

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： 96147795

※ 申請日期： 96.12.14

※IPC 分類： A61K<sup>31</sup>/<sub>4184</sub> (2006.01)

C07D<sup>235</sup>/<sub>12</sub> (2006.01)

A61P<sup>29</sup>/<sub>00</sub> (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

苯并咪唑 VR1 抑制劑

BENZIMIDAZOLE VR1 INHIBITORS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

比商健生藥品公司

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

代表人：(中文/英文)

伍德諾/WOODROW, HAL B.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

比利時 B-2340 比爾斯市賓河街 30 號

Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

國 籍：(中文/英文)

比利時/BELGIUM

三、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 張榮順/CHEUNG, WING S.

2. 帕克斯/PARKS, DANIEL J.

3. 帕森斯/PARSONS, WILLIAM H.

4. 佩提爾/PATEL, SHARMILA

5. 皮雷爾/PLAYER, MARK R.

國 籍：(中文/英文)

1. 為英國/U.K.

2. 為加拿大/CANADA

3.-5. 為美國/U.S.A.

#### 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：

美國；西元 2006 年 12 月 15 日；60/870,212

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

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】

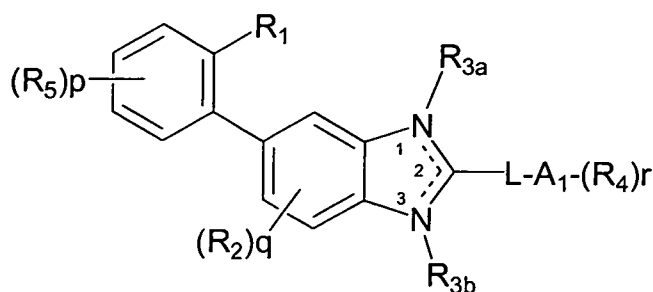
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

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。

五、中文發明摘要：

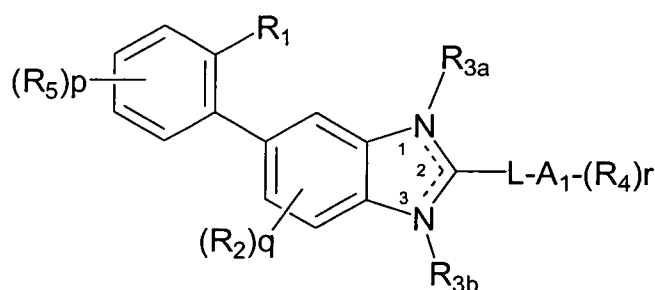
本發明係有關一種式(I)化合物：



包含此等化合物之醫藥組合物及使用該等化合物之治療方法。

六、英文發明摘要：

The invention is directed to compounds of Formula (I) :



to pharmaceutical compositions containing such compounds and to methods of treatment using them.

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（無）圖。

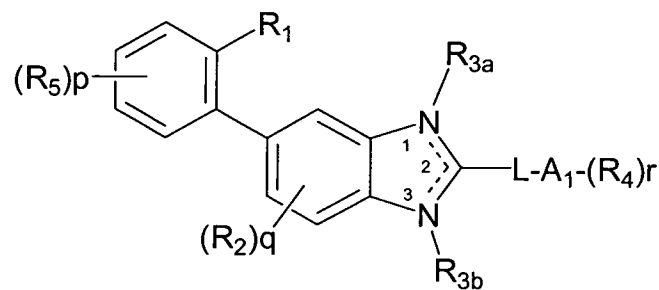
(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

5

10

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)

15

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

相關申請案之交叉文獻

本申請案主張美國臨時專利申請案序號 60/870212 (2006年12月15日申請)之權益，其揭示內容已以引用方式完全併入本文中。

### 【先前技術】

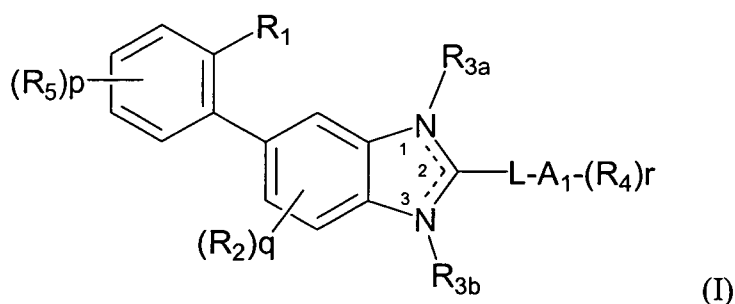
美國專利案 6,299,796B1 說明經苯并咪唑基、苯并噻唑基與苯并咪唑基取代之聚合性苯乙烯化合物，及其於電發光組件上之用途。

美國專利申請案 US2005/0277631 說明經取代之單環系雜芳基類香草醇受體配位體及其於多種不同處理法上之用途。

因此，仍然需要強力之 TRPV1 調控劑，特定言之，需要對 TRPV1 離子通道具有強力結合親和力之新穎苯并咪唑化合物。

### 【發明內容】

本發明係有關一種式(I)化合物：



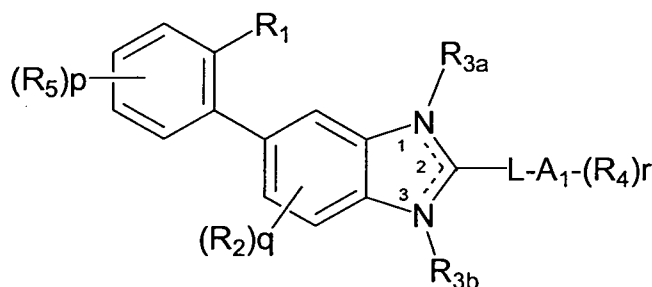
及其一型式，其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{3a}$ 、 $R_{3b}$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $p$ 、 $q$ 、 $r$ 、 $L$  與  $A_1$  如本文中定義，

與其作為 TRPV1 之強力調控劑之用途。

本發明亦有關一種為有需要之個體治療 TRPV1 所媒介疾病之方法，其包括對該個體投與有效量之式 I 化合物。

### 【實施方式】

本發明係有關一種式(I)化合物：



(I)

與其一型式，其中：

式(I)中位置 1、2 與 3 之間虛線代表互變異構性雙鍵之位置，

當在位置 1 與 2 之間形成雙鍵時，則  $R_{3b}$  存在，及

當在位置 2 與 3 之間形成雙鍵時，則  $R_{3a}$  存在；

$p$  為 0、1 或 2；

$q$  為 0、1 或 2；

$r$  為 0、1、2 或 3；

$L$  為  $-X-C_{1-3}$  烷基-或  $-C_{1-3}$  烷基- $Y-$ ，其中每一個烷基可視需要經全氟化；

X 與 Y 分別為 O、S、SO、SO<sub>2</sub> 或 NR<sub>6</sub>；

A<sub>1</sub> 係選自下列所組成群中：茛滿基、1,2,3,4-四氫-萘基、  
 苯基、萘基、苯并[1,3]間二氧雜環戊烯基、吡啶基與喹  
 啉基；

R<sub>1</sub> 為氫、羥基、鹵素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷基  
 硫、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基、C<sub>3-8</sub> 環烷基、C<sub>3-8</sub> 環烷基-C<sub>1-4</sub> 烷  
 基、C<sub>3-8</sub> 環烷基-C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>3-8</sub> 環烷基-氧、胺基、  
 (C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基、(C<sub>3-8</sub> 環烷基)<sub>1-2</sub> 胺基、(C<sub>3-8</sub> 環烷  
 基-C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基、氰基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基、C<sub>1-6</sub> 烷氧  
 基羰基、胺基羰基、(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基羰基、C<sub>1-6</sub> 烷基  
 羰基胺基、胺基羰基-C<sub>1-6</sub> 烷基、(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基羰  
 基-C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基-胺基羰基-C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷  
 氧基羰基胺基、胺基羰基胺基、(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基羰基  
 胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基或(C<sub>1-4</sub> 烷  
 基)<sub>1-2</sub> 胺基磺醯基，

其中每一個烷基可視需要經 1、2 或 3 個分別獨立選自下列  
 所組成群中之取代基取代：C<sub>1-8</sub> 烷氧基、胺基、(C<sub>1-4</sub> 烷  
 基)<sub>1-2</sub> 胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基胺基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基羰基胺基、  
 胺基羰基胺基、(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基羰基胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基  
 磺醯基胺基、鹵素、側氧基與羥基，且

其中每一個烷基與烷氧基可視需要經全氟化；

R<sub>2</sub> 分別選自下列所組成群中：鹵素、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧  
 基、C<sub>1-4</sub> 烷基磺醯基、硝基、(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基與氰  
 基，其中每一個烷基與烷氧基可視需要經全氟化；

R<sub>3a</sub> 與 R<sub>3b</sub> 分別選自氫與 C<sub>1-4</sub> 烷基所組成群中；

R<sub>4</sub> 分別為鹵素、硝基、氰基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷基、鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基-C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基硫、鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷基硫、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基、鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基、C<sub>3-8</sub> 環烷基、C<sub>3-8</sub> 環烷基-C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-8</sub> 環烷基-C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>3-8</sub> 環烷基-氧、胺基、(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基、(C<sub>3-8</sub> 環烷基)<sub>1-2</sub> 胺基、(C<sub>3-8</sub> 環烷基-C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基、氰基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基-羰基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基-羰基-C<sub>1-6</sub> 烷基、胺基羰基、(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基羰基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基胺基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基羰基胺基、胺基羰基胺基、(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基羰基胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基或(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基磺醯基，其中每一個烷基與烷氧基可視需要經全氟化；

R<sub>5</sub> 係選自下列所組成群中：鹵素、羥基、C<sub>1-4</sub> 烷基、鹵基 C<sub>1-4</sub> 烷基、羥基 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷基磺醯基、硝基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基羰基、胺基、(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基磺醯基與氰基，其中每一個烷基與烷氧基可視需要經全氟化；與

R<sub>6</sub> 為選自氫與可視需要全氟化之 C<sub>1-4</sub> 烷基所組成群中之一取代基。

本發明一項實例為式(I)化合物與其一型式，其中

在位置 1 與 2 之間形成雙鍵且 R<sub>3b</sub> 存在；

p 為 0、1 或 2；

q 為 0；

r 為 0、1、2 或 3；

L 為 -X-C<sub>1-3</sub> 烷基-或-C<sub>1-3</sub> 烷基-Y-，其中每一個烷基可視需要經全氟化；

5 X 與 Y 分別為 O、S、SO<sub>2</sub> 或 NR<sub>6</sub>；

A<sub>1</sub> 係選自下列所組成群中：節滿基、1,2,3,4-四氫-萘基、苯基、萘基、苯并[1,3]間二氧雜環戊烯基、吡啶基與喹啉基；

10 R<sub>1</sub> 為氫、羥基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基、胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基羰基、(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基羰基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基胺基、(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基羰基-C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基-胺基羰基-C<sub>1-6</sub> 烷基、胺基羰基胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基或(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基磺醯基，

15 其中每一個烷基可視需要經 1、2 或 3 個分別獨立選自鹵素與羥基所組成群中之取代基取代；

R<sub>3b</sub> 係選自氫與 C<sub>1-4</sub> 烷基所組成群中；

20 R<sub>4</sub> 分別為鹵素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷基、鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷基硫、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基、鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基、C<sub>3-8</sub> 環烷基、氰基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基-羰基-C<sub>1-6</sub> 烷基與 C<sub>1-6</sub> 烷基羰基胺基；

R<sub>5</sub> 係選自下列所組成群中：鹵素、羥基、C<sub>1-4</sub> 烷基、鹵基 C<sub>1-4</sub> 烷基、羥基 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷基磺醯基、C<sub>1-6</sub> 烷氧

基羰基、胺基、 $C_{1-6}$  烷基羰基胺基、 $C_{1-6}$  烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基與 $(C_{1-6}$  烷基) $_{1-2}$  胺基磺醯基；與  
 $R_6$  為選自氫與  $C_{1-4}$  烷基所組成群中之一取代基。

本發明一項實例為式(I)化合物與其一型式，其中  
 5 在位置 1 與 2 之間形成雙鍵且  $R_{3b}$  存在；

p 為 0、1 或 2；

q 為 0；

r 為 0、1、2 或 3；

L 為  $-X-C_{1-3}$  烷基-或  $-C_{1-3}$  烷基-Y-，其中每一個烷基可視  
 10 需要經全氟化；

X 與 Y 分別為 O、S 或 NH；

$A_1$  係選自下列所組成群中：節滿基、1,2,3,4-四氫-萘基、  
 苯基、萘基、苯并[1,3]間二氧雜環戊烯基與喹啉基；

$R_1$  為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基磺醯基、 $C_{1-6}$  烷基羰基、 $C_{1-6}$  烷  
 15 氧基羰基、 $(C_{1-6}$  烷基) $_{1-2}$  胺基羰基、 $C_{1-6}$  烷氧基-胺基羰  
 基- $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基或 $(C_{1-4}$   
 烷基) $_{1-2}$  胺基磺醯基，

其中每一個烷基可視需要經 1、2 或 3 個分別獨立選自鹵素  
 與羰基所組成群中之取代基取代；

$R_{3b}$  係選自氫與  $C_{1-4}$  烷基所組成群中；

$R_4$  分別為鹵素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、鹵基  $C_{1-6}$  烷基、  
 20 鹵基  $C_{1-6}$  烷氧基、鹵基  $C_{1-6}$  烷基硫、 $C_{1-6}$  烷基磺醯基、  
 鹵基  $C_{1-6}$  烷基磺醯基、 $C_{3-8}$  環烷基、氰基或  $C_{1-6}$  烷基羰  
 基；與

$R_5$  係選自鹵素與鹵基  $C_{1-4}$  烷基所組成群中。

本發明一項實例為式(I)化合物與其一型式，其中在位置 1 與 2 之間形成雙鍵且  $R_{3b}$  存在；

$p$  為 0、1 或 2；

$q$  為 0；

$r$  為 1 或 2；

$L$  為  $-X-C_{1-3}$  烷基-或  $-C_{1-3}$  烷基- $Y-$ ，其中每一個烷基可視需要經全氟化；

$X$  與  $Y$  分別為 O 或 S；

$A_1$  係選自下列各物所組成群中：節滿基、1,2,3,4-四氫-萘基、萘基與萘基；

$R_1$  為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基磺醯基、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、 $C_{1-6}$  烷氧基-胺基羰基- $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基或  $(C_{1-4}$  烷基) $_{1-2}$  胺基磺醯基，

其中每一個烷基可視需要經一個羥基取代基取代；

$R_{3b}$  係選自氫與  $C_{1-4}$  烷基所組成群中；

$R_4$  分別為鹵素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、鹵基  $C_{1-6}$  烷基、鹵基  $C_{1-6}$  烷氧基、鹵基  $C_{1-6}$  烷基硫、 $C_{1-6}$  烷基磺醯基、鹵基  $C_{1-6}$  烷基磺醯基、 $C_{3-8}$  環烷基或  $C_{1-6}$  烷基羰基；與

$R_5$  為鹵素。

本發明一項實例為式(I)化合物與其一型式，其中在位置 1 與 2 之間形成雙鍵且  $R_{3b}$  存在；

$p$  為 0；

$q$  為 0；

r 為 1；

L 為 -X-C<sub>1-3</sub> 烷基-或-C<sub>1-3</sub> 烷基-Y-；

X 與 Y 分別為 O 或 S；

A<sub>1</sub> 為苯基；

5 R<sub>1</sub> 為 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基胺基、  
胺基磺醯基或(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基磺醯基，

其中每一個烷基可視需要經一個羥基取代基取代；

R<sub>3b</sub> 係選自氫與 C<sub>1-4</sub> 烷基所組成群中；

10 R<sub>4</sub> 為鹵素、C<sub>1-6</sub> 烷基、鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷基、鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、  
鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷基硫、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基、鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯  
基或 C<sub>3-8</sub> 環烷基。

本發明一項實例為式(I)化合物與其一型式，其中 R<sub>4</sub> 為  
環丙基。

15 本發明一項實例為式(I)化合物與其一型式，其中  
在位置 1 與 2 之間形成雙鍵且 R<sub>3b</sub> 存在；

p 為 0；

q 為 0；

r 為 1；

L 為 -C<sub>1-3</sub> 烷基-O-；

20 A<sub>1</sub> 為苯基；

R<sub>1</sub> 為 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基胺基、  
胺基磺醯基或 C<sub>1-4</sub> 烷基胺基磺醯基，

其中每一個烷基可視需要經一個羥基取代基取代；

R<sub>3b</sub> 為氫；與

$R_4$  為鹵基  $C_{1-6}$  烷基、鹵基  $C_{1-6}$  烷氧基或鹵基  $C_{1-6}$  烷基磺醯基。

本發明一項實例為式(I)化合物與其一型式，其中在位置 1 與 2 之間形成雙鍵且  $R_{3b}$  存在；

5

$p$  為 0；

$q$  為 0；

$r$  為 1；

$L$  為  $-CH_3-O-$ ；

$A_1$  為苯基；

10

$R_1$  為甲基、異丙基、甲基磺醯基、甲基磺醯基胺基、胺基磺醯基或甲基胺基磺醯基，

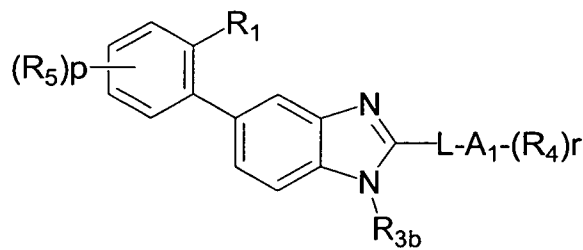
其中異丙基可視需要經一個羥基取代基取代；

$R_{3b}$  為氫；與

$R_4$  為三氟甲基、三氟甲氧基或三氟甲基磺醯基。

15

本發明一項實例為式(Ia)化合物：



(Ia)

與其一型式，其中：

20

$p$  為 0、1 或 2；

$r$  為 0、1、2 或 3；

L 為  $-X-C_{1-3}$  烷基-或  $-C_{1-3}$  烷基-Y-，其中每一個烷基可視需要經全氟化；

X 與 Y 分別為 O、S、SO、SO<sub>2</sub> 或 NR<sub>6</sub>；

A<sub>1</sub> 係選自下列所組成群中：茛滿基、1,2,3,4-四氫-萘基、  
5 苯基、萘基、苯并[1,3]間二氧雜環戊烯基、吡啶基與喹啉基；

R<sub>1</sub> 為氫、羥基、鹵素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷基  
硫、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基、C<sub>3-8</sub> 環烷基、C<sub>3-8</sub> 環烷基-C<sub>1-4</sub> 烷  
基、C<sub>3-8</sub> 環烷基-C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>3-8</sub> 環烷基-氧、胺基、  
10 (C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基、(C<sub>3-8</sub> 環烷基)<sub>1-2</sub> 胺基、(C<sub>3-8</sub> 環烷  
基-C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基、氰基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基、C<sub>1-6</sub> 烷氧  
基羰基、胺基羰基、(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基羰基、C<sub>1-6</sub> 烷基  
羰基胺基、胺基羰基-C<sub>1-6</sub> 烷基、(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基羰  
基-C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基-胺基羰基-C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷  
15 氧基羰基胺基、胺基羰基胺基、(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基羰基  
胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基或(C<sub>1-4</sub> 烷  
基)<sub>1-2</sub> 胺基磺醯基，

其中每一個烷基可視需要經 1、2 或 3 個分別獨立選自下列  
所組成群中之取代基取代：C<sub>1-8</sub> 烷氧基、胺基、(C<sub>1-4</sub> 烷  
20 基)<sub>1-2</sub> 胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基胺基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基羰基胺基、  
胺基羰基胺基、(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基羰基胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基  
磺醯基胺基、鹵素、側氧基與羥基；

R<sub>3b</sub> 係選自氫與 C<sub>1-4</sub> 烷基所組成群中；

R<sub>4</sub> 分別為鹵素、硝基、氰基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷基、鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基-C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基硫、鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷基硫、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基、鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基、C<sub>3-8</sub> 環烷基、C<sub>3-8</sub> 環烷基-C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-8</sub> 環烷基-C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>3-8</sub> 環烷基-氧、胺基、(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基、(C<sub>3-8</sub> 環烷基)<sub>1-2</sub> 胺基、(C<sub>3-8</sub> 環烷基-C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基、氰基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基-羰基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基-羰基-C<sub>1-6</sub> 烷基、胺基羰基、(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基羰基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基胺基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基羰基胺基、胺基羰基胺基、(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基羰基胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基或(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基磺醯基；

R<sub>5</sub> 係選自下列所組成群中：鹵素、羥基、C<sub>1-4</sub> 烷基、鹵基 C<sub>1-4</sub> 烷基、羥基 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷基磺醯基、硝基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基羰基、胺基、(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基磺醯基與氰基；與

R<sub>6</sub> 為選自氫與 C<sub>1-4</sub> 烷基所組成群中之一取代基。

本發明一項實例為式(Ia)與其一型式，其中

p 為 0、1 或 2；

r 為 0、1、2 或 3；

L 為-X-C<sub>1-3</sub> 烷基-或-C<sub>1-3</sub> 烷基-Y-，其中每一個烷基可視需要經全氟化；

X 與 Y 分別為 O、S、SO<sub>2</sub> 或 NR<sub>6</sub>；

A<sub>1</sub> 係選自下列所組成群中：茛滿基、1,2,3,4-四氫-萘基、  
 苯基、萘基、苯并[1,3]間二氧雜環戊烯基、吡啶基與喹  
 啉基；

5 R<sub>1</sub> 為氫、羥基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基、胺基、C<sub>1-6</sub>  
 烷基羰基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基羰基、(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基羰基、  
 C<sub>1-6</sub> 烷基羰基胺基、(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基羰基-C<sub>1-6</sub> 烷基、  
 C<sub>1-6</sub> 烷氧基-胺基羰基-C<sub>1-6</sub> 烷基、胺基羰基胺基、C<sub>1-6</sub> 烷  
 10 基磺醯基胺基、胺基磺醯基或(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基磺醯  
 基，

其中每一個烷基可視需要經 1、2 或 3 個分別獨立選自鹵素  
 與羥基所組成群中之取代基取代；

R<sub>3b</sub> 係選自氫與 C<sub>1-4</sub> 烷基所組成群中；

15 R<sub>4</sub> 分別為鹵素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷基、  
 鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷基硫、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基、  
 鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基、C<sub>3-8</sub> 環烷基、氰基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰  
 基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基-羰基-C<sub>1-6</sub> 烷基與 C<sub>1-6</sub> 烷基羰基胺基；

20 R<sub>5</sub> 係選自下列所組成群中：鹵素、羥基、C<sub>1-4</sub> 烷基、鹵基  
 C<sub>1-4</sub> 烷基、羥基 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷基磺醯基、C<sub>1-6</sub> 烷氧  
 基羰基、胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基胺  
 基、胺基磺醯基與(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基磺醯基；與

R<sub>6</sub> 為選自氫與 C<sub>1-4</sub> 烷基所組成群中之一取代基。

本發明一項實例為式(Ia)與其一型式，其中

p 為 0、1 或 2；

r 為 0、1、2 或 3；

L 為 -X-C<sub>1-3</sub> 烷基-或-C<sub>1-3</sub> 烷基-Y-，其中每一個烷基可視需要經全氟化；

X 與 Y 分別為 O、S 或 NH；

5 A<sub>1</sub> 係選自下列所組成群中：茛滿基、1,2,3,4-四氫-萘基、  
 苯基、萘基、苯并[1,3]間二氧雜環戊烯基與喹啉基；

R<sub>1</sub> 為 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基、C<sub>1-6</sub> 烷  
 氧基羰基、(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基羰基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基-胺基羰  
 基-C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基或(C<sub>1-4</sub>  
 10 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基磺醯基，

其中每一個烷基可視需要經 1、2 或 3 個分別獨立選自鹵素  
 與羥基所組成群中之取代基取代；

R<sub>3b</sub> 係選自氫與 C<sub>1-4</sub> 烷基所組成群中；

R<sub>4</sub> 分別為鹵素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷基、  
 15 鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷基硫、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基、  
 鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基、C<sub>3-8</sub> 環烷基、氰基或 C<sub>1-6</sub> 烷基羰  
 基；與

R<sub>5</sub> 係選自鹵素與鹵基 C<sub>1-4</sub> 烷基所組成群中。

本發明一項實例為式(Ia)與其一型式，其中

20 p 為 0、1 或 2；

r 為 1 或 2；

L 為 -X-C<sub>1-3</sub> 烷基-或-C<sub>1-3</sub> 烷基-Y-，其中每一個烷基可視  
 需要經全氟化；

X 與 Y 分別為 O 或 S；

A<sub>1</sub> 係選自下列所組成群中：節滿基、1,2,3,4-四氫-萘基、  
 苯基與萘基；

R<sub>1</sub> 為 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基羰基、C<sub>1-6</sub>  
 烷氧基-胺基羰基-C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基胺基、胺  
 基磺醯基或(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基磺醯基，

其中每一個烷基可視需要經一個羥基取代基取代；

R<sub>3b</sub> 係選自氫與 C<sub>1-4</sub> 烷基所組成群中；

R<sub>4</sub> 分別為鹵素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷基、  
 鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷基硫、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基、  
 鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基、C<sub>3-8</sub> 環烷基或 C<sub>1-6</sub> 烷基羰基；與

R<sub>5</sub> 為鹵素。

本發明一項實例為式(Ia)與其一型式，其中

p 為 0；

r 為 1；

L 為-X-C<sub>1-3</sub> 烷基-或-C<sub>1-3</sub> 烷基-Y-；

X 與 Y 分別為 O 或 S；

A<sub>1</sub> 為苯基；

R<sub>1</sub> 為 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基胺基、  
 胺基磺醯基或(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基磺醯基，

其中每一個烷基可視需要經一個羥基取代基取代；

R<sub>3b</sub> 係選自氫與 C<sub>1-4</sub> 烷基所組成群中；

R<sub>4</sub> 為鹵素、C<sub>1-6</sub> 烷基、鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷基、鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、  
 鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷基硫、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基、鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯  
 基或 C<sub>3-8</sub> 環烷基。

本發明一項實例為式(Ia)與其一型式，其中  $R_4$  為環丙基。

本發明一項實例為式(Ia)與其一型式，其中

p 為 0；

r 為 1；

L 為  $-C_{1-3}$  烷基-O-；

$A_1$  為苯基；

$R_1$  為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基磺醯基、 $C_{1-6}$  烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基或  $C_{1-4}$  烷基胺基磺醯基，

其中每一個烷基可視需要經一個羥基取代基取代；

$R_{3b}$  為氫；與

$R_4$  為鹵基  $C_{1-6}$  烷基、鹵基  $C_{1-6}$  烷氧基或鹵基  $C_{1-6}$  烷基磺醯基。

本發明一項實例為式(Ia)與其一型式，其中

p 為 0；

r 為 1；

L 為  $-CH_3-O-$ ；

$A_1$  為苯基；

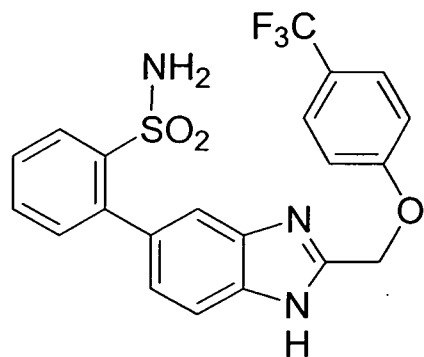
$R_1$  為甲基、異丙基、甲基磺醯基、甲基磺醯基胺基、胺基磺醯基或甲基胺基磺醯基，

其中異丙基可視需要經一個羥基取代基取代；

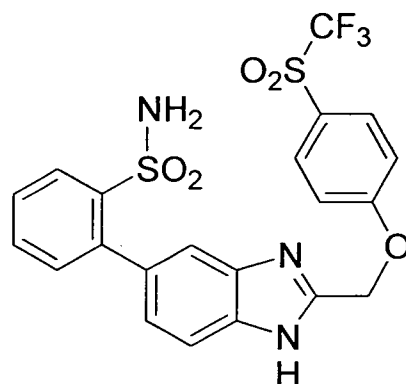
$R_{3b}$  為氫；與

$R_4$  為三氟甲基、三氟甲氧基或三氟甲基磺醯基。

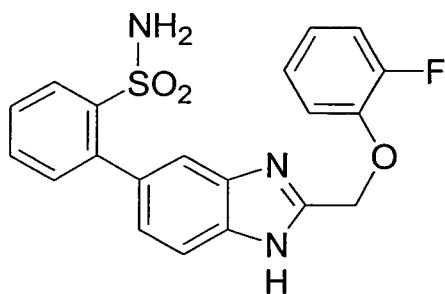
本發明一項實例為選自下列所組成群中之式(I)化合物：



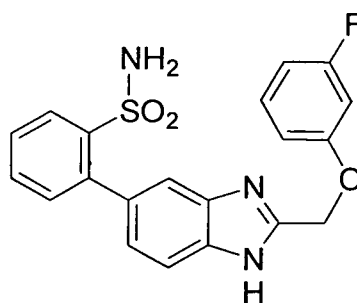
化合物 1



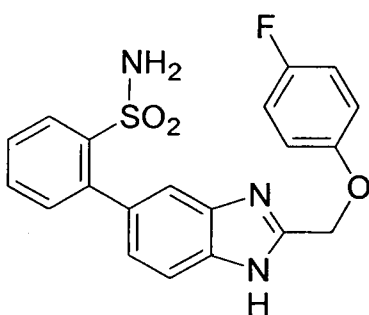
化合物 2



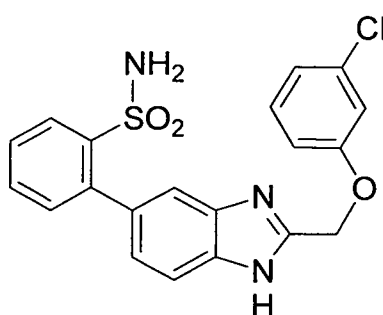
化合物 3



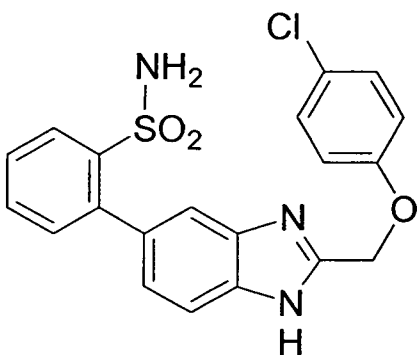
化合物 4



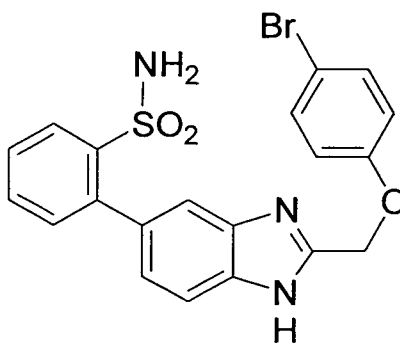
化合物 5



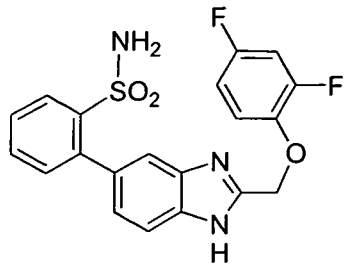
化合物 6



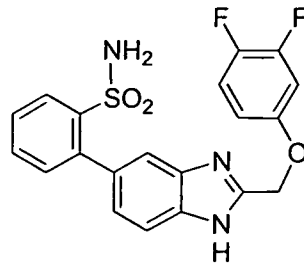
化合物 7



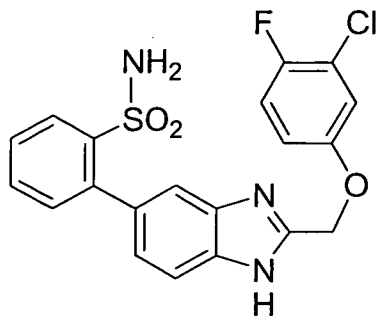
化合物 8



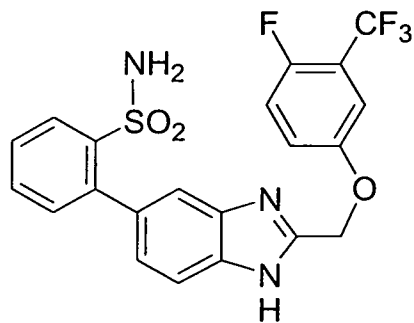
化合物 9



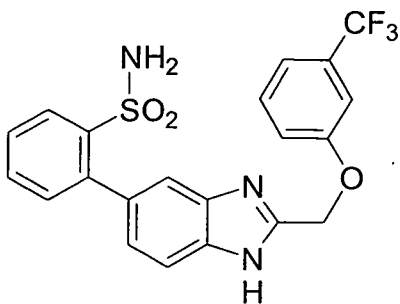
化合物 10



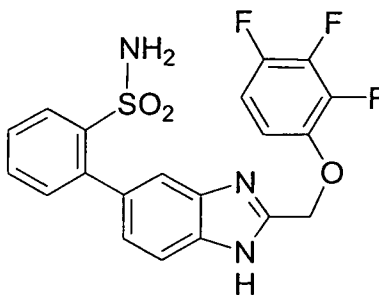
化合物 11



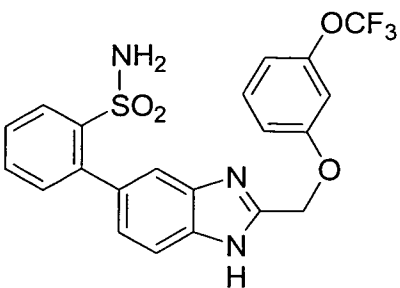
化合物 12



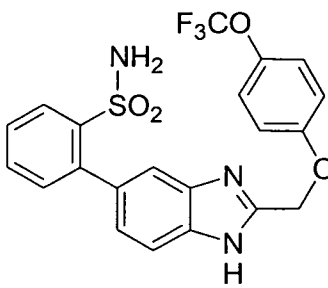
化合物 13



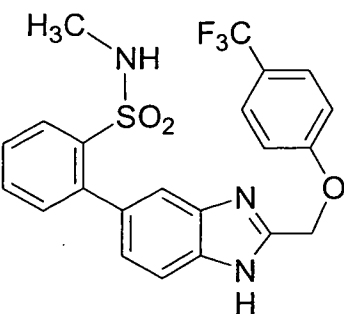
化合物 14



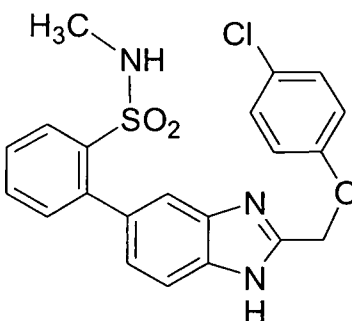
化合物 15



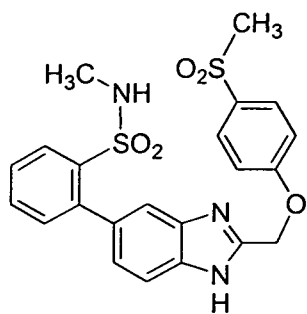
化合物 16



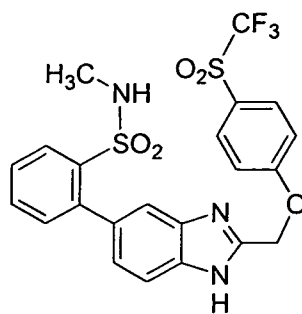
化合物 17



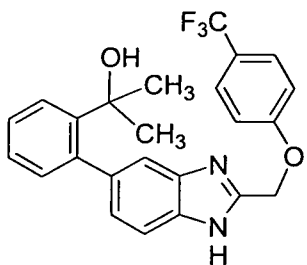
化合物 18



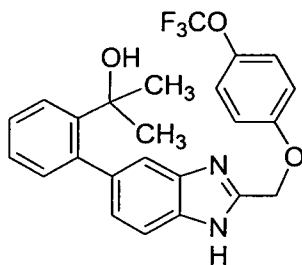
化合物 19



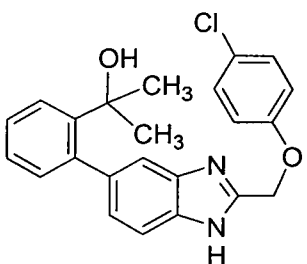
化合物 20



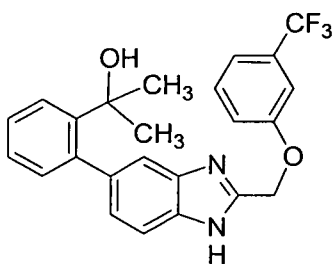
化合物 21



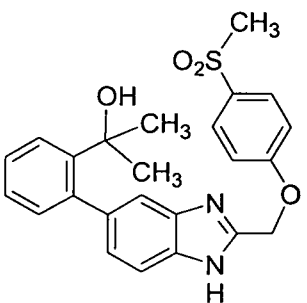
化合物 22



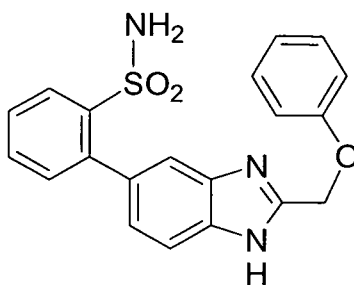
化合物 23



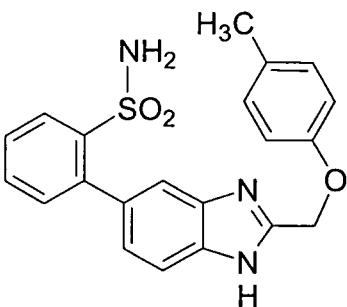
化合物 24



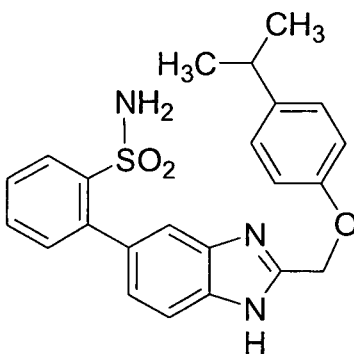
化合物 25



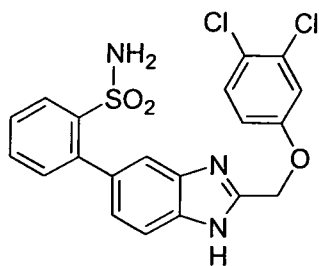
化合物 26



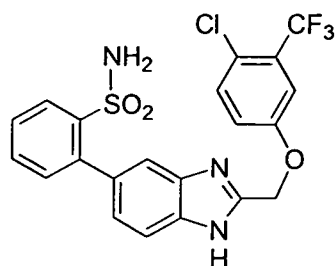
化合物 27



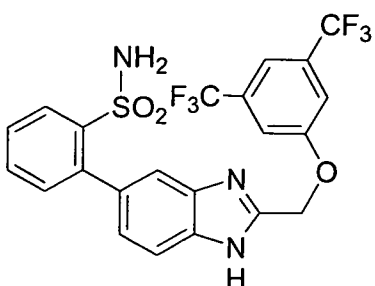
化合物 28



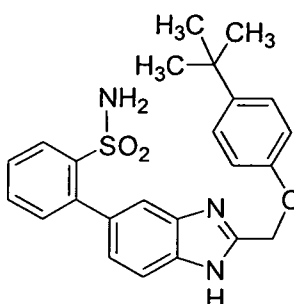
化合物 29



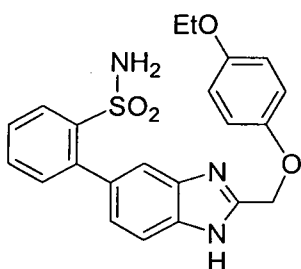
化合物 30



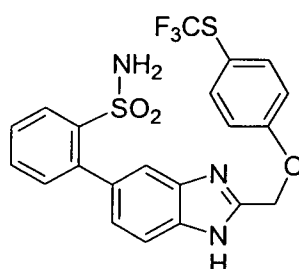
化合物 31



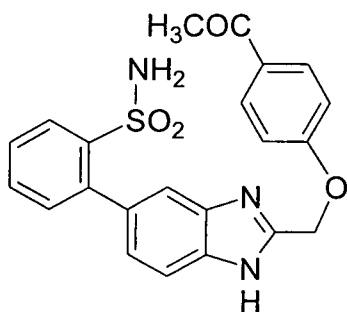
化合物 32



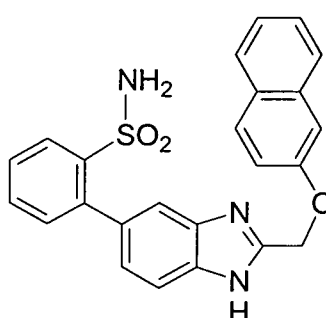
化合物 33



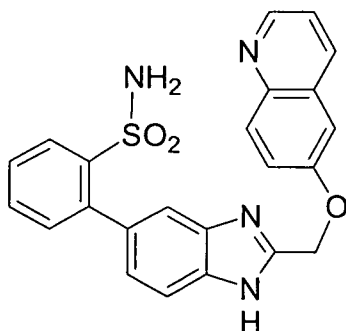
化合物 34



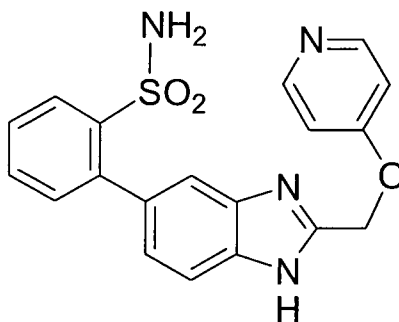
化合物 35



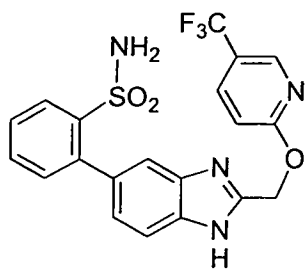
化合物 36



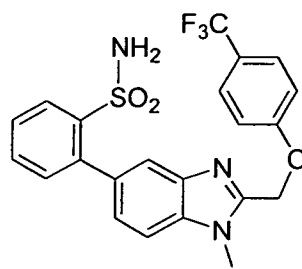
化合物 37



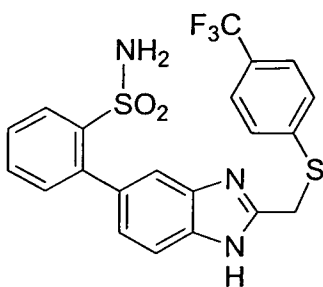
化合物 38



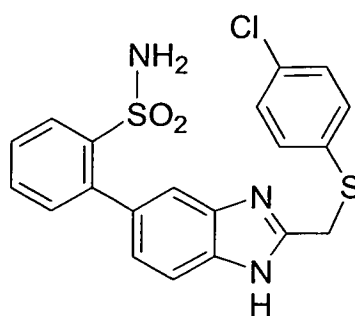
化合物 39



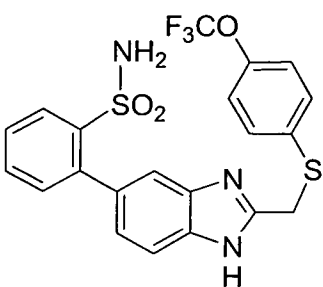
化合物 40



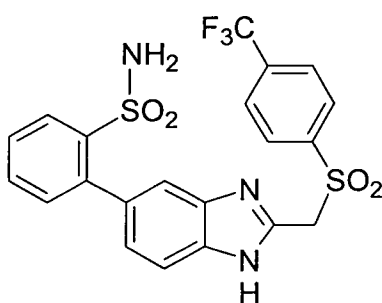
化合物 41



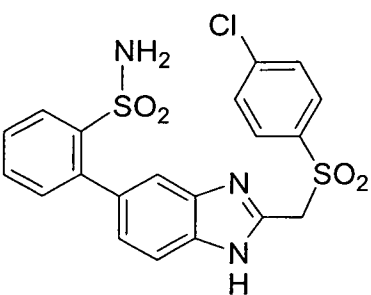
化合物 42



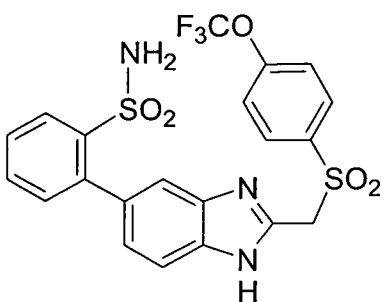
化合物 43



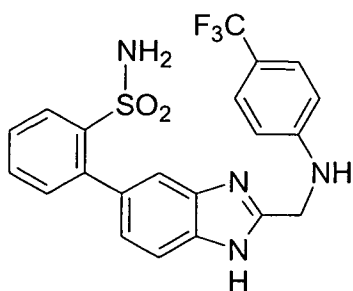
化合物 44



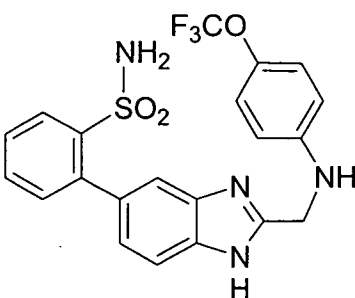
化合物 45



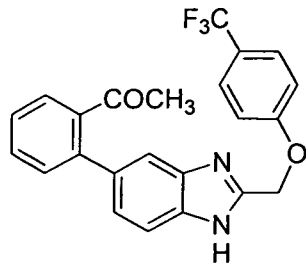
化合物 46



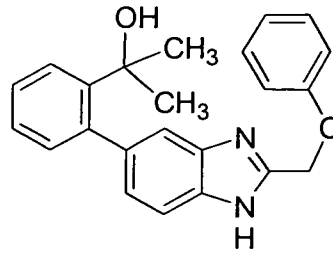
化合物 47



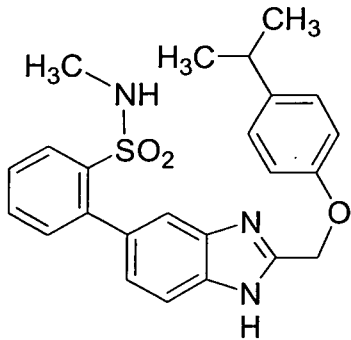
化合物 48



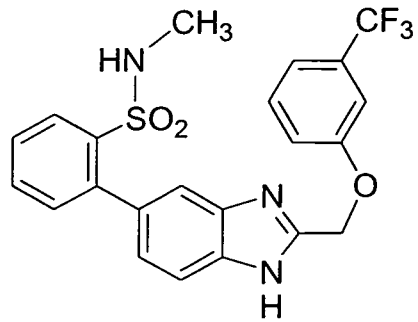
化合物 49



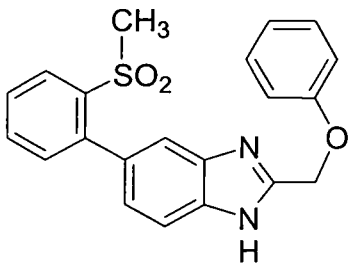
化合物 50



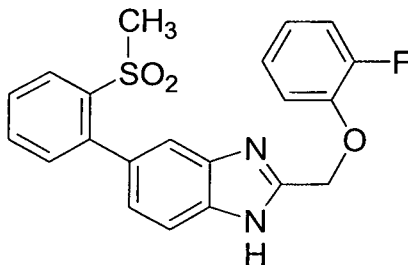
化合物 51



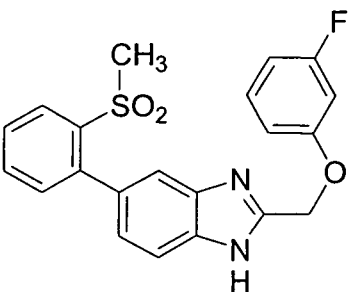
化合物 52



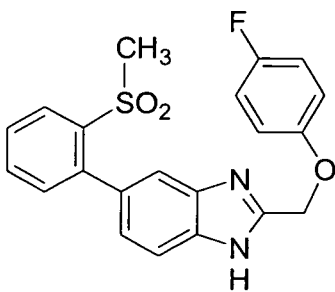
化合物 53



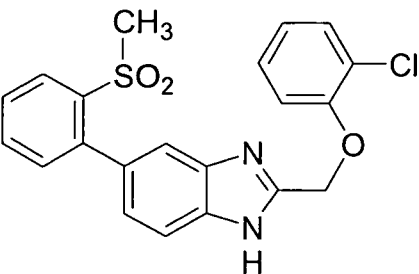
化合物 54



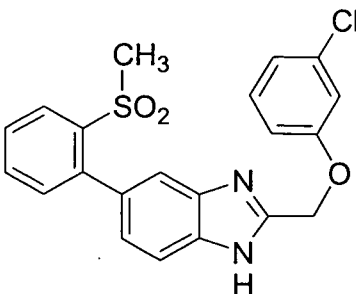
化合物 55



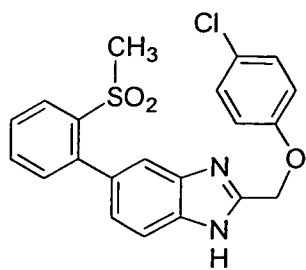
化合物 56



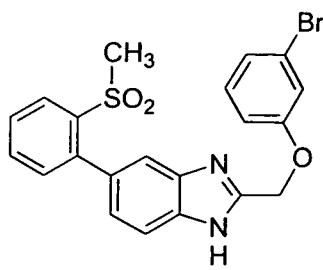
化合物 57



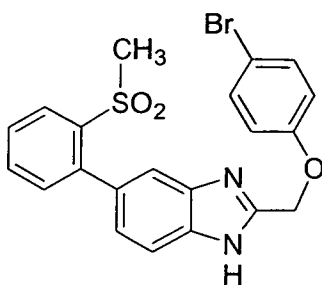
化合物 58



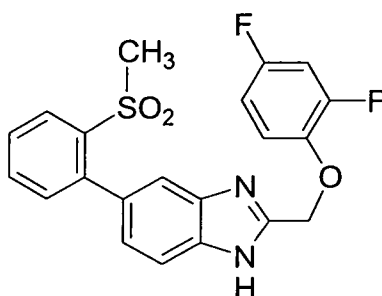
化合物 59



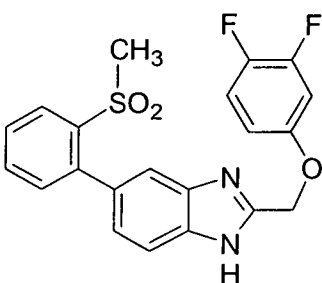
化合物 60



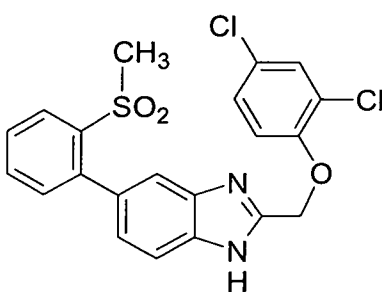
化合物 61



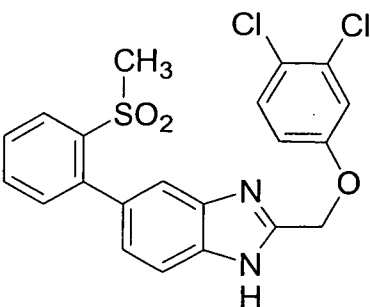
化合物 62



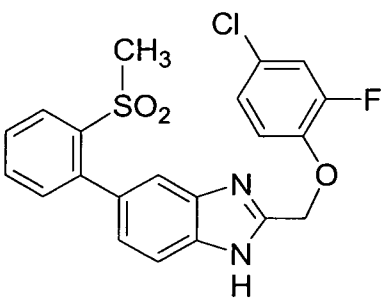
化合物 63



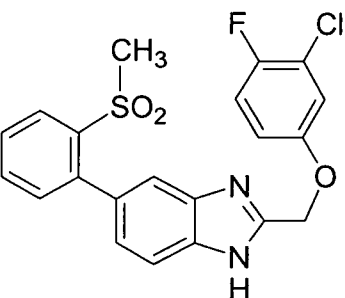
化合物 64



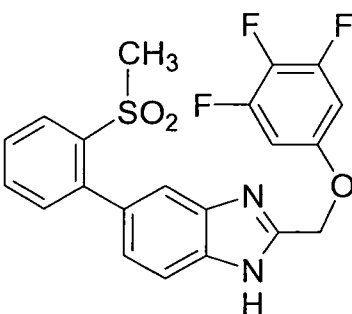
化合物 65



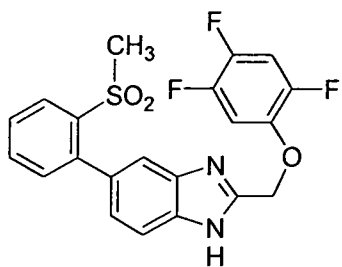
化合物 66



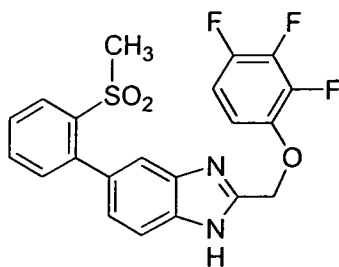
化合物 67



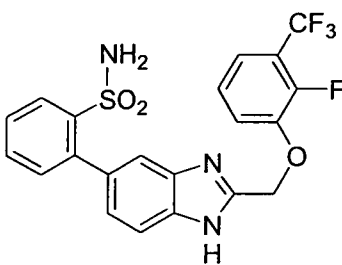
化合物 68



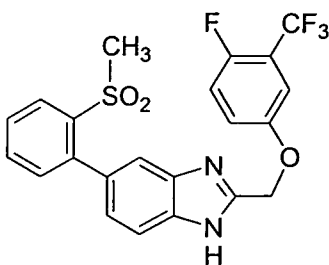
化合物 69



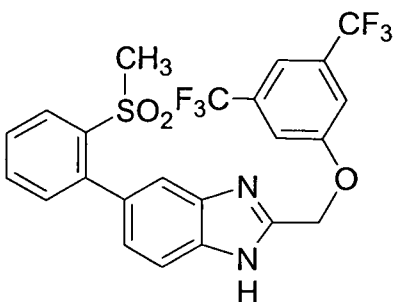
化合物 70



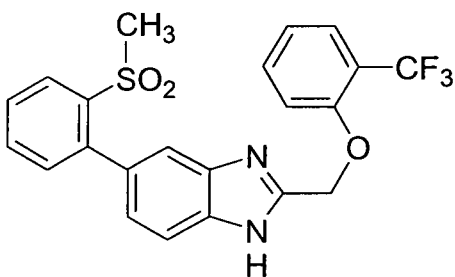
化合物 71



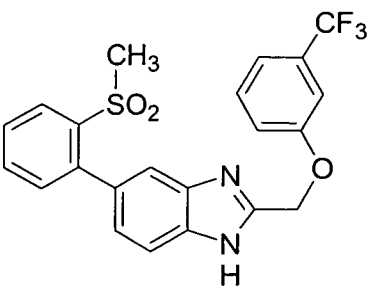
化合物 72



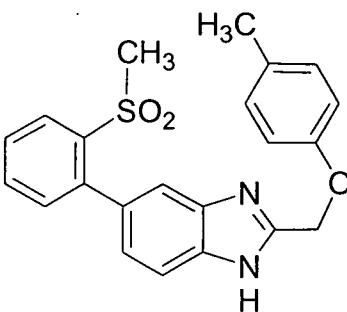
化合物 73



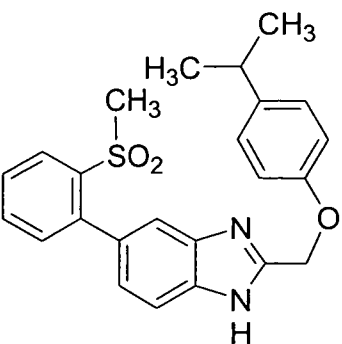
化合物 74



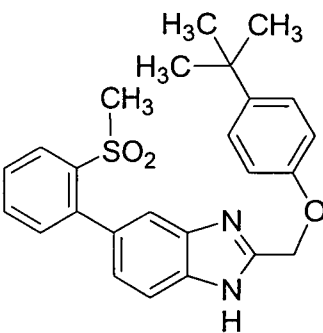
化合物 75



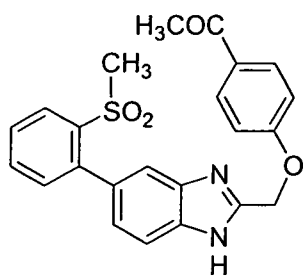
化合物 76



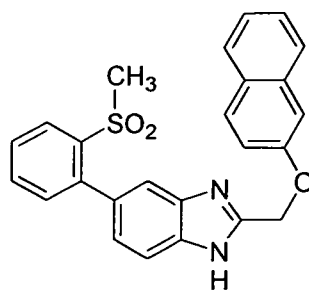
化合物 77



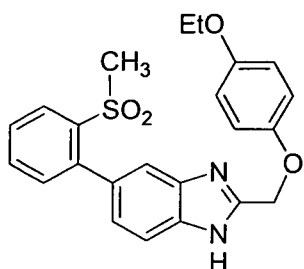
化合物 78



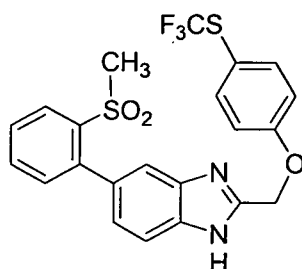
化合物 79



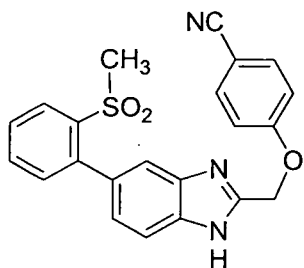
化合物 80



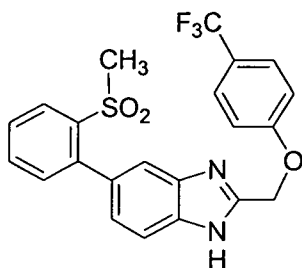
化合物 81



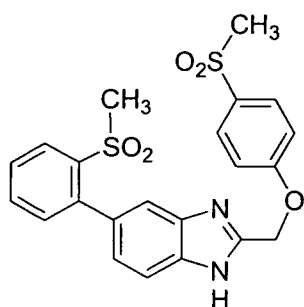
化合物 82



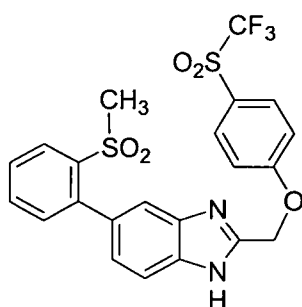
化合物 83



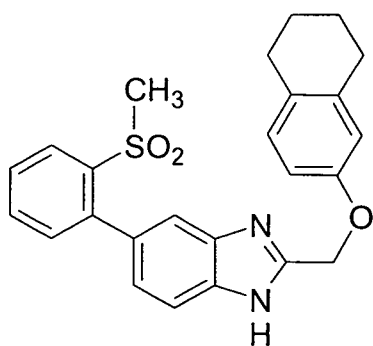
化合物 84



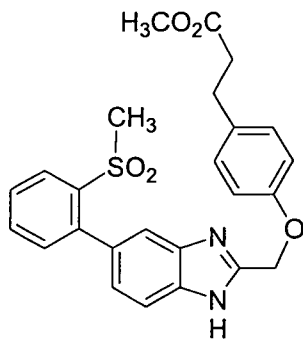
化合物 85



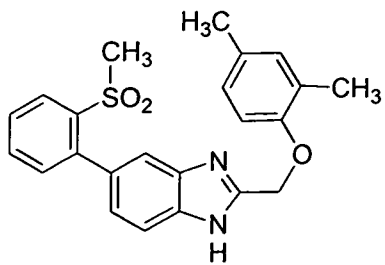
化合物 86



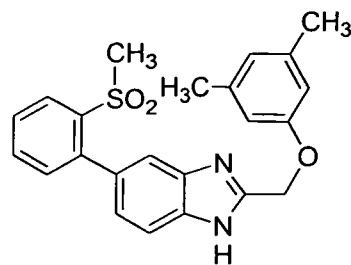
化合物 87



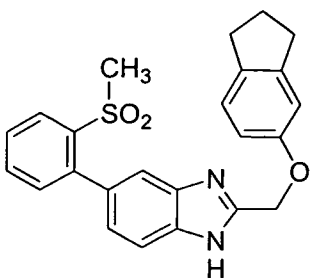
化合物 88



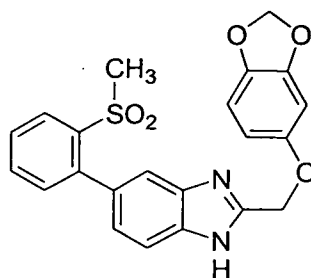
化合物 89



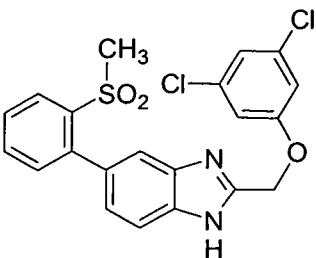
化合物 90



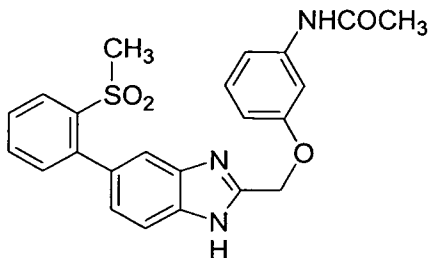
化合物 91



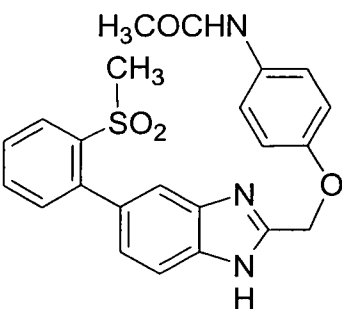
化合物 92



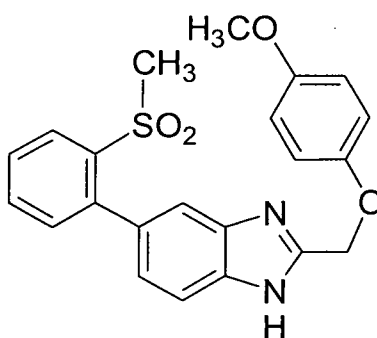
化合物 93



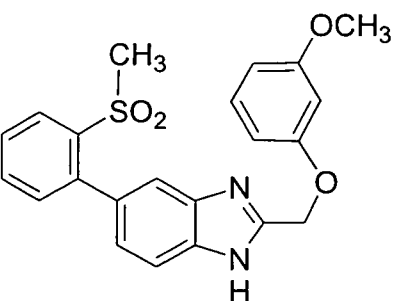
化合物 94



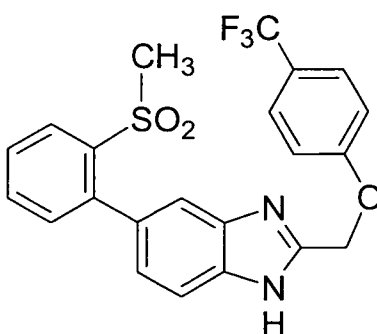
化合物 95



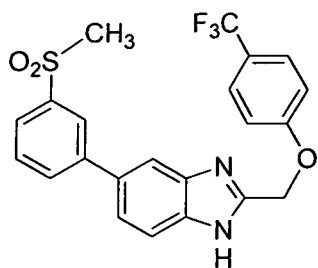
化合物 96



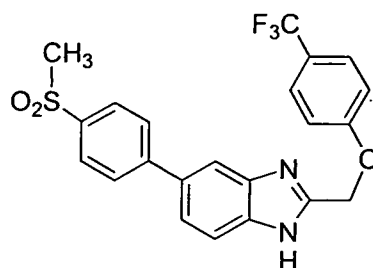
化合物 97



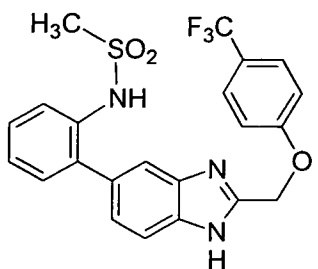
化合物 98



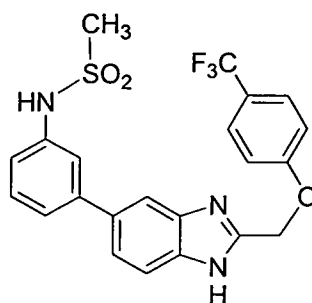
化合物 99



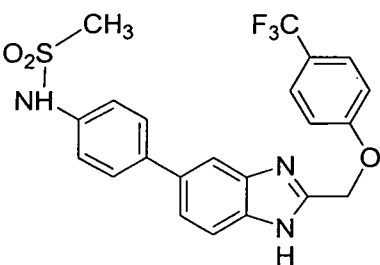
化合物 100



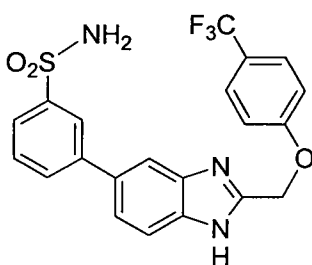
化合物 101



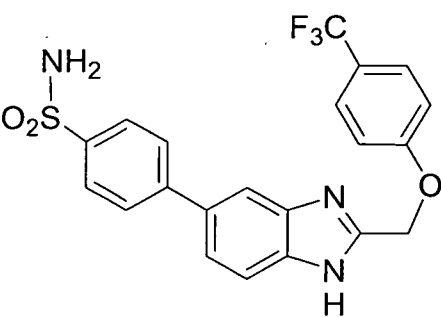
化合物 102



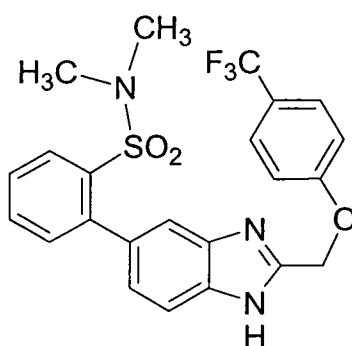
化合物 103



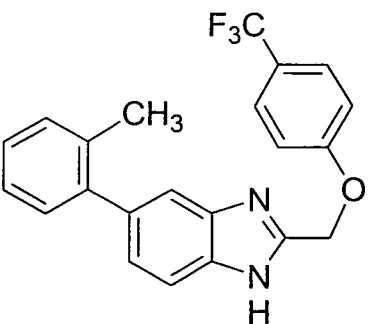
化合物 104



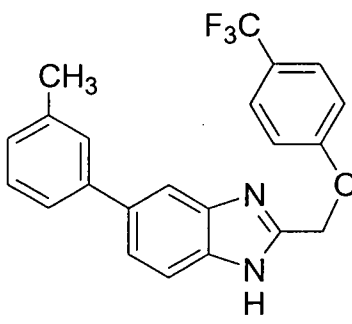
化合物 105



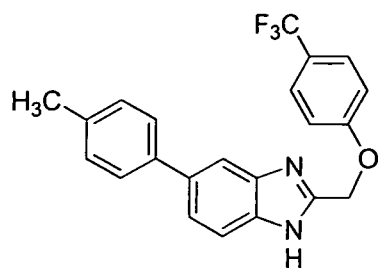
化合物 106



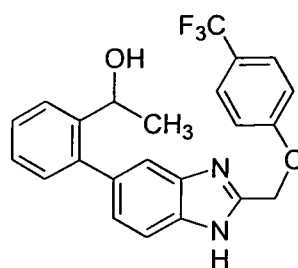
化合物 107



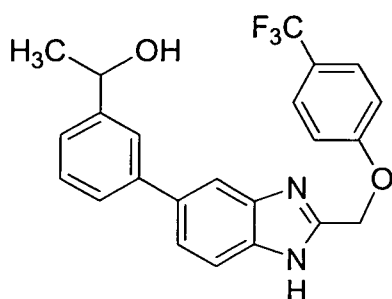
化合物 108



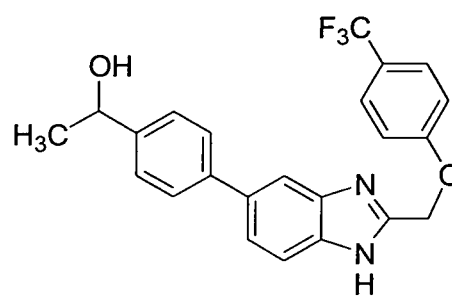
化合物 109



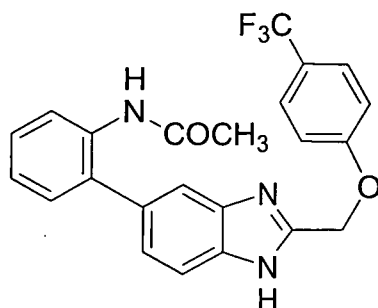
化合物 110



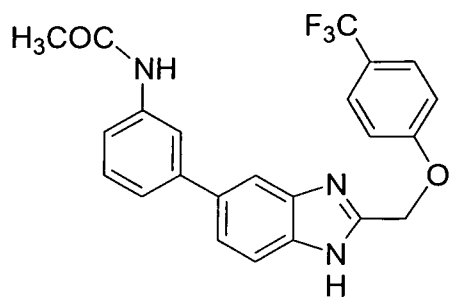
化合物 111



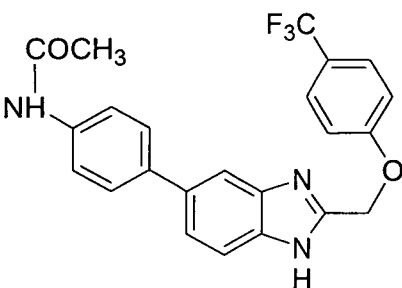
化合物 112



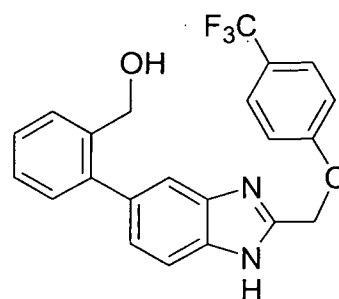
化合物 113



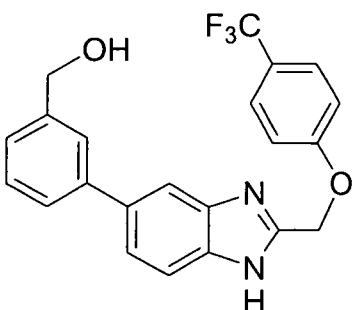
化合物 114



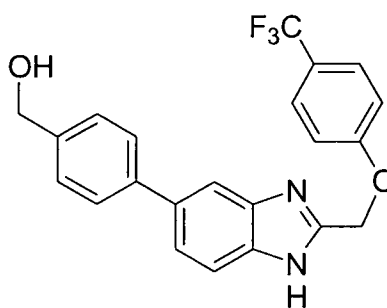
化合物 115



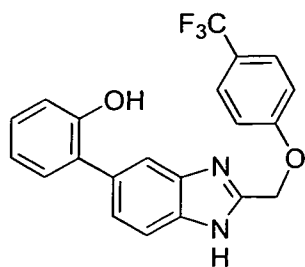
化合物 116



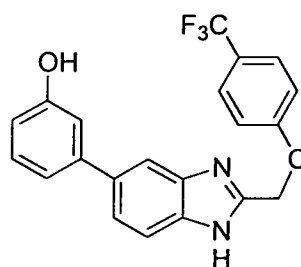
化合物 117



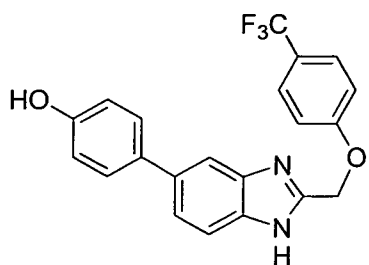
化合物 118



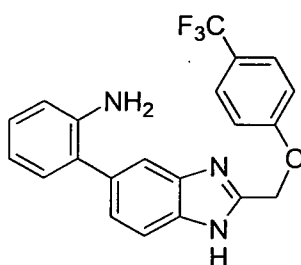
化合物 119



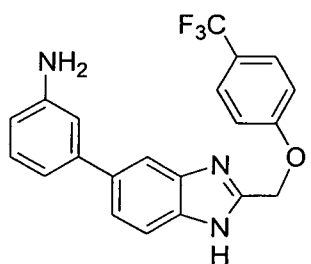
化合物 120



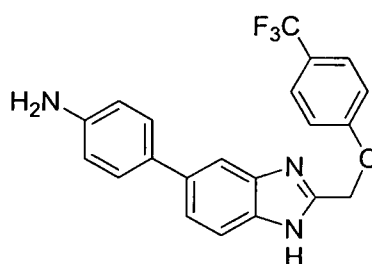
化合物 121



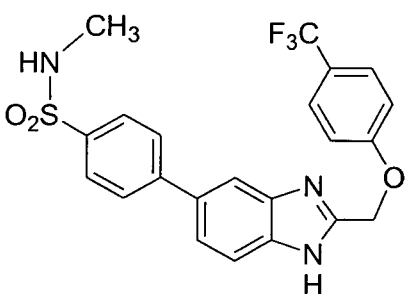
化合物 122



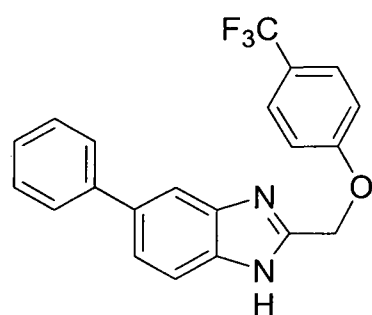
化合物 123



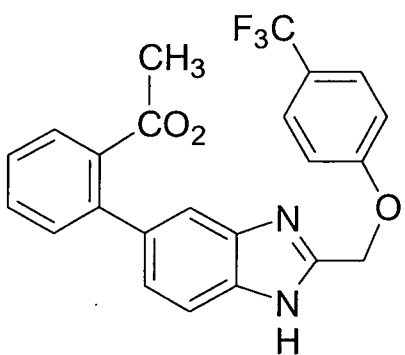
化合物 124



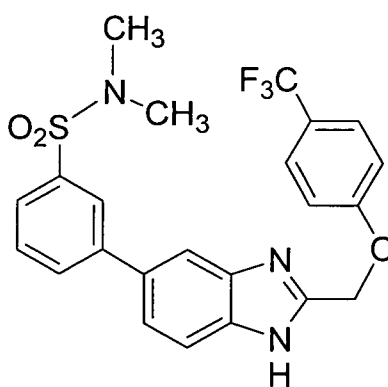
化合物 125



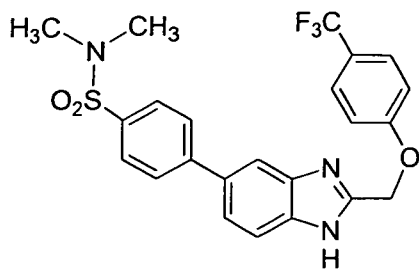
化合物 126



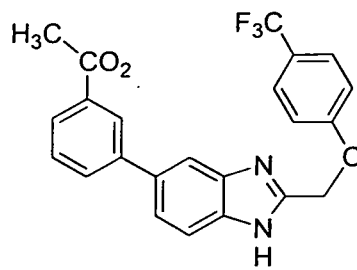
化合物 127



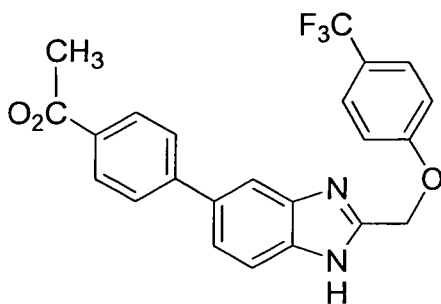
化合物 128



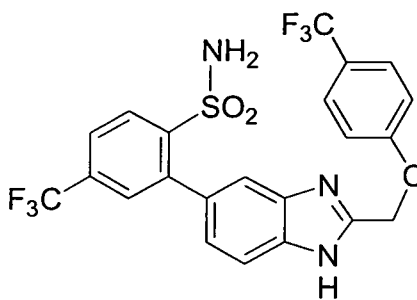
化合物 129



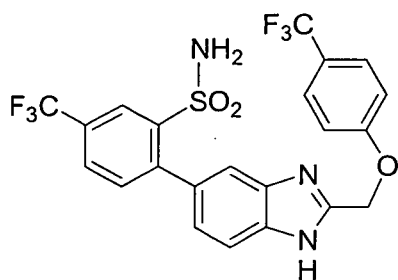
化合物 130



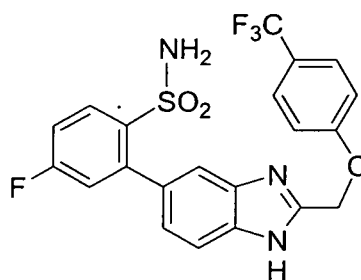
化合物 131



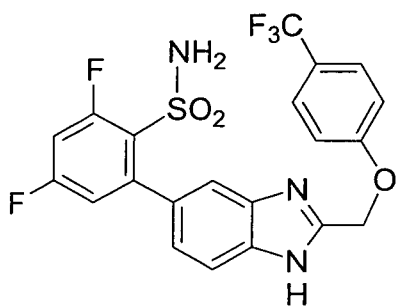
化合物 132



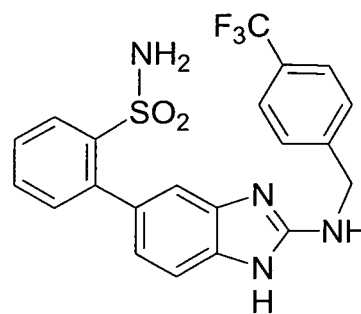
化合物 133



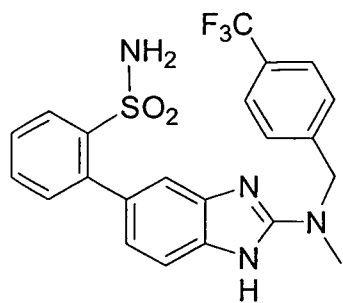
化合物 134



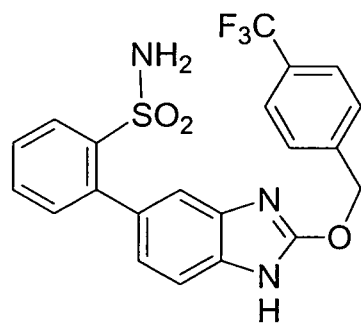
化合物 135



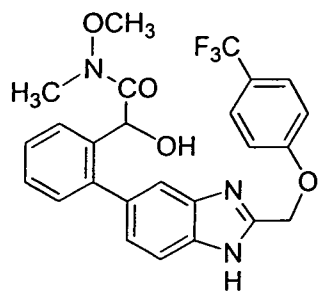
化合物 136



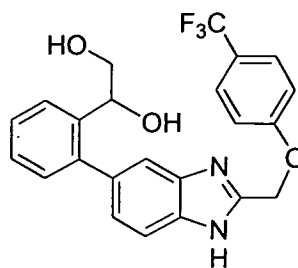
化合物 137



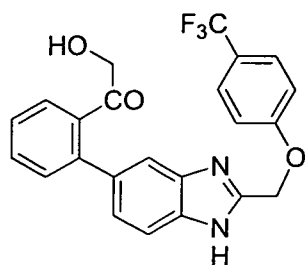
化合物 138



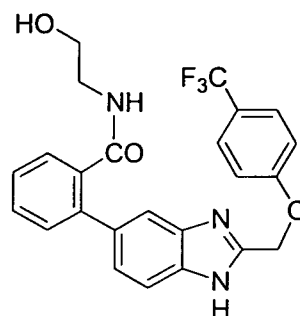
化合物 149



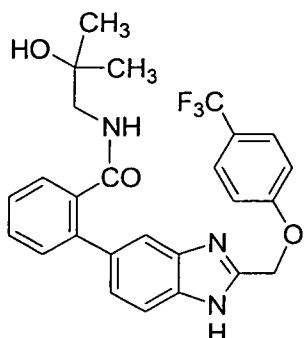
化合物 150



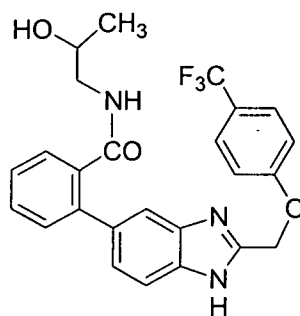
化合物 151



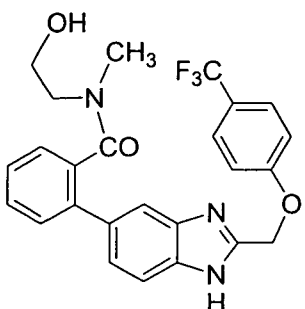
化合物 152



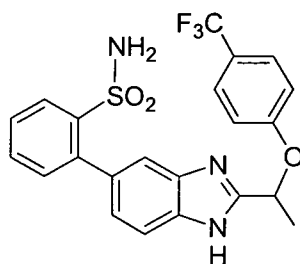
化合物 153



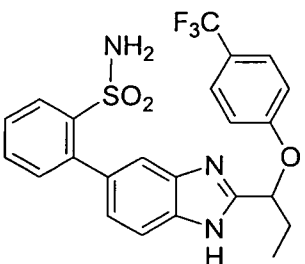
化合物 154



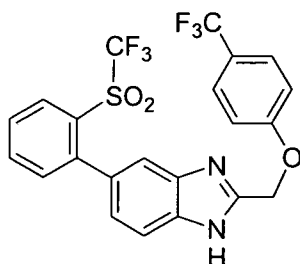
化合物 155



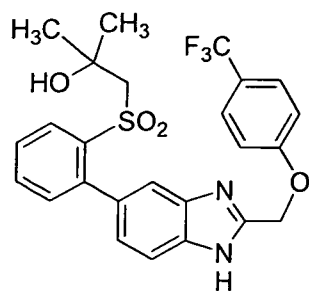
化合物 156



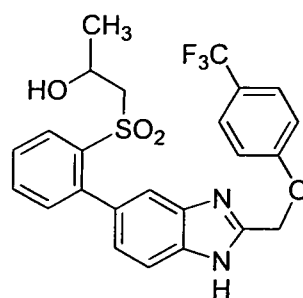
化合物 157



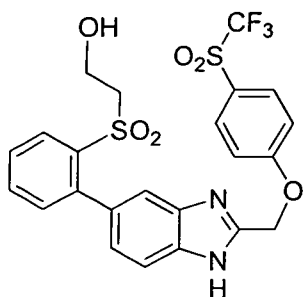
化合物 158



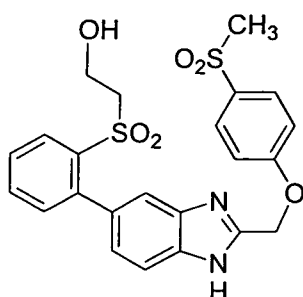
化合物 159



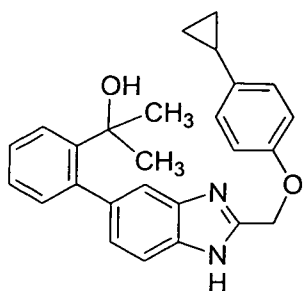
化合物 160



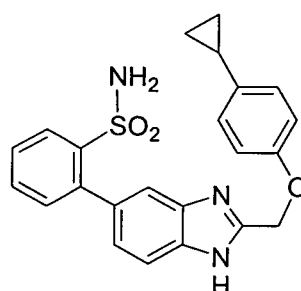
化合物 161



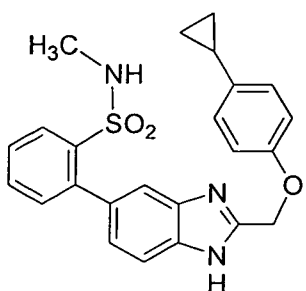
化合物 162



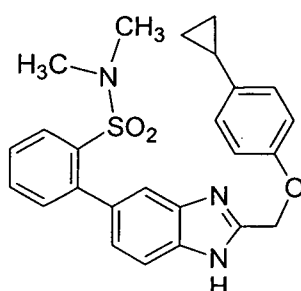
化合物 163



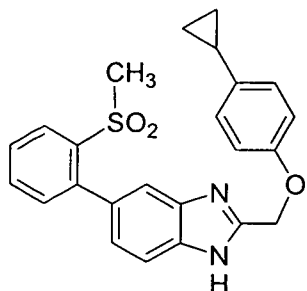
化合物 164



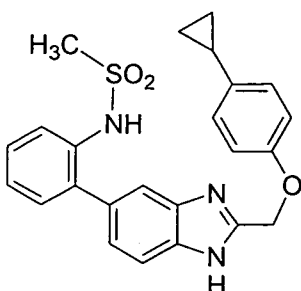
化合物 165



化合物 166



化合物 167



化合物 168

### 化合物型式

術語“型式”係指本發明化合物在無限制下，可呈鹽型，或呈立體異構型、互變異構型、結晶型、多晶型、非晶型、溶合物型、水合物型、酯型、前藥型或代謝物型。本發明包括所有此等化合物型式與其混合物。

術語“單離型”係指本發明化合物可呈基本上純物質狀態如(但不限於)：對映異構物、消旋混合物、幾何異構物(如：順式或反式立體異構物)、幾何異構物之混合物，等等。本發明包括所有此等單離型與其混合物。

某些式(I)化合物可呈多種立體異構型或互變異構性型，與其混合物。本發明包括所有此等化合物與其混合物。

本發明化合物可呈醫藥上可接受之鹽型。用於醫學上之式(I)化合物之“醫藥上可接受之”鹽類包括由無機或有機酸或鹼類形成之習知無毒性鹽類或四級銨鹽類。此等酸鹽類實例包括：乙酸鹽、己二酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、溴化物、鈣鹽、樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、氯化物、膽鹼、棒酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、二鹽酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙二胺四乙酸鹽、富馬酸鹽、葡糖酸鹽、麩胺酸鹽、哈胺青黴素、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽、甲烷磺酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽、棕櫚酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、特戊酸鹽、鉀鹽/二鉀鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、三羥甲基胺基甲烷

(tromethane)、甲苯磺酸鹽、三氯乙酸鹽與三氟乙酸鹽。此等鹼性鹽類實例包括銨鹽、鹼金屬鹽類，如：單鈉與二鈉鹽，及單鉀與二鉀鹽、鹼土金屬鹽類，如：鈣與鎂鹽、與有機鹼形成之鹽類，如：二環己基胺鹽類，及與胺基酸如：精胺酸形成之鹽類。此外，鹼性含氮基團可經例如：烷基鹵化物四級化。

本發明實例中，式(I)化合物之鹽係選自下列所組成群中：乙酸鹽、己二酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、溴化物、鈣鹽、樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、氯化物、膽鹼、棒酸鹽、檸檬酸鹽、二鹽酸鹽、二磷酸鹽、二鉀鹽、二鈉鹽、乙二胺四乙酸鹽、富馬酸鹽、葡糖酸鹽、麩胺酸鹽、哈胺青黴素、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、雙羥萘酸鹽、棕櫚酸鹽、磷酸鹽、鉀鹽、水楊酸鹽、鈉鹽、硬脂酸鹽、硫酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、三羥甲基胺基甲烷、甲苯磺酸鹽、三氯乙酸鹽與三氟乙酸鹽。

本發明另一項實例中，式(I)化合物之鹽係選自下列所組成群中：二鈉鹽、鹽酸鹽與鈉鹽。

本發明包括化合物之多種不同異構物與其混合物。術語“異構物”指具有相同組成與分子量，但物理與/或化學性質不同之化合物。此等物質具有相同原子數與原子種類，但結構不同。該結構上之差異可能為組成差異(幾何異構物)或在極化光平面上旋轉之能力差異(立體異構物)。

此外，本發明化合物可能具有至少一種結晶型、多晶型或非晶型。許多此等型式均包括在本發明範圍內。此外，有些化合物可與水形成溶合物(亦即水合物)或與共同之有機溶劑形成溶合物(例如：有機酯類，如：乙醇鹽類，等等)。許多此等溶合物均包括在本發明範圍內。

### 化學命名法與定義

自取代基代號延伸至環系之鍵結直線表示該取代基可能附接任何可取代之環原子。

本文所採用下列術語具有下列定義(除非本說明書依需要時另提供其他定義)。本文之定義可指明該化學名稱具有指定之化學式。所提供之特定化學式並無意限制本發明範圍，但可用於說明該術語，且意欲包括習此相關技藝之人士可能包括之許多變化。

### 定義

術語“C<sub>1-8</sub> 烷基”或“烷基”係指包含 1 至 8 個碳原子之直鏈或分支鏈烴烷基或烷二基連接基。該基團係自單一個碳原子上脫除一個氫後衍生成，且烷二基連接基係由鏈上 2 個碳原子分別脫除一個氫原子後衍生成。其非限制性實例包括甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-丁基、三級丁基(亦稱為 *t*-丁基或第三丁基)、1-戊基、2-戊基、3-戊基、1-己基、2-己基、3-己基，等等。該術語進一步包括其任何組合

之烷基(例如： $C_{1-2}$ 、 $C_{1-3}$ 、 $C_{1-4}$ ，等等)。烷基可附接核心分子，且若價數容許時，可再經取代。

術語“ $C_{1-8}$  烷氧基”或“烷氧基”係指如式 $-O-C_{1-8}$  烷基之包含 1 至 8 個碳原子之直鏈或分支鏈烴烷基或烷二基連接基。其實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基，等等。該術語進一步包括其任何組合之烷氧基(例如： $C_{1-2}$ 、 $C_{1-3}$ 、 $C_{1-4}$ ，等等)。烷氧基可附接核心分子，且若價數容許時，可再經取代。

術語“環烷基”係指由 3 至 14 個碳原子組成之飽和或部份不飽和環。該術語包括  $C_{3-8}$  環烷基、 $C_{3-10}$  環烷基、 $C_{5-6}$  環烷基、 $C_{5-8}$  環烷基、 $C_{5-12}$  環烷基、 $C_{8-10}$  環烷基、 $C_{9-13}$  環烷基、 $C_{3-14}$  環烷基或苯并稠合之  $C_{3-14}$  環烷基環系。其實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環己基、環己烯基、環庚基、環辛基、1*H*-茛基，茛滿基、金剛烷基、9*H*-蒾基、1,2,3,4-四氫-萘基、蒾基、二環[2.2.1]庚烯基，等等。 $C_{3-14}$  環烷基可附接核心分子，且若價數容許時，可於任一原子上再經取代。

術語“ $C_{3-14}$  環烷基”係指由單一個環碳原子脫除一個氫原子後衍生之飽和或部份不飽和單環、多環或苯并稠合之烴環系基團。該術語亦包括  $C_{3-8}$  環烷基、 $C_{3-10}$  環烷基、 $C_{5-6}$  環烷基、 $C_{5-8}$  環烷基、 $C_{5-12}$  環烷基、 $C_{9-13}$  環烷基、 $C_{5-14}$  環烯基與苯并稠合之  $C_{3-14}$  環烷基環系。其實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環己基、環己烯基、環庚基、環辛基、1*H*-茛基，茛滿基、9*H*-蒾基、四氫-萘基、蒾基、金剛

烷基、雙環[2.2.1]庚烯基，等等。環烷基可附接核心分子，且若價數容許時，可於任一原子上再經取代。

術語“苯并稠合”用為環系之字首時，係指由任何環系基團與苯環稠合形成之基團。苯并稠合之基團可利用雙環系中任一環附接核心分子，且若價數容許時，可於任一原子上再經取代。

術語“芳基”係指環中包含 6 至 12 個碳之單環或雙環芳香環系。其實例包括苯基、聯苯基、萘、萘基、蒽基，等等。芳基可附接核心分子，且若價數容許時，可於任一原子上再經取代。

術語“芳香系”係指具有不飽和共軛  $\pi$  電子系之環烷基烴環系。

術語“雜”用為環系之字首時，係指以一個或多個分別選自氮、氧或硫原子之雜原子置換至少一個環碳原子，其中該氮與硫原子可呈任何容許之氧化態。其實例包括環中 1、2、3 或 4 個環組員為氮原子者；或其中 0、1、2 或 3 個環組員為氮原子且 1 個組員為氧或硫原子者。若價數容許時，至高有 2 個相鄰環組員可為雜原子；其中一個雜原子為氮，另一個為選自 N、S 或 O 之雜原子。

術語“雜環基”係指非芳香系(亦即飽和或部份不飽和)單環、多環或苯并稠合之環系基團。雜原子環組員係選自至少一個 N、O、S、S(O)或 SO<sub>2</sub>，其中該氮與硫原子可呈任何容許之氧化態。其實例包括 2H-吡咯基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯啉基、2-咪唑啉基(亦稱為 4,5-二氫-1H-咪唑

基)、咪唑啉基、2-吡唑啉基、吡唑啉基、嘔唑啉基、四唑  
 啉基、四唑啉基、哌啉基、嗎啉基、1,4-二噻烷基、硫嗎啉  
 基、哌吡基、氮雜環丁烷基、氮雜環庚烷基、二氫-哌喃  
 基、四氫-呋喃基、四氫噻吩基、四氫-哌喃基、四氫-嗒吡  
 5 基、六氫-1,4-二氮雜環庚烯基、六氫-1,4-氧氮雜環庚烷基、  
 1,3-二氧戊環基、1,4-二氧雜環己烷基、1,3-苯并間二氧雜環  
 戊烯基(亦稱為苯并[1,3]間二氧雜環戊烯基)、2,3-二氫-1,4-  
 苯并二氧雜環己烯基(亦稱為 2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己  
 烯基)，等等。雜環基可附接核心分子，且若價數容許時，  
 10 可於任一原子上再經取代。

術語“雜芳基”係指芳香系單環、多環或苯并稠合之環系  
 基團。雜原子環組員可選自至少一個 N、O、S、S(O)或  
 SO<sub>2</sub>，其中該氮與硫原子可呈任何容許之氧化態。

其實例包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、1*H*-咪  
 15 唑基、異噻唑基、異嘔唑基、嘔唑基、噻唑基、嘔二唑基、  
 三唑基、噻二唑基、1*H*-四唑基、2*H*-四唑基、1*H*-[1,2,3]三  
 唑基、2*H*-[1,2,3]三唑基、4*H*-[1,2,4]三唑基、吡啶基、吡吡  
 基、嘧啶基、嗒吡基、吡啶基、吡啶基、氮雜吡啶基、  
 吡啶基、氮雜吡啶基、異吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩  
 20 基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并嘔唑基、苯并異嘔唑  
 基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、嘌呤基、4*H*-喹吡基、喹  
 啉基、異喹啉基、噌啉基、酞吡基、喹啉基、喹嘔啉  
 基、1,8-萘啶基、蝶啶基，等等。雜芳基可附接核心分子，  
 且若價數容許時，可於任一原子上再經取代。

術語“C<sub>1-6</sub> 烷氧基-C<sub>1-6</sub> 烷基”係指如下式基團：-C<sub>1-6</sub> 烷基-O-C<sub>1-6</sub> 烷基。

術語“C<sub>1-6</sub> 烷氧基羰基胺基”係指如下式基團：-NH-C(O)-O-C<sub>1-6</sub> 烷基。其實例包括 C<sub>1-3</sub> 烷基羰基胺基。

5 術語“(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基”係指如下式基團：-NH-C<sub>1-6</sub> 烷基或-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>。其實例包括(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基。

術語“(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基羰基”係指如下式基團：-C(O)-NH-C<sub>1-6</sub> 烷基或-C(O)-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>。其實例包括(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基羰基。

10 術語“(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基羰基胺基”係指如下式基團：-NH-C(O)-NH-C<sub>1-6</sub> 烷基或-C(O)-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>。其實例包括(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基羰基胺基。

術語“(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基磺醯基”係指如下式基團：-SO<sub>2</sub>-NH-C<sub>1-6</sub> 烷基或-SO<sub>2</sub>-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>。

15 術語“C<sub>1-6</sub> 烷基羰基胺基”係指如下式基團：-NH-C(O)-C<sub>1-6</sub> 烷基。其實例包括 C<sub>1-3</sub> 烷基羰基胺基。

術語“C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基”係指如下式基團：-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> 烷基。

20 術語“C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基胺基”係指如下式基團：-NH-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> 烷基。

術語“C<sub>1-6</sub> 烷基硫”係指如下式基團：-S-C<sub>1-6</sub> 烷基。

術語“胺基”係指如下式基團：-NH<sub>2</sub>。

術語“胺基羰基”係指如下式基團：-C(O)-NH<sub>2</sub>。

術語“胺基羰基胺基”係指如下式基團：-NH-C(O)-NH<sub>2</sub>。

術語“胺基磺醯基”係指如下式基團： $-\text{SO}_2\text{-NH}_2$ 。

術語“ $\text{C}_{3-8}$  環烷基- $\text{C}_{1-6}$  烷基”係指如下式基團： $-\text{C}_{1-6}$  烷基- $\text{C}_{3-8}$  環烷基。其實例包括  $\text{C}_{3-8}$  環烷基- $\text{C}_{1-4}$  烷基。

術語“ $\text{C}_{3-8}$  環烷基- $\text{C}_{1-6}$  烷氧基”係指如下式基團： $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$  烷基- $\text{C}_{3-8}$  環烷基。其實例包括  $\text{C}_{3-8}$  環烷基- $\text{C}_{1-4}$  烷氧基。

術語“ $\text{C}_{3-8}$  環烷基-氧”係指如下式基團： $-\text{O}-\text{C}_{3-8}$  環烷基。

術語“ $(\text{C}_{3-8}$  環烷基) $_{1-2}$  胺基”係指如下式基團： $-\text{NH}-(\text{C}_{3-8}$  環烷基)或 $-\text{N}(\text{C}_{3-8}$  環烷基) $_2$ 。

術語“ $(\text{C}_{3-8}$  環烷基- $\text{C}_{1-4}$  烷基) $_{1-2}$  胺基”係指如下式基團： $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$  烷基- $\text{C}_{3-8}$  環烷基或 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$  烷基- $\text{C}_{3-8}$  環烷基) $_2$ 。

術語“側氧基”係指如下式基團： $=\text{O}$ 。

術語“鹵素”或“鹵基”係指氯、溴、氟或碘基團。

術語“鹵基- $\text{C}_{1-6}$  烷基”係指如下式基團： $-\text{C}_{1-6}$  烷基(鹵基) $_n$ ，其中“ $n$ ”代表  $\text{C}_{1-6}$  烷基上可經一個或多個鹵原子取代，同時保持穩定之可利用價數。其實例包括二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基、氯甲基，等等。

術語“鹵基- $\text{C}_{1-6}$  烷氧基”係指如下式基團： $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$  烷基(鹵基) $_n$ ，其中“ $n$ ”代表  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基上可經一個或多個鹵原子取代，同時保持穩定之可利用價數。其實例包括二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟乙氧基、氯甲氧基，等等。

術語“鹵基- $\text{C}_{1-6}$  烷基磺醯基”係指如下式基團： $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$  烷基(鹵基) $_n$ ，其中“ $n$ ”代表  $\text{C}_{1-6}$  烷基上可經一個或多個鹵原子

取代，同時保持穩定之可利用價數。其實例包括三氟甲基磺醯基，等等。

術語“經全氟化”係指該基團可利用之價數均經氟原子取代且保持穩定之程度。

5 術語“經取代”係指核心上一個或多個氫原子被一個或多個官能基部份基團置換。取代基之數量則受到可利用價數之限制。取代作用不受限於核心分子，而亦可能出現在取代基上，此時該取代基則成為連接基。

#### 10 醫療用途

有害之化學、熱與機械刺激會激發來自感官神經節(例如：背根神經節、結節狀神經節與三叉神經節)之小直徑感官神經元(傷害感受器)，啟動疼痛感受之訊號。傷害感受器對發炎、絕血或創傷期間檢測細胞外環境變化所產生或已經造成或可能造成組織損傷之傷害或可能之傷害刺激(例如：有害之熱、化學與/或機械刺激)很重要(Wall, P. D. 與 Melzack, R. 之“疼痛教科書(Textbook of Pain)”，2005, 紐約：Churchill Livingstone)。

20 傷害感受器轉導有害刺激形成膜去極化，造成作用電位，然後傳導至 CNS，最後感受到疼痛、不適，等等，及其某些反應。在分子階段之傷害感受作用係利用離子通道與/或受體進行。已知衍生自植物之類香草醇化合物(例如：辣椒素與樹脂毒素(resiniferatoxin))可使傷害感受器選擇性去極化，激發灼燒感之疼痛—此係含辣椒素之辣椒所激發之典

型感受。因此，辣椒素具有擬似活化“傷害感受性途徑”之生理/內因性刺激之作用。疼痛生物學之發展已判別出一種類香草醇受體，稱為 TRPV1(a.k.a.辣椒素受體)。由於傷害感受器驅動人類與動物之不期望疼痛與發炎狀態，因此調控其功能即成為緩和及其他止痛療法之有效方法。

本發明化合物已證實具有高度 TRPV1 親和性。因此，本發明係有關一種為有需要個體治療 TRPV1 離子通道所媒介疾病之方法，其包括對該個體投與有效量之式(I)化合物。

本發明一項實例中，TRPV1 離子通道所媒介疾病為因造成發炎疼痛、灼燒疼痛或手術後疼痛之疾病所致之慢性或急性疼痛。

本發明一項實例中，式(I)化合物之有效量範圍為約 0.001 mg/kg/天至約 300 mg/kg/天。

本發明另一項實例中，式(I)化合物可用於製造用於治療 TRPV1 離子通道所媒介疾病之醫藥，其中該 TRPV1 離子通道所媒介疾病為因造成發炎疼痛、灼燒疼痛或手術後疼痛之疾病所致之慢性或急性疼痛。

本發明相關實例中，式(I)化合物亦可用為治療 TRPV1 離子通道所媒介疾病之醫藥，其中該 TRPV1 離子通道所媒介疾病為因造成發炎疼痛、灼燒疼痛或手術後疼痛之疾病所致之慢性或急性疼痛。

式(I)化合物可調配成醫藥組合物，其包含任何已知醫藥上可接受之載劑。載劑實例包括(但不限於)：任何合適之溶劑、勻散介質、塗層、抗細菌劑與抗真菌劑、與等張性

劑。亦可作為調配物成份之賦形劑實例包括填料、結合劑、崩解劑與潤滑劑。

本發明醫藥組合物可依任何可達成其所需目的之方式投藥。其實例包括非經腸式、經皮下、靜脈內、肌內、腹膜內、穿皮式、頰內或眼內途徑投藥。或者或同時可經口途徑投藥。適合非經腸式投藥之調配物包括呈水可溶型之活性化合物之水溶液，例如：水可溶性鹽、酸性溶液、鹼性溶液、右旋糖-水溶液、等張性碳水化合物溶液與環糊精包埋複合物。

式(I)化合物之用法態樣包括以本化合物作為標記物之用法，其中該化合物係標記一配位體，如：放射性配位體(選自氘、氚，等等)。

代表性式(I)化合物或其一型式包括選自下列所組成群中之化合物：

化合物 名稱

- |    |   |
|----|---|
| 1  | 2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，    |
| 2  | 2-[2-(4-三氟甲烷磺醯基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺， |
| 3  | 2-[2-(2-氟-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，       |
| 4  | 2-[2-(3-氟-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，       |
| 5  | 2-[2-(4-氟-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，       |
| 6  | 2-[2-(3-氯-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，       |
| 7  | 2-[2-(4-氯-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，       |
| 8  | 2-[2-(4-溴-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，       |
| 9  | 2-[2-(2,4-二氟-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，    |
| 10 | 2-[2-(3,4-二氟-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，    |

化合物	名稱
-----	----

- |    |  |
|----|--|
| 11 | 2-[2-(3-氯-4-氟-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，          |
| 12 | 2-[2-(4-氟-3-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，       |
| 13 | 2-[2-(3-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，           |
| 14 | 2-[2-(2,3,4-三氟-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，         |
| 15 | 2-[2-(3-三氟甲氧基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，          |
| 16 | 2-[2-(4-三氟甲氧基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，          |
| 17 | N-甲基-2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，      |
| 18 | 2-[2-(4-氯-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-甲基-苯磺醯胺，         |
| 19 | 2-[2-(4-甲烷磺醯基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-甲基-苯磺醯胺，     |
| 20 | N-甲基-2-[2-(4-三氟甲烷磺醯基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，   |
| 21 | 2-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-丙烷-2-醇，  |
| 22 | 2-{2-[2-(4-三氟甲氧基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-丙烷-2-醇， |
| 23 | 2-{2-[2-(4-氯-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-丙烷-2-醇，     |
| 24 | 2-{2-[2-(3-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-丙烷-2-醇，  |
| 25 | 2-{2-[2-(4-甲烷磺醯基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-丙烷-2-醇， |
| 26 | 2-(2-苯氧基甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-苯磺醯胺，                    |
| 27 | 2-(2-對甲苯基氧甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-苯磺醯胺，                  |
| 28 | 2-[2-(4-異丙基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，            |
| 29 | 2-[2-(3,4-二氯-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，           |

化合物	名稱
30	2-[2-(4-氯-3-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
31	2-[2-(3,5-雙-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
32	2-[2-(4-第三丁基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
33	2-[2-(4-乙氧基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
34	2-[2-(4-三氟甲基硫烷基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
35	2-[2-(4-乙醯基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
36	2-[2-(萘-2-基氧甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
37	2-[2-(喹啉-6-基氧甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
38	2-[2-(吡啶-4-基氧甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
39	2-[2-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
40	2-[1-甲基-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
41	2-[2-(4-三氟甲基-苯基硫烷基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
42	2-[2-(4-氯-苯基硫烷基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
43	2-[2-(4-三氟甲氧基-苯基硫烷基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
44	2-[2-(4-三氟甲基-苯磺醯基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
45	2-[2-(4-氯-苯磺醯基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
46	2-[2-(4-三氟甲氧基-苯磺醯基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
47	2-{2-[(4-三氟甲基-苯基胺基)-甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}-苯磺醯胺，
48	2-{2-[(4-三氟甲氧基-苯基胺基)-甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}-苯磺醯胺，
49	1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-乙酮，

化合物	名稱
-----	----

- |    |   |
|----|---|
| 50 | 2-[2-(2-苯氧基甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-苯基]-丙烷-2-醇，      |
| 51 | 2-[2-(4-異丙基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-甲基-苯磺醯胺，  |
| 52 | N-甲基-2-[2-(3-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺， |
| 53 | 5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-苯氧基甲基-1H-苯并咪唑，             |
| 54 | 2-(2-氟-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，       |
| 55 | 2-(3-氟-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，       |
| 56 | 2-(4-氟-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，       |
| 57 | 2-(2-氯-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，       |
| 58 | 2-(3-氯-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，       |
| 59 | 2-(4-氯-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，       |
| 60 | 2-(3-溴-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，       |
| 61 | 2-(4-溴-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，       |
| 62 | 2-(2,4-二氟-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，    |
| 63 | 2-(3,4-二氟-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，    |
| 64 | 2-(2,4-二氯-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，    |
| 65 | 2-(3,4-二氯-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，    |
| 66 | 2-(4-氯-2-氟-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，   |
| 67 | 2-(3-氯-4-氟-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，   |
| 68 | 5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(3,4,5-三氟-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，  |
| 69 | 5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(2,4,5-三氟-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，  |

化合物 名稱

- 70 5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(2,3,4-三氟-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，
- 71 2-(2-氟-3-三氟甲基-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，
- 72 2-(4-氟-3-三氟甲基-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，
- 73 2-(3,5-雙-三氟甲基-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，
- 74 5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(2-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，
- 75 5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(3-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，
- 76 5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-對甲苯基氧甲基-1H-苯并咪唑，
- 77 2-(4-異丙基-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，
- 78 2-(4-第三丁基-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，
- 79 1-{4-[5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑-2-基甲氧基]-苯基}-乙酮，
- 80 5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(萘-2-基氧甲基)-1H-苯并咪唑，
- 81 2-(4-乙氧基-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，
- 82 5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(4-三氟甲氧基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，
- 83 4-[5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑-2-基甲氧基]-苯甲腈，
- 84 5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(4-三氟甲氧基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，
- 85 2-(4-甲烷磺醯基-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，
- 86 5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(4-三氟甲烷磺醯基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，

化合物	名稱
87	5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基氧甲基)-1H-苯并咪唑，
88	3-{4-[5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑-2-基甲氧基]-苯基}-丙酸甲酯，
89	2-(2,4-二甲基-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，
90	2-(3,5-二甲基-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，
91	2-(節滿-5-基氧甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，
92	2-(苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基氧甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，
93	2-(3,5-二氯-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，
94	N-{3-[5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑-2-基甲氧基]-苯基}-乙醯胺，
95	N-{4-[5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑-2-基甲氧基]-苯基}-乙醯胺，
96	5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(4-甲氧基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，
97	5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(3-甲氧基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，
98	5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，
99	5-(3-甲烷磺醯基-苯基)-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，
100	5-(4-甲烷磺醯基-苯基)-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，
101	N-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-甲烷磺醯胺，
102	N-{3-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-甲烷磺醯胺，

化合物	名稱
103	N-{4-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}- 甲烷磺醯胺，
104	3-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
105	4-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
106	N,N-二甲基-2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5- 基]-苯磺醯胺，
107	5-鄰甲苯基-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，
108	5-間甲苯基-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，
109	5-對甲苯基-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，
110	1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}- 乙醇，
111	1-{3-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}- 乙醇，
112	1-{4-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}- 乙醇，
113	N-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}- 乙醯胺，
114	N-{3-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}- 乙醯胺，
115	N-{4-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}- 乙醯胺，
116	{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-甲 醇，
117	{3-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-甲 醇，
118	{4-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-甲 醇，
119	2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯酚，
120	3-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯酚，
121	4-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯酚，
122	2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基胺，

化合物	名稱
123	3-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基胺，
124	4-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基胺，
125	N-甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
126	5-苯基-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，
127	2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯甲酸甲酯，
128	N,N-二甲基-3-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
129	N,N-二甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
130	3-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯甲酸甲酯，
131	4-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯甲酸甲酯，
132	4-三氟甲基-2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
133	5-三氟甲基-2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
134	4-氟-2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
135	2,4-二氟-6-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
136	2-[2-(4-三氟甲基-苯甲基胺基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
137	2-{2-[甲基-(4-三氟甲基-苯甲基)-胺基]-1H-苯并咪唑-5-基}-苯磺醯胺，
138	2-[2-(4-三氟甲基-苯甲基氧)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
139	2-{2-[二氟-(4-三氟甲基-苯氧基)-甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}-苯磺醯胺，
140	2-{2-[二氟-(4-三氟甲基-苯氧基)-甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}-N-甲基-苯磺醯胺，

化合物	名稱
141	2-{2-[二氟-(4-三氟甲基-苯氧基)-甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}-N,N-二甲基-苯磺醯胺，
142	2-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯基}-乙醇，
143	1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-乙醇，
144	2-甲基-1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-丙烷-1-醇，
145	2,2-二甲基-1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-丙烷-1-醇，
146	2-羥基-1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-丙烷-1-酮，
147	2-羥基-2-甲基-1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-丙烷-1-酮，
148	N,N-二甲基-2-羥基-2-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-乙醯胺，
149	2-羥基-N-甲氧基-N-甲基-2-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-乙醯胺，
151	2-羥基-1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-乙酮，
150	1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-乙烷-1,2-二醇，
152	N-(2-羥基-乙基)-2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯甲醯胺，
153	N-(2-羥基-2-甲基-丙基)-2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯甲醯胺，
154	N-(2-羥基-丙基)-2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯甲醯胺，
155	N-(2-羥基-乙基)-N-甲基-2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯甲醯胺，
156	2-{2-[1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-1H-苯并咪唑-5-基}-苯磺醯胺，

化合物	名稱
157	2-{2-[1-(4-三氟甲基-苯氧基)-丙基]-1H-苯并咪唑-5-基}-苯磺醯胺，
158	5-(2-三氟甲烷磺醯基-苯基)-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，
159	2-甲基-1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯基}-丙烷-2-醇，
160	1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯基}-丙烷-2-醇，
161	2-{2-[2-(4-三氟甲烷磺醯基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯基}-乙醇，
162	2-{2-[2-(4-甲烷磺醯基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯基}-乙醇，
163	2-{2-[2-(4-環丙基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-丙烷-2-醇，
164	2-[2-(4-環丙基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
165	2-[2-(4-環丙基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-甲基-苯磺醯胺，
166	2-[2-(4-環丙基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N,N-二甲基-苯磺醯胺，
167	2-(4-環丙基-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，與
168	N-{2-[2-(4-環丙基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-甲烷磺醯胺。

代表性式(I)化合物或其一型式包括選自下列所組成群中之化合物：

化合物	名稱
1	2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
2	2-[2-(4-三氟甲烷磺醯基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
4	2-[2-(3-氟-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

化合物 名稱

- 5 2-[2-(4-氟-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
- 6 2-[2-(3-氯-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
- 7 2-[2-(4-氯-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
- 8 2-[2-(4-溴-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
- 9 2-[2-(2,4-二氟-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
- 10 2-[2-(3,4-二氟-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
- 11 2-[2-(3-氯-4-氟-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
- 12 2-[2-(4-氟-3-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
- 13 2-[2-(3-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
- 14 2-[2-(2,3,4-三氟-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
- 15 2-[2-(3-三氟甲氧基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
- 16 2-[2-(4-三氟甲氧基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
- 17 N-甲基-2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
- 18 2-[2-(4-氯-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-甲基-苯磺醯胺，
- 19 2-[2-(4-甲烷磺醯基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-甲基-苯磺醯胺，
- 20 N-甲基-2-[2-(4-三氟甲烷磺醯基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
- 21 2-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-丙烷-2-醇，
- 22 2-{2-[2-(4-三氟甲氧基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-丙烷-2-醇，

化合物	名稱
23	2-{2-[2-(4-氯-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-丙烷-2-醇，
24	2-{2-[2-(3-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-丙烷-2-醇，
25	2-{2-[2-(4-甲烷磺醯基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-丙烷-2-醇，
26	2-(2-苯氧基甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-苯磺醯胺，
27	2-(2-對甲苯基氧甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-苯磺醯胺，
28	2-[2-(4-異丙基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
29	2-[2-(3,4-二氯-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
30	2-[2-(4-氯-3-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
31	2-[2-(3,5-雙-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
32	2-[2-(4-第三丁基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
33	2-[2-(4-乙氧基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
34	2-[2-(4-三氟甲基硫烷基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
35	2-[2-(4-乙醯基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
36	2-[2-(萘-2-基氧甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
37	2-[2-(喹啉-6-基氧甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
40	2-[1-甲基-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
41	2-[2-(4-三氟甲基-苯基硫烷基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
42	2-[2-(4-氯-苯基硫烷基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

化合物 名稱

- 43 2-[2-(4-三氟甲氧基-苯基硫烷基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
- 49 1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-乙酮，
- 50 2-[2-(2-苯氧基甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-苯基]-丙烷-2-醇，
- 51 2-[2-(4-異丙基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-甲基-苯磺醯胺，
- 52 N-甲基-2-[2-(3-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
- 59 2-(4-氯-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，
- 61 2-(4-溴-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，
- 64 2-(2,4-二氯-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，
- 65 2-(3,4-二氯-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，
- 66 2-(4-氯-2-氟-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，
- 67 2-(3-氯-4-氟-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，
- 68 5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(3,4,5-三氟-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，
- 72 2-(4-氟-3-三氟甲基-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，
- 74 5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(2-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，
- 75 5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(3-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，
- 76 5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-對甲苯基氧甲基-1H-苯并咪唑，

化合物	名稱
77	2-(4-異丙基-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，
78	2-(4-第三丁基-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，
81	2-(4-乙氧基-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，
82	5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(4-三氟甲烷硫醚-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，
83	4-[5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑-2-基甲氧基]-苯基氟，
84	5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(4-三氟甲氧基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，
86	5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(4-三氟甲烷磺醯基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，
87	5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基氧甲基)-1H-苯并咪唑，
89	2-(2,4-二甲基-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，
91	2-(節滿-5-基氧甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，
92	2-(苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基氧甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，
98	5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，
101	N-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-甲烷磺醯胺，
106	N,N-二甲基-2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
110	1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-乙醇，
116	{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-甲醇，

化合物	名稱
127	2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯甲酸甲酯，
132	4-三氟甲基-2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
133	5-三氟甲基-2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
134	4-氟-2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
135	2,4-二氟-6-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
136	2-[2-(4-三氟甲基-苯甲基胺基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
139	2-{2-[二氟-(4-三氟甲基-苯氧基)-甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}-苯磺醯胺，
140	2-{2-[二氟-(4-三氟甲基-苯氧基)-甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}-N-甲基-苯磺醯胺，
141	2-{2-[二氟-(4-三氟甲基-苯氧基)-甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}-N,N-二甲基-苯磺醯胺，
142	2-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯基}-乙醇，
143	1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-乙醇，
144	2-甲基-1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-丙烷-1-醇，
146	2-羥基-1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-丙烷-1-酮，
147	2-羥基-2-甲基-1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-丙烷-1-酮，
149	2-羥基-N-甲氧基-N-甲基-2-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-乙醯胺，
151	2-羥基-1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-乙酮，

化合物	名稱
154	N-(2-羥基-丙基)-2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯甲醯胺，
156	2-{2-[1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-1H-苯并咪唑-5-基}-苯磺醯胺，
159	2-甲基-1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯基}-丙烷-2-醇，
160	1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯基}-丙烷-2-醇，
161	2-{2-[2-(4-三氟甲烷磺醯基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯基}-乙醇，
163	2-{2-[2-(4-環丙基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-丙烷-2-醇，
164	2-[2-(4-環丙基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
165	2-[2-(4-環丙基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-甲基-苯磺醯胺，
166	2-[2-(4-環丙基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N,N-二甲基-苯磺醯胺，
167	2-(4-環丙基-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，與
168	N-{2-[2-(4-環丙基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-甲烷磺醯胺。

代表性式(I)化合物或其一型式包括選自下列所組成群中之化合物：

化合物	名稱
1	2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
2	2-[2-(4-三氟甲烷磺醯基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
7	2-[2-(4-氯-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
8	2-[2-(4-溴-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

化合物	名稱
11	2-[2-(3-氯-4-氟-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
12	2-[2-(4-氟-3-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
15	2-[2-(3-三氟甲氧基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
16	2-[2-(4-三氟甲氧基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
17	N-甲基-2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
19	2-[2-(4-甲烷磺醯基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-甲基-苯磺醯胺，
20	N-甲基-2-[2-(4-三氟甲烷磺醯基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
21	2-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-丙烷-2-醇，
22	2-{2-[2-(4-三氟甲氧基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-丙烷-2-醇，
23	2-{2-[2-(4-氯-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-丙烷-2-醇，
25	2-{2-[2-(4-甲烷磺醯基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-丙烷-2-醇，
27	2-(2-對甲苯基氧甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-苯磺醯胺，
28	2-[2-(4-異丙基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
29	2-[2-(3,4-二氯-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
30	2-[2-(4-氯-3-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
31	2-[2-(3,5-雙-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
32	2-[2-(4-第三丁基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
33	2-[2-(4-乙氧基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
34	2-[2-(4-三氟甲基硫烷基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

化合物	名稱
35	2-[2-(4-乙醯基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
36	2-[2-(萘-2-基氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
40	2-[1-甲基-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
41	2-[2-(4-三氟甲基-苯基硫烷基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
51	2-[2-(4-異丙基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-甲基-苯磺醯胺，
52	N-甲基-2-[2-(3-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
59	2-(4-氟-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，
72	2-(4-氟-3-三氟甲基-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，
76	5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-對甲苯基氧基甲基-1H-苯并咪唑，
77	2-(4-異丙基-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，
78	2-(4-第三丁基-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，
82	5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(4-三氟甲烷硫醚-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，
86	5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(4-三氟甲烷磺醯基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，
87	5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基氧基甲基)-1H-苯并咪唑，
91	2-(茚滿-5-基氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，
98	5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，
101	N-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-甲烷磺醯胺，
106	N,N-二甲基-2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

化合物	名稱
116	{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-甲醇，
127	2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯甲酸甲酯，
134	4-氟-2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
135	2,4-二氟-6-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
139	2-{2-[二氟-(4-三氟甲基-苯氧基)-甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}-苯磺醯胺，
140	2-{2-[二氟-(4-三氟甲基-苯氧基)-甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}-N-甲基-苯磺醯胺，
142	2-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯基}-乙醇，
143	1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-乙醇，
147	2-羥基-2-甲基-1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-丙烷-1-酮，
149	2-羥基-N-甲氧基-N-甲基-2-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-乙醯胺，
151	2-羥基-1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-乙酮，
159	2-甲基-1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯基}-丙烷-2-醇，
160	1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯基}-丙烷-2-醇，
163	2-{2-[2-(4-環丙基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-丙烷-2-醇，
164	2-[2-(4-環丙基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
165	2-[2-(4-環丙基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-甲基-苯磺醯胺，

化合物	名稱
166	2-[2-(4-環丙基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N,N-二甲基-苯磺醯胺，
167	2-(4-環丙基-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，與
168	N-{2-[2-(4-環丙基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-甲烷磺醯胺。

代表性式(I)化合物或其一型式包括選自下列所組成群中之化合物：

化合物	名稱
1	2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
2	2-[2-(4-三氟甲烷磺醯基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
8	2-[2-(4-溴-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
16	2-[2-(4-三氟甲氧基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
17	N-甲基-2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
19	2-[2-(4-甲烷磺醯基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-甲基-苯磺醯胺，
21	2-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-丙烷-2-醇，
22	2-{2-[2-(4-三氟甲氧基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-丙烷-2-醇，
28	2-[2-(4-異丙基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
32	2-[2-(4-第三丁基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
40	2-[1-甲基-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
41	2-[2-(4-三氟甲基-苯基硫烷基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

化合物	名稱
51	2-[2-(4-異丙基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-甲基-苯磺醯胺，
77	2-(4-異丙基-苯氧基甲基)-5-(2-甲烱磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，
78	2-(4-第三丁基-苯氧基甲基)-5-(2-甲烱磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，
82	5-(2-甲烱磺醯基-苯基)-2-(4-三氟甲烱硫醚-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，
86	5-(2-甲烱磺醯基-苯基)-2-(4-三氟甲烱磺醯基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，
98	5-(2-甲烱磺醯基-苯基)-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，
101	N-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-甲烱磺醯胺，
106	N,N-二甲基-2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
116	{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-甲醇，
142	2-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯基}-乙醇，
147	2-羥基-2-甲基-1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-丙烷-1-酮，
163	2-{2-[2-(4-環丙基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-丙烷-2-醇，
165	2-[2-(4-環丙基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-甲基-苯磺醯胺，
166	2-[2-(4-環丙基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N,N-二甲基-苯磺醯胺，與
167	2-(4-環丙基-苯氧基甲基)-5-(2-甲烱磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑。

代表性式(I)化合物或其一型式包括選自下列所組成群中之化合物：

化合物	名稱
1	2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
2	2-[2-(4-三氟甲烷磺醯基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
16	2-[2-(4-三氟甲氧基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
17	N-甲基-2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，
21	2-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-丙烷-2-醇，
86	5-(2-甲磺醯基-苯基)-2-(4-三氟甲烷磺醯基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，
98	5-(2-甲磺醯基-苯基)-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，與
101	N-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-甲磺醯胺。

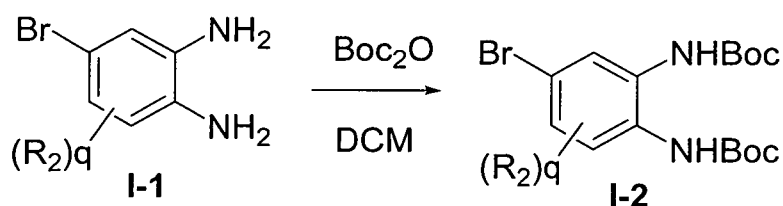
### 一般合成法

本發明代表性化合物可依據下文一般反應圖說明之方法合成，且特別以下列明確之合成實例說明。該等一般方法與明確實例僅供說明用；本發明不應受限於該等化學反應與所提示之條件。反應圖與實例所使用多種不同起始物之製法係習此相關技藝之人士習知者。並無意使任何實例反應之產率達最佳值。習此相關技藝之人士已知如何例行改變反應時間、溫度、溶劑與/或試劑來提高此等產率。

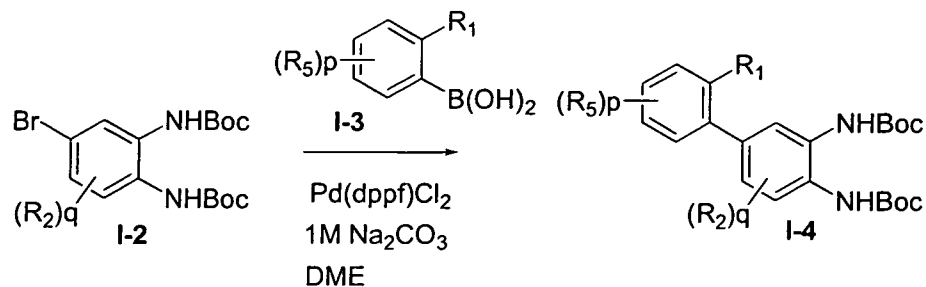
10 說明本發明所使用之術語係習此相關技藝之人士常用且已知者。本文所採用縮寫與化學式之定義如下：

縮寫	定義
Cpd	化合物
DCM	二氯甲烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
EtOAc	乙酸乙酯
HOBt	1-羥基苯并三唑水合物
min	分鐘
h	小時
rt	室溫
TEA 或 Et <sub>3</sub> N	三乙胺
THF	四氫呋喃

反應圖 I

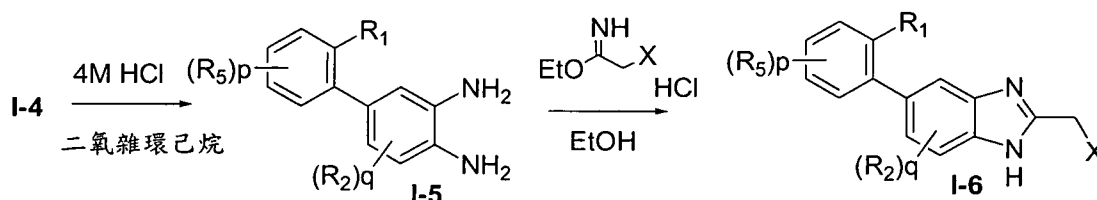


自商品取得之溴-二胺基苯化合物 I-1 在此例中係使用 Boc 基團保護，產生化合物 I-2。然後由化合物 I-2 與經適當取代之苯基利用習此相關技藝之人士習知之多種不同偶合反應偶合(鈴木(Suzuki)、史迪爾(Stille))。一種特別有利之方法為鈀催化之交叉偶合鈴木反應(參見 Huff, B. 等人之 *Org. Synth.*, 1997, 75 : 53-60 ; 與 Goodson, F. E. 等人之 *Org. Synth.*, 1997, 75 : 61-68)。



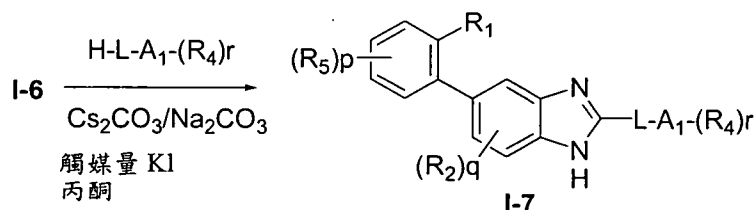
此例中，由含化合物 **I-2** 與二羥硼酸或二羥硼酸酯化合物 **I-3** 之混合物於碳酸鈉中，與含觸媒量含鈀觸媒之二氧雜環己烷或二甲氧基乙烷與水或乙醇之混合物加熱至  $100^\circ\text{C}$  或以上，產生中間化合物 **I-4**。

適合此反應之鈀觸媒包括(但不限於)：二氯[1,1'-雙-(二苯基膦基)二茂絡鐵]鈀(II)二氯甲烷加合物  $[\text{PdCl}_2\text{dppf}]$  與肆-三苯基膦鈀  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ 。



10

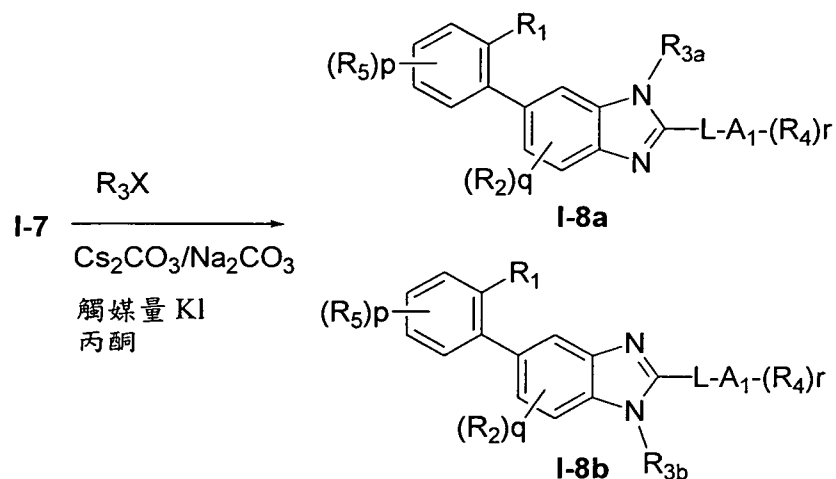
於酸性條件下脫除化合物 **I-4** Boc 保護基，產生化合物 **I-5**，其於溶劑(如：乙醇)中與鹵化乙醯亞胺酸乙酯鹽酸鹽(其中 X 代表 2-氯-或 2-溴-，依 J. Med. Chem., 1986, 29, 2280 說明之方法製備)反應，產生化合物 **I-6**。



15

然後由化合物 **I-6** 與  $\text{H-L-A}_1-(\text{R}_4)\text{r}$  反應，產生式(I)化合物 **I-7**。

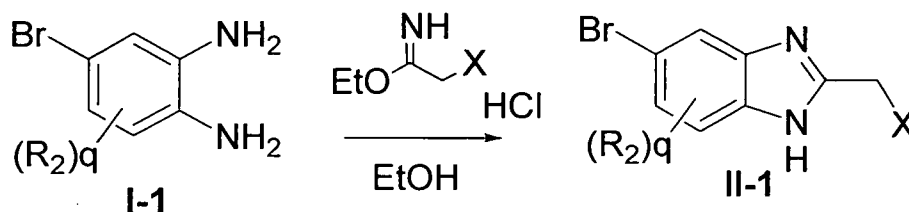
例如：製備本發明化合物，其中 L 為  $-C_{1-3}$  烷基-Y-與 Y 為 O 時，由化合物 I-6 與經醇取代之  $A_1$  環於溶劑(如：丙酮)之溶液，於鹼(如：碳酸鈉)之存在下，加熱反應，產生式(I)類似醚化合物。



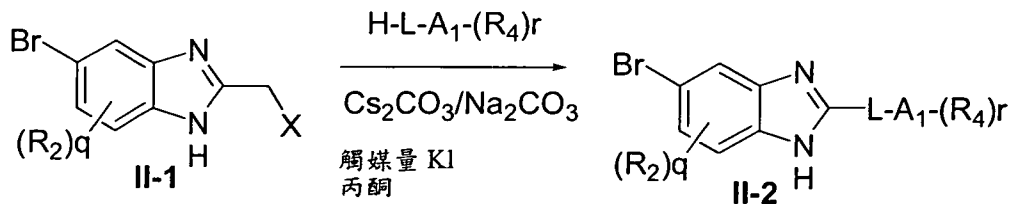
由化合物 I-7 與  $R_3X$  反應，產生化合物 I-8a 與化合物 I-8b 之互變異構性混合物。隨後可採用習此相關技藝之人士已知之分離技術得到各異構物。

## 反應圖 II

反應圖 II 提供另一種製備本發明化合物之方法。



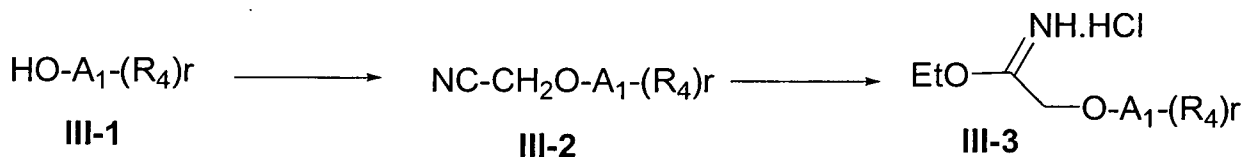
由化合物 I-1 與鹵化乙醯亞胺酸乙酯鹽酸鹽(其中 X 代表 2-氯-或 2-溴-)，於反應圖 I 說明之條件下反應，產生化合物 II-1。



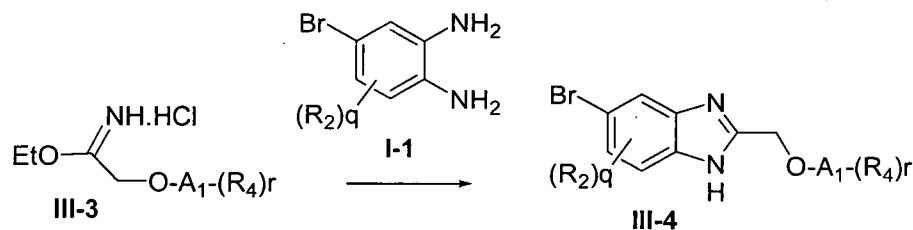
如反應圖 I 所示，由化合物 II-1 與 H-L-A<sub>1</sub>-(R<sub>4</sub>)<sub>r</sub> (其中 H 為脫離基) 反應，產生化合物 II-2，其繼續與化合物 I-3 進行鈴木型偶合反應，產生式(I)化合物 I-7。

### 反應圖 III

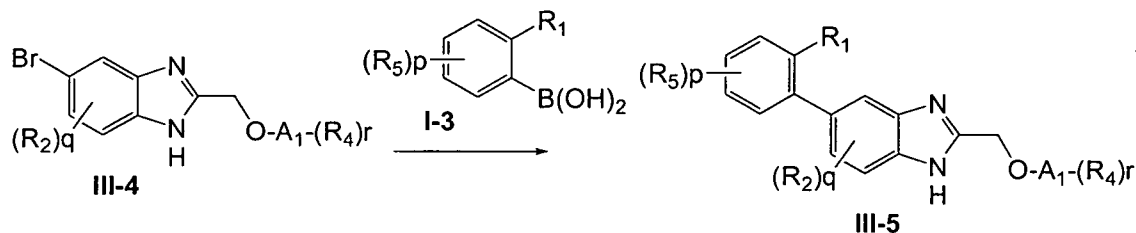
反應圖 III 提供另一種製備本發明醚連接化合物之方法。



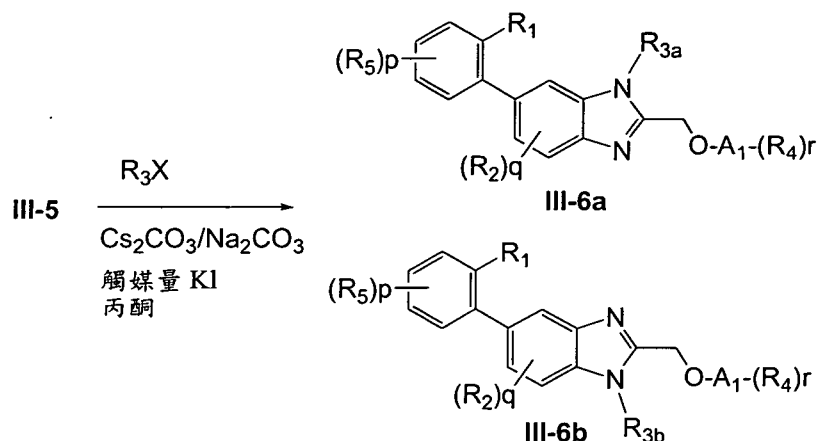
由醇化合物 III-1 與溴乙腈，於溶劑(如：DMF)中，與碳酸鈉及一當量碘化鈉反應，產生化合物 III-2。由化合物 III-2 與 2N HCl 與 1.1 當量乙醇反應，產生化合物 III-3。



由化合物 III-3 與化合物 I-1 於乙醇中反應，產生化合物 III-4。



由化合物 **III-4** 與二羥硼酸或二羥硼酸酯化合物 **I-3**，於含碳酸鈉與觸媒量鈀觸媒之溶劑中，於至少約 100°C 之溫度下反應，產生式(I)化合物 **III-5**。



5 由化合物 **III-5** 與  $\text{R}_3\text{X}$  反應，產生化合物 **III-6a** 與化合物 **III-6b** 之互變異構性混合物。隨後可採用習此相關技藝之人士已知之分離技術得到實質上純之各異構物。

適合此反應之鈀觸媒包括(但不限於)：二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂絡鐵]鈀(II)二氯甲烷加合物( $\text{PdCl}_2\text{dppf}$ )、肆-三苯基膦鈀[ $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ]與 1,1'-[雙(二-第三丁基膦基)二茂絡鐵]-鈀二氯化物[1,1'-二( $\text{tbpf}$ )-鈀二氯化物]。合適之溶劑包括(但不限於)：二氧雜環己烷或二甲氧基乙烷與水或乙醇之混合物。

15 依反應物上所出現取代基及官能基而定，某些合成階段可能需要保護基。反應時間可能利用類似溫度或較低溫之微波合成儀而縮短。用於加速反應之微波係利用 Biotage Initiator 微波合成儀進行。

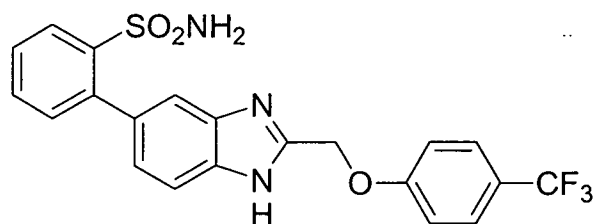
各製程步驟之產物可先自反應混合物中分離及純化後，才作為下一個步驟之起始物。典型分離技術包括蒸發、萃取、沉澱與過濾。典型純化技術包括管柱層析法(Still, W. C. 等人之 J. Org. Chem., 1978, 43, 2921)、薄層層析法、結晶法與蒸餾法。

各步驟之起始物與產物可利用光譜儀、分光光度計及包括核磁共振(NMR)、質譜(MS)與液相層析法(HPLC)之分析法確認。

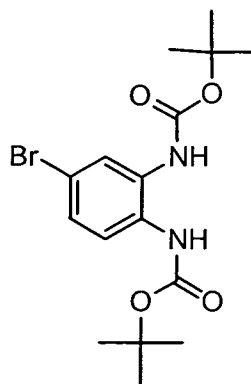
製備本發明化合物時，可採用習此相關技藝之人士已知之常用溶劑，如(但不限於)：乙醚(Et<sub>2</sub>O)、四氫呋喃(THF)、二氧雜環己烷、苯、甲苯、己烷、環己烷、二氯甲烷(DCM)與二氯乙烷(DCE)。本發明化合物可呈加成鹽單離出，且可能包含一當量或更多當量酸。可依習此相關技藝之人士已知之技術得到游離鹼。

### 實例 1

2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺  
(化合物 1)

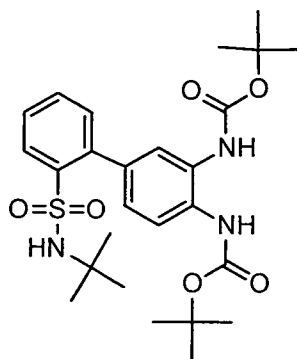


A. (5-溴-2-第三丁氧基羰基胺基-苯基)-胺甲酸第三丁酯



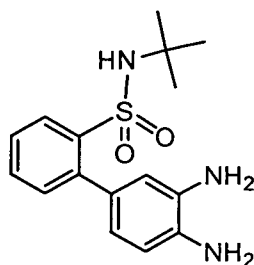
4-溴-苯-1,2-二胺(20 g, 107 mmol)、二碳酸二-第三丁酯(117 g, 535 mmol)與 2N NaOH (134 mL, 267 mmol)於二氯甲烷(300 mL)之溶液的混合物於室溫下攪拌 12 小時。反應混合物經二氯甲烷(700 mL)與鹽水(500 mL)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，濾液真空濃縮。殘質經層析法純化(矽石，EtOAc：己烷，3：7)，產生標題化合物之褐色固體(41 g，量化之產率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ(ppm)：7.74(br s, 1H), 7.31(br s, 1H)7.19(dd, 1H, J=8.6Hz, J=2.2Hz), 6.81(br s, 1H), 6.63(br s, 1H), 1.51(s, 18H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值 C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>：388.27(M + H)，實測值 388.4。

B. 2-第三丁氧基羰基胺基-5-(2-第三丁基胺基磺醯基-苯基)-苯基胺甲酸第三丁酯



(5-溴-2-第三丁氧基羰基胺基-苯基)-胺甲酸第三丁酯 (4.0 g, 10.3 mmol)、2-(第三丁基胺基磺醯基)-苯基二羥硼酸(5.3 g, 20.6 mmol)、PdCl<sub>2</sub> dppf(1.7 g, 0.20 mmol)與 1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液(83 mL, 82.7 mmol)之 1,2-二甲氧基乙烷溶液於惰性蒙氣下加熱至 90°C 12 h。反應混合物冷卻至室溫，減壓濃縮。殘質經層析法純化(矽石，EtOAc：己烷，3：7)，產生標題化合物之黃色黏稠油(5.4 g，量化之產率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ(ppm)： 8.14(m, 1H), 7.88(m, 1H), 7.43-7.69(m, 6H), 7.19(m, 1H), 7.28(m, 1H), 1.52(s, 9H), 1.48(s, 9H), 1.06(s, 9H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值 C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S： 520.65(M + H)，實測值 520.1。

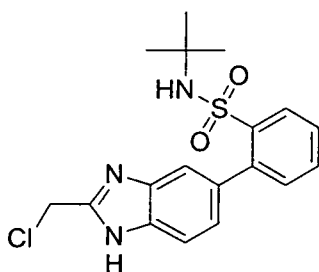
C. 3',4'-二胺基-聯苯-2-磺酸第三丁基醯胺



2-第三丁氧基羰基胺基-5-(2-第三丁基胺基磺醯基-苯基)-苯基胺甲酸第三丁酯(5.4 g, 10.3 mmol)於 4M HCl 溶液(於 1,4-二氧雜環己烷(250 mL)中)於室溫下攪拌 4 小時。反應混合物減壓濃縮。殘質溶於二氯甲烷，溶液經飽和碳酸氫鈉與水洗滌(pH = 7)。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，濾液真空濃縮。殘質經層析法純化(矽石，EtOAc：己烷，1：1)，產生標題化合物之褐色黏稠油(6.1 g，產率 92%)。<sup>1</sup>H

NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ(ppm) : 8.12(dd, 1H, J=7.9, J=1.7), 7.51(td, 1H, J=7.5 Hz, J=1.5Hz), 7.42(td, 1H, J=7.6Hz, J=1.3Hz), 7.30(dd, 1H, J=7.8, J=1.5), 6.94(d, 1H, J=1.9), 6.80(m, 2H), 3.80(s, NH), 3.50(br s, 4H), 0.98(s, 9H)。質譜 (LCMS, ESI pos.)計算值 C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S : 320.42(M + H), 實測值 320.9。

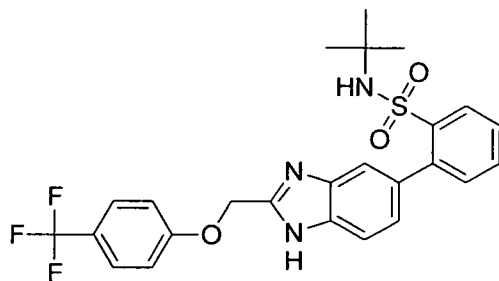
D. N-第三丁基-2-(2-氯甲基-1H-苯并咪唑-5-基)苯磺醯胺



3',4'-二氨基-聯苯-2-磺酸第三丁基醯胺(1.0 g, 3.13 mmol)、2-氯乙醯亞胺酸乙酯鹽酸鹽(591 mg, 3.76 mmol)(依據 J. Med. Chem., 1986, 29, 2280 說明之製程製備)之無水乙醇(100%, 20 mL)混合物於室溫下攪拌 4 小時。反應混合物減壓濃縮，以乙酸乙酯與鹽水萃取。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，濾液真空濃縮。殘質經層析法純化(矽石，EtOAc)，產生標題化合物之灰白色固體(708 mg, 產率 60%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm) : 8.14(dd, 1H, J=8.1Hz, J=1.5Hz), 7.79(m, 1H), 7.74(dd, 1H, J=8.5Hz, J=1.1Hz), 7.65(td, 1H, J=7.5 Hz, J=1.6Hz), 7.57(td, 1H, J=7.8Hz, J=1.6Hz), 7.50(dd, 1H, J=8.3Hz, J=1.6Hz), 7.39(dd, 1H, J=7.3Hz, J=1.2Hz), 5.05(s, 2H), 1.02(s, 9H)。質譜

(LCMS, ESI pos.) 計算值  $C_{18}H_{20}ClN_3O_2S$  : 378.89(M + H), 實測值 378.1。

E. N-第三丁基-2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺



N-第三丁基-2-(2-氟甲基-1H-苯并咪唑-5-基)苯磺醯胺 (100 mg, 0.26 mmol)、 $\alpha,\alpha,\alpha$ -三氟-對甲酚(43.0 mg, 0.26 mmol)、 $Na_2CO_3$ (28.1 mg, 0.26 mmol)、 $Cs_2CO_3$ (86.5 mg, 0.26 mmol)與觸媒量 KI(1.5 mg, 0.009 mmol)之丙酮(2 mL)混合物回流 12h。反應混合物減壓濃縮，殘質經層析法純化(矽石，EtOAc : 己烷，1 : 1)，產生標題化合物之灰白色固體(40.1 mg，產率 30%)。計算值  $C_{25}H_{24}F_3N_3O_3S$  : 504.54(M + H)，實測值 504.2。

F. 2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺

N-第三丁基-2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺(40.0 mg, 0.80 mmol)之三氟乙酸(4 mL)溶液於  $75^\circ C$  下加熱 2 小時。反應混合物減壓濃縮。所得

TFA 鹽經甲醇稀釋，通過碳酸氫鈉卡管，產生標題化合物之游離鹼 (33.8 mg，產率 95%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm)：8.12(dd, 1H, J=7.7Hz, J=1.1Hz), 7.60-7.67(m, 5H), 7.53(td, 1H, J=7.7Hz, J=1.3Hz), 7.39(dd, 1H, J=7.3Hz, J=1.1Hz), 7.33(dd, 1H, J=8.6Hz, J=1.6Hz), 7.24(d, 1H, J=8.5Hz), 5.44(s, 2H)。計算值 C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S：448.43(M + H)，實測值 448.1。

### 實例 1.1

2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺  
(化合物 1)

下列實例提供化合物 1 之另一種製法。

A. (4-三氟甲基-苯氧基)-乙腈

在加裝機械攪拌器、附氣體出口之回流冷凝器、附熱電偶與氮入口之克萊森接頭(Claisen head)及加熱套之 5 升三頸圓底燒瓶中添加 4-三氟甲基-苯酚(225.25 g, 1.39 mol)、DMF(1.91 L)後，添加 NaI(208.3 g, 1.39 mol)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(294.5 g, 2.78 mol)與溴乙腈(214.2 g, 1.76 mol)。出現溫和放熱至 37°C。加溫反應至 65°C 2 h，採用幾種方法分析該褐色懸浮液，並判斷其反應未完全。加熱反應至 80°C 1 h，此時 HPLC 已檢測不到苯酚。使反應回升室溫一夜(14 h)。加水(2 L)稀釋反應，再加水(6 L)移至 22 升分離漏斗中，以甲基-第三丁基醚(MTBE)/醚(2 x 3 L, 2:1, 然後 2 L, 1:1)萃取。合併之有機層經 HCl 水溶液(10%，2 x

700 mL)、KOH 水溶液(3 M, 300 mL)、水(2 x 700 mL)與鹽水(2 x 700 mL)洗滌。有機層乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，經矽膠過濾(500 g)，以 MTBE/醚(~ 1 L)洗滌矽膠。有機層真空濃縮，取所得橙色油狀物移至含二氯甲烷與 MTBE 之較小燒瓶中。續於高度真空(60 鐸)與 50 °C 下濃縮，產生 273.2 g(單離產率 97.7%，以 NMR 檢測到殘留 MTBE 為 0.7% wt/wt)之 2 之橙色油狀物。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ ) $\delta$ (ppm) 7.63(d, 2H)7.07(d, 2H)4.83(s, 2H)。

#### B. 2-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙醯亞胺酸乙酯鹽酸鹽

在加裝機械攪拌器、1 升壓力平衡加料漏斗與附氣體出口、附熱電偶與氮入口之克萊森接頭之 5 升三頸圓底燒瓶中，於冰浴中，利用加料漏斗添加 HCl 之醚溶液(2 M, 815 mL)。將加料漏斗換成乾淨之 500-mL 加料漏斗，攪拌溶液至內溫約 0°C。在加料漏斗中添加(4-三氟甲基-苯氧基)-乙腈(無溶劑，273.0 g, 1.36 mol)後，添加乙醇(86.9 mL, 1.49 mol)。以 20 分鐘時間滴加(4-三氟甲基-苯氧基)-乙腈溶液，以免超過 2.6°C。添加完畢後，續於冰浴中攪拌 20 分鐘。離開冰浴，於室溫下攪拌反應 6 h。於 15°C 下，該橙色溶液轉呈混濁，然後突然出現濃稠固體沉澱。一旦達到室溫時，即添加醚(800 mL)，使用藥匙括下燒瓶壁上之固體，固體經布氏漏斗過濾。該黃色固體經醚(500 mL)洗滌後即轉成白色，固體於室溫下風乾 12 h。所收集之固體移至另一個琥珀色瓶子中，產生 306.0 g(單離產率 79.5%，67%HPLC

純度)。<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>Cl)δ(ppm)7.60(d, 2H, J = 8.8 Hz)7.18(d, 2H, J = 8.4 Hz)5.01(s, 2H)4.87(q, 2H, J = 7.1 Hz)1.25(t, 3H, J = 7.0 Hz)。

5 C. 5-溴-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑

在加裝熱電偶、機械攪拌器與氫氣入口之 5 升四頸圓底燒瓶中添加 4-溴-1,2-伸苯二胺(166.4 g, 0.863 mol)、乙醇(2 L)後，添加 2-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙醯亞胺酸乙酯鹽酸鹽(272.0 g, 0.959 mol)與乙醇(0.9 L)。當添加 2-(4-三氟甲

10 基-苯氧基)-乙醯亞胺酸乙酯鹽酸鹽時，該初始之二胺溶液轉成懸浮液，並自 17°C 放熱達 28°C。於 2.5 h 時分析反應，且發現已反應完全。反應經寅氏鹽(Celite)過濾(60 g)與，灰色固體經乙醇(200 mL)洗滌至濾液不再有顏色為止。在乾淨之 12 升四頸圓底燒瓶上加裝機械攪拌器、1 升加料漏斗，

15 並準備好冰浴冷卻，取乙醇濾液移至 12 升燒瓶中。當冷卻燒瓶時，加水(3.5 L)至乙醇中，所得褐色懸浮液於冰浴中攪拌 1 h，以促進回收。褐色固體在 2 個布氏漏斗之間均勻過濾，分別以冷水(150 mL, 2 x 200 mL)洗滌，褐色固體風乾數小時。取褐色固體移至 2 個琥珀色瓶子中，於 60°C 高度

20 真空烘箱中乾燥(60 mm)至恆重，共產生 331.9 g(單離產率 103%；97.7-98%，HPLC 面積%)標題化合物之褐色粉末。<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm)7.74(s, 1H)7.62(d, 2H, J = 8.0 Hz)7.50(d, 1H, J = 8.8 Hz)7.39(dd, 1H, J = 1.6 與 8.4

Hz)7.23(d, 2H, J = 8.4 Hz)5.41(s, 2H)。MS(ESI, pos. ion)  
 $m/z$ : 372.9(M+1)。

D. N-第三丁基-2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪  
5 唑-5-基]-苯磺醯胺

取加裝熱電偶、加熱套、機械攪拌器、附氫氣出口通往  
起泡器之回流冷凝器、及氫氣入口之 12 升四頸圓底燒瓶，  
以氫氣沖刷 1 h。添加固體  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (336.8 g, 3.18 mol)與水  
(975 mL)，攪拌至內容物完全溶解。在無控制下，溫度上升  
10 至 38°C。在溶液中添加 2-(第三丁基胺基)磺醯基苯基二羥  
硼酸(163.4 g, 0.637 mol)、5-溴-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲  
基)-1H-苯并咪唑(196.6 g, 0.53 mol)與 DME(2 L)。脫離氫  
氣入口，使用 2 支吸管尖端之氫氣管線儘可能激烈沖刷該雜  
相混合物 1 h。添加 1,1'-二(tbpf)-鈾二氯化物(34.5 g, 0.053  
15 mol)，換上氫氣入口，加溫反應至 61°C，保持 30 分鐘，再  
加 2 升經沖刷之 DME，加熱至 78°C，保持 12 h。停止加熱  
(自動關閉)，使反應冷卻至室溫一夜。

加水(1.5 L)稀釋反應，移至 22 升分離漏斗，分層。上  
層(O1)經 EtOAc(1 L)稀釋，再分離因瀝出初底層(含鹽之濃  
稠層)而產生之底部水層(A1)。取 EtOAc 所稀釋之上層(O1)  
20 置於一邊。水性部份(A1)加水(1 L)稀釋，以溶解所有鹽，再  
送回分離漏斗，以 EtOAc(1.5 L)萃取。排出所得水層(A2)並  
保留。其餘有機層(O2)與第一道 EtOAc 稀釋之上層(O1)合  
併，合併部份經水(1.5 L)稀釋。瀝出所得水層(A3)至 A2

中。其餘有機層(O3)經水(1 L)洗滌，瀝出所得水層(A4)至 A2 中。其餘有機層(O4)經三硫氰尿酸三鈉鹽水溶液(5%，1 L)洗滌，此水層(A5)棄置不要。其餘有機層(O5)經鹽水(2 x 1L)洗滌，所得水層(A6)保留用於 A2。瀝出其餘經洗滌之有機層(O6)至 2 個 4 升錐形燒瓶中，乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。合併之水性 A2 層再送回分離漏斗，以 EtOAc(1 L)萃取，所得有機層(O7)保留用於洗滌乾燥劑與寅氏鹽層。自乾燥劑中傾析出乾燥後之有機層(O6)，送至含有 Si-硫醇官能基化之矽膠(Silicycle, 510 g)之 20 升圓底燒瓶中。經寅氏鹽濾出乾燥劑，以 EtOAc 洗液(O7)洗滌，合併。有機層於槽浴溫度 45°C 之 20 升旋轉蒸發器中渦轉 1 h。過濾排除矽膠(熔結玻璃漏斗-金褐色)，以不定量 EtOAc 洗滌，再於 20 升圓底燒瓶中，以 Si-硫醇官能化之矽膠(Silicycle, 510 g)，於 45°C 下渦轉處理 1 h。過濾排除矽膠(熔結玻璃漏斗-黃褐色)，以不定量 EtOAc 洗滌，有機相於大型旋轉蒸發器上真空濃縮。所得濃稠油狀物於燒瓶中結晶；於室溫下使用最少量 EtOAc(1.5 L)再溶解該油狀物。小心添加庚烷(1.5 L)，取深色溶液移至 BIOTAGE 管柱(5 kg，先經 8 升 2：1 庚烷/EtOAc 預濕化)。以 16 升 1：1 庚烷/EtOAc(收集 2 升溶離份)、16 升 1：1 庚烷/EtOAc(收集 3 升溶離份)與 16 升 70%EtOAc 之庚烷溶液(收集 2 升溶離份)溶離管柱。蒸發後，另取分離產物溶離份(B1)(147 g，HPLC：6.853 分鐘時之純度 94.2%，在 8.96 分鐘時出現雜質 3.39%)與(B2)(145

g, 6.725 分鐘時之純度 97.9%, 僅在 5.95 分鐘時出現雜質 0.58)分別進行再結晶。

取 B1 產物溶離份樣本(先前已移至 3 升圓底燒瓶中)溶於沸騰之甲苯(~210 mL)中, 添加預熱之庚烷(180 mL), 直到恰轉呈混濁為止。添加攪拌棒, 於室溫下攪拌混合物; 在 4-5 分鐘內, 即出現濃稠固體沉澱, 而無法攪拌。立即添加一份甲苯(250 mL), 以移送懸浮液至加裝熱電偶、加熱套、機械攪拌器與回流冷凝器之 12 升四頸圓底燒瓶。再添加甲苯(1100 mL)並加熱至接近回流(100 °C), 足使固體完全溶解。添加預熱之庚烷(1700 mL)後, 小心添加更多庚烷(室溫, 1200 mL), 直到溶液保持混濁為止。離開加熱套, 此時燒瓶底部出現油狀黑色膜, 迅速傾析溶液至乾淨之 12 升四頸圓底燒瓶中。然而, 再度析出更多球形油狀產物。再裝上加熱套, 添加甲苯(300 mL), 加熱溶液至接近 100°C, 大部份油狀物溶解(使用藥匙機械攪拌排除燒瓶壁上之油狀物)。離開加熱套, 使混濁溶液冷卻至室溫一夜(在約 60°C 時出現濃稠沉澱)。次日, 自橙色濾液中濾出固體, 以庚烷(2 x 100 mL)洗滌固體, 並與主濾液分開。於琥珀色瓶子中收集產物, 於 55°C 高度真空烘箱中乾燥, 產生 90.2 g(單離產率 35.7%; 97.9%, HPLC 面積%)標題化合物之灰白色固體。

取 B2 產物溶離份樣本(先前已移至 3 升圓底燒瓶中)溶於沸騰之甲苯(750 mL), 但未完全澄清。添加預熱之庚烷(660 mL), 混合物移至加裝熱電偶、加熱套、機械攪拌器與回流冷凝器之 12 升四頸圓底燒瓶中。攪拌時, 立即有結晶

產生；再次加熱，添加甲苯(1.95 L)，直至溶液在接近沸騰時轉呈澄清。繼續加熱，添加預熱之庚烷(2 L)，然後小心添加更多庚烷(室溫，7.7 L)，直到添加造成永久混濁點(93°C)。離開加熱套，使混濁溶液冷卻至室溫一夜。次日，  
5 施加冰浴以促進回收，自幾近無色之濾液中濾出固體，以庚烷(2 x 100 mL)洗滌固體，並保持與主濾液分開。產物收集在琥珀色瓶子中，於 40°C 之高度真空烘箱中乾燥，產生  
125.3 g(單離產率 49.5%；98.6%，HPLC 面積%)標題化合物之淡褐色濃稠固體。共產生 215.5 g，總產率 82%。<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>)δ(ppm)7.13(d, 1H, J = 7.2 Hz)7.81(s, 1H)7.69(s, 1H)7.57-7.44(m, 4H)7.33(d, 2H, J = 6.8 Hz)7.03(s, 2H)5.43(s, 2H)0.95(s, 9H)。MS(ESI, pos. ion)*m/z* : 504.1(M+1)。

15 E. 2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺

● 在加裝熱電偶、加熱套、機械攪拌器、附氣體出口之回流冷凝器及氮氣入口之 5 升四頸圓底燒瓶中添加 N-第三丁基-2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺(150.0 g, 0.298 mol)與 HCl 之異丙醇溶液(IPA)(5-6  
20 M, 2.51 L)。逐段攪拌加熱反應，先達 45°C 後，再到 60°C，最後達 72°C。繼續加熱 12 h，然後停止加熱，使反應冷卻至室溫。HPLC 分析顯示仍殘留約 1.8%N-第三丁基-2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯

胺。於冰浴中冷卻反應至 4°C，濾出固體，以 IPA(350 mL)洗滌。取灰色固體(159.2 g)短暫風乾。此風乾期間，組裝加裝機械攪拌器之 22 升四頸圓底燒瓶，添加碳酸氫鈉水溶液(飽和溶液，3 L)與 EtOAc(12 L)。添加該灰色固體至攪拌之兩相混合物中，且在 5 分鐘內即完全溶解。取混合物移至 22 升分離漏斗，分層。水層(pH 8.5)棄置不要。有機層經碳酸氫鈉水溶液(飽和溶液，1 L)、鹽水(半飽和溶液，1 L)洗滌，在 4 x 4 L 錐形燒瓶之間乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，經新鮮  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  過濾。乾燥後之含產物 EtOAc 層置入含 Si-硫醇官能化矽膠(Silicycle，150 g)之 22 升旋轉蒸發器燒瓶中，於 45°C 下渦轉處理 1 h。過濾排除矽膠(熔結玻璃漏斗)，以不定量 EtOAc 洗滌，於大型旋轉蒸發器上蒸發。蒸發快結束時，添加 MeCN(1 L)至懸浮液中，促使殘留之 EtOAc 共沸蒸餾。當 65 鐸之真空度下不再有液體餾出時，即表示蒸發完成。取含白褐色固體(125.3 g)之燒瓶置入 22 升加熱套中，藉助大型攪拌桿，與 MeCN(2200 mL)小心加熱。取完全澄清之沸騰黃色溶液經粗熔結玻璃漏斗快速過濾至 4 升附側臂之厚壁燒瓶中。添加攪拌棒，攪拌溶液，同時引發結晶，使懸浮液回到室溫(約 2.5 h)。冷卻懸浮液 30 分鐘，過濾，以 MeCN(至高 300 mL)洗滌。風乾 15 分鐘後，產生 118.0 g(單離產率 88.5%；98.2-99.5%，HPLC 面積%)標題化合物之亮白色固體。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ ) $\delta$ (ppm) 8.13(dd, 1H,  $J = 1.2$  與 8.4 Hz)7.77(d, 1H,  $J = 0.8$  Hz)7.71(d, 1H, 7.6 Hz)7.66-7.61(m, 3H)7.56(td, 1H,  $J = 1.2$  與 8.4 Hz)7.65(dd,

1H, J = 1.6 與 8.4 Hz)7.39(dd, 1H, J = 1.6 與 7.6 Hz)7.27(d, 2H, J = 8.4 Hz)5.58(s, 2H)。MS(ESI, pos. ion)*m/z* : 448.1(M+1)。

### 實例 1.2

2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺  
二鈉鹽(化合物 1)

在加裝寬嘴漏斗之 3 升單頸圓底燒瓶中添加化合物 2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺 (160.1 g, 0.358 mol)。使用甲醇(100 mL)將該等物質完全洗滌至燒瓶中。取 2 升錐形燒瓶於開放式平盤天平上稱取空瓶重(+/- 0.1 g)，稱取含甲醇鈉之甲醇溶液(0.5 M, 1145.0 g)後，倒至 3 升圓底燒瓶中，以新鮮甲醇(150 mL)洗滌。將燒瓶裝在旋轉蒸發器(非真空)上，於槽溫 30°C 下渦轉處理至固體溶解。小心施加真空，真空排除溶劑，槽溫不可超過 38°C。施加高度真空(~20 鐸)，續於 38°C 下乾燥 1 h。將燒瓶轉移至高度真空(~20 鐸)乾燥烘箱中，續於 37°C 下乾燥 4 h。取出燒瓶，利用機器取出燒瓶壁上之物質，可自由流動之物質則倒出燒瓶加至大結晶盤上，仍殘留底部之少量 MeOH-濕產物則送至小結晶盤上。續於 43°C 高度真空下乾燥約 14 h(一夜)。分析發現兩個結晶盤上之樣本含有等量 MeOH(6.3%wt/wt = 1 當量 MeOH)；因此合併在一個瓶子內，產生 181.8 g(單離產率 97%；98.1-99.6%，HPLC 面積%)該二鈉鹽之淺灰白色固體。元素分析計算值

$C_{21}H_{14}F_3N_3O_4SNa_2 \cdot MeOH \cdot 0.9 H_2O$  : C, 48.96 ; H, 3.70 ; F, 10.56 ; N, 7.79 ; Na, 8.52 ; S, 5.94 ; 實測值 : C, 48.66 ; H, 3.86 ; F, 10.06 ; N, 7.78 ; Na, 10.43(n = 2) ; S, 6.32 。

### 實例 1.3

2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺  
鹽酸鹽(化合物 1)

取 2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-  
苯磺醯胺(19 g, 42.5 mmol)溶於 EtOAc(1000 mL)並加溫至  
幾近沸騰，以完全溶解。於室溫下，在攪拌之溶液(橙色)中  
一次添加全量 HCl 水溶液(1 N, 850 mL, 20 eq.)。於室溫  
下攪拌所得懸浮液 30 分鐘。過濾固體，以少量 EtOAc 與水  
洗滌。固體於 45°C 之高度真空(2 鐸)烘箱中乾燥 16 h，產生  
(15.71 g)標題化合物，產率 77%。計算值  $C_{21}H_{16}N_3O_3F_3S \times$   
1.0 HCl  $\times$  0.08  $H_2O$  : C 51.97 ; H 3.56 ; N 8.66 ; Cl  
7.30 ; F 11.74 ; S 6.61 ; KF 0.30 實測值 : C 52.11 ; H  
3.38 ; N 8.37 ; Cl 7.43 ; F 11.53 ; S 6.56 ; KF 0.27 。

採用實例 1 說明之製程與習此相關技藝之人士已知之試  
劑、起始物與條件，製備下列代表性本發明化合物：

化合物 名稱與數據

2 2-[2-(4-三氟甲烷磺醯基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯  
磺醯胺

$^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm) : 8.13(dd, 1H,  $J=7.7Hz$ ,  
 $J=1.2Hz$ ), 8.05(d, 2H,  $J=9.1Hz$ ), 7.68(m, 1H), 7.63(td, 2H,

化合物	名稱與數據
	J=8.1Hz, J=1.8Hz), 7.54(td, 1H, J=8.2Hz, J=1.2Hz), 7.45(d, 2H, J=9.1Hz), 7.40(dd, 1H, J=7.7Hz, J=1.5Hz), 7.34(dd, 1H, J=8.2Hz, J=1.7Hz), 5.55(s, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值 $C_{21}H_{16}F_3N_3O_5S_2$ : 512.50(M + H), 實測值 512.0。
3	2-[2-(2-氟-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺 $^1H$ NMR(400MHz, $CD_3OD$ ) $\delta$ (ppm) : 8.12(dd, 1H, J=7.6Hz, J=1.2Hz), 7.67(m, 1H), 7.62(td, 2H, J=7.5Hz, J=1.2Hz), 7.54(td, 1H, J=7.8Hz, J=1.7Hz), 7.39(dd, 1H, J=7.4Hz, J=1.1Hz), 7.34(dd, 1H, J=8.3Hz, J=1.6Hz), 7.21(td, 1H, J=8.2Hz, J=1.7Hz), 7.08-7.16(m, 2H), 6.98(m, 1H), 5.43(s, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值 $C_{20}H_{16}FN_3O_3S$ : 398.42(M + H), 實測值 398.1。
4	2-[2-(3-氟-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺 $^1H$ NMR(400 MHz, $CD_3OD$ ) $\delta$ (ppm) : 8.12(dd, 1H, J=7.7Hz, J=1.1Hz), 7.60-7.67(m, 3H), 7.54(td, 1H, J=7.7Hz, J=1.6Hz), 7.39(dd, 1H, J=7.3Hz, J=1.0Hz), 7.28-7.34(m, 2H), 6.85-6.92(m, 2H), 5.37(s, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值 $C_{20}H_{16}FN_3O_3S$ : 398.42(M + H), 實測值 398.1。
5	2-[2-(4-氟-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺 $^1H$ NMR(400 MHz, $CD_3OD$ ) $\delta$ (ppm) : 8.13(m, 1H), 7.56-7.74(m, 4H), 7.43(m, 2H), 7.09(m, 4H)5.46(s, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值 $C_{20}H_{16}FN_3O_3S$ : 398.42(M + H), 實測值 398.0。
6	2-[2-(3-氯-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺 $^1H$ NMR(400 MHz, $CD_3OD$ ) $\delta$ (ppm) : 8.12(dd, 1H, J=8.3Hz, J=1.2Hz), 7.68(m, 1H), 7.62(td, 2H, J=7.7Hz, J=1.5Hz), 7.54(td, 1H, J=8.0Hz, J=1.1Hz), 7.39(dd, 1H, J=7.8Hz, J=1.3Hz), 7.35(dd, J=8.5Hz, J=2.0Hz), 7.29(t, 1H, J=8.2Hz), 7.14(t, 1H, J=2.1Hz), 6.99-7.05(m, 2H), 5.39(s, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值 $C_{20}H_{16}ClN_3O_3S$ : 414.88(M + H), 實測值 414.1。

- 
- | 化合物 | 名稱與數據  |
|-----|--|
| 7   | 2-[2-(4-氯-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺<br>$^1\text{H}$ NMR(400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) : 8.14(m, 1H), 7.81-7.86(m, 2H), 7.61-7.67(m, 3H), 7.36-7.42(m, 3H), 7.11-7.16(m, 2H), 5.66(s, 2H) 。 質譜(LCMS, ESI pos.) 計算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ : 414.88(M + H) , 實測值 414.1 。   |
| 8   | 2-[2-(4-溴-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺<br>$^1\text{H}$ NMR(400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) : 8.12(dd, 1H, $J=8.0\text{Hz}$ , $J=1.4\text{Hz}$ ), 7.60-7.68(m, 3H), 7.54(td, 1H, $J=7.7\text{Hz}$ , $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.30-7.44(m, 4H), 7.02(m, 2H), 5.35(s, 2H) 。 質譜(LCMS, ESI pos.) 計算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$ : 458.33(M + H) , 實測值 458.1 。                 |
| 9   | 2-[2-(2,4-二氟-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺<br>$^1\text{H}$ NMR(400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) : 8.15(dd, 1H, $J=7.9\text{Hz}$ , $J=1.1\text{Hz}$ ), 7.81-7.86(m, 2H), 7.58-7.69(m, 3H), 7.41(m, 1H), 7.25-7.32(m, 1H), 7.13-7.19(m, 1H), 6.97(m, 1H), 5.68(s, 2H) 。 質譜(LCMS, ESI pos.) 計算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ : 416.41(M + H) , 實測值 416.0 。         |
| 10  | 2-[2-(3,4-二氟-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺<br>$^1\text{H}$ NMR(400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) : 8.15(dd, 1H, $J=7.9\text{Hz}$ , $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.81-7.87(m, 2H), 7.58-7.69(m, 3H), 7.41(m, 1H), 7.30-7.36(m, 1H), 7.09-7.15(m, 1H), 6.95-6.99(m, 1H), 5.66(s, 2H) 。 質譜(LCMS, ESI pos.) 計算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ : 416.41(M + H) , 實測值 416.0 。    |
| 11  | 2-[2-(3-氯-4-氟-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺<br>$^1\text{H}$ NMR(400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) : 8.14(dd, 1H, $J=7.9\text{Hz}$ , $J=1.3\text{Hz}$ ), 7.77-7.82(m, 2H), 7.55-7.67(m, 3H), 7.41(m, 1H), 7.31(m, 1H), 7.25(t, 1H, $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.10-7.13(m, 1H), 5.59(s, 2H) 。 質譜(LCMS, ESI pos.) 計算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClFN}_3\text{O}_3\text{S}$ : 432.87(M + H) , 實測值 432.0 。 |
| 12  | 2-[2-(4-氟-3-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺  |

---

 化合物 名稱與數據

- <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ(ppm) : 8.15(dd, 1H, J=7.9Hz, J=1.4Hz), 7.84(m, 2H), 7.60-7.67(m, 3H), 7.40-7.50(m, 4H), 5.72(s, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值 C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S : 466.42(M + H), 實測值 466.0。
- 13 2-[2-(3-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺  
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ(ppm) : 8.14(dd, 1H, J=7.8Hz, J=1.1Hz), 7.80-7.85(m, 2H), 7.57-7.68(m, 4H), 7.38-7.47(m, 4H), 5.72(s, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值 C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S : 448.43(M + H), 實測值 448.0。
- 14 2-[2-(2,3,4-三氟-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺  
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ(ppm) : 8.14(dd, 1H, J=7.8Hz, J=1.4Hz), 7.79-7.84(m, 2H), 7.58-7.66(m, 3H), 7.41(dd, 1H, J=7.8Hz, J=1.3Hz), 7.12(m, 2H), 5.72(s, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值 C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S : 434.40(M + H), 實測值 434.0。
- 15 2-[2-(3-三氟甲氧基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺  
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ(ppm) : 8.12(m, 1H), 7.52-7.68(m, 4H), 7.34-7.42(m, 3H), 6.92-7.12(m, 3H), 5.41(s, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值 C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S : 464.43(M + H), 實測值 464.1。
- 16 2-[2-(4-三氟甲氧基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺  
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ(ppm) : 8.12(dd, 1H, J=7.6Hz, J=1.0Hz), 7.60-7.69(m, 3H), 7.55(td, 1H, J=7.8Hz, J=1.6Hz), 7.40(dd, 1H, J=7.6Hz, J=1.5Hz), 7.34(m, 1H), 7.23(m, 2H), 7.16(m, 2H), 5.39(s, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值 C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S : 464.43(M + H), 實測值 464.1。
- 17 N-甲基-2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺  
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) : 8.16(dd, 1H, J=7.9Hz, J=1.4Hz), 7.51-7.74(m, 6H), 7.36(m, 2H), 7.07(d, 2H, J=9.0Hz),

- 化合物 名稱與數據
- 5.38(s, 2H), 2.36(br s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{22}H_{18}F_3N_3O_3S$  : 462.46(M + H), 實測值 462.4。
- 18 2-[2-(4-氯-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-甲基-苯磺醯胺  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm) : 8.16(dd, 1H,  $J=7.7$ Hz,  $J=1.1$ Hz), 7.72(m, 1H), 7.61(td, 1H,  $J=7.8$ Hz,  $J=1.3$ Hz), 7.53(td, 1H,  $J=7.8$ Hz,  $J=1.5$ Hz), 7.37(dd, 2H,  $J=7.3$ Hz,  $J=1.0$ Hz), 7.21-7.26( $CDCl_3$  上之 m, 3H), 6.91(m, 2H), 5.30(s, 2H), 2.36(br s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{21}H_{18}ClN_3O_3S$  : 428.90(M + H), 實測值 428.3。
- 19 2-[2-(4-甲烷磺醯基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-甲基-苯磺醯胺  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm) : 8.15(dd, 1H,  $J=7.7$ Hz,  $J=1.2$ Hz), 7.72-7.81(m, 4H), 7.51-7.63(m, 2H), 7.32-7.45(m, 2H), 7.07(d, 2H,  $J=9.2$ Hz), 5.37(s, 2H), 3.02(s, 3H), 2.38(br s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{22}H_{21}N_3O_5S_2$  : 472.55(M + H), 實測值 472.4。
- 20 N-甲基-2-[2-(4-三氟甲烷磺醯基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm) : 8.08(dd, 1H,  $J=8.0$ Hz,  $J=1.5$ Hz), 7.90(d, 2H,  $J=8.9$ Hz), 7.69(m, 1H), 7.56(td, 2H,  $J=7.5$ Hz,  $J=1.7$ Hz), 7.48(td, 2H,  $J=8.0$ Hz,  $J=1.8$ Hz), 7.31(dd, 1H,  $J=7.2$ Hz,  $J=1.1$ Hz), 7.16-7.19( $CDCl_3$  上之 m, 2H), 5.40(s, 2H), 2.31(br s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{22}H_{18}F_3N_3O_5S_2$  : 526.52(M + H), 實測值 526.4。
- 26 2-(2-苯氧基甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-苯磺醯胺  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm) : 8.12(dd, 1H,  $J=8.1$ Hz,  $J=1.5$ Hz), 7.59(m, 3H), 7.53(td, 1H,  $J=8.0$ Hz,  $J=1.7$ Hz), 7.39(dd, 1H,  $J=7.6$ Hz,  $J=1.1$ Hz), 7.30(m, 3H), 7.07(m, 2H), 6.98(tt, 1H,  $J=7.4$ Hz,  $J=1.1$ Hz), 5.35(s, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{20}H_{17}N_3O_3S$  : 380.43(M + H), 實測值 380.1。
- 27 2-(2-對甲苯基氧甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-苯磺醯胺

---

 化合物 名稱與數據

- <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ(ppm) : 8.12(dd, 1H, J=8.0Hz, J=1.3Hz), 7.62(m, 3H), 7.53(td, 1H, J=8.0Hz, J=1.7Hz), 7.39(dd, 1H, J=7.6Hz, J=1.3Hz), 7.32(dd, 1H, J=8.4Hz, J=1.5Hz), 7.10(m, 2H), 6.96(m, 2H), 5.31(s, 2H), 2.26(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.) 計算值 C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S : 394.46(M + H), 實測值 394.1。
- 28 2-[2-(4-異丙基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺  
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ(ppm) : 8.14(dd, 1H, J=8.0Hz, J=1.0Hz), 7.53-7.98(m, 5H), 7.40(d, 1H, J=7.1Hz), 7.22(m, 2H), 7.07(m, 2H), 5.51(s, 2H), 2.87(m, 1H), 1.21(d, 6H, J=6.6Hz)。質譜(LCMS, ESI pos.) 計算值 C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S : 422.51(M + H), 實測值 422.1。
- 29 2-[2-(3,4-二氯-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺  
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ(ppm) : 8.13(dd, 1H, J=8.0Hz, J=1.4Hz), 7.76(s, 1H), 7.70(d, 1H, J=8.2Hz), 7.63(td, 1H, J=7.4Hz, J=1.5Hz), 7.56(td, 1H, J=7.8Hz, J=1.1Hz), 7.46(m, 2H), 7.39(dd, 1H, J=7.3Hz, J=0.95Hz), 7.33(d, 1H, J=2.8Hz), 7.07(dd, 1H, J=9.2Hz, J=2.7Hz), 5.51(s, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.) 計算值 C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S : 448.32(M + H), 實測值 448.0。
- 30 2-[2-(4-氯-3-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺  
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ(ppm) : 8.13(dd, 1H, J=8.0Hz, J=1.3Hz), 7.73(m, 2H), 7.63(td, 1H, J=7.4Hz, J=1.6Hz), 7.54(m, 3H), 7.45(d, 1H, J=8.2Hz), 7.39(dd, 2H, J=7.3Hz, J=0.97Hz), 5.55(s, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.) 計算值 C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S : 482.88(M + H), 實測值 482.0。
- 31 2-[2-(3,5-雙-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺  
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ(ppm) : 8.13(dd, 1H, J=7.7Hz, J=1.4Hz), 7.78(m, 4H), 7.67(d, 1H, J=1.1Hz), 7.64(dd, 1H,

---

 化合物 名稱與數據

- J=7.4Hz, J=1.5Hz), 7.58(td, 1H, J=7.8Hz, J=1.4Hz), 7.52(dd, 1H, J=8.6Hz, J=1.5Hz), 7.41(dd, 1H, J=7.6Hz, J=1.1Hz), 5.73(s, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.) 計算值  $C_{22}H_{15}F_6N_3O_3S$  : 516.43(M + H), 實測值 516.1。
- 32 2-[2-(4-第三丁基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm) : 8.12(dd, 1H, J=8.2Hz, J=1.1Hz), 7.63(m, 3H), 7.53(td, 1H, J=7.7Hz, J=1.5Hz), 7.39(dd, 1H, J=7.6Hz, J=1.5Hz), 7.33(m, 3H), 7.00(m, 2H), 5.34(s, 2H), 1.28(s, 9H)。質譜(LCMS, ESI pos.) 計算值  $C_{24}H_{25}N_3O_3S$  : 436.54(M + H), 實測值 436.2。
- 33 2-[2-(4-乙氧基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm) : 8.12(dd, 1H, J=7.7Hz, J=1.1Hz), 7.63(m, 3H), 7.54(td, 1H, J=7.9Hz, J=1.2Hz), 7.40(dd, 1H, J=7.5Hz, J=1.6Hz), 7.32(dd, 1H, J=8.3Hz, J=1.6Hz), 6.99(m, 2H), 6.85(m, 2H), 5.29(s, 2H), 3.96(q, 2H, J=7.0Hz), 1.34(t, 3H, J=7.7Hz)。質譜(LCMS, ESI pos.) 計算值  $C_{22}H_{21}N_3O_4S$  : 424.49(M + H), 實測值 424.1。
- 34 2-[2-(4-三氟甲基硫烷基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm) : 8.12(dd, 1H, J=8.0Hz, J=1.5Hz), 7.65(m, 5H), 7.54(td, 1H, J=8.0Hz, J=1.5Hz), 7.40(dd, 1H, J=7.3Hz, J=1.1Hz), 7.34(m, 1H), 7.21(m, 2H), 5.43(s, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.) 計算值  $C_{21}H_{16}F_3N_3O_3S_2$  : 480.50(M + H), 實測值 480.0。
- 35 2-[2-(4-乙醯基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm) : 8.12(dd, 1H, J=8.0Hz, J=1.2Hz), 8.0(m, 2H), 7.63(m, 3H), 7.54(td, 1H, J=7.6Hz, J=1.5Hz), 7.39(dd, 1H, J=7.6Hz, J=1.2Hz), 7.33(d, 1H, J=7.7Hz), 7.19(m, 2H), 5.46(s, 2H), 2.55(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.) 計算值  $C_{22}H_{19}N_3O_4S$  : 422.7(M + H), 實測值 422.1。

- 化合物 名稱與數據
- 36 2-[2-(萘-2-基氧甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺  
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm) : 8.15(dd, 1H,  $J=8.1\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.84(m, 5H), 7.66(td, 1H,  $J=7.4\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.60(td, 2H,  $J=7.4\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.35-7.50(m, 5H), 5.75(s, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.) 計算值  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$  : 430.47(M + H), 實測值 430.0。
- 37 2-[2-(喹啉-6-基氧甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺  
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm) : 8.95(dd, 1H,  $J=5.0\text{Hz}$ ,  $J=1.3\text{Hz}$ ), 8.80(d, 1H,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 8.16(m, 2H), 7.84(m, 5H), 7.61(m, 3H), 7.41(dd, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 5.83(s, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.) 計算值  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  : 431.48(M + H), 實測值 431.1。
- 38 2-[2-(吡啶-4-基氧甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺  
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm) : 8.29(m, 2H), 8.11(dd, 1H,  $J=8.1\text{Hz}$ ,  $J=0.8\text{Hz}$ ), 7.73(m, 2H), 7.62(td, 1H,  $J=7.4\text{Hz}$ ,  $J=1.4\text{Hz}$ ), 7.54(td, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ,  $J=1.0\text{Hz}$ ), 7.36(m, 2H), 6.85(m, 2H), 5.67(s, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.) 計算值  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  : 381.42(M + H), 實測值 381.0。
- 39 2-[2-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺  
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm) : 8.43(m, 1H), 8.11(dd, 1H,  $J=8.1\text{Hz}$ ,  $J=1.4\text{Hz}$ ), 7.74(dd, 1H,  $J=9.4\text{Hz}$ ,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.57(m, 4H), 7.37(dd, 1H,  $J=7.8\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.29(d, 1H,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 6.68(d, 1H,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 5.47(s, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.) 計算值  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  : 449.42(M + H), 實測值 449.0。
- 40 2-[1-甲基-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺  
 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) : 8.13(m, 1H), 7.72(m, 1H), 7.58(m, 5H), 7.39(m, 2H), 7.26(d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 5.50(m, 2H), 3.92(m, 3H)。計算值  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  : 462.46(M + H), 實測

- | 化合物 | 名稱與數據   |
|-----|---|
|     | 值 462.1。  |
| 41  | 2-[2-(4-三氟甲基-苯基硫烷基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺<br>$^1\text{H}$ NMR(400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) : 8.12(d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.55-7.72(m, 8H), 7.48(d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.37(d, 1H, $J=6.7\text{Hz}$ ), 4.93(s, 2H)。計算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ : 464.50(M + H), 實測值 464.2。  |
| 42  | 2-[2-(4-氯-苯基硫烷基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺<br>$^1\text{H}$ NMR(400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) : 8.12(dd, 1H, $J=7.9\text{Hz}$ , $J=1.4\text{Hz}$ ), 7.65(m, 3H), 7.57(td, 1H, $J=8.0\text{Hz}$ , $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.47(dd, 1H, $J=8.7\text{Hz}$ , $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.38(m, 3H), 7.31(m, 2H), 4.54(s, 2H)。計算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}_2$ : 430.04(M + H), 實測值 430.1。  |
| 43  | 2-[2-(4-三氟甲氧基-苯基硫烷基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺<br>$^1\text{H}$ NMR(400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) : 8.12(dd, 1H, $J=8.0\text{Hz}$ , $J=1.1\text{Hz}$ ), 7.66(m, 3H), 7.57(td, 1H, $J=8.0\text{Hz}$ , $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.50(m, 3H), 7.37(dd, 1H, $J=7.6\text{Hz}$ , $J=1.1\text{Hz}$ ), 7.22(m, 2H), 4.57(s, 2H)。計算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$ : 480.50(M + H), 實測值 480.1。  |
| 44  | 2-[2-(4-三氟甲基-苯磺醯基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺<br>$^1\text{H}$ NMR(400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) : 8.12(dd, 1H, $J=7.9\text{Hz}$ , $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.87(d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.72(d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.65(m, 1H), 7.52(m, 2H), 7.43(td, 1H, $J=7.8\text{Hz}$ , $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.34(dd, 1H, $J=7.6\text{Hz}$ , $J=1.0\text{Hz}$ ), 7.22(dd, 1H, $J=8.4\text{Hz}$ , $J=1.7\text{Hz}$ ), 4.75(s, 2H)。計算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ : 496.50(M + H), 實測值 496.0。 |
| 45  | 2-[2-(4-氯-苯磺醯基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺<br>$^1\text{H}$ NMR(400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) : 8.15(dd, 1H, $J=7.9\text{Hz}$ , $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.74(dt, 2H, $J=9.1\text{Hz}$ , $J=2.3\text{Hz}$ ), 7.54-7.67(m, 6H), 7.41(dd, 1H, $J=7.4\text{Hz}$ , $J=1.0\text{Hz}$ ), 7.35(m, 1H), 4.88(s, 2H)。計  |

- 化合物 名稱與數據
- 算值  $C_{20}H_{16}ClN_3O_4S_2$  : 462.03(M + H), 實測值 462.0。
- 46 2-[2-(4-三氟甲氧基-苯磺醯基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺  
 $^1H$  NMR(400MHz,  $CD_3OD$ ) $\delta$ (ppm) : 8.02(dd, 1H,  $J=8.2Hz$ ,  $J=1.6Hz$ ), 7.95(td, 2H,  $J=9.2Hz$ ,  $J=2.1Hz$ ), 7.60(m, 3H), 7.54(td, 1H,  $J=9.2Hz$ ,  $J=1.5Hz$ ), 7.47(m, 1H), 7.42(d, 1H,  $J=8.0Hz$ ), 7.35(dd, 1H,  $J=7.5Hz$ ,  $J=1.2Hz$ ), 7.07(dd, 1H,  $J=9.0Hz$ ,  $J=1.2Hz$ ), 4.595(s, 2H)。計算值  $C_{21}H_{16}F_3N_3O_5S_2$  : 512.50(M + H), 實測值 512.0。
- 47 2-{2-[(4-三氟甲基-苯基胺基)-甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}-苯磺醯胺  
 $^1H$  NMR(400MHz,  $CD_3OD$ ) $\delta$ (ppm) : 8.13(dd, 1H,  $J=8.0Hz$ ,  $J=1.4Hz$ ), 7.75(m, 2H), 7.61(m, 3H), 7.41(m, 3H), 6.73(m, 2H), 4.96(s, 2H)。計算值  $C_{21}H_{17}F_3N_4O_2S$  : 447.45(M + H), 實測值 447.0。
- 48 2-{2-[(4-三氟甲氧基-苯基胺基)-甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}-苯磺醯胺  
 $^1H$  NMR(400MHz,  $CD_3OD$ ) $\delta$ (ppm) : 8.12(dd, 1H,  $J=7.8Hz$ ,  $J=1.1Hz$ ), 7.75(s, 1H), 7.71(d, 1H,  $J=8.5Hz$ ), 7.64(td, 1H,  $J=7.4Hz$ ,  $J=1.7Hz$ ), 7.58(td, 1H,  $J=7.7Hz$ ,  $J=1.5Hz$ ), 7.52(dd, 1H,  $J=8.6Hz$ ,  $J=1.5Hz$ ), 7.39(dd, 1H,  $J=7.4Hz$ ,  $J=0.9Hz$ ), 7.07(d, 2H,  $J=8.6Hz$ ), 6.72(m, 2H), 4.87(s, 2H)。計算值  $C_{21}H_{17}F_3N_4O_3S$  : 463.45(M + H), 實測值 463.0。
- 51 2-[2-(4-異丙基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-甲基-苯磺醯胺  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm) : 8.05(dd, 1H,  $J=7.9Hz$ ,  $J=1.2Hz$ ), 7.74(m, 2H), 7.68(td, 1H,  $J=7.7Hz$ ,  $J=1.6Hz$ ), 7.60(td, 1H,  $J=7.9Hz$ ,  $J=1.0Hz$ ), 7.45(ddd, 2H,  $J=17.0$ ,  $J=8.3Hz$ ,  $J=1.6Hz$ ), 7.21(m, 2H), 7.04(m, 2H), 5.49(s, 2H), 2.87(m, 1H), 2.40(s, 3H), 1.23(s, 3H), 1.21(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{24}H_{25}N_3O_3S$  : 436.54(M + H), 實測值 436.1。

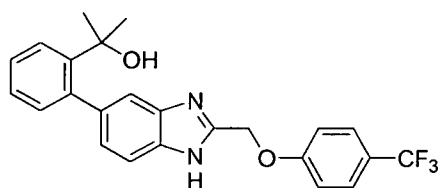
化合物	名稱與數據
-----	-------

52	N-甲基-2-[2-(3-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺
----	--

$^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 8.05(dd, 1H,  $J=7.7\text{Hz}$ ,  $J=1.0\text{Hz}$ ), 7.68(m, 3H), 7.56(m, 2H), 7.32-7.43(m, 5H), 5.53(s, 2H), 2.38(s, 3H) 。 質譜 (LCMS, ESI pos.) 計算值  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  : 462.46(M + H), 實測值 462.1 。

## 實例 2

2-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-丙烷-2-醇(化合物 21)



## A. 5-溴-2-氯甲基-1H-苯并咪唑

採用實例 1 步驟 D 之製程(其說明於 J. Med. Chem., 1986, 29, 2280), 由 4-溴-苯-1,2-二胺(200 mg, 1.07 mmol) 與 2-氯乙醯亞胺酸乙酯鹽酸鹽(168 mg, 1.07 mmol)製備標題化合物, 得到灰白色固體(240.3 mg, 產率 92%)。  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) : 7.75(d, 1H,  $J=1.4\text{Hz}$ ), 7.47(d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.74(dd, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ,  $J=1.3\text{Hz}$ ), 4.84(s, 2H) 。 質譜 (LCMS, ESI pos.) 計算值  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$  : 247.50(M + H), 實測值 247.0 。

## B. 5-溴-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑

採用實例 1 步驟 E 之製程，由 5-溴-2-氯甲基-1H-苯并咪唑(200 mg, 0.816 mmol)與 $\alpha,\alpha,\alpha$ -三氟-對甲酚(132 mg, 0.816 mmol)製備標題化合物，得到灰白色固體(76.2 mg, 25% yield)。計算值  $C_{21}H_{16}F_3N_3O_3S$  : 371.15(M + H)，實測值 371.0。

### C. 3,3-二甲基-3H-苯并[c][1,2]氧硼雜環戊烯-1-醇

於氫氣與 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 下，在含 2-(2-溴-苯基)-丙烷-2-醇(4.0 g, 18.6 mmol, 依 Egan, W. 等人之 J. Am. Chem. Soc., 1971, 93, 6205 之說明製備)之 60 mL 無水 THF 溶液中慢慢添加正丁基鋰(15 mL, 2.5 M)。於 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 下攪拌混合物 2 h 後，添加硼酸三異丙基酯(5.5 mL, 24.2 mmol)至混合物中。使混合物回升至室溫，於室溫下攪拌 12 h。然後冷卻混合物至 $0\text{ }^\circ\text{C}$ ，添加鹽酸(10 mL, 1N)至混合物中，直到 pH < 5。於室溫下攪拌混合物 1 h。分成兩層。水層經乙酸乙酯萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥與過濾。濾液減壓濃縮，產生黃色油狀物。該油狀物經層析法純化(矽石，EtOAc : 己烷，1 : 3)，產生白色固體(1.16 g, 40%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm) : 7.53(m, 1H), 7.36(m, 2H), 7.28(m, 1H), 1.62(s, 3H), 1.61(s, 3H)。

### D. 2-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-丙烷-2-醇

取含 3,3-二甲基-3H-苯并[c][1,2]氧硼雜環戊烯-1-醇 (66.5 mg, 0.411 mmol)、5-溴-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑(76.2 mg, 0.205 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(34 mg, 0.041 mmol)與四丁基銨化溴(66 mg 0.205 mmol)之 8 mL DME 與 1.64 mL Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液(1.0 M)之混合物脫氣，以氫氣沖刷兩次。加熱混合物至 90°C 12 h。混合物冷卻至室溫，經寅氏鹽 Celite 545 過濾。濾液減壓濃縮，產生深褐色油狀物。殘質經層析法純化(砂石，乙酸乙酯：己烷，1：1)，產生標題化合物之灰白色固體(26.8 mg, 30%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm)： 7.81(dd, 1H, J=8.1Hz, J=1.1Hz), 7.63(m, 2H), 7.56(m, 1H), 7.45(m, 1H), 7.34(td, 1H, J=7.8Hz, J=1.5Hz), 7.16-7.26(m, 4H), 7.05(dd, 1H, J=7.4Hz, J=1.7Hz), 5.44(s, 2H), 1.32(s, 6H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值 C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>： 427.43(M + H)，實測值 427.1。

採用實例 2 說明之製程及習此相關技藝之人士已知之試劑、起始物與條件，製備下列代表性本發明化合物：

化合物	名稱與數據
22	2-{2-[2-(4-三氟甲氧基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-丙烷-2-醇 <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm)： 7.81(dd, 1H, J=8.4Hz, J=0.7Hz), 7.32-7.50(m, 2H), 7.15-7.25(m, 7H), 7.45(m, 1H), 7.06(dd, 1H, J=7.5Hz, J=1.0Hz), 5.38(s, 2H), 1.32(s, 6H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值 C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ： 443.43(M + H)，實測值 443.1。

化合物	名稱與數據
23	2-{2-[2-(4-氯-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-丙烷-2-醇 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm) : 7.63-7.73(m, 2H), 7.35-7.51(m, 3H), 7.22-7.28( $\text{CDCl}_3$ 上之 m, 4H), 7.11(m, 1H), 6.95(m, 2H), 5.37(s, 2H), 1.47(s, 6H)。質譜(LCMS, ESI pos.) 計算值 $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2$ : 393.88(M + H), 實測值 393.4。
24	2-{2-[2-(3-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-丙烷-2-醇 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm) : 7.63-7.76(m, 2H), 7.35-7.46(m, 3H), 7.19-7.30( $\text{CDCl}_3$ 上之 m, 5H), 7.11(m, 1H), 5.42(s, 2H), 1.47(s, 6H)。質譜(LCMS, ESI pos.) 計算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ : 427.43(M + H), 實測值 427.4。
25	2-{2-[2-(4-甲烷磺醯基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-丙烷-2-醇 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) : 7.92(dd, 2H, $J=7.1\text{Hz}$ , $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.81(dd, 2H, $J=8.2\text{Hz}$ , $J=1.4\text{Hz}$ ), 7.50-7.70(m, 2H), 7.30-7.36(m, 3H), 7.19(qd, 2H, $J=7.5\text{Hz}$ , $J=1.4\text{Hz}$ ), 7.04(dd, 1H, $J=7.8\text{Hz}$ , $J=1.3\text{Hz}$ ), 5.48(s, 2H), 3.08(s, 3H), 1.32(s, 6H)。質譜(LCMS, ESI pos.) 計算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ : 437.52(M + H), 實測值 437.4。
49	1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-乙酮 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) : 7.61(m, 3H), 7.53(m, 3H), 7.44(m, 2H), 7.22(m, 3H), 5.43(s, 2H), 1.96(s, 3H)。計算值 $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ : 411.39(M + H), 實測值 411.1。
50	2-[2-(2-苯氧基甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-苯基]-丙烷-2-醇 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) : 7.81(dd, 1H, $J=8.3\text{Hz}$ , $J=1.1\text{Hz}$ ), 7.55(d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.44(s, 1H), 7.32(m, 3H), 7.20(td, 1H, $J=7.5\text{Hz}$ , $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.16(dd, 1H, $J=8.1\text{Hz}$ , $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.06(m, 3H), 6.98(t, 1H, $J=7.4\text{Hz}$ ), 5.34(s, 2H), 1.32(s, 6H)。

化合物 名稱與數據

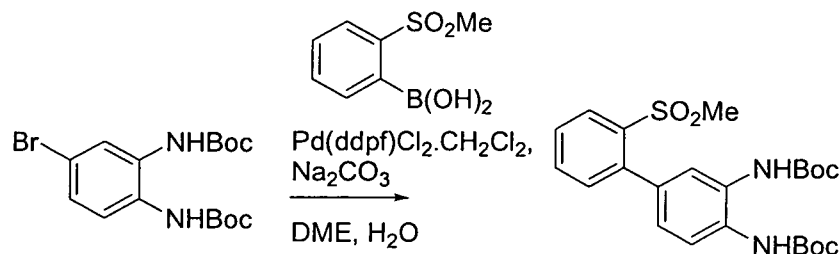
質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{23}H_{22}N_2O_2$  : 359.43(M + H), 實測值 359.1。

### 實例 3

5-(2-甲磺醯基-苯基)-2-苯氧基甲基-1H-苯并咪唑

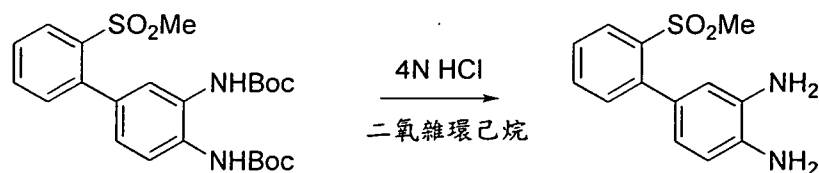
(化合物 53)

A. (3-第三丁氧基羰基胺基-2'-甲磺醯基-聯苯-4-基)-胺甲酸第三丁酯



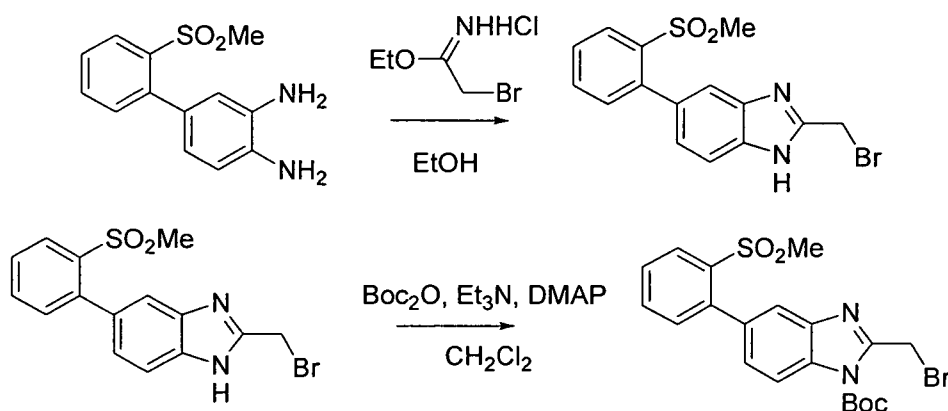
取含(5-溴-2-第三丁氧基羰基胺基-苯基)-胺甲酸第三丁酯(實例 1, 步驟 A, 8.81 g, 0.0385 mol)、2-甲基磺醯基苯基二羥硼酸(10.00 g, 0.0500 mol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4.71 g, 0.0578 mmol)與 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(24.46 g, 0.116 mol)之 1,2-二甲氧基乙烷(200 mL)與水(50 mL)混合物於惰性蒙氣與 80°C 下加熱 12 小時。反應混合物冷卻至室溫, 減壓濃縮。殘質經層析法純化(矽石, EtOAc : 己烷, 1 : 2), 產生標題化合物之黃色油狀物(15.30 g, 86%)。

B. 2'-甲磺醯基-聯苯-3,4-二胺



5 取含(3-第三丁氧基羰基氨基-2'-甲磺醯基-聯苯-4-基)-胺甲酸第三丁酯(12.47 g, 0.0270 mol)之 4M HCl 之二  
 氧雜環己烷溶液(120 mL)混合物於室溫下攪拌 2h。反應混  
 合物減壓濃縮。殘質溶於 EtOAc，溶液經飽和碳酸氫鈉與水  
 洗滌(pH = 7)。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，濾液真空濃  
 縮，產生標題化合物之黃色油狀物(6.93 g, 98%)。

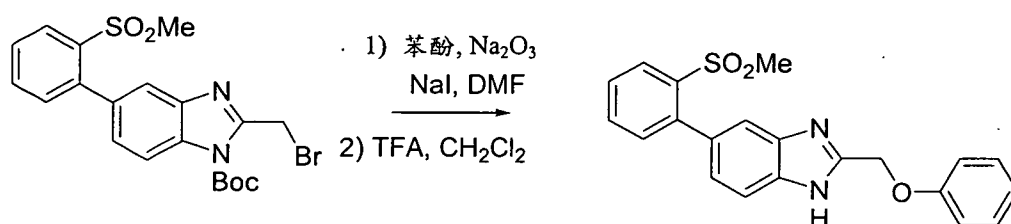
10 C. 2-溴甲基-5-(2-甲磺醯基-苯基)-苯并咪唑-1-甲酸第三  
 丁酯



15 取含 2'-甲磺醯基-聯苯-3,4-二胺(8.09 g, 0.0308 mol)  
 與 2-溴乙醯亞胺酸乙酯鹽酸鹽(11.82 g, 0.0370 mol)之無水  
 乙醇(200 酒精強度, 120 mL)混合物於室溫下攪拌 12 小  
 時。反應混合物減壓濃縮，以乙酸乙酯與鹽水萃取。有機層  
 經硫酸鈉乾燥，過濾，濾液真空濃縮，產生 2-溴甲基-5-(2-  
 甲磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑(10.36 g, 92%)之黃色油狀

物。在含此產物之  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液中添加  $\text{Boc}_2\text{O}$ (7.39 g, 0.0339 mol)、 $\text{Et}_3\text{N}$ (12.9 mL, 0.0924 mol)與  $\text{DMAP}$ (0.19 g, 0.00154 mol)。於室溫下攪拌 1h 後，反應混合物減壓濃縮，殘質經層析法純化(矽石， $\text{EtOAc}$  : 己烷，1 : 2)，產生標題化合物之黃色油狀物(10.17 g, 77%)。

D. 5-(2-甲磺醯基-苯基)-2-苯氧基甲基-1H-苯并咪唑



在含 2-溴甲基-5-(2-甲磺醯基-苯基)-苯并咪唑-1-甲酸第三丁酯(0.050 g, 0.107 mmol)之  $\text{DMF}$ (1 mL)溶液中添加苯酚(0.040 g, 0.430 mmol)、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (0.068 g, 0.644 mmol)與  $\text{NaI}$ (0.097 g, 0.644 mmol)。於室溫下攪拌 12 小時後，反應混合物減壓濃縮。殘質溶於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1 mL)，然後添加  $\text{TFA}$ (0.3 mL)，攪拌反應混合物 3 小時。反應混合物濃縮，殘質經層析法純化(矽石， $\text{EtOAc}$  : 己烷，2 : 1)，產生標題化合物之褐色固體。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) : 8.21(d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.88(s, 1H), 7.86(d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.88(t, 1H,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.71(t, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.63(d, 1H,  $J=10\text{Hz}$ ), 7.49(d, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.38(t, 2H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.16(d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.08(t, 1H,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 5.66(s, 2H), 2.77(s,

3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{21}H_{19}N_2O_3S$  : 379.5(M + H), 實測值 379.2。

添加 2 當量 0.5M NaOMe 之甲醇溶液, 使游離鹼轉化成二鈉鹽。

採用實例 3 說明之製程及習此相關技藝之人士已知之試劑、起始物與條件, 製備下列代表性本發明化合物:

化合物 名稱與數據

- 54 2-(2-氟-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm) : 8.19(dd, 1H,  $J=7.6Hz$ ,  $J=1.6Hz$ ), 7.73(td, 1H,  $J=7.6Hz$ ,  $J=1.6Hz$ ), 7.70-7.64(m, 2H), 7.63(td, 1H,  $J=8.0Hz$ ,  $J=1.6Hz$ ), 7.48(dd, 1H,  $J=7.6Hz$ ,  $J=1.2Hz$ ), 7.34(d, 1H,  $J=8.4Hz$ ), 7.23(td, 1H,  $J=8.4Hz$ ,  $J=1.6Hz$ ), 7.17-7.08(m, 2H), 7.02-6.96(m, 1H), 5.42(s, 2H), 2.65(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{21}H_{18}FN_2O_3S$  : 397.4(M + H), 實測值 397.2。
- 55 2-(3-氟-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm) : 8.19(dd, 1H,  $J=8.0Hz$ ,  $J=1.6Hz$ ), 7.74(td, 1H,  $J=7.6Hz$ ,  $J=1.6Hz$ ), 7.73-7.67(m, 2H), 7.64(td, 1H,  $J=8.0Hz$ ,  $J=1.2Hz$ ), 7.48(dd, 1H,  $J=7.2Hz$ ,  $J=1.2Hz$ ), 7.34-7.29(m, 2H), 6.94(dd, 1H,  $J=8.4Hz$ ,  $J=2.0Hz$ ), 6.88(dt, 1H,  $J=10.8Hz$ ,  $J=2.2Hz$ ), 6.77-6.72(m, 1H), 5.38(s, 2H), 2.66(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{21}H_{18}FN_2O_3S$  : 397.4(M + H), 實測值 397.2。
- 56 2-(4-氟-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm) : 8.21(dd, 1H,  $J=8.0Hz$ ,  $J=1.2Hz$ ), 7.87(s, 1H), 7.85(d, 1H,  $J=8.4Hz$ ), 7.78(td, 1H,  $J=7.2Hz$ ,  $J=1.2Hz$ ), 7.71(td, 1H,  $J=7.6Hz$ ,  $J=1.2Hz$ ), 7.62(dd, 1H,  $J=8.0Hz$ ,  $J=1.2Hz$ ), 7.49(dd, 1H,  $J=7.6Hz$ ,  $J=1.2Hz$ ), 7.18-7.09(m, 4H), 5.62(s, 2H), 2.77(s, 3H)。

化合物 名稱與數據

- 質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{21}H_{18}FN_2O_3S$  : 397.4(M + H) , 實測值 397.2。
- 57 2-(2-氯-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm) : 8.21(dd, 1H,  $J=8.4Hz$ ,  $J=1.2Hz$ ), 7.87(s, 1H), 7.85(d, 1H,  $J=8.4Hz$ ), 7.78(td, 1H,  $J=7.2Hz$ ,  $J=1.6Hz$ ), 7.70(td, 1H,  $J=7.6Hz$ ,  $J=1.6Hz$ ), 7.61(dd, 1H,  $J=8.8Hz$ ,  $J=1.6Hz$ ), 7.50-7.46(m, 2H), 7.36-7.27(m, 2H), 7.09(td, 1H,  $J=7.6Hz$ ,  $J=1.6Hz$ ), 5.67(s, 2H), 2.76(s, 3H) 。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{21}H_{18}ClN_2O_3S$  : 413.9(M + H) , 實測值 413.2。
- 58 2-(3-氯-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm) : 8.21(dd, 1H,  $J=8.4Hz$ ,  $J=1.2Hz$ ), 7.88(s, 1H), 7.86(d, 1H,  $J=8.8Hz$ ), 7.78(td, 1H,  $J=7.2Hz$ ,  $J=1.6Hz$ ), 7.71(td, 1H,  $J=7.6Hz$ ,  $J=1.6Hz$ ), 7.62(dd, 1H,  $J=8.0Hz$ ,  $J=1.2Hz$ ), 7.49(dd, 1H,  $J=7.2Hz$ ,  $J=1.2Hz$ ), 7.37(t, 1H,  $J=8.2Hz$ ), 7.23(t, 1H,  $J=2.2Hz$ ), 7.11(dt, 2H,  $J=8.8Hz$ ,  $J=2.0Hz$ ), 5.67(s, 2H), 2.76(s, 3H) 。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{21}H_{18}ClN_2O_3S$  : 413.9(M + H) , 實測值 413.2。
- 59 2-(4-氯-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm) : 8.19(dd, 1H,  $J=7.6Hz$ ,  $J=1.2Hz$ ), 7.73(td, 1H,  $J=7.6Hz$ ,  $J=1.6Hz$ ), 7.70-7.67(m, 2H), 7.63(td, 1H,  $J=8.0Hz$ ,  $J=1.2Hz$ ), 7.47(dd, 1H,  $J=8.0Hz$ ,  $J=1.2Hz$ ), 7.33(d, 1H,  $J=10.0Hz$ ), 7.30(dt, 2H,  $J=9.2Hz$ ,  $J=3.6Hz$ ), 7.08(dt, 2H,  $J=9.2Hz$ ,  $J=2.8Hz$ ), 5.36(s, 2H), 2.65(s, 3H) 。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{21}H_{18}ClN_2O_3S$  : 413.9(M + H) , 實測值 413.2。
- 60 2-(3-溴-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm) : 8.21(dd, 1H,  $J=8.0Hz$ ,  $J=1.2Hz$ ), 7.88(d, 1H,  $J=0.8Hz$ ), 7.86(d, 1H,  $J=8.8Hz$ ), 7.78(td, 1H,  $J=8.2Hz$ ,  $J=1.6Hz$ ), 7.71(td, 1H,  $J=8.4Hz$ ,  $J=1.2Hz$ ), 7.62(dd, 1H,  $J=8.4Hz$ ,  $J=1.6Hz$ ), 7.49(dd, 1H,  $J=7.2Hz$ ,  $J=1.2Hz$ ), 7.39(t,

## 化合物 名稱與數據

- 1H, J=2.2Hz), 7.33-7.24(m, 2H), 7.15(ddd, 1H, J=8.2Hz, J=2.4Hz, J=1.2Hz), 5.67(s, 2H), 2.77(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{21}H_{18}BrN_2O_3S$  : 398.4(M + H), 實測值 398.1。
- 61 2-(4-溴-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm) : 8.21(dd, 1H, J=8.4Hz, J=1.2Hz), 7.88(d, 1H, J=1.2Hz), 7.85(d, 1H, J=9.2Hz), 7.78(td, 1H, J=7.4Hz, J=1.2Hz), 7.70(td, 1H, J=8.4Hz, J=1.2Hz), 7.62(dd, 1H, J=8.0Hz, J=1.6Hz), 7.52-7.48(m, 3H), 7.10(dt, 2H, J=9.2Hz, J=2.0Hz), 5.65(s, 2H), 2.77(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{21}H_{18}FN_2O_3S$  : 398.4(M + H), 實測值 398.1。
- 62 2-(2,4-二氟-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm) : 8.21(dd, 1H, J=8.0Hz, J=1.6Hz), 7.87(d, 1H, J=0.8Hz), 7.85(d, 1H, J=8.8Hz), 7.78(td, 1H, J=8.2Hz, J=1.2Hz), 7.70(td, 1H, J=8.4Hz, J=1.6Hz), 7.61(dd, 1H, J=8.4Hz, J=1.6Hz), 7.49(dd, 1H, J=7.6Hz, J=1.2Hz), 7.36-7.30(m, 1H), 7.14-7.09(m, 1H), 6.99-6.94(m, 1H), 5.66(s, 2H), 2.77(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{21}H_{17}F_2N_2O_3S$  : 415.4(M + H), 實測值 415.2。
- 63 2-(3,4-二氟-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm) : 8.21(dd, 1H, J=9.2Hz, J=1.2Hz), 7.88(d, 1H, J=0.8Hz), 7.86(d, 1H, J=8.4Hz), 7.79(td, 1H, J=8.2Hz, J=1.2Hz), 7.71(td, 1H, J=8.4Hz, J=1.2Hz), 7.63(dd, 1H, J=8.0Hz, J=1.6Hz), 7.49(dd, 1H, J=7.2Hz, J=1.2Hz), 7.29(q, 1H, J=9.5Hz), 7.16(ddd, 1H, J=11.6Hz, J=6.4Hz, J=3.2Hz), 6.99-6.95(m, 1H), 5.65(s, 2H), 2.77(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{21}H_{17}F_2N_2O_3S$  : 415.4(M + H), 實測值 415.2。
- 64 2-(2,4-二氟-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm) : 8.20(dd, 1H, J=8.0Hz, J=1.2Hz), 7.88(s, 1H), 7.86(d, 1H, J=8.4Hz), 7.78(td, 1H, J=8.2Hz, J=1.6Hz), 7.70(td, 1H, J=8.4Hz, J=1.6Hz), 7.62(dd, 1H, J=8.4Hz, J=1.2Hz), 7.53(d, 1H, J=2.0Hz), 7.49(dd, 1H, J=7.2Hz,

## 化合物 名稱與數據

- J=1.2Hz), 7.36(dd, 1H, J=8.8Hz, J=2.4Hz), 7.29(d, 1H, J=9.2Hz), 5.69(s, 2H), 2.77(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{21}H_{16}Cl_2N_2O_3S$  : 448.3(M), 實測值 447.1。
- 65 2-(3,4-二氯-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm) : 8.21(dd, 1H, J=8.0Hz, J=1.2Hz), 7.85(d, 1H, J=1.2Hz), 7.82(d, 1H, J=8.8Hz), 7.78(td, 1H, J=8.2Hz, J=1.2Hz), 7.70(td, 1H, J=8.4Hz, J=1.2Hz), 7.57(dd, 1H, J=8.4Hz, J=1.6Hz), 7.52(d, 1H, J=9.2Hz), 7.49(dd, 1H, J=7.6Hz, J=1.2Hz), 7.39(d, 1H, J=2.8Hz), 7.12(dd, 1H, J=8.4Hz, J=2.8Hz), 5.62(s, 2H), 2.75(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{21}H_{16}Cl_2N_2O_3S$  : 448.3(M), 實測值 447.2。
- 66 2-(4-氯-2-氟-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm) : 8.21(dd, 1H, J=8.0Hz, J=1.2Hz), 7.84(s, 1H), 7.82(d, 1H, J=8.4Hz), 7.78(td, 1H, J=8.4Hz, J=1.2Hz), 7.70(td, 1H, J=8.4Hz, J=1.6Hz), 7.57(dd, 1H, J=8.4Hz, J=1.6Hz), 7.49(dd, 1H, J=7.6Hz, J=1.2Hz), 7.33(dd, 1H, J=10.4Hz, J=2.4Hz), 7.30(t, 1H, J=8.4Hz), 7.20(ddd, 1H, J=8.8Hz, J=2.4Hz, J=1.6Hz), 5.64(s, 2H), 2.75(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{21}H_{17}ClFN_2O_3S$  : 431.9(M + H), 實測值 431.2。
- 67 2-(3-氯-4-氟-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm) : 8.21(dd, 1H, J=8.4Hz, J=1.2Hz), 7.86(s, 1H), 7.84(d, 1H, J=8.0Hz), 7.78(td, 1H, J=8.2Hz, J=1.6Hz), 7.70(td, 1H, J=8.4Hz, J=1.6Hz), 7.60(dd, 1H, J=8.8Hz, J=1.6Hz), 7.49(dd, 1H, J=7.6Hz, J=1.2Hz), 7.34(dd, 1H, J=6.0Hz, J=3.2Hz), 7.27(t, 1H, J=8.8Hz), 7.13(dt, 1H, J=8.4Hz, J=3.2Hz), 5.63(s, 2H), 2.76(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{21}H_{17}ClFN_2O_3S$  : 431.9(M + H), 實測值 431.2。

## 化合物 名稱與數據

- 68 5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(3,4,5-三氟-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑  
 $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm) : 8.21(dd, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.87(s, 1H), 7.85(d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.78(td, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.70(td, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.61(dd, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.05-7.01(m, 2H), 5.64(s, 2H), 2.76(s, 3H)。  
 質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  : 433.4(M + H), 實測值 433.2。
- 69 5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(2,4,5-三氟-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑  
 $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm) : 8.21(dd, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.86(d, 1H,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.83(d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.78(td, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.70(td, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.59(dd, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.49(dd, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.49(dt, 1H,  $J=11.2\text{Hz}$ ,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.37-7.30(m, 1H), 5.65(s, 2H), 2.76(s, 3H)。  
 質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  : 433.4(M + H), 實測值 433.2。
- 70 5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(2,3,4-三氟-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑  
 $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm) : 8.21(dd, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.88(d, 1H,  $J=0.8\text{Hz}$ ), 7.85(d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.78(td, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.70(td, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.62(dd, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.49(dd, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.16-7.12(m, 2H), 5.71(s, 2H), 2.77(s, 3H)。  
 質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  : 433.4(M + H), 實測值 433.2。
- 71 2-(2-氟-3-三氟甲基-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑  
 $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm) : 8.21(dd, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.86(s, 1H), 7.83(d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.78(t, 1H,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.70(t, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.63-7.57(m, 2H), 7.49(d, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.40-7.33(m, 2H), 5.74(s, 2H), 2.75(s, 3H)。

## 化合物 名稱與數據

- 質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{24}H_{20}F_4N_3O_3S$  : 506.5(M + MeCN + H), 實測值 506.2。
- 72 2-(4-氟-3-三氟甲基-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm) : 8.21(dd, 1H,  $J=8.4$ Hz,  $J=1.2$ Hz), 7.88(d, 1H,  $J=5.6$ Hz), 7.87(dd, 1H,  $J=13.2$ Hz,  $J=0.8$ Hz), 7.79(td, 1H,  $J=8.4$ Hz,  $J=1.6$ Hz), 7.71(td, 1H,  $J=8.4$ Hz,  $J=1.6$ Hz), 7.62(dd, 1H,  $J=8.0$ Hz,  $J=1.6$ Hz), 7.502-7.44(m, 3H), 7.38(t, 1H,  $J=9.2$ Hz), 5.71(s, 2H), 2.77(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{24}H_{20}F_4N_3O_3S$  : 506.5(M + MeCN + H), 實測值 506.2。
- 73 2-(3,5-雙-三氟甲基-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm) : 8.21(dd, 1H,  $J=8.0$ Hz,  $J=1.6$ Hz), 7.88(d, 1H,  $J=0.8$ Hz), 7.85(d, 1H,  $J=8.8$ Hz), 7.80-7.68(m, 3H), 7.70(td, 2H,  $J=8.4$ Hz,  $J=1.2$ Hz), 7.60(dd, 1H,  $J=8.8$ Hz,  $J=1.6$ Hz), 7.50(dd, 1H,  $J=7.2$ Hz,  $J=1.2$ Hz), 5.81(s, 2H), 2.76(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{25}H_{20}F_6N_3O_3S$  : 556.6(M + MeCN + H), 實測值 556.2。
- 74 5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(2-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm) : 8.19(dd, 1H,  $J=7.6$ Hz,  $J=1.2$ Hz), 7.76-7.72(m, 2H), 7.69(d, 1H,  $J=8.8$ Hz), 7.66-7.59(m, 3H), 7.48(dd, 1H,  $J=7.2$ Hz,  $J=1.2$ Hz), 7.40-7.36(m, 2H), 7.14(t, 1H,  $J=7.6$ Hz), 5.55(s, 2H), 2.66(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{22}H_{18}F_3N_2O_3S$  : 447.5(M + H), 實測值 447.2。
- 75 5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(3-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm) : 8.21(dd, 1H,  $J=8.0$ Hz,  $J=1.2$ Hz), 7.88(d, 1H,  $J=1.2$ Hz), 7.86(d, 1H,  $J=8.8$ Hz), 7.78(td, 1H,  $J=8.4$ Hz,  $J=1.2$ Hz), 7.70(td, 1H,  $J=8.4$ Hz,  $J=1.6$ Hz), 7.73-

化合物 名稱與數據

- 7.58(m, 2H), 7.50-7.39(m, 4H), 5.73(s, 2H), 2.76(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{24}H_{21}F_3N_3O_3S$  : 488.6(M + MeCN + H), 實測值 488.2。
- 76 5-(2-甲磺醯基-苯基)-2-對甲苯基氧甲基-1H-苯并咪唑  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm) : 8.21(dd, 1H,  $J=8.0Hz$ ,  $J=1.2Hz$ ), 7.88(s, 1H), 7.85(d, 1H,  $J=8.0Hz$ ), 7.79(td, 1H,  $J=8.2Hz$ ,  $J=1.6Hz$ ), 7.71(td, 1H,  $J=8.4Hz$ ,  $J=1.2Hz$ ), 7.63(dd, 1H,  $J=8.0Hz$ ,  $J=1.6Hz$ ), 7.49(dd, 1H,  $J=7.2Hz$ ,  $J=1.2Hz$ ), 7.18(d, 2H,  $J=8.0Hz$ ), 7.03(dt, 2H,  $J=9.2Hz$ ,  $J=2.4Hz$ ), 5.62(s, 2H), 2.77(s, 3H), 2.30(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{22}H_{21}N_2O_3S$  : 393.5(M + H), 實測值 393.2。
- 77 2-(4-異丙基-苯氧基甲基)-5-(2-甲磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm) : 8.21(dd, 1H,  $J=8.0Hz$ ,  $J=1.2Hz$ ), 7.88(d, 1H,  $J=0.8Hz$ ), 7.86(d, 1H,  $J=9.2Hz$ ), 7.79(td, 1H,  $J=8.2Hz$ ,  $J=1.6Hz$ ), 7.71(td, 1H,  $J=8.4Hz$ ,  $J=1.2Hz$ ), 7.63(dd, 1H,  $J=8.4Hz$ ,  $J=1.2Hz$ ), 7.49(dd, 1H,  $J=7.2Hz$ ,  $J=1.2Hz$ ), 7.03(dt, 2H,  $J=8.8Hz$ ,  $J=2.4Hz$ ), 7.07(dt, 2H,  $J=9.2Hz$ ,  $J=2.8Hz$ ), 5.63(s, 2H), 2.89(m, 1H), 2.77(s, 3H), 2.30(s, 3H), 1.23(d, 6H,  $J=7.2Hz$ )。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{26}H_{28}N_3O_3S$  : 462.6(M + MeCN + H), 實測值 462.2。
- 78 2-(4-第三丁基-苯氧基甲基)-5-(2-甲磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm) : 8.21(dd, 1H,  $J=8.4Hz$ ,  $J=1.2Hz$ ), 7.88(d, 1H,  $J=0.8Hz$ ), 7.86(d, 1H,  $J=9.2Hz$ ), 7.79(td, 1H,  $J=8.2Hz$ ,  $J=1.6Hz$ ), 7.71(td, 1H,  $J=8.4Hz$ ,  $J=1.6Hz$ ), 7.63(dd, 1H,  $J=8.8Hz$ ,  $J=1.2Hz$ ), 7.49(dd, 1H,  $J=7.6Hz$ ,  $J=1.2Hz$ ), 7.41(dt, 2H,  $J=9.2Hz$ ,  $J=2.4Hz$ ), 7.07(dt, 2H,  $J=8.8Hz$ ,  $J=2.0Hz$ ), 5.64(s, 2H), 2.77(s, 3H), 1.31(s, 9H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{27}H_{30}N_3O_3S$  : 476.7(M + MeCN + H), 實測值 476.2。

## 化合物 名稱與數據

- 79 1-{4-[5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑-2-基甲氧基]-苯基}-乙酮  
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm) : 8.21(dd, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 8.06(dt, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.87(d, 1H,  $J=0.8\text{Hz}$ ), 7.84(d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.78(td, 1H,  $J=7.4\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.70(td, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.60(dd, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.49(dd, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.25(dt, 2H,  $J=9.2\text{Hz}$ ,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 5.73(s, 2H), 2.76(s, 3H), 2.58(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  : 421.5(M + H), 實測值 421.2。
- 80 5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(萘-2-基氧甲基)-1H-苯并咪唑  
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm) : 8.21(dd, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.90(s, 2H), 7.87(t, 1H,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 7.83(d, 2H,  $J=13.6\text{Hz}$ ), 7.79(td, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.71(td, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.63(dd, 1H,  $J=10.0\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.50-7.46(m, 3H), 7.41-7.37(m, 2H), 5.78(s, 2H), 2.78(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  : 429.5(M + H), 實測值 429.2。
- 81 2-(4-乙氧基-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑  
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm) : 8.19(dd, 1H,  $J=9.2\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.32(td, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.69-7.61(m, 3H), 7.47(dd, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.33(dd, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.00(dt, 2H,  $J=9.2\text{Hz}$ ,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.07(dt, 2H,  $J=9.2\text{Hz}$ ,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 5.30(s, 2H), 3.96(q, 1H,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.65(s, 3H), 1.35(t, 3H,  $J=6.8\text{Hz}$ )。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  : 423.5(M + H), 實測值 423.2。
- 82 5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(4-三氟甲烷硫醚-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑  
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm) : 8.21(d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.88(s, 1H), 7.86(d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.79(t, 1H,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.74-7.69(m, 3H), 7.62(d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.49(d, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.29(d,

## 化合物 名稱與數據

- 2H,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 5.73(s, 2H), 2.77(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.) 計算值  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$  : 520.5(M + MeCN + H), 實測值 520.1。
- 83 4-[5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑-2-基甲氧基]-苯基氟  
 $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 8.21(dd, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.86(d, 1H,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.84(d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.80-7.75(m, 3H), 7.70(td, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.60(dd, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.49(dd, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.32(dt, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 5.73(s, 2H), 2.76(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  : 404.5(M + H), 實測值 404.2。
- 84 5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(4-三氟甲氧基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑  
 $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 8.21(dd, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.86(d, 1H,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.83(d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.78(td, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.70(td, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.59(dd, 1H,  $J=10.0\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.50-7.46(m, 2H), 7.17(ddd, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $J=2.4\text{Hz}$ ,  $J=0.8\text{Hz}$ ), 7.11(s, 1H), 7.02(d, 1H,  $J=11.6\text{Hz}$ ), 5.66(s, 2H), 2.76(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$  : 504.5(M + H), 實測值 504.2。
- 85 2-(4-甲烷磺醯基-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑  
 $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 8.20(d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.98(s, 1H), 7.94(d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.77-7.63(m, 4H), 7.48(d, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.39(d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.33(d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 5.55(s, 2H), 3.09(s, 3H), 2.67(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$  : 498.5(M + MeCN + H), 實測值 498.2。
- 86 5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(4-三氟甲烷磺醯基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑  
 $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 8.21(dd, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 8.12(d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.89(d, 1H,  $J=0.8\text{Hz}$ ), 7.86(d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.78(td, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.70(td, 1H,  $J=$

化合物 名稱與數據

- 8.4Hz,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.61(dd, 1H,  $J=10.0\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.53(dt, 2H,  $J=9.2\text{Hz}$ ,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 7.49(dd, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 5.84(s, 2H), 2.76(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$  : 552.5(M + MeCN + H), 實測值 552.1。
- 87 5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基氧甲基)-1H-苯并咪唑
- $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 8.21(dd, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.87(s, 1H), 7.85(d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.78(td, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.70(td, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.62(dd, 1H,  $J=10.0\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.49(dd, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.03(d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.87-6.83(m, 2H), 5.59(s, 2H), 2.77(s, 3H), 2.74(d, 4H,  $J=23.6\text{Hz}$ ), 1.79(quin, 4H,  $J=3.3\text{Hz}$ )。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  : 474.6(M + MeCN + H), 實測值 474.3。
- 88 3-{4-[5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑-2-基甲氧基]-苯基}-丙酸甲酯
- $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 8.21(dd, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.88(d, 1H,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.85(d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.79(td, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.71(td, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.63(dd, 1H,  $J=10.0\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.49(dd, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.23(dt, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.07(dt, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 5.63(s, 2H), 3.62(s, 3H), 2.89(t, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.77(s, 3H), 2.61(t, 2H,  $J=7.4\text{Hz}$ )。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$  : 465.5(M + H), 實測值 465.2。
- 89 2-(2,4-二甲基-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑
- $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 8.21(dd, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.88(dd, 1H,  $J=2.4\text{Hz}$ ,  $J=0.8\text{Hz}$ ), 7.86(d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.78(td, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.71(td, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.63(dd, 1H,  $J=9.6\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.49(dd, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.04-6.98(m, 2H), 6.91(d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.11(s, 1H), 7.02(d, 1H,  $J=11.6\text{Hz}$ ), 5.59(s, 2H), 2.77(s, 3H), 2.31(s, 3H), 2.26(s, 2H)。

化合物 名稱與數據

- 質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{23}H_{23}N_2O_3S$  : 407.5(M + H), 實測值 407.2。
- 90 2-(3,5-二甲基-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm) : 8.21(dd, 1H,  $J=8.0Hz$ ,  $J=1.2Hz$ ), 7.89(s, 1H), 7.86(d, 1H,  $J=8.8Hz$ ), 7.79(td, 1H,  $J=8.2Hz$ ,  $J=1.2Hz$ ), 7.71(td, 1H,  $J=8.4Hz$ ,  $J=1.2Hz$ ), 7.63(dd, 1H,  $J=10.4Hz$ ,  $J=1.6Hz$ ), 7.49(dd, 1H,  $J=8.8Hz$ ,  $J=1.2Hz$ ), 6.77(s, 2H), 6.74(s, 1H), 5.62(s, 2H), 2.78(s, 3H), 2.31(s, 6H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{24}H_{23}N_2O_3S$  : 407.5(M + H), 實測值 407.2。
- 91 2-(節滿-5-基氧甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm) : 8.21(dd, 1H,  $J=8.0Hz$ ,  $J=1.2Hz$ ), 7.88(s, 1H,  $J=1.2Hz$ ), 7.86(d, 1H,  $J=8.8Hz$ ), 7.78(td, 1H,  $J=8.2Hz$ ,  $J=1.2Hz$ ), 7.71(td, 1H,  $J=8.4Hz$ ,  $J=1.6Hz$ ), 7.63(dd, 1H,  $J=8.4Hz$ ,  $J=1.6Hz$ ), 7.49(dd, 1H,  $J=7.6Hz$ ,  $J=1.2Hz$ ), 7.17(d, 1H,  $J=8.0Hz$ ), 7.02(d, 1H,  $J=2.4Hz$ ), 6.90(dd, 1H,  $J=8.4$ ,  $J=2.8Hz$ ), 5.62(s, 2H), 2.88(dt, 4H,  $J=18.4Hz$ ,  $J=7.4Hz$ ), 2.77(s, 3H), 2.08(quin, 2H,  $J=7.4Hz$ )。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{24}H_{23}N_2O_3S$  : 419.5(M + H), 實測值 419.2。
- 92 2-(苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基氧甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm) : 8.21(dd, 1H,  $J=8.0Hz$ ,  $J=1.2Hz$ ), 7.87(d, 1H,  $J=1.2Hz$ ), 7.85(d, 1H,  $J=8.8Hz$ ), 7.78(td, 1H,  $J=8.2Hz$ ,  $J=1.2Hz$ ), 7.71(td, 1H,  $J=8.4Hz$ ,  $J=1.6Hz$ ), 7.62(dd, 1H,  $J=8.4Hz$ ,  $J=1.6Hz$ ), 7.49(dd, 1H,  $J=7.2Hz$ ,  $J=1.2Hz$ ), 6.72(d, 1H,  $J=12.0Hz$ ), 6.76(d, 1H,  $J=6.4Hz$ ), 6.58(dd, 1H,  $J=8.8Hz$ ,  $J=2.4Hz$ ), 5.94(s, 2H), 5.57(s, 2H), 2.77(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{22}H_{19}N_2O_5S$  : 423.5(M + H), 實測值 423.1。

## 化合物 名稱與數據

- 93 2-(3,5-二氯-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑  
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm) : 8.21(d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.87(s, 1H), 7.84(d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.78(t, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.70(t, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.60(d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.49(d, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.21-7.18(m, 3H), 5.62(s, 2H), 2.78(s, 3H), 2.31(s, 6H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  : 488.3(M + MeCN), 實測值 488.1。
- 94 N-{3-[5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑-2-基甲氧基]-苯基}-乙醯胺  
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm) : 8.19(dd, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.77(s, 1H), 7.75-7.72(m, 2H), 7.66(td, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.55(t, 1H,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.46(td, 1H,  $J=9.6\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.26(t, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.08(dd, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 6.47(dd, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 5.48(s, 2H), 2.70(s, 3H), 2.12(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$  : 436.5(M + H), 實測值 436.2。
- 95 N-{4-[5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑-2-基甲氧基]-苯基}-乙醯胺  
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm) : 8.21(dd, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.82(d, 1H,  $J=0.8\text{Hz}$ ), 7.89(d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.77(td, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.68(td, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.55-7.47(m, 4H), 7.09(dt, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 5.55(s, 2H), 2.73(s, 3H), 2.10(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$  : 436.5(M + H), 實測值 436.2。
- 96 5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(4-甲氧基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑  
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm) : 8.21(dd, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.88(d, 1H,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.85(d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.66(td, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.71(t, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.62(dd, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.49(dd, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.29-7.25(m, 1H), 6.74-6.71(m, 2H), 7.66(ddd, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=2.4\text{Hz}$ ,

化合物 名稱與數據

J=0.8Hz), 5.63(s, 2H), 3.80(s, 3H), 2.77(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{22}H_{21}N_2O_4S$  : 409.5(M + H), 實測值 409.2。

97 5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(3-甲氧基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑

$^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm) : 8.19(dd, 1H, J=8.0Hz, J=1.2Hz), 7.34(td, 1H, J=8.2Hz, J=1.2Hz), 7.33-7.65(m, 2H), 7.64(td, 1H, J=8.6Hz, J=1.2Hz), 7.48(dd, 1H, J=7.6Hz, J=1.2Hz), 7.33(d, 1H, J=8.4Hz), 7.02(dt, 2H, J=9.6Hz, J=3.2Hz), 6.86(dt, 2H, J=9.2Hz, J=3.2Hz), 5.31(s, 2H), 3.74(s, 3H), 2.65(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{22}H_{21}N_2O_4S$  : 409.5(M + H), 實測值 409.2。

實例 4

5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑(化合物 98)

5 A. (4-三氟甲基-苯氧基)-乙腈

10 取含 4-三氟甲基-苯酚(25.0 g, 0.154 mol)、溴乙腈(12.9 mL, 0.185 mol)、碳酸鈉(32.7 g, 0.308 mol)與碘化鈉(23.1 g, 0.154 mol)之 214 mL DMF 混合物於 100°C 下加熱 2 小時。冷卻反應，分溶於水與 EtOAc 之間。有機層以水與鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，取濾液濃縮。殘質經層析法純化(矽石，己烷：EtOAc, 4 : 1)，產生標題化合物之無色油狀物(29.8 g, 96 %)。 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3Cl$ ) $\delta$ (ppm) : 7.63(d, 2H), 7.07(d, 2H), 4.83(s, 2H)。

## B. 2-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙醯亞胺酸乙酯 HCl

於 0°C 下，在含 2M HCl 之乙醚溶液(92 mL)中滴加(4-三氟甲基-苯氧基)-乙腈(29.8 g, 0.148 mol)之乙醇(9.5 mL, 0.163 mol)溶液。反應混合物加溫至 25°C，攪拌 12 小時。添加乙醚，使產物沉澱，過濾，以乙醚洗滌。所收集之白色固體風乾，產生 2-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙醯亞胺酸乙酯鹽酸鹽(35.07 g, 83 %)之白色固體。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>Cl)δ(ppm)： 7.60(d, 2H, J=8.8 Hz), 7.18(d, 2H, J=8.4 Hz), 5.01(s, 2H), 4.87(q, 2H, J=7.1 Hz), 1.25(t, 3H, J=7.0Hz)。

## C. 5-溴-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑

取含 4-溴-仲苯-二胺(19.2 g, 0.103 mol)與 2-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙醯亞胺酸乙酯鹽酸鹽(35.0 g, 0.123 mol)之 EtOH(377 mL)混合物於室溫下攪拌 12 小時。濃縮反應，產生褐色固體，分溶於 EtOAc 與水之間。有機溶離份經鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，濾液濃縮，產生標題化合物之褐色固體(100%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm)： 7.74(s, 1H), 7.62(d, 2H, J=8.0 Hz), 7.50(d, 1H, J=8.8 Hz), 7.39(dd, 1H, J=8.4Hz, J=1.6Hz), 7.23(d, 2H, J=8.4Hz), 5.41(s, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值 C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O： 372.2(M + H)，實測值 372.9。

D. 5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑

取含 5-溴-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑 (0.100 g, 0.269 mmol)、(2-甲基磺醯基苯基)二羥硼酸 (0.081 g, 0.404 mmol)、碳酸鈉(0.228 g, 2.16 mmol)、四丁基銨化溴(0.087 g, 0.269 mmol)與 1,1'-[雙(二-第三丁基磷基)二茂絡鐵]-鈹二氯化物(0.035 g, 0.0538 mmol)之 DME(2 mL)與 H<sub>2</sub>O(0.5 mL)混合物於 90°C 下加熱 12 小時。反應混合物減壓濃縮，產生殘質，經層析法純化(矽石，己烷：EtOAc，1：1)，產生標題化合物之灰白色固體。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm)： 8.19(dd, 1H, J=7.6Hz, J=1.2Hz), 7.76-7.71(m, 2H), 7.66-7.62(m, 4H), 7.48(dd, 1H, J=7.6Hz, J=1.2Hz), 7.34(dd, 1H, J=8.4Hz, J=1.2Hz), 7.26(d, 2H, 8.8Hz), 5.45(s, 2H), 2.64(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.) 計算值 C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S： 488.5(M + MeCN + H)，實測值 488.2。

採用實例 4 說明之製程及習此相關技藝之人士已知之試劑、起始物與條件，製備下列代表性本發明化合物：

化合物 名稱與數據

99	5-(3-甲烷磺醯基-苯基)-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑 <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ(ppm)： 8.21(t, 1H, J=1.8Hz), 8.01(ddd, 1H, J=7.6Hz, J=1.6Hz, J=0.8Hz), 7.92(ddd, 1H, J=7.8Hz, J=1.6Hz, J=0.8Hz), 7.88(s, 1H), 7.71(t, 2H, J=7.6Hz), 7.64-7.59(m, 3H), 7.25(d, 2H, J=11.6Hz), 5.45(s, 2H), 3.19(s, 3H)。
----	--

## 化合物 名稱與數據

- 質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{24}H_{20}F_3N_3O_3S$  : 488.5(M + MeCN + H), 實測值 488.3。
- 100** 5-(4-甲磺醯基-苯基)-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm) : 8.02(d, 2H,  $J=8.0$ Hz), 7.93-7.90(m, 3H), 7.70(d, 1H,  $J=8.0$ Hz), 7.64-7.62(m, 3H), 7.25(d, 2H,  $J=8.8$ Hz), 5.45(s, 2H), 3.16(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{24}H_{20}F_3N_3O_3S$  : 488.5(M + MeCN + H), 實測值 488.3。
- 101** N-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-甲磺醯胺  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm) : 7.68-7.61(m, 4H), 7.53(d, 1H,  $J=9.2$ Hz), 7.40-7.28(m, 4H), 7.23(d, 2H,  $J=8.8$ Hz), 5.44(s, 2H), 2.72(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{24}H_{22}F_3N_4O_3S$  : 503.5(M + MeCN + H), 實測值 503.3。
- 102** N-{3-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-甲磺醯胺  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm) : 7.65-7.62(m, 5H), 7.53(dd, 1H,  $J=8.4$ Hz,  $J=1.2$ Hz), 7.34(dt, 2H,  $J=8.8$ Hz,  $J=2.0$ Hz), 7.24(d, 2H,  $J=8.8$ Hz), 5.43(s, 2H), 2.99(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{22}H_{19}F_3N_3O_3S$  : 462.5(M + H), 實測值 462.3。
- 103** N-{4-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-甲磺醯胺  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm) : 7.63-7.61(m, 3H), 7.55-7.52(m, 2H), 7.45-7.39(m, 2H), 7.26-7.22(m, 4H), 5.42(s, 2H), 3.00(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{24}H_{22}F_3N_4O_3S$  : 503.5(M + MeCN + H), 實測值 503.3。
- 104** 3-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm) : 8.18(t, 1H,  $J=1.8$ Hz), 7.90-7.86(m, 3H), 7.75(d, 1H,  $J=8.4$ Hz), 7.68-7.60(m, 4H), 7.27(d, 2H,  $J=8.4$ Hz), 5.54(s, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{23}H_{20}F_3N_4O_3S$  : 489.4(M + MeCN + H), 實測值 489.2。

化合物 名稱與數據

- 105** 4-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺  
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm) : 8.02-8.00(m, 3H), 7.89-7.85(m, 4H), 7.70(d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.31(d, 2H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 5.67(s, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  : 489.4(M + MeCN + H), 實測值 489.2。
- 106** N,N-二甲基-2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺  
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm) : 8.07(dd, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.68-7.55(m, 7H), 7.41(dd, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.25(d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 5.45(s, 2H), 2.31(s, 6H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  : 517.5(M + MeCN + H), 實測值 517.3。
- 107** 5-鄰甲苯基-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑  
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm) : 7.61(d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.26-7.19(m, 7H), 7.16-7.10(m, 2H), 5.41(s, 2H), 2.24(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$  : 424.4(M + MeCN + H), 實測值 424.3。
- 108** 5-間甲苯基-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑  
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm) : 7.60(d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.51(dd, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.44-7.40(m, 2H), 7.29(t, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.22-7.17(m, 4H), 7.12(d, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 5.41(s, 2H), 2.41(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$  : 424.4(M + MeCN + H), 實測值 424.3。
- 109** 5-對甲苯基-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑  
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm) : 7.63(d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.54-7.52(m, 3H), 7.26-7.23(m, 6H), 5.42(s, 2H), 2.37(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$  : 382.4(M + H), 實測值 383.2。
- 110** 1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-乙醇

## 化合物 名稱與數據

- <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ(ppm) : 7.67-7.62(m, 4H), 7.50(s, 1H), 7.40(t, 1H, J=7.4Hz), 7.30-7.20(m, 5H), 7.26-7.23(m, 6H), 5.45(s, 2H), 4.94(q, 1H, J=6.4Hz), 1.31(d, 3H, J=6.4Hz) 。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值 C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> : 454.4(M + MeCN + H) , 實測值 454.2 。
- 111** 1-{3-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-乙醇  
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ(ppm) : 7.80(s, 1H), 7.67-7.62(m, 4H), 7.54(t, 2H, J=8.4Hz), 7.41(t, 1H, J=7.6Hz), 7.34(d, 1H, J=8.0Hz), 7.25(d, 2H, J=8.8Hz), 5.44(s, 2H), 4.91(q, 1H, J=6.5Hz), 1.50(d, 3H, J=6.8Hz) 。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值 C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> : 454.4(M + MeCN + H) , 實測值 454.2 。
- 112** 1-{4-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-乙醇  
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ(ppm) : 7.77(s, 1H), 7.63-7.61(m, 5H), 7.54(dd, 1H, J=8.4Hz, J=1.6Hz), 7.45(d, 2H, J=8.0Hz), 7.24(d, 2H, J=8.8Hz), 5.42(s, 2H), 4.87(q, 1H, J=6.6Hz), 1.48(d, 3H, J=6.4Hz) 。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值 C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> : 454.4(M + MeCN + H) , 實測值 454.3 。
- 113** N-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-乙醯胺  
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ(ppm) : 7.63(d, 2H, J=8.4Hz), 7.58(dd, 1H, J=8.0Hz, J=1.2Hz), 7.26(dd, 1H, J=8.0Hz, J=1.2Hz), 7.41-7.27(m, 5H), 7.24(d, 2H, J=8.4Hz), 5.44(s, 2H), 1.94(s, 3H) 。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值 C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> : 426.4(M + H) , 實測值 426.3 。
- 114** N-{3-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-乙醯胺  
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ(ppm) : 7.88(s, 1H), 7.81(t, 1H, J=2.0Hz), 7.54(d, 2H, J=8.8Hz), 7.56-7.52(m, 2H), 7.40-7.32(m, 3H), 7.25(d, 2H, J=8.8Hz), 5.44(s, 2H), 2.16(s, 3H) 。

## 化合物 名稱與數據

- 質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{25}H_{22}F_3N_4O_2$  : 467.4(M + MeCN + H), 實測值 467.3。
- 115** N-{4-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-乙醯胺  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm) : 7.66-7.60(m, 7H), 7.57-7.54(m, 2H), 7.25(d, 2H,  $J=8.8$ Hz), 5.44(s, 2H), 2.14(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{23}H_{19}F_3N_3O_2$  : 426.4(M + H), 實測值 426.3。
- 116** {2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-甲醇  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm) : 7.63-7.57(m, 5H), 7.37(dd, 1H,  $J=8.2$ Hz,  $J=1.6$ Hz), 7.32(dd, 1H,  $J=8.2$ Hz,  $J=1.6$ Hz), 7.28-7.25(m, 2H), 7.23(d, 2H,  $J=8.4$ Hz), 5.43(s, 2H), 4.54(s, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{22}H_{18}F_3N_2O_2$  : 399.4(M + H), 實測值 399.2。
- 117** {3-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-甲醇  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm) : 7.79(s, 1H), 7.65-7.61(m, 4H), 7.55(dd, 2H,  $J=8.8$ Hz,  $J=1.6$ Hz), 7.41(t, 1H,  $J=7.6$ Hz), 7.32(d, 1H,  $J=8.0$ Hz), 7.23(d, 2H,  $J=8.4$ Hz), 5.41(s, 2H), 4.68(s, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{22}H_{18}F_3N_2O_2$  : 399.4(M + H), 實測值 399.2。
- 118** {4-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-甲醇  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm) : 7.77(s, 1H), 7.64-7.61(m, 5H), 7.54(dd, 1H,  $J=8.4$ Hz,  $J=1.6$ Hz), 7.43(d, 2H,  $J=8.0$ Hz), 7.23(d, 2H,  $J=8.4$ Hz), 5.41(s, 2H), 4.65(s, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{22}H_{18}F_3N_2O_2$  : 399.4(M + H), 實測值 399.2。
- 119** 2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯酚  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm) : 7.77(s, 1H), 7.62-7.58(m, 3H), 7.47(dd, 1H,  $J=8.8$ Hz,  $J=1.6$ Hz), 7.29(dd, 1H,  $J=8.0$ Hz,  $J=1.6$ Hz), 7.22(d, 2H,  $J=8.4$ Hz), 7.17-7.13(m, 1H), 6.92-6.88(m, 2H), 5.39(s, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{21}H_{16}F_3N_2O_2$  : 385.4(M + H), 實測值 385.2。

化合物 名稱與數據

- 120 3-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯酚  
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm) : 7.63(d, 3H,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.51(dd, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.27-7.23(m, 3H), 7.12-7.10(m, 1H), 7.07(t, 1H,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.76(ddd, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $J=2.4\text{Hz}$ ,  $J=0.8\text{Hz}$ ), 5.43(s, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.) 計算值  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$  : 385.4(M + H), 實測值 385.2。
- 121 4-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯酚  
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm) : 7.63(d, 3H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.48(dt, 3H,  $J=9.2\text{Hz}$ ,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.23(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.86(dt, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 5.41(s, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.) 計算值  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$  : 385.4(M + H), 實測值 385.2。
- 122 2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基胺  
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm) : 7.66-7.61(m, 4H), 7.32(dd, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.23(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.12-7.07(m, 2H), 6.83(d, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.77(td, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 5.43(s, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.) 計算值  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$  : 384.4(M + H), 實測值 384.2。
- 123 3-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基胺  
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm) : 7.74(s, 1H), 7.63-7.60(m, 3H), 7.50(dd, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.22(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.17(t, 1H,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.03(t, 1H,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 6.98(ddd, 1H,  $J=7.4\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ,  $J=0.8\text{Hz}$ ), 6.71(ddd, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $J=2.4\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 5.43(s, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.) 計算值  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$  : 384.4(M + H), 實測值 384.2。
- 124 4-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基胺  
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm) : 7.64-7.61(m, 3H), 7.46(dd, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.41(dt, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.23(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.81(dt, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 6.65-6.58(m, 1H), 5.40(s, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.) 計算值  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$  : 384.4(M + H), 實測值 384.2。

## 化合物 名稱與數據

- 125 N-甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺  
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm) : 7.94-7.86(m, 5H), 7.72-7.62(m, 4H), 7.25(d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 5.46(s, 2H), 2.56(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  : 462.5(M + H), 實測值 462.2。
- 126 5-苯基-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑  
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm) : 7.65-7.51(m, 4H), 7.43-7.29(m, 7H), 7.21(d, 1H,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 5.38(s, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$  : 410.4(M + MeCN + H), 實測值 410.2。
- 127 2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯甲酸甲酯  
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm) : 7.75(dd, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  $J=0.8\text{Hz}$ ), 7.63-7.59(m, 3H), 7.56(dt, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.50(s, 1H), 7.45-7.40(m, 2H), 7.23(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.19(dd, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 5.42(s, 2H), 3.57(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$  : 468.4(M + MeCN + H), 實測值 468.2。
- 128 N,N-二甲基-3-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺  
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm) : 8.00(t, 1H,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.97(dt, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.85(s, 1H), 7.75(dt, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.71(d, 2H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.63(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.58(dd, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.24(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 5.44(s, 2H), 2.73(s, 6H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  : 517.5(M + MeCN + H), 實測值 517.3。
- 129 N,N-二甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺  
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm) : 7.90-7.82(m, 6H), 7.70-7.59(m, 3H), 7.24(d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 5.44(s, 2H), 2.71(s, 6H)。

化合物 名稱與數據

質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{23}H_{21}F_3N_3O_3S$  : 476.5(M + H), 實測值 476.2。

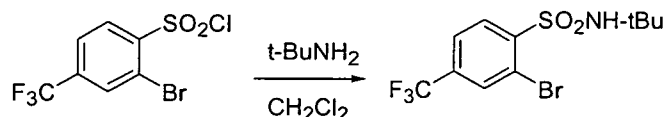
130 3-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯甲酸甲酯  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm) : 8.29(t, 1H,  $J=2.0$ Hz), 7.04(dt, 1H,  $J=8.0$ Hz,  $J=1.6$ Hz), 7.99(dt, 1H,  $J=8.0$ Hz,  $J=1.4$ Hz), 7.91(dt, 1H,  $J=8.0$ Hz,  $J=1.4$ Hz), 7.83(d, 1H,  $J=1.6$ Hz), 7.69(d, 1H,  $J=8.4$ Hz), 7.64(d, 2H,  $J=8.8$ Hz), 7.60-7.55(m, 2H), 7.25(d, 1H,  $J=9.2$ Hz), 5.45(s, 2H), 3.90(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{25}H_{21}F_3N_3O_3$  : 468.4(M + MeCN + H), 實測值 468.3。

131 4-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯甲酸甲酯  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm) : 8.09(dt, 2H,  $J=8.8$ Hz,  $J=2.0$ Hz), 7.87(s, 1H), 7.78(dt, 2H,  $J=8.8$ Hz,  $J=2.0$ Hz), 7.68(s, 1H), 7.65-7.60(m, 3H), 7.25(d, 2H,  $J=8.8$ Hz), 5.44(s, 2H), 3.31(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{23}H_{18}F_3N_2O_3$  : 427.4(M + H), 實測值 427.2。

實例 5

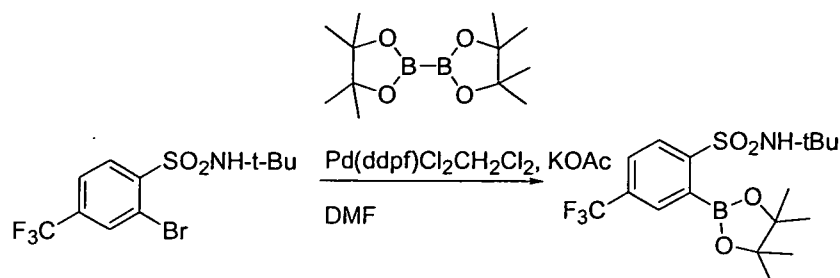
4-三氟甲基-2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺(化合物 132)

A. 2-溴-N-第三丁基-4-三氟甲基-苯磺醯胺



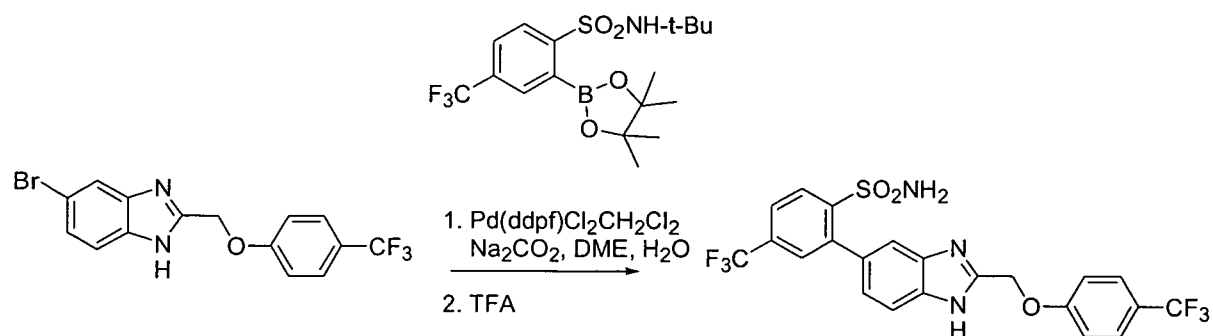
於  $0^\circ C$  下，在含 2-溴-4-(三氟甲基)苯磺醯氯(10 g, 0.031 mol)之  $CH_2Cl_2$ (100 mL)溶液中添加第三丁基胺(8.0 mL, 0.076 mol)。使反應混合物回升室溫，攪拌 30 分鐘。有白色沉澱形成，過濾，濾液真空濃縮，產生標題化合物之黃色油狀物(11 g, 100%)。

B. N-第三丁基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊環-2-基)-4-三氟甲基-苯磺醯胺



取含 2-溴-N-第三丁基-4-三氟甲基-苯磺醯胺(1.16 g, 3.22 mmol)、二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂絡鐵]鈣(II)二氯甲烷加合物(0.26 g, 0.322 mmol)、乙酸鉀(0.95 g, 9.66 mmol)與雙(四甲基乙二醯)二硼(1.64 g, 6.44 mmol)之 DMF(10 mL)混合物於 80°C 下攪拌加熱 14 小時。反應混合物真空濃縮。殘質經層析法純化(矽石, 己烷 : EtOAc, 4 : 1), 產生標題化合物之黃色固體(0.89 g, 68%)。

C. 4-三氟甲基-2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺



取含 5-溴-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑(0.100 g, 0.269 mmol, 來自實例 1.1)、N-第三丁基-2-

(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊環-2-基)-4-三氟甲基-苯磺醯胺(0.165 g, 0.404 mmol)、碳酸鈉(0.171 g, 1.61 mmol)與 1,1'-[雙(二-第三丁基膦基)二茂絡鐵]-鈮二氯化物(0.035 g, 0.0538 mmol)之 DME(2 mL)與 H<sub>2</sub>O(0.5 mL)混合物於 80°C 下加熱 12 小時。反應混合物減壓濃縮，產生殘質，經層析法純化(矽石，己烷：EtOAc，1：1)，產生灰白色固體產物。所得產物溶於 TFA(2 mL)，加熱所得溶液至 60°C 3 小時。反應混合物真空濃縮，產生殘質，經層析法純化(矽石，己烷：EtOAc，1：1)，產生標題化合物之褐色固體(0.101 g, 73%)。 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm)：0.33(d, 1H, J=8.0Hz), 7.89(dd, 1H, J=8.0Hz, J=1.2Hz), 7.82(d, 1H, J=0.8Hz), 7.76(d, 1H, J=8.8Hz), 7.69-7.65(m, 3H), 7.50(dd, 1H, J=8.8Hz, J=1.6Hz), 7.28(d, 2H, J=8.8Hz), 5.62(s, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值 C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S：516.4(M+H)，實測值 516.3。

依實例 5 之反應，以不同磺醯氯為起始物，製備相應化合物：

化合物	名稱與數據
-----	-------

133	5-三氟甲基-2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺 <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ(ppm)：8.43(d, 1H, J=1.2Hz), 7.95(dd, 1H, J=8.0Hz, J=1.2Hz), 7.81(d, 1H, J=1.2Hz), 7.75(d, 1H, J=8.0Hz), 7.66(d, 2H, J=8.0Hz), 7.62(d, 1H, J=7.6Hz), 7.49(dd, 1H, J=8.0Hz, J=1.6Hz), 7.28(d, 2H, J=8.4Hz), 5.60(s, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值 C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S：516.4(M+H)，實測值 516.2。
-----	---

## 化合物 名稱與數據

134 4-氟-2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm) : 8.19(dd, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.84(s, 1), 7.79(d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.69(d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.56(d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.35(dd, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.30(d, 2H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.09(dd, 1H,  $J=9.2\text{Hz}$ ,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 5.67(s, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.) 計算值  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  : 507.4(M + MeCN + H), 實測值 507.3。

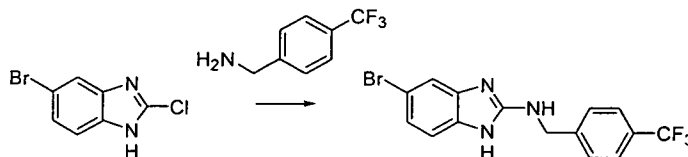
135 2,4-二氟-6-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm) : 7.64-7.61(m, 4H), 7.33(dd, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.26-7.20(m, 3H), 6.99(ddd, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $J=2.8\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 5.49(s, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.) 計算值  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  : 525.4(M + H), 實測值 525.2。

## 實例 6

2-[2-(4-三氟甲基-苯甲基胺基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺  
(化合物 136)

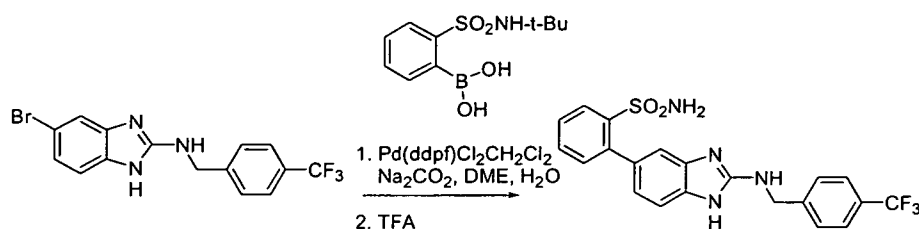
A. (5-溴-1H-苯并咪唑-2-基)-(4-三氟甲基-苯甲基)-胺



取含 5-溴-2-氯-1H-苯并咪唑(0.100 g, 0.432 mmol)與 4-三氟甲基-苯甲基胺(0.8 mL)之混合物於微波爐中，在  $200^\circ\text{C}$  下加熱 1 小時。反應混合物冷卻，經層析法純化(矽

石，己烷：EtOAc，1：1)，產生標題產物之白色固體(0.101 g，63%)。

B. 2-[2-(4-三氟甲基-苯甲基氨基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺



取含(5-溴-1H-苯并咪唑-2-基)-(4-三氟甲基-苯甲基)-胺(0.142 g，0.384 mmol)、2-(第三丁基氨基)磺醯基苯基二羥硼酸(0.146 g，0.576 mmol)、碳酸鈉(0.241 g，2.30 mmol)與 1,1'-[雙(二-第三丁基膦基)二茂絡鐵]-鈹二氯化物(0.025 g，0.0384 mmol)之 DME(2 mL)與 H<sub>2</sub>O(0.5 mL)混合物於 80°C 下加熱 12 小時。反應混合物減壓濃縮。殘質經層析法純化(矽石，己烷：EtOAc，1：1)，產生產物之灰白色固體。所得產物溶於三氟乙酸(3 mL)，加熱至 60 °C 2 小時。反應混合物濃縮，殘質經層析法純化(矽石，己烷：EtOAc，1：2)，產生標題化合物之灰白色固體(0.043 g，73%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm)： 8.12(dd, 1H, J=8.0Hz, J=1.2Hz), 7.71(d, 2H, J=8.0Hz), 7.64-7.60(m, 3H), 7.55(td, 1H, J=8.4Hz, J=1.6Hz), 7.47(d, 1H, J=1.2Hz), 7.41(d, 1H, 8.8Hz), 7.36(dd, 1H, J=8.8Hz, J=1.6Hz), 7.31(dd, 1H, J=8.0Hz, J=1.6Hz), 5.00(s, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.)

計算值  $C_{23}H_{21}F_3N_5O_2S$  : 488.5(M + MeCN + H), 實測值 488.2。

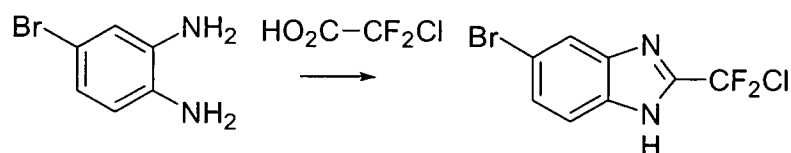
採用實例 6 說明之製程, 製備下列化合物:

化合物	名稱與數據
137	2-{2-[甲基-(4-三氟甲基-苯甲基)-胺基]-1H-苯并咪唑-5-基}-苯磺醯胺 $^1H$ NMR(400 MHz, $CD_3OD$ ) $\delta$ (ppm) : 8.12(dd, 1H, $J=8.0Hz$ , $J=1.2Hz$ ), 7.72(d, 2H, $J=8.4Hz$ ), 7.55(td, 1H, $J=8.2Hz$ , $J=1.6Hz$ ), 7.58-7.51(m, 4H), 7.44(d, 1H, 8.0Hz), 7.36(dd, 1H, $J=8.0Hz$ , $J=1.2Hz$ ), 7.33(dd, 1H, $J=8.8Hz$ , $J=1.6Hz$ ), 4.96(s, 2H), 3.32(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值 $C_{24}H_{23}F_3N_5O_2S$ : 502.5(M + MeCN + H), 實測值 502.3。
138	2-[2-(4-三氟甲基-苯甲基氧)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺 $^1H$ NMR(400 MHz, $CD_3OD$ ) $\delta$ (ppm) : 8.08(dd, 1H, $J=8.4Hz$ , $J=1.2Hz$ ), 7.62-7.59(m, 3H), 7.57(dd, 1H, $J=7.6Hz$ , $J=1.2Hz$ ), 7.53-7.50(m, 3H), 7.30(dd, 1H, $J=8.0Hz$ , $J=1.2Hz$ ), 7.15-7.13(m, 2H), 5.16(s, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值 $C_{23}H_{20}F_3N_4O_3S$ : 489.4(M + MeCN + H), 實測值 489.2。

### 實例 7

2-{2-[二氟-(4-三氟甲基-苯氧基)-甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}-  
 苯磺醯胺(化合物 139)

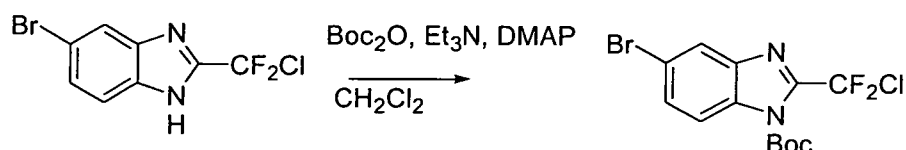
A. 5-溴-2-(氯-二氟-甲基)-1H-苯并咪唑



取含 4-溴-仲苯-二胺(1.00 g, 5.35 mmol)、氯二氟乙酸(3.0 mL, 35.4 mmol)與一滴水之混合物加熱至 80°C 14 小時。粗產物經層析法純化(矽石, 己烷 : EtOAc, 4 : 1), 產生標題化合物之無色油狀物(0.63 g, 42 %)。

5

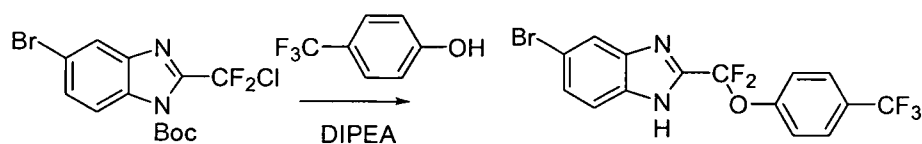
B. 5-溴-2-(氯-二氟-甲基)-苯并咪唑-1-甲酸第三丁酯



取含 5-溴-2-(氯-二氟-甲基)-1H-苯并咪唑(0.754 g, 2.68 mmol)、Boc<sub>2</sub>O(1.170 g, 5.36 mmol)、Et<sub>3</sub>N(2.2 mL, 8.04 mmol)與 DMAP(0.07 g, 0.268 mmol)之 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(8 mL)混合物攪拌 1 小時。反應混合物濃縮, 殘質經層析法純化(矽石, 己烷 : EtOAc, 8 : 1), 產生標題化合物之無色油狀物(1.002 g, 98 %)。

10

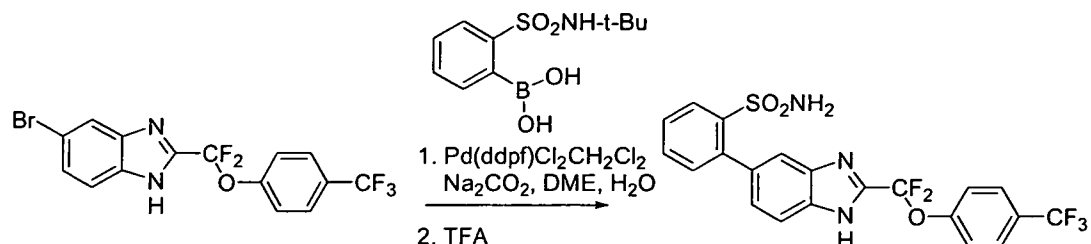
C. 5-溴-2-[二氟-(4-三氟甲基-苯氧基)-甲基]-1H-苯并咪唑



取含 5-溴-2-(氯-二氟-甲基)-苯并咪唑-1-甲酸第三丁酯(1.00 g, 2.62 mmol)、4-三氟甲基-苯酚(0.42 g, 3.93 mmol)與 N,N-二異丙基乙胺(0.6 mL, 3.44 mmol)混合物加熱至 85°C 14 小時。粗產物經層析法純化(矽石, 己烷 : EtOAc, 4 : 1), 產生標題化合物之黃色油狀物(0.58 g, 54 %)。

20

D. 2-[2-{二氟-(4-三氟甲基-苯氧基)-甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}-苯磺醯胺



取含 5-溴-2-[二氟-(4-三氟甲基-苯氧基)-甲基]-1H-苯并咪唑(0.050 g, 0.123 mmol)、2-(第三丁基胺基)磺醯基苯基二羥硼酸(0.047 g, 0.185 mmol)、碳酸鈉(0.078 g, 0.738 mmol)與 1,1'-[雙(二-第三丁基膦基)二茂絡鐵]-鈀二氯化物(0.008 g, 0.0123 mmol)之 DME(2 mL)與 H<sub>2</sub>O(0.5 mL)混合物於 80°C 下加熱 12 小時。反應混合物減壓濃縮，殘質經層析法純化(矽石，己烷：EtOAc，1：1)，產生產物之灰白色固體。所得產物溶於三氟乙酸(1 mL)，加熱至 60°C 2 小時。濃縮反應混合物，產生粗產物，經層析法純化(矽石，己烷：EtOAc，1：2)，產生標題化合物之灰白色固體(0.043 g, 73%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm)：8.14(dd, 1H, J=8.0Hz, J=1.2Hz), 7.79-7.76(m, 3H), 7.72(d, 1H, J=9.2Hz), 7.64(td, 1H, J=8.2Hz, J=1.2Hz), 7.58-7.54(m, 3H), 7.44-7.40(m, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值 C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S：525.4(M + MeCN + H)，實測值 525.2。

採用實例 7 說明之製程及習此相關技藝之人士已知之試劑、起始物與條件，製備下列代表性本發明化合物：

## 化合物 名稱與數據

140 2-{2-[二氟-(4-三氟甲基-苯氧基)-甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}-N-甲基-苯磺醯胺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm) : 8.06(dd, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.76-7.69(m, 4H), 7.66(td, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.58(dd, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.54(d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.44(dd, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.34(dd, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 2.33(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  : 498.5(M + H), 實測值 498.1。

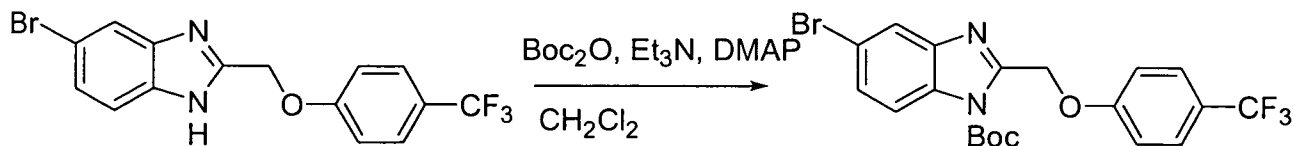
141 2-{2-[二氟-(4-三氟甲基-苯氧基)-甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}-N,N-二甲基-苯磺醯胺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm) : 8.08(dd, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.78(d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.73(d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.68(td, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.60(td, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.56(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.43(dd, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.39(dd, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 2.33(s, 6H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  : 512.5(M + H), 實測值 512.1。

## 實例 8

2-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯基}-乙醇(化合物 142)

A. 5-溴-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-1-甲酸第三丁酯

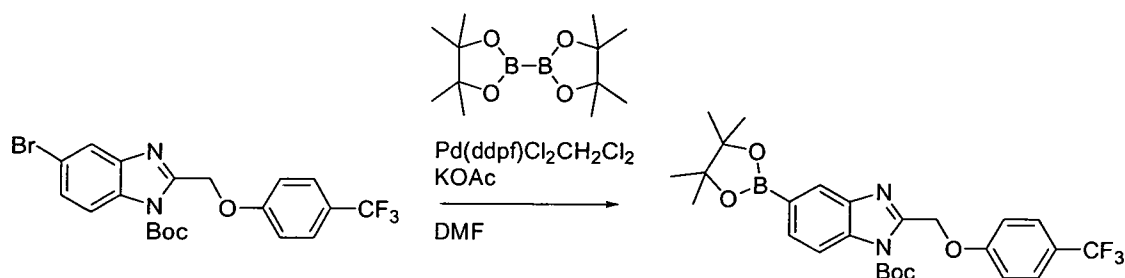


取含 5-溴-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑 (1.00 g, 2.69 mmol)、 $\text{Boc}_2\text{O}$ (0.706 g, 3.23 mmol)、

Et<sub>3</sub>N(1.1 mL, 8.07 mmol)與 DMAP(0.03 g, 0.269 mmol)之 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20 mL)混合物攪拌 1 小時。反應混合物濃縮，殘質經層析法純化(矽石，己烷：EtOAc, 6:1)，產生標題化合物之淺黃色油狀物(1.23 g, 97%)。

5

B. 5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊環-2-基)-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-苯并咪唑-1-甲酸第三丁酯

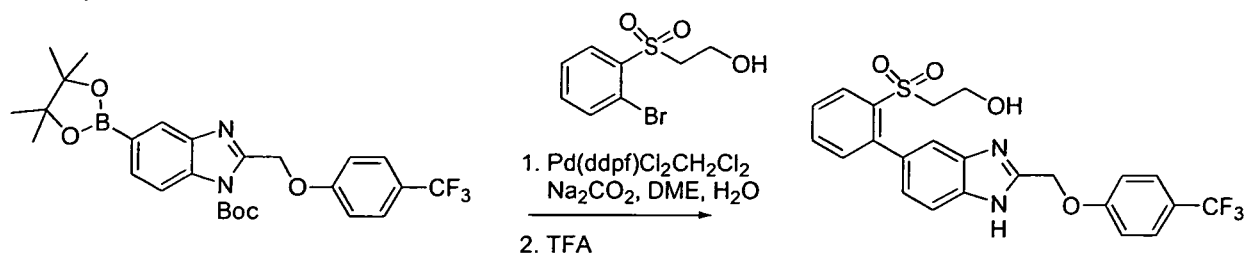


取含 5-溴-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-苯并咪唑-1-甲酸第三丁酯(0.300 g, 0.637 mmol)、二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂絡鐵]鈣(II)二氯甲烷加合物(0.052 g, 0.0637 mmol)、乙酸鉀(0.187 g, 1.91 mmol)與雙(四甲基乙二醯基)二硼(0.323 g, 1.27 mmol)之 4 mL DMF 混合物加熱至 90 °C，攪拌 12 小時。反應混合物真空濃縮，殘質經層析法純化(矽石，己烷：EtOAc, 4:1)，產生標題化合物之褐色固體(0.241 g, 73%)。

10

15

C. 2-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯基}-乙醇

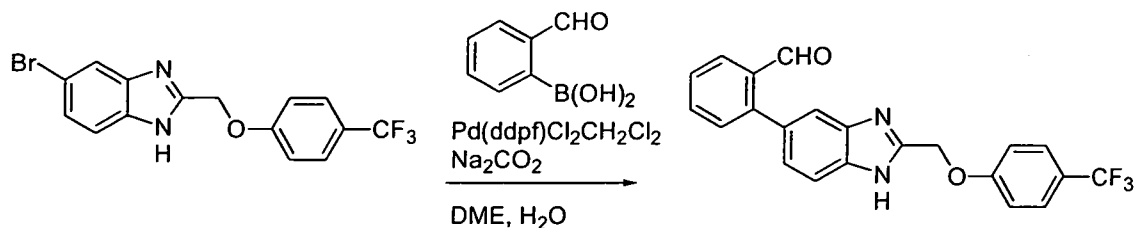


5 取含 5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊環-2-基)-2-(4-  
 三氟甲基-苯氧基甲基)-苯并咪唑-1-甲酸第三丁酯(0.046 g ,  
 0.0887 mmol) 、 2- 溴 苯 基 磺 醯 基 乙 醇 (0.036 g , 0.133  
 mmol) 、 碳 酸 鈉 (0.056 g , 0.532 mmol) 與 1,1'-[雙(二-第三丁  
 基 膦 基)二 茂 絡 鐵]-鈰 二 氯 化 物 (0.006 g , 0.00887 mmol) 之  
 DME(2 mL) 與 H<sub>2</sub>O(0.5 mL) 混 合 物 於 80°C 下 加 熱 12 小 時 。  
 反 應 混 合 物 減 壓 濃 縮 ， 殘 質 經 層 析 法 純 化 (矽 石 ， EtOAc) ，  
 產 生 標 題 化 合 物 之 淡 褐 色 固 體 (0.025 g , 59 %) 。 <sup>1</sup>H  
 10 NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm) : 8.17(dd, 1H, J=8.0Hz,  
 J=1.2Hz), 7.76-7.61(m, 6H), 7.46(dd, 1H, J=7.6Hz, J=1.2Hz),  
 7.34(d, 1H, J=7.6Hz), 7.26(d, 2H, J=8.8Hz), 5.46(s, 2H),  
 3.63(t, 2H, J=6.6Hz), 2.91(t, 2H, J=12.8Hz) 。 質 譜 (LCMS,  
 ESI pos.) 計 算 值 C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S : 518.5(M + MeCN + H) ,  
 15 實 測 值 518.2 。

### 實例 9

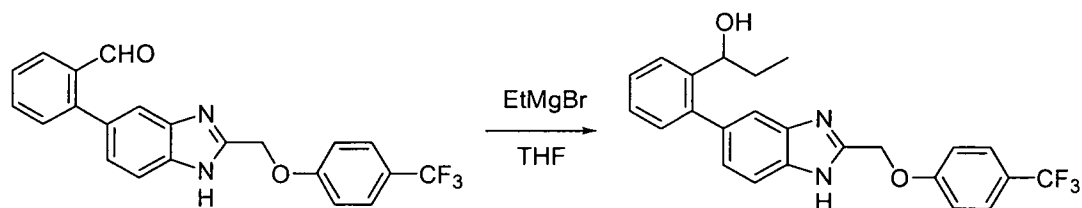
1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯  
 基}-乙醇(化合物 143)

20 A. 2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯甲  
 醛



取含 5-溴-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑 (0.700 g, 1.89 mmol)、2-甲醯基苯基二羥硼酸(0.424 g, 2.83 mmol)、碳酸鈉(1.200 g, 11.3 mmol)與 1,1'-[雙(二-第三丁基膦基)二茂絡鐵]-鈀二氯化物(0.123 g, 0.189 mmol)之 DME(14 mL)與 H<sub>2</sub>O(3.5 mL)混合物於 90°C 下加熱 12 小時。反應混合物減壓濃縮，殘質經層析法純化(矽石，己烷：EtOAc，1：1)，產生黃色油狀產物(0.568 g, 76%)。

B. 1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-丙烷-1-醇



在-78°C 之含 2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯甲醛(0.080 g, 0.224 mmol)之 THF(6 mL)溶液中滴加乙基鎂化氯(0.22 mL, 0.673 mmol, 1.0 M THF 溶液)。攪拌 15 分鐘後，以鹽水中止反應。混合物濃縮，殘質經層析法純化(矽石，己烷：EtOAc，1：2)，產生標題化合物之灰白色固體(0.084 g, 91%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm)：7.64-7.59(m, 4H), 7.39(td, 1H, J=8.4Hz,

$J=1.6\text{Hz}$ ), 7.29(td, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.26-7.20(m, 5H), 5.45(s, 2H), 4.67(t, 1H,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.68-1.63(m, 2H), 0.71(t, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ )。質譜 (LCMS, ESI pos.) 計算值  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$  : 427.4(M + H), 實測值 427.2。

採用實例 9 說明之製程，分別由異丙基鎂化氯(2.0 M  $\text{Et}_2\text{O}$  溶液)與第三丁基鎂化氯(1.0 M THF 溶液)製備化合物 144 與 145。

化合物	名稱與數據
-----	-------

144	2-甲基-1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-丙烷-1-醇
-----	---

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) : 7.64-7.61(m, 3H), 7.58(d, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.51(s, 1H), 7.39(td, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.29(td, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.26-7.20(m, 4H), 5.45(s, 2H), 4.41(d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 1.89-1.83(m, 1H), 0.87(d, 3H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 0.51(d, 3H,  $J=6.4\text{Hz}$ )。質譜 (LCMS, ESI pos.) 計算值  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$  : 441.5(M + H), 實測值 441.1。

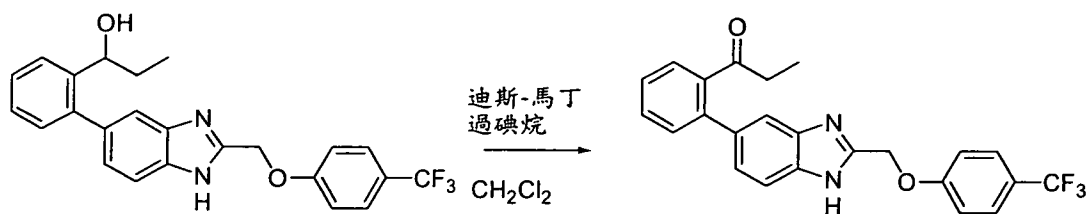
145	2,2-二甲基-1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-丙烷-1-醇
-----	--

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) : 9.88(s, 1H), 7.94(d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.72-7.60(m, 5H), 7.54(d, 1H,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.32(dd, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.26(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 5.24(s, 2H), 1.20(s, 9H)。質譜 (LCMS, ESI pos.) 計算值  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$  : 454.5(M), 實測值 454.1。

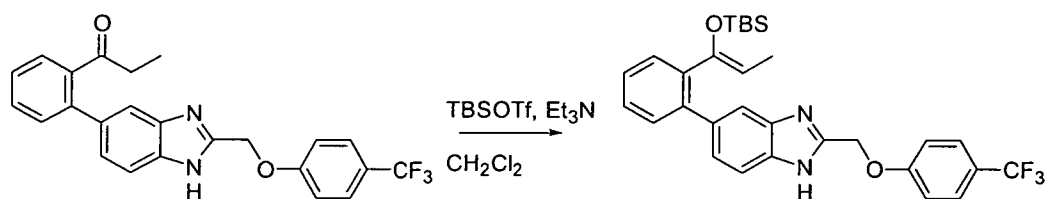
## 實例 10

2-羥基-1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-丙烷-1-酮(化合物 146)

A. 1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-  
 苯基}-丙烷-1-酮



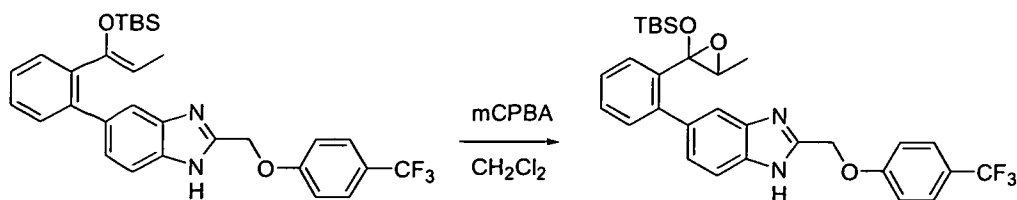
5  
 在含 1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-  
 基]-苯基}-丙烷-1-醇(0.100 g, 0.235 mmol, 實例 9, 化  
 合物 143)之  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3 mL)溶液中添加迪斯-馬丁過碘烷(Dess-  
 Martin periodinane)(0.159 g, 0.375 mmol)。於室溫下攪拌  
 2 小時。反應混合物濃縮, 殘質經層析法純化(矽石, 己烷:  
 EtOAc, 2:1), 產生標題化合物之白色固體(0.087 g, 87%)。



10  
 B. 5-{2-[1-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧)-丙烯基]-苯基}-2-  
 (4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑

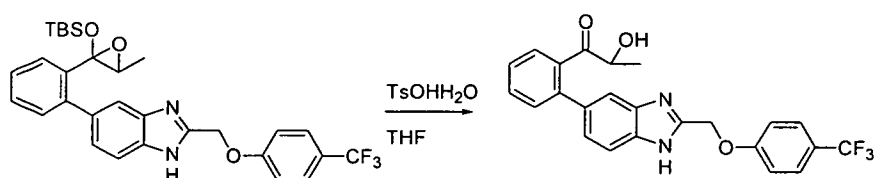
15  
 在  $0^\circ\text{C}$  之含 1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并  
 咪唑-5-基]-苯基}-丙烷-1-酮(0.073 g, 0.172 mmol)之  
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4 mL)溶液中添加第三丁基二甲基矽烷基三氟甲磺  
 酸鹽(TBSOTf)(0.109 g, 0.413 mmol)與三乙胺(0.07 mL,  
 0.516 mmol)。攪拌 2 小時後, 反應混合物濃縮, 殘質經層  
 析法純化(矽石, 己烷:EtOAc, 4:1), 產生標題化合物之  
 黃色油狀物(0.065 g, 86%)。

C. 5-{2-[2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧)-3-甲基-環氧乙烷  
基]-苯基}-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑



取含 5-{2-[1-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧)-丙烯基]-苯  
基}-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑(0.052 g,  
0.0965 mmol)之  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4 mL)溶液，於室溫下添加間氯過  
氧苯甲酸(最高 77%，0.035 g，0.154 mmol)。攪拌 2 小時後，  
反應混合物濃縮，殘質經層析法純化(矽石，己烷：EtOAc，  
2：1)，產生標題化合物之黃色油狀物(0.050 g，94%)。

D. 2-羥基-1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-  
5-基]-苯基}-丙烷-1-酮



取含 5-{2-[2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧)-3-甲基-環氧  
乙烷基]-苯基}-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑  
(0.040 g，0.0721 mmol)與甲苯磺酸單水合物(0.016 g，  
0.0865 mmol)之 THF(2 mL)混合物加熱至  $80^\circ\text{C}$  4 小時。反  
應混合物濃縮，殘質經層析法純化(矽石，己烷：EtOAc，  
1：2)，產生標題化合物之褐色油狀物(0.028 g，89%)。 $^1\text{H}$   
NMR(400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm)：7.66-7.56(m, 4H), 7.53-

7.45(m, 4H), 7.26-7.22(m, 3H), 5.43(s, 2H), 4.12-4.03(m, 1H), 1.03(d, 3H, J=7.2Hz)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{26}H_{23}F_3N_3O_3$  : 482.4(M + MeCN + H), 實測值 482.3。

採用實例 10 說明之製程，由化合物 144(實例 8)製備化合物 147。

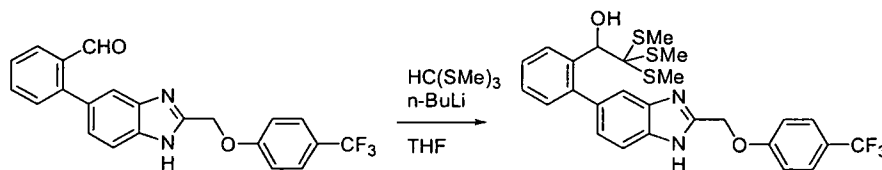
### 化合物 名稱與數據

**147** 2-羥基-2-甲基-1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-丙烷-1-酮  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  (ppm) : 7.64-7.62(m, 3H), 7.53-7.45(m, 3H), 7.42-7.41(m, 2H), 7.29(dd, 1H, J=6.4Hz, 1.6Hz), 7.24(d, 2H, J=8.4Hz)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{25}H_{22}F_3N_2O_3$  : 455.5(M + H), 實測值 455.3。

### 實例 11

N,N-二甲基-2-羥基-2-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-乙醯胺(化合物 148)

A. 2,2,2-參-甲基硫烷基-1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-乙醇

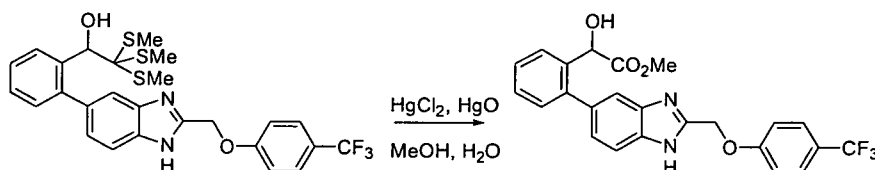


在含參(甲基硫)甲烷(0.640 g, 4.15 mmol)之 THF(12 mL)溶液中，於  $-78^\circ C$  下添加正丁基鋰(1.6 mL, 4.15 mmol)。攪拌 30 分鐘後，小心添加 2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯甲醛(0.274 g, 0.691 mmol，

實例 9，步驟 A)之 THF(2 mL)溶液至 $-78^{\circ}\text{C}$ 之反應混合物中。20 分鐘後，添加甲醇中止反應。反應混合物經層析法純化(矽石，己烷：EtOAc，2：1)，產生標題化合物之黃色油狀物(0.836 g，94%)。

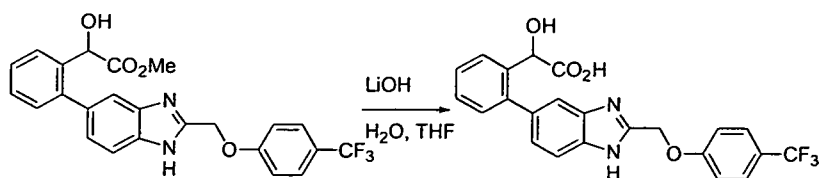
5

B. 羥基-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-乙酸甲酯



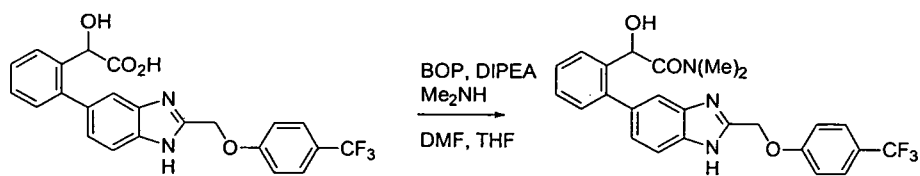
於室溫下，在含 2,2,2-參-甲基硫烷基-1-{2-[2-(4-三氟  
10 甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-乙醇(0.482 g，  
0.875 mmol)之混合溶劑(16 mL，MeOH：H<sub>2</sub>O = 9：1)溶液  
中添加氯化汞(0.855 g，3.15 mmol)與氧化汞(0.303 g，1.40  
mmol)。攪拌反應混合物 12 小時。過濾排除固體，所收集  
之濾液減壓濃縮。殘質經層析法純化(矽石，己烷：  
15 EtOAc，1：1)，產生標題化合物之白色固體(0.312 g，  
78%)。 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz，CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm)：7.71(s，1H)，  
7.62(d，2H，J=8.4Hz)，7.50-7.46(m，1H)，7.7.41-7.36(m，2H)，  
7.34-7.31(m，2H)，7.25(d，2H，J=8.8Hz)，5.49(s，2H)，5.27(s，  
1H)，3.62(s，3H)。質譜(LCMS，ESI pos.)計算值  
20 C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>：457.4(M + H)，實測值 457.3。

C. 羥基-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-乙酸



於室溫下，在含羥基-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-乙酸 甲酯(0.312 g, 0.684 mmol) 之混合溶劑(14 mL, MeOH : H<sub>2</sub>O = 3 : 1)溶液中添加氫氧化鋰(LiOH)(0.098 g, 4.10 mmol)。攪拌 12 小時後，反應混合物經 EtOAc 稀釋，以 3N HCl 水溶液酸化。有機層經鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥。過濾，濾液減壓濃縮，產生標題化合物之白色固體(0.296 g, 98 %)。

D. N,N-二甲基-2-羥基-2-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-乙醯胺(化合物 148)



在含羥基-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-乙酸(0.030 g, 0.0678 mmol)之 DMF(0.5 mL)溶液中添加(苯并三唑-1-基氧)參(二甲基胺基)磷六氟磷酸鹽(BOP)(0.033 g, 0.0745 mmol)、二異丙基乙胺(二PEA)(0.05 mL, 0.272 mmol)與二甲基胺(0.05 mL, 0.102 mmol, 2.0M THF 溶液)。攪拌 12 小時後，粗產物經層析法

純化(矽石,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  :  $\text{MeOH}$ , 5 : 1), 產生標題化合物之白色固體(0.028 g, 83 %).  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm) : 7.71-7.67(m, 2H), 7.63(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.41-7.37(m, 5H), 7.25(d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 5.46(s, 2H), 5.24(s, 1H), 2.85(s, 3H), 2.36(s, 3H). 質譜(LCMS, ESI pos.) 計算值  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$  : 470.5(M + H), 實測值 470.3.

採用實例 11 說明之製程, 由 N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽製備化合物 149.

#### 化合物 名稱與數據

**149** 2-羥基-N-甲氧基-N-甲基-2-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-乙醯胺  
 $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm) : 7.70-7.64(m, 4H), 7.46-7.36(m, 5H), 7.29-7.26(m, 2H), 5.47(s, 2H), 5.44(s, 1H), 3.05(s, 3H), 2.94(s, 3H). 質譜(LCMS, ESI pos.) 計算值  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$  : 486.5(M + H), 實測值 486.3.

10

#### 實例 12

2-羥基-1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-乙酮(化合物 151)

1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-乙烷-1,2-二醇(化合物 150)

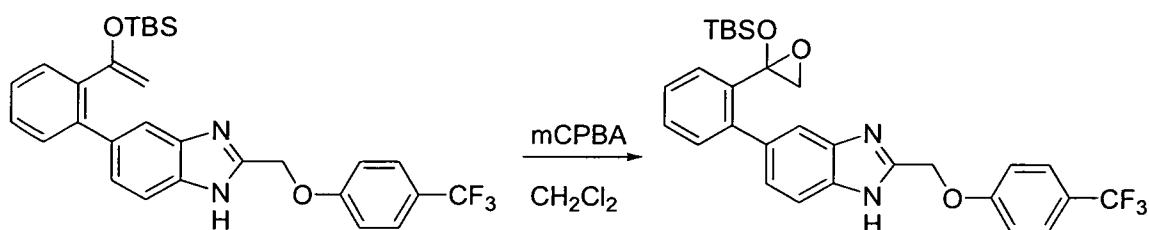
15

A. 1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-乙酮



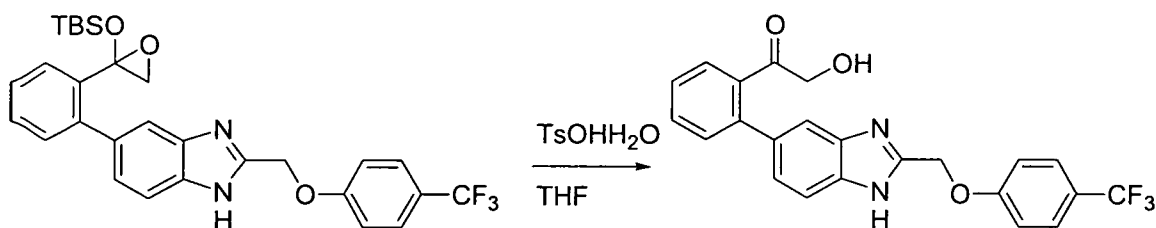
(矽石，己烷：EtOAc，2：1)，產生標題化合物之黃色油狀物(0.242 g，88%)。

C. 5-{2-[2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧)-環氧乙烷基]-苯基}-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑



於室溫下，在含 5-{2-[1-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧)-乙烯基]-苯基}-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑(0.126 g，0.240 mmol)之  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5 mL)溶液中添加間氯過氧苯甲酸(最高 77%，0.161 g，0.720 mmol)。攪拌 1 小時後，反應混合物濃縮，殘質經層析法純化(矽石，己烷：EtOAc，2：1)，產生標題化合物之無色油狀物(0.115 g，94%)。

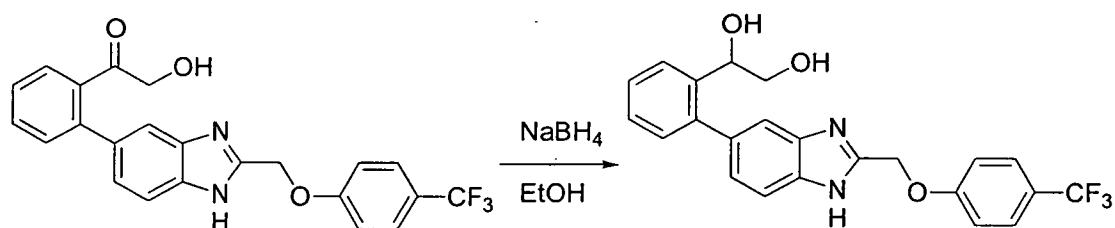
D. 2-羥基-1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-乙酮(化合物 151)



取含 5-{2-[2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧)-環氧乙烷基]-苯基}-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑(0.072 g，0.134 mmol)與甲苯磺酸單水合物(0.031 g，0.161 mmol)

之 THF( 2 mL)反應混合物加熱至 80°C，攪拌 2 小時。反應  
 混合物濃縮，殘質經層析法純化(矽石，己烷：EtOAc，1：  
 2)，產生標題化合物之褐色油狀物(0.053 g，92%)。<sup>1</sup>H  
 NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm)：7.64(d, 2H, J=9.2Hz),  
 7.62-7.56(m, 2H), 7.54-7.46(m, 4H), 7.26-7.23(m, 3H),  
 5.45(s, 2H), 4.06(s, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  
 C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>：427.4(M + H)，實測值 427.0。

E. 1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-  
 苯基}-乙烷-1,2-二醇(化合物 150)



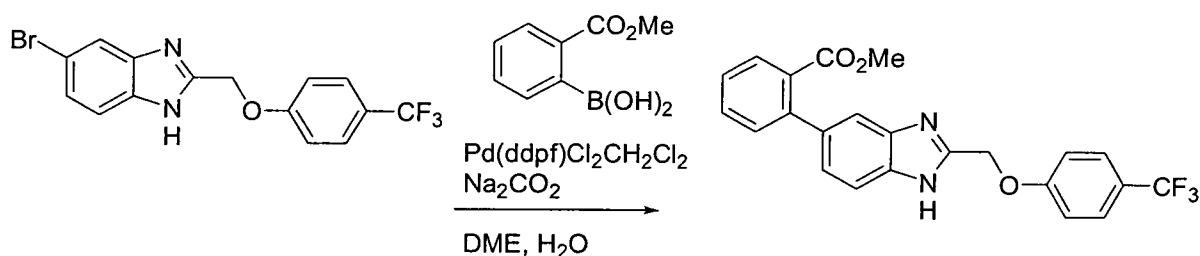
於 0°C 下，在含 2-羥基-1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲  
 基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-乙酮(0.082 g，0.192 mmol)  
 之乙醇(6 mL)溶液中添加氫硼化鈉(0.029 g，0.769 mmol)。  
 攪拌 20 分鐘後，加水中止反應，添加 EtOAc 稀釋，有機層  
 經鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥與減壓濃縮，產生殘質，經層析  
 法純化(矽石，CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>：MeOH，10：1)，產生標題化合物  
 之淺黃色油狀物(0.075 g，91%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz,  
 CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm)：7.64-7.61(m, 4H), 7.40(dt, 1H, J=8.4Hz,  
 J=1.6Hz), 7.32(dt, 1H, J=8.2Hz, J=1.6Hz), 7.26-7.23(m, 5H),  
 5.45(s, 2H), 4.86(dd, 1H, J=6.8Hz, J=1.2Hz), 3.58-3.55(m,

1H), 1.60-1.57(m, 1H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $C_{23}H_{20}F_3N_2O_3$ : 429.4(M + H), 實測值 429.1。

### 實例 13

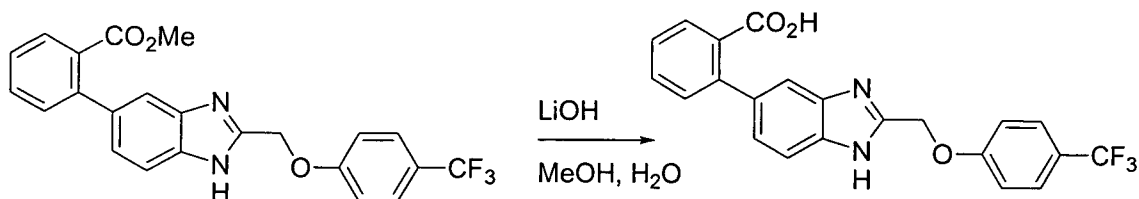
N-(2-羥基-乙基)-2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯甲醯胺(化合物 152)

A. 2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯甲酸甲酯



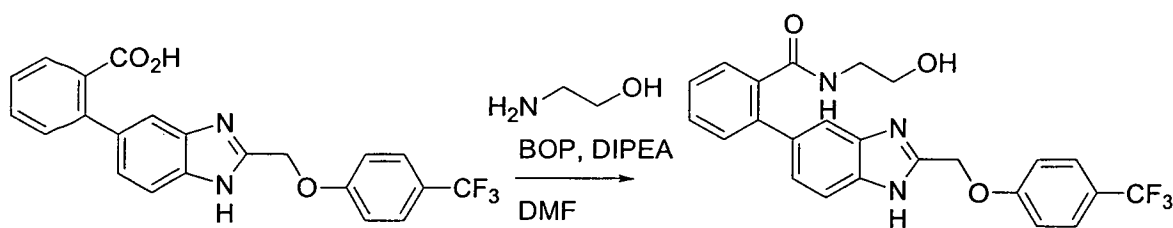
取含 5-溴-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑 (0.500 g, 1.35 mmol)、(2-甲氧基羰基苯基)二羥硼酸(0.290 g, 1.62 mmol)、碳酸鈉(0.857 g, 8.10 mmol)與 1,1'-[雙(二-第三丁基膦基)二茂絡鐵]-鈀二氯化物(0.088 g, 0.135 mmol)之 DME(10 mL)與 H<sub>2</sub>O(2.5 mL)混合物於 80°C 下加熱 12 小時。反應混合物減壓濃縮，殘質經層析法純化(矽石，己烷：EtOAc, 1 : 1)，產生黃色油狀產物(0.494 g, 86%)。

B. 2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯甲酸



在含 2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯甲酸甲酯(0.494 g, 1.16 mmol)之混合溶劑(30 mL, MeOH : H<sub>2</sub>O = 3 : 1)溶液中添加氫氧化鋰(0.166 g, 6.95 mmol)。攪拌 12 小時後，反應混合物經 EtOAc 稀釋，以 3N HCl 水溶液酸化。有機層經鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，產生標題化合物之白色固體(0.435 g, 91%)。

C. N-(2-羥基-乙基)-2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯甲醯胺



取含 2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯甲酸(0.050 g, 0.121 mmol)、BOP(0.059 g, 0.133 mmol)、DIPEA(0.07 mL, 0.363 mmol)與乙醇胺(0.011 g, 0.182 mmol)之 DMF(0.5 mL)混合物於室溫下攪拌 12 小時。粗產物經層析法純化(矽石, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH, 5 : 1), 產生標題化合物之褐色油狀物(0.043 g, 78%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm) : 7.64-7.59(m, 3H), 7.54-7.46(m, 4H), 7.41(td, 1H, J=8.2Hz, J=1.6Hz), 7.35(dd, 1H, J=8.0Hz, J=1.6Hz), 7.15(d, 2H, J=8.0Hz), 5.42(s, 2H), 5.24(s, 1H), 3.91(t, 2H, J=6.0Hz), 3.24(t, 2H, J=6.2Hz)。質譜(LCMS,

ESI pos.) 計算值  $C_{24}H_{21}F_3N_3O_3$  : 456.4(M + H), 實測值 456.2。

採用實例 13 之製程, 由 1-胺基-2-甲基-丙烷-2-醇、dl-1-胺基-2-丙醇與 2-(甲基胺基)乙醇製備化合物 153-155(製程 C)。

5

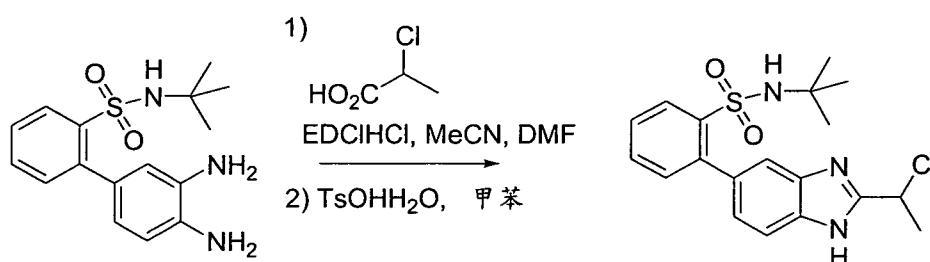
化合物 名稱與數據

- 153** N-(2-羥基-2-甲基-丙基)-2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯甲醯胺  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  (ppm) : 7.63-7.60(m, 3H), 7.54-7.40(m, 5H), 7.34(dd, 1H,  $J=8.0Hz$ ,  $J=1.6Hz$ ), 7.22(d, 2H,  $J=8.4Hz$ ), 5.42(s, 2H), 3.11(s, 2H), 0.88(s, 6H)。質譜(LCMS, ESI pos.) 計算值  $C_{26}H_{25}F_3N_3O_3$  : 484.5(M + H), 實測值 484.3。
- 154** N-(2-羥基-丙基)-2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯甲醯胺  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  (ppm) : 7.63-7.61(m, 3H), 7.53-7.39(m, 5H), 7.35(dd, 1H,  $J=8.0Hz$ ,  $J=1.6Hz$ ), 7.23(d, 2H,  $J=8.4Hz$ ), 5.42(s, 2H), 3.60(hex, 1H,  $J=2.4Hz$ ), 3.16(dd, 1H,  $J=13.2Hz$ ,  $J=6.4Hz$ ), 3.03(dd, 1H,  $J=13.2Hz$ ,  $J=6.0Hz$ ), 0.79(d, 3H,  $J=6.4Hz$ )。質譜(LCMS, ESI pos.) 計算值  $C_{25}H_{23}F_3N_3O_3$  : 471.5(M + 2H), 實測值 471.3。
- 155** N-(2-羥基-乙基)-N-甲基-2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯甲醯胺  
 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  (ppm) : 7.64-7.62(m, 3H), 7.54-7.36(m, 6H), 7.24(d, 2H,  $J=8.8Hz$ ), 5.43(s, 2H), 3.42-3.36(m, 2H), 3.28-3.18(m, 2H), 2.60(s, 3H)。質譜(LCMS, ESI pos.) 計算值  $C_{25}H_{23}F_3N_3O_3$  : 470.5(M + H), 實測值 470.3。

## 實例 14

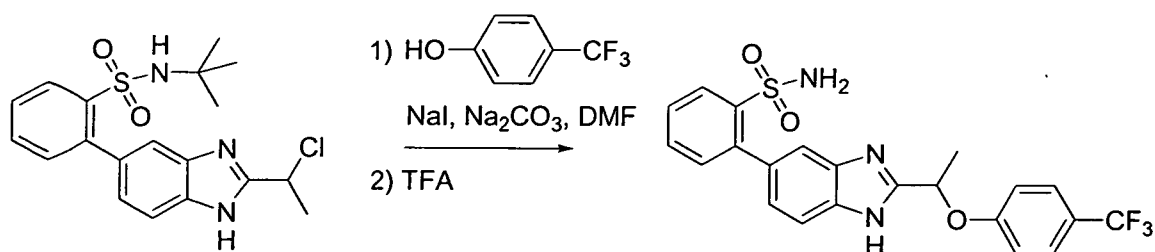
## 2-{2-[1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-1H-苯并咪唑-5-基}-苯磺醯胺(化合物 156)

## A. N-第三丁基-2-[2-(1-氯-乙基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺



取含 3',4'-二氨基-聯苯-2-磺酸第三丁基醯胺(0.250 g, 0.783 mmol, 實例 1 步驟 C)與 N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.120 g, 0.602 mmol)之 MeCN(4 mL)混合物於室溫下攪拌 20 分鐘。在此混合物中滴加 2-氯丙酸(0.064 g, 0.602 mmol)之 DMF(1 mL)溶液，攪拌反應 12 小時。反應混合物濃縮，殘質經層析法純化(矽石，己烷：EtOAc，2：1)，產生黃色油狀產物(0.170 g, 53%)。然後溶於甲苯(4 mL)，添加甲苯磺酸單水合物(0.118 g, 0.622 mmol)。加熱反應混合物至 70 °C 2 小時。蒸發溶劑，產生殘質，經層析法純化(矽石，己烷：EtOAc，1：1)，產生標題化合物之黃色油狀物(0.150 g, 92%)。

## B. 2-{2-[1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-1H-苯并咪唑-5-基}-苯磺醯胺



5 取含 N-第三丁基-2-[2-(1-氯-乙基)-1H-苯并咪唑-5-基]-  
 苯磺醯胺(0.042 g, 0.107 mmol)、4-三氟甲基-苯酚(0.069  
 g, 0.428 mmol)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.045 g, 0.428 mmol) 與  
 NaI(0.064 g, 0.428 mmol)之 DMF(2 mL)混合物於室溫下攪  
 拌 24 小時。反應混合物經層析法純化(矽石, 己烷:  
 EtOAc, 1:1), 產生受保護之產物。取此產物溶於 1,2-二  
 氯乙烷(1 mL)與 TFA(1 mL), 加熱至 60 °C 2 小時後, 冷  
 卻。蒸發溶劑, 所得粗產物經層析法純化(矽石, EtOAc:  
 10 己烷, 2:1), 產生標題化合物之淡黃色油狀物(0.033, 67  
 %)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm): 8.14(dd, 1H,  
 J=8.0Hz, J=1.2Hz), 7.70(dd, 1H, J=1.6Hz, J=0.8Hz), 7.67-  
 7.58(m, 4H), 7.55(td, 1H, J=8.6Hz, J=1.6Hz), 7.39(td, 2H,  
 J=9.0Hz, J=1.6Hz), 7.20(d, 2H, J=8.8Hz), 5.91(q, 1H),  
 1.87(d, 3H, J=6.8Hz)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  
 C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 503.5(M + MeCN + H), 實測值 503.2。

15 採用實例 14 說明之製程, 由 2-氯丁酸製備化合物  
 157。

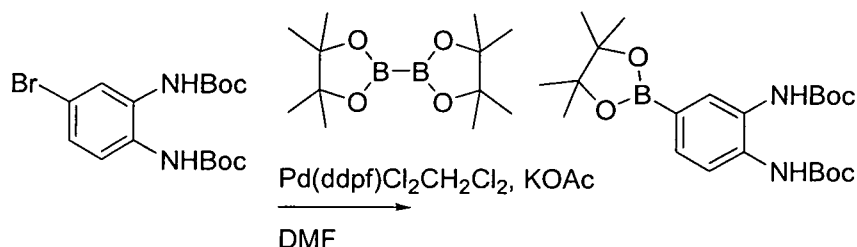
化合物 名稱與數據

157 2-{2-[1-(4-三氟甲基-苯氧基)-丙基]-1H-苯并咪唑-5-基}-苯磺醯胺  
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm) : 8.11(dd, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.66-7.50(m, 6H), 7.37(dd, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.30(d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.15(d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 5.54(t, 1H), 2.29-2.15(m, 2H), 1.08(t, 3H,  $J=7.4\text{Hz}$ )。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  : 517.5(M + MeCN + H), 實測值 517.2。

實例 15

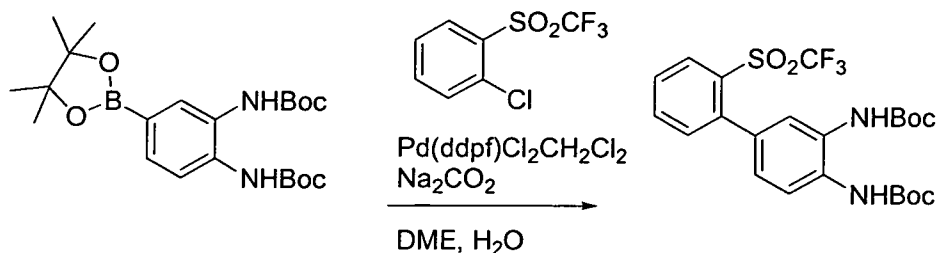
5-(2-三氟甲烷磺醯基-苯基)-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑(化合物 158)

A. [2-第三丁氧基羰基胺基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊環-2-基)-苯基]-胺甲酸第三丁酯



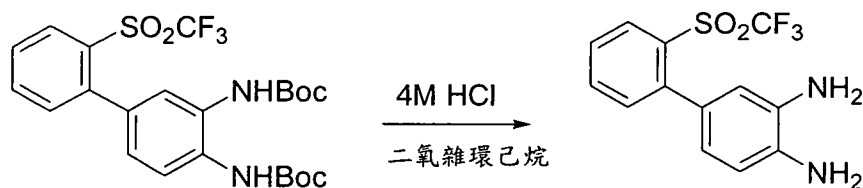
取含(4-溴-2-第三丁氧基羰基胺基-苯基)-胺甲酸第三丁酯(2.00 g, 8.73 mmol)、二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂絡鐵]鈹(II)二氯甲烷加合物(0.71 g, 0.873 mmol)、乙酸鉀(1.71 g, 17.5 mmol)與雙(四甲基乙二醯)二硼(3.33 g, 13.1 mmol)之 DMF(12 mL)混合物於  $80^\circ\text{C}$  下加熱 12 小時。反應混合物真空濃縮，殘質經層析法純化(矽石，己烷：EtOAc，2：1)，產生標題化合物之灰白色固體(1.88 g, 84%)。

B. (4-第三丁氧基羰基胺基-2'-三氟甲烷磺醯基-聯苯-3-基)-  
胺甲酸第三丁酯



取含[2-第三丁氧基羰基胺基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊環-2-基)-苯基]-胺甲酸第三丁酯(0.213 g, 0.490 mmol)、1-氯-2-三氟甲烷磺醯基-苯(0.100 g, 0.409 mmol)、碳酸鈉(0.260 g, 2.45 mmol)與 1,1'-[雙(二-第三丁基膦基)二茂絡鐵]-鈦二氯化物(0.027 g, 0.0409 mmol)之 DME(2 mL)與 H<sub>2</sub>O(0.5 mL)混合物於 90°C 下加熱 12 小時。反應混合物減壓濃縮，殘質經層析法純化(矽石，己烷：EtOAc，1：1)，產生標題化合物之黃色固體(0.158 g，75%)。

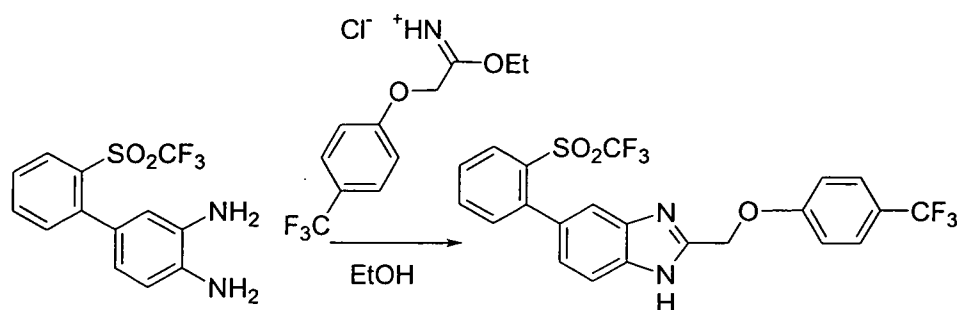
C. 2'-三氟甲烷磺醯基-聯苯-3,4-二胺



取含(4-第三丁氧基羰基胺基-2'-三氟甲烷磺醯基-聯苯-3-基)-胺甲酸第三丁酯(0.072 g, 0.228 mmol)之 4M HCl 之二氧雜環己烷溶液(3 mL)之溶液於室溫下攪拌 2h。反應混合物減壓濃縮。殘質溶於 EtOAc，溶液經飽和碳酸氫鈉與水

洗滌(pH = 7)。有機層經硫酸鈉脫水，過濾，濾液真空濃縮，產生標題化合物之黃色油狀物(0.043 g, 98%)。

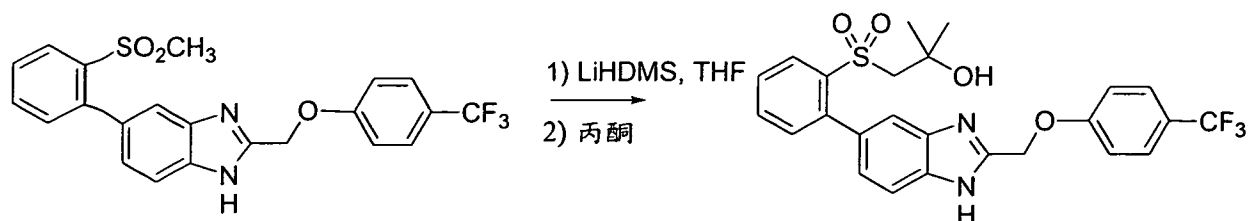
D. 5-(2-三氟甲烷磺醯基-苯基)-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑



取含 2'-三氟甲烷磺醯基-聯苯-3,4-二胺(0.042 g, 0.133 mmol)與 2-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙醯亞胺酸乙酯鹽酸鹽(0.045 g, 0.159 mmol, 實例 1.1)之 EtOH(4 mL)混合物於室溫下攪拌 12 小時。反應濃縮，產生殘質，經層析法純化(矽石，己烷：EtOAc，1：2)，產生褐色油狀產物(0.065 g, 98%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm)：8.25(d, 1H, J=7.6Hz), 7.92(td, 1H, J=8.4Hz, J=1.6Hz), 7.77(td, 1H, J=8.4Hz, J=1.2Hz), 7.65-7.54(m, 3H), 7.27-7.20(m, 4H), 7.14(d, 1H, J =8.4Hz), 5.45(s, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值 C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S：501.4(M + H)，實測值 501.2。

實例 16

2-甲基-1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯基}-丙烷-2-醇(化合物 159)



於 $-78^{\circ}\text{C}$ 下，在含 5-(2-甲磺醯基-苯基)-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑(0.030 g, 0.0671 mmol)之 THF(3 mL)溶液中添加雙(三甲基矽烷基)胺化鋰(0.20 mL, 0.201 mmol, 1.0 M THF 溶液)。攪拌 30 分鐘後，添加丙酮(0.2 mL)。再攪拌混合物 30 分鐘，然後添加 MeOH 中止反應。蒸發溶劑，產生殘質，經層析法純化(矽石，己烷：EtOAc, 1 : 2)，產生標題化合物之白色固體(0.030 g, 88%)。  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) : 8.19(dd, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.75-7.70(m, 2H), 7.66-7.62(m, 4H), 7.46(dd, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.35(d, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.25(d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 5.46(s, 2H), 2.92(s, 2H), 1.08(s, 6H)。質譜(LCMS, ESI pos.) 計算值  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  : 505.5(M + H)，實測值 505.3。

採用實例 16 說明之製程，改用乙醛替代丙酮，製備化合物 160。

化合物	名稱與數據
160	1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-丙烷-2-醇} 苯磺醯基
	$^1\text{H}$ NMR(400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) : 8.18(dd, 1H, $J=7.6\text{Hz}$ , $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.75-7.71(m, 2H), 7.67-7.61(m, 4H), 7.47(dd, 1H, $J=7.6\text{Hz}$ , $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.34(dd, 1H, $J=8.0\text{Hz}$ , $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.25 (d,

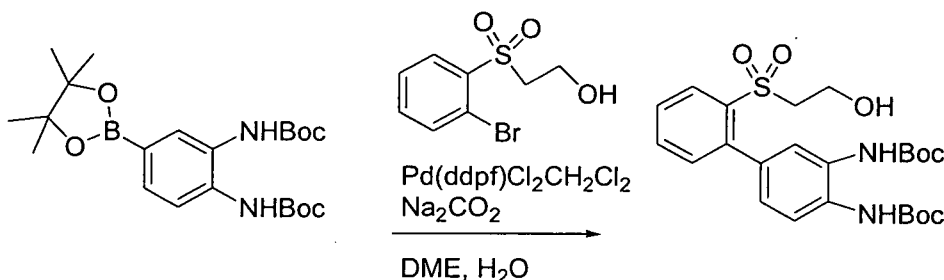
化合物 名稱與數據

2H, J=8.4Hz), 5.46(s, 2H), 3.98-3.90(m, 1H), 2.89(dd, 1H, J=14.4Hz, J=7.2Hz), 2.73(dd, 1H, J=14.4Hz, J=4.4Hz), 0.97(d, 3H, J=6.4Hz)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值 C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S : 491.5.5(M+H), 實測值 491.2。

實例 17

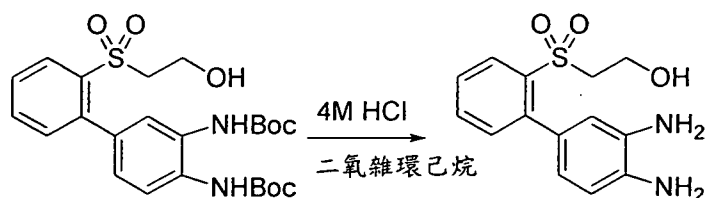
2-{2-[2-(4-三氟甲烷磺醯基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯基}-乙醇(化合物 161)

A. [4-第三丁氧基羰基胺基-2'-(2-羥基-乙烷磺醯基)-聯苯-3-基]-胺甲酸第三丁酯



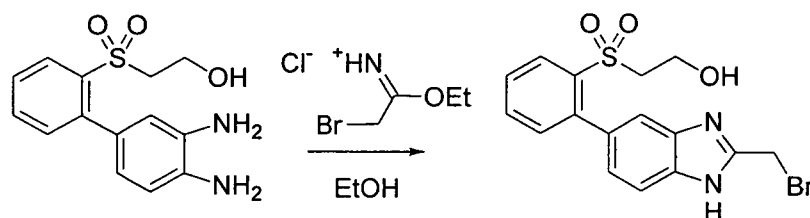
取含[2-第三丁氧基羰基胺基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊環-2-基)-苯基]-胺甲酸第三丁酯(0.300 g, 0.691 mmol, 實例 15, 步驟 A)、2-溴苯基磺醯基乙醇(0.153 g, 0.576 mmol)、碳酸鈉(0.439 g, 4.15 mmol)與 1,1'-[雙(二-第三丁基膦基)二茂絡鐵]-鈦二氯化物(0.153 g, 0.0576 mmol)之 DME(6 mL)與 H<sub>2</sub>O(1.5 mL)混合物於 100°C 下攪拌 12 小時。反應混合物減壓濃縮, 產生殘質, 經層析法純化(矽石, 己烷: EtOAc, 1:1), 產生標題化合物之黃色油狀物(0.233 g, 82%)。

## B. 2-(3',4'-二氨基-聯苯-2-磺醯基)-乙醇



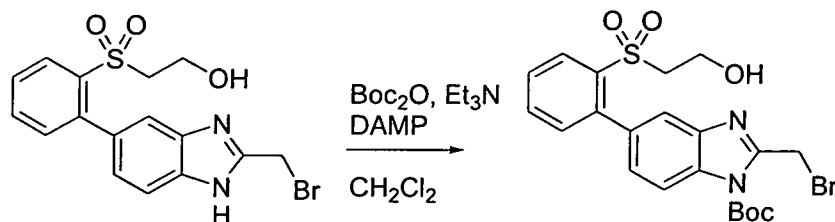
取含[4-第三丁氧基羰基氨基-2'-(2-羥基-乙烷磺醯基)-  
 聯苯-3-基]-胺甲酸第三丁酯(0.233 g, 0.476 mmol)之 4M  
 HCl 之二氧雜環己烷溶液(6 mL)之溶液於室溫下攪拌 2 小  
 時。反應混合物減壓濃縮。殘質溶於 EtOAc, 溶液經飽和碳  
 酸氫鈉與水洗滌(pH=7)。有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液  
 真空濃縮, 產生標題化合物之黃色油狀物(0.136 g, 98%)。

## C. 2-[2-(2-溴甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-苯磺醯基]-乙醇



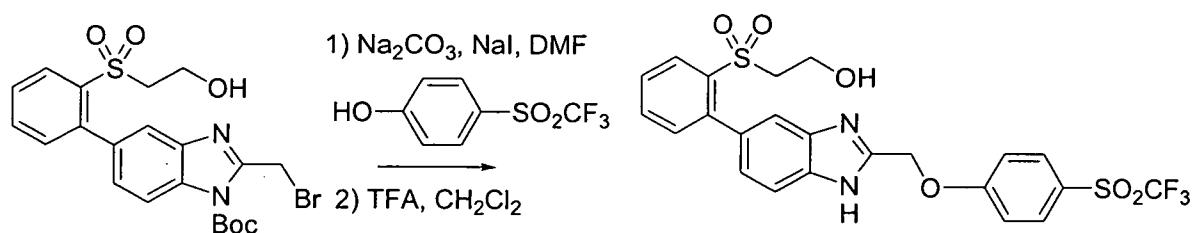
取含 2-(3',4'-二氨基-聯苯-2-磺醯基)-乙醇(0.140 g,  
 0.479 mmol)與 2-溴乙醯亞胺酸乙酯鹽酸鹽(0.116 g, 0.575  
 mmol)之無水乙醇(100%, 6 mL)混合物於室溫下攪拌 12 小  
 時。反應混合物減壓濃縮, 以乙酸乙酯與鹽水萃取。有機層經  
 硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液真空濃縮, 產生 2-溴甲基-5-(2-甲烷磺  
 醯基-苯基)-1H-苯并咪唑之黃色油狀物(0.178 g, 94%)。

D. 2-溴甲基-5-[2-(2-羥基-乙烷磺醯基)-苯基]-苯并咪唑-1-甲酸第三丁酯



取含 2-[2-(2-溴甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-苯磺醯基]-乙醇(0.124 g, 0.314 mmol)、Boc<sub>2</sub>O(0.151 g, 0.690 mmol)、Et<sub>3</sub>N(0.131 mL, 0.942 mmol)與 DMAP(0.004 g, 0.0314 mmol)之 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物減壓濃縮，殘質經層析法純化(矽石，EtOAc：己烷，1：2)，產生標題化合物之黃色油狀物(0.123 g, 79%)。

E. 2-{2-[2-(4-三氟甲烷磺醯基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯基}-乙醇



取含 2-溴甲基-5-[2-(2-羥基-乙烷磺醯基)-苯基]-苯并咪唑-1-甲酸第三丁酯(0.030 g, 0.0606 mmol)、4-三氟甲烷磺醯基-苯酚(0.027 g, 0.121 mmol)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.026 g, 0.242 mmol)與 NaI(0.036 g, 0.242 mmol)之 DMF(1 mL)混合物於室溫下攪拌 12 小時。反應混合物減壓濃縮，所得殘質溶於

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1 mL)後，添加 TFA(0.3 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物濃縮，殘質經層析法純化(矽石，CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>：MeOH，5：1)，產生標題化合物之白色固體。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm)：8.17(dd, 1H, J=8.0Hz, J=1.2Hz), 8.03(d, 2H, J=8.8Hz), 7.76-7.62(m, 4H), 7.48-7.45(m, 3H), 7.35(d, 1H, J=8.4Hz), 5.57(s, 2H), 3.63(t, 2H, J=6.4Hz), 2.91(t, 2H, J=6.6Hz)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值 C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>：582.5(M + MeCN + H)，實測值 582.2。

採用實例 17 說明之製程，由 4-甲烷磺醯基-苯酚(製程 E)製備化合物 162。

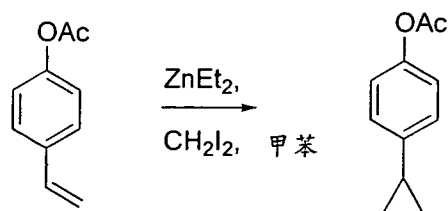
#### 化合物 名稱與數據

162	2-{2-[2-(4-甲烷磺醯基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯基}-乙醇 <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ(ppm)：8.17(dd, 1H, J=8.4Hz, J=1.2Hz), 7.93(td, 2H, J=8.8Hz, J=2.6Hz), 7.76-7.62(m, 4H), 7.46(dd, 1H, J=7.6Hz, J=1.2Hz), 7.35-7.30(m, 3H), 5.50(s, 2H), 3.62(t, 2H, J=6.6Hz), 3.09(s, 3H), 2.91(t, 2H, J=6.2Hz)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值 C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub> ：528.6(M + MeCN + H)，實測值 528.2。
-----	--

#### 實例 18

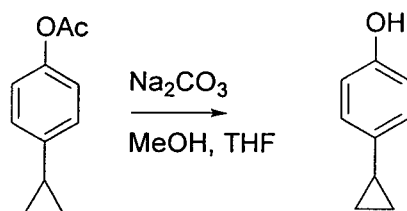
2-[2-(4-環丙基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺  
(化合物 163)

A. 乙酸 4-環丙基-苯酯



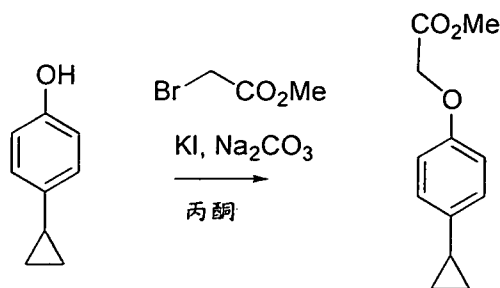
在含二乙基鋅(200 mL, 0.220 mol, 1.1 M 甲苯溶液)之  
 甲苯(270 mL)溶液中添加 4-乙醯氧基苯乙烯(16.8 mL,  
 0.110 mol), 隨後添加二碘甲烷(23.0 mL, 0.286 mol)。反  
 應混合物於室溫下攪拌 5 小時後, 於回流下加熱 12 小時。  
 以 2N HCl 水溶液中止反應。分離有機層, 以鹽水洗滌, 經  
 硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮, 產生標題化合物之褐色  
 油狀物(16.1 g, 83%)。

#### 10 B. 4-環丙基-苯酚



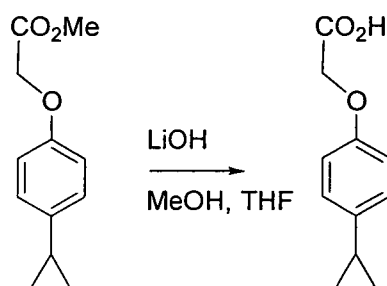
在含乙酸 4-環丙基-苯酯(16.1 g, 0.0914 mol)之混合溶  
 劑(40 mL, MeOH: THF = 1:1)溶液中添加乙酸钠(19.4  
 g, 0.183 mol)。攪拌反應混合物 2 小時。減壓蒸發溶劑, 產  
 生粗產物混合物, 添加 Et<sub>2</sub>O。濾出固體, 濾液濃縮, 產生  
 標題化合物之黃色油狀物(12.1 g, 99%)。

#### 15 C. (4-環丙基-苯氧基)-乙酸甲酯



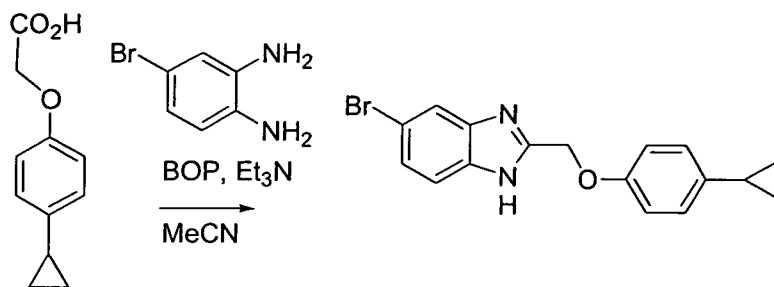
在含 4-環丙基-苯酚(1.00 g, 7.46 mmol)之丙酮(20 mL)溶液中添加碘化鉀(2.47 g, 16.4 mmol)、碳酸鈉(2.34 g, 16.4 mmol)與溴乙酸甲酯(0.63 mL, 6.78 mmol), 攪拌反應混合物 12 小時。濾出固體後, 濾液濃縮。殘質經層析法純化(矽石, 己烷:EtOAc = 4:1), 產生標題化合物之黃色油狀物(1.29 g, 84%)。

#### D. (4-環丙基-苯氧基)-乙酸



在含(4-環丙基-苯氧基)-乙酸甲酯(1.29 g, 6.27 mmol)之混合溶劑(10 mL, MeOH:THF =1:1)溶液中添加 1N 氫氧化鋰溶液(5 mL)。攪拌 6 小時後, 反應混合物經 2N HCl 水溶液酸化, 隨後以 EtOAc 萃取。分離之有機層經鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮, 產生標題化合物之黃色油狀物(1.18 g, 98%)。

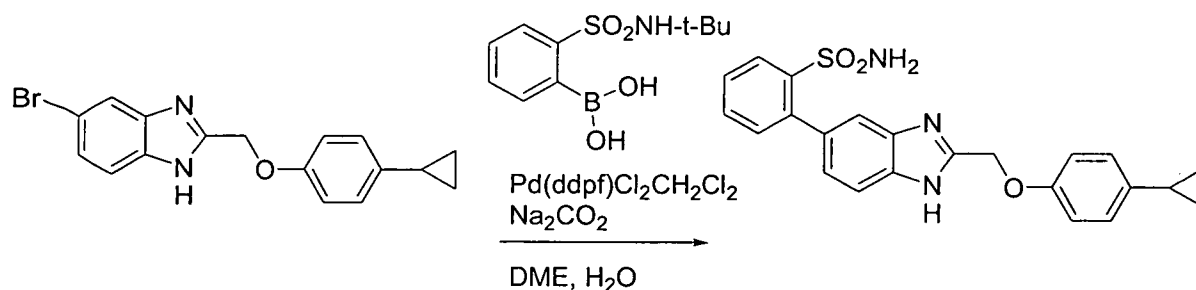
## E. 5-溴-2-(4-環丙基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑



在含 4-溴-苯-1,2-二胺 (0.759 g, 4.06 mmol)、BOP(1.381 g, 3.12 mmol)與三乙胺(0.44 mL, 3.12 mmol)之乙腈(18 mL)混合物中，以 2 小時時間滴加 4-環丙基-苯氧基)-乙酸(0.600 g, 3.12 mmol)之乙腈(5 mL)溶液。攪拌反應混合物 12 小時後，再於 80°C 下加熱 8 小時。反應混合物減壓濃縮，產生殘質，經層析法純化(矽石，己烷：EtOAc = 1：1)，產生標題化合物之黃色固體(0.825 g, 77%)。

10

## F. 2-[2-(4-環丙基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺



取含 5-溴-2-(4-環丙基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑 (0.030 g, 0.0874 mmol)、2-(第三丁基胺基)磺醯基苯基二羥硼酸(0.029 g, 0.114 mmol)、碳酸鈉(0.079 g, 0.524 mmol)與 1,1'-[雙(二-第三丁基膦基)二茂絡鐵]-鈹二氯化物(0.006 g, 0.00874 mmol)之 DME(2 mL)與 H<sub>2</sub>O(0.5 mL)混合物於

15

90°C 下加熱 12 小時。反應混合物減壓濃縮，產生殘質，經層析法純化(矽石，己烷：EtOAc，1：1)，產生產物。然後溶於三氟乙酸(3 mL)，加熱至 60°C 2 小時。反應混合物濃縮，殘質經層析法純化(矽石，己烷：EtOAc，1：2)，產生標題化合物之淡褐色固體。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm)：8.14(dd, 1H, J=8.0Hz, J=1.2Hz), 7.77(s, 1H), 7.73(d, 1H, J=9.2Hz), 7.65(td, 1H, J=8.2Hz, J=1.6Hz), 7.50(td, 1H, J=8.4Hz, J=1.6Hz), 7.51(dd, 1H, J=8.8Hz, J=1.2Hz), 7.41(dd, 1H, J=6.0Hz, J=1.2Hz), 7.08-6.99(m, 4H), 5.50(s, 2H), 1.90-1.84(m, 1H), 0.92-0.90(m, 2H), 0.62-0.58(m, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值 C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S：420.5(M + H)，實測值 420.4。

採用實例 18 說明之製程及習此相關技藝之人士已知之試劑、起始物與條件，製備下列代表性本發明化合物：

#### 化合物 名稱與數據

**164** 2-{2-[2-(4-環丙基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-丙烷-2-醇  
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)δ(ppm)：7.81(dd, 1H, J=8.0Hz, J=1.2Hz), 7.54(d, 1H, J=8.0Hz), 7.43(s, 1H), 7.34(td, 1H, J=8.6Hz, J=1.6Hz), 7.20(td, 1H, J=8.2Hz, J=1.2Hz), 7.15(dd, 1H, J=8.4Hz, J=1.6Hz), 7.05(dd, 1H, J=7.2Hz, J=1.6Hz), 7.03-6.95(m, 4H), 5.30(s, 2H), 1.87-1.81(m, 1H), 1.32(s, 6H), 0.90-0.87(m, 2H), 0.60-0.56(m, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值 C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>：399.5(M + H)，實測值 399.5。

- 165 2-[2-(4-環丙基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-甲基-苯磺醯胺  
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) : 8.05(dd, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.66-7.60(m, 4H), 7.55(td, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.40(dd, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.30(dd, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.02-6.94(m, 4H), 5.31(s, 2H), 2.34(s, 3H), 1.87-1.80(m, 1H), 0.90-0.85(m, 2H), 0.59-0.55(m, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  : 433.5(M + H), 實測值 434.4。
- 166 2-[2-(4-環丙基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N,N-二甲基-苯磺醯胺  
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) : 8.07(dd, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.65(td, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.61-7.54(m, 3H), 7.40(dd, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.25(dd, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.03-6.94(m, 4H), 5.31(s, 2H), 2.30(s, 6H), 1.87-1.82(m, 1H), 0.91-0.86(m, 2H), 0.60-0.56(m, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  : 448.6(M + H), 實測值 448.5。
- 167 2-(4-環丙基-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑  
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) : 8.18(dd, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.72(td, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.69-7.61(m, 3H), 7.46(dd, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.32(dd, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.03-6.95(m, 4H), 5.32(s, 2H), 2.64(s, 3H), 1.88-1.81(m, 1H), 0.91-0.86(m, 2H), 0.60-0.56(m, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  : 419.5(M + H), 實測值 419.4。
- 168 N-{2-[2-(4-環丙基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-甲烷磺醯胺  
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm) : 7.67-7.63(m, 2H), 7.54-7.51(m, 1H), 7.40-7.36(m, 2H), 7.33-7.28(m, 2H), 7.02-6.94(m, 4H), 5.31(s, 2H), 2.70(s, 3H), 1.87-1.80(m, 1H), 0.90-0.85(m, 2H), 0.59-0.55(m, 2H)。質譜(LCMS, ESI pos.)計算值  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  : 433.5(M + H), 實測值 434.4。

## 生物實例

## 實例 1

## 人類 TRPV1(hTRPV1) 結合性分析法

於過去曾說明之 [ $^3\text{H}$ ] RTX 結合性分析法(參見 PCT 國際申請案 WO02/33411A1 與 Elfrida G.R. 等人之 J. Pharmacol. Exp. Ther., 2002, 300(1): 9-17.) 測試本發明化合物抑制 [ $^3\text{H}$ ] RTX 與 hTRPV1 受體之結合性之能力。

以 hTRPV1 類香草醇受體轉染 HEK293 細胞，以漢氏平衡鹽溶液(Hank's balanced Salt Solution)洗滌，以細胞解離溶液(Sigma 藥廠)解離後，於 1000 x g 下離心 5 分鐘。取細胞集結塊於冷 20 mM HEPES 緩衝液(pH = 7.4，含 5.8 mM NaCl、320 mM 蔗糖、2 mM  $\text{MgCl}_2$ 、0.75  $\text{CaCl}_2$  與 5 mM KCl)中均質化，於 1000 x g 下離心 15 分鐘。所得上澄液再於 40,000 x g 下離心 15 分鐘。集結之膜塊在  $-80^\circ\text{C}$  下冷凍保存。

自膜中取約 120  $\mu\text{g}$  蛋白質 / mL，與指定濃度 [ $^3\text{H}$ ] RTX，於 0.5 mL HEPES 緩衝液(pH 7.4，含 0.25 mg/mL 脂肪酸-不含牛血清白蛋白)中，於  $37^\circ\text{C}$  下培養 60 分鐘。反應混合物再冷卻至  $4^\circ\text{C}$ ，各添加 0.1 mg  $\alpha_1$ -酸醣蛋白至各樣本中，再於  $4^\circ\text{C}$  下培養 15 分鐘。樣本於 18,500 x g 下離心 15 分鐘。將含集結塊之微離心管尖端切下。利用閃爍計數法定量結合之放射活性。在 200 nM 無標記之 RTX 之存在下測定非專一結合性。

或者，採用以大鼠組織進行之結合性分析法。取大鼠脊柱使用 Polytron 均質化 2 次，於 20 mM HEPES 緩衝液(pH = 7.4，含 5.8 mM NaCl 5.8、320 mM 蔗糖、2 mM MgCl<sub>2</sub>、0.75 mM CaCl<sub>2</sub> 0.75 與 5 mM KCl)中，於 3000 rpm 下離心 10 分鐘。取上澄液於 40,000 x g 下離心 15 分鐘。集結塊保留在離心管中，添加 10 mL 分析緩衝液至離心管中。使用 Polytron 混合集結塊與緩衝液。此分析法在總體積 0.5 mL HEPES 緩衝液中包含 120 µg/mL 膜蛋白質與 0.3-0.6 nM [<sup>3</sup>H]-RTX(波士頓 Perkin-Elmer 藥廠)。於 37°C 下培養 60 分鐘後，樣本於冰上冷卻，添加 0.1 mg α<sub>1</sub>-酸醣蛋白至樣本中。於 18,500 x g 下離心 15 分鐘後，吸出上澄液，切下離心管尖端，置入 6 mL 小瓶中。

數據係依據下列公式計算：抑制% = 100% x [(總結合性-結合性)/ 總結合性-非專一結合性)]。採用 Prism 程式計算 K<sub>i</sub> 值。

測試化合物 1，且發現其 K<sub>i</sub> 值為 2.7 nM。

## 實例 2

### 人類 TRPV1(hTRPV1 功能分析法

試驗化合物之功能分析法係採用 Ca<sup>++</sup>-敏感性螢光染料與 FLIPR™ 技術測定細胞內鈣離子濃度。當使用辣椒素處理時，即很容易檢測到 Ca<sup>++</sup>濃度提高。

取表現 hTRPV1 之 HEK293 細胞於塗覆聚-D-離胺酸之 384 孔黑底分析板(BD 354663)上生長，1 天後，施加鈣 3 染

料(Calcium 3 Dye)，於 37°C、5% CO<sub>2</sub> 下 35 分鐘，然後於室溫下 25 分鐘，隨後採用 FLIPR™ 技術測試促效劑所誘發提高之細胞內 Ca<sup>2+</sup> 濃度。以試驗化合物(不同濃度)處理細胞，在添加辣椒素至所有孔中之前 5 分鐘先測定細胞內 Ca<sup>2+</sup>，以使最終濃度 0.030 μM 誘發最高反應之~80%。

各數據點係採用四重覆分析孔之平均值，由濃度-反應試驗決定 EC<sub>50</sub> 或 IC<sub>50</sub> 值。彼等試化合物之 IC<sub>50</sub> 與抑制百分比數值均示於表 1。代號"a"代表在試驗濃度 0.5 μm 下得到之抑制百分比；代號"b"代表在試驗濃度 0.2 μm 下得到之抑制百分比；代號"c"代表由許多不同試驗濃度得到之 IC<sub>50</sub> 值 (nM)。術語“NA”表示該特定化合物之結果無法採用。

表 1

化合物	數據	化合物	數據
1	<sup>a</sup> 100 ; <sup>c</sup> 3	85	<sup>b</sup> 12
2	<sup>a</sup> 99 ; <sup>c</sup> 10	86	<sup>b</sup> 97 ; <sup>c</sup> 4.9
3	<sup>a</sup> 43	87	<sup>b</sup> 96 ; <sup>c</sup> 14
4	<sup>a</sup> 67	88	<sup>b</sup> 36
5	<sup>a</sup> 71	89	<sup>b</sup> 90 ; <sup>c</sup> 52
6	<sup>a</sup> 87 ; <sup>c</sup> 102	90	<sup>b</sup> 31
7	<sup>c</sup> 13	91	<sup>b</sup> 99 ; <sup>c</sup> 21
8	<sup>c</sup> 6.6	92	<sup>b</sup> 76 ; <sup>c</sup> 86
9	<sup>c</sup> 110	93	<sup>b</sup> 11
10	<sup>c</sup> 120	94	<sup>b</sup> 1
11	<sup>c</sup> 38	95	<sup>b</sup> 1
12	<sup>c</sup> 18	96	<sup>b</sup> 6
13	<sup>c</sup> 61	97	<sup>b</sup> 42

化合物	數據	化合物	數據
14	<sup>c</sup> 110	40281189 98	<sup>a</sup> 94 ; <sup>c</sup> 2.1
15	<sup>c</sup> 25	99	<sup>a</sup> 14
16	<sup>a</sup> 99 ; <sup>c</sup> 10	100	<sup>a</sup> 13
17	<sup>a</sup> 100 ; <sup>c</sup> 1	101	<sup>a</sup> 94 ; <sup>c</sup> 10
18	<sup>a</sup> 97 ; <sup>c</sup> 71	102	<sup>a</sup> 8
19	<sup>a</sup> 100 ; <sup>c</sup> 8	103	<sup>a</sup> 7
20	<sup>a</sup> 100 ; <sup>c</sup> 20	104	<sup>a</sup> 8
21	<sup>a</sup> 99 ; <sup>c</sup> 14	105	<sup>a</sup> 7
22	<sup>a</sup> 100 ; <sup>c</sup> 4	106	<sup>a</sup> 94 ; <sup>c</sup> 3
23	<sup>a</sup> 100 ; <sup>c</sup> 19	107	<sup>a</sup> 16
24	<sup>a</sup> 92 ; <sup>c</sup> 156	108	<sup>a</sup> 10
25	<sup>a</sup> 100 ; <sup>c</sup> 13	109	<sup>a</sup> 3
26	<sup>a</sup> 87 ; <sup>c</sup> 177	110	<sup>a</sup> 98 ; <sup>c</sup> 58
27	<sup>a</sup> 98 ; <sup>c</sup> 12	111	<sup>a</sup> 18
28	<sup>a</sup> 98 ; <sup>c</sup> 8.9	112	<sup>a</sup> 1
29	<sup>a</sup> 98 ; <sup>c</sup> 22	113	<sup>a</sup> 42
30	<sup>a</sup> 99 ; <sup>c</sup> 13	114	<sup>a</sup> 6
31	<sup>a</sup> 97 ; <sup>c</sup> 10.6	115	<sup>a</sup> 14
32	<sup>b</sup> 100 ; <sup>c</sup> 6	116	<sup>a</sup> 99 ; <sup>c</sup> 8.1
33	<sup>a</sup> 100 ; <sup>c</sup> 44	117	<sup>a</sup> 13
34	<sup>a</sup> 100 ; <sup>c</sup> 13	118	<sup>a</sup> 2
35	<sup>a</sup> 97 ; <sup>c</sup> 16	119	<sup>a</sup> 14
36	<sup>a</sup> 98 ; <sup>c</sup> 32	120	<sup>a</sup> 15
37	<sup>a</sup> 50	121	<sup>a</sup> 9
38	<sup>a</sup> 13	122	<sup>a</sup> 21
39	<sup>a</sup> 5	123	<sup>a</sup> 7
40	<sup>a</sup> 100 ; <sup>c</sup> 8.6	124	<sup>a</sup> 12
41	<sup>b</sup> 98 ; <sup>c</sup> 4.9	125	<sup>a</sup> 11
42	<sup>b</sup> 93 ; <sup>c</sup> 75	126	<sup>a</sup> 4
43	<sup>b</sup> 87 ; <sup>c</sup> 123	127	<sup>a</sup> 85 ; <sup>c</sup> 24.3

化合物 數據		化合物 數據	
44	<sup>b</sup> 12	128	<sup>a</sup> 13
45	<sup>b</sup> 2	129	<sup>a</sup> 8
46	<sup>b</sup> 5	130	<sup>a</sup> 11
47	<sup>b</sup> 46	131	<sup>a</sup> 5
48	<sup>b</sup> 41	40323608 132	<sup>a</sup> 100 ; <sup>c</sup> 85
49	<sup>b</sup> 89 ; <sup>c</sup> 106	133	<sup>a</sup> 92 ; <sup>c</sup> 105
50	<sup>b</sup> 81 ; <sup>c</sup> 91	134	<sup>a</sup> 98 ; <sup>c</sup> 16
51	<sup>b</sup> 100 ; <sup>c</sup> 7.8	135	<sup>a</sup> 100 ; <sup>c</sup> 47
52	<sup>b</sup> 99 ; <sup>c</sup> 35	40323634 136	<sup>a</sup> 99 ; <sup>c</sup> 68
53	<sup>b</sup> 17	137	<sup>a</sup> 37
54	<sup>b</sup> 4	138	<sup>a</sup> 18
55	<sup>b</sup> 20	40339312 139	<sup>a</sup> 99 ; <sup>c</sup> 21
56	<sup>b</sup> 31	140	<sup>a</sup> 101 ; <sup>c</sup> 17
57	<sup>b</sup> 14	141	<sup>a</sup> 99 ; <sup>c</sup> 83
58	<sup>b</sup> 22	40451151 142	<sup>b</sup> 97 ; <sup>c</sup> 8
59	<sup>b</sup> 87 ; <sup>c</sup> 18	40572285 143	<sup>b</sup> 96 ; <sup>c</sup> 13
60	<sup>b</sup> 49	144	<sup>b</sup> 82 ; <sup>c</sup> 114
61	<sup>b</sup> 77 ; <sup>c</sup> 66	145	<sup>b</sup> 12
62	<sup>b</sup> 24	40572376 146	<sup>b</sup> 72
63	<sup>b</sup> 37	147	<sup>b</sup> 98 ; <sup>c</sup> 7
64	<sup>b</sup> 58	40575457 148	<sup>b</sup> 89 ; <sup>c</sup> 58
65	<sup>b</sup> 91 ; <sup>c</sup> 58	149	<sup>b</sup> 89 ; <sup>c</sup> 46
66	<sup>b</sup> 85 ; <sup>c</sup> 81	40572233 150	<sup>b</sup> 99 ; <sup>c</sup> 16
67	<sup>b</sup> 70	40572220 151	<sup>b</sup> 33
68	<sup>b</sup> 59	40575392 152	<sup>b</sup> 38
69	<sup>b</sup> 21	153	<sup>b</sup> 31
70	<sup>b</sup> 33	154	<sup>b</sup> 68
71	<sup>b</sup> 43	155	<sup>b</sup> 21
72	<sup>b</sup> 96 ; <sup>c</sup> 30	40572311 156	<sup>b</sup> 76 ; <sup>c</sup> 78
73	<sup>b</sup> 33	157	<sup>b</sup> 20
74	<sup>b</sup> 60	40575340 158	<sup>b</sup> 13

化合物	數據	化合物	數據
75	<sup>b</sup> 93 ; <sup>c</sup> 68	159	<sup>b</sup> 90 ; <sup>c</sup> 22
76	<sup>b</sup> 96 ; <sup>c</sup> 31	160	<sup>b</sup> 90 ; <sup>c</sup> 12.5
77	<sup>b</sup> 100 ; <sup>c</sup> 3	40575483 161	<sup>b</sup> 63
78	<sup>b</sup> 98 ; <sup>c</sup> 3	162	<sup>b</sup> 4
79	<sup>b</sup> 61	163	<sup>b</sup> 98 ; <sup>c</sup> 3
80	<sup>b</sup> 99 ; <sup>c</sup> 14	164	<sup>b</sup> 97 ; <sup>c</sup> 25
81	<sup>b</sup> 96 ; <sup>c</sup> 85	165	<sup>b</sup> 98 ; <sup>c</sup> 6
82	<sup>b</sup> 99 ; <sup>c</sup> 7	166	<sup>b</sup> 98 ; <sup>c</sup> 7
83	<sup>b</sup> 51	167	<sup>b</sup> 98 ; <sup>c</sup> 7
84	<sup>b</sup> 96 ; <sup>c</sup> 54	168	<sup>b</sup> 97 ; <sup>c</sup> 24

### 實例 3

#### 化學誘發之發炎疼痛模式

以發炎與發炎疼痛之動物模式測試本發明化合物。為了  
 5 分析試驗化合物使熱痛覺過敏逆轉之能力，在為 Sprague-  
 Dawley 公鼠足底內注射 100  $\mu\text{L}$ (1  $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ )CFA(1 : 1 CFA :  
 生理食鹽水)之前，先取得其在輻射熱(RH)足掌刺激器上之  
 反應潛伏期底線。僅記錄快速抽回後足掌之反應(包括舔或  
 不舔後足掌)。因移動或轉移重量而發生之足掌活動則不視  
 10 為抽回反應。採用可產生 10-15 秒基線抽回潛伏期之刺激強  
 度，最高截斷值為 20 秒。在 CFA 處理後 24 h 分析過度敏  
 感性。僅當大鼠之反應潛伏期比底線縮短至少 25%(亦即過  
 度痛覺過敏)時，才進行進一步分析。

分析促炎反應後之潛伏期後，對大鼠經口投與(2.5  
 15 mL/kg)試驗化合物(10 mg/kg)或媒劑(20%羥基丙基 $\beta$ 環糊

精)。在投與化合物後 30、60、100、180 與 300 分鐘時，再測定一次潛伏期，以決定達效應高峰之時間。

其數據為依據下列公式所計算各動物在 30 分鐘試驗期間所得過度敏感性最大逆轉百分比：

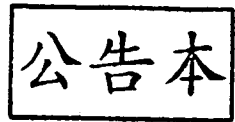
$$\text{逆轉}\% = 100\% \times (\text{處理法反應} - \text{促炎後反應}) / (\text{促炎前反應} - \text{促炎後反應})$$

表 2

化合物	逆轉%
1	85
2	80
16	70
17	100
21	100
86	100
98	30
101	22

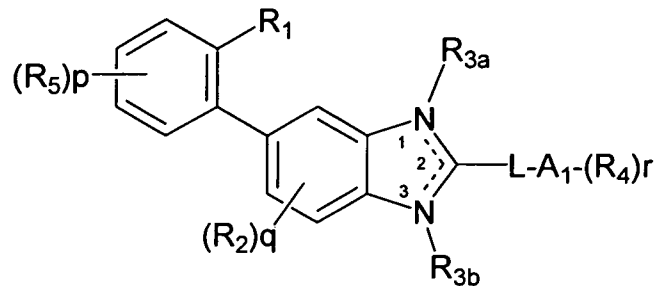
本申請案全文中已摘錄多種不同文獻。此等文獻之揭示內容已以引用方式併入本文中，以便更完整說明與本發明相關之技藝。

雖然上述說明文中已利用實例之說明教示本發明之原理，但咸了解，本發明之操作包括所有下列申請專利範圍內及其同等物之一般變化、擷用與/或修飾。



## 十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物，



(I)

或其醫藥上可接受鹽類、立體異構物、互變異構物，其中：

式(I)中位置 1、2 與 3 之間虛線代表互變異構性雙鍵之位置，

當在位置 1 與 2 之間形成雙鍵時，則  $R_{3b}$  存在，及

當在位置 2 與 3 之間形成雙鍵時，則  $R_{3a}$  存在；

$p$  為 0、1 或 2；

$q$  為 0、1 或 2；

$r$  為 0、1、2 或 3；

$L$  為  $-X-C_{1-3}$  烷基-或  $-C_{1-3}$  烷基- $Y-$ ，其中每一個烷基可視需要經全氟化；

$X$  與  $Y$  分別為  $O$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$  或  $NR_6$ ；

$A_1$  係選自下列所組成群中：節滿基、1,2,3,4-四氫-萘基、苯基、萘基、苯并[1,3]間二氧雜環戊烯基、吡啶基與喹啉基；

$R_1$  為  $C_{1-6}$  烷基磺醯基、 $C_{1-6}$  烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基或  $(C_{1-4}$  烷基) $_{1-2}$  胺基磺醯基，

其中每一個烷基可視需要經 1、2 或 3 個分別獨立選自下列所組成群中之取代基取代： $C_{1-8}$  烷氧基、胺基、 $(C_{1-4}$  烷基) $_{1-2}$  胺基、 $C_{1-6}$  烷基羰基胺基、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基胺基、胺基羰基胺基、 $(C_{1-6}$  烷基) $_{1-2}$  胺基羰基胺基、 $C_{1-6}$  烷基磺醯基胺基、鹵素、側氧基與羥基與

其中每一個烷基與烷氧基可視需要經全氟化；

$R_2$  分別選自下列所組成群中：鹵素、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  烷基磺醯基、硝基、 $(C_{1-4}$  烷基) $_{1-2}$  胺基與氰基，其中每一個烷基與烷氧基可視需要經全氟化；

$R_{3a}$  與  $R_{3b}$  分別選自氫與  $C_{1-4}$  烷基所組成群中；

$R_4$  分別為鹵素、硝基、氰基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、鹵基  $C_{1-6}$  烷基、鹵基  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基硫、鹵基  $C_{1-6}$  烷基硫、 $C_{1-6}$  烷基磺醯基、鹵基  $C_{1-6}$  烷基磺醯基、 $C_{3-8}$  環烷基、 $C_{3-8}$  環烷基- $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-8}$  環烷基- $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{3-8}$  環烷基-氧、胺基、 $(C_{1-6}$  烷基) $_{1-2}$  胺基、 $(C_{3-8}$  環烷基) $_{1-2}$  胺基、 $(C_{3-8}$  環烷基- $C_{1-4}$  烷基) $_{1-2}$  胺基、氰基、 $C_{1-6}$  烷基羰基、 $C_{1-6}$  烷氧基-羰基、 $C_{1-6}$  烷氧基-羰基- $C_{1-6}$  烷基、胺基羰基、 $(C_{1-6}$  烷基) $_{1-2}$  胺基羰基、 $C_{1-6}$  烷基羰基胺基、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基胺基、胺

基羰基胺基、(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基羰基胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基或(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基磺醯基，其中每一個烷基與烷氧基可視需要經全氟化；

R<sub>5</sub> 係選自下列所組成群中：鹵素、羥基、C<sub>1-4</sub> 烷基、鹵基 C<sub>1-4</sub> 烷基、羥基 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷基磺醯基、硝基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基羰基、胺基、(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基磺醯基與氰基，其中每一個烷基與烷氧基可視需要經全氟化；與

R<sub>6</sub> 為選自氫與可視需要全氟化之 C<sub>1-4</sub> 烷基所組成群中之一取代基。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中在位置 1 與 2 之間形成雙鍵且 R<sub>3b</sub> 存在；

p 為 0、1 或 2；

q 為 0；

r 為 0、1、2 或 3；

L 為 -X-C<sub>1-3</sub> 烷基-或 -C<sub>1-3</sub> 烷基-Y-，其中每一個烷基可視需要經全氟化；

X 與 Y 分別為 O、S、SO<sub>2</sub> 或 NR<sub>6</sub>；

A<sub>1</sub> 係選自下列所組成群中：茛滿基、1,2,3,4-四氫-萘基、苯基、萘基、苯并[1,3]間二氧雜環戊烯基、吡啶基與喹啉基；

$R_1$  為  $C_{1-6}$  烷基磺醯基  $C_{1-6}$  烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基或  $(C_{1-4}$  烷基) $_{1-2}$  胺基磺醯基，

其中每一個烷基可視需要經 1、2 或 3 個分別獨立選自鹵素與羥基所組成群中之取代基取代；

5  $R_{3b}$  係選自氫與  $C_{1-4}$  烷基所組成群中；

$R_4$  分別為鹵素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、鹵基  $C_{1-6}$  烷基、鹵基  $C_{1-6}$  烷氧基、鹵基  $C_{1-6}$  烷基硫、 $C_{1-6}$  烷基磺醯基、鹵基  $C_{1-6}$  烷基磺醯基、 $C_{3-8}$  環烷基、氰基、 $C_{1-6}$  烷基羰基、 $C_{1-6}$  烷氧基-羰基- $C_{1-6}$  烷基與  $C_{1-6}$  烷基羰基胺基；

10

$R_5$  係選自下列各物所組成群中：鹵素、羥基、 $C_{1-4}$  烷基、鹵基  $C_{1-4}$  烷基、羥基  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷基磺醯基、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、胺基、 $C_{1-6}$  烷基羰基胺基、 $C_{1-6}$  烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基與  $(C_{1-6}$  烷基) $_{1-2}$  胺基磺醯基；與

15

$R_6$  為選自氫與  $C_{1-4}$  烷基所組成群中之一取代基。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

在位置 1 與 2 之間形成雙鍵且  $R_{3b}$  存在；

p 為 0、1 或 2；

q 為 0；

r 為 0、1、2 或 3；

L 為  $-X-C_{1-3}$  烷基-或  $-C_{1-3}$  烷基-Y-，其中每一個烷基可視需要經全氟化；

X 與 Y 分別為 O、S 或 NH；

20

A<sub>1</sub> 係選自下列所組成群中：節滿基、1,2,3,4-四氫-萘基、苯基、萘基、苯并[1,3]間二氧雜環戊烯基與喹啉基；

R<sub>1</sub> 為 C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基或(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基磺醯基，

其中每一個烷基可視需要經 1、2 或 3 個分別獨立選自鹵素與羥基所組成群中之取代基取代；

R<sub>3b</sub> 係選自氫與 C<sub>1-4</sub> 烷基所組成群中；

R<sub>4</sub> 分別為鹵素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷基、鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷基硫、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基、鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基、C<sub>3-8</sub> 環烷基、氰基或 C<sub>1-6</sub> 烷基羰基；與

R<sub>5</sub> 係選自鹵素與鹵基 C<sub>1-4</sub> 烷基所組成群中。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中在位置 1 與 2 之間形成雙鍵且 R<sub>3b</sub> 存在；

p 為 0、1 或 2；

q 為 0；

r 為 1 或 2；

L 為 -X-C<sub>1-3</sub> 烷基-或-C<sub>1-3</sub> 烷基-Y-，其中每一個烷基可視需要經全氟化；

X 與 Y 分別為 O 或 S；

A<sub>1</sub> 係選自下列所組成群中：節滿基、1,2,3,4-四氫-萘基、苯基與萘基；

$R_1$  為  $C_{1-6}$  烷基磺醯基、 $C_{1-6}$  烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基或  $(C_{1-4}$  烷基) $_{1-2}$  胺基磺醯基，

其中每一個烷基可視需要經一個羥基取代基取代；

$R_{3b}$  係選自氫與  $C_{1-4}$  烷基所組成群中；

5  $R_4$  分別為鹵素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、鹵基  $C_{1-6}$  烷基、鹵基  $C_{1-6}$  烷氧基、鹵基  $C_{1-6}$  烷基硫、 $C_{1-6}$  烷基磺醯基、鹵基  $C_{1-6}$  烷基磺醯基、 $C_{3-8}$  環烷基或  $C_{1-6}$  烷基羰基；與

$R_5$  為鹵素。

10 5. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中在位置 1 與 2 之間形成雙鍵且  $R_{3b}$  存在；

$p$  為 0；

$q$  為 0；

$r$  為 1；

15  $L$  為  $-X-C_{1-3}$  烷基-或  $-C_{1-3}$  烷基- $Y-$ ；

$X$  與  $Y$  分別為 O 或 S；

$A_1$  為苯基；

$R_1$  為  $C_{1-6}$  烷基磺醯基、 $C_{1-6}$  烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基或  $(C_{1-4}$  烷基) $_{1-2}$  胺基磺醯基，

20 其中每一個烷基可視需要經一個羥基取代基取代；

$R_{3b}$  係選自氫與  $C_{1-4}$  烷基所組成群中；

$R_4$  為鹵素、 $C_{1-6}$  烷基、鹵基  $C_{1-6}$  烷基、鹵基  $C_{1-6}$  烷氧基、鹵基  $C_{1-6}$  烷基硫、 $C_{1-6}$  烷基磺醯基、鹵基  $C_{1-6}$  烷基磺醯基或  $C_{3-8}$  環烷基。

6. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中  $R_4$  為環丙基。

7. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中在位置 1 與 2 之間形成雙鍵且  $R_{3b}$  存在；

5  $p$  為 0；

$q$  為 0；

$r$  為 1；

$L$  為  $-C_{1-3}$  烷基-O-；

$A_1$  為苯基；

10  $R_1$  為  $C_{1-6}$  烷基磺醯基、 $C_{1-6}$  烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基或  $C_{1-4}$  烷基胺基磺醯基，

其中每一個烷基可視需要經一個羥基取代基取代；

$R_{3b}$  為氫；與

15  $R_4$  為鹵基  $C_{1-6}$  烷基、鹵基  $C_{1-6}$  烷氧基或鹵基  $C_{1-6}$  烷基磺醯基。

8. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中在位置 1 與 2 之間形成雙鍵且  $R_{3b}$  存在；

$p$  為 0；

$q$  為 0；

20  $r$  為 1；

$L$  為  $-CH_2-O-$ ；

$A_1$  為苯基；

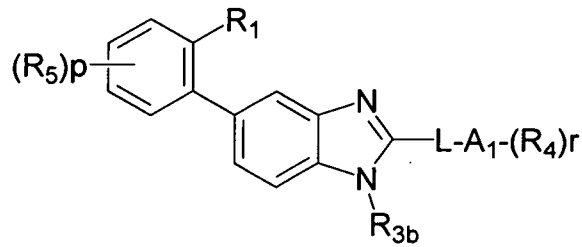
$R_1$  為甲基磺醯基、甲基磺醯基胺基、胺基磺醯基或甲基胺基磺醯基，

其中異丙基可視需要經一個羥基取代基取代；

$R_{3b}$  為氫；與

$R_4$  為三氟甲基、三氟甲氧基或三氟甲基磺醯基。

9. 一種式(Ia)化合物，



(Ia)

或其醫藥上可接受鹽類、立體異構物、互變異構物，其中：

$p$  為 0、1 或 2；

$r$  為 0、1、2 或 3；

$L$  為  $-X-C_{1-3}$  烷基-或  $-C_{1-3}$  烷基- $Y-$ ，其中每一個烷基可視需要經全氟化；

$X$  與  $Y$  分別為  $O$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$  或  $NR_6$ ；

$A_1$  係選自下列所組成群中：莖滿基、1,2,3,4-四氫-萘基、苯基、萘基、苯并[1,3]間二氧雜環戊烯基、吡啶基與喹啉基；

$R_1$  為  $C_{1-6}$  烷基磺醯基、 $C_{1-6}$  烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基或  $(C_{1-4}$  烷基) $_{1-2}$  胺基磺醯基，

其中每一個烷基可視需要經 1、2 或 3 個分別獨立選自下列所組成群中之取代基取代： $C_{1-8}$  烷氧基、胺基、 $(C_{1-4}$  烷基) $_{1-2}$  胺基、 $C_{1-6}$  烷基羰基胺基、 $C_{1-6}$  烷

氧基羰基胺基、胺基羰基胺基、(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基羰基胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基胺基、鹵素、側氧基與羥基；

R<sub>3b</sub> 係選自下列所組成群中：氫與 C<sub>1-4</sub> 烷基；

5 R<sub>4</sub> 分別為鹵素、硝基、氰基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷基、鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基-C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基硫、鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷基硫、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基、鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基、C<sub>3-8</sub> 環烷基、C<sub>3-8</sub> 環烷基-C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-8</sub> 環烷基-C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>3-8</sub> 環烷基-氧、胺基、(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基、(C<sub>3-8</sub> 環烷基)<sub>1-2</sub> 胺基、(C<sub>3-8</sub> 環烷基-C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基、氰基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基-羰基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基-羰基-C<sub>1-6</sub> 烷基、胺基羰基、(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基羰基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基胺基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基羰基胺基、胺基羰基胺基、(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基羰基胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基或(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基磺醯基；

15 R<sub>5</sub> 係選自下列所組成群中：鹵素、羥基、C<sub>1-4</sub> 烷基、鹵基 C<sub>1-4</sub> 烷基、羥基 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷基磺醯基、硝基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基羰基、胺基、(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基磺醯基與氰基；與

20 R<sub>6</sub> 為選自氫與 C<sub>1-4</sub> 烷基所組成群中之一取代基。

10. 根據申請專利範圍第9項之化合物，其中

p 為0、1或2；

r 為0、1、2或3；

L 為-X-C<sub>1-3</sub>烷基-或-C<sub>1-3</sub>烷基-Y-，其中每一個烷基可  
5 視需要經全氟化；

X與Y分別為O、S、SO<sub>2</sub>或NR<sub>6</sub>；

A<sub>1</sub> 係選自下列所組成群中：節滿基、1,2,3,4-四氫-萘  
基、苯基、萘基、苯并[1,3]間二氧雜環戊烯基、吡  
啶基與喹啉基；

10 R<sub>1</sub> 為 C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基胺基、胺基磺  
醯基或(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基磺醯基，

其中每一個烷基可視需要經1、2或3個分別獨立選自  
鹵素與羥基所組成群中之取代基取代；

R<sub>3b</sub> 係選自氫與C<sub>1-4</sub> 烷基所組成群中；

15 R<sub>4</sub> 分別為鹵素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷  
基、鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷基硫、C<sub>1-6</sub> 烷基  
磺醯基、鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基、C<sub>3-8</sub> 環烷基、氰  
基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基-羰基-C<sub>1-6</sub> 烷基與  
C<sub>1-6</sub> 烷基羰基胺基；

20 R<sub>5</sub> 係選自下列所組成群中：鹵素、羥基、C<sub>1-4</sub> 烷基、  
鹵基 C<sub>1-4</sub> 烷基、羥基 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷基磺醯基、  
C<sub>1-6</sub> 烷氧基羰基、胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基胺基、C<sub>1-6</sub> 烷  
基磺醯基胺基、胺基磺醯基與(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基磺  
醯基；與

$R_6$  為選自氫與  $C_{1-4}$  烷基所組成群中之一取代基。

11. 根據申請專利範圍第 9 項之化合物，其中

$p$  為 0、1 或 2；

$r$  為 0、1、2 或 3；

5  $L$  為  $-X-C_{1-3}$  烷基-或  $-C_{1-3}$  烷基- $Y-$ ，其中每一個烷基可視需要經全氟化；

$X$  與  $Y$  分別為 O、S 或 NH；

10  $A_1$  係選自下列所組成群中：茛滿基、1,2,3,4-四氫-萘基、苯基、萘基、苯并[1,3]間二氧雜環戊烯基與喹啉基；

$R_1$  為  $C_{1-6}$  烷基磺醯基、 $C_{1-6}$  烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基或  $(C_{1-4}$  烷基)<sub>1-2</sub> 胺基磺醯基，

其中每一個烷基可視需要經 1、2 或 3 個分別獨立選自鹵素與羥基所組成群中之取代基取代；

15  $R_{3b}$  係選自氫與  $C_{1-4}$  烷基所組成群中；

20  $R_4$  分別為鹵素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、鹵基  $C_{1-6}$  烷基、鹵基  $C_{1-6}$  烷氧基、鹵基  $C_{1-6}$  烷基硫、 $C_{1-6}$  烷基磺醯基、鹵基  $C_{1-6}$  烷基磺醯基、 $C_{3-8}$  環烷基、氰基或  $C_{1-6}$  烷基羰基；與

$R_5$  係選自鹵素與鹵基  $C_{1-4}$  烷基所組成群中。

12. 根據申請專利範圍第 9 項之化合物，其中

$p$  為 0、1 或 2；

$r$  為 1 或 2；

L 為-X-C<sub>1-3</sub> 烷基-或-C<sub>1-3</sub> 烷基-Y-，其中每一個烷基可視需要經全氟化；

X 與 Y 分別為 O 或 S；

A<sub>1</sub> 係選自下列所組成群中：茚滿基、1,2,3,4-四氫-萘基、苯基與萘基；

R<sub>1</sub> 為 C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基或(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基磺醯基，

其中每一個烷基可視需要經一個羥基取代基取代；

R<sub>3b</sub> 係選自氫與 C<sub>1-4</sub> 烷基所組成群中；

R<sub>4</sub> 分別為鹵素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷基、鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷基硫、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基、鹵基 C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基、C<sub>3-8</sub> 環烷基或 C<sub>1-6</sub> 烷基羰基；與

R<sub>5</sub> 為鹵素。

13. 根據申請專利範圍第 9 項之化合物，其中

p 為 0；

r 為 1；

L 為-X-C<sub>1-3</sub> 烷基-或-C<sub>1-3</sub> 烷基-Y-；

X 與 Y 分別為 O 或 S；

A<sub>1</sub> 為苯基；

R<sub>1</sub> 為 C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基或(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>1-2</sub> 胺基磺醯基，

其中每一個烷基可視需要經一個羥基取代基取代；

R<sub>3b</sub> 係選自氫與 C<sub>1-4</sub> 烷基所組成群中；與

$R_4$  為鹵素、 $C_{1-6}$  烷基、鹵基  $C_{1-6}$  烷基、鹵基  $C_{1-6}$  烷基氧基、鹵基  $C_{1-6}$  烷基硫、 $C_{1-6}$  烷基磺醯基、鹵基  $C_{1-6}$  烷基磺醯基或  $C_{3-8}$  環烷基。

5 14. 根據申請專利範圍第 9 項之化合物，其中  $R_4$  為環丙基。

15. 根據申請專利範圍第 9 項之化合物，其中

$p$  為 0；

$r$  為 1；

$L$  為  $-C_{1-3}$  烷基-O-；

10  $A_1$  為苯基；

$R_1$  為  $C_{1-6}$  烷基磺醯基、 $C_{1-6}$  烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基或  $C_{1-4}$  烷基胺基磺醯基，

其中每一個烷基可視需要經一個羥基取代基取代；

$R_{3b}$  為氫；與

15  $R_4$  為鹵基  $C_{1-6}$  烷基、鹵基  $C_{1-6}$  烷基氧基或鹵基  $C_{1-6}$  烷基磺醯基。

20 16. 根據申請專利範圍第 9 項之化合物，其中

$p$  為 0；

$r$  為 1；

$L$  為  $-CH_2-O-$ ；

$A_1$  為苯基；

$R_1$  為甲基磺醯基、甲基磺醯基胺基、胺基磺醯基或甲基胺基磺醯基，

其中異丙基可視需要經一個羥基取代基取代；

$R_{3b}$  為氫；與

$R_4$  為三氟甲基、三氟甲氧基或三氟甲基磺醯基。

17. 一種化合物，其係選自下列所組成之群中：

2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

2-[2-(4-三氟甲烩磺醯基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

2-[2-(2-氟-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

2-[2-(3-氟-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

2-[2-(4-氟-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

2-[2-(3-氯-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

2-[2-(4-氯-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

2-[2-(4-溴-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

2-[2-(2,4-二氟-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

2-[2-(3,4-二氟-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

2-[2-(3-氯-4-氟-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

2-[2-(4-氟-3-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

2-[2-(3-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

2-[2-(2,3,4-三氟-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

2-[2-(3-三氟甲氧基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

5 2-[2-(4-三氟甲氧基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

N-甲基-2-[2-(4-三氟甲氧基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

10 2-[2-(4-氯-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-甲基-苯磺醯胺，

2-[2-(4-甲烷磺醯基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-甲基-苯磺醯胺，

N-甲基-2-[2-(4-三氟甲烷磺醯基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

15 2-(2-苯氧基甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-苯磺醯胺，

2-(2-對甲苯基氧甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-苯磺醯胺，

2-[2-(4-異丙基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

20 2-[2-(3,4-二氯-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

2-[2-(4-氯-3-三氟甲氧基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

2-[2-(3,5-雙-三氟甲氧基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

2-[2-(4-第三丁基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

2-[2-(4-乙氧基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

5 2-[2-(4-三氟甲基硫烷基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

2-[2-(4-乙醯基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

2-[2-(萘-2-基氧甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

10 2-[2-(喹啉-6-基氧甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

2-[2-(吡啶-4-基氧甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

2-[2-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-  
苯磺醯胺，

15 2-[1-甲基-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-  
苯磺醯胺，

2-[2-(4-三氟甲基-苯基硫烷基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-  
苯磺醯胺，

2-[2-(4-氯-苯基硫烷基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯  
胺，

20 2-[2-(4-三氟甲氧基-苯基硫烷基甲基)-1H-苯并咪唑-5-  
基]-苯磺醯胺，

2-[2-(4-三氟甲基-苯磺醯基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯  
磺醯胺，

2-[2-(4-氯-苯磺醯基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

2-[2-(4-三氟甲氧基-苯磺醯基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

5 2-{2-[(4-三氟甲基-苯基胺基)-甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}-苯磺醯胺，

2-{2-[(4-三氟甲氧基-苯基胺基)-甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}-苯磺醯胺，

10 2-[2-(4-異丙基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-甲基-苯磺醯胺，

N-甲基-2-[2-(3-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-苯氧基甲基-1H-苯并咪唑，

15 2-(2-氟-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，

2-(3-氟-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，

2-(4-氟-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，

20 2-(2-氯-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，

2-(3-氯-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，

2-(4-氯-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺酰基-苯基)-1H-苯并咪唑，

2-(3-溴-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺酰基-苯基)-1H-苯并咪唑，

5 2-(4-溴-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺酰基-苯基)-1H-苯并咪唑，

2-(2,4-二氟-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺酰基-苯基)-1H-苯并咪唑，

10 2-(3,4-二氟-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺酰基-苯基)-1H-苯并咪唑，

2-(2,4-二氯-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺酰基-苯基)-1H-苯并咪唑，

2-(3,4-二氯-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺酰基-苯基)-1H-苯并咪唑，

15 2-(4-氯-2-氟-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺酰基-苯基)-1H-苯并咪唑，

2-(3-氯-4-氟-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺酰基-苯基)-1H-苯并咪唑，

20 5-(2-甲烷磺酰基-苯基)-2-(3,4,5-三氟-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，

5-(2-甲烷磺酰基-苯基)-2-(2,4,5-三氟-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，

5-(2-甲烷磺酰基-苯基)-2-(2,3,4-三氟-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，

2-(2-氟-3-三氟甲基-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，

2-(4-氟-3-三氟甲基-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，

5 2-(3,5-雙-三氟甲基-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，

5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(2-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，

10 5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(3-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，

5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-對甲苯基氧甲基-1H-苯并咪唑，

2-(4-異丙基-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，

15 2-(4-第三丁基-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，

1-{4-[5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑-2-基甲氧基]-苯基}-乙酮，

20 5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(萘-2-基氧甲基)-1H-苯并咪唑，

2-(4-乙氧基-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，

5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(4-三氟甲烷硫醚-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，

4-[5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑-2-基甲氧基]-苯基氟，

5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(4-三氟甲氧基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，

5 2-(4-甲烷磺醯基-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，

5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(4-三氟甲烷磺醯基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，

10 5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基氧甲基)-1H-苯并咪唑，

3-{4-[5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑-2-基甲氧基]-苯基}-丙酸甲酯，

2-(2,4-二甲基-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，

15 2-(3,5-二甲基-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，

2-(節滿-5-基氧甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，

20 2-(苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基氧甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，

2-(3,5-二氯-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑，

N-{3-[5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑-2-基甲氧基]-苯基}-乙醯胺，

N-{4-[5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯并咪唑-2-基甲氧基]-苯基}-乙醯胺，

5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(4-甲氧基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，

5 5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(3-甲氧基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，

5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，

10 5-(3-甲烷磺醯基-苯基)-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，

5-(4-甲烷磺醯基-苯基)-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，

N-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-甲烷磺醯胺，

15 N-{3-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-甲烷磺醯胺，

N-{4-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯基}-甲烷磺醯胺，

20 3-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

4-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

N,N-二甲基-2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

N-甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

5 N,N-二甲基-3-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺

N,N-二甲基-4-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺

4-三氟甲基-2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

10 5-三氟甲基-2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

4-氟-2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

15 2,4-二氟-6-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

2-[2-(4-三氟甲基-苯甲基胺基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

2-{2-[甲基-(4-三氟甲基-苯甲基)-胺基]-1H-苯并咪唑-5-基}-苯磺醯胺，

20 2-[2-(4-三氟甲基-苯甲基氧)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

2-{2-[二氟-(4-三氟甲基-苯氧基)-甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}-苯磺醯胺，

2-{2-[二氟-(4-三氟甲基-苯氧基)-甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}-N-甲基-苯磺醯胺，

2-{2-[二氟-(4-三氟甲基-苯氧基)-甲基]-1H-苯并咪唑-5-基}-N,N-二甲基-苯磺醯胺，

5 2-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯基}-乙醇，

2-{2-[1-(4-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-1H-苯并咪唑-5-基}-苯磺醯胺，

10 2-{2-[1-(4-三氟甲基-苯氧基)-丙基]-1H-苯并咪唑-5-基}-苯磺醯胺，

5-(2-三氟甲烷磺醯基-苯基)-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑，

2-甲基-1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯基}-丙烷-2-醇，

15 1-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯基}-丙烷-2-醇，

2-{2-[2-(4-三氟甲烷磺醯基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯基}-乙醇，

20 2-{2-[2-(4-甲烷磺醯基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯基}-乙醇，

2-[2-(4-環丙基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯磺醯胺，

2-[2-(4-環丙基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N-甲基-苯磺醯胺，

2-[2-(4-環丙基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-N,N-二  
甲基-苯磺醯胺，

2-(4-環丙基-苯氧基甲基)-5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1H-苯  
并咪唑，與

5 N-{2-[2-(4-環丙基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-苯  
基}-甲烷磺醯胺。

18. 一種化合物，其係選自下列所組成之群中：

5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(4-三氟甲烷磺醯基-苯氧基甲  
基)-1H-苯并咪唑，

10 5-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-  
苯并咪唑，與

N-{2-[2-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-  
苯基}-甲烷磺醯胺。

19. 一種根據申請專利範圍第 1 項之化合物之鹽類，其係選

15 自下列各物所組成群中：乙酸鹽、己二酸鹽、苯磺酸  
鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼

酸鹽、溴化物、鈣鹽、樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、氯化物、  
膽鹼、棒酸鹽、檸檬酸鹽、二鹽酸鹽、二磷酸鹽、二鉀

20 鹽、二鈉鹽、乙二胺四乙酸鹽、富馬酸鹽、葡萄糖酸鹽、  
麩胺酸鹽、哈胺青黴素、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、碘化物、

羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、扁桃酸  
鹽、甲磺酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、雙羥萘酸鹽、棕櫚酸

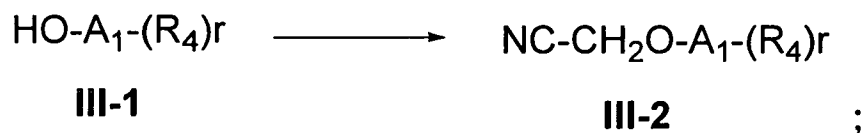
鹽、磷酸鹽、鉀鹽、水楊酸鹽、鈉鹽、硬脂酸鹽、硫酸

鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、三羥甲基胺基甲烷、甲苯磺酸鹽、三氯乙酸鹽與三氟乙酸鹽。

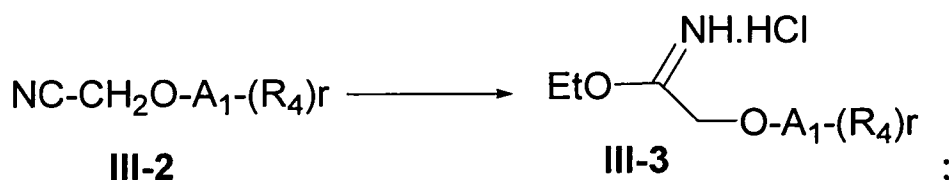
- 5
20. 根據申請專利範圍第 19 項之化合物之鹽類，係選自下列各物所組成群中：二鈉鹽、鹽酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽與鈉鹽。
21. 一種醫藥組合物，其包含根據申請專利範圍第 1 項之化合物與一種或多種醫藥上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。
- 10
22. 一種用於有需要 TRPV1 抑制劑之個體治療疾病之醫藥組合物，其包含有效量之根據申請專利範圍第 1 項之化合物。
23. 根據申請專利範圍第 22 項之醫藥組合物，其中該疾病為因造成發炎疼痛、灼燒疼痛或手術後疼痛之疾病所致之慢性或急性疼痛。
- 15
24. 根據申請專利範圍第 22 項之醫藥組合物，其中根據申請專利範圍第 1 項之化合物之有效量在 0.001 mg/kg/天至 300 mg/kg/天之範圍內。
- 20
25. 一種以根據申請專利範圍第 1 項之化合物於製造用於治療需要 TRPV1 抑制劑疾病之醫藥上之用途，其中該疾病為因造成發炎疼痛、灼燒疼痛或手術後疼痛之疾病所致之慢性或急性疼痛。

26. 根據申請專利範圍第 25 項之用途，其中該疾病為因造成發炎疼痛、灼燒疼痛或手術後疼痛之疾病所致之慢性或急性疼痛。
27. 一種製備根據申請專利範圍第 1 項之化合物之方法，其包括下列步驟：

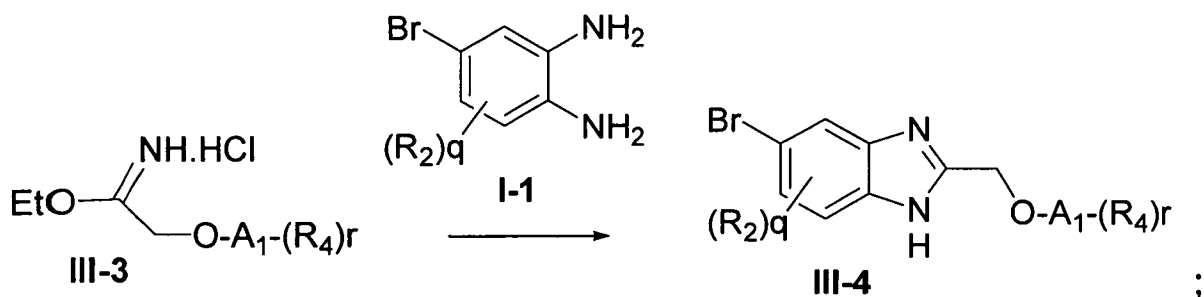
步驟 A. 由化合物 III-1 與溴乙腈於溶劑(如：DMF)中，與碳酸鈉及一當量碘化鈉反應，產生化合物 III-2：



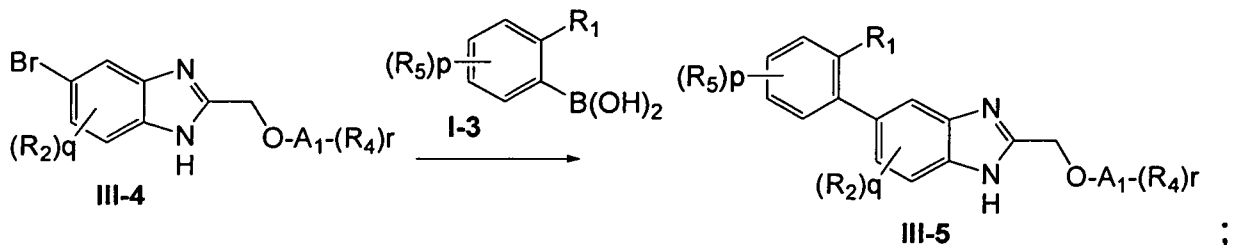
步驟 B. 由化合物 III-2 與 2N HCl 及 1.1 當量乙醇反應，產生化合物 III-3：



步驟 C. 由化合物 III-3 與化合物 I-1 於乙醇中反應，產生化合物 III-4：



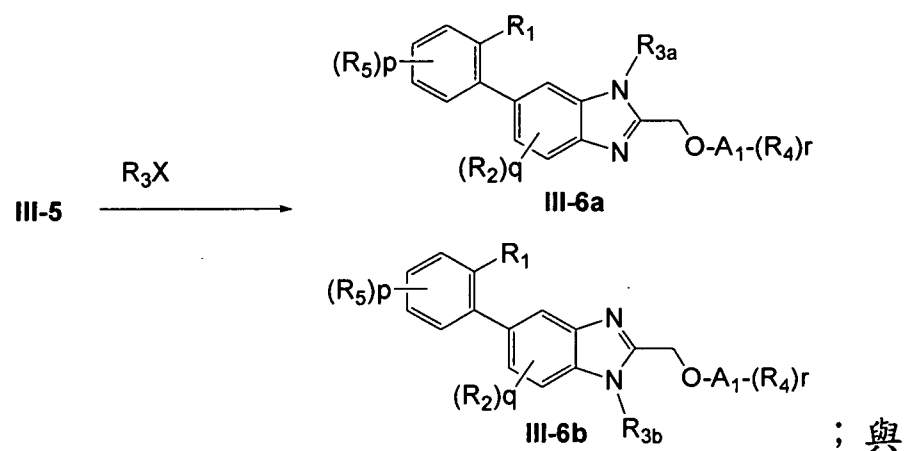
步驟 D. 由化合物 III-4 與二羥硼酸或二羥硼酸酯化合物 I-3 於含碳酸鈉與觸媒量鈀觸媒之溶劑中，於至少 100 °C 之溫度下反應，產生化合物 III-5：



其中鈀觸媒係選自下列各物所組成群中：二氯 [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂絡鐵]鈀(II)二氯甲烷加合物、肆三苯基膦鈀與 1,1'-[雙(二-第三丁基膦基)二茂絡鐵]-鈀二氯化物，及

其中該溶劑為二氧雜環己烷或二甲氧基乙烷與水或乙醇之混合物；

步驟 E. 由化合物 III-5 與  $R_3X$  反應，產生化合物 III-6a 與化合物 III-6b 之互變異構性混合物：



步驟 F. 自互變異構性混合物中分離各異構物，產生實質上純之化合物 **III-6a** 與實質上純之化合物 **III-6b**。