



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I710554 B

(45)公告日：中華民國 109 (2020) 年 11 月 21 日

(21)申請案號：105129360 (22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 09 月 09 日

(51)Int. Cl. : C07D235/04 (2006.01) C07D401/10 (2006.01)
C07D401/12 (2006.01) C07D403/12 (2006.01)
C07D405/06 (2006.01) C07D405/14 (2006.01)
A61K31/4184(2006.01) A61K31/4439(2006.01)
A61K31/497 (2006.01) A61K31/501 (2006.01)
A61K31/506 (2006.01) A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2015/09/11 日本 特願 2015-179663

(71)申請人：日商大日本住友製藥股份有限公司 (日本) SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：小宮正文 KOMIYA, MASAFUMI (JP)；岩本浩平 IWAMOTO, KOHEI (JP)；金井利夫 KANAI, TOSHIO (JP)；水嶋真吾 MIZUSHIMA, SHINGO (JP)；足立圭司 ADACHI, KEIJI (JP)；浦島久仁子 URASHIMA, KUNIKO (JP)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：
TW 201341370A US 2005/0272765A1
WO 2015/008861A1

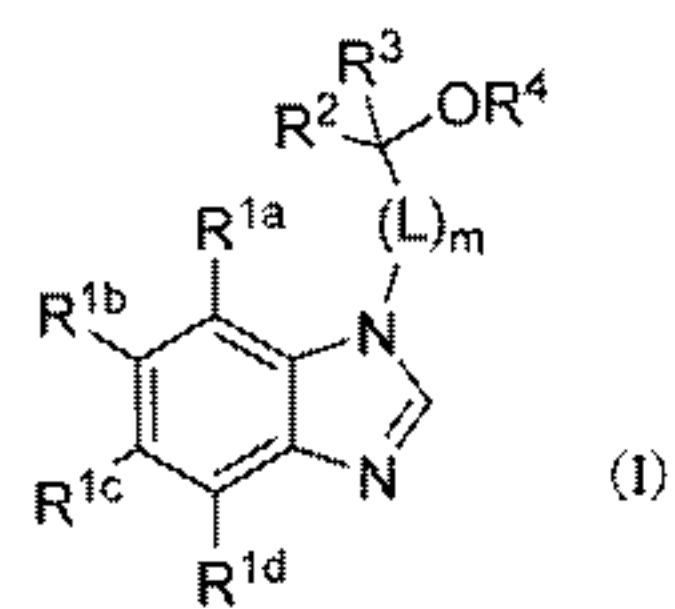
審查人員：謝敏哲

申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 146 頁

(54)名稱
新穎苯并咪唑化合物及其醫藥用途

(57)摘要

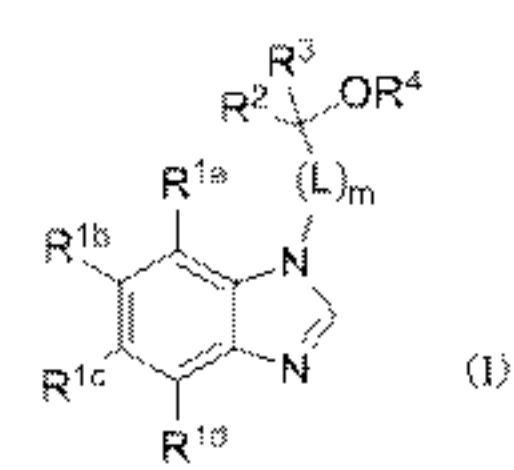
本發明提供一種針對與 Nav1.7 相關之疾病、具體為神經病變性疼痛、傷害感受性疼痛、炎症性疼痛、小纖維神經病變、肢端紅痛症、陣發性劇痛症、排尿障礙或多發性硬化症等疾病之治療藥。本發明提供一種化合物或其製藥學上所容許之鹽，該化合物係由式(I)所表示：



[式中，R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}及 R^{1d} 表示氫、鹵素、氰基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基等，其中，R^{1a}、R^{1b}、R^{1c} 或 R^{1d} 之至少一者表示 C₆₋₁₀ 芳基、C₆₋₁₀ 芳氧基等，R² 及 R³ 表示氫、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 環烷基等，R⁴ 表示氫、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 環烷基等，m 表示 1、2 或 3，L 表示 CR⁷R⁸，R⁷ 及 R⁸ 表示氫、羥基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基等]。

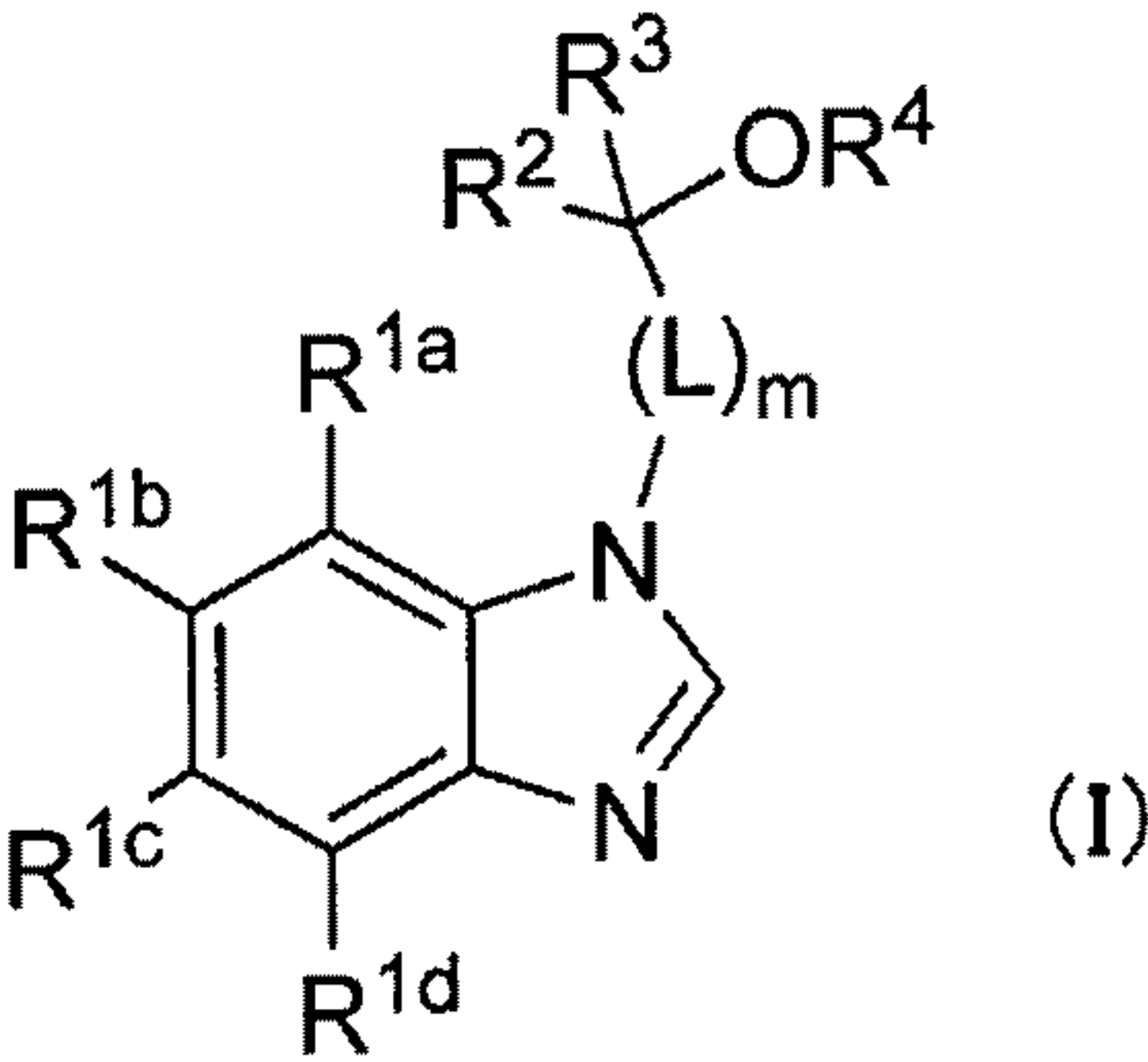
The present invention relates to a medicament for treating a disease in which Nav1.7 is involved, specifically diseases such as neuropathic pain, nociceptive pain, inflammatory pain, small-fiber neuropathy,

erythromelalgia, paroxysmal extreme pain disorder, dysuria, and multiple sclerosis, comprising a compound of formula (I):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, and R^{1d} is hydrogen, halogen, cyano, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy, or the like, provided at least one of R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, and R^{1d} is C₆₋₁₀aryl, C₆₋₁₀aryloxy, or the like, R² and R³ are hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₃₋₁₀cycloalkyl, or the like, R⁴ is hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, or the like, m is 1, 2, or 3, L is CR⁷R⁸, and R⁷ and R⁸ are hydrogen, hydroxide, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy, or the like.

特徵化學式：





I710554

【發明摘要】

IPC分類：**C07D 235/04** (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

【中文發明名稱】

新穎苯并咪唑化合物及其醫藥用途

【英文發明名稱】

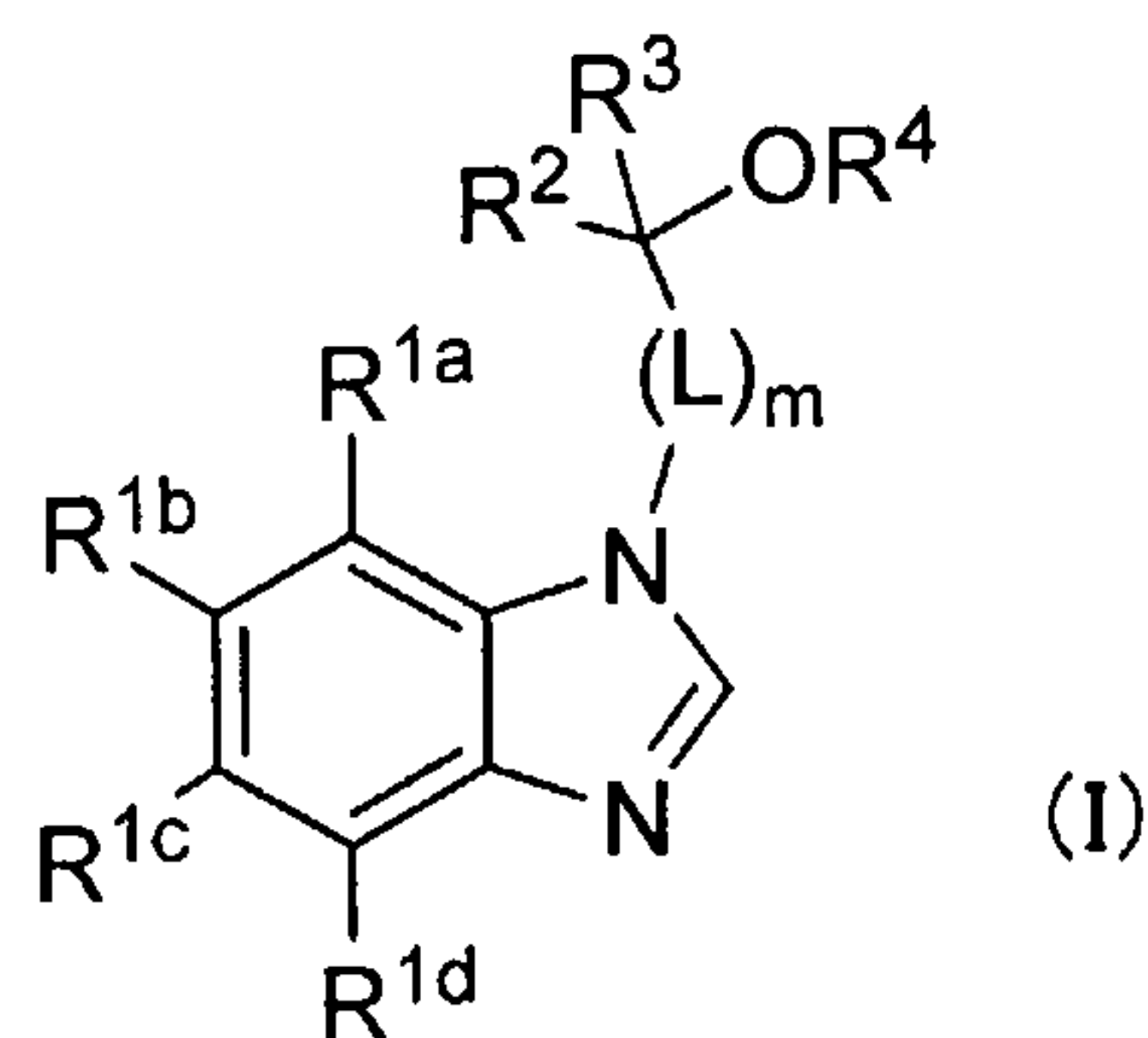
A NOVEL BENZIMIDAZOLE COMPOUND AND THE MEDICAL USE

THEREOF

【中文】

本發明提供一種針對與Nav1.7相關之疾病、具體為神經病變性疼痛、傷害感受性疼痛、炎症性疼痛、小纖維神經病變、肢端紅痛症、陣發性劇痛症、排尿障礙或多發性硬化症等疾病之治療藥。

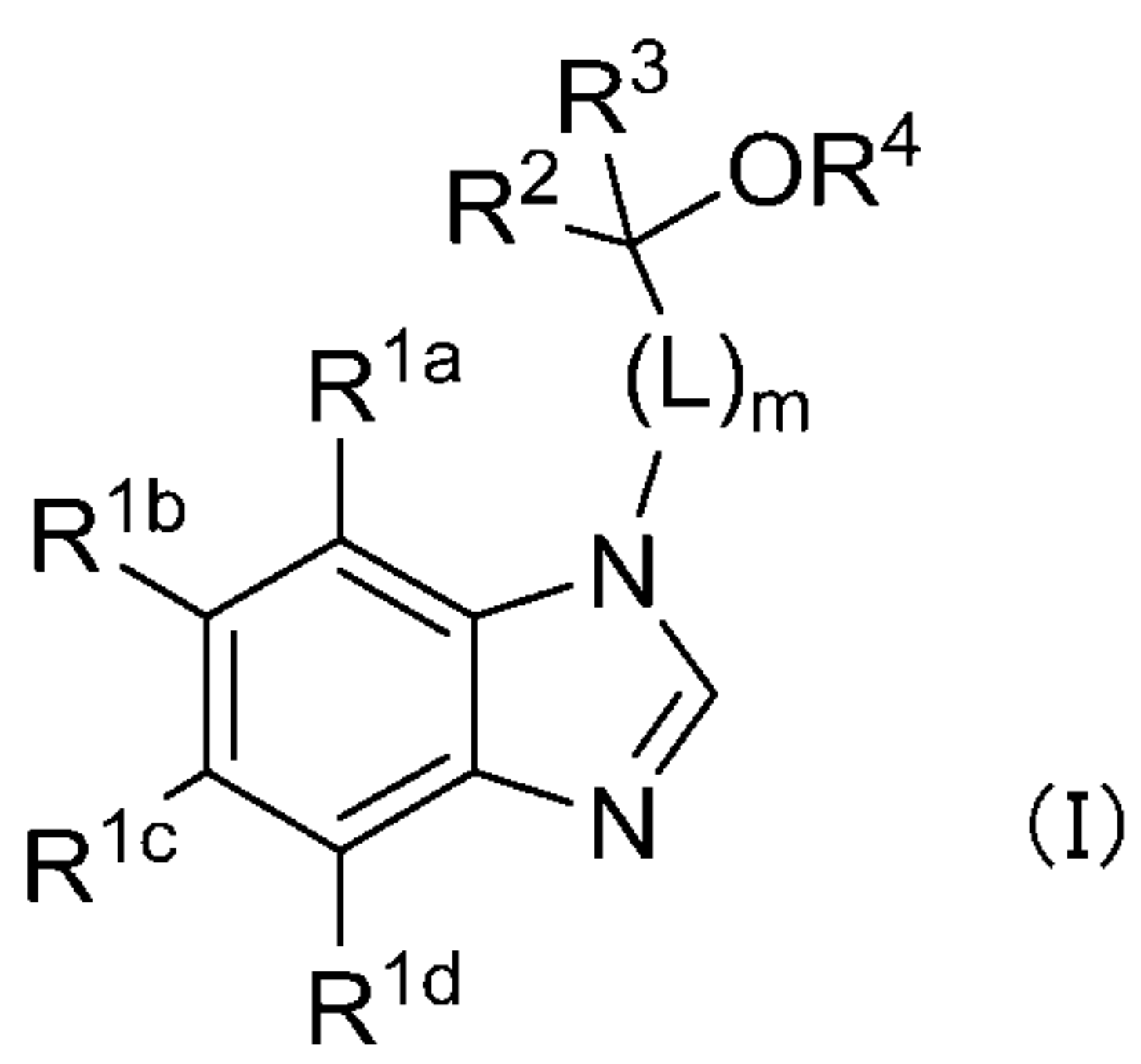
本發明提供一種化合物或其製藥學上所容許之鹽，該化合物係由式(I)所表示：



[式中，R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}及R^{1d}表示氫、鹵素、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基等，其中，R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}或R^{1d}之至少一者表示C₆₋₁₀芳基、C₆₋₁₀芳氧基等，R²及R³表示氫、C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀環烷基等，R⁴表示氫、C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基等，m表示1、2或3，L表示CR⁷R⁸，R⁷及R⁸表示氫、羥基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基等]。

【英文】

The present invention relates to a medicament for treating a disease in which Nav1.7 is involved, specifically diseases such as neuropathic pain, nociceptive pain, inflammatory pain, small-fiber neuropathy, erythromelalgia, paroxysmal extreme pain disorder, dysuria, and multiple sclerosis, comprising a compound of formula (I):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, and R^{1d} is hydrogen, halogen, cyano, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, or the like, provided at least one of R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, and R^{1d} is C₆₋₁₀ aryl, C₆₋₁₀ aryloxy, or the like, R² and R³ are hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, or the like, R⁴ is hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, or the like, m is 1, 2, or 3, L is CR⁷R⁸, and R⁷ and R⁸ are hydrogen, hydroxide, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, or the like.

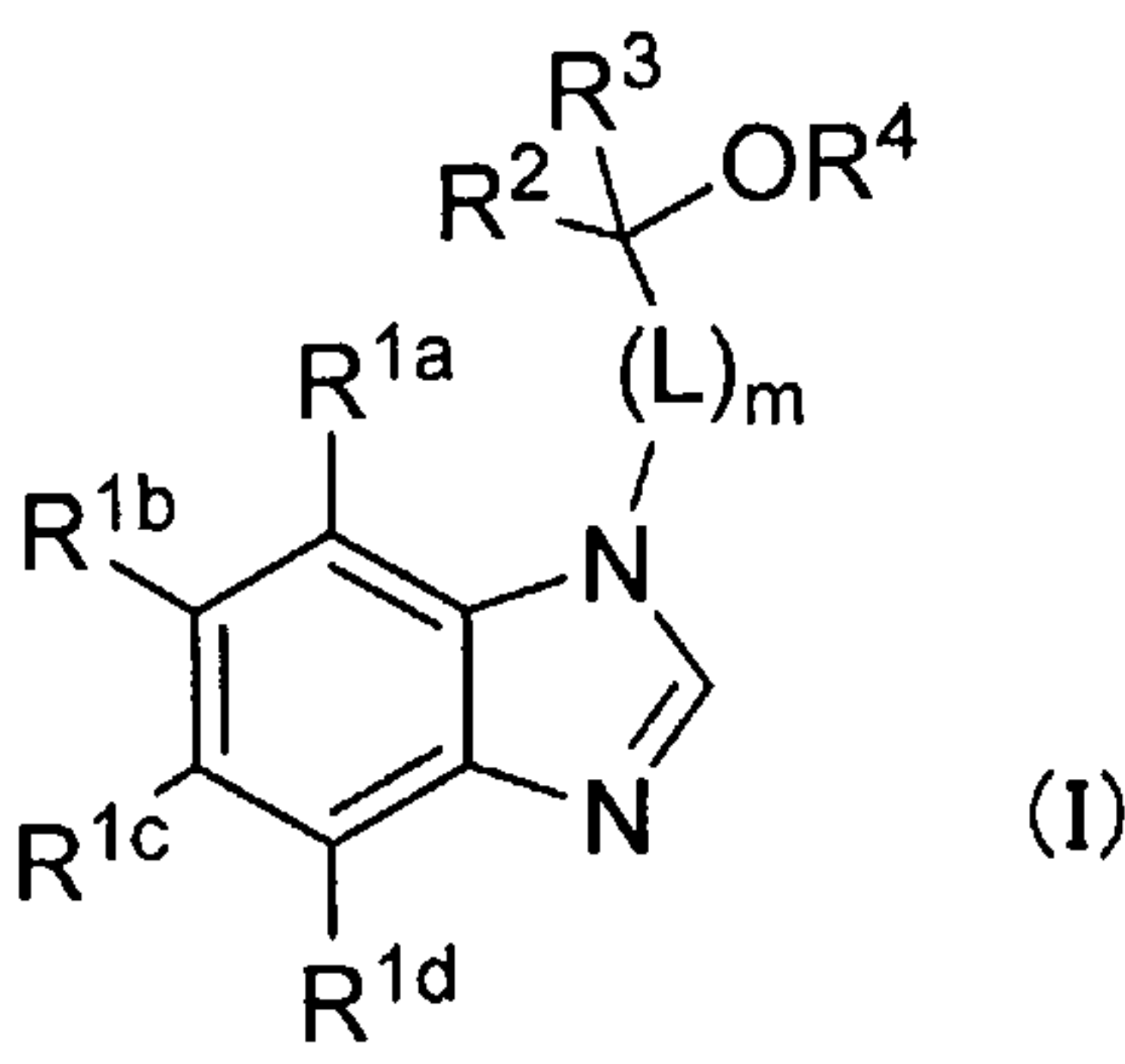
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

新穎苯并咪唑化合物及其醫藥用途

【英文發明名稱】

A NOVEL BENZIMIDAZOLE COMPOUND AND THE MEDICAL USE
THEREOF

【技術領域】

本發明係關於一種含有具有苯并咪唑骨架之新穎化合物或該等之製藥學上所容許之鹽作為有效成分的針對與Na通道、尤其是SCN9A(Nav1.7)相關之疾病之治療藥或預防藥。具體而言，係關於一種神經病變性疼痛、傷害感受性疼痛、炎症性疼痛、小纖維神經病變、肢端紅痛症、陣發性劇痛症、排尿障礙或多發性硬化症等疾病之治療藥或預防藥。

【先前技術】

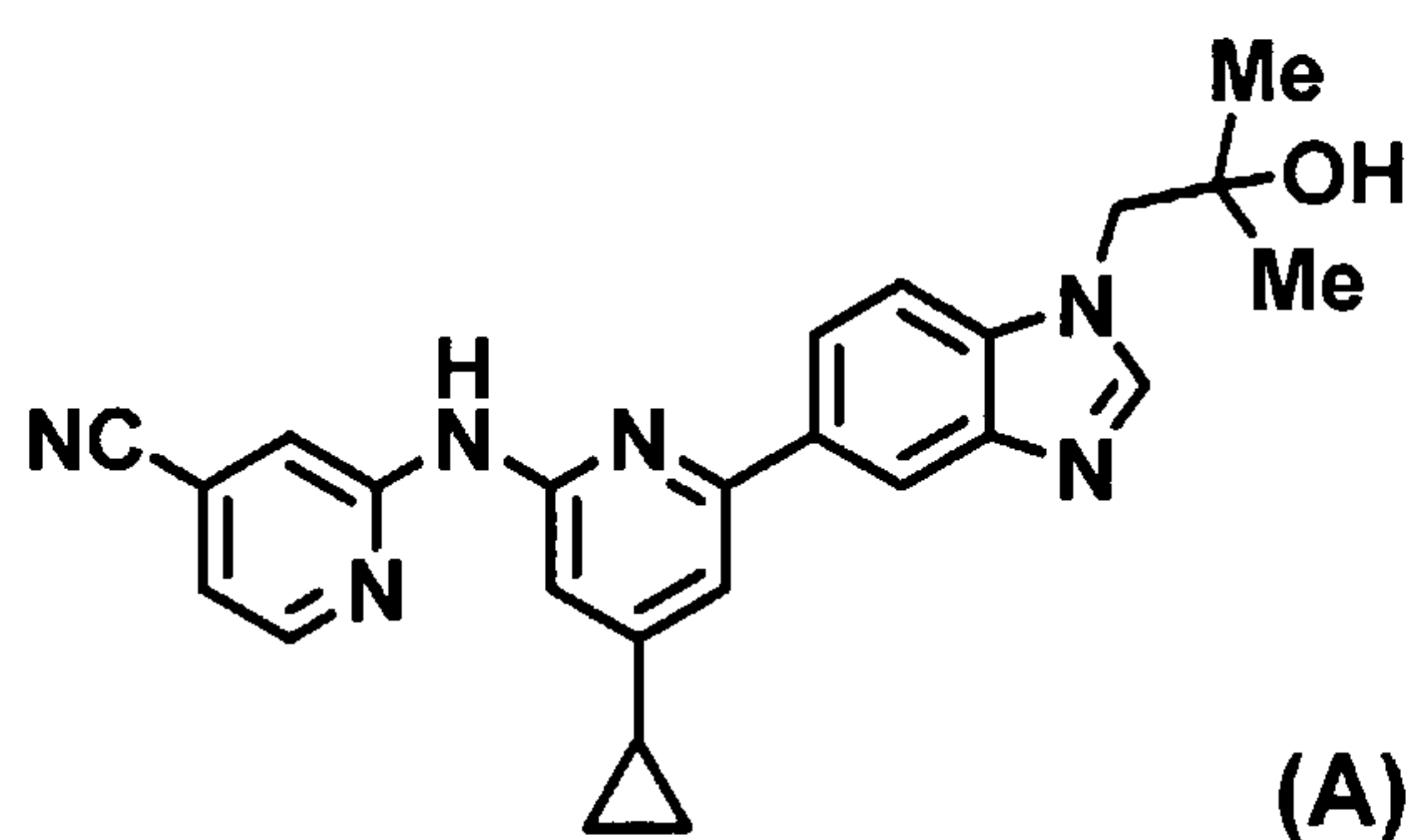
已知形成電位依賴性Na通道之微孔之 α 次單元目前存在9種。近年來，已證實該等次單元中尤其是Nav1.7廣泛參與急性及慢性疼痛之訊息傳遞。

SCN9A(Nav1.7)係局部存在於末梢感覺神經或交感神經之河豚毒素(TTX)敏感性Na通道，且亦被稱為NENA或PN1。生理學上，Nav1.7通道發揮於感覺神經末梢放大疼痛訊號(產生啟動電位)之功能，根據遺傳學研究，明確SCN9A基因具有功能喪失型突變之人類會出現先天性無痛症。相反地，於肢端紅痛症或陣發性劇痛症等嚴重之罕見疾病患者中發現了SCN9A之功能獲得型突變。進而，報告有小纖維神經病變患者中實際上3成存在Nav1.7功能亢進之基因多態性(非專利文獻1)。又，根據於慢性疼痛模型動物之DRG(dorsal root ganglion,背根神經節)神經元中表現等級及活

性上升、或於基因剔除實驗中神經病變性疼痛及炎症性疼痛減弱，提示Nav1.7通道功能與疼痛病態中之DRG神經元之過度興奮直接相關(非專利文獻2)。

於專利文獻1中揭示有如下述式(A)所表示之苯并咪唑衍生物，但該化合物係將2-((4-環丙基吡啶-2-基)胺基)異煙酸腈設為必需結構，與本發明之化合物不同。又，專利文獻1所記載之內容係與Syk酪胺酸激酶抑制劑相關，關於本發明所記載之內容未作任何記載。

[化1]



[先前技術文獻]

[專利文獻]

[專利文獻1]國際公開第2012/057262號

[非專利文獻]

[非專利文獻1]Nat Rev Neurosci. 14: 49, 2013

[非專利文獻2]Nat Commun. 3: 791, 2012

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

本發明之課題在於提供一種針對與Nav1.7相關之疾病、具體而言，神

經病變性疼痛、傷害感受性疼痛、炎症性疼痛、小纖維神經病變、肢端紅痛症、陣發性劇痛症、排尿障礙或多發性硬化症等疾病之治療藥或預防藥。
[解決問題之技術手段]

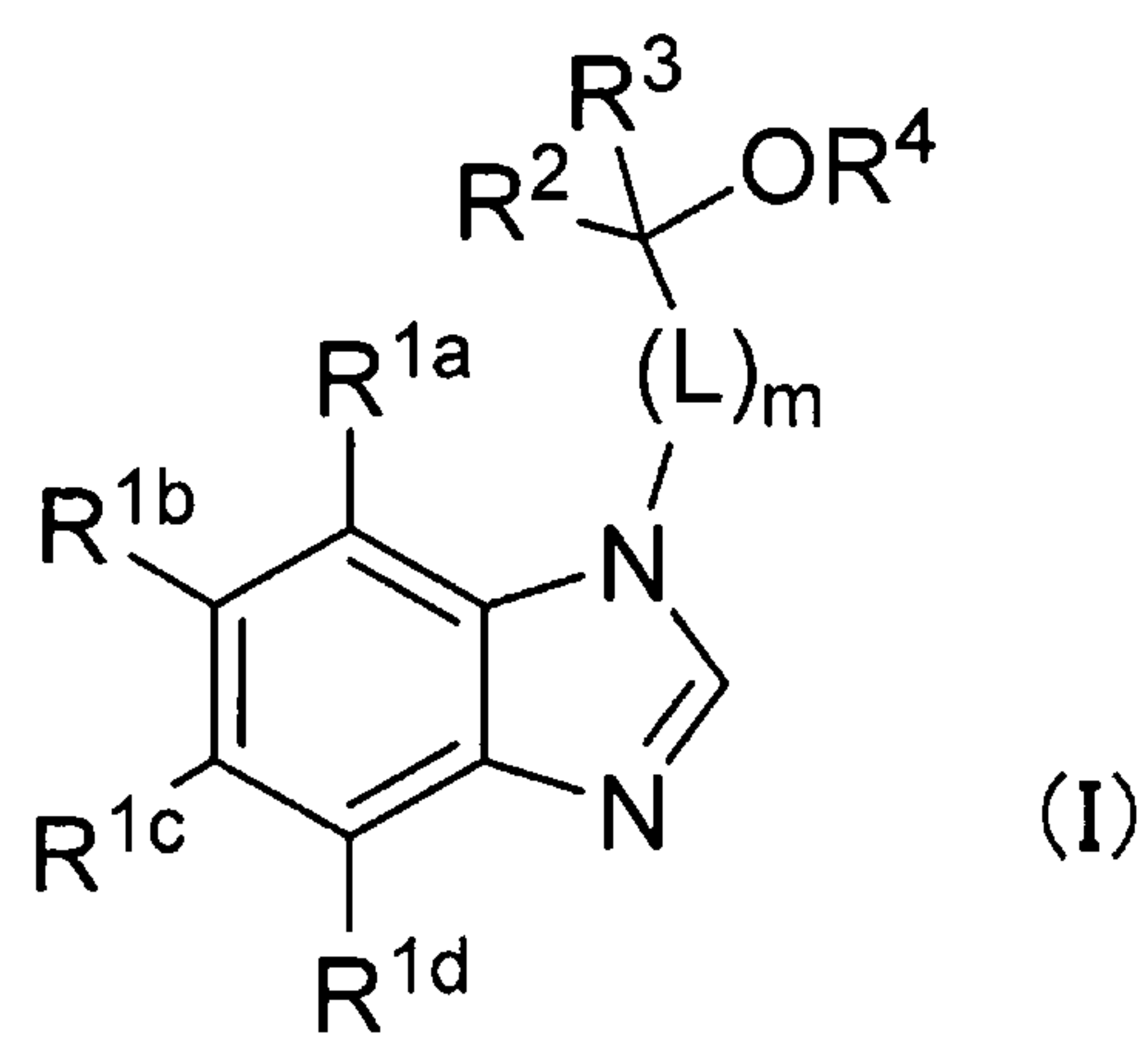
本發明者等人為了達成上述課題而進行銳意研究，結果發現，下述之具有苯并咪唑環之化合物或其製藥學上所容許之鹽於Nav1.7基因表現細胞中抑制經由Na通道之膜電位變化或Na離子電流其本身，即，係對Nav1.7具有抑制活性之阻斷劑。進而，又發現該衍生物係作為針對神經病變性疼痛、傷害感受性疼痛、炎症性疼痛、小纖維神經病變、肢端紅痛症或陣發性劇痛症等疾病之治療藥或預防藥有用，從而完成本發明。根據本發明，提供一種下述式(1)所表示之苯并咪唑化合物(以下，亦有稱為「式(I)所表示之化合物」或「式(I)之化合物」之情況)或其製藥學上所容許之鹽(以下，亦有稱為「本發明之化合物」之情況)。

即，本發明係如下所示。

[項1]

一種化合物或其製藥學上所容許之鹽，該化合物係由下述式(I)所表示：

[化2]



(I)

[式(I)中，

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 及 R^{1d} 分別獨立表示氫、鹵素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基胺基(該烷基、該烷氧基及該烷基胺基中之烷基部分可分別獨立經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~5個取代基取代：鹵素、羥基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之 C_{1-4} 烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷氧基及可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之3~7員非芳香族雜環)、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷氧基、 C_{3-7} 環烷基胺基(該環烷基、該環烷氧基及該環烷基胺基中之環烷基部分可分別獨立經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~5個取代基取代：鹵素、羥基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之 C_{1-4} 烷基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之 C_{1-4} 烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷基及可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷氧基)、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳氧基、5~12員雜芳基或5~12員雜芳氧基(該芳基及該芳氧基中之芳基部分以及該雜芳基及該雜芳氧基中之雜芳基部分可分別獨立經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~5個取代基取代：鹵素、氰基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之 C_{1-4} 烷基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之 C_{1-4} 烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之3~7員非芳香族雜環、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之 C_{1-4} 烷硫基及可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之 C_{1-4} 烷基磺醯基)，其

中， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 或 R^{1d} 中之至少1個表示上述之 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳氧基、5～12員雜芳基或5～12員雜芳氧基，

R^2 及 R^3 分別獨立表示氫、 C_{1-6} 烷基(該烷基可經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1～5個取代基取代：氰基、鹵素、羥基、可經獨立地選自取代基群A之1～3個取代基取代之 C_{1-4} 烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1～3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷基及可經獨立地選自取代基群B之1～3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷氧基)、或 C_{3-10} 環烷基，

R^4 表示氫、 C_{1-6} 烷基(該烷基可經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1～3個取代基取代：鹵素、羥基、可經獨立地選自取代基群A之1～3個取代基取代之 C_{1-4} 烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1～3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷基、可經獨立地選自取代基群B之1～3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷氧基及可經獨立地選自取代基群B之1～3個取代基取代之3～7員非芳香族雜環)、或 C_{3-7} 環烷基(該環烷基可經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1～3個取代基取代：鹵素、羥基、可經獨立地選自取代基群A之1～3個取代基取代之 C_{1-4} 烷基、可經獨立地選自取代基群A之1～3個取代基取代之 C_{1-4} 烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1～3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷基及可經獨立地選自取代基群B之1～3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷氧基)，

m 表示1、2或3，

L 表示 CR^7R^8 (於 m 表示2或3之情形時，各 CR^7R^8 分別獨立，可相同亦可不同)，

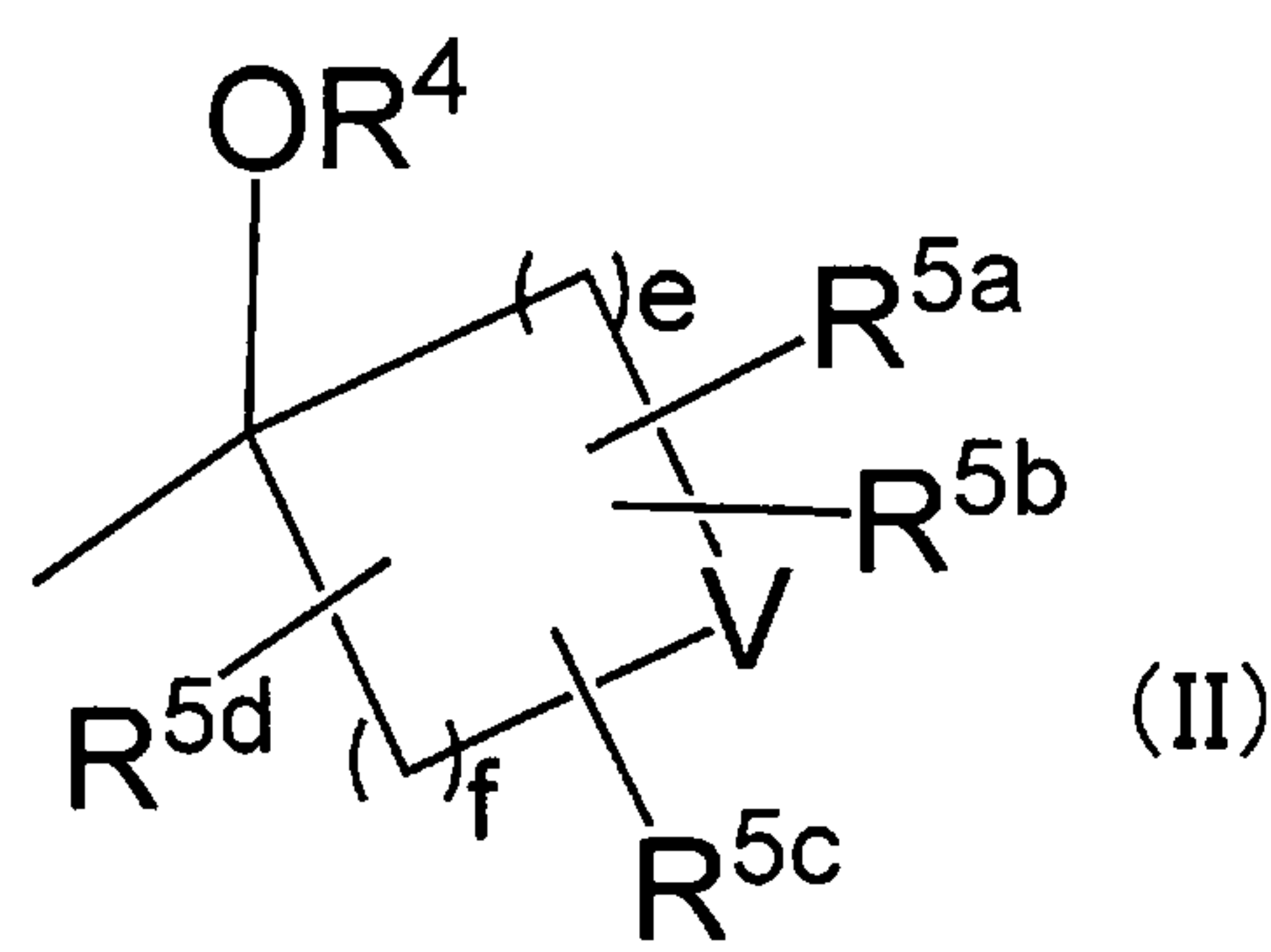
R^7 及 R^8 分別獨立表示氫、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基(該烷基及該烷氧基中之烷基部分可分別獨立經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1～3個取代基取代：鹵素、羥基、可經獨立地選自取代基群A之1～3個取代

基取代之C₁₋₄烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之C₃₋₇環烷基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之C₃₋₇環烷氧基及可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之3~7員非芳香族雜環)、C₃₋₇環烷基、或C₃₋₇環烷氧基(該環烷基及該環烷氧基中之環烷基部分可分別獨立經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~3個取代基取代：鹵素、羥基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之C₃₋₇環烷基及可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之C₃₋₇環烷氧基)，或者，

關於R²、R³及-OR⁴，

亦可R²及R³與各自所鍵結之碳原子一起形成環，與-OR⁴一起形成下述式(II)所表示之基：

[化3]



[式(II)中，

e及f分別獨立表示1、2或3，

R⁴與上文含義相同，

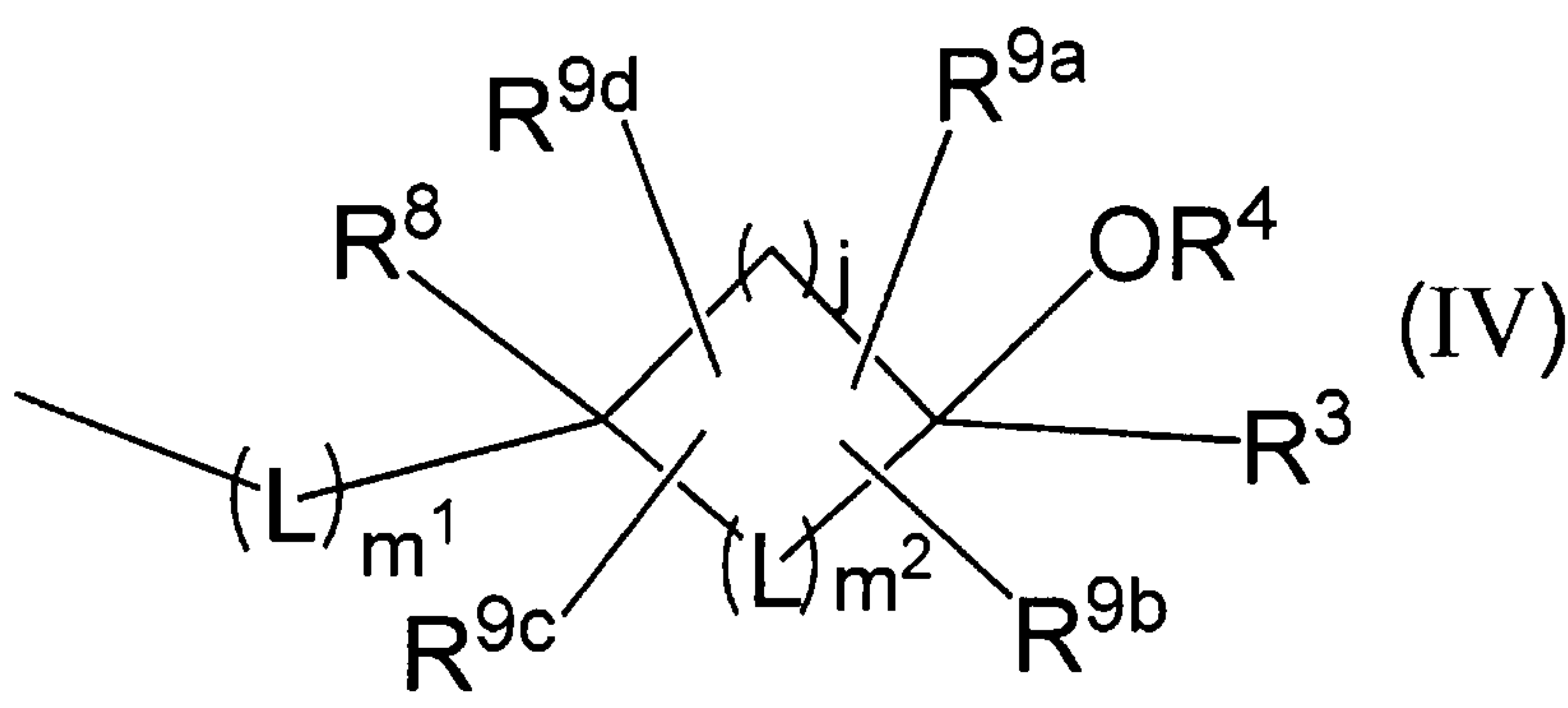
V表示單鍵或氧原子，

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 及 R^{5d} 分別獨立表示氫、鹵素、羥基、 C_{1-4} 烷基、或 C_{1-4} 烷氧基(該烷基及該烷氧基中之烷基部分可分別獨立經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~3個取代基取代：鹵素、羥基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之 C_{1-4} 烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷氧基及可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之3~7員非芳香族雜環)]，或者，

關於 R^2 、 R^3 、 $-OR^4$ 及L中之 CR^7R^8 ，

亦可 R^2 及 R^7 與各自所鍵結之碳原子一起形成環，與 R^3 、 $-OR^4$ 及 R^8 一起形成下述式(IV)所表示之基：

[化4]



[式(IV)中，

m^1 表示0或1，

m^1 為1時， m^2 表示0或1， j 表示1、2、3或4，

m^1 為0時， m^2 表示0、1或2， j 表示1、2、3或4，

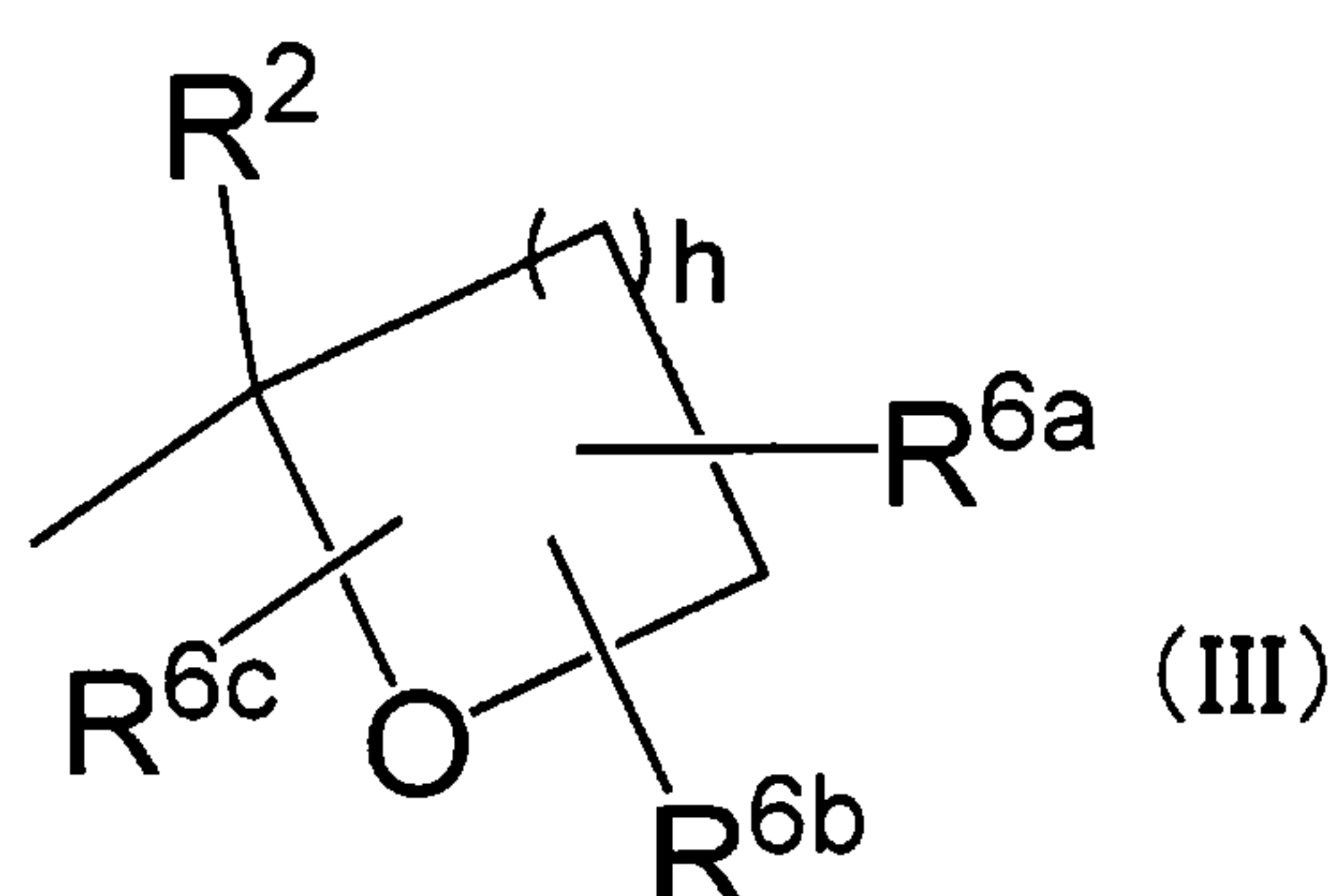
R^3 、 R^4 、 R^8 及L與上文含義相同，

R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 及 R^{9d} 分別獨立表示氫、鹵素、羥基、 C_{1-4} 烷基、或 C_{1-4}

烷氧基(該烷基及該烷氧基中之烷基部分可分別獨立經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~3個取代基取代：鹵素、羥基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之 C_{1-4} 烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷氧基及可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之3~7員非芳香族雜環)]，或者，

亦可 R^3 及 $-OR^4$ 與各自所鍵結之碳原子一起形成環，與 R^2 一起形成下述式(III)所表示之基：

[化5]



[式(III)中，

h 表示1、2、3或4，

R^2 與上文含義相同，

R^{6a} 、 R^{6b} 及 R^{6c} 分別獨立表示氫、鹵素、羥基、 C_{1-4} 烷基、或 C_{1-4} 烷氧基(該烷基及該烷氧基中之烷基部分可分別獨立經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~3個取代基取代：鹵素、羥基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之 C_{1-4} 烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取

代之C₃₋₇環烷氧基及可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之3~7員非芳香族雜環)](其中，不會R²、R³及-OR⁴同時一起形成環)，

取代基群A表示鹵素、羥基、C₁₋₄烷基、C₃₋₇環烷基及C₃₋₇環烷氧基，

取代基群B表示鹵素、羥基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₇環烷基及C₃₋₇環烷氧基]，

其中，以下之化合物除外，

6-[6-氯-2-(咪啉-4-基)嘧啶-4-基]-1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并咪唑、

2-[5-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-1H-苯并咪唑-1-基]乙醇、

2-{5-[5-(四氫呋喃-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-1H-苯并咪唑-1-基}乙醇、

2-{5-[3-(2-甲氧基乙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-1H-苯并咪唑-1-基}乙醇、

2-{5-[3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-1H-苯并咪唑-1-基}乙醇、

2-丁基-6-[1-(2-羥基乙基)-1H-苯并咪唑-6-基]-3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1(2H)-酮、

6-[1-(2-羥基乙基)-1H-苯并咪唑-6-基]-2-(3-甲基丁基)-3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1(2H)-酮、

2-{5-[1-(2-羥基乙基)-1H-苯并咪唑-5-基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}乙醇、

6-(2-氯苯基)-1-(2-羥基乙基)-1H-苯并咪唑-7-甲腈、

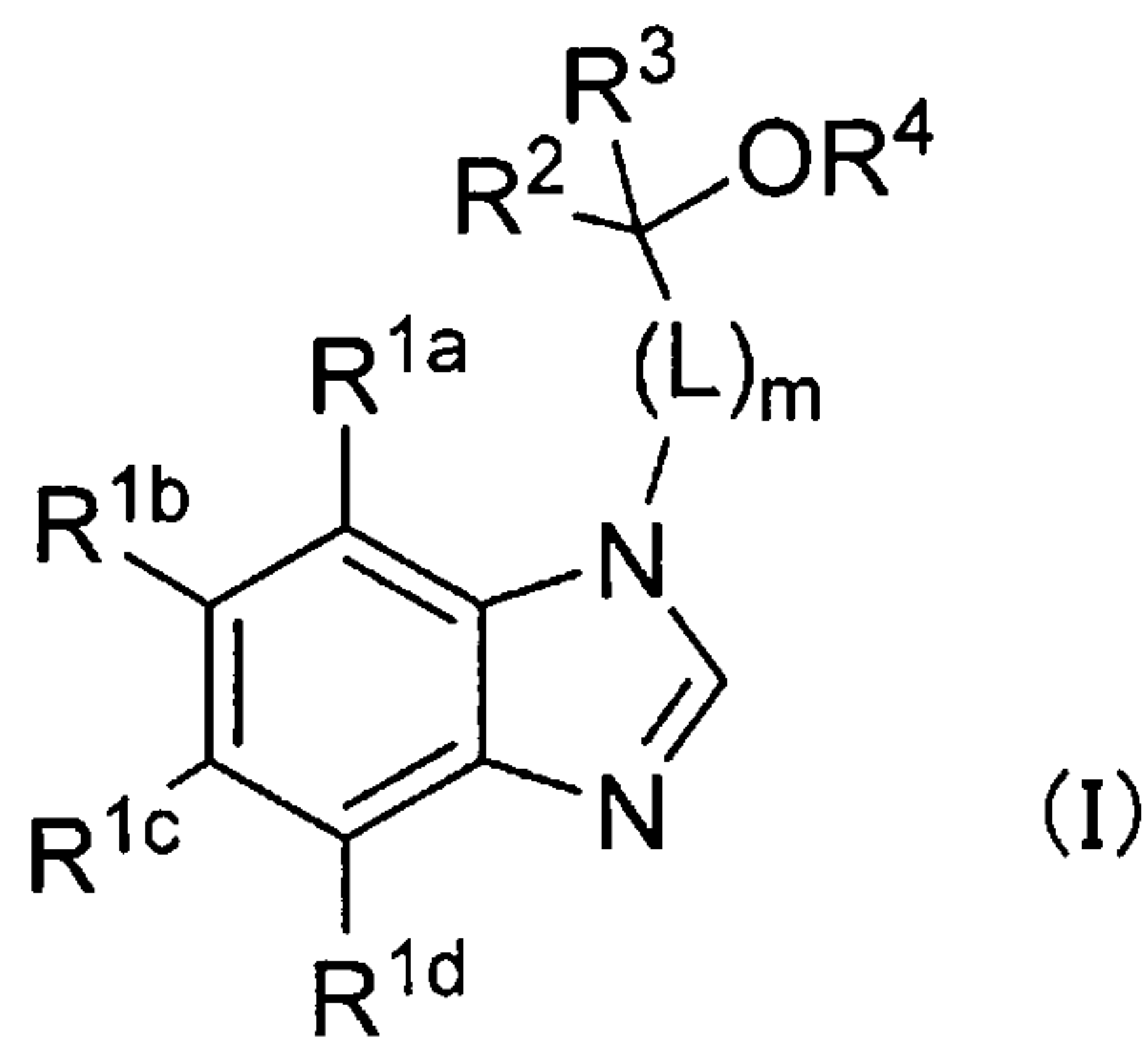
2-氯-6-{7-氟-1-[(1S,3S)-3-甲氧基環己基]-1H-苯并咪唑-5-基}-9-(四氫-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤、及

2- {5-[2-(四氫呋喃-3-基)-1H-咪唑-1-基]-1H-苯并咪唑-1-基} 乙醇。

[項2]

如項1記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其由下述式(I)所表示：

[化6]



[式(I)中，

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}及R^{1d}分別獨立表示氫、鹵素、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基胺基(該烷基、該烷氧基及該烷基胺基中之烷基部分可分別獨立經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1～5個取代基取代：鹵素、羥基、可經獨立地選自取代基群A之1～3個取代基取代之C₁₋₄烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1～3個取代基取代之C₃₋₇環烷基、可經獨立地選自取代基群B之1～3個取代基取代之C₃₋₇環烷氧基及可經獨立地選自取代基群B之1～3個取代基取代之3～7員非芳香族雜環)、C₃₋₇環烷基、C₃₋₇環烷氧基、C₃₋₇環烷基胺基(該環烷基、該環烷氧基及該環烷基胺基中之環烷基部分可分別獨立經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1～5個取代基取代：鹵素、羥基、可經獨立地選自取代基群A之1～3個取代基取代之C₁₋₄烷基、可經獨立地選自取代基群A之1～3個取代基取代之C₁₋₄烷氧基、可經

獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之C₃₋₇環烷基及可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之C₃₋₇環烷氧基)、C₆₋₁₀芳基、C₆₋₁₀芳氧基、5~12員雜芳基或5~12員雜芳氧基(該芳基及該芳氧基中之芳基部分以及該雜芳基及該雜芳氧基中之雜芳基部分可分別獨立經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~5個取代基取代：鹵素、氰基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之C₃₋₇環烷基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之C₃₋₇環烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之3~7員非芳香族雜環、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷硫基及可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷基磺醯基)，其中，R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}或R^{1d}之至少一者表示上述之C₆₋₁₀芳基、C₆₋₁₀芳氧基、5~12員雜芳基或5~12員雜芳氧基，

R²及R³分別獨立表示氫、C₁₋₆烷基(該烷基可經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~5個取代基取代：氰基、鹵素、羥基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之C₃₋₇環烷基及可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之C₃₋₇環烷氧基)、或C₃₋₁₀環烷基，

R⁴表示氫、C₁₋₆烷基(該烷基可經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~3個取代基取代：鹵素、羥基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之C₃₋₇環烷基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之C₃₋₇環烷氧基及可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之3~7員非芳香族

雜環)、或 C_{3-7} 環烷基(該環烷基可經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~3個取代基取代：鹵素、羥基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之 C_{1-4} 烷基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之 C_{1-4} 烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷基及可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷氧基)，

m 表示1、2或3，

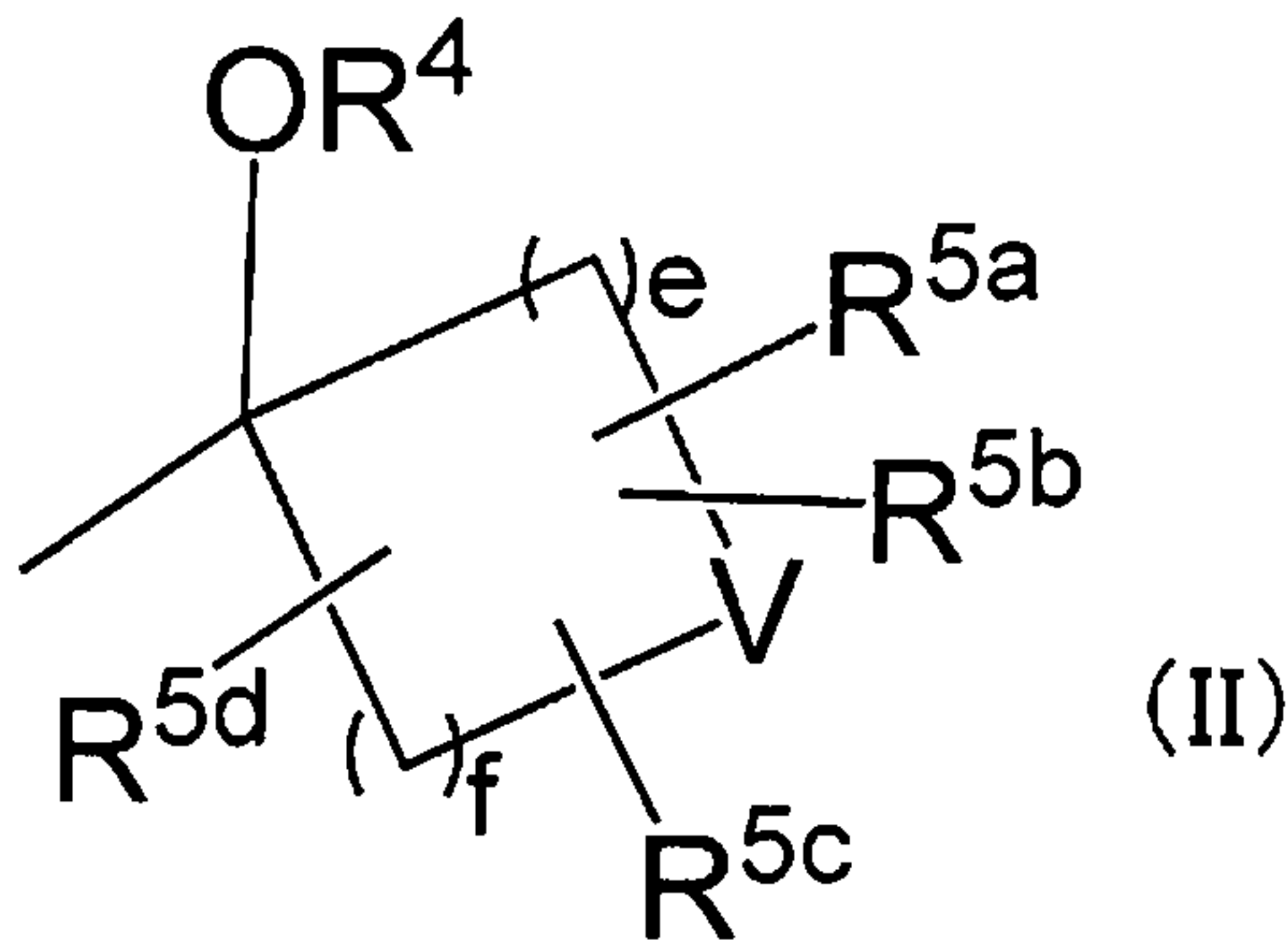
L 表示 CR^7R^8 (於 m 表示2或3之情形時，各 CR^7R^8 分別獨立，可相同亦可不同)，

R^7 及 R^8 分別獨立表示氫、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基(該烷基及該烷氧基中之烷基部分可分別獨立經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~3個取代基取代：鹵素、羥基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之 C_{1-4} 烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷氧基及可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之3~7員非芳香族雜環)、 C_{3-7} 環烷基、或 C_{3-7} 環烷氧基(該環烷基及該環烷氧基中之環烷基部分可分別獨立經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~3個取代基取代：鹵素、羥基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之 C_{1-4} 烷基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之 C_{1-4} 烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷基及可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷氧基)，或者，

關於 R^2 、 R^3 及 $-OR^4$ ，

亦可 R^2 及 R^3 與各自所鍵結之碳原子一起形成環，與 $-OR^4$ 一起形成下述式(II)所表示之基：

[化7]



[式(II)中，

e 及 f 分別獨立表示1、2或3，

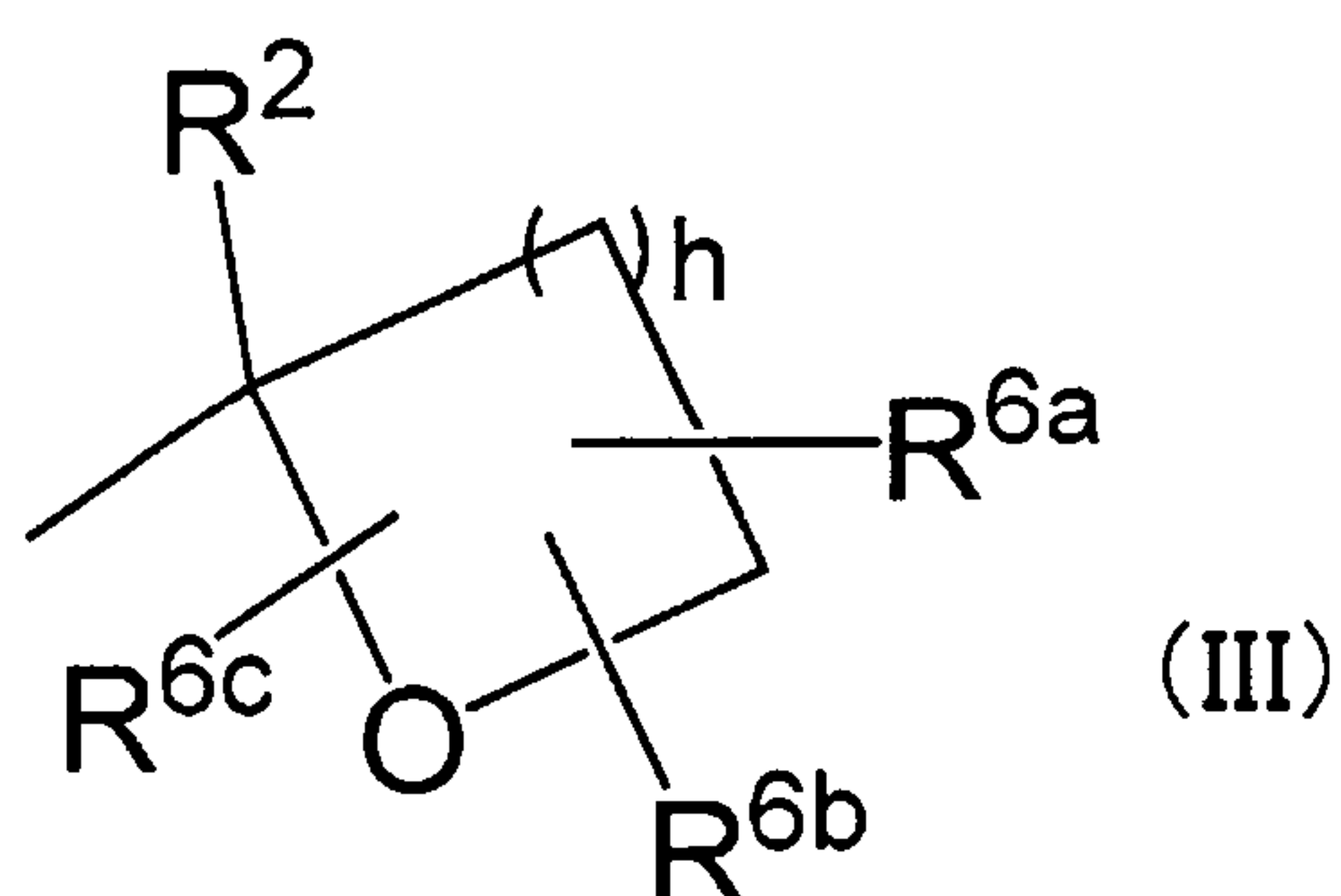
R^4 與上文含義相同，

V 表示單鍵或氧原子，

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 及 R^{5d} 分別獨立表示氫、鹵素、羥基、 C_{1-4} 烷基、或 C_{1-4} 烷氧基(該烷基及該烷氧基中之烷基部分可分別獨立經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~3個取代基取代：鹵素、羥基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之 C_{1-4} 烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷氧基及可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之3~7員非芳香族雜環)]，或者，

亦可 R^3 及 $-OR^4$ 與各自所鍵結之碳原子一起形成環，與 R^2 一起形成下述式(III)所表示之基：

[化8]



[式(III)中，

h 表示1、2、3或4，

R^2 與上文含義相同，

R^{6a} 、 R^{6b} 及 R^{6c} 分別獨立表示氫、鹵素、羥基、 C_{1-4} 烷基、或 C_{1-4} 烷氧基(該烷基及該烷氧基中之烷基部分可分別獨立經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~3個取代基取代：鹵素、羥基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之 C_{1-4} 烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷氧基及可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之3~7員非芳香族雜環)](其中， R^2 、 R^3 及 $-OR^4$ 不會同時一起形成環)，

取代基群A表示鹵素、羥基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-7} 環烷基及 C_{3-7} 環烷氧基，

取代基群B表示鹵素、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-7} 環烷基及 C_{3-7} 環烷氧基]。

[項3]

如項1或2記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 及 R^{1d} 分別獨立表示氫、鹵素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基(該烷基及該烷氧基中之烷基部分可分別獨立經1~3個相同或不同之鹵素取代)、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳氧基、5~12員雜芳基、或5~12員雜芳氧基(該芳基及該芳氧

基中之芳基部分以及該雜芳基及該雜芳氧基中之雜芳基部分可分別獨立經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~3個取代基取代：鹵素、氰基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷氧基及可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷基磺醯基)。

[項4]

如項1至3中任一項記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}及R^{1d}分別獨立表示氫、C₆₋₁₀芳基、C₆₋₁₀芳氧基、5~12員雜芳基、或5~12員雜芳氧基(該芳基及該芳氧基中之芳基部分以及該雜芳基及該雜芳氧基中之雜芳基部分可分別獨立經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~3個取代基取代：鹵素及可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷基)。

[項5]

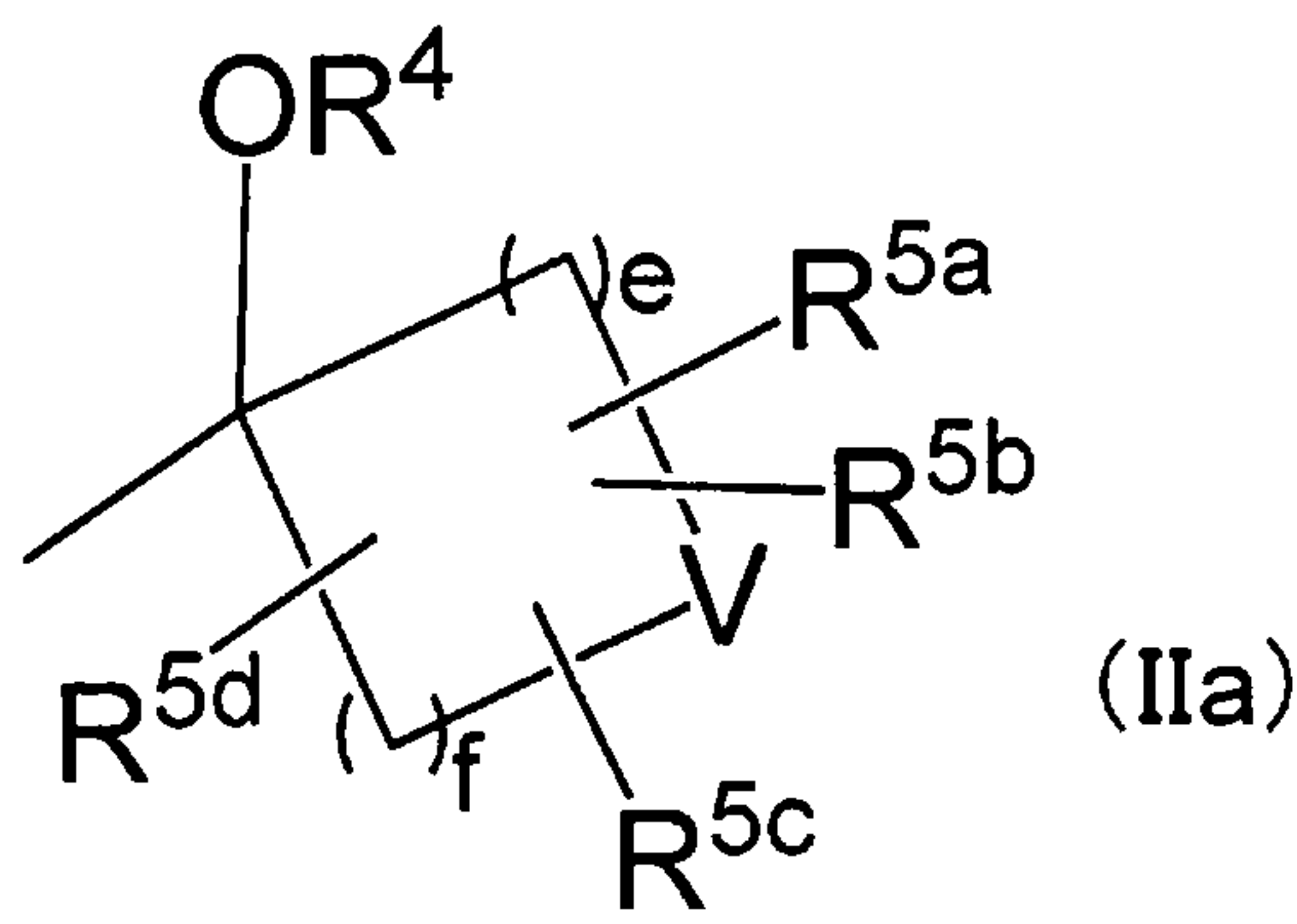
如項1至4中任一項記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中R^{1a}及R^{1d}為氫。

[項6]

如項1及項3至5中任一項記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中R²及R³分別獨立表示氫或C₁₋₆烷基(該烷基可經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~5個取代基取代：氰基、鹵素、羥基及可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷氧基)，其中，不會R²及R³同時為氫，或者，

亦可R²及R³與各自所鍵結之碳原子一起形成環，與-OR⁴一起形成式(IIa)所表示之基：

[化9]



[式(IIa)中，

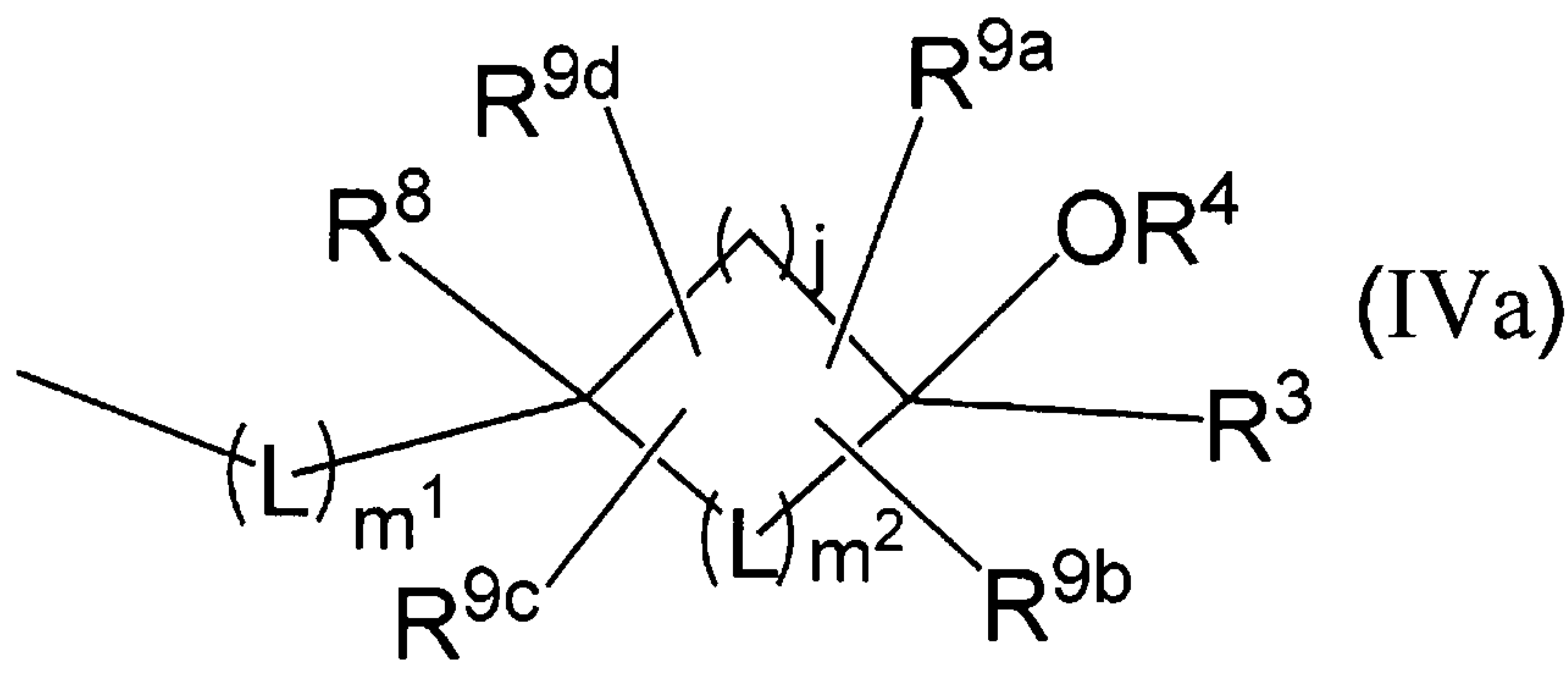
e及f分別獨立為1或2，

R⁴及V係與項1含義相同，

R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}及R^{5d}分別獨立為氫或鹵素]，或者，

關於R²、R³、-OR⁴及L中之CR⁷R⁸，亦可R²及R⁷與各自所鍵結之碳原子一起形成環，與R³、-OR⁴及R⁸一起形成下述式(IVa)所表示之基：

[化10]



[式(IVa)中，

m¹為0，

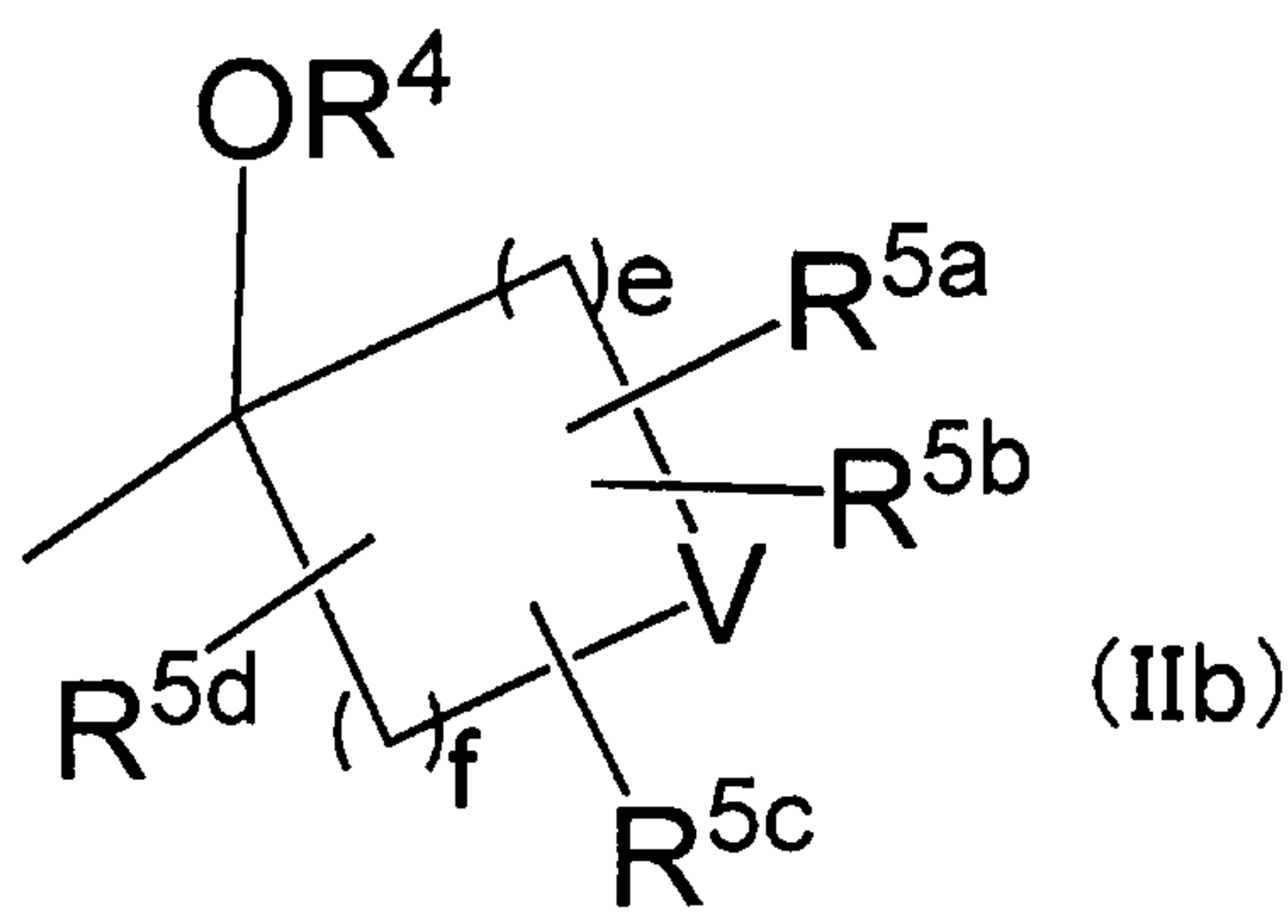
m²為1或2，j為1、2或3，

R^3 與上文含義相同，
 R^4 、 R^8 及L係與項1含義相同，
 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 及 R^{9d} 分別獨立為氫或鹵素]。

[項7]

如項1及項3至6中任一項記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中 R^2 及 R^3 為可經1～5個相同或不同之鹵素取代之 C_{1-6} 烷基，或者亦可 R^2 及 R^3 與各自所鍵結之碳原子一起形成環，與 $-OR^4$ 一起形成式(IIb)所表示之基：

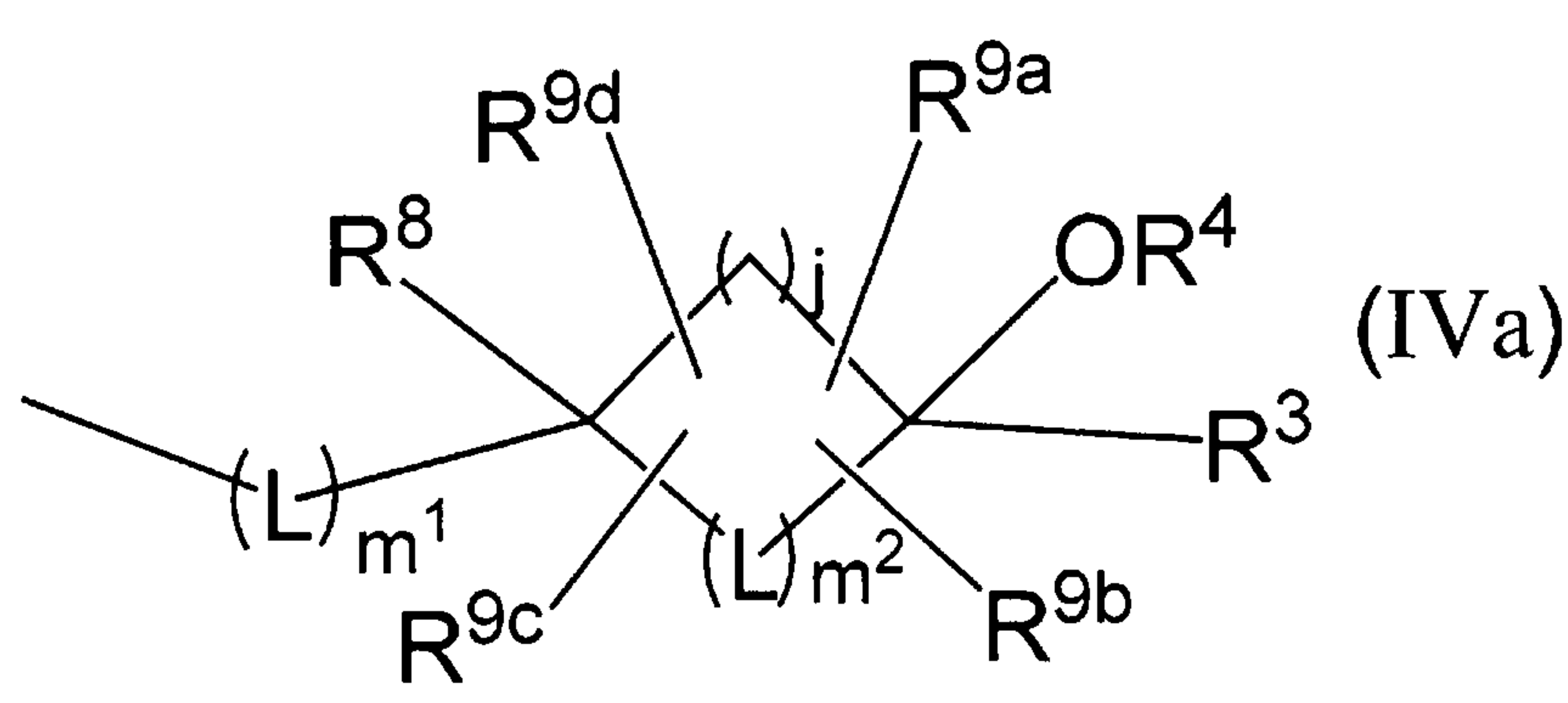
[化11]



[式(IIb)中，
 e 及 f 分別獨立為1或2，
 R^4 及V係與項1含義相同，
 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 及 R^{5d} 分別獨立為氫或鹵素]，

或者，關於 R^2 、 R^3 、 $-OR^4$ 及L中之 CR^7R^8 ，亦可 R^2 及 R^7 與各自所鍵結之碳原子一起形成環，與 R^3 、 $-OR^4$ 及 R^8 一起形成下述式(IVa)所表示之基：

[化12]

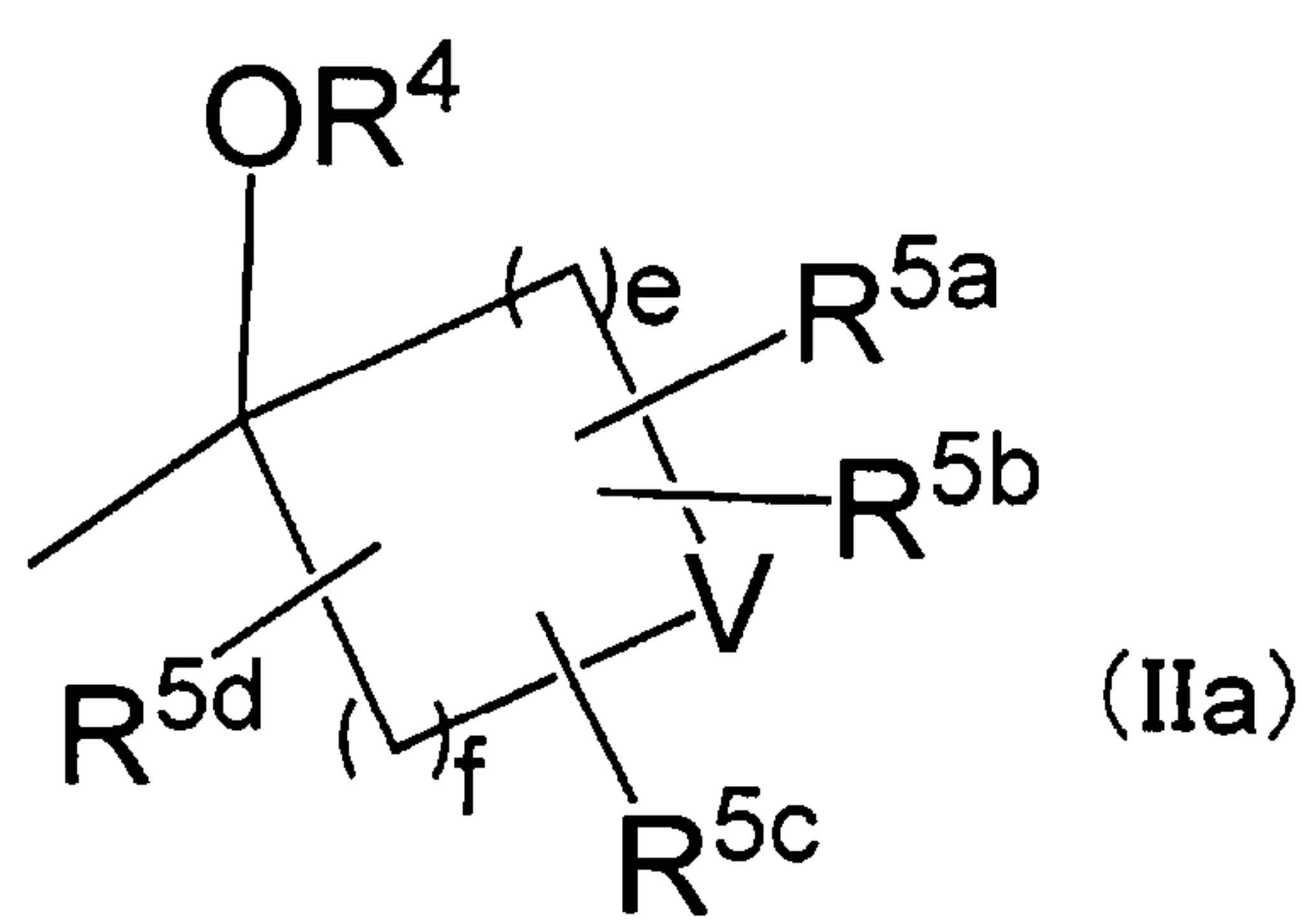


[式(IVa)中，
 m^1 為0，
 m^2 為1或2， j 為1、2或3，
 R^4 為氫，
 R^8 及L係與項1含義相同，
 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 及 R^{9d} 分別獨立為氫或鹵素]。

[項8]

如項1至6中任一項記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中 R^2 及 R^3 分別獨立為氫或 C_{1-6} 烷基(該烷基可經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~5個取代基取代：氰基、鹵素、羥基及可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之 C_{1-4} 烷氧基)，或者亦可 R^2 及 R^3 與各自所鍵結之碳原子一起形成環，與-OR⁴一起形成式(IIa)所表示之基：

[化13]

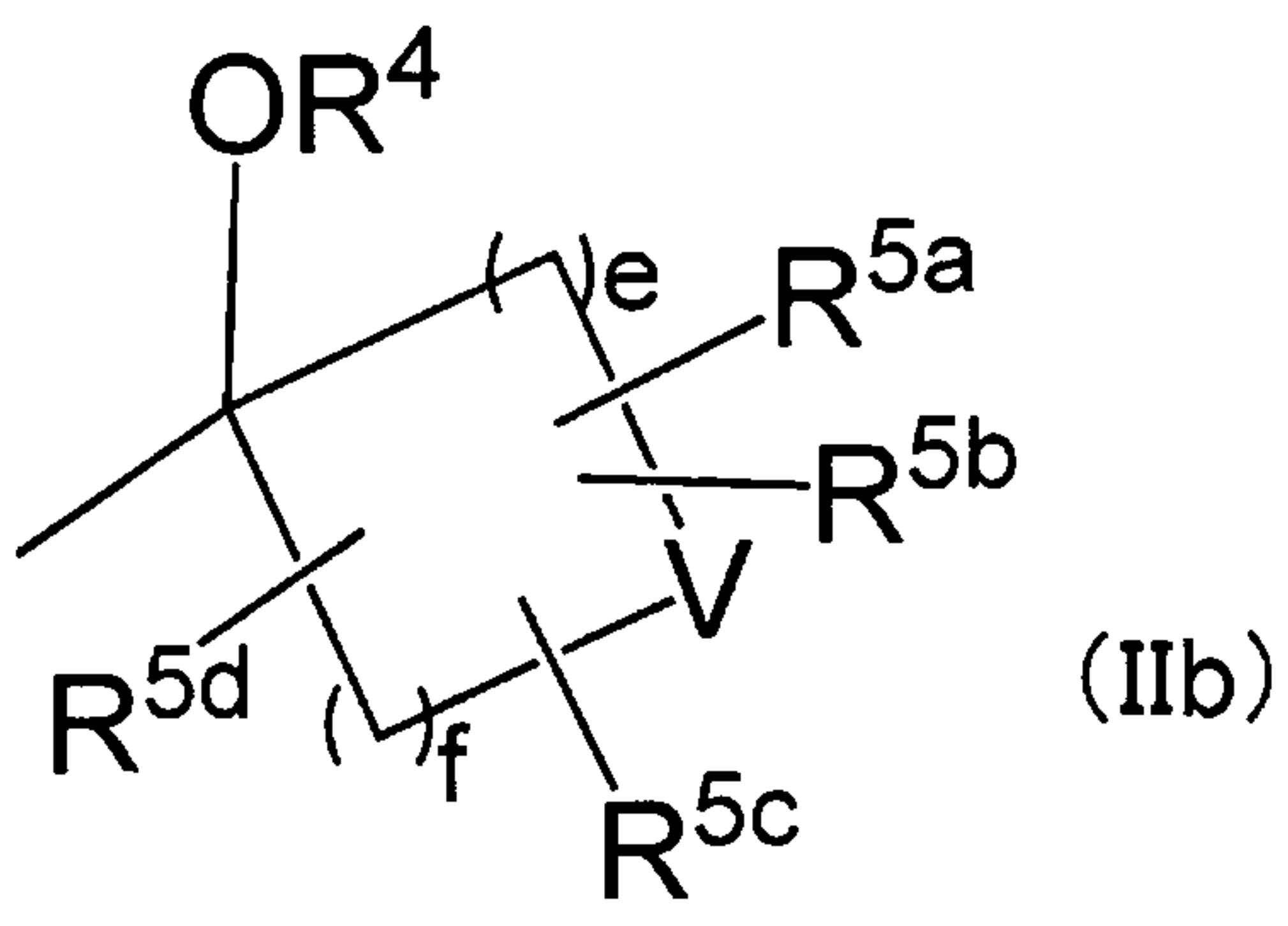


[式(IIa)中，
e及f分別獨立為1或2，
R⁴及V係與項1含義相同，
R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}及R^{5d}分別獨立為氫或鹵素]。

[項9]

如項1至6中任一項記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中R²及R³分別獨立為氫或可經1～5個相同或不同之鹵素取代之C₁₋₆烷基，或者，亦可R²及R³與各自所鍵結之碳原子一起形成環，與-OR⁴一起形成式(IIb)所表示之基：

[化14]



[式(IIb)中，
e及f分別獨立為1或2，

R^4 及V係與項1含義相同，
 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 及 R^{5d} 分別獨立為氫或鹵素]。

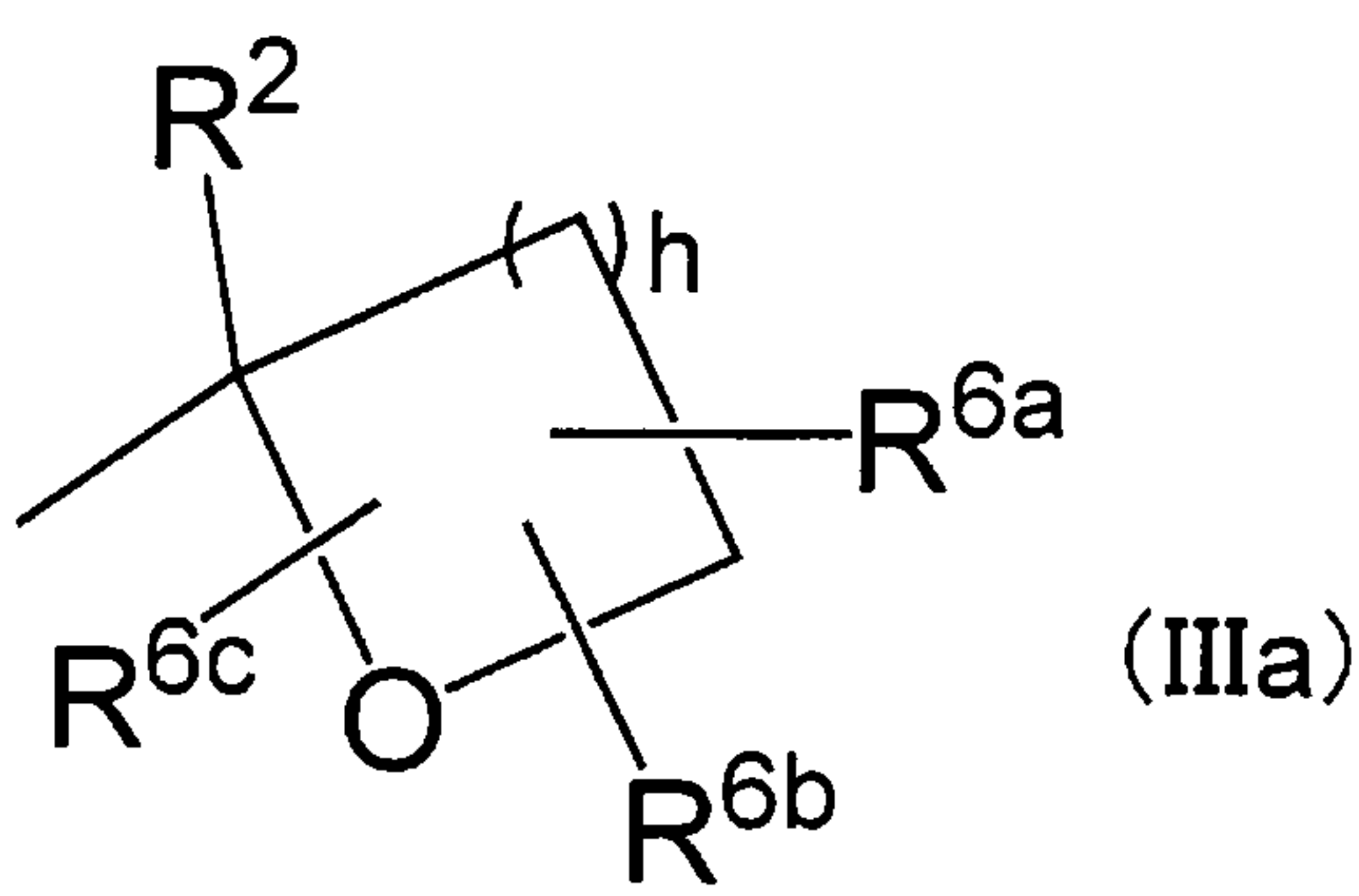
[項10]

如項1至9中任一項記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中 R^2 及 R^3 分別獨立為氫或可經1～5個相同或不同之鹵素取代之 C_{1-6} 烷基，且不會 R^2 及 R^3 與各自所鍵結之碳原子一起形成環。

[項11]

如項1至5及項10中任一項記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中 R^4 為氫、可經1～3個相同或不同之鹵素取代之 C_{1-4} 烷基或 C_{3-7} 環烷基(該環烷基可經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1～3個取代基取代：鹵素、羥基及可經獨立地選自取代基群A之1～3個取代基取代之 C_{1-4} 烷氧基)，或者， R^3 及 $-OR^4$ 與各自所鍵結之碳原子一起形成環，與 R^2 一起形成式(IIIa)所表示之基：

[化15]



[式(IIIa)中，
h為1、2或3，
 R^2 係與項1含義相同，

R^{6a} 、 R^{6b} 及 R^{6c} 分別獨立為氫、鹵素或可經1~3個相同或不同之鹵素取代之 C_{1-4} 烷基]。

[項12]

如項1至11中任一項記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中 R^4 為氫、可經1~3個相同或不同之鹵素取代之 C_{1-4} 烷基或 C_{3-7} 環烷基(該環烷基可經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~3個取代基取代：鹵素、羥基及可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之 C_{1-4} 烷氧基)，且不會 R^3 及 $-OR^4$ 與各自所鍵結之碳原子一起形成環。

[項13]

如項1至12中任一項記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中 R^4 為氫。

[項14]

如項1至13中任一項記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中 R^7 及 R^8 分別獨立為氫或 C_{1-4} 烷基(該烷基可經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~3個取代基取代：鹵素、羥基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之 C_{1-4} 烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷氧基及可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之3~7員非芳香族雜環)，

m 為1或2。

[項15]

如項1至14中任一項記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中 R^7 及 R^8 為氫，

m為1。

[項16]

如項1至15中任一項記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中 R^{1b} 或 R^{1c} 為 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳氧基、5～12員雜芳基或5～12員雜芳氧基(該芳基及該芳氧基中之芳基部分以及該雜芳基及該雜芳氧基中之雜芳基部分可分別獨立經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1～3個取代基取代：鹵素、氰基、可經獨立地選自取代基群A之1～3個取代基取代之 C_{1-4} 烷基、可經獨立地選自取代基群A之1～3個取代基取代之 C_{1-4} 烷氧基及可經獨立地選自取代基群A之1～3個取代基取代之 C_{1-4} 烷基磺醯基)。

[項17]

如項1至16中任一項記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中 R^{1b} 為 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳氧基、5～12員雜芳基、或5～12員雜芳氧基(該芳基及該芳氧基中之芳基部分以及該雜芳基及該雜芳氧基中之雜芳基部分可分別獨立經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1～3個取代基取代：鹵素、氰基、可經獨立地選自取代基群A之1～3個取代基取代之 C_{1-4} 烷基、可經獨立地選自取代基群A之1～3個取代基取代之 C_{1-4} 烷氧基及可經獨立地選自取代基群A之1～3個取代基取代之 C_{1-4} 烷基磺醯基)。

[項18]

如項1至16中任一項記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中 R^{1c} 為 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳氧基、5～12員雜芳基、或5～12員雜芳氧基(該芳基及該芳氧基中之芳基部分以及該雜芳基及該雜芳氧基中之雜芳基部分可分別獨立經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1～3個取代基取代：鹵素、氰基、可經獨立地選自取代基群A之1～3個取代基取代之 C_{1-4} 烷基、可

經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷氧基及可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷基磺醯基)。

[項19]

如項1至16中任一項記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中R^{1b}或R^{1c}為C₆₋₁₀芳氧基或5~12員雜芳氧基(該芳氧基中之芳基部分以及該雜芳氧基中之雜芳基部分可分別獨立經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~3個取代基取代：鹵素、氰基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷氧基及可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷基磺醯基)。

[項20]

如項1至16中任一項記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中R^{1b}或R^{1c}為C₆₋₁₀芳基或5~12員雜芳基(該芳基及該雜芳基可分別獨立經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~3個取代基取代：鹵素、氰基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷氧基及可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷基磺醯基)。

[項21]

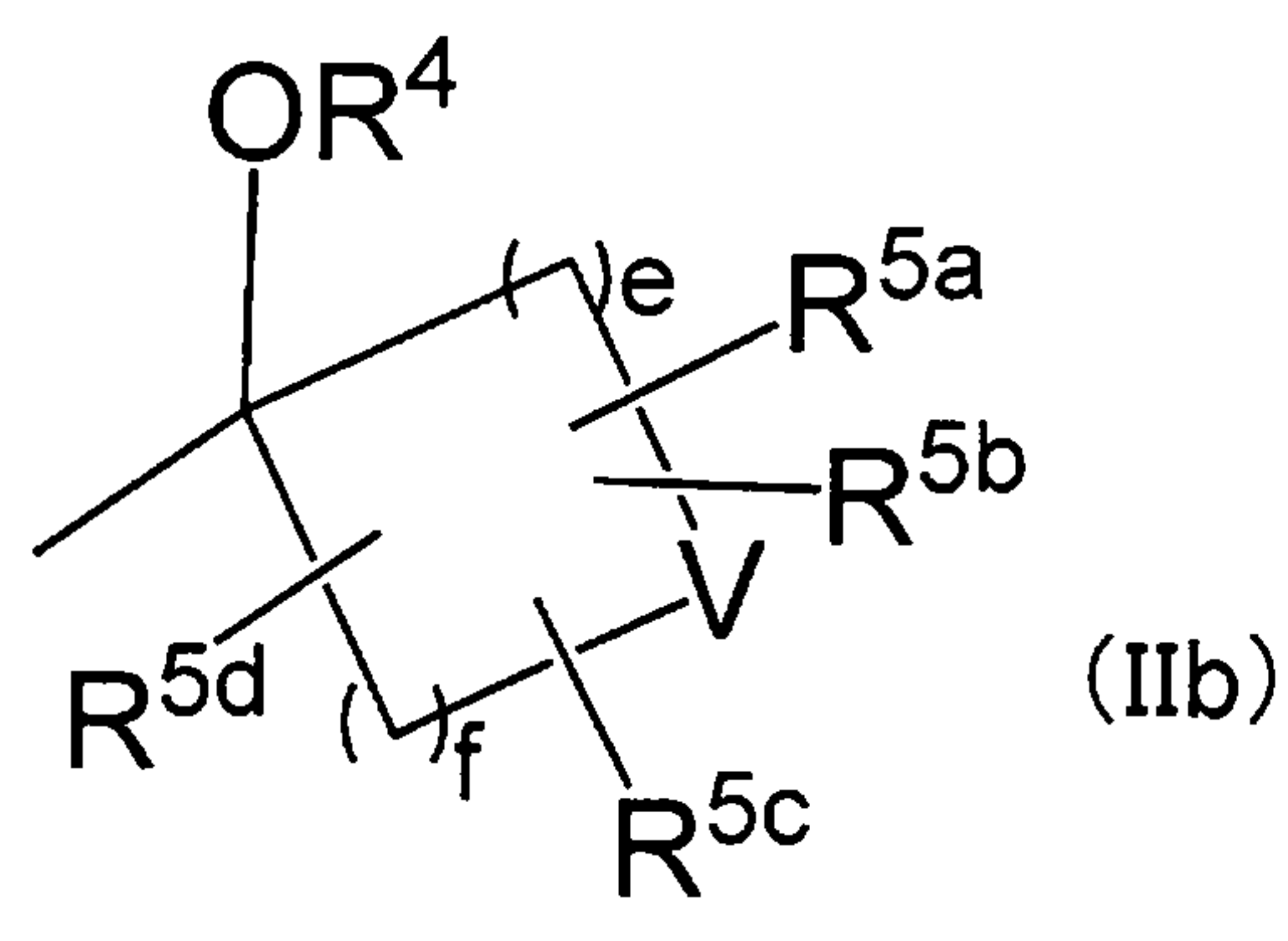
如項1至20中任一項記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中R²及R³為可經1~5個相同或不同之鹵素取代之C₁₋₆烷基。

[項22]

如項1及項3至20中任一項記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中R²及R³與各自所鍵結之碳原子一起形成環，與-OR⁴一起形成式(IIb)所表

示之基：

[化16]



[式(IIb)中，

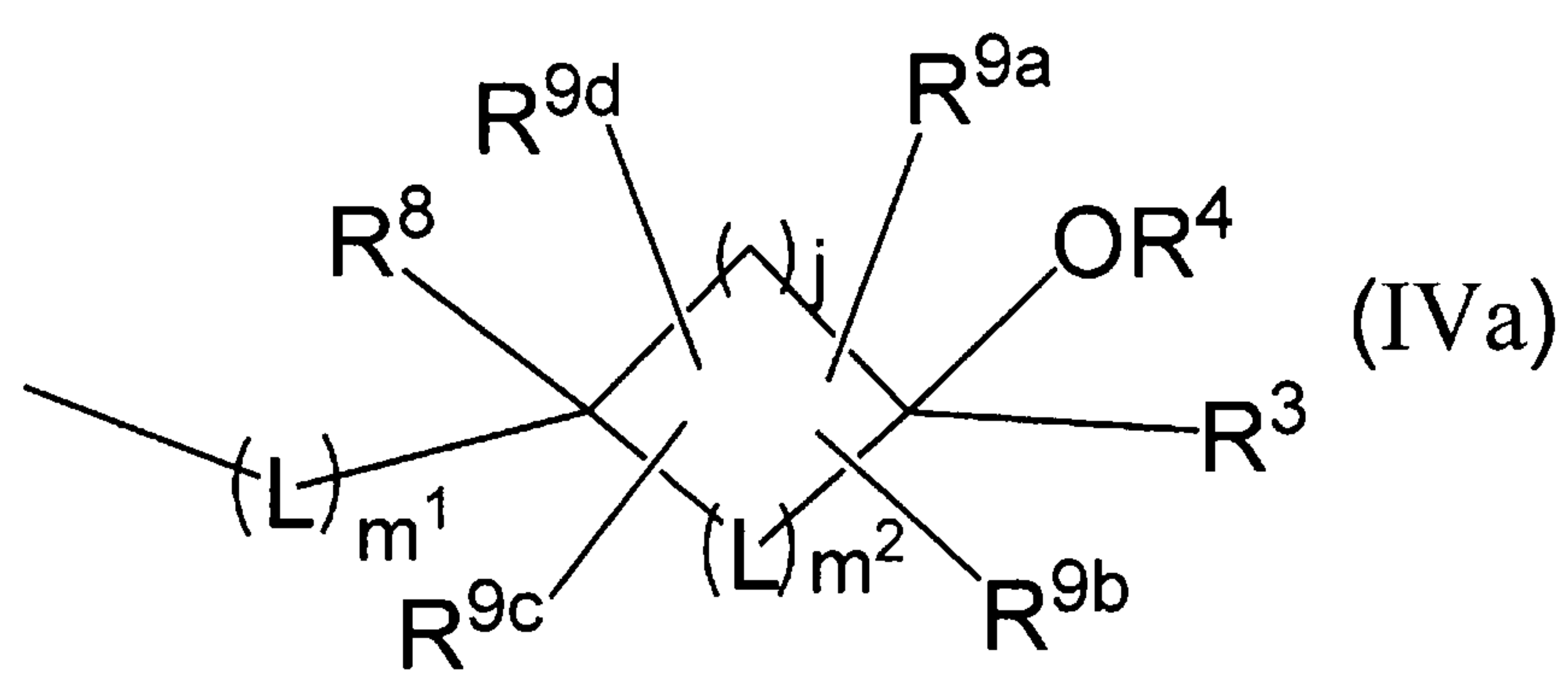
e 及 f 分別獨立為1或2，

R^4 及 V 係與項1含義相同，

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 及 R^{5d} 分別獨立為氫或鹵素]，

或者，關於 R^2 、 R^3 、 $-OR^4$ 及 L 中之 CR^7R^8 ，亦可 R^2 及 R^7 與各自所鍵結之碳原子一起形成環，與 R^3 、 $-OR^4$ 及 R^8 一起形成下述式(IVa)所表示之基；

[化17]



[式(IVa)中，

m^1 為0，

m^2 為 1 或 2， j 為 1、2 或 3，

R^4 為 氫，

R^8 及 L 係與項 1 含義相同，

R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 及 R^{9d} 分別獨立為 氫或鹵素]。

[項 23]

如項 1 或 2 記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其選自以下之化合物群：

實施例 1：1-[6-(4-氟苯氧基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-甲基丙烷-2-醇、

實施例 2：6-(4-氟苯氧基)-1-(四氫呋喃-2-基甲基)-1H-苯并咪唑、

實施例 7：1-(四氫呋喃-2-基甲基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑、

實施例 9：2-甲基-1-{6-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑-1-基}丙烷-2-醇、

實施例 10：1-[2-(環戊氧基)乙基]-6-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑、

實施例 11：2-甲基-1-{6-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-1-基}丙烷-2-醇、

實施例 12：1-[2-(環戊氧基)乙基]-6-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑、

實施例 14：2-甲基-1-[6-(4-甲基苯氧基)-1H-苯并咪唑-1-基]丙烷-2-醇、

實施例 15：2-甲基-1-{6-[4-(三氟甲基)苯氧基]-1H-苯并咪唑-1-基}丙烷-2-醇、

實施例20：1-[6-(4-氯苯氧基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-甲基丙烷-2-醇、

實施例22：2-甲基-1-{6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-1H-苯并咪唑-1-基}丙烷-2-醇、

實施例24：2-甲基-1-{6-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]-1H-苯并咪唑-1-基}丙烷-2-醇、

實施例25：2-甲基-1-(6-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丙烷-2-醇、

實施例28：2-甲基-1-(6-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丙烷-2-醇、

實施例51：2-甲基-1-(5-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丙烷-2-醇、

實施例52：2-甲基-1-(5-{[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丙烷-2-醇、

實施例53：1-(5-{[3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)-2-甲基丙烷-2-醇、

實施例54：1-{5-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基]-1H-苯并咪唑-1-基}-2-甲基丙烷-2-醇、

實施例56：3-[(6-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]氧雜環丁烷-3-醇、

實施例58：1-[(6-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]環丁醇、

實施例59：2-甲基-4-(6-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丁烷-2-醇、

實施例60：2-甲基-1-(6-{[5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丙烷-2-醇、

實施例93：3-({6-[4-(三氟甲基)苯氧基]-1H-苯并咪唑-1-基}甲基)氧雜環丁烷-3-醇、

實施例94：3-({6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-1H-苯并咪唑-1-基}甲基)氧雜環丁烷-3-醇、

實施例101：4-[6-(4-氯苯氧基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-甲基丁烷-2-醇、

實施例110：3-{[6-(2-氯-4-氟苯氧基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基}氧雜環丁烷-3-醇、

實施例118：順4-(6-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)環己醇、

實施例123：1-{6-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑-1-基}-2-甲基丙烷-2-醇、

實施例130：1-[6-(4-氯-2-氟苯基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-甲基丙烷-2-醇、

實施例148：3-({6-[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑-1-基}甲基)氧雜環丁烷-3-醇、

實施例173：4-{6-[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑-1-基}-2-甲基丁烷-2-醇、

實施例176：1-{5-[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑-1-基}-2-甲基丙烷-2-醇、

實施例179：2-甲基-1-{5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-苯并咪唑-1-基}丙烷-2-醇、

實施例181：1-{5-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑-1-基}-2-甲基丙烷-2-醇、

實施例205：3-({5-[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑-1-基}甲基)氧雜環丁烷-3-醇、及

實施例229：(3S)-2-甲基-3-(6-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丁烷-2-醇。

[項24]

如項1或2記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其選自以下之化合物群：

實施例1：1-[6-(4-氟苯氧基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-甲基丙烷-2-醇、

實施例2：6-(4-氟苯氧基)-1-(四氫呋喃-2-基甲基)-1H-苯并咪唑、

實施例7：1-(四氫呋喃-2-基甲基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑、

實施例9：2-甲基-1-{6-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑-1-基}丙烷-2-醇、

實施例10：1-[2-(環戊氧基)乙基]-6-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑、

實施例11：2-甲基-1-{6-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-1-基}丙烷-2-醇、

實施例12：1-[2-(環戊氧基)乙基]-6-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑、

實施例14：2-甲基-1-[6-(4-甲基苯氧基)-1H-苯并咪唑-1-基]丙烷-2-醇、

實施例15：2-甲基-1- $\{6-[4-(\text{三氟甲基})\text{苯氧基}]-1\text{H-苯并咪唑}-1\text{-基}\}$ 丙烷-2-醇、

實施例20：1- $[6-(4\text{-氯苯氧基})-1\text{H-苯并咪唑}-1\text{-基}]-2\text{-甲基丙烷}-2\text{-醇}$ 、

實施例22：2-甲基-1- $\{6-[4-(\text{三氟甲氧基})\text{苯氧基}]-1\text{H-苯并咪唑}-1\text{-基}\}$ 丙烷-2-醇、

實施例24：2-甲基-1- $\{6-[(6\text{-甲基吡啶}-3\text{-基})\text{氧基}]-1\text{H-苯并咪唑}-1\text{-基}\}$ 丙烷-2-醇、

實施例25：2-甲基-1- $(6-\{[6-(\text{三氟甲基})\text{吡啶}-3\text{-基}]\text{氧基}\}-1\text{H-苯并咪唑}-1\text{-基})$ 丙烷-2-醇、

實施例28：2-甲基-1- $(6-\{[5-(\text{三氟甲基})\text{吡啶}-2\text{-基}]\text{氧基}\}-1\text{H-苯并咪唑}-1\text{-基})$ 丙烷-2-醇、

實施例51：2-甲基-1- $(5-\{[5-(\text{三氟甲基})\text{吡啶}-2\text{-基}]\text{氧基}\}-1\text{H-苯并咪唑}-1\text{-基})$ 丙烷-2-醇、

實施例52：2-甲基-1- $(5-\{[5-(\text{三氟甲基})\text{嘧啶}-2\text{-基}]\text{氧基}\}-1\text{H-苯并咪唑}-1\text{-基})$ 丙烷-2-醇、

實施例53：1- $(5-\{[3\text{-氟}-5-(\text{三氟甲基})\text{吡啶}-2\text{-基}]\text{氧基}\}-1\text{H-苯并咪唑}-1\text{-基})-2\text{-甲基丙烷}-2\text{-醇}$ 、

實施例54：1- $\{5-[(5\text{-氯}-3\text{-氟吡啶}-2\text{-基})\text{氧基}]-1\text{H-苯并咪唑}-1\text{-基}\}-2\text{-甲基丙烷}-2\text{-醇}$ 、

實施例56：3- $[(6-\{[5-(\text{三氟甲基})\text{吡啶}-2\text{-基}]\text{氧基}\}-1\text{H-苯并咪唑}-1\text{-基})\text{甲基}]\text{氧雜環丁烷}-3\text{-醇}$ 、

實施例58：1- $[(6-\{[5-(\text{三氟甲基})\text{吡啶}-2\text{-基}]\text{氧基}\}-1\text{H-苯并咪唑}-1\text{-基})\text{甲基}]\text{環丁醇}$ 、

實施例59：2-甲基-4-(6-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丁烷-2-醇、及

實施例60：2-甲基-1-(6-{[5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丙烷-2-醇。

[項25]

如項1或2記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其選自以下之化合物群：

實施例1：1-[6-(4-氟苯氧基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-甲基丙烷-2-醇、

實施例9：2-甲基-1-{6-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑-1-基}丙烷-2-醇、

實施例11：2-甲基-1-{6-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-1-基}丙烷-2-醇、

實施例15：2-甲基-1-{6-[4-(三氟甲基)苯氧基]-1H-苯并咪唑-1-基}丙烷-2-醇、

實施例20：1-[6-(4-氯苯氧基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-甲基丙烷-2-醇、

實施例22：2-甲基-1-{6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-1H-苯并咪唑-1-基}丙烷-2-醇、

實施例24：2-甲基-1-{6-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]-1H-苯并咪唑-1-基}丙烷-2-醇、

實施例28：2-甲基-1-(6-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丙烷-2-醇、

實施例51：2-甲基-1-(5-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丙烷-2-醇、

實施例53：1-(5-{[3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)-2-甲基丙烷-2-醇、

實施例59：2-甲基-4-(6-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丁烷-2-醇、

實施例60：2-甲基-1-(6-{[5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丙烷-2-醇、

實施例94：3-({6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-1H-苯并咪唑-1-基}甲基)氧雜環丁烷-3-醇、

實施例101：4-[6-(4-氟苯氧基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-甲基丁烷-2-醇、

實施例118：順4-(6-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)環己醇、

實施例123：1-{6-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑-1-基}-2-甲基丙烷-2-醇、

實施例148：3-({6-[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑-1-基}甲基)氧雜環丁烷-3-醇、

實施例205：3-({5-[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑-1-基}甲基)氧雜環丁烷-3-醇、及

實施例229：(3S)-2-甲基-3-(6-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丁烷-2-醇。

[項26]

如項1或2記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其選自以下之化合物群：

實施例1：1-[6-(4-氟苯氧基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-甲基丙烷-2-醇、

實施例9：2-甲基-1-{6-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑-1-基}丙烷-2-醇、

實施例11：2-甲基-1-{6-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-1-基}丙烷-2-醇、

實施例15：2-甲基-1-{6-[4-(三氟甲基)苯氧基]-1H-苯并咪唑-1-基}丙烷-2-醇、

實施例20：1-[6-(4-氯苯氧基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-甲基丙烷-2-醇、

實施例22：2-甲基-1-{6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-1H-苯并咪唑-1-基}丙烷-2-醇、

實施例24：2-甲基-1-{6-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]-1H-苯并咪唑-1-基}丙烷-2-醇、

實施例28：2-甲基-1-(6-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丙烷-2-醇、

實施例51：2-甲基-1-(5-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丙烷-2-醇、

實施例53：1-(5-{[3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)-2-甲基丙烷-2-醇、

實施例59：2-甲基-4-(6-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丁烷-2-醇、及

實施例60：2-甲基-1-(6-{[5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丙烷-2-醇。

[項27]

一種醫藥組合物，其含有如項1至26中任一項記載之化合物或其製藥

學上所容許之鹽。

[項28]

一種與Nav1.7(SCN9A)相關之疾病之治療藥，其含有如項1至26中任一項記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽作為有效成分。

一種化合物或其製藥學上所容許之鹽，其係如項1至26中任一項記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽，或者選自

6-[6-氯-2-(咪啉-4-基)嘧啶-4-基]-1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并咪唑、

2-[5-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-1H-苯并咪唑-1-基]乙醇、

2-{5-[5-(四氫呋喃-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-1H-苯并咪唑-1-基}乙醇、

2-{5-[3-(2-甲氧基乙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-1H-苯并咪唑-1-基}乙醇、

2-{5-[3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-1H-苯并咪唑-1-基}乙醇、

2-丁基-6-[1-(2-羥基乙基)-1H-苯并咪唑-6-基]-3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1(2H)-酮、

6-[1-(2-羥基乙基)-1H-苯并咪唑-6-基]-2-(3-甲基丁基)-3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1(2H)-酮、

2-{5-[1-(2-羥基乙基)-1H-苯并咪唑-5-基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}乙醇、

6-(2-氯苯基)-1-(2-羥基乙基)-1H-苯并咪唑-7-甲腈、

2-氯-6-{7-氟-1-[(1S,3S)-3-甲氧基環己基]-1H-苯并咪唑-5-基}-9-(四氫-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤、及

2-{5-[2-(四氫呋喃-3-基)-1H-咪唑-1-基]-1H-苯并咪唑-1-基}乙醇。

[項30]

一種與Nav1.7(SCN9A)相關之疾病之治療藥，其含有如項29記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽作為有效成分。

再者，關於項29，係與未將所引用之項1之末尾之附加條款中被除外之11種化合物除外的範圍之化合物之項1至26中的任一項含義相同。

[項31]

一種神經病變性疼痛、傷害感受性疼痛、炎症性疼痛、小纖維神經病變、肢端紅痛症、陣發性劇痛症、排尿障礙或多發性硬化症之治療藥，其含有如項1至26中任一項記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽作為有效成分。

[項32]

一種神經病變性疼痛、傷害感受性疼痛、炎症性疼痛、小纖維神經病變、肢端紅痛症、陣發性劇痛症、排尿障礙或多發性硬化症之治療藥，其含有如項29記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽作為有效成分。

[項33]

一種醫藥，其係將如項1至26中任一項記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽、與選自抗癲癇藥、抗抑鬱藥、麻醉性止痛藥、抗炎症藥、還原酶抑制劑及前列腺素衍生物製劑中之至少1種以上之藥劑組合而成。

[項34]

一種醫藥，其係將如項29記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽、與選自抗癲癇藥、抗抑鬱藥、麻醉性止痛藥、抗炎症藥、還原酶抑制劑及前列腺素衍生物製劑中之至少1種以上之藥劑組合而成。

[項35]

一種如項1至26中任一項記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽之用途，其係用於製造神經病變性疼痛、傷害感受性疼痛、炎症性疼痛、小纖維神經病變、肢端紅痛症、陣發性劇痛症、排尿障礙或多發性硬化症之治療劑。

[項36]

一種如項29記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽之用途，其係用於製造神經病變性疼痛、傷害感受性疼痛、炎症性疼痛、小纖維神經病變、肢端紅痛症、陣發性劇痛症、排尿障礙或多發性硬化症之治療劑。

[項37]

一種哺乳動物之神經病變性疼痛、傷害感受性疼痛、炎症性疼痛、小纖維神經病變、肢端紅痛症、陣發性劇痛症、排尿障礙或多發性硬化症之治療方法，其包括將如項1至26中任一項記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽的有效量向該哺乳動物進行投予。

[項38]

一種哺乳動物之神經病變性疼痛、傷害感受性疼痛、炎症性疼痛、小纖維神經病變、肢端紅痛症、陣發性劇痛症、排尿障礙或多發性硬化症之治療方法，其包括將如項29記載之化合物或其製藥學上所容許之鹽之有效量向該哺乳動物進行投予。

[發明之效果]

藉由本發明而提供一種包含新穎苯并咪唑化合物或該等之製藥學上所容許之鹽的 Nav1.7 之阻斷劑。本發明之化合物係作為針對與 Nav1.7(SCN9A)相關之疾病之治療藥或預防藥有用，具體而言，可應用於

神經病變性疼痛、傷害感受性疼痛、炎症性疼痛、小纖維神經病變、肢端紅痛症、陣發性劇痛症等之患者。

【實施方式】

於以下進一步詳細地說明本發明。本說明書中，亦有將「取代基」之定義中之碳之數例如記載為「C₁₋₆」等之情形。具體而言，「C₁₋₆烷基」之記法係與碳數1至6之烷基含義相同。又，本說明書中，關於未特別明示「可經取代」或「經取代」之用語之取代基，意指「未經取代」之取代基。例如，所謂「C₁₋₆烷基」，意指「未經取代之C₁₋₆烷基」。

又，於本說明書中之取代基之說明中，亦有將「基」之用語省略之情形。再者，於以「可經取代」定義之情形時，關於存在取代基時之取代基之數量，只要可取代，則無特別限制，為1個或複數個。即表示如下情況：可經相應基中之可取代之碳原子、或碳原子及氮原子上之可取代之數量之取代基取代。又，除特別指示之情形外，各基之說明亦符合該基為其他基之一部分或取代基之情形。

關於取代基之鍵結位置，於在本說明書中未特別明示之情形時，係化學上可能之任意位置。

作為「鹵素」，例如可列舉：氟、氯、溴或碘等。較佳為氟或氯。

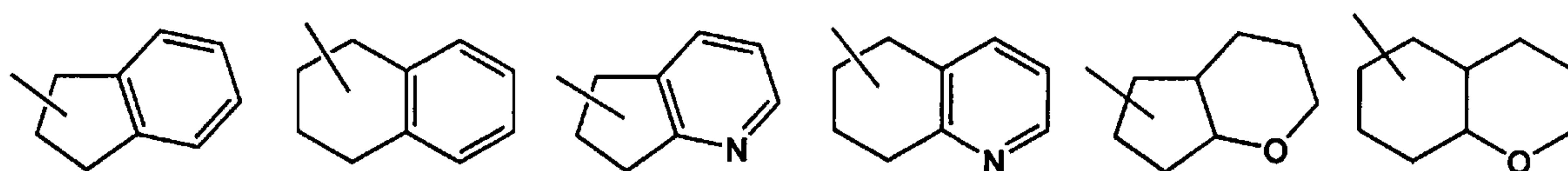
所謂「C₁₋₂烷基」，意指碳數為1～2個之飽和烴基，所謂「C₁₋₃烷基」，意指碳數為1～3個之直鏈狀或支鏈狀之飽和烴基，所謂「C₁₋₄烷基」，意指碳數為1～4個之直鏈狀或支鏈狀之飽和烴基，所謂「C₁₋₆烷基」，意指碳數為1～6個之直鏈狀或支鏈狀之飽和烴基。作為「C₁₋₂烷基」之具體例，可列舉：甲基、乙基，作為「C₁₋₃烷基」之具體例，除上述以外，亦可列舉丙基、異丙基，作為「C₁₋₄烷基」之具體例，除上述以外，亦可列舉丁

基、異丁基、第二丁基、第三丁基，作為「 C_{1-6} 烷基」之具體例，除上述以外，亦可列舉戊基、異戊基、新戊基、1-乙基丙基、己基、以及該等之結構異構物。作為符合要求之「 C_{1-6} 烷基」或「 C_{1-4} 烷基」，較佳為「 C_{1-3} 烷基」，更佳為甲基及乙基。

所謂「 C_{3-7} 環烷基」，意指具有碳數3～7個之環狀之非芳香族性烴基(飽和烴基及部分不飽和烴基)，所謂「 C_{3-10} 環烷基」，意指具有碳數3～10個之環狀之非芳香族性烴基(飽和烴基及部分不飽和烴基)。「 C_{3-7} 環烷基」及「 C_{3-10} 環烷基」亦包含交聯而成者。作為「 C_{3-7} 環烷基」之具體例，可列舉環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環戊烯基、環己烯基、環庚基等。作為「 C_{3-10} 環烷基」之具體例，除上述以外，亦可列舉環辛基、金剛烷基等，較佳為「 C_{3-7} 環烷基」。

上述「 C_{3-7} 環烷基」及「 C_{3-10} 環烷基」亦分別包含「 C_{3-7} 環烷基」及「 C_{3-10} 環烷基」、與苯環或者5員或6員含有選自氮、硫或氧中之雜原子1個、或者相同或不同之2個以上(例如2～4個)之環(例如，下述中所說明之「5或6員單環式雜芳基」、及下述中所說明之「3～7員非芳香族雜環」中5或6員環)進行縮環而成之2環式之基。作為該基之具體例，例如可列舉下述式所表示之基等。

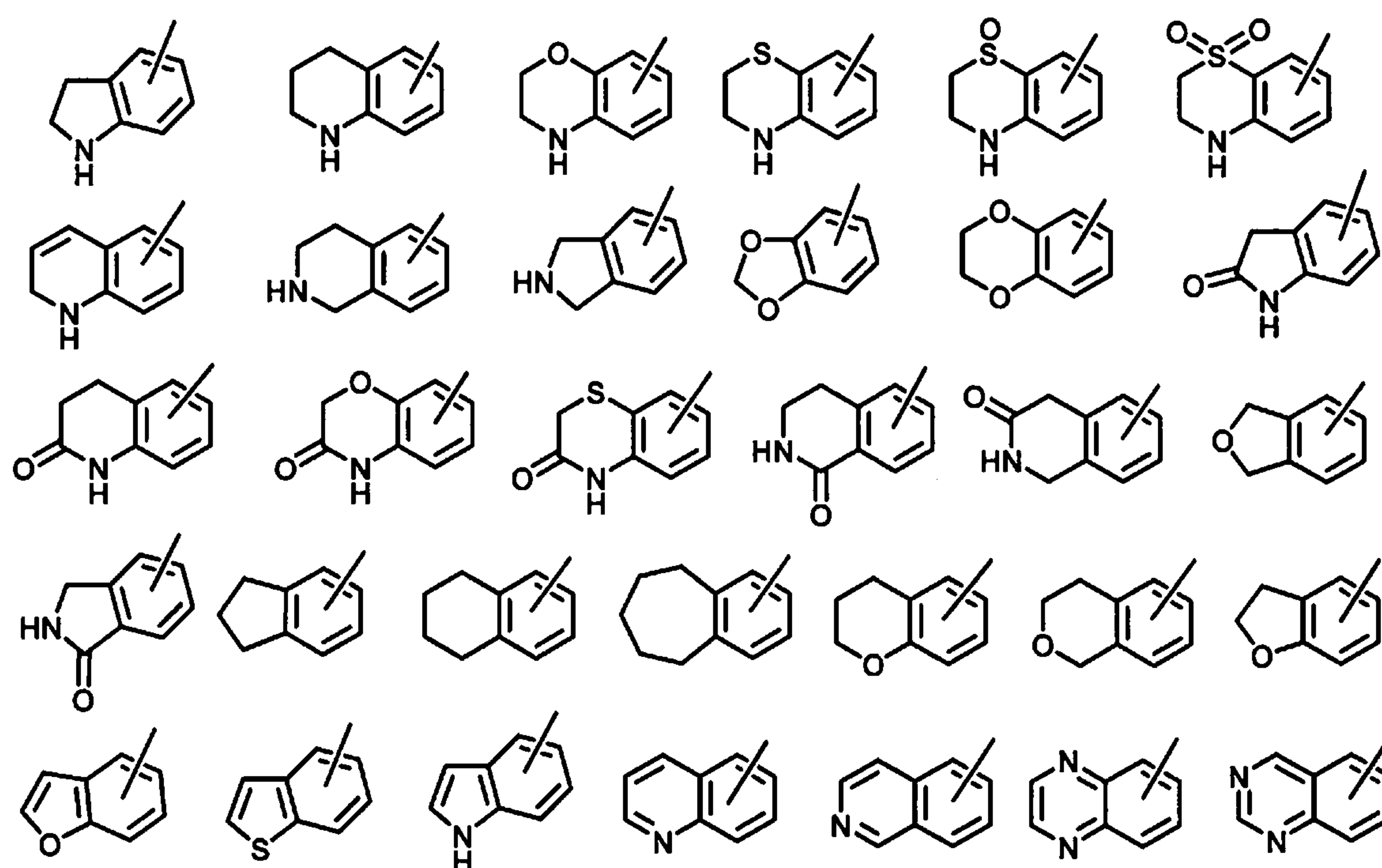
[化18]



所謂「 C_{6-10} 芳基」，意指具有碳數6～10個之芳香族烴基。較佳為苯基。作為「 C_{6-10} 芳基」之具體例，例如可列舉：苯基、1-萘基或2-萘基等。

上述「C₆₋₁₀芳基」亦包含「苯基」、與含有選自氮、硫或氧中之雜原子1個、或者相同或不同之2個以上(例如2~4個)之5或6員環(例如，下述所說明之「5或6員單環式雜芳基」、下述所說明之「3~7員非芳香族雜環」中5或6員環)、或者5~7員環烷基環(例如環戊烷、環己烷或環庚烷)進行縮環而成之基。作為該基之具體例，例如可列舉下述式所表示之基等。

[化19]



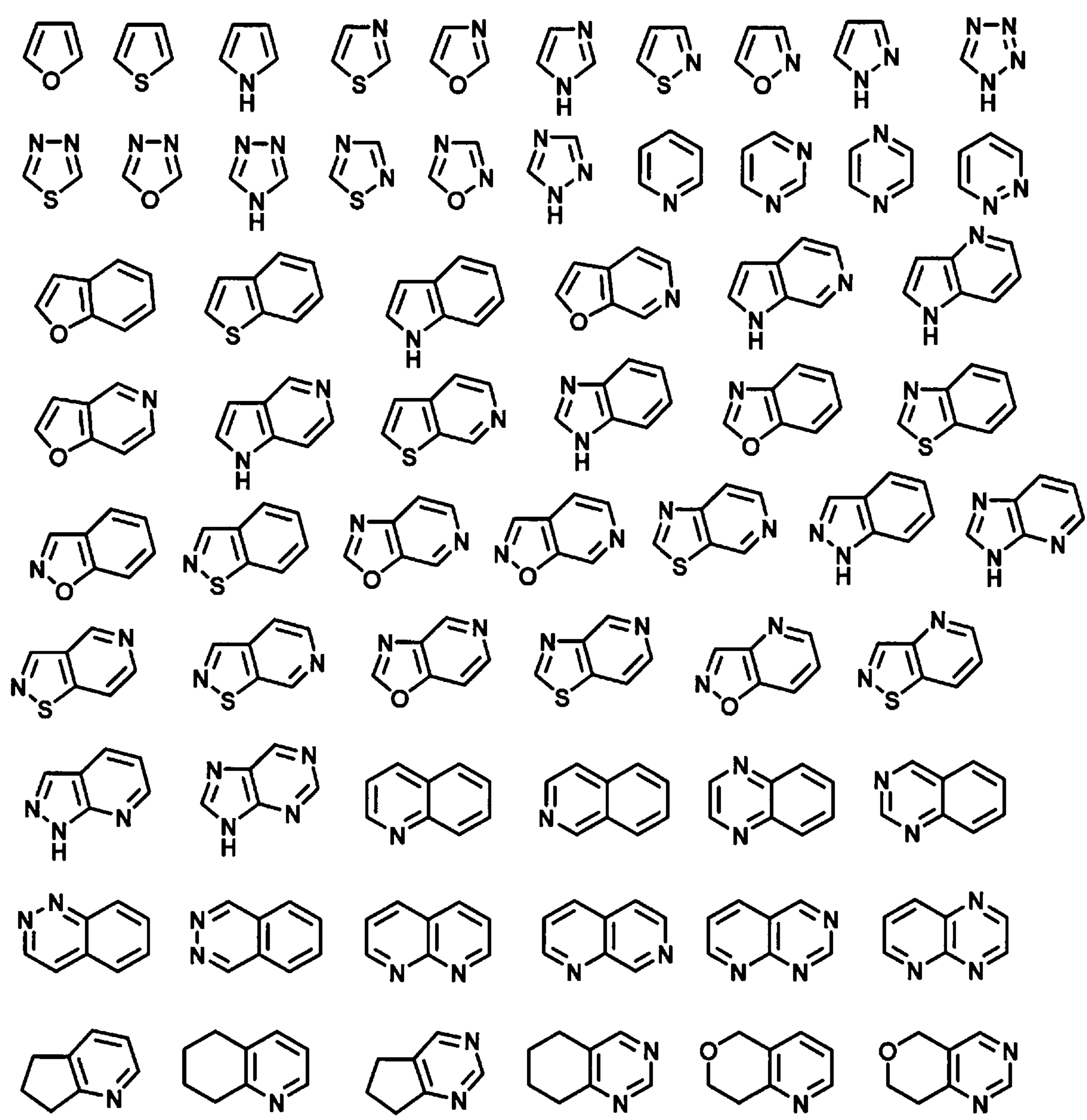
所謂「5~12員雜芳基」，意指除構成環之碳原子外，亦含有選自氮、硫或氧中之雜原子1個、或者相同或不同之2個以上(例如2~4個)之單環式或多環式的5~12員芳香族基，較佳為「5或6員單環式雜芳基」。所謂「5或6員單環式雜芳基」，意指「5~12員雜芳基」中單環式之5或6員芳香族基。

作為上述「5~12員雜芳基」中之多環式雜芳基，具體而言，可列舉：相同或不同之兩個單環式雜芳基進行縮環而成者、或者單環式雜芳基與芳

香環(例如苯等)或非芳香族環(例如環己烷等)進行縮環而成者。

作為「5～12員雜芳基」之具體例，可列舉下述式所表示之基。作為較佳之「5～12員雜芳基」，可列舉：吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基。於另一實施態樣中，較佳為可列舉：苯并呋喃基(鍵結位置於雜芳基(呋喃)環上)、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基。再者，「5或6員單環式雜芳基」之具體例係下述式所表示之基中單環者。

[化20]



所謂「3～7員非芳香族雜環」，意指除構成環之碳原子外，亦含有選自氮、氧及硫中之雜原子1個、或者相同或不同之2個以上(例如，2～4個，較佳為2～3個)之3～7員環狀基。該雜環係非芳香族性，亦可為飽和或部分不飽和中之任一種。較佳為飽和雜環，更佳為5員或6員飽和雜環。作為「3～7員非芳香族雜環」之具體例，可列舉：氧雜環丁基、氮雜環丁基、吡喃基、四氫呋喃基、吡咯啉基、吡啶基、咪啶基、哌啶基、咪啉基、硫代咪啉基、二氧雜硫代咪啉基、六亞甲亞胺基、𪔐啶基、噻啶烷基、咪啶基、氧雜咪啶基、二氧雜咪啶基、氧雜𪔐啶基、二氧雜𪔐啶基、二氧雜噻啶烷基、四氫吡喃基、四氫吡啶基等。較佳為吡喃基、四氫呋喃基、吡咯啉基、哌啶基、咪啉基。

上述「3～7員非芳香族雜環」亦包含該3～7員非芳香族雜環與苯或6員雜芳基(例如吡啶、嘧啶或嗒咭等)進行縮合而形成環之情形。作為具體例，可列舉：二氫吲哚基、二氫異吲哚基、二氫嘌呤基、二氫噻啶并嘧啶基、二氫苯并二氧雜環己基、異吲哚啉基、𪔐啶基、吡咯并吡啶基、四氫喹啉基、十氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫異喹啉基、四氫蔡啶基、四氫吡啶并氮呋基等。

所謂「C₁₋₂烷氧基」，意指經上述「C₁₋₂烷基」取代之氧基，所謂「C₁₋₄烷氧基」，意指經上述「C₁₋₄烷基」取代之氧基。作為「C₁₋₂烷氧基」之具體例，可列舉：甲氧基、乙氧基，作為「C₁₋₄烷氧基」之具體例，除上述以外，亦可列舉丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基等。作為「C₁₋₄烷氧基」，較佳為可列舉甲氧基、乙氧基、異丙氧基。

所謂「C₃₋₇環烷氧基」，意指經上述「C₃₋₇環烷基」取代之氧基。作為「C₃₋₇環烷氧基」之具體例，可列舉：環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基等。較佳為環己氧基。所謂「C₅₋₆環烷氧基」，係「C₃₋₇環烷氧基」中之碳數為5或6之環烷氧基。

所謂「C₆₋₁₀芳氧基」，意指經上述「C₆₋₁₀芳基」取代之氧基。作為「C₆₋₁₀芳氧基」之具體例，例如可列舉苯氧基、萘氧基等，較佳為苯氧基。

所謂「5~12員雜芳氧基」，意指經上述「5~12員雜芳基」取代之氧基。作為「5~12員雜芳氧基」之具體例，例如可列舉：吡啶氧基、咪唑氧基或呋喃氧基等，較佳為吡啶氧基。

所謂「C₁₋₄烷基胺基」，意指經1或2個上述「C₁₋₄烷基」取代之胺基。作為「C₁₋₄烷基胺基」之具體例，可列舉甲胺基、乙胺基、丙胺基、異丙胺基、丁胺基、異丁胺基、二甲胺基、二乙胺基、乙基甲胺基等。較佳為甲胺基、二甲胺基。

所謂「C₃₋₇環烷基胺基」，意指經1或2個上述「C₃₋₇環烷基」取代之胺基。作為「C₃₋₇環烷基胺基」之具體例，可列舉：環丙胺基、環丁胺基、環戊胺基、環己胺基、二環丙胺基等。較佳為環己胺基。

所謂「C₁₋₄烷基磺醯基」，意指經上述「C₁₋₄烷基」取代之磺醯基。作為「C₁₋₄烷基磺醯基」之具體例，例如可列舉：甲基磺醯基、乙基磺醯基、丙基磺醯基、異丙基磺醯基、丁基磺醯基等，較佳為甲基磺醯基。

所謂「C₁₋₄烷硫基」，意指經上述「C₁₋₄烷基」取代之硫基。作為「C₁₋₄烷硫基」之具體例，例如可列舉：甲硫基、乙硫基、丙硫基、異丙硫基、丁硫基等，較佳為甲硫基。

為了進一步具體地揭示上述式(I)所表示之本發明之化合物，針對式(I)

中所使用之各種記號，列舉其較佳之具體例而進一步詳細地進行說明。

作為較佳之 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 及 R^{1d} ，分別獨立，可列舉：氫、鹵素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基胺基(該烷基、該烷氧基及該烷基胺基中之烷基部分可分別獨立經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~3個取代基取代：鹵素、羥基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之 C_{1-4} 烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷氧基及可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之3~7員非芳香族雜環)、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷氧基、 C_{3-7} 環烷基胺基(該環烷基、該環烷氧基及該環烷基胺基中之環烷基部分可分別獨立經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~3個取代基取代：鹵素、羥基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之 C_{1-4} 烷基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之 C_{1-4} 烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷基及可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷氧基)、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳氧基、5~12員雜芳基或5~12員雜芳氧基(該芳基及該芳氧基中之芳基部分以及該雜芳基及該雜芳氧基中之雜芳基部分可分別獨立經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~3個取代基取代：鹵素、氰基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之 C_{1-4} 烷基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之 C_{1-4} 烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之3~7員非芳香族雜環、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之 C_{1-4} 烷硫基及可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代

之 C_{1-4} 烷基磺醯基)。其中， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 或 R^{1d} 之至少一者為上述之 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳氧基、5～12員雜芳基或5～12員雜芳氧基。

作為更佳之 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 及 R^{1d} ，分別獨立，可列舉：氫、鹵素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基(該烷基及烷氧基中之烷基部分可分別獨立經1～3個相同或不同之鹵素取代)、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳氧基、5～12員雜芳基或5～12員雜芳氧基、(該芳基及芳氧基中之芳基部分以及該雜芳基及雜芳氧基中之雜芳基部分可分別獨立經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1～3個取代基取代：鹵素、氰基、可經獨立地選自取代基群A之1～3個取代基取代之 C_{1-4} 烷基、可經獨立地選自取代基群A之1～3個取代基取代之 C_{1-4} 烷氧基及可經獨立地選自取代基群A之1～3個取代基取代之 C_{1-4} 烷基磺醯基)。其中， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 或 R^{1d} 之至少一者為上述之 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳氧基、5～12員雜芳基或5～12員雜芳氧基。

進而更佳為可列舉如下情形： R^{1a} 及 R^{1d} 為氫， R^{1b} 及 R^{1c} 分別獨立為氫、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳氧基、5～12員雜芳基或5～12員雜芳氧基(該芳基及芳氧基中之芳基部分以及該雜芳基及雜芳氧基中之雜芳基部分可分別獨立經獨立地選自由鹵素及可取代之 C_{1-4} 烷基所組成之群中的1～3個取代基取代)。其中，不會 R^{1b} 及 R^{1c} 同時為氫。

作為 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 及 R^{1d} 之另一態樣，可列舉如下情形： R^{1a} 及 R^{1d} 為氫， R^{1b} 及 R^{1c} 分別獨立為氫、 C_{6-10} 芳氧基或5～12員雜芳氧基(該芳氧基中之芳基部分及該雜芳氧基中之雜芳基部分可分別獨立經獨立地選自由鹵素及可取代之 C_{1-4} 烷基所組成之群中的1～3個取代基取代)。其中，不會 R^{1b} 及 R^{1c} 同時為氫。

作為 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 及 R^{1d} 之另一態樣，可列舉如下情形： R^{1a} 及 R^{1d} 為

氫， R^{1b} 及 R^{1c} 分別獨立為氫、 C_{6-10} 芳基或5~12員雜芳基(該芳基及該雜芳基可分別獨立經獨立地選自由鹵素及可取代之 C_{1-4} 烷基所組成之群中的1~3個取代基取代)。其中，不會 R^{1b} 及 R^{1c} 同時為氫。

作為 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 及 R^{1d} 之另一態樣，可列舉如下情形： R^{1a} 及 R^{1d} 為氫， R^{1b} 或 R^{1c} 中之任一者為 C_{6-10} 芳氧基或5~12員雜芳氧基(該芳氧基中之芳基部分及該雜芳氧基中之雜芳基部分可分別獨立經獨立地選自由鹵素及可取代之 C_{1-4} 烷基所組成之群中的1~3個取代基取代)，另一者為氫。

作為 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 及 R^{1d} 之另一態樣，可列舉如下情形： R^{1a} 及 R^{1d} 為氫， R^{1b} 或 R^{1c} 中之任一者為 C_{6-10} 芳基或5~12員雜芳基(該芳基及該雜芳基可分別獨立經獨立地選自由鹵素及可取代之 C_{1-4} 烷基所組成之群中的1~3個取代基取代)，另一者為氫。

作為 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 及 R^{1d} 之較佳具體例，可列舉：氫、氟、氯、甲基、乙基、異丙基、異丁基、環丙基、環戊基、環己基、甲氧基、乙氧基、苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、4-(三氟甲基)苯基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、苯氧基、3-氟苯氧基、4-氟苯氧基、3,4-二氟苯氧基、3,5-二氟苯氧基、4-氯苯氧基、4-甲基苯氧基、4-(三氟甲基)苯氧基、4-甲氧基苯氧基、4-(三氟甲氧基)苯氧基、4-氰基苯氧基、4-(甲磺醯基)苯氧基、(5-甲基吡啶-2-基)氧基、(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基、(5-氟吡啶-2-基)氧基。

作為 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 及 R^{1d} 之更佳具體例，可列舉：氫、氟、氯、甲基、乙基、異丙基、異丁基、環丙基、環戊基、環己基、甲氧基、乙氧基、苯基、4-氟苯基、4-(三氟甲基)苯基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、苯氧基、3-氟苯氧基、4-氟苯氧基、3,4-二氟苯氧基、3,5-二氟苯氧基、4-氯苯氧基、4-甲基苯氧基、4-(三氟甲基)苯氧基、4-甲氧基苯氧基、4-(三氟甲氧基)苯

氧基、4-氰基苯氧基、4-(甲基磺醯基)苯氧基、(5-甲基吡啶-2-基)氧基、(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基、(5-氟吡啶-2-基)氧基。

作為 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 及 R^{1d} 之進而較佳之具體例，可列舉：氫、氟、4-(三氟甲基)苯基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、3-氟苯氧基、4-氟苯氧基、4-氯苯氧基、4-甲基苯氧基、4-(三氟甲基)苯氧基、4-(三氟甲氧基)苯氧基、(5-甲基吡啶-2-基)氧基、(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基。

作為 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 及 R^{1d} 之另一態樣，可列舉：氫、氟、氯、甲基、乙基、異丙基、異丁基、環丙基、環戊基、環己基、甲氧基、乙氧基、苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、4-(三氟甲基)苯基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、苯氧基、3-氟苯氧基、4-氟苯氧基、3,4-二氟苯氧基、3,5-二氟苯氧基、4-氯苯氧基、4-甲基苯氧基、4-(三氟甲基)苯氧基、4-甲氧基苯氧基、4-(三氟甲氧基)苯氧基、4-氰基苯氧基、4-(甲基磺醯基)苯氧基、(5-甲基吡啶-2-基)氧基、(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基、(5-氟吡啶-2-基)氧基、2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基、2-氟-4-(三氟甲基)苯基、2-氯-4-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、(5-氯吡啶-2-基)氧基、2,4-二氯苯基、2-氯-4-氟苯氧基、4-氯-2-氟苯氧基、2,4-二氯苯氧基。

作為 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 及 R^{1d} 之另一態樣，可列舉：氫、氟、4-(三氟甲基)苯基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、3-氟苯氧基、4-氟苯氧基、4-氯苯氧基、4-甲基苯氧基、4-(三氟甲基)苯氧基、4-(三氟甲氧基)苯氧基、(5-甲基吡啶-2-基)氧基、(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基、2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、(5-氯吡啶-2-基)氧基。

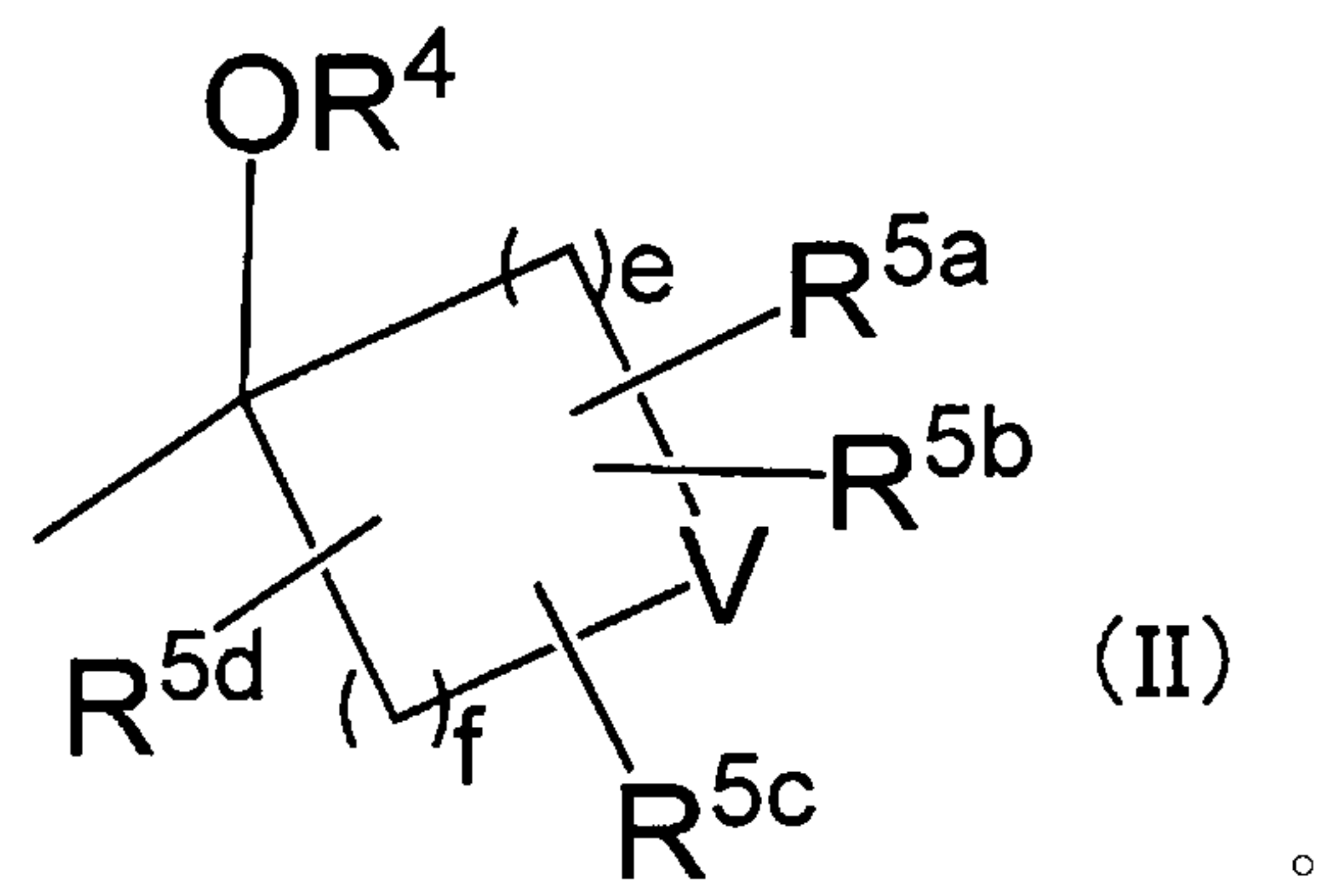
作為較佳之 R^2 及 R^3 ，可列舉：氫或 C_{1-6} 烷基(該烷基可經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~5個取代基取代：氰基、鹵素、羥基及可經獨

立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷氧基)，更佳為可列舉：氫或可經1~5個鹵素取代之C₁₋₆烷基。

作為R²及R³之較佳具體例，可列舉：氫、甲基、乙基、異丙基、異丁基、三氟甲基、環丙基、環戊基、環己基，更佳為可列舉：氫、甲基、乙基。

又，亦可R²及R³與所鍵結之碳原子一起形成環，與-OR⁴一起形成下述式(II)所表示之基：

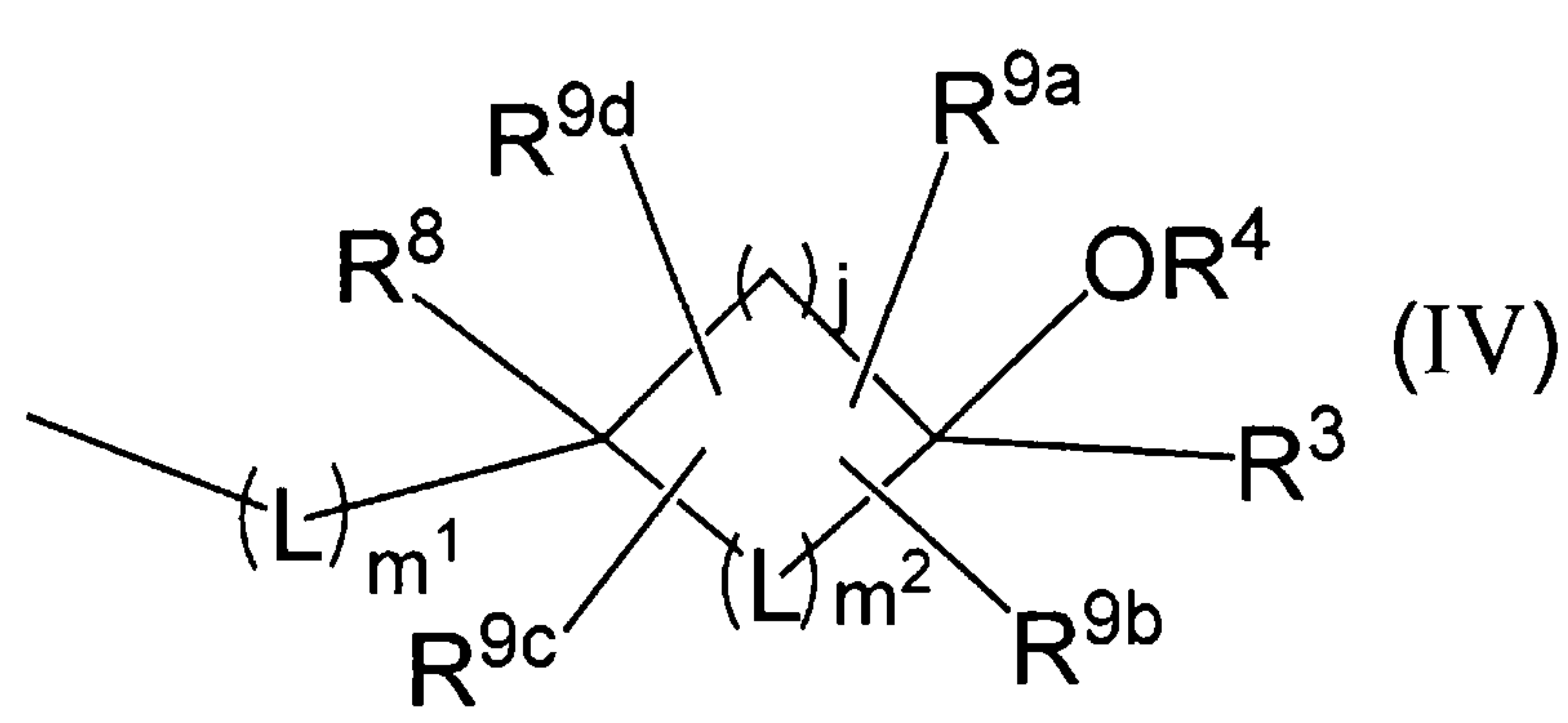
[化21]



上述式(II)中，
作為較佳之e及f，分別獨立，可列舉1或2。
作為較佳之R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}及R^{5d}，分別獨立，可列舉氫或鹵素。

又，亦可R²及R⁷與各自所鍵結之碳原子一起形成環，與R³、-OR⁴及R⁸一併形成下述式(IV)所表示之基：

[化22]



上述式(IV)中，

作為較佳之 m^1 ，可列舉0，作為較佳之 m^2 ，可列舉1或2。

作為較佳之 j ，可列舉1、2或3。

作為較佳之 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 及 R^{9d} ，分別獨立，可列舉氫或鹵素。

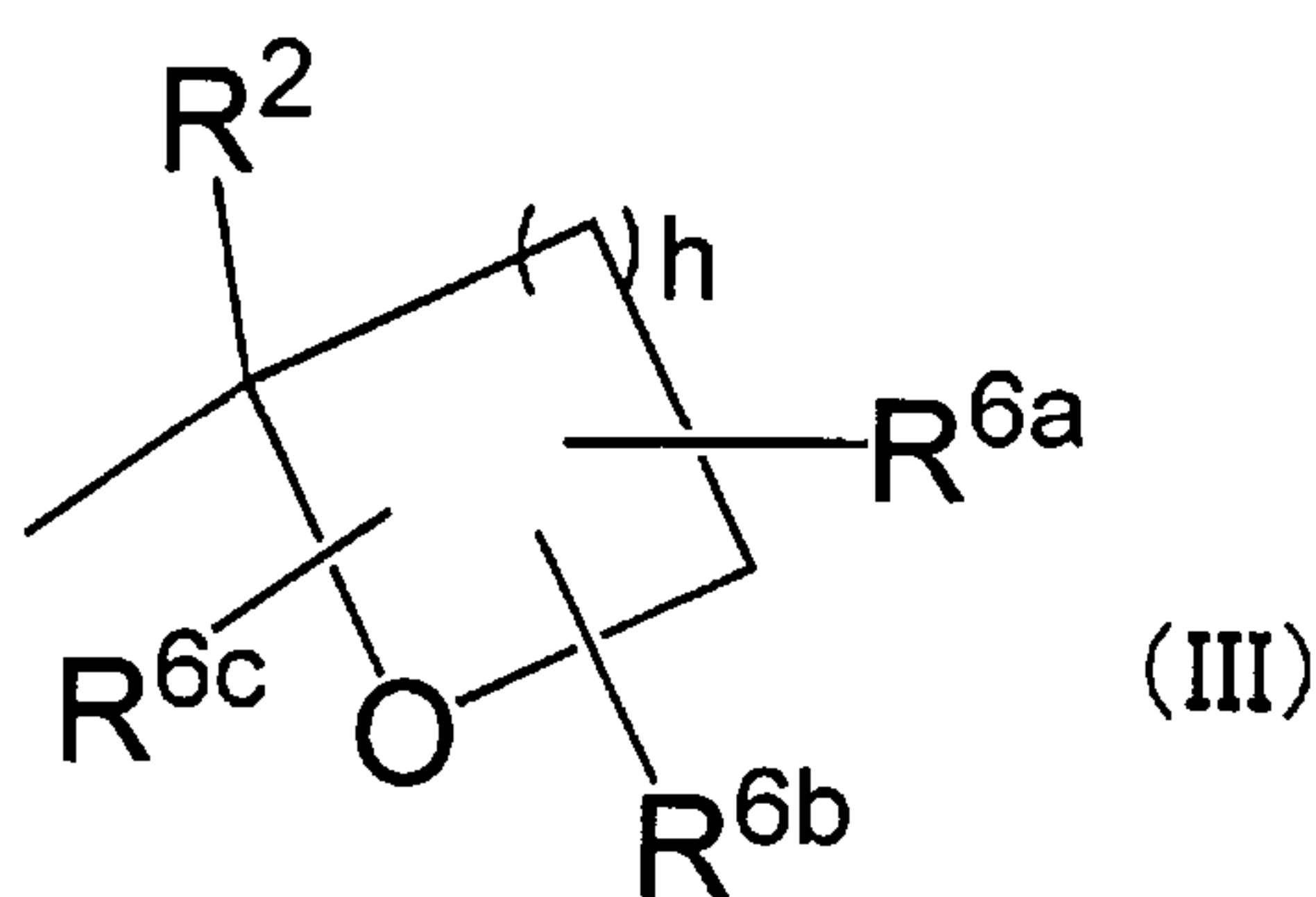
作為較佳之 R^4 ，可列舉氫。

作為較佳之 R^4 ，可列舉：氫、可經1~3個相同或不同之鹵素取代之 C_{1-4} 烷基或 C_{3-7} 環烷基(該環烷基可經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~3個取代基取代：鹵素、羥基及可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之 C_{1-4} 烷氧基)，更佳為可列舉：氫。

作為 R^4 之較佳具體例，可列舉：氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基，更佳為可列舉：氫、異丙基、環戊基，進而更佳為可列舉：氫。

又，亦可 R^3 及 $-OR^4$ 與所鍵結之碳原子一起形成環，與 R^2 一起形成下述式(III)所表示之基：

[化23]



上述式(III)中，

作為較佳之 h ，可列舉1、2或3，更佳為可列舉2或3。

作為較佳之 R^{6a} 、 R^{6b} 及 R^{6c} ，分別獨立，可列舉：氫、鹵素或可經1~3個相同或不同之鹵素取代之 C_{1-4} 烷基，更佳為可列舉氫。

作為 R^{6a} 、 R^{6b} 及 R^{6c} 之較佳具體例，可列舉：氫、氟、羥基、甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基，更佳為可列舉：氫、氟、甲基，進而更佳為可列舉：氫。

作為較佳之 m ，可列舉：1或2，

更佳為可列舉：1。

L 為 CR^7R^8 (於 m 表示2或3之情形時，各 CR^7R^8 分別獨立，可相同亦可不同)。

作為較佳之 R^7 及 R^8 ，可列舉：氫或 C_{1-4} 烷基(該烷基可分別獨立經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~3個取代基取代：鹵素、羥基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之 C_{1-4} 烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷氧基及可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之3~7員非芳香族雜環)，更佳為可列舉：氫。

作為 R^7 及 R^8 之較佳具體例，可列舉：氫、甲基、乙基，更佳為可列舉：

氫。

作為較佳之取代基群A，可列舉：氟、氯、羥基、C₁₋₂烷氧基及C₅₋₆環烷氧基，更佳為可列舉：氟、羥基及C₁₋₂烷氧基。

作為較佳之取代基群B，可列舉：氟、氯、羥基、C₁₋₂烷基、C₁₋₂烷氧基及C₅₋₆環烷氧基，更佳為可列舉：氟、羥基、C₁₋₂烷基及C₁₋₂烷氧基。

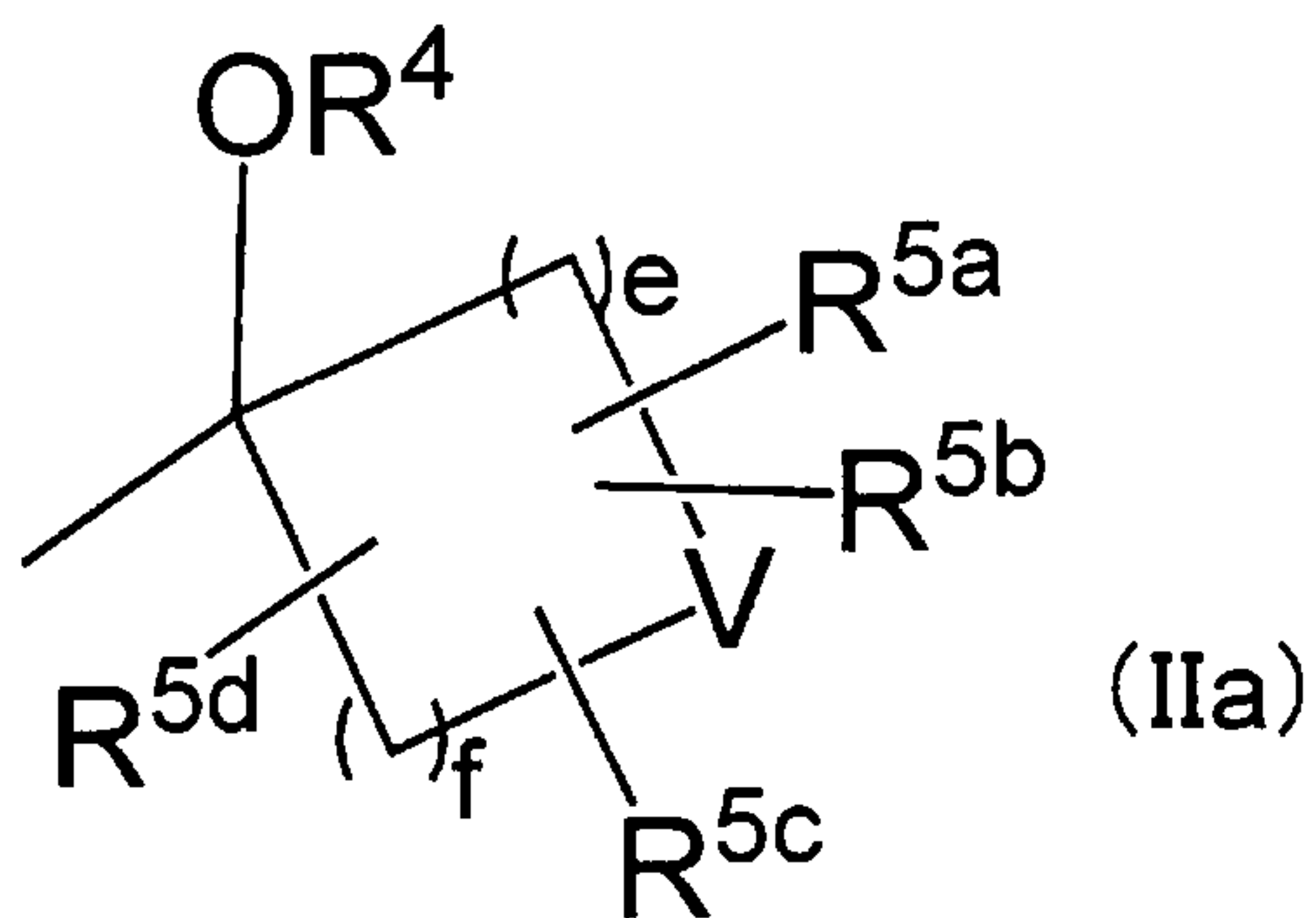
作為式(I)之化合物之一態樣，可列舉以下之化合物或其製藥學上所容許之鹽。

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}及R^{1d}分別獨立為氫、C₆₋₁₀芳基、C₆₋₁₀芳氧基、5～12員雜芳基、或5～12員雜芳氧基(該芳基及該芳氧基中之芳基部分以及該雜芳基及該雜芳氧基中之雜芳基部分可分別獨立經獨立地選自由鹵素及可經獨立地選自取代基群A之1～3個取代基取代之C₁₋₄烷基所組成之群中的1～3個取代基取代)，其中，R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}或R^{1d}之至少一者為C₆₋₁₀芳基、C₆₋₁₀芳氧基、5～12員雜芳基或5～12員雜芳氧基，

R²及R³分別獨立為氫或C₁₋₆烷基(該烷基可經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1～5個取代基取代：氰基、鹵素、羥基及可經獨立地選自取代基群A之1～3個取代基取代之C₁₋₄烷氧基)，其中，不會R²及R³同時為氫，或者，

亦可R²及R³與各自所鍵結之碳原子一起形成環，與-OR⁴一起形成式(IIa)所表示之基：

[化24]



[式(IIa)中，

e及f分別獨立為1或2，

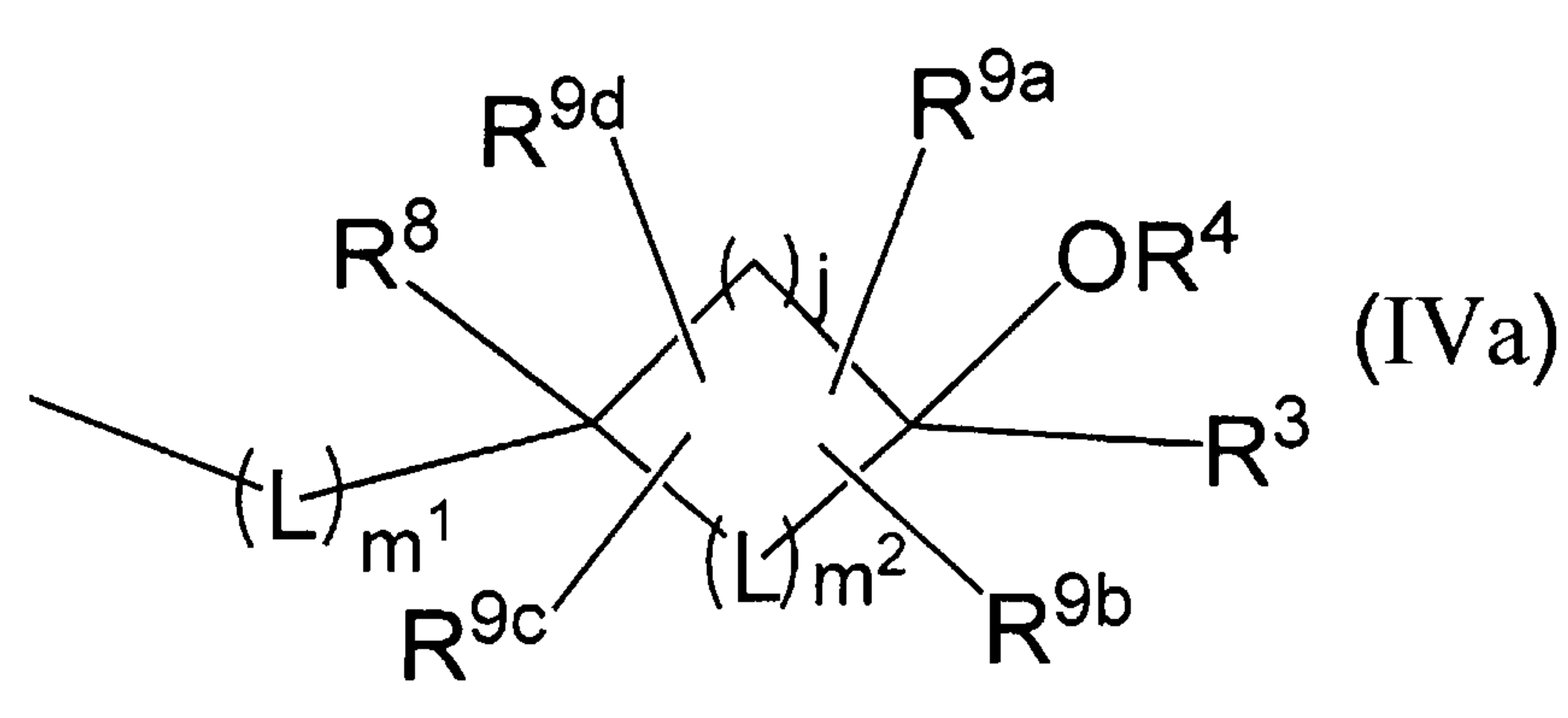
R⁴為氫、C₁₋₆烷基(該烷基可經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1～3個取代基取代：鹵素、羥基、可經獨立地選自取代基群A之1～3個取代基取代之C₁₋₄烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1～3個取代基取代之C₃₋₇環烷基、可經獨立地選自取代基群B之1～3個取代基取代之C₃₋₇環烷氧基及可經獨立地選自取代基群B之1～3個取代基取代之3～7員非芳香族雜環)或C₃₋₇環烷基(該環烷基可經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1～3個取代基取代：鹵素、羥基、可經獨立地選自取代基群A之1～3個取代基取代之C₁₋₄烷基、可經獨立地選自取代基群A之1～3個取代基取代之C₁₋₄烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1～3個取代基取代之C₃₋₇環烷基及可經獨立地選自取代基群B之1～3個取代基取代之C₃₋₇環烷氧基)，

V為單鍵或氧原子，

R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}及R^{5d}分別獨立為氫或鹵素]，

或者，關於R²、R³、-OR⁴及L中之CR⁷R⁸，亦可R²及R⁷與各自所鍵結之碳原子一起形成環，與R³、-OR⁴及R⁸一起形成下述式(IVa)所表示之基：

[化25]



[式(IVa)中，

m^1 為 0，

m^2 為 1 或 2， j 為 1、2 或 3，

R^3 為氫或可經 1~3 個鹵素取代之 C_{1-6} 烷基，

R^4 為氫或可經 1~3 個鹵素取代之 C_{3-7} 環烷基，

R^8 為氫、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基(該烷基及該烷氧基中之烷基部分可分別獨立經獨立地選自由如下取代基所組成之群之 1~3 個取代基取代：鹵素、羥基、可經獨立地選自取代基群 A 之 1~3 個取代基取代之 C_{1-4} 烷氧基、可經獨立地選自取代基群 B 之 1~3 個取代基取代之 C_{3-7} 環烷基、可經獨立地選自取代基群 B 之 1~3 個取代基取代之 C_{3-7} 環烷氧基及可經獨立地選自取代基群 B 之 1~3 個取代基取代之 3~7 員非芳香族雜環)、 C_{3-7} 環烷基或 C_{3-7} 環烷氧基(該環烷基及該環烷氧基中之環烷基部分可分別獨立經獨立地選自由如下取代基所組成之群之 1~3 個取代基取代：鹵素、羥基、可經獨立地選自取代基群 A 之 1~3 個取代基取代之 C_{1-4} 烷基、可經獨立地選自取代基群 A 之 1~3 個取代基取代之 C_{1-4} 烷氧基、可經獨立地選自取代基群 B 之 1~3 個取代基取代之 C_{3-7} 環烷基及可經獨立地選自取代基群 B 之 1~3 個取代基取代之 C_{3-7} 環烷氧基)，

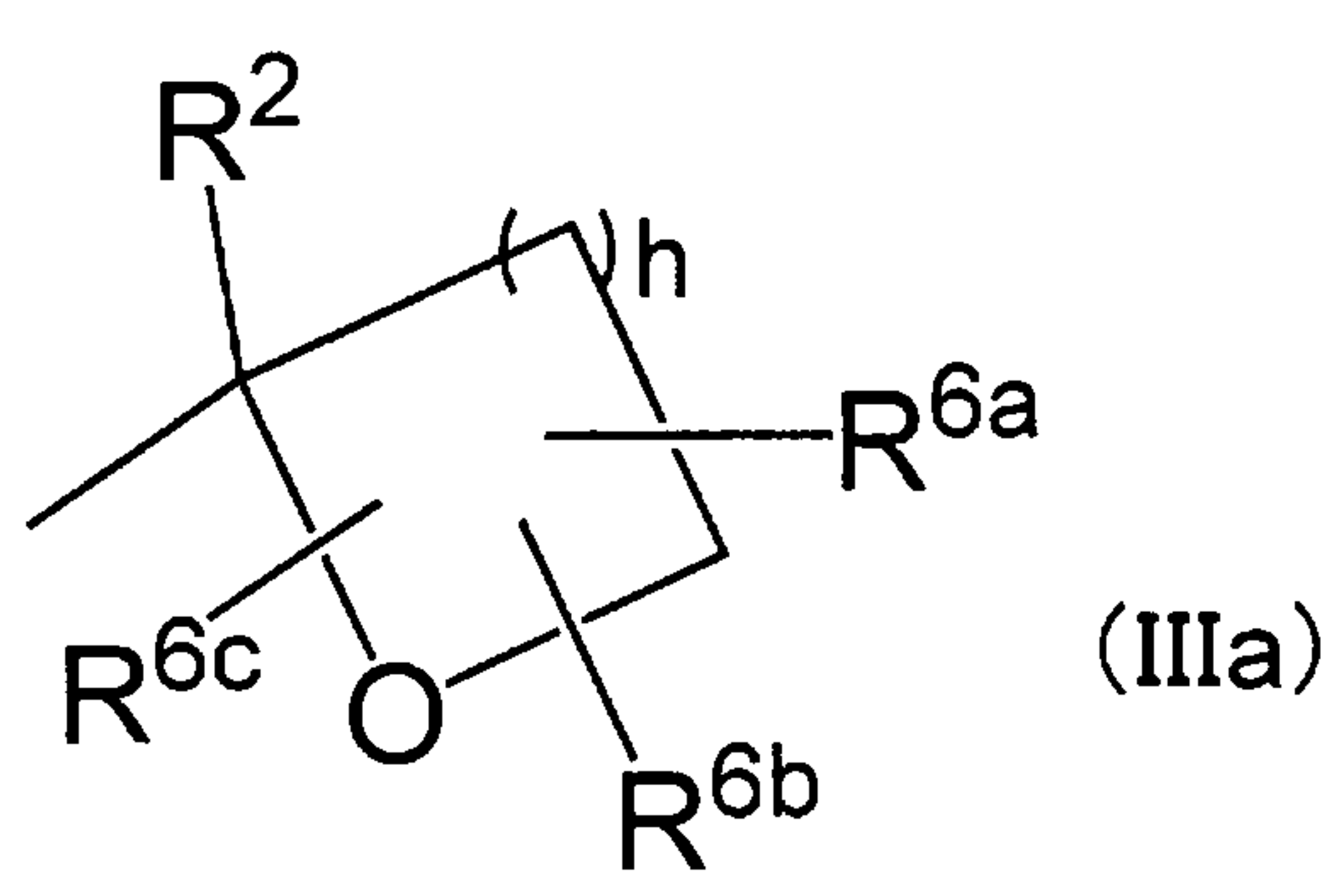
L 為 CR^7R^8 (於 m^2 表示 2 之情形時，各 CR^7R^8 分別獨立，可相同亦可不

同)，

R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 及 R^{9d} 分別獨立為氫或鹵素]；

R^4 為氫、可經1～3個相同或不同之鹵素取代之 C_{1-4} 烷基或 C_{3-7} 環烷基(該環烷基可經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1～3個取代基取代：鹵素、羥基及可經獨立地選自取代基群A之1～3個取代基取代之 C_{1-4} 烷氧基)，或者，亦可 R^3 及 $-OR^4$ 與各自所鍵結之碳原子一起形成環，與 R^2 一起形成式(IIIa)所表示之基：

[化26]



[式(IIIa)中，

h 為1、2或3，

R^2 為氫、 C_{1-6} 烷基(該烷基可經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1～5個取代基取代：氰基、鹵素、羥基、可經獨立地選自取代基群A之1～3個取代基取代之 C_{1-4} 烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1～3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷基及可經獨立地選自取代基群B之1～3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷氧基)或者 C_{3-10} 環烷基，

R^{6a} 、 R^{6b} 及 R^{6c} 分別獨立為氫、鹵素或可經1～3個相同或不同之鹵素取代之 C_{1-4} 烷基]；

m為1或2，

L表示 CR^7R^8 (於m表示2之情形時，各 CR^7R^8 分別獨立，可相同亦可不同)；

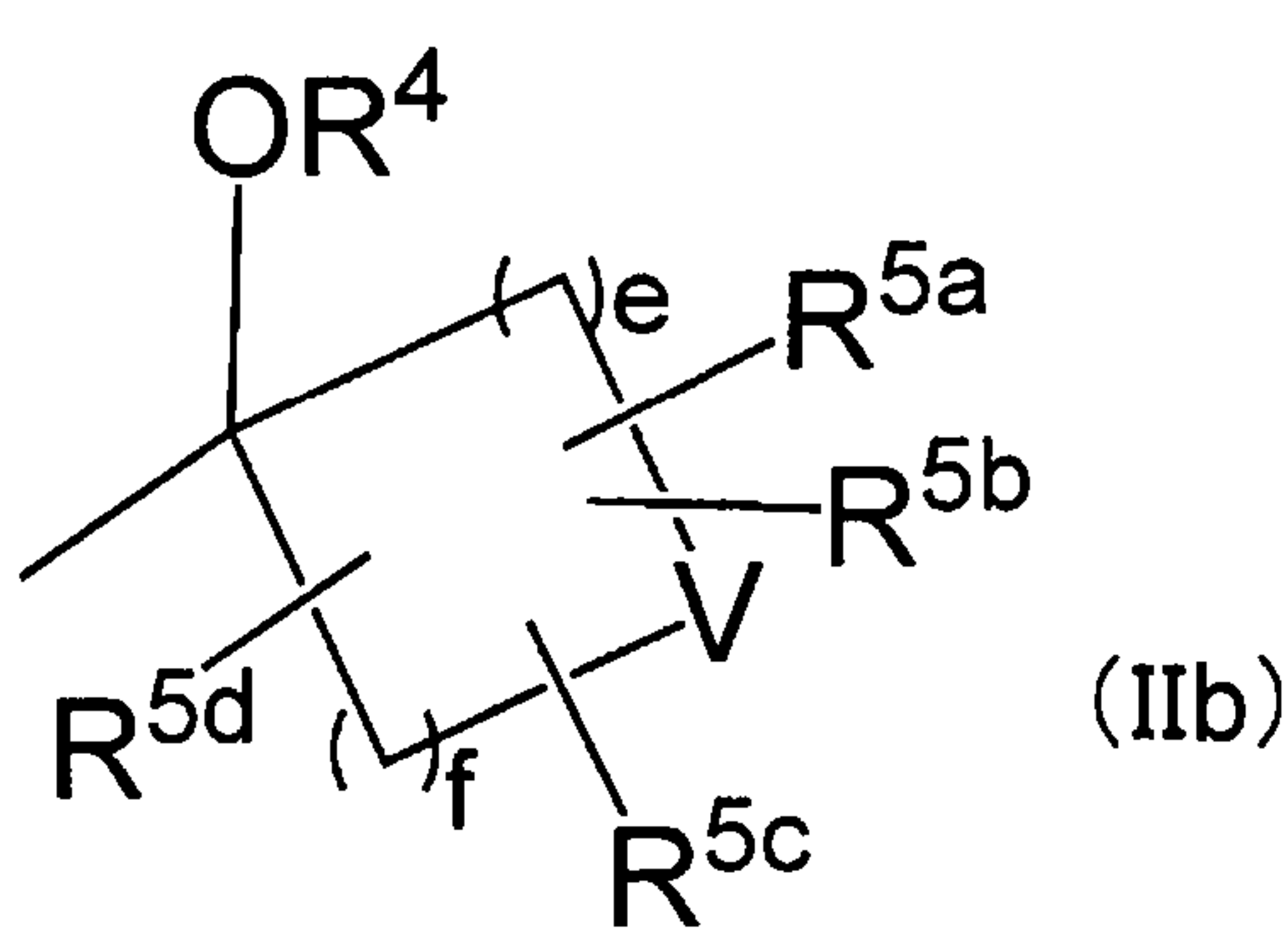
R^7 及 R^8 分別獨立為氫或 C_{1-4} 烷基(該烷基可經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~3個取代基取代：鹵素、羥基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之 C_{1-4} 烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷氧基及可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之3~7員非芳香族雜環)。

作為式(I)之化合物之另一態樣，可列舉以下之化合物或其製藥學上所容許之鹽。

R^{1a} 及 R^{1d} 為氫， R^{1b} 或 R^{1c} 之至少一者為 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳氧基、5~12員雜芳基或5~12員雜芳氧基(該芳基及該芳氧基中之芳基部分以及該雜芳基及該雜芳氧基中之雜芳基部分可分別獨立經獨立地選自由鹵素及可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之 C_{1-4} 烷基所組成之群中的1~3個取代基取代)，

R^2 及 R^3 分別獨立為可經1~5個相同或不同之鹵素取代之 C_{1-6} 烷基，或者，亦可 R^2 及 R^3 與各自所鍵結之碳原子一起形成環，與 $-OR^4$ 一起形成式(IIb)所表示之基：

[化27]



[式(IIb)中，
e及f分別獨立為1或2，

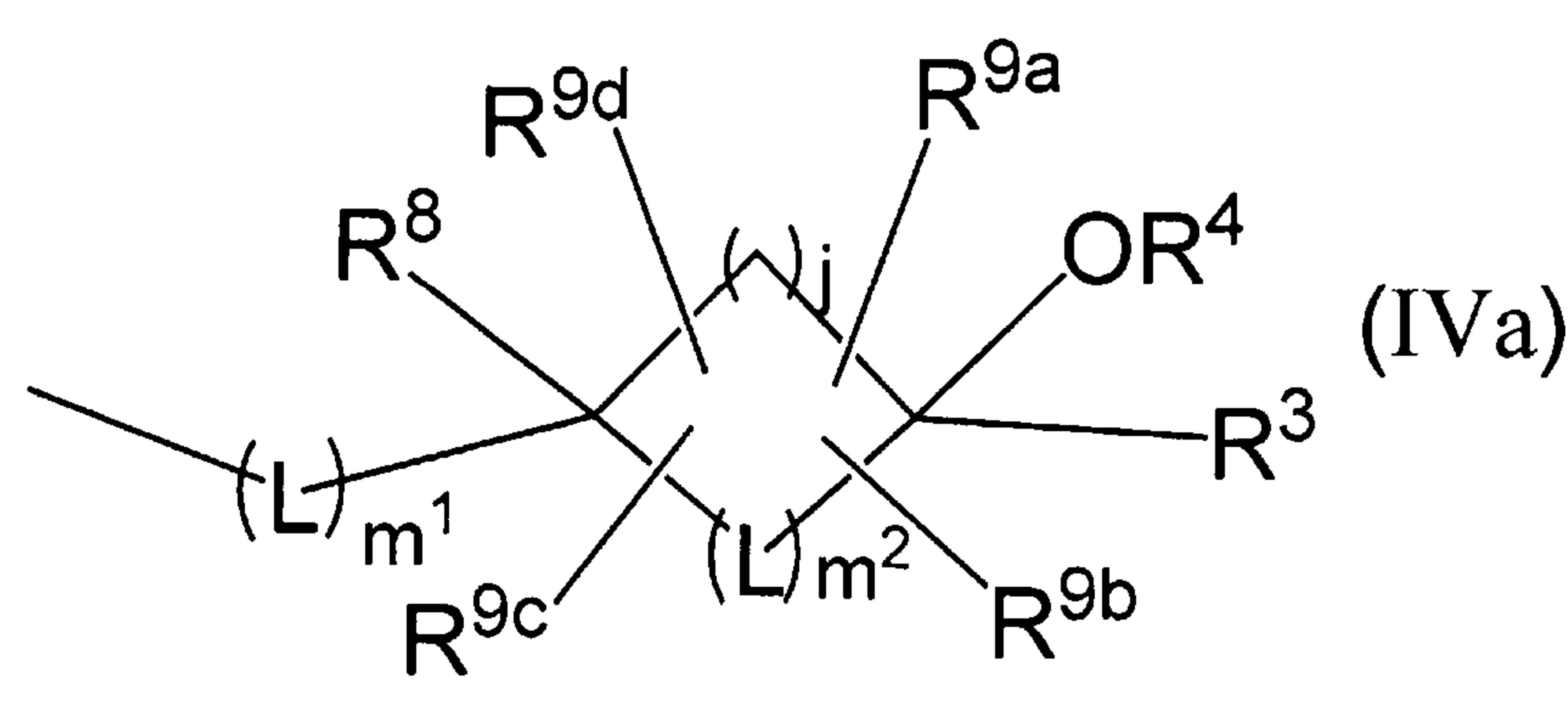
R⁴為氫、C₁₋₆烷基(該烷基可經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1～3個取代基取代：鹵素、羥基、可經獨立地選自取代基群A之1～3個取代基取代之C₁₋₄烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1～3個取代基取代之C₃₋₇環烷基、可經獨立地選自取代基群B之1～3個取代基取代之C₃₋₇環烷氧基及可經獨立地選自取代基群B之1～3個取代基取代之3～7員非芳香族雜環)或C₃₋₇環烷基(該環烷基可經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1～3個取代基取代：鹵素、羥基、可經獨立地選自取代基群A之1～3個取代基取代之C₁₋₄烷基、可經獨立地選自取代基群A之1～3個取代基取代之C₁₋₄烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1～3個取代基取代之C₃₋₇環烷基及可經獨立地選自取代基群B之1～3個取代基取代之C₃₋₇環烷氧基)，

V為單鍵或氧原子，

R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}及R^{5d}分別獨立為氫或鹵素]，或者，

關於R²、R³、-OR⁴及L中之CR⁷R⁸，亦可R²及R⁷與各自所鍵結之碳原子一起形成環，與R³、-OR⁴及R⁸一起形成下述式(IVa)所表示之基：

[化28]



[式(IVa)中，

m^1 為 0，

m^2 為 1 或 2，

j 為 1 或 2，

R^3 為氫或 C_{1-4} 烷基，

R^4 為氫，

R^8 為氫或 C_{1-4} 烷基，

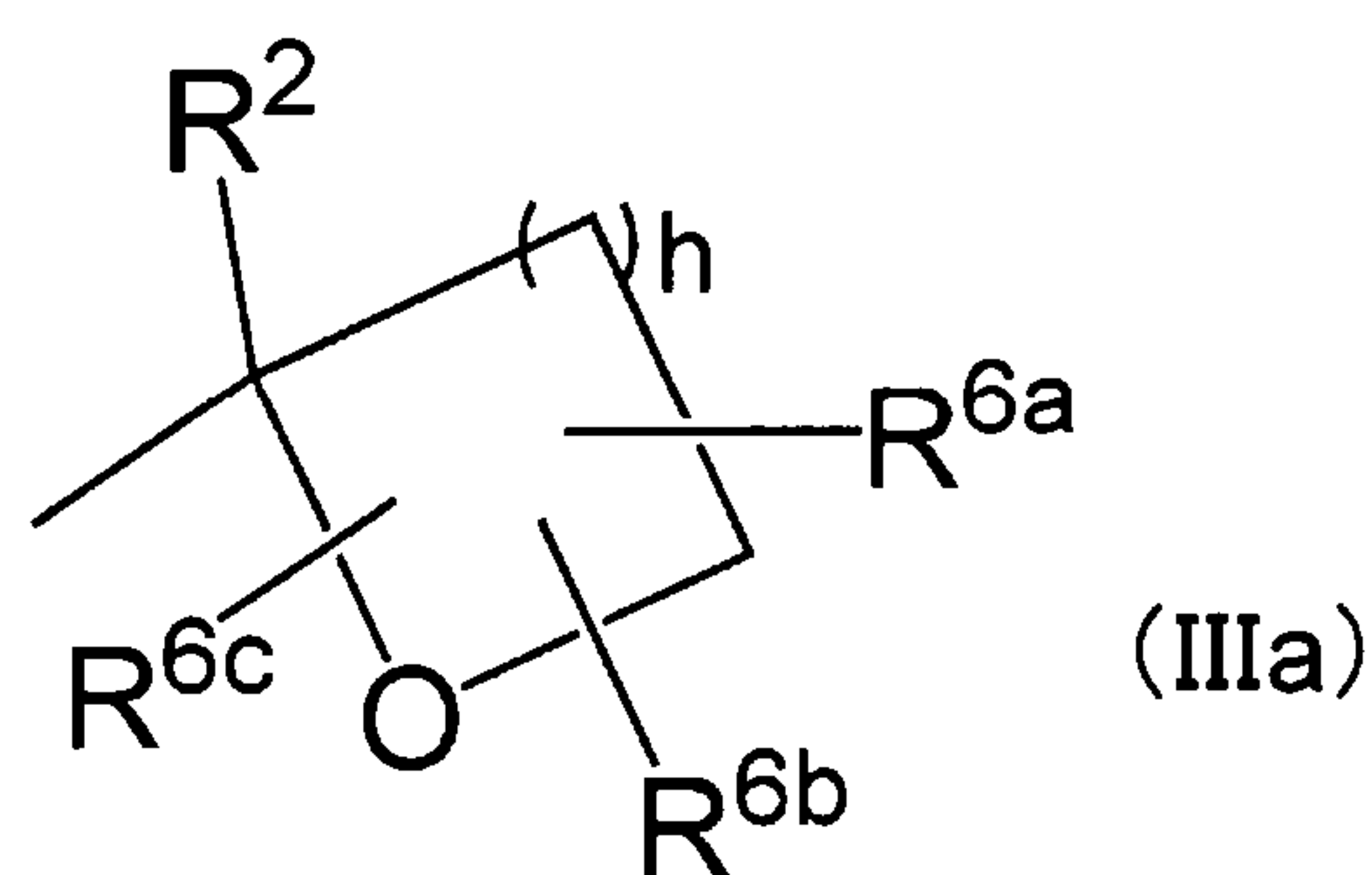
L 為 CR^7R^8 (於 m^2 表示 2 之情形時，各 CR^7R^8 分別獨立，可相同亦可不同)，

R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 及 R^{9d} 分別獨立為氫或鹵素]；

R^4 為氫、可經 1~3 個相同或不同之鹵素取代之 C_{1-4} 烷基或可經 1~3 個相同或不同之鹵素取代之 C_{3-7} 環烷基，或者，

亦可 R^3 及 $-OR^4$ 與各自所鍵結之碳原子一起形成環，與 R^2 一起形成式 (IIIa) 所表示之基：

[化29]



[式(IIIa)中，

h 為1、2或3，

R^2 為氫或可經1～3個相同或不同之鹵素取代之 C_{1-4} 烷基，

R^{6a} 、 R^{6b} 及 R^{6c} 分別獨立為氫、鹵素或可經1～3個相同或不同之鹵素取代之 C_{1-4} 烷基]；

m 為1或2，

L 表示 CR^7R^8 (於 m 表示2之情形時，各 CR^7R^8 分別獨立，可相同亦可不同)，

R^7 及 R^8 分別獨立為氫或可經1～3個相同或不同之鹵素取代之 C_{1-4} 烷基。

作為式(I)之化合物之另一態樣，可列舉以下之化合物或其製藥學上所容許之鹽。

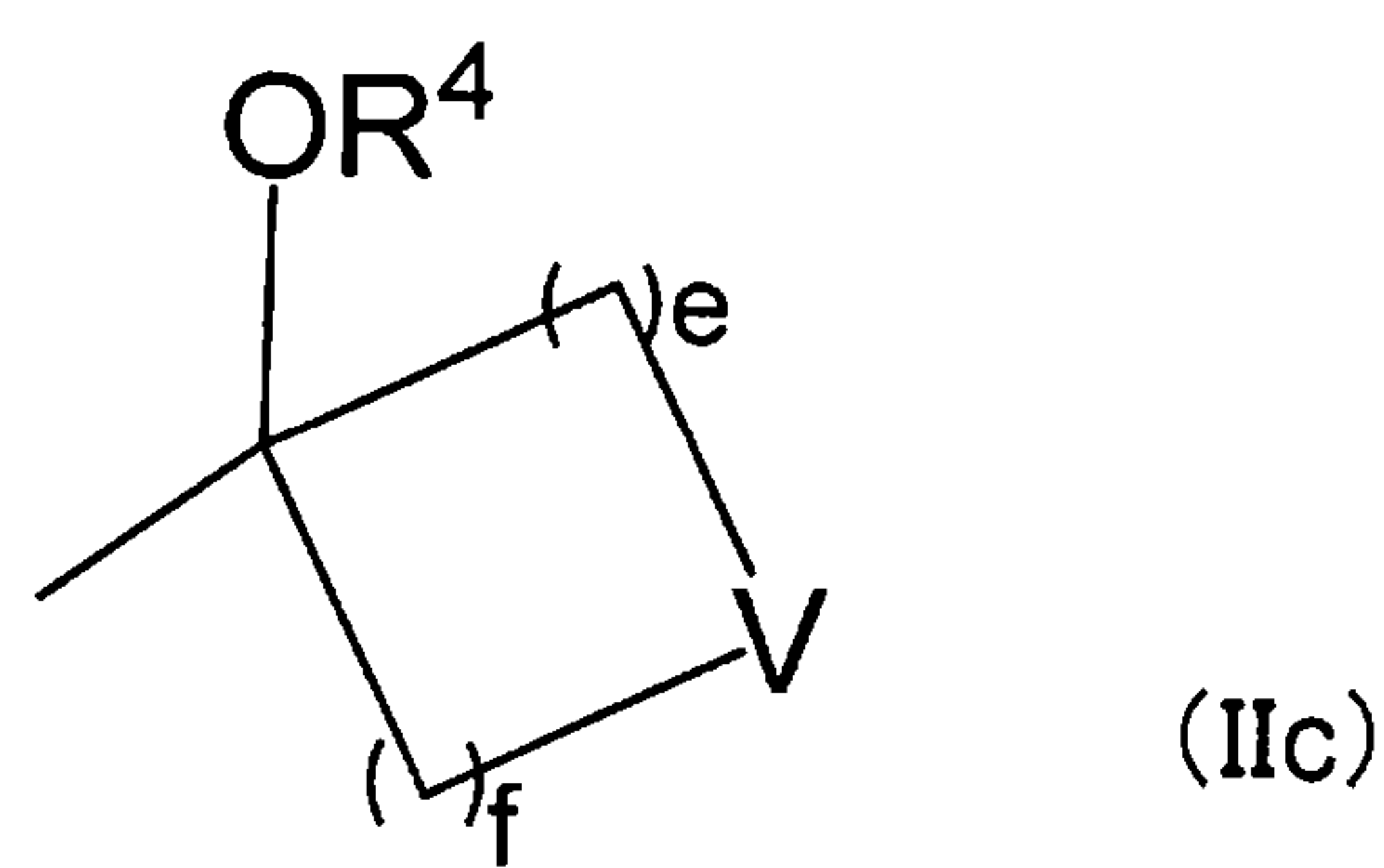
R^{1a} 及 R^{1d} 為氫， R^{1b} 或 R^{1c} 中之一者為苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、4-(三氟甲基)苯基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、苯氧基、3-氟苯氧基、3,4-二氟苯氧基、3,5-二氟苯氧基、4-氯苯氧基、4-(三氟甲基)苯氧基、4-(三氟甲氧基)苯氧基、4-氰基苯氧基、4-(甲基磺醯基)苯氧基、(5-甲基吡啶-2-基)氧基、(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基、(5-氟吡啶-2-基)氧基、2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基、2-氟-4-(三氟甲基)苯基、2-氯-4-(三氟甲基)苯基、4-(三

氟甲氧基)苯基、(5-氯吡啶-2-基)氧基、2,4-二氯苯基、2-氯-4-氟苯氧基、4-氯-2-氟苯氧基或2,4-二氯苯氧基，另一者為氫，

R^2 及 R^3 均為甲基，或者，

亦可 R^2 及 R^3 與各自所鍵結之碳原子一起形成環，與 OR^4 一起形成下述式(IIc)所表示之基：

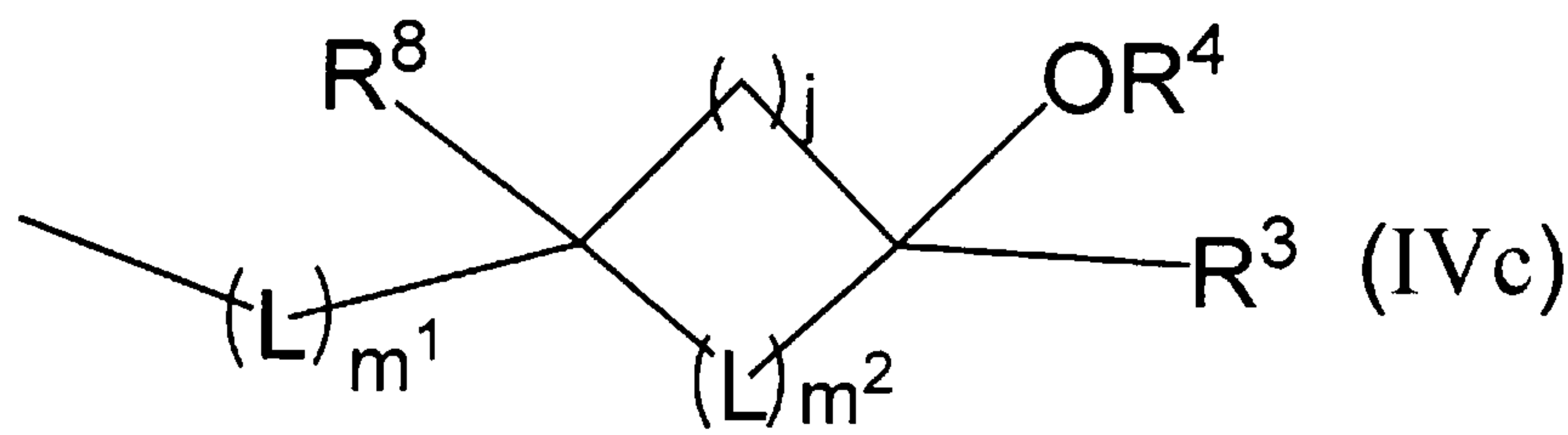
[化30]



[式(IIc)中， e 及 f 分別獨立為1或2， R^4 為氫， V 為單鍵或氧原子]，或者，

亦可 R^2 及 R^7 與各自所鍵結之碳原子一起形成環，與 R^3 、 $-OR^4$ 及 R^8 一起形成下述式(IVc)所表示之基：

[化31]

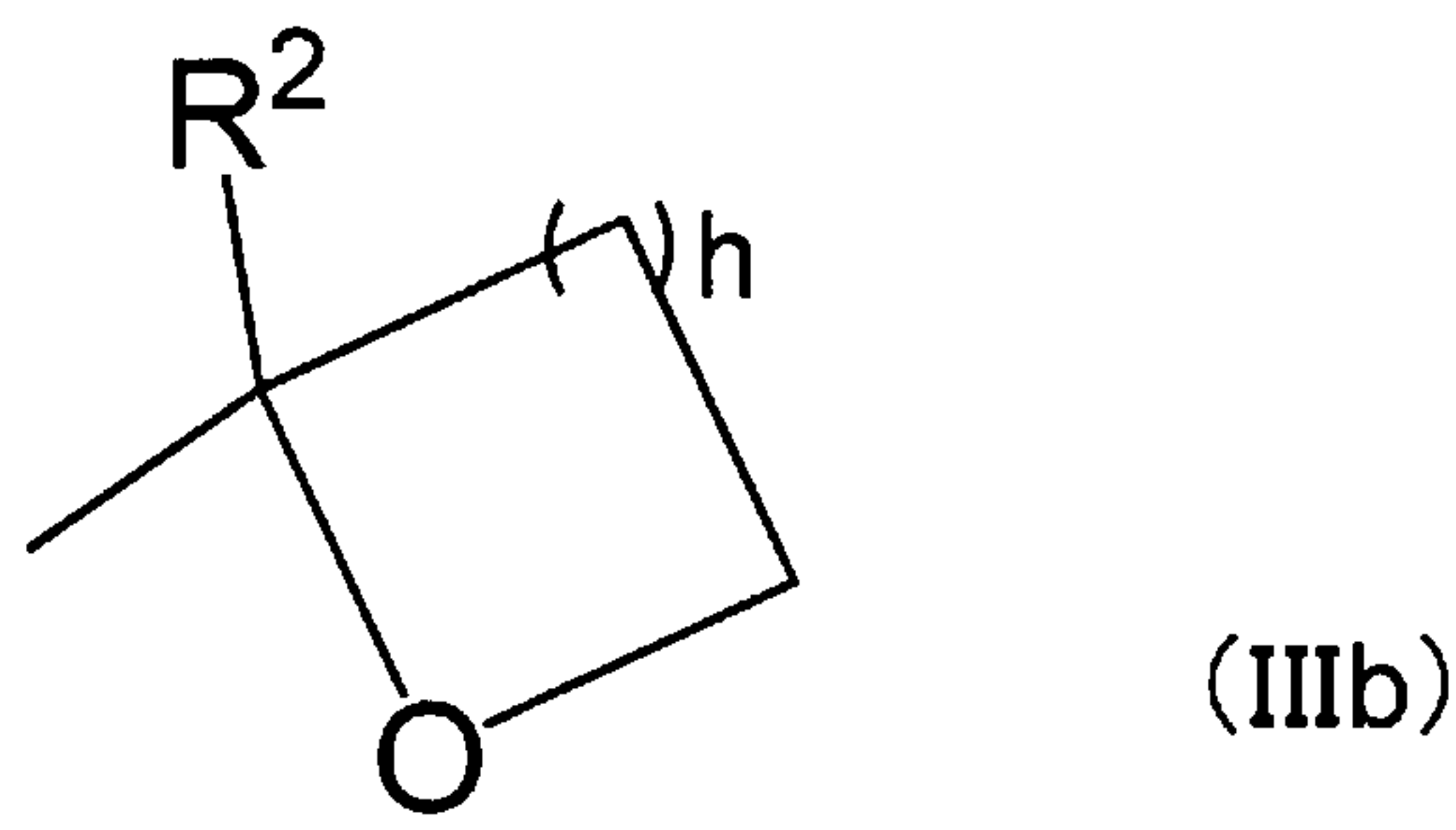


[式(IVc)中， R^3 、 R^4 及 R^8 為氫， m^1 為0， m^2 為1或2， j 為1或2， L 為 CR^7R^8 ， R^7 及 R^8 均為氫]，

R^4 為氫、異丙基或環戊基，或者，

亦可 R^3 及 $-OR^4$ 與各自所鍵結之碳原子一起形成環，與 R^2 一起形成式(IIIb)所表示之基：

[化32]



[式(IIIb)中， R^2 為氫， h 為2]，

m 為1，

L 為 CR^7R^8 ，

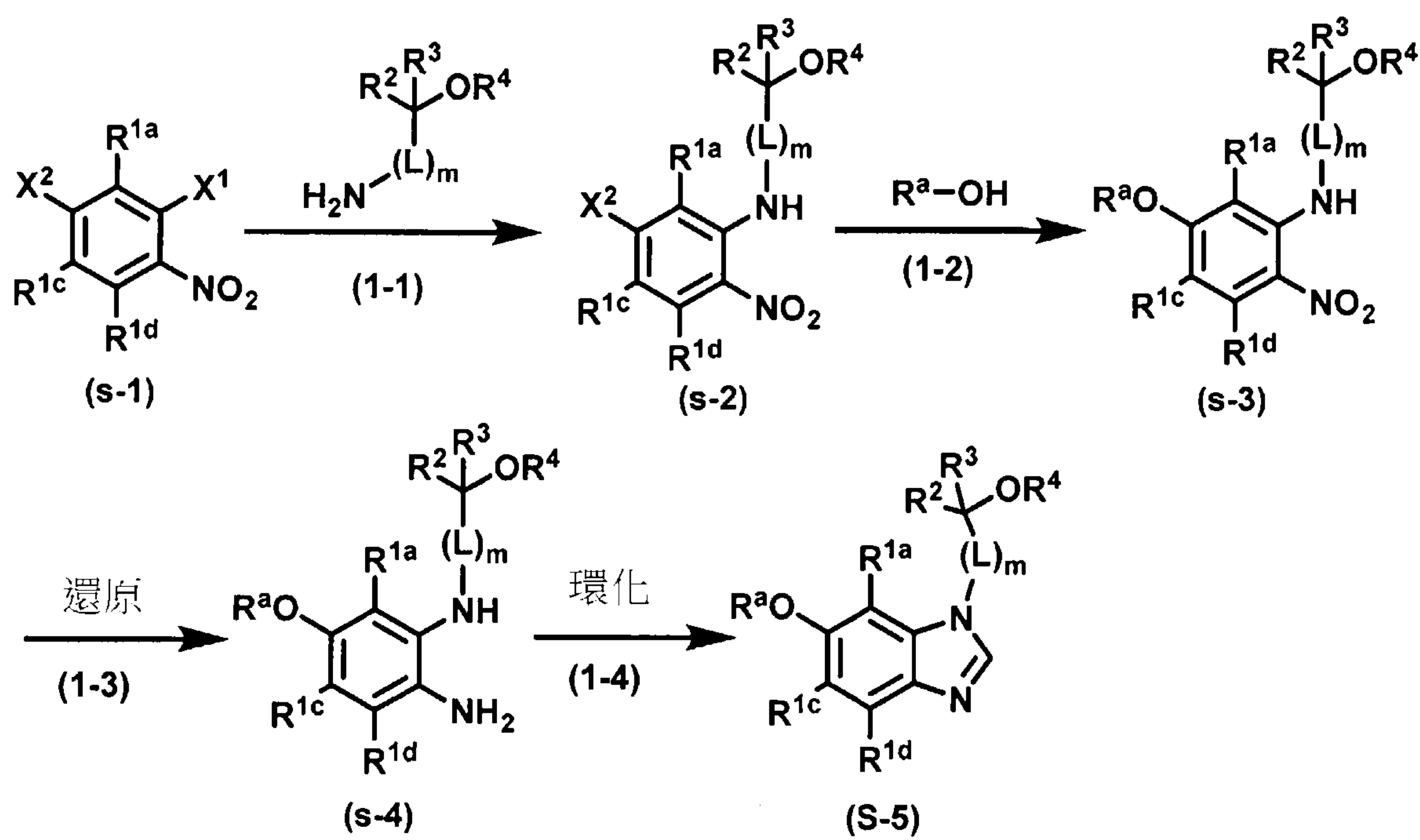
R^7 及 R^8 分別獨立為氫或甲基。

關於本發明之化合物之製造方法，於以下進行說明。式(I)所表示之本發明之化合物例如可藉由下述之製造法1～5進行製造。

製造法1：

式(I)所表示之化合物中 R^{1b} 為 OR^a 之式(S-5)所表示之化合物或其製藥學上所容許之鹽例如可藉由下述製法進行製造。

[化33]



(式中， R^{1a} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L 及 m 係與項1所記載之定義相同， $\text{R}^a\text{O-}$ 表示 R^{1b} 中之可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之 C_{1-4} 烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之 C_{6-10} 芳氧基或可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之5~12員雜芳氧基， X^1 及 X^2 分別獨立表示鹵素、三氟甲磺醯氧基、甲磺醯氧基等脫離基)。

步驟(1-1)：

本步驟係藉由使式(s-1)所表示之硝基苯化合物與胺化合物進行反應而製造式(s-2)所表示之硝基苯胺化合物的步驟。作為本反應中所使用之鹼，可列舉：氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鉀、碳酸鈉等無機鹼或者三乙胺、二異丙基乙基胺、DABCO(1,4-二氮雜雙環[2,2,2]辛烷)等有機鹼。又，於過量地使用胺化合物之情形時，亦可不使用鹼。作為溶劑，可列舉：THF、二甲氧基乙烷、1,4-二噁烷等醚系溶劑、DMF、NMP、乙腈等。反應時間通常為約10分鐘至10小時，反應溫度為 0°C 直至溶劑之沸點。

步驟(1-2)：

本步驟係藉由使式(s-2)所表示之硝基苯胺化合物與具有羥基之化合物進行反應而製造式(s-3)所表示之化合物的步驟。作為本反應中所使用之鹼，可列舉：氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鉀、碳酸銨、氫化鈉等。作為溶劑，可列舉：THF、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二噁烷等醚系溶劑、DMF、NMP、乙腈等。反應時間通常為約10分鐘至10小時，反應溫度為0℃直至溶劑之沸點。

步驟(1-3)：

本步驟係將式(s-3)所表示之硝基化合物還原而製造式(s-4)所表示之胺基化合物的步驟。本反應之條件可列舉通常所使用之硝基之還原條件，例如可列舉：利用鈀-碳等之氫化條件下之接觸還原、或利用鋅、鐵等之金屬還原、利用氫氧化鋁鋰等之氫化還原等。溶劑可列舉於各還原條件下通常所使用之溶劑，於接觸還原之情形時，可列舉甲醇、乙醇、THF、乙酸乙酯等，於金屬還原之情形時，可列舉THF、乙酸、甲醇、乙醇等，於氫化還原之情形時，可列舉二乙醚、THF等。反應時間通常為約10分鐘至24小時，作為反應溫度，為0℃直至溶劑之沸點。

步驟(1-4)：

本步驟係使式(s-4)所表示之苯二胺化合物、與甲酸或甲酸等價物進行反應而進行環化，從而製造式(S-5)所表示之化合物的步驟。作為甲酸等價物，可列舉：原甲酸甲酯、原甲酸乙酯等原甲酸酯類。本反應亦可添加甲酸、乙酸等有機酸或三氟甲磺酸鎂等路易斯酸作為觸媒。作為溶劑，可列舉：甲醇、乙醇等醇系溶劑。亦可使用用作反應劑之上述甲酸、原甲酸酯等作為溶劑。反應時間通常為約10分鐘至24小時，反應溫度為室溫直至溶

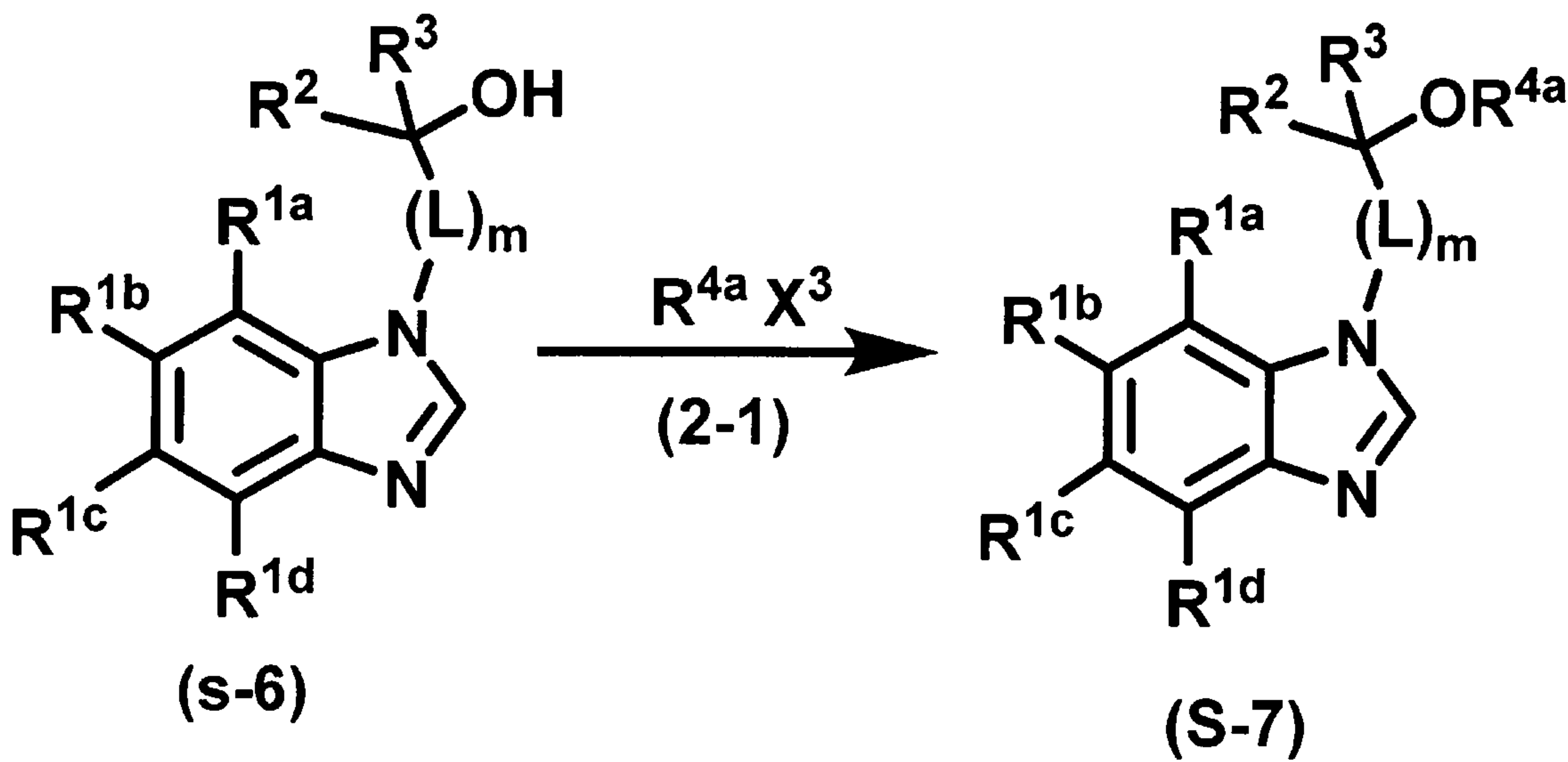
劑之沸點。

再者， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 及 R^{1d} 中之任意1個、或2個以上為 OR^a 之式(I)所表示之化合物或其製藥學上所容許之鹽亦可利用與上述相同的方法進行製造。

製造法2：

式(I)所表示之化合物中， R^4 為 R^{4a} (烷基或環烷基)之化合物(S-7)或其製藥學上所容許之鹽例如可藉由下述之製法而製造。

[化34]



(式中， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^2 、 R^3 、L及m係與項1所記載之定義相同， X^3 係與上述之 X^1 相同， R^{4a} 表示自 R^4 之定義中去除了氫者)。

步驟(2-1)：

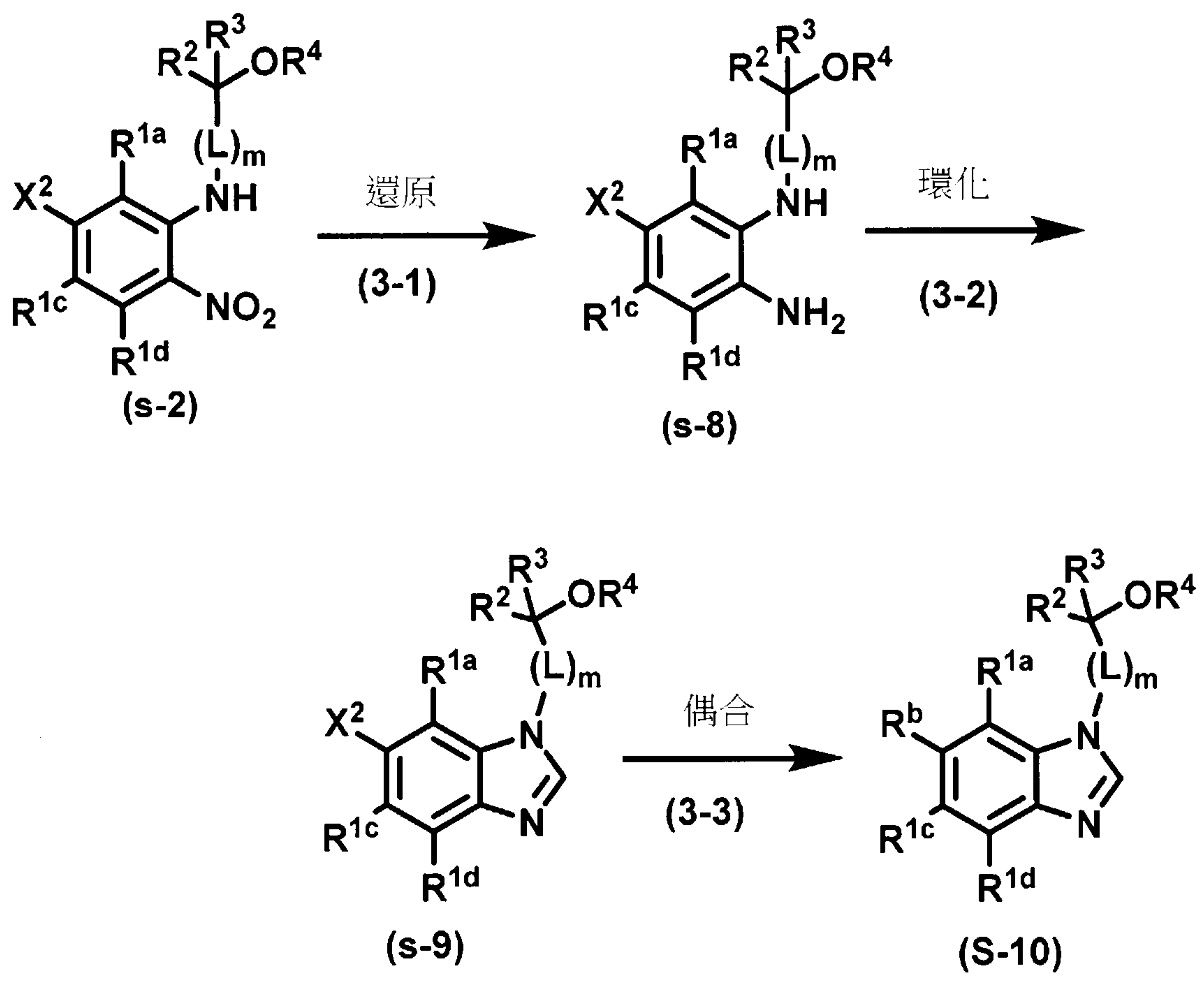
本步驟係使式(s-5)中之 R^4 為氫之醇化合物(s-6)與例如 $R^{4a}X^3$ 所表示之化合物於鹼存在下進行反應，而製造式(S-7)所表示之醚化合物的步驟。作為鹼，可列舉：氫化鈉、氫化鉀、氫化鋰、丁基鋰、丁醇鉀等。作為溶劑，

可列舉：二乙醚、THF等醚系溶劑、DMF、NMP、二甲基亞砜等。反應時間通常為約10分鐘至24小時，反應溫度為0℃直至溶劑之沸點。

製造法3：

式(I)所表示之化合物中， R^{1b} 為 R^b (芳基或雜芳基)之式(S-10)所表示之化合物或其製藥學上所容許之鹽例如可藉由下述製法而製造。

[化35]



(式中， R^{1a} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、L及m係與項1所記載之定義相同， X^2 係與上述相同， R^b 表示 C_{6-10} 芳基或5~12員雜芳基(該芳基及該雜芳基可分別獨立經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~5個取代基取代：鹵素、氰基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之 C_{1-4}

烷基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之C₃₋₇環烷基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之C₃₋₇環烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之3~7員非芳香族雜環、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷硫基及可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷基磺醯基))。

步驟(3-1)：

本步驟係選擇性地還原式(s-2)所表示之硝基苯化合物之硝基，而製造式(s-8)所表示之胺基化合物的步驟。作為本反應之條件，可列舉：利用已硫中毒之鉑碳等之氫化條件下之接觸還原、利用鋅、鐵、錫等之金屬還原、利用氫氧化鋁鋰等之氫化還原等。作為溶劑，可列舉：於各反應條件下通常所使用之溶劑，於接觸還原之情形時，可列舉：甲醇、乙醇、THF、乙酸乙酯等，於金屬還原之情形時，可列舉：THF、乙酸、甲醇、乙醇等，於氫化還原之情形時，可列舉：二乙醚、THF等。反應時間通常為約10分鐘至24小時，作為反應溫度，為0℃直至溶劑之沸點。

步驟(3-2)：

本步驟係以與步驟(1-4)相同之方式對式(s-8)所表示之胺基化合物進行處理而製造式(s-9)所表示之化合物的步驟。

步驟(3-3)：

本步驟係使式(s-9)所表示之化合物、與具有R^b基之硼酸或硼酸酯化合物於鹼及觸媒之存在下進行反應而製造式(S-10)所表示之化合物的步驟。具體而言，係使用鈴木偶合反應之步驟。作為鹼，可列舉：碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、磷酸三鉀等。作為觸媒，可列舉：乙酸鈮、四(三苯基膦)鈮、

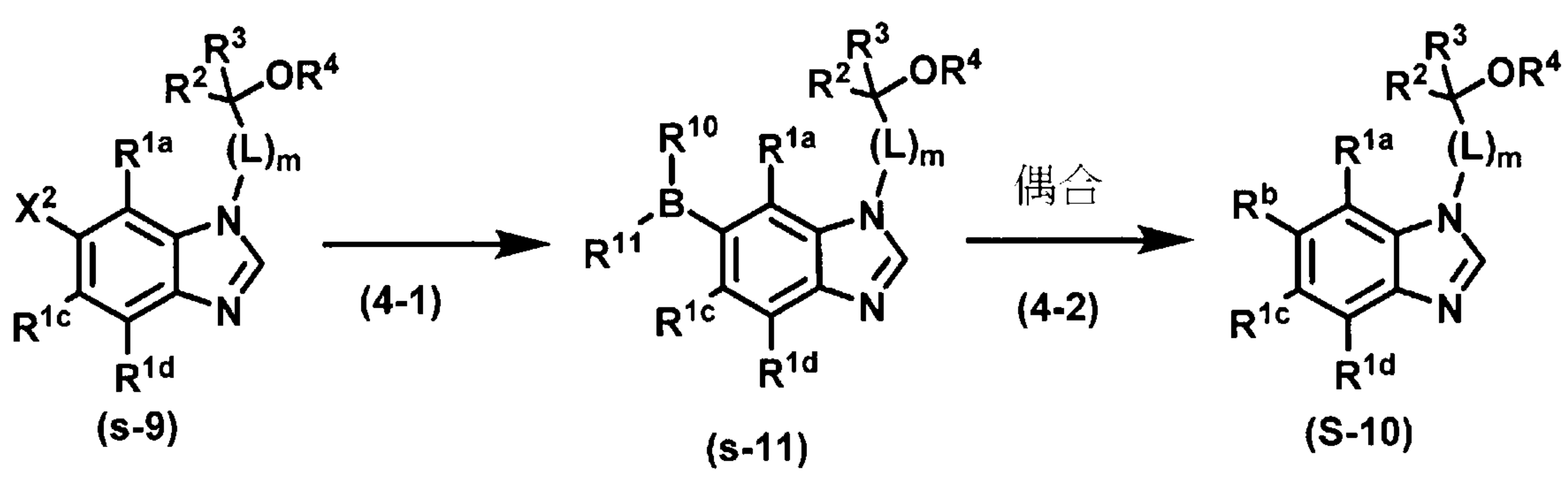
三(二亞苺基丙酮)二鈹等。作為溶劑，可列舉：1,4-二噁烷、甲苯、1,2-二甲氧基乙烷等。反應時間為約30分鐘至24小時，反應溫度為約室溫直至溶劑之沸點。

再者， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 及 R^{1d} 中之任意1個、或2個以上為 R^b 之式(I)所表示之化合物或其製藥學上所容許之鹽亦可利用與上述相同之方法進行製造。

製造法4：

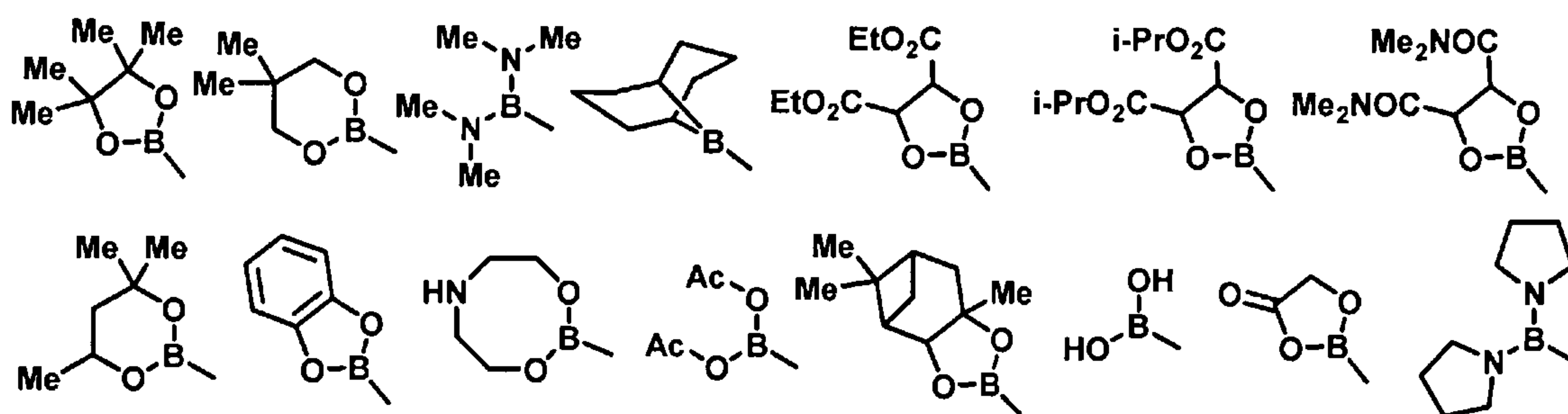
式(I)所表示之化合物中， R^{1b} 為 R^b 之式(S-10)所表示之化合物或其製藥學上所容許之鹽例如亦可藉由下述製法進行製造。

[化36]



(式中， R^{1a} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、L及m係與項1所記載之定義相同， R^b 及 X^2 係與上述相同， R^{10} 及 R^{11} 分別獨立表示可經取代之 C_{1-4} 烷基、可經取代之 C_{1-4} 烷氧基、可經取代之 C_{1-4} 二烷基胺基、可經取代之 C_{6-10} 芳基、可經取代之 C_{6-10} 芳氧基、可經取代之5~12員雜芳基、可經取代之5~12員雜芳氧基或羥基。作為 $R^{10}R^{11}B-$ ，較佳為可列舉以下所示之結構，但並不限定於該等)。

[化37]



步驟(4-1)：

本步驟係使式(s-9)所表示之化合物與雙頻哪醇二硼等二硼類於觸媒及鹼之存在下進行反應而製造式(s-11)所表示之硼酸酯化合物的步驟。作為觸媒，可列舉：二氯[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]鈰、四(三苯基膦)鈰、三(二亞苺基丙酮)二鈰、二氯雙(三苯基膦)鈰等。作為鹼，可列舉：乙酸鉀、磷酸三鉀、碳酸鉀等。作為溶劑，可列舉：1,4-二噁烷、甲苯、1,2-二甲氧基乙烷等。反應時間為約1小時至48小時，反應溫度為室溫直至溶劑之沸點。

步驟(4-2)：

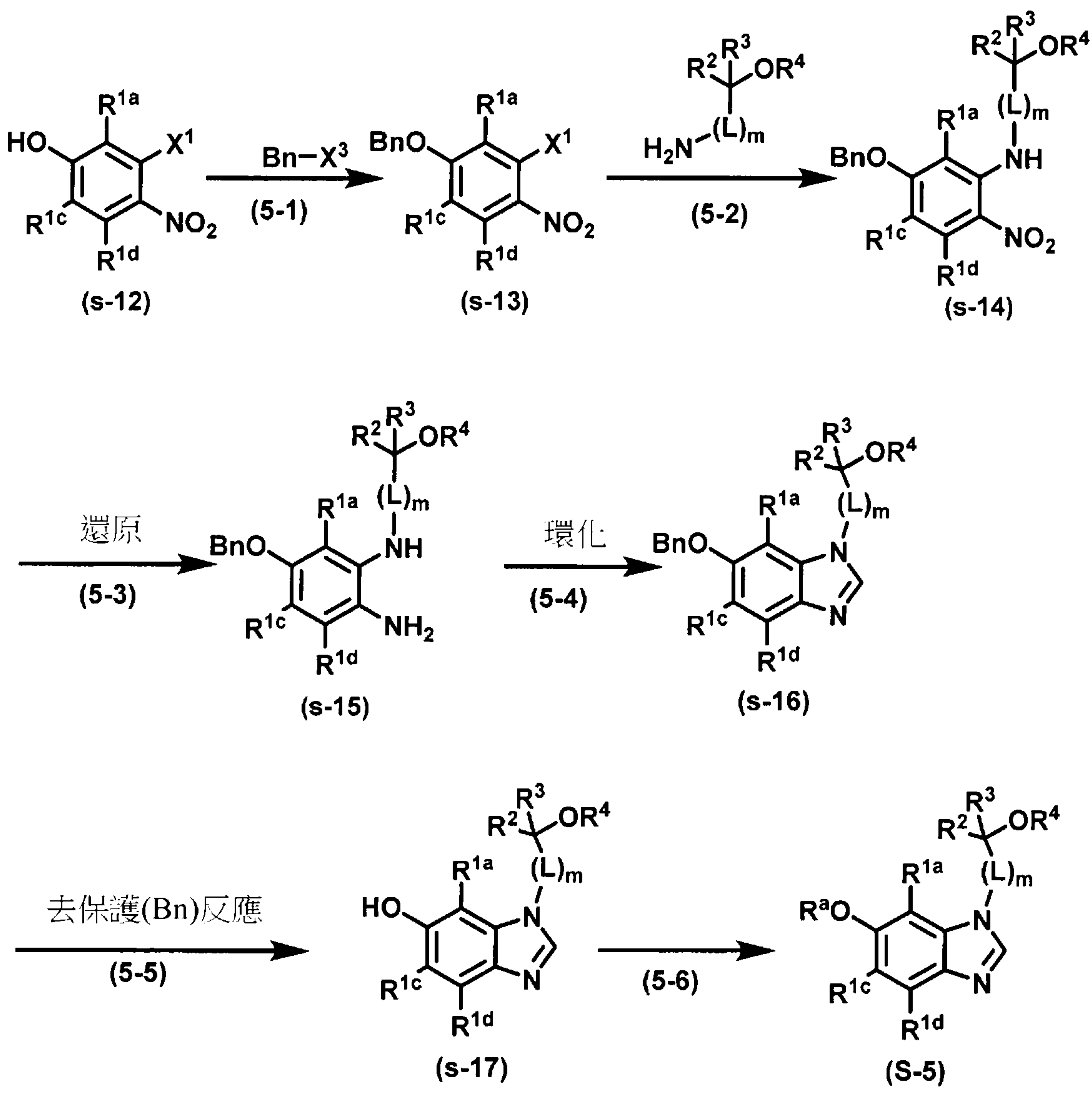
本步驟係使式(s-11)所表示之硼酸酯化合物、與具有 R^b 基之鹵化物化合物或三氟甲磺酸鹽化合物(R^b-X (X : 鹵素原子)或 $CF_3SO_2O-R^b$ 等)於觸媒及鹼之存在下進行反應而製造式(S-10)所表示之化合物的步驟。具體而言,係使用鈴木偶合反應之步驟。作為鹼,可列舉:碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、磷酸三鉀等。作為觸媒,可列舉:乙酸鈣、四(三苯基膦)鈣、三(二亞苄基丙酮)二鈣等。作為溶劑,可列舉:1,4-二噁烷、甲苯、1,2-二甲氧基乙烷等。反應時間為約30分鐘至48小時,反應溫度為室溫直至溶劑之沸點。

再者， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 及 R^{1d} 中之任意1個、或2個以上為 R^b 之式(I)所表示之化合物或其製藥學上所容許之鹽亦可利用與上述相同之方法進行製造。

製造法5：

式(I)所表示之化合物中， R^{1b} 為 OR^a 之式(S-5)所表示之化合物或其製藥學上所容許之鹽例如亦可藉由下述製法進行製造。

[化38]



(式中， R^{1a} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、L及m係與項1所記載之定義相同， R^a 、 X^1 及 X^3 係與上述相同。Bn意指苄基，但亦可為與苄基同樣地可進行去保護反應之例如Protective Groups in Organic Synthesis所記載之經取

代的苄基)。

步驟(5-1)：

本步驟係於例如鹼之存在下使 Bn-X^3 作用於式(s-12)所表示之化合物而製造式(s-13)所表示之化合物的步驟。作為鹼，可列舉：碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、氫化鈉等。作為 Bn-X^3 ，可列舉：氯化苄基、溴化苄基等。又，亦可視需要而添加碘化鈉、碘化鉀、碘化四丁基銨、硫酸氫四丁基銨等。作為溶劑，可列舉：丙酮、乙腈、THF、二乙醚、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、DMF、NMP等。反應時間通常為30分鐘至24小時，反應溫度為 0°C 直至溶劑之沸點。除此以外，可利用Protective Groups in Organic Synthesis等所記載之方法(條件)由式(s-12)所表示之化合物製造式(s-13)所表示之化合物。

步驟(5-2)：

本步驟係使用式(s-13)所表示之化合物，利用與步驟(1-1)相同之方法而製造式(s-14)所表示之化合物的步驟。步驟(5-3)：

本步驟係使用式(s-14)所表示之化合物，利用與步驟(3-1)相同之方法(可選擇性地還原硝基之方法)而製造式(s-15)所表示之化合物的步驟。

步驟(5-4)：

本步驟係使用式(s-15)所表示之化合物，利用與步驟(1-4)相同之方法而製造式(s-16)所表示之化合物的步驟。

步驟(5-5)：

本步驟係藉由將式(s-16)所表示之化合物於例如氫化條件下進行接觸還原而對羥基之保護基進行去保護，從而製造式(s-17)所表示之化合物的步驟。作為觸媒，可使用鈀-碳等非均質觸媒。所謂氫化條件下，意指於氫

氣環境下、或者甲酸、甲酸銨等之存在下。作為溶劑，可列舉：甲醇、乙醇、THF、乙酸乙酯等。反應時間為30分鐘至24小時，反應溫度為0℃直至溶劑之沸點。除此以外，可利用Protective Groups in Organic Synthesis等所記載之方法(條件)由式(s-16)所表示之化合物製造式(s-17)所表示之化合物。

步驟(5-6)：

本步驟係由式(s-17)所表示之化合物製造式(S-5)所表示之化合物的步驟，可列舉以下2個反應條件，但並不限定於此。

1)作為使用鹼之條件，可列舉如下步驟：使用式(s-17)所表示之化合物及 R^a-X^4 (R^a 表示 R^{1b} 中之可經獨立地選自取代基群A之1～3個取代基取代之 C_{1-4} 烷基、可經獨立地選自取代基群B之1～3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷基、可經獨立地選自取代基群B之1～3個取代基取代之 C_{6-10} 芳基或可經獨立地選自取代基群B之1～3個取代基取代之5～12員雜芳基， X^4 係與上述之 X^1 相同)，利用與步驟(1-2)相同之方法製造式(S-5)所表示之化合物。

2)作為使用觸媒及鹼之條件，可列舉如下步驟：使具有 R^a 基之硼酸化合物或鹵素化合物進行反應。作為觸媒，可列舉：乙酸銅(II)、碘化銅(I)、氧化銅(II)等。作為鹼，可列舉：碳酸鉀、碳酸銨、氫氧化鉀、三乙胺等。作為溶劑，可列舉：氯仿、1,4-二噁烷、DMF、二甲基亞砷、NMP(N-甲基-2-吡咯啉酮)等。反應時間通常為30分鐘至24小時，反應溫度為室溫直至溶劑之沸點。

再者， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 及 R^{1d} 中之任意1個、或2個以上為 OR^a 之式(I)所表示之化合物或其製藥學上所容許之鹽亦可利用與上述相同之方法進行製造。

上述之硝基之還原(步驟(1-3)、步驟(3-1)、步驟(5-3))及接下來之環化反應(步驟(1-4)、步驟(3-2)、步驟(5-4))例如可藉由預先於(s-3)或(s-14)之還原反應時進而添加甲酸或原甲酸酯等甲酸等價物而連續地進行，從而可以1個步驟製造經環化之(S-5)或(s-9)、(s-16)。此時之反應時間為10分鐘至12小時，反應溫度為室溫直至溶劑之沸點。

上述製造法中之所謂室溫，具體而言，意指10℃～30℃。

上述製造法中之起始原料及中間物可為公知化合物，或者可由公知化合物藉由公知之方法進行合成。又，於上述製造法中，反應點以外之任一官能基於所說明之反應條件下發生變化，或者不適合實施所說明之方法之情形時，可藉由對反應點以外進行保護，進行反應後進行去保護而獲得目標化合物。作為保護基，例如可使用如上述之**Protective Groups in Organic Synthesis**等所記載之通常之保護基。具體而言，作為胺之保護基，例如可列舉：乙氧基羰基、第三丁氧基羰基、乙醯基、苄基等，又，作為羥基之保護基，例如可列舉：三低級烷基矽烷基、乙醯基、苄基等。

保護基之導入及脫離可藉由有機合成化學中所常用之方法(例如，參照上述之**Protective Groups in Organic Synthesis**)、或者依據該等之方法進行。

又，上述製造方法中之中間物、或最終產物亦可藉由適當轉換其官能基而向本發明所包含之其他化合物導入。官能基之轉換可藉由通常進行之普通方法(例如，參照**Comprehensive Organic Transformations**, R. C. Larock著(1989年)等)進行。

上述各製造法中之中間物及目標化合物可藉由有機合成化學中所常用之精製法、例如中和、過濾、萃取、洗淨、乾燥、濃縮、再結晶、各種

層析法等而進行單離精製。又，關於中間物，亦可不特別進行精製而用於下一反應。

又，光學異構物可藉由於上述製造法之適當步驟中實施使用光學活性管柱之方法、分級結晶法等公知之分離步驟而進行分離。又，亦可使用光學活性體作為起始原料。

本發明之化合物亦有存在光學異構物、立體異構物、酮烯醇體之類之互變異構物、及/或幾何異構物之情形，本發明之化合物包含包括該等在內之全部可能之異構物及該等之混合物。

本發明之化合物除上述異構物外，亦包含式(I)所表示之化合物或其前驅藥、或者其製藥學上所容許之鹽。又，本發明之化合物或其製藥學上所容許之鹽亦有以與水或各種溶劑之加成物之形式存在之情況，亦包含該等加成物。進而，本發明之化合物亦包含所有態樣之晶形者及將構成化合物之原子之一部分或全部轉換為同位素而成之化合物(例如，將氫轉換為氘而成之化合物、或者將 ^{12}C 轉換為 ^{14}C 而成之化合物)。

關於本說明書中之「式(I)之化合物之前驅藥」之用語，意指於活體內之生理條件下藉由利用酵素或胃酸等之反應而轉換為式(I)之化合物的化合物、即因酵素而導致氧化、還原、水解等而轉換為式(I)之化合物的化合物、因胃酸等而引起水解而轉換為式(I)之化合物的化合物。

作為「製藥學上所容許之鹽」，例如可列舉：鹼加成鹽或酸加成鹽。作為鹼加成鹽，例如可列舉：鉀鹽、鈉鹽等鹼金屬鹽；鈣鹽、鎂鹽等鹼土金屬鹽；銨鹽、N-甲基葡萄糖胺(葡甲胺)等水溶性胺加成鹽；或有機胺之低級烷醇銨鹽。作為酸加成鹽，例如可列舉：鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、酒石

酸鹽、酒石酸氫鹽、琥珀酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖二酸鹽、苯甲酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、雙羥萘酸鹽[1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘甲酸鹽)]等鹽。

本發明之化合物之鹽可藉由以下之方法等而取得。例如於以鹽之形態獲得本發明之化合物之情形時，只要直接進行精製即可。又，於以游離之形態獲得本發明之化合物之情形時，只要使之溶解或懸浮於適當之有機溶劑中，添加可形成上述之鹽之酸或鹼，藉由通常之方法形成鹽即可。

利用上述中所示之製造方法所獲得之式(I)之化合物係依據如萃取、管柱層析法、再結晶、再沈澱之常法而進行單離、精製。作為萃取溶劑，例如可列舉：二乙醚、乙酸乙酯、氯仿、二氯甲烷、甲苯等。利用管柱層析法之精製係例如使用酸性、鹼性或經各種化學處理之矽膠或氧化鋁等而進行。作為溶出溶劑，例如可使用己烷/乙酸乙酯、己烷/氯仿、乙酸乙酯/甲醇、氯仿/甲醇、乙腈/水、甲醇/水等。

本發明之具有苯并咪唑環之新穎化合物或其製藥學上所容許之鹽具有抑制Nav1.7之特性，而可用作針對與C纖維或A δ 纖維等末梢神經相關之疼痛、麻木感、灼燒感、隱痛、刺痛、電擊痛等自發痛、對機械刺激或冷熱刺激之痛覺過敏或伴隨著觸感痛之神經病變性疼痛、傷害感受性疼痛、炎症性疼痛、小纖維神經病變、肢端紅痛症、陣發性劇痛症等之治療劑或預防劑。作為此處所謂之神經病變性疼痛，例如可列舉：糖尿病性神經病、帶狀疱疹後神經痛、由化學療法引起之神經障礙、癌性疼痛、人類免疫缺陷病毒感染性感覺神經障害、三叉神經痛、複合性局部疼痛綜合症、反射性交感神經性失養症、腰部術後神經痛、幻肢痛、脊髓損傷後疼痛、延遲性術後疼痛、炎症性脫髓鞘性多發性神經根障礙、酒精性神經障礙、絞扼

性末梢神經障礙、醫源性神經障礙、突發性感覺神經障害、由營養障礙引起之神經障礙、放射線照射後神經障礙、神經根障礙、有毒性末梢神經障礙、外傷性末梢性神經障礙、臂叢神經撕脫、舌咽神經痛、自體免疫性神經障礙、慢性馬尾神經障礙等。作為傷害感受性疼痛或炎症性疼痛，可列舉：腰痛、腹痛、慢性類風濕性關節炎、由變形性關節病引起之疼痛、肌肉痛、急性術後痛、骨折痛、燙傷性疼痛等。又，本發明之化合物或其製藥學上所容許之鹽亦可用作針對排尿障礙之治療劑或預防劑。作為此處所謂之排尿障礙，可列舉：由尿頻、前列腺肥大引起之膀胱痛等。進而，亦可用作抑制多發性硬化症中之小腦之異常神經放電之針對運動失調的治療劑或預防劑。進而，本發明之化合物或其製藥學上所容許之鹽具有Nav1.7之選擇性抑制活性，因此認為可成為不會出現既存藥中成為問題之源自心臟或中樞神經之副作用的藥劑。

作為本發明之化合物之投予路徑，可為經口投予、非經口投予或直腸內投予中之任一種，其一天投予量係根據化合物之種類、投予方法、患者之症狀、年齡等而不同。例如於經口投予之情形時，通常可以人類或哺乳動物每1 kg體重投予約0.01～1000 mg、進而較佳為約0.1～500 mg之方式分1～數次進行投予。於靜脈注射等非經口投予之情形時，通常例如人類或哺乳動物每1 kg體重，可投予約0.01 mg～300 mg、進而較佳為約1 mg～100 mg。

本發明化合物可藉由經口投予或非經口投予而直接進行投予，或者使用適當之劑型以製劑之形態進行投予。關於劑型，例如可列舉：片劑、膠囊劑、散劑、顆粒劑、液劑、懸浮劑、注射劑、貼附劑、糊劑等，但並不限於此。製劑係使用製藥學上所容許之添加劑，利用公知之方法進行製造。

添加劑可視目的而使用賦形劑、崩解劑、結合劑、流動化劑、潤滑劑、塗敷劑、溶解劑、溶解輔助劑、增黏劑、分散劑、穩定劑、甜味劑、香料等。具體而言，例如可列舉：乳糖、甘露醇、結晶纖維素、低取代羥丙基纖維素、玉米澱粉、局部 α 化澱粉、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯醇、硬脂酸鎂、反丁烯二酸硬脂酯鈉、聚乙二醇、丙二醇、氧化鈦、滑石等。

本發明之化合物及其製藥學上所容許之鹽為了增強其作用，例如亦可與塞來昔布、扶他林(Voltaren)、布洛芬、氯索洛芬、乙醯胺酚、雙氯芬酸、地塞米松等非類固醇系抗炎症藥；或曲馬多、嗎啡、羥考酮等類鴉片系止痛藥組合使用。又，亦可與普瑞巴林、卡巴氮平等抗癲癇藥；依帕司他等醛糖還原酶抑制劑；利馬前列素阿法環糊精等前列腺素衍生物製劑；阿米曲替林、度洛西汀等抗抑鬱藥；抗痙攣藥；抗焦慮藥；多巴胺受體促效劑；帕金森症治療藥；激素製劑；偏頭痛治療藥；腎上腺素 β 受體拮抗劑；癡呆症治療藥；情感疾病治療藥等藥劑組合使用。作為與本發明之化合物及其製藥學上所容許之鹽組合使用之藥劑，較佳為可列舉：普瑞巴林、卡巴氮平等抗癲癇藥；阿米曲替林、度洛西汀等抗抑鬱藥；嗎啡、羥考酮、曲馬多等麻醉性止痛藥；乙醯胺酚、雙氯芬酸、地塞米松等抗炎症藥；依帕司他等醛糖還原酶抑制劑；利馬前列素阿法環糊精等前列腺素衍生物。又，為了抑制其副作用，可與止吐藥、安眠藥等藥劑組合使用。本發明之化合物及併用藥劑之投予時期並無限定，可將該等同時向投予對象進行投予，亦可空出適當間隔進行投予。又，亦可製成本發明之化合物與併用藥劑之合劑。關於併用藥劑之投予量，可以臨床上所使用之用量為基準而適當地進行選擇。又，關於本發明化合物與併用藥劑之調配比，可根據投予對象、

投予路徑、對象疾病、症狀、組合等而適當地進行選擇。例如於投予對象為人類之情形時，只要相對於本發明之化合物1重量份，使用併用藥劑0.01～1000重量份即可。

[實施例]

於以下列舉實施例及藥理試驗例而進一步具體地說明本發明，但本案發明之技術範圍並不限定於該等實施例等。實施例中之矽膠層析法係使用山善股份有限公司製造之矽膠管柱層析儀或胺基矽膠管柱層析儀。化合物之鑑定係使用質子核磁共振吸收圖譜($^1\text{H-NMR}$)、高效液相層析質譜儀；LCMS(Liquid Chromatograph Mass Spectrometer，液相層析質譜儀)等而進行。 $^1\text{H-NMR}$ 係使用JNM-LA300(日本電子)或JNM-AL400(日本電子)而進行測定。

粉末X射線繞射測定係於以下條件下進行。

裝置：X'pert-MPD(Spectris公司製造)

X射線：Cu $\text{K}\alpha_1$ /45 kV/40 mA

入射狹縫：15 mm(自動)/防發散狹縫：15 mm(自動)

試樣板：無反射Si板

步長：0.017°

掃描範圍：4-40°(2 θ)

累計時間：100秒/步

高效液相層析質譜儀；LCMS之測定條件係如下所示，將所觀察到之質譜分析之值[MS(m/z)]以M+H表示。

MS檢測器：ACQITY SQD

HPLC：ACQITY UPLC

管柱：ACQITY BEH C18 1.7 μm 2.1×50 mm

流速：0.75 mL/min

測定波長：254 nm

流動層：A液：0.05%甲酸水溶液

B液：乙腈

時限程式：

步進時間(分鐘)

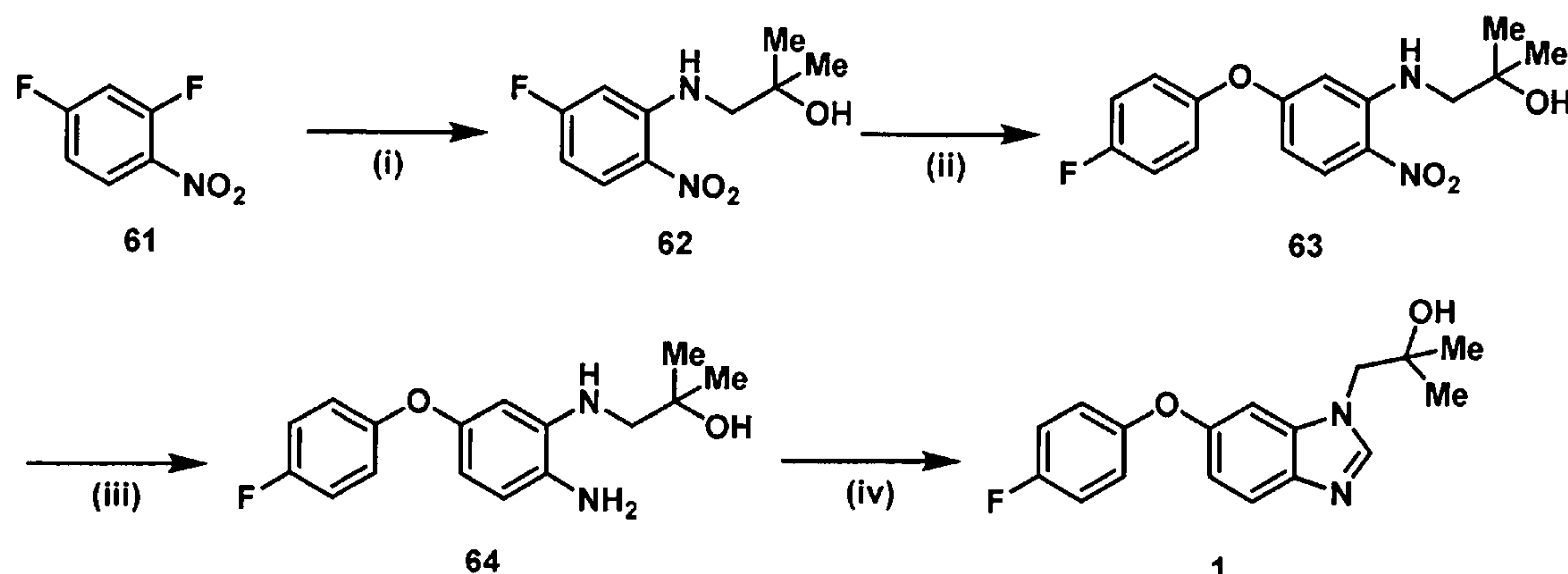
- 1 0.0-1.3 A液：B液＝90:10→1：99
- 2 1.3-1.5 A液：B液＝1：99
- 3 1.5-2.0 A液：B液＝90：10

原料化合物、反應試劑及溶劑只要未特別說明，則使用市售者，或者使用依據公知之方法而製造者。

於實施例及藥理試驗例中，亦有如下情況，即為了簡化本說明書之記載而使用以下所示之縮寫。Me：甲基、Ac：乙醯基、Ph：苯基、THF：四氫呋喃、DMF：N,N-二甲基甲醯胺、NMP：N-甲基-2-吡咯啉酮、DMAP：N,N-二甲基-4-胺基吡啶、HEPES：2-[4-(2-羥基乙基)-1-哌嗪基]乙磺酸、EGTA：O,O'-雙(2-胺基乙基)乙二醇-N,N,N',N'-四乙酸、以AD-mix-β：氫化奎寧-1,4-酞吡二基二醚：碳酸鉀：鐵氰化鉀：鐵酸鉀二水合物＝2：624：624：1之莫耳比包含之混合試劑、Pd/C：鈀-碳、Pt-S/C：已硫中毒之鉑-碳、J：耦合常數、s：單峰、d：二重峰、t：三重峰、q：四重峰、dd：雙-二重峰、td：三-二重峰、tt：三-三重峰、m：多重峰、br：寬幅。

實施例1：1-[6-(4-氟苯氧基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-甲基丙烷-2-醇(化合物1)之製造

[化39]



步驟(i)：1-[(5-氟-2-硝基苯)胺基]-2-甲基丙烷-2-醇(化合物62)之製造

將化合物61(1.59 g)、1-胺基-2-甲基丙烷-2-醇(0.98 g)、二異丙基乙基胺(5.22 mL)及DMF(50 mL)之混合物於60℃下攪拌2小時。向反應混合液添加水及乙酸乙酯/己烷(=1/1)混合液，於有機層萃取目標物。利用無水硫酸鈉將有機層乾燥後，進行減壓濃縮，而製造化合物62之粗產物。

步驟(ii)：1-[(5-(4-氟苯氧基)-2-硝基苯)胺基]-2-甲基丙烷-2-醇(化合物63)之製造

將步驟(i)中所獲得之化合物62之粗產物、4-氟苯酚(1.68 g)、碳酸銨(6.52 g)及NMP(25 mL)之混合物於100℃下攪拌2小時。向反應混合液添加水及乙酸乙酯/己烷(=1/1)混合液，於有機層萃取目標物。利用無水硫酸鈉將有機層進行乾燥，減壓濃縮後，利用矽膠管柱層析法(溶出液：己烷/乙酸乙酯=3/1)對殘渣進行精製，而獲得化合物63(3.10 g)。

步驟(iii)：1-{[2-胺基-5-(4-氟苯氧基)苯基]胺基}-2-甲基丙烷-2-醇(化合物64)之製造

將化合物63(3.10 g)、甲酸銨(2.95 g)、10%Pd/C(0.30 g)及甲醇(47mL)

之混合物於50℃下攪拌2小時。將反應混合液進行矽藻土過濾，對濾液進行減壓濃縮。向殘渣添加飽和碳酸氫鈉水溶液及乙酸乙酯，於有機層萃取目標物。利用無水硫酸鈉將有機層進行乾燥，減壓濃縮後，利用矽膠管柱層析法(溶出液：氯仿/甲醇＝99/1)對殘渣進行精製，而製造化合物64(2.70 g)。

步驟(iv)：1-[6-(4-氟苯氧基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-甲基丙烷-2-醇(化合物1)之製造

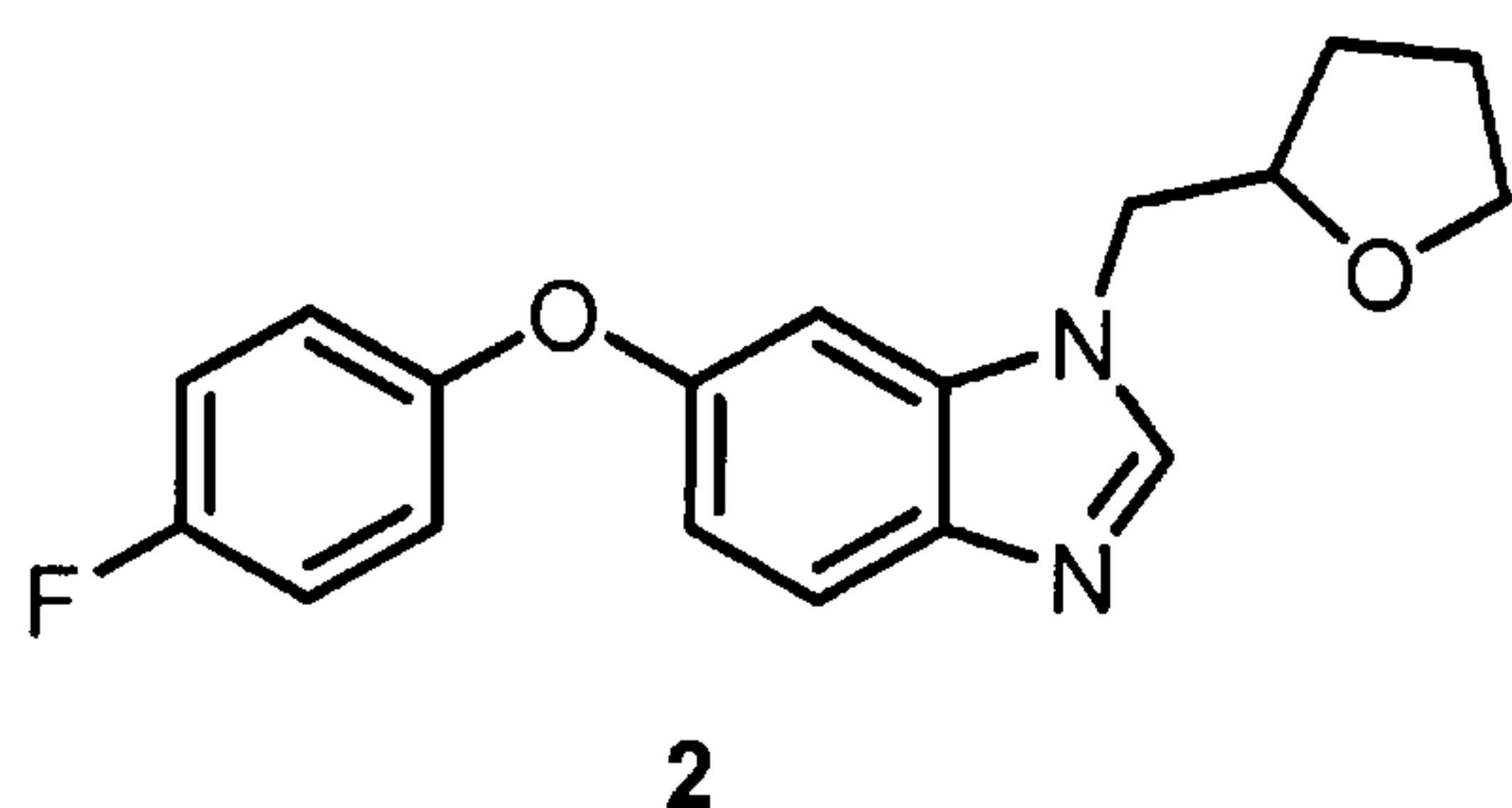
將化合物64(0.60 g)、原甲酸三甲酯(1.73 mL)及對甲苯磺酸一水合物(0.079 g)之混合物於60℃下攪拌1小時。向反應混合液添加飽和碳酸氫鈉水溶液及乙酸乙酯，於有機層萃取目標物。利用無水硫酸鈉將有機層進行乾燥，減壓濃縮後，利用矽膠管柱層析法(溶出液：氯仿/甲醇＝95/5)對殘渣進行精製，而製造化合物1(0.41 g)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.06 (6H, s), 4.08 (2H, s), 4.72 (1H, s), 6.87 (1H, m), 6.96-6.99 (2H, m), 7.17 (2H, m), 7.39 (1H, m), 7.62 (1H, m), 8.09 (1H, s).

XRD ; 2θ = 12.1, 13.6, 15.0, 15.2, 16.8, 18.5, 19.1, 19.6, 19.9, 20.1, 20.7, 21.8, 23.5, 24.0, 24.5, 25.2, 26.0, 26.7, 30.4, 34.8

實施例2：6-(4-氟苯氧基)-1-(四氫呋喃-2-基甲基)-1H-苯并咪唑(化合物2)之製造

[化40]

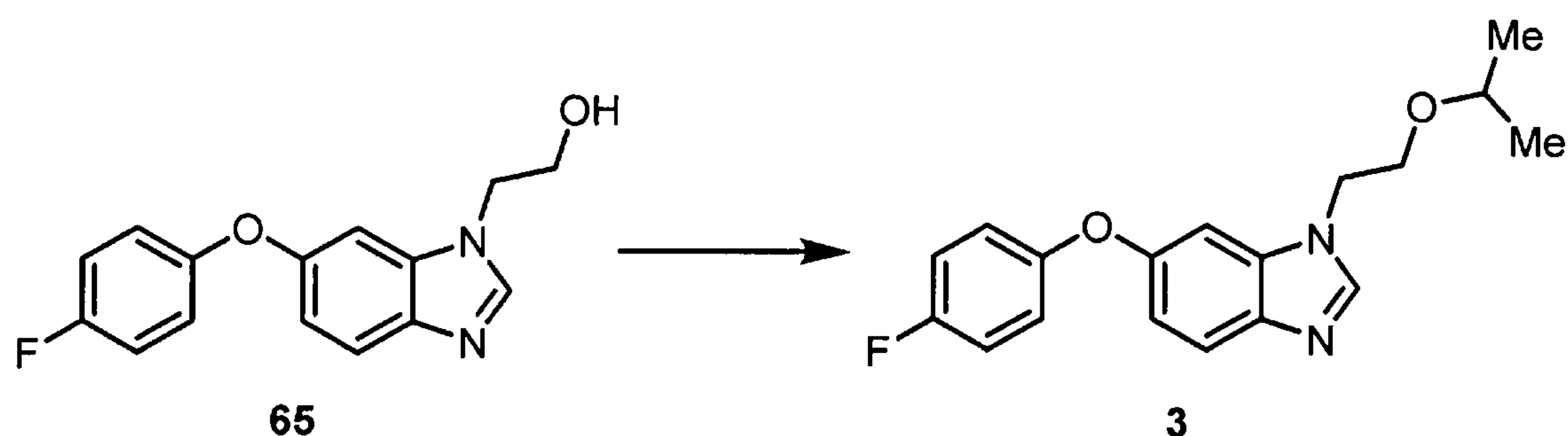


使用所對應之起始原料(四氫呋喃-2-基)甲醇(0.607 g)代替實施例1中之1-胺基-2-甲基丙烷-2-醇而製造標題化合物2(0.26 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.49 (1H, m), 1.75 (2H, m), 1.94 (1H, m), 3.63 (2H, m), 4.07 - 4.34 (3H, m), 6.87 - 6.90 (1H, m), 6.97 - 7.02 (2H, m), 7.19 (2H, m), 7.35 (1H, m), 7.62 (1H, m), 8.14 (1H, s).

實施例3: 6-(4-氟苯氧基)-1-[2-(丙烷-2-基氧基)乙基]-1H-苯并咪唑(化合物3)之製造

[化41]

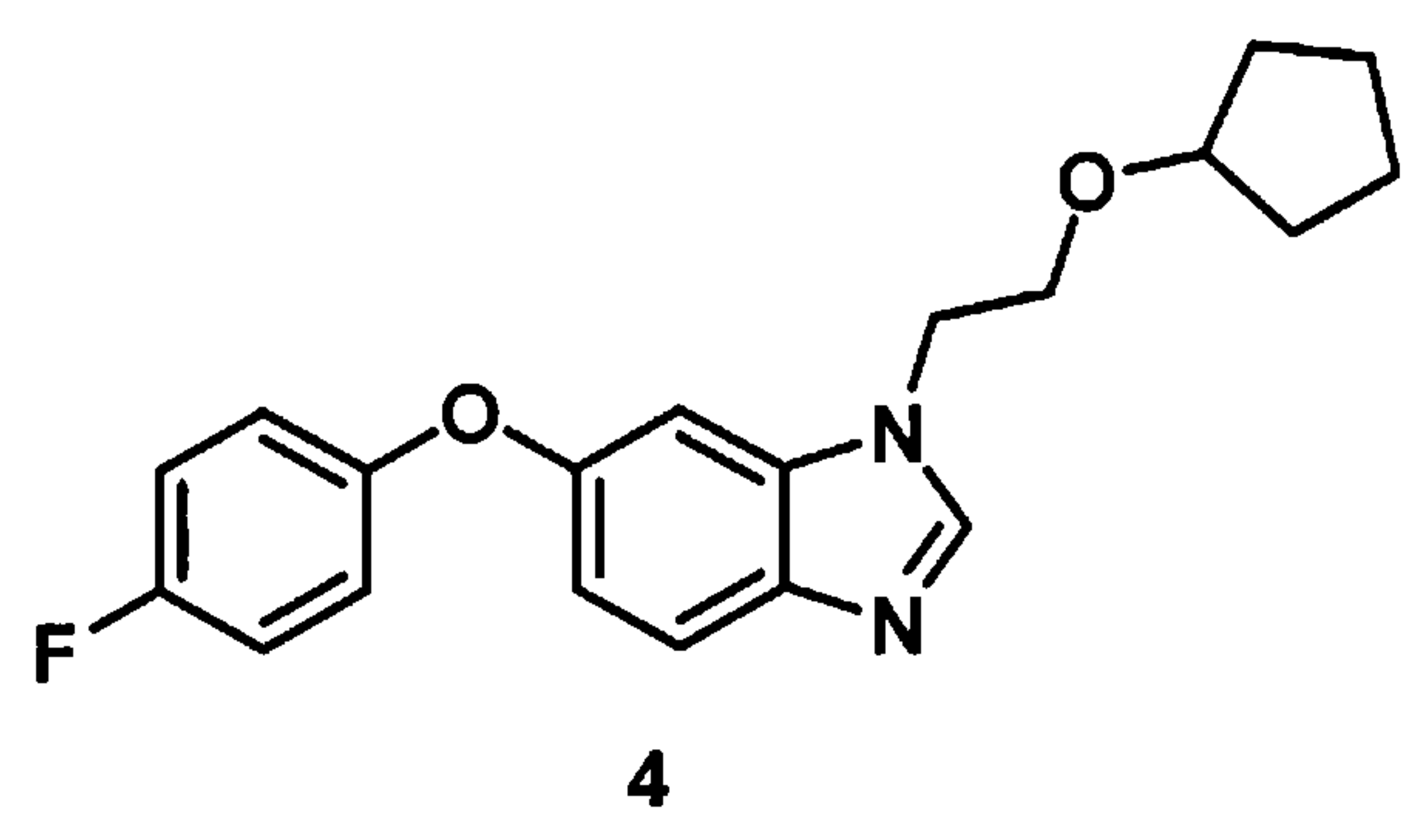


使用所對應之起始原料，將利用與實施例1相同之方法所獲得之化合物65(0.050 g)、氫化鈉(0.011 g)及DMF(1.0 mL)之混合物於0℃下攪拌30分鐘。向反應液添加2-溴丙烷(0.045 g)，於室溫下進而攪拌2小時。向反應混合液添加飽和氯化銨水溶液及乙酸乙酯，於有機層萃取目標物。利用無水硫酸鈉將有機層進行乾燥，減壓濃縮後，利用矽膠管柱層析法(溶出液：氯仿/甲醇=99/1)對殘渣進行精製，而製造化合物3(9 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.94 (6H, d, $J = 6.1$ Hz), 3.44 (1H, m), 3.64 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 4.30 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 6.87 - 7.02 (3H, m), 7.18 (2H, m), 7.32 (1H, m), 7.62 (1H, m), 8.13 (1H, s).

實施例4：1-[2-(環戊氧基)乙基]-6-(4-氟苯氧基)-1H-苯并咪唑(化合物4)之製造

[化42]

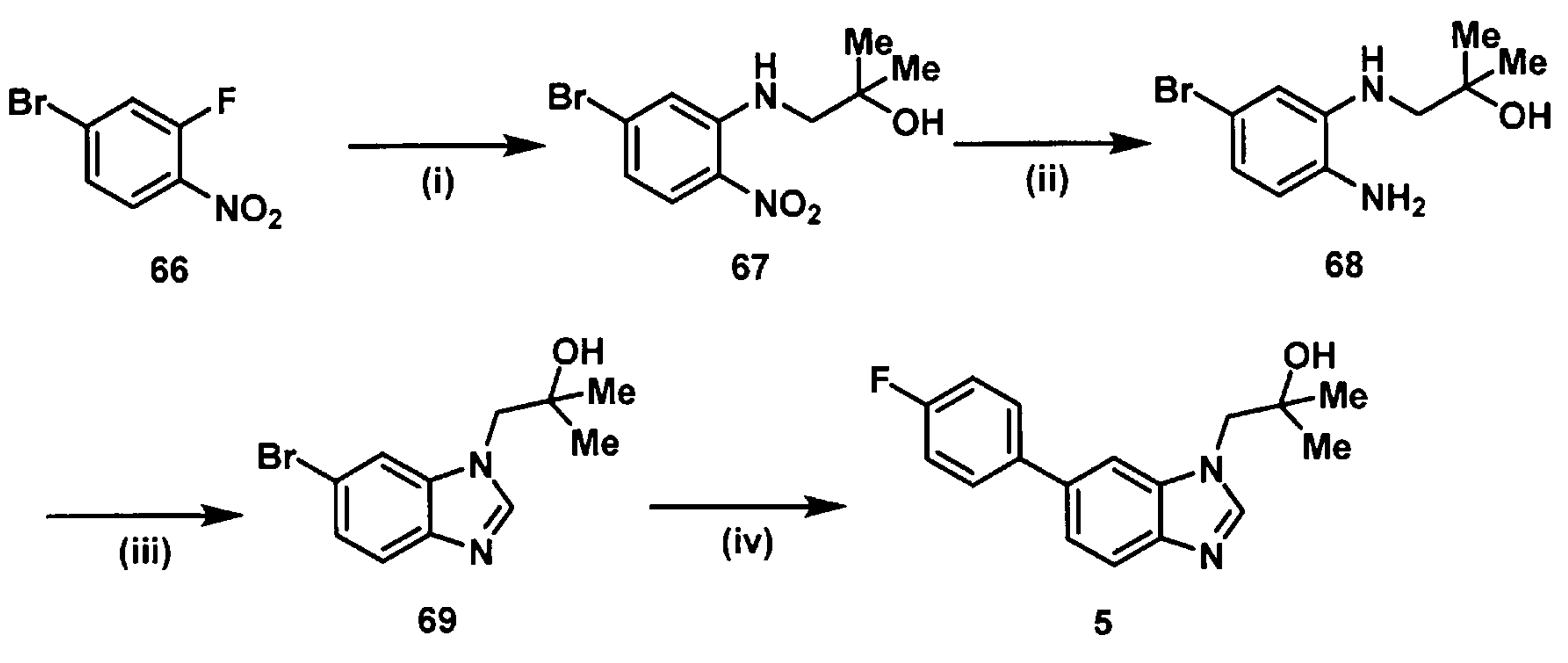


使用溴環戊烷(0.049 g)代替實施例3中之2-溴丙烷而製造標題化合物4(0.007 g)。

LCMS:T=0.828, m/z=341

實施例5：1-[6-(4-氟苯基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-甲基丙烷-2-醇(化合物5)之製造

[化43]



步驟(i)：1-[(5-溴-2-硝基苯)胺基]-2-甲基丙烷-2-醇(化合物67)之製造

使用化合物66(1.1 g)代替實施例1之步驟(i)中之化合物61而製造化合物67(1.20 g)。

步驟(ii)：1-[(2-胺基-5-溴苯基)胺基]-2-甲基丙烷-2-醇(化合物68)之製造

使用化合物67(1.20 g)代替實施例1之步驟(iii)中之化合物63，使用3%Pt-S/C(0.24 g)代替10%Pd/C以作為觸媒，而製造化合物68(0.811 g)。

步驟(iii)：1-(6-溴-1H-苯并咪唑-1-基)-2-甲基丙烷-2-醇(化合物69)之製造

使用化合物68(0.259 g)代替實施例1之步驟(iv)中之化合物64，使用乙酸(0.060 g)代替對甲苯磺酸一水合物，而製造化合物69(0.210 g)。

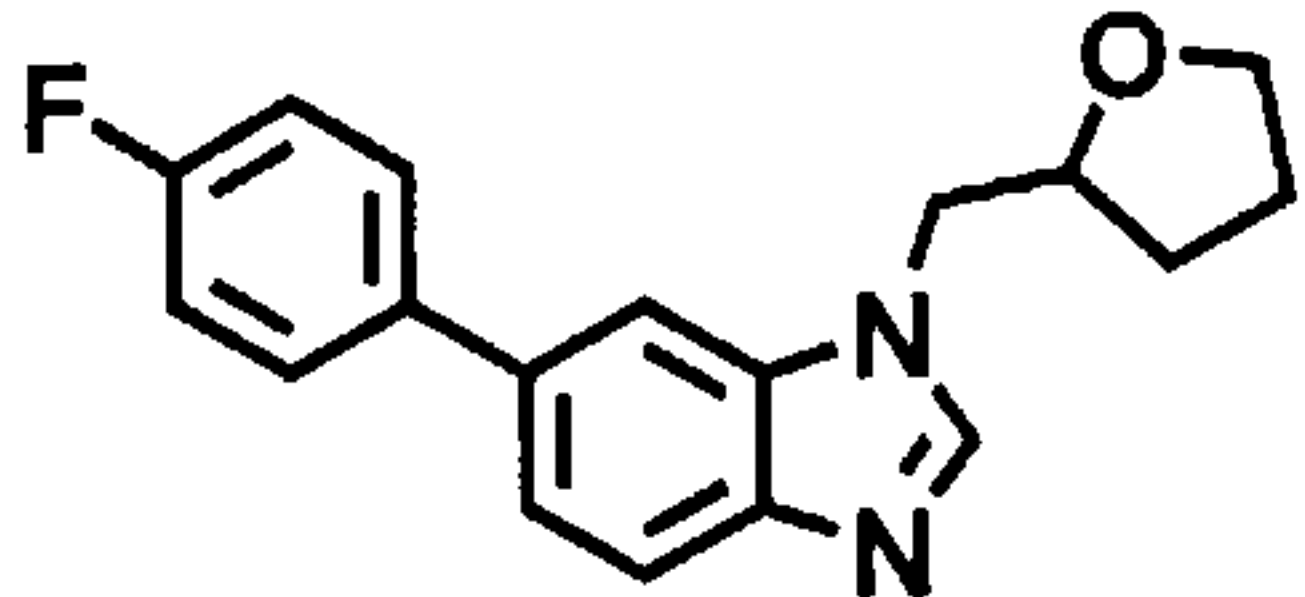
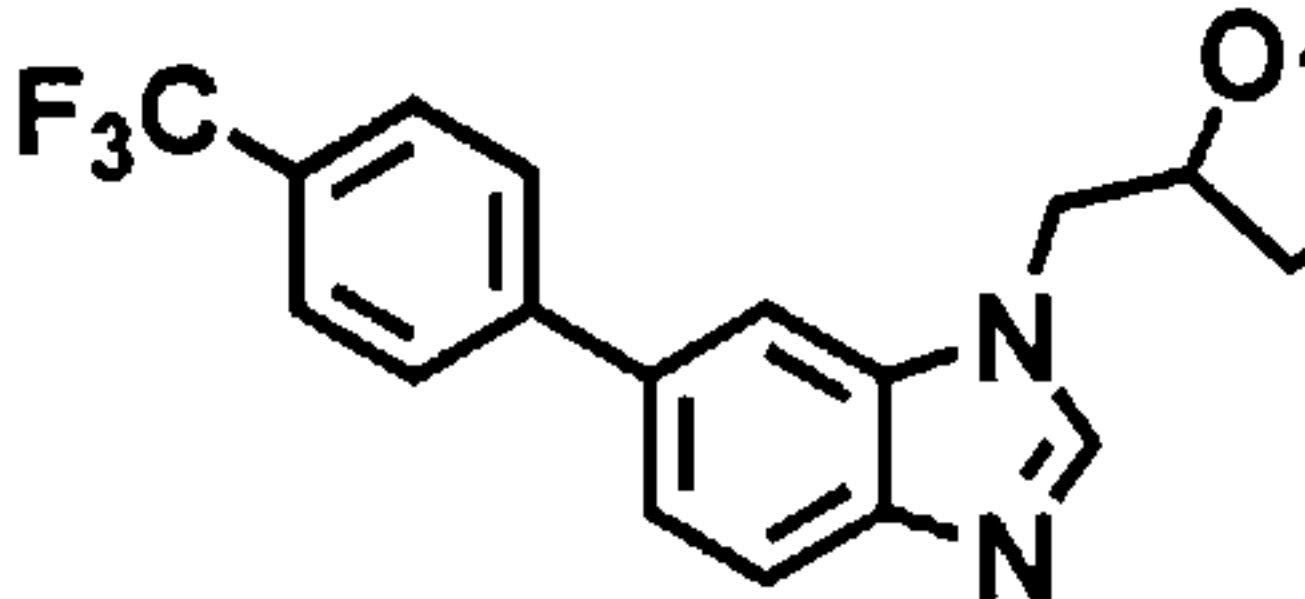
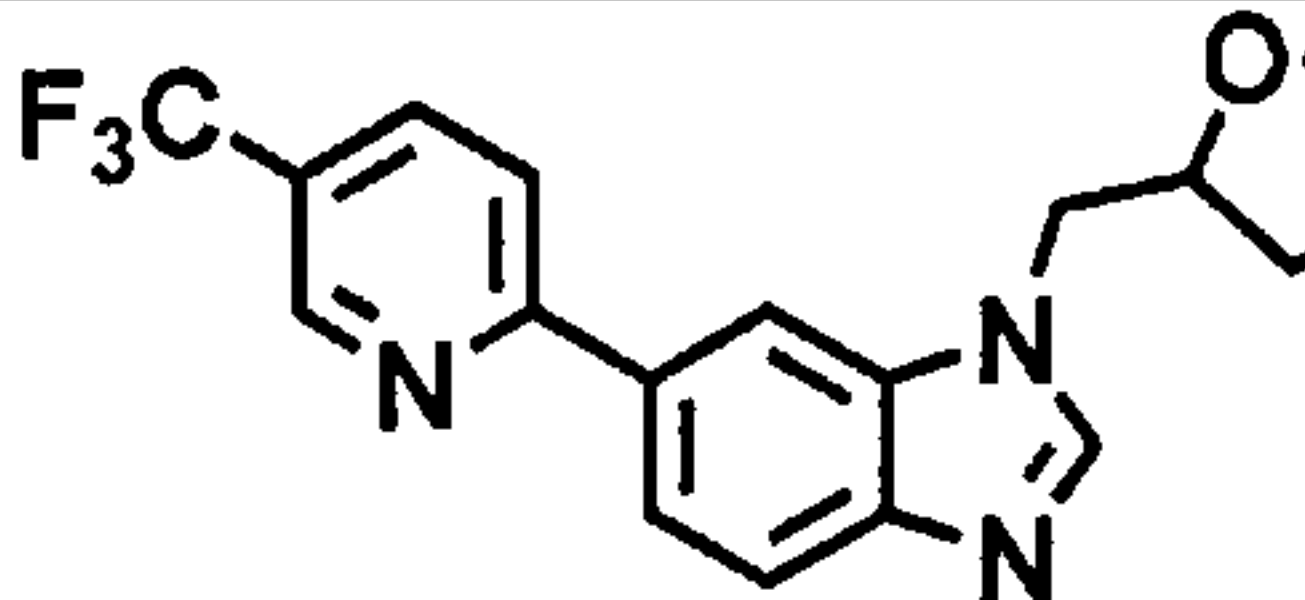
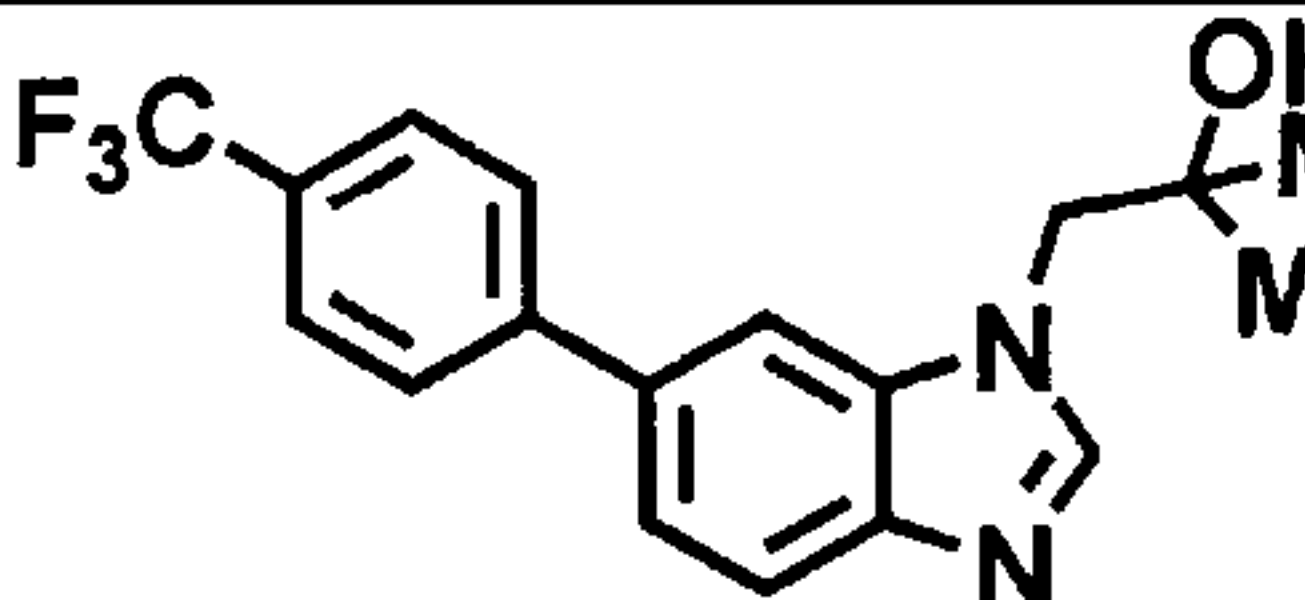
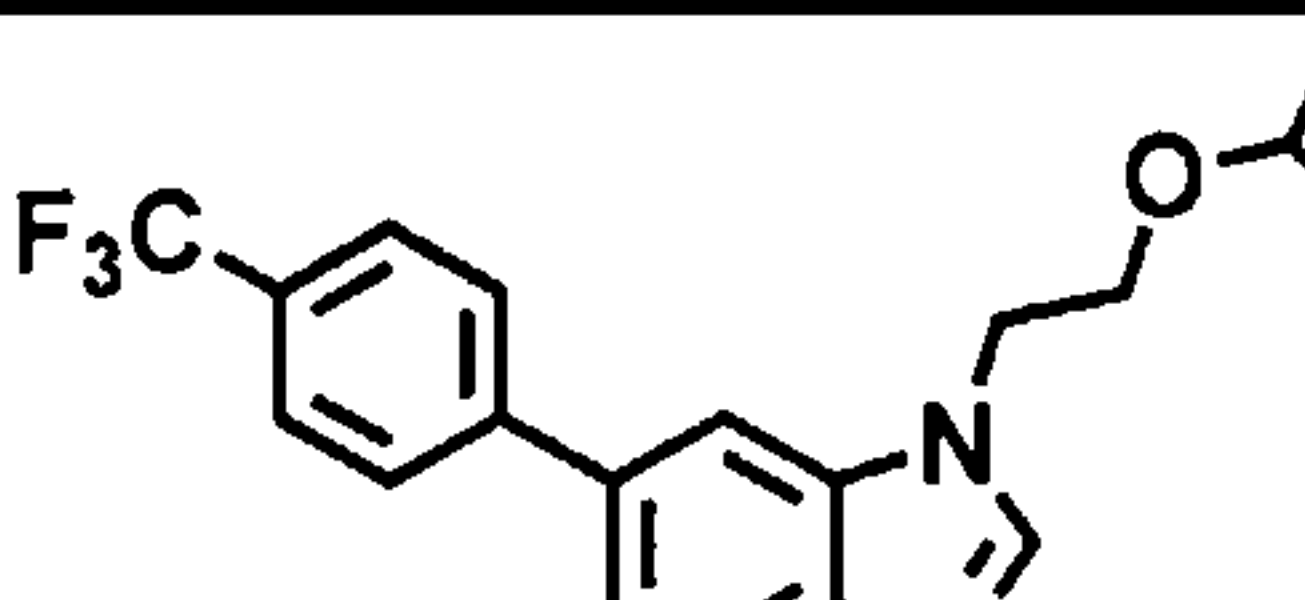
步驟(iv)：1-[6-(4-氟苯基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-甲基丙烷-2-醇(化合物5)之製造

將化合物69(0.050 g)、4-氟苯基硼酸(0.052 g)、四(三苯基膦)鈰(0.043 g)及1,4-二噁烷(1.0 mL)之混合物於80℃下攪拌1小時。向反應混合液添加水及乙酸乙酯，於有機層萃取目標物。利用無水硫酸鈉將有機層進行乾燥，減壓濃縮後，利用矽膠管柱層析法(溶出液：氯仿/甲醇=99/1)對殘渣進行精製，而製造化合物5(30 mg)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.11 (6H, s), 4.20 (2H, s), 4.79 (1H, s), 7.29 (2H, m), 7.45 (1H, m), 7.66 - 7.76 (3H, m), 7.94 (1H, s), 8.13 (1H, s).

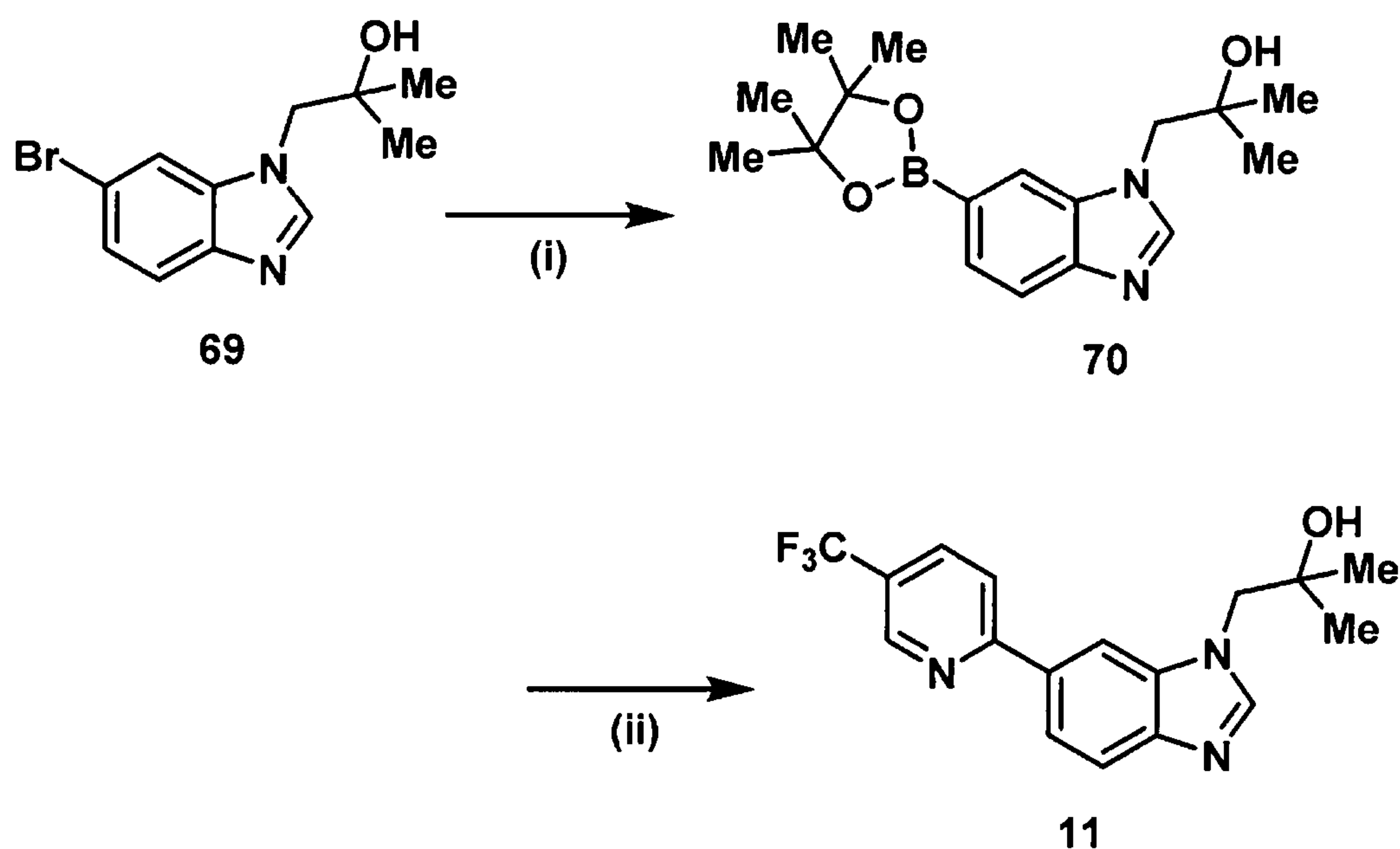
實施例6～10：使用所對應之起始原料，利用與實施例5相同之方法製造下述表所示之實施例6～10之化合物。

[表1]

實施例	化學結構式	光譜資料(Spectrum data)
6		LCMS:T=0.666, m/z=297
7		LCMS:T=0.831, m/z=347
8		¹ H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.53 - 1.82 (3H, m), 1.95 - 2.00 (1H, m), 3.58 - 3.79 (2H, m), 4.18-4.51 (3H, m), 7.76 (1H, m), 8.06 (1H, m), 8.29 (3H, m), 8.48 (1H, s), 9.03 (1H, s).
9		¹ H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.12 (6H, s), 4.23 (2H, s), 4.81 (1H, s), 7.55 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.82 (2H, m), 7.94 (2H, m), 8.07 (1H, s), 8.18 (1H, s).
10		LCMS:T=1.055, m/z=375

實施例11：2-甲基-1-{6-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-1-基}丙烷-2-醇(化合物11)之製造

[化44]



步驟(i)：2-甲基-1-[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-苯并咪唑-1-基]丙烷-2-醇(化合物70)之製造

將化合物69(0.10 g)、雙(頻那醇酯)二硼烷(0.142 g)、二氯[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]鈰(0.054 g)、乙酸鉀(0.146 g)及1,4-二噁烷(2.0 mL)之混合物於90℃下攪拌2小時。向反應混合物添加水及乙酸乙酯，於有機層萃取目標物。利用無水硫酸鈉將有機層進行乾燥，減壓濃縮後，利用矽膠管柱層析法(溶出液：己烷/乙酸乙酯=8/1)對殘渣進行精製，而製造化合物70(90 mg)。

步驟(ii)：2-甲基-1-{6-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-1-基}丙烷-2-醇(化合物11)之製造

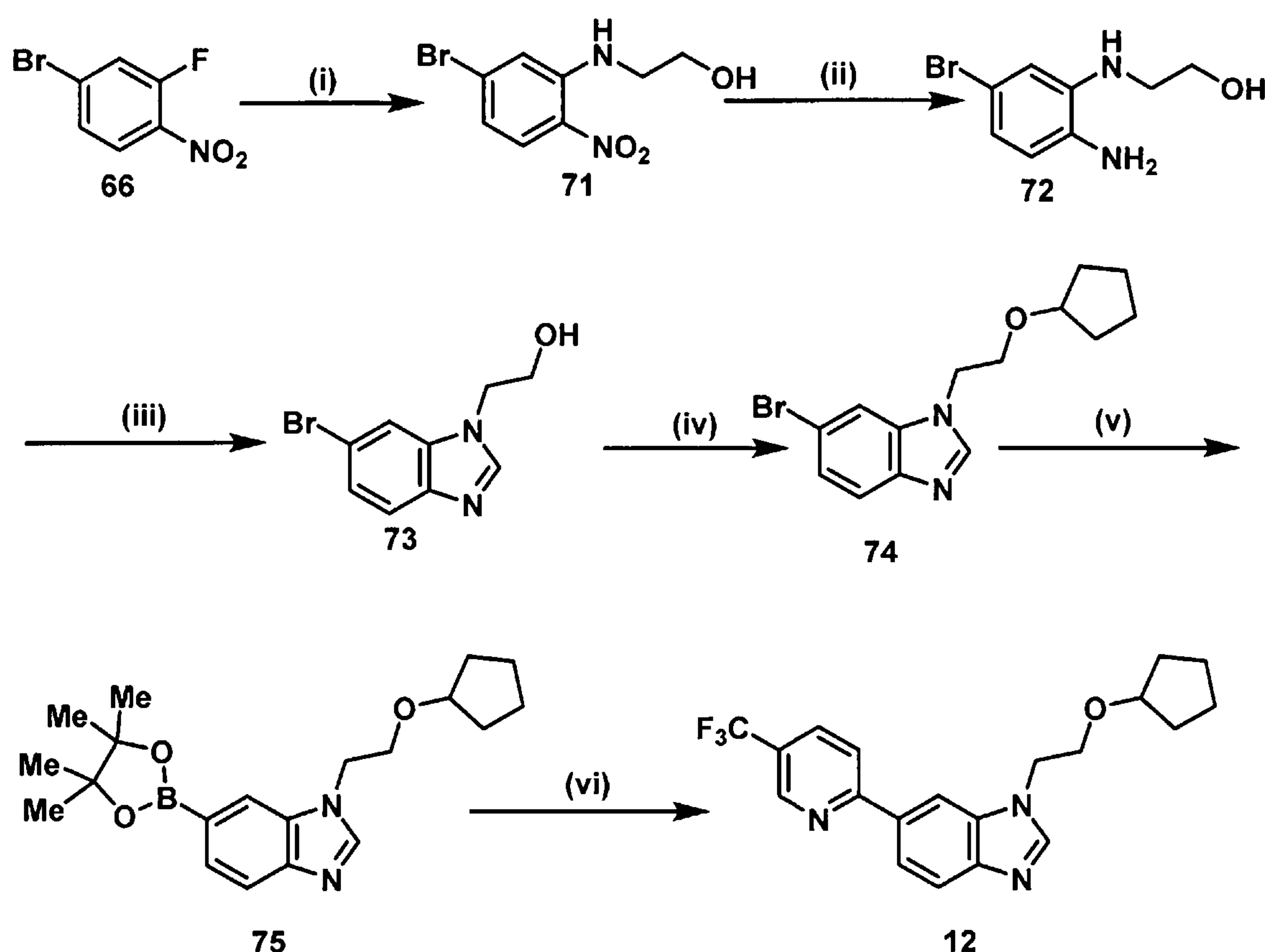
將化合物70(90 mg)、2-溴-5-三氟甲基吡啶(0.126 g)、3 mol/L碳酸鈉水溶液(0.372 mL)、四(三苯基膦)鈰(86 mg)及1,4-二噁烷(2 mL)之混合物於80℃下攪拌1小時。向反應混合物添加水及乙酸乙酯，於有機層萃取目標物。利用無水硫酸鈉將有機層進行乾燥，減壓濃縮後，利用矽膠管柱層析法(溶出液：氯仿、甲醇混合溶劑)對殘渣進行精製，而製造化合物11(40

mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.13 (6H, s), 4.25 (2H, s), 4.83 (1H, s), 7.74 (1H, m), 8.04 (1H, m), 8.24 (3H, m), 8.49 (1H, s), 9.02 (1H, s).

實施例12：1-[2-(環戊氧基)乙基]-6-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑
(化合物12)之製造

[化45]



步驟(i)：2-[(5-溴-2-硝基苯)胺基]乙烷-1-醇(化合物71)之製造

使用2-胺基乙醇(0.458 g)代替實施例5之步驟(i)中之1-胺基-2-甲基丙烷-2-醇而製造化合物71(0.698 g)。

步驟(ii)：2-[(2-胺基-5-溴苯基)胺基]乙烷-1-醇(化合物72)之製造

使用化合物71(0.698 g)代替實施例5之步驟(ii)中之化合物67而製造

化合物72(0.561 g)。

步驟(iii)：2-(6-溴-1H-苯并咪唑-1-基)乙烷-1-醇(化合物73)之製造

使用化合物72(0.231 g)代替實施例5之步驟(iii)中之化合物68而製造化合物73(0.19 g)。

步驟(iv)：6-溴-1-[2-(環戊氧基)乙基]-1H-苯并咪唑(化合物74)之製造

使用化合物73(0.19 g)代替實施例3中之化合物65而製造化合物74(0.025 g)。

步驟(v)：1-[2-(環戊氧基)乙基]-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-苯并咪唑(化合物75)之製造

使用化合物74(0.015 g)代替實施例11之步驟(i)中之化合物69而製造化合物75。不對其進行精製而用於下一步驟。

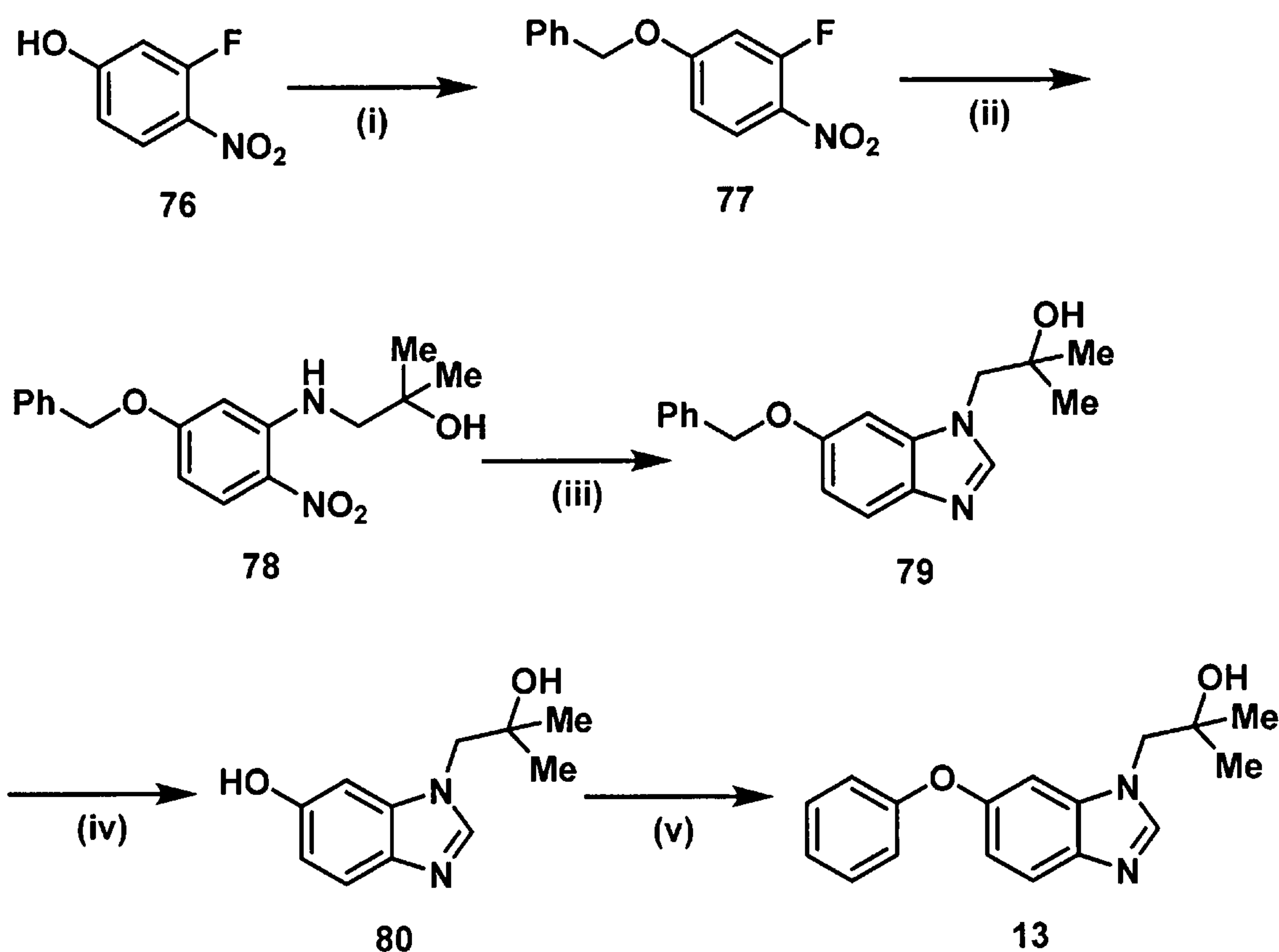
步驟(vi)：1-[2-(環戊氧基)乙基]-6-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑(化合物12)之製造

使用化合物75代替實施例11之(ii)中之化合物70而製造化合物12(0.018 g)。

LCMS:T=0.974, m/z=376

實施例13：2-甲基-1-(6-苯氧基-1H-苯并咪唑-1-基)丙烷-2-醇(化合物13)之製造

[化46]



步驟(i)：4-(苄氧基)-2-氟-1-硝基苯(化合物77)之製造

於氮氣環境下，於室溫下向化合物76(20.5 g)之DMF(326 mL)溶液添加碳酸鉀(27.1 g)並進行攪拌。將反應混合物加熱至97℃，歷時20分鐘滴加苄基溴(27.9 g)，進而攪拌1小時。向反應混合物添加乙酸乙酯及水，於有機層萃取目標物。利用水將有機層清洗2次後，進行減壓濃縮，向所獲得之殘渣添加甲苯(162 mL)，進行減壓濃縮(將本萃取操作反覆2次)。利用乙酸乙酯/己烷(= 1/4)混合液將所獲得之殘渣進行漿料清洗，而製造化合物77(28.0 g)。

步驟(ii)：1-{[5-(苄氧基)-2-硝基苯]胺基}-2-甲基丙烷-2-醇(化合物78)之製造

於氮氣環境下，於室溫下向化合物77(24.5 g)之NMP(248 mL)溶液添加二異丙基乙基胺(32 g)。將反應液加熱至88℃，歷時12分鐘滴加1-胺基-2-

甲基丙烷-2-醇(11.48 g)，進而攪拌1小時。向反應液添加乙酸乙酯及水，於有機層萃取目標物。利用乙酸乙酯萃取水層，與最初所獲得之有機層合併，利用水進行清洗。將有機層進行減壓濃縮，向所獲得之殘渣添加甲苯(248 mL)，進行減壓濃縮(將本萃取操作反覆2次)。向所獲得之殘渣滴加水(248 mL)，濾取所析出之結晶並進行乾燥，而製造化合物78(32.8 g)。

步驟(iii)：1-[6-(苄氧基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-甲基丙烷-2-醇(化合物79)之製造

向化合物78(0.5 g)之甲醇(7.9 mL)溶液添加原甲酸三甲酯(4.37 mL)、甲酸(0.6 mL)及鋅(0.52 g)，於70℃下進行1小時加熱攪拌。將反應混合物進行矽藻土過濾，對濾液進行減壓濃縮。向殘渣添加羅謝耳鹽水溶液(30 mL)及乙酸乙酯(30 mL)，於有機層萃取目標物。利用飽和鹽水將有機層進行清洗，利用無水硫酸鈉乾燥後，進行減壓濃縮而製造化合物79(0.45 g)。

步驟(iv)：1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-6-醇(化合物80)之製造

於室溫下向化合物79(0.5 g)之甲醇(5.6 mL)溶液添加10%鈹-碳(50%含水，0.1 g)，於氫氣環境下攪拌4小時。將反應混合物進行矽藻土過濾後，將濾液進行減壓濃縮。向所獲得之殘渣添加乙酸乙酯/己烷，於室溫下進行漿料清洗，濾取結晶並進行乾燥，而製造化合物80(0.32 g)。

步驟(v)：2-甲基-1-(6-苄氧基-1H-苯并咪唑-1-基)丙烷-2-醇(化合物13)之製造

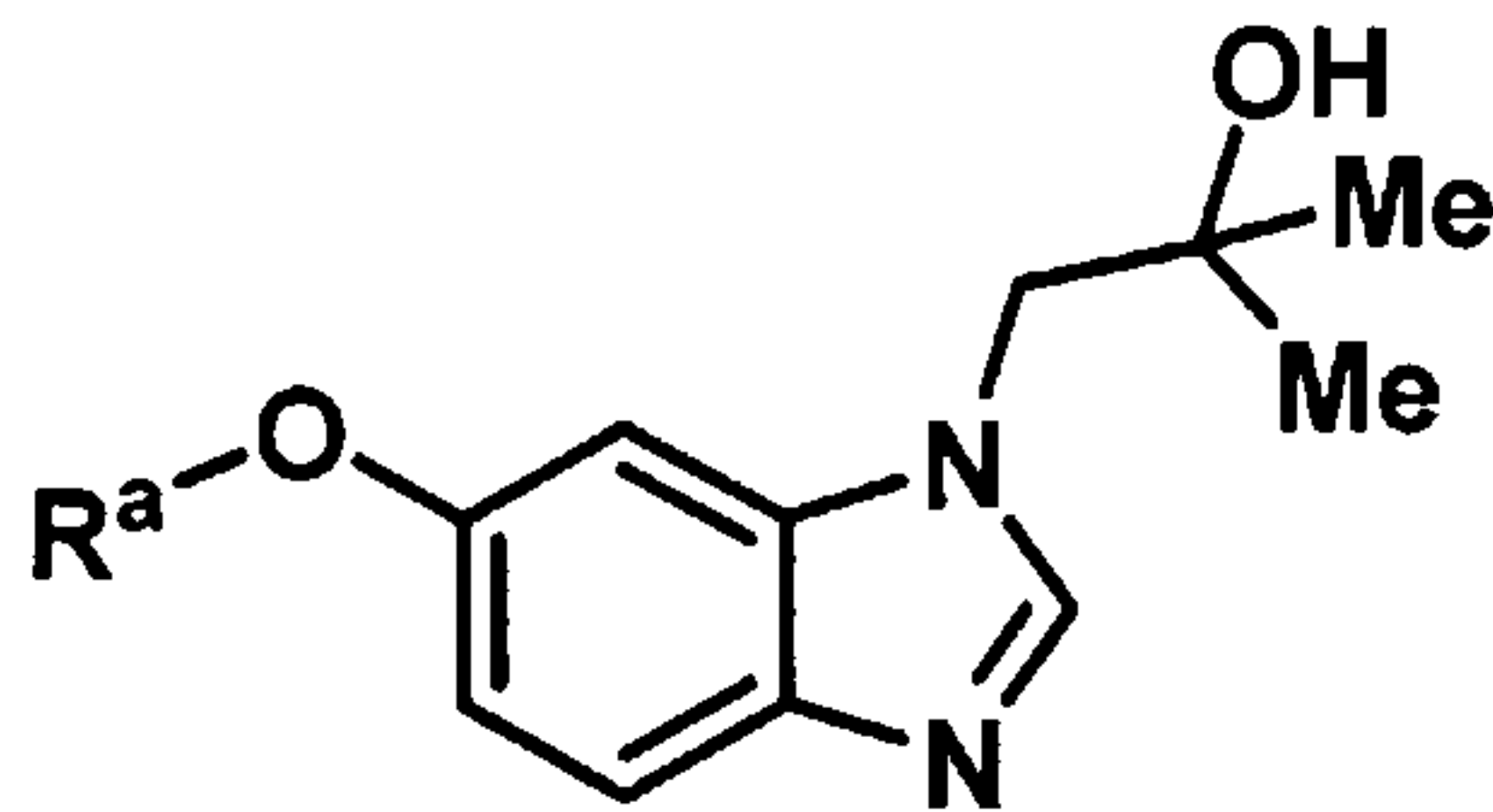
將化合物80(0.10 g)、苯基硼酸(0.118g)、乙酸銅(0.132 g)、三乙胺(0.198 mL)及氯仿(2.5 mL)之反應混合物於35℃下攪拌2小時。向反應混合物添加飽和氯化銨水溶液及乙酸乙酯，於有機層萃取目標物。利用無水硫酸鈉將有機層進行乾燥，減壓濃縮後，利用矽膠管柱層析法(溶出液：氯仿

/甲醇＝98/2)對殘渣進行精製，而製造化合物13(0.013 g)。

¹H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.06 (6H, s), 4.08 (2H, s), 4.73 (1H, s), 6.87 - 6.94 (3H, m), 7.05 (1H, m), 7.33 (2H, m), 7.42 (1H, m), 7.62 (1H, m), 8.09 (1H, s).

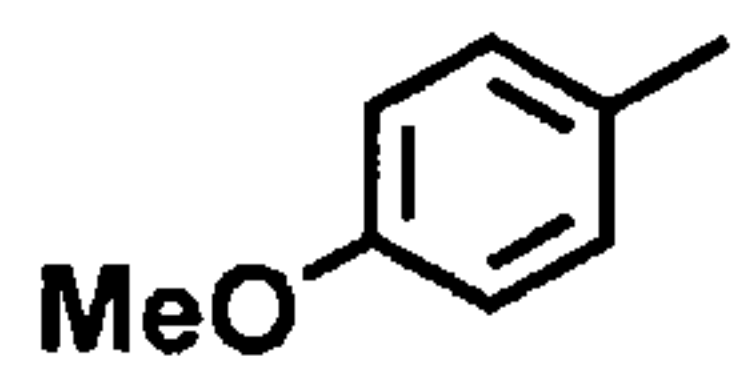
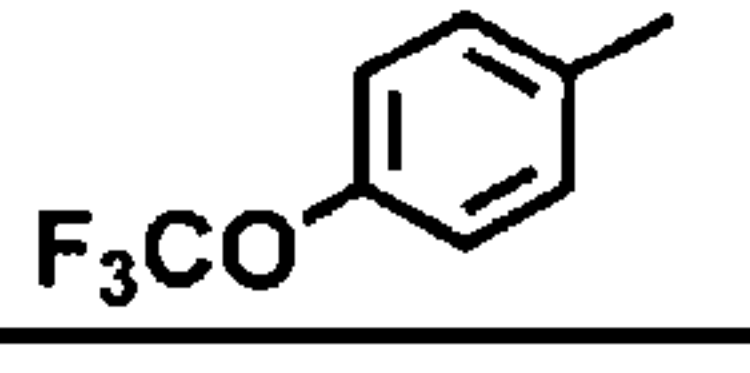
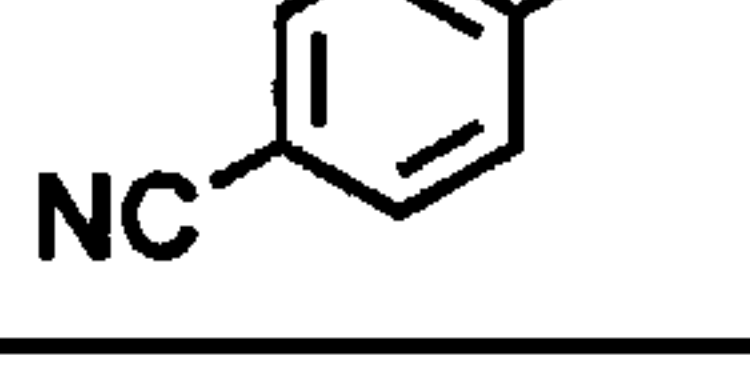
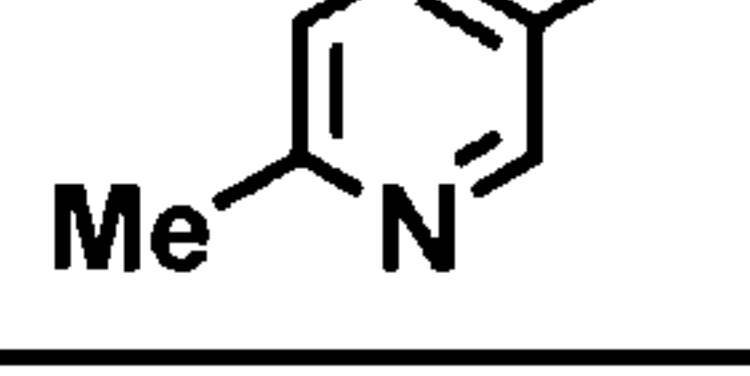
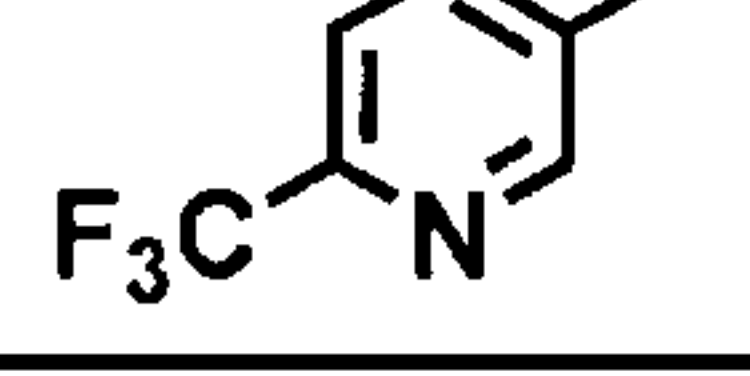
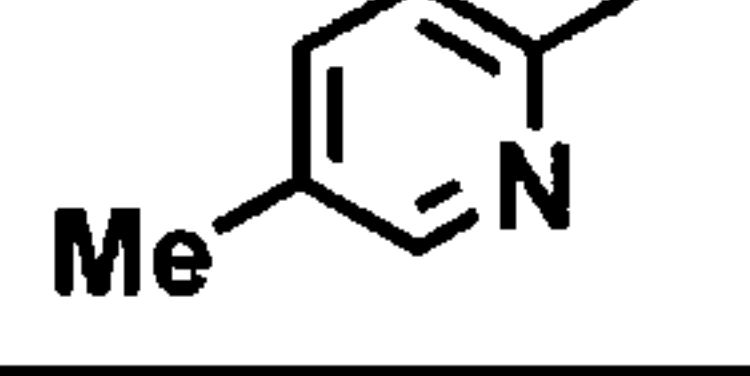
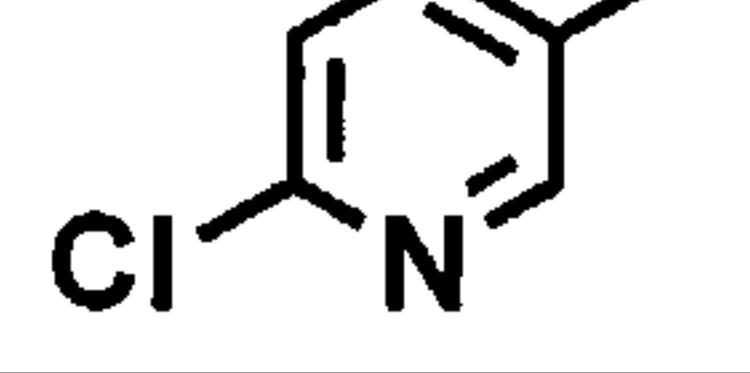
實施例14～27：使用所對應之起始原料，利用與實施例13相同之方法製造下述表所示之實施例14～27之化合物。

[化47]



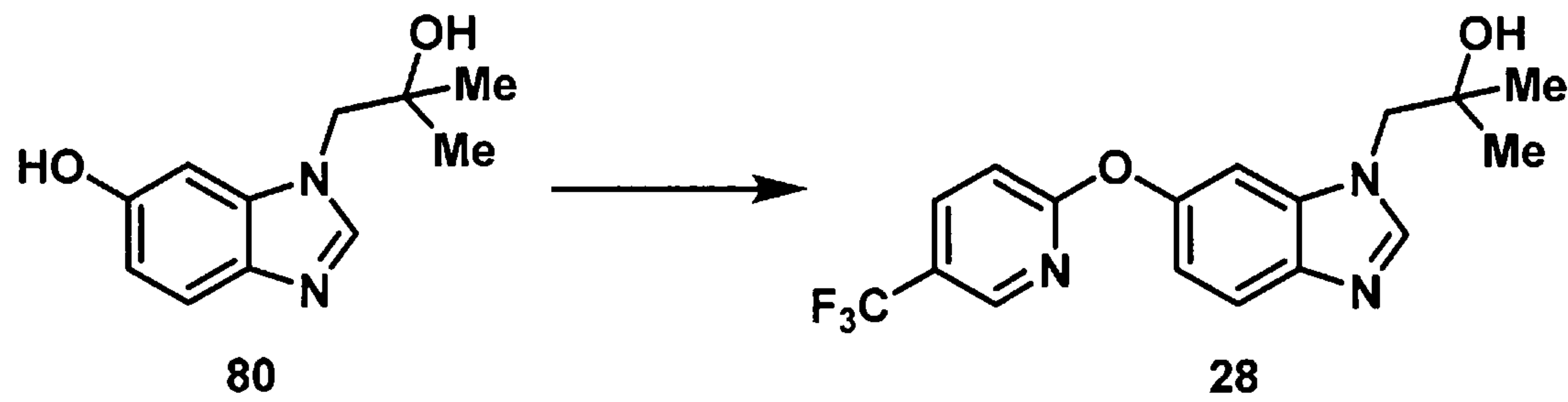
[表2]

實施例	R ^a -	光譜資料(Spectrum data)
14		¹ H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.06 (6H, s), 2.25 (3H, s), 4.07 (2H, s), 4.72 (1H, s), 6.84 (3H, m), 7.13 (2H, m), 7.36 (1H, m), 7.60 (1H, m), 8.07 (1H, s).
15		¹ H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.14 (6H, s), 4.11 (2H, s), 4.73 (1H, s), 6.95 - 7.08 (3H, m), 7.53 (1H, m), 7.68 (3H, m), 8.13 (1H, s).
16		¹ H-NMR (CDCl3) δ: 1.27 (6H, s), 4.12 (2H, s), 6.66 (1H, dt, J = 10.4, 2.4 Hz), 6.72 - 6.79 (2H, m), 7.03 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 7.13 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.21 - 7.27 (1H, m), 7.76 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.34 (1H, s).
17		¹ H-NMR (CDCl3) δ: 1.28 (6H, s), 4.16 (2H, s), 6.42 - 6.54 (3H, m), 7.06 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.17 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.82 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.48 (1H, s).
18		¹ H-NMR (CDCl3) δ: 1.27 (6H, s), 4.13 (2H, s), 6.66 - 6.71 (1H, m), 6.77 - 6.82 (1H, m), 7.00 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 7.06 - 7.13 (2H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.39 (1H, s).
19		¹ H-NMR (CDCl3) δ: 1.27 (6H, s), 3.03 (3H, s), 4.12 (2H, s), 7.01 - 7.06 (3H, m), 7.17 - 7.26 (1H, m), 7.79 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.28 (1H, s).
20		¹ H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.07 (6H, s), 4.09 (2H, s), 4.73 (1H, s), 6.89 - 6.96 (3H, m), 7.37 (2H, m), 7.44 (1H, m), 7.64 (1H, m), 8.11 (1H, s).

21		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.20 (6H, s), 3.73 (3H, s), 3.96 (2H, s), 6.78 - 6.82 (2H, m), 6.85 - 6.90 (3H, m), 6.92 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.56 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.93 (1H, s).
22		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.26 (6H, s), 4.08 (2H, s), 6.93 - 7.00 (3H, m), 7.09 - 7.16 (3H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.17 (1H, s).
23		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.28 (6H, s), 4.13 (2H, s), 6.96 - 6.99 (2H, m), 7.03 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 7.18 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.55 - 7.59 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.33 (1H, s).
24		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.06 (6H, s), 2.42 (3H, s), 4.08 (2H, s), 4.72 (1H, s), 6.90 (1H, m), 7.23 (2H, m), 7.42 (1H, m), 7.63 (1H, m), 8.09 (1H, s), 8.20 (1H, m).
25		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.07 (6H, s), 4.11 (2H, s), 4.73 (1H, s), 7.04 (1H, m), 7.44 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.71 (1H, m), 7.85 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.52 (1H, m).
26		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.07 (6H, s), 2.22 (3H, s), 4.09 (2H, s), 4.72 (1H, s), 6.85 - 6.91 (2H, m), 7.44 (1H, m), 7.59 - 7.65 (2H, m), 7.94 (1H, m), 8.09 (1H, s).
27		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.25 (6H, s), 1.74 (1H, s), 4.04 (2H, s), 6.96 - 6.97 (1H, m), 7.11 - 7.12 (1H, m), 7.22 - 7.22 (2H, m), 7.73 - 7.75 (1H, m), 7.96 - 7.97 (1H, m), 8.11 - 8.11 (1H, m).

實施例28：2-甲基-1-(6-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丙烷-2-醇(化合物28)之製造

[化48]



將化合物80(1.34 g)、2-氟-5-(三氟甲基)吡啶(1.40 g)、碳酸銫(3.18 g)及乙腈(22 mL)之反應混合物於60℃下攪拌4小時。向反應混合物添加水及乙酸乙酯，於有機層萃取目標物。利用無水硫酸鈉將有機層進行乾燥，減壓濃縮後，利用矽膠管柱層析法(溶出液：氯仿/甲醇＝95/5)對殘渣進行精

製，而製造化合物28(1.78 g)。

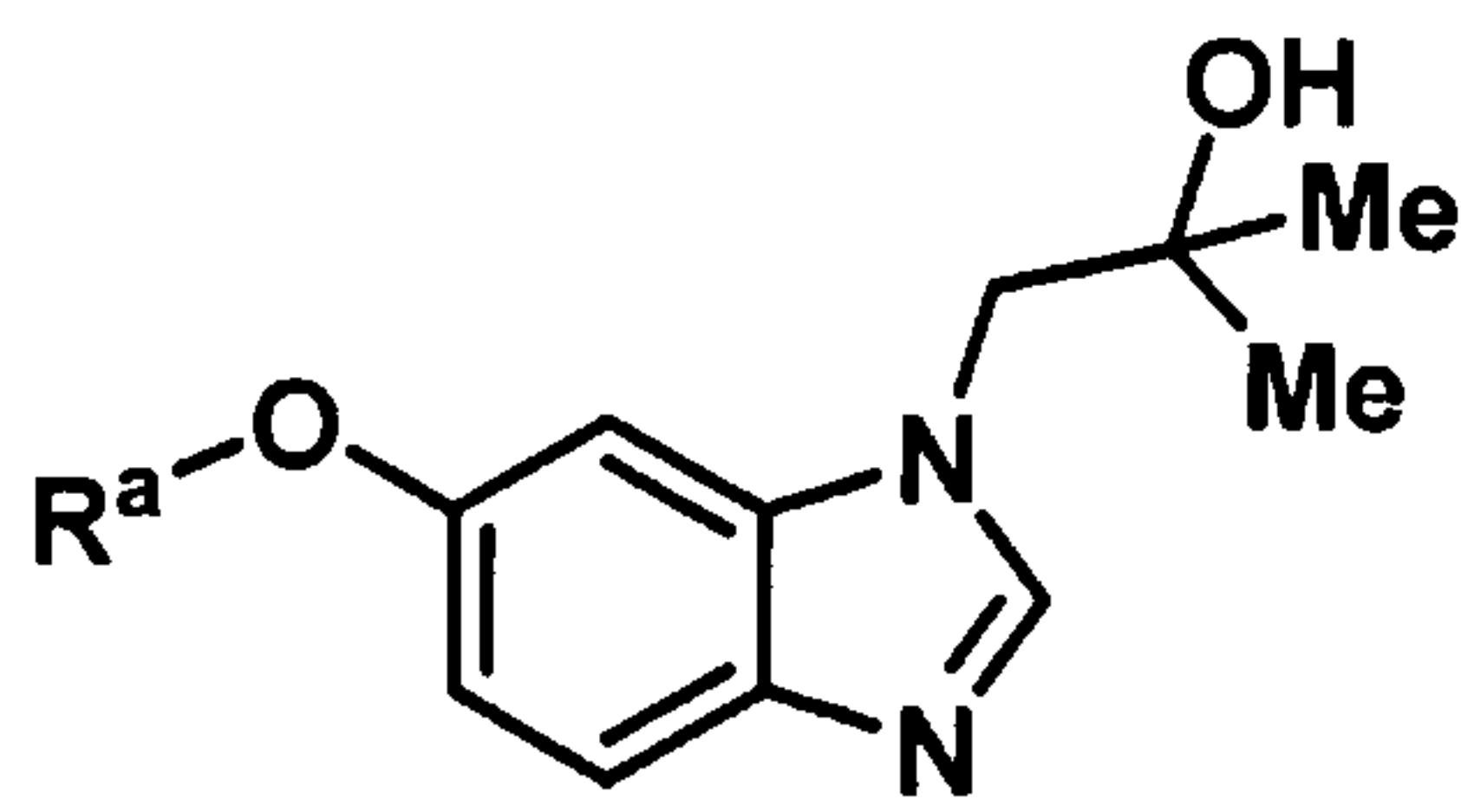
¹H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.07 (6H, s), 4.11 (2H, s), 4.73 (1H, s), 7.00 (1H, m), 7.18 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.66 (1H, m), 8.13 (1H, s), 8.20 (1H, m), 8.54 (1H, m).

XRD ; 2θ = 9.1, 12.9, 13.7, 17.5, 18.0, 18.1, 20.5, 20.8, 21.2, 21.8, 22.3, 23.2, 23.8, 24.6, 24.9, 26.9, 27.3, 28.2, 30.2, 32.5

實施例29～42：

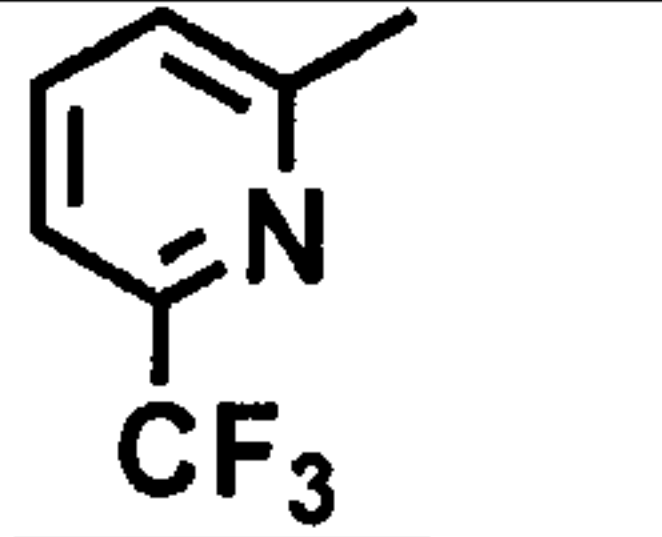
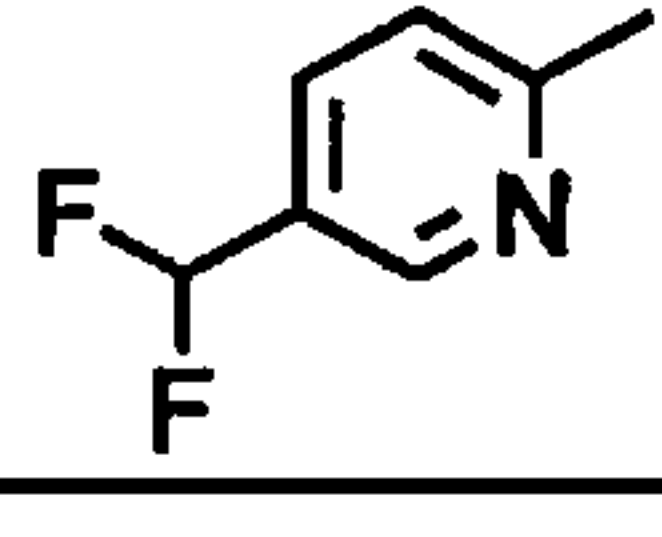
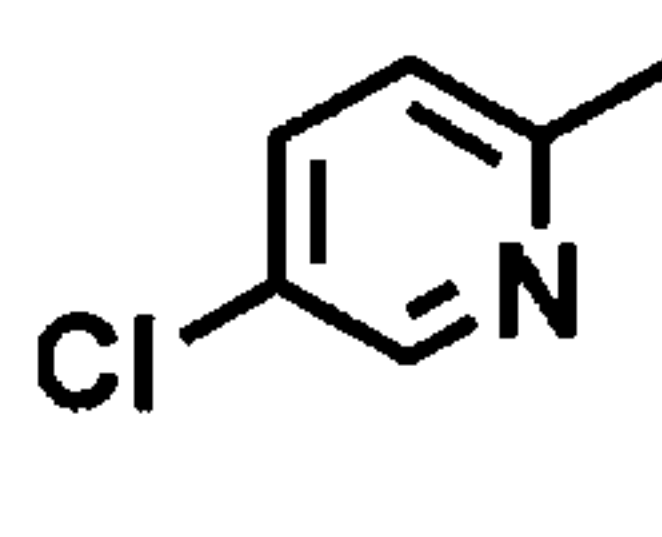
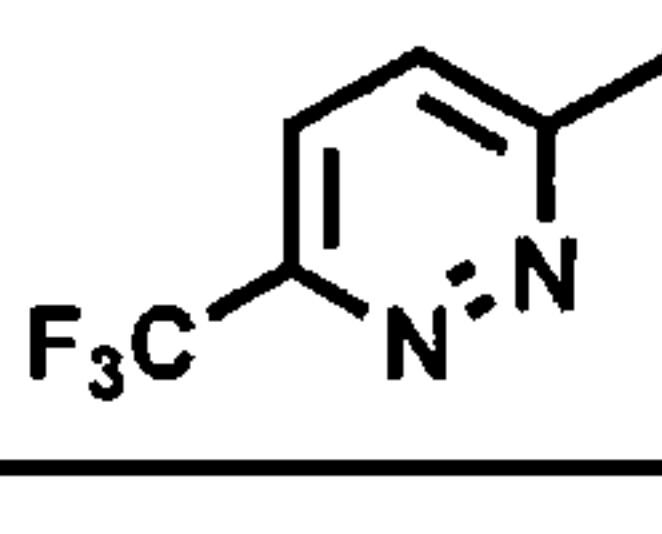
使用所對應之起始原料，利用與實施例28相同之方法製造下述表所示之實施例29～42之化合物。

[化49]

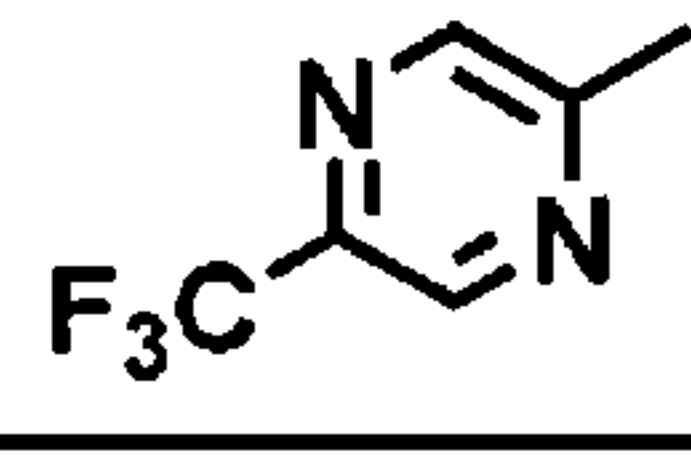
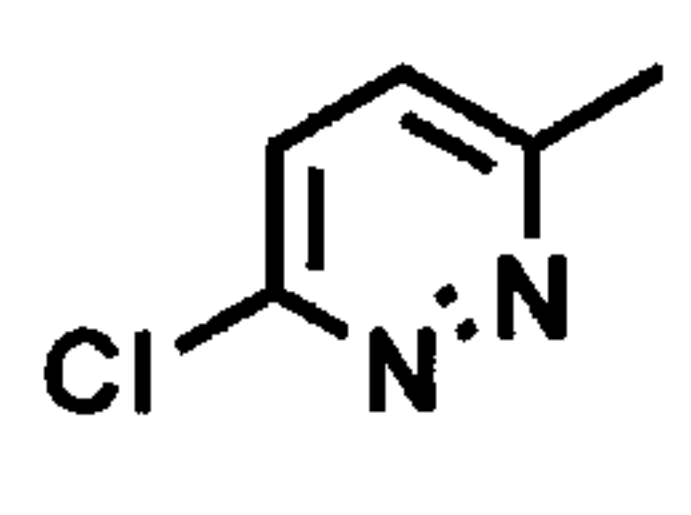
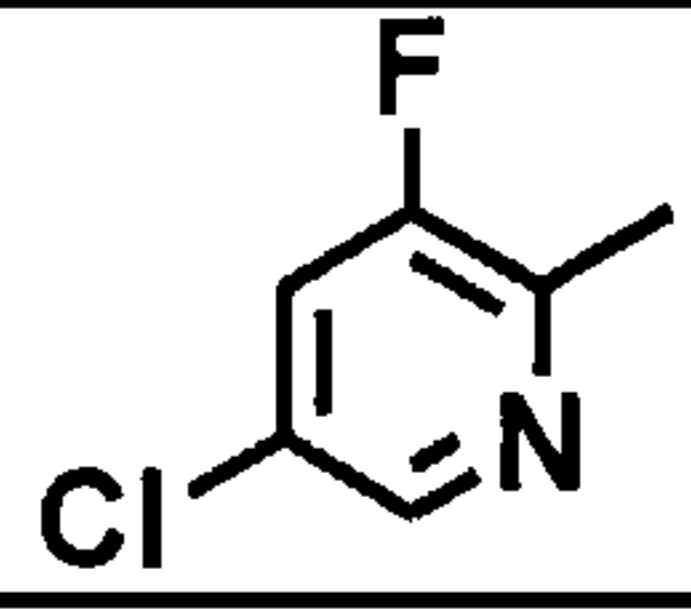
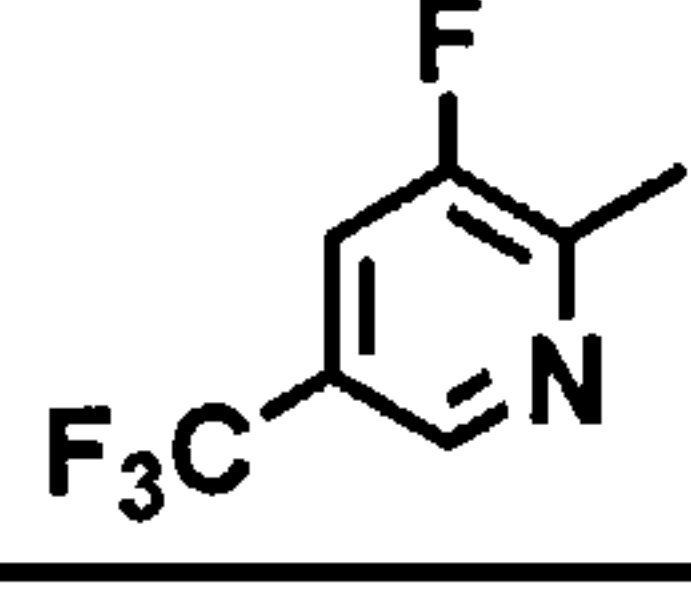
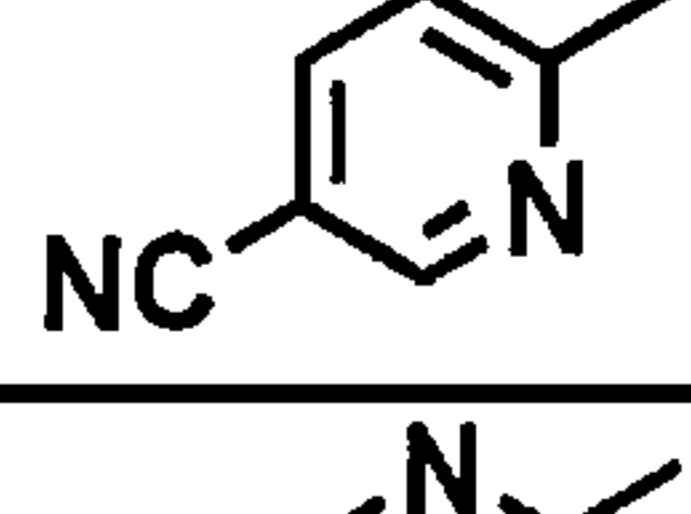
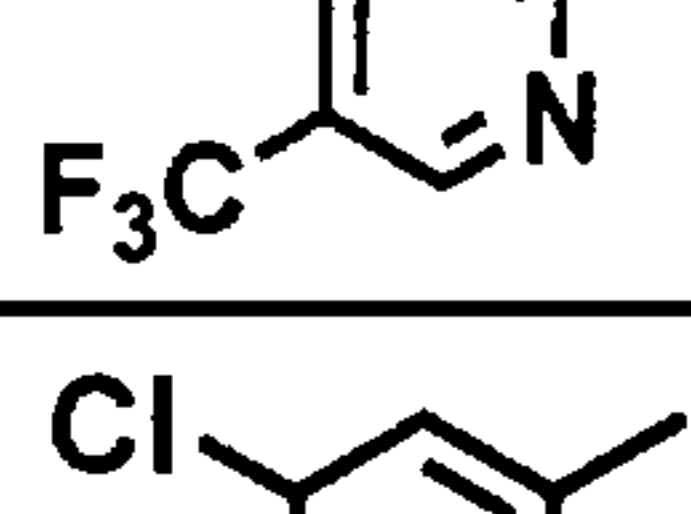
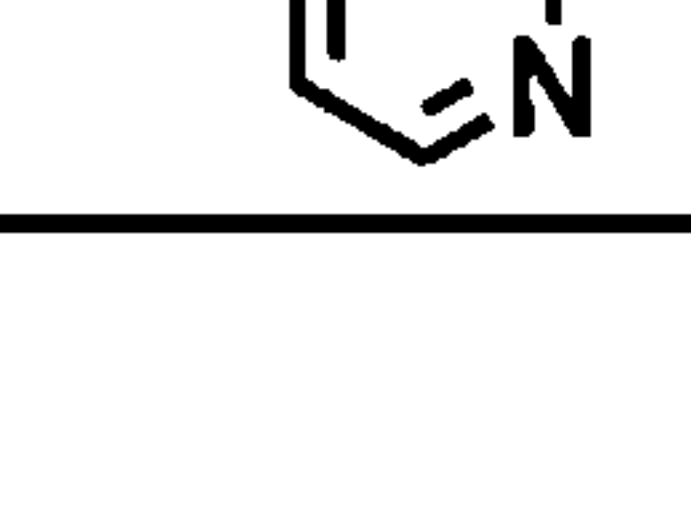


[表3]

實施例	R ^a -	光譜資料(Spectrum data)
29		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.22 (6H, s), 4.00 (2H, s), 6.82 (1H, dd, J = 9.2, 3.7 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 7.17 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.33 - 7.38 (1H, m), 7.65 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.89 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 3.1 Hz).
30		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.28 (6H, s), 1.65 (1H, s), 4.08 (2H, s), 7.04 - 7.08 (2H, m), 7.29 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.97 - 7.99 (2H, m), 8.24 (1H, dd, J = 4.9, 1.8 Hz).
31		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.28 (6H, s), 1.75 (1H, s), 4.07 (2H, s), 7.04 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 7.13 (1H, s), 7.17 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.26 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.97 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 5.5 Hz).

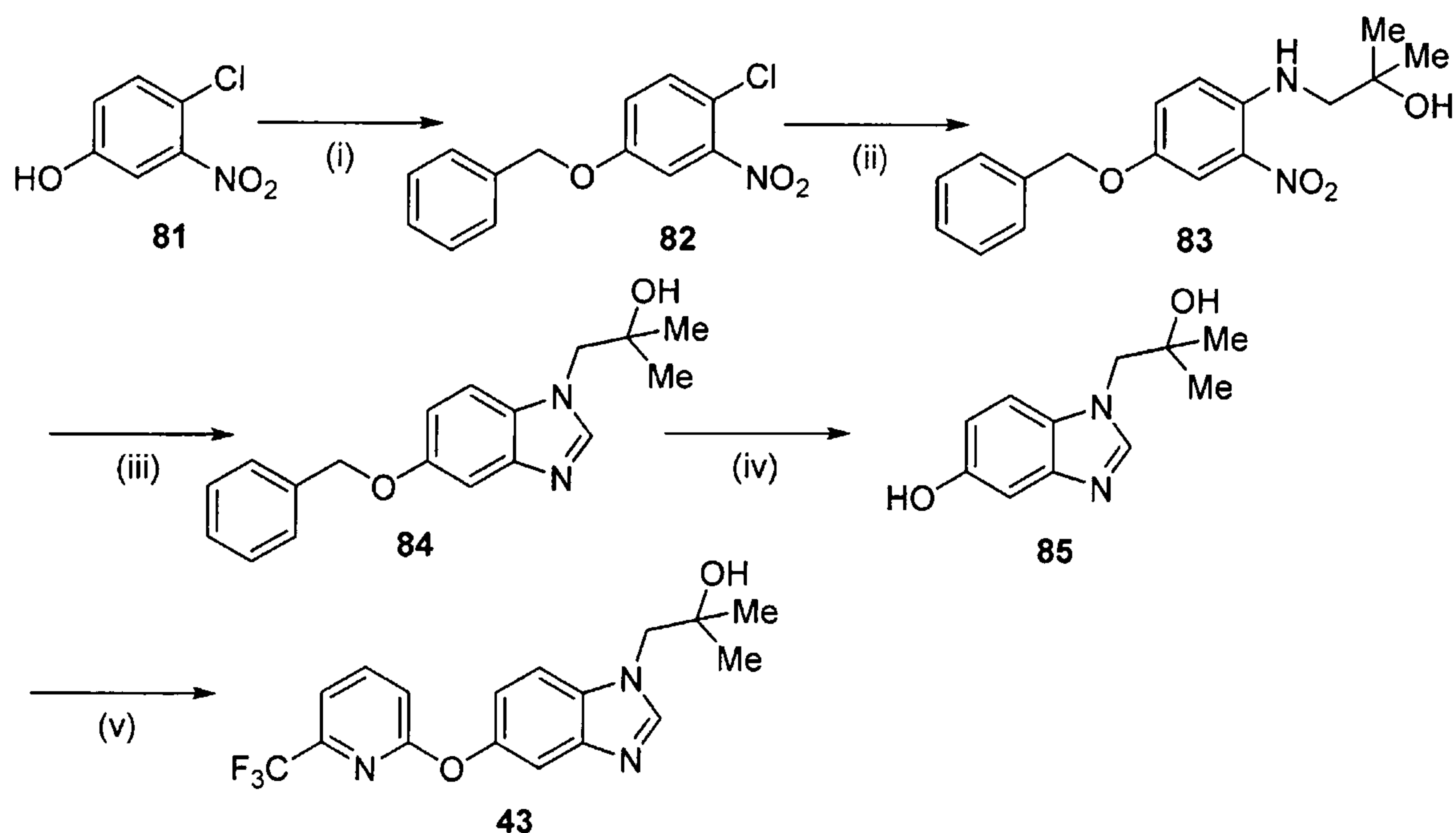
32		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.28 (6H, s), 1.69 (1H, s), 4.07 (2H, s), 7.03 - 7.05 (2H, m), 7.35 - 7.36 (2H, m), 7.75 - 7.82 (2H, m), 7.98 (1H, s).
33		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.28 (6H, s), 1.95 (1H, s), 4.07 (2H, s), 6.63 (1H, t, J = 55.8 Hz), 6.97 - 7.04 (2H, m), 7.26 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.82 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.95 (1H, s), 8.24 (1H, s).
34		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.28 (6H, s), 1.81 (1H, s), 4.06 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 9.2, 1.8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.60 - 7.63 (1H, m), 7.76 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.95 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 2.4 Hz).
35		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.28 (6H, s), 1.63 (1H, s), 4.08 (2H, s), 7.10 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.30 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.39 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.78 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.98 (1H, s).

[表4]

實施例	R ^a -	光譜資料(Spectrum data)
36		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.29 (6H, s), 1.66 (1H, s), 4.08 (2H, s), 7.06 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.99 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.49 (1H, s).
37		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.26 (6H, s), 2.05 (1H, s), 4.03 (2H, s), 7.06 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.15 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.47 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.93 (1H, s).
38		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.28 (6H, s), 1.82 (1H, s), 4.07 (2H, s), 7.03 - 7.06 (1H, m), 7.27 - 7.27 (1H, m), 7.49 - 7.51 (1H, m), 7.75 - 7.77 (1H, m), 7.83 - 7.83 (1H, m), 7.95 (1H, s).
39		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.29 (6H, s), 1.68 (1H, s), 4.08 (2H, s), 7.07 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 9.5, 2.1 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.98 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 2.4 Hz).
40		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.28 (6H, s), 1.81 (1H, s), 4.07 (2H, s), 7.00 - 7.03 (2H, m), 7.26 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.97 (1H, s), 8.42 - 8.43 (1H, m).
41		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.29 (6H, s), 1.71 (1H, s), 4.08 (2H, s), 7.08 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.99 (1H, s), 8.77 (2H, s).
42		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.28 (6H, s), 1.70 (1H, s), 4.08 (2H, s), 6.77 - 6.78 (2H, m), 6.98 - 7.00 (1H, m), 7.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.01 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 5.5 Hz).

實施例43：2-甲基-1-(5-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丙烷-2-醇(化合物43)之製造

[化50]



步驟(i)：4-(苄氧基)-1-氯-2-硝基苯(化合物82)之製造

於氮氣環境下，於室溫下向化合物81(5 g)之DMF(56 mL)溶液添加碳酸鉀(5.97 g)及苄基溴(5.91 g)，攪拌3小時。向反應混合物添加乙酸乙酯及水，於有機層萃取目標物，利用飽和鹽水將有機層清洗後，利用無水硫酸鈉進行乾燥。將有機層進行減壓濃縮後，利用矽膠管柱層析法(溶出液：己烷/乙酸乙酯=90/10)對所獲得之殘渣進行精製，而製造化合物82(7.52 g)。

步驟(ii)：1-{[4-(苄氧基)-2-硝基苯]胺基}-2-甲基丙烷-2-醇(化合物83)之製造

於氮氣環境下，於室溫下向化合物82(7.52 g)之NMP(30 mL)溶液添加二異丙基乙基胺(5.53 g)及1-胺基-2-甲基丙烷-2-醇(3.05 g)，於100℃下攪拌1小時，進而於150℃下攪拌1小時。將反應混合物放置冷卻至室溫後，於室溫下添加二異丙基乙基胺(5.53 g)及氟化鉀(1.99 g)，於150℃下攪拌1

小時，於200℃下攪拌40小時。向反應混合物添加乙酸乙酯及水，於有機層萃取目標物，利用飽和鹽水將有機層清洗後，利用無水硫酸鈉進行乾燥。將有機層減壓濃縮後，利用矽膠管柱層析法(溶出液：己烷/乙酸乙酯＝60/40)對所獲得之殘渣進行精製，而製造化合物83(5.3 g)。

步驟(iii)：1-[5-(苄氧基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-甲基丙烷-2-醇(化合物84)之製造

向化合物83(5.3 g)之甲醇(85 ml)溶液添加原甲酸三甲酯(44.4 g)、甲酸(7.71 g)及鋅(5.48 g)，於室溫下攪拌2小時。將反應混合物進行矽藻土過濾後，將濾液進行減壓濃縮，利用矽膠管柱層析法(溶出液：氯仿/甲醇＝95/5)對所獲得之殘渣進行精製，而製造化合物84(2.68 g)。

步驟(iv)：1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-苯并咪唑-5-醇(化合物85)之製造

向化合物84(2.68 g)之甲醇(45 mL)溶液添加10%鈹-碳(50%含水，0.53 g)，於氫氣環境下攪拌4小時。將反應混合物進行矽藻土過濾後，將濾液進行減壓濃縮。向所獲得之殘渣添加乙酸乙酯，於室溫下進行漿料清洗後，濾取結晶並進行乾燥，而製造化合物85(1.58 g)。

步驟(v)：2-甲基-1-(5-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丙烷-2-醇(化合物43)之製造

於氮氣環境下，於室溫下向化合物85(0.05 g)之NMP(1 mL)溶液添加2-氟-6-(三氟甲基)吡啶(0.048 g)及碳酸鈉(0.118 g)，於100℃下攪拌3小時。利用矽膠管柱層析法(溶出液：氯仿/甲醇＝95/5)直接對反應混合物進行精製，而製造化合物43(0.064 g)。

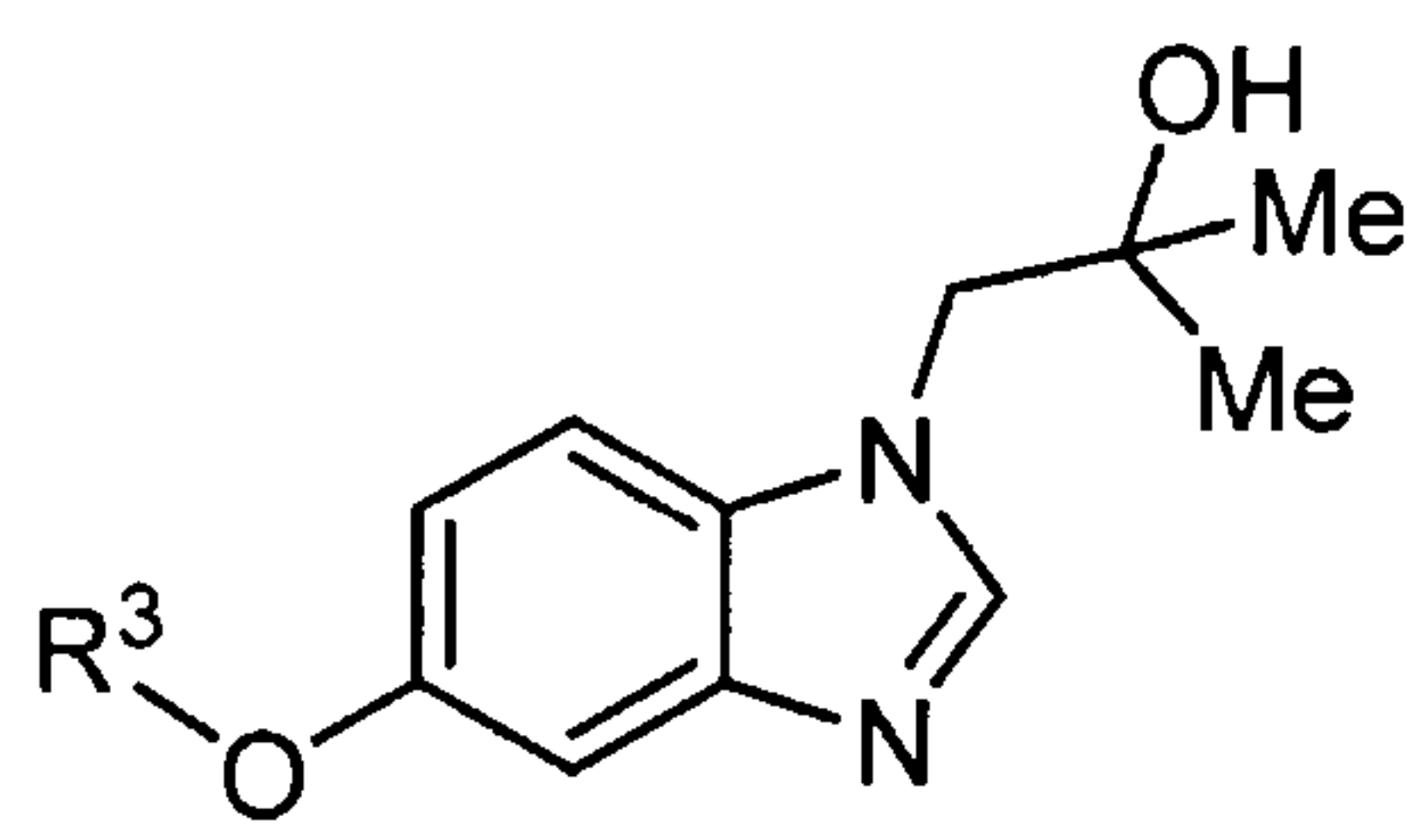
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.31 (6H, s), 1.83 (1H, br s), 4.14 (2H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.3 Hz),

7.45 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.56 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.78 (1H, t, J = 8.0 Hz), 8.07 (1H, s).

實施例44～54：

使用所對應之起始原料，利用與實施例43相同之方法製造下述表所示之實施例44～54之化合物。

[化51]



[表5]

實施例	R ³ -	光譜資料(Spectrum data)
44		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.31 (6H, s), 1.81 (1H, br s), 4.14 (2H, s), 7.00 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.56 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 8.08 (1H, s), 8.40 - 8.42 (1H, m).
45		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.31 (6H, s), 1.86 (1H, br s), 4.13 (2H, s), 7.10 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.14 (1H, s), 7.16 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.02 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 5.0 Hz).
46		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.30 (6H, s), 1.81 (1H, br s), 4.12 (2H, s), 7.05 (1H, dd, J = 7.3, 5.0 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.57 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 8.02 (1H, s), 8.25 (1H, dd, J = 5.0, 1.4 Hz).
47		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.30 (6H, s), 1.86 (1H, br s), 4.11 (2H, s), 6.87 - 6.90 (1H, m), 6.95 (1H, ddd, J = 7.3, 5.0, 0.9 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.53 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.65 (1H, ddd, J = 8.8, 6.7, 1.5 Hz), 8.00 (1H, s), 8.16 (1H, dt, J = 5.0, 1.1 Hz).
48		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.30 (6H, s), 1.80 (1H, br s), 1.80 (OH, s), 4.12 (2H, s), 6.88 (1H, dd, J = 9.1, 3.7 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.38 - 7.46 (2H, m), 7.51 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.03 (1H, s).

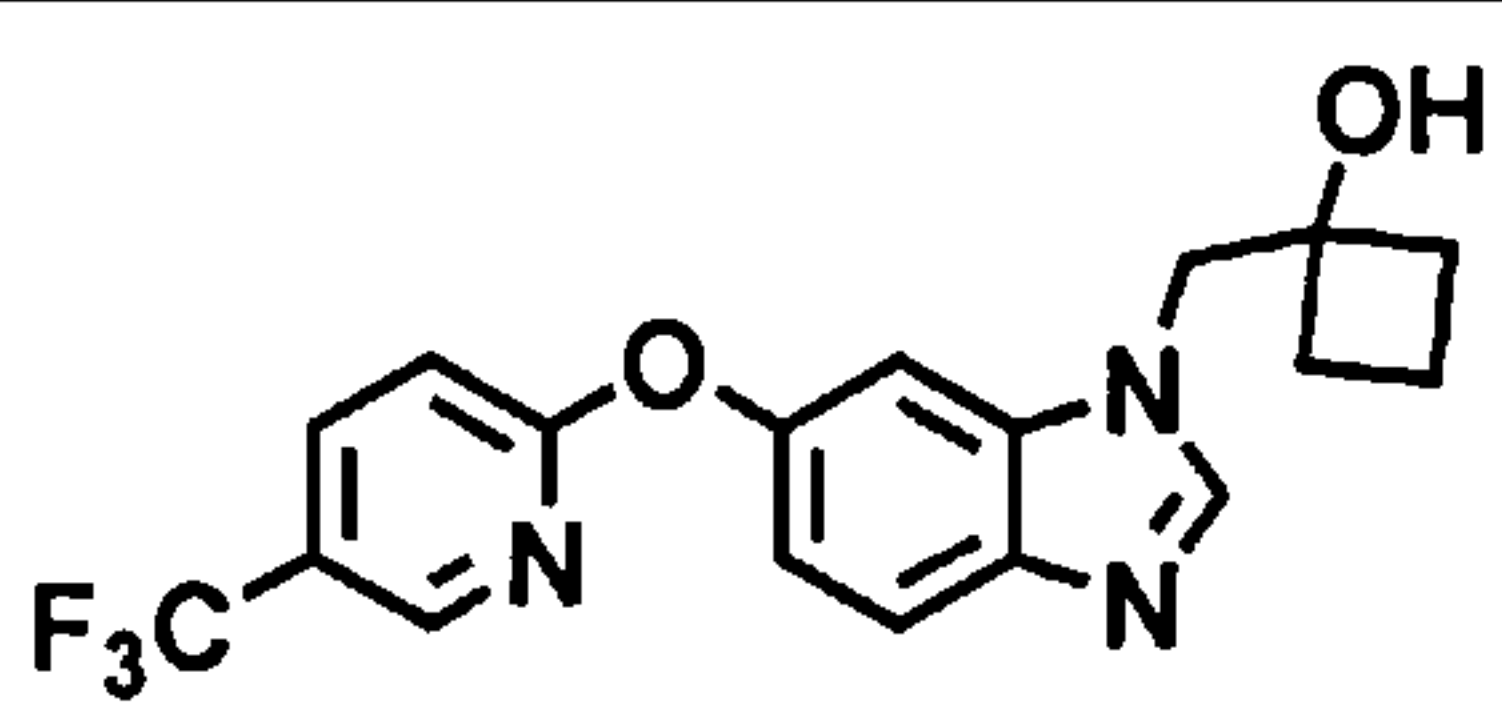
49		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.30 (6H, s), 1.72 (1H, br s), 4.15 (2H, s), 6.87 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.55 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 8.08 - 8.09 (1H, m), 8.17 (1H, br s).
50		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.27 (6H, s), 1.88 (1H, br s), 4.12 (2H, s), 7.15 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.32 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.79 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.96 (1H, s).
51		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.31 (6H, s), 1.76 (1H, br s), 4.15 (2H, s), 7.11 (1H, dd, J = 9.1, 2.3 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.60 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.12 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.50 (1H, d, J = 0.9 Hz).
52		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.31 (6H, s), 1.77 (1H, br s), 4.15 (2H, s), 7.14 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.51 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.61 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.11 (1H, s), 8.77 (2H, d, J = 0.9 Hz).
53		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.31 (6H, s), 1.70 (1H, br s), 4.16 (2H, s), 7.14 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 7.50 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.62 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 9.5, 2.1 Hz), 8.14 (1H, s), 8.15 (1H, s).
54		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.31 (6H, s), 1.70 (1H, br s), 4.15 (2H, s), 7.13 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.46-7.52 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.84 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.16 (1H, s).

實施例55~58：

使用所對應之起始原料，利用與實施例59相同之方法製造下述表所示之實施例55~58之化合物。

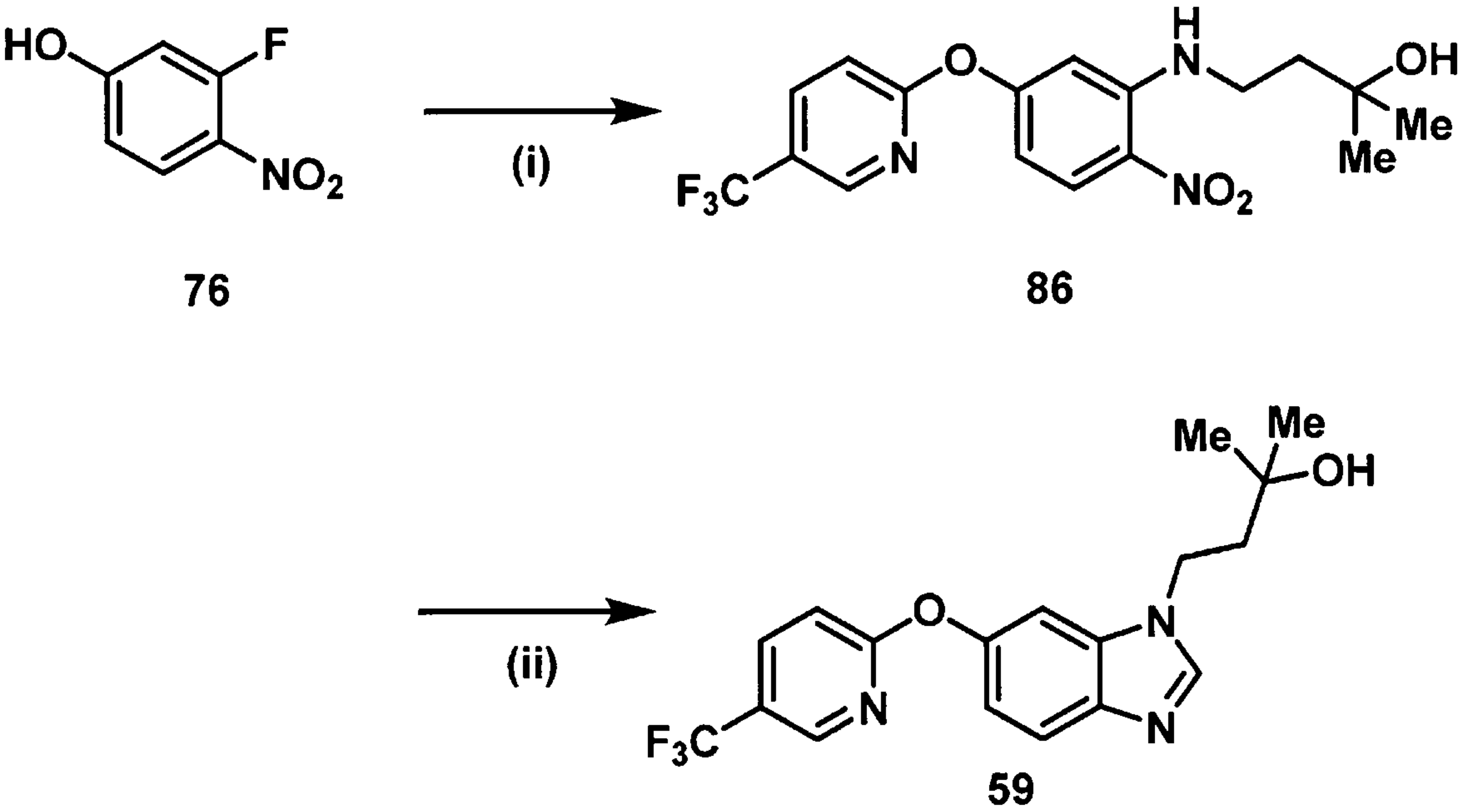
[表6]

實施例	化學結構式	光譜資料(Spectrum data)
55		¹ H-NMR (CDCl ₃)δ: 1.48 (2H, d, J = 11.6 Hz), 1.75-1.83 (2H, m), 2.69 (1H, br s), 3.72 (2H, td, J = 11.6, 1.8 Hz), 3.80 (2H, td, J = 5.8, 3.7 Hz), 4.09 (2H, s), 6.98 - 7.02 (2H, m), 7.27 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.89 (1H, s), 8.38 (1H, s).
56		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.39 (1H, br s), 4.51 (2H, s), 4.56 (2H, d, J = 7.9 Hz), 4.63 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.00 (2H, td, J = 8.2, 5.9 Hz), 7.36 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.94 (1H, s), 8.38 (1H, s).
57		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.83 (2H, dd, J = 6.6, 5.7 Hz), 1.04 (2H, t, J = 6.2 Hz), 1.59 (3H, br s), 4.20 (2H, s), 6.87 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.21 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.86 - 7.89 (2H, m), 8.39 (1H, t, J = 0.9 Hz).

58		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.63 - 1.73 (1H, m), 1.84 - 1.92 (1H, m), 2.06 (2H, q, J = 10.6 Hz), 2.17 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.22 (2H, s), 6.99 - 7.03 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 8.02 (1H, s), 8.40 (1H, s).
----	---	--

實施例59：2-甲基-4-(6-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丁烷-2-醇(化合物59)之製造

[化52]



步驟(i)：2-甲基-4-[(2-硝基-5-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}苯基)胺基]丁烷-2-醇(化合物86)之製造

於室溫下向化合物76(0.35 g)之NMP(7.5 mL)溶液添加二異丙基乙基胺(1.01 g)。添加4-胺基-2-甲基丁烷-2-醇鹽酸鹽(0.37 g)，將反應液加熱至110℃，攪拌3.5小時。將反應液冷卻至室溫，添加碳酸鉍(0.95 g)及2-氟-5-(三氟甲基)吡啶(0.42 g)，將反應液加熱至110℃，攪拌4小時。將反應液冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，於有機層萃取目標物。利用乙酸乙酯

萃取水層，與最初所獲得之有機層合併，利用水進行清洗。將有機層進行減壓濃縮，利用矽膠管柱層析法(溶出液：己烷/乙酸乙酯=65/35)對所獲得之殘渣進行精製，而製造化合物86(0.6 g)。

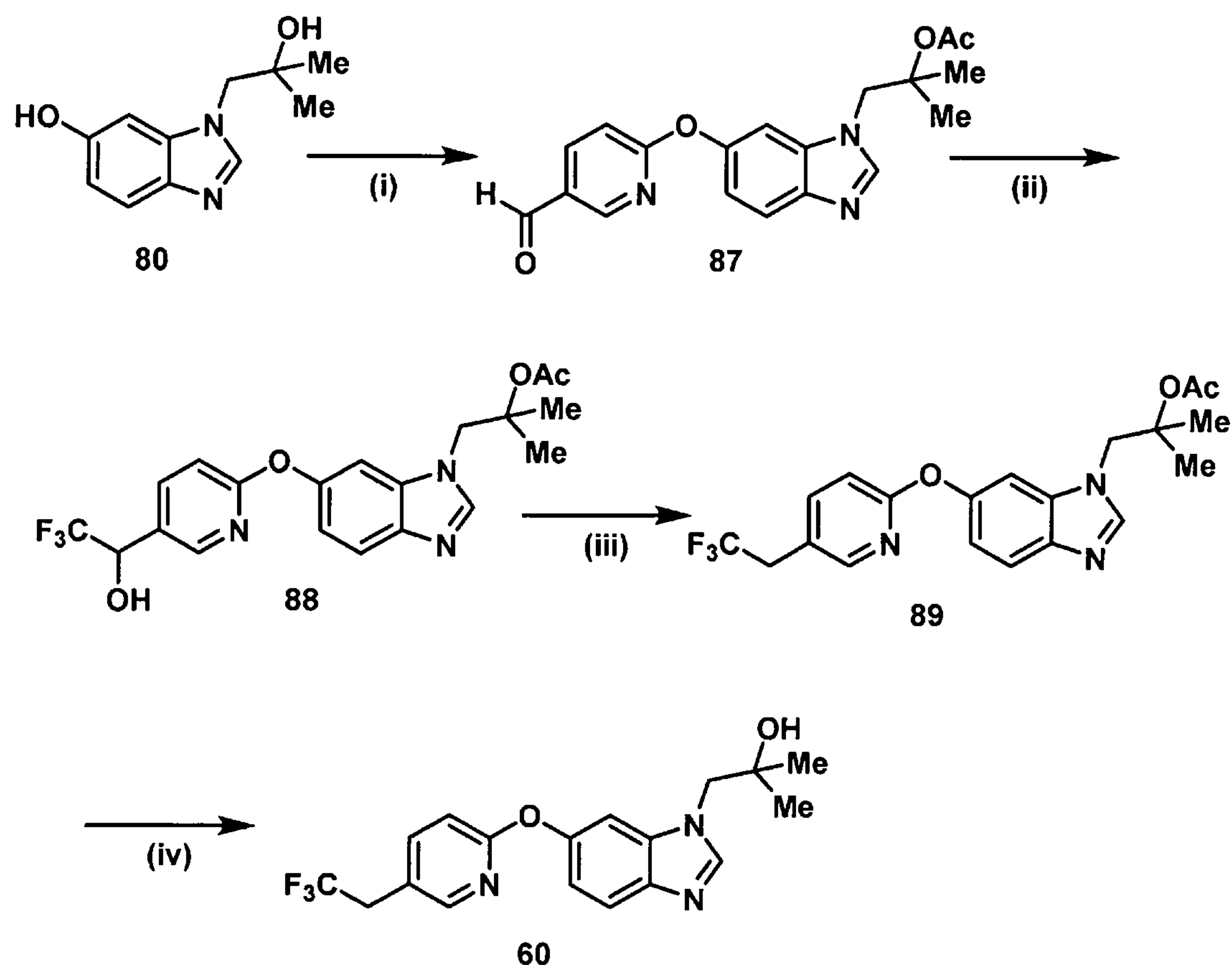
步驟(ii)：2-甲基-4-(6-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丁烷-2-醇(化合物59)之製造

向化合物86(0.6 g)之甲醇(7.8 ml)溶液添加原甲酸三甲酯(4.26 mL)、甲酸(0.6 mL)及鋅(0.51 g)，於70℃下進行2小時加熱攪拌。將反應混合物進行矽藻土過濾，將濾液進行減壓濃縮。利用胺基矽膠管柱層析法(溶出液：氯仿/甲醇=93/7)對所獲得之殘渣進行精製，而製造化合物59(0.23 g)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.31 (6H, s), 2.01 - 2.05 (2H, m), 4.30 - 4.34 (2H, m), 7.02 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.23 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 8.04 (1H, s), 8.42 - 8.42 (1H, m).

實施例60：2-甲基-1-(6-{[5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丙烷-2-醇(化合物60)之製造

[化53]



步驟(i)：乙酸1-{6-[(5-甲醯基吡啶-2-基)氧基]-1H-苯并咪唑-1-基}-2-甲基丙烷-2-基酯(化合物87)之製造

向化合物80(0.103 g)之DMF溶液(1 mL)添加6-氯煙鹼醛(85 mg)及碳酸鉍(326 mg)，於110℃下加熱1小時。將反應混合物進行過濾，向濾液添加DMAP(92 mg)及乙酸酐(0.142 mL)，於室溫下攪拌3天。向反應混合物添加水及乙酸乙酯：己烷=2：1(v/v)，於有機層萃取目標物(將本萃取操作反覆3次)。將有機層減壓濃縮後，利用矽膠管柱層析法(溶出液：氯仿/甲醇=95/5)對所獲得之殘渣進行精製，而製造化合物87(130 mg)。

步驟(ii)：乙酸2-甲基-1-(6-{[5-(2,2,2-三氟-1-羥基乙基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丙烷-2-基酯(化合物88)之製造

向化合物87(0.13 g)及三甲基(三氟甲基)矽烷(0.163 mL)之DMF(3.7 mL)添加碳酸鉀(0.025 g)及氟化鉍(0.056 g)，於室溫下攪拌2小時。向反應

混合物追加三甲基(三氟甲基)矽烷(0.075 mL)，進而於室溫下攪拌1小時。向反應混合物添加水及乙酸乙酯：己烷＝2：1(v/v)，於有機層萃取目標物(將本萃取操作反覆3次)。將有機層減壓濃縮後，利用矽膠管柱層析法(溶出液：氯仿/甲醇＝95/5)對所獲得之殘渣進行精製，而製造化合物88(0.106 g)。

步驟(iii)：乙酸2-甲基-1-(6-{[5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丙烷-2-基酯(化合物89)之製造

將化合物88(0.1 g)及硫羰基二咪唑(0.051 g)之乾燥THF(2 mL)溶液進行2小時加熱回流。將反應混合物放置冷卻至室溫後，進行減壓濃縮，向殘渣添加乙酸乙酯及水，於有機層萃取目標物。有機層を利用飽和鹽水將有機層進行清洗，利用無水硫酸鈉乾燥後，進行減壓濃縮。使所獲得之殘渣於氮氣環境下溶解於乾燥甲苯(2 mL)中，添加偶氮二異丁腈(0.008 g)及三正丁基氫化錫(0.137 g)，於90℃下攪拌1小時。將反應混合物進行減壓濃縮，利用矽膠管柱層析法(溶出液：氯仿/甲醇＝95/5)對所獲得之殘渣進行精製，而製造化合物89(0.076 mg)。

步驟(iv)：2-甲基-1-(6-{[5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丙烷-2-醇(化合物60)之製造

向化合物89(0.076 mg)之甲醇(2 mL)溶液添加碳酸鉀(100 mg)，於室溫下攪拌2小時。將反應混合物進行過濾後，將濾液進行減壓濃縮，利用矽膠管柱層析法(溶出液：氯仿/甲醇＝95/5)對所獲得之殘渣進行精製，而製造化合物60(0.055 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 1.22 (6H, s), 3.21 - 3.29 (2H, m), 4.01 (2H, s), 6.84 (6H, s), 6.94 - 6.99 (1H, m), 7.21 (2H, s), 7.56 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.69 (1H,

dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.88 (1H, s), 7.98 (1H, s).

實施例90～115：

使用所對應之起始原料，利用與實施例1相同之方法製造下述表所示之實施例90～115之化合物。

[表7]

實施例	化學結構式	光譜資料(Spectrum data)
90		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.54 (2H, s), 4.58 (4H, dd, J = 55.5, 7.9 Hz), 6.93-7.05 (5H, m), 7.14 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.64 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.27 (1H, d, J = 4.3 Hz).
91		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.55 (2H, s), 4.58 (4H, dd, J = 53.1, 7.9 Hz), 6.89 - 6.91 (2H, m), 6.99 (1H, dd, J = 9.2, 2.4 Hz), 7.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.26 - 7.28 (2H, m), 7.65 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.26 (1H, s).
92		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.32 (3H, s), 4.52 (2H, s), 4.58 (4H, dd, J = 55.5, 7.9 Hz), 6.87 - 6.89 (2H, m), 6.98 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 7.12 - 7.13 (3H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.21 (1H, s).
93		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.50 (2H, s), 4.59 (4H, dd, J = 27.4, 8.2 Hz), 6.95 - 7.00 (3H, m), 7.24 - 7.25 (1H, m), 7.53 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.96 (1H, s).
94		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.57 (2H, s), 4.59 (4H, dd, J = 52.5, 7.9 Hz), 6.94-7.02 (3H, m), 7.16 (2H, m), 7.23 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.31 (1H, s). XRD ; 2θ = 7.7, 11.5, 15.4, 17.4, 17.8, 19.3, 21.2, 21.9, 22.5, 23.1, 23.5, 25.6, 26.1, 27.0, 31.0, 32.3, 33.2, 35.0, 36.0, 39.0
95		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.58 (2H, s), 4.59 (4H, dd, J = 54.3, 7.3 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 10.4, 2.4 Hz), 6.75 - 6.79 (2H, m), 7.03 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.25 - 7.27 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.32 (1H, s).
96		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.58 (4H, dd, J = 58.0, 7.9 Hz), 4.65 (2H, s), 7.11 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 8.9, 2.7 Hz), 7.36 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.83 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.44 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.60 (1H, s).

97		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.29 (6H, s), 1.99-2.01 (2H, m), 4.28 (2H, t, J = 7.6 Hz), 6.94 - 6.96 (3H, m), 7.08 (1H, s), 7.15 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.97 (1H, s).
98		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.30 (6H, s), 2.02 (2H, d, J = 13.4 Hz), 4.27 - 4.30 (2H, br m), 6.66 - 6.72 (3H, m), 6.99 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.10 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.74 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.95 (1H, s).
99		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.29 (6H, s), 2.00 (2H, t, J = 7.9 Hz), 2.31 (3H, s), 4.28 (2H, dd, J = 8.9, 7.0 Hz), 6.89 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.05 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.11 (2H, m), 7.72 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.12 (1H, s).
100		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.29 (6H, s), 2.00 (2H, t, J = 7.9 Hz), 4.28 (2H, m), 6.93 - 7.03 (6H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.07 (1H, s).
101		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.30 (6H, s), 1.99 - 2.03 (2H, m), 4.28 - 4.32 (2H, m), 6.90 - 6.91 (2H, m), 6.98 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.07 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.26 - 7.27 (2H, m), 7.75 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.12 (1H, br s). XRD ; 2θ = 7.7, 15.3, 16.2, 16.4, 17.0, 18.9, 20.2, 20.3, 20.9, 21.2, 23.7, 24.4, 25.4, 27.5, 28.3, 28.6, 29.0, 31.0, 32.0, 34.5
102		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.26 (6H, s), 1.97 - 2.01 (2H, m), 4.28-4.32 (2H, m), 6.96 - 7.01 (3H, m), 7.10 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.51 (2H, m), 7.77 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.27 - 8.28 (1H, br m).
103		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.31 (6H, s), 2.02 - 2.08 (2H, m), 4.37 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 7.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.9, 2.7 Hz), 7.61 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.40 (1H, s), 8.46 (1H, d, J = 2.4 Hz).
104		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.27 (6H, s), 3.27 - 3.35 (2H, m), 4.03 (2H, s), 6.90-6.97 (3H, m), 7.09 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.20 (2H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.92 (1H, s).
105		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.31 (2H, q, J = 10.8 Hz), 4.48 (2H, s), 4.59 (4H, dd, J = 27.2, 7.6 Hz), 6.91-6.97 (3H, m), 7.19 - 7.22 (3H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.93 (1H, s).
106		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 4.43 (4H, dd, J = 37.5, 7.0 Hz), 4.51 (2H, s), 6.17 (1H, s), 6.91-6.94 (2H, m), 7.36 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.40 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.64 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.75 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.26 (1H, s).

107		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.08 (1H, s), 4.50 (2H, s), 4.60 (4H, dd, J = 31.0, 7.8 Hz), 6.82 (1H, m), 6.93 (1H, m), 7.02 (1H, dd, 2.4, 2.4 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 2.1, 2.1 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 7.94 (1H, d, J = 2.4 Hz).
108		LCMS : T=0.782, m/z=399, 401
109		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.48 (2H, s), 4.58 (4H, dd, J = 23.5, 7.6 Hz), 6.89 - 6.94 (2H, m), 7.03 - 7.06 (1H, m), 7.12 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 10.4, 2.4 Hz), 7.58 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.91 (1H, s).
110		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.48 (2H, s), 4.57 (4H, dd, J = 11.3, 7.6 Hz), 6.91 (3H, m), 7.07 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.20 - 7.23 (1H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.95 (1H, s).
111		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.19 (1H, br s), 4.51 (2H, s), 4.61 (4H, dd, J = 33.0, 7.9 Hz), 6.81 (2H, s), 6.94 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 1.8, 1.8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.95 (1H, s).
112		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.51 (2H, s), 4.57 - 4.59 (4H, m), 6.81 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.96 - 7.02 (2H, m), 7.20 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.00 (1H, s).
113		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.33 (3H, s), 2.63 - 2.59 (2H, m), 2.54 - 2.50 (2H, m), 5.28 (1H, s), 7.00 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.08 (2H, m), 7.54 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.69 (2H, m), 7.71 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.39 (1H, s).
114		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 4.38 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.48 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.51 (2H, s), 6.17 (1H, m), 6.97 - 7.00 (1H, m), 7.23 (1H, d, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.54 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.26 (1H, s), 9.39 (1H, s).
115		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 4.38 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.48 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.52 (2H, s), 6.18 (1H, m), 7.03 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.0, 4.4 Hz), 7.53 - 7.57 (2H, m), 7.68 - 7.70 (1H, m), 8.01 - 8.04 (1H, m), 8.20 - 8.22 (1H, m), 8.28 (1H, s), 8.78 (1H, dd, J = 2.0, 4.4 Hz).

實施例116～121：

使用所對應之起始原料，利用與實施例59相同之方法製造下述表所示之實施例116～121之化合物。

[表8]

實施例	化學結構式	光譜資料(Spectrum data)
116		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.73 (6H, s), 3.94 (2H, s), 7.00 (2H, m), 7.39 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 7.97 (1H, s), 8.40 (1H, s).
117		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.43 - 1.54 (2H, m), 1.78 - 1.92 (2H, m), 2.11 - 2.22 (4H, m), 3.75 (1H, tt, J = 10.7, 4.4 Hz), 4.11 (1H, tt, J = 12.2, 3.8 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.17 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 8.9, 2.7 Hz), 7.99 (1H, s), 8.37 (1H, d, J = 1.8 Hz).
118		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 1.67 - 1.76 (2H, m), 1.95-2.03 (4H, m), 2.27 - 2.36 (2H, m), 4.12 - 4.19 (2H, m), 7.02 (2H, m), 7.22 - 7.24 (1H, m), 7.82 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.04 (1H, s), 8.42 (1H, s).
119		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.60 - 1.87 (8H, m), 4.21 (2H, s), 7.00 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.29 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.78 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.00 (1H, s), 8.40 (1H, s).
120		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.28 (6H, s), 1.61 (1H, s), 4.07 (2H, s), 6.94 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.53 - 7.57 (1H, m), 7.79 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.96 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 3.1 Hz).
121		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.33 (3H, s), 2.59 - 2.64 (2H, m), 2.51 - 2.54 (2H, m), 5.28 (1H, s), 7.02-7.04 (1H, m), 7.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.56-7.57 (1H, m), 7.68 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.21 (1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.38 (1H, s), 8.54-8.55 (1H, m).

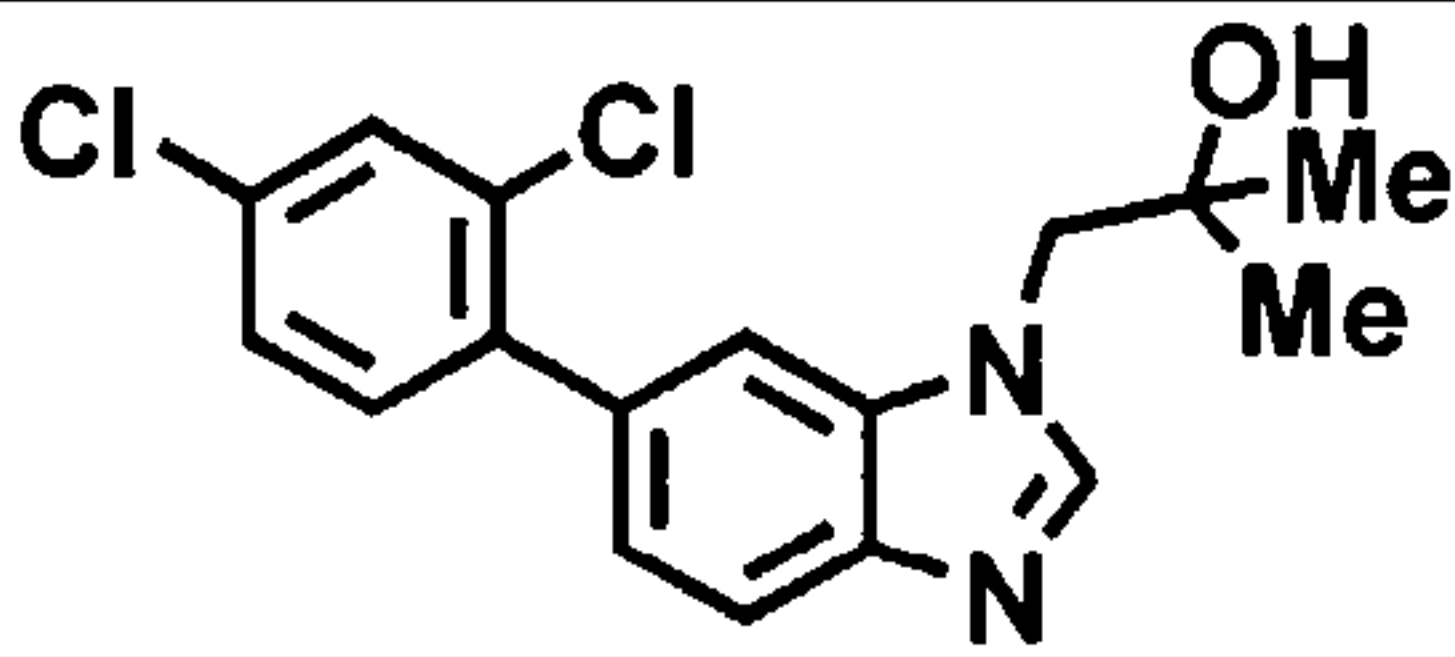
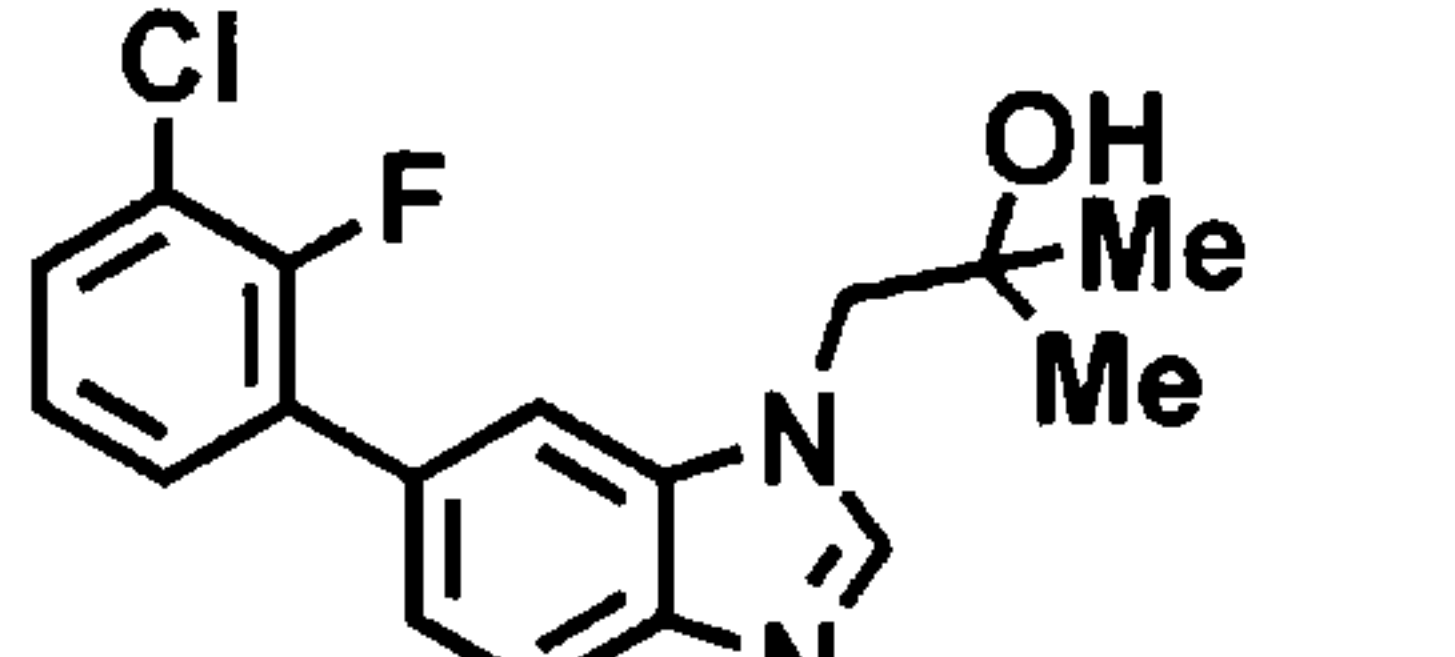
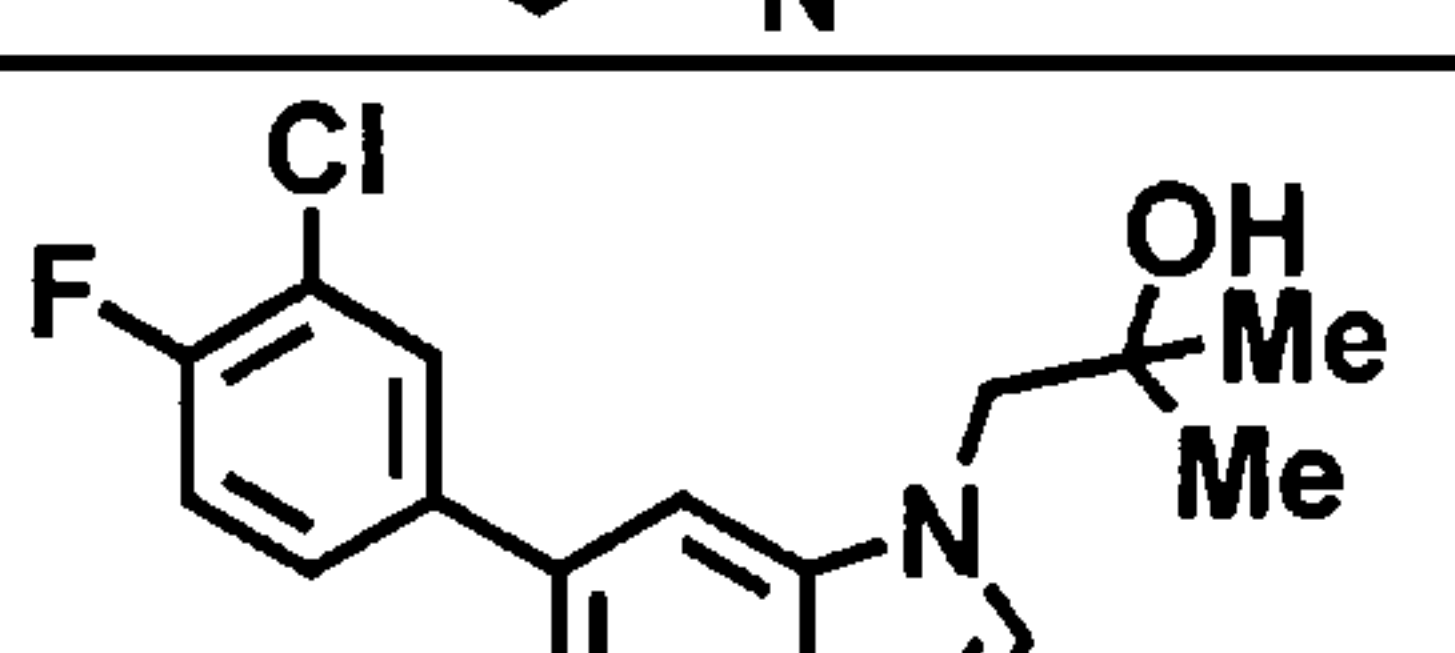
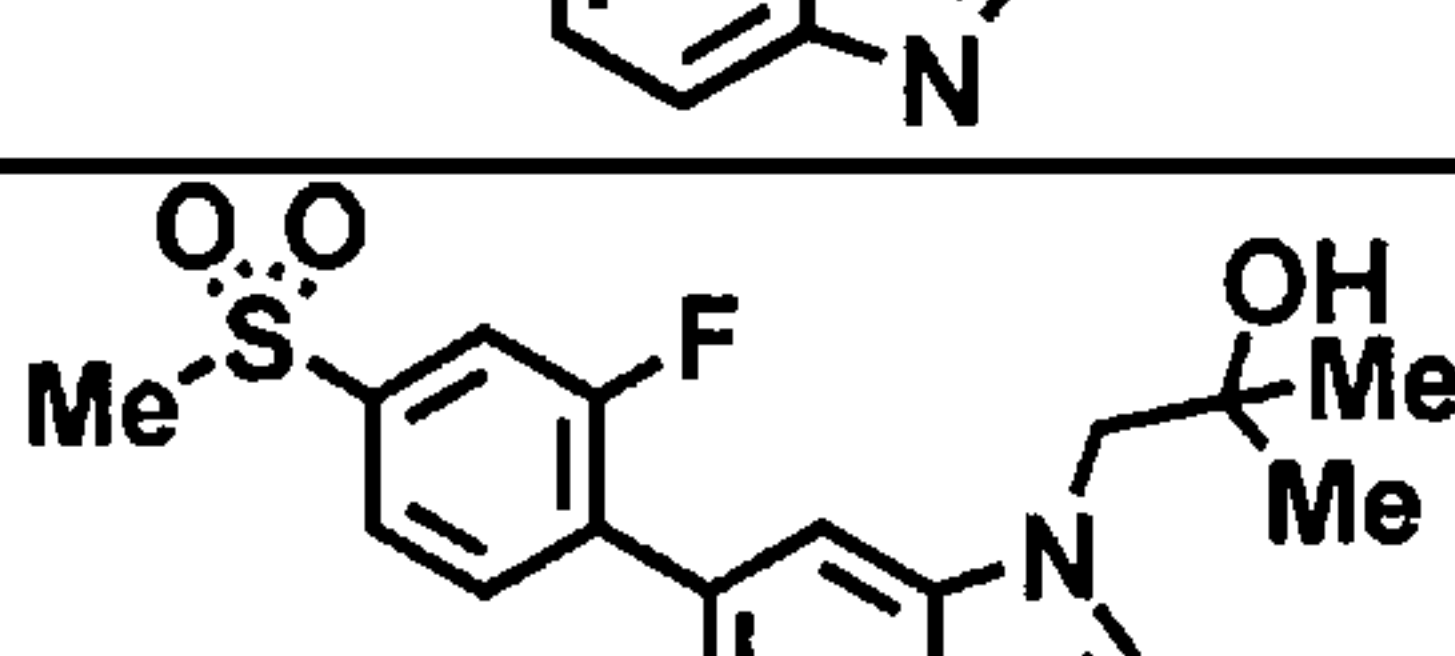
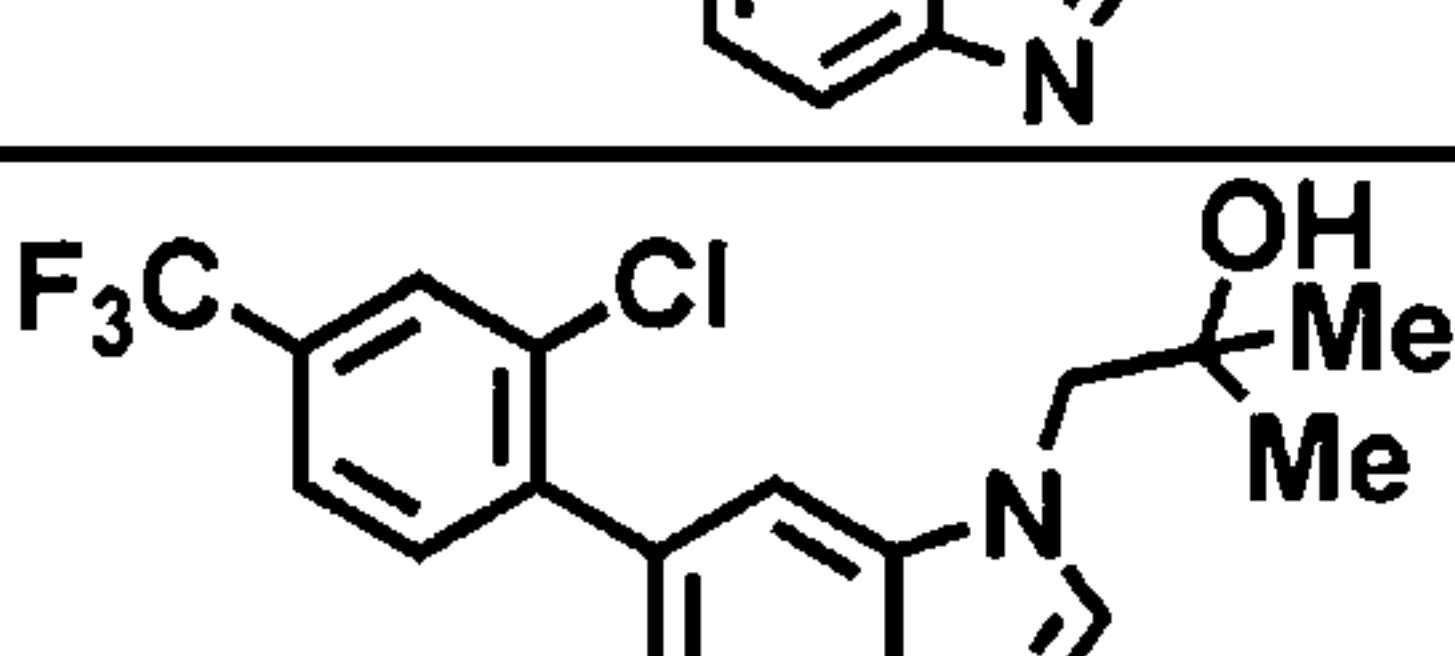
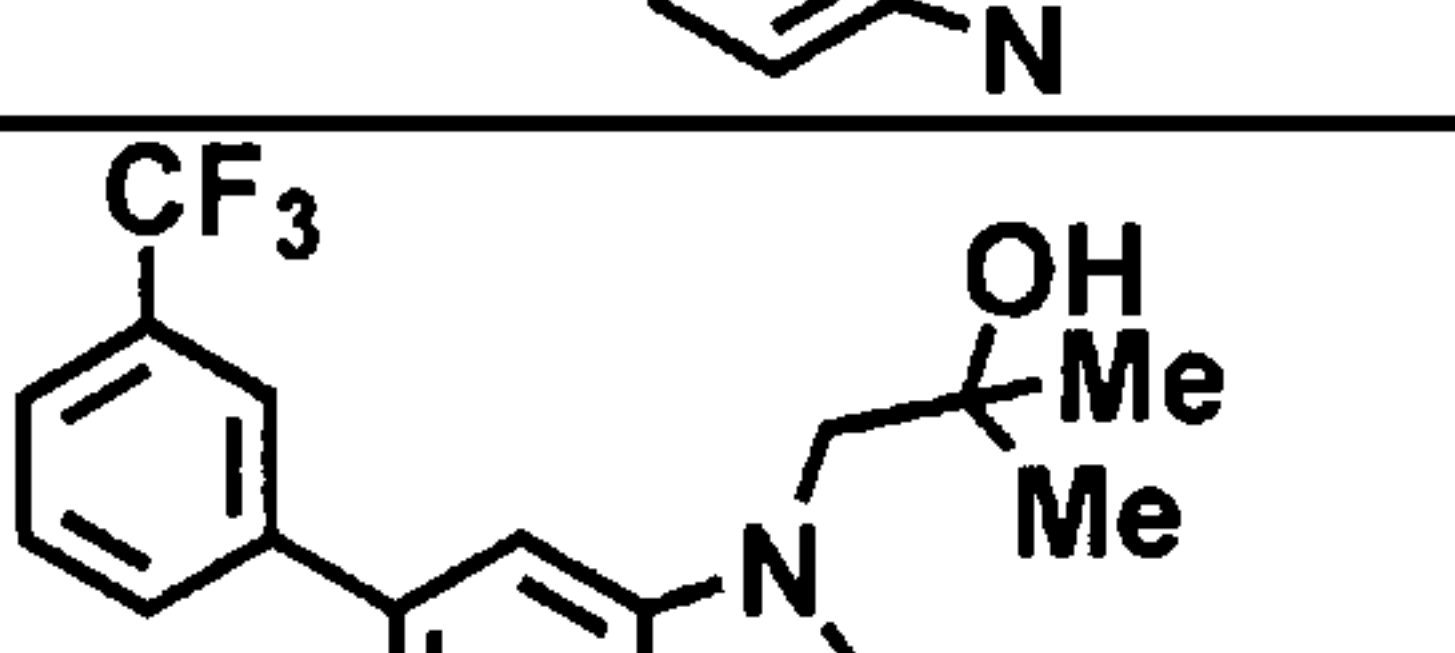
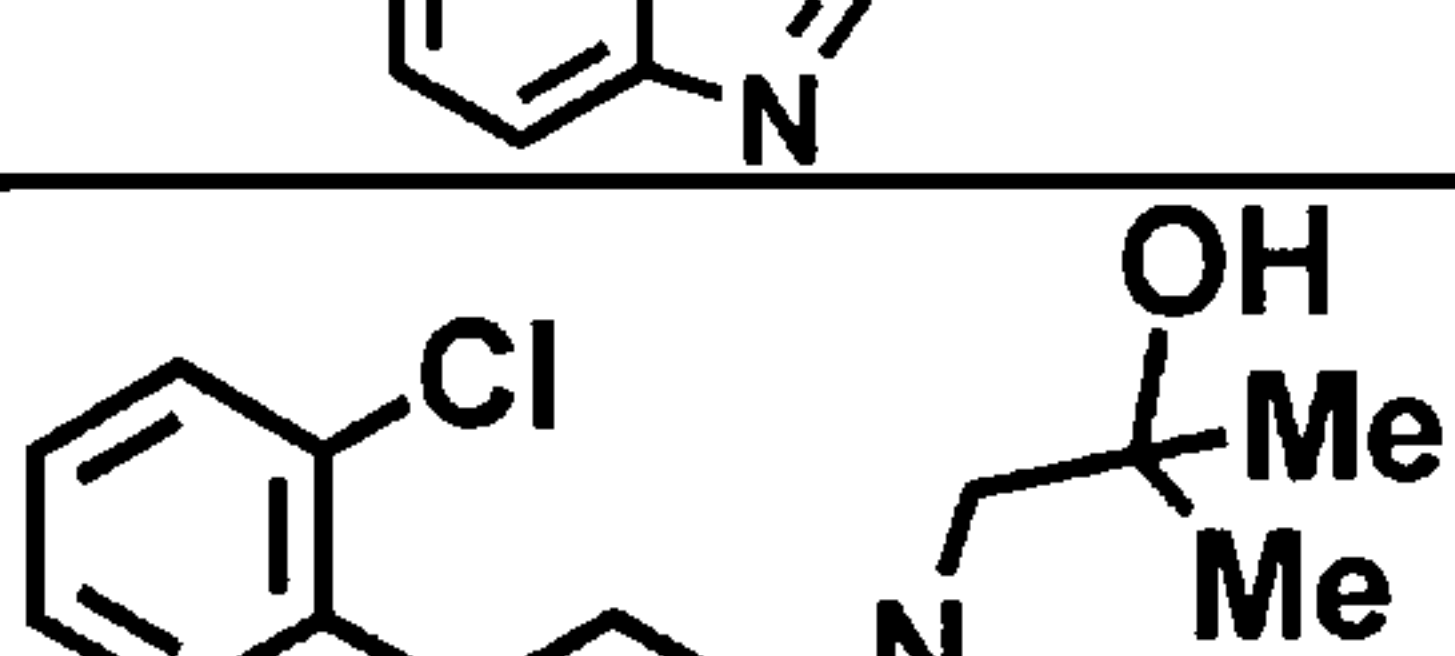
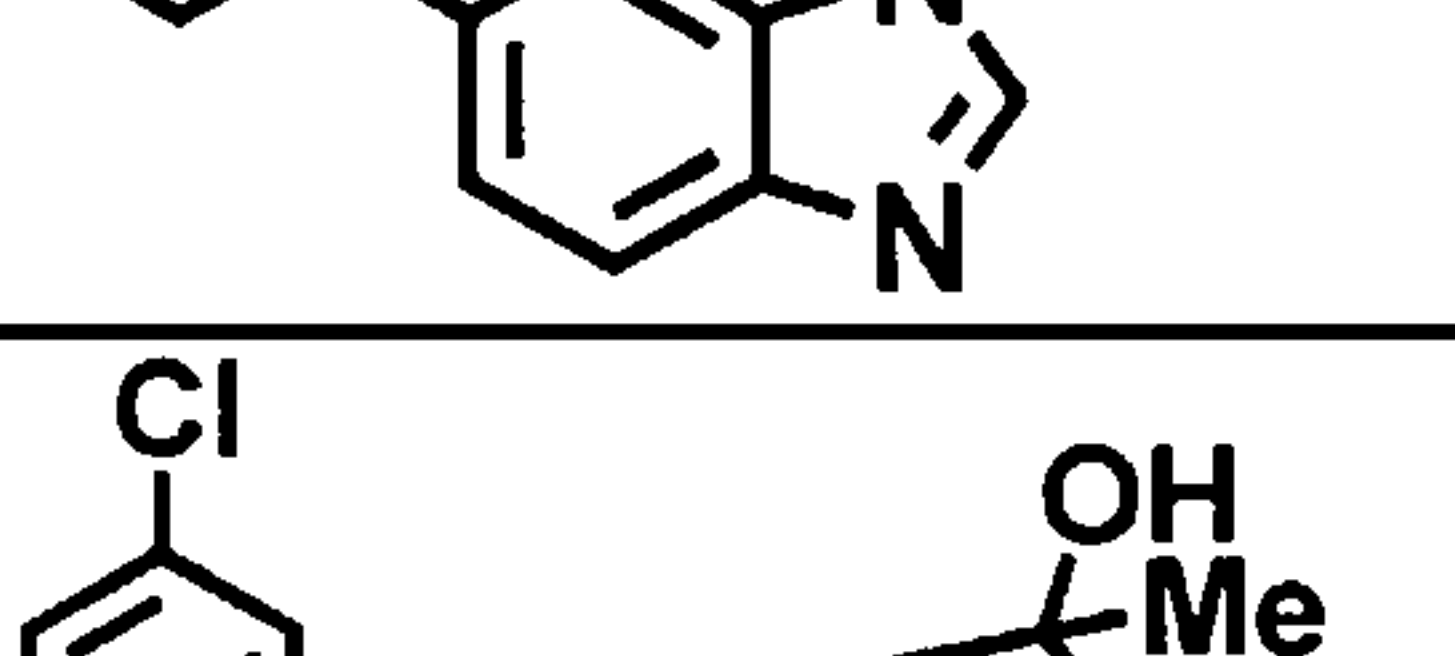
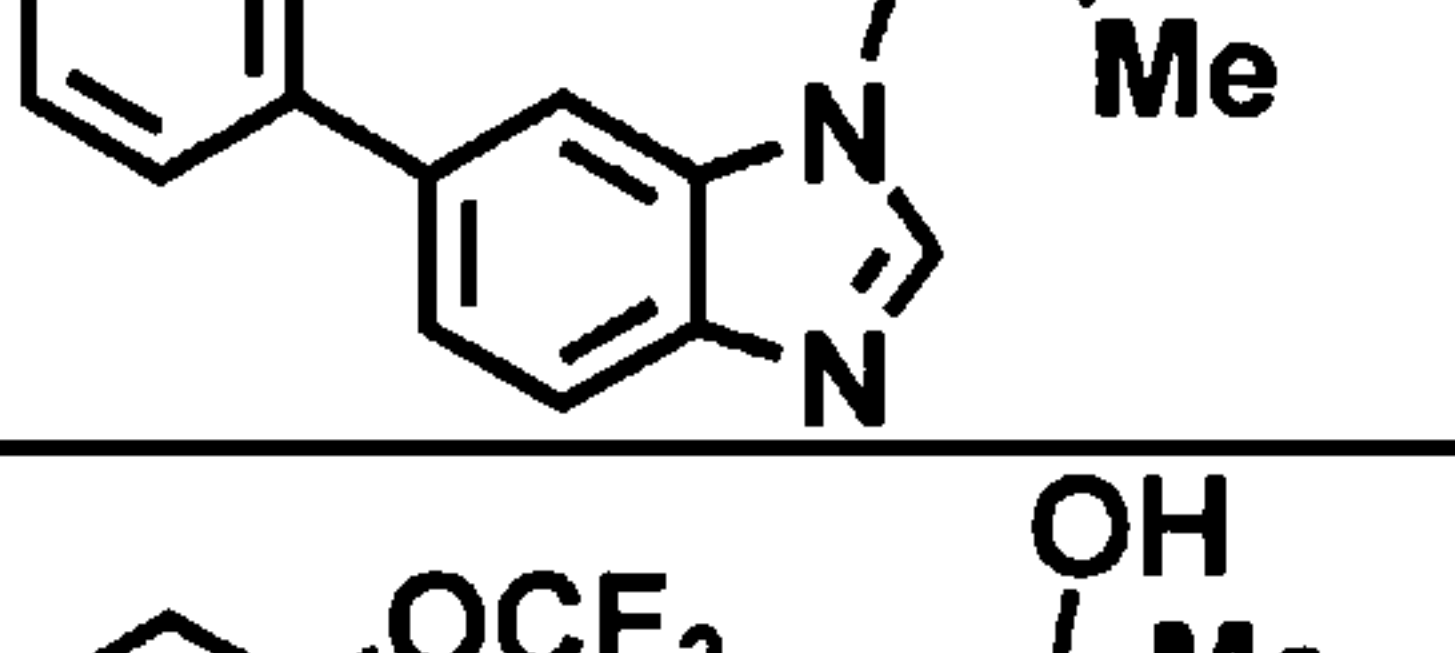
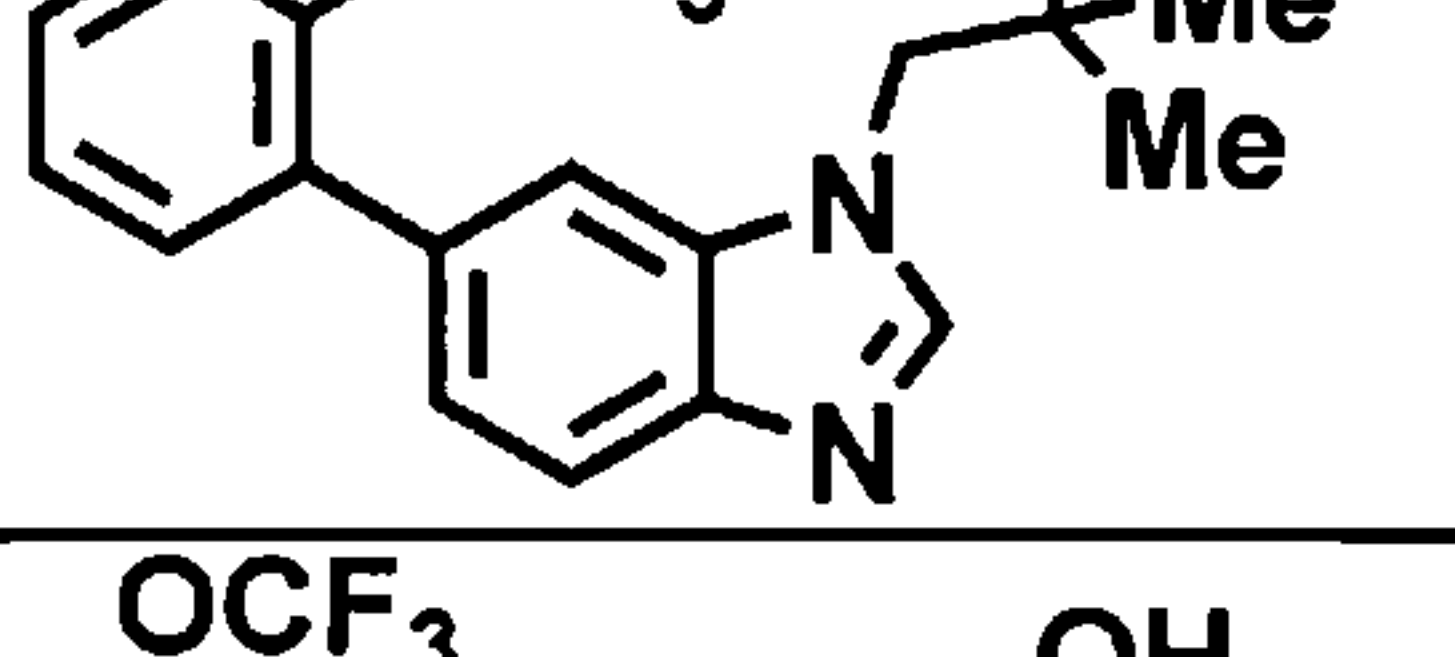
實施例122～174：

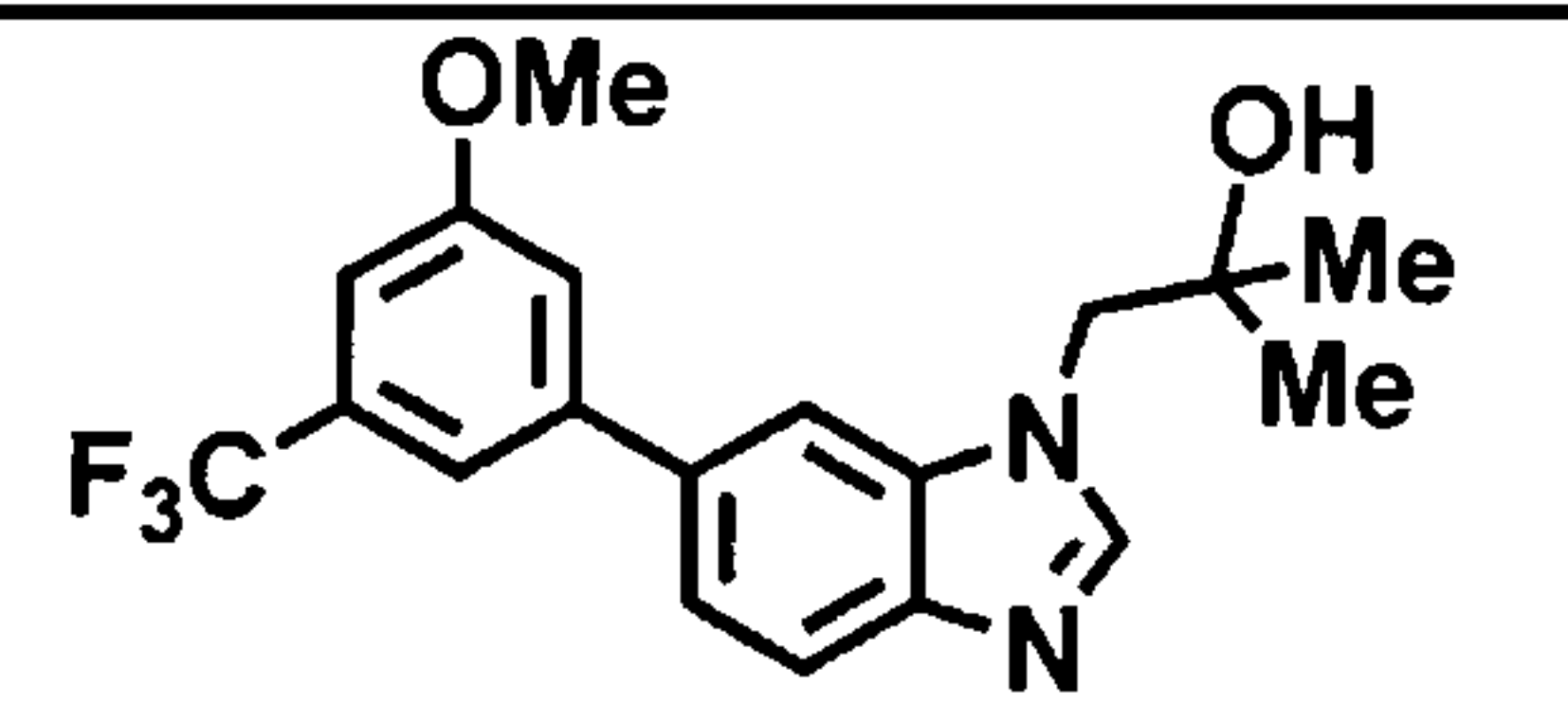
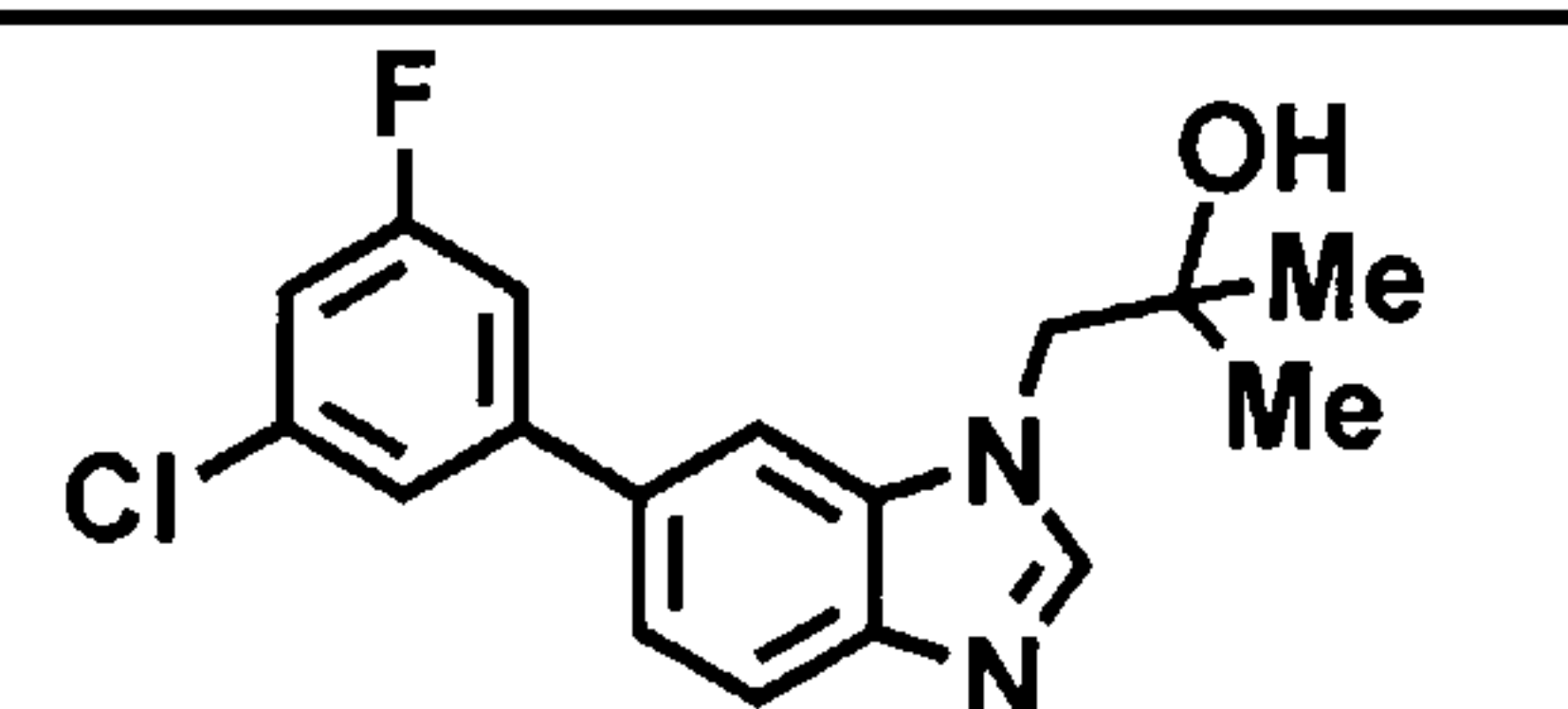
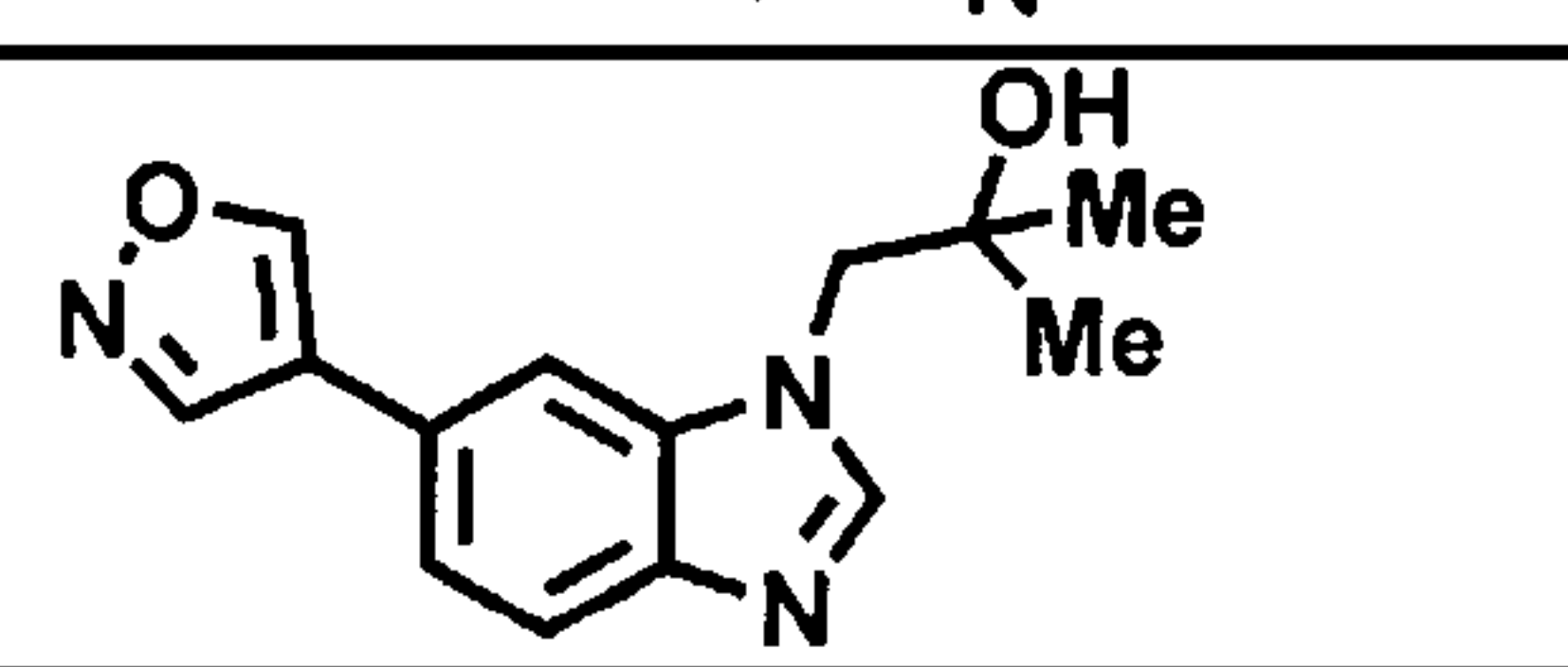
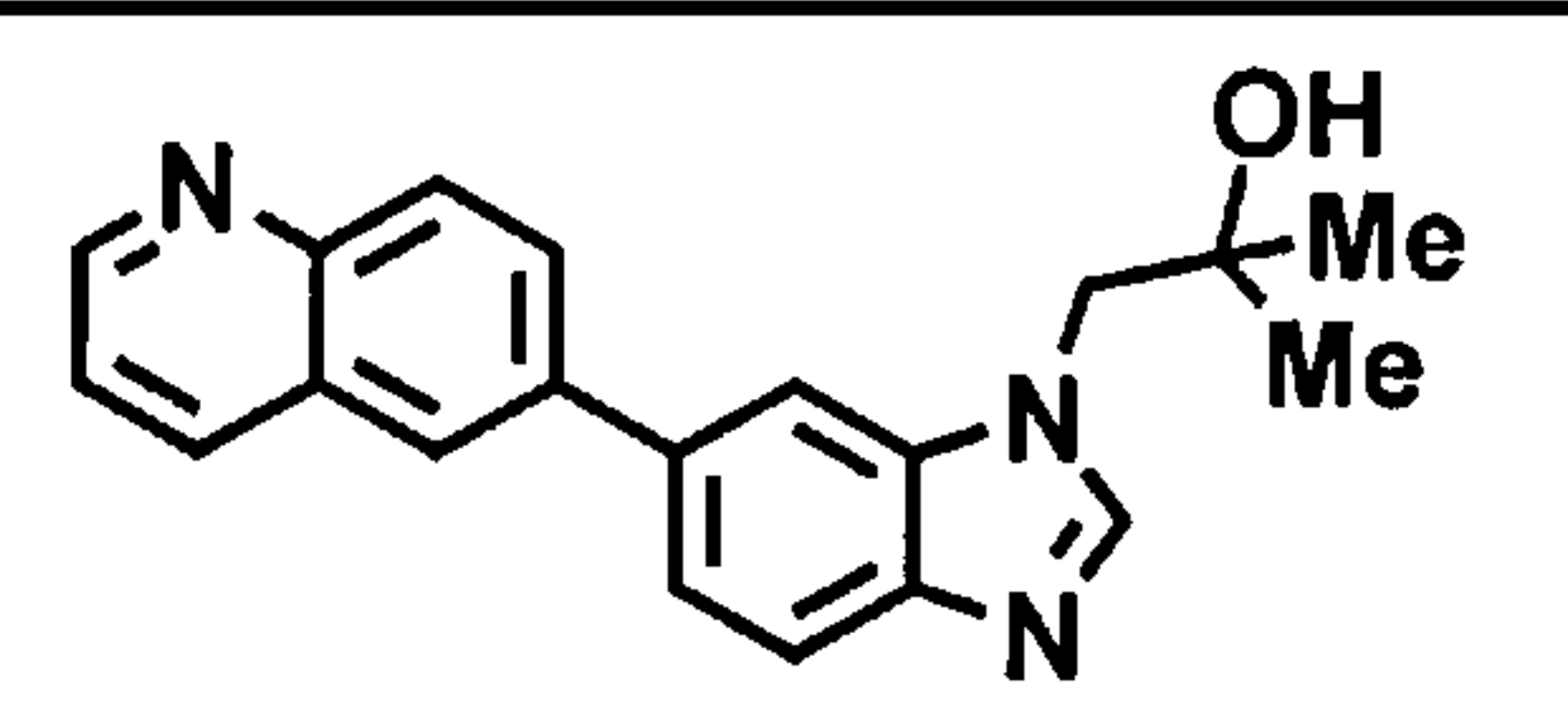
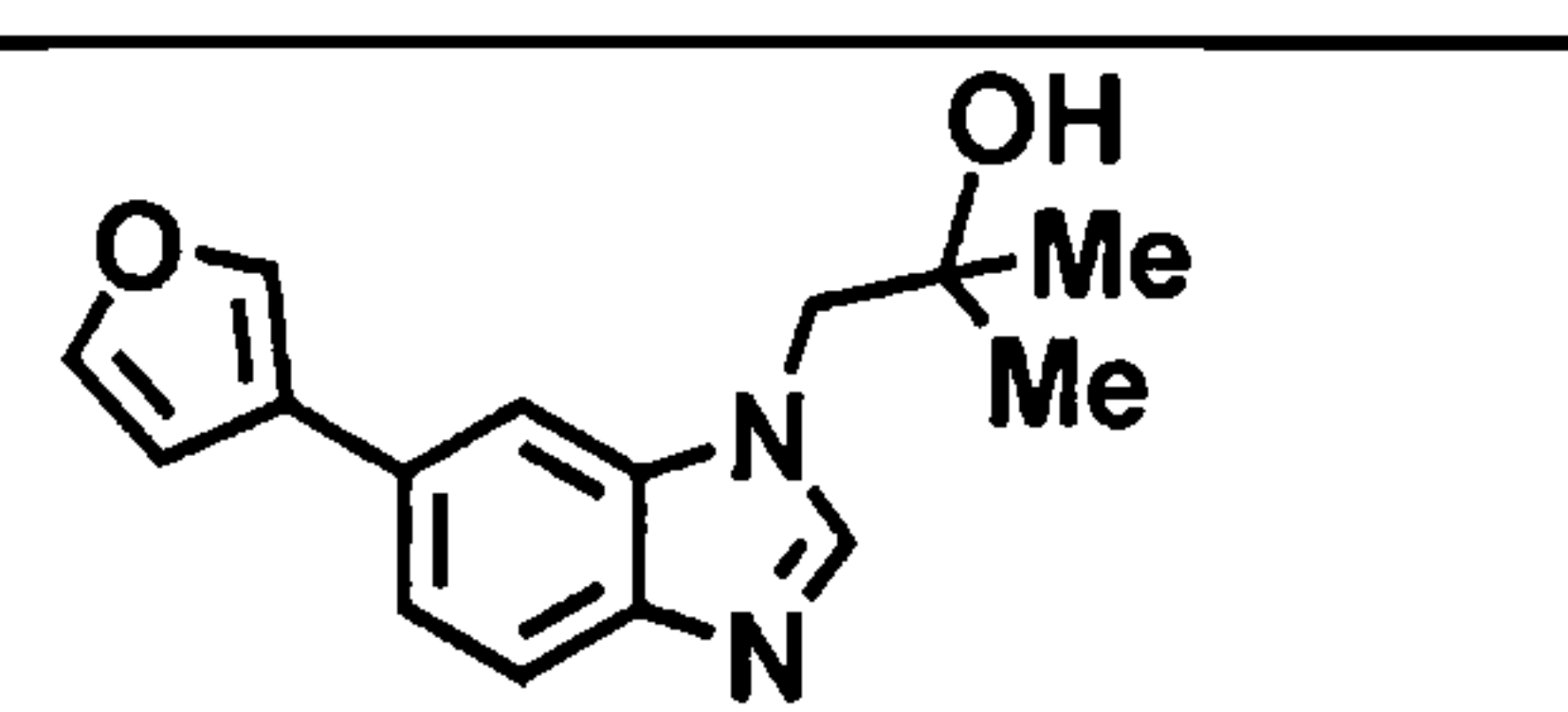
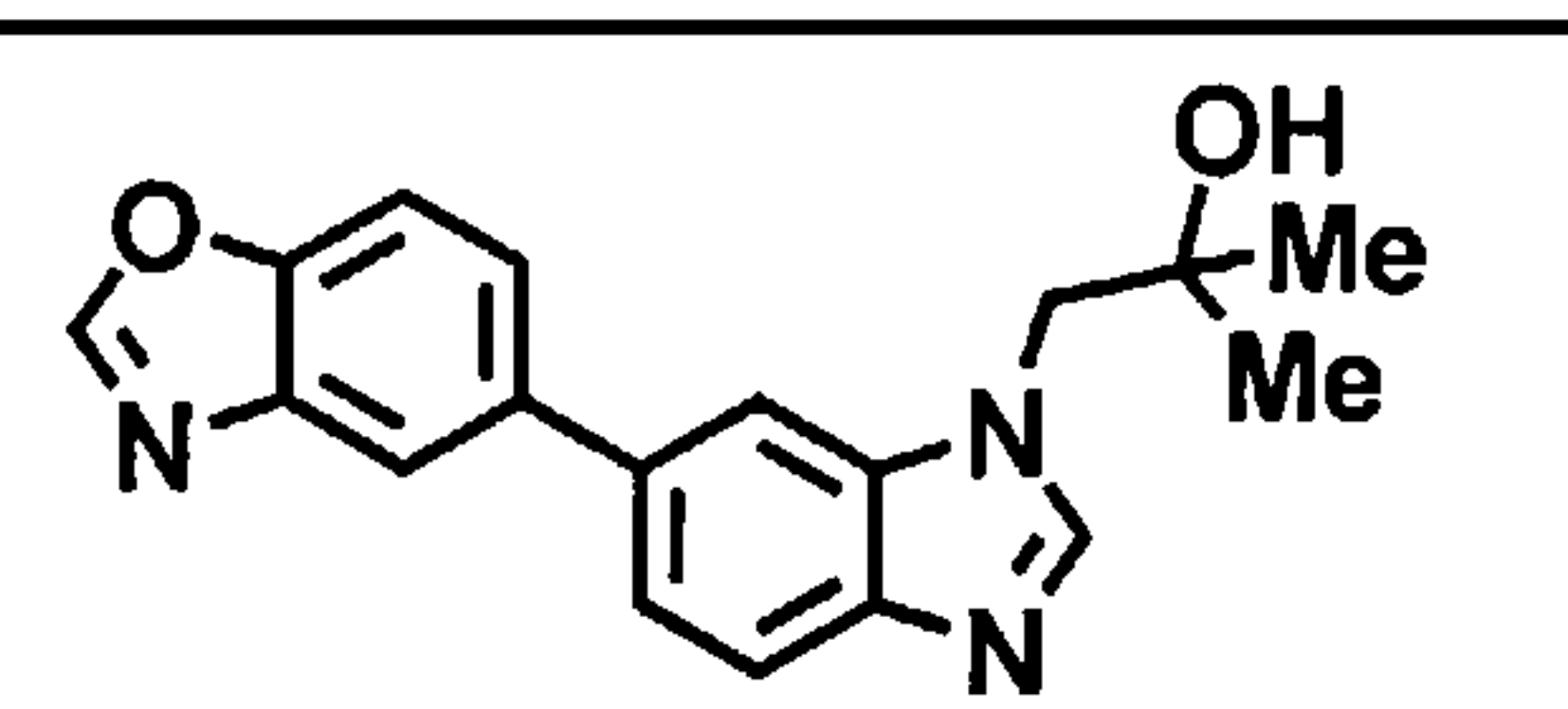
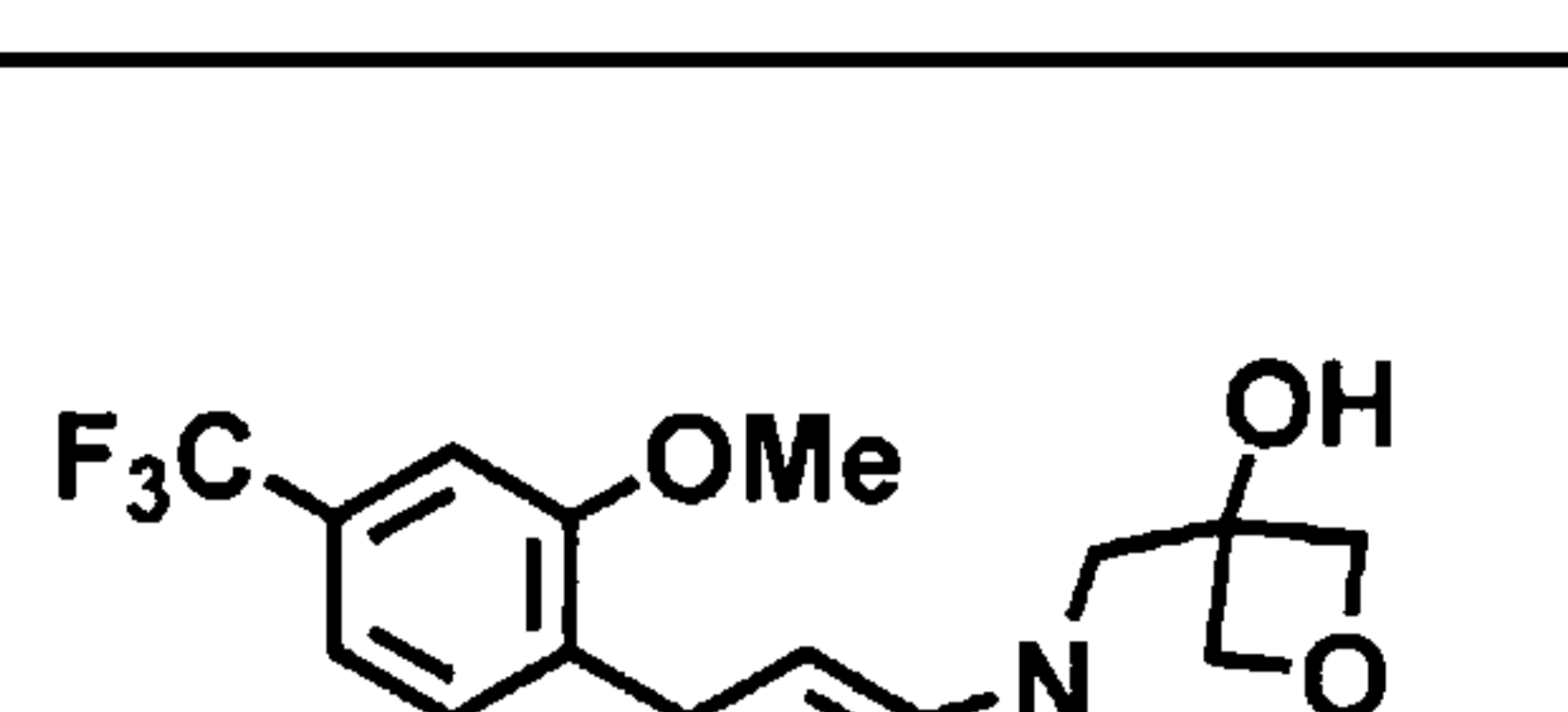
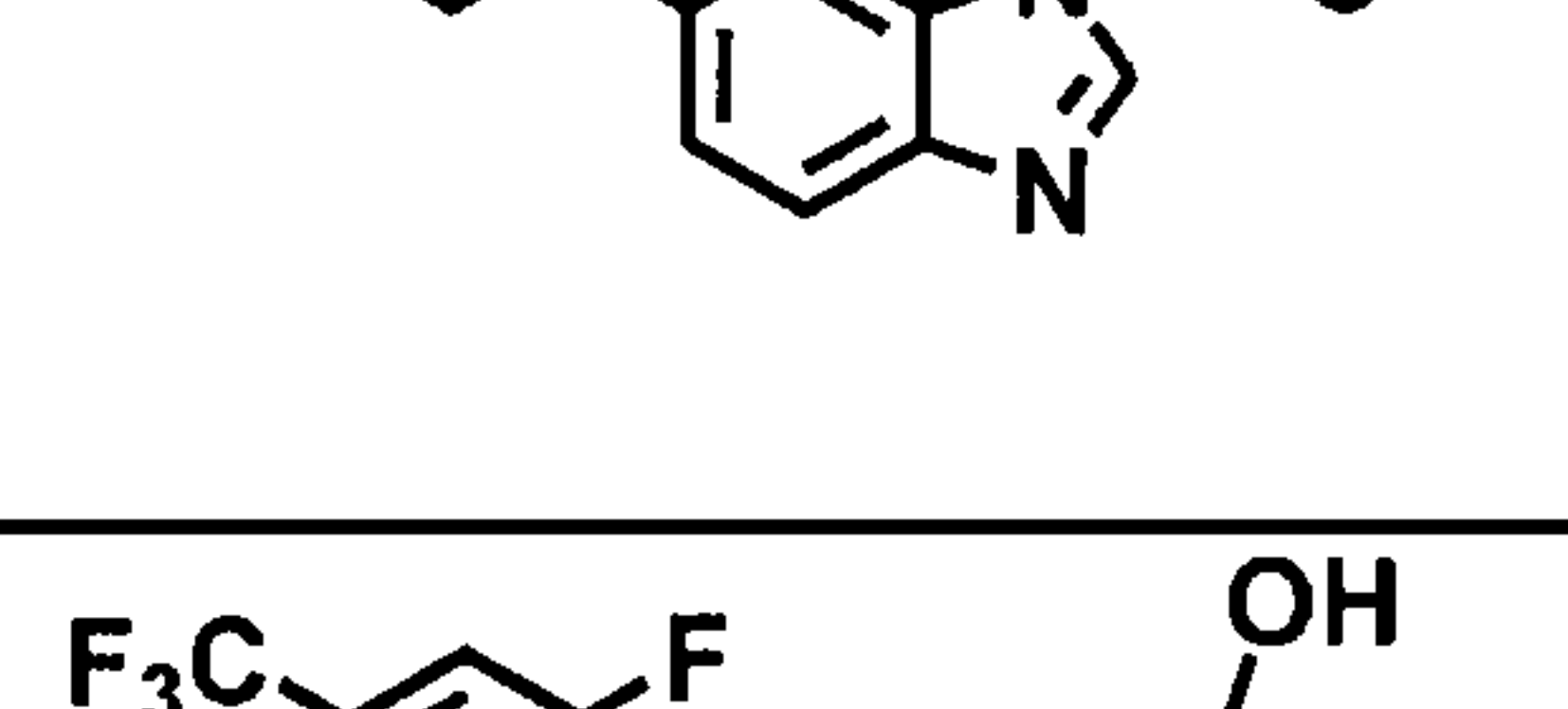
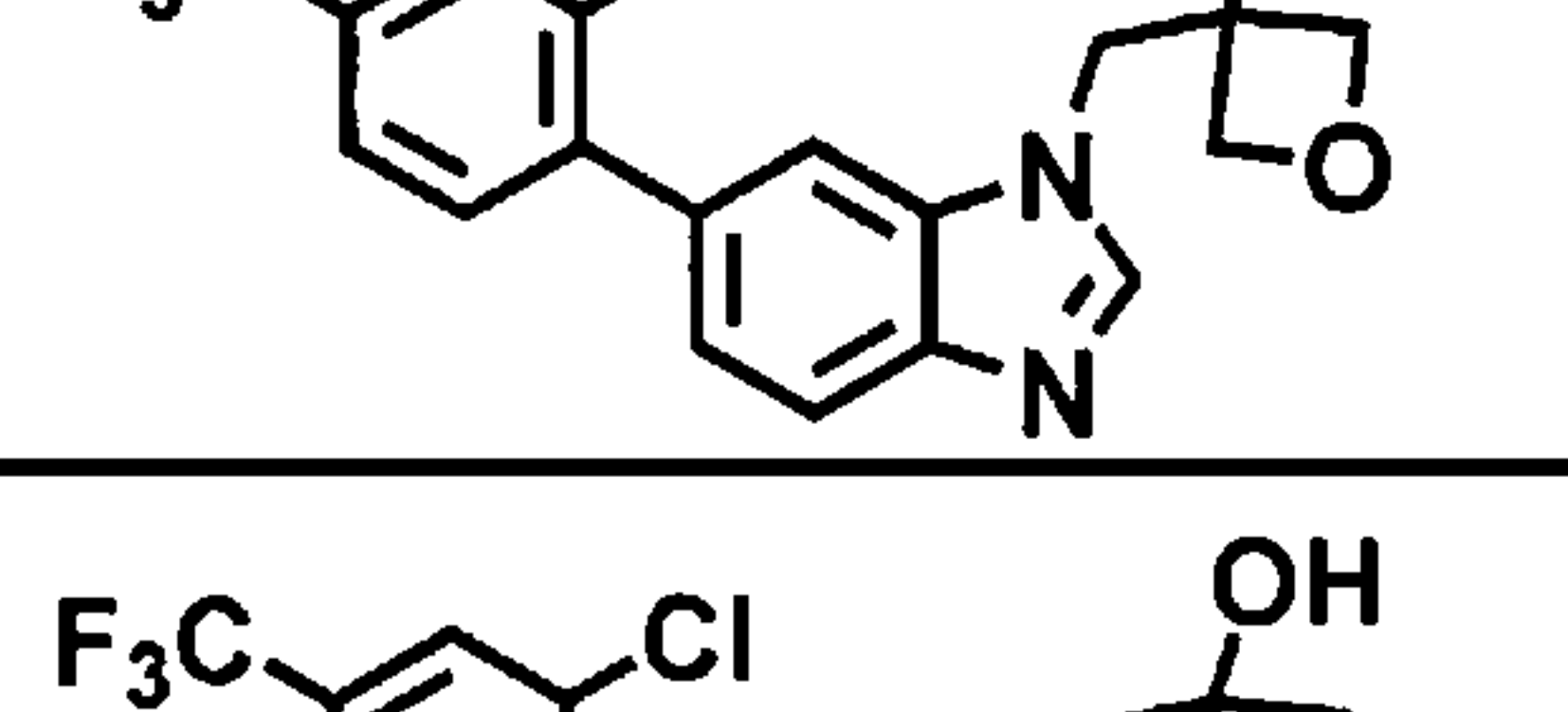
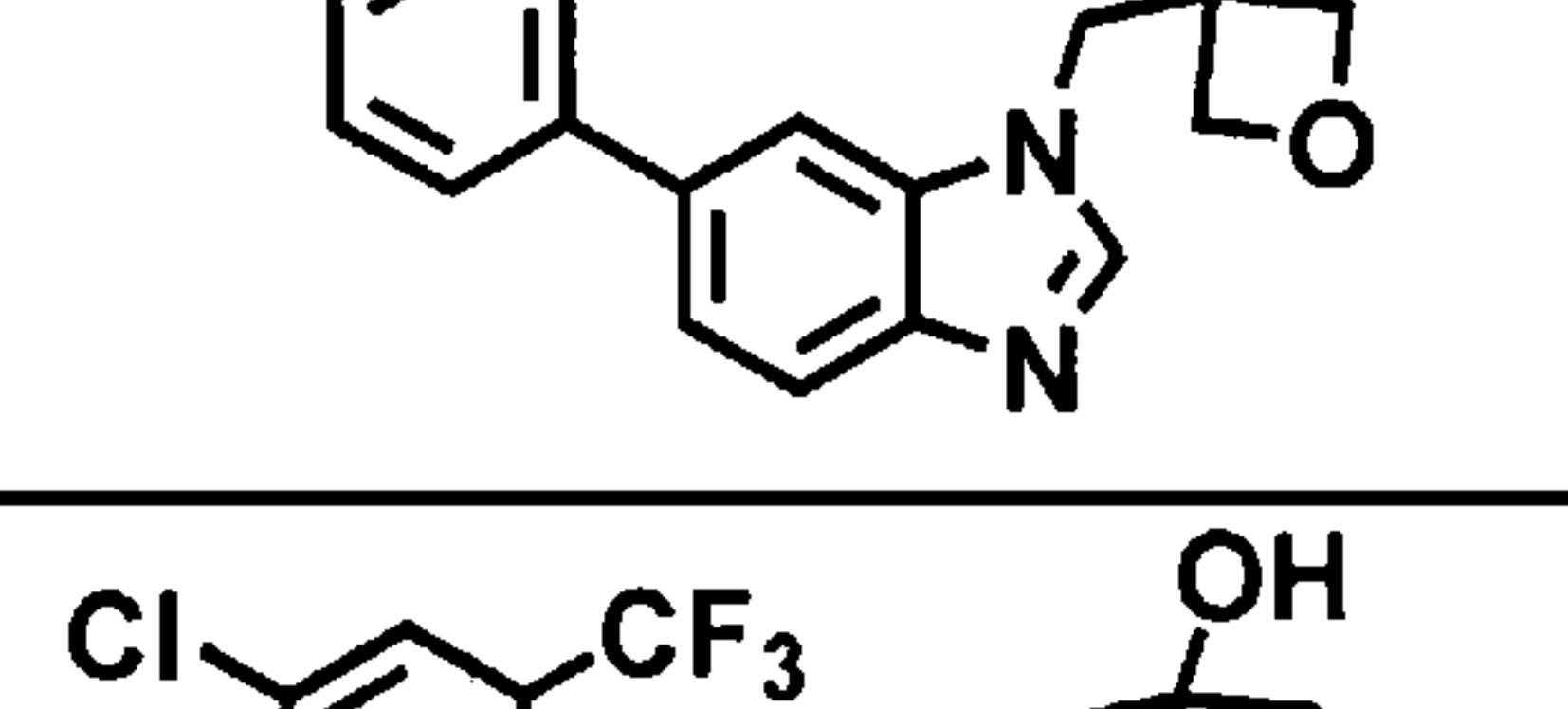
使用所對應之起始原料，利用與實施例5相同之方法製造下述表所示

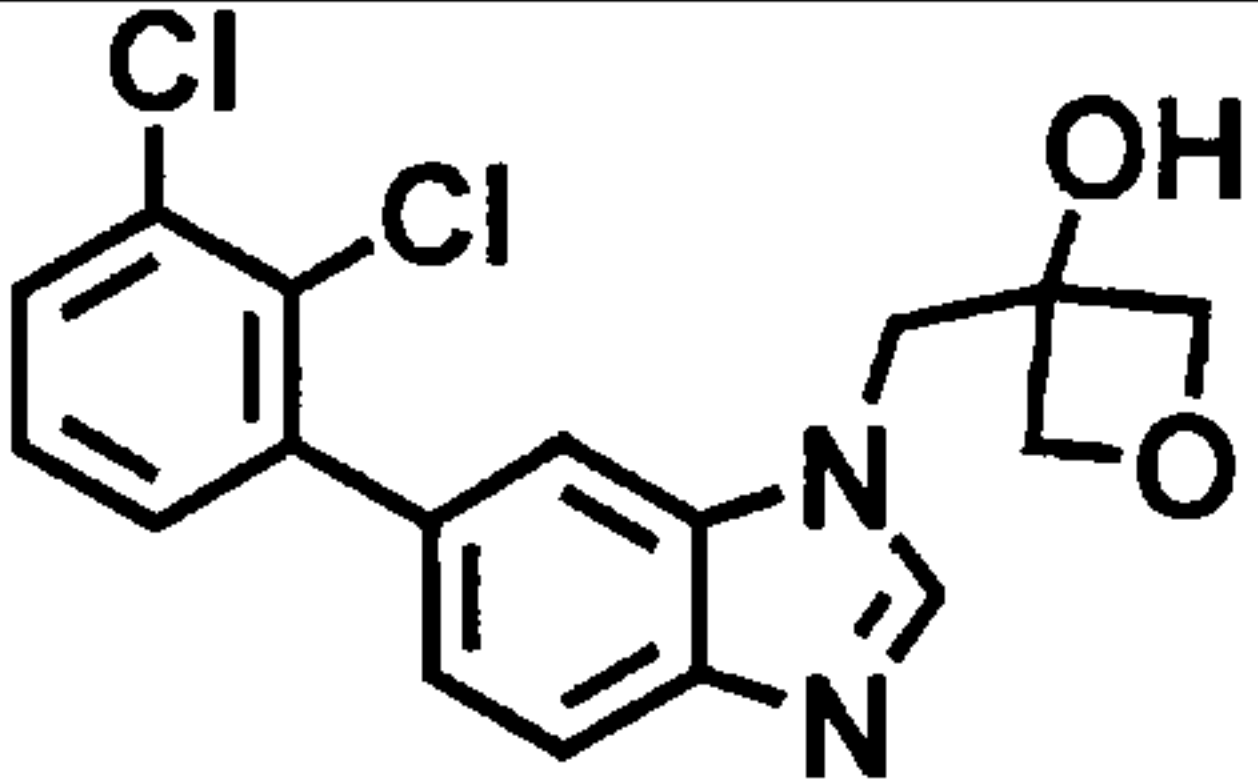
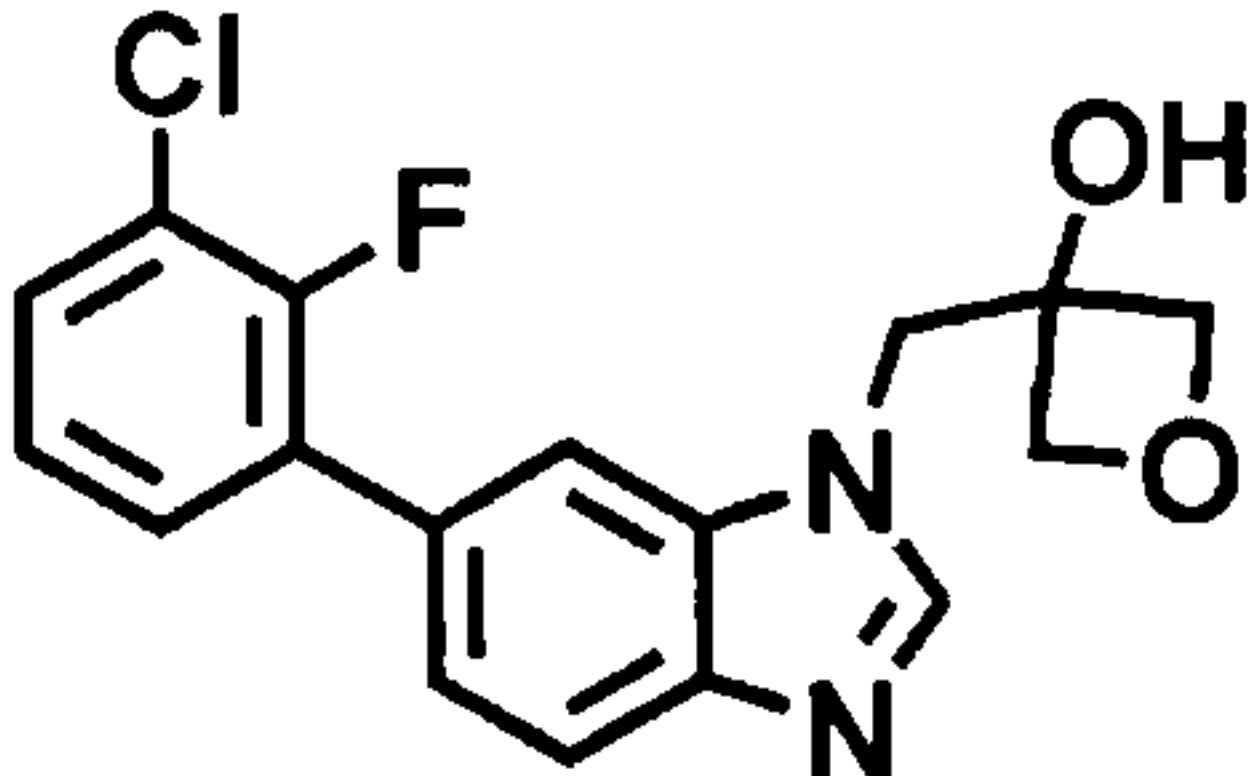
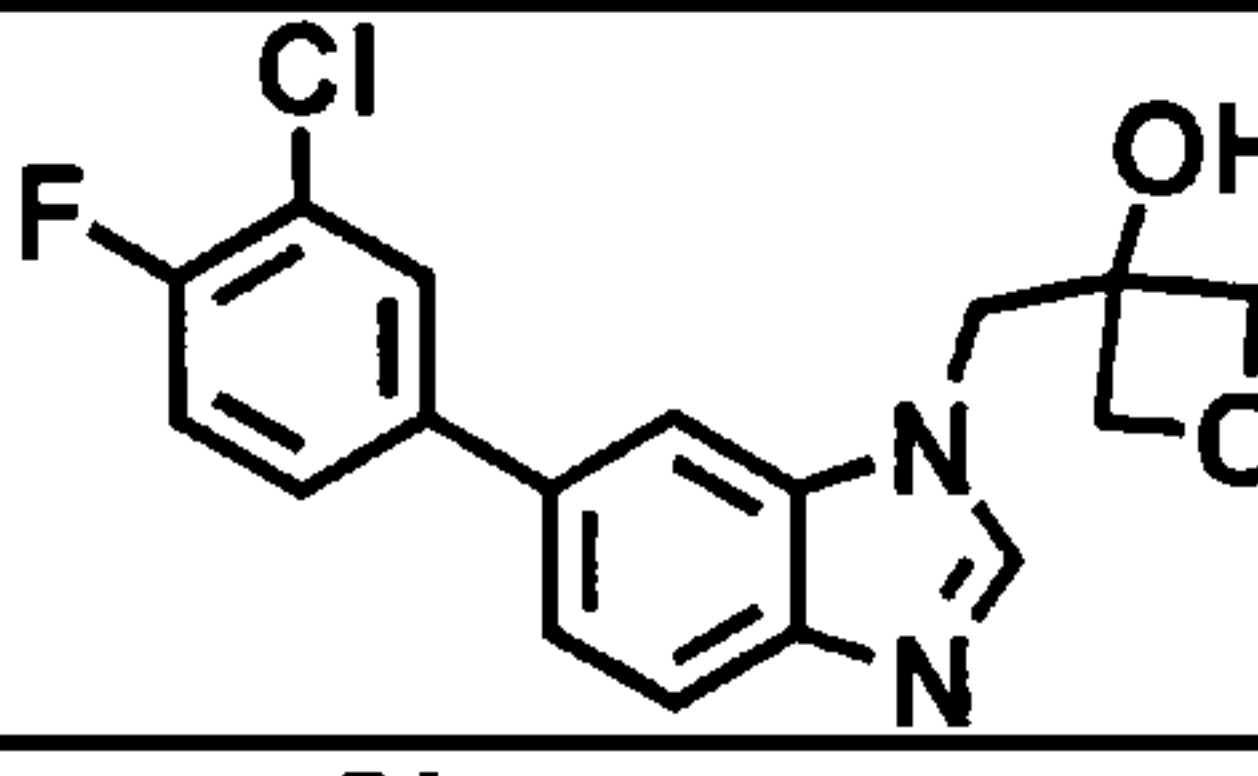
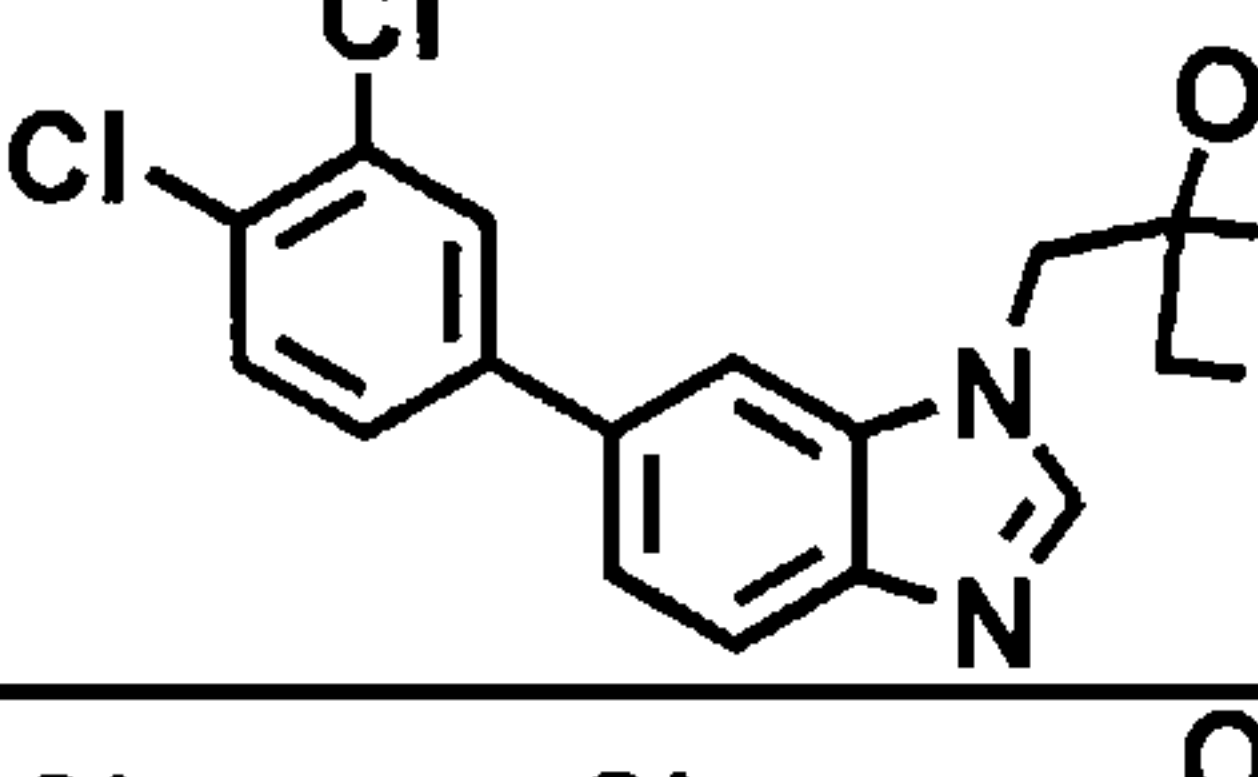
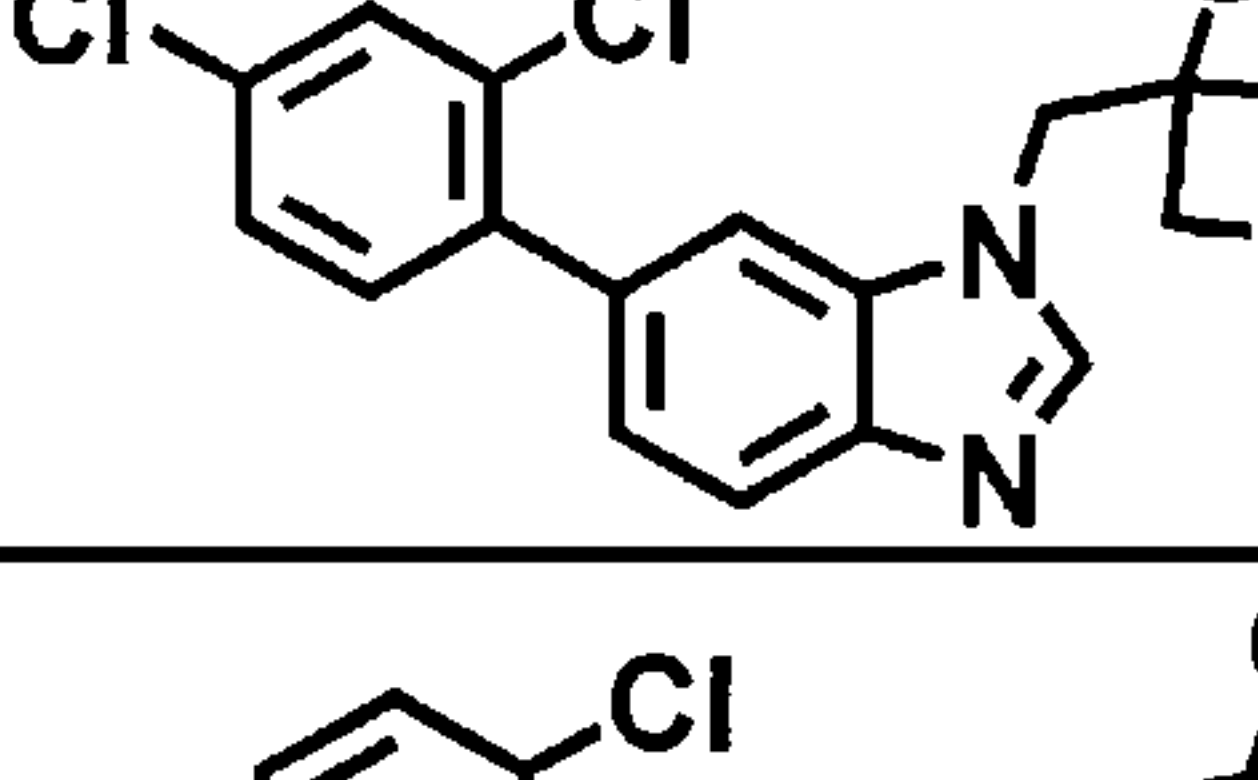
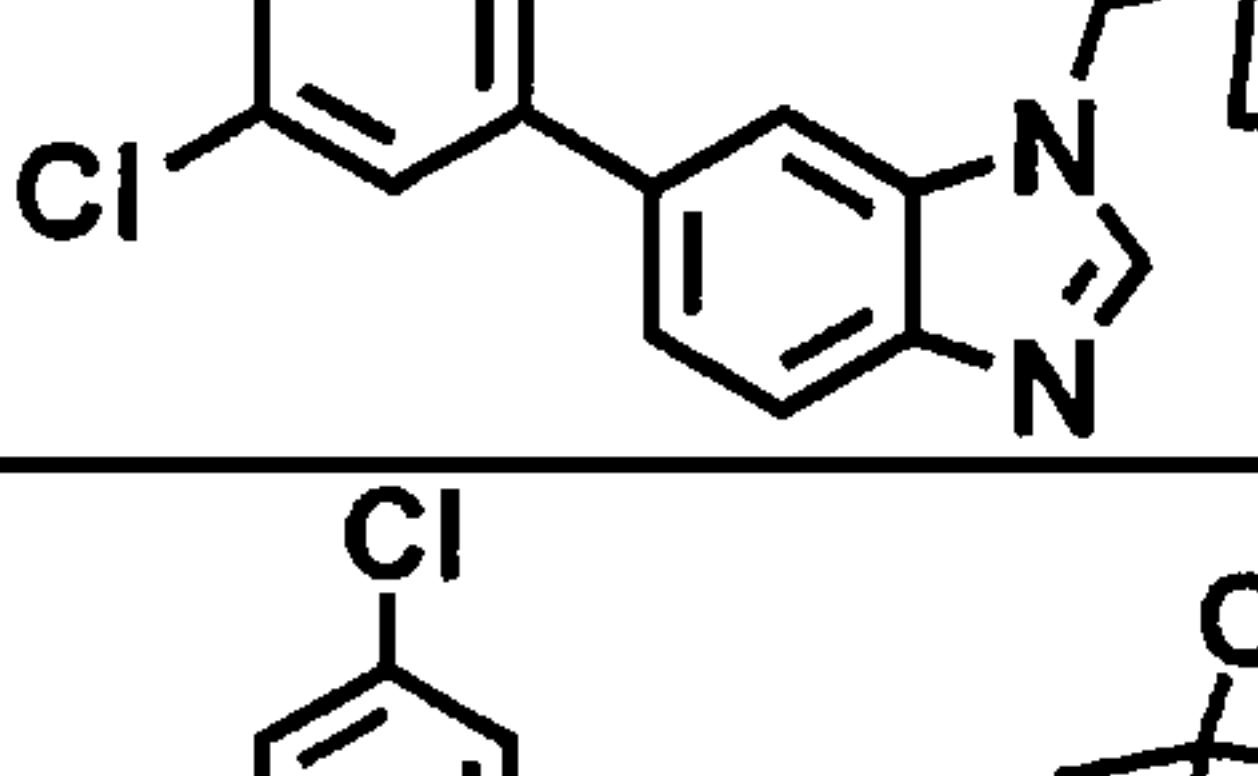
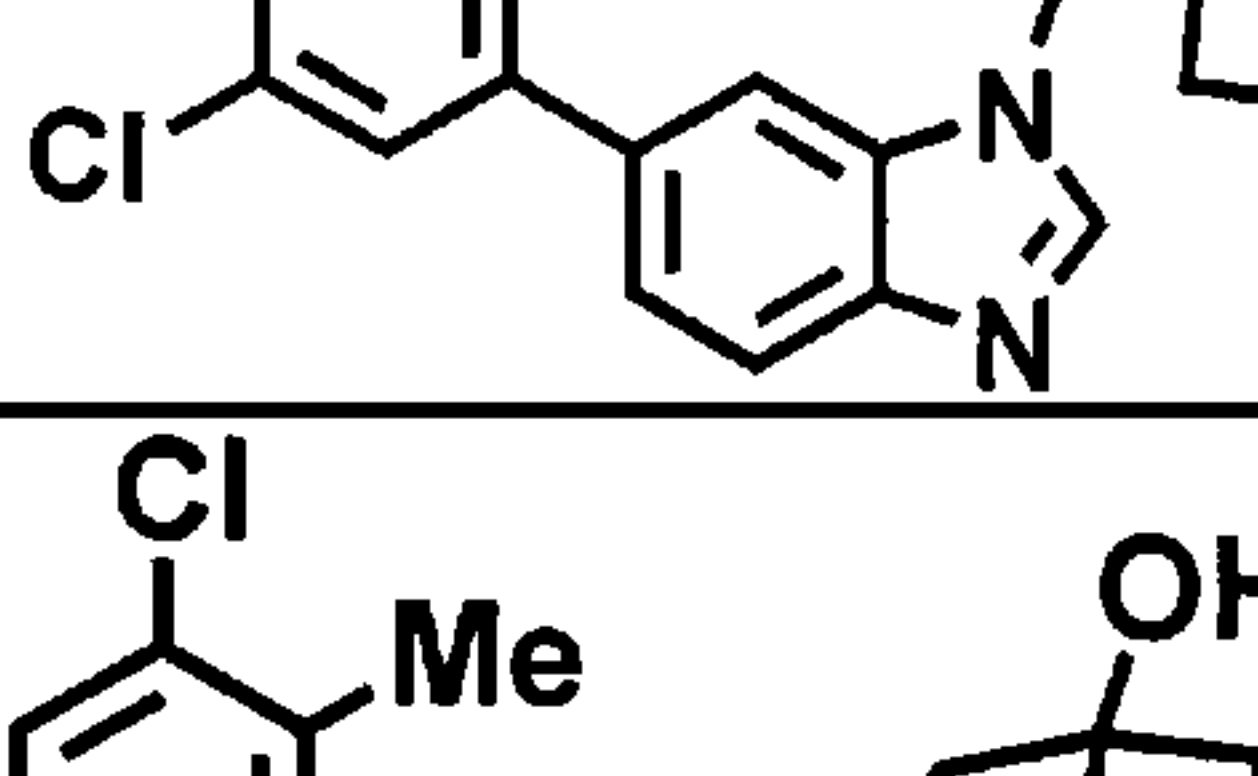
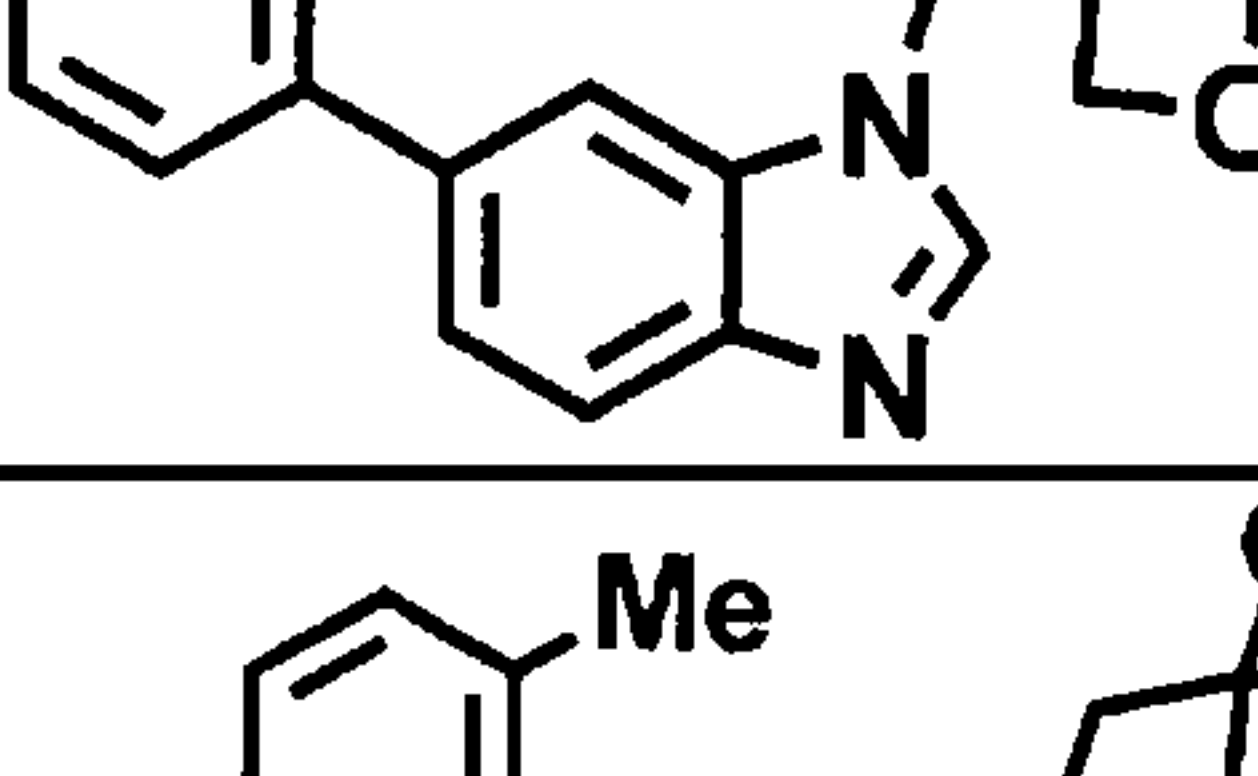
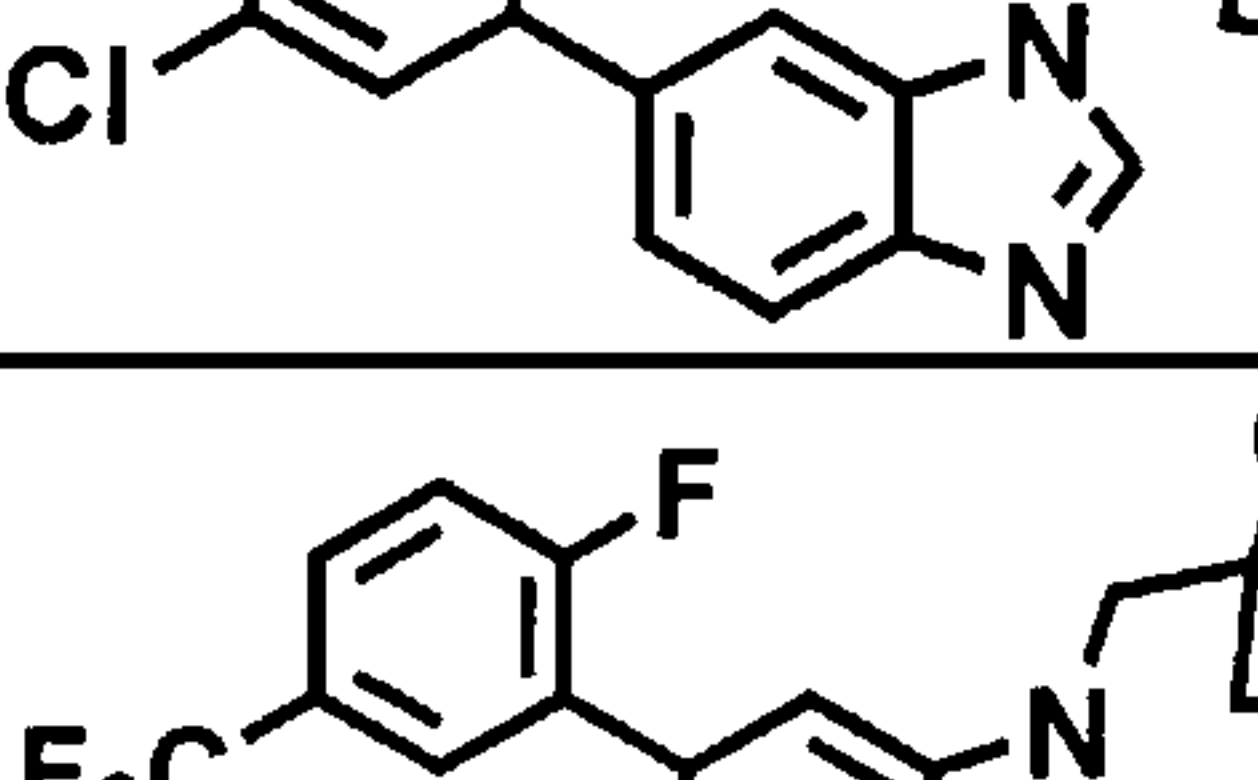
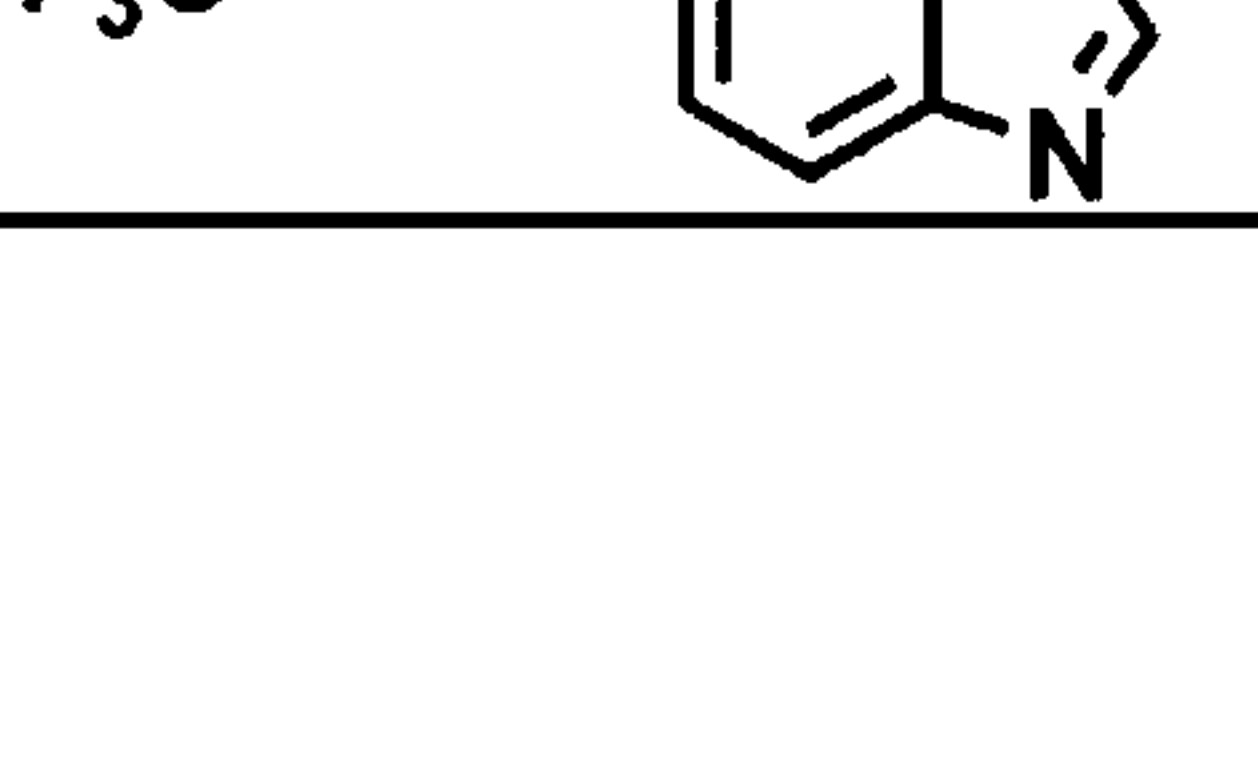
之實施例122～174之化合物。

[表9]

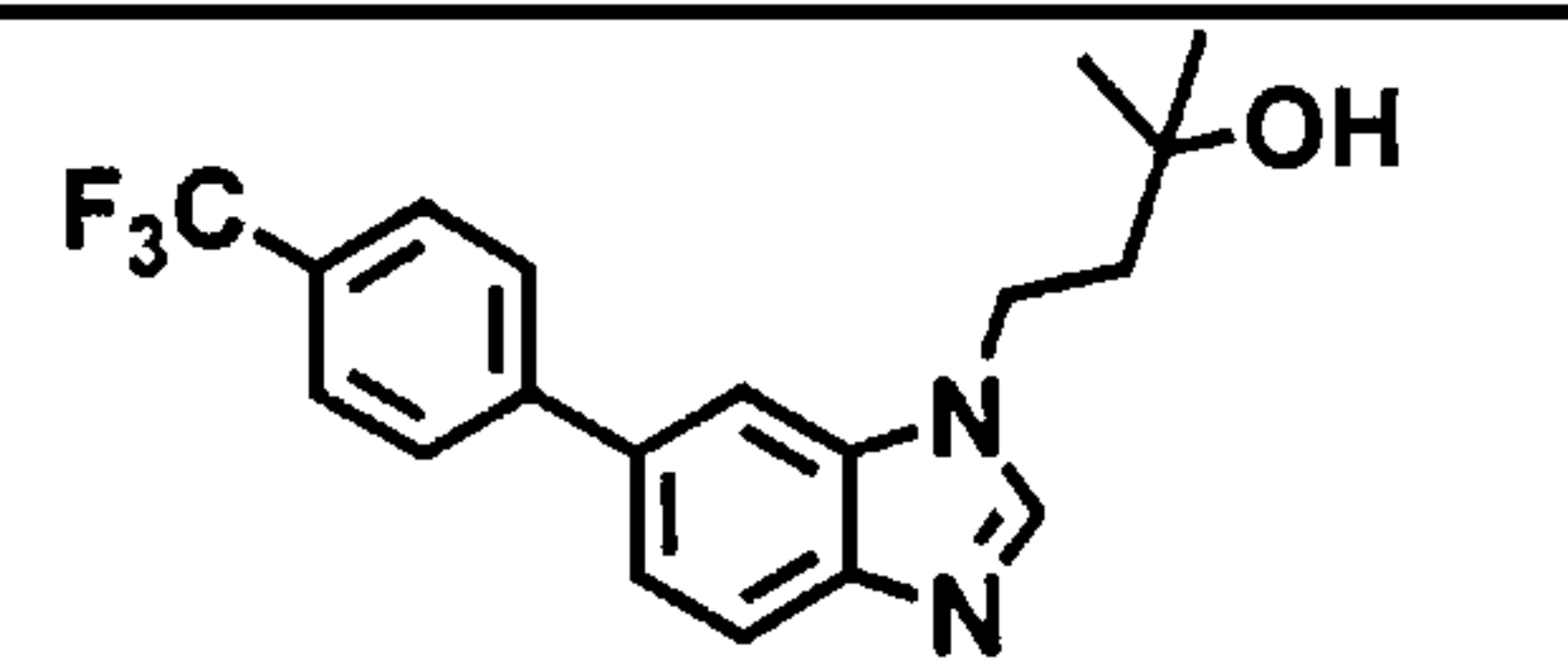
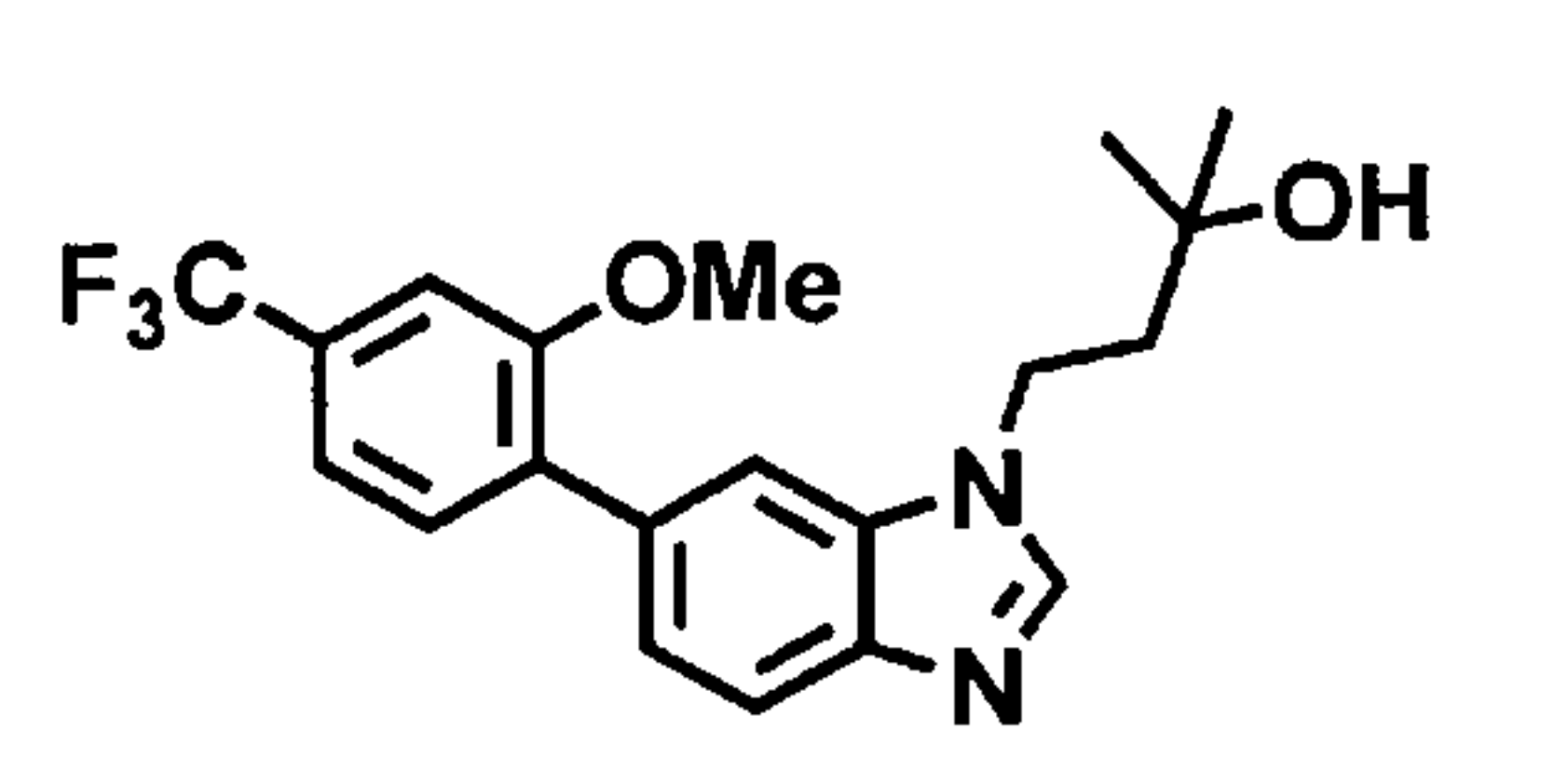
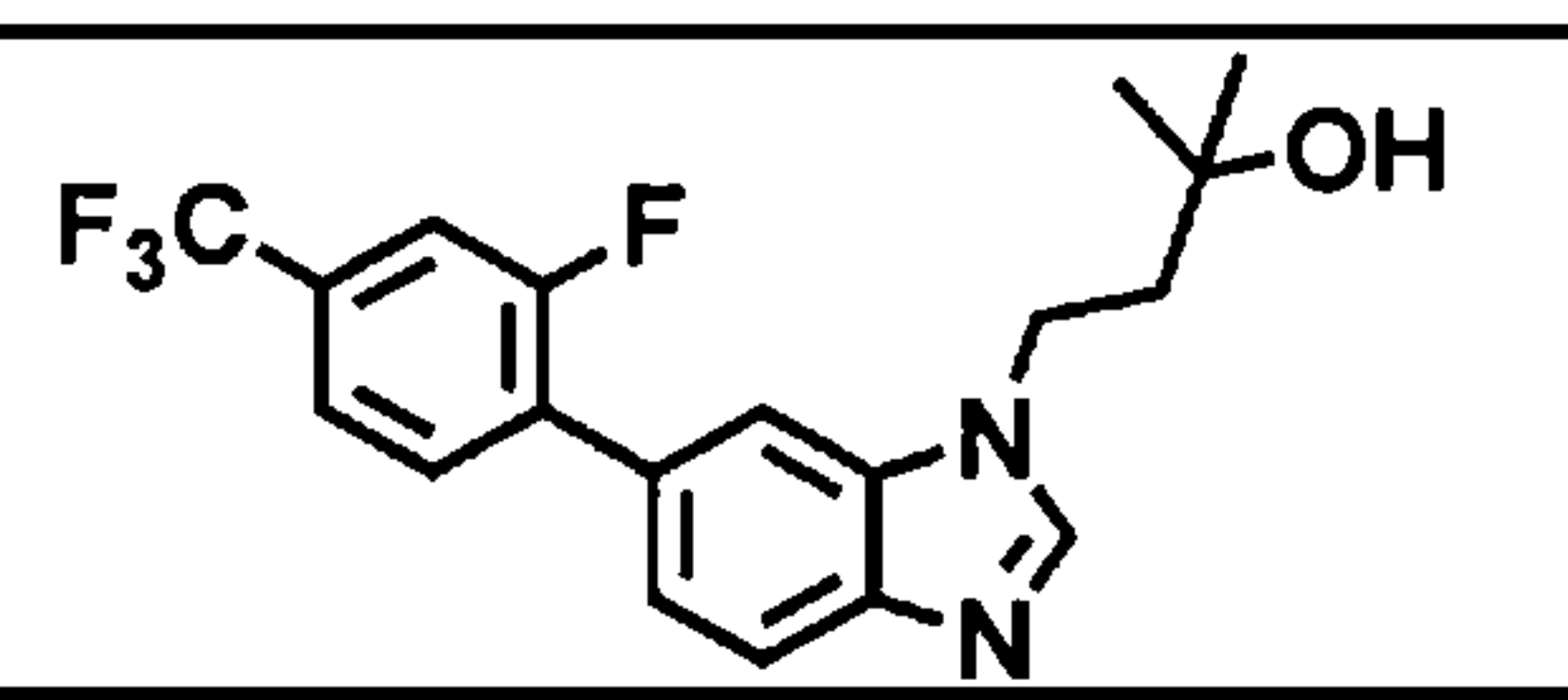
實施例	化學結構式	光譜資料(Spectrum data)
122		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.32 (6H, s), 4.27 (2H, s), 7.53 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.69 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 8.45 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.96 (1H, d, J = 2.4 Hz).
123		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.31 (6H, s), 4.23 (2H, s), 7.45 - 7.47 (3H, m), 7.60 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.66 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.36 (1H, s).
124		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.31 (6H, s), 3.84 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.19 (1H, s), 7.30 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.44 (2H, m), 7.62 (1H, s), 7.84 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.38 (1H, s).
125		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.31 (6H, s), 3.97 (3H, s), 4.24 (2H, s), 6.82 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.57 (1H, s), 7.81 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.38-8.41 (2H, br m).
126		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.32 (6H, s), 2.62 (3H, s), 4.20 (2H, s), 7.26 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.65 (1H, s), 7.84 - 7.86 (2H, m), 8.09 (1H, s), 8.74 (1H, s).
127		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.31 (6H, s), 3.57 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.84 (4H, t, J = 4.9 Hz), 4.24 (2H, s), 6.73 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.57 (1H, s), 7.79 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.39 (1H, s), 8.46 (1H, d, J = 2.4 Hz).
128		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.30 (6H, s), 1.73 (1H, br s), 3.78 (3H, s), 4.13 (2H, s), 6.69 - 6.76 (2H, m), 7.28 (1H, dd, J = 7.5, 7.5 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 8.7, 1.4 Hz), 7.54 (1H, s), 7.78 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.96 (1H, s).
129		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.30 (6H, s), 1.75 (1H, s), 2.22 (3H, s), 4.11 (2H, s), 7.14 - 7.20 (3H, m), 7.25 (1H, s), 7.32 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.99 (1H, s).
130		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.30 (6H, s), 1.86 (1H, s), 4.14 (2H, s), 7.17 - 7.23 (2H, m), 7.35 - 7.43 (2H, m), 7.59 - 7.59 (1H, br m), 7.81 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.99 (1H, s).
131		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.27 (6H, s), 1.70 (1H, s), 4.10 (2H, s), 7.16 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.36 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.72 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.01 (1H, s).

132		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.30 (6H, s), 1.72 (1H, s), 4.13 (2H, s), 7.23 - 7.33 (3H, m), 7.49 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.01 (1H, s).
133		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.31 (6H, s), 1.82 (1H, s), 4.15 (2H, s), 7.14 (1H, m), 7.34 - 7.40 (3H, m), 7.62 (1H, s), 7.82 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.01 (1H, s).
134		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.32 (6H, s), 1.82 (1H, s), 4.16 (2H, s), 7.19 (1H, dd, J = 8.9, 8.9 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.42 - 7.47 (1H, m), 7.54 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 6.7, 2.4 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.99 (1H, s).
135		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.31 (6H, s), 1.79 (1H, br s), 3.10 (3H, s), 4.16 (2H, s), 7.42 (1H, m), 7.66 - 7.71 (2H, m), 7.77 (2H, m), 7.85 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.03 (1H, s).
136		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.30 (6H, s), 1.80 (1H, s), 4.12 (2H, s), 7.26-7.30 (1H, m), 7.47 - 7.58 (3H, m), 7.74 (1H, s), 7.79 - 7.84 (1H, m), 8.00 - 8.02 (1H, m).
137		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.32 (6H, s), 1.75 (1H, s), 4.18 (2H, s), 7.46 - 7.63 (4H, m), 7.78 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.83 - 7.85 (2H, m), 8.02 (1H, s).
138		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.30 (6H, s), 1.58 (1H, s), 4.13 (2H, s), 7.26 - 7.32 (3H, m), 7.36 - 7.39 (1H, m), 7.45 - 7.49 (1H, m), 7.51 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.00 (1H, s).
139		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.32 (6H, s), 1.87 (1H, s), 4.16 (2H, s), 7.28 - 7.32 (1H, m), 7.36 (1H, m), 7.43 - 7.49 (2H, m), 7.59 (2H, s), 7.80 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.99 (1H, s).
140		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.30 (6H, s), 1.69 (1H, s), 4.13 (2H, s), 7.31 - 7.37 (4H, m), 7.45 - 7.49 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.01 (1H, s).
141		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.32 (6H, s), 1.84 (1H, s), 4.17 (2H, s), 7.17 - 7.20 (1H, m), 7.42 - 7.47 (3H, m), 7.53 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 7.59 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.00 (1H, s).

142		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.32 (6H, s), 1.76 (1H, s), 3.90 (3H, s), 4.17 (2H, s), 7.09 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.46 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.59 (1H, s), 7.82 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.01 (1H, s).
143		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.32 (6H, s), 1.74 (1H, s), 4.17 (2H, s), 7.05 (1H, ddd, J = 8.2, 2.1, 2.1 Hz), 7.21 (1H, ddd, J = 9.8, 1.8, 1.8 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 1.5, 1.5 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.01 (1H, s).
144		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.12 (6H, s), 4.16 (2H, s), 4.80 (1H, s), 7.50 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.99 - 8.00 (1H, m), 8.13 (1H, s), 9.16 (1H, s), 9.40 (1H, s).
145		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.14 (6H, s), 4.25 (2H, s), 4.82 (1H, s), 7.54-7.57 (1H, m), 7.64 - 7.67 (1H, m), 7.75 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.10 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.15-8.19 (3H, m), 8.29 - 8.30 (1H, m), 8.43 (1H, dd, J = 8.8, 1.2 Hz), 8.88 - 8.89 (1H, m).
146		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.11 (6H, s), 4.16 (2H, s), 4.77 (1H, s), 6.99-7.00 (1H, m), 7.42 - 7.44 (1H, m), 7.58-7.61 (1H, m), 7.73 - 7.74 (1H, m), 7.87 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.14 - 8.15 (1H, m).
147		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.13 (6H, s), 4.23 (2H, s), 4.80 (1H, s), 7.54 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.77 - 7.80 (1H, m), 7.85 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.05 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.12 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.14 (1H, s), 8.78 (1H, s).
148		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 3.84 (3H, s), 4.42 (2H, d, J = 6.7 Hz), 4.54 (2H, d, J = 6.7 Hz), 4.59 (2H, s), 6.22 (1H, s), 7.33 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.37 - 7.41 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.84 (1H, s), 8.28 (1H, s). XRD ; 2θ = 6.6, 13.0, 13.2, 13.6, 15.4, 18.0, 18.6, 19.6, 20.0, 21.0, 21.5, 21.8, 23.4, 24.0, 24.9, 25.7, 26.5, 27.5, 27.9, 29.3
149		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.61 (2H, s), 4.65 (4H, dd, J = 20.1, 7.9 Hz), 7.33 (1H, m), 7.46 (2H, m), 7.57 (1H, dd, J = 7.9, 7.9 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.72 (1H, s), 7.99 (1H, s).
150		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.59 (2H, s), 4.65 (4H, dd, J = 20.8, 7.9 Hz), 7.23 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.48 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 7.62 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.75 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.00 (1H, s).
151		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.56 - 4.63 (6H, m), 7.14 (1H, dd, J = 8.5, 1.2 Hz), 7.30 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.47 (1H, s), 7.52 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.73 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.01 (1H, s).

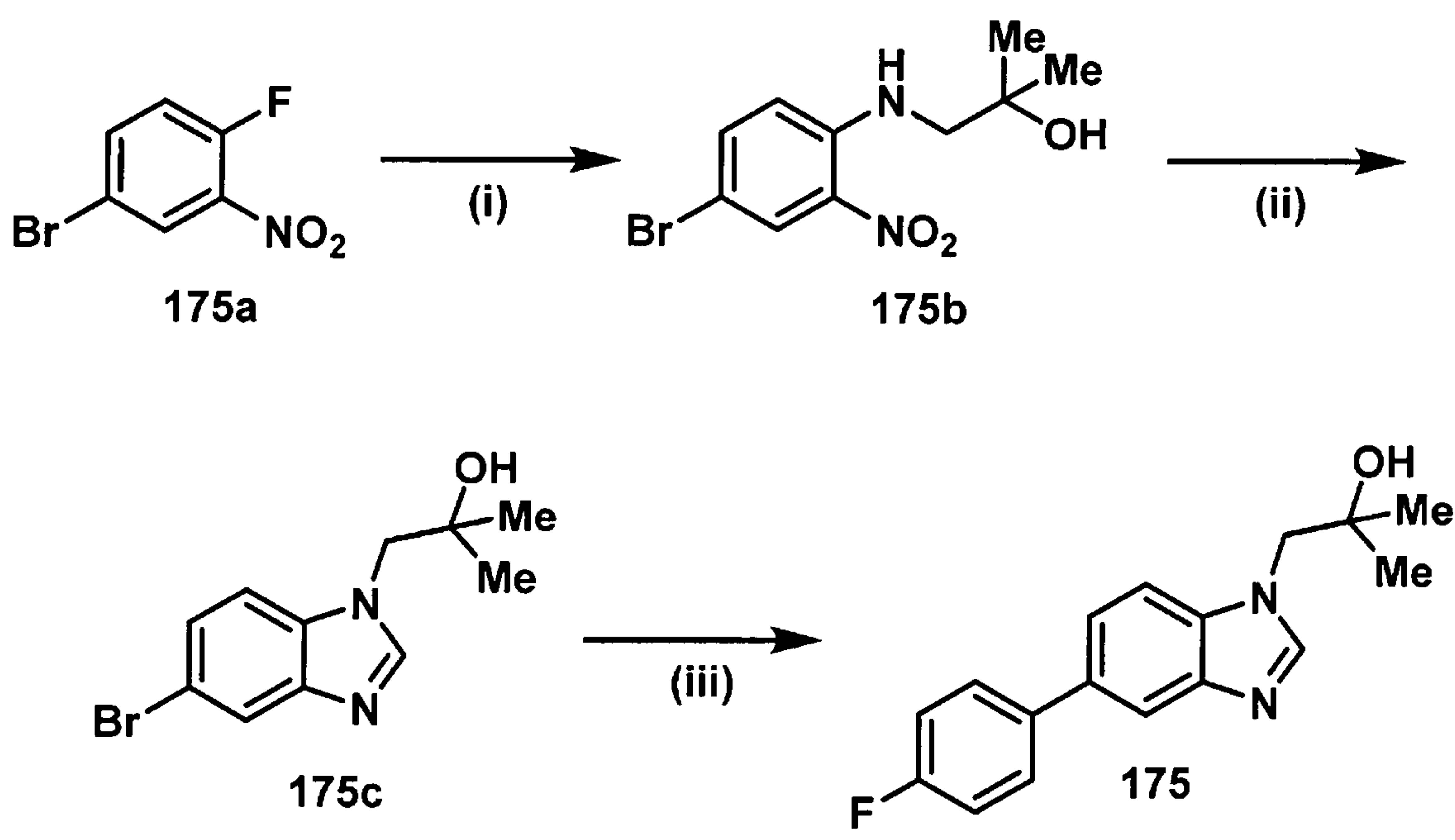
152		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.57 - 4.68 (6H, m), 7.19 - 7.25 (3H, m), 7.44 - 7.48 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.62 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.97 (1H, s).
153		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.57 - 4.68 (6H, m), 7.18 - 7.24 (3H, m), 7.45 - 7.46 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.62 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.97 (1H, s).
154		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.49 - 4.58 (6H, m), 7.10 (1H, dd, J = 8.9, 8.9 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.31-7.35 (1H, m), 7.48-7.55 (3H, m), 7.87 (1H, s).
155		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.60 - 4.67 (6H, m), 7.36 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.65 - 7.68 (3H, m), 7.99 (1H, s).
156		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.58 (2H, s), 4.62 - 4.67 (4H, m), 7.20 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.28 - 7.29 (2H, m), 7.49 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.97 (1H, s).
157		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.59 (2H, s), 4.62 - 4.66 (4H, m), 7.21 - 7.28 (2H, m), 7.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.59 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.99 (1H, s).
158		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.56 - 4.63 (6H, m), 7.27 - 7.31 (2H, m), 7.41 (2H, m), 7.58 - 7.61 (2H, m), 7.93 (1H, s).
159		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.25 (3H, s), 4.01 (1H, br s), 4.57 - 4.67 (6H, m), 7.11 - 7.18 (3H, m), 7.36 (1H, dd, J = 7.0, 2.7 Hz), 7.43 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.99 (1H, s).
160		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.19 (3H, s), 4.23 (1H, s), 4.58 - 4.67 (6H, m), 7.13 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.17 - 7.24 (3H, m), 7.44 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.64 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.99 (1H, s).
161		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.80 (1H, s), 4.62 - 4.67 (6H, m), 7.24 - 7.30 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.57 - 7.62 (1H, m), 7.67 - 7.74 (3H, m), 8.01 (1H, s).

162		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.30 (1H, s), 4.60 - 4.69 (6H, m), 7.21 - 7.24 (1H, m), 7.52 7.66 (5H, m), 8.00 (1H, s).
163		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.90-3.91 (4H, m), 4.61 - 4.68 (6H, m), 7.10 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.39 - 7.43 (2H, m), 7.67 - 7.69 (2H, m), 8.00 (1H, s).
164		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.19 (1H, s), 4.62 - 4.69 (6H, m), 7.37 - 7.41 (2H, m), 7.56 - 7.68 (4H, m), 7.98 (1H, s).
165		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.79 (1H, s), 4.60 - 4.66 (6H, m), 7.06 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.36 - 7.39 (2H, m), 7.67 - 7.71 (2H, m), 8.01 (1H, s).
166		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.30 (3H, d, J = 1.8 Hz), 4.24 (1H, s), 4.57 - 4.68 (6H, m), 7.11 (1H, dd, J = 8.5, 1.2 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 7.9, 7.9 Hz), 7.40 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.43 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.63 - 7.67 (2H, m), 8.00 (1H, s).
167		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.94 (3H, s), 4.51 (1H, s), 4.57 (2H, s), 4.65 (4H, dd, J = 21.7, 7.6 Hz), 6.93 - 6.97 (2H, m), 7.21 - 7.28 (2H, m), 7.58 - 7.60 (2H, m), 7.95 (1H, s).
168		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.91 (1H, s), 4.59 - 4.66 (6H, m), 7.21 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 7.9, 7.9 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 7.6, 1.5 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.68 - 7.73 (2H, m), 8.01 (1H, s).
169		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.40 (3H, s), 4.60 - 4.72 (6H, m), 4.78 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.32 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.36 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.64 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.92 (1H, s).
170		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.33 (6H, s), 1.41 (1H, s), 2.04 - 2.06 (2H, m), 4.35 - 4.39 (2H, m), 7.12 - 7.14 (2H, m), 7.44 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.51 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.56 - 7.59 (2H, m), 7.82 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.93 (1H, s).
171		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.33 (6H, s), 1.41 (1H, s), 2.04 - 2.06 (2H, m), 4.35 - 4.39 (2H, m), 7.40 - 7.41 (2H, m), 7.45 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.52 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.54 - 7.56 (2H, m), 7.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.93 (1H, s).

172		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.34 (6H, s), 1.36 (1H, s), 2.04 - 2.06 (2H, m), 4.37 - 4.41 (2H, m), 7.50 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.58 (1H, s), 7.71 (4H, m), 7.86 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.96 (1H, s).
173		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.32 (6H, s), 1.33 (1H, s), 2.02 - 2.07 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.33 - 4.37 (2H, m), 7.19 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.46 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.53 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.82 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.94 (1H, s).
174		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.33 (6H, s), 2.03 - 2.07 (2H, m), 4.36 - 4.40 (2H, m), 7.42 - 7.50 (3H, m), 7.59 - 7.64 (2H, m), 7.87 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.97 (1H, s).

實施例175：1-[5-(4-氟苯基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-甲基丙烷-2-醇(化合物175)之製造

[化54]



步驟(i)：1-[(4-溴-2-硝基苯)胺基]-2-甲基丙烷-2-醇(化合物175b)之製造

使用化合物175a(5.0 g)代替實施例1之步驟(i)中之化合物61，而製造

化合物175b(4.81 g)。

步驟(ii)：1-(5-溴-1H-苯并咪唑-1-基)-2-甲基丙烷-2-醇(化合物175c)之製造

使用化合物175b(4.80 g)代替實施例59之步驟(ii)中之化合物86，而製造化合物175c(3.52 g)。

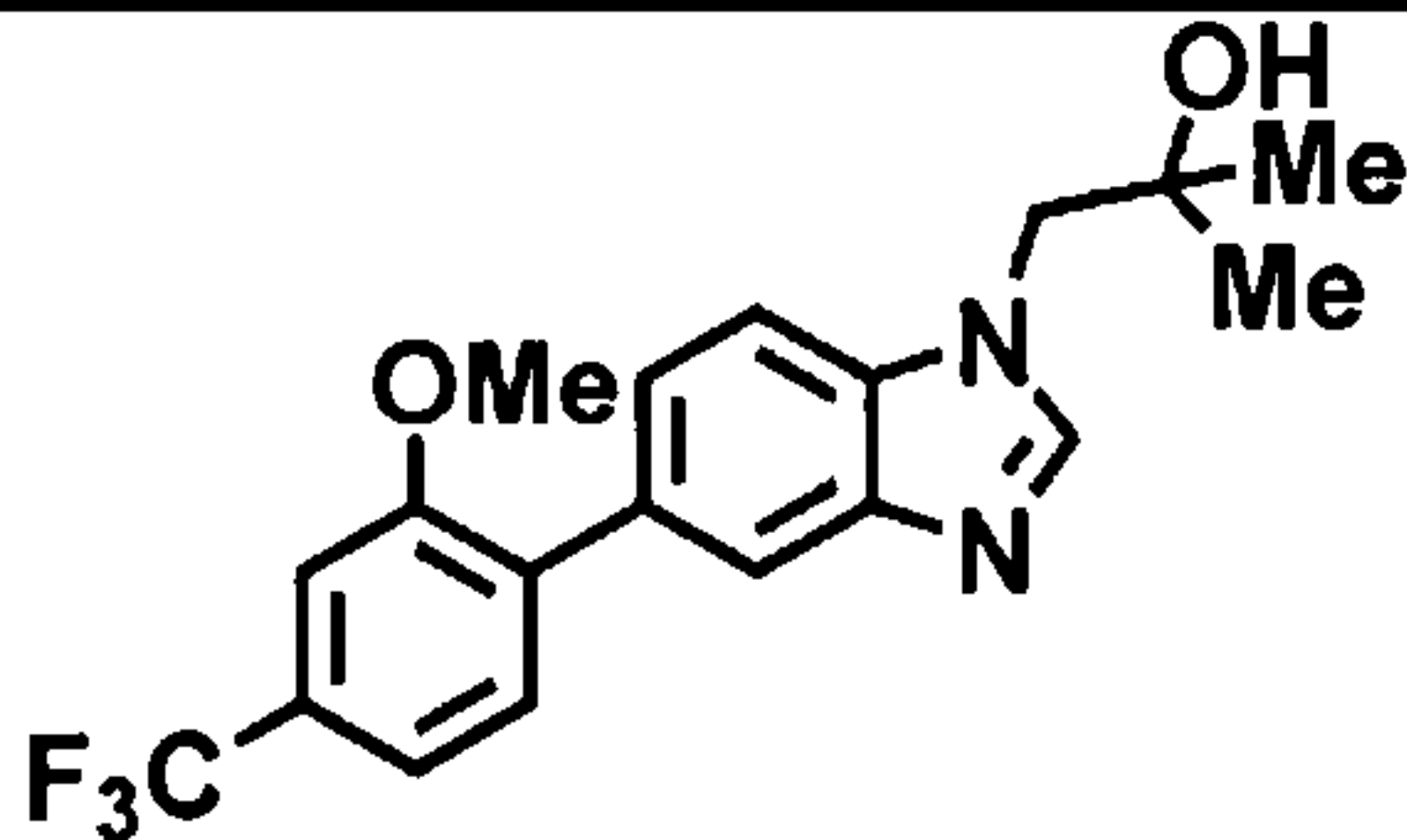
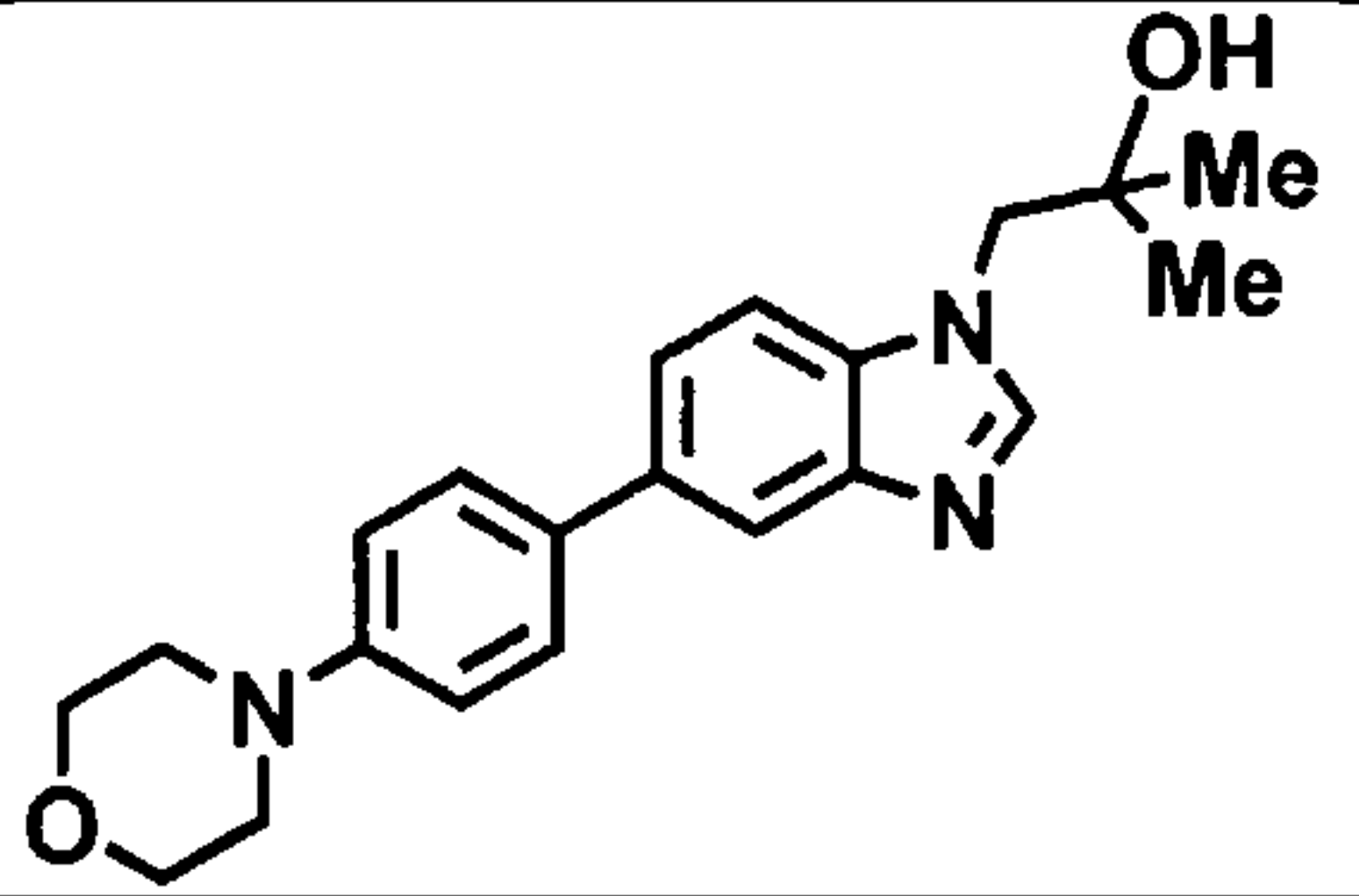
步驟(iii)：1-[5-(4-氟苯基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-甲基丙烷-2-醇(化合物175)之製造

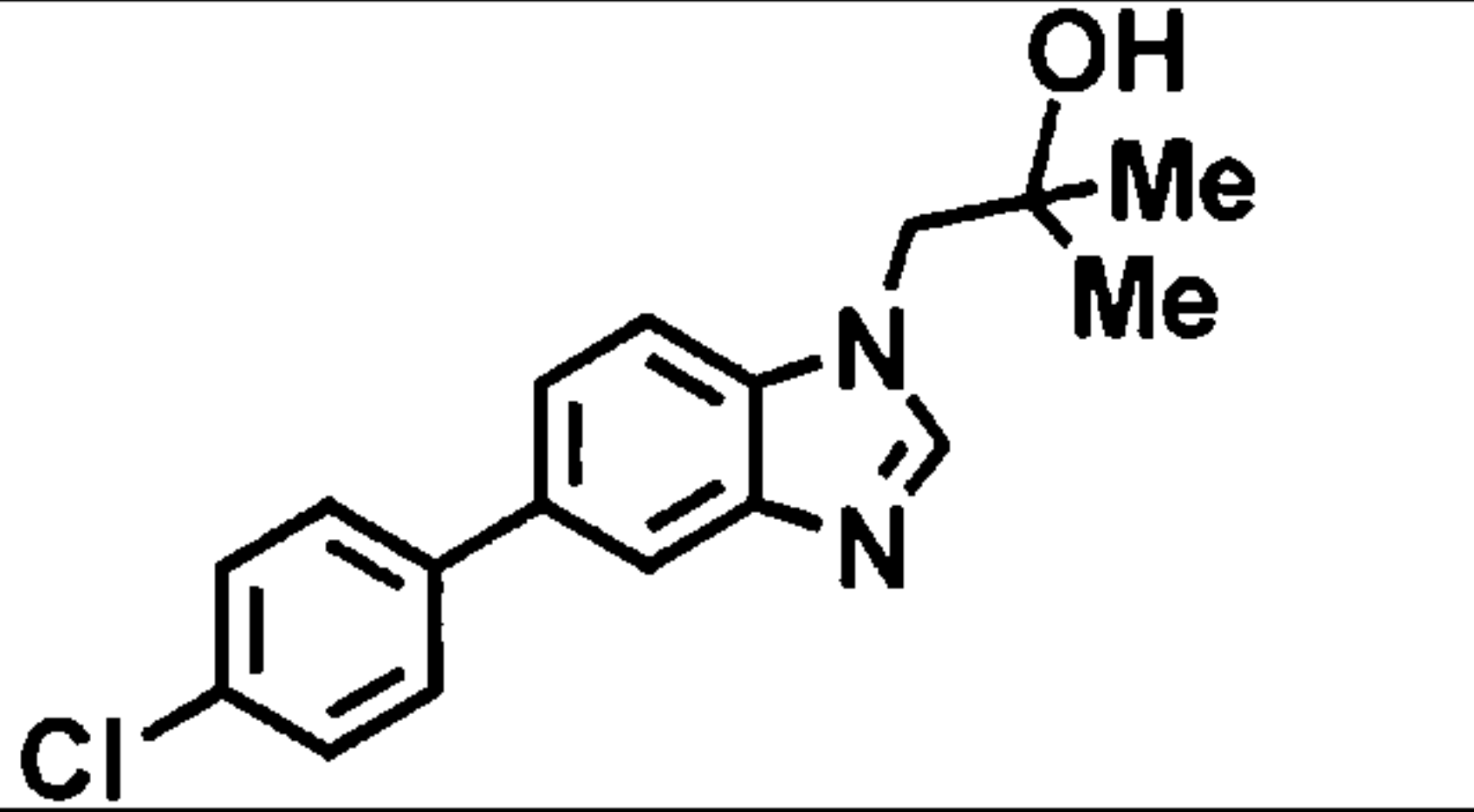
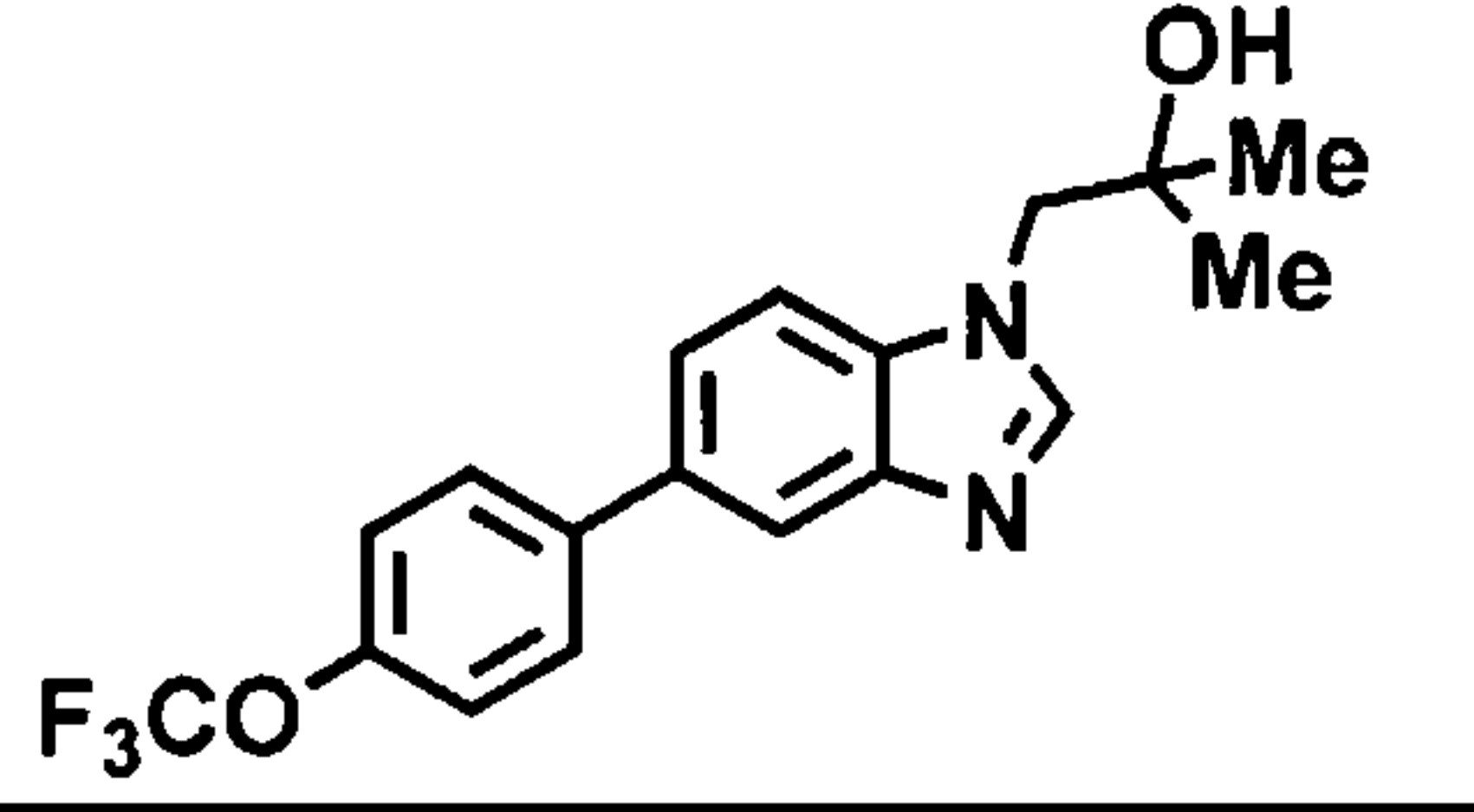
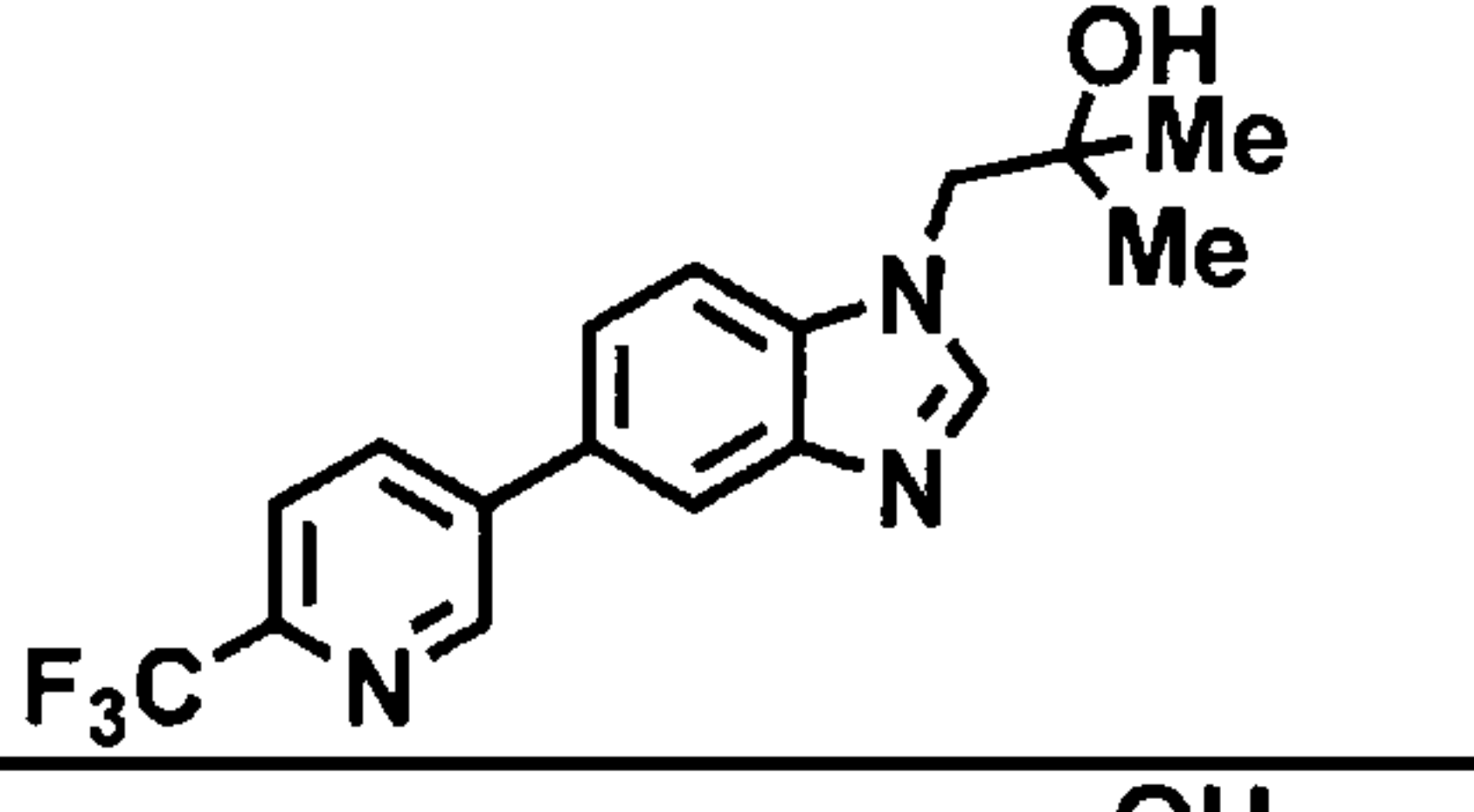
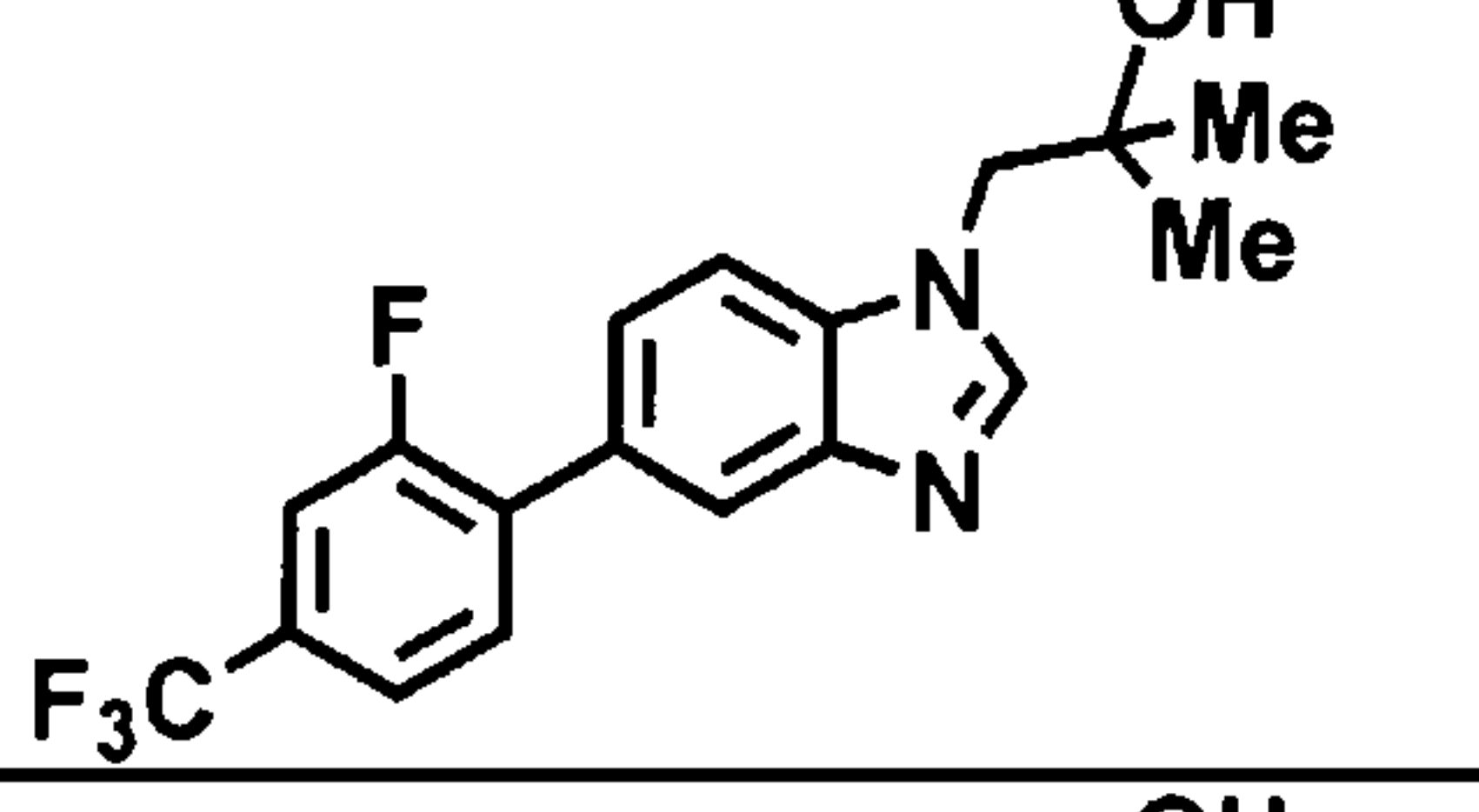
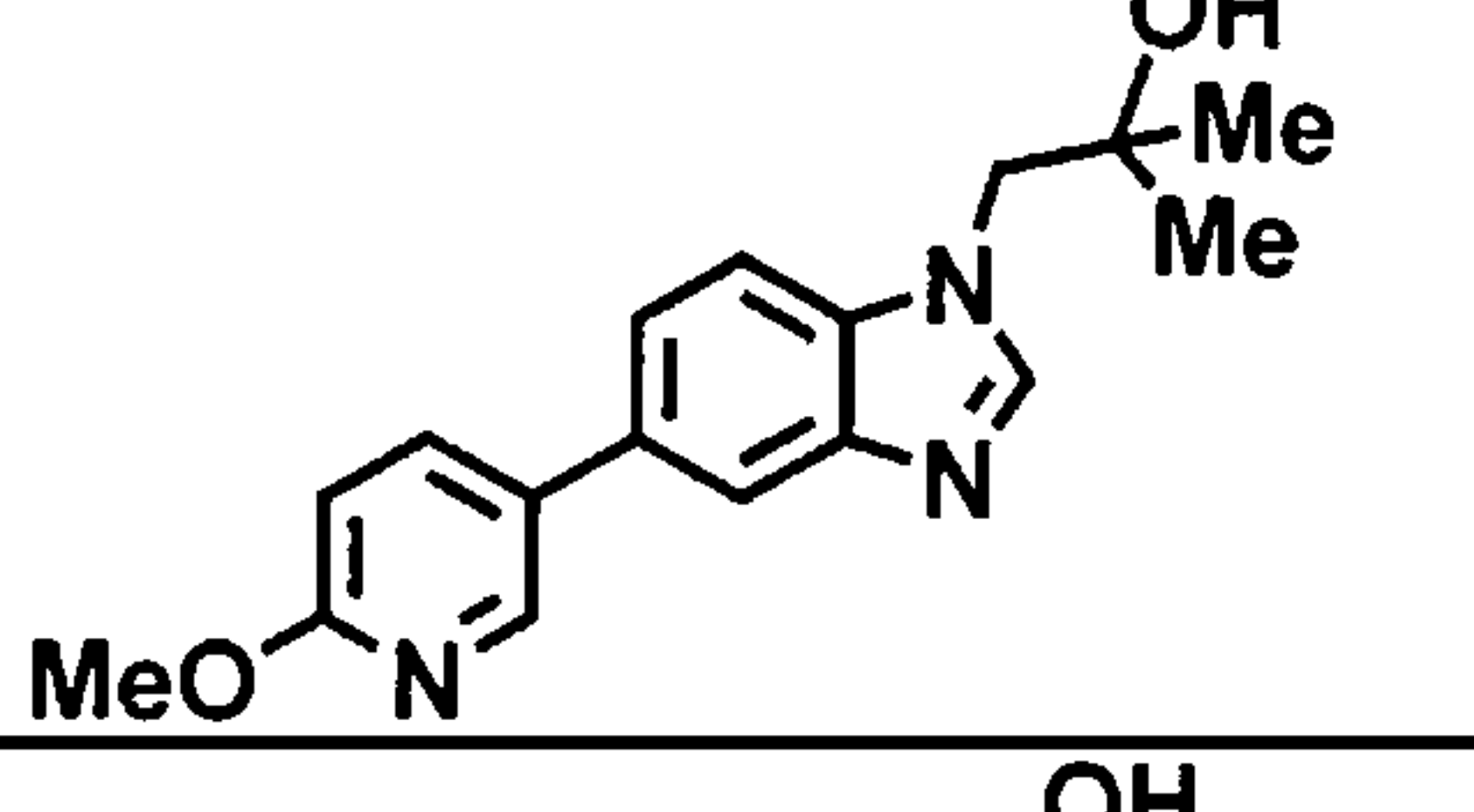
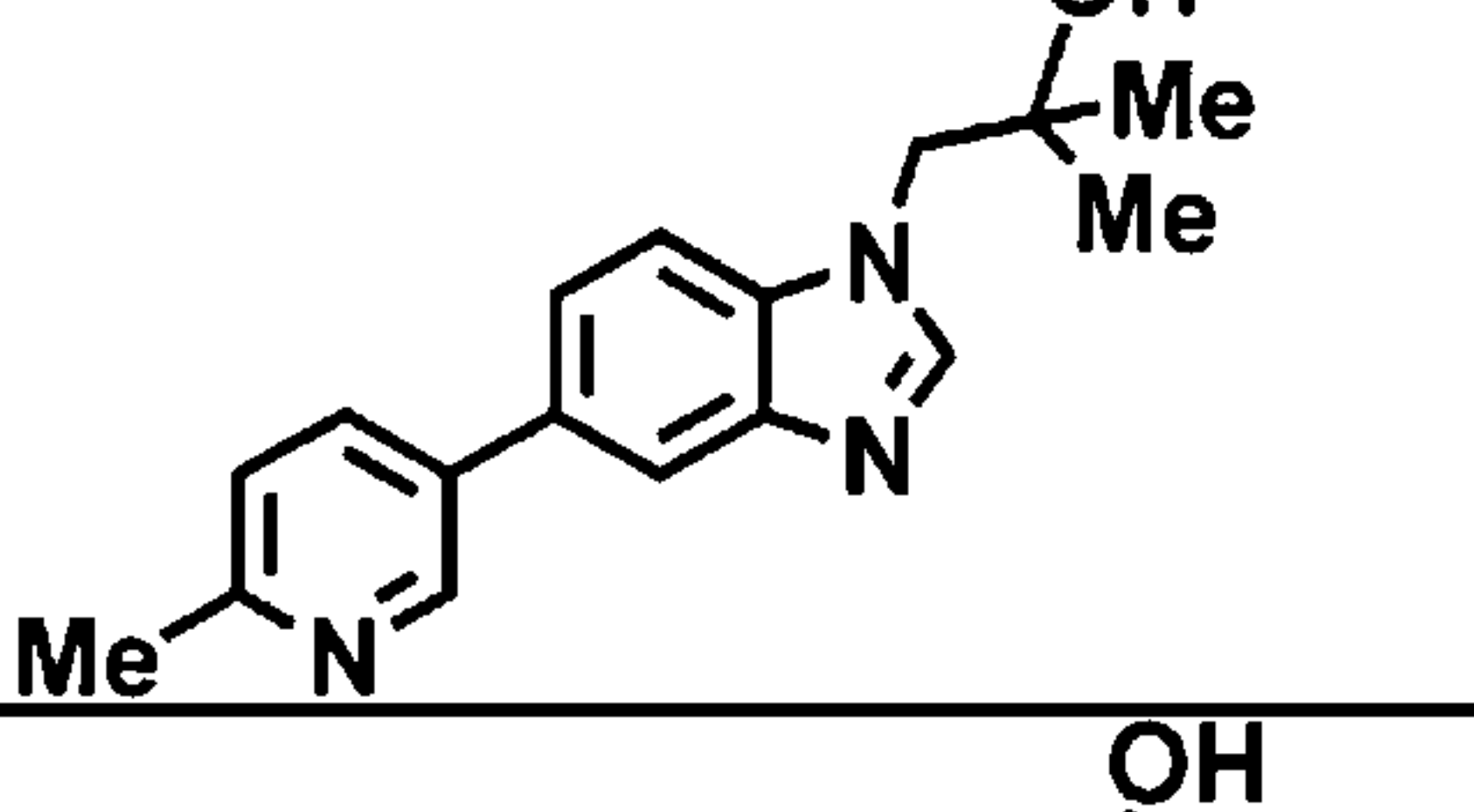
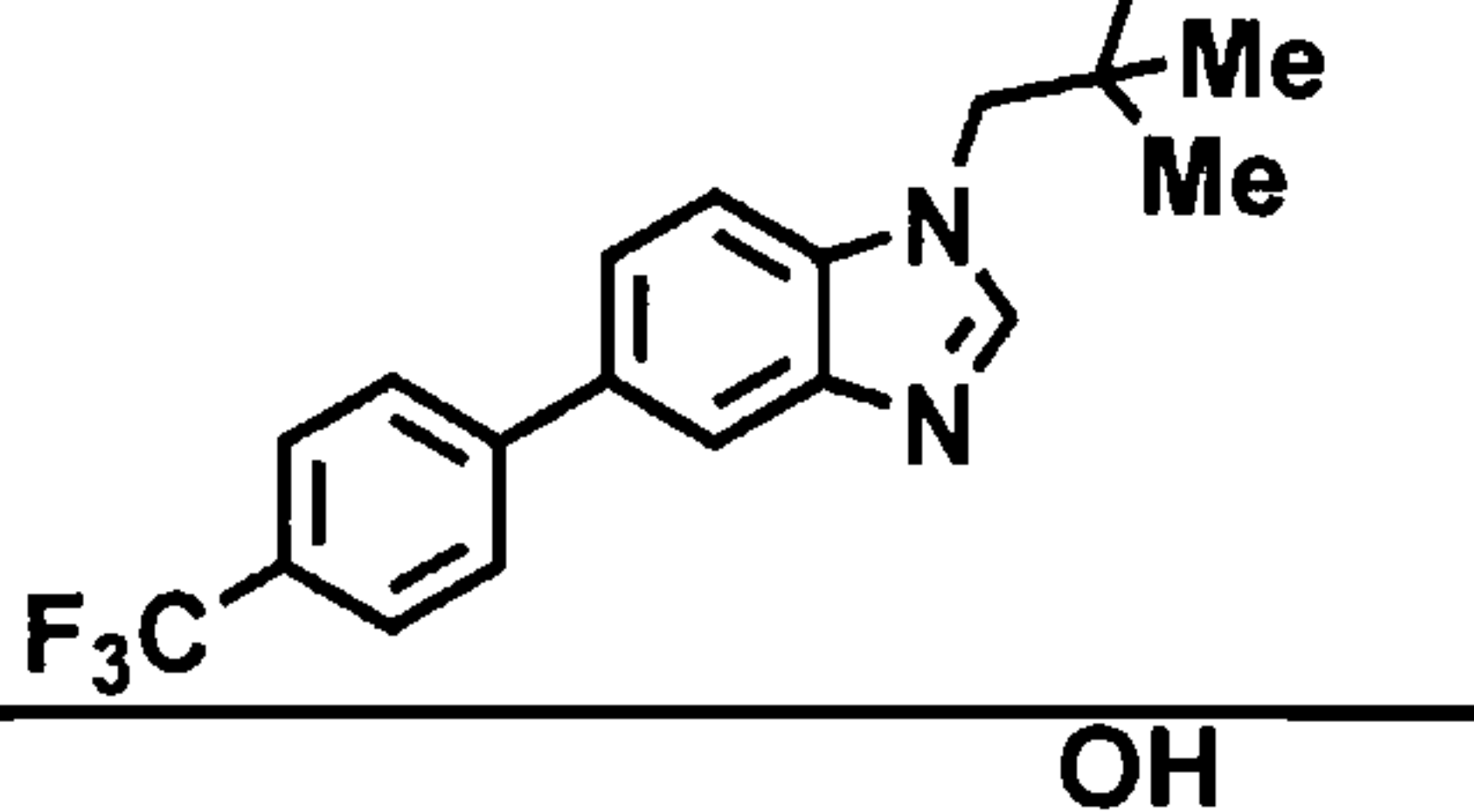
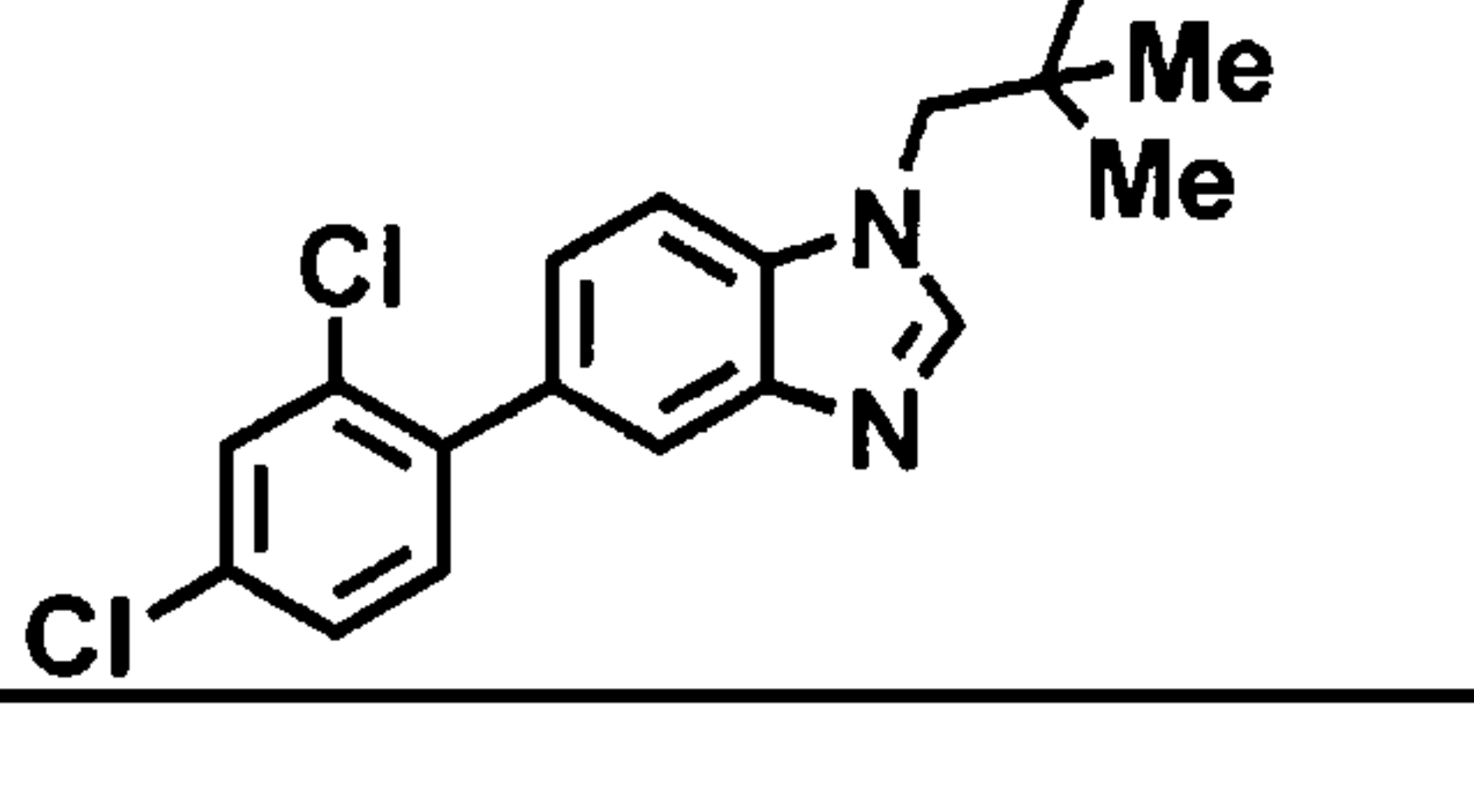
使用化合物175c(50 mg)代替實施例5之步驟(iv)中之化合物69，而製造化合物175(29 mg)。

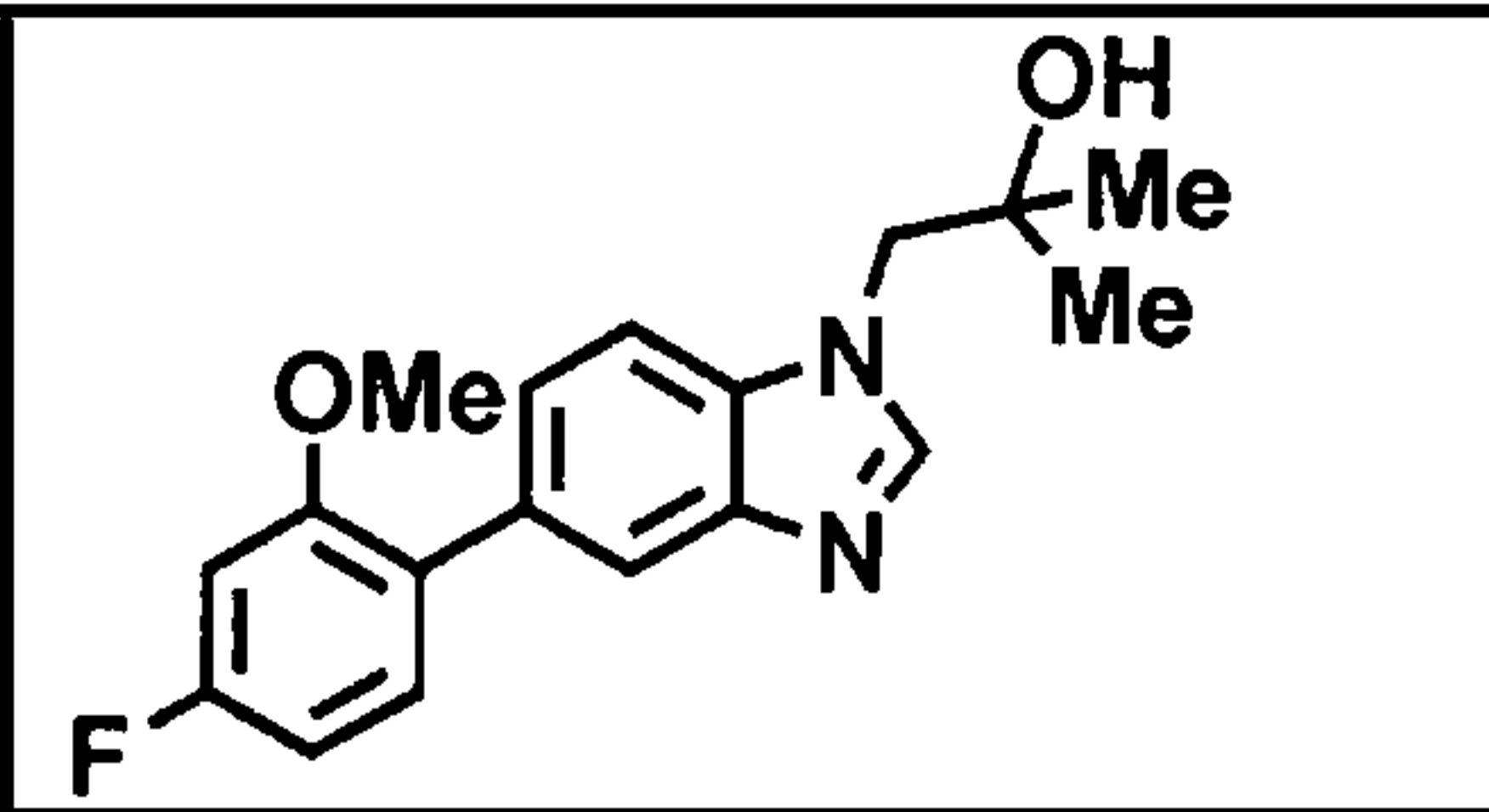
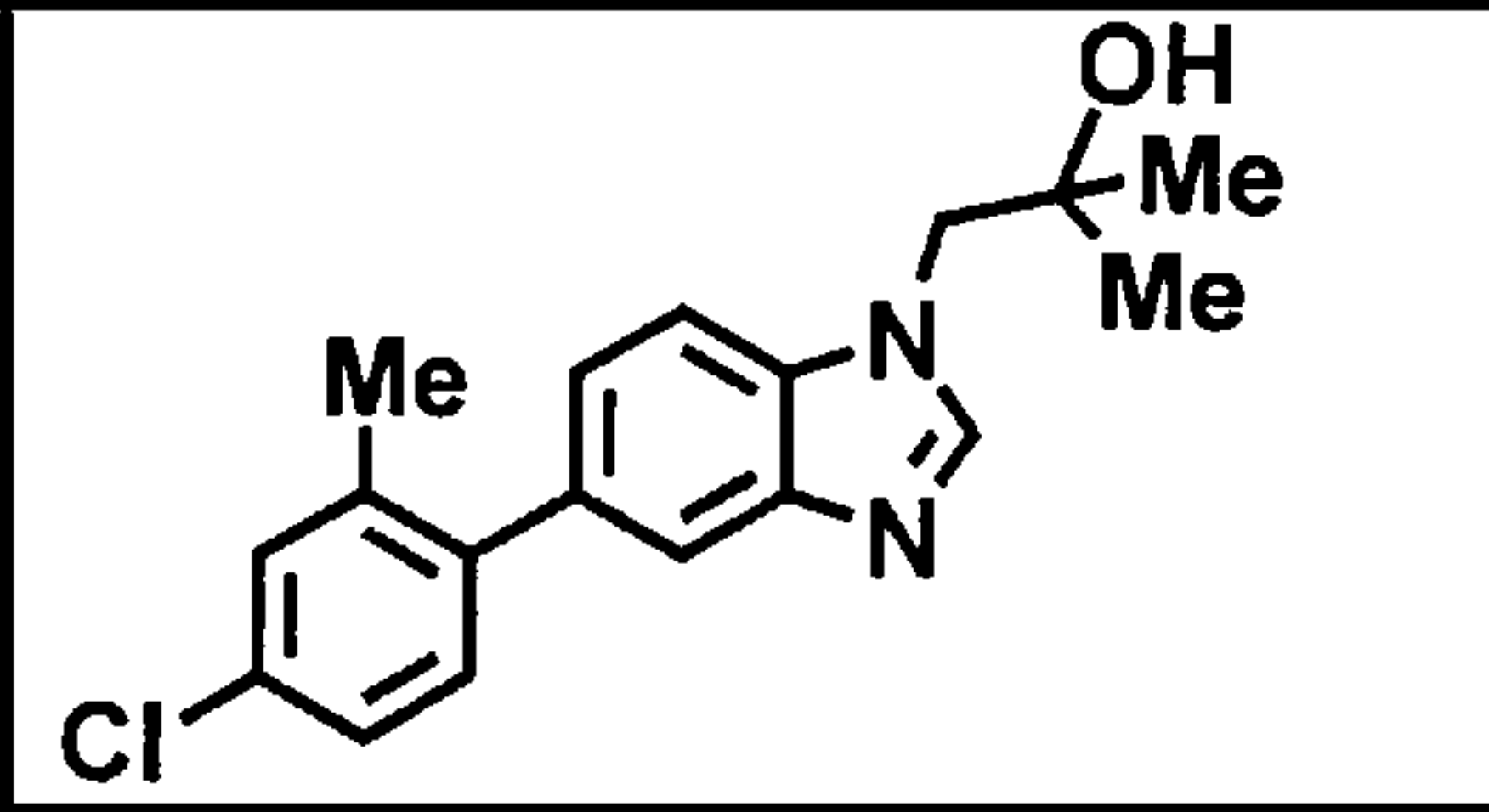
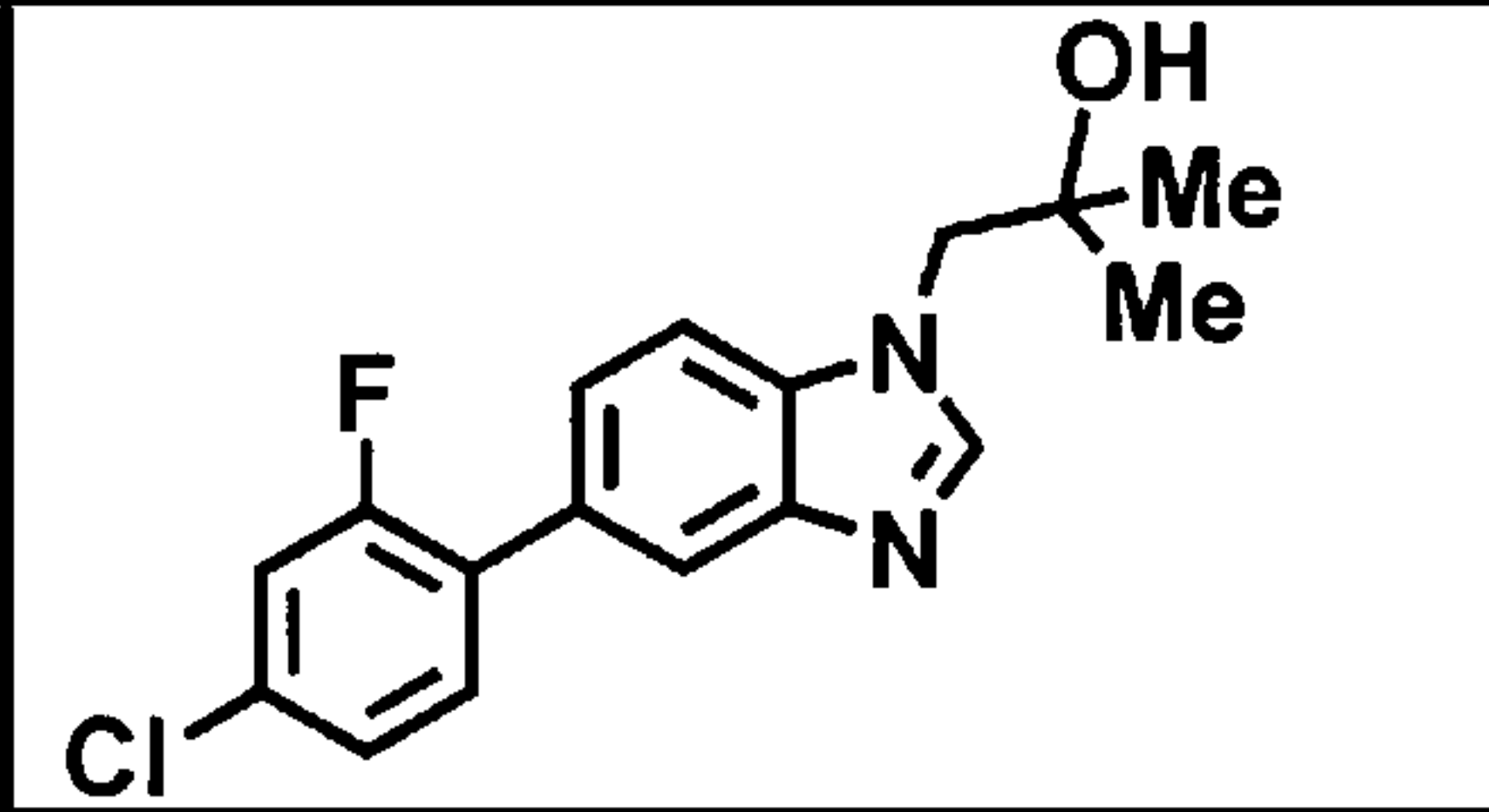
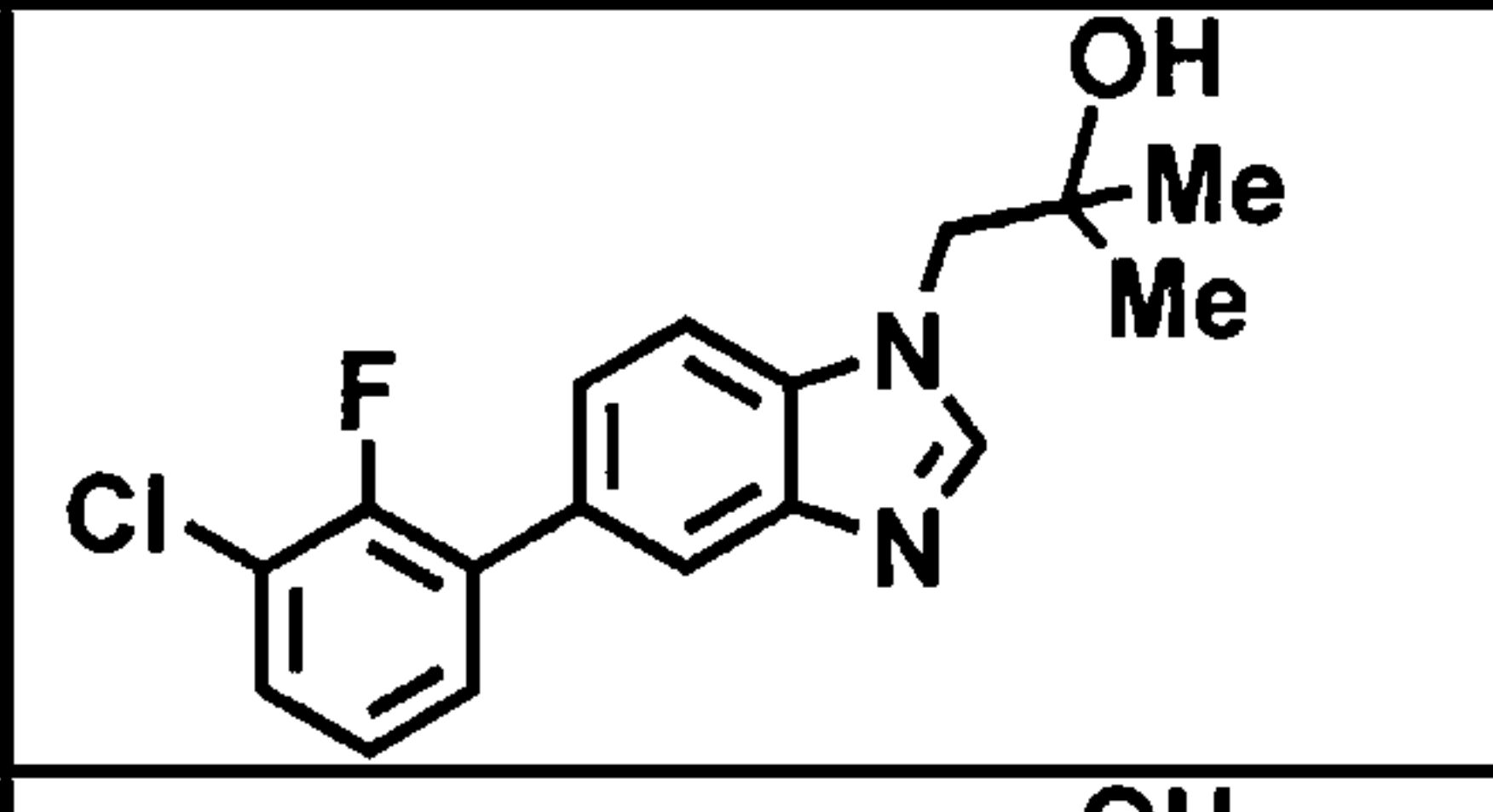
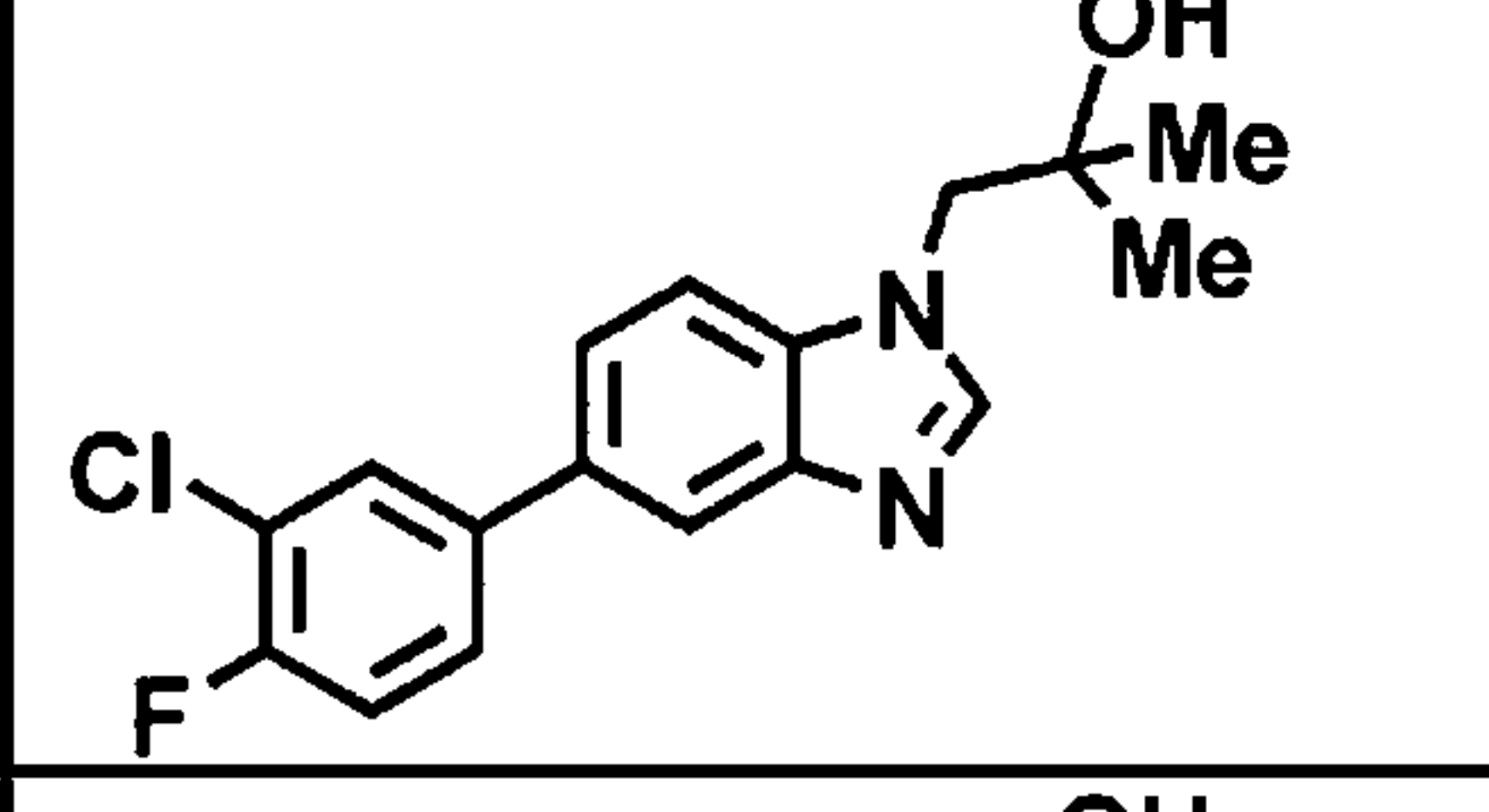
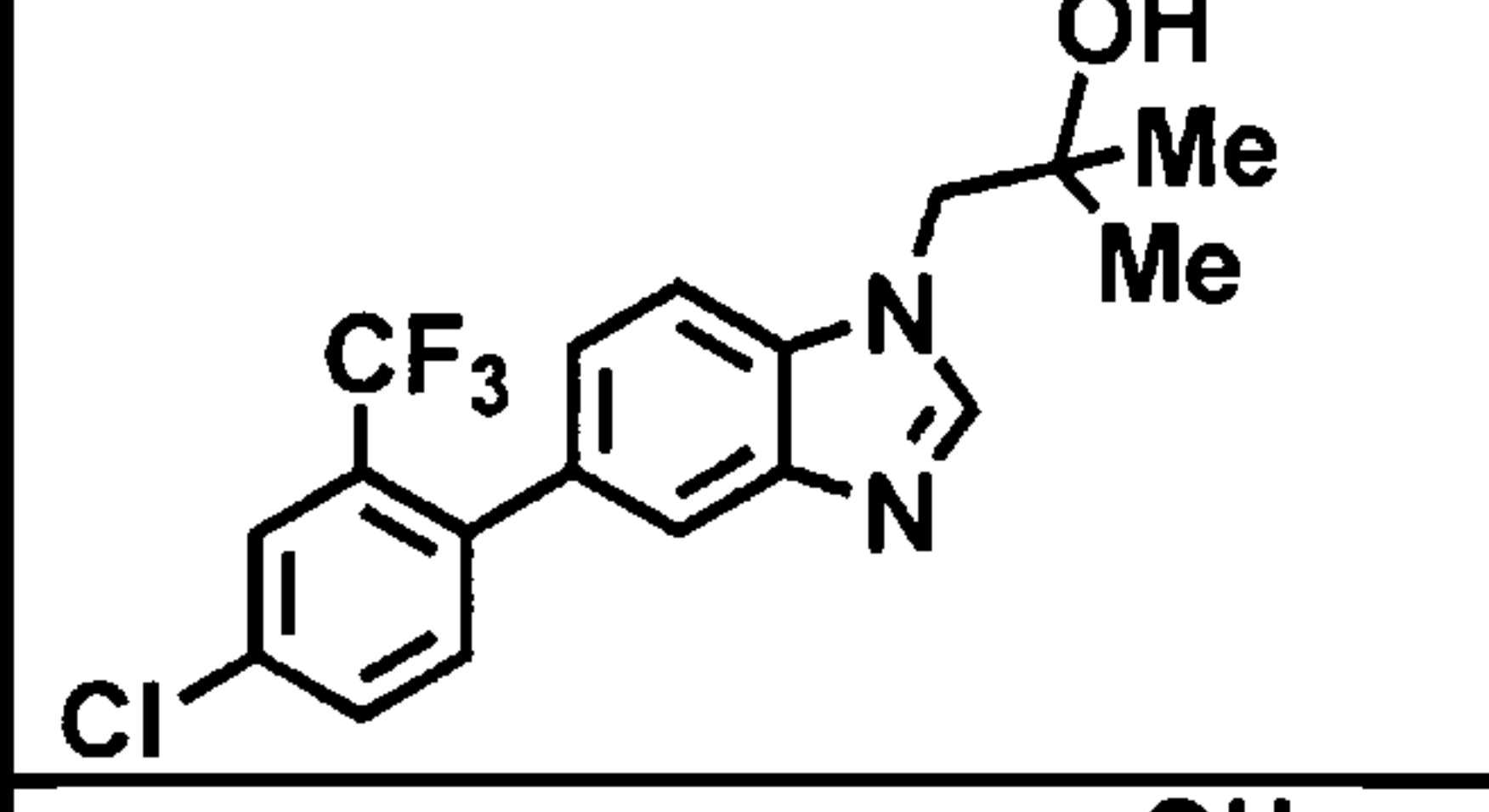
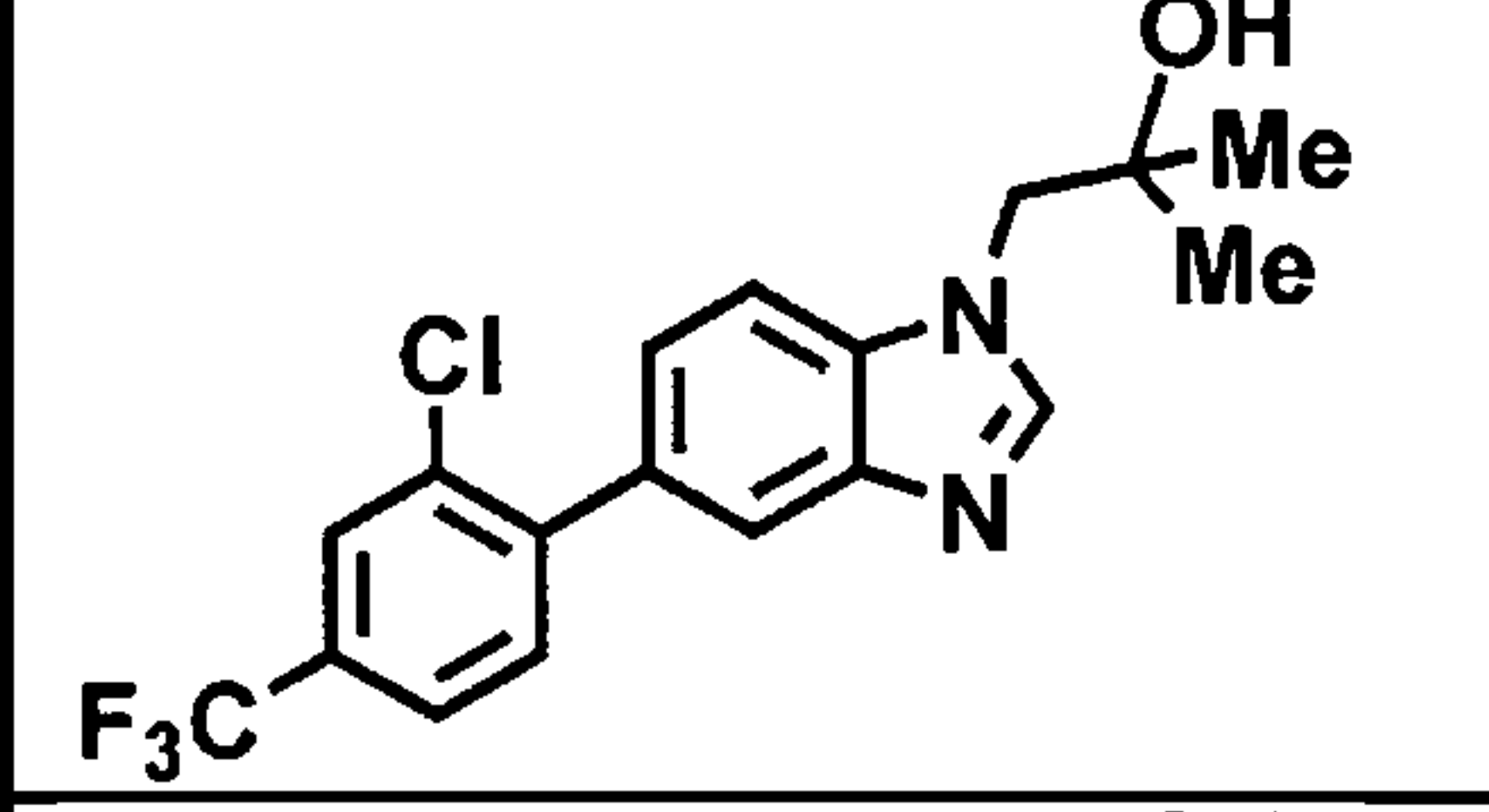
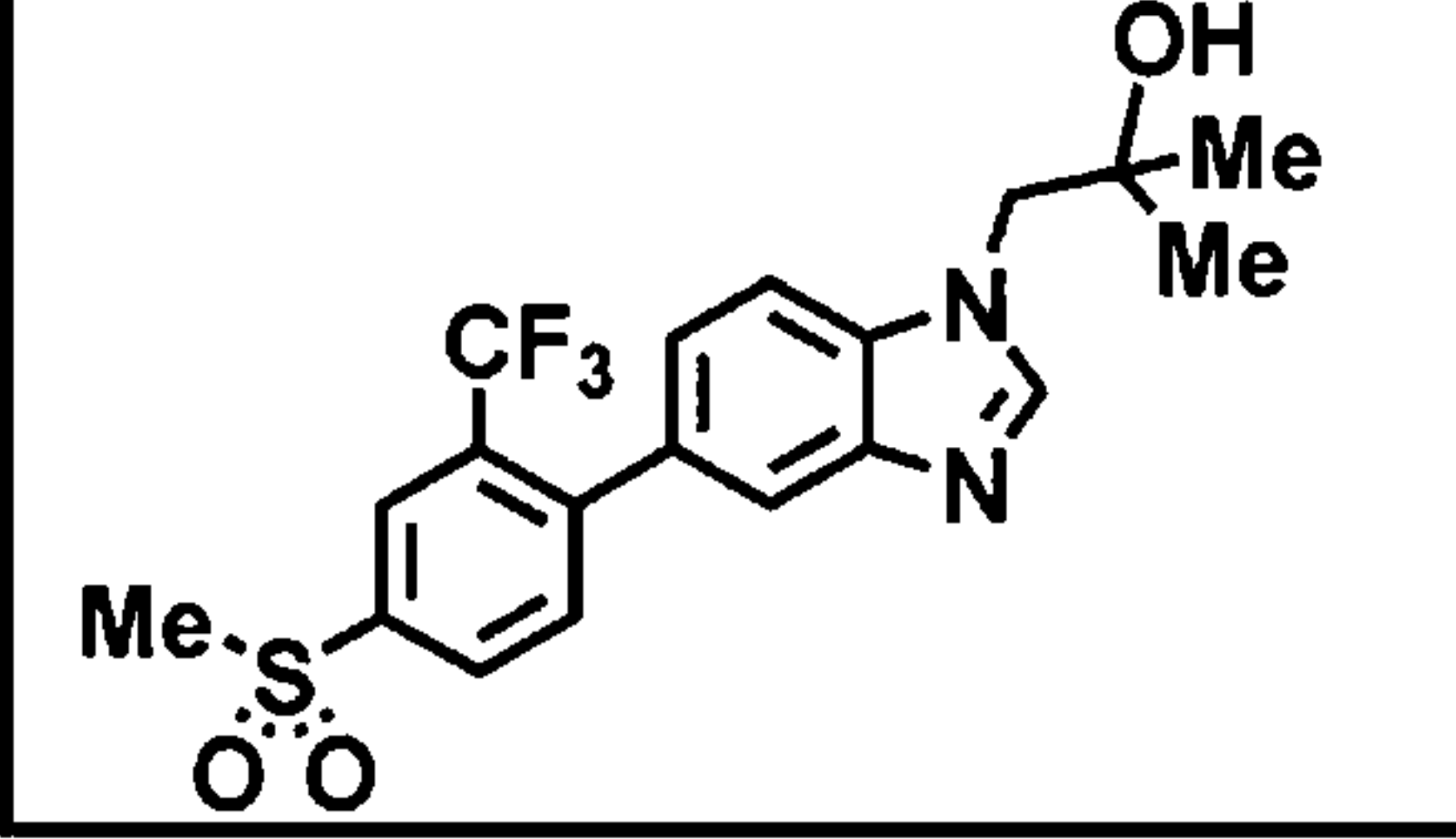
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.31 (6H, s), 4.19 (2H, s), 7.10-7.13 (2H, m), 7.49 (2H, m), 7.54-7.57 (2H, m), 7.92 (1H, s), 8.23 (1H, s).

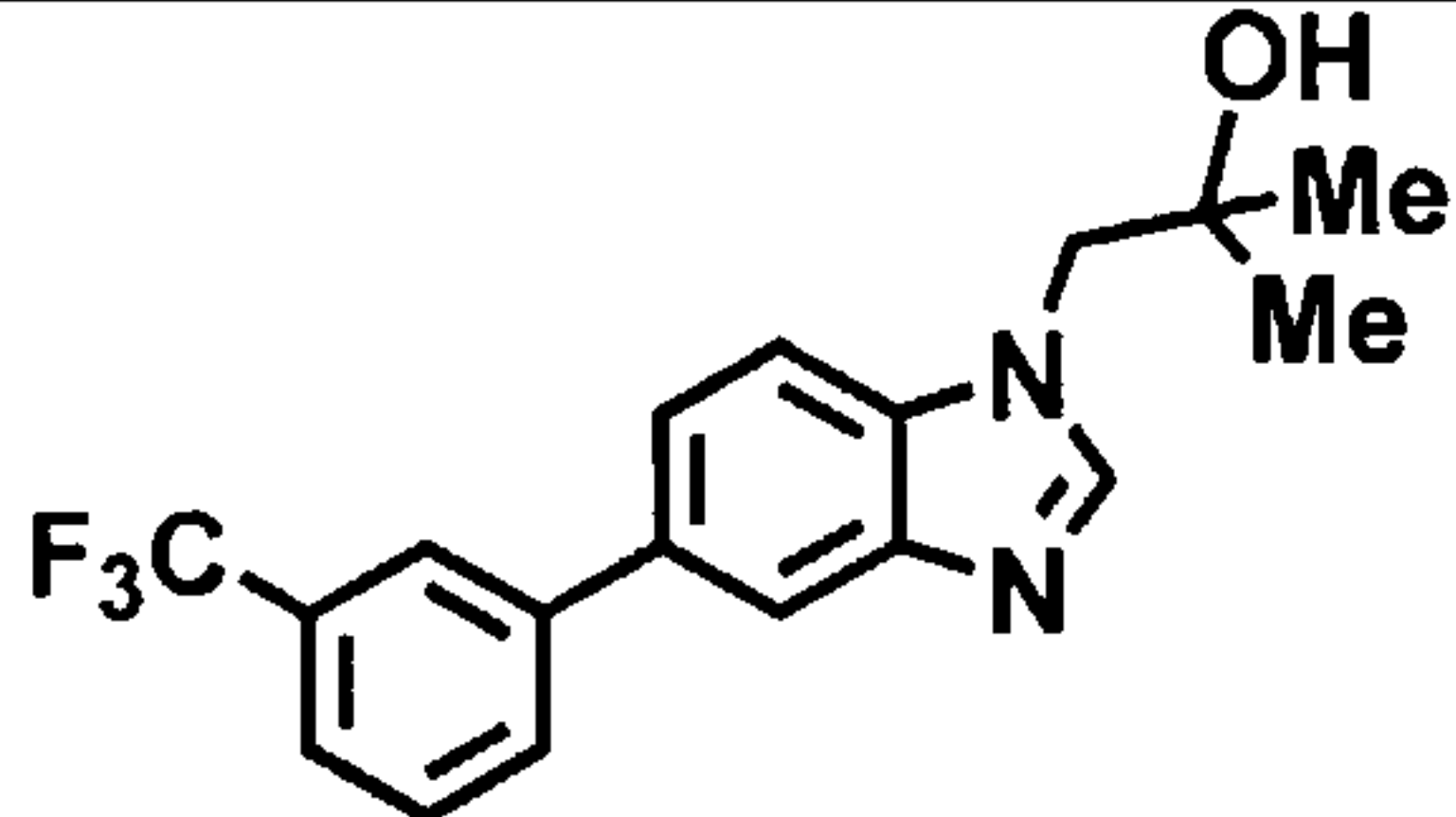
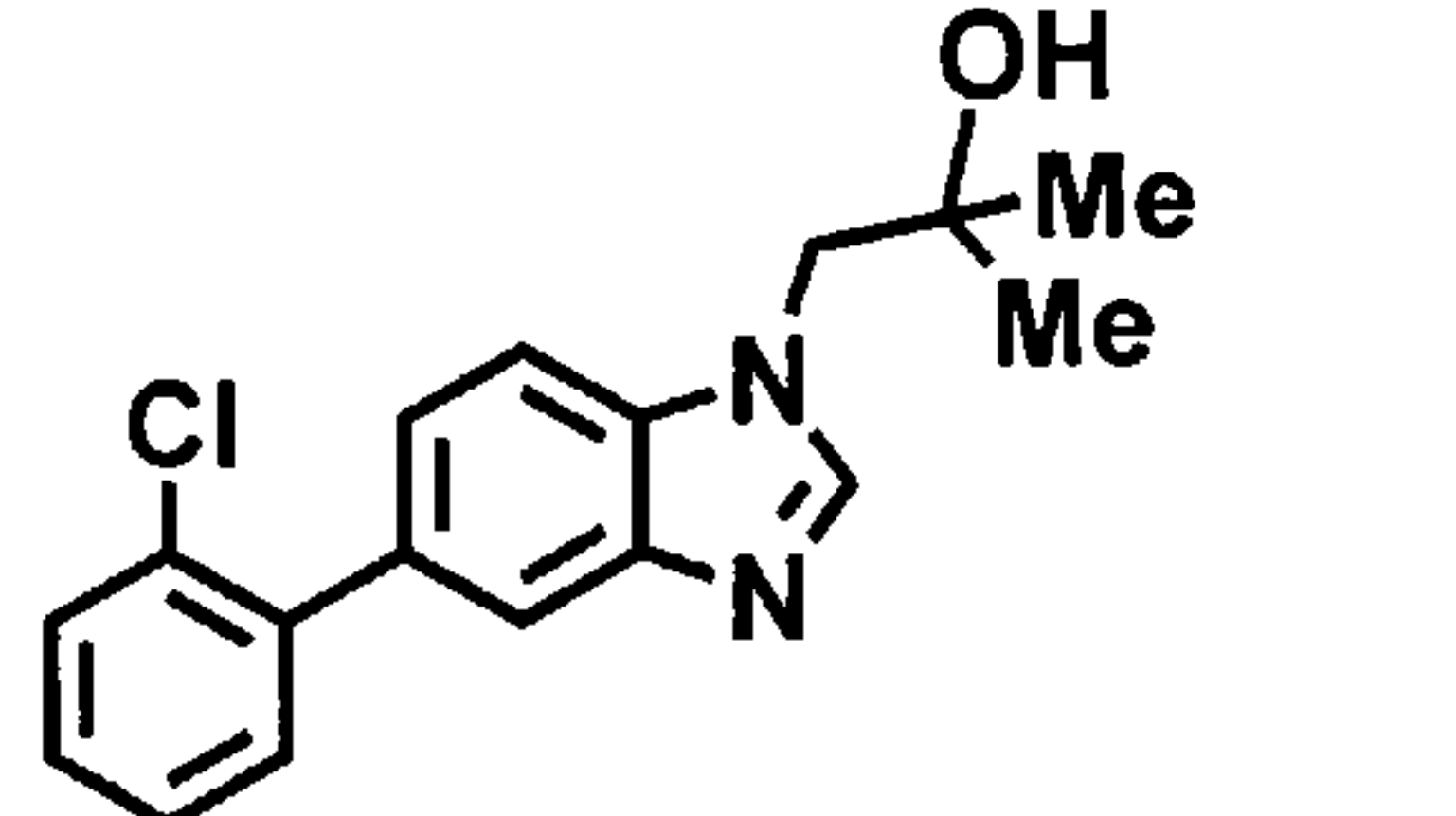
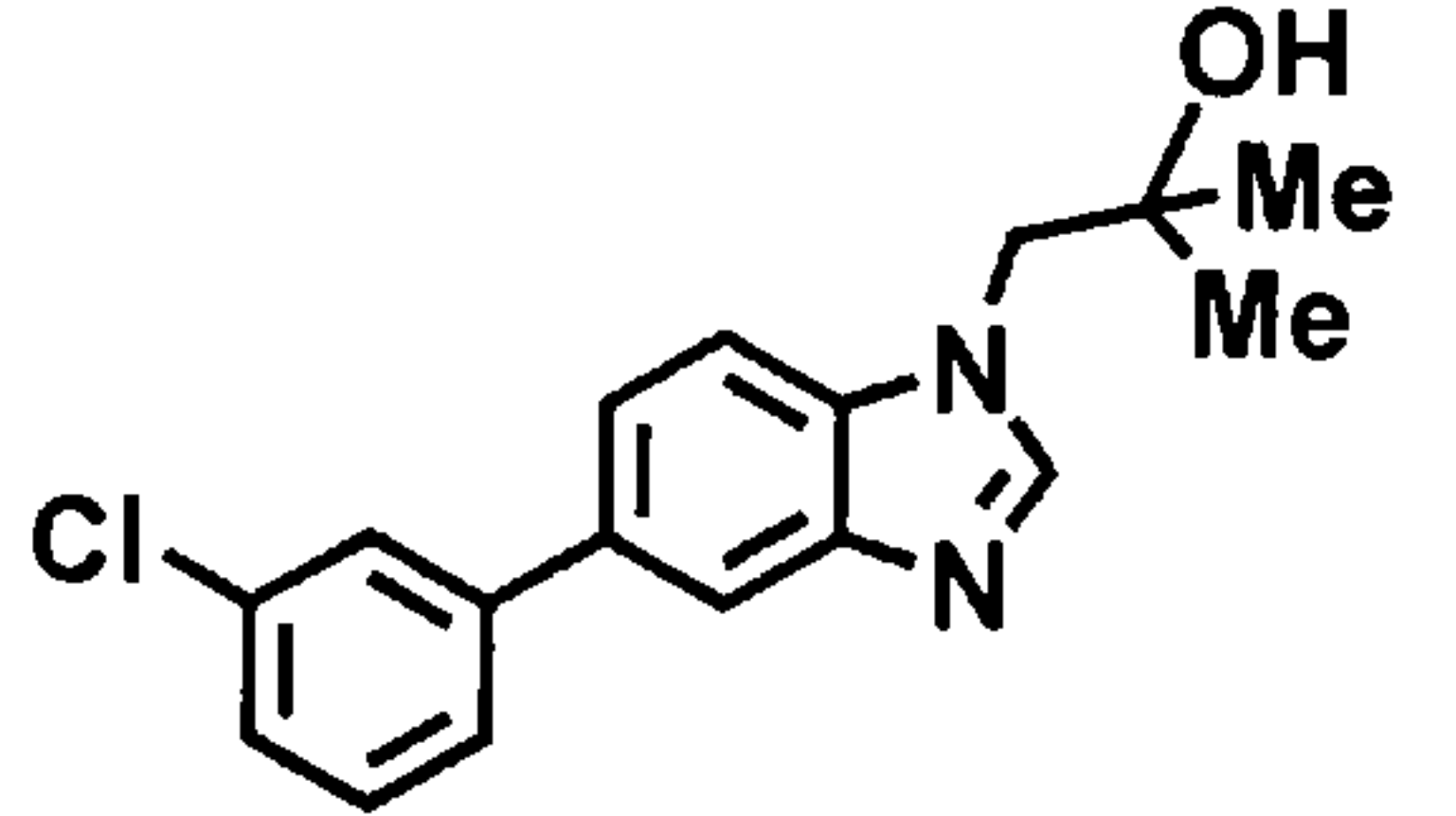
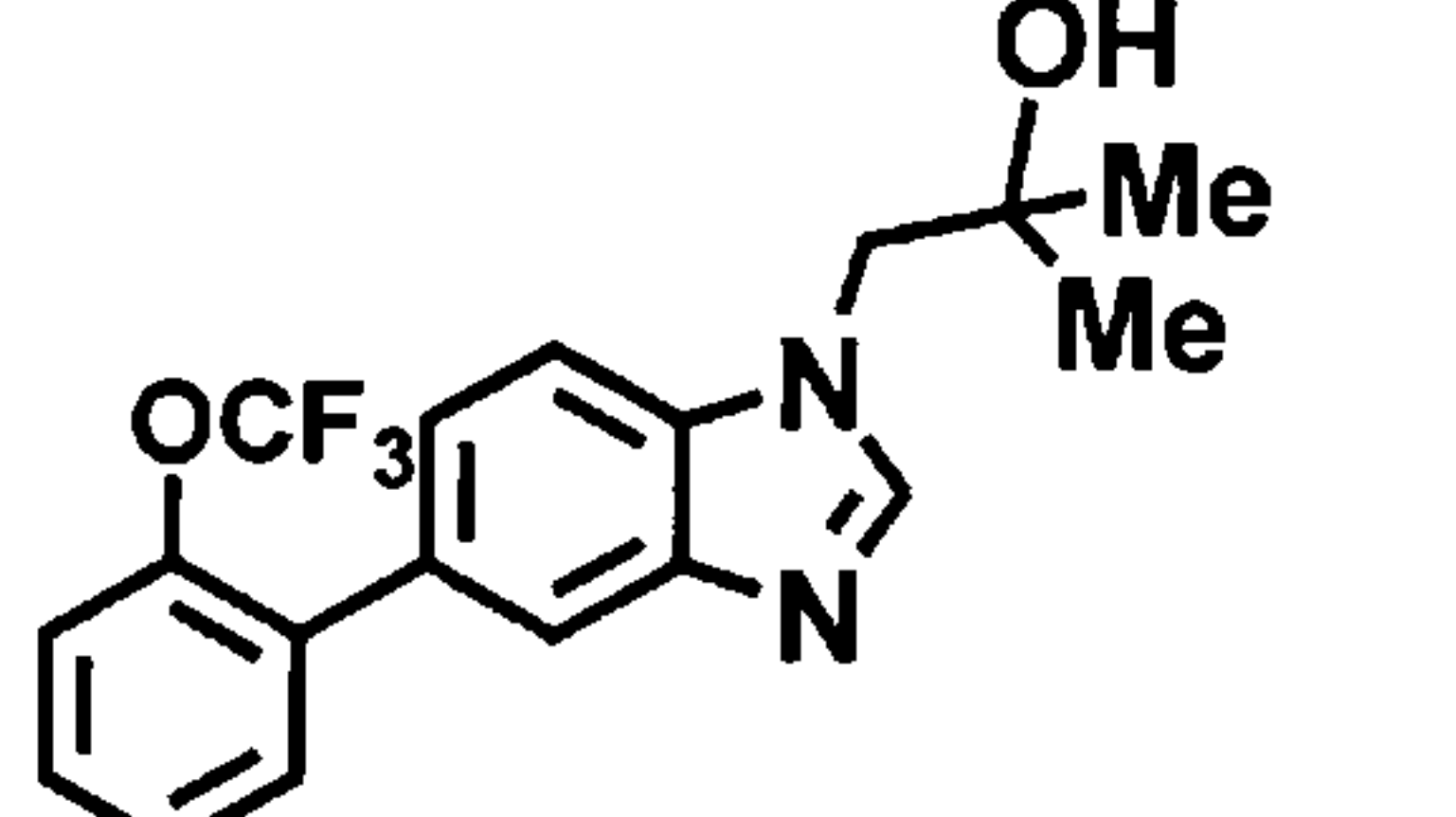
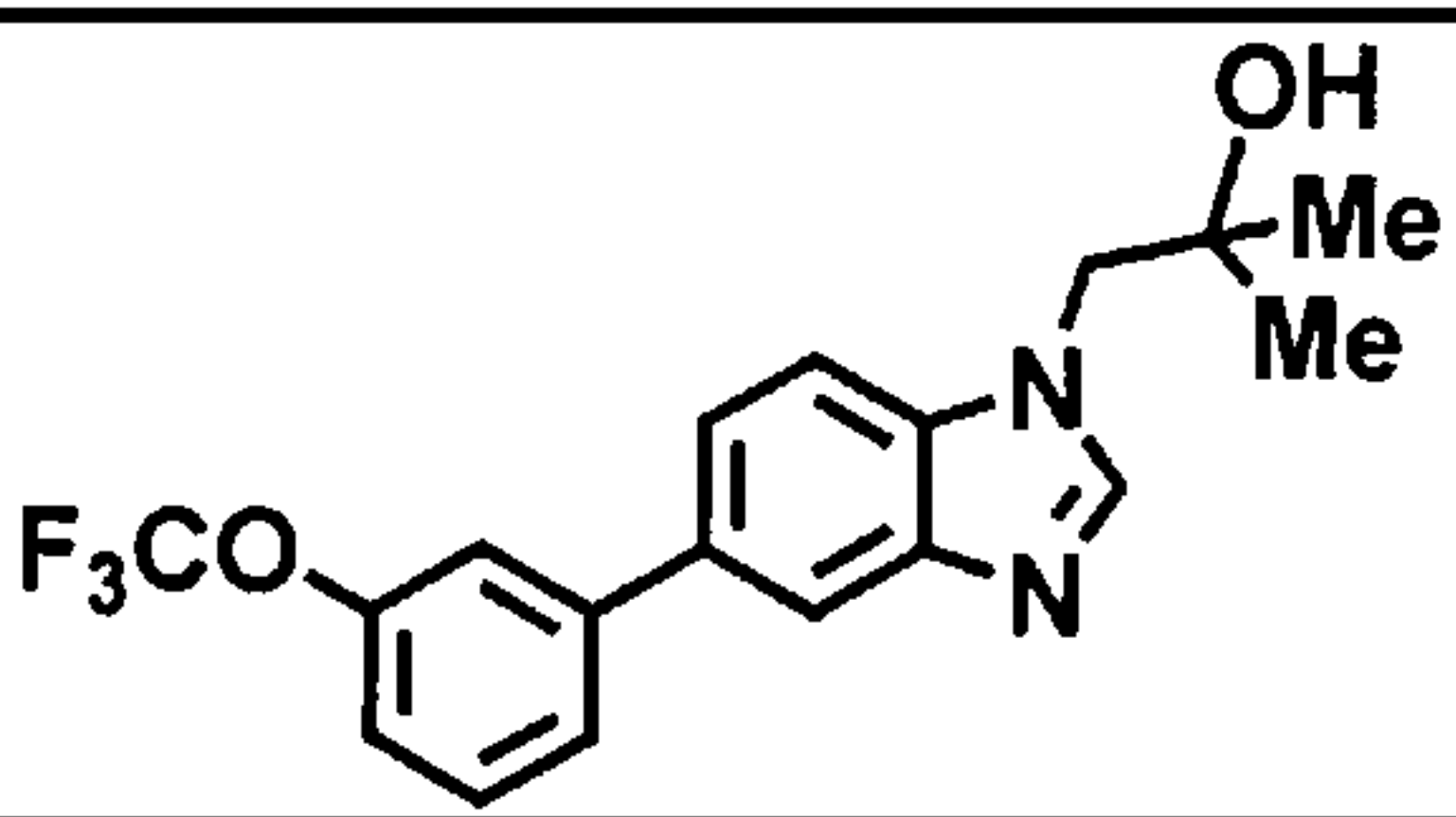
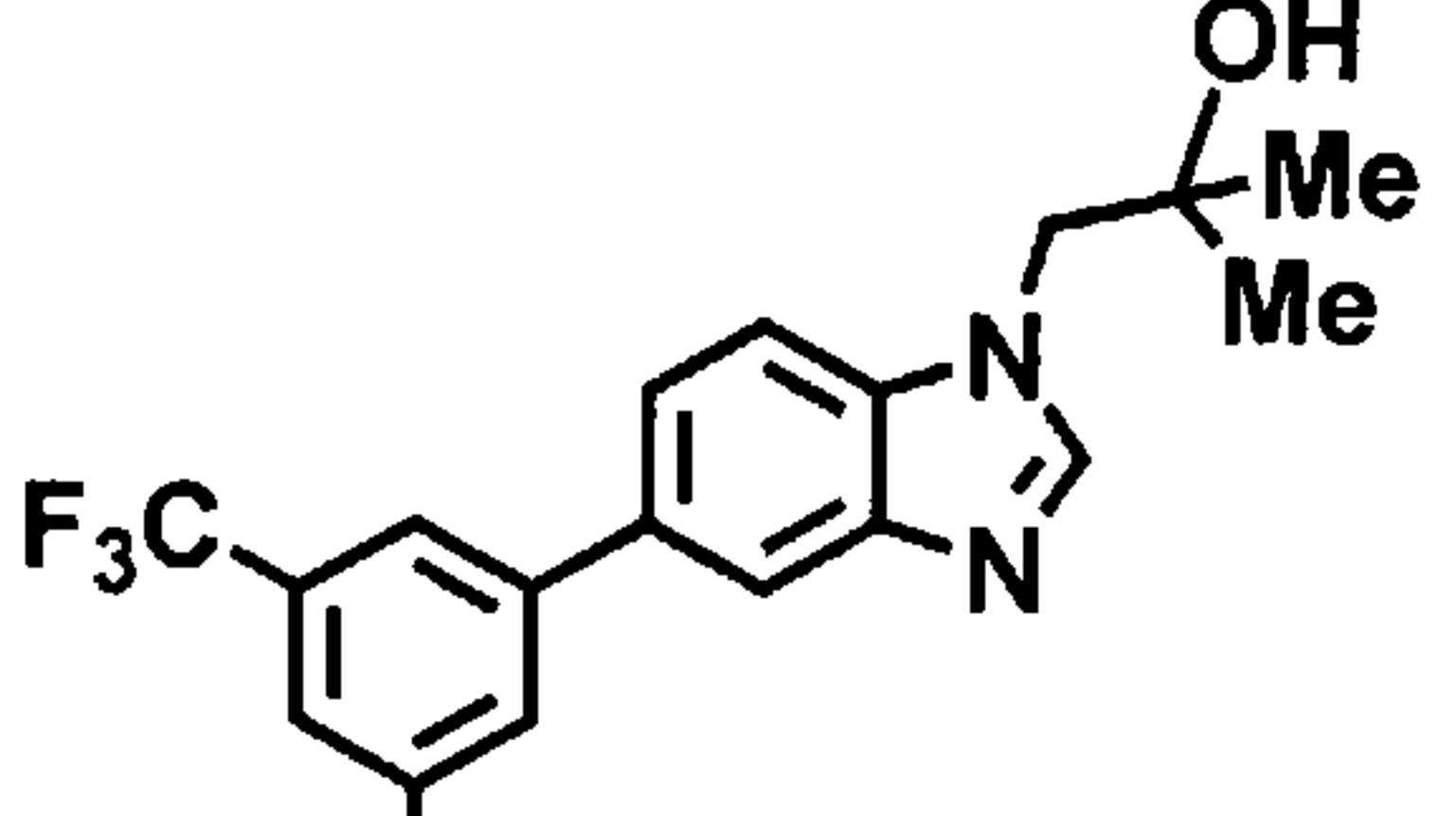
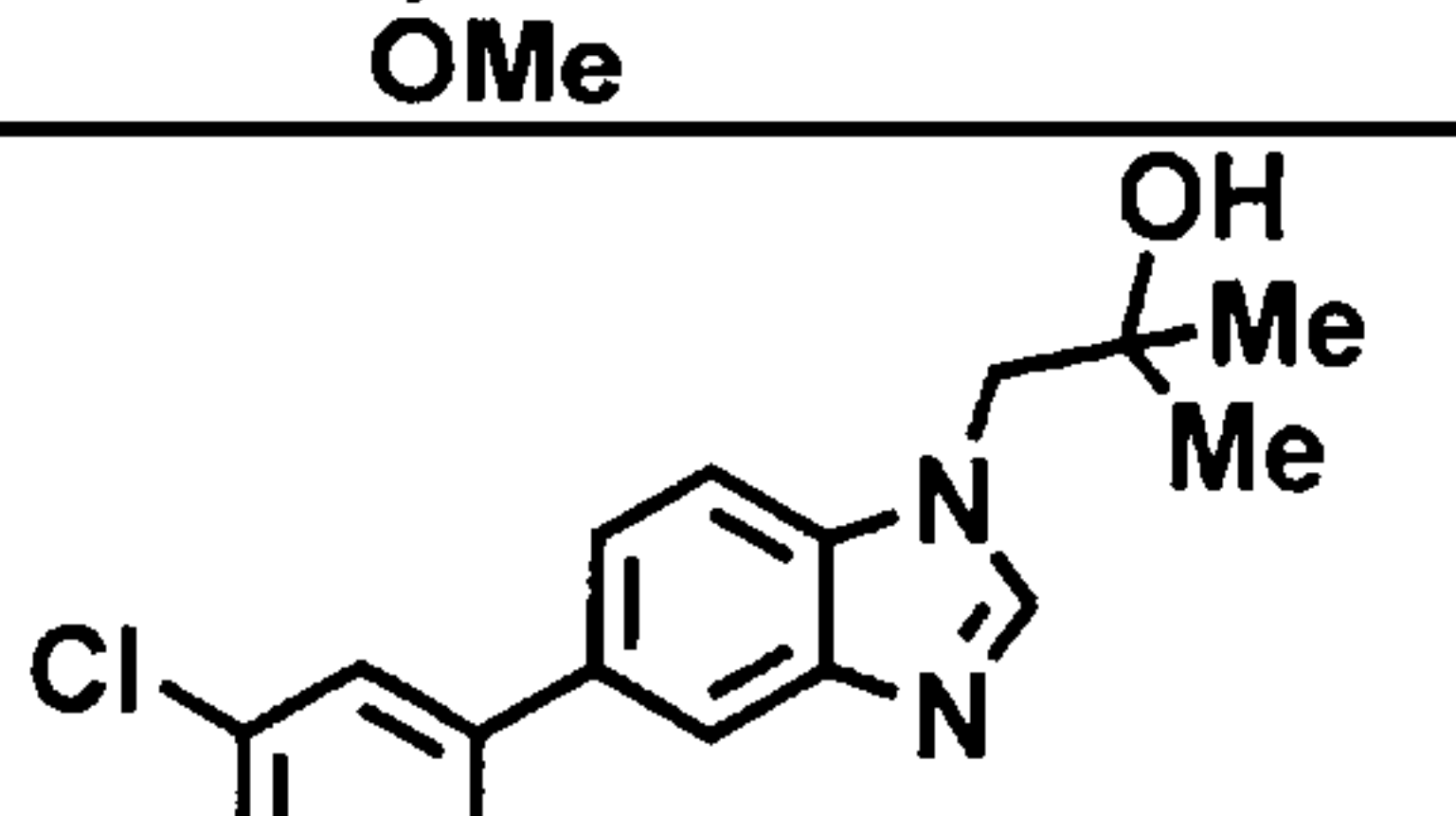
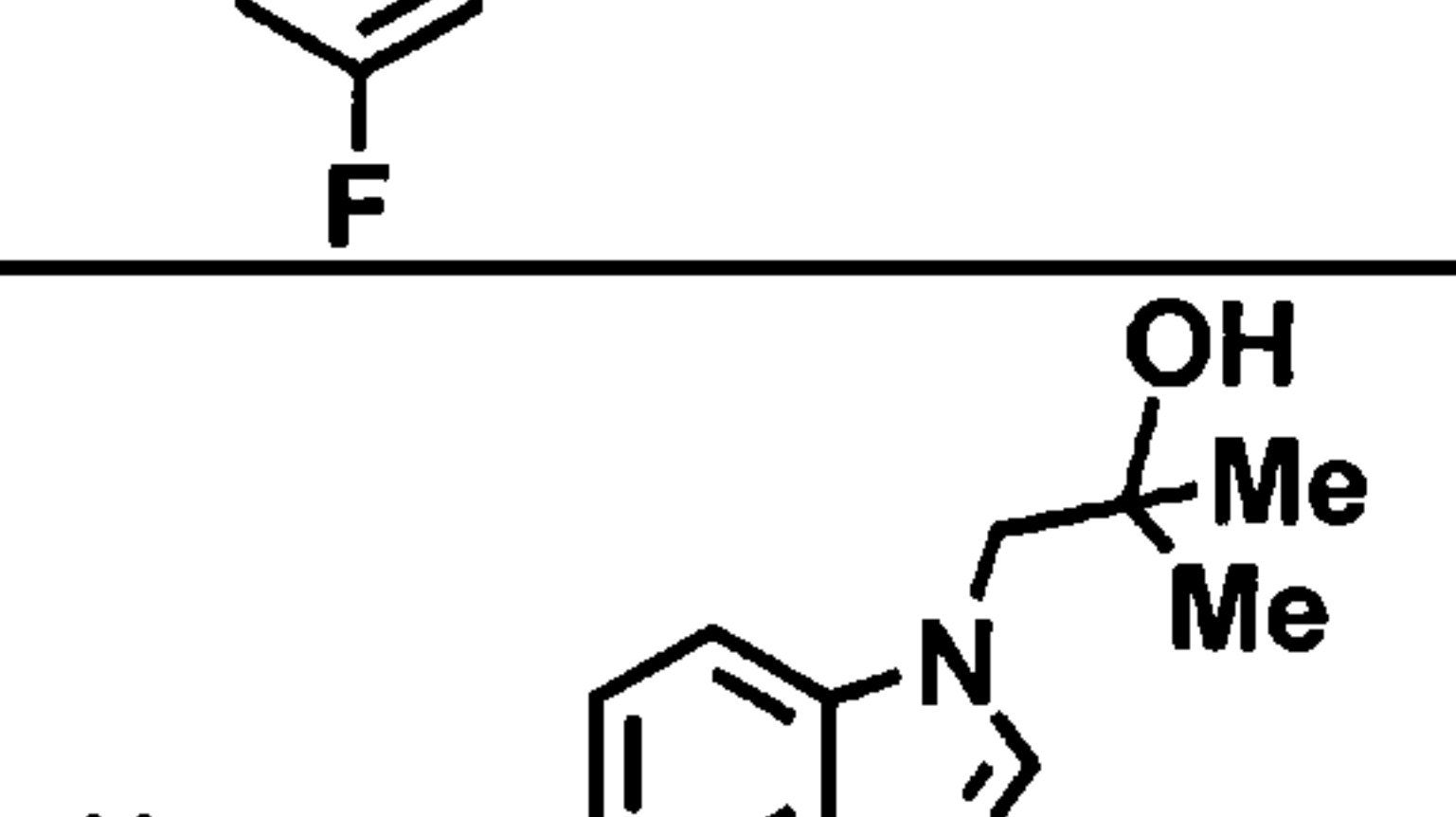
實施例176～223：使用所對應之起始原料，利用與實施例175相同之方法製造下述表所示之實施例176～223之化合物。

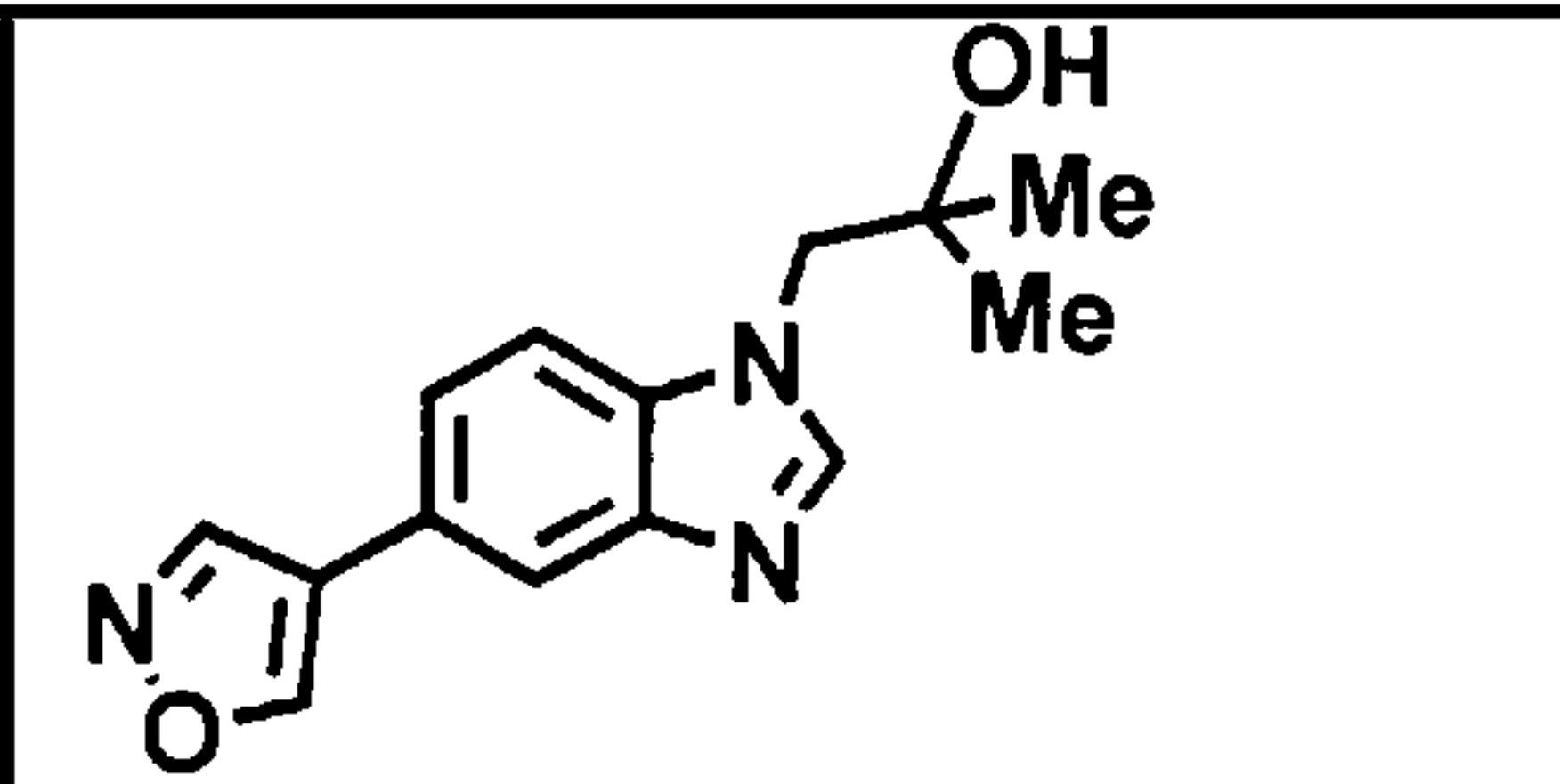
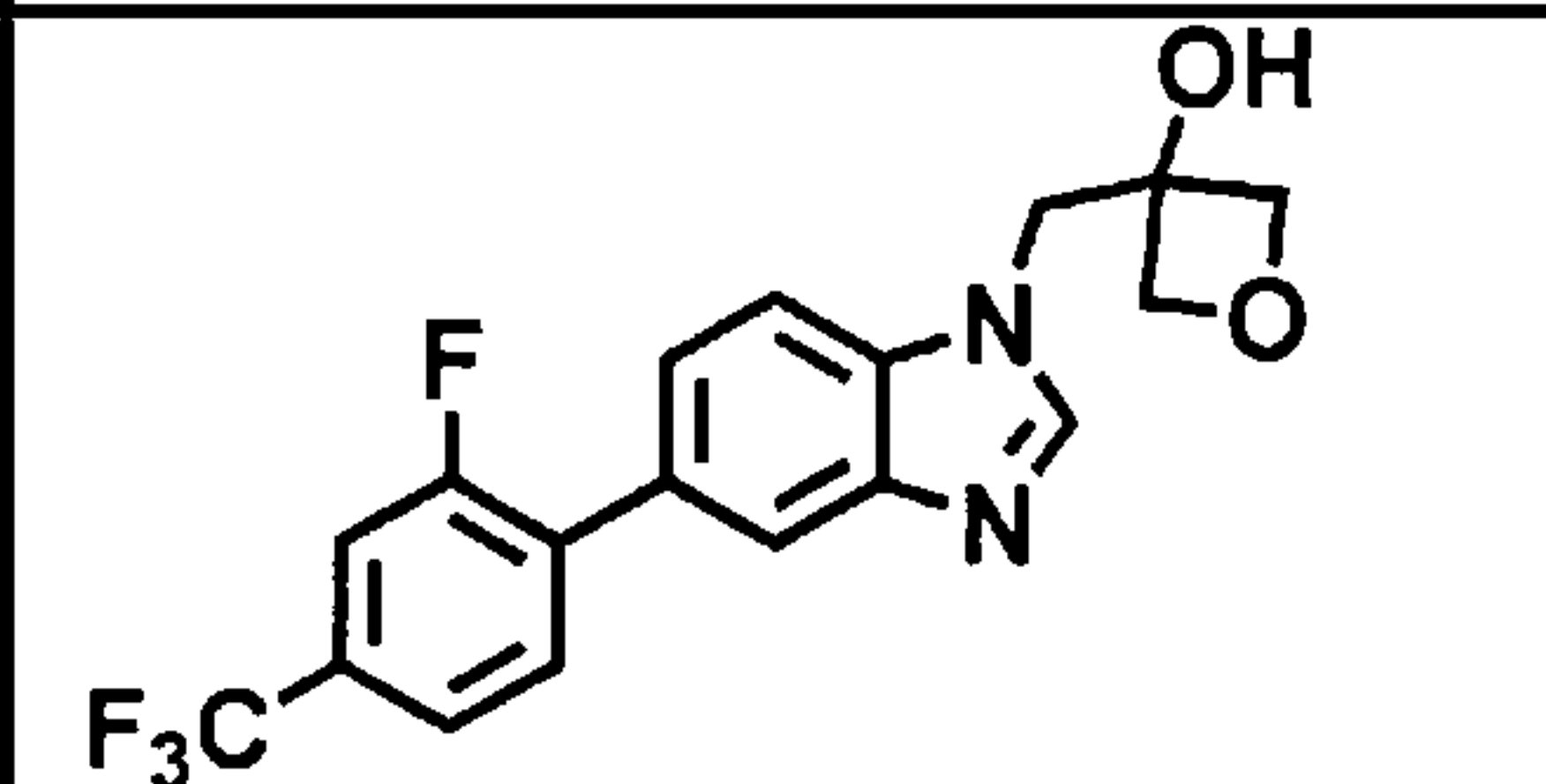
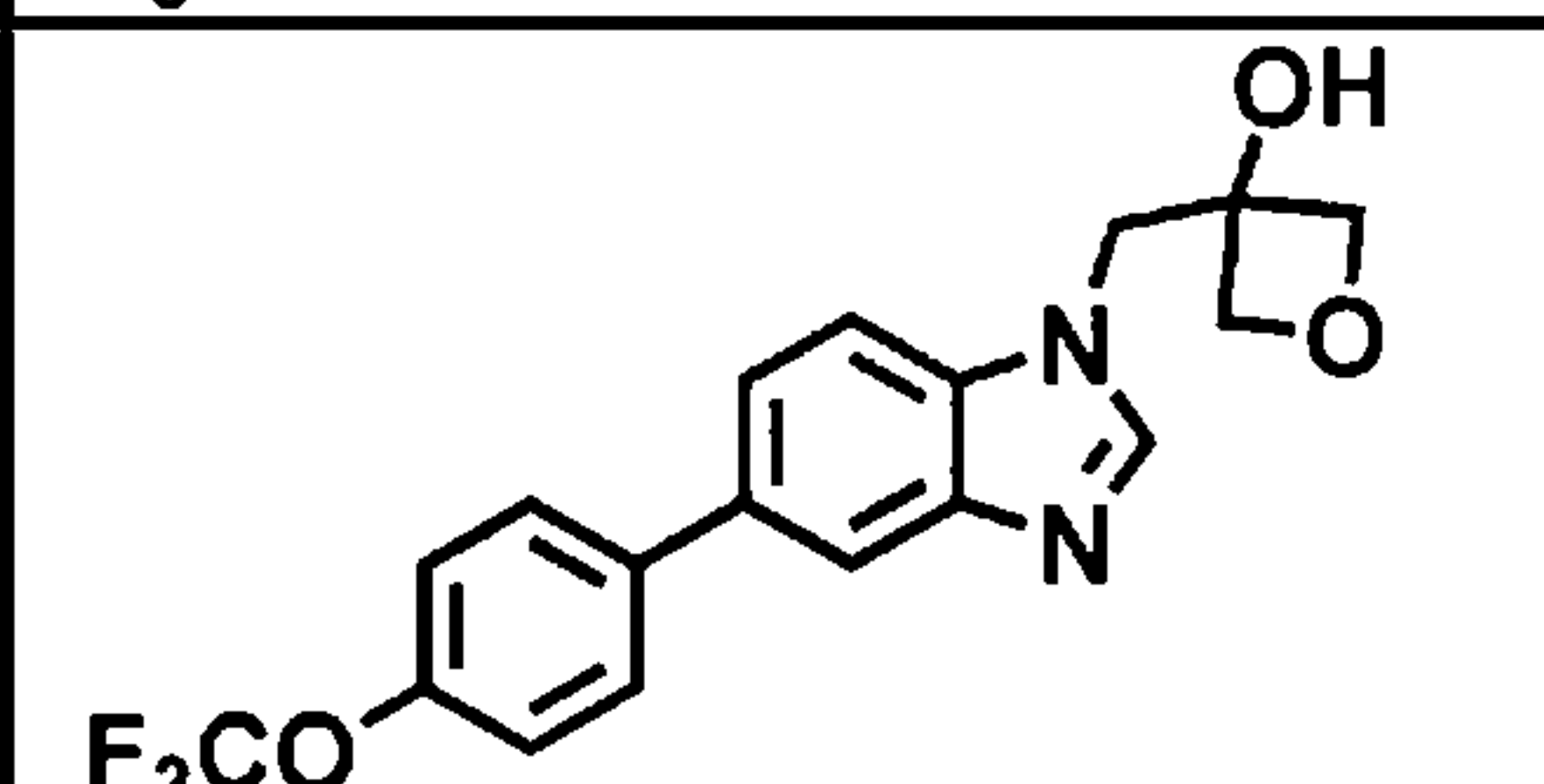
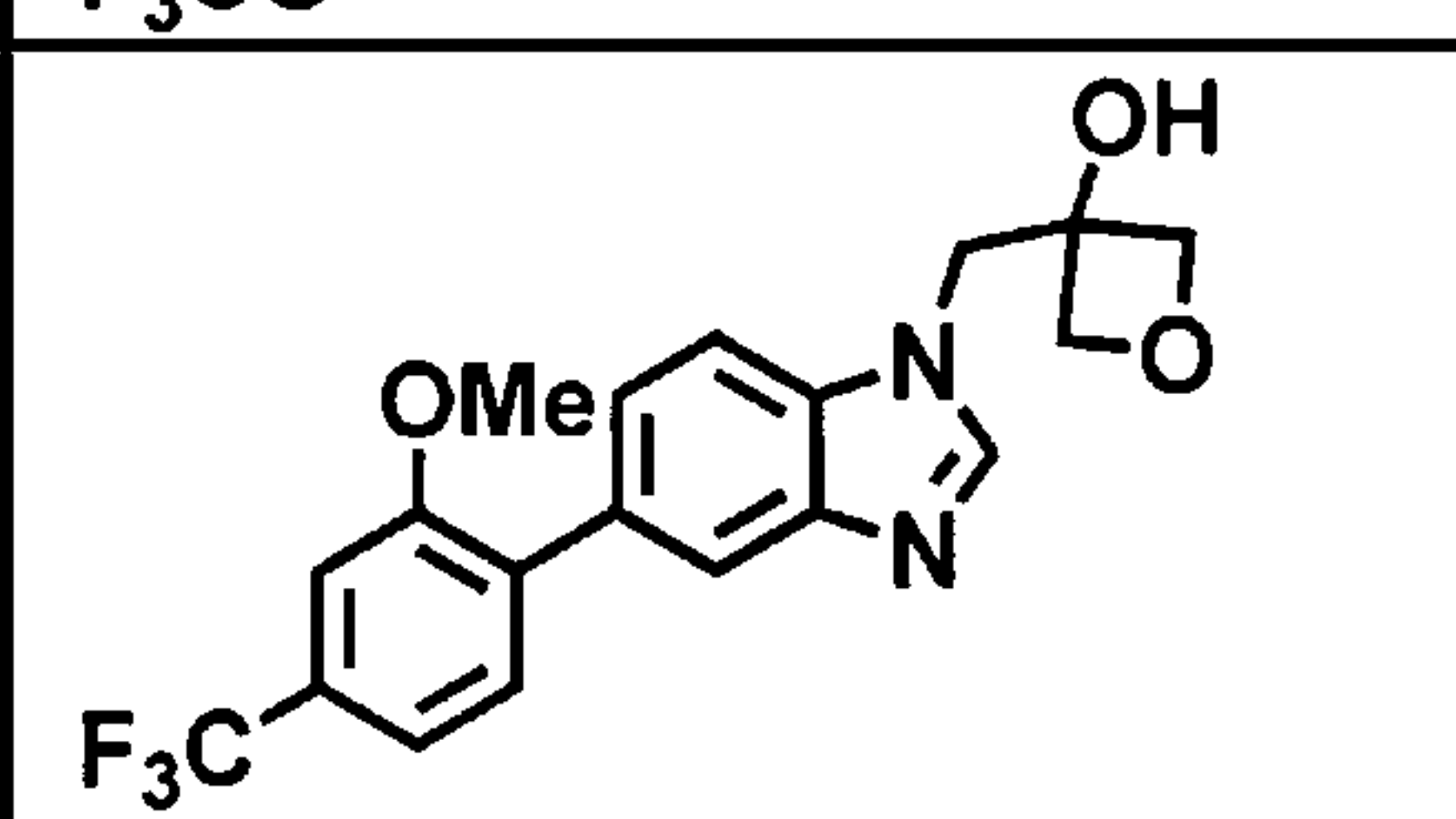
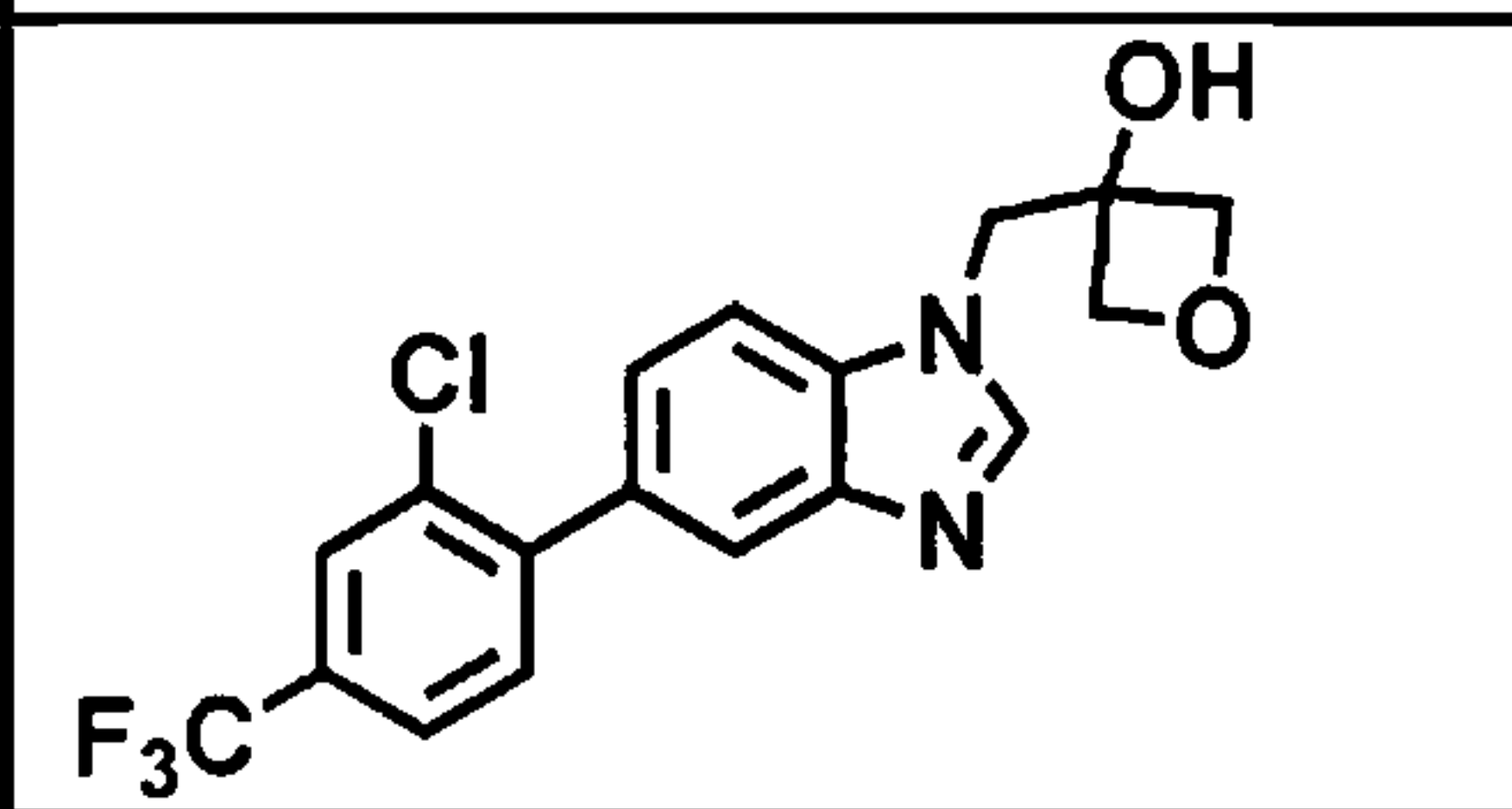
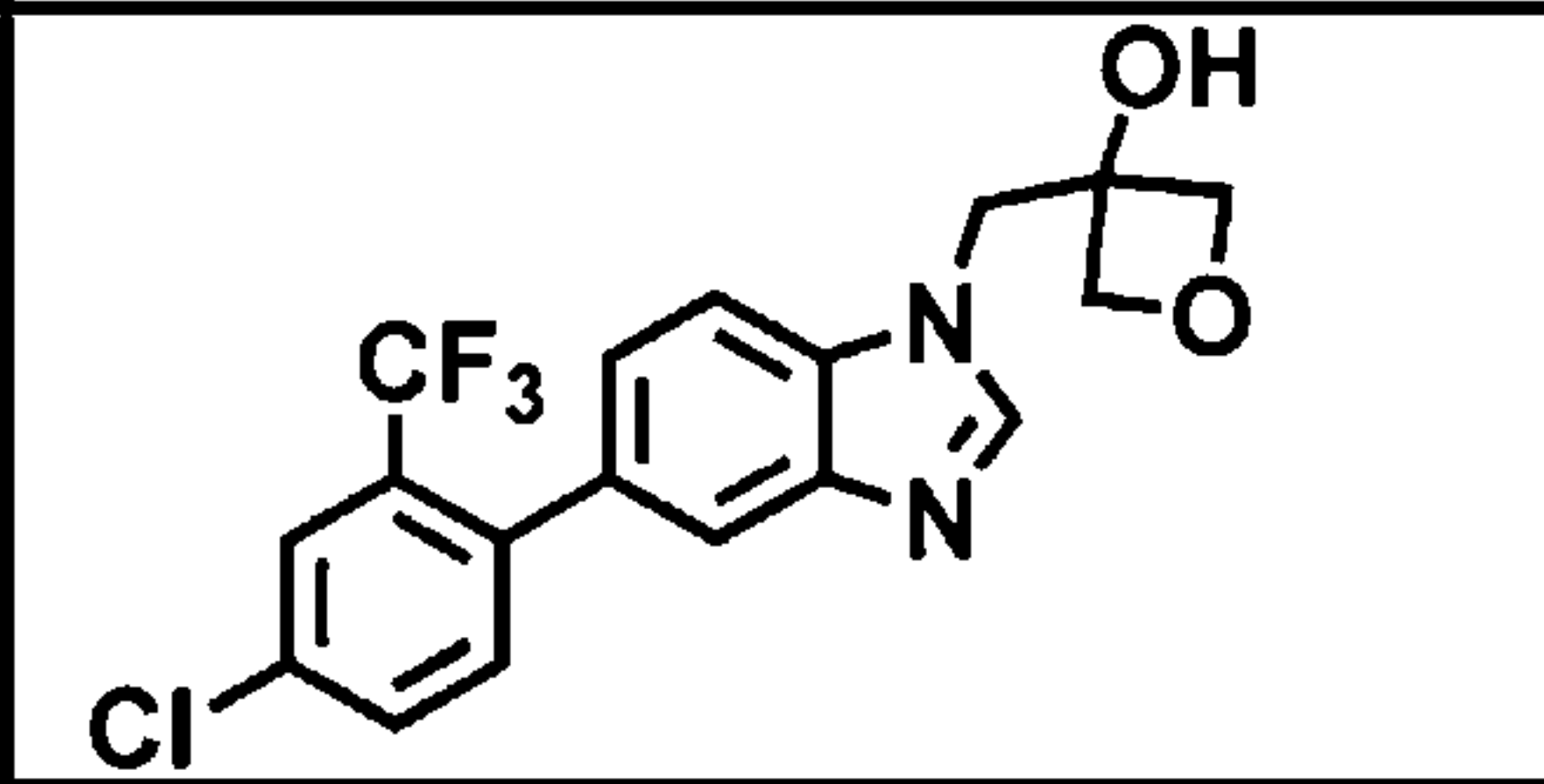
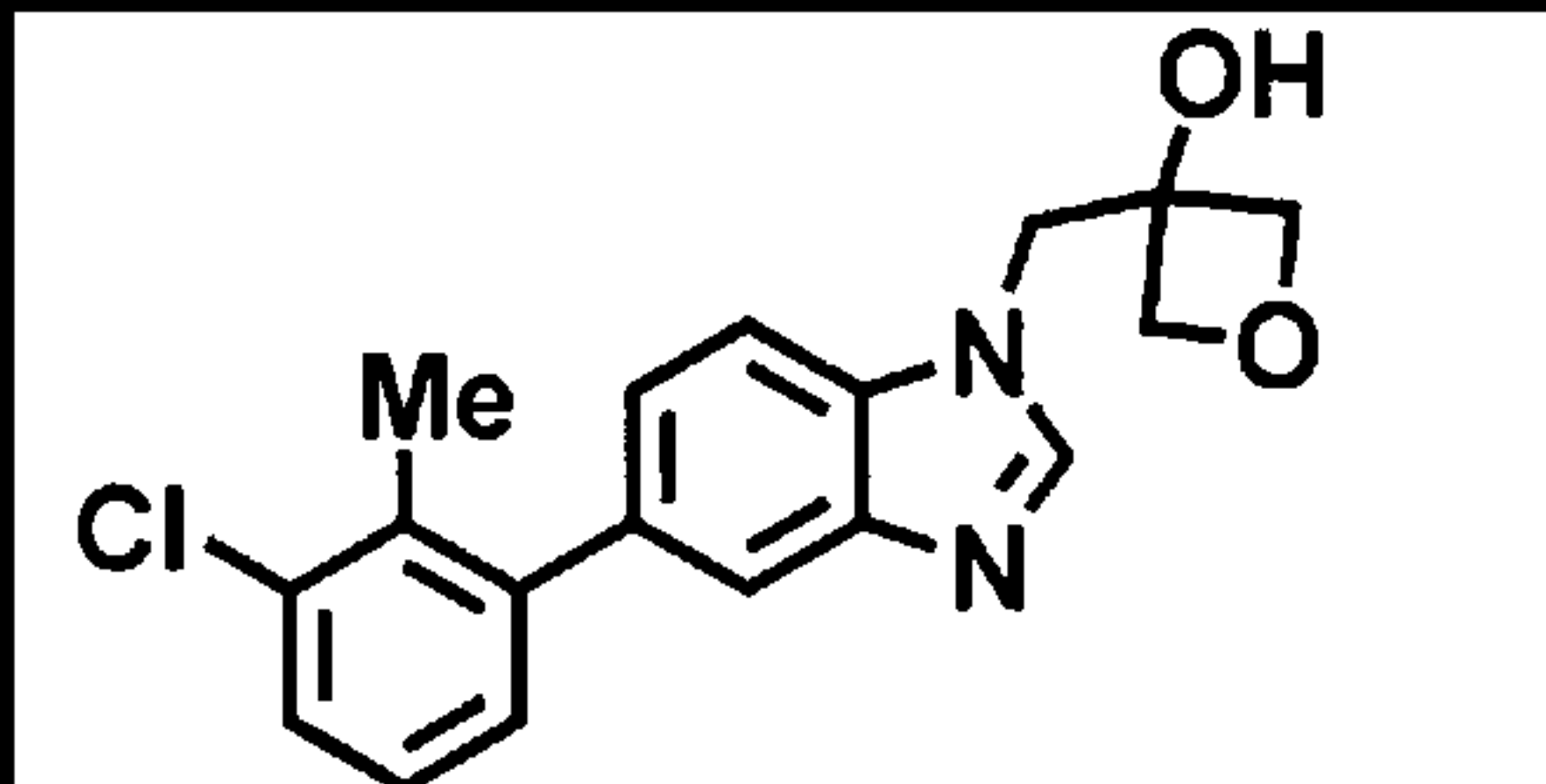
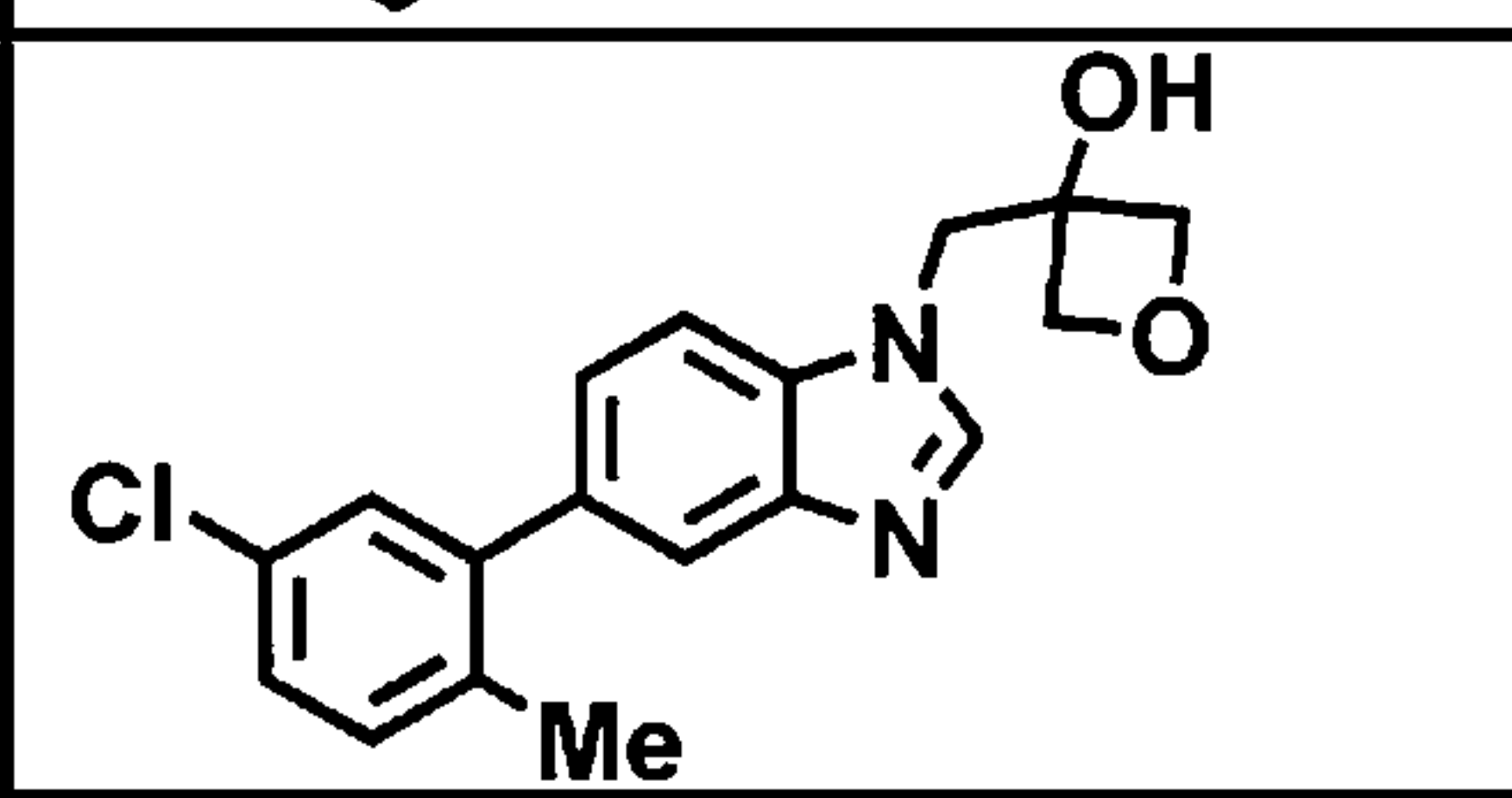
[表10]

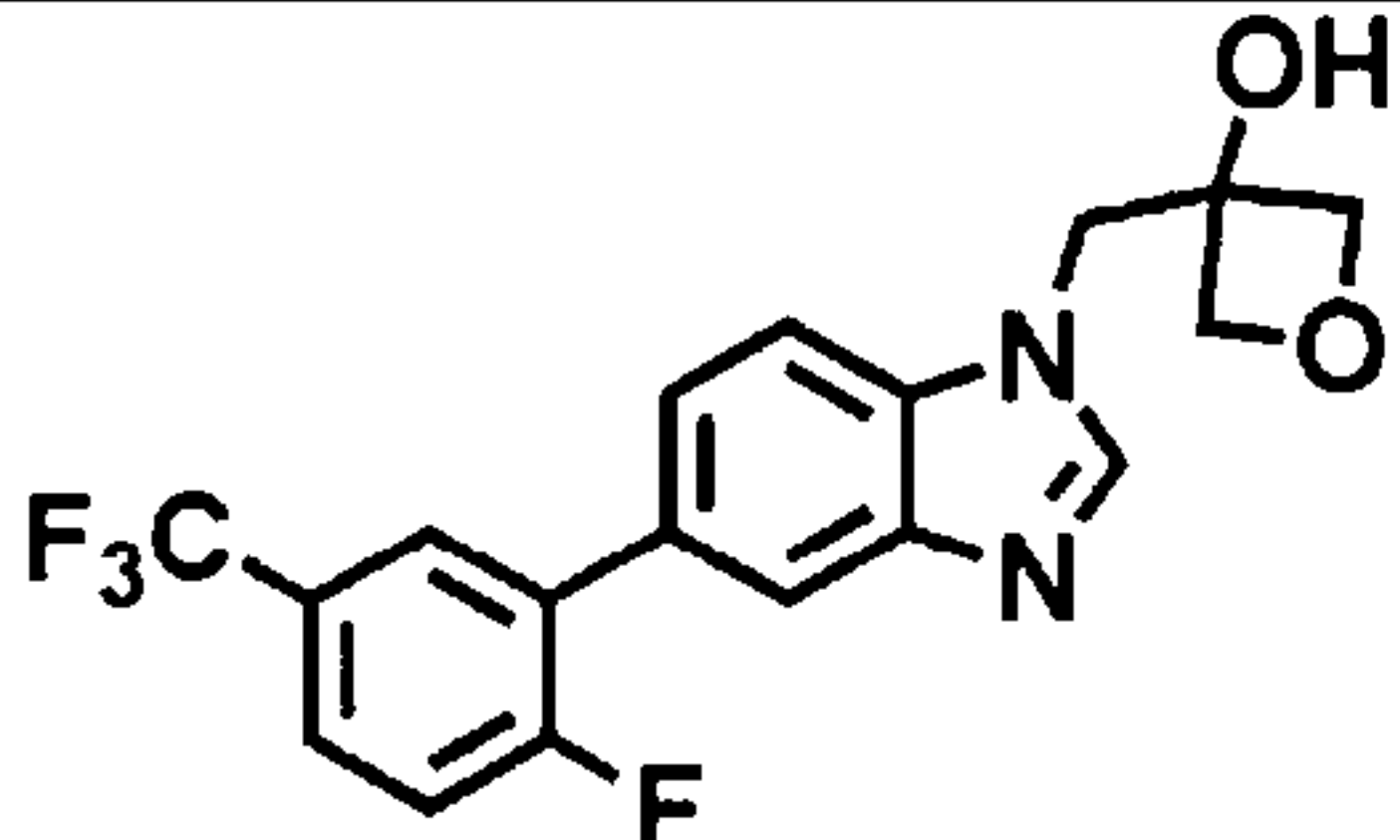
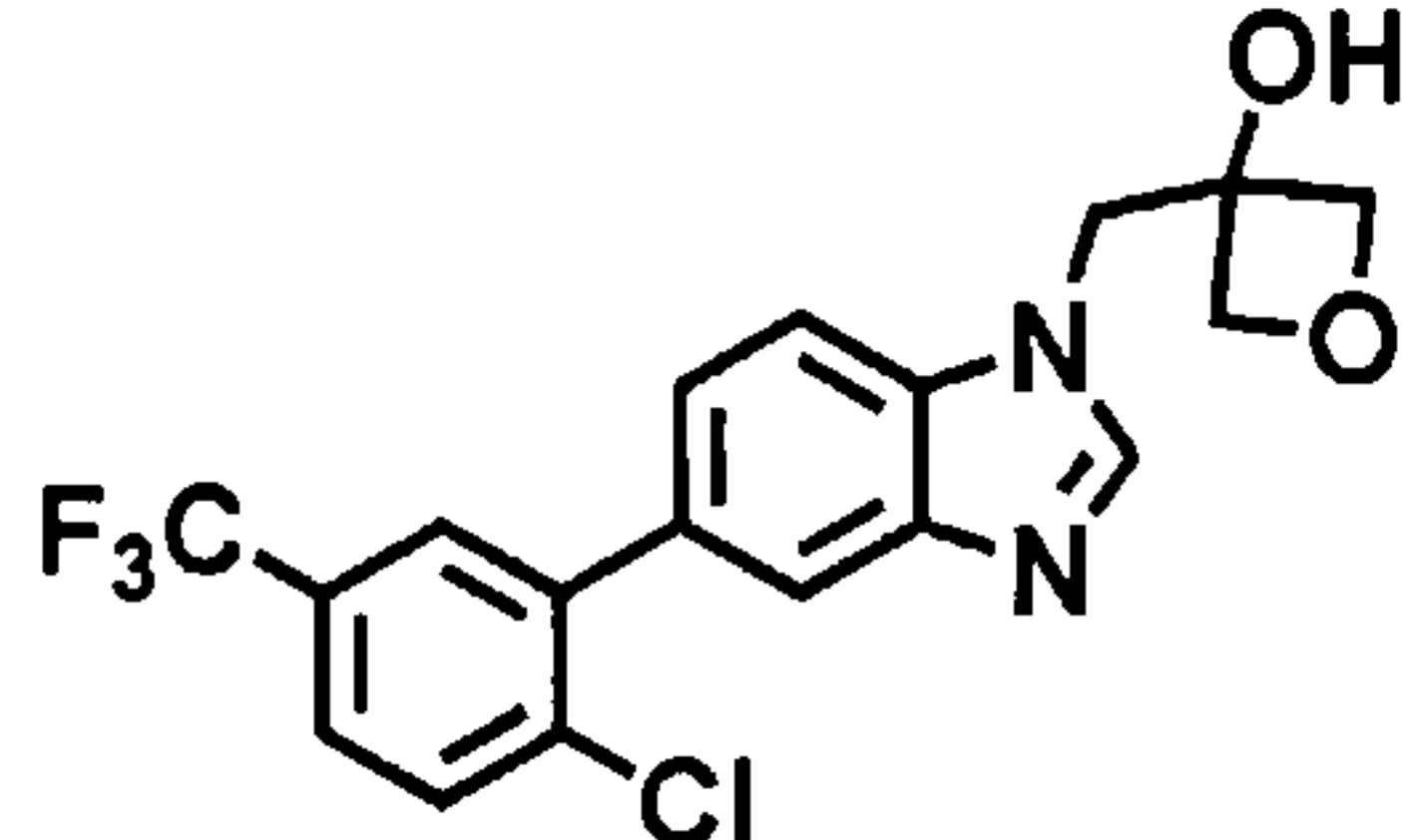
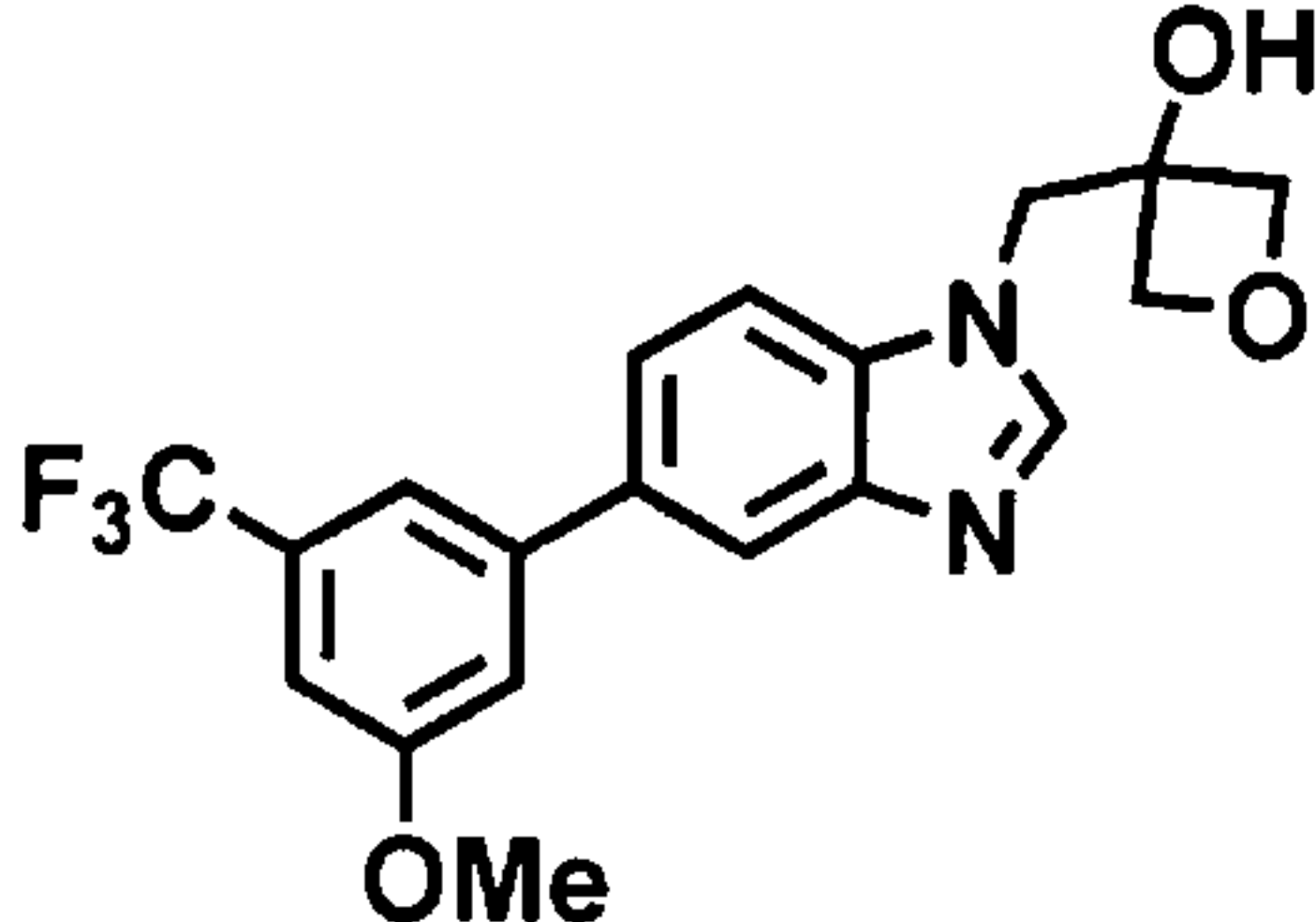
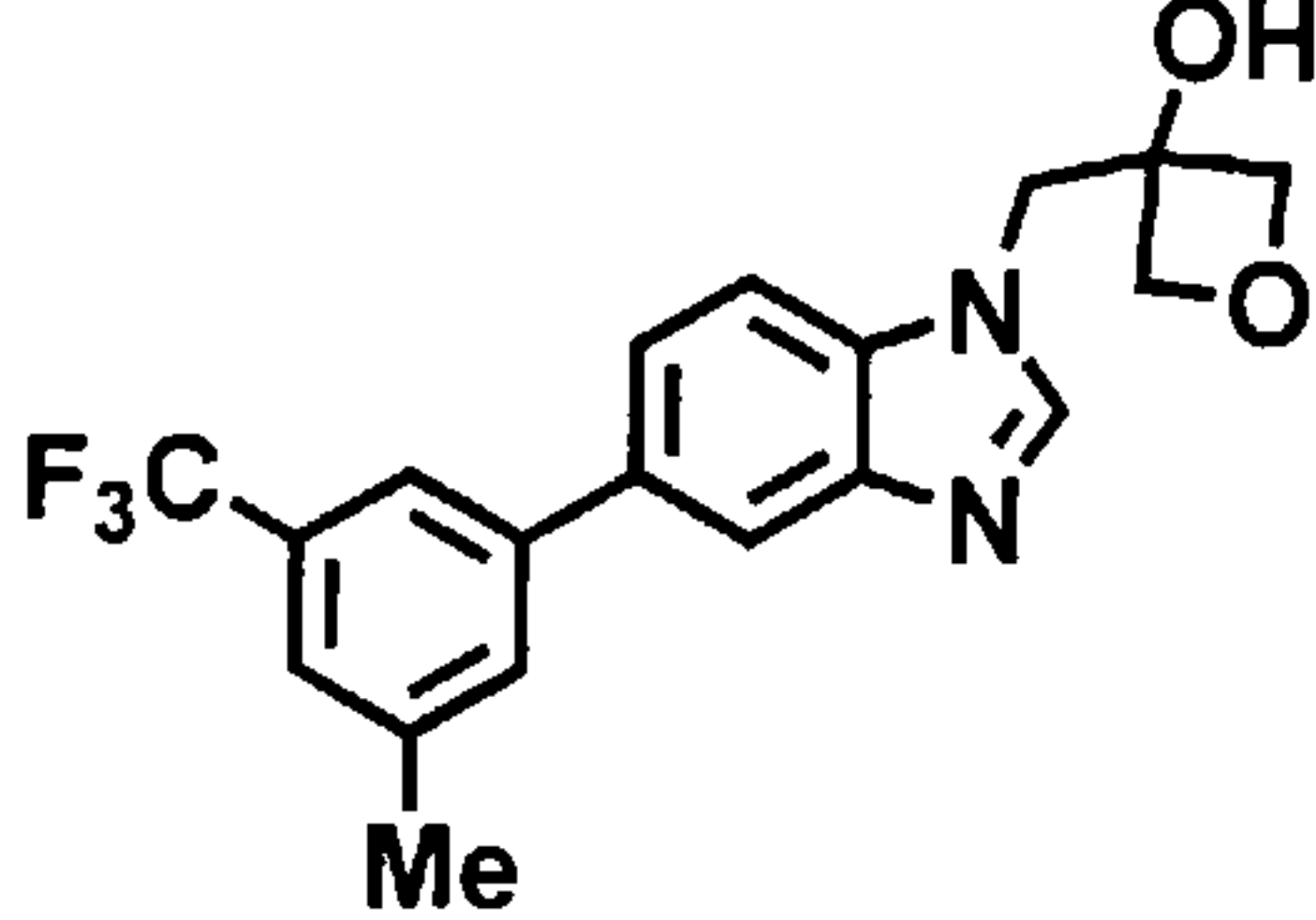
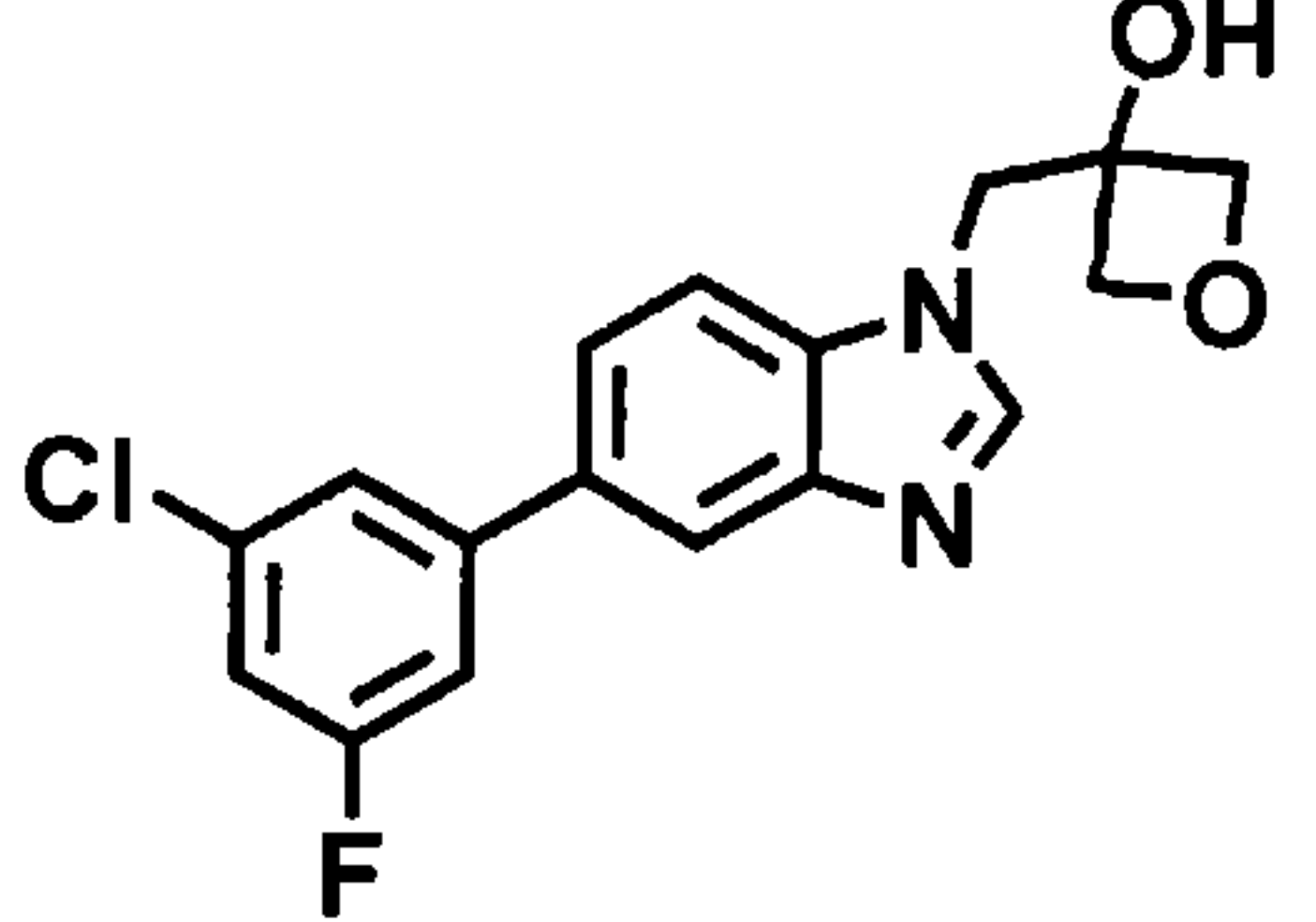
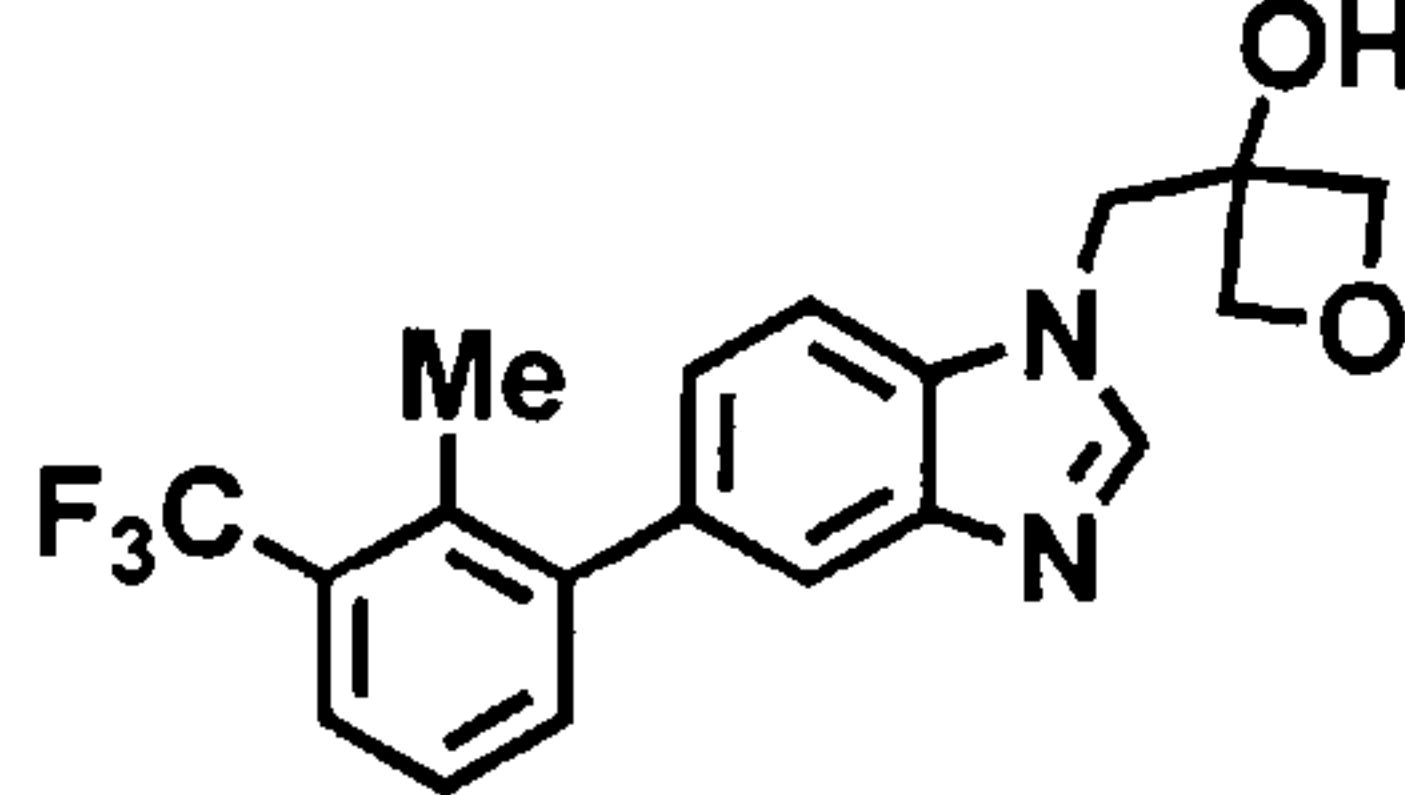
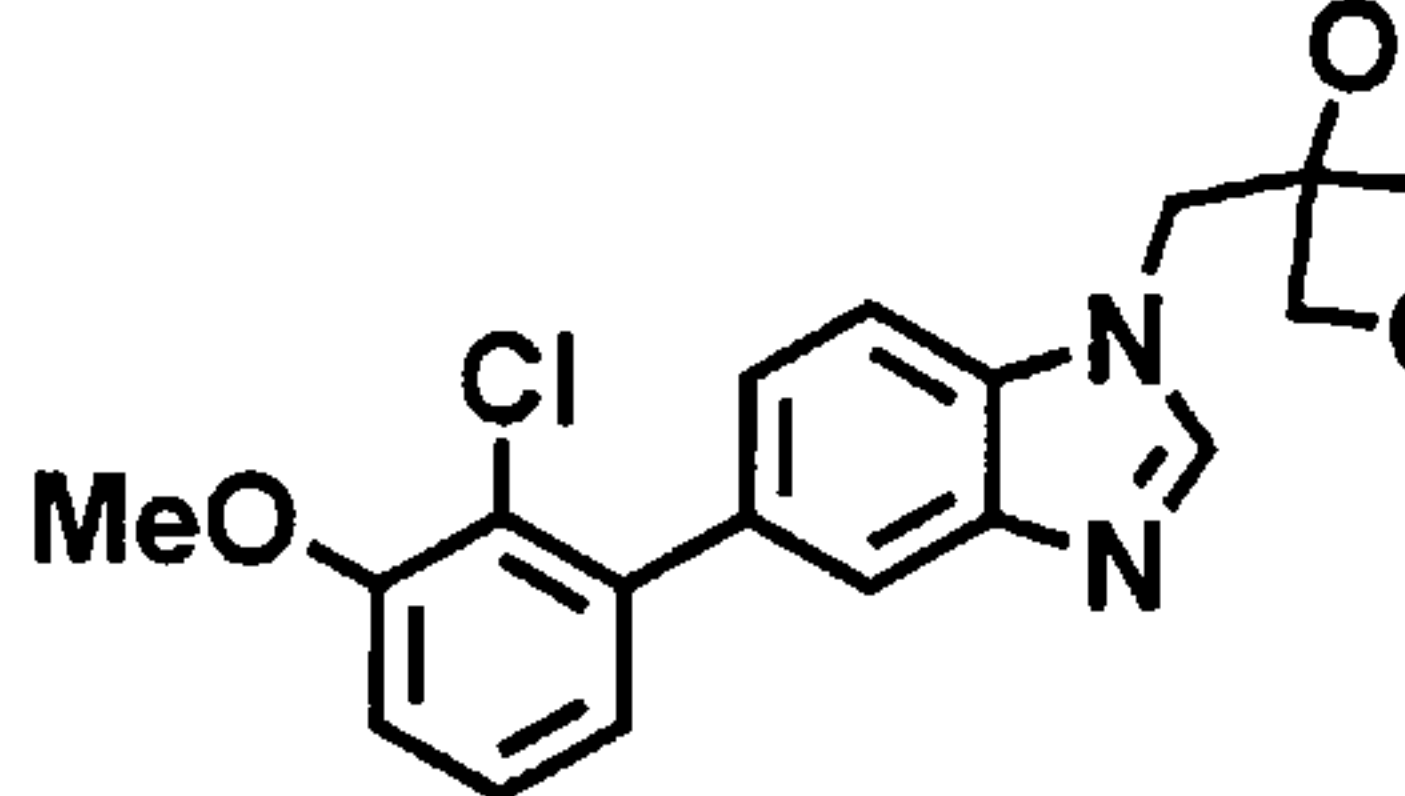
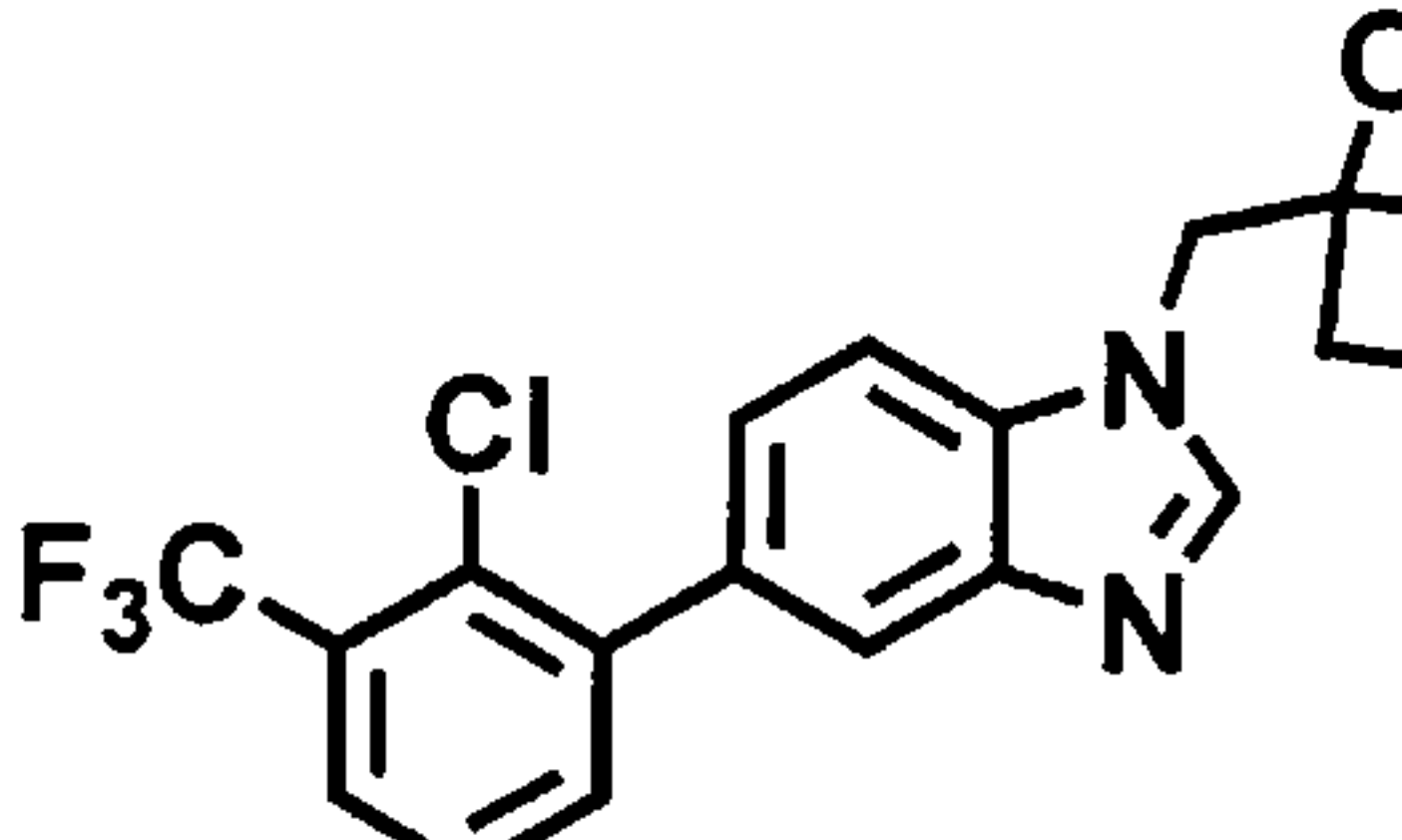
實施例	化學結構式	光譜資料(Spectrum data)
176		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.32 (6H, s), 3.85 (3H, s), 4.20 (2H, s), 7.18 (1H, s), 7.29 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.44 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.46 - 7.51 (2H, m), 7.95 (1H, s), 8.28 (1H, s).
177		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.31 (6H, s), 3.55 - 3.57 (4H, m), 3.83 - 3.85 (4H, m), 4.20 (2H, s), 6.73 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.48 - 7.51 (2H, m), 7.77 - 7.80 (1H, m), 7.91 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.47 (1H, s).

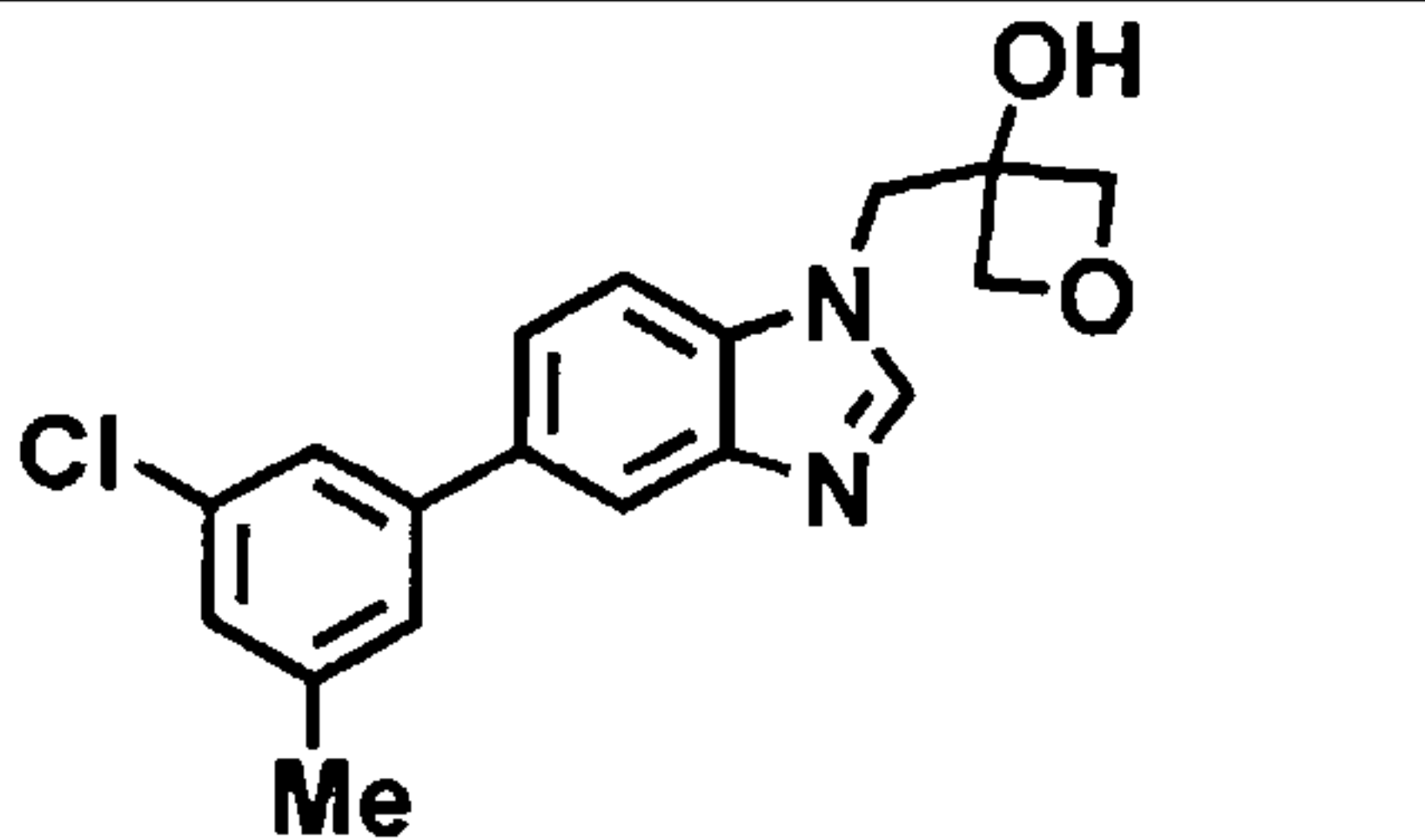
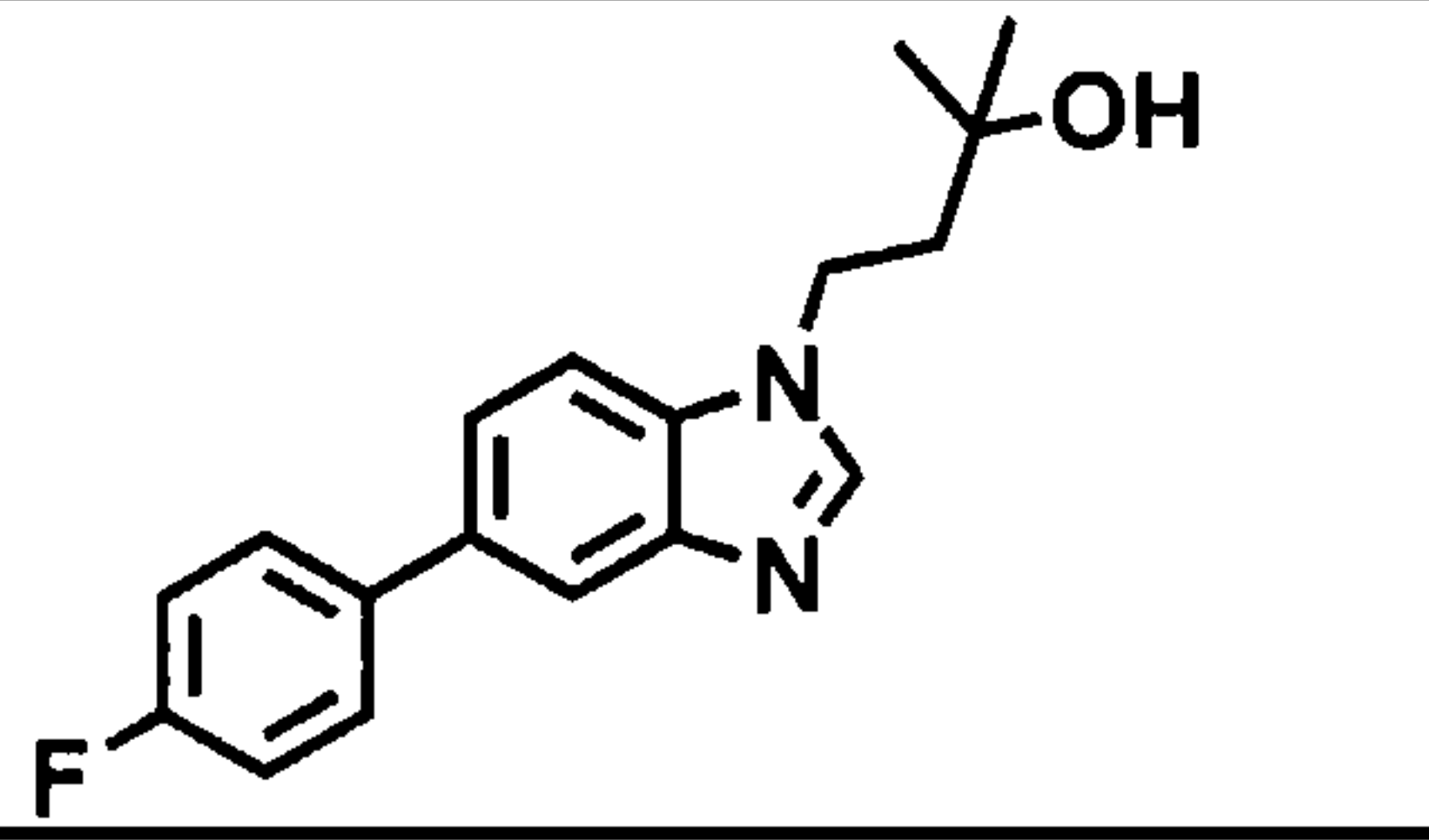
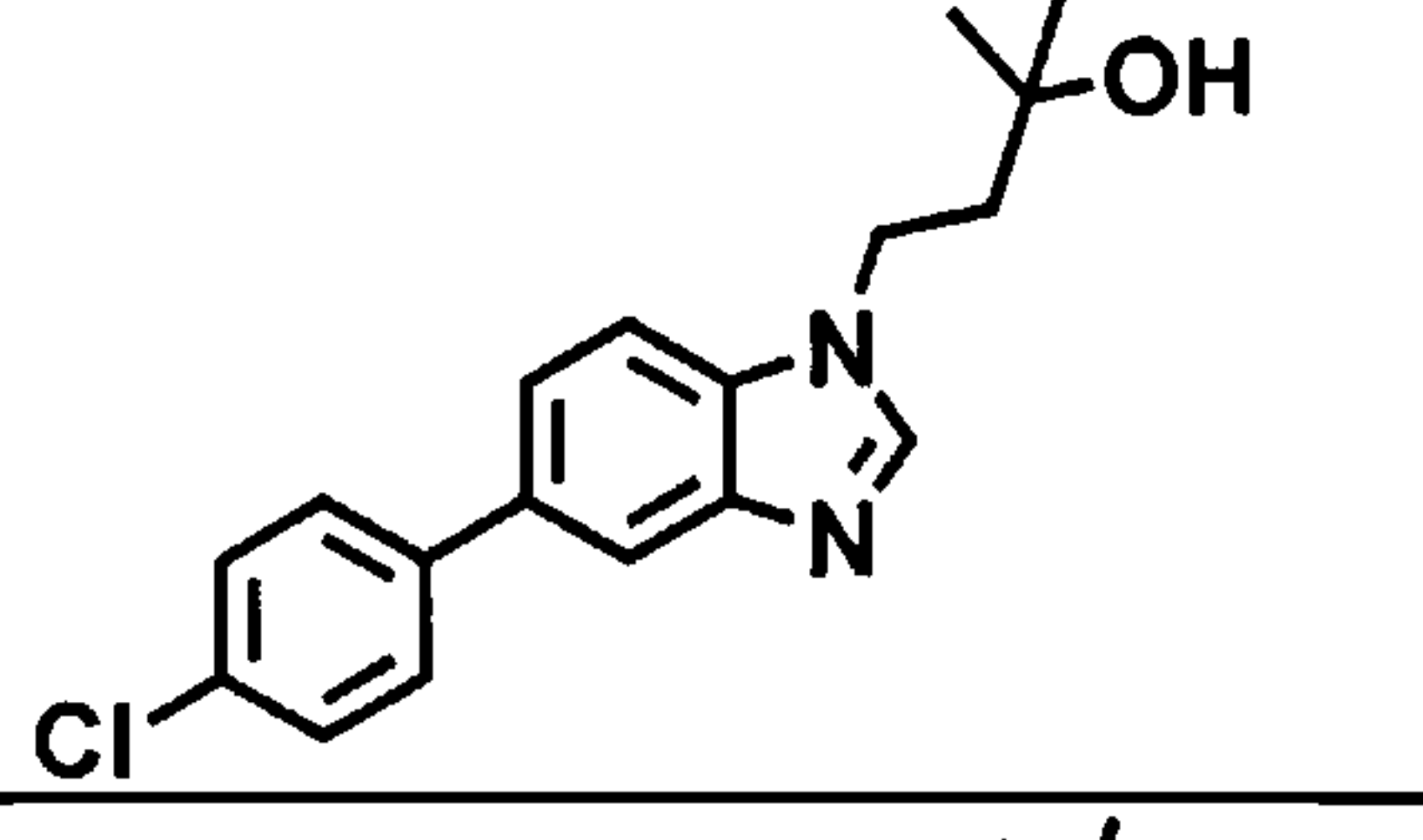
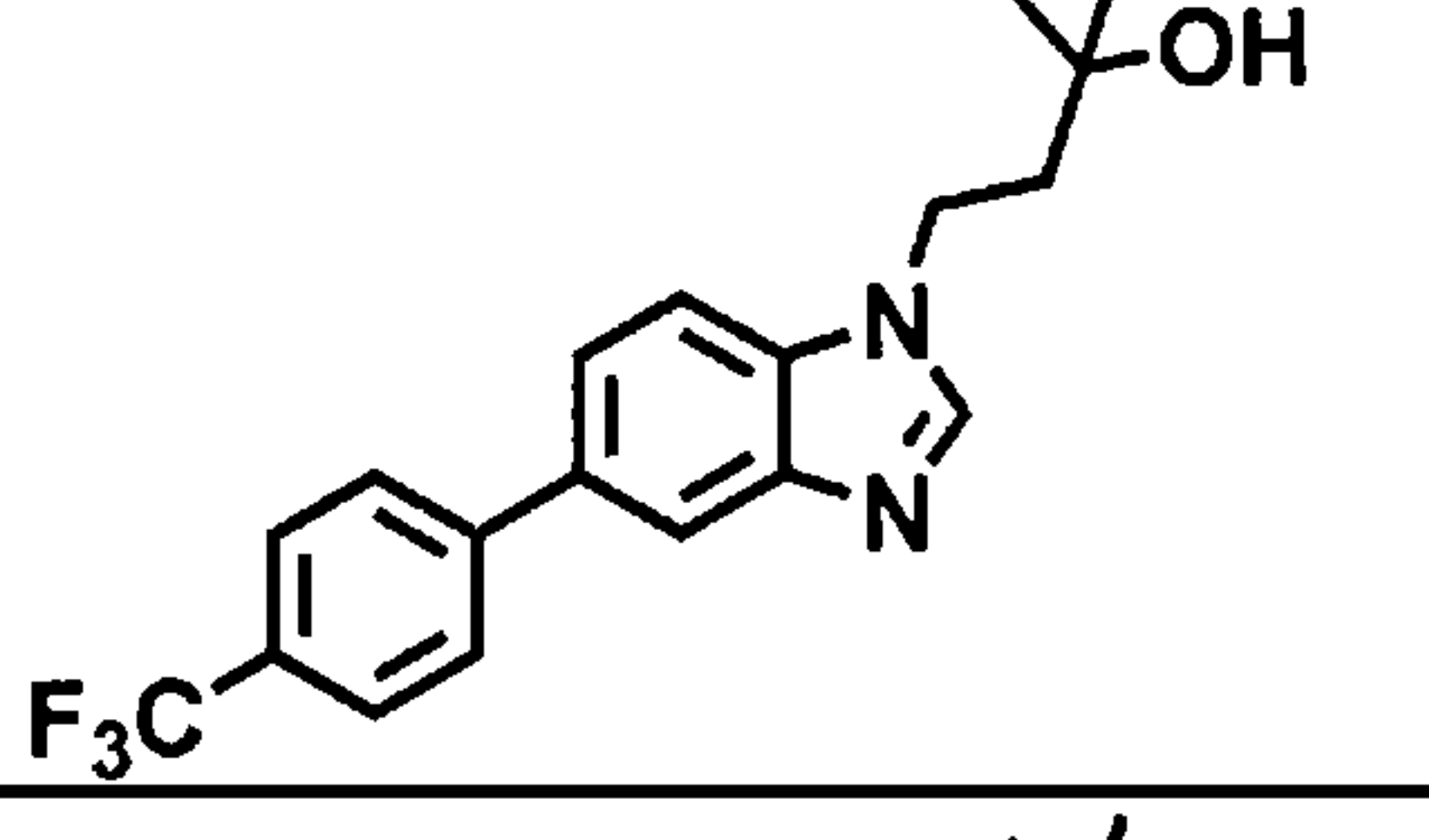
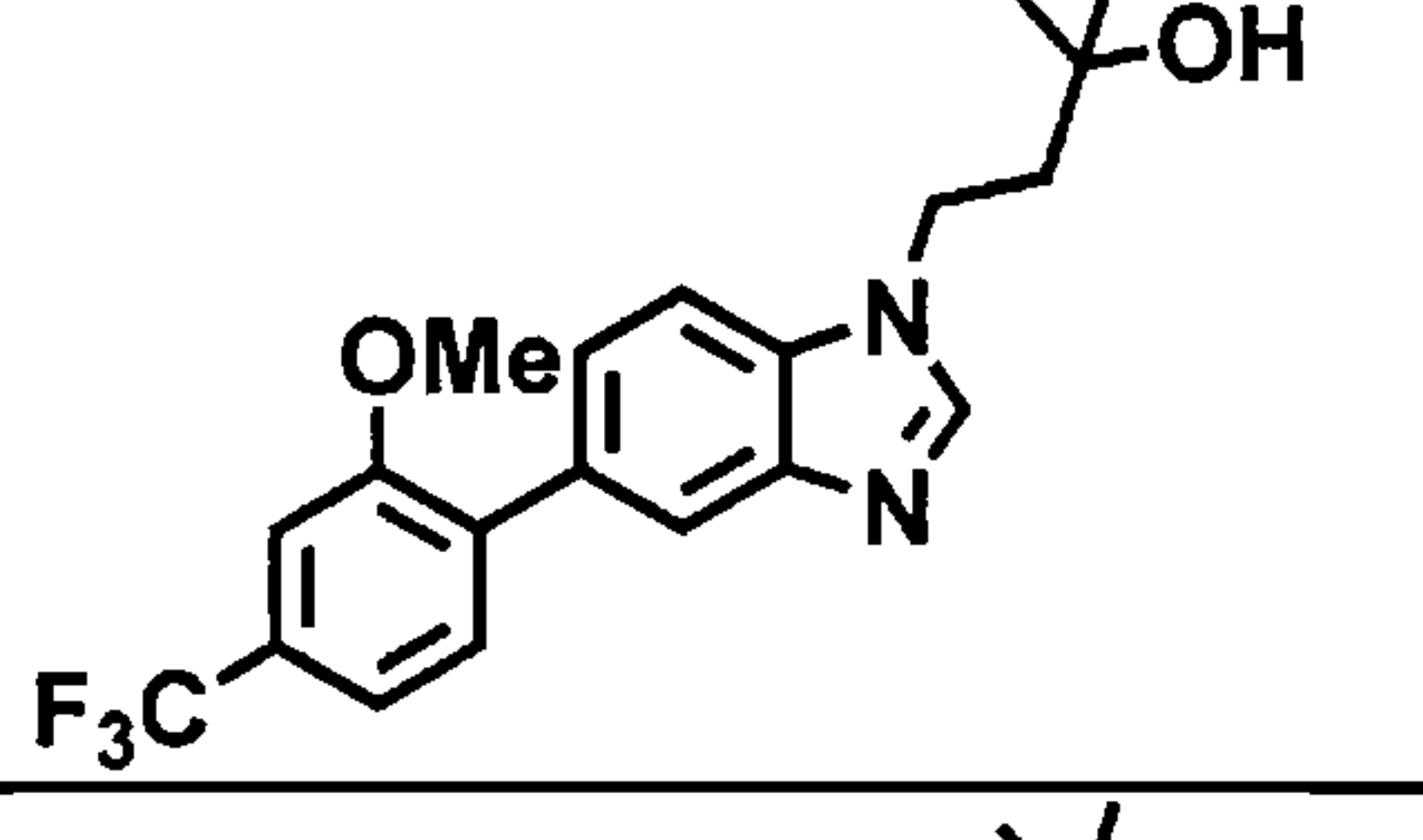
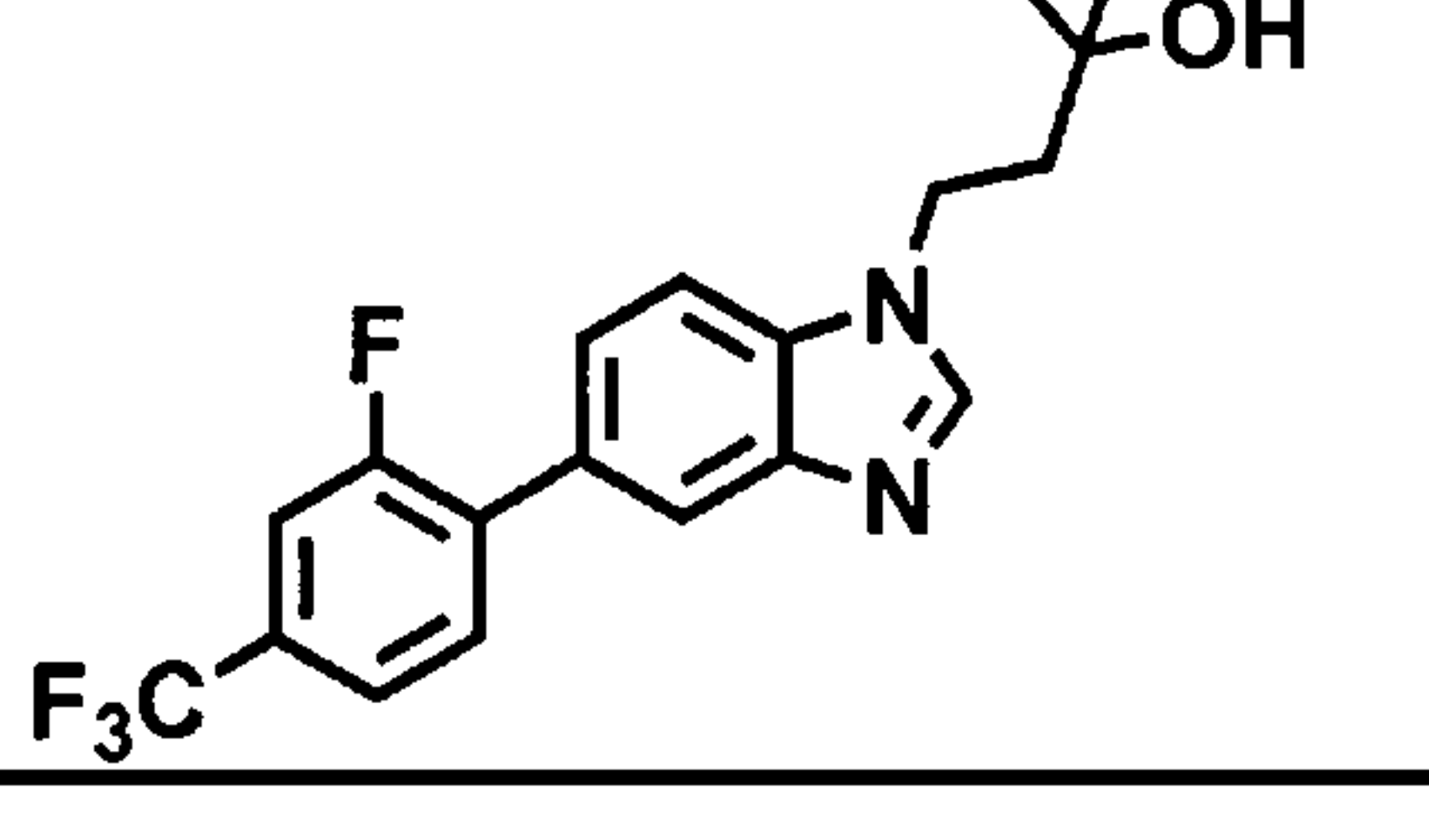
178		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.31 (6H, s), 4.20 (2H, s), 7.38 - 7.41 (2H, m), 7.51 - 7.55 (4H, m), 7.94 (1H, s), 8.28 (1H, s).
179		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.32 (6H, s), 4.22 (2H, s), 7.28 (2H, m), 7.52 (2H, m), 7.61 (2H, m), 7.96 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.36 (1H, s).
180		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.32 (6H, s), 4.21 (2H, s), 7.55 - 7.59 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.01 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 8.29 (1H, s), 8.96 (1H, d, J = 1.8 Hz).
181		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.32 (6H, s), 4.21 (2H, s), 7.41 - 7.61 (5H, m), 7.97 (1H, s), 8.31 (1H, s).
182		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.31 (6H, s), 3.97 (3H, s), 4.20 (2H, s), 6.82 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.47 - 7.52 (2H, m), 7.81 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.91 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 2.4 Hz).
183		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.27 (6H, s), 2.56 (3H, s), 4.10 (2H, s), 7.17 - 7.19 (1H, m), 7.41 - 7.47 (2H, m), 7.76 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.85 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.64 (1H, s).
184		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.32 (6H, s), 4.21 (2H, s), 7.55 (2H, m), 7.68 - 7.71 (4H, m), 8.00 (1H, s), 8.29 (1H, s).
185		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.32 (6H, s), 1.77 (1H, s), 4.14 (2H, s), 7.29 - 7.34 (3H, m), 7.47 - 7.49 (2H, m), 7.80 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.01 (1H, s).

186		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.31 (6H, s), 1.70 (1H, br s), 3.79 (3H, s), 4.13 (2H, s), 6.69 - 6.75 (2H, m), 7.26 - 7.31 (1H, m), 7.39 - 7.46 (2H, m), 7.88 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.97 (1H, s).
187		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.32 (6H, s), 1.73 (1H, s), 2.24 (3H, s), 4.15 (2H, s), 7.16 - 7.21 (3H, m), 7.25 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.67 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.00 (1H, s).
188		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.31 (6H, s), 1.81 (1H, s), 4.14 (2H, s), 7.17 - 7.21 (2H, m), 7.38 - 7.50 (3H, m), 7.89 (1H, s), 8.00 (1H, s).
189		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.32 (6H, s), 1.77 (1H, s), 4.15 (2H, s), 7.11 - 7.15 (1H, m), 7.33 - 7.38 (2H, m), 7.44 - 7.52 (2H, m), 7.91 (1H, s), 8.00 (1H, s).
190		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.31 (6H, s), 1.78 (1H, s), 4.14 (2H, s), 7.19 (1H, m), 7.41 - 7.50 (3H, m), 7.61 (1H, dd, J = 6.7, 2.4 Hz), 7.88 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.00 (1H, s).
191		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.32 (6H, s), 1.64 (1H, s), 4.14 (2H, s), 7.21 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.71 (2H, m), 8.02 (1H, br s).
192		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.32 (6H, s), 1.75 (1H, s), 4.15 (2H, s), 7.34 - 7.38 (1H, m), 7.49 - 7.58 (3H, m), 7.74 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.03 (1H, s).
193		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.33 (6H, s), 1.69 (1H, s), 3.14 (3H, s), 4.16 (2H, s), 7.21 - 7.26 (1H, m), 7.47-7.53 (1H, m), 7.59 - 7.64 (1H, m), 7.73-7.76 (1H, m), 8.04 - 8.15 (2H, m), 8.33 (1H, br s).

194		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.32 (6H, s), 1.86 (1H, s), 4.15 (2H, s), 7.51 - 7.58 (4H, m), 7.78 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.84 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.00 (1H, s).
195		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.33 (6H, s), 1.70 (1H, s), 4.15 (2H, s), 7.25 - 7.33 (2H, m), 7.37 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.46 - 7.49 (2H, m), 7.84 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.00 (1H, s).
196		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.32 (6H, s), 1.78 (1H, s), 4.14 (2H, s), 7.28 (1H, m), 7.35 (1H, dd, J = 7.9, 7.9 Hz), 7.47 - 7.51 (3H, m), 7.59 (1H, dd, J = 1.8, 1.8 Hz), 7.93 (1H, s), 7.99 (1H, s).
197		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.32 (6H, s), 1.73 (1H, s), 4.15 (2H, s), 7.34 - 7.41 (4H, m), 7.45 - 7.49 (2H, m), 7.86 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.00 (1H, s).
198		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.32 (6H, s), 1.80 (1H, s), 4.15 (2H, s), 7.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.42 - 7.55 (5H, m), 7.94 (1H, s), 8.00 (1H, s).
199		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.32 (6H, s), 1.95 (1H, s), 3.89 (3H, s), 4.15 (2H, s), 7.07 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.50 (2H, m), 7.92 (1H, s), 8.00 (1H, s).
200		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.32 (6H, s), 1.88 (1H, s), 4.14 (2H, s), 7.03 (1H, m), 7.17 - 7.21 (1H, m), 7.37 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.44 - 7.52 (2H, m), 7.89 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.00 (1H, s).
201		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.12 (6H, s), 4.17 (2H, s), 4.80 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.73 - 7.78 (2H, m), 7.83 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.93 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.07 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.15 (1H, s), 8.77 (1H, s).

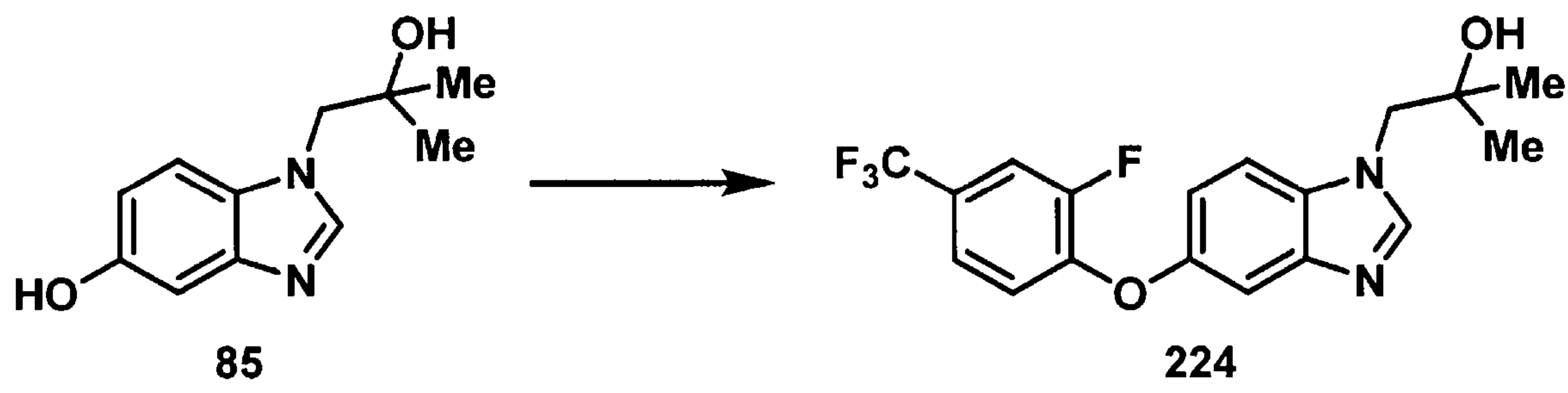
202		¹ H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.10 (6H, s), 4.15 (2H, s), 4.78 (1H, s), 7.56 (1H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.01 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.13 (1H, s), 9.20 (1H, s), 9.41 (1H, s).
203		¹ H-NMR (DMSO-d6) δ: 4.43 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.55 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.61 (2H, s), 6.26 (1H, s), 7.46 - 7.49 (1H, m), 7.65 - 7.68 (1H, m), 7.77 - 7.86 (4H, m), 8.35 (1H, s).
204		¹ H-NMR (DMSO-d6) δ: 4.43 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.54 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.59 (2H, s), 6.25 (1H, s), 7.43 (2H, m), 7.57 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.81 - 7.84 (2H, m), 7.92-7.91 (1H, m), 8.30 (1H, s).
205		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.84 (3H, s), 4.58 - 4.65 (6H, m), 7.17 (1H, s), 7.27 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.5, 1.2 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.85 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.00 (1H, s).
206		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.60 - 4.66 (6H, m), 7.38 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.46 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 7.61 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.74 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.78 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.05 (1H, s).
207		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.59 - 4.65 (6H, m), 7.22 - 7.27 (2H, m), 7.51 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.65 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.02 (1H, s).
208		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.25 (3H, s), 3.65 (1H, br s), 4.60 - 4.66 (6H, m), 7.09 - 7.16 (2H, m), 7.21 (1H, dd, J = 8.5, 1.6 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.61 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.03 (1H, s).
209		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.19 (3H, s), 3.59 (1H, s), 4.59 - 4.67 (6H, m), 7.16 - 7.24 (4H, m), 7.56 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.60 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.01 (1H, s).

210		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.37 (1H, d, J = 7.3 Hz), 4.61 - 4.66 (6H, m), 7.22 - 7.27 (1H, m), 7.47 (1H, m), 7.54 - 7.59 (1H, m), 7.62 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 7.3, 1.8 Hz), 7.84 (1H, s), 8.02 (1H, s).
211		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.83 (1H, s), 4.61 - 4.68 (6H, m), 7.37 (1H, dd, J = 8.5, 1.2 Hz), 7.50 - 7.62 (4H, m), 7.71 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.02 (1H, s).
212		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.87 (3H, s), 4.27 (1H, s), 4.60 (2H, s), 4.68 (4H, dd, J = 21.1, 7.6 Hz), 7.05 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.46 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.68 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.94 (1H, s).
213		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.46 (1H, s), 4.60 (2H, s), 4.69 (4H, dd, J = 23.5, 7.5 Hz), 7.35 (1H, s), 7.43 - 7.49 (3H, m), 7.58 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.64 (1H, s), 7.92 (1H, s).
214		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.45 (1H, s), 4.59 - 4.67 (6H, m), 7.03 (1H, m), 7.14 (1H, m), 7.32 (1H, s), 7.45 (1H, dd, J = 8.5, 1.6 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.78 (1H, s), 7.99 (1H, s).
215		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.30 (3H, d, J = 1.2 Hz), 3.80 (1H, s), 4.61 - 4.67 (6H, m), 7.20 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.36 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.56 - 7.64 (3H, m), 8.03 (1H, s).
216		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.27 (1H, s), 3.94 (3H, s), 4.60 - 4.65 (6H, m), 6.95 (2H, m), 7.24 - 7.28 (1H, m), 7.39 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.78 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.01 (1H, s).
217		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.23 (1H, br s), 4.61 - 4.64 (7H, m), 7.35 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.40 (1H, m), 7.52 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.75 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.05 (1H, s).

218		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.36 (3H, s), 4.56 - 4.73 (6H, m), 7.13 (2H, m), 7.23 - 7.25 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.61 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.89 (1H, s).
219		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.34 (6H, s), 1.37 (1H, s), 2.03 - 2.08 (2H, m), 4.34 - 4.38 (2H, m), 7.11 - 7.13 (2H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 7.56 - 7.58 (2H, m), 7.93 (2H, s).
220		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.33 (6H, s), 1.35 (1H, s), 2.04 - 2.06 (2H, m), 4.34 - 4.38 (2H, m), 7.39 - 7.41 (2H, m), 7.44 - 7.50 (2H, m), 7.53 - 7.57 (2H, m), 7.94 (1H, s), 7.95 (1H, s).
221		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.34 (6H, s), 1.38 (1H, s), 2.04 - 2.08 (2H, m), 4.35 - 4.39 (2H, m), 7.48 - 7.55 (2H, m), 7.67 - 7.74 (4H, m), 7.96 (1H, s), 8.01 (1H, d, J = 1.2 Hz).
222		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.34 (6H, s), 2.04 - 2.08 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.34 - 4.38 (2H, m), 7.18 (1H, s), 7.29 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.45 - 7.46 (3H, m), 7.94 (2H, s).
223		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.34 (6H, s), 2.04 - 2.08 (2H, m), 4.36 - 4.40 (2H, m), 7.42 - 7.48 (4H, m), 7.59 - 7.61 (1H, m), 7.96 - 7.97 (2H, m).

實施例224：1- {5-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-1H-苯并咪唑-1-基}-2-甲基丙烷-2-醇之製造

[化55]



使用化合物85(50 mg)，利用與實施例13之步驟(v)相同之方法製造化合物224(13 mg)。

LCMS：T=0.743, m/z=369

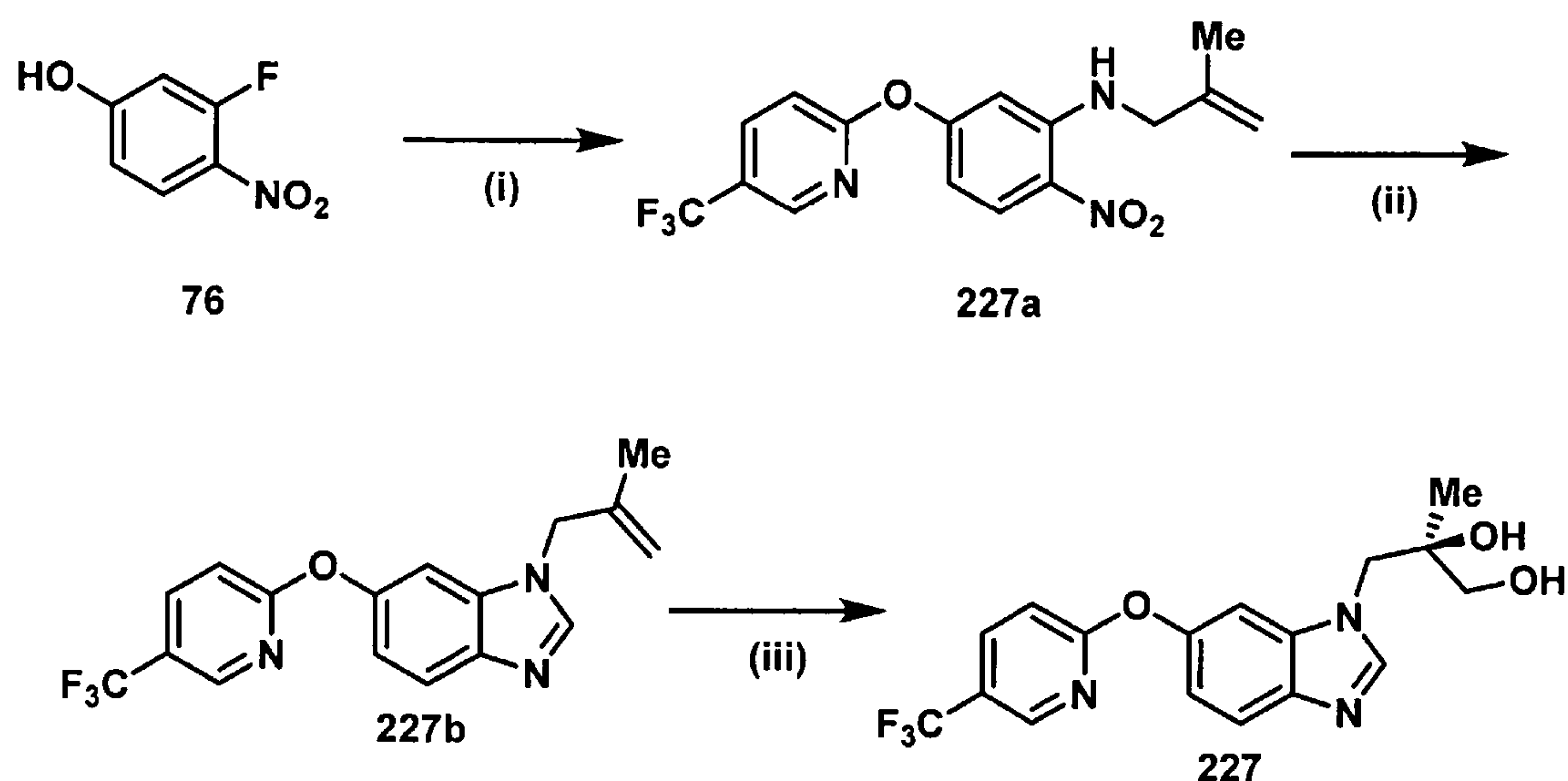
實施例225、226：使用所對應之起始原料，利用與實施例224相同之方法製造下述表所示之實施例225、226之化合物。

[表11]

實施例	化學結構式	光譜資料(Spectrum data)
225	<chem>CC(C)(O)CN1C=NC2=CC=C(Oc3ccc(C(F)(F)F)cc3)C=C21</chem>	¹ H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.11 (6H, s), 4.16 (2H, s), 4.79 (1H, s), 7.03 - 7.07 (3H, m), 7.39 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.68 (2H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.17 (1H, s).
226	<chem>CC1(O)CCN1C2=CC=C(Oc3ccc(C(F)(F)F)cc3)C=C2</chem>	¹ H-NMR (DMSO-d6) δ: 4.43 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.54 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.58 (2H, s), 6.25 (1H, s), 7.05 - 7.07 (3H, m), 7.40 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.68 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.76 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.32 (1H, s).

實施例227：(2R)-2-甲基-3-(6-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丙烷-1,2-二醇之製造

[化56]



步驟(i)：N-(2-甲基丙-2-烯-1-基)-2-硝基-5-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}苯胺(化合物227a)之製造

使用所對應之起始原料，利用與實施例59之步驟(i)相同之方法製造化合物227a(1.64 g)。

步驟(ii)：1-(2-甲基丙-2-烯-1-基)-6-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑(化合物227b)之製造

使用化合物227a，利用與實施例59之步驟(ii)相同之方法製造化合物227b(1.25 g)。

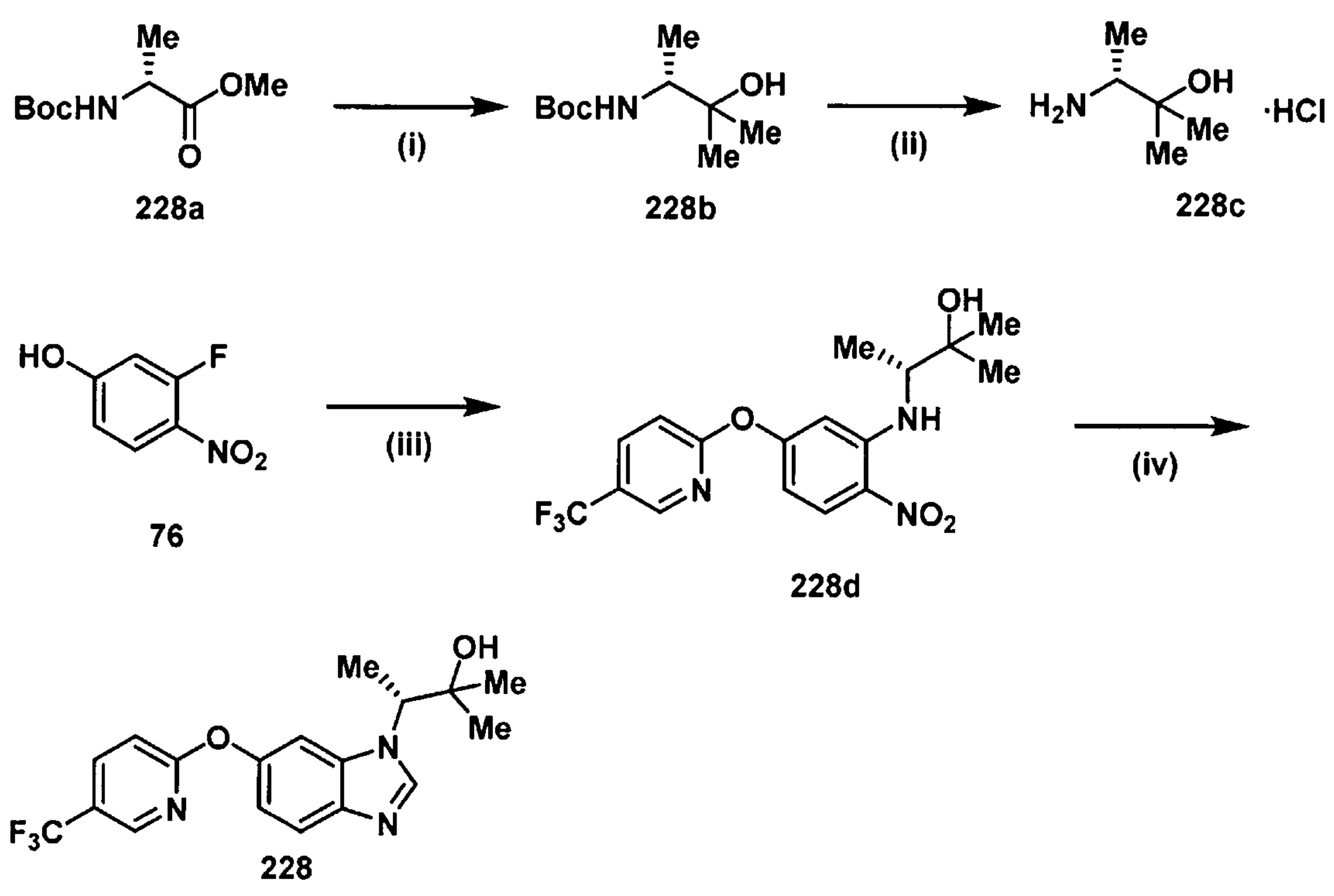
步驟(iii)：(2R)-2-甲基-3-(6-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丙烷-1,2-二醇(化合物198)之製造

於氮氣環境下，向化合物227b(50 mg)之第三丁醇(1 ml)溶液添加水(1 ml)、AD-mix-β(200 mg)、甲磺醯胺(14 mg)，將反應混合物於室溫下攪拌5小時。利用胺基矽膠管柱層析法(溶出液：氯仿/甲醇=95/5)直接對反應混合物進行精製，而製造化合物227(26 mg)。

LCMS：T=0.537, m/z=368

實施例228：(3R)-2-甲基-3-(6-{{5-(三氟甲基)吡啶-2-基}氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丁烷-2-醇之製造

[化57]



步驟(i)：[(2R)-3-羥基-3-甲基丁烷-2-基]胺基甲酸第三丁酯(化合物228b)之製造

於氮氣環境下，於0℃下向Boc-D-丙胺酸甲酯(1.0 g)之二乙醚(25 ml)溶液添加3 mol/L甲基溴化鎂-二乙醚溶液(5.90 ml)，於室溫下攪拌3小時。利用氯化銨溶液進行驟冷後，利用乙酸乙酯進行萃取，利用無水硫酸鈉將有機層乾燥。利用矽膠管柱層析法(溶出液：己烷/乙酸乙酯=70/30)對進行濃縮而獲得之殘渣進行精製，而製造化合物228b(0.86 g)。

步驟(ii)：(3R)-3-胺基-2-甲基丁烷-2-醇・一鹽酸鹽(化合物228c)之製造

於氮氣環境下，向化合物228b(0.86 g)之乙酸乙酯(5 ml)溶液添加4

mol/L鹽酸/乙酸乙酯溶液，於室溫下攪拌2小時。甲苯共沸後，利用乙酸乙酯將所獲得之固體進行漿料清洗，而製造化合物228c(0.54 g)。

步驟(iii)：(3R)-2-甲基-3-[(2-硝基-5-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}苯基)胺基]丁烷-2-醇(化合物228d)之製造

使用化合物76(200 mg)與化合物228c(213 mg)，利用與實施例59之步驟(i)相同之方法製造化合物228d(490 mg)。

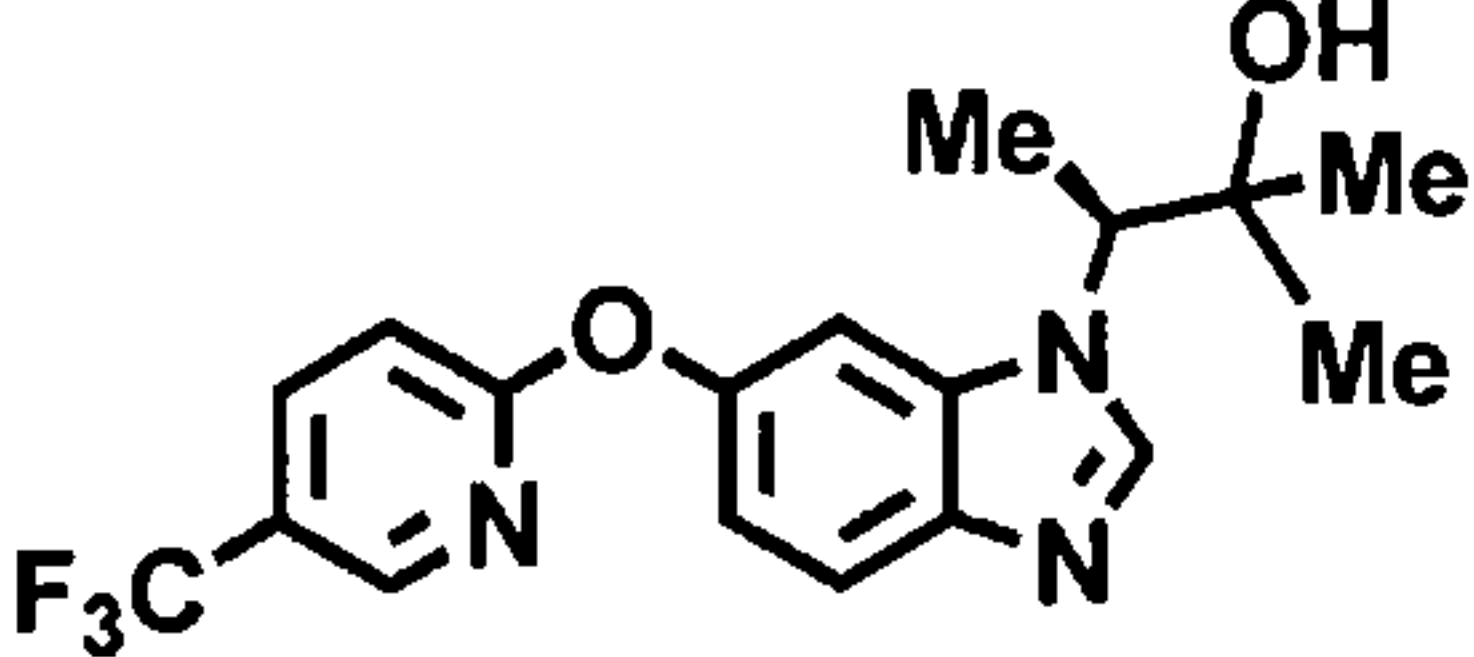
步驟(iv)：(3R)-2-甲基-3-(6-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丁烷-2-醇(化合物228)之製造

使用化合物228d(490 mg)，利用與實施例59之步驟(ii)相同之方法製造化合物228(102 mg)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.15 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.64 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.73 (1H, s), 4.27 (1H, q, J = 7.1 Hz), 7.00 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.11 (1H, s), 8.41 (1H, d, J = 2.4 Hz).

實施例229：使用所對應之起始原料，利用與實施例228相同之方法製造下述表所示之實施例229之化合物。

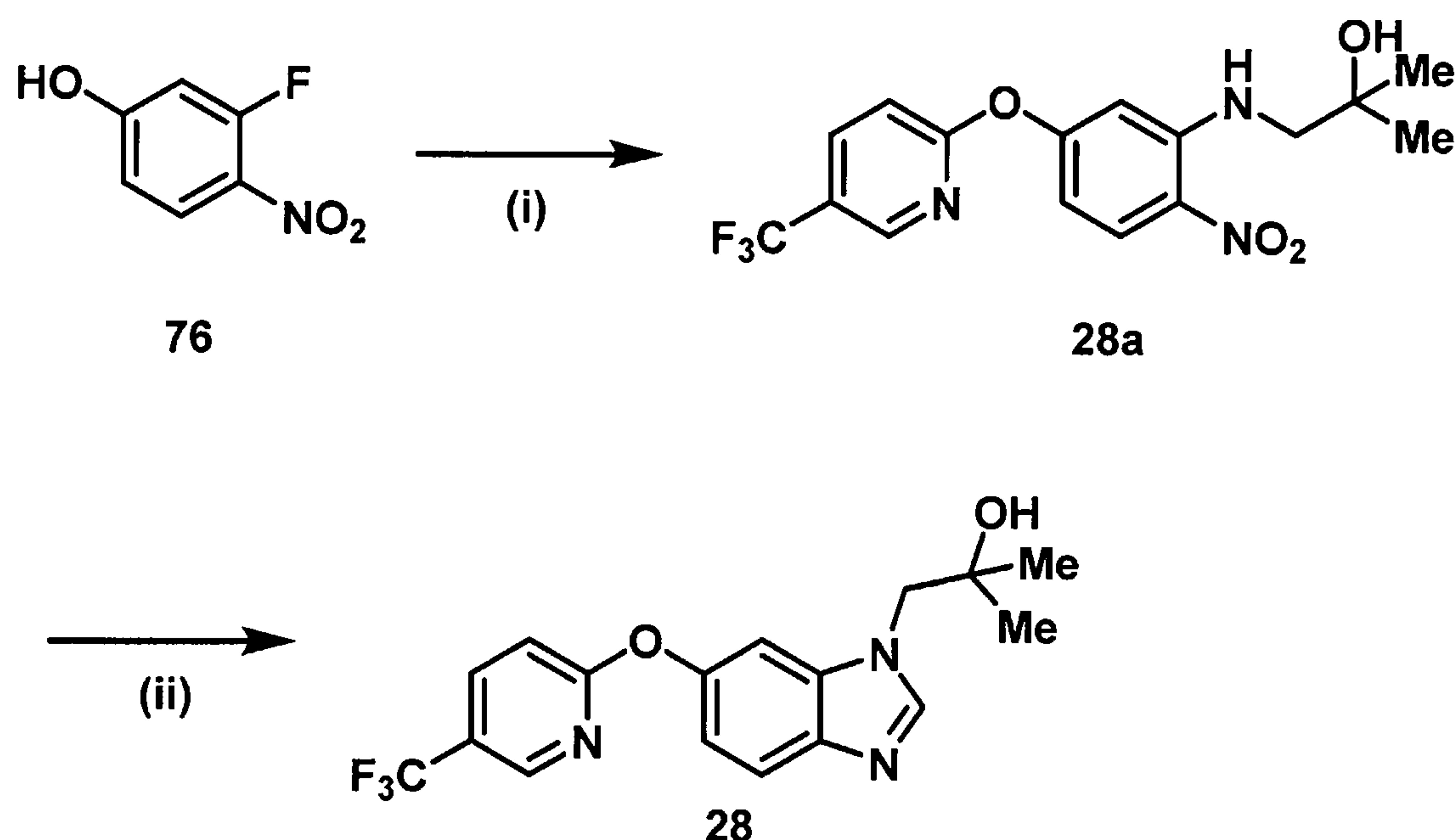
[表12]

實施例	化學結構式	光譜資料(Spectrum data)
229		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.14 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.64 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.82 (1H, s), 4.27 (1H, q, J = 7.2 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 8.10 (1H, s), 8.41 (1H, s).

實施例28：2-甲基-1-(6-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-

基)丙烷-2-醇(化合物28)之化合物亦可藉由以下之方法而製造。

[化58]



步驟(i)：2-甲基-1-[(2-硝基-5-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}苯基)胺基]丙烷-2-醇(化合物28a)之製造

於室溫下向化合物76(1.00 g)之NMP(16 mL)溶液添加二異丙基乙基胺(2.06 g)。添加1-胺基-2-甲基丙烷-2-醇(0.74 g)，將反應液加熱至100℃，攪拌4小時。將反應液冷卻至室溫，添加碳酸鉍(3.11 g)及2-氟-5-(三氟甲基)吡啶(1.37 g)，將反應液加熱至100℃，攪拌3小時。將反應液冷卻至室溫，添加乙酸乙酯、己烷及水，於有機層萃取目標物。利用水將有機層進行清洗，使用無水硫酸鈉進行乾燥。將有機層進行減壓濃縮，將所獲得之殘渣進行漿料清洗(溶出液：己烷/乙酸乙酯=9/1)，而製造化合物28a(1.53 g)。

步驟(ii)：2-甲基-1-(6-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丙烷-2-醇(化合物28)之製造

向化合物28a(0.50 g)之甲醇(6.7 ml)溶液添加原甲酸三甲酯(3.7 mL)、甲酸(0.52 mL)及鋅(0.44 g)，於70℃下加熱攪拌2小時。將反應混合物進行矽藻土過濾，將濾液進行減壓濃縮。使所獲得之殘渣溶解於乙酸乙酯中，利用羅謝耳鹽水溶液與飽和鹽水進行清洗，使用無水硫酸鈉進行乾燥。藉由使用己烷/乙酸乙酯(=1：5)之再結晶對進行濃縮而獲得之粗結晶進行精製，而製造化合物28(0.33 g)。

藥理試驗例

使用電位依賴性Na通道基因表現細胞之Na離子電流之測定

Nav1.7電流係使用人類SCN9A穩定表現細胞，藉由全自動膜片鉗法進行測定。

人類SCN9A穩定表現細胞

四環素誘導型SCN9A穩定表現細胞係自ChanTest公司獲取。細胞係於包含10%胎牛血清、100 units/mL青黴素-鏈黴素(Penicilline-Streptomycin)、0.01mg/mL殺稻瘟菌素(Blasticidin)、0.4 mg/mL勻黴素(Zeocin)之Ham's F-12培養基中進行繼代維持。於測定前一天更換為包含1 µg/mL四環素、100 µmol/L丁酸鈉(Sodium butyrate)、10%胎牛血清、100 units/mL青黴素-鏈黴素(Penicilline-Streptomycin)之Ham's F-12培養基，於第二天利用全自動膜片鉗法測定Na離子電流。

Na離子電流之電生理學測定

Na離子電流係藉由全自動膜片鉗法，並使用以下之細胞外液、細胞內液進行測定。

細胞外液(mmol/L)：NaCl 130、MgCl₂ 2、CaCl₂ 2、CdCl₂ 0.1、NiCl₂ 0.1、四乙胺-Cl(Tetraethylammonium-Cl) 18、4-胺基吡啶(4-aminopyridine)

1、HEPES 10、(利用NaOH調整為pH值7.4)

細胞內液(mmol/L)：CsF 120、EGTA 10、NaCl 15、HEPES 10、(利用CsOH調整為pH值7.2)

刺激脈衝之控制及資料取得係使用EPC10及Patch Master軟體(HEKA)而實施。資料之取樣係於10 kHz下實施，利用3 kHz之低通濾波器將雜訊去除。測定係全部於室溫下進行。保持電位係設為Nav1.7通道之50%不活性化電位(-60 mV附近)，施加20毫秒之去極化脈衝(+10 mV)1次。受驗化合物之抑制率係自施加去極化脈衝時之峰電流為500 pA以上之細胞且直至資料取得之結束為止全細胞參數未產生大幅變化之細胞的結算算出。受驗化合物對Na離子電流之抑制率係藉由以下之計算式，與由於去極化脈衝而產生之電流峰值一起求出。

$$\text{Na離子電流抑制率(\%)} = 100 \times [(\text{評價化合物非存在下之電流峰值}) - (\text{評價化合物存在下之電流峰值})] / (\text{評價化合物非存在下之電流峰值})$$

試驗結果：

關於實施例中所獲得之化合物，評價該等對Na離子電流之抑制作用，結果觀察到如下情況，即本發明化合物對Nav1.7表現出抑制作用。將化合物濃度為10 μmol/L時之抑制率(%)示於下述表中。

[表13]

實施例	抑制率(%)	實施例	抑制率(%)	實施例	抑制率(%)	實施例	抑制率(%)
1	83	2	85	3	65	4	52
5	39	6	41	7	67	8	32
9	77	10	52	11	75	12	58
13	25	14	68	15	57	16	67
17	31	18	41	19	39	20	91
21	12	22	73	23	47	24	56
25	72	26	39	27	31	28	82

29*	16	30	42	31	21	32	35
33	41	34	20	35	39	36	42
37	44	38	43	39	46	40	42
41	29	42	31	43	20	44	26
45	42	46	33	47	38	48	17
49*	23	50	25	51	44	52	46
53	69	54	62	55	37	56	45
57	47	58	48	59	49	60	52
90	15	91	24	92	16	93	42
94	73	95*	66	96*	32	97	83
98	25	99	12	100	10	101	43
102	59	103	10	104	57	105	38
106	50	107	51	108	57	109	30
110	58	111	52	112	39	113	68
114	26	115	31	116	33	117*	44
118	33	119	36	120	13	121	21
122	14	123	64	124	61	125	13
126*	7	127*	16	128	24	129	51
130	48	131	62	132	65	133	60
134	50	135	29	136	70	137	38
138	34	139	35	140	24	141	53
142	55	143	35	144	19	145	15
146	17	147	15	148	59	149	34
150	47	151	44	152	38	153	25
154	52	155	55	156	54	157	51
158	53	159	45	160	25	161	49
162	63	163	47	164	63	165	35
166	54	167	71	168	77	169	46
170	32	171	60	172	64	173	80
174	66	175	16	176	73	177	54
178	34	179	61	180	33	181	45
182*	11	183*	30	184	67	185	45
186	22	187	45	188	51	189	42
190	42	191	52	192	78	193	23
194	43	195	31	196	49	197	33
198	58	199	84	200	52	201	32
202	21	203	26	204	28	205	46
206	69	207	65	208	43	209	48
210	48	211	44	212	55	213	41
214	42	215	84	216	53	217	60
218	53	219	40	220	52	221	45
222	45	223	47	224	53	225	64
226	45	227	11	228*	66	229	32

※實施例29、49、95、96、117、126、127、182、183及228係表示化合物濃度為100 μmol/L時之抑制率(%)。

試驗例(2)

鏈脲佐菌素誘導糖尿病性末梢神經病變性疼痛模型中之止痛作用之測定

關於本發明化合物中具代表性之化合物之神經病變性疼痛之抑制效果，係藉由鏈脲佐菌素(STZ)誘導糖尿病性末梢神經障礙大鼠中之止痛作用的評價而確認。

病態動物模型之製作係改變Fox等人之方法(Pain 81, 307-316, 1999)之一部分而進行。將45 mg/kg體重之STZ向雄性9週齡Wistar大鼠進行腹腔內投予而製作糖尿病性末梢神經障礙模型。

止痛作用之評價法係採用von Frey test。即，用毛髮(von Frey hair)碰觸動物之後腳掌，應用於依據Chaplan等人之方法(Journal of Neuroscience Methods 53, 55-63, 1994)之數式中，藉此算出對機械刺激之反應閾值(50% paw withdrawal thresholds)。

於STZ投予後第21天以後，藉由預備研究而確認到動物之後腳之反應閾值明顯地下降，因此試驗化合物之止痛作用係於STZ投予後第21天至第30天中之任一天進行評價。於評價試驗化合物之前一天及再前一天測定反應閾值，將進行平均而獲得之值設為試驗化合物投予前之反應閾值。

將動物以如下方式分為4-5群，即如將試驗化合物投予前之反應閾值進行平均而獲得之值之差於群間變小之群；及如群內之差異變小之群。

於試驗化合物之評價試驗中，對試驗化合物投予後之反應閾值進行測定。試驗化合物係於反應閾值測定之1小時前將3 mg/kg體重進行經口投予。關於試驗化合物之止痛作用之效力，係藉由(試驗化合物投予後之反應閾值)－(試驗化合物投予前之反應閾值)之計算式，以反應閾值之延長幅度(g)進行表示。

試驗結果：

如下述表所示，本發明化合物顯示1.3～6.5 g之反應閾值之延長幅度。再者，[]內之數字係表示各試驗中之溶劑投予群之延長幅度。

[表14]

實施例	延長幅度(g)	實施例	延長幅度(g)
1	2.8[1.8]	123	1.3[0]
20	2.9[0.9]	148	3.7[0.4]
28	6[1.9]	179	6.5[1.4]
59	5.1[0.9]	181	2.5[1.4]
94	4.9[0.7]	205	1.6[0.6]
101	1.4[0]	229	3.9[0.6]
118	3.4[0.4]		

根據以上之結果，確認到本發明化合物於作為病態動物模型之糖尿病性末梢神經障礙大鼠中，於經口投與時表現出良好之止痛作用。

[產業上之可利用性]

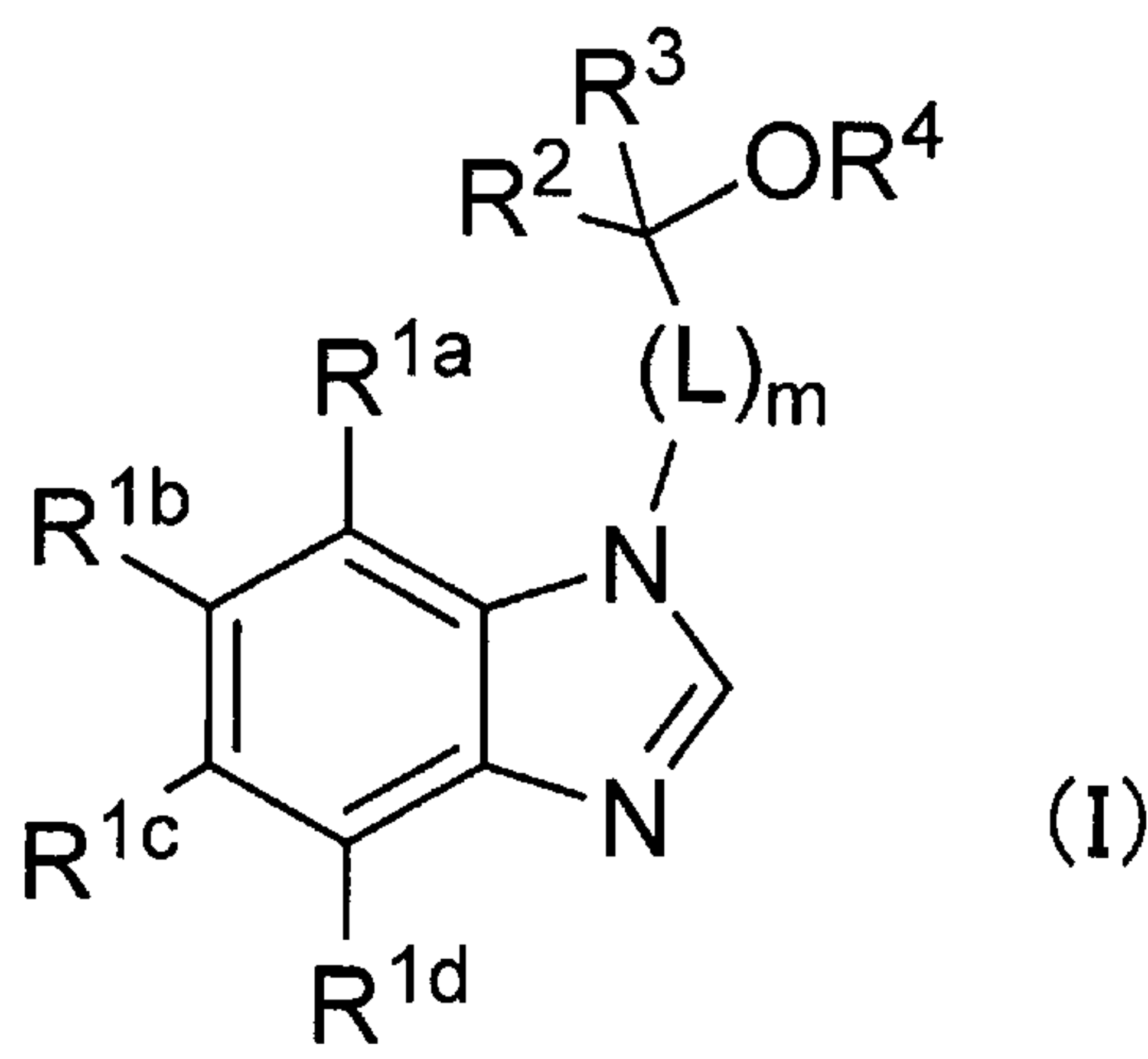
本發明之化合物可用作針對與Nav1.7相關之疾病、具體而言，神經病變性疼痛、傷害感受性疼痛、炎症性疼痛、小纖維神經病變、肢端紅痛症、陣發性劇痛症、排尿障礙、多發性硬化症等疾病之優異治療劑。因此，本發明之化合物可成為非常有用之醫藥。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種化合物或其製藥學上所容許之鹽，該化合物係由下述式(I)所表示：

[化1]



[式(I)中，

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}及R^{1d}分別獨立表示氫、鹵素、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基胺基(該烷基、該烷氧基及該烷基胺基中之烷基部分可分別獨立經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~5個取代基取代：鹵素、羥基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之C₃₋₇環烷基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之C₃₋₇環烷氧基及可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之3~7員非芳香族雜環)、C₃₋₇環烷基、C₃₋₇環烷氧基、C₃₋₇環烷基胺基(該環烷基、該環烷氧基及該環烷基胺基中之環烷基部分可分別獨立經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~5個取代基取代：鹵素、羥基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄

烷基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之C₃₋₇環烷基及可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之C₃₋₇環烷氧基)、C₆₋₁₀芳基、C₆₋₁₀芳氧基、5~12員雜芳基或5~12員雜芳氧基(該芳基及該芳氧基中之芳基部分以及該雜芳基及該雜芳氧基中之雜芳基部分可分別獨立經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~5個取代基取代：鹵素、氰基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之C₃₋₇環烷基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之C₃₋₇環烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之3~7員非芳香族雜環、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷硫基及可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷基磺醯基)，其中，R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}或R^{1d}之至少一者表示上述之C₆₋₁₀芳基、C₆₋₁₀芳氧基、5~12員雜芳基或5~12員雜芳氧基，

R²及R³分別獨立表示氫、C₁₋₆烷基(該烷基可經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~5個取代基取代：氰基、鹵素、羥基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之C₃₋₇環烷基及可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之C₃₋₇環烷氧基)、或C₃₋₁₀環烷基，

R⁴表示氫、C₁₋₆烷基(該烷基可經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~3個取代基取代：鹵素、羥基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之C₃₋₇環烷基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之C₃₋₇環烷

氧基及可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之3~7員非芳香族雜環)、或者C₃₋₇環烷基(該環烷基可經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~3個取代基取代: 鹵素、羥基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之C₃₋₇環烷基及可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之C₃₋₇環烷氧基),

m表示1、2或3,

L表示CR⁷R⁸(於m表示2或3之情形時, 各CR⁷R⁸分別獨立, 可相同亦可不同),

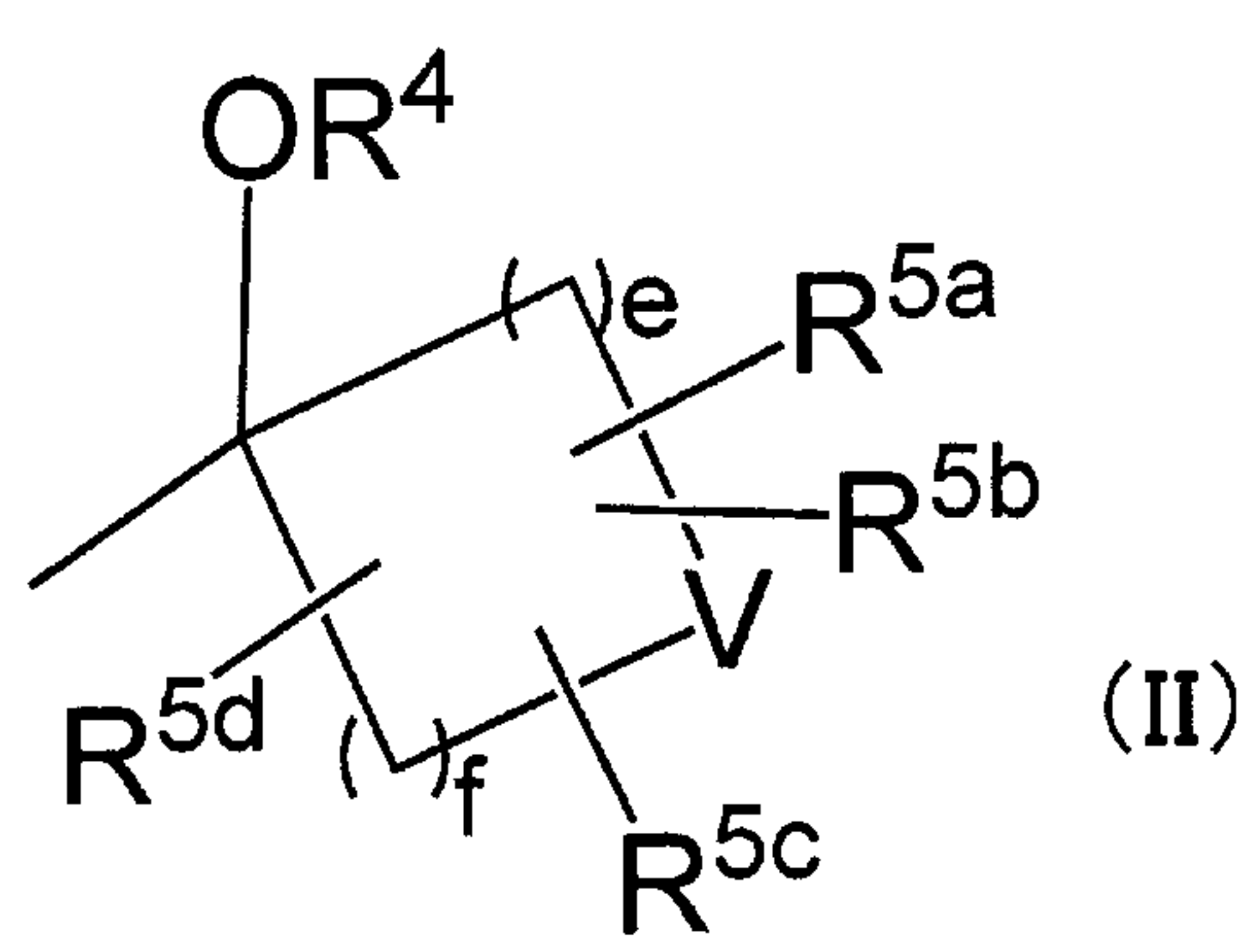
R⁷及R⁸分別獨立表示氫、羥基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基(該烷基及該烷氧基中之烷基部分可分別獨立經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~3個取代基取代: 鹵素、羥基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之C₃₋₇環烷基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之C₃₋₇環烷氧基及可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之3~7員非芳香族雜環)、C₃₋₇環烷基、或C₃₋₇環烷氧基(該環烷基及該環烷氧基中之環烷基部分可分別獨立經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~3個取代基取代: 鹵素、羥基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之C₃₋₇環烷基及可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之C₃₋₇環烷氧基), 或者,

關於R²、R³及-OR⁴,

R²及R³可與各自所鍵結之碳原子一起形成環並與-OR⁴一起形成下述

式(II)所表示之基：

[化2]



[式(II)中，

e及f分別獨立表示1、2或3，

R^4 與上文含義相同，

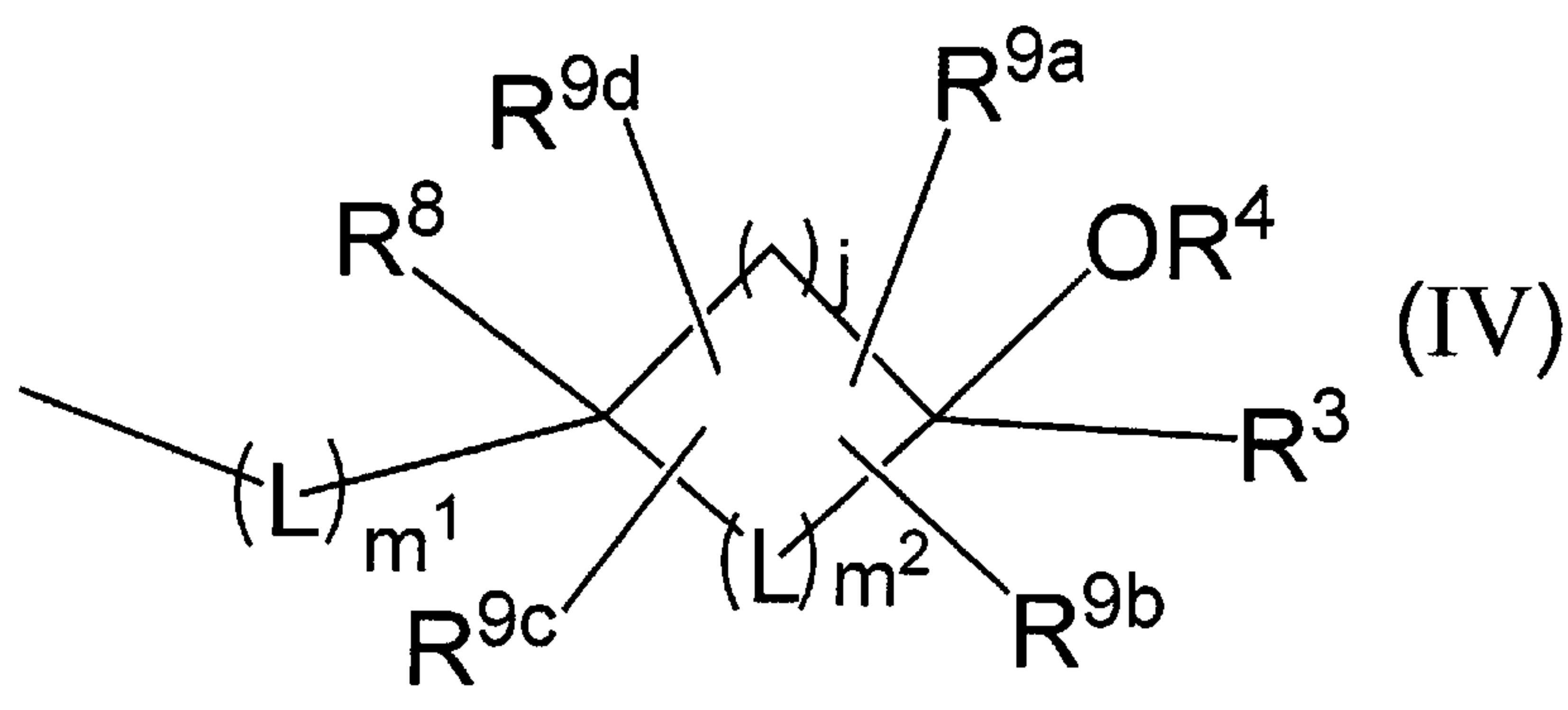
V表示單鍵或氧原子，

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 及 R^{5d} 分別獨立表示氫、鹵素、羥基、 C_{1-4} 烷基、或 C_{1-4} 烷氧基(該烷基及該烷氧基中之烷基部分可分別獨立經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~3個取代基取代：鹵素、羥基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之 C_{1-4} 烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷氧基及可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之3~7員非芳香族雜環)]，或者，

關於 R^2 、 R^3 、 $-OR^4$ 及L中之 CR^7R^8 ，

R^2 及 R^7 可與各自所鍵結之碳原子一起形成環並與 R^3 、 $-OR^4$ 及 R^8 一起形成下述式(IV)所表示之基：

[化3]



[式(IV)中，

m^1 表示0或1，

m^1 為1時， m^2 表示0或1， j 表示1、2、3或4，

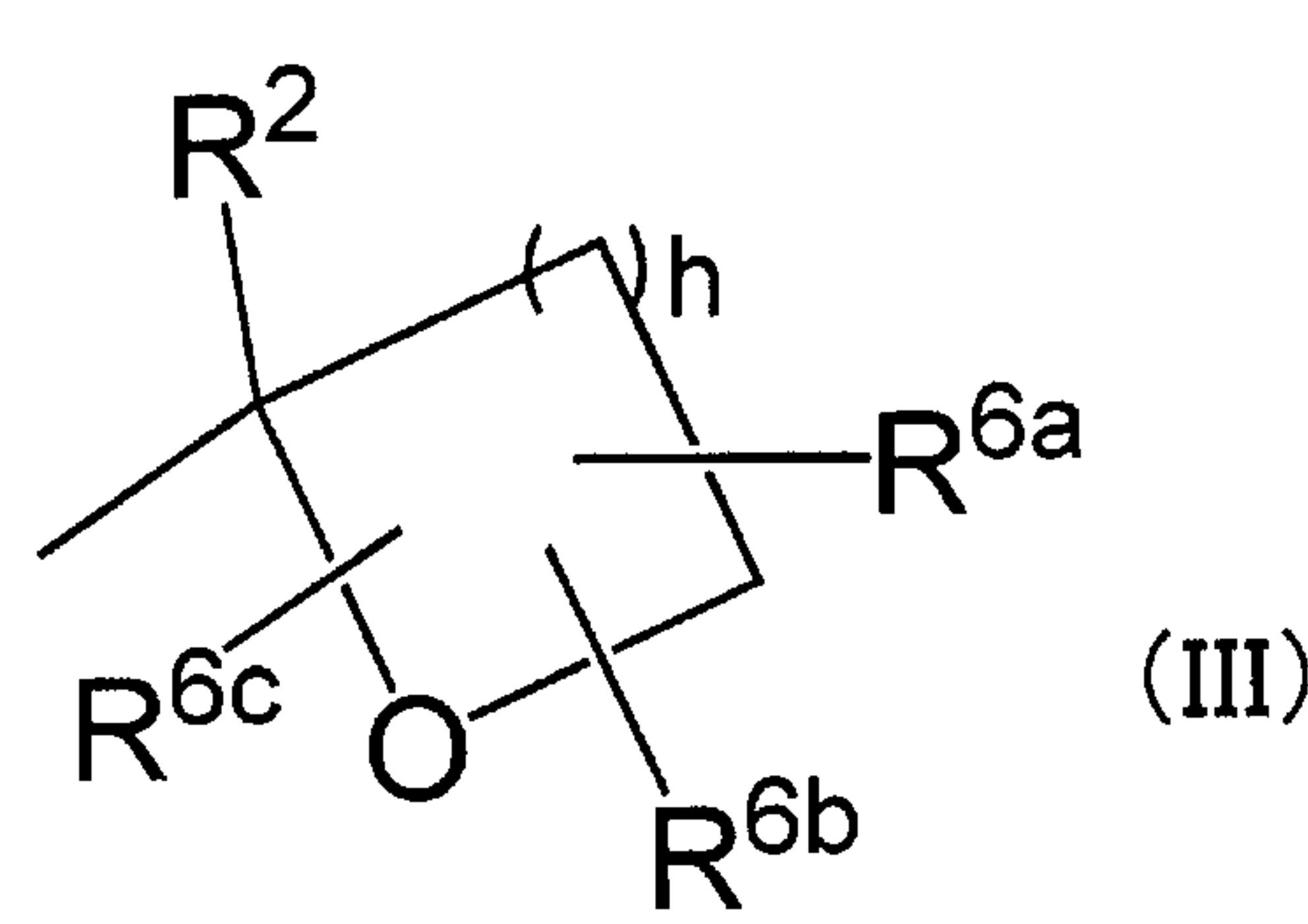
m^1 為0時， m^2 表示0、1或2， j 表示1、2、3或4，

R^3 、 R^4 、 R^8 及L與上文含義相同，

R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 及 R^{9d} 分別獨立表示氫、鹵素、羥基、 C_{1-4} 烷基、或 C_{1-4} 烷氧基(該烷基及該烷氧基中之烷基部分可分別獨立經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~3個取代基取代：鹵素、羥基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之 C_{1-4} 烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之 C_{3-7} 環烷氧基及可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之3~7員非芳香族雜環)]，或者，

R^3 及 $-OR^4$ 可與各自所鍵結之碳原子一起形成環並與 R^2 一起形成下述式(III)所表示之基：

[化4]



[式(III)中，

h表示1、2、3或4，

R²與上文含義相同，

R^{6a}、R^{6b}及R^{6c}分別獨立表示氫、鹵素、羥基、C₁₋₄烷基、或C₁₋₄烷氧基(該烷基及該烷氧基中之烷基部分可分別獨立經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~3個取代基取代：鹵素、羥基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之C₃₋₇環烷基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之C₃₋₇環烷氧基及可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之3~7員非芳香族雜環)](其中，R²、R³及-OR⁴不會同時一起形成環)，

取代基群A表示鹵素、羥基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₇環烷基及C₃₋₇環烷氧基，

取代基群B表示鹵素、羥基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₇環烷基及C₃₋₇環烷氧基]，

其中，以下之化合物除外，

6-[6-氯-2-(咪啉-4-基)嘧啶-4-基]-1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并咪唑、

2-[5-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-1H-苯并咪唑-1-基]乙醇、

2-{5-[5-(四氫呋喃-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-1H-苯并咪唑-1-基}乙醇、

2-{5-[3-(2-甲氧基乙基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-1H-苯并咪唑-1-基}乙醇、

2-{5-[3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-1H-苯并咪唑-1-基}乙醇、

2-丁基-6-[1-(2-羥基乙基)-1H-苯并咪唑-6-基]-3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1(2H)-酮、

6-[1-(2-羥基乙基)-1H-苯并咪唑-6-基]-2-(3-甲基丁基)-3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-1(2H)-酮、

2-{5-[1-(2-羥基乙基)-1H-苯并咪唑-5-基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}乙醇、

6-(2-氯苯基)-1-(2-羥基乙基)-1H-苯并咪唑-7-甲腈、

2-氯-6-{7-氟-1-[(1S,3S)-3-甲氧基環己基]-1H-苯并咪唑-5-基}-9-(四氫-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤、及

2-{5-[2-(四氫呋喃-3-基)-1H-咪唑-1-基]-1H-苯并咪唑-1-基}乙醇。

【第2項】

如請求項1之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 及 R^{1d} 分別獨立為氫、鹵素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基(該烷基及該烷氧基中之烷基部分可分別獨立經1~3個相同或不同之鹵素取代)、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳氧基、5~12員雜芳基、或5~12員雜芳氧基(該芳基及該芳氧基中之芳基部分以及該雜芳基及該雜芳氧基中之雜芳基部分可分別獨立經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~3個取代基取代：鹵素、氰基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之 C_{1-4} 烷基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之 C_{1-4} 烷氧基及可經獨立地選自取代基群A

之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷基磺醯基)。

【第3項】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}及R^{1d}分別獨立為氫、C₆₋₁₀芳基、C₆₋₁₀芳氧基、5~12員雜芳基、或5~12員雜芳氧基(該芳基及該芳氧基中之芳基部分以及該雜芳基及該雜芳氧基中之雜芳基部分可分別獨立經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~3個取代基取代：鹵素及可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷基)。

【第4項】

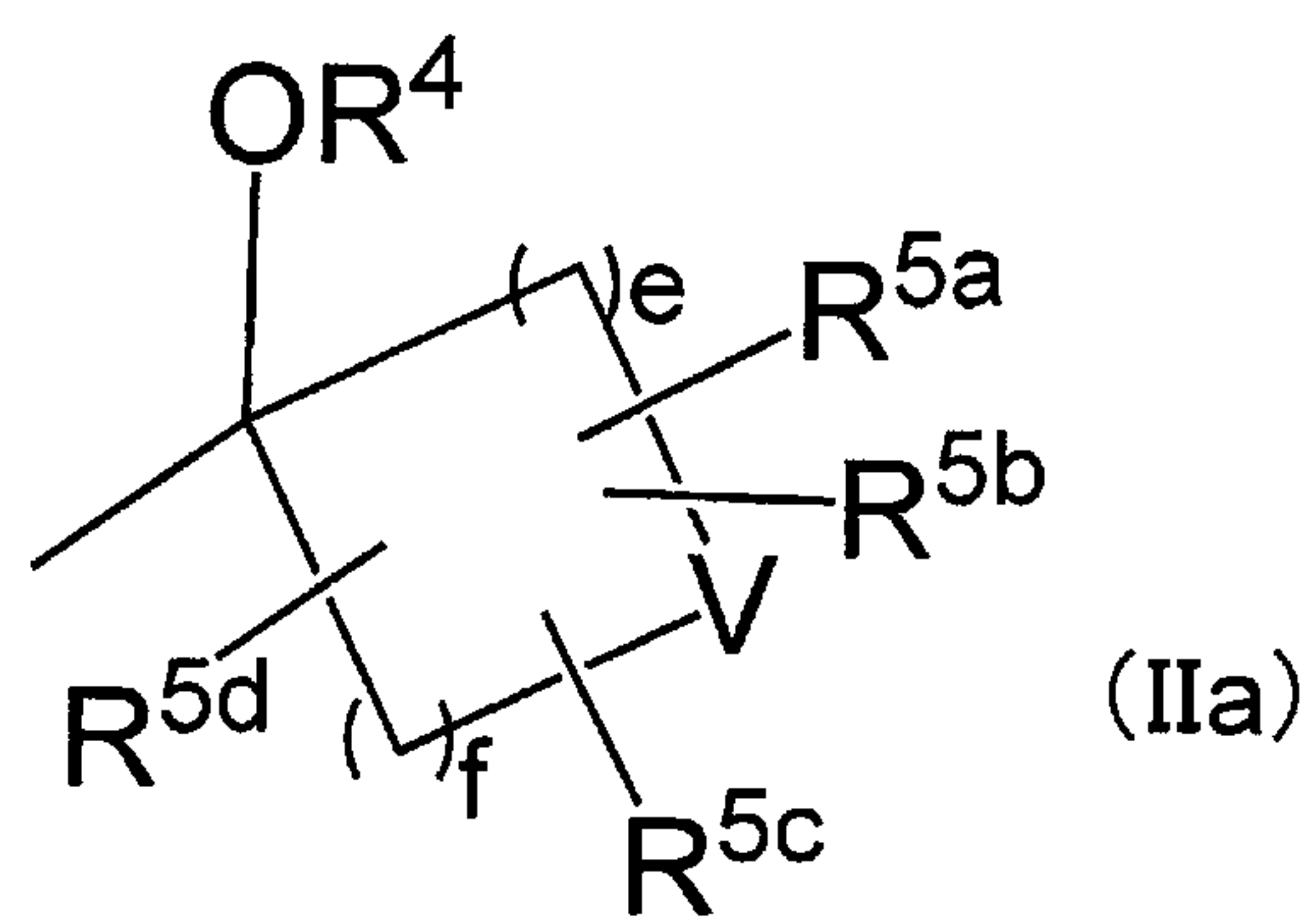
如請求項1或2之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中R^{1a}及R^{1d}為氫。

【第5項】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中R²及R³分別獨立為氫或C₁₋₆烷基(該烷基可經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~5個取代基取代：氰基、鹵素、羥基及可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷氧基)，其中，R²及R³不會同時為氫，或者，

R²及R³可與各自所鍵結之碳原子一起形成環且與-OR⁴一起形成式(IIa)所表示之基：

[化5]



[式(IIa)中，

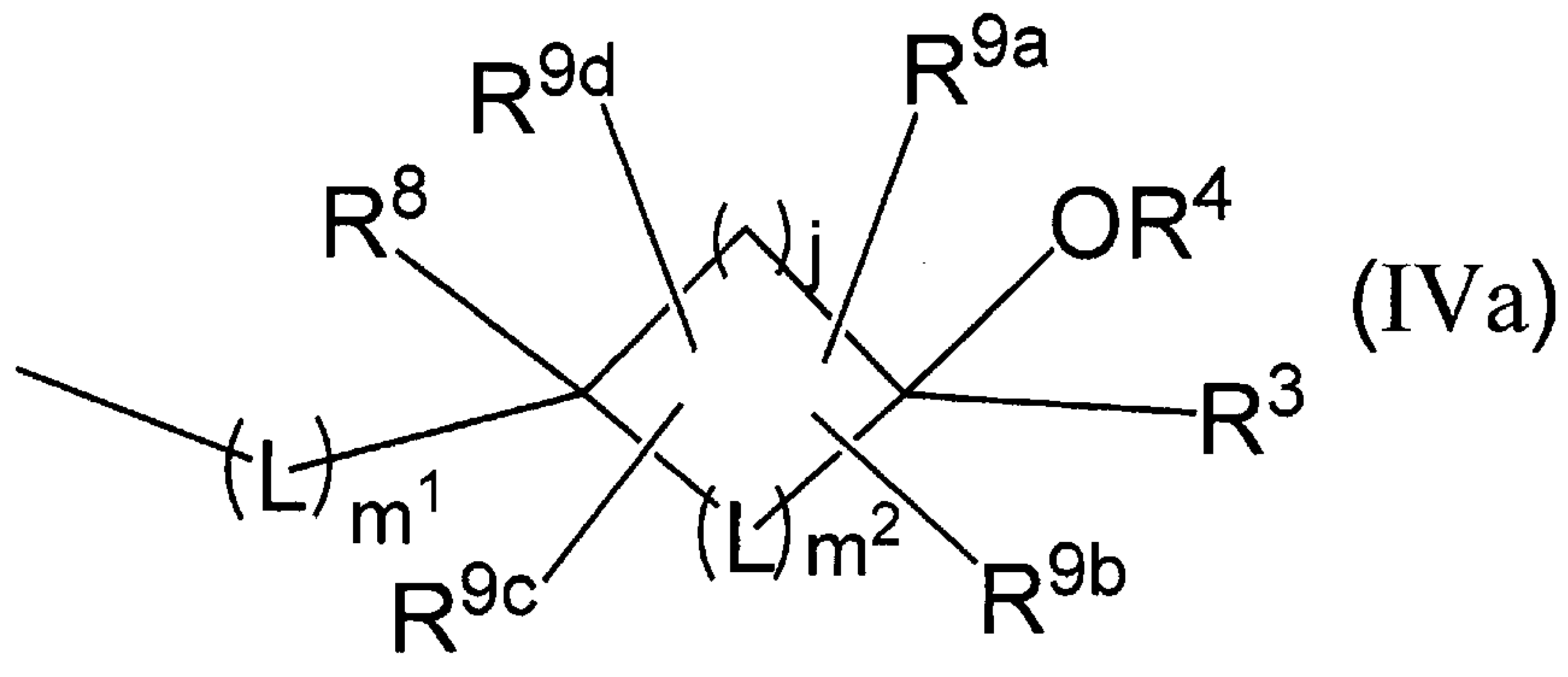
e及f分別獨立為1或2，

R⁴及V與請求項1含義相同，

R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}及R^{5d}分別獨立為氫或鹵素]，或者，

關於R²、R³、-OR⁴及L中之CR⁷R⁸，R²及R⁷可與各自所鍵結之碳原子一起形成環並與R³、-OR⁴及R⁸一起形成下述式(IVa)所表示之基：

[化6]



[式(IVa)中，

m¹為0，

m²為1或2，j為1、2或3，

R³與上文含義相同，

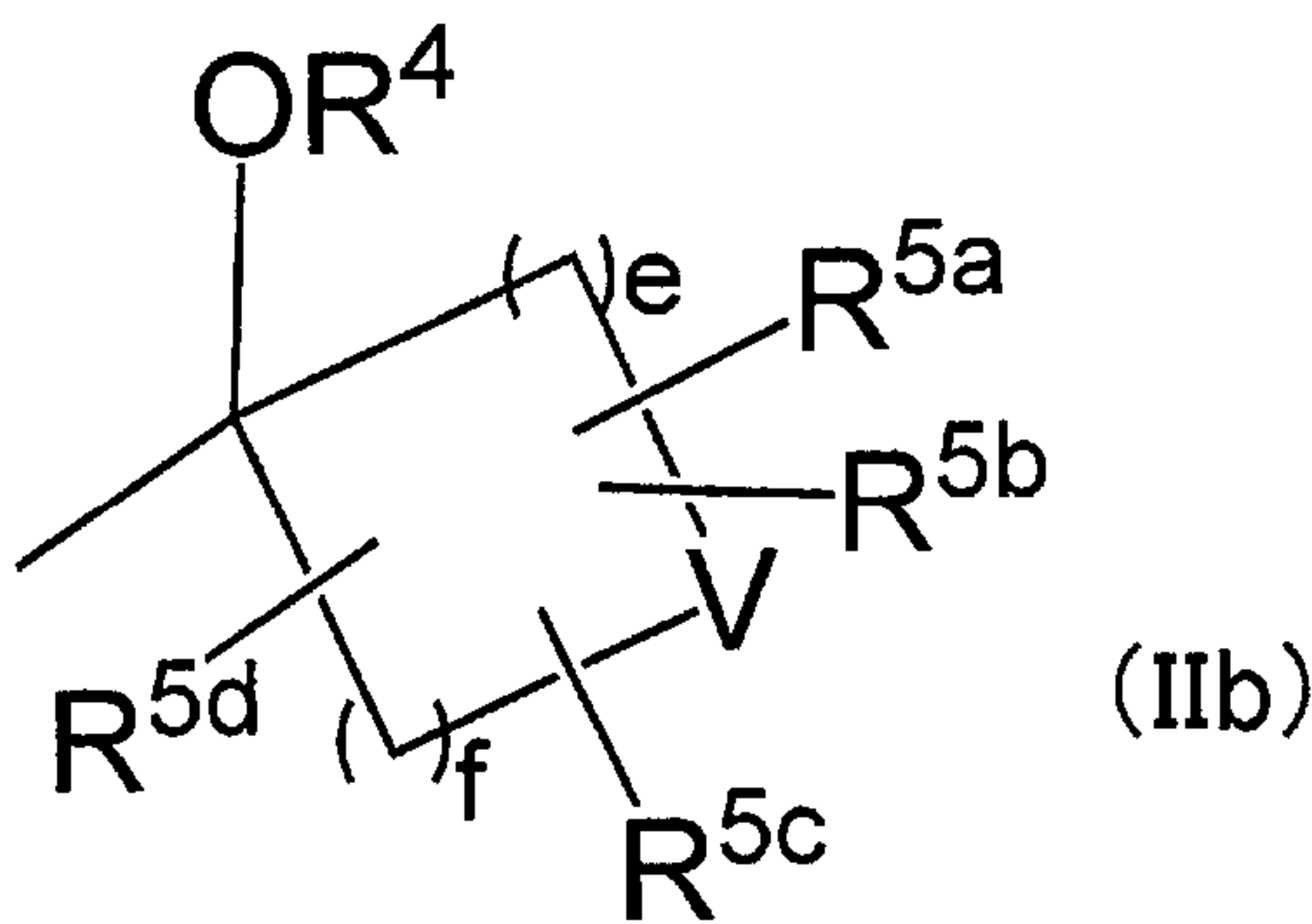
R⁴、R⁸及L與請求項1含義相同，

R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 及 R^{9d} 分別獨立為氫或鹵素]。

【第6項】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中 R^2 及 R^3 為可經1～5個相同或不同之鹵素取代之 C_{1-6} 烷基，或者， R^2 及 R^3 可與各自所鍵結之碳原子一起形成環並與 $-OR^4$ 一起形成式(IIb)所表示之基：

[化7]



[式(IIb)中，

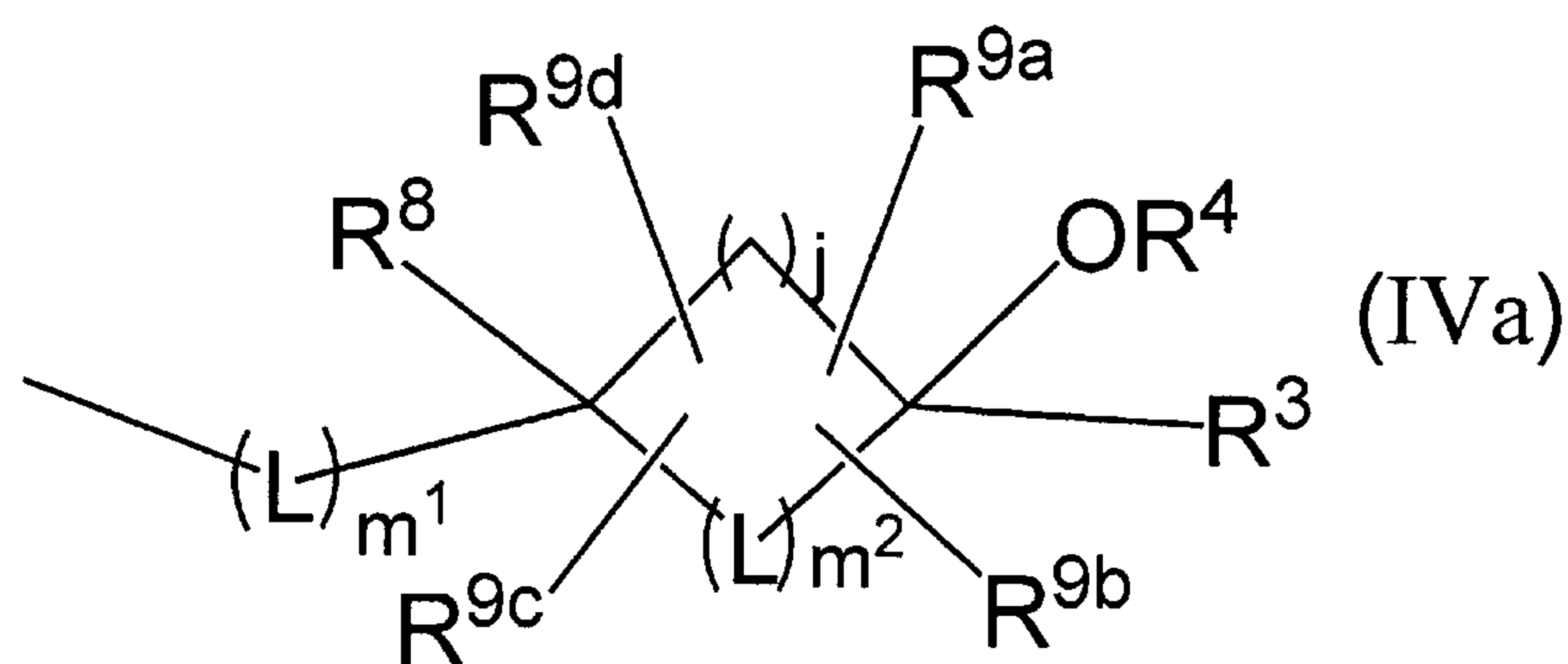
e 及 f 分別獨立為1或2，

R^4 及 V 與請求項1含義相同，

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 及 R^{5d} 分別獨立為氫或鹵素]，

或者，關於 R^2 、 R^3 、 $-OR^4$ 及L中之 CR^7R^8 ， R^2 及 R^7 可與各自所鍵結之碳原子一起形成環並與 R^3 、 $-OR^4$ 及 R^8 一起形成下述式(IVa)所表示之基：

[化8]



[式(IVa)中，

m^1 為0，

m^2 為1或2， j 為1、2或3，

R^4 為氫，

R^8 及 L 與請求項1含義相同，

R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 及 R^{9d} 分別獨立為氫或鹵素]。

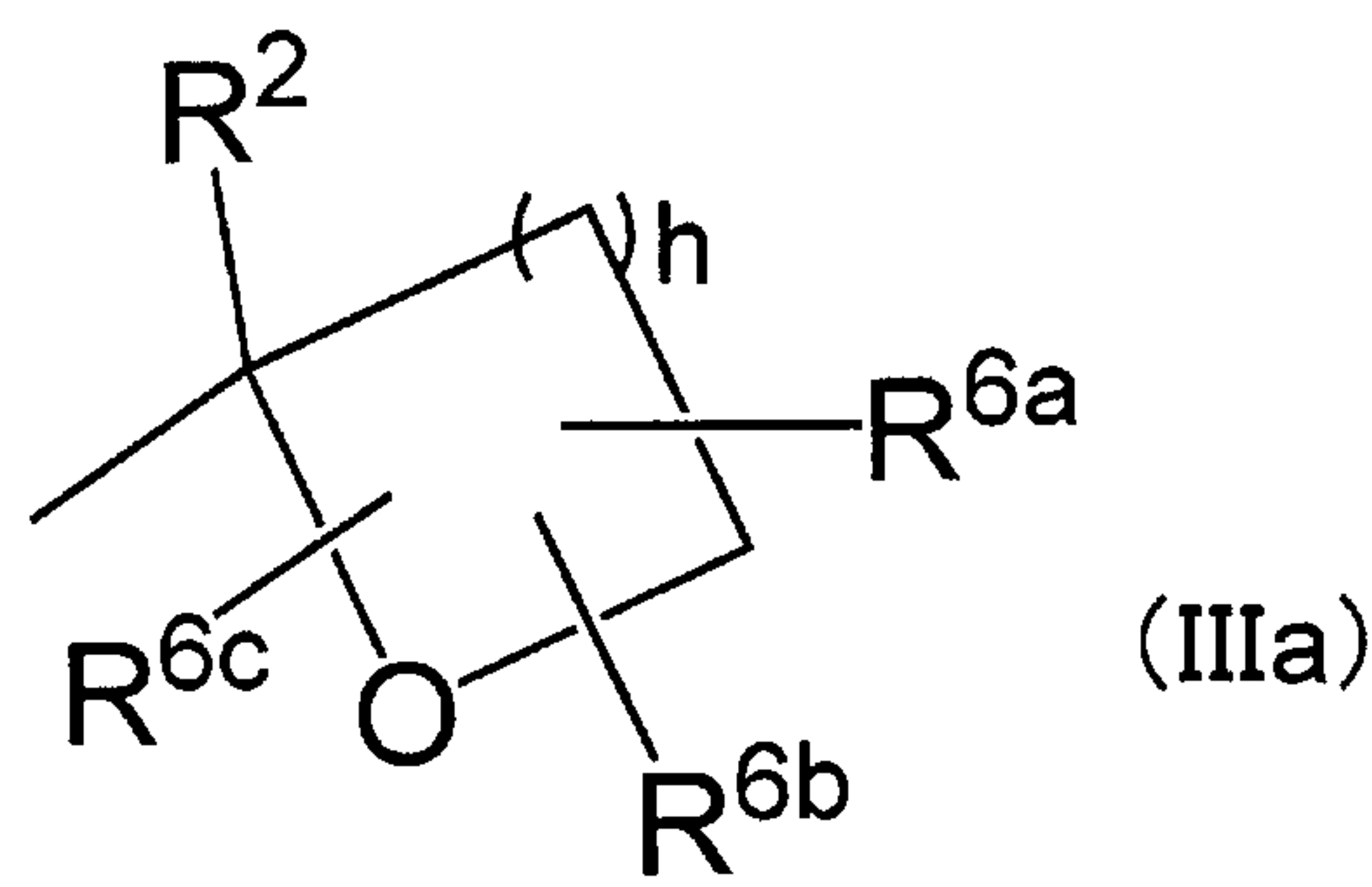
【第7項】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中 R^2 及 R^3 分別獨立為氫或可經1～5個相同或不同之鹵素取代之 C_{1-6} 烷基，且 R^2 及 R^3 不與各自所鍵結之碳原子一起形成環。

【第8項】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中 R^4 為氫、可經1～3個相同或不同之鹵素取代之 C_{1-4} 烷基或 C_{3-7} 環烷基(該環烷基可經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1～3個取代基取代：鹵素、羥基及可經獨立地選自取代基群A之1～3個取代基取代之 C_{1-4} 烷氧基)，或者， R^3 及 $-OR^4$ 可與各自所鍵結之碳原子一起形成環並與 R^2 一起形成式(IIIa)所表示之基：

[化9]



[式(IIIa)中，

h為1、2或3，

R²與請求項1含義相同，

R^{6a}、R^{6b}及R^{6c}分別獨立為氫、鹵素或可經1～3個相同或不同之鹵素取代之C₁₋₄烷基]。

【第9項】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中R⁴為氫、可經1～3個相同或不同之鹵素取代之C₁₋₄烷基或C₃₋₇環烷基(該環烷基可經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1～3個取代基取代：鹵素、羥基及可經獨立地選自取代基群A之1～3個取代基取代之C₁₋₄烷氧基)，且R³及-OR⁴不與各自所鍵結之碳原子一起形成環。

【第10項】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中R⁴為氫。

【第11項】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中R⁷及R⁸分別獨立為氫或C₁₋₄烷基(該烷基可經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1～3個取代基取代：鹵素、羥基、可經獨立地選自取代基群A之1～3個取代基取代之C₁₋₄烷氧基、可經獨立地選自取代基群B之1～3個取代基取代之C₃₋₇

環烷基、可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之C₃₋₇環烷氧基及可經獨立地選自取代基群B之1~3個取代基取代之3~7員非芳香族雜環)，且

m為1或2。

【第12項】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中R⁷及R⁸為氫，且

m為1。

【第13項】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中R^{1b}或R^{1c}為C₆₋₁₀芳基、C₆₋₁₀芳氧基、5~12員雜芳基或5~12員雜芳氧基(該芳基及該芳氧基中之芳基部分以及該雜芳基及該雜芳氧基中之雜芳基部分可分別獨立經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~3個取代基取代：鹵素、氰基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷氧基及可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷基磺醯基)。

【第14項】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中R^{1b}為C₆₋₁₀芳基、C₆₋₁₀芳氧基、5~12員雜芳基、或5~12員雜芳氧基(該芳基及該芳氧基中之芳基部分以及該雜芳基及該雜芳氧基中之雜芳基部分可分別獨立經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1~3個取代基取代：鹵素、氰基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷基、可經獨立地選自取代基群A之1~3個取代基取代之C₁₋₄烷氧基及可經獨立地選自取代基

群A之1～3個取代基取代之C₁₋₄烷基磺醯基)。

【第15項】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其中R^{1c}為C₆₋₁₀芳基、C₆₋₁₀芳氧基、5～12員雜芳基、或5～12員雜芳氧基(該芳基及該芳氧基中之芳基部分以及該雜芳基及該雜芳氧基中之雜芳基部分可分別獨立經獨立地選自由如下取代基所組成之群之1～3個取代基取代：鹵素、氰基、可經獨立地選自取代基群A之1～3個取代基取代之C₁₋₄烷基、可經獨立地選自取代基群A之1～3個取代基取代之C₁₋₄烷氧基及可經獨立地選自取代基群A之1～3個取代基取代之C₁₋₄烷基磺醯基)。

【第16項】

如請求項1之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其選自以下之化合物群：

1-[6-(4-氟苯氧基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-甲基丙烷-2-醇、
6-(4-氟苯氧基)-1-(四氫呋喃-2-基甲基)-1H-苯并咪唑、
1-(四氫呋喃-2-基甲基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑、
2-甲基-1-{6-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑-1-基}丙烷-2-醇、
1-[2-(環戊氧基)乙基]-6-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑、
2-甲基-1-{6-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-1-基}丙烷-2-醇、
1-[2-(環戊氧基)乙基]-6-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑、
2-甲基-1-[6-(4-甲基苯氧基)-1H-苯并咪唑-1-基]丙烷-2-醇、
2-甲基-1-{6-[4-(三氟甲基)苯氧基]-1H-苯并咪唑-1-基}丙烷-2-醇、
1-[6-(4-氯苯氧基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-甲基丙烷-2-醇、

2-甲基-1-{6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-1H-苯并咪唑-1-基}丙烷-2-醇、

2-甲基-1-{6-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]-1H-苯并咪唑-1-基}丙烷-2-醇、

2-甲基-1-(6-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丙烷-2-醇、

2-甲基-1-(6-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丙烷-2-醇、

2-甲基-1-(5-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丙烷-2-醇、

2-甲基-1-(5-{[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丙烷-2-醇、

1-(5-{[3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)-2-甲基丙烷-2-醇、

1-{5-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧基]-1H-苯并咪唑-1-基}-2-甲基丙烷-2-醇、

3-[(6-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]氧雜環丁烷-3-醇、

1-[(6-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]環丁醇、

2-甲基-4-(6-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丁烷-2-醇、

2-甲基-1-(6-{[5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丙烷-2-醇、

3-({6-[4-(三氟甲基)苯氧基]-1H-苯并咪唑-1-基}甲基)氧雜環丁烷-3-醇、

3-({6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-1H-苯并咪唑-1-基}甲基)氧雜環丁烷-3-醇、

4-[6-(4-氯苯氧基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-甲基丁烷-2-醇、

3-{[6-(2-氯-4-氟苯氧基)-1H-苯并咪唑-1-基]甲基}氧雜環丁烷-3-醇、

順4-(6-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)環己醇、

1-{6-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑-1-基}-2-甲基丙烷-2-醇、

1-[6-(4-氯-2-氟苯基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-甲基丙烷-2-醇、

3-({6-[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑-1-基}甲基)氧雜環丁烷-3-醇、

4-{6-[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑-1-基}-2-甲基丁烷-2-醇、

1-{5-[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑-1-基}-2-甲基丙烷-2-醇、

2-甲基-1-{5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-苯并咪唑-1-基}丙烷-2-醇、

1-{5-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑-1-基}-2-甲基丙烷-2-醇、

3-({5-[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑-1-基}甲基)氧雜環丁烷-3-醇、及

(3S)-2-甲基-3-(6-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丁烷-2-醇。

【第17項】

如請求項1之化合物或其製藥學上所容許之鹽，其選自以下之化合物群：

- 1-[6-(4-氟苯氧基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-甲基丙烷-2-醇、
- 2-甲基-1-{6-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑-1-基}丙烷-2-醇、
- 2-甲基-1-{6-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-1-基}丙烷-2-醇、
- 2-甲基-1-{6-[4-(三氟甲基)苯氧基]-1H-苯并咪唑-1-基}丙烷-2-醇、
- 1-[6-(4-氯苯氧基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-甲基丙烷-2-醇、
- 2-甲基-1-{6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-1H-苯并咪唑-1-基}丙烷-2-醇、
- 2-甲基-1-{6-[(6-甲基吡啶-3-基)氧基]-1H-苯并咪唑-1-基}丙烷-2-醇、
- 2-甲基-1-(6-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丙烷-2-醇、
- 2-甲基-1-(5-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丙烷-2-醇、
- 1-(5-{[3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)-2-甲基丙烷-2-醇、
- 2-甲基-4-(6-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丁烷-2-醇、
- 2-甲基-1-(6-{[5-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丙烷-2-醇、
- 3-({6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-1H-苯并咪唑-1-基}甲基)氧雜環丁烷

-3-醇、

4-[6-(4-氯苯氧基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-甲基丁烷-2-醇、

順4-(6-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)環己醇、

1-{6-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑-1-基}-2-甲基丙烷-2-醇、

3-({6-[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑-1-基}甲基)氧雜環丁烷-3-醇、

3-({5-[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑-1-基}甲基)氧雜環丁烷-3-醇、及

(3S)-2-甲基-3-(6-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}-1H-苯并咪唑-1-基)丁烷-2-醇。

【第18項】

一種醫藥組合物，其含有如請求項1至17中任一項之化合物或其製藥學上所容許之鹽。

【第19項】

一種與Nav1.7或SCN9A基因相關之疾病之治療藥，其含有如請求項1至17中任一項之化合物或其製藥學上所容許之鹽作為有效成分。

【第20項】

一種神經病變性疼痛、傷害感受性疼痛、炎症性疼痛、小纖維神經病變、肢端紅痛症、陣發性劇痛症、排尿障礙或多發性硬化症之治療藥，其含有如請求項1至17中任一項之化合物或其製藥學上所容許之鹽作為有效成分。

【第21項】

一種醫藥，其係將如請求項1至17中任一項之化合物或其製藥學上所容許之鹽與選自抗癲癇藥、抗抑鬱藥、麻醉性止痛藥、抗炎症藥、還原酶抑制劑及前列腺素衍生物製劑中之至少1種以上之藥劑組合而成。

【第22項】

一種如請求項1至17中任一項之化合物或其製藥學上所容許之鹽之用途，其係用於製造神經病變性疼痛、傷害感受性疼痛、炎症性疼痛、小纖維神經病變、肢端紅痛症、陣發性劇痛症、排尿障礙或多發性硬化症之治療劑。