

發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92115280

※申請日期：92年06月05日

※IPC分類：A61K31/07
C07C235/427
A61P25/28

壹、發明名稱：

(中) 神經變性疾病治療劑

(外) 神經變性疾患治療劑

貳、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 醫藥分子設計研究所股份有限公司

(外) 株式会社医薬分子設計研究所

代表人：(中) 1. 板井昭子

(外)

地 址：(中) 日本國東京都文京區本郷五丁目二四番五號 角川本郷大樓四樓

(外) 日本国東京都文京区本郷5丁目24番5号 角川本郷ビル4階

國籍：(中英) 日本 JAPAN

參、發明人：(共 2 人)

1. 姓名：(中) 武藤進

(外) 武藤進

地 址：(中) 日本國東京都小金井市緑町一六七美普羅公寓B二〇二

(外) 日本国東京都小金井市緑町1-6-7メイプルコーポB202

2. 姓名：(中) 板井昭子

(外) 板井昭子

地 址：(中) 日本國東京都文京區本郷五一六六

(外)

肆、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本 ; 2002/06/11 ; 2002-169640 ☒ 有主張優先權

發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92115280

※申請日期：92年06月05日

※IPC分類：A61K31/67
C07C235/427
A61P25/28

壹、發明名稱：

(中) 神經變性疾病治療劑

(外) 神經變性疾患治療劑

貳、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 醫藥分子設計研究所股份有限公司

(外) 株式会社医薬分子設計研究所

代表人：(中) 1. 板井昭子

(外)

地 址：(中) 日本國東京都文京區本郷五丁目二四番五號 角川本郷大樓四樓

(外) 日本国東京都文京区本郷5丁目24番5号 角川本郷ビル4階

國籍：(中英) 日本 JAPAN

參、發明人：(共 2 人)

1. 姓名：(中) 武藤進

(外) 武藤進

地 址：(中) 日本國東京都小金井市緑町一六七美普羅公寓B二〇二

(外) 日本国東京都小金井市緑町1-6-7メイプルコーポB202

2. 姓名：(中) 板井昭子

(外) 板井昭子

地 址：(中) 日本國東京都文京區本郷五一一六六

(外)

肆、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本 ; 2002/06/11 ; 2002-169640 ☒ 有主張優先權

(1)

玖、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於阿茲海默症或癲癇等神經變性疾病之預防及/或治療的醫藥。

【先前技術】

阿茲海默症為含老人癡呆症神經變性疾病，該患者的腦之特徵性病理變化為，藉由神經細胞的脫落使腦萎縮、神經細胞內蓄積纖維狀物質之神經原纖維變化、大腦皮質的廣範部分存在著稱為老人斑之斑狀蓄積物。現今，由蓄積於老人斑的蛋白質為 $A\beta$ (β -澱粉狀蛋白)，推知 $A\beta$ 因某種原因而蓄積成為阿茲海默症之原因(澱粉狀蛋白假說)。即，推測腦內的 $A\beta$ 濃度增大而凝集沈澱時會產生老人斑，凝集的 $A\beta$ 對神經細胞產生作用引起神經細胞死亡與神經原纖維變化。實際上已有報告出 $A\beta$ 對神經細胞會引起細胞凋亡現象(「The Journal of Neuroscience: the official journal of the society for neuroscience」,(美國),2001年,第21卷,第1號,RC118)。因此，防止因 $A\beta$ 蓄積所引起的神經細胞死及神經原纖維變化之防止，期待成為治療阿茲海默症之有效方法。

阿茲海默症患者的腦內，因 COX(環氧化酶)及 $A\beta$ 前驅蛋白之啟動子區域之活性會上升，該上升被考慮為 NF- κ B(Nuclear Factor- κ B)之活性化所引起者。當腦內的 COX 上升時，推測會引起發炎現象，當 $A\beta$ 前驅蛋白

(2)

的啟動子區域的活性上升時，推測因表現增殖 $A\beta$ 而引起細胞死亡。又，因考慮到 $NF-\kappa B$ 與神經細胞的可塑性有著深切關係，故 $NF-\kappa B$ 與阿茲海默症的發病有著深切關係，抗炎藥劑及具有 $NF-\kappa B$ 阻斷作用之藥劑對阿茲海默症的治療亦被討論（「Journal of Pain and Symptom Management」，(美國)，2002 年，第 23 卷，第 4 號(增刊)p.S35-40;、「Neuroreport」，(英國)，2001 年，第 12 卷，第 7 號,p.1449-1452;「The Journal of Clinical Investigation」，(美國)，2001 年，第 107 卷，第 2 號,p.135-142)。

然而， $A\beta$ 作用於神經細胞時， $NF-\kappa B$ 以外，AP-1(活性蛋白質-1)亦被活化（「The Journal of Neuroscience: the official journal of the society for neuroscience」，(美國)，2001 年，第 21 卷，第 1 號，RC118)，且由最近的研究推測出 AP-1 活性化會引起細胞凋亡， $NF-\kappa B$ 活化會保護細胞而抑制細胞死亡，故 $NF-\kappa B$ 的選擇性活化阻斷會促進細胞凋亡，而導致阿茲海默症狀之惡化（「The Journal of Clinical investigation」，(美國)，2001 年，第 107 卷，第 3 號,p.247-254;「Cell and Tissue Research」，(德國)，2000 年，第 301 卷，第 1 號,p.173-187;「The Journal of Biological Chemistry」，(美國)，2000 年，第 275 卷，第 20 號,p.15114-15121)。因此，考慮到欲防止 $A\beta$ 的蓄積或因 $A\beta$ 所引起的神經細胞死亡及神經原纖維變化，不僅對 $NF-\kappa B$ ，對 AP-1 的活化亦必須同時被抑制。實際上若抑制 AP-1 活化時，可抑制因紫外線照射或氧化刺激所引起的

(3)

細胞凋亡(「The Journal of Biological Chemistry」, (美國), 2001 年, 第 276 卷, 第 16 號, p.12697-12701; 「Molecular and Cellular Biology」, (美國), 2001 年, 第 21 卷, 第 9 號, p.3012-3024), 期待 AP-1 的活化抑制亦可有效果地抑制因 A β 所引起的神經細胞凋亡。

與阿茲海默症相同, 與腦相關的疾病之癲癇, 推測為作用於腦內興奮性之谷胺酸與作用於抑制性之 γ -胺基丁酸間的平衡因崩潰而使大腦異常興奮所引起。此時, AP-1 於海馬體或大腦皮質上被活化(「藥學雜誌: Journal of The Pharmaceutical Society of Japan」, 1999 年, 第 119 卷, 第 7 號, p.510-518)、或谷胺酸受體之配位體之海人酸投予於小老鼠(rat)或老鼠(mouse)時 NF- κ B 亦於海馬體被活化(「Neuroscience」, (美國), 1999 年, 第 94 卷, 第 1 號, 第 83 頁至第 91 頁), 故推測 NF- κ B 及 AP-1 的阻斷劑對癲癇之發作的預防及/或治療有效。

另一方面, N-苯基水楊醯胺衍生物為美國專利第 4358443 號說明書揭示作為植物成長阻斷劑使用, 作為醫藥有歐洲專利第 0221211 號說明書、特開昭 62-99329 號公報、及美國專利第 6117859 號說明書揭示作為消炎劑使用。又, 國際公開第 99/65499 號說明書、國際公開第 99/65499 號說明書、國際公開第 02/49632 號說明書、及國際公開第 02/076918 號說明書中揭示 NF- κ B 阻斷劑, 國際公開第 99/65499 號說明書及國際公開第 02/49632 號說明書中揭示作為抗阿茲海默症之藥劑的用途。然而,

(4)

同刊物中並揭示任何有關 N-苯基水楊醯胺衍生物對阿茲海默症之預防或治療有效之直接數據。又，對於 AP-1 (活化蛋白質-1) 活化抑制作用亦無記載。又，國際公開第 02/051397 號說明書中記載 N-苯基水楊醯胺衍生物作為胞質分裂素產生抑制劑。

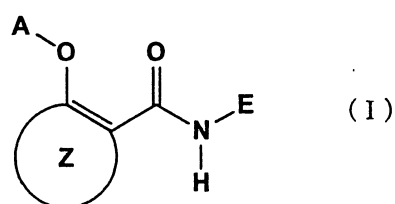
【發明內容】

本發明的課題為提供阿茲海默症或癲癇之預防及/或治療之醫藥。

本發明者對於種種 N-芳基水楊醯胺衍生物及其類似物之羥基芳基衍生物，以訊息檢測法進行 TNF- α 刺激下的 NF- κ B 活化抑制作用、及 TNF- α 刺激下的 AP-1 活化抑制作用之檢討，其結果，發現本發明的化合物具有 NF- κ B 抑制作用及 AP-1 活化抑制活性。以此見解為依據，本發明者們對於上述化合物確認阿茲海默症及癲癇病態模型動物之有效性而完成本發明。

即本發明為提供

(1) 一種預防及/或治療阿茲海默症之醫藥，其為含有選自下述一般式 (I)



(式中，

A 表示氫原子或乙酰基，

(5)

E 表示 2, 5-二取代基、3, 5-二取代基苯基、或可具有取代基單環式或縮合多環式雜芳基（但，該雜芳基除①直接連接於式（I）中的 $-\text{CONH}-$ 基的環為苯環之縮合多環式雜芳基、②無取代基的噻唑-2-基、及③無取代基的苯并噻唑-2-基的情況），

環 Z 表示式 $-\text{O}-\text{A}$ （式中，A 表示與上述定義相同）及式 $-\text{CONH}-\text{E}$ （式中，E 表示與上述定義相同）所表示的基之外、更可具有取代基的芳烴、或式 $-\text{O}-\text{A}$ （式中，A 表示與上述定義相同）及式 $-\text{CONH}-\text{E}$ （式中，E 表示與上述定義相同）所表示的基之外，更可表示具有取代基的雜芳烴）所表示的化合物及藥理學上可被接受的鹽、及彼等水合物及溶媒合物所成群之物質作為有效成分者。又，本發明又提供一種含有上述一般式（I）所示化合物及藥理學上可被接受的鹽、及彼等水合物及溶媒合物所成群之物質作為有效成分的預防及/或治療癲癇之醫藥。

（2）含有選自 A 表示氫原子的化合物及藥理學上可被接受的鹽、及彼等水合物及溶媒合物所成群之物質作為有效成分者之上述醫藥。

（3）含有選自環 Z 表示 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ 的芳烴（該芳烴表示，式 $-\text{O}-\text{A}$ （式中，A 與一般式（I）的定義相同）及式 $-\text{CONH}-\text{E}$ （式中，E 與一般式（I）的定義相同）所表示的基之外，更可具有取代基）、或 5 至 10 員的雜芳烴（該雜芳烴表示，式 $-\text{O}-\text{A}$ （式中，A 與一般式（I）的定義相同）及式 $-\text{CONH}-\text{E}$ （式中，E 與一般式（I）

(6)

的定義相同) 所表示的基之外, 更可具有取代基) 的化合物及藥理學上可被接受的鹽、及彼等水合物及溶媒合物所成群之物質作為有效成分者之上述醫藥

(4) 含有選自環 Z 表示, 式 $-O-A$ (式中, A 與一般式 (I) 的定義相同) 及式 $-CONH-E$ (式中, E 與一般式 (I) 的定義相同) 所表示的基之外, 更可具有取代基的苯環、或式 $-O-A$ (式中, A 與一般式 (I) 的定義相同) 及式 $-CONH-E$ (式中, E 與一般式 (I) 的定義相同) 所表示的基之外, 更可具有取代基之萘環的化合物及藥理學上可被接受的鹽、及彼等水合物及溶媒合物所成群之物質作為有效成分者之上述醫藥。

(5) 含有選自環 Z 表示, 式 $-O-A$ (式中, A 與一般式 (I) 的定義相同) 及式 $-CONH-E$ (式中, E 與一般式 (I) 的定義相同) 所表示的基之外, 更可具有鹵素原子的苯環之化合物及藥理學上可被接受的鹽、及彼等水合物及溶媒合物所成群之物質作為有效成分者之上述醫藥。

(6) 含有選自環 Z 表示, 式 $-O-A$ (式中, A 與一般式 (I) 的定義相同) 及式 $-CONH-E$ (式中, E 與一般式 (I) 的定義相同) 所表示的基之外, 更可具有取代基之萘環的化合物及藥理學上可被接受的鹽、及彼等水合物及溶媒合物所成群之物質作為有效成分者之上述醫藥。

(7) 含有選自 E 表示 2, 5-二取代基、3, 5-二取代基的化合物及藥理學上可被接受的鹽、及彼等水合物及

(7)

溶媒合物所成群之物質作為有效成分之上述醫藥。

(8) 含有選自 E 表示 2, 5-二取代基 (該取代基中至少 1 個為三氟甲基) 或 3, 5-二取代基苯 (該取代基中至少 1 個為三氟甲基) 的化合物及藥理學上可被接受的鹽、及彼等水合物及溶媒合物所成群之物質作為有效成分者之上述醫藥。

(9) 含有選自 E 表示 3, 5-雙 (三氟甲基) 苯基的化合物及藥理學上可被接受的鹽、及彼等水合物及溶媒合物所成群之物質作為有效成分者之上述醫藥。

(10) 含有選自 E 表示，可具有取代基的單環式或縮合多環式雜芳烴 (但，該雜芳烴除 ① 直接連接於式 (I) 中的 -CONH- 基的環為苯環之縮合多環式雜芳烴、② 無取代基的噻唑 - 2- 基、及 ③ 無取代基的苯并噻唑 - 2- 基的情況) 的化合物及藥理學上可被接受的鹽、及彼等水合物及溶媒合物所成群之物質作為有效成分者之上述醫藥。

(11) 含有選自 E 表示可具有取代基的 5 員的單環式雜芳烴基 (但，除該雜芳烴基為無取代的苯并噻唑 - 2- 基的情況) 的化合物及藥理學上可被接受的鹽、及彼等水合物及溶媒合物所成群之物質作為有效成分者之上述醫藥。

由另一觀點來看，本發明更提供製造上述 (1) ~ (11) 的醫藥製造時的上述各物質之使用。又，本發明提供預防及/或治療阿茲海默症之方法，含有投予含上述各物質之預防及/或治療有效量於包含人類之哺乳類動物的步

(8)

驟之方法、及提供預防及/或治療癲癇之方法，含有投予含上述各物質之預防及/或治療有效量於包含人類之哺乳類動物的步驟之方法。

【實施方式】

實施發明的最佳型態

為更能理解本發明可參照「國際公開第 02/49632 號」所揭示者。參照上述「國際公開第 02/49632 號」的所揭示之所有內容而含於本發明說明書中。

本發明說明書所使用的用語意義如下。

作為「鹵素原子」除有特別說明，則可使用任一之氟原子、氯原子、溴原子、或碘原子。

作為「烴基」例如可舉出脂肪族烴基、芳基、芳烴基、芳烷基、交聯環式烴基、螺環式烴基、及萸烯系烴基等。

作為「脂肪族烴基」，例如可舉出烷基、烯基、炔基、伸甲基、伸烯基、烷叉基等直鏈狀或支鏈狀之 1 價或 2 價的非環式烴基；環烷基、環烯基、環鏈烷二烯基、環烷基－烷基、環伸烷基、環伸烯基等飽和或不飽和的 1 價或 2 價脂環式烴基。

作為「烷基」，例如可舉出甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、2－甲基丁基、1－甲基丁基、新戊基、1，2－二甲基丙基、1－乙基丙基、正己基、4－甲基戊基、3－甲

(9)

基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、1-乙基丁基、1-乙基-1-甲基丙基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、正十一碳基、正十二碳基、正十三碳基、正十四碳基、正十五碳基等的 $C_1 \sim C_{15}$ 的直鏈或支鏈之烷基。

作為「烯基」，例如可舉出乙烯基、丙-1-烯-1-基、烯丙基、異丙烯基、丁-1-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-3-烯-1-基、2-甲基丙-2-烯-1-基、1-甲基丙-2-烯-1-基、戊-1-烯-1-基、戊-2-烯-1-基、戊-3-烯-1-基、戊-4-烯-1-基、3-甲基丁-2-烯-1-基、3-甲基丁-3-烯-1-基、己-1-烯-1-基、己-2-烯-1-基、己-3-烯-1-基、己-4-烯-1-基、己-5-烯-1-基、4-甲基戊-3-烯-1-基、4-甲基戊-2-烯-1-基、4-甲基戊-1-烯-1-基、戊-6-烯-1-基、辛-1-烯-1-基、辛-7-烯-1-基、壬-1-烯-1-基、壬-8-烯-1-基、癸-1-烯-1-基、癸-9-烯-1-基、十一碳-1-烯-1-基、十一碳-10-烯-1-基、十二碳-1-烯-1-基、十二碳-11-烯-1-基、十三碳-1-烯-1-基、十三碳-12-烯-1-基、十四碳-1-烯-1-基、十四碳-13-烯-1-基、十五碳-1-烯-1-基、十五碳-14-烯-1-基等 $C_2 \sim C_{15}$ 的直鏈狀或支鏈狀烯基。

(10)

作為「炔基」，例如可舉出乙炔基、丙-1-炔-1-基、丙-2-炔-1-基、丁-1-炔-1-基、丁-3-炔-1-基、1-甲基丙-2-炔-1-基、戊-1-炔-1-基、戊-4-炔-1-基、己-1-炔-1-基、己-5-炔-1-基、戊-1-炔-1-基、戊-6-炔-1-基、辛-1-炔-1-基、辛-7-炔-1-基、壬-1-炔-1-基、壬-8-炔-1-基、癸-1-炔-1-基、癸-9-炔-1-基、十一碳-1-炔-1-基、十一碳-10-炔-1-基、十二碳-1-炔-1-基、十二碳-11-炔-1-基、十三碳-1-炔-1-基、十三碳-12-炔-1-基、十四碳-1-炔-1-基、十四碳-13-炔-1-基、十五碳-1-炔-1-基、十五碳-14-炔-1-基等 $C_2 \sim C_{15}$ 的直鏈狀或支鏈狀炔基。

作為「伸烷基」，例如舉出伸甲基、伸乙基、甲烷-1, 1-二基、丙烷-1, 3-二基、丙烷-1, 2-二基、丙烷-2, 2-二基、丁烷-1, 4-二基、戊烷-1, 5-二基、己烷-1, 6-二基、1, 1, 4, 4-四甲基丁烷-1, 4-二基等的 $C_1 \sim C_8$ 的直鏈狀或支鏈狀伸烷基。

作為「伸烯基」，例如可舉出乙烯-1, 2-二基、丙烯-1, 3-二基、丁-1-烯-1, 4-二基、丁-2-烯-1, 4-二基、2-甲基丙烯-1, 3-二基、戊-2-烯-1, 5-二基、己-3-烯-1, 6-二基等 $C_1 \sim C_6$ 的直鏈狀或支鏈狀之伸烯基。

作為「烷叉基」，例如可舉出甲叉基、乙叉基、丙叉

(11)

基、異丙叉基、丁叉基、戊叉基、己叉基等 $C_1 \sim C_6$ 的直鏈狀或支鏈狀之烷叉基。

作為「環烷基」，例如可舉出環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基等 $C_3 \sim C_8$ 的環烷基。

且，上述「環烷基」可為苯環、萘環等縮環，例如可舉出 1-萘滿基、2-萘滿基、1, 2, 3, 4-四氫萘-1-基、1, 2, 3, 4-四氫萘-2-基等。

作為「烷烯基」，例如可舉出 2-環丙烯-1-基、2-環丁烯-1-基、2-環戊烯-1-基、3-環戊烯-1-基、2-環己烯-1-基、3-環己烯-1-基、1-環丁烯-1-基、1-環戊烯-1-基等 $C_3 \sim C_6$ 的環烯基。

且上述「環烯基」可為苯環、萘環等縮環，例如可舉出 1-萘滿基、2-萘滿基、1, 2, 3, 4-四氫萘-1-基、1, 2, 3, 4-四氫萘-2-基、1-萘基、2-萘基等。

作為「環鏈烷二烯基」，例如可舉出 2, 4-環戊烷二烯-1-基、2, 4-環己烷二烯-1-基、2, 5-環己烷二烯-1-基等 $C_5 \sim C_6$ 的環鏈烷二烯基。且上述「環鏈烷二烯基」可為苯環、萘環等縮環，例如可舉出 1-萘基、2-萘基等。

作為「環烷基-烷基」，可舉出「烷基」的 1 個氫原子被「環烷基」取代之基，例如可舉出環丙基甲基、1-環丙基乙基、2-環丙基乙基、3-環丙基、4-環丙基丁基、5-環丙基戊基、6-環丙基己基、環丁基甲基、環戊基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、環己基甲基、環己基

(12)

丙基、環己基丁基、環庚基甲基、環辛基甲基、6-環辛基己基等 $C_4 \sim C_{14}$ 的環烷基-烷基。

作為「環伸烷基」，例如可舉出環丙烷-1，1-二基、環丙烷-1，2-二基、環丁烷-1，1-二基、環丁烷-1，2-二基、環丁烷-1，3-二基、環戊烷-1，1-二基、環戊烷-1，2-二基、環戊烷-1，3-二基、環己烷-1，1-二基、環己烷-1，2-二基、環己烷-1，3-二基、環己烷-1，4-二基、環庚烷-1，1-二基、環庚烷-1，2-二基、環辛烷-1，1-二基、環辛烷-1，2-二基等 $C_3 \sim C_8$ 的環伸烷基。

作為「環伸烯基」，例如可舉出 2-環丙烯-1，1-二基、2-環丁烯-1，1-二基、2-環戊烯-1，1-二基、3-環戊烯-1，1-二基、2-環己烯-1，1-二基、2-環己烯-1，2-二基、2-環己烯-1，4-二基、3-環己烯-1，1-二基、1-環丁烯-1，2-二基、1-環戊烯-1，2-二基、1-環己烯-1，2-二基等的 $C_3 \sim C_6$ 的環烷烯基。

作為「芳基」，可舉出單環式或縮合環式芳香族烴基，例如可舉出苯基、1-萘基、2-萘基、蒽基、菲基、蒽嵌戊烯基等 $C_6 \sim C_{14}$ 芳基。

且，上述「芳基」為與上述「 $C_3 \sim C_8$ 的環烷基」、「 $C_3 \sim C_6$ 的烷烯基」、或「 $C_5 \sim C_6$ 的環鏈烷二烯基」等之縮環亦可，例如可舉出 4-茛基、5-茛基、1，2，3，4-四氫萘-5-基、1，2，3，4-四氫萘-6-基、3-萘

(13)

嵌戊烯基、4-萘嵌戊烯基、蒽-4-基、蒽-5-基、蒽-6-基、蒽-7-基、4-菲基、5-菲基、6-菲基、7-菲基、8-菲基、9-菲基等基。

作為「芳烴基」，例如可舉出 1,2-伸苯基、1,3-伸苯基、1,4-伸苯基、萘-1,2-二基、萘-1,3-二基、萘-1,4-二基、萘-1,5-二基、萘-1,6-二基、萘-1,7-二基、萘-1,8-二基、萘-2,3-二基、萘-2,4-二基、萘-2,5-二基、萘-2,6-二基、萘-2,7-二基、萘-2,8-二基、蒽-1,4-二基等 $C_6 \sim C_{14}$ 的芳烴基。

作為「芳烷基」，可舉出「烷基」的 1 個氫原子由「芳基」取代之基，例如可舉出苯甲基、1-萘甲基、2-萘甲基、蒽甲基、菲甲基、萘嵌戊烯基甲基、二苯基甲基、1-苯乙基、2-苯乙基、1-(1-萘基)乙基、1-(2-萘基)乙基、2-(1-萘基)乙基、2-(2-萘基)乙基、3-苯基丙基、3-(1-萘基)丙基、3-(2-萘基)丙基、4-苯基丁基、4-(1-萘基)丁基、4-(2-萘基)丁基、5-苯基戊基、5-(1-萘基)戊基、5-(2-萘基)戊基、6-苯基己基、6-(1-萘基)己基、6-(2-萘基)己基等 $C_7 \sim C_{16}$ 的芳烷基。

作為「交聯環式烴基」，例如可舉出雙環〔2.1.0〕戊基、雙環〔2.2.1〕庚基、雙環〔2.2.1〕辛基、金剛烷基等。

作為「螺環式烴基」，例如可舉出螺〔3.4〕辛基、

螺〔4.5〕十碳-1,6-二烯基等。

作為「萜烯系烴」，例如可舉出，牻牛兒基、橙花基、芳樟基、植基、蓋基、冰片基等。

作為「鹵素化烷基」可舉出「烷基」的1個氫原子有「鹵素原子」取代的基，例如可舉出氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、溴甲基、二溴甲基、三溴甲基、碘甲基、二碘甲基、三碘甲基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、3,3,3-三氟丙基、五氟異丙基、九氟丁基、全氟己基等由1至13個鹵素原子取代之 $C_1 \sim C_6$ 的直鏈狀或支鏈狀之鹵素化烷基。

作為「雜環基」，例如作為構成環系的原子（環原子），為含有至少1個的1至3種選自氧原子、硫原子及氮原子等之雜原子之單環式或縮合多環式雜芳基、以及作為構成環系的原子（環原子），可舉出含有至少1個的1至3種選自氧原子、硫原子及氮原子等之雜原子的單環式或縮合多環式非芳香族雜環基。

作為「單環式雜芳基」，例如可舉出2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、3-異噻唑基、4-異噻唑基、5-異噻唑基、1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、1-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、5-吡唑基、（1,2,3-噁二唑基）-4-基、（1,2,3-噁二唑基）

(15)

- 5 - 基、(1, 2, 4 - 噤二唑基) - 3 - 基、(1, 2, 4 -
 噤二唑基) - 5 - 基、(1, 2, 5 - 噤二唑基) - 3 - 基、
 (1, 2, 5 - 噤二唑基) - 4 - 基、(1, 3, 4 - 噤二唑基)
 - 2 - 基、(1, 3, 4 - 噤二唑基) - 5 - 基、呋咱基、
 (1, 2, 3 - 噤二唑基) - 4 - 基、(1, 2, 3 - 噤二唑基)
 - 5 - 基、(1, 2, 4 - 噤二唑基) - 3 - 基、(1, 2, 4
 - 噤二唑基) - 5 - 基、(1, 2, 5 - 噤二唑基) - 3 - 基
 、(1, 2, 5 - 噤二唑基) - 4 - 基、(1, 3, 4 - 噤二唑
 基) - 2 - 基、(1, 3, 4 - 噤二唑基) - 5 - 基、(1H - 1
 , 2, 3 - 三唑基) - 1 - 基、(1H - 1, 2, 3 - 三唑基)
 - 4 - 基、(1H - 1, 2, 3 - 三唑基) - 5 - 基、(2H - 1
 , 2, 3 - 三唑基) - 2 - 基、(2H - 1, 2, 3 - 三唑基)
 - 4 - 基、(1H - 1, 2, 4 - 三唑基) - 1 - 基、(1H - 1
 , 2, 4 - 三唑基) - 3 - 基、(1H - 1, 2, 4 - 三唑基)
 - 5 - 基、(4H - 1, 2, 4 - 三唑基) - 3 - 基、(4H - 1
 , 2, 4 - 三唑基) - 4 - 基、(1H - 四唑基) - 1 - 基、
 (1H - 四唑基) - 5 - 基、(2H - 四唑基) - 2 - 基、(2H - 四唑基)
 - 5 - 基、2 - 吡啶基、3 - 吡啶基、4 - 吡
 啶基、3 - 噻吩基、4 - 噻吩基、2 - 嘧啶基、4 - 嘧啶基、
 5 - 嘧啶基、2 - 吡嗪基、(1, 2, 3 - 三嗪) - 4 - 基、(1,
 2, 3 - 三嗪) - 5 - 基、(1, 2, 4 - 三嗪) - 3 - 基、
 (1, 2, 4 - 三嗪) - 5 - 基、(1, 2, 4 - 三嗪) 6 - 基、
 (1, 3, 5 - 三嗪) - 2 - 基、1 - 吡咯基、2 - 吡咯基
 、3 - 吡咯基、4 - 吡咯基、(1, 4 - 氧化吡咯基)

(16)

— 2 — 基、(1, 4 — 氧化吡庚因基) — 3 — 基、(1, 4 — 氧化吡庚因基) — 5 — 基、(1, 4 — 氧化吡庚因基) — 6 — 基、(1, 4 — 氧化吡庚因基) — 7 — 基、(1, 4 — 硫代吡庚因基) — 2 — 基、(1, 4 — 硫代吡庚因基) — 3 — 基、(1, 4 — 硫代吡庚因基) — 5 — 基、(1, 4 — 硫代吡庚因基) — 6 — 基、(1, 4 — 硫代吡庚因基) — 7 — 基等 5 至 7 員的單環式雜芳基。

作為「縮合多環式」，例如可舉出 2 — 苯并呋喃基、3 — 苯并呋喃基、4 — 苯并呋喃基、5 — 苯并呋喃基、6 — 苯并呋喃基、7 — 苯并呋喃基、1 — 異苯并呋喃基、4 — 異苯并呋喃基、5 — 異苯并呋喃基、2 — 苯并 [b] 噻吩基、3 — 苯并 [b] 噻吩基、4 — 苯并 [b] 噻吩基、5 — 苯并 [b] 噻吩基、6 — 苯并 [b] 噻吩基、7 — 苯并 [b] 噻吩基、1 — 苯并 [c] 噻吩基、4 — 苯并 [c] 噻吩基、5 — 苯并 [c] 噻吩基、1 — 吡啶基、2 — 吡啶基、3 — 吡啶基、4 — 吡啶基、5 — 吡啶基、6 — 吡啶基、7 — 吡啶基、(2H — 吡啶) — 1 — 基、(2H — 吡啶) — 2 — 基、(2H — 吡啶) — 4 — 基、(2H — 吡啶) — 5 — 基、(1H — 吡啶) — 1 — 基、(1H — 吡啶) — 3 — 基、(1H — 吡啶) — 4 — 基、(1H — 吡啶) — 5 — 基、(1H — 吡啶) — 6 — 基、(1H — 吡啶) — 7 — 基、(2H — 吡啶) — 1 — 基、(2H — 吡啶) — 2 — 基、(2H — 吡啶) — 4 — 基、(2H — 吡啶) — 5 — 基、2 — 苯并噻吩基、4 — 苯并噻吩基、5 — 苯并噻吩基、6 — 苯并噻吩基、7 — 苯并噻吩基、(1, 2 — 苯并異噻吩) — 3 — 基、(1

(17)

, 2-苯并異噁唑) - 4-基、(1, 2-苯并異噁唑) - 5-基、(1, 2-苯并異噁唑) - 6-基、(1, 2-苯并異噁唑) - 7-基、(2, 1-苯并異噁唑) - 3-基、(2, 1-苯并異噁唑) - 4-基、(2, 1-苯并異噁唑) - 5-基、(2, 1-苯并異噁唑) - 6-基、(2, 1-苯并異噁唑) - 7-基、2-苯并噻唑基、4-苯并噻唑基、5-苯并噻唑基、6-苯并噻唑基、7-苯并噻唑基、(1, 2-苯并異噻唑) - 3-基、(1, 2-苯并異噻唑) - 4-基、(1, 2-苯并異噻唑) - 5-基、(1, 2-苯并異噻唑) - 6-基、(1, 2-苯并異噻唑) - 7-基、(2, 1-苯并異噻唑) - 3-基、(2, 1-苯并異噻唑) - 4-基、(2, 1-苯并異噻唑) - 5-基、(2, 1-苯并異噻唑) - 6-基、(2, 1-苯并異噻唑) - 7-基、(1, 2, 3-苯并噁二唑) - 4-基、(1, 2, 3-苯并噁二唑) - 5-基、(1, 2, 3-苯并噁二唑) - 6-基、(1, 2, 3-苯并噁二唑) - 7-基、(2, 1, 3-苯并噁二唑) - 4-基、(2, 1, 3-苯并噁二唑) - 5-基、(1, 2, 3-苯并噻二唑) - 4-基、(1, 2, 3-苯并噻二唑) - 5-基、(1, 2, 3-苯并噻二唑) - 6-基、(1, 2, 3-苯并噻二唑) - 7-基、(2, 1, 3-苯并噻二唑) - 4-基、(2, 1, 3-苯并噻二唑) - 5-基、(1H-苯并三唑) - 1-基、(1H-苯并三唑) - 4-基、(1H-苯并三唑) - 5-基、(1H-苯并三唑) - 6-基、(1H-苯并三唑) - 7-基、(2H-苯并三唑) - 2-基、(2H-苯并三唑) - 4-基、

(2H- 苯并三唑) - 5- 基、2- 喹啉基、3- 喹啉基、4- 喹啉基、5- 喹啉基、6- 喹啉基、7- 喹啉基、8- 喹啉基、1- 異喹啉基、3- 異喹啉基、4- 異喹啉基、5- 異喹啉基、6- 異喹啉基、7- 異喹啉基、8- 異喹啉基、3- 噌啉基、4- 噌啉基、5- 噌啉基、6- 噌啉基、7- 噌啉基、8- 噌啉基、2- 喹唑啉基、4- 喹唑啉基、5- 喹唑啉基、6- 喹唑啉基、7- 喹唑啉基、8- 喹唑啉基、2- 喹喔啉基、5- 喹喔啉基、6- 喹喔啉基、1- 酞嗪基、5- 酞嗪基、6- 酞嗪基、2- 蔡錠基、3- 蔡錠基、4- 蔡錠基、2- 噤呤基、6- 噤呤基、7- 噤呤基、8- 噤呤基、2- 蝶啶基、4- 蝶啶基、6- 蝶啶基、7- 蝶啶基、1- 卟啉基、2- 卟啉基、3- 卟啉基、4- 卟啉基、9- 卟啉基、2- (α - 卟啉基)、3- (α - 卟啉基)、4- (α - 卟啉基)、5- (α - 卟啉基)、6- (α - 卟啉基)、7- (α - 卟啉基)、8- (α - 卟啉基)、9- (α - 卟啉基)、1- (β - 卟啉基)、3- (β - 卟啉基)、4- (β - 卟啉基)、5- (β - 卟啉基)、6- (β - 卟啉基)、7- (β - 卟啉基)、8- (β - 卟啉基)、9- (β - 卟啉基)、1- (γ - 卟啉基)、2- (γ - 卟啉基)、4- (γ - 卟啉基)、5- (γ - 卟啉基)、6- (γ - 卟啉基)、7- (γ - 卟啉基)、8- (γ - 卟啉基)、9- (γ - 卟啉基)、1- 吡啶基、2- 吡啶基、3- 吡啶基、4- 吡啶基、9- 吡啶基、1- 吩噁嗪基、2- 吩噁嗪基、3- 吩噁嗪基、4- 吩噁嗪基、10- 吩噁嗪基、1- 吩噻嗪基、2- 吩噻嗪基、3-

— 吩噻嗪基、4—吩噻嗪基、10—吩噻嗪基、1—吩嗪基、2—吩嗪基、1—吩三嗪基、2—吩三嗪基、3—吩三嗪基、4—吩三嗪基、6—吩三嗪基、7—吩三嗪基、8—吩三嗪基、9—吩三嗪基、10—吩三嗪基、2—菲繞啉基、3—菲繞啉基、4—菲繞啉基、5—菲繞啉基、6—菲繞啉基、7—菲繞啉基、8—菲繞啉基、9—菲繞啉基、10—菲繞啉基、1—噻嗯基、2—噻嗯基、1—吡啶嗪基、2—吡啶嗪基、3—吡啶嗪基、5—吡啶嗪基、6—吡啶嗪基、7—吡啶嗪基、8—吡啶嗪基、1—吩噻啑基、2—吩噻啑基、3—吩噻啑基、4—吩噻啑基、噻嗯〔2，3—b〕呋喃基、吡咯并〔1，2—b〕噻嗪基、吡嗪并〔1，5—a〕吡啶基、咪唑并〔11，2—b〕噻嗪基、咪唑并〔1，2—a〕嘧啶基、1，2，4—三唑并〔4，3—a〕吡啶基、1，2，4—三唑并〔4，3—a〕噻嗪基等 8 至 14 員的縮合多環式雜芳基。

作為「單環式非芳香族雜環基」，例如可舉出 1—氮雜環丙基、1—氮雜環丁基、1—四氫吡咯基、2—四氫吡咯基、3—四氫吡咯基、2—四氫呋喃基、3—四氫呋喃基、四氫噻吩基、1—咪唑烷基、2—咪唑烷基、4—咪唑烷基、1—吡啶烷基、3—吡啶烷基、4—吡啶烷基、1—（2—吡咯啉基）、1—（2—咪唑啉基）、2—（2—咪唑啉基）、1—（2—吡啶啉基）、3—（2—吡啶啉基）、哌啶基、1—哌啶基、2—哌啶基、3—哌啶基、4—哌啶基、1—均哌啶基、2—四氫吡喃基、嗎啉代、（硫嗎啉代）—4—基、1—哌嗪基、1—均哌嗪基等 3 至 7 員的飽和或不飽和

之單環式非芳香族雜環基。

作為「縮合多環式非芳香族雜環基」，例如可舉出 2-喹寧環基、2-色滿基、3-色滿基、4-色滿基、5-色滿基、6-色滿基、7-色滿基、8-色滿基、1-異色滿基、3-異色滿基、4-異色滿基、5-異色滿基、6-異色滿基、7-異色滿基、8-異色滿基、2-硫代色滿基、3-硫代色滿基、4-硫代色滿基、5-硫代色滿基、6-硫代色滿基、7-硫代色滿基、8-硫代色滿基、1-異硫代色滿基、3-異硫代色滿基、4-異硫代色滿基、5-異硫代色滿基、6-異硫代色滿基、7-異硫代色滿基、8-異硫代色滿基、1-吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、7-吡啶基、1-異吡啶基、2-異吡啶基、4-異吡啶基、5-異吡啶基、2-(4H-色烯基)、3-(4H-色烯基)、4-(4H-色烯基)、5-(4H-色烯基)、6-(4H-色烯基)、7-(4H-色烯基)、8-(4H-色烯基)、1-異色烯基、3-異色烯基、4-異色烯基、5-異色烯基、6-異色烯基、7-異色烯基、8-異色烯基、1-(1H-四氫吡咯基)、2-(1H-四氫吡咯基)、3-(1H-四氫吡咯基)、5-(1H-四氫吡咯基)、6-(1H-四氫吡咯基)、7-(1H-四氫吡咯基)等 8 至 10 員的飽和或不飽和縮合多環式非芳香族雜環基。

上述「雜環基」中，作為構成環系的原子（環原子），可具有 1 至 3 種選自除具有鍵結鍵之氮原子外，還有氧

原子、硫原子及氮原子等之雜原子的單環式或縮合多環式雜芳基、以及作為構成環系的原子（環原子），可具有 1 至 3 種選自除具有鍵結鍵之氮原子外，還有氧原子、硫原子及氮原子等之雜原子的單環式或縮合多環式非芳香基雜環基稱為「環狀胺基」，例如可舉出 1-四氫吡咯基、1-四氫咪唑基、1-四氫吡唑基、1-四氫嘧啶基、1-四氫噁唑基、1-哌啶基、嗎啉代、1-哌嗪基、硫嗎啉代-4-基、1-均哌啶基、1-均哌嗪基、2-吡咯啉-1-基、2-咪唑啉-1-基、2-吡唑啉-1-基、1-吡啶啉-1-基、2-異吡啶啉基、1, 2, 3, 4-四氫喹啉-1-基、1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-2-基、1-吡咯基、1-咪唑基、1-吡唑基、1-吡啶基、1-吡啶基、2-異吡啶基等基等。

上述「環烷基」、「環伸烷基」、「環伸烯基」、「環鏈烷二烯基」、「芳烴基」、「交聯環式烴基」、「螺環式烴基」、及「雜環基」總稱為「環式基」。又，該「環式基」中，特別將「芳基」、「芳烴基」、「單環式雜芳基」及「縮合多環式雜芳基」總稱為「芳香環式基」。

作為「烴-氧基」為「烴基」的氫原子由「烴基」所取代的基，作為「烴基」，可舉出與上述「烴基」相同基。作為「烴-氧基」，可舉出烷氧基（烷基-氧基）、烯基-氧基、炔基-氧基、環烷基-氧基、環烷基-烷基-氧基等脂肪族烴-氧基；芳基-氧基；芳烷基-氧基；伸烷基-二氧基等。

作為「烷氧基（烷基－氧基）」，例如可舉出甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、異戊氧基、2－甲基丁氧基、1－乙基丙氧基、正乙氧基、4－甲基戊氧基、3－甲基戊氧基、2－甲基戊氧基、1－甲基戊氧基、1，2－二甲基丁氧基、1，3－二甲基丁氧基、2，3－二甲基丁氧基、2－乙基丁氧基、1－乙基丁氧基、1－乙基－1－甲基丙氧基、正庚氧基、正辛氧基、正壬氧基、正癸氧基、正十一碳氧基、正十二碳氧基、正十三碳氧基、正十四碳氧基、正十五碳氧基等 $C_1 \sim C_{15}$ 的直鏈或支鏈狀烷氧基。

作為「烯基－氧基」例如可舉出乙烯氧基、（丙－1－烯－1－基）氧基、烯丙氧基、異丙烯氧基、（丁－1－烯－1－基）氧基、（丁－2－烯－1－基）氧基、（丁－3－烯－1－基）氧基、（2－甲基丙－2－烯－1－基）氧基、（1－甲基丙－2－烯－1－基）氧基、（戊－1－烯－1－基）氧基、（戊－2－烯－1－基）氧基、（戊－3－烯－1－基）氧基、（戊－4－烯－1－基）氧基、（3－甲基丁－2－烯－1－基）氧基、（3－甲基丁－3－烯－1－基）氧基、（己－1－烯－1－基）氧基、（己－2－烯－1－基）氧基、（己－3－烯－1－基）氧基、（己－4－烯－1－基）氧基、（己－5－烯－1－基）氧基、（4－甲基戊－2－烯－1－基）氧基、（4－甲基戊－3－烯－1－基）氧基、（庚－1－烯－1－基）氧基、（庚－6－烯－1－基）氧基、（辛－1－烯－1－基）氧基、（辛－7－烯－1－

基) 氧基、(壬-1-烯-1-基) 氧基、(壬-8-烯-1-基) 氧基、(癸-1-烯-1-基) 氧基、(癸-9-烯-1-基) 氧基、(十一碳-1-烯-1-基) 氧基、(十一碳-10-烯-1-基) 氧基、(十二碳-1-烯-1-基) 氧基、(十二碳-11-烯-1-基) 氧基、(十三碳-1-烯-1-基) 氧基、(十三碳-12-烯-1-基) 氧基、(十四碳-1-烯-1-基) 氧基、(十四碳-13-烯-1-基) 氧基、(十五碳-1-烯-1-基) 氧基、(十五碳-14-烯-1-基) 氧基等 $C_2 \sim C_{15}$ 的直鏈或支鏈狀烯基-氧基。

作為「炔基-氧基」例如可舉出乙炔氧基、(丙-1-炔-1-基) 氧基、(丙-2-炔-1-基) 氧基、(丁-1-炔-1-基) 氧基、(丁-3-炔-1-基) 氧基、(1-甲基丙-2-炔-1-基)、(戊-1-炔-1-基) 氧基、(戊-4-炔-1-基) 氧基、(己-1-炔-1-基) 氧基、(己-5-炔-1-基) 氧基、(庚-1-炔-1-基) 氧基、(庚-6-炔-1-基) 氧基、(辛-1-炔-1-基) 氧基、(辛-7-炔-1-基) 氧基、(壬-1-炔-1-基) 氧基、(壬-8-炔-1-基) 氧基、(癸-1-炔-1-基) 氧基、(癸-9-炔-1-基) 氧基、(十一碳-1-炔-1-基) 氧基、(十一碳-10-炔-1-基) 氧基、(十二碳-1-炔-1-基) 氧基、(十二碳-11-炔-1-基) 氧基、(十三碳-1-炔-1-基) 氧基、(十三碳-12-炔-1-基) 氧基、(十四碳-1-炔-1-基)

(24)

) 氧基、(十四碳-13-炔-1-基)氧基、(十五碳-1-炔-1-基)氧基、(十五碳-14-炔-1-基)氧基等 $C_2 \sim C_{15}$ 的直鏈或支鏈狀炔基-氧基。

作為「環烷基-氧基」例如可舉出環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、環庚氧基、環辛氧基等 $C_3 \sim C_8$ 的環烷基-氧基。

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

作為「芳基-氧基」例如可舉出苯氧基、1-萘氧基、2-萘氧基、蒽氧基、菲氧基、萘嵌戊烯氧基等 $C_6 \sim C_{14}$ 的芳基-氧基。

作為「芳烷基-氧基」例如可舉出苯甲氧基、1-萘基甲氧基、2-萘基甲氧基、蒽基甲氧基、菲基甲氧基、萘嵌戊烯基甲氧基、二苯基甲氧基、1-苯乙氧基、2-苯乙氧基、1-(1-萘基)乙氧基、1-(2-萘基)乙氧基、2-(1-萘基)乙氧基、2-(2-萘基)乙氧基、3-苯基丙氧基、3-(1-萘基)丙氧基、3-(2-萘基)丙氧基、4-苯基丁氧基、4-(1-萘基)丁氧基、4-(2-

— 萘基) 丁氧基、5— 苯基戊氧基、5— (1— 萘基) 戊氧基、5— (2— 萘基) 戊氧基、6— 萘基己氧基、6— (1— 萘基) 己氧基、6— (2— 萘基) 己氧基等 $C_7 \sim C_{16}$ 的芳烷基— 氧基。

作為「伸烷基二氧基」例如可舉出伸甲基二氧基、伸乙基二氧基、1— 甲基伸甲基二氧基、1, 1— 二甲基伸甲基二氧基等基。

作為「鹵素化烷氧基 (鹵素化烷基— 氧基) 」為將「羥基」的氫原子由「鹵素化烷基」取代之基，例如可舉出氟甲氧基、二氟甲氧基、氯甲氧基、溴甲氧基、碘甲氧基、三氟甲氧基、三氯甲氧基、2, 2, 2— 三氟乙氧基、五氟乙氧基、3, 3, 3— 三氟丙氧基、七氟丙氧基、七氟異丙氧基、八氟丁氧基、全氟己氧基等 1 至 13 個鹵素原子所取代的 $C_1 \sim C_6$ 的直鏈狀或支鏈狀之鹵素化烷氧基。

作為「雜環— 氧基」為「羥基」的氫原子由「雜環基」所取代之基，作為「雜環」可舉出與上述「雜環基」相同的基。作為「雜環— 氧基」例如可舉出單環式雜芳基— 氧基、縮合多環式雜芳基— 氧基、單環式非芳香族雜環— 氧基、縮合多環式非芳香族雜環— 氧基等。

作為「單環式雜芳基— 氧基」，例如可舉出 3— 噻吩氧基、(異噁唑— 3— 基) 氧基、(噻唑環— 4— 基) 氧基、2— 吡啶氧基、3— 吡啶氧基、4— 吡啶氧基、(嘧啶— 4— 基) 氧基等。

作為「縮合多環式雜芳基氧基」可舉出 5— 吡啶氧基

(26)

、(苯甲咪唑 - 2 - 基) 氧基、2 - 喹啉氧基、3 - 喹啉氧基、4 - 喹啉氧基等基。

作為「單環式非芳香族雜環 - 氧基」，例如可舉出 3 - 四氫吡咯氧基、4 - 四氫吡咯氧基等基。

作為「縮合多環式非芳香族雜環 - 氧基」，例如可舉出 3 - 吡啶滿基、4 - 色滿氧基等基。

作為「烴 - 硫基」為可舉出「氫硫基」的氫原子由「烴基」所取代基，作為「烴」與上述所舉者相同。作為「烴 - 硫基」例如可舉出烷基 - 硫基、烯基 - 硫基、炔基 - 硫基、環烷基 - 硫基、環烷基 - 烷基 - 硫基等脂肪族烴 - 硫基；芳基 - 硫基、芳烷基 - 硫基等。

作為「烷基 - 硫基」，例如可舉出甲硫基、乙硫基、正丙硫基、異丙硫基、正丁硫基、異丁硫基、第二丁硫基、第三丁硫基、正戊硫基、異戊硫基、(2 - 甲基丁基) 硫基、(1 - 甲基丁基) 硫基、新戊硫基、(1, 2 - 二甲基丙基) 硫基、(1 - 乙基丙基) 硫基、正己硫基、(4 - 甲基戊基) 硫基、(3 - 甲基戊基) 硫基、(2 - 甲基戊基) 硫基、(1 - 甲基戊基) 硫基、(3, 3 - 二甲基丁基) 硫基、(1, 2 - 二甲基丁基) 硫基、(1, 3 - 二甲基丁基) 硫基、(2, 3 - 二甲基丁基) 硫基、(2 - 乙基丁基) 硫基、(1 - 乙基丁基) 硫基、(1 - 乙基 - 1 - 甲基丙基) 硫基、正庚硫基、正辛硫基、正壬硫基、正癸硫基、正十一碳烷硫基、正十二碳烷硫基、正十三碳烷硫基、正十四碳烷硫基、正十五碳烷硫基等 $C_1 \sim C_{15}$ 的直鏈狀或支

鏈狀烷基－硫基。

作為「烯基－硫基」，例如可舉出乙烯硫基、（丙－1－烯－1－基）硫基、烯丙硫基、異丙烯硫基、（丁－1－烯－1－基）硫基、（丁－2－烯－1－基）硫基、（丁－3－烯－1－基）硫基、（2－甲基丙－2－烯－1－基）硫基、（1－甲基丙－2－烯－1－基）硫基、（戊－1－烯－1－基）硫基、（戊－2－烯－1－基）硫基、（戊－3－烯－1－基）硫基、（戊－4－烯－1－基）硫基、（3－甲基丁－2－烯－1－基）硫基、（3－甲基丁－3－烯－1－基）硫基、（己－1－烯－1－基）硫基、（己－2－烯－1－基）硫基、（己－3－烯－1－基）硫基、（己－4－烯－1－基）硫基、（己－5－烯－1－基）硫基、（4－甲基戊－3－烯－1－基）硫基、（4－甲基戊－2－烯－1－基）硫基、（4－甲基戊－1－烯－1－基）硫基、（戊－6－烯－1－基）硫基、（辛－1－烯－1－基）硫基、（辛－7－烯－1－基）硫基、（壬－1－烯－1－基）硫基、（壬－8－烯－1－基）硫基、（癸－1－烯－1－基）硫基、（癸－9－烯－1－基）硫基、（十一碳－1－烯－1－基）硫基、（十一碳－10－烯－1－基）硫基、（十二碳－1－烯－1－基）硫基、（十二碳－11－烯－1－基）硫基、（十三碳－1－烯－1－基）硫基、（十三碳－12－烯－1－基）硫基、（十四碳－1－烯－1－基）硫基、（十四碳－13－烯－1－基）硫基、（十五碳－1－烯－1－基）硫基、（十五碳－14－烯－1－基）硫基等 $C_2 \sim C_{15}$ 的直鏈狀或支

鏈狀烯基－硫基。

作為「炔基－硫基」，例如可舉出乙炔硫基、（丙－1－炔－1－基）硫基、（丙－2－炔－1－基）硫基、（丁－1－炔－1－基）硫基、（丁－3－炔－1－基）硫基、（1－甲基丙－2－炔－1－基）硫基、（戊－1－炔－1－基）硫基、（戊－4－炔－1－基）硫基、（己－1－炔－1－基）硫基、（己－5－炔－1－基）硫基、（戊－1－炔－1－基）硫基、（戊－6－炔－1－基）硫基、（辛－1－炔－1－基）硫基、（辛－7－炔－1－基）硫基、（壬－1－炔－1－基）硫基、（壬－8－炔－1－基）硫基、（癸－1－炔－1－基）硫基、（癸－9－炔－1－基）硫基、（十一碳－1－炔－1－基）硫基、（十一碳－10－炔－1－基）硫基、（十二碳－1－炔－1－基）硫基、（十二碳－11－炔－1－基）硫基、（十三碳－1－炔－1－基）硫基、（十三碳－12－炔－1－基）硫基、（十四碳－1－炔－1－基）硫基、（十四碳－13－炔－1－基）硫基、（十五碳－1－炔－1－基）硫基、（十五碳－14－炔－1－基）硫基等 $C_2 \sim C_{15}$ 的直鏈狀或支鏈狀炔基－硫基。

作為「環烷基－硫基」，例如可舉出環丙硫基、環丁硫基、環戊硫基、環己硫基、環庚硫基、環辛硫基等 $C_3 \sim C_8$ 的環烷基－硫基。

作為「環烷基－烷基－硫基」，例如可舉出（環丙基甲基）硫基、（1－環丙基乙基）硫基、（2－環丙基乙基）硫基、（3－環丙基）硫基、（4－環丙基丁基）硫基、

(5-環丙基戊基) 硫基、(6-環丙基己基) 硫基、(環丁基甲基) 硫基、(環戊基甲基) 硫基、(環丁基甲基) 硫基、(環戊基甲基) 硫基、(環己基甲基) 硫基、(環己基丙基) 硫基、(環己基丁基) 硫基、(環庚基甲基) 硫基、(環辛基甲基) 硫基、(6-環辛基己基) 硫基等 $C_4 \sim C_{14}$ 的環烷基-烷基-硫基。

作為「芳基-硫基」例如可舉出苯硫基、1-萘硫基、2-萘硫基、蒽硫基、菲硫基、萘嵌戊烯硫基等 $C_6 \sim C_{14}$ 的芳基-氧基。

作為「芳烷基-硫基」例如可舉出苯甲硫基、1-萘基甲硫基、2-萘基甲硫基、蒽基甲硫基、菲基甲硫基、萘嵌戊烯基甲硫基、二苯基甲硫基、1-苯乙硫基、2-苯乙硫基、1-(1-萘基)乙硫基、1-(2-萘基)乙硫基、2-(1-萘基)乙硫基、2-(2-萘基)乙硫基、3-苯基丙硫基、3-(1-萘基)丙硫基、3-(2-萘基)丙硫基、4-苯基丁硫基、4-(1-萘基)丁硫基、4-(2-萘基)丁硫基、5-苯基戊硫基、5-(1-萘基)戊硫基、5-(2-萘基)戊硫基、6-萘基己硫基、6-(1-萘基)己硫基、6-(2-萘基)己硫基等 $C_7 \sim C_{16}$ 的芳烷基-硫基。

作為「鹵素化烷-硫基」為將「氫硫基」的氫原子由「鹵素化烷基」取代之基，例如可舉出(氟甲基)硫基、(氯甲基)硫基、(溴甲基)硫基、(碘甲基)硫基、(三氟甲基)硫基、(三氯甲基)硫基、(2, 2, 2-三氟

乙基) 硫基、(五氟乙基) 硫基、(3, 3, 3-三氟丙基) 硫基、(七氟丙基) 硫基、(七氟異丙基) 硫基、(八氟丁基) 硫基、(全氟己基) 硫基等 1 至 13 個鹵素原子所取代的 $C_1 \sim C_6$ 的直鏈狀或支鏈狀之鹵素化. 烷基-硫基。

作為「雜環-硫基」為「氫硫基」的氫原子由「雜環基」所取代之基，作為「雜環」可舉出與上述「雜環基」相同的基。作為「雜環-硫基」例如可舉出單環式雜芳基-硫基、縮合多環式雜芳基-硫基、單環式非芳香族雜環-硫基、縮合多環式非芳香族雜環-硫基等。

作為「單環式雜芳基-硫基」，例如可舉出(咪唑-2-基) 硫基、(1, 2, 4-三唑-2-基) 硫基、(吡啶-2-基) 硫基、(吡啶-4-基) 硫基、(嘧啶-2-基) 硫基等。

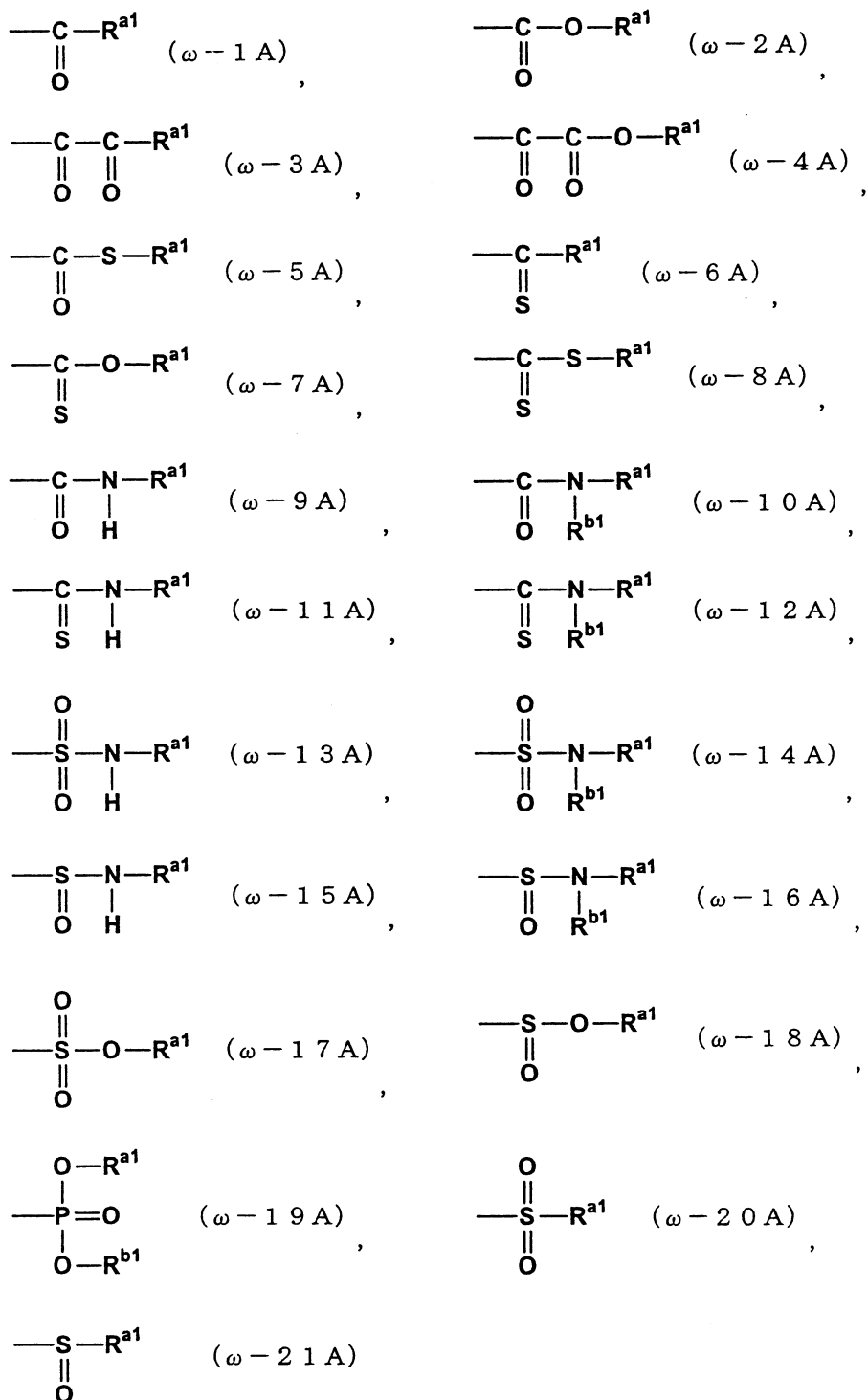
作為「縮合多環式雜芳基-硫基」可舉出(苯甲咪唑-2-基) 硫基、(喹啉-2-基) 硫基、(喹啉-3-基) 硫基、(喹啉-4-基) 硫基等基。

作為「單環式非芳香族雜環-硫基」，例如可舉出(3-四氫吡咯) 硫基、(4-四氫吡咯) 硫基等基。

作為「縮合多環式非芳香族雜環-氧基」，例如可舉出(3-吡啶滿基) 硫基、(4-色滿基) 硫基等基。

作為「醯基」，例如可舉出甲醯基、乙醛醯基、硫代甲醯基、胺基甲醯基、硫代胺基甲醯基、胺磺醯基、胺亞磺醯基、羧基、磺基、膦基、及下述式：

(31)



(式中 , R^{a1} 及 R^{b1} 可表示相同或相異的烴基或雜環基、或 R^{a1} 及 R^{b1} 可一起與所結合的氮原子共同成環狀胺基) 所表示的基。

對於上述「醯基」的定義，

式 ($\omega - 1 \text{ A}$) 所表示的基中， R^{a1} 為烴基的基稱為「

(32)

「 ω -羰基」(具體例：乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、異戊醯基、三甲基乙醯基、月桂醯基、肉豆蔻醯基、棕櫚醯基、丙烯醯基、丙炔醯基、甲基丙烯醯基、巴豆醯基、異巴豆醯基、環己基羰基、環己基甲基羰基、苯甲醯基、1-萘醯、2-萘醯基、苯基乙醯基等的基)、 R^{a1} 為雜環基的基稱為「雜環-羰基」(具體例：2-噻吩甲醯基、3-呋喃甲醯基、煙鹼醯基、異煙鹼醯基等的基)。

式($\omega - 2A$) 所表示的基中， R^{a1} 為烴基的基稱為「 ω -氧基-羰基」(具體例：甲氧基羰基、乙氧基羰基、苯氧基羰基、苯甲氧基羰基等的基)、 R^{a1} 為雜環基的基稱為「雜環-氧基-羰基」(具體例：3-吡啶氧基羰基等的基)。

式($\omega - 3A$) 所表示的基中， R^{a1} 為烴基的基稱為「 ω -羰基-羰基」(具體例：丙酮醯基等的基)、 R^{a1} 為雜環基的基稱為「雜環-羰基-羰基」。

式($\omega - 4A$) 所表示的基中， R^{a1} 為烴基的基稱為「 ω -氧基-羰基-羰基」(具體例：甲草醯基、乙草醯基等的基)、 R^{a1} 為雜環基的基稱為「雜環-氧基-羰基-羰基」。

式($\omega - 5A$) 所表示的基中， R^{a1} 為烴基的基稱為「 ω -硫基-羰基」、 R^{a1} 為雜環基的基稱為「雜環-羰基-硫基-羰基」。

式($\omega - 6A$) 所表示的基中， R^{a1} 為烴基的基稱為「

(33)

「 ω -硫代羰基」、 R^{a1} 為雜環基的基稱為「雜環-硫代羰基-羰基」。

式 (ω - 7A) 所表示的基中， R^{a1} 為烴基的基稱為「 ω -氧基-硫代羰基」、 R^{a1} 為雜環基的基稱為「雜環-氧基-硫代羰基-羰基」。

式 (ω - 8A) 所表示的基中， R^{a1} 為烴基的基稱為「 ω -硫基-硫代羰基」、 R^{a1} 為雜環基的基稱為「雜環-硫基-硫代羰基」。

式 (ω - 9A) 所表示的基中， R^{a1} 為烴基的基稱為「N- ω -胺基甲醯基」（具體例：N-甲基胺基甲醯基等的基）、 R^{a1} 為雜環基的基稱為「N-雜環-胺基甲醯基」。

式 (ω - 10A) 所表示的基中， R^{a1} 及 R^{b1} 為烴基的基稱為「N, N-二(烴)-胺基甲醯基」（具體例：N, N-二甲基胺基甲醯基等的基）、 R^{a1} 及 R^{b1} 為雜環基的基稱為「N, N-二(雜環)-胺基甲醯基」、 R^{a1} 為烴基、 R^{b1} 為雜環基的基稱為「N- ω -N-雜環-取代胺基甲醯基」， R^{a1} 及 R^{b1} 成一起，與鍵結於此的氮原子一起成為環狀胺基之基稱為「環狀胺-羰基」（具體例：嗎啉代羰基等的基）。

式 (ω - 11A) 所表示的基中， R^{a1} 為烴基的基稱為「N- ω -硫代胺基甲醯基」（具體例：N-甲基胺基甲醯基等的基）、 R^{a1} 為雜環基的基稱為「N-雜環-硫代胺基甲醯基」。

(34)

式 ($\omega - 12A$) 所表示的基中， R^{a1} 及 R^{b1} 為烴基的基稱為「N，N-二(烴)-硫代胺基甲醯基」、 R^{a1} 及 R^{b1} 為雜環基的基稱為「N，N-二(雜環)-硫代胺基甲醯基」、 R^{a1} 為烴基、 R^{b1} 為雜環基的基稱為「N-烴-N-雜環-硫代胺基甲醯基」， R^{a1} 及 R^{b1} 成一起，與鍵結於此的氮原子一起成為環狀胺基之基稱為「環狀胺-硫代羰基」。

式 ($\omega - 13A$) 所表示的基中， R^{a1} 為烴基的基稱為「N-烴-胺磺醯基」、 R^{a1} 為雜環基的基稱為「N-雜環-胺磺醯基」。

式 ($\omega - 14A$) 所表示的基中， R^{a1} 及 R^{b1} 為烴基的基稱為「N，N-二(烴)-胺磺醯基」(具體例：N，N-二甲基胺磺醯基的基)、 R^{a1} 及 R^{b1} 為雜環基的基稱為「N，N-二(雜環)-胺磺醯基」、 R^{a1} 為烴基、 R^{b1} 為雜環基的基稱為「N-烴-N-雜環-胺磺醯基」， R^{a1} 及 R^{b1} 成一起，與鍵結於此的氮原子一起成為環狀胺基之基稱為「環狀胺-磺醯基」(具體例：1-吡咯磺醯基等基)。

式 ($\omega - 15A$) 所表示的基中， R^{a1} 為烴基的基稱為「N-烴-胺亞磺醯基」、 R^{a1} 為雜環基的基稱為「N-雜環-胺亞磺醯基」。

式 ($\omega - 16A$) 所表示的基中， R^{a1} 及 R^{b1} 為烴基的基稱為「N，N-二(烴)-胺亞磺醯基」、 R^{a1} 及 R^{b1} 為雜環基的基稱為「N，N-二(雜環)-胺亞磺醯基」、 R^{a1} 為烴基、 R^{b1} 為雜環基的基稱為「N-烴-N-雜環-胺亞

(35)

磺醯基」， R^{a1} 及 R^{b1} 成一起，與鍵結於此的氮原子一起成為環狀胺基之基稱為「環狀胺－亞磺醯基」。

式 ($\omega - 17A$) 所表示的基中， R^{a1} 為烴基的基稱為「N－烴－氧基－磺醯基」、 R^{a1} 為雜環基的基稱為「N－雜環－磺醯基」。

式 ($\omega - 18A$) 所表示的基中， R^{a1} 為烴基的基稱為「N－烴－氧基－亞磺醯基」、 R^{a1} 為雜環基的基稱為「N－雜環－亞磺醯基」。

式 ($\omega - 19A$) 所表示的基中， R^{a1} 及 R^{b1} 為烴基的基稱為「O，O'－二（烴）－膦基」、 R^{a1} 及 R^{b1} 為雜環基的基稱為「O，O'－二（雜環）－膦基」、 R^{a1} 為烴基、 R^{b1} 為雜環基的基稱為「O－烴－O'－雜環－膦基」。

式 ($\omega - 20A$) 所表示的基中， R^{a1} 為烴基的基稱為「烴－磺醯基」（具體例：甲基磺醯基、苯基磺醯基等的基）、 R^{a1} 為雜環基的基稱為「雜環－磺醯基」。

式 ($\omega - 21A$) 所表示的基中， R^{a1} 為烴基的基稱為「烴－亞磺醯基」（具體例：甲基亞磺醯基、苯基亞磺醯基等的基）、 R^{a1} 為雜環基的基稱為「雜環－亞磺醯基」。

作為上述式 ($\omega - 1A$) 至 ($\omega - 21A$) 所表示的基的「烴」，可舉出與上述「烴基」相同的基。例如，作為式 ($\omega - 1A$) 所表示的「烴－羰基」，可舉出烷基－羰基、烯基－羰基、炔基－羰基、環烷基－羰基、環烯基－羰基、環鏈烷二烯基－羰基、環烷基－烷基－羰基等脂肪族

烴－羰基；芳基－羰基；芳烷基－羰基；交聯環式烴－羰基；螺環式烴－羰基；萜烯系烴－羰基。以下式（ $\omega - 2A$ ）至（ $\omega - 21A$ ）所表示的基亦相同。

作為上述式（ $\omega - 1A$ ）至（ $\omega - 21A$ ）所表示的基的「雜環」，可舉出與上述「雜環基」相同的基。例如作為式（ $\omega - 1A$ ）所表示的「雜環－羰基」，例如單環式雜芳基－羰基、縮合多環式雜芳基－羰基、單環式非芳香族雜環－羰基、縮合多環式非芳香族雜環－羰基。以下式（ $\omega - 2A$ ）至（ $\omega - 21A$ ）所表示的基亦相同。

作為上述式（ $\omega - 10A$ ）至（ $\omega - 16A$ ）所表示的基之「環狀胺」，可舉出與上述「環狀胺基」相同的基。

本說明書中，對於一些官能基「可具有取代基」的情況，除特別說明外，表示該官能基可具有 1 個或 2 個以上的化學性可能位置之「取代基」的情況。存在於官能基的取代基種類，取代基的個數、及取代位置無特別限定，存在 2 個以上取代基時，這些可為相同或相異。作為存在於官能基的「取代基」，例如可舉出鹵素原子、氧基、硫代基、硝基、亞硝基、氰基、異氰基、氰醯基、硫代氰醯基、異氰醯基、異硫代異氰醯基、羥基、氫硫基、羧基、氫硫基羧基、草酸一醯基、異草酸一醯基、硫代羧基、二硫代羧基、胺基甲醯基、硫代胺基甲醯基、磺基、胺基硫基、亞磺基、亞磺醯基、次磺基、胺亞磺醯基、膦基、羥基膦醯基、烴基、雜環基、烴基－氧基、雜環－氧基、烴－硫基、雜環－硫基、醯基、胺基、胍基、胍叉基、二嗪基

、脲基、硫代脲基、脈基、胺基甲醯脒基、迭氮基、亞胺基、羥基安基、羥基亞胺基、胺基養基、海因基、磷氫基、亞磷醯基、磷酸基、硼基、甲矽烷基、甲錫烷基、蠟烷基、氧化物基等。

上述「可具有取代基」的定義中存在 2 個以上「取代基」時，該 2 個以上的取代基可與鍵結的原子一起形成環式基。如此環式基中作為構成環系的原子（環原子），可含有 1 個以上選自氧原子、硫原子及氮原子等 1 種至 3 種雜原子，該環上可存在 1 個以上的取代基。該環可為單環式或縮合多環式中任一皆可，芳香族或非芳香族任一皆可。

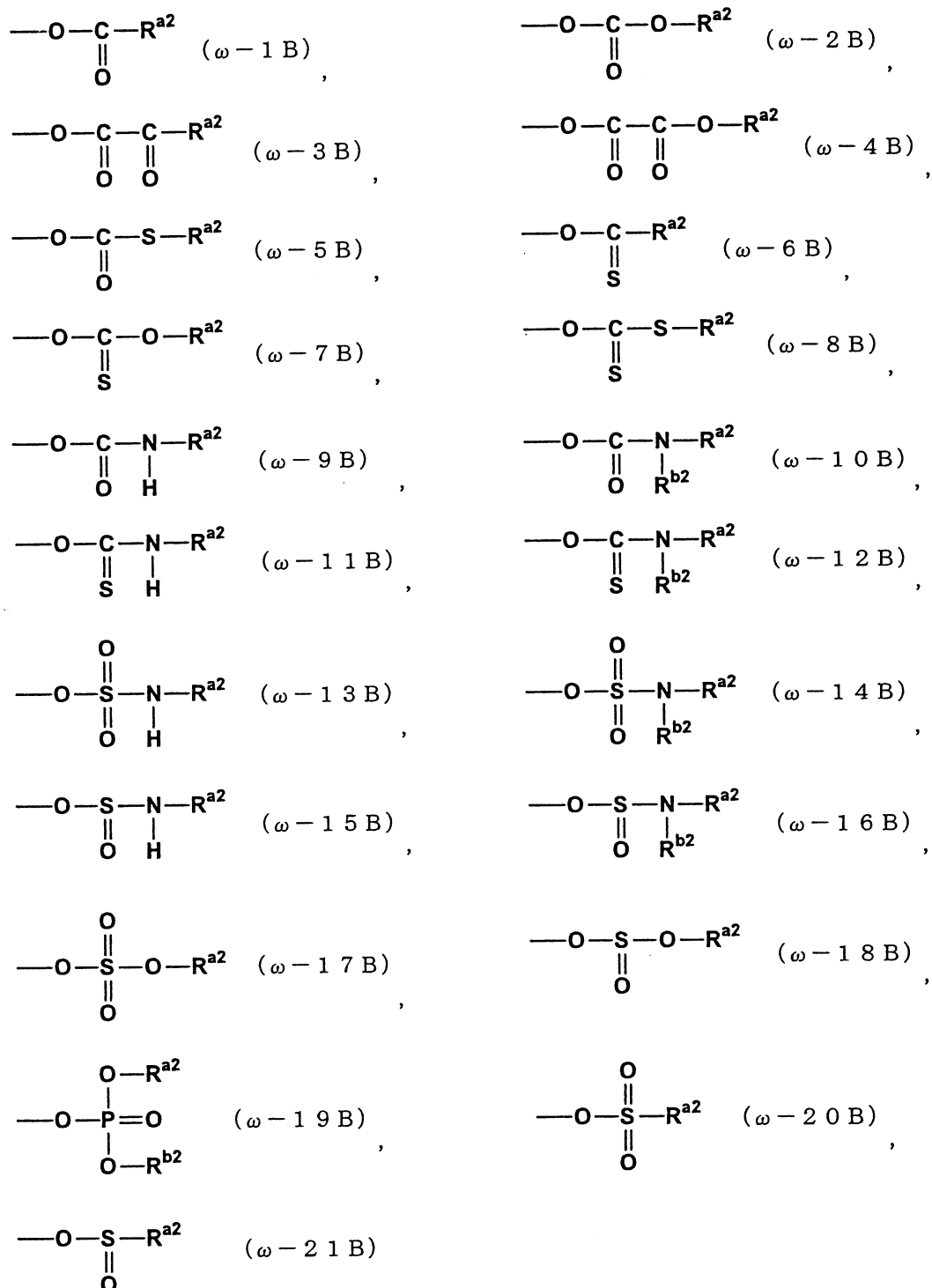
上述「可具有取代基」的定義中「取代基」為，該取代基上的化學性可能位置上，可由上述「取代基」取代者。取代基的種類、取代基的個數及取代基的位置並無特別限定，由 2 個以上的取代基取代時，這些可為相同或相異。作為如此的例子，例如鹵素化烷基－羰基（具體例：三氟乙醯基等基）、鹵素化烷基－磺醯基（具體例：三氟甲基磺醯基等的基）、醯基－氧基、醯基－硫基、N－羥基－胺基、N，N－二（羥）－胺基、N－雜環－胺基、N－羥－N－雜環－胺基、醯基－胺基、二（醯基）－胺基等基。又，上述「取代基」上的「取代」可重複數次。

作為「醯基－氧基」，可舉出「羥基」的氫原子由「醯基」取代之基，例如，甲醯基氧基、乙醛醯基氧基、硫代甲醯基氧基、胺基甲醯基氧基、硫代胺基甲醯基氧基、

(38)

胺磺醯基氧基、羧基氧基、硫代氧基、磷醯基、及下述式

:



(式中, R^{a2} 及 R^{b2} 表示相同或相異的烴基、或雜環基, 或 R^{a2} 及 R^{b2} 一起, 與所鍵結的氮原子一起成環狀胺基) 所表示的基。

(39)

上述「醯基－氧基」的定義中，

式 ($\omega - 1B$) 所表示的基中， R^{a2} 為烴基的基稱為「烴－羰基－氧基」（具體例：乙醯氧基、苯醯基氧基等的基）、 R^{a2} 為雜環基的基稱為「雜環－羰基－氧基」。

式 ($\omega - 2B$) 所表示的基中， R^{a2} 為烴基的基稱為「烴－氧基－羰基－氧基」、 R^{a2} 為雜環基的基稱為「雜環－氧基－羰基－氧基」。

式 ($\omega - 3B$) 所表示的基中， R^{a2} 為烴基的基稱為「烴－羰基－羰基－氧基」、 R^{a2} 為雜環基的基稱為「雜環－羰基－羰基－氧基」。

式 ($\omega - 4B$) 所表示的基中， R^{a2} 為烴基的基稱為「烴－氧基－羰基－羰基－氧基」、 R^{a2} 為雜環基的基稱為「雜環－氧基－羰基－羰基－氧基」。

式 ($\omega - 5B$) 所表示的基中， R^{a2} 為烴基的基稱為「烴－硫基－羰基－氧基」、 R^{a2} 為雜環基的基稱為「雜環－硫基－羰基－氧基」。

式 ($\omega - 6B$) 所表示的基中， R^{a2} 為烴基的基稱為「烴－硫代羰基－氧基」、 R^{a2} 為雜環基的基稱為「雜環－硫代羰基－氧基」。

式 ($\omega - 7B$) 所表示的基中， R^{a2} 為烴基的基稱為「烴－氧基－硫代羰基－氧基」、 R^{a2} 為雜環基的基稱為「雜環－氧基－硫代羰基－氧基」。

式 ($\omega - 8B$) 所表示的基中， R^{a2} 為烴基的基稱為「烴－硫基－硫代羰基－氧基」、 R^{a2} 為雜環基的基稱為「

(40)

雜環－硫基－硫代羰基－氧基」。

式 ($\omega - 9B$) 所表示的基中， R^{a2} 為烴基的基稱為「N－烴－胺基甲醯基－氧基」、 R^{a2} 為雜環基的基稱為「N－雜環－胺基甲醯基－氧基」。

式 ($\omega - 10B$) 所表示的基中， R^{a2} 及 R^{b2} 為烴基的基稱為「N，N－二（烴）－胺基甲醯基－氧基」、 R^{a2} 及 R^{b2} 為雜環基的基稱為「N，N－二（雜環）－胺基甲醯基－氧基」， R^{a2} 為烴基， R^{b2} 為雜環基時的基稱為「N－烴－N－雜環－胺基甲醯基－氧基」， R^{a2} 及 R^{b2} 可一起，與所鍵結的氮原子一起成環狀胺基的基稱為「環狀胺－羰基－氧基」。

式 ($\omega - 11B$) 所表示的基中， R^{a2} 為烴基的基稱為「N－烴－硫代胺基甲醯基－氧基」、 R^{a2} 為雜環基的基稱為「N－雜環－硫代胺基甲醯基－氧基」。

式 ($\omega - 12B$) 所表示的基中， R^{a2} 及 R^{b2} 為烴基的基稱為「N，N－二（烴）－硫代胺基甲醯基－氧基」、 R^{a2} 及 R^{b2} 為雜環基的基稱為「N，N－二（雜環）－硫代胺基甲醯基－氧基」， R^{a2} 為烴基， R^{b2} 為雜環基時的基稱為「N－烴－N－雜環－硫代胺基甲醯基－氧基」， R^{a2} 及 R^{b2} 可一起，與所鍵結的氮原子一起成環狀胺基的基稱為「環狀胺－硫代羰基－氧基」。

式 ($\omega - 13B$) 所表示的基中， R^{a2} 為烴基的基稱為「N－烴－胺磺醯基－氧基」、 R^{a2} 為雜環基的基稱為「N－雜環－胺磺醯基－氧基」。

(41)

式 ($\omega - 14B$) 所表示的基中， R^{a2} 及 R^{b2} 為烴基的基稱為「N，N-二(烴)-胺磺醯基-氧基」、 R^{a2} 及 R^{b2} 為雜環基的基稱為「N，N-二(雜環)-胺磺醯基-氧基」， R^{a2} 為烴基， R^{b2} 為雜環基時的基稱為「N-烴-N-雜環-胺磺醯基-氧基」， R^{a2} 及 R^{b2} 可一起，與所鍵結的氮原子一起成環狀胺基的基稱為「環狀胺-磺醯基-氧基」。

式 ($\omega - 15B$) 所表示的基中， R^{a2} 為烴基的基稱為「N-烴-胺亞磺醯基-氧基」、 R^{a2} 為雜環基的基稱為「N-雜環-胺亞磺醯基-氧基」。

式 ($\omega - 16B$) 所表示的基中， R^{a2} 及 R^{b2} 為烴基的基稱為「N，N-二(烴)-胺亞磺醯基-氧基」、 R^{a2} 及 R^{b2} 為雜環基的基稱為「N，N-二(雜環)-胺亞磺醯基-氧基」， R^{a2} 為烴基， R^{b2} 為雜環基時的基稱為「N-烴-N-雜環-胺亞磺醯基-氧基」， R^{a2} 及 R^{b2} 可一起，與所鍵結的氮原子一起成環狀胺基的基稱為「環狀胺-亞磺醯基-氧基」。

式 ($\omega - 17B$) 所表示的基中， R^{a2} 為烴基的基稱為「烴-氧基-磺醯基-氧基」、 R^{a2} 為雜環基的基稱為「雜環-氧基-磺醯基-氧基」。

式 ($\omega - 18B$) 所表示的基中， R^{a2} 為烴基的基稱為「烴-氧基-亞磺醯基-氧基」、 R^{a2} 為雜環基的基稱為「雜環-氧基-亞磺醯基-氧基」。

式 ($\omega - 19B$) 所表示的基中， R^{a2} 及 R^{b2} 為烴基的基

(42)

稱爲「O, O'-二(烴)-磷-氧基」、 R^{a2} 及 R^{b2} 爲雜環基的基稱爲「O, O'-二(雜環)-磷-氧基」、 R^{a2} 爲烴基、 R^{b2} 爲雜環基的基稱爲「O-烴-O'-雜環-磷-氧基」。

式($\omega - 20B$)所表示的基中， R^{a2} 爲烴基的基稱爲「烴-磺醯基-氧基」、 R^{a2} 爲雜環基的基稱爲「雜環-磺醯基-氧基」。

式($\omega - 21B$)所表示的基中， R^{a2} 爲烴基的基稱爲「烴-亞磺醯基-氧基」、 R^{a2} 爲雜環基的基稱爲「雜環-亞磺醯基-氧基」。

作爲上述式($\omega - 1B$)至($\omega - 21B$)所表示的基中之「烴」，可舉出與上述「烴」相同基。例如，作爲式($\omega - 1B$)所表示的「烴-羰基-氧基」，可舉出烷基-羰基-氧基、烯基-羰基-氧基、炔基-羰基-氧基、環烷基-羰基-氧基、環烯基-羰基-氧基、環鏈烷二烯基-羰基-氧基、環烷基-烷基-羰基-氧基等脂肪族烴-羰基-氧基；芳基-羰基-氧基；芳烷基-羰基-氧基；交聯環式烴-羰基-氧基；螺環式烴-羰基-氧基；萜烯系烴-羰基-氧基。以下式($\omega - 2B$)至($\omega - 21B$)所表示的基亦相同。

作爲上述式($\omega - 1B$)至($\omega - 21B$)所表示的基的「雜環」，可舉出與上述「雜環基」相同的基。例如作爲式($\omega - 1B$)所表示的「雜環-羰基」，例如單環式雜芳基-羰基、縮合多環式雜芳基-羰基、單環式非芳香族雜

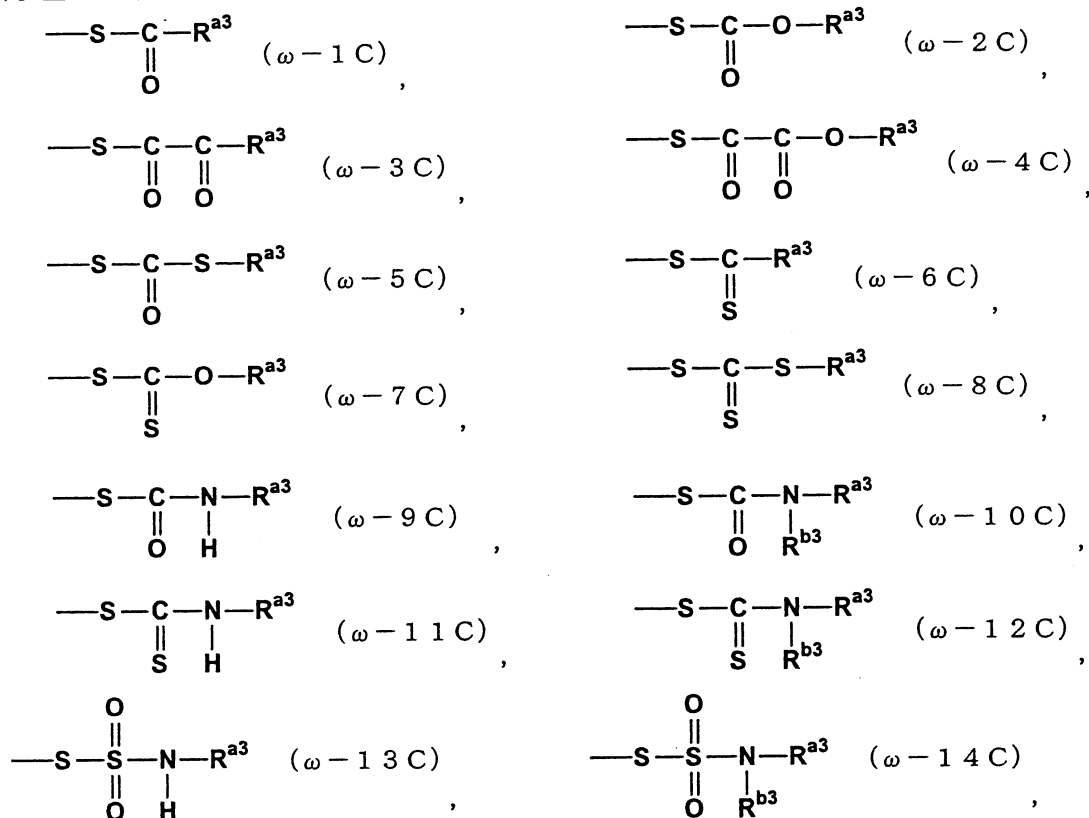
(43)

環－羰基、縮合多環式非芳香族雜環－羰基。以下式（ ω －2B）至（ ω －21B）所表示的基亦相同。

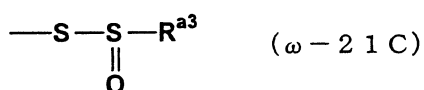
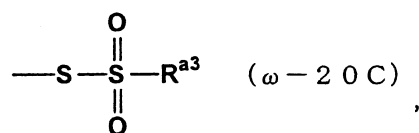
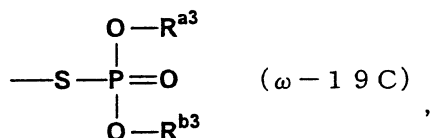
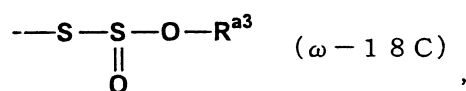
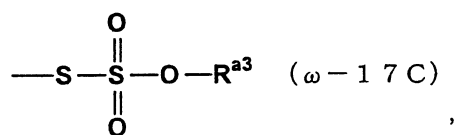
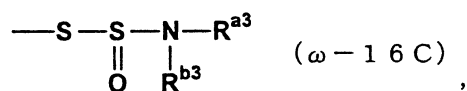
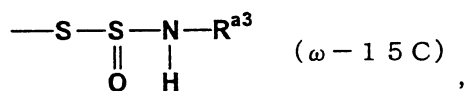
作為上述式（ ω －10B）至（ ω －16B）所表示的基之「環狀胺」，可舉出與上述「環狀胺基」相同的基。

總稱「醯基－氧基」、「烴－氧基」及「雜環－氧基」為「取代氧基」。又，這些「取代氧基」與「羥基」總稱為「可具有取代基的羥基」。

作為「醯基－硫基」可舉出「氫硫」的氫原子被「醯基」取代之基，例如甲醯基硫基、乙醛醯基硫基、硫代甲醯基硫基、胺基甲醯基硫基、硫代胺基甲醯基硫基、胺磺醯基硫基、胺亞磺醯基硫基、羧基硫基、硫代硫基、膦基硫基、及下述式：



(44)



(式中， R^{a^3} 及 R^{b^3} 表示相同或相異的烴基、或雜環基，或 R^{a^3} 及 R^{b^3} 一起，與所鍵結的氮原子一起成可具有取代基的環狀胺基) 所表示的基。

上述「醯基－硫基」的定義中，

式 ($\omega-1\text{C}$) 所表示的基中， R^{a^3} 為烴基的基稱為「烴－羰基－硫基」、 R^{a^3} 為雜環基的基稱為「雜環－羰基－硫基」。

式 ($\omega-2\text{C}$) 所表示的基中， R^{a^3} 為烴基的基稱為「烴－硫基－羰基－硫基」、 R^{a^3} 為雜環基的基稱為「雜環－氧基－羰基－硫基」。

式 ($\omega-3\text{C}$) 所表示的基中， R^{a^3} 為烴基的基稱為「烴－羰基－羰基－硫基」、 R^{a^3} 為雜環基的基稱為「雜環－羰基－羰基－硫基」。

式 ($\omega-4\text{C}$) 所表示的基中， R^{a^3} 為烴基的基稱為「烴－氧基－羰基－羰基－硫基」、 R^{a^3} 為雜環基的基稱為「雜環－氧基－羰基－羰基－硫基」。

式 ($\omega-5\text{C}$) 所表示的基中， R^{a^3} 為烴基的基稱為「

(45)

「 烴 - 硫基 - 羰基 - 硫基 」、 R^{a3} 為雜環基的基稱為「 雜環 - 硫基 - 羰基 - 硫基 」。

式 ($\omega - 6C$) 所表示的基中， R^{a3} 為烴基的基稱為「 烴 - 硫代羰基 - 硫基 」、 R^{a3} 為雜環基的基稱為「 雜環 - 硫代羰基 - 硫基 」。

式 ($\omega - 7C$) 所表示的基中， R^{a3} 為烴基的基稱為「 烴 - 氧基 - 硫代羰基 - 硫基 」、 R^{a3} 為雜環基的基稱為「 雜環 - 氧基 - 硫代羰基 - 硫基 」。

式 ($\omega - 8C$) 所表示的基中， R^{a3} 為烴基的基稱為「 烴 - 硫基 - 硫代羰基 - 硫基 」、 R^{a3} 為雜環基的基稱為「 雜環 - 硫基 - 硫代羰基 - 硫基 」。

式 ($\omega - 9C$) 所表示的基中， R^{a3} 為烴基的基稱為「 N - 烴 - 胺基甲醯基 - 硫基 」、 R^{a3} 為雜環基的基稱為「 N - 雜環 - 胺基甲醯基 - 硫基 」。

式 ($\omega - 10C$) 所表示的基中， R^{a3} 及 R^{b3} 為烴基的基稱為「 N，N - 二 (烴) - 胺基甲醯基 - 硫基 」、 R^{a3} 及 R^{b3} 為雜環基的基稱為「 N，N - 二 (雜環) - 胺基甲醯基 - 硫基 」， R^{a3} 為烴基， R^{b3} 為雜環基時的基稱為「 N - 烴 - N - 雜環 - 胺基甲醯基 - 硫基 」， R^{a3} 及 R^{b3} 可一起，與所鍵結的氮原子一起成環狀胺基的基稱為「 環狀胺 - 羰基 - 硫基 」。

式 ($\omega - 11C$) 所表示的基中， R^{a3} 為烴基的基稱為「 N - 烴 - 硫代胺基甲醯基 - 硫基 」、 R^{a3} 為雜環基的基稱為「 N - 雜環 - 硫代胺基甲醯基 - 硫基 」。

(46)

式 ($\omega - 12C$) 所表示的基中， R^{a3} 及 R^{b3} 為烴基的基稱為「N，N-二(烴)-硫代胺基甲醯基-硫基」、 R^{a3} 及 R^{b3} 為雜環基的基稱為「N，N-二(雜環)-硫代胺基甲醯基-硫基」， R^{a3} 為烴基， R^{b3} 為雜環基時的基稱為「N-烴-N-雜環-硫代胺基甲醯基-硫基」， R^{a3} 及 R^{b3} 可一起，與所鍵結的氮原子一起成環狀胺基的基稱為「環狀胺-硫代羰基-硫基」。

式 ($\omega - 13C$) 所表示的基中， R^{a3} 為烴基的基稱為「N-烴-胺磺醯基-硫基」、 R^{a3} 為雜環基的基稱為「N-雜環-胺磺醯基-硫基」。

式 ($\omega - 14C$) 所表示的基中， R^{a3} 及 R^{b3} 為烴基的基稱為「N，N-二(烴)-胺磺醯基-硫基」、 R^{a3} 及 R^{b3} 為雜環基的基稱為「N，N-二(雜環)-胺磺醯基-硫基」， R^{a3} 為烴基， R^{b3} 為雜環基時的基稱為「N-烴-N-雜環-胺磺醯基-硫基」， R^{a3} 及 R^{b3} 可一起，與所鍵結的氮原子一起成環狀胺基的基稱為「環狀胺-磺醯基-硫基」。

式 ($\omega - 15C$) 所表示的基中， R^{a3} 為烴基的基稱為「N-烴-胺亞磺醯基-硫基」、 R^{a3} 為雜環基的基稱為「N-雜環-胺亞磺醯基-硫基」。

式 ($\omega - 16C$) 所表示的基中， R^{a3} 及 R^{b3} 為烴基的基稱為「N，N-二(烴)-胺亞磺醯基-硫基」、 R^{a3} 及 R^{b3} 為雜環基的基稱為「N，N-二(雜環)-胺亞磺醯基-硫基」， R^{a3} 為烴基， R^{b3} 為雜環基時的基稱為「N-烴

(47)

「N-雜環-胺亞磺醯基-硫基」， R^{a3} 及 R^{b3} 可一起，與所鍵結的氮原子一起成環狀胺基的基稱為「環狀胺-亞磺醯基-硫基」。

式 ($\omega - 17C$) 所表示的基中， R^{a3} 為烴基的基稱為「烴-氧基-磺醯基-硫基」、 R^{a3} 為雜環基的基稱為「雜環-氧基-磺醯基-硫基」。

式 ($\omega - 18C$) 所表示的基中， R^{a3} 為烴基的基稱為「烴-氧基-亞磺醯基-硫基」、 R^{a3} 為雜環基的基稱為「雜環-氧基-亞磺醯基-硫基」。

式 ($\omega - 19C$) 所表示的基中， R^{a3} 及 R^{b3} 為烴基的基稱為「O, O'-二(烴)-膦-硫基」、 R^{a3} 及 R^{b3} 為雜環基的基稱為「O, O'-二(雜環)-膦-硫基」、 R^{a3} 為烴基、 R^{b3} 為雜環基的基稱為「O-烴-O'-雜環-膦-硫基」。

式 ($\omega - 20C$) 所表示的基中， R^{a3} 為烴基的基稱為「烴-磺醯基-硫基」、 R^{a3} 為雜環基的基稱為「雜環-磺醯基-硫基」。

式 ($\omega - 31C$) 所表示的基中， R^{a3} 為烴基的基稱為「烴-亞磺醯基-硫基」、 R^{a3} 為雜環基的基稱為「雜環-亞磺醯基-硫基」。

作為上述式 ($\omega - 1C$) 至 ($\omega - 21C$) 所表示的基中之「烴」，可舉出與上述「烴」相同基。例如，作為式 ($\omega - 1C$) 所表示的「烴-羰基-硫基」，可舉出烷基-羰基-硫基、烯基-羰基-硫基、炔基-羰基-硫基、環烷

(48)

基－羰基－硫基、環烯基－羰基－硫基、環鏈烷二烯基－羰基－硫基、環烷基－烷基－羰基－硫基等脂肪族烴－羰基－硫基；芳基－羰基－硫基；芳烷基－羰基－硫基；交聯環式烴－羰基－硫基；螺環式烴－羰基－硫基；萜烯系烴－羰基－硫基。以下式（ $\omega - 3C$ ）至（ $\omega - 31C$ ）所表示的基亦相同。

作為上述式（ $\omega - 1C$ ）至（ $\omega - 21C$ ）所表示的基的「雜環」，可舉出與上述「雜環基」相同的基。例如作為式（ $\omega - 1C$ ）所表示的「雜環－羰基－硫基」，例如單環式雜芳基－羰基－硫基、縮合多環式雜芳基－羰基－硫基、單環式非芳香族雜環－羰基－硫基、縮合多環式非芳香族雜環－羰基－硫基。以下式（ $\omega - 2C$ ）至（ $\omega - 21C$ ）所表示的基亦相同。

作為上述式（ $\omega - 10C$ ）至（ $\omega - 16C$ ）所表示的基之「環狀胺」，可舉出與上述「環狀胺基」相同的基。

總稱「醯基－硫基」、「烴－硫基」及「雜環－硫基」為「取代氫硫基」。又，這些「取代氫硫基」與「氫硫基」總稱為「可具有取代基的氫硫基」。

作為「N－烴基－胺基」，可舉出「胺基」的 1 個氫原子由「烴基」所取代的基，例如可舉出，N－烷基－胺基、N－醯基－胺基、N－炔基－胺基、N－環烷基－胺基、N－環烷基－烷基－胺基、N－環烷基－胺基、N－環烷基－烷基－胺基、N－芳基－胺基、N－芳烷基－胺基等。

作為「N-烷基-胺基」，例如可舉出甲胺基、乙胺基、正丙胺基、異丙胺基、正丁胺基、異丁胺基、第二丁胺基、第三丁胺基、正戊胺基、異戊胺基、（2-甲基丁基）胺基、（1-甲基丁基）胺基、新戊基胺基、（1，2-二甲基丙基）胺基、（1-乙基丙基）胺基、正己基胺基、（4-甲基戊基）胺基、（3-甲基戊基）胺基、（2-甲基戊基）胺基、（1-甲基戊基）胺基、（3，3-二甲基丁基）胺基、（2，2-二甲基丁基）胺基、（1，1-二甲基丁基）胺基、（1，2-二甲基丁基）胺基、（1，3-二甲基丁基）胺基、（2，3-二甲基丁基）胺基、（2-乙基丁基）胺基、（1-乙基丁基）胺基、（1-乙基-1-甲基丙基）胺基、正庚胺基、正辛胺基、正壬胺基、正十一碳胺基、正十二碳胺基、正十三碳胺基、正十四碳胺基、正十五碳胺基等 $C_1 \sim C_{15}$ 的直鏈狀或支鏈狀的 N-烷基-胺基。

作為「N-烯基-胺基」可舉出，乙烯胺基、（丙-1-烯-1-基）胺基、烯丙胺基、異丙烯胺基、（丁-1-烯-1-基）胺基、（丁-2-烯-1-基）胺基、（丁-3-烯-1-基）胺基、（2-甲基丙-2-烯-1-基）胺基、（1-甲基丙-2-烯-1-基）胺基、（戊-1-烯-1-基）胺基、（戊-2-烯-1-基）胺基、（戊-3-烯-1-基）胺基、（戊-4-烯-1-基）胺基、（3-甲基丁-2-烯-1-基）胺基、（3-甲基丁-3-烯-1-基）胺基、（己-1-烯-1-基）胺基、（己-2-烯-1-基）胺基、

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

作為「N-炔基-胺基」，例如可舉出乙炔胺基、(丙-1-炔-1-基) 胺基、(丙-2-炔-1-基) 胺基、(丁-1-炔-1-基) 胺基、(丁-3-炔-1-基) 胺基、(1-甲基丙-2-炔-1-基) 胺基、(戊-1-炔-1-基) 胺基、(戊-4-炔-1-基) 胺基、(己-1-炔-1-基) 胺基、(己-5-炔-1-基) 胺基、(戊-1-炔-1-基) 胺基、(戊-6-炔-1-基) 胺基、(辛-1-炔-1-基) 胺基、(辛-7-炔-1-基) 胺基、(壬-1-炔-1-基) 胺基、(壬-8-炔-1-基) 胺基、(癸-1-炔-1-基) 胺基、(癸-9-炔-1-基) 胺基、(十一碳-1-炔-1-基) 胺基、(十一碳-10-炔-1-基) 胺基、(十二碳-1-炔-1-基) 胺基、(十二碳-11-炔-1-基) 胺基、(十三碳-1-炔-1-基) 胺基、(十三碳-12-炔-1-基) 胺基、(十四碳-1-炔-1-基) 胺基、(十四碳-13-炔-1-基) 胺基、(十五碳-1-炔-1-基) 胺基、(十五碳-14-炔-1-基) 胺基等 $C_2 \sim C_{15}$ 的直鏈狀或支鏈狀的 N-炔基-胺基。

(51)

— 1 — 炔 — 1 — 基) 胺基、(癸 — 9 — 炔 — 1 — 基) 胺基、(十一碳 — 1 — 炔 — 1 — 基) 胺基 (十一碳 — 10 — 炔 — 1 — 基) 胺基、(十二碳 — 1 — 炔 — 1 — 基) 胺基、(十二碳 — 11 — 炔 — 1 — 基) 胺基、(十三碳 — 1 — 炔 — 1 —) 胺基、(十三碳 — 12 — 炔 — 1 — 基) 胺基、(十四碳 — 1 — 炔 — 1 — 基) 胺基 (十四碳 — 13 — 炔 — 1 — 基) 胺基 (十五碳 — 1 — 炔 — 1 — 基) 胺基、(十五碳 — 14 — 炔 — 1 — 基) 胺基等 $C_2 \sim C_{15}$ 的直鏈狀或支鏈狀的 N — 炔基 — 胺基。

作為「N — 環烷基 — 胺基」例如可舉出環丙胺基、環丁胺基、環戊胺基、環己胺基、環庚胺基、環辛胺基等 $C_3 \sim C_8$ 的環烷基 — 胺基。

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

作為「N — 芳基 — 胺基」，可舉出苯基胺基、1 — 萘基胺基、2 — 萘基胺基、蒽基胺基、菲基胺基、萘嵌戊烯基胺基等 $C_6 \sim C_{14}$ 的 N — 單 — 芳基胺基。

作為「芳烷基 — 胺基」，例如可舉出苯甲胺基、(1

(52)

— 萘基甲基) 胺基、(2-萘基甲基) 胺基、(蒽基甲基) 胺基、(菲基甲基) 胺基、(蔡嵌戊烯基甲基) 胺基、(二苯基甲基) 胺基、(1-苯乙基) 胺基、(2-苯乙基) 胺基、(1-(1-萘基) 乙基) 胺基、(1-(2-萘基) 乙基) 胺基、(2-(1-萘基) 乙基) 胺基、(2-(2-萘基) 乙基) 胺基、(3-(2-萘基) 丙基) 胺基、(4-苯基丁基) 胺基、(4-(1-萘基) 丁基) 胺基、(4-(2-萘基) 丁基) 胺基、(5-苯基戊基) 胺基、(5-(1-萘基) 戊基) 胺基、(5-(2-萘基) 戊基) 胺基、(6-苯基己基) 胺基、(6-(1-萘基) 己基) 胺基、(6-(2-萘基) 己基) 胺基等的 $C_7 \sim C_{16}$ 的 N-芳烷基-胺基。

作為「N, N-二(烴)-胺基」, 可舉出「胺基」的 2 個氫原子由「烴基」所取代的基, 例如可舉出 N, N-二甲胺、N, N-二乙胺、N-乙基-N-甲胺、N, N-二-正丙胺、N, N-二異丙胺、N-烯丙基-N-甲胺、N-(丙-2-炔-1-基)-N-甲基胺基、N, N-二環己胺、N-環己基-N-甲胺、N-環己基甲胺-N-甲胺、N, N-二苯胺、N-甲基-N-苯基胺、N, N-二苯甲基胺、N-苯甲基-N-甲基胺等。

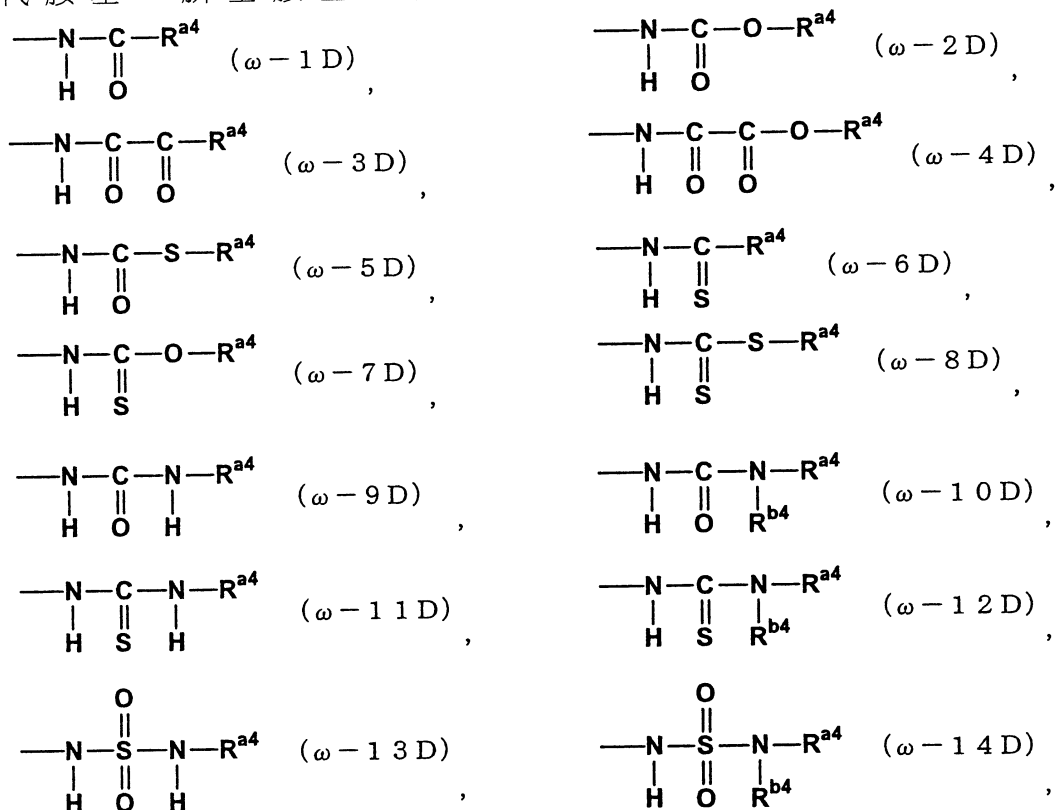
作為「N-雜環-胺基」, 可舉出「胺基」的 1 個氫原子被「雜環基」所取代的基, 例如可舉出(3-吡咯烷基) 胺基、(4-哌啶基) 胺基、(2-四氫吡喃基) 胺基、(3-吡啶基) 胺基、(4-色滿基) 胺基、(3-噻

(53)

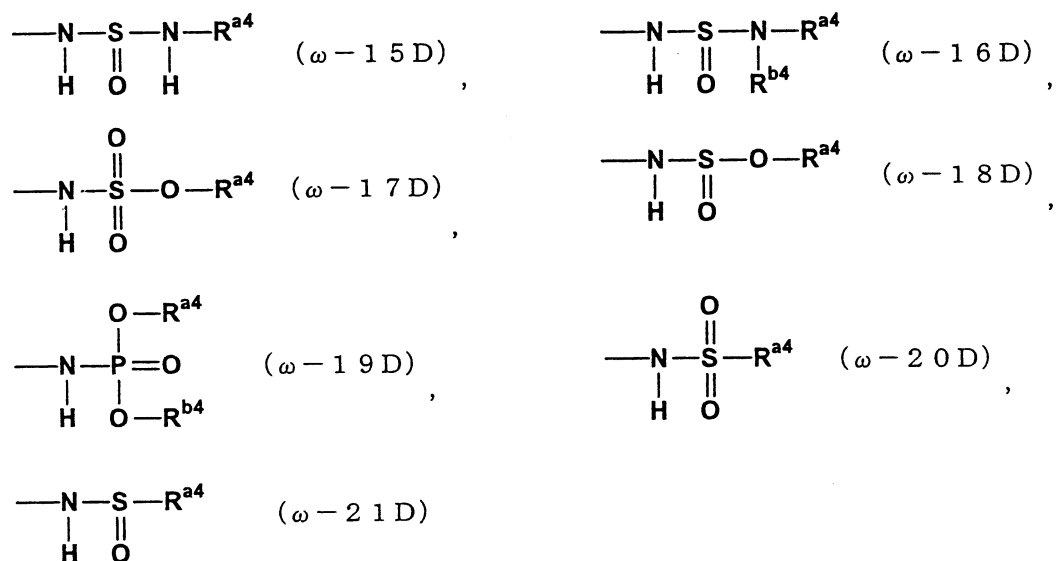
吩基) 胺基、(3-吡啶基) 胺基、(3-喹啉基) 胺基、
(5-吡咯基) 胺基等基。

作為「N-烴基-N-雜環-胺基」可舉出「胺基」的 2 個氫原子，各被「烴基」及「雜環基」取代的基，例如可舉出 N-甲基-N-(4-哌啶基) 胺基、N-(4-色滿基)-N-甲基胺基、N-甲基-N-(3-喹啉基) 胺基、N-甲基-N-(3-吡啶基) 胺基、N-甲基-N-(3-喹啉基) 胺基等基。

作為「醯基-胺基」可舉出「胺基」的 1 個氫原子被「醯基」所取代之基，例如可舉出甲醯基胺基、乙醛醯基胺基、硫代甲醯基胺基、胺基甲醯基胺基、硫代胺基甲醯基胺基、胺磺醯基胺基、胺亞磺醯基胺基、羧基胺基、硫代胺基、膦基胺基、及下述式：



(54)



(式中， R^{a4} 及 R^{b4} 表示相同或相異的可具有取代基的烴基、或可具有取代基的雜環基，或 R^{a4} 及 R^{b4} 一起，與所鍵結的氮原子一起成可具有取代基的環狀胺基) 所表示的基。

上述「醯基－胺基」的定義中，

式 ($\omega-1\text{D}$) 所表示的基中， R^{a4} 為烴基的基稱為「烴－羰基－胺基」、 R^{a4} 為雜環基的基稱為「雜環－羰基－胺基」。

式 ($\omega-2\text{D}$) 所表示的基中， R^{a4} 為烴基的基稱為「烴－氧基－羰基－胺基」、 R^{a4} 為雜環基的基稱為「雜環－氧基－羰基－胺基」。

式 ($\omega-3\text{D}$) 所表示的基中， R^{a4} 為烴基的基稱為「烴－羰基－羰基－胺基」、 R^{a4} 為雜環基的基稱為「雜環－羰基－羰基－胺基」。

式 ($\omega-4\text{D}$) 所表示的基中， R^{a4} 為烴基的基稱為「烴－氧基－羰基－羰基－胺基」、 R^{a4} 為雜環基的基稱為「雜環－氧基－羰基－羰基－胺基」。

(55)

式 ($\omega - 5D$) 所表示的基中， R^{a4} 為烴基的基稱為「烴－硫基－羰基－胺基」、 R^{a4} 為雜環基的基稱為「雜環－硫基－羰基－胺基」。

式 ($\omega - 6D$) 所表示的基中， R^{a4} 為烴基的基稱為「烴－硫代羰基－胺基」、 R^{a4} 為雜環基的基稱為「雜環－硫代羰基－胺基」。

式 ($\omega - 7D$) 所表示的基中， R^{a4} 為烴基的基稱為「烴－胺基－硫代羰基－胺基」、 R^{a4} 為雜環基的基稱為「雜環－氧基－硫代羰基－胺基」。

式 ($\omega - 8D$) 所表示的基中， R^{a4} 為烴基的基稱為「烴－硫基－硫代羰基－胺基」、 R^{a4} 為雜環基的基稱為「雜環－硫基－硫代羰基－胺基」。

式 ($\omega - 9D$) 所表示的基中， R^{a4} 為烴基的基稱為「N－烴－胺基甲醯基－胺基」、 R^{a4} 為雜環基的基稱為「N－雜環－胺基甲醯基－胺基」。

式 ($\omega - 10D$) 所表示的基中， R^{a4} 及 R^{b4} 為烴基的基稱為「N，N－二（烴）－胺基甲醯基－胺基」、 R^{a4} 及 R^{b4} 為雜環基的基稱為「N，N－二（雜環）－胺基甲醯基－胺基」， R^{a4} 為烴基， R^{b4} 為雜環基時的基稱為「N－烴－N－雜環－胺基甲醯基－胺基」， R^{a4} 及 R^{b4} 可一起，與所鍵結的氮原子一起成環狀胺基的基稱為「環狀胺－羰基－胺基」。

式 ($\omega - 11D$) 所表示的基中， R^{a4} 為烴基的基稱為「N－烴－硫代胺基甲醯基－胺基」、 R^{a4} 為雜環基的基

(56)

稱為「N-雜環-硫代胺基甲醯基-胺基」。

式 ($\omega - 12D$) 所表示的基中， R^{a4} 及 R^{b4} 為烴基的基稱為「N, N-二(烴)-硫代胺基甲醯基-胺基」、 R^{a4} 及 R^{b4} 為雜環基的基稱為「N, N-二(雜環)-硫代胺基甲醯基-胺基」， R^{a4} 為烴基， R^{b4} 為雜環基時的基稱為「N-烴-N-雜環-硫代胺基甲醯基-胺基」， R^{a4} 及 R^{b4} 可一起，與所鍵結的氮原子一起成環狀胺基的基稱為「環狀胺-硫代羰基-胺基」。

式 ($\omega - 13D$) 所表示的基中， R^{a4} 為烴基的基稱為「N-烴-胺磺醯基-胺基」、 R^{a4} 為雜環基的基稱為「N-雜環-胺磺醯基-胺基」。

式 ($\omega - 14D$) 所表示的基中， R^{a4} 及 R^{b4} 為烴基的基稱為「N, N-二(烴)-胺磺醯基-胺基」、 R^{a4} 及 R^{b4} 為雜環基的基稱為「N, N-二(雜環)-胺磺醯基-胺基」， R^{a4} 為烴基， R^{b4} 為雜環基時的基稱為「N-烴-N-雜環-胺磺醯基-胺基」， R^{a4} 及 R^{b4} 可一起，與所鍵結的氮原子一起成環狀胺基的基稱為「環狀胺-磺醯基-胺基」。

式 ($\omega - 15D$) 所表示的基中， R^{a4} 為烴基的基稱為「N-烴-胺亞磺醯基-胺基」、 R^{a4} 為雜環基的基稱為「N-雜環-胺亞磺醯基-胺基」。

式 ($\omega - 16D$) 所表示的基中， R^{a4} 及 R^{b4} 為烴基的基稱為「N, N-二(烴)-胺亞磺醯基-胺基」、 R^{a4} 及 R^{b4} 為雜環基的基稱為「N, N-二(雜環)-胺亞磺醯基

— 胺基」， R^{a4} 為烴基， R^{b4} 為雜環基時的基稱為「N—烴—N—雜環—胺亞磺醯基—胺基」， R^{a4} 及 R^{b4} 可一起，與所鍵結的氮原子一起成環狀胺基的基稱為「環狀胺—亞磺醯基—胺基」。

式 ($\omega - 17D$) 所表示的基中， R^{a4} 為烴基的基稱為「烴—氧基—磺醯基—胺基」、 R^{a4} 為雜環基的基稱為「雜環—氧基—磺醯基—胺基」。

式 ($\omega - 18D$) 所表示的基中， R^{a4} 為烴基的基稱為「烴—氧基—亞磺醯基—胺基」、 R^{a4} 為雜環基的基稱為「雜環—氧基—亞磺醯基—胺基」。

式 ($\omega - 19D$) 所表示的基中， R^{a4} 及 R^{b4} 為烴基的基稱為「O，O'—二(烴)—磷—胺基」、 R^{a4} 及 R^{b4} 為雜環基的基稱為「O，O'—二(雜環)—磷—胺基」、 R^{a4} 為烴基、 R^{b4} 為雜環基的基稱為「O—烴—O'—雜環—磷—胺基」。

式 ($\omega - 20D$) 所表示的基中， R^{a4} 為烴基的基稱為「烴—磺醯基—胺基」、 R^{a4} 為雜環基的基稱為「雜環—磺醯基—胺基」。

式 ($\omega - 21D$) 所表示的基中， R^{a4} 為烴基的基稱為「烴—亞磺醯基—胺基」、 R^{a4} 為雜環基的基稱為「雜環—亞磺醯基—胺基」。

作為上述式 ($\omega - 1D$) 至 ($\omega - 21D$) 所表示的基中之「烴」，可舉出與上述「烴」相同基。例如，作為式 ($\omega - 1D$) 所表示的「烴—羰基—胺基」，可舉出烷基—

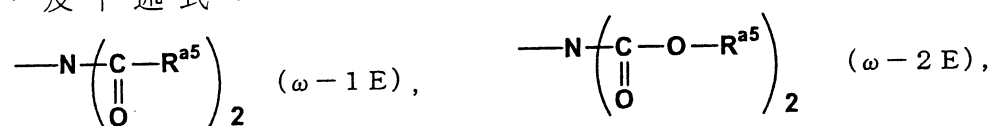
(58)

羰基－胺基、烯基－羰基－胺基、炔基－羰基－胺基、環烷基－羰基－胺基、環烯基－羰基－胺基、環鏈烷二烯基－羰基－胺基、環烷基－烷基－羰基－胺基等脂肪族烴－羰基－胺基；芳基－羰基－胺基；芳烷基－羰基－胺基；交聯環式烴－羰基－胺基；螺環式烴－羰基－胺基；萜烯系烴－羰基－胺基。以下式 (ω-2D) 至 (ω-21D) 所表示的基亦相同。

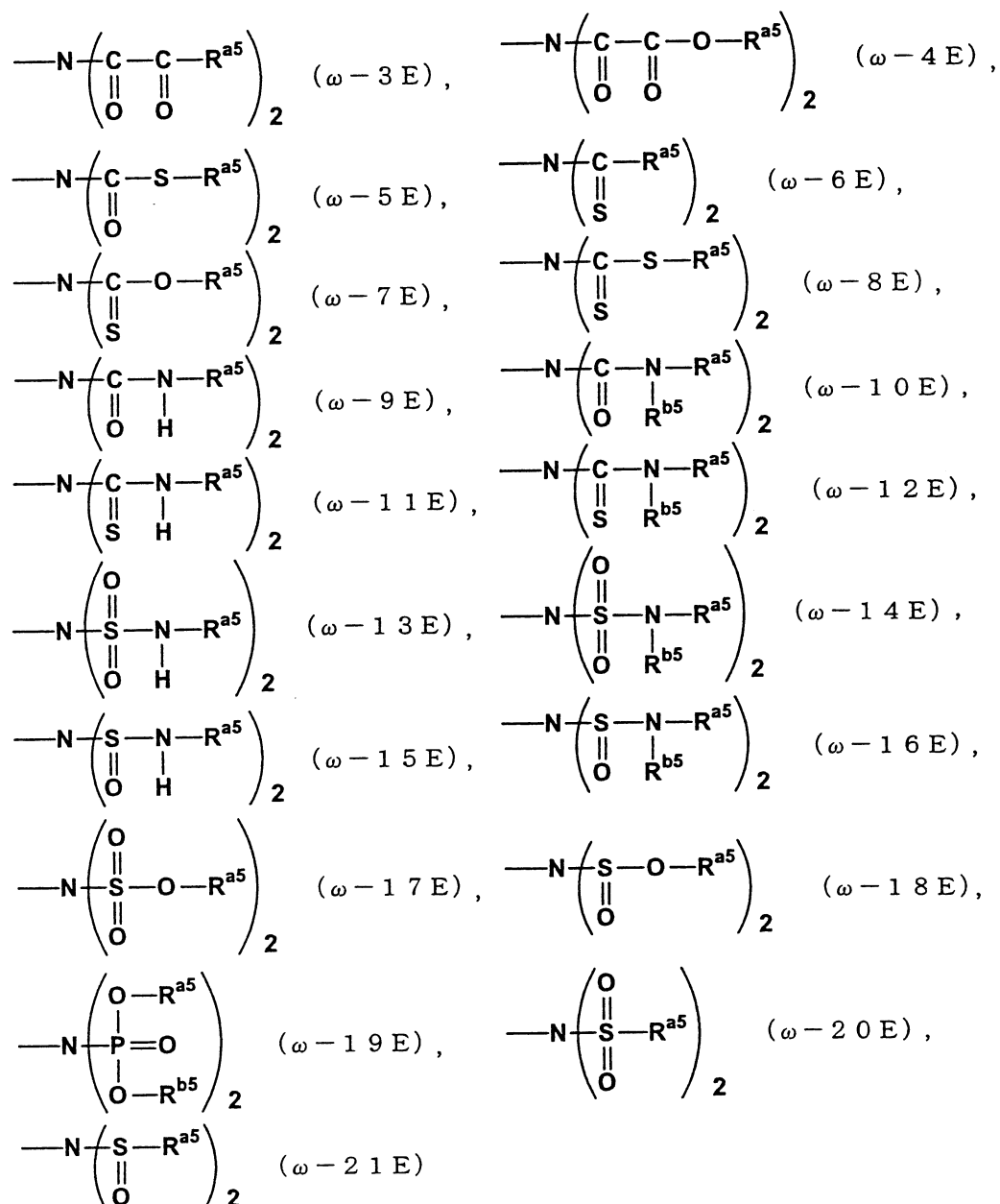
作為上述式 (ω-1D) 至 (ω-21D) 所表示的基的「雜環」，可舉出與上述「雜環基」相同的基。例如作為式 (ω-1D) 所表示的「雜環－羰基－胺基」，例如單環式雜芳基－羰基、縮合多環式雜芳基－羰基、單環式非芳香族雜環－羰基、縮合多環式非芳香族雜環－羰基。以下式 (ω-2D) 至 (ω-21D) 所表示的基亦相同。

作為上述式 (ω-1OD) 至 (ω-16D) 所表示的基之「環狀胺」，可舉出與上述「環狀胺基」相同的基。

總稱「二(醯基)－胺基」、可舉出「胺基」的 2 個氫原子被上述「可具有取代基」的「取代基」之定義中的「醯基」所取代的基，例如可舉出二(甲醯基)－胺基、二(乙醯基)－胺基、二(硫代甲醯基)－胺基、二(胺基甲醯基)－胺基、二(硫代胺基甲醯基)－胺基、二(胺磺醯基)－胺基、二(胺亞磺醯基)－胺基、二(羧基)－胺基、二(硫代)－胺基、二(膦基)－胺基、及下述式：



(59)



(式中， R^{a5} 及 R^{b5} 表示相同或相異的氫原子、可具有取代基的烴基、或可具有取代基的雜環基，或 R^{a5} 及 R^{b5} 一起，與所鍵結的氮原子一起成可具有取代基的環狀胺基) 所表示的基。

上述「二(醯基)－胺基」的定義中，

式($\omega - 1\text{E}$)所表示的基中， R^{a5} 為烴基的基稱為「雙(烴－羰基)－胺基」、 R^{a5} 為雜環基的基稱為「雙(雜環－羰基)－胺基」。

(60)

式 ($\omega - 2E$) 所表示的基中， R^{a5} 為烴基的基稱為「雙 (烴 - 氧基 - 羰基) - 胺基」、 R^{a5} 為雜環基的基稱為「雙 (雜環 - 氧基 - 羰基) - 胺基」。

式 ($\omega - 3E$) 所表示的基中， R^{a5} 為烴基的基稱為「雙 (烴 - 羰基 - 羰基) - 胺基」、 R^{a5} 為雜環基的基稱為「雙 (雜環 - 羰基 - 羰基) - 胺基」。

式 ($\omega - 4E$) 所表示的基中， R^{a5} 為烴基的基稱為「雙 (烴 - 氧基 - 羰基 - 羰基) - 胺基」、 R^{a5} 為雜環基的基稱為「雙 (雜環 - 氧基 - 羰基 - 羰基) - 胺基」。

式 ($\omega - 5E$) 所表示的基中， R^{a5} 為烴基的基稱為「雙 (烴 - 硫基 - 羰基) - 胺基」、 R^{a5} 為雜環基的基稱為「雙 (雜環 - 硫基 - 羰基) - 胺基」。

式 ($\omega - 6E$) 所表示的基中， R^{a5} 為烴基的基稱為「雙 (烴 - 硫代羰基) - 胺基」、 R^{a5} 為雜環基的基稱為「雙 (雜環 - 硫代羰基) - 胺基」。

式 ($\omega - 7E$) 所表示的基中， R^{a5} 為烴基的基稱為「雙 (烴) - 胺基 - 硫代羰基) - 胺基」、 R^{a5} 為雜環基的基稱為「雙 (雜環 - 氧基 - 硫代羰基) - 胺基」。

式 ($\omega - 8E$) 所表示的基中， R^{a5} 為烴基的基稱為「雙 (烴 - 硫基 - 硫代羰基) - 胺基」、 R^{a5} 為雜環基的基稱為「雙 (雜環 - 硫基 - 硫代羰基) - 胺基」。

式 ($\omega - 9E$) 所表示的基中， R^{a5} 為烴基的基稱為「雙 (N - 烴 - 胺基甲醯基) - 胺基」、 R^{a5} 為雜環基的基稱為「雙 (N - 雜環 - 胺基甲醯基) - 胺基」。

(61)

式 ($\omega - 10E$) 所表示的基中， R^{a5} 及 R^{b5} 為烴基的基稱為「雙 (N，N-二 (烴) - 胺基甲醯基) - 胺基」， R^{a5} 及 R^{b5} 為雜環基的基稱為「雙 (N，N-二 (雜環) - 胺基甲醯基) - 胺基」， R^{a5} 為烴基， R^{b5} 為雜環基時的基稱為「雙 (N-烴 - N-雜環 - 胺基甲醯基) - 胺基」， R^{a5} 及 R^{b5} 可一起，與所鍵結的氮原子一起成環狀胺基的基稱為「雙 (環狀胺 - 羰基 - 胺基) 。

式 ($\omega - 11E$) 所表示的基中， R^{a5} 為烴基的基稱為「雙 (N-烴 - 硫代胺基甲醯基) - 胺基」， R^{a5} 為雜環基的基稱為「雙 (N-雜環 - 硫代胺基甲醯基) - 胺基」。

式 ($\omega - 12E$) 所表示的基中， R^{a5} 及 R^{b5} 為烴基的基稱為「雙 (N，N-二 (烴) - 硫代胺基甲醯基) - 胺基」， R^{a5} 及 R^{b5} 為雜環基的基稱為「雙 (N，N-二 (雜環) - 硫代胺基甲醯基) - 胺基」， R^{a5} 為烴基， R^{b5} 為雜環基時的基稱為「雙 (N-烴 - N-雜環 - 硫代胺基甲醯基) - 胺基」， R^{a5} 及 R^{b5} 可一起，與所鍵結的氮原子一起成環狀胺基的基稱為「雙 (環狀胺 - 硫代羰基) - 胺基」。

式 ($\omega - 13E$) 所表示的基中， R^{a5} 為烴基的基稱為「雙 (N-烴 - 胺磺醯基) - 胺基」， R^{a5} 為雜環基的基稱為「雙 (N-雜環 - 胺磺醯基) - 胺基」。

式 ($\omega - 14E$) 所表示的基中， R^{a5} 及 R^{b5} 為烴基的基稱為「雙 (N，N-二 (烴) - 胺磺醯基) - 胺基」， R^{a5}

(62)

及 R^{b5} 為雜環基的基稱為「雙 (N, N-二 (雜環) - 胺磺醯基) - 胺基」, R^{a5} 為烴基, R^{b5} 為雜環基時的基稱為「雙 (N-烴 - N-雜環 - 胺磺醯基) - 胺基」, R^{a5} 及 R^{b5} 可一起, 與所鍵結的氮原子一起成環狀胺基的基稱為「雙 (環狀胺 - 磺醯基) - 胺基」。

式 ($\omega - 15E$) 所表示的基中, R^{a5} 為烴基的基稱為「雙 (N-烴 - 胺亞磺醯基) - 胺基」、 R^{a5} 為雜環基的基稱為「雙 (N-雜環 - 胺亞磺醯基) - 胺基」。

式 ($\omega - 16E$) 所表示的基中, R^{a5} 及 R^{b5} 為烴基的基稱為「雙 [N, N-二 (烴) - 胺亞磺醯基] - 胺基」、 R^{a5} 及 R^{b5} 為雜環基的基稱為「雙 [N, N-二 (雜環) - 胺亞磺醯基] - 胺基」, R^{a5} 為烴基, R^{b5} 為雜環基時的基稱為「雙 (N-烴 - N-雜環 - 胺亞磺醯基) - 胺基」, R^{a5} 及 R^{b5} 可一起, 與所鍵結的氮原子一起成環狀胺基的基稱為「雙 (環狀胺 - 亞磺醯基) - 胺基」。

式 ($\omega - 17E$) 所表示的基中, R^{a5} 為烴基的基稱為「雙 (烴 - 氧基 - 磺醯基) - 胺基」、 R^{a5} 為雜環基的基稱為「雙 (雜環 - 氧基 - 磺醯基) - 胺基」。

式 ($\omega - 18E$) 所表示的基中, R^{a5} 為烴基的基稱為「雙 (烴 - 氧基 - 亞磺醯基) - 胺基」、 R^{a5} 為雜環基的基稱為「雙 (雜環 - 氧基 - 亞磺醯基) - 胺基」。

式 ($\omega - 19E$) 所表示的基中, R^{a5} 及 R^{b5} 為烴基的基稱為「雙 [O, O'-二 (烴) - 膦] - 胺基」、 R^{a5} 及 R^{b5} 為雜環基的基稱為「雙 [O, O'-二 (雜環) - 膦] - 胺基」。

(63)

基」、 R^{a5} 為烴基、 R^{b5} 為雜環基的基稱為「雙〔O-烴-O'-雜環-磷〕-胺基」。

式 ($\omega - 20E$) 所表示的基中， R^{a5} 為烴基的基稱為「雙 (烴 - 磺醯基) - 胺基」、 R^{a5} 為雜環基的基稱為「雙 (雜環 - 磺醯基) - 胺基」。

式 ($\omega - 21E$) 所表示的基中， R^{a5} 為烴基的基稱為「雙 (烴 - 亞磺醯基) - 胺基」、 R^{a5} 為雜環基的基稱為「雙 (雜環 - 亞磺醯基) - 胺基」。

作為上述式 ($\omega - 1E$) 至 ($\omega - 21E$) 所表示的基中之「烴」，可舉出與上述「烴」相同基。例如，作為式 ($\omega - 1E$) 所表示的「雙 (烴 - 羰基) - 胺基」，可舉出雙 (烷基 - 羰基) - 胺基、雙 (烯基 - 羰基) - 胺基、雙 (炔基 - 羰基) - 胺基、雙 (環烷基 - 羰基) - 胺基、雙 (環烯基 - 羰基) - 胺基、雙 (環鏈烷二烯基 - 羰基) - 胺基、雙 (環烷基 - 烷基 - 羰基) - 胺基等雙 (脂肪族烴 - 羰基) - 胺基；雙 (芳基 - 羰基) - 胺基；雙 (芳烷基 - 羰基) - 胺基；雙 (交聯環式烴 - 羰基) - 胺基；雙 (螺環式烴 - 羰基) - 胺基；雙 (萸烯系烴 - 羰基) - 胺基。以下式 ($\omega - 2E$) 至 ($\omega - 21E$) 所表示的基亦相同。

作為上述式 ($\omega - 1E$) 至 ($\omega - 21E$) 所表示的基的「雜環」，可舉出與上述「雜環基」相同的基。例如作為式 ($\omega - 1E$) 所表示的「雙 (雜環 - 羰基) - 胺基」，例如雙 (單環式雜芳基 - 羰基) - 胺基、雙 (縮合多環式雜芳基 - 羰基) - 胺基、雙 (單環式非芳香族雜環 - 羰基) -

(64)

胺基、雙（縮合多環式非芳香族雜環－羰基）－胺基。以下式（ $\omega - 2E$ ）至（ $\omega - 21E$ ）所表示的基亦相同。

作為上述式（ $\omega - 10E$ ）至（ $\omega - 16E$ ）所表示的基之「環狀胺」，可舉出與上述「環狀胺基」相同的基。

總稱上述「醯基－胺基」及「二（醯基）－胺基」為「醯基取代胺基」，又，總稱上述「N－烴－胺基」、「N，N－二（烴）－胺基」、「N－雜環－胺基」、「N－烴－N－雜環基－胺基」、「環狀胺基」、「醯基－胺基」及「二（醯基）－胺基」為「取代胺基」。

以下對上述一般式（I）所表示的化合物做具體說明。

上述一般式（I）中，作為A可舉出氫原子或乙醯基，較佳為氫原子。

作為環Z的定義為「式－O－A（式中，A與上述定義相同）及式－CONH－E（式中，E與上述定義相同）所表示的基以外，其他更可具有取代基的芳烴」之「芳烴」，可舉出單環式或縮合多環式芳香族烴，例如苯環、萘環、蒽環、菲環、萘嵌戊烯環等。較佳為苯環、萘環等 $C_6 \sim C_{10}$ 的芳烴基，更佳為苯環及萘環，最佳為苯環。

作為上述環Z的定義為「式－O－A（式中，A與上述定義相同）及式－CONH－E（式中，E與上述定義相同）所表示的基以外，其他更可具有取代基的芳烴」之「取代基」，可舉出與上述「可具有取代基」所定義的「取代基」相同的基。該取代基的芳烴上之取代位置並無特別限

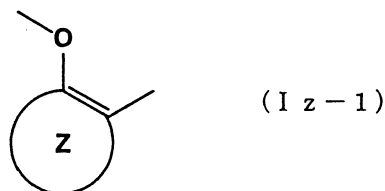
定。又，該取代基存在 2 個以上時，其可相同或相異。

作為上述環 Z 的定義為「式 - O - A (式中，A 與上述定義相同) 及式 - CONH - E (式中，E 與上述定義相同) 所表示的基以外，其他更可具有取代基的芳烴」為「式 - O - A (式中，A 與上述定義相同) 及式 - CONH - E (式中，E 與上述定義相同) 所表示的基以外，其他更可具有取代基的苯環」時，較佳為「式 - O - A (式中，A 與上述定義相同) 及式 - CONH - E (式中，E 與上述定義相同) 所表示的基以外，其他更可具有 1 至 3 個取代基的苯環」，更佳為「式 - O - A (式中，A 與上述定義相同) 及式 - CONH - E (式中，E 與上述定義相同) 所表示的基以外，其他更可具有 1 個取代基的苯環」。此時作為該取代基，較佳為下述「取代基群 $\gamma - 1z$ 」所選出的基，更佳為鹵素原子及第三丁基〔(1, 1-二甲基)乙基〕，最佳為鹵素原子。

「取代基群 $\gamma - 1z$ 」鹵素原子、硝基、氰基、羥基、甲氧基、甲基、異丙基、第三丁基、1, 1, 3, 3-四甲基丁基、2-苯基乙烯-1-基、2, 2-二氰基乙烯-1-基、2-氰-2-(甲氧基羰基)乙烯-1-基、2-羧-2-氰乙烯-1-基、乙炔基、苯基乙炔基、(三甲基甲矽烷基)乙炔基、三氟甲基、五氟乙基、苯基、4-(三氟甲基)苯基、4-氟苯基、2, 4-二氟苯基、2-苯乙基、1-羥基乙基、1-(甲氧基亞胺)乙基、1-〔(苯甲氧基)亞胺〕乙基、2-乙炔基〔噻吩基-2-基〕、3-噻吩

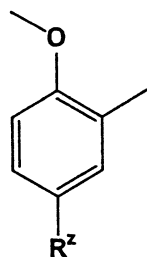
基〔噻吩基-3-基〕、1-吡咯基〔吡咯-1-基〕、2-甲基噻唑-4-基、咪唑〔1, 2-a〕吡啶-2-基、2-吡啶基〔吡啶-2-基〕、乙醯基、異丁醯基、六氫吡啶羰基、4-苯甲基六氫吡啶羰基、(吡咯-1-基)磺醯基、羧基、甲氧基羰基、N-〔3, 5-雙(三氟甲基)苯基〕胺基甲醯基、N, N-二甲基胺基甲醯基、胺磺醯基、N-〔3, 5-雙(三氟甲基)苯基〕胺磺醯基、N, N-二甲基胺磺醯基、胺基、N, N-二甲基胺基、乙醯胺基、苯醯基胺基、甲磺醯基胺基、苯磺醯基胺基、3-苯基脲基、(3-苯基)硫代脲基、(4-硝基苯基)二噁基、{〔4-(吡啶-2-基)胺磺醯基〕苯基}二噁基。

上述環 Z 的定義為「式-O-A (式中, A 與上述定義相同) 及式-CONH-E (式中, E 與上述定義相同) 所表示的基以外, 其他更可具有取代基的芳烴」為「式-O-A (式中, A 與上述定義相同) 及式-CONH-E (式中, E 與上述定義相同) 所表示的基以外, 其他更可具有取代基的苯環」時, 該取代基為 1 個, 一般式 (I) 中含有環 Z 之下述部分結構式 (Iz-1) :



為存在於下述式 (Iz-2) :

(67)



(I z - 2)

所表示的時的 R^Z 之位置最佳。此時，該取代基可定義為 R^Z 。作為 R^Z ，較佳為下述「取代基群 $\gamma - 2z$ 」所選出的基，更佳為鹵素原子及第三丁基〔（1，1-二甲基）乙基〕，最佳為鹵素原子。

「取代基群 $\gamma - 2z$ 」鹵素原子、硝基、氰基、甲氧基、甲基、異丙基、第三丁基、1，1，3，3-四甲基丁基、2-苯基乙烯-1-基、2，2-二氰基乙烯-1-基、2-氰-2-（甲氧基羰基）乙烯-1-基、2-羧-2-氰乙烯-1-基、乙炔基、苯基乙炔基、（三甲基甲矽烷基）乙炔基、三氟甲基、五氟乙基、苯基、4-（三氟甲基）苯基、4-氟苯基、2，4-二氟苯基、2-苯乙基、1-羥基乙基、1-（甲氧基亞胺）乙基、1-〔（苯甲氧基）亞胺〕乙基、2-乙炔基、1-吡咯基、2-甲基噻唑-4-基、咪唑〔1，2-a〕吡啶-2-基、2-吡啶基、乙醯基、異丁醯基、六氫吡啶羰基、4-苯甲基六氫吡啶羰基、（吡咯-1-基）磺醯基、羧基、甲氧基羰基、N-〔3，5-雙（三氟甲基）苯基〕胺基甲醯基、N，N-二甲基胺基甲醯基、胺磺醯基、N-〔3，5-雙（三氟甲基）苯基〕胺磺醯基、N，N-二甲基胺磺醯基、胺基、N，N-二甲基胺基、乙醯胺基、苯醯基胺基、甲磺醯基胺基、苯磺醯基胺基、3-苯基脲基、（3-苯基）硫代脲基、（4-硝基

苯基)二噻基、{ [4 - (吡啶 - 2 - 基) 胺磺醯基] 苯基 } 二噻基。

上述環 Z 的定義為「式 - O - A (式中, A 與上述定義相同) 及式 - CONH - E (式中, E 與上述定義相同) 所表示的基以外, 其他更可具有取代基的芳烴」為「式 - O - A (式中, A 與上述定義相同) 及式 - CONH - E (式中, E 與上述定義相同) 所表示的基以外, 其他更可具有取代基的萘環」時, 較佳為萘環。

作為上述環 Z 的定義為「式 - O - A (式中, A 與上述定義相同) 及式 - CONH - E (式中, E 與上述定義相同) 所表示的基以外, 其他更可具有取代基的雜芳烴」之「雜芳烴」, 作為構成環系的原子 (環原子), 可舉出可含有 1 個以上選自氧原子、硫原子及氮原子等 1 種至 3 種雜原子的單環式或縮合多環式芳香族雜環, 例如呋喃環、噻吩環、吡咯環、嘔唑環、異嘔唑環、噻唑環、異噻唑環、咪唑環、吡唑環、1, 2, 3 - 嘔二唑環、1, 2, 3 - 噻二唑環、1, 2, 3 - 三唑環、吡啶環、噻嗪環、嘧啶環、吡嗪環、1, 2, 3 - 三嗪環、1, 2, 4 - 三嗪環、1H - 吡庚因環、1, 4 - 嘔庚因環、1, 4 - 噻庚因環、苯并呋喃環、異苯并呋喃環、苯并 [b] 噻吩基、苯并 [c] 噻吩基、吲哚環、2H - 異吲哚環、1H - 吲唑環、2 H - 吲唑環、苯並嘔唑環、1, 2 - 苯並嘔唑環、2, 1 - 苯並嘔唑環、苯並噻唑環、1, 2 - 苯並噻唑環、2, 1 - 苯並噻唑環、1, 2, 3 - 苯並嘔二唑環、2, 1, 3 - 苯並嘔二唑環、1, 2, 3 - 苯並

噻二唑環、2, 1, 3-苯並噻二唑環、1H-苯並三唑環、2H-苯並三唑環、喹啉環、異喹啉環、噌啉環、喹唑啉環、喹喔啉環、嗟環、萘錠環、1H-1, 5-苯并二吡庚因環、呋唑環、 α -呋啉環、 β -呋啉環、 γ -呋啉環、吡啶環、吩喏嗟環、吩噻嗟環、吩嗟環、菲啶環、菲繞啉環、噻蒾環、吲哚嗟環、吩噻喏環等 5 至 14 員的單環式或縮合多環式芳香族雜環。較佳為 5 至 10 員的單環式或縮合多環式芳香族雜環，更佳為噻吩環、吡啶環、吲哚環及喹喔啉環。

作為上述環 Z 的定義為「式-O-A（式中，A 與上述定義相同）及式-CONH-E（式中，E 與上述定義相同）所表示的基以外，其他更可具有取代基的雜芳烴」之「取代基」，可舉出與上述「可具有取代基」之「取代基」相同之基。該取代基的雜芳烴上之取代位置並無特別限定。又，存在 2 個以上的該取代基時，這些可相同或相異。

作為上述環 Z 的定義為「式-O-A（式中，A 與上述定義相同）及式-CONH-E（式中，E 與上述定義相同）所表示的基以外，其他更可具有取代基的雜芳烴」之「取代基」較佳為鹵素原子。

作為 E 的定義中之「2, 5-二取代苯基」之「取代基」，可舉出與上述「可具有取代基」之「取代基」相同之基。

作為上述 E 的定義中之「2, 5-二取代苯基」之較佳基的具體例，可舉出下述「取代基群 δ -1e」所示基。

「取代基群 $\delta - 1e$ 」2, 5-二甲氧基苯基、2-氯-5-(三氟甲基)苯基、2, 5-雙(三氟甲基)苯基、2-氯-5-(三氟甲基)苯基、2-硝基-5-(三氟甲基)苯基、2-甲基-5-(三氟甲基)苯基、2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基、2-甲基硫基-5-(三氟甲基)苯基、2-(1-四氫吡咯基)-5-(三氟甲基)苯基、2-嗎啉代-5-(三氟甲基)苯基、2, 5-二氯苯基、2, 5-雙[(1, 1-二甲基)乙基]苯基、5-[(1, 1-二甲基)乙基]-2-甲氧基苯基、4-甲氧基聯苯-3-基、2-溴-5-(三氟甲基)苯基、2-(2-萘氧基)-5-(三氟甲基)苯基、2-(2, 4-二氯苯氧基)-5-(三氟甲基)苯基、2-[4-(三氟甲基)吡啶-1-基]-5-(三氟甲基)苯基、2-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-5-(三氟甲基)苯基、2-(2-甲氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯基、2-(4-氯-3, 5-二甲基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯基、2-六氫吡啶-5-(三氟甲基)苯基、2-(4-甲基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯基、2-(4-氯苯氧基)-5-(三氟甲基)苯基、5-異丙基-2-甲基苯基、2, 5-二乙氧基苯基、2, 5-二甲基苯基、5-氯-2-氰基、5-二乙基胺磺醯基-2-甲氧基苯基、2-氯-5-硝基苯基、2-甲氧基-5-(苯基胺基甲醯基)苯基、5-乙醯胺基-2-甲氧基苯基、5-甲氧基-2-甲基苯基、2, 5-二丁氧基苯基、2, 5-二異戊基氧基、5-胺基甲醯基-2-甲氧基苯基、5-[(1, 1-二甲基

(71)

) 丙基] - 2- 苯氧基苯基、2- 己氧基 - 5- 甲磺醯基、5-
 - [(2, 2- 二甲基) 丙醯基] - 2- 甲基苯基、5- 甲氧
 基 - 2- (1- 吡咯基) 苯基、5- 氯 - 2- (對甲苯基磺醯
 基) 苯基、2- 氯 - 5- (對甲苯基磺醯基) 苯基、2- 氟
 - 5- 甲磺醯基、2- 甲氧基 - 5- 苯氧基、2- 甲氧基 - 5-
 - (1- 甲基 - 1- 苯基乙基) 苯基、5- 嗎啉代 - 2- 硝基
 苯基、5- 氟 - 2- (1- 咪唑基) 苯基、2- 丁基 - 5- 硝
 基苯基、5- [(1, 1- 二甲基) 丙基] - 2- 羥基苯基、
 2- 甲氧基 - 5- 甲基苯基、2, 5- 二氟苯基、2- 苯醯基
 - 5- 甲基苯基、2- (4- 氰基苯氧基) - 5- (三氟甲基
) 苯基、2- (4- 甲氧基苯氧基) - 5- (三氟甲基) 苯
 基。

作為上述 E 的定義中之「2, 5- 二取代苯基」, 更佳
 為「2, 5- 二取代苯基 (但, 至少 1 個取代基為三氟甲基
) 」, 特佳為選自下述「取代基群 $\delta - 2e$ 」之基, 最佳為
 2, 5- 雙 (三氟甲基) 苯基。

「取代基群 $\delta - 2e$ 」2- 氯 - 5- (三氟甲基) 苯基、
 2, 5- 雙 (三氟甲基) 苯基、2- 氟 - 5- (三氟甲基) 苯
 基、2- 硝基 - 5- (三氟甲基) 苯基、2- 甲基 - 5- (三
 氟甲基) 苯基、2- 甲氧基 - 5- (三氟甲基) 苯基、2-
 甲基硫基 - 5- (三氟甲基) 苯基、2- (1- 四氫吡咯基
) - 5- (三氟甲基) 苯基、2- 嗎啉代 - 5- (三氟甲基
) 苯基、2- 溴 - 5- (三氟甲基) 苯基、2- (2- 萘氧基
) - 5- (三氟甲基) 苯基、2- (2, 4- 二氯苯氧基) -

(72)

5- (三氟甲基) 苯基、2- [4- (三氟甲基) 吡啶 - 1-基] - 5- (三氟甲基) 苯基、2- (2, 2, 2-三氟乙氧基) - 5- (三氟甲基) 苯基、2- (2-甲氧基苯氧基) - 5- (三氟甲基) 苯基、2- (4-氯-3, 5-二甲基苯氧基) - 5- (三氟甲基) 苯基、2-六氫吡啶 - 5- (三氟甲基) 苯基、2- (4-甲基苯氧基) - 5- (三氟甲基) 苯基、2- (4-氯苯氧基) - 5- (三氟甲基) 苯基、2- (4-氰基苯氧基) - 5- (三氟甲基) 苯基、2- (4-甲氧基苯氧基) - 5- (三氟甲基) 苯基。

作為 E 的定義中之「3, 5-二取代苯基」之「取代基」，可舉出與上述「可具有取代基」之「取代基」相同之基。

作為上述 E 的定義中之「3, 5-二取代苯基」之較佳基的具體例，可舉出下述「取代基群 $\delta - 3e$ 」所示基。

「取代基群 $\delta - 3e$ 」3, 5-雙 (三氟甲基) 苯基、3, 5-二氯苯基、3, 5-雙 [(1, 1-二甲基) 乙基] 苯基、3-氟-5- (三氟甲基) 苯基、3-溴-5- (三氟甲基) 苯基、3-甲氧基-5- (三氟甲基) 苯基、3, 5-二氟苯基、3, 5-二硝基苯基、3, 5-二甲基苯基、3, 5-二甲氧基苯基、3, 5-雙 (甲氧基羰基) 苯基、3-甲氧基羰基-5- (三氟甲基) 苯基、3-羧基-5- (三氟甲基) 苯基、3, 5-二羧基苯基。

作為上述 E 的定義中之「3, 5-二取代苯基」，更佳為「3, 5-二取代苯基 (但，至少 1 個取代基為三氟甲基

(73)

)」，特佳為選自下述「取代基群 $\delta - 4e$ 」之基，最佳為 3, 5-雙(三氟甲基)苯基。

「取代基群 $\delta - 4e$ 」3, 5-雙(三氟甲基)苯基、3-氟-5-(三氟甲基)苯基、3-溴-5-(三氟甲基)苯基、3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基、3-甲氧基羰基-5-(三氟甲基)苯基、3-羧基-5-(三氟甲基)苯基。

作為 E 的定義中，作為「可具有取代基的單環式或縮合多環式雜芳基（但，該雜芳基為①直接與式(I)中的 $-\text{CONH}-$ 基鍵結的環為苯環之縮合多環式雜芳基、②無取代基的噻唑-2-基、及③無取代基的苯并噻唑-2-基時除外）」的「取代基的「取代基」，可舉出上述「可具有取代基」定義中，與「取代基」相同之基。該取代基的雜芳基上的取代位置並無特別限定。又，存在 2 個以上該取代基時，這些可相同或相異。

作為上述 E 中定義的「可具有取代基之單環式或縮合多環式雜芳基」之「單環式雜芳基」，可舉出上述「雜環基」的定義中與「單環式雜芳基」相同的基。

作為上述 E 中定義的「可具有取代基之單環式或縮合多環式雜芳基」之「縮合多環式雜芳基」，可舉出上述「雜環基」的定義中與「縮合多環式雜芳基」相同的基。

作為 E 的定義中，作為「可具有取代基的單環式或縮合多環式雜芳基」，除①直接與式(I)中的 $-\text{CONH}-$ 基鍵結的環為苯環之縮合多環式雜芳基、②無取代基的噻唑

(74)

— 2 — 基、及 ③ 無取代基的苯并噻唑 — 2 — 基除外。

作為上述 E 中定義的「可具有取代基之單環式或縮合多環式雜芳基」之「單環式或縮合多環式雜芳基」，較佳為 5 至 10 員的單環式或縮合多環式雜芳基時，作為較佳的具體例為噻唑基、噻吩基、吡唑基、噁唑基、1, 3, 4 — 噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及喹啉基。

作為上述 E 中定義的「可具有取代基之單環式或縮合多環式雜芳基」之「單環式或縮合多環式雜芳基」，更佳為 5 員的單環式雜芳基特佳的具體例為噻唑基、噻吩基、吡唑基、噁唑基及 1, 3, 4 — 噻二唑基，最佳為噻唑基。

其中，作為上述 E 中定義的「可具有取代基之單環式或縮合多環式雜芳基」，因「除去無取代基的噻唑 — 2 — 基」，故作為「可具有取代基之單環式或縮合多環式雜芳基」最佳為取代噻唑基。

上述 E 中定義的「可具有取代基之單環式或縮合多環式雜芳基」為「取代噻唑基」時，較佳為「單取代噻唑 — 2 — 基」及「二取代噻唑 — 2 — 基」，更佳為「二取代噻唑 — 2 — 基」。

上述 E 中定義的「可具有取代基之單環式或縮合多環式雜芳基」為「二取代噻唑 — 2 — 基」時，特佳為選自下述「二取代基群 $\delta - 5e$ 」的基，最佳為 4 — [(1, 1 — 二甲基) 乙基] — 5 — [(2, 2 — 二甲基) 丙醯基] 噻唑 — 2 — 基。

「二取代基群 $\delta - 5e$ 」5 — 溴 — 4 — [(1, 1 — 二甲基

) 乙基] 噻唑 - 2 - 基、5 - 溴 - 4 - (三氟甲基) 噻唑 - 2 - 基、5 - 氰基 - 4 - [(1, 1 - 二甲基) 乙基] 噻唑 - 2 - 基、5 - 甲基噻唑 - 2 - 基、4, 5 - 二甲基噻唑 - 2 - 基、5 - 甲基 - 4 - 苯基噻唑 - 2 - 基、5 - (4 - 氟苯基) - 4 - 甲基噻唑 - 2 - 基、4 - 甲基 - 5 - [3 - (三氟甲基) 苯基] 噻唑 - 2 - 基、4 - [(1, 1 - 二甲基) 乙基] - 5 - 乙基噻唑 - 2 - 基、4 - 乙基 - 5 - 苯基噻唑 - 2 - 基、4 - 異丙基 - 5 - 苯基噻唑 - 2 - 基、4 - 丁基 - 5 - 苯基噻唑 - 2 - 基、4 - [(1, 1 - 二甲基) 乙基] - 5 - [(2, 2 - 二甲基) 丙醯基] 噻唑 - 2 - 基、4 - [(1, 1 - 二甲基) 乙基] - 5 - (乙氧基羰基) 噻唑 - 2 - 基、4 - [(1, 1 - 二甲基) 乙基] - 5 - 六氫吡啶噻唑 - 2 - 基、4 - [(1, 1 - 二甲基) 乙基] - 5 - 嗎啉代噻唑 - 2 - 基、4 - [(1, 1 - 二甲基) 乙基] - 5 - (4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基) 噻唑 - 2 - 基、4 - [(1, 1 - 二甲基) 乙基] - 5 - (4 - 苯基哌嗪 - 1 - 基) 噻唑 - 2 - 基、5 - 羧基甲基 - 4 - 苯基噻唑 - 2 - 基、4, 5 - 二苯基噻唑 - 2 - 基、4 - 苯甲基 - 5 - 苯基噻唑 - 2 - 基、5 - 苯基 - 4 - (三氟甲基) 噻唑 - 2 - 基、5 - 乙醯基 - 4 - 苯基噻唑 - 2 - 基、5 - 苯醯基 - 4 - 苯基噻唑 - 2 - 基、5 - 乙氧基羰基 - 4 - 苯基噻唑 - 2 - 基、5 - 乙氧基羰基 - 4 - (五氟苯基) 噻唑 - 2 - 基、5 - 甲基胺基甲醯基 - 4 - 苯基噻唑 - 2 - 基、5 - 乙基胺基甲醯基 - 4 - 苯基噻唑 - 2 - 基、5 - 異丙基胺基甲醯基 - 4 - 苯基噻唑 - 2 - 基、5 - (5 - 苯基乙基) 胺基甲醯基 - 4 - 苯

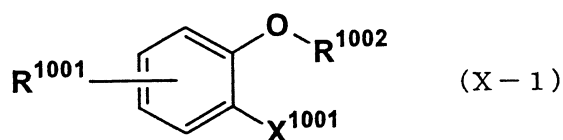
(76)

基噻唑-2-基、5-乙氧基羰基-4-(三氟甲基)噻唑-2-基、5-羧基-4-[(1,1-二甲基)乙基]噻唑-2-基、5-(乙氧基羰基)甲基-4-苯基噻唑-2-基、5-羧基-4-苯基噻唑-2-基、5-丙基胺基甲醯基-4-苯基噻唑-2-基。

上述 E 中定義的「可具有取代基之單環式或縮合多環式雜芳基」為「單取代噻唑-2-基」時，特佳為選自下述「二取代基群 $\delta - 6e$ 」的基。

「二取代基群 $\delta - 5e$ 」4-[(1,1-二甲基)乙基]噻唑-2-基、4-苯基噻唑-2-基、4-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]噻唑-2-基、4-(2,4-二氯苯基)噻唑-2-基、4-(3,4-二氯苯基)噻唑-2-基、4-[4-(三氟甲基)苯基]噻唑-2-基、4-(2,5-二氟苯基)噻唑-2-基、4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基、4-[3-(三氟甲基)苯基]噻唑-2-基、4-(五氟苯基)噻唑-2-基。

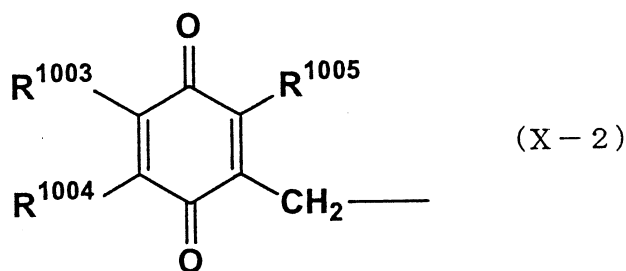
作為上述一般式 (I) 所表示的化合物，較佳為「下述一般式 (X-1) 所表示的取代安息香酸衍生物」以外的化合物。



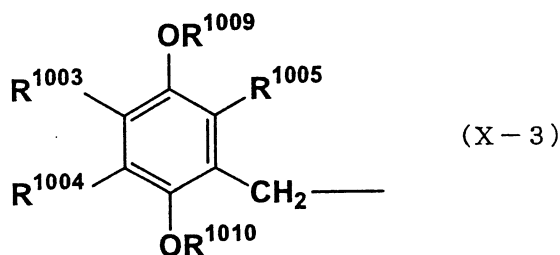
(式中，

R^{1001} 表示下述一般式 (X-2)：

(77)



或下述一般式 (X-3)



(式中， R^{1003} 、 R^{1004} 及 R^{1005} 表示各自獨立的氫原子、碳數 1~6 的烷基或碳數 1~6 的烷氧基， R^{1009} 及 R^{1010} 表示各自獨立的氫原子、碳數 1~6 的烷基或碳數 2~11 的醯基)；

R^{1002} 表示氫原子、可被取代的碳數 1~6 的低級烷基、可被取代的碳數 6~12 的芳基、可被取代的碳數 4~11 的雜芳基、可被取代的碳數 7~14 的芳烷基、可被取代的碳數 5~13 的雜芳基烷基，或碳數 2~11 的醯基；

X^{1001} 表示可被酯化或醯胺化的羧基。)

上述一般式 (I) 所表示的化合物可形成鹽。作為藥學上可接受的鹽，存在酸性基的情況，例如可舉出鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鎂鹽、鈣鹽等金屬鹽，或銨鹽、甲基銨鹽、二甲基銨鹽、三甲基銨鹽、二環己基銨鹽等銨鹽，存在鹼性基的情況，例如可舉出鹽酸鹽、溴酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽等無機酸鹽、或甲磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、乙酸鹽、丙酸鹽、酒石酸鹽、福馬酸鹽、馬來酸

(78)

鹽、蘋果酸鹽、草酸鹽、琥珀酸鹽、檸檬酸鹽、安息香酸鹽、苦杏仁酸鹽、桂皮酸鹽、乳酸鹽等有機酸鹽。亦有與甘胺酸等胺基酸形成之情況。作為本發明的醫藥有效成分，可使用藥學上可被接受的鹽。

上述一般式 (I) 所表示的化合物或其鹽，有以水合物或溶媒合物的形式存在之情況。作為本發明的醫藥有效成分，使用上述任一物質皆可。且一般式 (I) 所表示的化合物為具有 1 個以上的不對稱碳原子的情況，亦有存在光學活性物或非對映立體異構物等立體異構物之情況。作為本發明的醫藥有效成分，亦可使用單純型態的立體異構物、光學對掌異構物或非對映立體異構物的任意混合物、消旋體等。

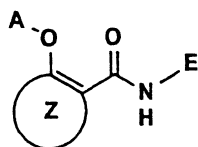
又，一般式 (I) 所表示的化合物具有例如 2-羥基吡啶結構時，亦存在該互變異構物 (tautomer) 的 2-吡啶酮結構之情況。作為本發明的醫藥有效成分，亦可使用單純型態的互變異構物或這些混合物。又，一般式 (I) 所表示的化合物為具有烯烴性雙鍵時，其構型可為 Z 構型或 E 構型中任一，作為本發明的醫藥有效成分可使用任意的構型的幾何異構物或這些混合物。

作為本發明的醫藥有效成分，包含於一般式 (I) 的化合物如下所示，但，本發明的醫藥有效成分不受到下述化合物的限定。

且，下述表中所使用的簡稱意義如下。

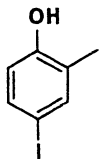
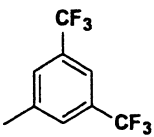
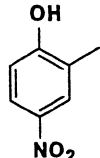
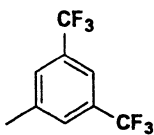
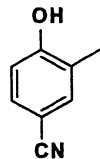
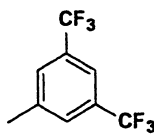
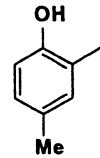
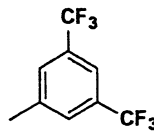
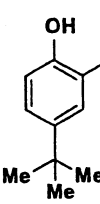
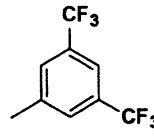
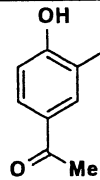
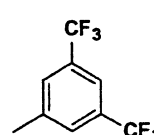
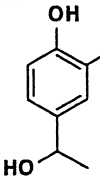
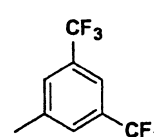
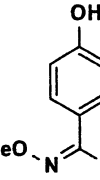
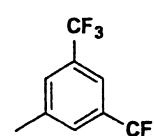
Me：甲基、Et：乙基。

(79)

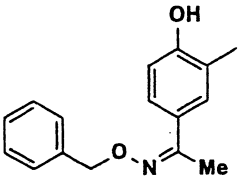
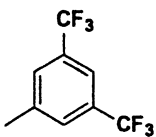
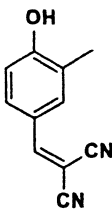
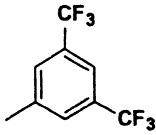
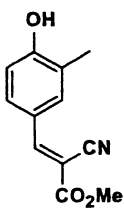
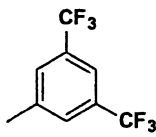
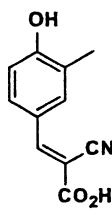
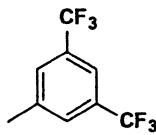
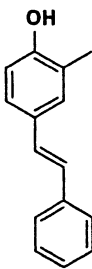
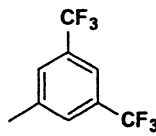
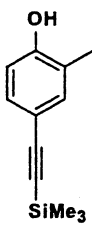
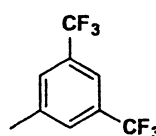


化合物號碼		E
1		
2		
3		
4		
5		
6		

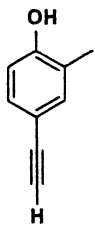
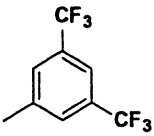
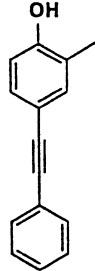
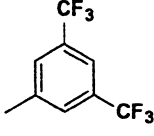
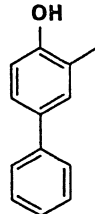
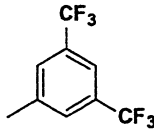
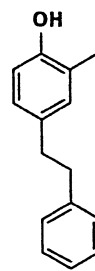
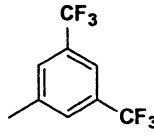
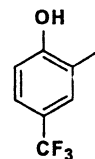
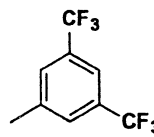
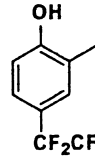
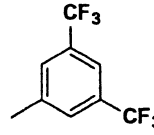
(80)

7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		

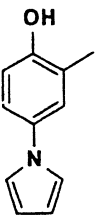
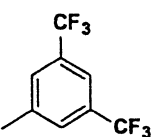
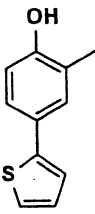
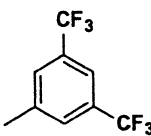
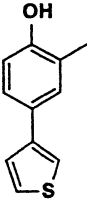
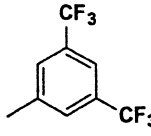
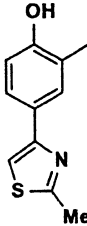
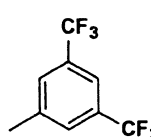
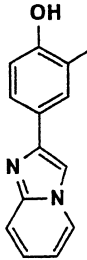
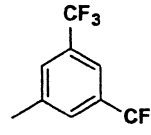
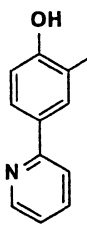
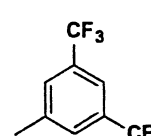
(81)

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

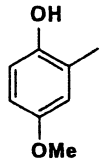
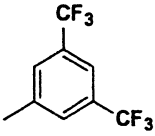
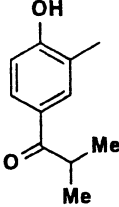
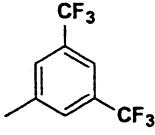
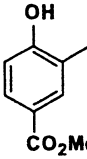
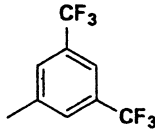
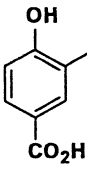
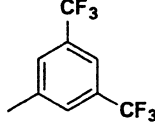
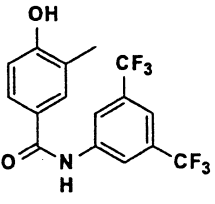
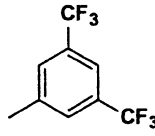
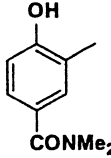
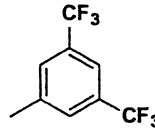
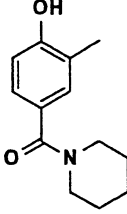
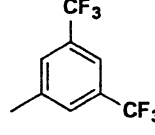
(82)

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

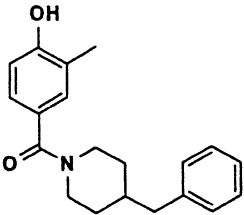
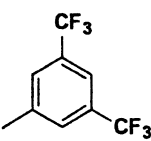
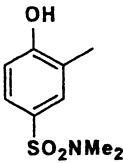
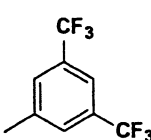
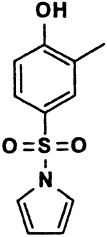
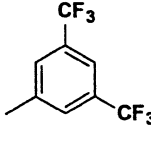
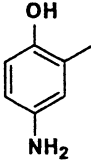
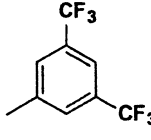
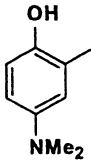
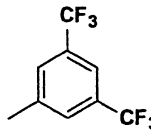
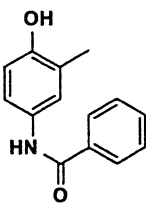
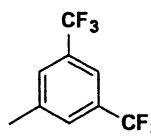
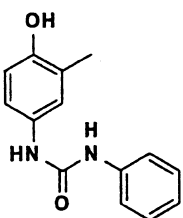
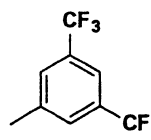
(83)

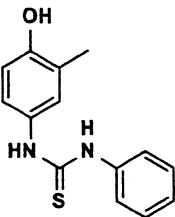
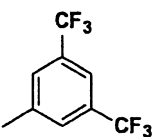
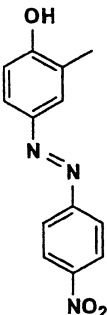
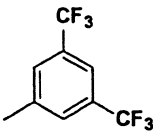
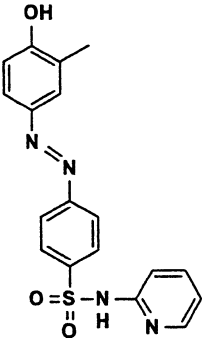
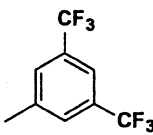
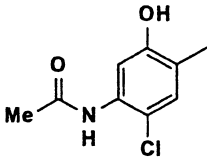
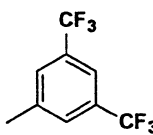
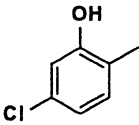
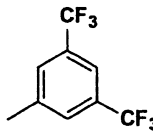
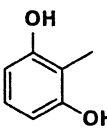
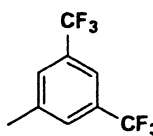
2 7		
2 8		
2 9		
3 0		
3 1		
3 2		

(84)

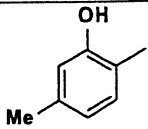
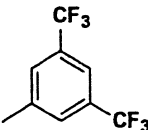
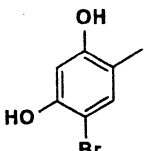
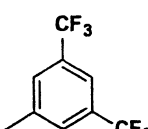
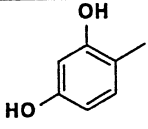
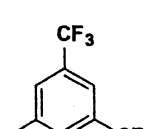
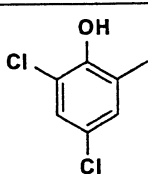
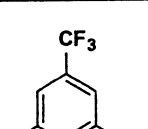
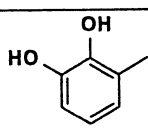
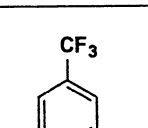
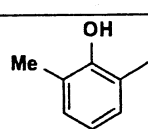
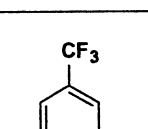
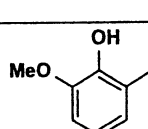
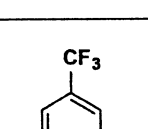
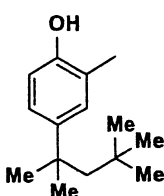
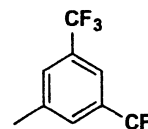
3 3		
3 4		
3 5		
3 6		
3 7		
3 8		
3 9		

(85)

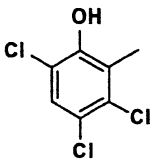
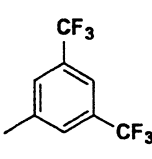
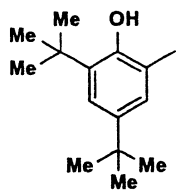
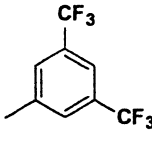
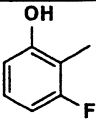
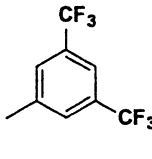
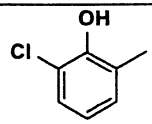
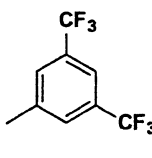
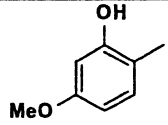
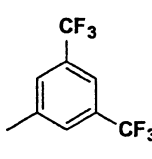
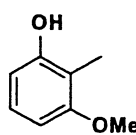
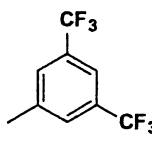
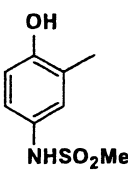
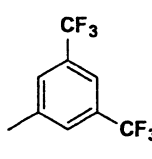
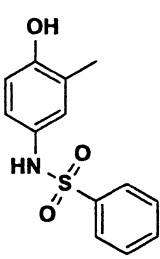
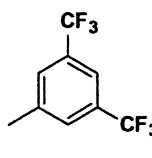
4 0		
4 1		
4 2		
4 3		
4 4		
4 5		
4 6		

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

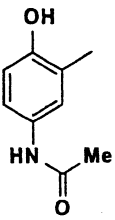
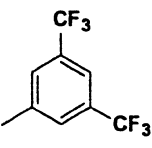
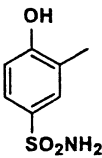
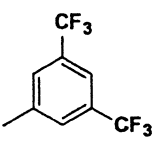
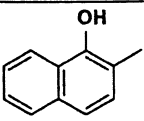
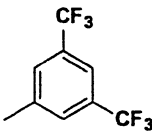
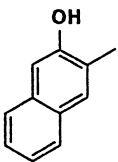
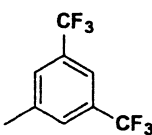
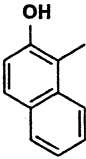
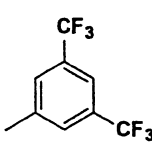
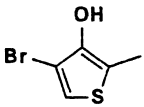
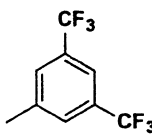
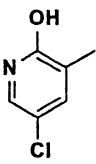
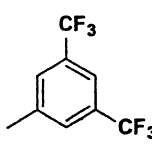
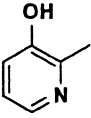
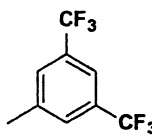
(87)

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

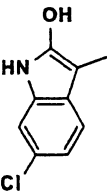
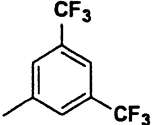
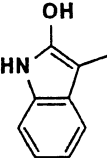
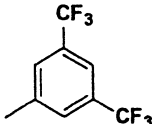
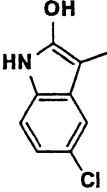
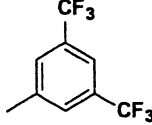
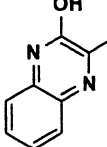
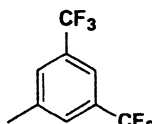
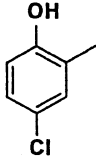
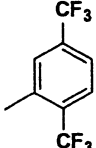
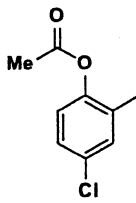
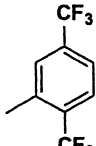
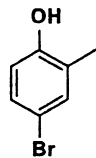
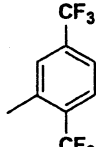
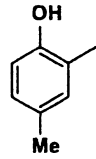
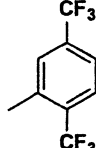
(88)

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

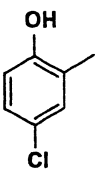
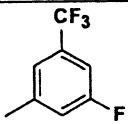
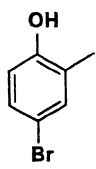
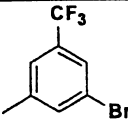
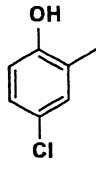
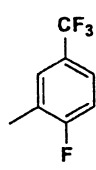
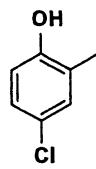
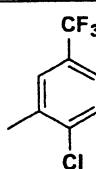
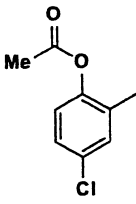
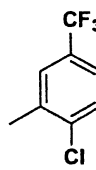
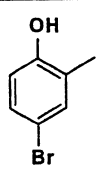
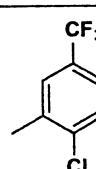
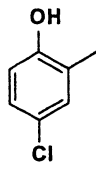
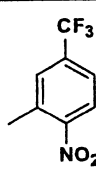
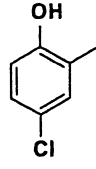
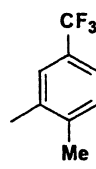
(89)

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

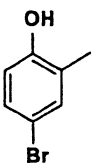
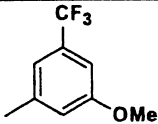
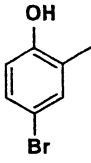
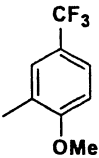
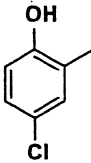
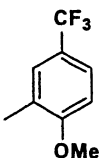
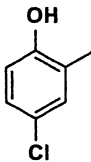
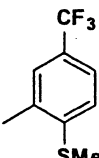
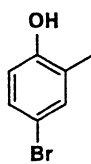
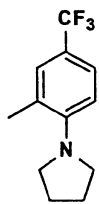
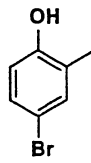
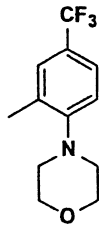
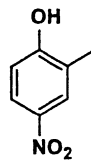
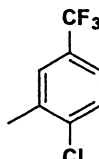
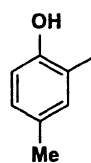
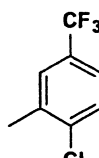
(90)

7 7	 <chem>Cc1c(O)c[nH]c2cc(Cl)ccc12</chem>	 <chem>Cc1cc(C(F)(F)F)c(C(F)(F)F)cc1</chem>
7 8	 <chem>Cc1c(O)c[nH]c2ccccc12</chem>	 <chem>Cc1cc(C(F)(F)F)c(C(F)(F)F)cc1</chem>
7 9	 <chem>Cc1c(O)c[nH]c2cc(Cl)ccc12</chem>	 <chem>Cc1cc(C(F)(F)F)c(C(F)(F)F)cc1</chem>
8 0	 <chem>Cc1c(O)c2nc3ccccc3n2c1</chem>	 <chem>Cc1cc(C(F)(F)F)c(C(F)(F)F)cc1</chem>
8 1	 <chem>Cc1cc(Cl)ccc1O</chem>	 <chem>Cc1cc(C(F)(F)F)c(C(F)(F)F)cc1</chem>
8 2	 <chem>COC(=O)c1cc(Cl)ccc1C</chem>	 <chem>Cc1cc(C(F)(F)F)c(C(F)(F)F)cc1</chem>
8 3	 <chem>Cc1cc(Br)ccc1O</chem>	 <chem>Cc1cc(C(F)(F)F)c(C(F)(F)F)cc1</chem>
8 4	 <chem>Cc1cc(C)ccc1O</chem>	 <chem>Cc1cc(C(F)(F)F)c(C(F)(F)F)cc1</chem>

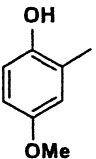
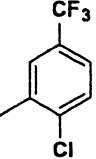
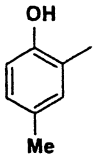
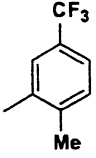
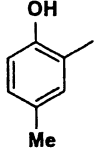
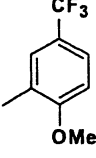
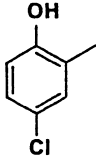
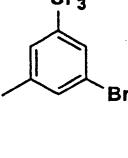
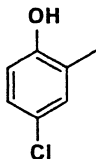
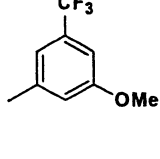
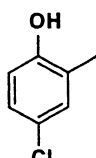
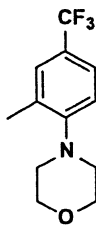
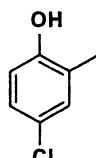
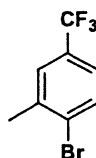
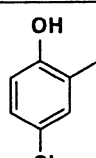
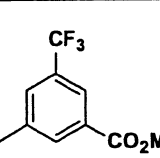
(91)

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

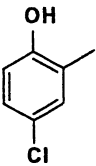
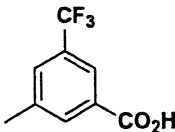
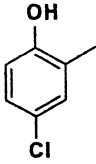
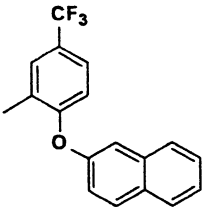
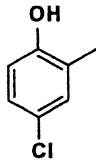
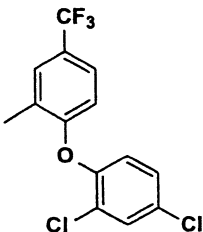
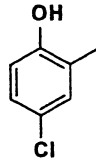
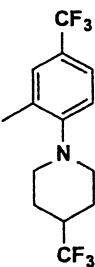
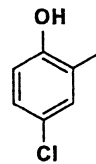
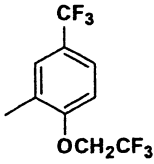
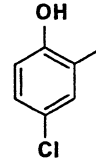
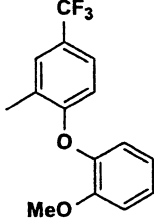
(92)

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

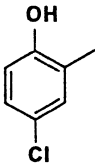
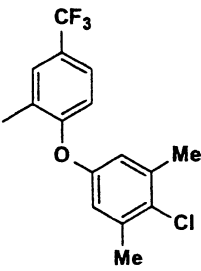
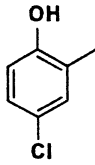
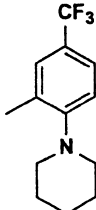
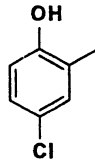
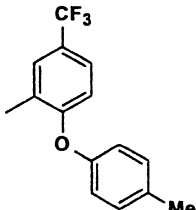
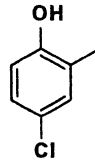
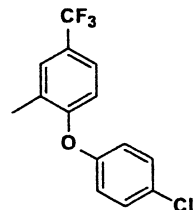
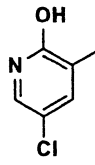
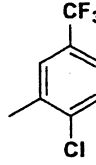
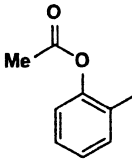
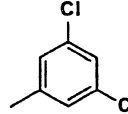
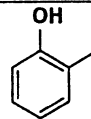
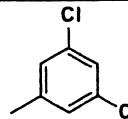
(93)

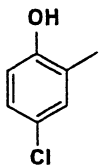
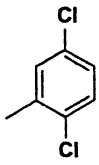
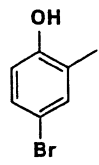
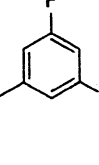
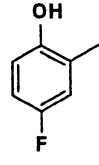
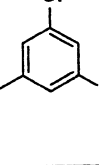
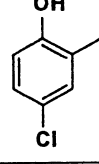
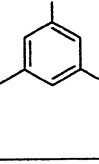
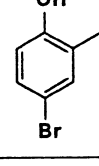
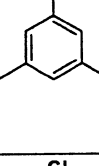
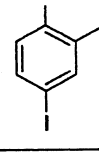
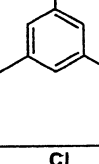
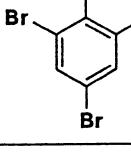
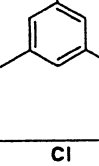
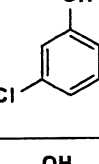
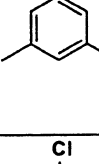
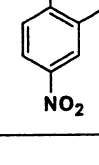
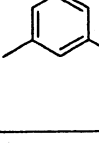
1 0 1		
1 0 2		
1 0 3		
1 0 4		
1 0 5		
1 0 6		
1 0 7		
1 0 8		

(94)

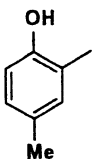
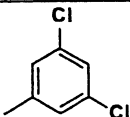
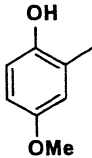
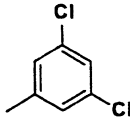
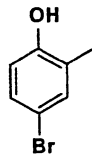
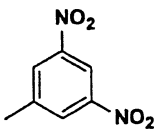
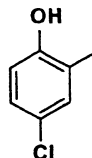
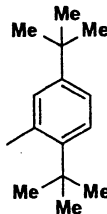
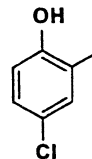
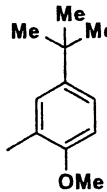
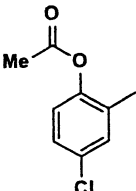
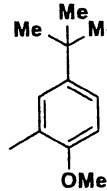
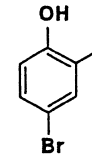
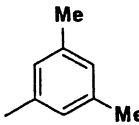
1 0 9		
1 1 0		
1 1 1		
1 1 2		
1 1 3		
1 1 4		

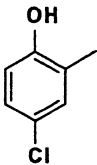
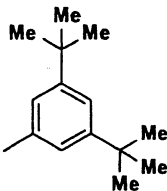
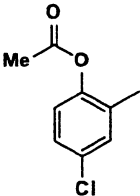
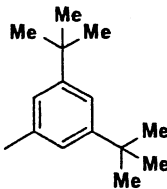
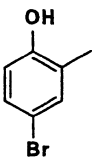
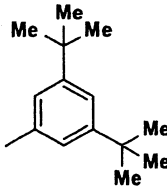
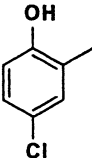
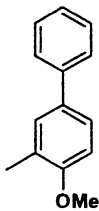
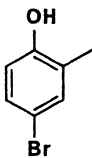
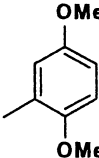
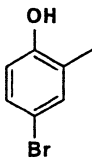
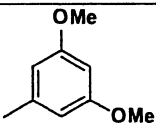
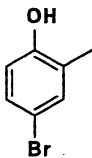
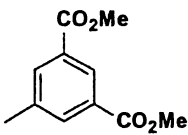
(95)

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

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

(97)

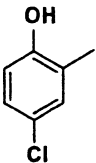
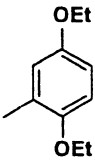
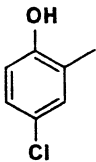
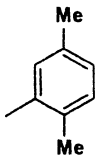
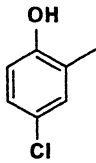
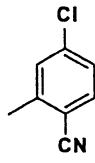
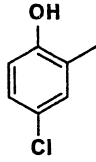
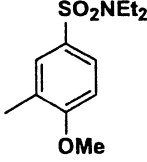
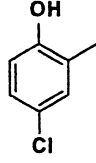
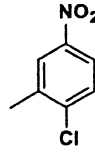
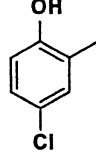
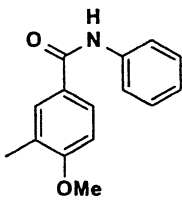
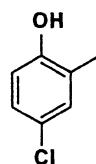
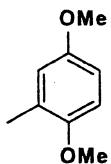
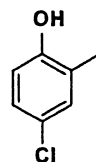
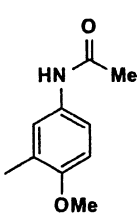
1 3 1		
1 3 2		
1 3 3		
1 3 4		
1 3 5		
1 3 6		
1 3 7		

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

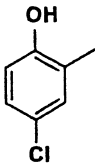
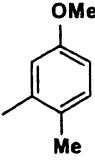
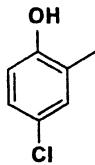
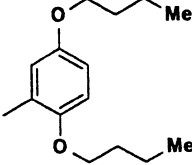
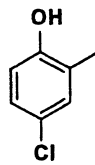
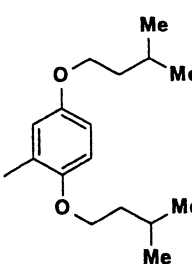
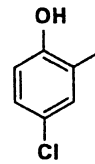
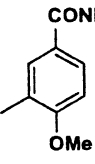
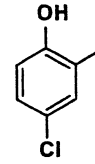
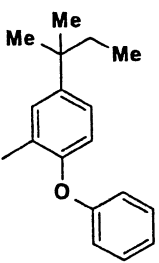
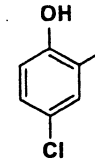
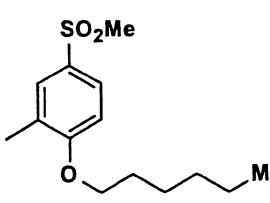
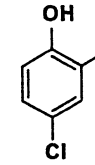
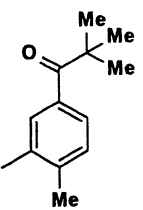
(99)

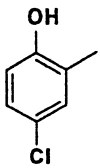
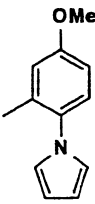
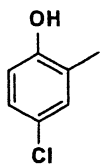
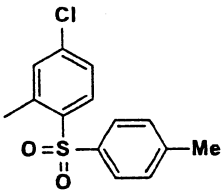
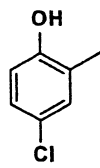
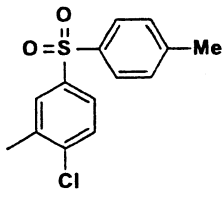
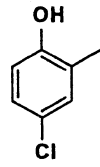
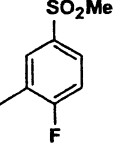
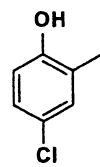
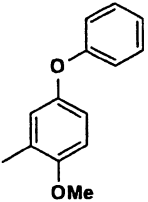
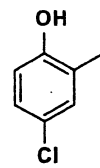
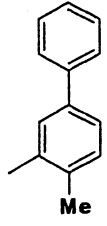
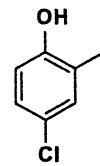
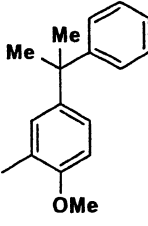
1 4 5	 <chem>Cc1cccc(O)c1</chem>	 <chem>Cc1ccc(C(C)(C)C)cc1C(C)(C)C</chem>
1 4 6	 <chem>Cc1cc([N+](=O)[O-])ccc(O)c1</chem>	 <chem>Cc1ccc(C(C)(C)C)cc1C(C)(C)C</chem>
1 4 7	 <chem>Cc1cccc(O)c1</chem>	 <chem>Cc1ccc(C(C)(C)C)cc1C(C)(C)C</chem>
1 4 8	 <chem>Cc1cccc(OC)c1</chem>	 <chem>Cc1ccc(C(C)(C)C)cc1C(C)(C)C</chem>
1 4 9	 <chem>Cc1cccc(O)c1</chem>	 <chem>Cc1ccc(C(C)(C)C)cc1OC</chem>
1 5 0	 <chem>Cc1cc(Br)ccc(O)c1</chem>	 <chem>Cc1cc(C(=O)O)cc(C(=O)O)c1</chem>
1 5 1	 <chem>Cc1cc(Cl)ccc(O)c1</chem>	 <chem>Cc1ccc(C(C)(C)C)cc1C(C)(C)C</chem>

(100)

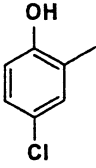
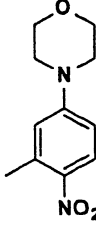
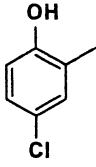
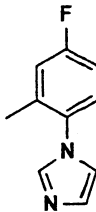
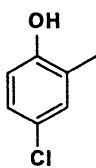
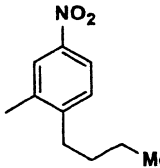
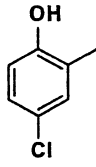
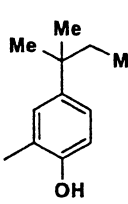
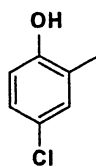
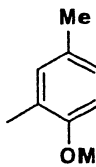
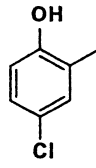
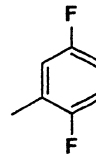
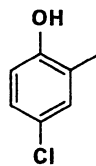
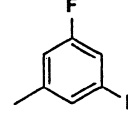
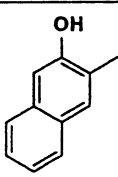
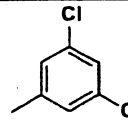
1 5 2		
1 5 3		
1 5 4		
1 5 5		
1 5 6		
1 5 7		
1 5 8		
1 5 9		

(101)

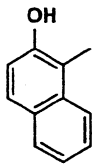
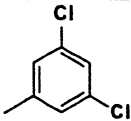
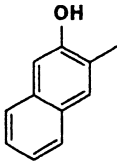
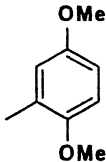
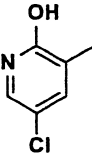
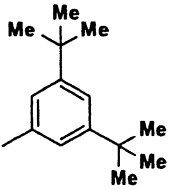
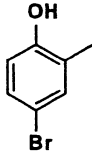
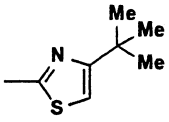
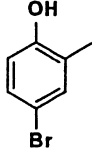
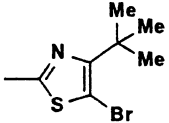
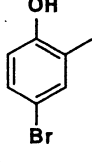
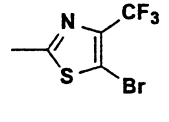
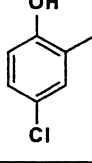
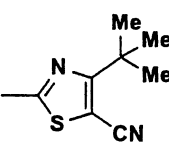
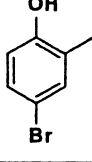
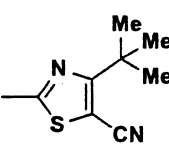
1 6 0		
1 6 1		
1 6 2		
1 6 3		
1 6 4		
1 6 5		
1 6 6		

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

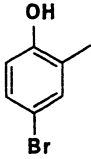
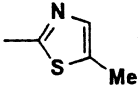
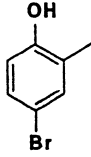
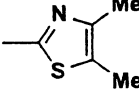
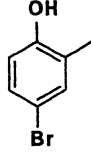
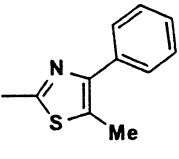
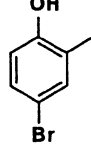
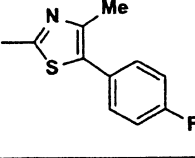
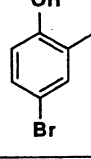
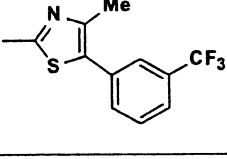
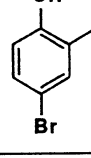
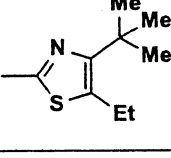
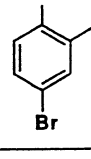
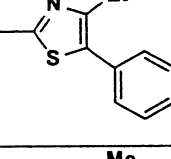
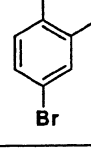
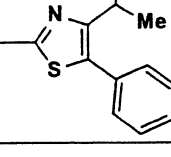
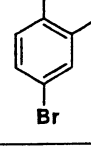
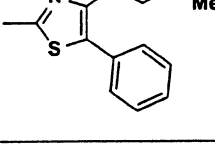
(103)

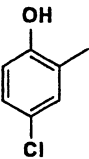
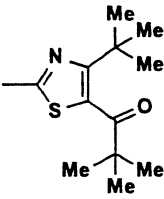
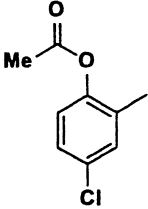
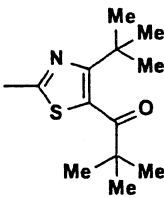
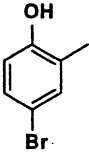
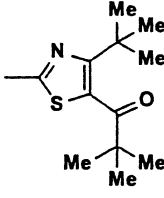
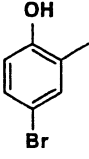
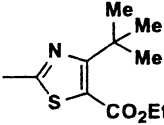
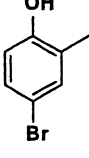
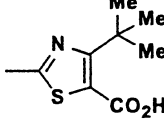
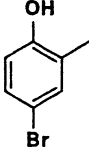
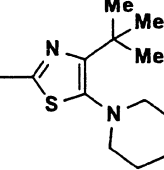
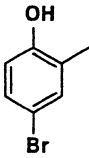
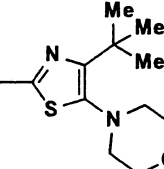
1 7 4		
1 7 5		
1 7 6		
1 7 7		
1 7 8		
1 7 9		
1 8 0		
1 8 1		

(104)

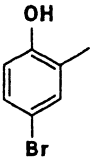
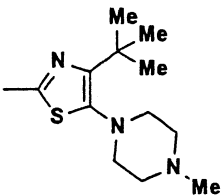
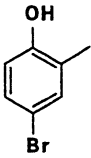
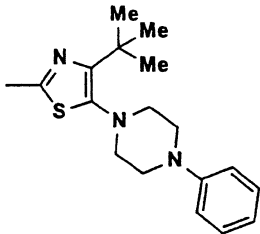
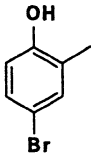
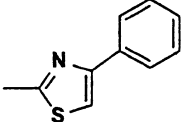
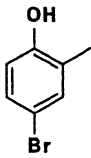
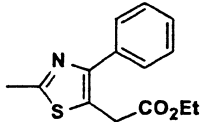
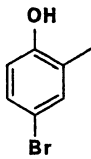
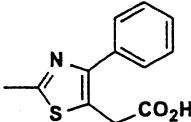
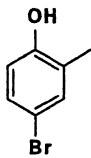
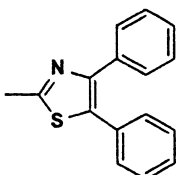
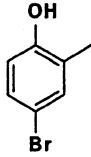
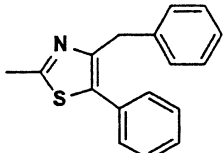
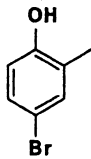
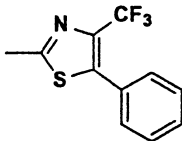
182		
183		
184		
185		
186		
187		
188		
189		

(105)

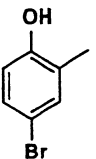
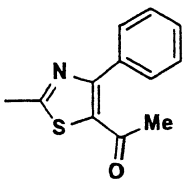
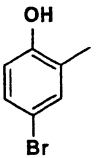
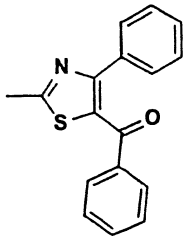
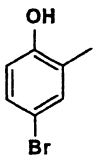
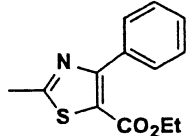
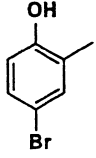
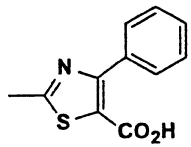
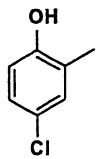
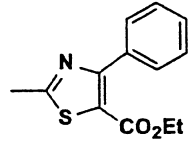
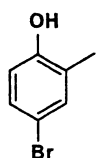
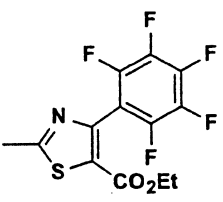
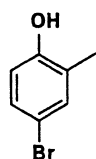
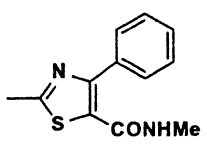
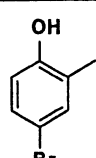
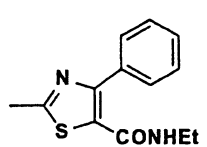
190		
191		
192		
193		
194		
195		
196		
197		
198		

199		
200		
201		
202		
203		
204		
205		

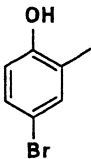
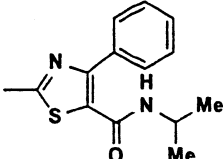
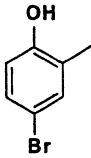
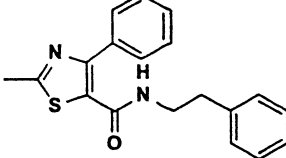
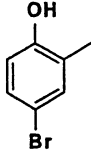
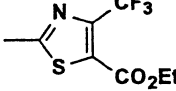
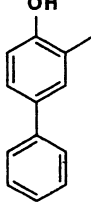
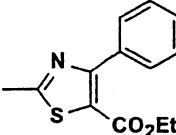
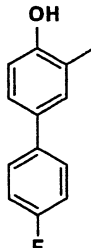
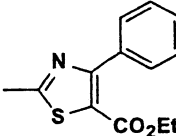
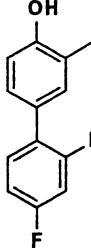
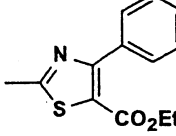
(107)

206		
207		
208		
209		
210		
211		
212		
213		

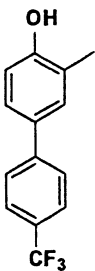
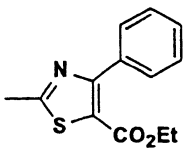
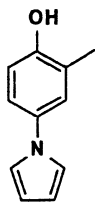
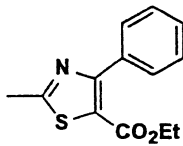
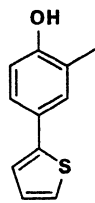
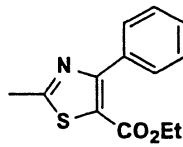
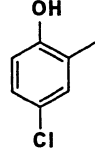
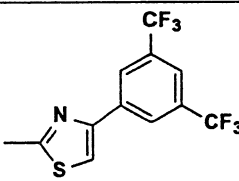
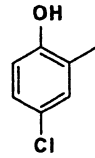
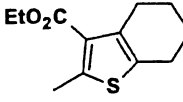
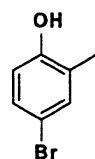
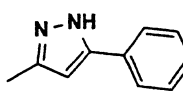
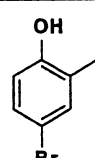
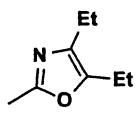
(108)

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

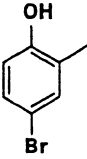
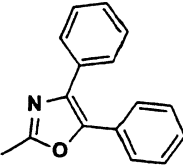
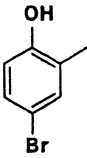
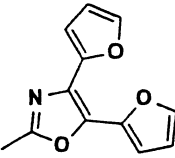
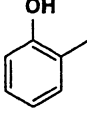
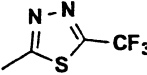
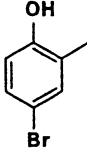
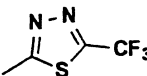
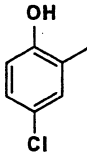
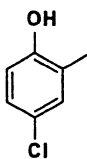
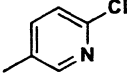
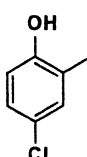
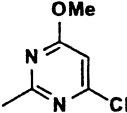
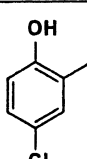
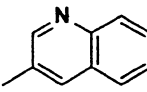
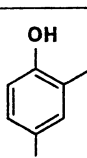
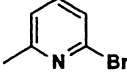
(109)

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

(110)

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

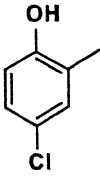
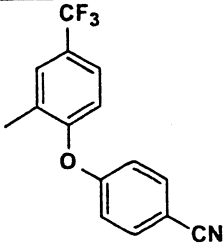
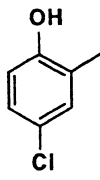
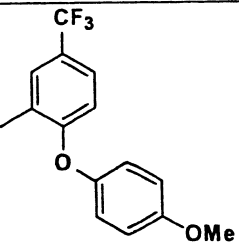
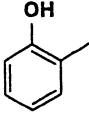
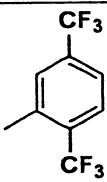
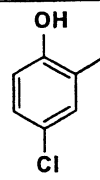
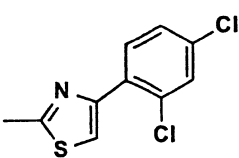
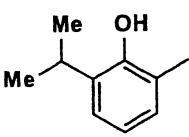
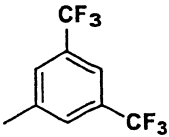
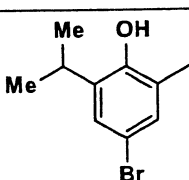
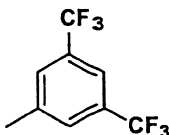
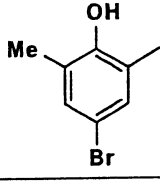
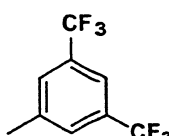
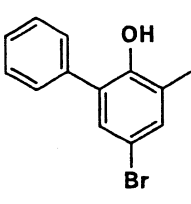
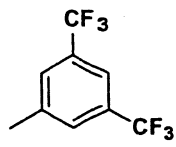
(111)

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

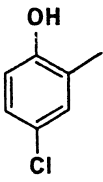
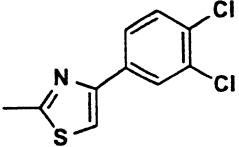
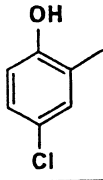
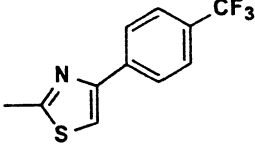
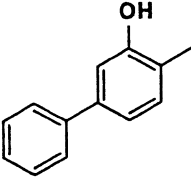
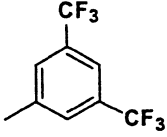
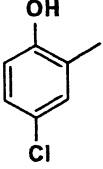
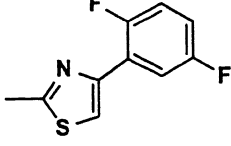
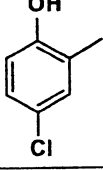
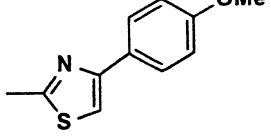
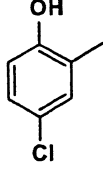
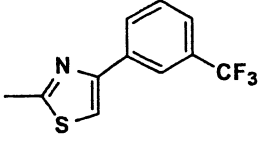
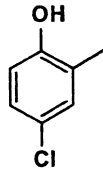
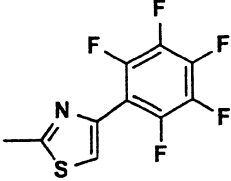
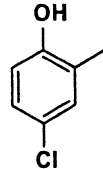
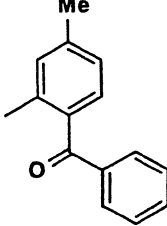
(112)

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

(113)

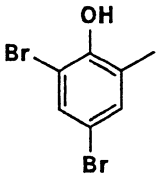
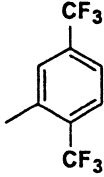
2 5 2		
2 5 3		
2 5 4		
2 5 5		
2 5 6		
2 5 7		
2 5 8		
2 5 9		

(114)

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

I280127

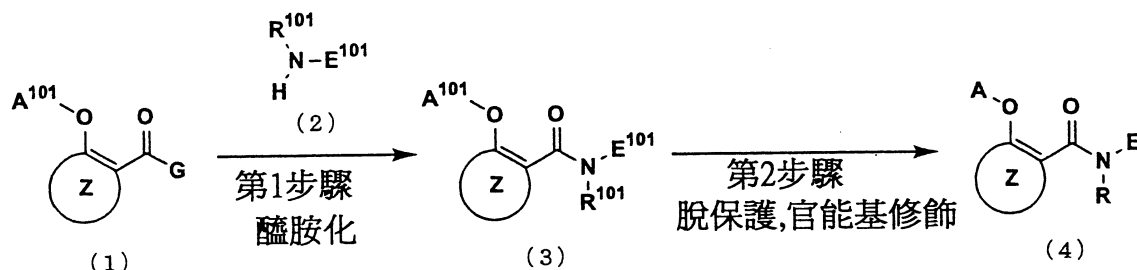
(115)

2 6 8	 <chem>Cc1cc(Br)c(O)c(Br)c1</chem>	 <chem>Cc1cc(C(F)(F)F)c(C(F)(F)F)c1</chem>

(116)

一般式 (I) 所表示的化合物例如可由以下反應流程式所示方法製造。

反應工程式



(式中，A、環 Z 及 E 表示一般式 (I) 的定義相同，A¹⁰¹ 表示氫原子或羥基的保護基（較佳為甲基等的烷基；苯甲基等的芳烷基；乙醯基；甲氧基甲基等烷氧烷基；三甲基甲矽烷基等取代甲矽烷基），R 及 R¹⁰¹ 表示氫原子、C₁~C₆ 的烷基等，E¹⁰¹ 比一般式 (I) 定義中 E 或 E 的前驅物，G 表示羥基、鹵素原子（較佳為氯原子）、烴一氧基（較佳為可由鹵素原子取代的芳基一氧基）、醯基一氧基、亞胺基一氧基等。）

(第 1 步驟)

可藉由脫水縮合羧酸衍生物 (1) 與胺 (2) 製造醯胺 (3)。該反應為酸鹵化劑或脫水縮合劑的存在下，鹼基的存在或非存在下，無溶劑或非質子性溶劑中 0℃ ~ 180℃ 的反應溫度下進行。

該反應為酸鹵化劑或脫水縮合劑的存在下，鹼基的存在或非存在下，無溶劑或非質子性溶劑中 0℃ ~ 180℃ 的反應溫度下進行。

作為酸鹵化劑，例如可舉出氯化亞硫醯、溴化亞硫醯、氯化硫醯、乙基氯化磷、三氯化磷、五氯化磷等，A¹⁰¹表示氫原子時以三氯化磷為佳，A¹⁰¹表示乙醯基等時以氯化磷為佳。作為脫水縮合劑，例如可舉出N，N'-二環己基碳化二亞胺、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽、二苯基磷酸等。作為鹼基可舉出碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉等無機鹼基，或吡啶、三乙胺、N，N-二乙基苯胺等有機鹼基。作為非質子性溶劑，可舉出二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氫呋喃、1，4-二噁烷、苯、甲基苯、單氯苯、鄰二氯苯、N，N-二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯酮等，酸鹵化劑的存在下進行反應時，特別以甲苯、單氯苯、鄰二氯苯為佳。

又，例如依據「Journal of Medicinal Chemistry」，（美國），1998年，第41卷，第16號，p.2939-2945所載的方法，預先由羧酸製造、單離酸氯化物，其次與具有E¹⁰¹的胺反應，製造出目的的醯胺。

G為羥基時之較佳反應條件，例如使用「Archiv der Pharmazie」，（德國），1998年，第331卷，第1號，p.3~6所記載的反應條件。

羧酸衍生物（1）及胺（2）的種類並無特別限定，可適宜地參照文獻公知的製造方法而重新合成、或使用上述反應所得之商品試劑。

（第2步驟）

醯胺 (3) 具有保護基時及/或具有對官能基修飾有利的取代基 (例如胺基及其保護基或前驅物; 羧基及其保護基或前驅物; 羥基及其保護物或前驅物等) 時, 該步驟經脫保護反應及/或官能基修飾反應而可製造最終目的物的化合物 (4)。該反應為可使用種種公知方法, 作為脫保護反應及官能基修飾反應, 例如可使用 Teodora W. Green, Peter G. M. Wuts 編的「Protective Groups in Organic Syntheses」, (美國), 第 3 版, John Wiley & Sons, Inc., 1999 年 4 月; 「Handbook of Reagents for Organic Synthesis」, (美國), 全 4 卷, John Wiley & Sons, Inc., 1999 年 6 月等記載的方法, 作為官能基修飾反應, 例如可使用 Richard F. Heck 著「Palladium Reagents in Organic Syntheses」, 美國, Academic Press, 1985 年; J. Tsuji 著「Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis」, (美國), John Wiley & Sons, Inc., 1999 年等記載的方法。

如上述方法所製造的一般式 (I) 表示之化合物為斯業者熟悉的方法, 例如, 藉由萃取、沈澱、層析法分離、分別結晶化、懸浮洗淨、再結晶等單離、純化。又, 本發明化合物的藥理學上可被接受的鹽、及這些水合物及溶媒合物, 亦可由斯業者熟悉的方法製造。

本說明書的實施例對包含於一般式 (I) 所代表的化合物之製造方法具體說明。因此, 斯業者參照上述一般製造方法的說明及實施例的具體製造方法之說明, 選擇適當

的反應原料、反應試藥、反應條件，若必要可適宜地修飾或改變這些方法，而製造任一之包含於一般式（I）所代表的化合物。

一般式（I）所示的化合物具有對 NF- κ B 及 AP-1 兩者之活化抑制作用之預防及/或治療阿茲海默症的醫藥，或使用作為預防及/或治療癲癇的醫藥之有效成份。本說明書中，阿茲海默症的預防及/或治療必須解釋為含有 A β 蓄積抑制作用、神經細胞死亡抑制作用、陣攣強直性癲癇、失神發作、肌陣攣發作等癲癇發作用、大腦之神經細胞的異常興奮抑制作用、海馬體之神經細胞死亡抑制作用等之廣泛意義。

又，最近的研究中，已知阿茲海默症、帕斯金生症、及漢金頓症做為代表之神經疾病中 GSK3 β (glycogen synthase kinase-3 beta) 扮演著重要的角色，已揭示 GSK3 β 的阻斷劑可作為這些病的治療劑。本發明的化合物號碼 4 之化合物 (2 μ M) 於 MOLT-4F 細胞 (人類白血病細胞) 作用 24 小時時 GSK3 β 會被磷酸化而增加磷酸化 GSK3 β 的量，同樣地現象亦發生於神經細胞。GSK3 β 因經磷酸化而成為不活性化，故磷酸化 GSK3 β 的量增加意味著對 GSK3 β 的實質阻斷，其結果，本發明的化合物可有效作為阿茲海默症、帕斯金生症、及漢金頓症之治療藥。(參照「The Biochemical Journal」，(英國)，2001 年，第 359 卷，第 PT1 號，p.1-16；「Current Opinion in Neurobiology」，(英國)，2002 年，第 12

卷，第 3 卷，p.275 - 278；「Trends in Molecular Medicine」，（英國），2002 年，第 8 卷，第 3 號，p.126 - 132；「Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America」，（美國），1996 年，第 93 卷，第 7 號，p.2719 - 2723；「The Journal of Biological Chemistry」，（美國），2002 年，第 277 卷，第 44 號，p.42060 - 42065；「Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America」，（美國），2003 年，第 100 卷，第 2 號，p.721 - 726；「Annals of The New York Academy of Sciences」，（美國），2000 年，第 920 卷，p.107 - 114；「Nature」，（英國），2003 年，第 423 卷，第 6938 號，p.435 - 439；「Neuron」，（美國），2003 年，第 38 卷，第 4 號，p.555 - 565。）

且，已知 GSK3 β 可由鋰受到阻斷，對於鋰已知有抗憂鬱作用。若鋰的抗憂鬱作用來自 GSK3 β 的阻斷，則本發明化合物亦可期待作為抗憂鬱劑使用。

作為本發明的醫藥有效成份，可使用 1 種或 2 種以上選自一般式（I）所表示的化合物及藥理學上可被接受的鹽類、以及這些水合物及這些溶媒合物所成群之物質。作為本發明的醫藥可使用上述的物質本身，但較佳為以含有本發明醫藥作為有效成份之上述物質與 1 或 2 種以上藥學上可被接受的製劑用添加物之醫藥組成物型態提供。上述醫藥組成物中，對於製劑用添加物的有效成份的比率為 1

重量 % 至 90 重量 % 程度。

本發明的醫藥例如可作為顆粒劑、細粒劑、散劑、硬膠囊劑、軟膠囊劑、糖漿劑、乳劑、懸濁劑、或液劑等經口投予用的醫藥組成物進行投予，或作為靜脈內投予、肌肉內投予、若皮下投予用的注射劑、點滴劑、塞劑、經皮吸收劑、經黏膜吸收劑、點鼻劑、點耳劑、眼藥劑、吸入劑等非經口投予用醫藥組成物進行投予。亦可作為粉末型態的醫藥組成物所調製的製劑於使用時經溶解的注射劑或點滴劑使用。製劑用添加物可為有機或無機任一者亦可。即，製造經口用固體製劑時，主藥中添加賦形劑、若必要添加結合劑、溶解劑、潤滑劑、著色劑、矯味劑等後，依常法可調製出錠劑、被覆錠劑、顆粒劑、散劑、膠囊劑等型態的製劑。作為所使用的賦形劑，例如可舉出乳糖、蔗糖、白糖、葡萄糖、玉米澱粉、澱粉、滑石、山梨糖醇、結晶纖維素、糊精、陶土、碳酸鈣、二氧化矽等。作為結合劑，例如可舉出聚乙烯醇、聚乙烯醚、乙基纖維素、甲基纖維素、阿拉伯膠、西黃蓍膠、明膠、紫膠、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、檸檬酸鈣、糊精、果膠等。作為潤滑劑例如可舉出硬脂酸鎂、滑石、聚乙二醇、滑石、硬化植物油等。作為著色劑，僅為一般可添加於醫藥品中者即可。作為矯味劑，可舉出可可粉、薄荷腦、芳香酸、薄荷油、龍腦、桂皮粉末等。這些錠劑、顆粒劑可賦予糖衣、明膠包衣、其他若必要可適宜地塗佈。又，若必要可添加防腐劑、抗氧化劑等。

經口投予的液體製劑，例如可舉出乳劑、糖漿劑、懸浮劑、液劑的製造可使用一般所使用的惰性稀釋劑，例如水或植物油。該製劑中除惰性稀釋劑以外，已可添加輔助劑、例如濕潤劑、懸浮補助劑、甜味劑、芳香劑、著色劑或保存劑。調製液體製劑後，填充如明膠般可被吸收的物質於膠囊中亦可。

經口投予用的製劑，例如使用於注射劑或塞劑等製造之溶劑或懸浮劑，例如可舉出水、丙二醇、聚乙二醇、苯甲醇、油酸乙酯、卵磷脂。作為使用於塞劑的基劑，例如可舉出可可脂、乳化可可脂、月桂脂。製劑的調製方法雖無特別限定，僅為斯業者常用的任意方法皆可。

注射劑的型態時，作為載體，例如可使用水、乙醇、Macrogol、丙二醇、檸檬酸、醋酸、磷酸、乳酸、乳酸鈉、硫酸及氫氧化鈉等稀釋劑；檸檬酸鈉、醋酸鈉及磷酸鈉等 pH 調整劑及緩衝劑；焦亞硫酸鈉、乙烯二胺四醋酸、硫代乙二醇及硫代乳酸等安定化劑。且，該情況下調製等滲透壓溶液時可添加充分量的食鹽、葡萄糖、甘露糖醇或甘油於製劑中，或使用一般溶解輔助劑、無痛化劑或局部麻醉劑等。

軟膏劑，例如漿劑、乳霜劑及膠劑的型態時，可因應需要配合一般使用的基劑、安定劑、濕潤劑及保存劑等，依常法混合成份而製劑化。作為基劑，例如可舉出白色凡士林、聚乙烯、石蠟、甘油、纖維素衍生物、聚乙二醇、矽及膨潤土等。作為保存劑可使用對羥基苯甲酸酯、對羥

基苯乙酸酯等。貼劑的型態時，一般的支持體上依常法塗佈上述軟膏、乳劑、膠劑或漿劑等。作為支持體可舉出棉、短纖維及化學纖維所成之編織物或不織布；軟質氯化乙烯、聚乙烯及聚胺酯等薄膜或發泡體薄片。

本發明醫藥投予量雖無特別限定，但以經口投予方式時，成人每天一般為 0.01~5,000mg 的有效成分之上述物質。該投予量依據患者的年齡、病態、症狀而適宜地增減為佳。前述 1 日量可分成一次、或適量間隔下 1 天 2~3 次進行投予，或間隔數日投予亦可。作為注射劑使用時，成人每天的有效成分之上述物質為 0.001~100mg。

實施例

以下以實施例對本發明做更具體的說明，但本發明的範圍不受到下述實施例的限定。實施例中，化合物號碼為對應上述表所示的化合物號碼。又，本實施例中，亦含有直接使用購買之試藥而提供於試驗中之化合物。對於如此化合物，表示試藥的來源及目錄所記載的號碼。

實施例 1：化合物號碼 1 的化合物製造

O-乙醯水楊醯氯化物 (345mg, 1.7mmol) 的苯 (10ml) 溶液中，冰冷，氬氣環境下加入 3,5-雙(三氟甲基)苯胺 (500mg, 2.2mmol)、吡啶 (0.5mL)，室溫下攪拌 1 小時。反應混合物加入 2 當量的鹽酸，以乙酸乙酯萃取，乙酸乙酯層以水、飽和食鹽水的順序洗淨，以無

(124)

水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去所得之殘渣以矽膠管柱層析法（正己烷：乙酸乙酯 = 3：1）純化，得到標題化合物之白色固體（570mg，84.2%）。

熔點：124 – 125℃。

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

實施例 2：化合物號碼 2 的化合物製造

2-乙氧基-N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺（化合物號碼 1：100mg，0.25mmol）的乙醇（5ml）溶液中，加入 2 當量的氫氧化鈉水溶液（0.5mL，1mmol），室溫下攪拌 1 小時。反應混合物加入 2 當量的鹽酸，以乙酸乙酯萃取，乙酸乙酯層以水、飽和食鹽水的順序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去所得之殘渣以正己烷/乙酸乙酯進行再結晶，得到標題化合物之白色固體（40mg，45.1%）。

熔點：179 – 180℃。

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

實施例 3：化合物號碼 3 的化合物製造

將 5-氟水楊酸 (156mg, 1mmol)、3,5-雙(三氟甲基)苯胺 (229mg, 1mmol)、三氯化磷 (44 μ L, 0.5mmol)、單氯苯 (5mL) 的混合物，於氬氣環境下經 3 小時加熱回流。反應混合物冷卻至室溫後，以乙酸乙酯 (50mL) 稀釋，以水、飽和食鹽水的順序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去所得之殘渣以矽膠管柱層析法 (正己烷：乙酸乙酯 = 6：1) 純化，得到標題化合物之白色固體 (215mg, 58.7%)。

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

以下的實施實施例中引用實施例 3 方法時，使用三氯化磷作為酸鹵化劑。又，使用單氯苯、甲苯等作為溶劑。

實施例 4：化合物號碼 4 的化合物製造

作為原料使用 5-氯水楊酸、及 3,5-雙(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同操作得到標題物。

收率：85.5%。

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

s) , 11.39 (1H , s) 。

實施例 5：化合物號碼 5 的化合物製造

N- [3 , 5 - 雙 (三 氟 甲 基) 苯 基] - 5 - 氯 - 2 - 羥基 苯 甲 醯 胺 (化 合 物 號 碼 4 : 1.51g , 3mmol) 、 吡 啶 (285mg , 3.6mmol) 之 四 氫 呋 喃 (6mL) 溶 液 中 , 冰 浴 下 加 入 乙 醯 氯 化 物 (234mg , 3.3mmol) , 室 溫 下 攪 拌 1 小 時 。 溶 劑 以 減 壓 餾 去 得 到 殘 基 , 加 入 2 當 量 的 鹽 酸 , 以 乙 酸 乙 酯 萃 取 , 乙 酸 乙 酯 層 以 水 、 飽 和 食 鹽 水 的 順 序 洗 淨 , 以 無 水 硫 酸 鈉 乾 燥 後 , 將 溶 劑 減 壓 餾 去 所 得 之 殘 渣 以 正 己 烷 / 乙 酸 乙 酯 進 行 再 結 晶 , 得 到 標 題 化 合 物 之 白 色 固 體 (1.06g , 83.0%) 。

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

以下的實施實施例中引用實施例 5 方法時，使用吡啶、三乙基胺等有機鹼基作為鹼基。又，使用二氯甲烷、四氫呋喃、苯等作為溶劑。

實施例 6：化合物號碼 6 的化合物製造

作為原料使用 5-氯水楊酸、及 3,5-雙 (三 氟 甲 基) 苯 胺 , 進 行 與 實 施 例 3 相 同 操 作 得 到 標 題 物 。

收 率 : 88.5% 。

(127)

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

此化合物可由下述製造方法得到。

2-乙氧基-N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺 (化合物號碼 1 : 100mg, 0.25mmol) 的四氯化碳 (8ml) 溶液中, 加入鐵粉 (30mg, 0.54mmol)、溴素 (0.02mL, 0.39mmol), 再於 50°C 下攪拌 4 小時。反應混合物冷卻至室溫後, 加入 NaHSO_4 水, 以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以水、飽和食鹽水的順序洗淨, 以無水硫酸鈉乾燥後, 將溶劑減壓餾去所得之殘渣以矽膠柱層析法 (正己烷 : 乙酸乙酯 = 4 : 1) 進行純化, 得到標題化合物之白色固體 (600mg, 54.9%) 。

實施例 7 : 化合物號碼 7 的化合物製造

作為原料使用 5-碘水楊酸、及 3,5-雙(三氟甲基)苯胺, 進行與實施例 3 相同操作得到標題物。

收率 : 62.2%。

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

(128)

實施例 8：化合物號碼 8 的化合物製造

作為原料使用 5-硝基水楊酸、及 3,5-雙(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同操作得到標題物。

收率：57.2%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.18 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 7.86 (1H, s) , 8.31 (1H, dd, $J=9.0$, 3.0Hz) , 8.45 (2H, s) , 8.70 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$) , 11.12 (1H, s) 。

實施例 9：化合物號碼 9 的化合物製造

(1) 2-苯甲氧基-5-甲醯安息香酸苯甲酯

將 5-甲醯基水楊酸 (4.98g, 30mmol)、苯甲基溴 (15.39g, 90mmol)、碳酸鉀 (16.59g, 120mmol)、甲基乙基酮 (350mL) 之混合物進行 8 小時加熱回流。冷卻後減壓餾去溶劑，殘渣中加入 2 當量的鹽酸，以乙酸乙酯萃取，乙酸乙酯層以水、飽和食鹽水的順序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去所得之殘渣以矽膠管柱層析法 (正己烷：乙酸乙酯 = 3：1) 純化，以異丙醚於加熱回流下懸浮洗淨，得到標題化合物之白色固體 (5.98g, 57.5%) 。

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 5.27 (2H, s) , 5.37 (2H, s) , 7.15 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 7.26 - 7.46 (10H, m) , 7.99 (1H, dd, $J=9.0$, 2.4Hz) , 8.36 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$) , 9.91 (1H, s) 。

(129)

(2) 2-苯甲氧基-5-氰基安息香酸苯甲酯

將 2-苯甲氧基-5-甲酯安息香酸苯甲酯 (693mg, 2mmol)、鹽酸羥基胺 (167mg, 2.4mmol)、N-甲基吡咯烷酮 (3mL) 之混合物於 115℃ 下攪拌 4 小時。反應混合物冷卻後，加入 2 當量的鹽酸 (5mL)、水 (30mL)，以乙酸乙酯萃取。有機層以 2 當量氫氧化鈉水溶液、水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去所得之殘渣以異丙醚於加熱回流下懸浮洗淨，得到標題化合物之白色固體 (527mg, 76.7%)。

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

(3) 5-氰基水楊酸

於 2-苯甲氧基-5-氰基安息香酸苯甲酯 (446mg, 1.3mmol)，5% 鈹-碳素 (45mg) 加入乙醇 (10mL)、四氫呋喃 (10mL)，室溫下添加 2 小時氫氣。將不溶物過濾後，減壓餾去溶劑，得到標題化合物之白色固體 (212mg, 100.0%)。

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

(4) N-〔3, 5-雙(三氟甲基)苯基〕-5-氰基-2-羥基苯甲醯胺(化合物號碼9)、

作為原料使用5-氰基水楊酸、及3, 5-雙(三氟甲基)苯胺, 進行與實施例3相同操作, 得到標題化合物。

收率: 16.6%。

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

實施例10: 化合物號碼10的化合物製造

作為原料使用5-甲基水楊酸、及3, 5-雙(三氟甲基)苯胺, 進行與實施例3相同操作, 得到標題化合物。

收率: 54.9%。

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

實施例11: 化合物號碼11的化合物製造

(1) 5-〔(1, 1-二甲基)乙基〕水楊酸

將5-〔(1, 1-二甲基)乙基〕-2-羥基苯甲醯(2.15g, 12.1mmol)之1, 4-二噁烷(100mL)、水(

(131)

40mL) 溶液中，加入胺基磺酸 (1.76g, 18.1mmol)、磷酸一鈉 (7.33g, 47mmol)。該混合物中，冰冷下滴下亞氯酸鈉 (1.76g, 15.5mmol) 之水溶液 (10mL)，經 1 小時攪拌。其次於該混合物中，加入亞硫酸鈉 (1.80g, 14.3mmol)，經 30 分鐘攪拌。反應混合物中加入濃鹽酸使 pH 成 1，將 1,4-二噁烷減壓餾去所得之殘渣以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。將溶劑減壓餾去後所得的殘渣以正己烷懸浮洗淨，得到白色粉末的標題化合物 (1.81g, 77.4%)。

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

(2) N-〔3,5-雙(三氟甲基)苯基〕-5-〔(1,1-二甲基)乙基〕-2-羥基苯甲醯胺 (化合物號碼 11)

作為原料使用 5-〔(1,1-二甲基)乙基〕水楊酸、及 3,5-雙(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：53.8%。

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

實施例 12：化合物號碼 12 的化合物製造

(1) 5-乙醯基-2-苯甲氧基安息香酸 甲酯

將 5-乙醯基水楊酸 甲酯 (13.59g, 70mmol)、苯甲基溴 (17.96g, 105mmol)、碳酸鉀 (19.35g, 140mmol)、甲基乙基酮 (350mL) 之混合物進行 8 小時加熱回流。冷卻後減壓餾去溶劑，殘渣中加入 2 當量的鹽酸，以乙酸乙酯萃取，乙酸乙酯層以水、飽和食鹽水的順序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去所得之殘渣以異丙醚進行再結晶，得到標題化合物之白色固體 (14.20g, 71.4%)。

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

(2) 5-乙醯基-2-苯甲氧基安息香酸 苯甲酯

將 5-乙醯基-2-苯甲氧基安息香酸 甲酯 (5.69g, 20mmol) 的甲醇/四氫呋喃 (20mL + 20mL) 混合溶液中，加入 2 當量氫氧化鈉 (11mL)，經 8 小時攪拌。減壓餾去溶劑所得之殘渣中加入 2 當量的鹽酸，以二氯甲烷萃取。二氯甲烷層以水、飽和食鹽水的順序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去所得之殘渣以異丙醚進行洗淨，得到標題化合物之白色固體 (4.92g, 91.0%)。

(133)

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

(3) 5-乙醯基-2-苯甲氧基-N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺

將 5-乙醯基-2-苯甲氧基安息香酸 (4.87g, 18mmol), 3,5-雙(三氟甲基)苯胺 (4.54g, 19.8mmol)、吡啶 (5.70g, 72mmol) 的四氫呋喃/二氯甲烷 (72mL + 36mL) 混合溶液中, 冰冷下加入氧化氯磷 (1.85mL, 19.8mmol), 其次於室溫下攪拌 12 小時。將溶劑減壓餾去所得之殘渣加入 1 當量鹽酸 (100mL), 以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層飽以水、飽和食鹽水的順序洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥後, 將溶劑減壓餾去所得之殘渣以矽膠柱層析法 (正己烷: 乙酸乙酯 = 3:1 $\rightarrow$ 2:1) 純化, 得到標題化合物之微黃綠色固體 (5.47g, 63.0%)。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 2.5.7 (3H, s), 7.11 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.86 (1H, s), 8.05 (1H, dd, $J=8.4, 2.1\text{Hz}$), 8.44 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.47 (2H, s), 10.96 (1H, s), 11.97 (1H, br s)。

以下實施實施例中, 引用實施例 12(3) 的製造方法時, 使用氧化氯化林作為酸鹵化劑, 使用吡啶作為鹼基。又, 使用單獨或混合二氯甲烷、四氫呋喃等溶劑作為反應

溶劑。

(4) 5-乙醯基-N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-2-羥基苯甲醯胺(化合物號碼12)

於5-乙醯基-2-苯甲氧基-N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺(602mg, 1.25mmol)、5%鈀碳(60mg)中加入乙醇(6mL)、四氫呋喃(72mL)，於氬氣環境下室溫中攪拌30分鐘。過濾不溶物後，將溶劑減壓餾去所得之殘渣由正己烷/乙酸乙酯進行再結晶得到標題化合物的白色固體(230mg, 47.0%)。

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

實施例13：化合物號碼13的化合物製造

於5-乙醯基-N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-2-羥基苯甲醯胺(化合物號碼12; 50.5mg, 0.13mmol)之乙醇(2mL)懸浮液中，加入氫化硼鈉(23.6mg, 0.62mmol)，於室溫下攪拌12小時。反應混合物加入稀鹽酸，以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以水、飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥後，減壓餾去溶劑後所得之殘渣以異丙醚/正己烷懸浮洗淨得到白色粉末的標題化合物(

(135)

39.7mg, 78.3%)。

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

實施例 14：化合物號碼 14 的化合物製造

於 5-乙醯基-N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-2-羥基苯甲醯胺 (化合物號碼 12; 100.0mg, 0.26mmol) 之乙醇 (3mL) 懸浮液中, 加入吡啶 (45 μL , 0.56mmol)、鄰甲基羥基胺鹽酸鹽 (25.8mg, 0.31mmol), 經 1 小時加熱回流。反應混合物冷卻至室溫, 加入稀鹽酸, 以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以水、飽和食鹽水洗淨、以無水硫酸鈉乾燥後, 減壓餾去溶劑後所得之殘渣以矽膠柱層析法 (正己烷: 乙酸乙酯 = 4: 1) 純化, 得到白色結晶的標題化合物 (102.1mg, 95.3%)。

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

實施例 15：化合物號碼 15 的化合物製造

(136)

作為原料使用 5-乙醯基-N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-2-羥基苯甲醯胺(化合物號碼 12)、及鄰苯甲基羥基胺鹽酸鹽，進行與實施例 14 相同的操作，得到標題化合物。

收率：79.9%。

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

實施例 16：化合物號碼 16 的化合物製造

(1) 5-(2,2-二氰基乙烯-1-基)-2-羥基安息香酸丙二腈(132mg, 2mmol)之乙醇(6mL)溶液中，加入 5-甲醯基水楊酸(332mg, 2mmol)，冰冷下加入苯甲胺(0.1mL)，室溫下攪拌 2 小時。過濾析出的黃色結晶，再由乙醇進行再結晶得到淡黃色固體的標題化合物(139.9mg, 32.7%)。

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

(2) N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-5-(2,2-二氰基乙烯-1-基)-2-羥基苯甲醯胺(化合物

(137)

號碼 16)

作為原料使用 5- (2, 2- 二氰基乙烯-1-基) - 2- 羥基安息香酸、及 3, 5- 雙 (三氟甲基) 苯胺, 進行與實施例 3 相同之操作, 得到標題化合物。

收率: 9.1%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.13 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.83 (1H, s), 8.04 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{Hz}$), 8.36 (1H, s), 8.38 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.43 (2H, s), 1.1.43 (1H, s)。

實施例 17: 化合物號碼 17 的化合物製造

(1) 5- [(2- 氰基-2- 甲氧基羰基) 乙烯-1-基] - 2- 羥基安息香酸

將 5- 甲醯基水楊酸 (332mg, 2mmol), 氰基乙酸甲酯 (198mg, 2mmol), 乙酸 (6mL), 三乙胺 (0.2ml) 之混合物進行 5 小時加熱迴流。反應物冷卻至室溫後加入水, 過濾析出之結晶體, 再由正己烷進行再結晶得到淡黃色固體的標題化合物 (327.7mg, 66.3%)。

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

(2) 3- ({ N- [3, 5- 雙 (三氟甲基) 苯基] 胺基甲醯基 } - 4- 羥基苯基) - 2- 氰基丙烯酸甲酯 (化

合物號碼 17)

作為原料使用 5-〔(2-氰基-2-甲氧基羰基)乙烯-1-基〕-2-羥基安息香酸、及 3,5-雙(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同之操作，得到標題化合物。

收率：66.3%。

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

實施例 18：化合物號碼 18 的化合物製造

於 3-〔{N-〔3,5-雙(三氟甲基)苯基〕胺基甲醯基}-4-羥基苯基〕-2-氰基丙烯酸甲酯(化合物號碼 17; 50mg, 0.11mmol) 的乙醇(5mL) 溶液中，加入 2 當量的氫氧化鈉(0.11ml, 0.22mmol)，室溫下攪拌 3 小時。反應混合物中添加稀鹽酸，以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去所得之殘渣再以乙酸乙酯進行再結晶，得到標題化合物之淡黃色固體(13.5mg, 30.4%)。

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

) , 1.41 (1H , s) 。

實施例 19：化合物號碼 19 的化合物製造

將 N- [3 , 5 - 雙 (三氟甲基) 苯基] - 2 - 羥基 - 5 - 碘化苯甲醯胺 (化合物號碼 7 ; 475mg , 1mmol) 、 甲苯 (130mg , 1.25mmol) 、 乙酸鈮 (4.5mg , 0.02mmol) 、 三 (鄰甲苯基) 膦 (12.2mg , 0.04mmol) 、 二異丙胺 (388mg , 3mmol) 、 N , N - 二甲基甲醯胺 (2mL) 的混合物經 8 小時加熱迴流。反應混合物冷卻至室溫後，加入水以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層水、飽和食鹽水的順序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾去溶劑所得之殘渣以矽膠柱層析法 (正己烷 : 異丙醚 = 2 : 1 → 1 : 1) 進行純化，得到淡黃色固體的標題化合物 (173mg , 38.3%) 。

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

實施例 20：化合物號碼 20 的化合物製造

將 N- [3 , 5 - 雙 (三氟甲基) 苯基] - 2 - 羥基 - 5 - 碘化苯甲醯胺 (化合物號碼 7 ; 950mg , 2mmol) 、 三甲基矽烷乙炔 (246mg , 2.5mmol) 、 三乙胺 (2mL) 之 N , N - 二甲基甲醯胺 (4mL) 溶液中，於氬氣環境下，加

(140)

入四（三苯基膦）鈀（23mg，0.02mmol）、碘化亞銅（4mg，0.02mmol）、40℃下攪拌2小時。反應混合物冷卻至室溫後，加入乙酸乙酯（100mL）及1當量檸檬酸（100mL）後攪拌，再以沸石過濾。乙酸乙酯層水、飽和食鹽水的順序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾去溶劑所得之殘渣以矽膠柱層析法（正己烷：異丙醚=19：1）進行純化，再以正己烷進行結晶化，得到白色固體的標題化合物（286mg，32.1%）。

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

實施例 21：化合物號碼 21 的化合物製造

於 N-〔3，5-雙（三氟甲基）苯基〕-2-羥基-5-〔（三甲基矽烷）乙炔〕苯甲醯胺（化合物號碼 20；233mg，0.5mmol）的乙醇（1mL）溶液中，加入2當量氫氧化鈉（1mL），室溫下攪拌1小時。反應混合物中添加2當量鹽酸，以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層水、飽和食鹽水的順序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾去溶劑所得之殘渣以乙醇/水進行再結晶，得到灰白色固體結晶的標題化合物（67mg，35.9%）。

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

(141)

7.85 (1H, s), 7.98 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.46 (2H, s), 8.46 (2H, s), 10.86 (1H, s), 11.62 (1H, s)。

實施例 22：化合物號碼 22 的化合物製造

作為原料使用 N-〔3, 5-雙(三氟甲基)苯基〕-2-羥基-5-碘化苯甲醯胺(化合物號碼 7)、及苯乙炔，進行與實施例 20 相同操作得到標題化合物。

收率：40.8%。

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

實施例 23：化合物號碼 23 的化合物製造

將 N-〔3, 5-雙(三氟甲基)苯基〕-2-羥基-5-碘化苯甲醯胺(化合物號碼 7; 200mg, 0.42mmol)、的 1, 2-二甲氧基乙烷(3mL)溶液中，於氬氣環境下，添加四(三氟磷)鈹(63mg, 0.014mmol)、室溫下攪拌 5 分鐘。再次加入二羥基苯基硼(57mg, 0.47mmol)、1mol/L 碳酸鈉水溶液(1.3mL)，經 2 小時加熱迴流。反應混合物冷卻至室溫後，加入稀鹽酸，以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層水、飽和食鹽水的順序洗淨，以無水硫酸鎂乾

(142)

燥後，減壓餾去溶劑所得之殘渣以矽膠柱層析法（正己烷：異丙醚 = 6：1 → 3：1）進行純化，得到白色固體的標題化合物（109mg，61.1%）。

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

實施例 24：化合物號碼 24 的化合物製造

作為原料使用 N-〔3, 5-雙(三氟甲基)苯基〕-2-羥基-5-(苯基乙炔)苯甲醯胺（化合物號碼 22）與實施例 12 (4) 相同操作得到標題化合物。

收率：86.2%。

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

實施例 25：化合物號碼 25 的化合物製造

作為原料使用 2-羥基-5-(三氟甲基)安息香酸、及 3, 5-雙(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同操作得到標題化合物。

收率：44.7%。

(143)

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

[參照 2-羥基-5-(三氟甲基)安息香酸：「
Chemical & Pharmaceutical Bulletin」，1996 年，第 44
卷，第 4 號，第 734 頁至第 745 頁]

實施例 26：化合物號碼 26 的化合物製造

作為原料使用 2-羥基-5-(五氟乙基)安息香酸
、及 3,5-雙(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同
操作得到標題化合物。

收率：65.7%。

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

實施例 27：化合物號碼 27 的化合物製造

作為原料使用 2-羥基-5-(吡咯-1-基)安息香
酸、及 3,5-雙(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相
同操作得到標題化合物。

收率：57.8%。

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

(144)

(1H , s) , 7.98 (1H , d , J=2.4Hz) , 8.47 (2H , s) ,
0.89 (1H , s) , 11.24 (1H , s) 。

實施例 28：化合物號碼 28 的化合物製造

作為原料使用 N- [3 , 5 - 雙 (三氟甲基) 苯] - 2
- 羥基 - 5 - 碘化苯甲醯胺 (化合物號碼 7) 、及 2 - 噻吩
硼酸 , 進行與實施例 23 相同操作得到標題化合物。

收率 : 44.4% 。

^1H - NMR (DMSO - d_6) : δ 7.08 (1H , d , J=8.4Hz) , 7.14 (1H , dd , J=5.4 , 3.6Hz) , 7.45 (1H , dd , J=4.6 , 1.2Hz) , 7.51 (1H , dd , J=5.1 , 0.9Hz) , 7.75 (1H , dd , J=8.4 , 2.4Hz) , 7.59 (1H , s) , 8.08 (1H , d , J=2.4Hz) , 8.48 (2H , s) , 10.91 (1H , s) , 11.38 (1H , s) 。

實施例 29：化合物號碼 29 的化合物製造

作為原料使用 N- [3 , 5 - 雙 (三氟甲基) 苯] - 2
- 羥基 - 5 - 碘化苯甲醯胺 (化合物號碼 7) 、及 3 - 噻吩
硼酸 , 進行與實施例 23 相同操作得到標題化合物。

收率 : 38.7% 。

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

(145)

, s), 11.33 (1H, s)。

實施例 30：化合物號碼 30 的化合物製造

(1) 2-苯甲氧基-5-(2-溴化乙醯基)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺

於 5-乙醯基-2-苯甲氧基-N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺(實施例 12(3)的化合物; 4.18 g, 10 mmol)的四氫呋喃(30 ml)溶液中, 添加三溴化苯基三甲基銨(3.75 g, 10 mmol), 室溫下攪拌 12 小時。反應混合物加入水, 以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以亞硫酸氫鈉水溶液、水、飽和食鹽水的順序洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥後, 減壓餾去溶劑所得之殘渣以矽膠柱層析法(正己烷: 異丙醚 = 4: 1)進行純化, 再以乙酸乙酯/正己烷進行再結晶, 得到白色固體的標題化合物(3.39 mg, 42.7%)。

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

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

於 2-苯甲氧基-5-(2-溴化乙醯基)-N-[3,

(146)

5-雙(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺(280mg, 0.5mmol)、硫代乙醯胺(41mg, 0.55mmol)、碳酸氫鈉(50mg, 0.60mmol)、乙醇(15mL)之混合物進行1小時加熱迴流。反應混合物冷卻至室溫後,加入水,以碳酸氫鈉中和再以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以水、飽和食鹽水的順序洗淨,以無水硫酸鎂乾燥後,減壓餾去溶劑所得之殘渣以矽膠柱層析法(正己烷:乙酸乙酯=1:2)進行純化,得到白色固體(130.3mg)。其次將該固體(108mg, 0.19mmol)與10%鈀-碳素(11mg)、乙醇(8mL)、乙酸乙酯(8mL)的混合物於氫氣環境下攪拌7小時。過濾反應混合物,減壓餾去溶劑所得之殘渣以矽膠柱層析法(正己烷:乙酸乙酯=1:3)純化,得到白色固體的標題化合物(181mg, 67.5%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.72 (3H, s), 5.29 (2H, s), 7.33-7.36 (3H, m), 7.40 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.54-7.57 (2H, m), 7.81 (1H, s), 7.94 (1H, s), 8.12 (1H, dd, $J=8.7, 2.1\text{Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.31 (2H, s), 10.86 (1H, s)。

(3) N-[3, 5-雙(三氟甲基)苯基]-2-羥基-5-(2-甲基噻唑-4-基)苯甲醯胺(化合物號碼 30)

於 2-苯甲氧基-N-[3, 5-雙(三氟甲基)苯基]-5-(2-甲基噻唑-4-基)苯甲醯胺(160mg,

(147)

0.3 mmol)、10% 鈀-碳素 (240 mg) 中加入乙醇 (10 ml)，氫氣環境下攪拌 3.5 小時。反應混合物經過濾後，減壓餾去溶劑得到白色固體的標題化合物 (103.4 mg, 79.2%)。

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

實施例 31：化合物號碼 31 的化合物製造

於 2-苯甲氧基-5-(2-溴乙醯基)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺 (實施例 12(3) 的化合物; 280 mg, 0.5 mmol)、2-胺基吡啶 (51.8 mg, 0.55 mmol)、碳酸氫鈉 (50 mg, 0.6 mmol)、乙醇 (10 mL) 之混合物經 2 小時的加熱迴流。反應混合物冷卻至室溫後，加入碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以水、飽和食鹽水的順序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾去溶劑所得之殘渣以矽膠柱層析法 (正己烷：乙酸乙酯 = 1:2) 進行純化，再以乙酸乙酯/正己烷進行再結晶，得到白色固體的標題化合物 (18.3 mg, 20.2%)。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 6.90 (1H, dt, $J=6.6, 0.9\text{ Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.25 (1H, m), 7.57 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.86 (1H, s), 8.04 (1H,

(148)

dd, $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$), 8.35 (1H, s), 8.48–8.56 (4H, m), 11.00 (1H, s), 11.41 (1H, s)。

實施例 32：化合物號碼 32 的化合物製造

(1) N-[3, 5-雙(三氟甲基)苯基]-5-碘-2-甲氧基甲氧基苯甲醯胺於 N-[3, 5-雙(三氟甲基)苯基]-2-羥基-5-碘化苯甲醯胺(化合物號碼 7; 4.75 g, 10 mmol)、氯甲基甲醚(1.41 ml, 15 mmol)、碳酸鉀(2.76 g, 20 mmol)、丙酮(50 mL)的混合物加熱迴流 8 小時。反應混合物冷卻至室溫後，加入稀鹽酸，以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以水、飽和食鹽水的順序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾去溶劑所得之殘渣以矽膠柱層析法(正己烷：異丙醚 = 3：1)進行純化，再以正己烷/乙酸乙酯進行再結晶，得到白色固體的標題化合物(3.96 mg, 76.3%)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.38 (3H, s), 5.28 (2H, s), 7.12 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.81 (1H, s), 7.82 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.40 (2H, s), 10.87 (1H, s)。

(2) N-[3, 5-雙(三氟甲基)苯基]-2-甲氧基甲氧基-5-(吡啶-2-基)苯甲醯胺

於 N-[3, 5-雙(三氟甲基)苯基]-5-碘-2-甲氧基甲氧基苯甲醯胺(0.20 g, 0.39 mmol)的 N, N-二

(149)

甲基甲醯胺 (8ml) 溶液中，加入三正丁基 (2-吡啶) 錫 (0.13ml, 0.41mmol)、二氯雙 (三氟磷) 鈹 (32.1mg, 0.05mmol)，100℃ 下攪拌 1.5 小時。反應混合物冷卻至室溫後，加入水，以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以水、飽和食鹽水的順序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾去溶劑所得之殘渣以矽膠柱層析法 (正己烷：異丙醚 = 2：1 → 1：1) 進行純化，得到白色粉末的標題化合物 (37.9mg, 20.8%)。

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

(3) N-〔3, 5-雙 (三氟甲基) 苯基〕-2-羥基-5-(吡啶-2-基) 苯甲醯胺 (化合物號碼 32)

於 N-〔3, 5-雙 (三氟甲基) 苯基〕-2-甲氧基甲氧基-5-(吡啶-2-基) 苯甲醯胺 (37.9mg, 0.08mmol) 中加入甲醇 (3ml)、濃鹽酸 (0.5ml)，經 2 小時加熱迴流。反應混合物冷卻至室溫後，加入飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以水、飽和食鹽水的順序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾去溶劑所得之殘渣以矽膠柱層析法 (正己烷：異丙醚 = 2：1) 進行純化，得到白色粉末的標題化合物 (16.2mg, 47.2%)。

(150)

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

實施例 33：化合物號碼 33 的化合物製造

作為原料使用 5-甲氧基水楊酸、及 3,5-雙(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同的操作得到標題化合物。

收率：56.8%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 3.77 (3H, s) , 6.97 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 7.10 (1H, dd, $J=9.0$, 3.0Hz) , 7.43 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$) , 7.84 (1H, s) , 8.47 (2H, s) , 1.84 (1H, s) , 10.91 (1H, s) 。

實施例 34：化合物號碼 34 的化合物製造

(1) 5-甲醯基-2-甲氧基安息香酸 苯甲酯

將 5-甲醯基水楊酸 甲酯 (5.00g, 25.7mmol)、碳酸鉀 (7.10g, 51.4mmol)、N,N-二甲基甲醯胺 (25mL) 之混合物中，冰冷下加入碘化甲基 (2.5mL, 40.1mmol)，室溫下攪拌 3 小時。反應混合物中加入水，以鹽酸中和，以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以水、飽和食鹽水的順

(151)

序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去所得之殘渣進行懸浮洗淨（異丙醚/正己烷），得到標題化合物之白色結晶（5.17g，96.5%）。

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

(2) 5-異丁醯基-2-甲氧基安息香酸甲酯

於 5-乙醯基-2-甲氧基安息香酸甲酯（0.50g，2.40mmol）、第三丁氧基鉀（0.81g，7.22mmol）、四氫呋喃（10mL）之混合物中，冰浴下加入碘化甲基（0.5mL，8.03mmol），室溫下攪拌 1 小時。反應混合物中加入水，以鹽酸中和，以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以水、飽和食鹽水的順序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾去溶劑所得之殘渣以矽膠柱層析法（正己烷：異丙醚 = 3：1 $\rightarrow$ 2：1）進行純化，得到淡黃色油狀物的標題化合物（143.1mg，25.2%）。

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

(3) 5-異丁醯基-2-甲氧基安息香酸

於 5-異丁醯基-2-甲氧基安息香酸甲酯（

(152)

143.1 mg, 0.60 mmol) 的甲醇 (5 mL) 溶液中, 加入 2 當量氫氧化鈉溶液 (1 mL), 經 1 小時加熱迴流。反應混合物冷卻至室溫後, 加入 2 當量鹽酸, 以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以水、飽和食鹽水的順序洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥後, 減壓餾去溶劑得到白色結晶的標題化合物 (134 mg, 定量)。

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

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

作為原料使用 5-異丁醯基-2-甲氧基安息香酸、及 3,5-雙(三氟甲基)苯胺, 進行與實施例 3 相同的操作得到標題化合物。

收率: 61.4%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.23 (6H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.64 (1H, m), 4.20 (3H, s), 7.18 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.65 (1H, s), 8.19 (2H, s), 8.22 (1H, dd, $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$), 8.88 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 9.98 (1H, s)。

(5) N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-2-羥基

— 5 — 異丁醯基苯甲醯胺（化合物號碼 34）

將 5 — 異丁醯基 — N — [3, 5 — 雙（三氟甲基）苯基] — 2 — 甲氧基苯甲醯胺（143.4mg, 0.33mmol）、2, 4, 6 — 可力丁（3ml）、碘化鋰（53.1mg, 0.40mmol）之混合物經 1 小時的加熱迴流。反應混合物冷卻至室溫後，加入 2 當量鹽酸，以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以水、飽和食鹽水的順序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾去溶劑所得之殘渣以矽膠柱層析法（正己烷：乙酸乙酯 = 3：1）進行純化，再以乙酸乙酯/異丙醚進行結晶化，得到白色結晶的標題化合物（90.3mg, 65.3%）。

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

實施例 35：化合物號碼 35 的化合物製造

作為原料使用 4 — 羥基異苯二酸 — 1 — 甲酯、及 3, 5 — 雙（三氟甲基）苯胺，進行與實施例 3 相同操作得到標題化合物。

收率：91.5%。

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

) , 12.03 (1H , br s) 。

[4- 羥基異苯二酸 - 1- 甲酯 : 參照 「 Journal of the Chemical Society 」 (英國) , 1956 年 , 第 3099 ~ 3107 頁]

實施例 36 : 化合物號碼 36 的化合物製造

N - [3 , 5 - 雙 (三氟甲基) 苯基] - 4 - 羥基噁唑啉丁胺酸 甲酯 (化合物號碼 35 ; 2.85g , 7mmol) 之甲醇 / 四氫呋喃 (14mL + 14mL) 懸浮液中加入 2 當量氫氧化鈉水溶液 (14mL) , 經 2 小時加熱迴流。反應混合物冷卻至室溫後 , 加入 2 當量鹽酸 (20mL) , 過濾析出固體經水洗、乾燥後得到白色結晶的標題化合物 (2.68g , 97.4 %) 。

^1H - NMR (DMSO - d_6) : δ 7.10 (1H , d , $J=8.7\text{Hz}$) , 7.82 (1H , s) , 7.86 (1H , s) , 8.01 (1H , dd , $J=8.7$, 2.4Hz) , 8.47 (2H , s) , 8.48 (1H , d , $J=2.4\text{Hz}$) , 10.97 (1H , s) , 11.98 (1H , br s) 。

若以下實施實施例中引用實施例 36 方法時 , 作為鹼基使用氫氧化鈉、碳酸鉀等無機鹼基。又 , 作為反應溶劑使用單獨或混合的水、甲醇、乙醇、四氫呋喃等溶劑。

實施例 37 : 化合物號碼 37 的化合物製造

使用 4- 羥基異苯二酸 (182mg , 1mmol) 、 3 , 5 - 雙 (三氟甲基) 苯胺 (687mg , 3mmol) 、三氯化磷 (87

(155)

μL ; 1mmol)、甲苯 (10mL)，進行與實施例 3 相同操作得到白色結晶的標題化合物 (151mg, 25.0%)。

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

實施例 38：化合物號碼 38 的化合物製造

(1) 4-苯甲氧基-N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]異喹啉丁胺酸 甲酯

於氫化鈉 (60% ; 1.04g, 26mmol) 的 N,N-二甲基甲醯胺 (100mL) 懸浮液中，冰浴下加入 N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-羥基異喹啉丁胺酸 甲酯 (化合物號碼 35; 8.15g, 20mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (100mL) 溶液，室溫下攪拌 1 小時。其次加入溴化苯甲基 (4.45g, 26mmol) 的 N,N-二甲基甲醯胺 (10mL) 溶液，於 60℃ 下攪拌 3 小時。室溫下攪拌 3 小時。反應混合物冷卻至室溫後，加入冰水，以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以水、飽和食鹽水的順序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去所得之殘渣以乙酸乙酯/正己烷進行再結晶，得到標題化合物之白色固體 (5.38g, 54.1%)。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 3.87 (3H, s) , 5.33 (

(156)

2H, s), 7.33–7.36 (3H, m), 7.46 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.53–7.56 (2H, m), 7.82 (1H, s), 8.15 (1H, dd, $J=8.7, 2.1$ Hz), 8.25 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.28 (2H, s), 10.87 (1H, s)。

(2) 4-苯甲氧基-N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]異噁唑啉丁胺酸

作為原料使用 4-苯甲氧基-N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]異噁唑啉丁胺酸 甲酯，進行與實施例 36 的操作得到標題化合物。

收率：79.7%。

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

(3) 4-苯甲氧基-N³-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-N¹, N¹-二甲基異鄰苯二甲醯胺

於 4-苯甲氧基-N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]異噁唑啉丁胺酸 (242 mg, 0.50 mmol)、二甲基銨鹽酸鹽 (41 mg, 0.50 mmol)、三乙胺 (51 mg, 0.50 mmol) 之四氫呋喃 (5 mL) 溶液中，冰浴中加入 1-(3-二甲基胺

(157)

丙基) - 3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (以下簡稱爲 WSC · HCl; 95mg, 0.50mmol), 室溫下攪拌 3 小時。反應混合物中加入水, 以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以稀鹽酸、水、飽和食鹽水的順序洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥後, 減壓餾去溶劑所得之殘渣以矽膠柱層析法 (正己烷: 乙酸乙酯 = 1: 4) 進行純化, 得到白色固體的標題化合物 (165mg, 64.9%)。

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

以下實施實施例中若引用實施例 38 (3) 的方法時, 作爲鹼基使用吡啶、三乙胺等有機鹼基。又, 作爲反應溶劑可單獨或混合二氯甲烷、四氫呋喃等溶劑。

(4) N^3 -[3, 5-雙(三氟甲基)苯基]-4-羥基-N¹, N¹-二甲基異鄰苯二甲醯胺 (化合物號碼 38)

將 4-苯甲氧基-N³-[3, 5-雙(三氟甲基)苯基]-N¹, N¹-二甲基異鄰苯二甲醯胺 (141mg, 0.28mmol)、5% 鈹-碳素 (14mg)、乙醇 (5ml)、乙酸乙酯 (5ml) 混合物於氫氣環境下室溫下攪拌 1 小時。過濾反應混合物, 減壓餾去濾液, 得到白色固體的標題化合物 (106mg, 91.2%)。

(158)

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

實施例 39：化合物號碼 39 的化合物製造

(1) 2-苯甲氧基-N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-5-(哌啶-1-羰基)苯甲醯胺

作為原料使用 4-苯甲氧基-N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]異噁唑啉丁胺酸(實施例 38(2)化合物)、及哌啶，進行與實施例 38(3)相同的操作得到標題化合物。

收率：56.4%。

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

(2) N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-2-羥基-5-(哌啶-1-羰基)苯甲醯胺(化合物號碼 39)

作為原料使用 2-苯甲氧基-N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-5-(哌啶-1-羰基)苯甲醯胺，進行與實施例 38(4)相同之操作，得到標題化合物。

(159)

收率：96.3%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 1.51 (4H, br s), 1.60 – 1.65 (2H, m), 3.47 (4H, br s), 7.04 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.85 (1H, s), 7.92 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.46 (2H, s), 10.99 (1H, s), 11.64 (1H, br s)。

實施例 40：化合物號碼 40 的化合物製造

(1) 2-苯甲氧基-5-(4-苯甲哌啶-1-羰基)-N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺

作為原料使用 4-苯甲氧基-N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]異噁唑啉丁胺酸(實施例 38(2)的化合物)、及 4-苯甲基哌啶，進行與實施例 38(3)相同操作，得到標題化合物。

收率：76.7%。

^1H -NMR (CD_3OD) : δ 1.18 – 1.38 (2H, m), 1.67 (1H, br s), 1.74 (1H, br s), 1.84 – 1.93 (1H, m), 2.60 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 2.83 (1H, br s), 3.10 (1H, br s), 3.78 (1H, br s), 4.59 (1H, br s), 5.34 (2H, s), 7.15 – 7.18 (3H, m), 7.24 – 7.28 (2H, m), 7.40 – 7.46 (4H, m), 7.57 – 7.63 (3H, m), 7.65 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{Hz}$), 7.96 (2H, s), 8.05 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$)。

(160)

(2) N-〔3, 5-雙(三氟甲基)苯基〕-2-羥基-5-(4-苯甲基哌啶-1-羰基)苯甲醯胺 (化合物號碼 40)

作為原料使用 2-苯甲氧基-5-(4-苯甲基哌啶-1-羰基)-N-〔3, 5-雙(三氟甲基)苯基〕苯甲醯胺，進行與實施例 38(4) 相同操作，得到標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.08-1.22 (2H, m), 1.59-1.62 (2H, m), 1.77-1.80 (1H, m), 2.50-2.55 (2H, m), 2.87 (2H, br s), 3.75 (1H, br), 4.39 (1H, br), 7.06 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.17-7.20 (3H, m), 7.28 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J=8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.84 (1H, s), 7.93 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.47 (2H, s), 10.89 (1H, s), 11.65 (1H, s)。

實施例 41：化合物號碼 41 的化合物製

(1) 2-甲氧基-5-胺磺醯基安息香酸

將 2-甲氧基-5-胺磺醯基苯甲酸酯 (4.91g, 20mmol) 之甲醇 (30mL) 溶液中，加入 2 當量氫氧化鈉溶液 (30mL, 60mmol)，室溫下 1 小時攪拌。反應混合物加入 2 當量鹽酸，過濾析出的固體，得到白色固體標題化合物 (4.55g, 98.3%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.89 (3H, s), 7.30 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.32 (2H, s), 7.92 (1H, dd,

(161)

$J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 13.03 (1H, br)。

(2) N-〔3, 5-雙(三氟甲基)苯基〕-2-甲氧基-5-胺磺醯基苯甲醯胺

作為原料使用 2-甲氧基-5-胺磺醯基安息香酸、及 3, 5-雙(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 12(3) 相同操作，得到標題化合物。

收率：24.2%。

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

(3) N-〔3, 5-雙(三氟甲基)苯基〕-2-甲氧基-5-胺磺醯基苯甲醯胺 (442mg, 1.0mmol)、碘化甲基 (710mg, 5.0mmol)、碳酸鉀 (415mg, 3.0mmol)、乙腈 (10mL) 的懸浮液進行 3 小時加熱迴流。反應混合物冷卻至室溫後，加入水，以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以水、飽和食鹽水的順序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾去溶劑所得之殘渣以正己烷/乙酸乙酯進行再結晶，得到白色固體的標題化合物 (207mg, 44.1%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.62 (6H, s), 3.99 (3H, s), 7.45 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.85 (1H, s),

(162)

7.91 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 7.95 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.43 (2H, s), 10.90 (1H, s)。

(4) N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-5-二甲基胺磺醯基-2-羥基苯甲醯胺 (化合物號碼 41)

作為原料使用 N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-5-二甲基胺磺醯基-2-甲氧基苯甲醯胺，進行與實施例 34 (5) 相同操作，得到標題化合物。

收率：45.5%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 2.61 (6H, s), 7.20 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.77 (1H, dd, J=8.7, 2.1 Hz), 7.86 (1H, s), 8.14 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.45 (2H, s), 11.16 (1H, s), 12.15 (1H, br)。

實施例 42：化合物號碼 42 的化合物製

(1) N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-2-甲氧基-5-(吡咯-1-磺醯基)苯甲醯胺

將 N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-2-甲氧基-5-胺磺醯基苯甲醯胺 (實施例 41 (2) 的化合物；442mg, 1mmol)、2,5-二甲氧基四氫呋喃 (159mg, 1.2mmol)、乙酸 (5mL) 之混合物進行 2 小時加熱迴流。反應混合物冷卻至室溫後，加入水，以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以水、飽和食鹽水的順序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾去溶劑所得之殘渣以矽膠柱層析法 (正己

烷：異丙醚 = 3：2）進行純化，得到白色固體的標題化合物（436.5 mg，88.6%）。

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

(2) N-〔3, 5-雙(三氟甲基)苯基〕-2-羥基-5-(吡咯-1-磺醯基)苯甲醯胺(化合物號碼 42)

作為原料使用 N-〔3, 5-雙(三氟甲基)苯基〕-2-甲氧基-5-(吡咯-1-磺醯基)苯甲醯胺，進行與實施例 34 (5) 相同操作，得到標題化合物。

收率：79.4%。

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

實施例 43：化合物號碼 43 的化合物製

作為原料使用 N-〔3, 5-雙(三氟甲基)苯基〕-2-羥基-5-硝基苯甲醯胺(化合物號碼 8)，進行與實施例 38 (4) 相同操作，得到標題化合物。

(164)

收率：89.0%。

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

實施例 44：化合物號碼 44 的化合物製造

作為原料使用 5-二甲基胺水楊酸、及 3, 5-雙(三氟甲基)甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：28.8%。

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

實施例 45：化合物號碼 45 的化合物製造

氫氣環境下，於 5-胺基-N-[3, 5-雙(三氟甲基)苯基]-2-羥基苯甲醯胺(化合物號碼 43; 364mg, 1mmol)、吡啶(95mg, 1.2mmol)、四氫呋喃(10mL)的混合物中，冰浴下加入氯化苯甲醯基(155mg, 1.1mmol)，經 1 小時攪拌。反應混合物加入水，以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以水、飽和食鹽水的順序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾去溶劑所得之殘渣以矽膠柱層

(165)

析法（正己烷：乙酸乙酯 = 4：1）進行純化，得到白色固體的標題化合物（121mg，25.7%）。

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

實施例 46：化合物號碼 46 的化合物製造

於 5-胺基-N-[3, 5-雙(三氟甲基)苯基]-2-羥基苯甲醯胺（化合物號碼 43；100.2mg，0.28mmol）的乙腈（4mL）溶液中，加入 4-二甲基胺基吡啶（3mg）、苯基異氰酸酯（30 μL ，0.28mmol），60℃下攪拌 5 分鐘。反應混合物冷卻至室溫後，減壓餾去溶劑所得之殘渣以矽膠柱層析法（正己烷：乙酸乙酯 = 1：1）進行純化，得到淡褐色固體的標題化合物（54.8mg，41.2%）。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 6.93 – 6.98. (1H, m) , 6.97 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$) , 7.27 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$) , 7.34 – 7.46 (2H, m) , 7.50 (1H, dd, $J=9.0$, 2.4Hz) , 7.83 (1H, s) , 7.88 (1H, s) , 8.47 (2H, s) , 8.56 (1H, s) , 8.63 (1H, s) , 10.87 (1H, s) , 10.89 (1H, s) 。

實施例 47：化合物號碼 47 的化合物製造

作為原料使用 5-胺基-N-〔3,5-雙(三氟甲基)苯基〕-2-羥基苯甲醯胺(化合物號碼 43)、及苯基異硫代氰酸酯,進行與實施例 46 相同操作,得到標題化合物。

收率: 66.3%。

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

實施例 48: 化合物號碼 48 的化合物製造

作為原料使用 5-〔(4-硝基苯基)二氮醯基〕水楊酸、及 3,5-雙(三氟甲基)苯胺,進行與實施例 3 相同操作,得到標題化合物。

收率: 11.3%。

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

實施例 49: 化合物號碼 49 的化合物製造

作為原料使用 5-〔{(4-吡啶-2-基)胺磺醯

(167)

基〕苯基〕二氮鹽基〕水楊酸、及 3, 5-雙(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：7.9%。

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

實施例 50：化合物號碼 50 的化合物製造

(1) 4-乙醯胺基-5-氯-2-甲氧基安息香酸

作為原料使用 4-乙醯胺基-5-氯-2-甲氧基安息香酸甲酯，進行與實施例 36 相同操作，得到標題化合物。

收率：88.0%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.16 (3H, s) , 3.78 (3H, s) , 7.72 (1H, s) , 7.77 (1H, s) , 9.57 (1H, s) , 12.74 (1H, s) 。

(2) 4-乙醯胺基-N-[3, 5-雙(三氟甲基)苯基]-5-氯-2-甲氧基苯甲醯胺

作為原料使用 4-乙醯胺基-5-氯-2-甲氧基安息香酸、及 3, 5-雙(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 12

(168)

(3) 相同操作，得到標題化合物。

收率：23.8%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.17 (3H, s), 3.89 (3H, s), 7.77–7.82 (3H, m), 8.45–8.49 (2H, m), 9.66 (1H, s), 10.68 (1H,)。

(3) 4-乙醯胺基-N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-5-氯-2-羥基苯甲醯胺 (化合物號碼 50)

作為原料使用 4-乙醯胺基-N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-5-氯-2-甲氧基苯甲醯胺，進行與實施例 34 (5) 相同操作，得到標題化合物。

收率：72.8%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.17 (3H, s), 7.75 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.44 (2H, s), 9.45 (1H, s), 11.16 (1H, br s), 11.63 (1H, br s)。

實施例 51：化合物號碼 51 的化合物製造

作為原料使用 4-氯化水楊酸、及 3,5-雙(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：55.8%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.05–7.08 (2H, m), 7.84–7.87 (2H, m), 8.45 (2H, s), 10.84 (1H, s), 11.64 (1H, br s)。

實施例 52：化合物號碼 52 的化合物製造

作為原料使用 6-羥基水楊酸、及 3,5-雙(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：86.9%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.36 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$) , 7.13 (1H, t, $J=8.4\text{Hz}$) , 7.79 (1H, s) , 8.38 (2H, s) , 11.40 (2H, br s) , 11.96 (1H, br s) 。

實施例 53：化合物號碼 53 的化合物製造

作為原料使用 4-甲基水楊酸、及 3,5-雙(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：42.9%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.32 (3H, s) , 6.82 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$) , 6.84 (1H, s) , 7.83 (1H, s) , 7.84 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$) , 8.47 (2H, s) , 10.76 (1H, s) , 11.44 (1H, s) 。

實施例 54：化合物號碼 54 的化合物製造

作為原料使用 5-溴-4-羥基水楊酸、及 3,5-雙(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：82.4%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 5.89 (1H, s) , 6.70 (1H,

(170)

s) , 7.69 (2H , s) , 7.95 (1H , s) , 8.12 (2H , s) , 11.62 (1H , s) 。

實施例 55：化合物號碼 55 的化合物製造

作為原料使用 4- 羥基水楊酸、及 3, 5- 雙 (三氟甲基) 苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：29.9%。

^1H -NMR (DMSO - d_6) : δ 6.37 (1H , d , $J=2.5\text{Hz}$) , 6.42 (1H , dd , $J=8.8$, 2.5Hz) , 7.81 (1H , s) , 7.86 (1H , d , $J=8.5\text{Hz}$) , 8.44 (2H , s) , 10.31 (1H , s) , 10.60 (1H , s) , 11.77 (1H , s) 。

實施例 56：化合物號碼 56 的化合物製造

作為原料使用 3, 5- 二氯水楊酸、及 3, 5- 雙 (三氟甲基) 苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：44.8%。

^1H -NMR (DMSO - d_6) : δ 7.85 (1H , d , $J=2.5\text{Hz}$) , 7.91 (1H , s) , 8.01 (1H , d , $J=2.5\text{Hz}$) , 8.42 (2H , s) , 11.10 (1H , s) 。

實施例 57：化合物號碼 57 的化合物製造

作為原料使用 3- 羥基水楊酸、及 3, 5- 雙 (三氟甲基) 苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

(171)

收率：22.7%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 6.81 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$) , 7.01 (1H, dd, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$) , 7.35 (1H, dd, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$) , 7.84 (1H, s) , 8.46 (2H, s) , 9.56 (1H, s) , 10.79 (1H, s) , 10.90 (1H, br s) 。

實施例 58：化合物號碼 58 的化合物製造

作為原料使用 3-甲基水楊酸、及 3,5-雙(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：54.9%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 2.22 (3H, s) , 6.94 (1H, t, $J=7.4\text{Hz}$) , 7.42 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$) , 7.84 - 7.85 (2H, m) , 8.47 (2H, s) , 10.87 (1H, s) , 11.87 (1H, s) 。

實施例 59：化合物號碼 59 的化合物製造

作為原料使用 3-甲氧基水楊酸、及 3,5-雙(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：34.6%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 3.85 (3H, s) , 6.94 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$) , 7.20 (1H, dd, $J=8.0, 1.4\text{Hz}$) , 7.44 (1H, dd, $J=8.0, 1.4\text{Hz}$) , 7.84 (1H, s) , 8.45 (2H, s) , 10.82 (1H, s) , 10.94 (1H, br s) 。

實施例 60：化合物號碼 60 的化合物製造

作為原料使用 5-〔(1, 1, 3, 3-四甲基)丁基〕水楊酸、及 3, 5-雙(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：64.2%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 0.70 (9H, s), 1.35 (6H, s), 1.72 (2H, s), 6.95 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.50 (1H, dd, $J=8.0, 2.1\text{Hz}$), 7.83 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.46 (1H, s), 10.77 (1H, s), 11.20 (1H, s)。

實施例 61：化合物號碼 61 的化合物製造

作為原料使用 3, 5, 6-三氯水楊酸、及 3, 5-雙(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：26.2%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.88 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.33 (2H, s), 10.88 (1H, s), 11.36 (1H, s)。

實施例 62：化合物號碼 62 的化合物製造

作為原料使用 3, 5-雙〔(1, 1-二甲基)乙基〕水楊酸、及 3, 5-雙(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3

(173)

相同操作，得到標題化合物。

收率：65.0%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 1.34 (9H, s), 1.40 (9H, s), 7.49 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.91 (1H, s), 8.40 (2H, s), 10.82 (1H, s), 12.4 (1H, s)。

實施例 63：化合物號碼 63 的化合物製造

作為原料使用 6-氟化水楊酸、及 3,5-雙(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：35.9%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 6.73-6.82 (2H, m), 7.32 (1H, ddd, $J=1.4, 8.5, 15.3\text{Hz}$), 7.83 (1H, s), 8.39 (2H, s), 10.50 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 11.11 (1H, s)。

實施例 64：化合物號碼 64 的化合物製造

作為原料使用 3-氨基水楊酸、及 3,5-雙(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：61.3%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.05 (1H, dd, $J=7.6, 8.0\text{Hz}$), 7.69 (1H, dd, $J=1.4, 13.3\text{Hz}$), 7.90 (1H, s), 7.93 (1H, dd, $J=1.4, 8.0\text{Hz}$), 8.44 (2H, s), 11.01 (1H, s), 11.92 (1H, br.s)。

實施例 65：化合物號碼 65 的化合物製造

作為原料使用 4-甲氧基水楊酸、及 3,5-雙(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：14.2%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 3.81 (3H, s), 6.54 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.61 (1H, dd, $J=2.5, 8.8\text{Hz}$), 7.83 (1H, s), 7.95 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.45 (2H, s), 10.69 (1H, s), 11.89 (1H, s)。

實施例 66：化合物號碼 66 的化合物製造

作為原料使用 6-甲氧基水楊酸、及 3,5-雙(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：63.1%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 3.24 (3H, s), 6.03 (1H, d, $J=8.2, 8.5\text{Hz}$), 6.05 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.71 (1H, dd, $J=8.2, 8.5\text{Hz}$), 7.25 (1H, s), 7.88 (2H, s), 9.67 (1H, s), 10.31 (1H, s)。

實施例 67：化合物號碼 67 的化合物製造

作為原料使用 5-胺基-N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-2-羥基苯甲醯胺(化合物號碼 43)、及甲基

(175)

磺醯基氯化物，進行與實施例 45 相同操作，得到標題化合物。

收率：22.6%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.93 (3H, s), 7.02 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J=8.4, 2.7\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.83 (1H, s), 8.46 (2H, s), 9.48 (1H, s), 10.85 (1H, s), 11.15 (1H, s)。

實施例 68：化合物號碼 68 的化合物製造

作為原料使用 5-胺基-N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-2-羥基苯甲醯胺(化合物號碼 43)、及苯磺醯基氯化物，進行與實施例 45 相同操作，得到標題化合物。

收率：45.3%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.89 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.10 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{Hz}$), 7.51-7.64 (4H, m), 7.68-7.71 (2H, m), 7.81 (1H, s), 8.42 (2H, s), 10.03 (1H, s), 10.87 (1H, s), 11.13 (1H, br s)。

實施例 69：化合物號碼 69 的化合物製造

作為原料使用 5-胺基-N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-2-羥基苯甲醯胺(化合物號碼 43)、及氯化

(176)

乙醯，進行與實施例 45 相同操作，得到標題化合物。

收率：44.8%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 2.02 (3H, s), 6.97 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.61 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{Hz}$), 7.82 (1H, s), 7.99 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 8.46 (2H, s), 9.90 (1H, s), 10.85 (1H, s), 10.94 (1H, s)。

實施例 70：化合物號碼 70 的化合物製造

作為原料使用 N-[3, 5-雙(三氟甲基)苯基]-2-甲氧基-5-胺磺醯基苯甲醯胺(實施例 41(2)的化合物)，進行與實施例 34(5)相同操作，得到標題化合物。

收率：59.9%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.17 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.31 (2H, s), 7.85 (1H, s), 7.86 (1H, dd, $J=8.2, 4\text{Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 8.47 (2H, s), 10.95 (1H, s), 11.90 (1H, s)。

實施例 71：化合物號碼 71 的化合物製造

作為原料使用 1-羥基萘-2-羧酸、及 3, 5-雙(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：65.5%。

(177)

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

實施例 72：化合物號碼 72 的化合物製造

作為原料使用 3-羥基苯-2-羧酸、及 3,5-雙(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：46.9%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.36-7.41 (2H, m) , 7.50-7.55 (1H, m) , 7.79 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$) , 7.85 (1H, d, $J=0.6\text{Hz}$) , 7.96 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$) , 8.51 (2H, s) , 10.98 (1H, s) , 11.05 (1H, s) 。

實施例 73：化合物號碼 73 的化合物製造

作為原料使用 2-羥基苯-1-羧酸、及 3,5-雙(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：30.2%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.27 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$) , 7.32-7.38 (1H, m) , 7.45-7.50 (1H, m) , 7.72 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$) , 7.82-7.93 (3H, m) , 8.50 (1H

(178)

, s), 10.28 (1H, s), 11.07 (1H, br s)。

實施例 74：化合物號碼 74 的化合物製造

(1) 4-溴-3-羥基噻吩-2-羧酸

將 4-溴-3-羥基噻吩-2-羧酸 甲酯 (500mg, 2.1mmol)、氫氧化鈉 (261mg, 6.3mmol) 之 甲醇/水 (2.5mL+2.5mL) 混合液加熱迴流 2 小時。反應混合物冷卻至室溫後，加入 2 當量鹽酸使 pH 成 1，以乙酸乙酯 (50mL) 稀釋。乙酸乙酯層以水、飽和食鹽水的順序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾去溶劑得到紅棕色粉末的標題化合物 (326mg, 69.4%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 4.05 (1H, br s), 7.40 (1H, s)。

(2) 4-溴-3-羥基-N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]噻吩-2-羧基醯胺 (化合物號碼 74)

作為原料使用 4-溴-3-羥基噻吩-2-羧酸、及 3,5-雙(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：82.4%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.42 (1H, s), 7.67 (1H, br s), 7.78 (1H, br s), 8.11 (2H, s), 9.91 (1H, br s)。

實施例 75：化合物號碼 75 的化合物製造

將 5-氯-2-羥基煙酸 (174mg, 1mmol)、3,5-雙(三氟甲基)苯胺 (275mg, 1.2mmol)、吡啶 (316mg, 4mmol) 的四氫呋喃/二氯甲烷 (20mL+10mL) 溶液中，加入氧化氯化磷 (0.112ml, 1.2mmol)，室溫下攪拌 2 小時。反應混合物加入乙酸乙酯 (100mL) 及 0.2 當量鹽酸 (100mL)，經 30 分鐘攪拌，以沸石過濾，水層以乙酸乙酯萃取。混合的乙酸乙酯層以水、飽和食鹽水的順序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾去溶劑所得之殘渣以矽膠柱層析法 (正己烷：乙酸乙酯 = 2:1 → 1:1) 純化，以乙醇懸浮洗淨，得到白色結晶 (183mg, 47.6%) 的標題化合物 (183mg, 47.6%)。

融點：>270℃。

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

以下實施例中若引用實施例 75 的製造法時，作為縮合劑 (酸鹵化劑) 使用氧化氯化磷。作為鹼基使用吡啶。又，作為反應溶劑單獨或混合使用二氯甲烷、四氫呋喃等溶劑。

實施例 76：化合物號碼 76 的化合物製造

作為原料使用 3-羥基吡啶-2-羧酸、及 3,5-雙(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 75 相同操作，得到標

(180)

題化合物。

收率：45.0%。

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

實施例 77：化合物號碼 77 的化合物製造

於 3, 5-雙(三氟甲基)苯基異氰酸酯 (255mg , 1.0mmol) 的四氫呋喃 (5mL) 溶液中，於氬氣環境下加入 6-氯-氧代吡啶 (184mg , 1.1mmol) 的四氫呋喃 (5mL) 溶液、三乙胺 (0.3mL) ，室溫下攪拌 4 小時。反應混合物加入稀鹽酸，以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以水、飽和食鹽水的順序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾去溶劑所得之殘渣以矽膠柱層析法 (正己烷：乙酸乙酯 = 4：1) 進行純化，得到桃色固體的標題化合物 (172.2mg , 40.7%) 。

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

實施例 78：化合物號碼 78 的化合物製造

作為原料使用 3, 5-雙(三氟甲基)苯基異氰酸酯

(181)

、及氧代吡啶，進行與實施例 77 相同操作，得到標題化合物。

收率：44.8%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.98 (2H, s), 7.22 (1H, td, $J=7.8, 1.2\text{Hz}$), 7.33–7.40 (2H, m), 7.87 (1H, s), 8.02 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.38 (2H, s), 11.00 (1H, s)。

實施例 79：化合物號碼 79 的化合物製造

作為原料使用 3, 5-雙(三氟甲基)苯基異氰酸酯、及 5-氯化氧代吡啶，進行與實施例 77 相同操作，得到標題化合物。

收率：31.1%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.99 (2H, s), 7.41 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.87 (1H, s), 8.01 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.38 (2H, s), 10.93 (1H, s)。

實施例 80：化合物號碼 80 的化合物製造

作為原料使用 3-羥基喹啉-2-羧酸、及 3, 5-雙(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：2.7%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.40–7.45 (2H, m),

(182)

7.69 (1H, td, J=8.4, 1.5Hz), 7.90–7.93 (2H, m), 8.41 (2H, s), 11.64 (1H, s), 13.02 (1H, s)。

實施例 81：化合物號碼 81 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 2,5-雙(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：3.6%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.03 (1H, d, J=8.7Hz), 7.43–7.48 (2H, m), 6.61 (1H, d, J=8.1Hz), 7.85 (1H, d, J=8.4Hz), 8.36 (1H, br s), 8.60 (1H, s), 11.31 (1H, s)。

實施例 82：化合物號碼 82 的化合物製造

作為原料使用 N-[2,5-雙(三氟甲基)苯基]-5-氯-2-羥基苯甲醯胺(化合物號碼 81)、及氯化乙醯，進行與實施例 5 相同操作，得到標題化合物。

收率：6.6%。

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 2.35 (3H, s), 7.17 (1H, d, J=8.7Hz), 7.54 (1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 7.55 (1H, d, J=8.1Hz), 7.80 (1H, d, J=8.1Hz), 7.95 (1H, J=2.4Hz), 8.60 (1H, s), 8.73 (1H, s)。

實施例 83：化合物號碼 83 的化合物製造

作為原料使用 5-溴化水楊酸、及 2,5-雙(三氟甲

(183)

基) 苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：24.0%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.03 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$) , 7.65 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{Hz}$) , 7.76 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$) , 8.03 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$) 8.11 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$) , 8.74 (1H, s) , 11.02 (1H, s) , 12.34 (1H, s) 。

實施例 84：化合物號碼 84 的化合物製造

作為原料使用 5-甲基水楊酸、及 2,5-雙(三氟甲基) 苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：1.5%。

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 2.36 (3H, s) , 6.97 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$) , 7.23 (1H, s) , 7.32 (1H, dd, $J=8.4, 1.5\text{Hz}$) , 7.57 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$) , 7.83 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$) , 8.46 (1H, s) , 8.69 (1H, s) , 11.19 (1H, s) 。

實施例 85：化合物號碼 85 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 3-氟-5-(三氟甲基) 苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：62.0%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.04 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$)

(184)

) , 7.42 (1H , d , J=8.4Hz) , 7.48 (1H , dd , J=9.0 , 3.0Hz) , 7.85 (1H , d , J=2.4Hz) , 7.94 (1H , dd , J=11.4 , 2.1Hz) , 7.99 (1H , s) , 10.73 (1H , s) , 11.46 (1H , s) 。

實施例 86：化合物號碼 86 的化合物製造

作為原料使用 5-溴化水楊酸、及 3-溴-5-(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：73.3%。

^1H -NMR (DMSO - d_6) : δ 6.99 (1H , d , J=9.0Hz) , 7.60 (1H , dd , J=9.0 , 2.4Hz) , 7.72 (1H , s) , 7.97 (1H , d , J=2.7Hz) , 8.16 (1H , s) , 8.28 (1H , s) , 10.69 (1H , s) , 11.45 (1H , s) 。

實施例 87：化合物號碼 87 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 2-氟-5-(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：77.9%。

^1H -NMR (DMSO - d_6) : δ 7.07 (1H , d , J=9.0Hz) , 7.52 (1H , dd , J=9.0 , 2.7Hz) , 7.58 - 7.61 (2H , m) , 7.95 (1H , d , J=2.7Hz) , 8.71 (1H , J=7.5Hz) , 10.90 (1H , s) , 12.23 (1H , s) 。

實施例 88：化合物號碼 88 的化合物製造

作為原料使用 5-氯水楊酸、及 2-氯-5-(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：49.1%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.09 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 7.53 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{Hz}$) , 7.55 (1H, dd, $J=8.4, 2.7\text{Hz}$) , 7.83 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$) , 7.98 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$) , 8.88 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$) , 11.14 (1H, 12.39 (1H, s) 。

實施例 89：化合物號碼 89 的化合物製造

作為原料使用 5-氯-N-[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]-2-羥基苯甲醯胺 (化合物號碼 88)、及氯化乙醯，進行與實施例 5 相同操作，得到標題化合物。

收率：34.0%。

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 2.39 (3H, s) , 7.16 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$) , 7.37 (1H, ddd, $J=8.7, 2.4, 0.6\text{Hz}$) , 7.51-7.56 (2H, m) , 7.97 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$) , 8.85 (1H, s) , 8.94 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$) 。

實施例 90：化合物號碼 90 的化合物製造

作為原料使用 5-氯水楊酸、及 2-氯-5-(三氟甲

(186)

基) 苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：34.2%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.04 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$) , 7.56 (1H, ddd, $J=8.1, 2.4, 1.2\text{Hz}$) , 7.64 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{Hz}$) , 7.83 (1H: , dd, $J=8.1, 1.2\text{Hz}$) , 8.11 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$) , 8.87 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$) , .11.12 (1H, s) , 12.42 (1H: , s) 。

實施例 91：化合物號碼 91 的化合物製造

作為原料使用 5-氯水楊酸、及 2-硝基-5-(三氟甲基) 苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：8.1%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.08 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 7.53 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{Hz}$) , 7.73 (1H, dd, $J=8.4, 1.8\text{Hz}$) , 7.95 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$) , 8.36 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$) , 9.01 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$) , 12.04 (1H, s) , .12.20 (1H, s) 。

實施例 92：化合物號碼 92 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 2-甲基-5-(三氟甲基) 苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：73.3%。

(187)

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 2.39 (3H, s) , 7.07 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$) , 7.44 – 7.54 (3H, m) , 7.99 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$) , 8.43 (1H, s) , 10.52 (1H, s) , 12.17 (1H, br s) 。

實施例 93：化合物號碼 93 的化合物製造

作為原料使用 5-溴化水楊酸、及 3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：58.8%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 3.85 (3H, s) , 6.98 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$) , 7.03 (1H, s) , 7.57 – 7.61 (2H, m) , 7.77 (1H, s) , 8.00 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$) , 10.57 (1H, s) , 11.56 (1H, s) 。

實施例 94：化合物號碼 94 的化合物製造

作為原料使用 5-溴化水楊酸、及 2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：71.3%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 3.99 (3H, s) , 7.03 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$) , 7.30 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$) , 7.47 – 7.51 (1H, m) , 7.61 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{Hz}$) , 8.10 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$) , 8.82 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$) , 11.03 (1H

, s), 12.19 (1H, s)。

實施例 95：化合物號碼 95 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：83.4%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 4.00 (3H, s), 7.08 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.47-7.52 (2H, m), 7.97 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 8.83 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 11.05 (1H, s), 12.17 (1H, s)。

實施例 96：化合物號碼 96 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 2-甲基磺胺基-5-(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：79.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.57 (3H, s), 7.07 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{Hz}$), 7.55 (1H, dd, $J=8.4, 1.5\text{Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.48 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 10.79 (1H, s), 12.26 (1H, s)。

實施例 97：化合物號碼 97 的化合物製造

(189)

作為原料使用 5-溴化水楊酸、及 2-(1-四氫吡咯基)-5-(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：44.5%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 1.86-1.91 (4H, m), 3.20-3.26 (4H, m), 6.99 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J=8.7, 2.1\text{Hz}$), 7.62 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.17 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 10.54 (1H, s), 12.21 (1H, s)。

實施例 98：化合物號碼 98 的化合物製造

作為原料使用 5-溴化水楊酸、及 2-嗎啉代-5-(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：65.9%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 2.90 (4H, dd, $J=4.5, 4.2\text{Hz}$), 3.84 (4H, dd, $J=4.8, 4.2\text{Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.48 (2H, s), 7.61 (1H, dd, $J=8.4, 2.7\text{Hz}$), 8.13 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 8.90 (1H, s), 11.21 (1H, s), 12.04 (1H, s)。

實施例 99：化合物號碼 99 的化合物製造

作為原料使用 5-硝基水楊酸、及 2-氯-5-(三氟

(190)

甲基) 苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：31.1%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 6.98 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$) , 7.52 (1H, dd, $J=8.4$, 2.1Hz) , 7.81 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$) , 8.21 (1H, dd, $J=9.0$, 3.3Hz) , 8.82 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$) , 8.93 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$) , 12.18 (1H, s) 。

實施例 100：化合物號碼 100 的化合物製造

作為原料使用 5-甲基水楊酸、及 2-氯-5-(三氟甲基) 苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：15.8%。

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 2.36 (3H, s) , 6.95 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$) , 7.26-7.31 (2H, m) , 7.37 (1H, dd, $J=8.4$, 1.8Hz) , 7.56 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$) , 8.65 (1H, br s) , 8.80 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$) , 11.33 (1H, br s) 。

實施例 101：化合物號碼 101 的化合物製造

作為原料使用 5-甲氧基水楊酸、及 2-氯-5-(三氟甲基) 苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：56.4%。

(191)

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 3.77 (3H, s), 6.91 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.07 (1H, dd, $J=8.7, 3.0\text{Hz}$), 7.20 (1H, t, $J=1.8\text{Hz}$), 7.52 – 7.54 (3H, m), 10.33 (1H, s), 11.44 (1H, s)。

實施例 102：化合物號碼 102 的化合物製造

作為原料使用 5-甲基水楊酸、及 2-甲基-5-(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 2.29 (3H, s), 2.38 (3H, s), 6.94 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.27 (1H, ddd, $J=8.4, 2.4, 0.6\text{Hz}$), 7.44 (1H, dd, $J=8.1, 1.5\text{Hz}$), 7.52 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.46 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 10.55 (1H, s), 11.72 (1H, s)。

實施例 103：化合物號碼 103 的化合物製造

作為原料使用 5-甲基水楊酸、及 2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：77.9%。

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 2.35 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.93 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.25 – 7.28 (2H, m), 7.36 (1H, ddd, $J=8.4, 2.1$

(192)

， 0.9Hz) ， 8.65 (1H , br s) ， 8.73 (1H , d , J=2.1Hz)
， 11.69 (1H , s) 。

實施例 104：化合物號碼 104 的化合物製造

作為原料使用 5- 氯化水楊酸、及 3- 溴 - 5- (三氟甲基) 苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

^1H -NMR (DMSO - d_6) : δ 7.03 (1H , d , J=9.3Hz)
) , 7.48 (1H , dd , J=8.7 , 2.4Hz) , 7.72 (1H , s) ,
7.84 (1H , d , J=2.7Hz) , 8.16 (1H , s) , 8.28 (1H , s
) , 10.69 (1H , 11.42 (1H , s) 。

實施例 105：化合物號碼 105 的化合物製造

作為原料使用 5- 氯化水楊酸、及 3- 甲氧基 - 5- (三氟甲基) 苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：68.0%。

^1H -NMR (DMSO - d_6) : δ 3.85 (3H , s) , 7.02 (1H , s) , 7.03 (1H , d , J=8.7Hz) , 7.48 (1H , dd , J=8.7 , 2.7Hz) , 7.61 (1H , s) , 7.77 (1H , s) , 7.88 (1H , d , J=2.7Hz) , 10.57 (1H , s) , 11.53 (1H , s)
。

實施例 106：化合物號碼 106 的化合物製造

作為原料使用 5- 氯化水楊酸、及 2- 嗎啉代 - 5- (三氟甲基) 苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：64.8%。

^1H -NMR (DMSO - d_6) : δ 2.90 (4H , m) , 3.84 (4H , m) , 7.15 (1H , d , $J=9.0\text{Hz}$) , 7.48 (2H , s) , 7.50 (1H , dd , $J=9.0$, 2.7Hz) , 8.00 (1H , d , $J=2.7\text{Hz}$) , 8.91 (1H , s) , 11.24 (1H , s) , 12.05 (1H , s) 。

實施例 107：化合物號碼 107 的化合物製造

作為原料使用 5- 氯化水楊酸、及 2- 溴 - 5- (三氟甲基) 苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：59.2%。

^1H -NMR (DMSO - d_6) : δ 7.10 (1H , d , $J=8.7\text{Hz}$) , 7.48 (1H , dd , $J=8.4$, 2.1Hz) , 7.53 (1H , dd , $J=8.7$, 3.0Hz) , 7.97 - 7.99 (2H , m) , 8.81 (1H , d , $J=2.1\text{Hz}$) , 11.03 (1H , s) , 12.38 (1H , s) 。

實施例 108：化合物號碼 108 的化合物製造

作為原料使用 5- 氯化水楊酸、及 3- 胺基 - 5- (三氟甲基) 苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

(194)

收率：67.0%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 3.91 (3H, s), 7.02 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.13 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.36 (1H, s), 11.52 (1H, s)。

實施例 109：化合物號碼 109 的化合物製造

於 5-氯-2-羥基-N-[3-甲氧基羰基-5-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺 (化合物號碼 108; 105mg, 0.281mmol) 的甲醇 (2.5mL) 懸浮液中，加入 2 當量氫氧化鈉水溶液 (0.6mL)，室溫下攪拌 3 小時。反應混合物中加入水，以乙酸乙酯洗淨。水層加入稀鹽酸使其酸性後，以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以水、飽和食鹽水的順序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去所得之殘渣以異丙醚進行再結晶，得到標題化合物之白色固體 (100mg, 99.0%)。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.04 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{Hz}$), 7.91 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.93 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.59 (1H, s), 10.78 (1H, s), 11.48 (1H, s)。

實施例 110：化合物號碼 110 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 2-(2-萘氧基)-5-(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得

(195)

到標題化合物。

收率：89.6%。

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 6.94 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$) ,
6.98 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$) , 7.25 – 7.41 (4H, m) , 7.48 –
7.57 (3H, m) , 7.81 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$) , 7.88 (1H, d,
 $J=6.9\text{Hz}$) , 7.95 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$) , 8.72 (1H, s)
, 8.83 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$) , 11.70 (1H, s) 。

實施例 111：化合物號碼 111 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 2- (2, 4-二氯
苯氧基) - 5- (三氟甲基) 苯胺，進行與實施例 3 相同
操作，得到標題化合物。

收率：4.7%。

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 6.78 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$) ,
7.02 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$) , 7.16 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$) ,
7.33 – 7.38 (3H, m) , 7.42 (1H, dd, $J=8.6$, 2.6Hz)
, 7.49 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$) 7.58 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$) ,
8.66 (1H, br s,) , 8.82 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$) , 11.65 (
1H, s) 。

實施例 112：化合物號碼 112 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 2- [(4-三氟甲
基) 六氫吡啶] 5- (三氟甲基) 苯胺，進行與實施例 3
相同操作，得到標題化合物。

(196)

收率：60.5%。

^1H -NMR (CDCl₃) : δ 1.85 – 2.05 (2H, m), 2.15 (2H, d, J=10.9Hz), 2.28 (1H, m), 2.82 (2H, t, J=11.0Hz), 3.16 (2H, d, J=12.2Hz), 7.02 (1H, d, J=8.9Hz), 7.31 (1H, d, J=8.3Hz), 7.42 (2H, m), 7.50 (1H, d, J=2.6Hz), 8.75 (1H, s), 9.60 (1H, s), 11.94 (1H, s)。

實施例 113：化合物號碼 113 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 2-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：94.5%。

^1H -NMR (CDCl₃) : δ 4.58 (2H, q, J=7.9Hz), 6.99 – 7.05 (2H, m), 7.41 – 7.50 (3H, m), 8.63 (1H, br s), 8.79 (1H, d, J=2.0Hz), 11.59 (1H, s)。

實施例 114：化合物號碼 114 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 2-(2-甲氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：80.6%。

^1H -NMR (DMSO-d₆) : δ 3.74 (3H, s), 6.70 (1H, d, J=8.4Hz), 7.02 (1H, d, J=8.7Hz), 7.07 (1H

(197)

， dd， $J=1.5$ ， 7.8Hz ）， $7.24 - 7.39$ （ 4H ， m）， 7.49 （ 1H ， dd， $J=3.0$ ， 8.7Hz ）， 8.00 （ 1H ， d， $J=3.0\text{Hz}$ ）， 8.92 （ 1H ， d， $J=2.1\text{Hz}$ ）， 11.36 （ 1H ， s）， 12.18 （ 1H ， s）。

實施例 115：化合物號碼 115 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 2-（4-氯-3，5-二甲苯氧基）-5-（三氟甲基）苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：91.5%。

^1H -NMR（DMSO- d_6 ）： δ 2.34（ 6H ， s）， 7.03（ 1H ， d， $J=8.8\text{Hz}$ ）， 7.05（ 1H ， d， $J=8.1\text{Hz}$ ）， 7.11（ 2H ， s）， 7.43 - 7.47（ 1H ， m）， 7.48（ 1H ， dd， $J=2.9$ ， 8.8Hz ）， 7.97（ 1H ， d， $J=2.6\text{Hz}$ ）， 8.94（ 1H ， d， $J=2.2\text{Hz}$ ）， 11.25（ 1H ， s）， 12.12（ 1H ， s）。

實施例 116：化合物號碼 116 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 2-六氫吡啶-5-（三氟甲基）苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：73.7%。

^1H -NMR（ CDCl_3 ）： δ 1.68 - 1.72（ 2H ， m）， 1.80 - 1.88（ 4H ， m）， 2.89（ 4H ， t， $J=5.2\text{Hz}$ ）， 7.01（ 1H ， d， $J=8.7\text{Hz}$ ）， 7.31（ 1H ， d， $J=8.4\text{Hz}$ ）， 7.39 - 7.43

(198)

(2H , m) , 7.55 (1H , d , J=2.4Hz) , 8.73 (1H , d , J=1.8Hz) , 9.71 (1H , s) , 12.05 (1H , s)

實施例 117：化合物號碼 117 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 2-(4-甲基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：67.3%。

^1H -NMR (DMSO - d_6) : δ 2.33 (3H , s) , 6.93 (1H , d , J=8.8Hz) , 7.03 (1H , dd , J=0.5 , 8.8Hz) , 7.12 (2H , d , J=8.2Hz) , 7.29 (2H , d , J=8.5Hz) , 7.43 (1H , dd , J=2.0 , 8.6Hz) , 7.48 (1H , ddd , J=0.8 , 2.7 , 8.8Hz) , 7.98 (1H , dd , J=0.8 , 2.7Hz) , 8.94 (1H , d , J=2.2Hz) , 11.29 (1H , s) , 12.15 (1H , s)

。

實施例 118：化合物號碼 118 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 2-(4-氯化苯氧基)-5-(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：74.5%。

^1H -NMR (DMSO - d_6) : δ 7.01 (1H , d , J=8.8Hz) , 7.06 (1H , d , J=8.5Hz) , 7.22 (1H , d , J=8.5Hz) , 7.43 - 7.48 (2H , m) , 7.50 (2H , d , J=8.2Hz) ,

(199)

7.94 (1H, dd, $J=0.5, 2.7\text{Hz}$) , 8.92 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) , 11.20 (1H, s) , 12.10 (1H, s) 。

實施例 119：化合物號碼 119 的化合物製造

作為原料使用 5-氯-2-羥基煙酸、及 2-氯-5-(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 75 相同操作，得到標題化合物。

收率：42.9%。

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

實施例 120：化合物號碼 120 的化合物製造

作為原料使用對乙醯基水楊酸氯化物、及 3,5-二氟苯胺，進行與實施例 1 相同操作，得到標題化合物。

收率：73.5%。

熔點：167-168℃。

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 2.35 (3H, s) , 7.14-7.18 (2H, m) , 7.35-7.40 (1H, m) , 7.52-7.57 (3H, m) , 7.81 (1H, dd, $J=7.8, 1.8\text{Hz}$) , 8.05 (1H, br s) 。

實施例 121：化合物號碼 121 的化合物製造

(200)

作為原料使用 2-乙氧基-N-(3,5-二氯苯基)苯甲醯胺 (化合物號碼 121) 進行與實施例 2 相同操作，得到標題化合物。

收率：60.3%。

熔點：218–219℃。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 6.95–7.02 (2H, m), 7.35–7.36 (1H, m), 7.42–7.47 (1H, m), 7.83–7.87 (3H, m), 10.54 (1H, s), 11.35 (1H, s)。

實施例 122：化合物號碼 122 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 2,5-二氯苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：10.8%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.08 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 7.24–7.28 (1H, m), 7.50–7.54 (1H, m), 7.61 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{Hz}$) , 7.97 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$) , 8.58 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$) , 11.02 (1H, s) , 12.35 (1H, br s)。

實施例 123：化合物號碼 123 的化合物製造

作為原料使用 5-溴化水楊酸、及 3,5-二氟苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：36.3%。

熔點：259–261℃。

(201)

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 6.96 – 7.04 (2H, m) ,
 7.45 – 7.54 (2H, m) , 7.58 (1H, dd, $J=8.7$, 2.7Hz)
 , 7.94 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$) , 10.60 (1H, s) , 11.48 (1H, s) 。

實施例 124：化合物號碼 124 的化合物製造

作為原料使用 5-氟化水楊酸、及 3,5-二氯苯胺，
 進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：33.3%。

熔點：258 – 260°C。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.00 – 7.05 (H, m) ,
 7.28 – 7.37 (2H, m) , 7.63 (1H, dd, $J=9.3$, 3.3Hz)
 , 7.84 (2H, d, $J=2.1\text{Hz}$) , 10.56 (1H, s) , 11.23 (1H, s) 。

實施例 125：化合物號碼 125 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 3,5-二氯苯胺，
 進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：41.2%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.03 (1H, d, 9.0Hz)
 , 7.36 – 7.37 (1H, m) , 7.48 (1H, dd, $J=8.7$, 2.7Hz)
 , 7.83 – 7.84 (3H, m) , 10.56 (1H, s) , 11.44 (1H, s) 。

I280127

(202)

實施例 126：化合物號碼 126 的化合物製造

作為原料使用 5-溴化水楊酸、及 3,5-二氯苯胺，
進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：61.6%。

熔點：243–244℃。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.98 (1H, d, 8.7Hz)
, 7.36–7.37 (1H, m), 7.59 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{Hz}$)
, 7.83 (2H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$)
, 10.56 (1H, s), 11.46 (1H, s)。

實施例 127：化合物號碼 127 的化合物製造

作為原料使用 5-碘化水楊酸、及 3,5-二氯苯胺，
進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：65.4%。

熔點：244–245℃。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 6.84 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$)
, 7.35–7.37 (1H, m), 7.72 (1H, dd, $J=9.0, 2.1\text{Hz}$)
, 7.83 (2H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$)
, 10.55 (1H, s), 11.45 (1H, s)。

實施例 128：化合物號碼 128 的化合物製造

作為原料使用 3,5-二溴化水楊酸、及 3,5-二氯
氟苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：44.2%。

(203)

熔點：181－182℃。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.42－7.43 (1H, m) ,
7.80 (2H, d, $J=1.8\text{Hz}$) , 8.03 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$) ,
8.17 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$) , 10.82 (1H, s) 。

實施例 129：化合物號碼 129 的化合物製造

作為原料使用 4-氯水楊酸、及 3,5-二氯苯胺，
進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：57.2%。

熔點：255－256℃。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.03－7.06 (2H, m) ,
7.34－7.36 (1H, m) , 7.82－7.85 (3H, m) , 10.51 (1H, s) , 11.70 (1H, br s) 。

實施例 130：化合物號碼 130 的化合物製造

作為原料使用 5-硝基水楊酸、及 3,5-二氯苯胺，
進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：83.1%。

熔點：232－233℃。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.16 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$) ,
7.37－7.39 (1H, m) , 7.84 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$) ,
8.29 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{Hz}$) , 8.65 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$) ,
10.83 (1H, s) 。

實施例 131：化合物號碼 131 的化合物製造

作為原料使用 5-甲基水楊酸、及 3,5-二氯苯胺，
進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：71.0%。

熔點：216-217℃。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.28 (3H, s), 6.90 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.26 (1H, dd, $J=8.7, 1.8\text{Hz}$), 7.34-7.36 (1H, m), 7.67 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.85 (2H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 10.52 (1H, s), 11.15 (1H, s)。

實施例 132：化合物號碼 132 的化合物製造

作為原料使用 5-甲氧基水楊酸、及 3,5-二氯苯胺，
進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：29.8%。

熔點：230-232℃。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.76 (3H, s), 6.95 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.08 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{Hz}$), 7.35-7.36 (1H, m), 7.40 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.85 (2H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 10.55 (1H, s), 10.95 (1H, s)。

實施例 133：化合物號碼 133 的化合物製造

作為原料使用 5-溴化水楊酸、及 3,5-二硝基苯胺

(205)

，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：32.2%。

熔點：258 – 260℃。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 6.98 – 7.02 (1H, m) ,
7.59 – 7.63 (1H, m) , 7.96 – 7.97 (1H, m) , 8.56 –
8.58 (1H, m) , 9.03 – 9.05 (2H, m) , 11.04 (1H, s)
 , 11.39 (1H, br s) 。

實施例 134：化合物號碼 134 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 2, 5-雙〔(1, 1-二甲基)乙基〕苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：75.7%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 1.27 (9H, s) , 1.33 (9H, s) , 7.04 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 7.26 (1H, dd, $J=8.4, 2.1\text{Hz}$) , 7.35 – 7.38 (2H, m) , 7.49 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{Hz}$) , 8.07 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$) , 10.22 (1H, s) , 12.38 (1H, br s) 。

實施例 135：化合物號碼 135 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 5-〔(1, 1-二甲基)乙基〕-2-甲氧基苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：89.5%。

(206)

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 1.28 (9H, s), 3.33 (3H, s), 7.01 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.11 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 8.49 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 10.78 (1H, s), 12.03 (1H, s)。

實施例 136：化合物號碼 136 的化合物製造

作為原料使用 5-氯-N- { 5- [(1, 1-二甲基) 乙基] - 2-甲氧基苯基 } - 2-羥基苯甲醯胺 (化合物號碼 135)、及氯化乙醯，進行與實施例 5 相同操作，得到標題化合物。

收率：87.5%。

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 1.35 (9H, s), 2.37 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.86 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.12 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 8.66 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.93 (1H, s)。

實施例 137：化合物號碼 137 的化合物製造

作為原料使用 5-溴化水楊酸、及 3, 5-二甲基苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：58.1%。

熔點：188-190℃。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 2.28 (6H, s), 6.80 (

(207)

1H, s), 6.96 (1H, d, J=8.7Hz), 7.33 (2H, s), 7.58 (1Hdd, J=9.0, 2.4Hz), 8.10 (1H, d, J=2.4Hz), 10.29 (1H, s), 11.93 (1H, br s)。

實施例 138：化合物號碼 138 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 3,5-雙[(1,1-二甲基)乙基]苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：34.1%。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.26 (18H, s), 6.99 (1H, d, J=8.7Hz), 7.29 (1H, J=1.8Hz), 7.39 (1, dd, J=9.0, 2.4Hz), 7.41 (2H, d, J=1.5Hz), 7.51 (1H, d, J=2.1Hz), 7.81 (1H, br s), 12.01 (1H, s)。

實施例 139：化合物號碼 139 的化合物製造

作為原料使用 N-{3,5-雙[(1,1-二甲基)乙基]苯基}-5-氯-2-羥基苯甲醯胺(化合物號碼 138)、及氯化乙醯，進行與實施例 5 相同操作，得到標題化合物。

收率：66.1%。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.34 (18H, s), 2.36 (3H, 7.12 (1H, d, J=8.4Hz), 7.25 (1H, d, J=1.5Hz), 7.44 (2H, d, J=1.2Hz), 7.47 (1H, dd, J=8.7Hz), 7.87 (1H, d, J=2.4Hz), 7.98 (1H, s)。

實施例 140：化合物號碼 140 的化合物製造

作為原料使用 5-溴化水楊酸、及 3,5-雙〔(1,1-二甲基)乙基〕苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：45.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.30 (18H, s), 6.95 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.20 (1H, t, $J=1.5\text{Hz}$), 7.56 (2H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.58 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{Hz}$), 8.12 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 10.39 (1H, s), 11.98 (1H, s)。

實施例 141：化合物號碼 141 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 3-胺基-4-甲氧基二苯基，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：37.0%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.95 (3H, s), 7.08 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.34 (1H, t, $J=8.7\text{Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 8.77 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 10.92 (1H, s), 12.09 (1H, s)。

實施例 142：化合物號碼 142 的化合物製造

作為原料使用 5-溴化水楊酸、及 2,5-二甲氧基苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

(209)

收率：39.7%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 3.72 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.66 (1H, ddd, $J=9.0, 3.0, 0.6\text{Hz}$), 6.99–7.03 (2H, m), 7.58 (1H, ddd, $J=9.0, 2.7, 0.6\text{Hz}$), 8.10 (1H, dd, $J=2.4, 0.6\text{Hz}$), 8.12 (1H, d, $J=30\text{Hz}$), 10.87 (1H, s), 12.08 (1H, s)。

實施例 143：化合物號碼 143 的化合物製造

作為原料使用 5-溴化水楊酸、及 3,5-二甲氧基苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：40.3%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 3.75 (6H, s), 6.30–6.32 (1H, m), 6.94–6.97 (3H, m), 7.57 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 10.32 (1H, s), 11.78 (1H, s)。

實施例 144：化合物號碼 144 的化合物製造

作為原料使用 5-溴化水楊酸、及 5-胺異苯二酸二甲酯，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：74.1%。

熔點：254–256°C。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 3.92 (6H, s), 6.97 (1H, $J=9.0\text{Hz}$), 7.60 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.24–8.25 (1H, m), 8.62 (2H,

(210)

m) , 10.71 (1H , s) , 11.57 (1H , s) 。

實施例 145：化合物號碼 145 的化合物製造

作為原料使用 5-甲基水楊酸、及 2,5-雙〔(1,1-二甲基)乙基〕苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：61.1%。

^1H -NMR (DMSO - d_6) : δ 1.27 (9H , s) , 1.33 (9H , s) , 2.28 (3H , s) , 6.89 (1H , d , $J=8.1\text{Hz}$) , 7.24 (1H , d , $J=2.1\text{Hz}$) , 7.27 (1H , d , $J=2.1\text{Hz}$) , 7.32 (1H , d , $J=2.4\text{Hz}$) , 7.37 (1H , d , $J=8.4\text{Hz}$) , 7.88 (1H , d , $J=1.5\text{Hz}$) , 10.15 (1H , s) , 11.98 (1H , brs) 。

實施例 146：化合物號碼 146 的化合物製造

作為原料使用 5-硝基水楊酸、及 3,5-雙〔(1,1-二甲基)乙基〕苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：46.7%。

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 1.37 (18H , s) , 7.13 (1H , d , $J=9.3\text{Hz}$) , 7.32 (1H , t , $J=1.8\text{Hz}$) , 7.46 (2H , d , $J=1.8\text{Hz}$) , 8.07 (1H , s) , 8.33 (1H , dd , $J=9.3$, 2.1Hz) , 8.59 (1H , d , $J=2.4\text{Hz}$) , 13.14 (1H , s) 。

(211)

實施例 147：化合物號碼 147 的化合物製造

作為原料使用 5-甲基水楊酸、及 3,5-雙〔(1,1-二甲基)乙基〕苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：16.3%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 1.35 (18H, s), 2.35 (3H, s), 6.94 (1H, d, $H=8.4\text{Hz}$), 7.23–7.28 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.42 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.88 (1H, s), 11.86 (1H, s)。

實施例 148：化合物號碼 148 的化合物製造

作為原料使用 5-甲氧基水楊酸、及 3,5-雙〔(1,1-二甲基)乙基〕苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：12.7%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.30 (18H, s), 3.77 (3H, s), 6.91 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.07 (1H, dd, $J=8.7, 3.0\text{Hz}$), 7.19–7.20 (1H, m), 7.52–7.54 (3H, m), 10.33 (1H, s), 11.44 (1H, s)。

實施例 149：化合物號碼 149 的化合物製造

作為原料使用 5-甲基水楊酸、及 5-〔(1,1-二甲基)乙基〕-2-甲氧基苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

(212)

收率：84.7%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.35 (9H , s) , 2.34 (3H , s) , 3.93 (3H , s) , 6.86 (1H , d , $J=8.7\text{Hz}$) , 6.93 (1H , d , $J=8.4\text{Hz}$) , 7.12 (1H , dd , $J=8.7$, 2.4Hz) , 7.24 (1H , dd , $J=8.4$, 1.8Hz) , 7.27 (1H , br s) , 8.48 (1H , d , $J=2.4\text{Hz}$) , 8.61 (1H , br s) , 11.95 (1H , s) 。

實施例 150：化合物號碼 150 的化合物製造

作為原料使用 5-溴-2-羥基-N-[3,5-雙(甲氧基羰基)苯基]苯甲醯胺(化合物號碼 144)，進行與實施例 109 相同操作，得到標題化合物。

收率：89.0%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 6.98 (1H , d , $J=8.7\text{Hz}$) , 7.60 (1H , dd , $J=8.7$, 2.4Hz) , 7.24 (1H , dd , $J=8.7$, 2.7Hz) , 8.08 (1H , d , $J=2.7\text{Hz}$) , 8.24 (1H , t , $J=1.5\text{Hz}$) , 8.57 (2H , d , $J=1.2\text{Hz}$) , 10.67 (1H , s) , 11.64 (1H , s) 。

實施例 151：化合物號碼 151 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 2-甲基-5-[(1-甲基)乙基]苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：19.1%。

(213)

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 1.26 (6H , d , $J=6.9\text{Hz}$) , 2.30 (3H , s) , 2.87 – 2.96 (1H , m) , 7.00 (1H , d , $J=8.7\text{Hz}$) , 7.08 (1H , dd , $J=7.8$, 1.8Hz) , 7.20 (1H , $J=7.8\text{Hz}$) , 7.40 (1H , dd , $J=8.7$, 2.4Hz) , 7.49 (1H , d , $J=2.7\text{Hz}$) , 7.50 (1H , s) , 7.71 (1H , s) , 11.99 (1H , s) 。

實施例 152：化合物號碼 152 的化合物製造

作為原料使用 5- 氯化水楊酸、及 2, 5- 二乙氧基苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：59.2%。

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.32 (3H , t , $J=6.9\text{Hz}$) , 1.41 (3H , t , $J=6.9\text{Hz}$) , 3.97 (2H , q , $J=6.9\text{Hz}$) , 4.06 (2H , q , $J=6.9\text{Hz}$) , 6.61 (1H , dd , $J=9.0$, 3.0Hz) , 6.98 (1H , d , $J=8.7\text{Hz}$) , 7.10 (1H , d , $J=8.7\text{Hz}$) , 7.48 (1H , dd , $J=8.7$, 2.7Hz) , 7.97 (1H , d , $J=2.7\text{Hz}$) , 8.16 (1H , d , $J=3.0\text{Hz}$) , 10.96 (1H , s) , 11.91 (1H , s) 。

實施例 153：化合物號碼 153 的化合物製造

作為原料使用 5- 氯化水楊酸、及 2, 5- 二甲基苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：90.5%。

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 2.28 (3H , s) , 2.35 (3H ,

(214)

s) , 6.99 (1H , d , J=8.8Hz) , 7.02 (1H , br s) , 7.15 (1H , d , J=7.7Hz) , 7.40 (1H , dd , J=8.8 , 2.5Hz) , 7.45 (1H , br s) , 7.49 (1H , d , J=2.5Hz) , 7.70 (1H , br) , 11.96 (1H , br s) 。

實施例 154：化合物號碼 154 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 5-氯-2-氰苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：90.0%。

^1H -NMR (DMSO - d_6) : δ 7.09 (1H , d , J=9.0Hz) , 7.53 (1H , dd , J=8.7 , 3.0Hz) , 7.82 (1H , dd , J=8.7 , 2.4Hz) , 7.95 (1H , d , J=3.0Hz) , 8.07 (1H , d , J=2.4Hz) , 8.36 (1H , d , J=9.0Hz) , 11.11 (1H , s) , 12.36 (1H , s) 。

實施例 155：化合物號碼 155 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 5-(N,N-二乙基胺磺醯基)-2-甲氧基苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：44.8%。

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 1.17 (6H , t , J=7.3Hz) , 3.29 (4H , q , J=7.3Hz) , 4.05 (3H , s) , 7.00 (2H , dd , J=2.3 , 8.9Hz) , 7.41 (1H , dd , J=2.3 , 8.9Hz) , 7.48 (1H , d , J=2.6Hz) , 7.65 (1H , dd , J=2.3 , 8.6Hz)

(215)

) , 8.56 (1H , hr.s) , 8.84 (1H , d , J=2.3Hz) , 11.82 (1H , s) 。

實施例 156：化合物號碼 156 的化合物製造

作為原料使用 5- 氯化水楊酸、及 2- 氯化 - 5- 硝基苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：73.3%。

^1H -NMR (CD_3OD) : δ 6.98 (1H , d , J=8.6Hz) , 7.43 (1H , dd , J=2.6 , 8.6Hz) , 7.74 (1H , d , J=8.9Hz) , 7.99 (1H , dd , J=3.0 , 8.9Hz) , 8.08 (1H , d , J=2.6Hz) , 9.51 (1H , d , J=2.6Hz) 。

實施例 157：化合物號碼 157 的化合物製造

作為原料使用 5- 氯化水楊酸、及 5- (N- 苯基胺基甲醯基) - 2- 甲氧基苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：40.3%。

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 3.99 (3H , s) , 7.09 (2H , dd , J=6.6 , 6.9Hz) , 7.24 (1H , d , J=8.6Hz) , 7.35 (2H , dd , 6.9 , 7.3Hz) , 7.49 (1H , d , J=2.3 , 8.9Hz) , 7.77 (3H , d , J=8.6Hz) , 8.00 (1H , s) , 8.97 (1H , s) , 10.17 (1H , s) , 10.91 (1H , s) , 12.11 (1 , s) 。

(216)

實施例 158：化合物號碼 158 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 2,5-二甲氧基苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：73.9%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 3.82 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.66 (1H, dd, $J=3.0, 8.9\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.39 (1H, dd, $J=2.6, 8.9\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 8.60 (1H, br.s), 12.03 (1H, s)。

實施例 159：化合物號碼 159 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 5-乙醯基胺基-2-甲氧基苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：16.9%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.01 (3H, s), 3.85 (3H, s), 7.03 (2H, t, $J=9.6\text{Hz}$), 7.49 (2H, dd, $J=8.9, 9.2\text{Hz}$), 7.96 (1H, s), 8.51 (1H, s), 9.87 (1H, s), 10.82 (1H, s), 12.03 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$)。

實施例 160：化合物號碼 160 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 5-甲氧基-2-甲基苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

(217)

收率：100%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.29 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.75 (1H, dd, $J=2.6, 8.2\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.38 (1H, d, 2.3z), 7.41 (1H, dd, $J=2.3, 8.9\text{Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.70 (1H, br.s), 11.92 (1H, s)。

實施例 161：化合物號碼 161 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 2,5-二丁氧基苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：73.9%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.98 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.05 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.44-1.65 (4H, m), 1.72-1.79 (2H, m), 1.81-1.91 (2H, m), 3.97 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 4.07 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 6.64 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.39 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{Hz}$), 7.44 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 8.76 (1H, s), 12.08 (1H, s)。

實施例 162：化合物號碼 162 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 2,5-二異戊氧基苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：59.7%。

(218)

^1H - NMR (CDCl_3) : δ 0.97 (6H , d , $J=6.6\text{Hz}$) ,
 1.03 (6H , d , 6.6Hz) , 1.64 – 1.98 (6H , m) , 3.99 (2H , t , $J=6.6\text{Hz}$) , 4.09 (2H , t , $J=6.3\text{Hz}$) , 6.63 (1H , dd , $J=8.7$, 3.0Hz) , 6.85 (1H , d , $J=8.7\text{Hz}$) , 6.98 (1H , d , $J=8.7\text{Hz}$) , 7.38 (1H , dd , $J=9.0$, 2.4Hz) ,
 7.43 (1H , d , $J=2.7\text{Hz}$) , 8.09 (1H , d , $J=3.0\text{Hz}$) ,
 8.75 (1H , s) , 12.08 (1H , s) 。

實施例 163：化合物號碼 163 的化合物製造

作為原料使用 5- 氯化水楊酸、及 5- 胺基甲醯基 - 2- 甲氧基苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：31.2%。

^1H - NMR (CD_3OD) : δ 4.86 (3H , s) , 6.93 (1H , d , $J=7.6\text{Hz}$) , 7.18 (1H , d , $J=8.6\text{Hz}$) , 7.35 (1H , dd , $J=3.0$, 7.6Hz) , 7.47 (1H , dd , $J=2.0$, 8.6Hz) ,
 8.00 (1H , d , $J=3.0\text{Hz}$) , 8.80 (1H , d , $J=2.0\text{Hz}$) 。

實施例 164：化合物號碼 164 的化合物製造

作為原料使用 5- 氯化水楊酸、及 5- [(1 , 1- 二甲基) 丙基] - 2- 苯氧基苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：65.2%。

^1H - NMR (CDCl_3) : δ 0.69 (3H , t , $J=7.6\text{Hz}$) ,

(219)

1.29 (6H , s) , 1.64 (2H , q , J=7.6Hz) , 6.91 (1H , dd , J=1.7 , 7.6Hz) , 6.96 (1H , d , J=8.9Hz) , 7.03 (2H , d , J=8.9Hz) , 7.10 (1H , dt , J=1.7 , 7.6Hz) , 7.16 (1H , dt , J=1.7 , 7.6Hz) , 7.31 – 7.40 (4H , 8.42 (1H , dd , J=2.0 , 7.9Hz) , 8.53 (1H , br. s) , 11.94 (1H , s) 。

實施例 165：化合物號碼 165 的化合物製造

作為原料使用 5- 氯化水楊酸、及 2- 己氧基 - 5- (甲基磺醯基苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：33.0%。

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 0.92 (3H , t , J=6.9Hz) , 1.40 – 1.59 (6H , m) , 1.90 – 2.01 (2H , m) , 3.09 (3H , s) , 4.22 (2H , t , J=6.3Hz) , 7.01 (1H , d , J=8.97Hz) , 7.06 (1H , d , J=7.9Hz) , 7.40 – 7.43 (2H , m) , 7.73 (1H , dd , J=8.6 , 2.3Hz) , 8.74 (1H , br s) , 8.99 (1H , d , J=2.3Hz) , 11.76 (1H , s) 。

實施例 166：化合物號碼 166 的化合物製造

作為原料使用 5- 氯化水楊酸、及 3'- 胺基 - 2, 2, 4'- 三甲基苯丙酮，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：44.8%。

(220)

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 1.38 (9H , s) , 2.38 (3H , s) , 01 (1H , d , $J=8.9\text{Hz}$) , 7.31 (1H , d , $J=7.9\text{Hz}$) , 7.42 (1H , dd , $J=8.9$, 2.6Hz) , 7.53 (1H , d , $J=2.6\text{Hz}$) , 7.57 (1H , dd , $J=7.9$, 2.0Hz) , 7.83 (1H , br s) , 8.11 (1H , d , $J=2.0\text{Hz}$) , 11.82 (1H , s) 。

實施例 167：化合物號碼 167 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 5-甲氧基-2-(1-吡咯)苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：53.4%。

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 2.46 (3H , s) , 6.51 – 6.52 (2H , m) , 6.82 – 6.85 (3H , m) , 6.93 (1H , d , $J=8.9\text{Hz}$) , 7.06 (1H , d , $J=7.9\text{Hz}$) , 7.30 (1H , d , $J=7.9\text{Hz}$) , 7.32 (1H , dd , $J=2.3$, 8.9Hz) , 7.61 (1H , 8.29 (1H , s) , 11.86 (1H , br.s) 。

實施例 168：化合物號碼 168 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 5-氯-2-甲苯磺醯基苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：8.0%。

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 2.38 (3H , s) , 7.02 (1H , d , $J=8.9\text{Hz}$) , 7.25 – 7.31 (3H , m) , 7.46 (1H , dd , $J=2.6$, 8.9Hz) , 7.68 (2H , d , $J=8.6\text{Hz}$) , 7.74 (1H , d

(221)

, $J=2.3\text{ Hz}$) , 7.96 (1H , d , $J=8.6\text{ Hz}$) , 8.56 (1H , d , $J=2.0\text{ Hz}$) , 10.75 (1H , s) , 11.70 (1H , s) 。

實施例 169：化合物號碼 169 的化合物製造

作為原料使用 5- 氯化水楊酸、及 2- 氯 - 5- 甲苯磺醯基苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：43.5%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.38 (3H , s) , 7.02 (1H , d , $J=8.9\text{ Hz}$) , 7.27 (1H , d , $J=7.9\text{ Hz}$) , 7.29 (1H , dd , $J=2.0$, 6.6 Hz) , 7.46 (1H , dd , $J=2.3$, 8.9 Hz) , 7.68 (2H , d , $J=8.6\text{ Hz}$) , 7.73 (2H , d , $J=2.3\text{ Hz}$) , 7.97 (1H , d , $J=8.6\text{ Hz}$) , 8.56 (1H , d , $J=2.0\text{ Hz}$) , 10.73 (1H , s) , 11.71 (1H , s) 。

實施例 170：化合物號碼 170 的化合物製造

作為原料使用 5- 氯化水楊酸、及 2- 氯 - 5- (甲基磺醯基) 苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：28.8%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 3.12 (3H , s) , 7.03 (1H , d , $J=8.9\text{ Hz}$) , 7.38 (1H , dd , $J=8.6$, 10.2 Hz) , 7.45 (1H , dd , $J=2.3$, 8.9 Hz) , 7.53 (1H , d , $J=2.3\text{ Hz}$) , 7.80 (1H , ddd , $J=2.3$, 4.6 , 8.6 Hz) , 8.25 (1H , s) , 8.98 (1H , dd , $J=2.3$, 7.7 Hz) , 11.33 (1H , br.s) 。

實施例 171：化合物號碼 171 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 2-甲氧基-5-苯氧基苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：77.0%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 3.98 (3H, s), 6.80 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.95–7.00 (3H, m), 7.04–7.09 (1H, m), 7.29–7.35 (2H, m), 7.38 (1H, dd, $J=8.8, 2.6\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 8.19 (1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 8.61 (1H, br s), 11.92 (1H, s)。

實施例 172：化合物號碼 172 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 3-胺基-4-甲基二苯基，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：47.7%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.33 (3H, s), 7.06 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.43–7.52 (4H, m), 7.64–7.67 (2H, m), 8.04 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 8.19 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 10.40 (1H, s), 12.22 (1H, s)。

實施例 173：化合物號碼 173 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 5-(α, α -二甲基苯甲基)-2-甲氧基苯胺，進行與實施例 3 相同操

作，得到標題化合物。

收率：89.0%。

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 1.72 (6H, s) , 3.93 (3H, s) , 6.83 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$) , 6.93 (1H, dd, $J=2.6$, 8.8Hz) , 6.96 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$) , 7.15 – 7.20 (1H, m) , 7.25 – 7.28 (4H, m) , 7.36 (1H, dd, $J=2.6$, 8.8Hz) , 7.46 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$) , 8.35 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$) , 8.51 (1H, s) , 12.04 (1H, s) 。

實施例 174：化合物號碼 174 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 5-嗎啉代-2-硝基苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：4.1%。

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 3.46 – 3.52 (4H, m) , 3.85 – 3.94 (4H, m) , 7.03 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$) , 7.47 (1H, dd, $J=2.9$, 8.8Hz) , 7.80 (1H, dd, $J=2.6$, 8.8Hz) , 7.82 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$) , 7.88 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$) , 8.20 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) , 10.70 (1H, s) , 11.43 (1H, s) 。

實施例 175：化合物號碼 175 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 5-氟-2-(1-咪唑)苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

(224)

收率：33.8%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 6.99 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$) , 7.12 – 7.19 (2H, m) , 7.42 – 7.51 (3H, m) , 7.89 (1H, dd, $J=11.4$, 2.8Hz) , 7.93 (1H, d, $J=1.1\text{Hz}$) , 8.34 (1H, dd, $J=11.4$, 2.8Hz) , 10.39 (1H, s) , 11.76 (1H, br s) 。

實施例 176：化合物號碼 176 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 2-丁基-5-硝基苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：15.3%。

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 0.99 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$) , 1.39 – 1.51 (2H, m) , 1.59 – 1.73 (2H, m) , 2.71 – 2.79 (2H, m) , 7.03 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$) , 7.41 – 7.49 (3H, m) , 7.92 (1H, s) , 8.07 (1H, dd, $J=2.3$, 8.4Hz) , 8.75 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$) , 11.51 (1H, s) 。

實施例 177：化合物號碼 177 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 5-[(1, 1-二甲基)丙基]-2-羥基苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：36.0%。

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 0.70 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$) , 1.28 (6H, s) , 1.63 (2H, q, $J=7.4\text{Hz}$) , 6.97 (1H, d

(225)

， $J=6.3\text{ Hz}$) ， 7.00 (1H ， d ， $J=6.6\text{ Hz}$) ， 7.08 (1H ， s)
 ， 7.14 (1H ， dd ， $J=2.5$ ， 8.6 Hz) ， 7.36 (1H ， d ，
 $J=2.2\text{ Hz}$) ， 7.42 (1H ， dd ， $J=2.5$ ， 8.8 Hz) ， 7.57 (1H ，
 d ， $J=2.5\text{ Hz}$) ， 8.28 (1H ， s) ， 11.44 (1H ， s) 。

實施例 178：化合物號碼 178 的化合物製造

作為原料使用 5- 氯化水楊酸、及 2- 甲氧基 - 5- 甲基苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：74.2%。

^1H -NMR (DMSO - d_6) : δ 2.27 (3H ， s) ， 3.85 (3H ， s) 6.90 (1H ， dd ， $J=9.0$ ， 2.4 Hz) ， 6.98 (1H ， d ，
 $J=9.0\text{ Hz}$) ， 7.05 (1H ， d $J=9.0\text{ Hz}$) ， 7.47 (1H ， dd ，
 $J=9.0$ ， 3.0 Hz) ， 7.97 (1H ， d ， $J=3.0\text{ Hz}$) ， 8.24 (1H ， d
 ， $J=2.4\text{ Hz}$) ， 10.79 (1H ， s) ， 12.03 (1H ， s) 。

實施例 179：化合物號碼 179 的化合物製造

作為原料使用 5- 氯化水楊酸、及 2, 5- 二氟苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：81.5%。

^1H -NMR (DMSO - d_6) : 6.98 - 7.07 (1H ， m) ，
 7.07 (1H ， d ， $J=9.0\text{ Hz}$) ， 7.37 - 7.49 (1H ， m) ， 7.52
 (1H ， dd ， $J=8.7$ ， 3.0 Hz) ， 7.95 (1H ， d ， $J=2.7\text{ Hz}$) ，
 8.15 - 8.22 (1H ， m) ， 10.83 (1H ， s) ， 12.25 (1H ， s) 。

實施例 180：化合物號碼 180 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 3,5-二氟苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：82.0%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.00 (1H, tt, $J=9.3$, 2.1), 7.03 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=7.5$, 2.7Hz), 7.49 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 10.63 (1H, s), 11.43 (1H, br s)。

實施例 181：化合物號碼 181 的化合物製造

作為原料使用 3-羥基萘基-2-羧酸、及 3,5-二氯苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：44.3%。

熔點：254-255℃。

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

實施例 182：化合物號碼 182 的化合物製造

作為原料使用 2-羥基萘基-1-羧酸、及 3,5-二氯苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

(227)

收率：51.2%。

熔點：246 – 248℃。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.26 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$) , 7.31 – 7.37 (2H, m) , 7.44 – 7.50 (1H, m) , 7.65 – 7.68 (1H, m) , 7.85 – 7.90 (4H, m) , 10.23 (1H, s) , 10.74 (1H, s) 。

實施例 183：化合物號碼 183 的化合物製造

本化合物為可購得之商品化合物。

廠商來源：Sigma – Aldrich 公司

目錄號碼：S01361 – 8

實施例 184：化合物號碼 184 的化合物製造

作為原料使用 5 – 氯 – 2 – 羥基煙酸、及 3, 5 – 雙 [(1, 1 – 二甲基) 乙基] 苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：59.1%。

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

實施例 185：化合物號碼 185 的化合物製造

(1) 2 – 胺基 – 4 – [(1, 1 – 二甲基) 乙基] 噻唑

(228)

將 1-溴-3,3-二甲基-2-丁酮 (5.03 g, 28.1 mmol)、硫脲 (2.35 g, 30.9 mmol)、乙醇 (30 mL) 的混合物進行 1.5 小時的加熱迴流。反應混合物冷卻至室溫後，加入飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以水、飽和食鹽水的順序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾去溶劑所得之殘渣以矽膠柱層析法 (正己烷：乙酸乙酯 = 2:1 → 1:1) 進行純化，得到黃白色粉末的標題化合物 (3.99 g, 90.9%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.26 (9H, s), 4.96 (2H, br s), 6.09 (1H, s)。

以下的實施實施例中，引用實施例 185 (1) 的方法時，作為反應溶劑使用乙醇等溶劑。

(2) 2-乙氧基-5-溴-N-{4-[(1,1-二甲基)乙基]噻唑-2-基}苯甲醯胺

作為原料使用 2-乙氧基-5-溴化安息香酸、及 2-胺基-4-[(1,1-二甲基)乙基]噻唑，進行與實施例 75 相同操作，得到標題化合物。

收率：59.4%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.31 (9H, s), 2.44 (3H, s), 6.60 (1H, s), 7.13 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.68 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.17 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 9.72 (1H, br s)。

[2-乙氧基-5-溴化安息香酸：「參照 European

Journal of Medicinal Chemistry」，（法國）1996 年，第 31 卷，p.861-874，做為原料使用 5-溴化水楊酸、及乙酸酐，進行與實施例 34（1）相同操作得到。進行與後述的實施例 244（1）相同操作得到。]

（3）5-溴-N-〔4-〔（1，1-二甲基）乙基〕噻唑-2-基〕-2-羥基苯甲醯胺（化合物號碼 185）

2-乙氧基-5-溴-N-〔4-〔（1，1-二甲基）乙基〕噻唑-2-基〕苯甲醯胺（100.0mg，0.25mmol）的四氫呋喃（3mL）溶液中，加入 2 當量氫氧化鈉（0.2ml），室溫下攪拌 20 分鐘。反應混合物加入稀鹽酸，以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾去溶劑所得之殘渣以異丙醚/正己烷進行結晶化，得到白色粉末的標題化合物（70.1mg，78.9%）。

$^1\text{H-NMR}$ （DMSO- d_6 ）： δ 1.30（9H，s），6.80（1H，br s），6.95（1H，br s），7.57（1H，br s），8.06（1H，dJ=2.4Hz），11.82（1H，br s），13.27（1H，br s）。

實施例 186：化合物號碼 186 的化合物製造

（1）2-乙氧基-5-溴-N-〔5-溴-4-〔（1，1-二甲基）乙基〕噻唑-2-基〕苯甲醯胺

將 2-乙氧基-5-溴化-N-〔4-〔（1，1-二甲

(230)

基) 乙基] 噻唑 - 2 - 基 } 苯甲醯胺 (實施例 185 (2) 的化合物 ; 0.20 g , 0.50 mmol) 的乙腈 (10 mL) 溶液中 , 加入 N - 溴化煙酸醯胺 (97.9 mg , 0.55 mmol) , 室溫下攪拌 1 小時。將溶劑減壓餾去所得之殘渣以矽膠柱層析法 (正己烷 : 乙酸乙酯 = 3 : 1) 純化 , 得到標題化合物之粗生成物。

(2) 5 - 溴 - N - { 5 - 溴 - 4 - [(1 , 1 - 二甲基) 乙基] 噻唑 - 2 - 基 } - 2 - 羥基苯甲醯胺 (化合物號碼 186)

作為原料使用 2 - 乙氧基 - 5 - 溴 - N - { 5 - 溴 - 4 - [(1 , 1 - 二甲基) 乙基] 噻唑 - 2 - 基 } 苯甲醯胺 , 進行與實施例 2 相同操作 , 得到標題化合物。

收率 : 90.9% (2 步驟)

^1H - NMR (DMSO - d_6) : δ 1.42 (9H , s) , 6.99 (1H , d , $J=8.7\text{Hz}$) , 7.61 (1H , dd , $J=8.7$, 2.7Hz) , 8.02 (1H , d , $J=2.4\text{Hz}$) , 11.79 (1H , br s) , 12.00 (1H , br s) 。

實施例 187 : 化合物號碼 187 的化合物製造

做為原料使用 5 - 溴化水楊酸、及 2 - 胺基 - 5 - 溴 - 4 - (三氟甲基) 噻唑 , 進行與實施例 3 相同操作 , 得到標題化合物。

收率 : 22.4%。

(231)

熔點：215℃（分解）。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.00 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$) , 7.61 (1H, dd, $J=8.8, 2.8\text{Hz}$) , 7.97 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$) 。

[參照 2-氨基-5-溴-4-(三氟甲基)噻唑：「*Journal of Heterocyclic Chemistry*」，(美國)，1991年，第28卷，第1017頁]

實施例 188：化合物號碼 188 的化合物製造

(1) α -溴-三甲基乙醯乙腈

於三甲基乙醯乙腈 (1.00g, 7.99mmol) 的四氯化碳 (15mL) 溶液中，加入 N-溴化煙酸醯胺 (1.42g, 7.99mmol)，經 15 分鐘加熱迴流，反應混合物冷卻至室溫後，過去去除不溶物，減壓餾去溶劑所得之殘渣以矽膠柱層析法 (正己烷：乙酸乙酯 = 4：1) 進行純化，得到黃褐色油狀物標題化合物 (1.43g, 87.9%) 。

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 1.33 (9H, s) , 5.10 (1H, s) 。

以下實施實施例中若引用實施例 188 (1) 的方法時，作為溴化劑使用 N-溴化琥珀酰亞胺。又，作為反應溶劑使用四氯化碳等溶劑。

(2) 2-氨基-5-氰基-4-[(1,1-二甲基)乙基]噻唑-2-基} 2-羥基苯甲醯胺

(232)

作為原料使用 α - 溴 - 三甲基乙醯乙腈、及硫脲，進行與實施例 185 (1) 相同操作，得到標題化合物。

收率：66.3%。

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 1.41 (9H, s), 5.32 (2H, s)。

(3) 5-氯-N-{5-氰基-4-[(1,1-二甲基)乙基]噻唑-2-基}-2-羥基苯甲醯胺 (化合物號碼 188)

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 2-胺基-5-氰基-4-[(1,1-二甲基)乙基]噻唑，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：63.4%。

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.43 (9H, s), 7.06 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.51 (1H, dd, $J=8.7, 3.0\text{Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 12.31 (2H, br)。

實施例 189：化合物號碼 189 的化合物製造

作為原料使用 5-溴化水楊酸、及 2-胺基-5-氰基-4-[(1,1-二甲基)乙基]噻唑 (實施例 188 (2) 的化合物)，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：61.3%。

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.43 (9H, s), 7.00 (

(233)

1H, d, J=8.7Hz), 7.62 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7.97 (1H, d, J=2.7Hz), 11.75 (1H, br), 12.43 (1H, br)。

實施例 190：化合物號碼 190 的化合物製造

作為原料使用 5-溴化水楊酸、及 2-胺基-5-甲基噻唑，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：12.9%。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.33 (3H, s), 6.91 (1H, d, J=7.6Hz), 7.26 (1H, s), 7.54 (1H, d, J=9.6Hz), 8.03 (1H, d, J=2.8Hz)。

實施例 191：化合物號碼 191 的化合物製造

作為原料使用 5-溴化水楊酸、及 2-胺基-4,5-二甲基噻唑，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：14.4%。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.18 (3H, s), 2.22 (3H, s), 6.89 (1H, d, J=8.8Hz), 7.51 (1H, d, J=6.8Hz), 8.02 (1H, d, J=2.8Hz), 13.23 (1H, br s)。

實施例 192：化合物號碼 192 的化合物製造

作為原料使用 5-溴化水楊酸、及 2-胺基-5-甲基

(234)

— 4 — 苯基噻唑，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：27.7%。

熔點：243—244℃。

^1H -NMR (CD_3OD) : δ 2.47 (3H, s), 6.92 (1H, d, 8.7Hz), 7.36—7.41 (1H, m), 7.44—7.50 (2H, m), 7.53 (1H, dd, $J=9.0$, 2.7Hz), 7.57—7.61 (2H, m), 8.16 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$)。

[參照 2-胺基-5-甲基-4-苯基噻唑：「藥學雜誌：Yakugaku Zasshi: Journal of The Pharmaceutical Society of Japan」，1961年，第81卷，第1456頁]

實施例 193：化合物號碼 193 的化合物製造

作為原料使用 (4-氟化苯基) 丙酮，進行與實施例 188 (1) ~ (3) 相同操作，得到標題化合物。

收率：28.8% (3 步驟)

(1) α -溴-(4-氟化苯基) 丙酮

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 2.33 (3H, s), 5.41 (1H, s), 7.07 (2H, t, $J=8.7\text{Hz}$), 7.43 (2H, dd, $J=8.7$, 5.1Hz)。

(2) 2-胺基-4-甲基-5-(4-氟化苯基) 噻唑

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 2.27 (3H, s), 4.88 (2H, s), 7.07 (2H, t, $J=8.7\text{Hz}$), 7.32 (2H, dd, $J=8.7$,

(235)

5.4 Hz)。

(3) 5-溴-N-[N-甲基-5-(4-氟化甲基)噻唑-2-基]-2-羥基苯甲醯胺 (化合物號碼 193)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.36 (3H, s), 6.95 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.33 (2H, t, $J=8.7\text{Hz}$), 7.52-7.59 (3H, m), 8.06 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 12.01-13.65 (2H, br)。

實施例 194：化合物號碼 194 的化合物製造

作為原料使用 3-(三氟甲基)苯基丙酮，進行與實施例 188 (1) 相同操作，得到標題化合物。

收率：39.8% (3 步驟)

(1) α -溴-3-(三氟甲基)苯基丙酮

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.38 (3H, s), 5.43 (1H, s), , , 7.52 (1H, t, $J=7.8\text{H}$), 7.61-7.66 (2H, m), 7.69-7.70 (1H, m)。

(2) 2-胺基-4-甲基-5-[3-(三氟甲基)苯基]噻唑

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.32 (3H, s), 4.95 (2H, s), 7.46-7.56 (3H, m), 7.59-7.61 (1H, m)。

(3) 5-溴-N-{4-甲基-5-[3-(三氟甲基

) 苯基 } 噻唑 - 2 - 基 } - 2 - 羥基苯甲醯胺 (化合物號碼 194)

^1H - NMR (DMSO - d_6) : δ 2.40 (3H , s) , 6.97 (1H , d , $J=8.7\text{Hz}$) , 7.59 (1H , dd , $J=8.7$, 2.4Hz) , 7.71 - 7.84 (4H , m) , 8.06 (1H , d , $J=2.4\text{Hz}$) , 12.09 (1H , br) , 12.91 - 13.63 (1H , br) 。

實施例 195 : 化合物號碼 195 的化合物製造

作為原料使用 2, 2 - 二甲基 - 3 - 己酮 (三氟甲基) 苯基丙酮 , 進行與實施例 188 (1) ~ (3) 相同操作 , 得到標題化合物。

收率 : 17.0% (3 步驟)

(2) 2 - 胺基 - 4 - [(1 , 1 - 二甲基) 乙基] - 5 - 乙基噻唑

^1H - NMR (CDCl_3) : δ 1.21 (3H , t , $J=7.5\text{Hz}$) , 1.32 (9H , s) , 2.79 (2H , q , $J=7.5\text{Hz}$) , 4.63 (2H , br s) 。

(3) 5 - 溴 - N - { 4 - [(1 , 1 - 二甲基) 乙基] - 5 - 乙基噻唑 - 2 - 基 } - 2 - 羥基苯甲醯胺 (化合物號碼 195)

^1H - NMR (CDCl_3) : δ 1.32 (3H , t , $J=7.5\text{Hz}$) , 1.41 (9H , s) , 2.88 (2H , q , $J=7.5\text{Hz}$) , 6.84 (1H , d , $J=9.0\text{Hz}$) , 7.44 (1H , dd , $J=8.7$, 2.4Hz) , 8.05 (1H

(237)

， d， $J=2.7\text{Hz}$ ）， 11.46（ 2H， br）。

實施例 196：化合物號碼 196 的化合物製造

作為原料使用 5-溴化水楊酸、及 2-胺基-4-乙基-5-苯基噻唑，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：17.4%。

熔點：224-225℃。

^1H -NMR（DMSO- d_6 ）： δ 1.24（3H，t， $J=7.6\text{Hz}$ ），2.70（2H，q， $J=7.6\text{Hz}$ ），6.95（1H，brd， $J=7.6\text{Hz}$ ），7.39-7.42（1H，m），7.45-7.51（4H，m），7.56（1H，brd， $J=8.0\text{Hz}$ ），8.06（1H，d， $J=2.8\text{Hz}$ ），11.98（1H，br s）。

實施例 197：化合物號碼 197 的化合物製造

作為原料使用苯甲基異丙酮，進行與實施例 188（1）~（3）相同操作，得到標題化合物。

收率：4.4%（3步驟）

（2）2-胺基-4-異丙基-5-苯基噻唑

^1H -NMR（ CDCl_3 ）： δ 1.23（6H，d， $J=6.6\text{Hz}$ ），3.05（1H，m），4.94（2H，s），7.28-7.41（5H，m）。

（3）5-溴-N-（4-異丙基-5-苯基噻唑-2-

(238)

基) - 2- 羥基苯甲醯胺 (化合物號碼 197)

^1H -NMR (DMSO - d_6) : δ 1.26 (6H , d , $J=6.0\text{Hz}$) , 3.15 (1H , m) , 6.98 (1H , br s) , 7.43 - 7.53 (5H , m) , 7.59 (1H , br s) , 8.08 (1H , d , $J=2.7\text{Hz}$) , 11.90 (1H , brd) , 13.33 (1H , brd) 。

實施例 198 : 化合物號碼 198 的化合物製造

作為原料使用 1- 苯基 - 2- 己酮 , 進行與實施例 188 (1) ~ (3) 相同操作 , 得到標題化合物 。

收率 : 52.6% (3 步驟)

(1) α - 溴化 - 1- 苯基 - 2- 己酮

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 0.85 (3H , t , $J=7.2\text{Hz}$) , 1.19 - 1.32 (2H , m) , 1.50 - 1.60 (2H , m) , 2.59 (2H , td , $J=7.5$, 3.9Hz) , 5.44 (1H , s) , 7.34 - 7.45 (5H , m) 。

(2) 2- 胺基 - 4- 丁基 - 5- 苯基噻唑

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 0.89 (3H , t , $J=7.5\text{Hz}$) , 1.28 - 1.41 (2H , m) , 1.61 - 1.71 (2H , m) , 2.56 - 2.61 (2H , m) , 4.87 (2H , m) , 7.25 - 7.40 (5H , m) 。

(3) 5- 溴 - N- (4- 丁基 - 5- 苯基噻唑 - 2- 基) - 2- 羥基苯甲醯胺 (化合物號碼 198)

(239)

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 0.85 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$) , 1.23-1.35 (2H, m) , 1.59-1.69 (2H, m) , 2.70 (2H, $J=7.2\text{Hz}$) , 6.96 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$) , 7.39-7.59 (6H, m) , 8.07 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$) , 11.93 (1H, hr) , 13.18-13.59 (1H, br) 。

實施例 199：化合物號碼 199 的化合物製造

(1) 4-溴-2,2,6,6-四甲基-3,5-庚二酮 [α -溴-二三甲基乙醯甲烷]

於 2,2,6,6-四甲基-3,5-庚二酮 (二三甲基乙醯甲烷; 1.00g, 5.42mmol) 的四氯化碳 (10mL) 溶液中, 加入 N-溴化琥珀酸亞胺 (965.8mg, 5.42mmol) , 經 2 小時加熱迴流。反應混合物冷卻至室溫後, 過濾不溶物, 減壓餾去溶劑得到白色結晶的標題化合物 (1.42g, 定量) 。

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 1.27 (18H, s) , 5.67 (1H, s) 。

以下實施實施例中若引用實施例 199 (1) 的方法時, 作為溴化劑使用 N-溴化琥珀酸亞胺。又, 作為反應溶劑使用四氯化碳等溶劑。

(2) 2-胺基-4- [(1,1-二甲基) 乙基] -5- [(2,2-二甲基) 丙醯基] 噻唑

將 4-溴-2,2,6,6-四甲基-3,5-庚二酮 (α

(240)

— 溴化 — 二 三 甲 基 乙 醯 甲 烷 (1.42 g , 5.40 mmol) 、 硫 脲 (451.8 mg , 5.94 mmol) 、 乙 醇 (15 mL) 的 混 合 物 經 2 小 時 加 熱 迴 流 。 反 應 混 合 物 冷 卻 至 室 溫 後 ， 加 入 飽 和 碳 酸 氫 鈉 水 溶 液 ， 以 乙 酸 乙 酯 萃 取 。 乙 酸 乙 酯 層 以 水 、 飽 和 食 鹽 水 的 順 序 洗 淨 ， 以 無 水 硫 酸 鎂 乾 燥 後 ， 減 壓 餾 去 溶 劑 所 得 之 殘 渣 以 二 氯 甲 烷 / 正 己 烷 進 行 結 晶 化 ， 得 到 白 色 結 晶 的 標 題 化 合 物 (1.23 g , 94.5 %) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.26 (9H , s) , 1.29 (9H , s) , 5.03 (2H , s) 。

(3) 5 - 氯 - N - { 4 - [(1 , 1 - 二 甲 基) 乙 基] - 5 - [(2 , 2 - 二 甲 基) 丙 醯 基] 噻 唑 - 2 - 基 } - 2 - 羥 基 苯 甲 醯 胺 (化 合 物 號 碼 199)

將 5 - 氯 化 水 楊 酸 (143.6 mg , 0.83 mmol) 、 2 - 胺 基 - 4 - [(1 , 1 - 二 甲 基) 乙 基] 乙 基 - 5 - [(2 , 2 - 二 甲 基) 丙 醯 基] 噻 唑 (200.0 mg , 0.83 mmol) 、 三 氯 化 磷 (40 μ L , 0.46 mmol) 、 氯 苯 (4 mL) 的 混 合 物 經 3 小 時 加 熱 迴 流 。 反 應 混 合 物 冷 卻 至 室 溫 後 ， 減 壓 餾 去 溶 劑 所 得 之 殘 渣 以 矽 膠 柱 層 析 法 (正 己 烷 : 乙 酸 乙 酯 = 3 : 1) 進 行 純 化 ， 得 到 白 色 粉 末 的 標 題 化 合 物 (159.1 mg , 48.4 %) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.33 (9H , s) , 1.35 (9H , s) , 6.99 (1H , d , $J=8.7\text{Hz}$) , 7.43 (1H , dd , $J=9.0$, 2.7Hz) , 7.70 (1H , d , $J=2.7\text{Hz}$) , 10.52 (2H , br) 。

以下的實施例中若引用實施例 199 (3) 的方法時，作為酸鹵化劑使用三氯化磷。又，作為反應溶劑使用單氯苯、甲苯等溶劑。

實施例 200：化合物號碼 200 的化合物製造

作為原料使用 5-氯-N- { 4- [(1, 1-二甲基) 乙基] - 5- [(2, 2-二甲基) 丙醯基] 噻唑 - 2-基 } - 2-羥基苯甲醯胺 (化合物號碼 199)，及氯化乙醯進行與實施例 5 相同操作，得到標題化合物。

收率：65.3%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.32 (9H, s) , 1.33 (9H, s) , 2.46 (3H, s) , 7.22 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$) , 7.56 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{Hz}$) , 8.05 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$) , 9.82 (1H, br s) 。

實施例 201：化合物號碼 201 的化合物製造

作為原料使用 5-溴化水楊酸、及 2-胺基 - 4- [(1, 1-二甲基) 乙基] - 5- [(2, 2-二甲基) 丙醯基] 噻唑 (實施例 199 (2) 的化合物)，進行與實施例 199 (3) 相同操作，得到標題化合物。

收率：23.8%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.33 (9H, s) , 1.35 (9H, s) , 6.94 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$) , 7.55 (1H, dd, $J=8.7, 2.1\text{Hz}$) , 7.85 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$) , 10.51 (2H, br) 。

實施例 202：化合物號碼 202 的化合物製造

作為原料使用三甲基乙醯乙酸、乙酯，進行與實施例 199 (1) ~ (3) 相同操作，得到標題化合物。

收率：45.7% (3 步驟)

(1) α -溴-三甲基乙醯乙酸 乙酯

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.28 (9H, s), 1.29 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.26 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 5.24 (1H, s)。

(2) 2-胺基-4-[(1,1-二甲基)乙基]噻唑-5-羧酸 乙酯

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.32 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.43 (9H, s), 4.24 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 5.18 (2H, s)。

(3) 2-(5-溴-2-羥基苯醯基)胺基-4-[(1,1-二甲基)乙基]噻唑-5-羧酸 乙酯 (化合物號碼 202)，進行與實施例 36 相同操作，得到標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.30 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.44 (9H, s), 4.27 (2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.63 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 11.80 (1H, br), 12.12 (1H, br)。

實施例 203：化合物號碼 203 的化合物製造

作為原料使用 2-（5-溴-2-羥基苯醯基）胺基-4-〔（1，1-二甲基）乙基〕噻唑-5-羧酸乙酯（化合物號碼 202），進行與實施例 36 相同操作，得到標題化合物。

收率：85.5%。

^1H -NMR（DMSO- d_6 ）： δ 1.44（9H，s），7.00（1H，d， $J=9.0\text{Hz}$ ），7.62（1H，dd， $J=9.0$ ， 2.7Hz ），8.02（1H，d， $J=2.4\text{Hz}$ ），11.83（1H，br s），12.04（1H，br s）。12.98（1H，br s）。

實施例 204：化合物號碼 204 的化合物製造

（1）2-胺基-5-溴-4-〔（1，1-二甲基）乙基〕噻唑-2-胺基-4-〔（1，1-二甲基）乙基〕噻唑（實施例 185（1）的化合物；0.87g，5.6mmol）的四氯化碳（9mL）溶液中，加入 N-溴化煙酸亞胺（1.00g，5.6mmol），室溫下攪拌 1 小時。反應混合物加入己烷，過去除去不溶物，減壓餾去溶劑所得之殘渣以矽膠柱層析法（正己烷：乙酸乙酯 = 2：1）進行純化，得到黃灰色粉末的標題化合物（1.23g，93.7%）。

^1H -NMR（ CDCl_3 ）： δ 1.39（9H，s），4.81（2H，br s）。

(244)

(2) 2-胺基-4-〔(1,1-二甲基)乙基〕-5-六氫吡啶嘧啶

將 2-胺基-5-溴-4-〔(1,1-二甲基)乙基〕嘧啶 (0.10 g, 0.42 mmol)、哌啶 (0.1 mL)、碳酸鉀 (0.20 g)、乙腈 (4 mL) 的混合物進行 3 小時加熱迴流。反應混合物冷卻至室溫後，加入水，以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以水、飽和食鹽水的順序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾去溶劑所得之殘渣以矽膠柱層析法 (正己烷：乙酸乙酯 = 2 : 1) 進行純化，得到黃色結晶的標題化合物 (80.7 mg, 79.3%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.32 (9H, s), 1.64 (4H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 1.71–1.77 (2H, m), 2.35 (2H, br s), 2.99 (2H, br s), 4.68 (2H, s)。

以下實施實施例中若引用實施例 204 (2) 的製造法時，作為鹼基使用碳酸鈉等鹼基。又，作為反應溶劑使用乙腈等溶劑。

(3) 2-乙氧基-5-溴化-N-〔4-〔(1,1-二甲基)乙基〕-5-六氫吡啶嘧啶-2-基〕苯甲醯胺

氬氣環境下，於 2-乙氧基-5-溴化安息香酸 (90.3 mg, 0.35 mmol)、2-胺基-4-〔(1,1-二甲基)乙基〕-5-六氫吡啶嘧啶 (80.7 mg, 0.34 mmol)、吡啶 (0.1 mL)、四氫呋喃 (3 mL) 的混合物中加入氧化氯化磷 (46 μL , 0.50 mmol)，室溫下攪拌 2 小時。反應混合

物中加入 2 當量鹽酸，以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以水、飽和食鹽水的順序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去所得之殘渣以矽膠柱層析法（正己烷：乙酸乙酯），得到標題化合物之粗生成物（84.3 mg）。

以下實施實施例若引用實施例 204（3）的製造方法時，作為酸鹵化劑使用氧化氯化磷。作為鹼基使用吡啶。又，作為反應溶劑使用二氯甲烷、四氫呋喃等溶劑。

（4）5-溴化-N-〔4-〔（1，1-二甲基）乙基〕-5-六氫吡啶噻唑-2-基〕-2-羥基苯甲醯胺（化合物號碼 204）

於 2-乙氧基-5-溴化-N-〔4-〔（1，1-二甲基）乙基〕-5-六氫吡啶噻唑-2-基〕苯甲醯胺（粗生成物，84.3 mg）的乙醇（3 mL）溶液中，加入 2 當量鹽酸，以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以水、飽和食鹽水的順序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去所得之殘渣以矽膠柱層析法（正己烷：乙酸乙酯 = 4：1），得到標題化合物之白色粉末（54.1 mg，36.3%；2 步驟）。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ）： δ 1.41（9H，s），1.56（2H，br s），1.67-1.74（4H，m），2.79（4H，br s），6.85（1H，d， $J=9.0\text{Hz}$ ），7.45（1H，dd， $J=9.0$ ， 2.4Hz ），8.06（1H，d， $J=2.4\text{Hz}$ ），11.70（2H，br）。

以下實施實施例中若引用到實施例 204（2）的製造法時，作為鹼基使用氫氧化鈉、碳酸鉀等無機鹼基。又，

作為反應溶劑，可單獨或混合使用水、甲醇、乙醇、四氫呋喃等的溶劑。

實施例 205：化合物號碼 205 的化合物製造

作為原料使用 2-胺基-5-溴化-4-〔(1,1-二甲基)乙基〕噻唑(實施例 204(1)化合物)、及嗎啉，進行與實施例 204(2)~(4)相同操作，得到標題化合物。

收率：17.1%

(2) 2-胺基-4-〔(1,1-二甲基)乙基〕-5-嗎啉代噻唑

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.33 (9H, s), 2.76 (4H, br s), 3.79 (4H, br s), 4.66 (2H, s)。

(3) 2-乙氧基-5-溴-N-〔4-〔(1,1-二甲基)乙基〕-5-嗎啉代噻唑-2-基〕苯甲醯胺

直接使用粗生成物於以下反應。

(4) 5-溴-N-〔4-〔(1,1-二甲基)乙基〕-5-嗎啉代噻唑-2-基〕苯甲醯胺(化合物號碼 205)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.24 (9H, s), 2.89 (4H, dd, $J=4.8, 4.2\text{Hz}$), 3.83 (4H, dd, $J=4.5, 4.2\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J=9.0, 2.$,

(247)

4 Hz) , 7.98 (1H , d , J=2.1Hz) , 11.20 (2H , br) 。

實施例 206：化合物號碼 206 的化合物製造

作為原料使用 2-胺基-5-溴-4- [(1 , 1-二甲基) 乙基] 噻唑 (實施例 204 (1) 的化合物) 、及 4-甲基哌嗪 , 進行與實施例 204 (2) ~ (4) 相同操作 , 得到標題化合物。

收率：6.9%

(2) 2-胺基-4- [(1 , 1-二甲基) 乙基] -5-(4-甲基哌嗪-1-基) 噻唑

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.25 (9H , s) , 2.12 (2H , br s) , 2.19 (3H , s) , 2.57 (2H , br s) , 2.72 (4H , br s) , 6.51 (2H , s) 。

(3) 2-乙氧基-N- { 4- [(1 , 1-二甲基) 乙基] -5-(4-甲基哌嗪-1-基) 噻唑-2-基 } 苯甲醯基

直接使用粗生成物於以下反應。

(4) 5-溴-N- { 4- [(1 , 1-二甲基) 乙基] -5-(4-甲基哌嗪-1-基) 噻唑-2-基 } -2-羥基苯甲醯胺 (化合物號碼 206)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 1.41 (9H , s) , 2.55 (3H , s) , 2.87 (4H , br s) , 3.03 (4H , br s) , 6.88 (1H

(248)

， d ， J=8.7Hz) ， 7.49 (1H ， dd ， J=8.7 ， 2.7Hz) ， 8.11 (1H ， d ， J=2.7Hz) 。

實施例 207：化合物號碼 207 的化合物製造

作為原料使用 2-氨基-5-溴化-4-〔(1,1-二甲基)乙基〕噻唑(實施例 204(1)化合物)、及 4-苯基哌嗪，進行與實施例 204(2)~(4)相同操作，得到標題化合物。

收率：6.9%

(2) 2-氨基-4-〔(1,1-二甲基)乙基〕-5-(4-苯基哌嗪-1-基)噻唑

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.34 (9H , s) , 2.80 (2H , br s) , 3.03 (4H , br s) , 3.55 (2H , br s) , 4.69 (2H , s) , 6.88 (1H , tt , J=7.2 , 1.2Hz) , 6.95 (2H , dd , J=9.0 , 1.2Hz) , 7.28 (2H , dd , J=8.7 , 7.2Hz) 。

直接使用粗生成物於以下反應。

(4) 5-溴-N-{4-〔(1,1-二甲基)乙基〕-5-(4-苯基哌嗪-1-基)噻唑-2-基}-2-羥基苯甲醯胺(化合物號碼 207)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.39 (9H , s) , 2.97 (4H , s) , 3.30 (4H , s) , 6.82 (1H , t , J=7.5Hz) , 6.97 (2H , br s) , 6.99 (2H , t , J=7.5Hz) , 7.58 (1H

(249)

， br s) ， 8.05 (1H ， d ， J=2.4Hz) ， 11.69 (1H ， br s)
 ， 11.82 (1H ， br s) 。

實施例 208：化合物號碼 208 的化合物製造

作為原料使用 5-溴化水楊酸、及 2-胺基-4-苯基噻唑，進行與實施例 199 (3) 相同操作，得到標題化合物。

收率：16.0%。

熔點：239℃ (分解) 。

^1H -NMR (DMSO - d_6) : δ 7.02 (1H ， d ， J=8.4Hz) ， 7.34 (1H ， t ， J=7.6Hz) ， 7.44 (2H ， t ， J=7.6Hz)
 ， 7.62 (1H ， dd ， J=8.4 ， 2.8Hz) ， 7.67 (1H ， s) ，
 7.92 (2H ， d ， J=7.2Hz) ， 8.08 (1H ， d ， J=2.8Hz) ，
 1.88 (1H ， br s) ， 12.05 (1H ， br s) 。

實施例 209：化合物號碼 209 的化合物製造

作為原料使用 5-溴化水楊酸、及 2-胺基-4-苯基噻唑-5-乙酸甲酯，進行與實施例 199 (3) 相同操作，得到標題化合物。

收率：32.1%。

熔點：288.5 - 229.5℃ 。

^1H -NMR (DMSO - d_6) : δ 3.66 (3H ， s) ， 3.95 (2H ， s) ， 6.99 (1H ， d ， J=8.0Hz) ， 7.42 (1H ， d ， J=6.0Hz) ， 7.48 (2H ， brt ， J=7.6Hz) ， 7.56 - 7.61 (3H

(250)

, m), 8.07 (1H, d, J=2.4Hz), 11.85 (1H, br s), 11.98 (1H, br s)。

實施例 210：化合物號碼 210 的化合物製造

於 { 2- [(5- 溴 - 2- 羥基 苯 甲 醯 基) 胺 基] - 4- 苯 基 噻 唑 - 5- 基 } 乙 酸

甲 酯 (化 合 物 號 碼 209 ; 75mg, 0.17mmol) 的 甲 醇 (5mL) 溶 液 中 , 加 入 2 當 量 氫 氧 化 鈉 (0.5mL, 1mmol) , 室 溫 下 攪 拌 12 小 時 反 應 混 合 物 中 加 入 2 當 量 鹽 酸 , 以 乙 酸 乙 酯 萃 取 。 乙 酸 乙 酯 層 以 水 、 飽 和 食 鹽 水 的 順 序 洗 淨 , 以 無 水 硫 酸 鎂 乾 燥 後 , 將 溶 劑 減 壓 餾 去 所 得 之 殘 渣 以 正 己 烷 : 乙 酸 乙 酯 進 行 懸 浮 洗 淨 , 得 到 標 題 化 合 物 之 淡 黃 白 色 結 晶 (56mg, 77.3%) 。

熔 點 : 284 - 286°C 。

¹H - NMR (DMSO - d₆) : δ 3.84 (2H, s) , 6.98 (1H, d, J=8.8Hz) , 7.42 (1H, d, J=6.8Hz) , 7.49 (2H, t, J=7.6Hz) , 7.58 - 7.61 (3H, m) , 8.07 (1H, d, J=2.8Hz) , 12.25 (1H, br s) 。

實施例 211：化合物號碼 211 的化合物製造

作 為 原 料 使 用 5- 溴 化 水 楊 酸 、 及 2- 胺 基 - 4, 5- 二 苯 基 噻 唑 , 進 行 與 實 施 例 199 (3) 相 同 操 作 , 得 到 標 題 化 合 物 。

收 率 : 25.9% 。

(251)

熔點：262－263℃。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.02 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$) , 7.34－7.47 (10H, m) , 7.63 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$) , 8.08 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$) , 11.88 (1H, br s) , 12.08 (1H, br s) 。

[2－胺基－4，5－二苯基噻唑：參照「日本化學雜誌 (Nihon Kagaku Zasshi)」，1962 年，第 83 卷，第 209 頁]

實施例 212：化合物號碼 212 的化合物製造

作為原料使用 5－溴化水楊酸、及 2－胺基－4－苯甲基－5－苯基噻唑，進行與實施例 199 (3) 相同操作，得到標題化合物。

收率：28.1%。

熔點：198－200℃。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 4.08 (2H, s) , 6.95 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$) , 7.15－7.22 (3H, m) , 7.30 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$) , 7.38－7.43 (1H, m) , 7.47 (4H, d, $J=4.4\text{Hz}$) , 7.57 (1H, brd, $J=8.8\text{Hz}$) , 8.05 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$) , 11.98 (1H, br s) 。

[2－胺基－4－苯甲基－5－苯基噻唑：參照「Chemical & Pharmaceutical Bulletin」，1962 年，第 10 卷，第 376 頁]

(252)

實施例 213：化合物號碼 213 的化合物製造

作為原料可使用 5-溴化水楊酸、及 2-胺基-5-苯基-4-(三氟甲基)噻唑，進行與實施例 199 (3) 相同操作，得到標題化合物。

收率：33.2%。

熔點：250℃ (分解)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.02 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$) , 7.51 (5H, s) , 7.63 (1H, dd, $J=8.8$, 2.4Hz) , 8.02 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$) , 12.38 (1H, brs) 。

實施例 214：化合物號碼 214 的化合物製造

作為原料可使用 1-苯基-1,3-丁二酮，進行與實施例 199 (1) ~ (3) 相同操作，得到標題化合物。

收率：8.9% (3 步驟)

(1) α -溴-1-苯基-1,3-丁二酮

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.46 (3H, s) , 5.62 (1H, 7.48-7.54 (2H, m) , 7.64 (1H, tt, $J=7.5$, 2.1Hz) , 7.97-8.01 (2H, m) 。

(2) 2-胺基-5-乙醯基-4-苯基噻唑

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.18 (3H, s) , 7.50-7.55 (2H, m) , 7.59-7.68 (3H, m) , 8.69 (2H, br s) 。

(253)

(3) 5-溴-N-(5-乙醯基-4-苯基噻唑-2-基)-2-羥基苯甲醯胺 (化合物號碼 214)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.44 (3H, s), 6.99 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.55-7.71 (4H, m), 7.76-7.80 (2H, m), 8.01 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 12.36 (2H, br)。

實施例 215：化合物號碼 215 的化合物製造

作為原料使用 1,3-丙二酮，進行與實施例 199 (1) ~ (3) 相同操作，得到標題化合物。

收率：49.7%

(1) α -溴-1,3-二苯基-1,3-丙二酮

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 6.55 (1H, s), 7.45-7.50 (4H, m), 7.61 (2H, tt, $J=7.2, 2.1\text{Hz}$), 7.98-8.01 (4H, m)。

(2) 2-胺基-5-苯甲醯基-4-苯基噻唑

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.04-7.18 (5H, m), 7.22-7.32 (3H, m), 7.35-7.38 (2H, m), 8.02 (2H, s)。

(3) 5-溴-N-(5-苯甲醯基-4-苯基噻唑-2-基)-2-羥基苯甲醯胺 (化合物號碼 215)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.03 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$

(254)

) , 7.17 – 7.30 (5H , m) , 7.39 – 7.47 (3H , m) , 7.57 – 7.60 (2H , m) , 7.64 (1H , dd , J=8.7 , 2.7Hz) , 8.05 (1H , d , J=2.4Hz) , 11.82 (1H , br s) , 12.35 (1H , br s) 。

實施例 216：化合物號碼 216 的化合物製造

作為原料使用 5-溴化水楊酸、及 2-胺基-4-苯基噻唑-5-羧酸乙酯，進行與實施例 199 (3) 相同操作，得到標題化合物。

收率：28.6%。

熔點：197 – 199℃。

^1H -NMR (DMSO - d_6) : δ 1.21 (3H , t , J=6.8Hz) , 4.20 (2H , q , J=6.8Hz) , 7.01 (1H , d , J=8.8Hz) , 7.43 – 7.48 (3H , m) , 7.63 (1H , dd , J=8.8 , 2.4Hz) , 7.70 – 7.72 (2H , m) , 8.04 (1H , d , J=2.4Hz) , 12.33 (1H , br s) 。

實施例 217：化合物號碼 217 的化合物製造

作為原料使用 2- (5-溴-2-羥基苯甲醯基) 胺基-4-苯基噻唑-5-羧酸乙酯 (化合物號碼 216) ，進行與實施例 36 相同操作，得到標題化合物。

收率：67.0%。

^1H -NMR (DMSO - d_6) : δ 7.00 (1H , d , J=.8Hz) , 7.42 – 7.44 (3H , m) , 7.62 (1H , dd , J=8.8 , 2.4Hz

(255)

) , 7.70 – 7.72 (2'H , m) , 8.04 (1H , d , J=2.4Hz) ,
12.31 (1H , br s) , 12.99 (1H , br s) 。

實施例 218：化合物號碼 218 的化合物製造

作為原料使用 5- 氯化水楊酸、及 2- 胺基 - 4- 苯基
噻唑 - 5- 羧酸 乙酯，進行與實施例 199 (3) 相同操作
，得到標題化合物。

收率：69.4%。

^1H -NMR (DMSO - d_6) : δ 1.22 (3H , t , J=7.5Hz)
， 4.21 (2H , q , J=7.5Hz) , 7.07 (1H , d , J=8.7Hz) ,
7.43 – 7.47 (3H , m) , 7.53 (1H , dd , J=8.7 , 2.4Hz)
， 7.70 – 7.74 (2H , m) , 7.92 (1H , d , J=3.0Hz) ,
11.88 (1H , br) , 12.29 (1H , br s) 。

實施例 219：化合物號碼 219 的化合物製造

作為原料使用五氟苯醯基乙酸乙酯，進行與實施例
199 (1) ~ (3) 相同操作，得到標題化合物。

收率：49.0% (3 步驟)

(1) α - 溴 - 五氟苯醯基乙酸 乙酯

直接使用粗生成物於以下反應。

(2) 2- 胺基 - 4- (五氟苯基) 噻唑 - 5- 羧酸 乙
酯

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 1.23 (3H , t , J=7.2Hz) ,
4.21 (2H , q , J=7.2Hz) , 5.41 (2H , s) 。

(3) 2-(5-溴-2-羥基苯醯基)胺基-4-(五氟苯基)噻唑-5-羧酸乙酯(化合物號碼219)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.20 (3H, J=7.2Hz), 2.51 (2H, q, J=7.2Hz), 7.02 (1H, d, J=8.7Hz), 7.64 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7.90 (1H, d, J=3.0Hz), 11.92 (1H, br), 12.58 (1H, br)。

實施例 220：化合物號碼 220 的化合物製造

將 2-(5-溴-2-羥基苯醯基)胺基-4-苯基噻唑-5-羧酸(化合物號碼 217; 0.20g, 0.48mmol)、甲胺 40% 甲醇溶液(0.2ml)、1-羥基苯並三唑基水合物(96.7mg, 0.72mmol)、WSC·HCl(137.2mg, 0.72mmol)、四氫呋喃(15mL)混合物於室溫下攪拌 18 小時。反應混合物加入 2 當量鹽酸，以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以水、飽和食鹽水的順序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去所得之殘渣以矽膠柱層析法(正己烷：乙酸乙酯 = 1：2)，再以二氯甲烷/正己烷結晶化，得到標題化合物之白色粉末(87.9mg, 42.6%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.70 (3H, d, J=4.5Hz), 7.02 (1H, d, J=9.0Hz), 7.40-7.48 (3H, m), 7.63 (1H, dd, J=9.0, 2.4Hz), 7.68-7.71 (2H, m), 8.06 (1H, d, J=2.4Hz), 8.16 (1H, t, J=4.5Hz), 11.88 (1H, br), 12.15 (1H, br s)。

以下的實施例中若引用實施例 220 的方法時，作為脫水縮合劑使用 WSC·HCl、及 1-羥基苯並三唑基水合物。又，作為反應溶劑使用四氫呋喃等溶劑。

實施例 221：化合物號碼 221 的化合物製造

作為原料使用 2-（5-溴-2-羥基苯甲醯基）胺基-4-苯基噻唑-5-羧酸（化合物號碼 217）、及乙胺的 70% 水溶液，進行與實施例 220 相同操作，得到標題化合物。

收率：62.5%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 1.05 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$) , 3.15 – 3.24 (2H, m) , 7.02 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$) , 7.40 – 7.47 (3H, m) , 7.63 (1H, dd, $J=8.7$, 3.0Hz) , 7.69 – 7.72 (2H, m) , 8.06 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$) , 8.20 (1H, t, $J=5.4\text{Hz}$) , 11.84 (1H, br) , 12.14 (1H, rs) 。

實施例 222：化合物號碼 222 的化合物製造

作為原料使用 2-（5-溴-2-羥基苯甲醯基）胺基-4-苯基噻唑-5-羧酸（化合物號碼 217）、及異丙胺，進行與實施例 220 相同操作，得到標題化合物。

收率：23.9%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 1.07 (6H, d, $J=6.3\text{Hz}$) , 4.02 (1H, m) , 7.02 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 7.40 –

7.52 (3H , m) , 7.64 (1H , dd , J=8.7 , 2.7Hz) , 7.69 – 7.73 (2H , m) , 8.06 (1H , d , J=2.7Hz) , 11.89 (1H , br) , 12.14 (1H , br s) 。

實施例 223：化合物號碼 223 的化合物製造

作為原料使用 2- (5- 溴 - 2- 羥基苯甲醯基) 胺基 - 4- 苯基噻唑 - 5- 羧酸 (化合物號碼 217) 、及 2- 苯乙胺 , 進行與實施例 220 相同操作 , 得到標題化合物。

收率：62.2%。

^1H -NMR (DMSO - d_6) : δ 2.78 (2H , t , J=7.5Hz) , 3.43 (2H , q , J=7.5Hz) , 7.02 (1H , d , J=9.0Hz) , 7.19 – 7.24 (3H , m) , 7.27 – 7.33 (2H , m) , 7.39 – 7.41 (3H , m) , 7.61 – 7.65 (3H , m) , 8.06 (1H , d , J=2.4Hz) , 8.25 (1H , t , J=6.0Hz) , 11.85 (1H , br s) , 12.15 (1H , br s) 。

實施例 224：化合物號碼 224 的化合物製造

作為原料使用 5- 溴化水楊酸、及 2- 胺基 - 4- (三氟甲基) 噻唑 - 5- 羧酸 乙酯 , 進行與實施例 199 (3) 相同操作 , 得到標題化合物。

收率：88.7%。

^1H -NMR (DMSO - d_6) : δ 1.32 (3H , t , J=7.2Hz) , 4.33 (2H , q , J=7.2Hz) , 7.01 (1H , d , J=8.7Hz) , 7.63 (1H , dd , J=8.7 , 2.7Hz) , 7.98 (1H , d , J=2.4Hz)

) , 12.64 (1H , br) 。

實施例 225：化合物號碼 225 的化合物製造

作為原料使用 4- 羥基二苯基 - 3- 羧酸、及 2- 胺基 - 4- 苯基噻唑 - 5- 羧酸 乙酯，進行與實施例 199 (3) 相同操作，得到標題化合物。

收率：61.7%。

熔點：207 - 208℃。

^1H -NMR (DMSO - d_6) : δ 1.23 (3H , t , $J=7.2\text{Hz}$) , 4.22 (2H , q , $J=7.2\text{Hz}$) , 7.16 (1H , d , $J=8.7\text{Hz}$) , 7.36 (1H , t , $J=7.5\text{Hz}$) , 7.45 - 7.50 (5H , m) , 7.69 - 7.76 (4H , m) , 7.85 (1H , dd , $J=8.7$, 2.4Hz) , 8.31 (1H , d , $J=2.4\text{Hz}$) , 11.73 (1H , br s) , 12.60 (1H , br s) 。

[4- 羥基二苯基 - 3- 羧酸：參照「Tetrahedron」，美國，1997 年，第 53 卷，第 11437 頁]

實施例 226：化合物號碼 226 的化合物製造

作為原料使用 (4'- 氟 - 4- 羥基二苯基) - 3- 羧酸及 2- 胺基 - 4- 苯基噻唑 - 5- 羧酸 乙酯，進行與實施例 199 (3) 相同操作，得到標題化合物。

收率：62.7%。

熔點：237 - 238℃。

^1H -NMR (DMSO - d_6) : δ 1.22 (3H , t , $J=7.2\text{Hz}$)

(260)

， 4.21 (2H , q , J=7.2Hz) ， 7.13 (1H , d , J=8.4Hz) ，
7.28 (2H , t , J=8.8Hz) ， 7.44 – 7.45 (3H , m) ， 7.71 –
7.75 (4H , m) ， 7.81 (1H , dd , J=8.8 , 2.4Hz) ， 8.27
(1H , d , J=2.4Hz) ， 11.67 (1H , br s) ， 12.58 (1H ,
br s) 。

[4 – 羥基二苯基 – 3 – 羧酸 : 參照「Tetrahedron」，
美國，1997年，第53卷，第11437頁]

實施例 227：化合物號碼 227 的化合物製造

作為原料使用 (2' , 4' – 二氟 – 4 – 羥基二苯基) – 3
– 羧酸及 2 – 胺基 – 4 – 苯基噻唑 – 5 – 羧酸 乙酯，進行
與實施例 199 (3) 相同操作，得到標題化合物。

熔點：206 – 207℃。

收率：45.6%。

¹H – NMR (DMSO – d₆) : δ 1.22 (3H , t , J=7.2Hz)
) , 4.22 (2H , q , J=7 , 2Hz) , 7.17 (1H , d , J=9.0Hz)
) , 7.21 (1H , td , J=8.7 , 2.4Hz) , 7.38 (1H , ddd ,
J=11.7 , 9.3 , 2.4Hz) , 7.44 – 7.46 (3H , m) , 7.60 –
7.75 (4H , m) , 8.13 – 8.14 (1H , m) , 11.86 (1H , br
s) , 12.46 (1H , br s) 。

實施例 228：化合物號碼 228 的化合物製造

(1) [4 – 羥基 – 4' – (三氟己基) 雙苯基] – 3 –
羧酸

將 5-溴化水楊酸 (500mg, 2.30mmol)、二羥基-4-(三氟甲基)苯基硼 (488mg, 2.57mmol)、乙酸鈮 (10mg, 0.040mmol) 及 1mol/L 碳酸鈉水溶液 (7mL) 之混合物於 80℃ 下攪拌 1 小時。反應混合物冷卻至室溫，加入 2 當量鹽酸，以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以水、飽和食鹽水的順序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去所得之殘渣，依據一般方法，以三甲基甲矽烷基重氮基甲烷及甲醇進行甲酯化，再以矽膠柱層析法 (正己烷：乙酸乙酯 = 5 : 1)，得到無色液體 (563mg)。該液體的甲醇 (10mL) 溶液中，加入 2 當量氫氧化鈉 (3mL)，於 60℃ 下攪拌 1 小時。反應混合物冷卻至室溫後，加入 2 當量鹽酸，以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以水、飽和食鹽水的順序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去所得之殘渣以正己烷/二氯甲烷進行懸浮洗淨，得到標題化合物之白色結晶 (458mg, 70.4%)。

熔點：185℃ (分解)。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.09 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$) , 7.77 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$) , 7.85 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$) , 7.90 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$) , 8.10 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$) , 11.80 (1H, br s)。

(2) 2- { [4-羥基-4'-(三氟甲基)雙苯基] - 3-羰基 } 胺基-4-苯基噻唑-5-羧酸 乙酯 (化合物號碼 228)

(262)

作為原料使用〔4-羥基-4'-(三氟甲基)雙苯基〕-3-羧酸及2-胺基-4-苯基噻唑-5-羧酸乙酯，進行與實施例199(3)相同操作，得到標題化合物。

收率：41.7%。

熔點：236-247℃。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.22 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$) , 4.21 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$) , 7.18 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$) , 7.44-7.45 (3H, m) , 7.72-7.74 (2H, m) , 7.81 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$) , 7.91 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$) , 7.93 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$) , 8.36 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$) , 11.78 (1H, br s) , 12.62 (1H, br s) 。

實施例 229：化合物號碼 229 的化合物製造

作為原料使用 2-羥基-5-(1-吡咯基)安息香酸、及 2-胺基-4-苯基噻唑-5-羧酸乙酯，進行與實施例 199(3) 相同操作，得到標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.22 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$) , 4.22 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$) , 6.26 (2H, t, $J=2.1\text{Hz}$) , 7.13 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$) , 7.32 (2H, t, $J=2.1\text{Hz}$) , 7.43-7.47 (3H, m) , 7.70-7.75 (3H, m) , 8.09 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$) , 11.58 (1H, br s) , 12.55 (1H, br s) 。

實施例 230：化合物號碼 230 的化合物製造

(1) 2-羥基-5-(2-噻吩基)安息香酸

於 5-溴化水楊酸 (500mg, 2.30mmol) 的 1,2-二甲氧基乙烷 (5mL) 溶液中, 於氬氣環境下加入四(三氟磷)鈦 (80mg, 0.07mmol), 室溫下攪拌 10 分鐘。再加入二羥基-2-噻吩基硼 (324mg, 2.53mmol) 及 1mol/L 碳酸鈉水溶液 (7mL), 經 2 小時加熱迴流。反應混合物冷卻至室溫後加入 2 當量鹽酸, 以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以水、飽和食鹽水的順序洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥後, 將溶劑減壓餾去所得之殘渣依據一般方法, 以三甲基甲矽烷基重氮基甲烷及甲醇進行甲酯化, 再以矽膠柱層析法 (正己烷: 乙酸乙酯 = 5: 1), 得到黃色液體 (277mg)。該液體的甲醇 (5mL) 溶液中, 加入 2 當量氫氧化鈉 (1.5mL), 於 60°C 下攪拌 1 小時。反應混合物冷卻至室溫後, 加入 2 當量鹽酸, 以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以水、飽和食鹽水的順序洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥後, 將溶劑減壓餾去所得之殘渣以正己烷/二氯甲烷進行晶析, 得到標題化合物之白色結晶 (58mg, 11.5%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.95 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J=4.8, 3.6$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J=4.0, 1.2$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J=5.2, 1.2$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J=8.8, 2.8$ Hz), 7.96 (1H, d, $J=2.8$ Hz)。

(2) 2-[2-羥基-5-(2-噻吩基)苯甲醯基]胺基-4-苯基噻唑-5-羧酸乙酯 (化合物號碼 230)

作為原料使用 2-羥基-5-(2-噻吩基)安息香酸、及 2-胺基-4-苯基噻唑-5-羧酸乙酯，進行與實施例 199 (3) 相同操作，得到標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.22 (3H, t, $J=7.2$) , 4.21 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$) , 7.10 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$) , 7.12 (1H, dd, $J=4.8, 3.6\text{Hz}$) , 7.44-7.46 (4H, m) , 7.50 (1H, dd, $J=4.8, 1.2\text{Hz}$) , 7.71-7.74 (2H, m) , 7.79 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$) , 8.21 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$) , 11.78 (1H, br s) , 12.44 (1H, br s) 。

實施例 231：化合物號碼 231 的化合物製造

(1) 2-胺基-4-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]噻吩

於 3',5'-雙(三氟甲基)乙醯苯 (0.51g, 2.0mmol) 的四氫呋喃 (5ml) 溶液中，加入苯基三甲基銨三溴化物 (753mg, 2mmol)，室溫下攪拌 5 小時。反應混合物中加入水，以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以水、飽和食鹽水的順序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去所得之殘渣，加入乙醇 (5mL)、硫脲 (152mg, 2mmol)，進行 30 分鐘加熱迴流。反應混合物冷卻至室溫後，加入飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以水、飽和食鹽水的順序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去所得之殘渣以矽膠柱層析法 (正己烷：乙酸乙酯 = 2:1) 進行純化，再以正己烷懸浮洗淨，得到標題化

(265)

合物之薄黃白色結晶 (520.1mg , 83.3%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 5.03 (2H , s) , 6.93 (1H , s) , 7.77 (1H , s) , 8.23 (2H , s) 。

(2) 5-氯-2-羥基-N- { 4- [3, 5-雙 (三氟甲基) 苯基] 噻唑-2-基 } 苯甲醯胺 (化合物號碼 231)

將 5-氯化水楊酸 (172.6mg , 1mmol) 、 2-胺基-4- [3, 5-雙 (三氟甲基) 苯基] 噻唑 (312.2mg , 1mmol) 、 三氯化磷 (44 μL , 0.5mmol) 、 單氯化苯 (5mL) 的混合物經 4 小時加熱迴流。反應混合物冷卻至室溫後，加入水，以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去所得之殘渣以矽膠柱層析法 (正己烷 : 乙酸乙酯 = 3 : 1 $\rightarrow$ 2 : 1) ，得到標題化合物之淡黃白色粉末 (109.8mg , 23.5%) 。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.08 (1H , d , $J=8.7\text{Hz}$) , 7.53 (1H , dd , $J=9.0$, 3.0Hz) , 7.94 (1H , d , $J=3.0\text{Hz}$) , 8.07 (1H , s) , 8.29 (1H , s) , 8.60 (2H , s) , 11.77 (1H , s) , 12.23 (1H , s) 。

實施例 232 : 化合物號碼 232 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 2-胺基-4, 5, 6, 7-四氫苯並 [b] 噻吩-3-羧酸 乙酯，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

(266)

收率：49.6%。

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

實施例 233：化合物號碼 233 的化合物製造

作為原料使用 5-溴化水楊酸、及 3-胺基-5-苯基吡唑，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：9.2%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 6.98 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$) , 7.01 (1H, s) , 7.35 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$) , 7.46 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$) , 7.58 (1H, dd, $J=8.8, 2.8\text{Hz}$) , 7.74-7.76 (2H, m) , 8.19 (1H, s) , 10.86 (1H, s) , 12.9 (1H, s) , 13.00 (1H, br s) 。

實施例 234：化合物號碼 234 的化合物製造

(1) 2-胺基-4,5-二乙基嘮唑

於二乙基乙酮醇 (1.03g, 8.87mmol) 的乙醇 (15mL) 溶液中，加入胺基氰 (0.75g, 17.7mmol)、乙氧化鈉 (1.21g, 17.7mmol)，室溫下攪拌 3.5 小時。反應混合物加入水，以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以水、飽和食鹽水的順序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去所

(267)

得之殘渣以矽膠柱層析法（二氯甲烷：甲醇＝9：1），得到標題化合物之黃色非結晶形（54.1mg，36.3%；2步驟）。

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

（2）2-乙氧基-5-溴-N-（4，5-二乙基嘓唑-2-基）苯甲醯胺

作為原料使用2-乙氧基-5-溴化安息香酸、及2-胺基-4，5-二乙基嘓唑，進行與實施例5相同操作，得到標題化合物。

收率：2.0%。

^1H -NMR（ CDCl_3 ）： δ 1.22（3H，t， $J=7.5\text{Hz}$ ），1.23（3H，t， $J=7.5\text{Hz}$ ），2.38（3H，s），2.48（2H，q， $J=7.5\text{Hz}$ ），2.57（2H，q， $J=7.5\text{Hz}$ ），6.96（1H，d， $J=8.7\text{Hz}$ ），7.58（1H，dd， $J=8.7$ ， 2.7Hz ），8.32（1H，s），11.40（1H，br）。

（3）5-溴-N-（4，5-二乙基嘓唑-2-基）-2-羥基苯甲醯胺（化合物號碼234）

作為原料使用2-乙氧基-5-溴-N-（4，5-二乙基嘓唑-2-基）苯甲醯胺，進行與實施例2相同操作，得到標題化合物。

(268)

收率：70.2%。

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

實施例 235：化合物號碼 235 的化合物製造

作為原料使用 5-溴化水楊酸、及 2-胺基-4,5-二苯基嘔唑，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：32.6%。

熔點：188-189℃。

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

[2-胺基-4,5-二苯基嘔唑：參照「Zhurnal Organicheskoi Khimii : Russian Journal of Organic Chemistry」(俄國)，1980年，第16卷，第2185頁]

實施例 236：化合物號碼 236 的化合物製造

(1) 2-胺基-4,5-雙(呋喃-2-基)嘔唑

於呋喃偶姻 (0.50g , 2.60mmol) 的乙醇 (15mL) 溶

液中，加入胺基氰（218.8mg，5.20mmol）、乙氧化鈉（530.8mg，7.80mmol），室溫下攪拌2小時。反應混合物加入水，以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以水、飽和食鹽水的順序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去所得之殘渣以矽膠柱層析法（己烷：乙酸乙酯 = 1：1 → 1：2），得到標題化合物之黑褐色結晶（175.0mg，31.3%）。

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

(2) 5-溴-N-[4,5-雙(呋喃-2-基)噁唑-2-基]-2-羥基苯甲醯胺 (化合物號碼 236)

作為原料使用 5-溴化水楊酸、及 2-胺基-4,5-雙(呋喃-2-基)噁唑，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：12.9%。

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

(270)

實施例 237：化合物號碼 237 的化合物製造

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

作為原料使用對乙醯基水楊酸氯化物、及 2-胺基-5-三氟甲基-1,3,4-噻二唑，進行與實施例 1 相同操作，得到標題化合物。

收率：51.1%。

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

(2) 2-羥基-N-(5-三氟甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲醯胺 (化合物號碼 237)

作為原料使用對 2-乙氧基-N-(5-三氟甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲醯胺，進行與實施例 2 相同操作，得到標題化合物。

收率：92.9%。

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

實施例 238：化合物號碼 238 的化合物製造

(271)

作為原料使用 5-溴化水楊酸、及 2-胺基-5-三氟甲基-1,3,4-噻二唑，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：80.2%。

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

實施例 239：化合物號碼 239 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 3-胺基吡啶，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：23.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.02 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$) , 7.42 (1H, ddd, $J=9.0$, 4.8 , 0.6Hz) , 7.47 (1H, dd, $J=8.7$, 5.7Hz) , 7.92 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$) , 8.15 (1H, ddd, $J=8.4$, 2.4 , 1.5Hz) , 8.35 (1H, dd, $J=7.8$, 1.5Hz) , 8.86 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$) , 10.70 (1H,) 。

實施例 240：化合物號碼 240 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 5-胺基-2-氯化吡啶，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：12.2%。

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

(272)

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

實施例 241：化合物號碼 241 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 2-胺基-6-氯-4-甲氧基吡啶，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

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

實施例 242：化合物號碼 242 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 3-胺基喹啉，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：4.3%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : δ 7.07 (1H , d , $J=8.7\text{ Hz}$) , 7.51 (1H , dd , $J=9.0$, 3.0 Hz) , 7.61 (1H , dt , $J=7.1$, 2 Hz) , 7.70 (1H , dt , $J=7.8$, 1.5 Hz) , 7.98 (2H , d , $J=3.0\text{ Hz}$) , 8.01 (1H , s) , 8.82 (1H , d , $J=2.4\text{ Hz}$) , 10.80 (1H , s) , 11.74 (1H , s) 。

實施例 243：化合物號碼 243 的化合物製造

作為原料使用 5- 氯化水楊酸、及 2- 胺基 - 6- 溴化吡啶，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：12.3%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.07 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$) , 7.42 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$) , 7.51 (1H, dd, $J=8.7$, 2.7Hz) , 7.82 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$) , 7.94 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$) , 8.24 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$) , 10.95 (1H, s) , 11.97 (1H, s) 。

實施例 244：化合物號碼 244 的化合物製造

(1) 2- 乙氧基 - 5- 氯化安息香酸

於 5- 氯化水楊酸 (13.35g, 77mmol) 、乙酸酐 (20mL) 之混合物中慢慢滴入濃硫酸 (0.08mL) 。固體化反應混合物後，加入冰水，以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，將溶劑減壓餾去所得之殘渣以正己烷做懸浮洗淨，得到標題化合物之白色結晶 (15.44g, 93.0%) 。

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

(2) 2- 乙氧基 - 5- 氯 - N- (噻嗪 - 2- 基) 苯甲醯胺

作為原料使用 2- 乙氧基 - 5- 氯化安息香酸、及 2-

(274)

胺基噻嗪，進行與實施例 204 (3) 相同操作，得到標題化合物。

收率：19.7%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.42 (3H, s), 7.19 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.54 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{Hz}$), 8.01 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.28 (1H, dd, $J=2.4, 1.8\text{Hz}$), 8.42 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 9.09 (1H, s), 9.66 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$)。

(3) 5-氯-2-羥基-N-(噻嗪-2-基)苯甲醯胺 (化合物號碼 244)

作為原料使用 2-乙氧基-5-氯-N-(噻嗪-2-基)苯甲醯胺，進行與實施例 2 相同操作，得到標題化合物。

收率：72.6%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.09 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 8.44-8.47 (2H, m), 9.49 (1H, s), 10.99 (1H, s), 12.04 (1H, s)。

實施例 245：化合物號碼 245 的化合物製造

作為原料使用 5-溴化水楊酸、及 2-胺基-5-溴化嘧啶，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：10.3%。

(275)

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 6.98 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$) , 7.59 (1H, dd, $J=8.8$, 2.4Hz) , 8.00 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$) , 8.86 (2H, s) , 11.09 (1H, s) , 11.79 (1H, s) 。

實施例 246：化合物號碼 246 的化合物製造

作為原料使用 2- (5- 溴 - 2- 羥基苯甲醯基) 胺基 - 4- 苯基噻唑 - 5- 羧酸 (化合物號碼 217) 、及丙胺，進行與實施例 220 相同操作，得到標題化合物。

收率：23.1%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 0.82 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$) , 1.39 - 1.51 (2H, m) , 3.13 (2H, q, $J=6.6\text{Hz}$) , 7.02 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 7.40 - 7.48 (3H, m) , 7.63 (1H, dd, $J=8.7$, 2.7Hz) , 7.68 - 7.72 (2H, m) , 8.06 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$) , 8.18 (1H, t, $J=5.7\text{Hz}$) , 11.87 (1H, br s) , 12.14 (1H, br s) 。

實施例 247：化合物號碼 247 的化合物製造

5- 磺基水楊酸 (218mg, 1mmol) 、3, 5- 雙 (三氟甲基) 苯胺 (229mg, 1mmol) 、三鄰化磷 (88 μL , 1mmol) 、對二甲苯 (5mL) 的混合物加熱 3 小時。反應混合物冷卻至室溫後，矽膠柱層析法 (正己烷：乙酸乙酯 = 3：1) 進行純化，得到標題化合物的白色固體 (29mg , 9.2%) 。

(276)

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.15 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$) , 7.65 (2H, s) , 7.73 (1H, s) , 7.81 (1H, s) , 7.82 (1H, dd, $J=8.7, 2.5\text{Hz}$) , 8.23 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$) , 8.38 (2H, s) , 10.87 (1H, s) , 11.15 (1H, br s) 。

實施例 248：化合物號碼 248 的化合物製造

將 5-氯化水楊酸 (87mg, 0.5mmol) 、 2, 2-雙 (3-胺基-4-甲基苯基) -1, 1, 1, 3, 3, 3-六氟丙烷 (363mg, 1mmol) 、 三氯化磷 (44 μL , 0.5mmol) 、 苯甲 (4mL) 的混合物加熱迴流 4 小時。反應混合物冷卻至室溫後，以矽膠柱層析法 (正己烷：乙酸乙酯 = 5：1) 純化，得到標題化合物的白色 (16mg, 4.9%) 。（後述的實施例 251，化合物號碼 251 的化合物作為副產物產生）。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 2.34 (6H, s) , 7.04 (4H, d, $J=8.8\text{Hz}$) , 7.39 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$) , 7.48 (2H, dd, $J=8.8, 2.9\text{Hz}$) , 7.96 (2H, d, $J=2.9\text{Hz}$) , 8.19 (2H, s) , 10.44 (2H, s) , 12.17 (2H, s) 。

實施例 249：化合物號碼 249 的化合物製造

作為原料使用 3-苯基水楊酸、及 3, 5-雙 (三氟甲基) 苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：64.6%。

(277)

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.12 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$) , 7.37 (1H, tt, $J=7.5$, 1.5Hz) , 7.43 – 7.48 (2H, m) , 7.56 – 7.60 (3H, m) , 7.91 (1H, s) , 8.07 , (1H, dd, $J=8.1$, 1.5Hz) , 8.48 (2H, s) , 11.00 (1H, s) , 12.16 (1H, s) 。

實施例 250：化合物號碼 250 的化合物製造

作為原料使用 4-氟化水楊酸、及 3, 5-雙(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：65.7%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 6.81 – 6.90 (2H, m) , 7.84 (1H, s) , 7.93 – 7.98 (1H, m) , 8.45 (2H, s) , 10.78 (1H, s) , 11.81 (1H, s) 。

實施例 251：化合物號碼 251 的化合物製造

對於前述的實施例 248 係由分離與化合物號碼 248 化合物之混合物所得。

收率：9.4%。

^1H -NMR (CD_3OD) : δ 2.16 (3H, s) , 2.34 (3H, s) , 6.69 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$) , 6.76 (1H, br s) 6.95 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$) , 7.02 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$) , 7.15 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$) , 7.29 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$) , 7.37 (1H, dd, $J=8.8$, 2.6Hz) , 7.97 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$) , 7.98 (1H, s) 。

實施例 252：化合物號碼 252 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 4-〔2-胺基-4-(三氟甲基)苯氧基〕苯並𫞟基，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：11.6%。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 6.88 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$) , 7.19 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$) , 7.24 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$) , 7.33 (1H, dd, $J=8.8, 2.8\text{Hz}$) , 7.46 (1H, dd, $J=8.9, 1.9\text{Hz}$) , 7.76 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$) , 7.98 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$) , 8.96 (1H, s) 。

實施例 253：化合物號碼 253 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 3-胺基-4-(4-甲氧基苯氧基)苯並三氟化合物，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：88.1%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 3.85 (3H, s) , 6.81 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$) , 6.97-7.02 (3H, m) , 7.08 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$) , 7.30 (1H, m) , 7.40 (1H, dd, $J=8.8, 1.9\text{Hz}$) , 7.45 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) , 8.70 (1H, s) , 8.78 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$) , 11.76 (1H, s) 。

實施例 254：化合物號碼 254 的化合物製造

(279)

作為原料使用水楊酸、及 2, 5- (三氟甲基) 苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：47.8%。

^1H -NMR (CD_3OD) : δ 7.00 – 7.06 (2H, m), 7.48 (1H, dt, $J=1.5, 7.5\text{Hz}$), 7.74 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.01 – 8.08 (2H, m), 8.79 (1H, s), 11.09 (1H, s), 12.03 (1H, s)。

實施例 255：化合物號碼 255 的化合物製造

(1) 2-胺基-4-(2, 4-二氯苯基) 噻唑

作為原料使用 2', 4'-二氯乙醯苯、及硫脲，進行與實施例 231 (1) 相同操作，得到標題化合物。

收率：97.1%。

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 5.01 (2H, s), 7.09 (1H, s), 7.28 (1H, dd, $J=8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.45 (1H, d, $J=21\text{Hz}$), 7.82 (1H, $J=8.4\text{Hz}$)。

(2) 5-氯-2-羥基-N-[4-(2, 4-二氯苯基) 噻唑-2-基] 苯甲醯胺 (化合物號碼 255)

作為原料使用 5-溴水楊酸、及 2-胺基-4-(2, 4-二氯苯基) 噻唑，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：8.0%。

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.08 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$

(280)

) , 7.50 – 7.55 (2H , m) , 7.72 – 7.76 (2H , m) , 7.91 (1H , d , J=8.4Hz) , 7.95 (1H , d , J=2.4Hz) , 11.87 (1H , brs) , 12.09 (1H , brs) 。

實施例 256：化合物號碼 256 的化合物製造

作為原料使用 3-異丙基水楊酸、及 3,5-雙(三氟甲基)苯胺，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：99.2%。

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 1.26 (6H , d , J=6.9Hz) , 3.44 (1H , Hept , J=6.9Hz) , 6.92 (1H , t , J=7.8Hz) , 7.38 (1H , dd , J=8.1 , 1.2Hz) , 7.44 (1H , d , J=7.5Hz) , 7.69 (1H , s) , 8.13 (3H , s) , 11.88 (1H , s) 。

實施例 257：化合物號碼 257 的化合物製造

於 N- [3,5-雙(三氟甲基)苯基] - 2-羥基 - 3-異丙基苯甲醯胺 (化合物號碼 256 ; 100mg , 0.26mmol) 的四氯化碳 (5mL) 溶液中，氬氣環境下，加入溴素 (14.4 μL , 0.28mmol) 及鐵粉 (1.7mg , 0.03mmol) ，室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以水、飽和食鹽水的順序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去所得之殘渣以正己烷/乙酸乙酯進行晶析，，得到標題化合物之白色固體 (110mg)

(281)

， 91.5%) 。

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 1.25 (6H , d , $J=6.9\text{Hz}$) , 3.39 (1H , Hept , $J=6.9\text{Hz}$) , 7.49 – 7.51 (2H , m) , 7.71 (1H , br s) , 8.11 – 8.14 (3H , m) , 11.81 (1H , bIs) 。

實施例 258：化合物號碼 258 的化合物製造

於 N- [3 , 5- 雙 (三氟甲基) 苯基] - 2- 羥基 - 3- 甲基苯甲醯胺 (化合物號碼 58 ; 150mg , 0.41mmol) 的甲醇 / 水 (3 : 1) 混合溶液 (5mL) 中 , 加入 N- 溴化琥珀酸亞胺 (88.2mg , 0.50mmol) , 於室溫下攪拌 10 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋 , 乙酸乙酯層以 10% 硫代硫酸鈉水溶液、水、飽和食鹽水的順序洗淨 , 以無水硫酸鎂乾燥後 , 將溶劑減壓餾去所得之殘渣以矽膠柱層析法 (正己烷 : 乙酸乙酯 = 5 : 1) 進行純化 , 得到標題化合物之白色粉末 (167mg , 91.5%) 。

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 2.28 (3H , s) , 7.47 (1H , s) , 7.50 (1H , d , $J=2.4\text{Hz}$) , 7.71 (1H , s) , 8.08 (1H , br s) , 8.13 (2H , s) , 11.71 (1H , s) 。

實施例 259：化合物號碼 259 的化合物製造

N- [3 , 5- 雙 (三氟甲基) 苯基] - 2- 羥基 - 3- 苯基苯甲醯胺 (化合物號碼 249) , 進行與實施例 258 相同操作 , 得到標題化合物。

(282)

收率：67.5%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.36 – 7.50 (3H, m), 7.55 – 7.59 (2H, m), 7.71 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.93 (1H, br s), 8.28 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.45 (2H, s), 11.06 (1H, br s), 12.16 (1H, br s)。

實施例 260：化合物號碼 260 的化合物製造

(1) 2-胺基-4-(3,4-二氯苯基)噻唑

作為原料使用 3', 4'-二氯乙醯苯、及硫脲，進行與實施例 231 (1) 相同操作，得到標題化合物。

收率：77.8%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.17 (2H, s), 7.24 (1H, s), 7.62 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.78 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{Hz}$), 8.22 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$)。

(2) 5-氯-2-羥基-N-[N-[4-(3,4-二氯苯基)噻唑-2-基]苯甲醯胺 (化合物號碼 260)

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 2-胺基-4-(3,4-雙氯苯基)噻唑，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：15.1%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.08 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.91 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.94 (1H, s),

8.18 (1H, d, J=1.5Hz), 12.09 (2H, bs)。

實施例 261：化合物號碼 261 的化合物製造

(1) 2-胺基-4-[4-(三氟甲基)苯基]噻唑

作為原料使用 4'- (三氟甲基) 乙醯苯、及硫脲，
進行與實施例 231 (1) 相同操作，得到標題化合物。

收率：77.5%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.18 (2H, s), 7.26 (1H, s), 7.72 (2H, d, J=8.4Hz), 8.00 (2H, d, J=8.1Hz)。

(2) 5-氯-2-羥基-N-[4-[4-(三氟甲基)苯基]噻唑-2-基]苯甲醯胺 (化合物號碼 261)

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 2-胺基-4-[4-(三氟甲基)苯基]噻唑，進行與實施例 3 相同操作，
得到標題化合物。

收率：16.0%。

^1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 7.09 (1H, d, J=9.0Hz), 7.53 (1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7.81 (2H, d, J=8.4Hz), 7.96 (1H, d, J=2.4Hz), 7.98 (1H, s), 8.16 (2H, d, J=8.1Hz), 11.91 (1H, bs), 12.13 (1H, bs)。

實施例 262：化合物號碼 262 的化合物製造

(284)

(1) 2-甲氧基-4-苯基安息香酸甲基

於 4-氯-2-甲氧基安息香酸甲基 (904mg, 4.5mmol)、苯基硼酸 (500mg, 4.1mmol)、碳酸鉍 (2.7g, 8.2mmol) 的 N,N-二甲基甲醯胺 (15mL) 溶液中, 於氬氣環境下, 加入二氯雙(三苯基膦)鉀 (29mg, 0.04mmol), 於 120°C 下攪拌 8 小時。反應混合物冷卻至室溫後, 以乙酸乙酯稀釋。乙酸乙酯層以水、飽和食鹽水的順序洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥後, 將溶劑減壓餾去所得之殘渣以矽膠柱層析法 (正己烷: 乙酸乙酯 = 10:1), 得到標題化合物之無色油狀物 (410mg, 41.2%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.91 (3H, s), 3.98 (3H, s), 7.17 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.20 (1H, dd, $J=8.1, 1.5\text{Hz}$), 7.31–7.50 (3H, m), 7.59–7.63 (2H, m), 7.89 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$)。

(2) 2-甲氧基-4-苯基安息香酸

於 2-甲氧基-4-苯基安息香酸甲基 (410mg, 1.69mmol) 的甲醇 (5mL) 溶液中加入 2 當量氫氧化鈉水溶液 (5mL), 經 1 小時加熱迴流。反應混合物冷卻至室溫後, 減壓餾去溶劑。所得之殘渣加入 2 當量鹽酸, 過濾析出的結晶, 得到標題化合物的粗生成物 (371mg, 96.0%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.93 (3H, s), 7.29 (1H, dd, $J=8.1, 1.5\text{Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$),

(285)

7.40 – 7.53 (3H , m) , 7.73 – 7.77 (3H , m) , 12.60 (1H , s) 。

(3) N – [3 , 5 – 雙 (三 氟 甲 基) 苯 基] – 2 – 甲 氧 基 – 4 – 苯 基 苯 甲 醯 胺

作 為 原 料 使 用 2 – 甲 氧 基 – 4 – 苯 基 安 息 香 酸 、 及 3 , 5 – 雙 (三 氟 甲 基) 苯 胺 , 進 行 與 實 施 例 3 相 同 操 作 , 得 到 標 題 化 合 物 。

收 率 : 97.5% 。

^1H – NMR (CDCl_3) : δ 4.19 (3H , s) , 7.25 (1H , m) , 7.38 – 7.53 (4H , m) , 7.62 – 7.65 (3H , m) , 8.12 (2H , s) , 8.35 (1H , d , $J=8.1\text{Hz}$) , 10.15 (1H , br s) 。

(4) N – [3 , 5 – 雙 (三 氟 甲 基) 苯 基] – 2 – 羥 基 – 4 – 苯 基 苯 甲 醯 胺 (化 合 物 號 碼 262)

於 N – [3 , 5 – 雙 (三 氟 甲 基) 苯 基] – 2 – 甲 氧 基 – 4 – 苯 基 苯 甲 醯 胺 (100mg , 0.24mmol) 的 二 氯 甲 烷 (5mL) 溶 液 中 , 加 入 1M 三 溴 化 硼 – 二 氯 甲 烷 溶 液 (0.71mL , 0.71mmol) , 室 溫 下 攪 拌 1 小 時 。 反 應 混 合 物 以 乙 酸 乙 酯 稀 釋 , 以 水 、 飽 和 食 鹽 水 的 順 序 洗 淨 , 以 無 水 硫 酸 鎂 乾 燥 後 , 將 溶 劑 減 壓 餾 去 所 得 之 殘 渣 以 矽 膠 柱 層 析 法 (正 己 烷 : 乙 酸 乙 酯 = 5 : 1) , 得 到 標 題 化 合 物 之 白 色 粉 末 (69.3mg , 71.6%) 。

(286)

^1H - NMR (DMSO - d_6) : δ 7.20 (1H , dd , $J=8.4, 1.8\text{Hz}$) , 7.30 (1H , d , $J=1.8\text{Hz}$) , 7.39 - 7.51 (3H , m) , 7.60 - 7.64 (3H , m) , 7.70 (1H , br s) , 8.15 (2s) , 8.19 (1H , br s) , 11.59 (1H , s) 。

實施例 263：化合物號碼 263 的化合物製造

(1) 2 - 胺基 - 4 - (2 , 5 - 二氟苯基) 噻唑

作為原料使用 2', 5' - 二氟乙醯苯、及硫脲，進行與實施例 231 (1) 相同操作，得到標題化合物。

收率：77.8%。

^1H - NMR (DMSO - d_6) : δ 7.45 (1H , d , $J=2.7\text{Hz}$) , 7.11 - 7.17 (1H , m) , 7.19 (2H , s) , 7.28 - 7.36 (1H , m) , 7.65 - 7.71 (1H , m) 。

(2) 5 - 氯 - 2 - 羥基 - N - [4 - (2 , 5 - 二氟苯基) 噻唑 - 2 - 基] 苯甲醯胺 (化合物號碼 263)

作為原料使用 5 - 氯化水楊酸、及 2 - 胺基 - 4 - (2 , 5 - 二氟苯基) 噻唑，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：36.5%。

^1H - NMR (DMSO - d_6) : δ 7.09 (1H , d , $J=8.7\text{Hz}$) , 7.22 - 7.30 (1H , m) , 7.37 (1H , m) , 7.53 (1H , dd , $J=8.7, 3.0\text{Hz}$) , 7.72 (1H , d , $J=2.4\text{Hz}$) , 7.77 - 7.84 (1H , m) , 7.94 (1H , d , $J=3.0\text{Hz}$) , 11.89 (1H

(287)

, bs), 12.12 (1H, bs)。

實施例 264：化合物號碼 264 的化合物製造

(1) 2-胺基-4-(4-甲氧基苯基)噻唑

作為原料使用 4'-甲氧基乙醯苯、及硫脲，進行與實施例 231 (1) 相同操作，得到標題化合物。

收率：85.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.76 (3H, s), 6.82 (1H, s), 6.92 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.01 (2H, s), 7.72 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$)。

(2) 5-氯-2-羥基-N-[4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基]苯甲醯胺 (化合物號碼 264)

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 2-胺基-4-(4-甲氧基苯基)噻唑，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：16.4%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.80 (3H, s), 7.01 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.50-7.55 (2H, m), 7.86 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 11.90 (1H, bs), 12.04 (1H, bs)。

實施例 265：化合物號碼 265 的化合物製造

(1) 2-胺基-4-[3-(三氟甲基)苯基]噻唑

(288)

作為原料使用 3'-（三氟甲基）乙醯苯、及硫脲，進行與實施例 231（1）相同操作，得到標題化合物。

收率：94.1%。

$^1\text{H-NMR}$ （DMSO- d_6 ）： δ 7.19（2H，s），7.27（1H，s），7.61（2H，dd， $J=3.9$ ，1.5Hz），8.07—8.13（2H，m）。

（2）5-氯-2-羥基-N-〔4-〔3-（三氟甲基）苯基〕噻唑-2-基〕苯甲醯胺（化合物號碼 265）

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 2-胺基-4-〔3-（三氟甲基）苯基〕噻唑，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：31.0%。

$^1\text{H-NMR}$ （DMSO- d_6 ）： δ 7.13（1H，d， $J=8.7\text{Hz}$ ），7.53（1H，dd， $J=9.0$ ，2.7Hz），7.70（1H，d， $J=2.4\text{Hz}$ ），7.71（1H，d， $J=1.2\text{Hz}$ ），7.95（1H，d， $J=2.7\text{Hz}$ ），8.00（1H，s），8.24—8.27（2H，m），12.16（2H，bs）。

實施例 266：化合物號碼 266 的化合物製造

（1）2-胺基-4-（2，3，4，5，6-五氟苯基）噻唑

作為原料使用 2，3，4，5，6-五氟乙醯苯、及硫脲，進行與實施例 231（1）相同操作，得到標題化合物。

(289)

收率：86.7%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 5.19 (2H, s), 6.83 (1H, s)。

(2) 5-氯-2-羥基-N-[4-(2,3,4,5,6-五氟苯基)噻唑-2-基]苯甲醯胺 (化合物號碼 266)

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 2-胺基-4-(2,3,4,5,6-五氟苯基)噻唑，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：23.8%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.08 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$) , 7.53 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{Hz}$) , 7.73 (1H, s) , 7.93 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$) , 11.85 (1H, bs) , 12.15 (1H, bs)。

實施例 267：化合物號碼 267 的化合物製造

作為原料使用 5-氯化水楊酸、及 2-胺基-4-甲基二苯甲酮，進行與實施例 3 相同操作，得到標題化合物。

收率：8.7%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.50 (3H, s) , 6.98 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$) , 6.99 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$) , 7.39 (1H, dd, $J=2.0, 8.6\text{Hz}$) , 7.48-7.64 (4H, m) , 7.72 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$) , 7.83 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$) , 8.57 (1H, s)

， 12.18 (1H, s) , 12.34 (1H, br.s) 。

實施例 268：化合物號碼 268 的化合物製造

於 2-羥基-N-[2,5-雙(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺(化合物號碼 254; 175mg, 0.5mmol)、溴素(129 μ l, 2.5mmol)，於 50℃ 下攪拌 12 小時。反應混合物冷卻至室溫後，以飽和碳酸鈉水、水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑減壓餾去所得之殘渣以矽膠柱層析法(正己烷：乙酸乙酯 = 2：1)，得到標題化合物之白色結晶(184.2mg, 72.7%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.92–7.98 (1H, m) , 8.06 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$) , 8.09 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$) , 8.22 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$) , 8.27–8.32 (1H, m) , 11.31 (1H, s) 。

試驗例 1：NF- κ B 活化阻斷測定

NF- κ B 活化阻斷作用參考 Hill 們的方法(「Cell」, (美國), 1993 年, 第 73 卷, 第 2 號, p.395–406) 實施。使用 NF- κ B 結合序列(TGGGGACTTTCCGC)以 2 個連接(串聯)的寡聚糖插入於蟲螢光素酶基因(Luc)的上流之質體(pNF κ B-Luc Reporter Plasmid: STRATAGENE 公司製作)，使用感染試藥(Effectene, QIAGEN 公司製作)將來自人類肝癌的細胞株 HepG2 依據 QIAGEN 公司的步驟進行感染，培養 6~24 小時。其後，

被檢化合物的存在下或非存在下，加入 $\text{TNF} - \alpha$ (40ng/ml) 培養 4 小時後，細胞內螢光素酶活性以 pickgen LT (東洋墨水公司製作) 及化學發光測定裝置、(SPECTRAFLUORPLUS、TECAN 公司製作) 進行測定。對於被驗化合物非存在下的螢光素酶活性值之比率下求得阻斷率。被驗化合物 10 $\mu\text{g/ml}$ 及 1 $\mu\text{g/ml}$ 存在下的 NF- κ B 活化阻斷率如下表所示。

化合物號碼	NF- κ B 活化阻斷率(%)	
	藥物濃度10 $\mu\text{g/ml}$	藥物濃度1 $\mu\text{g/ml}$
1	97.1	90.9
2	95.6	93.3
3	94.3	81.5
4	97.5	95.7
5	99.2	96.5
6	98.6	94.9
7	85.4	86.6
8	99.2	92.0
9	99.6	92.2
10	99.4	95.8

1 1	9 8. 3	9 2. 9
1 2	9 9. 2	8 6. 3
1 3	9 6. 0	7 6. 8
1 4	9 8. 3	9 4. 7
1 5	9 9. 2	9 4. 5
1 6	9 9. 4	4 2. 7
1 7	9 9. 1	7 4. 9
1 8	9 8. 5	5 9. 7
1 9	9 6. 9	9 5. 5
2 0	9 4. 9	9 1. 1
2 1	9 0. 1	5 3. 3
2 2	9 7. 1	8 3. 9
2 3	9 6. 8	9 1. 8
2 4	9 8. 3	9 2. 3
2 5	9 9. 6	9 6. 4
2 6	9 5. 4	9 3. 3
2 7	9 7. 9	9 3. 8
2 8	9 7. 8	7 9. 5
2 9	9 2. 9	8 1. 7
3 0	9 5. 3	8 2. 1
3 2	9 9. 0	9 0. 4
3 3	9 7. 0	3 0. 7
3 4	9 8. 7	9 0. 7
3 5	9 6. 4	8 8. 2
3 7	9 4. 5	N.T.
3 8	8 7. 1	1 6. 0

3 9	8 2. 2	2 3. 7
4 0	9 6. 0	4 4. 9
4 1	9 5. 9	4 2. 2
4 2	9 8. 1	8 4. 4
4 4	6 7. 5	N.T.
4 5	6 3. 4	N.T.
4 6	8 8. 4	2 0. 5
4 7	9 7. 2	5 1. 8
4 8	9 8. 7	9 6. 2
4 9	8 9. 1	1 9. 4
5 0	9 6. 0	6 9. 9
5 1	9 8. 2	9 0. 5
5 2	9 7. 3	9 6. 4
5 3	9 4. 5	9 3. 3
5 4	8 6. 5	N.T.
5 5	8 8. 6	1 0. 8
5 6	9 5. 1	8 9. 4
5 7	9 1. 9	N.T.
5 8	9 5. 0	8 8. 2
5 9	9 4. 7	4 1. 9
6 0	9 9. 1	9 4. 0
6 1	9 7. 2	9 5. 1
6 2	8 6. 9	3 7. 0
6 3	8 5. 0	8 5. 4
6 4	9 4. 1	8 4. 9
6 5	8 9. 8	8 3. 3

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

I280127

(295)

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

(296)

1 2 9	7 1. 8	N.T.
1 3 0	7 0. 6	N.T.
1 3 1	8 8. 7	4 9. 1
1 3 3	9 5. 6	9 1. 0
1 3 4	9 6. 3	8 9. 1
1 3 5	9 9. 2	8 6. 2
1 3 6	9 9. 4	9 1. 0
1 3 7	9 2. 6	8 6. 3
1 3 8	9 8. 1	8 9. 6
1 3 9	9 4. 7	9 0. 8
1 4 0	8 2. 0	7 0. 9
1 4 1	9 7. 9	8 2. 4
1 4 2	9 5. 7	3 2. 4
1 4 3	9 6. 8	3 8. 3
1 4 4	5 6. 4	N.T.
1 4 6	9 8. 5	9 1. 2
1 4 7	9 1. 0	3 8. 9
1 4 9	8 7. 1	3 7. 4
1 5 1	9 8. 2	8 5. 8
1 5 2	9 5. 3	3 5. 1
1 5 3	9 7. 1	8 8. 3
1 5 4	9 3. 3	8 3. 0
1 5 5	9 0. 2	1 1. 2
1 5 6	9 5. 7	9 3. 8
1 5 7	9 8. 8	5 2. 6
1 5 8	9 6. 8	5 2. 4

1 6 0	9 6 . 5	6 9 . 6
1 6 1	9 7 . 6	9 4 . 2
1 6 2	9 7 . 9	9 3 . 8
1 6 3	9 7 . 4	9 2 . 1
1 6 4	9 8 . 3	9 7 . 6
1 6 5	9 9 . 4	9 5 . 9
1 6 6	9 6 . 4	9 4 . 1
1 6 7	9 8 . 7	7 6 . 4
1 6 8	9 7 . 8	4 6 . 7
1 6 9	9 5 . 9	3 1 . 6
1 7 1	9 8 . 1	9 0 . 6
1 7 2	9 6 . 4	9 3 . 7
1 7 3	9 8 . 3	8 6 . 4
1 7 4	8 9 . 6	N.T.
1 7 6	9 9 . 5	9 6 . 0
1 7 7	9 9 . 4	8 7 . 8
1 7 8	8 9 . 7	N.T.
1 7 9	9 3 . 4	9 2 . 5
1 8 0	9 3 . 7	9 0 . 7
1 8 1	9 5 . 1	N.T.
1 8 2	9 0 . 2	8 5 . 3
1 8 3	8 6 . 8	N.T.
1 8 4	6 3 . 8	5 3 . 6
1 8 5	9 5 . 2	8 8 . 4
1 8 6	9 8 . 7	9 6 . 5
1 8 7	9 4 . 4	8 5 . 3

1 8 8	9 2 . 4	9 2 . 6
1 8 9	9 3 . 8	2 0 . 0
1 9 0	6 9 . 7	N.T.
1 9 1	6 7 . 2	N.T.
1 9 2	9 4 . 4	8 3 . 6
1 9 3	8 2 . 0	N.T.
1 9 4	7 1 . 7	N.T.
1 9 5	9 8 . 1	9 0 . 5
1 9 6	8 7 . 6	2 8 . 8
1 9 7	9 6 . 1	7 0 . 1
1 9 8	8 8 . 7	4 6 . 1
1 9 9	9 8 . 4	9 6 . 4
2 0 0	9 7 . 7	9 5 . 0
2 0 1	9 7 . 5	8 6 . 8
2 0 2	9 2 . 4	8 4 . 5
2 0 4	9 7 . 8	9 3 . 6
2 0 5	9 6 . 8	8 7 . 8
2 0 6	8 9 . 6	3 6 . 3
2 0 7	9 5 . 9	9 2 . 5
2 0 8	7 8 . 8	N.T.
2 1 0	7 2 . 1	N.T.
2 1 1	6 7 . 0	N.T.
2 1 2	9 5 . 0	7 9 . 7
2 1 3	8 9 . 4	8 5 . 1
2 1 4	9 5 . 9	7 0 . 2
2 1 5	9 7 . 3	9 0 . 7

I280127

(299)

2 1 6	8 2. 8	5 5. 8
2 1 8	9 4. 2	8 0. 7
2 1 9	9 6. 0	8 2. 2
2 2 0	5 8. 6	5 0. 8
2 2 1	8 4. 0	5 1. 9
2 2 2	9 1. 3	4 9. 6
2 2 3	6 0. 4	3 3. 3
2 2 4	9 6. 5	8 7. 6
2 2 5	7 8. 6	3 4. 6
2 2 6	8 5. 8	4 5. 0
2 2 7	9 0. 3	3 1. 8
2 2 8	9 0. 0	6 6. 9
2 2 9	9 0. 1	7 4. 0
2 3 0	8 4. 8	4 0. 8
2 3 1	9 4. 5	9 5. 9
2 3 2	8 5. 4	8 8. 2
2 3 3	8 4. 7	2 6. 6
2 3 4	6 3. 1	2 9. 1
2 3 5	8 1. 8	N.T.
2 3 6	5 6. 0	2 1. 4
2 3 7	8 1. 9	N.T.
2 3 8	9 0. 3	2 6. 1
2 4 0	9 2. 3	1 4. 3
2 4 1	7 8. 9	2 5. 5
2 4 2	8 5. 7	N.T.
2 4 3	9 5. 1	8 4. 2

I280127

(300)

2 4 7	> 9.9. 9	N.T.
2 4 8	> 9 9. 9	> 9 9. 9
2 4 9	9 0. 7	8 6. 6
2 5 0	9 5. 4	9 4. 2
2 5 1	9 6. 8	9 3. 6
2 5 2	9 6. 3	9 3. 9
2 5 3	9 9. 5	9 6. 3
2 5 5	N. T.	> 9 9. 9
2 5 6	N. T.	9 2. 1
2 5 7	N. T.	> 9 9. 9
2 5 8	N. T.	> 9 9. 9
2 5 9	N. T.	> 9 9. 9
2 6 0	N. T.	> 9 9. 9
2 6 1	N. T.	> 9 9. 9
2 6 2	N. T.	> 9 9. 9
2 6 3	N. T.	> 9 9. 9
2 6 4	N. T.	> 9 9. 9
2 6 5	N. T.	> 9 9. 9
2 6 6	N. T.	> 9 9. 9
2 6 7	N. T.	2 8. 6
2 6 8	9 8. 4	8 7. 1

N.T. 無 試 驗

試驗例 2：經由 $\text{TNF}\alpha$ 刺激的 AP-1 活化阻斷測定

使用 AP-1 結合序列 (TGACTAA) 以 7 個連接 (串聯) 的寡聚糖插入於蟲螢光素酶基因 (Luc) 的上流之質體 (pAP-1-Luc Reporter Plasmid: STRATAGENE 公司製作)，使用感染試藥 (Effectene, QIAGEN 公司製作) 將來自人類子宮癌的細胞株 HeLa，依據 QIAGEN 公司的步驟進行感染，培養 6~24 小時。其後，被檢化合物的存在下或非存在下，加入 $\text{TNF}-\alpha$ (40 ng/ml) 培養 4 小時後，細胞內螢光素酶活性以 pickgen LT (東洋墨水公司製作) 及化學發光測定裝置、(SPECTRAFLUORPLUS、TECAN 公司製作) 進行測定。對於被驗化合物非存在下的螢光素酶活性值之比率下求得阻斷率。被驗化合物 10 $\mu\text{g/ml}$ 及 1 $\mu\text{g/ml}$ 存在下的 NF- κ B 活化阻斷率如下表所示。

化 合 物 號 碼	A P - 1 活 化 阻 斷 率 (%)	
	藥 物 濃 度 10 μ g/mL	藥 物 濃 度 1 μ g/mL
4	89.1	42.4
6	91.2	48.4
7	82.4	25.4
19	33.9	NT
22	44.1	NT
23	60.9	18.1
29	51.5	NT
75	56.7	33.3
124	67.7	NT
125	74.8	22.7
126	83.8	39.3
127	75.4	NT
187	49.9	NT
211	29.7	NT
217	55.3	21.7
225	33.5	NT

NT：無試驗

試驗例 3：使用老鼠海馬體中注入人類 β 澱粉狀蛋白之阿茲海默症模型動物所進行的記憶形成不全抑制效果之測定

以微注射法，於老鼠海馬體的數個位置上注入人類 β

澱粉狀蛋白 ($A\beta$) 的 $A\beta$ 1-40 與 $A\beta$ 1-43 之 1:1 混合物，連續進行 7 天，第 8 天以尿烷麻醉下，使雙極刺激電極於貫通路 (Perforant Path way) 上，將記錄用電極固定於海馬體齒回分子層。由刺激電極約 14-20mV 的試驗脈衝進行探測突觸反應，比較試驗刺激及高頻率刺激之長期增強反應 (Long-term Potentiation, LTP: 神經生理學記憶模型現象)，檢驗出因阿茲海默症所引起的記憶形成不全之有無。對照組為生理食鹽水、投予群為將被驗化合物投予群 (30mg/kg) 於 β 澱粉狀蛋白注入開始 3 天前進行 1 天 1 次的腹腔投予，進行 LTP 的比較。

結果如第 1 圖所示。

試驗例 4：使用癲癇模型老鼠的癲癇發作誘發抑制試驗

對自發性癲癇老鼠之野田癲癇老鼠 (NER)，進行 0.5ml 的 (對照組) 生理食鹽水或 30mg/kg 的被驗化合物 (投予群) 之 1 天 1 次之 2 週腹腔內投予。其後以尿烷麻醉下，使雙極刺激電極固定於貫通路上，將記錄用電極固定於海馬體齒回分子層，比較 2 個連續之刺激電位 (貝爾德脈衝) 的誘發反應。其結果，對照群中記錄到刺激後被認定為癲癇的連續性棘波，但投予群中並未看到棘波，且無觀察到如對照組般的連續波形。其結果，本發明的醫藥可使用於對癲癇的預防及/或治療上。

試驗例 5：經由 MEKK-1 強制表現的 AP-1 活化阻斷測

定

使用 AP-1 結合序列 (TGACTAA) 以 7 個連接 (串聯) 的寡聚糖插入於蟲螢光素酶基因 (Luc) 的上流之質體 (pAP-1-Luc Reporter Plasmid: STRATAGENE 公司製作) 與 MEKK-1 表現質體 (pFCMEKK: STRATAGENE 公司製作), 使用感染試藥 (Effectene, QIAGEN 公司製作) 將來自人類肝癌的細胞株 HepG2, 依據 QIAGEN 公司的步驟進行感染, 培養 20~24 小時。其後, 被檢化合物的存在下或非存在下, 培養 24 小時後, 細胞內螢光素酶活性以 pickgen LT (東洋墨水公司製作) 及化學發光測定裝置、(SPECTRAFLUORPLUS、TECAN 公司製作) 進行測定。對於被驗化合物非存在下的螢光素酶活性值之比率下求得阻斷率。被驗化合物 $1\mu\text{g/ml}$ 及 $1\mu\text{M/ml}$ 存在下的 AP-1 活化阻斷率如下表所示。

化合物號碼	AP-1 活化阻斷率 (%)	
	藥物濃度 1 μ g/mL	藥物濃度 1 μ M
51	>99.9	N.T.
50	99.4	90.7
67	94.8	N.T.
73	98.7	N.T.
63	94.9	N.T.
114	97.1	N.T.
163	90.4	N.T.
71	98.0	N.T.
56	96.3	82.6
98	>99.9	N.T.
196	99.8	N.T.
122	92.8	N.T.
195	95.5	91.2
199	70.6	N.T.
201	79.1	N.T.
532	83.8	N.T.
552	76.3	N.T.
101	N.T.	85.3

N.T. 無試驗

產業上可利用性

本發明的醫藥具有同時抑制 AP-1 及 NF- κ B 活化之作用，依據該作用可高效率地發揮預防及/或治療阿茲海默症及癲癇。

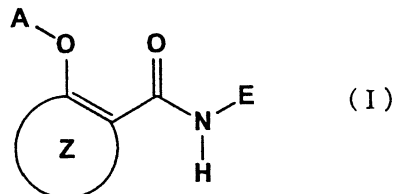
【圖式簡單說明】

第 1 圖表示本發明醫藥（化合物號碼 4）對於阿茲海默症模型動物之記憶形成不全抑制作用表示圖。

伍、中文發明摘要

發明之名稱：神經變性疾病治療劑

一種具有阿茲海默症或癲癇等神經變性疾病之預防及/或治療的醫藥，其特徵為含有選自下述一般式(I)



(式中，

A表示氫原子或乙醯基，

E表示2,5-二取代基、3,5-二取代基苯基、或可具有取代基單環式或縮合多環式雜芳基(但，該雜芳基除①直接連接於式(I)中的-CONH-基的環為苯環之縮合多環式雜芳基、②無取代基的噻唑-2-基、及③無取代基的苯并噻唑-2-基的情況)，

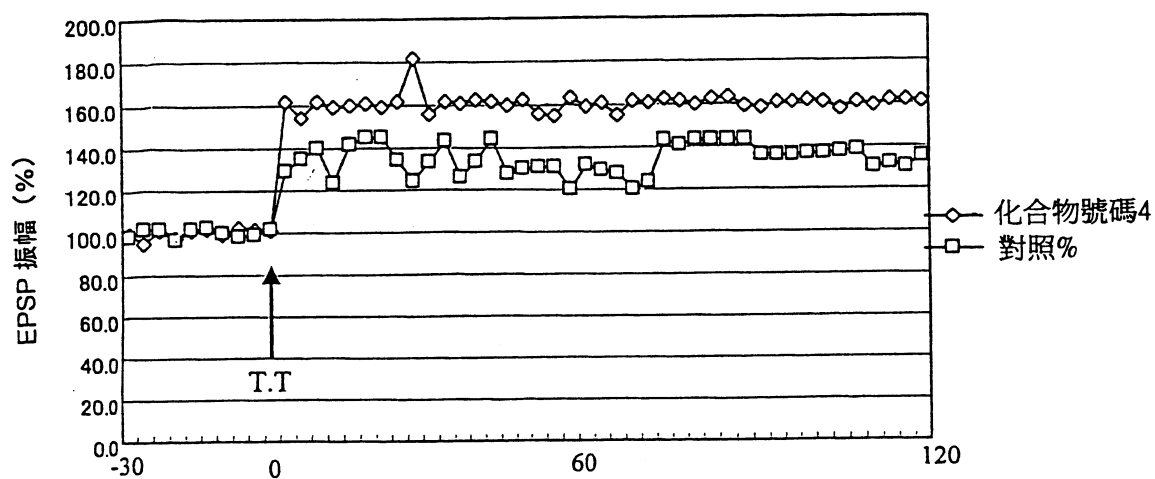
環Z表示式-O-A(式中，A表示與上述定義相同)及式-CONH-E(式中，E表示與上述定義相同)所表示的基之外、更可表示具有取代基的芳烴、或式-O-A(式中，A表示與上述定義相同)及式-CONH-E(式中，E表示與上述定義相同)所表示的基之外，更可具有取代基的雜芳烴)所表示的化合物及藥理學上可被接受的鹽、及彼等水合物及彼等之溶媒合物所成群之物質作為有效成分者。

陸、英文發明摘要

發明之名稱：

I280127

公告本

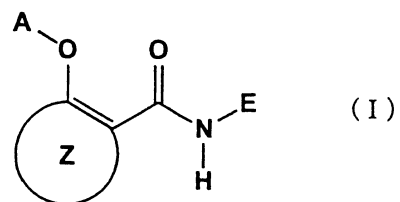


第1圖

柒、(一)、本案指定代表圖為：無

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I280127

公告本

拾、申請專利範圍

96. 1. 5

年 月 日

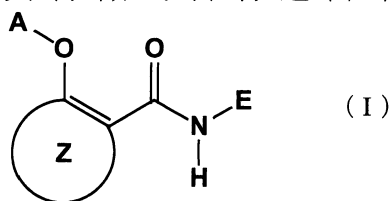
修正
補充

第 92115280 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 96 年 1 月 5 日修正

1. 一種使用於治療阿茲海默症及/或癲癇的醫藥組成物，其特徵為含有選自下述一般式 (I)：



[式中，A 表示氫原子或乙醯基，

E 表示選自

(1) 2, 5-二取代苯基 (該取代基表示選自

鹵素原子；

硝基；

C₁~C₄ 烷基；

C₁~C₄ 鹵化烷基；

C₁~C₄ 烷氧基；

C₁~C₄ 鹵素化烷氧基；

C₁~C₄ 烷基-對胺基苯磺基；

可具有 C₁~C₄ 鹵化烷基之 5 至 6 員非芳香族雜環基 (該雜環基含有 1 至 2 個選自氮原子及氧原子之雜原子)；以及

可具有選自鹵素原子、氰基、C₁~C₄ 烷基及 C₁~C₄ 烷氧基之基的 C₆~C₁₀ 芳基-氧基之基；但，該取代基之至少 1 個為三氟甲基)；

(2) 3, 5-二取代苯基 (該取代基為選自鹵素原子；

$C_1 \sim C_4$ 鹵化烷基；

$C_1 \sim C_4$ 烷氧基；

$C_1 \sim C_4$ 烷基-氧基-羰基；以及羧基之基；但，該取代基之至少 1 個為三氟甲基)；

或

(3) 二取代噻唑-2-基 (該取代基為選自鹵素原子；

氰基；

$C_1 \sim C_4$ 烷基；

$C_1 \sim C_4$ 鹵化烷基；

可具有選自鹵素原子及 $C_1 \sim C_4$ 鹵化烷基之基的苯基；

$C_1 \sim C_4$ 烷基-羰基；

苯甲醯基；

可具有選自羧基及 $C_1 \sim C_4$ 烷基-氧基-羰基之基的 $C_1 \sim C_4$ 烷基；

$C_1 \sim C_4$ 烷基-氧基-羰基；

可具有選自 $C_1 \sim C_4$ 烷基及苯基之基的 6 員非芳香族雜環基 (該雜環基含有 1 至 2 個選自氮原子及氧原子之雜原子)；

$C_7 \sim C_{10}$ 芳烷基；

可具有選自 $C_1 \sim C_4$ 烷基及 $C_7 \sim C_{10}$ 芳烷基之基

的胺基甲醯基；以及羧基之基），

環 Z 表示式 $-O-A$ （式中，A 與上述定義相同）及式 $-CONH-E$ （式中，E 與上述定義相同）所示基以外更表示可具有選自

鹵素原子；

硝基；

氰基；

$C_1 \sim C_4$ 烷氧基；

$C_1 \sim C_8$ 烷基；

可具有選自苯基、氰基、 $C_1 \sim C_4$ 烷基－氧基－羰基及羧基之基的 $C_2 \sim C_4$ 烯基；

可具有選自苯基及三（ $C_1 \sim C_4$ 烷基）甲矽烷基之基的 $C_2 \sim C_4$ 炔基；

$C_1 \sim C_4$ 鹵化烷基；

可具有選自鹵素原子及 $C_1 \sim C_4$ 鹵化烷基之基的苯基；

$C_7 \sim C_{10}$ 芳烷基；

可具有選自羥基、 $C_1 \sim C_4$ 烷氧基－亞胺基及 $C_7 \sim C_{10}$ 芳烷基－氧基－亞胺基之基的 $C_1 \sim C_4$ 烷基；

可具有 $C_1 \sim C_4$ 烷基之 5 至 9 員雜芳基基（該雜環基含有 1 至 2 個選自氮原子及氧原子之雜原子）；

$C_1 \sim C_4$ 烷基－羰基；

可具有 $C_7 \sim C_{10}$ 芳烷基之 6 員非芳香族雜環－羰基（該雜環基含有 1 個氮原子）；

5 員雜芳基－磺醯基（該雜芳基含有 1 個氮原子）；
羧基；

C₁～C₄ 烷基－氧基－羰基；

可具有 C₁～C₄ 鹵化烷基之苯基及可具有選自 C₁～C₄ 烷基之基的胺基甲醯基；

可具有 C₁～C₄ 鹵化烷基之苯基及可具有選自 C₁～C₄ 烷基之基的 胺磺醯基；

可具有選自 C₁～C₄ 烷基、C₁～C₄ 烷基－羰基、
苯甲醯基、C₁～C₄ 烷基－磺醯基及苯磺醯基之基的胺
基；

可具有選自可具有苯基之脲基；

可具有苯基之硫代脲基；

可具有選自硝基及 6 員雜芳基－胺磺醯基（該雜芳基
含有 1 個氮原子）之基的苯基－重氮基；以及羥基之基的
苯環〕所表示的化合物及藥理學上可被接受的鹽所成群之
物質作為有效成分者。

2.如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，

其中 A 表示氫原子或乙醯基，

E 表示 2，5－二取代苯基（該取代基為選自
鹵素原子；

硝基；

C₁～C₄ 烷基；

C₁～C₄ 鹵化烷基；

C₁～C₄ 烷氧基；

$C_1 \sim C_4$ 鹵素化烷基；

$C_1 \sim C_4$ 烷基－對胺基苯磺基；

可具有 $C_1 \sim C_4$ 鹵化烷基之 5 至 6 員非芳香族雜環基（該雜環基含有 1 至 2 個選自氮原子及氧原子之雜原子）；以及

可具有鹵素原子、氰基、 $C_1 \sim C_4$ 烷基及 $C_1 \sim C_4$ 烷氧基之基的 $C_6 \sim C_{10}$ 芳基－氧基；

但，該取代基之至少 1 個為三氟甲基），

環 Z 表示式 $-O-A$ （式中，A 與上述定義相同）及式 $-CONH-E$ （式中，E 與上述定義相同）所示基以外更表示可具有選自

鹵素原子；

硝基；

氰基；

$C_1 \sim C_4$ 烷氧基；

$C_1 \sim C_8$ 烷基；

可具有選自苯基、氰基、 $C_1 \sim C_4$ 烷基－氧基－羰基及羧基之基的 $C_2 \sim C_4$ 烯基；

可具有選自苯基及三（ $C_1 \sim C_4$ 烷基）甲矽烷基之基的 $C_2 \sim C_4$ 炔基；

$C_1 \sim C_4$ 鹵化烷基；

可具有選自鹵素原子及 $C_1 \sim C_4$ 鹵化烷基之基的苯基；

$C_7 \sim C_{10}$ 芳烷基；

可具有選自羥基、 $C_1 \sim C_4$ 烷基－氧基－亞胺基及 $C_7 \sim C_{10}$ 芳烷基－氧基－亞胺基之基的 $C_1 \sim C_4$ 烷基；

可具有 $C_1 \sim C_4$ 烷基之 5 至 9 員雜芳基基（該雜環基含有 1 至 2 個選自氮原子及氧原子之雜原子）； $C_1 \sim C_4$ 烷基－羰基；

可具有 $C_7 \sim C_{10}$ 芳烷基之 6 員非芳香族雜環－羰基（該雜環基含有 1 個氮原子）；

5 員雜芳基－磺醯基（該雜芳基含有 1 個氮原子）；
羧基；

$C_1 \sim C_4$ 烷基－氧基－羰基；

可具有 $C_1 \sim C_4$ 鹵化烷基之苯基及可具有選自 $C_1 \sim C_4$ 烷基之基的胺基甲醯基；

可具有 $C_1 \sim C_4$ 鹵化烷基之苯基及可具有選自 $C_1 \sim C_4$ 烷基之基的 胺磺醯基；

可具有選自 $C_1 \sim C_4$ 烷基、 $C_1 \sim C_4$ 烷基－羰基、
苯甲醯基、 $C_1 \sim C_4$ 烷基－磺醯基及苯磺醯基之基的胺基；

可具有苯基之脲基；

可具有苯基之硫代脲基；

可具有選自硝基及 6 員雜芳基－胺磺醯基（該雜芳基含有 1 個氮原子）之基的苯基－重氮基；以及

羥基之基的苯環。

3. 如申請專利範圍第 2 項之醫藥組成物，其中 A 表示氫原子，E 表示 2, 5-二取代苯基（該取代基選自

鹵素原子；

硝基；

C₁ ~ C₄ 烷基；

C₁ ~ C₄ 鹵化烷基；

C₁ ~ C₄ 烷氧基；

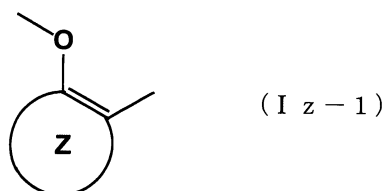
C₁ ~ C₄ 鹵素化烷氧基；

C₁ ~ C₄ 烷基 - 對胺基苯磺基；

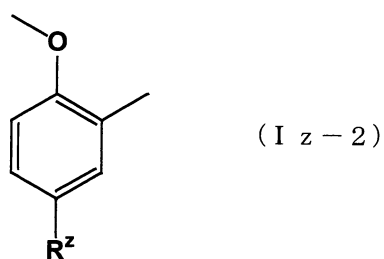
可具有 C₁ ~ C₄ 鹵化烷基之 5 至 6 員非芳香族雜環基（該雜環基含有 1 至 2 個選自氮原子及氧原子之雜原子）；以及

可具有選自鹵素原子、氰基、C₁ ~ C₄ 烷基及 C₁ ~ C₄ 烷氧基之基的 C₆ ~ C₁₀ 芳基 - 氧基；但，該取代基之至少 1 個為三氟甲基），

含有環 Z 之下述部分結構式（I_Z-1）：



為下述式（I_Z-2）：



（式中，R^z 表示可具有選自

氫原子；

鹵素原子；

硝基；

氰基；

C₁~C₄ 烷氧基；

C₁~C₈ 烷基；

可具有選自苯基、氰基、C₁~C₄ 烷基－氧基－羰基及羧基之基的 C₂~C₄ 烯基；

可具有選自苯基及三（C₁~C₄ 烷基）甲矽烷基之基的 C₂~C₄ 炔基；

C₁~C₄ 鹵化烷基；

可具有選自鹵素原子及 C₁~C₄ 鹵化烷基之基的苯基；

C₇~C₁₀ 芳烷基；

可具有選自羥基、C₁~C₄ 烷氧基－亞胺基及 C₇~C₁₀ 芳烷基－氧基－亞胺基之基的 C₁~C₄ 烷基；

可具有 C₁~C₄ 烷基的 5 至 9 員雜芳基基（該雜環基含有 1 至 2 個選自氮原子及氧原子之雜原子）；

C₁~C₄ 烷基－羰基；

可具有 C₇~C₁₀ 芳烷基的 6 員非芳香族雜環－羰基（該雜環基含有 1 個氮原子）；

5 員雜芳基－磺醯基（該雜芳基含有 1 個氮原子）；

羧基；

C₁~C₄ 烷基－氧基－羰基；

可具有 C₁~C₄ 鹵化烷基之苯基及可具有選自 C₁~C₄ 烷基之基的胺基甲醯基；

可具有 C₁~C₄ 鹵化烷基的苯基及可具有選自 C₁~C₄ 烷基之基的胺磺醯基；

可具有選自 C₁~C₄ 烷基、C₁~C₄ 烷基-羰基、苯甲醯基、C₁~C₄ 烷基-磺醯基及苯磺醯基之基的胺基；

可具有苯基的脲基；

可具有苯基的硫代脲基；或

可具有選自硝基及 6 員雜芳基-胺磺醯基（該雜芳基含有 1 個氮原子）之基的苯基-重氮基）。

4. 如申請專利範圍第 3 項之醫藥組成物，其中 R² 表示鹵素原子，E 表示選自下述「取代基群 δ-2 e」之基；

[取代基群 δ-2 e] 2-氯-5-(三氟甲基)苯基、2,5-雙(三氟甲基)苯基、2-氟-5-(三氟甲基)苯基、2-硝基-5-(三氟甲基)苯基、2-甲基-5-(三氟甲基)苯基、2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基、2-甲基對胺基苯磺基-5-(三氟甲基)苯基、2-(1-吡咯烷)-5-(三氟甲基)苯基、2-嗎啉代-5-(三氟甲基)苯基、2-溴-5-(三氟甲基)苯基、2-(2-萘氧基)-5-(三氟甲基)苯基、2-(2,4-二氯苯氧基)-5-(三氟甲基)苯基、2-[4-(三氟甲基)哌啶基-1-基]-5-(三氟甲基)苯基、2-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-(三氟甲基)苯基、2-(2-甲氧基苯氧基)-5-(三氟甲基)苯基、2-(4-氯-3,5-

二甲基苯氧基) - 5 - (三氟甲基) 苯基、2 - 六氫吡啶 - 5 - (三氟甲基) 苯基、2 - (4 - 甲基苯氧基) - 5 - (三氟甲基) 苯基、2 - (4 - 氯苯氧基) - 5 - (三氟甲基) 苯基、2 - (4 - 氰基苯氧基) - 5 - (三氟甲基) 苯基、2 - (4 - 甲氧基苯氧基) - 5 - (三氟甲基) 苯基。

5.如申請專利範圍第 4 項之醫藥組成物，其中 R² 表示鹵素原子，E 表示 2, 5 - 雙 (三氟甲基) 苯基。

6.如申請專利範圍第 5 項之醫藥組成物，其中 R² 表示臭素原子，E 表示 2, 5 - 雙 (三氟甲基) 苯基。

7.如申請專利範圍第 2 項之醫藥組成物，其中 E 表示 2, 5 - 雙 (三氟甲基) 苯基。

8.如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中 A 表示氫原子或乙醯基，E 表示 3, 5 - 二取代苯基 (該取代基表示選自

鹵素原子；

C₁ ~ C₄ 鹵化烷基；

C₁ ~ C₄ 烷氧基；

C₁ ~ C₄ 烷基 - 氧基 - 羰基；以及

羧基之基；但，該取代基之至少 1 個為三氟甲基，

環 Z 表示式 - O - A (式中，A 與上述定義相同) 及式 - C O N H - E (式中，E 與上述定義相同) 所示基以外更表示可具有選自

鹵素原子；

硝基；

氰基；

C₁ ~ C₄ 烷氧基；

C₁ ~ C₈ 烷基；

可具有選自苯基、氰基、C₁ ~ C₄ 烷基 - 氧基 - 羰基及羧基之基的 C₂ ~ C₄ 烯基；

可具有選自苯基及三 (C₁ ~ C₄ 烷基) 甲矽烷基之基的 C₂ ~ C₄ 炔基；

C₁ ~ C₄ 鹵化烷基；

可具有選自鹵素原子及 C₁ ~ C₄ 鹵化烷基之基的苯基；

C₇ ~ C₁₀ 芳烷基；

可具有選自羥基、C₁ ~ C₄ 烷氧基 - 亞胺基及 C₇ ~ C₁₀ 芳烷基 - 氧基 - 亞胺基之基的 C₁ ~ C₄ 烷基；

可具有 C₁ ~ C₄ 烷基的 5 至 9 員雜芳基基 (該雜環基含有 1 至 2 個選自氮原子及氧原子之雜原子) ； C₁ ~ C₄ 烷基 - 羰基；

可具有 C₇ ~ C₁₀ 芳烷基的 6 員非芳香族雜環 - 羰基 (該雜環基含有 1 個氮原子) ；

5 員雜芳基 - 磺醯基 (該雜芳基含有 1 個氮原子) ；
羧基；

C₁ ~ C₄ 烷基 - 氧基 - 羰基；

可具有 C₁ ~ C₄ 鹵化烷基的苯基及可具有選自 C₁ ~ C₄ 烷基之基的胺基甲醯基；

可具有 C₁ ~ C₄ 鹵化烷基的苯基及可具有選自 C₁ ~

C₄ 烷基之基的胺磺醯基；

可具有選自 C₁~C₄ 烷基、C₁~C₄ 烷基-羰基、
 苯甲醯基、C₁~C₄ 烷基-磺醯基及苯磺醯基之基的胺
 基；

可具有苯基的脲基；

可具有苯基的硫代脲基；

可具有選自硝基及 6 員雜芳基-胺磺醯基（該雜芳基
 含有 1 個氮原子）之基的苯基-重氮基；以及羥基
 之基的苯環。

9. 如申請專利範圍第 8 項之醫藥組成物，其中 A 表示
 氫原子，E 表示 3, 5-二取代苯基（該取代基表示選自
 鹵素原子；

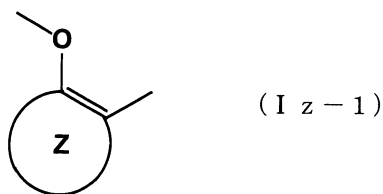
C₁~C₄ 鹵化烷基；

C₁~C₄ 烷氧基；

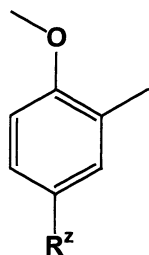
C₁~C₄ 烷基-氧基-羰基；以及

羧基所示基；但，該取代基之至少 1 個為三氟甲基）

含有環 Z 之下述部分結構式（I_Z-1）：



為下述式（I_Z-2）：

(I_z-2)

(式中，R^z表示可具有選自

氫原子；

鹵素原子；

硝基；

氰基；

C₁～C₄ 烷基；

C₁～C₈ 烷基；

可具有選自苯基、氰基、C₁～C₄ 烷基－氧基－羰基及羧基之基的 C₂～C₄ 烯基；

可具有選自苯基及三(C₁～C₄ 烷基) 甲矽烷基之基的 C₂～C₄ 炔基；

C₁～C₄ 鹵化烷基；

可具有選自鹵素原子及 C₁～C₄ 鹵化烷基之基的苯基；

C₇～C₁₀ 芳烷基；

可具有選自羥基、C₁～C₄ 烷氧基－亞胺基及 C₇～C₁₀ 芳烷基－氧基－亞胺基之基的 C₁～C₄ 烷基；

可具有 C₁～C₄ 烷基之 5 至 9 員雜芳基基(該雜環基含有 1 至 2 個選自氮原子及氧原子之雜原子)；

C₁～C₄ 烷基－羰基；

可具有 C₇～C₁₀ 芳烷基的 6 員非芳香族雜環－羰基

(該雜環基含有 1 個氮原子) ；

5 員雜芳基－磺醯基 (該雜芳基含有 1 個氮原子) ；

羧基 ；

C₁～C₄ 烷基－氧基－羰基 ；

可具有 C₁～C₄ 鹵化烷基的苯基及可具有選自 C₁～C₄ 烷基之基的胺基甲醯基 ；

可具有 C₁～C₄ 鹵化烷基之苯基及可具有選自 C₁～C₄ 烷基之基的胺磺醯基 ；

可具有選自 C₁～C₄ 烷基、C₁～C₄ 烷基－羰基、苯甲醯基、C₁～C₄ 烷基－磺醯基及苯磺醯基之基的胺基 ；

可具有苯基之脲基 ；

可具有苯基之硫代脲基 ； 或

可具有選自硝基及 6 員雜芳基－胺磺醯基 (該雜芳基含有 1 個氮原子) 之基的苯基－重氮基) 。

10. 如申請專利範圍第 9 項之醫藥組成物，其中 R^z 表示鹵素原子，

E 表示選自下述「取代基群 $\delta-4e$ 」之基 ；

[取代基群 $\delta-4e$] 3, 5- 雙 (三氟甲基) 苯基、3- 氟 - 5- (三氟甲基) 苯基、3- 溴 - 5- (三氟甲基) 苯基、3- 甲氧基 - 5- (三氟甲基) 苯基、3- 甲氧基羰基 - 5- (三氟甲基) 苯基、3- 羧基 - 5- (三氟甲基) 苯基。

11. 如申請專利範圍第 10 項之醫藥組成物，其中 R^z

表示鹵素原子，

E 表示 3，5－雙（三氟甲基）苯基。

12.如申請專利範圍第 11 項之醫藥組成物，其中 R² 表示氮原子，

E 表示 3，5－雙（三氟甲基）苯基。

13.如申請專利範圍第 8 項之醫藥組成物，其中 E 表示 3，5－雙（三氟甲基）苯基。

14.如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中 A 表示氮原子或乙醯基，

E 表示二取代噻唑－2－基（該取代基選自鹵素原子；

氰基；

C₁～C₄ 烷基；

C₁～C₄ 鹵化烷基；

可具有選自鹵素原子及 C₁～C₄ 鹵化烷基之基的苯基；

C₁～C₄ 烷基－羰基；

苯甲醯基；

可具有選自羧基及 C₁～C₄ 烷基－氧基－羰基之基的 C₁～C₄ 烷基；

C₁～C₄ 烷基－氧基－羰基；

可具有選自 C₁～C₄ 烷基及苯基之基的 6 員非芳香族雜環基（該雜環基含有 1 至 2 個選自氮原子及氧原子之雜原子）；

$C_7 \sim C_{10}$ 芳烷基；

可具有選自 $C_1 \sim C_4$ 烷基及 $C_7 \sim C_{10}$ 芳烷基之基的胺基甲醯基；以及

羧基的基），

環 Z 表示式 $-O-A$ （式中，A 與上述定義相同）及式 $-CONH-E$ （式中，E 與上述定義相同）所示基以外更表示可具有選自

鹵素原子；

硝基；

氰基；

$C_1 \sim C_4$ 烷氧基；

$C_1 \sim C_8$ 烷基；

可具有選自苯基、氰基、 $C_1 \sim C_4$ 烷基－氧基－羰基及羧基之基的 $C_2 \sim C_4$ 烯基；

可具有選自苯基及三（ $C_1 \sim C_4$ 烷基）甲矽烷基之基的 $C_2 \sim C_4$ 炔基；

$C_1 \sim C_4$ 鹵化烷基；

可具有選自鹵素原子及 $C_1 \sim C_4$ 鹵化烷基之基的苯基；

$C_7 \sim C_{10}$ 芳烷基；

可具有選自羥基、 $C_1 \sim C_4$ 烷氧基－亞胺基及 $C_7 \sim C_{10}$ 芳烷基－氧基－亞胺基之基的 $C_1 \sim C_4$ 烷基；

可具有 $C_1 \sim C_4$ 烷基的 5 至 9 員雜芳基基（該雜環基含有 1 至 2 個選自氮原子及氧原子之雜原子）； $C_1 \sim$

C₄ 烷基 - 羰基 ；

可具有 C₇ ~ C₁₀ 芳烷基的 6 員非芳香族雜環 - 羰基
(該雜環基含有 1 個氮原子) ；

5 員雜芳基 - 磺醯基 (該雜芳基含有 1 個氮原子) ；
羧基 ；

C₁ ~ C₄ 烷基 - 氧基 - 羰基 ；

可具有 C₁ ~ C₄ 鹵化烷基的苯基及可具有選自 C₁ ~
C₄ 烷基之基的胺基甲醯基 ；

可具有 C₁ ~ C₄ 鹵化烷基的苯基及可具有選自 C₁ ~
C₄ 烷基之基的 胺磺醯基 ；

可具有選自 C₁ ~ C₄ 烷基、C₁ ~ C₄ 烷基 - 羰基、
苯甲醯基、C₁ ~ C₄ 烷基 - 磺醯基及苯磺醯基之基的胺
基 ；

可具有苯基的脲基 ；

可具有苯基的硫代脲基 ；

可具有選自硝基及 6 員雜芳基 - 胺磺醯基 (該雜芳基
含有 1 個氮原子) 之基的苯基 - 重氮基 ；以及羥基之基的
苯環 。

15. 如申請專利範圍第 14 項之醫藥組成物，其中 A 表
示氫原子，

E 表示二取代噻唑 - 2 - 基 (該取代基可具有選自
鹵素原子 ；

氰基 ；

C₁ ~ C₄ 烷基 ；

$C_1 \sim C_4$ 鹵化烷基；

可具有選自鹵素原子及 $C_1 \sim C_4$ 鹵化烷基之基的苯基；

$C_1 \sim C_4$ 烷基－羰基；

苯甲醯基；

可具有選自羧基及 $C_1 \sim C_4$ 烷基－氧基－羰基之基的 $C_1 \sim C_4$ 烷基；

$C_1 \sim C_4$ 烷基－氧基－羰基；

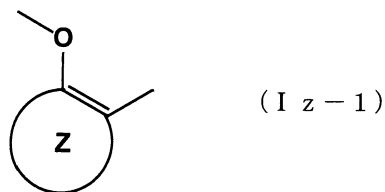
可具有選自 $C_1 \sim C_4$ 烷基及苯基之基的 6 員非芳香族雜環基（該雜環基含有 1 至 2 個選自氮原子及氧原子之雜原子）；

$C_7 \sim C_{10}$ 芳烷基；

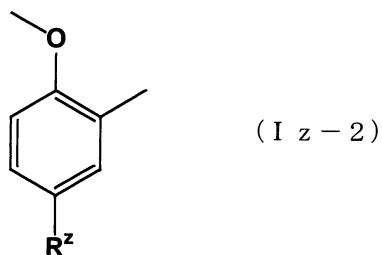
可具有選自 $C_1 \sim C_4$ 烷基及 $C_7 \sim C_{10}$ 芳烷基之基的胺基甲醯基；以及

羧基之基），

含有環 Z 之下述部分結構式（ $I_z - 1$ ）：



為下述式（ $I_z - 2$ ）：



（式中， R^z 表示可具有選自

氮原子；

鹵素原子；

硝基；

氰基；

C₁~C₄ 烷氧基；

C₁~C₈ 烷基；

可具有選自苯基、氰基、C₁~C₄ 烷基－氧基－羰基及羧基之基的 C₂~C₄ 烯基；

可具有選自苯基及三（C₁~C₄ 烷基）甲矽烷基之基的 C₂~C₄ 炔基；

C₁~C₄ 鹵化烷基；

可具有選自鹵素原子及 C₁~C₄ 鹵化烷基之基的苯基；

C₇~C₁₀ 芳烷基；

可具有選自羥基、C₁~C₄ 烷氧基－亞胺基及 C₇~C₁₀ 芳烷基－氧基－亞胺基之基的 C₁~C₄ 烷基；

可具有 C₁~C₄ 烷基的 5 至 9 員雜芳基基（該雜環基含有 1 至 2 個選自氮原子及氧原子之雜原子）；

C₁~C₄ 烷基－羰基；

可具有 C₇~C₁₀ 芳烷基的 6 員非芳香族雜環－羰基（該雜環基含有 1 個氮原子）；

5 員雜芳基－磺醯基（該雜芳基含有 1 個氮原子）；

羧基；

C₁~C₄ 烷基－氧基－羰基；

可具有 C₁~C₄ 鹵化烷基的苯基及可具有選自 C₁~C₄ 烷基之基的胺基甲醯基；

可具有 C₁~C₄ 鹵化烷基的苯基及可具有選自 C₁~C₄ 烷基之基的胺磺醯基；

可具有選自 C₁~C₄ 烷基、C₁~C₄ 烷基-羰基、苯甲醯基、C₁~C₄ 烷基-磺醯基及苯磺醯基之基的胺基；

可具有苯基的脲基；

可具有苯基的脲基；或

可具有選自硝基及 6 員雜芳基-胺磺醯基（該雜芳基含有 1 個氮原子）之基的苯基-重氮基）。

16. 如申請專利範圍第 15 項之醫藥組成物，其中 R² 表示鹵素原子，

E 表示選自下述「取代基群 δ-5 e」之基；

〔取代基群 δ-5 e〕5-溴-4-〔（1，1-二甲基）乙基〕噻唑-2-基、5-溴-4-（三氟甲基）噻唑-2-基、5-氰基-4-〔（1，1-二甲基）乙基〕噻唑-2-基、5-甲基噻唑-2-基、4，5-二甲基噻唑-2-基、5-甲基-4-苯基噻唑-2-基、5-（4-氟苯基）-4-甲基噻唑-2-基、4-甲基-5-〔3-（三氟甲基）苯基〕噻唑-2-基、4-〔（1，1-二甲基）乙基〕-5-乙基噻唑-2-基、4-乙基-5-苯基噻唑-2-基、4-異丙基-5-苯基噻唑-2-基、4-丁基-5-苯基噻唑-2-基、4-〔（1，1-二甲基）乙基〕-5-〔（2，2-

二甲基)丙醯基]噻唑-2-基、4-[(1, 1-二甲基)乙基]-5-(乙氧基羰基)噻唑-2-基、4-[(1, 1-二甲基)乙基]-5-六氫吡啶噻唑-2-基、4-[(1, 1-二甲基)乙基]-5-嗎啉代噻唑-2-基、4-[(1, 1-二甲基)乙基]-5-(4-甲基哌嗪基-1-基)噻唑-2-基、4-[(1, 1-二甲基)乙基]-5-(4-苯基哌嗪基-1-基)噻唑-2-基、5-羧基甲基-4-苯基噻唑-2-基、4, 5-二苯基噻唑-2-基、4-苯甲基-5-苯基噻唑-2-基、5-苯基-4-(三氟甲基)噻唑-2-基、5-乙醯基-4-苯基噻唑-2-基、5-苯甲醯基-4-苯基噻唑-2-基、5-乙氧基羰基-4-苯基噻唑-2-基、5-乙氧基羰基-4-(五氟苯基)噻唑-2-基、5-甲基胺基甲醯基-4-苯基噻唑-2-基、5-乙基胺基甲醯基-4-苯基噻唑-2-基、5-異丙基胺基甲醯基-4-苯基噻唑-2-基、5-(2-苯基乙基)胺基甲醯基-4-苯基噻唑-2-基、5-乙氧基羰基-4-(三氟甲基)噻唑-2-基、5-羧基-4-[(1, 1-二甲基)乙基]噻唑-2-基、5-(乙氧基羰基)甲基-4-苯基噻唑-2-基、5-羧基-4-苯基噻唑-2-基、5-丙基胺基甲醯基-4-苯基噻唑-2-基。

17.如申請專利範圍第 16 項之醫藥組成物，其中 R² 表示鹵素原子，E 表示 4-[(1, 1-二甲基)乙基]-5-[(2, 2-二甲基)丙醯基]噻唑-2-基。