



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1658872 B

(45) 授权公告日 2010.09.22

(21) 申请号 03812926.4

(22) 申请日 2003.06.05

(30) 优先权数据

165148/2002 2002.06.06 JP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2004.12.03

(86) PCT申请的申请数据

PCT/JP2003/007120 2003.06.05

(87) PCT申请的公布数据

W02003/103665 JA 2003.12.18

(73) 专利权人 株式会社医药分子设计研究所

地址 日本东京

(72) 发明人 武藤进 板井昭子

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 陈昕

(51) Int. Cl.

A61K 31/427(2006.01)

A61K 31/5375(2006.01)

A61K 31/055(2006.01)

A61K 31/137(2006.01)

A61K 31/15(2006.01)

A61K 31/167(2006.01)

A61K 31/18(2006.01)

A61K 31/357(2006.01)

A61K 31/381(2006.01)

A61K 31/403(2006.01)

A61K 31/4035(2006.01)

A61K 31/404(2006.01)

A61K 31/421(2006.01)

A61K 31/422(2006.01)

A61K 31/445(2006.01)

A61K 31/4453(2006.01)

(续)

(56) 对比文件

US 4560549 A, 1985.11.24, 第2栏第5行—第4栏第61行, 权利要求1—45, 表1.

US 4358443 A, 1982.12.09, 摘要、第3栏第40行—第8栏第66行, 权利要求1—17.

WO 0228819 A1, 2002.04.11, 全文.

GB 996074 A, 1965.06.23, 说明书第1页左栏第45—64行, 权利要求1—12.

US 6117855 A, 2000.09.12, 全文.

全文.

WO 9955663 A1, 1999.11.04, 第9页第1行—第16页第21行, 化合物100—135、150、178—183、201—204.

CN 1311629 A, 2001.09.05, 权利要求1—9, 说明书第4页第1行—第5页第3行.

审查员 李凤云

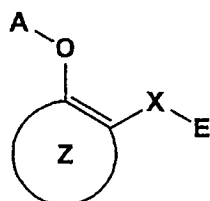
权利要求书 5 页 说明书 234 页 附图 2 页

(54) 发明名称

抗过敏药

(57) 摘要

本发明是有关预防和/或治疗过敏性疾病和/或子宫内膜症和/或子宫肌瘤用的药物, 其为含有下式(I)所表示化合物及药理学上被容许的盐, 以及其水合物及这些的溶剂合物所构成组选出的物质作为有效成份,



(I) (式中, X表示主

链的原子数为2至5的连结基(该连结基也可以具有取代基), A表示氢原子或乙酰基, E表示可具有取代基的芳基或可具有取代基的杂芳基, 环Z表示除式-O-A(式中A是与上述定义相同)及式-X-E(式中X及E是与上述定义相同)所表示基以外, 还可以具有取代基的芳烃或除以式-O-A(式中A是与上述定义相同)及式-X-E(式中X及E是与上述定义相同)所表示基以外, 还可以具有取代基的杂芳烃)。

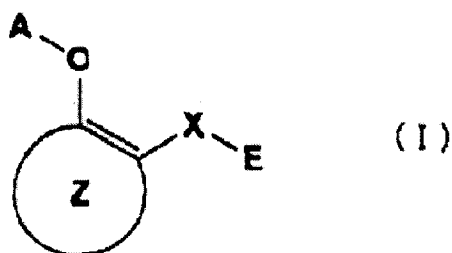
[转续页]

[接上页]

(51) Int. Cl.

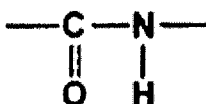
<i>A61K 31/455</i> (2006. 01)	<i>A61P 11/06</i> (2006. 01)
<i>A61K 31/47</i> (2006. 01)	<i>A61P 17/00</i> (2006. 01)
<i>A61K 31/498</i> (2006. 01)	<i>A61P 17/04</i> (2006. 01)
<i>A61K 31/606</i> (2006. 01)	<i>A61P 37/08</i> (2006. 01)
<i>A61K 31/609</i> (2006. 01)	<i>A61P 15/00</i> (2006. 01)
<i>A61K 31/616</i> (2006. 01)	<i>A61K 31/426</i> (2006. 01)
<i>A61K 31/63</i> (2006. 01)	<i>C07D 277/44</i> (2006. 01)

1. 从以下通式 (I) 所示化合物及其药理学上被容许的盐中选择的物质的使用, 其用于制备预防和 / 或治疗即时型过敏性疾病、特异反应性皮肤炎、或子宫内膜症用的药物,



上述式中,

X 表示下式所示的基团, 此处, 左侧结合键结合于环 Z, 右侧结合键结合于 E,



A 表示氢原子,

环 Z 表示除式 -O-A 及式 -X-E 所示基团以外还任选具有选自下述基团中的基团的苯环:

卤素原子;

甲基;

异丙基;

叔丁基;

1,1,3,3-四甲基丁基;

2-苯基乙烯-1-基;

苯基;

2-噻吩基;

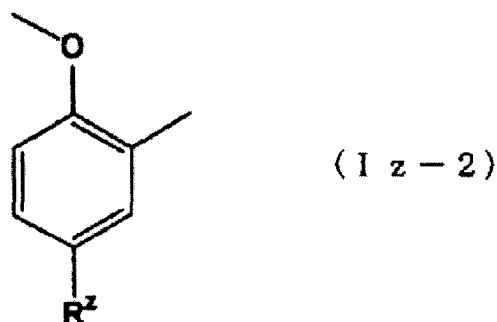
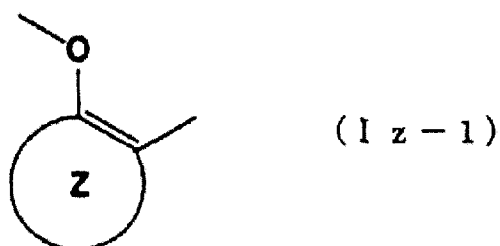
3-噻吩基; 以及 1-吡咯基,

E 为选自下述基团:

2-氯-5-(三氟甲基)苯基、2,5-双(三氟甲基)苯基、2-氟-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-溴-5-(三氟甲基)苯基、2-(4-甲氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯基、3,5-双(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、3,5-双((1,1-二甲基)乙基)苯基、4-((1,1-二甲基)乙基)-5-((2,2-二甲基)丙酰基)噻唑-2-基、4-((1,1-二甲基)乙基)-5-吗啉代基噻唑-2-基和 4-((1,1-二甲基)乙基)-5-(4-苯基六氢吡嗪-1-基)噻唑-2-基。

2. 权利要求 1 所述的物质的使用, 其中, E 是: 2-氯-5-(三氟甲基)苯基、2,5-双(三氟甲基)苯基、2-氟-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-溴-5-(三氟甲基)苯基或 2-(4-甲氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯基。

3. 权利要求 2 所述的物质的使用, 其中, 包含环 Z 的下述局部结构式 (Iz-1) 是下述式 (Iz-2):



上述式中, R^z 表示下述基团:

卤素原子;

甲基;

异丙基;

叔丁基;

1,1,3,3-四甲基丁基;

2-苯基乙烯-1-基;

苯基;

2-噻吩基;

3-噻吩基;或 1-吡咯基。

4. 权利要求 3 所述的物质的使用,其中, R^z 是卤素原子。

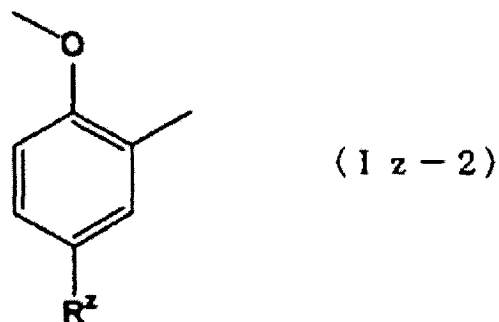
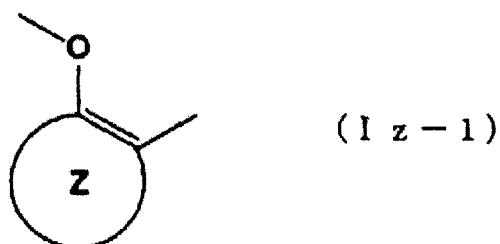
5. 权利要求 4 所述的物质的使用,其中, E 是 2,5-双(三氟甲基)苯基。

6. 权利要求 5 所述的物质的使用,其中, R^z 是溴原子。

7. 权利要求 1 所述的物质的使用,其中, E 是 2,5-双(三氟甲基)苯基。

8. 权利要求 1 所述的物质的使用,其中, E 是: 3,5-双(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)苯基或 3,5-双(1,1-二甲基)乙基)苯基。

9. 权利要求 8 所述的物质的使用,其中,包含环 Z 的下述局部结构式 (Iz-1) 是下述式 (Iz-2):



上述式中, R^z 表示下述基团:

卤素原子;

甲基;

异丙基;

叔丁基;

1,1,3,3-四甲基丁基;

2-苯基乙烯-1-基;

苯基;

2-噻吩基;

3-噻吩基;或 1-吡咯基。

10. 权利要求 9 所述的物质的使用, 其中, R^z 是卤素原子。

11. 权利要求 10 所述的物质的使用, 其中, E 是 3,5-双(三氟甲基)苯基。

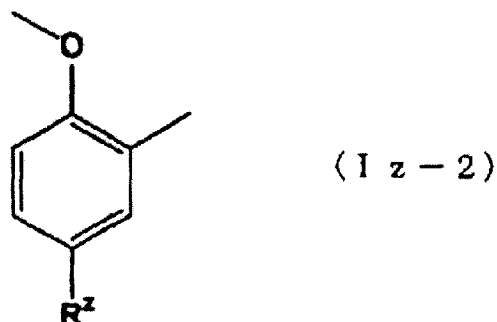
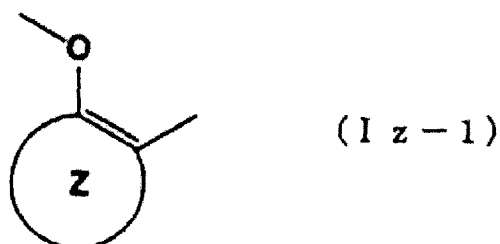
12. 权利要求 11 所述的物质的使用, 其中, R^z 是氯原子。

13. 权利要求 1 所述的物质的使用, 其中, E 是 3,5-双(三氟甲基)苯基。

14. 权利要求 1 所述的物质的使用, 其中, E 是 4-((1,1-二甲基)乙基)-5-((2,2-二甲基)丙酰基)噻唑-2-基、4-((1,1-二甲基)乙基)-5-吗啉代基噻唑-2-基或 4-((1,1-二甲基)乙基)-5-(4-苯基六氢吡嗪-1-基)噻唑-2-基。

15. 权利要求 14 所述的物质的使用, 其中,

包含环 Z 的下述局部结构式 (Iz-1) 是下述式 (Iz-2):



上述式中, R^z 表示下述基团:

卤素原子;

甲基;

异丙基;

叔丁基;

1,1,3,3-四甲基丁基;

2-苯基乙烯-1-基;

苯基;

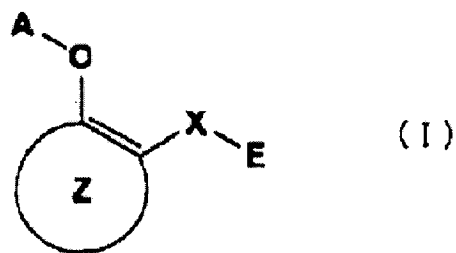
2-噻吩基;

3-噻吩基;或1-吡咯基。

16. 权利要求15所述的物质的使用,其中, R^z 是卤素原子。

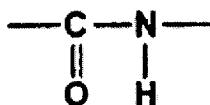
17. 权利要求16所述的物质的使用,其中E是4-[(1,1-二甲基)乙基]-5-[(2,2-二甲基)丙酰基]噻唑-2-基。

18. 从以下通式(I)所示化合物及其药理学上被容许的盐中选择的物质的使用,其用于制备预防和/或治疗心肌梗塞或肺纤维症的药物,



上述式中,

X表示下式所示的基团,此处,左侧结合键结合于环Z,右侧结合键结合于E,



A表示氢原子,

环Z表示除式 -O-A 及式 -X-E 所示基团以外还任选具有选自下述基团中的基团的苯

环：

卤素原子；

甲基；

异丙基；

叔丁基；

1,1,3,3-四甲基丁基；

2-苯基乙烯-1-基；

苯基；

2-噻吩基；

3-噻吩基；以及 1-吡咯基，

E 为选自下述基团：

2-氯-5-(三氟甲基)苯基、2,5-双(三氟甲基)苯基、2-氟-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-溴-5-(三氟甲基)苯基、2-(4-甲氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯基、3,5-双(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、3,5-双((1,1-二甲基)乙基)苯基、4-((1,1-二甲基)乙基)-5-((2,2-二甲基)丙酰基)噻唑-2-基、4-((1,1-二甲基)乙基)-5-吗啉代基噻唑-2-基和 4-((1,1-二甲基)乙基)-5-(4-苯基六氢吡嗪-1-基)噻唑-2-基。

抗过敏药

技术领域

[0001] 本发明是涉及对预防和 / 或治疗花粉症、支气管气喘、异位性皮肤炎、荨麻疹等过敏性的疾病及子宫内膜症、子宫肌瘤有效的药物。

背景技术

[0002] 过敏性疾病是被理解因侵入体内的抗原刺激而产生 IgE、从受到该抗原和 IgE 复合体刺激的活化肥大细胞,通过去颗粒作用而释放出各种炎症性细胞因子或组胺、白三烯等化学介体,由此引起气管的收缩或血管透过性的亢进、皮肤或支气管等的炎症。所以对抗过敏药被理解为以抑制 I 型过敏反应以及其续发的过敏性炎症的药剂,尤其是可抑制从肥大细胞生成、游离介体的药剂或拮抗其作用的药剂为中心。现在被使用的抗过敏剂有类固醇、抗组胺剂、抑制或阻断介体游离的药剂等。类固醇是非常有效的药剂,但副作用上有问题、抗组胺剂是对症疗法,无法根本治疗,介体游离抑制剂或阻断剂虽认为有效性高,但并非速效性,有些还具有中枢性的副作用,所以现在传统的抗过敏症剂均未必能令人满意。

[0003] 近年来子宫内膜症有逐渐增加的倾向,现在已认为有 10 ~ 14% 女性罹患此病,生理期或性交时会带来剧痛等,病人不但会急速降低生活品质,作为不孕症的原因亦受到瞩目。现在治疗上作为伪闭经疗法采用使用激素制剂的治疗,不但其副作用极强、长期投予常有导致骨质疏松症的可能,所以现在还没有安全且有效性高的治疗药或治疗方法。

[0004] 近年来已有人发现子宫内膜症的病变都明显的有肥大细胞以高密度存在([American Journal of Reproductive Immunology(New York:1998)]),(丹麦),1998年,第 40 卷,第 4 号,p. 291-294),且该肥大细胞会活化而引起去颗粒([Nikkei 经 medical],2002 年,第 415 号,p. 28;[Fertility and sterility](美国),2002 年,第 78 卷,第 4 号,p. 782 ~ 786)。而且,由对子宫内膜症模型大鼠投予具有抗过敏作用的白三烯拮抗药,发现可显著抑制肥大细胞的浸润及成为病变的主体的间质增生(Nikkei Medical,2002 年,415 号,p. 28);Fertility and sterility,(美国 2002 年,第 78 卷,第 4 号,p. 782 ~ 786),因此表示子宫内膜症与过敏症有关连。

[0005] 所以可以强力抑制肥大细胞的活化,可作为过敏性疾病的根治药的抗过敏症药可成为子宫内膜症的有效治疗药。

[0006] 由于子宫内膜症病人的 45% 是罹患子宫肌瘤症,所以也可以表明与子宫内膜症一样,与过敏症有相关连。所以可以成为根治过敏性疾病的治疗药的抗过敏性症药作为子宫肌瘤的治疗药有用的可能性亦极高。

[0007] 另一方面,N-苯基水杨酰胺衍生物在美国专利第 4358443 号说明书中是作为植物成长阻碍剂公开,作为药物在欧洲专利第 0221211 号说明书,特开昭 62-99329 号公报,及美国专利第 6117859 号说明书中公开可作为抗炎症剂。另外,国际公开第 99/65499 号文献,国际公开第 02/49632 号文献,及国际公开第 02/076918 号文献中是作为 NF- κ B 阻断剂,在国际公开第 02/051397 号文献中则作为细胞因子产生抑制剂被公开。

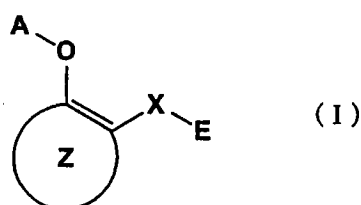
发明内容

[0008] 本发明是以提供可抑制过敏性反应,以根本预防和/或治疗过敏性的药物为课题。本发明人等是为解决上述课题,针对通常被称为毒性低的水杨酰胺衍生物的抗过敏性作用深入研究,结果发现 N-取代水杨酰胺衍生物,尤其 N-芳基水杨酰胺衍生物,尤其苯胺部份的 2,5 位或 3,5 位被取代的 N-苯基水杨酰胺衍生物、噻唑环的 4,5 位被取代的 N-噻唑-2-基水杨酰胺衍生物,对被活化的肥大细胞的增殖抑制作用,因抗原与 IgE 刺激而自肥大细胞去颗粒作用的抑制、及从被活化的 B 细胞产生 IgE 的抑制作用具有极优异的活性,可以根本预防和/或治疗过敏性症。另外,对于其类似体的羟基芳基衍生物亦进行研究,从而完成了本发明。

[0009] 即,本发明是

[0010] (1) 提供含下式 (I) 所表示化合物及药理学上被容许的盐,以及其水合物及这些的溶剂合物所构成组中选出的物质作为有效成份的预防和/或治疗过敏性疾病和/或子宫内膜症和/或子宫肌瘤用的药物。

[0011]



[0012] (式中,

[0013] X 表示主链的原子数为 2 至 5 的连结基(该连结基也可以具有取代基),

[0014] A 表示氢原子或乙酰基,

[0015] E 表示可具有取代基的芳基或可具有取代基的杂芳基,

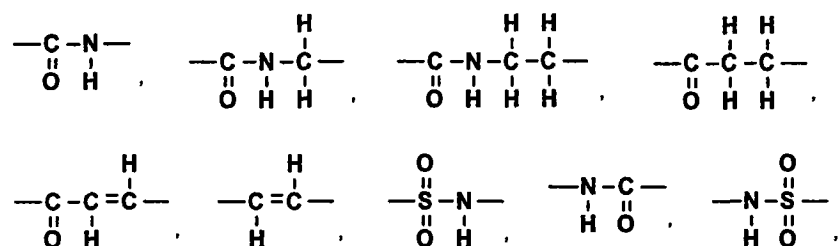
[0016] 环 Z 表示除式 -O-A(式中 A 是与上述定义相同)及式 -X-E(式中 X 及 E 是与上述定义相同)所表示基以外,还可以具有取代基的芳烃或以式 -O-A(式中 A 是与上述定义相同)及式 -X-E(式中 X 及 E 是与上述定义相同)所表示基以外,还可以具有取代基的杂芳烃)。

[0017] 本发明所提供的合适药物有:

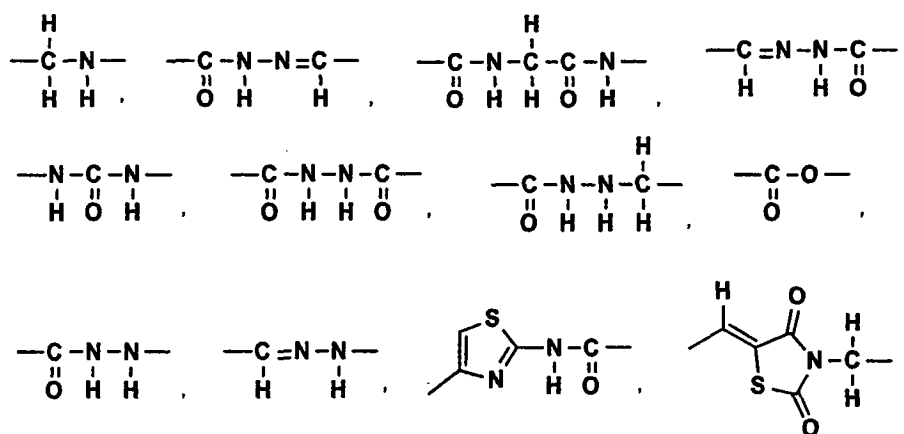
[0018] (2) 含由 X 为由以下连结基组 α 选出的基(该基也可以具有取代基)的化合物及药理学上被容许的其盐、以及这些的水合物及这些的溶剂合物所构成的组中选出的物质作为有效成份的上述药物,

[0019] (连结基组 α) 下式:

[0020]



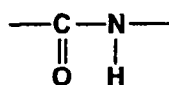
[0021]



[0022] (式中左侧的结合键为结合于环 Z、右侧的结合键结合于 E)

[0023] (3) 含有由 X 为下式：

[0024]



[0025] (式中左侧结合键为结合于环 Z、右侧结合键为结合于 E) 所表示基 (该基也可以具有取代基) 的化合物及药理学上被容许的盐、以及这些的水合物及这些的溶剂合物所构成组中选出的物质为有效成分的上述药物,

[0026] (4) 含有由 A 为氢原子的化合物及药理学上被容许的盐、以及这些的水合物及这些的溶剂合物所构成组中选出的物质为有效成分的上述药物,

[0027] (5) 含有由环 Z 为 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ 的芳烃 (该芳烃是除以式 -O-A (式中 A 与式 (I) 中的定义相同) 及式 -X-E (式中 X 及 E 与式 (I) 中的定义相同) 所表示基的外, 还可具有取代基)、或 5 ~ 13 员环的杂芳烃 (该杂芳烃是除以式 -O-A (式中 A 是与式 (I) 中的定义相同) 及式 -X-E (式中 X 及 E 是与式 (I) 的定义相同) 所表示基以外, 还可具有取代基) 的化合物及药理学上被容许的盐、以及这些的水合物及这些的溶剂合物所构成组中选出的物质为有效成分的上述药物,

[0028] (6) 含有由环 Z 为从以下环组 β :

[0029] (环组 β) 苯环、萘环、噻吩环、吡啶环、吡咯环、喹啉环及咪唑环

[0030] 选出的环 (该环是以式 -O-A (式中 A 是与式 (I) 中的定义相同) 及式 -X-E (式中 X 及 E 是与式 (I) 中的定义相同) 所表示基的外, 还可具有取代基) 的化合物及药理学上被容许的盐、以及这些的水合物及这些的溶剂合物所组成组中选出的物质作为有效成分的上述药物,

[0031] (7) 含有由环 Z 为以式 -O-A (式中 A 是与式 (I) 中的定义相同) 及式 -X-E (式中 X 及 E 是与式 (I) 中的定义相同) 所表示基以外、还可以具有取代基的苯环的化合物及药理学上被容许的盐、以及这些的水合物及这些的溶剂合物所构成组中选出的物质为有效成分的上述药物,

[0032] (8) 含有由环 Z 为以式 -O-A (式中 A 是与式 (I) 中的定义相同) 及式 -X-E (式中 X 及 E 是与式 (I) 中的定义相同) 所表示基以外、还可以具有卤素原子的苯环的化合物及药理学上被容许的盐、以及这些的水合物及这些的溶剂合物所构成组中选出的物质为有效成分的上述药物,

[0033] (9) 含有由环 Z 为以式 -O-A (式中 A 是与式 (I) 中的定义相同) 及式 -X-E (式中 X 及 E 是与式 (I) 中的定义相同) 所表示基以外、还可以具有取代基的萘环的化合物及药理学上被容许的盐、以及这些的水合物及这些的溶剂合物所构成组中选出的物质为有效成分的上述药物,

[0034] (10) 含有由 E 为可具有取代基的 $C_6 \sim C_{10}$ 芳基或可具有取代基的 5 ~ 13 员的杂芳基的化合物及药理学上被容许的盐、以及这些的水合物及这些的溶剂合物所构成组中选出的物质为有效成分的上述药物,

[0035] (11) 含有由 E 为可具有取代基的苯基的化合物及药理学上被容许的盐、以及这些的水合物及这些的溶剂合物所构成组中选出的物质为有效成分的上述药物,

[0036] (12) 含有由 E 为 3,5- 双 (三氟甲基) 苯基的化合物及药理学上被容许的盐、以及这些的水合物及这些的溶剂合物所构成组中选出的物质为有效成分的上述药物,

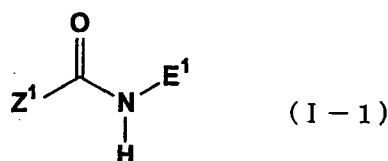
[0037] (13) 含有由 E 为可具有取代基的五员的杂芳基的化合物及药理学上被容许的盐、以及这些的水合物及这些的溶剂合物所构成组中选出的物质为有效成分的上述药物。由别的观点,通过本发明,可提供上述 (1) ~ (13) 的药物制造用的上述各物质的使用。

[0038] 另外,通过本发明可提供一种对包含人在内的哺乳类动物、预防和 / 或治疗过敏性疾病和 / 或子宫内膜症和 / 或子宫肌瘤的方法,其包括对包含人在内的哺乳动物授予预防和 / 或治疗有效量的上述物质的步骤。

[0039] 另外,通过本发明,

[0040] (1) 可提供下式 (I-1) :

[0041]



[0042] (式中 Z^1 是在 5 位可具有取代基的 2- 羟基苯基、或在 5 位可具有取代基的 2- 乙酰氧苯基、 E^1 表示可具有取代基的苯基) 所表示的化合物或其盐、或这些的水合物或这些的溶剂合物。

[0043] 合适为

[0044] (2) 提供 E^1 为 2,5- 双 (三氟甲基) 苯基或 3,5- 双 (三氟甲基) 苯基的化合物或其盐、或这些的水合物或这些的溶剂合物 (但除去以下的化合物 :

[0045] N- (3,5- 双 (三氟甲基) 苯基) -2- 羟基苯甲酰胺、

[0046] N- (3,5- 双 (三氟甲基) 苯基) -5- 氯 -2- 羟基苯甲酰胺、

[0047] N- (3,5- 双 (三氟甲基) 苯基) -5- 溴 -2- 羟基苯甲酰胺、

[0048] N- (3,5- 双 (三氟甲基) 苯基) -2- 羟基 -5- 碘苯甲酰胺、

[0049] N- (3,5- 双 (三氟甲基) 苯基) -2- 羟基 -5- 硝基苯甲酰胺)。

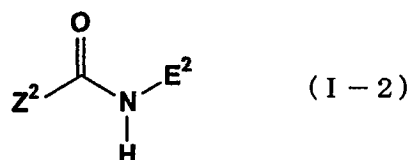
[0050] 更佳是,

[0051] (3) 可提供 Z^1 为在 5 位具有卤素原子的 2- 羟基苯基、或在 5 位具有卤素原子的 2- 乙酰氧苯基的化合物或其盐、或这些的水合物或这些的溶剂合物。

[0052] 另外,通过本发明,

[0053] (1) 可提供下式 (I-2) :

[0054]



[0055] (式中 Z^2 表示在 5 位可具有取代基的 2-羟基苯基或 5 位上可具有取代基的 2-乙酰氧苯基,

[0056] E^2 表示 2,5-二取代苯基(该取代基中的一个为三氟甲基)或 3,5-二取代苯基(该取代基中的一个为三氟甲基))所表示的化合物或其盐、或这些的水合物或这些的溶剂合物(但除去以下化合物:

[0057] 5-氯-N-(5-氯-3-(三氟甲基)苯基)-2-羟基苯甲酰胺、

[0058] 5-氟-2-羟基-N-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺、

[0059] 5-氟-2-羟基-N-(2-(6,6,6-三氟己氧基)-5-(三氟甲基)苯基)苄胺、

[0060] 5-氯-N-(2-(4-氯苯氧基)-5-(三氟甲基)苯基)-2-羟基苯甲酰胺、

[0061] 5-氯-2-羟基-N-(2-(4-甲苯氧基)-5-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺、

[0062] 5-氯-N-(2-(4-氯苯基)硫基(sulfanyl)-5-(三氟甲基)苯基)-2-羟基苯甲酰胺、

[0063] 5-氯-2-羟基-N-(2-(1-萘氧基)-5-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺、

[0064] 5-氯-2-羟基-N-(2-(2-萘氧基)-5-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺)。

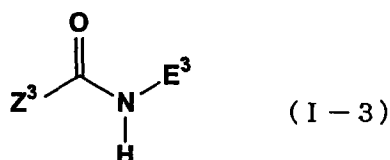
[0065] 合适是,

[0066] (2) 可提供 Z^2 为在 5 位具有卤素原子的 2-羟基苯基、或 5 位上具有卤素原子的 2-乙酰氧苯基的化合物或其盐、或这些的水合物或这些的溶剂合物。

[0067] 另外,通过本发明,

[0068] (1) 可提供下式 (I-3):

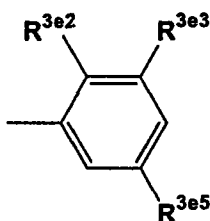
[0069]



[0070] (式中 Z^3 表示在 5 位可具有取代基的 2-羟基苯基、或在 5 位可具有取代基的 2-乙酰氧苯基、

[0071] E^3 表示下式

[0072]



[0073] (式中 R^{3e2} 及 R^{3e3} 表示一边具有氢原子,另一边可具有取代基的烃基或可具有取代基的羟基,

[0074] R^{3e5} 表示可具有取代基的 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ 烃基)的化合物或其盐、或这些的水合物或这些

的溶剂合物。

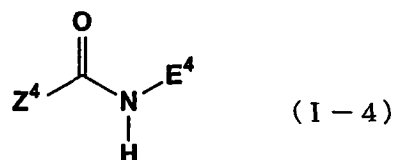
[0075] 合适是，

[0076] (2) 可提供 Z^3 表示在 5 位具有卤素原子的 2-羟基苯基、或在 5 位具有卤素原子的 2-乙酰氧苯基的如权利要求第 18 项的化合物或其盐、或这些的水合物或这些的溶剂合物。

[0077] 另外，通过本发明

[0078] (1) 可提供下式 (I-4)

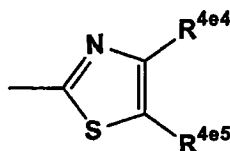
[0079]



[0080] (式中 Z^4 表示在 5 位可具有取代基的 2-羟基苯基、或在 5 位可具有取代基的 2-乙酰氧苯基、

[0081] E^4 表示下式

[0082]



[0083] (式中 R^{4e4} 表示可具有取代基的烃基，

[0084] R^{4e5} 表示卤素原子、氰基、可具有取代基的酰基、或可具有取代基的杂环基) 所表示的化合物或其盐、或这些的水合物或这些的溶剂合物。

[0085] 合适的是

[0086] (2) 提供 Z^4 为表示 5 位上具有卤素原子的 2-羟基苯基、或 5 位上具有卤素原子的 2-乙酰氧苯基的化合物或其盐、或这些的水合物或这些的溶剂合物。

[0087] 图的简要说明

[0088] 图 1 是表示本发明的药物 (化合物号码 50) 的抑制实时型过敏性反应效果的图。

[0089] 图 2 是表示本发明的药物 (化合物号码 50) 的抑制因特异性皮炎模型所引起的皮炎效果的图。

具体实施方式

[0090] 为增加对于本发明的理解，参照「国际公开第 02/49632 号文献」所公开内容是有用。以上述「国际公开第 02/49632 号文献」所公开的全部作为参考，包含在本发明的公开中。

[0091] 本发明中所使用术语的意义如下述。

[0092] 「卤素原子」除特别说明外，指可以采用氟原子、氯原子、溴原子或碘原子的任意原子。

[0093] 「烃基」指例如脂肪族烃基、芳基、亚芳基、芳烷基、交联环状烃基、螺环状烃基以及萜类烃基等。

[0094] 「脂肪族烃基」指例如烷基、链烯基、炔基、亚烷基、亚烯基、烷叉基等的直链状或支

链状的 1 价或 2 价的非环状烃基；环烷基、环烯基、环烷二烯基、环烷基一烷基、环亚烷基、环亚烯基等的饱和或不饱和的 1 价或 2 价的脂环状烃基等。

[0095] 「烷基」指例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、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 $C_1 \sim C_{15}$ 的直链状或支链状的烷基。

[0096] 「烯基」指例如乙烯基、丙-1-烯-1-基、烯丙基、异丙烯基、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-基等的 $C_2 \sim C_{15}$ 的直链状或支链状烯基。

[0097] 「炔基」是指例如乙炔基、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、壬-1-炔-1-基、壬-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-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 $C_2 \sim C_{15}$ 的直链状或支链状的炔基。

[0098] 「亚烷基」指例如亚甲基、亚乙基、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-1,4-二基等的 $C_1 \sim C_8$ 直链状或支链状亚烷基。

[0099] 「亚烯基」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-1,6-二基等的 $C_1 \sim C_6$ 的直链状或支链状亚烯基。

[0100] 「烷叉基」指例如甲叉基、乙叉基、丙叉基、异丙叉基、丁叉基、戊叉基、己叉基等 $C_1 \sim C_6$ 的直链状或支链状烷叉基。

[0101] 「环烷基」指例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等的 $C_3 \sim C_8$ 的环烷基。

[0102] 另外，上述「环烷基」可和苯环、萘环等形成稠环，例如 1-茚满基、2-茚满基、1,2,3,4-四氢萘-1-基、1,2,3,4-四氢萘-2-基等的基。

[0103] 「环烯基」指例如 2-环丙烯-1-基、2-环丁烯-1-基、2-环戊烯-1-基、3-环戊烯-1-基、2-环己烯-1-基、3-环己烯-1-基、1-环丁烯-1-基、1-环戊烯-1-基等的 $C_3 \sim$

C₆ 的环烯基。

[0104] 另外,上述「环烯基」可和苯环、萘环等形成稠环,例如 1- 茛满基、2- 茛满基、1,2,3,4- 四氢萘 -1- 基、1,2,3,4- 四氢萘 -2- 基、1- 茛基、2- 茛基等的基。

[0105] 「环烷二烯基」指例如 2,4- 环戊烷二烯 -1- 基、2,4- 环己烷二烯 -1- 基、2,5- 环己烷二烯 -1- 基等的 C₅ ~ C₆ 的环烷二烯基。另外,上述「环烷二烯基」可和苯环、萘环等形成稠环,例如 1- 茛基、2- 茛基等的基。

[0106] 「环烷基 - 烷基」指「烷基」的 1 个氢原子被「环烷基」所取代而形成的基,例如环丙基甲基、1- 环丙基乙基、2- 环丙基乙基、3- 环丙基丙基、4- 环丙基丁基、5- 环丙基戊基、6- 环丙基己基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、环己基丙基、环己基丁基、环庚基甲基、环辛基甲基、6- 环辛基己基等的 C₄ ~ C₁₄ 的环烷基 - 烷基。

[0107] 「环亚烷基」指例如环丙烷 -1,1- 二基、环丙烷 -1,2- 二基、环丁烷 -1,1- 二基、环丁烷 -1,2- 二基、环丁烷 -1,3- 二基、环戊烷 -1,1- 二基、环戊烷 -1,2- 二基、环戊烷 -1,3- 二基、环己烷 -1,1- 二基、环己烷 -1,2- 二基、环己烷 -1,3- 二基、环己烷 -1,4- 二基、环庚烷 -1,1- 二基、环庚烷 -1,2- 二基、环辛烷 -1,1- 二基、环辛烷 -1,2- 二基等的 C₃ ~ C₈ 的环亚烷基。

[0108] 「环亚烯基」指例如 2- 环丙烯 -1,1- 二基、2- 环丁烯 -1,1- 二基、2- 环戊烯 -1,1- 二基、3- 环戊烯 -1,1- 二基、2- 环己烯 -1,1- 二基、2- 环己烯 -1,2- 二基、2- 环己烯 -1,4- 二基、3- 环己烯 -1,1- 二基、1- 环丁烯 -1,2- 二基、1- 环戊烯 -1,2- 二基、1- 环己烯 -1,2- 二基等的 C₃ ~ C₆ 的环亚烯基。

[0109] 「芳基」指单环状或稠合多环状芳香族烃基,例如苯基、1- 萘基、2- 萘基、蒽基、菲基、蒾烯基等的 C₆ ~ C₁₄ 的芳基。

[0110] 另外,上述「芳基」也可和上述「C₃ ~ C₈ 环烷基」、「C₃ ~ C₆ 环烯基」或「C₅ ~ C₆ 环烷二烯基」等形成稠环,例如 4- 茛满基、5- 茛满基、1,2,3,4- 四氢萘 -5- 基、1,2,3,4- 四氢萘 -6- 基、3- 茛基、4- 茛基、磷茛 -4- 基、茛 -5- 基、茛 -6- 基、茛 -7- 基、4-phenalenyl、5-phenalenyl、6-phenalenyl、7-phenalenyl、8-phenalenyl、9-phenalenyl 等的基。

[0111] 「亚芳基」指例如 1,2- 亚苯基、1,3- 亚苯基、1,4- 亚苯基、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、蒽 -1,4- 二基等的 C₆ ~ C₁₄ 亚芳基。

[0112] 「芳烷基」指「烷基」的 1 个氢原子为「芳基」所取代而成的基,例如苄基、1- 萘基甲基、2- 萘基甲基、蒽基甲基、菲基甲基、蒾烯基甲基、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) 己基等的 C₇ ~ C₁₆ 的芳烷基。

[0113] 「交联环状烃基」指例如二环 (2.1.0) 戊基、二环 (2.2.1) 庚基、二环 (2.2.1) 辛基、金刚烷基等的基。

[0114] 「螺环状烃基」指例如螺 (3.4) 辛基、螺 (4.5) 癸 -1,6- 二烯基等的基。

[0115] 「萜类烃基」指例如香叶草基、橙花基、沈香基、植基、孟基、冰片基等的基。

[0116] 「卤代烷基」指「烷基」的一个氢原子为「卤素原子」所取代而形成的基,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、七氟异丙基、九氟丁基、全氟己基等的以1~13个卤素原子取代而成 $C_1 \sim C_6$ 的直链状或支链状的卤代烷基。

[0117] 「杂环基」指例如构成环的原子中含有至少一个选自氧原子、硫原子和氮原子等1~3种杂原子的单环状或稠合多环状杂芳基、以及构成环的原子中含有至少一个选自氢原子、硫原子和氮原子等1~3种杂原子的单环状或稠合多环状非芳香族杂环基。

[0118] 「单环状杂芳基」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-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、3-异噻唑基、4-异噻唑基、5-异噻唑基、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、呋喃基、(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-噻二唑基(thiadiazolyl))-2-基、(1,3,4-噻二唑基)-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、(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-哒嗪基、4-哒嗪基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、2-吡嗪基、(1,2,3-三嗪)-4-基、(1,2,3-三嗪)-5-基、(1,2,4-三嗪)-3-基、(1,2,4-三嗪)-5-基、(1,2,4-三嗪)-6-基、(1,3,5-三嗪)-2-基、1-氮杂~~革~~基、2-氮杂~~革~~基、3-氮杂~~革~~基、4-氮杂~~革~~基、(1,4-噁氮杂~~革~~)-2-基、(1,4-噁氮杂~~革~~)-3-基、(1,4-噁氮杂~~革~~)-5-基、(1,4-噁氮杂~~革~~)-6-基、(1,4-噁氮杂~~革~~)-7-基、(1,4-噻氮杂~~革~~)-2-基、(1,4-噻氮杂~~革~~)-3-基、(1,4-噻氮杂~~革~~)-5-基、(1,4-噻氮杂~~革~~)-6-基、(1,4-噻氮杂~~革~~)-7-基等的5~7员单环状杂芳基。

[0119] 「稠合多环状杂芳基」指例如2-苯并呋喃基、3-苯并呋喃基、4-苯并呋喃基、5-苯并呋喃基、6-苯并呋喃基、7-苯并呋喃基、1-异苯并呋喃基、4-异苯并呋喃基、5-异苯并呋喃基、2-苯并(b)噻吩基、3-苯并(b)噻吩基、4-苯并(b)噻吩基、5-苯并(b)噻吩基、6-苯并(b)噻吩基、7-苯并(b)噻吩基、1-苯并(c)噻吩基、4-苯并(c)噻吩基、5-苯并(c)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-异吡啶)-1-基、(2H-异吡啶)-2-基、(2H-异吡啶)-4-基、(2H-异吡啶)-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-苯并噁唑基、4-苯并噁唑基、5-苯并噁唑基、6-苯并噁唑基、7-苯并噁唑基、(1,2-苯并异噁唑)-3-基、(1,2-苯并异噁唑)-4-基、(1,2-苯并异噁唑)-5-基、(1,2-苯并异噁唑)-6-基、(1,2-苯并异噁唑)-7-基、(2,1-苯并异噁唑)-3-基、(2,1-苯

并异噁唑)-4-基、(2,1-苯并异噁唑)-5-基、(2,1-苯并异噁唑)-6-基、(2,1-苯并异噁唑)-7-基、2-苯并噻唑基、4-苯并噻唑基、5-苯并噻唑基、6-苯并噻唑基、7-苯并噻唑基、(1,2-苯并异噻唑基)-3-基、(1,2-苯并异噻唑基)-4-基、(1,2-苯并异噻唑基)-5-基、(1,2-苯并异噻唑基)-6-基、(1,2-苯并异噻唑基)-7-基、(2,1-苯并异噻唑基)-3-基、(2,1-苯并异噻唑基)-4-基、(2,1-苯并异噻唑基)-5-基、(2,1-苯并异噻唑基)-6-基、(2,1-苯并异噻唑基)-7-基、(1,2,3-苯并噁二唑)-4-基、(1,2,3-苯并噁二唑)-5-基、(1,2,3-苯并噁二唑)-6-基、(1,2,3-苯并噁二唑)-7-基、(2,1,3-苯并噁二唑)-4-基、(2,1,3-苯并噁二唑)-5-基、(1,2,3-苯并噻二唑)-4-基、(1,2,3-苯并噻二唑)-5-基、(1,2,3-苯并噻二唑)-6-基、(1,2,3-苯并噻二唑)-7-基、(2,1,3-苯并噻二唑)-4-基、(2,1,3-苯并噻二唑)-5-基、(1H-苯并三唑)-1-基、(1H-苯并三唑)-4-基、(1H-苯并三唑)-5-基、(1H-苯并三唑)-6-基、(1H-苯并三唑)-7-基、(2H-苯并三唑)-2-基、(2H-苯并三唑)-4-基、(2H-苯并三唑)-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-异喹啉基、3-异喹啉基、4-异喹啉基、5-异喹啉基、6-异喹啉基、7-异喹啉基、8-异喹啉基、3-噌啉基、4-噌啉基、5-噌啉基、6-噌啉基、7-噌啉基、8-噌啉基、2-喹唑啉基、4-喹唑啉基、5-喹唑啉基、6-喹唑啉基、7-喹唑啉基、8-喹唑啉基、2-喹喔啉基、5-喹喔啉基、6-喹喔啉基、1-酞嗪基、5-酞嗪基、6-酞嗪基、2-萘啶基、3-萘啶基、4-萘啶基、2-嘌呤基、6-嘌呤基、7-嘌呤基、8-嘌呤基、2-喋啶基、4-喋啶基、6-喋啶基、7-喋啶基、1-呋唑基、2-呋唑基、3-呋唑基、4-呋唑基、9-呋唑基、2-(α -呋啉基)、3-(α -呋啉基)、4-(α -呋啉基)、5-(α -呋啉基)、6-(α -呋啉基)、7-(α -呋啉基)、8-(α -呋啉基)、9-(α -呋啉基)、1-(β -呋啉基)、3-(β -呋啉基)、4-(β -呋啉基)、5-(β -呋啉基)、6-(β -呋啉基)、7-(β -呋啉基)、8-(β -呋啉基)、9-(β -呋啉基)、1-(γ -呋啉基)、2-(γ -呋啉基)、4-(γ -呋啉基)、5-(γ -呋啉基)、6-(γ -呋啉基)、7-(γ -呋啉基)、8-(γ -呋啉基)、9-(γ -呋啉基)、1-吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、9-吡啶基、1-吩噁嗪基、2-吩噁嗪基、3-吩噁嗪基、4-吩噁嗪基、10-吩噁嗪基、1-吩噻嗪基、2-吩噻嗪基、3-吩噻嗪基、4-吩噻嗪基、10-吩噻嗪基、1-吩嗪基、2-吩嗪基、1-菲啶基、2-菲啶基、3-菲啶基、4-菲啶基、6-菲啶基、7-菲啶基、8-菲啶基、9-菲啶基、10-菲啶基、2-菲绕啉基、3-菲绕啉基、4-菲绕啉基、5-菲绕啉基、6-菲绕啉基、7-菲绕啉基、8-菲绕啉基、9-菲绕啉基、10-菲绕啉基、1-噻吩基、2-噻吩基、1-吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、7-吡啶基、8-吡啶基、1-吩噻噁基、2-吩噻噁基、3-吩噻噁基、4-吩噻噁基、噻吩并(2,3-b)呋喃基、吡咯并(1,2-b)哒嗪基、吡唑醇并(1,5-a)吡啶基、咪唑并(1,2-a)吡啶基、咪唑并(1,5-a)吡啶基、咪唑并(1,2-b)哒嗪基、咪唑并(1,2-a)嘧啶基、1,2,4-三唑并(4,3-a)吡啶基、1,2,4-三唑并(4,3-a)哒嗪基等8~14员稠合多环状杂芳基。

[0120] 「单环状非芳香族杂环基」指例如 1- 氮杂环丙烷基、1- 𪔐丁啉基、1- 吡咯烷基、2- 吡咯烷基、3- 吡咯烷基、2- 四氢呋喃基、3- 四氢呋喃基、噻茂烷基、1- 咪唑烷基、2- 咪唑烷基、4- 咪唑烷基、1- 吡唑烷基、3- 吡唑烷基、4- 吡唑烷基、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)、1- 哌啶基、2- 六氢吡啶基、3- 六氢吡啶基、4- 六氢吡啶基、1- 高六氢吡啶基、2- 四氢吡喃基、吗啉代基、(硫代吗啉代)-4- 基、1- 六氢吡嗪基、1- 高六氢吡嗪基等的 3 ~ 7 员的饱和或不饱和单环状非芳香族

杂环基。

[0121] 「稠合多环状非芳香族杂环基」指例如 2- 奎宁环基、2- 色满基、3- 色满基、4- 色满基、5- 色满基、6- 色满基、7- 色满基、8- 色满基、1- 异色满基、3- 异色满基、4- 异色满基、5- 异色满基、6- 异色满基、7- 异色满基、8- 异色满基、2- 硫色满基、3- 硫色满基、4- 硫色满基、5- 硫色满基、6- 硫色满基、7- 硫色满基、8- 硫色满基、1- 异硫色满基、3- 异硫色满基、4- 异硫色满基、5- 异硫色满基、6- 异硫色满基、7- 异硫色满基、8- 异硫色满基、1- 吡啶满基、2- 吡啶满基、3- 吡啶满基、4- 吡啶满基、5- 吡啶满基、6- 吡啶满基、7- 吡啶满基、1- 异吡啶满基、2- 异吡啶满基、4- 异吡啶满基、5- 异吡啶满基、2- (4H- 色烯基)、3- (4H- 色烯基)、4- (4H- 色烯基)、5- (4H- 色烯基)、6- (4H- 色烯基)、7- (4H- 色烯基)、8- (4H- 色烯基)、1- 异色烯基、3- 异色烯基、4- 异色烯基、5- 异色烯基、6- 异色烯基、7- 异色烯基、8- 异色烯基、1- (1H- 吡咯烷基)、2- (1H- 吡咯烷基)、3- (1H- 吡咯烷基)、5- (1H- 吡咯烷基)、6- (1H- 吡咯烷基)、7- (1H- 吡咯烷基) 等的 8 ~ 10 员饱和或不饱和稠合多环状非芳香族杂环基。

[0122] 上述「杂环基」中, 作为构成环系的原子 (杂原子), 除具有结合键的氮原子外, 可具 1 ~ 3 种选自氧原子、硫原子和氮原子等的杂原子的单环状或稠合多环状杂芳基、以及作为构成环系的原子, 除具有结合键的氮原子的外, 可具有 1 ~ 3 种选自氧原子、硫原子和氮原子等杂原子的单环状或稠合多环状非芳香族杂环基称为「环状胺基」, 例如有 1- 吡咯烷基、1- 咪唑烷基、1- 吡唑烷基、1- 噁唑烷基、1- 噻唑烷基、1- 哌啶基、吗啉代基、1- 六氢吡嗪基、硫代吗啉 -4- 基、1- 高六氢吡啶基、1- 高六氢吡嗪基、2- 吡咯啉 -1- 基、2- 咪唑啉 -1- 基、2- 吡唑啉 -1- 基、1- 吡啶满基、2- 异吡啶满基、1,2,3,4- 四氢喹啉 -1- 基、1,2,3,4- 四氢异喹啉 -2- 基、1- 吡咯基、1- 咪唑基、1- 吡唑基、1- 吡啶基、1- 吡啶基、2- 异吡啶基等。

[0123] 将上述「环烷基」、「环烯基」、「环烷二烯基」、「芳基」、「环亚烷基」、「环亚烯基」、「亚芳基」、「交联环状烃基」、「螺环状烃基」以及「杂环基」总称为「环状基」。另外, 在「环状基」中, 将「芳基」、「亚芳基」、「单环状杂芳基」和「稠合多环状杂芳基」总称为「芳香环状基」。

[0124] 「烃 - 氧基」指「羟基」的氢原子为「烃基」所取代而成的基、「烃」可举出与上述「烃基」中所表示相同的基。「烃 - 氧基」指例如烷氧基 (烷基 - 氧基)、烯基 - 氧基、炔基 - 氧基、环烷基 - 氧基、环烷基 - 烷基 - 氧基等的脂肪族烃基 - 氧基; 芳基 - 氧基; 芳烷基 - 氧基; 亚烷基 - 二氧基等。

[0125] 「烷氧基 (烷基 - 氧基)」指例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、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、正十五烷氧基等的 $C_1 \sim C_{15}$ 的直链状或支链状烷氧基。

[0126] 「烯基 - 氧基」指例如乙烯氧基、(丙 -1- 烯 -1- 基) 氧基、烯丙氧基、异丙烯氧基、(丁 -1- 烯 -1- 基) 氧基、(丁 -2- 烯 -1- 基) 氧基、(丁 -3- 烯 -1- 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)氧基等的 $C_2 \sim C_{15}$ 的直链状或支链状的烯基-氧基。

[0127] 「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、(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)氧基等的 $C_2 \sim C_{15}$ 的直链状或支链状的炔基-氧基。

[0128] 「环烷基-氧基」指例如环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、环庚氧基、环辛氧基等的 $C_3 \sim C_8$ 环烷基-氧基。

[0129] 「环烷基-烷基-氧基」指例如环丙基甲氧基、1-环丙基乙氧基、2-环丙基乙氧基、3-环丙基丙氧基、4-环丙基丁氧基、5-环丙基戊氧基、6-环丙基乙氧基、环丁基甲氧基、环戊基甲氧基、环丁基甲氧基、环戊基甲氧基、环己基甲氧基、2-环己基乙氧基、3-环己基丙氧基、4-环己基丁氧基、环庚基甲氧基、环辛基甲氧基、6-环辛基己氧基等的 $C_4 \sim C_{14}$ 的环烷基-烷基-氧基。

[0130] 「芳基-氧基」指例如苯氧基、1-萘氧基、2-萘氧基、蒽氧基、菲氧基、蒾烯氧基等的 $C_6 \sim C_{14}$ 的芳基-氧基。

[0131] 「芳烷基-氧基」指例如苄氧基、1-萘甲氧基、2-萘甲氧基、蒽甲氧基、菲甲氧基、蒾烯甲氧基、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)己氧基等的 $C_7 \sim C_{16}$ 的芳烷基-氧基。

[0132] 「亚烷基二氧基」指例如亚甲基二氧基、亚乙基二氧基、1-甲基亚甲基二氧基、1,1-二甲基亚甲基二氧基等的基。

[0133] 「卤代烷氧基(卤代烷基-氧基)」指「羟基」的氢原子为「卤代烷基」取代而成的

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、七氟异丙氧基、九氟丁氧基、全氟己氧基等由1~13个卤素原子所取代的C₁~C₆直链状或支链状的卤代烷氧基。

[0134] 「杂环-氧基」指「羟基」的氢原子为「杂环基」所取代的基,「杂环」指与上述「杂环基」所表示相同的基。「杂环-氧基」指例如单环状杂芳基-氧基,稠合多环状杂芳基-氧基、单环状非芳香族杂环基-氧基,稠合多环状非芳香族杂环-氧基等。

[0135] 「单环状杂芳基-氧基」指例如3-噻吩基氧基、(异噻唑-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)氧基等的基。

[0136] 「稠合多环状杂芳基-氧基」指例如5-吡咯基氧基、(苯并咪唑-2-基)氧基、2-喹啉基氧基、3-喹啉基氧基、4-喹啉基氧基等的基。

[0137] 「单环状非芳香族杂环基-氧基」指例如3-吡咯烷基氧基、4-六氢吡啶基氧基等的基。

[0138] 「稠合多环状非芳香族杂环基-氧基」指例如3-吡咯满基氧基、4-色满基氧基等的基。

[0139] 「烷基-硫基(sulfanyl)」指「硫基」的氢原子为「烷基」所取代的基,「烃」指与上述「烷基」中所表示相同的基。「烷基-硫基」指例如烷基-硫基、烯基-硫基、炔基-硫基、环烷基-硫基、环烷基-烷基-硫基等的脂肪族烷基-硫基;芳基-硫基、芳烷基-硫基等。

[0140] 「烷基-硫基(sulfanyl)」指例如甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、正戊硫基、异戊硫基、(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)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、正十五烷硫基等的C₁~C₁₅的直链状或支链状烷基-硫基。

[0141] 「烯基-硫基」指例如乙烯基硫基、(丙-1-烯-1-基)硫基、烯丙硫基、异丙烯硫基、(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、(辛-7-烯-1-基)硫基、(壬-1-烯-1-基)硫基、(壬-8-烯-1-基)硫基、(癸-1-烯-1-基)硫基、(癸-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) 硫基等的 $C_2 \sim C_{15}$ 的直链状或支链状烯基-硫基。

[0142] 「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、(丁-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) 硫基等的 $C_2 \sim C_{15}$ 的直链状或支链状炔基-硫基。

[0143] 「环烷基-硫基」指例如环丙基硫基、环丁基硫基、环戊基硫基、环己基硫基、环庚基硫基、环辛基硫基等的 $C_3 \sim C_8$ 环烷基-硫基。

[0144] 「环烷基-烷基-硫基」指例如(环丙基甲基) 硫基、(1-环丙基乙基) 硫基、(2-环丙基乙基) 硫基、(3-环丙基丙基) 硫基、(4-环丙基丁基) 硫基、(5-环丙基戊基) 硫基、(6-环丙基己基) 硫基、(环丁基甲基) 硫基、(环戊基甲基) 硫基、(环丁基甲基) 硫基、(环戊基甲基) 磺胺基、(环己基甲基) 硫基、(2-环己基乙基) 硫基、(3-环己基丙基) 硫基、(4-环己基丁基) 硫基、(环庚基甲基) 硫基、(环辛基甲基) 硫基、(6-环辛基己基) 硫基等的 $C_4 \sim C_{14}$ 环烷基-烷基-硫基。

[0145] 「芳基-硫基」指例如苯硫基、1-萘基硫基、2-萘基硫基、蒽基硫基、菲基硫基、苊烯基硫基等的 $C_6 \sim C_{14}$ 芳基-硫基。

[0146] 「芳烷基-硫基」指例如苳基硫基、(1-萘甲基) 硫基、(2-萘甲基) 硫基、(蒽甲基) 硫基、(菲甲基) 硫基、(苊烯基甲基) 硫基、(二苳基) 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-(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) 硫基等的 $C_7 \sim C_{16}$ 芳烷基-硫基。

[0147] 「卤代烷基-硫基」指「硫基」的氢原子为「卤代烷基」所取代的基, 例如(氟甲基) 硫基、(氯甲基) 硫基、(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、(七氟异丙基) 硫基、(九氟丁基) 硫基、(全氟己基) 硫基等由 1 ~ 13 个卤原子所取代的 $C_1 \sim C_6$ 直链状或支链状卤代烷基-硫基。

[0148] 「杂环基-硫基」指「硫基」的氢原子为「杂环基」所取代的基, 「杂环」可举出与上述「杂环基」中所表示相同的基。「杂环基-硫基」指例如单环状杂芳基-硫基, 稠合多环状杂芳基-硫基、单环状非芳香族杂环基-硫基、稠合多环状非芳香族杂环基-硫基。

[0149] 「单环状杂芳基-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)硫基等的基。

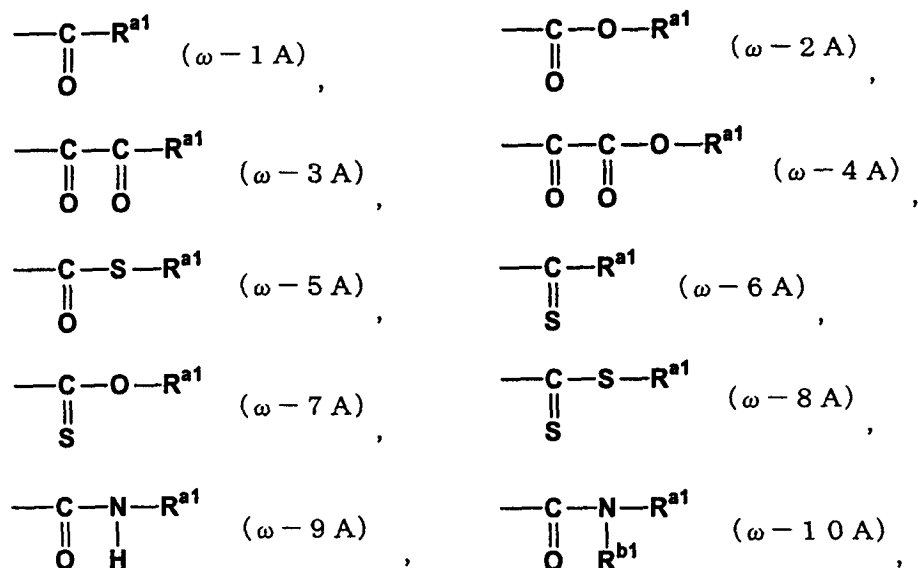
[0150] 「稠合多环状杂芳基-硫基」指例如(苯并咪唑-2-基)硫基、(喹啉-2-基)硫基、(喹啉-4-基)硫基等的基。

[0151] 「单环状非芳香族杂环基-硫基」指例如(3-吡咯烷基)硫基、(4-六氢吡啶基)硫基等的基。

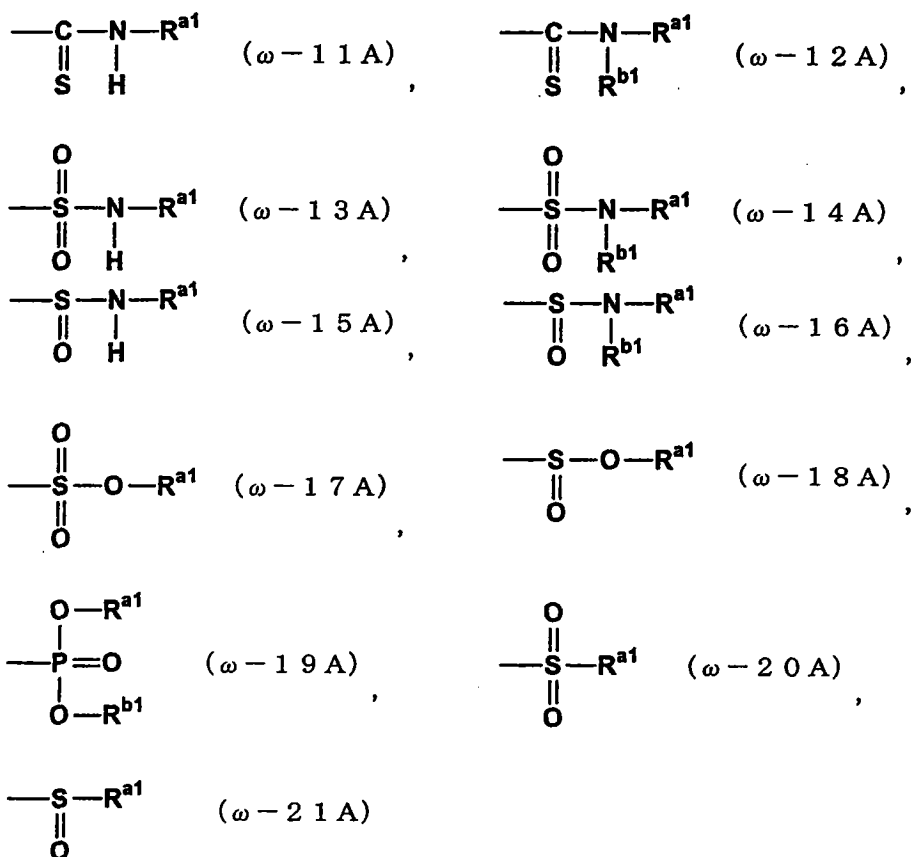
[0152] 「稠合多环状非芳香族杂环基-硫基」指例如(3-吲哚满基)硫基、(4-色满基)硫基等的基。

[0153] 「酰基」指例如甲酰基、乙醛酰基、硫醛基、氨基甲酰基、硫代氨基甲酰基、氨磺酰基、氨亚磺酰基、羧基、磺基、膦酰基(phosphono)、以及下列所表示的基：

[0154]



[0155]



[0156] (式中, R^{a1} 和 R^{b1} 可为相同或不同构造, 表示烃或杂环基、或 R^{a1} 和 R^{b1} 一起跟其所结合的氮原子形成环状胺基)。

[0157] 上述「酰基」的定义中, 式 ($\omega-1A$) 所表示基中, R^{a1} 为烃基的基称为「烃-羰基」(具体例如乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、异戊酰基、三甲基乙酰基、月桂酰基、肉豆蔻酰基、棕榈酰基、丙烯酰基、丙炔酰基、甲基丙烯酰基、巴豆酰基、异巴豆酰基、环己基酰基、环己基甲基酰基、苯甲酰基、1-萘酰基、2-萘酰基、苯基乙酰基等); 而 R^{a1} 为杂环基的基称为「杂环-羰基」(具体例如 2-噻吩甲酰基、3-呋喃甲酰基、烟碱酰基、异烟碱酰基等)。

[0158] 式 ($\omega-2A$) 所表示基中, R^{a1} 为烃基的基称为「烃基-氧-羰基」(具体例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、苯氧基羰基、苄氧基羰基等); 而 R^{a1} 为杂环基的基称为「杂环基-氧-羰基」(具体例如 3-吡啶基氧基羰基)。

[0159] 式 ($\omega-3A$) 所表示基中, R^{a1} 为烃基的基称为「烃基-羰基-羰基」(具体例如丙酮酰基等); 而 R^{a1} 为杂环基的基称为「杂环基-羰基-羰基」。

[0160] 式 ($\omega-4A$) 所表示基中, R^{a1} 为烃基的基称为「烃基-氧-羰基-羰基」(具体例如甲氧草酰基、乙氧草酰基等); 而 R^{a1} 为杂环基的基称为「杂环基-氧-羰基-羰基」。

[0161] 式 ($\omega-5A$) 所表示基中, R^{a1} 为烃基的基称为「烃基-硫基-羰基」; 而 R^{a1} 为杂环基的基称为「杂环基-硫基-羰基」。

[0162] 式 ($\omega-6A$) 所表示基中, R^{a1} 为烃基的基称为「烃基-硫代羰基」; 而 R^{a1} 为杂环基的基称为「杂环基-硫代羰基」。

[0163] 式 ($\omega-7A$) 所表示基中, R^{a1} 为烃基的基称为「烃基-氧-硫代羰基」; R^{a1} 为杂环基的基称为「杂环基-氧-硫代羰基」。

[0164] 式(ω -8A)所表示基中, R^{a1} 为烃基的基称为「烃基-硫基-硫代羰基」; R^{a1} 为杂环基的基称为「杂环基-硫基-硫代羰基」。

[0165] 式(ω -9A)所表示基中, R^{a1} 为烃基的基称为「N-烃基-氨甲酰基」(具体例如N-甲基氨甲酰基等); R^{a1} 为杂环基的基称为「N-杂环基-氨甲酰基」。

[0166] 式(ω -10A)所表示基中, R^{a1} 和 R^{b1} 为烃基的基称为「N,N-二烃-羰甲酰基」(具体例如N,N-二甲基氨甲酰基等); R^{a1} 和 R^{b1} 为杂环基的基称为「N,N-二杂环-氨甲酰基」; R^{a1} 为烃基而 R^{b1} 为杂环基的基称为「N-烃-N-杂环-取代氨甲酰基」; R^{a1} 和 R^{b1} 一起跟所结合的氮原子形成环状胺基的基称为「环状胺基-羰基」(具体例如吗啉代基羰基等)。

[0167] 式(ω -11A)所表示基中, R^{a1} 为烃基的基称为「N-烃-硫代氨基甲酰基」; R^{a1} 为杂环基的基称为「N-杂环基-硫代氨基甲酰基」。

[0168] 式(ω -12A)所表示基中, R^{a1} 和 R^{b1} 为烃基的基称为「N,N-二烃-硫代氨基甲酰基」; R^{a1} 和 R^{b1} 为杂环基的基称为「N,N-二杂环-硫代氨基甲酰基」;而 R^{a1} 为烃基、 R^{b1} 为杂环基的基称为「N-烃基-N-杂环基-硫代氨基甲酰基」; R^{a1} 和 R^{b1} 一起跟所结合的氮原子形成环状胺基的基称为「环状胺基-硫代氨基甲酰基」。

[0169] 式(ω -13A)所表示基中, R^{a1} 为烃基的基称为「N-烃基-氨磺酰基」;而 R^{a1} 为杂环基的基称为「N-杂环基-氨磺酰基」。

[0170] 式(ω -14A)所表示基中, R^{a1} 和 R^{b1} 为烃基的基称为「N,N-二烃基-氨磺酰基」(具体例如N,N-二甲基氨磺酰基等);而 R^{a1} 和 R^{b1} 为杂环基的基称为「N,N-二(杂环基)-氨磺酰基」; R^{a1} 为烃基而 R^{b1} 为杂环基的基称为「N-烃基-N-杂环基-氨磺酰基」; R^{a1} 和 R^{b1} 一起跟所结合的氮原子形成环状胺基的基称为「环状胺基-磺酰基」(具体例如1-吡咯基磺酰基等)。

[0171] 式(ω -15A)所表示基中, R^{a1} 为烃基的基称为「N-烃基-氨亚磺酰基(sulfinamoyl)」; R^{a1} 为杂环基的基称为「N-杂环基-氨亚磺酰基」。

[0172] 式(ω -16A)所表示基中, R^{a1} 和 R^{b1} 为烃基的基称为「N,N-二烃基-氨亚磺酰基」; R^{a1} 和 R^{b1} 为杂环基的基称为「N,N-二杂环基-氨亚磺酰基」; R^{a1} 为烃基而 R^{b1} 为杂环基的基称为「N-烃基-N-杂环基-氨亚磺酰基」; R^{a1} 和 R^{b1} 一起跟所结合的氮原子形成环状胺基的基称为「环状胺基-亚磺酰基」。

[0173] 式(ω -17A)所表示基中, R^{a1} 为烃基的基称为「烃基-氧-磺酰基」;而 R^{a1} 为杂环基的基称为「杂环基-氧-磺酰基」。

[0174] 式(ω -18A)所表示基中, R^{a1} 为烃基的基称为「烃基-氧-亚磺酰基」; R^{a1} 为杂环基的基称为「杂环基-氧-亚磺酰基」。

[0175] 式(ω -19A)所表示基中, R^{a1} 和 R^{b1} 为烃基的基称为「O,O'-二(烃基)-膦酰基」, R^{a1} 和 R^{b1} 为杂环基的基称为「O,O'-二杂环基-膦酰基」, R^{a1} 为烃基而 R^{b1} 为杂环基的基称为「O-烃基-O'-杂环基-膦酰基」。

[0176] 式(ω -20A)所表示基中, R^{a1} 为烃基的基称为「烃基-磺酰基」(具体例如甲烷磺酰基、苯磺酰基等); R^{a1} 为杂环基的基称为「杂环基-磺酰基」。

[0177] 式(ω -21A)所表示基中, R^{a1} 为烃基的基称为「烃基-亚磺酰基」(具体例如甲烷亚磺酰基、苯亚磺酰基等); R^{a1} 为杂环基的基称为「杂环基-亚磺酰基」。

[0178] 上式(ω -1A)至(ω -21A)所表示基中,「烃基」指与上述「烃基」所表示相同的基。

例如式 (ω -1A) 所表示的「烃基-羰基」可例举如烷基-羰基、烯基-羰基、炔基-羰基、环烷基-羰基、环烯基-羰基、环烷二烯基-羰基、环烷基-烷基-羰基等的脂肪族烃基-羰基；芳基-羰基；芳烷基-羰基；交联环状烃基-羰基；螺环状烃基-羰基；萜类烃基-羰基。以下，式 (ω -2A) 至 (ω -21A) 所表示基中的情形亦和上述相同。

[0179] 上式 (ω -1A) 至 (ω -21A) 所表示基中，「杂环基」指和上述「杂环基」所表示相同的基。例如式 (ω -1A) 中所表示的「杂环基-羰基」指例如单环状杂芳基-羰基、稠合多环状杂芳基-羰基、单环状非芳香族杂环基-羰基、稠合多环状非芳香族杂环基-羰基。以下，式 (ω -2A) 至 (ω -21A) 中所表示基中的情形也同样。

[0180] 上述式 (ω -10A) 至 (ω -16A) 所表示基中，「环状胺基」可举出和上述「环状胺基」相同的基。

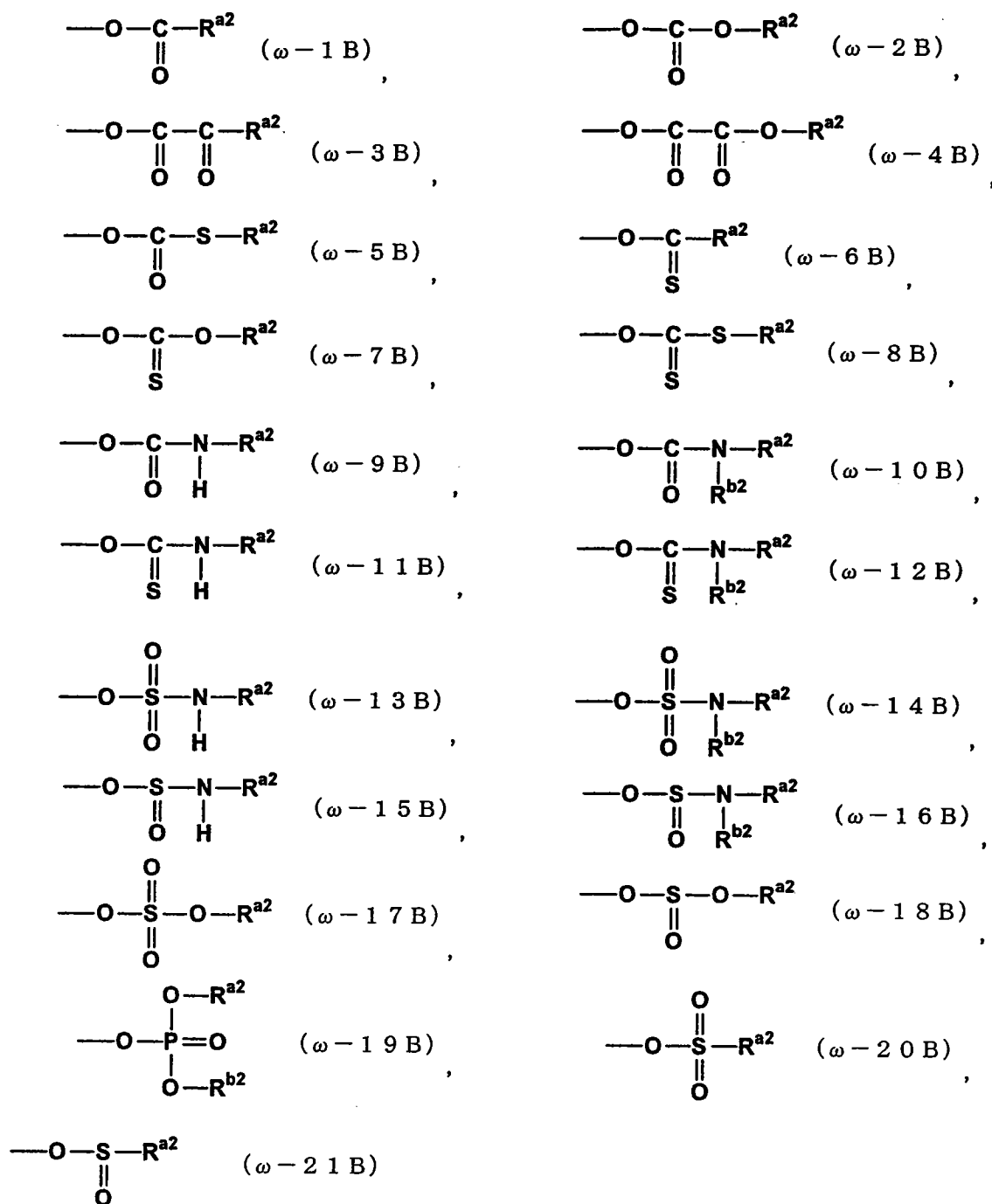
[0181] 本发明中，就某一官能基而言，「可具有取代基」是指除另外特别说明，一般指该官能基中，化学上可能位置上具有 1 个或 2 个以上的「取代基」的情形。官能基中存在的取代基的种类，取代基的数目以及取代位置并无特别限制，有 2 个以上的取代基存在时，该取代基可为相同或不同的基。存在于官能基上的「取代基」指例如卤素原子、氧基、硫代基、硝基、亚硝基、氰基、异氰基、氰氧基、硫氰基、异氰氧基、异硫氰基、羟基、硫基、羧基、硫基羰基、草酸一酰基、中草酸一酰基、硫代羧基、二硫代羧基、氨甲酰基、硫代氨基甲酰基、磺基、氨磺酰基、亚磺基、氨亚磺酰基、次磺基、胺硫基、膦酰基、羟基磷酰基、烃基、杂环基、烃基-氧基、杂环基-氧基、烃基-硫基、杂环基-硫基、酰基、氨基、胍基、亚胍基、二氮烯基、脲基、硫脲基、胍基、氨甲酰亚胺基（脒基）、迭氮基、亚胺基、羟胺基、羟基亚胺基、氨氧基、重氮基、脲氨基、脲氨叉基、脲羰基、乙内酰脲基、ホスファノ基、ホスホロソ基、ホスホ基、氧硼基、硅烷基、スタニル基、蜡烷基（セラニル）、氧化物基等。

[0182] 上述「可具有取代基」的定义中，当存在 2 个以上的「取代基」时，该 2 个以上的取代基可和所结合的原子一起形成环状基。该环状基中，构成环是的原子（环原子）可含有 1 个以上的选自氧、硫、氮等原子的 1 至 3 种的杂原子，该环上可存在 1 个以上的取代基。该环可为单环状或稠合多环状、芳香族或非芳香族的任意形态。

[0183] 上述「可具有取代基」的定义中的「取代基」可在该取代基上的化学可能的位置被上述「取代基」取代。取代基种类，数目和其位置并无特别限制，有 2 个以上取代基取代时，可为相同或不同构造。该例可举出如卤代烷基-羰基（具体例如三氟乙酰基等基）、卤代烷基-磺酰基（具体例如三氟甲烷磺酰基等）、酰基-氧基、酰基-硫基、N-烃基-氨基、N，N-二烃基-氨基、N-杂环基-氨基、N-烃基-N-杂环基-氨基、酰基-氨基、二酰基-氨基等。另外，上述「取代基」上的「取代」可以重复数次。

[0184] 「酰基-氧基」指「羟基」的氢原子为「酰基」取代的基，例如甲酰氧基、乙醛酰氧基、硫代甲酰氧基、氨甲酰氧基、硫代氨甲酰氧基、胺磺酰氧基、胺亚磺酰氧基、羧氧基、磺基氧基、膦酰基氧基、以及下式所表示基：

[0185]



[0186] (式中, R^{a2} 和 R^{b2} 可为相同或不同构造, 表示烃基或杂环基、或 R^{a2} 和 R^{b2} 一起和其所结合的氮原子形成环状胺基)。

[0187] 上述「酰基-氧基」的定义中,

[0188] 式 ($\omega-1\text{B}$) 所表示基中, R^{a2} 为烃基的基称为「烃基-羰基-氧基」(具体例如乙酰氧基, 苯甲酰氧基等), 而 R^{a2} 为杂环基的基称为「杂环基-羰基-氧基」。

[0189] 式 ($\omega-2\text{B}$) 所表示基中, R^{a2} 为烃基的基称为「烃基-氧-羰基-氧基」, 而 R^{a2} 为杂环基的基称为「杂环基-氧-羰基-氧基」。

[0190] 式 ($\omega-3\text{B}$) 所表示基中, R^{a2} 为烃基的基称为「烃基-羰基-羰基-氧基」, 而 R^{a2} 为杂环基的基称为「杂环基-羰基-羰基-氧基」。

[0191] 式 ($\omega-4\text{B}$) 所表示基中, R^{a2} 为烃基的基称为「烃基-氧-羰基-羰基-氧基」; 而

R^{a2} 为杂环基的基称为「杂环基-氧-羰基-羰基-氧基」。

[0192] 式 (ω -5B) 所表示基中, R^{a2} 为烃基的基称为「烃基-硫基-羰基-氧基」, 而 R^{a2} 为杂环基的基称为「杂环基-硫基-羰基-氧基」。

[0193] 式 (ω -6B) 所表示基中, R^{a2} 为烃基的基称为「烃基-硫代羰基-氧基」, 而 R^{a2} 为杂环基的基称为「杂环基-硫代羰基-氧基」。

[0194] 式 (ω -7B) 所表示基中, R^{a2} 为烃基的基称为「烃基-氧-硫代羰基-氧基」; R^{a2} 为杂环基的基称为「杂环基-氧-硫代羰基-氧基」。

[0195] 式 (ω -8B) 所表示基中, R^{a2} 为烃基的基称为「烃基-硫基-硫代羰基-氧基」, 而 R^{a2} 为杂环基的基称为「杂环基-硫基-硫代羰基-氧基」。

[0196] 式 (ω -9B) 所表示基中, R^{a2} 为烃基所表示的基称为「N-烃基-氨甲酰基-氧基」, 而 R^{a2} 为杂环基的基称为「N-杂环基-氨甲酰基-氧基」。

[0197] 式 (ω -10B) 所表示基中, R^{a2} 和 R^{b2} 为烃的基称为「N, N-二烃基-氨甲酰基-氧基」, 而 R^{a2} 和 R^{b2} 为杂环基的基称为「N, N-二杂环基-氨甲酰基-氧基」, R^{a2} 为烃基而 R^{b2} 为杂环基的基称为「N-烃基-N-杂环基-氨甲酰基-氧基」, R^{a2} 和 R^{b2} 一起和所结合的氮原子形成环状胺基的基称为「环状胺基-羰基-氧基」。

[0198] 式 (ω -11B) 所表示基中, R^{a2} 为烃基的基称为「N-烃基-硫代氨基甲酰基-氧基」, 而 R^{a2} 为杂环基的基称为「N-杂环基-硫代氨基甲酰基-氧基」。

[0199] 式 (ω -12B) 所表示基中, R^{a2} 和 R^{b2} 为烃基的基称为「N, N-二烃基-硫代氨基甲酰基-氧基」, 而 R^{a2} 和 R^{b2} 为杂环基的基称为「N, N-二杂环基-硫代氨基甲酰基-氧基」, R^{a2} 为烃基而 R^{b2} 为杂环基的基称为「N-烃基-N-杂环基-硫代氨基甲酰基-氧基」, R^{a2} 和 R^{b2} 一起和其结合的氮原子形成环状胺基的基称为「环状胺基-硫代羰基-氧基」。

[0200] 式 (ω -13B) 所表示基中, R^{a2} 为烃基的基称为「N-烃基-氨磺酰基-氧基」, 而 R^{a2} 为杂环基的基称为「N-杂环基-氨磺酰基-氧基」。

[0201] 式 (ω -14B) 所表示基中, R^{a2} 和 R^{b2} 为烃基的基称为「N, N-二烃基-氨磺酰基-氧基」, R^{a2} 和 R^{b2} 为杂环基的基称为「N, N-二杂环基-氨磺酰基-氧基」; R^{a2} 为烃基 R^{b2} 为杂环基的基称为「N-烃基-N-杂环基-氨磺酰基-氧基」, R^{a2} 和 R^{b2} 一起而和其结合的氮原子形成环状胺基的基称为「环状胺基-磺酰基」。

[0202] 式 (ω -15B) 所表示基中, R^{a2} 为烃基的基称为「N-烃基-氨亚磺酰基-氧基」, 而 R^{a2} 为杂环基的基称为「N-杂环基-氨亚磺酰基-氧基」。

[0203] 式 (ω -16B) 所表示基中, R^{a2} 和 R^{b2} 为烃基的基称为「N, N-二烃基-氨亚磺酰基-氧基」, 而 R^{a2} 和 R^{b2} 为杂环基的基称为「N, N-二杂环基-氨亚磺酰基-氧基」; R^{a2} 为烃基而 R^{b2} 为杂环基的基称为「N-烃基-N-杂环基-氨亚磺酰基-氧基」, R^{a2} 和 R^{b2} 一起和其结合的氮原子形成环状胺基的基称为「环状胺基-亚磺酰基-氧基」。

[0204] 式 (ω -17B) 所表示基中, R^{a2} 为烃基的基称为「烃基-氧-磺酰基-氧基」, R^{a2} 为杂环基的基称为「杂环基-氧-磺酰基-氧基」。

[0205] 式 (ω -18B) 所表示基中, R^{a2} 为烃基的基称为「烃基-氧-亚磺酰基-氧基」, 而 R^{a2} 为杂环基的基称为「杂环基-氧-亚磺酰基-氧基」。

[0206] 式 (ω -19B) 所表示基中, R^{a2} 和 R^{b2} 为烃基的基称为「O, O'-二烃基-膦酰基-氧基」, R^{a2} 和 R^{b2} 为杂环基的基称为「O, O'-二杂环基-膦酰基-氧基」, R^{a2} 为烃基 R^{b2} 为杂

环基的基称为「O- 烃基取代 -O' - 杂环基取代磷酰基 - 氧基」。

[0207] 式 (ω -20B) 所表示基中, R^{a2} 为烃基的基称为「烃基 - 磺酰基 - 氧基」, 而 R^{a2} 为杂环基的基称为「杂环基 - 磺酰基 - 氧基」。

[0208] 式 (ω -21B) 所表示基中, R^{a2} 为烃基的基称为「烃基 - 亚磺酰基 - 氧基」, 而 R^{a2} 为杂环基的基称为「杂环基 - 亚磺酰基 - 氧基」。

[0209] 上式 (ω -1B) 至 (ω -21B) 所表示基中, 所指「烃基」和上述「烃基」所表示相同。例如式 (ω -1B) 所表示「烃基 - 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、环烷基 - 羰基 - 氧基、环烯基 - 羰基 - 氧基、环烷二烯基 - 羰基 - 氧基、环烷基 - 烷基 - 羰基 - 氧基等的脂肪族烃基 - 羰基 - 氧基; 芳基 - 羰基 - 氧基; 芳烷基 - 羰基 - 氧基; 交联环状烃基 - 羰基 - 氧基; 螺环状烃基 - 羰基 - 氧基; 萜类烃基 - 羰基 - 氧基等。以下, 式 (ω -2B) 至 (ω -21B) 所表示基的情形也相同。

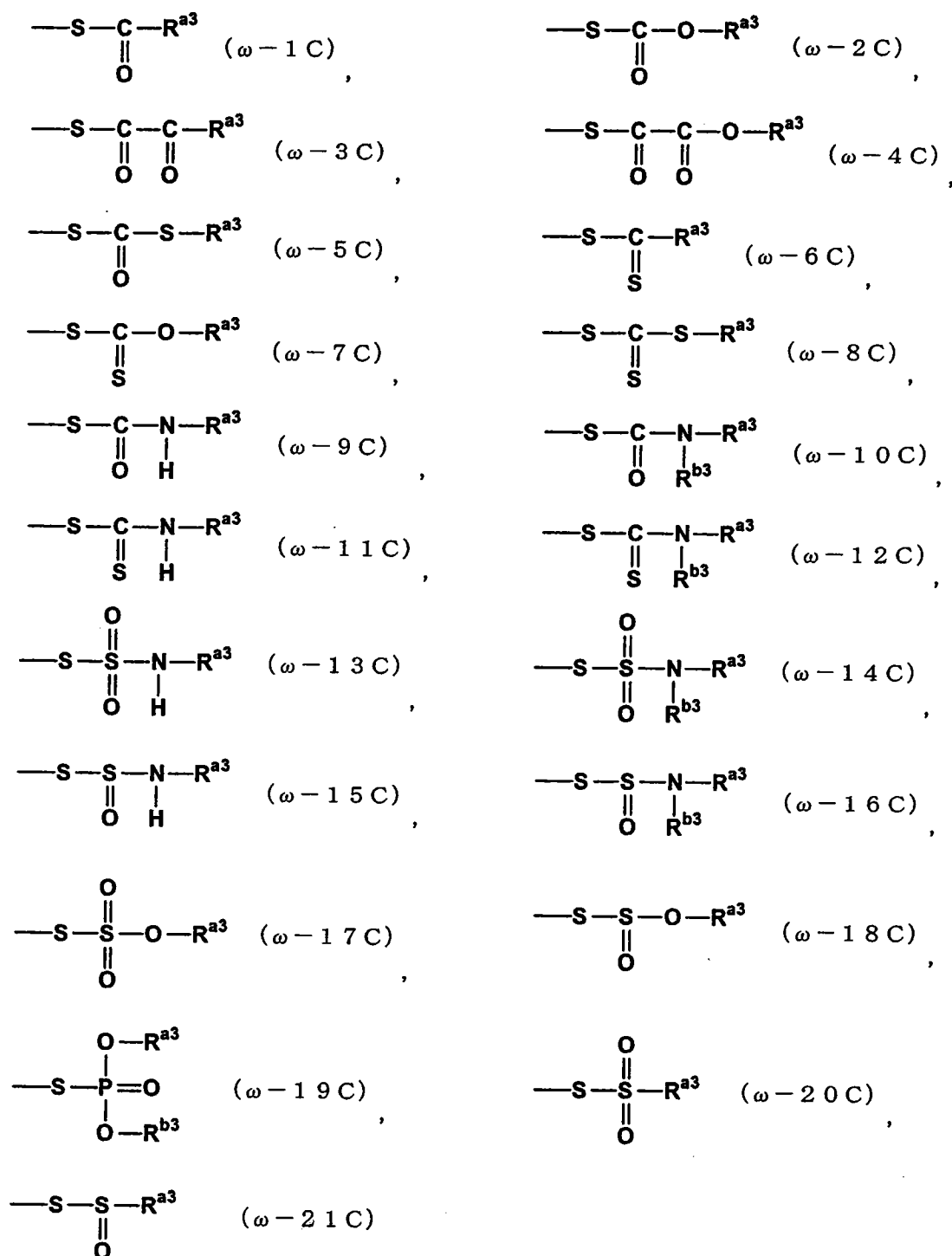
[0210] 上述式 (ω -1B) 至 (ω -21B) 所表示基中, 「杂环基」和上述「杂环基」所表示相同。例如式 (ω -1B) 所表示「杂环基 - 羰基」指例如单环状杂芳基 - 羰基、稠合多环状杂芳基 - 羰基、单环状非芳香族杂环基 - 羰基、稠合多环状非芳香族杂环基 - 羰基。以下, 式 (ω -2B) 至 (ω -21B) 所表示基的情形也相同。

[0211] 上述式 (ω -10B) 至 (ω -16B) 所表示基中的「环状胺基」和上述「环状胺基」所表示基相同。

[0212] 上述「酰基 - 氧基」, 「烃基 - 氧基」和「杂环基 - 氧基」总称为「取代氧基」。另外, 该「取代氧基」和「羟基」总称为「可具有取代基的羟基」。

[0213] 「酰基 - 硫基」指「硫基」的氢原子为「酰基」所取代的基, 例如甲酰基硫基、乙醛酰硫基、硫甲酰基硫基、氨甲酰基硫基、硫代氨基甲酰基硫基、氨磺酰基硫基、氨亚磺酰基硫基、羧基硫基、磺基硫基、膦酰基硫基、以及下式所表示基:

[0214]



[0215] (式中, R^{a3} 和 R^{b3} 可为相同或不同构造, 表示也可以具有取代基的烃基、或可具有取代基的杂环基、或 R^{a3} 和 R^{b3} 一起和其所结合的氮原子形成可具有取代基的环状胺基)。

[0216] 上述「酰基-硫基」的定义中,

[0217] 式 ($\omega-1\text{C}$) 所表示基中, R^{a3} 为烃基的基称为「烃基-羰基-硫基」, 而 R^{a3} 为杂环基的基称为「杂环基-羰基-硫基」。

[0218] 式 ($\omega-2\text{C}$) 所表示基中, R^{a3} 为烃基的基称为「烃基-氧-羰基-硫基」, 而 R^{a3} 为杂环基的基称为「杂环基-氧-羰基-硫基」。

[0219] 式 ($\omega-3\text{C}$) 所表示基中, R^{a3} 为烃基的基称为「烃基-羰基-羰基-硫基」, 而 R^{a3} 为杂环基的基称为「杂环基-羰基-羰基-硫基」。

[0220] 式(ω -4C)所表示基中, R^{a3} 为烃基的基称为「烃基-氧-羰基-羰基-硫基」;而 R^{a3} 为杂环基的基称为「杂环基-氧-羰基-羰基-硫基」。

[0221] 式(ω -5C)所表示基中, R^{a3} 为烃基的基称为「烃基-硫基-羰基-硫基」,而 R^{a3} 为杂环基的基称为「杂环基-硫基-羰基-硫基」。

[0222] 式(ω -6C)所表示基中, R^{a3} 为烃基的基称为「烃基-硫代羰基-硫基」,而 R^{a3} 为杂环基的基称为「杂环基-硫代羰基-硫基」。

[0223] 式(ω -7C)所表示基中, R^{a3} 为烃基的基称为「烃基-氧-硫代羰基-硫基」; R^{a3} 为杂环基的基称为「杂环基-氧-硫代羰基-硫基」。

[0224] 式(ω -8C)所表示基中, R^{a3} 为烃基的基称为「烃基-硫基-硫代羰基-硫基」,而 R^{a3} 为杂环基的基称为「杂环基-硫基-硫代羰基-硫基」。

[0225] 式(ω -9C)所表示基中, R^{a3} 为烃基所表示的基称为「N-烃基-氨甲酰基-硫基」,而 R^{a3} 为杂环基的基称为「N-杂环基-氨甲酰基-硫基」。

[0226] 式(ω -10C)所表示基中, R^{a3} 和 R^{b3} 为烃基的基称为「N,N-二烃基-氨甲酰基-硫基」,而 R^{a3} 和 R^{b3} 为杂环基的基称为「N,N-二杂环基-氨甲酰基-硫基」, R^{a3} 为烃基而 R^{b3} 为杂环基的基称为「N-烃基-N-杂环基-氨甲酰基-硫基」, R^{a3} 和 R^{b3} 一起和其所结合的氮原子形成环状胺基的基称为「环状胺基-羰基-氨磺酰基」。

[0227] 式(ω -11C)所表示基中, R^{a3} 为烃基的基称为「N-烃基-硫代氨甲酰基-硫基」,而 R^{a3} 为杂环基的基称为「N-杂环基-硫代氨甲酰基-硫基」。

[0228] 式(ω -12C)所表示基中, R^{a3} 和 R^{b3} 为烃基的基称为「N,N-二烃基-硫代氨甲酰基-硫基」, R^{a3} 和 R^{b3} 为杂环基的基称为「N,N-二杂环基-硫代氨甲酰基-硫基」, R^{a3} 为烃基而 R^{b3} 为杂环基的基称为「N-烃基-N-杂环基-硫代氨基甲酰基-硫基」, R^{a3} 和 R^{b3} 一起跟其所结合的氮原子形成

[0229] 式(ω -13C)所表示基中, R^{a3} 为烃基的基称为「N-烃基-氨磺酰基-硫基」,而 R^{a3} 为杂环基的基称为「N-杂环基-氨磺酰基-硫基」。

[0230] 式(ω -14C)所表示基中, R^{a3} 和 R^{b3} 为烃基的基称为「N,N-二烃基-氨磺酰基-硫基」, R^{a3} 和 R^{b3} 为杂环基的基称为「N,N-二杂环基-氨磺酰基-硫基」; R^{a3} 为烃基而 R^{b3} 为杂环基的基称为「N-烃基-N-杂环基-氨磺酰基-硫基」, R^{a3} 和 R^{b3} 一起跟其所结合的氮原子形成环状胺基的基称为「环状胺基-磺酰基-硫基」。

[0231] 式(ω -15C)所表示基中, R^{a3} 为烃基的基称为「N-烃基-氨亚磺酰基-硫基」,而 R^{a3} 为杂环基的基称为「N-杂环基-氨亚磺酰基-硫基」。

[0232] 式(ω -16C)所表示基中, R^{a3} 和 R^{b3} 为烃基的基称为「N,N-二烃基-氨亚磺酰基-硫基」,而 R^{a3} 和 R^{b3} 为杂环基的基称为「N,N-二杂环基-氨亚磺酰基-硫基」; R^{a3} 为烃基而 R^{b3} 为杂环基的基称为「N-烃基-N-杂环基-氨亚磺酰基-硫基」, R^{a3} 和 R^{b3} 一起跟其所结合的氮原子形成环状胺基的基称为「环状胺基-硫基-硫基」。

[0233] 式(ω -17C)所表示基中, R^{a3} 为烃基的基称为「烃基-氧-磺酰基-硫基」, R^{a3} 为杂环基的基称为「杂环基-氧-磺酰基-硫基」。

[0234] 式(ω -18C)所表示基中, R^{a3} 为烃基的基称为「烃基-氧-亚磺酰基-硫基」, R^{a3} 为杂环基的基称为「杂环基-氧-亚磺酰基-硫基」。

[0235] 式(ω -19C)所表示基中, R^{a3} 和 R^{b3} 为烃基的基称为「O,O'-二烃基-膦酰基-硫

基], R^{a3} 和 R^{b3} 为杂环基的基称为「0, 0' - 二杂环基 - 磷酰基 - 硫基」, R^{a3} 为烃基 R^{b3} 为杂环基的基称为「0- 烃基 - 0' - 杂环基 - 磷酰基 - 硫基」。

[0236] 式 (ω -20C) 所表示基中, R^{a3} 为烃基的基称为「烃基 - 磷酰基 - 硫基」, 而 R^{a3} 为杂环基的基称为「杂环基 - 磷酰基 - 硫基」。

[0237] 式 (ω -21C) 所表示基中, R^{a3} 为烃基的基称为「烃基 - 亚磷酰基 - 硫基」, 而 R^{a3} 为杂环基的基称为「杂环基 - 亚磷酰基 - 硫基」。

[0238] 上式 (ω -1C) 至 (ω -21C) 所表示基中, 所指「烃基」指和上述「烃基」所表示相同。例如式 (ω -1C) 所表示的「烃基 - 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、环烷基 - 羰基 - 硫基、环烯基 - 羰基 - 硫基、环烷二烯基 - 羰基 - 硫基、环烷基 - 烷基 - 羰基 - 硫基等的脂肪族烃基 - 羰基 - 硫基; 芳基 - 羰基 - 硫基; 芳烷基 - 羰基 - 硫基; 交联环状烃基 - 羰基 - 硫基; 螺环状烃基 - 羰基 - 硫基; 萘类烃基 - 羰基 - 硫基等。以下, 式 (ω -2C) 至 (ω -21C) 所表示基的情形也相同。

[0239] 上式 (ω -1C) 至 (ω -21C) 所表示基中, 「杂环基」指和上述「杂环基」所表示相同。例如式 (ω -1C) 所表示「杂环基 - 羰基 - 硫基」指例如单环状杂芳基 - 羰基 - 硫基、稠合多环状杂芳基 - 羰基 - 硫基、单环状非芳香族杂环基 - 羰基 - 硫基、稠合多环状非芳香族杂环基 - 羰基 - 硫基。以下, 式 (ω -2C) 至 (ω -21C) 所表示基中的情形也相同。

[0240] 上述式 (ω -10C) 至 (ω -16C) 所表示基中的「环状胺基」指和上述「环状胺基」所表示基相同。

[0241] 上述「酰基 - 硫基」, 「烃基 - 硫基」以及「杂环基 - 硫基」总称为「取代硫基」。另外, 该「取代硫基」和「硫基」总称为「可具有取代基的硫基」。

[0242] 「N- 烃基 - 氨基」指「胺基」的 1 个氢原子为「烃基」所取代的基, 例如 N- 烷基 - 氨基、N- 烯基 - 氨基、N- 炔基 - 氨基、N- 环烷基 - 氨基、N- 环烷基 - 烷基 - 氨基、N- 芳基 - 氨基、N- 芳烷基 - 氨基等。

[0243] 「N- 烷基 - 氨基」指例如甲胺基、乙胺基、正丙胺基、异丙胺基、正丁胺基、异丁胺基、仲丁胺基、叔丁胺基、正戊胺基、异戊胺基、(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、正十五烷胺基等的 $C_1 \sim C_{15}$ 直链状或支链状的 N- 烷基 - 氨基。

[0244] 「N- 烯基 - 氨基」指例如乙烯胺基、(丙 - 1- 烯 - 1- 基) 胺基、烯丙胺基、异丙烯胺基、(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、(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)胺基等的 $C_2 \sim C_{15}$ 直链状或支链状的 N-烯基-氨基。

[0245] 「N-炔基-氨基」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-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)胺基等的 $C_2 \sim C_{15}$ 直链状或支链状的 N-炔基-氨基。

[0246] 「N-环烷基-氨基」指例如环丙胺基、环丁胺基、环戊胺基、环己胺基、环庚胺基、环辛胺基等的 $C_3 \sim C_8$ 的 N-环烷基-氨基。

[0247] 「N-环烷基-烷基-氨基」指例如(环丙基甲基)胺基、(1-环丙基乙基)胺基、(2-环丙基乙基)胺基、(3-环丙基丙基)胺基、(4-环丙基丁基)胺基、(5-环丙基戊基)胺基、(6-环丙基己基)胺基、(环丁基甲基)胺基、(环戊基甲基)胺基、(环己基甲基)胺基、(2-环己基乙基)胺基、(3-环己基丙基)胺基、(4-环己基丁基)胺基、(环庚基甲基)胺基、(环辛基甲基)胺基、(6-环辛基己基)胺基等的 $C_4 \sim C_{14}$ 的 N-环烷基-烷基-氨基。

[0248] 「N-芳基-氨基」指例如苯胺基、1-萘胺基、2-萘胺基、蒽胺基、菲胺基、茚烯基胺基等的 $C_6 \sim C_{14}$ 的 N-单一芳基胺基。

[0249] 「N-芳烷基-氨基」指例如苄胺基、(1-萘甲基)胺基、(2-萘甲基)胺基、(蒽甲基)胺基、(菲甲基)胺基、(茚烯基甲基)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)胺基等的 $C_7 \sim C_{16}$ 的 N-芳烷基-氨基。

[0250] 「N,N-二烷基-氨基」指「胺基」的 2 个氢原子为「烃基」所取代的基,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-二异丙胺基、N-烯丙基-N-甲胺基、N-(丙-2-炔-1-基)-N-甲胺基、N,N-二环己胺基、N-环己基-N-甲胺基、N-环己基甲胺基-N-甲胺基、N,N-二苯基胺基、N-甲基-N-苯基胺基、N,N-二苄胺基、

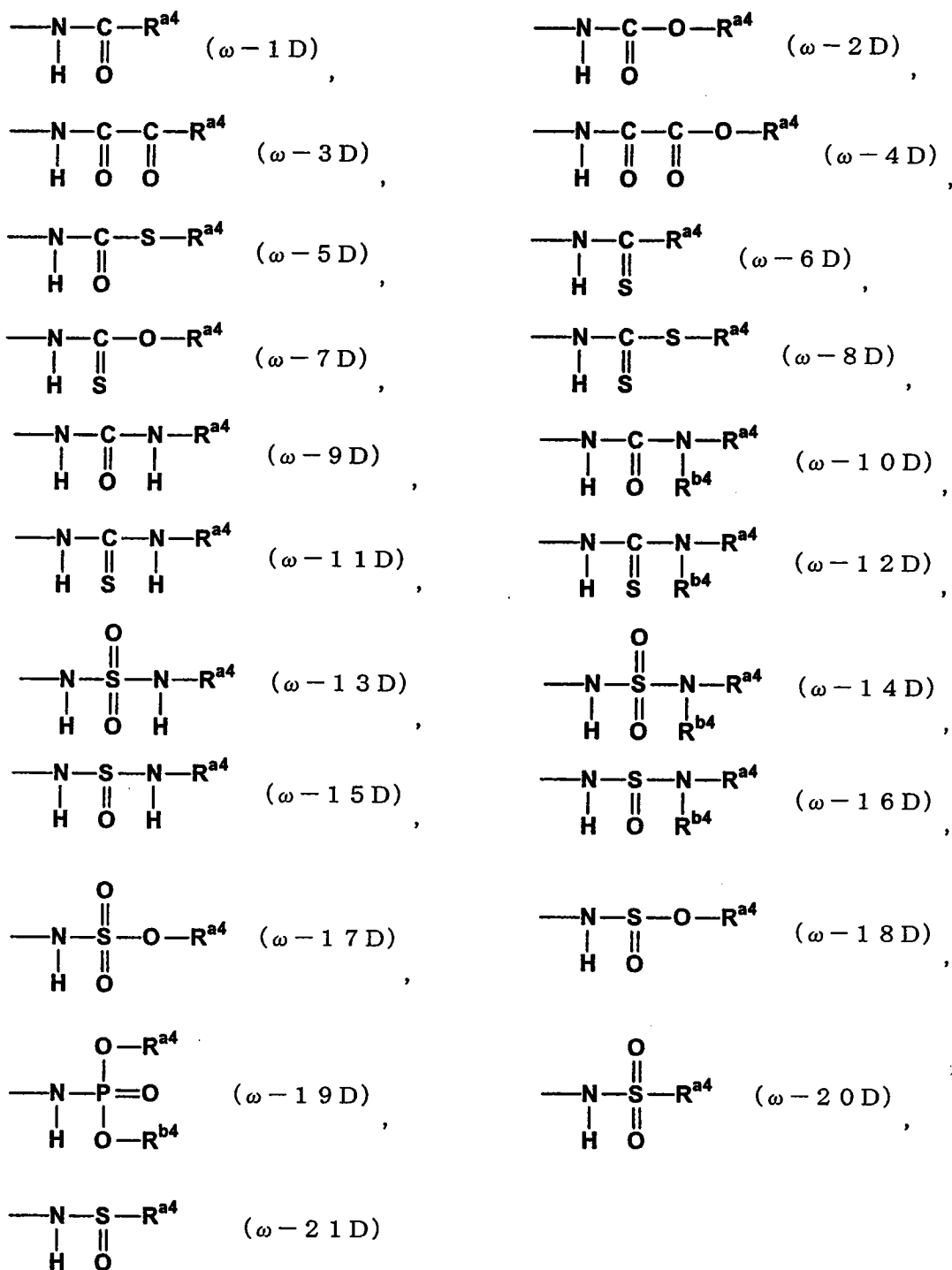
N- 苄基 -N- 甲胺基等的基。

[0251] 「N- 杂环基 - 氨基」指「胺基」的 1 个氢原子为「杂环基」所取代的基, 例如 (3- 吡咯烷基) 胺基、(4- 六氢吡啶基) 胺基、(2- 四氢吡喃基) 胺基、(3- 吡啶基) 胺基、(4- 色满基) 胺基、(3- 噻吩基) 胺基、(3- 吡啶基) 胺基、(3- 喹啉基) 胺基、(5- 吡啶基) 胺基等的基。

[0252] 「N- 烃基 -N- 杂环基 - 氨基」指「胺基」的 2 个氢原子为「烃基」和「杂环基」各单个取代的基, 例如 N- 甲基 -N-(4- 六氢吡啶基) 胺基、N-(4- 色满基) -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- 喹啉基) 胺基等的基。

[0253] 「酰基 - 氨基」指「胺基」的 1 个氢原子为「酰基」所取代的基, 例如甲酰基胺基、乙醛酰基胺基、硫甲酰基胺基、氨甲酰基胺基、硫代氨基甲酰基胺基、氨磺酰基胺基、氨亚磺酰基胺基、羧基胺基、磺基胺基、膦酰基胺基、以及下式所表示的基:

[0254]



[0255] (式中, R^{a4} 和 R^{b4} 可为相同或不同构造, 表示也可以具有取代基的烃基、或可具有取代基的杂环基、或 R^{a4} 和 R^{b4} 一起跟其所结合的氮原子形成可具有取代基的环状胺基)。

[0256] 上述「酰基-氨基」的定义中,

[0257] 式 ($\omega-1\text{D}$) 所表示基中, R^{a4} 为烃基的基称为「烃基-羰基-氨基」, 而 R^{a4} 为杂环基的基称为「杂环基-羰基-氨基」。

[0258] 式 ($\omega-2\text{D}$) 所表示基中, R^{a4} 为烃基的基称为「烃基-氧-羰基-氨基」, 而 R^{a4} 为杂环基的基称为「杂环基-氧-羰基-氨基」。

[0259] 式 ($\omega-3\text{D}$) 所表示基中, R^{a4} 为烃基的基称为「烃基-羰基-羰基-氨基」, 而 R^{a4} 为杂环基的基称为「杂环基-羰基-羰基-氨基」。

[0260] 式(ω -4D)所表示基中, R^{a4} 为烃基的基称为「烃基-氧-羰基-羰基-氨基」;而 R^{a4} 为杂环基的基称为「杂环基-氧-羰基-羰基-氨基」。

[0261] 式(ω -5D)所表示基中, R^{a4} 为烃基的基称为「烃基-硫基-羰基-氨基」,而 R^{a4} 为杂环基的基称为「杂环基-硫基-羰基-氨基」。

[0262] 式(ω -6D)所表示基中, R^{a4} 为烃基的基称为「烃基-硫代羰基-氨基」,而 R^{a4} 为杂环基的基称为「杂环基-硫代羰基-氨基」。

[0263] 式(ω -7D)所表示基中, R^{a4} 为烃基的基称为「烃基-氧-硫代羰基-氨基」;而 R^{a4} 为杂环基的基称为「杂环基-氧-硫代羰基-氨基」。

[0264] 式(ω -8D)所表示基中, R^{a4} 为烃基的基称为「烃基-硫基-硫代羰基-氨基」,而 R^{a4} 为杂环基的基称为「杂环基-硫基-硫代羰基-氨基」。

[0265] 式(ω -9D)所表示基中, R^{a4} 为烃基的基称为「N-烃基-氨甲酰基-氨基」,而 R^{a4} 为杂环基的基称为「N-杂环基-氨甲酰基-氨基」。

[0266] 式(ω -10D)所表示基中, R^{a4} 和 R^{b4} 为烃基的基称为「N,N-二烃基-氨甲酰基-氨基」, R^{a4} 和 R^{b4} 为杂环基的基称为「N,N-二杂环基-氨甲酰基-氨基」, R^{a4} 为烃基而 R^{b4} 为杂环基的基称为「N-烃基-N-杂环基-氨甲酰基-氨基」, R^{a4} 和 R^{b4} 一起跟其所结合的氮原子形成环状氨基的基称为「环状氨基-羰基-氨基」。

[0267] 式(ω -11D)所表示基中, R^{a4} 为烃基的基称为「N-烃基-硫代氨甲酰基-氨基」,而 R^{a4} 为杂环基的基称为「N-杂环基-硫代氨甲酰基-氨基」。

[0268] 式(ω -12D)所表示基中, R^{a4} 和 R^{b4} 为烃基的基称为「N,N-二烃基-硫代氨甲酰基-氨基」, R^{a4} 和 R^{b4} 为杂环基的基称为「N,N-二杂环基-硫代氨甲酰基-氨基」, R^{a4} 为烃基而 R^{b4} 为杂环基的基称为「N-烃基-N-杂环基-硫代氨甲酰基-氨基」, R^{a4} 和 R^{b4} 一起跟其所结合的氮原子形成环状氨基的基称为「环状氨基-硫代氨甲酰基-氨基」。

[0269] 式(ω -13D)所表示基中, R^{a4} 为烃基的基称为「N-烃基-氨磺酰基-氨基」,而 R^{a4} 为杂环基的基称为「N-杂环基-氨磺酰基-氨基」。

[0270] 式(ω -14D)所表示基中, R^{a4} 和 R^{b4} 为烃基的基称为「二(烃)氨磺酰基-氨基」, R^{a4} 和 R^{b4} 为杂环基的基称为「N,N-二(杂环)氨磺酰基-氨基」; R^{a4} 为烃基 R^{b4} 为杂环基的基称为「N-烃基-N-杂环基-氨磺酰基-氨基」, R^{a4} 和 R^{b4} 一起跟其所结合的氮原子形成环状氨基的基称为「环状氨基-磺酰基-氨基」。

[0271] 式(ω -15D)所表示基中, R^{a4} 为烃基的基称为「N-烃基-氨亚磺酰基-氨基」, R^{a4} 为杂环基的基称为「N-杂环基-氨亚磺酰基-氨基」。

[0272] 式(ω -16D)所表示基中, R^{a4} 和 R^{b4} 为烃基的基称为「N,N-二烃基-氨亚磺酰基-氨基」, R^{a4} 和 R^{b4} 为杂环基的基称为「N,N-二杂环基-氨亚磺酰基-氨基」; R^{a4} 为烃基 R^{b4} 为杂环基的基称为「N-烃基-N-杂环基-氨亚磺酰基-氨基」, R^{a4} 和 R^{b4} 一起跟其所结合的氮原子形成环状氨基的基称为「环状氨基-亚磺酰基-氨基」。

[0273] 式(ω -17D)所表示基中, R^{a4} 为烃基的基称为「烃基-氧-磺酰基-氨基」,而 R^{a4} 为杂环基的基称为「杂环基-氧-磺酰基-氨基」。

[0274] 式(ω -18D)所表示基中, R^{a4} 为烃基的基称为「烃基-氧-亚磺酰基-氨基」,而 R^{a4} 为杂环基的基称为「杂环基-氧-亚磺酰基-氨基」。

[0275] 式(ω -19D)所表示基中, R^{a4} 和 R^{b4} 为烃基的基称为「O,O'-二烃基-膦酰基-氨

基], R^{a4} 和 R^{b4} 为杂环基的基称为「0, 0' - 二杂环基 - 磷酰基 - 氨基», R^{a4} 为烃基 R^{b4} 为杂环基的基称为「0- 烃基 - 0' - 杂环基 - 磷酰基 - 氨基»。

[0276] 式 (ω -20D) 所表示基中, R^{a4} 为烃基的基称为「烃基 - 磷酰基 - 氨基», 而 R^{a4} 为杂环基的基称为「杂环基 - 磷酰基 - 氨基»。

[0277] 式 (ω -21D) 所表示基中, R^{a4} 为烃基的基称为「烃基 - 亚磷酰基 - 氨基», 而 R^{a4} 为杂环基的基称为「杂环基 - 亚磷酰基 - 氨基»。

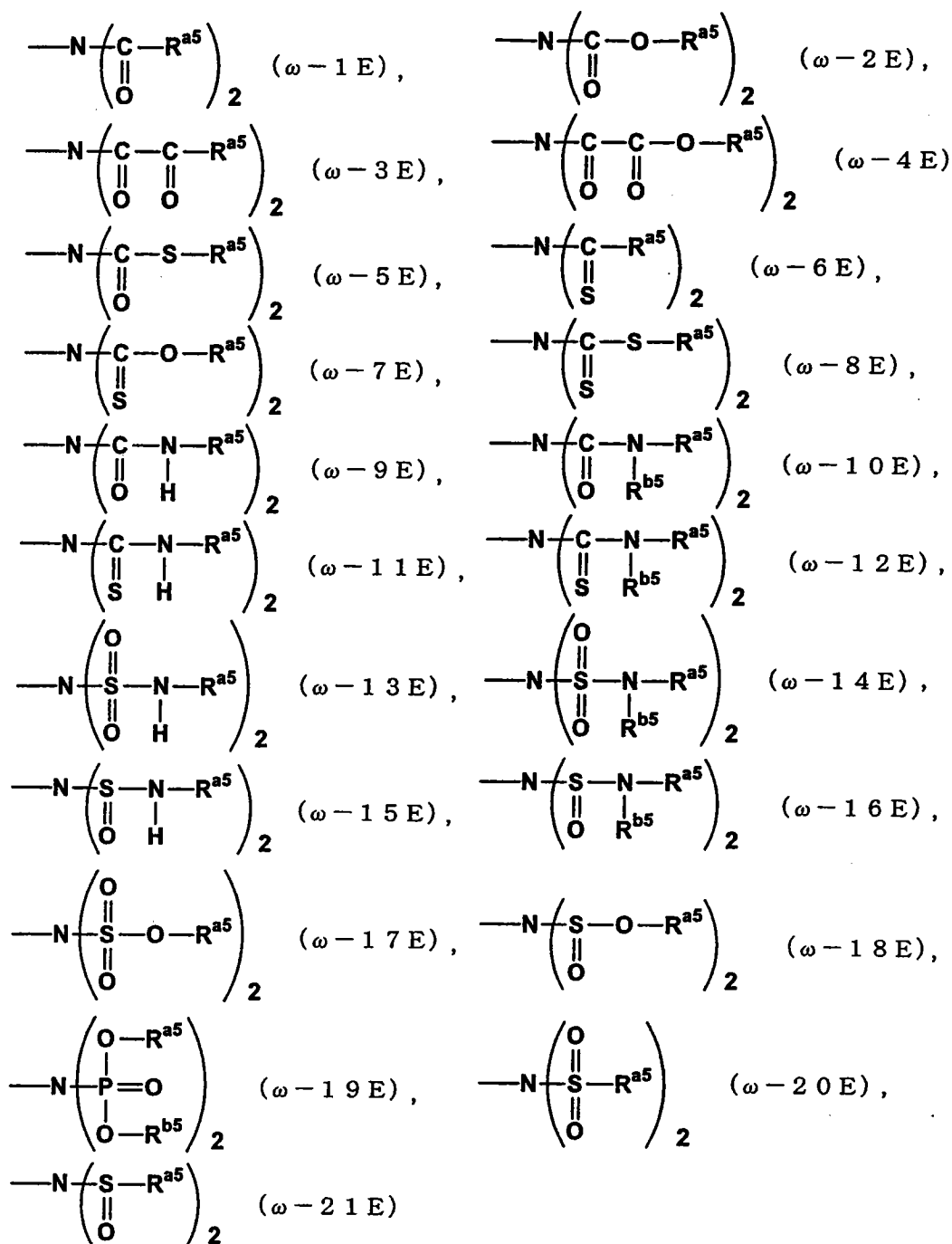
[0278] 上式 (ω -1D) 至 (ω -21D) 所表示基中,「烃基」乃和上述「烃基」所表示相同。例如式 (ω -1D) 中所表示的「烃基 - 羰基 - 氨基」指例如烷基 - 羰基 - 氨基、烯基 - 羰基 - 氨基、炔基 - 羰基 - 氨基、环烷基 - 羰基 - 氨基、环烯基 - 羰基 - 氨基、环烷二烯基 - 羰基 - 氨基、环烷基 - 烷基 - 羰基 - 氨基等的脂肪族烃基 - 羰基 - 氨基;芳基 - 羰基 - 氨基;芳烷基 - 羰基 - 氨基;交联环状烃基 - 羰基 - 氨基;螺环状烃基 - 羰基 - 氨基;萜类烃基 - 羰基 - 氨基等。以下,式 (ω -2D) 至 (ω -21D) 所表示基的情形也相同。

[0279] 上述式 (ω -1D) 至 (ω -21D) 所表示基中,「杂环基」乃和上述「杂环基」所表示相同。例如式 (ω -1D) 中所表示「杂环基 - 羰基 - 氨基」指例如单环状杂芳基 - 羰基 - 氨基、稠合多环状杂芳基 - 羰基 - 氨基、单环状非芳香族杂环基 - 羰基 - 氨基、稠合多环状非芳香族杂环基 - 羰基 - 氨基。以下,式 (ω -2D) 至 (ω -21D) 所表示基中的情形亦相同。

[0280] 上述式 (ω -10D) 至 (ω -16D) 所表示基中,「环状氨基」乃和上述「环状氨基」所表示相同。

[0281] 「二酰基 - 氨基」指「氨基」上的 2 个氢原子为上述「可具有取代基」的「取代基」的定义中的「酰基」所取代的基,例如二甲酰基 - 氨基、二乙醛酰基 - 氨基、二(硫代甲酰基) - 氨基、二氨甲酰基 - 氨基、二硫代氨基甲酰基 - 氨基、二氨磺酰基 - 氨基、二氨亚磺酰基 - 氨基、二羧基 - 氨基、二(磺基) - 氨基、二磷酰基 - 氨基、以及下式所表示基:

[0282]



[0283] (式中, R^{a5} 和 R^{b5} 可为相同或不同构造, 表示氢原子, 可具有取代基的烃基、或可具有取代基的杂环基、或 R^{a5} 和 R^{b5} 一起跟其所结合的氮原子形成可具有取代基的环状胺基)。

[0284] 上述「二酰基-硫基」的定义中,

[0285] 式 ($\omega-1\text{E}$) 所表示基中, R^{a5} 为烃基的基称为「二(烃基-羰基)-氨基」, R^{a5} 为杂环基的基称为「二(杂环基-羰基)-氨基」。

[0286] 式 ($\omega-2\text{E}$) 所表示基中, R^{a5} 为烃基的基称为「二(烃基-氧-羰基)-氨基」, R^{a5} 为杂环基的基称为「二(杂环基-氧-羰基)-氨基」。

[0287] 式 ($\omega-3\text{E}$) 所表示基中, R^{a5} 为烃基的基称为「二(烃基-羰基-羰基)-氨基」, 而 R^{a5} 为杂环基的基称为「二(杂环基-羰基-羰基)-氨基」。

[0288] 式 ($\omega-4\text{E}$) 所表示基中, R^{a5} 为烃基的基称为「二(烃基-氧-羰基-羰基)-氨基」。

基」;而 R^{a5} 为杂环基的基称为「二(杂环基-氧-羰基-羰基)-氨基」。

[0289] 式(ω -5E)所表示基中, R^{a5} 为烃基的基称为「二(烃基-硫基-羰基)-氨基」,而 R^{a5} 为杂环基的基称为「二(杂环基-硫基-羰基)-氨基」。

[0290] 式(ω -6E)所表示基中, R^{a5} 为烃基的基称为「二(烃基-硫代羰基)-氨基」,而 R^{a5} 为杂环基的基称为「二(杂环基-硫代羰基)-氨基」。

[0291] 式(ω -7E)所表示基中, R^{a5} 为烃基的基称为「二(烃基-氧-硫代羰基)-氨基」; R^{a5} 为杂环基的基称为「二(杂环基-氧-硫代羰基)-氨基」。

[0292] 式(ω -8E)所表示基中, R^{a5} 为烃基的基称为「二(烃基-硫基-硫代羰基)-氨基」,而 R^{a5} 为杂环基的基称为「二(杂环基-硫基-硫代羰基)-氨基」。

[0293] 式(ω -9E)所表示基中, R^{a5} 为烃基的基称为「二(N-烃基-氨甲酰基)-氨基」,而 R^{a5} 为杂环基的基称为「二(N-杂环基-氨甲酰基)-氨基」。

[0294] 式(ω -10E)所表示基中, R^{a5} 和 R^{b5} 为烃基的基称为「二(N,N-二烃基-氨甲酰基)-氨基」, R^{a5} 和 R^{b5} 为杂环基的基称为「二(N,N-二杂环基-氨甲酰基)-氨基」, R^{a5} 为烃基而 R^{b5} 为杂环基的基称为「二(N-烃基-N-杂环基-氨甲酰基)-氨基」, R^{a5} 和 R^{b5} 一起跟其所结合的氮原子形成环状胺基的基称为「二(环状胺基-羰基)-氨基」。

[0295] 式(ω -11E)所表示基中, R^{a5} 为烃基的基称为「二(N-烃基-硫代氨甲酰基)-氨基」,而 R^{a5} 为杂环基的基称为「二(N-杂环基-硫代氨甲酰基)-氨基」。

[0296] 式(ω -12E)所表示基中, R^{a5} 和 R^{b5} 为烃基的基称为「二(N,N-二烃基-硫代氨甲酰基)-氨基」, R^{a5} 和 R^{b5} 为杂环基的基称为「二(N,N-二杂环基-硫代氨甲酰基)-氨基」, R^{a5} 为烃基而 R^{b5} 为杂环基的基称为「二(N-烃基-N-杂环基-硫代氨甲酰基)-氨基」, R^{a5} 和 R^{b5} 一起跟其所结合的氮原子形成环状胺基的基称为「二(环状胺基-硫代羰基)-氨基」。

[0297] 式(ω -13E)所表示基中, R^{a5} 为烃基的基称为「二(N-烃基-氨磺酰基)-氨基」, R^{a5} 为杂环基的基称为「二(N-杂环基-氨磺酰基)-氨基」。

[0298] 式(ω -14E)所表示基中, R^{a5} 和 R^{b5} 为烃基的基称为「二(N,N-二烃基-氨磺酰基)-氨基」, R^{a5} 和 R^{b5} 为杂环基的基称为「二(N,N-二杂环基-氨磺酰基)-氨基」, R^{a5} 为烃基而 R^{b5} 为杂环基的基称为「二(N-烃基-N-杂环基-氨磺酰基)-氨基」, R^{a5} 和 R^{b5} 一起跟其所结合的氮原子形成环状胺基的基称为「二(环状胺基-磺酰基)-氨基」。

[0299] 式(ω -15E)所表示基中, R^{a5} 为烃基的基称为「二(N-烃基-氨亚磺酰基)-氨基」, R^{a5} 为杂环基的基称为「二(N-杂环基-氨亚磺酰基)-氨基」。

[0300] 式(ω -16E)所表示基中, R^{a5} 和 R^{b5} 为烃基的基称为「二(N,N-二烃基-氨亚磺酰基)-氨基」, R^{a5} 和 R^{b5} 为杂环基的基称为「二(N,N-二杂环基-氨亚磺酰基)-氨基」; R^{a5} 为烃基而 R^{b5} 为杂环基的基称为「二(N-烃基-N-杂环基-氨亚磺酰基)-氨基」, R^{a5} 和 R^{b5} 一起跟其所结合的氮原子形成环状胺基的基称为「二(环状胺基-亚磺酰基)-氨基」。

[0301] 式(ω -17E)所表示基中, R^{a5} 为烃基的基称为「二(烃基-氧-磺酰基)-氨基」, R^{a5} 为杂环基的基称为「二(杂环基-氧-磺酰基)-氨基」。

[0302] 式(ω -18E)所表示基中, R^{a5} 为烃基的基称为「二(烃基-氧-亚磺酰基)-氨基」,而 R^{a5} 为杂环基的基称为「二(杂环基-氧-亚磺酰基)-氨基」。

[0303] 式(ω -19E)所表示基中, R^{a5} 和 R^{b5} 为烃基的基称为「二(O, O'-二烃基-膦酰

基)-氨基], R^{a5} 和 R^{b5} 为杂环基的基称为「二(0, 0' - 二杂环基 - 磷酰基)-氨基」, R^{a5} 为烃基而 R^{b5} 为杂环基的基称为「二(0- 烃基取代 -0' - 杂环基 - 磷酰基)-氨基」。

[0304] 式(ω -20E)所表示基中, R^{a5} 为烃基的基称为「二(烃基 - 磺酰基)-氨基」, R^{a5} 为杂环基的基称为「二(杂环基 - 磺酰基)-氨基」。

[0305] 式(ω -21E)所表示基中, R^{a5} 为烃基的基称为「二(烃基 - 亚磺酰基)-氨基」, R^{a5} 为杂环基的基称为「二(杂环基 - 亚磺酰基)-氨基」。

[0306] 上式(ω -1E)至(ω -21E)所表示基中,「烃基」和上述「烃基」所表示相同。例如式(ω -1E)所表示「二(烃基 - 羰基)-氨基」指例如二(烷基 - 羰基)-氨基、二(烯基 - 羰基)-氨基、二(炔基 - 羰基)-氨基、二(环烷基 - 羰基)-氨基、二(环烯基 - 羰基)-氨基、二(环烷二烯基 - 羰基)-氨基、二(环烷基 - 烷基 - 羰基)-氨基等的二(脂肪族烃基 - 羰基)-氨基;二(芳基 - 羰基)-氨基;二(芳烷基 - 羰基)-氨基;二(交联环状烃基 - 羰基)-氨基;二(螺环状烃基 - 羰基)-氨基;二(萘类烃基 - 羰基)-氨基。以下,式(ω -2E)至(ω -21E)所表示基的情形也相同。

[0307] 上述式(ω -1E)至(ω -21E)所表示基中,「杂环基」和上述「杂环基」所表示相同。例如式(ω -1E)中所表示「二(杂环基 - 羰基)-氨基」指例如二(单环状杂芳基 - 羰基)-氨基、二(稠合多环状杂芳基 - 羰基)-氨基、二(单环状非芳香族杂环基 - 羰基)-氨基、二(稠合多环状非芳香族杂环基 - 羰基)-氨基。以下,式(ω -2E)至(ω -21E)所表示基中的情形亦相同。

[0308] 上述式(ω -10E)至(ω -16E)所表示基中的「环状胺基」也和上述「环状胺基」所表示相同。

[0309] 上述「酰基 - 氨基」和「二(酰基)-氨基」总称为「酰基取代胺基」。另外,上述「N- 烃基 - 氨基」、「N,N- 二烃基 - 氨基」、「N- 杂环基 - 氨基」、「N- 烃基 -N- 杂环基 - 氨基」、「环状胺基」、「酰基 - 氨基」和「二酰基 - 氨基」总称为「取代胺基」。

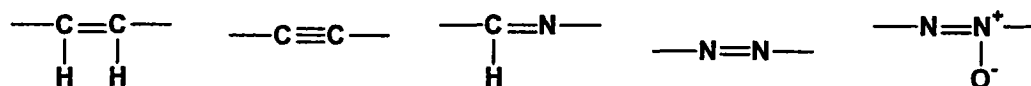
[0310] 以下具体针对上述式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)所表示化合物进行说明。

[0311] X的定义中「主链的原子数为2至5的连结基」是指环Z与E之间有2~5个主链的原子连接的连结基而言。上述「主链的原子数」是不论是否有杂原子,数出环Z与E之间存在的原子数最少的数。例如数出1,2-环亚戊基的原子数为2个、1,3-环亚戊基的原子数为3个、1,4-亚苯基的原子数为4个、2,6-吡啶二基的原子数为3个。

[0312] 上述「主链的原子数为2至5的连结基」是以一个选自以下二价基组 ζ -1所形成、或2至4个1至4种选自以下二价基组 ζ -2的基结合予以形成。

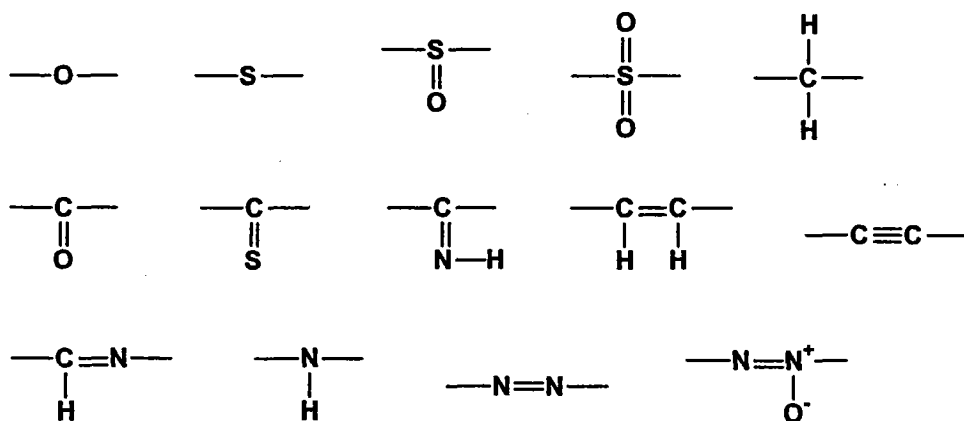
[0313] (二价基组 ζ -1)下式:

[0314]



[0315] (二价基组 ζ -2)下式:

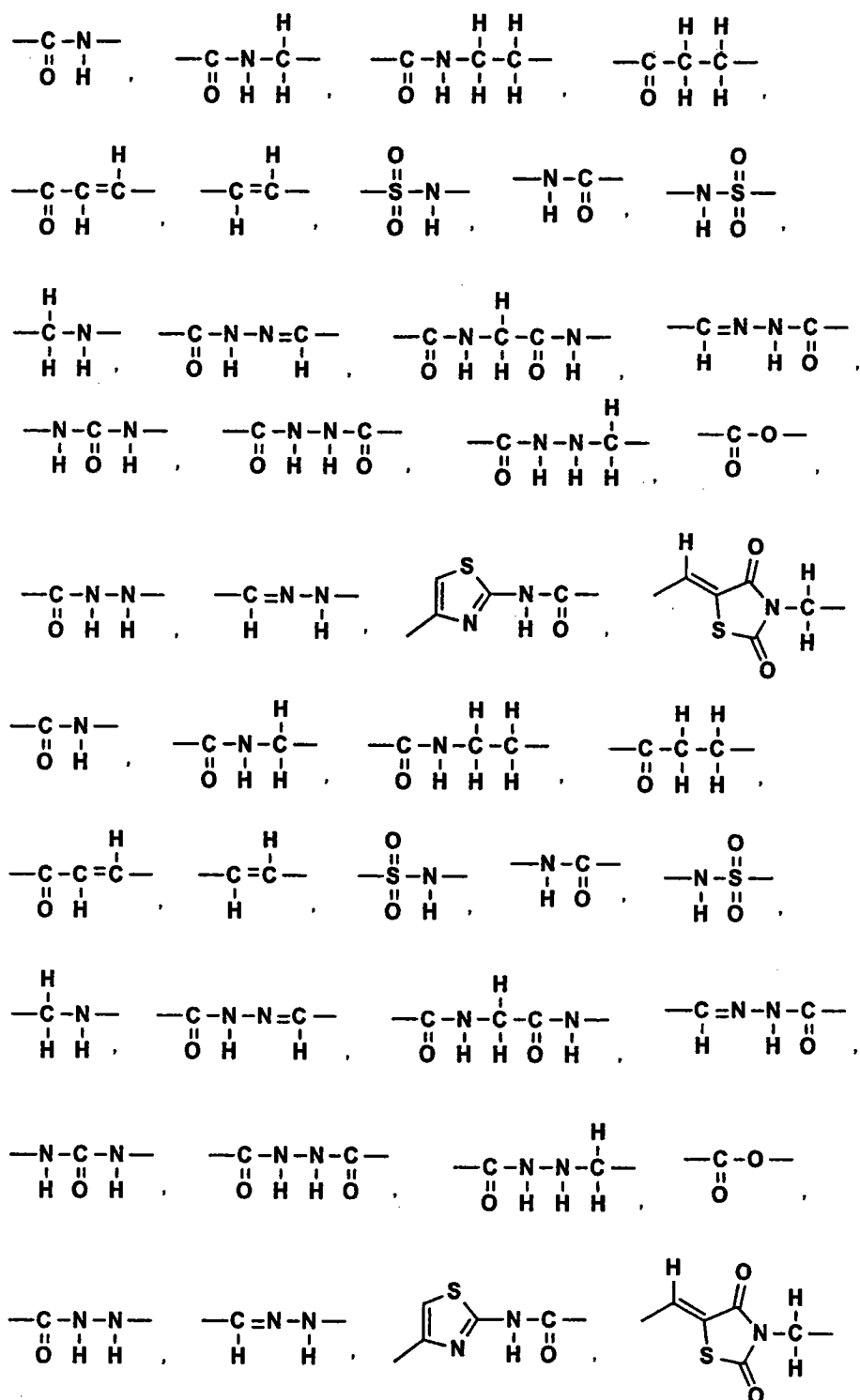
[0316]



[0317] 2个以上该二价基结合时,各基可相同或不同。上述「主链原子数为2至5的连结基」是以选自以下连结基组 α 的基为宜。

[0318] (连结基组 α)下式:

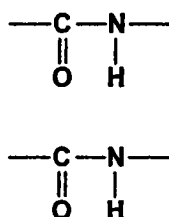
[0319]



[0320] (式中左侧的结合键为结合于环 Z、右侧的结合键为结合于 E),

[0321] 最佳为下式：

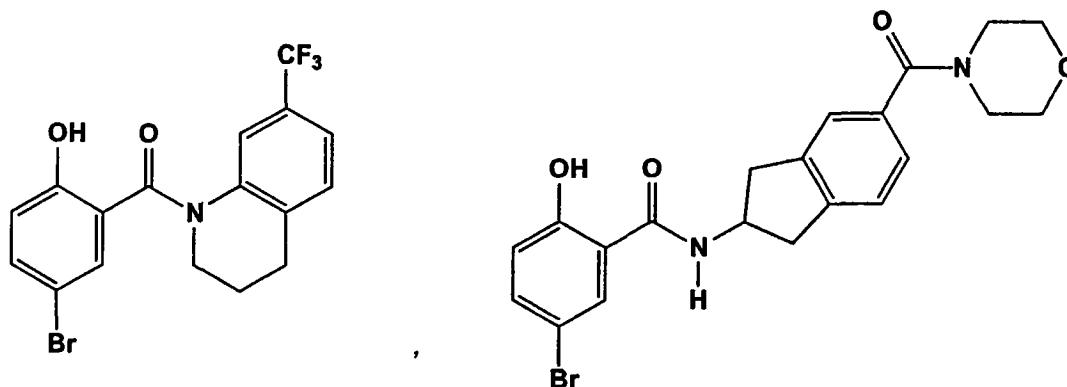
[0322]



[0323] (式中左侧的结合键为结合于环 Z、右侧的结合键为结合于 E) 所表示基。

[0324] 「主链的原子数为 2 至 5 的连结基」的定义中,「该连结基可具有取代基」的取代基可为与上述「可具有取代基」的定义中一样的「取代基」,合适的是 $C_1 \sim C_6$ 烷基,更佳是甲基。该取代基是和环 Z 或 E 具有的取代基一起,也可以与它们所结合的原子一起形成可为具有取代基的环式基。这样的例子可为式 (I) 所表示化合物,可举出下式的化合物:

[0325]



[0326] 上述式 (I) 中 A 可为氢原子或乙酰基,合适的是氢原子。

[0327] 环 Z 的定义中「式 -O-A (式中 A 为与上述的定义相同) 及式 -X-E (式中, X 及 E 如上述定义) 所表示基以外更可具有取代基的芳烃」的「芳烃」是可为单环状或稠合多环状芳香族烃,例如可为苯环、萘环、蒽环、菲环、茚烯环等,合适的是苯环、萘环等的 $C_6 \sim C_{10}$ 芳烃,更佳是苯环及萘环,最佳是苯环。

[0328] 上述环 Z 的定义中「式 -O-A (式中 A 是与上述定义相同) 及式 -X-E (式中, X 及 E 是如上述定义) 所表示基以外,而且可以具有取代基的芳烃」的「取代基」是可以与上述「可具有取代基」的定义中的「取代基」相同的基。该取代基在芳烃上的取代位置并无特别限定。另外,有 2 个以上取代基时,它们可相同也可以为不同。

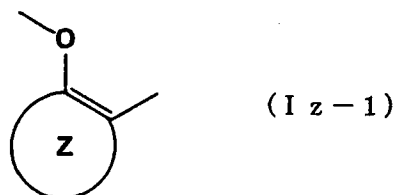
[0329] 上述环 Z 的定义中「式 -O-A (式中 A 是与上述定义相同) 及式 -X-E (式中 X 及 E 是如上述定义) 所表示基以外,而且可以具有取代基的芳烃」为「式 -O-A (式中 A 是与上述的定义相同) 及式 -X-E (式中 X 及 E 是与上述定义相同) 所表示基以外,而且可具有取代基的苯环」时,合适的是「式 -O-A (式中 A 是与上述定义相同) 及式 -X-E (式中, X 及 E 是与上述定义相同) 所表示基以外,而且具有 1 ~ 3 个取代基的苯环」,更佳是「式 -O-A (式中 A 是与上述定义相同) 及式 -X-E (式中, X 及 E 是与上述定义相同) 所表示基以外而且具有一个取代基的苯环」。这时该取代基是合适为选自以下「取代基组 $\gamma-1z$ 」的基,更佳是卤素原子及叔丁基 ((1,1-二甲基) 乙基),最佳是卤素原子。

[0330] (取代基组 $\gamma-1z$) 卤素原子、硝基、氰基、羟基、甲氧基、甲基、异丙基、叔丁基、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、(三甲基硅烷基) 乙炔基、三氟甲基、五氟乙基、苯基、4-(三氟甲基) 苯基、4-氟苯基、2,4-二氟苯基、2-苯乙基、1-羟乙基、1-(甲氧亚胺基) 乙基、1-((苄氧基) 亚胺基) 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、乙酰基、异丁酰基、六氢吡啶羰基、4-苄基六氢吡啶羰基、(吡咯-1-基) 磺酰基、羧基、甲氧羰基、N-(3,5-双(三氟甲基) 苯基) 氨甲酰基、

N, N-二甲基氨基甲酰基、氨基磺酰基、N- (3,5-双(三氟甲基)苯基)氨基磺酰基、N, N-二甲基氨基磺酰基、氨基、N, N-二甲基氨基、乙酰氨基、苯甲酰基氨基、甲磺酰基氨基、苯磺酰基氨基、3-苯脲基、(3-苯基)硫脲基、(4-硝苯基)二氮烯基、{ (4-(吡啶-2-基)氨基磺酰基)苯基}二氮烯基。

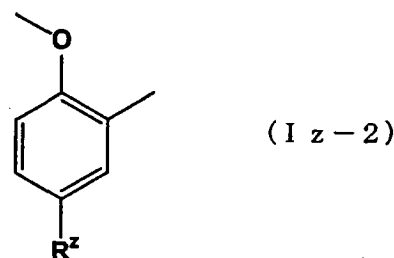
[0331] 上述环 Z 的定义中「式 -O-A (式中 A 是与上述定义相同) 及式 -X-E (式中 X 及 E 是如上述定义) 所表示基以外, 而且可以具有取代基的芳烃」为「式 -O-A (式中 A 是与上述的定义相同) 及式 -X-E (式中 X 及 E 是与上述定义相同) 所表示基以外, 更可具有取代基的苯环」时, 该取代基为一个, 最优式 (I) 中含环 Z 的以下部份结构式 (Iz-1):

[0332]



[0333] 为存在于下式 (Iz-2):

[0334]



[0335] 所表示时的 R^Z 的位置上。这时可定义该取代基为 R^Z 。 R^Z 是合适为选自以下「取代基组 $\gamma-2z$ 」的基, 更佳是卤素原子及叔丁基, 最佳是卤素原子。

[0336] (取代基组 $\gamma-2z$) 卤素原子、硝基、氰基、甲氧基、甲基、异丙基、叔丁基、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、(三甲基硅烷基)乙炔基、三氟甲基、五氟化乙基、苯基、4-(三氟甲基)苯基、4-氟苯基、2,4-二氟苯基、2-苯乙基、1-羟基乙基、1-(甲氧基亚胺基)乙基、1-[(苄氧基)亚胺基]乙基、2-噻吩基、3-噻吩基、1-吡咯基、2-甲基噻唑-4-基、咪唑并(1,2-a)吡啶-2-基、2-吡啶基、乙酰基、异丁酰基、哌啶子基羰基、4-苄基哌啶子基羰基、(吡咯-1-基)磺酰基、羧基、甲氧羰基、N-(3,5-双(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基、N, N-二甲基氨基甲酰基、氨基磺酰基、N-(3,5-双(三氟甲基)苯基)氨基磺酰基、N, N-二甲基氨基磺酰基、氨基、N, N-二甲基胺基、乙酰胺基、苯甲酰胺基、甲磺酰胺基、苯磺酰胺基、3-苯脲基、(3-苯基)硫脲基、(4-硝苯基)二氮烯基、{(4-(吡啶-2-基)氨基磺酰基)苯基}二氮烯基。

[0337] 上述环 Z 的定义中「式 -O-A (式中 A 是与上述定义相同) 及式 -X-E (式中 X 及 E 是如上述定义) 所表示基以外, 更可具有取代基的芳烃」为「式 -O-A (式中 A 是与上述的定义相同) 及式 -X-E (式中 X 及 E 是与上述定义相同) 所表示基以外, 更可具有取代基的萘环」时, 合适的是萘环。

[0338] 作为环 Z 的定义中「式 -O-A (式中, A 是如上述定义) 及式 -X-E (式中 X 及 E 是如上述定义) 所表示基以外, 更可具有取代基的杂芳烃」的「杂芳烃」, 作为构成环的原子

(环原子)可举出至少含有 1~3 种选自氧原子、硫原子及氮原子等的杂原子的单环状或稠合多环状芳香族杂环,例如可为呋喃环、噻吩环、吡咯环、噁唑环、异噁唑环、噻唑环、异噻唑环、咪唑环、吡唑环、1,2,3-噁二唑环、1,2,3-噻二唑环、1,2,3-三唑环、吡啶环、哒嗪环、嘧啶环、吡嗪环、1,2,3-三嗪环、1,2,4-三嗪环、1H-氮杂~~草~~环、1,4-噁庚因环、1,4-噻庚因环、苯并呋喃环、异苯并呋喃环、苯并(b)噻吩环、苯并(c)噻吩环、吡啶环、2H-异吡啶环、1H-吡啶环、2H-吡啶环、苯并噁唑环、1,2-苯并异噁唑环、2,1-苯并异噁唑环、苯并噻唑环、1,2-苯并异噻唑环、2,1-苯并异噻唑环、1,2,3-苯并噁二唑环、2,1,3-苯并噁二唑环、1,2,3-苯并噻二唑环、2,1,3-苯并噻二唑环、1H-苯并三唑环、2H-苯并三唑环、喹啉环、异喹啉环、噌啉环、喹唑啉环、喹喔啉环、吡嗪环、萘啶环、1H-1,5-苯并二氮杂~~草~~环、吡啶环、 α -吡啶环、 β -吡啶环、 γ -吡啶环、吡啶环、吩噻嗪环、吩噻嗪环、吩噻嗪环、菲啶环、菲绕啉环、噻吩环、吡啶环、吩噻噁环等 5 至 14 员的单环状或稠合多环状芳香族杂环。合适的是 5 至 13 员的单环状或稠合多环状芳香族杂环,更佳是噻吩环、吡啶环、吡啶环、喹喔啉环、及吡啶环。

[0339] 上述环 Z 的定义中「式 -O-A(式中 A 是与上述定义相同)及式 -X-E(式中 X 及 E 是如上述定义)所表示基以外,更可具有取代基的杂芳烃」的「取代基」是可以与上述「可具有取代基」的定义中的「取代基」相同的基。该取代基在杂芳烃上的取代位置并不特别限定。另外,有 2 个以上取代基时,它们可相同也可以为不同。

[0340] 上述环 Z 的定义中「式 -O-A(式中 A 是与上述定义相同)及式 -X-E(式中 X 及 E 是如上述定义)所表示基以外,更可具有取代基的杂芳烃」的「取代基」是合适为卤素原子。

[0341] E 的定义中「可具有取代基的芳基」的「芳基」是与上述「烃基」的定义中的「芳基」一样的基,合适的是苯基、1-萘基、2-萘基等 $C_6 \sim C_{10}$ 芳基、最佳是苯基。

[0342] 上述 E 的定义中「可具有取代基的芳基」的「取代基」可为与上述「可具有取代基」的定义中的「取代基」相同的基。该取代基在芳基上的取代位置并不特别限定,具有 2 个以上取代基时,它们可为相同也可以为不同。

[0343] 上述 E 的定义中「可具有取代基的芳基」为「可具有取代基的苯基」时,合适的是「单取代苯基」、「二取代苯基」、及具有「三个以上取代基的苯基」、更佳是「二取代苯基」。

[0344] 上述 E 的定义中「可具有取代基的芳基」为「二取代苯基」时,合适的基的具体例是以下「取代基组 $\delta-1e$ 」。

[0345] (取代基组 $\delta-1e$)3,5-双(三氟甲基)苯基、3,4-丙烯二氧苯基、3,5-二氯苯基、2,4-二羟基苯基、2,5-二甲氧苯基、2-氯-5-(三氟甲基)苯基、3,5-双((1,1-二甲基)乙基)苯基、2,5-双(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-吡咯烷基)-5-(三氟甲基)苯基、2-吗啉代基-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、3,5-二氟苯基、3,5-二硝苯基、

2,5-双((1,1-二甲基)乙基)苯基、5-((1,1-二甲基)乙基)-2-甲氧苯基、3,5-二甲苯基、4-甲氧联苯基-3-基基、3,5-二甲氧苯基、3,5-双(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-(2,4-二氯苯氧基)-5-(三氟甲基)苯基、2-(4-(三氟甲基)六氢吡啶-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-3,5-二甲苯氧基)-5-(三氟甲基)苯基、2-哌啶子基-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、3,5-二羧基苯基、5-异丙基-2-甲基苯基、2,5-二乙氧苯基、2,5-二甲苯基、5-氯-2-氰基、5-二乙氨基磺酰基-2-甲氧苯基、2-氯-5-硝苯基、2-甲氧基-5-(苯基氨基甲酰基)苯基、5-乙酰氨基-2-甲氧苯基、5-甲氧基-2-甲基苯基、2,5-二丁氧苯基、2,5-二异戊氧基、5-氨基甲酰基-2-甲氧苯基、5-((1,1-二甲基)丙基)-2-苯氧苯基、2-己氧基-5-甲磺酰基、5-(2,2-二甲基丙酰基)-2-甲基苯基、5-甲氧基-2-(1-吡咯基)苯基、5-氯-2-(对甲苯磺酰基)苯基、2-氯-5-(对甲苯磺酰基)苯基、2-氟-5-甲磺酰基、2-甲氧基-5-苯氧基、4-甲基联苯基-3-基基、2-甲氧基-5-(1-甲基-1-苯乙基)苯基、5-吗啉代基-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-羟基苯基、2-甲氧基-5-甲基苯基、2,5-二氟苯基、4-异丙基-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-氟-2-(三氟甲基)苯基、4-异丙氧基-2-(三氟甲基)苯基、4-氰基-2-(三氟甲基)苯基、2,6-二异丙苯基、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、茚满-5-基基、2,4-二甲苯基、2,6-二氯苯基、4-溴-2-(三氟甲氧基)苯基、3,4-亚乙基二氧苯基、3-氯-4-氰苯基、3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基、2-氯-4-氰苯基、2,3-二氯苯基、4-异丙基-3-甲基苯基、4-((1,1-二甲基)丙基)-2-羟基苯基、3-氯-2-氰苯基、2-氰基-4-甲基苯基、2,2-二氟-1,3-苯并二氧-4-基基、2,2,3,3-四氟-1,4-苯并二噁烯-5-基、3-氯-4-(三氟甲基磺基)苯基、2-硝基-4-(三氟化甲氧基)苯基、2,2-二氟-1,3-苯并二氧-5-基、2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基、4-溴-2-氟苯基、2,4-双(甲磺酰基)苯基、2,2,3,3-四氟-1,4-苯并二噁烯-6-基、2-苯甲酰基-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-苯甲酰基-5-甲基苯基、2-溴-4-(三氟甲氧基)苯基、3,4-二己氧苯基、2,4-双(三氟甲基)苯基、4-氰基-2-(三氟甲氧基)苯基、2-(4-氰苯氧基)-5-(三氟甲基)苯基、2-(4-甲氧苯氧基)-5-(三氟甲基)苯基。

[0346] 上述E的定义中「可具有取代基的芳基」为「二取代苯基」时,更佳是「2,5-二取代苯基」及「3,5-二取代苯基」。

[0347] 上述E的定义中「可具有取代基的芳基」为「2,5-二取代苯基」时,合适的基的取代例是以下「取代基组 δ -2e」所表示基。

[0348] (取代基组 δ -2e) 2,5-二甲氧苯基、2-氯-5-(三氟甲基)苯基、2,5-双(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-甲基磺基-5-(三氟甲基)苯基、2-(1-吡咯烷基)-5-(三氟甲基)苯基、2-吗啉代基-5-(三氟甲基)苯基、2,5-二氯苯基、2,5-双((1,1-二甲基)乙基)苯基、5-((1,1-二甲基)乙基)-2-甲氧苯基、4-甲氧联苯-3-基

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)六氢吡啶-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-3,5-二甲苯氧基)-5-(三氟甲基)苯基、2-哌啶子基-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、5-异丙基-2-甲苯基、2,5-二乙氧苯基、2,5-二甲苯基、5-氯-2-氰基、5-二乙氨基磺酰基-2-甲氧苯基、2-氯-5-硝苯基、2-甲氧基-5-(苯基氨基甲酰基)苯基、5-乙酰胺基-2-甲氧苯基、5-甲氧基-2-甲苯基、2,5-二丁氧苯基、2,5-二异戊氧基、5-氨基甲酰基-2-甲氧苯基、5-(1,1-二甲基)丙基-2-苯氧苯基、2-己氧基-5-甲磺酰基、5-(2,2-二甲基丙酰基)-2-甲苯基、5-甲氧基-2-(1-吡咯基)苯基、5-氯-2-(对甲苯磺酰基)苯基、2-氯-5-(对甲苯磺酰基)苯基、2-氟-5-甲磺酰基、2-甲氧基-5-苯氧基、2-甲氧基-5-(1-甲基-1-苯乙基)苯基、5-吗啉代基-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-羟基苯基、2-甲氧基-5-甲苯基、2,5-二氟苯基、2-苯甲酰基-5-甲苯基、2-(4-氰苯氧基)-5-(三氟甲基)苯基、2-(4-(甲氧苯氧基)-5-(三氟甲基)苯基。

[0349] 上述E的定义中「可具有取代基的芳基」为「2,5-二取代苯基」时,更佳是「2,5-二取代苯基(但该取代基的至少一个为三氟甲基)」,特别佳是自下述「取代基组 $\delta-3e$ 」所选出的基,最佳是2,5-双(三氟甲基)苯基。

[0350] (取代基组 $\delta-3e$) 2-氯-5-(三氟甲基)苯基、2,5-双(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-吡咯烷基)-5-(三氟甲基)苯基、2-吗啉代基-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)六氢吡啶-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-3,5-二甲苯氧基)-5-(三氟甲基)苯基、2-哌啶子基-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、2-(4-氰苯氧基)-5-(三氟甲基)苯基、2-(4-甲氧苯氧基)-5-(三氟甲基)苯基、

[0351] 上述E的定义中的「可具有取代基的芳基」为「3,5-二取代苯基」时,合适的基的具体例可为以下「取代基组 $\delta-4e$ 」。

[0352] (取代基组 $\delta-4e$) 3,5-双(三氟甲基)苯基、3,5-二氯苯基、3,5-双(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-双(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、

[0353] 上述「可具有取代基的芳基」为「3,5-二取代苯基」时,更佳是「3,5-二取代苯基(该取代基的至少一个为三氟甲基)」,尤佳是以下「取代基组 $\delta-5e$ 」所选出的基,最佳是3,5-双(三氟甲基)苯基。

[0354] (取代基组 $\delta-5e$) 3,5-双(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、

[0355] 上述 E 的定义中「可具有取代基的芳基」为「单取代苯基」时,合适的基的具体例是以下「取代基组 $\delta-6e$ 」所表示基。

[0356] (取代基组 $\delta-6e$) 4-甲氧苯基、4-氯苯基、2-甲氧苯基、2-(三氟甲基)苯基、3-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲基)苯基、3-氯苯基、联苯-3-基、3-乙酰苯基、3-(乙酰胺基)苯基、3-氨基甲酰苯基、3-甲基氨基甲酰苯基、4-甲苯基、3-(三氟甲氧基)苯基、2-苄基苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、4-((1,1-二甲基)乙基)苯基、3-异丙氧基苯基、4-异丙氧基苯基、4-己基苯基、3-甲基苯基、4-环己基苯基、4-苄基苯基、2-氯苯基、2-甲基苯基、4-丁基苯基、4-苄氧基苯基、3-苄基苯基、4-己基氧基苯基、3-异丙基苯基、4-氰基苯基、3-氰基苯基、4-(乙氧羰基甲基)苯基、3-(三氟甲基硫基)苯基、4-(三氟甲基硫基)苯基、4-(三氟甲烷磺酰基)苯基、3-乙炔基苯基、4-(1-甲基丙基)苯基、3-苯甲酰基苯基、3-甲氧基苯基、4-(乙酰胺基)苯基、4-氨基磺酰基苯基、4-(二氟化甲氧基)苯基、3-甲基硫基苯基、4-甲磺酰基苯基、3-(丁基氨基磺酰基)苯基、3-苄氧基苯基、4-(对甲苯磺酰胺基)苯基、4-吗啉代基苯基、3-((1,1-二甲基)乙基)苯基、3-(5-甲基呋喃-2-基)苯基、3-氨基磺酰基苯基、3-(三氟化甲磺酰基)苯基、3-己氧基苯基、4-乙酰基苯基、联苯-2-基基、联苯-4-基基、3-(5-苯基-3-(三氟甲基)吡唑-1-基)苯基、3-{5-((1,1-二甲基)乙基)-3-(三氟甲基)吡唑-1-基}苯基、4-(3,5-双(三氟甲基)吡唑-1-基)苯基、3-(3,5-双(三氟甲基)吡唑-1-基)苯基、4-(5-苯基-3-(三氟甲基)吡唑-1-基)苯基,

[0357] 上述 E 的定义中,「可具有取代基的芳基」为「具三个以上取代基的苯基」时,合适的基的具体例是以下「取代基组 $\delta-7e$ 」所表示基。

[0358] (取代基组 $\delta-7e$) 3,5-双(三氟甲基)-2-溴苯基、3,4,5-三氯苯基、3,5-二氯-4-羟基苯基、五氟化苯基、3,5,5,8,8-五甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-基基、3,5-双(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-氯化苯磺酰基)-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-异丙氧基苯基、2,3,5-三氟化苯基、2,4,5-三氯化苯基、5-乙氧基-4-氟-2-硝苯基,

[0359] 上述 E 的定义中「可具有取代基的芳基」为「可具有取代基的萘基」时,合适的基的具体例可举出 1-萘基、4-甲氧萘-2-基基、及 4-羟基-3-甲基萘-1-基基。

[0360] E 的定义中,「可具有取代基的杂芳基」的「杂芳基」是可为与上述「杂环基」的定义中的「单环状杂芳基」及「稠合多环状杂芳基」一样的基。合适的是 5 ~ 13 员的杂芳基,这时合适的基的具体例是噻吩基、吡唑基、噁唑基、1,3,4-噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、喹啉基、呋唑基、噻唑基及吡嗪基。

[0361] E 的定义中「可具有取代基的杂芳基」的「杂芳基」是更佳为 5 员环的杂芳基,尤其以噻吩基、吡唑基、噁唑基、1,3,4-噻二唑基、及噻唑基为宜,最佳是噻唑基。

[0362] 上述 E 的定义中「可具有取代基的杂芳基」的「取代基」可为与上述「可具有取代基」的定义中的「取代基」一样的基。该取代基在杂芳基上的取代位置并不限定,具有 2 个以上该取代基时,它们可相同也可以为不同。

[0363] 上述 E 的定义中「可具有取代基的杂芳基」为「可具有取代基的噻唑基」时,合适

的是「可具有取代基的噻唑-2-基」,更佳为「单取代噻唑-2-基」及「二取代噻唑-2-基」,更佳是「二取代噻唑-2-基」。

[0364] 上述 E 的定义中「可具有取代基的杂芳基」为「二取代噻唑-2-基」时,合适的是自以下「取代基组 δ -8e」所选出的基、最佳是 4-((1,1-二甲基)乙基)-5-((2,2-二甲基)丙酰基)噻唑-2-基基。

[0365] (取代基组 δ -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-(4-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-乙基-5-苯基噻唑-2-基、4-异丙基-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)丙酰基)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-哌啶子基噻唑-2-基、4-((1,1-二甲基)乙基)-5-吗啉代基噻唑-2-基、4-((1,1-二甲基)乙基)-5-(4-甲基六氢吡嗪-1-基)噻唑-2-基基、4-((1,1-二甲基)乙基)-5-(4-苯基六氢吡嗪-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-苯基噻唑-2-基、5-苯基-4-(三氟甲基)噻唑-2-基基、5-乙酰基-4-苯基噻唑-2-基基、5-苯甲酰基-4-苯基噻唑-2-基基、5-乙氧羰基-4-苯基噻唑-2-基基、5-乙氧羰基-4-(五氟化苯基)噻唑-2-基基、5-甲基氨甲酰基-4-苯基噻唑-2-基基、5-乙基氨甲酰基-4-苯基噻唑-2-基基、5-异丙基氨甲酰基-4-苯基噻唑-2-基基、5-(2-苯乙基)氨甲酰基-4-苯基噻唑-2-基基、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-丙基氨甲酰基-4-苯基噻唑-2-基。

[0366] 上述 E 的定义中「可具有取代基的杂芳基」为「单取代噻唑-2-基」时,合适的具体例可为以下「取代基组 δ -9e」所表示基。

[0367] (取代基组 δ -9e)4-((1,1-二甲基)乙基)噻唑-2-基、4-苯基噻唑-2-基、4-(3,5-双(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-基基、4-(五氟化苯基)噻唑-2-基、

[0368] 以下,具体说明上述式 (I-1) 所表示化合物。

[0369] Z^1 的定义中「5 位上可具有取代基的 2-羟基苯基」及「5 位上可具有取代基的 2-乙酰氧基苯基」的取代基,是与上述「可具有取代基」的定义的「取代基」一样的基。

[0370] 上述 Z^1 的定义中「5 位可具有取代基的 2-羟基苯基」是合适为「5 位上具有取代基的 2-羟基苯基」。

[0371] 上述 Z^1 的定义中「5 位上可具有取代基的 2-羟基苯基」及「5 位上具有取代基的 2-羟基苯基」的「取代基」是合适为选自以下「取代基组 γ^1 -1z」的基,更佳是卤素原子及叔丁基,最佳是卤素原子。

[0372] (取代基组 γ^1 -1z) 卤素原子、硝基、氰基、甲氧基、甲基、异丙基、叔丁基、1,1,3,3-四甲基丁基、2-苯基乙烯-1-基基、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、(三甲基硅烷基)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-羟乙基、1-(甲氧亚胺基)乙基、1-((苄氧基)亚胺基)乙基、2-噻吩基、3-噻吩基、1-吡咯基、2-甲基噻唑-4-基基、咪唑并(1,2-a)吡啶-2-基、2-吡啶基、乙酰基、异丁酰基、哌啶子基羰基、4-苄基哌啶子基羰基、(吡咯-1-基)磺酰基、羧基、甲氧羰基、N-(3,5-双(三氟甲基)苯基)氨甲酰基、N,N-二甲基氨甲酰基、氨磺酰基、N-(3,5-双(三氟甲基)苯基)氨磺酰基、N,N-二甲基氨磺酰基、氨基、N,N-二甲胺基、乙酰胺基、苯甲酰基胺基、甲磺酰胺基、苯磺酰胺基、3-苯基脲基、(3-苯基)硫脲基、(4-硝苯基)二氮烯基、{(4-(吡啶-2-基)氨磺酰基)苯基}二氮烯基,

[0373] 上述 Z^1 的定义中「5 位上可具有取代基的 2-乙酰氧基苯基」是以「5 位上具有取代基的 2-乙酰氧基苯基」为宜。

[0374] 上述 Z^1 的定义中「5 位上可具有取代基的 2-乙酰氧基苯基」及「5 位上具有取代基的 2-乙酰氧基苯基」的「取代基」是合适为卤素原子。

[0375] E^1 的定义中「可被取代的苯基」的「可被取代」是与「可具有取代基」的意义相同。

[0376] 上述 E^1 的定义中「可被取代的苯基」的「取代基」是可为与上述「可具有取代基」的定义中的「取代基」一样的基。该取代基在苯基上的取代位置并不特别限定,另外,有二个以取代基时,它们可为相同或不同。

[0377] 上述 E^1 的定义中「可被取代的苯基」是合适为 3,5-双(三氟甲基)苯基、2,5-双(三氟甲基)苯基,具有三个以上取代基的苯基(该取代基中至少一个为三氟甲基)、二取代苯基(该取代基中至少一个为三氟甲基。但该二取代苯基是除去 2,5-二取代苯基及 3,5-二取代苯基),更佳是 3,5-双(三氟甲基)苯基及 2,5-双(三氟甲基)苯基。

[0378] 上述 E^1 的定义中「可被取代的苯基」为「具有三个以上取代基的苯基(该取代基中至少一个为三氟甲基)」时,合适的具体例是以下「取代基组 δ^1-1e 」所表示基。

[0379] (取代基组 δ^1-1e) 3,5-双(三氟甲基)-2-溴苯基、3,5-双(三氟甲基)-2-甲基苯基、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-氯化苯磺酰基)-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、

[0380] 上述 E^1 的定义中「可被取代的苯基」为「二取代苯基(该取代基中至少一个为三氟甲基基。但该二取代苯基是除去 2,5-二取代苯基及 3,5-二取代苯基)」时,合适的基的具体例可为以下「取代基组 δ^1-2e 」所表示基。

[0381] (取代基组 δ^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-异丙基-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-氟-2-(三氟甲基)苯基、4-异丙氧基-2-(三氟甲基)苯基、4-氰基-2-(三氟甲基)苯基、2,4-双(三氟甲基)苯基、

[0382] 以下具体说明上述式 (I-2) 所表示化合物。

[0383] Z^2 的定义中「5 位上可具有取代基的 2-羟基苯基」及「5 位上可具有取代基的 2-乙

酰氧基苯基」的「取代基」,是与上述「可具有取代基」的定义的「取代基」一样的基。

[0384] 上述 Z^2 的定义中「5 位上可具有取代基的 2- 羟基苯基」是合适为「5 位上具有取代基的 2- 羟基苯基」。

[0385] 上述 Z^2 的定义中「5 位上可具有取代基的 2- 羟基苯基」及「5 位上具有取代基的 2- 羟基苯基」的「取代基」是合适为卤素原子、硝基、甲基、及甲氧基、最佳是卤素原子。

[0386] 上述 Z^2 的定义中「5 位上可具有取代基的 2- 乙酰氧基苯基」是以「5 位上具有取代基的 2- 乙酰氧基苯基」为宜。

[0387] 上述 Z^2 的定义中「5 位上可具有取代基的 2- 乙酰氧基苯基」及「5 位上具有取代基的 2- 乙酰氧基苯基」的「取代基」是合适为卤素原子。

[0388] E^2 的定义中「2,5- 取代苯基 (该取代基中一个为三氟甲基)」及「3,5- 二取代苯基 (该取代基中一个为三氟甲基)」的「取代基」是与上述「可具有取代基」的定义中的「取代基」一样的基。

[0389] E^2 的定义中「2,5- 二取代苯基 (该取代基中一个为三氟甲基)」是合适为自以下「取代基组 δ^2-1e 」所选出的基。

[0390] (取代基组 δ^2-1e) 2- 氯 -5-(三氟甲基) 苯基、2,5- 双 (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-吡咯烷基) -5-(三氟甲基) 苯基、2- 吗啉代基 -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) 六氢吡啶 -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- 哌啶子基 -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、

[0391] E^2 的定义中「3,5- 二取代苯基 (该取代基中一个是三氟甲基)」是合适为自以下「取代基组 δ^2-2e 」所选出的基。

[0392] (取代基组 δ^2-2e) 3,5- 双 (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。

[0393] 以下,具体说明上述式 (I-3) 所表示化合物。

[0394] Z^3 的定义中「5 位上可具有取代基的 2- 羟基苯基」及「5 位上可具有取代基的 2- 乙酰氧基苯基」的取代基,是与上述「可具有取代基」的定义的「取代基」一样的基。

[0395] 上述 Z^3 的定义中「5 位上可具有取代基的 2- 羟基苯基」是合适为「5 位上具有取代基的 2- 羟基苯基」。

[0396] 上述 Z^3 的定义中「5 位上可具有取代基的 2- 羟基苯基」及「5 位上具有取代基的 2- 羟基苯基」的「取代基」是合适为卤素原子、硝基、甲基、及甲氧基、最佳是卤素原子。

[0397] 上述 Z^3 的定义中「5 位上可具有取代基的 2- 乙酰氧基苯基」是以「5 位上具有取代基的 2- 乙酰氧基苯基」为宜。

[0398] 上述 Z^3 的定义中「5 位上可具有取代基的 2- 乙酰氧基苯基」及「5 位上具有取代

基的 2-乙酰氧基苯基」的「取代基」是合适为卤素原子。

[0399] R^{3e2} 及 R^{3e3} 的定义中「可具有取代基的取代基」、以及 R^{3e5} 的定义中「可具有取代基的 $C_2 \sim C_6$ 取代基」的「取代基」是与上述定义中的「取代基」一样的基。

[0400] R^{3e2} 及 R^{3e3} 的定义中「可具有取代基的烃基」、以及 R^{3e5} 的定义中「可具有取代基的 $C_2 \sim C_6$ 烃基」的「烃基」是与上述定义中的「烃基」一样的基。

[0401] R^{3e2} 及 R^{3e3} 的定义中「可具有取代基的羟基」是与上述「可具有取代基」的定义中的「具有取代基的羟基」一样的基。

[0402] E^3 是合适为 3,5-双((1,1-二甲基)乙基)苯基、2,5-双((1,1-二甲基)乙基)苯基、5-((1,1-二甲基)乙基)-2-甲氧基苯基、4-甲氧基联苯基-3-基基、5-((1,1-二甲基)丙基)-2-苯氧基苯基、4-甲基联苯基-3-基、及 5-((1,1-二甲基)丙基)-2-羟基苯基、更佳是 3,5-双((1,1-二甲基)乙基)苯基。

[0403] 以下,具体说明上述式(I-4)所表示化合物。

[0404] Z^4 的定义中「5位上可具有取代基的 2-羟基苯基」及「5位上可具有取代基的 2-乙酰氧基苯基」的取代基,是与上述「可具有取代基」的定义的「取代基」一样的基。

[0405] 上述 Z^4 的定义中「5位可具有取代基的 2-羟基苯基」是合适为「5位上具有取代基的 2-羟基苯基」。

[0406] 上述 Z^4 的定义中「5位上可具有取代基的 2-羟基苯基」及「5位上具有取代基的 2-羟基苯基」的「取代基」是合适为卤素原子、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,最佳是卤素原子。

[0407] 上述 Z^4 的定义中「5位上可具有取代基的 2-乙酰氧基苯基」是以「5位上具有取代基的 2-乙酰氧基苯基」为宜。

[0408] 上述 Z^4 的定义中「5位上可具有取代基的 2-乙酰氧基苯基」及「5位上具有取代基的 2-乙酰氧基苯基」的「取代基」是合适为卤素原子。

[0409] R^{4e4} 的定义中「可具有取代基的烃基」、以及 R^{4e5} 的定义中「可具有取代基的酰基」及「可具有取代基的杂环基」的「取代基」是与上述「具有取代基」的定义中的「取代基」一样的基。

[0410] R^{4e4} 的定义中「可具有取代基的烃基」的「烃基」是与上述定义中的「烃基」一样的基。

[0411] R^{4e5} 的定义中「可具有取代基的酰基」的「酰基」是与上述定义中的「酰基」一样的基。

[0412] R^{4e5} 的定义中「可具有取代基的杂环基」的「杂环基」是可为与上述定义中「杂环基」一样的基。

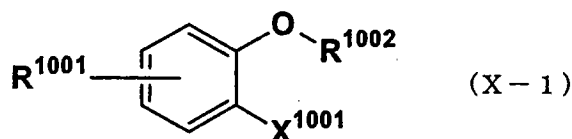
[0413] E^4 是合适为自以下「取代基组 δ^4-1e 」所选出的基。最佳是 4-((1,1-二甲基)乙基)-5-((2,2-二甲基)丙酰基)噻唑-2-基基。

[0414] (取代基 δ^4-1e) 5-溴-4-((1,1-二甲基)乙基)噻唑-2-基基、5-溴-4-(三氟甲基)噻唑-2-基基、5-氰基-4-((1,1-二甲基)乙基)噻唑-2-基、5-甲基噻唑-2-基基、4-((1,1-二甲基)乙基)-5-((2,2-二甲基)丙酰基)噻唑-2-基基、4-((1,1-二甲基)乙基)-5-(乙氧羰基)噻唑-2-基基、4-((1,1-二甲基)乙基)-5-哌啶子基噻唑-2-基基、4-((1,1-二甲基)乙基)-5-吗啉代基噻唑-2-基、4-((1,1-二甲基)乙基)-5-(4-甲基

六氢吡嗪-1-基)噻唑-2-基基、4-((1,1-二甲基)乙基)-5-(4-苯基六氢吡嗪-1-基)噻唑-2-基、5-羧甲基-4-苯基噻唑-2-基基、5-乙酰基-4-苯基噻唑-2-基基、5-苯甲酰基-4-苯基噻唑-2-基基、5-乙氧羰基-4-苯基噻唑-2-基基、5-乙氧羰基-4-(五氟苯基)噻唑-2-基基、5-甲基氨甲酰基-4-苯基噻唑-2-基基、5-乙基氨甲酰基-4-苯基噻唑-2-基基、5-异丙基氨甲酰基-4-苯基噻唑-2-基基、5-(2-苯乙基)氨甲酰基-4-苯基噻唑-2-基基、5-乙氧羰基-4-(三氟甲基)噻唑-2-基基、5-羧基-4-((1,1-二甲基)乙基)噻唑-2-基基、5-羧基-4-苯基噻唑-2-基基、5-丙基氨甲酰基-4-苯基噻唑-2-基基

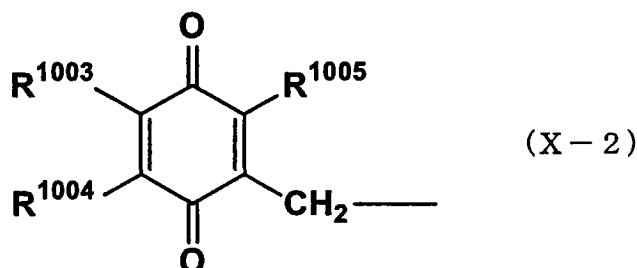
[0415] 上述式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)及(I-4)所表示化合物合适为「下式(X-1)所表示取代苯甲酸衍生物、和/或以下化合物组Φ-1所表示化合物」以外的化合物。

[0416]



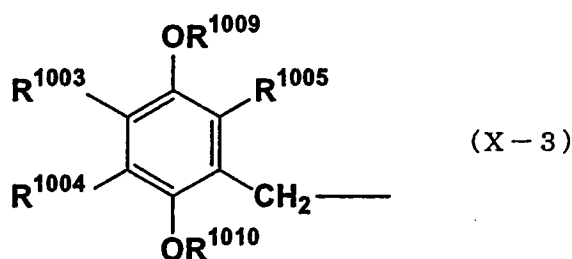
[0417] (式中 R^{1001} 是下式(X-2) :

[0418]



[0419] 或下式(X-3) :

[0420]



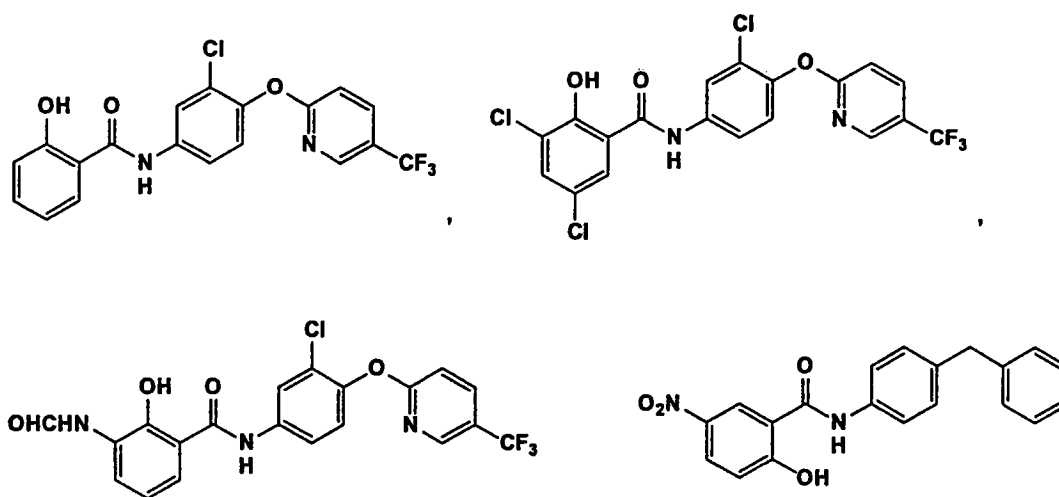
[0421] (式中 R^{1003} 、 R^{1004} 及 R^{1005} 是各自独立表示氢原子、 $C_1 \sim C_6$ 烷基或 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 R^{1009} 及 R^{1010} 是各自独立表示氢原子、 $C_1 \sim C_6$ 烷基或 $C_2 \sim C_{11}$ 酰基) ;

[0422] R^{1002} 是表示氢原子,可被取代的 $C_1 \sim C_6$ 低级烷基,可被取代的 $C_6 \sim C_{12}$ 芳基,可被取代的 $C_4 \sim C_{11}$ 杂芳基,可被取代的 $C_7 \sim C_{14}$ 芳烷基,可被取代的 $C_5 \sim C_{13}$ 杂芳烷基、或 $C_2 \sim C_{11}$ 酰基 ;

[0423] X^{1001} 是可被酯化或酰胺化的羧基)。

[0424] (化合物组 Φ-1)

[0425]



[0426] 以上述式 (I-1)、(I-2)、(I-3) 及 (I-4) 所定义的化合物及药理学上被容许的盐、或这些的水合物或这些的溶剂合物均为新化合物, 本发明的化合物的用途并不特别被限制。

[0427] 上述式 (I)、(I-1)、(I-2)、(I-3) 及 (I-4) 所表示化合物可形成为盐。药理学上被容许的盐若有酸性基时可例如锂盐、钠盐、钾盐、镁盐、钙盐等金属盐、或铵盐、甲铵盐、二甲铵盐、三甲铵盐、二环己基铵盐等铵盐, 有碱性基存在时可例如盐酸盐、溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等矿酸盐、或甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、乙酸盐、丙酸盐、酒石酸盐、及丁烯二酸盐、顺丁烯二酸盐、羟基丁酸盐、草酸盐、丁二酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、苦杏仁酸盐、桂皮酸盐、乳酸盐等有机酸盐。有时会形成为甘氨酸等氨基酸和盐。作为本发明的药物有效成份药理学上被容许的盐亦极适于使用。

[0428] 上述式 (I)、(I-1)、(I-2)、(I-3) 及 (I-4) 所表示化合物或其盐也有以水合物或溶剂合物存在的情况。本发明的药物有效成份是上述的任一物质均能使用。另外, 式 (I)、(I-1)、(I-2)、(I-3) 及 (I-4) 所表示化合物是有时会有 1 个以上手性碳, 有时作为光学活性体或非对映立体异构体存在。本发明的药物有效成份也可以使用纯粹形态的立体异构体、光学手性对映体或非对映立体异构体的任意的混合物、消旋体等。

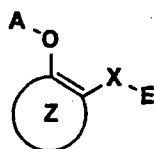
[0429] 另外, 式 (I)、(I-1)、(I-2)、(I-3) 及 (I-4) 所表示化合物为具有例如 2-羟基吡啶构造时, 有时会有其互变异构物 (tautomer) 的 2-吡啶酮构造存在。作为本发明的药物有效成份也可以使用纯粹形态的互变异构体或这些的混合物。另外, 式 (I)、(I-1)、(I-2)、(I-3) 及 (I-4) 所表示化合物若具有烯烃性的双键时, 其构型可为 Z 式或 E 式的任一, 本发明的药物有效成份也可以用任一构型的几何异构物或这些的混合物。

[0430] 在此将本发明的药物有效成份的式 (I) 中所包含化合物例表示如下, 但本发明的药物有效成份并不限定于以下的化合物。

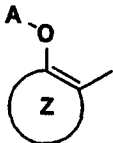
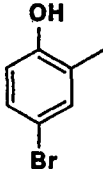
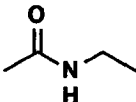
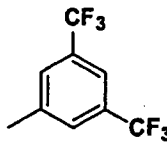
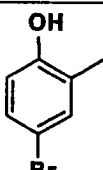
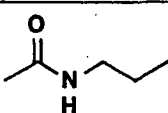
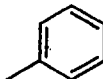
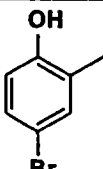
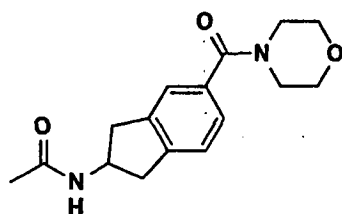
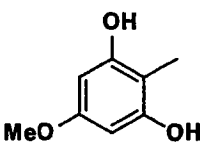
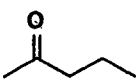
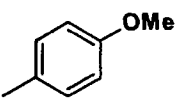
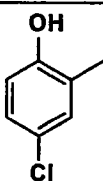
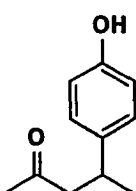
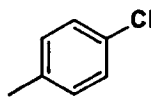
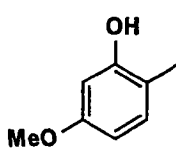
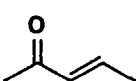
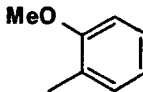
[0431] 另外, 以下表中所用略语的意义是如下述。

[0432] Me : 甲基、Et : 乙基。

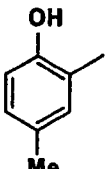
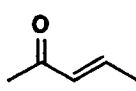
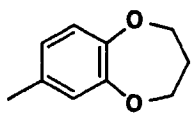
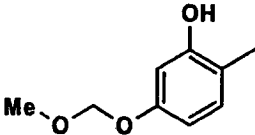
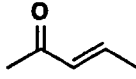
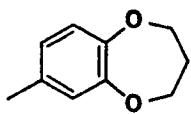
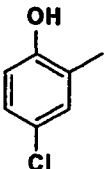
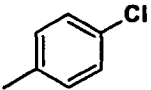
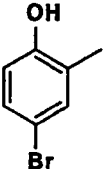
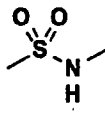
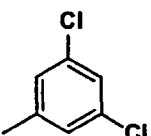
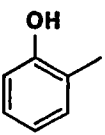
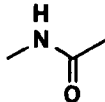
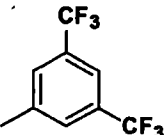
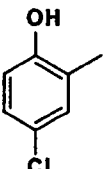
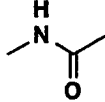
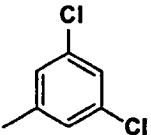
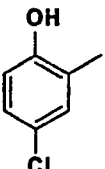
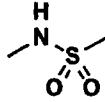
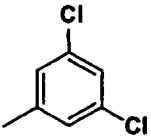
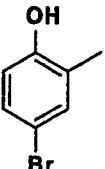
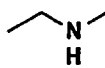
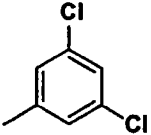
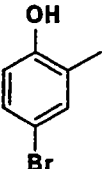
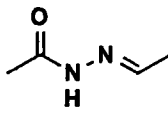
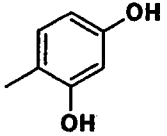
[0433]



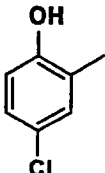
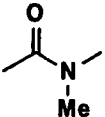
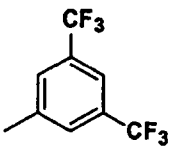
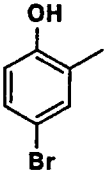
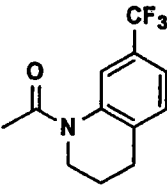
[0434]

化合物号码		X	E
1			
2			
3			
4			
5			
6			

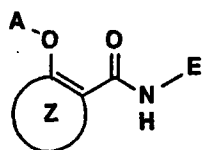
[0435]

7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			

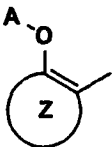
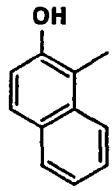
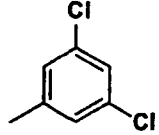
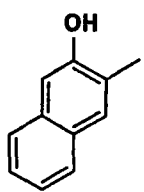
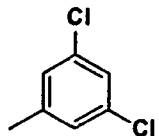
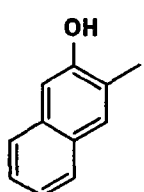
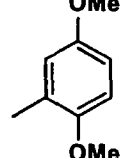
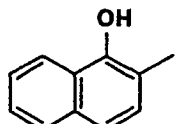
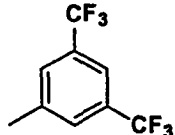
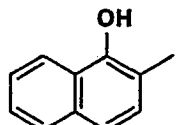
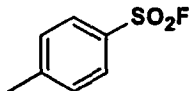
[0436]

1 6			
1 7			

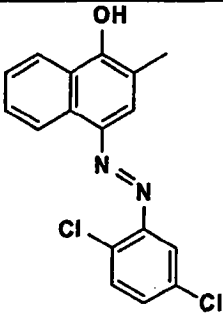
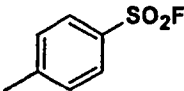
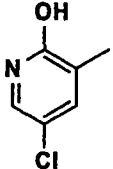
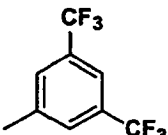
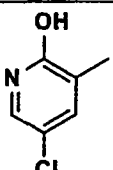
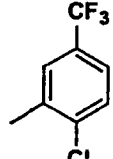
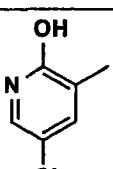
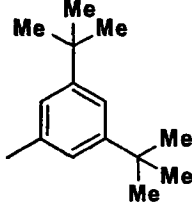
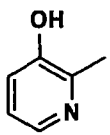
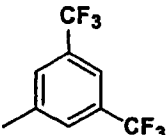
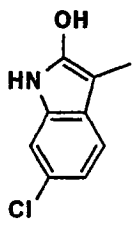
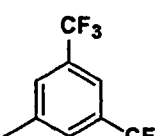
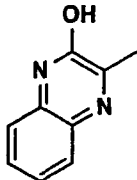
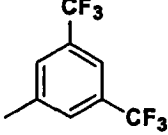
[0437]



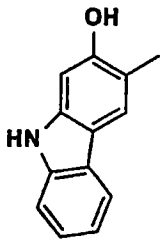
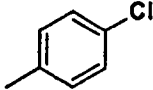
[0438]

化合物号码		E
1 8		
1 9		
2 0		
2 1		
2 2		

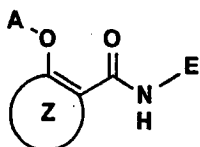
[0439]

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

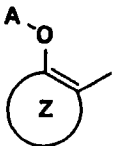
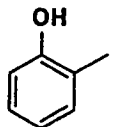
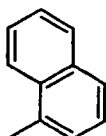
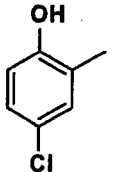
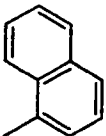
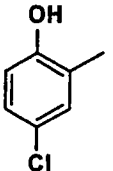
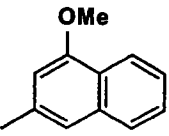
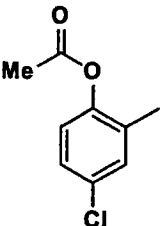
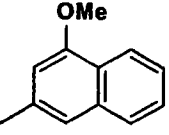
[0440]

3 0		
-----	---	---

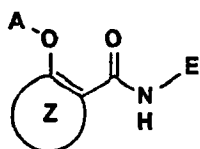
[0441]



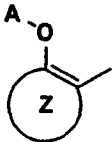
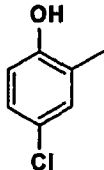
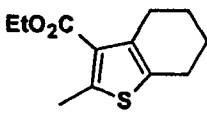
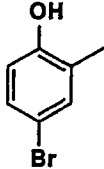
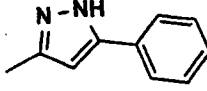
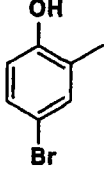
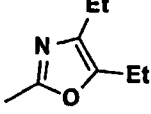
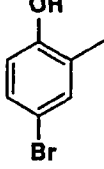
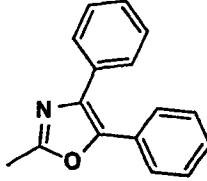
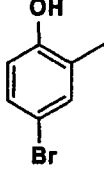
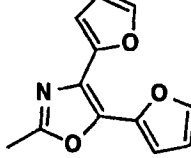
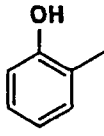
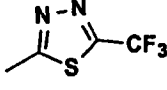
[0442]

化合物号码		E
3 1		
3 2		
3 3		
3 4		

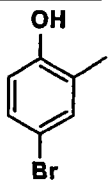
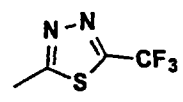
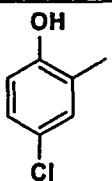
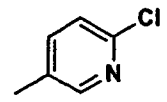
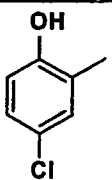
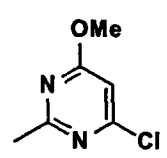
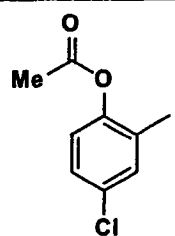
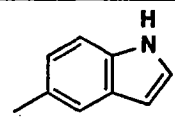
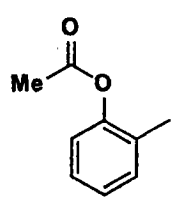
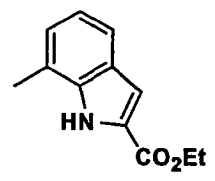
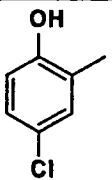
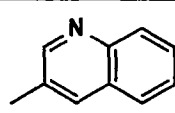
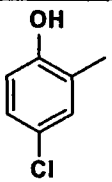
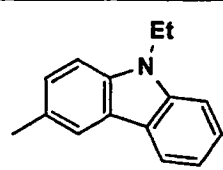
[0443]



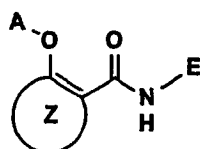
[0444]

化合物号码		E
3 5		
3 6		
3 7		
3 8		
3 9		
4 0		

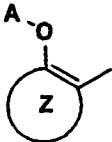
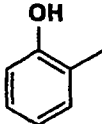
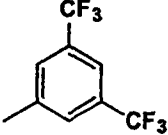
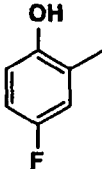
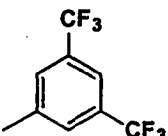
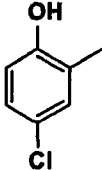
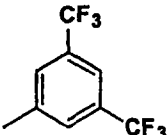
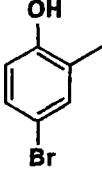
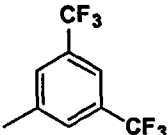
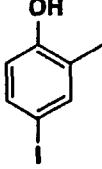
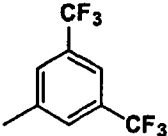
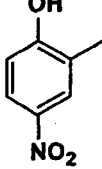
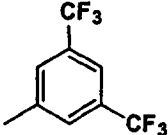
[0445]

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

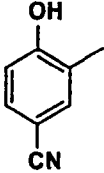
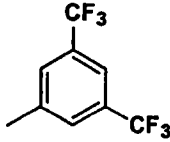
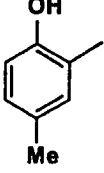
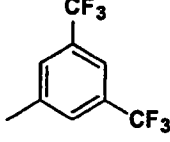
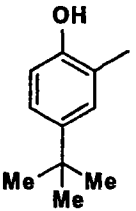
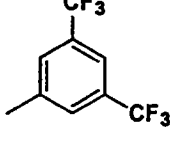
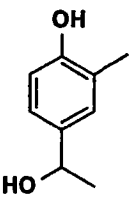
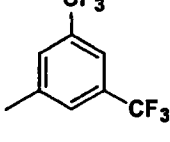
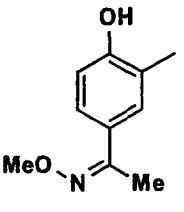
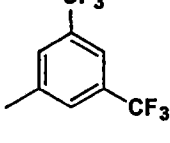
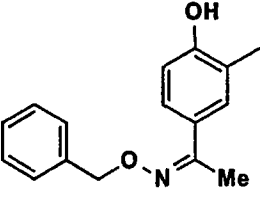
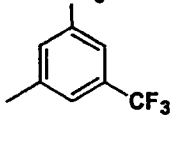
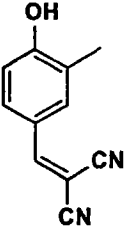
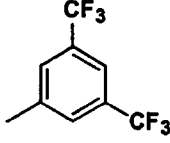
[0446]



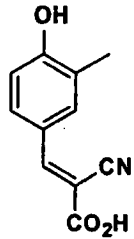
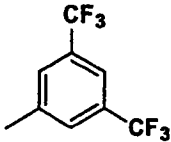
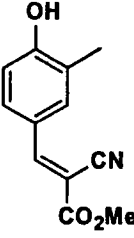
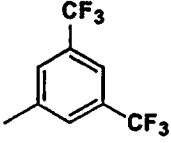
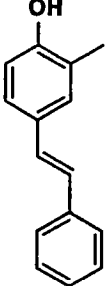
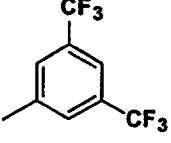
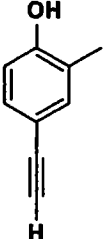
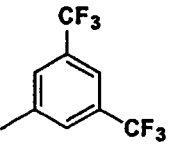
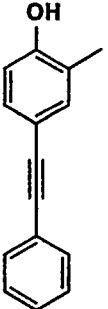
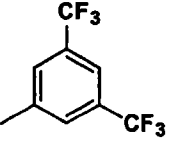
[0447]

化合物号码		E
48		
49		
50		
51		
52		
53		

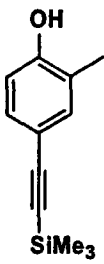
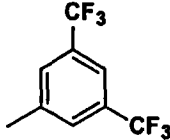
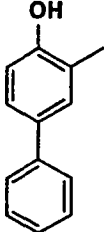
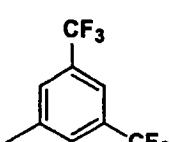
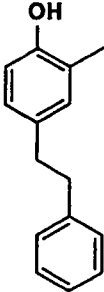
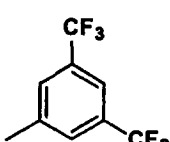
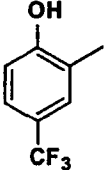
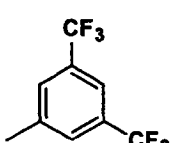
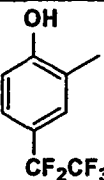
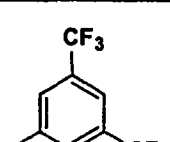
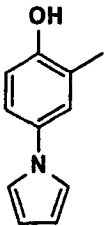
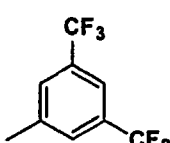
[0448]

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

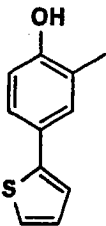
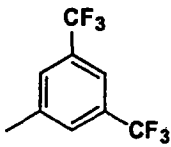
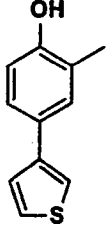
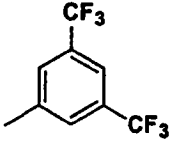
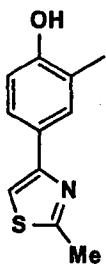
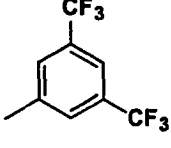
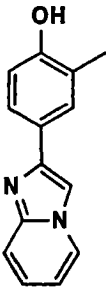
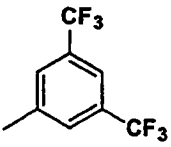
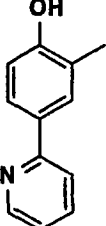
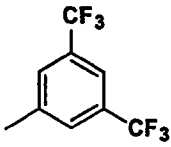
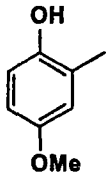
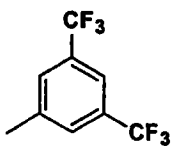
[0449]

6 1		
6 2		
6 3		
6 4		
6 5		

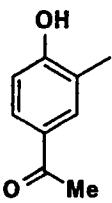
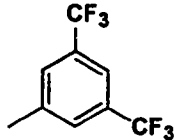
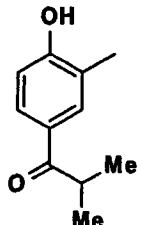
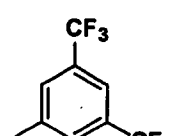
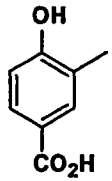
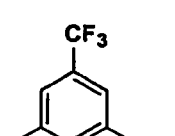
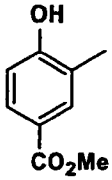
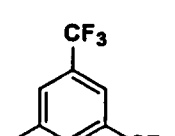
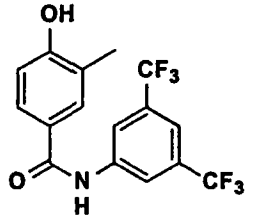
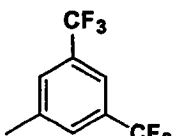
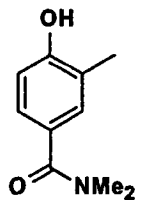
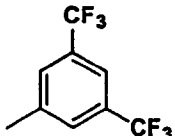
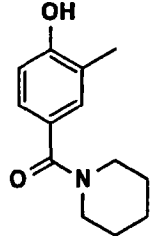
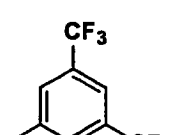
[0450]

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

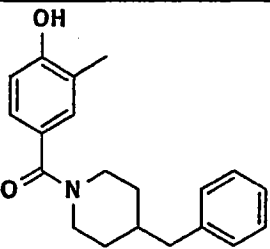
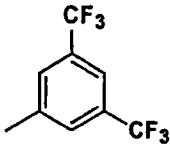
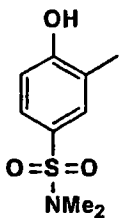
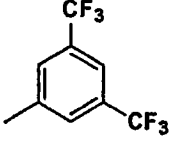
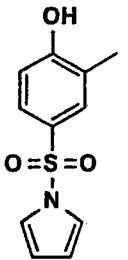
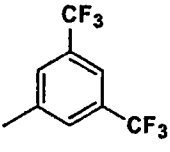
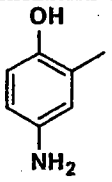
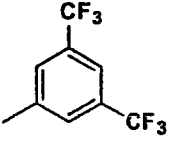
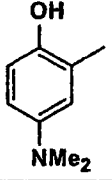
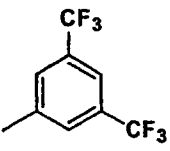
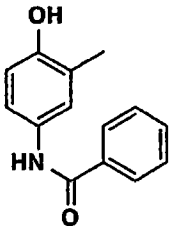
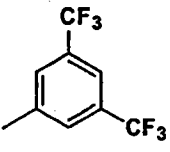
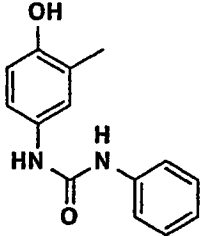
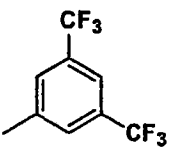
[0451]

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

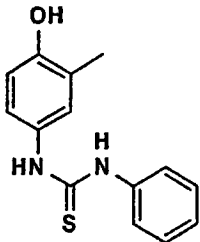
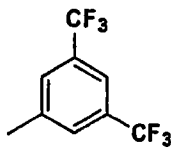
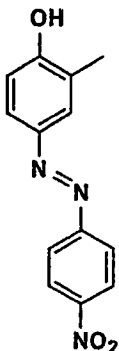
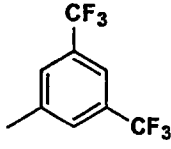
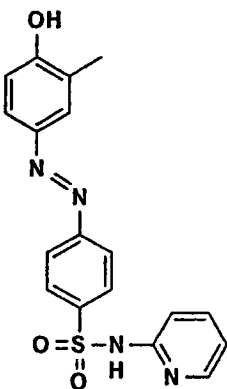
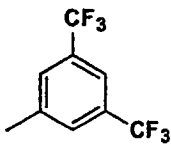
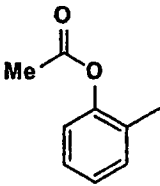
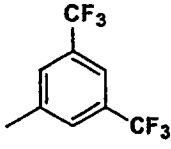
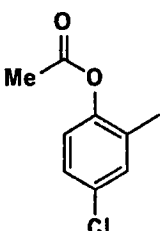
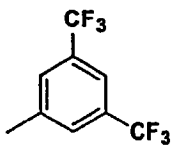
[0452]

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

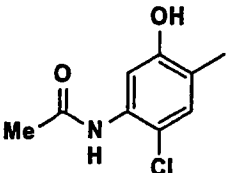
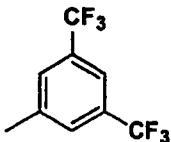
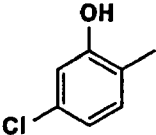
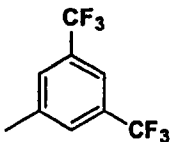
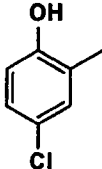
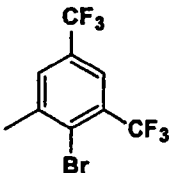
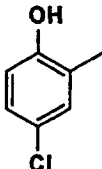
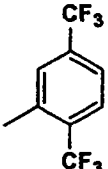
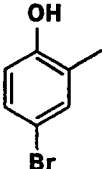
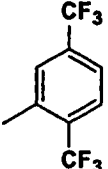
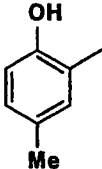
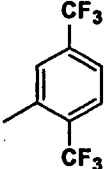
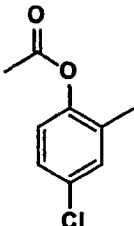
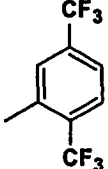
[0453]

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

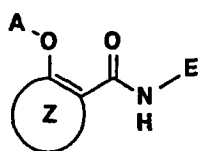
[0454]

9 2		
9 3		
9 4		
9 5		
9 6		

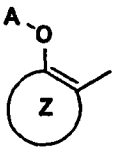
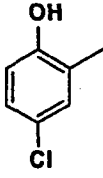
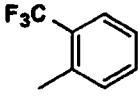
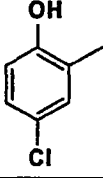
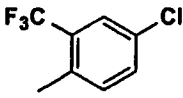
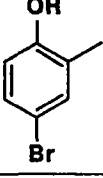
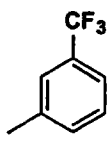
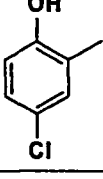
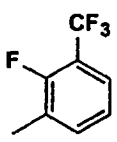
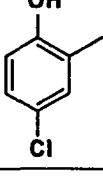
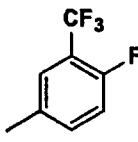
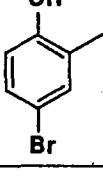
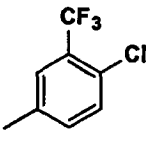
[0455]

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

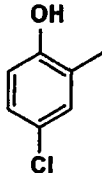
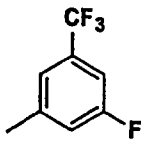
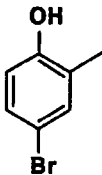
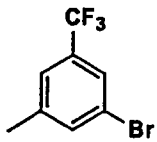
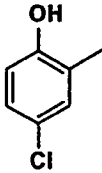
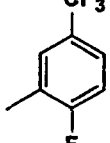
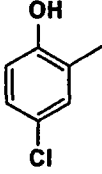
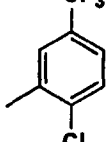
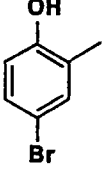
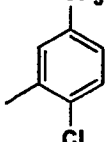
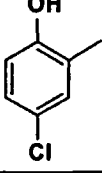
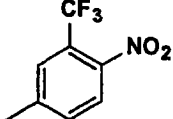
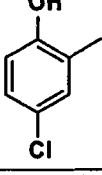
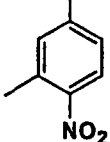
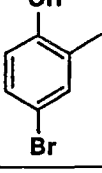
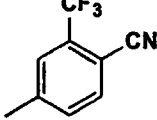
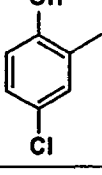
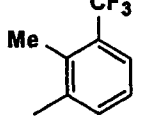
[0456]



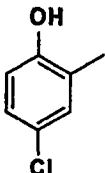
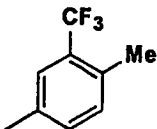
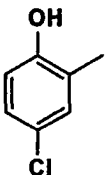
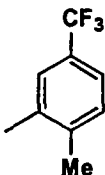
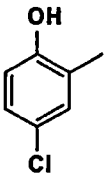
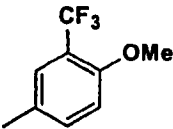
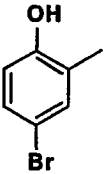
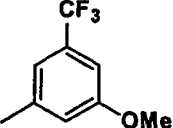
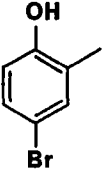
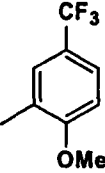
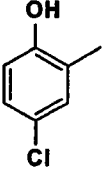
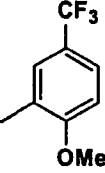
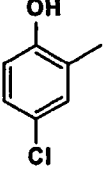
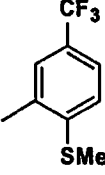
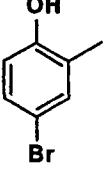
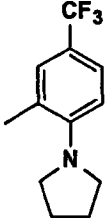
[0457]

化合物号码		E
1 0 4		
1 0 5		
1 0 6		
1 0 7		
1 0 8		
1 0 9		

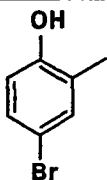
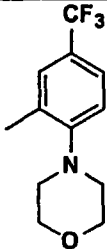
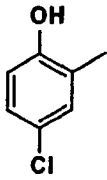
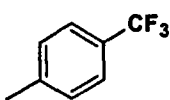
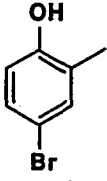
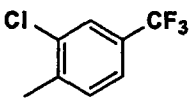
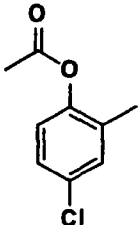
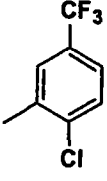
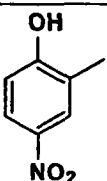
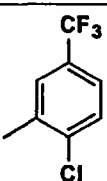
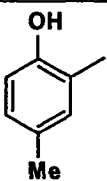
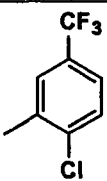
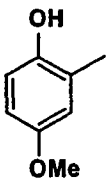
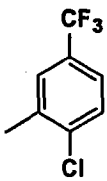
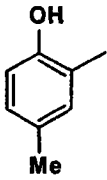
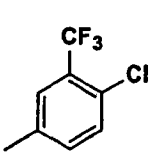
[0458]

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		

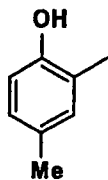
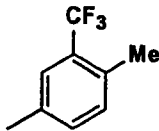
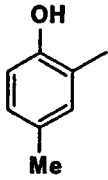
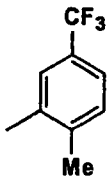
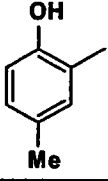
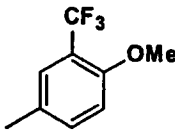
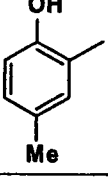
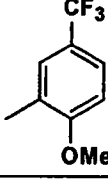
[0459]

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

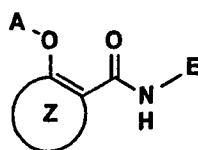
[0460]

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

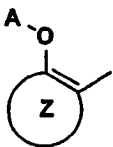
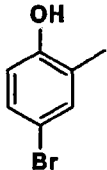
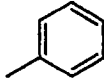
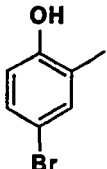
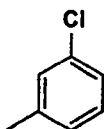
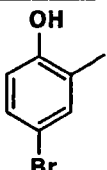
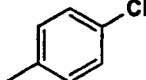
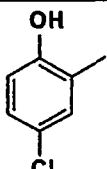
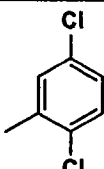
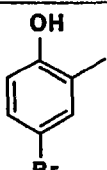
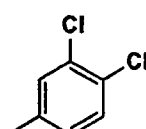
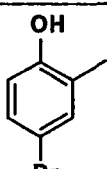
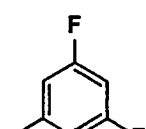
[0461]

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

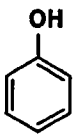
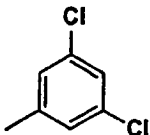
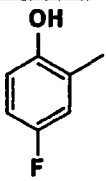
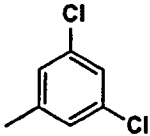
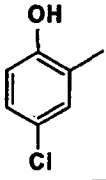
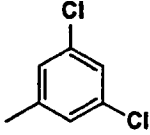
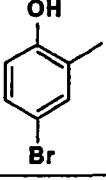
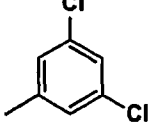
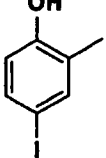
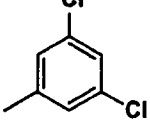
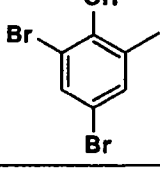
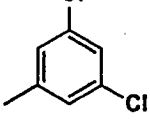
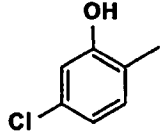
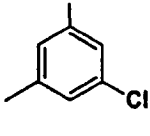
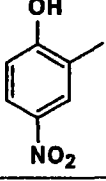
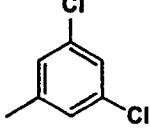
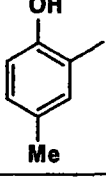
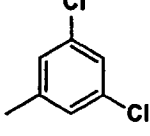
[0462]



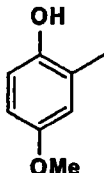
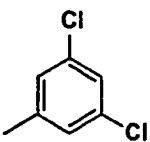
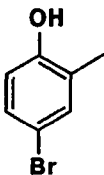
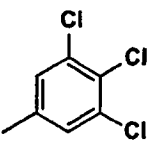
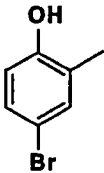
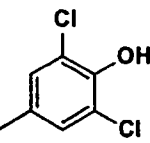
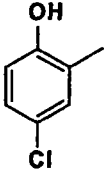
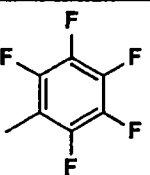
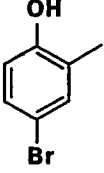
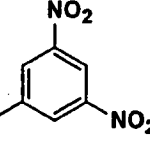
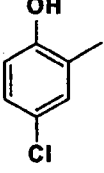
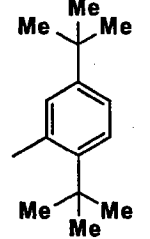
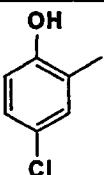
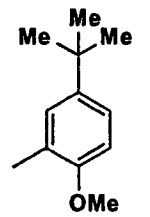
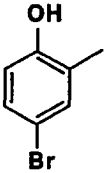
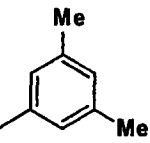
[0463]

化合物号码		E
1 3 9		
1 4 0		
1 4 1		
1 4 2		
1 4 3		
1 4 4		

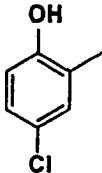
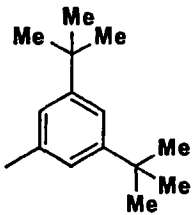
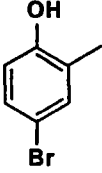
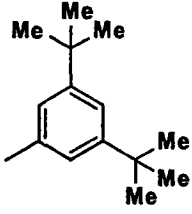
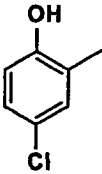
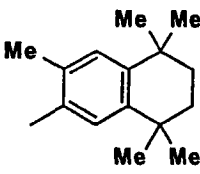
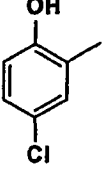
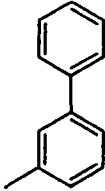
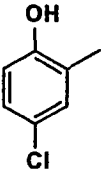
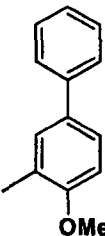
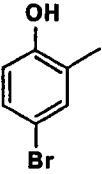
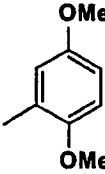
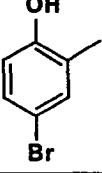
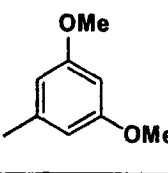
[0464]

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		

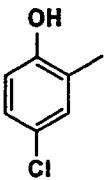
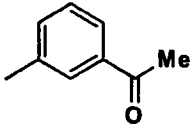
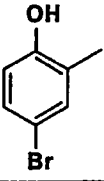
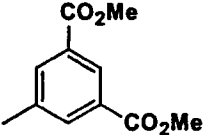
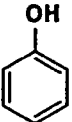
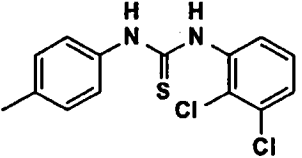
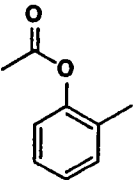
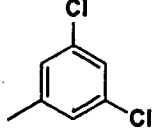
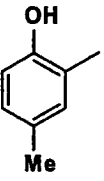
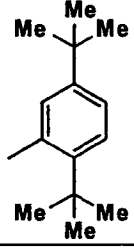
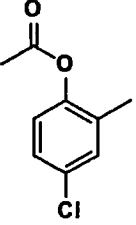
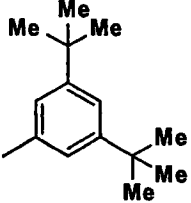
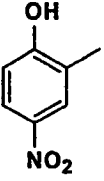
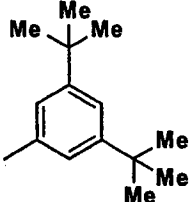
[0465]

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

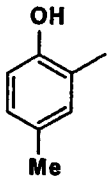
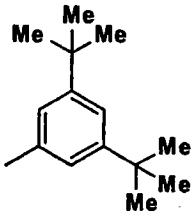
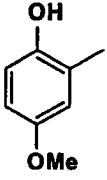
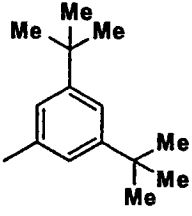
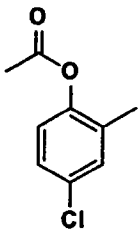
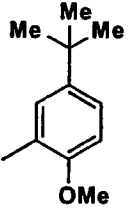
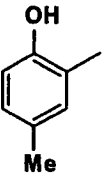
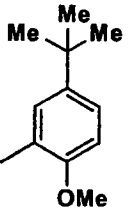
[0466]

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

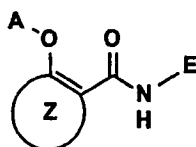
[0467]

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

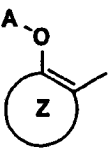
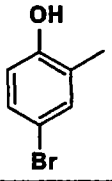
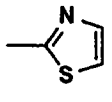
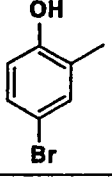
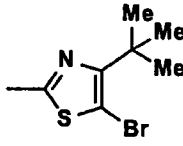
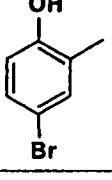
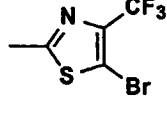
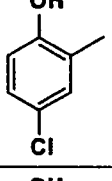
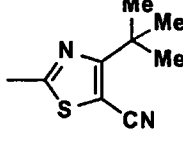
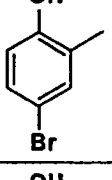
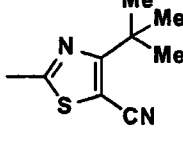
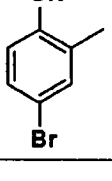
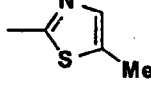
[0468]

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

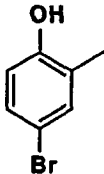
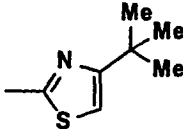
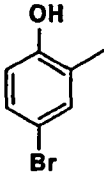
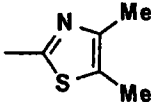
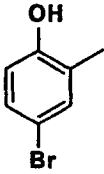
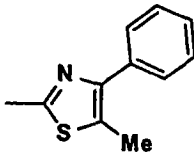
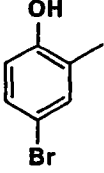
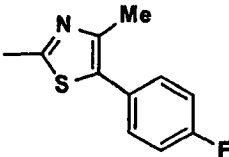
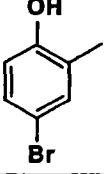
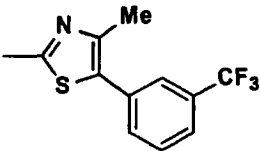
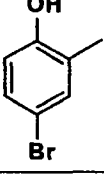
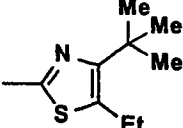
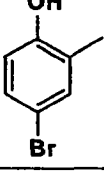
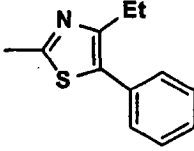
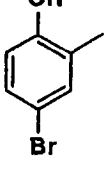
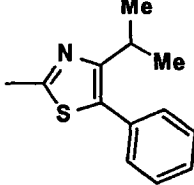
[0469]



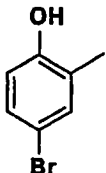
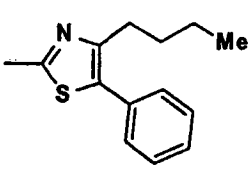
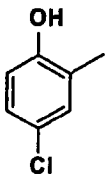
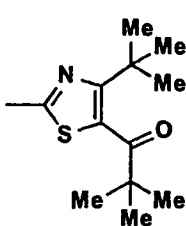
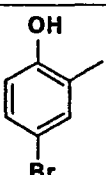
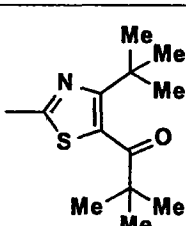
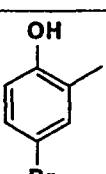
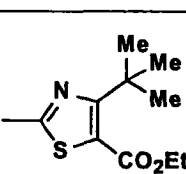
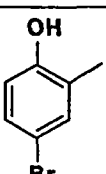
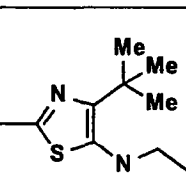
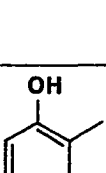
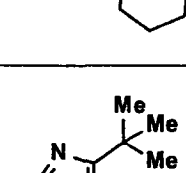
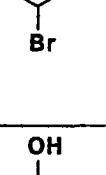
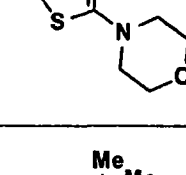
[0470]

化合物号码		E
180		
181		
182		
183		
184		
185		

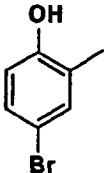
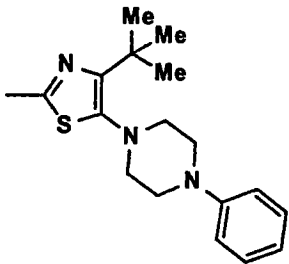
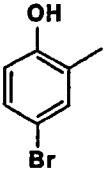
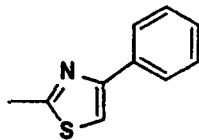
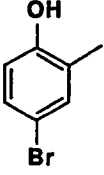
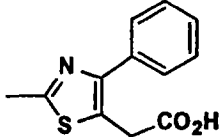
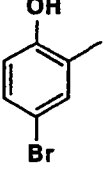
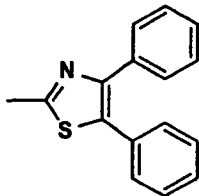
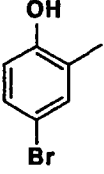
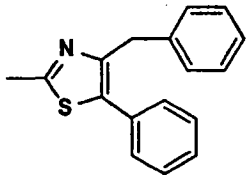
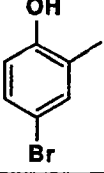
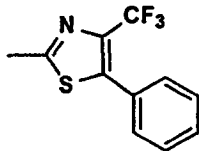
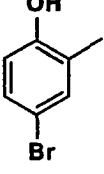
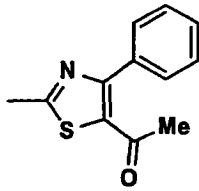
[0471]

186		
187		
188		
189		
190		
191		
192		
193		

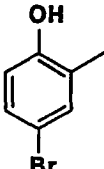
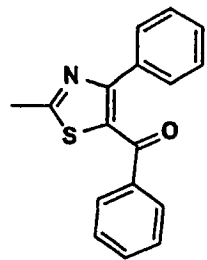
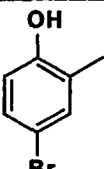
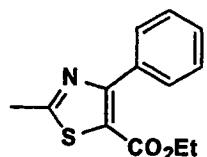
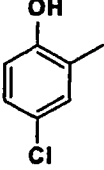
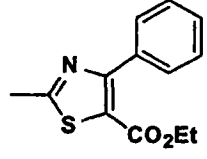
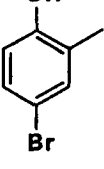
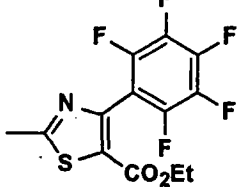
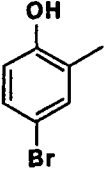
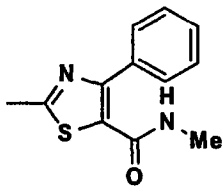
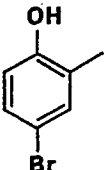
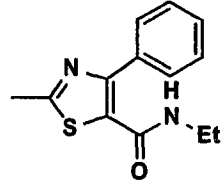
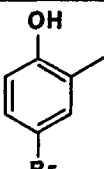
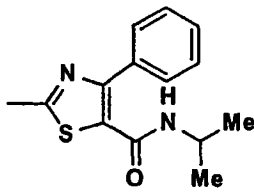
[0472]

194		
195		
196		
197		
198		
199		
200		

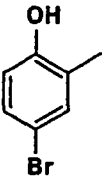
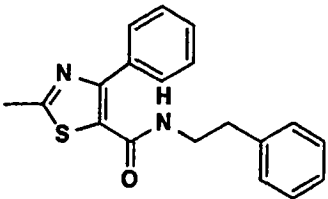
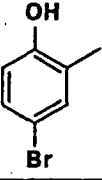
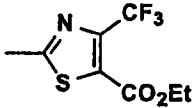
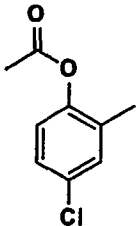
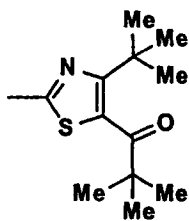
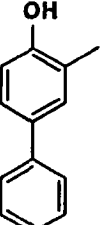
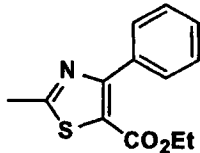
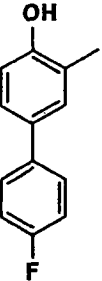
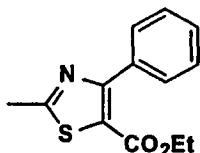
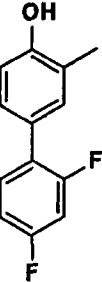
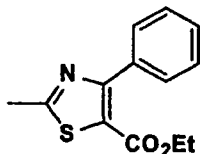
[0473]

201		
202		
203		
204		
205		
206		
207		

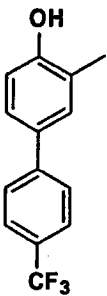
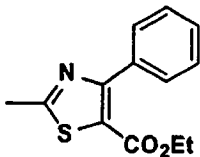
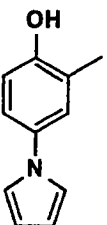
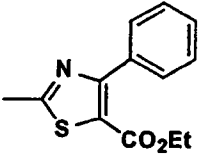
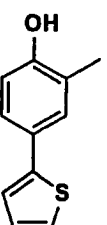
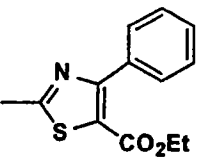
[0474]

208		
209		
210		
211		
212		
213		
214		

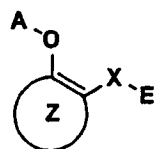
[0475]

215		
216		
217		
218		
219		
220		

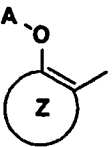
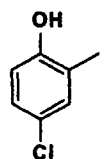
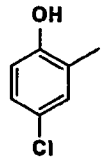
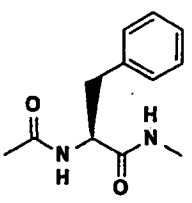
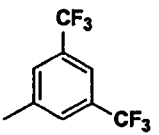
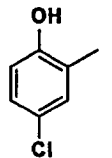
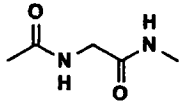
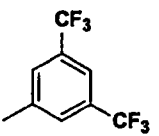
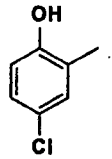
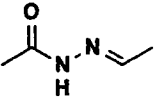
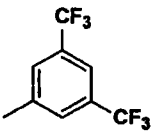
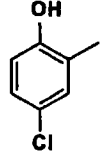
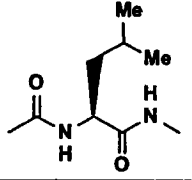
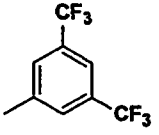
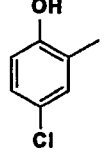
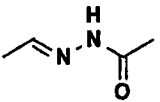
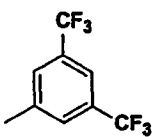
[0476]

2 2 1		
2 2 2		
2 2 3		

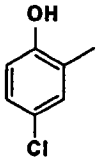
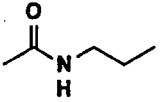
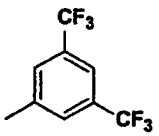
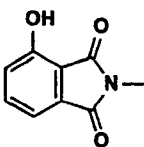
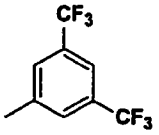
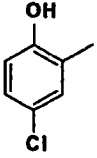
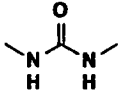
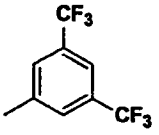
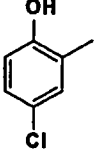
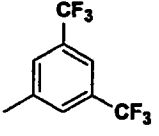
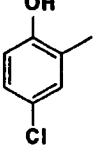
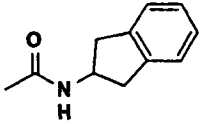
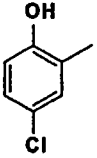
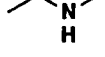
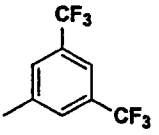
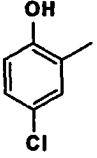
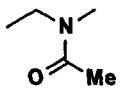
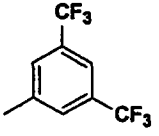
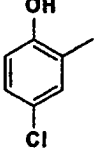
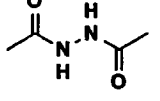
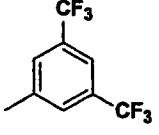
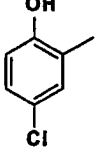
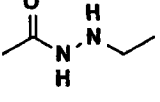
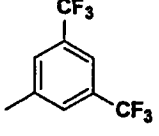
[0477]



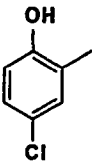
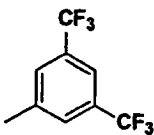
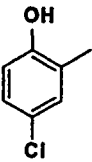
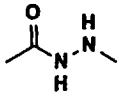
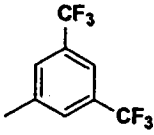
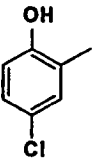
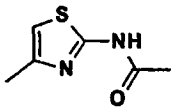
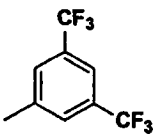
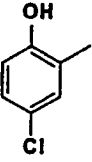
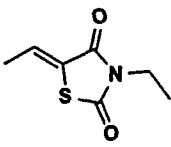
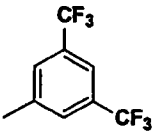
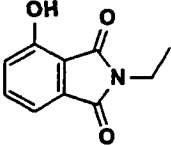
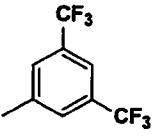
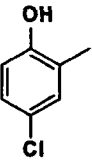
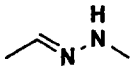
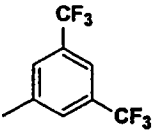
[0478]

化合物号码		X	E
301			
302			
303			
304			
305			
306			

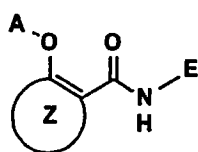
[0479]

307			
308			
309			
310			
311			
312			
313			
314			
315			

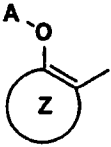
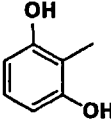
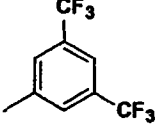
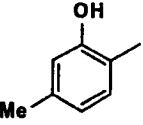
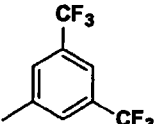
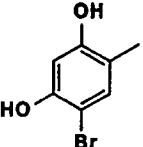
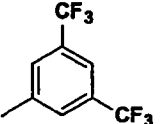
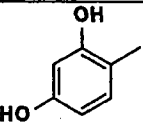
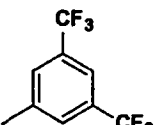
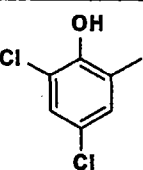
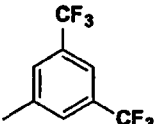
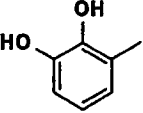
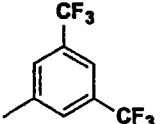
[0480]

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

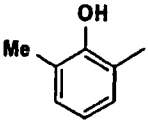
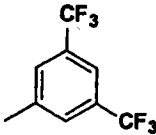
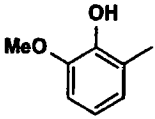
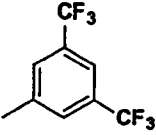
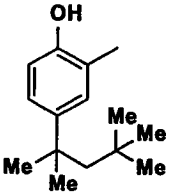
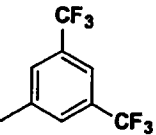
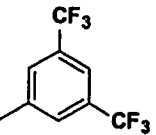
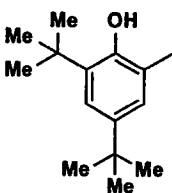
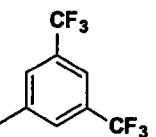
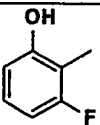
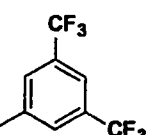
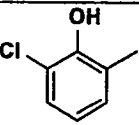
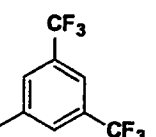
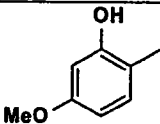
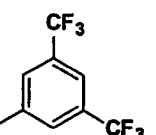
[0481]



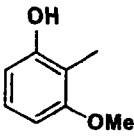
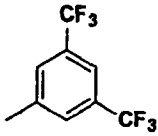
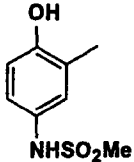
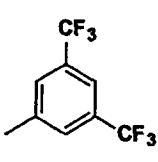
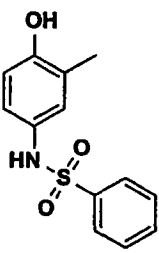
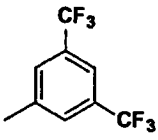
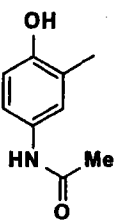
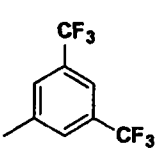
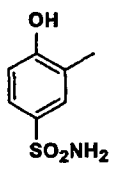
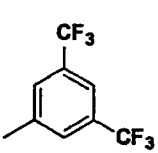
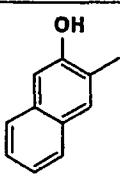
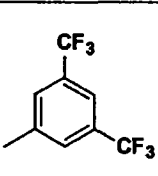
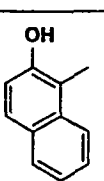
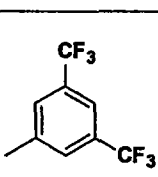
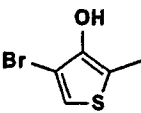
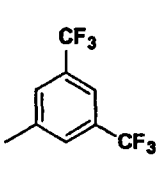
[0482]

化合物号码		E
3 2 2		
3 2 3		
3 2 4		
3 2 5		
3 2 6		
3 2 7		

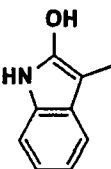
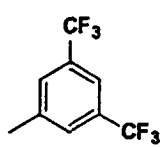
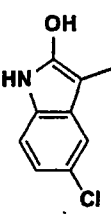
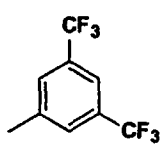
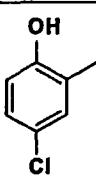
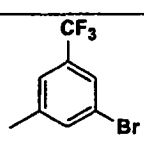
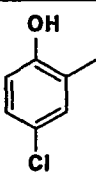
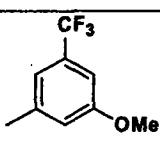
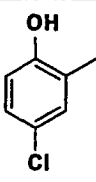
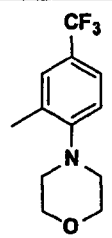
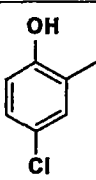
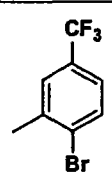
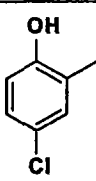
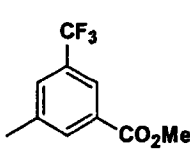
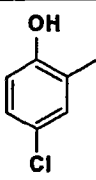
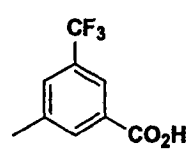
[0483]

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

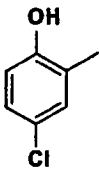
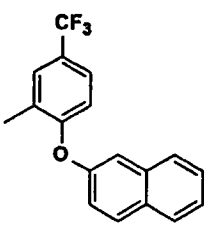
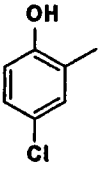
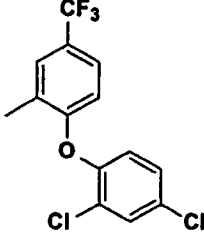
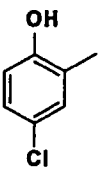
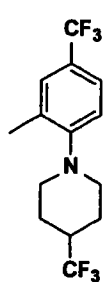
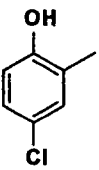
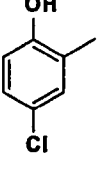
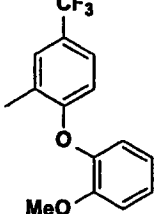
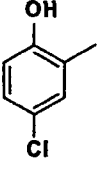
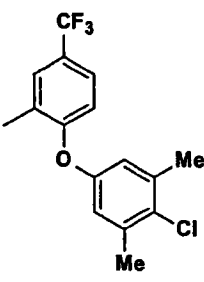
[0484]

3 3 6	 <chem>COc1ccc(O)cc1</chem>	 <chem>Cc1cc(C)c(C)cc1</chem>
3 3 7	 <chem>Cc1cc(O)cc(S(=O)(=O)C)c1</chem>	 <chem>Cc1cc(C)c(C)cc1</chem>
3 3 8	 <chem>Cc1cc(O)cc(NS(=O)(=O)c2ccccc2)c1</chem>	 <chem>Cc1cc(C)c(C)cc1</chem>
3 3 9	 <chem>CC(=O)Nc1cc(O)cc(C)c1</chem>	 <chem>Cc1cc(C)c(C)cc1</chem>
3 4 0	 <chem>Cc1cc(O)cc(S(=O)(=O)N)c1</chem>	 <chem>Cc1cc(C)c(C)cc1</chem>
3 4 1	 <chem>Cc1cc(O)ccc2ccccc12</chem>	 <chem>Cc1cc(C)c(C)cc1</chem>
3 4 2	 <chem>Cc1ccc2cc(O)ccc2c1</chem>	 <chem>Cc1cc(C)c(C)cc1</chem>
3 4 3	 <chem>Cc1sc(C)cc(O)c1Br</chem>	 <chem>Cc1cc(C)c(C)cc1</chem>

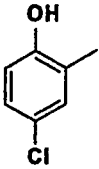
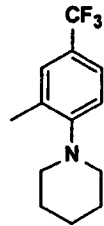
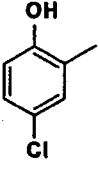
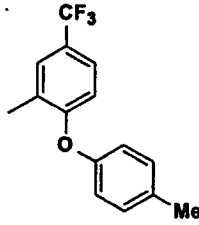
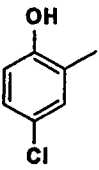
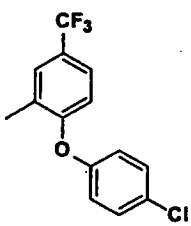
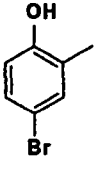
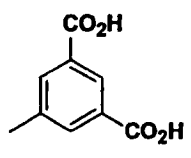
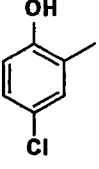
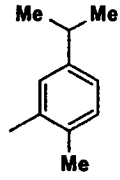
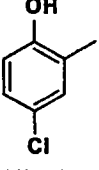
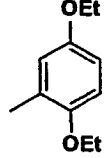
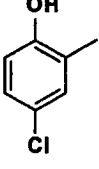
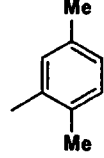
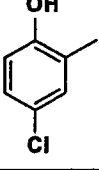
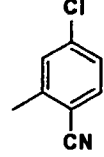
[0485]

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

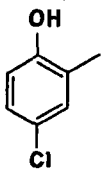
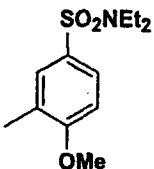
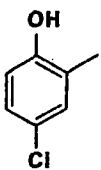
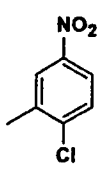
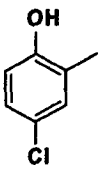
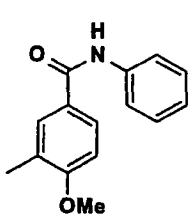
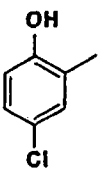
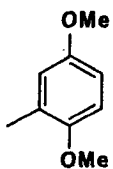
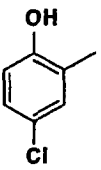
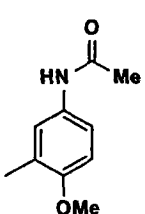
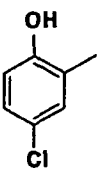
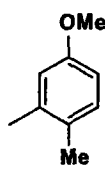
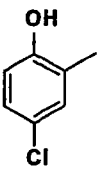
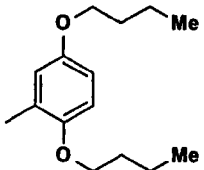
[0486]

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

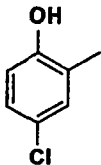
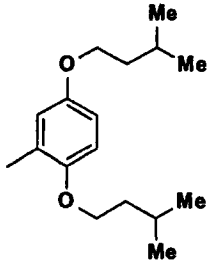
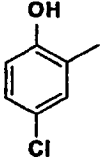
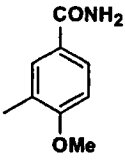
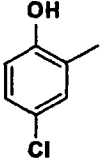
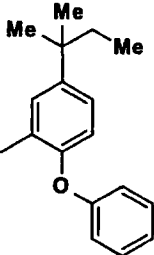
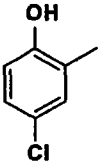
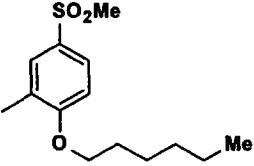
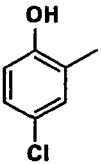
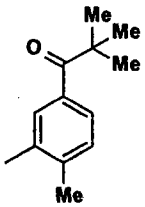
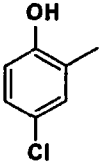
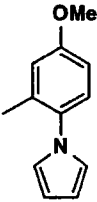
[0487]

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

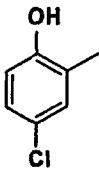
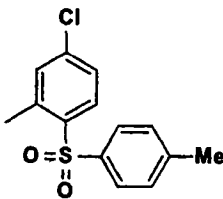
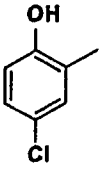
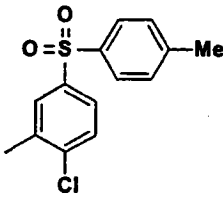
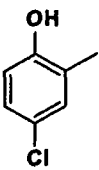
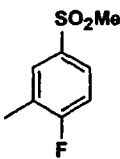
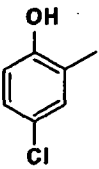
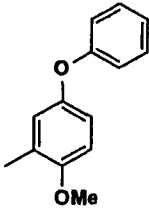
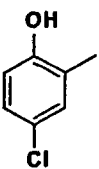
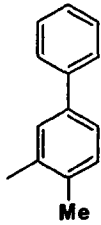
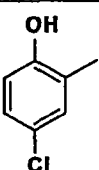
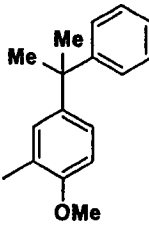
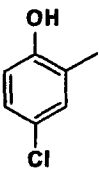
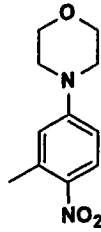
[0488]

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

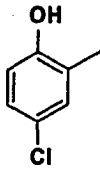
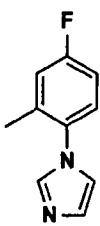
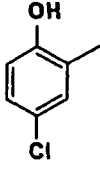
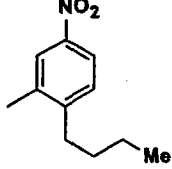
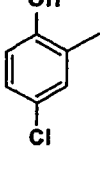
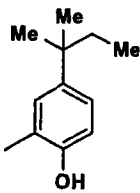
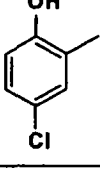
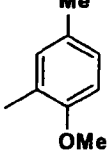
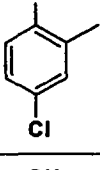
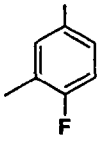
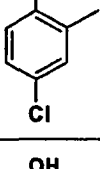
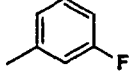
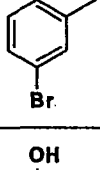
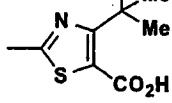
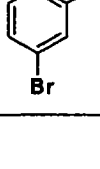
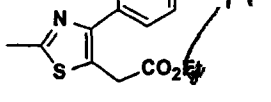
[0489]

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

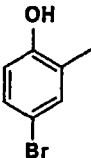
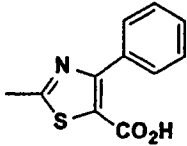
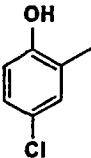
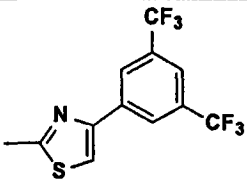
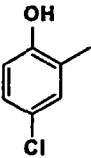
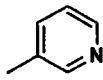
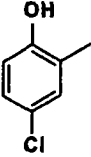
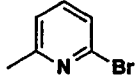
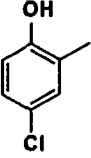
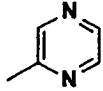
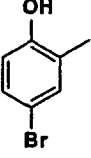
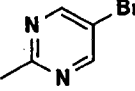
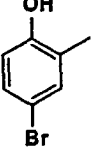
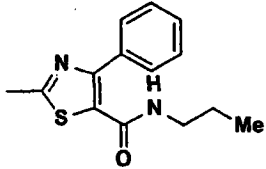
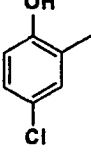
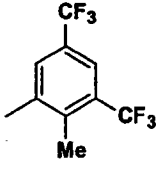
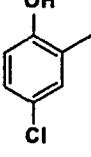
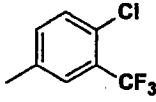
[0490]

379		
380		
381		
382		
383		
384		
385		

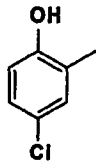
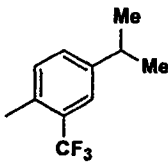
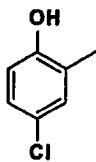
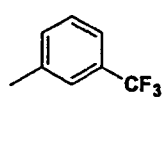
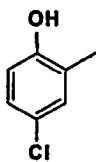
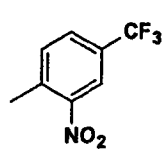
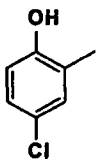
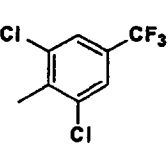
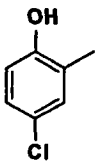
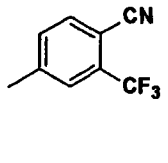
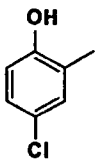
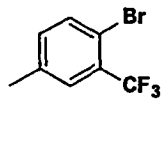
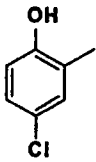
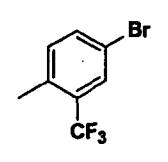
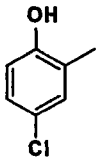
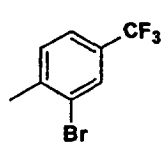
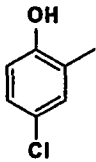
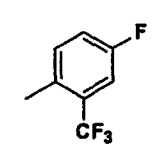
[0491]

386		
387		
388		
389		
390		
391		
392		
393		

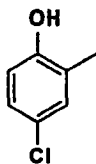
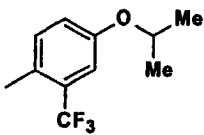
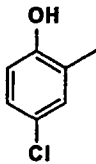
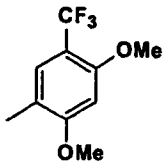
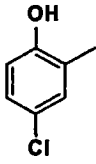
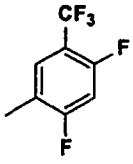
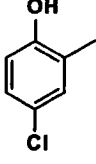
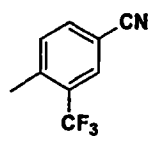
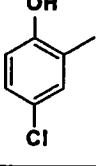
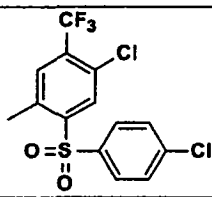
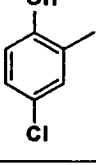
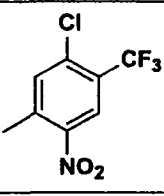
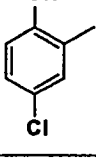
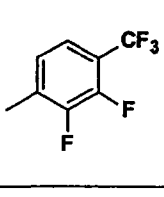
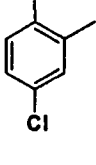
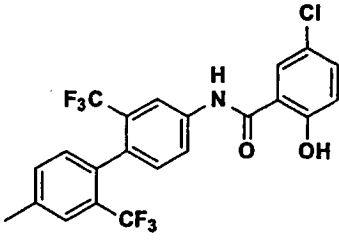
[0492]

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		

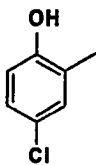
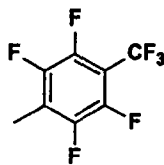
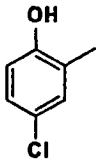
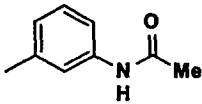
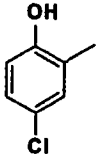
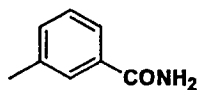
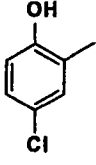
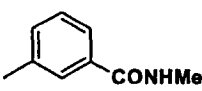
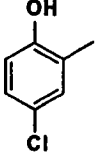
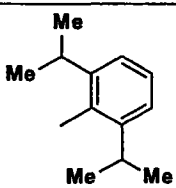
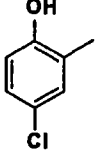
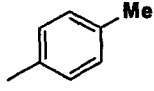
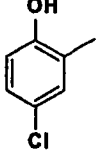
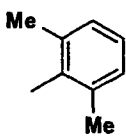
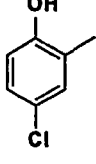
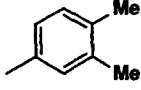
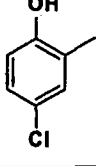
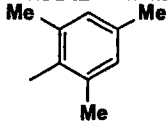
[0493]

403		
404		
405		
406		
407		
408		
409		
410		
411		

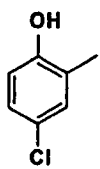
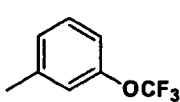
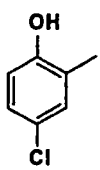
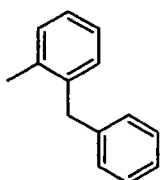
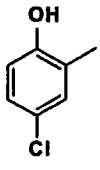
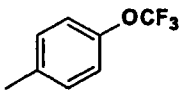
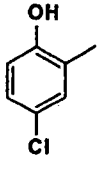
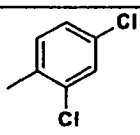
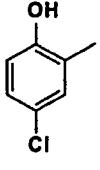
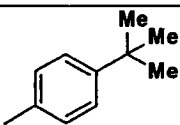
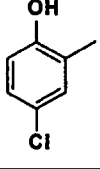
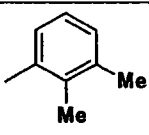
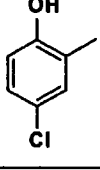
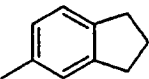
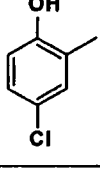
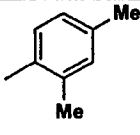
[0494]

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

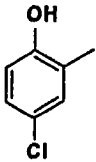
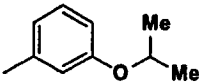
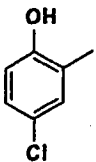
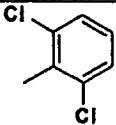
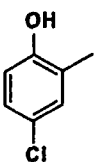
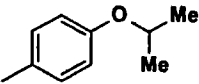
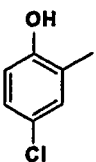
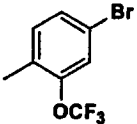
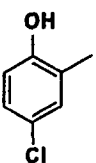
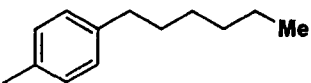
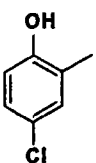
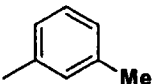
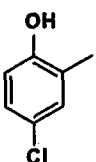
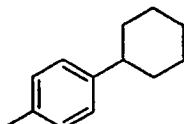
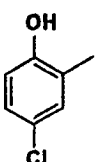
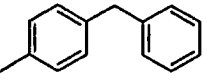
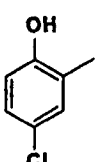
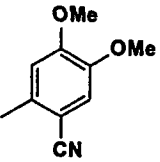
[0495]

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		

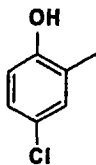
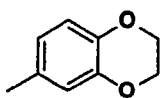
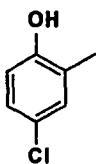
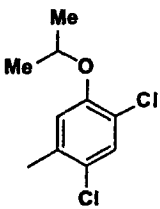
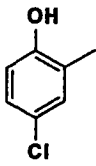
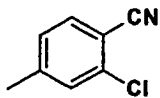
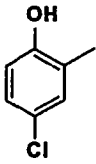
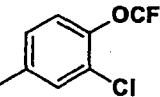
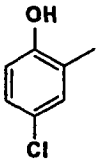
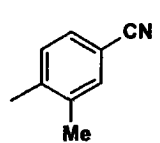
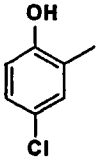
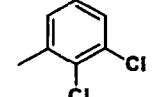
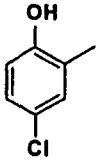
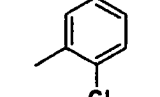
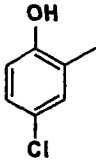
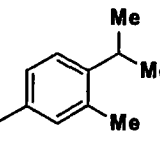
[0496]

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

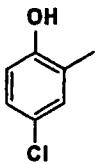
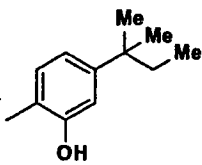
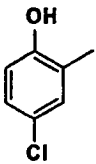
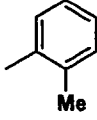
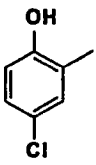
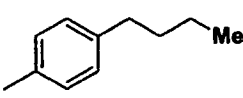
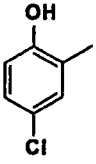
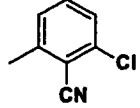
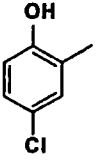
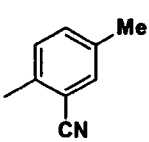
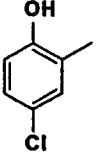
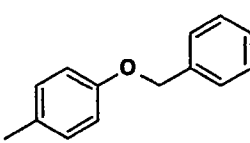
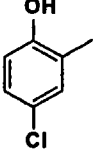
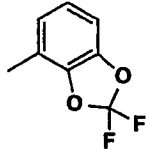
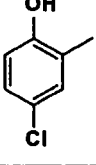
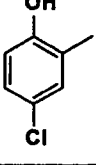
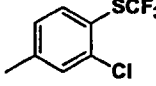
[0497]

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		

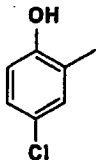
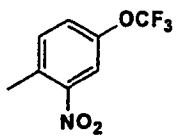
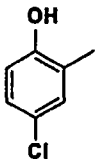
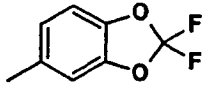
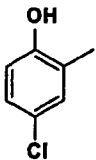
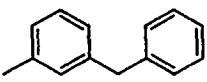
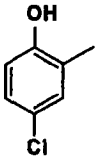
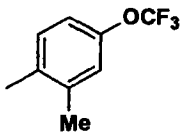
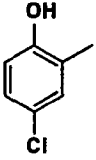
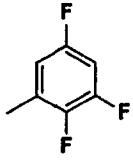
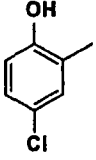
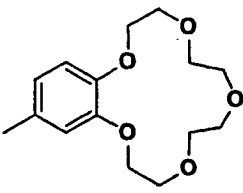
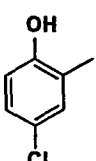
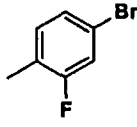
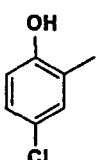
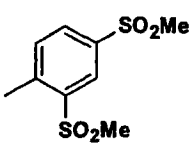
[0498]

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

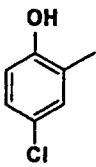
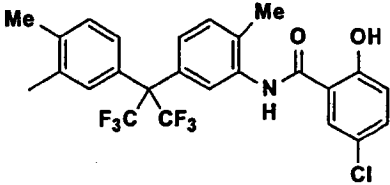
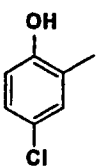
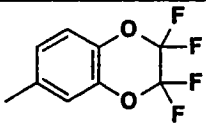
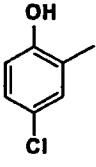
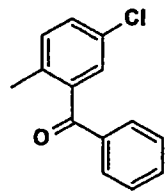
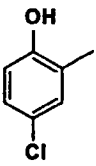
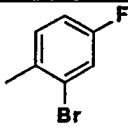
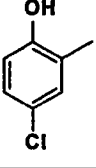
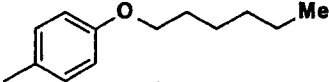
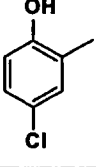
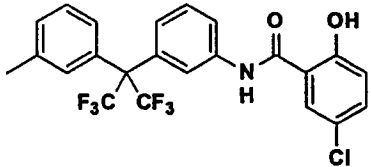
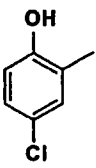
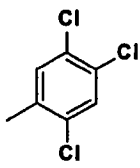
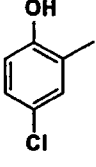
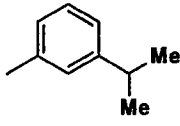
[0499]

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		

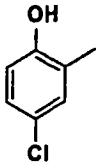
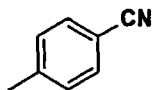
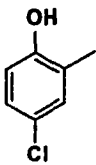
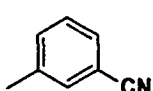
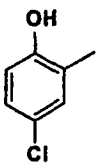
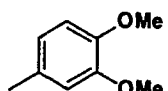
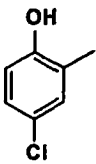
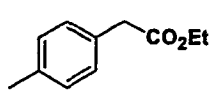
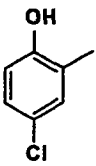
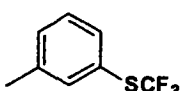
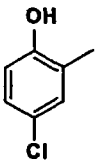
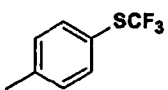
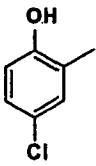
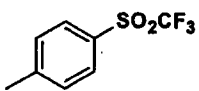
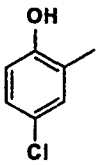
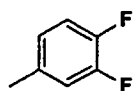
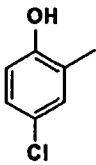
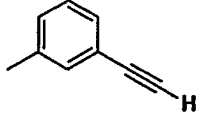
[0500]

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

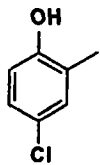
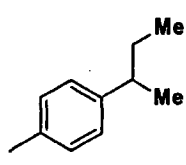
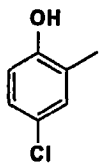
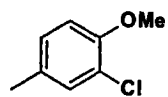
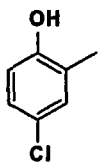
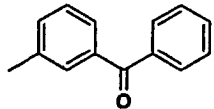
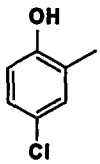
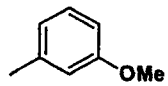
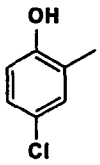
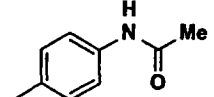
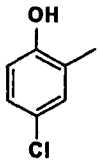
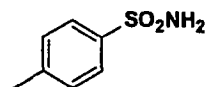
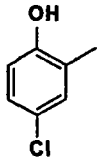
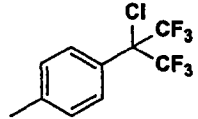
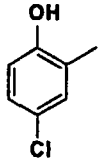
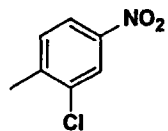
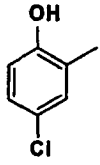
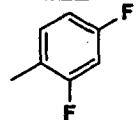
[0501]

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

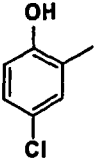
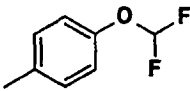
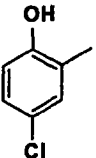
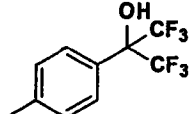
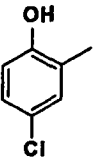
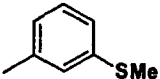
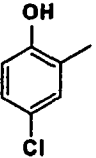
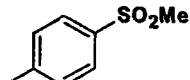
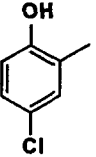
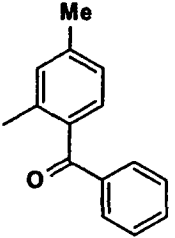
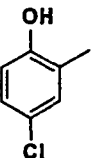
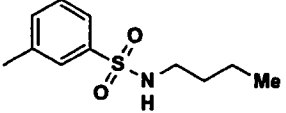
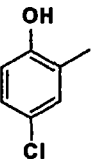
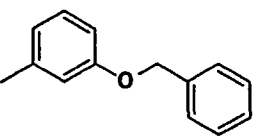
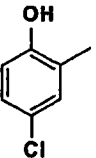
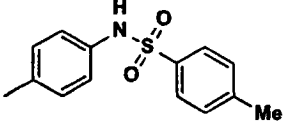
[0502]

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		

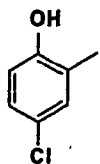
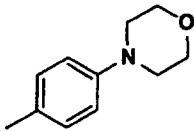
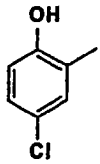
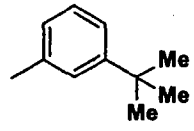
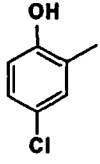
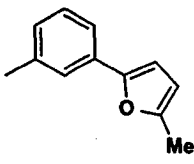
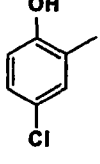
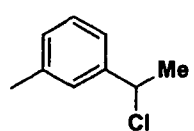
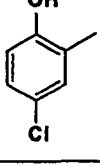
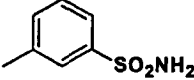
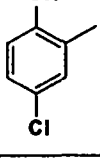
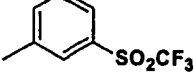
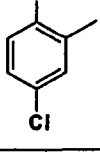
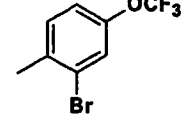
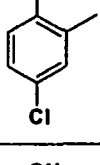
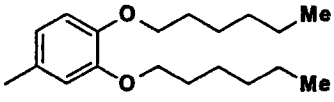
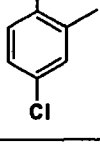
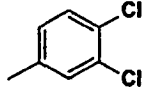
[0503]

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		

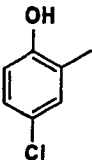
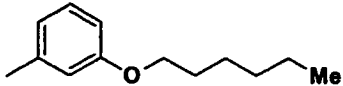
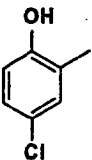
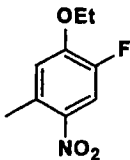
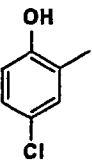
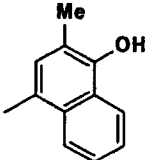
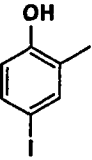
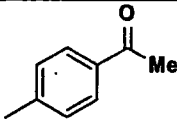
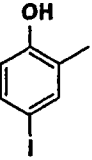
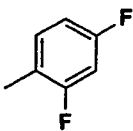
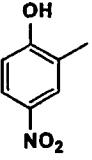
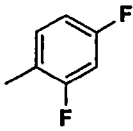
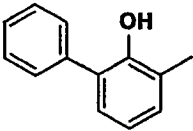
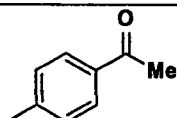
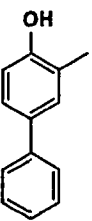
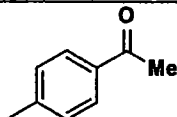
[0504]

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

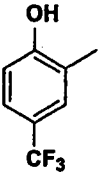
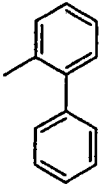
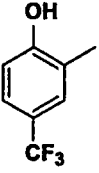
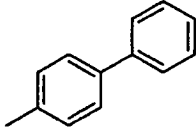
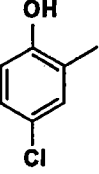
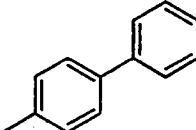
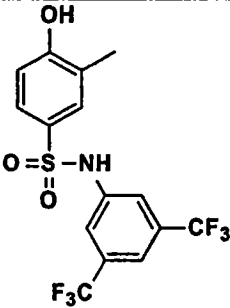
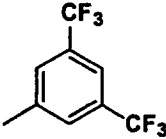
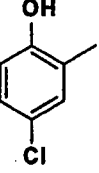
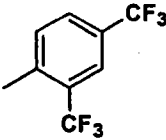
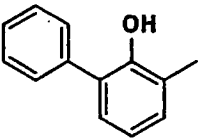
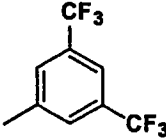
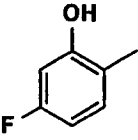
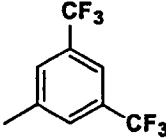
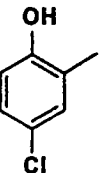
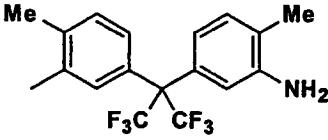
[0505]

505		
506		
507		
508		
509		
510		
511		
512		
513		

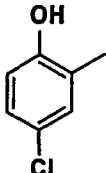
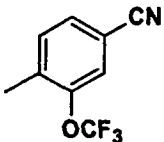
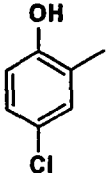
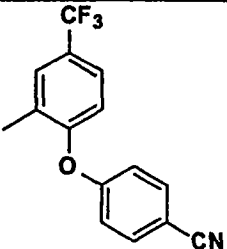
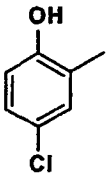
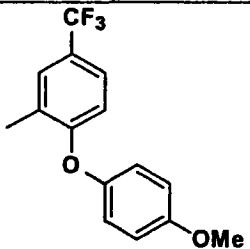
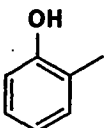
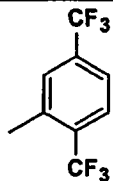
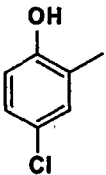
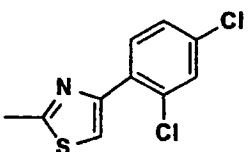
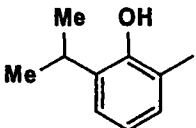
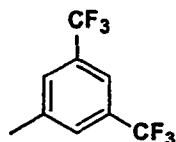
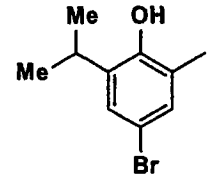
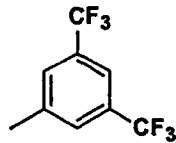
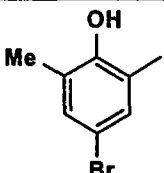
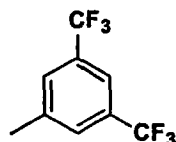
[0506]

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

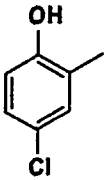
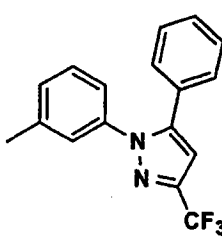
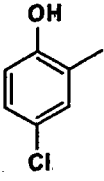
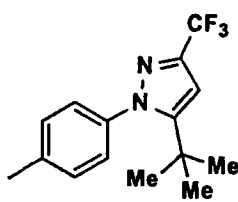
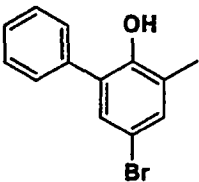
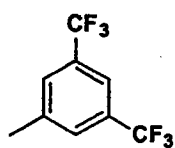
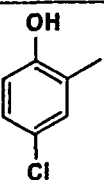
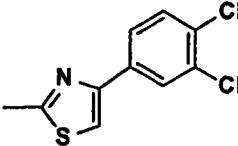
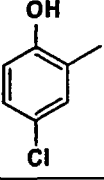
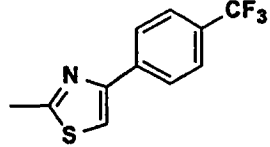
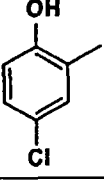
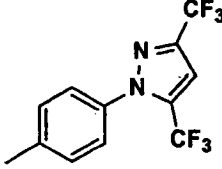
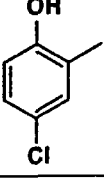
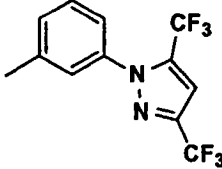
[0507]

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

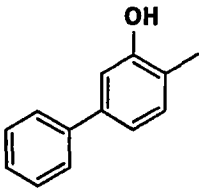
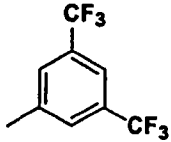
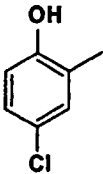
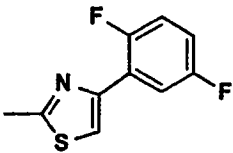
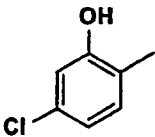
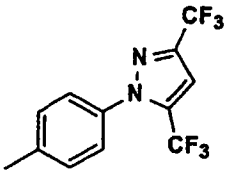
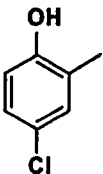
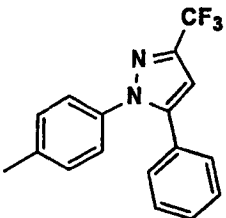
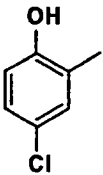
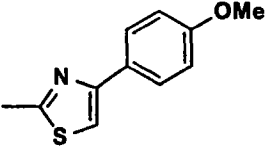
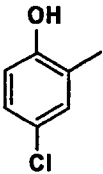
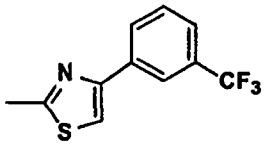
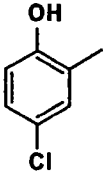
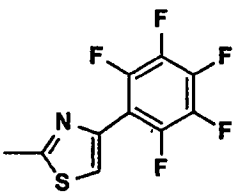
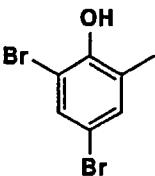
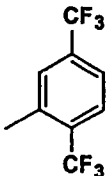
[0508]

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

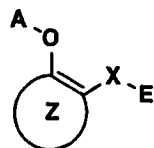
[0509]

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

[0510]

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

[0511]



[0512]

化合物号码		X	E
5 5 3			
5 5 4			
5 5 5			

[0513] 式 (I)、(I-1)、(I-2)、(I-3) 及 (I-4) 所表示化合物的制造方法并不特别限制,例如参照「国际公开第 02/49632 号文献」所记载的方法有用。

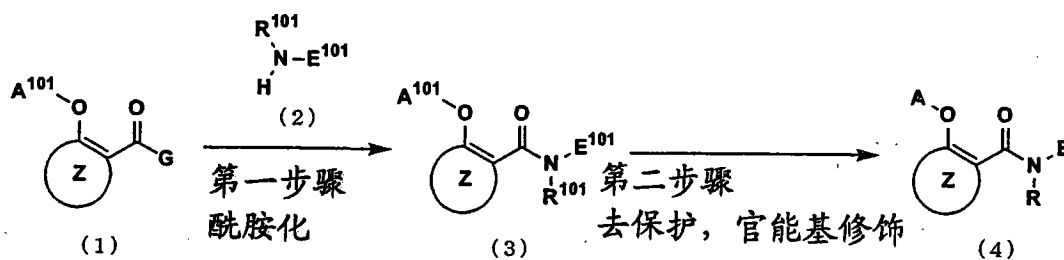
[0514] 式 (I)、(I-1)、(I-2)、(I-3) 和 (I-4) 所表示化合物例如可以用以下所示方法制备。

[0515] <方法 1>

[0516] 式 (I) 中, X 为 -CONH- (氮上的氢原子也可以被取代) 所表示化合物、以及 (I-1)、(I-2)、(I-3) 及 (I-4) 所表示化合物可以用例如反应方程式 1 所表示方法制造。

[0517] 反应方程式 1

[0518]



[0519] (上式中, A、环 Z 和 E 所表示和通式 (I) 中的定义相同, A¹⁰¹ 表示氢原子或羟基的保护基 (优选甲基等烷基; 苄基等芳烷基; 乙酰基; 甲氧基甲基等的烷氧基烷基; 三甲基硅烷基等的取代硅烷基), R 和 R¹⁰¹ 表示氢原子, C₁ ~ C₆ 烷基等, E¹⁰¹ 表示通式 (I) 的定义中的 E 或 E 的前体, G 表示羟基、卤素原子 (以氯原子为佳), 烃基-氧基 (以可为卤素原子取代的芳基-氧基为佳), 酰基-氧基、亚酰胺基-氧基等)。

[0520] (第 1 步骤)

[0521] 由羧酸衍生物 (1) 和胺 (2) 脱水缩合可制成酰胺 (3)。该反应是在酰卤化剂或脱水缩合剂的存在下, 碱的存在或不存在下, 无溶剂或非质子性溶剂中, 0℃ ~ 180℃ 的反应温度下进行。

[0522] 酰卤化剂可为例举如亚磺酰二氯、亚磺酰二溴、硫酰氯、磷酰氯、三氯化磷、五氯化磷等。A¹⁰¹ 为氢原子时, 以使用三氯化磷为佳, A¹⁰¹ 为乙酰基等时, 以使用磷酰氯为佳。脱水缩合剂可为例如 N, N' - 二环己基碳化二亚胺、1- 乙基 -3-(3- 二甲氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐、二苯基磷酰基迭氮化物等。碱可例举有碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠等的无机碱、或吡啶、三乙胺、N, N- 二乙基苯胺等的有机碱。非质子性溶剂可例举有二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氢呋喃、1, 4- 二噁烷、苯、甲苯、单氯代苯、邻 - 二氯苯、N, N- 二甲基甲酰胺、N- 甲基吡咯烷酮等。酰卤化剂的存在下进行反应时, 以使用甲苯、单氯代苯、邻 - 二氯苯为合适。

[0523] 另外, 例如也可以依照「Journal of Medicinal Chemistry, (美国), 1998 年, 第 41 卷, 16 期, p. 2939 ~ 2945」所记载方法或以此为基准的方法, 先由羧酸制成酰氯化物, 分离后, 再和具有 E¹⁰¹ 基的胺反应而制成目标酰胺。

[0524] G 为羟基时的合适反应条件, 可参考例如「Archiv der Pharmazie (德国), 1998 年, 第 331 卷, 第 1 期, 3 ~ 6 页」中所记载的反应条件。

[0525] 羧酸衍生物 (1) 和胺 (2) 的种类并无特别限制, 可参考已知文献上的制造方法适当地合成新化合物、或购入市贩的试药而应用在上述反应中。

[0526] (第 2 步骤)

[0527] 当酰胺化合物 (3) 具有保护基时和 / 或具有便于修饰官能基的取代基时 (例如, 氨基和其保护体或其前体, 羧基和其保护体或其前体; 羟基和其保护体或其前体等), 此步骤中可进行去保护反应和 / 或官能基修饰反应, 以制造最后目的化合物 (4)。该反应可采用各种周知方法而进行。去保护基反应和官能基修饰反应, 例如可参考下述文献所记载方法而进行。

[0528] 例如 Theodora W. Green, Peter G. M. Wuts 编, 「Protective Groups in Organic Syntheses」(美国), 第 3 版, John Wiley & Sons, Inc. 1999 年 4 月; 「Handbook of Reagents for Organic Synthesis」(美国), 全 4 卷, John Wiley & Sons, Inc. 1999 年 6 月等记载的方法; 官能基修饰反应可用例如 Richard F. Heck 著「Palladium Reagents in Organic Syntheses」(美国) Academic Press, 1985 年; J. Tsuji 著「Palladium Reagents and

Catalysts: Innovations in Organic Synthesis」(美国), John Wiley & Sons, Inc. 1999 年等记载的方法。

[0529] 上記方法是 X 为其它的连结基(例如 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NHSO}_2-$ 、 $-\text{CONHCH}_2-$ 、 $-\text{CONHC}_2\text{H}_5-$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CONH}-$ 、 $-\text{CONHNHCO}-$ 、 $-\text{CONHNHCH}_2-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{CONHNH}-$; 该连结基上的氢原子也可以被取代)时也可以适当地组合原料加以应用。

[0530] 通式(I)中, X 表示式 $-\text{CONHCH}_2-$ 时(该基上的氢原子可被取代), 代替胺(2), 可使用式 $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{E}^{101}$ (式中, E^{101} 所表示和上述相同)所表示的胺而制得目的化合物。

[0531] 通式(I)中, X 表示 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 时, 代替羧酸衍生物(1), 使用式 $\text{A}^{101}-\text{O}-(\text{环 Z})-\text{SO}_2\text{Cl}$ (式中, A^{101} 和环 Z 所表示和前述相同)所表示磺酰氯可得目的化合物。

[0532] 通式(I)中, X 表示式 $-\text{NHCO}-$ 时, 使用式 $\text{A}^{101}-\text{O}-(\text{环 Z})-\text{NH}_2$ (式中, A^{101} 和环 Z 所表示和前述相同)所表示胺, 以及式 $\text{E}^{101}-\text{COOH}$ (式中, $-\text{E}^{101}$ 所表示和前述相同)所表示羧酸或式 $\text{E}^{101}-\text{COCl}$ (式中, $-\text{E}^{101}$ 所表示和前述相同)所表示酰氯化合物可得目的化合物。

[0533] 通式(I)中, X 表示式 $-\text{NHSO}_2-$ (该连结基可具有取代基)时, 使用式 $\text{HO}-(\text{环 Z})-\text{NH}_2$ (式中, 环 Z 所表示和上述相同)所表示胺, 以及式 $\text{E}^{101}-\text{SO}_2\text{Cl}$ (式中, E^{101} 所表示和上述相同)所表示磺酰氯可得目的化合物。

[0534] 通式(I)中, X 表示式 $-\text{CONHNHCO}-$ 时, 使用式 $\text{HO}-(\text{环 Z})-\text{CONHNH}_2$ (式中, 环 Z 所表示和前述相同)所表示酰肼以及式 $\text{E}^{101}-\text{COCl}$ (式中, E^{101} 所表示和上述相同)所表示酰氯化合物, 可得目的化合物。

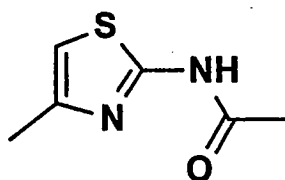
[0535] 通式(I)中, X 表示 $-\text{COO}-$ 时, 替代胺(2), 使用式 $\text{HO}-\text{E}^{101}$ (式中, E^{101} 所表示和上述相同)所表示酚衍生物, 可得目的化合物。

[0536] 通式(I)中, X 表示式 $-\text{CONHNH}-$ 时, 代替胺(2), 使用式 $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\text{E}^{101}$ (式中, E^{101} 所表示和上述相同)所表示肼可得目的化合物。通式(I)中, X 表示式 $-\text{CONHCH}_2\text{CONH}-$ 时(该连结基可具有取代基), 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} 所表示和上述相同)所表示胺, 得目的化合物。

[0537] 上述式 $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CONH}-\text{E}^{101}$ 所表示胺, 例如可使用胺(2)和 N-保护氨基酸(具体例举如 N-(叔丁氧基羰基)甘氨酸), 依照上述方法(1)所记载方法缩合后, 进行脱保护反应而制成。

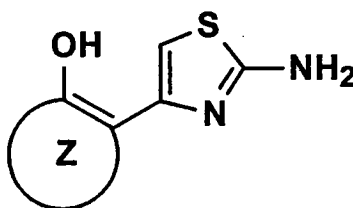
[0538] 通式(I)中, X 表示下式(该连结基可具有取代基)时:

[0539]



[0540] 可由下式(式中, 环 Z 所表示和上述相同)所表示胺,

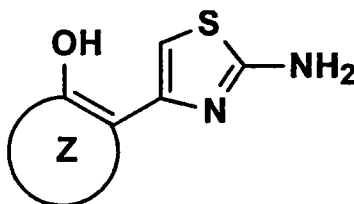
[0541]



[0542] 和式 $E^{101}-COOH$ (式中, E^{101} 所表示和上述相同) 所表示羧酸或式 $E^{101}-COCl$ (式中, E^{101} 所表示和上述相同) 所表示酰氯化合物, 而制得目的化合物。

[0543] 另外, 下式所表示胺,

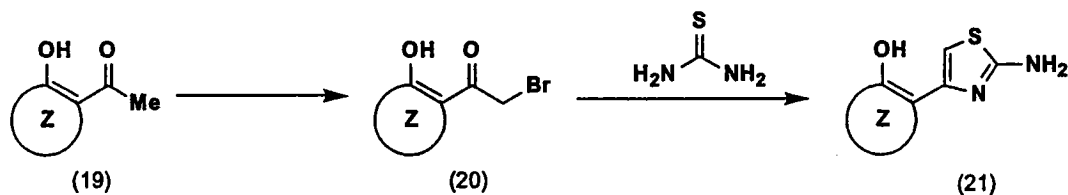
[0544]



[0545] 例如可依照反应方程式 1-2 所表示方法制成。

[0546] 反应方程式 1-2

[0547]



[0548] (式中, 环 Z 所表示和上述相同)。

[0549] 将苯乙酮 (19) 溴化, 可制得溴化苯乙酮 (20)。

[0550] 该反应可在溴化剂存在下, 溶剂中以 $0^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ 的反应温度下进行。

[0551] 上述溴化剂, 可使用例如苯基三甲基三溴化铵。

[0552] 反应溶剂只要不阻碍反应皆可使用, 例如可用四氢呋喃等醚类溶剂。

[0553] 继而, 使溴化苯乙酮 (20) 和硫脲反应而制成胺 (21)。

[0554] 该反应可在溶剂中, $0^{\circ}\text{C} \sim 120^{\circ}\text{C}$ 反应温度下进行。

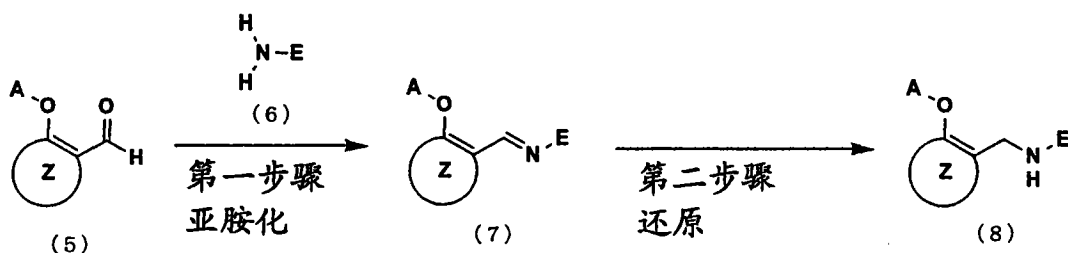
[0555] 反应溶剂只要不阻碍反应, 任何溶剂均可采用, 例如乙醇等醇类溶剂可供使用。

[0556] <方法 2>

[0557] 通式 (I) 中, X 表示 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 的化合物, 例如可依照反应方程式 2 所表示方法制成:

[0558] 反应方程式 2

[0559]



[0560] (式中, A、环 Z 和 E 所表示和通式 (I) 中相同)。

[0561] 首先, 使醛 (5) 和胺 (6) 进行脱水缩合反应, 制成式 (7) 所表示亚胺衍生物。该反应于脱水剂的存在下或不存在下, 溶剂中以 $0 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 的反应温度进行。上述脱水剂可例举有无水硫酸镁、分子筛等。溶剂可使用非活性溶剂, 例如四氢呋喃、1,4-二噁烷、甲醇、乙醇等。

[0562] 上述方法, X 为其它连结基 (例如 $-\text{CONHN}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{NNHCO}-$ 、 $-\text{CHNNH}-$; 该连结

基上的氢原子可被取代)时,可适当组合原料加以利用。

[0563] 通式(I)中,X表示式 $-\text{CONHN}=\text{CH}-$ 时,可使用式 $\text{HO}-(\text{环Z})-\text{CONHNH}_2$ (式中,环Z所表示和上述相同)所表示酰肼、以及式 $\text{E}-\text{CHO}$ (式中,E所表示和上述相同)所表示醛化合物,制成目的化合物。

[0564] 通式(I)中,X表示式 $-\text{CH}=\text{NNHCO}-$ 时,可使用式 $\text{HO}-(\text{环Z})-\text{CHO}$ (式中,环Z所表示和上述相同)所表示醛,以及式 $\text{E}-\text{CONHNH}_2$ (式中,E所表示和上述相同)所表示酰肼,制成目的化合物。

[0565] 通式(I)中,X表示式 $-\text{CH}=\text{NNH}-$ 时,可使用式 $\text{HO}-(\text{环Z})-\text{CHO}$ (式中,环Z所表示和上述相同)所表示醛、以及式 $\text{E}-\text{NHNH}_2$ (式中,E所表示和上述相同)所表示肼,制成目的化合物。

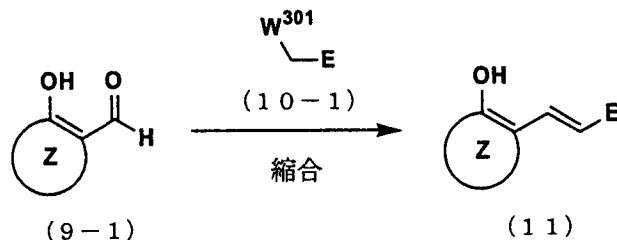
[0566] 接着,将亚胺衍生物(7)还原而得目的化合物(8)。该反应可在还原剂存在下,溶剂中以 $0\sim 100^\circ\text{C}$ 的反应温度进行。该还原剂可使用氢化硼钠、氢化硼锂等。溶剂可使用不活性溶剂,例如可采用四氢呋喃、1,4-二噁烷、甲醇、乙醇等为宜。另外,该反应也可采用接触加氢反应。催化剂可用钨碳、铂碳、氢氧化钨、钨黑等。溶剂可采用不活性溶剂,例如可使用四氢呋喃、1,4-二噁烷、甲醇、乙醇、水等。反应可在 $0\sim 200^\circ\text{C}$ 下进行。加氢压可在常压或加压下进行。

[0567] <方法3>

[0568] 通式(I)中,X表示 $-\text{CH}=\text{CH}-$ (该连结基上的氢原子可被取代)的化合物,例如可依照反应方程式3-1,或反应方程式3-2所表示方法制造。

[0569] 反应方程式3-1

[0570]

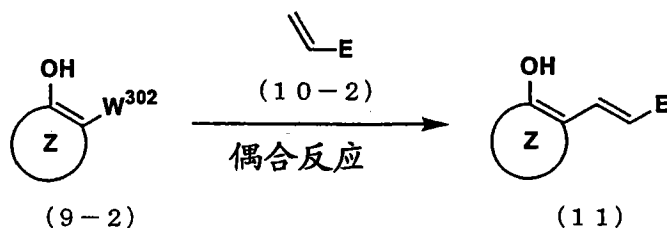


[0571] (式中,环Z和E所表示和通式(I)中所表示相同, W^{301} 表示 $0,0'$ -二-烃基-膦酰基或三芳基膦基)

[0572] 使醛(9-1)和磷化合物(10-1)行脱水缩合可制成目的化合物(11)。该反应可在碱的存在下,溶剂中以 $0^\circ\text{C}\sim$ 溶剂的沸点温度下进行反应。碱可使用碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠等的无机碱、或吡啶、三乙胺、N,N-二乙基苯胺等的有机碱。溶剂可使用不活性溶剂,例如四氢呋喃、1,4-二噁烷、甲醇、乙醇、水等。

[0573] 反应方程式3-2

[0574]



[0575] (式中,环 Z 和 E 所表示和上述通式 (I) 中所表示相同, W^{302} 表示卤素原子(以碘、溴原子为合适), (三氟甲磺酰基)氧基等)。

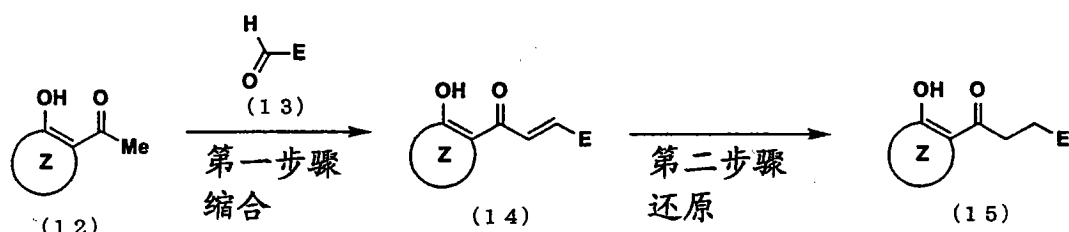
[0576] 卤化物 (9-2) 和苯乙烯衍生物 (10-2) 于过渡金属配位化合物催化剂的存在下,通过偶合反应,可以制备目的化合物 (11)。该反应在过渡金属配位催化剂存在下在配位基和/或碱的存在下或不存在下,溶剂中以 0°C ~溶剂的沸点温度下进行反应。过渡金属配位化合物催化剂例如乙酸钯,二氯双(三苯基膦)钯等的钯是类催化剂。配位基例举如三苯膦等的膦类配位基。碱例举如碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠等的无机碱、或吡啶、三乙胺、N,N-二乙基苯胺等的有机碱。溶剂可使用不活性溶剂,例如 N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷等。

[0577] <方法 4>

[0578] 通式 (I) 中, X 表示 $-\text{COCH}=\text{CH}-$ 和 $-\text{COCH}_2\text{CH}_2-$ (该连结基上的氢原子可被取代) 的化合物,例如可依照反应方程式 4 所表示方法制成。

[0579] 反应方程式 4

[0580]



[0581] (式中,环 Z 和 E 所表示和上述通式 (I) 中所表示相同)。

[0582] 首先,使酮 (12) 和醛 (13) 行脱水缩合反应而得目的烯酮化合物 (14)。该反应可在碱的存在下,溶剂中以 0°C ~溶剂的沸点温度下进行。碱可使用氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠等的无机碱、或吡啶、三乙胺、N,N-二乙基苯胺等有机碱,不活性溶剂优选例如四氢呋喃、1,4-二噁烷、甲醇、乙醇、水等。

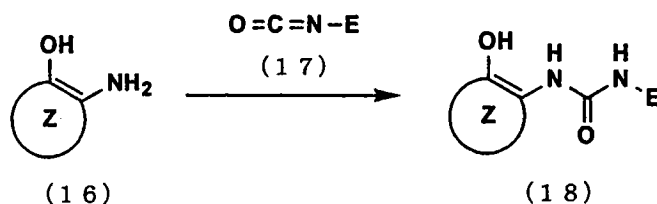
[0583] 其次,将烯酮化合物 (14) 还原而得目的化合物 (15)。该反应可在还原剂存在下,溶剂中以 0°C ~ 100°C 温度进行反应。还原剂可使用氢化硼钠、氢化硼锂等。溶剂可使用不活性溶剂,优选四氢呋喃、1,4-二噁烷、甲醇、乙醇等。另外,该反应也可通过接触加氢法而进行。催化剂可使用钯碳、铂碳、氢氧化钯、钯黑等。溶剂可使用不活性溶剂,优选四氢呋喃、1,4-二噁烷、甲醇、乙醇、水等。反应可在 0°C ~ 200°C 温度下进行,氢压可在常压或加压下进行。

[0584] <方法 5>

[0585] 通式 (I) 中, X 表示 $-\text{NHCONH}-$ (该连结基上的氢原子可被取代) 的化合物,例如可按照反应方程式 5 所表示方法制造。

[0586] 反应方程式 5

[0587]



[0588] (式中,环 Z 和 E 所表示和通式 (I) 中所表示相同)。

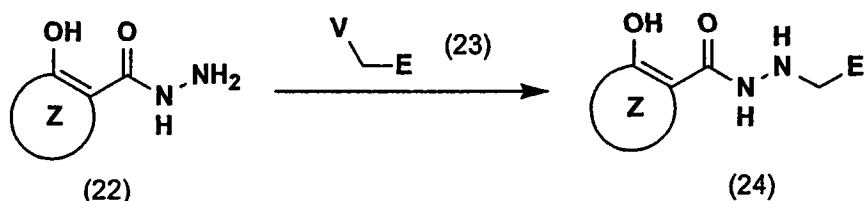
[0589] 首先,使胺 (16) 和异氰酸酯 (17) 反应,制得目的化合物的脲 (18)。该反应可在碱的存在下或不存在下,溶剂中以 0℃~溶剂的沸点温度下反应。碱例举如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠等的无机碱、或吡啶、三乙胺、N,N-二乙基苯胺等的有机碱。溶剂可使用不活性的溶剂,优选四氢呋喃、1,4-二噁烷、甲醇、乙醇、水等为合适。

[0590] <方法 6>

[0591] 通式 (I) 中,X 表示或 $-\text{CONHNHCH}_2-$ (该连结基可具有取代基) 的化合物,例如可依照反应方程式 6 所表示方法制造。

[0592] 反应方程式 6

[0593]



[0594] (式中,环 Z 和 E 所表示和上述相同,V 表示卤素原子等的脱离基)。

[0595] 使酰肼 (22) 和苄基衍生物 (23) 反应而得目的化合物的酰肼 (24)。

[0596] 该反应可在碱的存在下或不存在下,溶剂中以 0℃~180℃温度反应。

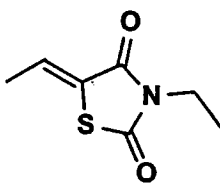
[0597] 碱可使用例如吡啶、三乙胺等有机碱。

[0598] 反应溶剂只要不阻碍反应可使用任何溶剂,例如二氯甲烷等的卤素类溶剂;四氢呋喃等醚类溶剂;甲苯等烃类溶剂。

[0599] <方法 7>

[0600] 通式 (I) 中,X 是下式表示的化合物,

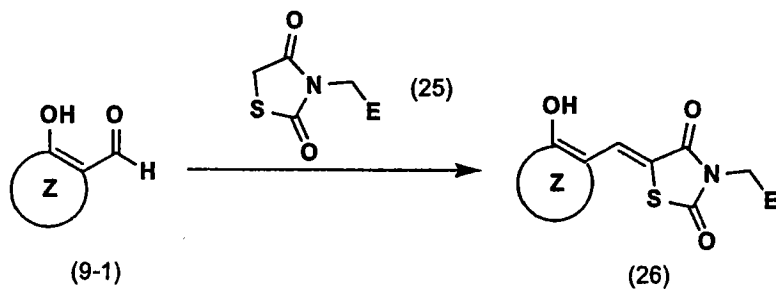
[0601]



[0602] 例如可依照反应方程式 7 所表示方法制造。

[0603] 反应方程式 7

[0604]



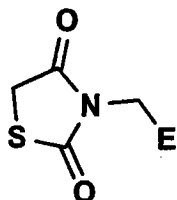
[0605] (式中,环 Z 和 E 所表示跟上述相同)。

[0606] 使醛 (9-1) 和 3-苄基噻唑烷-2,4-二酮衍生物 (25) 反应而制成目标 5-(苄亚甲基)-3-苄基噻唑烷-2,4-二酮衍生物 (26)。

[0607] 该反应可在催化剂的存在下,溶剂中以 0℃~180℃温度下反应。催化剂可使用例如六氢吡啶/乙酸的混合物。反应溶剂只要不阻碍反应可使用任何溶剂,例如甲苯等烃类溶剂等。

[0608] 另外,下式所表示 3-苄基噻唑烷-2,4-二酮衍生物例如可依照反应方程式 7-1 所表示方法制造。

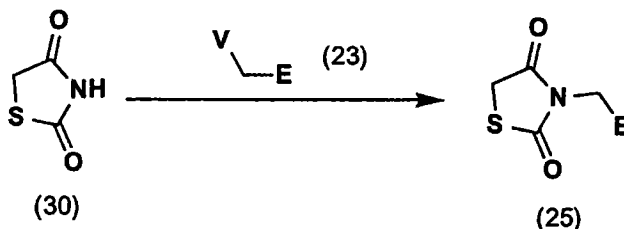
[0609]



[0610] (式中,E 所表示和上述相同)。

[0611] 反应方程式 7-1

[0612]



[0613] (上式中,E 和 V 所表示和上述相同)。

[0614] 使噻唑烷-2,4-二酮 (30) 和苄基衍生物 (23) 反应,而得目标 3-苄基噻唑烷-2,4-二酮衍生物 (28)。

[0615] 该反应在碱的存在下,溶剂中以 0℃~180℃温度下进行。碱可使用例如氢氧化钠、碳酸钾等的无机碱;吡啶、三乙胺等的有机碱。反应溶剂只要不阻碍反应可使用任何溶剂,例如水;乙醇等醇类溶剂;二氯甲烷等的卤素类溶剂;四氢呋喃等的醚类溶剂;N,N-二甲基甲酰胺等的酰胺类溶剂。

[0616] 以上述方法制造的通式 (I)、(I-1)、(I-2)、(I-3) 和 (I-4) 所表示化合物,可通过该领域所周知方法,例如萃取、沉淀、分段层析法、分别结晶化、悬浊清洗,重结晶等方法分离、精制。另外,本发明化合物的药理学上容许的盐以及其水合物和溶剂合物也可以使用本领域周知方法制造。

[0617] 本发明的实施例中,具体说明通式 (I)、(I-1)、(I-2)、(I-3) 和 (I-4) 所包含典型化合物的制造方法。因此,本领域技术人员可参照上述一般制造方法的说明和实施例的具体制造方法的说明,选出适当的反应原料、反应试剂、反应条件,根据需要可适当修饰或改变这些方法,制成通式 (I)、(I-1)、(I-2)、(I-3) 和 (I-4) 所包含的任意化合物。

[0618] 通式 (I)、(I-1)、(I-2)、(I-3) 和 (I-4) 所表示化合物具有抗过敏作用,作为过敏性疾病的预防和/或治疗用药物的有效成分有用。上述药物具有肥大细胞的增殖抑制作用,由 B 细胞的 IgE 产生抑制作用和/或由活肥大细胞的去颗粒阻碍作用,作为过敏反应显现抑制剂也适于利用。更具体而言,本发明的药物可供下述与过敏反应有相关的疾病,例如接触性皮炎、异位性皮炎、湿疹、瘙痒、花粉病、气喘、支气管炎、荨麻疹、血管炎、鼻炎、胃肠症、腹泻、间质性肺炎、关节炎、眼炎、结膜炎、神经炎、中耳炎、肉芽肿症、脑脊髓炎、

膀胱炎、喉头炎、紫斑病、食物过敏、昆虫过敏、药物过敏、金属过敏、过敏性休克等的过敏性疾病和 / 或子宫内膜症和 / 或子宫肌瘤的预防和 / 或治疗用途。

[0619] 另外,子宫内膜症方面,已知随子宫内膜组织在子宫外的异常增殖,子宫和其周边组织以高频率发生愈合现象。已知过敏性反应等的炎症反应为其起因,所发生的组织纤维化或肥厚等所代表的再模型现象(参考「Frontiers in Bioscience」(美国),2002年,第7卷,4月1日出版,91~115页)。组织的纤维化方面,已知由炎症引起效应细胞的浸润或纤维母细胞的增殖活化,大量产生胶原为其原因之一。这种再模型现象不仅是子宫内膜症中组织的愈合,而且推测心肌梗塞后的心肌的再模型现象,动脉硬化所引起血管的再模型现象,支气管气喘所引起支气管的再模型现象等,为以共同的机制所造成。所以抑制纤维母细胞的增殖或活化,不仅是子宫内膜症,认为作为心肌梗塞、动脉硬化、气喘、肾炎、间质性肺炎、肺纤维症、肝硬化等的组织的纤维化或再模型现象有关的疾病的治疗药有用。

[0620] 本发明化合物具有纤维母细胞状性质,可抑制在具有胶原生产能力的纤维肉肿细胞的 HT-1080 的血小板生长因子(Platelet-derived growth factor, 简称为 PDGF) 所造成增殖刺激下的细胞增殖,所以认为对于组织的纤维化或再模型现象有关的疾病的治疗药和 / 或预防药有用。

[0621] 本发明的药物的有效成分可使用通式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)和(I-4)所表示化合物和药理学上容许的盐以及其水合物和溶剂合物所构成组中选出1种或2种以上。本发明的药物可直接使用上述化合物本身,合适的是本发明的药物以含有有效成分的上述化合物和1种或2种以上的药学上容许的制剂用添加物所构成药物组合物的形态而提供。上述药物组合物中,对于制剂用添加物的有效成分的比率在1~90重量%左右范围。

[0622] 本发明的药物,例如可作为颗粒剂、细粒剂、散剂、硬胶囊剂、软胶囊剂、糖浆剂、乳剂、悬浊剂、或液体剂等经口投与用的药物组合物而投与、或静脉内投与、肌肉内投与或皮下投与用的注射剂、点滴剂、栓剂、经皮吸收剂、经粘膜吸收剂、滴鼻剂、点耳剂、点眼剂、吸入剂等的非经口投与用的药物组合物而投与。以粉末形态的药物组合物而调制成的制剂在用前溶解作为注射剂或点滴剂使用也是可行方法之一。制造药物用组合物可使用固体或液体的制剂用添加物。制剂用添加物可为有机或无机的任意种类。即,制造经口用固形制剂时,主药中添加赋形剂,而且根据需要添加粘结剂、崩解剂、润滑剂、着色剂、矫味矫臭剂等后,依照一般方法制成片剂、被覆片剂、颗粒剂、散剂、胶囊剂等形态的制剂。所使用的赋形剂,例如乳糖、蔗糖、白糖、葡萄糖、玉米淀粉、淀粉、滑石、山梨糖醇、结晶纤维素、糊精、高岭土、碳酸钙、二氧化硅等。粘结剂列举如聚乙烯醇、聚乙烯醚、乙基纤维素、甲基纤维素、阿拉伯胶、西黄蓍胶、明胶、虫胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、柠檬酸钙、糊精、果胶等。润滑剂列举如硬脂酸镁、滑石、聚乙二醇、二氧化硅、硬化植物油等。着色剂列举如一般药品中容许使用的任意色料。矫味矫臭剂列举如可可粉、薄荷脑、芳香酸、薄荷油、龙脑、肉桂粉末等。上述片剂、颗粒剂上,必要时可用糖衣、明胶衣等适度包衣。另外,必要时,可添加防腐剂、抗氧化剂等。

[0623] 制造经口投与用的液体制剂,例如乳剂、糖浆剂、悬浊剂、液剂时,可使用一般采用的不活性稀释剂,例如水或植物油。该制剂中,除不活性稀释剂以外,尚可配混例如湿润剂、悬浊助剂、甜味剂、芳香剂、着色剂或保存剂等辅助剂。调制好液体制剂后,可填充明胶等能被吸收的物质于胶囊中。制造非经口用的制剂,例如注射剂或栓剂等用途的溶剂或悬浊剂,

可使用例如水、丙二醇、聚乙二醇、苯甲醇、油酸乙酯、卵磷脂。制造栓剂用的基剂,例如可可脂、乳化可可酯、月桂精脂、威特布溶胶等。调制制剂的方法并无特别限制,任何业泛用方法皆可利用。

[0624] 制成注射剂形态时,载剂可使用例如水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、柠檬酸、乙酸、磷酸、乳酸、乳酸钠、硫酸和氢氧化钠等的稀释剂;柠檬酸钠、乙酸钠和磷酸钠等的酸碱值调整剂和缓冲剂;焦亚硫酸钠、乙二胺四乙酸、乙醇酸和硫代乳酸等稳定剂。另外,此时,为调制等张性溶液可在制剂中配混使用充分量的食盐、葡萄糖、甘露糖醇或甘油等,另外,一般的溶解助剂、止痛剂或局部麻醉剂等也可使用。

[0625] 制造例如糊剂、乳剂和凝胶剂等形态的软膏剂时,可配混一般常用的基剂、稳定剂、湿润剂和保存剂等,按照常法混合而制剂化。基剂例举如白凡士林、聚乙烯、石蜡、甘油、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅、和膨润土等。保存剂例举如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯等。制成贴剂的形态时,在一般的支持体上用常法涂布上述的软膏、乳膏、凝胶或糊剂等。支持体可使用棉、化学纤维、人造纤维等制成的织布或无纺布;软性氯乙烯、聚乙烯和聚氨酯等的薄膜或发泡体片等。

[0626] 本发明的药物的投与量并无特别限制,经口投与时,成人一日计,通常可使用有效成分的上述化合物 0.01 ~ 5,000mg,此投与量可视病患年龄、病态、症状等而适度增减使用。上述一日用量可一日一次、或按适当间距一日分成 2 ~ 3 次投与、或每隔数日间歇投与亦可。以注射剂投与时,成人一日计,以上述有效成分的化合物重量,使用 0.001 ~ 100mg 左右。

[0627] 实施例

[0628] 以下通过实施例对本发明进行更具体的说明,但本发明不限于下述实施例的范围。实施例中化合物的号码与上述表中所示的化合物号码相对应。另外,本实施例中,包括买的市售试药直接供试验的化合物。这样的化合物表示了试药的销售地以及分类中记载的编号。

[0629] 实施例 1:化合物号码 1 的化合物的制造

[0630] 氩气中,在 5-溴水杨酸 (217mg, 1mmol), 3,5-二(三氟甲基)苄胺 (243mg, 1mmol), 4-二甲胺基吡啶 (12mg, 0.1mmol), 四氢呋喃 (10ml) 的混合物中,加入 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(以下简称为 WSC·HCl; 192mg, 1mmol), 在室温下搅拌 1 小时。反应混合物注入稀盐酸中,以乙酸乙酯萃取。有机层用水,饱和食盐水洗涤,以无水硫酸镁干燥后,减压蒸馏所得残渣以硅胶柱层析法(以正己烷:乙酸乙酯 = 4 : 1)精制,而得标题化合物的白色固体 (244.8mg, 55.4%)。

[0631] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$), 8.02 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 8.06 (3H, s), 9.41 (1H, t, $J = 5.7\text{Hz}$), 12.13 (1H, s)。

[0632] 实施例 2:化合物号码 2 的化合物的制造

[0633] (1) 2-乙酰氧基-N-(2-苄乙基)苯甲酰胺

[0634] 溶解有 0-乙酰基水杨酰氯 (0.20g, 1.00mmol) 的苯 (8ml) 溶液中,加入苄乙胺 (0.12g, 1.00mmol), 吡啶 (0.3ml), 在室温下搅拌 2 小时。反应混合物注入稀盐酸中,以乙酸乙酯萃取。有机层用水,饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,减压蒸馏,所得残渣用

硅胶柱层析法（以正己烷：乙酸乙酯=2：1→1：1）精制，而得标题化合物的白色结晶（155.5mg, 54.9%）。

[0635] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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, br 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, $J = 7.6, 1.6\text{Hz}$)。

[0636] 以下实施例中，引用实施例 2(1) 的制造法时，碱采用吡啶、三乙胺等有机碱。另外，反应溶剂采用二氯甲烷、四氢呋喃、苯等的单一或其混合溶液。

[0637] (2)-羟基-N-(2-苯乙基)苯甲酰胺

[0638] 2-乙酰氧基-N-(2-苯乙基)苯甲酰胺 (155.5mg) 中，加入甲醇 (5ml)，2 规定氢氧化钠 (0.1ml)，在室温下搅拌 30 分钟。反应混合物注入稀盐酸中，以乙酸乙酯萃取。有机层用水，饱和食盐水洗涤，以无水硫酸钠干燥后，减压蒸馏，所得残渣经结晶处理（二氯甲烷/己烷）而得标题化合物的白色固体 (106.9mg, 80.7%)。

[0639] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 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, $J = 8.4, 7.2, 1.6\text{Hz}$), 7.80 (1H, dd, $J = 8.4, 1.6\text{Hz}$), 8.84 (1H, s), 12.51 (1H, s)。

[0640] 以下实施例中，引用实施例 2(2) 的制造法时，碱采用氧化钠、碳酸钾等无机碱。另外，反应溶剂采用水、甲醇、乙醇、四氢呋喃的单一或其混合溶液。

[0641] (3)-5-溴-2-羟基-N-(2-苯乙基)苯甲酰胺（化合物号码 2）

[0642] 2-羟基-N-(2-苯乙基)苯甲酰胺 (79.6mg, 0.33mmol) 中，加入四氯化碳 (5ml)，铁粉 (0.03g)，溴 (25 μ l, 0.48mmol)，在室温下搅拌 1 小时。反应混合物注入到亚硫酸氢钠水溶液中，以乙酸乙酯萃取。有机层用饱和食盐水洗涤，以无水硫酸钠干燥后，减压蒸馏，所得残渣用硅胶柱层析法（以正己烷：乙酸乙酯=5：1）精制，而得标题化合物的白色粉末 (62mg, 58.7%)。

[0643] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 2.85 (2H, t, $J = 7.6\text{Hz}$), 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, $J = 8.8, 2.4\text{Hz}$), 8.01 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 8.90 (1H, s), 12.51 (1H, s)。

[0644] 实施例 3：化合物号码 3 的化合物的制造

[0645] 含有 5-溴水杨酸 (109mg, 0.5mmol)，2-氨基-5-(吗啉代基)羰基茛满 (141mg, 0.5mmol)，三乙胺 (70 μ l, 0.5mmol) 的二氯甲烷 (5ml) 溶液中，加入 WSC·HCl (96mg, 0.5mmol)，在 40℃ 下加热搅拌 1.5 小时。冷却后，以乙酸乙酯稀释，依序用 2N 盐酸、水、饱和食盐水洗涤，以无水硫酸镁干燥，浓缩后，残渣用硅胶柱层析法（以二氯甲烷：甲醇=19：1）精制，而得标题化合物的白色固体 (26mg, 11.9%)。

[0646] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.66 (1H, dd, $J = 16.2, 7.2\text{Hz}$), 2.82 (1H, dd, $J = 16.2, 7.2\text{Hz}$), 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, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$), 7.74 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.84 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$)。

[0647] (2-氨基-5-(吗啉代基)羰基茛满：参照「Chemical and Pharmaceutical Bulletin」2000 年，第 48 卷，131 页)

[0648] 实施例 4：化合物号码 4 的化合物的制造

- [0649] 此化合物是市贩的化合物。
- [0650] 贩卖厂商:Apin Chemicals 公司
- [0651] 分类号码:N0100D
- [0652] 实施例 5:化合物号码 5 的化合物的制造
- [0653] 此化合物是市贩的化合物。
- [0654] 贩卖厂商:Specs 公司
- [0655] 分类号码:AI-233/31581024
- [0656] 实施例 6:化合物号码 6 的化合物的制造
- [0657] 此化合物是市贩的化合物。
- [0658] 贩卖厂商:Maybridge 公司
- [0659] 分类号码:RJC 00106
- [0660] 实施例 7:化合物号码 7 的化合物的制造
- [0661] 此化合物是市贩的化合物。
- [0662] 贩卖厂商:Maybridge 公司
- [0663] 分类号码:BTB 13230
- [0664] 实施例 8:化合物号码 8 的化合物的制造
- [0665] 此化合物是市贩的化合物。
- [0666] 贩卖厂商:Maybridge 公司
- [0667] 分类号码:BTB 114482
- [0668] 实施例 9:化合物号码 9 的化合物的制造
- [0669] 溶解 5- 氯水杨醛 (313mg, 2mmol), 4- 氯苄基三苯基磷基氯 (847mg, 2mmol) 于 N, N- 二甲基甲酰胺 (20ml) 中, 加入溶解有碳酸钾 (1.382g, 10mmol) 的水 (10ml) 中, 加热回流 5 小时。冷却后, 将反应混合物注入 2N 盐酸中, 以乙酸乙酯萃取。有机层用水, 饱和食盐水洗涤, 以无水硫酸镁干燥后, 减压蒸馏, 所得残渣以硅胶层析法 (以正己烷: 乙酸乙酯 = 3 : 1) 精制, 而得标题化合物的灰白色固体 (44.6mg, 8.4%)。
- [0670] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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, dd, $J = 8.4, 2.4\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J = 16.5\text{Hz}$), 7.33 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.45 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.49 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$)。
- [0671] 实施例 10:化合物号码 10 的化合物的制造
- [0672] (1) 5- 溴 -N-(3,5- 二氯苯基) -2- 甲氧基苯磺酰胺
- [0673] 溶解 5- 溴 -2- 甲氧基苯磺酰氯 (857mg, 3mmol) 于二氯甲烷 (6ml), 冰冷下, 氩气中, 滴加 3,5- 二氯苯胺 (510mg, 3.15mmol), 吡啶 (261mg, 3.3mmol) 的二氯甲烷 (2ml), 接着在室温下搅拌 6 小时。反应混合物以二氯甲烷稀释, 依序用 2N 盐酸、水、饱和食盐水洗涤, 以无水硫酸镁干燥后, 减压蒸馏除去溶剂, 所得残渣由正己烷 - 乙酸乙酯中晶析, 而得标题化合物的白色结晶 (900mg, 73.0%)。
- [0674] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 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, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$), 7.99 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$)。
- [0675] (2) 5- 溴 -N-(3,5- 二氯苯基) -2- 羟基苯磺酰胺 (化合物号码 10)
- [0676] 将 5- 溴 -N-(3,5- 二氯苯基) -2- 甲氧基苯磺酰胺的白色结晶 (206mg, 0.5mmol),

碘化锂 (134mg, 1mmol), 2,4,6-三甲基吡啶 (5ml) 的混合物, 在氩气中加热回流 30 分钟。反应混合物冷却至室温后, 注入 2N 盐酸中, 以乙酸乙酯萃取, 乙酸乙酯层依序用水, 饱和食盐水洗涤, 以无水硫酸镁干燥后, 减压蒸馏除去溶剂, 所得残渣用正己烷-乙酸乙酯晶析处理, 而得标题化合物的白色结晶 (90mg, 45.3%)。

[0677] 熔点: 158-159°C。

[0678] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[0679] 实施例 11: 化合物号码 11 的化合物的制造

[0680] 溶解 2-氨基酚 (120mg, 1.1mmol) 于二氯甲烷 (5ml) 中, 冰冷下, 氩气中, 滴加 3,5-二(三氟甲基)苯甲酰氯 (300mg, 1.1mmol) 的二氯甲烷 (3ml) 溶液, 吡啶 (0.5ml), 然后在室温下搅拌 1 小时。反应混合物注入 2N 盐酸中, 以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层依序用水、饱和食盐水洗涤、以无水硫酸钠干燥后, 减压蒸馏除去溶剂, 所得残渣溶解于乙醇 (5ml) 中, 滴加 2N 氢氧化钠 (0.1ml, 0.2mmol), 然后在室温下搅拌 30 分钟。反应混合物注入 2N 盐酸中, 以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层依序用水、饱和食盐水洗涤, 以无水硫酸镁干燥后, 减压蒸馏除去溶剂, 所得残渣以硅胶柱层析法 (以正己烷: 乙酸乙酯 = 4 : 1) 精制, 而得标题化合物的淡粉色结晶 (288mg, 73.6%)。

[0681] 熔点: 183°C (分解)。

[0682] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.83 (1H, td, $J = 8.0, 1.2\text{Hz}$), 6.93 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2\text{Hz}$), 7.08 (1H, td, $J = 8.0, 1.6\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 8.35 (2H, s), 9.61 (1H, s), 10.15 (1H, s)。

[0683] 实施例 12: 化合物号码 12 的化合物的制造

[0684] 溶解 2-氨基-4-氯酚 (316mg, 2.2mmol), 三乙胺 (243mg, 2.4mmol) 于二氯甲烷 (8ml) 中, 冰冷下, 氩气中, 滴加 3,5-二氯苯甲酰氯 (419mg, 2mmol) 的二氯甲烷 (2ml), 在室温下搅拌 15 小时。反应混合物以乙酸乙酯稀释, 依序用水、饱和食盐水洗涤, 以无水硫酸镁干燥后, 减压蒸馏除去溶剂, 所得残渣用硅胶柱层析法 (以正己烷: 乙酸乙酯 = 3 : 1) 精制, 而得淡褐色固体。用正己烷-乙酸乙酯在加热回流下悬浊洗涤, 而得标题化合物的白色结晶 (205mg, 32.4%)。

[0685] 熔点: 251-252°C。

[0686] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[0687] 实施例 13: 化合物号码 13 的化合物的制造

[0688] 溶解 2-氨基-4-氯酚 (287mg, 2mmol), 3,5-二氯苯磺酰氯 (540mg, 2.2mmol) 于二氯甲烷 (4ml) 中, 冰冷下, 氩气中滴加吡啶 (1ml), 然后在室温下搅拌 1 小时。反应混合物注入 2N 盐酸中, 以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层依序用水, 饱和食盐水洗涤, 以无水硫酸镁干燥后, 减压蒸馏除去溶剂, 所得残渣以硅胶柱层析法 (以正己烷: 乙酸乙酯 = 3 : 1 $\rightarrow$ 1 : 1) 精制, 而得红褐色固体。再使用正己烷-乙酸乙酯晶析, 而得标题化合物的微褐色结晶 (445mg, 63.1%)。

[0689] 熔点:190-191℃。

[0690] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[0691] 实施例 14:化合物号码 14 的化合物的制造

[0692] (1)4-溴-2-((3,5-二氯苯基亚胺基)甲基)酚

[0693] 将 5-溴水杨醛 (1.01g, 5mmol), 3,5-二氯苯胺 (810mg, 5mmol), 乙醇 (25ml) 的混合物, 在氩气中加热回流 1 小时。反应混合物冷却至室温后, 滤取所析出结晶, 而得标题化合物的橙色结晶 (1.52g, 88.2%)。

[0694] 熔点:161-163℃。

[0695] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[0696] (2)N-((5-溴-2-羟基苯基)甲基)-3,5-二氯苯胺 (化合物号码 14)

[0697] 溶解 4-溴-2-((3,5-二氯苯基亚胺基)甲基)酚 (1.04g, 3mmol) 于四氢呋喃 (12ml) 和乙醇 (6ml) 中, 冰冷下, 氩气中加入氢化硼钠 (113mg, 3mmol), 接着, 在室温下搅拌 12 小时。反应混合物中加入丙酮 (10ml), 减压浓缩, 所得残渣中加入水, 以二氯甲烷萃取。二氯甲烷层依序用水、饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥后, 减压蒸馏除去溶剂, 所得残渣用硅胶柱层析法 (以正己烷:乙酸乙酯=4:1) 精制, 而得淡黄色粘稠性物质, 以正己烷结晶处理而得标题化合物的白色结晶 (971mg, 93.3%)。

[0698] 熔点:125-126℃。

[0699] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[0700] 实施例 15:化合物号码 15 的化合物的制造

[0701] 此化合物是市贩的化合物。

[0702] 贩卖厂商:Sigma-Aldrich 公司

[0703] 型录条形码:S3203-5

[0704] 实施例 16:化合物号码 16 的化合物的制造

[0705] 将 5-氯水杨酸 (173mg, 1mmol), 3,5-二(三氟甲基)-N-甲基苯胺 (243mg, 1mmol), 三氯化磷 (44 μ l, 0.5mmol), 一氯苯 (5ml) 的混合物, 在氩气中, 加热回流 3 小时。反应混合物冷却至室温后, 添加正己烷 (50ml), 滤取所析出粗结晶, 溶解在乙酸乙酯 (50ml) 中。乙酸乙酯溶液依序用水、饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 减压蒸馏除去溶剂, 所得残渣以硅胶柱层析法 (以正己烷:乙酸乙酯=2:1) 精制, 而得标题化合物的白色结晶 (75mg, 18.9%)。

[0706] $^1\text{H-NMR}$ (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, br s)。

[0707] 以下实施例中, 引用实施例 16 的方法时, 酰卤化剂采用三氯化磷。另外, 反应溶剂采用-氯苯、甲苯等。

[0708] 实施例 17:化合物号码 17 的化合物的制造

[0709] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-溴水杨酸和 7-三氟甲基-1,2,3,4-四氢喹啉为

原料,制得标题化合物。

[0710] 收率:42.0%。

[0711] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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)。

[0712] 实施例 18:化合物号码 18 的化合物的制造

[0713] 依实施例 16 一样的操作,使用 2-羟基萘-1-羧酸和 3,5-二氯苯胺作为原料,得标题化合物。

[0714] 收率:51.2%

[0715] 熔点:246-248℃。

[0716] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 7.26(1H, d, $J = 9.3\text{Hz}$), 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)。

[0717] 实施例 19:化合物号码 19 的化合物的制造

[0718] 依实施例 16 一样的操作,使用 3-羟基萘-2-羧酸和 3,5-二氯苯胺作为原料,得标题化合物。

[0719] 收率:44.3%

[0720] 熔点:254-255℃。

[0721] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 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)。

[0722] 实施例 20:化合物号码 20 的化合物的制造

[0723] 此化合物是市贩的化合物。

[0724] 贩卖厂商:Sigma-Aldrich 公司

[0725] 型录条形码:S01361-8

[0726] 实施例 21:化合物号码 21 的化合物的制造

[0727] 依实施例 16 一样的操作,使用 1-羟基萘-2-羧酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[0728] 收率:65.5%。

[0729] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 7.51(1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.60(1H, td, $J = 7.8, 0.9\text{Hz}$), 7.70(1H, td, $J = 7.8, 0.9\text{Hz}$), 7.89(1H, s), 7.93(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.09(1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 8.33(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 8.51(2H, s), 10.92(1H, s), 13.36(1H, s)。

[0730] 实施例 22:化合物号码 22 的化合物的制造

[0731] 此化合物是市贩的化合物。

[0732] 贩卖厂商:Sigma-Aldrich 公司

[0733] 型录条形码:S58026-0

[0734] 实施例 23:化合物号码 23 的化合物的制造

[0735] 此化合物是市贩的化合物。

[0736] 贩卖厂商:Sigma-Aldrich 公司

[0737] 型录条形码:S63263-5

[0738] 实施例 24:化合物号码 24 的化合物的制造

[0739] 溶解 5-氯-2-羟基烟酸 (174mg, 1mmol), 3,5-二(三氟甲基)苯胺 (275mg, 1.2mmol), 吡啶 (316mg, 4mmol) 于四氢呋喃 (20ml) 和二氯甲烷 (10ml) 中, 加入氧氯化磷 (0.112ml, 1.2mmol), 然后在室温下搅拌 2 小时。反应混合物注入乙酸乙酯 (100ml) 和 0.2N 盐酸 (100ml) 中, 搅拌 30 分钟后, 以硅藻土过滤、滤液的水层用乙酸乙酯萃取。合并乙酸乙酯层, 依序用水、饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥后, 减压蒸馏溶剂。残渣用硅胶柱层析法 (以正己烷: 乙酸乙酯 = 2 : 1 $\rightarrow$ 1 : 1) 精制, 而得淡黄色固体。该物在乙醇中加热回流下悬浊洗涤, 而得标题化合物的白色结晶 (183mg, 47.6%)。

[0740] 熔点: $> 270^{\circ}\text{C}$ 。

[0741] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[0742] 以下实施例中, 引用实施例 24 的制造法时, 酰卤化剂采用氧氯化磷。碱使用吡啶。另外, 反应溶剂采用二氯甲烷、四氢呋喃等的单一或其混合溶液。

[0743] 实施例 25: 化合物号码 25 的化合物的制造

[0744] 依实施例 24 一样的操作, 使用 5-氯-2-羟基烟酸和 2-氯-5-(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[0745] 收率: 42.9%。

[0746] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[0747] 实施例 26: 化合物号码 26 的化合物的制造

[0748] 依实施例 24 一样的操作, 使用 5-氯-2-羟基烟酸和 3,5-二[(1,1-二甲基)乙基]苯胺作为原料, 得标题化合物。

[0749] 收率: 59.1%。

[0750] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[0751] 实施例 27: 化合物号码 27 的化合物的制造

[0752] 依实施例 24 一样的操作, 使用 3-羟基吡啶-2-羧酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[0753] 收率: 45.0%。

[0754] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.40 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J = 8.4, 4.2\text{Hz}$), 7.68 (1H, s), 8.16 (1H, dd, $J = 4.2, 1.2\text{Hz}$), 8.25 (2H, s), 10.24 (1H, s), 11.42 (1H, s)。

[0755] 实施例 28: 化合物号码 28 的化合物的制造

[0756] 氩气中, 溶解 3,5-二(三氟甲基)苯基异氰酸酯 (255mg, 1.0mmol) 于四氢呋喃 (5ml) 中, 加入含有 6-氯-氧基吡啶 (184mg, 1.1mmol) 的四氢呋喃 (5ml) 溶液, 三乙胺 (0.3ml), 在室温下搅拌 4 小时。反应混合物注入稀盐酸中, 以乙酸乙酯萃取。有机层用水、饱和食盐水洗涤, 以无水硫酸镁干燥后, 减压蒸馏, 所得残渣用硅胶柱层析法 (以正己烷: 乙酸乙酯 = 4 : 1) 精制, 而得标题化合物的桃色固体 (172.2mg, 40.7%)。

[0757] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[0758] 实施例 29: 化合物号码 29 的化合物的制造

[0759] 依实施例 16 一样的操作,使用 3- 羟基喹啉-2- 羧酸和 3,5- 二(三氟甲基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[0760] 收率:2.7%。

[0761] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[0762] 实施例 30:化合物号码 30 的化合物的制造

[0763] 此化合物是市贩的化合物。

[0764] 贩卖厂商:Sigma-Aldrich 公司

[0765] 型录条形码:S83846-2

[0766] 实施例 31:化合物号码 31 的化合物的制造

[0767] 此化合物是市贩的化合物。

[0768] 贩卖厂商:Maybridge 公司

[0769] 型录条形码:RDR 01818

[0770] 实施例 32:化合物号码 32 的化合物的制造

[0771] 依实施例 16 一样的操作,使用 5- 氯水杨酸和 1- 萘胺作为原料,得标题化合物。

[0772] 收率:65.0%

[0773] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[0774] 实施例 33:化合物号码 33 的化合物的制造

[0775] 依实施例 16 一样的操作,使用 5- 氯水杨酸和 4- 甲氧基-2- 萘胺作为原料,得标题化合物。

[0776] 收率:84.3%。

[0777] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[0778] 实施例 34:化合物号码 34 的化合物的制造

[0779] (1) 2- 乙酰氧基-5- 氯苯甲酸

[0780] 在 5- 氯水杨酸 (13.35g, 77mmol), 无水乙酸 (20ml) 的混合物中,慢慢滴加浓硫酸 (0.08ml)。反应混合物固化后,注入冰水中,以乙酸乙酯萃取。有机层用水,饱和食盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥后,减压蒸馏溶剂,所得残渣以正己烷悬浊洗涤,而得标题化合物的白色结晶 (15.44g, 93.0%)。

[0781] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[0782] (2) 2- 乙酰氧基-5- 氯-N-(1- 甲氧基萘-3- 基) 苯甲酰胺 (化合物号码 34)

[0783] 依实施例 24 一样的操作,使用 2- 乙酰氧基-5- 氯苯甲酸和 4- 甲氧基-2- 萘胺作为原料,得标题化合物。

[0784] 收率:39.9%红色固体。

[0785] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 3.0\text{Hz}$), 8.02 (1H, s), 8.08 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 10.58 (1H, s)。

[0786] 实施例 35 : 化合物号码 35 的化合物的制造

[0787] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 氯水杨酸和 2- 氨基 -4,5,6,7- 四氢苯并(b) 噻吩 -3- 羧酸乙酯作为原料, 得标题化合物。

[0788] 收率 : 49.6%。

[0789] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 8.7, 3.0\text{Hz}$), 7.92 (1H, d, $J = 3.0\text{Hz}$), 12.23 (1H, s), 13.07 (1H, s)。

[0790] 实施例 36 : 化合物号码 36 的化合物的制造

[0791] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 溴水杨酸和 3- 氨基 -5- 苯基吡唑作为原料, 得标题化合物。

[0792] 收率 : 9.2%。

[0793] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 8.8, 2.8\text{Hz}$), 7.74-7.76 (2H, m), 8.19 (1H, s), 10.86 (1H, s), 12.09 (1H, s), 13.00 (1H, br s)。

[0794] 实施例 37 : 化合物号码 37 的化合物的制造

[0795] (1) 2- 氨基 -4,5- 二乙基噻唑

[0796] 溶解二乙基乙酮醇 (1.03g, 8.87mmol) 于乙醇 (15ml) 中, 加入胺基氰 (0.75g, 17.7mmol), 乙醇钠 (1.21g, 17.7mmol), 在室温下搅拌 3.5 小时。反应混合物注入水中, 以乙酸乙酯萃取。有机层用水, 饱和食盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥后, 减压蒸馏, 所得残渣用硅胶柱层析法 (以二氯甲烷 : 甲醇 = 9 : 1) 精制, 而得标题化合物的黄色不定形物质 (369.2mg, 29.7%)。

[0797] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.15 (2H, s)。

[0798] (2) 2- 乙酰氧基 -5- 溴 -N-(4,5- 二乙基噻唑 -2- 基) 苯甲酰胺

[0799] 与实施例 24 一样操作, 使用 2- 乙酰氧基 -5- 溴苯甲酸和 2- 氨基 -4,5- 二乙基噻唑为原料, 得标题化合物。

[0800] 收率 : 22.0%。

[0801] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$), 8.32 (1H, s), 11.40 (1H, br)。

[0802] (2- 乙酰氧基 -5- 溴苯甲酸 : 参照「European Journal of Medicinal Chemistry, 1996 年, 第 31 卷, 861 ~ 874 页」以 5- 溴水杨酸和无水乙酸为原料, 依照例 34(1) 一样的操作制成。)

[0803] (3) 5- 溴 -N-(4,5- 二乙基噻唑 -2- 基) -2- 羟基苯甲酰胺 (化合物号码 37)

[0804] 依实施例 2(2) 一样的操作, 使用 2- 乙酰氧基 -5- 溴 -N-(4,5- 二乙基噻唑 -2- 基) 苯甲酰胺为原料, 得标题化合物。

[0805] 收率:70.2%。

[0806] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 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)。

[0807] 实施例 38: 化合物号码 38 的化合物的制造

[0808] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-溴水杨酸和 2-氨基-4,5-二苯基噁唑作为原料, 得标题化合物。

[0809] 收率:32.6%。

[0810] 熔点:188-189℃。

[0811] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 6.98(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.40-7.49(6H, m), 7.53-7.56(2H, m), 7.59-7.63(3H, m), 8.01(1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 11.80(2H, br s)。

[0812] (2-氨基-4,5-二苯基噁唑: 参照 [Journal Organicheskoi khimii: Russian Journal of Organic Chemistry (俄罗斯), 1980 年, 第 16 卷, 2185 页])。

[0813] 实施例 39: 化合物号码 39 的化合物的制造

[0814] (1) 2-氨基-4,5-二(呋喃-2-基)噁唑

[0815] 溶解呋喃偶姻 (0.50g, 2.60mmol) 于乙醇 (15ml) 中, 加入胺基氰 (218.8mg, 5.20mmol), 乙醇钠 (530.8mg, 7.80mmol), 在室温下搅拌 2 小时。反应混合物注入水中, 以乙酸乙酯萃取。有机层用水、饱和食盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥后, 减压蒸馏, 所得残渣用硅胶层析法 (以己烷: 乙酸乙酯 = 1:1 $\rightarrow$ 1:2) 精制, 而得标题化合物的黑褐色结晶 (175.0mg, 31.1%)。

[0816] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 6.59(1H, dd, $J = 3.3, 2.1\text{Hz}$), 6.62(1H, dd, $J = 3.3, 2.1\text{Hz}$), 6.73(1H, dd, $J = 3.3, 0.6\text{Hz}$), 6.80(1H, dd, $J = 3.3, 0.9\text{Hz}$), 7.05(2H, s), 7.75-7.76(2H, m)。

[0817] (2) 5-溴-N-(4,5-二(呋喃-2-基)噁唑-2-基)-2-羟基苯甲酰胺 (化合物号码 39)

[0818] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-溴水杨酸和 2-氨基-4,5-二(呋喃-2-基)噁唑为原料, 得标题化合物。

[0819] 收率:12.9%。

[0820] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 6.65(1H, dd, $J = 3.6, 1.8\text{Hz}$), 6.68(1H, dd, $J = 3.6, 1.8\text{Hz}$), 6.75(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 6.92(1H, dd, $J = 3.6, 0.9\text{Hz}$), 6.93(1H, d, $J = 3.3\text{Hz}$), 7.37(1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$), 7.80(1H, dd, $J = 1.8, 0.9\text{Hz}$), 7.84(1H, dd, $J = 1.8, 0.9\text{Hz}$), 7.92(1H, d, $J = 3.0\text{Hz}$), 14.88(2H, br)。

[0821] 实施例 40: 化合物号码 40 的化合物的制造

[0822] (1) 2-乙酰氧基-N-(5-三氟甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲酰胺

[0823] 依例 2(1) 一样的操作, 使用 O-乙酰基水杨酰氯和 2-氨基-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑为原料, 得标题化合物。

[0824] 收率:51.1%。

[0825] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 2.23(3H, s), 7.32(1H, dd, $J = 8.0, 1.2\text{Hz}$), 7.45(1H, td, $J = 7.6, 1.2\text{Hz}$), 7.69(1H, td, $J = 8.0, 2.0\text{Hz}$), 7.87(1H, dd, $J = 8.0, 2.0\text{Hz}$), 13.75(1H, brs)。

[0826] (2)-羟基-N-(5-三氟甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲酰胺(化合物号码40)

[0827] 依实施例2(2)一样的操作,使用2-乙酰氧基-N-(5-三氟甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲酰胺为原料,得标题化合物。

[0828] 收率:92.9%。

[0829] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 7.00 (1H, td, $J = 8.0, 0.8\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.51 (1H, ddd, $J = 8.4, 7.6, 2.0\text{Hz}$), 7.92 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6\text{Hz}$), 12.16 (1H, br)。

[0830] 实施例41:化合物号码41的化合物的制造

[0831] 依实施例16一样的操作,使用5-溴水杨酸和2-氨基-5-三氟甲基-1,3,4-噻二唑作为原料,得标题化合物。

[0832] 收率:80.2%。

[0833] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 7.01 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.63 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$), 7.97 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$)。

[0834] 实施例42:化合物号码42的化合物的制造

[0835] 依实施例16一样的操作,使用5-氯水杨酸和5-氨基-2-氯吡啶作为原料,得标题化合物。

[0836] 收率:12.2%。

[0837] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 7.04 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J = 9.0, 3.0\text{Hz}$), 7.54 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.88 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 8.21 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$), 8.74 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 10.62 (1H, s), 11.57 (1H, s)。

[0838] 实施例43:化合物号码43的化合物的制造

[0839] 依实施例16一样的操作,使用5-氯水杨酸和2-氨基-6-氯-4-甲氧基嘧啶作为原料,得标题化合物。

[0840] 收率:2.2%,白色固体。

[0841] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 3.86 (3H, s), 6.85 (1H, s), 7.01 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J = 9.0, 3.0\text{Hz}$), 7.81 (1H, d, $J = 3.0\text{Hz}$), 11.08 (1H, s), 11.65 (1H, s)。

[0842] 实施例44:化合物号码44的化合物的制造

[0843] 依实施例24一样的操作,使用2-乙酰氧基-5-氯苯甲酸和5-氨基吡啶作为原料,得标题化合物。

[0844] 收率:13.3%。

[0845] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 2.20 (3H, s), 6.41 (1H, t, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.27-7.36 (4H, m), 7.63 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$), 7.74 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 7.93 (1H, s), 10.21 (1H, s), 11.04 (1H, s)。

[0846] 实施例45:化合物号码45的化合物的制造

[0847] 此化合物是市售的化合物。

[0848] 贩卖厂商:Peakdale 公司

[0849] 型录条形码:PFC-0448

[0850] 实施例46:化合物号码46的化合物的制造

[0851] 依实施例16一样的操作,使用5-氯水杨酸和3-氨基喹啉作为原料,得标题化合物。

[0852] 收率 :4.3%。

[0853] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[0854] 实施例 47 : 化合物号码 47 的化合物的制造

[0855] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 3-氨基-9-乙基呋唑作为原料, 得标题化合物。

[0856] 收率 :64.6%。

[0857] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[0858] 实施例 48 : 化合物号码 95 的化合物的制造

[0859] 依实施例 2(1) 一样的操作, 使用 0-乙酰基水杨酰氯和 3,5-二(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[0860] 收率 :84.2%。

[0861] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[0862] 实施例 49 : 化合物号码 48 的化合物的制造

[0863] 依实施例 2(2) 一样的操作, 使用 2-乙酰氧基-N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺 (化合物号码 95) 作为原料, 得标题化合物。

[0864] 收率 :45.1%。

[0865] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[0866] 实施例 50 : 化合物号码 49 的化合物的制造

[0867] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氟水杨酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[0868] 收率 :58.7%。

[0869] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 7.04 (1H, ddd, $J = 9.0, 4.5, 1.2\text{Hz}$), 7.30-7.37 (1H, m), 7.66 (1H, ddd, $J = 9.0, 3.3, 1.2\text{Hz}$), 7.84 (1H, s), 8.46 (2H, s), 10.85 (1H, s), 11.21 (1H, brs)。

[0870] 实施例 51 : 化合物号码 50 的化合物的制造

[0871] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[0872] 收率 :85.5%。

[0873] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 7.05 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$), 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)。

[0874] 实施例 52 : 化合物号码 51 的化合物的制造

[0875] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-溴水杨酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺作为原料,

得标题化合物。

[0876] 收率 :88.5%。

[0877] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 6.98 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.59 (1H, dd, $J = 8.8, 2.8\text{Hz}$), 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)。

[0878] 该化合物也可依下述方法制得。

[0879] 含有 2-乙酰氧基-N-(3,5-二(三氟甲基))苯甲酰胺(化合物号码 95;100mg, 0.25mmol)的四氯化碳(8ml)溶液中,加入铁粉(30mg,0.54mmol),溴(0.02ml,0.39mmol),然后在 50℃下搅拌 4 小时。反应混合物冷却至室温后,注入硫酸氢钠水溶液中,以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用水、饱和食盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥。减压蒸馏溶液,所得残渣用硅胶柱层析法(以正己烷:乙酸乙酯=4:1)精制,而得标题化合物的白色固体(600mg, 54.9%)。

[0880] 实施例 53:化合物号码 52 的化合物的制造

[0881] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-碘水杨酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[0882] 收率 :62.2%。

[0883] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[0884] 实施例 54:化合物号码 53 的化合物的制造

[0885] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-硝基水杨酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[0886] 收率 :57.2%。

[0887] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 7.18 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 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)。

[0888] 实施例 55:化合物号码 54 的化合物的制造

[0889] (1) 2-苄氧基-5-甲酰基苯甲酸苄酯

[0890] 将 5-甲酰基水杨酸(4.98g,30mmol),苄基溴(15.39g,90mmol),碳酸钾(16.59g, 120mmol),甲基乙基酮(350ml)的混合物,加热回流 8 小时。冷却后,减压蒸馏溶剂,加入 2N 盐酸于残渣中,以乙酸乙酯萃取,用水、饱和食盐水洗涤,以无水硫酸镁干燥,减压蒸馏溶剂,所得残渣用硅胶柱层析法(以正己烷:乙酸乙酯=3:1)精制,在异丙醚中加热回流下悬浊洗涤,而得标题化合物的白色固体(5.98g,57.5%)。

[0891] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 5.27 (2H, s), 5.37 (2H, s), 7.15 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.26-7.46 (10H, 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)。

[0892] (2) 2-苄氧基-5-氰基苯甲酸苄酯

[0893] 将 2-苄氧基-5-甲酰基苯甲酸苄酯(693mg,2mmol),盐酸羟胺(167mg,2.4mmol),N-甲基吡咯烷酮(3ml)的混合物,在 115℃下搅拌 4 小时。冷却反应混合物后,加入 2N 盐酸(5ml),水(30ml),以乙酸乙酯萃取。有机层用 2N 氢氧化钠水溶液、水、饱和食盐水洗涤,以无水硫酸镁干燥。减压蒸馏溶剂,所得残渣在异丙醚中加热回流下悬浊洗涤,而得标题化合物的白色固体(527mg,76.7%)。

[0894] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 8.7, 2.4$ Hz), 8.13(1H, d, $J = 2.4$ Hz)。

[0895] (3)-5- 氰基水杨酸

[0896] 2- 苄氧基 -5- 氰基苯甲酸苄酯 (446mg, 1.3mmol), 5% 钨 - 碳 (45mg) 中, 加入乙醇 (10ml), 四氢呋喃 (10ml), 在室温下加氢反应 2 小时。滤除不溶性物, 减压蒸馏溶剂, 而得标题化合物的白色固体 (212mg, 100.0%)。

[0897] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.02(1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.82(1H, dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz), 8.12(1H, d, $J = 2.1$ Hz)。

[0898] (4)-N- (3,5- 二 (三氟甲基) 苯基)-5- 氰基 -2- 羟基苯甲酰胺 (化合物号码 54)

[0899] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 氰基水杨酸和 3,5- 二 (三氟甲基) 苯胺作为原料, 得标题化合物。

[0900] 收率 :16.6%。

[0901] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.15(1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.85(1H, s), 7.86(1H, dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz), 8.22(1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.43(2H, s), 10.93(1H, s), 12.00(1H, brs)。

[0902] 实施例 56 : 化合物号码 55 的化合物的制造

[0903] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 甲基水杨酸和 3,5- 二 (三氟甲基) 苯胺作为原料, 得标题化合物。

[0904] 收率 :54.9%。

[0905] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.92(1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.28(1H, dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz), 7.71(1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.82(1H, s), 8.47(2H, s), 10.80(1H, s), 11.14(1H, s)。

[0906] 实施例 57 : 化合物号码 56 的化合物的制造

[0907] (1)-5- ((1,1- 二甲基) 乙基) 水杨酸

[0908] 含有 5- ((1,1- 二甲基) 乙基) -2- 羟基苯甲醛 (2.15g, 12.1mmol) 的 1,4- 二噁烷 (100ml), 水 (40ml) 溶液中, 加入胺磺酸 (1.76g, 18.1mmol), 磷酸 - 钠 (7.33g, 47mmol)。该混合物在冰冷下, 滴加含次氯酸钠 (1.76g, 15.5mmol) 的水溶液 (10ml), 搅拌 1 小时。接着, 加入亚硫酸钠 (1.80g, 14.3mmol) 于混合物中, 搅拌 30 分钟。加入浓盐酸于反应混合物中调整 pH 为 1。减压蒸馏 1,4- 二噁烷, 所得残渣以乙酸乙酯萃取。有机层以水, 饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 减压蒸馏溶剂, 所得残渣用正己烷悬浊洗涤, 得标题化合物的白色粉末 (1.81g, 77.4%)。

[0909] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.26(9H, s), 6.90(1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.58(1H, dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz), 7.75(1H, d, $J = 2.4$ Hz), 11.07(1H, br s)。

[0910] (2)-N- (3,5- 二 (三氟甲基) 苯基)-5- ((1,1- 二甲基) 乙基)-2- 羟基苯甲酰胺 (化合物号码 56)

[0911] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- ((1,1- 二甲基) 乙基) 水杨酸和 3,5- 二 (三氟甲基) 苯胺作为原料, 得标题化合物。

[0912] 收率 :53.8%。

[0913] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.30(9H, s), 6.96(1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.50(1H, dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz), 7.82(1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.83(1H, s), 8.46(2H, s), 10.80(1H, s), 11.12(1H, s)。

[0914] 实施例 58 : 化合物号码 78 的化合物的制造

[0915] (1)-5- 乙酰基 -2- 苄氧基苯甲酸甲酯

[0916] 将 5-乙酰基水杨酸甲酯 (13.59g, 70mmol), 苄基溴 (17.96g, 105mmol), 碳酸钾 (19.35g, 140mmol), 甲基乙基酮 (350ml) 的混合物, 加热回流 8 小时。冷却后, 减压蒸馏溶剂, 加入 2N 盐酸于残渣中, 以乙酸乙酯萃取。用水、饱和食盐水洗涤, 以无水硫酸镁干燥, 浓缩后, 残渣经异丙醚再结晶处理, 而得标题化合物的白色固体 (14.20g, 71.4%)。

[0917] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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, $J = 2.4\text{Hz}$)。

[0918] (2) 5-乙酰基-2-苄氧基苯甲酸

[0919] 溶解 5-乙酰基-2-苄氧基苯甲酸甲酯 (5.69g, 20mmol) 于甲醇 (20ml), 四氢呋喃 (20ml) 的混合溶液中, 滴加 2N 氢氧化钠 (11ml), 搅拌 8 小时。减压蒸馏溶剂, 加 2N 盐酸于残渣中, 以二氯甲烷萃取。用水, 饱和食盐水洗涤, 以无水硫酸镁干燥后, 浓缩, 残渣用异丙醚洗涤, 而得标题化合物的白色固体 (4.92g, 91.0%)。

[0920] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 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, $J = 2.4\text{Hz}$)。

[0921] (3) 5-乙酰基-2-苄氧基-N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺

[0922] 依实施例 24 一样的操作, 使用 5-乙酰基-2-苄氧基苯甲酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[0923] 收率: 63.1%。

[0924] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 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)。

[0925] (4) 5-乙酰基-N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-2-羟基苯甲酰胺 (化合物号码 78)

[0926] 5-乙酰基-2-苄氧基-N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺 (602mg, 1.25mmol), 5% 钯-碳 (60mg) 中, 加入乙醇 (6ml), 四氢呋喃 (72ml), 室温下进行加氢反应 30 分钟。滤除不溶物后, 减压蒸馏溶剂, 残渣用正己烷-乙酸乙酯再结晶处理, 而得标题化合物的白色固体 (230mg, 47.0%)。

[0927] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 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)。

[0928] 实施例 59: 化合物号码 57 的化合物的制造

[0929] 悬浊 5-乙酰基-N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-2-羟基苯甲酰胺 (化合物号码 78; 50.5mg, 0.13mmol) 于乙醇 (2ml) 中, 加入硼氢化钠 (23.6mg, 0.62mmol), 在室温下搅拌 12 小时。反应混合物注入稀盐酸中, 以乙酸乙酯萃取。有机层用水, 饱和食盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥后, 减压蒸馏, 所得残渣用异丙醚/正己烷悬浊洗涤, 而得标题化合物的白色粉末 (39.7mg, 78.3%)。

[0930] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 1.34 (3H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 4.71 (1H, q, $J = 6.3\text{Hz}$), 5.18 (1H, brs), 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)。

[0931] 实施例 60: 化合物号码 58 的化合物的制造

[0932] 溶解 5-乙酰基-N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-2-羟基苯甲酰胺(化合物号码 78;100.0mg,0.26mmol)于乙醇(3ml)中,加入吡啶(45 μ l,0.56mmol),O-甲基羟胺盐酸盐(25.8mg,0.31mmol),加热回流 1 小时。冷却后,反应混合物注入稀盐酸中,以乙酸乙酯萃取。有机层用水,饱和食盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥后,减压蒸馏,所得残渣用硅胶层析法(己烷:乙酸乙酯=4:1)精制,而得标题化合物的白色结晶(102.1mg,95.3%)。

[0933] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.19(3H, s), 3.91(3H, s), 7.05(1H, d, J = 8.7Hz), 7.77(1H, dd, J = 8.7, 2.4Hz), 7.85(1H, s), 8.09(1H, d, J = 2.4Hz), 8.47(2H, s), 10.87(1H, s), 11.48(1H, s)。

[0934] 实施例 61:化合物号码 59 的化合物的制造

[0935] 依实施例 60 一样的操作,使用 5-乙酰基-N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-2-羟基苯甲酰胺(化合物号码 78)和 O-苄基羟胺盐酸盐为原料,得标题化合物。

[0936] 收率:79.9%。

[0937] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.24(3H, s), 5.20(2H, s), 7.04(1H, d, J = 8.7Hz), 7.29-7.47(5H, m), 7.76(1H, dd, J = 8.7, 2.4Hz), 7.85(1H, s), 8.07(1H, d, J = 2.1Hz), 8.46(2H, s), 10.87(1H, s), 11.47(1H, s)。

[0938] 实施例 62:化合物号码 60 的化合物的制造

[0939] (1)5-(2,2-二氰基乙烯-1-基)-2-羟基苯甲酸,

[0940] 溶解丙二腈(132mg,2mmol)于乙醇(6ml)中,加入 5-甲酰基水杨酸(332mg,2mmol),在冰水中冷却后,加入苄胺(0.1ml),在室温下搅拌 2 小时。滤取所析出黄色结晶,以乙醇再结晶处理,而得标题化合物的淡黄色固体(139.9mg,32.7%)。

[0941] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.12(1H, d, J = 8.7Hz), 8.09(1H, dd, J = 8.7, 2.4Hz), 8.41(1H, s), 8.50(1H, d, J = 2.4Hz)。

[0942] (2)N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-5-(2,2-二氰基乙烯-1-基)-2-羟基苯甲酰胺(化合物号码 60)

[0943] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-(2,2-二氰基乙烯-1-基)-2-羟基苯甲酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺为原料,得标题化合物。

[0944] 收率:9.1%。

[0945] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.13(1H, d, J = 9.0Hz), 7.83(1H, s), 8.04(1H, dd, J = 9.0, 2.4Hz), 8.36(1H, s), 8.38(1H, d, J = 2.4Hz), 8.43(2H, s), 11.43(1H, s)。

[0946] 实施例 63:化合物号码 62 的化合物的制造

[0947] (1)5-((2-氰基-2-甲氧基羰基)乙烯-1-基)-2-羟基苯甲酸

[0948] 5-甲酰基水杨酸(332mg,2mmol),氰基乙酸甲酯(198mg,2mmol),乙酸(6ml)的混合物中,加入三乙胺(0.2ml),加热回流 5 小时。冷却后,反应混合物注入水中,滤取析出结晶,经正己烷再结晶处理,而得标题化合物的淡黄色固体(327.7mg,66.3%)。

[0949] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.85(3H, s), 7.15(1H, d, J = 8.7Hz), 8.20(1H, dd, J = 8.7, 2.4Hz), 8.37(1H, s), 8.66(1H, d, J = 2.4Hz)。

[0950] (2)3-({N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)氨甲酰基}-4-羟基苯基)-2-氰基丙烯酸甲酯(化合物号码 62)

[0951] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-((2-氰基-2-甲氧基羰基)乙烯-1-基)-2-羟

基苯甲酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺为原料,得标题化合物。

[0952] 收率:66.3%。

[0953] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 2.1\text{Hz}$), 11.00 (1H, s), 11.03 (1H, s)。

[0954] 实施例 64:化合物号码 61 的化合物的制造

[0955] 溶解 3-({N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)氨甲酰基}-4-羟基苯基)-2-氰基丙烯酸甲酯(化合物号码 62;50mg,0.11mmol)于乙醇(5ml)中,加入 2N 氢氧化钠(0.11ml,0.22mmol),在室温下搅拌 3 小时。反应混合物倾注入稀盐酸中,以乙酸乙酯萃取。有机层用饱和食盐水洗涤,以无水硫酸镁干燥后,减压蒸馏,所得残渣经乙酸乙酯再结晶处理,而得标题化合物的淡黄色固体(13.5mg,30.4%)。

[0956] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 7.12 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.84 (1H, s), 7.94 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 8.38 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 8.45 (2H, s), 9.87 (1H, s), 11.41 (1H, s)。

[0957] 实施例 65:化合物号码 63 的化合物的制造

[0958] 将 N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-2-羟基-5-碘苯甲酰胺(化合物号码 52;475mg,1mmol),苯乙烯(130mg,1.25mmol),乙酸钡(4.5mg,0.02mmol),三个(邻-甲苯基)膦(12.2mg,0.04mmol),二异丙胺(388mg,3mmol),N,N-二甲基甲酰胺(2ml)的混合物加热回流 8 小时。冷却后,加入水用乙酸乙酯萃取。用水、饱和食盐水洗涤,以无水硫酸镁干燥后,浓缩,残渣用硅胶柱层析法(以正己烷:异丙醚=2:1 $\rightarrow$ 1:1)精制,而得标题化合物的淡黄色固体(173mg,38.3%)。

[0959] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 7.04 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.20-7.29 (3H, m), 7.38 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.59 (2H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.72 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.86 (1H, s), 8.07 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 8.49 (2H, s), 10.89 (1H, s), 11.33 (1H, br s)。

[0960] 实施例 66:化合物号码 66 的化合物的制造

[0961] 溶解 N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-2-羟基-5-碘苯甲酰胺(化合物号码 52;950mg,2mmol),三甲基硅烷基乙炔(246mg,2.5mmol)于三乙胺(2ml)和 N,N-二甲基甲酰胺(4ml)中,氩气下,加入四(三苯膦)钯(23mg,0.02mmol),碘化亚铜(4mg,0.02mmol),接着,在 40℃下搅拌 2 小时。反应混合物冷却至室温后,注入乙酸乙酯(100ml)和 1N 柠檬酸(100ml)中,搅拌后以硅藻土过滤。乙酸乙酯层依序用水,饱和食盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥后,减压蒸馏溶剂。所得残渣用硅胶柱层析法(以正己烷:乙酸乙酯=19:1)精制,而得淡橙色固体。经正己烷结晶处理,而得标题化合物的白色结晶(286mg,32.1%)。

[0962] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[0963] 实施例 67:化合物号码 64 的化合物的制造

[0964] 溶解 N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-2-羟基-5-((三甲基硅烷基)乙炔基)苯甲酰胺(化合物号码 66;233mg,0.5mmol)于甲醇(1ml)中,加 2N 氢氧化钠(1ml),继而在室温下搅拌 1 小时。反应混合物注 2N 盐酸中,以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层依序用水,饱和食盐水洗涤,无水硫酸镁干燥后,减压蒸馏溶剂。所得残渣用乙醇-水晶析处理,而得标题化合物的灰白色结晶(67mg,35.9%)。

[0965] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[0966] 实施例 68 : 化合物号码 65 的化合物的制造

[0967] 依实施例 66 一样的操作, 使用 N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-2-羟基-5-碘苯甲酰胺 (化合物号码 52) 和苯基乙炔为原料, 得标题化合物。

[0968] 收率 : 40.8%。

[0969] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[0970] 实施例 69 : 化合物号码 67 的化合物的制造

[0971] 溶解 N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-2-羟基-5-碘苯甲酰胺 (化合物号码 52; 200mg, 0.42mmol) 于 1,2-二甲氧基乙烷 (3ml), 氩气中加入四(三苯膦)钯 (16mg, 0.0014mmol), 在室温下搅拌 5 分钟。接着, 加入二羟基苯基甲硼烷 (57mg, 0.47mmol) 和 1M 碳酸钠 (1.3ml), 接着, 加热回流 2 小时。反应混合物冷却至室温后, 注入到稀盐酸中, 以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层依序用水, 饱和食盐水洗涤, 以无水硫酸镁干燥后, 减压蒸馏溶剂。所得残渣用硅胶柱层析法 (以正己烷 : 乙酸乙酯 = 6 : 1 $\rightarrow$ 3 : 1) 精制, 而得标题化合物的白色固体 (109mg, 61.1%)。

[0972] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 7.12 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 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, $J = 8.4, 2.4\text{Hz}$), 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)。

[0973] 实施例 70 : 化合物号码 68 的化合物的制造

[0974] 依实施例 58(4) 一样的操作, 使用 N-[3,5-二(三氟甲基)苯基]-2-羟基-5-(苯基乙炔基)苯甲酰胺 (化合物号码 65) 为原料, 得标题化合物。

[0975] 收率 : 86.2%

[0976] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[0977] 实施例 71 : 化合物号码 69 的化合物的制造

[0978] 依实施例 16 一样的操作, 使用 2-羟基-5-(三氟甲基)苯甲酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺为原料, 得标题化合物。

[0979] 收率 : 44.7%。

[0980] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[0981] (2-羟基-5-(三氟甲基)苯甲酸 : 参照「Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1996 年, 第 44 卷, 734 页」。

[0982] 实施例 72 : 化合物号码 70 的化合物的制造

[0983] 依实施例 16 一样的操作, 使用 2-羟基-5-(五氟乙基)苯甲酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺为原料, 得标题化合物。

[0984] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.19 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.70 (1H, dd, $J = 8.7, 2.1\text{Hz}$), 7.81 (1H,

d, J = 2.1Hz), 8.17(2H, s), 8.37(1H, s), 11.92(1H, s)。

[0985] (2-羟基-5-(五氟甲基)苯甲酸: 参照「Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1996 年, 第 44 卷, 734 页」。

[0986] 实施例 73: 化合物号码 71 的化合物的制造

[0987] 依实施例 16 一样的操作, 使用 2-羟基-5-(吡咯-1-基)苯甲酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[0988] 收率: 57.8%。

[0989] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.27(2H, dd, J = 2.4, 1.8Hz), 7.10(1H, d, J = 9.0Hz), 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 = 2.4Hz), 8.47(2H, s), 10.89(1H, s), 11.24(1H, s)。

[0990] 实施例 74: 化合物号码 72 的化合物的制造

[0991] 依实施例 69 一样的操作, 使用 N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-2-羟基-5-碘苯甲酰胺(化合物号码 52) 和 2-噻吩基硼酸(boronic acid) 作为原料, 得标题化合物。

[0992] 收率: 44.4%。

[0993] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.08(1H, d, J = 8.4Hz), 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 = 2.4Hz), 8.48(2H, s), 10.91(1H, s), 11.38(1H, s)。

[0994] 实施例 75: 化合物号码 73 的化合物的制造

[0995] 依实施例 69 一样的操作, 使用 N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-2-羟基-5-碘苯甲酰胺(化合物号码 52) 和 3-噻吩基硼酸作为原料, 得标题化合物。

[0996] 收率: 38.7%。

[0997] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.06(1H, d, J = 8.7Hz), 7.57(1H, dd, J = 4.8, 1.5Hz), 7.66(1H, dd, J = 4.8, 3.0Hz), 7.81-7.84(2H, m), 7.86(1H, s), 8.18(1H, d, J = 2.1Hz), 8.49(2H, s), 10.90(1H, s), 11.33(1H, s)。

[0998] 实施例 76: 化合物号码 74 的化合物的制造

[0999] (1) 2-苄氧基-5-(2-溴乙酰基)-N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺

[1000] 溶解 5-乙酰基-2-苄氧基-N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(实施例 58(3) 的化合物; 4.81g, 10mmol) 于四氢呋喃(30ml) 中, 加入苯基三甲基三溴化铵(3.75g, 10mmol), 在室温下搅拌 12 小时。反应混合物注入水中, 以乙酸乙酯萃取。有机层用亚硫酸氢钠水溶液、水、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥后, 减压蒸馏, 所得残渣用硅胶层析法(以正己烷: 乙酸乙酯 = 4: 1) 精制, 经用乙酸乙酯/正己烷再结晶处理, 得标题化合物的白色固体(2.39g, 42.7%)。

[1001] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 4.91(2H, s), 5.36(2H, s), 7.32-7.35(3H, m), 7.47(1H, d, J = 9.0Hz), 7.52-7.56(2H, m), 7.82(1H, s), 8.21(1H, dd, J = 8.7, 2.4Hz), 8.29(1H, d, J = 2.4Hz), 8.31(2H, s), 10.91(1H, s)。

[1002] (2) 2-苄氧基-N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-5-(2-甲基噻唑-4-基)苯甲酰胺

[1003] 将 2-苄氧基-5-(2-溴乙酰基)-N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(280mg, 0.5mmol), 硫代乙酰胺(41mg, 0.55mmol), 碳酸氢钠(50mg, 0.60mmol), 乙醇(1.5ml) 的混合

物,加热回流 1 小时。反应混合物注入水中,用碳酸氢钠中和,以乙酸乙酯萃取。有机层用水,饱和食盐水洗涤,以无水硫酸镁干燥后,减压蒸馏,所得残渣用硅胶层析法(以己烷:乙酸乙酯=4:1)精制,而得标题化合物的白色固体(181mg,67.5%)。

[1004] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 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)。

[1005] (3)-N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-2-羟基-5-(2-甲基噻唑-4-基)苯甲酰胺(化合物号码 74)

[1006] 溶解 2-苄氧基-N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-5-(2-甲基噻唑-4-基)苯甲酰胺(160mg,0.3mmol),10%钯-碳(240mg)于乙醇(10ml)中,氢气下搅拌 3.5 小时。过滤反应混合物,减压蒸馏滤液,而得标题化合物的白色固体(103.4mg,79.2%)。

[1007] $^1\text{H-NMR}$ (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, dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$), 8.42 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 8.50 (2H, s), 10.96 (1H, s), 11.40 (1H, s)。

[1008] 实施例 77:化合物号码 75 的化合物的制造

[1009] 将 2-苄氧基-5-(2-溴乙酰基)-N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(实施例 58(3)的化合物;280mg,0.5mmol),2-氨基吡啶(51.8mg,0.55mmol),碳酸氢钠(50mg,0.6mmol),乙醇(10ml)的混合物,加热回流 2 小时。冷却后,反应混合物注入碳酸氢钠水溶液中,以乙酸乙酯萃取。有机层用水,饱和食盐水洗涤,以无水硫酸镁干燥后,减压蒸馏,所得残渣用硅胶层析法(以正己烷:乙酸乙酯=1:2)精制而得白色固体(130.3mg)。接着,将固体(108mg,0.19mmol),10%钯-碳(11mg),乙醇(8ml),乙酸乙酯(8ml)的混合物在氢气中搅拌 7 小时。过滤反应混合物,减压蒸馏滤液,所得残渣用硅胶层析法(以正己烷:乙酸乙酯=1:3)精制,而得标题化合物的白色固体(18.3mg,20.2%)。

[1010] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 6.90 (1H, dt, $J = 6.6, 0.9\text{Hz}$), 7.10 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.25 (1H, m), 7.57 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.86 (1H, s), 8.04 (1H, dd, $J = 8.7, 2.1\text{Hz}$), 8.35 (1H, s), 8.48-8.56 (4H, m), 11.00 (1H, s), 11.41 (1H, s)。

[1011] 实施例 78:化合物号码 76 的化合物的制造

[1012] (1)-N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-5-碘-2-甲氧基甲氧基苯甲酰胺

[1013] 将 N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-2-羟基-5-碘苯甲酰胺(化合物号码 52;4.75g,10mmol),氯甲基甲基醚(1.14ml,15mmol),碳酸钾(2.76g,20mmol),丙酮(50ml)的混合物,加热回流 8 小时。反应混合物注入稀盐酸中,以乙酸乙酯萃取。有机层用水,饱和食盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥后,减压蒸馏所得残渣用硅胶层析法(以正己烷:乙酸乙酯=3:1)精制,再经正己烷/乙酸乙酯再结晶处理,而得标题化合物的白色固体(3.96g,76.3%)。

[1014] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 3.38 (3H, s), 5.28 (2H, s), 7.12 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.81 (1H, s), 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)。

[1015] (2)-N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基甲氧基-5-(吡啶-2-基)苯甲酰胺

[1016] 溶解 N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-5-碘-2-甲氧基甲氧基苯甲酰胺(0.20g,

0.39mmol) 于 N,N-二甲基甲酰胺 (8ml) 中, 加入三正丁基 (2-吡啶基) 锡 (0.13ml, 0.41mmol), 二氯二(三苯膦) 钯 (32.1mg, 0.05mmol), 在 100℃ 下搅拌 1.5 小时。冷却后, 反应混合物注入水中, 以乙酸乙酯萃取。有机层用水, 饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 减压蒸馏, 所得残渣用硅胶层析法 (以正己烷: 乙酸乙酯 = 2 : 1 → 1 : 1) 精制, 而得标题化合物的白色粉末 (37.9mg, 20.8%)。

[1017] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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)。

[1018] (3))N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-2-羟基-5-(吡啶-2-基)苯甲酰胺 (化合物号码 76)

[1019] 加甲醇 (3ml), 浓盐酸 (0.5ml) 于 N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基甲氧基-5-(吡啶-2-基)苯甲酰胺 (37.9mg, 0.08mmol) 中, 加热回流 2 小时。冷却后, 反应混合物注入饱和碳酸氢钠水溶液中, 以乙酸乙酯萃取。有机层用水, 饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 减压蒸馏, 所得残渣用硅胶层析法 (以正己烷: 乙酸乙酯 = 2 : 1) 精制, 而得标题化合物的白色固体 (16.2mg, 47.2%)。

[1020] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 7.13 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.33 (1H, ddd, $J = 7.5, 6.3, 1.2\text{Hz}$), 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)。

[1021] 实施例 79 : 化合物号码 77 的化合物的制造

[1022] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-甲氧基水杨酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[1023] 收率 : 56.8%。

[1024] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 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)。

[1025] 实施例 80 : 化合物号码 79 的化合物的制造

[1026] (1) 5-乙酰基-2-甲氧基苯甲酸甲酯

[1027] 将 5-乙酰基水杨酸甲酯 (5.00g, 25.7mmol), 碳酸钾 (7.10g, 51.4mmol), N,N-二甲基甲酰胺 (25ml) 的混合物在冰浴中冷却后, 加入碘化甲烷 (2.5ml, 40.1mmol), 在室温下搅拌 3 小时。反应混合物注入水中, 用盐酸中和, 以乙酸乙酯萃取, 有机层用水、饱和食盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥后, 减压蒸馏, 所得残渣用异丙醚 / 正己烷悬浊洗涤, 而得标题化合物的白色固体 (5.17g, 96.5%)。

[1028] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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, $J = 2.4\text{Hz}$)。

[1029] (2) 5-异丁酰基-2-甲氧基苯甲酸甲酯

[1030] 将 5-乙酰基-2-甲氧基苯甲酸甲酯 (0.50g, 2.40mmol), 叔丁氧基钾 (0.81g, 7.22mmol), 四氢呋喃 (10ml) 的混合物在冰浴中冷却后, 加入碘化甲烷 (0.5ml, 8.03mmol), 在室温下搅拌 1 小时。反应混合物注入水中, 用盐酸中和, 以乙酸乙酯萃取。有机层用水、饱和食盐水洗涤, 以无水硫酸镁干燥后, 减压蒸馏, 所得残渣用硅胶层析法 (以正己烷: 乙酸乙酯 = 3 : 1 → 2 : 1) 精制, 而得标题化合物的淡黄色油状物 (143.1mg, 25.2%)。

[1031] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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, $J = 2.4\text{Hz}$)。

[1032] (3)-5-异丁酰基-2-甲氧基苯甲酸

[1033] 溶解 5-异丁酰基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(143.1mg, 0.60mmol) 于甲醇(5ml) 中, 加入 2N 氢氧化钠溶液(1ml), 加热回流 1 小时, 冷却后, 反应混合物注 2N 盐酸中, 以乙酸乙酯萃取。有机层用水、饱和食盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥后, 减压蒸馏, 而得标题化合物的白色结晶(134mg, 收率: 定量性)。

[1034] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.22(6H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.59(1H, m), 4.15(3H, s), 7.16(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 8.24(1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$), 8.73(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$)。

[1035] (4)-5-异丁酰基-N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基苯甲酰胺

[1036] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-异丁酰基-2-甲氧基苯甲酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺为原料, 得标题化合物。

[1037] 收率: 61.4%。

[1038] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.23(6H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 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)。

[1039] (5)-N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-2-羟基-5-异丁酰基苯甲酰胺(化合物号码 79)

[1040] 将 5-异丁酰基-N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基苯甲酰胺(143.4mg, 0.33mmol), 2,4,6-三甲基吡啶(3ml), 碘化锂(53.1mg, 0.40mmol) 的混合物, 加热回流 1 小时。冷却后, 反应混合物注入 2N 盐酸中, 以乙酸乙酯萃取。有机层用饱和食盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥后, 减压蒸馏, 所得残渣用硅胶层析法(以正己烷: 乙酸乙酯 = 3 : 1) 精制, 由乙酸乙酯/异丙醚结晶处理, 而得标题化合物的白色结晶(90.3mg, 65.3%)。

[1041] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 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)。

[1042] 实施例 81: 化合物号码 81 的化合物的制造

[1043] 依实施例 16 一样的操作, 使用 4-羟基异苯二甲酸-1-甲酯和 3,5-二(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[1044] 收率: 91.5%。

[1045] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 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)。

[1046] (4-羟基异苯二甲酸-1-甲酯: 参照[Journal of the Chemical Society(英国), 1956 年, 3099-3107 页])。

[1047] 实施例 82: 化合物号码 80 的化合物的制造

[1048] 悬浊 N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-4-羟基异苯二甲酰胺酸甲酯(化合物号码 81; 2.85g, 7mmol) 于甲醇(14ml) 和四氢呋喃(14ml) 的混合溶剂中, 滴加 2N 氢氧化钠水溶液(14ml), 再加热回流 2 小时。冷却后, 加入 2N 盐酸(20ml), 滤取析出的固体、水洗、干燥, 而得标题化合物的白色结晶(2.68g, 97.4%)。

[1049] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 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)。

[1050] 以下实施例中, 引用实施例 82 的方法时, 碱采用氢氧化钠、碳酸钾等无机碱。另外, 反应溶剂采用水、甲醇、乙醇、四氢呋喃等单一或其混合溶液。

[1051] 实施例 83 : 化合物号码 82 的化合物的制造

[1052] 依实施例 16 一样的操作, 使用 4-羟基异苯二甲酸 (182mg, 1mmol), 3,5-二(三氟甲基)苯胺 (687mg, 2mmol), 三氯化磷 ($87\mu\text{l}$; 1mmol), 甲苯 (10ml) 为原料, 得标题化合物的白色结晶 (151mg, 25.0%)。

[1053] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$), 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)。

[1054] 实施例 84 : 化合物号码 83 的化合物的制造

[1055] (1) 4-苄氧基-N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)异苯二甲酰胺酸甲酯

[1056] 将氢化钠 (60%; 1.04g, 26mmol) 用正己烷洗涤后悬浊于 N,N-二甲基甲酰胺 (100ml) 中, 在冰浴中冷却下, 滴加 N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-4-羟基异苯二甲酰胺酸甲酯 (化合物号码 81; 8.15g, 20mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (100ml) 溶液。滴加完后, 室温下搅拌 1 小时后, 加入含苄基溴 (4.45g, 26mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (10ml) 溶液, 在 60°C 下搅拌 3 小时。冷却后, 反应混合物注入冰水中, 以乙酸乙酯萃取。有机层用水、饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥后, 减压蒸馏, 所得残渣用乙酸乙酯/正己烷再结晶处理, 而得标题化合物的白色固体 (5.38g, 54.1%)。

[1057] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1058] (2) 4-苄氧基-N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)异苯二甲酰胺酸

[1059] 依实施例 82 一样的操作, 使用 4-苄氧基-N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)异苯二甲酰胺酸甲酯为原料, 得标题化合物。

[1060] 收率: 79.7%。

[1061] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1062] (3) 4-苄氧基- N^3 -(3,5-二(三氟甲基)苯基)- N^1 , N^1 -二甲基异苯二甲酰胺

[1063] 含有 4-苄氧基-N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)异苯二甲酰胺酸 (242mg, 0.50mmol), 二甲胺盐酸盐 (41mg, 0.50mmol), 三乙胺 (51mg, 0.50mmol) 的四氢呋喃 (5ml) 溶液中, 冰冷下加入 WSC $\cdot$ HCl (95mg, 0.50mmol), 然后在室温下搅拌 3 小时。反应混合物注入水中, 用乙酸乙酯萃取。有机层用稀盐酸、水、饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥后, 减压蒸馏溶剂, 所得残渣用硅胶层析法 (以正己烷: 乙酸乙酯 = 1 : 4) 精制, 而得标题化合物的白色固体 (165mg, 64.9%)。

[1064] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 8.7, 2.1\text{Hz}$), 7.73 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.80 (1H, s), 8.28 (2H, s),

10.83(1H, s)。

[1065] 以下实施例中,引用实施例 84(3) 的方法时,碱采用吡啶、三乙胺等有机碱。另外,反应溶剂采用二氯甲烷、四氢呋喃等的单一或其混合液。

[1066] (4) N^3 -(3,5-二(三氟甲基)苯基)-4-羟基- N^1 , N^1 -二甲基异苯二甲酰胺(化合物号码 83)

[1067] 含有 4-苄氧基- N^3 -(3,5-二(三氟甲基)苯基)- N^1 , N^1 -二甲基异苯二甲酰胺(141mg, 0.28mmol), 5%钯-碳(14mg)的乙醇(5ml), 乙酸乙酯(5ml)混合溶液,在氢气中,室温下搅拌 1 小时。过滤反应混合物,减压蒸馏滤液,而得标题化合物的白色固体(106mg, 91.2%)。

[1068] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1069] 实施例 85:化合物号码 84 的化合物的制造

[1070] (1)2-苄氧基- N -(3,5-二(三氟甲基)苯基)-5-(六氢吡啶-1-羰基)苯甲酰胺

[1071] 依实施例 84(3) 一样的操作,使用 4-苄氧基- N -(3,5-二(三氟甲基)苯基)异苯二甲酰胺酸(实施例 84(2) 的化合物)和六氢吡啶为原料,得标题化合物。

[1072] 收率:56.4%

[1073] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1074] (2) N -(3,5-二(三氟甲基)苯基)-2-羟基-5-(六氢吡啶-1-羰基)苯甲酰胺(化合物号码 84)

[1075] 依实施例 84(4) 一样的操作,使用 2-苄氧基- N -(3,5-二(三氟甲基)苯基)-5-(六氢吡啶-1-羰基)苯甲酰胺为原料,得标题化合物。

[1076] 收率:96.3%白色固体。

[1077] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 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)。

[1078] 实施例 86:化合物号码 85 的化合物的制造

[1079] (1)2-苄氧基-5-(4-苄基六氢吡啶-1-羰基)- N -(3,5-二(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺

[1080] 依实施例 84(3) 一样的操作,使用 4-苄氧基- N -(3,5-二(三氟甲基)苯基)异苯二甲酰胺酸(实施例 84(2) 的化合物)和 4-苄基六氢吡啶为原料,得标题化合物。

[1081] 收率:76.7%。

[1082] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$), 7.96(2H, s), 8.05(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$)。

[1083] (2)-N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-2-羟基-5-(4-苄基六氢吡啶-1-羰基)苯甲酰胺(化合物号码 85)

[1084] 依实施例 84(4)一样的操作,使用 2-苄氧基-5-(4-苄基六氢吡啶-1-羰基)-N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺为原料,得标题化合物。

[1085] 收率:54.3%白色固体。

[1086] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 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)。

[1087] 实施例 87:化合物号码 86 的化合物的制造

[1088] (1)2-甲氧基-5-氨磺酰基苯甲酸

[1089] 溶解 2-甲氧基-5-氨磺酰基苯甲酸甲酯(4.91g, 20mmol)于甲醇(30ml)中,加 2N 氢氧化钠溶液(30ml, 60mmol),在室温下搅拌 1 小时。反应混合物注 2N 盐酸中,滤取析出的固体,得标题化合物的白色固体(4.55g, 98.3%)。

[1090] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$), 8.09(1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 13.03(1H, br)。

[1091] (2)-N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基-5-氨磺酰基苯甲酰胺

[1092] 依实施例 24 一样操作,使用 2-甲氧基-5-氨磺酰基苯甲酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺为原料,得标题化合物。

[1093] 收率:24.2%。

[1094] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.97(3H, s), 7.38(2H, s), 7.39(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.85(1H, s), 7.96(1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$), 8.06(1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 8.43(2H, s), 10.87(1H, s)。

[1095] (3)-N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-5-二甲基氨磺酰基-2-甲氧基苯甲酰胺

[1096] 将含有 N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基-5-氨磺酰基苯甲酰胺(442mg, 1.0mmol),碘化甲烷(710mg, 5.0mmol),碳酸钾(415mg, 3.0mmol)的乙腈(10ml)悬浊液,加热回流 3 小时。反应混合液冷却至室温后注入水中,以乙酸乙酯萃取。有机层用水、饱和食盐水洗涤,以无水硫酸镁干燥后,减压蒸馏溶剂,所得残渣由正己烷/乙酸乙酯(2:1)的混合溶剂再结晶,而得标题化合物的白色固体(207mg, 44.1%)。

[1097] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1098] (4)-N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-5-二甲基氨磺酰基-2-羟基苯甲酰胺(化合物号码 86)

[1099] 依实施例 80(5)一样的操作,使用 N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-5-二甲基氨磺酰基-2-甲氧基苯甲酰胺为原料,得标题化合物。

[1100] 收率:45.5%。

[1101] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1102] 实施例 88:化合物号码 87 的化合物的制造

[1103] (1)-N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基-5-(吡咯-1-磺酰基)苯甲酰胺

[1104] 将 N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基-5-氨磺酰基苯甲酰胺(实施例 87(2) 的化合物;442mg,1mmol),2,5-二甲氧基四氢呋喃(159mg,1.2mmol),乙酸(5ml) 的混合物加热回流 2 小时。冷却后,反应混合物注入水中,以乙酸乙酯萃取。有机层用水,饱和碳酸氢钠水溶液,饱和食盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥后,减压蒸馏溶剂,所得残渣用硅胶层析法(以正己烷:乙酸乙酯=3:2)精制,而得标题化合物的白色固体(436.5mg, 88.6%)。

[1105] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.96(3H, s), 6.36(2H, dd, J = 2.4, 2.1Hz), 7.37(2H, dd, J = 2.4, 2.1Hz), 7.42(1H, d, J = 9.0Hz), 7.85(1H, s), 8.80(1H, dd, J = 9.0, 2.4Hz) 8.18(1H, d, J = 2.7Hz), 8.38(2H, s), 10.92(1H, s)。

[1106] (2)N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-2-羟基-5-(吡咯-1-磺酰基)苯甲酰胺(化合物号码 87)

[1107] 依实施例 80(5) 一样的操作,使用 N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基-5-(吡咯-1-磺酰基)苯甲酰胺为原料,得标题化合物。

[1108] 收率:79.4%。

[1109] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.36(2H, dd, J = 2.4, 2.1Hz), 7.18(1H, d, J = 9.0Hz), 7.34(2H, dd, J = 2.4, 2.1Hz), 7.86(1H, s), 7.99(1H, dd, J = 9.0, 2.7Hz), 8.31(1H, d, J = 2.7Hz), 8.42(2H, s), 10.98(1H, s)。

[1110] 实施例 89:化合物号码 88 的化合物的制造

[1111] 依实施例 84(4) 一样的操作,使用 N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺(化合物号码 53) 为原料,得标题化合物。

[1112] 收率:98.0%。

[1113] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 4.79(2H, br s), 6.76(1H, d, J = 2.1Hz), 6.76(1H, s), 7.09(1H, dd, J = 2.1, 1.2Hz), 7.80(1H, s), 8.45(2H, s), 10.30(1H, br), 10.84(1H, s)。

[1114] 实施例 90:化合物号码 89 的化合物的制造

[1115] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-二甲胺基水杨酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺为原料,得标题化合物。

[1116] 收率:28.8%。

[1117] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.85(6H, s), 6.92(1H, d, J = 9.0Hz), 7.01(1H, dd, J = 8.7, 3.0Hz), 7.22(1H, d, J = 3.0Hz), 7.84(1H, s), 8.47(2H, s), 10.62(1H, s), 10.83(1H, s)。

[1118] 实施例 91:化合物号码 90 的化合物的制造

[1119] 氩气中,冰冷却 5-氨基-N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-2-羟基苯甲酰胺(化合物号码 88;364mg,1mmol),吡啶(95mg,1.2mmol),四氢呋喃(10ml) 的混合物,加入苯甲酰氯(155mg,1.1mmol),搅拌 1 小时。反应混合物注入水中,以乙酸乙酯萃取。有机层用水、饱和食盐水洗涤,以无水硫酸镁干燥后,减压蒸馏所得残渣用硅胶柱层析法(正己烷:乙酸乙酯=4:1)精制,得标题化合物的白色固体(121mg,25.7%)。

[1120] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.04(1H, d, J = 8.7Hz), 7.51-7.62(3H, m), 7.81(1H, dd, J = 8.7, 2.4Hz), 7.83(1H, s), 7.98(2H, d, J = 7.2Hz), 8.22(1H, d, J = 2.4Hz), 8.49(2H, s), 10.27(1H, s), 10.89(1H, s), 11.07(1H, s)。

[1121] 实施例 92:化合物号码 91 的化合物的制造

[1122] 溶解 5-氨基-N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-2-羟基苯甲酰胺(化合物号码 88; 100.2mg, 0.28mmol) 的乙腈(4ml) 中, 加入 4-二甲胺基吡啶(3mg), 苯基异氰酸酯(30 μ l, 0.28mmol), 在 60℃ 下搅拌 5 分钟。浓缩反应混合物, 残渣用硅胶层析法(以正己烷: 乙酸乙酯= 1 : 1) 精制, 而得标题化合物的淡褐色固体(54.8mg, 41.2%)。

[1123] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.93-6.98(1H, m), 6.97(1H, d, J = 9.3Hz), 7.27(2H, t, J = 7.8Hz), 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)。

[1124] 实施例 93: 化合物号码 92 的化合物的制造

[1125] 依实施例 92 一样的操作, 使用 5-氨基-N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-2-羟基苯甲酰胺(化合物号码 88) 和苯基异硫氰酸酯为原料, 得标题化合物。

[1126] 收率: 66.3%。

[1127] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.00(1H, d, J = 8.4Hz), 7.13(1H, tt, J = 7.5, 1.2Hz), 7.34(2H, t, J = 7.8Hz), 7.45-7.51(3H, m), 7.84(1H, s), 7.87(1H, d, J = 2.7Hz), 8.47(2H, s), 9.65(1H, s), 9.74(1H, s), 10.84(1H, s), 11.32(1H, s)。

[1128] 实施例 94: 化合物号码 93 的化合物的制造

[1129] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-((4-硝基苯基)-二氮烯基)水杨酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺为原料, 得标题化合物。

[1130] 收率: 11.3%。

[1131] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.23(1H, d, J = 9.0Hz), 7.87(1H, s), 8.06(2H, d, J = 9.0Hz), 8.10(1H, dd, J = 9.0, 2.4Hz), 8.44(2H, d, J = 9.0Hz), 8.50(2H, s), 8.53(1H, d, J = 2.4Hz), 11.13(1H, s), 12.14(1H, br)。

[1132] 实施例 95: 化合物号码 94 的化合物的制造

[1133] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-(((4-吡啶-2-基)氨磺酰基)苯基)-二氮烯基)水杨酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺为原料, 得标题化合物。

[1134] 收率: 7.9%。

[1135] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.87(1H, t, J = 6.0Hz), 7.22(1H, d, J = 8.7Hz), 7.21-7.23(1H, m), 7.77(1H, t, J = 8.4Hz), 7.87(1H, s), 7.95-7.98(3H, m), 8.03-8.07(4H, m), 8.47(1H, d, J = 2.4Hz), 8.49(2H, s), 11.14(1H, s), 12.03(1H, br)。

[1136] 实施例 96: 化合物号码 96 的化合物的制造

[1137] 溶解 N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-5-氯-2-羟基苯甲酰胺(化合物号码 50; 1.51g, 3mmol), 吡啶(285mg, 3.6mmol) 于四氢呋喃(6ml) 中, 冰冷下, 滴加乙酰氯(234mg, 3.3mmol), 在室温下搅拌 1 小时。减压蒸馏溶剂, 加 2N 盐酸于残渣中, 以乙酸乙酯萃取。有机层用水、饱和食盐水洗涤, 以无水硫酸镁干燥, 浓缩后, 残渣由正己烷/乙酸乙酯中再结晶, 得标题化合物的白色固体(1.06g, 83.0%)。

[1138] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.22(3H, s), 7.35(1H, d, J = 9.0Hz), 7.71(1H, dd, J = 8.7, 2.7Hz), 7.85(1H, s), 7.88(1H, d, J = 2.7Hz), 8.37(2H, s), 11.05(1H, br s)。

[1139] 以下实施例中, 引用实施例 96 的方法时, 碱采用吡啶、三乙胺等有机碱。另外, 反应溶剂采用二氯甲烷、四氢呋喃、苯等。

[1140] 实施例 97: 化合物号码 97 的化合物的制造

[1141] (1)4-乙酰胺基-5-氯-2-甲氧基苯甲酸

[1142] 依实施例 82 一样的操作,使用 4-乙酰胺基-5-氯-2-甲氧基苯甲酸甲酯作为原料,得标题化合物。

[1143] 收率:88.0%。

[1144] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1145] (2)4-乙酰胺基-N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺

[1146] 依实施例 24 一样的操作,使用 4-乙酰胺基-5-氯-2-甲氧基苯甲酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺为原料,得标题化合物。

[1147] 收率:23.8%。

[1148] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1149] (3)4-乙酰胺基-N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-5-氯-2-羟基苯甲酰胺(化合物号码 97)

[1150] 依实施例 80(5) 一样的操作,使用 4-乙酰胺基-N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺为原料,得标题化合物。

[1151] 收率:72.8%。

[1152] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1153] 实施例 98:化合物号码 98 的化合物的制造

[1154] 依实施例 16 一样的操作,使用 4-氯水杨酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[1155] 收率:55.8%。

[1156] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1157] 实施例 99:化合物号码 99 的化合物的制造

[1158] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 3,5-二(三氟甲基)-2-溴苯胺作为原料,得标题化合物。

[1159] 收率:14.5%。

[1160] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 1.8\text{Hz}$), 11.26 (1H, br s)。

[1161] 实施例 100:化合物号码 100 的化合物的制造

[1162] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 2,5-二(三氟甲基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[1163] 收率:3.6%。

[1164] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1165] 实施例 101:化合物号码 101 的化合物的制造

[1166] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-溴水杨酸和 2,5-二(三氟甲基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[1167] 收率:24.0%。

[1168] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1169] 实施例 102:化合物号码 102 的化合物的制造

[1170] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-甲基水杨酸和 2,5-二(三氟甲基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[1171] 收率:1.5%。

[1172] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.36 (3H, s), 6.97 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.23 (1H, s), 7.32 (1H, dd, $J = 8.4, 1.5\text{Hz}$), 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)。

[1173] 实施例 103:化合物号码 103 的化合物的制造

[1174] 依实施例 96 一样的操作,使用 N-(2,5-二(三氟甲基)苯基)-5-氯-2-羟基苯甲酰胺(化合物号码 100)和乙酰氯作为原料,得标题化合物。

[1175] 收率:6.6%。

[1176] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.35 (3H, s), 7.17 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.54 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$), 7.55 (1H, 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)。

[1177] 实施例 104:化合物号码 104 的化合物的制造

[1178] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 2-(三氟甲基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[1179] 收率:58.0%。

[1180] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$), 7.74 (1H, t, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.77 (1H, t, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.99 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 8.18 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 10.76 (1H, s), 12.22 (1H, s)。

[1181] 实施例 105:化合物号码 105 的化合物的制造

[1182] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 4-氯-2-(三氟甲基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[1183] 收率:21.5%。

[1184] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 7.07 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$), 7.80-7.85 (2H, m), 7.97 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 8.26 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 10.80 (1H, s), 12.26 (1H, s)。

[1185] 实施例 106:化合物号码 106 的化合物的制造

[1186] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-溴水杨酸和 3-(三氟甲基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[1187] 收率:50.3%。

[1188] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 6.98 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.48-7.52 (1H, m), 7.59 (1H, dd, $J =$

8.7, 2.7Hz), 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)。

[1189] 实施例 107: 化合物号码 107 的化合物的制造

[1190] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 2-氟-3-(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[1191] 收率: 71.7% 白色固体。

[1192] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.07(1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.46(1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.52(1H, dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz), 7.58(1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.96(1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.49(1H, t, $J = 7.2$ Hz), 10.82(1H, s), 12.13(1H, br s)。

[1193] 实施例 108: 化合物号码 108 的化合物的制造

[1194] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 4-氟-3-(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[1195] 收率: 72.1%。白色固体

[1196] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 7.03(1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.48(1H, dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz), 7.56(1H, d, $J = 9.9$ Hz), 7.90(1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.99–8.03(1H, m), 8.21(1H, dd, $J = 6.6, 2.4$ Hz), 10.63(1H, s), 11.58(1H, s)。

[1197] 实施例 109: 化合物号码 109 的化合物的制造

[1198] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-溴水杨酸和 4-氯-3-(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[1199] 收率: 37.4%。

[1200] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.98(1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.59(1H, dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz), 7.73(1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.98(1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.00(1H, dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz), 8.31(1H, d, $J = 2.4$ Hz), 10.68(1H, s), 11.52(1H, br s)。

[1201] 实施例 110: 化合物号码 110 的化合物的制造

[1202] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 3-氟-5-(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[1203] 收率: 62.0%。

[1204] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.04(1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.42(1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.48(1H, dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz), 7.85(1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.94(1H, dd, $J = 11.4, 2.1$ Hz), 7.99(1H, s), 10.73(1H, s), 11.46(1H, s)。

[1205] 实施例 111: 化合物号码 111 的化合物的制造

[1206] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-溴水杨酸和 3-溴-5-二(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[1207] 收率: 73.3%。

[1208] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.99(1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.60(1H, dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz), 7.72(1H, s), 7.97(1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.16(1H, s), 8.28(1H, s), 10.69(1H, s), 11.45(1H, s)。

[1209] 实施例 112: 化合物号码 112 的化合物的制造

[1210] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 2-氟-5-(三氟甲基)苯胺作为原

料,得标题化合物。

[1211] 收率:77.9%。

[1212] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1213] 实施例 113:化合物号码 113 的化合物的制造。

[1214] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 2-氯-5-(三氟甲基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[1215] 收率:49.1%。

[1216] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1217] 实施例 114:化合物号码 114 的化合物的制造

[1218] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-溴水杨酸和 2-氯-5-(三氟甲基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[1219] 收率:34.2%。

[1220] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 7.04 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 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)。

[1221] 实施例 115:化合物号码 115 的化合物的制造

[1222] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 4-硝基-3-(三氟甲基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[1223] 收率:44.8%。

[1224] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1225] 实施例 116:化合物号码 116 的化合物的制造

[1226] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 2-硝基-5-(三氟甲基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[1227] 收率:8.1%。

[1228] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1229] 实施例 117:化合物号码 117 的化合物的制造

[1230] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-溴水杨酸和 4-氰基-3-(三氟甲基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[1231] 收率:49.7%。

[1232] $^1\text{H-NMR}$ (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, s), 11.36 (1H, s)。

[1233] 实施例 118 : 化合物号码 118 的化合物的制造

[1234] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 氯水杨酸和 2- 甲基 -3-(三氟甲基) 苯胺作为原料, 得标题化合物。

[1235] 收率 : 14.5%。

[1236] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 2.4\text{Hz}$), 10.43 (1H, s), 12.08 (1H, s)。

[1237] 实施例 119 : 化合物号码 119 的化合物的制造

[1238] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 氯水杨酸和 4- 甲基 -3-(三氟甲基) 苯胺作为原料, 得标题化合物。

[1239] 收率 : 80.2%。

[1240] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 7.01 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.44 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7\text{Hz}$), 7.84 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 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)。

[1241] 实施例 120 : 化合物号码 120 的化合物的制造

[1242] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 氯水杨酸和 2- 甲基 -5-(三氟甲基) 苯胺作为原料, 得标题化合物。

[1243] 收率 : 73.3%。

[1244] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 2.39 (3H, s), 7.07 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 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)。

[1245] 实施例 121 : 化合物号码 121 的化合物的制造

[1246] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 氯水杨酸和 4- 甲氧基 -3-(三氟甲基) 苯胺作为原料, 得标题化合物。

[1247] 收率 : 79.1%。

[1248] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 9.0, 3.0\text{Hz}$), 7.92 (1H, dd, $J = 9.0, 2.4\text{Hz}$), 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)。

[1249] 实施例 122 : 化合物号码 122 的化合物的制造

[1250] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 溴水杨酸和 3- 甲氧基 -5-(三氟甲基) 苯胺作为原料, 得标题化合物。

[1251] 收率 : 58.8%。

[1252] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1253] 实施例 123 : 化合物号码 123 的化合物的制造

[1254] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 溴水杨酸和 2- 甲氧基 -5-(三氟甲基) 苯胺作为原料, 得标题化合物。

[1255] 收率 : 71.3%。

[1256] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J =$

2.1Hz), 11.03(1H, s), 12.19(1H, s)。

[1257] 实施例 124: 化合物号码 124 的化合物的制造

[1258] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[1259] 收率: 83.4%。

[1260] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 4.00(3H, s), 7.08(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)。

[1261] 实施例 125: 化合物号码 125 的化合物的制造

[1262] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 2-甲基硫基-5-(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[1263] 收率: 79.2%。

[1264] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1265] 实施例 126: 化合物号码 126 的化合物的制造

[1266] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-溴水杨酸和 2-(1-吡咯烷基)-5-(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[1267] 收率: 44.5%。

[1268] $^1\text{H-NMR}$ (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), 12.21(1H, s)。

[1269] 实施例 127: 化合物号码 127 的化合物的制造

[1270] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 2-吗啉代基-5-(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[1271] 收率: 65.9%。

[1272] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.90(4H, dd, $J = 4.5, 4.2\text{Hz}$), 3.84(4H, dd, $J = 4.8, 4.2\text{Hz}$), 7.09(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.48(2H, s), 7.61(1H, dd, $J = 8.4, 2.7\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 8.90(1H, s), 11.21(1H, s), 12.04(1H, s)。

[1273] 实施例 128: 化合物号码 128 的化合物的制造

[1274] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 4-(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[1275] 收率: 75.0% 白色固体。

[1276] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.04(1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.48(1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$), 7.74(2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.90(1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 7.95(2H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 10.65(1H, s), 11.59(1H, s)。

[1277] 实施例 129: 化合物号码 129 的化合物的制造

[1278] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-溴水杨酸和 2-氯-4-(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[1279] 收率 :34.9%。

[1280] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1281] 实施例 130 : 化合物号码 130 的化合物的制造。

[1282] 依实施例 96 一样的操作, 使用 5-氯-N-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-2-羟基苯甲酰胺 (化合物号码 113) 和乙酰氯作为原料, 得标题化合物。

[1283] 收率 :34.0%。

[1284] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 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, $J = 1.8\text{Hz}$)。

[1285] 实施例 131 : 化合物号码 131 的化合物的制造

[1286] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-硝基水杨酸和 2-氯-5-(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[1287] 收率 :31.1%。

[1288] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 3.0\text{Hz}$), 8.93 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 12.18 (1H, s)。

[1289] 实施例 132 : 化合物号码 132 的化合物的制造

[1290] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-甲基水杨酸和 2-氯-5-(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[1291] 收率 :15.8%。

[1292] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.36 (3H, s), 6.95 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.26-7.31 (2H, m), 7.37 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.56 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.65 (1H, br s), 8.80 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 11.33 (1H, br s)。

[1293] 实施例 133 : 化合物号码 133 的化合物的制造。

[1294] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-甲氧基水杨酸和 2-氯-5-(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[1295] 收率 :56.4%。

[1296] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 3.77 (3H, s), 6.91 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.07 (1H, dd, $J = 8.7, 3.0\text{Hz}$), 7.20 (1H, t, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.52-7.54 (3H, m), 10.33 (1H, s), 11.44 (1H, s)。

[1297] 实施例 134 : 化合物号码 134 的化合物的制造

[1298] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-甲基水杨酸和 4-氯-3-(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[1299] 收率 :70.4%。

[1300] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1301] 实施例 135 : 化合物号码 135 的化合物的制造

[1302] 依实施例 16 一样的操作,使用 5- 甲基水杨酸和 4- 甲基 -3-(三氟甲基) 苯胺作为原料,得标题化合物。

[1303] 收率 :63.7%。

[1304] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1305] 实施例 136 :化合物号码 136 的化合物的制造

[1306] 依实施例 16 一样的操作,使用 5- 甲基水杨酸和 2- 甲基 -5-(三氟甲基) 苯胺作为原料,得标题化合物。

[1307] 收率 :14.2%白色固体。

[1308] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 8.4, 2.4, 0.6\text{Hz}$), 7.44 (1H, dd, $J = 8.1, 1.5\text{Hz}$), 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)。

[1309] 实施例 137 :化合物号码 137 的化合物的制造。

[1310] 依实施例 16 一样的操作,使用 5- 甲基水杨酸和 4- 甲氧基 -3-(三氟甲基) 苯胺作为原料,得标题化合物。

[1311] 收率 :65.1%微黄色固体。

[1312] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 8.1, 1.8\text{Hz}$), 7.30 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.77 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.92 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7\text{Hz}$), 8.04 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 10.42 (1H, s), 11.54 (1H, s)。

[1313] 实施例 138 :化合物号码 138 的化合物的制造

[1314] 依实施例 16 一样的操作,使用 5- 甲基水杨酸和 2- 甲氧基 -5-(三氟甲基) 苯胺作为原料,得标题化合物。

[1315] 收率 :77.9%。

[1316] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 8.4, 2.1, 0.9\text{Hz}$), 8.65 (1H, br s), 8.73 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 11.69 (1H, s)。

[1317] 实施例 139 :化合物号码 139 的化合物的制造

[1318] 依实施例 16 一样的操作,使用 5- 溴水杨酸和苯胺作为原料,得标题化合物。

[1319] 收率 :68.8%

[1320] 熔点 :229-230℃。

[1321] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1322] 实施例 140 :化合物号码 140 的化合物的制造

[1323] 依实施例 16 一样的操作,使用 5- 溴水杨酸和 3- 氯苯胺作为原料,得标题化合物。

[1324] 收率 :63.1%。

[1325] 熔点 :231-232℃。

[1326] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1327] 实施例 141 : 化合物号码 141 的化合物的制造

[1328] 此化合物是市贩的化合物。

[1329] 贩卖厂商 : 东京化成公司

[1330] 型录条形码 : B0897

[1331] 实施例 142 : 化合物号码 142 的化合物的制造

[1332] 依实施例 16 一样, 使用 5- 氯水杨酸和 2,5- 二氯苯胺作为原料, 得标题化合物。

[1333] 收率 : 10.8%。

[1334] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1335] 实施例 143 : 化合物号码 143 的化合物的制造

[1336] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 溴水杨酸和 3,4- 二氯苯胺作为原料, 得标题化合物。

[1337] 收率 : 58.2%。

[1338] 熔点 : 249-251°C。

[1339] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1340] 实施例 144 : 化合物号码 144 的化合物的制造

[1341] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 溴水杨酸和 3,5- 二氟苯胺作为原料, 得标题化合物。

[1342] 收率 : 36.3%。

[1343] 熔点 : 259-261°C。

[1344] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1345] 实施例 145 : 化合物号码 172 的化合物的制造

[1346] 依实施例 2(1) 一样的操作, 使用 O- 乙酰基水杨酰氯和 3,5- 二氯苯胺作为原料, 得标题化合物。

[1347] 收率 : 73.5%。

[1348] 熔点 : 167-168°C。

[1349] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 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)。

[1350] 实施例 146 : 化合物号码 145 的化合物的制造

[1351] 依实施例 2(2) 一样的操作, 使用 2- 乙酰氧基 -N-(3,5- 二氯苯基) 苯甲酰胺 (化合物号码 172) 作为原料, 得标题化合物。

[1352] 收率 : 60.3%。

[1353] 熔点 : 218-219°C。

[1354] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1355] 实施例 147: 化合物号码 146 的化合物的制造

[1356] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 氟水杨酸和 3,5- 二氯苯胺作为原料, 得标题化合物。

[1357] 收率: 33.3%。

[1358] 熔点: 258-260℃。

[1359] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.00-7.05(1H, m), 7.28-7.37(2H, m), 7.63(1H, dd, $J = 9.3$, 3.3Hz), 7.84(2H, d, $J = 2.1$ Hz), 10.56(1H, s), 11.23(1H, s)。

[1360] 实施例 148: 化合物号码 147 的化合物的制造

[1361] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 氯水杨酸和 3,5- 二氯苯胺作为原料, 得标题化合物。

[1362] 收率: 41.2%。

[1363] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.03(1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.36-7.37(1H, m), 7.48(1H, dd, $J = 8.7$, 2.7Hz), 7.83-7.84(3H, m), 10.56(1H, s), 11.44(1H, s)。

[1364] 实施例 149: 化合物号码 148 的化合物的制造

[1365] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 溴水杨酸和 3,5- 二氯苯胺作为原料, 得标题化合物。

[1366] 收率: 61.6%。

[1367] 熔点: 243-244℃。

[1368] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.98(1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.36-7.37(1H, m), 7.59(1H, dd, $J = 9.0$, 2.4Hz), 7.83(2H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.95(1H, d, $J = 2.4$ Hz), 10.56(1H, s), 11.46(1H, s)。

[1369] 实施例 150: 化合物号码 149 的化合物的制造

[1370] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 碘水杨酸和 3,5- 二氯苯胺作为原料, 得标题化合物。

[1371] 收率: 65.4%。

[1372] 熔点: 244-245℃。

[1373] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.84(1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.35-7.37(1H, m), 7.72(1H, dd, $J = 9.0$, 2.1Hz), 7.83(2H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.09(1H, d, $J = 2.1$ Hz), 10.55(1H, s), 11.45(1H, s)。

[1374] 实施例 151: 化合物号码 150 的化合物的制造

[1375] 依实施例 16 一样的操作, 使用 3,5- 二溴水杨酸和 3,5- 二氯苯胺作为原料, 得标题化合物。

[1376] 收率: 44.2%。

[1377] 熔点: 181-182℃。

[1378] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.42-7.43(1H, m), 7.80(2H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.03(1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.17(1H, d, $J = 2.1$ Hz), 10.82(1H, s)。

[1379] 实施例 152: 化合物号码 151 的化合物的制造

[1380] 依实施例 16 一样的操作, 使用 4- 氯水杨酸和 3,5- 二氯苯胺作为原料, 得标题化合物。

[1381] 收率: 57.2%。

[1382] 熔点 :255-256℃。

[1383] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1384] 实施例 153 :化合物号码 152 的化合物的制造

[1385] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-硝基水杨酸和 3,5-二氯苯胺作为原料,得标题化合物。

[1386] 收率 :83.1%。

[1387] 熔点 :232-233℃。

[1388] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 7.16 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$), 7.37-7.39 (1H, m), 7.84 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 8.29 (1H, dd, $J = 9.0, 3.0\text{Hz}$), 8.65 (1H, d, $J = 3.0\text{Hz}$), 10.83 (1H, s)。

[1389] 实施例 154 :化合物号码 153 的化合物的制造

[1390] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-甲基水杨酸和 3,5-二氯苯胺作为原料,得标题化合物。

[1391] 收率 :71.0%。

[1392] 熔点 :216-217℃。

[1393] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1394] 实施例 155 :化合物号码 154 的化合物的制造

[1395] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-甲氧基水杨酸和 3,5-二氯苯胺作为原料,得标题化合物。

[1396] 收率 :29.8%。

[1397] 熔点 :230-232℃。

[1398] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1399] 实施例 156 :化合物号码 155 的化合物的制造

[1400] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-溴水杨酸和 3,4,5-三氯苯胺作为原料,得标题化合物。

[1401] 收率 :78.6%。

[1402] 熔点 :297-299℃。

[1403] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1404] 实施例 157 :化合物号码 156 的化合物的制造

[1405] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-溴水杨酸和 3,5-二氯-4-羟基苯胺作为原料,得标题化合物。

[1406] 收率 :22.5%。

[1407] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1408] 实施例 158 : 化合物号码 157 的化合物的制造

[1409] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 氯水杨酸和 2,3,4,5,6- 五氟苯胺作为原料, 得标题化合物。

[1410] 收率 : 58.6%。

[1411] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1412] 实施例 159 : 化合物号码 158 的化合物的制造

[1413] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 溴水杨酸和 3,5- 二硝基苯胺作为原料, 得标题化合物。

[1414] 收率 : 32.2%。

[1415] 熔点 : 258-260°C。

[1416] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1417] 实施例 160 : 化合物号码 159 的化合物的制造

[1418] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 氯水杨酸和 2,5- 二((1,1- 二甲基) 乙基) 苯胺作为原料, 得标题化合物。

[1419] 收率 : 75.7%。

[1420] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.35-7.38 (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)。

[1421] 实施例 161 : 化合物号码 160 的化合物的制造

[1422] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 氯水杨酸和 5- ((1,1- 二甲基) 乙基)-2- 甲氧基苯胺作为原料, 得标题化合物。

[1423] 收率 : 89.5%。

[1424] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J = 9.0, 3.0\text{Hz}$), 7.99 (1H, d, $J = 3.0\text{Hz}$), 8.49 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 10.78 (1H, s), 12.03 (1H, s)。

[1425] 实施例 162 : 化合物号码 161 的化合物的制造

[1426] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 溴水杨酸和 3,5- 二甲基苯胺作为原料, 得标题化合物。

[1427] 收率 : 58.1%。

[1428] 熔点 : 188-190°C。

[1429] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1430] 实施例 163 : 化合物号码 162 的化合物的制造

[1431] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 氯水杨酸和 3,5- 二((1,1- 二甲基) 乙基) 苯胺作为原料, 得标题化合物。

[1432] 收率 : 34.1%。

[1433] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 9.0, 2.4\text{Hz}$), 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)。

[1434] 实施例 164: 化合物号码 163 的化合物的制造

[1435] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 溴水杨酸和 3,5- 二((1,1- 二甲基) 乙基) 苯胺作为原料, 得标题化合物。

[1436] 收率: 45.2%。

[1437] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$), 8.12(1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 10.39(1H, s), 11.98(1H, s)。

[1438] 实施例 165: 化合物号码 164 的化合物的制造

[1439] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 氯水杨酸和 2- 氨基 -3,5,5,8,8- 五甲基 -5,6,7,8- 四氢萘作为原料, 得标题化合物。

[1440] 收率: 77.5%。

[1441] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.23(6H, s), 1.24(6H, s), 1.64(4H, s), 2.19(3H, s), 7.13(1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.20(1H, s), 7.49(1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$), 7.67(1H, s), 8.04(1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 10.23(1H, s), 12.26(1H, s)。

[1442] 实施例 166: 化合物号码 165 的化合物的制造

[1443] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 氯水杨酸和 3- 氨基联苯作为原料, 得标题化合物。

[1444] 收率: 75.6%。

[1445] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 7.2, 2.1\text{Hz}$), 7.99(1H, d, $J = 3.0\text{Hz}$), 8.03(1H, m), 10.50(1H, s), 11.83(1H, br s)。

[1446] 实施例 167: 化合物号码 166 的化合物的制造

[1447] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 氯水杨酸和 3- 氨基 -4- 甲氧基联苯作为原料, 得标题化合物。

[1448] 收率: 37.0%。

[1449] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 2.1\text{Hz}$), 10.92(1H, s), 12.09(1H, s)。

[1450] 实施例 168: 化合物号码 167 的化合物的制造

[1451] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 溴水杨酸和 2,5- 二甲氧基苯胺作为原料, 得标题化合物。

[1452] 收率: 39.7%。

[1453] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1454] 实施例 169: 化合物号码 168 的化合物的制造

[1455] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 溴水杨酸和 3,5- 二甲氧基苯胺作为原料, 得标

题化合物。

[1456] 收率 :40.3%。

[1457] 熔点 :207-209℃。

[1458] $^1\text{H-NMR}$ (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, s), 11.78 (1H, s)。

[1459] 实施例 170 :化合物号码 169 的化合物的制造

[1460] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 3-乙酰基苯胺作为原料,得标题化合物。

[1461] 收率 :80.0%。

[1462] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1463] 实施例 171 :化合物号码 170 的化合物的制造

[1464] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-溴水杨酸和 5-氨基异苯二甲酸二甲酯作为原料,得标题化合物。

[1465] 收率 :74.1%。

[1466] 熔点 :254-256℃。

[1467] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1468] 实施例 172 :化合物号码 171 的化合物的制造

[1469] 此化合物是市售的化合物。

[1470] 贩卖厂商 :Maybridge 公司

[1471] 型录条形码 :RDR 01434

[1472] 实施例 173 :化合物号码 173 的化合物的制造

[1473] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-甲基水杨酸和 2,5-二((1,1-二甲基)乙基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[1474] 收率 :61.1%。

[1475] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1476] 实施例 174 :化合物号码 174 的化合物的制造

[1477] 依实施例 96 一样的操作,使用 N-{3,5-二((1,1-二甲基)乙基)苯基}-5-氯-2-羟基苯甲酰胺(化合物号码 162)和乙酰氯作为原料,得标题化合物。

[1478] 收率 :66.1%。

[1479] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 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)。

[1480] 实施例 175 :化合物号码 175 的化合物的制造

[1481] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-硝基水杨酸和 3,5-二((1,1-二甲基)乙基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[1482] 收率:46.7%。

[1483] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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)。

[1484] 实施例 176:化合物号码 176 的化合物的制造

[1485] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-甲基水杨酸和 3,5-二((1,1-二甲基)乙基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[1486] 收率:16.3%

[1487] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.35(18H, s), 2.35(3H, s), 6.94(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 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)。

[1488] 实施例 177:化合物号码 177 的化合物的制造

[1489] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-甲氧基水杨酸和 3,5-二((1,1-二甲基)乙基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[1490] 收率:12.7%

[1491] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 1.30(18H, s), 3.77(3H, s), 6.91(1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.07(1H, dd, $J = 8.7, 3.0\text{Hz}$), 7.19-7.20(1H, m), 7.52-7.54(3H, m), 10.33(1H, s), 11.44(1H, s)。

[1492] 实施例 178:化合物号码 178 的化合物的制造

[1493] 依实施例 96 一样的操作,使用 5-氯-N-{5-((1,1-二甲基)乙基)-2-甲氧基苯基}-2-羟基苯甲酰胺(化合物号码 160)和乙酰氯作为原料,得标题化合物。

[1494] 收率:87.5%

[1495] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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, $J = 2.7\text{Hz}$), 8.66(1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 8.93(1H, s),

[1496] 实施例 179:化合物号码 179 的化合物的制造

[1497] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-甲基水杨酸和 5-((1,1-二甲基)乙基)-2-甲氧基苯胺作为原料,得标题化合物。

[1498] 收率:84.7%

[1499] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$), 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)。

[1500] 实施例 180:化合物号码 180 的化合物的制造

[1501] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-溴水杨酸和 2-氨基噻唑作为原料,得标题化合物。

[1502] 收率:12.0%

[1503] 熔点:212°C(分解)

[1504] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 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, $J = 2.8\text{Hz}$)。

[1505] 实施例 181 :化合物号码 186 的化合物的制造

[1506] (1)2-氨基-4-((1,1-二甲基)乙基)噻唑

[1507] 将 1-溴-3,3-二甲基-2-丁酮 (5.03g, 28.1mmol), 硫脲 (2.35g, 30.9mmol), 乙醇 (30ml) 的混合物加热回流 1.5 小时。冷却后, 反应混合物注入饱和碳酸氢钠水溶液中, 以乙酸乙酯萃取。有机层用水、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 减压蒸馏, 所得残渣用硅胶层析法 (以正己烷: 乙酸乙酯 = 2 : 1 → 1 : 1) 精制, 得标题化合物的黄白色粉末 (3.99g, 90.9%)。

[1508] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.26 (9H, s), 4.96 (2H, br s), 6.09 (1H, s)。

[1509] 以下实施例中, 引用实施例 181 (1) 的方法时, 反应溶剂使用乙醇等。

[1510] (2)2-乙酰氧基-5-溴-N-{4-((1,1-二甲基)乙基)噻唑-2-基}苯甲酰胺

[1511] 依实施例 24 一样的操作, 使用 2-乙酰氧基-5-溴苯甲酸和 2-氨基-4-((1,1-二甲基)乙基)噻唑为原料, 得标题化合物。

[1512] 收率 : 59.4%。

[1513] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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)。

[1514] (3)5-溴-N-{4-((1,1-二甲基)乙基)噻唑-2-基}-2-羟基苯甲酰胺 (标题化合物 186)

[1515] 溶解 2-乙酰氧基-5-溴-N-{4-((1,1-二甲基)乙基)噻唑-2-基}苯甲酰胺 (100.1mg, 0.25mmol) 于四氢呋喃 (3ml) 中, 加入 2N 氢氧化钠 (0.2ml), 在室温下搅拌 20 分钟。反应混合物注入稀盐酸中, 以乙酸乙酯萃取。有机层用饱和食盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥后, 减压蒸馏, 所得残渣以异丙醚 / 正己烷结晶处理, 得标题化合物的白色粉末 (70.1mg, 78.9%)。

[1516] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 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, br s), 13.27 (1H, br s)。

[1517] 实施例 182 :化合物号码 181 的化合物的制造

[1518] (1)2-乙酰氧基-5-溴-N-{5-溴-4-((1,1-二甲基)乙基)噻唑-2-基}苯甲酰胺

[1519] 溶解 2-乙酰氧基-5-溴-N-{4-((1,1-二甲基)乙基)噻唑-2-基}苯甲酰胺 (实施例 181 (2) 的化合物; 0.20g, 0.50mmol) 于乙腈 (10ml) 中, 加入 N-溴琥珀酰亚胺 (97.9mg, 0.55mmol), 在室温下搅拌 1 小时。反应混合物减压浓缩, 所得残渣用硅胶层析法 (以正己烷: 乙酸乙酯 = 3 : 1) 精制, 而得标题化合物的粗制物。

[1520] (2)5-溴-N-{5-溴-4-((1,1-二甲基)乙基)噻唑-2-基}-2-羟基苯甲酰胺 (标题化合物 181)

[1521] 依实施例 2 (2) 一样的操作, 使用 2-乙酰氧基-5-溴-N-{5-溴-4-((1,1-二甲基)乙基)噻唑-2-基}苯甲酰胺作为原料, 得标题化合物。

[1522] 收率 : 90.9% (2 步骤)

[1523] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 1.42 (9H, s), 6.99 (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)。

[1524] 实施例 183 :化合物号码 182 的化合物的制造

[1525] 依实施例 16 一样的操作,使用 5- 溴水杨酸和 2- 氨基 -5- 溴 -4-(三氟甲基) 噻唑作为原料,得标题化合物。

[1526] 收率 :22.4%

[1527] 熔点 :215℃ (分解)。

[1528] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 2.4\text{Hz}$)。

[1529] (2- 氨基 -5- 溴 -4-(三氟甲基) 噻唑 : 参照 [Journal of Heterocyclic Chemistry, (美国), 1991 年, 第 28 卷, 1017 页]

[1530] 实施例 184 : 化合物号码 183 的化合物的制造

[1531] (1) α - 溴 - 三甲基乙酰基乙腈

[1532] 溶解三甲基乙酰基乙腈 (1.00g, 7.99mmol) 于四氯化碳 (15ml) 中, 加入 N- 溴琥珀酰亚胺 (1.42g, 7.99mmol), 加热回流 15 分钟。冷却后, 过滤不溶性物质, 过滤不溶物除去, 减压蒸馏滤液, 所得残渣用硅胶层析法 (以正己烷 : 乙酸乙酯 = 4 : 1) 精制, 得标题化合物的黄褐色油状物 (1.43g, 87.9%)。

[1533] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.33 (9H, s), 5.10 (1H, s)。

[1534] 以下实施例中, 引用实施例 184 (1) 的方法时, 溴化剂采用 N- 溴琥珀酰亚胺。另外, 反应溶剂使用四氯化碳等。

[1535] (2) 2- 氨基 -5- 氰基 -4- ((1,1- 二甲基) 乙基) 噻唑

[1536] 依实施例 181 (1) 一样的操作, 使用 α - 溴 - 三甲基乙酰基乙腈和硫脲为原料, 得标题化合物。

[1537] 收率 :66.3%。

[1538] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.41 (9H, s), 5.32 (2H, s)。

[1539] (3) 5- 氯 -N- {5- 氰基 -4- ((1,1- 二甲基) 乙基) 噻唑 -2- 基} -2- 羟基苯甲酰胺 (化合物号码 183)

[1540] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 氯水杨酸和 2- 氨基 -5- 氰基 -4- ((1,1- 二甲基) 乙基) 噻唑作为原料, 得标题化合物。

[1541] 收率 :63.4%。

[1542] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1543] 实施例 185 : 化合物号码 184 的化合物的制造

[1544] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 溴水杨酸和 2- 氨基 -5- 氰基 -4- ((1,1- 二甲基) 乙基) 噻唑 (实施例 184 (2) 的化合物) 作为原料, 得标题化合物。

[1545] 收率 :61.3%

[1546] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1547] 实施例 186 : 化合物号码 185 的化合物的制造

[1548] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 溴水杨酸和 2- 氨基 -5- 甲基噻唑作为原料, 得标题化合物。

[1549] 收率 :12.9%。

[1550] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 2.8\text{Hz}$)。

[1551] 实施例 187 : 化合物号码 187 的化合物的制造

[1552] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-溴水杨酸和 2-氨基-4,5-二甲基噻唑作为原料, 得标题化合物。

[1553] 收率 : 14.4%。

[1554] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 2.18 (3H, s), 2.22 (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)。

[1555] 实施例 188 : 化合物号码 188 的化合物的制造

[1556] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-溴水杨酸和 2-氨基-5-甲基-4-苯基噻唑作为原料, 得标题化合物。

[1557] 收率 : 27.7%。

[1558] 熔点 : 243-244℃。

[1559] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 2.7\text{Hz}$)。

[1560] (2-氨基-5-甲基-4-苯基噻唑 : 参照「日本药学杂志, 1961 年, 第 81 卷, 1456 页」)。

[1561] 实施例 189 : 化合物号码 189 的化合物的制造

[1562] 依实施例 184(1) ~ (3) 一样的操作, 使用 (4-氟苯基) 丙酮为原料, 得标题化合物。

[1563] 收率 : 28.8% (3 步骤)

[1564] (1) α -溴-(4-氟苯基) 丙酮

[1565] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.33 (3H, s), 5.41 (1H, s), 7.07 (2H, t, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.43 (2H, dd, $J = 8.7, 5.1\text{Hz}$)。

[1566] (2) 2-氨基-4-甲基-5-(4-氟苯基) 噻唑

[1567] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.27 (3H, s), 4.88 (2H, s), 7.07 (2H, t, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.32 (2H, dd, $J = 8.7, 5.4\text{Hz}$)。

[1568] (3) 5-溴-N-(4-甲基-5-(4-氟苯基) 噻唑-2-基)-2-羟基苯甲酰胺 (化合物号码 189)

[1569] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1570] 实施例 190 : 化合物号码 190 的化合物的制造

[1571] 依实施例 184(1) ~ (3) 一样的操作, 使用 3-(三氟甲基) 苯基丙酮作为原料, 得标题化合物。

[1572] 收率 : 39.8% (3 步骤)

[1573] (1) α -溴-3-(三氟甲基) 苯基丙酮

[1574] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1575] (2)-氨基-4-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯基)噻唑

[1576] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.32(3H, s), 4.95(2H, s), 7.46-7.56(3H, m), 7.59-7.61(1H, m)。

[1577] (3)-5-溴-N-{4-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-基}-2-羟基苯甲酰胺 (化合物号码 190)

[1578] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 2.40(3H, s), 6.97(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.59(1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$), 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)。

[1579] 实施例 191: 化合物号码 191 的化合物的制造

[1580] 依实施例 184(1) ~ (3) 一样的操作, 使用 2,2-二甲基-3-己酮作为原料, 得标题化合物。

[1581] 收率: 17.0% (3 步骤)

[1582] (2)-氨基-4-((1,1-二甲基)乙基)-5-乙基噻唑

[1583] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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)。

[1584] (3)-5-溴-N-(4-((1,1-二甲基)乙基)-5-乙基噻唑-2-基)-2-羟基苯甲酰胺 (化合物号码 191)

[1585] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$), 8.05(1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 11.46(2H, br)。

[1586] 实施例 192: 化合物号码 192 的化合物的制造

[1587] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-溴水杨酸和 2-氨基-4-乙基-5-苯基噻唑作为原料, 得标题化合物。

[1588] 收率: 17.4%

[1589] 熔点: 224-225°C。

[1590] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 1.24(3H, t, $J = 7.6\text{Hz}$), 2.70(2H, q, $J = 7.6\text{Hz}$), 6.95(1H, brd, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.39-7.42(1H, m), 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)。

[1591] 实施例 193: 化合物号码 193 的化合物的制造

[1592] 依实施例 184(1) ~ (3) 一样的操作, 使用苄基异丙基酮作为原料, 得标题化合物。

[1593] 收率: 4.4% (3 步骤)

[1594] (2)-氨基-4-异丙基-5-苯基噻唑

[1595] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.23(6H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.05(1H, m), 4.94(2H, s), 7.28-7.41(5H, m)。

[1596] (3)-5-溴-N-(4-异丙基-5-苯基噻唑-2-基)-2-羟基苯甲酰胺 (化合物号码 193)

[1597] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 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)。

[1598] 实施例 194: 化合物号码 194 的化合物的制造

[1599] 依实施例 184(1) ~ (3) 一样的操作,使用 1- 苯基 -2- 己酮作为原料,得标题化合物。

[1600] 收率 :52.6% (3 步骤)。

[1601] (1) α - 溴 -1- 苯基 -2- 己酮

[1602] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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)。

[1603] (2) 2- 氨基 -4- 丁基 -5- 苯基噻唑

[1604] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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)。

[1605] (3) 5- 溴 -N-(4- 丁基 -5- 苯基噻唑 -2- 基) -2- 羟基苯甲酰胺 (化合物号码 194)

[1606] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 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)。

[1607] 实施例 195 : 化合物号码 195 的化合物的制造

[1608] (1) 4- 溴 -2,2,6,6- 四甲基 -3,5- 庚二酮 (α - 溴 - 双三甲基乙酰基甲烷)

[1609] 溶解 2,2,6,6- 四甲基 -3,5- 庚二酮 (双三甲基乙酰基甲烷 ; 1.00g, 5.42mmol) 于四氯化碳 (10ml) 中,加入 N- 溴琥珀酰亚胺 (965.8mg, 5.42mmol), 加热回流 2 小时。冷却后,滤除不溶性物,减压蒸馏滤液,得标题化合物的白色结晶 (1.42g, 定量)。

[1610] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.27 (18H, s), 5.67 (1H, s)。

[1611] 以下实施例中,引用实施例 195(1) 的方法时,溴化剂采用 N- 溴琥珀酰亚胺。另外,反应溶剂使用四氯化碳等。

[1612] (2) 2- 氨基 -4- ((1,1- 二甲基) 乙基) -5- ((2,2- 二甲基) 丙酰基) 噻唑

[1613] 将 4- 溴 -2,2,6,6- 四甲基 -3,5- 庚二酮 (α - 溴 - 双三甲基乙酰基甲烷 ; 1.42g, 5.40mmol), 硫脲 (451.8mg, 5.94mmol), 乙醇 (15ml) 的混合物,加热回流 2 小时。冷却后,反应混合物注入饱和碳酸氢钠水溶液中,以乙酸乙酯萃取。有机层用水,饱和食盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥后,减压蒸馏,所得残渣由二氯甲烷 / 己烷结晶处理,而得标题化合物的白色固体 (1.23g, 94.5%)。

[1614] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.26 (9H, s), 1.29 (9H, s), 5.03 (2H, s)。

[1615] (3) 5- 氯 -N-{4- ((1,1- 二甲基) 乙基) -5- ((2,2- 二甲基) 丙酰基) 噻唑 -2- 基} -2- 羟基苯甲酰胺 (化合物号码 195)

[1616] 将 5- 氯水杨酸 (143.6mg, 0.83mmol), 2- 氨基 -4- ((1,1- 二甲基) 乙基) -5- ((2,2- 二甲基) 丙酰基) 噻唑 (200.0mg, 0.83mmol), 三氯化磷 (40 μ l, 0.46mmol), 氯化苯 (4ml) 的混合物加热回流 3 小时。减压浓缩反应混合物,所得残渣用硅胶层析法 (以正己烷 : 乙酸乙酯 = 3 : 1) 精制,得标题化合物的白色粉末 (159.1mg, 48.4%)。

[1617] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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)。

[1618] 以下实施例中,引用实施例 195(3) 的方法时,酰卤化剂采用三氯化磷。另外,反应溶剂使用一氯代苯、甲苯等。

[1619] 实施例 196 : 化合物号码 196 的化合物的制造

[1620] 依实施例 195(3) 一样的操作,使用 5- 溴水杨酸和 2- 氨基 -4- ((1,1- 二甲基) 乙基) -5- ((2,2- 二甲基) 丙酰基) 噻唑 (实施例 195(2) 的化合物) 作为原料,得标题化合物。

[1621] 收率:23.8%

[1622] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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)。

[1623] 实施例 197:化合物号码 197 的化合物的制造

[1624] 依实施例 195(1) ~ (3) 一样的操作,使用三甲基乙酰基乙酸乙酯为原料,得标题化合物。

[1625] 收率:45.7% (3 步骤)

[1626] (1) α - 溴 - 三甲基乙酰基乙酸乙酯

[1627] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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)。

[1628] (2) 2- 氨基 -4- ((1,1- 二甲基) 乙基) 噻唑 -5- 羧酸乙酯

[1629] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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)。

[1630] (3) 2-(5- 溴 -2- 羟基苯甲酰基) 氨基 -4- ((1,1- 二甲基) 乙基) 噻唑 -5- 羧酸乙酯 (化合物号码 197)

[1631] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 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)。

[1632] 实施例 198:化合物号码 198 的化合物的制造

[1633] (1) 2- 氨基 -5- 溴 -4- ((1,1- 二甲基) 乙基) 噻唑

[1634] 溶解 2- 氨基 -4- ((1,1- 二甲基) 乙基) 噻唑 (实施例 181(1) 的化合物; 0.87g, 5.6mmol) 于四氯化碳 (9ml) 中,加入 N- 溴琥珀酰亚胺 (1.00g, 5.6mmol), 室温下搅拌 1 小时。反应混合物中加入己烷,滤除不溶性物,减压蒸馏滤液,所得残渣用硅胶层析法 (以己烷: 乙酸乙酯 = 2 : 1) 精制,得标题化合物的黄灰色粉末 (1.23g, 93.7%)。

[1635] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.39(9H, s), 4.81(2H, br s)。

[1636] (2) 2- 氨基 -4- ((1,1- 二甲基) 乙基) -5- 哌啶子基噻唑

[1637] 将 2- 氨基 -5- 溴 -4- ((1,1- 二甲基) 乙基) 噻唑 (0.10g, 0.42mmol), 六氢吡啶 (0.1ml), 碳酸钾 (0.20g), 乙腈 (4ml) 的混合物加热回流 3 小时。反应混合物注入水中,以乙酸乙酯萃取。有机层用水、饱和食盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥后,减压蒸馏,所得残渣用硅胶层析法 (以正己烷: 乙酸乙酯 = 2 : 1) 精制,得标题化合物的黄色结晶 (80.7mg, 79.3%)。

[1638] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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)。

[1639] 以下实施例中,引用实施例 198(2) 的制法时,碱采用碳酸钠等。另外,反应溶剂使用乙腈等。

[1640] (3) 2- 乙酰氧基 -5- 溴 -N-{4-((1,1- 二甲基) 乙基)-5-N- 哌啶子基噻唑 -2- 基}

苯甲酰胺

[1641] 氩气中, 2-乙酰氧基-5-溴苯甲酸 (90.3mg, 0.35mmol), 2-氨基-4-((1,1-二甲基)乙基)-5-哌啶子基噻唑 (80.7mg, 0.34mmol), 吡啶 (0.1ml), 四氢呋喃 (3ml) 的混合物中, 加入氧氯代磷 (46 μ L, 0.50mmol), 在室温下搅拌 2 小时。反应混合物注入 2N 盐酸中, 以乙酸乙酯萃取。有机层用水、饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 减压蒸馏, 所得残渣用硅胶层析法 (以正己烷: 乙酸乙酯 = 3 : 1) 精制, 而得标题化合物的粗制物 (84.3mg)。

[1642] 以下实施例中, 引用实施例 198(3) 的制法时, 酰卤化剂使用氧氯化磷。碱使用吡啶。另外, 反应溶剂采用二氯甲烷、四氢呋喃等。

[1643] (4)-5-溴-N-{4-((1,1-二甲基)乙基)-5-哌啶子基噻唑-2-基}-2-羟基苯甲酰胺 (化合物号码 198)

[1644] 溶解 2-乙酰氧基-5-溴-N-{4-((1,1-二甲基)乙基)-5-哌啶子基噻唑-2-基}苯甲酰胺 (粗制物, 84.3mg) 于乙醇 (3ml) 中, 加入 2N 氢氧化钠溶液 (0.1ml), 在室温下搅拌 1 小时。反应混合物注入 2N 盐酸中, 以乙酸乙酯萃取。有机层用水、饱和食盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥后, 减压蒸馏, 所得残渣用硅胶层析法 (以正己烷: 乙酸乙酯 = 4 : 1) 精制, 得标题化合物的白色粉末 (54.1mg, 36.3%; 2 步骤)。

[1645] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.41 (9H, s), 1.56 (2H, br s), 1.67-1.74 (4H, m), 2.79 (4H, br s), 6.85 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J = 9.0, 2.4\text{Hz}$), 8.06 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 11.70 (2H, br)。

[1646] 以下实施例中, 引用实施例 198(4) 的制法时, 碱使用氢氧化钠、碳酸钾等无机碱。另外, 反应溶剂使用水、甲醇、乙醇、四氢呋喃等的单一或其混合溶液。

[1647] 实施例 199: 化合物号码 199 的化合物的制造

[1648] 依实施例 198(2) ~ (4) 一样的操作, 使用 2-氨基-5-溴-4-((1,1-二甲基)乙基)噻唑 (实施例 198(1) 的化合物) 和吗啉作为原料, 得标题化合物。

[1649] 收率: 17.1%

[1650] (2)-2-氨基-4-((1,1-二甲基)乙基)-5-吗啉代基噻唑

[1651] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.33 (9H, s), 2.76 (4H, br s), 3.79 (4H, br s), 4.66 (2H, s)。

[1652] (3)-2-乙酰氧基-5-溴-N-{4-((1,1-二甲基)乙基)-5-吗啉代基噻唑-2-基}苯甲酰胺

[1653] 直接以粗制物提供后继反应。

[1654] (4)-5-溴-N-{4-((1,1-二甲基)乙基)-5-吗啉代基噻唑-2-基}-2-羟基苯甲酰胺 (化合物号码 199)

[1655] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.24 (9H, s), 2.89 (4H, 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)。

[1656] 实施例 200: 化合物号码 200 的化合物的制造

[1657] 依实施例 198(2) ~ (4) 一样的操作, 使用 2-氨基-5-溴-4-((1,1-二甲基)乙基)噻唑 (实施例 198(1) 的化合物) 和 4-甲基六氢吡嗪作为原料, 得标题化合物。

[1658] 收率: 6.9%。

[1659] (2)-2-氨基-4-((1,1-二甲基)乙基)-5-(4-甲基六氢吡嗪-1-基)噻唑

[1660] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1661] (3)-2-乙酰氧基-N-{4-[(1,1-二甲基)乙基]-5-(4-甲基六氢吡嗪-1-基)噻唑-2-基}苯甲酰胺

[1662] 直接以粗制物提供后继反应。

[1663] (4)-5-溴-N-{4-[(1,1-二甲基)乙基]-5-(4-甲基六氢吡嗪-1-基)噻唑-2-基}-2-羟基苯甲酰胺 (化合物号码 200)

[1664] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 2.7\text{Hz}$)。

[1665] 实施例 201: 化合物号码 201 的化合物的制造

[1666] 依实施例 198(2) ~ (4) 一样的操作, 使用 2-氨基-5-溴-4-[(1,1-二甲基)乙基]噻唑 (实施例 198(1) 的化合物) 和 4-苯基六氢吡嗪作为原料, 得标题化合物。

[1667] 收率: 6.9%

[1668] (2)-2-氨基-4-[(1,1-二甲基)乙基]-5-(4-苯基六氢吡嗪-1-基)噻唑

[1669] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 9.0, 1.2\text{Hz}$), 7.28 (2H, dd, $J = 8.7, 7.2\text{Hz}$)。

[1670] (3)-2-乙酰氧基-5-溴-N-{4-[(1,1-二甲基)乙基]-5-(4-苯基六氢吡嗪-1-基)噻唑-2-基}苯甲酰胺

[1671] 直接以粗制物提供后继反应。

[1672] (4)-5-溴-N-{4-[(1,1-二甲基)乙基]-5-(4-苯基六氢吡嗪-1-基)噻唑-2-基}-2-羟基苯甲酰胺 (化合物号码 201)

[1673] $^1\text{H-NMR}$ (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, br s), 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)。

[1674] 实施例 202: 化合物号码 202 的化合物的制造

[1675] 依实施例 195(3) 一样的操作, 使用 5-溴水杨酸和 2-氨基-4-苯基噻唑作为原料, 得标题化合物。

[1676] 收率: 16.0%

[1677] mp 239°C (分解)。

[1678] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1679] 实施例 203: 化合物号码 203 的化合物的制造

[1680] (1)-{2-[(5-溴-2-羟基苯甲酰基)氨基]-4-苯基噻唑-5-基}乙酸甲酯

[1681] 依实施例 195(3) 一样的操作, 使用 5-溴水杨酸和 2-氨基-4-苯基噻唑-5-乙酸甲酯为原料, 得标题化合物。

[1682] 收率: 32.1%

[1683] 熔点: 288.5-229.5°C。

[1684] $^1\text{H-NMR}$ (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, br t, $J = 7.6\text{Hz}$), 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)。

[1685] (2) {2-[(5-溴-2-羟基苯甲酰基)氨基]-4-苯基噻唑-5-基} 乙酸 (化合物号码 203)

[1686] 溶解 {2-[(5-溴-2-羟基苯甲酰基)氨基]-4-苯基噻唑-5-基} 乙酸甲酯 (75mg, 0.17mmol) 于甲醇 (5ml) 中, 加入 2N 氢氧化钠 (0.5ml, 1mmol), 在室温下搅拌 12 小时。反应混合物注入 2N 盐酸中, 以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用水、饱和食盐水依序洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 减压蒸馏溶剂, 所得残渣用正己烷-乙酸乙酯加热回流下悬浊洗涤, 得标题化合物的淡黄白色结晶 (56mg, 77.3%)。

[1687] 熔点: 284-286℃。

[1688] $^1\text{H-NMR}$ (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, 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)。

[1689] 实施例 204: 化合物号码 204 的化合物的制造

[1690] 依实施例 195(3) 一样的操作, 使用 5-溴水杨酸和 2-氨基-4,5-二苯基噻唑作为原料, 得标题化合物。

[1691] 收率: 25.9%。

[1692] 熔点: 262-263℃。

[1693] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1694] (2-氨基-4,5-二苯基噻唑: 参照「日本化学杂志, 1962 年, 第 83 卷, 209 页」)。

[1695] 实施例 205: 化合物号码 205 的化合物的制造

[1696] 依实施例 195(3) 一样的操作, 使用 5-溴水杨酸和 2-氨基-4-苄基-5-苯基噻唑作为原料, 得标题化合物。

[1697] 收率: 28.1%。

[1698] 熔点: 198-200℃。

[1699] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 4.4\text{Hz}$), 7.57 (1H, brd, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.05 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 11.98 (1H, br s)。

[1700] (2-氨基-4-苄基-5-苯基噻唑: 参照「Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1962 年, 第 10 卷, 376 页」)。

[1701] 实施例 206: 化合物号码 206 的化合物的制造

[1702] 依实施例 195(3) 一样的操作, 使用 5-溴水杨酸和 2-氨基-5-苯基-4-(三氟甲基)噻唑作为原料, 得标题化合物。

[1703] 收率: 33.2%。

[1704] 熔点: 250℃ (分解)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 7.02 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.51 (5H, s), 7.63 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4\text{Hz}$), 8.02 (1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$), 12.38 (1H, br s)。

[1705] 实施例 207: 化合物号码 207 的化合物的制造

[1706] 依实施例 195(1) ~ (3) 一样的操作, 使用 1-苯基-1,3-丁二酮作为原料, 得标题

化合物。

[1707] 收率:8.9% (3 步骤)

[1708] (1) α -溴-1-苯基-1,3-丁二酮

[1709] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.46 (3H, s), 5.62 (1H, s), 7.48-7.54 (2H, m), 7.64 (1H, tt, $J = 7.5, 2.1\text{Hz}$), 7.97-8.01 (2H, m)。

[1710] (2) 2-氨基-5-乙酰基-4-苯基噻唑

[1711] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 2.18 (3H, s), 7.50-7.55 (2H, m), 7.59-7.68 (3H, m), 8.69 (2H, br s)。

[1712] (3) 5-溴-N-(5-乙酰基-4-苯基噻唑-2-基)-2-羟基苯甲酰胺 (化合物号码 207)

[1713] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 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)。

[1714] 实施例 208: 化合物号码 208 的化合物的制造

[1715] 依实施例 195 (1) ~ (3) 一样的操作, 使用 1,3-二苯基-1,3-丙二酮为原料, 得标题化合物。

[1716] 收率:49.7%。

[1717] (1) α -溴-1,3-二苯基-1,3-丙二酮

[1718] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 6.55 (1H, s), 7.45-7.50 (4H, m), 7.61 (2H, tt, $J = 7.2, 2.1\text{Hz}$), 7.98-8.01 (4H, m)。

[1719] (2) 2-氨基-5-苯甲酰基-4-苯基噻唑

[1720] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 7.04-7.18 (5H, m), 7.22-7.32 (3H, m), 7.35-7.38 (2H, m), 8.02 (2H, s)。

[1721] (3) 5-溴-N-(5-苯甲酰基-4-苯基噻唑-2-基)-2-羟基苯甲酰胺 (化合物号码 208)

[1722] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 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)。

[1723] 实施例 209: 化合物号码 210 的化合物的制造

[1724] 依实施例 195 (3) 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 2-氨基-4-苯基噻唑-5-羧酸乙酯作为原料, 得标题化合物。

[1725] 收率:69.4%

[1726] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 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)。

[1727] 实施例 210: 化合物号码 209 的化合物的制造

[1728] 依实施例 195 (3) 一样的操作, 使用 5-溴水杨酸和 2-氨基-4-苯基噻唑-5-羧酸乙酯作为原料, 得标题化合物。

[1729] 收率:28.6%。

[1730] 熔点:197-199℃。

[1731] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1732] 实施例 211 : 化合物号码 211 的化合物的制造

[1733] 依实施例 195(1) ~ (3) 一样的操作, 使用五氟苯甲酰基乙酸乙酯作为原料, 得标题化合物。

[1734] 收率 : 40.0% (3 步骤)

[1735] (1) α -溴-五氟苯甲酰基乙酸乙酯

[1736] 直接以粗制物提供后继反应。

[1737] (2) 2-氨基-4-(五氟苯基)噻唑-5-羧酸乙酯

[1738] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.23 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.21 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 5.41 (2H, s)。

[1739] (3) 2-(5-溴-2-羟基苯甲酰基)氨基-4-(五氟苯基)噻唑-5-羧酸乙酯 (化合物号码 211)

[1740] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$), 7.90 (1H, d, $J = 3.0\text{Hz}$), 11.92 (1H, br), 12.58 (1H, br)。

[1741] 实施例 212 : 化合物号码 212 的化合物的制造

[1742] (1) 2-(5-溴-2-羟基苯甲酰基)氨基-4-苯基噻唑-5-羧酸

[1743] 依实施例 82 一样的操作, 使用 2-(5-溴-2-羟基苯甲酰基)氨基-4-苯基噻唑-5-羧酸乙酯 (化合物号码 209) 为原料, 得标题化合物。

[1744] 收率 : 67.0%。

[1745] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 2.4\text{Hz}$), 12.31 (1H, br s), 12.99 (1H, br s)。

[1746] (2) (2-(5-溴-2-羟基苯甲酰基)氨基-4-苯基噻唑-5-基)-N-甲基酰胺 (化合物号码 212)

[1747] 将 2-(5-溴-2-羟基苯甲酰基)氨基-4-苯基噻唑-5-羧酸 (0.20g, 0.48mmol), 甲胺 40% 甲醇溶液 (0.2ml), 1-羟基苯并三唑水合物 (96.7mg, 0.72mmol), WSC·HCl (137.2mg, 0.72mmol), 四氢呋喃 (15ml) 的混合物在室温下搅拌 18 小时。反应混合物注入 2N 盐酸中, 以乙酸乙酯萃取。有机层用水、饱和食盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥后, 减压蒸馏, 所得残渣用硅胶层析法 (以正己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 2) 精制, 结晶处理 (以二氯甲烷 / 正己烷), 得标题化合物的白色粉末 (87.9mg, 42.6%)。

[1748] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1749] 以下实施例中, 引用实施例 212(2) 的方法时, 脱水缩合剂使用 WSC·HCl 和 1-羟基苯并三唑水合物。另外, 反应溶剂使用四氢呋喃等。

[1750] 实施例 213 : 化合物号码 213 的化合物的制造

[1751] 依实施例 212(2) 一样的操作, 使用 2-(5-溴-2-羟基苯甲酰基)氨基-4-苯基噻唑-5-羧酸 (实施例 212(1) 的化合物) 和乙胺 70% 水溶液作为原料, 得标题化合物。

[1752] 收率 :62.5%

[1753] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 2.4\text{Hz}$), 8.20 (1H, t, $J = 5.4\text{Hz}$), 11.84 (1H, br s), 12.14 (1H, br s)。

[1754] 实施例 214 :化合物号码 214 的化合物的制造

[1755] 依实施例 212(2) 一样的操作,使用 2-(5-溴-2-羟基苯甲酰基)氨基-4-苯基噻唑-5-羧酸(实施例 212(1)的化合物)和异丙胺作为原料,得标题化合物。

[1756] 收率 :23.9%

[1757] $^1\text{H-NMR}$ (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, br), 12.14 (1H, br s)。

[1758] 实施例 215 :化合物号码 215 的化合物的制造

[1759] 依实施例 212(2) 一样的操作,使用 2-(5-溴-2-羟基苯甲酰基)氨基-4-苯基噻唑-5-羧酸(实施例 212(1)的化合物)和 2-苯乙胺作为原料,得标题化合物。

[1760] 收率 :62.2%

[1761] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1762] 实施例 216 :化合物号码 216 的化合物的制造

[1763] 依实施例 195(3) 一样的操作,使用 5-溴水杨酸和 2-氨基-4-(三氟甲基)噻唑-5-羧酸乙酯作为原料,得标题化合物。

[1764] 收率 :88.7%。

[1765] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1766] 实施例 217 :化合物号码 217 的化合物的制造

[1767] 依实施例 96 一样的操作,使用 5-氯-N-{4-[(1,1-二甲基)乙基]-5-[(2,2-二甲基)丙酰基]噻唑-2-基}-2-羟基苯甲酰胺(化合物号码 195)和乙酰氯作为原料,得标题化合物。

[1768] 收率 :65.3%。

[1769] $^1\text{H-NMR}$ (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, dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$), 8.05 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 9.82 (1H, br s)。

[1770] 实施例 218 :化合物号码 218 的化合物的制造

[1771] 依实施例 195(3) 一样的操作,使用 4-羟基联苯-3-羧酸和 2-氨基-4-苯基噻唑-5-羧酸乙酯作为原料,得标题化合物。

[1772] 收率 :61.7%。

[1773] 熔点 :207-208℃。

[1774] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1775] (4-羟基联苯-3-羧酸:参考「Tetrahedron,1997年,第53卷,11437页」)。

[1776] 实施例 219:化合物号码 219 的化合物的制造

[1777] 依实施例 195(3) 一样的操作,使用(4'-氟-4-羟基联苯)-3-羧酸,和 2-氨基-4-苯基噻唑-5-羧酸乙酯作为原料,得标题化合物。

[1778] 收率:62.7%。

[1779] mp 237-238°C

[1780] $^1\text{H-NMR}$ (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, dd, $J = 8.8, 2.4\text{Hz}$), 8.27(1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 11.67(1H, br s), 12.58(1H, br s)。

[1781] ((4'-氟-4-羟基联苯)-3-羧酸:参照「Tetrahedron,1997年,第53卷,11437页」)。

[1782] 实施例 220:化合物号码 220 的化合物的制造

[1783] 依实施例 195(3) 一样的操作,使用(2',4'-二氟-4-羟基联苯)-3-羧酸和 2-氨基-4-苯基噻唑-5-羧酸乙酯作为原料,得标题化合物。

[1784] 收率:45.6%。

[1785] 熔点:206-207°C。

[1786] $^1\text{H-NMR}$ (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, t, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$), 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)。

[1787] 实施例 221:化合物号码 221 的化合物的制造

[1788] (1) (4-羟基-4'-(三氟甲基)联苯)-3-羧酸

[1789] 将 5-溴水杨酸(500mg, 2.30mmol), 二羟基-4-(三氟甲基)苯基甲硼烷(488mg, 2.57mmol), 乙酸钡(10mg, 0.040mmol) 和 1M 碳酸钠(7ml) 的混合物,在 80°C 下搅拌 1 小时。反应混合物注入 2N 盐酸中,用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层依序用水、饱和食盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥后,减压蒸馏溶剂。所得残渣依照常法用三甲基硅烷基重氮甲烷和甲醇进行甲酯化,接着,用硅胶柱层析法(以正己烷:乙酸乙酯=5:1)精制,而得无色液体(563mg)。将其溶解于甲醇(10ml)中,加入 2N 氢氧化钠(3ml),再于 60°C 下搅拌 1 小时。反应混合液冷却至室温后,注 2N 盐酸,以乙酸乙酯萃取,乙酸乙酯层用水、饱和食盐水依序洗涤,用无水硫酸镁干燥后,减压蒸馏溶剂。所得残渣在正己烷-二氯甲烷中加热回流而悬浊洗涤,得标题化合物的白色结晶(458mg, 70.4%)。

[1790] 熔点:185°C(分解)。

[1791] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 8.8, 2.0\text{Hz}$), 8.10(1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 11.80(1H, br s)。

[1792] (2) 2-{{(4-羟基-4'-(三氟甲基)联苯基)-3-羧基}氨基-4-苯基噻唑-5-羧酸乙酯(化合物号码 221)}

[1793] 依实施例 195(3) 一样的操作,使用(4-羟基-4'-(三氟甲基)联苯基)-3-羧酸和 2-氨基-4-苯基噻唑-5-羧酸乙酯作为原料,得标题化合物。

[1794] 收率:41.7%。

[1795] 熔点:236-237℃。

[1796] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1.22 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.21 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.44-7.45 (3H, m), 7.72-7.74 (2H, m), 7.81 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.91 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.93 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.36 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 11.78 (1H, br s), 12.62 (1H, br s)。

[1797] 实施例 222:化合物号码 222 的化合物的制造

[1798] 依实施例 195(3) 一样的操作,使用 2-羟基-5-(1-吡咯基)苯甲酸和 2-氨基-4-苯基噻唑-5-羧酸乙酯作为原料,得标题化合物。

[1799] 收率:55.0%。

[1800] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1.22 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.22 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 6.26 (2H, t, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.32 (2H, t, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.43-7.47 (3H, m), 7.70-7.75 (3H, m), 8.09 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 11.58 (1H, br s), 12.55 (1H, brs)。

[1801] 实施例 223:化合物号码 223 的化合物的制造

[1802] (1)2-羟基-5-(2-噻吩基)苯甲酸

[1803] 溶解 5-溴水杨酸 (500mg, 2.30mmol) 于 1,2-二甲氧基乙烷 (5ml) 中,氩气中,加入四(三苯膦)钯 (80mg, 0.07mmol),在室温下搅拌 10 分钟。接着,加入二羟基-2-噻吩基甲硼烷 (324mg, 2.53mmol) 和 1M 碳酸钠 (7ml),加热回流 2 小时。反应混合物冷却至室温后,注入 2N 盐酸中,以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用水、饱和食盐水依序洗涤,用无水硫酸钠干燥后,减压蒸馏溶剂。所得残渣依照常法用三甲基硅烷基重氮甲烷和甲醇进行甲酯化,继而硅胶柱层析法(以正己烷:乙酸乙酯=5:1)精制,而得黄色液体 (277mg)。溶解于甲醇 (5ml) 中,加入 2N 氢氧化钠 (1.5ml),然后在 60℃ 下搅拌 1 小时。反应混合物冷却至室温后,注入 2N 盐酸中,用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用水、饱和食盐水依序洗涤,用无水硫酸镁干燥后,减压蒸馏溶剂,所得残渣用正己烷-二氯甲烷晶析处理,而得标题化合物的白色结晶 (58mg, 11.5%)。

[1804] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 2.8\text{Hz}$)。

[1805] (2)2-(2-羟基-5-(2-噻吩基)苯甲酰基)氨基-4-苯基噻唑-5-羧酸乙酯(化合物号码 223)

[1806] 依实施例 195(3) 一样的操作,使用 2-羟基-5-(2-噻吩基)苯甲酸和 2-氨基-4-苯基噻唑-5-羧酸乙酯作为原料,得标题化合物。

[1807] 收率:58.2%。

[1808] 熔点:213-214℃。

[1809] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1.22 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.21 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.10 (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)。

[1810] 实施例 301:化合物号码 301 的化合物的制造

[1811] (1)5-氯-2-甲氧基- β -苯基苯乙烯

[1812] 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) 的乙腈 (6ml) 溶液中, 加入乙酸钯 (21mg, 7mol%), 氩气中, 加热回流 8 小时。反应混合物冷却至室温后, 减压浓缩溶剂, 所得残渣用乙酸乙酯 (15ml) 稀释, 依序用 2N 盐酸、水、饱和食盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥后, 减压蒸馏溶剂, 所得残渣用硅胶柱层析法 (以正己烷: 乙酸乙酯 = 10 : 1) 精制, 而得标题化合物的白色粉末 (118mg, 35.6%)。

[1813] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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)。

[1814] (2) 4- 氯 -2- 苯乙基酚 (化合物号码 301)

[1815] 含有 5- 氯 -2- 甲氧基 - β - 苯基苯乙烯 (80mg, 0.3mmol) 的二氯甲烷 (2ml) 溶液中, 氩气中, 室温下加入 1mol/l 的三溴甲硼烷 / 二氯甲烷溶液 (0.5ml, 0.5mmol), 搅拌 12 小时, 反应混合物用乙酸乙酯 (15ml) 稀释, 依序用水、饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 减压蒸馏溶剂, 所得残渣用硅胶柱层析法 (以正己烷: 乙酸乙酯 = 3 : 1) 精制, 得标题化合物的白色粉末 (34.2mg, 45.4%)。

[1816] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 4.95 (1H, br s), 6.74 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.09 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$), 7.10 (1H, d, $J = 16.2\text{Hz}$), 7.28-7.39 (4H, m), 7.49-7.54 (3H, m)。

[1817] 实施例 302: 化合物号码 302 的化合物的制造

[1818] (1) (S)-2- 氨基 -3- 苯基 -N- (3,5- 二 (三氟甲基) 苯基) 丙酰胺

[1819] 将 3,5- 二 (三氟甲基) 苯胺 (0.20g, 0.87mmol), N- (叔丁氧基羰基) -L- 苯基丙氨酸 (254.8mg, 0.96mmol), 三氯化磷 (40 μ l, 0.46mmol), 甲苯 (4ml) 的混合物, 在氩气中, 80°C 下搅拌 1.5 小时。反应混合物冷却至室温后, 注入碳酸氢钠水溶液, 以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 减压蒸馏溶剂, 所得残渣用异丙醚 / 正己烷结晶处理, 得标题化合物的黄白色粉末 (333.7mg, 92.9%)。

[1820] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 3.13 (1H, dd, $J = 13.8, 8.1\text{Hz}$), 3.29 (1H, dd, $J = 13.8, 6.0\text{Hz}$), 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)。

[1821] 以下实施例中, 引用实施例 302 (1) 的方法时, 酰卤化剂使用三氯化磷。另外, 反应溶剂使用甲苯、一氯代苯等。

[1822] (2) (S)-2- 乙酰氧基 -5- 氯 -N- (2- 苯基 -1- { (3,5- 二 (三氟甲基) 苯基) 氨基乙酰基 } 乙基) 苯甲酰胺

[1823] 含有 2- 乙酰氧基 -5- 氯苯甲酸 (104mg, 0.48mmol), (S)-2- 氨基 -3- 苯基 -N- (3,5- 二 (三氟甲基) 苯基) 丙酰胺 (0.20g, 0.48mmol), 1- 羟基苯并三唑 (71.4mg, 0.53mmol) 的 N, N- 二甲基甲酰胺 (4ml) 溶液中, 加入 WSC $\cdot$ HCl (184mg, 0.96mmol), 室温下搅拌 3 小时。反应混合物注入稀盐酸中, 以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层依序用水、饱和食盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥后, 溶剂减压蒸馏去除, 残渣用硅胶柱层析法 (以正己烷: 乙酸乙酯 = 3 : 1 $\rightarrow$ 2 : 1) 精制, 得标题化合物的白色结晶 (141.4mg, 51.4%)。

[1824] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 2.05 (3H, s), 3.04 (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)。

[1825] 以下实施例中,引用实施例 302(2) 的方法时,脱水缩合剂采用 WSC·HCl 和 1-羟基苯并三唑。另外,反应溶剂使用 N,N-二甲基甲酰胺等。

[1826] (3) (S)-5-氯-2-羟基-N-(2-苯基-1-((3,5-二(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)乙基)苯甲酰胺(化合物号码 302)

[1827] 含有 (S)-2-乙酰氧基-5-氯-N-(2-苯基-1-((3,5-二(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)乙基)苯甲酰胺(141.4mg,0.25mmol) 的甲醇/四氢呋喃(2ml+2ml) 混合溶液中,加入 5N 氢氧化钠水溶液(0.2ml),在室温下搅拌 20 分钟。反应混合物注入稀盐酸中,以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层依序用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,减压蒸馏溶剂,所得残渣经乙酸乙酯/异丙醚/正己烷结晶处理,得标题化合物的白色粉末(74.4mg,56.8%)。

[1828] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.19-7.23(1H, m), 7.26-7.31(4H, m), 7.45(1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$), 7.81(1H, s), 7.97(1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 8.26(2H, s), 9.12(1H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 10.89(1H, s), 12.01(1H, s)。

[1829] 以下实施例中,引用实施例 302(3) 的方法时,碱采用氢氧化钠、碳酸钾等无机碱。另外,反应溶剂使用水、甲醇、乙醇、四氢呋喃等的单一或其混合溶剂。

[1830] 实施例 303:化合物号码 303 的化合物的制造

[1831] (1) (1-((3,5-二(三氟甲基)苯基)氨基)羰基)甲基)氨基甲酸 1,1-二甲基乙酯

[1832] 含有 3,5-二(三氟甲基)苯胺(0.20g,0.87mmol) 的四氢呋喃(4ml) 溶液中,氩气下,加入 N-(叔丁氧基羰基)苯氨酸(183.5mg,1.05mmol),三乙胺(0.25ml,1.79mmol),用冰浴冷却后,加入氧氯化磷(96 μ l,1.05mmol),室温下搅拌 5 小时。反应混合物注入水中,以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层依序用水、饱和食盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥后,减压蒸馏溶剂,所得残渣用硅胶柱层析法(以正己烷:乙酸乙酯=2:1 $\rightarrow$ 3:2)精制,得标题化合物的白色结晶(101.9mg,30.3%)。

[1833] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ 1.49(9H, s), 3.99(2H, d, $J = 6.0\text{Hz}$), 5.37(1H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 7.57(1H, s), 8.00(2H, s), 9.06(1H, br s)。

[1834] (2) 2-氨基-N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)乙酰胺盐酸盐

[1835] (1-((3,5-二(三氟甲基)苯基)氨基)羰基)甲基)氨基甲酸 1,1-二甲基乙酯(101.9mg,0.26mmol) 中,加入 4N 盐酸·乙酸乙酯溶液(1ml),室温下搅拌 1 小时。反应混合物中加入正己烷(15ml),滤取析出的白色固体,得标题化合物的白色粉末(80.8mg,96.4%)。

[1836] $^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD): δ 3.89(2H, s), 7.71(1H, s), 8.22(2H, s)。

[1837] (3) 2-乙酰氧基-5-氯-N-((3,5-二(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)甲基)苯甲酰胺

[1838] 含有 2-乙酰氧基-5-氯苯甲酸(59.1mg,0.28mmol),2-氨基-N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)乙酰胺盐酸盐(80.8mg,0.25mmol),1-羟基苯并三唑(37.2mg,0.28mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺(3ml) 溶液中,加入 WSC·HCl(95.9mg,0.5mmol),在室温下搅拌 3 小时。反应混合物注入稀盐酸中,以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用饱和食盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥后,减压蒸馏溶剂,所得残渣用硅胶柱层析法(以正己烷:乙酸乙酯=3:2 $\rightarrow$ 1:1)

精制,得标题化合物的白色结晶(83.7mg,69.3%)。

[1839] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.40(3H, s), 4.40(2H, 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)。

[1840] (4)-5-氯-2-羟基-N-({(3,5-二(三氟甲基)苯基)氨甲酰基}甲基)苯甲酰胺(化合物号码303)

[1841] 含有2-乙酰氧基-5-氯-N-({(3,5-二(三氟甲基)苯基)氨甲酰基}甲基)苯甲酰胺(83.7mg,0.17mmol)的甲醇/四氢呋喃(2ml+1ml)溶液中,加入5N氢氧化钠水溶液(0.1ml),室温下搅拌20分钟。反应混合物注入稀盐酸中,以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,减压蒸馏溶剂,所得残渣用硅胶柱层析法(以正己烷:乙酸乙酯=2:1)精制,用正己烷悬浊洗涤,得标题化合物的白色结晶(47.7mg,63.7%)。

[1842] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 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)。

[1843] 实施例304:化合物号码304的化合物的制造

[1844] (1)-5-氯水杨基酰肼

[1845] 将5-氯-2-羟基苯甲酸甲酯(0.50g,2.7mmol),肼-水合物(0.3ml,6.2mmol),乙醇(5ml)的混合物,加热回流6小时。反应混合物冷却至室温后,加入正己烷,滤取析出的结晶。得标题化合物的白色结晶(395.9mg,79.2%)。

[1846] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 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)。

[1847] (2)-5-氯水杨酸(3,5-二(三氟甲基)苯亚甲基)酰肼(化合物号码304)

[1848] 将5-氯水杨基酰肼(213.9mg,1.2mmol),3,5-二(三氟甲基)苯甲醛(190 μl , 1.2mmol),浓硫酸(3滴),乙醇(5ml)的混合物,加热回流30分钟。再追加3,5-二(三氟甲基)苯甲醛(100 μl ,0.61mmol),再加热回流1小时。反应混合物冷却至室温后,注入水中,以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用饱和食盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥后,减压蒸馏溶剂,所得残渣用硅胶柱层析法(以正己烷:乙酸乙酯=3:1 $\rightarrow$ 2:1)精制,再用正己烷悬浊洗涤,得标题化合物的白色粉末(362.6mg,76.8%)。

[1849] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 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, $J = 3.0\text{Hz}$), 8.20(1H, s), 8.40(2H, s), 8.59(1H, s), 11.65(1H, s), 12.14(1H, s)。

[1850] 实施例305:化合物号码305的化合物的制造

[1851] (1)-(S)-2-氨基-4-甲基-N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)戊烷酰胺

[1852] 依实施例302(1)一样的操作,使用N-(叔丁氧基羰基)-L-亮氨酸和3,5-二(三氟甲基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[1853] 收率:25.2%。

[1854] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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)。

[1855] (2) (S)-5-氯-2-羟基-N-(3-甲基-1-{(3,5-二(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基}丁基)苯甲酰胺(化合物号码 305)

[1856] 依实施例 302(2)~(3)一样的操作,使用 2-乙酰氧基-5-氯苯甲酸和 (S)-2-氨基-4-甲基-N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)戊烷酰胺为原料,得标题化合物。

[1857] 收率:24.8%(2 步骤)

[1858] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0.95(3H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 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)。

[1859] 实施例 306:化合物号码 306 的化合物的制造

[1860] 依实施例 304(2)一样的操作,使用 5-氯水杨基醛和 3,5-二(三氟甲基)苯甲酰肼作为原料,得标题化合物。

[1861] 收率:24.7%。

[1862] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1863] 实施例 307:化合物号码 307 的化合物的制造

[1864] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 3,5-二(三氟甲基)苯乙胺作为原料,得标题化合物。

[1865] 收率:30.2%。

[1866] $^1\text{H-NMR}$ (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), 12.06(1H, s)。

[1867] 实施例 308:化合物号码 308 的化合物的制造

[1868] 将 3-羟基邻苯二甲酸酐(100mg, 0.6mmol), 3,5-二(三氟甲基)苯胺(168mg, 0.7mmol), 乙酸(5ml)的混合物在氩气中加热回流 6 小时。反应混合物冷却至室温后,减压蒸馏去除乙酸,所得残渣用乙酸乙酯(15ml)稀释,依序用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,减压蒸馏去除溶剂,所得残渣用硅胶柱层析法(以正己烷:乙酸乙酯=3:1)精制,而得标题化合物的白色粉末(100mg, 43.7%)。

[1869] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 8.1, 7.5\text{Hz}$), 8.21(1H, s), 8.24(2H, s), 11.28(1H, s)。

[1870] 实施例 309:化合物号码 309 的化合物的制造

[1871] 含有 2-氨基-4-氯酚(143.6mg, 1mmol)的四氢呋喃/甲苯(0.5ml+4.5ml)混合溶液中,加入 3,5-二(三氟甲基)苯基异氰酸酯(180 μl , 1.04mmol), 100℃下搅拌 1 小时。反应混合物冷却至室温后,减压蒸馏溶剂,所得残渣用硅胶柱层析法(以正己烷:乙酸乙酯=1:1)精制,由异丙醚/正己烷结晶处理,得标题化合物的淡黄褐色粉末(288.5mg, 72.4%)。

[1872] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.84-6.91(2H, m), 7.67(1H, s), 8.06(2H, s), 8.14(1H, d, $J =$

2.1Hz), 8.45(1H, s), 10.10(1H, s), 10.44(1H, s)。

[1873] 实施例 310: 化合物号码 310 的化合物的制造

[1874] (1) 5-氯-2-甲氧基-β-(3,5-二(三氟甲基)苯基)苯乙烯

[1875] 含有 2-氨基-4-氯苯甲醚(131mg, 0.8mmol) 的 48% 四氟硼酸(0.3ml) 溶液, 冰冷下, 氩气中, 加入含有亚硝酸钠(57mg, 0.8mmol) 的水(1ml) 溶液。0℃ 下搅拌 1 小时后, 加入含有 3,5-二(三氟甲基)苯乙烯(100mg, 0.4mmol) 的甲醇(3ml) 溶液, 在 50℃ 下搅拌 1 小时。反应混合物冷却至室温后, 减压蒸馏溶剂, 所得残渣用乙酸乙酯(15ml) 稀释, 依序用 2N 盐酸、水、饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 减压蒸馏溶剂, 所得残渣用硅胶柱层析法(以正己烷: 乙酸乙酯= 5 : 1) 精制, 得标题化合物的白色粉末(52.8mg, 33.3%)。

[1876] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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)。

[1877] (2) 4-氯-2-(3,5-二(三氟甲基)苯乙基)酚(化合物号码 310)

[1878] 依实施例 301(2) 一样的操作, 使用 5-氯-2-甲氧基-β-(3,5-二(三氟甲基)苯基)苯乙烯作为原料, 得标题化合物。

[1879] 收率: 18.1%。

[1880] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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)。

[1881] 实施例 311: 化合物号码 311 的化合物的制造

[1882] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 2-氨基茚满作为原料, 得标题化合物。

[1883] 收率: 45.3%。

[1884] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 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)。

[1885] 实施例 312: 化合物号码 312 的化合物的制造

[1886] (1) 4-氯-2-({(3,5-二(三氟甲基)苯基)亚胺基}甲基)酚

[1887] 依实施例 14(1) 一样的操作, 使用 5-氯水杨基醛和 3,5-二(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[1888] 收率: 76.6%。

[1889] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 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)。

[1890] (2) N-[(5-氯-2-羟基苯基)甲基]-3,5-二(三氟甲基)苯胺(化合物号码 312)

[1891] 依实施例 14(2) 一样的操作, 使用 4-氯-2-({(3,5-二(三氟甲基)苯基)亚胺基}甲基)酚作为原料, 得标题化合物。

[1892] 收率: 78.1%。

[1893] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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)。

[1894] 实施例 313:化合物号码 313 的化合物的制造

[1895] 含有 N-((5-氯-2-羟基苯基)甲基)-3,5-二(三氟甲基)苯胺(化合物号码 312;88.8mg,0.24mmol),乙酸(43mg,0.7mmol)的二氯甲烷(2ml)溶液中,氩气下,加入 WSC·HCl(138mg,0.7mmol),室温下搅拌 12 小时。反应混合物以乙酸乙酯稀释,依序用水、饱和食盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥后,减压蒸馏溶剂,所得残渣用硅胶柱层析法(以正己烷:乙酸乙酯=3:1)精制,得标题化合物的白色粉末(69mg,70.4%)。

[1896] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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)。

[1897] 实施例 314:化合物号码 314 的化合物的制造

[1898] 含有 5-氯水杨基酰肼(实施例 304(1)的化合物;0.1g,0.53mmol)的吡啶(3ml)溶液中,加入 3,5-二(三氟甲基)苯甲酰氯($100\mu\text{l}$,0.55mmol),在室温下搅拌 6 小时。反应混合物注入到 2N 盐酸,以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用饱和食盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥后,减压蒸馏溶剂,所得残渣用乙酸乙酯/异丙醚/正己烷悬浊洗涤,而得标题化合物的白色粉末(169mg,74.7%)。

[1899] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 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)。

[1900] 实施例 315:化合物号码 315 的化合物的制造

[1901] 将 5-氯水杨基酰肼(实施例 304(1)的化合物;0.10g,0.53mmol),3,5-二(三氟甲基)苯甲溴($120\mu\text{l}$,0.65mmol),三乙胺(0.2ml,1.43mmol),甲苯(4ml)的混合物,在 100°C 下搅拌 2 小时。反应混合物冷却至室温后,注入稀盐酸中,以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,减压蒸馏溶剂,所得残渣用硅胶柱层析法(以正己烷:乙酸乙酯=3:1)精制,再以正己烷结晶处理,得标题化合物的白色粉末(45.6mg,20.9%)。

[1902] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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, $J = 9.0, 2.4\text{Hz}$), 7.69(1H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 7.85(1H, s), 7.88(2H, s), 11.54(1H, s)。

[1903] 实施例 316:化合物号码 316 的化合物的制造

[1904] 将 5-氯水杨酸(172.6mg,1mmol),3,5-二(三氟甲基)酚($152\mu\text{l}$,1mmol),氧氯化磷($40\mu\text{l}$,0.43mmol),二甲苯(3ml)的混合物,在 140°C 下搅拌 2 小时,反应混合物冷却至室温后,注入水中,以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用饱和食盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥后,减压蒸馏溶剂,所得残渣用硅胶柱层析法(以正己烷:乙酸乙酯=10:1 $\rightarrow$ 5:1)精制,而得标题化合物的白色结晶(53.6mg,13.9%)。

[1905] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.04(1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.54(1H, dd, $J = 9.0, 2.7\text{Hz}$), 7.75(2H, s), 7.86(1H, s), 8.02(1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 10.09(1H, s)。

[1906] 实施例 317:化合物号码 317 的化合物的制造

[1907] 含有 5-氯水杨酸(35mg,0.2mmol),3,5-二(三氟甲基)苯基肼(50mg,0.2mmol)的二氯甲烷(2ml)溶液,氩气中,加入 WSC·HCl(30.9mg,0.2mmol),在室温下搅拌 1 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释,依序用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,减压蒸馏

溶剂,所得残渣用硅胶柱层析法(以正己烷:乙酸乙酯=3:1)精制,得标题化合物的白色粉末(56.3mg,69.6%)。

[1908] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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)。

[1909] 实施例 318:化合物号码 318 的化合物的制造

[1910] (1)2-溴-1-(5-氯-2-羟基苯基)乙酮

[1911] 含有 5'-氯-2'-羟基苯乙酮(0.20g, 1.17mmol)的四氢呋喃(6ml)溶液中,加入苯基三甲基三溴化铵(0.44g, 1.17mmol),在室温下搅拌 8 小时。反应混合物注入水中,以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用饱和食盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥后,减压蒸馏溶剂,所得残渣用硅胶柱层析法(以正己烷:乙酸乙酯=5:1)精制,得标题化合物的黄色油状物(220.7mg, 75.6%)。

[1912] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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)。

[1913] (2)2-(2-氨基噻唑-4-基)-4-氯酚

[1914] 将 2-溴-1-(5-氯-2-羟基苯基)乙酮(156.9mg, 0.63mmol), 硫脲(47.9mg, 0.63mmol), 乙醇(3ml)的混合物加热回流 2 小时。反应混合物冷却至室温后,注入到饱和碳酸氢钠水溶液中,以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用饱和食盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥后,减压蒸馏溶剂,所得残渣用硅胶柱层析法(以正己烷:乙酸乙酯=2:1)精制,而得标题化合物的淡黄白色粉末(98.6mg, 64.5%)。

[1915] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 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)。

[1916] (3)N-(4-(5-氯-2-羟基苯基)噻唑-2-基)-(3,5-二(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(化合物号码 318)

[1917] 在 2-(2-氨基噻唑-4-基)-4-氯酚(98.6mg, 0.41mmol), 3,5-二(三氟甲基)苯甲酸(104.9mg, 0.41mmol), 氯苯(3ml), N-甲基-2-吡咯烷酮(3ml)的混合物中,加入三氯化磷(36 μ l, 0.41mmol),加热回流 3 小时。反应混合物冷却至室温后,注入水中,用乙酸乙酯萃取,乙酸乙酯层用饱和食盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥后,减压蒸馏溶剂,所得残渣用硅胶柱层析法(以正己烷:乙酸乙酯=4:1 $\rightarrow$ 2:1)精制,以异丙醚/正己烷悬浊洗涤,得标题化合物的白色粉末(19.6mg, 10.3%)。

[1918] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 6.98(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.21(1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$), 7.95(1H, s), 8.08(1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 8.45(1H, s), 8.77(2H, s), 10.90(1H, s), 13.15(1H, s)。

[1919] 实施例 319:化合物号码 319 的化合物的制造

[1920] (1)3-(3,5-二(三氟甲基)苄基)噻唑烷-2,4-二酮

[1921] 在 2,4-噻唑烷二酮(198.7mg, 1.69mmol), 3,5-二(三氟甲基)苄基溴(0.50g, 1.63mmol), 乙醇(5ml)的混合物中,加入 5N 氢氧化钠水溶液(0.5ml),加热回流 4 小时。反应混合物冷却至室温后,注入水中,用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用饱和食盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥后,减压蒸馏溶剂,所得残渣用硅胶柱层析法(以正己烷:乙酸乙酯=3:1 $\rightarrow$ 2:1)精制,得标题化合物的白色结晶(405.6mg, 72.5%)。

[1922] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 4.01 (2H, s), 4.87 (2H, s), 7.84 (1H, s), 7.86 (2H, s)。

[1923] (2)5-(5-氯-2-羟基苯亚甲基)-3-(3,5-二(三氟甲基)苄基)噻唑烷-2,4-二酮(化合物号码319)

[1924] 将3-(3,5-二(三氟甲基)苄基)噻唑烷-2,4-二酮(0.20g, 0.58mmol), 六氢吡啶(3滴), 乙酸(3滴), 甲苯(5ml)的混合物在室温下搅拌10分钟, 再加入5-氯水杨基醛(92.3mg, 0.59mmol), 加热回流1小时。反应混合物冷却至室温后, 注入水中, 用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用饱和食盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥后, 减压蒸馏溶剂, 所得残渣用硅胶柱层析法(以正己烷: 乙酸乙酯=2:1 $\rightarrow$ 3:2)精制, 得标题化合物的淡黄色粉末(173.2mg, 62.0%)。

[1925] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 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, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$), 8.03 (1H, s), 8.05 (2H, s), 8.07 (1H, s), 10.95 (1H, s)。

[1926] 实施例320: 化合物号码320的化合物的制造

[1927] 将3-羟基邻苯二甲酸酐(33.5mg, 0.2mmol), 3,5-二(三氟甲基)苄胺(62mg, 0.2mmol), 氯苯(5ml)的混合物在氩气中加热回流3小时。反应混合物冷却至室温后, 减压蒸馏溶剂, 所得残渣以正己烷/乙酸乙酯晶析处理, 得标题化合物的白色结晶(68.5mg, 85.2%)。

[1928] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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)。

[1929] 实施例321: 化合物号码321的化合物的制造

[1930] 将5-氯水杨基醛(150mg, 1mmol), 3,5-二(三氟甲基)苯基肼(200mg, 0.9mmol), 甲醇(5ml)的混合物在氩气中加热回流1小时。反应混合物冷却至室温后, 减压蒸馏去除甲醇, 所得残渣用正己烷/乙酸乙酯晶析处理, 得标题化合物的白色粉末(224mg, 66.6%)。

[1931] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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)。

[1932] 实施例322: 化合物号码322的化合物的制造

[1933] 依实施例16一样的操作, 使用6-羟基水杨酸和3,5-二(三氟甲基)苄胺作为原料, 得标题化合物。

[1934] 收率: 86.9%

[1935] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 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)。

[1936] 实施例323: 化合物号码323的化合物的制造

[1937] 依实施例16一样的操作, 使用4-甲基水杨酸和3,5-二(三氟甲基)苄胺作为原料, 得标题化合物。

[1938] 收率: 42.9%

[1939] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 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)。

[1940] 实施例324: 化合物号码324的化合物的制造

[1941] 依实施例16一样的操作, 使用5-溴-4-羟基水杨酸和3,5-二(三氟甲基)苄胺作为原料, 得标题化合物。

[1942] 收率 :82.4%。

[1943] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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)。

[1944] 实施例 325 :化合物号码 325 的化合物的制造

[1945] 依实施例 16 一样的操作,使用 4-羟基水杨酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[1946] 收率 :29.9%。

[1947] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 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)。

[1948] 实施例 326 :化合物号码 326 的化合物的制造

[1949] 依实施例 16 一样的操作,使用 3,5-二氯水杨酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[1950] 收率 :44.8%。

[1951] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 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)。

[1952] 实施例 327 :化合物号码 327 的化合物的制造

[1953] 依实施例 16 一样的操作,使用 3-羟基水杨酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[1954] 收率 :22.7%。

[1955] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 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 (1H, s), 10.79 (1H, s), 10.90 (1H, br s)。

[1956] 实施例 328 :化合物号码 328 的化合物的制造

[1957] 依实施例 16 一样的操作,使用 3-甲基水杨酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[1958] 收率 :54.9%。

[1959] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 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)。

[1960] 实施例 329 :化合物号码 329 的化合物的制造

[1961] 依实施例 16 一样的操作,使用 3-甲氧基水杨酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[1962] 收率 :34.6%。

[1963] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 3.85 (3H, s), 6.94 (1H, t, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.20 (1H, dd, $J = 8.0, 1.4\text{Hz}$), 7.44 (1H, dd, $J = 8.0, 1.4\text{Hz}$), 7.84 (1H, s), 8.45 (2H, s), 10.82 (1H, s), 10.94 (1H, br s)。

[1964] 实施例 330 :化合物号码 330 的化合物的制造

[1965] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-((1,1,3,3-四甲基)丁基)水杨酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[1966] 收率:64.2%。

[1967] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1968] 实施例 331:化合物号码 331 的化合物的制造

[1969] 依实施例 16 一样的操作,使用 3,5,6-三氯水杨酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[1970] 收率:26.2%。

[1971] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 7.88 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.33 (2H, s), 10.88 (1H, s), 11.36 (1H, s)。

[1972] 实施例 332:化合物号码 332 的化合物的制造

[1973] 依实施例 16 一样的操作,使用 3,5-二((1,1-二甲基)乙基)水杨酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[1974] 收率:65.0%。

[1975] $^1\text{H-NMR}$ (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, s), 12.44 (1H, s)。

[1976] 实施例 333:化合物号码 333 的化合物的制造

[1977] 依实施例 16 一样的操作,使用 6-氟水杨酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[1978] 收率:35.9%。

[1979] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 6.73-6.82 (2H, m), 7.32 (1H, ddd, $J = 1.4, 8.5, 15.3\text{Hz}$), 7.83 (1H, s), 8.39 (2H, s), 10.50 (1H, d, $J = 1.4\text{Hz}$), 11.11 (1H, s)。

[1980] 实施例 334:化合物号码 334 的化合物的制造

[1981] 依实施例 16 一样的操作,使用 3-氯水杨酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[1982] 收率:61.3%。

[1983] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 7.05 (1H, dd, $J = 7.6, 8.0\text{Hz}$), 7.69 (1H, dd, $J = 1.4, 13.3\text{Hz}$), 7.90 (1H, s), 7.93 (1H, dd, $J = 1.4, 8.0\text{Hz}$), 8.44 (2H, s), 11.01 (1H, s), 11.92 (1H, br. s)。

[1984] 实施例 335:化合物号码 335 的化合物的制造

[1985] 依实施例 16 一样的操作,使用 4-甲氧基水杨酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[1986] 收率:14.2%。

[1987] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1988] 实施例 336:化合物号码 336 的化合物的制造

[1989] 依实施例 16 一样的操作,使用 6-甲氧基水杨酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[1990] 收率:63.1%。

[1991] $^1\text{H-NMR}$ (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, dd, $J = 8.2, 8.5\text{Hz}$), 7.25(1H, s), 7.88(2H, s), 9.67(1H, s), 10.31(1H, s)。

[1992] 实施例 337: 化合物号码 337 的化合物的制造

[1993] 依实施例 91 一样的操作, 使用 5-氨基-N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-2-羟基苯甲酰胺(化合物号码 88)和甲磺酰氯作为原料, 得标题化合物。

[1994] 收率: 22.6%。

[1995] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[1996] 实施例 338: 化合物号码 338 的化合物的制造

[1997] 依实施例 91 一样的操作, 使用 5-氨基-N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-2-羟基苯甲酰胺(化合物号码 88)和苯磺酰氯作为原料, 得标题化合物。

[1998] 收率: 45.3%。

[1999] $^1\text{H-NMR}$ (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(1H, s), 10.87(1H, s), 11.13(1H, br s)。

[2000] 实施例 339: 化合物号码 339 的化合物的制造

[2001] 依实施例 91 一样的操作, 使用 5-氨基-N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-2-羟基苯甲酰胺(化合物号码 88)和乙酰氯作为原料, 得标题化合物。

[2002] 收率: 44.8%。

[2003] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2004] 实施例 340: 化合物号码 340 的化合物的制造

[2005] 依实施例 80(5) 一样的操作, 使用 N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基-5-氨基磺酰基苯甲酰胺(化合物号码 87(2) 的化合物), 得标题化合物。

[2006] 收率: 59.9%。

[2007] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2008] 实施例 341: 化合物号码 341 的化合物的制造

[2009] 依实施例 16 一样的操作, 使用 3-羟基萘-2-羧酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2010] 收率: 46.9%。

[2011] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2012] 实施例 342: 化合物号码 342 的化合物的制造

[2013] 依实施例 16 一样的操作, 使用 2-羟基萘-1-羧酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2014] 收率: 30.2%。

[2015] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2016] 实施例 343 : 化合物号码 343 的化合物的制造

[2017] (1) 4- 溴 -3- 羟基噻吩 -2- 羧酸

[2018] 将含有 4- 溴 -3- 羟基噻吩 -2- 羧酸甲酯 (500mg, 2.1mmol), 氢氧化钠 (261mg, 6.3mmol) 的甲醇 / 水 (2.5ml+2.5ml) 的混合溶液加热回流 2 小时。反应混合物冷却至室温后, 加入 2N 盐酸调整为 pH1 后, 用乙酸乙酯 (50ml) 稀释, 用水、饱和食盐水依序洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 减压蒸馏溶剂, 得标题化合物的红褐色粉末 (326mg, 69.4%)。

[2019] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 4.05 (1H, br s), 7.40 (1H, s)。

[2020] (2) 4- 溴 -3- 羟基 -N- (3,5- 二 (三氟甲基) 苯基) 噻吩 -2- 甲酰胺 (化合物号码 343)

[2021] 依实施例 16 一样的操作, 使用 4- 溴 -3- 羟基噻吩 -2- 羧酸和 3,5- 二 (三氟甲基) 苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2022] 收率 : 82.4%。

[2023] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2024] 实施例 344 : 化合物号码 344 的化合物的制造

[2025] 依实施例 28 一样的操作, 使用 3,5- 二 (三氟甲基) 苯基异氰酸酯和羟基吡啶作为原料, 得标题化合物。

[2026] 收率 : 44.8%。

[2027] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 3.98 (2H, s), 7.22 (1H, td, $J = 7.8, 1.2\text{Hz}$), 7.33-7.40 (2H, m), 7.87 (1H, s), 8.02 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.38 (2H, s), 11.00 (1H, s)。

[2028] 实施例 345 : 化合物号码 345 的化合物的制造

[2029] 依实施例 28 一样的操作, 使用 3,5- 二 (三氟甲基) 苯基异氰酸酯和 5- 氯羟基吡啶作为原料, 得标题化合物。

[2030] 收率 : 31.1%。

[2031] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 3.99 (2H, s), 7.41 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$), 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)。

[2032] 实施例 346 : 化合物号码 346 的化合物的制造

[2033] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 氯水杨酸和 3- 溴 -5- (三氟甲基) 苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2034] 收率 : 37.1%。

[2035] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2036] 实施例 347 : 化合物号码 347 的化合物的制造

[2037] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 氯水杨酸和 3- 甲氧基 -5- (三氟甲基) 苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2038] 收率 : 68.0%。

[2039] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2040] 实施例 348 : 化合物号码 348 的化合物的制造

[2041] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 2-吗啉代基-5-(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2042] 收率 : 64.8%。

[2043] $^1\text{H-NMR}$ (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), 7.50 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7\text{Hz}$), 8.00 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 8.91 (1H, s), 11.24 (1H, s), 12.05 (1H, s)。

[2044] 实施例 349 : 化合物号码 349 的化合物的制造

[2045] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 2-溴-5-(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2046] 收率 : 59.2%。

[2047] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 7.10 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J = 8.7, 3.0\text{Hz}$), 7.97-7.99 (2H, m), 8.81 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 11.03 (1H, s), 12.38 (1H, s)。

[2048] 实施例 350 : 化合物号码 350 的化合物的制造

[2049] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 3-氨基-5-三氟甲基苯甲酸甲酯作为原料, 得标题化合物。

[2050] 收率 : 67.0%。

[2051] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 3.91 (3H, s), 7.02 (1H, d, $J = 9.3\text{Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J = 9.0, 2.4\text{Hz}$), 7.57 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 8.13 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.36 (1H, s), 11.52 (1H, s)。

[2052] 实施例 351 : 化合物号码 351 的化合物的制造

[2053] 含有 5-氯-2-羟基-N-(3-甲氧基羰基-5-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺 (化合物号码 350 ; 105mg, 0.281mmol), 甲醇 (2.5ml) 的混合物中, 加入 2N 氢氧化钠水溶液 (0.6ml), 室温下搅拌 3 小时。反应液中加入水, 用乙酸乙酯洗涤。水层加入稀盐酸成为酸性后, 用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层依序用水、饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 减压蒸馏溶剂, 所得残渣由异丙醚结晶处理, 得标题化合物的白色固体 (100mg, 99.0%)。

[2054] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2055] 实施例 352 : 化合物号码 352 化合物的制造

[2056] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 2-(2-萘氧基)-5-(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2057] 收率 : 89.6%。

[2058] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J =$

8.9Hz), 8.72(1H, s), 8.83(1H, d, $J = 2.0$ Hz), 11.70(1H, s)。

[2059] 实施例 353: 化合物号码 353 的化合物的制造

[2060] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 2-(2,4-二氯苯氧基)-5-(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2061] 收率: 4.7%。

[2062] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 6.78(1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.02(1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.16(1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.33-7.38(3H, m), 7.42(1H, dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz), 7.49(1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.58(1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.66(1H, br s), 8.82(1H, d, $J = 2.0$ Hz), 11.65(1H, s)。

[2063] 实施例 354: 化合物号码 354 的化合物的制造

[2064] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 2-((4-三氟甲基)-哌啶子基)-5-(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2065] 收率: 60.5%。

[2066] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.85-2.05(2H, m), 2.15(2H, d, $J = 10.9$ Hz), 2.28(1H, m), 2.82(2H, t, $J = 11.0$ Hz), 3.16(2H, d, $J = 12.2$ Hz), 7.02(1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.31(1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.42(2H, m), 7.50(1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.75(1H, s), 9.60(1H, s), 11.94(1H, s)。

[2067] 实施例 355: 化合物号码 355 的化合物的制造

[2068] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 2-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2069] 收率: 94.5%。

[2070] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 4.58(2H, q, $J = 7.9$ Hz), 6.99-7.05(2H, m), 7.41-7.50(3H, m), 8.63(1H, br s), 8.79(1H, d, $J = 2.0$ Hz), 11.59(1H, s)。

[2071] 实施例 356: 化合物号码 356 的化合物的制造

[2072] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 2-(2-甲氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2073] 收率: 80.6%。

[2074] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 3.74(3H, s), 6.70(1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.02(1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.07(1H, dd, $J = 1.5, 7.8$ Hz), 7.24-7.39(4H, m), 7.49(1H, dd, $J = 3.0, 8.7$ Hz), 8.00(1H, d, $J = 3.0$ Hz), 8.92(1H, d, $J = 2.1$ Hz), 11.36(1H, s), 12.18(1H, s)。

[2075] 实施例 357: 化合物号码 357 的化合物的制造

[2076] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 2-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2077] 收率: 91.5%。

[2078] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 2.34(6H, s), 7.03(1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.05(1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.11(2H, s), 7.43-7.47(1H, m), 7.48(1H, dd, $J = 2.9, 8.8$ Hz), 7.97(1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.94(1H, d, $J = 2.2$ Hz), 11.25(1H, s), 12.12(1H, s)。

[2079] 实施例 358: 化合物号码 358 的化合物的制造

[2080] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 2-哌啶子基-5-(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2081] 收率: 73.7%。

[2082] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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, $J = 1.8\text{Hz}$), 9.71 (1H, s), 12.05 (1H, s)。

[2083] 实施例 359 : 化合物号码 359 的化合物的制造

[2084] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 2-(4-甲基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2085] 收率 : 67.3%。

[2086] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 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)。

[2087] 实施例 360 : 化合物号码 360 的化合物的制造

[2088] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 2-(4-氯苯氧基)-5-(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2089] 收率 : 74.5%。

[2090] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 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)。

[2091] 实施例 361 : 化合物号码 361 的化合物的制造

[2092] 依实施例 351 一样的操作, 使用 5-溴-2-羟基-N-(3,5-二(甲氧基羰基)苯基)苯甲酰胺 (化合物号码 170) 作为原料, 得标题化合物。

[2093] 收率 : 89.0%。

[2094] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 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)。

[2095] 实施例 362 : 化合物号码 362 的化合物的制造

[2096] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 2-甲基-5-(1-甲基)乙基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2097] 收率 : 19.1%。

[2098] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 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)。

[2099] 实施例 363 : 化合物号码 363 的化合物的制造

[2100] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 2,5-二乙氧基苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2101] 收率 : 59.2%。

[2102] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 1.32 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.41 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.97 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.06 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 6.61 (1H, dd, $J = 9.0, 3.0\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.10 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$), 7.97 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 8.16 (1H,

d, $J = 3.0\text{Hz}$), 10.96 (1H, s), 11.91 (1H, s)。

[2103] 实施例 364 : 化合物号码 364 的化合物的制造

[2104] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 氯水杨酸和 2,5- 二甲基苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2105] 收率 : 90.5%。

[2106] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.28 (3H, s), 2.35 (3H, s), 6.99 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.02 (1H, br s), 7.15 (1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$), 7.40 (1H, dd, $J = 8.8, 2.5\text{Hz}$), 7.45 (1H, br s), 7.49 (1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$), 7.70 (1H, br), 11.96 (1H, br s)。

[2107] 实施例 365 : 化合物号码 365 的化合物的制造

[2108] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 氯水杨酸和 5- 氯 -2- 氰基苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2109] 收率 : 90.0%。

[2110] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 7.09 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J = 8.7, 3.0\text{Hz}$), 7.82 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$), 7.95 (1H, d, $J = 3.0\text{Hz}$), 8.07 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 8.36 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 11.11 (1H, s), 12.36 (1H, s)。

[2111] 实施例 366 : 化合物号码 366 的化合物的制造

[2112] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 氯水杨酸和 5-(N,N- 二乙基氨磺酰基)-2- 甲氧基苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2113] 收率 : 44.8%。

[2114] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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, br. s), 8.84 (1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$), 11.82 (1H, s)。

[2115] 实施例 367 : 化合物号码 367 的化合物的制造

[2116] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 氯水杨酸和 2- 氯 -5- 硝基苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2117] 收率 : 73.3%。

[2118] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: 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, $J = 2.6\text{Hz}$)。

[2119] 实施例 368 : 化合物号码 368 的化合物的制造

[2120] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 氯水杨酸和 5-(N- 苯基氨甲酰基)-2- 甲氧基苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2121] 收率 : 40.3%。

[2122] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 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, $J = 2.3, 8.9\text{Hz}$), 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)。

[2123] 实施例 369 : 化合物号码 369 的化合物的制造

[2124] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 氯水杨酸和 2,5- 二甲氧基苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2125] 收率:73.9%。

[2126] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2127] 实施例 370:化合物号码 370 的化合物的制造

[2128] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 5-乙酰基氨基-2-甲氧基苯胺作为原料,得标题化合物。

[2129] 收率:16.9%。

[2130] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 4.0\text{Hz}$)。

[2131] 实施例 371:化合物号码 371 的化合物的制造

[2132] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 5-甲氧基-2-甲基苯胺作为原料,得标题化合物。

[2133] 收率:100%

[2134] $^1\text{H-NMR}$ (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, 2.3Hz), 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)。

[2135] 实施例 372:化合物号码 372 的化合物的制造

[2136] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 2,5-二丁氧基苯胺作为原料,得标题化合物。

[2137] 收率:73.9%。

[2138] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 6.3\text{Hz}$), 4.07 (2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 6.64 (1H, dd, $J = 9.0, 3.0\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J = 9.3\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.39 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$), 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)。

[2139] 实施例 373:化合物号码 373 的化合物的制造

[2140] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 2,5-二异戊基氧基苯胺作为原料,得标题化合物。

[2141] 收率:59.7%。

[2142] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 8.7, 3.0\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.38 (1H, dd, $J = 9.0, 2.4\text{Hz}$), 7.43 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 8.09 (1H, d, $J = 3.0\text{Hz}$), 8.75 (1H, s), 12.08 (1H, s)。

[2143] 实施例 374:化合物号码 374 的化合物的制造

[2144] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 5-氨基酰基-2-甲氧基苯胺作为原料,得标题化合物。

[2145] 收率:31.2%。

[2146] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: 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, dd, $J = 3.0, 7.6\text{Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J = 2.0, 8.6\text{Hz}$), 8.00 (1H, d, $J = 3.0\text{Hz}$), 8.80 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$)。

[2147] 实施例 375 : 化合物号码 375 的化合物的制造

[2148] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 5-((1,1-二甲基)丙基)-2-苯氧基苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2149] 收率 : 65.2%。

[2150] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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, $J = 1.7, 7.6\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.03 (2H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.10 (1H, dt, $J = 1.7, 7.6\text{Hz}$), 7.16 (1H, dt, $J = 1.7, 7.6\text{Hz}$), 7.40-7.31 (4H, m), 8.42 (1H, dd, $J = 2.0, 7.9\text{Hz}$), 8.53 (1H, br. s) 11.94 (1H, s)。

[2151] 实施例 376 : 化合物号码 376 的化合物的制造

[2152] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 2-己氧基-5-(甲基磺酰基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2153] 收率 : 33.0%。

[2154] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.40-7.43 (2H, m), 7.73 (1H, dd, $J = 8.6, 2.3\text{Hz}$), 8.74 (1H, br. s), 8.99 (1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$), 11.76 (1H, s)。

[2155] 实施例 377 : 化合物号码 377 的化合物的制造

[2156] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 3'-氨基-2,2,4'-三甲基苯丙酮作为原料, 得标题化合物。

[2157] 收率 : 44.8%。

[2158] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.38 (9H, s), 2.38 (3H, s), 7.01 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.31 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.42 (1H, dd, $J = 8.9, 2.6\text{Hz}$), 7.53 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$), 7.57 (1H, dd, $J = 7.9, 2.0\text{Hz}$), 7.83 (1H, br. s), 8.11 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 11.82 (1H, s)。

[2159] 实施例 378 : 化合物号码 378 的化合物的制造

[2160] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 5-甲氧基-2-(1-吡咯基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2161] 收率 : 53.4%。

[2162] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.46 (3H, s), 6.51-6.52 (2H, m), 6.82-6.85 (3H, m), 6.93 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.30 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.32 (1H, dd, $J = 2.3, 8.9\text{Hz}$), 7.61 (1H, s), 8.29 (1H, s), 11.86 (1H, br. s)。

[2163] 实施例 379 : 化合物号码 379 的化合物的制造

[2164] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 5-氯-2-甲苯磺酰基苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2165] 收率 : 8.0%。

[2166] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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)。

[2167] 实施例 380 : 化合物号码 380 的化合物的制造

[2168] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 2-氯-5-甲基磺酰基苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2169] 收率 : 43.5%。

[2170] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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)。

[2171] 实施例 381 : 化合物号码 381 的化合物的制造

[2172] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 2-氟-5-(甲基磺酰基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2173] 收率 : 28.8%。

[2174] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 3.12 (3H, s), 7.03 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.38 (1H, dd, $J = 8.6, 10.2\text{Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J = 2.3, 8.9\text{Hz}$), 7.53 (1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$), 7.80 (1H, ddd, $J = 2.3, 4.6, 8.6\text{Hz}$), 8.25 (1H, s), 8.98 (1H, dd, $J = 2.3, 7.7\text{Hz}$), 11.33 (1H, br. s)。

[2175] 实施例 382 : 化合物号码 382 的化合物的制造

[2176] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 2-甲氧基-5-苯氧基苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2177] 收率 : 77.0%。

[2178] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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, $J = 8.8, 2.6\text{Hz}$), 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)。

[2179] 实施例 383 : 化合物号码 383 的化合物的制造

[2180] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 3-氨基-4-甲基联苯作为原料, 得标题化合物。

[2181] 收率 : 47.7%。

[2182] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 2.33 (3H, s), 7.06 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.43-7.52 (4H, m), 7.64-7.67 (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)。

[2183] 实施例 384 : 化合物号码 384 的化合物的制造

[2184] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 5-(α, α -二甲基苄基)-2-甲氧基苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2185] 收率 : 89.0%。

[2186] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.72 (6H, s), 3.93 (3H, s), 6.83 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 6.93 (1H, dd, $J = 2.6, 8.8\text{Hz}$), 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, $J = 2.6, 8.8\text{Hz}$), 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)。

[2187] 实施例 385 : 化合物号码 385 的化合物的制造

[2188] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 5-吗啉代基-2-硝基苯胺作为原料,得标题化合物。

[2189] 收率:4.1%。

[2190] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 2.9, 8.8\text{Hz}$), 7.80 (1H, dd, $J = 2.6, 8.8\text{Hz}$), 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), 11.43 (1H, s)。

[2191] 实施例 386:化合物号码 386 的化合物的制造

[2192] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 5-氟-2-(1-咪唑基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[2193] 收率:33.8%。

[2194] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 6.99 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.12-7.19 (2H, m), 7.42-7.51 (3H, m), 7.89 (1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$), 7.93 (1H, d, $J = 1.1\text{Hz}$), 8.34 (1H, dd, $J = 11.4, 2.8\text{Hz}$), 10.39 (1H, s), 11.76 (1H, br s)。

[2195] 实施例 387:化合物号码 387 的化合物的制造

[2196] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 2-丁基-5-硝基苯胺作为原料,得标题化合物。

[2197] 收率:15.3%。

[2198] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2199] 实施例 388:化合物号码 388 的化合物的制造

[2200] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 5-((1,1-二甲基)丙基)-2-羟基苯胺作为原料,得标题化合物。

[2201] 收率:36.0%。

[2202] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2203] 实施例 389:化合物号码 389 的化合物的制造

[2204] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 2-甲氧基-5-甲基苯胺作为原料,得标题化合物。

[2205] 收率:74.2%。

[2206] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2207] 实施例 390:化合物号码 390 的化合物的制造

[2208] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 2,5-三氟苯胺作为原料,得标题化合物。

[2209] 收率:81.5%。

[2210] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 8.7, 3.0\text{Hz}$), 7.95 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 8.15–8.22 (1H, m), 10.83 (1H, s), 12.25 (1H, s)。

[2211] 实施例 391 : 化合物号码 391 的化合物的制造

[2212] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 氯水杨酸和 3,5- 二氟苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2213] 收率 :82.0%。

[2214] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 7.00 (1H, tt, $J = 9.3, 2.1$), 7.03 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J = 7.5, 2.7\text{Hz}$), 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)。

[2215] 实施例 392 : 化合物号码 392 的化合物的制造

[2216] 依实施例 82 一样的操作, 使用 2-(5- 溴 -2- 羟基苯甲酰基) 氨基 -4- ((1,1- 二甲基) 乙基) 噻唑 -5- 羧酸乙酯 (化合物号码 197) 作为原料, 得标题化合物。

[2217] 收率 :85.5%

[2218] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 1.44 (9H, s), 7.00 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.62 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7\text{Hz}$), 8.02 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 11.83 (1H, br s), 12.04 (1H, br s), 12.98 (1H, br s)。

[2219] 实施例 393 : 化合物号码 393 的化合物的制造

[2220] 依实施例 195 (3) 一样的操作, 使用 5- 溴水杨酸和 2- 氨基 -4- 苯基噻唑 -5- 乙酸甲酯作为原料, 得标题化合物 (本化合物为实施例 203 (1) 的化合物)。

[2221] 收率 :32.1%。

[2222] 熔点 :288.5–229.5℃。

[2223] $^1\text{H-NMR}$ (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, br t, $J = 7.6\text{Hz}$), 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)。

[2224] 实施例 394 : 化合物号码 394 的化合物的制造

[2225] 依实施例 82 一样的操作, 使用 2-(5- 溴 -2- 羟基苯甲酰基) 氨基 -4- 苯基噻唑 -5- 羧酸乙酯 (化合物号码 209) 作为原料, 得标题化合物。(本化合物为实施例 212 (1) 的化合物)。

[2226] 收率 :67.0%。

[2227] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 2.4\text{Hz}$), 12.31 (1H, br s), 12.99 (1H, br s)。

[2228] 实施例 395 : 化合物号码 395 的化合物的制造

[2229] (1) 2- 氨基 -4- (3,5- 二 (三氟甲基) 苯基) 噻唑

[2230] 含有 3',5'- 二 (三氟甲基) 苯乙酮 (0.51g, 2.0mmol) 的四氢呋喃 (5ml) 溶液中, 加入苯基三甲基三溴化铵 (753mg, 2mmol), 在室温下搅拌 5 小时。反应混合物注入水中, 以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用饱和食盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥后, 减压蒸馏去除溶剂, 残渣中加入乙醇 (5ml), 硫脲 (152mg, 2mmol), 加热回流 30 分钟。反应混合物冷却至室温后, 注入到饱和碳酸氢钠水溶液中, 用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用饱和食盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥后, 减压蒸馏去除溶剂, 所得残渣用硅胶柱层析法 (以正己烷 : 乙酸乙酯

= 2 : 1) 精制,再以正己烷悬浊洗涤,得标题化合物的淡黄白色结晶 (520.1mg, 83.3%)。

[2231] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 5.03 (2H, s), 6.93 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.23 (2H, s)。

[2232] (2)-5-氯-2-羟基-N-{4-(3,5-二(三氟甲基)苯基)噻唑-2-基}苯甲酰胺 (化合物号码 395)

[2233] 将 5-氯水杨酸 (172.6mg, 1mmol), 2-氨基-4-(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 (5ml) 的混合物加热回流 4 小时。反应混合物冷却至室温后,注入水中,用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用饱和食盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥后,减压蒸馏去除溶剂,所得残渣用硅胶柱层析法 (以正己烷:乙酸乙酯 = 3 : 1 $\rightarrow$ 2 : 1) 精制,得标题化合物的淡黄白色粉末 (109.8mg, 23.5%)。

[2234] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 7.08 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.53 (1H, dd, J = 9.0, 3.0Hz), 7.94 (1H, d, J = 3.0Hz), 8.07 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.60 (2H, s), 11.77 (1H, s), 12.23 (1H, s)。

[2235] 实施例 396 : 化合物号码 396 的化合物的制造

[2236] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 3-氨基吡啶作为原料,得标题化合物。

[2237] 收率 : 23.2%。

[2238] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 7.02 (1H, d, J = 9.3Hz), 7.42 (1H, ddd, J = 9.0, 4.8, 0.6Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.7, 5.7Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.7Hz), 8.15 (1H, ddd, J = 8.4, 2.4, 1.5Hz), 8.35 (1H, dd, J = 7.8, 1.5Hz), 8.86 (1H, d, J = 2.4Hz), 10.70 (1H, s)。

[2239] 实施例 397 : 化合物号码 397 的化合物的制造

[2240] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 2-氨基-6-溴吡啶作为原料,得标题化合物。

[2241] 收率 : 12.3%。

[2242] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 7.07 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.42 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.7, 2.7Hz), 7.82 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.94 (1H, d, J = 3.0Hz), 8.24 (1H, d, J = 7.8Hz), 10.95 (1H, s), 11.97 (1H, s)。

[2243] 实施例 398 : 化合物号码 398 的化合物的制造

[2244] (1)-2-乙酰氧基-5-氯-N-(哒嗪-2-基)苯甲酰胺

[2245] 依实施例 198(3) 一样的操作,使用 2-乙酰氧基-5-氯苯甲酸和 2-氨基哒嗪作为原料,得标题化合物。

[2246] 收率 : 19.7%。

[2247] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.42 (3H, s), 7.19 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.7, 2.7Hz), 8.01 (1H, d, J = 2.4Hz), 8.28 (1H, dd, J = 2.4, 1.8Hz), 8.42 (1H, d, J = 2.4Hz), 9.09 (1H, s), 9.66 (1H, d, J = 1.8Hz)。

[2248] (2)-5-氯-2-羟基-N-(哒嗪-2-基)苯甲酰胺 (化合物号码 398)

[2249] 依实施例 2(2) 一样的操作,使用 2-乙酰氧基-5-氯-N-(哒嗪-2-基)苯甲酰胺作为原料,得标题化合物。

[2250] 收率 : 72.6%。

[2251] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 7.09 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.7, 2.7Hz),

7.96 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.44–8.47 (2H, m), 9.49 (1H, s), 10.99 (1H, s), 12.04 (1H, s)。

[2252] 实施例 399 : 化合物号码 399 的化合物的制造

[2253] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 溴水杨酸和 2- 氨基 -5- 溴嘧啶作为原料, 得标题化合物。

[2254] 收率 : 10.3%。

[2255] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.98 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.86 (2H, s), 11.09 (1H, s), 11.79 (1H, s)。

[2256] 实施例 400 : 化合物号码 400 的化合物的制造

[2257] 依实施例 212 (2) 一样的操作, 使用 2- (5- 溴 -2- 羟基苯甲酰基) 氨基 -4- 苯基噻唑 -5- 羧酸 (化合物号码 394) 和丙胺作为原料, 得标题化合物。

[2258] 收率 : 23.1%。

[2259] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 0.82 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.39–1.51 (2H, m), 3.13 (2H, q, $J = 6.6$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.40–7.48 (3H, m), 7.63 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz), 7.68–7.72 (2H, m), 8.06 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.18 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 11.87 (1H, br s), 12.14 (1H, br s)。

[2260] 实施例 401 : 化合物号码 401 的化合物的制造

[2261] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 氯水杨酸和 2- 甲基 -3,5- 二 (三氟甲基) 苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2262] 收率 : 15.0%。

[2263] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.49 (3H, s), 7.07 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.52 (1H, dd, $J = 8.7, 2.8$ Hz), 7.84 (1H, s), 7.97 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.60 (1H, s), 10.69 (1H, br s), 12.07 (1H, br s)。

[2264] 实施例 402 : 化合物号码 402 的化合物的制造

[2265] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 氯水杨酸和 4- 氯 -3- (三氟甲基) 苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2266] 收率 : 66.5%。

[2267] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.03 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.00 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 10.69 (1H, s), 11.49 (1H, s)。

[2268] 实施例 403 : 化合物号码 403 的化合物的制造

[2269] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 氯水杨酸和 4- 异丙基 -2- (三氟甲基) 苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2270] 收率 : 33.4%。

[2271] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.24 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.97–3.06 (1H, m), 7.06 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz), 7.61 (1H, s), 7.62 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 10.67 (1H, s), 12.21 (1H, s)。

[2272] 实施例 404 : 化合物号码 404 的化合物的制造

[2273] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 氯水杨酸和 3- (三氟甲基) 苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2274] 收率 :68.5%。

[2275] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2276] 实施例 405 :化合物号码 405 的化合物的制造

[2277] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 2-硝基-4-(三氟甲基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[2278] 收率 :18.7%。

[2279] $^1\text{H-NMR}$ (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, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 12.19 (1H, s), 12.25 (1H, s)。

[2280] 实施例 406 :化合物号码 406 的化合物的制造

[2281] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[2282] 收率 :22.1%

[2283] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2284] 实施例 407 :化合物号码 407 的化合物的制造

[2285] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 4-氰基-3-(三氟甲基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[2286] 收率 :55.8%。

[2287] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2288] 实施例 408 :化合物号码 408 的化合物的制造

[2289] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 4-溴-3-(三氟甲基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[2290] 收率 :81.2%。

[2291] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2292] 实施例 409 :化合物号码 409 的化合物的制造

[2293] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 4-溴-2-(三氟甲基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[2294] 收率 :41.8%。

[2295] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2296] 实施例 410 :化合物号码 410 的化合物的制造

[2297] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 2-溴-4-(三氟甲基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[2298] 收率 :17.6%。

[2299] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 9.0, 1.8\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J = 3.0\text{Hz}$), 8.11 (1H, d, $J = 1.5\text{Hz}$), 8.67 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 11.05 (1H, s), 12.40 (1H, s)。

[2300] 实施例 411 : 化合物号码 411 的化合物的制造

[2301] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 4-氯-2-(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2302] 收率 : 36.0%。

[2303] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 7.06 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$), 7.63 (1H, td, $J = 8.7, 3.3\text{Hz}$), 7.71 (1H, dd, $J = 8.7, 3.0\text{Hz}$), 7.97 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 8.11 (1H, dd, $J = 8.7, 5.1\text{Hz}$), 10.67 (1H, s), 12.20 (1H, s)。

[2304] 实施例 412 : 化合物号码 412 的化合物的制造

[2305] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 4-异丙氧基-2-(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2306] 收率 : 39.2%。

[2307] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 1.29 (6H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 4.67-4.79 (1H, m), 7.04 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.22 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 7.30 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$), 7.51 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$), 7.86 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.99 (1H, d, $J = 3.0\text{Hz}$), 10.50 (1H, s), 12.18 (1H, s)。

[2308] 实施例 413 : 化合物号码 413 的化合物的制造

[2309] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 2,4-二甲氧基-5-(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2310] 收率 : 19.0%。

[2311] $^1\text{H-NMR}$ (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, dd, $J = 8.9, 2.6\text{Hz}$), 7.45 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$), 8.29 (1H, br s), 8.54 (1H, s), 11.92 (1H, s)。

[2312] 实施例 414 : 化合物号码 414 的化合物的制造

[2313] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 2,4-二氟-5-(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2314] 收率 : 66.0%。

[2315] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 8.0\text{Hz}$), 10.78 (1H, s), 12.37 (1H, br s)。

[2316] 实施例 415 : 化合物号码 415 的化合物的制造

[2317] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 4-氰基-2-(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2318] 收率 : 24.8%。

[2319] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2320] 实施例 416 : 化合物号码 416 的化合物的制造

[2321] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 4-氯-2-(4-氯苯磺酰基)-5-(三氟甲基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[2322] 收率:8.5%。

[2323] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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)。

[2324] 实施例 417:化合物号码 417 的化合物的制造

[2325] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 5-氯-2-硝基-4-(三氟甲基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[2326] 收率:22.8%。

[2327] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 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, $J = 2.8\text{Hz}$), 8.52(1H, s), 9.13(1H, s), 12.38(1H, br s), 12.45(1H, s)。

[2328] 实施例 418:化合物号码 418 的化合物的制造

[2329] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 2,3-二氟-4-(三氟甲基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[2330] 收率:21.8%。

[2331] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 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, $J = 1.8, 7.7\text{Hz}$), 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)。

[2332] 实施例 419:化合物号码 419 的化合物的制造

[2333] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 4,4'-二氨基-2,2'-二(三氟甲基)联苯作为原料,得标题化合物。

[2334] 收率:35.9%。

[2335] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 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)。

[2336] 实施例 420:化合物号码 420 的化合物的制造

[2337] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 2,3,5,6-四氟-4-(三氟甲基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[2338] 收率:42.5%。

[2339] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 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)。

[2340] 实施例 421:化合物号码 421 的化合物的制造

[2341] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 3'-氨基乙酰替苯胺作为原料,得标题化合物。

[2342] 收率:22.4%。

[2343] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 2.05(3H, s), 7.01(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 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)。

[2344] 实施例 422 :化合物号码 422 的化合物的制造

[2345] (1) 2-乙酰氧基-5-氯-N-(3-氨甲酰基苯基)苯甲酰胺

[2346] 依实施例 24 一样的操作,使用 2-乙酰氧基-5-氯苯甲酸和 3-氨基苯甲酰胺为原料,得标题化合物。

[2347] 收率:15.8%。

[2348] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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)。

[2349] (2) 5-氯-2-羟基-N-(3-氨甲酰基苯基)苯甲酰胺 (化合物号码 422)

[2350] 依实施例 2(2) 一样的操作,使用 2-乙酰氧基-5-氯-N-(3-氨甲酰基苯基)苯甲酰胺为原料,得标题化合物。

[2351] 收率:76.0%。

[2352] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 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)。

[2353] 实施例 423 :化合物号码 423 的化合物的制造

[2354] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 3-氨基-N-甲基苯甲酰胺作为原料,得标题化合物。

[2355] 收率:19.3%。

[2356] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 2.79(3H, d, $J = 4.5\text{Hz}$), 7.03(1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.43-7.51(2H, m), 7.59(1H, dt, $J = 8.1, 1.5\text{Hz}$), 7.87(1H, ddd, $J = 8.1, 2.1, 0.9\text{Hz}$), 7.99(1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 8.15(1H, t, $J = 1.8\text{Hz}$), 8.46(1H, d, $J = 4.2\text{Hz}$), 10.52(1H, s), 11.84(1H, s)。

[2357] 实施例 424 :化合物号码 424 的化合物的制造

[2358] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 2,6-二异丙基苯胺作为原料,得标题化合物。

[2359] 收率:52.5%。

[2360] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 1.14(12H, s), 2.96-3.13(2H, m), 7.16(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.23(1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.33(1H, dd, $J = 8.4, 6.6\text{Hz}$), 7.52(1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$), 8.11(1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 10.09(1H, s), 12.40(1H, s)。

[2361] 实施例 425 :化合物号码 425 的化合物的制造

[2362] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 4-甲基苯胺作为原料,得标题化合物。

[2363] 收率:58.6%。

[2364] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 2.29(3H, s), 7.01(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.18(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.47(1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$), 7.58(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.98(1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 10.35(1H, s), 11.94(1H, s)。

[2365] 实施例 426 :化合物号码 426 的化合物的制造

[2366] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 2,6-二甲基苯胺作为原料,得标题

化合物。

[2367] 收率 :59.6%。

[2368] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2369] 实施例 427 :化合物号码 427 的化合物的制造

[2370] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 3,4-二甲基苯胺作为原料,得标题化合物。

[2371] 收率 :68.3%。

[2372] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2373] 实施例 428 :化合物号码 428 的化合物的制造

[2374] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 2,4,6-三甲基苯胺作为原料,得标题化合物。

[2375] 收率 :61.0%。

[2376] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2377] 实施例 429 :化合物号码 429 的化合物的制造

[2378] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 3-(三氟甲氧基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[2379] 收率 :41.4%。

[2380] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2381] 实施例 430 :化合物号码 430 的化合物的制造

[2382] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 2-苄基苯胺作为原料,得标题化合物。

[2383] 收率 :93.3%。

[2384] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2385] 实施例 431 :化合物号码 431 的化合物的制造

[2386] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 4-(三氟甲氧基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[2387] 收率 :20.4%。

[2388] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 9.0, 2.7\text{Hz}$), 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)。

[2389] 实施例 432 :化合物号码 432 的化合物的制造

[2390] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 2,4-二氯苯胺作为原料,得标题化合物。

[2391] 收率:60.0%。

[2392] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2393] 实施例 433:化合物号码 433 的化合物的制造

[2394] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 4-(叔丁基)苯胺作为原料,得标题化合物。

[2395] 收率:69.0%

[2396] $^1\text{H-NMR}$ (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 (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)。

[2397] 实施例 434:化合物号码 434 的化合物的制造

[2398] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 2,3-二甲基苯胺作为原料,得标题化合物。

[2399] 收率:79.5%。

[2400] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2401] 实施例 435:化合物号码 435 的化合物的制造

[2402] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 5-氨基茚满作为原料,得标题化合物。

[2403] 收率:80.7%。

[2404] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2405] 实施例 436:化合物号码 436 的化合物的制造

[2406] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 2,4-二甲基苯胺作为原料,得标题化合物。

[2407] 收率:37.1%。

[2408] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2409] 实施例 437:化合物号码 437 的化合物的制造

[2410] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 3-异丙氧基苯胺作为原料,得标题化合物。

[2411] 收率:21.5%。

[2412] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2413] 实施例 438 :化合物号码 438 的化合物的制造

[2414] 依实施例 16 一样的操作,使用 5- 氯水杨酸和 2,6- 二氯苯胺作为原料,得标题化合物。

[2415] 收率 :10.3%。

[2416] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2417] 实施例 439 :化合物号码 439 的化合物的制造

[2418] 依实施例 16 一样的操作,使用 5- 氯水杨酸和 4- 异丙氧基苯胺作为原料,得标题化合物。

[2419] 收率 :76.8%。

[2420] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2421] 实施例 440 :化合物号码 440 的化合物的制造

[2422] 依实施例 16 一样的操作,使用 5- 氯水杨酸和 4- 溴 -2-(三氟甲氧基) 苯胺作为原料,得标题化合物。

[2423] 收率 :59.2%。

[2424] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 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)。

[2425] 实施例 441 :化合物号码 441 的化合物的制造

[2426] 依实施例 16 一样的操作,使用 5- 氯水杨酸和 4- 丁基苯胺作为原料,得标题化合物。

[2427] 收率 :77.6%。

[2428] $^1\text{H-NMR}$ (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, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.39 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7\text{Hz}$), 7.44-7.49 (3H, m), 7.80 (1H, s), 11.96 (1H, s)。

[2429] 实施例 442 :化合物号码 442 的化合物的制造

[2430] 依实施例 16 一样的操作,使用 5- 氯水杨酸和 3- 甲基苯胺作为原料,得标题化合物。

[2431] 收率 :88.3%。

[2432] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2433] 实施例 443 :化合物号码 443 的化合物的制造

[2434] 依实施例 16 一样的操作,使用 5- 氯水杨酸和 4- 环己基苯胺作为原料,得标题化合物。

[2435] 收率 :90.6%。

[2436] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.15-1.47 (5H, m), 1.56-1.87 (5H, m), 2.40-2.53 (2H, m), 7.01 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.21 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J = 8.8, 2.7\text{Hz}$), 7.60 (2H,

d, J = 8.5 Hz), 8.00 (1H, d, J = 2.7 Hz), 10.36 (1H, s), 11.98 (1H, br s)。

[2437] 实施例 444 : 化合物 444 的化合物的制造

[2438] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 4-苄基苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2439] 收率 : 90.3%。

[2440] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.93 (2H, s), 7.01 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.16-7.32 (7H, m), 7.57 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.96 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.37 (1H, s)。

[2441] 实施例 445 : 化合物 445 的化合物的制造

[2442] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲腈作为原料, 得标题化合物。

[2443] 收率 : 52.8%。

[2444] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.81 (3H, s), 3.86 (3H, s), 7.08 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.40 (1H, s), 7.52 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.89 (1H, s), 7.99 (1H, d, J = 3.0 Hz), 10.93 (1H, s), 12.31 (1H, s)。

[2445] 实施例 446 : 化合物 446 的化合物的制造

[2446] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 6-氨基-1,4-苯并二噁烷作为原料, 得标题化合物。

[2447] 收率 : 79.7%。

[2448] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 4.25 (4H, s), 6.86 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 8.8, 2.5 Hz), 7.33 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.8, 2.5 Hz), 7.97 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.27 (1H, s), 11.96 (1H, s)。

[2449] 实施例 447 : 化合物 447 的化合物的制造

[2450] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 2,4-二氯-5-(异丙氧基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2451] 收率 : 76.1%。

[2452] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.35 (6H, d, J = 6.0 Hz), 4.58-4.66 (1H, m), 7.07 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.7, 3.0 Hz), 7.68 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.35 (1H, s), 10.94 (1H, s), 12.34 (1H, s)。

[2453] 实施例 448 : 化合物 448 的化合物的制造

[2454] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 4-氨基-2-氯苯甲腈作为原料, 得标题化合物。

[2455] 收率 : 57.9%。

[2456] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.04 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.78 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 9.0, 2.1 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.1 Hz), 10.79 (1H, s), 11.38 (1H, s)。

[2457] 实施例 449 : 化合物 449 的化合物的制造

[2458] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 3-氯-4-(三氟甲基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2459] 收率:50.6%。

[2460] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2461] 实施例 450:化合物号码 450 的化合物的制造

[2462] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 4-氨基-3-甲基苯甲腈作为原料,得标题化合物。

[2463] 收率:80.6%。

[2464] $^1\text{H-NMR}$ (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 (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)。

[2465] 实施例 451:化合物号码 451 的化合物的制造

[2466] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 2,3-二氯苯胺作为原料,得标题化合物。

[2467] 收率:37.1%。

[2468] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 7.08 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.40-7.48 (2H, m), 7.52 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 8.40 (1H, dd, $J = 7.2, 2.4\text{Hz}$), 11.00 (1H, s), 12.32 (1H, s)。

[2469] 实施例 452:化合物号码 452 的化合物的制造

[2470] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 2-氯苯胺作为原料,得标题化合物。

[2471] 收率:67.3%。

[2472] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 7.08 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.20 (1H, td, $J = 8.1, 1.8\text{Hz}$), 7.40 (1H, td, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$), 7.57 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 8.00 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 8.40 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 10.89 (1H, s), 12.27 (1H, s)。

[2473] 实施例 453:化合物号码 453 的化合物的制造

[2474] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 4-异丙基-3-甲基苯胺作为原料,得标题化合物。

[2475] 收率:21.6%。

[2476] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2477] 实施例 454:化合物号码 454 的化合物的制造

[2478] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 2-氨基-5-((1,1-二甲基)丙基)酚作为原料,得标题化合物。

[2479] 收率:24.9%。

[2480] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2481] 实施例 455:化合物号码 455 的化合物的制造

[2482] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 2-甲基苯胺作为原料,得标题化合物。

[2483] 收率:64.7%。

[2484] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2485] 实施例 456:化合物号码 456 的化合物的制造

[2486] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 4-丁基苯胺作为原料,得标题化合物。

[2487] 收率:82.1%。

[2488] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2489] 实施例 457:化合物号码 457 的化合物的制造

[2490] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 2-氨基-6-氯苯甲腈作为原料,得标题化合物。

[2491] 收率:12.7%。

[2492] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 3.0\text{Hz}$), 8.34 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 11.17 (1H, s), 12.39 (1H, s)。

[2493] 实施例 458:化合物号码 458 的化合物的制造

[2494] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 2-氨基-5-甲基苯甲腈作为原料,得标题化合物。

[2495] 收率:9.0%。

[2496] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.48 (3H, s), 7.01 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.10 (1H, dd, $J = 8.0, 0.9\text{Hz}$), 7.44 (1H, d, $J = 9.0, 2.4\text{Hz}$), 7.56 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.62 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 8.22 (1H, s), 8.54 (1H, br s), 11.25 (1H, br s)。

[2497] 实施例 459:化合物号码 459 的化合物的制造

[2498] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 4-苄氧基苯胺作为原料,得标题化合物。

[2499] 收率:26.8%。

[2500] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 5.11 (2H, s), 6.99-7.05 (3H, m), 7.33-7.49 (6H, m), 7.60 (2H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.99 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 10.33 (1H, s), 12.02 (1H, s)。

[2501] 实施例 460:化合物号码 460 的化合物的制造

[2502] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 4-氨基-2,2-二氟苯并(1,3)-二噁茂作为原料,得标题化合物。

[2503] 收率:66.9%。

[2504] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 7.05 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.31-7.32 (2H, m), 7.51 (1H, dd,

$J = 8.8, 2.8\text{Hz}$), $7.70(1\text{H}, \text{dd}, J = 5.6, 3.8\text{Hz})$, $7.96(1\text{H}, \text{d}, J = 2.8\text{Hz})$, $10.59(1\text{H}, \text{s})$, $12.05(1\text{H}, \text{br s})$ 。

[2505] 实施例 461: 化合物号码 461 的化合物的制造

[2506] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 5-氨基-2,2,3,3-四氟-2,3-二氢苯并(1,4)-二噁英作为原料, 得标题化合物。

[2507] 收率: 67.9%。

[2508] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 6.99–7.03(2H, m), 7.21–7.27(2H, m), 7.45(1H, dd, $J = 8.9, 2.5\text{Hz}$), 7.52(1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$), 8.13(1H, s), 11.44(1H, s)。

[2509] 实施例 462: 化合物号码 462 的化合物的制造

[2510] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 3-氯-4-(三氟甲基)硫基苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2511] 收率: 52.3%。

[2512] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 7.03(1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.47(1H, dd, $J = 2.9, 8.8\text{Hz}$), 7.80(1H, dd, $J = 2.6, 8.8\text{Hz}$), 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), 11.43(1H, s)。

[2513] 实施例 463: 化合物号码 463 的化合物的制造

[2514] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2515] 收率: 68.4%。

[2516] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 7.07(1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.52(1H, dd, $J = 2.6, 8.8\text{Hz}$), 7.85–7.89(1H, m), 7.93(1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$), 8.17(1H, d, $J = 2.9\text{Hz}$), 8.67(1H, d, $J = 9.5\text{Hz}$), 11.92(1H, s), 12.14(1H, s)。

[2517] 实施例 464: 化合物号码 464 的化合物的制造

[2518] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 5-氨基-2,2-二氟苯并(1,3)二噁茂作为原料, 得标题化合物。

[2519] 收率: 75.8%。

[2520] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 7.02(1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.42–7.43(2H, m), 7.48(1H, dd, $J = 8.8, 2.5\text{Hz}$), 7.90(1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$), 10.54(1H, s), 11.69(1H, s)。

[2521] 实施例 465: 化合物号码 465 的化合物的制造

[2522] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 3-苄基苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2523] 收率: 66.4%。

[2524] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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)。

[2525] 实施例 466: 化合物号码 466 的化合物的制造

[2526] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2527] 收率: 40.9%。

[2528] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2529] 实施例 467 : 化合物号码 467 的化合物的制造

[2530] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 氯水杨酸和 2,3,5- 三氟苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2531] 收率 : 54.2%。

[2532] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 7.06 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.28–7.37 (1H, m), 7.51 (1H, dd, $J = 2.6, 8.8\text{Hz}$), 7.92 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$), 7.98–8.04 (1H, m), 10.93 (1H, s), 12.27 (1H, br. s)。

[2533] 实施例 468 : 化合物号码 468 的化合物的制造

[2534] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 氯水杨酸和 4'- 氨基苯并-15-冠-5 作为原料, 得标题化合物。

[2535] 收率 : 45.1%。

[2536] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 8.5\text{Hz}$), 6.96–6.99 (2H, m), 7.24 (1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$), 7.36 (1H, dd, $J = 2.5, 8.8\text{Hz}$), 7.53 (1H, s), 8.06 (1H, br. s), 11.92 (1H, s)。

[2537] 实施例 469 : 化合物号码 469 的化合物的制造

[2538] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 氯水杨酸和 4- 溴-2- 氟苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2539] 收率 : 45.1%。

[2540] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 7.05 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.43–7.53 (2H, m), 7.64–7.71 (1H, m), 7.94 (1H, d, $J = 1.5\text{Hz}$), 8.20 (1H, dd, $J = 8.4, 8.8\text{Hz}$), 10.70 (1H, s), 12.16 (1H, s)。

[2541] 实施例 470 : 化合物号码 470 的化合物的制造

[2542] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 氯水杨酸和 2,4- 二(甲烷磺酰基) 苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2543] 收率 : 7.2%。

[2544] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2545] 实施例 471 : 化合物号码 471 的化合物的制造

[2546] 将 5- 氯水杨酸 (87mg, 0.5mmol), 2,2- 二(3- 氨基-4- 甲基苯基)-1,1,1,3,3,3- 六氟丙烷 (363mg, 1mmol), 三氯化磷 ($44\mu\text{l}$, 0.5mmol), 甲苯 (4ml) 的混合物加热回流 4 小时。反应混合物冷却至室温后, 用硅胶柱层析法 (以正己烷 : 乙酸乙酯 = 5 : 1) 精制, 得标题化合物的白色粉末 (16mg, 4.9%) (副产物得到后述实施例 529 的化合物号码 529 的化合物)。

[2547] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2548] 实施例 472 : 化合物号码 472 的化合物的制造

[2549] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 6-氨基-2,2,3,3-四氟-2,3-二氢苯并(1,4)二噁英为原料,得标题化合物。

[2550] 收率:10.1%。

[2551] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2552] 实施例 473:化合物号码 473 的化合物的制造

[2553] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 2-氨基-5-氯二苯甲酮作为原料,得标题化合物。

[2554] 收率:27.6%。

[2555] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2556] 实施例 474:化合物号码 474 的化合物的制造

[2557] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 2-溴-4-氟苯胺作为原料,得标题化合物。

[2558] 收率:77.1%。

[2559] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 7.07 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.31-7.38 (1H, m), 7.51 (1H, dd, $J = 9.0, 3.0\text{Hz}$), 7.72 (1H, d, $J = 8.1, 3.0\text{Hz}$), 8.00 (1H, d, $J = 3.0\text{Hz}$), 8.23 (1H, dd, $J = 9.3, 5.4\text{Hz}$), 10.70 (1H, s), 12.24 (1H, s)。

[2560] 实施例 475:化合物号码 475 的化合物的制造

[2561] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 4-己氧基苯胺作为原料,得标题化合物。

[2562] 收率:74.8%。

[2563] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0.88 (3H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.28-1.46 (6H, m), 2.49-2.52 (2H, m), 3.95 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 6.91-6.96 (2H, m), 7.00 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J = 8.8, 2.9\text{Hz}$), 7.55-7.61 (2H, m), 8.00 (1H, d, $J = 2.9\text{Hz}$), 10.31 (1H, s), 12.03 (1H, s)。

[2564] 实施例 476:化合物号码 476 的化合物的制造

[2565] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 2,2-二(3-氨基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙烷作为原料,得标题化合物。

[2566] 收率:64.5%。

[2567] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 6.99 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.11 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.45 (2H, dd, $J = 8.8, 2.6\text{Hz}$), 7.50 (2H, t, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.86 (2H, d, $J = 2.6\text{Hz}$), 7.88-7.91 (4H, m), 10.53 (2H, s), 11.56 (2H, s)。

[2568] 实施例 477:化合物号码 477 的化合物的制造

[2569] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 2,4,5-三氯苯胺作为原料,得标题化合物。

[2570] 收率:38.9%。

[2571] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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)。

[2572] 实施例 478 :化合物号码 478 的化合物的制造

[2573] 依实施例 16 一样的操作,使用 5- 氯水杨酸和 3- 异丙基苯胺作为原料,得标题化合物。

[2574] 收率 :55.3%。

[2575] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2576] 实施例 479 :化合物号码 479 的化合物的制造

[2577] 依实施例 16 一样的操作,使用 5- 氯水杨酸和 4- 氨基苯甲腈作为原料,得标题化合物。

[2578] 收率 :45.6%。

[2579] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2580] 实施例 480 :化合物号码 480 的化合物的制造

[2581] 依实施例 16 一样的操作,使用 5- 氯水杨酸和 3- 氨基苯甲腈作为原料,得标题化合物。

[2582] 收率 :97.1%。

[2583] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 7.03 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7\text{Hz}$), 7.56-7.63 (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)。

[2584] 实施例 481 :化合物号码 481 的化合物的制造

[2585] 依实施例 16 一样的操作,使用 5- 氯水杨酸和 3,4- 二甲氧基苯胺作为原料,得标题化合物。

[2586] 收率 :73.3%。

[2587] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$), 8.00 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 10.30 (1H, s), 12.01 (1H, s)。

[2588] 实施例 482 :化合物号码 482 的化合物的制造

[2589] 依实施例 16 一样的操作,使用 5- 氯水杨酸和 4- 氨基苯基乙酸乙酯为原料,得标题化合物。

[2590] 收率 :66.1%。

[2591] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 8.7, 3.0\text{Hz}$), 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)。

[2592] 实施例 483 :化合物号码 483 的化合物的制造

[2593] 依实施例 16 一样的操作,使用 5- 氯水杨酸和 3- ((三氟甲基) 硫基) 苯胺为原料,得标题化合物。

[2594] 收率:67.1%。

[2595] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.01(1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.42(1H, dd, $J = 8.9, 2.3\text{Hz}$), 7.47-7.53(2H, m), 7.51(1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$), 7.76(1H, dt, $J = 7.6\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$), 7.88(1H, br s), 7.92(1H, s), 11.64(1H, s)。

[2596] 实施例 484:化合物号码 484 的化合物的制造

[2597] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 4-((三氟甲基)硫基)苯胺为原料,得标题化合物。

[2598] 收率:63.2%。

[2599] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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)。

[2600] 实施例 485:化合物号码 485 的化合物的制造

[2601] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 4-(三氟甲烷磺酰基)苯胺为原料,得标题化合物。

[2602] 收率:38.7%。

[2603] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 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)。

[2604] 实施例 486:化合物号码 486 的化合物的制造

[2605] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 3,4-二氟苯胺为原料,得标题化合物。

[2606] 收率:75.4%。

[2607] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 7.02(1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.39-7.51(3H, m), 7.85-7.93(2H, m), 10.51, (1H, s), 11.60(1H, s)。

[2608] 实施例 487:化合物号码 487 的化合物的制造

[2609] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 3-乙炔基苯胺为原料,得标题化合物。

[2610] 收率:35.8%。

[2611] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 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)。

[2612] 实施例 488:化合物号码 488 的化合物的制造

[2613] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 4-(仲丁基)苯胺为原料,得标题化合物。

[2614] 收率:40.1%。

[2615] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 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)。

[2616] 实施例 489:化合物号码 489 的化合物的制造

[2617] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 3-氯-4-甲氧基苯胺作为原料,得

标题化合物。

[2618] 收率:75.7%。

[2619] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 6.98(2H, t, $J = 9.2\text{Hz}$), 7.38-7.44(2H, m), 7.47(1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$), 7.66(1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$), 7.73(1H, br. s), 11.81(1H, s)。

[2620] 实施例 490:化合物号码 490 的化合物的制造

[2621] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 3-氨基二苯甲酮为原料,得标题化合物。

[2622] 收率:34.3%。

[2623] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 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)。

[2624] 实施例 491:化合物号码 491 的化合物的制造

[2625] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 3-甲氧基苯胺作为原料,得标题化合物。

[2626] 收率:23.5%。

[2627] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 3.76(3H, s), 6.69-6.75(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, br s)。

[2628] 实施例 492:化合物号码 492 的化合物的制造

[2629] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 4'-氨基乙酰替苯胺为原料,得标题化合物。

[2630] 收率:36.2%。

[2631] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 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, br s)。

[2632] 实施例 493:化合物号码 493 的化合物的制造

[2633] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和硫基苯胺为原料,得标题化合物。

[2634] 收率:25.7%。

[2635] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 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, br s)。

[2636] 实施例 494:化合物号码 494 的化合物的制造

[2637] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 2-(4-氨基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇为原料,得标题化合物。(分离和下述实施例 498 的化合物号码 498 的化合物而得)。

[2638] 收率:11.7%。

[2639] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 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)。

[2640] 实施例 495 :化合物号码 495 的化合物的制造

[2641] 依实施例 16 一样的操作,使用 5- 氯水杨酸和 2- 氯 -4- 硝基苯胺为原料,得标题化合物。

[2642] 收率 :39.6%。

[2643] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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)。

[2644] 实施例 496 :化合物号码 496 的化合物的制造

[2645] 依实施例 16 一样的操作,使用 5- 氯水杨酸和 2,4- 二氟苯胺为原料,得标题化合物。

[2646] 收率 :67.8%。

[2647] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 7.05 (1H, dd, $J = 1.7, 8.9\text{Hz}$), 7.15 (1H, dt, $J = 1.7, 9.2\text{Hz}$), 7.41 (1H, ddd, $J = 2.3, 8.9, 9.2\text{Hz}$), 7.51 (1H, dt, $J = 2.3, 8.9\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$), 8.11 (1H, dd, $J = 8.9, 15.1\text{Hz}$), 10.59 (1H, s), 12.13 (1H, s)。

[2648] 实施例 497 :化合物号码 497 的化合物的制造

[2649] 依实施例 16 一样的操作,使用 5- 氯水杨酸和 4-(二氟甲氧基) 苯胺为原料,得标题化合物。

[2650] 收率 :85.9%。

[2651] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 7.01 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.19 (1H, t, $J = 74.2\text{Hz}$), 7.20 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J = 8.6, 2.6\text{Hz}$), 7.74 (2H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.94 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$), 10.47 (1H, s), 11.80 (1H, br s)。

[2652] 实施例 498 :化合物号码 498 的化合物的制造

[2653] 前述实施例 494 中,分离和化合物号码 494 的化合物的混合物而得。

[2654] 收率 :11.6%。

[2655] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 7.02 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J = 8.6, 2.3\text{Hz}$), 7.83 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.88 (1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$), 7.95 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 10.71 (1H, s)。

[2656] 实施例 499 :化合物号码 499 的化合物的制造。

[2657] 依实施例 16 一样的操作,使用 5- 氯水杨酸和 3-(甲基硫基) 苯胺为原料,得标题化合物。

[2658] 收率 :67.2%。

[2659] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 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, $J = 8.9, 2.6\text{Hz}$), 7.44-7.49 (1H, m), 7.68 (1H, d, $J = 1.7\text{Hz}$), 7.93 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$), 10.47 (1H, s)。

[2660] 实施例 500 :化合物号码 500 的化合物的制造

[2661] 依实施例 16 一样的操作,使用 5- 氯水杨酸和 4- 甲烷磺酰基苯胺为原料,得标题化合物。

[2662] 收率 :28.6%。

[2663] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 3.20 (3H, s), 7.03 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J = 8.3, 2.6\text{Hz}$), 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)。

[2664] 实施例 501:化合物号码 501 的化合物的制造

[2665] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 2-氨基-4-甲基二苯甲酮为原料,得标题化合物。

[2666] 收率:8.7%。

[2667] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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)。

[2668] 实施例 502:化合物号码 502 的化合物的制造

[2669] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 3-氨基-N-丁基苯磺胺为原料,得标题化合物。

[2670] 收率:46.7%。

[2671] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 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)。

[2672] 实施例 503:化合物号码 503 的化合物的制造

[2673] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 3-(苄氧基)苯胺为原料,得标题化合物。

[2674] 收率:68.5%。

[2675] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 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)。

[2676] 实施例 504:化合物号码 504 的化合物的制造

[2677] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 N-(4-氨基苯基)-4-甲基苯磺胺为原料,得标题化合物。

[2678] 收率:40.6%。

[2679] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 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)。

[2680] 实施例 505:化合物号码 505 的化合物的制造

[2681] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 4-(吗啉代基)苯胺为原料,得标题化合物。

[2682] 收率:29.8%。

[2683] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 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, $J = 8.9\text{Hz}$), 8.01(1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$), 10.29(1H, s), 12.10(1H, br s)。

[2684] 实施例 506:化合物号码 506 的化合物的制造

[2685] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 3-(叔丁基)苯胺为原料,得标题化合物。

[2686] 收率:76.1%。

[2687] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.35 (9H, s), 6.99 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.24-7.28 (1H, m), 7.32-7.35 (1H, m), 7.40 (1H, dd, $J = 8.9, 2.3\text{Hz}$), 7.46-7.50 (2H, m), 7.51 (1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$), 7.81 (1H, br s), 11.94 (1H, s)。

[2688] 实施例 507 : 化合物 507 的化合物的制造

[2689] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 氯水杨酸和 3-(5- 甲基呋喃 -2- 基) 苯胺为原料, 得标题化合物。

[2690] 收率 : 61.1%。

[2691] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 2.36 (3H, s), 6.22-6.23 (1H, m), 6.81 (1H, d, $J = 3.0\text{Hz}$), 7.02 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 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)。

[2692] 实施例 508 : 化合物 508 的化合物的制造

[2693] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 氯水杨酸和 3-(1- 羟乙基) 苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2694] 收率 : 37.6%。

[2695] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2696] 实施例 509 : 化合物 509 的化合物的制造

[2697] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 氯水杨酸和 3- 氨基苯磺胺为原料, 得标题化合物。

[2698] 收率 : 18.7%。

[2699] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2700] 实施例 510 : 化合物 510 的化合物的制造

[2701] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 氯水杨酸和 3-(三氟甲烷磺酰基) 苯胺作为原料, 得标题化合物。

[2702] 收率 : 62.6%。

[2703] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2704] 实施例 511 : 化合物 511 的化合物的制造

[2705] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 氯水杨酸和 2- 溴 -4-(三氟甲氧基) 苯胺为原料, 得标题化合物。

[2706] 收率 : 17.1%。

[2707] $^1\text{H-NMR}$ (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, br s), 8.42 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 11.57 (1H, s)。

[2708] 实施例 512 : 化合物 512 的化合物的制造

[2709] 依实施例 16 一样的操作,使用 5- 氯水杨酸和 3,4-(二己氧基)苯胺为原料,得标题化合物。

[2710] 收率:60.5%。

[2711] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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)。

[2712] 实施例 513:化合物号码 513 的化合物的制造

[2713] 依实施例 16 一样的操作,使用 5- 氯水杨酸和 3,4- 二氯苯胺为原料,得标题化合物。

[2714] 收率:16.4%。

[2715] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 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)。

[2716] 实施例 514:化合物号码 514 的化合物的制造

[2717] 依实施例 16 一样的操作,使用 5- 氯水杨酸和 3- 己氧基苯胺为原料,得标题化合物。

[2718] 收率:88.2%。

[2719] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 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)。

[2720] 实施例 515:化合物号码 515 的化合物的制造

[2721] 依实施例 16 一样的操作,使用 5- 氯水杨酸和 5- 乙氧基 -4- 氟 -2- 硝基苯胺为原料,得标题化合物。

[2722] 收率:20.2%。

[2723] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 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)。

[2724] 实施例 516:化合物号码 516 的化合物的制造

[2725] 依实施例 16 一样的操作,使用 5- 氯水杨酸和 4- 羟基 -3- 甲基 -1- 萘胺为原料,得标题化合物。

[2726] 收率:5.9%。

[2727] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 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)。

[2728] 实施例 517:化合物号码 517 的化合物的制造

[2729] 本化合物为已知化合物。

[2730] 其制法记载于国际公开第 99/65449 号公报。

[2731] 实施例 518:化合物号码 518 的化合物的制造

- [2732] 本化合物为已知化合物。
- [2733] 其制法记载于国际公开第 99/65449 号公报。
- [2734] 实施例 519 : 化合物号码 519 的化合物的制造
- [2735] 本化合物为已知化合物。
- [2736] 其制法记载于国际公开第 99/65449 号公报。
- [2737] 实施例 520 : 化合物号码 520 的化合物的制造
- [2738] 本化合物为已知化合物。
- [2739] 其制法记载于国际公开第 99/65449 号公报。
- [2740] 实施例 521 : 化合物号码 521 的化合物的制造
- [2741] 本化合物为已知化合物。
- [2742] 其制法记载于国际公开第 99/65449 号公报。
- [2743] 实施例 522 : 化合物号码 522 的化合物的制造
- [2744] 本化合物为已知化合物。
- [2745] 其制法记载于国际公开第 99/65449 号公报。
- [2746] 实施例 523 : 化合物号码 523 的化合物的制造
- [2747] 本化合物为已知化合物。
- [2748] 其制法记载于国际公开第 99/65449 号公报。
- [2749] 实施例 524 : 化合物号码 524 的化合物的制造
- [2750] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 氯水杨酸和 4- 氨基联苯为原料, 得标题化合物。
- [2751] 收率 : 52.4%。
- [2752] $^1\text{H-NMR}$ (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)。
- [2753] 实施例 525 : 化合物号码 525 的化合物的制造
- [2754] 将 5- 磺基水杨酸 (218mg, 1mmol), 3,5- 二 (三氟甲基) 苯胺 (229mg, 1mmol), 三氯化磷 ($88\mu\text{l}$, 1mmol), 邻 - 二甲苯 (5ml) 的混合物加热回流 3 小时。反应混合物冷却至室温后, 用硅胶柱层析法 (以正己烷 : 乙酸乙酯 = 3 : 1) 精制, 得标题化合物的白色固体 (29mg, 9.2%)。
- [2755] $^1\text{H-NMR}$ (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)。
- [2756] 实施例 526 : 化合物号码 526 的化合物的制造
- [2757] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5- 氯水杨酸和 2,4- 二 (三氟甲基) 苯胺为原料, 得标题化合物。
- [2758] 收率 : 6.9%。
- [2759] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.03 (1H, dd, $J = 8.7, 0.6\text{Hz}$), 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)。
- [2760] 实施例 527 : 化合物号码 527 的化合物的制造
- [2761] 依实施例 16 一样的操作, 使用 3- 苯基水杨酸和 3,5- 二 (三氟甲基) 苯胺为原料,

得标题化合物。

[2762] 收率:64.6%。

[2763] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 7.12 (1H, t, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.37 (1H, tt, $J = 7.5, 1.5\text{Hz}$), 7.43-7.48 (2H, m), 7.56-7.60 (3H, m), 7.91 (1H, s), 8.07, (1H, dd, $J = 8.1, 1.5\text{Hz}$), 8.48 (2H, s), 11.00 (1H, s), 12.16 (1H, s)。

[2764] 实施例 528:化合物号码 528 的化合物的制造

[2765] 依实施例 16 一样的操作,使用 4-氟水杨酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺为原料,得标题化合物。

[2766] 收率:65.7%。

[2767] $^1\text{H-NMR}$ (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,)。

[2768] 实施例 529:化合物号码 529 的化合物的制造

[2769] 上述实施例 471 中,分离与化合物号码 471 的化合物的混合物而得。

[2770] 收率:9.4%。

[2771] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2772] 实施例 530:化合物号码 530 的化合物的制造

[2773] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 4-氨基-3-(三氟甲氧基)苯甲腈为原料,得标题化合物。

[2774] 收率:75.2%。

[2775] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2776] 实施例 531:化合物号码 531 的化合物的制造

[2777] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 4-(2-氨基-4-(三氟甲基)苯氧基)苯甲腈为原料,得标题化合物。

[2778] 收率:11.6%。

[2779] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2780] 实施例 532:化合物号码 532 的化合物的制造

[2781] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 3-氨基-4-(4-甲氧基苯氧基)苯并三氟化物为原料,得标题化合物。

[2782] 收率:88.1%。

[2783] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2784] 实施例 533:化合物号码 533 的化合物的制造

[2785] 依实施例 16 一样的操作,使用水杨酸和 2,5-二(三氟甲基)苯胺为原料,得标题化合物。

[2786] 收率:47.8%。

[2787] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 7.00–7.06 (2H, m), 7.48 (1H, dt, $J = 1.5, 7.5\text{Hz}$), 7.74 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.01–8.08 (2H, m), 8.79 (1H, s), 11.09 (1H, s), 12.03 (1H, s)。

[2788] 实施例 534:化合物号码 534 的化合物的制造

[2789] (1)2-氨基-4-(2,4-二氯苯基)噻唑

[2790] 依实施例 395(1) 一样的操作,使用 2',4'-二氯苯乙酮和硫脲为原料,得标题化合物。

[2791] 收率:97.1%。

[2792] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 5.01 (2H, s), 7.09 (1H, s), 7.28 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.45 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.82 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$)。

[2793] (2)5-氯-2-羟基-N-(4-(2,4-二氯苯基)噻唑-2-基)苯甲酰胺(化合物号码 534)

[2794] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 2-氨基-4-(2,4-二氯苯基)噻唑为原料,得标题化合物。

[2795] 收率:8.0%。

[2796] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 7.08 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.50–7.55 (2H, m), 7.72–7.76 (2H, m), 7.91 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.95 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 11.87 (1H, br s), 12.09 (1H, br s)。

[2797] 实施例 535:化合物号码 535 的化合物的制造

[2798] 依实施例 16 一样的操作,使用 3-异丙基水杨酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺为原料,得标题化合物。

[2799] 收率:99.2%。

[2800] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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)。

[2801] 实施例 536:化合物号码 536 的化合物的制造

[2802] 含有 N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-2-羟基-3-异丙基苯甲酰胺(化合物号码 535;100mg,0.26mmol)的四氯化碳(5ml)溶液,在氩气中,加入溴(14.4 μ l,0.28mmol)和铁粉(1.7mg,0.03mmol),在室温下搅拌 2 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释。乙酸乙酯层用水、饱和食盐水洗涤,以无水硫酸镁干燥。减压蒸馏溶剂,所得残渣经正己烷/乙酸乙酯晶析处理,得标题化合物的白色固体(110mg,91.5%)。

[2803] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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)。

[2804] 实施例 537:化合物号码 537 的化合物的制造

[2805] 含有 N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-2-羟基-3-甲基苯甲酰胺(化合物号码 328;150mg,0.41mmol)的甲醇/水(3:1)混合溶液(5ml)中,加入 N-溴琥珀酰亚胺(88.2mg,0.50mmol),在室温下搅拌 10 分钟。反应混合物用乙酸乙酯稀释。乙酸乙酯层用 10%硫代硫酸钠水溶液、水、饱和食盐水洗涤,以无水硫酸镁干燥。减压蒸馏去除溶剂,所得残渣用

硅胶柱层析法（以正己烷：乙酸乙酯=5：1）精制，而得标题化合物的白色粉末（167mg，91.5%）。

[2806] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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)。

[2807] 实施例 538 : 化合物号码 538 的化合物的制造

[2808] (1) 1-(3-硝基苯基)-5-苯基-3-(三氟甲基)吡唑

[2809] 将 4,4,4-三氟-1-苯基-1,3-丁二酮 (432.3mg, 2mmol), 3-硝基苯基胼盐酸盐 (379.2mg, 2mmol), 浓盐酸 (0.2ml), 乙醇 (8ml) 的混合物加热回流 2 小时。冷却反应混合物后，注入水中，用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用水、饱和食盐水洗涤，以无水硫酸钠干燥，减压蒸馏溶剂，所得残渣用硅胶柱层析法（以正己烷：乙酸乙酯=4：1 $\rightarrow$ 3：1）精制，得标题化合物的淡黄白色粉末 (631.5mg, 94.7%)。

[2810] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 6.80(1H, s), 7.23-7.26(2H, m), 7.35-7.45(3H, m), 7.54(1H, t, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.63(1H, ddd, $J = 8.1, 1.8, 1.2\text{Hz}$), 8.19-8.25(2H, m)。

[2811] (2) 1-(3-氨基苯基)-5-苯基-3-(三氟甲基)吡唑

[2812] 1-(3-硝基苯基)-5-苯基-3-(三氟甲基)吡唑 (0.59g, 1.77mmol), 5% 钯碳 (0.06g) 中，加入乙酸 (3ml), 乙醇 (2ml), 氢气中，室温下加氢反应 2 小时。滤除不溶物，减压蒸馏溶剂，所得残渣用硅胶柱层析法（以正己烷：乙酸乙酯=2：1）精制，得标题化合物的白色固体 (491.1mg, 91.4%)。

[2813] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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)。

[2814] (3) 5-氯-2-羟基-N-{3-(5-苯基-3-(三氟甲基)吡唑-1-基)苯基}苯甲酰胺（化合物号码 538）

[2815] 依实施例 16 一样的操作，使用 5-氯水杨酸和 1-(3-氨基苯基)-5-苯基-3-(三氟甲基)吡唑为原料，得标题化合物。

[2816] 收率：74.4%。

[2817] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 6.77(1H, s), 6.97-7.03(2H, m), 7.27-7.45(8H, m), 7.65(1H, ddd, $J = 8.4, 2.1, 0.9\text{Hz}$), 7.74(1H, t, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.93(1H, s), 11.63(1H, s)。

[2818] 实施例 539 : 化合物号码 539 的化合物的制造

[2819] (1) 5-(叔丁基)-1-(4-硝基苯基)-3-(三氟甲基)吡唑

[2820] 依实施例 538(1) 一样的操作，使用 1,1,1-三氟-5,5-二甲基-2,4-己二酮和 4-硝基苯基胼盐酸盐为原料，得标题化合物。

[2821] 收率：94.7%。

[2822] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.23(9H, s), 6.51(1H, s), 7.62(2H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 8.37(2H, d, $J = 9.0\text{Hz}$)。

[2823] (2) 1-(4-氨基苯基)-5-(叔丁基)-3-(三氟甲基)吡唑

[2824] 依实施例 538(2) 一样的操作，使用 5-(叔丁基)-1-(4-硝基苯基)-3-(三氟甲基)吡唑为原料，得标题化合物。

[2825] 收率：98.9%。

[2826] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.20(9H, s), 4.00(2H, br), 6.40(1H, s), 6.69(2H, d, $J =$

8.7Hz), 7.14(2H, d, $J = 9.0$ Hz)。

[2827] (3)-N-{4-(5-(叔丁氧基)-3-(三氟甲基)吡唑-1-基)苯基}-5-氯-2-羟基苯甲酰胺(化合物号码 539)

[2828] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 1-(5-氨基苯基)-5-(叔丁基)-3-(三氟甲基)吡唑为原料, 得标题化合物。

[2829] 收率: 57.6%。

[2830] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.23(9H, s), 6.47(1H, s), 7.00(1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.40-7.44(3H, m), 7.57(1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.72(2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.15(1H, s), 11.58(1H, s)。

[2831] 实施例 540: 化合物号码 540 的化合物的制造

[2832] 依实施例 537 一样的操作, 使用 N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-2-羟基-3-苯基苯甲酰胺(化合物号码 527)为原料, 得标题化合物。

[2833] 收率: 67.5%。

[2834] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 7.36-7.50(3H, m), 7.55-7.59(2H, m), 7.71(1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.93(1H, br s), 8.28(1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.45(2H, s), 11.06(1H, br s), 12.16(1H, br s)。

[2835] 实施例 541: 化合物号码 541 的化合物的制造

[2836] (1)-2-氨基-4-(3,4-二氯苯基)噻唑

[2837] 依实施例 395(1) 一样的操作, 使用 3', 4'-二氯苯乙酮和硫脲为原料, 得标题化合物。

[2838] 收率: 77.8%。

[2839] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 7.17(2H, s), 7.24(1H, s), 7.62(1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.78(1H, dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz), 8.22(1H, d, $J = 2.4$ Hz)。

[2840] (2)-5-氯-2-羟基-N-(4-(3,4-二氯苯基)噻唑-2-基)苯甲酰胺(化合物号码 541)

[2841] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 2-氨基-4-(3,4-二氯苯基)噻唑作为原料, 得标题化合物。

[2842] 收率: 15.1%。

[2843] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 7.08(1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.52(1H, dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz), 7.71(1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.91(1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.94(1H, s), 8.18(1H, d, $J = 1.5$ Hz), 12.09(2H, bs)。

[2844] 实施例 542: 化合物号码 542 的化合物的制造

[2845] (1)-2-氨基-4-(4-(三氟甲基)苯基)噻唑

[2846] 依实施例 395(1) 一样的操作, 使用 4'-(三氟甲基)苯乙酮和硫脲为原料, 得标题化合物。

[2847] 收率: 77.5%。

[2848] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 7.18(2H, s), 7.26(1H, s), 7.72(2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.00(2H, d, $J = 8.1$ Hz)。

[2849] (2)-5-氯-2-羟基-N-{4-(4-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-基}苯甲酰胺(化合

物号码 542)

[2850] 依实施例 16 一样的操作,使用 5- 氯水杨酸和 2- 氨基 -4- (4- (三氟甲基) 苯基) 噻唑为原料,得标题化合物。

[2851] 收率:16.0%。

[2852] $^1\text{H-NMR}$ (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, b s), 12.13 (1H, bs)。

[2853] 实施例 543:化合物号码 543 的化合物的制造

[2854] (1) 2- 乙酰氧基 -N- {4- (3,5- 二 (三氟甲基) 吡唑 -1- 基) 苯基} -5- 氯苯甲酰胺

[2855] 依实施例 24 一样的操作,使用 2- 乙酰氧基 -5- 氯苯甲酸和 1-(4- 氨基苯基) -3,5- 二 (三氟甲基) 吡唑为原料,得标题化合物。

[2856] 收率:77.8%。

[2857] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2858] (1-(4- 氨基苯基) -3,5- 二 (三氟甲基) 吡唑:参照 [Journal of Medicinal Chemistry, 2000 年,第 43 卷,第 16 期,2975-2981 页])。

[2859] (2) N- {4- (3,5- 二 (三氟甲基) 吡唑 -1- 基) 苯基} -5- 氯 -2- 羟基苯甲酰胺 (化合物号码 543)

[2860] 依实施例 2(2) 一样的操作,使用 2- 乙酰氧基 -N- {4- (3,5- 二 (三氟甲基) 吡唑 -1- 基) 苯基} -5- 氯苯甲酰胺为原料,得标题化合物。

[2861] 收率:73.1%。

[2862] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2863] 实施例 544:化合物号码 544 的化合物的制造

[2864] (1) 3,5- 二 (三氟甲基) -1- (3- 硝基苯基) 吡唑

[2865] 依实施例 538(1) 一样的操作,使用六氟乙酰基丙酮和 3- 硝基苯基胍盐酸盐为原料,得标题化合物。

[2866] 收率:94.0%。

[2867] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2868] (2) 1- (3- 氨基苯基) -3,5- 二 (三氟甲基) 吡唑

[2869] 依实施例 538(2) 一样的操作,使用 3,5- 二 (三氟甲基) -1- (3- 硝基苯基) 吡唑为原料,得标题化合物。

[2870] 收率:73.1%。

[2871] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.89 (2H, s), 6.77-6.87 (3H, m), 7.04 (1H, s), 7.26 (1H, t, $J = 8.7\text{Hz}$)。

[2872] (3) 2- 乙酰氧基 -N- {3- (3,5- 二 (三氟甲基) 吡唑 -1- 基) 苯基} -5- 氯苯甲酰

胺

[2873] 依实施例 24 一样的操作,使用 2-乙酰氧基-5-氯苯甲酸和 1-(3-氨基苯基)-3,5-二(三氟甲基)吡唑为原料,得标题化合物。

[2874] 收率:84.4%。

[2875] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.33(3H, s), 7.09(1H, s), 7.11(1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.30(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.45-7.52(2H, m), 7.67(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.78(1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.95(1H, s), 8.29(1H, s)。

[2876] (4)-N-{3-(3,5-二(三氟甲基)吡唑-1-基)苯基}-5-氯-2-羟基苯甲酰胺(化合物号码 544)

[2877] 依实施例 2(2) 一样的操作,使用 2-乙酰氧基-N-{3-(3,5-二(三氟甲基)吡唑-1-基)苯基}-5-氯苯甲酰胺为原料,得标题化合物。

[2878] 收率:69.9%。

[2879] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.01(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.10(1H, s), 7.34-7.37(1H, m), 7.42(1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$), 7.50(1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.56(1H, t, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.69-7.73(1H, m), 7.95-7.98(2H, m), 11.57(1H, s)。

[2880] 实施例 545:化合物号码 545 的化合物的制造

[2881] (1)2-甲氧基-4-苯基苯甲酸甲酯

[2882] 含有 4-氯-2-甲氧基苯甲酸甲酯(904mg, 4.5mmol), 苯基硼酸(500mg, 4.1mmol), 碳酸铯(2.7g, 8.2mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺(15ml) 溶液,在氩气中,加入二氯二(三苯膦)钯(29mg, 0.04mmol),在 120℃下搅拌 8 小时。反应混合物冷却至室温后,用乙酸乙酯稀释。乙酸乙酯层依序用水、饱和食盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥后,减压蒸馏溶剂,所得残渣用硅胶柱层析法(以正己烷:乙酸乙酯=10:1)精制,得标题化合物的无色油状物(410mg, 41.2%)。

[2883] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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, $J = 8.1\text{Hz}$)。

[2884] (2)2-甲氧基-4-苯基苯甲酸

[2885] 含有 2-甲氧基-4-苯基苯甲酸甲酯(410mg, 1.69mmol) 的甲醇(5ml) 溶液中,加入 2N 氢氧化钠水溶液(5ml),加热回流 1 小时。反应混合物冷却至室温后减压蒸馏溶剂。所得残渣中加 2N 盐酸,滤取所析出结晶,得标题化合物的粗制物(371mg, 96.0%)。

[2886] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 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)

[2887] (3)-N-{3,5-二(三氟甲基)苯基}-2-甲氧基-4-苯基苯甲酰胺

[2888] 依实施例 16 一样的操作,使用 2-甲氧基-4-苯基苯甲酸和 3,5-二(三氟甲基)苯胺为原料,得标题化合物。

[2889] 收率:97.5%。

[2890] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 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)。

[2891] (4)-N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-2-羟基-4-苯基苯甲酰胺(化合物号码 545)

[2892] 含有 N-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-2-甲氧基-4-苯基苯甲酰胺(100mg,

0.24mmol) 的二氯甲烷 (5ml) 溶液中, 加入 1M 三溴化硼-二氯甲烷溶液 (0.71ml, 0.71mmol), 在室温下搅拌 1 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释, 以水、饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 减压蒸馏溶剂, 残渣用硅胶柱层析法 (以正己烷: 乙酸乙酯 = 5 : 1) 精制, 得标题化合物的白色粉末 (69.3mg, 71.6%)。

[2893] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2894] 实施例 546 : 化合物号码 546 的化合物的制造

[2895] (1) 2-氨基-4-(2,5-二氟苯基) 噻唑

[2896] 依实施例 395(1) 一样的操作, 使用 2', 5'-二氟苯乙酮和硫脲为原料, 得标题化合物。

[2897] 收率 : 77.8%。

[2898] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2899] (2) 5-氯-2-羟基-N-(4-(2,5-二氟苯基) 噻唑-2-基) 苯甲酰胺 (化合物号码 546)

[2900] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 2-氨基-4-(2,5-二氟苯基) 噻唑为原料, 得标题化合物。

[2901] 收率 : 36.5%。

[2902] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.09 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.22-7.30 (1H, m), 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)。

[2903] 实施例 547 : 化合物号码 547 的化合物的制造

[2904] (1) 2-乙酰氧基-4-氯苯甲酸

[2905] 依实施例 34(1) 一样的操作, 使用 4-氯水杨酸、浓硫酸和乙酸酐为原料, 得标题化合物。

[2906] 收率 : 88.1%。

[2907] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.25 (3H, s), 7.42 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4\text{Hz}$), 7.94 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 13.31 (1H, s)。

[2908] (2) 2-乙酰氧基-N-{4-(3,5-二(三氟甲基)吡唑-1-基)苯基}-4-氯苯甲酰胺

[2909] 依实施例 24 一样的操作, 使用 2-乙酰氧基-4-氯苯甲酸和 1-(4-氨基苯基)-3,5-二(三氟甲基)吡唑为原料, 得标题化合物。

[2910] 收率 : 74.0%。

[2911] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.37 (3H, s), 7.08 (1H, s), 7.23 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 7.37 (1H, dd, $J = 8.1, 2.1\text{Hz}$), 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)。

[2912] (3) N-{4-(3,5-二(三氟甲基)吡唑-1-基)苯基}-4-氯-2-羟基苯甲酰胺 (化合物号码 547)

[2913] 依实施例 2(2) 一样的操作,使用 2-乙酰氧基-N-{4-(3,5-二(三氟甲基)吡唑-1-基)苯基}-4-氯苯甲酰胺为原料,得标题化合物。

[2914] 收率:56.6%。

[2915] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 7.03-7.06 (2H, m), 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)。

[2916] 实施例 548:化合物号码 548 的化合物的制造

[2917] (1) 1-(4-硝基苯基)-5-苯基-3-(三氟甲基)吡唑

[2918] 依实施例 538(1) 一样的操作,使用 4,4,4-三氟-1-苯基-1,3-丁二酮和 4-硝基苯基胍盐酸盐为原料,得标题化合物。

[2919] 收率:95.2%。

[2920] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 9.0\text{Hz}$)。

[2921] (2) 1-(4-氨基苯基)-5-苯基-3-(三氟甲基)吡唑

[2922] 依实施例 538(2) 一样的操作,使用 1-(4-硝基苯基)-5-苯基-3-(三氟甲基)吡唑为原料,得标题化合物。

[2923] 收率:73.0%。

[2924] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2925] (3) 5-氯-2-羟基-N-{4-(5-苯基-3-(三氟甲基)吡唑-1-基)苯基}苯甲酰胺(化合物号码 548)

[2926] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 1-(4-氨基苯基)-5-苯基-3-(三氟甲基)吡唑为原料,得标题化合物。

[2927] 收率:73.2%。

[2928] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2929] 实施例 549:化合物号码 549 的化合物的制造

[2930] (1) 2-氨基-4-(4-甲氧基苯基)噻唑

[2931] 依实施例 395(1) 一样的操作,使用 4'-甲氧基苯乙酮和硫脲为原料,得标题化合物。

[2932] 收率:85.2%。

[2933] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 8.7\text{Hz}$)。

[2934] (2) 5-氯-2-羟基-N-(4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基)苯甲酰胺(化合物号码 549)

[2935] 依实施例 16 一样的操作,使用 5-氯水杨酸和 2-氨基-4-(4-甲氧基苯基)噻唑为原料,得标题化合物。

[2936] 收率:16.4%。

[2937] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2938] 实施例 550 : 化合物号码 550 的化合物的制造

[2939] (1) 2-氨基-4-(3-(三氟甲基)苯基)噻唑

[2940] 依实施例 395(1) 一样的操作, 使用 3'-(三氟甲基)苯乙酮和硫脲为原料, 得标题化合物。

[2941] 收率 : 94.1%。

[2942] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2943] (2) 5-氯-2-羟基-N-{4-(3-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-基}苯甲酰胺 (化合物号码 550)

[2944] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 2-氨基-4-(3-(三氟甲基)苯基)噻唑为原料, 得标题化合物。

[2945] 收率 : 31.0%。

[2946] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.13 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.71 (1H, d, $J = 1.2\text{Hz}$), 7.95 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 8.00 (1H, s), 8.24-8.27 (2H, m), 12.16 (2H, bs)。

[2947] 实施例 551 : 化合物号码 551 的化合物的制造

[2948] (1) 2-氨基-4-(2,3,4,5,6-五氟苯基)噻唑

[2949] 依实施例 395(1) 一样的操作, 使用 2', 3', 4', 5', 6'-五氟苯乙酮和硫脲为原料, 得标题化合物。

[2950] 收率 : 86.7%。

[2951] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 5.19 (2H, s), 6.83 (1H, s)。

[2952] (2) 5-氯-2-羟基-N-(4-(2,3,4,5,6-五氟苯基)噻唑-2-基)苯甲酰胺 (化合物号码 551)

[2953] 依实施例 16 一样的操作, 使用 5-氯水杨酸和 2-氨基-4-(2,3,4,5,6-五氟苯基)噻唑为原料, 得标题化合物。

[2954] 收率 : 23.8%。

[2955] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.08 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$), 7.73 (1H, s), 7.93 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 11.85 (1H, bs), 12.15 (1H, bs)。

[2956] 实施例 552 : 化合物号码 552 的化合物的制造

[2957] 含有 2-羟基-N-(2,5-二(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺 (化合物号码 533 ; 175mg, 0.5mmol) 的四氯化碳 (5ml) 溶液中, 加入铁 (3mg, 0.05mmol), 溴 (129 μ l, 2.5mmol), 在 50℃ 下搅拌 12 小时。反应混合物冷却至室温后, 用饱和碳酸氢钠水溶液、水、饱和食盐水洗涤, 以硫酸镁干燥。减压蒸馏溶剂, 所得残渣用硅胶柱层析法 (以正己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1) 精制, 得标题化合物的白色结晶 (184.2mg, 72.7%)。

[2958] $^1\text{H-NMR}$ (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)。

[2959] 实施例 553 : 化合物号码 553 的化合物的制造

[2960] 依实施例 319(2) 一样的操作,使用 2,3-二羟基苯甲醛和 3-(3,5-二(三氟甲基)苄基)噻唑烷-2,4-二酮(实施例 319(1)的化合物)为原料,得标题化合物。

[2961] 收率:88.5%。

[2962] $^1\text{H-NMR}$ (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, s), 8.03(2H, s), 8.07(1H, s), 9.49(1H, s), 9.91(1H, s)。

[2963] 实施例 554:化合物号码 554 的化合物的制造

[2964] 将 5-氯水杨基醛(157mg, 1mmol), 2-氨基-4-叔戊基苯基、苯基醚(255mg, 1mmol), 乙醇(2ml)的混合物在室温下搅拌 18 小时。减压蒸馏溶剂, 所得残渣用硅胶柱层析法(以正己烷:乙酸乙酯=100:1)精制, 得标题化合物的白色固体(57mg, 14.4%)。

[2965] $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 8.0, 1.6\text{Hz}$), 7.15-7.32(7H, m), 8.61(1H, s), 13.20(1H, s)。

[2966] 实施例 555:化合物号码 555 的化合物的制造

[2967] 将 4-氯-2-((2-苯氧基-5-(叔戊基)苯基)亚胺基)甲基)酚(化合物号码 554; 13mg, 0.03mmol), 硼氢化钠(1.2mg, 0.03mmol), 甲醇(1ml)的混合物在室温下搅拌 5 分钟。减压蒸馏溶剂, 所得残渣用薄层硅胶层析法(以正己烷:乙酸乙酯=5:1)精制, 得标题化合物的无色油状物(13mg, 100%)。

[2968] $^1\text{H-NMR}$ (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, m), 7.15(2H, m), 7.28(3H, m)。

[2969] 试验例 1

[2970] 在 SCF 和 IL-3 刺激下的肥大细胞增殖抑制试验

[2971] 将 NC/Nga 小鼠的骨髓由来的培养肥大细胞(105 细胞/ml), 在 rmIL-3(100U/ml)、SCF(100ng/ml) 和被检验药剂的存在或不存在下, 培养于含有 10% 的牛胎儿血清的不含酚红的 α -修饰 Eagle's 的培养基中, 再进行锥蓝染色, 计测活细胞数目, 其结果表示于下表中。

[2972]

化合物 号码	浓度 (μM)	细胞数 ($\times 10^5/\text{ml}$)			
		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

[2973] 试验例 2

[2974] 肥大细胞的去颗粒抑制试验

[2975] 经抗 DNP IgE 处理 4 日, 使 IgE 受体显现的小鼠的骨髓由来的培养肥大细胞(BMCMC)中, 加入抗 DNP IgE, 培养 3 日, 在添加或未添加被检验物质下处理 1 小时。然后, 培养基改用含有 10% 牛胎儿血清的不含酚红的 α -修饰 Eagle's 的培养基, 在 rmIL-3(100U/ml), DNP-BSA(50ng/ml) 和被检验物质存在或不存在下, 培养 60 分钟后, 定量

培养液中和细胞中的 β -己糖胺酶的浓度,由其量的比测定去颗粒的进展。以无被检验物质时的去颗粒为 100%,抗 DNP-IgE 单独而无被检验物质时的去颗粒为 0%,计算由药剂所致去颗粒的阻碍率。所计算结果表示于下表。

[2976]

化合物号码	药物浓度 10 μ M 的去颗粒阻碍率 (%)
50	> 99
56	92
63	62
73	91
100	83
101	90
113	93
114	88
122	91
163	88
195	72

[2977] 试验例 3

[2978] 脾脏 B 细胞的 IgE 产生抑制试验

[2979] 由小鼠的脾脏分离的 B 细胞,在 200U/ml 的 rmIL-4 和 100ng/ml 的可溶性 mCD40 配体和被检验物质的存在或不存在下,在含有 10%牛胎儿血清的 PRMI 1640 培养基中培养 9 日,由 ELISA 法测定培养液中的 IgE 量,其结果表示于下表中。

[2980]

化合物 号码	浓度 (μ M)	IgE 量 (ng/ml)		
		0	0.1	1.0
	-	45.6	-	-
	50	-	24	ND

[2981] ND = 未检测

[2982] 试验例 4

[2983] 即时型过敏反应抑制试验 (耳肿胀试验)

[2984] 由静脉内投与抗 DNP-IgE 而致敏的 NC/Nga 小鼠,分成投与被检验化合物的药物投与组和腹腔内投与稀释剂而未投与被检验药物的对照组。投与 2 小时后,在左耳廓涂布溶解有苦基氯的橄榄油引发即时型过敏症,经时测定耳廓的肿胀,比较药物投与组和对照组。化合物号码 50 (投与量:15mg/kg) 的结果表示于图 1。

[2985] 试验例 5

[2986] 使用 NC/Nga 小鼠的特异反应性皮肤炎模型的皮肤炎抑制试验

[2987] 已患有重症皮肤炎的一般 NC/Nga 小鼠分成为每日一次涂布含 1%被检验物质的软膏的治疗组和仅涂布软膏基材的对照组,将经时临床症状分数化来进行记录。另外,由 ELISA 法测定试验前和试验終了后的血液中的 IgE 量。化合物号码 50 的结果表示于图 2。

[2988] 试验例 6

[2989] 纤维肉瘤细胞 (HT-1080) 在 PDGF 刺激下的增殖抑制试验

[2990] 在含有 1% FBS 和 NEAA 的 EMEM 培养基中,于被检验物质的存在或不存在下培养 HT-1080 细胞 2 小时后,添加 PDGF 再培养 48 小时,由 MTT 分析测定细胞的增殖,其结果表示于下表中。

[2991]

化合物号码	增殖阻碍率 (%)	
	药物浓度	
	500nM	250nM
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

[2992] 产业上的应用可行性

[2993] 本发明的药物作为过敏性疾病和 / 或子宫内膜症和 / 或子宫肌瘤的预防和 / 或治疗用药物有用。

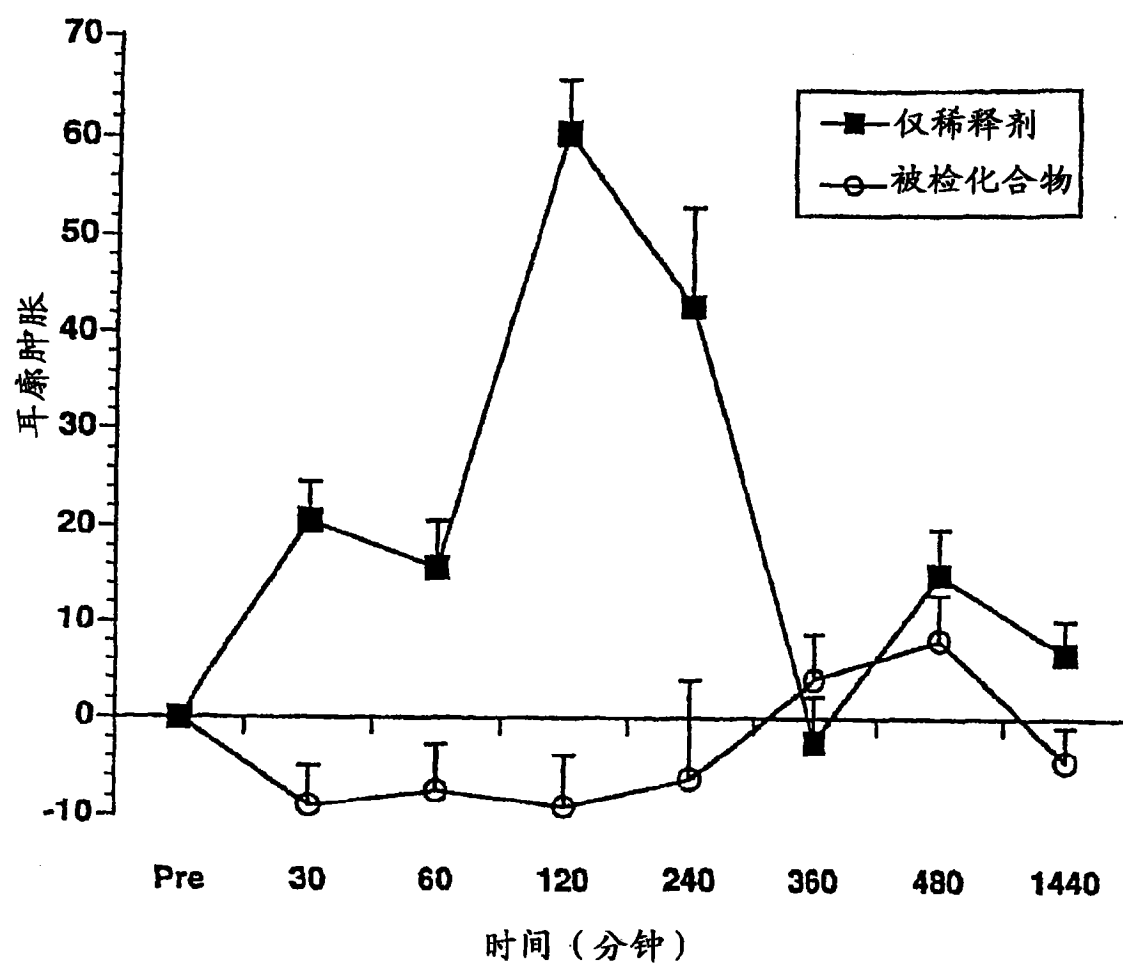


图 1

