硫基、（2－甲基丁基）硫基、（1－甲基丁基）硫基、新戊基硫基、（1，2－二甲基丙基）硫基、（1－乙基丙基）硫基、正己基硫基、（4－甲基戊基

(30)

) 硫基、(3-甲基戊基)硫基、(2-甲基戊基)硫基、
 (1-甲基戊基)硫基、(3,3-二甲基丁基)硫基、(2,
 2-二甲基丁基)硫基、(1,1-二甲基丁基)硫基、
 (1,2-二甲基丁基)硫基、(1,3-二甲基丁基)硫基
 、(2,3-二甲基丁基)硫基、(2-乙基丁基)硫基、
 (1-乙基丁基)硫基、(1-乙基-1-甲基丙基)硫基
 、正庚硫基、正辛硫基、正壬硫基、正癸硫基、正十一烷
 硫基、正十二烷硫基、正十三烷硫基、正十四烷硫基、正
 十五烷硫基等之 $C_1 \sim C_{15}$ 之直鏈狀或岐鏈狀烷基-硫基。

「烯基-硫基」指例如乙烯基硫基、(丙-1-烯-1-
 基)硫基、丙烯硫基、異丙烯硫基、(丁-1-烯-1-
 基)硫基、(丁-2-烯-1-基)硫基、(丁-3-烯-1-
 基)硫基、(2-甲基丙-2-烯-1-基)硫基、(1-
 甲基丙-2-烯-1-基)硫基、(戊-1-烯-1-基)硫
 基、(戊-2-烯-1-基)硫基、(戊-3-烯-1-基)
 硫基、(戊-4-烯-1-基)硫基、(3-甲基丁-2-烯
 -1-基)硫基、(3-甲基丁-3-烯-1-基)硫基、(
 己-1-烯-1-基)硫基、(己-2-烯-1-基)硫基
 、(己-3-烯-1-基)硫基、(己-4-烯-1-基)硫
 基、(己-5-烯-1-基)硫基、(4-甲基戊-3-烯-
 1-基)硫基、(4-甲基戊-3-烯-1-基)硫基、(庚
 -1-烯-1-基)硫基、(庚-6-烯-1-基)硫基、(
 辛-1-烯-1-基)硫基、(庚-7-烯-1-基)硫基、
 (壬-1-烯-1-基)硫基、(辛-8-烯-1-基)硫基

(31)

、（癸-1-烯-1-基）硫基、（壬-9-烯-1-基）硫基、（十一碳-1-烯-1-基）硫基、（十一碳-10-烯-1-基）硫基、（十二碳-1-烯-1-基）硫基、（十二碳-11-烯-1-基）硫基、（十三碳-1-烯-1-基）硫基、（十三碳-12-烯-1-基）硫基、（十四碳-1-烯-1-基）硫基、（十四碳-13-烯-1-基）硫基、（十五碳-1-烯-1-基）硫基、（十五碳-14-烯-1-基）硫基等之 $C_2 \sim C_{15}$ 之直鏈狀或岐鏈狀烯基-硫基。

「炔基-硫基」指例如乙炔硫基、（丙-1-炔-1-基）硫基、（丙-2-炔-1-基）硫基、（丁-1-炔-1-基）硫基、（丙-3-炔-1-基）硫基、（1-甲基丙-2-炔-1-基）硫基、（戊-1-炔-1-基）硫基、（戊-4-炔-1-基）硫基、（己-1-炔-1-基）硫基、（己-5-炔-1-基）硫基、（庚-1-炔-1-基）硫基、（庚-6-炔-1-基）硫基、（辛-1-炔-1-基）硫基、（辛-7-炔-1-基）硫基、（壬-1-炔-1-基）硫基、（壬-8-炔-1-基）硫基、（癸-1-炔-1-基）硫基、（癸-9-炔-1-基）硫基、（十一碳-1-炔-1-基）硫基、（十一碳-10-炔-1-基）硫基、（十二碳-1-炔-1-基）硫基、（十二碳-11-炔-1-基）硫基、（十三碳-1-炔-1-基）硫基、（十三碳-12-炔-1-基）硫基、（十四碳-1-炔-1-基）硫基、（十四碳-13-炔-1-基）硫基、（十五碳-1-炔-1-基）硫基、（十五碳-14-炔-1-基）硫基等之

(32)

$C_2 \sim C_{15}$ 之直鏈狀或岐鏈狀炔基－硫基。

「環烷基－硫基」指例如環丙基硫基、環丁基硫基、環戊基硫基、環己基硫基、環庚基硫基、環辛基硫基等之 $C_3 \sim C_8$ 環烷基－硫基。

「環烷基－烷基－硫基」指例如（環丙基甲基）硫基、（1－環丙基乙基）硫基、（2－環丙基乙基）硫基、（3－環丙基乙基）硫基、（4－環丙基乙基）硫基、（5－環丙基乙基）硫基、（6－環丙基乙基）硫基、（環丁基甲基）硫基、（環戊基甲基）硫基、（環丁基甲基）硫基、（環戊基甲基）磺胺基、（環己基甲基）硫基、（2－環己基乙基）硫基、（3－環己基丙基）硫基、（4－環己基丁基）硫基、（環庚基甲基）硫基、（環辛基甲基）硫基、（6－環辛基己基）硫基等之 $C_4 \sim C_{14}$ 環烷基－烷基－硫基。

「芳基－磺胺基」指例如苯硫基、1－萘基硫基、2－萘基硫基、蒽基硫基、菲基硫基、蒽烯萘基硫基等之 $C_6 \sim C_{14}$ 芳基－硫基。

「芳烷基－硫基」指例如苯甲基硫基、（1－萘甲基）硫基、（2－萘甲基）硫基、（蒽甲基）硫基、（菲甲基）硫基、（蒽烯萘甲基）硫基、（二苯甲基）硫基、（1－苯乙基）硫基、（2－苯乙基）硫基、（1－（1－萘基）乙基）硫基、（1－（2－萘基）乙基）硫基、（2－（1－萘基）乙基）硫基、（2－（2－萘基）乙基）硫基、（3－苯基丙基）硫基、（3－（1－萘基）丙基）硫基、（3

(33)

— (2-萘基)丙基)硫基、(4-苯基丁基)硫基、(4-(1-萘基)丁基)硫基、(4-(2-萘基)丁基)硫基、(5-苯基戊基)硫基、(5-(1-萘基)戊基)硫基、(5-(2-萘基)戊基)硫基、(6-苯基己基)硫基、(6-(1-萘基)己基)硫基、(6-(2-萘基)己基)硫基等之 $C_7 \sim C_{16}$ 芳烷基—硫基。

「鹵化烷基—硫基」指「氫硫基」之氫原子為「鹵化烷基」所取代之基，例如(氟甲基)硫基、(氯甲基)碳胺基、(溴甲基)硫基、(碘甲基)硫基、(二氟甲基)硫基、(三氟甲基)硫基、(三氯甲基)硫基、(2, 2, 2-三氟乙基)硫基、(五氟乙基)硫基、(3, 3, 3-三氟丙基)硫基、(七氟丙基)硫基、(七氟異丙基)硫基、(九氟丁基)硫基、(全氟己基)硫基等由 1~13 個鹵原子所取代之 $C_1 \sim C_6$ 直鏈狀或岐鏈狀鹵化烷基—硫基。

「雜環基—硫基」指「氫硫基」之氫原子為「雜環基」所取代之基，「雜環」係上述「雜環基」中所示相同之基。「雜環基—硫基」指例如單環狀雜芳基—硫基，稠合多環狀雜芳基—硫基、單環狀非芳香族雜環基—硫基、稠合多環狀非芳香族雜環基—硫基。

「單環狀雜芳基—硫基」指例如(咪唑-2-基)硫基、(1, 2, 4-三唑-2-基)硫基、(吡啶-2-基)硫基、(吡啶-4-基)硫基、(嘧啶-2-基)硫基等之基。

「稠合多環狀雜芳基—硫基」指例如(苯駢咪唑-2

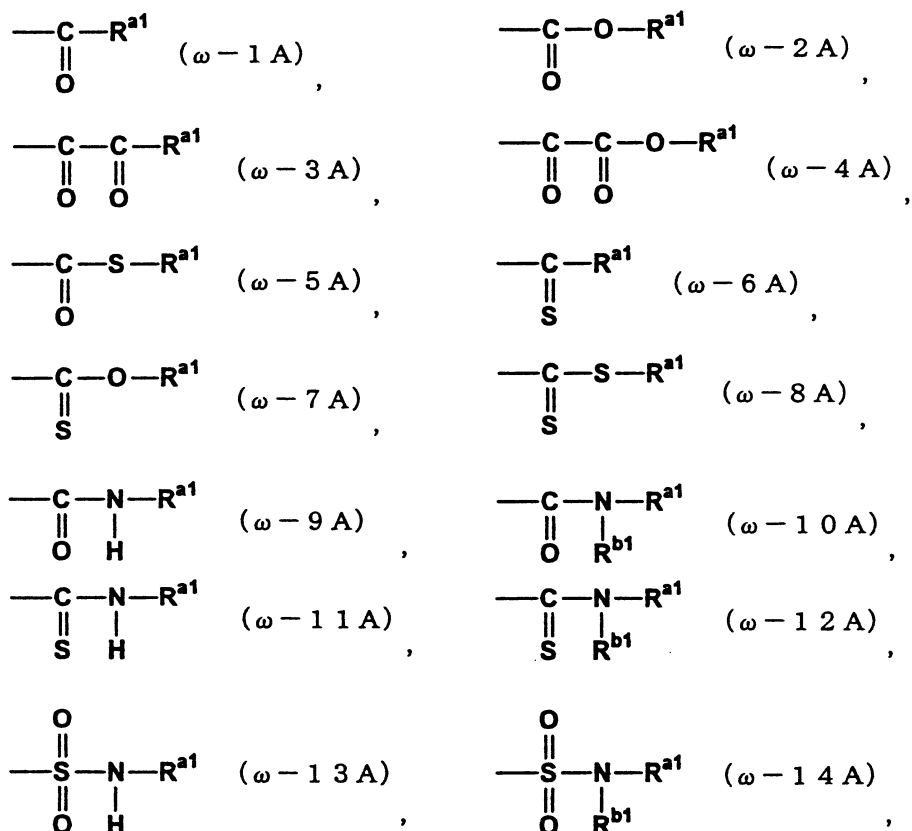
(34)

—基) 硫基、(喹啉—2—基) 硫基、(喹啉—4—基) 硫基等之基。

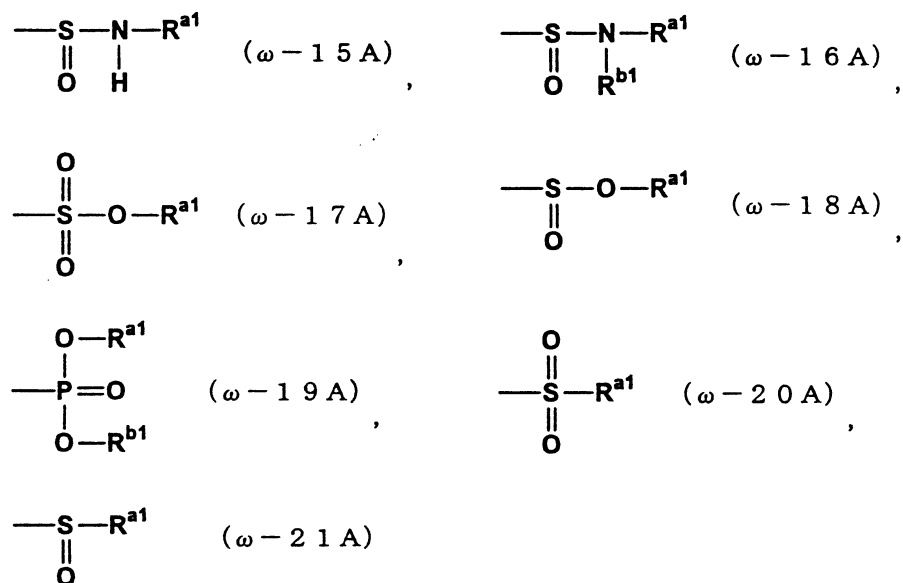
「單環狀非芳香族雜環基—硫基」指例如(3—吡咯啉基) 硫基、(4—六氫吡啶基) 硫基等之基。

「稠合多環狀非芳香族雜環基—硫基」指例如(3—吲哚基) 硫基、(4—吡嗪基) 硫基等之基。

「醯基」指例如甲醯基、乙醛醯基、硫甲醯基、胺基甲醯基、胺(硫甲醯) 基、胺磺醯基、胺亞磺醯基、羧基、磺酸基、膦酸基、以及下列所示之基：



(35)



(式中， R^{a1} 和 R^{b1} 可為相同或不同構造，示烴或雜環基、或 R^{a1} 和 R^{b1} 一起跟其所結合之氮原子形成環狀胺基)。

上述「醯基」之定義中，式 ($\omega-1A$) 所示基中， R^{a1} 為烴基之基稱為「烴-羰基」(具體例如乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、異戊醯基、三甲基乙醯基、月桂醯基、肉豆蔻醯基、軟脂醯基、丙烯醯基、丙炔醯基、甲基丙烯醯基、巴豆醯基、異巴豆醯基、環己基醯基、環己基甲基醯基、苯甲醯基、1-萘醯基、2-萘醯基、苯基乙醯基等)；而 R^{a1} 為雜環基之基稱為「雜環-羰基」(具體例如 2-噻吩甲醯基、3-呋喃甲醯基、菸鹼醯基、異菸鹼醯基等)。

式 ($\omega-2A$) 所示基中， R^{a1} 為烴基之基稱為「烴-氧基-羰基」(具體例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、苯氧基羰基、苯甲氧基羰基等)；而 R^{a1} 為雜環基之基稱為「雜環-氧基-羰基」(具體例如 3-吡啶基氧基羰基)。

(36)

式 ($\omega - 3A$) 所示基中， R^{a1} 為烴基之基稱為「烴－羰基－羰基」（具體例如丙酮醯基等）；而 R^{a1} 為雜環基之基稱為「雜環－羰基－羰基」。

式 ($\omega - 4A$) 所示基中， R^{a1} 為烴基之基稱為「烴－氧基－羰基－羰基」（具體例如甲氧草醯基、乙氧草醯基等）；而 R^{a1} 為雜環基之基稱為「雜環－氧基－羰基－羰基」。

式 ($\omega - 5A$) 所示基中， R^{a1} 為烴基之基稱為「烴－硫基－羰基」；而 R^{a1} 為雜環基之基稱為「雜環基－硫基－羰基」。

式 ($\omega - 6A$) 所示基中， R^{a1} 為烴基之基稱為「烴－硫代羰基」；而 R^{a1} 為雜環基之基稱為「雜環基－硫代羰基」。

式 ($\omega - 7A$) 所示基中， R^{a1} 為烴基之基稱為「烴基－氧基－硫代羰基」； R^{a1} 為雜環基之基稱為「雜環基－氧基－硫代羰基」。

式 ($\omega - 8A$) 所示基中， R^{a1} 為烴基之基稱為「烴基－硫基－硫代羰基」； R^{a1} 為雜環基之基稱為「雜環基－硫基－硫代羰基」。

式 ($\omega - 9A$) 所示基中， R^{a1} 為烴基之基稱為「N－烴基－胺甲醯基」（具體例如 N－甲基胺甲醯基等）； R^{a1} 為雜環基之基稱為「N－雜環基－胺甲醯基」。

式 ($\omega - 10A$) 所示基中， R^{a1} 和 R^{b1} 為烴基之基稱為「N，N－二烴基－羰甲醯基」（具體例如 N，N－二甲基

(37)

胺甲醯基等)； R^{a1} 和 R^{b1} 為雜環基之基稱為「N，N-二雜環基-胺甲醯基」； R^{a1} 為烴基而 R^{b1} 為雜環基之基稱為「N-烴基-N-雜環基-取代胺甲醯基」； R^{a1} 和 R^{b1} 一起跟所結合之氮原子形成環狀胺基之基稱為「環狀胺基-羰基」（具體例如嗎福啉基羰基等）。

式（ $\omega-11A$ ）所示基中， R^{a1} 為烴基之基稱為「N-烴基-胺（硫甲醯）基」； R^{b1} 為雜環基之基稱為「N-雜環基-胺（硫甲醯）基」。

式（ $\omega-12A$ ）所示基中， R^{a1} 和 R^{b1} 為烴基之基稱為「N，N-二烴基-胺（硫甲醯）基」； R^{a1} 和 R^{b1} 為雜環基之基稱為「N，N-二雜環基-胺（硫甲醯）基」；而 R^{a1} 為烴基、 R^{b1} 為雜環基之基稱為「N-烴基-N-雜環基-胺（硫甲醯）基」； R^{a1} 和 R^{b1} 一起跟所結合之氮原子形成環狀胺基之基稱為「環狀胺基-胺（硫甲醯）基」。

式（ $\omega-13A$ ）所示基中， R^{a1} 為烴基之基稱為「N-烴基-胺磺醯基」；而 R^{b1} 為雜環基之基稱為「N-雜環基-胺磺醯基」。

式（ $\omega-14A$ ）所示基中， R^{a1} 和 R^{b1} 為烴基之基稱為「N，N-二烴基-胺磺醯基」（具體例如 N，N-二甲基胺磺醯基等）；而 R^{a1} 和 R^{b1} 為雜環基之基稱為「N，N-二雜環基-胺磺醯基」； R^{a1} 為烴基而 R^{b1} 為雜環基之基稱為「N-烴基-N-雜環基-胺磺醯基」； R^{a1} 和 R^{b1} 一起跟所結合之氮原子形成環狀胺基之基稱為「環狀胺基-

(38)

磺醯基」(具體例如 1-吡咯基磺醯基等)。

式 ($\omega - 15A$) 所示基中, R^{a1} 為烴基之基稱為「N-烴基-胺亞磺醯基」; R^{a1} 為雜環基之基稱為「N-雜環基-胺亞磺醯基」。

式 ($\omega - 16A$) 所示基中, R^{a1} 和 R^{b1} 為烴基之基稱為「N, N-二烴基-胺亞磺醯基」; R^{a1} 和 R^{b1} 為雜環基之基稱為「N, N-二雜環基-胺亞磺醯基」; R^{a1} 為烴基而 R^{b1} 為雜環基之基稱為「N-烴基-N-雜環基-胺亞磺醯基」; R^{a1} 和 R^{b1} 一起跟所結合之氮原子形成環狀胺基之基稱為「環狀胺基-亞磺醯基」。

式 ($\omega - 17A$) 所示基中, R^{a1} 為烴基之基稱為「烴基-氧基-磺醯基」; 而 R^{a1} 為雜環基之基稱為「雜環基-氧基-碳醯基」。

式 ($\omega - 18A$) 所示基中, R^{a1} 為烴基之基稱為「烴基-氧基-亞磺醯基」; R^{a1} 為雜環基之基稱為「雜環基-氧基-亞磺醯基」。

式 ($\omega - 19A$) 所示基中, R^{a1} 和 R^{b1} 為烴基之基稱為「O, O'-二烴基-膦酸基」, R^{a1} 和 R^{b1} 為雜環基之基稱為「O, O'-二雜環基-膦酸基」, R^{a1} 為烴基而 R^{b1} 為雜環基之基稱為「O-烴基-O'-雜環基-膦酸基」。

式 ($\omega - 20A$) 所示基中, R^{a1} 為烴基之基稱為「烴基-磺醯基」(具體例如甲磺醯基、苯磺醯基等); R^{a1} 為雜環基之基稱為「雜環基-磺醯基」。

式 ($\omega - 21A$) 所示基中, R^{a1} 為烴基之基稱為「烴

(39)

基－亞磺醯基」(具體例如甲亞磺醯基、苯亞磺醯基等)； R^{a1} 為雜環基之基稱為「雜環基－亞磺醯基」。

上式 ($\omega - 1A$) 至 ($\omega - 21A$) 所示基中，「烴基」指上述「烴基」所示相同之基。例如式 ($\omega - 1A$) 所示「烴基－羰基」之例舉如烷基－羰基、烯基－羰基、炔基－羰基、環烷基－羰基、環烯基－羰基、環烷二烯基－羰基、環烷基－烷基－羰基等之脂肪族烴基－羰基；芳基－羰基；芳烷基－羰基；交聯環狀烴基－羰基；螺環狀烴基－羰基；萜烯系烴基－羰基。以下，式 ($\omega - 1A$) 至 ($\omega - 21A$) 所示基中之情形亦和上述相同。

上式 ($\omega - 1A$) 至 ($\omega - 21A$) 所示基中，「雜環基」指和上述「雜環基」所示相同之基。例如式 ($\omega - 1A$) 中所示「雜環基－羰基」指例如單環狀雜芳基－羰基、稠合多環狀雜芳基－羰基、單環狀非芳香族雜環基－羰基、稠合多環狀非芳香族雜環基－羰基。以下，式 ($\omega - 2A$) 至 ($\omega - 21A$) 中所示基之情形也和上述相同。

上述式 ($\omega - 10A$) 至 ($\omega - 16A$) 所示基中，「環狀胺基」指和上述「環狀胺基」相同之基。

本發明中，就某一官能基而言，「可具有取代基」乃指除另外特別說明，一般指該官能基中，化學上可能位置上具有 1 個或 2 個以上之「取代基」之情形。官能基中存在之取代基之種類，取代基之數目以及取代位置並無特別限制，有 2 個以上之取代基存在時，該取代基可為相同或不同之基。存在於官能基之「取代基」指例如鹵素原子，

(40)

氧基、硫酮基、硝基、亞硝基、氰基、異氰基、氰氧基、
 氰硫基、異氰氧基、異氰硫基、羥基、硫基、羧基、硫基
 羰基、酸草醯基、酸中草醯基、硫羧基、二硫羧基、胺甲
 醯基、胺（硫甲醯）基、磺酸基、胺磺醯基、亞磺酸基、
 胺亞磺醯基、次磺酸基、胺硫基、膦酸基、羥基磷醯基、
 烴基、雜環基、烴基－氧基、雜環基－氧基、烴基－硫基
 、雜環基－硫基、醯基、胺基、胼基、亞胼基、二吡基、
 脲基、硫脲基、胍基、胺甲醯亞胺基（甲脞基）、疊氮基
 、亞胺基、羥基胺基、羥基亞胺基、胺氧基、重氮基、半
 卡咭基、半卡肱基、脲羰基、脲乙醯基、磷氮基、氧磷基
 、二氧磷基、氧硼基、矽烷基、錫烷基、蠟烷基、氧離子
 基等。

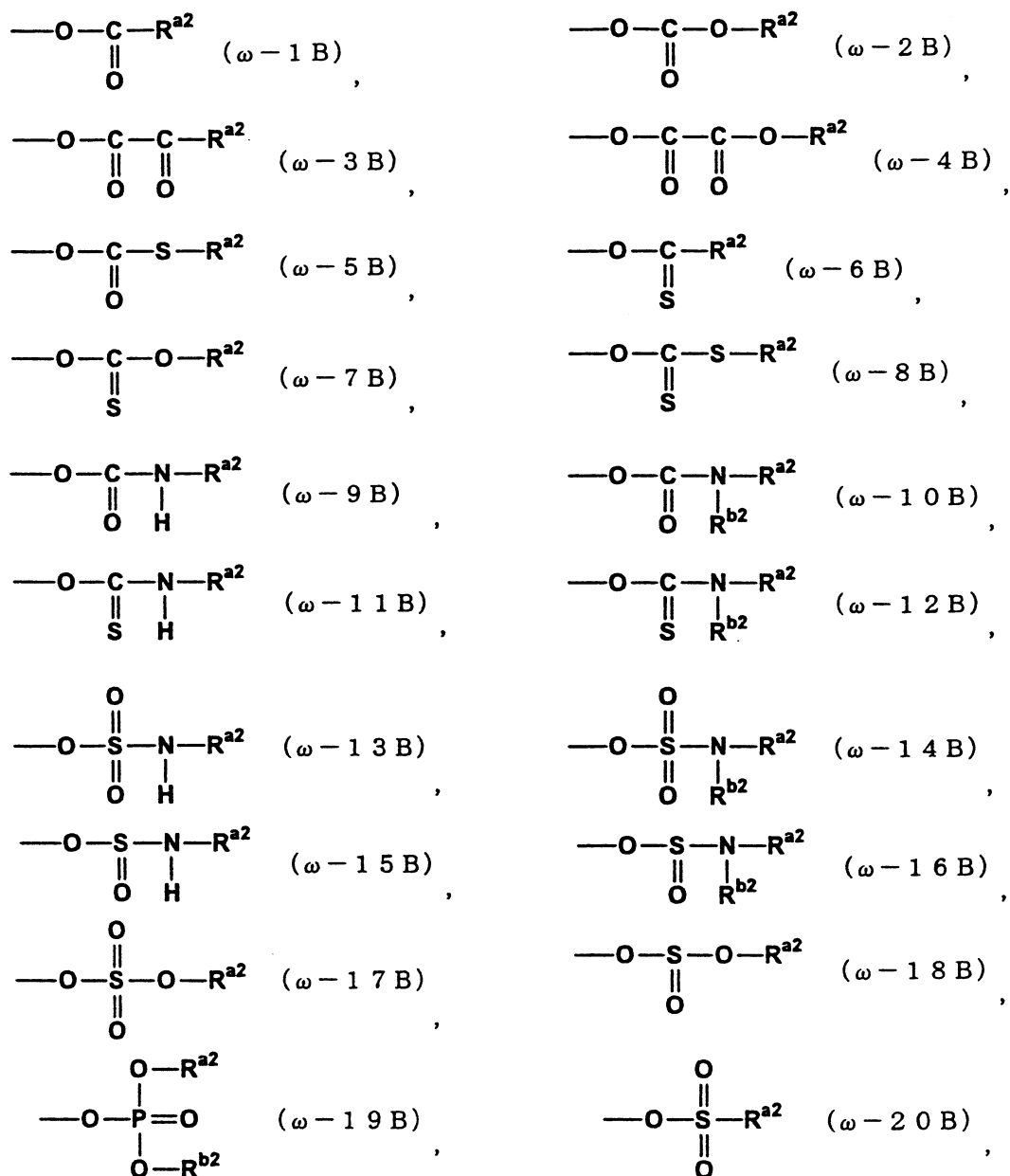
上述「可具有取代基」之定義中，當存在 2 個以上之
 「取代基」時，該 2 個以上之取代基可和所結合之原子一
 起形成環狀基。該環狀基中，構成環系之原子可含有 1 個
 以上之選擇自氧、硫、氮等原子之 1 至 3 種之雜原子，而
 該環上可存在 1 個以上之取代基。該環可為單環狀或稠合
 多環狀、芳香族或非芳香族之任意形態。

上述「可具有取代基」之定義中，「取代基」可在該
 取代基中化學上可能之位置而取代。取代基種類，數目和
 其位置並無特別限制，有 2 個以上取代基取代時，可為相
 同或不同構造。該例舉如鹵化烷基－羰基（具體例如三氟
 乙醯基等基）、鹵化烷基－磺醯基（具體例如三氟甲磺醯
 基等）、醯基－氧基、醯基－硫基、N－烴基－胺基、N

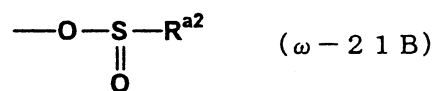
(41)

，N-二烴基-胺基、N-雜環基-胺基、N-烴基-N-雜環基-胺基、醯基-胺基、二醯基-胺基等。又，上述「取代基」上之「取代」可以重複複數次。

「醯基-氧基」指「烴基」之氫原子為「醯基」取代之基，例如甲醯氧基、乙醛醯氧基、硫甲醯氧基、胺甲醯氧基、胺（硫甲醯）氧基、胺磺醯氧基、胺亞磺醯氧基、羧氧基、磺酸基氧基、膦酸基氧基、以及下式所示基：



(42)



(式中， R^{a2} 和 R^{b2} 可為相同或不同構造，示烴基或雜環基、或 R^{a2} 和 R^{b2} 一起和其所結合之氮原子形成環狀胺基)。

上述「醯基－氧基」之定義中，

式 ($\omega - 1 \text{ B}$) 所示基中， R^{a2} 為烴基之基稱為「烴基－羰基－氧基」(具體例如乙醯氧基，苯甲醯氧基等)，而 R^{a2} 為雜環基之基稱為「雜環基－羰基－氧基」。

式 ($\omega - 2 \text{ B}$) 所示基中， R^{a2} 為烴基之基稱為「烴－氧基－羰基－氧基」，而 R^{a2} 為雜環基之基稱為「雜環基－氧基－羰基－氧基」。

式 ($\omega - 3 \text{ B}$) 所示基中， R^{a2} 為烴基之基稱為「烴基－羰基－羰基－氧基」，而 R^{a2} 為雜環基之基稱為「雜環基－羰基－羰基－氧基」。

式 ($\omega - 4 \text{ B}$) 所示基中， R^{a2} 為烴基之基稱為「烴基－氧基－羰基－羰基－氧基」；而 R^{a2} 為雜環基之基稱為「雜環基－氧基－羰基－羰基－氧基」。

式 ($\omega - 5 \text{ B}$) 所示基中， R^{a2} 為烴基之基稱為「烴基－硫基－羰基－氧基」，而 R^{a2} 為雜環基之基稱為「雜環基－硫基－羰基－氧基」。

式 ($\omega - 6 \text{ B}$) 所示基中， R^{a2} 為烴基之基稱為「烴基－硫代羰基－氧基」，而 R^{a2} 為雜環基之基稱為「雜環基－硫代羰基－氧基」。

(43)

式 ($\omega - 7B$) 所示基中， R^{a2} 為烴基之基稱為「烴基－氧基－硫代羰基－氧基」； R^{a2} 為雜環基之基稱為「雜環基－氧基－硫代羰基－氧基」。

式 ($\omega - 8B$) 所示基中， R^{a2} 為烴基之基稱為「烴基－硫基－硫代羰基－氧基」，而 R^{a2} 為雜環基之基稱為「雜環基－硫基－硫代羰基－氧基」。

式 ($\omega - 9B$) 所示基中， R^{a2} 為烴基所示之基稱為「N－烴基－胺甲醯基－氧基」，而 R^{a2} 為雜環基之基稱為「N－雜環基－胺甲醯基－氧基」。

式 ($\omega - 10B$) 所示基中， R^{a2} 和 R^{b2} 為烴之基稱為「N，N－二碳化氧基－胺甲醯基－氧基」，而 R^{a2} 和 R^{b2} 為雜環基之基稱為「N，N－二雜環基－胺甲醯基－氧基」， R^{a2} 為烴基而 R^{b2} 為雜環基之基稱為「N－烴基－N－雜環基－胺甲醯基－氧基」， R^{a2} 和 R^{b2} 一起和所結合之氮原子形成環狀胺基之基稱為「環狀胺基－羰基－氧基」。

式 ($\omega - 11B$) 所示基中， R^{a2} 為烴基之基稱為「N－烴基－胺（硫甲醯）基－氧基」，而 R^{a2} 為雜環基之基稱為「N－雜環基－胺（硫甲醯）基－氧基」。

式 ($\omega - 12B$) 所示基中， R^{a2} 和 R^{b2} 為烴基之基稱為「N，N－二烴基－胺（硫甲醯）基－氧基」，而 R^{a2} 和 R^{b2} 為雜環基之基稱為「N，N－二雜環基－胺（硫甲醯）基－氧基」， R^{a2} 為烴基而 R^{b2} 為雜環基之基稱為「N－烴基－N－雜環基－胺（硫甲醯）基－氧基」， R^{a2} 和 R^{b2} 一起和其結合之氮原子形成環狀胺基之基稱為「環狀胺基－

(44)

硫代羰基－氧基」。

式 ($\omega - 13B$) 所示基中， R^{a2} 為烴基之基稱為「N－烴基－胺磺醯基－氧基」，而 R^{a2} 為雜環基之基稱為「N－雜環基－胺磺醯基－氧基」。

式 ($\omega - 14B$) 所示基中， R^{a2} 和 R^{b2} 為烴基之基稱為「N，N－二烴基－胺磺醯基－氧基」， R^{a2} 和 R^{b2} 為雜環基之基稱為「N，N－二雜環基－胺磺醯基－氧基」； R^{a2} 為烴基而 R^{b2} 為雜環基之基稱為「N－烴基－N－雜環基－胺磺醯基－氧基」， R^{a2} 和 R^{b2} 一起而和其結合之氮原子形成環狀胺基之基稱為「環狀胺基－磺醯基」。

式 ($\omega - 15B$) 所示基中， R^{a2} 為烴基之基稱為「N－烴基－胺亞磺醯基－氧基」，而 R^{a2} 為雜環基之基稱為「N－雜環基－胺亞磺醯基－氧基」。

式 ($\omega - 16B$) 所示基中， R^{a2} 和 R^{b2} 為烴基之基稱為「N，N－二烴基－胺亞磺醯基－氧基」，而 R^{a2} 和 R^{b2} 為雜環基之基稱為「N，N－二雜環基－胺亞磺醯基－氧基」； R^{a2} 為烴基而 R^{b2} 為雜環基之基稱為「N－烴基－N－雜環基－胺亞磺醯基－氧基」， R^{a2} 和 R^{b2} 一起和其所結合之氮原子形成環狀胺基之基稱為「環狀胺基－亞磺醯基－氧基」。

式 ($\omega - 17B$) 所示基中， R^{a2} 為烴基之基稱為「烴基－氧基－磺醯基－氧基」， R^{a2} 為雜環基之基稱為「雜環基－氧基－磺醯基－氧基」。

式 ($\omega - 18B$) 所示基中， R^{a2} 為烴基之基稱為「烴

(45)

基－氧基－亞磺醯基－氧基」，而 R^{a2} 為雜環基之基稱為「雜環基－氧基－亞磺醯基－氧基」。

式 ($\omega - 19B$) 所示基中， R^{a2} 和 R^{b2} 為烴基之基稱為「O，O'-二烴基－磷酸基－氧基」， R^{a2} 和 R^{b2} 為雜環基之基稱為「O，O'-二雜環基－磷酸基－氧基」， R^{a2} 為烴基而 R^{b2} 為雜環基之基稱為「O－烴基取代－O'－雜環基取代磷酸基－氧基」。

式 ($\omega - 20B$) 所示基中， R^{a2} 為烴基之基稱為「烴基－磺醯基－氧基」，而 R^{a2} 為雜環基之基稱為「雜環基－磺醯基－氧基」。

式 ($\omega - 21B$) 所示基中， R^{a2} 為烴基之基稱為「烴基－亞磺醯基－氧基」，而 R^{a2} 為雜環基之基稱為「雜環基－亞磺醯基－氧基」。

上式 ($\omega - 1B$) 至 ($\omega - 21B$) 所示基中，所指「烴基」和上述「烴基」所示相同。例如式 ($\omega - 1B$) 所示「烴基－羰基－氧基」指例如烷基－羰基－氧基、烯基－羰基－氧基、炔基－羰基－氧基、環烷基－羰基－氧基、環烯基－羰基－氧基、環烷二烯基－羰基－氧基、環烷基－烷基－羰基－氧基等之脂肪族烴基－羰基－氧基；芳基－羰基－氧基；芳烷基－羰基－氧基；交聯環狀烴基－羰基－氧基；螺環狀烴基－羰基－氧基；萜烯系烴基－羰基－氧基等。以下，式 ($\omega - 2B$) 至 ($\omega - 21B$) 所示基之情形也相同。

上式式 ($\omega - 1B$) 至 ($\omega - 21B$) 所示基中，「雜環

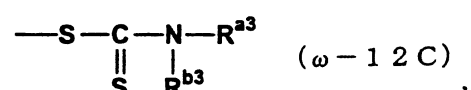
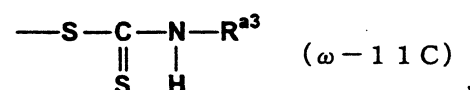
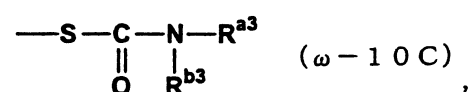
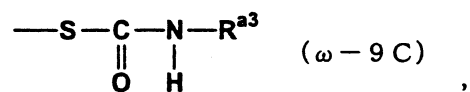
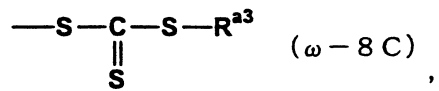
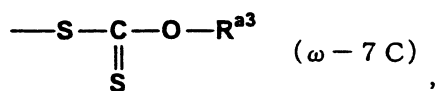
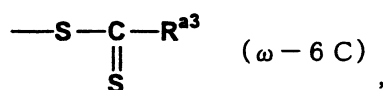
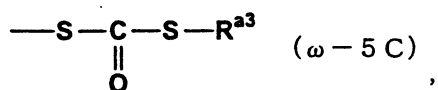
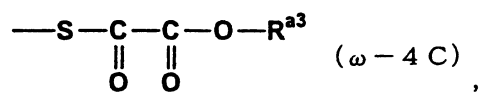
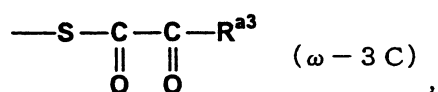
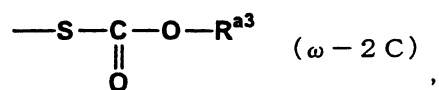
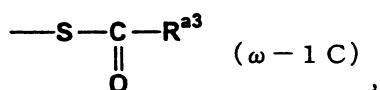
(46)

基」和上述「雜環基」所示相同。例如式 (ω-1B) 所示「雜環基-羰基」指例如單環狀雜芳基-羰基、稠合多環狀雜芳基-羰基、單環狀非芳香族雜環基-羰基、稠合多環狀非芳香族雜環基-羰基。以下，式 (ω-2B) 至 (ω-21B) 所示基之情形也相同。

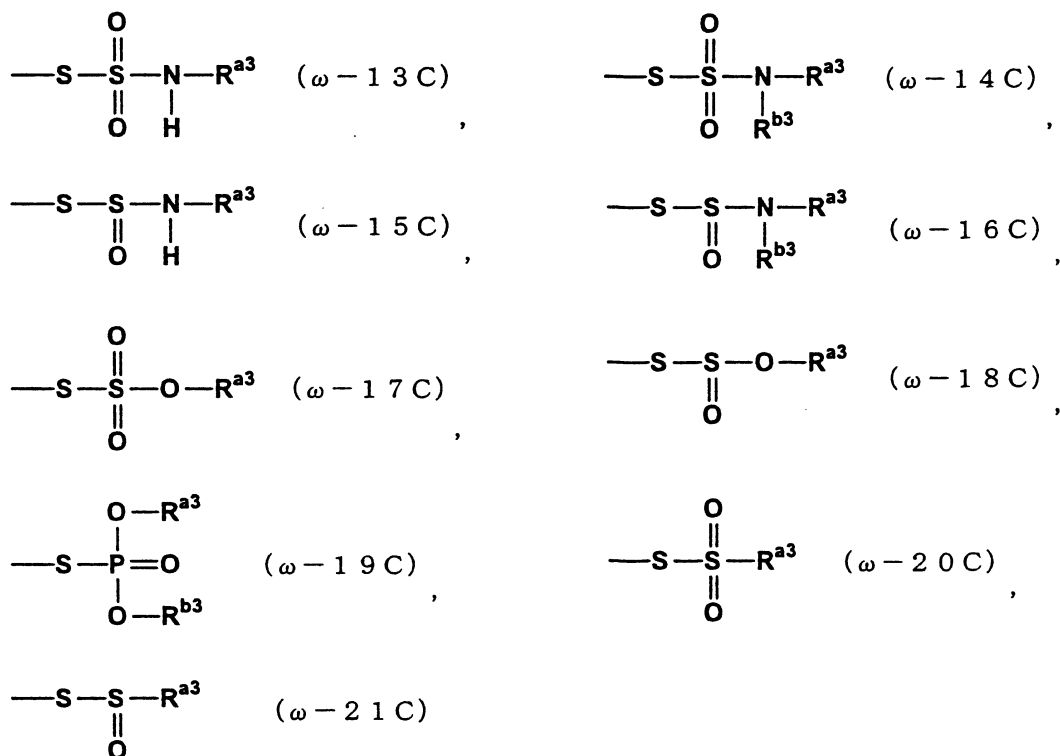
上述式 (ω-10B) 至 (ω-16B) 所示基中之「環狀胺基」和上述「環狀胺基」所示基相同。

上述「醯基-氧基」，「烴基-氧基」和「雜環基-氧基」總稱為「取代氧基」。又，該「取代氧基」和「烴基」總稱為「可具有取代基之烴基」。

「醯基-硫基」指「氫硫基」之氫原子為「醯基」所取代之基，例如甲醯基硫基、乙醛醯硫基、硫甲醯基硫基、胺甲醯基硫基、胺(硫甲醯)基硫基、胺磺醯基硫基、胺亞磺醯基硫基、羧基硫基、磺酸基硫基、膦酸基硫基、以及下式所示基：



(47)



(式中， R^{a3} 和 R^{b3} 可為相同或不同構造，亦可具有取代基之烴基、或可具有取代基之雜環基、或 R^{a3} 和 R^{b3} 一起和其所結合之氮原子形成可具有取代基之環狀胺基)。

上述「醯基－硫基」之定義中，

式 ($\omega-1\text{C}$) 所示基中， R^{a3} 為烴基之基稱為「烴基－羰基－硫基」，而 R^{b3} 為雜環基之基稱為「雜環基－羰基－硫基」。

式 ($\omega-2\text{C}$) 所示基中， R^{a3} 為烴基之基稱為「烴基－氧基－羰基－硫基」，而 R^{b3} 為雜環基之基稱為「雜環基－氧基－羰基－硫基」。

式 ($\omega-3\text{C}$) 所示基中， R^{a3} 為烴基之基稱為「烴基－羰基－羰基－硫基」，而 R^{b3} 為雜環基之基稱為「雜環基－羰基－羰基－硫基」。

(48)

式 ($\omega - 4C$) 所示基中， R^{a3} 為烴基之基稱為「烴基－氧基－羰基－羰基－硫基」；而 R^{a3} 為雜環基之基稱為「雜環基－氧基－羰基－羰基－硫基」。

式 ($\omega - 5C$) 所示基中， R^{a3} 為烴基之基稱為「烴基－硫基－羰基－硫基」，而 R^{a3} 為雜環基之基稱為「雜環基－硫基－羰基－硫基」。

式 ($\omega - 6C$) 所示基中， R^{a3} 為烴基之基稱為「烴基－硫代羰基－硫基」，而 R^{a3} 為雜環基之基稱為「雜環基－硫代羰基－硫基」。

式 ($\omega - 7C$) 所示基中， R^{a3} 為烴基之基稱為「烴基－氧基－硫代羰基－硫基」； R^{a3} 為雜環基之基稱為「雜環基－氧基－硫代羰基－硫基」。

式 ($\omega - 8C$) 所示基中， R^{a3} 為烴基之基稱為「烴基－硫基－硫代羰基－硫基」，而 R^{a3} 為雜環基之基稱為「雜環基－硫基－硫代羰基－硫基」。

式 ($\omega - 9C$) 所示基中， R^{a3} 為烴基所示之基稱為「N－烴基－胺甲醯基－硫基」，而 R^{a3} 為雜環基之基稱為「N－雜環基－胺甲醯基－硫基」。

式 ($\omega - 10C$) 所示基中， R^{a3} 和 R^{b3} 為烴基之基稱為「N，N－二烴基－胺基甲醯基－硫基」，而 R^{a3} 和 R^{b3} 為雜環基之基稱為「N，N－二雜環基－胺甲醯基－硫基」， R^{a3} 為烴基而 R^{b3} 為雜環基之基稱為「N－烴基－N－雜環基－胺甲醯基－硫基」， R^{a3} 和 R^{b3} 一起和其所結合之氮原子形成環狀胺基之基稱為「環狀胺基－羰基－硫基」

(49)

式 (ω - 11C) 所示基中， R^{a3} 為烴基之基稱為「N-烴基-胺(硫甲醯)基-硫基」，而 R^{a3} 為雜環基之基稱為「N-雜環基-胺(硫甲醯)基-硫基」。

式 (ω - 12C) 所示基中， R^{a3} 和 R^{b3} 為烴基之基稱為「N, N-二烴基-胺(硫甲醯)基-硫基」， R^{a3} 和 R^{b3} 為雜環基之基稱為「N, N-二雜環基-胺(硫甲醯)基-硫基」， R^{a3} 為烴基而 R^{b3} 為雜環基之基稱為「N-烴基-N-雜環基-胺(硫甲醯)基-硫基」， R^{a3} 和 R^{b3} 一起跟其所結合之氮原子形成環狀胺基之基稱為「環狀胺基-硫代羰基-硫基」。

式 (ω - 13C) 所示基中， R^{a3} 為烴基之基稱為「N-烴基-胺磺醯基-硫基」，而 R^{a3} 為雜環基之基稱為「N-雜環基-胺磺醯基-硫基」。

式 (ω - 14C) 所示基中， R^{a3} 和 R^{b3} 為烴基之基稱為「N, N-二烴基-胺磺醯基-硫基」， R^{a3} 和 R^{b3} 為雜環基之基稱為「N, N-二雜環基-胺磺醯基-硫基」； R^{a3} 為烴基而 R^{b3} 為雜環基之基稱為「N-烴基-N-雜環基-胺磺醯基-硫基」， R^{a3} 和 R^{b3} 一起跟其所結合之氮原子形成環狀胺基之基稱為「環狀胺基-磺醯基」。

式 (ω - 15C) 所示基中， R^{a3} 為烴基之基稱為「N-烴基-胺亞磺醯基-硫基」，而 R^{a3} 為雜環基之基稱為「N-雜環基-胺亞磺醯基-硫基」。

式 (ω - 16C) 所示基中， R^{a3} 和 R^{b3} 為烴基之基稱為

(50)

「N，N-二烴基-胺亞磺醯基-硫基」，而 R^{a3} 和 R^{b3} 爲雜環基之基稱爲「N，N-二雜環基-胺亞磺醯基-硫基」； R^{a3} 爲烴基而 R^{b3} 爲雜環基之基稱爲「N-烴基-N-雜環基-胺亞磺醯基-硫基」， R^{a3} 和 R^{b3} 一起跟其所結合之氮原子形成環狀胺基之基稱爲「環狀胺基-亞磺醯基-硫基」。

式 ($\omega - 17C$) 所示基中， R^{a3} 爲烴基之基稱爲「烴基-氧基-磺醯基-氧基」， R^{a3} 爲雜環基之基稱爲「雜環基-氧基-碳醯基-硫基」。

式 ($\omega - 18C$) 所示基中， R^{a3} 爲烴基之基稱爲「烴基-氧基-亞磺醯基-氧基」， R^{a3} 爲雜環基之基稱爲「雜環基-氧基-亞磺醯基-硫基」。

式 ($\omega - 19C$) 所示基中， R^{a3} 和 R^{b3} 爲烴基之基稱爲「O，O'-二烴基-膦酸基-硫基」， R^{a3} 和 R^{b3} 爲雜環基之基稱爲「O，O'-二雜環基-膦酸基-硫基」， R^{a3} 爲烴基而 R^{b3} 爲雜環基之基稱爲「O-烴基-O'-雜環基-膦酸基-硫基」。

式 ($\omega - 20C$) 所示基中， R^{a3} 爲烴基之基稱爲「烴基-磺醯基-硫基」，而 R^{a3} 爲雜環基之基稱爲「雜環基-磺醯基-硫基」。

式 ($\omega - 21C$) 所示基中， R^{a3} 爲烴基之基稱爲「烴基-亞磺醯基-硫基」，而 R^{a3} 爲雜環基之基稱爲「雜環基-亞磺醯基-硫基」。

上式 ($\omega - 1C$) 至 ($\omega - 21C$) 所示基中，所指「烴

(51)

基」指和上述「烴基」所示相同。例如式 ($\omega - 1C$) 所示之「烴基 - 羰基 - 硫基」指例如烷基 - 羰基 - 硫基、烯基 - 羰基 - 硫基、炔基 - 羰基 - 硫基、環烷基 - 羰基 - 硫基、環烯基 - 羰基 - 硫基、環烷二烯基 - 羰基 - 硫基、環烷基 - 烷基 - 羰基 - 硫基等之脂肪族烴基 - 羰基 - 硫基；芳基 - 羰基 - 硫基；芳烷基 - 羰基 - 硫基；交聯環狀烴基 - 羰基 - 硫基；螺環狀烴基 - 羰基 - 硫基；萜烯系烴基 - 羰基 - 硫基等。以下，式 ($\omega - 2C$) 至 ($\omega - 21C$) 所示基之情形也相同。

上式 ($\omega - 1C$) 至 ($\omega - 21C$) 所示基中，「雜環基」指和上述「雜環基」所示相同。例如式 ($\omega - 1C$) 所示「雜環基 - 羰基 - 硫基」指例如單環狀雜芳基 - 羰基 - 硫基、稠合多環狀雜芳基 - 羰基 - 硫基、單環狀非芳香族雜環基 - 羰基 - 硫基、稠合多環狀非芳香族雜環基 - 羰基 - 硫基。以下，式 ($\omega - 2C$) 至 ($\omega - 21C$) 所示基中之情形也相同。

上述式 ($\omega - 10C$) 至 ($\omega - 16C$) 所示基中之「環狀胺基」指和上述「環狀胺基」所示基相同。

上述「醯基 - 硫基」，「烴基 - 硫基」以及「雜環基 - 硫基」總稱為「取代硫基」。又，該「取代硫基」和「硫基」總稱為「可具有取代基之硫基」。

「N-硫化氫基 - 胺基」指「胺基」之 1 個氫原子為「烴基」所取代之基，例如 N-烷基 - 胺基、N-烯基 - 胺基、N-炔基 - 胺基、N-環烷基 - 胺基、N-環烷基 -

(52)

烷基－胺基、N－芳基－胺基、N－芳烷基－胺基等。

「N－烷基－胺基」指例如甲胺基、乙胺基、正丙胺基、異丙胺基、正丁胺基、異丁胺基、第二丁胺基、第三丁胺基、正戊胺基、異戊胺基、（2－甲基丁基）胺基、（1－甲基丁基）胺基、新戊胺基、（1，2－二甲基丙基）胺基、（1－乙基丙基）胺基、正己胺基、（4－甲基戊基）胺基、（3－甲基戊基）胺基、（2－甲基戊基）胺基、（1－甲基戊基）胺基、（3，3－二甲基丁基）胺基、（2，2－二甲基丁基）胺基、（1，1－二甲基丁基）胺基、（1，2－二甲基丁基）胺基、（1，3－二甲基丁基）胺基、（2，3－二甲基丁基）胺基、（2－乙基丁基）胺基、（1－乙基丁基）胺基、（1－乙基－1－甲基丙基）胺基、正庚胺基、正辛胺基、正壬胺基、正癸胺基、正十一烷胺基、正十二烷胺基、正十三烷胺基、正十四烷胺基、正十五烷胺基等之 $C_1 \sim C_{15}$ 直鏈狀或岐鏈狀之 N－烷基－胺基。

「N－烯基－胺基」指例如乙烯胺基、（丙－1－烯－1－基）胺基、丙烯胺基、異丙烯胺基、（丁－1－烯－1－基）胺基、（丁－2－烯－1－基）胺基、（丁－3－烯－1－基）胺基、（2－甲基丙－2－烯－1－基）胺基、（1－甲基丙－2－烯－1－基）胺基、（戊－1－烯－1－基）胺基、（戊－2－烯－1－基）胺基、（戊－3－烯－1－基）胺基、（戊－4－烯－1－基）胺基、（3－甲基丁－2－烯－1－基）胺基、（3－甲基丁－3－烯－1－基）胺基

(53)

、（己－1－烯－1－基）胺基、（己－2－烯－1－基）胺基、（己－3－烯－1－基）胺基、（己－4－烯－1－基）胺基、（己－5－烯－1－基）胺基、（4－甲基戊－3－烯－1－基）胺基、（4－甲基戊－3－烯－1－基）胺基、（庚－1－烯－1－基）胺基、（庚－6－烯－1－基）胺基、（辛－1－烯－1－基）胺基、（辛－7－烯－1－基）胺基、（壬－1－烯－1－基）胺基、（壬－8－烯－1－基）胺基、（癸－1－烯－1－基）胺基、（癸－9－烯－1－基）胺基、（十一碳－1－烯－1－基）胺基、（十一碳－10－烯－1－基）胺基、（十二碳－1－烯－1－基）胺基、（十二碳－11－烯－1－基）胺基、（十三碳－1－烯－1－基）胺基、（十三碳－12－烯－1－基）胺基、（十四碳－1－烯－1－基）胺基、（十四碳－13－烯－1－基）胺基、（十五碳－1－烯－1－基）胺基、（十五碳－14－烯－1－基）胺基等之 $C_2 \sim C_{15}$ 直鏈狀或岐鏈狀之 N－烯基－胺基。

「N－炔基－胺基」指例如乙炔胺基、（丙－1－炔－1－基）胺基、（丙－2－炔－1－基）胺基、（丁－1－炔－1－基）胺基、（丁－3－炔－1－基）胺基、（1－甲基丙－2－炔－1－基）胺基、（戊－1－炔－1－基）胺基、（戊－4－炔－1－基）胺基、（己－1－炔－1－基）胺基、（己－5－炔－1－基）胺基、（庚－1－炔－1－基）胺基、（庚－6－炔－1－基）胺基、（辛－1－炔－1－基）胺基、（辛－7－炔－1－基）胺基、（壬－1－炔－1－

(54)

基) 胺基、(壬-8-炔-1-基) 胺基、(癸-1-炔-1-基) 胺基、(癸-9-炔-1-基) 胺基、(十一碳-1-炔-1-基) 胺基、(十一碳-10-炔-1-基) 胺基、(十二碳-1-炔-1-基) 胺基、(十二碳-11-炔-1-基) 胺基、(十三碳-1-炔-1-基) 胺基、(十三碳-12-炔-1-基) 胺基、(十四碳-1-炔-1-基) 胺基、(十四碳-13-炔-1-基) 胺基、(十五碳-1-炔-1-基) 胺基、(十五碳-14-炔-1-基) 胺基等之 $C_2 \sim C_{15}$ 直鏈狀或岐鏈狀之 N-炔基-胺基。

「N-環烷基-胺基」指例如環丙胺基、環丁胺基、環戊胺基、環己胺基、環庚胺基、環辛胺基等之 $C_2 \sim C_8$ 之 N-環烷基-胺基。

「N-環烷基-烷基-胺基」指例如(環丙基甲基) 胺基、(1-環丙基乙基) 胺基、(2-環丙基乙基) 胺基、(3-環丙基丙基) 胺基、(4-環丙基丁基) 胺基、(5-環丙基戊基) 胺基、(6-環丙基己基) 胺基、(環丁基甲基) 胺基、(環戊基甲基) 胺基、(環己基甲基) 胺基、(2-環己基乙基) 胺基、(3-環己基乙基) 胺基、(4-環己基乙基) 胺基、(環庚基甲基) 胺基、(環辛基甲基) 胺基、(6-環辛基己基) 胺基等之 $C_4 \sim C_{14}$ 之 N-環烷基-烷基-胺基。

「N-芳基-胺基」指例如萘胺基、1-萘胺基、2-萘胺基、蔥胺基、菲胺基、蒽烯基胺基等之 $C_6 \sim C_{14}$ 之 N-單芳基-胺基。

(55)

「N-芳烷基-胺基」指例如苯甲胺基、(1-萘甲基)胺基、(2-萘甲基)胺基、(蒽甲基)胺基、(菲甲基)胺基、(蒽烯萘甲基)胺基、(二苯基甲基)胺基、(1-苯乙基)胺基、(2-苯乙基)胺基、(1-(1-萘基)乙基)胺基、(1-(2-萘基)乙基)胺基、(2-(1-萘基)乙基)胺基、(2-(2-萘基)乙基)胺基、(3-苯基丙基)胺基、(3-(1-萘基)丙基)胺基、(3-(2-萘基)丙基)胺基、(4-苯基丁基)胺基、(4-(1-萘基)丁基)胺基、(4-(2-萘基)丁基)胺基、(5-苯基戊基)胺基、(5-(1-萘基)戊基)胺基、(5-(2-萘基)戊基)胺基、(6-苯基己基)胺基、(6-(1-萘基)己基)胺基、(6-(2-萘基)己基)胺基等之 $C_7 \sim C_{16}$ 之 N-芳烷基-胺基。

「N, N-二烴基-胺基」指「胺基」之 2 個氫原子為「烴基」所取代之基，例如 N, N-二甲胺基、N, N-二乙胺基、N-乙基-N-甲胺基、N, N-二正丙胺基、N, N-二異丙胺基、N-丙烯基-N-甲胺基、N-(丙-2-炔-1-基)-N-甲胺基、N, N-二環己胺基、N-環己基-N-甲胺基、N-環己基甲胺基-N-甲胺基、N, N-二苯基胺基、N-甲基-N-苯基胺基、N, N-二苯甲胺基、N-苯甲基-N-甲胺基等之基。

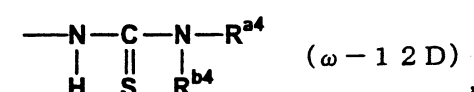
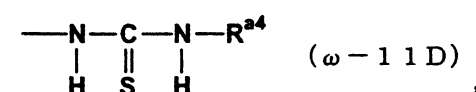
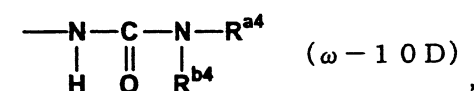
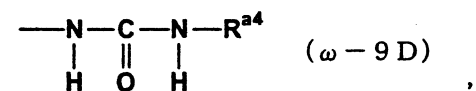
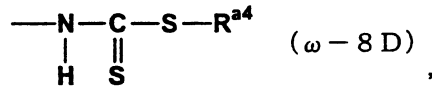
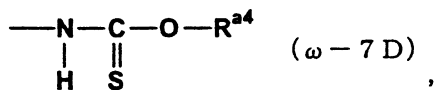
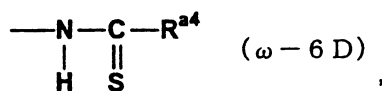
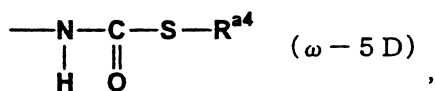
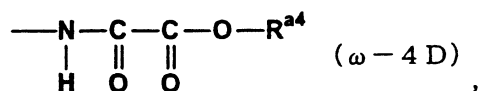
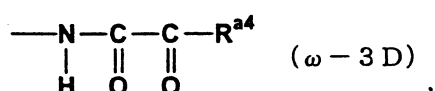
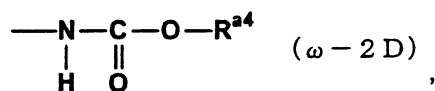
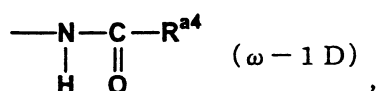
「N-雜環基-胺基」指「胺基」之 1 個氫原子為「雜環基」所取代之基，例如(3-吡咯啉基)胺基、(4-六氫吡啶基)胺基、(2-四氫吡喃基)胺基、(3-吡嗪

(56)

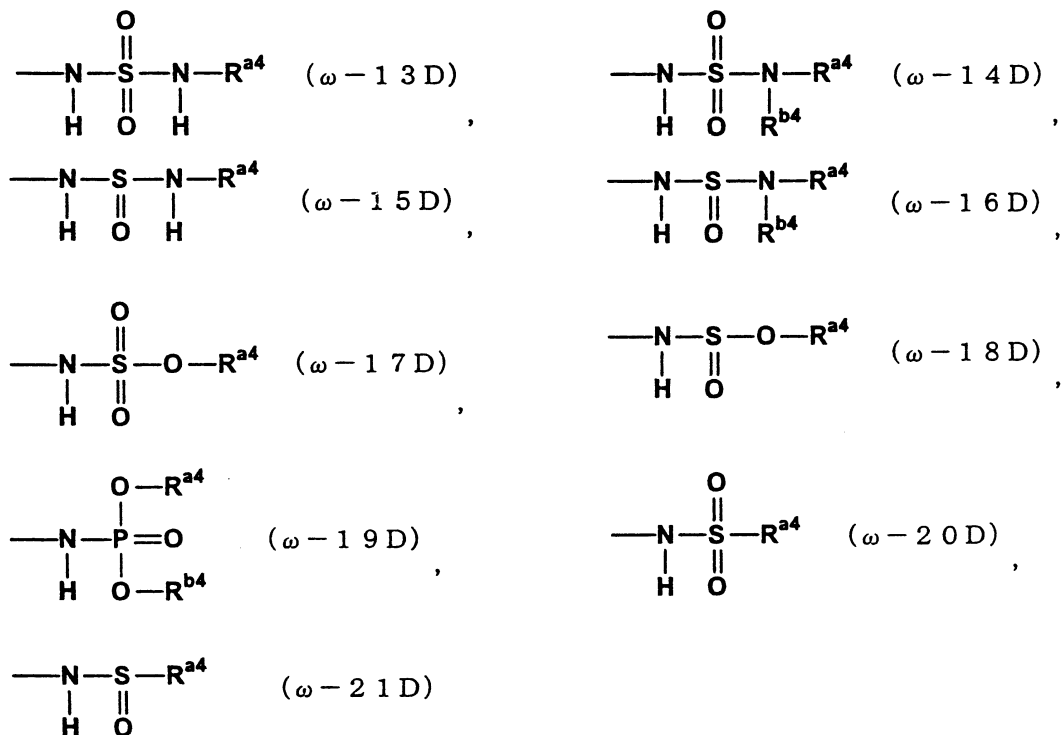
啉基) 胺基、(4-吡啶基) 胺基、(3-噻吩基) 胺基、(3-吡啶基) 胺基、(3-噻啉基) 胺基、(5-吡啶基) 胺基等之基。

「N-烴基-N-雜環基-胺基」指「胺基」之2個氫原子為「烴基」和「雜環基」各一取代之基，例如N-甲基-N-(4-六氫吡啶基) 胺基、N-(4-吡啶基)-N-甲胺基、N-甲基-N-(3-噻吩基) 胺基、N-甲基-N-(3-吡啶基) 胺基、N-甲基-N-(3-噻啉基) 胺基等之基。

「醯基-胺基」指「胺基」之1個氫原子為「醯基」所取代之基，例如甲醯基胺基、乙醛醯胺基、硫甲醯基胺基、胺甲醯基胺基、胺(硫甲醯)基胺基、胺磺醯胺基、胺亞磺醯胺基、羧基胺基、磺酸基胺基、膦酸基胺基、以及下式所示之基：



(57)



(式中， R^{a4} 和 R^{b4} 可為相同或不同構造，亦可具有取代基之烴基、或可具有取代基之雜環基、或 R^{a4} 和 R^{b4} 一起跟其所結合之氮原子形成可具有取代基之環狀胺基)。

上述「醯基－硫基」之定義中，

式 ($\omega-1\text{D}$) 所示基中， R^{a4} 為烴基之基稱為「烴基－羰基－胺基」，而 R^{a4} 為雜環基之基稱為「雜環基－羰基－胺基」。

式 ($\omega-2\text{D}$) 所示基中， R^{a4} 為烴基之基稱為「烴基－氧基－羰基－胺基」，而 R^{a4} 為雜環基之基稱為「雜環基－氧基－羰基－胺基」。

式 ($\omega-3\text{D}$) 所示基中， R^{a4} 為烴基之基稱為「烴基－羰基－羰基－胺基」，而 R^{a4} 為雜環基之基稱為「雜環基－羰基－羰基－胺基」。

(58)

式 ($\omega - 4D$) 所示基中， R^{a4} 為烴基之基稱為「烴基－氧基－羰基－羰基－胺基」；而 R^{a4} 為雜環基之基稱為「雜環基－氧基－羰基－羰基－胺基」。

式 ($\omega - 5D$) 所示基中， R^{a4} 為烴基之基稱為「烴基－胺基－羰基－胺基」，而 R^{a4} 為雜環基之基稱為「雜環基－胺基－羰基－胺基」。

式 ($\omega - 6D$) 所示基中， R^{a4} 為烴基之基稱為「烴基－硫代羰基－胺基」，而 R^{a4} 為雜環基之基稱為「雜環基－硫代羰基－胺基」。

式 ($\omega - 7D$) 所示基中， R^{a4} 為烴基之基稱為「烴基－氧基－硫代羰基－胺基」；而 R^{a4} 為雜環基之基稱為「雜環基－氧基－硫代羰基－胺基」。

式 ($\omega - 8D$) 所示基中， R^{a4} 為烴基之基稱為「烴基－胺基－硫代羰基－胺基」，而 R^{a4} 為雜環基之基稱為「雜環基－胺基－硫代羰基－胺基」。

式 ($\omega - 9D$) 所示基中， R^{a4} 為烴基之基稱為「N－烴基－胺甲醯基－胺基」，而 R^{a4} 為雜環基之基稱為「N－雜環基－胺甲醯基－胺基」。

式 ($\omega - 10D$) 所示基中， R^{a4} 和 R^{b4} 為烴基之基稱為「N，N－二碳化氧基－胺甲醯基－胺基」， R^{a4} 和 R^{b4} 為雜環基之基稱為「N，N－二雜環基－胺甲醯基－胺基」， R^{a4} 為烴基而 R^{b4} 為雜環基之基稱為「N－烴基－N－雜環基－胺甲醯基－胺基」， R^{a4} 和 R^{b4} 一起跟其所結合之氮原子形成環狀胺基之基稱為「環狀胺基－羰基－胺基」。

(59)

式 ($\omega - 11D$) 所示基中， R^{a4} 為烴基之基稱為「N-烴基-硫代羰基-胺基」，而 R^{a4} 為雜環基之基稱為「N-雜環基-硫代羰基-胺基」。

式 ($\omega - 12D$) 所示基中， R^{a4} 和 R^{b4} 為烴基之基稱為「N, N-二烴基-硫代羰基-胺基」， R^{a4} 和 R^{b4} 為雜環基之基稱為「N, N-二雜環基-硫代羰基-胺基」， R^{a4} 為烴基而 R^{b4} 為雜環基之基稱為「N-烴基-N-雜環基-硫代羰基-胺基」， R^{a4} 和 R^{b4} 一起跟其所結合之氮原子形成環狀胺基之基稱為「環狀胺基-硫代羰基-胺基」。

式 ($\omega - 13D$) 所示基中， R^{a4} 為烴基之基稱為「N-烴基-胺磺醯基-胺基」，而 R^{a4} 為雜環基之基稱為「N-雜環基-胺磺醯基-胺基」。

式 ($\omega - 14D$) 所示基中， R^{a4} 和 R^{b4} 為烴基之基稱為「N, N-二烴基-胺磺醯基-胺基」， R^{a4} 和 R^{b4} 為雜環基之基稱為「N, N-二雜環基-胺磺醯基-胺基」； R^{a4} 為烴基而 R^{b4} 為雜環基之基稱為「N-烴基-N-雜環基-胺磺醯基-胺基」， R^{a4} 和 R^{b4} 一起跟其所結合之氮原子形成環狀胺基之基稱為「環狀胺基-磺醯基-胺基」。

式 ($\omega - 15D$) 所示基中， R^{a4} 為烴基之基稱為「N-烴基-胺亞磺醯基-胺基」， R^{a4} 為雜環基之基稱為「N-雜環基-胺亞磺醯基-胺基」。

式 ($\omega - 16D$) 所示基中， R^{a4} 和 R^{b4} 為烴基之基稱為

(60)

「N，N-二烴基-胺亞磺醯基-胺基」， R^{a4} 和 R^{b4} 為雜環基之基稱為「N，N-二雜環基-胺亞磺醯基-胺基」； R^{a4} 為烴基而 R^{b4} 為雜環基之基稱為「N-烴基-N-雜環基-胺亞磺醯基-胺基」， R^{a4} 和 R^{b4} 一起跟其所結合之氮原子形成環狀胺基之基稱為「環狀胺基-亞磺醯基-胺基」。

式 ($\omega - 17D$) 所示基中， R^{a4} 為烴基之基稱為「烴基-氧基-磺醯基-胺基」，而 R^{a4} 為雜環基之基稱為「雜環基-氧基-磺醯基-胺基」。

式 ($\omega - 18D$) 所示基中， R^{a4} 為烴基之基稱為「烴基-氧基-亞磺醯基-胺基」，而 R^{a4} 為雜環基之基稱為「雜環基-氧基-亞磺醯基-胺基」。

式 ($\omega - 19D$) 所示基中， R^{a4} 和 R^{b4} 為烴基之基稱為「O，O'-二烴基-膦酸基-胺基」， R^{a4} 和 R^{b4} 為雜環基之基稱為「O，O'-二雜環基-膦酸基-胺基」， R^{a4} 為烴基而 R^{b4} 為雜環基之基稱為「O-烴基-O'-雜環基-膦酸基-胺基」。

式 ($\omega - 20D$) 所示基中， R^{a4} 為烴基之基稱為「烴基-磺醯基-胺基」，而 R^{a4} 為雜環基之基稱為「雜環基-磺醯基-胺基」。

式 ($\omega - 21D$) 所示基中， R^{a4} 為烴基之基稱為「烴基-亞磺醯基-胺基」，而 R^{a4} 為雜環基之基稱為「雜環基-亞磺醯基-胺基」。

上式 ($\omega - 1D$) 至 ($\omega - 21D$) 所示基中，「烴基」

(61)

乃和上述「烴基」所示相同。例如式 ($\omega - 1D$) 中所示之「烴基－羰基－胺基」指例如烷基－羰基－胺基、烯基－羰基－胺基、炔基－羰基－胺基、環烷基－羰基－胺基、環烯基－羰基－胺基、環烷二烯基－羰基－胺基、環烷基－烷基－羰基－胺基等之脂肪族烴基－羰基－胺基；芳基－羰基－胺基；芳烷基－羰基－胺基；交聯環狀烴基－羰基－胺基；螺環狀烴基－羰基－胺基；萜烯系烴基－羰基－胺基等。以下，式 ($\omega - 2D$) 至 ($\omega - 21D$) 所示基之情形也相同。

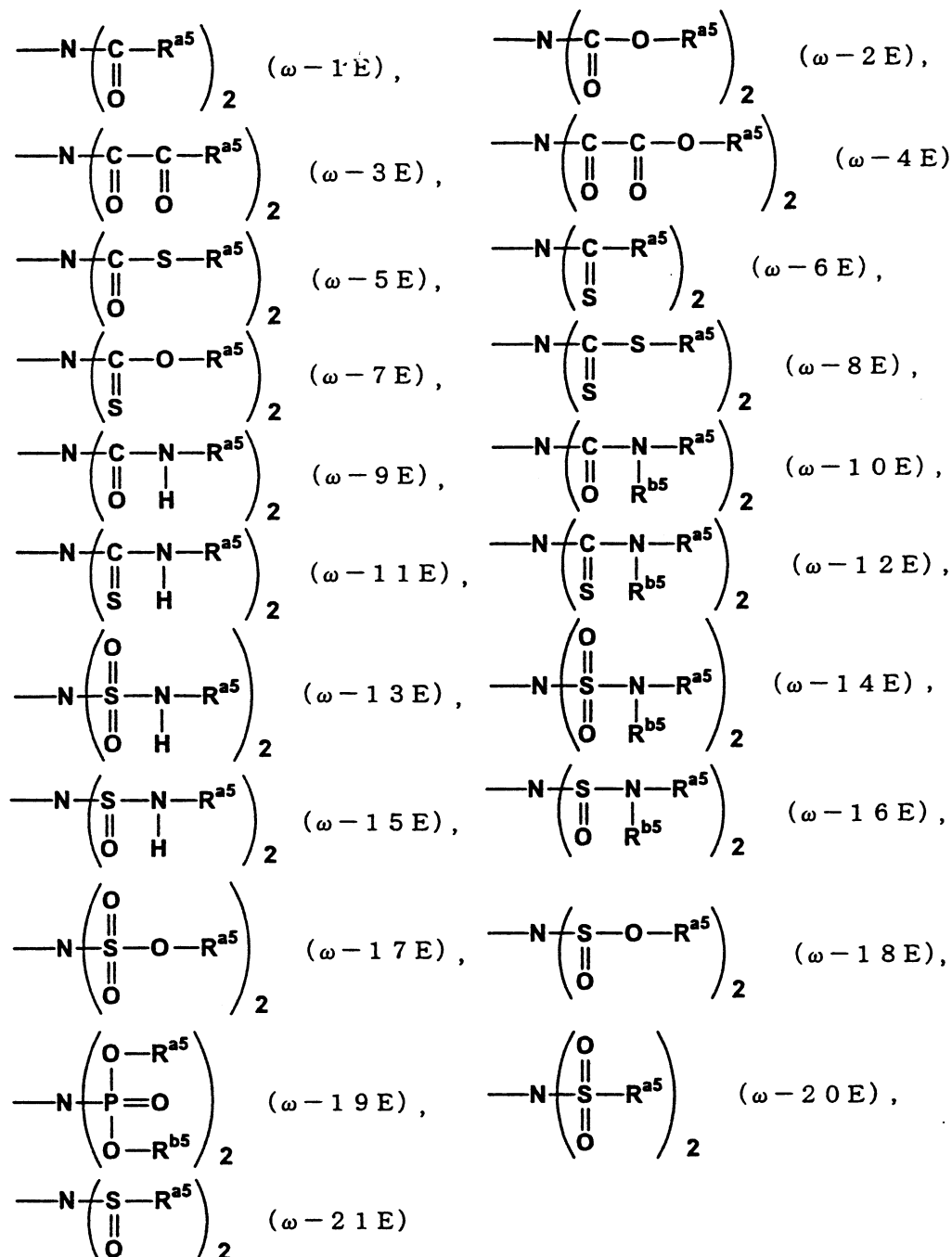
上式式 ($\omega - 1D$) 至 ($\omega - 21D$) 所示基中，「雜環基」乃和上述「雜環基」所示相同。例如式 ($\omega - 1D$) 中所示「雜環基－羰基－胺基」指例如單環狀雜芳基－羰基－胺基、稠合多環狀雜芳基－羰基－胺基、單環狀非芳香族雜環基－羰基－胺基、稠合多環狀非芳香族雜環基－羰基－胺基。以下，式 ($\omega - 2D$) 至 ($\omega - 21D$) 所示基中之情形亦相同。

上述式 ($\omega - 10D$) 至 ($\omega - 16D$) 所示基中，「環狀胺基」乃和上述「環狀胺基」所示相同。

「二醯基－胺基」指「胺基」上之 2 個氫原子為上述「可具有取代基」之「取代基」之定義上之「醯基」所取代之基，例如二甲醯基－胺基、二乙醛醯基－胺基、二（硫甲醯基）－胺基、二胺基甲醯基－胺基、二胺（硫甲醯）基－胺基、二胺磺醯基－胺基、二胺亞磺醯基－胺基、二羧基－胺基、二（磺酸基）－胺基、二磷酸基－胺基、

(62)

以及下式所示基：



(式中， $\text{R}^{\text{a}5}$ 和 $\text{R}^{\text{b}5}$ 可為相同或不同構造，示氫原子，可具有取代基之烴基、或可具有取代基之雜環基、或 $\text{R}^{\text{a}5}$ 和 $\text{R}^{\text{b}5}$ 一起跟其所結合之氮原子形成可具有取代基之

(63)

環狀胺基)。

上述「二醯基－硫基」之定義中，

式 ($\omega - 1E$) 所示基中， R^{a5} 為烴基之基稱為「二 (烴基－羰基)－胺基」， R^{a5} 為雜環基之基稱為「二 (雜環基－羰基)－胺基」。

式 ($\omega - 2E$) 所示基中， R^{a5} 為烴基之基稱為「二 (烴基－氧基－羰基)－胺基」， R^{a5} 為雜環基之基稱為「二 (雜環基－氧基－羰基)－胺基」。

式 ($\omega - 3E$) 所示基中， R^{a5} 為烴基之基稱為「二 (烴基－羰基－羰基)－胺基」，而 R^{a5} 為雜環基之基稱為「二 (雜環基－羰基－羰基)－胺基」。

式 ($\omega - 4E$) 所示基中， R^{a5} 為烴基之基稱為「二 (烴基－氧基－羰基－羰基)－胺基」；而 R^{a5} 為雜環基之基稱為「二 (雜環基－氧基－羰基－羰基)－胺基」。

式 ($\omega - 5E$) 所示基中， R^{a5} 為烴基之基稱為「二 (烴基－硫基－羰基)－胺基」，而 R^{a5} 為雜環基之基稱為「二 (雜環基－硫基－羰基)－胺基」。

式 ($\omega - 6E$) 所示基中， R^{a5} 為烴基之基稱為「二 (烴基－硫代羰基)－胺基」，而 R^{a5} 為雜環基之基稱為「二 (雜環基－硫代羰基)－胺基」。

式 ($\omega - 7E$) 所示基中， R^{a5} 為烴基之基稱為「二 (烴基－氧基－硫代羰基)－胺基」； R^{a5} 為雜環基之基稱為「二 (雜環基－氧基－硫代羰基)－胺基」。

式 ($\omega - 8E$) 所示基中， R^{a5} 為烴基之基稱為「二 (

(64)

烴基－胺基－硫代羰基）－胺基」，而 R^{a5} 為雜環基之基稱為「二（雜環基－胺基－硫代羰基）－胺基」。

式（ $\omega - 9E$ ）所示基中， R^{a5} 為烴基之基稱為「二（N－烴基－胺甲醯基）－胺基」，而 R^{a5} 為雜環基之基稱為「二（N－雜環基－胺甲醯基）－胺基」。

式（ $\omega - 10E$ ）所示基中， R^{a5} 和 R^{b5} 為烴基之基稱為「二〔N，N－二碳化氧基－胺甲醯基〕－胺基」， R^{a5} 和 R^{b5} 為雜環基之基稱為「二〔N，N－二雜環基－胺甲醯基〕－胺基」， R^{a5} 為烴基而 R^{b5} 為雜環基之基稱為「二（N－烴基－N－雜環基－胺甲醯基）－胺基」， R^{a5} 和 R^{b5} 一起跟其所結合之氮原子形成環狀胺基之基稱為「二（環狀胺基－羰基）－胺基」。

式（ $\omega - 11E$ ）所示基中， R^{a5} 為烴基之基稱為「二（N－烴基－胺（硫代醯）基）－胺基」，而 R^{a5} 為雜環基之基稱為「二（N－雜環基－胺（硫代醯）基）－胺基」。

式（ $\omega - 12E$ ）所示基中， R^{a5} 和 R^{b5} 為烴基之基稱為「二〔N，N－二烴基－胺（硫代醯）基〕－胺基」， R^{a5} 和 R^{b5} 為雜環基之基稱為「二〔N，N－二雜環基－胺（硫甲醯）基〕－胺基」， R^{a5} 為烴基而 R^{b5} 為雜環基之基稱為「二（N－烴基－N－雜環基－胺（硫甲醯）基）－胺基」， R^{a5} 和 R^{b5} 一起跟其所結合之氮原子形成環狀胺基之基稱為「二（環狀胺基－硫代羰基）－胺基」。

式（ $\omega - 13E$ ）所示基中， R^{a5} 為烴基之基稱為「二

(65)

(N-烴基-胺磺醯基)-胺基」， R^{a5} 為雜環基之基稱為「二(N-雜環基-胺磺醯基)-胺基」。

式($\omega-14E$)所示基中， R^{a5} 和 R^{b5} 為烴基之基稱為「二〔N, N-二烴基-胺磺醯基〕-胺基」， R^{a5} 和 R^{b5} 為雜環基之基稱為「二〔N, N-二雜環基-胺磺醯基〕-胺基」， R^{a5} 為烴基而 R^{b5} 為雜環基之基稱為「二(N-烴基-N-雜環基-胺磺醯基)-胺基」， R^{a5} 和 R^{b5} 一起跟其結合之氮原子形成環狀胺基之基稱為「二(環狀胺基-磺醯基)-胺基」。

式($\omega-15E$)所示基中， R^{a5} 為烴基之基稱為「二(N-烴基-胺亞磺醯基)-胺基」， R^{a5} 為雜環基之基稱為「二(N-雜環基-胺亞磺醯基)-胺基」。

式($\omega-16E$)所示基中， R^{a5} 和 R^{b5} 為烴基之基稱為「二〔N, N-二烴基-胺亞磺醯基〕-胺基」， R^{a5} 和 R^{b5} 為雜環基之基稱為「二〔N, N-二雜環基-胺亞磺醯基〕-胺基」； R^{a5} 為烴基而 R^{b5} 為雜環基之基稱為「二(N-烴基-N-雜環基-胺亞磺醯基)-胺基」， R^{a5} 和 R^{b5} 一起跟其所結合之氮原子形成環狀胺基之基稱為「環狀胺基-亞磺醯基-胺基」。

式($\omega-17E$)所示基中， R^{a5} 為烴基之基稱為「二(烴基-氧基-磺醯基)-胺基」， R^{a5} 為雜環基之基稱為「二(雜環基-氧基-磺醯基)-胺基」。

式($\omega-18E$)所示基中， R^{a5} 為烴基之基稱為「二(烴基-氧基-亞磺醯基)-胺基」，而 R^{a5} 為雜環基之

(66)

基稱為「二（雜環基－氧基－亞磺醯基）－胺基」。

式（ $\omega - 19E$ ）所示基中， R^{a5} 和 R^{b5} 為烴基之基稱為「二〔O，O'－二烴基－膦酸基〕－胺基」， R^{a5} 和 R^{b5} 為雜環基之基稱為「二〔O，O'－二雜環基－膦酸基〕－胺基」， R^{a5} 為烴基而 R^{b5} 為雜環基之基稱為「二（O－烴基取代－O'－雜環基－膦酸基）－胺基」。

式（ $\omega - 20E$ ）所示基中， R^{a5} 為烴基之基稱為「二（烴基－磺醯基）－胺基」， R^{a5} 為雜環基之基稱為「二（雜環基－磺醯基）－胺基」。

式（ $\omega - 21E$ ）所示基中， R^{a5} 為烴基之基稱為「二（烴基－亞磺醯基）－胺基」， R^{a5} 為雜環基之基稱為「二（雜環基－亞磺醯基）－胺基」。

上式（ $\omega - 1E$ ）至（ $\omega - 21E$ ）所示基中，「烴基」和上述「烴基」所示相同。例如式（ $\omega - 1E$ ）所示「二（烴基－羰基）－胺基」指例如二（烷基－羰基）－胺基、二（烯基－羰基）－胺基、二（炔基－羰基）－胺基、二（環烷基－羰基）－胺基、二（環烯基－羰基）－胺基、二（環烷二烯基－羰基）－胺基、二（環烷基－烷基－羰基）－胺基等之二（脂肪族烴基－羰基）－胺基；二（芳基－羰基）－胺基；二（芳烷基－羰基）－胺基；二（交聯環狀烴基－羰基）－胺基；二（螺環狀烴基－羰基）－胺基；二（萜烯系烴基－羰基）－胺基。以下，式（ $\omega - 2E$ ）至（ $\omega - 21E$ ）所示基之情形也相同。

上式式（ $\omega - 1E$ ）至（ $\omega - 21E$ ）所示基中，「雜環

(67)

基」和上述「雜環基」所示相同。例如式 ($\omega - 1E$) 中所示「二(雜環基-羰基)-胺基」指例如二(單環狀雜芳基-羰基)-胺基、二(稠合多環狀雜芳基-羰基)-胺基、二(單環狀非芳香族雜環基-羰基)-胺基、二(稠合多環狀非芳香族雜環基-羰基)-胺基。以下，式 ($\omega - 2E$) 至 ($\omega - 21E$) 所示基中之情形亦相同。

上述式 ($\omega - 10E$) 至 ($\omega - 16E$) 所示基中之「環狀胺基」也和上述「環狀胺基」所示相同。

上述「醯基-胺基」和「二(醯基)-胺基」總稱為「醯基取代胺基」。又，上述「N-烴基-胺基」、「N, N-二烴基-胺基」、「N-雜環基-胺基」、「N-烴基-N-雜環基-胺基」、「環狀胺基」、「醯基-胺基」和「二醯基-胺基」總稱為「取代胺基」。

以下具體針對上述式 (I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4) 所示化合物說明。

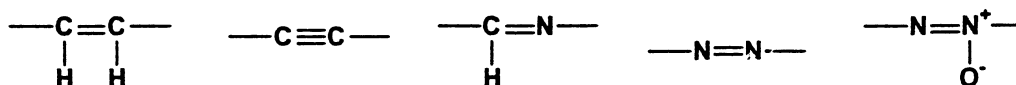
X 之定義中「主鏈之原子數為 2 至 5 之連結基」係指環 Z 與 E 之間有 2~5 個主鏈之原子連著之連結基而言。上述「主鏈之原子數」係不論其是否有雜原子，數出環 Z 與 E 間存在之原子最少之數者。例如數 1, 2-環伸戊基之原子數為 2 個、1, 3-環伸戊基之原子數為 3 個、1, 4-環伸戊基之原子數為 4 個、2, 6-吡啶二基之原子數為 3 個。

上述「主鏈之原子數為 2 至 5 之連結基」係以一個選自以下二價基群 $\zeta - 1$ 所形成、或 2 至 4 個 1 至 4 種選自

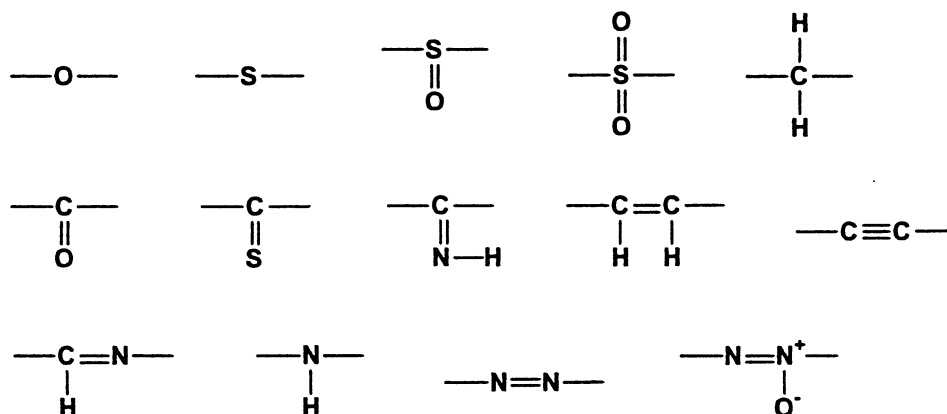
(68)

以下二價基群 $\zeta - 2$ 之基結合予以形成者。

[二價基群 $\zeta - 1$] 以下式：

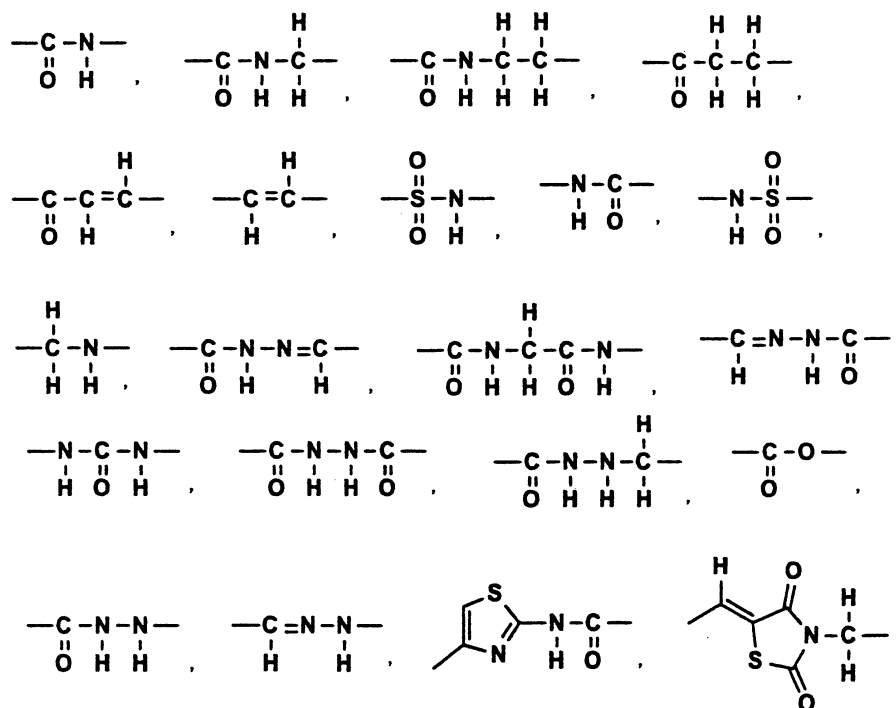


[二價基群 $\zeta - 2$] 以下式：

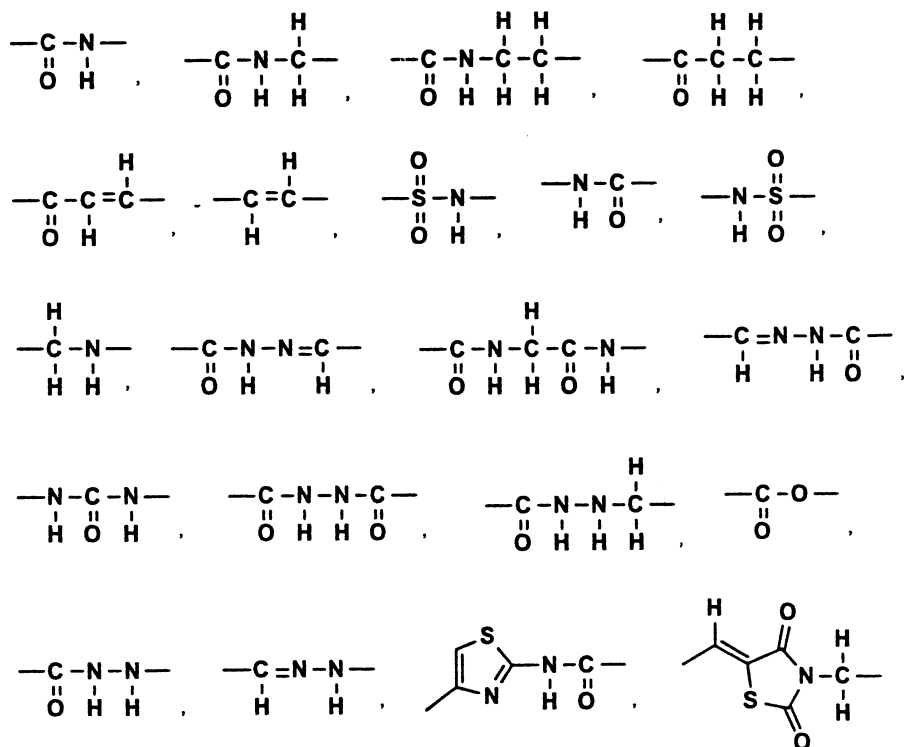


2 個以上該二價基結合時，各基可相同或不同。上述「主鏈原子數為 2 至 5 之連結基」係以選自以下連結基群 α 之基為宜。

[連結基群 α] 以下式：

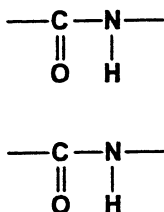


(69)



(式中左側之結合鍵為結合於環 Z、右側之結合鍵為結合於 E 者)，

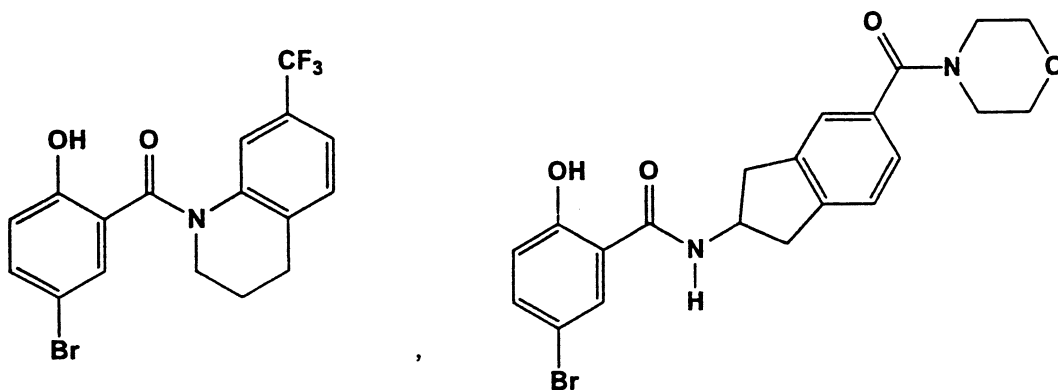
最佳係以下式：



(式中左側之結合鍵為結合於環 Z、右側之結合鍵為結合於 E 者) 所示基。

「主鏈之原子數為 2 至 5 之連結基」的定義中，「該連結基可具有取代基」之取代基可為上述「可具有取代基」之定義中一樣的「取代基」，較佳係 C₁~C₆ 烷基，更佳係甲基。該取代基係與環 Z 或 E 具有之取代基一起，與彼等所結合之原子一起形成為可具有取代基之環式基。此種例可為式 (I) 所示化合物為以下式：

(70)



之化合物。

上述式 (I) 中 A 可為氫原子或乙醯基，較佳係氫原子。

環 Z 之定義中「式 - O - A (式中 A 係與上述之定義相同) 及式 - X - E (式中，X 及 E 如係如上述定義) 所示基之外更可具有取代基的芳烴」之「芳烴」係可為單環狀或稠合多環狀芳香族烴，例如可為苯環、萘環、蔥環、菲環、蒽烯萘環等，較佳係苯環、萘環等之 $C_6 \sim C_{10}$ 芳烴，更佳係苯環及萘環，最佳係苯環。

上述環 Z 之定義中「式 - O - A (式中 A 係與上述定義相同) 及式 - X - E (式中，X 及 E 係如上述定義) 所示基以外，更具有取代基之芳烴」的「取代基」係可以與上述「可具有取代基」之定義中的「取代基」相同之基。該取代基在芳烴上的取代位置並不特別限定。又，有 2 個以上取代基時，該等可相同亦可為不同。

上述環 Z 之定義中「式 - O - A (式中 A 係與上述定義相同) 及式 - X - E (式中 X 及 E 係如上述定義) 所示基以外，更具有取代基之芳烴」為「式 - O - A (式中 A 係與上述之定義相同) 及式 - X - E (式中 X 及 E 係與上

(71)

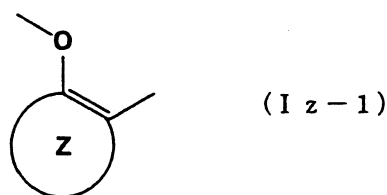
述定義相同) 所示基以外, 更可具有取代基的苯環」時, 較佳係「式-O-A (式中 A 係與上述定義相同) 及式-X-E (式中, X 及 E 係與上述定義相同) 所示基以外, 更具有 1~3 個取代基之苯環」, 更佳係「式-O-A (式中 A 係與上述定義相同) 及式-X-E (式中, X 及 E 係與上述定義相同) 所示基以外更具有有一個取代基之苯環」。這時該取代基係較佳為選自以下「取代基群- γ -1z」之基, 更佳係鹵素原子及第三丁基〔(1, 1-二甲基) 乙基〕, 最佳係鹵素原子。

〔取代基群- γ -1z〕鹵素原子、硝基、氰基、羥基、甲氧基、甲基、異丙基、第三丁基、1, 1, 3, 3-四甲基丁基、2-苯基乙烯-1-基、2, 2-二氰乙烯-1-基、2-氰基-2-(甲氧羰基) 乙烯-1-基、2-羧基-2-氰乙烯-1-基、乙炔基、苯乙炔基、(三甲基矽烷基) 乙炔基、三氟化甲基、五氟化乙基、苯基、4-(三氟化甲基) 苯基、4-氟苯基、2, 4-二氟苯基、2-苯乙基、1-羥乙基、1-(甲氧亞胺基) 乙基、1-[苯甲氧基] 亞胺基] 乙基、2-噻吩基〔噻吩-2-基〕基、3-噻吩基〔噻吩-3-基〕基、1-吡咯基〔吡咯-1-基〕基、2-甲基噻唑-4-基、咪唑并〔1, 2-a〕吡啶-2-基、2-吡啶基〔吡啶-2-基〕基、乙醯基、異丁醯基、六氫吡啶羰基、4-苯甲基六氫吡啶羰基、(吡咯-1-基) 磺醯基、羧基、甲氧羰基、N-[3, 5-雙(三氟甲基) 苯基] 胺甲醯基、N, N-二甲基胺甲醯基、胺磺醯基、N

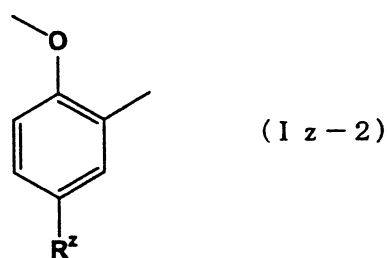
(72)

— [3, 5-雙(三氟甲基)苯基]胺磺醯基、N, N-二甲基胺磺醯基、胺基、N, N-二甲基胺基、乙醯胺基、苯甲醯胺基、甲磺醯胺基、苯磺醯胺基、3-苯脲基、(3-苯基)硫脲基、(4-硝苯基)二吡基、{ [4-(吡啶-2-基)胺磺醯基] 苯基 } 二吡基。

上述環 Z 之定義中「式-O-A (式中 A 係與上述定義相同) 及式-X-E (式中 X 及 E 係如上述定義) 所示基以外，更具有取代基之芳烴」為「式-O-A (式中 A 係與上述之定義相同) 及式-X-E (式中 X 及 E 係與上述定義相同) 所示基以外，更可具有取代基的苯環」時，以該取代基為一個，式(I)中含環 Z 之以下部份構造式 (Iz-1)：



為存在於以下式 (Iz-2)：



所示時之 R^2 的位置上為最適宜。這時可定義該取代基為 R^2 。 R^2 係較佳為選自以下「取代基群- $\gamma-2z$ 」之基，更佳係鹵素原子及第三丁基，最佳係鹵素原子。

[取代基群- $\gamma-2z$] 鹵素原子、硝基、氰基、甲氧基、甲基、異丙基、第三丁基、1, 1, 3, 3-四甲基丁基

(73)

、2-苯基乙烯-1-基、2,2-二氰乙烯-1-基、2-氰基-2-(甲氧羰基)乙烯-1-基、2-羧基-2-氰乙烯-1-基、乙炔基、苯乙炔基、(三甲基矽烷基)乙炔基、三氟化甲基、五氟化乙基、苯基、4-(三氟化甲基)苯基、4-氟苯基、2,4-二氟苯基、2-苯乙基、2-噻吩基、3-噻吩基、1-吡咯基；2-甲基噻唑-4-基、咪唑〔1,2-a〕吡啶-2-基、2-吡啶基、乙醯基、異丁醯基、六氫吡啶羰基、4-苯甲基六氫吡啶羰基、(吡咯-1-基)磺醯基、羧基、甲氧羰基、N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺甲醯基、N,N-二甲基胺甲醯基、胺磺醯基、N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺磺醯基、N,N-二甲基胺磺醯基、胺基、N,N-二甲基胺基、乙醯胺基、苯甲醯胺基、甲磺醯胺基、苯磺醯胺基、3-苯脲基、(3-苯基)硫脲基、(4-硝苯基)二吡基、{〔4-(吡啶-2-基)胺磺醯基〕苯基}二吡基。

上述環 Z 之定義中「式-O-A (式中 A 係與上述定義相同) 及式-X-E (式中 X 及 E 係如上述定義) 所示基以外，更具有取代基之芳烴」為「式-O-A (式中 A 係與上述之定義相同) 及式-X-E (式中 X 及 E 係與上述定義相同) 所示基以外，更可具有取代基的萘環」時，較佳係萘環。

環 Z 之定義中「式-O-A (式中，A 係如上述定義) 及式-X-E (式中 X 及 E 係如上述定義) 所示基以外，更具有取代基之雜芳烴」之「雜芳烴」係可為構成環狀

(74)

之原子（環原子）含有 1~3 種選自氧原子、硫原子及氮原子等之雜原子的單環狀或稠合多環狀芳香族雜環，例如可為呋喃環、噻吩環、吡咯環、嘔唑環、異嘔唑環、噻唑環、異噻唑環、咪唑環、吡唑環、1, 2, 3-嘔二唑環、1, 2, 3-噻二唑環、1, 2, 3-三唑環、吡啶環、嗒吡環、嘍啶環、吡吡環、1, 2, 3-三吡環、1, 2, 4-三吡環、1H-吡庚因環、1, 4-嘔庚因環、1, 4-噻庚因環、苯并呋喃環、異苯并呋喃環、苯并〔b〕噻吩環、苯并〔c〕噻吩環、吲哚環、2H-異吲哚環、1H-吲唑環、2H-吲唑環、苯并嘔唑環、1, 2-苯并異嘔唑環、2, 1-苯并異嘔唑環、苯并噻唑環、1, 2-苯并異噻唑環、2, 1-苯并異噻唑環、1, 2, 3-苯并嘔二唑環、2, 1, 3-苯并嘔二唑環、1, 2, 3-苯并噻二唑環、2, 1, 3-苯并噻二唑環、1H-苯并三唑環、2H-苯并三唑環、喹啉環、異喹啉環、嘑啉環、喹啉環、喹啉環、吡吡環、嘍啶環、1H-1, 5-苯并二吡庚因環、吡唑環、 α -吡啉環、 β -吡啉環、 γ -吡啉環、吡啶環、啡嘔吡環、啡噻吡環、啡吡環、啡啶環、啡啉環、噻噁環、吲吡環、啡嘔噻環等 5 至 14 節環之單環狀或稠合多環狀芳香族雜環。較佳係 5 至 13 節環之單環狀或稠合多環狀芳香族雜環，更佳係噻吩環、吡啶環、吲哚環、喹啉環、及吡唑環。

上述環 Z 之定義中「式-O-A（式中 A 係與上述定義相同）及式-X-E（式中，X 及 E 係如上述定義）所示基以外，更具有取代基之雜芳烴」的「取代基」係可以

(75)

與上述「可具有取代基」之定義中的「取代基」相同之基。該取代基在雜芳烴上的取代位置並不特別限定。又，有 2 個以上取代基時，該等可相同亦可為不同。

上述環 Z 之定義中「式 - O - A（式中 A 係與上述定義相同）及式 - X - E（式中 X 及 E 係如上述定義）所示基以外，更具有取代基之雜芳烴」之「取代基」係較佳為鹵素原子。

E 之定義的「可具有取代基之芳基」的「芳基」係與上述「烴基」之定義中之「芳基」一樣之基，較佳係苯基、1-萘基、2-萘基等 C₆~C₁₀ 芳基、最佳係苯基。

上述 E 之定義中「可具有取代基之芳基」的「取代基」可為與上述「可具有取代基」之定義中的「取代基」相同的基。該取代基在芳基上的取代位置並不特別限定，具 2 個以上取代基時，彼等可為相同亦可為不同。

上述 E 之定義中「可具有取代基之芳基」為「可具有取代基之苯基」時，較佳係「一取代苯基」、「二取代苯基」、及具有「三個以上取代基之苯基」、更佳係「二取代苯基」。

上述 E 之定義中「可具有取代基之芳基」為「二取代苯基」時，較佳之基的具體例係以下「取代基群 - δ - 1e」。

[取代基群 - δ - 1e] 3, 5-雙(三氟甲基)苯基、3, 4-丙烯二氧苯基、3, 5-二氯苯基、2, 4-二羥苯基、2, 5-二甲氧苯基、2-氯-5-(三氟甲基)苯基、3

(76)

， 5-雙〔（1，1-二甲基）乙基〕苯基、2，5-雙（三氟甲基）苯基、4-氯-2-（三氟甲基）苯基、2-氟-3-（-三氟甲基）苯基、4-氟-3-（三氟甲基）苯基、4-氯-3-（三氟甲基）苯基、3-氟-5-（三氟甲基）苯基、3-溴-5-（三氟甲基）苯基、2-氟-5-（三氟甲基）苯基、4-硝基-3-（三氟甲基）苯基、2-硝基-5-（三氟甲基）苯基、4-氰基-3-（三氟甲基）苯基、2-甲基-3-（三氟甲基）苯基、4-甲基-3-（三氟甲基）苯基、2-甲基-5-（三氟甲基）苯基、4-甲氧基-3-（三氟甲基）苯基、3-甲氧基-5-（三氟甲基）苯基、2-甲氧基-5-（三氟甲基）苯基、2-甲硫基-5-（三氟甲基）苯基、2-（1-吡咯啉基）-5-（三氟甲基）苯基、2-嗎福啉基-5-（三氟甲基）苯基、2-氯-4-（三氟甲基）苯基、2，5-二氯苯基、3，4-二氯苯基、3，5-二氯苯基、3，5-二硝基苯基、2，5-雙〔（1，1-二甲基）乙基〕苯基、5-〔（1，1-二甲基）乙基〕-2-甲氧基苯基、3，5-二甲苯基、4-甲氧基聯苯基-3-基、3，5-二甲氧基苯基、3，5-雙（甲氧羰基）苯基、2-溴-5-（三氟甲基）苯基、3-甲氧羰基-5-（三氟甲基）苯基、3-羧基-5-（三氟甲基）苯基、2-（2-萘氧基）-5-（三氟甲基）苯基、2-（2，4-二氯苯基）-5-（三氟甲基）苯基、2-〔4-（三氟甲基）六氫吡啶-1-基〕-5-（三氟甲基）苯基、2-（2，2，2-三氟乙基）-5-（三氟甲基）苯基、2-（2-

(77)

甲氧苯氧基) - 5 - (三氟甲基) 苯基、2 - (4 - 氯 - 3, 5 - 二甲苯氧基) - 5 - (三氟甲基) 苯基、2 - 六氫吡啶基 - 5 - (三氟甲基) 苯基、2 - (4 - 甲氧基) - 5 - (三氟甲基) 苯基、2 - (4 - 氯苯氧基) - 5 - (三氟甲基) 苯基、3, 5 - 二羧基苯基、5 - 異丙基 - 2 - 甲氧基、2, 5 - 二乙氧基、2, 5 - 二甲氧基、5 - 氯 - 2 - 氰基、5 - 二乙胺磺基 - 2 - 甲氧基、2 - 氯 - 5 - 硝基、2 - 甲氧基 - 5 - (苯基胺甲磺基) 苯基、5 - 乙磺胺基 - 2 - 甲氧基、5 - 甲氧基 - 2 - 甲氧基、2, 5 - 二個氧基、2, 5 - 二異戊氧基、5 - 胺甲磺基 - 2 - 甲氧基、5 - [(1, 1 - 二甲基) 丙基] - 2 - 苯氧基、2 - 己氧基 - 5 - 甲磺基、5 - (2, 2 - 二甲基丙磺基) - 2 - 甲氧基、5 - 甲氧基 - 2 - (1 - 吡咯基) 苯基、5 - 氯 - 2 - (對甲磺基) 苯基、2 - 氯 - 5 - (對甲磺基) 苯基、2 - 氯 - 5 - 甲磺基、2 - 甲氧基 - 5 - 苯氧基、4 - 甲基聯苯 - 3 - 基、2 - 甲氧基 - 5 - (1 - 甲基 - 1 - 苯乙基) 苯基、5 - 嗎福啉基 - 2 - 硝基、5 - 氯 - 2 - (1 - 咪唑基) 苯基、2 - 丁基 - 5 - 硝基、5 - [(1, 1 - 二甲基) 丙基] - 2 - 羥基、2 - 甲氧基 - 5 - 甲氧基、2, 5 - 二氯基、4 - 異丙基 - 2 - (三氟甲基) 苯基、2 - 硝基 - 4 - (三氟甲基) 苯基、4 - 溴 - 3 - (三氟甲基) 苯基、4 - 溴 - 2 - (三氟甲基) 苯基、2 - 溴 - 4 - (三氟甲基) 苯基、4 - 氯 - 2 - (三氟甲基) 苯基、4 - 異丙氧基 - 2 - (三氟甲基) 苯基、4 - 氯基 - 2 - (三氟甲基) 苯基、2

(78)

， 6-二異丙苯基、2，6-二甲基苯基、3，4-二甲苯基、2，4-二氯苯基、2，3-二甲苯基、氫茛-5-基、2，4-二甲苯基、2，6-二氯苯基、4-溴-2-（三氟甲氧基）苯基、3，4-伸乙基二氧苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氯-4-（三氟甲氧基）苯基、2-氯-4-氟苯基、2，3-二氯苯基、4-異丙基-3-甲苯基、4-〔（1，1-二甲基）丙基〕-2-羥苯基、3-氯-2-氟苯基、2-氟基-4-甲苯基、2，2-二氟-1，3-苯并二噁茂-4-基、2，2，3，3-四氟-1，4-苯并二噁烯-5-基、3-氯-4-（三氟甲基胺磺醯基）苯基、2-硝基-4-（三氟化甲氧基）苯基、2，2-二氟-1，3-苯并二噁茂-5-基、2-甲基-4-（三氟甲氧基）苯基、4-溴-2-氟苯基、2，4-雙（甲磺醯基）苯基、2，2，3，3-四氟-1，4-苯并二噁烯-6-基、2-苯甲醯基-4-氯苯基、2-溴-4-氟苯基、3，4-二甲氧苯基、3，4-二氟苯基、3-氯-4-甲氧苯基、2-氯-4-硝苯基、2，4-二氟苯基、2-苯甲醯基-5-甲苯基、2-溴-4-（三氟甲氧基）苯基、3，4-二己氧苯基、2，4-雙（三氟甲基）苯基、4-氟基-2-（三氟甲氧基）苯基、2-（4-氟苯氧基）-5-（三氟甲基）苯基、2-（4-甲氧苯氧基）-5-（三氟甲基）苯基。

上述 E 之定義中「可具有取代基之芳基」為「二取代苯基」時，更佳係「2，5-二取代苯基」及「3，5-二取代苯基」。

(79)

上述 E 之定義中「可具有取代基之芳基」為「2, 5-二取代苯基」時，較佳之基的取代例係以下「取代基群 - $\delta - 2e$ 」所示基。

[取代基群 - $\delta - 2e$] 2, 5-二甲氧苯基、2-氯-5-(三氟甲基)苯基、2, 5-雙(三氟甲基)苯基、2-氟-5-(三氟甲基)苯基、2-硝基-5-(三氟甲基)苯基、2-甲基-5-(三氟甲基)苯基、2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基、2-甲硫基-5-(三氟甲基)苯基、2-(1-吡咯啶基)-5-(三氟甲基)苯基、2-嗎福啉基-5-(三氟甲基)苯基、2, 5-二氯苯基、2, 5-雙[(1, 1-二甲基) 乙基] 苯基、5-[(1, 1-二甲基) 乙基] - 2-甲氧苯基、4-甲氧聯苯-3-基、2-溴-5-(三氟甲基)苯基、2-(2-萘氧基)-5-(三氟甲基)苯基、2-(2, 4-二氯苯氧基)-5-(三氟甲基)苯基、2-[4-(三氟甲基) 六氫吡啶-1-基] - 5-(三氟甲基)苯基、2-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(三氟甲基)苯基、2-(2-甲氧苯氧基)-5-(三氟甲基)苯基、2-(4-氯-3, 5-二甲苯氧基)-5-(三氟甲基)苯基、2-六氫吡啶基-5-(三氟甲基)苯基、2-(4-甲苯氧基)-5-(三氟甲基)苯基、2-(4-氯苯氧基)-5-(三氟甲基)苯基、3, 5-二羧基苯基、5-異丙基-2-甲苯基、2, 5-二乙氧苯基、2, 5-二甲苯基、5-氯-2-氰基、5-二乙胺磺醯基-2-甲氧苯基、2-氯-5-硝苯基、2-甲氧基-5-(苯基胺甲醯基)

(80)

苯基、5-乙醯胺基-2-甲氧苯基、5-甲氧基-2-甲苯基、2,5-二個氧苯基、2,5-二異戊氧基、5-胺甲醯基-2-甲氧苯基、5-〔(1,1-二甲基)丙基〕-2-苯氧苯基、2-己氧基-5-甲磺醯基、5-(2,2-二甲基丙醯基)-2-甲苯基、5-甲氧基-2-(1-吡咯基)苯基、5-氯-2-(對甲苯磺醯基)苯基、2-氯-5-(對甲苯磺醯基)苯基、2-氟-5-甲磺醯基、2-甲氧基-5-苯氧基、4-甲基聯苯-3-基、2-甲氧基-5-(1-甲基-1-苯乙基)苯基、5-嗎福啉基-2-硝苯基、5-氟-2-(1-咪唑基)苯基、2-丁基-5-硝苯基、5-〔(1,1-二甲基)〕丙基-2-羥苯基、2-甲氧基-5-甲苯基、2,5-二氟苯基、2-苯甲醯基-5-甲苯基、2-(4-氟苯氧基)-5-(三氟甲基)苯基、2-(4-(甲氧苯氧基))-5-(三氟甲基)苯基。

上述 E 之定義中「可具有取代基之芳基」為「2,5-二取代苯基」時更佳係「2,5-二取代苯基(惟該取代基係至少一個為(三氟甲基))」,尤更佳係自下述「取代基群- $\delta-3e$ 」所選擇之基,最佳係 2,5-雙(三氟甲基)苯基。

〔取代基群- $\delta-3e$ 〕2-氯-5-(三氟甲基)苯基、2,5-雙(三氟甲基)苯基、2-氟-5-(三氟甲基)苯基、2-硝基-5-(三氟甲基)苯基、2-甲基-5-(三氟甲基)苯基、2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基、2-甲硫基-5-(三氟甲基)苯基、2-(1-吡咯啉基)

(81)

— 5 — (三氟甲基) 苯基、2 — 嗎福啉基 — 5 — (三氟甲基) 苯基、2 — 溴 — 5 — (三氟甲基) 苯基、2 — (2 — 萘氧基) — 5 — (三氟甲基) 苯基、2 — (2, 4 — 二氯苯氧基 — 5 — (三氟甲基) 苯基、2 — [4 — (三氟甲基) 六氫吡啶 — 5 — 基] — 5 — (三氟甲基) 苯基、2 — (2, 2, 2 — 三氟乙氧基) — 5 — (三氟甲基) 苯基、2 — (2 — 甲氧苯氧基) — 5 — (三氟甲基) 苯基、2 — (4 — 氯 — 3, 5 — 二甲苯氧基) — 5 — (三氟甲基) 苯基、2 — 六氫吡啶基 — 5 — (三氟甲基) 苯基、2 — (4 — 甲氧基) — 5 — (三氟甲基) 苯基、2 — (4 — 氯苯氧基) — 5 — (三氟甲基) 苯基、2 — (4 — 氟苯氧基) — 5 — (三氟甲基) 苯基、2 — (4 — 甲氧基) — 5 — (三氟甲基) 苯基、

上述 E 之定義中的「可具有取代基之芳基」為「3, 5 — 二取代苯基」時，較佳之基的具體例可為以下「取代基群 — δ — 4e」。

[取代基群 — δ — 4e] 3, 5 — 雙(三氟甲基) 苯基、3, 5 — 二氯苯基、3, 5 — 雙[(1, 1 — 二甲基) 乙基] 苯基、3 — 氟 — 5 — (三氟甲基) 苯基、3, 5 — 二氯苯基、3, 5 — 雙[(1, 1 — 二甲基) 乙基] 苯基、3 — 氟 — 5 — (三氟甲基) 苯基、3 — 溴 — 5 — (三氟甲基) 苯基、3 — 甲氧基 — 5 — (三氟甲基) 苯基、3, 5 — 二氟苯基、3, 5 — 二硝苯基、3, 5 — 二甲苯基、3, 5 — 二甲氧苯基、3, 5 — 雙(甲氧羰基) 苯基、3 — 甲氧羰基 — 5 — (三氟甲基) 苯基、3 — 羧基 — 5 — (三氟甲基) 苯基、3, 5 — 二羧苯基、

(82)

上述「可具有取代基之芳基」為「3, 5-二取代苯基」時，更佳係「3, 5-二取代苯基（惟該取代基之至少一個為三氟甲基）」，尤佳係以下「取代基群 - δ - 5e」所選出之基，最佳係 3, 5-雙（三氟甲基）苯基。

[取代基群 - δ - 5e] 3, 5-雙（三氟甲基）苯基、3-氟-5-（三氟甲基）苯基、3-溴-5-（三氟甲基）苯基、3-甲氧基-5-（三氟甲基）苯基、3-甲氧羰基-5-（三氟甲基）苯基、3-羧基-5-（三氟甲基）苯基、

上述 E 之定義中「可具有取代基之芳基」中為「一取代苯基」時，較佳之基的具體例係以下「取代基群 - δ - 6e」所示基。

[取代基群 - δ - 6e] 4-甲氧苯基、4-氟苯基、2-甲氧苯基、8-（三氟甲基）苯基、3-（三氟甲基）苯基、4-（三氟苯基）甲基、3-氟苯基、聯苯-3-基、3-乙醯苯基、3-（乙醯胺基）苯基、3-胺甲醯苯基、3-甲基胺甲醯苯基、4-甲苯基、3-（三氟甲氧基）苯基、2-苯甲基苯基、4-（三氟甲氧基）苯基、4-〔（1, 1-二甲基）乙基〕苯基、3-異丙氧基苯基、4-異丙氧基苯基、4-己基苯基、3-甲基苯基、4-環己基苯基、4-苯甲基苯基、2-氟苯基、2-甲基苯基、4-丁基苯基、4-苯甲氧基苯基、3-苯甲基苯基、4-己氧基苯基、3-異丙基苯基、4-氰基苯基、3-氰基苯基、4-（乙氧羰基）苯基、3-（三氟甲基硫基）苯基、4-（三氟甲

(83)

基硫基) 苯基、4-(三氟甲磺醯基) 苯基、3-乙炔基苯基、4-(1-甲基丙基) 苯基、3-苯甲醯基苯基、3-甲氧基苯基、4-(乙醯胺基) 苯基、4-胺磺醯基苯基、4-(二氟化甲氧基) 苯基、3-甲基胺磺基甲基、4-甲磺醯基苯基、3-(丁基胺磺醯基) 苯基、3-苯甲氧基苯基、4-(對甲苯磺醯胺基) 苯基、4-嗎福啉基苯基、3-〔(1, 1-二甲基) 乙基〕苯基、3-(5-甲基呋喃-2-基) 苯基、3-胺磺醯基苯基、3-(三氟化甲磺醯基) 苯基、3-己氧基苯基、4-乙醯基苯基、聯苯-2-基、聯苯-4-基、3-〔5-苯基-3-(三氟甲基) 吡啶-1-基〕苯基、3-{5〔(1, 1-二甲基) 乙基〕-3-(三氟甲基) 吡啶-1-基} 苯基、4-〔3, 5-雙(三氟甲基) 吡啶-1-基〕苯基、3-〔3, 5-雙(三氟甲基) 吡啶-1-基〕苯基、4-〔5-苯基-3-(三氟甲基) 吡啶-1-基〕苯基、

上述 E 之定義中，「可具有取代基之芳基」為「具三個以上取代基之苯基」時，較佳之基的具體例係以下「取代基群 $\delta - 7e$ 」所示基。

〔取代基群 - $\delta - 7e$ 〕 3, 5-雙(三氟甲基)-2-溴苯基、3, 4, 5-三氟苯基、3, 5-二氟-4-羥苯基、五氟化苯基、3, 5, 5, 8, 5-五甲基-5, 6, 7, 8-四氫萘-2-基、3, 5-雙(三氟甲基)-2-甲苯基、2, 6-二氟-4-(三氟甲基) 苯基、2, 4-二甲氧基-5-(三氟甲基) 苯基、2, 4-二氟-5-(三氟甲基) 苯基、4

(84)

— 氯 — 2 — (4 — 氯化苯磺醯基) — 5 — (三氟甲基) 苯基
 、 5 — 氯 — 2 — 硝基 — 4 — (三氟甲基) 苯基 、 2, 3 — 二氟
 — 4 — (三氟甲基) 苯基 、 2, 3, 5, 6 — 四氟 — 4 — (三氟
 甲基) 苯基 、 2, 4, 6 — 三甲基苯基 、 2 — 氰基 — 4, 5 — 二
 甲氧基苯基 、 2, 4 — 二氯 — 5 — 異丙氧基苯基 、 2, 3, 5 —
 三氟化苯基 、 2, 4, 5 — 三氯化苯基 、 5 — 乙氧基 — 4 — 氟
 — 2 — 硝基苯基 、

上述 E 之定義中「可具有取代基之芳基」為「可具有
 取代基之萘基」時，較佳之基的具體言係 1 — 萘基、4 —
 甲氧萘 — 2 — 基、及 4 — 羥基 — 3 — 甲基萘 — 1 — 基。

E 之定義中，「可具有取代基之雜芳基」之「雜芳基」
 係可為與上述「雜環基」之定義中之「單環狀雜芳基」
 及「稠合多環狀雜芳基」一樣之基。較佳係 5~13 節之雜
 芳基，這時較佳之基的具體例係噻吩基、吡啶基、嘔啶基
 、 1, 3, 4 — 噻二啶基、吡啶基、嘓啶基、吡啶基、噓啶
 基、呋啶基、噓啶基及吡啶基。

E 之定義中「可具有取代基之雜芳基」之「雜芳基」
 係更佳為 5 節環之雜芳基，尤其以噻吩基、吡啶基、嘔啶
 基、 1, 3, 4 — 噻二啶基、及噓啶基為宜，最佳係噓啶基
 。

上述 E 之定義中「可具有取代基之雜芳基」之「取代
 基」可為與上述「可具有取代基」之定義中之「取代基」
 一樣之基。該取代基在雜芳基上之取代位置並不限定，具
 有 2 個以上該取代基時，彼等可相同亦可為不同。

(85)

上述 E 之定義中「可具有取代基之雜芳基」為「可具有取代基之噻唑基」時，較佳係「可具有取代基之噻唑 - 2 - 基」，更佳為「一取代噻唑 - 2 - 基」及「二取代噻唑 - 2 - 基」，更佳係「二取代噻唑 - 2 - 基」。

上述 E 之定義中「可具有取代基之雜芳基」為「二取代噻唑 - 2 - 基」時，較佳係自以下「取代基群 $\delta - 8e$ 」所選出之基、最佳係 4 - [(1 , 1 - 二甲基) 乙基] - 5 - [(2 , 2 - 二甲基) 丙醯基] 噻唑 - 2 - 基。

[取代基群 $\delta - 8e$] 5 - 溴 - 4 - [(1 , 1 - 二甲基) 乙基] 噻唑 - 2 - 基、5 - 溴 - 4 - (三氟甲基) 噻唑 - 2 - 基、5 - 氰基 - 4 - [(1 , 1 - 二甲基) 乙基] 噻唑 - 2 - 基、5 - 甲基噻唑 - 2 - 基、4 , 5 - 二甲基噻唑 - 2 - 基、5 - 甲基 - 4 - 苯基噻唑 - 2 - 基、5 - (3 - 氟苯基) - 4 - 甲基噻唑 - 2 - 基、4 - 甲基 - 5 - [3 - (三氟甲基) 苯基] 噻唑 - 2 - 基、4 - [(1 , 1 - 二甲基) 乙基] - 5 - 乙基噻唑 - 2 - 基、4 - 甲基 - 5 - 苯基噻唑 - 2 - 基、4 - 異丙基 - 5 - 苯基噻唑 - 2 - 基、4 - 丁基 - 5 - 苯基噻唑 - 2 - 基、4 - [(1 , 1 - 二甲基) 乙基] - 5 - [(2 , 2 - 二甲基) 丙醯基] 噻唑 - 2 - 基、4 - [(1 , 1 - 二甲基) 乙基] - 5 - (乙氧羰基) 噻唑 - 2 - 基、4 - [(1 , 1 - 二甲基) 乙基] - 5 - 六氫吡啶基噻唑 - 2 - 基、4 - [(1 , 1 - 二甲基) 乙基] - 5 - 嗎福啉基噻唑 - 2 - 基、4 - [(1 , 1 - 二甲基) 乙基] - 5 - (4 - 甲基六氫吡啶 - 1 -) 噻唑 - 2 - 基、4 - [(1 , 1 - 二甲基) 乙基] - 5 - (4 - 苯

(86)

基六氫吡咩 - 1 - 基) 噻唑 - 2 - 基、5 - 羧甲基 - 4 - 苯基噻唑 - 2 - 基、4, 5 - 二苯基噻唑 - 2 - 基、4 - 苯甲 - 5 - 噻唑 - 2 - 基、5 - 苯基 - 4 - (三氟甲基) 噻唑 - 2 - 基、5 - 乙醯基 - 4 - 苯基噻唑 - 2 - 基、5 - 苯甲醯基 - 4 - 苯基噻唑 - 2 - 基、5 - 乙氧羰基 - 4 - 苯基噻唑 - 2 - 基、5 - 乙氧羰基 - 4 - (五氟化苯基) 噻唑 - 2 - 基、5 - 甲基胺甲醯基 - 4 - 苯基噻唑 - 2 - 基、5 - 乙基胺甲醯基 - 4 - 苯基噻唑 - 2 - 基、5 - 異丙基胺甲醯基 - 4 - 苯基噻唑 - 2 - 基、5 - (2 - 苯乙基) 胺甲醯基 - 4 - 苯基噻唑 - 2 - 基、5 - 乙氧羰基 - 4 - (三氟甲基) 噻唑 - 2 - 基、5 - 羧基 - 4 - [(1, 1 - 二甲基) 乙基] 噻唑 - 2 - 基、5 - (乙氧羰基) 甲基 - 4 - 苯基噻唑 - 2 - 基、5 - 羧基 - 4 - 苯基噻唑 - 2 - 基、5 - 丙基胺甲醯基 - 4 - 苯基噻唑 - 2 - 基。

上述 E 之定義中「可具有取代基之雜芳基」為「一取代噻唑 - 2 - 基」時，較佳之具體例可為以下「取代基群 $\delta - 9e$ 」所示基。

[取代基群 $\delta - 9e$] 4 - [(1, 1 - 二甲基) 乙基] 噻唑 - 2 - 基、4 - 苯基噻唑 - 2 - 基、4 - [3, 5 - 雙 (三氟甲基) 苯基] 噻唑 - 2 - 基、4 - (2, 4 - 二氯苯基) 噻唑 - 2 - 基、4 - (3, 4 - 二氯苯基) 噻唑 - 2 - 基、4 - [4 - (三氟甲基) 苯基] 噻唑 - 2 - 基、4 - (2, 5 - 二氟苯基) 噻唑 - 2 - 基、4 - (4 - 甲氧苯基) 噻唑 - 2 - 基、4 - [3 - (三氟甲基) - 苯基] 噻唑 - 2 - 基、4 - (五氟化苯基) 噻唑 - 2 - 基、

(87)

以下，具體說明上述式 (I-1) 所示化合物。

Z^1 之定義中「5 位上可具有取代基之 2-羥苯基」及「5 位上可具有取代基之 2-乙醯氧基苯基」之取代基，係與上述「可具有取代基」之定義的「取代基」一樣之基。

上述 Z^1 之定義中「5 位可具有取代基之 2-羥苯基」係較佳為「5 位上具有取代基之 2-羥苯基」。

上述 Z^1 之定義中「5 位上可具有取代基之 2-羥苯基」及「5 位上具有取代基之 2-羥苯基」的「取代基」係較佳為選自以下「取代基群 γ^1-1z 」之基，更佳係鹵素原子及第三丁基，最佳係鹵素原子。

〔取代基群 - γ^1-1z 〕鹵素原子、硝基、氰基、甲氧基、甲基、異丙基、第三丁基、1, 1, 3, 3'-四甲基丁基、2-苯基乙烯-1-基、2, 2-二氰基乙烯-1-基、2-氰基-2-(甲氧羰基)乙烯-1-基、2-羧基-2-氰基乙烯-1-基、乙炔基、苯基乙炔基、(三甲基矽烷基)乙炔基、三氟甲基、五氟化乙基、苯基、4-(三氟甲基)苯基、4-氟化苯基、2, 4-二氟化苯基、2-苯乙基、1-羥乙基、1-(甲氧亞胺基)乙基、1-〔(苯甲氧基)亞胺基〕乙基、2-噻吩基、3-噻吩基、1-吡咯基、2-甲基噻唑-4-基、咪唑〔1, 2-a〕吡啶-2-基、2-吡啶基、乙醯基、異丁醯基、六氫吡啶基羰基、4-苯甲基六氫吡啶基羰基、N-〔3, 5-雙(三氟甲基)苯基〕胺甲醯基、N, N-二甲基胺甲醯基、胺磺醯基、N

(88)

— [3, 5- 雙 (三 氟 甲 基) 苯 基] 胺 磺 醯 基、N, N- 二 甲 基 胺 磺 醯 基、胺 基、N, N- 二 甲 基 胺 基、乙 醯 胺 基、
 苯 甲 醯 基 胺 基、甲 磺 醯 胺 基、苯 磺 醯 胺 基、3- 苯 基 脲 基、
 (3- 苯 基) 硫 脲 基、(4- 硝 苯 基) 二 吡 基、{ [4- (吡 啶 - 2- 基) 胺 磺 醯 基] 苯 基 } 二 吡 基、

上 述 Z^1 之 定 義 中 「 5 位 上 可 具 有 取 代 基 之 2- 乙 醯 氧 基 苯 基 」 係 以 「 5 位 上 具 有 取 代 基 之 2- 乙 醯 氧 基 苯 基 」 為 宜。

上 述 Z^1 之 定 義 中 「 5 位 上 可 具 有 取 代 基 之 2- 乙 醯 氧 基 苯 基 」 及 「 5 位 上 具 有 取 代 基 之 2- 乙 醯 氧 基 苯 基 」 之 「 取 代 基 」 係 較 佳 為 鹵 素 原 子。

E^1 之 定 義 中 「 可 被 取 代 之 苯 基 」 之 「 可 被 取 代 」 係 與 「 可 具 有 取 代 基 」 之 意 義 相 同。

上 述 E^1 之 定 義 中 「 可 被 取 代 之 苯 基 」 之 「 取 代 基 」 係 可 為 與 上 述 「 可 具 有 取 代 基 」 之 定 義 中 的 「 取 代 基 」 一 樣 之 基。該 取 代 基 在 苯 基 上 之 取 代 位 置 並 不 特 別 限 定，又，有 二 個 以 取 代 基 時，彼 等 可 為 相 同 或 不 同。

上 述 E^1 之 定 義 中 「 可 被 取 代 之 苯 基 」 係 較 佳 為 3, 5- 雙 (三 氟 甲 基) 苯 基、2, 5- 雙 (三 氟 甲 基) 苯 基，具 有 三 個 以 上 取 代 基 之 苯 基 (該 取 代 基 中 至 少 一 個 為 三 氟 甲 基)、二 取 代 苯 基 (該 取 代 基 中 至 少 一 個 為 三 氟 甲 基 惟 該 二 取 代 苯 基 係 除 去 2, 5- 二 取 代 苯 基 及 3, 5- 二 取 代 苯 基 者)，更 佳 係 3, 5- 雙 (三 氟 甲 基) 苯 基 及 2, 5- 雙 (三 氟 甲 基) 苯 基。

(89)

上述 E^1 之定義中「可被取代之苯基」為「具有三個以上取代基之苯基（該取代基中至少一個為三氟甲基）」時，較佳之具體例係以下「取代基群 $\delta^1 - 1e$ 」所示基。

〔取代基群 $-\delta^1 - 1e$ 〕3, 5-雙（三氟甲基）-2-溴苯基、3, 5-雙（三氟甲基）-2-甲苯基、2, 6-二氯-4-（三氟甲基）苯基、2, 4-二甲氧基-5-（三氟甲基）苯基、2, 4-二氟-5-（三氟甲基）苯基、4-氯-2-（4-氯化苯磺醯基）-5-（三氟甲基）苯基、5-氯-2-硝基-4-（三氟甲基）苯基、2, 3-二氟-4-（三氟甲基）苯基、2, 3, 5, 6-四氟-4-（三氟甲基）苯基、

上述 E^1 之定義中「可被取代之苯基」為「二取代苯基（該取代基中至少一個為三氟甲基基。惟該二取代苯基係除去 2, 5-二取代苯基及 3, 5-二取代苯基者）」，較佳之基的具體例可為以下「取代基群 $-\delta^1 - 2e$ 」所示基。

〔取代基群 $-\delta^1 - 2e$ 〕4-氯-2-（三氟甲基）苯基、2-氟-3-（三氟甲基）苯基、4-氟-3-（三氟甲基）苯基、4-氯-3-（三氟甲基）苯基、4-硝基-3-（三氟甲基）苯基、4-氰基-3-（三氟甲基）苯基、2-甲基-3-（三氟甲基）苯基、4-甲基-3-（三氟甲基）苯基、4-甲氧基-3-（三氟甲基）苯基、2-氯-4-（三氟甲基）苯基、4-異丙基-2-（三氟甲基）苯基、2-硝基-4-（三氟甲基）苯基、4-溴-3-（三氟甲

(90)

基) 苯基、4-溴-2-(三氟甲基) 苯基、4-氟-2-(三氟甲基) 苯基、4-異丙氧基-2-(三氟甲基) 苯基、4-氰基-2-(三氟甲基) 苯基、2,4-雙(三氟甲基) 苯基、

以下具體說明上述式(I-2)所示化合物。

Z^2 之定義中「5位上可具有取代基之2-羥苯基」及「5位上可具有取代基之2-乙醯氧基苯基」之取代基，係與上述「可具有取代基」之定義的「取代基」一樣之基。

上述 Z^2 之定義中「5位上可具有取代基之2-羥苯基」係較佳為「5位上具有取代基之2-羥苯基」。

上述 Z^2 之定義中「5位上可具有取代基之2-羥苯基」及「5位上具有取代基之2-羥苯基」的「取代基」係較佳為鹵素原子、硝基、甲基、及甲氧基、最佳係鹵素原子。

上述 Z^2 之定義中「5位上可具有取代基之2-乙醯氧基苯基」係以「5位上具有取代基之2-乙醯氧基苯基」為宜。

上述 Z^2 之定義中「5位上可具有取代基之2-乙醯氧基苯基」及「5位上具有取代基之2-乙醯氧基苯基」之「取代基」係較佳為鹵素原子。

E^2 之定義中「2,5-取代苯基(該取代基中一個為三氟甲基)」及「3,5-二取代苯基(該取代基中一個為三氟甲基)」之「取代基」係與上述「可具有取代基」之

(91)

定義中的「取代基」一樣之基。

E^2 之定義中「2, 5-二取代苯基（該取代基中一個為三氟甲基）」係較佳為自以下「取代基群 $\delta^2 - 1e$ 」所選出之基。

[取代基群 $\delta^2 - 1e$] 2-氯-5-(三氟甲基)苯基、2, 5-雙(三氟甲基)苯基、2-氟-5-(三氟甲基)苯基、2-硝基-5-(三氟甲基)苯基、2-甲基-5-(三氟甲基)苯基、2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基、2-甲基硫基-5-(三氟甲基)苯基、2-(1-吡咯啉基)-5-(三氟甲基)苯基、2-嗎福啉基-5-(三氟甲基)苯基、2-溴-5-(三氟甲基)苯基、2-(2-萘氧基)-5-(三氟甲基)苯基、2-(2, 4-二氯苯氧基)-5-(三氟甲基)苯基、2-[4-(三氟甲基)六氫吡啶-1-基]-5-(三氟甲基)苯基、2-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-5-(三氟甲基)苯基、2-(2-甲氧苯氧基)-5-(三氟甲基)苯基、2-(4-氯-3, 5-二甲基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯基、2-六氫吡啶基-5-(三氟甲基)苯基、2-(4-甲基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯基、2-(4-氯苯氧基)-5-(三氟甲基)苯基、2-(4-氰基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯基、2-(4-甲氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯基、

E^2 之定義中「3, 5-二取代苯基（該取代基中一個係三氟甲基）」係較佳為自以下「取代基群 $\delta^2 - 2e$ 」所選出之基。

(92)

[取代基群 $\delta^2 - 2e$] 3, 5-雙(三氟甲基)苯基、3-氟-5-(三氟甲基)苯基、3-溴-5-(三氟甲基)苯基、3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基、3-甲氧羰基-5-(三氟甲基)苯基、3-羧基-5-(三氟甲基)苯基。

以下，具體說明上述式(I-3)所示化合物。

Z^3 之定義中「5位上可具有取代基之2-羥苯基」及「5位上可具有取代基之2-乙醯氧基苯基」之取代基，係與上述「可具有取代基」之定義的「取代基」一樣之基。

上述 Z^3 之定義中「5位上可具有取代基之2-羥苯基」係較佳為「5位上具有取代基之2-羥苯基」。

上述 Z^3 之定義中「5位上可具有取代基之2-羥苯基」及「5位上具有取代基之2-羥苯基」的「取代基」係較佳為鹵素原子、硝基、甲基、及甲基、最佳係鹵素原子。

上述 Z^3 之定義中「5位上可具有取代基之2-乙醯氧基苯基」係以「5位上具有取代基之2-乙醯氧基苯基」為宜。

上述 Z^3 之定義中「5位上可具有取代基之2-乙醯氧基苯基」及「5位上具有取代基之2-乙醯氧基苯基」之「取代基」係較佳為鹵素原子。

R^{3e2} 及 R^{3e3} 之定義中「可具有取代基之烴基」、以及 R^{3e5} 之定義中「可具有取代基之 $C_2 \sim C_6$ 烴基」之「烴

(93)

基」係與上述定義中之「烴基」一樣之基。

R^{3e2} 及 R^{3e3} 之定義中「可具有取代基之烴基」係與上述「可具有取代基」之定義中的「具有取代基之烴基」一樣之基。

E^3 係較佳為 3, 5-雙〔(1, 1-二甲基)乙基〕苯基、2, 5-雙〔(1, 1-二甲基)乙基〕苯基、5-〔(1, 1-二甲基)乙基〕-2-甲氧基苯基、4-甲氧基聯苯-3-基、5-〔(1, 1-二甲基)丙基〕-2-苯氧基苯基、4-甲基聯苯-3-基、及 5-〔(1, 1-二甲基)丙基〕-2-羥苯基、更佳係 3, 5-雙〔(1, 1-二甲基)乙基〕苯基。

以下，具體說明上述式 (I-4) 所示化合物。

Z^4 之定義中「5 位上可具有取代基之 2-羥苯基」及「5 位上可具有取代基之 2-乙醯氧基苯基」之取代基，係與上述「可具有取代基」之定義的「取代基」一樣之基。

上述 Z^4 之定義中「5 位可具有取代基之 2-羥苯基」係較佳為「5 位上具有取代基之 2-羥苯基」。

上述 Z^4 之定義中「5 位上可具有取代基之 2-羥苯基」及「5 位上具有取代基之 2-羥苯基」的「取代基」係較佳為鹵素原子、苯基、4-氟苯基、2, 4-二氟苯基、4-(三氟甲基)苯基、1-吡咯基、及 2-噻吩基，最佳係鹵素原子。

上述 Z^4 之定義中「5 位上可具有取代基之 2-乙醯氧

(94)

基苯基」係以「5位上具有取代基之2-乙醯氧基苯基」為宜。

上述 Z^4 之定義中「5位上可具有取代基之2-乙醯氧基苯基」及「5位上具有取代基之2-乙醯氧基苯基」之「取代基」係較佳為鹵素原子。

R^{4e4} 之定義中「可具有取代基之烴基」、以及 R^{4e5} 之定義中「可具有取代基之醯基」及「可具有取代基之雜環基」之「取代基」係與上述「具有取代基」之定義中的「取代基」一樣之基。

R^{4e4} 之定義中「可具有取代基之烴基」之「烴基」係與上述定義中之「烴基」一樣之基。

R^{4e5} 之定義中「可具有取代基之醯基」之「醯基」係與上述定義中之「醯基」一樣之基。

R^{4e5} 之定義中「可具有取代基之雜環基」之「雜環基」係可為與上述定義中「雜環基」一樣之基。

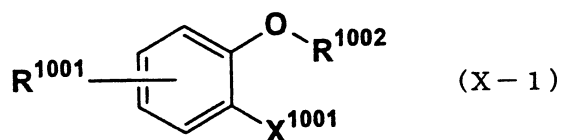
E^4 係較佳為自以下「取代基群 δ^4-1e 」所選出之基。最佳係 4-〔(1, 1-二甲基)乙基〕-5-〔(2, 2-二甲基)丙醯基〕噻唑-2-基。

〔取代基 δ^4-1e 〕5-溴-4-〔(1, 1-二甲基)噻唑-2-基、5-溴-4-(三氟甲基)噻唑-2-基、5-氰基-4-〔(1, 1-二甲基)乙基〕噻唑-2-基、5-甲基噻唑-2-基、4-〔(1, 1-二甲基)乙基〕-5-〔(2, 2-二甲基)丙醯基〕噻唑-2-基、4-〔(1, 1-二甲基)乙基〕-5-(乙氧羰基)噻唑-2-基、4-

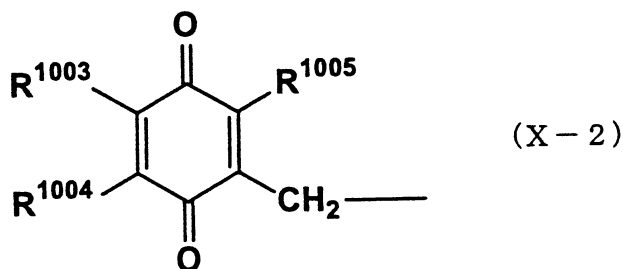
(95)

[(1 , 1 - 二 甲 基) 乙 基] - 5 - 六 氫 吡 啶 嘧 啶 唑 - 2 - 基 、
 4 - [(1 , 1 - 二 甲 基) 乙 基] - 5 - 嗎 福 啞 基 嘧 啶 唑 - 2 -
 基 、 4 - [(1 , 1 - 二 甲 基) 乙 基] - 5 - (4 - 甲 基 六 氫
 吡 啶 基 - 1 - 基) 嘧 啶 唑 - 2 - 基 、 4 - [(1 , 1 - 二 甲 基) 乙
 基] - 5 - (4 - 苯 基 六 氫 吡 啶 基 - 1 - 基) 嘧 啶 唑 - 2 - 基 、 5
 - 羧 甲 基 - 4 - 苯 基 嘧 啶 唑 - 2 - 基 、 5 - 乙 醯 基 - 4 - 苯 基 嘧
 啶 唑 - 2 - 基 、 5 - 苯 甲 醯 基 - 4 - 苯 基 嘧 啶 唑 - 2 - 基 、 5 - 乙
 氧 羰 基 - 4 - 苯 基 嘧 啶 唑 - 2 - 基 、 5 - 乙 氧 羰 基 - 4 - (五 氟
 苯 基) 嘧 啶 唑 - 2 - 基 、 5 - 甲 基 胺 甲 醯 基 - 4 - 苯 基 嘧 啶 唑 - 2
 - 基 、 5 - 乙 基 胺 甲 醯 基 - 4 - 苯 基 嘧 啶 唑 - 2 - 基 、 5 - 異 丙
 基 胺 甲 醯 基 - 4 - 苯 基 嘧 啶 唑 - 2 - 基 、 5 - (2 - 苯 乙 基) 胺
 甲 醯 基 - 4 - 苯 基 嘧 啶 唑 - 2 - 基 、 5 - 乙 氧 羰 基 - 4 - (三 氟
 甲 基) 嘧 啶 唑 - 2 - 基 、 5 - 羧 基 - 4 - [(1 , 1 - 二 甲 基)
 乙 基] 嘧 啶 唑 - 2 - 基 、 5 - 羧 基 - 4 - 苯 基 嘧 啶 唑 - 2 - 基 、

上 述 式 (I) 、 (I - 1) 、 (I - 2) 、 (I - 3) 及 (I
 - 4) 所 示 化 合 物 係 較 佳 為 「 以 下 式 (X - 1) 所 示 取 代 苯
 甲 酸 衍 生 物 、 及 / 或 以 下 化 合 物 群 $\varnothing$ - 1 所 示 化 合 物 」 以 外
 之 化 合 物 。

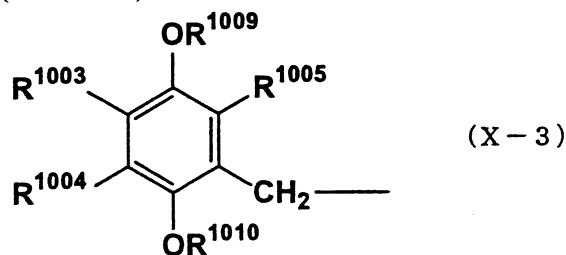


(式 中 R^{1001} 係 以 下 式 (X - 2)) :



(96)

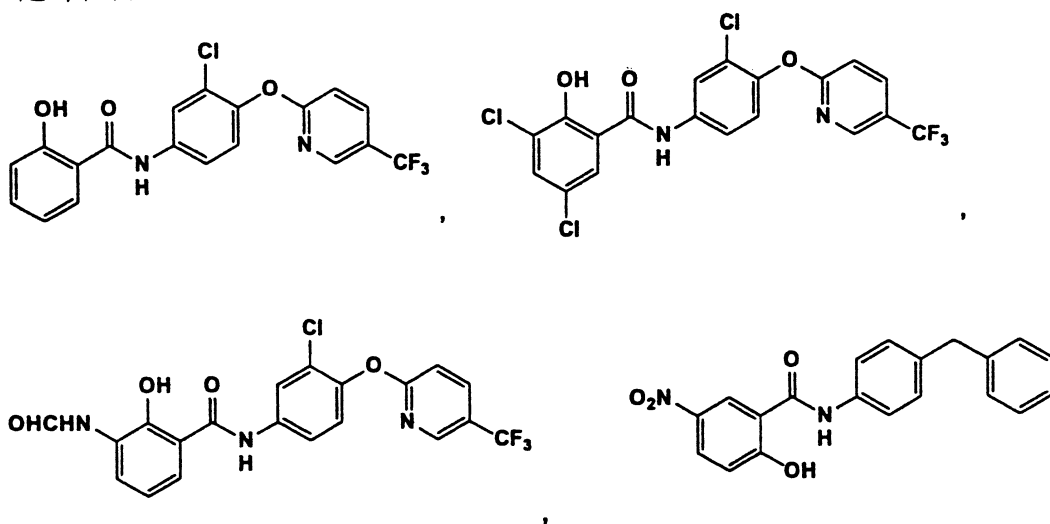
或以下式 (X-3) :



(式中 R^{1003} 、 R^{1004} 及 R^{1005} 係各自獨立示氫原子、 $C_1\sim C_6$ 烷基或 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、 R^{1009} 及 R^{1010} 係各自獨立示氫原子、 $C_1\sim C_6$ 烷基或 $C_2\sim C_{11}$ 之醯基) ;

R^{1002} 係示氫原子，可被取代之 $C_1\sim C_6$ 低級烷基，可被取代之 $C_6\sim C_{12}$ 芳基，可被取代之 $C_4\sim C_{11}$ 雜芳基，可被取代之 $C_7\sim C_{14}$ 芳烷基，可被取代之 $C_5\sim C_{13}$ 雜芳烷基、或 $C_2\sim C_{11}$ 醯基；

X^{1001} 係可被酯化或醯胺化之羧基)。

〔化合物群 $\phi - 1$ 〕

以上述式 (I-1)、(I-2)、(I-3) 及 (I-4) 所定義之化合物及藥理學上可被容許之鹽、或此等之水合物或此等之媒合物係均為新穎化合物，本發明之化合物的

(97)

用途並不特別被限制。

上述式 (I)、(I-1)、(I-2)、(I-3) 及 (I-4) 所示化合物可形成為鹽。藥理學上可被容許之鹽若有酸性基時可為例如鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鎂鹽、鈣鹽等金屬鹽、或銨鹽、甲銨鹽、二甲銨鹽、二甲銨鹽、二環己基銨鹽等銨鹽、有鹼性基存在時可為例如鹽酸鹽、溴酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽等礦酸鹽、或甲磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、乙酸鹽、丙酸鹽、酒石酸鹽、及丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、羥基丁酸鹽、草酸鹽、丁二酸鹽、檸檬酸鹽、苯酸鹽、苦杏仁酸鹽、桂皮酸鹽、乳酸鹽等有機酸鹽。有時會形成為甘胺酸等胺基酸鹽。本發明之醫藥有效成份係藥學上可被容許之鹽亦極適於使用。

上述式 (I)、(I-1)、(I-2)、(I-3) 及 (I-4) 所示化合物或其鹽亦可成為水合物或媒和物存在。本發明之醫藥有效成份係上述之任一物質均能使用。另外，式 (I)、(I-1)、(I-2)、(I-3) 及 (I-4) 所示化合物係有時會有 1 個以上不對稱碳者，有時做為光學活性體或非對映立體異構物存在。本發明之醫藥有效成份亦可使用純粹形態之立體異構物、光學對映體或非對映立體異構物之任意的混合物、消旋體等。

又，式 (I)、(I-1)、(I-2)、(I-3) 及 (I-4) 所示化合物為具有例如 2-羥基吡啶構造時，有時會有其互變異構物 (tautomer) 之 2-吡啶酮構造存在。做為本發明之醫藥有效成份亦可使用純粹形態之互變異構

(98)

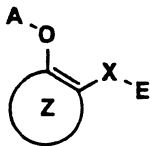
物或此等之混合物。又，式 (I)、(I-1)、(I-2)、(I-3) 及 (I-4) 所示化合物若具有烯烴性之雙鍵時，其配置可為 Z 配置或 E 配置之任一，本發明之醫藥有效成份亦可用任一配置之幾何異構物或此等之混合物。

在此將本發明之醫藥有效成份的式 (I) 中所包含化合物例示如下，惟本發明之醫藥有效成份並不限定於以下之化合物。

又，以下表中所用略語的意義係如下述者。

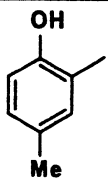
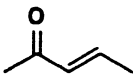
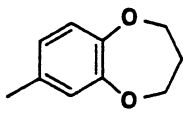
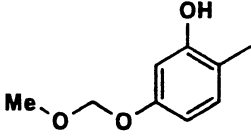
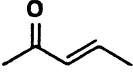
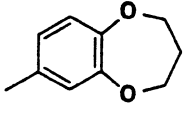
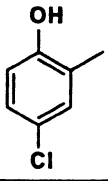
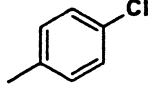
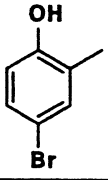
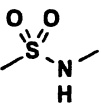
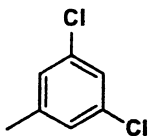
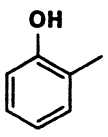
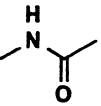
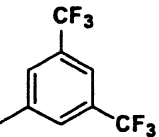
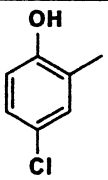
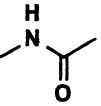
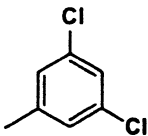
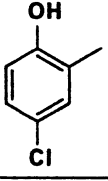
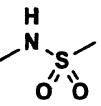
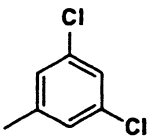
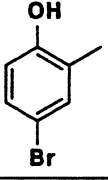
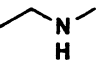
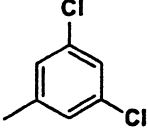
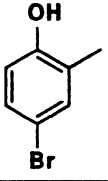
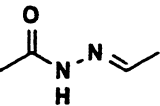
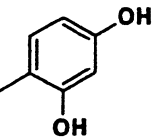
Me：甲基、Et：乙基。

(99)

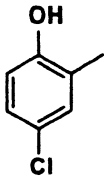
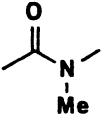
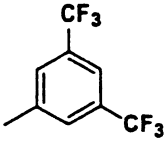
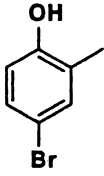
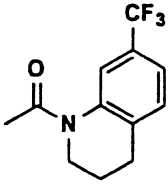


化合物號碼		X	E
1			
2			
3			
4			
5			
6			

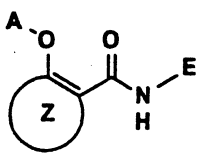
(100)

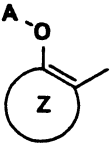
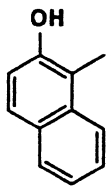
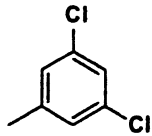
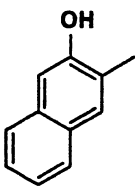
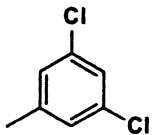
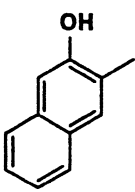
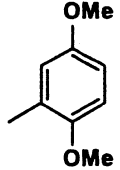
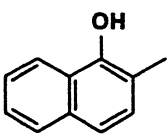
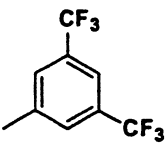
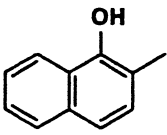
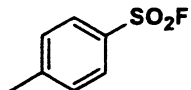
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			

(101)

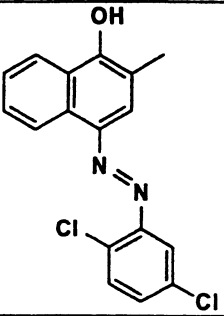
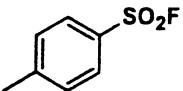
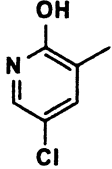
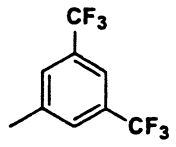
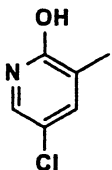
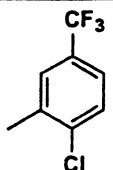
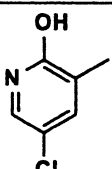
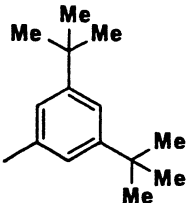
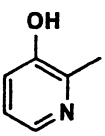
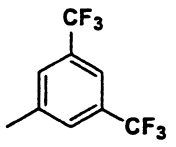
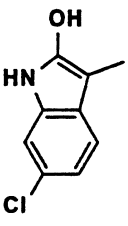
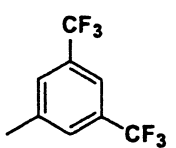
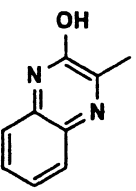
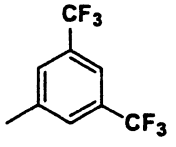
1 6			
1 7			

(102)

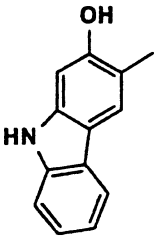
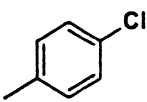


化合物號碼		E
1 8		
1 9		
2 0		
2 1		
2 2		

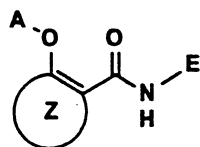
(103)

2 3		
2 4		
2 5		
2 6		
2 7		
2 8		
2 9		

(104)

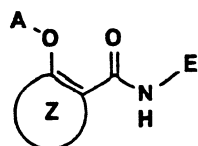
3 0	 <chem>CC1=CC=C2C(=C1)C(=C(C)C)C(=C2)N</chem>	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)Cl</chem>
-----	---	--

(105)



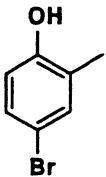
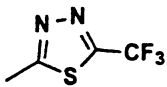
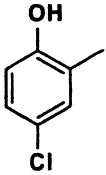
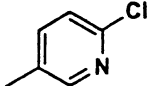
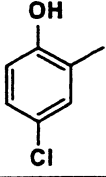
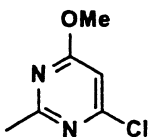
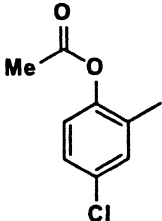
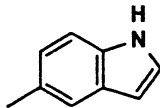
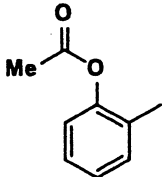
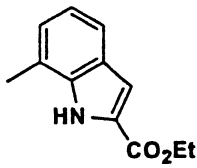
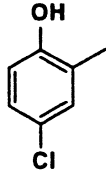
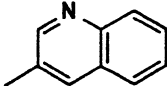
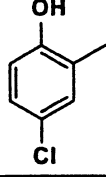
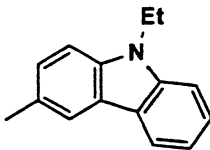
化合物號碼		E
3 1		
3 2		
3 3		
3 4		

(106)

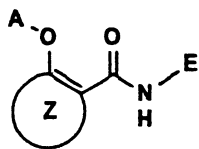


化合物號碼		E
3 5		
3 6		
3 7		
3 8		
3 9		
4 0		

(107)

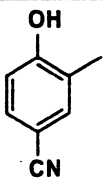
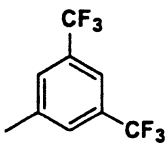
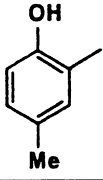
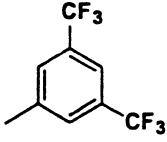
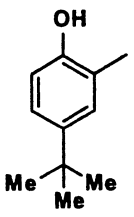
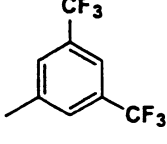
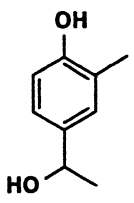
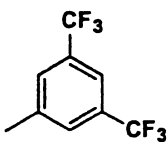
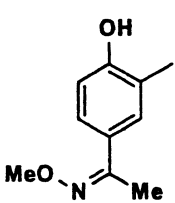
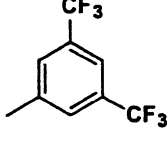
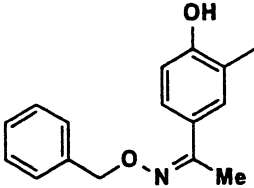
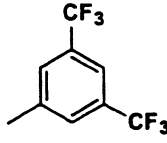
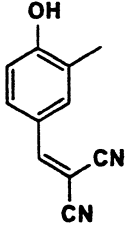
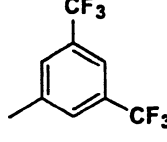
4 1		
4 2		
4 3		
4 4		
4 5		
4 6		
4 7		

(108)

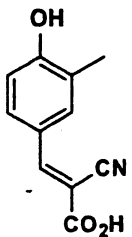
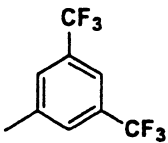
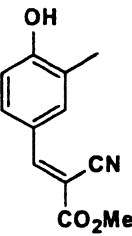
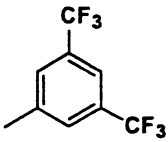
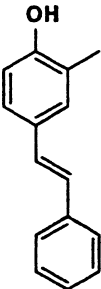
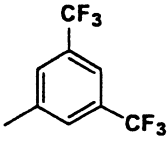
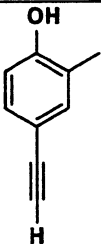
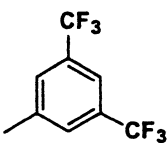
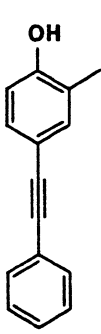
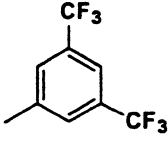


化合物號碼		E
4 8		
4 9		
5 0		
5 1		
5 2		
5 3		

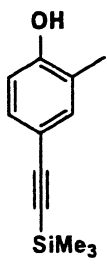
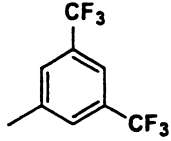
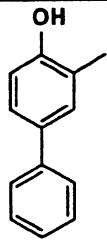
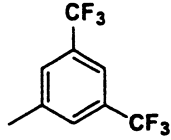
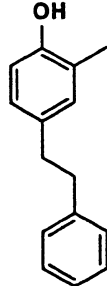
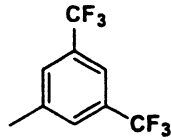
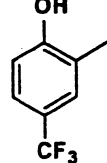
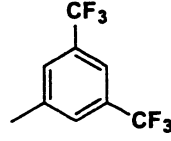
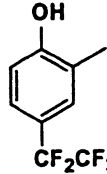
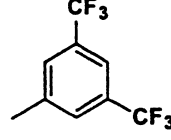
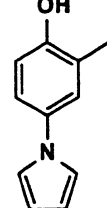
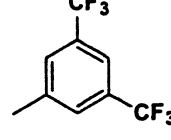
(109)

5 4		
5 5		
5 6		
5 7		
5 8		
5 9		
6 0		

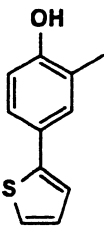
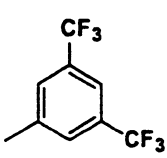
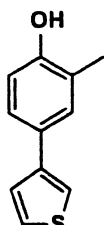
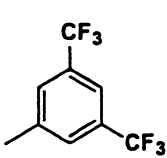
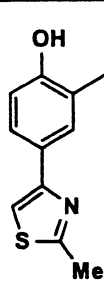
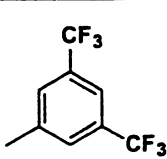
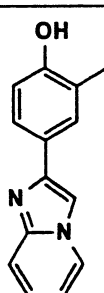
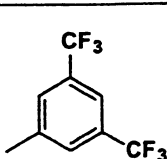
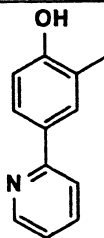
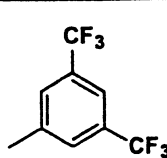
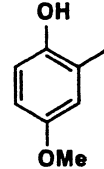
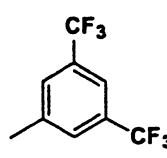
(110)

6 1		
6 2		
6 3		
6 4		
6 5		

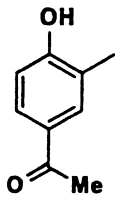
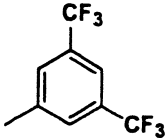
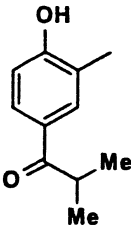
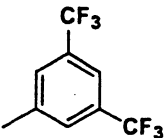
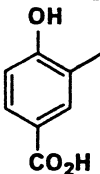
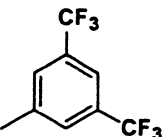
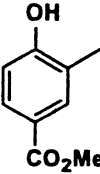
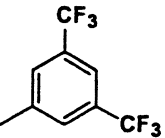
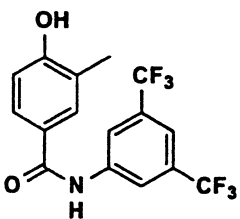
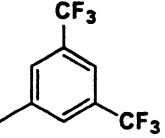
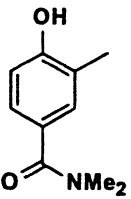
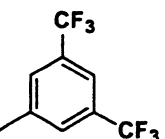
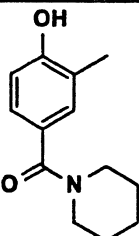
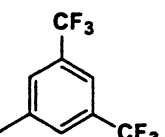
(111)

6 6		
6 7		
6 8		
6 9		
7 0		
7 1		

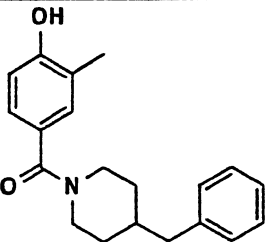
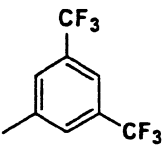
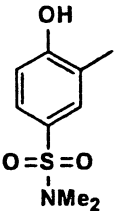
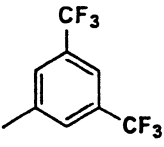
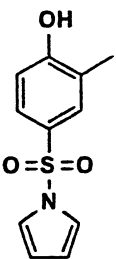
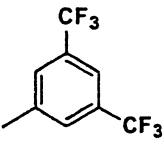
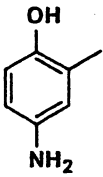
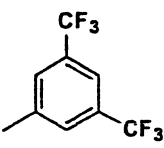
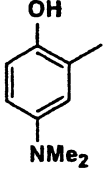
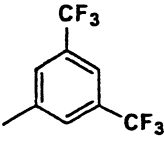
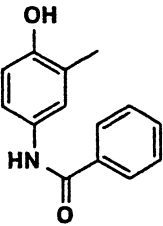
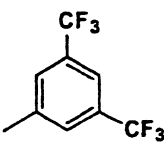
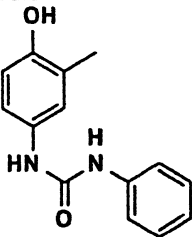
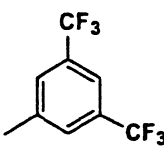
(112)

7 2	 <chem>Cc1cc(O)cc(C2=CC=CS2)c1</chem>	 <chem>Cc1cc(C(F)(F)F)cc(C(F)(F)F)c1</chem>
7 3	 <chem>Cc1cc(O)cc(C2=CC=CO2)c1</chem>	 <chem>Cc1cc(C(F)(F)F)cc(C(F)(F)F)c1</chem>
7 4	 <chem>Cc1cc(O)cc(C2=CN(C)CS2)c1</chem>	 <chem>Cc1cc(C(F)(F)F)cc(C(F)(F)F)c1</chem>
7 5	 <chem>Cc1cc(O)cc(C2=CN3C=CC=CN3C2)c1</chem>	 <chem>Cc1cc(C(F)(F)F)cc(C(F)(F)F)c1</chem>
7 6	 <chem>Cc1cc(O)cc(C2=CC=CC=N2)c1</chem>	 <chem>Cc1cc(C(F)(F)F)cc(C(F)(F)F)c1</chem>
7 7	 <chem>Cc1cc(OC)cc(C2=CN(C)CS2)c1</chem>	 <chem>Cc1cc(C(F)(F)F)cc(C(F)(F)F)c1</chem>

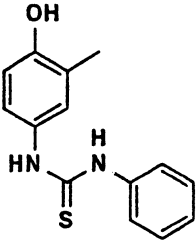
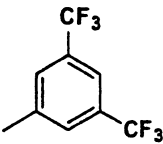
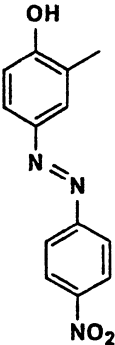
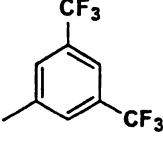
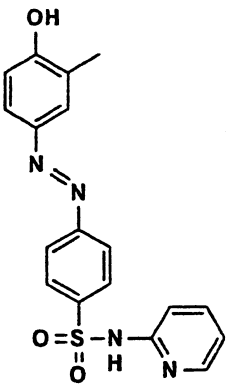
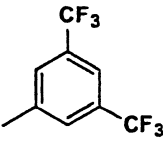
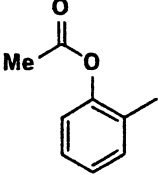
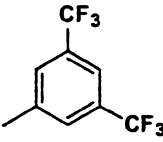
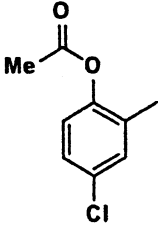
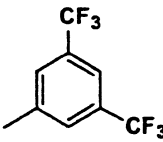
(113)

7 8		
7 9		
8 0		
8 1		
8 2		
8 3		
8 4		

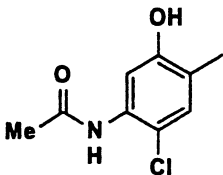
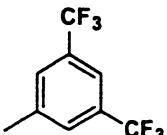
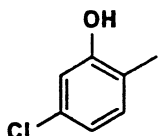
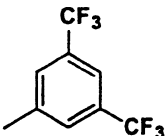
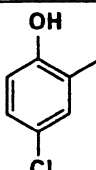
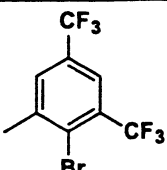
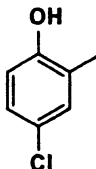
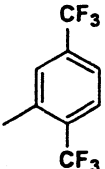
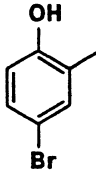
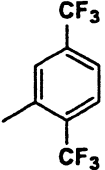
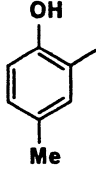
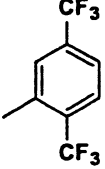
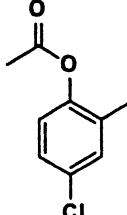
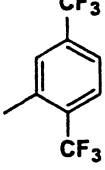
(114)

8 5		
8 6		
8 7		
8 8		
8 9		
9 0		
9 1		

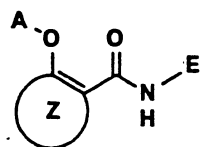
(115)

9 2		
9 3		
9 4		
9 5		
9 6		

(116)

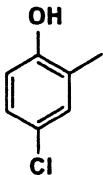
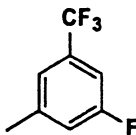
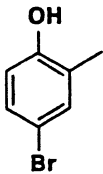
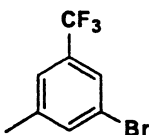
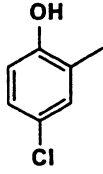
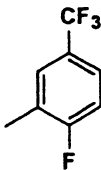
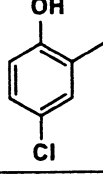
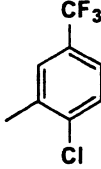
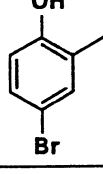
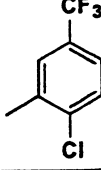
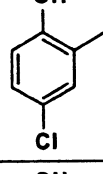
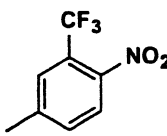
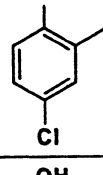
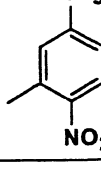
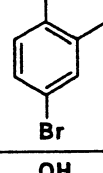
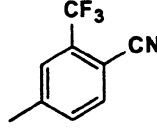
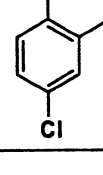
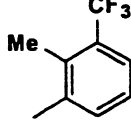
9 7		
9 8		
9 9		
1 0 0		
1 0 1		
1 0 2		
1 0 3		

(117)

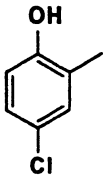
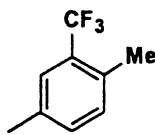
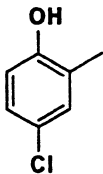
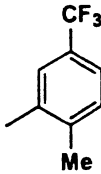
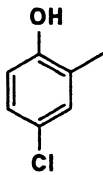
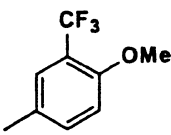
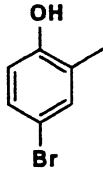
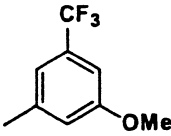
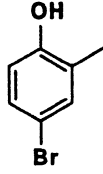
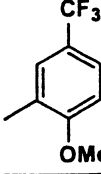
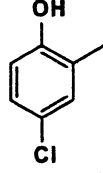
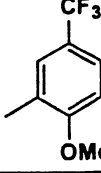
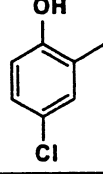
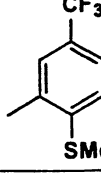
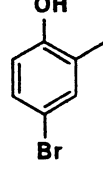
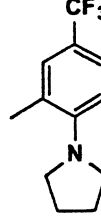


化合物號碼		E
104		
105		
106		
107		
108		
109		

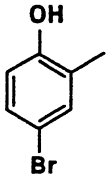
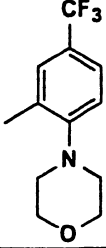
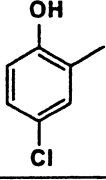
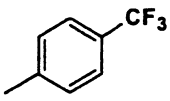
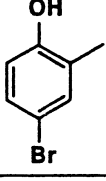
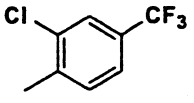
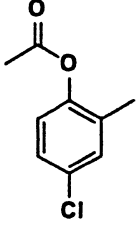
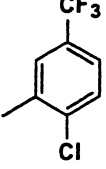
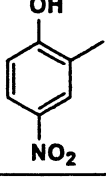
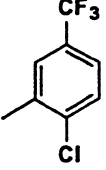
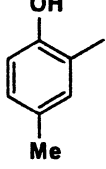
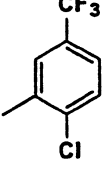
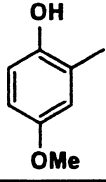
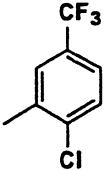
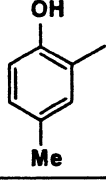
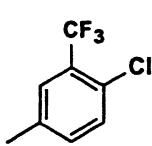
(118)

1 1 0		
1 1 1		
1 1 2		
1 1 3		
1 1 4		
1 1 5		
1 1 6		
1 1 7		
1 1 8		

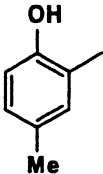
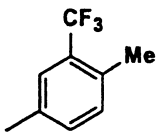
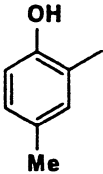
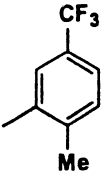
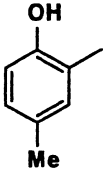
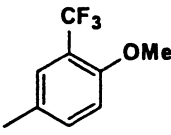
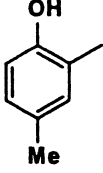
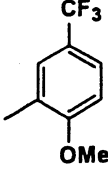
(119)

1 1 9		
1 2 0		
1 2 1		
1 2 2		
1 2 3		
1 2 4		
1 2 5		
1 2 6		

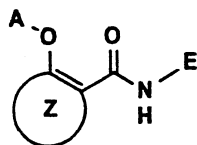
(120)

1 2 7		
1 2 8		
1 2 9		
1 3 0		
1 3 1		
1 3 2		
1 3 3		
1 3 4		

(121)

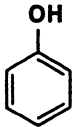
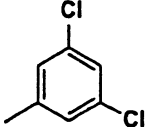
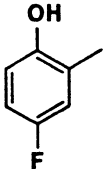
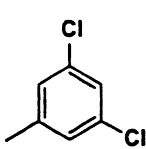
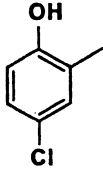
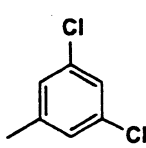
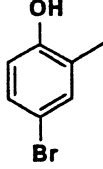
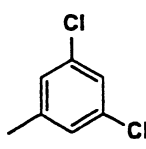
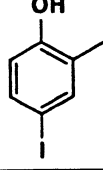
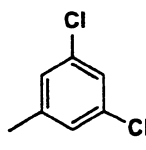
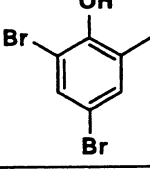
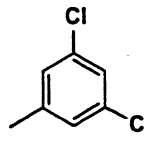
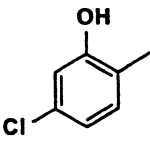
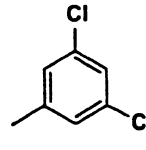
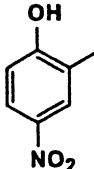
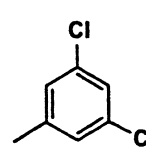
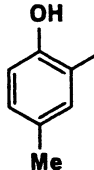
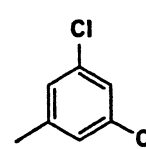
1 3 5		
1 3 6		
1 3 7		
1 3 8		

(122)

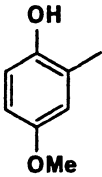
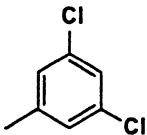
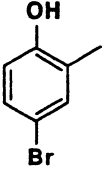
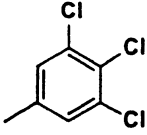
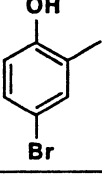
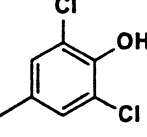
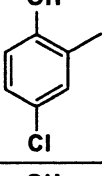
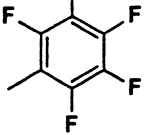
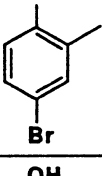
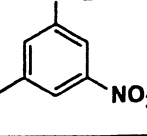
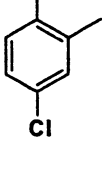
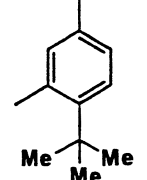
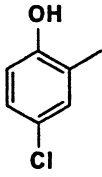
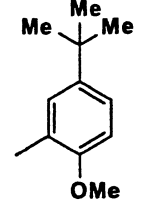
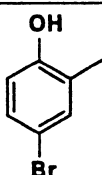
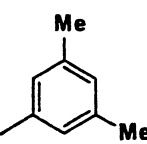


化合物號碼		E
1 3 9		
1 4 0		
1 4 1		
1 4 2		
1 4 3		
1 4 4		

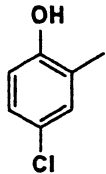
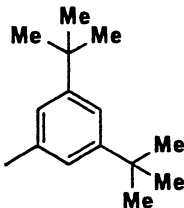
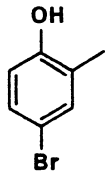
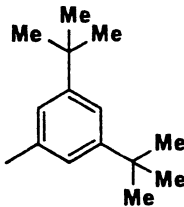
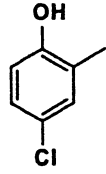
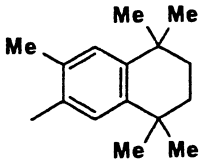
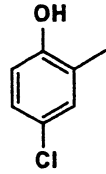
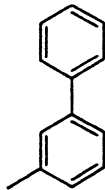
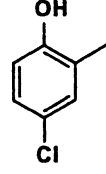
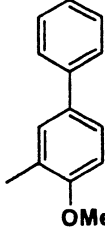
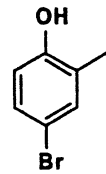
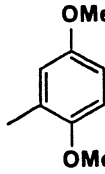
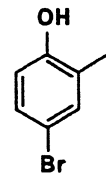
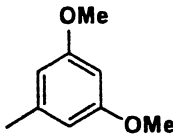
(123)

1 4 5		
1 4 6		
1 4 7		
1 4 8		
1 4 9		
1 5 0		
1 5 1		
1 5 2		
1 5 3		

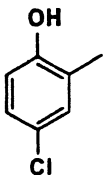
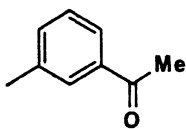
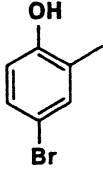
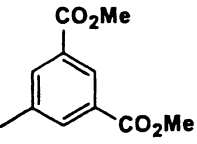
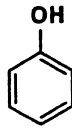
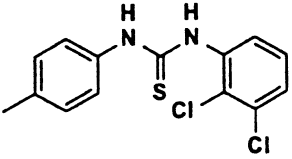
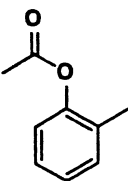
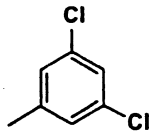
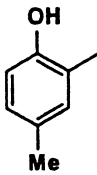
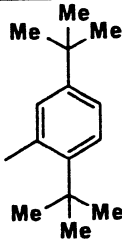
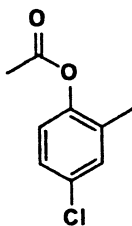
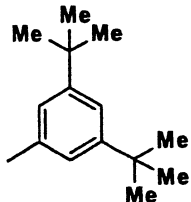
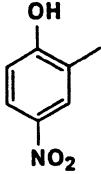
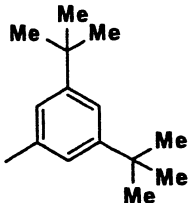
(124)

1 5 4		
1 5 5		
1 5 6		
1 5 7		
1 5 8		
1 5 9		
1 6 0		
1 6 1		

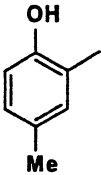
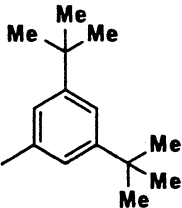
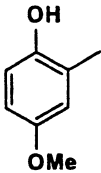
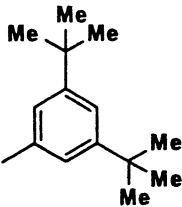
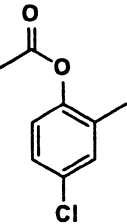
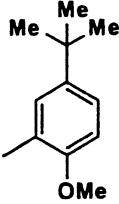
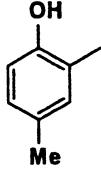
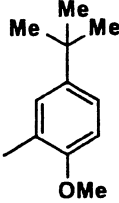
(125)

1 6 2		
1 6 3		
1 6 4		
1 6 5		
1 6 6		
1 6 7		
1 6 8		

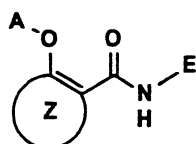
(126)

1 6 9		
1 7 0		
1 7 1		
1 7 2		
1 7 3		
1 7 4		
1 7 5		

(127)

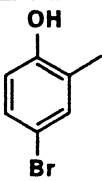
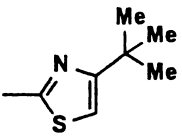
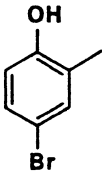
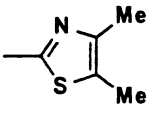
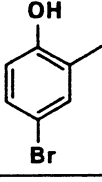
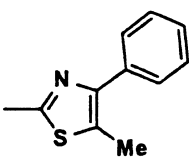
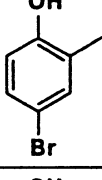
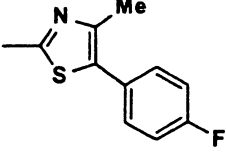
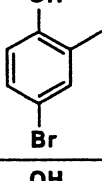
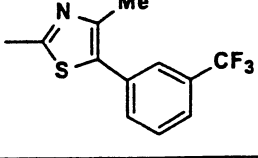
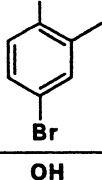
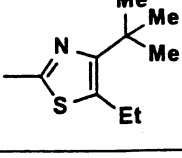
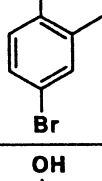
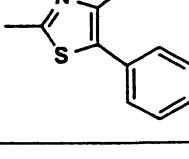
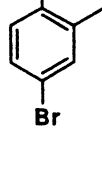
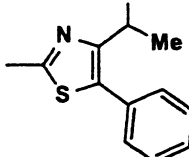
1 7 6		
1 7 7		
1 7 8		
1 7 9		

(128)

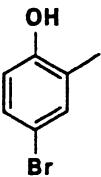
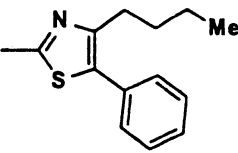
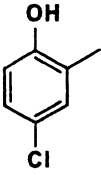
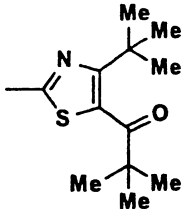
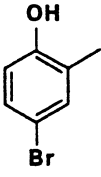
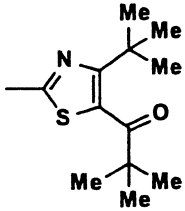
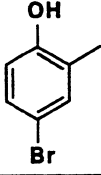
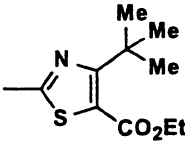
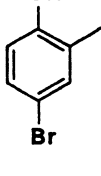
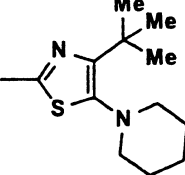
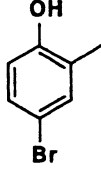
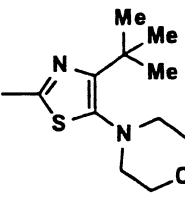
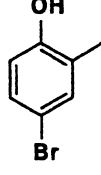
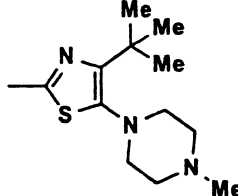


化合物號碼		E
1 8 0		
1 8 1		
1 8 2		
1 8 3		
1 8 4		
1 8 5		

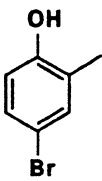
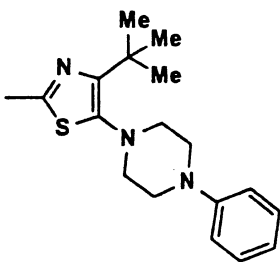
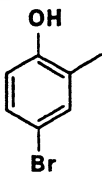
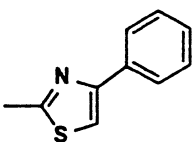
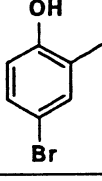
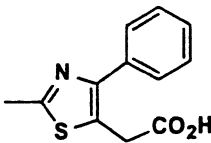
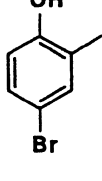
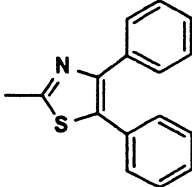
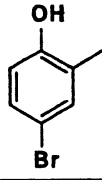
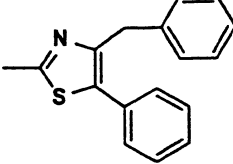
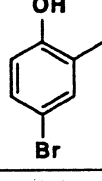
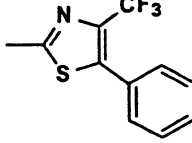
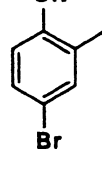
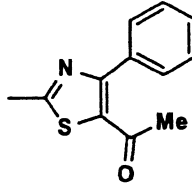
(129)

1 8 6		
1 8 7		
1 8 8		
1 8 9		
1 9 0		
1 9 1		
1 9 2		
1 9 3		

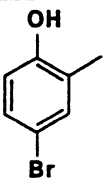
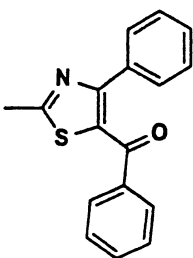
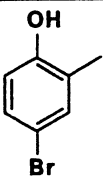
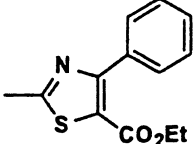
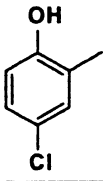
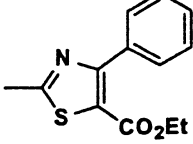
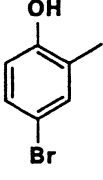
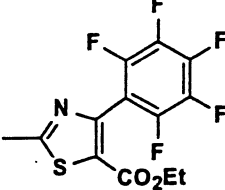
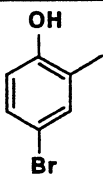
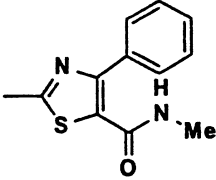
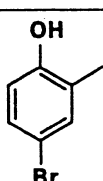
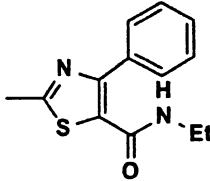
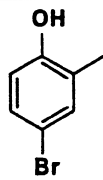
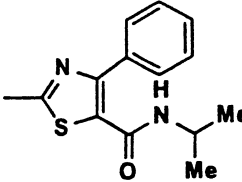
(130)

194		
195		
196		
197		
198		
199		
200		

(131)

201		
202		
203		
204		
205		
206		
207		

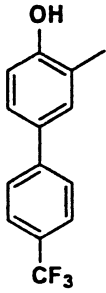
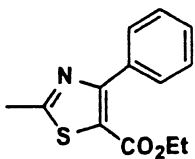
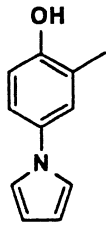
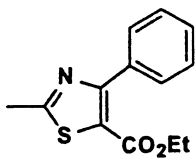
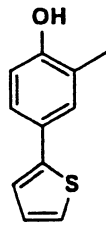
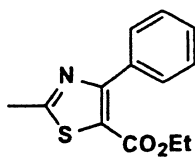
(132)

2 0 8		
2 0 9		
2 1 0		
2 1 1		
2 1 2		
2 1 3		
2 1 4		

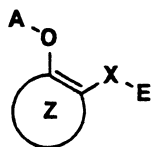
(133)

2 1 5		
2 1 6		
2 1 7		
2 1 8		
2 1 9		
2 2 0		

(134)

2 2 1	 <chem>Cc1cc(O)ccc1-c1ccc(C(F)(F)F)cc1</chem>	 <chem>CC1=CN(C(=S1)C(=O)OCC)c2ccccc2</chem>
2 2 2	 <chem>Cc1cc(O)ccc1-c1cc[nH]1</chem>	 <chem>CC1=CN(C(=S1)C(=O)OCC)c2ccccc2</chem>
2 2 3	 <chem>Cc1cc(O)ccc1-c1ccsc1</chem>	 <chem>CC1=CN(C(=S1)C(=O)OCC)c2ccccc2</chem>

(135)

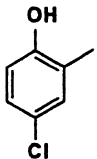
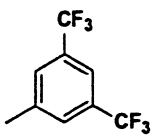
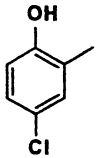
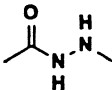
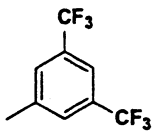
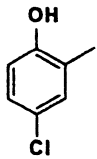
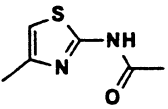
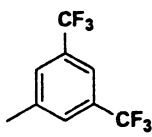
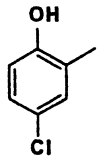
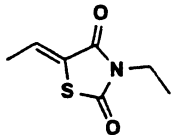
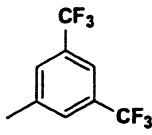
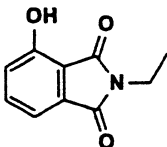
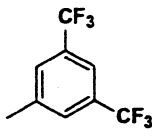
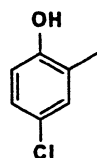
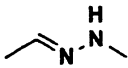
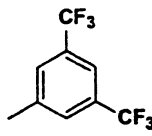


化合物號碼		X	E
3 0 1			
3 0 2			
3 0 3			
3 0 4			
3 0 5			
3 0 6			

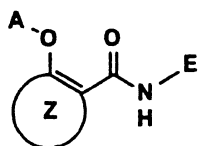
(136)

3 0 7			
3 0 8			
3 0 9			
3 1 0			
3 1 1			
3 1 2			
3 1 3			
3 1 4			
3 1 5			

(137)

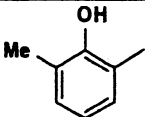
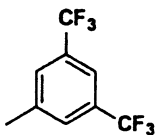
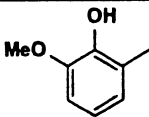
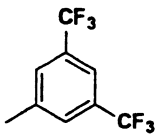
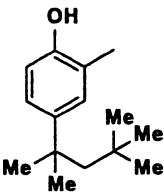
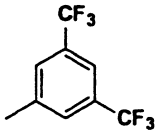
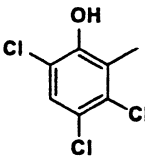
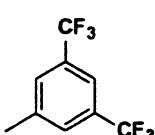
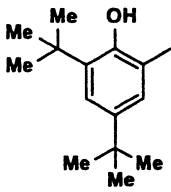
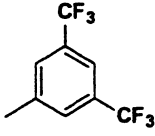
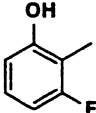
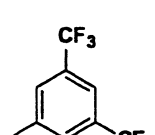
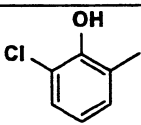
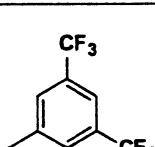
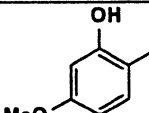
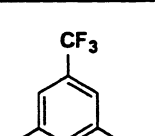
3 1 6			
3 1 7			
3 1 8			
3 1 9			
3 2 0			
3 2 1			

(138)

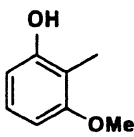
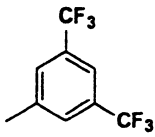
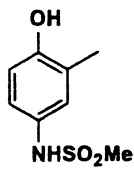
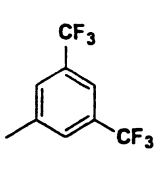
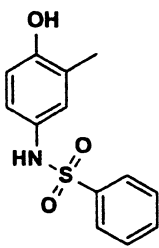
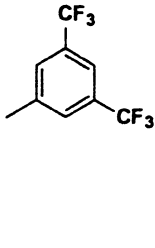
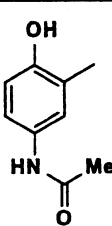
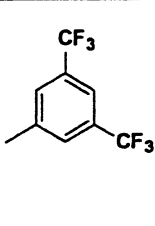
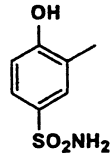
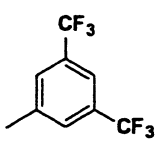
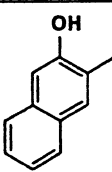
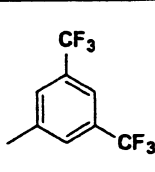
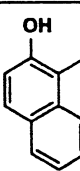
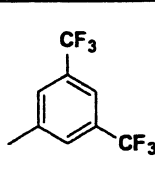
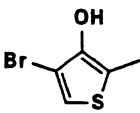
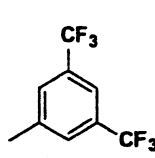


化合物號碼		E
3 2 2		
3 2 3		
3 2 4		
3 2 5		
3 2 6		
3 2 7		

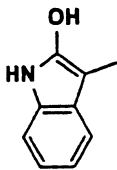
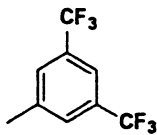
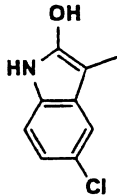
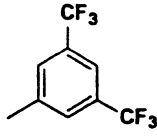
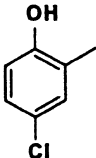
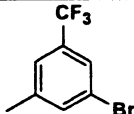
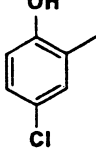
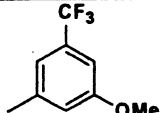
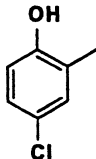
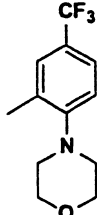
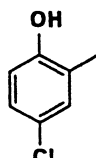
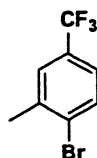
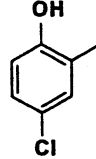
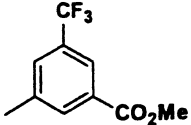
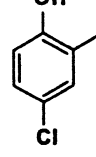
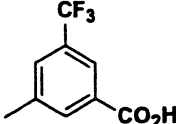
(139)

3 2 8		
3 2 9		
3 3 0		
3 3 1		
3 3 2		
3 3 3		
3 3 4		
3 3 5		

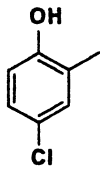
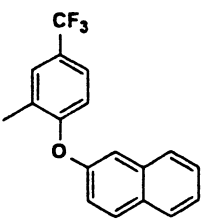
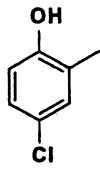
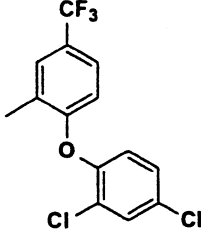
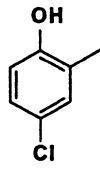
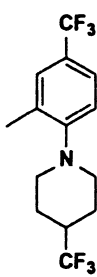
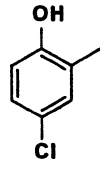
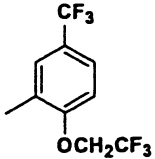
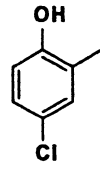
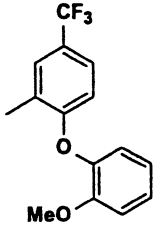
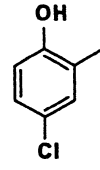
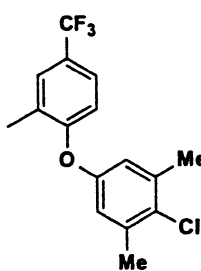
(140)

3 3 6		
3 3 7		
3 3 8		
3 3 9		
3 4 0		
3 4 1		
3 4 2		
3 4 3		

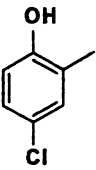
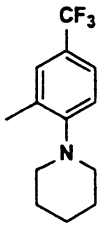
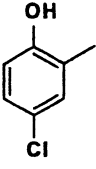
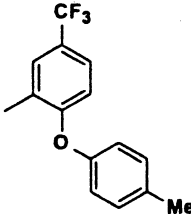
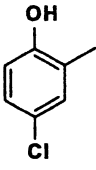
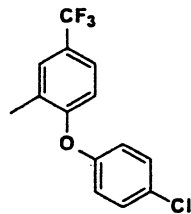
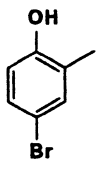
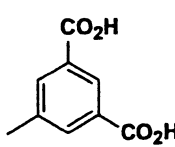
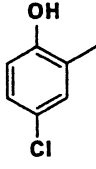
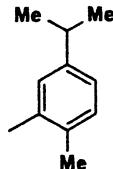
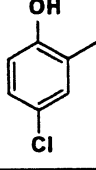
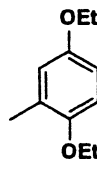
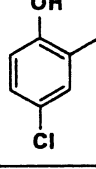
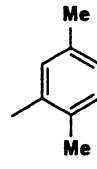
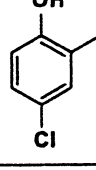
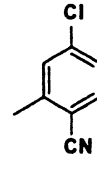
(141)

3 4 4		
3 4 5		
3 4 6		
3 4 7		
3 4 8		
3 4 9		
3 5 0		
3 5 1		

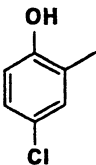
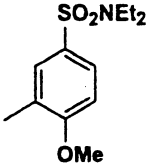
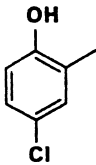
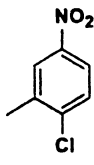
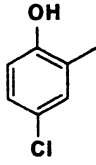
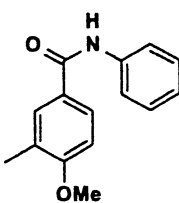
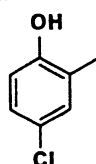
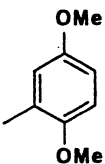
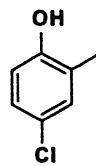
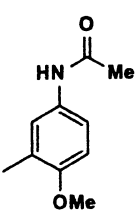
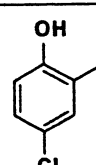
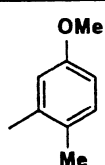
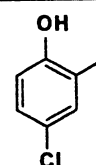
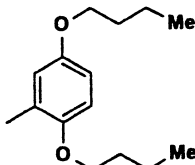
(142)

3 5 2		
3 5 3		
3 5 4		
3 5 5		
3 5 6		
3 5 7		

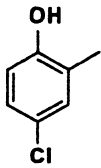
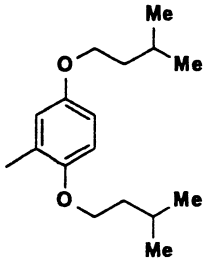
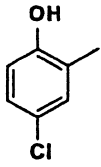
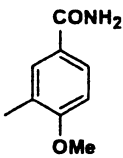
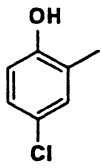
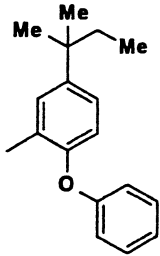
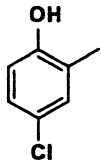
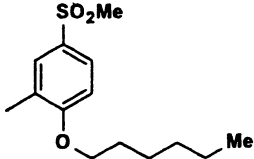
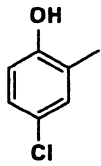
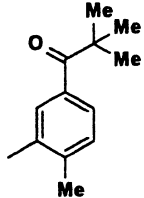
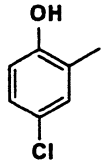
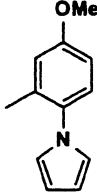
(143)

3 5 8		
3 5 9		
3 6 0		
3 6 1		
3 6 2		
3 6 3		
3 6 4		
3 6 5		

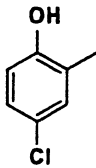
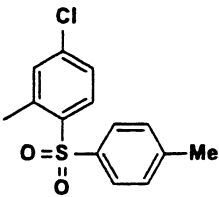
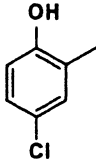
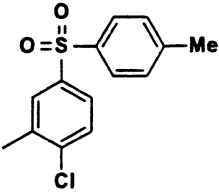
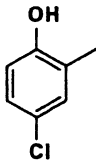
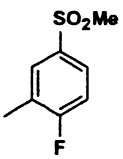
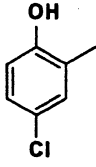
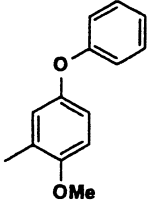
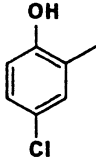
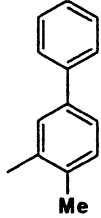
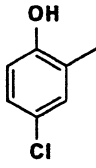
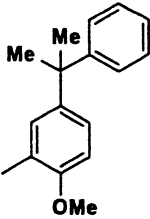
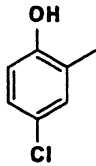
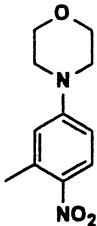
(144)

3 6 6		
3 6 7		
3 6 8		
3 6 9		
3 7 0		
3 7 1		
3 7 2		

(145)

3 7 3		
3 7 4		
3 7 5		
3 7 6		
3 7 7		
3 7 8		

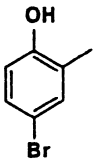
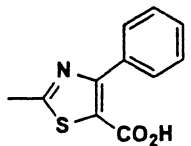
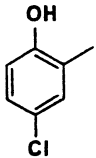
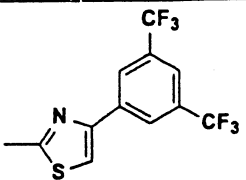
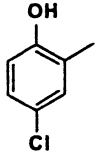
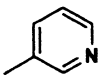
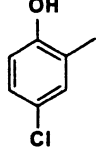
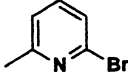
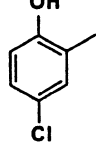
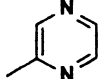
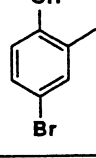
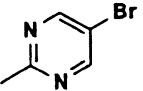
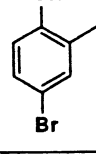
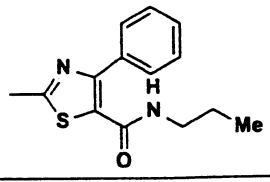
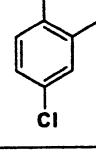
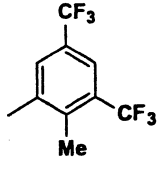
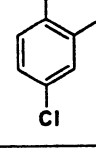
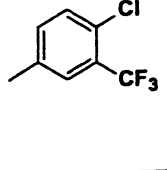
(146)

3 7 9		
3 8 0		
3 8 1		
3 8 2		
3 8 3		
3 8 4		
3 8 5		

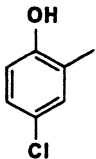
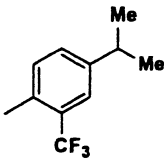
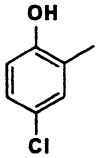
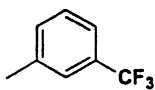
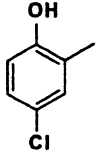
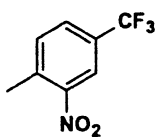
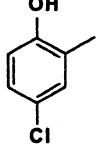
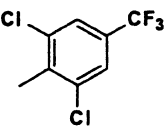
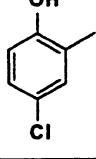
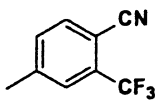
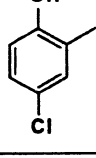
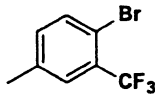
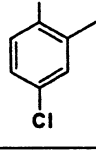
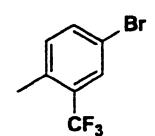
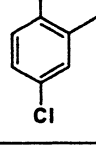
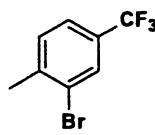
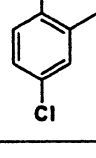
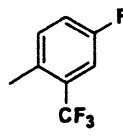
(147)

3 8 6		
3 8 7		
3 8 8		
3 8 9		
3 9 0		
3 9 1		
3 9 2		
3 9 3		

(148)

3 9 4		
3 9 5		
3 9 6		
3 9 7		
3 9 8		
3 9 9		
4 0 0		
4 0 1		
4 0 2		

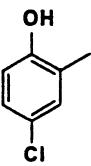
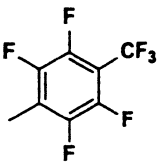
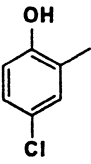
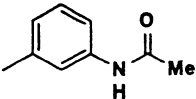
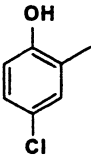
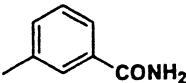
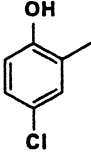
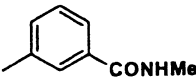
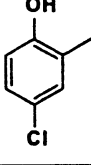
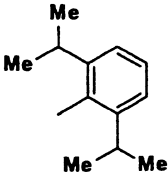
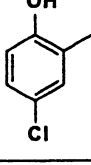
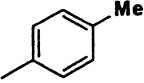
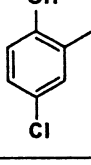
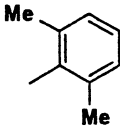
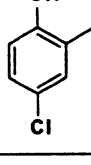
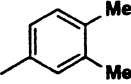
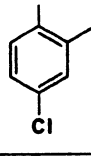
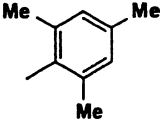
(149)

4 0 3		
4 0 4		
4 0 5		
4 0 6		
4 0 7		
4 0 8		
4 0 9		
4 1 0		
4 1 1		

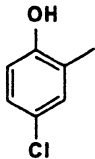
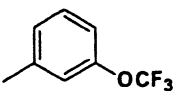
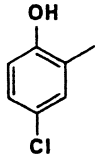
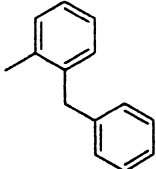
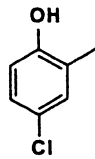
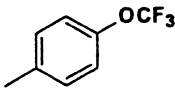
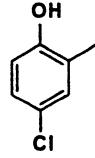
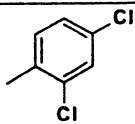
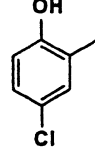
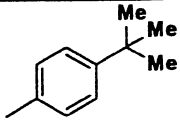
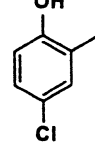
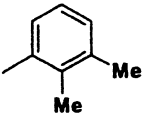
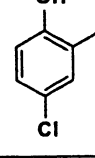
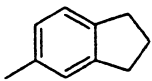
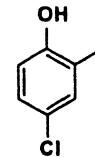
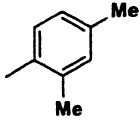
(150)

4 1 2		
4 1 3		
4 1 4		
4 1 5		
4 1 6		
4 1 7		
4 1 8		
4 1 9		

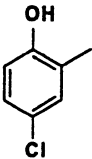
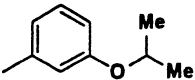
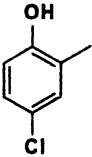
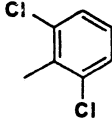
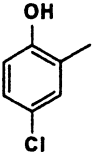
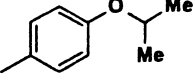
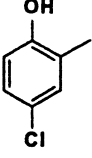
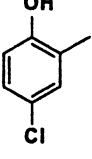
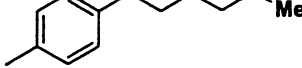
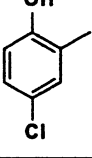
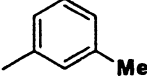
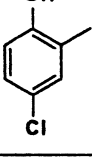
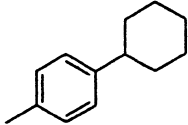
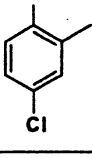
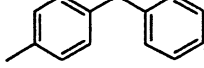
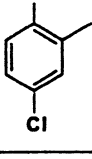
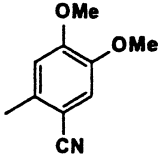
(151)

4 2 0		
4 2 1		
4 2 2		
4 2 3		
4 2 4		
4 2 5		
4 2 6		
4 2 7		
4 2 8		

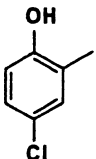
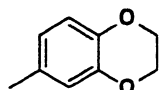
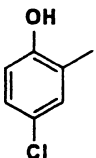
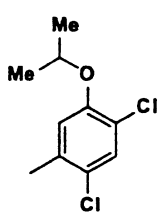
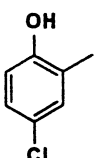
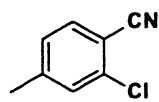
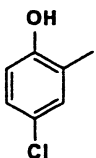
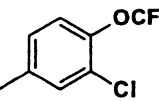
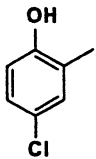
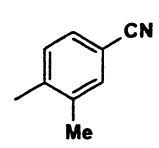
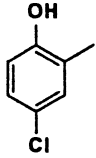
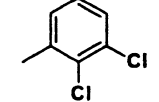
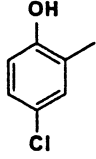
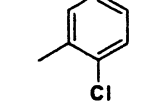
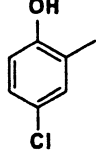
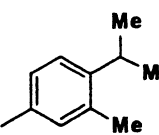
(152)

4 2 9		
4 3 0		
4 3 1		
4 3 2		
4 3 4		
4 3 4		
4 3 5		
4 3 6		

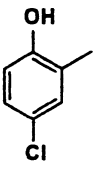
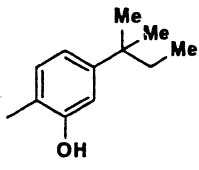
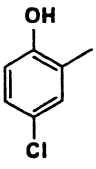
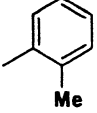
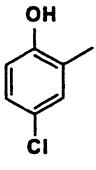
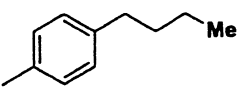
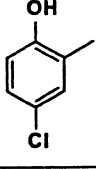
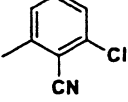
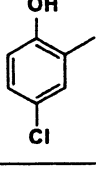
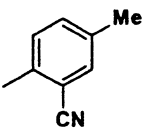
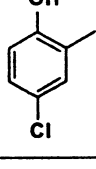
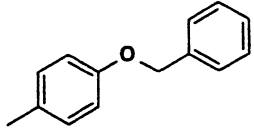
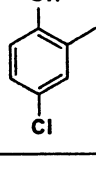
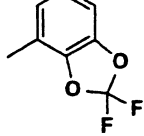
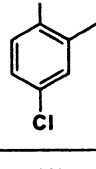
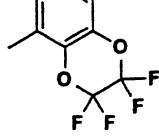
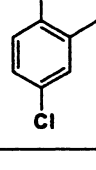
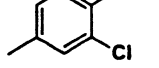
(153)

4 3 7		
4 3 8		
4 3 9		
4 4 0		
4 4 1		
4 4 2		
4 4 3		
4 4 4		
4 4 5		

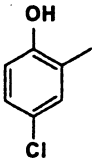
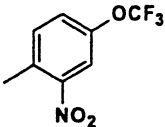
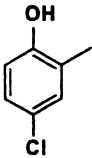
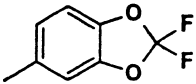
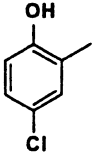
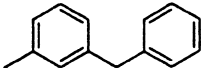
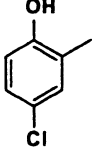
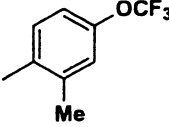
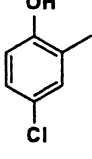
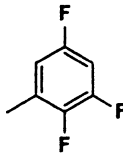
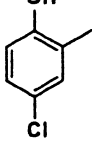
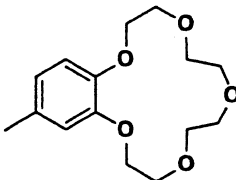
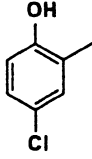
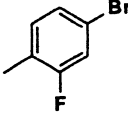
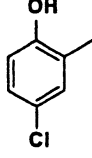
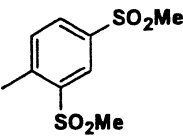
(154)

4 4 6		
4 4 7		
4 4 8		
4 4 9		
4 5 0		
4 5 1		
4 5 2		
4 5 3		

(155)

4 5 4		
4 5 5		
4 5 6		
4 5 7		
4 5 8		
4 5 9		
4 6 0		
4 6 1		
4 6 2		

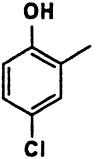
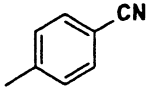
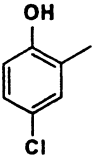
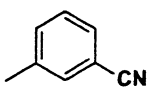
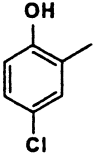
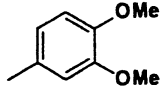
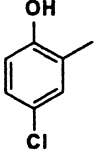
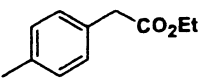
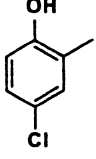
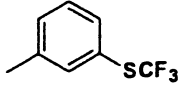
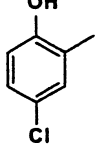
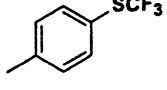
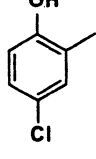
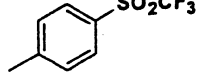
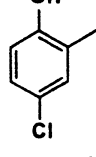
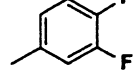
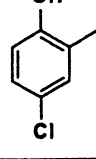
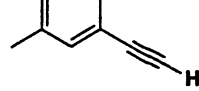
(156)

4 6 3		
4 6 4		
4 6 5		
4 6 6		
4 6 7		
4 6 8		
4 6 9		
4 7 0		

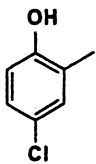
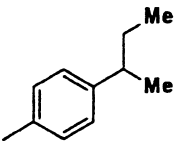
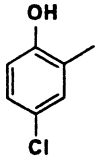
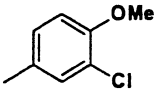
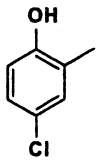
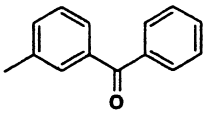
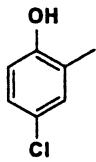
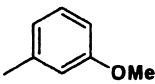
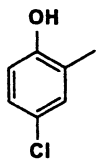
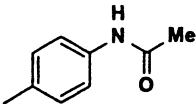
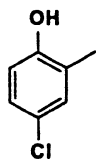
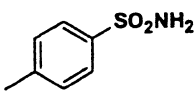
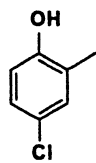
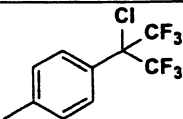
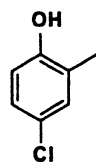
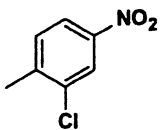
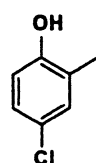
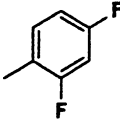
(157)

4 7 1		
4 7 2		
4 7 3		
4 7 4		
4 7 5		
4 7 6		
4 7 7		
4 7 8		

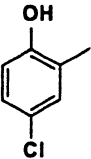
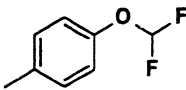
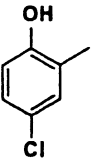
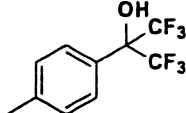
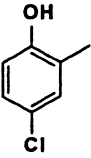
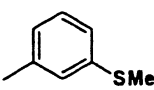
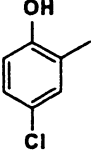
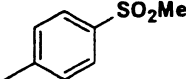
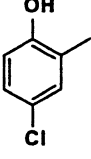
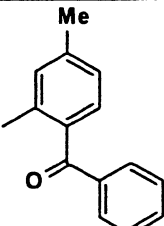
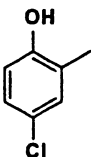
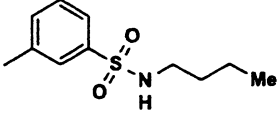
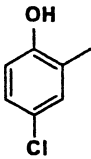
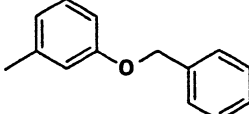
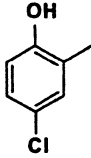
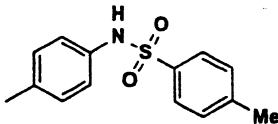
(158)

4 7 9		
4 8 0		
4 8 1		
4 8 2		
4 8 3		
4 8 4		
4 8 5		
4 8 6		
4 8 7		

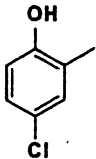
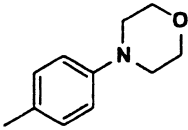
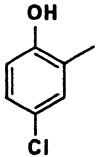
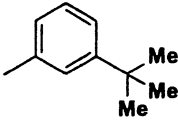
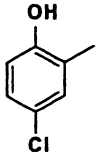
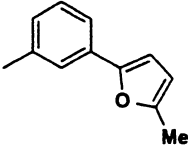
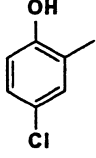
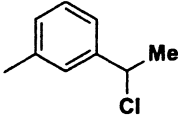
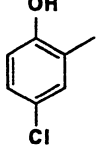
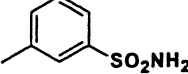
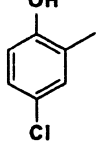
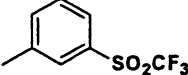
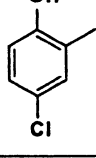
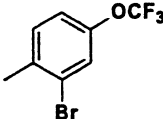
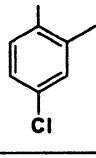
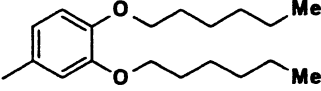
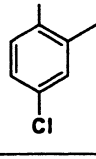
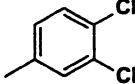
(159)

4 8 8		
4 8 9		
4 9 0		
4 9 1		
4 9 2		
4 9 3		
4 9 4		
4 9 5		
4 9 6		

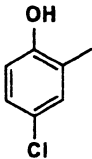
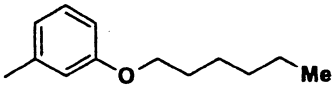
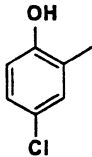
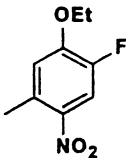
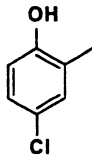
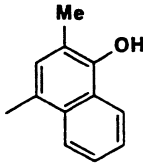
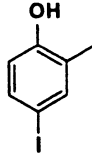
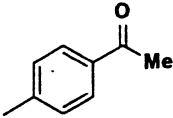
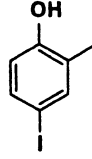
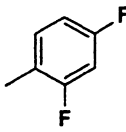
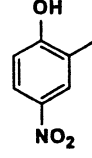
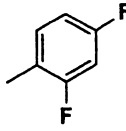
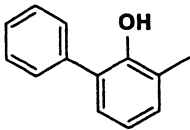
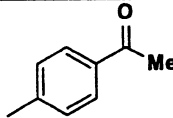
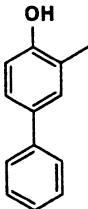
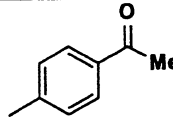
(160)

4 9 7		
4 9 8		
4 9 9		
5 0 0		
5 0 1		
5 0 2		
5 0 3		
5 0 4		

(161)

5 0 5		
5 0 6		
5 0 7		
5 0 8		
5 0 9		
5 1 0		
5 1 1		
5 1 2		
5 1 3		

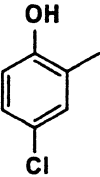
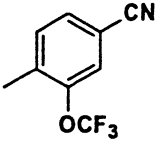
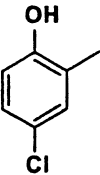
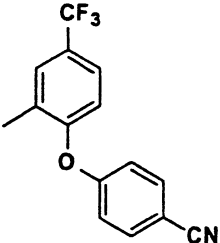
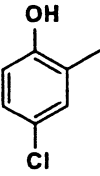
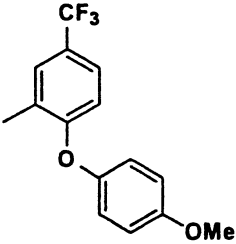
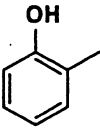
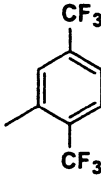
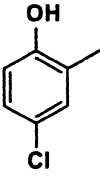
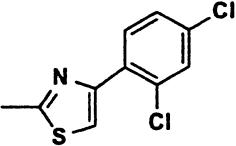
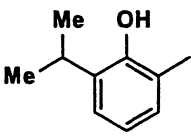
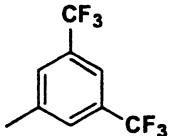
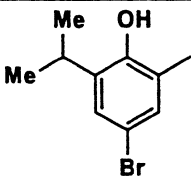
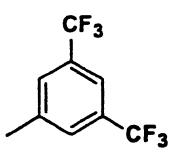
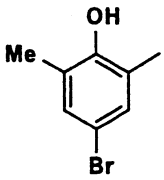
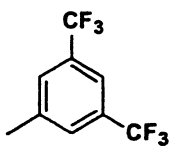
(162)

5 1 4		
5 1 5		
5 1 6		
5 1 7		
5 1 8		
5 1 9		
5 2 0		
5 2 1		

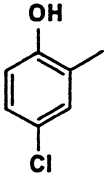
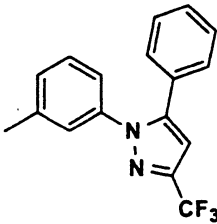
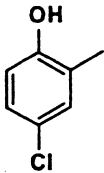
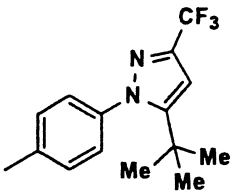
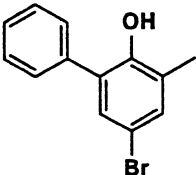
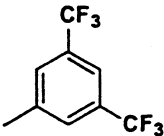
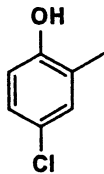
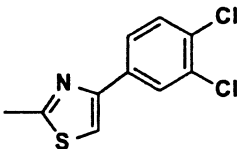
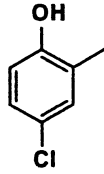
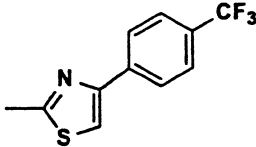
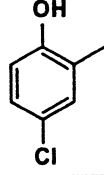
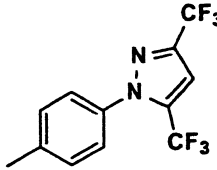
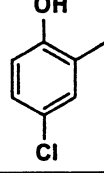
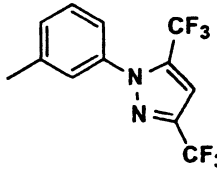
(163)

5 2 2		
5 2 3		
5 2 4		
5 2 5		
5 2 6		
5 2 7		
5 2 8		
5 2 9		

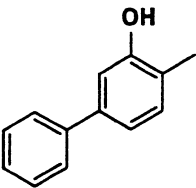
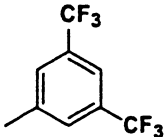
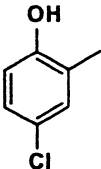
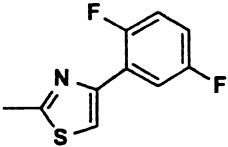
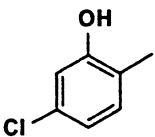
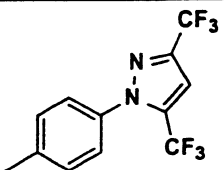
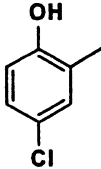
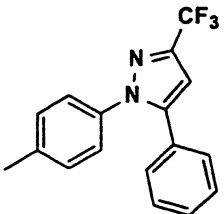
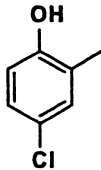
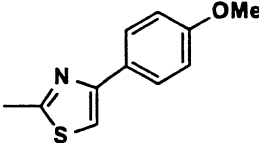
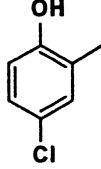
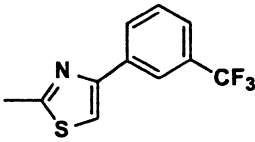
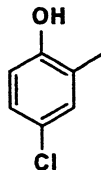
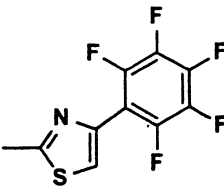
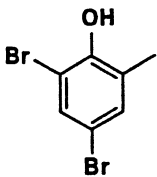
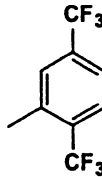
(164)

5 3 0		
5 3 1		
5 3 2		
5 3 3		
5 3 4		
5 3 5		
5 3 6		
5 3 7		

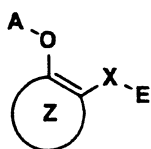
(165)

5 3 8		
5 3 9		
5 4 0		
5 4 1		
5 4 2		
5 4 3		
5 4 4		

(166)

5 4 5		
5 4 6		
5 4 7		
5 4 8		
5 4 9		
5 5 0		
5 5 1		
5 5 2		

(167)



化合物號碼		X	E
5 5 3			
5 5 4			
5 5 5			

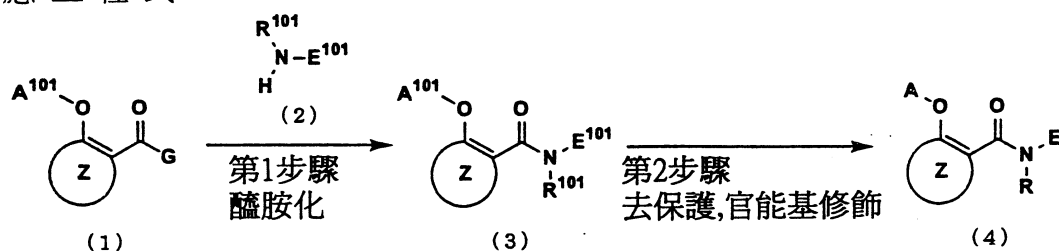
(168)

式 (I)、(I-1)、(I-2)、(I-3) 及 (I-4) 所示化合物之製造方法並不特別限制，惟例如參照「國際公司第 02/49632 號文獻」所記載之方法係有用者。

<方法 1>

式 (I) 中，X 為 $-\text{CONH}-$ （氮上之氫原子亦可被取代）所示化合物、以及式 (I-1)、(I-2)、(I-3) 及 (I-4) 所示化合物可以用例如反應工程式 1 所示方法製造。

反應工程式 1



(上式中，A、Z 環和 E 所示和一般式 (I) 中之定義相同，A¹⁰¹ 示氫原子或羥基之保護基（以下甲基等烷基；苯甲基等芳烷基；乙醯基；甲氧基甲基等之烷氧基烷基；三甲基矽烷基等之取代矽烷基為佳），R 和 R¹⁰¹ 示氫原子，C₁₋₆ 烷基等，E¹⁰¹ 示一般式 (I) 之定義中之 E 或 E 之前驅物，G 示羥基、鹵素原子（以氯原子為佳），烴基—氧基（以可為鹵素原子取代之芳基—氧基為佳），醯基—氧基、醯亞胺基—氧基等）。

(第 1 步驟)

(169)

由羧酸衍生物 (1) 和胺 (2) 行脫水縮合而製成醯胺 (3)。該反應係在醯鹵化劑或脫水縮合劑之存在下，鹼之存在或不存在下，無溶劑或非質子系溶劑中， $0^{\circ}\text{C} \sim 180^{\circ}\text{C}$ 之反應溫度下進行。

醯鹵化劑可為例舉如亞磺醯二氯、亞磺醯二溴、硫醯氯、磷醯氯、三氯化磷、五氯化磷等。 A^{101} 為氫原子時，以使用三氯化磷為佳， A^{101} 為乙醯基等時，以使用磷醯氯為佳。脫水縮合劑可為例如 N, N^1 -二環己基碳化二亞胺、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基) 碳化二亞胺鹽酸鹽、二苯基磷醯基疊氮化物等。鹼係例舉有碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉等之無機鹼、或吡啶、三乙胺、 N, N -二乙基苯胺等之有機鹼。非質子系溶劑之例舉有二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氫呋喃、1, 4-二噁烷、苯、甲苯、一氯化苯、鄰-二氯苯、 N, N -二甲基甲醯胺、 N -甲基吡咯烷酮等。醯鹵化劑之存在下進行反應時，以使用甲苯、一氯化苯、鄰-二氯苯為較佳。

另外，例如亦可依照「*Journal of Medicinal Chemistry*, (美國), 1998 年, 第 41 卷, 16 期, p.2939~2945」所記載方法或其類似方法，先由羧酸製成醯氯化物，分離後，再和具有 E^{101} 基之胺反應而製成目的之醯胺。

G 為羥基時之較佳反應條件，可參考例如「*Archiv der Pharmazie* (德國), 1998 年, 第 331 卷, 第 1 期, 3~6 頁」中所記載之反應條件。

(170)

羧酸衍生物 (1) 和胺 (2) 之種類並無特別限制，可參考已知文獻上之製造方法適當地合成新穎化合物、或購入市販之試藥而應用在上述反應中。

(第 2 步驟)

當醯胺化合物 (3) 具有保護基時和/或具有便於修飾官能基之取代基時 (例如，胺基和其保護體或其前驅物，羧基和其保護體或其前驅物；羥基和其保護體或其前驅物等)，此步驟中可進行去保護基反應和官能基修飾反應，以製造最後目的化合物 (4)。該反應可採用各種周知方法而進行。去保護基反應和官能基修飾反應，例如可參考下述文獻所記載方法而進行。

例如 Theodara W. Green, Peter G. M. Wuts 編，「Protective Groups in Organic Syntheses」(美國)，第 3 版，John Wiley & Sons, Inc. 1999 年 4 月；「Handbook of Reagents for Organic Synthesis」(美國)，全 4 卷，John Wiley & Sons, Inc. 1999 年 6 月等記載之方法；官能基修飾方法可用例如 Richard F. Heck 著「Palladium Reagents in Organic Syntheses」(美國) Academic Press, 1985 年；J. Tsuji 著「Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis」(美國)，John Wiley & Sons, Inc. 1999 年等記載之方法。

上記方法係 X 為其他之連結基 (例如 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NHSO}_2-$ 、 $-\text{CONHCH}_2-$ 、

(171)

— CONHCH₂CH₂—、— CONHCH₂CONH—、CONHNHCO—、— CONHNHCH₂—、— COO—、— CONHNH—；該連結基上之氫原子亦可被取代）時亦可以適當地組合原料加以應用。

一般式（I）中，X 示式 — CONHCH₂— 時（該基上之氫原子可被取代），代替胺（2），可使用式 H₂N—CH₂—E¹⁰¹（式中，E¹⁰¹ 所示和上述相同）所示之胺而製得目的化合物。

一般式（I）中，X 示 — SO₂NH— 時，代替羧酸衍生物（1），使用式 A¹⁰¹—O—（環 Z）—SO₂Cl（式中，A¹⁰¹ 和環 Z 所示和前述相同）所示磺醯氯可得目的化合物。

一般式（I）中，X 示式 — NHCO— 時，使用式 A¹⁰¹—O—（環 Z）—NH₂（式中，A¹⁰¹ 和環 Z 所示和前述相同）所示胺，以及式 E¹⁰¹—COOH（式中，E¹⁰¹ 所示和前述相同）所示羧酸或 E¹⁰¹—COCl（式中，E¹⁰¹ 所示和前述相同）所示醯氯化合物可得目的化合物。

一般式（I）中，X 示式 — NHSO₂—（該連結基可具有取代基）時，使用式 HO—（環 Z）—NH₂（式中，環 Z 所示和上述相同）所示胺，以及式 E¹⁰¹—SO₂Cl（式中，E¹⁰¹ 所示和上述相同）所示磺醯氯可得目的化合物。

一般式（I）中，X 示式 — CONHNHCO— 時，使用 HO—（環 Z）—CONHNH₂（式中，環 Z 所示和前述相同）所示醯肼以及式 E¹⁰¹—COCl（式中，E¹⁰¹ 所示和上述相

(172)

同) 所示醯氯化合物，可得目的化合物。

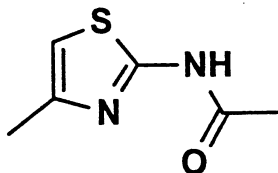
一般式 (I) 中，X 示 $-\text{COO}-$ 時，替代胺 (2)，使用式 $\text{HO}-\text{E}^{101}$ (式中， E^{101} 所示和上述相同) 所示酚衍生物，可得目的化合物。

一般式 (I) 中，X 示式 $-\text{CONHNH}-$ 時，代替胺 (2)，使用式 $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\text{E}^{101}$ (式中， E^{101} 所示和上述相同) 所示肼可得目的化合物。

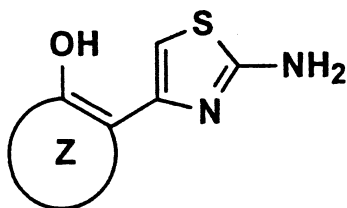
一般式 (I) 中，X 示式 $-\text{CONHCO}_2\text{CONH}-$ 時 (該連結基可具有取代基)，代替胺 (2)，可使用式 $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CONH}-\text{E}^{101}$ (式中， E^{101} 所示和上述相同) 所示胺，得目的化合物。

上述式 $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CONH}-\text{E}^{101}$ 所示胺，例如可使用胺 (2) 和 N-保護胺基酸 (具體例舉如 N-(第三丁氧基羰基) 甘胺酸)，依照上述方法 (1) 所記載方法縮合後，行保護基去除反應而製成。

一般式 (I) 中，X 示下式 (該連結基可具有取代基) 時：



可由下式 (式中，環 Z 所示和上述相同) 所示胺，

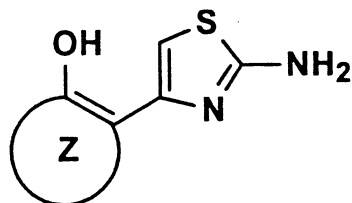


和式 $\text{E}^{101}-\text{COOH}$ (式中， E^{101} 所示和上述相同) 所

(173)

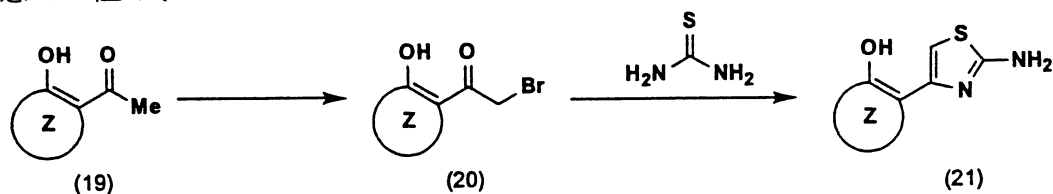
示羧酸或式 $E^{101}-COCl$ (式中, E^{101} 所示和上述相同) 所示醯氨化合物, 而製得目的化合物。

又, 下式所示胺,



例如可依照反應工程式 1-2 所示方法製成。

反應工程式 1-2



(式中, 環 Z 所示和上述相同)。

將苯乙酮 (19) 溴化, 可製得溴化苯乙酮 (20)。

該反應可在溴化劑存在下, 溶劑中以 $0^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ 之反應溫度下進行。

上述溴化劑, 可使用例如苯基三甲基三溴化銨。

反應溶劑只要不阻礙反應皆可使用, 例如可用四氫呋喃等醚系溶劑。

繼之, 使溴化苯乙酮 (20) 和硫脲反應而製成胺 (21)。

該反應可在溶劑中, $0^{\circ}\text{C} \sim 120^{\circ}\text{C}$ 反應溫度下進行。

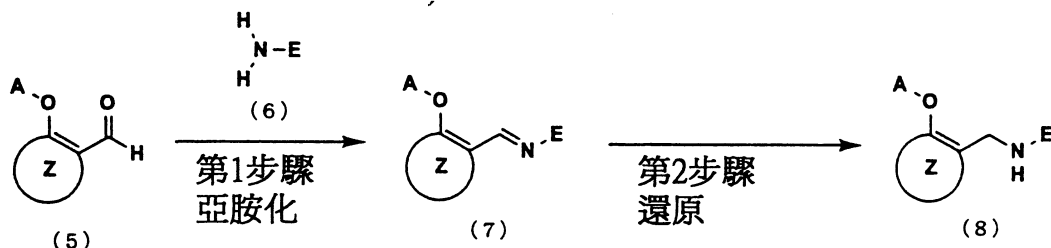
反應溶劑只要不阻礙反應, 任何溶劑均可採用, 例如乙醇等醇系溶劑可供使用。

(174)

<方法 2>

一般式 (I) 中，X 示 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 之化合物，例如可依照反應工程式 2 所示方法製成：

反應工程式 2



(式中，A、環 Z 和 E 所示和一般式 (I) 中相同)

首先，使醛 (5) 和胺 (6) 進行脫水縮合反應，製成式 (7) 所示亞胺衍生物。該反應於脫水劑之存在下或不存在下，溶劑中以 $0\sim 100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 之反應溫度進行。上述脫水劑之例舉有無水硫酸鎂、分子篩等。溶劑可使用不活性溶劑，例如四氫呋喃、1,4-二噁烷、甲醇、乙醇等。

上述方法，X 為其他連結基（例如 $-\text{CONHN}=\text{CN}-$ 、 $-\text{CH}=\text{NNHCO}-$ 、 $-\text{CHNHNH}-$ ；該連結基上之氫原子可被取代）時，可適當組合原料而利用。

一般式 (I) 中，X 示式 $-\text{CONHN}=\text{CH}-$ 時，可使用式 $\text{HO}-(\text{環 Z})-\text{CONHNH}_2$ （式中，環 Z 所示和上述相同）所示醯肼、以及式 $\text{E}-\text{CHO}$ （式中，E 所示和上述相同）所示醛化合物，製成目的化合物。

一般式 (I) 中，X 示式 $-\text{CH}=\text{NNHCO}-$ 時，可使用式 $\text{HO}-(\text{環 Z})-\text{CHO}$ （式中，環 Z 所示和上述相同）

(175)

所示醛，以及式 $E-\text{CONHNH}_2$ （式中，E 所示和上述相同）所示醯肼，製成目的化合物。

一般式（I）中，X 示式 $-\text{CH}=\text{NNH}-$ 時，可使用式 $\text{HO}-(\text{環 } Z)-\text{CHO}$ （式中，環 Z 所示和上述相同）所示醛、以及式 $E-\text{NHNH}_2$ （式中，E 所示和上述相同）所示肼，製成目的化合物。

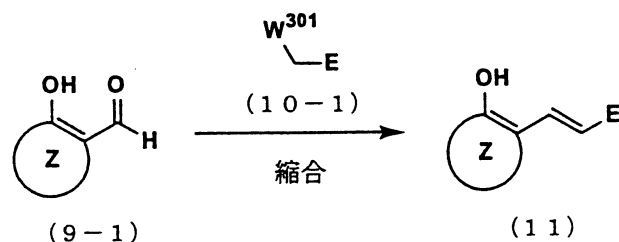
其次，將亞胺衍生物（7）還原而得目的化合物（8）。該反應可在還原劑存在下，溶劑中以 $0\sim 100\text{ }^\circ\text{C}$ 之反應溫度進行。該還原劑可使用氫化硼鈉、氫化硼鋰等。溶劑可使用不活性溶劑，例如可採用四氫呋喃、1,4-二噁烷、甲醇、乙醇等為較宜。又，該反應也可採用觸媒加氫反應。觸媒可用鈀碳、鉑碳、氫氧化鈀、鈀黑等。溶劑可採用不活性溶劑，例如可使用四氫呋喃、1,4-二噁烷、甲醇、乙醇、水等。反應可在 $0\sim 200\text{ }^\circ\text{C}$ 下進行。加氫反應可在常壓或加壓下進行。

<方法 3>

一般式（I）中，X 示 $-\text{CH}=\text{CH}-$ （該連結基上之氫原子可被取代）之化合物，例如可依照反應工程式 3-1，或反應工程式 3-2 所示方法製造之。

反應工程式 3-1

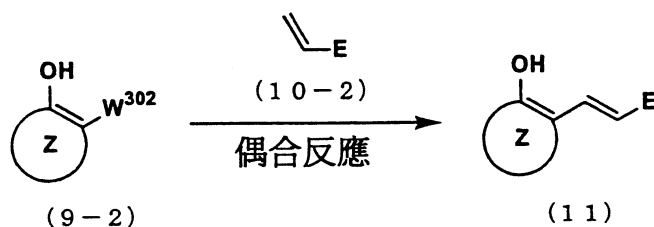
(176)



(式中，環 Z 和 E 所示和一般式 (I) 中所示相同，
W³⁰¹ 示 O，O'-二-烴基-磷酸基或三芳基磷基)

使醛 (9-1) 和磷化合物 (10-1) 行脫水縮合而製成目的化合物 (11)。該反應可在鹼之存在下，溶劑中以 0℃ ~ 溶劑之沸點溫度下進行反應。鹼可使用碳酸鈉，碳酸鉀、碳酸氫鈉等之無機鹼、或吡啶、三乙胺、N，N-二乙基苯胺等之有機鹼。溶劑可使用不活性溶劑，例如四氫呋喃、1，4-二噁烷、甲醇、乙醇、水等。

反應工程式 3-2



(式中，環 Z 和 E 所示和上述一般式 (I) 中所示相同，W³⁰² 示鹵素原子 (以碘、溴原子為較佳)，(三氟甲磺醯基) 氧基等)。

鹵化物 (9-2) 和苯乙烯衍生物 (10-2) 於遷移金屬配位化合物觸媒之存在下，在配位基和/或鹼之存在下或不存在下，溶劑中以 0℃ ~ 溶劑之沸點溫度下進行反應。遷移金屬配位化合物觸媒之例舉如乙酸鈹，二氯雙(三苯膦)鈹等之鈹系觸媒。配位基之例舉如三苯膦等之膦系

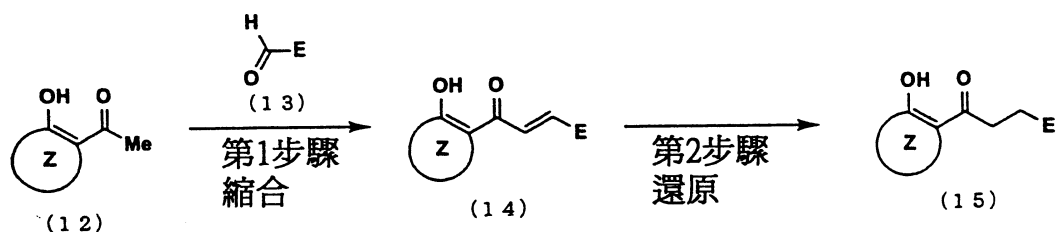
(177)

配位基。鹼之例舉如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉等之無機鹼、或吡啶、三乙胺、N，N-二乙基苯胺等之有機鹼。溶劑可使用不活性溶劑，例如 N，N-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、1，4-二噁烷等。

<方法 4>

一般式 (I) 中，X 示 $-\text{COCH}=\text{CH}-$ 和 $-\text{COCH}_2\text{CH}_2-$ (該連結基上之氫原子可被取代) 之化合物，例如可依照反應工程式 4 所示方法製成。

反應工程式 4



(式中，環 Z 和 E 所示和上述一般式 (I) 中所示相同)。

首先，使酮 (12) 和醛 (13) 行脫水縮合反應而得目的之烯酮化合物 (14)。該反應可在鹼之存在下，溶劑中以 0°C ~ 溶劑之沸點溫度下進行。鹼可使用氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉等之無機鹼、或吡啶、三乙胺、N，N-二乙基苯胺等有機鹼，溶劑可使用不活性溶劑，例如四氫呋喃、1，4-二噁烷、甲醇、乙醇、水等。

其次，將烯酮化合物 (14) 還原而得目的化合物 (15)

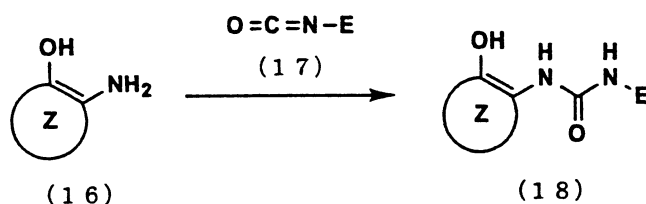
(178)

）。該反應可在還原劑存在下，溶劑中以 $0^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ 溫度進行反應。還原劑可使用氫化硼鈉、氫化硼鋰等。溶劑可使用不活性溶劑，例如四氫呋喃、1,4-二噁烷、甲醇、乙醇等。又，該反應也可藉觸媒加氫還原而進行。觸媒可使用鈀碳、鉑碳、氫氧化鈀、鈀黑等。溶劑可使用不活性溶劑，例如四氫呋喃、1,4-二噁烷、甲醇、乙醇、水等。反應可在 $0^{\circ}\text{C} \sim 200^{\circ}\text{C}$ 溫度下進行，加氫反應可在常壓或加壓下進行。

<方法 5>

一般式 (I) 中，X 示 $-\text{NHCONH}-$ （該連結基上之氫原子可被取代）之化合物，例如可按照反應工程式 5 所示方法製造之。

反應工程式 5



（式中，環 Z 和 E 所示和一般式 (I) 中所示相同）

。

首先，使胺 (16) 和異氰酸酯 (17) 反應，製得目的化合物之脲 (18)。該反應可在鹼之存在下或不存在下，溶劑中以 $0^{\circ}\text{C} \sim$ 溶劑之沸點溫度下反應。鹼之例舉如氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉等之無機鹼、或吡啶、三乙胺、N,N-二乙基苯胺等之有機鹼。溶

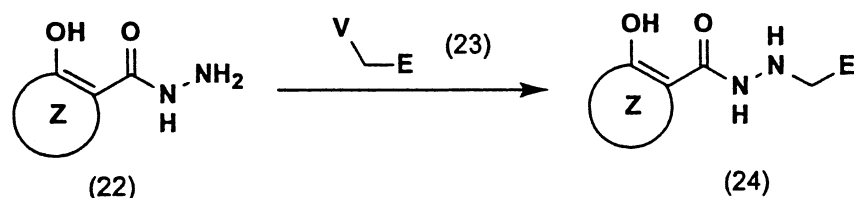
(179)

劑可使用不活性之溶劑，例如四氫呋喃、1，4-二噁烷、甲醇、乙醇、水等為較佳。

<方法 6>

一般式 (I) 中，X 示或 $-\text{CONHNHCH}_2-$ (該連結基可具有取代基) 之化合物，例如可依照反應工程式 6 所示方法製造之。

反應工程式 6



(式中，環 Z 和 E 所示和上述相同，V 示鹼素原子等之脫離基)。

使醯肼 (22) 和苯甲基衍生物 (23) 反應而得目的化合物之醯肼 (24)。

該反應可在鹼之存在下或不存在下，溶劑中以 0°C ~ 180°C 溫度反應。

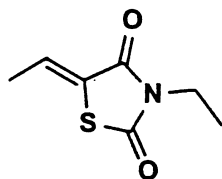
鹼可使用例如吡啶、三乙胺等有機鹼。

反應溶劑只要不阻礙反應可使用任何溶劑，例如二氯甲烷等之鹵素系溶劑；四氫呋喃等醚系溶劑；甲苯等烴系溶劑。

<方法 7>

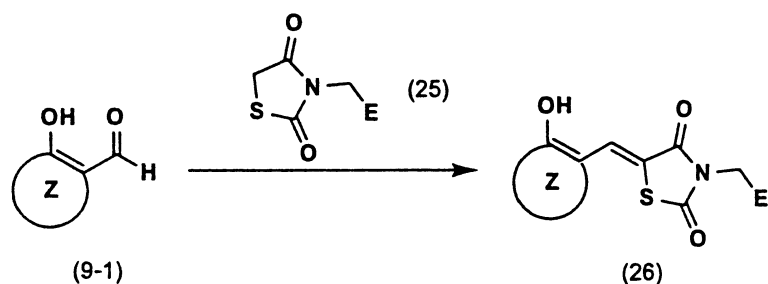
一般式 (I) 中，X 示下式之化合物，

(180)



例如可依照反應工程式 7 所示方法製造之。

反應工程式 7

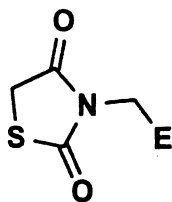


(式中，環 Z 和 E 所示跟上述相同)。

使醛 (9-1) 和 3-苯甲基噻唑啉-2,4-二酮衍生物 (25) 反應而製成目的之 5-(苯亞甲基)-3-苯甲基噻唑啉-2,4-二酮衍生物 (26)。

該反應可在觸媒之存在下，溶劑中以 0 °C ~ 180 °C 溫度下反應。觸媒可使用例如六氫吡啶/乙酸之混合物。反應溶劑只要不阻礙反應可使用任何溶劑，例如甲苯等烴系溶劑等。

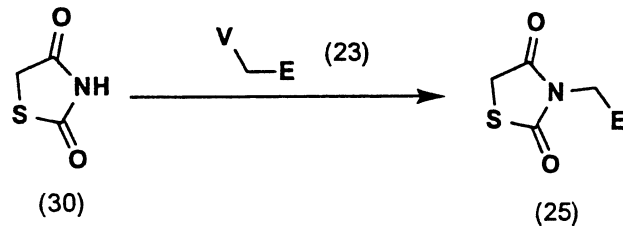
又，下式所示 3-苯甲基噻唑啉-2,4-二酮衍生物可依照反應工程式 7-1 所示方法製造之。



(式中，E 所示和上述相同)。

(181)

反應工程式 7-1



(上式中，E 和 V 所示和上述相同)。

使噻唑啉-2,4-二酮(30)和苯甲基衍生物(23)反應，而得目的之3-苯甲基噻唑啉-2,4-二酮衍生物(28)。

該反應在鹼之存在下，溶劑中以 0℃~180℃ 溫度下進行。鹼可使用例如氫氧化鈉、碳酸鉀等之無機鹼；吡啶、三乙胺等之有機鹼。反應溶劑只要不阻礙反應可使用任何溶劑，例如水；乙醇等醇系溶劑；二氯甲烷等之鹵素系溶劑；四氫呋喃等之醚系溶劑；N,N-二甲基甲醯胺等之醯胺系溶劑。

以上述方法製造之一般式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)和(I-4)所示化合物，可藉該業者所周知方法，例如萃取、沈澱、差示層析法、分離結晶化、懸濁洗淨，再結晶等方法分離、精製之。又，本發明化合物之藥理學上容許之鹽以及其水合物和溶劑化物也可以使用業者周知方法製造之。

本發明之實施例中，具體說明一般式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)和(I-4)所包含典型化合物之製造方法。因此，業者可參照上述一般製造方法之說明和實施例之具體製造方法之說明，選擇適當之反應原料、反

(182)

應試劑、反應條件，必要將可適當修飾或改變這些方法，製成一般式 (I)、(I-1)、(I-2)、(I-3) 和 (I-4) 所包含之任意化合物。

一般式 (I)、(I-1)、(I-2)、(I-3) 和 (I-4) 所示化合物具有抗過敏作用，做為過敏性疾病之預防和/或治療用醫藥之有效成分有益用途。上述醫藥具有肥大細胞之增殖抑制作用，由 B 細胞之 IgE 生產抑制作用和/或由活肥大細胞之去顆粒阻礙作用，做為過敏性反應顯現抑制劑也能適佳利用。更具體言之，本發明之醫藥可供下述過敏將反應有相關之疾病，例如接觸性皮膚炎、異位性皮膚炎、濕疹、搔癢、花粉病、氣喘、支氣管炎、蕁麻疹、血管炎、鼻炎、胃腸症、下泄、間質性肺炎、關節炎、眼炎、結膜炎、神經炎、中耳炎、肉芽腫症、腦脊髓炎、膀胱炎、喉頭炎、紫斑病、食物過敏、昆蟲過敏、藥物過敏、金屬過敏、過敏性休克等之過敏性疾病和/或子宮內膜症和/或子宮肌瘤之預防和治療有益用途。

另外，子宮內膜症方面，已知隨子宮內膜組織在子宮外之異常增殖，子宮和其周邊組織之間以高頻率發生癒合現象。已知過敏性反應等之炎症反應為其起因，所發生之組織纖維化或肥厚等所代表之再模型現象（參考「Frontiers in Bioscience」（美國），第 7 卷，4 月 1 日出版，91~115 頁）。組織之纖維化方面，已知由炎症引起效應細胞之浸潤或纖維母細胞之增殖活化，大量產生膠原蛋白為其原因之一。這種再模型現象不僅是子宮內膜症中

組織之癒合，心肌梗塞後之心肌之再模型現象，動脈硬化所引起血管之再模型現象，支氣管氣喘所引起支氣管之再模型現象等，被推測為以共同之機制所造成。所以抑制纖維母細胞之增殖或活化，不僅是子宮內膜症，被認為做為心肌梗塞、動脈硬化、氣喘、腎炎、間質性肺炎、肺纖維症、肝硬變等之組織之纖維化或再模型現象有關之疾病之治療藥有益用途。

本發明化合物具有纖維母細胞狀性質，可抑制在具有膠原蛋白生產能力之纖維肉腫細胞之 HT-1080 之血小板生長因子 (Platelet-derived growth factor, 簡稱為 PDGF) 所造成增殖刺激下細胞增殖，所以認為對於組織之纖維化或再模型現象有關之疾病之治療藥和/或預防藥有益用途。

本發明之醫藥之有效成分可使用一般式 (I)、(I-1)、(I-2)、(I-3) 和 (I-4) 所示化合物和藥理學上容許之鹽以及其水合物和溶劑化物所構成群中選擇 1 種或 2 種以上而用。本發明之醫藥可直接使用上述化合物本身，但是本發明之醫藥以含有有效成分之上述化合物和 1 種或 2 種以上之藥學上容許之製劑用添加物所構成醫藥組成物之形態而提供為較佳。上述醫藥組成物中，對於製劑用添加物之有效成分之比率在 1~90 重量%左右範圍。

本發明之醫藥，例如可藉顆粒劑、細粒劑、散劑、硬膠囊劑、軟膠囊劑、糖漿劑、乳劑、懸濁劑、或液劑等之經口投與用之醫藥組成物而投與、或靜脈內投與、肌肉內

投與或皮下投與用之注射劑、點滴劑、栓劑、經皮吸收劑、經粘膜吸收劑、點鼻劑、點耳劑、點眼劑、吸入劑等之非經口投與用之醫藥組成物而投與之。以粉末形態之醫藥組成物而調製成之製劑在用前溶解做為注射劑或點滴劑使用也是可行方法之一。製造醫藥用組成物可使用固體或液體之製劑用添加物。製劑用添加物可為有機或無機之任意種類。即，製造經口用固形製劑時，主藥上添加賦形劑，必要對添加粘結劑、崩解劑、潤滑劑、著色劑、矯味矯臭劑等之後，依照一般方法製成錠劑、被覆錠劑、顆粒劑、散劑、膠囊劑等之形態之製劑。所使用之賦形劑，例如乳劑、蔗糖、白糖、葡萄糖、玉米澱粉、澱粉、滑石、山梨糖醇、結晶纖維素、糊精、高嶺土、碳酸鈣、二氧化矽等。粘結劑之例舉如聚乙烯醇、聚乙烯醚、乙基纖維素、甲基纖維素、阿拉伯膠、西黃蓍膠、明膠、蟲膠、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、枸橼酸鈣、糊精、果膠等。潤滑劑之例舉如硬脂酸鎂、滑石、聚乙二醇、二氧化矽、硬化植物油等。著色劑之例舉如一般醫藥品中容許使用之任意色料。矯味矯臭劑之例舉如可可粉、薄荷腦、芳香酸、薄荷油、龍腦、肉桂粉末等。上述錠劑、顆粒劑上，必要時可用糖衣、明膠衣等適度塗覆。又，必要時，可添加防腐劑、抗氧化劑等。

製造經口投與用之液體製劑，例如乳劑、糖漿劑、懸濁劑、液劑時，可使用一般採用之不活性稀釋劑，例如水或植物油。該製劑中，除不活性稀釋劑之外，尚可調配例

如濕潤劑、懸濁助劑、甘味劑、芳香劑、著色劑或保存劑等輔助劑。調製好液體製劑之後，可填充於明膠等能被吸收之膠囊中。非經口服與用之製劑，例如製造注射劑或栓劑等用途之溶劑或懸濁劑，可使用例如水、丙二醇、聚乙二醇、苯甲醇、油酸乙酯、卵磷脂等。製造栓劑用之基劑，例如可可脂、乳化可可酯、月桂精脂、威特布溶膠等。調製製劑之方法並無特別限制，任何業者汎用方法皆可利用。

製成注射劑形態時，載劑可使用例如水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、枸橼酸、乙酸、磷酸、乳酸、乳酸鈉、硫酸和氫氧化鈉等之稀釋劑；枸橼酸鈉、乙酸鈉和磷酸鈉等之酸鹼值調整劑和緩衝劑；焦亞硫酸鈉、乙烯二胺四乙酸、巰基乙酸和硫乳酸等安定化劑。又，為調製等張性溶液可在製劑中調配使用充分量之食鹽、葡萄糖、甘露糖醇或甘油等，另外，一般之溶解助劑、止痛劑或局部麻醉劑等也可使用。

製造例如糊劑、乳劑和凝膠劑等形態之軟膏劑時，可調配以一般常用之基劑、安定劑、濕潤劑和保存劑等，必要時按照常法混合組成分而製劑。基劑之例舉如白凡士林、聚乙烯、石臘、甘油、纖維素衍生物、聚乙二醇、矽、和膨潤土等。保存劑之例舉如對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸丙酯等。製成貼劑之形態時。在一般之支持體上塗布上述之軟膏、乳膏、凝膠或糊劑等。支持體可使用棉、化學纖維、人造纖維等製成之織布或

(186)

不織布；軟性氯乙烯、聚乙烯和聚尿烷等之薄膜或發泡物膜片等。

本發明之醫藥之投與量並無特別限制，經口投與時，成人一日計，通常可使用有效成分之上述化合物 0.01~5,000mg，此投與量可視病患者年齡、病態、症狀等而適度增減使用。上述一日用量可一日一次、或按適當間距一日分成 2~3 次投與、或每隔數日間歇投與亦行。以注射劑投與時，成人一日計，以上述有效成分之化合物重量，使用 0.001~100mg 左右。

實施例 1：化合物號碼 1 之化合物的製造

氫氣中，在 5-溴柳酸 (217mg, 1mmol)，3, 5-二(三氟甲基)苯甲胺 (243mg, 1mmol)，4-二甲胺基吡啶 (12mg, 0.1mmol)，四氫呋喃 (10 ml) 之混合物中，加入 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (以下簡稱為 WSC、HCl; 192mg, 1mmol)，在室溫下攪拌 1 小時。反應混合物注入稀鹽酸中，以乙酸乙酯萃取之。有機層用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥之後，減壓蒸餾所得殘渣以矽膠管柱層析法 (以正己烷：乙酸乙酯=4：1) 精製，而得標題化合物之白色固體 (244.8mg, 55.4%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 4.69 (2H, d, $J=5.7\text{Hz}$) , 6.93 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$) , 7.56 (1H, dd, $J=8.7$, 2.4Hz) , 8.02 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$) , 8.06 (3H, s) ,

(187)

9.41 (1H, t, $J = 5.7\text{Hz}$) , 12.13 (1H, s) 。

實施例 2：化合物號碼 2 之化合物的製造

(1) 2-乙醯氧基-N-(2-苯乙基)苯甲醯胺

溶解有 O-乙醯基柳醯氯 (0.20g, 1.00mmol) 之苯 (8 ml) 溶液中，加入苯乙胺 (0.12g, 1.00mmol)，吡啶 (0.3 ml)，在室溫下攪拌 2 小時。反應混合物注入稀鹽酸中，以乙酸乙酯萃取之。有機層用水，飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸餾，所得殘渣用矽膠管柱層析法 (以正己烷：乙酸乙酯=2：1→1：1) 精製，而得標題化合物之白色固體 (155.5mg, 54.9%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 2.09 (3H, s) , 2.92 (2H, t, $J = 6.8\text{Hz}$) , 3.71 (2H, q, $J = 6.8\text{Hz}$) , 6.32 (1H, s) , 7.07 (1H, dd, $J = 8.4, 1.2\text{Hz}$) , 7.23-7.35 (6H, m) , 7.44 (1H, ddd, $J = 8.0, 7.6, 1.6\text{Hz}$) , 7.73 (1H, dd, $J = 7.6, 1.6\text{Hz}$) 。

以下實施例中，引用實施例 2 (1) 之製造法時，鹼採用吡啶，三乙胺等有機鹼。又，反應溶劑採用二氯甲烷、四氫呋喃、苯等之單一或其混合溶液。

(2) 2-羥基-N-(2-苯乙基)苯甲醯胺

2-乙醯氧基-N-(2-苯乙基)苯甲醯胺 (155.5mg) 中，加入甲醇 (5 ml)，2N 氫氧化鈉 (0.1 ml) ，在室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物注入稀鹽酸中，

(188)

以乙酸乙酯萃取之。有機層用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸餾，所得殘渣經結晶處理（二氯甲烷/己烷）而得標題化合物之白色固體（106.9mg，80.7%）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.86 (2H, t, $J = 7.6\text{Hz}$) , 3.52 (1H, q, $J = 7.6\text{Hz}$) , 6.84 – 6.88 (2H, m) , 7.18 – 7.31 (5H, m) , 7.37 (1H, ddd, $J = 8.4$, 7.2 , 1.6Hz) , 7.80 (1H, dd, $J = 8.4$, 1.6Hz) , 8.84 (1H, s) 12.51 (1H, s)

以下實施例中，引用實施例 2 (2) 之製造法時，鹼採用氧化鈉、碳酸鉀等無機鹼。又，反應溶劑採用水、甲醇、乙醇、四氫呋喃之單一或其混合溶液。

(3) 5-溴-2-羥基-N-(2-苯乙基)苯甲醯胺
(化合物號碼 2)

2-羥基-N-(2-苯乙基)苯甲醯胺 (79.6mg, 0.33mmol) 中，加入四氯化碳 (5 ml) , 鐵粉 (0.03g) , 溴 (25 μ l, 0.48mmol) , 在室溫下攪拌 1 小時。反應混合物注入亞硫酸氫鈉水溶液中，以乙酸乙酯萃取之。有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸餾，所得殘渣用矽膠管柱層析法（以正己烷：乙酸乙酯=5：1）精製，而得標題化合物之白色粉末 (62mg, 58.7%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.85 (2H, t, $J = 7.6\text{Hz}$

(189)

) , 3.52 (1H , q , $J = 7.6\text{Hz}$) , 6.87 (1H , d , $J = 8.8\text{Hz}$) , 7.18 – 7.31 (5H , m) , 7.52 (1H , dd , $J = 8.8$, 2.4Hz) , 8.01 (1H , d , $J = 2.4\text{Hz}$) , 8.90 (1H , s) , 12.51 (1H , s) 。

實施例 3：化合物號碼 3 之化合物的製造

含有 5- 溴柳酸 (109mg , 0.5mmol) , 2- 胺基 - 5- (嗎福啉基) 羰基氫茛 (141mg , 0.5mmol) , 三乙胺 (70 μ l , 0.5mmol) 之二氯甲烷 (5 ml) 溶液中 , 加入 WSC $\cdot$ HCl (96mg , 0.5mmol) , 在 40 $^{\circ}\text{C}$ 下加熱攪拌 1.5 小時。冷卻後 , 以乙酸乙酯稀釋 , 依序用 2N 鹽酸、水、飽和食鹽水洗淨 , 以無水硫酸鎂乾燥 , 濃縮後 , 殘渣用矽膠管柱層析法 (以二氯甲烷 : 甲醇 = 19 : 1) 精製 , 而得標題化合物之白色固體 (26mg , 11.9%) 。

^1H - NMR (CDCl_3) : δ 2.66 (1H , dd , $J = 16.2$, 7.2Hz) , 2.82 (1H , dd , $J = 16.2$, 7.2Hz) , 3.16 – 3.25 (2H , m) , 3.43 – 3.86 (8H , m) , 4.79 – 4.92 (1H , m) , 6.88 (1H , d , $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.14 – 7.15 (3H , m) , 7.46 (1H , dd , $J = 8.7$, 2.4Hz) , 7.74 (1H , d , $J = 7.8\text{Hz}$) , 7.84 (1H , d , $J = 2.4\text{Hz}$) 。

[2- 胺基 - 5- (嗎福啉基) 羰基氫茛 : 參照「Chemical and Pharmaceutical Bulletin」2000 年 , 第 48 卷 , 131 頁]

(190)

實施例 4：化合物號碼 4 之化合物的製造

此化合物係市販之化合物。

販賣廠商：Apin Chemicals 公司

型錄修碼：N 0100D

實施例 5：化合物號碼 5 之化合物的製造

此化合物係市販之化合物。

販賣廠商：Specs 公司

型錄修碼：AI-233/31581024

實施例 6：化合物號碼 6 之化合物的製造

此化合物係市販之化合物。

販賣廠商：Maybridge 公司

型錄修碼：RJC 00106

實施例 7：化合物號碼 7 之化合物的製造

此化合物係市販之化合物。

販賣廠商：Maybridge 公司

型錄修碼：BTB 13230

實施例 8：化合物號碼 8 之化合物的製造

此化合物係市販之化合物。

販賣廠商：Maybridge 公司

型錄修碼：BTB 114482

(191)

實施例 9：化合物號碼 9 之化合物的製造

溶解 5-氯柳醛 (313mg, 2mmol), 4-氯苯甲基三苯基磷基氯 (847mg, 2mmol) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (20 ml) 中, 加入溶解有碳酸鉀 (1.382g, 10mmol) 之水 (10 ml) 溶液, 加熱迴流 5 小時。冷卻後, 將反應混合物注入 2N 鹽酸中, 以乙酸乙酯萃取之。有機層用水, 飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥後, 減壓蒸餾, 所得殘渣以矽膠層析法 (以正己烷: 乙酸乙酯=3: 1) 精製, 而得標題化合物之灰白色固體 (44.6mg, 8.4%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 5.04 (1H, s), 6.74 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 7.10 (1H, d, d, $J=8.4, 2.4\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 7.33 (2H-1, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.45 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$)。

實施例 10：化合物號碼 10 之化合物的製造

(1) 5-溴-N-(3, 5-二氯苯基)-2-甲氧基苯磺醯胺

溶解 5-溴-2-甲氧基苯磺醯氯 (857mg, 3mmol) 於二氯甲烷 (6mg), 冰冷下, 氫氣中, 滴加以 3, 5-二氯苯胺 (510mg, 3.15mmol), 吡啶 (261mg, 3.3mmol) 之二氯甲烷 (2 ml), 繼在室溫下攪拌 6 小時。反應混合物以二氯甲烷稀釋, 依序用 2N 鹽酸、水、飽和食鹽水洗

(192)

淨，以無水硫酸鎂乾燥之後，減壓蒸餾，所得殘渣由正己烷－乙酸乙酯中晶析，而得標題化合物之白色結晶（900mg，73.0%）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 4.03 (3H, s), 6.92 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.01 (2H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.07–7.08 (1H, m), 7.24 (1H, brs), 7.63 (1H, dd, $J=2.4\text{Hz}$), 7.24 (1H, br s), 7.63 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$)。

(2) 5-溴-N-(3,5-二氯苯基)-2-羥基苯磺醯胺 (化合物號碼 10)

將 5-溴-N-(3,5-二氯苯基)-2-甲氧基苯磺醯胺之白色結晶 (206mg, 0.5mmol)，碘化鋰 (134mg, 1mmol)，2,4,6-三甲基吡啶 (5 ml) 之混合物，在氬氣中加熱迴流 30 分鐘。反應混合物冷卻至室溫後，注入 2N 鹽酸中，以乙酸乙酯萃取之，乙酸乙酯層依序用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸餾，所得殘渣用正己烷－乙酸乙酯晶析處理，而得標題化合物之白色結晶 (90mg, 45.3%)。

熔點：158–159°C。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.92 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$) , 7.11 (2H, d, $J=2.1\text{Hz}$) , 7.21–7.22 (1H, m) , 7.62 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{Hz}$) , 7.80 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$) , 10.70 (1H, br) , 11.37 (1H, br) 。

(193)

實施例 11：化合物號碼 11 之化合物的製造

溶解 2-氨基酚 (120mg, 1.1mmol) 於二氯甲烷 (5 ml) 中，冰冷下，氫氣中，滴加 3, 5-二(三氟甲基) 苯甲醯氯 (300mg, 1.1mmol) 之二氯甲烷 (3 ml) 溶液，吡啶 (0.5 ml)，隨之在室溫下攪拌 1 小時。反應混合物注入 2N 鹽酸中，以乙酸乙酯萃取之。乙酸乙酯層依序用水、飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸餾，所得殘渣溶解於乙醇 (5 ml) 中，滴加 2N 氫氧化鈉 (0.1 ml, 0.2mmol)，隨之在室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物注入 2N 鹽酸中，以乙酸乙酯萃取之。乙酸乙酯層依序用水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥之後，減壓蒸餾，所得殘渣以矽膠管柱層析法 (以正己烷：乙酸乙酯=4：1) 精製，而得標題化合物之淡粉紅色結晶 (288mg, 73.6%)。

熔點：183℃ (分解)。

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 6.83 (1H, td, J = 8.0, 1.2Hz), 6.93 (1H, dd, J = 8.0, 1.2Hz), 7.08 (1H, td, J = 8.0, 1.6Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.0Hz), 8.35 (2H, s), 9.61 (1H, s), 10.15 (1H, s)。

實施例 12：化合物號碼 12 之化合物的製造

溶解 2-氨基-4-氯酚 (316mg, 2.2mmol)，三乙胺 (243mg, 2.4mmol) 於二氯甲烷 (8 ml) 中，冰冷下，

(194)

氫氣中，滴加 3, 5-二氯苯甲醯氯 (419mg, 2mmol) 之二氯甲烷 (2 ml)，在室溫下攪拌 15 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，依序用水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸餾，所得殘渣用矽膠管柱層析法（以正己烷：乙酸乙酯=3：1）精製，而得淡褐色固體。用正己烷－乙酸乙酯在加熱迴流下懸濁洗淨，而得標題化合物之白色結晶 (205mg, 32.4%)。

熔點：251－252°C。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.93 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 7.11 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{Hz}$) , 7.67 (2H, d, $J=2.7\text{Hz}$) , 7.86－7.87 (1H, m) , 7.97 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$) , 9.85 (1H, s) , 10.03 (1H, s) 。

實施例 13：化合物號碼 13 之化合物的製造

溶解 2-胺基-4-氯酚 (287mg, 2mmol) , 3, 5-二氯苯磺醯氯 (540mg, 2.2mmol) 於二氯甲烷 (4 ml) , 冰冷下，氫氣中滴加吡啶 (1 ml) , 在室溫下攪拌 1 小時。反應混合物注入 2N 鹽酸中，以乙酸乙酯萃取之。乙酸乙酯層依序用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸餾，所得殘渣以矽膠管柱層析法（以正己烷：乙酸乙酯=3：1→1：1）精製，而得紅褐色固體。再使用正己烷－乙酸乙酯晶析，而得標題化合物之微褐色結晶 (445mg, 63.1%) 。

熔點：190－191°C。

(195)

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 6.68 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$) , 7.08 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$) , 7.17 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$) , 7.70 (2H, d, $J = 1.8\text{Hz}$) , 7.95 – 7.96 (1H, m) , 10.00 (1H, s) , 10.06 (1H, s) 。

實施例 14：化合物號碼 14 之化合物的製造

(1) 4-溴-2-〔(3,5-二氯苯基亞胺基)甲基〕酚

將 5-溴柳醛 (1.01g, 5mmol) , 3,5-二氯苯胺 (810mg, 5mmol) , 乙醇 (25 ml) 之混合物, 在氬氣中加熱迴流 1 小時。反應混合物冷卻至室溫後, 濾取所析出結晶, 而得標題化合物之橙色結晶 (1.52g, 88.2%) 。

熔點: 161 – 163°C。

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 6.94 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$) , 7.16 (2H, d, $J = 1.8\text{Hz}$) , 7.30 – 7.31 (1H, m) , 7.47 – 7.53 (2H, m) , 8.51 (1H, s) 。

(2) N-〔(5-溴-2-羥基苯基)甲基〕-3,5-二氯苯胺 (化合物號碼 14)

溶解 4-溴-2-〔(3,5-二氯苯基亞胺基)甲基〕酚 (1.04g, 3mmol) 於四氫呋喃 (12 ml) 和乙醇 (6 ml) 中, 冰冷下, 氬氣中加入氫化硼鈉 (113mg, 3mmol) , 繼之, 在室溫下攪拌 12 小時。反應混合物中加入丙酮 (10 ml) , 減壓濃縮, 所得殘渣加入水, 以二氯甲烷萃

(196)

取之。二氯甲烷層依序用水、飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸餾，所得殘渣用矽膠管柱層析法（以正己烷：乙酸乙酯=4：1）精製，而得淡黃色粘稠性物質，以正己烷結晶處理而得標題化合物之白色結晶（971 mg，93.3%）。

熔點：125 – 126°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 4.31 (2H, s), 6.64 (2H, d, $J = 1.8\text{ Hz}$), 6.74 – 6.77 (1H, m), 6.84 – 6.85 (1H, m), 7.30 – 7.34 (2H, m)。

實施例 15：化合物號碼 15 之化合物的製造

此化合物係市販之化合物。

販賣廠商：Sigma – Aldrich 公司

型錄條碼：S3203 – 5

實施例 16：化合物號碼 16 之化合物的製造

將 5 – 氯柳酸（173 mg，1 mmol），3，5 – 二（三氟甲基） – N – 甲基苯胺（243 mg，1 mmol），三氯化磷（44 μl ，0.5 mmol），一氯苯（5 ml）之混合物，在氬氣中，加熱迴流 3 小時。反應混合物冷卻至室溫後，添加正己烷（50 ml），濾取所析出粗結晶，溶解乙酸乙酯（50 ml）中。乙酸乙酯層依序用水、飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸餾溶劑，所得殘渣以矽膠管柱層析法（以正己烷：乙酸乙酯=2：1）精製，而得標題化合物之

(197)

白色結晶 (75mg , 18.9%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 3.57 (3H , s) , 6.59 (1H , d , $J = 2.4\text{Hz}$) , 6.94 (1H , d , $J = 9.0\text{Hz}$) , 7.21 (1H , dd , $J = 9.0 , 2.7\text{Hz}$) , 7.58 (2H , s) , 7.80 (1H , s) , 10.00 (1H , brs) 。

以下實施例中，引用實施例 16 之方法時，鹼鹵化劑採用三氯化磷。又，反應溶劑採用一氯苯、甲苯等。

實施例 17：化合物號碼 17 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-溴柳酸和 7-三氟甲基-1,2,3,4-四氫喹啉為原料，製得標題化合物。

收率：42.0%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.08 (2H , m) , 2.92 (2H , t , $J = 6.6\text{Hz}$) , 3.95 (2H , t , $J = 6.6\text{Hz}$) , 6.91-6.94 (2H , m) , 7.14 (1H , s) , 7.32-7.35 (2H , m) , 7.40 (1H , dd , $J = 8.7 , 2.4\text{Hz}$) , 10.06 (1H , s) 。

實施例 18：化合物號碼 18 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 2-羥基萘-1-羧酸和 3,5-二氯苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：51.2%

熔點：246-248℃。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.26 (1H , d , $J =$

(198)

9.3 Hz) , 7.31 – 7.37 (2H , m) , 7.44 – 7.50 (1H , m) , 7.65 – 7.68 (1H , m) , 7.85 – 7.90 (4H , m) , 10.23 (1H , s) , 10.74 (1H , s) 。

實施例 19：化合物號碼 19 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 3- 羥基萘 - 2 - 羧酸和 3, 5 - 二氯苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：44.3%

熔點：254 – 255°C 。

^1H -NMR (DMSO - d_6) : δ 7.34 – 7.39 (3H , m) , 7.49 – 7.54 (1H , m) , 7.76 – 7.79 (1H , m) , 7.89 (2H , d , $J = 1.8\text{Hz}$) , 7.92 (1H , m) , 8.39 (1H , s) , 10.75 (1H , s) , 11.01 (1H , s) 。

實施例 20：化合物號碼 20 之化合物的製造

此化合物係市販之化合物。

販賣廠商：Sigma – Aldrich 公司

型錄條碼：S01361 – 8

實施例 21：化合物號碼 21 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 1- 羥基萘和 3, 5 - 二 (三氟甲基) 苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：65.5%。

^1H -NMR (DMSO - d_6) : δ 7.51 (1H , d , $J = 9.0\text{Hz}$

(199)

) , 7.60 (1H , td , $J = 7.8$, 0.9Hz) , 7.70 (1H , td , $J = 7.8$, 0.9Hz) , 7.89 (1H , s) , 7.93 (1H , d , $J = 8.4$ Hz) , 8.09 (1H , d , $J = 9.0$ Hz) , 8.33 (1H , d , $J = 8.7$ Hz) , 8.51 (2H , s) , 10.92 (1H , s) , 13.36 (1H , s) 。

實施例 22：化合物號碼 22 之化合物的製造

此化合物係市販之化合物。

販賣廠商：Sigma-Aldrich 公司

型錄條碼：S58026-0

實施例 23：化合物號碼 23 之化合物的製造

此化合物係市販之化合物。

販賣廠商：Sigma-Aldrich 公司

型錄條碼：S63263-5

實施例 24：化合物號碼 24 之化合物的製造

溶解 5-氯-2-羥基菸鹼酸 (174mg , 1mmol) , 3 , 5-二 (三氟甲基) 苯胺 (275mg , 1.2mmol) , 吡啶 (316mg , 4mmol) 於四氫呋喃 (20 ml) 和二氯甲烷 (10 ml) 中 , 加入磷醯氯 (0.112 ml , 1.2mmol) , 在室溫下攪拌 2 小時。反應混合物注入乙酸乙酯 (100 ml) 和 0.2N 鹽酸 (100 ml) 中 , 攪拌 30 分鐘後 , 以矽藻土過濾、濾液之水層用乙酸乙酯萃取。合併乙酸乙酯層 , 依序用水、

(200)

飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸餾溶劑。殘渣用矽膠管柱層析法（以正己烷：乙酸乙酯=2：1→1：1）精製，而得淡黃色固體。該物在乙醇中加熱迴流下懸濁洗淨，而得標題化合物之白色結晶（183mg，47.6%）。

熔點：>270℃。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.83 (1H, s), 8.15 (1H, d, $J = 3.3\text{Hz}$), 8.36 (1H, d, $J = 3.0\text{Hz}$), 8.40 (2H, s), 12.43 (1H, s)。

以下實施例中，引用實施例 4 之製造法時，醯鹵化劑採用磷醯氯。鹼使用吡啶。又，反應溶劑採用二氯甲烷、四氫呋喃等之單一或其混合溶液。

實施例 25：化合物號碼 25 之化合物的製造

依實施例 24 一樣之操作，使用 5-氯-2-羥基菸鹼酸和 2-氯-5-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：42.9%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.52 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.81 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.16 (1H, s), 8.39 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 8.96 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 12.76 (1H, s), 13.23 (1H, s)。

實施例 26：化合物號碼 26 之化合物的製造

(201)

依實施例 24 一樣之操作，使用 5-氯-2-羥基菸鹼酸和 3,5-二(1,1-二甲基)乙基]苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：59.1%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.29 (18H, s), 7.18 (1H, t, $J=1.8\text{Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 8.07 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 11.92 (1H, s), 13.10 (1H, s)。

實施例 27：化合物號碼 27 之化合物的製造

依實施例 24 一樣之操作，使用 3-羥基吡啶-2-羧酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：45.0%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.40 (1H, dd, $J=8.4$, 1.8Hz), 7.46 (1H, dd, $J=8.4$, 4.2Hz), 7.68 (1H, s), 8.16 (1H, dd, $J=4.2$, 1.2Hz), 8.25 (2H, s), 10.24 (1H, s), 11.42 (1H, s)。

實施例 28：化合物號碼 28 之化合物的製造

氫氣中，溶解 3,5-二(三氟甲基)苯基異氰酸酯 (255mg, 1.0mmol) 於四氫呋喃 (5 ml) 中，加入含有 6-氯-氧基吡啶 (184mg, 1.1mmol) 之四氫呋喃 (5 ml) 溶液，三乙胺 (0.3 ml)，在室溫下攪拌 4 小時。反應混

(202)

合物注入稀鹽酸中，以乙酸乙酯萃取之。有機層用水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸餾，所得殘渣用矽膠管柱層析法（以正己烷：乙酸乙酯=4：1）精製，而得標題化合物之桃紅色固體（172.2mg，40.7%）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.97 (2H, s), 7.29 (1H, dd, $J = 8.1, 2.1\text{Hz}$), 7.41 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.88 (1H, s), 8.04 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 8.38 (2H, s), 10.93 (1H, s)。

實施例 29：化合物號碼 29 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 3-羥基喹啉-2-羧酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：2.7%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.40–7.45 (2H, m), 7.69 (1H, td, $J = 8.4, 1.5\text{Hz}$), 7.90–7.93 (2H, m), 8.41 (2H, s), 11.64 (1H, s), 13.02 (1H, s)。

實施例 30：化合物號碼 30 之化合物的製造

此化合物係市販之化合物。

販賣廠商：Sigma-Aldrich 公司

型錄條碼：S83846-2

實施例 31：化合物號碼 31 之化合物的製造

(203)

此化合物係市販之化合物。

販賣廠商：Maybridge 公司

型錄條碼：RDR 01818

實施例 32：化合物號碼 32 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 1-萘胺做為原料，得標題化合物。

收率：65.0%

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.09 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.51–7.61 (4H, m) , 7.85 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$) , 7.96 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$) , 7.99–8.05 (2H, m) , 8.13 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$) , 10.88 (1H, s) , 12.31 (1H, s) 。

實施例 33：化合物號碼 33 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-甲氧基-2-萘胺做為原料，得標題化合物。

收率：84.3%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 3.99 (3H, s) , 7.05 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$) , 7.30 (1H, d, $J = 1.5\text{Hz}$) , 7.39–7.45 (1H, m) , 7.48–7.54 (2H, m) , 7.83 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$) , 8.00 (1H, s) , 8.02 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$) , 8.09 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$) , 10.54 (1H, s) , 11.88 (1H, s) 。

(204)

實施例 34：化合物號碼 34 之化合物的製造

(1) 2-乙醯氧基-5-氯苯甲酸

在 5-氯柳酸 (13.35 g, 77 mmol)，無水乙酸 (20 ml) 之混合中，慢慢滴加濃硫酸 (0.08 ml)。反應混合物固化後，注入冰水中，以乙酸乙酯萃取之。有機層用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸餾溶劑，所得殘渣以正己烷懸濁洗淨，而得標題化合物之白色結晶 (15.44 mg, 90.3%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.25 (3H, s), 7.27 (1H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$), 7.72 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.89 (1H, d, $J = 2.7\text{ Hz}$), 13.47 (1H, s)。

(2) 2-乙醯氧基-5-氯-N-(1-甲氧基萘-3-基)苯甲醯胺 (化合物號碼 34)

依實施例 24 一樣之操作，使用 2-乙醯氧基-5-氯苯甲酸和 4-甲氧基-2-萘胺做為原料，得標題化合物。

收率：39.9%紅色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.23 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.23 (1H, d, $J = 1.2\text{ Hz}$), 7.34 (1H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$), 7.40 (1H, dt, $J = 8.1, 1.2\text{ Hz}$), 7.50 (1H, dt, $J = 8.1, 1.5\text{ Hz}$), 7.67 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.81 (1H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$), 7.82 (1H, d, $J = 3.0\text{ Hz}$)

(205)

， 8.02 (1H , s) ， 8.08 (1H , d , $J = - 8.7\text{Hz}$) ， 10.58 (1H , s) 。

實施例 35：化合物號碼 35 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-胺基-4,5,6,7-四氫苯駢〔b〕噻吩-2-羧酸乙酯做為原料，得標題化合物。

收率：49.6%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : δ 1.32 (3H , t , $J = 7.2\text{Hz}$) ， 1.74 (4H , br) ， 2.63 (2H , br) ， 2.75 (2H , br) ， 4.30 (2H , q , $J = 7.2\text{Hz}$) ， 7.05 (1H , d , $J = 9.0\text{Hz}$) ， 7.50 (1H , dd , $J = 8.7$, 3.0Hz) ， 7.92 (1H , d , $J = 3.0\text{Hz}$) ， 12.23 (1H , s) ， 13.07 (1H , s) 。

實施例 36：化合物號碼 36 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-溴柳酸和 3-胺基-5-苯基吡唑做為原料，得標題化合物。

收率：9.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : δ 6.98 (1H , d , $J = 8.8\text{Hz}$) ， 7.01 (1H , s) ， 7.35 (1H , t , $J = 7.6\text{Hz}$) ， 7.46 (2H , t , $J = 7.6\text{Hz}$) ， 7.58 (1H , dd , $J = 8.8$, 2.8Hz) ， 7.747.76 (2H , m) ， 8.19 (1H , s) ， 10.86 (1H , s) ， 12.09 (1H , s) ， 13.00 (1H , br s) 。

(206)

實施例 37：化合物號碼 37 之化合物的製造

(1) 2-胺基-4,5-二乙基嘮唑

溶解二乙基乙酮醇 (1.03 g, 8.87 mmol) 於乙醇 (15 ml) 中，加入胺基氰 (0.75 mg, 17.7 mmol)，乙醇鈉 (1.21 g, 17.7 mmol)，在室溫下攪拌 3.5 小時。反應混合物注入水中，以乙酸乙酯萃取之。有機層用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸餾，所得殘渣用矽膠管柱層析法 (以二氯甲烷：甲醇=9：1) 精製，而得標題化合物之黃色不定形物質 (369.2 mg, 29.4%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.04 (3H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$) , 1.06 (3H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$) , 2.20 (2H, q, $J = 7.5\text{ Hz}$) , 2.43 (2H, q, $J = 7.5$) , 6.15 (2H, s) 。

(2) 2-乙醯氧基-5-溴-N-(4,5-二乙基嘮唑-2-基) 苯甲醯胺

實施例 24 一樣操作，使用 2-乙醯氧基-5-溴苯甲酸和 2-胺基-4,5-二乙基嘮唑為原料，得標題化合物。

收率：22.0%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 1.22 (3H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$) , 1.23 (3H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$) , 2.38 (3H, s) , 2.48 (2H, q, $J = 7.5\text{ Hz}$) , 2.57 (2H, q, $J = 7.5\text{ Hz}$) , 6.96 (1H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$) , 7.58 (1H, dd, 8.7, 2.7 Hz) , 8.32 (1H,) , 11.40 (1H, br) 。

(207)

[2-乙醯氧基-5-溴苯甲酸：參照「European Journal of Medicinal Chemistry, 1996 年, 第 31 卷, 861~874 頁」以 5-溴柳酸和無水乙酸為原料, 依照例 34 (1) 一樣之操作製成。]

(3) 5-溴-N-(4,5-二乙基嘒唑-2-基)-2-羥基苯甲醯胺 (化合物號碼 37)

依實施例 2(2) 一樣之操作, 使用 2-乙醯氧基-5-溴-N-(4,5-二乙基嘒唑-2-基) 苯甲醯胺為原料, 得標題化合物。

收率：70.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.26 (3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.52 (2H, q, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.60 (2H, q, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.84 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J = 8.7, 3.0\text{Hz}$), 8.17 (1H, d, $J = 3.0\text{Hz}$), 11.35 (1H, br), 12.83, (1H, br)。

實施例 38：化合物號碼 38 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作, 使用 5-溴柳酸和 2-胺基-4,5-二苯基嘒唑做為原料, 得標題化合物。

收率：32.6%。

熔點：188-189°C。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 6.98 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.40-7.49 (6H, m), 7.53-7.56 (2H, m), 7.59

(208)

— 7.63 (3H, m), 8.01 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$), 11.80 (2H, br s)。

[2-氨基-4, 5-二苯基噁唑：參照「Zhurnal Organichaskoi khimii (蘇俄)，1980年，第16卷，2185頁」]。

實施例 39：化合物號碼 39 之化合物的製造

(1) 2-氨基-4, 5-二(呋喃-2-基)噁唑

溶解呋喃偶姻 (0.50g, 2.60mmol) 於乙醇 (15 ml) 中，加入氨基氰 (218.8mg, 5.20mmol)，乙醇鈉 (530.8mg, 7.80mmol)，在室溫下攪拌 2 小時。反應混合物注入水中，以乙酸乙酯萃取之。有機層用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸餾，所得殘渣用矽膠層析法 (以己烷：乙酸乙酯 = 1：1 → 1：2) 精製，而得標題化合物之黑褐色結晶 (175.0mg, 31.1%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.59 (1H, dd, $J = 3.3$, 2.1Hz), 6.62 (1H, dd, $J = 3.3$, 2.1Hz), 6.73 (1H, dd, $J = 3.3$, 0.6Hz), 6.80 (1H, dd, $J = 3.3$, 0.9Hz), 7.05 (2H, s), 7.75–7.76 (2H, m)。

(2) 5-溴-N-[4, 5-二(呋喃-2-基)噁唑-2-基]-2-羥基苯甲醯胺 (化合物號碼 39)

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-溴柳酸和 2-氨基-4, 5-二(呋喃-2-基)噁唑為原料，得標題化合物

(209)

。

收率：12.9%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 6.65 (1H, dd, $J = 3.6$, 1.8Hz), 6.68 (1H, dd, $J = 3.6$, 1.8Hz), 6.75 (1H, d, $J = 8$, 7Hz), 6.92 (1H, dd, $J = 3.6$, 0.9Hz), 6.93 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J = 8.7$, 2.7Hz), 7.80 (1H, dd, $J = 1.8$, 0.9Hz), 7.84 (1H, dd, $J = 1.8$, 0.9Hz), 7.92 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 14.88 (2H, br)。

實施例 40：化合物號碼 40 之化合物的製造

(1) 2-乙醯氧基-N-(5-三氟甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲醯胺

依例 2 (1) 一樣之操作，使用 O-乙醯基柳醯氯和 2-胺基-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑為原料，得標題化合物。

收率：51.1%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 2.23 (3H, s), 7.32 (1H, dd, $J = 8.0$, 1.2Hz), 7.45 (1H, td, $J = 7.6$, 1.2Hz), 7.69 (1H, td, $J = 8.0$, 2.0Hz), 7.87 (1H, dd, $J = 8.0$, 2.0Hz), 13.75 (1H, br s)。

(2) 2-羥基-N-(5-三氟甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲醯胺 (化合物號碼 40)

(210)

依實施例 2 (2) 一樣之操作，使用 2-乙醯氧基-N-(5-三氟甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲醯胺為原料，得標題化合物。

收率：92.9%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.00 (1H, td, $J = 8.0$, 0.8Hz), 7.06 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.51 (1H, ddd, $J = 8.4$, 7.6, 2.0Hz), 7.92 (1H, dd, $J = 8.0$, 1.6Hz), 12.16 (1H, br)。

實施例 41：化合物號碼 41 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-溴柳酸和 2-胺基-5-三氟甲基-1,3,4-噻二唑做為原料，得標題化合物。

收率：80.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.01 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.63 (1H, dd, $J = 8.7$, 2.7Hz), 7.97 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$)。

實施例 42：化合物號碼 42 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 5-胺基-2-氯吡啶做為原料，得標題化合物。

收率：12.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.04 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J = 9.0$, 3.0Hz), 7.54 (1H, d, $J =$

(211)

8.4 Hz) , 7.88 (1H , d , J = 2.7 Hz) , 8.21 (1H , dd , J = 8.7 , 2.7 Hz) , 8.74 (1H , s) , 10.62 (1H , s) , 11.57 (1H , s) 。

實施例 43：化合物號碼 43 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-胺基-6-氯-4-甲氧基嘧啶做為原料，得標題化合物。

收率：2.2%，白色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : δ 3.86 (3H , s) , 6.85 (1H , s) , 7.01 (1H , d , J = 9.0 Hz) , 7.47 (1H , dd , J = 9.0 , 3.0 Hz) , 7.81 (1H , d , J = 3.0 Hz) , 11.08 (1H , s) , 11.65 (1H , s) 。

實施例 44：化合物號碼 44 之化合物的製造

依實施例 24 一樣之操作，使用 2-乙醯氧基-5-氯苯甲酸和 5-胺基吡啶做為原料，得標題化合物。

收率：13.3%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : δ 2.20 (3H , s) , 6.41 (1H , t , J = 2.1 Hz) , 7.27 - 7.36 (4H , m) , 7.63 (1H , dd , J = 8.7 , 2.7 Hz) , 7.74 (1H , d , J = 2.7 Hz) , 7.93 (1H , s) , 10.21 (1H , s) , 11.04 (1H , s) 。

實施例 45：化合物號碼 45 之化合物的製造

此化合物係市販之化合物。

(212)

販賣廠商：Peakdale 公司

型錄條碼：PFC-0448

實施例 46：化合物號碼 46 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3-胺基喹啉做為原料，得標題化合物。

收率：4.3%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.07 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.51 (1H, dd, $J = 9.0, 3.0\text{Hz}$) , 7.61 (1H, dt, $J = 7.8, 1.2\text{Hz}$) , 7.70 (1H, dt, $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$) , 7.98 (2H, d, $J = 3.0\text{Hz}$) , 8.01 (1H, s) , 8.82 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$) , 10.80 (1H, s) , 11.74 (1H, s) 。

實施例 47：化合物號碼 47 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3-胺基-9-乙基吡啶做為原料，得標題化合物。

收率：64.6%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.33 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$) , 4.46 (2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$) , 7.04 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$) , 7.21 (1H, t, $J = 7.3\text{Hz}$) , 7.45 - 7.52 (2H, m) , 7.64 - 7.65 (2H, m) , 7.70 (1H, d, $J = 8.4, 1.9\text{Hz}$) , 8.11 - 8.15 (2H, m) , 8.49 (1H, d, $J = 1.9\text{Hz}$) , 10.55 (1H, s) , 12.22 (1H, s) 。

(213)

實施例 48：化合物號碼 95 之化合物的製造

依實施例 2 (1) 一樣之操作，使用 O-乙醯基柳醯氯和 3,5-二(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：84.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.36 (3H, s), 7.19 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2\text{Hz}$), 7.39 (1H, td, $J = 7.6, 1.2\text{Hz}$), 7.57 (1H, ddd, $J = 8.0, 7.6, 1.6\text{Hz}$), 7.65 (1H, s), 7.83 (1H, dd, $J = -8.0, 1.6\text{Hz}$), 8.11 (2H, s), 8.31 (1H, s)。

實施例 49：化合物號碼 48 之化合物的製造

依實施例 2 (2) 一樣之操作，使用 2-乙醯氧基-N-[3,5-二(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺(化合物號碼 95) 做為原料，得標題化合物。

收率：45.1%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.96-7.02 (2H, m), 7.45 (1H, ddd, $J = 8.0, 7.2, 1.6\text{Hz}$), 7.81 (1H, s), 7.87 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6\text{Hz}$), 8.46 (2H, s), 10.80 (1H, s), 11.26 (1H, s)。

實施例 50：化合物號碼 49 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氟柳酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

(214)

收率：58.7%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.04 (1H, ddd, $J=9.0$, 4.5, 1.2Hz), 7.30–7.37 (1H, m), 7.66 (1H, ddd, $J=9.0$, 3.3, 1.2Hz), 7.84 (1H, s), 8.46 (2H, s), 10.85 (1H, s), 11.21 (1H, br s)。

實施例 51：化合物號碼 51 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：85.5%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.05 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J=8.7$, 2.7Hz), 7.85 (1H, s), 7.87 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 8.45 (2H, s), 10.85 (1H, s), 11.39 (1H, s)。

實施例 52：化合物號碼 51 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-溴柳酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：88.5%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 6.98 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.59 (1H, dd, $J=8.8$, 2.8Hz), 7.83 (1H, s), 7.98 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 8.43 (2H, s), 10.82 (1H, s), 11.37 (1H, s)。

該化合物也可依下述方法製得。

(215)

含有 2-乙醯氧基-N-[3,5-二(三氟甲基)]
 苯甲醯胺 (化合物號碼 95; 100mg, 0.25mmol) 之四氯化
 碳 (8 ml) 溶液中, 加入鐵粉 (30mg, 0.54mmol), 溴
 (0.02 ml, 0.39mmol), 在 50℃ 下攪拌 4 小時。反應混合
 物冷卻至室溫後, 注入硫酸氫鈉水溶液中, 以乙酸乙酯萃
 取。乙酸乙酯層用水、飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鈉乾
 燥。減壓蒸餾溶液, 所得殘渣用矽膠管柱層析法 (以正己
 烷: 乙酸乙酯=4: 1) 精製, 而得標題化合物之白色固體
 (600mg, 54.9%)。

實施例 53: 化合物號碼 52 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作, 使用 5-碘柳酸和 3,5-
 二(三氟甲基)苯胺做為原料, 得標題化合物。

收率: 62.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.86 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)
), 7.74 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{Hz}$), 7.84 (1H, s),
 8.13 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.84 (2H, s), 10.82 (1H,
 s), 11.41 (1H, s)。

實施例 54: 化合物號碼 53 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作, 使用 5-硝基柳酸和 3,5-
 二(三氟甲基)苯胺做為原料, 得標題化合物。

收率: 57.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.18 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$)

(216)

) , 7.86 (1H , s) , 8.31 (1H , dd , $J = 9.0 , 3.0\text{Hz}$) , 8.45 (2H , s) , 8.70 (1H , d , $J = 3.0\text{Hz}$) , 11.12 (1H , s) 。

實施例 55：化合物號碼 54 之化合物的製造

(1) 2- 苯甲氧基 - 5- 甲醯基苯甲酸苯甲酯

將 5- 甲醯基柳酸 (4.98g , 30mmol) , 苯甲基溴 (15.39g , 90mmol) , 碳酸鉀 (16.95g , 120mmol) , 甲基乙基酮 (350 ml) 之混合物 , 加熱迴流 8 小時。冷卻後 , 減壓蒸餾溶劑 , 加入 2N 鹽酸於殘渣中 , 以乙酸乙酯萃取 , 用水、飽和食鹽水洗淨 , 以無水硫酸鎂乾燥之 , 減壓蒸餾溶劑 , 所得殘渣用矽膠管柱層析法 (以正己烷 : 乙酸乙酯 = 3 : 1) 精製 , 在異丙醚中加熱迴流下懸濁洗淨 , 而得標題化合物之白色固體 (5.98g , 57.5%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 5.27 (2H , s) , 5.37 (2H , s) , 7.15 (1H , d , $J = 9.0\text{Hz}$) , 7.26 - 7.46 (1OH , m) , 7.99 (1H , dd , $J = 9.0 , 2.4\text{Hz}$) , 8.36 (1H , d , $J = 2.4\text{Hz}$) , 9.91 (1H , s) 。

(2) 2- 苯甲氧基 - 5- 氰基苯甲酸苯甲酯

將 2- 苯甲氧基 - 5- 甲醯基苯甲酸苯甲酯 (693mg , 2mmol) , 鹽酸脛胺 (167mg , 2.4mmol) , N- 甲基吡咯烷酮 (3 ml) 之混合物 , 在 115°C 下攪拌 4 小時。冷卻反應混合物 , 加入 2N 鹽酸 (5 ml) , 水 (30 ml) , 以乙酸

(217)

乙酯萃取之。有機層用 2N 氫氧化鈉水溶液、水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。減壓蒸餾溶劑，所得殘渣在異丙醚中加熱迴流下懸濁洗淨，而得標題化合物之白色固體（527mg，76.7%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 5.23 (2H, s), 5.35 (2H, s), 7.08 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.33 – 7.43 (10H, m), 7.70 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{Hz}$), 8.13 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$)。

(3) 5-氰基柳酸

2-苯甲氧基-5-氰基苯甲酸苯甲酯（446mg，1.3mmol），5%鈹-碳（45mg）中，加入乙醇（10 ml），四氫呋喃（10 ml），在室溫下加氫反應 2 小時。濾除不溶性物，減壓蒸餾溶劑，而得標題化合物之白色固體（212mg，100.0%）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.02 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.82 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{Hz}$), 8.12 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$)。

(4) N-[3,5-二(三氟甲基)苯基]-5-氰基-2-羥基苯甲醯胺（化合物號碼 54）

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氰基柳酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：16.6%。

(218)

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.15 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.85 (1H, s) , 7.86 (1H, dd, $J = 8.7, 2.1\text{Hz}$) , 8.22 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$) , 8.43 (2H, s) , 10.93 (1H, s) , 12.00 (1H, br s) 。

實施例 56：化合物號碼 56 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-甲基柳酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：54.9%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 6.92 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.28 (1H, dd, $J = 8.7, 1.8\text{Hz}$) , 7.71 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$) , 7.82 (1H, s) , 8.47 (2H, s) , 10.80 (1H, s) 11.14 (1H, s) 。

實施例 57：化合物號碼 56 之化合物的製造

(1) 5-[(1,1-二甲基)乙基]柳酸

含有 5-[(1,1-二甲基)乙基]-2-羥基苯甲醛 (2.15g, 12.1mmol) 之 1,4-二噁烷 (100 ml) , 水 (40 ml) 溶液中，加入胺磺酸 (1.76g, 18.1mmol) , 磷酸-鈉 (7.33g, 47mmol) 。該混合物在冰冷下，滴加含次氯酸鈉 (1.76g, 15.5mmol) 之水溶液 (10 ml) , 攪拌 1 小時。繼之，加入亞硫酸鈉 (1.80g, 14.3mmol) 於混合物中，攪拌 30 分鐘。加入濃鹽酸於反應混合物調整為 pH1。減壓蒸餾 1,4-二噁烷，所得殘渣以乙酸乙酯萃取

(219)

之。有機層以水，飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥之，減壓蒸餾溶劑，所得殘渣用正己烷懸濁洗淨，得標題化合物之白色粉末（1.81g，77.4%）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.26 (9H, s), 6.90 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.58 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$), 7.75 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 11.07 (1H, br s)。

(2) N-〔3, 5-二(三氟甲基)苯基〕-5-〔(1, 1-二甲基)乙基〕-2-羥基苯甲醯胺 (化合物號碼 56)

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-〔(1, 1-二甲基)乙基〕柳酸和 3, 5-二(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：53.8%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.30 (9H, s), 6.96 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.50 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$), 7.82 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.83 (1H, s), 8.46 (2H, s), 10.80 (1H, s), 11.12 (1H, s)。

實施例 58：化合物號碼 58 之化合物的製造

(1) 5-乙醯基-2-苯甲氧基苯甲酸甲酯

將 5-乙醯基柳酸甲酯 (13.59g, 70mmol)，苯甲基溴 (17.96g, 105mmol)，碳酸鉀 (19.35g, 140mmol)，

(220)

甲基乙基酮 (350 ml) 之混合物，加熱迴流 8 小時。冷卻後，減壓蒸餾溶劑，加入 2N 鹽酸於殘渣中，以乙酸乙酯萃取。用水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，濃縮後，殘渣經異丙醚再結晶處理，而得標題化合物之白色固體 (14.20 mg , 71.4%) 。

^1H -NMR (CDCl_3) : δ : 2.58 (3H , s) , 3.93 (3H , s) , 5.27 (2H , s) , 7.07 (1H , d , $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.26 – 7.43 (3H , m) , 7.47 – 7.50 (2H , m) , 8.07 (1H , dd , $J = 8.7 , 2.4\text{Hz}$) , 8.44 (1H , d , $J = 2.4\text{Hz}$) 。

(2) 5-乙醯基-2-苯甲氧基苯甲酸

溶解 5-乙醯基-2-苯甲氧基苯甲酸甲酯 (5.69 g , 20 mmol) 於甲醇 (20 ml) ，四氫呋喃 (20 ml) 之混合溶液中，滴加 2N 氫氧化鈉 (11 ml) ，攪拌 8 小時。減壓蒸餾溶劑，加入 2N 鹽酸於殘渣中，以二氯甲烷萃取。用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，濃縮，殘渣用異丙醚洗淨，而得標題化合物之白色固體 (4.92 g , 91.0%) 。

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.55 (3H , s) , 5.32 (2H , s) , 7.30 – 7.43 (4H , m) , 7.49 – 7.52 (2H , m) , 8.09 (1H , dd , $J = 9.0 , 2.7\text{Hz}$) , 8.22 (1H , d , $J = 2.4\text{Hz}$) 。

(3) 5-乙醯基-2-苯甲氧基-N- [3 , 5-二 (

(221)

三 氟 甲 基) 苯 基] 苯 甲 醯 胺

依 實 施 例 24 一 樣 之 操 作 ， 使 用 5-乙 醯 基 -2-苯 甲 氧 基 苯 甲 酸 和 3,5-二 (三 氟 甲 基) 苯 胺 做 為 原 料 ， 得 標 題 化 合 物 。

收 率 : 63.1%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.57 (3H, s) , 7.11 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.86 (1H, s) , 8.05 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$) , 8.44 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$) , 8.47 (2H, s) , 10.96 (1H, s) , 11.97 (1H, br s) 。

(4) 5-乙 醯 基 -N-[3,5-二 (三 氟 甲 基) 苯 基] -2-羥 基 苯 甲 醯 胺 (化 合 物 號 碼 78)

5-乙 醯 基 -2-苯 甲 氧 基 -N-[3,5-二 (三 氟 甲 基) 苯 基] 苯 甲 醯 胺 (602mg, 1.25mmol) , 5%鈀 -碳 (60mg) 中 , 加 入 乙 醇 (6 ml) , 四 氫 呋 喃 (72 ml) , 室 溫 下 進 行 加 氫 反 應 30 分 鐘 。 濾 除 不 溶 性 物 後 , 減 壓 蒸 餾 溶 劑 , 殘 渣 用 正 己 烷 -乙 酸 乙 酯 再 結 晶 處 理 , 而 得 標 題 化 合 物 之 白 色 固 體 (230mg, 47.0%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.59 (3H, s) , 5.35 (2H, s) , 7.32 - 7.36 (3H, m) , 7.43 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.52 - 7.55 (2H, m) , 7.82 (1H, s) , 8.16 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$) , 8.25 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$) , 8.31 (2H, s) , 10.89 (1H, s) 。

(222)

實施例 59：化合物號碼 57 之化合物的製造

懸濁 5-乙醯基-N-[3,5-二(三氟甲基)苯基]-2-羥基苯甲醯胺 (化合物號碼 78; 50.5 mg, 0.13 mmol) 於乙醇 (2 ml) 中, 加入氫化硼鈉 (23.6 mg, 0.62 mmol), 在室溫下攪拌 12 小時。反應混合物注入稀鹽酸中, 以乙酸乙酯萃取之。有機層用水, 飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鈉乾燥後, 減壓蒸餾, 所得殘渣用異丙醚/正己烷懸濁洗淨, 而得標題化合物之白色粉末 (39.7 mg, 78.3%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.34 (3H, d, $J = 6.3\text{ Hz}$), 4.71 (1H, q, $J = 6.3\text{ Hz}$), 5.18 (1H, br s), 6.97 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.44 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{ Hz}$), 7.84 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J = 2.1\text{ Hz}$), 8.48 (2H, s), 10.85 (1H, s), 11.32 (1H, s)。

實施例 60：化合物號碼 58 之化合物的製造

溶解 5-乙醯基-N-[3,5-二(三氟甲基)苯基]-2-羥基苯甲醯胺 (化合物號碼 78; 100.0 mg, 0.26 mmol) 於乙醇 (3 ml) 中, 加入吡啶 (45 μl , 0.56 mmol), O-甲基羥胺鹽酸鹽 (25.8 mg, 0.31 mmol), 加熱迴流 1 小時。冷卻後, 反應混合物注入稀鹽酸中, 以乙酸乙酯萃取。有機層用水, 飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鈉乾燥後, 減壓蒸餾, 所得殘渣用矽膠層析法 (己烷: 乙酸乙酯 = 4: 1) 精製, 而得標題化合物之白色結晶 (

(223)

102.1 mg, 95.3%)。

^1H -NMR (DMsO- d_6) : δ 2.19 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.05 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.77 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$), 7.85 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 8.47 (2H, s), 10.87 (1H, s), 11.48 (1H, s)。

實施例 61：化合物號碼 59 之化合物的製造

依實施例 60 一樣之操作，使用 5-乙醯基-N-[3, 5-二(三氟甲基)苯基]-2-羥基苯甲醯胺(化合物號碼 78)和 O-苯甲基羥胺鹽酸鹽為原料，得標題化合物。

收率：79.9%。

^1H -NMR (DMsO- d_6) : δ 2.24 (3H, s), 5.20 (2H, s), 7.04 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.29-7.47 (5H, m), 7.76 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$), 7.85 (1H, s), 8.07 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 8.46 (2H, s), 10.87 (1H, s), 11.47 (1H, s)。

實施例 62：化合物號碼 60 之化合物的製造

(1) 5-(2, 2-二氰基乙烯-1-基)-2-羥基苯甲酸，

溶解丙二醯腈 (132mg, 2mmol) 於乙醇 (6 ml) 中，加入 5-甲醯基柳酸 (332mg, 2mmol)，在冰水中冷

(224)

卻後，加入苯甲胺（0.1 ml），在室溫下攪拌 2 小時。濾取所析出黃色結晶，以乙醇再結晶處理，而得標題化合物之淡黃色固體（139.9 mg，32.7%）。

$^1\text{H-NMR}$ （DMSO- d_6 ）： δ 7.12（1H，d， $J=8.7\text{ Hz}$ ），8.09（1H，dd， $J=8.7$ ， 2.4 Hz ），8.41（1H，s），8.50，（1H，d， $J=2.4\text{ Hz}$ ）。

（2）N-〔3，5-二（三氟甲基）苯基〕-5-（2，2-二氰基乙烯-1-基）2-羥基苯甲醯胺（化合物號碼 60）

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-（2，2-二氰基乙烯-1-基）-2-羥基苯甲酸和 3，5-二（三氟甲基）苯胺為原料，得標題化合物。

收率：9.1%。

$^1\text{H-NMR}$ （DMSO- d_6 ）： δ 7.13（1H，d， $J=9.0\text{ Hz}$ ），7.83（1H，s），8.04（1H，dd， $J=9.0$ ， 2.4 Hz ），8.36（1H，s），8.38（1H，d， $J=2.4\text{ Hz}$ ），8.43（2H，s），14.43（1H，s）。

實施例 63：化合物號碼 62 之化合物的製造

（1）5-〔（2-氰基-2-甲氧基羰基）乙烯-1-基〕-2-羥基苯甲酸

5-甲醯基柳酸（332 mg，2 mmol），氰基乙酸甲酯（198 mg，2 mmol），乙酸（6 ml）之混合物中，加入三乙

(225)

胺 (0.2 ml) , 加熱迴流 5 小時。冷卻後, 反應混合物注入水中, 濾取析出結晶, 經正己烷再結晶處理, 而得標題化合物之淡黃色固體 (327.7mg, 66.3%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.85 (3H, s) , 7.15 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 8.20 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$) , 8.37 (1H, s) , 8.66 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$) 。

(2) 3 - ({ N - [3, 5 - 二 (三氟甲基) 苯基] 胺甲醯基 } - 4 - 羥苯基) - 2 - 氰基丙烯酸甲酯 (化合物號碼 62)

依實施例 16 一樣之操作, 使用 5 - [(2 - 氰基 - 2 - 甲氧基羰基) 乙烯 - 1 - 基] - 2 - 羥基苯甲酸和 3, 5 - 二 (三氟甲基) 苯胺為原料, 得標題化合物。

收率 : 66.3% 。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.85 (3H, s) , 7.19 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$) , 7.85 (1H, s) , 8.20 (1H, dd, $J = 8.7, 2.1\text{Hz}$) , 8.33 (1H, s) , 8.45 (2H, s) , 8.50 (1H, d, 2.1Hz) , 11.00 (1H, s) , 11.03 (1H, s) 。

實施例 64 : 化合物號碼 61 之化合物的製造

溶解 3 - ({ N - [3, 5 - 二 (三氟甲基) 苯基] 胺甲醯基 } - 4 - 羥苯基) - 2 - 氰基丙烯酸甲酯 (化合物號碼 62 ; 50mg, 0.11mmol) 於乙醇 (5 ml) 中, 加入 2N 氫氧化鈉 (0.11 ml, 0.22mmol) , 在室溫下攪拌 3 小時。

(226)

反應混合物傾注入稀鹽酸中，以乙酸乙酯萃取之。有機層飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸餾，所得殘渣經乙酸乙酯再結晶處理，而得標題化合物之淡黃色固體（13.5 mg，30.4%）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.12 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$) , 7.84 (1H, s) , 7.94 (1H, dd, $J=8.4$, 2.1 Hz) , 3.8 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$) , 8.45 (2H, s) , 9.87 (1H, s) , 11.41 (1H, s) 。

實施例 65：化合物號碼 63 之化合物的製造

將 N-〔3, 5-二(三氟甲基)苯基〕-2-羥基-5-碘苯甲醯胺（化合物號碼 52；475 mg，1 mmol），苯乙烯（130 mg，1.25 mmol），乙酸鈣（4.5 mg，0.02 mmol），三個（鄰-甲苯基）膦（12.2 mg，0.04 mmol），二異丙胺（388 mg，3 mmol），N, N-二甲基甲醯胺（2 ml）之混合物加熱迴流 8 小時。冷卻後，加入水用乙酸乙酯萃取之。用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，濃縮，殘渣用矽膠管柱層析法（以正己烷：異丙醚=2：1→1：1）精製，而得標題化合物之淡黃色固體（173 mg，38.3%）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.04 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$) , 7.20 - 7.29 (3H, m) , 7.38 (2H, $J=7.5\text{ Hz}$) , 7.59 (2H, d, $J=7.5\text{ Hz}$) , 7.72 (1H, dd, $J=8.4$, 2.1 Hz) , 7.86 (1H, s) , 8.07 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$) ,

(227)

8.49 (2H, s), 10.89 (1H, s), 11.33 (1H, br s)。

實施例 66：化合物號碼 66 之化合物的製造

溶解 N-〔3, 5-二(三氟甲基)苯基〕-2-羥基-5-碘苯甲醯胺 (化合物號碼 52; 950mg, 2mmol), 三甲基矽烷基乙炔 (246mg, 2.5mmol) 於三乙胺 (2 ml) 和 N, N-二甲基甲醯胺 (4 ml) 中, 氬氣下, 加入四個 (三苯膦) 鈀 (23mg, 0.02mmol), 碘化亞銅 (4mg, 0.02mmol), 繼之, 在 40℃ 下攪拌 2 小時。反應混合物冷卻至室溫後, 注入乙酸乙酯 (100 ml) 和 1N 枸橼酸 (100 ml) 中, 攪拌後以矽藻土過濾。乙酸乙酯層依序用水, 飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鎂乾燥後, 減壓蒸餾溶劑。所得殘渣用矽膠管柱層析法 (以正己烷: 乙酸乙酯=19: 1) 精製, 而得淡橙色固體。經正己烷結晶處理, 而得標題化合物之白色結晶 (286mg, 32.1%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0.23 (9H, s), 7.00 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.54 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{Hz}$), 7.85 (1H, s), 7.98 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.46 (2H, s), 10.86 (1H, s), 11.69 (1H, s)。

實施例 67：化合物號碼 64 之化合物的製造

溶解 N-〔3, 5-二(三氟甲基)苯基〕-2-羥基-5-〔(三甲基矽烷基)乙炔基〕苯甲醯胺 (化合物號碼 66; 233mg, 0.5mmol) 於甲醇 (1 ml) 中, 加入 2N 氬

(228)

氧化鈉 (1 ml) ，繼在室溫下攪拌 1 小時。反應混合物注入 2N 鹽酸中，以乙酸乙酯萃取之。乙酸乙酯層依序用水，飽和食鹽水洗淨，無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸餾溶劑。所得殘渣用乙醇－水晶析處理，而得標題化合物之灰白色結晶 (67mg , 35.9%) 。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 4.11 (1H , s) , 7.02 (1H , d , $J=8.4\text{Hz}$) , 7.55 (1H , dd , $J=8.4, 2.1\text{Hz}$) , 7.85 (1H , s) , 7.98 (1H , d , $J=2.1\text{Hz}$) , 8.46 (2H , s) , 8.46 (2H , s) , 10.86 (1H , s) , 11.62 (1H , s) 。

實施例 68：化合物號碼 65 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 N -[3, 5-二(三氟甲基)苯基] - 2-羥基 - 5-碘苯甲醯胺 (化合物號碼 52) 和苯基乙炔為原料，得標題化合物。

收率：40.8%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.06 (1H , d , $J=8.4\text{Hz}$) , 7.42 - 7.46 (3H , m) , 7.53 - 7.57 (2H , m) , 7.64 (1H , dd , $J=8.7, 2.1\text{Hz}$) , 7.86 (1H , s) , 8.06 (1H , d , $J=2.1\text{Hz}$) , 8.48 (2H , s) , 10.94 (1H , s) , 11.64 (1H , br s) 。

實施例 69：化合物號碼 67 之化合物的製造

溶解 N -[3, 5-二(三氟甲基)苯基] - 2-羥基

(229)

— 5 — 碘苯甲醯胺（化合物號碼 52；200mg，0.42mmol）於 1, 2-二甲氧基乙烷（3 ml），氬氣中加入四個（三苯膦）鈀（16mg，0.0014mmol），在室溫下攪拌 5 分鐘。繼之，加入二羥苯基甲硼烷（57mg，0.47mmol）和 1M 碳酸鈉（1.3 ml），繼之，加熱迴流 2 小時。反應混合物冷卻至室溫後，注入稀鹽酸以乙酸乙酯萃取之。乙酸乙酯層依序用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸餾溶劑。所得殘渣用矽膠管柱層析法（以正己烷：乙酸乙酯=6：1→3：1）精製，而得標題化合物之白色固體（109mg，61.1%）。

$^1\text{H-NMR}$ （DMSO- d_6 ）： δ 7.12（1H，d，8.7Hz），7.33–7.38（1H，m），7.48（2H，t， $J=7.5\text{Hz}$ ），7.67–7.70（2H，m），7.79（1H，dd， $J=8.4$ ，2.4Hz），7.87（1H，s），8.17（1H，d， $J=2.4\text{Hz}$ ），8.49（2H，s），10.92（1H，s），11.41（1H，s）。

實施例 70：化合物號碼 68 之化合物的製造

依實施例 58（4）一樣之操作，使用 N-（3，5-二（三氟甲基）苯基）-2-羥基-5-（苯基乙炔基）苯甲醯胺（化合物號碼 65）為原料，得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ （DMSO- d_6 ）： δ 2.88（4H，s），6.93（1H，d， $J=8.1\text{Hz}$ ），7.15–7.34（6H，m），7.76（1H，d， $J=2.4\text{Hz}$ ），7.84（1H，s），8.47（2H，s），10.79（1H，s），11.15（1H，s）。

(230)

實施例 71：化合物號碼 69 之化合物的製造

，依實施例 16 一樣之操作，使用 2-羥基-5-(三氟甲基)苯甲酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺為原料，得標題化合物。

收率：44.7%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.17 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$)
7.72 – 7.75 (2H, m) , 7.86 (1H, s) , 8.17 (2H, s)
, 8.35 (1H, s) 11.88 (1H, s) 。

[2-羥基-5-(三氟甲基)苯甲酸：參照「
Chemical and Pharmaceutical Bulletin，1996 年，第 44 卷
，734 頁」。

實施例 72：化合物號碼 70 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 2-羥基-5-(五氟乙基)苯甲酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺為原料，得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.19 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$)
, 7.70 (1H, dd, $J=8.7$, 2.1Hz) , 7.81 (1H, d,
 $J=2.1\text{Hz}$) , 8.17 (2H, s) , 8.37 (1H, s) , 11.92 (1H
, s) 。

[2-羥基-5-(五氟乙基)苯甲酸：參照「
Chemical and Pharmaceutical Bulletin，1996 年，第 44 卷

(231)

， 734 頁」。

實施例 73：化合物號碼 71 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 2-羥基-5-(吡咯-1-基)苯甲酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：57.8%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.27 (2H, dd, $J=2.4$, 1.86 (1H, s), 7.10 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.29 (2H, dd, $J=2.4$, 1.8Hz), 7.66 (1H, dd, $J=9.0$, 2.7Hz), 7.86 (1H, s), 7.98 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.47 (2H, s), 10.89 (1H, s), 11.24 (1H, s)。

實施例 74：化合物號碼 72 之化合物的製造

依實施例 69 一樣之操作，使用 N-[3,5-二(三氟甲基)苯基]-2-羥基-5-碘苯甲醯胺(化合物號碼 52)和 2-噻吩基硼酸做為原料，得標題化合物。

收率：44.4%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.08 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.14 (1H, dd, $J=5.4$, 3.6Hz), 7.45 (1H, dd, $J=3.6$, 1.2Hz), 7.51 (1H, dd, $J=5.1$, 0.9Hz), 7.75 (1H, dd, $J=8.4$, 2.4Hz), 7.59 (1H, s), 8.08 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.48 (2H, s), 10.91 (1H, s), 11.38 (1H, s)。

(232)

實施例 75：化合物號碼 73 之化合物的製造

依實施例 69 一樣之操作，使用 N-〔3，5-二（三氟甲基）苯甲酸〕-2-羥基-5-碘苯甲醯胺（化合物號碼 52）和 3-噻吩硼做爲原料，得標題化合物。

收率：38.7%。

$^1\text{H-NMR}$ （DMSO- d_6 ）： δ 7.06（1H，d， $J=8.7\text{Hz}$ ），7.57（1H，dd， $J=4.8, 1.5\text{Hz}$ ），7.66（1H，dd， $J=4.8, 3.0\text{Hz}$ ），7.81-7.84（2H，m），7.86（1H，s），8.18（1H，d， $J=2.1\text{Hz}$ ），8.49（2H，s），10.90（1H，11.33（1H，s）。

實施例 76：化合物號碼 74 之化合物的製造

（1）2-苯甲氧基-5-（2-溴乙醯基）-N-〔3，5-二（三氟甲基）苯基〕苯甲醯胺

溶解 5-乙醯基-2-苯甲氧基-N-〔3，5-二（三氟甲基）苯基〕苯甲醯胺（實施例 58（3）之化合物；4.81g，10mmol）於四氫呋喃（30 ml）中，加入苯基三甲基三溴化銨（3.75g，10mmol），在室溫下攪拌 12 小時。反應混合物注入水中，以乙酸乙酯萃取之。有機層用亞硫酸氫鈉水溶液，水、飽和食鹽水洗淨，無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸餾，所得殘渣用矽膠層析法（以正己烷：乙酸乙酯=4：1）精製，經用乙酸乙酯/正己烷再結晶處理，得標題化合物之白色固體（2.39mg，42.7%）。

(233)

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 4.91 (2H, s) , 5.36 (2H, s) , 7.32 – 7.35 (3H, m) , 7.47 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 7.52 – 7.56 (2H, m) , 7.82 (1H, s) , 8.21 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{Hz}$) , 8.29 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$) , 8.31 (2H, s) , 10.91 (1H, s) 。

(2) 2-苯甲氧基-N-[3,5-二(三氟甲基)苯基]-5-(2-甲基噻唑-4-基)苯甲醯胺

將 2-苯甲氧基-5-(2-溴乙醯基)-N-[3,5-二(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺 (280mg, 0.5mmol) , 硫乙醯胺 (41mg, 0.55mmol) , 碳酸氫鈉 (50mg, 0.60mmol) , 乙醇 (1.5 ml) 之混合物, 加熱迴流 1 小時。反應混合物注入水中, 用碳酸氫鈉中和, 以乙酸乙酯萃取之。有機層用水, 飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥後, 減壓蒸餾, 所得殘渣用矽膠層析法 (以己烷: 乙酸乙酯=4:1) 精製, 而得標題化合物之白色固體 (181mg, 67.5%) 。

^1H -NMR (DMSO- d_s) : δ 2.72 (3H, s) , 5.29 (2H, s) , 7.33 – 7.36 (3H, m) , 7.40 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 7.54 – 7.57 (2H, m) , 7.81 (1H, s) , 7.94 (1H, s) , 8.12 (1H, dd, $J=8.7, 2.1\text{Hz}$) , 8.27 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$) , 8.31 (2H, s) , 10.86 (1H, s) 。

(3) N-[3,5-二(三氟甲基)苯基]-2-羥基

(234)

— 5 — (2 — 甲 基 噻 唑 — 4 — 基) 苯 甲 醯 胺 (化 合 物 號 碼 74)

溶 解 2 — 苯 甲 氧 基 — N — [3 , 5 — 二 (三 氟 甲 基) 苯 基] — 5 — (2 — 甲 基 噻 唑 — 4 — 基) 苯 甲 醯 胺 (160 m g , 0.3 mmol) , 10% 鈀 — 碳 (240 m g) 於 乙 醇 (10 ml) 中 , 氫 氣 中 攪 拌 3.5 小 時 。 過 濾 反 應 混 合 物 , 減 壓 蒸 餾 濾 液 , 而 得 標 題 化 合 物 之 白 色 固 體 (103.4 m g , 79.2%)

^1H — NMR (DMSO — d_6) : δ 2.72 (3H , s) , 7.08 (1H , d , $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.83 (1H , s) , 7.85 (1H , s) , 8.01 (1H , $J = 8.7 , 2.4\text{Hz}$) , 8.42 (1H , d , $J = 2.1\text{Hz}$) , 8.50 (2H , s) , 10.96 (1H , s) , 11.40 (1H , s) 。

實 施 例 77 : 化 合 物 號 碼 75 之 化 合 物 的 製 造

將 2 — 苯 甲 氧 基 — 5 — (2 — 溴 乙 醯 基) — N — [3 , 5 — 二 (三 氟 甲 基) 苯 基] — 2 — 苯 甲 醯 胺 (實 施 例 58 (3) 之 化 合 物 ; 280mg , 0.5 mmol) , 2 — 胺 基 吡 啶 (51.8mg , 0.55 mmol) , 碳 酸 氫 鈉 (50mg , 0.6 mmol) , 乙 醇 (10 ml) 之 混 合 物 , 加 熱 迴 流 2 小 時 。 冷 卻 後 , 反 應 混 合 物 注 入 碳 酸 氫 鈉 水 溶 液 中 , 以 乙 酸 乙 酯 萃 取 之 。 有 機 層 用 水 , 飽 和 食 鹽 水 洗 淨 , 以 無 水 硫 酸 鎂 乾 燥 後 , 減 壓 蒸 餾 , 所 得 殘 渣 用 矽 膠 層 析 法 (以 正 己 烷 : 乙 酸 乙 酯 = 1 : 2) 精 製 而 得 白 色 固 體 (130.3mg) 。 繼 之 , 將 固 體 (108mg , 0.19 mmol) , 10% 鈀 — 碳 (11mg) , 乙 醇 (8 ml) , 乙 酸

(235)

乙酯 (8 ml) 之混合物在氫氣中攪拌 7 小時。過濾反應混合物，減壓蒸餾濾液，所得殘渣用矽膠層析法 (以正己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 3) 精製，而得標題化合物之白色固體 (18.3 mg , 20.2%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : δ 6.90 (1H , dt , $J = 6.6$, 0.9 Hz) , 7.10 (1H , d , $J = 8.7$ Hz) , 7.25 (1H , m) , 7.57 (1H , d , $J = 9.0$ Hz) , 7.86 (1H , s) , 8.04 (1H , dd , $J = 8.7$, 2.1 Hz) , 8.35 (1H , s) , 8.48 - 8.56 (4H , m) , 11.00 (1H , s) , 11.41 (1H , s) 。

實施例 78 : 化合物號碼 76 之化合物的製造

(1) N - [3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苯基] - 5 - 碘 - 2 - 甲氧基甲氧基苯甲醯胺

將 N - [3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苯基] - 2 - 羥基 - 5 - 碘苯甲醯胺 (化合物號碼 52 ; 4.75 g , 10 mmol) , 氯甲基甲基醚 (1.14 ml , 15 mmol) , 碳酸鉀 (2.76 g , 20 mmol) , 丙酮 (50 ml) 之混合物，加熱迴流 8 小時。反應混合物注入稀鹽酸中，以乙酸乙酯萃取之。有機層用水，飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸餾所得殘渣用矽膠層析法 (以正己烷 : 乙酸乙酯 = 3 : 1) 精製，再經正己烷 / 乙酸乙酯再結晶處理，而得標題化合物之白色固體 (3.96 g , 76.3%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : δ 3.38 (3H , s) , 5.28 (2H , s) , 7.12 (1H , d , $J = 9.0$ Hz) , 7.81 (1H , s) ,

(236)

7.82 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$) , 8.40 (2H, s) , 10.87 (1H, s) 。

(2) N- [3, 5- 二 (三 氟 甲 基) 苯 基] - 2- 甲 氧 基 甲 氧 基 - 5- (吡 啶 - 2- 基) 苯 甲 醯 胺

溶解 N- [3, 5- 二 (三 氟 甲 基) 苯 基] - 5- 碘 - 2- 甲 氧 基 甲 氧 基 苯 甲 醯 胺 (0.20g, 0.39mmol) 於 N, N- 二 甲 基 甲 醯 胺 (8 ml) 中 , 加 入 三 正 丁 基 (2- 吡 啶 基) 錫 (0.13 ml , 0.41mmol) , 二 氯 二 (三 苯 膦) 鈀 (32.1mg, 0.05mmol) , 在 100 °C 下 攪 拌 1.5 小 時 。 冷 卻 後 , 反 應 混 合 物 注 入 水 中 , 以 乙 酸 乙 酯 萃 取 之 。 有 機 層 用 水 , 飽 和 食 鹽 水 洗 淨 , 用 無 水 硫 酸 鈉 乾 燥 後 , 減 壓 蒸 餾 , 所 得 殘 渣 用 矽 膠 層 析 法 (以 正 己 烷 : 乙 酸 乙 酯 = 2 : 1 $\rightarrow$ 1 : 1) 精 製 , 而 得 標 題 化 合 物 之 白 色 粉 末 (37.9mg, 20.8%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 3.64 (3H, s) , 5.53 (2H, s) , 7.23 - 7.28 (1H, m) , 7.36 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$) , 7.65 (1H, s) , 7.77 - 7.84 (2H, m) , 8.20 (2H, s) , 8.31 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{Hz}$) , 8.68 - 8.70 (1H, m) , 8.83 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$) , 10.12 (1H, s) 。

(3)) N- [3, 5- 二 (三 氟 甲 基) 苯 基] - 2- 羥 基 - 5- (吡 啶 - 2- 基) 苯 甲 醯 胺 (化 合 物 號 碼 76)

加 入 甲 醇 (3 ml) , 濃 鹽 酸 (0.5 ml) 於 N- [3, 5

(237)

— 二 (三 氟 甲 基) 苯 基] — 2 — 甲 氧 基 甲 氧 基 — 5 — (吡 啶 — 2 — 基) 苯 甲 醯 胺 (37.9mg, 0.08mmol) 中 , 加 熱 迴 流 2 小 時 。 冷 卻 後 , 反 應 混 合 物 注 入 飽 和 碳 酸 氫 鈉 水 溶 液 中 , 以 乙 酸 乙 酯 萃 取 之 。 有 機 層 用 水 , 飽 和 食 鹽 水 洗 淨 , 用 無 水 硫 酸 鎂 乾 燥 後 , 減 壓 蒸 餾 , 所 得 殘 渣 用 矽 膠 層 析 法 (以 正 己 烷 : 乙 酸 乙 酯 = 2 : 1) 精 製 , 而 得 標 題 化 合 物 之 白 色 固 體 (16.2mg, 47.2%) 。

^1H — NMR (DMSO — d_6) : δ 7.13 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$) , 7.33 (1H, dd, $J=7.5, 6.3, 1.2\text{Hz}$) , 7.86 — 7.91 (2H, m) , 7.97 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$) , 8.20 (1H, dd, $J=8.7, 2.1\text{Hz}$) , 8.50 (2H, s) , 8.59 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$) , 8.64 — 8.66 (1H, m) , 10.97 (1H, s) , 11.53 (1H, s) 。

實施例 79：化合物號碼 77 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5 — 甲氧基柳酸和 3，5 — 二 (三 氟 甲 基) 苯 胺 做 為 原 料 ， 得 標 題 化 合 物 。

收 率 : 56.8% 。

^1H — NMR (DMSO — d_6) : δ 3.77 (3H, s) , 6.97 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 7.10 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{Hz}$) , 7.43 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$) , 7.84 (1H, s) , 8.47 (2H, s) , 10.84 (1H, s) , 10.91 (1H, s) 。

實施例 80：化合物號碼 79 之化合物的製造

(238)

(1) 5-乙醯基-2-甲氧基苯甲酸甲酯

將 5-乙醯基柳酸甲酯 (5.00 g, 25.7 mmol), 碳酸鉀 (7.10 g, 51.4 mmol), N, N-二甲基甲醯胺 (25 ml) 之混合物在冰槽中冷卻後, 加入碘化甲烷 (2.5 ml, 40.1 mmol), 在室溫下攪拌 3 小時。反應混合物注入水中, 用鹽酸中和, 以乙酸乙酯萃取之, 有機層用水、飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鈉乾燥後, 減壓蒸餾, 所得殘渣用異丙醚/正烷懸濁洗淨, 而得標題化合物之白色固體 (5.17 g, 96.5%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.59 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.04 (1H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 8.12 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4 \text{ Hz}$), 8.41 (1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$)。

(2) 5-異丁醯基-2-甲氧基苯甲酸甲酯

將 5-乙醯基-2-甲氧基苯甲酸甲酯 (0.50 g, 2.40 mmol), 第三丁氧基鉀 (0.81 g, 7.22 mmol), 四氫呋喃 (10 ml) 之混合物在冰槽冷卻後, 加入碘化甲烷 (0.5 ml, 8.03 mmol), 在室溫下攪拌 1 小時。反應混合物注入水中, 用鹽酸中和, 以乙酸乙酯萃取之。有機層用水、飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥後, 減壓蒸餾, 所得殘渣用矽膠層析法 (以正己烷: 乙酸乙酯 = 3: 1 $\rightarrow$ 2: 1) 精製, 而得標題化合物之淡黃色油狀物 (143.1 mg, 25.2%)。

(239)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.22 (6H, d, $J = 6.9\text{Hz}$) ,
 3.52 (1H, m) , 3.92 (3H, s) , 3.98 (3H, s) , 7.05
 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 8.13 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$)
 , 8.42 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$) 。

(3) 5-異丁醯基-2-甲氧基苯甲酸

溶解 5-異丁醯基-2-甲氧基苯甲酸甲酯 (143.1mg
 , 0.60mmol) 於甲醇 (5 ml) 中, 加入 2N 氫氧化鈉溶液
 (1 ml) , 加熱迴流 1 小時, 冷卻後, 反應混合物注入
 2N 鹽酸中, 以乙酸乙酯萃取之。有機層用水、飽和食鹽
 水洗淨, 以無水硫酸鈉乾燥後, 減壓蒸餾, 而得標題化合
 物之白色結晶 (134mg, 收率: 定量性) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.22 (6H, d, $J = 6.9\text{Hz}$) ,
 3.59 (1H, m) , 4.15 (3H, s) , 7.16 (1H, d, $J =$
 8.7Hz) , 8.24 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$) , 8.73 (1H, d
 , $J = 2.1\text{Hz}$) 。

(4) 5-異丁醯基-N-[3,5-二(三氟甲基)苯
 基]-2-甲氧基苯甲醯胺

依實施例 16 一樣之操作, 使用 5-異丁醯基-2-甲
 氧基苯甲酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺為原料, 得標
 題化合物。

收率: 61.4%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.23 (6H, d, $J = 6.9\text{Hz}$) ,

(240)

3.64 (1H, m), 4.20 (3H, s), 7.18 (1H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$), 7.65 (1H, s), 8.19 (2H, s), 8.22 (1H, dd, $J = 8.7, 2.1\text{ Hz}$), 8.88 (1H, d, $J = 2.1\text{ Hz}$), 9.98 (1H, s)。

(5) N-〔3, 5-二(三氟甲基)苯基〕-2-羥基-5-異丁醯基苯甲醯胺 (化合物號碼 79)

將 5-異丁醯基-N-〔3, 5-二(三氟甲基)苯基〕-2-甲氧基苯甲醯胺 (143.4 mg, 0.33 mmol), 2, 4, 6-三甲基吡啶 (3 ml), 碘化鋰 (53.1 mg, 0.40 mmol) 之混合物, 加熱迴流 1 小時。冷卻後, 反應混合物注入 2N 鹽酸中, 以乙酸乙酯萃取之。有機層用飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鈉乾燥後, 減壓蒸餾, 所得殘渣用矽膠層析法 (以正己烷: 乙酸乙酯=3: 1) 精製, 由乙酸乙酯/異丙醚結晶處理, 而得標題化合物之白色結晶 (90.3 mg, 65.3%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.12 (6H, d, $J = 6.9\text{ Hz}$), 3.66 (1H, m), 7.12 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 8.07 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4\text{ Hz}$), 8.45 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$), 8.47 (2H, s), 10.93 (1H, s), 11.95 (1H, br s)。

實施例 81: 化合物號碼 81 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作, 使用 4-羥基異酞酸-1-

(241)

甲酯和 3, 5-二(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：91.5%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.85 (3H, s), 7.12 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.86 (1H, s), 8.02 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$), 8.46-8.47 (3H, m), 10.96 (1H, s), 12.03 (1H, br s)。

[4-羥基異酞酸-1-甲酯：參照「Journal of the Chemical Society. (美國), 1956 年, 3099-3107 頁」)。

實施例 82：化合物號碼 80 之化合物的製造

懸濁 N-[3, 5-二(三氟甲基)苯基]-4-羥基異酞胺酸甲酯 (化合物號碼 81; 2.85g, 7mmol) 於甲醇 (14 ml) 和四氫呋喃 (14 ml) 之混合溶劑中，滴加 2N 氫氧化鈉水溶液 (14 ml)，再加熱迴流 2 小時。冷卻後，加入 2N 鹽酸 (20 ml)，濾取析出固體、水洗、乾燥，而得標題化合物之白色結晶 (2.68g, 97.4%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_s) : δ 7.10 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.82 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.01 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$), 8.47 (2H, s), 8.48 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 10.97 (1H, s), 11.98 (1H, br s)。

以下實施例中，引用實施例 82 之方法時，鹼採用氫氧化鈉、碳酸鉀等無機鹼。又，反應溶劑採用水、甲醇、乙醇、四氫呋喃之單一或其混合溶液。

(242)

實施例 83：化合物號碼 82 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 4-羥基異酞酸（182mg，1mmol），3，5-二（三氟甲基）苯胺（687mg，2mmol），三氯化磷（87 μ l；1mmol），甲苯（10 ml）為原料，得標題化合物之白色結晶（151mg，25.0%）。

$^1\text{H-NMR}$ （DMSO- d_6 ）： δ 7.18（1H，d， $J=8.7\text{Hz}$ ），7.82（1H，s），7.86（1H，s），8.11（1H，dd， $J=8.7$ ， 2.4Hz ），8.50（2H，s），8.54（2H，s），8.56（1H，d， $J=2.4\text{Hz}$ ），10.79（1H，s），10.99（1H，s），11.84（1H，br s）。

實施例 84：化合物號碼 83 之化合物的製造

（1）4-苯甲氧基-N-〔3，5-二（三氟甲基）苯基〕異酞胺酸甲酯

將氫化鈉（60%；1.04g，26mmol）用正己烷洗淨後懸濁於N，N-二甲基甲醯胺（100 ml）中，在冰槽中冷卻下，滴加N-〔3，5-二（三氟甲基）苯基〕-4-羥基異酞胺酸甲酯（化合物號碼 81；8.15g，20mmol）之N，N-二甲基甲醯胺（100 ml）溶液。滴加完後，室溫下攪拌1小時後，加入含苯甲基溴（4.45g，26mmol）之N，N-二甲基甲醯胺（10 ml）溶液，在60℃下攪拌3小時。冷卻後，反應混合物注入冰水中，以乙酸乙酯萃取之。有機層用水、飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥後，

(243)

減壓蒸餾，所得殘渣用乙酸乙酯/正己烷再結晶處理，而得標題化合物之白色固體（5.38mg，54.1%）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.87 (3H, s), 5.33 (2H, s), 7.33 – 7.36 (3H, m), 7.46 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.53 – 7.56 (2H, m), 7.82 (1H, s), 8.15 (1H, dd, $J = 8.7, 2.1\text{Hz}$), 8.25 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 8.28 (2H, s), 10.87 (1H, s)。

(2) 4-苯甲氧基-N-[3,5-二(三氟甲基)苯基]異酞胺酸

依實施例 82 一樣之操作，使用 4-苯甲氧基-N-[3,5-二(三氟甲基)苯基]異酞胺酸甲酯為原料，得標題化合物。

收率：79.7%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 5.32 (2H, s), 7.32 – 7.34 (3H, m), 7.43 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.52 – 7.56 (2H, m), 7.81 (1H, s), 8.12 (1H, dd, $J = 8.7, 2.1\text{Hz}$), 8.22 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 8.28 (2H, s), 10.85 (1H, s), 13.81 (1H, br s)。

(3) 4-苯甲氧基-N³-[3,5-二(三氟甲基)苯基]-N',N'-二甲基異酞醯胺

含有 4-苯甲氧基-N-[3,5-二(三氟甲基)苯基]異酞胺酸 (242mg, 0.50mmol)，二甲胺鹽酸鹽 (

(244)

41mg, 0.50mmol), 三乙胺 (51mg, 0.50mmol) 之四氫呋喃 (5 ml) 溶液中, 冰冷下加入 WSC $\cdot$ -HCl (95mg, 0.50mmol), 然後在室溫下攪拌 3 小時。反應混合物注入水中, 用乙酸乙酯萃取之。有機層用稀鹽酸、水、飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鎂乾燥後, 減壓蒸餾, 所得殘渣用矽膠層析法 (以正己烷: 乙酸乙酯=1: 4) 精製, 而得標題化合物之白色固體 (165mg, 64.9%)。

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 2.99 (6H, s) 5.29 (2H, s), 7.32-7.38 (4H, m), 7.52-7.56 (2H, m), 7.64 (1H, dd, J = 8.7, 2.1Hz), 7.73 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.80 (1H, s), 8.28 (2H, s), 10.83 (1H, s)。

以下實施例中, 引用實施例 84 (3) 之方法時, 鹼採用吡啶、三乙胺等有機鹼。又, 反應溶劑採用二氯甲烷、四氫呋喃等之單一或其混合液。

(4) N^3 -[3, 5-二(三氟甲基)苯基]-4-羥基-N', N'-二甲基異酞醯胺 (化合物號碼 83)

含有 4-苯甲氧基- N^3 -[3, 5-二(三氟甲基)苯基]-N', N'-二甲基異酞醯胺 (141mg, 0.28mmol), 5%鈣-鎂 (14mg) 之乙醇 (5 ml), 乙酸乙酯 (5 ml) 混合溶液, 在氫氣中, 室溫下攪拌 1 小時。過濾反應混合物, 減壓蒸餾濾液, 而得標題化合物之白色固體 (106mg, 91.2%)。

(245)

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 2.98 (6H, s), 7.02 (1H, d, $J = -8.7\text{Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J = 8.7, 2.1\text{Hz}$), 7.84 (1H, s), 7.95 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 8.46 (2H, s), 11.10 (1H, br s), 11.63 (1H, br s)。

實施例 85：化合物號碼 84 之化合物的製造

(1) 2-苯甲氧基-N-[3,5-二(三氟甲基)苯基]-5-(六氫吡啶-1-羰基)苯甲醯胺

依實施例 84 (3) 一樣之操作，使用 4-苯甲氧基-N-[3,5-二(三氟甲基)苯基]異酞胺酸 (實施例 84 (2) 之化合物) 和六氫吡啶為原料，得標題化合物。

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 1.53-1.70 (6H, m), 3.44 (2H, br s), 3.70 (2H, br s), 5.26 (2H, s), 7.24 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.26 (1H, s), 7.52-7.58 (5H, m), 7.66 (2H, s), 7.74 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$), 8.37 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 10.27 (1H, s)。

(2) N-[3,5-二(三氟甲基)苯基]-2-羥基-5-5-(六氫吡啶-1-羰基)苯甲醯胺 (化合物號碼 84)

依實施例 84 (4) 一樣之操作，使用 2-苯甲氧基-N-[3,5-二(三氟甲基)苯基]-5-(六氫吡啶-1-羰基)苯甲醯胺為原料，得標題化合物。

收率：96.3%白色固體。

(246)

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 1.51 (4H, br s) ,
 1.60 – 1.65 (2H, m) , 3.47 (4H, br s) , 7.04 (1H, d
 , $J = 8.4\text{Hz}$) , 7.48 (1H, dd, $J = 8.4$, 2.1Hz) , 7.85 (
 1H, s) 7.92 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$) , 8.46 (2H, s) ,
 10.99 (1H, s) , 11.64 (1H, br s) 。

實施例 86：化合物號碼 85 之化合物的製造

(1) 2-苯甲氧基-5-(4-苯甲基六氫吡啶-1-
 羰基)-N-[3,5-二(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺

依實施例 84 (3) 一樣之操作，使用 4-苯甲氧基-
 N-[3,5-二(三氟甲基)苯基]異酞胺酸 (實施例 84
 (2) 之化合物) 和 4-苯甲基六氫吡啶為原料，得標題
 化合物。

收率：76.7%。

^1H -NMR (CD_3OD) : δ 1.18 – 1.38 (2H, m) ,
 1.67 (1H, br s) , 1.74 (1H, br s) , 1.84 – 1.93 (1H,
 m) , 2.60 (2H, d, $J = 7.2\text{Hz}$) , 2.83 (1H, br s) ,
 3.10 (1H, br s) , 3.78 (1H, br s) , 4.59 (1H, br s)
 , 5.34 (2H, s) , 7.15 – 7.18 (3H, m) , 7.24 – 7.28 (
 2H, m) , 7.40 – 7.46 (4H, m) , 7.57 – 7.63 (3H, m)
 , 7.65 (1H, dd, $J = 8.7$, 2.4Hz) , 7.96 (2H, s) ,
 8.05 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$) 。

(2) N-[3,5-二(三氟甲基)苯基]-2-羥基

(247)

— 5 — (4 - 苯 甲 基 六 氫 吡 啶 - 1 - 羰 基) 苯 甲 醯 胺 (化 合 物 號 碼 85)

依 實 施 例 84 (4) 一 樣 之 操 作 , 使 用 2 - 苯 甲 氧 基 - 5 - (4 - 苯 甲 基 六 氫 吡 啶 - 1 - 羰 基) - N - [3 , 5 - 二 (三 氟 甲 基) 苯 基] 苯 甲 醯 胺 為 原 料 , 得 標 題 化 合 物 。

收 率 : 54.3% 白 色 固 體 。

^1H - NMR (DMSO - d_6) : δ 1.08 - 1.22 (2H , m) , 1.59 - 1.62 (2H , m) , 1.77 - 1.80 (1H , m) , 2.50 - 2.55 (2H , m) , 2.87 (2H , br s) , 3.75 (1H , br) , 4.39 (1H , br) , 7.06 (1H , d , $J = 8.4\text{Hz}$) , 7.17 - 7.20 (3H , m) , 7.28 (2H , t , $J = 7.2\text{Hz}$) , 7.49 (1H , dd , $J = 8.4$, 2.1Hz) , 7.84 (1H , s) , 7.93 (1H , d , $J = 2.1\text{Hz}$) , 8.47 (2H , s) , 10.89 (1H , s) , 11.65 (1H , s) 。

實 施 例 87 : 化 合 物 號 碼 86 之 化 合 物 的 製 造

(1) 2 - 甲 氧 基 - 5 - 胺 磺 醯 基 苯 甲 酸

溶 解 2 - 甲 氧 基 - 5 - 胺 磺 醯 基 苯 甲 酸 甲 酯 (4.91g , 20mmol) 於 甲 醇 (30 ml) 中 , 加 入 2N 氫 氧 化 鈉 溶 液 (30 ml , 60mmol) , 在 室 溫 下 攪 拌 1 小 時 。 反 應 混 合 物 注 入 2N 鹽 酸 中 , 濾 取 析 出 固 體 , 得 標 題 化 合 物 之 白 色 固 體 (4.55g , 98.3%) 。

^1H - NMR (DMSO - d_6) : δ 3.89 (3H , s) , 7.30 (^1H , d , $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.32 (2H , s) , 7.92 (1H , dd , J

(248)

= 8.7, 2.7 Hz), 8.09 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 13.03 (1H, br)。

(2) N-〔3, 5-二(三氟甲基)苯基〕-2-甲氧基-5-胺磺醯基苯甲醯胺

依實施例 24 一樣操作，使用 2-甲氧基-5-胺磺醯基苯甲酸和 3, 5-二(三氟甲基)苯胺為原料，得標題化合物。

收率：24.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.97 (3H, s), 7.38 (2H, s), 7.39 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.85 (1H, s), 7.96 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.43 (2H, s), 10.87 (1H, s)。

(3) N-〔3, 5-二(三氟甲基)苯基〕-5-二甲基胺磺醯基-2-甲氧基苯甲醯胺

將含有 N-〔3, 5-二(三氟甲基)苯基〕-2-甲氧基-5-胺磺醯基苯甲酸胺 (442 mg, 1.0 mmol)，碘化甲烷 (710 mg, 5.0 mmol)，碳酸鉀 (415 mg, 3.0 mmol) 之乙腈 (10 ml) 懸濁液，加熱迴流 3 小時。反應混合液冷卻至室溫後注入水中，以乙酸乙酯萃取之。有機層用水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸餾溶劑，所得殘渣由正己烷/乙酸乙酯 (2:1) 之混合溶劑再結晶，而得標題化合物之白色固體 (207 mg, 44.1%)。

(249)

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 2.62 (6H, s) , 3.99 (3H, s) , 7.45 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$) , 7.85 (1H, s) , 7.91 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$) , 7.95 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$) 8.43 (2H, s) , 10.90 (1H, s) 。

(4) N-〔3, 5-二(三氟甲基)苯基〕-5-二甲基胺磺醯基-2-羥基苯甲醯胺 (化合物號碼 86)

依實施例 80 (5) 一樣之操作，使用 N-〔3, 5-二(三氟甲基)苯基〕-5-二甲基胺磺醯基-2-甲氧基苯甲醯胺為原料，得標題化合物。

收率：45.5%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 2.61 (6H, s) , 7.20 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.77 (1H, dd, $J = 8.7, 2.1\text{Hz}$) , 7.86 (1H, s) , 8.14 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$) 8.45 (2H, s) , 11.16 (1H, s) , 12.15 (1H, br) 。

實施例 88：化合物號碼 87 之化合物的製造

(1) N-〔3, 5-二(三氟甲基)苯基〕-2-甲氧基-5-(吡咯-1-磺醯基)苯甲醯胺

將 N-〔3, 5-二(三氟甲基)苯基〕-2-甲氧基-5-胺磺醯基苯甲醯胺 (實施例 87 (2) 之化合物；442mg, 1mmol) , 2, 5-二甲氧基四氫呋喃 (159mg, 1.2mmol) , 乙酸 (5 ml) 之混合物加熱迴流 2 小時。冷卻後，反應混合物注入水中，以乙酸乙酯萃取之。有機層

(250)

用水，飽和碳酸氫鈉水溶液，飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸餾溶劑，所得殘渣用矽膠層析法（以正己烷：乙酸乙酯=3：2）精製，而得標題化合物之白色固體（436.5 mg，88.6%）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.96 (3H, s), 6.36 (2H, d, $J = 2.4, 2.1\text{Hz}$), 7.37 (2H, dd, $J = 2.4, 2.1\text{Hz}$), 7.42 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.85 (1H, s), 8.80 (1H, dd, $J = 9.0, 2.4\text{Hz}$) 8.18 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 8.38 (2H, s), 10.92 (1H, s)。

(2) N-〔3, 5-二(三氟甲基)苯基〕-2-羥基-5-(吡咯-1-磺醯基)苯甲醯胺 (化合物號碼 87)

依實施例 80 (5) 一樣之操作，使用 N-〔3, 5-二(三氟甲基)苯基〕-2-甲氧基-5-(吡咯-1-磺醯基)苯甲醯胺為原料，得標題化合物。

收率：79.4%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.36 (2H, dd, $J = 2.4, 2.1\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.34 (2H, dd, $J = 2.4, 2.1\text{Hz}$), 7.86 (1H, s), 7.99 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7\text{Hz}$), 8.31 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 8.42 (2H, s), 10.98 (1H, s)。

實施例 89：化合物號碼 88 之化合物的製造

依實施例 84 (4) 一樣之操作，使用 N-〔3, 5-二

(251)

(三氟甲基)苯基]-2-羥基-5-硝基苯甲醯胺(化合物號碼 53) 爲原料，標題化合物。

收率：98.0%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 4.79 (2H, br s), 6.76 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 6.76 (1H, s), 7.09 (1H, dd, $J = 2.1, 1.2\text{Hz}$), 7.80 (1H, s), 8.45 (2H, s), 10.30 (1H, br), 10.84 (1H, s)。

實施例 90：化合物號碼 89 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-二甲胺基柳酸和 3, 5-二(三氟甲基)苯胺爲原料，得標題化合物。

收率：28.8%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.85 (6H, s), 6.92 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.01 (1H, dd, $J = 8.7, 3.0\text{Hz}$), 7.22 (1H, d, $J = 3.0\text{Hz}$), 7.84 (1H, s), 8.47 (2H, s), 10.62 (1H, s), 10.83 (1H, s)。

實施例 91：化合物號碼 90 之化合物的製造

氫氣中，冰冷 5-胺基-N-[3, 5-二(三氟甲基)苯基]-2-羥基苯甲醯胺(化合物號碼 88; 364mg, 1mmol)，吡啶(95mg, 1.2mmol)，四氫呋喃(10 ml)之混合物，加入苯甲醯氯(155mg, 1.1mmol)，攪拌 1 小時。反應混合物注入水中，以乙酸乙酯萃取之。有機層

(252)

用水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸餾所得殘渣用矽膠管柱層析法（以正己烷：乙酸乙酯=4：1）精製，得標題化合物之白色固體（121mg，25.7%）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.04 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$) , 7.51 – 7.62 (3H, m) , 7.81 (1H, dd, $J=8.7$, 2.4Hz) , 7.83 (1H, s) , 7.98 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$) , 8.22 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$) , 8.49 (2H, s) , 10.27 (1H, s) , 10.89 (1H, s) , 11.07 (1H, s) 。

實施例 92：化合物號碼 91 之化合物的製造

溶解 5-胺基-N-〔3,5-二(三氟甲基)苯基]-2-羥基苯甲醯胺（化合物號碼 88；100.2mg，0.28mmol）之乙腈（4 ml）中，加入 4-二甲胺基吡啶（3mg），苯基異氰酸酯（30 μl ，0.28mmol），在 60℃ 下攪拌 5 分鐘。濃縮反應混合物，殘渣用矽膠層析法（以正己烷：乙酸乙酯=1：1）精製，而得標題化合物之淡褐色固體（54.8mg，41.2%）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.93 – 6.98 (1H, m) , 6.97 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$) , 7.27 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$) , 7.34 – 7.46 (2H, m) , 7.50 (1H, dd, $J=9.0$, 2.4Hz) , 7.83 (1H, s) , 7.88 (1H, s) , 8.47 (2H, s) , 8.56 (1H, s) , 8.63 (1H, s) , 10.87 (1H, s) , 10.89 (1H, s) 。

(253)

實施例 93：化合物號碼 92 之化合物的製造

依實施例 92 一樣之操作，使用 5-胺基-N-[3,5-二(三氟甲基)苯基]-2-羥基苯甲醯胺（化合物號碼 88）和苯基異氰酸酯為原料，得標題化合物。

收率：66.3%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.00 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$) , 7.13 (1H, tt, $J = 7.5, 1.2\text{Hz}$) , 7.34 (2H, t, $J = 7.8\text{Hz}$) , 7.45 – 7.51 (3H, m) , 7.84 (1H, s) , 7.87 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$) , 8.47 (2H, s) , 9.65 (1H, s) , 9.74 (1H, s) , 10.84 (1H, s) , 11.32 (1H, s) 。

實施例 94：化合物號碼 93 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-[(4-硝基苯基)-二吡基]柳酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺為原料，得標題化合物。

收率：11.3%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.23 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$) , 7.87 (1H, s) , 8.06 (2H, d, $J = 9.0\text{Hz}$) , 8.10 (1H, dd, $J = 9.0, 2.4\text{Hz}$) , 8.44 (2H, d, $J = 9.0\text{Hz}$) , 8.50 (2H, s) , 8.53 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$) , 11.13 (1H, s) 12.14 (1H, br) 。

實施例 95：化合物號碼 94 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-({ [(4-吡啶

(254)

— 2 — 基) 胺 磺 醯 基 } 苯 基 } — 二 吡 基) 柳 酸 和 3, 5 — 二
(三 氟 甲 基) 苯 胺 為 原 料 , 得 標 題 化 合 物 。

收 率 : 7.9%。

^1H — NMR (DMSO — d_6) : δ 6.87 (1H , t , $J = 6.0\text{Hz}$) , 7.22 (1H , d , $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.21 — 7.23 (1H , m) , 7.77 (1H , t , $J = 8.4\text{Hz}$) , 7.87 (1H , s) , 7.95 — 7.98 (3H , m) , 8.03 — 8.07 (4H , m) , 8.47 (1H , d , $J = 2.4\text{Hz}$) , 8.49 (2H , s) , 11.14 (1H , s) , 12.03 (1H , br) 。

實 施 例 96 : 化 合 物 號 碼 96 之 化 合 物 的 製 造

溶 解 N — [3, 5 — 二 (三 氟 甲 基) 苯 基] — 5 — 氯 — 2 — 羥 基 苯 甲 醯 胺 (化 合 物 號 碼 50 ; 1.51g , 3mmol) , 吡 啶 (285mg , 3.6mmol) 於 四 氫 呋 喃 (6 ml) 中 , 冰 冷 下 , 滴 加 乙 醯 氯 (234mg , 3.3mmol) , 在 室 溫 下 攪 拌 1 小 時 。 減 壓 蒸 餾 溶 劑 , 加 入 2N 鹽 酸 於 殘 渣 中 , 以 乙 酸 乙 酯 萃 取 之 。 有 機 層 用 水 、 飽 和 食 鹽 水 洗 淨 , 以 無 水 硫 酸 鎂 乾 燥 , 濃 縮 後 , 殘 渣 由 正 己 烷 / 乙 酸 乙 酯 中 再 結 晶 , 得 標 題 化 合 物 之 白 色 固 體 (1.06g , 83.0%) 。

^1H — NMR (DMSO — d_6) : δ 2.22 (3H , s) , 7.35 (1H , d , $J = 9.0\text{Hz}$) , 7.71 (1H , dd , $J = 8.7 , 2.7\text{Hz}$) , 7.85 (1H , s) , 7.88 (1H , d , $J = 2.7\text{Hz}$) , 8.37 (2H , s) , 11.05 (1H , br s) 。

以 下 實 施 例 中 , 引 用 實 施 例 96 之 方 法 時 , 鹼 採 用 吡

(255)

啖、三乙胺等有機鹼。又，反應溶劑採用二氯甲烷、四氫呋喃、苯等。

實施例 97：化合物號碼 97 之化合物的製造

(1) 4-乙醯胺基-5-氯-2-甲氧基苯甲酸

依實施例 82 一樣之操作，使用 4-乙醯胺基-5-氯-2-甲氧基苯甲酸甲酯做為原料，得標題化合物。

收率：88.0%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.16 (3H, s), 3.78 (3H, s), 7.72 (1H, s), 7.77 (1H, s), 9.57 (1H, s), 12.74 (1H, s)。

(2) 4-乙醯胺基-N-[3,5-二(三氟甲基)苯基]-5-氯-2-甲氧基苯甲醯胺

依實施例 24 一樣之操作，使用 4-乙醯胺基-5-氯-2-甲氧基苯甲酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺為原料，得標題化合物。

收率：23.8%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.17 (3H, s), 3.89 (3H, s), 7.77-7.82 (3H, m), 8.45-8.49 (2H, m), 9.66 (1H, s), 10.68 (1H, s)。

(3) 4-乙醯胺基-N-[3,5-二(三氟甲基)苯基]-5-氯-2-羥基苯甲醯胺 (化合物號碼 97)

(256)

依實施例 80 (5) 一樣之操作，使用 4-乙醯胺基-N-[3,5-二(三氟甲基)苯基]-5-氯-2-甲氧基苯甲醯胺為原料，得標題化合物。

收率：72.8%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 2.17 (3H, s), 7.75 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.44 (2H, s), 9.45 (1H, s), 11.16 (1H, br s), 11.63 (1H, br s)。

實施例 98：化合物號碼 98 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 4-氯柳酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：55.8%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.05–7.08 (2H, m), 7.84–7.87 (2H, m), 8.45 (2H, s), 10.84 (1H, s), 11.64 (1H, br s)。

實施例 99：化合物號碼 99 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3,5-二(三氟甲基)-2-溴苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：14.5%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.11 (1H, d, $J = 9.0\text{ Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7\text{ Hz}$), 7.91 (1H, d, $J = 1.8\text{ Hz}$), 7.98 (1H, d, $J = 2.7\text{ Hz}$), 9.03 (1H, d, $J =$

(257)

18 Hz) , 11.26 (1H , br s) 。

實施例 100：化合物號碼 100 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2,5-二(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：3.6%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.03 (1H , d , $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.43 – 7.48 (2H , m) , 6.61 (1H , d , $J = 8.1\text{Hz}$) , 7.85 (1H , d , $J = 8.4\text{Hz}$) , 8.36 (1H , br s) , 8.60 (1H , s) , 11.31 (1H , s) 。

實施例 101：化合物號碼 101 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-溴柳酸和 2,5-二(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：24.0%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.03 (1H , d , $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.65 (1H , dd , $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$) , 7.76 (1H , d , $J = 8.4\text{Hz}$) , 8.03 (1H , d , $J = 8.1\text{Hz}$) , 8.11 (1H , d , $J = 2.7\text{Hz}$) , 8.74 (1H , s) , 11.02 (1H , s) , 12.34 (1H , s) 。

實施例 102：化合物號碼 102 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-甲基柳酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

(258)

收率：1.5%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.36 (3H, s), 6.97 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.23 (1H, s), 7.32 (1H, dd, $J=8.4$, 1.5Hz), 7.57 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.46 (1H, s), 8.69 (1H, s), 11.19 (1H, s)。

實施例 103：化合物號碼 103 之化合物的製造

依實施例 96 一樣之操作，使用 N-〔2, 5-二(三氟甲基)苯基〕-5-氯-2-羥基苯甲醯胺(化合物號碼 100) 和乙醯氯做為原料，得標題化合物。

收率：6.6%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.35 (3H, s), 7.17 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.54 (1H, dd, $J=8.7$, 2.4Hz), 7.55 (15H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.60 (1H, s), 8.73 (1H, s)。

實施例 104：化合物號碼 104 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：58.0%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.07 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.42 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J=8.7$,

(259)

2.7 Hz) , 7.74 (1H , t , J = 8.1 Hz) , 7.77 (1H , t , J = 8.1 Hz) , 7.99 (1H , d , J = 2.7 Hz) , 8.18 (1H , d , J = 8.1 Hz) , 10.76 (1H , s) , 12.22 (1H , s) 。

實施例 105：化合物號碼 105 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-氯-二(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：21.5%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : δ 7.07 (1H , d , J = 8.7 Hz) , 7.52 (1H , dd , J = 8.7 , 2.7 Hz) , 7.80 - 7.85 (2H , m) , 7.97 (1H , d , J = 2.7 Hz) , 8.26 (1H , d , J = 8.4 Hz) , 10.80 (1H , s) , 12.26 (1H , s) 。

實施例 106：化合物號碼 106 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-溴柳酸和 3-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：50.3%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : δ 6.98 (1H , d , J = 8.7 Hz) , 7.48 - 7.52 (1H , m) , 7.59 (1H , dd , J = 8.7 , 2.7 Hz) , 7.62 (1H , t , J = 8.1 Hz) , 7.92 - 7.96 (1H , m) , 8.02 (1H , d , J = 2.4 Hz) , 8.20 (1H , s) , 10.64 (1H , s) , 11.60 (1H , s) 。

實施例 107：化合物號碼 107 之化合物的製造

(260)

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-氟-3-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：71.7%白色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.07 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 7.46 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$) , 7.52 (1H, dd, $J=9.0$, 2.7Hz) , 7.58 (1H, t, $J=7.2\text{Hz}$) , 7.96 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$) , 8.49 (1H, t, $J=7.2\text{Hz}$) , 10.82 (1H, s) , 12.13 (1H, br s) 。

實施例 108：化合物號碼 108 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-氟-3-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：72.1%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.03 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 7.48 (1H, dd, $J=8.7$, 2.7Hz) , 7.56 (1H, d, $J=9.9\text{Hz}$) , 7.90 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$) , 7.99-8.03 (1H, m) , 8.21 (1H, dd, $J=6.6$, 2.4Hz) , 10.63 (1H, s) , 11.58 (1H, s) 。

實施例 109：化合物號碼 109 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-溴柳酸和 4-氯-3-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：37.4%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.98 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$

(261)

) , 7.59 (1H , dd , J = 8.7 , 2.4Hz) , 7.73 (1H , d , J = 8.7Hz) , 7.98 (1H , d , J = 2.4Hz) , 8.00 (1H , dd , J = 8.7 , 2.4Hz) , 8.31 (1H , d , J = 2.4Hz) , 10.68 (1H , s) , 11.52 (1H , br s) 。

實施例 110：化合物號碼 110 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3-氟-5-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：62.0%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : δ 7.04 (1H , d , J = 8.7Hz) , 7.42 (1H , d , J = 8.4Hz) , 7.48 (1H , dd , J = 9.0 , 3.0Hz) , 7.85 (1H , d , J = 2.4Hz) , 7.94 (1H , dd , J = 11.4 , 2.1Hz) , 7.99 (1H , s) , 10.73 (1H , s) , 11.46 (1H , s) 。

實施例 111：化合物號碼 111 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-溴柳酸和 3-溴-5-二(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：73.3%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : δ 6.99 (1H , d , J = 9.0Hz) , 7.60 (1H , dd , J = 9.0 , 2.4Hz) , 7.72 (1H , s) , 7.97 (1H , d , J = 2.7Hz) , 8.16 (1H , s) , 8.28 (1H , s) , 10.69 (1H , s) , 11.45 (1H , s) 。

(262)

實施例 112：化合物號碼 112 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-氯-5-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：77.9%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.07 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 7.52 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{Hz}$) , 7.58–7.61 (2H, m) , 7.95 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$) , 8.71 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$) , 10.90 (1H, s) , 12.23 (1H, s) 。

實施例 113：化合物號碼 113 之化合物的製造。

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-氯-5-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：49.1%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.09 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 7.53 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{Hz}$) , 7.55 (1H, dd, $J=8.4, 2.7\text{Hz}$) , 7.83 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$) , 7.98 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$) , 8.88 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$) , 11.14 (1H, s) , 12.39 (1H, s) 。

實施例 114：化合物號碼 114 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-溴柳酸和 2-氯-5-二(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：34.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.04 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$

(263)

) , 7.56 (1H , ddd , $J = 8.1, 2.4, 1.2\text{ Hz}$) , 7.64 (1H , dd , $J = 8.7, 2.7\text{ Hz}$) , 7.83 (1H , dd , $J = 8.1, 1.2\text{ Hz}$) , 8.11 (1H , d , $J = 2.7\text{ Hz}$) , 8.87 (1H , d , $J = 2.4\text{ Hz}$) , 11.12 (1H , s) , 12.42 (1H , s) 。

實施例 115：化合物號碼 115 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-硝基-3-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：44.8%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.04 (1H , d , $J = 9.0\text{ Hz}$) , 7.49 (1H , dd , $J = 9.0, 2.7\text{ Hz}$) , 7.81 (1H , d , $J = 2.7\text{ Hz}$) , 8.23 - 8.24 (2H , m) , 8.43 (1H , d , $J = 1.2\text{ Hz}$) , 11.02 (1H , s) , 11.30 (1H , br) 。

實施例 116：化合物號碼 116 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-硝基-5-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：8.1%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.08 (1H , d , $J = 9.0\text{ Hz}$) , 7.53 (1H , dd , $J = 8.7, 2.7\text{ Hz}$) , 7.73 (1H , dd , $J = 8.4, 1.8\text{ Hz}$) , 7.95 (1H , d , $J = 3.0\text{ Hz}$) , 8.36 (1H , d , $J = 8.7\text{ Hz}$) , 9.01 (1H , d , $J = 1.8\text{ Hz}$) , 12.04 (1H , s) , 12.20 (1H , s) 。

(264)

實施例 117：化合物號碼 117 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-溴柳酸和 4-氰基-（三氟甲基）苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：49.7%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.99 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.60 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$) , 7.92 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$) , 8.16 (2H, s) , 8.42 (1H, s) , 10.93 (1H, 11.36 (1H, s) 。

實施例 118：化合物號碼 1 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-甲基-3-（三氟甲基）苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：14.5%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.36 (3H, d, $J = 1.2\text{Hz}$) , 7.05 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.46 (1H, t, $J = 8.1\text{Hz}$) , 7.50 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$) , 7.60 (1H, d, $J = 7.2\text{Hz}$) , 7.99 (1H, d, $J = 7.2\text{Hz}$) , 8.00 (1H, d, $J = 24\text{Hz}$) , 10.43 (1H, s) , 12.08 (1H, s) 。

實施例 119：化合物號碼 119 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-甲基-3-（三氟甲基）苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：80.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.01 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$

(265)

) , 7.44 (1H , d , $J = 8.4\text{Hz}$) , 7.47 (1H , dd , $J = 9.0$, 2.7Hz) , 7.84 (1H , dd , $J = 8.4$, 2.1Hz) , 7.92 (1H , d , $J = 2.7\text{Hz}$) , 8.13 (1H , d , $J = 2.1\text{Hz}$) , 10.65 (1H , s) , 11.68 (1H , br) 。

實施例 120：化合物號碼 120 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-甲基-5-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：73.3%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.39 (3H , s) , 7.07 (1H , d , 3.0Hz) , 7.44-7.54 (3H , m) , 7.99 (1H , d , $J = 3.0\text{Hz}$) , 8.43 (1H , s) , 10.52 (1H , s) , 12.17 (1H , br s) 。

實施例 121：化合物號碼 121 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：79.1%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.89 (3H , s) , 7.02 (1H , d , $J = 9.0\text{Hz}$) , 7.30 (1H , d , $J = 9.0\text{Hz}$) , 7.48 (1H , dd , $J = 9.0$, 3.0Hz) , 7.92 (1H , dd , $J = 9.0$, 2.4Hz) , 7.96 (1H , d , $J = 2.7\text{Hz}$) , 8.04 (1H , d , $J = 2.4\text{Hz}$) , 10.47 (1H , s) , 11.78 (1H , s) 。

(266)

實施例 122：化合物號碼 122 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-溴柳酸和 3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：58.8%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.85 (3H, s), 6.98 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.03 (1H, s), 7.57–7.61 (2H, m), 7.77 (1H, s), 8.00 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 10.57 (1H, s), 11.56 (1H, s)。

實施例 123：化合物號碼 123 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-溴柳酸和 2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：71.3%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.99 (3H, s), 7.03 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.30 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.47–7.51 (1H, m), 7.61 (1H, dd, $J = 9.0, 2.4\text{Hz}$), 8.10 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 8.82 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 11.03 (1H, s), 12.19 (1H, s)。

實施例 124：化合物號碼 124 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：83.4%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 4.00 (3H, s), 7.08 (

(267)

1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$) , 7.30 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.47 – 7.52 (2H, m) , 7.97 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$) , 8.83 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$) , 11.05 (1H, s) , 12.17 (1H, s) 。

實施例 125：化合物號碼 125 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-甲基硫基-5-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：79.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.57 (3H, s) , 7.07 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.52 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$) , 7.55 (1H, dd, $J = 8.4, 1.5\text{Hz}$) , 7.63 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$) , 8.00 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$) , 8.48 (1H, d, $J = -1.5\text{Hz}$) , 10.79 (1H, s) , 12.26 (1H, s) 。

實施例 126：化合物號碼 126 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-溴柳酸和 2-(1-吡咯啶基)-5-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：44.5%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.86 – 1.91 (4H, m) , 3.20 – 3.26 (4H, m) , 6.99 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.07 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.43 (1H, dd, $J = 8.7, 2.1\text{Hz}$) , 7.62 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$) , 7.94 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$) , 8.17 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$) , 10.54 (1H, s) ,

(268)

12.21 (1H, s)。

實施例 127：化合物號碼 127 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-嗎福啉基-5-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：65.9%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.90 (4H, dd, $J=4.5$, 4.2Hz), 3.84 (4H, dd, $J=4.8$, 4.2Hz), 7.09 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.48 (2H, s), 7.61 (1H, dd, $J=8.4$, 2.7Hz), 8.13 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.90 (1H, s), 11.21 (1H, s), 12.04 (1H, s)。

實施例 128：化合物號碼 128 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：75.0%白色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.04 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J=8.7$, 2.7Hz), 7.74 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.90 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 7.95 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 10.65 (1H, s), 11.59 (1H, s)。

實施例 129：化合物號碼 129 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-溴柳酸和 2-氯-4-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

(269)

收率：34.9%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.04 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.64 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$) , 7.79 (1H, dd, $J = 9.0, 2.1\text{Hz}$) , 7.99 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$) , 8.11 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$) , 8.73 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$) , 11.15 (1H, s) , 12.42 (1H, s) 。

實施例 130：化合物號碼 130 之化合物的製造。

依實施例 96 一樣之操作，使用 5-氯-N-[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]-2-羥基苯甲醯胺（化合物號碼 113）和乙醯氯做為原料，得標題化合物。

收率：34.0%。

^1H -NMR (CDCl₃) : δ 2.39 (3H, s) , 7.16 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.37 (1H, ddd, $J = 8.7, 2.4, 0.6\text{Hz}$) , 7.51-7.56 (2H, m) , 7.97 (1H, d, $J = 3.0\text{Hz}$) , 8.85 (1H, s) , 8.94 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$) 。

實施例 131：化合物號碼 131 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-硝基柳酸和 2-氯-5-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：31.1%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 6.98 (1H, d, $J = 9.3\text{Hz}$) , 7.52 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$) , 7.81 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$) , 8.21 (1H, dd, $J = 9.0, 3.3\text{Hz}$) , 8.82 (1H, d

(270)

， 3.0 Hz) ， 8.93 (1H ， d ， J = 2.4 Hz) ， 12.18 (1H ， s)
。

實施例 132：化合物號碼 132 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-甲基柳酸和 2-氯-5-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：15.8%。

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 2.36 (3H ， s) ， 6.95 (1H ， d ， J = 8.1 Hz) ， 7.26 - 7.31 (2H ， m) ， 7.37 (1H ， dd ， J = 8.4 ， 1.8 Hz) ， 7.56 (1H ， d ， J = 8.4 Hz) ， 8.65 (1H ， br s) ， 8.80 (1H ， d ， J = 1.8 Hz) ， 11.33 (1H ， br s) 。

實施例 133：化合物號碼 133 之化合物的製造。

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-甲氧基柳酸和 2-氯-5-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：56.4%。

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 3.77 (3H ， s) ， 6.91 (1H ， d ， J = 9.0 Hz) ， 7.07 (1H ， dd ， J = 8.7 ， 3.0 Hz) ， 7.20 (1H ， t ， J = 1.8 Hz) ， 7.52 - 7.54 (3H ， m) ， 10.33 (1H ， s) ， 11.44 (1H ， s) 。

實施例 134：化合物號碼 134 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-甲基柳酸和 4-氯-3-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

(271)

收率：70.4%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 2.29 (3H, s), 6.91 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.27 (1H, ddd, $J = 8.3, 2.2, 0.6\text{Hz}$), 7.71 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 7.72 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 8.02 (1H, dd, $J = 8.5, 2.5\text{Hz}$), 8.33 (1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$), 10.64 (1H, s), 11.25 (1H, s)。

實施例 135：化合物號碼 135 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-甲基柳酸和 4-甲基-3-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：63.7%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 2.29 (3H, s), 2.42 (3H, s), 6.89 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.26 (1H, ddd, $J = 8.4, 2.1, 0.6\text{Hz}$), 7.44 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.75 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.86 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 8.13 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 10.50 (1H, s), 11.42 (1H, s)。

實施例 136：化合物號碼 136 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-甲基柳酸和 2-甲基-5-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：14.2%白色固體。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 2.29 (3H, s), 2.38 (3H, s), 6.94 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.27 (1H, ddd,

(272)

$J=8.4$, 2.4 , 0.6Hz) , 7.44 (1H , dd , $J=8.1$, 1.5Hz) , 7.52 (1H , d , $J=7.8\text{Hz}$) , 7.84 (1H , d , $J=2.4\text{Hz}$) , 8.46 (1H , d , $J=1.5\text{Hz}$) , 10.55 (1H , s) , 11.72 (1H , s) 。

實施例 137：化合物號碼 137 之化合物的製造。

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-甲基柳酸和 4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：65.1%微黃色固體。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.35 (3H , s) , 3.89 (3H , s) , 6.88 (1H , d , $J=8.4\text{Hz}$) , 7.26 (1H , dd , $J=8.1$, 1.8Hz) , 7.30 (1H , d , $J=8.4\text{Hz}$) , 7.77 (1H , d , $J=2.1\text{Hz}$) , 7.92 (1H , dd , $J=9.0$, 2.7Hz) , 8.04 (1H , d , $J=2.7\text{Hz}$) , 10.42 (1H , s) , 11.54 (1H , s) 。

實施例 138：化合物號碼 138 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-甲基柳酸和 2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：77.9%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.35 (3H , s) , 4.02 (3H , s) , 6.93 (1H , d , $J=9.0\text{Hz}$) , 6.98 (1H , d , $J=8.4\text{Hz}$) , $7.25-7.28$ (2H , m) , 7.36 (1H , ddd , $J=8.4$, 2.1 , 0.9Hz) , 8.65 (1H , br s) , 8.73 (1H , d , $J=2.1\text{Hz}$)

(273)

, 11.69 (1H, s)。

實施例 139：化合物號碼 139 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-溴柳酸和苯胺做為原料，得標題化合物。

熔點：229–230°C。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 6.96 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$) , 7.12–7.18 (1H, m) , 7.35–7.41 (2H, m) , 7.58 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$) , 7.67–7.71 (2H, m) , 8.08 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$) , 10.43 (1H, s) , 11.87 (1H, s)。

實施例 140：化合物號碼 140 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-溴柳酸和 3-氯苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：63.1%。

熔點：231–232°C。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 6.97 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.19–7.22 (1H, m) , 7.38–7.43 (1H, m) , 7.57–7.63 (2H, m) , 7.91–7.92 (1H, m) , 8.01 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$) , 10.49 (1H, s) , 11.64 (1H, s)。

實施例 141：化合物號碼 141 之化合物的製造

此化合物係市販之化合物。

(274)

販賣廠商：東京化成公司

型錄條碼：BO897

實施例 142：化合物號碼 142 之化合物的製造

依實施例 16 一樣，使用 5-氯柳酸和 2,5-二氯苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：10.8%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.08 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$) , 7.24 – 7.28 (1H, m) , 7.50 – 7.54 (1H, m) , 7.61 (1H, dd, $J = 9.0, 3.0\text{Hz}$) , 7.97 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$) , 8.58 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$) , 11.02 (1H, s) , 12.35 (1H, br s) 。

實施例 143：化合物號碼 143 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-溴柳酸和 3,4-二氯苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：58.2%。

熔點：：249 – 251°C 。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.97 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.57 – 7.70 (3H, m) , 7.98 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$) , 8.10 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$) , 10.54 (1H, s) , 11.55 (1H, s) 。

實施例 144：化合物號碼 144 之化合物的製造

(275)

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-溴柳酸和 3,5-二氯苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：36.3%。

熔點：259–261℃。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.96–7.04 (2H, m), 7.45–7.54 (2H, m), 7.58 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$), 7.94 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 10.60 (1H, s), 11.48 (1H, s)。

實施例 145：化合物號碼 172 之化合物的製造

依實施例 2 (1) 一樣之操作，使用 O-乙醯基柳醯氨和 3,5-二氯苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：73.5%。

熔點：167–168℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 2.35 (3H, s), 7.14–7.18 (2H, m), 7.35–7.40 (1H, m), 7.52–7.57 (3H, m), 7.81 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 8.05 (1H, br s)。

實施例 146：化合物號碼 145 之化合物的製造

依實施例 2 (2) 一樣之操作，使用 2-乙醯氧基-N-(3,5-二氯苯基)苯甲醯胺 (化合物號碼 172) 做為原料，得標題化合物。

收率：60.3%。

(276)

. 熔點：218 – 219℃。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 6.95 – 7.02 (2H, m), 7.35 – 7.36 (1H, m), 7.42 – 7.47 (1H, m), 7.83 – 7.87 (3H, m), 10.54 (1H, s), 11.35 (1H, s)。

實施例 147：化合物號碼 146 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氟柳酸和 3, 5-二氯苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：33.3%。

熔點：258 – 260℃。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.00 – 7.05 (1H, m), 7.28 – 7.37 (2H, m), 7.63 (1H, dd, $J = 9.3, 3.3\text{Hz}$), 7.84 (2H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 10.56 (1H, s), 11.23 (1H, s)。

實施例 148：化合物號碼 147 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3, 5-二氯苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：41.2%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.03 (1H, d, 9.0Hz), 7.36 – 7.37 (1H, m), 7.48 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$), 7.83 – 7.84 (3H, m), 10.56 (1H, s), 11.44 (1H, s)。

(277)

實施例 149：化合物號碼 148 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-溴柳酸和 3,5-二氯苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：61.6%。

熔點：243 – 244℃。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.98 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.36 – 7.37 (1H, m) , 7.59 (1H, dd, $J = 9.0$, 2.4Hz) , 7.83 (2H, d, $J = 1.8\text{Hz}$) , 7.95 (1H, $J = 2.4\text{Hz}$) , 10.56 (1H, s) , 11.46 (1H, s) 。

實施例 150：化合物號碼 149 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-碘柳酸和 3,5-二氯苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：65.4%。

熔點：244 – 245℃。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.84 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$) , 7.35 – 7.37 (1H, m) , 7.72 (1H, dd, $J = 9.0$, 2.1Hz) , 7.83 (2H, d, $J = 1.8\text{Hz}$) , 8.09 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$) , 10.55 (1H, s) , 11.45 (1H, s) 。

實施例 151：化合物號碼 150 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 3,5-二溴柳酸和 3,5-二氯苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：44.2%。

(278)

熔點：181－182℃。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.42－7.43 (1H, m),
7.80 (2H, d, J = 1.8Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.1Hz),
8.17 (1H, d, J = 2.1Hz), 10.82 (1H, s)。

實施例 152：化合物號碼 151 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 4-氯柳酸和 3, 5-二氯苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：57.2%。

熔點：255－256℃。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.03－7.06 (2H, m),
7.34－7.36 (1H, m), 7.82－7.85 (3H, m), 10.51 (1H, s), 11.70 (1H, br s)。

實施例 153：化合物號碼 152 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-硝基柳酸和 3, 5-二氯苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：83.1%。

熔點：232－233℃。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.16 (1H, d, J = 9.6Hz),
7.37－7.39 (1H, m), 7.84 (1H, d, J = 2.1Hz),
8.29 (1H, dd, J = 9.0, 3.0Hz), 8.65 (1H, d, J = 3.0Hz), 10.83 (1H, s)。

(279)

實施例 154：化合物號碼 153 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-甲基柳酸和 3,5-二氯苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：71.0%。

熔點：216–217°C。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.28 (3H, s), 6.90 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.26 (1H, dd, $J=8.7, 1.8\text{Hz}$), 7.34–7.36 (1H, m), 7.67 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.85 (2H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 10.52 (1H, s), 11.15 (1H, s)。

實施例 155：化合物號碼 154 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-甲氧基柳酸和 3,5-二氯苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：29.8%。

熔點：230–232°C。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.76 (3H, s), 6.95 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.08 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{Hz}$), 7.35–7.36 (1H, m), 7.40 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.85 (2H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 10.55 (1H, s), 10.95 (1H, s)。

實施例 156：化合物號碼 155 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-溴柳酸和 3,4,5-

(280)

— 三 氯 苯 胺 做 為 原 料 ， 得 標 題 化 合 物 。

收 率 ： 78.6%。

熔 點 ： 297 – 299°C 。

^1H – NMR (DMSO – d_6) : δ 6.98 (1H , d , $J = 9.0\text{Hz}$) , 7.58 (1H , dd , $J = 8.4 , 2.4\text{Hz}$) , 7.95 (1H , d , $J = 2.4\text{Hz}$) , 8.03 (1H , s) , 10.58 (1H , s) , 11.49 (1H , s) 。

實 施 例 157 : 化 合 物 號 碼 156 之 化 合 物 的 製 造

依 實 施 例 16 一 樣 之 操 作 ， 使 用 5 – 溴 柳 酸 和 3 , 5 – 二 氯 – 4 – 羥 基 苯 胺 做 為 原 料 ， 得 標 題 化 合 物 。

收 率 ： 22.5%。

^1H – NMR (DMSO – d_6) : δ 6.96 (1H , d , $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.58 (1H , dd , $J = 8.7 , 2.4\text{Hz}$) , 7.76 (2H , s) , 8.01 (1H , d , $J = 2.4\text{Hz}$) , 10.03 (1H , s) , 10.36 (1H , s) , 11.67 (1H , br s) 。

實 施 例 158 : 化 合 物 號 碼 157 之 化 合 物 的 製 造

依 實 施 例 16 一 樣 之 操 作 ， 使 用 5 – 氯 柳 酸 和 2 , 3 , 4 , 5 , 6 – 五 氟 苯 胺 做 為 原 料 ， 得 標 題 化 合 物 。

收 率 ： 58.6%。

^1H – NMR (DMSO – d_6) : δ 7.07 (1H , d , $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.53 (1H , dd , $J = 8.7 , 2.7\text{Hz}$) , 7.91 (1H , d , $J = 2.7\text{Hz}$) , 10.38 (1H , br s) , 11.74 (1H , br s) 。

(281)

實施例 159：化合物號碼 158 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-溴柳酸和 3,5-二硝基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：32.2%。

熔點：258–260°C。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.98–7.02 (1H, m), 7.59–7.63 (1H, m), 7.96–7.97 (1H, m), 8.56–8.58 (1H, m), 9.03–9.05 (2H, m), 11.04 (1H, s), 11.39 (1H, br s)。

實施例 160：化合物號碼 159 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2,5-二〔(1,1-二甲基)乙基〕苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：75.7%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.27 (9H, s), 1.33 (9H, s), 7.04 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.26 (1H, dd, $J=8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.35–7.35 (2H, m), 7.49 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{Hz}$), 8.07 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 10.22 (1H, s), 12.38 (1H, br s)。

實施例 161：化合物號碼 160 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 5-〔(

(282)

1, 1-二甲基)乙基]-2-甲氧基苯胺做爲原料，得標題化合物。

收率：89.5%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.28 (9H, s), 3.33 (3H, s), 7.01 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.11 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 8.49 (1H, d, 2.4Hz), 10.78 (1H, s), 12.03 (1H, s)。

實施例 162：化合物號碼 161 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-溴柳酸和 3, 5-二甲基苯胺做爲原料，得標題化合物。

收率：58.1%。

熔點：188-190°C。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.28 (6H, s), 6.80 (1H, s), 6.96 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.33 (2H, s), 7.58 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 10.29 (1H, s), 11.93 (1H, br s)。

實施例 163：化合物號碼 162 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3, 5-二[(1, 1-二甲基)乙基]苯胺做爲原料，得標題化合物。

收率：34.1%。

(283)

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 1.26 (18H , s) , 6.99 (1H , d , $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.29 (1H , t , $J = 1.8\text{Hz}$) , 7.39 (1 , dd , $J = 9.0$, 2.4Hz) , 7.41 (2H , d , $J = -1.5\text{Hz}$) , 7.51 (1H , d , $J = 2.1\text{Hz}$) , 7.81 (1H , br s) , 12.01 (1H , s) 。

實施例 164：化合物號碼 163 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-溴柳酸和 3, 5-二〔 (1, 1-二甲基) 乙基 〕 苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：45.2%。

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.30 (18H , s) , 6.95 (1H , d , $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.20 (1H , t , $J = 1.5\text{Hz}$) , 7.56 (2H , d , $J = 1.5\text{Hz}$) , 7.58 (1H , dd , $J = 8.7$, 2.4Hz) , 8.12 (1H , d , $J = 2.7\text{Hz}$) , 10.39 (1H , s) , 11.98 (1H , s) 。

實施例 165：化合物號碼 164 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-胺基-3, 5, 5, 8, 8-五甲基-5, 6, 7, 8-四氫萘做為原料，得標題化合物。

收率：77.5%。

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.23 (6H , s) , 1.24 (6H , s) , 1.64 (4H , s) , 2.19 (3H , s) , 7.13 (1H , d

(284)

, $J = 9.0 \text{ Hz}$) , 7.20 (1H , s) , 7.49 (1H , dd , $J = 8.7$
 , 2.7 Hz) , 7.67 (1H , s) , 8.04 (1H , d , $J = 2.7 \text{ Hz}$)
 , 10.23 (1H , s) , 12.26 (1H , s) 。

實施例 166：化合物號碼 165 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3-胺基聯苯做為原料，得標題化合物。

收率：75.6%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : δ 7.04 (1H , d , $J = 8.7 \text{ Hz}$
) , 7.35 - 7.44 (1H , m) , 7.45 - 7.54 (5H , m) , 7.65
 - 7.68 (2H , m) , 7.72 (1H , dt , $J = 7.2$, 2.1 Hz) , 7.99
 (1H , d , $J = 3.0 \text{ Hz}$) , 8.03 (1H , m) , 10.50 (1H , s)
 , 11.83 (1H , br s) 。

實施例 167：化合物號碼 166 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3-胺基-4-甲氧基聯苯做為原料，得標題化合物。

收率：37.0%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : δ 3.95 (3H , s) , 7.08 (1H , d , $J = 8.7 \text{ Hz}$) , 7.20 (1H , d , $J = 8.4 \text{ Hz}$) , 7.34 (1H , t , $J = 7.2 \text{ Hz}$) , 7.40 - 7.50 (4H , m) , 7.62 (1H , d , $J = 8.7 \text{ Hz}$) , 8.00 (1H , d , $J = 3.0 \text{ Hz}$) , 8.77 (1H , d , $- 2.1 \text{ Hz}$) , 10.92 (1H , s) , 12.09 (1H , s) 。

(285)

實施例 168：化合物號碼 167 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-溴柳酸和 2,5-二甲氧基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：39.7%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.72 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.66 (1H, ddd, $J = 9.0, 3.0, 0.6\text{Hz}$), 6.99 – 7.03 (2H, m), 7.58 (1H, ddd, $J = 9.0, 2.7, 0.6\text{Hz}$), 8.10 (1H, dd, $J = 2.4, 0.6\text{Hz}$), 8.12 (1H, d, $J = 3.0\text{Hz}$), 10.87 (1H, s), 12.08 (1H, s)。

實施例 169：化合物號碼 168 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-溴柳酸和 3,5-二甲氧基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：40.3%。

熔點：207 – 209°C。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.75 (6H, s), 6.30 – 6.32 (1H, m), 6.94 – 6.97 (3H, m), 7.57 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$), 8.04 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 10.32 (1H,), 11.78 (1H, s)。

實施例 170：化合物號碼 169 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3-乙醯基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：80.0%。

(286)

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 2.60 (3H, s), 7.03 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J = 9.0, 3.0\text{Hz}$), 7.54 (1H, t, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.76 (1H, dq, $J = 7.8, 0.9\text{Hz}$), 7.96 – 8.00 (2H, m), 8.30 (1H, t, $J = 1.8\text{Hz}$), 10.56 (1H, s), 11.75 (1H, s)。

實施例 171：化合物號碼 170 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-溴柳酸和 5-胺基異酞酸二甲酯做為原料，得標題化合物。

收率：74.1%。

熔點：254 – 256°C。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 3.92 (6H, s), 6.97 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.60 (1H, dd, $J = 9.0, 2.4\text{Hz}$), 8.06 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 8.24 – 8.25 (1H, m), 8.62 (2H, m), 10.71 (1H, s), 11.57 (1H, s)。

實施例 172：化合物號碼 171 之化合物的製造

此化合物係市販之化合物。

販賣廠商：Maybridge 公司

型錄條碼：RDR 01434

實施例 173：化合物號碼 173 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-甲基柳酸和 2,5-二〔(1,1-二甲基)乙基〕苯胺做為原料，得標題化

(287)

合物。

收率：61.1%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 1.27 (9H, s), 1.33 (9H, s), 2.28 (3H, s), 6.89 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.24 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.27 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.32 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.37 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.88 (1H, d, $J = 1.5\text{Hz}$), 10.15 (1H, s), 11.98 (1H, br s)。

實施例 174：化合物號碼 174 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 N- { 3, 5-二 [(1, 1-二甲基) 乙基] 苯基 } -5-氯-2-羥基苯甲醯胺 (化合物號碼 162) 和乙醯氯做為原料，得標題化合物。

收率：66.1%。

^1H -NMR (CDCl₃) : δ 1.34 (18H, s), 2.36 (3H, s), 7.12 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.25 (1H, d, $J = 1.5\text{Hz}$), 7.44 (2H, d, $J = 1.2\text{Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$), 7.87 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.98 (1H, s)。

實施例 175：化合物號碼 175 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-硝基柳酸和 3, 5-二 [(1, 1-二甲基) 乙基] 苯胺做為原料，得標題化合物。

(288)

收率：46.7%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.37 (18H, s), 7.13 (1H, d, $J = 9.3\text{Hz}$), 7.32 (1H, t, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.46 (2H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 8.07 (1H, s), 8.33 (1H, dd, $J = 9.3, 2.1\text{Hz}$), 8.59 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 13.14 (1H, s)。

實施例 176：化合物號碼 176 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-甲基柳酸和 3, 5-二〔(1, 1-二甲基)乙基〕苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：16.3%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.35 (18H, s), 2.35 (3H, s), 6.94 (1H, d, $H = 8.4\text{Hz}$), 7.23 – 7.28 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.42 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.88 (1H, s), 11.86 (1H, s)。

實施例 177：化合物號碼 177 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-甲氧基柳酸和 3, 5-二〔(1, 1-二甲基)乙基〕苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：12.7%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.30 (18H, s), 3.77 (3H, s), 6.91 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.07 (1H, dd, J

(289)

= 8.7, 3.0 Hz), 7.19–7.20 (1H, m), 7.52–7.54 (3H, m), 10.33 (1H, s), 11.44 (1H, s)。

實施例 178：化合物號碼 178 之化合物的製造

依實施例 96 一樣之操作，使用 5-氯-N-{5-[(1,1-二甲基)乙基]-2-甲氧基苯基}-2-羥基苯甲醯胺（化合物號碼 160）和乙醯氯做為原料，得標題化合物。

收率：87.5%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.35 (9H, s), 2.37 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.86 (1H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$), 7.12 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.13 (1H, d, $J = 9.0\text{ Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J = 9.0, 2.4\text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J = 2.7\text{ MHz}$), 8.66 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$), 8.93 (1H, 8.0 Hz),

實施例 179：化合物號碼 179 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-甲基柳酸和 5-[(1,1-二甲基)乙基]-2-甲氧基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：84.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.35 (9H, s), 2.34 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.86 (1H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$), 6.93 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.12 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{ Hz}$),

(290)

7.24 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.27 (1H, br s), 8.48 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 8.61 (1H, br s), 11.95 (1H, s)。

實施例 180：化合物號碼 180 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-溴柳酸和 2-胺基噻唑做為原料，得標題化合物。

收率：12.0%

熔點：212°C (分解)

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 6.94 (1H, brd, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.25 (1H, brd, $J = 3.2\text{Hz}$), 7.56 (2H, m), 8.05 (1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$)。

實施例 181：化合物號碼 186 之化合物的製造

(1) 2-胺基-4-[(1,1-二甲基)乙基]噻唑

將 1-溴-3,3-二甲基-2-丁酮 (5.03g, 28.1mmol), 硫脲 (2.35g, 30.9mmol), 乙醇 (30 ml) 之混合物加熱迴流 1.5 小時。冷卻後，反應混合後注入飽和碳酸氫鈉水溶液中，以乙酸乙酯萃取之。有機層用水、飽和食鹽水洗淨，無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸餾，所得殘渣用矽膠層析法 (以正己烷：乙酸乙酯=2:1 $\rightarrow$ 1:1) 精製，得標題化合物之黃白色粉末 (3.99mg, 90.9%)。

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 1.26 (9H, s), 4.96 (2H, br s), 6.09 (1H, s)。

(291)

以下實施例中，引用實施例 181 (1) 之方法時，反應溶劑使用乙醇等。

(2) 2-乙醯氧基-5-溴-N-{4-[(1,1-二甲基)乙基]噻唑-2-基}苯甲醯胺

依實施例 24 一樣之操作，使用 2-乙醯氧基-5-溴苯甲酸和 2-胺基-4-[(1,1-二甲基)乙基]噻唑為原料，得標題化合物。

收率：59.4%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.31 (9H, s), 2.44 (3H, s), 6.60 (1H, s), 7.13 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.68 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$), 8.17 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 9.72 (1H, br s)。

(3) 5-溴-N-{4-[(1,1-二甲基)乙基]噻唑-2-基}-2-羥基苯甲醯胺 (標題化合物 186)

溶解 2-乙醯氧基-5-溴-N-{4-[(1,1-二甲基)乙基]噻唑-2-基}苯甲醯胺 (100.1mg, 0.25mmol) 於四氫呋喃 (3 ml) 中，加入 2N 氫氧化鈉 (0.2 ml)，在室溫下攪拌 20 分鐘。反應混合物注入稀鹽酸中，以乙酸乙酯萃取之。有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸餾，所得殘渣以異丙醚/正己烷結晶處理，得標題化合物之白色粉末 (70.1mg, 78.9%)。

(292)

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 1.30 (9H, s) , 6.80 (1H, br s) , 6.95 (1H, br s) , 7.57 (1H, br s) , 8.06 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$) , 11.82 (1H, brs) , 13.27 (1H, brs) 。

實施例 182：化合物號碼 181 之化合物的製造

(1) 2-乙醯氧基-5-溴-N- { 5-溴-4- [(1, 1-二甲基) 乙基] 噻唑-2-基 } 苯甲醯胺

溶解 2-乙醯氧基-5-溴-N- { 4- [(1, 1-二甲基) 乙基] 噻唑-2-基 } 苯甲醯胺 (實施例 181 (2) 之化合物 ; 0.20g, 0.50mmol) 於乙腈 (10 ml) 中, 加入 N-溴琥珀醯亞胺 (97.9mg, 0.55mmol), 在室溫下攪拌 1 小時。反應混合物減壓濃縮, 所得殘渣用矽膠層析法 (以正己烷: 乙酸乙酯=3: 1) 精製, 而得標題化合物之粗製物。

(2) 5-溴-N- { 5-溴-4- [(1, 1-二甲基) 乙基] 噻唑-2-基 } -2-羥基苯甲醯胺 (標題化合物 181)

依實施例 2 (2) 一樣之操作, 使用 2-乙醯氧基-5-溴-N- { 5-溴-4- [(1, 1-二甲基) 乙基] 噻唑-2-基 } 苯甲醯胺做為原料, 得標題化合物。

收率: 9.09% (2 工程計)

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 1.42 (9H, s) , 6.99 (

(293)

1H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$) , 7.61 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{ Hz}$) ,
8.02 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$) , 11.79 (1H, br s) , 12.00 (1H, br s) 。

實施例 183：化合物號碼 182 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-溴柳酸和 2-胺基-5-溴-4-(三氟甲基)噻唑做為原料，得標題化合物。

收率：22.4%

熔點：215°C (分解.)。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.00 (1H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$) , 7.61 (1H, dd, $J = 8.8, 2.8\text{ Hz}$) , 7.97 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$) 。

[2-胺基-5-溴-4-(三氟甲基)噻唑：參照「*Journal of Heterocyclic Chemistry*, (美國), 1991 年, 第 28 卷, 1017 頁」]

實施例 184：化合物號碼 183 之化合物的製造

(1) α -溴-三甲基乙醯基乙腈

溶解三甲基乙醯基乙腈 (1.00g, 7.99mmol) 於四氯化碳 (15 ml) 中，加入 N-溴琥珀醯亞胺 (1.42g, 7.99mmol)，加熱迴流 15 分鐘。冷卻後，過濾不溶性物質，減壓蒸餾濾液，所得殘渣用矽膠層析法 (以正己烷：乙酸乙酯=4：1) 精製，得標題化合物之黃褐色油狀物 (

(294)

1.43 g, 87.9%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.33 (9H, s), 5.10 (1H, s)。

以下實施例中，引用實施例 184 (1) 之方法時，溴化劑採用 N-溴琥珀醯亞胺。又，反應溶劑使用四氯化碳等。

(2) 2-胺基-5-氰基-4-[(1,1-二甲基)乙基]噻唑

依實施例 181 (1) 一樣之操作，使用 α -溴-三甲基乙醯基乙腈和硫脲為原料，得標題化合物。

收率：66.3%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.41 (9H, s), 5.32 (2H, s)。

(3) 5-氯-N-{5-氰基-4-[(1,1-二甲基)乙基]噻唑-2-基}-2-羥基苯甲醯胺 (化合物號碼 183)

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-胺基-5-氰基-4-[(1,1-二甲基)乙基]噻唑做為原料，得標題化合物。

收率：63.4%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.43 (9H, s), 7.06 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.51 (1H, dd, $J = 8.7, 3.0\text{Hz}$), 7.85 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 12.31 (2H, br)。

(295)

實施例 185：化合物號碼 184 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-溴柳酸和 2-胺基-5-氰基-4-〔(1,1-二甲基)乙基〕噻唑做為原料，得標題化合物。

收率：61.3%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.43 (9H, s), 7.00 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.62 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$), 7.97 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 11.75 (1H, br), 12.43 (1H, br)。

實施例 186：化合物號碼 185 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-溴柳酸和 2-胺基-5-甲基噻唑做為原料，得標題化合物。

收率：12.9%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.33 (3H, s), 6.91 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.26 (1H, s), 7.54 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$), 8.03 (1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$)。

實施例 187：化合物號碼 187 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-溴柳酸和 2-胺基-4,5-二甲基噻唑做為原料，得標題化合物。

收率：14.4%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.18 (3H, s), 2.22 (

(296)

3H, s), 6.89 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.51 (1H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 8.02 (1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$), 13.23 (1H, br s)。

實施例 188：化合物號碼 188 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-溴柳酸和 2-胺基-5-甲基-苯基做為原料，得標題化合物。

收率：27.7%。

熔點：243–244°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 2.47 (3H, s), 6.92 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.36–7.41 (1H, m), 7.44–7.50 (2H, m), 7.53 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7\text{Hz}$), 7.57–7.61 (2H, m), 8.16 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$)。

[2-胺基-5-甲基-4-苯基噻唑：參照「日本藥學雜誌，1961 年，第 81 卷，1456 頁」]。

實施例 189：化合物號碼 189 之化合物的製造

依實施例 184 (1)~(3) 一樣之操作，使用 (4-氟苯基) 丙酮為原料，得標題化合物。

收率：28.8% (3 工程計)

(1) α -溴-(4-氟苯基) 丙酮

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.33 (3H, s), 5.41 (1H, s), 7.07 (2H, t, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.43 (2H, dd, $J = 8.7, 5.1\text{Hz}$)。

(297)

(2) 2-胺基-4-甲基-5-(4-氟苯基)噻唑

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.27 (3H, s), 4.88 (2H, s), 7.07 (2H, t, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.32 (2H, dd, $J = 8.7, 5.4\text{Hz}$)。

(3) 5-溴-N-[4-甲基-5-(4-氟苯基)噻唑-2-基]-2-羥基苯甲醯胺 (化合物號碼 189)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.36 (3H, s), 6.95 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.33 (2H, t, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.52-7.59 (3H, m), 8.06 (1H, d, $J = 3.0\text{Hz}$), 12.01-13.65 (2H, br)。

實施例 190: 化合物號碼 190 之化合物的製造

依實施例 184 (1) ~ (3) 一樣之操作, 使用 3-(三氟甲基)苯基丙酮做為原料, 得標題化合物。

收率: 39.8% (3 工程計)

(1) α -溴-3-(三氟甲基)苯基丙酮

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.38 (3H, s), 5.43 (1H, s), 7.52 (1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.61-7.66 (2H, m), 7.69-7.70 (1H, m)。

(2) 2-胺基-4-甲基-5-[3-(三氟甲基)苯基]噻唑

(298)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.32 (3H , s) , 4.95 (2H , s) , 7.46 – 7.56 (3H , m) , 7.59 – 7.61 (1H , m) 。

(3) 5 – 溴 – N – { 4 – 甲基 – 5 – [3 – (三 氟 甲 基) 苯 基] 噻 唑 – 2 – 基 } – 2 – 羥 基 苯 甲 醯 胺 (化 合 物 號 碼 190)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.40 (3H , s) , 6.97 (1H , d , $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.59 (1H , dd , $J = 8.7$, 2.4Hz) , 7.71 – 7.84 (4H , m) , (2H , m) , 8.06 (1H , d , $J = 2.4\text{Hz}$) , 12.09 (1H , br) , 12.91 – 13.63 (1H , br) 。

實 施 例 191 : 化 合 物 號 碼 191 之 化 合 物 的 製 造

依 實 施 例 184 (1) ~ (3) 一 樣 之 操 作 , 使 用 2 , 2 – 二 甲 基 – 3 – 己 酮 做 為 原 料 , 得 標 題 化 合 物 。

收 率 : 17.0% (3 工 程 計)

(2) 2 – 胺 基 – 4 – [(1 , 1 – 二 甲 基) 乙 基] – 5 – 乙 基 噻 唑

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.21 (3H , t , $J = 7.5\text{Hz}$) , 1.32 (9H , s) , 2.79 (2H , q , $J = 7.5\text{Hz}$) , 4.63 (2H , br s) 。

(3) 5 – 溴 – N – [4 – [(1 , 1 – 二 甲 基) 乙 基] – 5 – 乙 基 噻 唑 – 2 – 基] – 2 – 羥 基 苯 甲 醯 胺 (化 合 物 號

(299)

碼 191)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.32 (3H , t , $J = 7.5\text{Hz}$) ,
 1.41 (9H , s) , 2.88 (2H , q , $J = 7.5\text{Hz}$) , 6.84 (1H ,
 d , $J = 9.0\text{Hz}$) , 7.44 (1H , dd , $J = 8.7$, 2.4Hz) , 8.05
 (1H , d , $J = 2.7\text{Hz}$) , 11.46 (2H , br) 。

實施例 192：化合物號碼 192 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-溴柳酸和 2-胺基
 -4-乙基-5-苯基噻唑做為原料，得標題化合物。

熔點：224-225°C。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.24 (3H , t , $J = 7.6\text{Hz}$
) , 2.70 (2H , q , $J = 7.6\text{Hz}$) , 6.95 (1H , bd , $J =$
 7.6Hz) , 7.39-7.42 (1H ,) , 7.45-7.51 (4H , m) ,
 7.56 (1H , brd , $J = 8.0\text{Hz}$) , 8.06 (1H , d , $J = 2.8\text{Hz}$)
 , 11.98 (1H , br s) 。

實施例 193：化合物號碼 193 之化合物的製造

依實施例 184 (1) ~ (3) 一樣之操作，使用苯甲基
 異丙基酮做為原料，得標題化合物。

收率：4.4% (3 工程計)

(2) 2-胺基-4-異丙基-5-苯基噻唑

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.23 (6H , d , $J = 6.6\text{Hz}$) ,
 3.05 (1H , m) , 4.94 (2H , s) , 7.28-7.41 (5H , m)
 。

(300)

(3) 5-溴-N-(4-異丙基-5-苯基噻唑-2-基)-2-羥基苯甲醯胺 (化合物號碼 193)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.26 (6H, d, $J = 6.0\text{Hz}$) , 3.15 (1H, m) , 6.98 (1H, br s) , 7.43-7.53 (5H, m) , 7.59 (1H, br s) , 8.08 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$) , 11.90 (1H, brd) , 13.33 (1H, brd) 。

實施例 194：化合物號碼 194 之化合物的製造

依實施例 184 (1) ~ (3) 一樣之操作，使用 1-苯基-2-己酮做為原料，得標題化合物。

收率：52.6% (3 工程計) 。

(1) α -溴-1-苯基-2-己酮

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : δ 0.85 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$) , 1.19-1.32 (2H, m) , 1.50-1.60 (2H, m) , 2.59 (2H, td, $J = 7.5, 3.9\text{Hz}$) , 5.44 (1H, s) , 7.34-7.45 (5H, m) 。

(2) 2-胺基-4-丁基-5-苯基噻唑

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : δ 0.89 (3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$) , 1.28-1.41 (2H, m) , 1.61-1.71 (2H, m) , 2.56-2.61 (2H, m) , 4.87 (2H, s) , 7.25-7.40 (5H, m) 。

(301)

(3) 5-溴-N-(4-丁基-5-苯基噻唑-2-基)-2-羥基苯甲醯胺 (化合物號碼 194)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 0.85 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$) , 1.23-1.35 (2H, m) , 1.59-1.69 (2H, m) , 2.70 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$) , 6.96 (1H, d, $J = 6.9\text{Hz}$) , 7.39-7.59 (6H, m) , 8.07 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$) , 11.93 (1H, br) , 13.18-13.59 (1H, br) 。

實施例 195：化合物號碼 195 之化合物的製造

(1) 4-溴-2,2,6,6-四甲基-3,5-庚二酮 [α -溴-雙三甲基乙醯基甲烷]

溶解 2,2,6,6-四甲基-3,5-庚二酮 (雙三甲基乙醯基甲烷; 1.00g, 5.42mmol) 於四氯化碳 (10 ml) 中, 加入 N-溴琥珀醯亞胺 (965.8mg, 5.42mmol), 加熱迴流 2 小時。冷卻後, 濾除不溶性物, 減壓蒸餾濾液, 得標題化合物之白色結晶 (1.42g, 定量) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 1.27 (18H, s) , 5.67 (1H, s) 。

以下實施例中, 引用實施例 195 (1) 之方法時, 溴化劑採用 N-溴琥珀醯亞胺。又, 反應溶劑使用四氯化碳等。

(2) 2-胺基-4-[(1,1-二甲基)乙基]-5-[(2,2-二甲基)丙醯基]噻唑

(302)

將 4-溴-2,2,6,6-四甲基-3,5-庚二酮 (α -溴-雙三甲基乙醯基甲烷; 1.42 g, 5.40 mmol), 硫脲 (451.8 mg, 5.94 mmol), 乙醇 (15 ml) 之混合物, 加熱迴流 2 小時。冷卻後, 反應混合物注入飽和碳酸氫鈉水溶液中, 以乙酸乙酯萃取之。有機層用水, 飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鎂乾燥後, 減壓蒸餾, 所得殘渣由二氯甲烷/己烷結晶處理, 而得標題化合物之白色固體 (1.23 g, 94.5%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.26 (9H, s), 1.29 (9H, s) 5.03 (2H, s)。

(3) 5-氯-N-{4-[(1,1-二甲基)乙基]-5-[(2,2-二甲基)丙醯基]噻唑-2-基}-2-羥基苯甲醯胺 (化合物號碼 195)

將 5-氯柳酸 (143.6 mg, 0.83 mmol), 2-胺基-4-[(1,1-二甲基)乙基]-5-[(2,2-二甲基)丙醯基]噻唑 (200.0 mg, 0.83 mmol), 三氯化磷 ($40 \mu\text{l}$, 0.46 mmol), 氯化苯 (4 ml) 之混合物加熱迴流 3 小時。減壓濃縮反應混合物, 所得殘渣用矽膠層析法 (以正己烷: 乙酸乙酯=3:1) 精製, 得標題化合物之白色粉末 (159.1 mg, 48.4%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.33 (9H, s), 1.35 (9H, s), 6.99 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 10.52 (2H, br

(303)

)。

以下實施例中，引用實施例 195 (3) 之方法時，鹵化劑採用三氯化磷。又，反應溶劑使用一氯化苯、甲苯等。

實施例 196：化合物號碼 196 之化合物的製造

依實施例 195 (3) 一樣之操作，使用 5-溴柳酸和 2-胺基-4-〔(1,1-二甲基)乙基〕-5-〔(2,2-二甲基)丙醯基〕噻唑(實施例 195 (2) 之化合物)做為原料，得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.33 (9H, s), 1.35 (9H, s), 6.94 (1H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$), 7.55 (1H, dd, $J = 8.7, 2.1\text{ Hz}$), 7.85 (1H, d, $J = 2.1\text{ Hz}$), 10.51 (2H, br)。

實施例 197：化合物號碼 197 之化合物的製造

依實施例 195 (1) ~ (3) 一樣之操作，使用三甲基乙醯基乙酸乙酯為原料，得標題化合物。

收率：45.7% (3 工程計)

(1) α -溴-三甲基乙醯基乙酸乙酯

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.28 (9H, s), 1.29 (3H, t, $J = 7.2\text{ Hz}$), 4.26 (2H, q, $J = 7.2\text{ Hz}$), 5.24 (1H, s)。

(304)

(2) 2-胺基-4-〔(1,1-二甲基)乙基〕噻唑-5-羧酸乙酯

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.32 (3H, t, $J = -7.2\text{Hz}$) , 1.43 (9H, s) , 4.24 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$) , 5.18 (2H, s) 。

(3) 2-〔(5-溴-2-羥基苯甲醯基)胺基-4-〔(1,1-二甲基)乙基〕噻唑-5-羧酸乙酯 (化合物號碼 197)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.30 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$) , 1.44 (9H, s) , 4.27 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$) , 7.00 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.63 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$) , 8.02 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$) , 11.80 (1H, br) , 12.12 (1H, br) 。

實施例 198: 化合物號碼 198 之化合物的製造

(1) 2-胺基-5-溴-4-〔(1,1-二甲基)乙基〕噻唑

溶解 2-胺基-4-〔(1,1-二甲基)乙基〕噻唑 (實施例 181 (1) 之化合物; 0.87g, 5.6mmol) 於四氯化碳 (9 ml) 中, 加入 N-溴琥珀醯亞胺 (1.00g, 5.6mmol), 室溫下攪拌 1 小時。反應混合物中加入己烷, 濾除不溶性物, 減壓蒸餾濾液, 所得殘渣用矽膠層析法 (以己烷: 乙酸乙酯=2:1) 精製, 得標題化合物之黃灰

(305)

色粉末 (1.23 g , 93.7%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.39 (9H , s) , 4.81 (2H , br s) 。

(2) 2-胺基-4- [(1, 1-二甲基) 乙基] -5-N-六氫吡啶基噻唑

將 2-胺基-5-溴-4- [(1, 1-二甲基) 乙基] 噻唑 (0.10 g , 0.42 mmol) , 六氫吡啶 (0.1 ml) , 碳酸鉀 (0.20 g) , 乙腈 (4 ml) 之混合物加熱迴流 3 小時。反應混合物注入水中, 以乙酸乙酯萃取之。有機層用水、飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鈉乾燥後, 減壓蒸餾, 所得殘渣用矽膠層析法 (以正己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1) 精製, 得標題化合物之黃色結晶 (80.7 mg , 79.3%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.32 (9H , s) , 1.64 (4H , t , $J=5.7\text{Hz}$) , 1.71-1.77 (2H , m) , 2.35 (2H , br s) , 2.99 (2H , br s) , 4.68 (2H , s) 。

以下實施例中, 引用實施例 198 (2) 之製法時, 鹼採用碳酸鈉等。又, 反應溶劑使用乙腈等。

(3) 2-乙醯氧基-5-溴-N- { 4- [(1, 1-二甲基) 乙基] -5-N-六氫吡啶基噻唑-2-基 } 苯甲醯胺

氫氣中, 2-乙醯氧基-5-溴苯甲酸 (90.3 mg , 0.35 mmol) , 2-胺基-4- [(1, 1-二甲基) 乙基] -

(306)

5-N-六氫吡啶基噻唑 (80.7 mg, 0.34 mmol), 吡啶 (0.1 ml), 四氫呋喃 (3 ml) 之混合物中, 加入磷醯氯 (46 μ L, 0.50 mmol), 在室溫下攪拌 2 小時。反應混合物注入 2N 鹽酸中, 以乙酸乙酯萃取之。有機層用水、飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鈉乾燥後, 減壓蒸餾, 所得殘渣用矽膠層析法 (以正己烷: 乙酸乙酯=3: 1) 精製, 而得標題化合物之精製物 (84.3 mg)。

以下實施例中, 引用實施例 198 (3) 之製法時, 醯鹵化劑使用磷醯氯。鹼使用吡啶。又, 反應溶劑採用二氯甲烷、四氫呋喃等。

(4) 5-溴-N- { 4- [(1, 1-二甲基) 乙基] - 5-N-六氫吡啶基噻唑-2-基 } - 2-羥基苯甲醯胺 (化合物號碼 198)

溶解 2-乙醯氧基-5-溴-N- { 4- [(1, 1-二甲基) 乙基] - 5-N-六氫吡啶基噻唑-2-基 } 苯甲醯胺 (精製物, 84.3 mg) 於乙醇 (3 ml) 中, 加入 2N 氫氧化鈉溶劑 (0.1 ml), 在室溫下攪拌 1 小時。反應混合物注入 2N 鹽酸中, 以乙酸乙酯萃取之。有機層用水、飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鈉乾燥後, 減壓蒸餾, 所得殘渣用矽膠層析法 (以正己烷: 乙酸乙酯=4: 1) 精製, 得標題化合物之白色粉末 (54.1 mg, 36.3%; 2 工程計)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.41 (9H, s), 1.56 (2H, br s), 1.67-1.74 (4H, m), 2.79 (4H, br s), 6.85

(307)

(1H , d , J = 9.0Hz) , 7.45 (1H , dd , J = 9.0 , 2.4Hz) , 8.06 (1H , d , J = 2.4Hz) , 11.70 (2H , br) 。

以下實施例中，引用實施例 198 (4) 之製法時，鹼使用氫氧化鈉、碳酸鉀等無機鹼。又，反應溶劑使用水、甲醇、乙醇、四氫呋喃等之單一或其混合溶液。

實施例 199：化合物號碼 199 之化合物的製造

依實施例 198 (2) ~ (4) 一樣之操作，使用 2-胺基-5-溴-4- [(1 , 1-二甲基) 乙基噻唑 (實施例 198 (1) 之化合物) 和嗎福啉做為原料，得標題化合物。

收率：17.1%

(2) 2-胺基-4- [(1 , 1-二甲基) 乙基] -5-嗎福啉基噻唑

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.33 (9H , s) , 2.76 (4H , br s) , 3.79 (4H , br s) , 4.66 (2H , s) 。

(3) 2-乙醯氧基-5-溴-N- { 4- [(1 , 1-二甲基) 乙基] -5-嗎福啉基噻唑-2-基 } 苯甲醯胺

以粗製物提供後繼反應用途。

(4) 5-溴-N- { 4- [(1 , 1-二甲基) 乙基] -5-嗎福啉基噻唑-2-基 } -2-羥基苯甲醯胺 (化合物號碼 199)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.24 (9H , s) , 2.89 (4H ,

(308)

dd, $J = 4.8, 4.2 \text{ Hz}$), 3.83 (4H, dd, $J = 4.5, 4.2 \text{ Hz}$), 6.89 (1H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J = 9.0, 2.4 \text{ Hz}$), 7.98 (1H, d, $J = 2.1 \text{ Hz}$), 11.20 (2H, br)。

實施例 200：化合物號碼 200 之化合物的製造

依實施例 198 (2) ~ (4) 一樣之操作，使用 2-胺基-5-溴-4-[(1,1-二甲基)乙基]噻唑 (實施例 198 (1) 之化合物) 和 4-甲基六氫吡咩做為原料，得標題化合物。

收率：6.9%。

(2) 2-胺基-4-[(1,1-二甲基)乙基]-5-(4-甲基六氫吡咩-1-基)噻唑

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.25 (9H, s), 2.12 (2H, br s), 2.19 (3H, s), 2.57 (2H, br s), 2.72 (4H, br s), 6.51 (2H, s)。

(3) 2-乙醯氧基-N-{4-[(1,1-二甲基)乙基]-5-(4-甲基六氫吡咩-1-基)噻唑-2-基}苯甲醯胺

以粗製物提供後繼反應用途。

(4) 5-溴-N-{4-[(1,1-二甲基)乙基]-5-(4-甲基六氫吡咩-1-基)噻唑-2-基}-2-

(309)

經基苯甲醯胺（化合物號碼 200）

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 1.41 (9H, s), 2.55 (3H, s), 2.87 (4H, br s), 3.03 (4H, br s), 6.88 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$), 8.11 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$)。

實施例 201：化合物號碼 201 之化合物的製造

依實施例 198 (2) ~ (4) 一樣之操作，使用 2-胺基-5-溴-4-[(1,1-二甲基)乙基]噻唑（實施例 198 (1) 之化合物）和 4-苯基六氫吡咩做為原料，得標題化合物。

收率：6.9%

(2) 2-胺基-4-[(1,1-二甲基)乙基]-5-(4-苯基六氫吡咩-1-基)噻唑

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.34 (9H, s), 2.80 (2H, br s), 3.03 (4H, br s), 3.55 (2H, br s), 4.69 (2H, s), 6.88 (1H, tt, $J = 7.2, 1.2\text{Hz}$), 6.95 (2H, dd, $J = 9, 1.2\text{Hz}$), 7.28 (2H, dd, $J = 8.7, 7.2\text{Hz}$)。

(3) 2-乙醯氧基-5-溴-N-{4-[(1,1-二甲基)乙基]-5-(4-苯基六氫吡咩-1-基)噻唑-2-基}苯甲醯胺

以粗製物提供後繼反應用途。

(310)

(4) 5-溴-N- { 4- [(1, 1-二甲基) 乙基]
- 5- (4-苯基六氫吡咩-1-基) 噻唑-2-基 } - 2-
羥基苯甲醯胺 (化合物號碼 201)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.39 (9H, s) , 2.97 (4H, s) , 3.30 (4H, s) , 6.82 (1H, t, $J = 7.5\text{Hz}$) , 6.97 (2H, rs) , 6.99 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$) , 7.58 (1H, br s) , 8.05 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$) , 11.69 (1H, br s) , 11.82 (1H, br s) 。

實施例 202：化合物號碼 202 之化合物的製造

依實施例 195 (3) 一樣之操作，使用 5-溴柳酸和 2-氨基-4-苯基噻唑做為原料，得標題化合物。

收率：16.0%

mp239°C (分解) 。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.02 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$) , 7.34 (1H, t, $J = 7.6\text{Hz}$) , 7.44 (2H, t, $J = 7.6\text{Hz}$) , 7.62 (1H, dd, $J = 8.4, 2.8\text{Hz}$) , 7.67 (1H, s) , 7.92 (2H, d, $J = 7.2\text{Hz}$) , 8.08 (1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$) , 11.88 (1H, br s) , 12.05 (1H, br s) 。

實施例 203：化合物號碼 203 之化合物的製造

(1) { 2- [(5-溴-2-羥基苯甲醯基) 胺基] -
4-苯基噻唑-5-基 } 乙酸甲酯

(311)

依實施例 195 (3) 一樣之操作，使用 5-溴柳酸和 2-氨基-4-苯基噻唑-5-乙酸甲酯為原料，得標題化合物。

收率：32.1%

熔點：288.5 – 229.5°C。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.66 (3H, s), 3.95 (2H, s), 6.99 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 7.48 (2H, brt, $J=7.6\text{Hz}$), 7.56 – 7.61 (3H, m), 8.07 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 11.85 (1H, br s), 11.98 (1H, br s)。

(2) { 2- [(5-溴-2-羥基苯甲醯基) 氨基] -4-苯基噻唑-5-基 } 乙酸 (化合物號碼 203)

溶解 { 2- [(5-溴-2-羥基苯甲醯基) 氨基] 4-苯基噻唑-5-基 } 乙酸甲酯 (75mg, 0.17mmol) 於甲醇 (5 ml) 中，加入 2N 氫氧化鈉 (0.5 ml, 1mmol)，在室溫下攪拌 12 小時。反應混合物注入 2N 鹽酸中，以乙酸乙酯萃取之。乙酸乙酯層用水、飽和食鹽水依序洗淨，用無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸餾溶劑，所得殘渣用正己烷-乙酸乙酯加熱迴流下懸濁洗淨，得標題化合物之淡黃色結晶 (56mg, 77.3%)。

熔點：284 – 286°C。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 3.84 (2H, s), 6.98 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 7.49 (2H

(312)

， t ， $J = 7.6\text{Hz}$) ， 7.58 – 7.61 (3H ， m) ， 8.07 (1H ， d ， $J = 2.8\text{Hz}$) ， 12.25 (H ， br s) 。

實施例 204：化合物號碼 204 之化合物的製造

依實施例 195 (3) 一樣之操作，使用 5- 溴柳酸和 2- 胺基 - 4, 5- 二苯基噻唑做為原料，得標題化合物。

收率：25.9%。

熔點：262 – 263℃。

^1H -NMR (DMSO - d_6) : δ 7.02 (1H ， d ， $J = 8.1\text{Hz}$) ， 7.34 – 7.47 (10H ， m) ， 7.63 (1H ， d ， $J = 6.9\text{Hz}$) ， 8.08 (1H ， d ， $J = 2.4\text{Hz}$) ， 11.88 (1H ， br s) ， 12.08 (1H ， br s) 。

[2- 胺基 - 4, 5- 二苯基噻唑：參照「日本化學雜誌，1962 年，第 83 卷，209 頁」] 。

實施例 205：化合物號碼 205 之化合物的製造

依實施例 195 (3) 一樣之操作，使用 5- 溴柳酸和 2- 胺基 - 4- 苯甲基 - 5- 苯基噻唑做為原料，得標題化合物。

收率：28.1%。

熔點：198 – 200℃。

^1H -NMR (DMSO - d_6) : δ 4.08 (2H ， s) ， 6.95 (1H ， d ， $J = 8.8\text{Hz}$) ， 7.15 – 7.22 (3H ， m) ， 7.30 (2H ， t ， $J = 7.6\text{Hz}$) ， 7.38 – 7.43 (1H ， m) ， 7.47 (4H ， d ， J

(313)

= 4.4 Hz) , 7.57 (1H , brd , J = 8.8 Hz) , 8.05 (1H , d , J = 2.4 Hz) , 11.98 (1H , br s) 。

[2 - 胺基 - 4 - 苯甲基 - 5 - 苯基噻唑 : 參照「Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1962 年, 第 10 卷, 376 頁」] 。

實施例 206 : 化合物號碼 206 之化合物的製造

依實施例 195 (3) 一樣之操作, 使用 5 - 溴柳酸和 2 - 胺基 - 5 - 苯基 - 4 - (三氟甲基) 噻唑做為原料, 得標題化合物。

收率 : 33.2% 。

熔點 : 250°C (分解) 。 ^1H - NMR (DMSO - d_6) δ 7.02 (1H , d , J = 8.8 Hz) , 7.51 (5H , s) , 7.63 (1H , dd , J = 8.8 , 2.4 Hz) , 8.02 (1H , d , J = 2.8 Hz) , 12.38 (1H , br s) 。

實施例 207 : 化合物號碼 207 之化合物的製造

依實施例 195 (1) ~ (3) 一樣之操作, 使用 1 - 苯基 - 1, 3 - 丁二酯做為原料, 得標題化合物。

收率 : 8.9% (3 工程計)

(1) α - 溴 - 1 - 苯基 - 1, 3 - 丁二酮

^1H - NMR (CDCl_3) : δ 2.46 (3H , s) , 5.62 (1H , s) , 7.48 - 7.54 (2H , m) , 7.64 (1H , tt , J = 7.5 ,

(314)

2.1 Hz) , 7.97 – 8.01 (2H , m) 。

(2) 2 – 胺 基 – 5 – 乙 醯 基 – 4 – 苯 基 噻 唑

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO – d_6) : δ 2.18 (3H , s) , 7.50 – 7.55 (2H , m) , 7.59 – 7.68 (3H , m) , 8.69 (2H , br s) 。

(3) 5 – 溴 – N – (5 – 乙 醯 基 – 4 – 苯 基 噻 唑 – 2 – 基) – 2 – 羥 基 苯 甲 醯 胺 (化 合 物 號 碼 207)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO – d_6) : δ 2.44 (3H , s) , 6.99 (1H , d , $J = 9.0\text{Hz}$) , 7.55 – 7.71 (4H , m) , 7.76 – 7.80 (2H , m) , 8.01 (1H , d , $J = 2.4\text{Hz}$) , 12.36 (2H , br) 。

實 施 例 208 : 化 合 物 號 碼 208 之 化 合 物 的 製 造

依 實 施 例 195 (1) ~ (3) 一 樣 之 操 作 , 使 用 1 , 3 – 二 苯 基 – 1 , 3 – 丙 二 酮 為 原 料 , 得 標 題 化 合 物 。

收 率 : 49.7% 。

(1) α – 溴 – 1 , 3 – 二 苯 基 – 1 , 3 – 丙 二 酮

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 6.55 (1H , s) , 7.45 – 7.50 (4H , m) , 7.61 (2H , tt , $J = 7.2$, 2.1 Hz) , 7.98 – 8.01 (4H , m) 。

(315)

(2) 2-胺基-5-苯甲醯基-4-苯基噻唑

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.04-7.18 (5H, m), 7.22-7.32 (3H, m), 7.35-7.38 (2H, m), 8.02 (2H, s)。

(3) 5-溴-N-(5-苯甲醯基-4-苯基噻唑-2-基)-2-羥基苯甲醯胺 (化合物號碼 208)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.03 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.17-7.30 (5H, m), 7.39-7.47 (3H, m), 7.57-7.60 (2H, m), 7.64 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$), 8.05 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 11.82 (1H, br s), 12.35 (1H, br s)。

實施例 209：化合物號碼 210 之化合物的製造

依實施例 195 (3) 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-胺基-4-苯基噻唑-5-羧酸乙酯做為原料，得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.22 (3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 4.21 (2H, q, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.07 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.43-7.47 (3H, m), 7.53 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$), 7.70-7.74 (2H, m), 7.92 (1H, d, $J = 3.0\text{Hz}$), 11.88 (1H, br), 12.29 (1H, br s)。

實施例 210：化合物號碼 209 之化合物的製造

(316)

依實施例 195 (3) 一樣之操作，使用 5-溴柳酸和 2-氨基-4-苯基噻唑-5-羧酸乙酯做為原料，得標題化合物。

收率：28.6%。

熔點：197-199℃。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.21 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$) , 4.20 (2H, q, $J=6.8\text{Hz}$) , 7.01 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$) , 7.43-7.48 (3H, m) , 7.63 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$) , 7.70-7.72 (2H, m) , 8.04 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$) , 12.33 (1H, br s) 。

實施例 211：化合物號碼 211 之化合物的製造

依實施例 195 (1) ~ (3) 一樣之操作，使用五氟苯甲醯基乙酸乙酯做為原料，得標題化合物。

收率：40.0% (3 工程計)

(1) α -溴-五氟苯甲醯基乙酸乙酯

以精製物提供後繼反應用途。

(2) 2-氨基-4-(五氟苯基)噻唑-5-羧酸乙酯

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 1.23 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$) , 4.21 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$) , 5.41 (2H, s) 。

(3) 2-(5-溴-2-羥基苯甲醯基)氨基-4-(

(317)

五 氟 苯 基) 噻 唑 - 5 - 羧 酸 乙 酯 (化 合 物 號 碼 211)

^1H -NMR (DMSO - d_6) : δ 1.20 (3H , t , $J = 7.2\text{Hz}$) , 2.51 (2H , q , $J = 7.2\text{Hz}$) , 7.02 (1H , d , $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.64 (1H , dd , $J = 8.7$, 2.7Hz) , 7.90 (1H , d , $J = 3.0\text{Hz}$) , 11.92 (1H , br) , 12.58 (1H , br) 。

實 施 例 212 : 化 合 物 號 碼 212 之 化 合 物 的 製 造

(1) 2 - (5 - 溴 - 2 - 羥 基 苯 甲 醯 基) 胺 基 - 4 - 苯 基 噻 唑 - 5 - 羧 酸

依 實 施 例 82 一 樣 之 操 作 , 使 用 2 - (5 - 溴 - 2 - 羥 基 苯 甲 醯 基) 胺 基 - 4 - 苯 基 噻 唑 - 5 - 羧 酸 乙 酯 (化 合 物 號 碼 209) 為 原 料 , 得 標 題 化 合 物 。

收 率 : 67.0% 。

^1H -NMR (DMSO - d_6) : δ 7.00 (1H , d , 8.8Hz) , 7.42 - 7.44 (3H , m) , 7.62 (1H , dd , $J = 8.8$, 2.4Hz) , 7.70 - 7.72 (2H , m) , 8.04 (1H , d , $J = 2.4\text{Hz}$) , 12.31 (1H , br s) , 12.99 (1H , br s) 。

(2) [2 - (5 - 溴 - 2 - 羥 基 苯 甲 醯 基) 胺 基 - 4 - 苯 基 噻 唑 - 5 - 基] - N - 甲 基 醯 胺 (化 合 物 號 碼 212)

將 2 - (5 - 溴 - 2 - 羥 基 苯 甲 醯 基) 胺 基 - 4 - 苯 基 噻 唑 - 5 - 羧 酸 (0.20g , 0.48mmol) , 甲 胺 40% 甲 醇 溶 液 (0.2 ml) , 1 - 羥 基 苯 駢 三 唑 水 合 物 (96.7mg , 0.72mmol) , WSC - HCl (137.2mg , 0.72mmol) , 四 氫

(318)

呋喃 (15 ml) 之混合物在室溫下攪拌 18 小時。反應混合物注入 2N 鹽酸中，以乙酸乙酯萃取之。有機層用水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸餾，所得殘渣用矽膠層析法 (以正己烷：乙酸乙酯 = 1：2) 精製，結晶處理 (以二氯甲烷 / 正己烷) ，得標題化合物之白色粉末 (87.9mg，42.6%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : δ 2.70 (3H, d, $J = 4.5\text{Hz}$) , 7.02 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$) , 7.40 - 7.48 (3H, m) , 7.63 (1H, dd, $J = 9.0, 2.4\text{Hz}$) , 7.68 - 7.71 (2H, m) , 8.06 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$) , 8.16 (1H, t, $J = 4.5\text{Hz}$) , 11.88 (1H, br) , 12.15 (1H, br s) 。

以下實施例中，引用實施例 212 (2) 之方法時，脫水縮合劑使用 WSC、HCl 和 1-羥基苯駢三唑水合物。又，反應溶劑使用四氫呋喃等。

實施例 213：化合物號碼 213 之化合物的製造

依實施例 212 (2) 一樣之操作，使用 2- (5-溴-2-羥基苯甲醯基) 胺基-4-苯基噻唑-5-羧酸 (實施例 212 (1) 之化合物) 和乙胺 70% 水溶液做為原料，得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : δ 1.05 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$) , 3.15 - 3.24 (2H, m) , 7.02 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.40 - 7.47 (3H, m) , 7.63 (1H, dd, $J = 8.7, 3.0\text{Hz}$) , 7.69 - 7.72 (2H, m) , 8.06 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$) ,

(319)

8.20 (1H, t, $J = 5.4\text{ Hz}$) , 11.84 (1H, br) , 12.14 (1H, rs) 。

實施例 214：化合物號碼 214 之化合物的製造

依實施例 212 (2) 一樣之操作，使用 2- (5- 溴 - 2- 羥基苯甲醯基) 胺基 - 4- 苯基噻唑 - 5- 羧酸 (實施例 212 (1) 之化合物) 和異丙胺做為原料，得標題化合物。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 1.07 (6H, d, $J = 6.3\text{ Hz}$) , 4.02 (1H, m) , 7.02 (1H, d, $J = 9.0\text{ Hz}$) , 7.40 - 7.52 (3H, m) , 7.64 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{ Hz}$) , 7.69 - 7.73 (2H, m) , 8.06 (1H, d, $J = 2.7\text{ Hz}$) , 11.89 (1H, r) , 12.14 (1H, br s) 。

實施例 215：化合物號碼 215 之化合物的製造

依實施例 212 (2) 一樣之操作，使用 2- (5- 溴 - 2- 羥基苯甲醯基) 胺基 - 4- 苯基噻唑 - 5- 羧酸 (實施例 212 (1) 之化合物) 和 2- 苯乙胺做為原料，得標題化合物。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 2.78 (2H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$) , 3.43 (2H, q, $J = 7.5\text{ Hz}$) , 7.02 (1H, d, $J = 9.0\text{ Hz}$) , 7.19 - 7.24 (3H, m) , 7.27 - 7.33 (2H, m) , 7.39 - 7.41 (3H, m) , 7.61 - 7.65 (3H, m) , 8.06 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$) , 8.25 (1H, t, $J = 6.0\text{ Hz}$) , 11.85 (1H, br s) , 12.15 (1H, br s) 。

(320)

實施例 216：化合物號碼 216 之化合物的製造

依實施例 195 (3) 一樣之操作，使用 5-溴柳酸和 2-氨基-4-(三氟甲基)噻唑-5-羧酸乙酯做為原料，得標題化合物。

收率：88.7%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.32 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$) , 4.33 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$) , 7.01 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$) , 7.63 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{Hz}$) , 7.98 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$) , 12.64 (1H, br) 。

實施例 217：化合物號碼 217 之化合物的製造

依實施例 96 一樣之操作，使用 5-氯-N-{4-[(1,1-二甲基)乙基]-5-[(2,2-二甲基)丙醯基]噻唑-2-基}-2-羥基苯甲醯胺 (化合物號碼 195) 和乙醯氯做為原料，得標題化合物。

收率：65.3%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : δ 1.32 (9H, s) , 1.33 (9H, s) , 2.46 (3H, s) , 7.22 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$) , 7.56 (1H, d, $J=8.7, 2.4\text{Hz}$) , 8.05 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$) , 9.82 (1H, br s) 。

實施例 218：化合物號碼 218 之化合物的製造

依實施例 195 (3) 一樣之操作，使用 4-羥基聯苯-

(321)

3-羧酸和 2-胺基-4-苯基噻唑-5-羧酸乙酯做為原料，得標題化合物。

收率：61.7%。

熔點：207-208℃。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.23 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$) , 4.22 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$) , 7.16 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$) , 7.36 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$) , 7.45-7.50 (5H, m) , 7.69-7.76 (4H, m) , 7.85 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{Hz}$) , 8.31 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$) , 11.73 (1H, br s) , 12.60 (1H, br s) 。

[4-羥基聯苯-3-羧酸：參考「Tetrahedron, 1997 年, 第 53 卷, 11437 頁」] 。

實施例 219：化合物號碼 219 之化合物的製造

依實施例 195 (3) 一樣之操作，使用 (4'-氟-4-羥基聯苯)-3-羧酸，和 2-胺基-4-苯基噻唑-5-羧酸乙酯做為原料，得標題化合物。

收率：62.7%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.22 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$) , 4.21 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$) , 7.13 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$) , 7.28 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$) , 7.44-7.45 (3H, m) , 7.71-7.75 (4H, m) , 7.81 (1H, d, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$) , 8.27 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$) , 11.67 (1H, br s) , 12.58 (1H, br s) 。

(322)

[(4' - 氟 - 4 - 羥基聯苯) - 3 - 羧酸 : 參照 「 Tetrahedron, 1997 年, 53 卷, 11437 頁 」] 。

實施例 220: 化合物號碼 220 之化合物的製造

依實施例 195 (3) 一樣之操作, 使用 (2', 4' - 二氟 - 4 - 羥基聯苯) - 3 - 羧酸和 2 - 胺基 - 4 - 苯基噻唑 - 5 - 羧酸乙酯做為原料, 得標題化合物。

收率: 45.6%。

熔點: 206 - 207°C。

^1H -NMR (DMSO - d_6) : δ 1.22 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.22 (2H, q, $J=7, 2\text{Hz}$), 7.17 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.21 (1H, td, $J=8.7, 2.4\text{Hz}$), 7.38 (1H, ddd, $J=11.7, 9.3, 2.4\text{Hz}$), 7.44 - 7.46 (3H, m), 7.60 - 7.75 (4H, m), 8.13 - 8.14 (1H, m), 11.86 (1H, br s), 12.46 (1H, br s) 。

實施例 221: 化合物號碼 221 之化合物的製造

(1) [4 - 羥基 - 4' - (三氟甲基) 聯苯] - 3 - 羧酸

將 5 - 溴柳酸 (500mg, 2.30mmol), 二羥基 - 4 - (三氟甲基) 苯基甲硼烷 (488mg, 2.57mmol), 乙酸鈣 (10mg, 0.040mmol) 和 1M 碳酸鈉 (7 ml) 之混合物, 在 80°C 下攪拌 1 小時。反應混合物注入 2N 鹽酸中, 用乙酸乙酯萃取之。乙酸乙酯層依序用水、飽和食鹽水洗淨, 以

(323)

無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸餾溶劑。所得殘渣依照常法用三甲基矽烷基重氮甲烷和甲醇施與甲酯化，繼之，用矽膠管柱層析法（以正己烷：乙酸乙酯=5：1）精製，而得無色液體（563mg）。溶解於甲酯（10 ml）中，加入 2N 氫氧化鈉（3 ml），再於 60℃ 下攪拌 1 小時。反應混合液冷卻至室溫後，注入 2N 鹽酸，以乙酸乙酯萃取，乙酸乙酯層用水、飽和食鹽水依序洗淨，用硫酸鎂乾燥後，減壓蒸餾溶劑。所得殘渣在正己烷－二氯甲烷中加熱迴流而懸濁洗淨，得標題化合物之白色結晶（458mg，70.4%）。

熔點：185℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$ （DMSO- d_6 ）： δ 7.09（1H，d， $J=8.8\text{Hz}$ ），7.77（2H，d， $J=8.0\text{Hz}$ ），7.85（2H，d， $J=8.0\text{Hz}$ ），7.90（1H，dd， $J=8.8$ ， 2.0Hz ），8.10（1H，d， $J=2.4\text{Hz}$ ），11.80（1H，br s）。

（2）2- { [4- 羥基 - 4' - （三氟甲基）聯苯基] - 3 - 羰基 } 胺基 - 4 - 苯基噻唑 - 5 - 羧酸乙酯（化合物號碼 221）

依實施例 195（3）一樣之操作，使用 [4- 羥基 - 4' - （三氟甲基）聯苯基] - 3 - 羧酸和 2- 胺基 - 4 - 苯基噻唑 - 5 - 羧酸乙酯做為原料，得標題化合物。

收率：41.7%。

熔點：236 - 237℃。

$^1\text{H-NMR}$ （DMSO- d_6 ）： δ 1.22（3H，t， $J=7.2\text{Hz}$ ）

(324)

) , 4.21 (2H , q , J=7.2Hz) , 7.18 (1H , d , J=8.8Hz) , 7.44 – 7.45 (3H , m) , 7.72 – 7.74 (2H , m) , 7.81 (2H , d , J=8.4Hz) , 7.91 (1H , dd , J = 8.8 , 2.4Hz) , 7.93 (2H , d , J=8.4Hz) , 8.36 (1H , d , J=2.4Hz) , 11.78 (1H , br s) , 12.62 (1H , br s) 。

實施例 222：化合物號碼 222 之化合物的製造

依實施例 195 (3) 一樣之操作，使用 2-羥基-5-(1-吡咯基)苯甲酸和 2-胺基-4-苯基噻唑-5-羧酸乙酯做為原料，得標題化合物。

收率：55.0%。

^1H -NMR (DMsO - d_6) : δ 1.22 (3H , t , J = 7.2Hz) , 4.22 (2H , q , J = 7.2Hz) , 6.26 (2H , t , J = 2.1Hz) , 7.13 (1H , d , J = 8.7Hz) , 7.32 (2H , t , J = 2.1Hz) , 7.43 – 7.47 (3H , m) , 7.70 – 7.75 (3H , m) , 8.09 (1H , d , J = 2.7Hz) , 11.58 (1H , br s) , 12.55 (1H , br s) 。

實施例 223：化合物號碼 223 之化合物的製造

(1) 2-羥基-5-(2-噻吩基)苯甲酸

溶解 5-溴柳酸 (500mg , 2.30mmol) 於 1, 2-二甲氧基乙烷 (5 ml) 中，氬氣中，加入四個 (三苯膦) 鈰 (80mg , 0.07mmol) ，在室溫下攪拌 10 分鐘。繼之，加入三羥基-2-噻吩基甲硼烷 (324mg , 2.53mol) 和 1M 磺

(325)

酸鈉 (7 ml) , 加熱迴流 2 小時。反應混合物冷卻至室溫後, 注入 2N 鹽酸中, 以乙酸乙酯萃取之。乙酸乙酯層用水、飽和食鹽水依序洗淨, 用無水硫酸鈉乾燥後, 減壓蒸餾溶劑。所得殘渣依照常法用三甲基矽烷基重氮甲烷和甲醇施以甲酯化, 繼用矽膠管柱層析法 (以正己烷 : 乙酸乙酯 = 5 : 1) 精製, 而得黃色液體 (277mg) 。溶解於甲醇 (5 ml) 中, 加入 2N 氫氧化鈉 (1.5 ml) , 然後在 60℃ 下攪拌 1 小時。反應混合物冷卻至室溫後, 注入 2N 鹽酸中, 用乙酸乙酯萃取之。乙酸乙酯層用水、飽和食鹽水依序洗淨, 用無水硫酸鎂乾燥之後, 減壓蒸餾溶劑, 所得殘渣用正己烷 - 二氯甲烷晶析處理, 而得標題化合物之白色結晶 (58mg , 11.5%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : δ 6.95 (1H , d , $J = 8.8\text{Hz}$) , 7.09 (1H , dd , $J = 4.8 , 3.6\text{Hz}$) , 7.37 (1H , dd , $J = 4.0 , 1.2\text{Hz}$) , 7.45 (1H , dd , $J = 5.2 , 1.2\text{Hz}$) , 7.74 (1H , dd , $J = 8.8 , 2.8\text{Hz}$) , 7.96 (1H , d , $J = 2.8\text{Hz}$) 。

(2) 2 - [2 - 羥基 - 5 - (2 - 噻吩基) 苯甲醯基] 胺基 - 4 - 苯基噻唑 - 5 - 羧酸乙酯 (化合物號碼 223)

依實施例 195 (3) 一樣之操作, 使用 2 - 羥基 - 5 - (2 - 噻吩基) 苯甲酸和 2 - 胺基 - 4 - 苯基噻唑 - 5 - 羧酸乙酯做為原料, 得標題化合物。

收率 : 58.2% 。

(326)

熔點：213 – 214℃。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 1.22 (3H, t, $J = 7.2\text{ Hz}$) , 4.21 (2H, q, $J = 7.2\text{ Hz}$) , 7.10 (1H, d, $J = 9.2\text{ Hz}$) , 7.12 (1H, dd, $J = 4.8, 3.6\text{ Hz}$) , 7.44 – 7.46 (4H, m) , 7.50 (1H, dd, $J = 4.8, 1.2\text{ Hz}$) , 7.71 – 7.74 (2H, m) , 7.79 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4\text{ Hz}$) , 8.21 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$) 11.78 (1H, br s) , 12.44 (1H, br s) 。

實施例 301：化合物號碼 301 之化合物的製造

(1) 5-氯-2-甲氧基- β -苯基苯乙烯

含有 2-溴-4-氯-苯甲醚 (300mg, 1.4mmol) , 苯乙烯 (211mg, 2mmol) , 三乙胺 (13 μ l, 0.1mmol) , 三苯膦 (50mg, 1.9mmol) 之乙腈 (6 ml) 溶液中, 加入乙酸鈣 (21mg, 7mol%) , 氬氣中, 加熱迴流 8 小時。反應混合物冷卻至室溫後, 減壓濃縮溶劑, 所得殘渣用乙酸乙酯 (15 ml) 稀釋, 依序用 2N 鹽酸、水、飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鈉乾燥後, 減壓蒸餾溶劑, 所得殘渣用矽膠管柱層析法 (以正己烷: 乙酸乙酯=10: 1) 精製, 而得標題化合物之白色粉末 (118mg, 35.6%) 。

^1H -NMR (CDCl₃) : δ 3.85 (3H, s) , 6.80 (1H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$) , 7.08 (1H, d, $J = 16.8\text{ Hz}$) , 7.17 (1H, dd, $J = 8.8, 2.5\text{ Hz}$) , 7.20 – 7.42 (4H, m) , 7.51 – 7.55 (3H, m) 。

(327)

(2) 4-氯-苯乙烯基酚 (化合物號碼 301)

含有 5-氯-2-甲氧基- β -苯基苯乙烯 (80 mg, 0.3 mmol) 之二氯甲烷 (2 ml) 溶液中，氬氣中，室溫下加入 1 mol/l 之三溴甲硼烷 / 二氯甲烷溶液 (0.5 ml, 0.5 mmol)，攪拌 12 小時，反應混合物用乙酸乙酯 (15 ml) 稀釋，依序用水、飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸餾溶劑，所得殘渣用矽膠管柱層析法 (以正己烷：乙酸乙酯 = 3 : 1) 精製，得標題化合物之白色粉末 (34.2 g, 45.4%)。

^1H -NMR (CDCl₃) : δ 4.95 (1H, br s), 6.74 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.09 (1H, dd, 8.7, 2.4 Hz), 7.10 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.28 – 7.39 (4H, m), 7.49 – 7.54 (3H, m)。

實施例 302：化合物號碼 302 之化合物的製造

(1) (S)-2-胺基-3-苯基-N-[3,5-二(三氟甲基)苯基]丙醯胺

將 3,5-二(三氟甲基)苯胺 (0.20 g, 0.87 mmol)，N-(第三丁氧基羰基)-L-苯丙胺酸 (254.8 mg, 0.96 mmol)，三氯化磷 (40 μ l, 0.46 mmol)，甲苯 (4 ml) 之混合物，在氬氣中，80°C 下攪拌 1.5 小時。反應混合物冷卻至室溫後，注入碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取之。乙酸乙酯用飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥後

(328)

，減壓蒸餾溶劑，所得殘渣用異丙醚/正己烷結晶處理，得標題化合物之黃白色粉末（333.7mg，92.9%）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.13 (1H, dd, $J = 13.8$, 8.1Hz), 3.29 (1H, dd, $J = 13.8$, 6.0Hz), 4.37 (1H, s), 7.25 – 7.38 (5H, m) 7.86 (1H, s), 8.30 (2H, s), 8.48 (3H, s), 11.95 (1H, s)。

以下實施例中，引用實施例 302 (1) 之方法時，醯鹵化劑使用三氯化磷。又，反應溶劑使用甲苯、一氧化苯等。

(2) (S) - 2-乙醯氧基-5-氯-N-(2-苯基-1-{[3,5-二(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}乙基)苯甲醯胺

含有 2-乙醯氧基-5-氯苯甲酸 (104mg, 0.48mmol)，(S)-2-胺基-3-苯基-N-[3,5-二(三氟甲基)苯基]丙醯胺 (0.20g, 0.48mmol)，1-羥基苯駢三唑 (71.4mg, 0.53mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (4ml) 溶液中，加入 WSC·HCl (184mg, 0.96mmol)，室溫下攪拌 3 小時。反應混合物注入稀鹽酸中，以乙酸乙酯萃取之。乙酸乙酯層依序用水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，溶劑減壓蒸餾去除，殘渣用矽膠管柱層析法 (以正己烷：乙酸乙酯=3：1→2：1) 精製，得標題化合物之白色結晶 (141.4mg, 51.4%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.05 (3H, s), 3.04 (

(329)

1H, dd, $J = 13.8, 9.9\text{ Hz}$), 3.19 (1H, dd, $J = 13.8, 4.8\text{ Hz}$), 4.73 – 4.81 (1H, m), 7.22 – 7.35 (6H, m), 7.54 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$), 7.60 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.81 (1H, s), 8.27 (2H, s), 8.91 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 10.81 (1H, s)。

以下實施例中，引用實施例 302 (2) 之方法時，脫水縮合劑採用 WSC·HCl 和 1-羥基苯駢三唑。又，反應溶劑使用 N,N-二甲基甲醯胺等。

(3) (S) - 5-氯-2-羥基-N-(2-苯基-1-{[3,5-二(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}乙基)苯甲醯胺 (化合物號碼 302)

含有 (S) - 2-乙醯氧基-5-氯-N-(2-苯基-1-{[3,5-二(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}乙基)苯甲醯胺 (141.4 mg, 0.25 mmol) 之甲醇/四氫呋喃 (2 ml + 2 ml) 混合溶液中，加入 5N 氫氧化鈉水溶液 (0.2 ml)，在室溫下攪拌 20 分鐘。反應混合物注入稀鹽酸中，以乙酸乙酯萃取之。乙酸乙酯層依序用水、飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸餾溶劑，所得殘渣經乙酸乙酯/異丙醚/正己烷結晶處理，得標題化合物之白色粉末 (74.4 mg, 56.8%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.13 (1H, dd, $J = 13.8, 9.0\text{ Hz}$), 3.26 (1H, dd, $J = 14.1, 4.8\text{ Hz}$), 4.85 – 4.92 (1H, m), 6.95 (1H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$), 7.1 –

(330)

97.23 (1H, m), 7.26–7.31 (4H, m), 7.45 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz), 7.81 (1H, s), 7.97 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.26 (2H, s), 9.12 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 10.89 (1H, s), 12.01 (1H, s)。

以下實施例中，引用實施例 302 (3) 之方法時，鹼採用氫氧化鈉、碳酸鉀等無機鹼。又，反應溶劑使用水、甲醇、乙醇、四氫呋喃等之單一或其混合溶劑。

實施例 303：化合物號碼 303 之化合物的製造

(1) [1-({[3,5-二(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)甲基]胺基甲酸 1, 1-二甲基乙酯

含有 3,5-二(三氟甲基)苯胺 (0.20 g, 0.87 mmol) 之四氫呋喃 (4 mL) 溶液中，氬氣下，加入 N-(第三丁氧基羰基)苯胺酸 (183.5 mg, 1.05 mmol)，三乙胺 (0.25 mL, 1.79 mmol)，用冰浴冷卻後，加入磷醯氯 (96 μ l, 1.05 mmol)，室溫下攪拌 5 小時。反應混合物注入水中，以乙酸乙酯萃取之。乙酸乙酯層依序用水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸餾溶劑，所得殘渣用矽膠管柱層析法 (以正己烷：乙酸乙酯 = 2 : 1 $\rightarrow$ 3 : 2) 精製，得標題化合物之白色結晶 (101.9 mg, 30.3%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 1.49 (9H, s), 3.99 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 5.37 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 7.57 (1H, s), 8.00 (2H, s), 9.06 (1H, br s)。

(331)

(2) 2-胺基-N-[3,5-二(三氟甲基)苯基]乙醯胺鹽酸鹽

[1-({ [3,5-二(三氟甲基)苯基]胺基 } 羰基) 甲基] 胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯 (101.9mg, 0.26mmol) 中, 加入 4N 鹽酸·乙酸乙酯溶液 (1 ml), 室溫下攪拌 1 小時。反應混合物中加入正己烷 (15 ml), 濾取析出白色固體, 得標題化合物之白色粉末 (80.8mg, 96.4%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 3.89 (2H, s), 87.71 (1H, s), 8.22 (2H, s)。

(3) 2-乙醯氧基-5-氯-N-({ [3,5-二(三氟甲基)苯基]胺甲醯基 } 甲基) 苯甲醯胺

含有 2-乙醯氧基-5-氯苯甲酸 (59.1mg, 0.28mmol), 2-胺基-N-[3,5-二(三氟甲基)苯基]乙醯胺鹽酸鹽 (80.8mg, 0.25mmol), 1-羥基苯駢三唑 (37.2mg, 0.28mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (3 ml) 溶液中, 加入 WSC·HCl (95.9mg, 0.5mmol), 在室溫下攪拌 3 小時。反應混合物注入稀鹽酸中, 以乙酸乙酯萃取之。乙酸乙酯層用飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鈉乾燥後, 減壓蒸餾溶劑, 所得殘渣用矽膠管柱層析法 (以正己烷: 乙酸乙酯=3:2 $\rightarrow$ 1:1) 精製, 得標題化合物之白色結晶 (83.7mg, 69.3%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.40 (3H, s), 4.40 (2H,

(332)

d, $J = 5.4 \text{ Hz}$) , 7.17 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$) , 7.40 (1H, t, $J = 5.4 \text{ Hz}$) , 7.53 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4 \text{ Hz}$) , 7.62 (1H, s) , 7.82 (1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$) , 8.19 (2H, s) , 9.20 (1H, s) 。

(4) 5 - 氯 - 2 - 羥基 - N - ({ [3, 5 - 二 (三 氟 甲 基) 苯 基] 胺 甲 醯 基 } 甲 基) 苯 甲 醯 胺 (化 合 物 號 碼 303)

含有 2 - 乙 醯 氧 基 - 5 - 氯 - N - ({ [3, 5 - 二 (三 氟 甲 基) 苯 基] 胺 甲 醯 基 } 甲 基) 苯 甲 醯 胺 (83.7 mg, 0.17 mmol) 之 甲 醇 / 四 氫 呋 喃 (2 ml + 2 ml) 溶 液 中 , 加 入 5N 氫 氧 化 鈉 水 溶 液 (0.1 ml) , 室 溫 下 攪 拌 20 分 鐘 。 反 應 混 合 物 水 注 入 稀 鹽 酸 中 , 以 乙 酸 乙 酯 萃 取 之 。 乙 酸 乙 酯 層 用 水 、 飽 和 食 鹽 水 洗 淨 , 用 無 水 硫 酸 鈉 乾 燥 後 , 減 壓 蒸 餾 溶 劑 , 所 得 殘 渣 用 矽 膠 管 柱 層 析 法 (以 正 己 烷 : 乙 酸 乙 酯 = 2 : 1) 精 製 , 用 正 己 烷 懸 濁 洗 淨 , 得 標 題 化 合 物 之 白 色 結 晶 (47.7 mg, 63.7%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : δ 4.18 (2H, d, $J = 5.4 \text{ Hz}$) , 7.00 (1H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$) , 7.47 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7 \text{ Hz}$) , 7.80 (1H, s) , 7.96 (1H, d, $J = 2.7 \text{ Hz}$) , 8.27 (2H, s) , 9.25 (1H, t, $J = 5.4 \text{ Hz}$) , 10.78 (1H, s) , 12.14 (1H, s) 。

實 施 例 304 : 化 合 物 號 碼 304 之 化 合 物 的 製 造

(333)

(1) 5-氯柳基醯肼

將 5-氯-2-羥基苯甲酸甲酯 (0.50 g, 2.7 mmol)，肼-水合物 (0.36 ml, 6.2 mmol)，乙醇 (5 ml) 之混合物，加熱迴流 6 小時。反應混合物冷卻至室溫後，加入正己烷，濾取析出結晶。得標題化合物之白色結晶 (395.9 mg, 79.2%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.90 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$) , 7.38 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$) , 7.85 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$) , 10.23 (br s)。

(2) 5-氯柳酸 [3, 5-二(三氟甲基)苯亞甲基]醯肼 (化合物號碼 304)

將 5-氯柳基醯肼 (213.9 mg, 1.2 mmol)，3, 5-二(三氟甲基)苯甲醛 (190 μl , 1.2 mmol)，濃硫酸 (3 滴)，乙醇 (5 ml) 之混合物，加熱迴流 30 分鐘。再追加 3, 5-二(三氟甲基)苯甲醛 (100 μl , 0.61 mmol)，再加熱迴流 1 小時。反應混合物冷卻至室溫後，注入水中，以乙酸乙酯萃取之。乙酸乙酯層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸餾溶劑，所得殘渣用矽膠管柱層析法 (以正己烷：乙酸乙酯=3：1 $\rightarrow$ 2：1) 精製，再用正己烷懸濁洗淨，得標題化合物之白色粉末 (362.6 mg, 76.8%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.03 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$) , 7.49 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$) , 7.86 (1H, d, $J=$

(334)

3.0 Hz) , 8.20 (1H , s) , 8.40 (2H , s) , 8.59 (1H , s) , 11.65 (1H , s) , 12.14 (1H , s) 。

實施例 305：化合物號碼 305 之化合物的製造

(1) (S) - 2 - 胺基 - 4 - 甲基 - N - [3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苯基] 戊烷醯胺

依實施例 302 (1) 一樣之操作，使用 N - (第三丁氧基羰基) - L - 亮胺酸和 3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：25.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.98 (3H , d , $J = 6.3\text{Hz}$) , 1.01 (3H , d , $J = 6.3\text{Hz}$) , 1.39 - 1.48 (1H , m) , 1.74 - 1.89 (2H , m) , 3.55 (1H , dd , $J = 9.9 , 3.6\text{Hz}$) , 7.58 (1H , s) , 8.12 (2H , s) , 10.01 (1H , s) 。

(2) (S) - 5 - 氯 - 2 - 羥基 - N - [3 - 甲基 - 1 - { [3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苯基] 胺甲醯基 } 丁基) 苯甲醯胺 (化合物號碼 305)

依實施例 302 (2) ~ (3) 一樣之操作，使用 2 - 乙醯氧基 - 5 - 氯苯甲酸和 (S) - 2 - 胺基 - 4 - 甲基 - N - [3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苯基] 戊烷醯胺為原料，得標題化合物。

收率：24.8% (2 工程計)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 0.95 (3H , d , $J = 5.7\text{Hz}$

(335)

) , 0.97 (3H , d , $J=6.0\text{Hz}$) , 1.65 – 1.84 (3H , m) , 4.65 – 4.72 (1H , m) , 6.98 (1H , d , $J=9.0\text{Hz}$) , 7.47 (1H , dd , $J=8.7, 2.4\text{Hz}$) , 7.79 (1H , s) , 8.06 (1H , d , $J=2.7\text{Hz}$) , 8.32 (2H , s) , 9.03 (1H , d , $J=8.1\text{Hz}$) , 10.85 (1H , s) , 12.20 (1H , s) 。

實施例 306：化合物號碼 306 之化合物的製造

依實施例 304 (2) 一樣之操作，使用 5-氯柳酸基醛和 3, 5-二 (三氟甲基) 苯甲醯肼做為原料，得標題化合物。

收率：24.7%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 6.97 (1H , d , $J=8.7\text{Hz}$) , 7.34 (1H , dd , $J=9.0, 2.7\text{Hz}$) , 7.73 (1H , d , $J=2.4\text{Hz}$) , 8.41 (1H , s) , 8.59 (2H , s) , 8.67 (1H , s) , 11.07 (1H , s) , 12.45 (1H , s) 。

實施例 307：化合物號碼 307 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3, 5-二 (三氟甲基) 苯乙胺做為原料，得標題化合物。

收率：30.2%。

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 3.10 (2H , t , $J=6.9\text{Hz}$) , 3.71 – 3.77 (2H , m) , 6.34 (1H , br s) , 6.95 (1H , d , $J=8.7\text{Hz}$) , 7.23 (1H , d , $J=2.7\text{Hz}$) , 7.36 (1H , dd , $J=8.7, 2.4\text{Hz}$) , 7.70 (2H , s) , 7.80 (1H , s) ,

(336)

12., 06 (1H, s)。

實施例 308：化合物號碼 308 之化合物的製造

將 3-羥基酞酸無水物 (100mg, 0.6mmol)，3, 5-二(三氟甲基)苯胺 (168mg, 0.7mmol)，乙酸 (5 ml) 之混合物在氬氣中加熱迴流 6 小時。反應混合物冷卻至室溫後，減壓蒸餾去除乙酸，所得殘渣用乙酸乙酯 (15 ml) 稀釋，依序用水、飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸餾去除溶劑，所得殘渣用矽膠管柱層析法 (以正己烷：乙酸乙酯=3：1) 精製，而得標題化合物之白色粉末 (100mg, 43.7%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.31 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$) , 7.42 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$) , 7.72 (1H, dd, $J = 8.1$, 7.5Hz) , 8.21 (1H, s) , 8.24 (2H, s) , 11.28 (1H, s) 。

實施例 309：化合物號碼 309 之化合物的製造

含有 2-胺基-4-氯酚 (143.6mg, 1mmol) 之四氫呋喃/甲苯 (0.5 ml / 4.5 ml) 混合溶液中，加入 3, 5-二(三氟甲基)苯基異氰酸酯 (180 μ l, 1.04mmol)，100℃ 下攪拌 1 小時。反應混合物冷卻至室溫後，減壓蒸餾溶劑，所得殘渣用矽膠管柱層析法 (以正己烷：乙酸乙酯=1：1) 精製，由異丙醚/正己烷結晶處理，得標題化合物之淡黃褐色粉末 (288.5mg, 72.4%)。

(337)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.84–6.91 (2H, m), 7.67 (1H, s), 8.06 (2H, s), 8.14 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 8.45 (1H, s), 10.10 (1H, s), 10.44 (1H, s)。

實施例 310：化合物號碼 310 之化合物的製造

(1) 5-氯-2-甲氧基- β -[3,5-二(三氟甲基)苯基]苯乙烯

含有 2-胺基-4-氯苯甲醚 (131mg, 0.8mmol) 之 48% 四氟硼酸 (0.3 ml) 溶液，冰冷下，氬氣中，加入含有亞硝酸鈉 (57mg, 0.8mmol) 之水 (1 ml) 溶液。0℃ 下攪拌 1 小時之後，加入含有 3,5-二(三氟甲基)苯乙烯 (100mg, 0.4mmol) 之甲醇 (3 ml) 溶液，在 50℃ 下攪拌 1 小時。反應混合物冷卻至室溫後，減壓蒸餾溶劑，所得殘渣用乙酸乙酯 (15 ml) 稀釋，依序用 2N 鹽酸、水、飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸餾溶劑，所得殘渣用矽膠管柱層析法 (以正己烷：乙酸乙酯=5：1) 精製，得標題化合物之白色粉末 (52.8mg, 33.3%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 3.85 (3H, s), 6.80 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J = 16.8\text{Hz}$), 7.17 (1H, dd, $J = 8.8, 2.5\text{Hz}$), 7.20–7.42 (4H, m), 7.51–7.55 (3H, m)。

(2) 4-氯-2-[3,5-二(三氟甲基)苯乙烯基

(338)

] 酚 (化合物號碼 310)

依實施例 301 (2) 一樣之操作，使用 5-氯-2-甲氧基- β -[3, 5-二 (三氟甲基) 苯基] 苯乙烯做為原料，得標題化合物。

收率：18.1%。

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 5.16 (1H, br s) , 6.76 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$) , 7.15 (1H, dd, $J = 8.4, 2.7\text{Hz}$) , 7.19 (1H, d, $J = 16.5\text{Hz}$) , 7.45 (1H, d, $J = 15.5\text{Hz}$) , 7.53 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$) , 7.76 (1H, s) , 7.93 (2H, s) 。

實施例 311：化合物號碼 311 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-胺基氫萆做為原料，得標題化合物。

收率：45.3%。

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.98 (2H, dd, $J = 16.2, 5.7\text{Hz}$) , 3.29 (2H, dd, $J = 16.2, 7.5\text{Hz}$) , 4.69 – 4.79 (1H, m) , 6.93 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.16 – 7.20 (2H, m) , 7.23 – 7.28 (2H, m) , 7.43 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$) , 8.02 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$) , 9.03 (1H, d, $J = 6.9\text{Hz}$) , 12.66 (1H, s) 。

實施例 312：化合物號碼 312 之化合物的製造

(1) 4-氯-2- ({ [3, 5-二 (三氟甲基) 苯基

(339)

] 亞胺基 } 甲基) 酚

依實施例 14 (1) 一樣之操作，使用 5-氯柳基醛和 3, 5-二 (三氟甲基) 苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：76.6%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.04 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 7.50 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{Hz}$) , 7.80 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$) , 8.01 (1H, s) , 8.12 (2H, s) , 9.03 (1H, s) , 12.09 (1H, br s) 。

(2) N- [(5-氯-2-羥基苯基) 甲基] - 3, 5-二 (三氟甲基) 苯胺 (化合物號碼 312)

依實施例 14 (2) 一樣之操作，使用 4-氯-2- ({ [3, 5-二 (三氟甲基) 苯基] 亞胺基 } 甲基) 酚做為原料，得標題化合物。

收率：78.1%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 4.40 (3H, s) , 6.27 (1H, s) , 6.80 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$) , 7.11 (2H, s) , 7.17-7.20 (2H, m) , 7.30 (1H, s) 。

實施例 313：化合物號碼 313 之化合物的製造

含有 N- [(5-氯-2-羥基苯基) 甲基] - 3, 5-二 (三氟甲基) 苯胺 (化合物號碼 312 ; 88.8mg , 0.24mmol) , 乙酸 (43mg , 0.7mmol) 之二氯甲烷 (2 ml) 溶液中，氬氣下，加入 WSC·HCl (138mg , 0.7mmol)

(340)

，室溫下攪拌 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，依序用水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸餾溶劑，所得殘渣用矽膠管柱層析法（以正己烷：乙酸乙酯 = 3 : 1）精製，得標題化合物之白色粉末（69 mg，70.4%）。

^1H -NMR (cDC1₃) : δ 1.92 (3H, s), 4.73 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.95 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.22 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$), 7.53 (2H, s), 7.99 (1H, s), 9.21 (1H, s)。

實施例 314：化合物號碼 314 之化合物的製造

含有 5-氯柳基醯胺（實施例 304 (1) 之化合物；0.1 g, 0.53 mmol）之吡啶（3 ml）溶液中，加入 3, 5-二（三氟甲基）苯甲醯氯（100 μ l, 0.55 mmol），在室溫下攪拌 6 小時。反應混合物注入 2N 鹽酸，以乙酸乙酯萃取之。乙酸乙酯層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸餾溶劑，所得殘渣用乙酸乙酯/異丙醚/正己烷懸濁洗淨，而得標題化合物之白色粉末（169 mg, 74.7%）。

^1H -NMR (DMSO - d₆) : δ 7.04 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.51 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$), 7.92 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 8.43 (1H, s), 8.57 (2H, s), 10.79 (1H, s), 11.37 (1H, s), 11.81 (1H, s)。

(341)

實施例 315：化合物號碼 315 之化合物的製造

將 5-氯柳基醯胺（實施例 304（1）之化合物；0.10 g，0.53 mmol），3,5-二（三氟甲基）苯甲溴（120 μ l，0.65 mmol），三乙胺（0.2 ml，1.43 mmol），甲苯（4 ml）之混合物，在 100℃ 下攪拌 2 小時。反應混合物冷卻至室溫後，注入稀鹽酸中，以乙酸乙酯萃取之。乙酸乙酯層用飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸餾溶劑，所得殘渣用矽膠管柱層析法（以正己烷：乙酸乙酯=3：1）精製，再以正己烷結晶處理，得標題化合物之白色粉末（45.6 mg，20.9%）。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ）： δ 4.22（2H，d， $J=4.8\text{Hz}$ ），5.13（1H，q， $J=4.8\text{Hz}$ ），6.96（1H，d， $J=8.7\text{Hz}$ ），7.23（1H，d， $J=2.4\text{Hz}$ ），7.37（1H，dd， $J=9.0$ ， 2.4Hz ），7.69（1H，d， $J=4.8\text{Hz}$ ），7.85（1H，s），7.88（2H，s），11.54（1H，s）。

實施例 316：化合物號碼 316 之化合物的製造

將 5-氯柳酸（172.6 mg，1 mmol），3,5-二（三氟甲基）酚（152 μ l，1 mmol），磷醯氯（40 μ l，0.43 mmol），二甲苯（3 ml）之混合物，在 140℃ 下攪拌 2 小時，反應混合物冷卻至室溫後，注入水中，以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸餾溶劑，所得殘渣用矽膠管柱層析法（以正己烷：乙酸乙酯=10：1 $\rightarrow$ 5：1）精製，而得標題化合物之白色結晶

(342)

(53.6mg , 13.9%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.04 (1H , d , $J = 9.0\text{Hz}$) ,
7.54 (1H , dd , $J = 9.0$, 2.7Hz) , 7.75 (2H , s) , 7.86
(1H , s) , 8.02 (1H , d , $J = 2.7\text{Hz}$) , 10.09 (1H , s)
。

實施例 317 : 化合物號碼 317 之化合物的製造

含有 5-氯柳酸 (35mg , 0.2mmol) , 3,5-二 (三
氟甲基) 苯基胼 (50mg , 0.2mmol) 之二氯甲烷 (2 ml)
溶液 , 氫氣中 , 加入 WSC · HCl (30.9mg , 0.2mmol) ,
在室溫下攪拌 1 小時。反應混合物用乙酸乙酯稀釋 , 依序
用水、飽和食鹽水洗淨 , 用無水硫酸鈉乾燥後 , 減壓蒸餾
溶劑 , 所得殘渣用矽膠管柱層析法 (以正己烷 : 乙酸乙酯
= 3 : 1) 精製 , 得標題化合物之白色粉末 (56.3mg , 69.6%
) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 6.61 (1H , d , $J = 2.7\text{Hz}$) ,
6.99 (1H , d , $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.28 (2H , s) , 7.41 – 7.45
(2H , m) , 7.62 (1H , d , $J = 2.4\text{Hz}$) , 8.53 (1H , br s
) , 11.11 (1H , s) 。

實施例 318 : 化合物號碼 318 之化合物的製造

(1) 2-溴-1-(5-氯-2-羥基苯基)乙酮

含有 5'-氯-2'-羥基苯乙酮 (0.20g , 1.17mmol)
之四氫呋喃 (6 ml) 溶液中 , 加入苯基三甲基三溴化銨 (

(343)

0.44 g, 1.17 mmol), 在室溫下攪拌 8 小時。反應混合物注入水中, 以乙酸乙酯萃取之。乙酸乙酯層用飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鈉乾燥後, 減壓蒸餾溶劑, 所得殘渣用矽膠管柱層析法 (以正己烷: 乙酸乙酯=5: 1) 精製, 得標題化合物之黃色油狀物 (220.7 mg, 75.6%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ 4.41 (2H, s), 7.00 (1H, d, $J = 9.3\text{ Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.71 (1H, d, $J = 2.7\text{ Hz}$), 11.63 (1H, s)。

(2) 2- (2- 胺基噻唑-4-基)-4- 氯酚

將 2- 溴-1- (5- 氯-2- 羥基苯基) 乙酮 (156.9 mg, 0.63 mmol), 硫脲 (47.9 mg, 0.63 mmol), 乙醇 (3 ml) 之混合物加熱迴流 2 小時。反應混合物冷卻至室溫後, 注入飽和碳酸氫鈉水溶液中, 以乙酸乙酯萃取之。乙酸乙酯層用飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鈉乾燥後, 減壓蒸餾溶劑, 所得殘渣用矽膠管柱層析法 (以正己烷: 乙酸乙酯=2: 1) 精製, 而得標題化合物之淡黃白色粉末 (98.6 mg, 64.5%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.85 (1H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$), 7.14 (1H, dd, $J = 8.7, 3.0\text{ Hz}$), 7.25 (1H, s), 7.48 (2H, s), 7.79 (1H, d, $J = 3.0\text{ Hz}$), 11.95 (1H, s)。

(3) N- [4- (5- 氯-2- 羥基) 噻唑-2-基

(344)

] - [3, 5 - 二 (三 氟 甲 基) 苯 基] 苯 甲 醯 胺 (化 合 物 號 碼 318)

在 2 - (2 - 胺 基 噻 唑 - 4 - 基) - 4 - 氯 酚 (98.6 mg , 0.41 mmol) , 3 , 5 - 二 (三 氟 甲 基) 苯 甲 酸 (104.9 mg , 0.41 mmol) , 氯 苯 (3 ml) , N - 甲 基 - 2 - 吡 咯 啉 酮 (3 ml) 之 混 合 物 中 , 加 入 三 氯 化 磷 (36 μ l , 0.41 mmol) , 加 熱 迴 流 3 小 時 。 反 應 混 合 物 冷 卻 至 室 溫 後 , 注 入 水 中 , 用 乙 酸 乙 酯 萃 取 之 , 乙 酸 乙 酯 層 用 飽 和 食 鹽 水 洗 淨 , 以 無 水 硫 酸 鈉 乾 燥 後 , 減 壓 蒸 餾 溶 劑 , 所 得 殘 渣 用 矽 膠 管 柱 層 析 法 (以 正 己 烷 : 乙 酸 乙 酯 = 4 : 1 $\rightarrow$ 2 : 1) 精 製 , 以 異 丙 醚 / 正 己 烷 懸 濁 洗 淨 , 得 標 題 化 合 物 之 白 色 粉 末 (19.6 mg , 10.3%) 。

^1H - NMR (DMSO - d_6) : δ 6.98 (1H , d , J = 8.4 Hz) , 7.21 (1H , dd , J = 8.7 , 2.7 Hz) , 7.95 (1H , s) , 8.08 (1H , d , J = 2.7 Hz) , 8.45 (1H , s) , 8.77 (2H , s) , 10.90 (1H , s) , 13.15 (1H , s) 。

實 施 例 319 : 化 合 物 號 碼 319 之 化 合 物 的 製 造

(1) 3 - [3 , 5 - 二 (三 氟 甲 基) 苯 甲 基] 噻 唑 啉 - 2 , 4 - 二 酮

在 2 , 4 - 噻 唑 啉 二 酮 (198.7 mg , 1.69 mmol) , 3 , 5 - 二 (三 氟 甲 基) 苯 甲 基 溴 (0.50 g , 1.63 mmol) , 乙 醇 (5 ml) 之 混 合 物 中 , 加 入 5N 氫 氧 化 鈉 水 溶 液 (0.5 ml) , 加 熱 迴 流 4 小 時 。 反 應 混 合 物 冷 卻 至 室 溫 後 , 注 入 水 中

(345)

，用乙酸乙酯萃取之。乙酸乙酯層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸餾溶劑，所得殘渣用矽膠管柱層析法（以正己烷：乙酸乙酯=3：1→2：1）精製，得標題化合物之白色結晶（405.6mg，72.5%）。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ）： δ 4.01（2H，s），4.87（2H，s），7.84（1H，s），7.86（2H，s）。

（2）5-（5-氯-2-羥基苯亞甲基）-3-〔3，5-二（三氟甲基）苯甲基〕噻唑啉-2，4-二酮（化合物號碼 319）

將 3-〔3，5-二（三氟甲基）苯甲基〕噻唑啉-2，4-二酮（0.20g，0.58mmol），六氫吡啶（3滴），乙酸（3滴），甲苯（5ml）之混合物在室溫下攪拌10分鐘，再加入 5-氯柳基醛（92.3mg，0.59mmol），加熱迴流1小時。反應混合物冷卻至室溫後，注入水中，用乙酸乙酯萃取之。乙酸乙酯層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸餾溶劑，所得殘渣用矽膠管柱層析法（以正己烷：乙酸乙酯=2：1→3：2）精製，得標題化合物之淡黃色粉末（173.2mg，62.0%）。

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ）： δ 5.03（2H，s），7.00（1H，d， $J=9.0\text{Hz}$ ），7.33（1H，d， $J=2.4\text{Hz}$ ），7.38（1H，dd， $J=8.7$ ， 2.7Hz ），8.03（1H，s），8.05（2H，s），8.07（1H，s），10.95（1H，s）。

(346)

實施例 320：化合物號碼 320 之化合物的製造

將 3-羥基酞酸無水物 (33.5 mg, 0.2 mmol)，3, 5-二(三氟甲基)苯甲胺 (62 mg, 0.2 mmol)，氯苯 (5 ml) 之混合物在氫氣中加熱迴流 3 小時。反應混合物冷卻至室溫後，減壓蒸餾溶劑，所得殘渣以正己烷/乙酸乙酯晶析處理，得標題化合物之白色結晶 (68.5 mg, 85.2%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 4.90 (2H, s), 7.19 (1H, dd, $J = 8.4, 0.6\text{ Hz}$), 7.41 (1H, dd, $J = 7.2, 0.6\text{ Hz}$), 7.61 (1H, dd, $J = 8.4, 7.2\text{ Hz}$), 7.75 (1H, br s), 7.82 (1H, br s), 7.86 (2H, s)。

實施例 321：化合物號碼 321 之化合物的製造

將 5-氯柳基醛 (150 mg, 1 mmol)，3, 5-二(三氟甲基)苯基胼 (200 mg, 0.9 mmol)，甲醇 (5 ml) 之混合物在氫氣中加熱迴流 1 小時。反應混合物冷卻至室溫後，減壓蒸餾去除甲醇，所得殘渣用正己烷/乙酸乙酯晶析處理，得標題化合物之白色粉末 (224 mg, 66.6%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 6.97 (1H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$), 7.17 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$), 7.24 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7\text{ Hz}$), 7.35 (2H, s), 7.41 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.87 (1H, s), 10.29 (1H, s)。

實施例 322：化合物號碼 322 之化合物的製造

(347)

依實施例 16 一樣之操作，使用 6-羥基柳酸和 3, 5-二(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.36 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$) , 7.13 (1H, t, $J=8.4\text{Hz}$) , 7.79 (1H, s) , 8.38 (2H, s) , 11.40 (2H, br s) , 11.96 (1H, br s) 。

實施例 323：化合物號碼 323 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 4-甲基柳酸和 3, 5-二(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：42.9%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.32 (3H, s) 6.82 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$) 6.84 (1H, s) 7.83 (1H, s) 7.84 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$) 8.47 (2H, s) 10.76 (1H, s) 11.44 (1H, s) 。

實施例 324：化合物號碼 324 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-溴-4-羥基柳酸和 3, 5-二(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：82.4%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : δ 5.89 (1H, s) , 6.70 (1H, s) , 7.69 (2H, s) , 7.95 (1H, s) , 8.12 (2H, s) , 11.62 (1H, s) 。

(348)

實施例 325：化合物號碼 325 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 4-羥基柳酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：29.9%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 6.37 (1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$) , 6.42 (1H, dd, $J = 8.8, 2.5\text{Hz}$) , 7.81 (1H, s) , 7.86 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$) , 8.44 (2H, s) , 10.31 (1H, s) , 10.60 (1H, s) , 11.77 (1H, s) 。

實施例 326：化合物號碼 326 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 3,5-二氯柳酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：44.8%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.85 (1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$) , 7.91 (1H, s) , 8.01 (1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$) , 8.42 (2H, s) , 11.10 (1H, s) 。

實施例 327：化合物號碼 327 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 3-羥基柳酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：22.7%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 6.81 (1H, t, $J = 8.0\text{Hz}$) , 7.01 (1H, dd, $J = 8.0, 1.5\text{Hz}$) , 7.35 (1H, dd, $J = 8.0, 1.5\text{Hz}$) , 7.84 (1H, s) , 8.46 (2H, s) , 9.56

(349)

(1H , s) , 10.79 (1H , s) , 10.90 (1H , br s) 。

實施例 328：化合物號碼 328 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 3-甲基柳酸和 3, 5-二(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：54.9%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : δ 2.22 (3H , s) , 6.94 (1H , t , $J = 7.4\text{Hz}$) , 7.42 (1H , d , $J = 7.4\text{Hz}$) , 7.84 - 7.85 (2H , m) , 8.47 (2H , s) , 10.87 (1H , s) , 11.87 (1H , s) 。

實施例 329：化合物號碼 329 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 3-甲氧基柳酸和 3, 5-二(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：34.6%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 3.85 (3H , s) , 6.94 (1H , t , $J = 8.0\text{Hz}$) , 7.20 (1H , dd , $J = 8.0$, 1.4Hz) , 7.44 (1H , dd , $J = 8.0$, 1.4Hz) , 7.84 (1H , s) , 8.45 (2H , s) , 10.82 (1H , s) , 10.94 (1H , br s) 。

實施例 330：化合物號碼 330 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5- [(1 , 1 , 3 , 3 - 四甲基) 丁基] 柳酸和 3, 5-二(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

(350)

收率：64.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 0.70 (9H, s), 1.35 (6H, s), 1.72 (2H, s), 6.95 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.50 (1H, dd, $J = 8.0, 2.1\text{Hz}$), 7.83 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 8.46 (1H, s), 10.77 (1H, s), 11.20 (1H, s)。

實施例 331：化合物號碼 331 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 3, 5, 6-三氯柳酸和 3, 5-二(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：26.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.88 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.33 (2H, s), 10.88 (1H, s), 11.36 (1H, s)。

實施例 332：化合物號碼 332 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 3, 5-二[(1, 1-二甲基)乙基]柳酸和 3, 5-二(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：65.0%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.34 (9H, s), 1.40 (9H, s), 7.49 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 7.82 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 7.91 (1H, s), 8.40 (2H, s), 10.82 (1H,

(351)

s) , 12.44 (1H , s) 。

實施例 333：化合物號碼 332 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 6-氟柳酸和 3, 5-二(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：35.9%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : δ 6.73 - 6.82 (2H , m) , 7.32 (1H , ddd , $J = 1.4$, 8.5 , 15.3 Hz) , 7.83 (1H , s) , 8.39 (2H , s) , 10.50 (1H , d , $J = 1.4$ Hz) , 11.11 (1H , s) 。

實施例 334：化合物號碼 334 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 3-氟柳酸和 3, 5-二(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：61.3%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : δ 7.05 (1H , dd , $J = 7.6$, 8.0 Hz) , 7.69 (1H , dd , $J = 1.4$, 13.3 Hz) , 7.90 (1H , s) , 7.93 (1H , dd , $J = 1.4$, 8.0 Hz) , 8.44 (2H , s) , 11.01 (1H , s) , 11.92 (1H , brbs) 。

實施例 335：化合物號碼 1 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 4-甲氧基柳酸和 3, 5-二(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：14.2%。

(352)

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 3.81 (3H, s), 6.54 (1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$), 6.61 (1H, dd, $J = 2.5, 8.8\text{Hz}$), 7.83 (1H, s), 7.95 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.45 (2H, s), 10.69 (1H, s), 11.89 (1H, s)。

實施例 336：化合物號碼 336 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 6-甲氧基柳酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：63.1%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 3.24 (3H, s), 6.03 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 6.05 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 6.71 (1H, d, $J = 8.2, 8.5\text{Hz}$), 7.25 (1H, s), 7.88 (2H, s), 9.67 (1H, s), 10.31 (1H, s)。

實施例 337：化合物號碼 337 之化合物的製造

依實施例 91 一樣之操作，使用 5-胺基-N-[3,5-二(三氟甲基)苯基]-2-羥基苯甲醯胺(化合物號碼 88)和甲磺醯氯做為原料，得標題化合物。

收率：22.6%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 2.93 (3H, s), 7.02 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J = 8.4, 2.7\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 7.83 (1H, s), 8.46 (2H, s), 9.48 (1H, s), 10.85 (1H, s), 11.15 (1H, s)。

(353)

實施例 338：化合物號碼 338 之化合物的製造

依實施例 91 一樣之操作，使用 5-胺基-N-[3,5-二(三氟甲基)苯基]-2-羥基苯甲醯胺（化合物號碼 88）和苯磺醯氯做為原料，得標題化合物。

收率：45.3%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.89 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.10 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$) , 7.51–7.64 (4H, m) , 7.68–7.71 (2H, m) , 7.81 (1H, s) , 8.42 (2H, s) , 10.03 (iii, s) , 10.87 (1H, s) , 11.13 (1H, br s) 。

實施例 339：化合物號碼 339 之化合物的製造

依實施例 91 一樣之操作，使用 5-胺基-N-[3,5-二(三氟甲基)苯基]-2-羥基苯甲醯胺（化合物號碼 88）和乙醯氯做為原料，得標題化合物。

收率：44.8%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.02 (3H, s) , 6.97 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.61 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$) , 7.82 (1H, s) , 7.99 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$) , 8.46 (2H, s) , 9.90 (1H, s) , 10.85 (1H, s) , 10.94 (1H, s) 。

實施例 340：化合物號碼 340 之化合物的製造

(354)

依實施例 80 (5) 一樣之操作，使用 N-〔3, 5-二(三氟甲基)苯基〕-2-甲氧基-5-胺磺醯基苯甲醯胺(化合物號碼 87 (2) 之化合物) 做為原料，得標題化合物。

收率：59.9%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.17 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.31 (2H, s) , 7.85 (1H, s) , 7.86 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4\text{Hz}$) , 8.26 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$) , 8.47 (2H, s) , 10.95 (1H, s) , 11.90 (1H, s) 。

實施例 341：化合物號碼 341 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 3-羥基萘-2-羧酸和 3, 5-二(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：46.9%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.36-7.41 (2H, m) , 7.50-7.55 (1H, m) , 7.79 (1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$) , 7.85 (1H, d, $J = 0.6\text{Hz}$) , 7.96 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$) , 8.51 (2H, s) , 10.98 (1H, s) , 11.05 (1H, s) 。

實施例 342：化合物號碼 342 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 2-羥基萘-1-羧酸和 3, 5-二(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

(355)

收率：30.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.27 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$) , 7.32 – 7.38 (1H, m) , 7.45 – 7.50 (1H, m) , 7.72 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$) , 7.82 – 7.93 (3H, m) , 8.50 (1H, s) , 10.28 (1H, s) , 11.07 (1H, br s) 。

實施例 343：化合物號碼 343 之化合物的製造

(1) 4-溴-3-羥基噻吩-2-羧酸

將含有 4-溴-3-羥基噻吩-2-羧酸甲酯 (500mg, 2.1mmol) , 氫氧化鈉 (261mg, 6.3mmol) 之甲醇/水 (2.5 ml / 2.5 ml) 之混合溶液加熱迴流 2 小時。反應混合物冷卻至室溫後, 加入 2N 鹽酸調整為 pH 1 之後, 用乙酸乙酯 (50 ml) 稀釋, 用水、飽和食鹽水依序洗淨, 用無水硫酸鈉乾燥後, 減壓蒸餾溶劑, 得標題化合物之紅褐色粉末 (326mg, 69.4%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 4.05 (1H, br s) , 7.40 (1H, s) 。

(2) 4-溴-3-羥基-N-[3,5-二(三氟甲基)苯基]噻吩-2-甲醯胺 (化合物號碼 343)

依實施例 16 一樣之操作, 使用 4-溴-3-羥基噻吩-2-羧酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺做為原料, 得標題化合物。

收率：82.4%。

(356)

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 7.42 (1H , s) , 7.67 (1H , br s) , 7.78 (1H , br s) , 8.11 (2H , s) , 9.91 (1H , br s) 。

實施例 344：化合物號碼 344 之化合物的製造

依實施例 28 一樣之操作，使用 3, 5-二(三氟甲基)苯基異氰酸酯和羥基吡啶做為原料，得標題化合物。

收率：44.8%。

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 3.98 (2H ,) , 7.22 (1H , t , $J=7.8$, 1.2Hz) , 7.33-7.40 (2H , m) , 7.87 (1H , s) , 8.02 (1H , d , $J=7.8\text{Hz}$) , 8.38 (2H , s) , 11.0 (1H , s) 。

實施例 345：化合物號碼 345 之化合物的製造

依實施例 28 一樣之操作，使用 3, 5-二(三氟甲基)苯基異氰酸酯和 5-氯羥基吡啶做為原料，得標題化合物。

收率：31.1%。

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 3.99 (2H , s) , 17.41 (1H , dd , $J=8.7$, 2.4Hz) , 7.47 (1H , d , $J=2.1\text{Hz}$) , 7.87 (1H , s) , 8.01 (1H , d , $J=8.4\text{Hz}$) , 8.38 (2H , s) , 10.93 (1H , s) 。

實施例 346：化合物號碼 346 之化合物的製造

(357)

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3-溴-5-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：37.1%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.03 (1H, d, $J = 9.3\text{ Hz}$) , 7.48 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{ Hz}$) , 7.72 (1H, s) , 7.84 (1H, d, $J = 2.7\text{ Hz}$) , 8.16 (1H, s) , 8.28 (1H, s) , 10.69 (1H, s) , 11.42 (1H, s) 。

實施例 347：化合物號碼 347 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：68.0%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.85 (3H, s) , 7.02 (1H, s) , 7.03 (1H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$) , 7.48 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{ Hz}$) , 7.61 (1H, s) , 7.77 (1H, s) , 7.88 (1H, d, $J = 2.7\text{ Hz}$) , 10.57 (1H, s) , 11.53 (1H, s) 。

實施例 348：化合物號碼 348 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-嗎福啉基-5-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：64.8%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.90 (4H, m) , 3.84 (4H, m) , 7.15 (1H, d, $J = 9.0\text{ Hz}$) , 7.48 (2H, s) ,

(358)

7.50 (1H, dd, J=9.0, 2.7Hz), 8.00 (1H, d, J=2.7Hz), 8.91 (1H, s), 11.24 (1H, s), 12.05 (1H, s)。

實施例 349：化合物號碼 349 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-溴-5-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：59.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.10 (1H, d, J=8.7Hz), 7.48 (1H, dd, J=8.4, 2.1Hz), 7.53 (1H, dd, J=8.7, 3.0Hz), 7.97-7.99 (2H, m), 8.81 (1H, d, J=2.1Hz), 11.03 (1H, s), 12.38 (1H, s)。

實施例 350：化合物號碼 350 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3-胺基-5-(三氟甲基苯甲酸酯)做為原料，得標題化合物。

收率：67.0%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.91 (3H, s), 7.02 (1H, d, J=9.3Hz), 7.43 (1H, dd, J=9.0, 2.4Hz), 7.57 (1H, d, J=2.4Hz), 8.13 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.36 (1H, s), 11.52 (1H, s)。

實施例 351：化合物號碼 351 之化合物的製造

(359)

含有 5-氯-2-羥基-N-[3-甲氧基羰基-5-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺 (化合物號碼 350; 105mg, 0.281mmol), 甲醇 (2.5 ml) 之混合物中, 加入 2N 氫氧化鈉水溶液 (0.6 ml), 室溫下攪拌 3 小時。反應液中加入水, 用乙酸乙酯洗淨。水層加入稀鹽酸成為酸性後, 用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層依序用水、飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鈉乾燥後, 減壓蒸餾溶劑, 所得殘渣由異丙醚結晶處理, 得標題化合物之白色固體 (100mg, 99.0%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.04 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$), 7.91 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 7.93 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.59 (1H, s), 10.78 (1H, s), 11.48 (1H, s)。

實施例 352: 化合物號碼 352 化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作, 使用 5-氯柳酸和 2-(2-萘氧基)-5-(三氟甲基)苯胺做為原料, 得標題化合物。

收率: 89.6%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 6.94 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J = 9.2\text{Hz}$), 7.25-7.41 (4H, m), 7.48-7.57 (3H, m), 7.81 (1H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 7.88 (1H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 7.95 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 8.72 (1H, s), 8.83 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 11.70 (1H, s)。

(360)

實施例 353：化合物號碼 353 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-（2，4-二氯苯氧基）-5-（三氟甲基）苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：4.7%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 6.78 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$) , 7.02 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$) , 7.16 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$) , 7.33 – 7.38 (3H, m) , 7.42 (1H, dd, $J = 8.6, 2.6\text{Hz}$) , 7.49 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$) 7.58 (1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$) , 8.66 (1H, br s,) , 8.82 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$) , 11.65 (1H, s) 。

實施例 354：化合物號碼 354 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-〔（4-三氟甲基）-N-六氫吡啶基〕-5-（三氟甲基）苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：60.5%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.85 – 2.05 (2H, m) , 2.15 (2H, d, $J = 10.9\text{Hz}$) , 2.28 (1H, m) , 2.82 (2H, t, $J = 11.0\text{Hz}$) , 3.16 (2H, d, $J = 12.2\text{Hz}$) , 7.02 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$) , 7.31 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$) , 7.42 (2H, m) , 7.50 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$) , 8.75 (1H, s) , 9.60 (1H, s) , 11.94 (1H, s) 。

(361)

實施例 355：化合物號碼 355 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-(2, 2-三氟乙氧基)-5-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：94.5%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 4.58 (2H, q, $J = 7.9\text{Hz}$) , 6.99 – 7.05 (2H, m) , 7.41 – 7.50 (3H, m) , 8.63 (1H, br s) , 8.79 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$) , 11.59 (1H, s) 。

實施例 356：化合物號碼 356 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-(2-甲氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：80.6%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) : δ 3.74 (3H, s) , 6.70 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$) , 7.02 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.07 (1H, d, $J = 1.5, 7.8\text{Hz}$) , 7.24 – 7.39 (4H, m) , 7.49 (1H, dd, $J = 3.0, 8.7\text{Hz}$) , 8.00 (1H, d, $J = 3.0\text{Hz}$) , 8.92 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$) , 11.36 (1H, s) , 12.18 (1H, s) 。

實施例 357：化合物號碼 357 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-(4

(362)

— 氯 — 3, 5 — 二甲基苯氧基 — 5 — (三氟甲基) 苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：91.5%。

^1H — NMR (DMSO — d_6) : δ 2.34 (6H, s), 7.03 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.11 (2H, s), 7.43 — 7.47 (1H, m), 7.48 (1H, dd, $J = 2.9$, 8.8Hz), 7.97 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$), 8.94 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 11.25 (1H, s), 12.12 (1H, s)。

實施例 358：化合物號碼 358 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5 — 氯柳酸和 2 — N — 六氫吡啶基 — 5 — (三氟甲基) 苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：73.7%。

^1H — NMR (CDCl_3) : δ 1.68 — 1.72 (2H, m), 1.80 — 1.88 (4H, m), 2.89 (4H, t, $J = 5.2\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.31 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.39 — 7.43 (2H, m), 7.55 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 8.73 (1H, d, $J = 18\text{Hz}$), 9.71 (1H, s), 12.05 (1H, s)。

實施例 359：化合物號碼 359 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5 — 氯柳酸和 2 — (4 — 甲基苯氧基) — 5 — (三氟甲基) 苯胺做為原料，得標題化合物。

(363)

收率：67.3%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 2.33 (3H, s), 6.93 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J = 0.5, 8.8\text{Hz}$), 7.12 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.29 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J = 2.0, 8.6\text{Hz}$), 7.48 (1H, ddd, $J = 0.8, 2.7, 8.8\text{Hz}$), 7.98 (1H, dd, $J = 0.8, 2.7\text{Hz}$), 8.94 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 11.29 (1H, s), 12.15 (1H, s)。

實施例 360：化合物號碼 360 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-(4-氯苯氧基)-5-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：74.5%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.01 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.22 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.43-7.48 (2H, m), 7.50 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.94 (1H, dd, $J = 0.5, 2.7\text{Hz}$), 8.92 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 11.20 (1H, s), 12.10 (1H, s)。

實施例 361：化合物號碼 361 之化合物的製造

依實施例 351 一樣之操作，使用 5-溴-2-羥基-N-[3,5-二(甲氧基羰基)苯基]苯甲醯胺 (化合物號碼 170) 做為原料，得標題化合物。

(364)

收率：89.0%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.98 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.60 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$) , 7.24 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$) , 8.08 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$) , 8.24 (1H, t, $J = 1.5\text{Hz}$) , 8.57 (2H, d, $J = 1.2\text{Hz}$) , 10.67 (1H, s) , 11.64 (1H, s) 。

實施例 362：化合物號碼 362 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-甲基-5-〔1-甲基〕乙基〕苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：19.1%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 1.26 (6H, d, $J = 6.9\text{Hz}$) , 2.30 (3H, s) , 2.87-2.96 (1H, m) , 7.00 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.08 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$) , 7.20 (1H, •, $J = 7.8\text{Hz}$) , 7.40 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$) , 7.49 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$) , 7.50 (1H, s) , 7.71 (1H, s) , 11.99 (1H, s) 。

實施例 363：化合物號碼 363 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2, 5-二乙氧基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：59.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.32 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$) , 1.41 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$) , 3.97 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$)

(365)

， 4.06 (2H , q , J=6.9Hz) ， 6.61 (1H , dd , J=9.0 , 3.0Hz) ， 6.98 (1H , d , J= 8.7Hz) ， 7.10 (1H , d , J= 8.7Hz) ， 7.48 (1H , dd , J= 8.7 , 2.7Hz) ， 7.97 (1H , d , J= 2.7Hz) ， 8.16 (1H , d , J= 3.0Hz) ， 10.96 (1H , s) ， 11.91 (1H , s) 。

實施例 364：化合物號碼 364 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2, 5-二甲基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：90.5%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.28 (3H , s) , 2.35 (3H , s) , 6.99 (1H , d , J= 8.8Hz) , 7.02 (1H , br s) , 7.15 (1H , d , J= 7.7Hz) , 7.40 (1H , dd , J= 8.8 , 2.5Hz) , 7.45 (1H , br s) , 7.49 (1H , d , J= 2.5Hz) , 7.70 (1H , br) , 11.96 (1H , br s) 。

實施例 365：化合物號碼 365 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 5-氯-2-氰基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：90.0%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.09 (1H , d , J= 9.0Hz) , 7.53 (1H , dd , J= 8.7 , 3.0Hz) , 7.82 (1H , dd , J= 8.7 , 2.4Hz) , 7.95 (1H , d , J= 3.0Hz) , 8.07 (1H , d , J= 2.4Hz) , 8.36 (1H , d , J= 9.0Hz) , 11.11 (1H

(366)

, s), 12.36 (1H, s)。

實施例 366：化合物號碼 366 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 5-(N,N-二乙基胺磺醯基)-2-甲氧基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：44.8%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.17 (6H, t, $J = 7.3\text{Hz}$) , 3.29 (4H, q, $J = 7.3\text{Hz}$) , 4.05 (3H, s) , 7.00 (2H, dd, $J = 2.3, 8.9\text{Hz}$) , 7.41 (1H, dd, $J = 2.3, 8.9\text{Hz}$) , 7.48 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$) , 7.65 (1H, dd, $J = 2.3, 8.6\text{Hz}$) , 8.56 (1H, hr.s) , 8.84 (1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$) , 11.82 (1H, s) 。

實施例 367：化合物號碼 367 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-氯-5-硝基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：73.3%。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 6.98 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$) , 7.43 (1H, dd, $J = 2.6, 8.6\text{Hz}$) , 7.74 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$) , 7.99 (1H, dd, $J = 3.0, 8.9\text{Hz}$) , 8.08 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$) , 9.51 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$) 。

實施例 368：化合物號碼 368 之化合物的製造

(367)

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 5-(N-苯基胺甲醯基)-2-甲氧基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：40.3%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.99 (3H, s), 7.09 (2H, dd, $J = 6.6, 6.9\text{Hz}$), 7.24 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.35 (2H, dd, 6.9, 7.3Hz), 7.49 (1H, d, $J = 9\text{Hz}$), 7.77 (3H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 8.00 (1H, s), 8.97 (1H, s), 10.17 (1H, s), 10.91 (1H, s), 12.11 (1H, s)。

實施例 369：化合物號碼 369 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2,5-二甲氧基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：73.9%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : δ 3.82 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.66 (1H, dd, $J = 3.0, 8.9\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.39 (1H, dd, $J = 2.6, 8.9\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$), 8.08 (1H, d, $J = 3.0\text{Hz}$), 8.60 (1H, br.s), 12.03 (1H, s)。

實施例 370：化合物號碼 370 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 5-乙醯胺基-2-甲氧基苯胺做為原料，得標題化合物。

(368)

收率：16.9%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.01 (3H, s), 3.85 (3H, s), 7.03 (2H, t, $J = 9.6\text{Hz}$), 7.49 (2H, dd, $J = 8.9, 9.2\text{Hz}$), 7.96 (1H, s), 8.51 (1H, s), 9.87 (1H, s), 10.82 (1H, s), 12.03 (1H, d, $J = 4.0\text{Hz}$)。

實施例 371：化合物號碼 371 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 5-甲氧基-2-甲基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：100%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.29 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.75 (1H, dd, $J = 2.6, 8.2\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.38 (1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$), 7.41 (1H, dd, $J = 2.3, 8.9\text{Hz}$), 7.48 (1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$), 7.70 (1H, br.s), 11.92 (1H, s)。

實施例 372：化合物號碼 372 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2,5-二丁氧基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：73.9%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.98 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.05 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.44-1.65 (4H, m), 1.72-1.79 (2H, m), 1.81-1.91 (2H, m), 3.97 (2H, t

(369)

， $J=6.3\text{Hz}$) ， 4.07 (2H ， t ， $J=6.3\text{Hz}$) ， 6.64 (1H ， dd ， $J=9.0$ ， 3.0Hz) ， 6.85 (1H ， d ， $J=9.3\text{Hz}$) ， 6.99 (1H ， d ， $J=9.0\text{Hz}$) ， 7.39 (1H ， dd ， $J=8.7$ ， 2.4Hz) ， 7.44 (1H ， d ， $J=2.7\text{Hz}$) ， 8.08 (1H ， d ， $J=3.0\text{Hz}$) ， 8.76 (1H ， s) ， 12.08 (1H ， s) 。

實施例 373：化合物號碼 373 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2,5-二異戊氧基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：59.7%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.97 (6H ， d ， $J=6.6\text{Hz}$) ， 1.03 (6H ， d ， 6.6Hz) ， 1.64 – 1.98 (6H ， m) ， 3.99 (2H ， t ， $J=6.6\text{Hz}$) ， 4.09 (2H ， t ， $J=6.3\text{Hz}$) ， 6.63 (1H ， dd ， $J=8.7$ ， 3.0Hz) ， 6.85 (1H ， d ， $J=8.7\text{Hz}$) ， 6.98 (1H ， d ， $J=8.7\text{Hz}$) ， 7.38 (1H ， dd ， $J=9.0$ ， 2.4Hz) ， 7.43 (1H ， d ， $J=2.7\text{Hz}$) ， 8.09 (1H ， d ， $J=3\text{Hz}$) ， 8.75 (1H ， s) ， 12.08 (1H ， s) 。

實施例 374：化合物號碼 374 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 5-胺甲醯基-2-甲氧基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：31.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 4.86 (3H ， s) ， 6.93 (1H ， d ， $J=7.6\text{Hz}$) ， 7.18 (1H ， d ， $J=8.6\text{Hz}$) ， 7.35 (1H

(370)

， dd， 3.0， 7.6Hz）， 7.47（1H， dd， $J = 2.0$ ， 8.6Hz），
8.00（1H， d， $J = 3.0\text{Hz}$ ）， 8.80（1H， d， $J = 2.0\text{H}$ ）。

實施例 375：化合物號碼 375 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 5-〔（1，1-二甲基）丙基-2-苯氧基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：65.2%。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ）： δ 0.69（3H，t， $J = 7.6\text{Hz}$ ），
1.29（6H，s），1.64（2H，q， $J = 7.6\text{Hz}$ ），6.91（1H，
dd， $J = 1.7$ ，7.6Hz），6.96（1H，d， $J = 8.9\text{Hz}$ ），7.03（
2H，d， $J = 8.9\text{Hz}$ ），7.10（1H，dt， $J = 1.7$ ，7.6Hz
），7.16（1H，dt， $J = 1.7$ ，7.6Hz），7.40-7.31（4H，
m），8.42（1H，dd， $J = 2.0$ ，7.9Hz），8.53（1H，br.s
），11.94（1H，s）。

實施例 376：化合物號碼 376 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-己氧基-5-（甲磺醯基）苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：33.0%。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ）： δ 0.92（3H，t， $J = 6.9\text{Hz}$ ），
1.40-1.59（6H，m），1.90-2.01（2H，m），3.09（3H
，s），4.22（2H，t， $J = 6.3\text{Hz}$ ），7.01（1H，d， $J =$
8.9Hz），7.06（1H，d， $J = 8.6\text{Hz}$ ），7.40-7.43（2H，

(371)

m) , 7.73 (1H , dd , J = 8.6 , 2.3Hz) , 8.74 (1H , br s) , 8.99 (1H , d , J = 2.3Hz) , 11.76 (1H , s) 。

實施例 377：化合物號碼 377 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3'-胺基-2,2,4'-三甲基丙醯苯做為原料，得標題化合物。

收率：44.8%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.38 (9H , s) , 2.38 (3H , s) , 7.01 (1H , d , J = 8.9Hz) , 7.31 (1H , d , J = 7.9Hz) , 7.42 (1H , dd , J = 8.9 , 2.6Hz) , 7.53 (1H , d , J = 2.6Hz) , 7.57 (1H , dd , J = 7.9 , 2.0Hz) , 7.83 (1H , brs) , 8.11 (1H , d , J = 2.0Hz) , 11.82 (1H , s) 。

實施例 378：化合物號碼 378 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 5-甲氧基-2-(1-吡咯基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：53.4%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.46 (3H , s) , 6.51 - 6.52 (2H , m) , 6.82 - 6.85 (3H , m) , 6.93 (1H , d , J = 8.9Hz) , 7.06 (1H , d , J = 7.9Hz) , 7.30 (1H , d , J = 7.9Hz) , 7.32 (1H , dd , J = 2.3 , 8.9Hz) , 7.61 (1H , s) , 8.29 (1H , s) , 11.86 (1H , br.s) 。

實施例 379：化合物號碼 379 之化合物的製造

(372)

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 5-氯-2-甲磺醯基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：8.0%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.38 (3H, s), 7.02 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.25 – 7.31 (3H, m), 7.46 (1H, dd, $J = 2.6, 8.9\text{Hz}$), 7.68 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.74 (1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$), 7.96 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 8.56 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 10.75 (1H, s), 11.70 (1H, s)。

實施例 380：化合物號碼 380 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-氯-5-甲磺醯基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：43.5%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.38 (3H, s), 7.02 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.27 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.29 (1H, dd, $J = 2.0, 6.6\text{Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J = 2.3, 8.9\text{Hz}$), 7.68 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.73 (2H, d, $J = 2.3\text{Hz}$), 7.97 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 8.56 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 10.73 (1H, s), 11.71 (1H, s)。

實施例 381：化合物號碼 381 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-氯-5-(甲磺醯基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：28.8%。

(373)

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 3.12 (3H , s) , 7.03 (1H , d , $J = 8.9\text{Hz}$) , 7.38 (1H , dd , $J = 8.6$, 10.2Hz) , 7.45 (1H , dd , $J = 2.3$, 8.9Hz) , 7.53 (1H , d , $J = 2.3\text{Hz}$) , 7.80 (1H , ddd , $J = 2.3$, 4.6 , 8.6Hz) , 8.25 (1H , s) , 8.98 (1H , dd , $J = 2.3$, 7.7Hz) , 11.33 (1H , br.s) 。

實施例 382：化合物號碼 382 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-甲氧基-5-苯氧苯基做為原料，得標題化合物。

收率：77.0%。

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 3.98 (3H , s) , 6.80 (1H , d , $J = 8.8\text{Hz}$) , 6.90 (1H , d , $J = 8.8\text{Hz}$) , 6.95 – 7.00 (3H , m) , 7.04 – 7.09 (1H , m) , 7.29 – 7.35 (2H , m) , 7.38 (1H , dd , $J = 8.8$, 2.6Hz) , 7.47 (1H , d , $J = 2.6\text{Hz}$) , 8.19 (1H , d , $J = 2.9\text{Hz}$) , 8.61 (1H , br s) , 11.92 (1H , s) 。

實施例 383：化合物號碼 383 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3-胺基-4-甲基聯苯做為原料，得標題化合物。

收率：47.7%。

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.33 (3H , s) , 7.06 (1H , d , $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.43 – 7.52 (4H , m) , 7.64 – 7.67

(374)

(2H , m) , 8.04 (1H , d , $J = 2.7\text{Hz}$) , 8.19 (1H , d , $J = 1.5\text{Hz}$) , 10.40 (1H , s) , 12.22 (1H , s) 。

實施例 384：化合物號碼 384 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 5- (α , α - 二甲基苯甲基) - 2-甲氧基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：89.0%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.72 (6H , s) , 3.93 (3H , s) , 6.83 (1H , d , $J = 8.8\text{Hz}$) , 6.93 (1H , dd , $J = 2.6$, 8.8Hz) , 6.96 (1H , d , $J = 9.2\text{Hz}$) , 7.15 – 7.20 (1H , m) , 7.25 – 7.28 (4H , m) , 7.36 (1H , dd , $J = 2.6$, 8.8Hz) , 7.46 (1H , d , $J = 2.6\text{Hz}$) , 8.35 (1H , d , $J = 2.6\text{Hz}$) , 8.51 (1H , s) , 12.04 (1H , s) 。

實施例 385：化合物號碼 385 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 5-嗎福啉基 - 2-硝基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：4.1%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 3.46 – 3.52 (4H , m) , 3.85 – 3.94 (4H , m) , 7.03 (1H , d , $J = 8.8\text{Hz}$) , 7.47 (1H , dd , $J = 2.9$, 8.8Hz) , 7.80 (1H , dd , $J = 2.6$, 8.8Hz) , 7.82 (1H , d , $J = 2.6\text{Hz}$) , 7.88 (1H , d , $J = 8.8\text{Hz}$) , 8.20 (1H , d , $J = 2.2\text{Hz}$) , 10.70 (1H , s) ,

(375)

11.43 (1H, s)。

實施例 386：化合物號碼 386 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 5-氟-2-(1-咪唑基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：33.8%。

^1H -NMR (DMSO- d_6)：6.99 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$)，7.12–7.19 (2H, m)，7.42–7.51 (3H, m)，7.89 (1H, , $J = 2.8\text{Hz}$)，7.93 (1H, d, $J = 1.1\text{Hz}$)，8.34 (1H, d, $J = 11.4, 2.8\text{Hz}$)，10.39 (1H, s)，11.76 (1H, rs)。

實施例 387：化合物號碼 387 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-丁基-5-硝基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：15.3%。

^1H -NMR (CDCl $_3$)： δ 0.99 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$)，1.39–1.51 (2H, m)，1.59–1.73 (2H, m)，2.71–2.79 (2H, m)，7.03 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$)，7.41–7.49 (3H, m)，7.92 (1H, s)，8.07 (1H, dd, $J = 2.3, 8.4\text{Hz}$)，8.75 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$)，11.51 (1H, s)。

實施例 388：化合物號碼 388 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 5-[(

(376)

1, 1-二甲基)丙基]-2-羥基苯胺做爲原料，得標題化合物。

收率：36.0%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.70 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$) , 1.28 (6H, s) , 1.63 (2H, q, $J=7.4\text{Hz}$) , 6.97 (1H, d, $J=6.3\text{Hz}$) , 7.00 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$) , 7.08 (1H, s) , 7.14 (1H, dd, $J=2.5, 8.6\text{Hz}$) , 7.36 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) , 7.42 (1H, dd, $J=2.5, 8.8\text{Hz}$) , 7.57 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$) , 8.28 (1H, s) , 11.44 (1H, s) 。

實施例 389：化合物號碼 389 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-甲氧基-5-甲基苯胺做爲原料，得標題化合物。

收率：74.2%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.27 (3H, s) , 3.85 (3H, s) , 6.90 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{Hz}$) , 6.98 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 7.05 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 7.47 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{Hz}$) , 7.97 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$) , 8.24 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$) , 10.79 (1H, s) , 12.03 (1H, s) 。

實施例 390：化合物號碼 390 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2, 5-三氟苯胺做爲原料，得標題化合物。

收率：81.5%。

(377)

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 6.98 – 7.07 (1H, m) ,
 7.07 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 7.37 – 7.49 (1H, m) , 7.52
 (1H, dd, $J=8.7$, 3.0Hz) , 7.95 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$) ,
 8.15 – 8.22 (1H, m) , 10.83 (1H, s) , 12.25 (1H, s)
) 。

實施例 391：化合物號碼 391 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3, 5-二氟苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：82.0%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.00 (1H, d, $J=9.3$,
 2.1) , 7.03 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 7.47 (1H, dd, $J=7.5$
 , 2.7Hz) , 7.49 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$) , 7.51 (1H, d,
 $J=2.1\text{Hz}$) , 7.82 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$) , 10.63 (1H, s)
 , 11.43 (1H, br s) 。

實施例 392：化合物號碼 392 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 2-(5-溴-2-羥
 苯甲醯基)胺基-4-[(1, 1-二甲基)乙基]噻唑-5
 -羧酸乙酯(化合物號碼 197)做為原料，得標題化合物
 。

收率：85.5%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 1.44 (9H, s) , 7.00 (
 1H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 7.62 (1H, dd, $J=9.0$, 2.7Hz) ,

(378)

8.02 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$) , 11.83 (1H, br s) , 12.04 (1H, br s) , 12.98 (1H, br s) 。

實施例 393：化合物號碼 393 之化合物的製造

依實施例 195 (3) 一樣之操作，使用 5-溴柳酸和 2-胺基-4-苯基噻唑-5-乙酸甲酯做為原料，得標題化合物（本化合物為實施例 203 (1) 之化合物）。

收率：32.1%。

熔點：288.5 – 229.5℃。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.66 (3H, s) , 3.95 (2H, s) , 6.99 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$) , 7.42 (1H, d, $J = 6.0\text{Hz}$) , 7.48 (2H, brt, $J = 7.6\text{Hz}$) , 7.56 – 7.61 (3H, m) , 8.07 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$) , 11.85 (1H, br s) , 11.98 (1H, br s) 。

實施例 394：化合物號碼 394 之化合物的製造

依實施例 82 一樣之操作，使用 2-(5-溴-2-羥苯甲醯基)胺基-4-苯基噻唑-5-羧酸乙酯（化合物號碼 209）做為原料，得標題化合物。（本化合物為實施例 212 (1) 之化合物）。

收率：67.0%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.00 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$) , 7.42 – 7.44 (3H, m) , 7.62 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4\text{Hz}$) , 7.70 – 7.72 (2H, m) , 8.04 (1H, d, $J =$

(379)

2.4 Hz) , 12.31 (1H , brs) , 12.99 (1H , brs) 。

實施例 395：化合物號碼 395 之化合物的製造

(1) 2-胺基-4-[3, 5-二(三氟甲基)苯基]
噻唑

含有 3', 5'-二(三氟甲基)苯乙酮 (0.51 g , 2.0 mmol) 之四氫呋喃 (5 ml) 溶液中，加入苯基三甲基三溴化銨 (753 mg , 2 mmol) ，在室溫下攪拌 5 小時。反應混合物注入水中，以乙酸乙酯萃取之。乙酸乙酯層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸餾去除溶劑，殘渣中加入乙醇 (5 ml) ，硫脲 (152 mg , 2 mmol) ，加熱迴流 30 分鐘。反應混合物冷卻至室溫後，注入飽和碳酸氫鈉水溶液中，用乙酸乙酯萃取之。乙酸乙酯層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸餾去除溶劑，所得殘渣用矽膠管柱層析法 (以正己烷：乙酸乙酯 = 2 : 1) 精製，再以正己烷懸濁洗淨，得標題化合物之淡黃白色結晶 (520.1 mg , 83.3%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 5.03 (2H , s) , 6.93 (1H , s) , 7.77 (1H , s) , 8.23 (2H , s) 。

(2) 5-氯-2-羥基-N- { 4-[3, 5-二(三氟甲基)苯基] 噻唑-2-基 } 苯甲醯胺 (化合物號碼 395)

將 5-氯柳酸 (172.6 mg , 1 mmol) ， 2-胺基-4-[

(380)

3, 5-二(三氟甲基)苯基]噻唑 (312.2mg, 1mmol), 三氯化磷 (44 μ l, 0.5mmol), 一氯化苯 (5 ml) 之混合物加熱迴流 4 小時。反應混合物冷卻至室溫後, 注入水中, 用乙酸乙酯萃取之。乙酸乙酯層用飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鈉乾燥後, 減壓蒸餾去除溶劑, 所得殘渣用矽膠管柱層析法 (以正己烷: 乙酸乙酯=3: 1 $\rightarrow$ 2: 1) 精製, 得標題化合物之淡黃白色粉末 (109.8mg, 23.5%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.08 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$) , 7.53 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{Hz}$) , 7.94 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$) , 8.07 (1H, s) , 8.29 (1H, s) , 8.60 (2H, s) , 11.77 (1H, s) , 12.23 (1H, s) 。

實施例 396: 化合物號碼 396 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作, 使用 5-氯柳酸和 3-胺基吡啶做為原料, 得標題化合物。

收率: 23.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.02 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$) , 7.42 (1H, ddd, $J=9.0, 4.8, 0.6\text{Hz}$) , 7.47 (1H, dd, $J=8.7, 5.7\text{Hz}$) , 7.92 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$) , 8.15 (1H, ddd, $J=8.4, 2.4, 1.5\text{Hz}$) , 8.35 (1H, dd, $J=7.8, 1.5\text{Hz}$) , 8.86 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$) , 10.70 (1H, s) 。

實施例 397: 化合物號碼 397 之化合物的製造

(381)

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-胺基-6-溴吡啶做為原料，得標題化合物。

收率：12.3%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.07 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.42 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$) , 7.51 (1H, dd, $J = 8.7$, 2.7Hz) , 7.82 (1H, t, $J = 7.5\text{Hz}$) , 7.94 (1H, d, $J = 3.0\text{Hz}$) , 8.24 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$) , 10.95 (1H, s) , 11.97 (1H, s) 。

實施例 398：化合物號碼 398 之化合物的製造

(1) 2-乙醯氧基-5-氯-N-(嗒吡-2-基)苯甲醯胺

依實施例 198 (3) 一樣之操作，使用 2-乙醯氧基-5-氯苯甲酸和 2-胺基嗒吡做為原料，得標題化合物。

收率：19.7%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : δ 2.42 (3H, s) , 7.19 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.54 (1H, dd, $J = 8.7$, 2.7Hz) , 8.01 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$) , 8.28 (1H, dd, $J = 2.4$, 1.8Hz) , 8.42 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$) , 9.09 (1H, s) , 9.66 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$) 。

(2) 5-氯-2-羥基-N-(嗒吡-2-基)苯甲醯胺 (C 1 / 3 9 8)

依實施例 2 (2) 一樣之操作，使用 2-乙醯氧基-5

(382)

— 氯 — N — (嗒 咩 — 2 — 基) 苯 甲 醯 胺 做 為 原 料 ， 得 標 題 化 合 物 。

收 率 ： 72.6%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.09 (1H , d , $J = 9.0\text{Hz}$) , 7.52 (1H , dd , $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$) , 7.96 (1H , d , $J = 2.7\text{Hz}$) , 8.44 — 8.47 (2H , m) , 9.49 (1H , s) , 10.99 (1H , s) , 12.04 (1H , s) 。

實 施 例 399： 化 合 物 號 碼 399 之 化 合 物 的 製 造

依 實 施 例 16 一 樣 之 操 作 ， 使 用 5 — 溴 柳 酸 和 2 — 胺 基 — 5 — 溴 嘧 啶 做 為 原 料 ， 得 標 題 化 合 物 。

收 率 ： 10.3%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 6.98 (1H , d , $J = 8.8\text{Hz}$) , 7.59 (1H , dd , $J = 8.8, 2.4\text{Hz}$) , 8.00 (1H , d , $J = 2.8\text{Hz}$) , 8.86 (2H , s) , 11.09 (1H , s) , 11.79 (1H , s) 。

實 施 例 400： 化 合 物 號 碼 400 之 化 合 物 的 製 造

依 實 施 例 212 (2) 一 樣 之 操 作 ， 使 用 2 — (5 — 溴 — 2 — 羥 苯 甲 醯 基) 胺 基 — 4 — 苯 基 噻 唑 — 5 — 羧 酸 (化 合 物 號 碼 394) 和 丙 胺 做 為 原 料 ， 得 標 題 化 合 物 。

收 率 ： 23.1%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_s$) : δ 0.82 (3H , t , $J = 7.5\text{Hz}$) , 1.39 — 1.51 (2H , m) , 3.13 (2H , q , $J = 6.6\text{Hz}$) ,

(383)

7.02 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$) , 7.40 – 7.48 (3H, m) , 7.63 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$) , 7.68 – 7.72 (2H, m) , 8.06 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$) , 8.18 (1H, t, $J = 5.7\text{Hz}$) , 11.87 (1H, br s) , 12.14 (1H, br s) 。

實施例 401：化合物號碼 401 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-甲基-3, 5-二(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：15.0%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 2.49 (3H, s) , 7.07 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.52 (1H, dd, $J = 8.7, 2.8\text{Hz}$) , 7.84 (1H, s) , 7.97 (1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$) , 8.60 (1H, s) , 10.69 (1H, br s) , 12.07 (1H, br s) 。

實施例 402：化合物號碼 402 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-氯-3-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：66.5%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.03 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.48 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$) , 7.73 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.86 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$) , 8.00 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$) , 8.32 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$) , 10.69 (1H, s) , 11.49 (1H, s) 。

(384)

實施例 403：化合物號碼 403 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-異丙基-2-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：33.4%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 1.24 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$) , 2.97-3.06 (1H, m) , 7.06 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$) , 7.51 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{Hz}$) , 7.61 (1H, s) , 7.62 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$) , 7.98 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$) , 8.03 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$) , 10.67 (1H, s) , 12.21 (1H, s) 。

實施例 404：化合物號碼 404 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：68.5%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.03 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$) , 7.46-7.51 (2H, m) , 7.62 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$) , 7.90 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$) , 7.94 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$) , 8.21 (1H, s) , 10.64 (1H, s) , 11.58 (1H, br s) 。

實施例 405：化合物號碼 405 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-硝基-4-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：18.7%。

(385)

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.08 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 7.54 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{Hz}$) , 7.94 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$) , 8.17 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{Hz}$) , 8.46 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$) , 8.88 (1H, 2.4Hz) , 12.19 (1H, s) , 12.25 (1H, s) 。

實施例 406：化合物號碼 406 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：22.1%

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.07 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$) , 7.55 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{Hz}$) , 7.99 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$) , 8.10 (2H, s) , 10.62 (1H, s) , 11.88 (1H, s) 。

實施例 407：化合物號碼 407 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-氰基-3-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：55.8%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.04 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$) , 7.49 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{Hz}$) , 7.80 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$) , 8.17 (2H, s) , 8.43 (1H, s) , 10.94 (1H, s) , 11.34 (1H, s) 。

(386)

實施例 408：化合物號碼 408 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-溴-3-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：81.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.03 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.48 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7\text{Hz}$) , 7.85 – 7.94 (3H, m) , 8.31 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$) , 10.67 (1H, s) , 11.48 (1H, s) 。

實施例 409：化合物號碼 409 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-溴-2-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：41.8%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.07 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.52 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7\text{Hz}$) , 7.93 – 7.97 (3H, m) , 8.21 (1H, d, $J = 9.3\text{Hz}$) , 10.81 (1H, s) , 12.28 (1H, s) 。

實施例 410：化合物號碼 410 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-溴-4-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：17.6%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.10 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$) , 7.53 (1H, dd, $J = 8.7, 3.0\text{Hz}$) , 7.82 (1H, dd, J

(387)

= 9.0, 1.8 Hz), 7.98 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.11 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.67 (1H, d, J = 8.7 Hz), 11.05 (1H, s), 12.40 (1H, s)。

實施例 411：化合物號碼 411 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-氯-2-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：36.0%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.06 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.63 (1H, td, J = 8.7, 3.3 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 8.7, 3.0 Hz), 7.97 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.11 (1H, dd, J = 8.7, 5.1 Hz), 10.67 (1H, s), 12.20 (1H, s)。

實施例 412：化合物號碼 412 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-異丙氧基-2-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：39.2%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 1.29 (6H, d, J = 5.7 Hz), 4.67-4.79 (1H, m), 7.04 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.22 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.86 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.99 (1H, d, J = 3.0 Hz), 10.50 (1H, s), 12.18 (1H, s)。

(388)

實施例 413：化合物號碼 413 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2,4-二甲氧基-5-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：19.0%。

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 3.93 (3H, s), 4.03 (3H, s), 6.70 (1H, s), 6.98 (1H, d, $J = 8.9\text{ Hz}$), 7.39 (1H, d, $J = 8.9, 2.6\text{ Hz}$), 7.45 (1H, d, $J = 2.6\text{ Hz}$), 8.29 (1H, br s), 8.54 (1H, s), 11.92 (1H, s)。

實施例 414：化合物號碼 414 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2,4-二氟-5-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：66.0%。

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.06 (1H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.51 (1H, dd, $J = 8.8, 2.8\text{ Hz}$), 7.82 (1H, t, $J = 10.7\text{ Hz}$), 7.94 (1H, d, $J = 2.8\text{ Hz}$), 8.64 (1H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 10.78 (1H, s), 12.37 (1H, br s)。

實施例 415：化合物號碼 415 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-氰基-2-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：24.8%。

(389)

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.06 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$) , 7.52 (1H, dd, $J = 2.8, 8.8\text{Hz}$) , 7.94 (1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$) , 8.17 (1H, dd, $J = 1.8, 8.9\text{Hz}$) , 8.31 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$) , 8.63 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$) , 11.16 (1H, s) , 12.45 (1H, br.s) .

實施例 416：化合物號碼 416 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-氯-2-(4-氯苯磺醯基)-5-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：8.5%。

^1H -NMR (CDCl₃) : δ 6.98 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$) , 7.13 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$) , 7.22 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$) , 7.34 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$) , 7.40 (1H, dd, $J = 2.3, 8.9\text{Hz}$) , 7.66 (1H, s) , 8.71 (1H, s) , 8.80 (1H, s) , 11.42 (1H, s) .

實施例 417：化合物號碼 417 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 5-氯-2-硝基-4-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：22.8%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.08 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$) , 7.55 (1H, dd, $J = 8.8, 2.8\text{Hz}$) , 7.93 (1H, d, $J =$

(390)

2.8 Hz) , 8.52 (1H , s) , 9.13 (1H , s) , 12.38 (1H , br s } , 12.45 (1H , s) 。

實施例 418：化合物號碼 418 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2, 3-二氟-4-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：21.8%。

^1H -NMR (DMSO - d_6) : δ 7.07 (1H , d , $J = 8.8\text{Hz}$) , 7.53 (1H , dd , $J = 2.9 , 8.8\text{Hz}$) , 7.66 (1H , dt , $J = 18 , 7.7\text{Hz}$) , 7.93 (1H , d , $J = 2.6\text{Hz}$) , 8.35 (1H , t , $J = 7.7\text{Hz}$) , 11.02 (1H , d , $J = 1.5\text{Hz}$) , 12.32 (1H , s) 。

實施例 419：化合物號碼 419 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4, 4'-二胺基-2, 2'-二(三氟甲基)聯苯做為原料，得標題化合物。

收率：35.9%。

^1H -NMR (DMSO - d_6) : δ 7.05 (2H , d , $J = 8.8\text{Hz}$) , 7.39 (2H , d , $J = 8.5\text{Hz}$) , 7.49 - 7.51 (2H , m) , 7.91 (2H , d , $J = 2.5\text{Hz}$) , 7.99 (2H , dd , $J = 2.0 , 8.5\text{Hz}$) , 8.31 (2H , d , $J = 1.9\text{Hz}$) , 10.71 (2H , s) , 11.54 (2H , s) 。

(392)

收率：15.8%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.33 (3H, s), 5.89 (1H, br s), 6.31 (1H, br s), 7.14 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.42–7.49 (2H, m), 7.55–7.58 (1H, m), 7.80 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.93 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.07 (1H, s), 8.71 (1H, s)。

(2) 5-氯-2-羥基-N-(3-胺甲醯基苯基)苯甲醯胺 (化合物號碼 422)

依實施例 2 (2) 一樣之操作，使用 2-乙醯氧基-5-N-(3-胺甲醯基苯基)苯甲醯胺為原料，得標題化合物。

收率：76.0%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.03 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.40 (1H, br s), 7.45 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{Hz}$), 7.62–7.65 (1H, m), 7.86–7.89 (1H, m), 7.98–7.99 (2H, m), 8.15 (1H, t, $J=1.8\text{Hz}$), 10.51 (1H, s), 11.85 (1H, s)。

實施例 423：化合物號碼 423 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3-胺基-N-甲基苯甲醯胺做為原料，得標題化合物。

收率：19.3%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.79 (3H, d, $J=4.5\text{Hz}$

(391)

實施例 420：化合物號碼 420 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2, 3, 5, 6-四氟-4-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：42.5%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.08 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$) , 7.53 (1H, dd, $J = 2.9, 8.8\text{Hz}$) , 7.89 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$) , 10.65 (1H, br.s) , 11.76 (1H, br.s) 。

實施例 421：化合物號碼 421 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3'-胺基乙醯替苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：22.4%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.05 (3H, s) , 7.01 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$) , 7.24-7.39 (3H, m) , 7.47 (1H, dd, $J = 9.0, 3.0\text{Hz}$) , 7.97 (1H, d, $J = 3.0\text{Hz}$) , 8.03 (1H, s) , 10.01 (1H, s) , 10.41 (1H, s) , 11.87 (1H, s) 。

實施例 422：化合物號碼 422 之化合物的製造

(1) 2-乙醯氧基-5-氯-N-(3-胺甲醯基苯基)苯甲醯胺

依實施例 24 一樣之操作，使用 2-乙醯氧基-5-氯苯甲酸和 3-胺基苯甲醯胺為原料，得標題化合物。

(393)

) , 7.03 (1H , d , J = 9.0Hz) , 7.43 – 7.51 (2H , m) , 7.59 (1H , dt , J = 8.1 , 1.5Hz) , 7.87 (1H , ddd , J = 8.1 , 2.1 , 0.9Hz) , 7.99 (1H , d , J = 2.4Hz) , 8.15 (1H , t , J = 1.8Hz) , 8.46 (1H , d , J = 4.2Hz) , 10.52 (1H , s) , 11.84 (1H , s) 。

實施例 424：化合物號碼 424 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2,6-二異丙基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：52.5%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 1.14 (12H , s) , 2.96 – 3.13 (2H , m) , 7.16 (1H , d , J = 8.7Hz) , 7.23 (1H , d , J = 7.5Hz) , 7.33 (1H , dd , J = 8.4 , 6.6Hz) , 7.52 (1H , dd , J = 8.7 , 2.4Hz) , 8.11 (1H , d , J = 2.4Hz) , 10.09 (1H , s) , 12.40 (1H , s) 。

實施例 425：化合物號碼 425 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-甲基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：58.6%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 2.29 (3H , s) , 7.01 (1H , d , J = 8.7Hz) , 7.18 (1H , d , J = 8.1Hz) , 7.47 (1H , dd , J = 8.7 , 2.7Hz) , 7.58 (1H , d , J = 8.4Hz) , 7.98 (1H , d , J = 2.7Hz) , 10.35 (1H , s) , 11.94 (1H

(394)

, s)。

實施例 426：化合物號碼 426 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2,6-二甲基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：59.6%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.19 (6H, s), 7.01 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.15–7.16 (2H, m), 7.50 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{Hz}$), 8.07 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 10.03 (1H, s), 10.10 (1H, s), 12.29 (1H, s)。

實施例 427：化合物號碼 427 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3,4-二甲基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：68.3%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.20 (3H, s), 2.23 (3H, s), 7.01 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.40–7.47 (2H, m), 7.47 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 10.29 (1H, s), 11.97 (1H, br s)。

實施例 428：化合物號碼 428 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2,4,6-三甲基苯胺做為原料，得標題化合物。

(395)

收率：61.0%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.14 (6H, s), 2.26 (3H, s), 6.95 (2H, s), 7.00 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 10.03 (1H, s), 12.37 (1H, s)。

實施例 429：化合物號碼 429 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3-(三氟甲氧基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：41.4%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.00 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.40–7.48 (3H, m), 7.51 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.64 (1H, s), 7.94 (1H, s), 11.66 (1H, s)。

實施例 430：化合物號碼 430 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-苯甲基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：93.3%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 4.08 (2H, s), 6.56 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.20–7.46 (9H, m), 7.53 (1H, br s), 7.85 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 12.01 (1H, br s)。

(396)

實施例 431：化合物號碼 431 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-（三氟甲氧基）苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：20.4%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.03 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$) , 7.39 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 7.48 (1H, dd, $J=9.0$, 2.7Hz) , 7.83 (2H, d, $J=9.3\text{Hz}$) , 7.92 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$) , 10.54 (1H, s) , 11.78 (1H, s) 。

實施例 432：化合物號碼 432 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2,4-二氯苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：60.0%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.08 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$) , 7.48-7.54 (2H, m) , 7.75 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$) , 7.98 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$) , 8.44 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$) , 10.93 (1H, s) , 12.31 (1H, s) 。

實施例 433：化合物號碼 433 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-（第三丁基）苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：69.0%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.29 (9H, s) , 7.01 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$) , 7.39 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$) , 7.47 (

(397)

1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$) , 7.61 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$) ,
7.99 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$) , 10.37 (1H, s) , 11.96 (1H
, s) 。

實施例 434：化合物號碼 434 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2,3-二甲苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：79.5%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.14 (3H, s) , 2.29 (3H, s) , 7.03 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$) , 7.06–7.15 (2H, m) , 7.46–7.51 (2H, m) , 8.05 (1H, d, $J = 3.0\text{Hz}$) , 10.32 (1H, s) , 12.28 (1H, s) 。

實施例 435：化合物號碼 435 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 5-胺基氯苄做為原料，得標題化合物。

收率：80.7%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.98–2.08 (2H, m) , 2.81–2.89 (4H, m) , 7.01 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$) , 7.21 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$) , 7.42 (1H, dd, $J = 8.0, 1.9\text{Hz}$) , 7.48 (1H, dd, $J = 8.8, 2.8\text{Hz}$) , 7.60 (1H, s) , 7.99 (1H, d, $J = 2.8, \text{Hz}$) , 10.34 (1H, s) , 12.00 (1H, br s) 。

(398)

實施例 436：化合物號碼 436 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2,4-二甲基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：37.1%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 2.23 (3H, s), 2.28 (3H, s), 7.03 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.10 (1H, s), 7.49 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7\text{Hz}$), 7.63 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 8.03 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 10.24 (1H, s), 12.25 (1H, s)。

實施例 437：化合物號碼 437 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3-異丙氧基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：21.5%。

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 1.36 (6H, d, $J = 6.0\text{Hz}$), 4.52 – 4.64 (1H, m), 6.75 (1H, ddd, $J = 8.4, 2.4, 0.9\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.03 (1H, ddd, $J = 8.1, 2.1, 0.9\text{Hz}$), 7.25 – 7.31 (3H, m), 7.39 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$), 7.49 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.81 (1H, s)。

實施例 438：化合物號碼 438 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2,6-二氯苯胺做為原料，得標題化合物。

(399)

收率：10.3%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.05 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.43 (1H, dd, $J = 8.7, 7.8\text{Hz}$) , 7.54 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7\text{Hz}$) , 7.62 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$) , 8.05 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$) , 10.52 (1H, s) , 12.01 (1H, s) 。

實施例 439：化合物號碼 439 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-異丙氧基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：76.8%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.26 (6H, d, $J = 6.3\text{Hz}$) , 4.52 – 4.64 (1H, m) , 6.93 (2H, dt, $J = 9.0, 2.1\text{Hz}$) , 7.46 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7\text{Hz}$) , 7.58 (2H, dt, $J = 9.0, 2.1\text{Hz}$) , 7.99 (1H, d, $J = 3.0\text{Hz}$) , 10.36 (1H, s) , 11.83 (1H, br s) 。

實施例 440：化合物號碼 440 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-溴-2-(三氟甲氧基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：59.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 7.01 (1H, d, $J = 9.3\text{Hz}$) , 7.42 – 7.52 (4H, m) , 8.23 (1H, s) , 8.31 (1H, d, $J = 9.3\text{Hz}$) , 11.35 (1H, s) 。

(400)

實施例 441：化合物號碼 441 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-丁基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：77.6%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.89 (3H , t , $J = 6.9\text{Hz}$) , 1.27 – 1.36 (6H , m) , 1.56 – 1.64 (2H , m) , 2.61 (2H , t , $J = 7.8\text{Hz}$) , 6.99 (1H , d , $J = 9.0\text{Hz}$) , 7.21 (2H , $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.39 (1H , dd , $J = 9.0$, 2.7Hz) , 7.44 – 7.49 (3H , m) , 7.80 (1H , s) , 11.96 (1H , s) 。

實施例 442：化合物號碼 442 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3-甲基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：88.3%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.38 (3H , s) , 6.98 (1H , d , $J = 8.8\text{Hz}$) , 7.03 (1H , d , $J = 7.4\text{Hz}$) , 7.25 – 7.40 (4H , m) , 7.48 (1H , d , $J = 2.2\text{Hz}$) , 7.83 (1H , br s) , 11.92 (1H , br s) 。

實施例 443：化合物號碼 443 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-環己基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：90.6%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.15 – 1.47 (5H , m) ,

(401)

1.56 – 1.87 (5H , m) , 2.40 – 2.53 (2H , m) , 7.01 (1H , d , J = 8.8Hz) , 7.21 (2H , d , J = 8.5Hz) , 7.47 (1H , dd , J = 8.8 , 2.7Hz) , 7.60 (2H , d , J = 8.5Hz) , 8.00 (1H , d , J = 2.7Hz) , 10.36 (1H , s) , 11.98 (1H , br s) 。

實施例 444：化合物號碼 444 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-苯甲基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：90.3%。

^1H -NMR (DMSO - d_6) : δ 3.93 (2H , s) , 7.01 (1H , d , J = 9.0Hz) , 7.16 – 7.32 (7H , m) , 7.57 (1H , dd , J = 9.0 , 2.7Hz) , 7.61 (2H , d , J = 8.4Hz) , 7.96 (1H , d , J = 2.4Hz) , 10.37 (1H , s) 。

實施例 445：化合物號碼 445 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-胺基-4,5-二甲氧基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：52.8%。

^1H -NMR (DMSO - d_6) : δ 3.81 (3H , s) , 3.86 (3H , s) , 7.08 (1H , d , J = 8.7Hz) , 7.40 (1H , s) , 7.52 (1H , dd , J = 8.7 , 2.7Hz) , 7.89 (1H , s) , 7.99 (1H , d , J = 3.0Hz) , 10.93 (1H , s) , 12.31 (1H , s) 。

(402)

實施例 446：化合物號碼 446 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 6-胺基-1,4-苯駢二噁烷做為原料，得標題化合物。

收率：79.7%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 4.25 (4H, s), 6.86 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.12 (1H, d, $J=8.8, 2.5\text{Hz}$), 7.33 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J=8.8, 2.5\text{Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 10.27 (1H, s), 11.96 (1H, s)。

實施例 447：化合物號碼 447 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2,4-二氯-5-(異丙氧基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：76.1%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.35 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.58-4.66 (1H, m), 7.07 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.51 (1H, dd, $J=8.7, 3.0\text{Hz}$), 7.68 (1H, s), 7.98 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 8.35 (1H, s), 10.94 (1H, s), 12.34 (1H, s)。

實施例 448：化合物號碼 448 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-胺基-2-氯苯甲腈做為原料，得標題化合物。

(403)

收率：57.9%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.04 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 7.48 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{Hz}$) , 7.78 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$) , 7.82 (1H, dd, $J=9.0, 2.1\text{Hz}$) , 7.97 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$) , 8.19 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$) , 10.79 (1H, s) , 11.38 (1H, s) 。

實施例 449：化合物號碼 449 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3-氯-4-(三氟甲基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：50.6%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.03 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$) , 7.48 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{Hz}$) , 7.60 (1H, dd, $J=9.0, 1.5\text{Hz}$) , 7.76 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{Hz}$) , 7.85 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$) , 8.13 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$) , 10.61 (1H, s) , 11.51 (1H, s) 。

實施例 450：化合物號碼 450 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-胺基-3-甲基苯甲腈做為原料，得標題化合物。

收率：80.6%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 2.36 (3H, s) , 7.06 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$) , 7.49 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{Hz}$) , 7.71 (1H, dd, $J=8.4, 1.8\text{Hz}$) , 7.77 (1H, s) , 7.95 (

(404)

1H, d, $J = 3.0\text{ Hz}$) , 8.40 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$) , 10.76 (1H, s) , 12.31 (1H, br s) 。

實施例 451：化合物號碼 451 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2,3-二氯苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：37.1%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.08 (1H, d, $J = 9.0\text{ Hz}$) , 7.40 – 7.48 (2H, m) , 7.52 (1H, dd, $J = 9.0$, 2.7 Hz) , 7.98 (1H, d, $J = 2.7\text{ Hz}$) , 8.40 (1H, dd, $J = 7.2$, 2.4 Hz) , 11.00 (1H, s) , 12.32 (1H, s) 。

實施例 452：化合物號碼 452 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-氯苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：67.3%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.08 (1H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$) , 7.20 (1H, td, $J = 8.1$, 1.8 Hz) , 7.40 (1H, td, $J = 8.4$, 1.8 Hz) , 7.52 (1H, dd, $J = 8.7$, 2.7 Hz) , 7.57 (1H, dd, $J = 8.4$, 1.8 Hz) , 8.00 (1H, d, $J = 2.7\text{ Hz}$) , 8.40 (1H, dd, $J = 8.4$, 1.8 Hz) , 10.89 (1H, s) , 1.27 (1H, s) 。

實施例 453：化合物號碼 453 之化合物的製造

(405)

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-異丙基-3-甲基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：21.6%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.23 (6H, d, $J = 6.9\text{Hz}$) , 2.36 (3H, s) , 3.12 (1H, m) , 6.89 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$) , 7.15 – 7.40 (5H, m) , 7.48 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$) , 7.83 (1H, br s) 。

實施例 454：化合物號碼 454 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-胺基-5-〔(1, 1-二甲基)丙基〕酚做為原料，得標題化合物。

收率：24.9%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.69 (3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$) , 1.28 (6H, s) , 1.63 (2H, q, $J = 7.5\text{Hz}$) , 6.98 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.01 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$) , 7.06 (1H, s) , 7.15 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4\text{Hz}$) , 7.35 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$) , 7.42 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$) , 7.56 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$) , 8.26 (1H, s) , 11.44 (1H, s) 。

實施例 455：化合物號碼 455 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-甲基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：64.7%。

(406)

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 2.28 (3H, s), 7.05 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.13 (1H, td, $J=7.5, 1.5\text{Hz}$), 7.22–7.30 (2H, m), 7.50 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 10.32 (1H, s), 12.22 (1H, s)。

實施例 456：化合物號碼 456 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-丁基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：82.1%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 0.90 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.24–1.36 (2H, m), 1.50–1.60 (2H, m), 2.56 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 10.36 (1H, s), 11.94 (1H, s)。

實施例 457：化合物號碼 457 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-胺基-6-氯苯甲腈做為原料，得標題化合物。

收率：12.7%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.09 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.52 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{Hz}$), 7.76 (1H, t, $J=8.7\text{Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=$

(407)

3.0 Hz) , 8.34 (1H , d , J = 8.4 Hz) , 11.17 (1H , s) ,
12.39 (1H , s) 。

實施例 458：化合物號碼 458 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-胺基-5-甲基苯甲腈做為原料，得標題化合物。

收率：9.0%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.48 (3H , s) , 7.01 (1H ,
d , J = 9.0 Hz) , 7.10 (1H , dd , J = 8.0 , 0.9 Hz) , 7.44
(1H , d , J = 9.0 , 2.4 Hz) , 7.56 (1H , d , J = 8.1 Hz)
, 7.62 (1H , d , J = 2.4 Hz) , 8.22 (1H , s) , 8.54 (1H
, br s) , 11.25 (1H , br s) 。

實施例 459：化合物號碼 459 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-苯甲氧基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：26.8%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 5.11 (2H , s) ,
6.997.05 (3H , m) , 7.33-7.49 (6H , m) , 7.60 (2H ,
d , J = 9.0 Hz) , 7.99 (1H , d , J = 2.7 Hz) , 10.33 (1H
, s) , 12.02 (1H , s) 。

實施例 460：化合物號碼 460 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-胺基

(408)

— 2, 2-二氟苯駢〔1, 3〕-二噁茂做爲原料，得標題化合物。

收率：66.9%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.05 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$) , 7.31 – 7.32 (2H, m) , 7.51 (1H, dd, $J=8.8$, 2.8Hz) , 7.70 (1H, dd, $J=5.6$, 3.8Hz) , 7.96 (1H, d , $J=28\text{Hz}$) , 10.59 (1H, s) , 12.05 (1H, br s) 。

實施例 461：化合物號碼 461 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 5-胺基—2, 2, 3, 3-四氟—2, 3-二氫苯駢〔1, 4〕-二噁英做爲原料，得標題化合物。

收率：67.9%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : δ 6.99 – 7.03 (2H, m) , 7.21 – 7.27 (2H, m) , 7.45 (1H, dd, $J=8.9$, 2.5Hz) , 7.52 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$) , 8.13 (1H, s) , 11.44 (1H, s) 。

實施例 462：化合物號碼 462 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3-氯—4-（三氟甲基）硫基苯胺做爲原料，得標題化合物。

收率：52.3%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.03 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$) , 7.47 (1H, dd, $J=2.9$, 8.8Hz) , 7.80 (1H, dd, J

(409)

= 2.6, 8.8 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.20 (1H, d, J = 2.2 Hz), 10.70 (1H, s), 11.43 (1H, s)。

實施例 463：化合物號碼 463 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：68.4%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.07 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 2.6, 8.8 Hz), 7.85–7.89 (1H, m), 7.93 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.67 (1H, d, J = 9.5 Hz), 11.92 (1H, s), 12.14 (1H, s)。

實施例 464：化合物號碼 464 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 5-胺基-2,2-二氟苯駢[1.3]二噁茂做為原料，得標題化合物。

收率：75.8%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.02 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.42–7.43 (2H, m), 7.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.5 Hz), 7.90 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.54 (1H, s), 11.69 (1H, s)。

(410)

實施例 465：化合物號碼 465 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3-苯甲基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：66.4%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 3.99 (2H, s), 6.97 (1H, d, $J = 9.1\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J = 7.4\text{Hz}$), 7.18 – 7.48 (8H, m), 7.37 (1H, dd, $J = 9.1, 2.5\text{Hz}$), 7.45 (1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$), 7.80 (1H, br s), 11.88 (1H, s)。

實施例 466：化合物號碼 466 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：40.9%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.33 (3H, s), 7.05 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J = 1.8, 8.8\text{Hz}$), 7.33 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J = 2.9, 8.8\text{Hz}$), 7.97 – 8.00 (2H, m), 10.37 (1H, s), 12.15 (1H, s)。

實施例 467：化合物號碼 467 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2,3,5-三氟苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：54.2%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.06 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$

(411)

) , 7.28 – 7.37 (1H , m) , 7.51 (1H , dd , J = 2.6 , 8.8 Hz) , 7.92 (1H , d , J = 2.6 Hz) , 7.98 – 8.04 (1H , m) , 10.93 (1H , s) , 12.27 (1H , br.s) 。

實施例 468：化合物號碼 468 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4'-胺基苯駢-15-冠-5 做為原料，得標題化合物。

收率：45.1%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 3.74 – 3.77 (8H , m) , 3.90 – 3.92 (4H , m) , 4.10 – 4.15 (4H , m) , 6.83 (1H , d , J = 8.5 Hz) , 6.96 – 6.99 (2H , m) , 7.24 (1H , d , J = 2.5 Hz) , 7.36 (1H , dd , J = 2.5 , 8.8 Hz) , 7.53 (1H , s) , 8.06 (1H , br.s) , 11.92 (1H , s) 。

實施例 469：化合物號碼 469 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-溴-2-氟苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：45.1%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.05 (1H , d , J = 8.8 Hz) , 7.43 – 7.53 (2H , m) , 7.64 – 7.71 (1H , m) , 7.94 (1H , d , J = 1.5 Hz) , 8.20 (1H , dd , J = 8.4 , 8.8 Hz) , 10.70 (1H , s) , 12.16 (1H , s) 。

實施例 470：化合物號碼 470 之化合物的製造

(412)

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2,4-二(甲磺醯基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：7.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 3.13 (3H, s), 3.21 (3H, s), 7.04 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J = 2.2, 8.9\text{Hz}$), 7.62 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 8.24 (1H, dd, $J = 2.4, 9.0\text{Hz}$), 8.56 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 8.91 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 10.96 (1H, s), 11.57 (1H, s)。

實施例 471：化合物號碼 471 之化合物的製造

將 5-氯柳酸 (87mg, 0.5mmol), 2,2-二(3-胺基-4-甲苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙烷 (363mg, 1mmol), 三氯化磷 ($44\mu\text{l}$, 0.5mmol), 甲苯 (4 ml) 之混合物加熱迴流 4 小時。反應混合物冷卻至室溫後，用矽膠管柱層析法 (以正己烷：乙酸乙酯=5：1) 精製，得標題化合物之白色粉末 (16mg, 4.9%) (副產物得後述實施例 529 之化合物號碼 529 之化合物)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.34 (6H, s), 7.04 (4H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.39 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.48 (2H, dd, $J = 2.9, 8.8\text{Hz}$), 7.96 (2H, d, $J = 2.9\text{Hz}$), 8.19 (2H, s), 10.44 (2H, s), 12.17 (2H, s)。

實施例 472：化合物號碼 472 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 6-胺基

(413)

— 2, 2, 3, 3-四氟-2, 3-二氫苯駢〔1, 4〕二噁英爲料，得標題化合物。

收率：10.1%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.03 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$) , 7.48 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7\text{Hz}$) , 7.50 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$) , 7.59 (1H, dd, $J = 8.8, 2.2\text{Hz}$) , 7.86 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$) , 7.92 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$) , 10.59 (1H, s) , 11.55 (1H, s) 。

實施例 473：化合物號碼 473 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-胺基-5-氯二苯甲酮做爲原料，得標題化合物。

收率：27.6%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.96 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.43 (1H, dd, $J = 8.7, 3.0\text{Hz}$) , 7.49-7.56 (3H, m) , 7.64-7.75 (5H, m) , 8.21 (1H, d, $J = 9.3\text{Hz}$) , 11.21 (1H, s) , 11.83 (1H, s) 。

實施例 474：化合物號碼 474 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-溴-4-氯苯胺做爲原料，得標題化合物。

收率：77.1%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.07 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$) , 7.31-7.38 (1H, m) , 7.51 (1H, dd, $J = 9.0$,

(414)

3.0 Hz) , 7.72 (1H , d , J = 8.1 , 3.0 Hz) , 8.00 (1H , d , J = 3.0 Hz) , 8.23 (1H , dd , J = 9.3 , 5.4 Hz) , 10.70 (1H , s) , 12.24 (1H , s) 。

實施例 475：化合物號碼 475 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-己氧基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：74.8%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : δ 0.88 (3H , t , J = 6.6 Hz) , 1.28 - 1.46 (6H , m) , 2.49 - 2.52 (2H , m) , 3.95 (2H , t , J = 6.6 Hz) , 6.91 - 6.96 (2H , m) , 7.00 (1H , d , J = 8.8 Hz) , 7.46 (1H , dd , J = 8.8 , 2.9 Hz) , 7.55 - 7.61 (2H , m) , 8.00 (1H , d , J = 2.9 Hz) , 10.31 (1H , s) , 12.03 (1H , s) 。

實施例 476：化合物號碼 476 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2,2-二(3-胺基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙烷做為原料，得標題化合物。

收率：64.5%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : δ 6.99 (2H , d , J = 8.8 Hz) , 7.11 (2H , d , J = 8.0 Hz) , 7.45 (2H , dd , J = 8.8 , 2.6 Hz) , 7.50 (2H , t , J = 8.4 Hz) , 7.86 (2H , d , J = 2 , 6 Hz) , 7.88 - 7.91 (4H , m) , 10.53 (2H , s) ,

(415)

11.56 (2H, s)。

實施例 477：化合物號碼 477 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2, 4, 5-三氯苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：38.9%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 7.02 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$) , 7.46 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$) , 7.49 (1H, s) , 7.57 (1H, s) , 8.41 (1H, br.s) , 8.63 (1H, s) , 11.42 (1H, s) 。

實施例 478：化合物號碼 478 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3-異丙基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：55.3%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.22 (6H, d, 6.9Hz) , 2.76 - 2.94 (1H, m) , 7.01 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$) , 7.04 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$) , 7.29 (1H, t, $J = 7.9\text{Hz}$) , 7.47 (1H, dd, $J = 8.6, 2.6\text{Hz}$) , 7.54 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$) , 7.57 (1H, s) , 7.98 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$) , 10.37 (1H, s) , 11.90 (1H, br s) 。

實施例 479：化合物號碼 479 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-胺基

(416)

苯甲腈做為原料，得標題化合物。

收率：45.6%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.03 (1H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$) , 7.47 (1H, dd, $J = 8.6, 2.6\text{ Hz}$) , 7.83 (1H, d, $J = 2.6\text{ Hz}$) , 7.84 (2H, d, $J = 8.9\text{ Hz}$) , 7.92 (2H, d, $J = 8.9\text{ Hz}$) , 10.71 (1H, s) , 11.59 (1H, br s) 。

實施例 480：化合物號碼 480 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3-胺基苯甲腈做為原料，得標題化合物。

收率：97.1%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.03 (1H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$) , 7.48 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7\text{ Hz}$) , 7.56–7.63 (2H, m) , 7.88 (1H, d, $J = 2.7\text{ Hz}$) , 7.95–8.02 (1H, m) , 8.20–8.21 (1H, m) , 10.62 (1H, s) , 11.57 (1H, s) 。

實施例 481：化合物號碼 481 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3,4-二甲氧基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：73.3%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 3.75 (3H, s) , 3.76 (3H, s) , 6.95 (1H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$) , 7.01 (1H, d, $J = 9.0\text{ Hz}$) , 7.24 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{ Hz}$) , 7.38 (1H, d

(417)

， $J = 2.1\text{Hz}$) ， 7.47 (1H ， dd ， $J = 8.7$ ， 2.7Hz) ， 8.00 (1H ， d ， $J = 2.4\text{Hz}$) ， 10.30 (1H ， s) ， 12.01 (1H ， s) 。

實施例 482：化合物號碼 482 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-胺基苯基乙酸乙酯為原料，得標題化合物。

收率：66.1%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.19 (3H ， t ， $J = 7.5\text{Hz}$) ， 3.64 (2H ， s) ， 4.08 (2H ， q ， $J = 7.2\text{Hz}$) ， 7.01 (1H ， d ， $J = 8.7\text{Hz}$) ， 7.26 (2H ， d ， $J = 8.7\text{Hz}$) ， 7.47 (1H ， dd ， $J = 8.7$ ， 3.0Hz) ， 7.64 (1H ， d ， $J = 8.4\text{Hz}$) ， 7.96 (1H ， d ， $J = 2.4\text{Hz}$) ， 10.40 (1H ， s) ， 11.87 (1H ， s) 。

實施例 483：化合物號碼 483 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3-〔 (三氟甲基) 硫基 〕 苯胺為原料，得標題化合物。

收率：67.1%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.01 (1H ， d ， $J = 8.9\text{Hz}$) ， 7.42 (1H ， dd ， $J = 8.9$ ， 2.3Hz) ， 7.47-7.53 (2H ， m) ， 7.51 (1H ， d ， $J = 2.3\text{Hz}$) ， 7.76 (1H ， dt ， $J = 7.6\text{Hz}$ ， 2.0Hz) ， 7.88 (1H ， br s) ， 7.92 (1H ， s) ， 11.64 (1H ， s) 。

(418)

實施例 484：化合物號碼 484 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-（三氟甲基）硫基苯胺為原料，得標題化合物。

收率：63.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.01 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$) , 7.43 (1H, dd, $J = 8.9, 2.3\text{Hz}$) , 7.50 (1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$) , 7.70 (4H, s) , 7.90 (1H, br s) , 11.60 (1H, s) 。

實施例 485：化合物號碼 485 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-（三氟甲磺醯基）苯胺為原料，得標題化合物。

收率：38.7%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.04 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$) , 7.49 (1H, dd, $J = 8.6, 2.6\text{Hz}$) , 7.80 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$) , 8.12 (2H, d, $J = 9.4\text{Hz}$) , 8.17 (2H, d, $J = 9.4\text{Hz}$) , 8.16 (1H, s) , 10.95 (1H, s) , 11.37 (1H, br s) 。

實施例 486：化合物號碼 486 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3, 4-二氟苯胺為原料，得標題化合物。

收率：75.4%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.02 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$

(419)

) , 7.39 – 7.51 (3H , m) , 7.85 – 7.93 (2H , m) , 10.51 , (1H , s) , 11.60 (1H , s) 。

實施例 487：化合物號碼 487 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3-乙炔基苯胺為原料，得標題化合物。

收率：35.8%。

^1H -NMR (DMSO - d_6) : δ 4.22 (1H , s) , 7.02 (1H , d , $J = 8.6\text{Hz}$) , 7.25 (1H , d , $J = 7.6\text{Hz}$) , 7.39 (1H , t , $J = 7.6\text{Hz}$) , 7.47 (1H , dd , $J = 8.6 , 2.6\text{Hz}$) , 7.70 (1H , d , $J = 7.6\text{Hz}$) , 7.89 (1H , s) , 7.91 (1H , d , $J = 2.6\text{Hz}$) , 10.46 (1H , s) , 11.69 (1H , br s) 。

實施例 488：化合物號碼 488 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-（第二丁基）苯胺為原料，得標題化合物。

收率：40.1%。

^1H -NMR (DMSO - d_6) : 0.77 (3H , t , 7.4Hz) , 1.19 (3H , d , 6.9Hz) , 1.50 – 1.61 (2H , m) , 2.52 – 2.62 (1H , m) , 7.01 (1H , d , $J = 8.9\text{Hz}$) , 7.20 (2H , d , $J = 8.6\text{Hz}$) , 7.47 (1H , dd , $J = 8.9 , 2.6\text{Hz}$) , 7.60 (2H , d , $J = 8.6\text{Hz}$) , 7.98 (1H , d , $J = 2.6\text{Hz}$) , 10.36 (1H , s) , 11.94 (1H , br s) 。

(420)

實施例 489：化合物號碼 489 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3-氯-4-甲氧基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：75.7%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 6.98 (2H , t , $J = 9.2\text{Hz}$) , 7.38 – 7.44 (2H , m) , 7.47 (1H , $dJ = 2.6\text{Hz}$) , 7.66 (1H , d , $J = 2.6\text{Hz}$) , 7.73 (1H , br.s) , 11.81 (1H , s) .

實施例 490：化合物號碼 490 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3-胺基二苯甲酮為原料，得標題化合物。

收率：34.3%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.02 (1H , d , $J = 8.6\text{Hz}$) , 7.48 (1H , dd , $J = 9.1, 2.6\text{Hz}$) , 7.52 – 7.62 (4H , m) , 7.68 – 7.79 (3H , m) , 7.93 (1H , d , $J = 2.6\text{Hz}$) , 8.02 (1H , d , $J = 7.9\text{Hz}$) , 8.16 (1H , s) , 10.60 (1H , s) , 11.68 (1H , br s) .

實施例 491：化合物號碼 491 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3-甲氧基苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：23.5%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 3.76 (3H , s) , 6.69 –

(421)

6.75 (1H, m), 7.01 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.25 – 7.28 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.47 (1H, dd, $J=8.6, 2.6\text{Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 10.39 (1H, s), 11.81 (1H, brs)。

實施例 492：化合物號碼 492 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4'-胺基乙醯替苯胺為原料，得標題化合物。

收率：36.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.50 (3H, s), 7.01 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=8.6, 2.6\text{Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.61 (2H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 9.95 (1H, s), 10.38 (1H, s), 11.99 (1H, brs)。

實施例 493：化合物號碼 493 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和胺磺醯基苯胺為原料，得標題化合物。

收率：25.7%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.03 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.31 (2H, s), 7.47 (1H, dd, $J=8.9, 2.3\text{Hz}$), 7.81 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.89 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.89 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 10.70 (1H, s), 11.55 (1H, brs)。

(422)

實施例 494：化合物號碼 494 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-(4-胺基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇為原料，得標題化合物。(分離和下述實施例 498 之化合物號碼 498 之化合物而得)。

收率：11.7%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.02 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$) , 7.47 (1H, dd, $J=8.6, 2.6\text{Hz}$) , 7.68 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$) , 7.85 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$) , 7.91 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$) , 8.69 (1H, s) , 10.62 (1H, s) 。

實施例 495：化合物號碼 495 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-氯-4-硝基苯胺為原料，得標題化合物。

收率：39.6%。

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 7.04 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$) , 7.47 (1H, dd, $J=2.3, 8.9\text{Hz}$) , 7.54 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$) , 8.25 (1H, dd, $J=2.6, 8.9\text{Hz}$) , 8.39 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$) , 8.73 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$) , 8.76 (1H, br.s) , 11.22 (1H, s) 。

實施例 496：化合物號碼 496 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2,4-

(423)

二氟苯胺為原料，得標題化合物。

收率：67.8%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.05 (1H, dd, $J = 1.7$, 8.9 Hz), 7.15 (1H, dt, $J = 1.7$, 9.2 Hz), 7.41 (1H, ddd, $J = 2.3$, 8.9, 9.2 Hz), 7.51 (1H, dt, $J = 2.3$, 8.9 Hz), 7.98 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.11 (1H, dd, $J = 8.9$, 15.1 Hz), 10.59 (1H, s), 12.13 (1H, s)。

實施例 497：化合物號碼 497 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-(二氟甲氧基)苯胺為原料，得標題化合物。

收率：85.9%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.01 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.19 (1H, t, $J = 74.2$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 8.6$, 2.6 Hz), 7.74 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 10.47 (1H, s), 11.80 (1H, br s)。

實施例 498：化合物號碼 498 之化合物的製造

前述實施例 494 中，分離和化合物號碼 494 之化合物而得。

收率：11.6%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.02 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 8.6$, 2.3 Hz), 7.83 (2H, d,

(424)

$J = 8.1 \text{ Hz}$) , 7.88 (1H , d , $J = 2.3 \text{ Hz}$) , 7.95 (2H , d , $J = 8.1 \text{ Hz}$) , 10.71 (1H , s) 。

實施例 499：化合物號碼 499 之化合物的製造。

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3-（甲基硫基）苯胺為原料，得標題化合物。

收率：67.2%。

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.49 (3H , s) , $7.00 - 7.05$ (1H , m) , 7.01 (1H , d , $J = 8.9 \text{ Hz}$) , 7.31 (1H , t , $J = 7.9 \text{ Hz}$) , 7.46 (1H , dd , $J = 8.9$, 2.6 Hz) , $7.44 - 7.49$ (1H , m) , 7.68 (1H , d , $J = 1.7 \text{ Hz}$) , 7.93 (1H , $J = 2.6 \text{ Hz}$) , 10.47 (1H , s) 。

實施例 500：化合物號碼 500 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-甲磺醯基苯胺為原料，得標題化合物。

收率：28.6%。

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 3.20 (3H , s) , 7.03 (1H , d , $J = 8.3 \text{ Hz}$) , 7.48 (1H , dd , $J = 8.3$, 2.6 Hz) , 7.87 (1H , d , $J = 2.6 \text{ Hz}$) , 7.92 (2H , d , $J = 8.9 \text{ Hz}$) , 7.98 (2H , d , $J = 8.9 \text{ Hz}$) , 10.75 (1H , s) , 11.45 (1H , $br s$) 。

實施例 501：化合物號碼 501 之化合物的製造

(425)

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-胺基-4-甲基二苯甲酮為原料，得標題化合物。

收率：8.7%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.50 (3H, s) , 6.98 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$) , 6.99 (1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$) , 7.39 (1H, dd, $J = 2.0, 8.6\text{Hz}$) , 7.48 – 7.64 (4H, m) , 7.72 (2H, d, $J = 7.6\text{Hz}$) , 7.83 (1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$) , 8.57 (1H, s) , 12.18 (1H, s) , 12.34 (1H, br.s) 。

實施例 502：化合物號碼 502 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3-胺基-N-丁基苯磺醯胺為原料，得標題化合物。

收率：46.7%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 0.80 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$) , 1.17 – 1.41 (4H, m) , 2.73 – 2.80 (2H, m) , 7.03 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$) , 7.48 (1H, dd, $J = 8.9, 2.0\text{Hz}$) , 7.53 – 7.64 (2H, m) , 7.87 – 7.92 (1H, m) , 7.92 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$) , 8.27 (1H, s) , 10.62 (1H, s) , 11.63 (1H, s) 。

實施例 503：化合物號碼 503 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3-(苯甲氧基) 苯胺為原料，得標題化合物。

收率：68.5%。

(426)

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 5.11 (2H, s) , 6.79 – 6.83 (1H, m) , 7.01 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$) , 7.27 – 7.49 (9H, m) , 7.93 (1H, d, $J = 3.0\text{Hz}$) , 10.40 (1H, s) , 11.79 (1H, br s) 。

實施例 504：化合物號碼 504 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 N-(4-胺基苯基)-4-甲基苯磺醯胺為原料，得標題化合物。

收率：40.6%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 2.33 (3H, s) , 6.99 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$) , 7.07 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$) , 7.34 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$) , 7.45 (1H, dd, $J = 8.6, 2.1\text{Hz}$) , 7.53 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$) , 7.63 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$) , 7.90 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$) , 10.14 (1H, s) , 10.33 (1H, s) , 11.81 (1H, br s) 。

實施例 505：化合物號碼 505 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-(嗎福啉基)苯胺為原料，得標題化合物。

收率：29.8%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 3.09 (4H, t, $J = 4.6\text{Hz}$) , 3.74 (4H, t, $J = 4.6\text{Hz}$) , 6.94 – 7.01 (3H, m) , 7.46 (1H, dd, $J = 8.9, 2.6\text{Hz}$) , 7.55 (2H, d, $J =$

(427)

8.9 Hz) , 8.01 (1H, d, $J = 2.6$ Hz) , 10.29 (1H, s) ,
12.10 (1H, br s) 。

實施例 506：化合物號碼 506 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3-（第三丁基）苯胺為原料，得標題化合物。

收率：76.1%。

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 1.35 (9H, s) , 6.99 (1H, d, $J = 8.9$ Hz) , 7.24 – 7.28 (1H, m) , 7.32 – 7.35 (1H, m) , 7.40 (1H, dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz) , 7.46 – 7.50 (2H, m) , 7.51 (1H, d, $J = 2.3$ Hz) , 7.81 (1H, br s) , 11.94 (1H, s) 。

實施例 507：化合物號碼 507 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3-（5-甲基呋喃-2-基）苯胺為原料，得標題化合物。

收率：61.1%。

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.36 (3H, s) , 6.22 – 6.23 (1H, m) , 6.81 (1H, d, $J = 3.0$ Hz) , 7.02 (1H, d, $J = 8.9$ Hz) , 7.36 – 7.51 (3H, m) , 7.58 – 7.61 (1H, m) , 7.99 – 8.01 (2H, m) , 10.49 (1H, s) , 11.85 (1H, br s) 。

實施例 508：化合物號碼 508 之化合物的製造

(428)

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3-(1-羥乙基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：37.6%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.80 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$) , 5.33 (1H, q, $J=6.6\text{Hz}$) , 7.01 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$) , 7.25 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$) , 7.38 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$) , 7.47 (1H, dd, $J=8.9, 2.3\text{Hz}$) , 7.65 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$) , 7.85 (1H, s) , 7.96 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$) , 10.48 (1H, s) , 11.80 (1H, br s) 。

實施例 509：化合物號碼 509 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3-胺基苯磺醯胺為原料，得標題化合物。

收率：18.7%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.03 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$) , 7.41 (2H, s) , 7.48 (1H, dd, $J=8.9, 2.6\text{Hz}$) , 7.54-7.62 (2H, m) , 7.84-7.88 (1H, m) , 7.93 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$) , 8.30 (1H, s) , 10.64 (1H, s) , 11.68 (1H, br s) 。

實施例 510：化合物號碼 510 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3-(三氟甲磺醯基)苯胺做為原料，得標題化合物。

收率：62.6%。

(429)

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.03 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$) , 7.48 (1H, dd, $J = 8.6, 2.6\text{Hz}$) , 7.82 – 7.88 (3H, m) , 8.23 – 8.26 (1H, m) , 8.67 (1H, s) , 10.88 (1H, s) , 11.45 (1H, br s) 。

實施例 511：化合物號碼 511 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-溴-4-(三氟甲氧基)苯胺為原料，得標題化合物。

收率：17.1%。

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 7.02 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$) , 7.26 – 7.31 (1H, m) , 7.44 (1H, dd, $J = 8.9, 2.6\text{Hz}$) , 7.53 (2H, d, $J = 2.6\text{Hz}$) , 8.41 (1H, brs) , 8.42 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$) , 11.57 (1H, s) 。

實施例 512：化合物號碼 512 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3,4-(二己氧基)苯胺為原料，得標題化合物。

收率：60.5%。

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 0.91 (6H, t, $J = 6.3\text{Hz}$) , 1.34 – 1.61 (12H, m) , 1.76 – 1.89 (4H, m) , 3.97 – 4.04 (4H, m) , 6.88 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$) , 6.97 – 7.00 (2H, m) , 7.22 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$) , 7.38 (1H, dd, $J = 8.9, 2.6\text{Hz}$) , 7.47 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$) , 7.73 (1H, s) , 11.97 (1H, s) 。

(430)

實施例 513：化合物號碼 513 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3,4-二氯苯胺為原料，得標題化合物。

收率：16.4%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.03 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.47 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$) , 7.61–7.70 (2H, m) , 7.86 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$) , 8.11 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$) , 10.56 (1H, s) , 11.53 (1H, s) 。

實施例 514：化合物號碼 514 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3-己氧基苯胺為原料，得標題化合物。

收率：88.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 0.89 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$) , 1.28–1.47 (6H, m) , 1.67–1.76 (2H, m) , 3.95 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$) , 6.69–6.73 (1H, m) , 7.01 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$) , 7.21–7.28 (2H, m) , 7.39–7.40 (1H, m) , 7.67 (1H, dd, $J = 8.8, 2.6\text{Hz}$) , 7.94 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$) , 10.34 (1H, s) , 11.80 (1H, s) 。

實施例 515：化合物號碼 515 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 5-乙氧基-4-氟-2-硝基苯胺為原料，得標題化合物。

(431)

收率：20.2%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 1.43 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$) , 4.27 (2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$) , 7.07 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$) , 7.52 (1H, dd, $J = 8.8, 2.9\text{Hz}$) , 7.95 (1H, d, $J = 2.9\text{Hz}$) , 8.15 (1H, d, $J = 11.4\text{Hz}$) , 8.57 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$) , 12.16 (1H, s) , 12.26 (1H, s) 。

實施例 516：化合物號碼 516 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-羥基-3-甲基-1-苯胺為原料，得標題化合物。

收率：5.9%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 2.38 (3H, s) , 7.03 (1H, d, $J = 9.3\text{Hz}$) , 7.43 (2H, s) , 7.46 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$) , 7.50 - 7.54 (2H, m) , 7.67 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$) , 7.78 (1H, dd, $J = 6.0, 2.7\text{Hz}$) , 8.03 (1H, br s) , 8.18 (1H, dd, $J = 6.0, 3.6\text{Hz}$) , 11.98 (1H, br s) 。

實施例 517：化合物號碼 517 之化合物的製造

本化合物為已知化合物。

其製法記載於國際公開第 99/65449 號公報。

實施例 518：化合物號碼 518 之化合物的製造

本化合物為已知化合物。

(432)

其製法記載於國際公開第 99/65449 號公報。

實施例 519：化合物號碼 519 之化合物的製造

本化合物為已知化合物。

其製法記載於國際公開第 99/65449 號公報。

實施例 520：化合物號碼 520 之化合物的製造

本化合物為已知化合物。

其製法記載於國際公開第 99/65449 號公報。

實施例 521：化合物號碼 521 之化合物的製造

本化合物為已知化合物。

其製法記載於國際公開第 99/65449 號公報。

實施例 522：化合物號碼 522 之化合物的製造

本化合物為已知化合物。

其製法記載於國際公開第 99/65449 號公報。

實施例 523：化合物號碼 523 之化合物的製造

本化合物為已知化合物。

其製法記載於國際公開第 99/65449 號公報。

實施例 524：化合物號碼 524 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-胺基

(433)

聯苯爲原料，得標題化合物。

收率：52.4%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.03 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$) , 7.33–7.38 (1H, m) , 7.44–7.51 (3H, m) , 7.67–7.72 (4H, m) , 7.82 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$) , 7.98 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$) , 10.49 (1H, s) , 11.84 (1H, s) 。

實施例 525：化合物號碼 525 之化合物的製造

將 5-磺基柳酸 (218mg, 1mmol) , 3, 5-二(三氟甲基)苯胺 (229mg, 1mmol) , 三氯化磷 (88 μl , 1mmol) , 鄰-二甲苯 (5 ml) 之混合物加熱迴流 3 小時。反應混合物冷卻至室溫後，用矽膠管柱層析法 (以正己烷：乙酸乙酯=3：1) 精製，得標題化合物之白色固體 (29mg, 9.2%) 。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.15 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$) , 7.65 (2H, s) , 7.73 (1H, s) , 7.81 (1H, s) , 7.82 (1H, dd, $J=8.7, 2.5\text{Hz}$) , 8.23 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$) , 8.38 (2H, s) , 10.87 (1H, s) , 11.15 (1H, br s) 。

實施例 526：化合物號碼 526 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2, 4-二(三氟甲基)苯胺爲原料，得標題化合物。

收率：6.9%。

(434)

^1H - NMR (CDCl_3) : δ 7.03 (1H , dd , $J = 8.7$, 0.6 Hz) , 7.43 – 7.48 (2H , m) , 7.91 (1H , d , $J = 9.0\text{ Hz}$) , 7.96 (1H , s) , 8.42 (1H , s) , 8.49 (1H , d , $J = 8.7\text{ Hz}$) , 11.26 (1H , s) 。

實施例 527：化合物號碼 527 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 3-苯基柳酸和 3, 5-二(三氟甲基)苯胺為原料，得標題化合物。

收率：64.6%。

^1H - NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.12 (1H , t , $J = 8.1\text{ Hz}$) , 7.37 (1H , tt , $J = 7.5$, 1.5 Hz) , 7.43 – 7.48 (2H , m) , 7.56 – 7.60 (3H , m) , 7.91 (1H , s) , 8.07 , (1H , dd , $J = 8.1$, 1.5 Hz) , 8.48 (2H , s) , 11.00 (1H , s) , 12.16 (1H , s) 。

實施例 528：化合物號碼 528 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 4-氟柳酸和 3, 5-二(三氟甲基)苯胺為原料，得標題化合物。

收率：65.7%。

^1H - NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 6.81 – 6.90 (2H , m) , 7.84 (1H , s) , 7.93 – 7.98 (1H , m ,) , 8.45 (2H , s ,) , 10.78 (1H , s) , 11.81 (1H , s) 。

實施例 529：化合物號碼 529 之化合物的製造

(435)

上述實施例 471 中，由和化合物號碼 471 之化合物之混合物分離而得。

收率：9.4%。

^1H -NMR (CD_3OD) : δ 2.16 (3H, s), 2.34 (3H, s), 6.69 (1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 6.76 (1H, br s), 6.95 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.02 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.15 (1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.29 (1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.37 (1H, dd, $J = 8.8, 2.6\text{Hz}$), 7.97 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$), 7.98 (1H, s)。

實施例 530：化合物號碼 530 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-胺基-3-(三氟甲氧基)苯甲腈為原料，得標題化合物。

收率：75.2%。

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.13 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.54 (1H, dd, $J = 8.8, 2.6\text{Hz}$), 7.94 (1H, dd, $J = 8.4, 1.6\text{Hz}$), 7.95 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$), 8.15 (1H, t, $J = 1.5\text{Hz}$), 8.75 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 11.25 (1H, s), 12.45 (1H, s)。

實施例 531：化合物號碼 531 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 4-[2-胺基-4-(三氟甲基)苯氧基]苯甲腈為原料，得標題化合物。

(436)

收率：11.6%。

^1H -NMR (CD_3OD) : δ 6.88 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$) , 7.19 (2H, d, $J = 8.9\text{Hz}$) , 7.24 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$) , 7.33 (1H, dd, $J = 8.8, 2.8\text{Hz}$) , 7.46 (1H, dd, $J = 8.9, 1.9\text{Hz}$) , 7.76 (2H, d, $J = 8.9\text{Hz}$) , 7.98 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$) , 8.96 (1H, s) 。

實施例 532：化合物號碼 532 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 3-胺基-4-(4-甲氧基苯氧基)苯甲三氟化物為原料，得標題化合物。

收率：88.1%。

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 3.85 (3H, s) 6.81 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$) , 6.97-7.02 (3H, m) , 7.08 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$) , 7.30 (1H, m) , 7.40 (1H, dd, $J = 8.8, 1.9\text{Hz}$) , 7.45 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$) , 8.70 (1H, s) , 8.78 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$) , 11.76 (1H, s) 。

實施例 533：化合物號碼 533 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用柳酸和 2,5-二(三氟甲基)苯胺為原料，得標題化合物。

收率：47.8%。

^1H -NMR (CD_3OD) : δ 7.00-7.06 (2H, m) , 7.48 (1H, dt, $J = 1.5, 7.5\text{Hz}$) , 7.74 (1H, d, $J =$

(437)

8.4 Hz) , 8.01 – 8.08 (2H , m) , 8.79 (1H , s) , 11.09 (1H , s) , 12.03 (1H , s) 。

實施例 534：化合物號碼 534 之化合物的製造

(1) 2-胺基-4-(2, 4-二氯苯基) 噻唑

依實施例 395 (1) 一樣之操作，使用 2', 4'-二氯苯乙酮和硫脲為原料，得標題化合物。

收率：97.1%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 5.01 (2H , s) , 7.09 (1H , s) , 7.28 (1H , dd , $J = 8.4$, 2.1 Hz) , 7.45 (1H , d , $J = 2.1$ Hz) , 7.82 (1H , d , $J = 8.4$ Hz) 。

(2) 5-氯-2-羥基-N-[4-(2, 4-二氯苯基) 噻唑-2-基] 苯甲醯胺 (化合物號碼 534)

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-胺基-4-(2, 4-二氯苯基) 噻唑為原料，得標題化合物。

收率：8.0%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.08 (1H , d , $J = 8.7$ Hz) , 7.50 – 7.55 (2H , m) , 7.72 – 7.76 (2H , m) , 7.91 (1H , d , $J = 8.4$ Hz) , 7.95 (1H , d , $J = 2.4$ Hz) , 11.87 (1H , br s) , 12.09 (1H , br s) 。

實施例 535：化合物號碼 535 之化合物的製造

依實施例 16 一樣之操作，使用 3-異丙基柳酸和 3,

(438)

5-二(三氟甲基)苯胺為原料，得標題化合物。

收率：99.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.26 (6H, d, $J = 6.9\text{Hz}$) , 3.44 (1H, Hept, $J = 6.9\text{Hz}$) , 6.92 (1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$) , 7.38 (1H, dd, $J = 8.1, 1.2\text{Hz}$) , 7.44 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$) , 7.69 (1H, s) , 8.13 (3H, s) , 11.88 (1H, s) 。

實施例 536：化合物號碼 536 之化合物的製造

含有 $\text{N-}[3, 5\text{-二(三氟甲基)苯基}]-2\text{-羥基}-3\text{-異丙基苯甲醯胺}$ (化合物號碼 535 ; 100mg , 0.26mmol) 之四氯化碳 (5 ml) 溶液，在氬氣中，加入溴 (14.4 μl , 0.28mmol) 和鐵粉 (1.7mg , 0.03mmol) ，在室溫下攪拌 2 小時。反應混合物用乙酸乙酯稀釋。乙酸乙酯層用水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥之。減壓蒸餾溶劑，所得殘渣經正己烷/乙酸乙酯析晶處理，得標題化合物之白色固體 (110mg , 91.5%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.25 (6H, d, $J = 6.9\text{Hz}$) , 3.39 (1H, Hept, $J = 6.9\text{Hz}$) , 7.49 – 7.51 (2H, m) , 7.71 (1H, br s) , 8.11 – 8.14 (3H, m) , 11.81 (1H, br s) 。

實施例 537：化合物號碼 537 之化合物的製造

含有 $\text{N-}[3, 5\text{-二(三氟甲基)苯基}]-2\text{-羥基}$

(439)

— 3 — 甲基苯甲醯胺（化合物號碼 328；150 mg，0.41 mmol）之甲醇/水（3：1）混合溶液（5 ml）中，加入 N-溴琥珀醯亞胺（88.2 mg，0.50 mmol），在室溫下攪拌 10 分鐘。反應混合物用乙酸乙酯稀釋。乙酸乙酯層用 10% 硫代硫酸鈉水溶液、水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥之。減壓蒸餾去除溶劑，所得殘渣用矽膠管柱層析法（以正己烷：乙酸乙酯 = 5：1）精製，而得標題化合物之白色粉末（167 mg，91.5%）。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ）： δ 2.28（3H，s），7.47（1H，s），7.50（1H，d， $J = 2.4\text{ Hz}$ ），7.71（1H，s），8.08（1H，br s），8.13（2H，s），11.71（1H，s）。

實施例 538：化合物號碼 538 之化合物的製造

（1）1-（3-硝基苯基）-5-苯基-3-（三氟甲基）吡唑

將 4,4,4-三氟-1-苯基-1,3-丁二酮（432.3 mg，2 mmol），3-硝基苯基肼鹽酸鹽（379.2 mg，2 mmol），濃鹽酸（0.2 ml），乙醇（8 ml）之混合物加熱迴流 2 小時。冷卻反應混合物後，注入水中，用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層用水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾溶劑，所得殘渣用矽膠管柱層析法（以正己烷：乙酸乙酯 = 4：1 $\rightarrow$ 3：1）精製，得標題化合物之淡黃白色粉末（631.5 mg，94.7%）。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ）： δ 6.80（1H，s），7.23—7.26

(440)

(2H , m) , 7.35 – 7.45 (3H , m) , 7.54 (1H , t , $J=8.4\text{ Hz}$) , 7.63 (1H , ddd , $J=8.1, 1.2\text{ Hz}$) , 8.19 – 8.25 (2H , m) 。

(2) 1 – (3 – 胺基苯基) – 5 – 苯基 – 3 – (三氟甲基) 吡啶

1 – (3 – 硝基苯基) – 5 – 苯基 – 3 – (三氟甲基) 吡啶 (0.59 g , 1.77 mmol) , 5% 鈀碳 (0.06 g) 中 , 加入乙酸 (3 ml) , 乙醇 (2 ml) , 氫氣中 , 室溫下加氫反應 2 小時。濾除不溶物 , 減壓蒸餾溶劑 , 所得殘渣用矽膠管柱層析法 (以正己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1) 精製 , 得標題化合物之白色固體 (491.1 mg , 91.4%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 3.78 (2H , s) , 6.54 (1H , ddd , $J=7.8, 1.8, 0.6\text{ Hz}$) , 6.65 (1H , ddd , $J=8.4, 2.4, 0.9\text{ Hz}$) , 6.73 – 6.75 (2H , m) , 7.07 (1H , t , $J=8.1\text{ Hz}$) , 7.24 – 7.36 (5H , m) 。

(3) 5 – 氯 – 2 – 羥基 – N – { 3 – [5 – 苯基 – 3 – (三氟甲基) 吡啶 – 1 – 基] 苯基 } 苯甲醯胺 (化合物號碼 538)

依實施例 16 一樣之操作 , 使用 5 – 氯柳酸和 1 – (3 – 胺基苯基) – 5 – 苯基 – 3 – (三氟甲基) 吡啶為原料 , 得標題化合物。

收率 : 74.4% 。

(441)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 6.77 (1H , s) , 6.97 – 7.03 (2H , m) , 7.27 – 7.45 (8H , m) , 7.65 (1H , ddd , $J = 8.4$, 2.1 , 0.9 Hz) , 7.74 (1H , t , $J = 2.1$ Hz) , 7.93 (1H , s) , 11.63 (1H , s) 。

實施例 539：化合物號碼 539 之化合物的製造

(1) 5 – (第三丁基) – 1 – (4 – 硝基苯基) – 3 – (三氟甲基) 吡啶

依實施例 538 (1) 一樣之操作，使用 1, 1, 1 – 三氟 – 5, 5 – 二甲基 – 2, 4 – 己二酮和 4 – 硝基苯基胼鹽酸鹽為原料，得標題化合物。

收率：94.7%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.23 (9H , s) , 6.51 (1H , s) , 7.62 (2H , d , $J = 9.0$ Hz) , 8.37 (2H , d , $J = 9.0$ Hz) 。

(2) 1 – (4 – 胺基苯基) – 5 – (第三丁基) – 3 – (三氟甲基) 吡啶

依實施例 538 (2) 一樣之操作，使用 5 – (第三丁基) – 1 – (4 – 硝基苯基) – 3 – (三氟甲基) 吡啶為原料，得標題化合物。

收率：98.9%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.20 (9H , s) , 4.00 (2H , br) , 6.40 (1H , s) , 6.69 (2H , d , $J = 8.7$ Hz) , 7.14

(442)

(2H , d , $J = 9.0\text{Hz}$) 。

(3) N - { 4 - [5 - (第三丁氧基) - 3 - (三氟甲基) 吡啶 - 1 - 基] 苯基 } - 5 - 氯 - 2 - 羥基苯甲醯胺 (化合物號碼 539)

依實施例 16 一樣之操作，使用 5 - 氯柳酸和 1 - (5 - 胺基苯基) - 5 - (第三丁基) - 3 - (三氟甲基) 吡啶為原料，得標題化合物。

收率：57.6%。

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 1.23 (9H , s) , 6.47 (1H , s) , 7.00 (1H , d , $J = 9.0\text{Hz}$) , 7.40 - 7.44 (3H , m) , 7.57 (1H , d , $J = 2.4\text{Hz}$) , 7.72 (2H , d , $J = 8.7\text{Hz}$) , 8.15 (1H , s) , 11.58 (1H , s) 。

實施例 540：化合物號碼 540 之化合物的製造

依實施例 537 一樣之操作，使用 N - [3 , 5 - 二 (三氟甲基) 苯基] - 2 - 羥基 - 3 - 苯基苯甲醯胺 (化合物號碼 527) 為原料，得標題化合物。

收率：67.5%。

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.36 - 7.50 (3H , m) , 7.55 - 7.59 (2H , m) , 7.71 (1H , d , $J = 2.1\text{Hz}$) , 7.93 (1H , br s) , 8.28 (1H , d , $J = 2.1\text{Hz}$) , 8.45 (2H , s) , 1.06 (1H , br s) , 12.16 (1H , br s) 。

(443)

實施例 541：化合物號碼 541 之化合物的製造

(1) 2-胺基-4-(3,4-二氯苯基)噻唑

依實施例 395 (1) 一樣之操作，使用 3', 4'-二氯苯乙酮和硫脲為原料，得標題化合物。

收率：77.8%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.17 (2H, s), 7.24 (1H, s), 7.62 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.78 (1H, dd, $J=8.7\text{Hz}$), 8.22 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$)。

(2) 5-氯-2-羥基-N-[4-(3,4-二氯苯基)噻唑-2-基]苯甲醯胺 (化合物號碼 541)

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-胺基-4-(3,4-二氯苯基)噻唑做為原料，得標題化合物。

收率：15.1%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.08 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.91 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.94 (1H, s), 8.18 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 12.09 (2H, bs)。

實施例 542：化合物號碼 542 之化合物的製造

(1) 2-胺基-4-[4-(三氟甲基)苯基]噻唑

依實施例 395 (1) 一樣之操作，使用 4'-(三氟甲基)苯乙酮和硫脲為原料，得標題化合物。

(444)

收率：77.5%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.18 (2H, s), 7.26 (1H, s), 7.72 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.00 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$)。

(2) 5-氯-2-羥基-N- { 4- [4- (三氟甲基) 苯基] 噻唑-2-基 } 苯甲醯胺 (化合物號碼 542)

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-胺基-4- [4- (三氟甲基) 苯基] 噻唑為原料，得標題化合物。

收率：16.0%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.09 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$), 7.81 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.96 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.98 (1H, s), 8.16 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 11.91 (1H, bs), 12.13 (1H, bs)。

實施例 543：化合物號碼 543 之化合物的製造

(1) 2-乙醯氧基-N- { 4- [3, 5-二 (三氟甲基) 吡唑-1-基] 苯基 } -5-氯苯甲醯胺

依實施例 24 一樣之操作，使用 2-乙醯氧基-5-氯苯甲酸和 1- (4-胺基苯基) -3, 5-二 (三氟甲基) 吡唑為原料，得標題化合物。

收率：77.8%。

(445)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.36 (3H, s) , 7.78 (1H, s) , 7.14 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.48 – 7.51 (3H, m) , 7.77 (2H, d, $J = 9.0\text{Hz}$) , 7.83 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$) , 8.25 (1H, s) 。

[1 – (4 – 胺基苯基) – 3, 5 – 二 (三氟甲基) 吡唑 : 參照「 Journal of Medicinal Chemistry, 2000 年, 第 43 卷, 第 16 期, 2975 – 2981 頁」] 。

(2) N – { 4 – [3, 5 – 二 (三氟甲基) 吡唑 – 1 – 基] 苯基 } – 5 – 氯 – 2 – 羥基苯甲醯胺 (化合物號碼 543)

依實施例 2 (2) 一樣之操作, 使用 2 – 乙醯氧基 – N – { 4 – [3, 5 – 二 (三氟甲基) 吡唑 – 1 – 基] 苯基 } – 5 – 氯苯甲醯胺為原料, 得標題化合物。

收率 : 73.1% 。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO} - d_6$) : δ 7.04 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.48 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$) , 7.63 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.84 (1H, s) , 7.89 (1H, d, $J = 3.0\text{Hz}$) , 7.94 (2H, d, $J = 9.0\text{Hz}$) , 10.65 (1H, s) , 11.58 (1H, s) 。

實施例 544 : 化合物號碼 544 之化合物的製造

(1) 3, 5 – 二 (三氟甲基) – 1 – (3 – 硝基苯基) 吡唑

(446)

依實施例 538 (1) 一樣之操作，使用六氟乙醯基丙酮和 3-硝基苯基肼鹽酸鹽為原料，得標題化合物。

收率：94.0%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.16 (1H, s), 7.77 (1H, dd, $J = 8.7, 8.1\text{Hz}$), 7.88–7.91 (1H, m), 8.42–8.45 (2H, m)。

(2) 1-(3-胺基苯基)-3,5-二(三氟甲基)吡啶

依實施例 538 (2) 一樣之操作，使用 3,5-二(三氟甲基)-1-(3-硝基苯基)吡啶為原料，得標題化合物。

收率：73.1%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 3.89 (2H, s), 6.77–6.87 (3H, m), 7.04 (1H, s), 7.26 (1H, t, $J = 8.7\text{Hz}$)。

(3) 2-乙醯氧基-N-{3-[3,5-二(三氟甲基)吡啶-1-基]苯基}-5-氯苯甲醯胺

依實施例 24 一樣之操作，使用 2-乙醯氧基-5-氯苯甲酸和 1-(3-胺基苯基)-3,5-二(三氟甲基)吡啶為原料，得標題化合物。

收率：84.4%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.33 (3H, s), 7.09 (1H,

(447)

s) , 7.11 (1H , d , J = 9.0Hz) , 7.30 (1H , d , J = 7.8Hz) , 7.45 – 7.52 (2H , m) , 7.67 (1H , d , J = 8.4Hz) , 7.78 (1H , d , J = 2.4Hz) , 7.95 (1H , s) , 8.29 (1H , s) 。

(4) N – { 3 – [3 , 5 – 二 (三 氟 甲 基) 吡 啶 – 1 – 基] 苯 基 } – 5 – 氯 – 2 – 羥 基 苯 甲 醯 胺 (化 合 物 號 碼 544)

依 實 施 例 2 (2) 一 樣 之 操 作 , 使 用 2 – 乙 醯 氧 基 – N – { 3 – [3 , 5 – 二 (三 氟 甲 基) 吡 啶 – 1 – 基] 苯 基 } – 5 – 氯 苯 甲 醯 胺 為 原 料 , 得 標 題 化 合 物 。

收 率 : 69.9% 。

^1H – NMR (CDCl_3) : δ 7.01 (1H , d , J = 8.7Hz) , 7.10 (1H , s) , 7.34 – 7.37 (1H , m) , 7.42 (1H , dd , J = 8.7 , 2.4Hz) , 7.50 (1H , d , J = 2.4Hz) , 7.56 (1H , t , J = 8.1Hz) , 7.69 – 7.73 (1H , m) , 7.95 – 7.98 (2H , m) , 11.57 (1H , s) 。

實 施 例 545 : 化 合 物 號 碼 545 之 化 合 物 的 製 造

(1) 2 – 甲 氧 基 – 4 – 苯 基 苯 甲 酸 甲 酯

含 有 4 – 氯 – 2 – 甲 氧 基 苯 甲 酸 甲 酯 (904mg , 4.5mmol) , 苯 基 硼 酸 (500mg , 4.1mmol) , 碳 酸 鈉 (2.7g , 8.2mmol) 之 N , N – 二 甲 基 甲 醯 胺 (15 ml) 溶 液 , 在 氬 氣 中 , 加 入 二 氯 二 (三 苯 磷) 鉀 (29mg ,

(448)

0.04 mmol)，在 120℃ 下攪拌 8 小時。反應混合物冷卻至室溫後，用乙酸乙酯稀釋。乙酸乙酯層依序用水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸餾溶劑，所得殘渣用矽膠管柱層析法（以正己烷：乙酸乙酯=10：1）精製，得標題化合物之無色油狀物（410 mg，41.2%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 3.91 (3H, s), 3.98 (3H, s), 7.17 (1H, d, $J = 1.5\text{ Hz}$), 7.20 (1H, dd, $J = 8.1, 1.5\text{ Hz}$), 7.31 – 7.50 (3H, m), 7.59 – 7.63 (2H, m), 7.89 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$)。

(2) 2-甲氧基-4-苯基苯甲酸

含有 2-甲氧基-4-苯基苯甲酸甲酯（410 mg，1.69 mmol），之甲醇（5 ml）溶液中，加入 2N 氫氧化鈉水溶液（5 ml），加熱迴流 1 小時。反應混合物冷卻至室溫後減壓蒸餾溶劑。所得殘渣加入 2N 鹽酸，濾取所析出結晶，得標題化合物之粗製物（371 mg，96.0%）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆) : δ 3.93 (3H, s), 7.29 (1H, dd, $J = 8.1, 1.5\text{ Hz}$), 7.34 (1H, d, $J = 1.5\text{ Hz}$), 7.40 – 7.53 (3H, m), 7.73 – 7.77 (3H, m), 12.60 (1H, s)

(3) N-[3,5-二(三氟甲基)苯基]-2-甲氧基-4-苯基苯甲醯胺

依實施例 16 一樣之操作，使用 2-甲氧基-4-苯基

(449)

苯甲酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺為原料，得標題化合物。

收率：97.5%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 4.19 (3H, s), 7.25 (1H, m), 7.38 – 7.53 (4H, m), 7.62 – 7.65 (3H, m), 8.12 (2H, s), 8.35 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 10.15 (1H, br s)。

(4) N-〔3,5-二(三氟甲基)苯基〕-2-羥基-4-苯基苯甲醯胺 (化合物號碼 545)

含有 N-〔3,5-二(三氟甲基)苯基〕-2-甲氧基-4-苯基苯甲醯胺 (100mg, 0.24mmol) 之二氯甲烷 (5 ml) 溶液中，加入 1M 三溴化硼-二氯甲烷溶液 (0.71 ml, 0.71mmol)，在室溫下攪拌 1 小時。反應混合物用乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥，減壓蒸餾溶劑，殘渣用矽膠管柱層析法 (以正己烷：乙酸乙酯=5：1) 精製，得標題化合物之白色粉末 (69.3mg, 71.6%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.20 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.30 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.39 – 7.51 (3H, m), 7.60 – 7.64 (3H, m), 7.70 (1H, br s), 8.15 (2H, s), 8.19 (1H, br s), 11.59 (1H, s)。

實施例 546：化合物號碼 546 之化合物的製造

(450)

(1) 2-胺基-4-(2,5-二氟苯基)噻唑

依實施例 395 (1) 一樣之操作，使用 2', 5'-二氟苯乙酮和硫脲為原料，得標題化合物。

收率：77.8%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.45 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$) , 7.11 – 7.17 (1H, m) , 7.19 (2H, s) , 7.28 – 7.36 (1H, m) , 7.65 – 7.71 (1H, m) 。

(2) 5-氯-2-羥基-N-[4-(2,5-二氟苯基)噻唑-2-基]苯甲醯胺 (化合物號碼 546)

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-胺基-4-(2,5-二氟苯基)噻唑為原料，得標題化合物。

收率：36.5%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.09 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.22 – 7.23 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$) , 7.37 (1H, m) , 7.53 (1H, dd, $J = 8.7, 3.0\text{Hz}$) , 7.72 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$) , 7.77 – 7.84 (1H, m) , 7.94 (1H, d, $J = 3.0\text{Hz}$) , 11.89 (1H, bs) , 12.12 (1H, bs) 。

實施例 547：化合物號碼 547 之化合物的製造

(1) 2-乙醯氧基-4-氯苯甲酸

依實施例 34 (1) 一樣之操作，使用 4-氯柳酸、濃硫酸和乙酸酐為原料，得標題化合物。

收率：88.1%。

(451)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.25 (3H, s) , 7.42 (1H, d, $J =$, 1.8Hz) , 7.48 (1H, dd, $J = 8.4$, 2.4Hz) , 7.94 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$) , 13.31 (1H, s) 。

(2) 2-乙醯氧基-N- { 4- [3, 5-二 (三氟甲基) 吡唑-1-基] 苯基 } -4-氯苯甲醯胺

依實施例 24 一樣之操作，使用 2-乙醯氧基-4-氯苯甲酸和 1- (4-胺基苯基) -3, 5-二 (三氟甲基) 吡唑為原料，得標題化合物。

收率：74.0%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : δ 2.37 (3H, s) , 7.08 (1H, s) , 7.23 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$) , 7.37 (1H, dd, $J=8.1$, 2.1Hz) , 7.50 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$) , 7.77 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$) , 7.82 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$) , 8.23 (1H, s) 。

(3) N- { 4- [3, 5-二 (三氟甲基) 吡唑-1-基] 苯基 } -4-氯-2-羥基苯甲醯胺 (化合物號碼 547)

依實施例 2 (2) 一樣之操作，使用 2-乙醯氧基-N- { 4- [3, 5-二 (三氟甲基) 吡唑-1-基] 苯基 } -4-氯苯甲醯胺為原料，得標題化合物。

收率：56.6%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.03-7.06 (2H, m) ,

(452)

7.61 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.81 (1H, s) , 7.89 – 7.95 (3H, m) , 10.62 (1H, s) , 11.82 (1H, s) 。

實施例 548：化合物號碼 548 之化合物的製造

(1) 1 – (4 – 硝基苯基) – 5 – 苯基 – 3 – (三氟甲基) 吡啶

依實施例 538 (1) 一樣之操作，使用 4, 4, 4 – 三氟 – 1 – 苯基 – 1, 3 – 丁二酮和 4 – 硝基苯基胍鹽酸鹽為原料，得標題化合物。

收率：95.2%。

^1H – NMR (CDCl_3) : δ 6.80 (1H, s) , 7.22 – 7.26 (2H, m) , 7.37 – 7.45 (3H, m) , 7.51 (2H, d, $J = 9.3\text{Hz}$) , 8.22 (2H, d, $J = 9.0\text{Hz}$) 。

(2) 1 – (4 – 胺基苯基) – 5 – 苯基 – 3 – (三氟甲基) 吡啶

依實施例 538 (2) 一樣之操作，使用 1 – (4 – 硝基苯基) – 5 – 苯基 – 3 – (三氟甲基) 吡啶為原料，得標題化合物。

收率：73.0%。

^1H – NMR (CDCl_3) : δ 3.80 (2H, s) , 6.62 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 6.72 (1H, s) , 7.08 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.22 – 7.26 (2H, m) , 7.30 – 7.33 (3H, m) 。

。

(453)

(3) 5-氯-2-羥基-N-〔4-〔5-苯基-3-(三氟甲基)吡啶-1-基〕苯基〕苯甲醯胺 (化合物號碼 548)

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 1-(4-氨基苯基)-5-苯基-3-(三氟甲基)吡啶為原料，得標題化合物。

收率：73.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.02 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.21 (1H, s) , 7.30-7.42 (7H, m) , 7.47 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$) , 7.79 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) , 7.89 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$) , 10.56 (1H, s) , 11.61 (1H, s) 。

實施例 549：化合物號碼 549 之化合物的製造

(1) 2-氨基-4-(4-甲氧基苯基)噻唑

依實施例 395 (1) 一樣之操作，使用 4'-甲氧基苯乙酮和硫脲為原料，得標題化合物。

收率：85.2%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 3.76 (3H, s) , 6.82 (1H, s) , 6.92 (2H, d, $J = 9.0\text{Hz}$) , 7.01 (2H, s) , 7.72 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$) 。

(2) 5-氯-2-羥基-N-〔4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基〕苯甲醯胺 (化合物號碼 549)

(454)

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-胺基-4-(4-甲氧基苯基)噻唑為原料，得標題化合物。

收率：16.4%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.80 (3H, s), 7.01 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.50-7.55 (2H, m), 7.86 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 11.90 (1H, bs), 12.04 (1H, bs)。

實施例 550：化合物號碼 550 之化合物的製造

(1) 2-胺基-4-[3-(三氟甲基)苯基]噻唑

依實施例 395 (1) 一樣之操作，使用 3'-(三氟甲基)苯乙酮和硫脲為原料，得標題化合物。

收率：94.1%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.19 (2H, s), 7.27 (1H, s), 7.61 (2H, dd, $J=3.9, 1.5\text{Hz}$), 8.07-8.13 (2H, m)。

(2) 5-氯-2-羥基-N-{4-[3-(三氟甲基)苯基]噻唑-2-基}苯甲醯胺 (化合物號碼 550)

依實施例 16 一樣之操作，使用 5-氯柳酸和 2-胺基-4-[3-(三氟甲基)苯基]噻唑為原料，得標題化合物。

收率：31.0%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.13 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$

(455)

) , 7.53 (1H , dd , $J = 9.0$, 2.7Hz) , 7.70 (1H , d , $J = 2.4$ Hz) , 7.71 (1H , d , $J = 1.2$ Hz) , 7.95 (1H , d , $J = 2.7$ Hz) , 8.00 (1H , s) , 8.24 – 8.27 (2H , m) , 12.16 (2H , bs) 。

實施例 551：化合物號碼 551 之化合物的製造

(1) 2 – 胺基 – 4 – (2 , 3 , 4 , 5 , 6 – 五氟苯基) 噻唑

依實施例 395 (1) 一樣之操作，使用 2' , 3' , 4' , 5' , 6' – 五氟苯乙酮和硫脲為原料，得標題化合物。

收率：86.7%。

^1H – NMR (CDCl_3) : δ 5.19 (2H , s) , 6.83 (1H , s) 。

(2) 5 – 氯 – 2 – 羥基 – N – [4 – (2 , 3 , 4 , 5 , 6 – 五氟苯基) 噻唑 – 2 – 基] 苯甲醯胺 (化合物號碼 551)

依實施例 16 一樣之操作，使用 5 – 氯柳酸和 2 – 胺基 – 4 – (2 , 3 , 4 , 5 , 6 – 五氟苯基) 噻唑為原料，得標題化合物。

收率：23.8%。

^1H – NMR ($\text{DMSO} - d_6$) : δ 7.08 (1H , d , $J = 8.7$ Hz) , 7.53 (1H , dd , $J = 8.7$, 2.7Hz) , 7.73 (1H , s) , 7.93 (1H , d , $J = 2.7$ Hz) , 11.85 (1H , bs) , 12.15 (

(456)

1H, bs)。

實施例 552：化合物號碼 552 之化合物的製造

含有 2-羥基-N-[2,5-二(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺(化合物號碼 533; 175mg, 0.5mmol)之四氯化碳(5 ml)溶液中, 加入鐵(3mg, 0.05mmol), 溴(129 μ l, 2.5mmol), 在 50°C 下攪拌 12 小時。反應混合物冷卻至室溫後, 用飽和碳酸氫鈉水溶液、水、飽和食鹽水洗淨, 以硫酸鎂乾燥之。減壓蒸餾溶劑, 所得殘渣用矽膠管柱層析法(以正己烷: 乙酸乙酯=2: 1)精製, 得標題化合物之白色結晶(184.2mg, 72.7%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.92–7.98 (1H, m), 8.06 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.22 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.27–8.32 (1H, m), 11.31 (1H, s)。

實施例 553：化合物號碼 553 之化合物的製造

依實施例 319 一樣之操作, 使用 2,3-二羥基苯甲醛和 3-[3,5-二(三氟甲基)苯甲基]噻唑啉-2,4-二酮(實施例 319(1)之化合物)為原料, 得標題化合物。

收率: 88.5%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 5.02 (2H, s), 6.88 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.00–7.04 (2H, m), 7.79 (1H,

(457)

s) , 8.03 (2H , s) , 8.07 (1H , s) , 9.49 (1H , s) ,
9.91 (1H , s) 。

實施例 554：化合物號碼 554 之化合物的製造

將 5-氯柳基醛 (157mg , 1mmol) , 2-胺基-4-第三戊基苯基、苯基醚 (255mg , 1mmol) , 乙醇 (2 ml) 之混合物在室溫下攪拌 18 小時。減壓蒸餾溶劑, 所得殘渣用矽膠管柱層析法 (以正己烷: 乙酸乙酯=10: 1) 精製, 得標題化合物之白色固體 (57mg , 14.4%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.66 (3H , t , $J=7.5\text{Hz}$) ,
1.26 (6H , s) , 1.61 (2H , q , $J=7.5\text{Hz}$) , 6.88 – 6.94
(3H , m) , 7.04 (1H , dd , $J=8.0$, 1.6Hz) , 7.15 –
7.32 (7H , m) , 8.61 (1H , s) , 13.20 (1H , s) 。

實施例 555：化合物號碼 555 之化合物的製造

將 4-氯-2- ({ [2-苯氧基-5- (第三戊基) 苯基] 亞胺基 } 甲基) 酚 (化合物號碼 554 ; 13mg ,
0.03mmol) , 氫化硼鈉 (1.2mg , 0.03mmol) , 甲醇 (1
ml) 之混合物在室溫下攪拌 5 分鐘。減壓蒸餾溶劑, 所得殘渣用薄層矽膠層析法 (以正己烷: 乙酸乙酯=5: 1) 精製, 得標題化合物之無色油狀物 (13mg , 100%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.69 (3H , t , $J=7.6\text{Hz}$) ,
1.28 (6H , s) , 1.63 (2H , q , $J=7.6\text{Hz}$) , 4.41 (2H ,
s) 6.78 (1H , m) , 6.93 – 6.83 (5H , m) , 7.03 (1H ,

(458)

m) , 7.15 (2H , m) , 7.28 (3H , m) 。

試驗例 1

在 SCF 和 IL-3 刺激下之肥大細胞增殖抑制試驗

將 NC/Nga 鼠之骨髓由來之培養肥大細胞 (10^5 細胞 / ml) , 在 rmIL-3 (10U/ml) , SCF (100ng/ml) 和被檢驗藥劑之存在或不存在下 , 培養於含有 10% 之牛胎兒血清的不含酚紅的 α -修飾 Eagle's 的培養基中 , 再進行錐藍染色 , 計測活細胞數目 , 其結果示於下表中。

化合物 號碼	濃度 (μ M)	培養時間	細胞數 ($\times 10^5$ / ml)			
			0hr	24hr	48hr	72hr
—	0		1.0	1.3	1.7	2.6
50	1		1.0	0.86	0.84	1.16
	5		1.0	0.7	0.52	0.22

試驗例 2

肥大細胞之去顆粒抑制試驗

經抗 DNP IgE 處理 4 日 , 使 IgE 細胞受體顯現之鼠之骨髓由來之培養肥大細胞 (BMCMC) 中 , 加入抗 DNP IgE , 培養 3 日 , 在添加或未添加被檢驗物質下處理 1 小時。然後 , 培養基改用含有 10% 牛胎兒血清之不含酚紅之 α -修飾 Eagle's 的培養基 , 在 rmIL-3 (100U/ml) , DNP-BSA (50ng/ml) 和被檢驗物質存在或不存在下 , 培

(459)

養 60 分鐘後，定量培養液中和細胞中之 β - 己醯胺酶之濃度，由其量之比率測定去顆粒之進展。由藥劑所致去顆粒之阻礙率，以無被檢驗物質時之去顆粒為 100%，抗 DNP - IgE 單獨而無被檢驗物質時之去顆粒為 0%，所計算結果示於下表。

化合物號碼	藥物濃度 $10 \mu M$ 去顆粒阻礙率 (%)
50	>99
56	92
63	62
73	91
100	83
101	90
113	93
114	88
122	91
163	88
195	72

試驗例 3

脾臟 B 細胞之 IgE 生產抑制試驗

由鼠之脾臟分離的 B 細胞，在 $200 U/ml$ 之 $rmIL-4$ 和 $100 ng/ml$ 之可溶性 $mCD40$ 配合基和被檢驗物質之存在或

(460)

不存在下，在含有 10%牛胎兒血清之 PRMI 1640 培養基中培養 9 日，藉 ELISA 法測定培養液中之 IgE 量，其結果示於下表中。

化合物 號碼	濃度 (μ M)	IgE 量 (ng/ml)		
		0	0.1	1.0
—	—	45.6	—	—
50	—	—	24	ND

ND=未檢測

試驗例 4

即性過敏反應抑制試驗（耳腫脹試驗）

藉靜脈內投與抗 DNP-IgE 而敏化之 NC/Nga 鼠，分成投與被檢驗化合物之藥物投與群和藉腹腔內投與稀釋劑而未投與被檢驗化合物之對照群。投與 2 小時後，塗布溶解有苦味酸氫鹽之橄欖油左耳介引發即性過敏症，藉經時測定耳介之腫脹，而比較藥物投與群和對照群。以化合物號碼 50（投與量與 15mg/kg）為被檢驗物質所試驗結果示於第 1 圖。

試驗例 5

使用 NC/Nga 鼠之特異反應性皮膚炎模特兒之皮膚炎抑制試驗

已患有重症皮膚炎之一般 NC/Nga 鼠分成為每日一次

(461)

塗布以含 1%被檢驗物質之軟膏的治療群和僅塗布軟膏基材之對照群，將臨床症狀藉經時得分記錄。另外，藉 ELISA 法測定試驗前和試驗終了後之血液中之 IgE 量。以化合物號碼 50 為被檢驗化合物之試驗結果示於第 2 圖。

試驗例 6

纖維肉瘤細胞（HT-1080）在 PDGF 刺激下之增殖抑制試驗

培養 HT-1080 細胞在含有 1%FBS 和 NEAA 之 EMEM 培養基中，於被檢驗物質之存在或不存在下培養 2 小時後，添加 PDGF 再培養 48 小時，藉 MTT 分析測定細胞之增殖，其結果示於下表中。

(462)

化 合 物 號 碼	增 殖 阻 礙 率 (%)	
	藥 物 濃 度	
	500 nM	250 nM
50	96.6	65.4
51	97.6	62.4
67	70.9	38.5
73	84.9	52.0
63	77.9	48.3
114	95.7	48.8
163	80.8	16.9
71	83.1	57.9
56	96.9	37.5
98	59.4	26.4
196	80.2	47.3
122	51.1	32.9
195	81.7	44.7
199	24.2	26.2
201	76.2	60.3
532	91.8	42.2
552	19.4	24.0
101	80.0	53.2

產 業 上 之 應 用 可 行 性

(463)

本發明之醫藥可提供過敏性疾病和/或子宮內膜症和/或子宮肌瘤之預防和/或治療用醫藥之有益用途。

【圖式簡單說明】

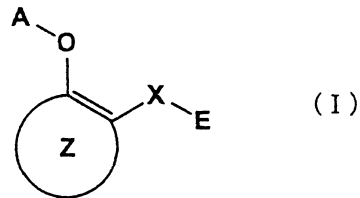
第 1 圖係示本發明之醫藥（化合物號碼 50）之抑制即時型過敏性反應之效果圖。

第 2 圖係示本發明之醫藥（化合物號碼 50）之抑制因異位性皮膚炎模式所引起之皮膚炎的效果圖。

伍、中文發明摘要

發明之名稱：抗過敏症藥

本發明係有關預防及/或治療過敏性疾病及/或子宮內膜症及/或子宮肌瘤用之醫藥，其為含有以下式(I)所示化合物及藥理學上可被容許之鹽，以及其水合物及此等之媒合物所成群選出之物質做為有效成份者，



(式中，

X 示主鏈之原子數為 2 至 5 的連結基（該連結基亦可具有取代基，

A 示氫原子或乙醯基，

E 示可具有取代基之芳基或可具有取代基之雜芳基，

環 Z 示式 -O-A（式中 A 係與上述定義相同）及式 -X-E（式中 X 及 E 係與上述定義相同）所示基以外，更可為具有取代基之芳烴或以式 -O-A（式中 A 係與上述定義相同）及式 X-E（式中 X 及 E 係與上述定義相同）所示基以外，更可為具有取代基之雜芳烴）。

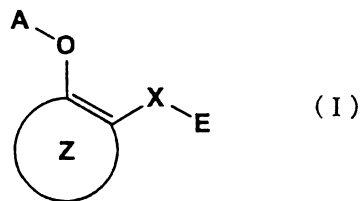
陸、英文發明摘要

發明之名稱：

(1)

拾、申請專利範圍

1. 一種預防及/或治療過敏性疾病及/或子宮內膜症及/或子宮肌瘤用之醫藥，其特徵為含有以下式(I)所示化合物及藥理學上可被容許之鹽、以及此等之水合物及此等之媒合物所成群選出之物質做為有效成份者，



(式中，

X 示主鏈之原子數為 2 至 5 的連結基（該連結基亦可具有取代基），

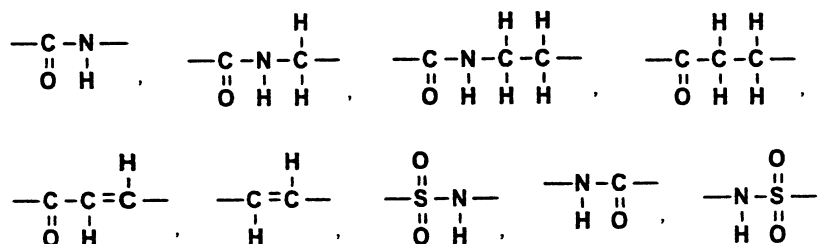
A 示氫原子或乙醯基，

E 示可具有取代基之芳基或可具有取代基之雜芳基，

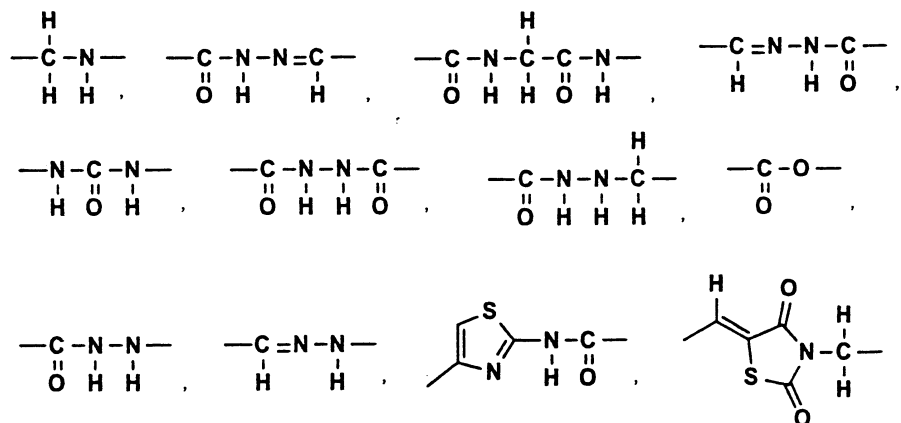
環 Z 示式 $-O-A$ （式中 A 係與上述定義相同）及式 $-X-E$ （式中 X 及 E 係與上述定義相同）所示基以外，更可為具有取代基之芳烴或以式 $-O-A$ （式中 A 係與上述定義相同）及式 $-X-E$ （式中 X 及 E 係與上述定義相同）所示基以外，更可為具有取代基之雜芳烴）。

2. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥，其中 X 為由以下連結基群 α 所選擇之基（該基亦可具有取代基）者，

[連結基群 α] 以下式：

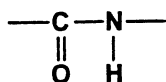


(2)



(式中左側之結合鍵為結合於環 Z、右側之結合鍵結合於 E)。

3. 如申請專利範圍第 2 項之醫藥，其中 X 為以下式：



(式中左側結合鍵為結合於環 Z、右側結合鍵為結合於 E) 所示基，(該基亦可具有取代基) 者。

4. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之醫藥，其中 A 為氫原子。

5. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之醫藥，其中環 Z 為 C₆~C₁₀ 之芳烴〔該芳烴係以式 -O-A (式中 A 係與式 (I) 中之定義相同) 及式 -X-E (式中 X 與 E 係與式 I 中之定義相同) 所示基之外，還可具有取代基〕、或 5~13 節環之雜芳烴〔該雜芳烴係以式 -O-A (式中 A 係與式 (1) 中之定義相同) 及式 -X-E (式中 X 及 E 係與式 (I) 之定義相同) 所示基以外，更可具有取代基〕。

(3)

6. 如申請專利範圍第 5 項之醫藥，其中環 Z 為以下環群 β ：

[環群 β] 自苯環、萘環、噻吩環、吡啶環、吡咯環、喹啉環及呋喃環選出之環（該環係以式 $-O-A$ （式中 A 係與式（I）中之定義相同）及式 $-X-E$ （式中 X 及 E 係與式（I）中之定義相同）所示基之外，還可具有取代基）者。

7. 如申請專利範圍第 6 項之醫藥，其中環 Z 為以式 $-O-A$ （式中 A 係與式（I）中之定義相同）及式 $-X-E$ （式中 X 及 E 係與式（I）中之定義相同）所示基以外，更可為具有取代基之苯環者。

8. 如申請專利範圍第 7 項之醫藥，其中環 Z 為以式 $-O-A$ （式中 A 係與式（I）中之定義相同）及式 $-X-E$ （式中 X 及 E 係與式（I）中之定義相同）所示基以外，更可具有鹵素原子的苯環者。

9. 如申請專利範圍第 6 項之醫藥，其中環 Z 為以式 $-O-A$ （式中 A 係與式（I）中之定義相同）及式 $-X-E$ （式中 X 及 E 係與式（I）中之定義相同）所示基以外，更可具有取代基的萘環者。

10. 如申請專利範圍第 1 項至第 9 項中任一項之醫藥，其中 E 為可具有取代基之 $C_6\sim C_{10}$ 芳基、或可具有取代基之 5~13 節環的雜芳基。

11. 如申請專利範圍第 10 項之醫藥，其中 E 為可具有取代基之苯基。

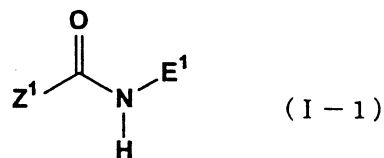
(4)

12. 如申請專利範圍第 11 項之醫藥，其中 E 為 3, 5-雙(三氟化甲基)苯基。

13. 如申請專利範圍第 10 項之醫藥，其中 E 為可具有取代基之五節環的雜芳基。

14. 如申請專利範圍第 1 項至第 13 項中任一項之醫藥，其為具有抑制 IgE 產生之作用，抑制自活肥大細胞去顆粒之作用、及/或抑制肥大細胞增殖之作用者。

15. 一種以下式 (I-1)



(式中 Z^1 係在 5 位可具有取代基之 2-羥苯基、或在 5 位可具有取代基之 2-乙醯氧苯基、 E^1 示可具有取代基之苯基) 所示之化合物或其鹽、或此等之水合物或此等之媒和物。

16. 如申請專利範圍第 15 項之化合物或其鹽、或此等之水合物或此等之媒和物，其中 E^1 為表示 2, 5-雙(三氟化甲基)苯基或 3, 5-雙(三氟化甲基)苯基、(惟除去以下之化合物：

N-[3, 5-雙(三氟化甲基)苯基]-2-羥苯甲醯胺、

N-[3, 5-雙(三氟化甲基)苯基]-5-氯-2-羥苯甲醯胺、

N-[3, 5-雙(三氟化甲基)苯基]-5-溴-2-羥苯甲醯胺、

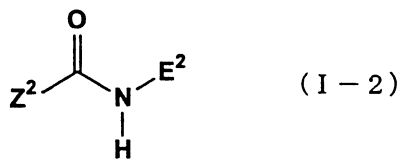
(5)

N - [3, 5 - 雙 (三 氟 化 甲 基) 苯 基] - 2 - 羥 基 - 5 - 碘 苯 甲 醯 胺、

N - [3, 5 - 雙 (三 氟 化 甲 基) 苯 基] - 2 - 羥 基 - 5 - 硝 苯 甲 醯 胺) 。

17. 如 申 請 專 利 範 圍 第 15 項 或 第 16 項 之 化 合 物 或 其 鹽、或 此 等 之 水 合 物 或 此 等 之 媒 和 物，其 中 Z^1 為 在 5 位 具 有 鹵 素 原 子 之 2 - 羥 苯 基、或 在 5 位 具 有 鹵 素 原 子 之 2 - 乙 醯 氧 苯 基。

18. 一 種 以 下 式 (I - 2) 所 示 之 化 合 物 或 其 鹽、或 此 等 之 水 合 物 或 此 等 之 媒 和 物，



(式 中 Z^2 示 在 5 位 可 具 有 取 代 基 之 2 - 羥 苯 基 或 5 位 上 可 具 有 取 代 基 之 2 - 乙 醯 氧 苯 基，

E^2 示 2, 5 - 二 取 代 苯 基 (該 取 代 基 中 之 一 個 係 三 氟 化 甲 基) 或 3, 5 - 二 取 代 苯 基 (該 取 代 基 中 之 一 個 係 三 氟 化 甲 基)) (惟 除 去 以 下 化 合 物：

5 - 氟 - N - [5 - 氟 - 3 - (三 氟 化 甲 基) 苯 基] - 2 - 羥 苯 甲 醯 胺、

5 - 氟 - 2 - 羥 基 - N - [2 - (2, 2, 2 - 三 氟 乙 氧 基) - 5 - (三 氟 化 甲 基) 苯 基] 苯 甲 醯 胺、

5 - 氟 - 2 - 羥 基 - N - [2 - (6, 6, 6 - 三 氟 己 氧 基) - 5 - (三 氟 化 甲 基) 苯 基] 苯 甲 醯 胺、

5 - 氟 - N - [2 - (4 - 氯 苯 氧 基) - 5 - (三 氟 化 甲

(6)

基) 苯基] - 2- 羥苯甲醯胺、

5- 氯 - 2- 羥基 - N- [2- (4- 甲苯氧基) - 5- (三氟化甲基) 苯基] 苯甲醯胺、

5- 氯 - N- [2- (4- 氯苯基) 硫基 - 5- (三氟化甲基) 苯基] - 羥苯甲醯胺、

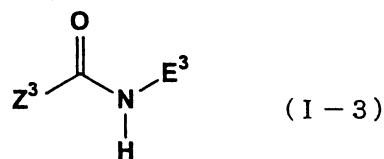
5- 氯 - 2- 羥基 - N- [2- (1- 萘氧基) - 5- (三氟化甲基) 苯基] 苯甲醯胺、

5- 氯 - 2- 羥基 - N- [2- (2- 萘氧基) - 5- (三氟化甲基) 苯基] 苯甲醯胺) 。

19. 如申請專利範圍第 18 項之化合物或其鹽、或此等之水合物或此等之媒和物，其中

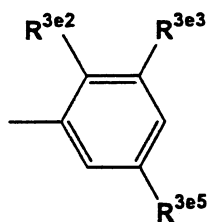
Z^2 為在 5 位具有鹵素原子之 2- 羥苯基、或在 5 位上具有鹵素原子之 2- 乙醯氧苯基者。

20. 一種以下式 (I-3) 所示之化合物或其鹽、或此等之水合物或此等之媒和物，



(式中 Z^3 示在 5 位可具有取代基之 2- 羥苯基、或在 5 位上可具有取代基之 2- 乙醯氧苯基、

E^3 示以下式



(式中 R^{3e2} 及 R^{3e3} 示其中之一為氫原子，另一邊可

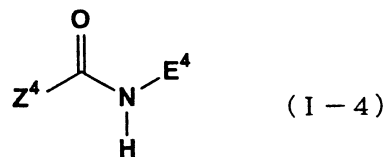
(7)

具有取代基之烴基或可具有取代基之烴基，

R^{3e5} 示可具有取代基之 $C_2 \sim C_6$ 烴基))。

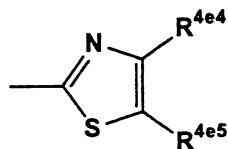
21. 如申請專利範圍第 20 項之化合物或其鹽、或此等之水合物或此等之媒和物，其中 Z^3 示在 5 位具有鹵素原子之 2-烴苯基、或在 5 位具有鹵素原子之 2-乙醯氧苯基。

22. 一種以下式 (I-4) 所示之化合物或其鹽、或此等之水合物或此等之媒和物，



(式中 Z^4 示在 5 位可具有取代基之 2-烴苯基、或在 5 位可具有取代基之 2-乙醯氧苯基、

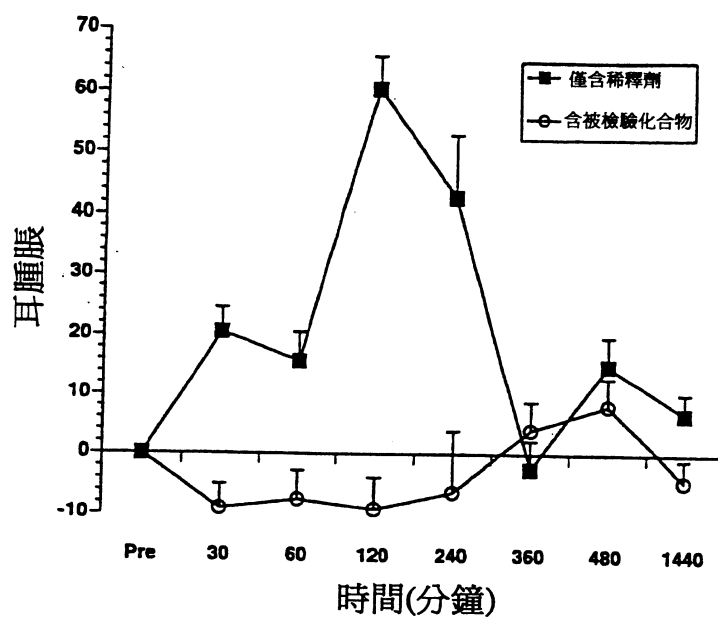
E^4 示以下式



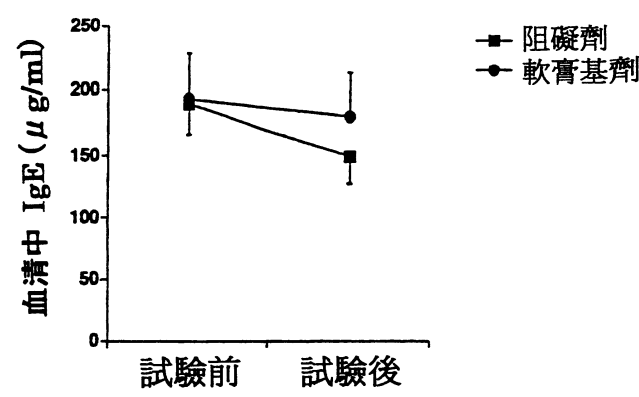
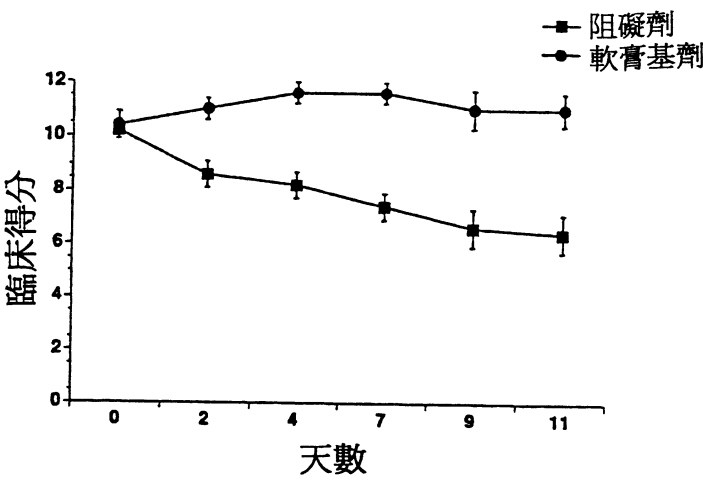
(式中 R^{4e4} 示可具有取代基之烴基，

R^{4e5} 示鹵素原子、氰基、可具有取代基之醯基、或可具有取代基之雜環基)。

23. 如申請專利範圍第 22 項之化合物或其鹽、或此等之水合物或此等之媒和物，其中 Z^4 爲示 5 位上具有鹵素原子之 2-烴苯基、或 5 位上具有鹵素原子之 2-乙醯氧苯基。



第1圖



第2圖

柒、(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

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

