

公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：93113091

※申請日期：03.5.10

※IPC 分類：

C07D235/04 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎苯并咪唑衍生物

NEW BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞典商阿斯特捷利康公司

ASTRAZENECA AB

代表人：(中文/英文)

凱文 比爾

BILL, KEVIN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞典賽得特來 SE-15185

SE-151 85 SODERTALJE, SWEDEN

國 籍：(中文/英文)

瑞典 SWEDEN

三、發明人：(共 6 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 伊根尼 畢賽希克
BESIDSKI, YEVGENI
2. 馬丁 倪洛
NYLOF, MARTIN
3. 英格 克爾
KERS, INGER
4. 馬特 A 斯文森
SVENSSON, MATS A.
5. 安地斯 斯萊塔
SLAITAS, ANDIS
6. 迪戴 羅堤希
ROTTICCI, DIDIER

地 址：(中文/英文)

- 1-6.均 瑞典賽得特來 SE-15185
SE-15185 SODERTALJE, SWEDEN

國 籍：(中文/英文)

- 1-4.均 瑞典 SWEDEN
5. 拉脫維亞 LATIVIA
6. 法國 FRANCE

四、聲明事項：

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

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 瑞典；2003年05月16日；0301446-1
2. 瑞典；2004年01月12日；0400043-6

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

- 1.
- 2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎化合物，含有該化合物之醫藥配方，該化合物於治療上之用途。本發明進一步關於該化合物之製備方法，與中間物於其製備上之用途。

【先前技術】

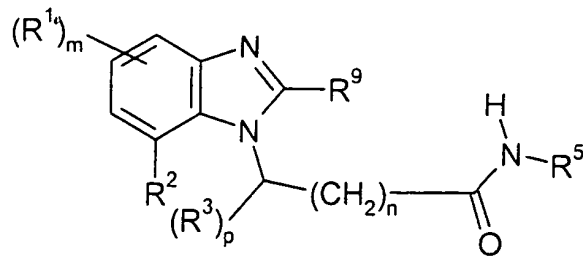
哺乳動物中之疼痛感覺，係由於被稱為感受傷害體之感覺神經元特殊化群集之周圍末端活化作用所致。辣椒素，意即辣椒中之活性成份，會產生感受傷害體之持續活化作用，且亦在人類中產生劑量依賴性之疼痛感覺。類香草素受體1 (VR1 或 TRPV1) 之無性繁殖，証實 VR1 為辣椒素及其類似物之分子標的 (Caterina, M.J., Schumacher, M.A., 等人, Nature (1997), 第 389 卷, 第 816-824 頁)。使用 VR1 之功能性研究顯示其亦藉由有毒熱、組織酸化作用及其他炎性介體所活化 (Tominaga, M., Caterina, M.J. 等人, Neuron (1998), 第 21 卷, 第 531-543 頁)。VR1 之表現亦在導致神經病原性疼痛之末梢神經傷害類型後經調節。VR1 之此等性質使其成為疼痛與涉及發炎之疾病之高度關聯標的。雖然 VR1 受體之催動劑可經過感受傷害體破壞而充作止痛劑，但催動劑之使用，譬如辣椒素及其類似物，由於其辛辣性、神經毒性及引致體溫過低而受到限制。取而代之的是，阻斷 VR1 活性之藥劑應証實較有用。拮抗劑係保持止痛性質，但避免辛辣性與神經毒性副作用。具有 VR1 抑制活性之化合物，咸認具有治療及 / 或預防病症之潛在用途，譬如疼痛，尤其是炎性或外傷性起源，譬如關節炎、絕

血、癌症、纖維肌痛、下背疼痛及手術後疼痛 (Walker 等人, J Pharmacol Exp Ther. (2003 年) 1 月 ; 304(1) : 56-62)。除了此內臟疼痛之外，譬如慢性骨盆疼痛、膀胱炎、刺激性腸徵候簇 (IBS)、胰腺炎等，尚有神經病原性疼痛，譬如坐骨神經痛、糖尿病患者之神經病、HIV 神經病、多發性硬化等 (Walker 等人, 同前出處, Rashid 等人, J Pharmacol Exp Ther. (2003) 三月 ; 304 (3) : 940-8)，係為可以 VR1 抑制治療之潛在疼痛狀態。此等化合物亦被認為對於炎性病症潛在地有用，例如氣喘、咳嗽、炎性腸疾病 (IBD)(Hwang 與 Oh, Curr Opin Pharmacol (2002) 六月 ; 2 (3) : 235-42)。具有 VR1 阻斷劑活性之化合物亦可用於癢症與皮膚病，例如牛皮癬，及用於胃食管回流疾病 (GERD)、嘔吐、癌症、尿失禁及膀胱活動過度 (Yiangou 等人, BJU Int (2001) 六月 ; 87 (9) : 774-9, Szallasi, Am J Clin Pathol (2002) 118 : 110-21)。VR1 抑制劑亦具有潛在用途，以治療及 / 或預防曝露至 VR1 活化劑例如辣椒素或催淚氣、酸或熱之作用 (Szallasi 同前出處)。進一步潛在用途係關於治療對 VR1 活化劑之耐藥性。VR1 抑制劑亦可用於治療間質性膀胱炎及與間質性膀胱炎相關之疼痛。

【發明內容】

本發明之目的係為提供會在類香草素受體 1 (VR1) 處展示抑制活性之化合物。尤其是，在苯并咪唑環 C-7 原子處經取代之衍生物，係顯示功效上之顯著增加。

本發明係提供式 I 化合物



(I)

其中：

R^1 為 H、 NO_2 、鹵基、 NR^6R^7 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基 O、 $\text{R}^6\text{OC}_{0-6}$ 烷基、 R^6CO 、 R^6OCO 或 CONR^6R^7 ；

m 為 0、1、2 或 3；

R^2 為 NO_2 、鹵基、 NR^6R^7 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基 O、氰基、 $\text{R}^6\text{OC}_{0-6}$ 烷基、 R^6CO 、 R^6OCO 、 R^6CONR^7 、 $\text{R}^6\text{R}^7\text{NCO}$ 、 R^8SO_2 、 $\text{R}^8\text{SO}_2\text{HN}$ 、芳基 C_{0-6} 烷基或雜芳基 C_{0-6} 烷基；

R^3 與 R^9 各獨立為 H 或 C_{1-4} 烷基；

p 為 0、1 或 2；

n 為 0、2、3 或 4；

R^5 為 C_{1-10} 烷基、 C_{6-10} 芳基 C_{0-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{0-6} 烷基或 C_{5-6} 雜芳基 C_{0-6} 烷基，而其中任何芳基、雜芳基或環烷基可與芳基、雜芳基、 C_{3-7} 環烷基或 C_{3-7} 雜環烷基稠合，且該 R^5 可被一或多個 A 取代；

A 為 H、OH、 NO_2 、氰基、 R^6CO 、 $\text{R}^6\text{O}(\text{CO})$ 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 NR^6R^7 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基 O、 $\text{R}^6\text{OC}_{0-6}$ 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、 R^8SO_2 、 $\text{R}^8\text{SO}_2\text{HN}$ 、 C_{5-6} 芳基 O 或 CONR^6R^7 ；

R^6 與 R^7 各獨立為H或 C_{1-6} 烷基；且

R^8 為 NR^6R^7 或 C_{1-4} 烷基，

或其鹽、溶劑合物或溶劑化合鹽。

本發明之一項具體實施例係關於式I化合物，其中：

R^1 為H、鹵基、 NR^6R^7 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基
O、 R^6OC_{0-6} 烷基、 R^6CO 、 R^6OCO 或 $CONR^6R^7$ ；

m為0或1；

R^2 為 NO_2 、鹵基、 NR^6R^7 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、氰基、 R^6OCO
、 R^6CONR^7 、 R^8SO_2 、 R^8SO_2HN 或雜芳基 C_{0-6} 烷基；

R^3 與 R^9 各獨立為H或 C_{1-4} 烷基；

p為0；

n為0；

R^5 為 C_{1-10} 烷基、 C_{6-10} 芳基 C_{0-6} 烷基或 C_{5-6} 雜芳基 C_{0-6} 烷基，
而其中任何芳基可與 C_{3-7} 環烷基或 C_{3-7} 雜環烷基稠合，且該
 R^5 可被一或多個A取代；

A為H、氰基、鹵基、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 NR^6R^7 、 C_{1-6} 鹵烷基
、 C_{1-6} 鹵烷基O、 R^6OC_{0-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、 R^8SO_2 或 C_{5-6}
芳基O；

R^6 與 R^7 各獨立為H或 C_{1-6} 烷基；且

R^8 為 NR^6R^7 或 C_{1-4} 烷基，

或其鹽、溶劑合物或溶劑化合鹽。

於本發明之另一項具體實施例中，苯并咪唑係被0、1、2
或3個 R^1 基團取代，其中 R^1 取代基之數目係藉由術語m指定
。於本發明之另一項具體實施例中，m為0或1。

於本發明之進一步具體實施例中， R^1 為氫或鹵基。

於又另一項具體實施例中， R^1 為氫。於進一步具體實施例中， R^1 為氟基。

R^2 可選自包括 NO_2 、鹵基、 NR^6R^7 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-2} 鹵烷基O、氟基、 R^6OC_{0-4} 烷基、 R^6CO 、 R^6OCO 、 R^6CONR^7 、 R^6R^7NCO 、 R^8SO_2 、 R^8SO_2HN 、芳基 C_{0-6} 烷基及雜芳基，且其中 R^6 與 R^7 各獨立為H或 C_{1-4} 烷基，及 R^8 為 NR^6R^7 或 C_{1-3} 烷基。

於本發明之一項具體實施例中， R^2 為硝基。

於另一項具體實施例中， R^2 為鹵基，該鹵基可為氟基、溴基或氯基。

於本發明之又另一項具體實施例中， R^2 為 C_{1-3} 鹵烷基。於一項具體實施例中， R^2 為氟烷基，而其中烷基可被1至6個氟基原子取代。

於另一項具體實施例中， R^2 係選自包含氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、四氟乙基及五氟乙基。

於進一步具體實施例中， R^2 為 C_{1-4} 烷基。於一項具體實施例中， R^2 係選自包括甲基、乙基、丙基及異丙基。於另一項具體實施例中， R^2 為甲基。於又另一項具體實施例中， R^2 為羧酸烷基酯。於另一項具體實施例中， R^2 為羧酸甲酯。

於又進一步具體實施例中， R^2 為磺醯基。於一項具體實施例中， R^2 為烷基磺醯基、(烷基)胺基磺醯基、(二烷基)胺基磺醯基或烷基磺醯基胺基。

於另一項具體實施例中， R^2 為甲基磺醯基、乙基磺醯基或

丙基磺醯基。

於進一步具體實施例中， R^2 為甲基-胺基磺醯基、(二甲基)-胺基磺醯基、(二乙基)-胺基磺醯基或(甲基乙基)-胺基磺醯基。

於又另一項具體實施例中， R^2 為甲磺醯基胺基。

於一項具體實施例中， R^2 為胺基、烷基胺基或二烷基胺基。於另一項具體實施例中， R^2 為甲胺基、乙胺基、丙胺基或異丙胺基。於進一步具體實施例中， R^2 為二甲胺基或二乙胺基。

於又另一項具體實施例中， R^2 為羧醯胺。於一項具體實施例中， R^2 為乙醯胺基。於進一步具體實施例中， R^2 為氰基。

於一項具體實施例中， R^2 為雜芳基。於另一項具體實施例中， R^2 為四唑基。

本發明之一項具體實施例係關於式I化合物，其中 R^3 與 R^9 為H，且p為0，及n為0。

於另一項具體實施例中， R^3 為甲基或乙基。於進一步具體實施例中， R^3 為甲基。

於本發明之一項具體實施例中， R^5 為 C_{1-6} 烷基。於另一項具體實施例中， R^5 係選自包括甲基、乙基、丙基、丁基、戊基及己基。於進一步具體實施例中， R^5 為己基。

於本發明之又另一項具體實施例中， R^5 為可被一或多個A取代之 C_{6-10} 芳基 C_{0-4} 烷基。

於本發明之一項具體實施例中， R^5 為可被一或多個A取代之苯基 C_{0-4} 烷基。於另一項具體實施例中， R^5 為苯基甲基或苯基乙基，且A係選自包括鹵基、 C_{1-2} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4}

烷氧基。

本發明之一項具體實施例係關於式I化合物，其中 R^5 為與 C_{3-7} 環烷基或 C_{3-7} 雜環烷基稠合之 C_{6-10} 芳基，其可被一或多個A取代。

於另一項具體實施例中， R^5 為與 C_{5-6} 雜環烷基稠合之苯基，該雜環含有一或多個選自N與O之雜原子。於又另一項具體實施例中， R^5 為與二氧陸園稠合之苯基。

於又進一步具體實施例中， R^5 為與 C_{5-6} 環烷基稠合之苯基。於另一項具體實施例中， R^5 為氫苄基。

本發明之一項具體實施例係關於式I化合物，其中 R^5 為可被一或多個A取代之苯基。

於一項具體實施例中， R^5 為苯基。

於另一項具體實施例中， R^5 為被一或多個A取代之苯基。

於進一步具體實施例中， R^5 為被一或多個A取代之苯基，該A係選自包括鹵基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵烷基、烷基、烷醇、氰基、苯氧基、烷基磺醯基及(二)烷胺基。

於另一項具體實施例中， R^5 係被1、2、3或4個A取代。

於一項具體實施例中， R^5 係被1或2個A取代。於另一項具體實施例中，A係被3個A取代。

於一項具體實施例中，A係選自包括氟基、碘基、氯基、溴基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、四氟乙氧基、甲基、乙基、丙基、丁基、羥乙基、氰基、苯氧基甲磺醯基及二甲胺基。

本發明之進一步具體實施例係關於選自包括以下之化合物

N-(3-氟基-4-甲氧基-苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-乙醯胺，

N-[2-氟基-4-(三氟甲基)苯基]-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，

N-(3-氟基-4-碘苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，

N-(3-氟基-4-甲氧基-苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，

N-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，

N-[3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，

N-(3,5-二氟苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，

2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯胺，

2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(1,1,2,2-四氟基乙氧基)苯基]乙醯胺，

N-(4-第三-丁基苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，

N-[3-(1-羥乙基)苯基]-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，

2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[4-(三氟甲基)苯基]乙醯胺，

N-(3-氟苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，

N-己基-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，

N-(3,4-二氟苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，

N-(4-氟基苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，

N-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，

N-(2-溴基苄基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，

2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苄基]乙醯胺，

N-(4-甲基吡啶-2-基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，

N-(3-氟基苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
N-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
N-(4-甲氧基苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
N-(3-乙氧基苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
N-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-(3,4,5-三甲氧基苯基)乙醯胺，
2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙醯胺，
2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-(3-苯氧基苯基)乙醯胺，
N-(4-丁基苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
N-(2-氟基-4-碘苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[2-(三氟甲氧基)苯基]乙醯胺，
N-(4-甲氧基苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-(2-苯氧基苯基)乙醯胺，
N-(4-溴基-2-氟苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
N-[3-(甲磺醯基)苯基]-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
N-[4-(甲磺醯基)苯基]-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[4-(三氟甲基)苄基]乙醯胺，
N-(4-第三-丁基苄基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
N-(2,3-二氫-1H-茚-5-基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[4-(三氟甲氧基)苄基]乙醯胺，
N-(4-異丙基苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
N-(3,4-二甲基苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
N-1,3-苯并二氧伍園烯-5-基-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
N-[3-溴基-4-(三氟甲氧基)苯基]-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙

醯胺，

N-(3-氟基-2-甲氧基苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，

N-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)丙醯胺，

N-(3-乙氧基苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)丙醯胺，

2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]丙醯胺，

N-(3,5-二甲基苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，

2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺，

2-(7-溴基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-(3,5-二甲氧基苯基)乙醯胺，

2-(7-溴基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-(3-甲氧基苯基)乙醯胺，

2-(7-溴基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺，

2-(7-氯基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-(3,5-二甲氧基苯基)乙醯胺，

2-(7-氯基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺，

2-(7-氯基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-(4-甲基苯基)乙醯胺，

2-(7-氯基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-(2,3-二氫-1H-茛-5-基)乙醯胺，

2-(7-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-(4-甲基苯基)乙醯胺，

N-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(7-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，

2-(7-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺，

N-(2,3-二氫-1H-茛-5-基)-2-(7-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，

1-{2-[(3,4-二甲基苯基)胺基]-2-酮基乙基}-1H-苯并咪唑-7-羧酸甲酯，

1-[2-(2,3-二氫-1H-茛-5-基胺基)-2-酮基乙基]-1H-苯并咪唑-7-羧酸甲酯，

1-{2-[(4-第三-丁基苄基)胺基]-2-酮基乙基}-1H-苯并咪唑-7-羧酸甲酯，

1-(2-{{3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基}胺基}-2-酮基乙基)-1H-苯并咪唑-7-羧酸甲酯，

1-{2-[(3,5-二甲氧基苯基)胺基]-2-酮基乙基}-1H-苯并咪唑-7-羧酸甲酯，

N-(3,5-二甲氧基苯基)-2-{7-[(二甲胺基)磺醯基]-1H-苯并咪唑-1-基}乙醯胺，

2-{7-[(二甲胺基)磺醯基]-1H-苯并咪唑-1-基}-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺，

N-(3,5-二甲氧基苯基)-2-[7-(丙基磺醯基)-1H-苯并咪唑-1-基]乙醯胺，

2-[7-(丙基磺醯基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺，

N-[3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-2-[7-(甲磺醯基)-1H-苯并咪唑-1-基]乙醯胺，

N-(3,5-二甲氧基苯基)-2-[7-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]乙醯胺，

N-(3,4-二甲基苯基)-2-[7-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]乙醯胺，

N-(4-第三-丁基苄基)-2-[7-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]乙醯胺，

N-(2,3-二氫-1H-茛-5-基)-2-[7-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]乙醯胺，

2-(7-氟基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-(3,5-二甲氧基苯基)乙醯胺，

2-(7-氟基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-(3-甲氧基苯基)乙醯胺，

2-(7-氟基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺，

2-(7-氟基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-(2,3-二氫-1H-茛-5-基)乙醯胺，

N-(2,3-二氫-1H-茛-5-基)-2-(7-氟基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，

N-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(7-氟基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
 N-(4-第三-丁基苄基)-2-(7-氟基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
 2-(7-胺基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺，
 2-[7-(乙醯胺基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺，
 2-{7-[(甲磺醯基)胺基]-1H-苯并咪唑-1-基}-N-[3-(三氟甲基)苯基]
 乙醯胺，
 2-[7-(二甲胺基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺，
 2-[7-(異丙基胺基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯
 胺，
 N-(3,5-二甲氧基苯基)-2-[7-(1H-四唑-5-基)-1H-苯并咪唑-1-基]乙
 醯胺，及
 2-(6,7-二氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺，
 或其鹽、溶劑合物或溶劑化合鹽。

本發明之一項具體實施例係關於選自包括以下之化合物

2-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]丙醯胺，
 2-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-(3-氟基-4-氟苯基)乙醯胺，
 2-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-(3-氟基-4-甲基苯基)乙醯胺，
 2-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-(3,4-二氟苯基)乙醯胺，
 2-(4-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺，
 2-(4,5-二氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺，
 2-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(二甲胺基)苯基]乙醯胺，
 2-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-(4-第三-丁基苄基)乙醯胺，
 2-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苄基]乙醯胺，
 2-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-(4-氟苄基)乙醯胺，

2-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-(3,5-二甲氧基苯基)乙醯胺，
 3-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-(4-第三-丁基苯基)丙醯胺，
 4-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-(4-第三-丁基苯基)丁醯胺，
 2-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-(2-甲基-1,3-苯并噻唑-5-基)乙醯胺，
 2-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺，
 2-(4-胺基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺，
 2-(5-氟基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺，
 2-(6-氟基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺，
 2-(4-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺，及
 2-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-庚基乙醯胺，
 或其鹽、溶劑合物或溶劑化合鹽。

本發明之另一項具體實施例係關於選自包括以下之化合物

2-(1H-吡啶-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺，
 2-(5-氟基-1H-吡啶-3-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺，及
 2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺，
 或其鹽、溶劑合物或溶劑化合鹽。

下文所列示者為在本專利說明書與申請專利範圍中用以說明本發明之各種術語之定義。

為避免疑惑，應明瞭的是，在本專利說明書中將一種基團限定為"前文定義"、"定義於前文"或"上文所定義"之情況下，該基團係涵蓋第一次出現且最寬廣之定義，以及每一個與所有對該基團之其他定義。

為避免疑惑，應明瞭的是，在本專利說明書中，"C₁₋₆"係意謂具有1、2、3、4、5或6個碳原子之碳基。

在本專利說明書中，除非另有述及，否則"烷基"一詞係包括直鏈與分枝鏈烷基，且其可為但不限於甲基、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、第三-戊基、新-戊基、正-己基或異-己基、第三-己基。C₁₋₃烷基一詞具有1至3個碳原子，且可為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基或第三-丁基。

"C₀"一詞係意謂一個鍵結或不存在。例如，當R³為C₀烷基時，R³為一個鍵結，且"芳基C₀烷基"係相當於"芳基"，"C₂烷基OC₀烷基"係相當於"C₂烷基O"。

在本專利說明書中，除非另有述及，否則"烯基"一詞係包括直鏈與分枝鏈烯基兩者。具有2至6個碳原子與一或兩個雙鍵之"C₂₋₆烯基"一詞，可為但不限於乙烯基、烯丙基、丙烯基、丁烯基、巴豆基、戊烯基或己烯基，且丁烯基可為例如丁烯-2-基、丁烯-3-基或丁烯-4-基。

在本專利說明書中，除非另有述及，否則"炔基"一詞係包括直鏈與分枝鏈炔基兩者。具有2至6個碳原子與一或兩個參鍵之"C₂₋₆炔基"一詞，可為但不限於乙炔基、炔丙基、戊炔基或己炔基，且丁炔基可為例如丁炔-3-基或丁炔-4-基。

在本專利說明書中，除非另有述及，否則"環烷基"一詞係指視情況經取代之飽和環狀烴環系統。"C₃₋₇環烷基"一詞可為環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基。

"雜環烷基"一詞，表示3-至7-員非芳族部份或完全飽和烴基，其含有一個環與至少一個雜原子。該雜環之實例，包括但不限於四氫吡咯基、四氫吡咯酮基、六氫吡啶基、六

氫吡咩基、嗎福啞基、嘮唑基、2-嘮唑啞酮基或四氫呋喃基。

在本專利說明書中，除非另有述及，否則"芳基"一詞，係指視情況經取代之單環狀或雙環狀煙不飽和芳族環系統。

"芳基"之實例可為但不限於苯基與萘基。

在本專利說明書中，除非另有述及，否則"雜芳基"一詞，係指視情況經取代之單環狀或雙環狀不飽和芳族環系統，含有至少一個獨立選自N、O或S之雜原子。"雜芳基"之實例可為但不限於吡啞基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、嘮唑基、異嘮唑基、噻唑基、吡唑基、苯并呋喃基、吡啞基、異吡啞基、苯并咪唑基、嗒咩基、噻啞基、吡咩基、四唑基、三唑基或嘮唑基。

在本專利說明書中，除非另有述及，否則"芳烷基"與"雜芳烷基"術語，係指經由烷基連接至芳基或雜芳基之取代基。

在本專利說明書中，除非另有述及，否則"鹵基"與"鹵素"術語可為氟基、碘基、氯基或溴基。

在本專利說明書中，除非另有述及，否則"鹵烷基"一詞係意謂如上文定義之烷基，其係被如上文定義之鹵基取代。"C₁₋₆鹵烷基"一詞，可包括但不限於氟基甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯乙基、二氯乙基或溴丙基。"C₁₋₆鹵烷基O"一詞，可包括但不限於氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯乙氧基或二氯乙氧基。

本發明係關於如前文定義之式I化合物，以及其鹽、溶劑化合物或溶劑化合鹽。供使用於醫藥配方中之鹽係為藥學上可接受之鹽，但其他鹽可用於式I化合物之製造。

本發明化合物之適當藥學上可接受之鹽係為例如酸加成鹽，例如與無機或有機酸之鹽。此外，本發明化合物之適當藥學上可接受之鹽係為鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽或與有機鹼之鹽。其他藥學上可接受之鹽與製備此等鹽之方法，可參閱例如 Remington 氏醫藥科學(第 18 版, Mack 出版公司)。

一些式 I 化合物可具有對掌中心及 / 或幾何異構中心 (E- 與 Z- 異構物)，且應明瞭的是，本發明係涵蓋所有此種光學、非對映異構物及幾何異構物。

本發明亦關於式 I 化合物之任何與所有互變異構形式。

製備方法

本發明之另一方面係提供製備式 I 化合物或其鹽、溶劑合物或溶劑化合鹽之方法。

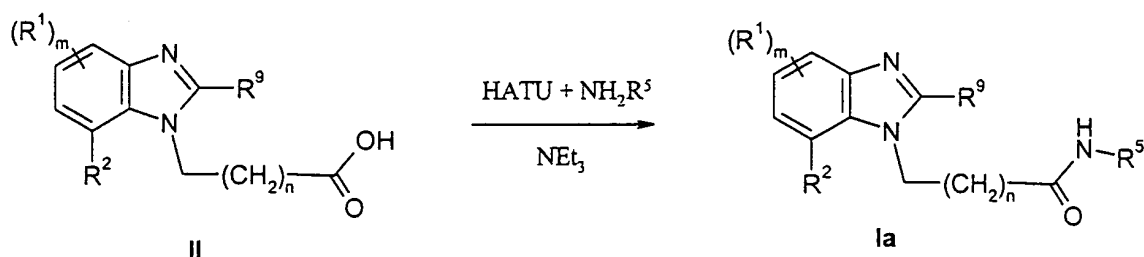
於整個此種方法之下述說明中，應明瞭的是，在適當情況下，係將適當保護基以熟諳有機合成技藝者所容易明瞭之方式，添加至各種反應物與中間物中，隨後自其移除。關於使用此種保護基之習用程序以及適當保護基之實例，係描述於例如 "有機合成上之保護基", T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, New York (1999) 中。其他適當反應之參考資料與說明係描述於有機化學教科書中，例如 "高等有機化學", March, 第 4 版, McGraw Hill (1992) 或 "有機合成", Smith, McGraw Hill (1994)。關於雜環化學之代表性實例，參閱例如 "雜環化學", J. A. Joule, K. Mills, G. F. Smith, 第 3 版, Chapman and Hall (1995), 第 189-224 頁，與 "雜環化學", T. L. Gilchrist, 第 2 版, Longman Scientific and Technical (1992), 第 248-282 頁。

"室溫"與"環境溫度"術語，除非另有指明，否則係意謂介於16至25°C間之溫度。

製備方法

本發明之一項具體實施例係關於根據方法A與B製備式I化合物之程序，其中R¹至R⁹，除非另有指明，否則係如式I中之定義，該方法包括；

方法A



其中標的式I化合物係得自式II之酸或其去質子化形式，經由其轉化成經活化形式，意即無論是氯化醯，經由以氯化草醯處理，或混合酐，經由以六氟磷酸O-(7-氮苯并三唑基)-N,N,N',N'-四甲基鏷處理，且進一步以適當胺NH₂R⁵處理。此反應可以熟諳此藝人員所已知之任何方式進行。此活化作用可使用任何其他類似活化試劑進行，例如1,3-二環己基碳化二亞胺、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽或1,1'-羰基二咪唑。欲被使用於此反應之適當溶劑，可為鹵化烴類，譬如氯仿、二氯甲烷及二氯乙烷，或芳族與雜芳族化合物，譬如苯、甲苯、二甲苯、吡啶及二甲基吡啶，或醚類，譬如乙醚、四氫呋喃及二氧陸園，或非質子性極性溶劑，例如乙腈與二甲基甲醯胺或任何其混合物。觸媒，譬如雜芳族鹼，例如吡啶與二甲基吡啶，或三級胺類，例如

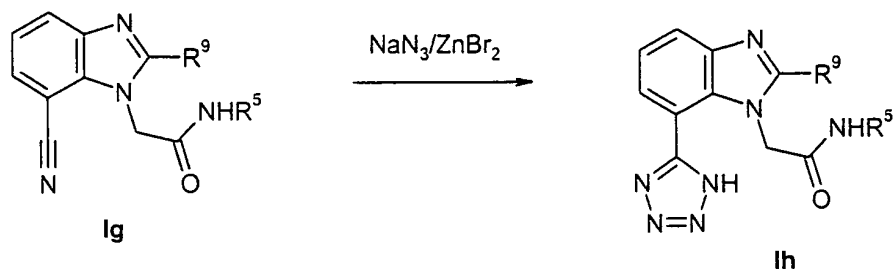
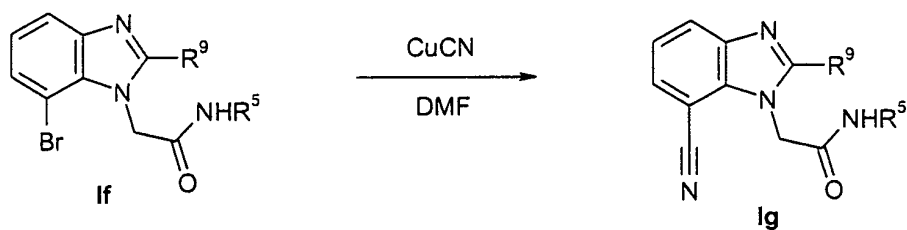
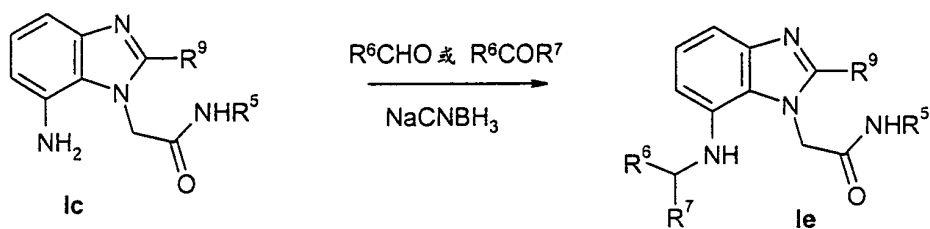
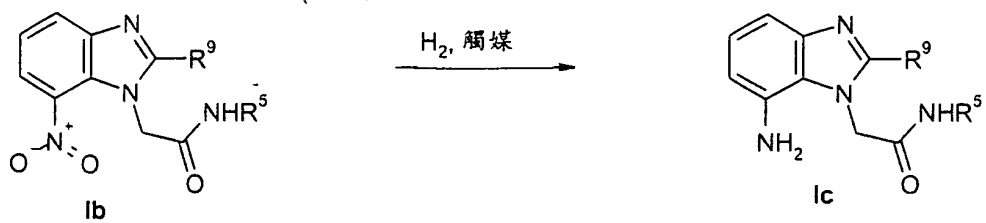
三乙胺、N-甲基嗎福啉及乙基二異丙基胺，亦可使用。溫度可介於-30至50°C之間，且反應時間係介於1與30個小時之間。

起始物質為式II酸，可使用下文合成實例中所詳述之多步驟程序，自市購可得之適當1,2,3-三取代苯類開始而獲得。

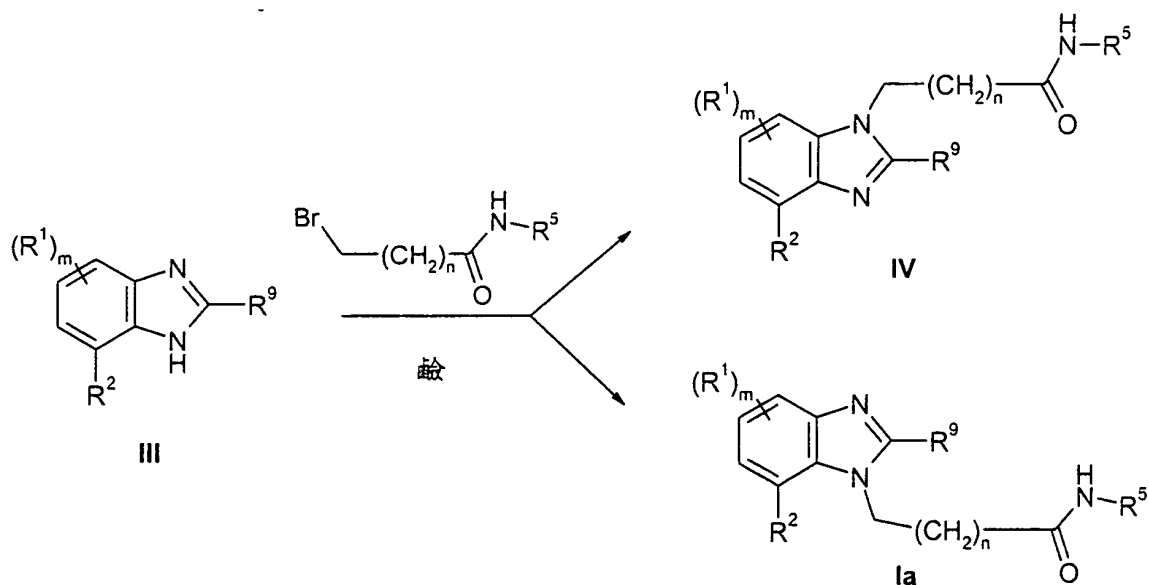
或者，

方法B

其中標的式I化合物係使用文獻中所述之標準方法，藉由R²取代基之化學改質，得自另一種式I化合物，例如：



方法 C



其中標的式 I 化合物係得自醃胺基烷基溴化物與經適當取代之苯并咪唑。一般而言，此方法會產生兩種區域-異構物之混合物，其可利用層析分離。欲被使用於此反應之適當溶劑可為三級醃胺類，譬如二甲基甲醃胺或二甲基乙醃胺，或芳族化合物，譬如苯、甲苯及二甲苯，或醚類，譬如乙醚、四氫呋喃及二氧陸園，或醇類，譬如甲醇、乙醇及丙醇或任何其混合物。鹼類，譬如第三-丁醇鉀、甲醇鈉及氫化鈉，或三級胺類，例如三乙胺、N-甲基嗎福啉及乙基二異丙基胺，亦可使用。溫度可介於 0 至 100°C 之間，且反應時間係介於 1 與 30 個小時之間。所提及之醃胺基烷基溴化物，可藉由其相應羧基烷基溴化物或其氯化醃衍生物之胺化作用而獲得。

中間物

本發明之進一步具體實施例係關於選自包括以下之化合物 (7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙腈，

(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)醋酸，
2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)丙腈，
2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)丙酸，
2-[(2-溴基-6-硝基苯基)胺基]乙醇，
2-[(2-胺基-6-溴苯基)胺基]乙醇，
2-(7-溴基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醇，
(7-溴基-1H-苯并咪唑-1-基)醋酸，
8-氯基-3-酮基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-羧甲醛，
2-[(2-胺基-6-氯苯基)胺基]乙醇，
2-(7-氯基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醇，
(7-氯基-1H-苯并咪唑-1-基)醋酸，
(2-甲基-6-硝基苯基)甲脞胺，
N-甲脞基N-(2-甲基-6-硝基苯基)甘胺酸乙酯，
N-(2-胺基-6-甲基苯基)-N-甲脞基甘胺酸乙酯，
(7-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)醋酸，
2-[(2-羥乙基)胺基]-3-硝基苯甲酸，
2-[(2-羥乙基)胺基]-3-硝基苯甲酸甲酯，
1-(2-羥乙基)-1H-苯并咪唑-7-羧酸甲酯，
3-羧甲基-3H-苯并咪唑-4-羧酸甲酯，
2-氯-N,N-二甲基-3-硝基苯磺脞胺，
2-[(2-羥乙基)胺基]-N,N-二甲基-3-硝基苯磺脞胺，
3-胺基-2-[(2-羥乙基)胺基]-N,N-二甲苯磺脞胺，
1-(2-羥乙基)-N,N-二甲基-1H-苯并咪唑-7-磺脞胺，
(7-二甲基胺磺脞基-苯并咪唑-1-基)-醋酸，

2-氯基-1-硝基-3-(丙基磺醯基)苯，
 2-[[2-硝基-6-(丙基磺醯基)苯基]胺基]乙醇，
 2-[[2-胺基-6-(丙基磺醯基)苯基]胺基]乙醇，
 [7-(丙基磺醯基)-1H-苯并咪唑-1-基]醋酸，
 [7-(甲磺醯基)-1H-苯并咪唑-1-基]醋酸，
 2-(7-(甲磺醯基)-1H-苯并咪唑-1-基)-乙醇，
 2-[[2-硝基-6-(三氟甲基)苯基]胺基]乙醇，
 2-[[2-胺基-6-(三氟甲基)苯基]胺基]乙醇，
 2-[7-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]乙醇，
 [7-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]醋酸，
 2-[(2-羥乙基)胺基]-3-硝基苯甲腈，
 1-(2-羥乙基)-1H-苯并咪唑-7-甲腈，
 (7-氟基-1H-苯并咪唑-1-基)醋酸，
 2-[(2-氟基-6-硝基苯基)胺基]乙醇，
 2-(7-氟基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醇，及
 (7-氟基-1H-苯并咪唑-1-基)醋酸，

其可作為製備適合治療VR1所媒介病症之化合物之中間物使用，尤其是作為製備式I化合物之中間物使用。

醫藥組合物

根據本發明之一項具體實施例，係提供一種醫藥組合物，其包含作為活性成份之治療上有效量之式I化合物，或其鹽、溶劑合物或溶劑化合鹽，伴隨著一或多種藥學上可接受之稀釋劑、賦形劑及/或惰性載劑。

組合物可呈適合形式，以供口服投藥，例如作成片劑、丸

劑、糖漿、粉末、顆粒或膠囊，供非經腸注射(包括靜脈內、皮下、肌內、血管內或灌注)，作成無菌溶液、懸浮液或乳化液，供局部投藥，例如作成軟膏、貼片或乳膏，供直腸投藥，例如作成栓劑，或供吸入。

一般而言，上述組合物可以習用方式，使用一或多種習用賦形劑、醫藥上可接受之稀釋劑及/或惰性載劑製備。

在治療包括人類之哺乳動物時，式I化合物之適當日服劑量在經口投藥下係為大約0.01至250毫克/公斤體重，而在非經腸投藥下係為約0.001至250毫克/公斤體重。

活性成份之典型日服劑量係在廣範圍內改變，且係依各種因素而定，譬如有關聯之適應徵、被治療病症之嚴重性、投藥途徑，病患之年齡、體重及性別，及所使用之特定化合物，且可由醫師決定。

醫藥組合物之實例

下文係說明含有式I化合物或其鹽、溶劑合物或溶劑化合物(後文稱為化合物X)之代表性醫藥劑型，其係在哺乳動物中供預防或治療用途：

(a): 片劑	毫克 / 片劑
化合物 X	100
乳糖	182.75
交聯羧甲基纖維素鈉	12.0
玉米澱粉糊劑(5% w/v 糊劑)	2.25
硬脂酸鎂	3.0

(b)：膠囊	毫克 / 膠囊
化合物 X	10
乳糖	488.5
硬脂酸鎂	1.5

(c)：注射	(50 毫克 / 毫升)
化合物 X	5.0% w/v
1M 氫氧化鈉溶液	15.0% v/v
0.1M 鹽酸	(以調整 pH 至 7.6)
聚乙二醇 400	4.5% w/v
注射用水	至高達 100%

上述組合物可藉由醫藥技藝上習知之習用程序獲得。

醫療用途

令人驚訝的是，已發現根據本發明之化合物可用於治療。式 I 化合物或其鹽、溶劑合物或溶劑化合鹽，以及其相應之活性新陳代謝產物，係顯示對個別類香草素受體 1 (VR1) 組群之高度功效與選擇性。因此，預期本發明化合物可用於治療與類香草素受體 1 (VR1) 之刺激活化有關聯之症狀。

此等化合物可在哺乳動物包括人類中用以產生 VR1 之抑制作用。

VR1 係在末梢神經系統與其他組織中高度地表現。因此，預期本發明化合物極適用於治療 VR1 所媒介之病症。

預期式 I 化合物適用於治療急性與慢性疼痛、急性與慢性神經病源性疼痛及急性與慢性炎性疼痛。

此種病症之實例可選自包括關節炎、纖維肌痛、下背疼痛、手術後疼痛，內臟疼痛，例如慢性骨盆疼痛，膀胱炎，

包括間質性膀胱炎，腸徵候簇(IBS)、胰腺炎、絕血、坐骨神經痛、糖尿病患者之神經病、多發性硬化、HIV神經病、氣喘、咳嗽及炎性腸疾病(IBD)。

進一步有關聯病症可選自包括胃食管回流疾病(GERD)、牛皮癬、癌症、嘔吐、尿失禁及膀胱活動過度。

其他有關聯病症係關於呼吸疾病，且可選自包括氣喘、慢性阻塞肺病與氣腫、肺纖維變性及間質性肺病。

呼吸疾病可為急性與慢性疾病，且可與感染及/或曝露至環境污染及/或刺激物有關聯。

式I化合物亦可作為抗毒素使用，以治療(過度)曝露至VR1活化劑，例如辣椒素、催淚氣、酸或熱。關於熱，VR1拮抗劑在(陽光)灼傷所引致之疼痛或由於灼傷所造成之炎性疼痛上具有潛在用途。

此等化合物可進一步用於治療對VR1活化劑之耐藥性。

本發明之一項具體實施例，係關於如前文定義之式I化合物在治療上之用途。

本發明之另一項具體實施例，係關於如前文定義之式I化合物在治療VR1所媒介病症上之用途。

本發明之進一步具體實施例，係關於如前文定義之式I化合物在治療急性與慢性疼痛病症上之用途。

本發明之又另一項具體實施例，係關於如前文定義之式I化合物在治療急性與慢性神經病原性疼痛上之用途。

本發明之又進一步具體實施例，係關於如前文定義之式I化合物在治療急性與慢性炎性疼痛上之用途。

本發明之一項具體實施例，係關於如前文定義之式I化合物在治療關節炎、纖維肌痛、下背疼痛、手術後疼痛，內臟疼痛，例如慢性骨盆疼痛，膀胱炎、IBS、胰腺炎或絕血上之用途。

本發明之另一項具體實施例，係關於如前文定義之式I化合物在治療坐骨神經痛、糖尿病患者之神經病、多發性硬化或HIV神經病上之用途。

本發明之進一步具體實施例，係關於如前文定義之式I化合物在治療氣喘、咳嗽、IBD、牛皮癬、GERD、牛皮癬、癌症、嘔吐、尿失禁或膀胱活動過度上之用途。

本發明之又另一項具體實施例，係關於如前文定義之式I化合物在治療間質性膀胱炎及與間質性膀胱炎相關疼痛上之用途。

本發明之又進一步具體實施例，係關於如前文定義之式I化合物在治療呼吸疾病上之用途，該疾病係選自包括氣喘、慢性阻塞肺病與氣腫、肺纖維變性及間質性肺病。

本發明之一項具體實施例，係關於如前文定義之式I化合物在藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療VR1所媒介之病症，及治療急性與慢性疼痛病症、急性與慢性神經病原性疼痛、急性與慢性炎性疼痛與呼吸疾病，及任何上文所提及之其他病症。

本發明之另一項具體實施例係關於一種治療VR1所媒介之病症及急性與慢性疼痛病症、急性與慢性神經病原性疼痛、急性與慢性炎性疼痛及呼吸疾病以及任何上文所提及其

他病症之方法，其包括對需要此種治療之哺乳動物包括人類投予治療上有效量之如前文定義之式I化合物。

本發明之進一步具體實施例係關於一種醫藥組合物，其包含如前文定義之式I化合物，其係用於治療VR1所媒介之病症，及治療急性與慢性疼痛病症、急性與慢性神經病原性疼痛、急性與慢性炎性疼痛及呼吸疾病，以及任何上文所提及之其他病症。

就本專利說明書而論，"療法"與"治療"術語係包括防止與預防，除非有相反之特定指示。術語"治療"、"治療性"及"治療上"應據此解釋。

在本專利說明書中，除非另有述及，否則"抑制劑"與"拮抗劑"術語係意謂一種化合物，其係藉由任何方式，部份或完全阻斷會導致藉由配位體產生回應之轉導途徑。

"病症"一詞，除非另有述及，否則係意謂與類香草素受體活性有關聯之任何症狀與疾病。

非醫療用途

式I化合物或其鹽、溶劑合物或溶劑化合鹽，除了其在治療醫藥上之用途以外，亦可在活體外與活體內試驗系統之發展與標準化中作為藥理學工具使用，以評估VR1相關活性之抑制劑在實驗室動物中之作用，譬如貓、狗、兔子、猴子、大白鼠及老鼠，作為搜尋新穎治療劑之一部份。

【實施方式】

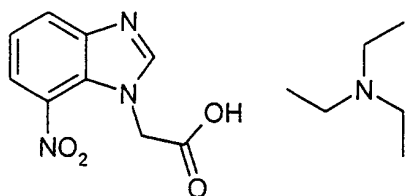
實例

現在將藉由下述非限制性實例說明本發明。

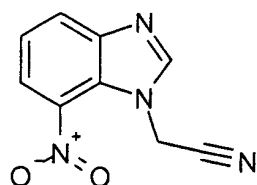
一般方法

所有起始物質係為市購可得或描述於文獻中。¹H NMR 光譜係在 400 MHz 下，被記錄於 Bruker 上。質譜係利用電噴霧 (LC-MS；LC：Waters 2790, 管柱 XTerra MS C₈ 2.5 微米 2.1X30 毫米, 緩衝劑梯度液 H₂O+0.1% TFA：CH₃CN+0.04% TFA, MS：micromass ZMD// 醋酸銨緩劑) 離子化技術作記錄。

關鍵中間物：7-取代苯并咪唑-1-基-醋酸之合成



1) (7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)醋酸(三乙基銨鹽)

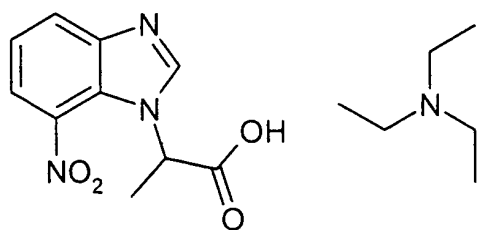


A. (7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙腈

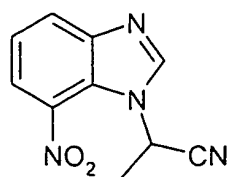
於 0-5°C 下，將第三-丁醇鉀溶液 (1M) (16.1 毫升) 慢慢添加至 4(7-硝基-1H-苯并咪唑 (2.50 克，15.3 毫莫耳) 在無水 DMF (100 毫升) 中之溶液內，並將所形成之深紅色溶液在室溫下攪拌 15 分鐘。以一份添加溴基乙腈 (1.12 毫升，16.1 毫莫耳)，並將反應混合物再攪拌一小時，然後，以乾冰使反應淬滅，並倒入 400 毫升冷水中。將所形成之透明溶液以 CHCl₃ (4 x 80 毫升) 重複萃取。將有機萃液匯集，以水 (3 x 50 毫升) 及鹽水洗滌，以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，及濃縮，產生 (4-硝基-1H-苯并咪唑-

1-基)乙腈與(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙腈之1:1混合物。將區域異構物於預備之HPLC(XTerra C₈管柱19x300毫米, 0.1 M NH₄Ac水溶液 / CH₃CN)上分離, 而產生(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙腈, 1.15克(37%)。MS (ESI) m/z: 203.05 [M+H]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5.68 (s, 2H) 7.50 (t, J=7.8 Hz, 1H) 8.16 (m, 1H) 8.18 (dd, J=8.1, 1.0 Hz, 1H) 8.57 (s, 1H).

B. 使(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙腈(1.1克, 5.4毫莫耳)溶於18%鹽酸(30毫升)中, 將此溶液轉移至密封小玻璃瓶中, 並在105°C下加熱6小時。使小玻璃瓶冷卻, 於減壓下移除揮發性物質, 並使殘留物與乙腈共蒸發兩次。於殘留物中, 添加二氯甲烷(15毫升)與三乙胺(1毫升), 並使漿液在矽膠管柱上純化, 使用二氯甲烷 / 甲醇 / 三乙胺84:15:1 (v/v/v)之混合物作為溶離劑, 產生標題化合物, 1.2克(69%)。MS (ESI) m/z: 221.98 [M-Et₃N+H]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.14 (t, J=7.1 Hz, 9H) 2.97 (q, J=7.1 Hz, 6H) 5.01 (s, 2H) 7.36 (t, J=8.1 Hz, 1H) 7.93 (dd, J=8.1, 1.0 Hz, 1H) 8.06 (m, 1H) 8.37 (s, 1H).



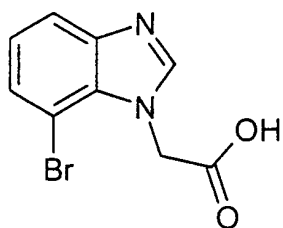
2) 2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)丙酸(三乙基銨鹽)



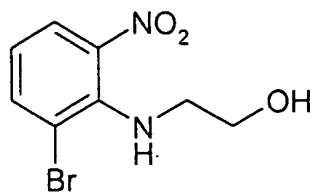
A. 2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)丙腈

化合物係根據關於(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)醋酸三乙基銨鹽合成A部份所述之程序，自4(7-硝基-1H-苯并咪唑(1.0克，6.1毫莫耳)與2-溴丙烷腈(0.58毫升，6.5毫莫耳)合成，0.14克(11%)產量。MS (ESI) m/z : 217.16 [M+H]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.01 (d, $J=7.0$ Hz, 3H) 6.08 (q, $J=7.1$ Hz, 1H) 7.48 (t, $J=8.1$ Hz, 1H) 8.09 (m, 1H) 8.16 (dd, $J=8.0, 1.0$ Hz, 1H) 8.89 (s, 1H).

B. 標題化合物係根據關於(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)醋酸三乙基銨鹽合成B部份所述之程序，自2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)丙腈合成，而產生0.15克(69%)。MS (ESI) m/z : 236.08 [M- $\text{Et}_3\text{N}+\text{H}$].



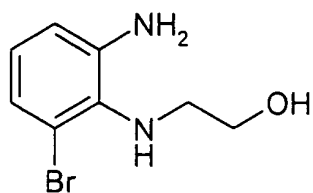
3) (7-溴基-1H-苯并咪唑-1-基)醋酸



A. 2-[(2-溴基-6-硝基苯基)胺基]乙醇

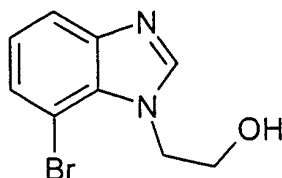
使1-溴基-2-氯基-3-硝基苯(0.34克，1.4毫莫耳)與乙醇胺(0.22毫升，3.5毫莫耳)在無水乙醇(3.8毫升)中之溶液，於135°C下，在微波爐中照射180分鐘。於反應後，使混合物在減壓下濃縮。使殘留物溶於醋酸乙酯中，將有機相以酸性硫酸鉀

(0.1M)、水及鹽水洗滌，並以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及濃縮。於矽膠管柱上使用急驟式層析進行純化，並以在庚烷中之 25% 醋酸乙酯作為溶離劑，而產生 2-[(2-溴基-6-硝基苯基)胺基]乙醇，為紅色油，0.24 克 (65%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 3.13 (q, $J=5.2$ Hz, 2H) 3.51 (q, $J=5.1$ Hz, 2H) 4.87 (t, $J=5.1$ Hz, 1H) 6.18 (t, $J=5.1$ Hz, 1H) 6.80 (t, $J=8.1$ Hz, 1H) 7.84 (dd, $J=7.8, 3.3$ Hz, 2H).



B. 2-[(2-胺基-6-溴苯基)胺基]乙醇

於 2-[(2-溴基-6-硝基苯基)胺基]乙醇 (1.95 克，7.5 毫莫耳) 在甲醇 (30 毫升) 與水 (15 毫升) 之混合物中之溶液內，添加醋酸鈉三水合物 (56 克)。於此混合物中，在 20 分鐘期間內，逐滴添加三氯化鈦 (65 毫升，為 10% HCl 水溶液中 15% 溶液)。將所形成之暗溶液再攪拌 2 小時，然後小心地以飽和碳酸氫鈉水溶液中和。濾出固體，並以醋酸乙酯洗滌。將合併之有機相以水及鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，並濃縮，產生 2-[(2-胺基-6-溴苯基)胺基]乙醇，為淡黃色油 (1.61 克，93%)，將其使用於下一步驟，無需進一步純化。MS (ESI) m/z : 231.01 [M+H].

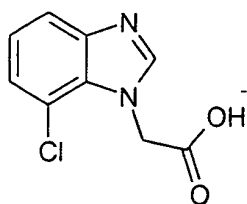


C. 2-(7-溴基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醇

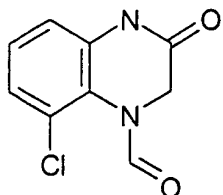
使 2-[(2-胺基-6-溴苯基)胺基]乙醇 (0.14 克，0.54 毫莫耳) 溶於

甲酸(3毫升)中，並在135°C下，於微波爐中照射2小時。使混合物冷卻，並於50°C下，以37%鹽酸(1毫升)處理0.5小時。於減壓下移除揮發性物質。使殘留物於醋酸乙酯與飽和碳酸氫鈉水溶液之間作分液處理。將有機相以水及鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮，而產生2-(7-溴基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醇，0.14克(90%)。MS (ESI) m/z : 241.09 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.76 (q, J=5.5 Hz, 2H) 4.55 (t, J=5.4 Hz, 2H) 4.97 (t, J=5.4 Hz, 1H) 7.12 (m, 1H) 7.43 (m, 1H) 7.66 (dd, J=8.0, 1.0 Hz, 1H) 8.19 (s, 1H).

D. 於2-(7-溴基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醇(1.1克，4.6毫莫耳)在丙酮(150毫升)中之溶液內，添加Jones試劑(CrO₃，0.5克，5毫莫耳；H₂SO₄，0.5毫升，在最少量水中之混合物，以形成透明溶液)。將反應混合物攪拌6小時，以2-丙醇(2毫升)使反應淬滅，並濃縮至最初體積之四分之一。使殘留物於醋酸乙酯與硫酸氫鉀水溶液(0.1M)之間作分液處理。以醋酸乙酯將水相萃取3-4次，並將合併之有機萃液以鹽水洗滌，以Na₂SO₄脫水乾燥，及濃縮。使油狀殘留物溶於二氯甲烷(15毫升)與三乙胺(2毫升)之混合物中，並將所形成之漿液裝填至急驟式矽膠管柱，且以二氯甲烷/甲醇/三乙胺84:15:1之混合物溶離。匯集含有產物之溶離份，以二氧陸圈(20毫升)稀釋，蒸發至乾涸，並於40°C下，在真空中乾燥，而產生標題產物，0.79克(48%)。MS (ESI) m/z : 254.99 [M-Et₃N+H]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5.28 (s, 2H) 7.14 (t, J=7.8 Hz, 1H) 7.42 (d, J=7.6 Hz, 1H) 7.67 (d, J=8.1 Hz, 1H) 8.24 (s, 1H).



4) (7-氯基-1H-苯并咪唑-1-基)醋酸



A. 8-氯基-3-酮基-3,4-二氫喹啶-1(2H)-羧甲醛

於 N-(2-氯基-6-硝基苯基)甘胺酸 (300 毫克, 1.30 莫耳) 在甲酸 (16 毫升) 中之溶液內, 在 60°C 下, 添加氯化錫 (1.47 克, 6.50 毫莫耳), 並於此溫度下將混合物攪拌 1.5 小時。於真空中移除揮發性物質, 並使殘留物在氫氧化鈉與醋酸乙酯之 1M 溶液之間作分液處理。使有機相以硫酸鎂脫水乾燥, 並濃縮。使粗產物藉管柱層析純化, 使用庚烷 / 醋酸乙酯 1:1 作為溶離劑, 獲得 8-氯基-3-酮基-3,4-二氫喹啶-1(2H)-羧甲醛 (89 毫克)。
 MS (ESI) m/z : 209.2 [M-H]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 丙酮-D₆) δ ppm 4.42 (s, 2H), 7.12 (dd, $J=1.5, 7.6$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J=1.5, 8.1$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.8 (br.s, 1H)

B. 使 8-氯基-3-酮基-3,4-二氫喹啶-1(2H)-羧甲醛 (89 毫克) 溶於甲酸 (1 毫升) 與 37% 鹽酸 (1 毫升) 之混合物中, 並在 100-105 °C 下, 將混合物加熱 6 小時。於真空中移除揮發性物質, 並使殘留物與乙腈共蒸發數次, 獲得 100 毫克 (31%) 標題化合物, 為白色固體。MS (ESI) m/z : 211.0 [M+H]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5.38 (s, 2H), 7.32 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=7.6$ Hz, 1H),

7.72 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H).

5) (7-氯基-1H-苯并咪唑-1-基)醋酸

或者，標題化合物係根據關於(7-溴基-1H-苯并咪唑-1-基)醋酸合成(A-D部份)所述之程序，自1,2-二氯-3-硝基苯開始合成。單離出之新穎中間物為：

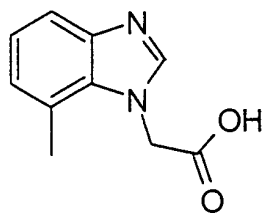
2-[(2-氨基-6-氯苯基)氨基]乙醇。MS (ESI) m/z : 187 [M+H].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 6.69 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.59-6.54 (m, 2H), 5.02 (寬廣 s, 2H), 4.75 (t, J=5.2 Hz, 1H), 3.84 (t, J=7.2 Hz, 1H), 3.53-3.49 (m, 2H), 2.95-2.91 (m, 2H),

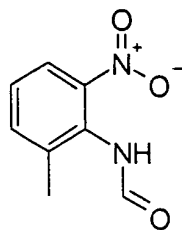
與

2-(7-氯基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醇。MS (ESI) m/z : 197 [M+H].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.75 (q, J=5.6 Hz, 2H) 4.53 (t, J=5.6 Hz, 2H) 4.96 (t, J=5.1 Hz, 1H) 7.18 (t, J=8.1 Hz, 1H) 7.27 (dd, J=8.0, 1.0 Hz, 1H) 7.62 (dd, J=8.0, 1.0 Hz, 1H) 8.18 (s, 1H).



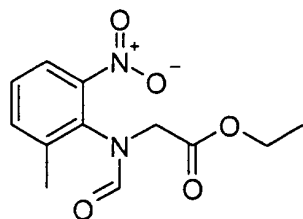
6) (7-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)醋酸



A. (2-甲基-6-硝基苯基)甲醯胺

將甲酸(0.97克，21.0毫莫耳)添加至醋酸酐(1.74克，17.1毫

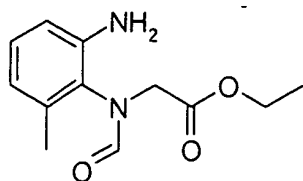
莫耳)中，並將混合物於50°C下加熱0.5小時。添加2-甲基-6-硝基苯胺(1.0克，6.57毫莫耳)，並將混合物於50°C下再加熱1.5小時。於真空中移除揮發性物質，並使殘留物在水與醋酸乙酯之間作分液處理。將有機相以飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水洗滌，並以硫酸鎂脫水乾燥。於真空中移除揮發性物質，獲得1.10克固體殘留物。使粗產物自醋酸乙酯/庚烷(1:1)再結晶，獲得0.57克(48%產率)(2-甲基-6-硝基苯基)甲醯胺，為白色固體。MS (ESI) m/z 179 [M-H]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.37 (s, 3H), 7.33 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.50-8.20 m (2H).



B. N-甲醯基 N-(2-甲基-6-硝基苯基)甘胺酸乙酯

於(2-甲基-6-硝基苯基)甲醯胺(180毫克，1.0毫莫耳)、碳酸鉀(276毫克，2.0毫莫耳)、碘化鉀(5毫克)及N,N-二甲基甲醯胺(1毫升)之混合物中，在室溫下，添加溴醋酸乙酯(184毫克，1毫莫耳)在N,N-二甲基甲醯胺(1毫升)中之溶液。將混合物於60°C下加熱3小時，然後冷卻至室溫。使混合物於水與醋酸乙酯之間作分液處理。分離有機層，以鹽水洗滌，並以硫酸鎂脫水乾燥。於真空中移除揮發性物質。使粗產物藉管柱層析純化，使用庚烷/醋酸乙酯(70:30→50:50)作為溶離劑，獲得N-甲醯基 N-(2-甲基-6-硝基苯基)甘胺酸乙酯167

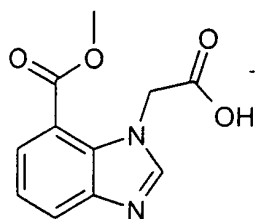
毫克 (63% 產率)，為油狀物。MS (ESI) m/z 267 [M+H].



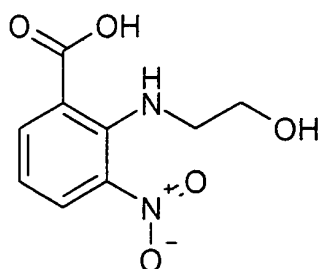
C. N-(2-氨基-6-甲基苯基)-N-甲醯基甘胺酸乙酯

使 N-甲醯基-N-(2-氨基-6-硝基苯基)甘胺酸乙酯 (154 毫克, 0.58 毫莫耳) 在含有 5% Pd/C (35 毫克) 之甲醇中之溶液，於 1 大氣下氫化 1 小時。使混合物經過矽藻土墊過濾，並於真空中移除溶劑，獲得 N-(2-氨基-6-甲基苯基)-N-甲醯基甘胺酸乙酯 127 毫克 (93%)，為油狀物。MS (ESI) m/z 237 [M+H]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.30 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 3.60 (d, $J=17$ Hz, 1H), 4.32-4.18 (m, 2H), 4.70 (br. s, 2H), 4.77 (d, $J=17$ Hz, 1H), 6.60 (appt, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.05 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H)

D. 將 N-(2-氨基-6-甲基苯基)-N-甲醯基甘胺酸乙酯 (115 毫克, 0.49 毫莫耳) 在甲酸 (5 毫升) 中之溶液，於回流下加熱 1 小時，然後使其冷卻至室溫。於真空中移除揮發性物質。使殘留物溶於鹽酸 (6M, 4 毫升) 中，並將溶液在回流下加熱 1 小時。於真空中移除揮發性物質，並使殘留物與乙腈共蒸發數次。使殘留物懸浮於乙腈中，過濾，並在真空中乾燥，獲得標題化合物 96 毫克 (86%)，為固體。MS (ESI) m/z 189 [M-H]. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 2.63 (s, 3H), 5.55 (s, 2H), 7.34 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 9.43 (s, 1H).

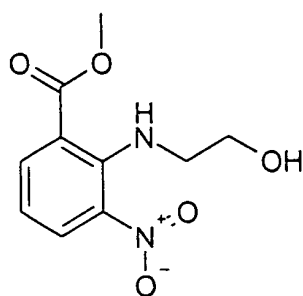


7) 3-羧甲基-3H-苯并咪唑-4-羧酸甲酯



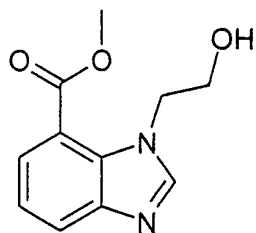
A. 2-[(2-羥乙基)胺基]-3-硝基苯甲酸

使 2-氯基-3-硝基苯甲酸 (5.0 克, 24.8 毫莫耳) 懸浮於乙醇 (90 毫升) 中, 並添加乙醇胺 (4.5 毫升, 74.8 毫莫耳)。將所形成之透明溶液於 100°C 下加熱兩天。於減壓下移除揮發性物質。將殘留物以水 (40 毫升) 處理, 並以 1M 鹽酸使混合物酸化至 pH 2。藉過濾收集所形成之黃色沉澱物, 並以水洗滌, 產生 2-(2-羥乙基胺基)-3-硝基苯甲酸, 5.14 克 (92%)。MS (ESI) m/z 225 [M-H]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.04 (t, $J=5.31$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J=5.31$ Hz, 2H), 6.71 (t, $J=7.96$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J=8.21, 1.64$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J=7.71, 1.64$ Hz, 1H).



B. 2-[(2-羥乙基)胺基]-3-硝基苯甲酸甲酯

使 2-(2-羥乙基氨基)-3-硝基苯甲酸 (5.14 克, 22.7 毫莫耳) 溶於甲醇 (200 毫升) 中, 並添加濃 H_2SO_4 (10 毫升)。將混合物於回流下加熱 2.5 小時。於減壓下移除溶劑。將殘留物以水 (100 毫升) 處理, 並以醋酸乙酯 (3x150 毫升) 萃取。使合併之有機相脫水乾燥, 並濃縮。於矽膠上藉管柱層析純化, 使用庚烷醋酸乙酯 1:1 作為溶離劑, 獲得 2-[(2-羥乙基)氨基]-3-硝基苯甲酸甲酯, 3.92 克 (72%)。MS (ESI) m/z 241 [M+H]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.12 (t, $J=5.10$ Hz, 2H), 3.84 (t, $J=5.15$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 6.69 (t, $J=7.96$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J=8.34, 1.52$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J=7.83, 1.52$ Hz, 1H).



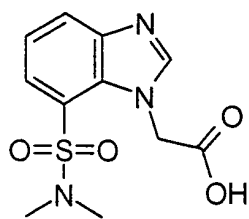
C. 1-(2-羥乙基)-1H-苯并咪唑-7-羧酸甲酯

使 2-[(2-羥乙基)氨基]-3-硝基苯甲酸甲酯 (3.06 克, 12.7 毫莫耳) 在甲醇 (130 毫升) 中之懸浮液, 於大氣壓力下, 在 10% 鈦 / 活性炭上, 氫化 10 分鐘。使混合物經過矽藻土墊過濾, 並於真空中移除溶劑。使殘留物溶於甲酸 (60 毫升) 中, 並在 100°C 下加熱 45 分鐘, 然後於環境溫度下保持過夜。於減壓下移除過量甲酸。使殘留物溶於甲醇 (100 毫升) 中, 並以甲醇中之濃氨 (20 毫升) 處理 50 分鐘, 接著使揮發性物質蒸發。於矽膠上藉管柱層析純化, 使用甲醇中之二氯甲烷 5:95, 獲得 1-(2-羥乙基)-1H-苯并咪唑-7-羧酸甲酯, 2.31 克 (83%)。MS (ESI) m/z

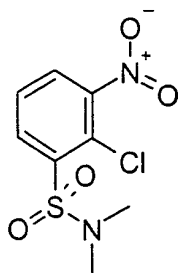
221 [M+H]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.78 (t, $J=5.05$ Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.70 (t, $J=5.05$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.84-7.91 (m, 2H), 8.20 (s, 1H).

D. 於 1-(2-羥乙基)-1H-苯并咪唑-7-羧酸甲酯 (2.83 克, 12.8 毫莫耳) 在丙酮 (140 毫升) 中之溶液內, 添加 CrO_3 (1.77 克, 17.7 毫莫耳) 與濃 H_2SO_4 (1.77 毫升) 在水 (5 毫升) 中之溶液。將所形成之黃色溶液於環境溫度下攪拌 1 小時, 同時混合物顏色已改變至藍綠色, 然後藉由添加異丙醇使反應淬滅。在真空中移除揮發性物質。將殘留物以鹽水處理, 並藉由添加碳酸氫鈉水溶液將溶液之 pH 值調整至 3。將水相以含有 5% 甲醇之醋酸乙酯重複萃取。以硫酸鈉使有機相脫水乾燥, 蒸發溶劑, 並使殘留物於矽膠上藉管柱層析純化, 使用 10-25% 甲醇在二氯甲烷中之梯度液, 獲得標題化合物 1.44 克 (48%)。

MS (ESI) m/z 235 [M+H]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ ppm 3.95 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.57 (t, $J=7.95$ Hz, 1H), 7.96-8.05 (m, 2H), 8.79 (s, 1H).

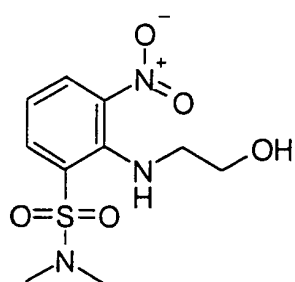


8) (7-二甲基胺磺醯基-苯并咪唑-1-基)-醋酸



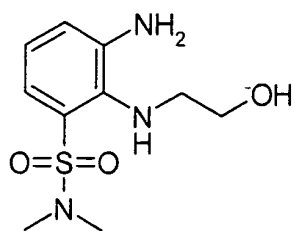
A. 2-氯-N,N-二甲基-3-硝基苯磺醯胺

將氯化2-氯基-3-硝基苯磺醯(235毫克, 0.918毫莫耳)以二甲胺在甲醇中之2M溶液(0.55毫升, 1.10毫莫耳)與三乙胺(0.13毫升, 0.918毫莫耳)在甲醇(1毫升)中之溶液處理, 並將此懸浮液於室溫下攪拌2.5小時。在真空中移除揮發性物質, 並將殘留物藉管柱層析純化, 使用庚烷/醋酸乙酯70:30→50:50作為溶離劑, 獲得2-氯-N,N-二甲基-3-硝基苯磺醯胺202毫克(83%), 為白色固體。MS (ESI) m/z 265 [M+H]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.95 (s, 6H); 7.56 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J=8.1, 1.5$ Hz, 1H), 8.31 (dd, $J=8.1, 1.5$ Hz, 1H).



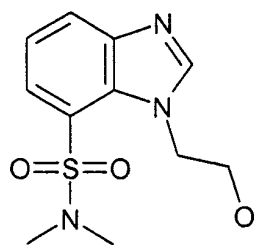
B. 2-[(2-羥乙基)胺基]-N,N-二甲基-3-硝基苯磺醯胺

將2-氯-N,N-二甲基-3-硝基苯磺醯胺(170毫克, 0.642毫莫耳)與乙醇胺(196毫克, 3.21毫莫耳)在乙醇(6毫升)中之溶液於回流下加熱4小時。於真空中移除溶劑, 並將殘留物藉管柱層析純化, 使用庚烷/醋酸乙酯1:1作為溶離劑, 獲得2-[(2-羥乙基)胺基]-N,N-二甲基-3-硝基苯磺醯胺161毫克(87%)。MS (ESI) m/z 288 [M-H]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.92 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 2.83 (s, 6H), 3.10-3.06 (m, 2H), 3.84-3.80 (m, 2H), 6.83 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.87 (br.s, 1H), 7.91-7.87 (m, 2H).



C. 3-氨基-2-[(2-羥乙基)胺基]-N,N-二甲苯磺醯胺

於 2-[(2-羥乙基)胺基]-N,N-二甲基-3-硝基苯磺醯胺 (107 毫克，0.37 毫莫耳) 在 甲醇 (2 毫升) 中之溶液內，添加 85% 亞硫酸氫鈉 (0.30 克，1.5 毫莫耳) 在水 (1.2 毫升) 中之溶液。將所獲得之懸浮液在 60°C 下加熱 10 分鐘。在真空中移除揮發性物質，並使殘留物於飽和碳酸氫鈉溶液與醋酸乙酯之間作分液處理。以硫酸鎂使有機相脫水乾燥，並在真空中濃縮，獲得 3-氨基-2-[(2-羥乙基)胺基]-N,N-二甲苯磺醯胺，69 毫克 (72%)，為油狀物：MS (ESI) m/z 260 [M+H].

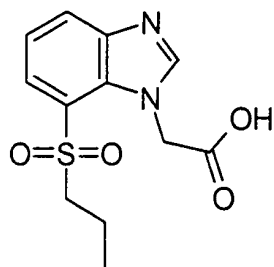


D. 1-(2-羥乙基)-N,N-二甲基-1H-苯并咪唑-7-磺醯胺

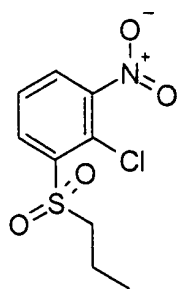
將 3-氨基-2-[(2-羥乙基)胺基]-N,N-二甲苯磺醯胺 (69 毫克，0.266 毫莫耳) 在 甲酸 (2 毫升) 與 2M 鹽酸 (2 毫升) 中之溶液，於回流下加熱 1 小時。在真空中移除揮發性物質，並使殘留物於氫氧化鈉水溶液與醋酸乙酯之間作分液處理。以硫酸鎂使有機相脫水乾燥，並在真空中濃縮，獲得 1-(2-羥乙基)-N,N-二甲基-1H-苯并咪唑-7-磺醯胺，66 毫克。MS (ES) m/z 270 [M+H]⁺.

E. 於 1-(2-羥乙基)-N,N-二甲基-1H-苯并咪唑-7-磺醯胺 (66 毫克)

在丙酮(3 毫升)中之溶液內，添加 Jones 試劑之 2.6 M 溶液 (0.28 毫升，0.74 毫莫耳；儲備溶液係經由使 0.52 克 CrO_3 與 0.52 毫升濃 H_2SO_4 溶解於水中，至總體積 2.0 毫升而製成)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時，然後以 2-丙醇使反應淬滅。於真空中移除揮發性物質。將殘留物以鹽水處理，並以氫氧化鈉水溶液鹼化至 pH 4。將水相以醋酸乙酯萃取兩次。以硫酸鎂使合併之有機相脫水乾燥，並濃縮，獲得標題化合物 51 毫克 (74%)。MS (ES) m/z 282 [M-H].



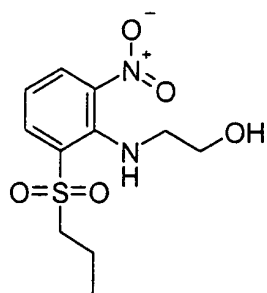
9) [7-(丙基磺醯基)-1H-苯并咪唑-1-基]醋酸



A. 2-氯基-1-硝基-3-(丙基磺醯基)苯

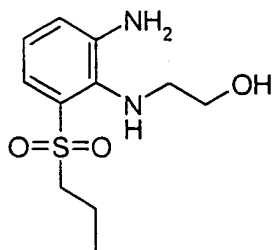
於 2-氯基-1-硝基-3-(丙基磺基)苯 (0.71 克，3.06 毫莫耳) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (10 毫升) 中之冰冷溶液內，分次添加間-氯過苯甲酸 (2.1 克，9.19 毫莫耳)。移除冰浴，並將反應混合物在環境溫度下攪拌 24 小時。在真空中移除揮發性物質。將殘留物以氫氧化鈉之 1 M 溶液處理，並以醋酸乙酯萃取。以硫

酸鎂使有機相脫水乾燥，並濃縮而留下粗產物，0.88克，為油狀物。於矽膠上藉管柱層析純化，使用庚烷 / 醋酸乙酯 70 : 30 作為溶離劑，獲得 2-氯基 -1-硝基 -3-(丙基磺醯基)苯，657 毫克 (81%)，為白色固體。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.06 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.84-1.74 (m, 2H), 3.45-3.41 (m, 2H), 7.65 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.99 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H), 8.37 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H).



B. 2-{{[2-硝基 -6-(丙基磺醯基)苯基]胺基}乙醇

化合物係根據關於(7-二甲基胺磺醯基-苯并咪唑-1-基)-醋酸合成所述之程序B部份，以99%產率，自2-氯基-1-硝基-3-(丙基磺醯基)苯開始合成。MS (ESI) m/z 289 [M+H]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.02 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.80-1.70 (m, 3H), 3.13-3.09 (m, 2H), 3.27-3.23 (m, 2H), 3.87-3.84 (m, 2H), 6.88 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.95 (br.s, 1H), 7.91 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.99 (dd, J=7.8, 1.8 Hz, 1H).

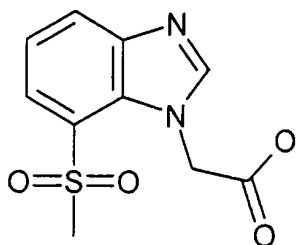


C. 2-{{[2-胺基 -6-(丙基磺醯基)苯基]胺基}乙醇

化合物係根據關於(7-二甲基胺磺醯基-苯并咪唑-1-基)-醋酸

合成所述之程序 C 部份，以 52% 產率，自 2-{{2-硝基-6-(丙基磺醯基)苯基}胺基}乙醇開始合成。MS (ESI) m/z 259 [M+H]. ^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm 1.00 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.82-1.72 (m, 2H), 3.15-3.11 (m, 2H), 3.29-3.27 (m, 2H), 3.80-3.77 (m, 2H), 6.92-6.90 (m, 1H), 6.96 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J=7.7, 1.6$ Hz, 1H)

D. 標題化合物係根據關於(7-二甲基胺磺醯基-苯并咪唑-1-基)-醋酸合成所述之程序部份 D 與 E，自 2-{{2-胺基-6-(丙基磺醯基)苯基}胺基}乙醇開始合成。MS (ESI) m/z 281 [M-H].

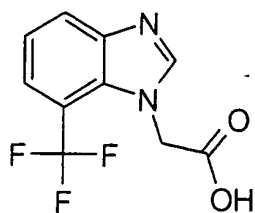


11) [7-(甲磺醯基)-1H-苯并咪唑-1-基]醋酸

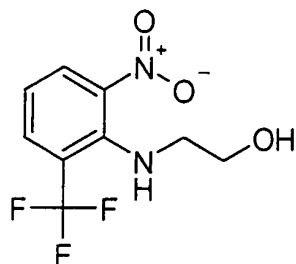
A. 2-(7-(甲磺醯基)-1H-苯并咪唑-1-基)-乙醇

此化合物係根據關於[7-(丙基磺醯基)-1H-苯并咪唑-1-基]醋酸合成所述之程序，自 2-氯基-1-硝基-3-(甲硫基)苯開始合成。MS (ESI) m/z 241 [M+H]. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.39 (s, 1H), 8.05 (dd, $J=8.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J=7.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.01 (t, $J=5.1$ Hz, 1H), 4.71 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.79-3.76 (m, 2H), 3.46 (s, 3H).

B. 標題化合物係根據關於(7-二甲基胺磺醯基-苯并咪唑-1-基)-醋酸合成所述之程序 E 部份，自 2-(7-(甲磺醯基)-1H-苯并咪唑-1-基)-乙醇合成，並以本身使用，無需在標的化合物之合成中進一步純化。

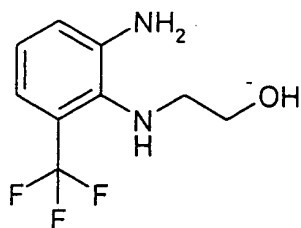


11) [7-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]醋酸



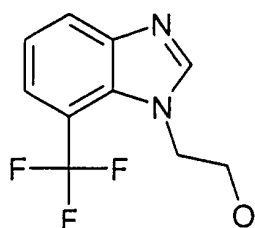
A. 2-([2-硝基-6-(三氟甲基)苯基]胺基)乙醇

於過硼酸鈉四水合物 (7.69 克, 50 毫莫耳) 在醋酸 (30 毫升) 中之懸浮液內, 於 55°C 下, 逐滴添加 3-胺基-2-硝基苯并三氟化物 (2.06 克, 10 毫莫耳) 在醋酸 (25 毫升) 中之溶液, 歷經 1.5 小時。將混合物在 55°C 下攪拌過夜。濾出沉澱物質, 並使濾液在真空中濃縮。使殘留物懸浮於 2 M 鹽酸中, 並過濾。將沉澱物以 2 M 鹽酸與水洗滌, 然後於室溫下, 在真空中乾燥, 獲得黃色固體 1.14 克。使此物質懸浮於乙醇 (10 毫升) 中, 並添加乙醇胺 (1.10 克, 18.1 毫莫耳) 在乙醇 (10 毫升) 中之溶液。將反應混合物於回流下加熱 20 分鐘, 然後使其冷卻至室溫。在真空中移除揮發性物質。使殘留物於矽膠上藉管柱層析純化, 使用庚烷 / 醋酸乙酯 80 : 20 作為溶離劑, 獲得 0.72 克 (29% 產率) 2-([2-硝基-6-(三氟甲基)苯基]胺基)乙醇, 為橘色油。MS (ESI) m/z 249 [M-H]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.38-3.34 (m, 2H), 3.85-3.82 (m, 2H), 6.88-6.84 (m, 2H), 7.77 (dd, $J=7.8, 1.3$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J=8.3, 1.5$ Hz, 1H).



B. 2-[[2-氨基-6-(三氟甲基)苯基]氨基]乙醇

於 2-[[2-硝基-6-(三氟甲基)苯基]氨基]乙醇 (0.72 克, 2.88 毫莫耳) 在甲醇 (30 毫升) 中之溶液內, 添加 85% 亞硫酸氫鈉 (2.0 克, 9.8 毫莫耳) 在水 (6 毫升) 中之懸浮液。添加額外水 (4 毫升), 並在 60°C 下, 將混合物加熱 15 分鐘。使反應混合物冷卻, 並在真空中濃縮。將殘留物以醋酸乙酯萃取, 並以硫酸鎂使有機相脫水乾燥。於真空中移除溶劑, 獲得 0.57 克 2-[[2-氨基-6-(三氟甲基)苯基]氨基]乙醇: MS (ES) m/z 219 [M-H]⁻.



C. 2-[7-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]乙醇

將 2-[[2-氨基-6-(三氟甲基)苯基]氨基]乙醇 (0.57 克) 在甲酸 (20 毫升) 中之溶液於回流下加熱 20 分鐘。於真空中移除過量甲酸; 使殘留物溶於 2M 鹽酸中, 並於回流下加熱 10 分鐘。使溶液在真空中濃縮, 並使殘留物與乙腈及乙醇共蒸發。將殘留物以飽和碳酸氫鈉溶液處理, 並以醋酸乙酯萃取兩次。將有機相以鹽水洗滌, 以硫酸鎂脫水乾燥, 並濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化, 使用醋酸乙酯作為溶離劑, 獲得 2-[7-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]乙醇 0.36 克 (55% 產

率)，為白色固體。MS (ESI) m/z 231 [M+H]. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 3.74-3.70 (m, 2H), 4.37 (t, $J=5.3$ Hz, 2H), 5.06 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H).

D. 於 2-[7-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]乙醇 (55 毫克，0.239 毫莫耳) 在丙酮 (4 毫升) 中之溶液內，添加 Jones 試劑之 2.6 M 溶液 (0.28 毫升，0.72 毫莫耳；儲備溶液係經由使 0.52 克 CrO_3 與 0.52 毫升濃 H_2SO_4 溶於水中至總體積 2.0 毫升而製成)。將混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。添加另外 0.1 毫升 Jones 試劑，並將混合物再攪拌 15 分鐘。藉由逐滴添加 2-丙醇 (0.2 毫升) 使反應混合物淬滅，攪拌 5 分鐘，然後傾析。將殘留之鉻鹽以 2-丙醇洗滌。使合併之有機相在真空中濃縮。將殘留物以鹽水處理，並以氫氧化鈉之 1 M 溶液鹼化至 pH 4。將水相以醋酸乙酯萃取兩次。使有機相以硫酸鎂脫水乾燥，並在真空中濃縮，獲得標題化合物 (42 毫克)，為固體。MS (ESI) m/z 243 [M-H].

12) (7-氟基-1H-苯并咪唑-1-基) 醋酸

A. 2-[(2-羥乙基)胺基]-3-硝基苯甲腈

2-[(2-羥乙基)胺基]-3-硝基苯甲腈係根據關於 2-[(2-溴基-6-硝基苯基)胺基]乙醇合成所述之程序製備，自 2-氯基-3-硝基苯甲腈 [按 WO 97/38983 中所述製成] (0.89 克) 開始。產量 1.06 克 (99%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm: 3.00 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 3.68 (q, $J=4.7$ Hz, 2H), 3.81 (m, 2H), 6.70 (dd, $J=8.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J=7.6, 1.5$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J=8.6, 2.0$ Hz, 1H), 8.41 (bs, 1H).

B. 1-(2-羥乙基)-1H-苯并咪唑-7-甲腈

1-(2-羥乙基)-1H-苯并咪唑-7-甲腈係根據關於2-(7-溴基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醇合成所述之程序，在兩步驟中製備，自2-[(2-羥乙基)胺基]-3-硝基苯甲腈(0.99克)開始。產量0.49克(55%)。MS (ESI) m/z 188.1 [M+H]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 3.81 (q, $J=5.1$ Hz, 2H), 4.53 (t, $J=5.3$ Hz, 2H), 5.03 (t, $J=5.1$ Hz, 1H) 7.36 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J=7.6, 1.0$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J=8.1, 1.0$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H).

C. (7-氟基-1H-苯并咪唑-1-基)醋酸係根據關於(7-溴基-1H-苯并咪唑-1-基)醋酸合成所述之程序製備，自1-(2-羥乙基)-1H-苯并咪唑-7-甲腈(89毫克)開始。產量38毫克(39%)。MS (ESI) m/z 202.0 [M+H]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 5.31 (s, 2H), 7.37 (dd, $J=8.1, 7.7$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J=7.6, 0.8$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J=8.1, 1.1$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 13.43 (bs, 1H).

13) (7-氟基-1H-苯并咪唑-1-基)醋酸

A. 2-[(2-氟基-6-硝基苯基)胺基]乙醇

2-[(2-氟基-6-硝基苯基)胺基]乙醇係根據關於2-[(2-溴基-6-硝基苯基)胺基]乙醇合成所述之程序製備，自1,2-二氟-3-硝基苯(0.66克)開始。產量0.78克(95%)。MS (ESI) m/z 201.1 [M+H]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 3.56 (m, 4H), 4.91 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.85 (bs, 1H), 7.89 (m, 1H).

B. 2-(7-氟基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醇

於2-[(2-氟基-6-硝基苯基)胺基]乙醇(0.78克)在甲醇(15毫升)中之溶液內，添加10%鈦/碳(200毫克)。使混合物在1巴氫壓力下氫化，直到停止消耗氫氣為止(60分鐘)。使反應混合物經過矽藻土墊過濾，將其進一步以甲醇與乙腈洗滌。使

濾液濃縮至乾涸，並使殘留物溶於甲酸(4毫升)中。將此溶液轉移至微波小玻璃瓶中，將其密封並於135°C下照射15分鐘。在真空中移除溶劑，使殘留物溶於甲醇(4毫升)中，並添加氫在甲醇中之7M溶液(4毫升)。10分鐘後，使混合物濃縮至乾涸，並使殘留物於短矽膠管柱上純化。產量0.65克(93%)。MS (ESI) m/z 181.1 [M+H]. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm: 3.60 (t, $J=5.3$ Hz, 2H), 4.21 (t, $J=5.3$ Hz, 2H), 6.92 (dd, $J=12.1, 8.1$ Hz, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.34 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.26 (s, 1H).

C. (7-氟基-1H-苯并咪唑-1-基)醋酸係根據關於(7-溴基-1H-苯并咪唑-1-基)醋酸合成所述之程序製備。MS (ESI) m/z 195.0 [M+H]. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm: 5.32 (s, 2H), 7.30 (dd, $J=11.6, 8.1$ Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.62 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.97 (s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- D_6) δ ppm: -133.66 (s, 1F).

標的化合物之合成

一般方法

於按上述製成之7-取代(1H-苯并咪唑-1-基)醋酸(0.14毫莫耳)、三乙胺(0.80毫升，0.56毫莫耳)及適當胺(0.2毫莫耳)在乙腈(2毫升)中之冰冷溶液內，添加六氟磷酸O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鏽(69毫克，0.18毫莫耳)。移除冰浴，並將反應混合物在環境溫度下攪拌0.5-2小時。以甲醇使混合物淬滅，並在真空中移除揮發性物質。使殘留物於矽膠上藉管柱層析純化，使用0-10%甲醇在醋酸乙酯中之溶液作為溶離劑，獲得標題化合物。或者，使殘留物藉預備之HPLC於XTerra C_8 管柱(19x300毫米)上純化，使用0.1M NH_4 OAc/ CH_3 CN水

溶液作為溶離劑。

實例 編號	名稱	MW 計算值	MW 實測值 [M+1] 或 [M-1]	¹ H NMR
1	N-(3-氟基-4-甲氧基-苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-乙醯胺	344.3	345.1	(400 MHz, CDCl ₃ /CD ₃ OD) δ ppm 3.79 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 6.82-6.92 (m, 1H), 7.10-7.19 (m, 1H), 7.28-7.42 (m, 2H), 8.01-8.13 (m, 3H)
2	N-[2-氟基-4-(三氟甲基)苯基]-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺	382.4	無	(400 MHz, CDCl ₃ /CD ₃ OD) δ ppm 5.42 (s, 2H), 7.27-7.40 (m, 3H), 8.02-8.11 (m, 3H), 8.12-8.23 (m, 1H)
3	N-(3-氟基-4-碘苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺	456.6	無	(400 MHz, CDCl ₃ /CD ₃ OD) δ ppm 5.27 (s, 2H), 7.08 (dd, J=2.5, 8.6 Hz, 1H), 7.33 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.99-8.04 (m, 3H)
4	N-(3-氟基-4-甲氧基-苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺	360.8	無	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.80 (s, 3H), 5.37 (s, 2H), 7.11 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=2.5, 9.1 Hz, 1H), 7.42 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.02 (d,

				J=8.1 Hz, 1H), 8.13 (dd, J=1.0, 8.1 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 10.4 (br.s, 1H)
5	N-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺	362.3	無	(400 MHz, CDCl ₃ /CD ₃ OD) δ ppm 5.30 (s, 2H), 6.45 (t, J=74 Hz, 1H), 6.74-6.82 (m, 1H), 7.16-7.30 (m, 3H), 7.31-7.40 (m, 1H), 8.00-8.09 (m, 2H), 8.09-8.17 (m, 1H)
6	N-[3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺	394.3	無	(400 MHz, CDCl ₃ /CD ₃ OD) δ ppm 3.73 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 6.80 (br.s, 1H), 7.24 (br.s, 1H), 7.35 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.38 (br.s, 1H), 8.01-8.08 (m, 2H), 8.15 (br.s, 1H)
7	N-(3,5-二氟苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺	332.3	無	(400 MHz, CDCl ₃ /CD ₃ OD) δ ppm 5.32 (s, 2H), 6.43-6.52 (m, 1H), 7.03-7.13 (m, 2H), 7.33-7.42 (m, 1H), 8.01-8.10 (m, 2H), 8.19 (s, 1H)
8	2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯胺	380.3	無	(400 MHz, CDCl ₃ /CD ₃ OD) δ ppm 5.29 (s, 2H), 7.07 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.33 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.9 Hz, 2H), 8.00-8.06 (m, 2H), 8.08 (s, 1H)

9	2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]乙醯胺	412.3	無	(400 MHz, CDCl ₃ /CD ₃ OD) δ ppm 5.32 (s, 2H), 5.85 (t, J=52 Hz, 1H), 6.85-6.92 (m, 1H), 7.18-7.35 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.99-8.08 (m, 2H), 8.14 (s, 1H)
10	N-(4-第三-丁基苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺	352.4	無	(400 MHz, CDCl ₃ /CD ₃ OD) δ ppm 1.22 (s, 9H), 5.29 (s, 2H), 7.24 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.7 Hz, 3H), 7.99-8.05 (m, 2H), 8.10 (s, 1H)
11	N-[3-(1-羥乙基)苯基]-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺	340.3	341.2	(400 MHz, CD ₃ CN) δ ppm 1.36 (d, J=6.1 Hz, 3H), 4.72-4.79 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 7.07 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.23 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.36 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.46-7.48 (m, 1H), 8.01 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J=1.1, 8.1 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.55 (br.s, 1H)
12	2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[4-(三氟甲基)苯基]乙醯胺	364.3	365.0	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 5.44 (s, 2H), 7.43 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.15

				(d, J=8.1 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 10.8 (br.s, 1H)
13	N-(3-氯苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙酰胺	330.7	無	(400 MHz, CD ₃ CN) δ ppm 5.32 (s, 2H), 7.10-7.14 (m, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.36-7.40 (m, 1H), 7.41 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.52-7.65 (m, 1H), 8.04 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.09 (dd, J=1.0, 8.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.78 (br.s, 1H)
14	N-己基-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙酰胺	304.4	305.1	(400 MHz, CD ₃ CN) δ ppm 0.88 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.23-1.33 (m, 6H), 1.38-1.46 (m, 2H), 3.08-3.14 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.58 (br.s, 1H), 7.36 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.98 (dd, J=1.0, 8.1 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.05 (dd, J=1.0, 8.1 Hz, 1H)
15	N-(3,4-二氟苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙酰胺	332.3	333.1	(400 MHz, CD ₃ CN) δ ppm 5.29 (s, 2H), 7.07-7.17 (m, 2H), 7.37 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.51-7.58 (m, 1H), 8.02 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.73 (br.s, 1H)
16	N-(4-氰基苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并	321.3	320.2	(400 MHz, CD ₃ CN) δ ppm 5.33 (s, 2H), 7.38

	咪唑-1-基)乙醯胺			(t, J=8.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.96 (br.s, 1H)
17	N-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺	354.3	無	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 4.15-4.23 (m, 4H), 5.34 (s, 2H), 6.77 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, J=2.5, 8.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.41 (t, J=8.1 Hz, 1H), 8.01 (dd, J=1.0, 8.1 Hz, 1H), 8.12 (dd, J=1.0, 7.6 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 10.2 (br.s, 1H)
18	N-(2-溴基苄基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺	389.2	391.0	(400 MHz, CD ₃ CN) δ ppm 4.40 (d, J=6.1 Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.99-7.06 (m, 1H), 7.12-7.18 (m, 1H), 7.28-7.38 (m, 3H), 7.53 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H)
19	2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苄基]乙醯胺	378.3	379.0	(400 MHz, CD ₃ CN) δ ppm 4.41 (d, J=6.1 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 7.07-7.14 (m, 1H), 7.35 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.44-7.57 (m, 4H), 7.99 (dd, J=1.0,

				8.1 Hz, 1H), 8.04 (dd, J=1.0, 8.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H)
20	N-(4-甲基吡啶-2-基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺	311.3	312.1	(400 MHz, CD ₃ CN) δ ppm 2.28 (s, 3H), 5.39 (s, 2H), 6.90 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.38 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.75-7.82 (m, 1H), 8.03 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.13 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.87 (br.s, 1H)
21	N-(3-氟基苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺	321.3	322.1	(400 MHz, CDCl ₃ /CD ₃ OD) δ ppm 5.28 (s, 2H), 7.25-7.35 (m, 3H), 7.67-7.72 (m, 1H), 7.79 (br.s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96-8.06 (m, 2H)
22	N-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺	356.3	357.0	(400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 3.73 (s, 6H), 5.26 (s, 2H), 6.21-6.24 (m, 1H), 6.66-6.70 (m, 2H), 7.37 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.69 (br.s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.1 Hz, 1H)
23	N-(3-甲氧基苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺	326.3	327.2	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.69 (s, 3H), 5.39 (s, 2H), 6.62-6.66 (m, 1H), 7.02-7.06 (m,

				1H), 7.18-7.23 (m, 2H), 7.42 (t, J=8.1 Hz, 1H), 8.02 (d8.1 Hz, 1H), 8.13 (dd, J=1.0, 8.1 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 10.4 (br.s, 1H)
24	N-(3-乙氧苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙酰胺	340.3	341.2	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.28 (t, J=6.8 Hz, 3H) 3.95 (q, J=6.7 Hz, 2H) 5.38 (s, 2H) 6.62 (dd, J=7.8,2.3 Hz, 1H) 7.01 (m, 1H) 7.19 (m, 2H) 7.42 (t, J=7.8 Hz, 1H) 8.02 (dd, J=8.1, 1.0 Hz, 1H) 8.14 (m, 1H) 8.45 (s, 1H) 10.37 (s, 1H)
25	N-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙酰胺	356.3	357.2	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3.68 (s, 3H) 3.70 (s, 3H) 5.36 (s, 2H) 6.88 (d, J=9.1 Hz, 1H) 6.99 (dd, J=8.8, 2.3 Hz, 1H) 7.19 (d, J=2.5 Hz, 1H) 7.42 (t, J=7.8 Hz, 1H) 8.01 (d, J=7.6 Hz, 1H) 8.13 (m, 1H) 8.45 (s, 1H) 10.24 (s, 1H)
26	2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-(3,4,5-三甲氧基苯基)乙酰胺	386.4	387.2	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3.60 (s, 3H) 3.70 (s, 6H) 5.37 (s, 2H) 6.88 (s, 2H) 7.42 (t, J= 8.1 Hz, 1H) 8.02 (d, J=

				8.1 Hz, 1H) 8.13 (dd, J=8.1, 1.0 Hz, 1H) 8.45 (s, 1H) 10.35 (s, 1H)
27	2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙酰胺	380.3	381.1	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 5.42 (s, 2H) 7.05 (m, 1H) 7.43 (m, 3H) 7.66 (s, 1H) 8.03 (d, J=8.1 Hz, 1H) 8.15 (m, 1H) 8.44 (s, 1H) 10.71 (s, 1H)
28	2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-(3-苯氧基苯基)乙酰胺	388.4	389.2	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 5.36 (s, 1H) 6.71 (m, 1H) 7.02 (m, 2H) 7.13 (t, J=7.3 Hz, 1H) 7.21 (t, J=2.0 Hz, 1H) 7.28 (m, 2H) 7.39 (m, 3H) 8.01 (d, J=7.6 Hz, 1H) 8.12 (dd, J=8.1, 1.0 Hz, 1H) 8.42 (s, 1H) 10.47 (s, 1H)
29	N-(4-丁基苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙酰胺	352.4	353.2	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.87 (t, J=7.3 Hz, 3H) 1.27 (m, 2H) 1.50 (m, 2H) 2.52 (m, 2H) 5.37 (s, 2H) 7.10 (d, J=8.6 Hz, 2H) 7.41 (m, 3H) 8.01 (d, J=7.6 Hz, 1H) 8.13 (dd, J=8.1, 1.0 Hz, 1H) 8.45 (s, 1H) 10.29 (s, 1H)
30	N-(2-氟基-4-碘苯基)-2-(7-硝基-1H-	440.2	441.0	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 5.46 (s, 2H)

	苯并咪唑-1-基) 乙醯胺			7.41 (t, J=8.1 Hz, 1H) 7.49 (m, 1H) 7.59 (t, J= 8.3 Hz, 1H) 7.70 (dd, J= 10.1, 2.0 Hz, 1H) 8.02 (dd, J=8.1, 1.0 Hz, 1H) 8.13 (dd, J=8.1, 1.0 Hz, 1H) 8.45 (s, 1H) 10.35 (s, 1H)
31	2-(7-硝基-1H-苯 并咪唑-1-基)-N- [2-(三氟甲基)苄 基]乙醯胺	378.3	379.2	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 4.44 (d, J= 5.6 Hz, 2H) 5.32 (s, 2H) 7.40 (t, J=8.1 Hz, 1H) 7.48 (d, J=7.6 Hz, 1H) 7.55 (d, J=8.1 Hz, 1H) 7.68 (m, 2H) 8.00 (d, J= 8.1 Hz, 1H) 8.11 (dd, J= 8.1, 1.0 Hz, 1H) 8.44 (s, 1H) 8.86 (t, J=5.8 Hz, 1H)
32	N-(4-甲氧苄基)-2- (7-硝基-1H-苯并 咪唑-1-基)乙醯 胺	326.3	325	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 3.71 (s, 3H), 5.37 (s, 2H), 6.88 (d, J=9.1 Hz, 2H), 7.44- 7.40 (m, 3H), 8.02 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 10.24 (s, 1H)
33	2-(7-硝基-1H-苯 并咪唑-1-基)-N- [2-(三氟甲氧基) 苄基]乙醯胺	380.3	381	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 5.49 (s, 2H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.37- 7.33 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.80 (dd, J=8.1,

				1.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, J=8.1, 0.8 Hz, 1H), 8.14 (dd, J=8.0, 0.9 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 10.25 (s, 1H)
34	2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-(2-苯氧基苯基)乙醯胺	388.4	389	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 5.45 (s, 2H), 6.87-6.85 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 4H), 7.18 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 3H), 7.90-7.87 (m, 1H), 8.02 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.13 (dd, J=8.0, 0.9 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 10.07 (s, 1H)
35	N-(4-溴基-2-氟苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺	393.2	391	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 5.48 (s, 2H), 7.37 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.43 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.63 (dd, J=10.5, 2.2 Hz, 1H), 7.75 (t, J=8.7 Hz, 1H), 8.03 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.14 (dd, J=8.1, 0.8 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 10.39 (s, 1H)
36	N-[3-(甲磺醯基)苯基]-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺	374.4	373	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.18 (s, 3H), 5.45 (s, 2H), 7.44 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.83-7.80 (m, 1H), 8.05 (dd, J=8.1, 1.0 Hz, 1H), 8.17-8.15 (m,

				2H), 8.47 (s, 1H), 10.85 (s, 1H)
37	N-[4-(甲磺醯基)苯基]-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺	374.4	373	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.16 (s, 3H), 5.46 (s, 2H), 7.44 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.87 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.04 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.16 (dd, J=8.1, 1.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 10.90 (s, 1H)
38	N-(3,5-二甲基苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺	324.3	323	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.21 (s, 6H), 5.38 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 7.13 (s, 2H), 7.43 (t, J=8.1 Hz, 1H), 8.03 (dd, J=8.1, 0.8 Hz, 1H), 8.14 (dd, J=7.8, 1.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 10.24 (s, 1H)
39	2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[4-(三氟甲基)苄基]乙醯胺	378.3	377	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 4.37 (d, J=5.8 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 7.41 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.68 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.01 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.87 (t, J=5.7 Hz, 1H)
40	N-(4-第三-丁基苄基)-2-(7-硝基-1H-	366.4	367	(400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.30 (s, 9H), 4.33

	苯并咪唑-1-基) 乙醯胺			(s, 2H), 5.33 (s, 2H), 7.21 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.44 (t, J=8.08 Hz, 1H), 8.04-8.09 (m, 2H), 8.31 (s, 1H)
41	N-(2,3-二氫-1H-茛 -5-基)-2-(7-硝基- 1H-苯并咪唑-1- 基)乙醯胺	336.4	337	(400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2.00-2.10 (m, 2H), 2.80-2.88 (m, 4H), 5.43 (s, 2H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.44 (t, J=8.08 Hz, 1H), 8.05- 8.10 (m, 2H), 8.35 (s, 1H)
42	2-(7-硝基-1H-苯 并咪唑-1-基)-N- [4-(三氟甲氧基) 苄基]乙醯胺	394.3	395	(400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 4.39 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 7.21 (d, J=7.83 Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.59 Hz, 2H), 7.44 (t, J=8.08 Hz, 1H), 8.04-8.09 (m, 2H), 8.32 (s, 1H)
43	N-(4-異丙基-苄基))-2-(7-硝基-1H-苯 并咪唑-1-基)-乙 醯胺 N-(4-異丙基 苄基)-2-(7-硝基- 1H-苯并咪唑-1- 基)乙醯胺	338.4	339	(400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.21 (d, J=6.82 Hz, 6H), 2.80-2.91 (m, J= 6.86 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 7.16 (d, J=8.59 Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.59 Hz, 2H), 7.44 (t, J=8.08 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.08 Hz, 2H), 8.35 (s, 1H)
44	N-(3,4-二甲基苄 基)-2-(7-硝基-1H-	324.3	325	(400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2.20 (s, 3H), 2.22

	苯并咪唑-1-基) 乙醯胺			(s, 3H), 5.49 (s, 2H), 7.04 (d, J=8.34 Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.08 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.56 (t, J= 8.08 Hz, 1H), 8.10-8.19 (m, 2H), 8.73 (s, 1H)
45	N-1,3-苯并二氧 伍圈烯-5-基-2-(7- 硝基-1H-苯并咪 唑-1-基)乙醯胺	340.3	341	(400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 5.42 (s, 2H), 5.91 (s, 2H), 6.74 (d, J=8.34 Hz, 1H), 6.85 (dd, J= 8.34, 2.02 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.02 Hz, 1H), 7.45 (t, J=8.08 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.08, 2H), 8.34 (s, 1H)
46	N-(3-溴基-4-三氟 甲氧基-苯基)-2- (7-硝基-1H-苯并 咪唑-1-基)-乙醯 胺 N-[3-溴基-4-(三 氟甲氧基)苯基]- 2-(7-硝基-1H-苯 并咪唑-1-基)乙 醯胺	459.2	460	(400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 5.46 (s, 2H), 7.33- .37 (m, 1H), 7.46 (t, J= 8.08 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=9.09, 2.53 Hz, 1H), 7.97 (d, J=2.53 Hz, 1H), 8.07-8.11 (m, 2H), 8.35 (s, 1H),
47	N-(3-氟基-2-甲氧 苯基)-2-(7-硝基- 1H-苯并咪唑-1- 基)乙醯胺	344.3	345	(400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 3.96 (d, J=1.52 Hz, 3H), 5.55 (s, 2H), 6.91- 7.01 (m, 2H), 7.45 (t, J=8.08 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.34 Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.08 Hz, 2H), 8.37 (s, 1H)

48	N-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)丙醯胺	370.4	371.1	(400 MHz, CD ₃ CN) δ ppm 1.96 (d, 3H) 3.73 (s, 6H) 5.57 (q, J=7.2 Hz, 1H) 6.25 (t, J=2.3 Hz, 1H) 6.75 (d, J=2.0 Hz, 2H) 7.39 (t, J=8.1 Hz, 1H) 7.96 (m, 1H) 8.07 (dd, J=8.1, 1.0 Hz, 1H) 8.40 (s, 1H) 8.57 (s, 1H)
49	N-(3-乙氧苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)丙醯胺	354.4	355.1	(400 MHz, CD ₃ CN) δ ppm 1.33 (t, J=6.8 Hz, 3H) 1.96 (d, J=7.1 Hz, 3H) 3.99 (q, J=7.1 Hz, 2H) 5.58 (q, J=7.2 Hz, 1H) 6.65 (m, 1H) 7.03 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H) 7.19 (m, 2H) 7.38 (t, J=8.1 Hz, 1H) 7.95 (dd, J=8.1, 1.0 Hz, 1H) 8.07 (dd, J=8.1, 1.0 Hz, 1H) 8.41 (s, 1H) 8.61 (s, 1H)
50	2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]丙醯胺	378.3	379.1	(400 MHz, CD ₃ CN) δ ppm 1.98 (d, J=7.6 Hz, 3H) 5.63 (q, J=7.2 Hz, 1H) 7.40 (m, J=7.92, 7.92, 7.92 Hz, 2H) 7.51 (t, J=8.1 Hz, 1H) 7.71 (d, J=8.1 Hz, 1H) 7.96 (m, 2H) 8.08 (dd, J=8.1, 1.0 Hz, 1H) 8.42 (s, 1H) 8.89 (s, 1H)

51	2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺	364.1	365.0	(400 MHz, CD ₃ CN) δ ppm 5.43 (s, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.56 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.03 (dd, J=8.1, 0.76 Hz, 1H), 8.15 (dd, J=7.8, 1.0 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 10.76 (s, 1H).
52	2-(7-溴基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-(3,5-二甲氧基苯基)乙醯胺	390.2	390.0	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 3.68 (s, 6H) 5.38 (s, 2H) 6.22 (t, J=2.3 Hz, 1H) 6.81 (d, J=2.0 Hz, 2H) 7.14 (t, J=8.1 Hz, 1H) 7.41 (d, J=7.6 Hz, 1H) 7.69 (d, J=7.6 Hz, 1H) 8.26 (s, 1H) 10.40 (s, 1H).
53	2-(7-溴基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-(3-甲氧基苯基)乙醯胺	360.2	360.0	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 5.44 (m, 2H) 7.15 (m, 1H) 7.42 (m, 2H) 7.57 (m, 1H) 7.70 (dd, J=8.1, 0.9 Hz, 1H) 7.75 (m, J=8.6, 1.2 Hz, 1H) 8.04 (s, 1H) 8.27 (m, 1H) 10.81 (s, 1H)
54	2-(7-溴基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺	398.2	398.0	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 3.69 (s, 3H) 5.40 (s, 2H) 6.64 (ddd, J=8.3, 2.5, 0.9 Hz, 1H) 7.08 (ddd, J=8.1, 1.9, 0.8 Hz, 1H) 7.14 (m,

				1H) 7.21 (t, J=8.1 Hz, 1H) 7.26 (m, 1H) 7.41 (dd, J=7.7, 0.7 Hz, 1H) 7.69 (dd, J=8.0, 1.0 Hz, 1H) 8.27 (s, 1H) 10.43 (s, 1H)
55	2-(7-氯基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-(3,5-二甲氧基苯基)乙醯胺	345.8	346.1	(400 MHz, CD ₃ CN) δ ppm 3.73 (s, 6H), 5.29 (s, 2H), 6.26 (t, J=2.2 Hz, 1H), 6.78 (d, J=2.1 Hz, 2H), 7.19-7.27 (m, 2H), 7.66 (dd, J=1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.64 (br.s, 1H)
56	2-(7-氯基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺	353.7	354.0	(400 MHz, CD ₃ CN) δ ppm 5.42 (s, 2H), 7.15-7.30 (m, 2H), 7.41 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.56 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.02 (s, 1H) 8.92 (s, 1H)
57	2-(7-氯基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-(4-甲基苯基)乙醯胺	299.8	300.1	(400 MHz, CD ₃ CN) δ ppm 2.27 (s, 3H), 5.31 (s, 2H), 7.12 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.19-7.27 (m, 2H), 7.46 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.66 (dd, J=1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.64 (br.s, 1H)
58	2-(7-氯基-1H-苯	325.8	325	(400 MHz, DMSO-D ₆)

	并咪唑-1-基)-N-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)乙醯胺			δ 10.29 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.66 (dd, J=7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.20 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 2.83-2.77 (m, 4H), 2.03-1.95 (m, 2H)
59	2-(7-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-(4-甲基苯基)乙醯胺	279.3	278	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.25 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 5.29 (s, 2H), 6.95 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.07 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.45-7.49 (m, 3H), 8.11 (s, 1H), 10.34 (s, 1H)
60	N-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(7-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺	325.4	326	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.54 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 5.29 (s, 2H), 6.24 (t, J=2.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J=2.0 Hz, 2H), 6.95 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.07 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 10.42 (s, 1H)
61	2-(7-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺	333.3	334	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.55 (s, 3H), 5.36 (s, 2H), 6.96 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.08 (t, J=

				7.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.59 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 10.81 (s, 1H)
62	N-(2,3-二氫-1H-茛-5-基)-2-(7-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺	305.4	304	(400 MHz, DMSO-D6) δ 10.31 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.48-7.47 (m, 2H), 7.28 (dd, J=8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.07 (t, J=7.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 2.83-2.78 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.03-1.95 (m, 2H)
63	1-{2-[(3,4-二甲基苯基)胺基]-2-酮基乙基}-1H-苯并咪唑-7-羧酸甲酯	337.4	338	(400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2.19 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.48 (s, 2H), 7.03 (d, J=8.01 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=8.10, 2.25 Hz, 1H), 7.26 (d, J=1.76 Hz, 1H), 7.34 (t, J=7.81 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=7.62, 1.17 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=8.01, 1.17 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H)
64	1-[2-(2,3-二氫-1H-茛-5-基胺基)-2-	349.4	350	(400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2.00-2.08 (m, J=

	酮基乙基]-1H-苯并咪唑-7-羧酸甲酯			7.37 Hz, 2H), 2.80-2.87 (m, 4H), 5.48 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 7.11 (d, J=8.00, 1H), 7.20 (dd, J=8.20, 1.95 Hz, 1H), 7.34 (t, J=7.91 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.86 (dd, J=7.71, 1.07 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=8.10, 1.07 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H)
65	1-{2-[(4-第三-丁基苄基)胺基]-2-酮基乙基}-1H-苯并咪唑-7-羧酸甲酯	379.5	380	(400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.29 (s, 9H), 4.31 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 5.37 (s, 2H), 7.21 (d, J=8.59 Hz, 2H), 7.30-7.36 (m, 3H), 7.84-7.92 (m, 2H), 8.19 (s, 1H)
66	1-(2-{[3-甲氧基-5-(三氟甲基)苄基]胺基}-2-酮基乙基)-1H-苯并咪唑-7-羧酸甲酯	407.4	408	(400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 3.81 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.53 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.36 (t, J=7.91 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.45 (t, J=1.95 Hz, 1H), 7.87-7.95 (m, 2H), 8.23 (s, 1H)
67	1-{2-[(3,5-二甲氧基苄基)胺基]-2-酮基乙基}-1H-苯并咪唑-7-羧酸甲酯	369.4		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.68 (s, 6H), 3.74 (s, 3H), 5.39 (s, 2H), 6.21 (t, J=2.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J=2.0 Hz, 2H), 7.30 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J=7.6 Hz,

				1H), 7.93 (dd, J=1.0, 8.1 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 10.28 (s, 1H)
68	N-(3,5-二甲氧基苯基)-2-{7-[(二甲胺基)磺醯基]-1H-苯并咪唑-1-基}乙醯胺	418.5	417	(400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 2.89 (s, 6H), 3.74 (s, 6H), 5.42 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 6.72 (d, J=2 Hz, 2H), 7.39 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.05 (br.s, 1H), 8.09 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H)
69	2-{7-[(二甲胺基)磺醯基]-1H-苯并咪唑-1-基}-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺	426.4	427	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 2.69 (s, 6H), 5.59 (s, 2H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.57 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.73-7.69 (m, 2H), 8.08-8.05 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 10.70 (s, 1H)
70	N-(3,5-二甲氧基苯基)-2-[7-(丙基磺醯基)-1H-苯并咪唑-1-基]乙醯胺	417.5	416	(400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 0.77 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.62-1.52 (m, 2H), 3.29-3.24 (m, 2H), 3.69 (s, 6H), 5.60 (s, 2H), 6.23 (t, J=2.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J=2.3 Hz, 2H), 7.47 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, J=7.8, 0.8 Hz, 1H), 8.11 (dd, J=8.1, 1.0 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 10.49 (s, 1H)

71	2-[7-(丙基磺酰基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙酰胺	425.4	426	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0.74 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.60-1.50 (m, 2H), 3.29-3.24 (m, 2H), 5.64 (s, 2H), 7.43 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.48 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.58 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.12 (dd, J=8.1, 1.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.88 (s, 1H)
72	N-[3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-2-[7-(甲磺酰基)-1H-苯并咪唑-1-基]乙酰胺	427.4	426	(400 MHz, DMSO-D6) δ 10.77 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.10 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.86 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.30 (s, 3H)
73	N-(3,5-二甲氧基苯基)-2-[7-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]乙酰胺	379.3	378	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.69 (s, 6H), 5.28 (s, 2H), 6.22 (t, J=2.3 Hz, 1H), 6.78 (d, J=2.3 Hz, 2H), 7.41 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 10.41 (s, 1H)
74	N-(3,4-二甲基苯	347.3	348	(400 MHz, DMSO-D6)

	基)-2-[7-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]乙醯胺			δ 10.26 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.41 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)
75	N-(4-第三-丁基苄基)-2-[7-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]乙醯胺	389.4	388	(400 MHz, DMSO-D6) δ 8.70(寬廣 t, J=5.7 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.25 (d, J=5.6 Hz, 2H), 1.27 (s, 9H)
76	N-(2,3-二氫-1H-茛-5-基)-2-[7-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]乙醯胺	359.4	360	(400 MHz, DMSO-D6) δ 10.29 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.23 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 2.82-2.77 (m, 4H), 2.02-1.95 (m, 2H)
77	2-(7-氰基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-	316.4	317.1	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm : 1.79 (m, 2H),

	(2,3-二氫-1H-茛-5-基)乙醯胺			2.60 (q, J=7.3 Hz, 4H), 5.19 (s, 2H), 6.94 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.05 (dd, J=8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.27 (bs, 1H), 7.54 (dd, J=7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.2, 0.9 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 10.16 (s, 1H).
78	N-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(7-氟基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺	329.3	330.1	(400 MHz, CD ₃ CN) δ ppm 3.65 (s, 6H), 5.05 (s, 2H), 6.18 (bs, 1H), 6.71 (d, J=2.0 Hz, 2H), 6.93 (dd, J=11.6, 8.1 Hz, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.43 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.60(bs, 1H).
79	N-(4-第三-丁基苄基)-2-(7-氟基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺	339.4	340.1	(400 MHz, CD ₃ CN) δ ppm: 1.21 (s, 9H), 4.25 (d, J=6.1 Hz, 2H), 4.92 (s, 2H), 6.92 (dd, J=11.1, 8.1 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.10 (m, 3H), 7.28 (m, 2H), 7.41 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H).
80	N-(2,3-二氫-1H-茛-5-基)-2-(7-氟基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺	309.3	310.1	(400 MHz, CD ₃ CN) δ ppm: 2.04 (m, 2H), 2.85 (q, J=8.1 Hz, 4H), 5.12 (s, 2H), 7.01 (dd, J=11.6, 8.1 Hz, 1H), 7.19

				(m, 3H), 7.42 (bs, 1H), 7.51 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.53 (bs, 1H).
--	--	--	--	---

實例 81**2-(7-胺基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺**

於上述 2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺 (0.4 克, 1.1 毫莫耳) 在甲醇 (15 毫升) 中之溶液內, 添加 10% Pd/C (60 毫克)。使混合物在大氣壓力下氫化, 直到停止消耗氫氣為止 (1 小時)。經過矽藻土, 藉過濾移除觸媒, 並使所形成之透明溶液濃縮至乾涸, 產生標題化合物 0.36 克 (99%)

。MS (ESI) m/z : 335.07 [M+H]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 4.91 (s, 2H) 5.33 (s, 2H) 6.50 (m, 1H) 6.89 (t, J=7.6 Hz, 1H) 6.97 (m, 1H) 7.41 (d, J=7.6 Hz, 1H) 7.56 (t, J=7.8 Hz, 1H) 7.77 (m, 1H) 7.99 (s, 1H) 8.07 (s, 1H) 10.84 (s, 1H).

實例 82**2-[7-(乙醯胺基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺**

於 2-(7-胺基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺 (實例 81) (15 毫克, 45 微莫耳) 與三乙胺 (13 微升, 90 微莫耳) 在無水二氯甲烷 (0.5 毫升) 中之經冷卻 (0°C) 溶液內, 添加氯化乙醯 (3.7 微升, 50 微莫耳), 並使反應混合物溫熱至環境溫度。30 分鐘後, 添加甲醇 (1 毫升), 並在減壓下移除揮發性物質。使標題化合物於預備 HPLC 上純化, 產生標題化合物 11 毫克 (65%)。MS (ESI) m/z : 377.13 [M+H]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.98 (s, 3H) 5.20 (s, 2H) 6.90 (m, 1H) 7.15 (m, 1H) 7.41

(m, 1H) 7.56 (m, 2H) 7.70 (m, 1H) 8.07 (s, 1H) 8.12 (s, 1H) 9.83 (s, 1H) 10.73 (s, 1H).

實例 83

2-[7-[(甲磺醯基)胺基]-1H-苯并咪唑-1-基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺

於 2-(7-胺基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺 (實例 81) (15 毫克, 45 微莫耳) 與三乙胺 (13 微升, 90 微莫耳) 在無水二氯甲烷 (0.5 毫升) 中之經冷卻 (0°C) 溶液內, 添加氯化甲烷磺醯 (8 微升, 100 微莫耳), 並使反應混合物溫熱至環境溫度。30 分鐘後, 添加甲醇 (1 毫升), 並在減壓下移除揮發性物質。使殘留物溶於甲醇 (2 毫升) 中, 並添加苄基三甲基氫氧化銨水溶液 (40%, 200 微升), 使混合物在室溫下保持 1 小時, 然後於醋酸乙酯與磷酸鹽緩衝劑 (pH 7) 之間作分液處理。以硫酸鎂使有機相脫水乾燥, 並濃縮。於預備 HPLC 上純化, 產生標題化合物 13 毫克 (71%)。MS (ESI) m/z : 413.03 [M+H]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 3.02 (s, 3H) 5.37 (s, 2H) 7.20 (dd, $J=7.6, 1.0$ Hz, 1H) 7.27 (t, $J=7.8$ Hz, 1H) 7.41 (d, $J=8.1$ Hz, 1H) 7.51 (t, $J=7.8$ Hz, 1H) 7.69 (dd, $J=8.1, 1.0$ Hz, 1H) 7.73 (d, $J=8.6$ Hz, 1H) 7.96 (s, 1H) 7.98 (s, 1H) 9.13 (s, 1H).

實例 84

2-[7-(二甲胺基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺

於 2-(7-胺基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺 (實例 81) (22 毫克, 66 微莫耳) 與 37% 甲醛水溶液 (100 微升, 1.2 毫莫耳) 在乙醇 (1 毫升) 中之溶液內, 添加醋酸 (60 微升) 與氫

基硼氫化鈉(30毫克, 0.5毫莫耳)。30分鐘後, 在減壓下移除揮發性物質, 並使殘留物於預備HPLC上純化, 產生標題化合物8.5毫克(36%)。MS (ESI) m/z : 363.18 [M+H]. ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 2.66 (s, 6H) 5.25 (s, 2H) 7.13 (d, $J=8.1$ Hz, 1H) 7.19 (t, $J=7.8$ Hz, 1H) 7.40 (d, $J=8.1$ Hz, 1H) 7.45 (m, 1H) 7.50 (t, $J=8.1$ Hz, 1H) 7.75 (d, $J=8.1$ Hz, 1H) 7.92 (s, 1H) 7.97 (s, 1H) 8.93 (s, 1H).

實例 85

2-[7-(異丙基胺基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺

標題化合物係根據實例 84 中所述之程序製備, 產量 15 毫克 (59%), 使用丙酮 (100 微升) 代替甲醛。MS (ESI) m/z : 377.20 [M+H]. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.16 (d, $J=6.1$ Hz, 6H) 3.59 (m, 1H) 5.34 (s, 2H) 6.70 (m, 1H) 7.13 (m, 2H) 7.40 (d, $J=8.1$ Hz, 1H) 7.51 (t, $J=8.1$ Hz, 1H) 7.79 (d, $J=8.1$ Hz, 1H) 7.98 (s, 1H) 7.99 (s, 1H).

實例 86

2-(7-氟基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-(3,5-二甲氧基苯基)乙醯胺

於 2-(7-溴基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-(3,5-二甲氧基苯基)乙醯胺 (實例 52) (50 毫克, 0.13 毫莫耳) 在無水 DMF (0.64 毫升) 中之溶液內, 添加氟化銅 (I) (23 毫克, 0.26 毫莫耳)。使混合物於 200 °C 下, 在微波爐中照射 60 分鐘。使反應混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。使有機萃液濃縮, 並使殘留物藉預備 HPLC 純化, 產生標題化合物 20 毫克 (46%)。MS (ESI) m/z : 337.2 [M+H]. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 3.69 (s, 6H) 5.39 (s, 2H) 6.23 (t, $J=2.3$ Hz, 1H) 6.80 (d, $J=2.0$ Hz, 2H) 7.37 (t, $J=7.8$ Hz, 1H) 7.74 (d, $J=7.1$ Hz, 1H) 8.05 (dd, $J=8.1, 1.0$ Hz, 1H) 8.40 (s, 1H) 10.47 (s, 1H).

實例 87**2-(7-氟基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-(3-甲氧基苯基)乙醯胺**

標題化合物係根據實例 86 中所述之程序，自 2-(7-溴基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-(3-甲氧基苯基)乙醯胺(實例 53) 製備，產量 4.2 毫克 (23%)。MS (ESI) m/z : 307.12 [M+H]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 3.75 (s, 3H) 5.32 (s, 2H) 6.69 (dd, $J=8.3, 1.8$ Hz, 1H) 7.06 (dd, $J=7.8, 1.3$ Hz, 1H) 7.24 (m, 2H) 7.37 (t, $J=7.8$ Hz, 1H) 7.67 (dd, $J=7.6, 1.0$ Hz, 1H) 8.02 (dd, $J=8.1, 1.0$ Hz, 1H) 8.09 (s, 1H) 8.70 (s, 1H).

實例 88**2-(7-氟基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺**

標題化合物係根據實例 86 中所述之程序，自 2-(7-溴基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺(實例 54) 製備，產量 3.5 毫克 (18%)。MS (ESI) m/z : 345.05 [M+H]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 5.36 (s, 2H) 7.38 (dd, $J=8.2, 7.7$ Hz, 1H) 7.43 (m, 1H) 7.53 (t, $J=7.8$ Hz, 1H) 7.68 (dd, $J=7.6, 0.8$ Hz, 1H) 7.74 (m, 1H) 7.96 (s, 1H) 8.02 (dd, $J=8.3, 1.0$ Hz, 1H) 8.11 (s, 1H) 8.96 (s, 1H).

實例 89**N-(3,5-二甲氧基苯基)-2-[7-(1H-四唑-5-基)-1H-苯并咪唑-1-基]乙醯胺**

於 2-(7-氟基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-(3,5-二甲氧基苯基)乙醯胺(實例 86) (12 毫克，36 微莫耳) 在水 (0.2 毫升) 中之懸浮液內，添加疊氮化鈉 (6.6 毫克，100 微莫耳) 與溴化鋅 (22.5 毫克，100 微莫耳)。將混合物在 105°C 下，於密封小玻璃瓶中，在激烈攪拌下加熱 24 小時。於冷卻後，以 2M HCl 使混合物酸化至 pH 4

，並以醋酸乙酯萃取。將萃液以水及鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，並濃縮。藉預備 HPLC 純化，產生標題化合物 3.5 毫克 (26%)。MS (ESI) m/z : 380.1 [M+H].

實例 90

2-(6,7-二氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺

於 4,5-二氟-1H-苯并咪唑 (20 毫克, 0.13 毫莫耳) 在甲苯 (260 微升) 中之懸浮液內，添加三乙胺 (18 微升, 0.13 毫莫耳) 與 2-溴-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺 (37 毫克, 0.13 毫莫耳)。使反應混合物於 120°C 下，在密封小玻璃瓶中微波照射 30 分鐘。使小玻璃瓶冷卻，將其打開，並使內容物溶於 20 毫升醋酸乙酯中。將溶液以水 (5 毫升)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 毫升) 及鹽水 (5 毫升) 洗滌，以無水 Na₂SO₄ 脫水乾燥，並在減壓下濃縮。粗產物中異構物之分離，係在急驟式矽膠管柱上進行，使用純醋酸乙酯，產生標題化合物 (11.3 毫克, 25%)。MS (ESI) m/z : 355.8 [M+H]¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 5.31 (s, 2H), 7.20 (ddd, J=11.4, 9.0, 7.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.47 (ddd, J=8.9, 3.7, 1.3 Hz, 1H), 7.52 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.20 (s, 1H).

實例 91

2-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]丙醯胺

A 部份：2-溴-N-(3-三氟甲基-苯基)-丙醯胺之合成

於攪拌下，將溴化 2-溴基丙醯 (430 毫克, 2.1 毫莫耳) 添加至 3-三氟甲基-苯胺 (320 毫克, 2.0 毫莫耳) 與三乙胺 (0.3 毫升, 2.1 毫莫耳) 在二氯甲烷 (15 毫升) 中之溶液內。於環境溫度下，將反應物攪拌 1 小時，並蒸發溶劑。使粗產物藉急驟式層析

純化(矽膠，20%庚烷，在醋酸乙酯中)，而得2-溴-N-(3-三氟甲基-苯基)-丙醯胺(0.50克，85%)。質譜(ESI) m/z : 296.9, 297.9。
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.0 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 4.5 (q, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.4 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.5 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.7 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.2 (s, 1H).

B 部份：標題化合物之合成

將第三-丁醇鉀之溶液(0.25毫升，在THF中之1M溶液，0.25毫莫耳)，於氬氣及環境溫度下，添加至1H-苯并咪唑(30毫克，0.25毫莫耳)在無水二氧陸園(10毫升)與無水DMF(1毫升)中之溶液內。將混合物攪拌5分鐘，然後添加溴-N-(3-三氟甲基-苯基)-丙醯胺(59毫克，0.2毫莫耳)在無水二氧陸園(3毫升)中之溶液。將混合物攪拌4小時，過濾，並在真空中濃縮。使粗產物於預備HPLC(XTerra C_8 管柱，19x300毫米，0.1M $\text{NH}_4\text{Ac}/\text{CH}_3\text{CN}$ 水溶液)上純化。將含產物之溶離份匯集，並經凍乾，而得40毫克(60%)標題化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.8 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 5.1 (q, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.2 (m, 4H), 7.4 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.7 (m, 1H), 7.9 (s, 1H), 10.2 (s, 1H).

實例 92

2-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-(3-氟基-4-氟苯基)乙醯胺

A 部份：1H-苯并咪唑-1-基醋酸第三-丁酯之合成

將第三-丁醇鉀(0.6毫莫耳)在THF(0.6毫升)中之溶液，於攪拌下添加至1H-苯并咪唑(71毫克，0.6毫莫耳)在二氧陸園(15毫升)中之溶液內。將溴基醋酸第三-丁酯(97毫克，0.5毫莫耳)添加至此白色懸浮液中，並將混合物於環境溫度下攪拌

過夜。在真空中移除溶劑，並使產物在矽膠管柱上純化，使用醋酸乙酯在庚烷中之梯度液，而得苯并咪唑-1-基-醋酸第三-丁酯(110毫克，95%)。質譜(ESI) m/z : 233.0. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.5 (s, 9H), 5.0 (s, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.4 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.7 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 8.1 (s, 1H).

B 部份：三氟醋酸 3-羧甲基-3H-苯并-1-咪唑之合成

使 1H-苯并咪唑-1-基醋酸第三-丁酯(110毫克，0.47毫莫耳)溶於二氯甲烷(3毫升)中，並添加三氟醋酸(1毫升)。將反應物於環境溫度下攪拌 24 小時，並移除溶劑，而得三氟醋酸 3-羧甲基-3H-苯并-1-咪唑(136毫克，100%)。質譜(ESI) m/z : 177.0. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 5.3 (s, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.8 (m, 2H), 9.4 (s, 1H).

C 部份：標題化合物之合成

使三氟醋酸 3-羧甲基-3H-苯并-1-咪唑(128毫克，0.44毫莫耳)溶於氯化草醯(0.6毫升)與二氯甲烷(3.4毫升)之混合物中。將反應混合物於環境溫度下攪拌 30 分鐘，並蒸發溶劑。使殘留物溶於二氯甲烷(2.5毫升)與無水 THF (2.5 毫升)之混合物中，並將其添加至 3-氯基-4-氟-苯胺(17毫克，0.12毫莫耳)與 N,N-(二異丙基)胺基甲基聚苯乙烯樹脂(140毫克，Argonaut 技術公司)在無水 THF (3 毫升)中之混合物內。使混合物振盪過夜。將樹脂濾出，蒸發溶劑，並使粗產物於預備 LC/MS 上純化(XTerra C_8 管柱 19x100 毫米，0.1M $\text{NH}_4\text{Ac}/\text{CH}_3\text{CN}$ 水溶液)。匯集溶離份，經凍乾而得 7.2 毫克 (20%) 標題化合物。對 $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClFN}_3\text{O}$ m/z 計算值：303.7, 實測值 304.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$

(400 MHz, MeOD) δ ppm 5.2 (s, 2H), 7.2 (t, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.5 (m, 1H), 7.5 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.7 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.8 (dd, $J=6.6, 2.5$ Hz, 1H), 8.2 (s, 1H).

實例 93

2-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-(3-氟基-4-甲基苯基)乙醯胺

標題化合物係根據實例 89 中所述之程序，自 3-羧甲基-3H-苯并-1-咪唑三氟-醋酸鹽與 3-氟基-4-甲基-苯胺合成。產量 12 毫克 (35%)。對 $C_{16}H_{14}FN_3O$ m/z 計算值：283.3, 實測值 284.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.2 (s, 3H), 5.1 (s, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.4 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 7.5 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.7 (m, 1H), 8.1 (s, 1H).

實例 94

2-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-(3,4-二氟苯基)乙醯胺

標題化合物係根據實例 92 中所述之程序，自三氟醋酸 3-羧甲基-3H-苯并-1-咪唑與 3,4-二氟苯胺合成。產量 9.1 毫克 (26%)。對 $C_{15}H_{11}F_2N_3O$ m/z 計算值：287.2, 實測值 288.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 5.2 (s, 2H), 7.3 (m, 4H), 7.5 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.7 (m, 2H), 8.2 (s, 1H).

實例 95

2-(4-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺

A 部份：4-甲基-1H-苯并咪唑之合成

將 3-甲苯-1,2-二胺 (500 毫克, 4.1 毫莫耳) 在甲酸 (4.5 毫升, 120 毫莫耳) 中之溶液，於 $135^\circ C$ 下，在微波爐中照射 15 分鐘。使反應混合物冷卻至環境溫度，並在減壓下移除甲酸。使殘

留物溶於醋酸乙酯(20毫升)中，並以飽和NaHCO₃水溶液(2x10毫升)、水(10毫升)及鹽水(10毫升)萃取。以無水Na₂SO₄使有機相脫水乾燥，並在真空中移除溶劑，產生4-甲基-1H-苯并咪唑(519毫克，96%)。對C₈H₈N₂m/z計算值：132.07，實測值133.13 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.50 (s, 3H), 6.96 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.38 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 12.41 (s, 1H).

B部份：標題化合物之合成

標題化合物係根據實例92中所述之程序，使用4-甲基-1H-苯并咪唑(66毫克，0.5毫莫耳)與2-溴-N-(3-三氟甲基-苯基)-乙醯胺(實例92，A部份)(141毫克，0.5毫莫耳)，以39%之產率(65毫克)合成。對C₁₇H₁₄F₃N₃O m/z計算值：333.11，實測值334.07 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.54 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 7.01 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.33 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.57 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 10.77 (s, 1H).

實例96

2-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(二甲胺基)苯基]乙醯胺

A部份：2-溴-N-(3-二甲胺基-苯基)-乙醯胺

將溴化溴乙醯(21微升，0.24毫莫耳)添加至N,N-二甲基-苯-1,3-二胺(27毫克，0.2毫莫耳)與PS-二異丙基乙胺(170毫克樹脂，0.6毫莫耳)在無水THF(1.5毫升)中之懸浮液內。將混合物於環境溫度下攪拌過夜。濾出樹脂，並將含有2-溴-N-(3-二甲胺基-苯基)-乙醯胺之溶液直接使用於下一步驟(參閱B部份)。

B 部份：標題化合物係根據實例 94 中所述之程序，自 2-溴-N-(3-二甲胺基-苯基)-乙醯胺與 1H-苯并咪唑合成。對 $C_{17}H_{18}N_4O$ m/z 計算值：294.3, 實測值 295.3 $[M+H]^+$ 。

實例 97

2-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-(4-第三-丁基苯基)乙醯胺

標題化合物係根據實例 94 中所述之程序，自 1H-苯并咪唑與 2-溴-N-(4-第三-丁基-苯基)-乙醯胺合成。後者係自溴化溴乙醯與 4-第三-丁基-苯胺合成。對 $C_{19}H_{21}N_3O$ m/z 計算值：307.3, 實測值 308.4 $[M+H]^+$ 。

實例 98

2-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苄基]乙醯胺

於攪拌下，將六氟磷酸 O-(7-氮苯并三唑基)-N,N,N',N'-四甲基鎵 (80 毫克，0.21 毫莫耳) 添加至三氟醋酸 3-羧甲基-3H-苯并-1-咪唑 (實例 92, B 部份) (32 毫克，0.2 毫莫耳) 與 N-甲基嗎福啉 (66 微升，0.6 毫莫耳) 在乙腈 (1 毫升) 中之溶液內。5 分鐘後，添加 3-三氟甲基-苄胺 (0.2 毫莫耳，35 毫克)，並使混合物於環境溫度下振盪過夜。純化係於預備 LC/MS 上進行 (XTerra C_8 管柱 19x100 毫米，0.1M NH_4OAc/CH_3CN)。將含產物之溶離份匯集，並經凍乾，因此獲得 8.3 毫克標題化合物 (12%)。對 $C_{17}H_{14}F_3N_3O$ m/z 計算值：333.32, 實測值 334.1 $[M+H]^+$ 。

實例 99

2-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-(4-氯苄基)乙醯胺

標題化合物係根據實例 98 中所述之程序合成，自三氟醋酸 3-羧甲基-3H-苯并-1-咪唑 (實例 92, B 部份) 與 4-氯-苄胺開始。

對 $C_{16}H_{14}ClN_3O$ m/z 計算值：299.76, 實測值 301.1 $[M+H]^+$.

實例 100

2-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-(3,5-二甲氧基苯基)乙醯胺

標題化合物係根據實例 98 中所述之程序合成，自三氟醋酸 3-羧甲基-3H-苯并-1-咪唑(實例 92, B 部份)與 3,5-二甲氧基-苯胺開始。對 $C_{17}H_{17}N_3O_3$ m/z 計算值：311.34, 實測值 311.88 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.69 (s, 6H), 5.14 (s, 2H), 6.23 (t, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=2.0$ Hz, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.51 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J=7.3, 1.3$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 10.41 (s, 1H).

實例 101

3-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-(4-第三-丁基苯基)丙醯胺

A 部份：3-(1H-苯并咪唑-1-基)丙酸甲酯之合成

在攪拌下，於 1H-苯并咪唑(1.21 克, 10 毫莫耳)在無水 DMF (30 毫升)中之溶液內，於環境溫度下，添加第三-丁醇鉀在 THF 中之溶液(1 M, 10.5 毫升, 10.5 毫莫耳)。15 分鐘後，逐滴添加 3-溴基丙酸甲酯(1.1 毫升, 10 毫莫耳)，並將反應混合物攪拌 16 小時。藉由添加甲醇(1 毫升)與甲酸(1 毫升)使混合物淬滅，並在真空中濃縮。將殘留物以醋酸乙酯與水(個別為 25 與 5 毫升)之混合物處理，分離有機相，並以飽和 $NaHCO_3$ 水溶液洗滌。於減壓下移除溶劑，並使粗產物於預先裝填之 12 克矽膠管柱(RediSepTM, Isco 公司)上，使用醋酸乙酯作為溶離劑進行純化。產量 0.56 克(27%)。對 $C_{11}H_{12}N_2O_2$ m/z 計算值：204.09, 實測值 204.97 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.92 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 4.57 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.45 (m, 1H),

7.87 (m, 1H), 8.36 (s, 1H).

B 部份：3-(1H-苯并咪唑-1-基)丙酸之合成

在攪拌下，於3-(1H-苯并咪唑-1-基)丙酸甲酯(0.56克，2.7毫莫耳)在甲醇(0.5毫升)中之溶液內，於環境溫度下添加NaOH水溶液(2M，0.5毫升)。在起始物質消耗後(15分鐘)，將甲醇在減壓下自反應混合物移除。添加HCl水溶液(1M，1毫升)，接著蒸發揮發性物質。於殘留物中添加含有三乙胺(1毫升)之二氯甲烷(30毫升)，並過濾此漿液。使濾液濃縮，並使粗產物於預先裝填之12克矽膠管柱(RediSepTM, Isco公司)上純化，使用3%甲醇與1%三乙胺在二氯甲烷中，作為溶離劑。將含產物之溶離份匯集，在減壓下濃縮，與醋酸乙酯(3x10毫升)共蒸發，並在減壓下，於40°C下乾燥24小時。產量0.34克(65%)。對C₁₀H₁₀N₂O₂ m/z 計算值：190.07, 實測值190.91 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.81 (t, J=6.8 Hz, 2H), 4.45 (t, J=6.8 Hz, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.61 (dd, J=2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 8.17 (s, 1H).

C 部份. 標題化合物係根據實例98中所述之程序合成，自3-苯并咪唑-1-基-丙酸與4-第三-丁基-苯胺開始。對C₁₆H₂₃N₃O m/z 計算值：321.18, 實測值322.1 [M+H]⁺。

實例102

4-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-(4-第三-丁基苯基)丁醯胺

A 部份：4-(1H-苯并咪唑-1-基)丁酸甲酯之合成

4-(1H-苯并咪唑-1-基)丁酸甲酯係根據實例101中所述之程序(A部份)，於碘化四-正-丁基銨(300毫克，0.8毫莫耳)存在下，製自1H-苯并咪唑(1.21克，10毫莫耳)與4-溴基丁酸甲酯(1.3

毫升，10毫莫耳)。純化係使用二氯甲烷中之2%甲醇進行。產量1.41克(65%)。對 $C_{12}H_{14}N_2O_2$ m/z 計算值：218.11, 實測值219.98 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.22 (m, 2H), 2.35 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 4.31 (t, J=7.1 Hz, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.14 (s, 1H).

B 部份：4-(1H-苯并咪唑-1-基)丁酸之合成

標題化合物係根據實例101中所述之程序(B部份)製備，自4-(1H-苯并咪唑-1-基)丁酸甲酯(1.41克，6.5毫莫耳)開始。產量1.1克(54%)。對 $C_{11}H_{12}N_2O_2$ m/z 計算值：204.09, 實測值204.91 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.01 (m, 2H), 2.22 (t, J=7.3 Hz, 2H), 4.26 (t, J=7.1 Hz, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.62 (dd, J=18.2, 8.1 Hz, 2H), 8.20 (s, 1H), 12.11 (s, 1H).

C 部份. 標題化合物係根據實例98中所述之程序合成，自4-苯并咪唑-1-基-丁酸與4-第三-丁基-苯胺開始。對 $C_{16}H_{23}N_3O$ m/z 計算值：335.20, 實測值336.1 $[M+H]^+$.

實例103

2-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-(2-甲基-1,3-苯并噻唑-5-基)乙醯胺

將2-甲基-苯并噻唑-5-基胺(32毫克，0.2毫莫耳)與溴化溴乙醯添加至(N,N-二異丙基)胺基甲基聚苯乙烯樹脂(170毫克)在無水THF(2毫升)中之懸浮液內，並使反應混合物於環境溫度下振盪4小時。然後將樹脂過濾。添加1H-苯并咪唑(35毫克，0.3毫莫耳)與第三-丁醇鉀(0.36毫升，1M溶液，在THF中，0.36毫莫耳)，並將混合物在55°C下攪拌24小時。使粗產物於預備LC/MS上純化(XTerra C_8 管柱19x100毫米，0.1M NH_4 Ac/

CH₃CN 水溶液)。將溶離份匯集，經凍乾而得4毫克(6%)標題化合物。對 C₁₇H₁₄N₄OS m/z 計算值：322.39, 實測值 323.0 [M+H]⁺。

實例 104

2-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺

將第三-丁醇鉀之溶液(1.7 毫升 1 M 溶液，在 THF 中，1.7 毫莫耳)添加至 1H-苯并咪唑(165 毫克，1.4 毫莫耳)在無水 THF (3 毫升)中之溶液內。將反應混合物於環境溫度下攪拌 20 分鐘。添加 2-溴-N-(3-三氟甲基-苯基)-乙醯胺(實例 92, A 部份)(261 毫克，0.93 毫莫耳)，並於隨後之 24 小時，將混合物在 55°C 下攪拌。使粗產物於預備 HPLC 上純化(XTerra C₈ 管柱 19x300 毫米，0.1 M NH₄ Ac/CH₃ CN 水溶液)。將溶離份匯集，經凍乾，而得 81 毫克(27%)標題化合物。對 C₁₆H₁₂F₃N₃O m/z 計算值：319.29, 實測值 320.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, MeOH) δ ppm 5.2 (s, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.4 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.7 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.8 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 8.2 (s, 1H)。

實例 105

2-(4-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺

將第三-丁醇鉀(195 毫克，1.73 毫莫耳)添加至 4(7)-硝基-1H-苯并咪唑(270 毫克，1.65 毫莫耳)在 DMF (5.5 毫升)中之經攪拌溶液內。10 分鐘後，添加 2-溴-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺(466 毫克，1.65 毫莫耳)，並將混合物於環境溫度下攪拌 3 小時。於減壓下移除溶劑，並將殘留物以醋酸乙酯與 0.5M 磷酸鹽緩衝劑(pH7)(各 25 毫升)處理。分離有機層，以鹽水(5 毫升)洗

滌，以無水 Na_2SO_4 脫水乾燥，並濃縮而留下 4- 與 7- 硝基區域異構物之混合物。區域異構物混合物之分離係於預備 HPLC 上進行 (XTerra C_8 管柱 19x300 毫米，0.1 M $\text{NH}_4\text{OAc}/\text{CH}_3\text{CN}$)。將含產物之溶離份匯集，並凍乾，獲得純個別區域異構物。主要產物：2-(4-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺，係以 73% 產率 (435 毫克) 獲得。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 5.36 (s, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.58 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.06 (bs, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.83 (s, 1H).

實例 106

2-(4-胺基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺

使 2-(4-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺 (60 毫克，0.17 毫莫耳) (參閱實例 105) 溶於乙醇 (1.44 毫升) 中，並添加氯化錫(II) (192 毫克，0.85 毫莫耳)。將反應混合物在 70 $^\circ\text{C}$ 下攪拌 16 小時，然後傾倒在冰與飽和 NaHCO_3 水溶液 (20 毫升) 之混合物中。將鹼性溶液以醋酸乙酯萃取 (3x10 毫升)，以鹽水洗滌 (10 毫升)，以無水 Na_2SO_4 脫水乾燥，並濃縮。粗產物之純化係藉預備 HPLC 進行 (XTerra C_8 管柱 19x300 毫米，0.1M $\text{NH}_4\text{OAc}/\text{CH}_3\text{CN}$)。將含產物之溶離份匯集，並凍乾，獲得標題化合物 (11.3 毫克，20%)。對 $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ m/z 計算值：334.10, 實測值 335.09 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 5.07 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.37 (dd, $J=7.6, 0.8$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J=8.0, 0.63$ Hz, 1H), 6.90 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 10.74 (s, 1H).

實例 107

2-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-庚基乙醯胺

將六氟磷酸 O-(7-氮苯并三唑基)-N,N,N',N'-四甲基鎳 (80 毫克, 0.21 毫莫耳), 於攪拌下, 添加至 1H-苯并咪唑-1-基醋酸三乙基銨鹽 (55.5 毫克, 0.2 毫莫耳) 與 N-甲基嗎福啉 (66 微升, 0.6 毫莫耳) 在乙腈 (1 毫升) 中之溶液內。5 分鐘後, 添加 1-庚胺 (30 微升, 0.2 毫莫耳), 並將混合物於環境溫度下攪拌 3 小時。蒸發溶劑, 使殘留物溶於醋酸乙酯 (15 毫升) 中, 並以飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 毫升) 與鹽水 (5 毫升) 萃取, 然後以無水 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 並濃縮。粗產物之純化係藉預備 HPLC 進行 (XTerra C₈ 管柱 19x300 毫米, 0.1M NH₄OAc/CH₃CN)。將含產物之溶離份匯集, 並凍乾, 獲得標題化合物 (43.7 毫克, 80%)。對 C₁₆H₂₃N₃O m/z 計算值: 273.18, 實測值 274.03 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.85 (m, 3H), 1.26 (m, 8H), 1.41 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.27 (t, J=5.6 Hz, 1H)。

實例 108

2-(5-氟基-1H-吡啶-3-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺

標題化合物係根據實例 107 中所述之程序, 自 (5-氟基-1H-吡啶-3-基)-醋酸與 3-三氟甲基-苯胺開始, 以 57% 產率 (38.5 毫克) 合成。對 C₁₆H₂₃N₃O m/z 計算值: 336.09, 實測值 336.88 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.73 (s, 2H), 6.91 (m, 1H), 7.34 (m, 4H), 7.53 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 11.03 (s, 1H)。

實例 109

2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺

標題化合物係根據實例 107 中所述之程序，自 (1-甲基-1H-吡啶-3-基)-醋酸與 3-三氟甲基-苯胺開始，以 62% 之產率 (41.1 毫克) 合成。對 $C_{16}H_{23}N_3O$ m/z 計算值：332.11，實測值 332.89 $[M+H]^+$ 。
 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.74 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 7.01 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.38 (t, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.53 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 10.43 (s, 1H).

實例 110

2-(1H-吡啶-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺

A 部份：2-溴-N-(3-三氟甲基-苯基)-乙醯胺之合成

將溴化溴乙醯 (1.41 克，7 毫莫耳)，於攪拌及 $0^\circ C$ 下，添加至 3-三氟甲基-苯胺 (0.77 克，4.8 毫莫耳) 與三乙胺 (0.83 毫升，8.2 毫莫耳) 在 THF (60 毫升) 中之溶液內。將反應物在 $0^\circ C$ 下攪拌 3 小時，並使溶劑蒸發。使粗產物藉急驟式層析純化 (矽膠，庚烷 / 醋酸乙酯 1 : 1)，而得 2-溴-N-(3-三氟甲基-苯基)-乙醯胺 (1.35 克，100%)。質譜 (ESI) m/z : 280.0, 282.0。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.93 (s, 2H), 7.31 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 10.57 (s, 1H).

B 部份：標題化合物之合成

將第三-丁醇鉀 (0.25 毫莫耳) 在 THF (0.25 毫升) 中之溶液，於氬大氣及環境溫度下，添加至 1H-吡啶 (30 毫克，0.25 毫莫耳) 在二氧陸園 (6 毫升) 與 DMF (1.5 毫升) 混合物中之溶液內。於逐滴添加 2-溴-N-(3-三氟甲基-苯基)-乙醯胺 (0.2 毫莫耳) 在 DMF (1 毫升) 中之溶液之前，將此溶液攪拌 5 分鐘。將反應混合

物於環境溫度下攪拌過夜，並在真空中移除溶劑。使粗產物於預備 LC/MS 上純化 (XTerra C₈ 管柱 19x100 毫米，0.1M NH₄ Ac/CH₃ CN 水溶液)。將含產物之溶離份匯集，並經凍乾，而得 24 毫克 (38%) 標題化合物。對 C₁₇H₁₃F₃N₂O m/z 計算值：318.3, 實測值 319.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.9 (s, 2H), 6.7 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.1 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.2-7.3 (m, 5H), 7.4 (m, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.7 (d, J=8.1 Hz, 1H).

藥理學

1. hVR1 FLIPR (螢光計影像板讀取器) 篩檢檢測

於黑色透明底部 384 板 (Greiner) 中，在實驗之前 24-30 小時，將安定地表現 hVR1 之經轉染 CHO 細胞 (15,000 個細胞 / 井) 接種在 50 微升培養基中，並於潮濕培養器 (37°C, 2% CO₂) 中生長。

接著，藉由反轉，使培養基自細胞板移除，並使用多重滴器 (Labsystems) 添加 2 μM Fluo-4。於黑暗中，在 37°C 及 2% CO₂ 下，於 40 分鐘染料培養之後，使用 EMBLA (Scatron) 洗除存在之胞外染料，留下細胞在 40 微升檢測緩衝液 (1 X HBSS, 10 mM D-葡萄糖, 1 mM CaCl₂, 10 mM HEPES, 10 X 7.5 % NaHCO₃ 及 2.5 mM 羧苯磺胺 (Probenecid)) 中。

FLIPR 檢測 - IC₅₀ 測定擬案

關於 IC₅₀ 測定，係使用 FLIPR 濾器 1 (em 520-545 毫微米) 讀取螢光。細胞基線記錄係花費 30 秒，接著添加 20 微升 10 種經滴定半對數濃度之待測化合物，產生範圍從 3 μM 至 0.1 nM 之細胞濃度。數據係每 2 秒收集一次，再歷經 5 分鐘，然後藉

由 FLIPR 吸量管，添加 VR1 催動劑溶液：無論是 50 nM 溶液之辣椒素或 MES (2-[N-嗎福啉基]乙烷磺酸) 緩衝劑 (pH 5.2)。FLIPR 持續收集數據，再歷經 4 分鐘。具有對抗 hVR1 拮抗性質之化合物，將會抑制回應辣椒素添加之胞內鈣增加。因此，與無化合物、緩衝劑對照組比較，此係導致螢光信號減少，並提供螢光讀數之降低。數據係藉由 FLIPR 程式，以在添加辣椒素時，於曲線下計算而得之螢光總和輸出。對各化合物產生最大抑制、Hill 斜率及 IC_{50} 數據。

2. DRG 係解剖自成年史泊格多利 (Sprague Dawley) 大白鼠 (100-300 克)，並在 L15 Leibovitz 培養基中，放置於冰上。將此神經節使用已溶於 DMEM+5% 血清中之膠原酶 80U / 毫升 + Dispase 34U / 毫升，在 37°C 下，酵素處理過夜。隔天，將細胞以火焰拋光之巴斯德吸量管研製，並接種在已塗覆聚-D 離胺酸 (1 毫克 / 毫升) 之直徑 58 毫米 Nunc 細胞培養皿中央。使 DRG 在未具有牛胎兒血清，含有 Dulbecco 氏 MEM/NUT MIX F-12 (1:1)，未具有 L-麩醯胺，但具有吡哆醇、6 毫克 / 毫升 D(+)-葡萄糖、100 微克 / 毫升脫輔基鐵傳遞蛋白、1 毫克 / 毫升 BSA、20 微克 / 毫升胰島素、2 mM L-麩醯胺、50 IU / 毫升青黴素、50 毫克 / 毫升鏈黴素及 0.01 毫克 / 毫升 NGF-7S 之限定培養基中培養。當細胞已生長 2 天至高達 4 週時，實驗已完成。細胞係以大小與神經突之存在為基準作選擇。具有長突之小細胞係用於記錄 (最可能為具有原本 VR1 受體之 C 神經元)。

細胞係以習用全細胞電壓夾持貼片夾具，使用下列溶液 (

不含鈣離子)記錄：

胞外溶液包含(以 mM 表示)：NaCl 137, KCl 5, $MgCl_2 \cdot H_2O$ 1.2, HEPES 10, 葡萄糖 10, EGTA 5, 蔗糖 50, 以 NaOH 使 pH 至 7.4。

胞內溶液包含 K- 葡萄糖酸鹽 140, NaCl 3, $MgCl_2 \cdot H_2O$ 1.2, HEPES 10, EGTA 1, 以 KOH 使 pH 至 7.2。

當細胞以抽氣滲透時，使用辣椒素吹氣(500 nM)以測定細胞是否表現 VR1 受體。若無，則選擇新細胞。若有，則在辣椒素脈衝(500 nM)之前，以漸增劑量添加化合物，以測定 IC_{50} 值。

縮寫清單

VR1	類香草素受體 1
IBS	刺激性腸徵候簇
IBD	炎性腸疾病
GERD	胃食管回流疾病
DRG	背側根部神經節
BSA	牛血清白蛋白
HEPES	4-(2-羥乙基)六氫吡啶-1-乙烷磺酸
EGTA	乙二醇-雙(2-胺基乙醚)-N,N,N',N'-四醋酸
DMEM	Dulbeccos 變性 Eagle 培養基

結果

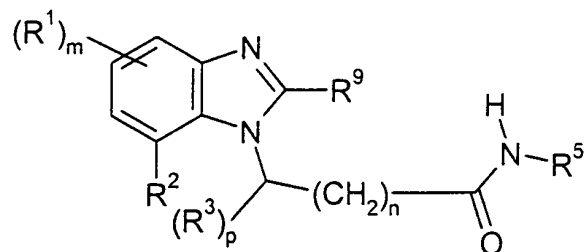
按上述檢測中度量之典型 IC_{50} 值，係為 10 μ M 或較低。於本發明之一方面， IC_{50} 係低於 500 nM。於本發明之另一方面， IC_{50} 係低於 100 nM。於本發明之進一步方面， IC_{50} 係低於 10 nM。

得自 hVR1 FLIPR 之結果

實例編號	IC ₅₀ nM (催動劑)
7	50 (辣椒素) 70 (H ⁺ /MES 緩衝劑)
67	160 (辣椒素) 140 (H ⁺ /MES 緩衝劑)

五、中文發明摘要：

本發明係關於新穎式I化合物，

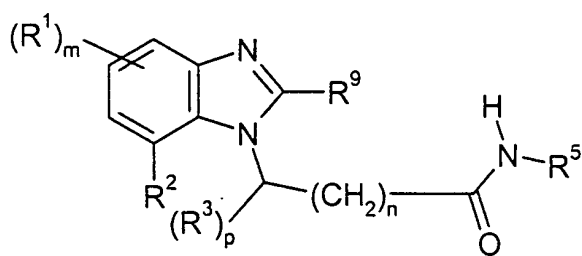


(I)

其中 R^1 至 R^9 均如式 I 中之定義，或其鹽、溶劑合物或溶劑化
合鹽，其製備方法，及用於其製備中之新穎中間物，含有
該化合物之醫藥配方，以及該化合物於治療上之用途。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to new compounds of formula I,



(I)

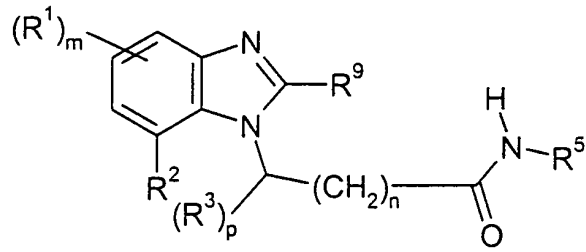
wherein R^1 to R^9 are as defined as in formula I, or salts, solvates or solvated salts thereof,
processes for their preparation and to new intermediates used in the preparation thereof,
pharmaceutical formulations containing said compounds and to the use of said compounds in
therapy.

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

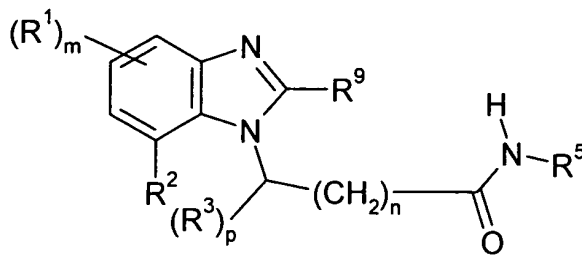
八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)

十、申請專利範圍：

1. 一種具有下式之化合物



(I)

其中：

R^1 為 H、 NO_2 、鹵基、 NR^6R^7 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基 O、 $\text{R}^6\text{OC}_{0-6}$ 烷基、 R^6CO 、 R^6OCO 或 CONR^6R^7 ；

m 為 0、1、2 或 3；

R^2 為 NO_2 、鹵基、 NR^6R^7 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基 O、氰基、 $\text{R}^6\text{OC}_{0-6}$ 烷基、 R^6CO 、 R^6OCO 、 R^6CONR^7 、 $\text{R}^6\text{R}^7\text{NCO}$ 、 R^8SO_2 、 $\text{R}^8\text{SO}_2\text{HN}$ 、芳基 C_{0-6} 烷基或雜芳基 C_{0-6} 烷基；

R^3 與 R^9 各獨立為 H 或 C_{1-4} 烷基；

p 為 0、1 或 2；

n 為 0、2、3 或 4；

R^5 為 C_{1-10} 烷基、 C_{6-10} 芳基 C_{0-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{0-6} 烷基或 C_{5-6} 雜芳基 C_{0-6} 烷基，而其中任何芳基、雜芳基或環烷基可與芳基、雜芳基、 C_{3-7} 環烷基或 C_{3-7} 雜環烷基稠合，且該 R^5 可被一或多個 A 取代；

A 為 H、OH、 NO_2 、氰基、 R^6CO 、 $\text{R}^6\text{O}(\text{CO})$ 、鹵基、 C_{1-6} 烷

基、 NR^6R^7 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基 O、 $\text{R}^6\text{OC}_{0-6}$ 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、 R^8SO_2 、 $\text{R}^8\text{SO}_2\text{HN}$ 、 C_{5-6} 芳基 O 或 CONR^6R^7 ；

R^6 與 R^7 各獨立為 H 或 C_{1-6} 烷基；且

R^8 為 NR^6R^7 或 C_{1-4} 烷基，

或其鹽，

其中雜芳基指視情況經取代之單環狀或雙環狀不飽和芳族環系統，含有至少一個獨立選自 N、O 或 S 之雜原子，及雜環烷基表示 3-至 7-員非芳族部份或完全飽和烴基，其含有一個環與至少一個雜原子。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中：

R^1 為 H、鹵基、 NR^6R^7 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基 O、 $\text{R}^6\text{OC}_{0-6}$ 烷基、 R^6CO 、 R^6OCO 或 CONR^6R^7 ；

m 為 0 或 1；

R^2 為 NO_2 、鹵基、 NR^6R^7 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、氰基、 R^6OCO 、 R^6CONR^7 、 R^8SO_2 、 $\text{R}^8\text{SO}_2\text{HN}$ 或雜芳基 C_{0-6} 烷基；

R^3 與 R^9 各獨立為 H 或 C_{1-4} 烷基；

p 為 0；

n 為 0；

R^5 為 C_{1-10} 烷基、 C_{6-10} 芳基 C_{0-6} 烷基或 C_{5-6} 雜芳基 C_{0-6} 烷基，而其中任何芳基可與 C_{3-7} 環烷基或 C_{3-7} 雜環烷基稠合，且該 R^5 可被一或多個 A 取代；

A 為 H、氰基、鹵基、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 NR^6R^7 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基 O、 $\text{R}^6\text{OC}_{0-6}$ 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、 R^8SO_2 或 C_{5-6} 芳基 O；

R^6 與 R^7 各獨立為H或 C_{1-6} 烷基；且

R^8 為 NR^6R^7 或 C_{1-4} 烷基，

或其鹽。

3. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^2 為 NO_2 、鹵基、 NR^6R^7 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-2} 鹵烷基O、氰基、 R^6OC_{0-4} 烷基、 R^6CO 、 R^6OCO 、 R^6CONR^7 、 R^6R^7NCO 、 R^8SO_2 、 R^8SO_2HN 、芳基 C_{0-6} 烷基及雜芳基，且其中 R^6 與 R^7 各獨立為H或 C_{1-4} 烷基，且 R^8 為 NR^6R^7 或 C_{1-3} 烷基。
4. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^2 為硝基。
5. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^5 為苯基，其可被一或多個A取代。
6. 根據申請專利範圍第5項之化合物，其中A係選自包括鹵基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵烷基、烷基、烷醇、氰基、苯氧基、烷基磺醯基及(二)烷基胺基。
7. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中A係選自包括氟基、碘基、氯基、溴基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、四氟乙氧基、甲基、乙基、丙基、丁基、羥乙基、氰基、苯氧基甲磺醯基及二甲胺基。
8. 一種化合物，其係選自包括
 N -(3-氟基-4-甲氧基-苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-乙醯胺，
 N -[2-氟基-4-(三氟甲基)苯基]-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
 N -(3-氯基-4-碘苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，

N-(3-氯基-4-甲氧苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
N-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
N-[3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)
乙醯胺，
N-(3,5-二氟苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙醯胺，
2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(1,1,2,2-四氟基乙氧基)苯基]
乙醯胺，
N-(4-第三-丁基苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
N-[3-(1-羥乙基)苯基]-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[4-(三氟甲基)苯基]乙醯胺，
N-(3-氯苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
N-己基-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
N-(3,4-二氟苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
N-(4-氯基苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
N-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圜烯-6-基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑
-1-基)乙醯胺，
N-(2-溴基苄基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苄基]乙醯胺，
N-(4-甲基吡啶-2-基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
N-(3-氯基苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
N-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
N-(4-甲氧基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
N-(3-乙氧基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，

N-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-(3,4,5-三甲氧基苯基)乙醯胺，
2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙醯胺，
2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-(3-苯氧基苯基)乙醯胺，
N-(4-丁基苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
N-(2-氟基-4-碘苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[2-(三氟甲氧基)苯基]乙醯胺，
N-(4-甲氧基苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-(2-苯氧基苯基)乙醯胺，
N-(4-溴基-2-氟苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
N-[3-(甲磺醯基)苯基]-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
N-[4-(甲磺醯基)苯基]-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[4-(三氟甲基)苄基]乙醯胺，
N-(4-第三-丁基苄基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
N-(2,3-二氫-1H-茚-5-基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[4-(三氟甲氧基)苄基]乙醯胺，
N-(4-異丙基苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
N-(3,4-二甲基苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
N-1,3-苯并二氧伍圓烯-5-基-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯
胺，
N-[3-溴基-4-(三氟甲氧基)苯基]-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)
乙醯胺，
N-(3-氟基-2-甲氧基苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
N-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)丙醯胺，

N-(3-乙氧基苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)丙醯胺，
 2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]丙醯胺，
 N-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
 2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺，
 2-(7-溴基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-(3,5-二甲氧基苯基)乙醯胺，
 2-(7-溴基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-(3-甲氧基苯基)乙醯胺，
 2-(7-溴基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺，
 2-(7-氯基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-(3,5-二甲氧基苯基)乙醯胺，
 2-(7-氯基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺，
 2-(7-氯基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-(4-甲基苯基)乙醯胺，
 2-(7-氯基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-(2,3-二氫-1H-茛-5-基)乙醯胺，
 2-(7-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-(4-甲基苯基)乙醯胺，
 N-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(7-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
 2-(7-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺，
 N-(2,3-二氫-1H-茛-5-基)-2-(7-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
 1-{2-[(3,4-二甲基苯基)胺基]-2-酮基乙基}-1H-苯并咪唑-7-羧酸甲酯，
 1-[2-(2,3-二氫-1H-茛-5-基胺基)-2-酮基乙基]-1H-苯并咪唑-7-羧酸甲酯，
 1-{2-[(4-第三-丁基苄基)胺基]-2-酮基乙基}-1H-苯并咪唑-7-羧酸甲酯，
 1-(2-{[3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]胺基}-2-酮基乙基)-1H-苯并咪唑-7-羧酸甲酯，
 1-{2-[(3,5-二甲氧基苯基)胺基]-2-酮基乙基}-1H-苯并咪唑-7-

羧酸甲酯，

N-(3,5-二甲氧基苯基)-2-{7-[(二甲胺基)磺醯基]-1H-苯并咪唑-1-基}乙醯胺，

2-{7-[(二甲胺基)磺醯基]-1H-苯并咪唑-1-基}-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺，

N-(3,5-二甲氧基苯基)-2-[7-(丙基磺醯基)-1H-苯并咪唑-1-基]乙醯胺，

2-[7-(丙基磺醯基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺，

N-[3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-2-[7-(甲磺醯基)-1H-苯并咪唑-1-基]乙醯胺，

N-(3,5-二甲氧基苯基)-2-[7-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]乙醯胺，

N-(3,4-二甲基苯基)-2-[7-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]乙醯胺，

N-(4-第三-丁基苄基)-2-[7-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]乙醯胺，

N-(2,3-二氫-1H-茛-5-基)-2-[7-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]乙醯胺，

2-(7-氟基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-(3,5-二甲氧基苯基)乙醯胺，

2-(7-氟基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-(3-甲氧基苯基)乙醯胺，

2-(7-氟基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺，

2-(7-氟基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-(2,3-二氫-1H-茛-5-基)乙醯胺，

N-(2,3-二氫-1H-茛-5-基)-2-(7-氟基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，

N-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(7-氟基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
N-(4-第三-丁基苄基)-2-(7-氟基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醯胺，
2-(7-胺基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺，
2-[7-(乙醯胺基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯
胺，
2-{7-[(甲磺醯基)胺基]-1H-苯并咪唑-1-基}-N-[3-(三氟甲基)苯
基]乙醯胺，
2-[7-(二甲胺基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯
胺，
2-[7-(異丙基胺基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙
醯胺，
N-(3,5-二甲氧基苯基)-2-[7-(1H-四唑-5-基)-1H-苯并咪唑-1-基]
乙醯胺，
及
2-(6,7-二氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺，
或其鹽。

9. 一種醫藥組合物，其包含作為活性成份之治療上有效量之
根據申請專利範圍第1至8項中任一項之化合物，伴隨著
一或多種藥學上可接受之稀釋劑、賦形劑及/或惰性載劑
。
10. 根據申請專利範圍第9項之醫藥組合物，其係用於治療
VR1所媒介之病症，及治療急性與慢性疼痛病症、急性與
慢性神經病原性疼痛、急性與慢性炎性疼痛及呼吸疾病。
11. 根據申請專利範圍第1至8項中任一項之化合物，其係用

於治療。

12. 一種根據申請專利範圍第1至8項中任一項之式I化合物在藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療VR1所媒介之病症。
13. 根據申請專利範圍第12項之用途，其係用於治療急性與慢性疼痛病症。
14. 根據申請專利範圍第12項之用途，其係用於治療急性與慢性神經病源性疼痛。
15. 根據申請專利範圍第12項之用途，其係用於治療急性與慢性炎性疼痛。
16. 根據申請專利範圍第12項之用途，其係用於治療關節炎、纖維肌痛、下背疼痛、手術後疼痛，內臟疼痛，例如慢性骨盆疼痛，膀胱炎、刺激性腸徵候簇(IBS)、胰腺炎、絕血、坐骨神經痛、糖尿病患者之神經病、多發性硬化、間質性膀胱炎及與間質性膀胱炎相關之疼痛、HIV神經病、氣喘、咳嗽與炎性腸疾病(IBD)、胃食管回流疾病(GERD)、牛皮癬、癌症、嘔吐、尿失禁及膀胱活動過度。
17. 根據申請專利範圍第12項之用途，其係用於治療呼吸疾病。
18. 一種化合物，其係選自包括
(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)乙腈，
(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)醋酸，
2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)丙腈，
2-(7-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)丙酸，

2-[(2-溴基-6-硝基苯基)胺基]乙醇，
 2-[(2-胺基-6-溴苯基)胺基]乙醇，
 2-(7-溴基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醇，
 (7-溴基-1H-苯并咪唑-1-基)醋酸，
 8-氯基-3-酮基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-羧甲醛，
 2-[(2-胺基-6-氯苯基)胺基]乙醇，
 2-(7-氯基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醇，
 (7-氯基-1H-苯并咪唑-1-基)醋酸，
 (2-甲基-6-硝基苯基)甲醯胺，
 N-甲醯基N-(2-甲基-6-硝基苯基)甘胺酸乙酯，
 N-(2-胺基-6-甲基苯基)-N-甲醯基甘胺酸乙酯，
 (7-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)醋酸，
 2-[(2-羥乙基)胺基]-3-硝基苯甲酸，
 2-[(2-羥乙基)胺基]-3-硝基苯甲酸甲酯，
 1-(2-羥乙基)-1H-苯并咪唑-7-羧酸甲酯，
 3-羧甲基-3H-苯并咪唑-4-羧酸甲酯，
 2-氯-N,N-二甲基-3-硝基苯磺醯胺，
 2-[(2-羥乙基)胺基]-N,N-二甲基-3-硝基苯磺醯胺，
 3-胺基-2-[(2-羥乙基)胺基]-N,N-二甲苯磺醯胺，
 1-(2-羥乙基)-N,N-二甲基-1H-苯并咪唑-7-磺醯胺，
 (7-二甲基胺磺醯基-苯并咪唑-1-基)-醋酸，
 2-氯基-1-硝基-3-(丙基磺醯基)苯，
 2-[[2-硝基-6-(丙基磺醯基)苯基]胺基]乙醇，
 2-[[2-胺基-6-(丙基磺醯基)苯基]胺基]乙醇，

[7-(丙基磺醯基)-1H-苯并咪唑-1-基]醋酸，
 [7-(甲磺醯基)-1H-苯并咪唑-1-基]醋酸，
 2-(7-(甲磺醯基)-1H-苯并咪唑-1-基)-乙醇，
 2-{[2-硝基-6-(三氟甲基)苯基]胺基}乙醇，
 2-{[2-胺基-6-(三氟甲基)苯基]胺基}乙醇，
 2-[7-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]乙醇，
 [7-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]醋酸，
 2-[(2-羥乙基)胺基]-3-硝基苯甲腈，
 1-(2-羥乙基)-1H-苯并咪唑-7-甲腈，
 (7-氟基-1H-苯并咪唑-1-基)醋酸，
 2-[(2-氟基-6-硝基苯基)胺基]乙醇，
 2-(7-氟基-1H-苯并咪唑-1-基)乙醇，及
 (7-氟基-1H-苯并咪唑-1-基)醋酸。

19. 一種根據申請專利範圍第18項之化合物於式I化合物製備中作為中間物之用途。

20. 一種化合物，其係選自包括

2-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]丙醯胺，
 2-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-(3-氟基-4-氟苯基)乙醯胺，
 2-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-(3-氟基-4-甲基苯基)乙醯胺，
 2-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-(3,4-二氟苯基)乙醯胺，
 2-(4-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺，
 2-(4,5-二氟-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺，
 2-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(二甲胺基)苯基]乙醯胺，
 2-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-(4-第三-丁基苯基)乙醯胺，

2-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苄基]乙醯胺，
2-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-(4-氟苄基)乙醯胺，
2-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-(3,5-二甲氧基苄基)乙醯胺，
3-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-(4-第三-丁基苄基)丙醯胺，
4-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-(4-第三-丁基苄基)丁醯胺，
2-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-(2-甲基-1,3-苯并噁唑-5-基)乙醯胺，
2-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苄基]乙醯胺，
2-(4-胺基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苄基]乙醯胺，
2-(5-氟基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苄基]乙醯胺，
2-(6-氟基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苄基]乙醯胺，
2-(4-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苄基]乙醯胺，及
2-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-庚基乙醯胺，
或其鹽。

21. 一種化合物，其係選自包括

2-(1H-吡啶-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苄基]乙醯胺，
2-(5-氟基-1H-吡啶-3-基)-N-[3-(三氟甲基)苄基]乙醯胺，及
2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-N-[3-(三氟甲基)苄基]乙醯胺，
或其鹽。