



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201043603 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：099114462

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 06 日

(51)Int. Cl. :

*C07D233/54 (2006.01)*

*A61K31/415 (2006.01)*

(30)優先權：2009/05/07 美國 61/176,284

2009/05/07 歐洲專利局 09006237.3

(71)申請人：歌林達股份有限公司 (德國) (DE)

德國

(72)發明人：法蘭克 羅伯特 FRANK, ROBERT (DE)；巴仁貝爾格 葛雷格歐爾

BAHRENBERG, GREGOR (DE)；克里斯多夫 湯馬斯 CHRISTOPH, THOMAS

(DE)；施能 克勞斯 SCHIENE, KLAUS (DE)；德福瑞 珍 DE VRY, JEAN

(BE)；達曼 尼爾斯 DAMANN, NILS (DE)；佛羅曼 史芬 FROMMANN, SVEN

(DE)；樂許 貝恩哈德 LESCH, BERNHARD (DE)；李智友 LEE, JEEWOO

(KR)；金永洙 KIM, YONG-SOO (KR)；金明燮 KIM, MYEONG-SEOP (KR)

(74)代理人：李品佳

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 261 頁

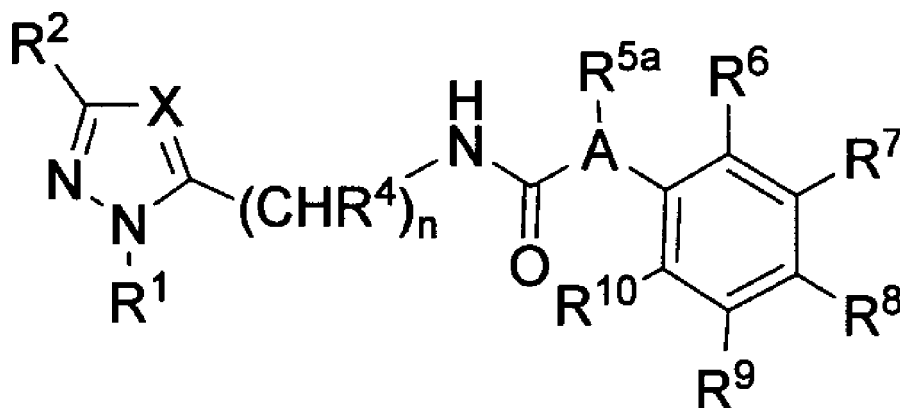
(54)名稱

作為香草素受體之配位體之被取代之苯基脲及苯基醯胺

SUBSTITUTED PHENYLUREAS AND PHENYLAMIDES AS VANILLOID RECEPTOR LIGANDS

(57)摘要

本發明係關於經取代之苯基尿素及苯基醯胺，其等製備之方法，含該等化合物之醫藥組成物及使用該等化合物作為醫藥組成物製備之用途。



(I)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201043603 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：099114462

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 06 日

(51)Int. Cl. :

*C07D233/54 (2006.01)*

*A61K31/415 (2006.01)*

(30)優先權：2009/05/07 美國 61/176,284

2009/05/07 歐洲專利局 09006237.3

(71)申請人：歌林達股份有限公司 (德國) (DE)

德國

(72)發明人：法蘭克 羅伯特 FRANK, ROBERT (DE)；巴仁貝爾格 葛雷格歐爾

BAHRENBERG, GREGOR (DE)；克里斯多夫 湯馬斯 CHRISTOPH, THOMAS

(DE)；施能 克勞斯 SCHIENE, KLAUS (DE)；德福瑞 珍 DE VRY, JEAN

(BE)；達曼 尼爾斯 DAMANN, NILS (DE)；佛羅曼 史芬 FROMMANN, SVEN

(DE)；樂許 貝恩哈德 LESCH, BERNHARD (DE)；李智友 LEE, JEEWOO

(KR)；金永洙 KIM, YONG-SOO (KR)；金明燮 KIM, MYEONG-SEOP (KR)

(74)代理人：李品佳

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 261 頁

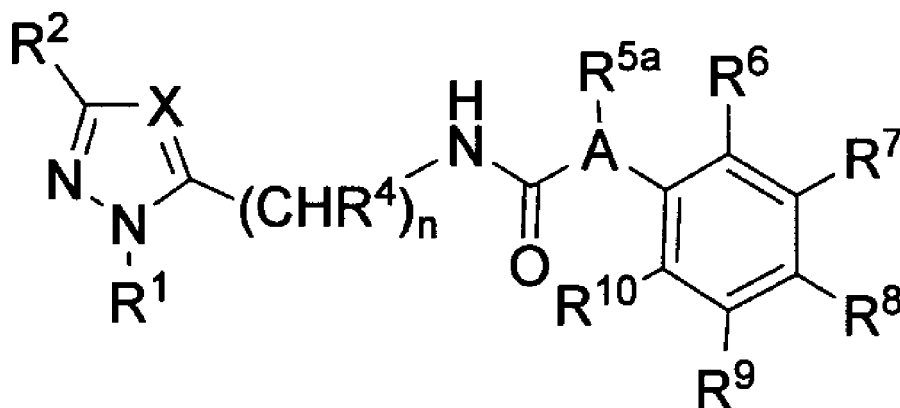
(54)名稱

作為香草素受體之配位體之被取代之苯基脲及苯基醯胺

SUBSTITUTED PHENYLUREAS AND PHENYLAMIDES AS VANILLOID RECEPTOR LIGANDS

(57)摘要

本發明係關於經取代之苯基尿素及苯基醯胺，其等製備之方法，含該等化合物之醫藥組成物及使用該等化合物作為醫藥組成物製備之用途。



(I)

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於經取代之苯基尿素及苯基醯胺，其等製備之方法，含該等化合物之醫藥組成物及使用該等化合物作為醫藥組成物製備之用途。

### 【先前技術】

疼痛之治療，尤其係神經病變引起之疼痛之治療係為醫學上一項非常重要之課題。世界各地普遍存在對於疼痛有效治療之需求。該種於針對病人及針對標的之慢性及非慢性疼痛狀態治療方面之迫切需要，此處被理解為給予病人在疼痛上有效且滿意之治療，亦被大量記載於過去刊登於應用鎮痛藥或疼痛感覺基礎研究之領域方面之科學論文中。

亞型 1 香草類化合物受體(VR1/TRPV1)，其亦常被稱為辣椒素(capsaicin)受體，係作為治療疼痛，尤其係作為治療由急性疼痛、慢性疼痛，神經病變所引起之疼痛及內臟所引起之疼痛等構成之組群中所選出之疼痛，尤其較佳治療神經病變所引起之疼痛，之一適當起始點。此受體尤其特別會受到香草類化合物，諸如辣椒素、熱及質子之刺激，且於痛之形成上扮演著重要之角色。此外，該受體在許多其他生理及病生理之過程中亦扮演重要之角色，因此它亦為一作為治療許多他種疾病之適當標的，諸如偏頭痛、憂鬱症、神經退化症、認知之病症、焦慮狀態、癲癇、咳嗽、腹瀉、皮膚搔癢、發炎、心血管系統病症、飲食失調病症、藥物依賴性、藥物濫用及特別是尿失禁。

此外，尚需他種化合物，其等於性質上可比較或更佳，不僅在關於對香草類化合物受體 1 (VR1/TRPV1 受體)本身之親和性方面(強度，療效)。

所以，改善該等化合物之代謝安定性、於水性溶媒中之溶解度或滲透度能夠是有利的。該等因素對於口服生物可利用率可產生有利之結果，抑或能夠改變 PK/PD(藥動學/藥效學)之量變曲線圖，其例如能夠產生更有利之作用時效。

同時，與參與醫藥組成物之吸收和排泄之輸送分子產生微弱或不與之產生交互作用亦可被視為是生物可利用率獲得到改善及與醫藥組成物交互作用極少之證據。此外，與參與醫藥組成物之分解和排泄之酵素產生之交互作用應該也要儘可能地稀微，因為該等試驗之結果同樣指出與醫藥組成物存在稀微或毫無交互作用係被期待的。

### 【發明內容】

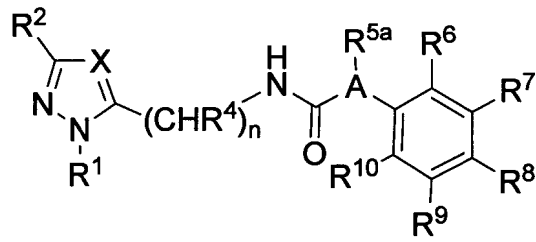
本發明其中一項目的因此在於提供新穎之化合物，其等比先前技術之化合物更具有優勢。該等化合物應該尤其適合於醫藥組成物中，較佳於治療及/或預防至少於一些病例中因香草類化合物受體 1 (VR1/TRPV1 受體)所促成之障礙症或病症之醫藥組成物中作為藥理活性成分。

此項目的係由本發明之申請專利範圍之標的所達成。

於此發明中意外發現：具有如下圖所示之通式(I)之經取代化合物呈現出對亞型 1 香草類化合物受體(VR1/TRPV1 受體)極佳之親和性，因此特別適合被使用於預防及/或治療至少於一些病例中因香草類化合物受體 1 (VR1/TRPV1 受體)所促成之障礙症或病症。該具有如下圖所示之通式(I)之經取代化合物亦具有抗發炎之活性。

本發明因此係關於具通式(I)之經取代之化合物，





(I),

其中

X 代表  $\text{CR}^3$  或氮原子；

其中  $\text{R}^3$  代表氫原子、含有 1 至 10 個碳原子之烷基，其為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代或經單取代或多取代；

A 代表氮原子或  $\text{CR}^{5b}$ ；

n 代表 0、1、2、3 或 4；較佳代表 1、2、3 或 4，

$\text{R}^0$  代表含有 1 至 10 個碳原子之烷基，其為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代或經單取代或多取代；含有 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基，其等分別為飽和或不飽和，未經取代或經單取代或多取代；芳香基或雜芳香基，其等分別為未經取代或經單取代或多取代；經由含有 1 至 8 個碳原子之烷基所橋接之含有 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基，其等分別為飽和或不飽和，未經取代或經單取代或多取代，其中該烷基鏈可各自為分支或未分支，飽和或不飽和，未經取代或經單取代或多取代；經由含有 1 至 8 個碳原子之烷基所橋接之芳香基或雜芳香基，其等分別為未經取代或經單取代或多取代，其中該烷基鏈可各自為分支或未分支，飽和或不飽和，未經取代或經單取代或多取代；

$\text{R}^1$  代表氫原子、含有 1 至 10 個碳原子之烷基，其為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代或經單取代或多取代；含有 3 至 10 個碳原子之環烷基<sup>1</sup>或雜環基<sup>1</sup>，其等分別為飽和或不飽和，未經取代或經單取代或多取代；芳香基或雜芳香基，其等分別為未經取代

或經單取代或多取代；經由含有 1 至 8 個碳原子之烷基所橋接之含有 3 至 10 個碳原子之環烷基<sup>1</sup>或雜環基<sup>1</sup>，其等分別為飽和或不飽和，未經取代或經單取代或多取代，其中該烷基鏈可各自為分支或未分支，飽和或不飽和，未經取代或經單取代或多取代；或經由含有 1 至 8 個碳原子之烷基所橋接之芳香基或雜芳香基，其等分別為未經取代或經單取代或多取代，其中該烷基鏈可各自為分支或未分支，飽和或不飽和，未經取代或經單取代或多取代； $R^0$  基羰基( $C(=O)-R^0$ )、羧基( $C(=O)-OH$ )、 $R^0$  氧基羰基( $C(=O)-OR^0$ )、被一  $R^0$  基取代之醯胺基( $C(=O)-NHR^0$ )、被二個  $R^0$  基取代之醯胺基( $C(=O)-N(R^0)_2$ )、羥基( $OH$ )、 $R^0$  基氧基( $O-R^0$ )、巯基( $SH$ )、 $R^0$  基硫基( $S-R^0$ )、 $R^0$  基磺基( $S(=O)_2-R^0$ )、 $R^0$  氧基磺基( $S(=O)_2-OR^0$ )、被一  $R^0$  基取代之磺基胺基( $S(=O)_2-NHR^0$ )、被二個  $R^0$  基取代之磺基胺基( $S(=O)_2-N(R^0)_2$ )、胺基( $NH_2$ )、被一  $R^0$  基取代之胺基( $NHR^0$ )、被二個  $R^0$  基取代之胺基( $N(R^0)_2$ )、被一  $R^0$  基磺基取代之胺基( $NH-S(=O)_2-R^0$ )、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基磺基取代之胺基( $N(R^0)S(=O)_2-R^0$ )或三氯化硫基( $SCl_3$ )；較佳代表含有 1 至 10 個碳原子之烷基，其等為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代或經單取代或多取代；含有 3 至 10 個碳原子之環烷基<sup>1</sup>或雜環基<sup>1</sup>，其等分別為飽和或不飽和，未經取代或經單取代或多取代；芳香基或雜芳香基，其等分別為未經取代或經單取代或多取代；經由含有 1 至 8 個碳原子之烷基所橋接之含有 3 至 10 個碳原子之環烷基<sup>1</sup>或雜環基<sup>1</sup>，其等分別為飽和或不飽和，未經取代或經單取代或多取代，其中該烷基鏈可各自為分支或未分支，飽和或不飽和，未經取代或經單取代或多取代；或經由含有 1 至 8 個碳原子之烷基所橋接之芳香基或雜芳香基，其等分別為未經取代或經單取代或多取代，其中該烷基鏈可各自為分支或未分支，飽和或不飽和，

未經取代或經單取代或多取代； $R^0$  基羧基、羧基、 $R^0$  氧基羧基、被一  $R^0$  基取代之醯胺基、被二個  $R^0$  基取代之醯胺基、羧基、 $R^0$  基氧基、巰基、 $R^0$  基硫基、 $R^0$  基磺醯基、 $R^0$  氧基磺醯基、被一  $R^0$  基取代之磺醯胺基、被二個  $R^0$  基取代之磺醯胺基、胺基、被一  $R^0$  基取代之胺基、被二個  $R^0$  基取代之胺基、被一  $R^0$  基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基磺醯基取代之胺基或三氯化硫基； $R^2$  代表氫原子、 $R^0$  基、氟、氯、溴、碘、氰基(CN)、硝基( $\text{NO}_2$ )、羧基、巰基、三氟甲基( $\text{CF}_3$ )、二氟一氫甲基( $\text{CF}_2\text{H}$ )、一氟二氫甲基( $\text{CFH}_2$ )、二氟一氯甲基( $\text{CF}_2\text{Cl}$ )、一氟二氯甲基( $\text{CFCl}_2$ )、2,2,2-三氟乙基( $\text{CH}_2\text{CF}_3$ )、三氟甲氧基( $\text{OCF}_3$ )、二氟一氫甲氧基( $\text{OCF}_2\text{H}$ )、一氟二氫甲氧基( $\text{OCFH}_2$ )、二氟一氯甲氧基( $\text{OCF}_2\text{Cl}$ )、一氟二氯甲氧基( $\text{OCFCl}_2$ )、三氟甲硫基( $\text{SCF}_3$ )、二氟一氫甲硫基( $\text{SCF}_2\text{H}$ )、一氟二氫甲硫基( $\text{SCFH}_2$ )、二氟一氯甲硫基( $\text{SCF}_2\text{Cl}$ )、一氟二氯甲硫基( $\text{SCFCl}_2$ )、三氟甲基-磺醯基( $\text{S}(=\text{O})_2\text{-CF}_3$ )、二氟一氫甲基-磺醯基( $\text{S}(=\text{O})_2\text{-CF}_2\text{H}$ )、一氟二氫甲基-磺醯基( $\text{S}(=\text{O})_2\text{-CFH}_2$ )或五氟化硫基( $\text{SF}_5$ )；較佳代表氫原子、 $R^0$  基、氟、碘、氰基、硝基、羧基、巰基、三氟甲基、二氟一氫甲基、一氟二氫甲基、二氟一氯甲基、一氟二氯甲基、2,2,2-三氟乙基、三氟甲氧基、二氟一氫甲氧基、一氟二氫甲氧基、二氟一氯甲氧基、一氟二氯甲氧基、三氟甲硫基、二氟一氫甲硫基、一氟二氫甲硫基、二氟一氯甲硫基、一氟二氯甲硫基、三氟甲基-磺醯基、二氟一氫甲基-磺醯基、一氟二氫甲基-磺醯基或五氟化硫基；

$R^4$  代表氫、氟、氯、溴、碘、羧基、含有 1 至 10 個碳原子之烷基，其為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代或經單取代或多取代；

$R^{5a}$  代表氫原子、羧基、含有 1 至 10 個碳原子之烷基，其為飽和

或不飽和，分支或未分支，未經取代或經單取代或多取代；

$R^{5b}$  代表氫原子或  $R^0$  基；

或  $R^{5a}$  及  $R^{5b}$  連接和  $R^{5a}$  及  $R^{5b}$  之碳原子共同形成含有 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基，其等分別為飽和或不飽和，未經取代或經單取代或多取代；

$R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  及  $R^{10}$  彼此獨立地各自代表氫、氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、三氟甲基、二氟一氫甲基、一氟二氫甲基、二氟一氫甲基、一氟二氫甲基、 $R^0$  基、醛基( $C(=O)H$ )、 $R^0$  基羰基、羧基、 $R^0$  氧基羰基、醯胺基( $CONH_2$ )、被一  $R^0$  基取代之醯胺基、被二個  $R^0$  基取代之醯胺基、羥基、三氟甲氧基、二氟一氫甲氧基、一氟二氫甲氧基、二氟一氫甲氧基、一氟二氫甲氧基、 $R^0$  基氧基、 $R^0$  基羰氧基( $O-C(=O)-R^0$ )、 $R^0$  基氧基羰氧基( $O-C(=O)-O-R^0$ )、被一  $R^0$  基取代之醯胺基氧基( $O-C(=O)-NH-R^0$ )、被二個  $R^0$  基取代之醯胺基氧基( $O-C(=O)-N(R^0)_2$ )、 $R^0$  基磺醯基氧基( $O-S(=O)_2-R^0$ )、羥基磺醯基氧基( $O-S(=O)_2OH$ )、 $R^0$  基氧基磺醯基氧基( $O-S(=O)_2OR^0$ )、磺醯胺基氧基( $O-S(=O)_2NH_2$ )、被一  $R^0$  基取代之磺醯胺基氧基( $O-S(=O)_2NHR^0$ )、被二個  $R^0$  基取代之磺醯胺基氧基( $O-S(=O)_2N(R^0)_2$ )、胺基、被一  $R^0$  基取代之胺基、被二個  $R^0$  基取代之胺基、被一  $R^0$  基羰基取代之胺基( $NH-C(=O)-R^0$ )、被一  $R^0$  基氧基羰基取代之胺基( $NH-C(=O)-O-R^0$ )、被一醯胺基取代之胺基( $NH-C(=O)-NH_2$ )、被一含有一  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基( $NH-C(=O)-NHR^0$ )、被一含有二個  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基( $NH-C(=O)-N(R^0)_2$ )、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基羰基取代之胺基( $NR^0-C(=O)-R^0$ )、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基氧基羰基取代之胺基( $NR^0-C(=O)-O-R^0$ )、被一  $R^0$  基及一醯胺基取代之胺基( $NR^0-C(=O)-NH_2$ )、被一  $R^0$  基及一含有一  $R^0$  基之醯胺基取代之胺

基( $\text{NR}^0\text{-C(=O)-NHR}^0$ )、被一  $\text{R}^0$  基及一含有二個  $\text{R}^0$  基之醯胺基取代之胺基( $\text{NR}^0\text{-C(=O)-N(R}^0)_2$ )、被一羥基磺醯基取代之胺基( $\text{NH-S(=O)}_2\text{OH}$ )、被一  $\text{R}^0$  基磺醯基取代之胺基、被一  $\text{R}^0$  基氧基磺醯基取代之胺基( $\text{NH-S(=O)}_2\text{OR}^0$ )、被一磺醯胺基取代之胺基( $\text{NH-S(=O)}_2\text{NH}_2$ )、被一含有一  $\text{R}^0$  基之磺醯胺基取代之胺基( $\text{NH-S(=O)}_2\text{NHR}^0$ )、被一含有二個  $\text{R}^0$  基之磺醯胺基取代之胺基( $\text{NH-S(=O)}_2\text{N(R}^0)_2$ )、被一  $\text{R}^0$  基及一羥基磺醯基取代之胺基( $\text{NR}^0\text{-S(=O)}_2\text{OH}$ )、被一  $\text{R}^0$  基及一  $\text{R}^0$  基磺醯基取代之胺基( $\text{NR}^0\text{-S(=O)}_2\text{R}^0$ )、被一  $\text{R}^0$  基及一  $\text{R}^0$  基氧基磺醯基取代之胺基( $\text{NR}^0\text{-S(=O)}_2\text{OR}^0$ )、被一  $\text{R}^0$  基及一磺醯胺基取代之胺基( $\text{NR}^0\text{-S(=O)}_2\text{NH}_2$ )、被一  $\text{R}^0$  基及一含有一  $\text{R}^0$  基之磺醯胺基取代之胺基( $\text{NR}^0\text{-S(=O)}_2\text{NHR}^0$ )、被一  $\text{R}^0$  基及一含有二個  $\text{R}^0$  基之磺醯胺基取代之胺基( $\text{NR}^0\text{-S(=O)}_2\text{N(R}^0)_2$ )、巯基、三氟甲硫基、二氟一氫甲硫基、一氟二氫甲硫基、二氟一氫甲硫基、一氟二氫甲硫基、 $\text{R}^0$  基硫基、 $\text{R}^0$  基氧硫基( $\text{S(=O)R}^0$ )、 $\text{R}^0$  基磺醯基、羥基磺醯基、 $\text{R}^0$  基氧基磺醯基、磺醯胺基、被一  $\text{R}^0$  基取代之磺醯胺基或被二個  $\text{R}^0$  基取代之磺醯胺基；

較佳者為， $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^9$  及  $\text{R}^{10}$  彼此獨立地各自代表氫、氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、三氟甲基、二氟一氫甲基、一氟二氫甲基、二氟一氫甲基、一氟二氫甲基、 $\text{R}^0$  基、醛基、 $\text{R}^0$  基羰基、羧基、 $\text{R}^0$  氧基羰基、醯胺基、被一  $\text{R}^0$  基取代之醯胺基、被二個  $\text{R}^0$  基取代之醯胺基、羥基、三氟甲氧基、二氟一氫甲氧基、一氟二氫甲氧基、二氟一氫甲氧基、一氟二氫甲氧基、 $\text{R}^0$  基氧基、 $\text{R}^0$  基羰氧基、 $\text{R}^0$  基氧基羰氧基、被一  $\text{R}^0$  基取代之醯胺基氧基、被二個  $\text{R}^0$  基取代之醯胺基氧基、 $\text{R}^0$  基磺醯基氧基、羥基磺醯基氧基、 $\text{R}^0$  基氧基磺醯基氧基、磺醯胺基氧基、被一  $\text{R}^0$  基取代之磺醯胺基氧基、

被二個  $R^0$  基取代之磺醯胺基氧基、胺基、被一  $R^0$  基取代之胺基、被二個  $R^0$  基取代之胺基、被一  $R^0$  基羰基取代之胺基、被一  $R^0$  基氧基羰基取代之胺基、被一醯胺基取代之胺基、被一含有一  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基、被一含有二個  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基羰基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基氧基羰基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有一  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有二個  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基、被一羥基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基氧基磺醯基取代之胺基、被一磺醯胺基取代之胺基、被一含有一  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、被一含有二個  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一羥基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基氧基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一磺醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有一  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有二個  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、醯基、三氟甲硫基、二氟一氫甲硫基、一氟二氫甲硫基、二氟一氫甲硫基、一氟二氫甲硫基、 $R^0$  基硫基、 $R^0$  基氧硫基、 $R^0$  基磺醯基、羥基磺醯基、 $R^0$  基氧基磺醯基、磺醯胺基、被一  $R^0$  基取代之磺醯胺基或被二個  $R^0$  基取代之磺醯胺基；

較佳者為， $R^8$  代表氫、氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、三氟甲基、二氟一氫甲基、一氟二氫甲基、二氟一氫甲基、一氟二氫甲基、 $R^0$  基、醛基、 $R^0$  基羰基、羧基、 $R^0$  氧基羰基、醯胺基、被一  $R^0$  基取代之醯胺基、被二個  $R^0$  基取代之醯胺基、羥基、三氟甲氧基、二氟一氫甲氧基、一氟二氫甲氧基、二氟一氫甲氧基、一氟二氫甲氧基、 $R^0$  基氧基、 $R^0$  基羰氧基、 $R^0$  基氧基羰氧基、被一  $R^0$  基取代之醯胺基氧基、被二個  $R^0$  基取代之醯胺基氧基、 $R^0$  基磺醯基

氧基、羥基磺醯基氧基、 $R^0$  基氧基磺醯基氧基、磺醯胺基氧基、  
 被一  $R^0$  基取代之磺醯胺基氧基、被二個  $R^0$  基取代之磺醯胺基氧  
 基、胺基、被一  $R^0$  基取代之胺基、被二個  $R^0$  基取代之胺基、被一  
 $R^0$  基羰基取代之胺基、被一  $R^0$  基氧基羰基取代之胺基、被一醯胺  
 基取代之胺基、被一含有一  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基、被一含有  
 二個  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基羰基取代之  
 胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基氧基羰基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  
 醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有一  $R^0$  基之醯胺基取代之胺  
 基、被一  $R^0$  基及一含有二個  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基、被一羥基  
 磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基氧基  
 磺醯基取代之胺基、被一磺醯胺基取代之胺基、被一含有一  $R^0$  基  
 之磺醯胺基取代之胺基、被一含有二個  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺  
 基、被一  $R^0$  基及一羥基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基  
 磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基氧基磺醯基取代之胺基、  
 被一  $R^0$  基及一磺醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有一  $R^0$  基  
 之磺醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有二個  $R^0$  基之磺醯胺基  
 取代之胺基、巯基、三氟甲硫基、二氟一氫甲硫基、一氟二氫甲  
 硫基、二氟一氫甲硫基、一氟二氫甲硫基、 $R^0$  基硫基、 $R^0$  基氧硫  
 基、 $R^0$  基磺醯基、羥基磺醯基、 $R^0$  基氧基磺醯基、磺醯胺基、被  
 一  $R^0$  基取代之磺醯胺基或被二個  $R^0$  基取代之磺醯胺基，其中若  
 $R^8$  代表  $R^0$  基且  $R^0$  基代表雜芳香基時，則所言之雜芳香基係由下  
 列之組群中所選出，該組群由下列者所組成：苯並呋喃基  
 (benzofuranyl)、苯並咪唑基 (benzimidazolyl)、苯並噻吩基  
 (benzothienyl)、苯並噻二唑基 (benzothiadiazolyl)、苯並噻唑基  
 (benzothiazolyl)、苯並三唑基 (benzo- triazolyl)、苯並噁唑基  
 (benzooxazolyl)、苯並噁二唑基 (benzo- oxadiazolyl)、噻唑啉基

(quinazoliny)l)、喹噁啉基(quinoxaliny)l)、咔唑基(carbazoly)l)、喹啉基(quinoliny)l)、二苯並呋喃基(dibenzofurany)l)、二苯並噻吩基(dibenzothieny)l)、呋喃基(furyl, furany)l)、咪唑並噻唑基(imidazothiazoly)l)、吲唑基(indazoly)l)、吲哚嗪基(indoliziny)l)、吲哚基(indoly)l)、異喹啉基(isoquinoliny)l)、異噁唑基(isoxazo)l)、異噻唑基(isothiazoly)l)、吲哚基、萘啶基(naphthyridiny)l)、噁唑基(oxazoly)l)、噁二唑基(oxadiazoly)l)、吩嗪基(phenaziny)l)、吩噻嗪基(phenothiaziny)l)、苯並噻嗪基(phthalaziny)l)、吡唑基(pyrazoly)l)、吡啶基(pyridyl) [2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基]、吡咯基(pyrroly)l)、噻嗪基(pyridaziny)l)、嘧啶基(pyrimidiny)l)、吡嗪基(pyraziny)l)、嘌呤基(puriny)l)、吩嗪基(phenaziny)l)、噻吩基(thienyl, thiophenyl)、三唑基(triazoly)l)、四唑基(tetrazoly)l)、噻唑基(thiazoly)l)、噻二唑基(thiadiazoly)l)及三嗪基(triaziny)l)等殘基；

其中「經取代之烷基」、「經取代之雜環基」及「經取代之環烷基」，於各別對應之殘基方面，係指一或數個氫原子彼此各自獨立地被氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、側氧基(=O)、亞胺基(=NH)、被二個胺基取代之亞甲基(=C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)、三氟甲基、二氟一氫甲基、一氟二氫甲基、二氟一氯甲基、一氟二氯甲基、R<sup>0</sup>基、醛基、R<sup>0</sup>基羰基、羧基、R<sup>0</sup>氧基羰基、醯胺基、被一R<sup>0</sup>基取代之醯胺基、被二個R<sup>0</sup>基取代之醯胺基、羧基、三氟甲氧基、二氟一氫甲氧基、一氟二氫甲氧基、二氟一氯甲氧基、一氟二氯甲氧基、R<sup>0</sup>基氧基、R<sup>0</sup>基羰氧基、R<sup>0</sup>基氧基羰氧基、被一R<sup>0</sup>基取代之醯胺基氧基、被二個R<sup>0</sup>基取代之醯胺基氧基、R<sup>0</sup>基磺醯基氧基、羧基磺醯基氧基、R<sup>0</sup>基氧基磺醯基氧基、磺醯胺基氧基、被一R<sup>0</sup>基取代之磺醯胺基氧基、被二個R<sup>0</sup>基取代之磺醯胺基氧基、胺基、被一R<sup>0</sup>基取代之胺基、被二個R<sup>0</sup>基取代之胺基、被一R<sup>0</sup>基羰基取代之胺基、被一



$R^0$  基氧基羰基取代之胺基、被一醯胺基取代之胺基、被一含有一  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基、被一含有二個  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基羰基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基氧基羰基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有一  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有二個  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基、被一羥基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基氧基磺醯基取代之胺基、被一磺醯胺基取代之胺基、被一含有一  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、被一含有二個  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一羥基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基氧基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一磺醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有一  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有二個  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、巯基、三氟甲硫基、二氟一氫甲硫基、一氟二氫甲硫基、二氟一氫甲硫基、一氟二氫甲硫基、 $R^0$  基硫基、 $R^0$  基氧硫基、 $R^0$  基磺醯基、羥基磺醯基、 $R^0$  基氧基磺醯基、磺醯胺基、被一  $R^0$  基取代之磺醯胺基或被二個  $R^0$  基取代之磺醯胺基所取代；

其中「經取代之環烷基<sup>1</sup>」及「經取代之雜環基<sup>1</sup>」，於各別對應之殘基方面，係指一或數個氫原子彼此各自獨立地被氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、側氧基、被二個胺基取代之亞甲基、三氟甲基、二氟一氫甲基、一氟二氫甲基、二氟一氫甲基、一氟二氫甲基、 $R^0$  基、醛基、 $R^0$  基羰基、羧基、 $R^0$  氧基羰基、醯胺基、被一  $R^0$  基取代之醯胺基、被二個  $R^0$  基取代之醯胺基、羥基、三氟甲氧基、二氟一氫甲氧基、一氟二氫甲氧基、二氟一氫甲氧基、一氟二氫甲氧基、 $R^0$  基氧基、 $R^0$  基羰氧基、 $R^0$  基氧基羰氧基、被一  $R^0$  基取代之醯胺基氧基、被二個  $R^0$  基取代之醯胺基氧基、 $R^0$  基磺醯基

氧基、羥基磺醯基氧基、 $R^0$ 基氧基磺醯基氧基、磺醯胺基氧基、被一  $R^0$  基取代之磺醯胺基氧基、被二個  $R^0$  基取代之磺醯胺基氧基、巯基、三氟甲硫基、二氟一氫甲硫基、一氟二氫甲硫基、二氟一氫甲硫基、一氟二氫甲硫基、 $R^0$  基硫基、 $R^0$  基氧硫基、 $R^0$  基磺醯基、羥基磺醯基、 $R^0$  基氧基磺醯基、磺醯胺基、被一  $R^0$  基取代之磺醯胺基或被二個  $R^0$  基取代之磺醯胺基所取代；

其中「經取代之芳香基」及「經取代之雜芳香基」，於各別對應之殘基方面，係指一或數個氫原子彼此各自獨立地被氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、三氟甲基、二氟一氫甲基、一氟二氫甲基、二氟一氫甲基、一氟二氫甲基、 $R^0$  基、醛基、 $R^0$  基羰基、羧基、 $R^0$  氧基羰基、醯胺基、被一  $R^0$  基取代之醯胺基、被二個  $R^0$  基取代之醯胺基、羥基、三氟甲氧基、二氟一氫甲氧基、一氟二氫甲氧基、二氟一氫甲氧基、一氟二氫甲氧基、 $R^0$  基氧基、 $R^0$  基羰氧基、 $R^0$  基氧基羰氧基、被一  $R^0$  基取代之醯胺基氧基、被二個  $R^0$  基取代之醯胺基氧基、 $R^0$  基磺醯基氧基、羥基磺醯基氧基、 $R^0$  基氧基磺醯基氧基、磺醯胺基氧基、被一  $R^0$  基取代之磺醯胺基氧基、被二個  $R^0$  基取代之磺醯胺基氧基、胺基、被一  $R^0$  基取代之胺基、被二個  $R^0$  基取代之胺基、被一  $R^0$  基羰基取代之胺基、被一  $R^0$  基氧基羰基取代之胺基、被一醯胺基取代之胺基、被一含有一  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基、被一含有二個  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基羰基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基氧基羰基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有一  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有二個  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基、被一羥基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基氧基磺醯基取代之胺基、被一磺醯胺基取代之胺基、被一含有一  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、被一含有二個

$R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一羥基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基氧基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一磺醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有一  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有二個  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、巯基、三氟甲硫基、二氟一氫甲硫基、一氟二氫甲硫基、二氟一氯甲硫基、一氟二氯甲硫基、 $R^0$  基硫基、 $R^0$  基氧硫基、 $R^0$  基磺醯基、羥基磺醯基、 $R^0$  基氧基磺醯基、磺醯胺基、被一  $R^0$  基取代之磺醯胺基或被二個  $R^0$  基取代之磺醯胺基所取代；

較佳為其中「經取代之芳香基」，於各別對應之殘基方面，係指一或數個氫原子彼此各自獨立地被氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、三氟甲基、二氟一氫甲基、一氟二氫甲基、二氟一氯甲基、一氟二氯甲基、 $R^0$  基、醛基、 $R^0$  基羰基、羧基、 $R^0$  氧基羰基、醯胺基、被一  $R^0$  基取代之醯胺基、被二個  $R^0$  基取代之醯胺基、羥基、三氟甲氧基、二氟一氫甲氧基、一氟二氫甲氧基、二氟一氯甲氧基、一氟二氯甲氧基、 $R^0$  基氧基、 $R^0$  基羰氧基、 $R^0$  基氧基羰氧基、被一  $R^0$  基取代之醯胺基氧基、被二個  $R^0$  基取代之醯胺基氧基、 $R^0$  基磺醯基氧基、羥基磺醯基氧基、 $R^0$  基氧基磺醯基氧基、磺醯胺基氧基、被一  $R^0$  基取代之磺醯胺基氧基、被二個  $R^0$  基取代之磺醯胺基氧基、胺基、被一  $R^0$  基取代之胺基、被二個  $R^0$  基取代之胺基、被一  $R^0$  基羰基取代之胺基、被一  $R^0$  基氧基羰基取代之胺基、被一磺醯胺基取代之胺基、被一含有一  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、被一含有二個  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基羰基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基氧基羰基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一磺醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有一  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有二個  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、被一

羥基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基氧基磺醯基取代之胺基、被一磺醯胺基取代之胺基、被一含有一  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、被一含有二個  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一羥基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基氧基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一磺醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有一  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有二個  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、巰基、三氟甲硫基、二氟一氫甲硫基、一氟二氫甲硫基、二氟一氯甲硫基、一氟二氯甲硫基、 $R^0$  基硫基、 $R^0$  基氧硫基、 $R^0$  基磺醯基、羥基磺醯基、 $R^0$  基氧基磺醯基、磺醯胺基、被一  $R^0$  基取代之磺醯胺基或被二個  $R^0$  基取代之磺醯胺基所取代；

較佳為其中「經取代之雜芳香基」，於各別對應之殘基方面，係指一或數個氫原子彼此各自獨立地被氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、三氟甲基、二氟一氫甲基、一氟二氫甲基、二氟一氯甲基、一氟二氯甲基、 $R^0$  基、醛基、 $R^0$  基羰基、羧基、 $R^0$  氧基羰基、醯胺基、被一  $R^0$  基取代之醯胺基、被二個  $R^0$  基取代之醯胺基、羥基、三氟甲氧基、二氟一氫甲氧基、一氟二氫甲氧基、二氟一氯甲氧基、一氟二氯甲氧基、 $R^0$  基氧基、 $R^0$  基羰氧基、 $R^0$  基氧基羰氧基、被一  $R^0$  基取代之醯胺基氧基、被二個  $R^0$  基取代之醯胺基氧基、 $R^0$  基磺醯基氧基、羥基磺醯基氧基、 $R^0$  基氧基磺醯基氧基、磺醯胺基氧基、被一  $R^0$  基取代之磺醯胺基氧基、被二個  $R^0$  基取代之磺醯胺基氧基、胺基、被一  $R^0$  基取代之胺基、被二個  $R^0$  基取代之胺基、被一  $R^0$  基羰基取代之胺基、被一  $R^0$  基氧基羰基取代之胺基、被一醯胺基取代之胺基、被一含有一  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基、被一含有二個  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基羰

基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基氧基羰基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有一  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有二個  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基、被一羥基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基氧基磺醯基取代之胺基、被一磺醯胺基取代之胺基、被一含有一  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、被一含有二個  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一羥基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基氧基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一磺醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有一  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有二個  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、巯基、三氟甲硫基、二氟一氫甲硫基、一氟二氫甲硫基、二氟一氯甲硫基、一氟二氯甲硫基、 $R^0$  基硫基、 $R^0$  基氧硫基、 $R^0$  基磺醯基、羥基磺醯基、 $R^0$  基氧基磺醯基、磺醯胺基、被一  $R^0$  基取代之磺醯胺基或被二個  $R^0$  基取代之磺醯胺基所取代；

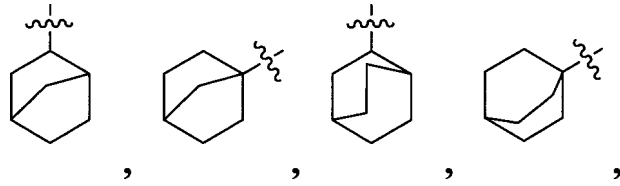
其形式為游離化合物(free compound)；互變異構物；氮-氧化物；消旋異構物；鏡像異構物、非鏡像異構物、鏡像異構物或非鏡像異構物之混合物或單一種類之鏡像異構物或非鏡像異構物；或其形式為生理上可被接受之酸或鹼所形成之鹽類；或若必要時其形式為溶劑合物。

就本發明之意義而言，「烷基」、或「含有 1 至 10 個碳原子之烷基」、「含有 1 至 8 個碳原子之烷基」、「含有 1 至 6 個碳原子之烷基」、「含有 1 至 4 個碳原子之烷基」等術辭包括非環狀之飽和或不飽和之脂肪族碳氫化合物殘基，亦即含有 1 至 10 個碳原子之脂肪族殘基、含有 1 至 8 個碳原子之脂肪族殘基、含有 1 至 6 個碳原子之脂肪族殘基及含有 1 至 4 個碳原子之脂肪族殘基，

其等可各自為分支或未分支，且亦可為未經取代或經單取代或多取代，含有 1 至 10 個、或含有 1 至 8 個、或含有 1 至 6 個或含有 1 至 4 個碳原子，亦即含有 1 至 10 個碳原子之烷基、含有 2 至 10 個碳原子之烯基及含有 2 至 10 個碳原子之炔基，或含有 1 至 8 個碳原子之烷基、含有 2 至 8 個碳原子之烯基及含有 2 至 8 個碳原子之炔基，或含有 1 至 6 個碳原子之烷基、含有 2 至 6 個碳原子之烯基及含有 2 至 6 個碳原子之炔基，或含有 1 至 4 個碳原子之烷基、含有 2 至 4 個碳原子之烯基及含有 2 至 4 個碳原子之炔基。於本案中，烯基至少含有一碳-碳雙鍵，且炔基至少含有一碳-碳三鍵。較佳者為，烷基由下列之組群中所選出，其包含有甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、異丁基、二級-丁基、三級-丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、乙烯基、乙炔基、丙烯基[丙-2-烯基(-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)、丙-1-烯基(-CH=CH-CH<sub>3</sub>)、異丙烯基(-CH(=CH<sub>2</sub>)-CH<sub>3</sub>)]、丙炔基[丙-2-炔基(-CH-C≡CH)、丙-1-炔基(-C≡C-CH<sub>3</sub>)]、丁烯基、丁炔基、戊烯基、戊炔基、己烯基及己炔基、庚烯基、庚炔基、辛烯基、辛炔基、壬烯基、壬炔基、癸烯基及癸炔基。

就本發明之目的而言，「環烷基」或「含有 3 至 10 個碳原子之環烷基」及「環烷基<sup>1</sup>」或「含有 3 至 10 個碳原子之環烷基<sup>1</sup>」等術辭意指含有 3、4、5、6、7、8、9 或 10 個碳原子之環狀脂肪族(環脂肪族)之碳氫化合物，亦即含有 3 至 10 個碳原子之環脂肪族殘基，其中該等碳氫化合物可為飽和或不飽和(但非芳香族)，未經取代或經單取代或多取代。且該環烷基可經由該環烷基殘基上任意所要及可能之環元與各更高階之主要通式結構相互鍵結。該環烷基殘基亦可與他種飽和，(部份)不飽和，(雜)環，芳香族或雜芳香族之環系統相互縮合，亦即與環烷基、雜環基、芳香基或雜

芳香基相互縮合，其等又可為未經取代或經單取代或多取代。此外該等環烷基殘基還可經單橋接或多橋接，諸如範例金剛烷基(adamantyl)、雙環[2.2.1]庚基(bicyclo[2.2.1]heptyl)或雙環[2.2.2]辛基(bicyclo[2.2.1]octyl)。較佳者為環烷基由下列之組群中所選出，其包含有環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基、金剛烷基、



○ 環戊烯基、環己烯基、環庚烯基及環辛烯基。

「雜環基」或「雜環烷基」及「雜環基<sup>1</sup>」或「雜環烷基<sup>1</sup>」等術辭包括脂肪族之飽和或不飽和(但非芳香族)，含有三至十個，亦即 3、4、5、6、7、8、9 或 10 個環元之環烷基，其中至少有一個，必要時也可以有二個或三個碳原子被彼此各自獨立地由氧、硫、磺醯基(S(=O)<sub>2</sub>)、氮、亞胺基(NH)及被含 1 至 8 個碳原子之烷基取代之亞胺基(N(C<sub>1-8</sub> alkyl))，尤其係亞甲胺基(N(CH<sub>3</sub>))等所構成之組群中所選出之雜原子或雜原子基團所取代，其中該等環元可為未經取代或經單取代或多取代。該等雜環基因此為雜環脂肪族之殘基。該雜環基可經由該雜環基殘基上任意所要及可能之環元與更高階之主要通式結構相互鍵結。該等雜環基殘基因此可與他種飽和，(部份)不飽和，(雜)環或芳香族或雜芳香族之環系統相互縮合，亦即是與環烷基、雜環基、芳香基或雜芳香基相互縮合，其等又可為未經取代或經單取代或多取代。較佳者為雜環基殘基由下列之組群中所選出，其包含有氮雜環丁基(azetidiny)l)、氮丙啶基(aziridiny)l)、氮雜環庚基(azepany)l)、氮雜環辛基(azocany)l)、二氮雜環庚基(diazepany)l)、二硫雜環戊基(dithiolany)l)、二氮喹啉基(dihydroquinoliny)l)、二氮吡咯基(dihydropyrroly)l)、二氧雜環己基

(dioxanyl)、二氧雜環戊基(dioxolanyl)、二氧雜環庚基(dioxepanyl)、二氫茛基(dihydroindenyl)、二氫吡啶基(dihydropyridinyl)、二氫呋喃基(dihydrofuranyl)、二氫異喹啉基(dihydroisoquinolinyl)、二氫吲哚基(dihydroindolinyl)、二氫異吲哚基(dihydroisoindolyl)、咪唑烷基(imidazolidinyl)、異噁唑烷基(isoxazolidinyl)、嗎啉基(morpholinyl)、環氧乙烷基(oxiranyl)、環氧丙烷(oxetanyl)、吡咯烷基(pyrrolidinyl)、哌嗪基(piperazinyl)、4-甲基哌嗪基(4-methylpiperazinyl)、哌啶基(piperidinyl)、吡唑烷基(pyrazolidinyl)、吡喃基(pyranyl)、四氫吡咯基(tetrahydropyrrolyl)、四氫吡喃基(tetrahydropyranyl)、四氫喹啉基(tetrahydroquinolinyl)、四氫異喹啉基(tetrahydroisoquinolinyl)、四氫吲哚基(tetrahydroindolinyl)、四氫呋喃基(tetrahydrofuranyl)、四氫吡啶基(tetrahydropyridinyl)、四氫噻吩基(tetrahydrothiophenyl)、四氫吡啶吲哚基(tetrahydropyridoindolyl)、四氫萘基(tetrahydronaphthyl)、四氫吡啶基(tetrahydrocarbolinyl)、四氫異噁唑吡啶基(tetrahydroisoxazolopyridinyl)、噻唑烷基(thiazolidinyl)及硫代嗎啉基(thiomorpholinyl)。

就本發明之意義而言，「芳香基」該術辭意指含有多達 14 個環元之芳香族碳氫化合物，包括苯及萘類之化合物。每種芳香基殘基可以未經取代或經單取代或多取代之形式存在，其中該等芳香基取代基可相同或不同，且可出現於該芳香基任意所要及可能之位置上。該芳香基可經由該芳香基殘基上任意所要及可能之環元與更高階之主要通式結構相互鍵結。且該芳香基殘基亦可與他種飽和，(部份)不飽和，(雜)環，芳香族或雜芳香族之環系統相互縮合，亦即是與環烷基、雜環基、芳香基或雜芳香基相互縮合，其等又可為未經取代或經單取代或多取代。經縮合後之芳香基殘



基之範例有苯並二氧雜環戊基(benzodioxolanyl)及苯並二氧雜環己基(benzodioxanyl)。較佳者為芳香基由下列之組群中所選出，其包含有苯基、1-萘基及 2-萘基，其等可各自為未經取代或經單取代或多取代。未經取代或經單取代或多取代之苯基係為一特別佳之芳香基。

「雜芳香基」該術辭意指含有 5 或 6 個環元之環狀芳香族殘基，其含有至少一個，必要時也可以含有 2、3、4 或 5 個雜原子，其中該等雜原子彼此各自獨立地由硫、氮及氧所構成之組群中所選出，且該雜芳香基殘基可為未經取代或經單取代或多取代；當該雜芳香基上進行取代時，取代基可相同或不同，且可出現於該雜芳香基任意想要且可能之位置上。而與更高階之主要通式之鍵結可經由該雜芳香基殘基上任意想要及可能之環元所達成。該雜芳香基亦可為含有多達 14 個環元之雙環或多環系統之其中部份，其中該環系統可與其他之飽和，(部份)不飽和，(雜)環，芳香族或雜芳香族之環，亦即係由環烷基、雜環基、芳香基或雜芳香基，其等又可為未經取代或經單取代或多取代，所共同形成。雜芳香基殘基較佳由下列之組群中所選出，其包含有苯並呋喃基(benzofuranyl)、苯並咪唑基(benzoimidazolyl)、苯並噻吩基(benzothieryl)、苯並噻二唑基(benzothiadiazolyl)、苯並噻唑基(benzothiazolyl)、苯並三唑基(benzotriazolyl)、苯並噁唑基(benzooxazolyl)、苯並噁二唑基(benzooxadiazolyl)、喹啉基(quinazolinylyl)、喹噁啉基(quinoxalinylyl)、卡唑基(carbazolyl)、喹啉基(quinolinylyl)、二苯並呋喃基(dibenzofuranyl)、二苯並噻吩基(dibenzothieryl)、呋喃基(furyl, furanyl)、咪唑基(imidazolyl)、咪唑並噻唑基(imidazothiazolyl)、吲唑基(indazolyl)、吲哚嗪基(indolizinylyl)、吲哚基(indolyl)、異喹啉基(isoquinolinylyl)、異噁唑基

(isoxazolyl)、異噻唑基(isothiazolyl)、吡啶基、萘啶基(naphthyridinyl)、噁唑基(oxazolyl)、噁二唑基(oxadiazolyl)、吩嗪基(phenazinyl)、吩噻嗪基(phenothiazinyl)、苯並噻嗪基(phthalazinyl)、吡唑基(pyrazolyl)、吡啶基(pyridyl) [2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基]、吡咯基(pyrrolyl)、噻嗪基(pyridazinyl)、嘧啶基(pyrimidinyl)、吡嗪基(pyrazinyl)、嘌呤基(purinyl)、吩嗪基(phenazinyl)、噻吩基(thienyl, thiophenyl)、三唑基(triazolyl)、四唑基(tetrazolyl)、噻唑基(thiazolyl)、噻二唑基(thiadiazolyl)及三嗪基(triazinyl)。其中特別佳者有呋喃基、吡啶基及噻吩基。

從本發明之意義而言，有關於「經由含有 1 至 4 個碳原子之烷基或經由含有 1 至 8 個碳原子之烷基所橋接之芳香基、雜芳香基、雜環基、環烷基、雜環基<sup>1</sup>或環烷基<sup>1</sup>」等術辭之概念意指含有 1 至 4 個碳原子之烷基或含有 1 至 8 個碳原子之烷基及芳香基、或雜芳香基、或雜環基、或環烷基、或雜環基<sup>1</sup>、或環烷基<sup>1</sup>皆具有上文中所定義之意涵，且該芳香基、或雜芳香基、或雜環基、或環烷基、或雜環基<sup>1</sup>、或環烷基<sup>1</sup>殘基係經由含有 1 至 4 個碳原子之烷基或經由含有 1 至 8 個碳原子之烷基與各更高階之主要通式結構形成鍵結。此外，該烷基之烷基鏈於所有案例中皆為分支或未分支、未經取代或經單取代或多取代。該烷基之烷基鏈於所有案例中皆可為飽和或不飽和，亦即可為亞烷基(alkylene group)，即含有 1 至 4 個碳原子之亞烷基或為含有 1 至 8 個碳原子之亞烷基，或可為亞烯基(alkenylene group)，即含有 2 至 4 個碳原子之亞烯基或為含有 2 至 8 個碳原子之亞烯基，或可為亞炔基(alkynylene group)，即含有 2 至 4 個碳原子之亞炔基或為含有 2 至 8 個碳原子之亞炔基。較佳者為含有 1 至 4 個碳原子之烷基係由下列之組群中所選出，其包含有亞甲基(-CH<sub>2</sub>-)、1,2-亞乙基(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)、甲基

亞甲基(-CH(CH<sub>3</sub>)-)、1,3-亞丙基(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)、甲基-1,2-亞乙基(-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-)、乙基亞甲基(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-)、1,4-亞丁基(-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)、1-甲基-1,3-亞丙基(-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)、2-甲基-1,3-亞丙基(-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-)、1,2-二甲基-1,2-亞乙基(-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-)、乙基-1,2-亞乙基(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-)、1,2-亞異丁基(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)、丙基亞甲基(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-)、1-甲基-1-乙基亞甲基(-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-)、1,2-亞乙烯基(-CH=CH-)、1,3-亞丙烯基(-CH=CH-CH<sub>2</sub>-)、1-甲基-1,2-亞乙烯基(-C(CH<sub>3</sub>)=CH-)、1,4-亞丁-1-烯基(-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)、1,4-亞丁-2-烯基(-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-)、1,4-亞丁-1,3-二烯基(-CH=CH-CH=CH-)、1-甲基-1,3-亞丙烯基(-C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>2</sub>-)、2-甲基-1,3-亞丙烯基(-CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-)、1,2-二甲基-1,2-亞乙烯基(-C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)-)、1-乙基-1,2-亞乙烯基(-C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)=CH-)、1,2-亞乙炔基(-C≡C-)、1,3-亞丙炔基(-C≡C-CH<sub>2</sub>-)、1,4-亞丁-1-炔基(-C≡C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)、3-甲基-1,3-亞丙炔基(-C≡C-CH(CH<sub>3</sub>)-)、1,4-亞丁-2-炔基(-CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-)及1,4-亞丁-1,3-二炔基(-C≡C-C≡C-)，且含有1至8個碳原子之烷基則係由下列之組群中所選出，其包含有亞甲基、1,2-亞乙基、甲基亞甲基、1,3-亞丙基、甲基-1,2-亞乙基、乙基亞甲基、1,4-亞丁基、1-甲基-1,3-亞丙基、2-甲基-1,3-亞丙基、1,2-二甲基-1,2-亞乙基、乙基-1,2-亞乙基、1,2-亞異丁基、丙基亞甲基、1-甲基-1-乙基亞甲基、1,5-亞戊基(-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-)、1-甲基-1,4-亞丁基(-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)、2-甲基-1,4-亞丁基(-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)、1,3-二甲基-1,3-亞丙基(-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-)、1,2-二甲基-1,3-亞丙基(-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-)、1,3-亞異戊基(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)、

2,2-二甲基-1,3-亞丙基(-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)、1-乙基-1,3-亞丙基(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)、2-乙基-1,3-亞丙基(-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-)、甲基亞異丁基(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-)、1-乙基-2-甲基-1,2-亞乙基(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-)、1-甲基-1-乙基-1,2-亞乙基(-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-)、1-丙基-1,2-亞乙基(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-)、1-丙基-1,2-亞乙基(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-)、丁基亞甲基(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-)、甲基丙基亞甲基(-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-)、二乙基亞甲基(-C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-)、1,6-亞己基(-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-)、1,2-亞乙烯基、1,3-亞丙烯基、1-甲基-1,2-亞乙烯基、1,4-亞丁-1-烯基、1,4-亞丁-2-烯基、1,4-亞丁-1,3-二烯基、1-甲基-1,3-亞丙烯基、2-甲基-1,3-亞丙烯基、1,2-二甲基-1,2-亞乙烯基、1-乙基-1,3-亞乙烯基、1,5-亞戊-1-烯基(-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)、1,5-亞戊-2-烯基(-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)、1,5-亞戊-1,2-二烯基(-CH=C=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)及1,5-亞戊-1,4-二烯基(-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH-)、1,2-亞乙炔基、1,3-亞丙炔基、1,4-亞丁-1-炔基、3-甲基-1,3-亞丙炔基、1,4-亞丁-2-炔基、1,4-亞丁-1,3-二炔基、1,3-亞異戊炔基(-C≡C-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-)、1,5-亞戊-1-炔基(-C≡C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)、1,5-亞戊-2-炔基(-CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)、1,5-亞戊-1,3-二炔基(-C≡C-C≡C-CH<sub>2</sub>-)及1,5-亞戊-1,4-二炔基(-C≡C-CH<sub>2</sub>-C≡C-)。

從本發明之意義而言，有關於「烷基」、「雜環基」及「環烷基」之「經單取代或多取代」該術辭之概念意指一或數個氫原子彼此各自獨立地被氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、側氧基、亞胺基、二胺基亞甲基、三氟甲基、二氟一氫甲基、一氟二氫甲基、二氟一氯甲基、一氟二氯甲基、R<sup>0</sup>基、醛基、R<sup>0</sup>基羰基、羧基、

$R^0$  氧基羰基、醯胺基、被一  $R^0$  基取代之醯胺基、被二個  $R^0$  基取代之醯胺基、羥基、三氟甲氧基、二氟一氫甲氧基、一氟二氫甲氧基、二氟一氫甲氧基、一氟二氫甲氧基、 $R^0$  基氧基、 $R^0$  基羰氧基、 $R^0$  基氧基羰氧基、被一  $R^0$  基取代之醯胺基氧基、被二個  $R^0$  基取代之醯胺基氧基、 $R^0$  基磺醯基氧基、羥基磺醯基氧基、 $R^0$  基氧基磺醯基氧基、磺醯胺基氧基、被一  $R^0$  基取代之磺醯胺基氧基、被二個  $R^0$  基取代之磺醯胺基氧基、胺基、被一  $R^0$  基取代之胺基、被二個  $R^0$  基取代之胺基、被一  $R^0$  基羰基取代之胺基、被一  $R^0$  基氧基羰基取代之胺基、被一醯胺基取代之胺基、被一含有一  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基、被一含有二個  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基羰基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基氧基羰基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有一  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有二個  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基、被一羥基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基氧基磺醯基取代之胺基、被一磺醯胺基取代之胺基、被一含有一  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、被一含有二個  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一羥基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基氧基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一磺醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有一  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有二個  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、巰基、三氟甲硫基、二氟一氫甲硫基、一氟二氫甲硫基、二氟一氫甲硫基、一氟二氫甲硫基、 $R^0$  基硫基、 $R^0$  基氧硫基、 $R^0$  基磺醯基、羥基磺醯基、 $R^0$  基氧基磺醯基、磺醯胺基、被一  $R^0$  基取代之磺醯胺基或被二個  $R^0$  基取代之磺醯胺基構成之組群中所選出之取代基單取代或多取代，例如二取代、三取代或四取代，其中「經多取代之殘基」該

術辭係指該類型之殘基，其等於不同或相同之原子上被多取代，例如二取代、三取代或四取代，譬如於相同之碳原子上被三取代，範例如三氟甲基或 2,2,2-三氟乙基(CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)，或於不同之位置上被三取代，如範例 1-羥基-4,4-二氯-丁-2-烯基(CH(OH)-CH=CH-CHCl<sub>2</sub>)。任一取代基於需要時又可被單取代或多取代。該種多取代可由相同或由不同之取代基所完成。

從本發明之意義而言，有關於「環烷基<sup>1</sup>」及「雜環基<sup>1</sup>」之「經單取代或多取代」該術辭之概念意指一或數個氫原子彼此各自獨立地被氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、側氧基、二胺基亞甲基、三氟甲基、二氟一氫甲基、一氟二氫甲基、二氟一氯甲基、一氟二氯甲基、R<sup>0</sup>基、醛基、R<sup>0</sup>基羰基、羧基、R<sup>0</sup>氧基羰基、醯胺基、被一 R<sup>0</sup>基取代之醯胺基、被二個 R<sup>0</sup>基取代之醯胺基、羥基、三氟甲氧基、二氟一氫甲氧基、一氟二氫甲氧基、二氟一氯甲氧基、一氟二氯甲氧基、R<sup>0</sup>基氧基、R<sup>0</sup>基羰氧基、R<sup>0</sup>基氧基羰氧基、被一 R<sup>0</sup>基取代之醯胺基氧基、被二個 R<sup>0</sup>基取代之醯胺基氧基、R<sup>0</sup>基磺醯基氧基、羥基磺醯基氧基、R<sup>0</sup>基氧基磺醯基氧基、磺醯胺基氧基、被一 R<sup>0</sup>基取代之磺醯胺基氧基、被二個 R<sup>0</sup>基取代之磺醯胺基氧基、硫基、三氟甲硫基、二氟一氫甲硫基、一氟二氫甲硫基、二氟一氯甲硫基、一氟二氯甲硫基、R<sup>0</sup>基硫基、R<sup>0</sup>基氧硫基、R<sup>0</sup>基磺醯基、羥基磺醯基、R<sup>0</sup>基氧基磺醯基、磺醯胺基、被一 R<sup>0</sup>基取代之磺醯胺基或被二個 R<sup>0</sup>基取代之磺醯胺基之組群中所選出之取代基單取代或多取代，例如二取代、三取代或四取代，其中「經多取代之殘基」該術辭係指該類型之殘基，其等於不同或相同之原子上被多取代，例如二取代、三取代或四取代，譬如於相同之碳原子上被三取代，範例如 1,1-二氟環己基(1,1-difluorocyclohexyl)或於不同之位置上被三取代，如範例 1,2-

二氟環己基。任一取代基於需要時又可被單取代或多取代。該種多取代可由相同或由不同之取代基所完成。

較佳之「烷基」、「雜環基」及「環烷基」取代基係由下列之組群中所選出，其包含有氟、氯、溴、碘、硝基、三氟甲基、氰基、側氧基、亞胺基、 $R^0$ 基、 $R^0$ 基羰基或醛基( $C(=O)(R^0$ 或 $H)$ )、 $R^0$ 氧基羰基或羧基( $C(=O)O(R^0$ 或 $H)$ )、被一個 $R^0$ 基取代之醯胺基、被二個 $R^0$ 基取代之醯胺基、或醯胺基( $C(=O)N(R^0$ 或 $H)_2$ )、羥基、 $R^0$ 基氧基、 $R^0$ 基羰氧基、羧基-含有1至8個碳原子之烷氧基( $-O-(C_{1-8}\text{-alkyl})-OH$ )、含有1至8個碳原子之烷氧基-含有1至8個碳原子之烷氧基( $-O-(C_{1-8}\text{-alkyl})-O-C_{1-8}\text{-alkyl}$ )、三氟甲氧基、被一個 $R^0$ 基取代之胺基、或被二個 $R^0$ 基取代之胺基、或胺基( $N(R^0$ 或 $H)_2$ )、被一 $R^0$ 基羰基取代之 $R^0$ 基胺基或被一 $R^0$ 基羰基取代之胺基( $N(R^0$ 或 $H)-C(=O)-R^0$ )、被一含一個 $R^0$ 基醯胺基取代之 $R^0$ 基胺基、或被一含二個 $R^0$ 基醯胺基取代之 $R^0$ 基胺基、或被一醯胺基取代之 $R^0$ 基胺基、被一含一個 $R^0$ 基醯胺基取代之胺基、或被一含二個 $R^0$ 基醯胺基取代之胺基、或被一醯胺基取代之胺基( $N(R^0$ 或 $H)-C(=O)-N(R^0$ 或 $H)_2$ )、巯基、三氟甲硫基、 $R^0$ 基硫基、 $R^0$ 基磺醯基、 $R^0$ 基氧基磺醯基或羧基磺醯基( $S(=O)_2-O(R^0$ 或 $H)$ )及被一個 $R^0$ 基取代之磺醯胺基、或被二個 $R^0$ 基取代之磺醯胺基、或磺醯胺基( $S(=O)_2-N(R^0$ 或 $H)_2$ )。

尤佳之「烷基」、「雜環基」及「環烷基」取代基係由下列之組群中所選出，其包含有氟、氯、溴、碘、硝基、三氟甲基、氰基、側氧基、含有1至8個碳原子之烷基、芳香基、雜芳香基、含有3至10個碳原子之環烷基、雜環基；經由含有1至8個碳原子之烷基所橋接之芳香基、雜芳香基、含有3至10個碳原子之環烷基或雜環基；醛基、含有1至8個碳原子之烷基羰基、芳香基

羰基、雜芳香基羰基、羧基、含有 1 至 8 個碳原子之烷氧基羰基、  
 芳香基氧基羰基、雜芳香基氧基羰基、醯胺基、被一含有 1 至 8  
 個碳原子之烷基取代之醯胺基、被二個含有 1 至 8 個碳原子之烷  
 基取代之醯胺基、被一芳香基取代之醯胺基、被二個芳香基取代  
 之醯胺基、被一雜芳香基取代之醯胺基、被二個雜芳香基取代之  
 醯胺基、被一含有 1 至 8 個碳原子之烷基及一芳香基取代之醯胺  
 基、被一含有 1 至 8 個碳原子之烷基及一雜芳香基取代之醯胺基、  
 被一雜芳香基及一芳香基取代之醯胺基、羥基、含有 1 至 8 個碳  
 原子之烷氧基、三氟甲氧基、羥基-含有 1 至 8 個碳原子之烷氧基、  
 含有 1 至 8 個碳原子之烷氧基-含有 1 至 8 個碳原子之烷氧基、苯  
 甲基氧基、芳香基氧基、雜芳香基氧基、含有 1 至 8 個碳原子之  
 烷基羰氧基、芳香基羰氧基、雜芳香基羰氧基、胺基、被一含有 1  
 至 8 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 8 個碳原子之  
 烷基取代之胺基、被一含有 1 至 8 個碳原子之烷羰基取代之胺基  
 (NH-C(=O)C<sub>1-8</sub>-Alkyl)、被一芳香基取代之胺基(NH-C(=O)-aryl)、  
 被一雜芳香基羰基取代之胺基(NH-C(=O)-heteroaryl)、巰基、含有  
 1 至 8 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基、苯甲基硫基、芳香基硫基、  
 雜芳香基硫基、含有 1 至 8 個碳原子之烷基磺醯基、芳香基磺醯  
 基、雜芳香基磺醯基、羥基磺醯基、含有 1 至 8 個碳原子之烷氧  
 基磺醯基、芳香基氧基磺醯基、雜芳香基氧基磺醯基、被一含有 1  
 至 8 個碳原子之烷基取代之磺醯胺基、被一芳香基取代之磺醯胺  
 基及被一含有 1 至 8 個碳原子之雜芳香基取代之磺醯胺基  
 (S(=O)<sub>2</sub>-NH- C<sub>1-8</sub>heteroaryl)。

較佳之「環烷基<sup>1</sup>」及「雜環基<sup>1</sup>」取代基係由下列之組群中  
 所選出，其包含有氟、氯、溴、碘、硝基、三氟甲基、氰基、側  
 氧基、R<sup>0</sup>基、R<sup>0</sup>基羰基或醛基(C(=O)(R<sup>0</sup>或H))、R<sup>0</sup>氧基羰基或



羧基 ( $C(=O)O(R^0$  或  $H)$ )、被一個  $R^0$  基取代之醯胺基、被二個  $R^0$  基取代之醯胺基、或醯胺基 ( $C(=O)N(R^0$  或  $H)_2$ )、羥基、 $R^0$  基氧基、 $R^0$  基羰氧基、羥基-含有 1 至 8 個碳原子之烷氧基、含有 1 至 8 個碳原子之烷氧基-含有 1 至 8 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、醯基、三氟甲硫基、 $R^0$  基硫基、 $R^0$  基磺醯基、 $R^0$  基氧基磺醯基或羥基磺醯基 ( $S(=O)_2-O(R^0$  或  $H)$ ) 及被一個  $R^0$  基取代之磺醯胺基、或被二個  $R^0$  基取代之磺醯胺基、或磺醯胺基 ( $S(=O)_2-N(R^0$  或  $H)_2$ )。

尤佳之「環烷基<sup>1</sup>」及「雜環基<sup>1</sup>」取代基係由下列之組群中所選出，其包含有氟、氯、溴、碘、硝基、三氟甲基、氰基、側氧基、含有 1 至 8 個碳原子之烷基、芳香基、雜芳香基、含有 3 至 10 個碳原子之環烷基、雜環基；經由含有 1 至 8 個碳原子之烷基所橋接之芳香基、雜芳香基、含有 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基；醛基、含有 1 至 8 個碳原子之烷基羰基、芳香基羰基、雜芳香基羰基、羧基、含有 1 至 8 個碳原子之烷氧基羰基、芳香基氧基羰基、雜芳香基氧基羰基、醯胺基、被一含有 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基、被二個含有 1 至 8 個碳原子之烷基取代之醯胺基、被一芳香基取代之醯胺基、被二個芳香基取代之醯胺基、被一雜芳香基取代之醯胺基、被二個雜芳香基取代之醯胺基、被一含有 1 至 8 個碳原子之烷基及一芳香基取代之醯胺基、被一含有 1 至 8 個碳原子之烷基及一雜芳香基取代之醯胺基、被一雜芳香基及一芳香基取代之醯胺基、羥基、含有 1 至 8 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、羥基-含有 1 至 8 個碳原子之烷氧基、含有 1 至 8 個碳原子之烷氧基-含有 1 至 8 個碳原子之烷氧基、苯甲基氧基、芳香基氧基、雜芳香基氧基、含有 1 至 8 個碳原子之烷基羰氧基、芳香基羰氧基、雜芳香基羰氧基、醯基、含有 1 至 8 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基、苯甲基硫基、芳香基硫基、雜

芳香基硫基、含有 1 至 8 個碳原子之烷基磺醯基、芳香基磺醯基、雜芳香基磺醯基、羥基磺醯基、含有 1 至 8 個碳原子之烷氧基磺醯基、芳香基氧基磺醯基、雜芳香基氧基磺醯基、被一含有 1 至 8 個碳原子之烷基取代之磺醯胺基、被一芳香基取代之磺醯胺基及被一含有 1 至 8 個碳原子之雜芳香基取代之磺醯胺基。

就本發明之意義而言，關於「芳香基」及「雜芳香基」之「經單取代或多取代」該術辭之概念意指該環系統於一個或，於需要時，數個不同之原子上之一或數個氫原子彼此各自獨立地被氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、三氟甲基、二氟一氫甲基、一氟二氫甲基、二氟一氯甲基、一氟二氯甲基、 $R^0$  基、醛基、 $R^0$  基羰基、羧基、 $R^0$  氧基羰基、醯胺基、被一  $R^0$  基取代之醯胺基、被二個  $R^0$  基取代之醯胺基、羥基、三氟甲氧基、二氟一氫甲氧基、一氟二氫甲氧基、二氟一氯甲氧基、一氟二氯甲氧基、 $R^0$  基氧基、 $R^0$  基羰氧基、 $R^0$  基氧基羰氧基、被一  $R^0$  基取代之醯胺基氧基、被二個  $R^0$  基取代之醯胺基氧基、 $R^0$  基磺醯基氧基、羥基磺醯基氧基、 $R^0$  基氧基磺醯基氧基、磺醯胺基氧基、被一  $R^0$  基取代之磺醯胺基氧基、被二個  $R^0$  基取代之磺醯胺基氧基、胺基、被一  $R^0$  基取代之胺基、被二個  $R^0$  基取代之胺基、被一  $R^0$  基羰基取代之胺基、被一  $R^0$  基氧基羰基取代之胺基、被一醯胺基取代之胺基、被一含有一  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基、被一含有二個  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基羰基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基氧基羰基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有一  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有二個  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基、被一羥基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基氧基磺醯基取代之胺基、被一磺醯胺基取代之胺基、被一含有一  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、被

一含有二個  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一羥基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基氧基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一磺醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有一  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有二個  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、巯基、三氟甲硫基、二氟一氫甲硫基、一氟二氫甲硫基、二氟一氫甲硫基、一氟二氫甲硫基、 $R^0$  基硫基、 $R^0$  基氧硫基、 $R^0$  基磺醯基、羥基磺醯基、 $R^0$  基氧基磺醯基、磺醯胺基、被一  $R^0$  基取代之磺醯胺基或被二個  $R^0$  基取代之磺醯胺基構成之組群中所選出之取代基單取代或多取代，例如二取代、三取代或四取代，其中任一取代基於需要時本身又可被單取代或多取代。該種多取代可由相同或由不同之取代基所完成。

於特別佳之實施例中，「芳香基」取代基不等於 CN。

較佳之「芳香基」及「雜芳香基」取代基係為氟、氯、溴、碘、硝基、三氟甲基、氰基、 $R^0$  基、 $R^0$  基羰基或醛基( $C(=O)(R^0$  或 H))、 $R^0$  氧基羰基或羧基( $C(=O)O(R^0$  或 H))、被一個  $R^0$  基取代之醯胺基、被二個  $R^0$  基取代之醯胺基、或醯胺基( $C(=O)N(R^0$  或 H)<sub>2</sub>)、羥基、 $R^0$  基氧基、 $R^0$  基羰氧基、含有 1 至 8 個碳原子之烷氧基-含有 1 至 8 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、被一個  $R^0$  基取代之胺基、或被二個  $R^0$  基取代之胺基、或胺基( $N(R^0$  或 H)<sub>2</sub>)、被一  $R^0$  基羰基取代之  $R^0$  基胺基或被一  $R^0$  基羰基取代之胺基( $N(R^0$  或 H)- $C(=O)-R^0$ )、被一含一個  $R^0$  基醯胺基取代之  $R^0$  基胺基、或被一含二個  $R^0$  基醯胺基取代之  $R^0$  基胺基、或被一醯胺基取代之  $R^0$  基胺基、被一含一個  $R^0$  基醯胺基取代之胺基、或被一含二個  $R^0$  基醯胺基取代之胺基、或被一醯胺基取代之胺基( $N(R^0$  或 H)- $C(=O)-N(R^0$  或 H)<sub>2</sub>)、巯基、三氟甲硫基、 $R^0$  基硫基、 $R^0$  基磺

醯基、 $R^0$ 基氧基磺醯基或羥基磺醯基( $S(=O)_2-O(R^0$ 或 $H)$ )及被一個 $R^0$ 基取代之磺醯胺基、或被二個 $R^0$ 基取代之磺醯胺基、或磺醯胺基( $S(=O)_2-N(R^0$ 或 $H)_2$ )等殘基。

尤佳之「芳香基」及「雜芳香基」取代基係由下列之組群中所選出，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、硝基、三氟甲基、氰基、含有1至8個碳原子之烷基、芳香基、雜芳香基、含有3至10個碳原子之環烷基、雜環基；經由含有1至8個碳原子之烷基所橋接之芳香基、雜芳香基、含有3至10個碳原子之環烷基或雜環基；醛基、含有1至8個碳原子之烷基羰基、芳香基羰基、雜芳香基羰基、羧基、含有1至8個碳原子之烷氧基羰基、芳香基氧基羰基、雜芳香基氧基羰基、醯胺基、被一含有1至8個碳原子之烷基取代之醯胺基、被二個含有1至8個碳原子之烷基取代之醯胺基、被一芳香基取代之醯胺基、被二個芳香基取代之醯胺基、被一雜芳香基取代之醯胺基、被二個雜芳香基取代之醯胺基、被一含有1至8個碳原子之烷基及一芳香基取代之醯胺基、被一含有1至8個碳原子之烷基及一雜芳香基取代之醯胺基、被一雜芳香基及一芳香基取代之醯胺基、羥基、含有1至8個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、羥基-含有1至8個碳原子之烷氧基、含有1至8個碳原子之烷氧基-含有1至8個碳原子之烷氧基、苯甲基氧基、芳香基氧基、雜芳香基氧基、含有1至8個碳原子之烷基羰氧基、芳香基羰氧基、雜芳香基羰氧基、胺基、被一含有1至8個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有1至8個碳原子之烷基取代之胺基、被一含有1至8個碳原子之烷羰基取代之胺基、被一芳香基羰基取代之胺基、被一雜芳香基羰基取代之胺基、醯基、含有1至8個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基、苯甲基硫基、芳香基硫基、雜芳香基硫基、含有1至8個碳原子之烷基磺醯基、

芳香基磺醯基、雜芳香基磺醯基、羥基磺醯基、含有 1 至 8 個碳原子之烷氧基磺醯基、芳香基氧基磺醯基、雜芳香基氧基磺醯基、被一含有 1 至 8 個碳原子之烷基取代之磺醯胺基、被一芳香基取代之磺醯胺基及被一含有 1 至 8 個碳原子之雜芳香基取代之磺醯胺基。

根據本發明之諸化合物係由取代基，例如由  $R^1$ 、 $R^2$  及  $R^3$  (第一代取代基)所定義，其等本身於需要時被取代(第二代取代基)。該等取代基之取代基本身可依據定義再度被取代(第三代取代基)。例如若  $R^1$ =芳香基(第一代取代基)時，則芳香基本身可以例如被含有 1 至 8 個碳原子之烷基(第二代取代基)所取代。由此取代產生含有 1 至 8 個碳原子之烷基-芳香基(aryl- $C_{1-8}$ -alkyl)官能基。該含有 1 至 8 個碳原子之烷基本身然後又可再度被例如氯原子(第三代取代基)所取代。最後總共由此產生氯-含有 1 至 8 個碳原子之烷基-芳香基(aryl- $C_{1-8}$ -alkyl-Cl)官能基。

然而於一較佳之實施例中，第三代之取代基無法再度被取代，亦即於其之後無第四代取代基。

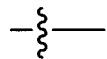
於另一較佳之實施例中，第二代之取代基無法再度被取代，亦即於其之後已無第三代取代基。易言之，於此實施例中例如通式(I)，官能基  $R^1$  至  $R^{10}$  可各自於需要時被取代，然而該等各別之取代基本身則無法再度被取代。

於有些情形中，根據本發明之化合物係由取代基所定義，該等取代基代表或攜帶芳香基殘基或雜芳香基殘基，其等各自為未經取代或經單取代或多取代，或該等取代基和連接該等取代基之環元碳原子或環元雜原子形成環結構，例如形成芳香基或雜芳香基，其等各自為未經取代或經單取代或多取代。此等芳香基殘基或雜芳香基殘基以及該等由此方式形成之芳香族環系統於需要時

可與含有 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基，其等各自為飽和或不飽和，或與芳香基或雜芳香基相互縮合，亦即係與含有 3 至 10 個碳原子之環烷基，諸如環戊基，或與雜環基，諸如嗎啉基，或與芳香基，諸如苯基，或與雜芳香基，諸如吡啶基相互縮合，其中由此方式縮合而成之含有 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基殘基、芳香基或雜芳香基殘基本身可各自為未經取代或經單取代或多取代。

於有些情形中，根據本發明之化合物係由取代基所定義，該等取代基代表或攜帶含有 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基殘基，其等各自為未經取代或經單取代或多取代，或該等取代基和連接該等取代基之環元碳原子或環元雜原子形成環結構，例如形成含有 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基，其等各自為未經取代或經單取代或多取代。此等含有 3 至 10 個碳原子之環烷基殘基或雜環基殘基以及所生成之脂肪族環系統於需要時可與芳香基或雜芳香基，或與含有 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基相互縮合，亦即是與芳香基，諸如苯基，或與雜芳香基，諸如吡啶基，或與含有 3 至 10 個碳原子之環烷基，諸如環己基，或與雜環基，諸如嗎啉基相互縮合，其中由此方式縮合而成之芳香基殘基或雜芳香基殘基或含有 3 至 10 個碳原子之環烷基殘基或雜環基殘基本身可各自為未經取代或經單取代或多取代。

於本發明中，使用於通式中之符號



係表示一相應之殘基被連結至各更高階之主要通式結構上。

於一殘基內之「(R<sup>0</sup> 或 H)」該術辭係表示 R<sup>0</sup> 及 H 可以出現於此殘基內任何可能之組合中。因此，例如殘基「N(R<sup>0</sup> 或 H)<sub>2</sub>」可代表「胺基(NH<sub>2</sub>)」、「被一 R<sup>0</sup> 基取代之胺基(NHR<sup>0</sup>)」及「被二個

$R^0$  基取代之胺基( $N(R^0)_2$ )」。若如範例「 $(N(R^0)_2)$ 」中之  $R^0$  基於一殘基內出現數次時，則該  $R^0$  基可各自具有相同或不同之意涵：於本範例「 $(N(R^0)_2)$ 」中， $R^0$  基例如可代表芳香基二次，如此便產生「被二個芳香基取代之胺基( $N(\text{aryl})_2$ )」之官能基，或  $R^0$  基可一個代表芳香基，而另一個代表含有 1 至 10 個碳原子之烷基，於是產生「被一芳香基及一含有 1 至 10 個碳原子之烷基取代之胺基( $N(\text{aryl})(C_{1-10}\text{alkyl})$ )」之官能基。

若一殘基於一分子內出現數次時，例如範例  $R^0$  基，則該殘基可各自具有不同之代表意涵以代表不同之取代基：若例如  $R^1 = R^0$  且  $R^2 = R^0$  時，則  $R^0$  可代表  $R^1 =$  芳香基且  $R^0$  可代表  $R^2 =$  含有 1 至 10 個碳原子之烷基。

就本發明之意義而言，「由生理學上可接受之酸所生成之鹽類」該術辭之概念意指每種活性成份與生理學上，尤其是被使用於人類及/或其他哺乳動物身上可被接受之無機酸或有機酸所形成之鹽類。尤佳者為氫氯酸鹽。於生理上可被接受之酸類其範例有氫氯酸(鹽酸, hydrochloric acid)、氫溴酸(hydrobromic acid)、硫酸(sulphuric acid)、甲烷磺酸(methanesulphonic acid)、對-甲苯磺酸(p-toluenesulphonic acid)、碳酸(carbonic acid)、甲酸(formic acid)、乙酸(醋酸, acetic acid)、草酸(oxalic acid)、丁二酸(succinic acid)、酒石酸(tartaric acid)、杏仁酸(mandelic acid)、反丁烯二酸(fumaric acid)、順丁烯二酸(maleic acid)、乳酸(lactic acid)、檸檬酸(citric acid)、麩氨酸(glutamic acid)、葡萄糖二酸(saccharic acid)、單甲基癸二酸(monomethylsebacic acid)、5-側氧基-脯氨酸(5-oxoproline)、己烷-1-磺酸(hexane-1-sulfonic acid)、菸鹼酸(nicotinic acid)、2-,3-或 4-胺基苯甲酸(2-,3-or 4-aminobenzoic acid)、2,4,6-三甲基苯甲酸(2,4,6-trimethylbenzoic acid)、 $\alpha$ -硫辛酸( $\alpha$ -lipoic acid)、乙醯甘氨酸

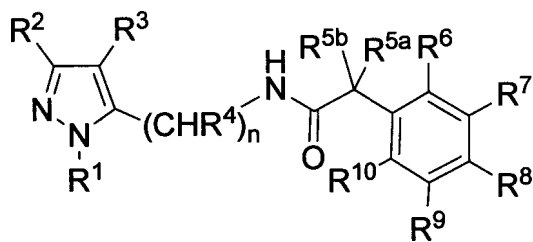
(acetyl glycine)、馬尿酸(hippuric acid)、磷酸(phosphoric acid)及/或天冬氨酸(aspartic acid)。其中又以檸檬酸及氫氨酸特別佳。

於生理上可被接受含有陽離子或鹼之鹽類係為每種化合物，其以陰離子之形式與至少一，較佳為無機，在生理學上，尤其係被使用於人類及/或其他哺乳動物身上可被接受之陽離子所形成之鹽類。其中特別佳者為鹼金族及鹼土族金屬所形成之鹽類，但亦包含銨鹽 $[\text{NH}_x\text{R}_{4-x}]^+$ ，其中  $x = 0, 1, 2, 3$  或  $4$ ，且  $R$  代表分支或未分支之含有 1 至 4 個碳原子之烷基，尤其係(單)或(二)鈉鹽、(單)或(二)鉀、鎂或鈣等鹽類。

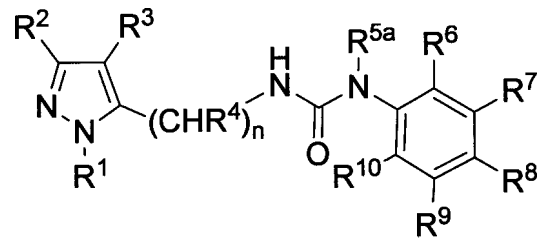
### 【實施方式】

於根據本發明之具有通式(I)諸化合物之較佳之實施例中， $n$  代表 1、2、3 或 4，較佳代表 1、2 或 3，尤佳代表 1 或 2，最佳代表 1。

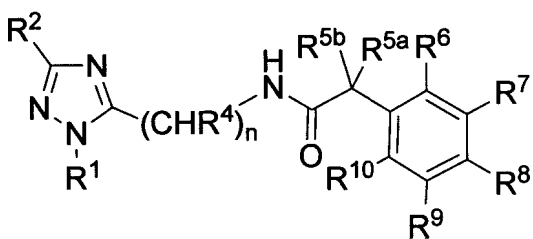
根據本發明之具有通式(I)諸化合物之更佳之實施例具有下圖所示之通式(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)：



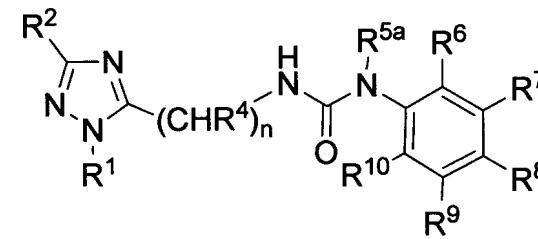
(Ia)



(Ib)



(Ic)



(Id)



其中以具有通式(Ia)及(Ib)之諸化合物尤其最佳。

於本發明之一特別佳之實施例中， $R^1 \neq$  氫原子。

於根據本發明之具有通式(I)諸化合物之一更佳之實施例中，  
殘基

$R^1$  代表氫原子、含有 1 至 10 個碳原子之烷基、含有 1 至 10 個碳原子之烷基羰基、被一含有 1 至 10 個碳原子之烷基取代之醯胺基、被二個含有 1 至 10 個碳原子之烷基取代之醯胺基、含有 1 至 10 個碳原子之烷氧基、含有 1 至 10 個碳原子之烷硫基、被一含有 1 至 10 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 10 個碳原子之烷基取代之胺基、被一含有 1 至 10 個碳原子之烷基-羰基取代之胺基、被一含有 1 至 10 個碳原子之烷基-磺醯基取代之胺基、被一含有 1 至 10 個碳原子之烷基及一含有 1 至 10 個碳原子之烷基-磺醯基取代之胺基、含有 1 至 10 個碳原子之烷基-磺醯基、被一含有 1 至 10 個碳原子之烷基取代之磺醯胺基、被二個含有 1 至 10 個碳原子之烷基取代之磺醯胺基，其中含有 1 至 10 個碳原子之烷基可各自為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、羥基、側氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、醯基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基、苯基及吡啶基，其中苯基及吡啶基分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、羧基、三氟甲基、胺基、被一含有 1

至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、巰基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基及羧基磺醯基；

或代表含有 3 至 10 個碳原子之環烷基<sup>1</sup>或雜環基<sup>1</sup>，其等分別為飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、羥基、側氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲基、巰基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基、苯基及吡啶基，其中苯基及吡啶基分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、羧基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、巰基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基及羧基磺醯基；

或代表經由含有 1 至 8 個碳原子之烷基所鍵結之含有 3 至 10 個碳原子之環烷基<sup>1</sup>或雜環基<sup>1</sup>，其等分別為飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、羥基、側氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲基、巰基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基、苯基及吡啶基，其中苯基及吡啶基分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子

之烷基、羧基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、巰基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基及羧基磺醯基；其中該烷基鏈可各自為分支或未分支，飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羧基及含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基；

或代表含有 3 至 10 個碳原子之環烷基羧基、含有 3 至 10 個碳原子之環烷氧基、含有 3 至 10 個碳原子之環烷硫基，其等分別為飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、羧基、側氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、巰基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基、苯基及吡啶基，其中苯基及吡啶基分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、羧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、羧基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、巰基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基及羧基磺醯基；

或芳香基、雜芳香基、芳香基羧基、雜芳香基羧基、芳香基氧基、雜芳香基氧基、被一芳香基取代之胺基、被二個芳香基取代之胺基、被一雜芳香基取代之胺基、被二個雜芳香基取代之胺基、被一芳香基羧基取代之胺基、被一雜芳香基羧基取代之胺基、被一

芳香基磺醯基取代之胺基、被一雜芳香基磺醯基取代之胺基、芳香基磺醯基、雜芳香基磺醯基、或經由含有 1 至 8 個碳原子之烷基所橋接之芳香基或雜芳香基，可分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、羥基、側氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、巰基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基、羥基磺醯基及被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基磺醯基取代之胺基，且其中若需要時該烷基鏈可各自為分支或未分支，飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基及含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基。

於根據本發明之具有通式(I)諸化合物之另一較佳之實施例中，殘基

$R^1$  代表次結構(T1)



(T1)

其中

Y 代表羰基、氧原子、硫原子、磺醯基、被一羰基取代之胺基或  $\text{NR}^{12}$  基，

其中  $R^{12}$  代表氫原子、含有 1 至 8 個碳原子之烷基或含有 1 至 8 個碳原子之烷基磺醯基，其中含有 1 至 8 個碳原子之烷基可分別為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由

下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基及被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基；

$o$  代表 0 或 1；

$R^{11a}$  及  $R^{11b}$  彼此各自獨立地代表氫、氟、氯、溴、碘、硝基、三氟甲基、氰基、羥基、三氟甲氧基、胺基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基，其中含有 1 至 4 個碳原子之烷基可分別為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、羥基及三氟甲氧基；若  $R^{11a}$  及  $R^{11b}$  與相同之碳原子鍵結時，則取代基  $R^{11a}$  及  $R^{11b}$  當中僅有一者可代表羥基、三氟甲氧基、胺基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基或被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基；

$m$  代表 0、1、2、3 或 4；

$Z$  代表含有 1 至 4 個碳原子之烷基，其等為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、羥基、側氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、羧基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、巰基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基及羥基磺醯基；代表含有 3 至 10 個碳原子之環烷基<sup>1</sup>或雜環基<sup>1</sup>，其等為飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下

列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、羧基、三氟甲基、巰基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基、羥基磺醯基、苯甲基、苯基、吡啶基及噻吩基，其中苯甲基、苯基、吡啶基、噻吩基可分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、羧基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、巰基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基及羥基磺醯基；代表芳香基或雜芳香基，其等分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、羧基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、巰基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基、羥基磺醯基、苯甲基、苯基、吡啶基及噻吩基，其中苯甲基、苯基、吡啶基、噻吩基可分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、羥基、含有 1 至 8 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、羧基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、巰基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、三氟甲

硫基及羥基磺醯基。

若  $m \neq 0$  時，則殘基  $R^{11a}$  及  $R^{11b}$  在考量前述之條件下可於相同之碳原子上或於不同之碳原子上彼此各自獨立地代表氫、氟、氯、溴、碘、硝基、三氟甲基、氰基、羥基、三氟甲氧基、胺基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基，其中含有 1 至 4 個碳原子之烷基可分別為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、羥基及三氟甲氧基。

較佳者為殘基

$R^1$  代表次結構(T1)，其中

Y 代表羰基、氧原子、硫原子、磺醯基、被一羰基取代之胺基或  $NR^{12}$  基，

其中  $R^{12}$  代表氫原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級-丁基、三級-丁基、甲基磺醯基、乙基磺醯基；

o 代表 0 或 1；

$R^{11a}$  及  $R^{11b}$  彼此各自獨立地代表氫、氟、氯、溴、碘、硝基、三氟甲基、氰基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級-丁基、三級-丁基、2,2,2-三氟乙基( $CH_2CF_3$ )、羥基、甲氧基、乙氧基、甲氧基乙氧基( $O-(CH_2)_2-O-CH_3$ )、羥基乙氧基( $O-(CH_2)_2-OH$ )、三氟甲氧基、胺基、被一甲基取代之胺基、被二個甲基取代之胺基、被一乙基取代之胺基、被二個乙基取代之胺基、被一甲基及一乙基取代之胺基；

若  $R^{11a}$  及  $R^{11b}$  與相同之碳原子鍵結時，則取代基  $R^{11a}$  及  $R^{11b}$  當中

僅有一者可代表羥基、三氟甲氧基、甲氧基、乙氧基、甲氧基乙氧基、羥基乙氧基、胺基、被一甲基取代之胺基、被二個甲基取代之胺基、被一乙基取代之胺基、被二個乙基取代之胺基、被一甲基及一乙基取代之胺基；

m 代表 0、1 或 2；

Z 代表含有 1 至 4 個碳原子之烷基，其等為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基、側氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、羧基及三氟甲基；或代表苯基、萘基、呋喃基、吡啶基或噻吩基，其等分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、氰基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、巰基、含有 1 至 8 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基、苯甲基及苯基，其中苯甲基及苯基可分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、氰基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、巰基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基及三氟甲硫基；或代表含有 3 至 10 個碳原子之環烷基<sup>1</sup>或雜環基<sup>1</sup>，其等分別為飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、



溴、碘、氟基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲基、苯甲基、苯基及吡啶基，其中苯甲基、苯基及吡啶基可分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、氟基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、醯基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基及三氟甲硫基。

若  $m \neq 0$  時，則殘基  $R^{11a}$  及  $R^{11b}$  在考量前述之條件下可於相同之碳原子上或於不同之碳原子上彼此各自獨立地代表氫、氟、氯、溴、碘、硝基、三氟甲基、氟基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級-丁基、三級-丁基、2,2,2-三氟乙基、羥基、甲氧基、乙氧基、甲氧基乙氧基、羥基乙氧基、三氟甲氧基、胺基、被一甲基取代之胺基、被二個甲基取代之胺基、被一乙基取代之胺基、被二個乙基取代之胺基、被一甲基及一乙基取代之胺基。

尤佳者為殘基

$R^1$  代表次結構(T1)，其中

Y 代表羰基、氧原子、硫原子、磺醯基、被一羰基取代之胺基或  $NR^{12}$  基，

其中  $R^{12}$  代表氫原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級-丁基、三級-丁基、甲基磺醯基、乙基磺醯基；

o 代表 0 或 1；

$R^{11a}$  及  $R^{11b}$  彼此各自獨立地代表氫、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級-丁基、三級-丁基、羥基、甲氧基、

乙氧基；

若  $R^{11a}$  及  $R^{11b}$  與相同之碳原子鍵結時，則取代基  $R^{11a}$  及  $R^{11b}$  當中僅有一者可代表羥基、甲氧基、乙氧基；

$m$  代表 0、1 或 2；

$Z$  代表含有 1 至 4 個碳原子之烷基，其等為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基及三氟甲基；或代表含有 3 至 10 個碳原子之環烷基<sup>1</sup>，其等為飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲基、苯甲基及苯基，其中苯甲基及苯基可分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲基及三氟甲硫基；或代表嗎啉基、硫代嗎啉基、哌啶基、吡咯烷基、4-甲基哌嗪基、哌嗪基，其等分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲基、苯甲基及苯基，其中苯甲基及苯基可分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲基及三氟甲硫

基；或代表苯基、萘基、吡啶基或噻吩基，其等分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、氰基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲基、巰基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基、苯甲基及苯基，其中苯甲基及苯基可分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲基及三氟甲硫基。

若  $m \neq 0$  時，則殘基  $R^{11a}$  及  $R^{11b}$  在考量前述之條件下可於相同之碳原子上或於不同之碳原子上彼此各自獨立地代表氫、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級-丁基、三級-丁基、羥基、甲氧基、乙氧基。

尤其最佳者為殘基

$R^1$  代表次結構(T1)，其中

Y 代表羰基、氧原子、硫原子、磺醯基、被一羰基取代之胺基或  $NR^{12}$  基，

其中  $R^{12}$  代表氫原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級-丁基、三級-丁基、甲基磺醯基；

o 代表 0 或 1；

$R^{11a}$  及  $R^{11b}$  彼此各自獨立地代表氫原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級-丁基、三級-丁基；

m 代表 0、1 或 2；

Z 代表含有 1 至 4 個碳原子之烷基，其等為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中

選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基；或代表含有 3 至 10 個碳原子之環烷基<sup>1</sup>，其等為飽和或不飽和、嗎啉基、哌啶基、4-甲基哌嗪基、哌嗪基，其等分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基及含有 1 至 4 個碳原子之烷基；或代表苯基或吡啶基，其等分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、氟基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲基、巰基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基。

若  $m \neq 0$  時，則殘基  $R^{11a}$  及  $R^{11b}$  可於相同之碳原子上或於不同之碳原子上彼此各自獨立地代表氫原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級-丁基、三級-丁基。

於本發明之一特別佳之實施例中， $R^2 \neq$  溴原子且  $\neq$  氯原子。

於根據本發明之具有通式(I)諸化合物之一更佳之實施例中，  
殘基

$R^2$  代表氫、氟、氯、溴、碘、氟基、硝基、三氟甲基、二氟一氫甲基、一氟二氫甲基、二氟一氯甲基、一氟二氯甲基、羥基、三氟甲氧基、二氟一氫甲氧基、一氟二氫甲氧基、二氟一氯甲氧基、一氟二氯甲氧基、巰基、三氟甲硫基、二氟一氫甲硫基、一氟二氫甲硫基、二氟一氯甲硫基、一氟二氯甲硫基；或代表含有 1 至 10 個碳原子之烷基，其等為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、硝基、

氟基、羥基、側氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、羧基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、醯基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基、羥基磺醯基、苯甲基、苯基、吡啶基及噻吩基，其中苯甲基、苯基、吡啶基、噻吩基可分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、硝基、氟基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、羧基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、醯基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基及羥基磺醯基；或代表含有 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基，其等分別為飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基、側氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、羧基及三氟甲基；或代表經由含有 1 至 8 個碳原子之烷基所橋接之含有 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基，其等分別為飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基、側氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、羧基及三氟甲基，其中烷基鏈可分別為分支或未分支，飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基、側氧基及含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基；或代表芳香基或雜芳香基，其等分別為

未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、羧基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、巰基、含有 1 至 8 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基、羥基磺醯基、苯甲基、苯基、吡啶基及噻吩基，其中苯甲基、苯基、吡啶基、噻吩基可分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、羥基、含有 1 至 8 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、羧基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、巰基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基及羥基磺醯基；或代表經由含有 1 至 8 個碳原子之烷基所橋接之芳香基或雜芳香基，其等分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、羧基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、巰基、含有 1 至 8 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基、羥基磺醯基、苯甲基、苯基、吡啶基及噻吩基，其中苯甲基、苯基、吡啶基及噻吩基可分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、羥基、含有 1 至 8 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個

碳原子之烷基、羧基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、醯基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基及羧基磺醯基，其中烷基鏈可分別為分支或未分支，飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羧基、側氧基及含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基。

較佳者為殘基

$R^2$  代表氫、氟、氯、溴、碘、氰基、三氟甲基、二氟一氫甲基、一氟二氫甲基、二氟一氯甲基、一氟二氯甲基、羧基、三氟甲氧基、二氟一氫甲氧基、一氟二氫甲氧基、二氟一氯甲氧基、一氟二氯甲氧基、醯基、三氟甲硫基、二氟一氫甲硫基、一氟二氫甲硫基、二氟一氯甲硫基、一氟二氯甲硫基；或代表含有 1 至 10 個碳原子之烷基，其等為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、氰基、羧基、側氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、醯基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基；或代表含有 3 至 10 個碳原子之環烷基，其等分別為飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羧基、側氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基及三氟甲基；或代表經由含有 1 至 8 個碳原子之烷基所橋接之含有 3 至 10 個碳原子之環烷基，其等分別為飽和或不飽和，未經取代或

經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基、側氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基及三氟甲基，其中烷基鏈可分別為分支或未分支，飽和或不飽和，未經取代；芳香基或雜芳香基，其等分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、氰基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、巰基、含有 1 至 8 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基、苯甲基、苯基、吡啶基及噻吩基，其中苯甲基、苯基、吡啶基、噻吩基可分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、氰基、羥基、含有 1 至 8 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、羧基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、巰基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基及羥基磺醯基；或代表經由含有 1 至 8 個碳原子之烷基所橋接之芳香基或雜芳香基，其等分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、氰基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、巰基、含有 1 至 8 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基、苯甲基、苯基、吡啶基及噻吩



基，其中苯甲基、苯基、吡啶基、噻吩基可分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、氰基、羥基、含有 1 至 8 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、羧基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、巰基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基及羥基磺醯基，其中烷基鏈可分別為分支或未分支，飽和或不飽和及未經取代。

尤佳者為，

○  $R^2$  代表氟、氯、溴、碘、氰基；或代表含有 1 至 10 個碳原子之烷基，其等為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘及羥基；或代表含有 3 至 10 個碳原子之環烷基，其等分別為飽和或不飽和，未經取代；或代表經由含有 1 至 4 個碳原子之烷基所橋接之含有 3 至 10 個碳原子之環烷基，其等分別為飽和或不飽和，未經取代，其中該烷基鏈可為分支或未分支，飽和或不飽和，未經取代；或代表

○ 苯基、吡啶基、噻吩基，其等分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：含有 1 至 4 個碳原子之烷基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、巰基及三氟甲硫基；或代表經由含有 1 至 4 個碳原子之烷基所橋接之苯基、吡啶基或噻吩基，其等分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：含有 1 至 4 個碳原子之烷基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、

羧基、巰基及三氟甲硫基，其中該烷基鏈可為分支或未分支，飽和或不飽和，未經取代。

尤其最佳者為該取代基

$R^2$  由下列組群中選出，該組群由下列者所組成：氫、氟、氯、溴、碘、氰基、環丙基、環丁基；含有 1 至 10 個碳原子之烷基，其等為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴；苯基，其等為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：含有 1 至 4 個碳原子之烷基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基及三氟甲氧基。

尤佳者為該取代基

$R^2$  代表氫、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、氰基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級-丁基、三級-丁基、環丙基、環丁基；或代表苯基，其等為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：含有 1 至 4 個碳原子之烷基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基及三氟甲氧基；

尤其特別佳者為  $R^2$  代表三級-丁基或三氟甲基。

於根據本發明之具有通式(I)諸化合物之一更佳之實施例中，X 代表  $CR^3$  或氮原子，但較佳代表  $CR^3$ ，

其中  $R^3$  代表氫原子；或代表含有 1 至 10 個碳原子之烷基，其等為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘及羧基；

較佳者為，

X 代表  $\text{CR}^3$  或氮原子，但較佳代表  $\text{CR}^3$ ，

其中  $\text{R}^3$  代表氫原子；或代表含有 1 至 10 個碳原子之烷基，其等為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代；或代表三氟甲基。

尤佳者為，

X 代表  $\text{CR}^3$  或氮原子，但較佳代表  $\text{CR}^3$ ，

其中  $\text{R}^3$  代表氫原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級-丁基、三級-丁基；或代表三氟甲基。

尤其最佳者為，

X 代表  $\text{CR}^3$  或氮原子，但較佳代表  $\text{CR}^3$ ，

其中  $\text{R}^3$  代表氫原子或甲基，但最佳代表氫原子。

於具有通式(I)之根據本發明諸化合物之另一較佳之實施例中，殘基

$\text{R}^4$  代表氫原子；或代表含有 1 至 10 個碳原子之烷基，其等為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基及含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基；

A 代表氮原子或  $\text{CR}^{5b}$ ；

$\text{R}^{5a}$  代表氫原子、羥基；或代表含有 1 至 10 個碳原子之烷基，其等為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基及含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基；

$\text{R}^{5b}$  代表氫原子；或代表含有 1 至 10 個碳原子之烷基，其等為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基及含有 1 至 4 個碳原子之烷氧

基；或代表含有 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基，其等分別為飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基、側氧基及含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基；或代表經由含有 1 至 8 個碳原子之烷基所橋接之含有 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基，其等分別為飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基、側氧基及含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基，其中該烷基鏈可分別為分支或未分支，飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基、側氧基及含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基；或代表芳香基、雜芳香基，其等分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、羧基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、巰基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基、羥基磺醯基及被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基磺醯基取代之胺基；或代表經由含有 1 至 8 個碳原子之烷基所橋接之芳香基或雜芳香基，其等分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、羧基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1

至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、巰基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基、羧基磺醯基及被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基磺醯基取代之胺基，其中該烷基鏈可分別為分支或未分支，飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羧基、側氧基及含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基；或  $R^{5a}$  及  $R^{5b}$  與連接  $R^{5a}$  及  $R^{5b}$  之碳原子共同形成含有 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基，其等分別為飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羧基、側氧基及含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基。

較佳者為殘基

$R^4$  代表氫原子；或代表含有 1 至 10 個碳原子之烷基，其等為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代；

A 代表氮原子或  $CR^{5b}$ ；

$R^{5a}$  代表氫原子；或代表含有 1 至 10 個碳原子之烷基，其等為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代；

$R^{5b}$  代表氫原子；或代表含有 1 至 10 個碳原子之烷基，其等為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羧基及含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基；或代表含有 3 至 10 個碳原子之環烷基，其等為飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘及含有 1 至 4 個碳原子之烷基；或代表經由含有 1 至 4 個碳原子之烷基所橋接之含有 3 至 10 個碳原子之環烷基，其等為飽和或不飽

和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘及含有 1 至 4 個碳原子之烷基，其中該烷基鏈可分別為分支或未分支，飽和或不飽和，未經取代；或代表苯基或吡啶基，其等分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、醯基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基及被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基磺醯基取代之胺基；或代表經由含有 1 至 4 個碳原子之烷基所橋接之苯基或吡啶基，其等分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、醯基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基及被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基磺醯基取代之胺基，其中該烷基鏈可分別為分支或未分支，飽和或不飽和，未經取代；

或  $R^{5a}$  及  $R^{5b}$  與連接  $R^{5a}$  及  $R^{5b}$  之碳原子共同形成含有 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基，其等分別為飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基、側氧基及含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基。

尤其較佳者為殘基

$R^4$  代表氫原子、甲基、乙基、正丙基或異丙基；

A 代表氮原子或  $CR^{5b}$ ；

$R^{5a}$  代表氫原子或甲基，較佳代表氫原子，若 A 代表氮原子時；

或  $R^{5a}$  代表氫原子或甲基，較佳代表氫原子，若 A 代表  $CR^{5b}$  時；

其中  $R^{5b}$  代表氫原子；或代表含有 1 至 4 個碳原子之烷基，其等為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代；或代表含有 3 至 10 個碳原子之環烷基，其等為飽和或不飽和，未經取代；或代表苯基或苯甲基，其等分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、三氟甲基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基及含有 1 至 4 個碳原子之烷基，

或  $R^{5a}$  及  $R^{5b}$  與連接  $R^{5a}$  及  $R^{5b}$  之碳原子共同形成含有 3 至 10 個碳原子之環烷基，其等分別為飽和或不飽和，較佳為飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基、側氧基及含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基，較佳為未經取代。

尤其最佳者為殘基

A 代表氮原子或  $CR^{5b}$ ；

$R^4$  代表氫原子；

$R^{5a}$  代表氫原子；

$R^{5b}$  代表氫原子；或代表含有 1 至 4 個碳原子之烷基，其等為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代；或代表未經取代之環己基；或代表苯基或苯甲基，其等分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基及含有 1 至 4 個碳原子之烷基，

或  $R^{5a}$  及  $R^{5b}$  與連接  $R^{5a}$  及  $R^{5b}$  之碳原子共同形成含有 3 至 10 個碳原子之環烷基，其等分別為飽和或不飽和，未經取代。

於根據本發明之具有通式(I)諸化合物之一更佳之實施例中，殘基

$R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  及  $R^{10}$  彼此各自獨立地由下列之組群中所選出，該組群由下列者所組成：氫、氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、三氟甲基、二氟一氫甲基、一氟二氫甲基、二氟一氯甲基、一氟二氯甲基、羥基、三氟甲氧基、二氟一氫甲氧基、一氟二氫甲氧基、二氟一氯甲氧基、一氟二氯甲氧基、巰基、三氟甲硫基、二氟一氫甲硫基、一氟二氫甲硫基、二氟一氯甲硫基、一氟二氯甲硫基、胺基、醯胺基、含有 1 至 10 個碳原子之烷基、含有 1 至 10 個碳原子之烷氧基-含有 1 至 10 個碳原子之烷基、被一含有 1 至 10 個碳原子之烷基取代之醯胺基、含有 1 至 10 個碳原子之烷氧基、被一含有 1 至 10 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 10 個碳原子之烷基取代之胺基、被一含有 1 至 10 個碳原子之烷基羰基取代之胺基、被一含有 1 至 10 個碳原子之烷基及一含有 1 至 10 個碳原子之烷基羰基取代之胺基、被一含有 1 至 10 個碳原子之烷基磺醯基取代之胺基、含有 1 至 10 個碳原子之烷硫基、含有 1 至 10 個碳原子之烷基磺醯基、被一含有 1 至 10 個碳原子之烷基取代之磺醯胺基、被二個含有 1 至 10 個碳原子之烷基取代之磺醯胺基，其中含有 1 至 10 個碳原子之烷基可分別為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被



一含有 1 至 4 個碳原子之烷基磺醯基取代之胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基及一含有 1 至 4 個碳原子之烷基磺醯基取代之胺基、醯基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、含有 1 至 10 個碳原子之烷基磺醯基及三氟甲硫基；

含有 3 至 10 個碳原子之環烷基、雜環基或經由含有 1 至 8 個碳原子之烷基所橋接之含有 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基，其等分別為飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基磺醯基取代之胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基及一含有 1 至 4 個碳原子之烷基磺醯基取代之胺基、醯基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、含有 1 至 10 個碳原子之烷基磺醯基及三氟甲硫基，且其中若需要時烷基鏈可分別為分支或未分支，飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基及含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基；

芳香基、雜芳香基、被一芳香基取代之醯胺基、被一雜芳香基取代之醯胺基、被一芳香基羰基取代之胺基、被一雜芳香基羰基取代之胺基、被一芳香基取代之胺基、被一雜芳香基取代之胺基、被二個芳香基取代之胺基、被二個雜芳香基取代之胺基、或經由含有 1 至 8 個碳原子之烷基所橋接之芳香基或雜芳香基，其等分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、

碘、氰基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、巰基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基及三氟甲硫基，且其中若需要時烷基鏈可分別為分支或未分支，飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基及含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基。

於根據本發明之具有通式(I)諸化合物之另一較佳之實施例中，殘基

$R^6$  及  $R^{10}$  分別代表氫原子。

於根據本發明之具有通式(I)諸化合物之一更佳之實施例中，殘基

$R^6$  及  $R^{10}$  彼此各自獨立地由下列組群中選出，該組群由下列者所組成：氫、氟、氯、溴、碘、氰基、三氟甲基、羥基、三氟甲氧基、巰基、三氟甲硫基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基及被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基磺醯基取代之胺基，其中含有 1 至 4 個碳原子之烷基可分別為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代；

及殘基  $R^7$ 、 $R^8$  及  $R^9$  彼此各自獨立地由下列組群中選出，該組群由下列者所組成：氫、氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、三氟甲基、羥基、三氟甲氧基、巰基、三氟甲硫基、胺基、醯胺基；含有 1 至 4 個碳原子之烷基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基-含有 1 至 4 個碳原子之烷基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之醯胺基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被

一含有 1 至 4 個碳原子之烷基羰基取代之胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基磺醯基取代之胺基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基磺醯基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之磺醯胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之磺醯胺基，其中含有 1 至 4 個碳原子之烷基可分別為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基磺醯基取代之胺基、巰基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基磺醯基及三氟甲硫基；含有 3 至 10 個碳原子之環烷基、雜環基或經由含有 1 至 8 個碳原子之烷基所橋接之含有 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基，其等分別為飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基磺醯基取代之胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基及一含有 1 至 4 個碳原子之烷基磺醯基取代之胺基、巰基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基磺醯基及三氟甲硫基，且其中若需要時烷基鏈可分別為分支或未分支，飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基及含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基；苯基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、被一苯基取

代之醯胺基、被一苯基羰基取代之胺基、被一苯基取代之胺基、被一吡啶基取代之醯胺基、被一吡啶基羰基取代之胺基、被一吡啶基取代之胺基或經由含有 1 至 8 個碳原子之烷基所橋接之苯基或吡啶基，其中苯基、吡啶基、咪喃基、噻吩基分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、氰基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲基、巰基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基及三氟甲硫基，且其中若需要時烷基鏈可分別為分支或未分支，飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基及含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基。

較佳者為

$R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^9$  及  $R^{10}$  彼此各自獨立地由下列之組群中所選出，該組群由下列者所組成：氫、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基及被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基磺醯基取代之胺基，其中含有 1 至 4 個碳原子之烷基可分別為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代；

及  $R^8$  係由下列之組群中所選出，該組群由下列者所組成：氫、氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、三氟甲基、羥基、三氟甲氧基、巰基、三氟甲硫基、胺基、醯胺基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基-含有 1 至 4 個碳原子之烷基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之醯胺基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷

基羰基取代之胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基磺醯基取代之胺基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基磺醯基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之磺醯胺基及被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之醯胺基，其中含有 1 至 4 個碳原子之烷基可分別為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基磺醯基取代之胺基、醯基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基磺醯基及三氟甲硫基；含有 3 至 10 個碳原子之環烷基、雜環基或經由含有 1 至 8 個碳原子之烷基所鍵結之含有 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基，其等分別為飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基磺醯基取代之胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基及一含有 1 至 4 個碳原子之烷基磺醯基取代之胺基、醯基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基磺醯基及三氟甲硫基，且其中若需要時烷基鏈可分別為分支或未分支，飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基及含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基；苯基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、被一苯基取代之醯胺基、被一苯

基羰基取代之胺基、被一苯基取代之胺基、被一吡啶基取代之醯胺基、被一吡啶基羰基取代之胺基、被一吡啶基取代之胺基或經由含有 1 至 8 個碳原子之烷基所橋接之苯基或吡啶基，其中苯基、吡啶基、咪喃基、噻吩基分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、氰基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲基、巰基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基及三氟甲硫基，且其中若需要時烷基鏈可分別為分支或未分支，飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基及含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基。

尤其較佳者為，

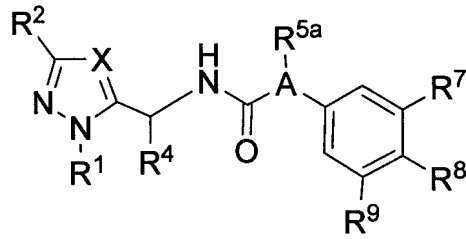
$R^6$  及  $R^{10}$  分別代表氫原子；

$R^7$  及  $R^9$  彼此各自獨立代表氫、氟、氯、溴、碘、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基；

$R^8$  代表氫、氟、氯、溴、碘；氰基；硝基；三氟甲基；羥基；三氟甲氧基；巰基；三氟甲硫基；胺基；醯胺基；被一甲基取代之醯胺基 ( $C(=O)-NH(\text{methyl})$ )；被一乙基取代之醯胺基 ( $C(=O)-NH(\text{ethyl})$ )；被二個甲基取代之醯胺基 ( $C(=O)-N(\text{methyl})_2$ )；被二個乙基取代之醯胺基 ( $C(=O)-N(\text{ethyl})_2$ )；含有 1 至 4 個碳原子之烷基，其等為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代或經羥基單取代或二取代；被一甲基羰基取代之胺基 ( $NH-C(=O)-\text{methyl}$ )；被一乙基羰基取代之胺基 ( $NH-C(=O)-\text{ethyl}$ )；被一甲基磺醯基取代之胺基甲基 ( $CH_2-NH-S(=O)_2-\text{methyl}$ )；被一乙基磺醯基取代之胺基甲基 ( $CH_2-NH-S(=O)_2-\text{ethyl}$ )；被一甲基

磺醯基取代之胺基(NH-S(=O)<sub>2</sub>-methyl)；被一乙基磺醯基取代之胺基(NH-S(=O)<sub>2</sub>-ethyl)；甲硫基(S-methyl)；乙硫基(S-ethyl)；甲基磺醯基(S(=O)<sub>2</sub>-methyl)；乙基磺醯基(S(=O)<sub>2</sub>-ethyl)；被一甲基取代之磺醯胺基(S(=O)<sub>2</sub>-NH-methyl)；被一乙基取代之磺醯胺基(S(=O)<sub>2</sub>-NH-ethyl)；被二個甲基取代之磺醯胺基(S(=O)<sub>2</sub>-N-(methyl)<sub>2</sub>)；被二個乙基取代之磺醯胺基(S(=O)<sub>2</sub>-N-(ethyl)<sub>2</sub>)；甲基磺醯基甲基(CH<sub>2</sub>-S(=O)<sub>2</sub>(methyl))；乙基磺醯基甲基(CH<sub>2</sub>-S(=O)<sub>2</sub>(ethyl))；含有1至4個碳原子之烷氧基，其等為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代；含有1至4個碳原子之烷氧基-含有1至4個碳原子之烷氧基-含有1至4個碳原子之烷基、含有3至10個碳原子之環烷基或經由含有1至8個碳原子之烷基所橋接之含有3至10個碳原子之環烷基，其等為飽和或不飽和，未經取代，且其中若需要時烷基鏈可分別為分支或未分支，飽和或不飽和，未經取代；哌啶基；哌嗪基；4-甲基哌嗪基；嗎啉基；二氧異噻唑烷基(dioxidoisothiazolidinyl)；苯基、吡啶基、咪喃基、噻吩基、被一苯基取代之醯胺基、被一苯基羰基取代之胺基、被一苯基取代之胺基、被一吡啶基取代之醯胺基、被一吡啶基羰基取代之胺基、被一吡啶基取代之胺基，其中苯基、吡啶基、噻吩基或咪喃基分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、氰基、羥基、含有1至4個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有1至4個碳原子之烷基、三氟甲基、巰基、含有1至4個碳原子之烷硫基及三氟甲硫基。

於另一更加，尤佳之實施例中，根據本發明之具有通式(I)諸化合物具有下圖所示之通式(If)



(If),

其中

X 代表 CR<sup>3</sup> 或氮原子，其中 R<sup>3</sup> 代表氫原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級-丁基、三級-丁基、或三氟甲基；A 代表氮原子或 CR<sup>5b</sup>，R<sup>1</sup> 代表次結構(T1)

(T1)

其中

Y 代表羰基、氧原子、硫原子、磺醯基、被一羰基取代之胺基或 NR<sup>12</sup> 基，其中 R<sup>12</sup> 代表氫原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級-丁基、三級-丁基、甲基磺醯基；

o 代表 0 或 1；

R<sup>11a</sup> 及 R<sup>11b</sup> 彼此各自獨立地代表氫原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級-丁基、三級-丁基；

m 代表 0、1 或 2；

Z 代表含有 1 至 4 個碳原子之烷基，其等為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、



溴、碘、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基；或代表含有 3 至 10 個碳原子之環烷基<sup>1</sup>，其等為飽和或不飽和、嗎啉基、四氫吡喃基(tetrahydropyranyl)、哌啶基、4-甲基哌嗪基、哌嗪基，其等分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基及含有 1 至 4 個碳原子之烷基；或代表苯基或吡啶基，其等分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、氟基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲基、巰基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基； $R^2$  代表氫、氟、氯、溴、碘、三氟甲基、氟基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級-丁基、三級-丁基、環丙基、環丁基；或代表苯基，其等為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：含 1 至 4 個碳原子之烷基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基或三氟甲氧基；

$R^4$  代表氫原子、甲基、乙基、正丙基或異丙基；

$R^{5a}$  代表氫原子或甲基，若 A 代表氮原子時；或

代表氫原子、甲基、乙基、正丙基或異丙基，若 A 代表  $CR^{5b}$  時；

$R^{5b}$  代表氫原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、環戊基、環己基；

或代表苯基或苯甲基，其等各自為未經取代或經一、二或三個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代、二取代或三取代，該組群由下列者所組成：含 1 至 4 個碳原子之烷基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基及三氟甲氧基；



獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、氰基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲基、巰基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基及三氟甲硫基。

尤其較佳為根據本發明之化合物係由下列之組群中所選出；

- 1 N-((3-三級-丁基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 2 (S)-N-((3-三級-丁基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 3 N-((3-三級-丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 4 (S)-N-((3-三級-丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 5 N-((3-三級-丁基-1-己基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 6 (S)-N-((3-三級-丁基-1-己基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 7 N-((3-三級-丁基-1-環己基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 8 (S)-N-((3-三級-丁基-1-環己基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 9 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)-N-((3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)甲基)丙醯胺；
- 10 N-((3-氟-1-苯基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 11 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)-N-((3-(4-氟苯基)-1-苯基-1H-

- 吡啶-5-基)甲基)丙醯胺；
- 12 N-((3-三級-丁基-1-對-甲苯基-1H-吡啶-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 13 N-((3-三級-丁基-1-(4-三級-丁基苯基)-1H-吡啶-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 14 N-((3-三級-丁基-1-(4-氯苯基)-1H-吡啶-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 15 (S)-N-((3-三級-丁基-1-(4-氯苯基)-1H-吡啶-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 16 N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡啶-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 17 (S)-N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡啶-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 18 N-((3-三級-丁基-1-(3-氯-4-氟苯基)-1H-吡啶-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 19 (E)-N-((3-三級-丁基-1-(4-甲基苯乙烯基)-1H-吡啶-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 20 N-((3-三級-丁基-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 21 N-((1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 22 (R)-N-((1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 23 (S)-N-((1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 24 N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-基)甲基)-2-(3-氟

- 4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 25 (R)-N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 26 (S)-N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 27 N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-甲氧基-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 28 N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-甲氧基-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 29 N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3,5-二氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 30 N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3,5-二氟苯基)丙醯胺；
- 31 2-(4-溴-3-氟苯基)-N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)丙醯胺；
- 32 N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(4-異丁基苯基)丙醯胺；
- 33 N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)甲基)苯基)丙醯胺；
- 34 N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(呋喃-3-基)苯基)丙醯胺；
- 35 N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(2-氟聯苯-4-基)丙醯胺；
- 36 N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(4-(1,2-二羥基乙基)-3-氟苯基)丙醯胺；
- 37 4-(1-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基)-1-

- (側氧基丙-2-基)-2-氟苯甲醯胺；
- 38 4-(1-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基胺基)-1-(側氧基丙-2-基)-N-乙基苯甲醯胺；
- 39 4-(1-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基胺基)-1-(側氧基丙-2-基)-2-氟-N-苯基苯甲醯胺；
- 40 4-(1-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基胺基)-1-(側氧基丙-2-基)-N-(4-氟苯基)苯甲醯胺；
- 41 4-(1-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基胺基)-1-(側氧基丙-2-基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)苯甲醯胺；
- 42 4-(1-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基胺基)-1-(側氧基丙-2-基)-N-(吡啶-4-基)苯甲醯胺；
- 43 N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙醯胺；
- 44 N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3,5-二溴-4-羥基苯基)乙醯胺；
- 45 N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3,5-二溴-4-羥基苯基)丙醯胺；
- 46 N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3,5-二氟-4-羥基苯基)丙醯胺；
- 47 N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)丙醯胺；
- 48 N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(4-甲氧基-3,5-二甲基苯基)乙醯胺；
- 49 N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(4-(N,N-二甲基胺磺醯基)-3-氟苯基)丙醯胺；
- 50 N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(4-(4-

氣苯基胺基)苯基)丙醯胺；

51 N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(4-(4-甲氧基苯基胺基)苯基)丙醯胺；

52 2-(4-胺基-3,5-二氟苯基)-N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)丙醯胺；

53 2-(4-乙醯胺基-3-氟苯基)-N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)丙醯胺；

54 N-(4-(1-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基胺基)-1-(側氧基丙-2-基)-2-氟苯基)苯甲醯胺；

55 N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-[4-(1,1-二氧異噻唑烷-2-基)-3-氟苯基]丙醯胺；

56 N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-[4-(N,N-二甲基胺磺醯基)-3-氟苯基)丙醯胺；

57 1-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-3-(3,5-二氟苯基)尿素；

58 1-(4-溴-3-氟苯基)-3-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)尿素；

59 1-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)尿素；

60 1-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-3-(4-(二氟甲氧基)苯基)尿素；

61 1-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-3-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)尿素；

62 1-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-3-(4-甲氧基-3,5-二甲基苯基)尿素；

63 1-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-3-(3-氟-4-

- (甲基磺醯基)苯基)尿素；
- 64 1-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-3-(4-(苯基胺基)苯基)尿素；
- 65 4-(3-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)脲基)-N-(4-氟苯基)苯甲醯胺；
- 66 N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)-2-(3-氟苯基)乙醯胺；
- 67 N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-環己基-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)乙醯胺；
- 68 N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)-2-對-甲苯基乙醯胺；
- 69 N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氯-4-(甲硫基)苯基)丙醯胺；
- 70 N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氯-4-(甲基磺醯基)苯基)丙醯胺；
- 71 N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲硫基)苯基)丙醯胺；
- 72 N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)丙醯胺；
- 73 N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟苯基)乙醯胺；
- 74 N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟苯基)乙醯胺；
- 75 N-[[5-三級-丁基-2-(3-氯苯基)-2H-[1,2,4]三唑-3-基]甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]丙醯胺；
- 76 N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-[1,2,4]三唑-3-基]甲基]-2-



- [3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]丙醯胺；
- 77 N-[(5-三級-丁基-2-環己基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]丙醯胺；
- 78 N-[[2-環己基-5-(三氟甲基)-2H-[1,2,4]三唑-3-基]甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]丙醯胺；
- 79 N-[(5-三級-丁基-2-吡啶-3-基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]丙醯胺；
- 80 2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]-N-[[2-吡啶-3-基-5-(三氟甲基)-2H-[1,2,4]三唑-3-基]甲基]丙醯胺；
- 81 N-[[5-三級-丁基-2-(6-氯吡啶-2-基)-2H-吡啶-3-基]甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]丙醯胺；
- 82 N-[[5-三級-丁基-2-(3,3-二氟環丁烷羰基)-2H-吡啶-3-基]甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]丙醯胺；
- 83 N-[[2-(3-氯苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-2H-吡啶-3-基]甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]丙醯胺；
- 84 N-[[2-(二丙基胺基)-5-(三氟甲基)-2H-吡啶-3-基]甲基]-2-[4-(甲磺醯胺基)-3-甲氧基苯基]丙醯胺；
- 85 N-[[2-(二丙基胺基)-5-(三氟甲基)-2H-吡啶-3-基]甲基]-2-[3-氟-4-(羥基甲基)苯基]丙醯胺；
- 86 N-[[2-(二丙基胺基)-5-(三氟甲基)-2H-吡啶-3-基]甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]丙醯胺；
- 87 N-[[2-(二丙基胺基)-5-(三氟甲基)-2H-吡啶-3-基]甲基]-2-(3-氟苯基)乙醯胺；
- 88 4-[1-[[2-(二丙基胺基)-5-(三氟甲基)-2H-吡啶-3-基]甲基胺基甲醯基]乙基]-2-氟苯甲醯胺；
- 89 4-[1-[[2-(二丙基胺基)-5-(三氟甲基)-2H-吡啶-3-基]甲基胺基

- 甲醯基]乙基]-N-吡啶-2-基苯甲醯胺；
- 90 2-[3-氟-4-(羥基甲基)苯基]-N-[[2-哌啶-1-基-5-(三氟甲基)-2H-吡啶-3-基]甲基]丙醯胺；
- 91 2-[3-氟-4-(2-羥基乙基)苯基]-N-[[2-哌啶-1-基-5-(三氟甲基)-2H-吡啶-3-基]甲基]丙醯胺；
- 92 2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]-N-[[2-哌啶-1-基-5-(三氟甲基)-2H-吡啶-3-基]甲基]丙醯胺；
- 93 2-[4-(甲磺醯胺基)-3-甲氧基苯基]-N-[[2-哌啶-1-基-5-(三氟甲基)-2H-吡啶-3-基]甲基]丙醯胺；
- 94 2-[4-(1,2-二羥基乙基)-3-氟苯基]-N-[[2-哌啶-1-基-5-(三氟甲基)-2H-吡啶-3-基]甲基]丙醯胺；
- 95 2-(3-氟苯基)-N-[[2-哌啶-1-基-5-(三氟甲基)-2H-吡啶-3-基]甲基]乙醯胺；
- 96 2-氟-4-[1-[[2-哌啶-1-基-5-(三氟甲基)-2H-吡啶-3-基]甲基胺基甲醯基]乙基]苯甲醯胺；
- 97 2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]-N-[[2-[(4-氟苯基)甲基氨基胺基]-5-(三氟甲基)-2H-吡啶-3-基]甲基]丙醯胺；
- 98 N-[[5-三級-丁基-2-(2,2,2-三氟乙基胺基)-2H-吡啶-3-基]甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]丙醯胺；
- 99 N-[[2-丁氧基-5-(三氟甲基)-2H-吡啶-3-基]甲基]-2-[3-氟-4-(羥基甲基)苯基]丙醯胺；
- 100 N-[[2-丁氧基-5-(三氟甲基)-2H-吡啶-3-基]甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]丙醯胺；
- 101 N-[[2-丁氧基-5-(三氟甲基)-2H-吡啶-3-基]甲基]-2-[4-(甲磺醯胺基)-3-甲氧基苯基]丙醯胺；
- 102 N-[(2-丁氧基-5-三級-丁基-2H-吡啶-3-基)甲基]-2-(3-氟苯基)

乙醯胺；

- 103 N-[[2-環戊基氧基-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]丙醯胺；
- 104 N-[[2-環戊基氧基-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]甲基]-2-[4-(甲磺醯胺基)-3-甲氧基苯基]丙醯胺；
- 105 2-(3-氟苯基)-N-[[2-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]甲基]乙醯胺；
- 106 N-[[5-三級-丁基-2-(3-氟基-5-氟苯氧基)-2H-吡唑-3-基]甲基]-2-(3-氟苯基)乙醯胺；
- 107 N-[[2-(環己基硫基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]丙醯胺；
- 108 N-[[2-(苯磺醯基)-5-三級-丁基-2H-吡唑-3-基]甲基]-2-(3-氟苯基)乙醯胺；
- 109 N-[[2-環己基-5-(三氟甲基)-2H-[1,2,4]三唑-3-基]甲基]-2-[4-(甲磺醯胺基)-3-甲氧基苯基]丙醯胺；
- 110 N-[[2-環己基-5-(三氟甲基)-2H-[1,2,4]三唑-3-基]甲基]-2-(3-氟苯基)乙醯胺；
- 111 4-[1-[[2-環己基-5-(三氟甲基)-2H-[1,2,4]三唑-3-基]甲基胺基甲醯基]乙基]-2-氟苯甲醯胺；
- 112 2-[3-氟-4-(羥基甲基)苯基]-N-[[2-己基-5-(三氟甲基)-2H-[1,2,4]三唑-3-基]甲基]丙醯胺；
- 113 4-[1-[[2-環丁基-5-(三氟甲基)-2H-[1,2,4]三唑-3-基]甲基胺基甲醯基]乙基]-2-氟苯甲醯胺；
- 114 N-[[5-三級-丁基-2-(3,3-二氟環丁烷羰基)-2H-[1,2,4]三唑-3-基]甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]丙醯胺；
- 115 N-[[5-三級-丁基-2-(3-氟基-5-氟苯氧基)-2H-[1,2,4]三唑-3-基]

- 甲基]-2-(3-氟苯基)乙醯胺；
- 116 N-[[2-(苯磺醯基)-5-三級-丁基-2H-[1,2,4]三唑-3-基]甲基]-2-(3-氟苯基)乙醯胺；
- 117 N-((1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟苯基)-2-甲基丙醯胺；
- 118 N-((3-三級-丁基-1-(3-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-1-(3-氟苯基)環丙醯胺；
- 119 N-((1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-1-(3-氟苯基)環丁醯胺；
- 120 N-((1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-1-(3-氟苯基)環戊醯胺；
- 121 N-((1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-1-(3-氟苯基)環己醯胺；
- 122 1-((3-三級-丁基-1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-3-(3-氟苯基)尿素；
- 123 3-((1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-1-(3-氟苯基)-1-甲基尿素；
- 124 N-((1-(3-氟-4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯基甲基)苯基)丙醯胺；
- 125 N-((3-三級-丁基-1-(3-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(4-環丙基-3-氟苯基)丙醯胺；
- 126 1-((1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-3-(4-環丙基-3-氟苯基)尿素；
- 127 N-((3-三級-丁基-1-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙醯胺；
- 128 N-((1-(3-氟苯基)-3-環丙基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲

基磺醯基甲基)苯基)丙醯胺；

129 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((1-(吡啶-2-基甲基胺基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)丙醯胺；

130 N-((1-(3-氯苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟苯基)乙醯胺；

131 2-(3-氟苯基)-N-((1-戊基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)乙醯胺；

132 2-(3-氟苯基)-N-((1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)乙醯胺；

133 N-((3-三級-丁基-1-(2,2,2-三氟乙基胺基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟苯基)乙醯胺；

134 N-((1-(3-氯苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙醯胺；

135 N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基)-2-(3-氟苯基)乙醯胺；

136 2-(3-氟苯基)-N-((1-(吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)乙醯胺；

137 N-((1-環己基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙醯胺；

138 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)丙醯胺；

139 1-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-3-(4-環丙基乙炔基)-3-氟苯基)尿素；

140 N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙醯胺；

141 N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟

- 4-(三氟甲基)苯基)丙醯胺；
- 142 N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氯-4-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)丙醯胺；
- 143 4-(1-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基胺基)-1-(側氧基丙-2-基)-N-苯基苯甲醯胺；
- 144 1-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-3-(3-氯-4-嗎啉基苯基)尿素；
- 145 N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氯-4-(甲基磺醯胺基)苯基)-3-苯基丙醯胺；
- 146 N-(5-((2-(3-氯苯基)乙醯胺基)甲基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯甲醯胺；
- 147 N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3,5-二氯-4-羥基苯基)乙醯胺；

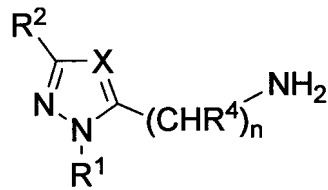
其各自之形式為游離化合物；消旋異構物；鏡像異構物、非鏡像異構物、鏡像異構物或非鏡像異構物之混合物或單一種類之鏡像異構物或非鏡像異構物；或其形式為生理上可被接受之酸或鹼所形成之鹽類；或其形式為溶劑合物。

此外，較佳者為根據本發明具有通式(I)之諸化合物，其等於以 CHO K1 細胞為材料之 FLIPR 試驗中，其中 CHO K1 細胞被轉染入濃度低於 2,000 nM、較佳低於 1,000 nM、尤佳低於 300 nM、相當特別佳低於 100 nM、甚至更佳低於 75 nM、更佳低於 50 nM、最佳低於 10 nM 之人類 VR1 基因，造成百分之五十之辣椒素，濃度為 100 nM，被置換。

於此過程中，鈣離子( $\text{Ca}^{+2}$ )進入細胞之量在 FLIPR 試驗中係藉由對鈣離子( $\text{Ca}^{+2}$ )敏感之染劑(型號 Fluo-4, Molecular Probes Europe BV, Leiden, 荷蘭)於螢光成像讀板儀(FLIPR, Molecular

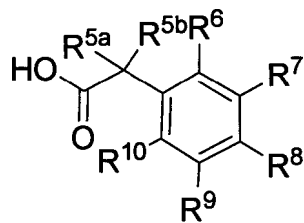
Devices, Sunnyvale, 美國)中被定量, 如下文中所述。

本發明又關係到一方法用以製備具有上述通式(I)之諸化合物, 依據該方法至少一具有通式(II)之化合物,

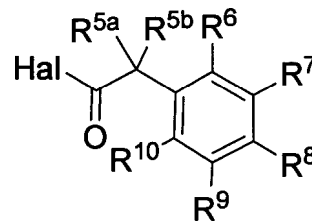


(II)

其中 X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup> 及 n 具有前述各種代表意涵之其中一者, 於反應溶媒中, 如於需要時於至少一適當偶合劑之存在下, 如於需要時於至少一鹼之存在下, 與具有通式(III)或通式(IV)之化合物反應,

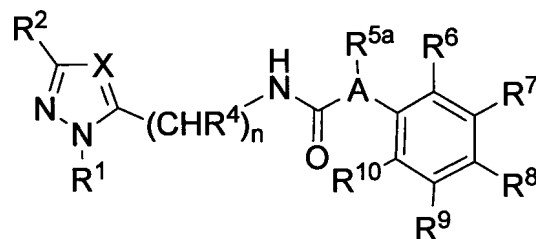


(III)



(IV)

其中 Hal 代表鹵素, 較佳代表溴或氯, 且 R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup> 及 R<sup>10</sup> 各自具有前述各種代表意涵之其中一者, 於反應溶媒中, 如於需要時於至少一適當偶合劑之存在下, 如於需要時於至少一鹼之存在下, 形成具有通式(I)之化合物,

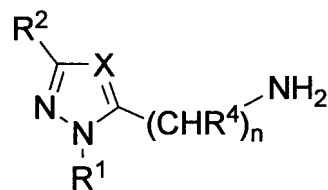


(I)

其中 A 代表 CR<sup>5b</sup> 且 X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、

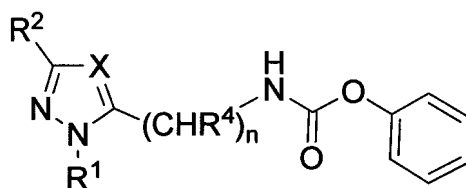
$R^{10}$  及  $n$  具有前述各種代表意涵之其中一者；

或其中至少一具有通式(II)之化合物，



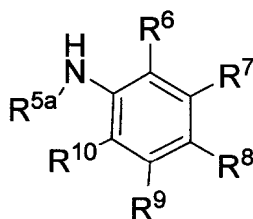
(II)

其中  $X$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$  及  $n$  具有前述各種代表意涵之其中一者，於反應溶媒中，於氯甲酸苯酯(phenyl chloroformate)之存在下，如於需要時於至少一鹼及/或偶合劑之存在下，經反應後形成具有通式(V)之化合物，



(V)，

其中  $X$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$  及  $n$  具有前述各種代表意涵之其中一者，且所述之化合物如於需要時被純化及/或分離，且於反應溶媒中，如於需要時於至少一適當偶合劑之存在下，如於需要時於至少一鹼之存在下，具有通式(V)之化合物與具有通式(VI)之化合物相互反應，

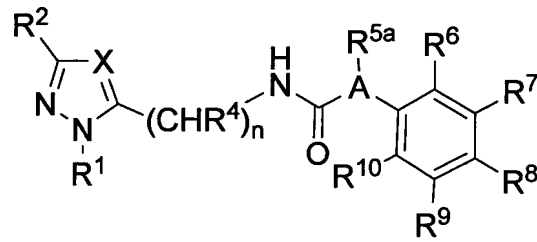


(VI)

其中  $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  及  $R^{10}$  具有前述各種代表意涵之其中一者，形



成具有通式(I)之化合物，



(I)，

其中 A 代表氮原子且 X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup> 及 R<sup>10</sup> 及 n 具有前述各種代表意涵之其中一者。

將具有上圖所示之通式(II)及通式(VI)之化合物與具有上圖所示之通式(III)之羧酸反應並形成具有上圖所示之通式(I)之化合物，該反應較佳於一由下列組群所選出之反應溶媒中進行，該組群由下列者所組成：乙醚(diethyl ether)、四氫呋喃(tetrahydrofuran)、乙腈(acetonitrile)、甲醇、乙醇、(1,2)-二氯乙烷、二甲基甲醯胺(dimethylformamide)、二氯甲烷(dichloromethane)及其等相應之混合物，其中如於需要時使用至少一偶合劑，其較佳由下列之組群所選出，該組群由下列者所組成：六氟磷酸 1-苯並三唑基氧基 - 三 -(二甲基胺基)- 磷鎊(1-benzotriazoloxyl-tris-(dimethylamino)-phosphonium hexafluorophosphate, BOP)、二環己基碳二亞胺(dicyclohexylcarbodiimide, DCC)、N'-(3-二甲胺基丙基)-N-乙基碳二亞胺(N'-(3-dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimide, EDCI)、二異丙基碳二亞胺(diisopropylcarbodiimide)、1,1'-羰基二咪唑(1,1'-carbonyldiimidazole, CDI)、N-[(二甲基胺基)-1H-1,2,3-三唑並[4,5-b]吡啶-1-基-亞甲基]-N-甲基銨六氟磷酸鹽氮氧化物(N-[(dimethylamino)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridine-1-yl-methylene]-N-methylmethanaminium hexafluorophosphate N-oxide, HATU)、O-(苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽(O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetra-

methyluronium hexafluorophosphate, HBTU)、O-(苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟硼酸鹽(O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluoroborate, TBTU)、N-羥基苯並三唑(N-hydroxybenzotriazole, HOBt)及1-羥基-7-氮雜苯並三唑(1-hydroxy-7-azabenzotriazole, HOAt)等，且如於需要時使用至少一有機鹼，其較佳由下列之組群所選出，該組群由下列者所組成：三乙基胺(triethylamine)、吡啶、二甲基胺基吡啶(dimethylaminopyridine)、N-甲基嗎啉(N-methylmorpholine)及二異丙基乙胺(diisopropylethylamine)等，及較佳之反應溫度介於-70°C至100°C。

抑或將具有上圖所示之通式(II)及通式(VI)之化合物與具有上圖所示之通式(IV)之羧酸鹵化物，其中Hal代表作為離去基之鹵素，較佳代表氯原子或溴原子，進行反應並形成具有上圖所示之通式(I)之化合物，該反應於一較佳由下列組群所選出之反應溶媒中進行，該組群由下列者所組成：乙醚、四氫呋喃、乙腈、甲醇、乙醇、二甲基甲醯胺、二氯甲烷及其等相應之混合物，其中如於需要時使用有機或無機鹼，其較佳由下列之組群所選出，該組群由下列者所組成：三乙基胺、二甲基胺基吡啶、吡啶及二異丙基乙胺等，及反應溫度介於-70°C至100°C。

具有上圖所示之通式(II)、(III)、(IV)、(V)及(VI)之諸化合物係各自由購買所取得及/或利用習知技術人士所習知之傳統方法製備而得。

上文中所述之各種反應可分別於習知技術人士所熟悉之傳統條件下進行，例如在壓力及所要添加反應組成份之順序方面。如於需要時，習知技術人士可於各反應條件下藉由簡單之預試驗決定最適之反應步驟。利用上文中所述之各種反應所得到之中間產

物及終產物可個別被純化及/或分離，若想要及/或有需要時，使用習知技術人士所熟悉之傳統方法。適當之純化方法例如有萃取法及色層分析法，諸如管柱色層分析法或製備型色層分析方法。所有上文中所述之方法步驟，及各種中間產物或終產物之純化及/或分離可部分或完全於一惰性氣體環境之下，較佳於一氮氣之環境下進行。

具有上文中所圖示之通式(I)之根據本發明經取代之化合物及其等相應之立體異構物可以其等游離鹼或其等游離酸及其等相應之鹽類，尤其係於生理上可被接受之鹽類，之形式被加以分離。

具有上文中所圖示之通式(I)之各種根據本發明經取代之化合物及其等相應立體異構物之游離鹼可例如與一無機或有機酸，較佳與氫氟酸、氫溴酸、硫酸、甲基磺酸、對-甲苯磺酸、碳酸、甲酸、乙酸、草酸、丁二酸、酒石酸、杏仁酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、乳酸、檸檬酸、麩氨酸、葡萄糖二酸、單甲基癸二酸、5-側氧基-脯氨酸、己烷-1-磺酸、菸鹼酸、2-,3-或4-胺基苯甲酸、2,4,6-三甲基苯甲酸、 $\alpha$ -硫辛酸、乙醯甘氨酸、馬尿酸、磷酸及/或天冬氨酸等反應並被轉變成其等相應之鹽類，較佳於生理上可被接受之鹽類。具有上文中所圖示之通式(I)之各種經取代之化合物及其等相應立體異構物之游離鹼可利用一糖加成物，諸如糖精(saccharin)、甜精(cyclamate)或醋磺內酯鉀(acesulphame)等之游離酸或鹽類而同樣被轉變成其等相應於生理上可被接受之鹽類。

因此，具有上文中所圖示之通式(I)之各種經取代之化合物及其等相應立體異構物之游離酸可藉由與一適當鹼反應並轉變成其等相應於生理上可被接受之鹽類。範例包含有鹼金族金屬鹽類、鹼土族金屬鹽類或銨鹽 $[\text{NH}_x\text{R}_{4-x}]^+$ ，其中  $x = 0, 1, 2, 3$  或  $4$ ，且 R 代表一分支或未分支之含有 1 至 4 個碳原子之烷基殘基。

具有上文中所圖示之通式(I)之根據本發明經取代之諸化合物及其等相應之立體異構物，如於需要時如同該等化合物相應之酸、相應之鹼或鹽類，亦可利用習知技術人士所習知之傳統方法以其等溶劑合物之形式，較佳以其等之水合物之形式被製得。

倘若具有上文中所圖示之通式(I)之根據本發明經取代之諸化合物於其等製備之後係以一由其等立體異構物所組成混合物之形式，較佳由其等消旋異構物所組成混合物之形式，或其他由其等各種鏡像異構物及/或非鏡像異構物所組成混合物之形式被製得時，則該等化合物可被分離，且若於需要時可利用習知技術人士所習知之傳統方法加以純化分離。純化分離之範例包含有色層分析分離法，尤其是常壓下或升壓下之液相色層分析法，較佳中壓液相色層分析法(MPLC)或高壓液相色層分析法(HPLC)，及分部結晶法。該等方法可使個別之鏡像異構物藉由例如不對稱固定相 HPLC 或藉由與不對稱酸，例如(+)-酒石酸、(-)-酒石酸或(+)-10-樟腦磺酸[(+)-10-camphorsulphonic acid]形成結晶之方式生成非鏡像異構物之鹽類而彼此分離。

具有上文中所圖示之通式(I)之根據本發明經取代之諸化合物及其等相應之立體異構物，以及其等個別相應之酸、鹼、鹽及溶劑合物於毒物學上均是安全的，因此適合作為醫藥組成物中之藥理活性成分。

本發明因此又關於一醫藥組成物，其含有至少一具有上文中所圖示之通式(I)之根據本發明之化合物，其於各種案例中，如於需要時，係以其純質之諸立體異構物，尤其是鏡像異構物及/或非鏡像異構物，其消旋異構物之其中一者之形式存在，或是以一由立體異構物，尤其是鏡像異構物及/或非鏡像異構物以任意所要之混合比例組成之混合物之形式存在，或分別以一相應之鹽之形式

存在，或分別以一相應之溶劑合物之形式存在，且於需要時還含有一或數種於製藥上可被接受之輔助劑。

該等根據本發明之醫藥組成物尤其適合用於香草類化合物受體 1 (VR1/TRPV1) 之調節，較佳用於香草類化合物受體 1(VR1/TRPV1)之抑制及/或香草類化合物受體 1(VR1/TRPV1)之刺激，亦即是其等產生促效或拮抗之作用。

同樣地，該等根據本發明之醫藥組成物較佳適用於預防及/或治療至少於一些案例中係因香草類化合物受體 1 所促成之障礙症或病症。

根據本發明之醫藥組成物適合於被施於成人及孩童，包括還在學走路之幼童及嬰兒。

根據本發明之醫藥組成物可以液體、半固體或固體之製劑劑型存在，例如以注射液、滴劑、汁液、糖漿、噴劑、懸浮液、錠劑、貼布、膠囊、藥膠布、栓劑、軟膏、乳膏、洗滌劑、凝膠、乳化液、氣溶膠等形式存在，或以多顆粒之形式，例如以藥丸或顆粒之形式存在，如於需要時可被壓製成錠劑，充填入膠囊或懸浮於液體中，且亦可以如上所述之形式被施予。

除至少一具有上文中所圖示之通式(I)之根據本發明經取代之化合物—若於需要時可以其純質之諸立體異構物，尤其是鏡像異構物及/或非鏡像異構物，其消旋異構物之其中一者之形式存在，或是以由立體異構物，尤其是鏡像異構物及/或非鏡像異構物以任意所要之混合比例組成之混合物之形式存在，或若於需要時可以其一相應之鹽類，或分別以其一相應之溶劑合物之形式存在—之外，該根據本發明之醫藥組成物傳統上還可含有生理上可被接受之藥用輔助劑，其等例如可由下列之組群中所選出，該組群由下列者所組成：賦形劑、填充劑、溶劑、稀釋劑、表面活性物質、

色素、防腐劑、崩裂劑、增滑劑、潤滑劑、香味劑及黏合劑等。

選擇生理上可被接受之輔助性劑及其等被使用之用量須視該醫藥組成物是否為口服、皮下、非經腸道、靜脈內、腹腔內、皮內、肌肉內、鼻腔用、口腔用、直腸用或局部使用而定，例如用於皮膚、黏膜或眼睛之感染。錠劑、糖衣錠、膠囊、顆粒、丸劑、滴劑、汁液及糖漿等劑型之處方皆適用於口服給藥，且溶液、懸浮液、可容易再調製之乾燥處方及噴劑則皆較佳適用於非經腸道、外用及吸入等方式之給藥。於溶解型之貯積器劑型中或於需要時加入促進穿透皮膚藥劑之藥膠布劑型中所含有使用於根據本發明醫藥組成物中之根據本發明經取代之化合物皆為適用之經皮給藥處方。可用於口服或經皮方式之處方劑型亦可以延緩之方式釋出根據本發明經取代之化合物。

根據本發明之醫藥組成物係藉由目前技術水準所悉之常用手法、裝置、方法及製程所製備，其等例如於「„Remington's Pharmaceutical Sciences“，A.R. Gennaro (Editor), 17<sup>th</sup> edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa, 1985, in particular in Part 8, Chapters 76 to 93.」中有所敘述。故由此文獻中引用相對應之敘述作為參考並形成本案部份之揭露內容。施給病人上文中所圖示之通式 I 之各根據本發明被取代化合物之用量係可以變化的，並例如取決於病人之體重或年齡，且亦取決於給藥之型式、適應症及病症之嚴重度而做改變。習慣上係以每公斤患者體重施予 0.001 至 100 毫克/公斤，較佳為 0.05 至 75 毫克/公斤，尤佳 0.05 至 50 毫克/公斤之至少一該種根據本發明之化合物。

根據本發明之醫藥組成物較佳適用於治療及/或預防一或數種由下列組群中選出之病症，該組群由下列者所組成：疼痛，其由下列之組群中所選出，該組群由下列者所組成：急性疼痛、慢性

疼痛、由神經病變所引起之疼痛及內臟所引起之疼痛；關節疼痛；痛覺過敏症(hyperalgesia)；觸疼痛(allodynia)；灼熱痛(causalgia)；偏頭痛；憂鬱症；神經性疾病；軸索損傷；神經退化症，其等較佳由下列之組群中所選出，該組群由下列者所組成：多發性硬化症、阿茲海默症、巴金森氏症及杭亭頓氏症；認知功能障礙，較佳為認知功能不全，尤佳為記憶障礙；癲癇症；呼吸病症，其等較佳由下列之組群中所選出，該組群由下列者所組成：氣喘、支氣管炎及肺炎；咳嗽；尿失禁；膀胱過動症(OAB)；腸胃道之病症及/或損傷；十二指腸潰瘍；胃潰瘍；腸躁症；中風；眼刺激；皮膚刺激；神經性皮膚病；過敏性皮膚病；牛皮癬；白斑；單純疱疹；發炎，較佳為腸道、眼睛、膀胱、皮膚或鼻腔黏膜之發炎；腹瀉；搔癢；骨質疏鬆症；關節炎；骨關節炎；風濕症；飲食失調病症，其等較佳由下列之組群中所選出，該組群由下列者所組成：貪食症、惡病質症、厭食症及肥胖症；藥物成癮性；藥物濫用；出現於藥物成癮性之禁斷症狀；發展成對藥物之耐受性，較佳為對天然或合成類鴉片之耐受性；毒品成癮性；毒品濫用；出現於毒品成癮性之禁斷症狀；酒精成癮性；酒精濫用及出現於酒精成癮性之禁斷症狀；用於利尿；用於抗鈉尿排泄；用於影響心血管系統；用於增加警覺性；用於治療傷口及/或燒燙傷；用於治療斷裂神經；用於增加性慾；用於調節運動活力；用於抗焦慮；用於局部麻醉及/或用於抑制因施予香草類化合物受體1(VR1/TRPV1受體)之促效劑，較佳由下列之組群中所選出，該組群由下列者所組成：辣椒素(capsaicin)、樹脂毒素(resiniferatoxin)、奧伐尼(olvanil)、亞伐尼(arvanil)、SDZ-249665、SDZ-249482、努伐尼(nuvanil)及卡沙伐尼(capsavanil)，所引起之不良副作用，其等較佳由下列之組群中所選出，該組群由下列者所組成：體溫過高、

高血壓及支氣管收縮。

尤佳者為根據本發明之醫藥組成物適用於治療及/或預防一或數種由下列組群中選出之病症，該組群由下列者所組成：疼痛，其較佳由下列之組群中所選出之疼痛，該組群由下列者所組成：急性疼痛、慢性疼痛、由神經病變所引起之疼痛及內臟所引起之疼痛；關節疼痛；偏頭痛；憂鬱症；神經退化症，其等較佳由下列之組群中所選出，該組群由下列者所組成：多發性硬化症、阿茲海默症、巴金森氏症及抗亭頓氏症；認知功能障礙，較佳為認知功能不全，尤佳為記憶障礙；發炎，較佳為腸道、眼睛、膀胱、皮膚或鼻腔黏膜之發炎；尿失禁；膀胱過動症；藥物成癮性；藥物濫用；出現於藥物成癮性之禁斷症狀；發展成對藥物之耐受性，較佳為對天然或合成類鴉片之耐受性；毒品成癮性；毒品濫用；出現於毒品成癮性之禁斷症狀；酒精成癮性；酒精濫用及出現於酒精成癮性之禁斷症狀。

尤其最佳者為根據本發明之醫藥組成物適用於治療及/或預防疼痛，其較佳由下列之組群中所選出之疼痛，該組群由下列者所組成：急性疼痛、慢性疼痛、由神經病變所引起之疼痛及內臟所引起之疼痛，及/或尿失禁。

本發明更關於至少一根據本發明之化合物，以及於需要時一或數種製藥上可被接受之輔助劑用於製備醫藥組成物之用途，該醫藥組成物用於香草類化合物受體 1(VR1/TRPV1)之調節，較佳用於香草類化合物受體 1(VR1/TRPV1)之抑制及/或用於香草類化合物受體 1(VR1/TRPV1)之刺激。

較佳者為至少一根據本發明之化合物，以及於需要時一或數種製藥上可被接受之輔助劑用於製備醫藥組成物之用途，該醫藥組成物用於預防及/或治療至少於一些案例中係因香草類化合物受



體 1 所促成之障礙症或病症。

尤其較佳為至少一根據本發明之化合物，以及於需要時一或數種製藥上可被接受之輔助劑用於製備醫藥組成物之用途，該醫藥組成物用於治療及/或預防一或數種由下列組群中選出之病症，該組群由下列者所組成：疼痛，其較佳由下列之組群中所選出之疼痛，該組群由下列者所組成：急性疼痛、慢性疼痛、由神經病變所引起之疼痛及內臟所引起之疼痛；及關節疼痛。

尤其較佳為至少一根據本發明之化合物，以及於需要時一或數種製藥上可被接受之輔助劑用於製備醫藥組成物之用途，該醫藥組成物用於治療及/或預防一或數種由下列組群中選出之病症，該組群由下列者所組成：痛覺過敏症；觸疼痛；灼熱痛；偏頭痛；憂鬱症；神經性疾病；軸索損傷；神經退化症，其等較佳由下列之組群中所選出，該組群由下列者所組成：多發性硬化症、阿茲海默症、巴金森氏症及杭亭頓氏症；認知功能障礙，較佳為認知功能不全，尤佳為記憶障礙；癲癇症；呼吸病症，其等較佳由下列之組群中所選出，該組群由下列者所組成：氣喘、支氣管炎及肺炎等；咳嗽；尿失禁；膀胱過動症；腸胃道之病症及/或損傷；十二指腸潰瘍；胃潰瘍；腸躁症；中風；眼刺激；皮膚刺激；神經性皮膚病；過敏性皮膚病；牛皮癬；白斑；單純疱疹；發炎，較佳為腸道、眼睛、膀胱、皮膚或鼻腔黏膜之發炎；腹瀉；搔癢；骨質疏松症；關節炎；骨關節炎；風濕症；飲食失調病症，其等較佳由下列之組群中所選出，該組群由下列者所組成：貪食症、惡病質症、厭食症及肥胖症；藥物成癮性；藥物濫用；出現於藥物成癮性之禁斷症狀；發展成對藥物之耐受性，較佳為對天然或合成類鴉片之耐受性；毒品成癮性；毒品濫用；出現於毒品成癮性之禁斷症狀；酒精成癮性；酒精濫用及出現於酒精成癮性之禁

斷症狀；用於利尿；用於抗鈉尿排泄；用於影響心血管系統；用於增加警覺性；用於治療傷口及/或燒燙傷；用於治療斷裂神經；用於增加性慾；用於調節運動活力；用於抗焦慮；用於局部麻醉及/或用於抑制因施予香草類化合物受體 1(VR1/TRPV1 受體)之促效劑，較佳由下列之組群中所選出，該組群由下列者所組成：辣椒素(capsaicin)、樹脂毒素(resiniferatoxin)、奧伐尼(olvanil)、亞伐尼(arvanil)、SDZ-249665、SDZ-249482、努伐尼(nuvanil)及卡沙伐尼(capsavanil)，所引起之不良副作用，其等較佳由下列之組群中所選出，該組群由下列者所組成：體溫過高、高血壓及支氣管收縮。

尤其最佳為至少一根據本發明經取代之化合物，以及於需要時一或數種製藥上可被接受之輔助劑用於製備醫藥組成物之用途，該醫藥組成物用於治療及/或預防一或數種由下列組群中選出之病症，該組群由下列者所組成：疼痛，其較佳由下列之組群中所選出之疼痛，該組群由下列者所組成：急性疼痛、慢性疼痛、由神經病變所引起之疼痛及內臟所引起之疼痛；關節疼痛；偏頭痛；憂鬱症；神經退化症，其等較佳由下列之組群中所選出，該組群由下列者所組成：多發性硬化症、阿茲海默症、巴金森氏症及杭亭頓氏症；認知功能障礙，較佳為認知功能不全，尤佳為記憶障礙；發炎，較佳為腸道、眼睛、膀胱、皮膚或鼻腔黏膜之發炎；尿失禁；膀胱過動症；藥物成癮性；藥物濫用；出現於藥物成癮性之禁斷症狀；發展成對藥物之耐受性，較佳為對天然或合成類鴉片之耐受性；毒品成癮性；毒品濫用；出現於毒品成癮性之禁斷症狀；酒精成癮性；酒精濫用及出現於酒精成癮性之禁斷症狀。

尤佳為至少一根據本發明經取代之化合物，以及於需要時一

或數種製藥上可被接受之輔助劑用於製備醫藥組成物之用途，該醫藥組成物用於治療及/或預防疼痛，其較佳由下列之組群中所選出之疼痛，該組群由下列者所組成：急性疼痛、慢性疼痛、由神經病變所引起之疼痛及內臟所引起之疼痛，及/或尿失禁。

本發明又關於至少一根據本發明經取代之化合物，以及於需要時一或數種製藥上可被接受之輔助劑之用途，其用於香草類化合物受體 1(VR1/TRPV1)之調節，較佳用於香草類化合物受體 1(VR1/TRPV1)之抑制及/或用於香草類化合物受體 1(VR1/TRPV1)之刺激。

較佳為至少一根據本發明經取代之化合物，以及於需要時一或數種製藥上可被接受之輔助劑之用途，其用於預防及/或治療至少於一些案例中係因香草類化合物受體 1 所促成之障礙症或病症。

尤佳為至少一根據本發明之化合物，以及於需要時一或數種製藥上可被接受之輔助劑之用途，其用於治療及/或預防一或數種由下列組群中選出之病症，該組群由下列者所組成：疼痛，其較佳由下列之組群中所選出之疼痛，該組群由下列者所組成：急性疼痛、慢性疼痛、由神經病變所引起之疼痛及內臟所引起之疼痛；及關節疼痛。

尤佳為至少一根據本發明之化合物，以及於需要時一或數種製藥上可被接受之輔助劑之用途，其用於治療及/或預防一或數種由下列組群中選出之病症，該組群由下列者所組成：痛覺過敏症；觸疼痛；灼熱痛；偏頭痛；憂鬱症；神經性疾病；軸索損傷；神經退化症，其等較佳由下列之組群中所選出，該組群由下列者所組成：多發性硬化症、阿茲海默症、巴金森氏症及杭亭頓氏症；認知功能障礙，較佳為認知功能不全，尤佳為記憶障礙；癲癇症；呼吸病症，其等較佳由下列之組群中所選出，該組群由下列者所

組成：氣喘、支氣管炎及肺炎；咳嗽；尿失禁；膀胱過動症；腸胃道之病症及/或損傷；十二指腸潰瘍；胃潰瘍；腸躁症；中風；眼刺激；皮膚刺激；神經性皮膚病；過敏性皮膚病；牛皮癬；白斑；單純泡疹；發炎，較佳為腸道、眼睛、膀胱、皮膚或鼻腔黏膜之發炎；腹瀉；搔癢；骨質疏鬆症；關節炎；骨關節炎；風濕症；飲食失調病症，其等較佳由下列之組群中所選出，該組群由下列者所組成：貪食症、惡病質症、厭食症及肥胖症；藥物成癮性；藥物濫用；出現於藥物成癮性之禁斷症狀；發展成對藥物之耐受性，較佳為對天然或合成類鴉片之耐受性；毒品成癮性；毒品濫用；出現於毒品成癮性之禁斷症狀；酒精成癮性；酒精濫用及出現於酒精成癮性之禁斷症狀；適用於利尿；用於抗鈉尿排泄；用於影響心血管系統；用於增加警覺性；用於治療傷口及/或燒燙傷；用於治療斷裂神經；用於增加性慾；用於調節運動活力；用於抗焦慮；用於局部麻醉及/或用於抑制因施予香草類化合物受體1(VR1/TRPV1 受體)之促效劑，較佳由下列之組群中所選出，該組群由下列者所組成：辣椒素(capsaicin)、樹脂毒素(resiniferatoxin)、奧伐尼(olvanil)、亞伐尼(arvanil)、SDZ-249665、SDZ-249482、努伐尼(nuvanil)及卡沙伐尼(capsavanil)，所引起之不良副作用，其等較佳由下列之組群中所選出，該組群由下列者所組成：體溫過高、高血壓及支氣管收縮。

尤其最佳為至少一根據本發明之化合物，以及於需要時一或數種製藥上可被接受之輔助劑之用途，其用於治療及/或預防一或數種由下列組群中選出之病症，該組群由下列者所組成：疼痛，其較佳由下列之組群中所選出之疼痛，該組群由下列者所組成：急性疼痛、慢性疼痛、由神經病變所引起之疼痛及內臟所引起之疼痛；關節疼痛；偏頭痛；憂鬱症；神經退化症，其等較佳由下

列之組群中所選出，該組群由下列者所組成：多發性硬化症、阿茲海默症、巴金森氏症及杭亭頓氏症；認知功能障礙，較佳為認知功能不全，尤佳為記憶障礙；發炎，較佳為腸道、眼睛、膀胱、皮膚或鼻腔黏膜之發炎；尿失禁；膀胱過動症；藥物成癮性；藥物濫用；出現於藥物成癮性之禁斷症狀；發展成對藥物之耐受性，較佳為對天然或合成類鴉片之耐受性；毒品成癮性；毒品濫用；出現於毒品成癮性之禁斷症狀；酒精成癮性；酒精濫用及出現於酒精成癮性之禁斷症狀。

尤佳為至少一根據本發明之化合物，以及於需要時一或數種製藥上可被接受之輔助劑，其用於治療及/或預防疼痛，其較佳由下列之組群中所選出，該組群由下列者所組成：急性疼痛、慢性疼痛、由神經病變所引起之疼痛及內臟所引起之疼痛，及/或尿失禁。

本發明又關於至少一根據本發明經取代之化合物，以及於需要時一或數種製藥上可被接受之輔助劑，其用於香草類化合物受體 1(VR1/TRPV1)之調節，較佳用於香草類化合物受體 1(VR1/TRPV1)之抑制及/或用於香草類化合物受體 1-(VR1/TRPV1)之刺激。

較佳為至少一根據本發明經取代之化合物，以及於需要時一或數種製藥上可被接受之輔助劑，其用於預防及/或治療至少於一些案例中係因香草類化合物受體 1 所促成之障礙症或病症。

尤佳為至少一根據本發明經取代之化合物，以及於需要時一或數種製藥上可被接受之輔助劑，其用於治療及/或預防一或數種由下列組群中選出之病症，該組群由下列者所組成：疼痛，其較佳由下列之組群中所選出之疼痛，該組群由下列者所組成：急性疼痛、慢性疼痛、由神經病變所引起之疼痛及內臟所引起之疼痛；

及關節疼痛。

尤佳為至少一根據本發明之化合物，以及於需要時一或數種製藥上可被接受之輔助劑，其用於治療及/或預防一或數種由下列組群中選出之病症，該組群由下列者所組成：痛覺過敏症；觸疼痛；灼熱痛；偏頭痛；憂鬱症；神經性疾病；軸索損傷；神經退化症，其等較佳由下列之組群中所選出，該組群由下列者所組成：多發性硬化症、阿茲海默症、巴金森氏症及杭亭頓氏症；認知功能障礙，較佳為認知功能不全，尤佳為記憶障礙；癲癇症；呼吸病症，其等較佳由下列之組群中所選出，該組群由下列者所組成：氣喘、支氣管炎及肺炎；咳嗽；尿失禁；膀胱過動症；腸胃道之病症及/或損傷；十二指腸潰瘍；胃潰瘍；腸躁症；中風；眼刺激；皮膚刺激；神經性皮膚病；過敏性皮膚病；牛皮癬；白斑；單純疱疹；發炎，較佳為腸道、眼睛、膀胱、皮膚或鼻腔黏膜之發炎；腹瀉；搔癢；骨質疏鬆症；關節炎；骨關節炎；風濕症；飲食失調病症，其等較佳由下列之組群中所選出，該組群由下列者所組成：貪食症、惡病質症、厭食症及肥胖症；藥物成癮性；藥物濫用；出現於藥物成癮性之禁斷症狀；發展成對藥物之耐受性，較佳為對天然或合成類鴉片之耐受性；毒品成癮性；毒品濫用；出現於毒品成癮性之禁斷症狀；酒精成癮性；酒精濫用及出現於酒精成癮性之禁斷症狀；用於利尿；用於抗鈉尿排泄；用於影響心血管系統；用於增加警覺性；用於治療傷口及/或燒燙傷；用於治療斷裂神經；用於增加性慾；用於調節運動活力；用於抗焦慮；用於局部麻醉及/或用於抑制因施予香草類化合物受體1(VR1/TRPV1受體)之促效劑，較佳由下列之組群中所選出，該組群由下列者所組成：辣椒素(capsaicin)、樹脂毒素(resiniferatoxin)、奧伐尼(olvanil)、亞伐尼(arvanil)、SDZ-249665、SDZ-249482、努

伐尼(nuvanil)及卡沙伐尼(capsavanil)，所引起之不良副作用，其等較佳由下列之組群中所選出，該組群由下列者所組成：體溫過高、高血壓及支氣管收縮。

尤其最佳為至少一根據本發明之化合物，以及於需要時一或數種製藥上可被接受之輔助劑，其用於治療及/或預防一或數種由下列組群中選出之病症，該組群由下列者所組成：疼痛，其較佳由下列之組群中所選出之疼痛，該組群由下列者所組成：急性疼痛、慢性疼痛、由神經病變所引起之疼痛及內臟所引起之疼痛；關節疼痛；偏頭痛；憂鬱症；神經退化症，其等較佳由下列之組群中所選出，該組群由下列者所組成：多發性硬化症、阿茲海默症、巴金森氏症及抗亭頓氏症；認知功能障礙，較佳為認知功能不全，尤佳為記憶障礙；發炎，較佳為腸道、眼睛、膀胱、皮膚或鼻腔黏膜之發炎；尿失禁；膀胱過動症；藥物成癮性；藥物濫用；出現於藥物成癮性之禁斷症狀；發展成對藥物之耐受性，較佳為對天然或合成類鴉片之耐受性；毒品成癮性；毒品濫用；出現於毒品成癮性之禁斷症狀；酒精成癮性；酒精濫用及出現於酒精成癮性之禁斷症狀。

尤佳為至少一根據本發明之化合物，以及於需要時一或數種製藥上可被接受之輔助劑，其用於治療及/或預防疼痛，其較佳由下列之組群中所選出，該組群由下列者所組成：急性疼痛、慢性疼痛、由神經病變所引起之疼痛及內臟所引起之疼痛，及/或尿失禁。

## 藥理學方法

I. 針對香草類化合物受體 1(VR1/TRPV1 受體)進行之功能性試驗  
受試物質對於大鼠種系之香草類化合物受體 1(VR1/TRPV1)所產生之促效或拮抗作用可利用下列方法加以測定。在此方法中，流

經該受體通道之鈣離子數量係藉由對鈣離子敏感之染劑(型號 Fluo-4, Molecular Probes Europe BV, Leiden, 荷蘭)於螢光成像讀板儀(FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, 美國)中被定量。

#### 方法：

完全培養基：50 毫升 HAMS F12 營養混合物(Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, 德國)，其中含有 10% (以體積計算)之胎牛血清(FCS, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, 德國，經過熱去活化處理)；

2 mM 之 L-麩醯胺酸(Sigma, 慕尼黑, 德國)；

1% (以重量計算)之 AA 溶液(抗生素/抗真菌劑溶液, PAA, Pasching, 奧地利)及 25 奈克/毫升之 NGF 培養基(2.5S, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, 德國)。

細胞培養皿：經多聚 D-賴胺酸塗被之 96 孔黑色培養皿，具有清澈之底部(96 孔黑色/清澈培養皿, BD Bioscience, 海德堡, 德國)另外以板素(laminin, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, 德國)塗被，其中板素以 PBS (不含鈣及鎂之 PBS, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, 德國)稀釋至濃度為 100 微克/毫升。將具有板素濃度 100 微克/毫升之等量溶液分裝並保存於-20°C 之下。接著將分裝之等量溶液以 PBS 按 1:10 之比例稀釋至板素之濃度為 10 微克/毫升，然後分別以微量吸管吸取 50 微升之該溶液並添加至該細胞培養皿之凹孔內。將細胞培養皿於 37°C 之下至少培養 2 小時。接著用抽吸裝置將多餘之溶液移除，並以 PBS 將所有培養皿之凹孔各洗滌二次。最後將經塗被之細胞培養皿在添加過量之 PBS 下加以保存，其中 PBS 直到進行餵食細胞之前纔可被移除。

#### 細胞之預備

將脊椎柱由經過斷頭之大鼠體內取出，並將其置入冰冷之



HBSS (Hank's buffered saline solution, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, 德國)緩衝溶液中，亦即被置於冰浴中並摻入 1% (以體積計算，即體積百分比)AA 溶液(抗生素/抗真菌劑溶液，PAA, Pasching, 奧地利)之緩衝溶液中。將脊椎柱從縱向切開，並連同筋膜一起從脊管中取出。接著將背根神經節(DRG)取出，並再次將其保存於冰冷，摻有 1% (以體積計算)AA 溶液之 HBSS 緩衝溶液中。將所有血液殘留物及脊髓神經皆已移除之背根神經節分別移入 500 微升冰冷之第二型膠原蛋白酶(PAA, Pasching, 奧地利)中，並於 37°C 下培養 35 分鐘。經過添加 2.5% (以體積計算)之胰蛋白酶(PAA, Pasching, 奧地利)之後，繼續將其於 37°C 下培養 10 分鐘。當完成培養之後，將酵素溶液用微量吸管小心移除，然後將 500 微升之完全培養基添加至各剩餘之背根神經節中。接著使用一注射針筒經由 1 號、12 號及 16 號針頭抽吸背根神經節使其等分別於溶液中懸浮數次，再將其移入一 50 毫升裝有完全培養基至 15 毫升之 Falcon 試管中。然後分別將每支 Falcon 試管中之內容物以一 70 微米之 Falcon 過濾器過濾，並將濾液於 1200 rpm 及室溫下離心 10 分鐘。最後將所得到之離心沉澱物分別各自置入 250 微升之完全培養基中，然後測定細胞數目。

將懸浮溶液中之細胞數目調整至每毫升  $3 \times 10^5$  個細胞，然後分別將 150 微升之該懸浮溶液添加至如前文中所述經塗被之細胞培養皿之凹孔中。將細胞培養皿放置於培養箱中，並於 37°C 下，5% (以體積計算)之二氧化碳及 95% 之相對溼度下培養二至三天。接著於細胞中添加含有 2  $\mu$ M 之 Fluo-4 及 0.01% (以體積計算)之 Pluronic F127 (Molecular Probes Europe BV, Leiden, 荷蘭)之 HBSS (Hank's buffered saline solution, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, 德國)緩衝溶液，並於 37°C 下培養 30 分鐘，然後將其

以 HBSS 緩衝溶液洗滌三次。經過再次於室溫下培養 15 分鐘之後，將細胞使用於 FLIPR 試驗中鈣離子之測量。於本案例中，取決於鈣離子之螢光於受試物質添加之前及添加之後皆被測量( $\lambda_{ex} = 488 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{em} = 540 \text{ nm}$ )。鈣離子之定量係藉由測量於時間內最高之螢光強度(FC, 螢光總數)而進行。

### FLIPR 試驗：

螢光成像讀板儀之操作包含添加二種物質。首先用微量吸管吸取測試化合物( $10 \mu\text{M}$ )加至細胞中，並將鈣離子流入細胞之流量與對照組相互比較(辣椒素  $10 \mu\text{M}$ )。此產生之結果係以活化百分比(%)表示，其係以加入  $10 \mu\text{M}$  之辣椒素(CP)後所產生之鈣離子訊號為依據。經過 5 分鐘中之培養後，添加  $100 \text{ nM}$  之辣椒素，亦測量鈣離子流入細胞之流量。

去敏感性之促效劑及拮抗劑造成鈣離子流入細胞之流量被抑制。抑制百分比(%)係經由比較以  $10 \mu\text{M}$  之辣椒素可達到抑制之最大值計算而得。

每個測量值皆以三重複分析( $n = 3$ )進行，而且於至少三次獨立之實驗中重複這些三重複分析之測量( $N = 4$ )。

由不同濃度之通式 I 受試化合物所造成之置換百分比為起點，可計算出  $\text{IC}_{50}$  抑制濃度，其造成辣椒素 50%之置換。受試物質之  $K_i$  值係由轉變 Cheng-Prusoff 方程式(Cheng, Prusoff; Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973)而得。

## II. 針對香草類化合物受體(VR1)進行之功能性試驗

受試物質對於香草類化合物受體 1 (VR1)之促效或拮抗作用亦可利用下列方法加以測定。在此方法中，流經通道之鈣離子流量係藉助於對鈣離子敏感之染劑(型號 Fluo-4, Molecular Probes Europe BV, Leiden, 荷蘭)於螢光成像讀板儀(FLIPR, Molecular

Devices, Sunnyvale, 美國)中被定量。

#### 方法：

中國倉鼠卵細胞(CHO K1 細胞, 歐洲動物細胞培養保藏中心(ECACC), 英國)穩定地被轉染 VR1 基因。於進行功能研究時, 將該等細胞種入經多聚 D-賴胺酸塗被, 具有透明底部之黑色 96 孔細胞培養皿中(BD Bioscience, 海德堡, 德國), 其中濃度為每孔 25,000 個細胞。將此等細胞於 37°C 及 5% CO<sub>2</sub> 下隔夜培養於培養基(Ham's F12 nutrient mixture, 10 % (以體積計算)之小牛血清(FCS), 18 微克/毫升之 L-脯胺酸)。隔日, 將該等細胞於 37°C 下與 Fluo-4 (Fluo-4, 2 μM; 0.01% (以體積計算)之 Pluronic F127, Molecular Probes 溶於 HBSS 緩衝溶液(Hank's buffered saline solution, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, 德國)中培養 30 分鐘。接著將此細胞培養皿用 HBSS 緩衝溶液洗滌三次。經過再次於室溫下培養 15 分鐘之後, 將細胞使用於 FLIPR 試驗中鈣離子之測量。取決於鈣離子之螢光於受試物質添加之前及添加之後皆被測量( $\lambda_{ex}$  波長 = 488 nm,  $\lambda_{em}$  = 540 nm)。鈣離子之定量係藉由測量於時間內最高之螢光強度(FC, 螢光總數)而進行。

#### FLIPR 試驗：

螢光成像讀板儀之操作包含添加二種物質。首先用微量吸管吸取測試物質(10 μM)加至細胞中, 並將鈣離子流入細胞之流量與對照組相互比較(辣椒素 10 μM)(活化百分比(%))係以加入 10 μM 之辣椒素後所產生之鈣離子訊號為依據)。經過 5 分鐘之培養後, 添加 100 nM 之辣椒素, 亦測量鈣離子流入細胞之流量。

去敏感性之促效劑及拮抗劑造成鈣離子流入細胞之流量被抑制。抑制百分比(%)係經由比較以 10 μM 之辣椒素可達到抑制之最大值計算而得。

由不同濃度之通式 I 受試化合物所造成之置換百分比為起點，可計算出  $IC_{50}$  抑制濃度，其造成辣椒素 50% 之置換。受試物質之  $K_i$  值係由轉變 Cheng-Prusoff 方程式 (Cheng, Prusoff; Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973) 而得。

### III. 針對小鼠進行之福馬林試驗

於福馬林試驗中，測定根據本發明諸化合物止痛作用之試驗係以雄性小鼠 (NMRI，體重 20 至 30 公克，Iffa, Credo，比利時) 為試驗對象。

在福馬林試驗中，如 Dubisson et al., Pain 1997, 4, 161-174 之論文所述，於第一(初期)階段(於注射福馬林後 0 至 15 分鐘)與第二(後期)階段(於注射福馬林後 15 至 60 分鐘)之間存在差異性。初期階段，為對注射福馬林之立即反應，係為一急性之疼痛模型，而後期階段則被視為是一持續性(慢性)之疼痛模型 (T. J. Coderre et al., Pain, 1993, 52, 259-285)。故由此引用文獻中相對應之敘述作為參考並形成本案部份之揭露內容。

根據本發明之諸化合物被測試於福馬林試驗之第二階段中係欲獲得到有關該等物質對於慢性/發炎性疼痛所產生作用之訊息。

選擇注射福馬林之前施予根據本發明諸化合物之時刻作為根據本發明諸化合物施予型式之函數。於注射福馬林之前 5 分鐘以靜脈內注射方式施予每公斤體重 10 毫克之受試物質，其進行之方式係以單次皮下注射方式將福馬林 (20 微升，1% 水溶液) 注入右後爪背側，因此於自由活動之實驗動物身上誘發出一疼痛反應，其顯露出明顯所言之舔爪及咬爪等動作。

接著觀察該等動物在福馬林試驗之第二(後期)階段中有三分鐘之試驗時間(注射福馬林後 21 至 24 分鐘)連續被偵測到有疼痛之行為反應。將試驗期間該等動物顯現所言之舔爪及咬爪等動作之

秒數加總起來以量化該疼痛之行為反應。

分別與對照組之動物進行比較，其在注射福馬林之前施予安慰劑(0.9%氯化鈉水溶液)，而不是施予根據本發明之諸化合物。依據疼痛行為反應量化之結果，福馬林試驗中物質之作用係以和對應之對照組相關之變化百分比被測得。

於福馬林試驗中注射具有止痛作用之物質後，前述動物之行為反應，即舔爪及咬爪等動作，呈現減少或消失不見。

#### IV. 於疼痛扭動試驗中止痛效果之測試

利用由苯醌(phenylquinone)於小鼠身上誘發之疼痛扭動進行測試具有通式 I 之根據本發明諸化合物之止痛效果(依據 I. C. Hendershot and J. Forsaith (1959), J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237-240 所修改)。故由此引用文獻中相對應之敘述作為參考並形成本案部份之揭露內容。

此試驗使用雄性 NMRI 小鼠，體重 25 至 30 公克。於靜脈內注射受試化合物後 10 分鐘，依照化合物劑量分組之小組，每組 10 隻動物，以腹腔內注射方式接受 0.3 毫升(每隻小鼠)之 0.02% 苯醌(phenylbenzoquinone, Sigma, Deisenhofen, 德國；溶液配製方法為添加 5% (以重量計算)之乙醇並保存於 45°C 之水浴中)水溶液。將每隻動物放入個別觀察籠中。按鈕計數器被使用於記錄施予苯醌後 5 至 20 分鐘因疼痛而引發之伸直動作之次數(即所知之扭動反應，亦即軀幹挺直加上後肢伸直等動作)。對照組之動物僅接受生理食鹽水。所有化合物皆以標準劑量，10 毫克/公斤，進行測試。

#### V. 針對小鼠進行之體溫過低試驗

方法說明：

體溫過低試驗係以雄性 NMRI 小鼠(體重 25 至 35 公克，飼養繁殖廠商 IFFA CREDO，布魯塞爾，比利時)為試驗對象。動物被

保持在標準化之條件下：明/暗節律(從 6:00 至 18:00 為光照期；從 18:00 至 6:00 為黑暗期)，室溫 19 至 22°C，相對濕度 35 至 70%，每小時室內空氣更換 15 次，空氣流動<0.2 公尺/秒。所有動物皆接受標準飼料(ssniff R/M-Haltung, ssniff Spezialdiäten GmbH, Soest, 德國)及自來水。試驗進行期間，水及飼料皆不提供。所有動物於試驗期間僅被使用一次。所有動物皆有一為期至少五天之適應期。

急性施予辣椒素(VR-1 促效劑)導致大鼠及小鼠因熱感應體受到刺激而使身體核心溫度下降。只有特別有效之 VR-1 受體拮抗劑纔能拮抗由辣椒素所引起之體溫過低。相反地，由嗎啡所引起之體溫過低不會被 VR-1 受體拮抗劑所拮抗。此模型因此適合用於藉由對體溫之作用鑑別具有拮抗 VR-1 性質之物質。

核心溫度係使用一數位溫度計(Thermalert TH-5, physitemp, Clifton NJ, 美國)所測得。於本案例中，感溫元件被插入受試動物之直腸中。

為得到每隻動物個別之基礎數值，於大約半小時之時間間隔測量體溫二次。一組動物(n = 6 至 10)然後接受腹腔內(i.p.)注射辣椒素，3 毫克/公斤，及安慰劑(對照組)。另一組動物則接受受試物質(靜脈內注射(i.v.)或口服(p.o))，並還經由腹腔內接受辣椒素(3 毫克/公斤)。受試物質係於注射辣椒素前 10 分鐘以靜脈內注射方式施予或於注射辣椒素前 15 分鐘以經口方式給予。體溫然後於施予辣椒素(靜脈內注射+腹腔內注射)後 7.5/15 及 30 分鐘或於施予辣椒素(經口+腹腔內注射)後 15/30/60/90/120 分鐘被測量。此外，一組動物只接受受試物質處理，而一組動物則只接受安慰劑處理。將測量值計算或表示成絕對值之平均值 $\pm$ SEM 係以圖示方式進行。拮抗作用係計算由辣椒素所誘發之體溫過低被減少之百分比。

## VI. 小鼠身上因神經病變所引起之疼痛

利用 Bennett 模型(慢性緊縮傷害; Bennet 及 Xie, 1988, Pain 33: 87-107)測試神經性疼痛之療效。

將三條鬆弛之結紮線纏繞以 Ketavet/Rompun 麻醉之 NMRI 小鼠，體重 16 至 18 公克，之右邊坐骨神經。該等動物然後由於神經受到損害而發展出被神經支配之爪出現過敏現象，其中在經過一週之恢復期之後接著以冰冷之金屬片(溫度 4°C)進行為期大約三週之過敏性量化(寒冷觸疼痛)。動物被放置在該金屬片上並被觀察二分鐘，並計數該受損之爪出現抽離反應之次數。依據受試物質施予前之預先測量值，於不同之時間點(例如於施藥後 15、30、45 或 60 分鐘)測定受試物質於一段特定時間之作用，且所得到於曲線下方之面積(AUC)及/或於個別測量點對寒冷觸疼痛之抑制係表示與安慰劑對照組(AUC)或與起始數值(個別測量點)相關之作用百分比。分組之規模為  $n = 10$ ，抗觸疼痛作用之顯著性( $*=p < 0.05$ )係藉助於分析重複測量值之變異數及藉助於 Bonferroni 因果關係分析法所測得。

本發明將於下文中藉助於一些實施例進行說明。此說明僅作為範例說明之用，且不會限縮本發明整體之概念。

### 實施例

「當量」("eq.")表示莫耳當量，"RT"表示室溫，"M"及"N"係表示濃度，單位為濃度/公升，"aq."表示水溶液，"sat."表示飽和，"sol."表示溶液，"conc."表示濃的。

其它縮寫一覽表：

AcOH	乙酸(醋酸)
d	天
BOP	1-苯並三唑基氧基-三-(二甲胺基)磷鎢六氟磷酸酯

	(1-benzotriazolyloxy-tris-(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate)
brine	飽和氯化鈉水溶液(NaCl 水溶液)
bipy	2,2'-聯吡啶/2,2'-聯吡啶基(2,2'-bipyridine/2,2'-bipyridyl)
Boc	三級-丁基氧基羰基(tert.-butyloxycarbonyl)
DCC	N,N'-二環己基碳二亞胺(N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)
DCM	二氯甲烷(dichloromethane)
DIPEA	N,N'-二異丙基乙胺(N,N'-diisopropylethylamine)
DMF	N,N'-二甲基甲醯胺(N,N'-dimethylformamide)
DMAP	4-二甲胺基吡啶(4-dimethylaminopyridine)
EDC	N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺(N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide)
EDCI	N-乙基-N'-(3-二甲胺基丙基)碳二亞胺氫氯酸鹽(N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride)
EE	乙酸乙酯(ethyl acetate)
ether	乙醚(diethyl ether)
EtOH	乙醇(ethanol)
sat.	飽和
h	小時
H <sub>2</sub> O	水
HOBt	N-羥基苯並三唑(N-hydroxybenzotriazole)
LAH	氫化鋰鋁(lithium aluminium hydride)
LG	離去基
m/z	質量與電荷比



MeOH	甲醇(methanol)
min	分鐘
MS	質量光譜測量
NA	無法取得
NEt <sub>3</sub>	三乙基胺(triethylamine)
R <sub>f</sub>	滯留係數
SC	管柱矽膠色層分析法
THF	四氫呋喃(tetrahydrofuran)
TFA	三氟乙酸(trifluoroacetic acid)
TLC	薄層色層分析法
vv	體積比

所製備化合物之產率未經過最適化。

所有溫度皆未經矯正。

所有未清楚說明之起始化合物係經由購買所取得(供應商之詳細資料, 例如 Acros、Avocado、Aldrich、Bachem、Fluka、Lancaster、Maybridge、Merck、Sigma、TCI、Oakwood 等, 可例如於美國, San Ramon 之 MDL 公司之 Symyx<sup>®</sup> 之可取得化學藥品之資料庫中查詢), 或其等之合成已確切地敘述於專業之文獻中(實驗方法例如可於荷蘭阿姆斯特丹 Elsevier 公司之 Reaxys<sup>®</sup> 資料庫中查詢), 或其等可依據習知技術人士所熟悉常見之方法被加以合成。

被使用作為管柱色層分析法之固定相係為向德國 Darmstadt 之 E. Merck 公司購買之矽膠 60 (0.040-0.063 毫米)。薄層色層分析試驗係利用高效薄層色層分析(HPTLC)預塗被矽膠板, 矽膠 60 F 254, 向德國 Darmstadt 之 E. Merck 公司所購買。

溶劑或色層分析試驗所使用移動相溶劑之混合比例分別以體積/體積表示之。



或溴原子，可依習知技術人士所熟悉之方法利用甲醇加以酯化並生成化合物 J-I。

於步驟 j02 中，三甲基乙酸甲酯(methyl pivalate) J-I 可依習知技術人士所熟悉之方法例如使用一烷基腈， $R^3CH_2-CN$ ，如於需要時使用一種鹼之下，被轉變成側氧基烷基腈(oxoalkylnitrile) J-II，其中  $X = CR^3$ 。

於步驟 j03 中，化合物 J-II 可依習知技術人士所熟悉之方法例如使用水合聯氨(hydrazine hydrate)經由閉合成環之方式被轉變成一經胺基取代之吡唑基衍生物 J-III，其中  $X = CR^3$ 。

於步驟 j04 中，胺基化合物 J-III 可先依習知技術人士所熟悉之方法例如使用腈化合物被轉變成一重氮鹽，然後該重氮鹽可於使用一氰化物，如於需要時使用一偶合劑下除去氮原子並被轉變成一經氰基取代之吡唑基衍生物 J-IV，其中  $X = CR^3$ 。

於步驟 j05 中，化合物 J-IV 可依習知技術人士所熟悉之方法例如使用一鹵化物  $R^1-Hal$ ，如於需要時使用一種鹼及/或一偶合劑，其中 Hal 較佳代表氯、溴或碘，或使用一硼酸  $B(OH)_2R^1$  或一對應之硼酸酯，如於需要時使用一偶合劑及/或一種鹼，於氮之位置上被取代，然後由此方式可製備得到化合物 J-V，其中  $X = CR^3$ 。若  $R^1$  經由一雜原子與通式(I)相連結時(若  $R^1$  例如代表次結構(T-1)，其中 o 代表 1 且 Y 尤其可代表氧原子、硫原子、磺醯基或  $NR^{12}$  基)，則可依習知技術人士所熟悉之方法例如使用羥基胺-O-磺酸(hydroxylamine-O-sulphonic acid)先進行取代反應，然後再被轉變成二級或三級胺，其中  $Y = NR^{13}$  基。倘若  $Y =$  氧原子時，則可依習知技術人士所熟悉之方法例如使用過氧化試劑先進行取代反應，然後再被轉變成醚類化合物。倘若  $Y =$  磺醯基時，則可例如以磺醯氯經由磺醯化反應進行取代。倘若  $Y =$  硫原子時，則可依習

知技術人士所熟悉之方法例如經由與二硫化物或與烷(或芳香)硫基氯(sulphenyl chloride)或亞磺醯胺(sulfenamide)反應，或經由轉變成硫醇(mercaptan)以製備化合物，接著再被轉變成硫醚(thioether)。

或，第二種合成路徑，其中於步驟 **k01** 中，一酯化合物 **K-0** 首先依習知技術人士所熟悉之方法例如使用適當之氫化試劑，諸如金屬氫化物，被還原形成醛化合物 **K-I**，適合用於製備化合物 **J-V**，於其中  $X = CR^3$ 。

於步驟 **k02** 中，醛化合物 **K-I** 可依習知技術人士所熟悉之方法與一聯氨 **K-V**，其可於步驟 **k05** 中依習知技術人士所熟悉之方法由一級胺 **K-IV** 製得，反應並於移除水下形成聯氨 **K-II**。

於步驟 **k03** 中，聯氨 **K-II** 可依習知技術人士所熟悉不破壞雙鍵之方法例如使用氯化劑，諸如 N-氯代丁二醯亞胺(NCS)被鹵化，較佳被氯化，然後由此方式可製備得到化合物 **K-III**。

於步驟 **k04** 中，亞聯氨羧醯鹵化物(hydrazonoyl halide) **K-III** 可依習知技術人士所熟悉之方法例如使用一經鹵素取代之腈化合物，經由閉合成環之方式被轉變成一經氫基取代之化合物 **J-V**，於其中  $X = CR^3$ 。

於步驟 **j06** 中，化合物 **J-V** 可依習知技術人士所熟悉之方法例如於使用一適當之催化劑，諸如鈀/活性碳，或使用適當之氫化試劑之下被進行氫化，然後由此方式可製備得到化合物(II)。

於步驟 **j07** 中，化合物(II)可依習知技術人士所熟悉之方法例如於使用氯甲酸苯酯，並於需要時使用一偶合劑及/或一種鹼之下，被轉變成化合物(V)。除揭露於本案例中利用氯甲酸苯酯製備不對稱尿素之方法外，還有其他為習知技術人士所熟悉之方法，其等，若於需要時，係依據使用活化碳酸衍生物或異氰酸鹽。

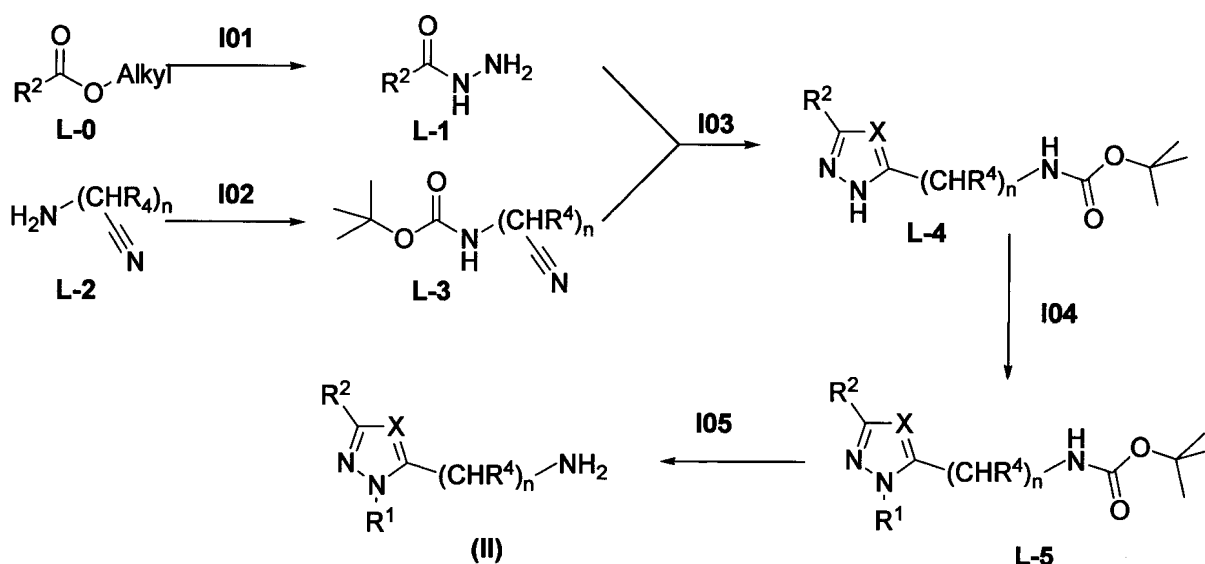
於步驟 **j08** 中，胺化合物(VI)可轉變成一尿素化合物(I)(其中

A = 氮原子)。此轉換反應可依習知技術人士所熟悉之方法經由與化合物(V)，並於需要時使用一種鹼之下，相互反應而達成。

於步驟 j09 中，胺化合物(II)可轉變成一醯胺(I)(其中 A = C-R<sup>5b</sup>)。此轉換反應例如可依習知技術人士所熟悉之方法經由與一羧酸鹵化物，較佳與一具有通式(IV)之氯化物，並於需要時使用一種鹼之下，相互反應，或與一具有通式(III)之羧酸，並於需要時使用一偶合劑之下，例如 HATU 或 CDI，及於需要時使用一種鹼之下，相互反應而達成。再者，胺化合物(II)可依習知技術人士所熟悉之方法經由與一化合物(IVa)，並於需要時使用一種鹼之下，相互反應並轉變成一醯胺(I)(其中 A = C-R<sup>5b</sup>)。

於製備化合物(II)時，其中 X = 氮原子，必須採取依據通則性反應流程圖 16 之第三條合成途徑。而所製得之化合物(II)，其中 X = 氮原子，可接著依據上文中步驟 j07 至 j09 所述之方法進一步進行反應。

通則性反應流程圖(流程圖 1b)：



於步驟 I01 中，一羧酸烷基酯 L-0，較佳一甲基酯或乙基酯，可依習知技術人士所熟悉之方法與水合聯氨反應，並生成醯聯氨(hydrazide) L-1。

於步驟 **I02** 中，經胺基取代之脛化合物 **L-2** 或其鹽類可依習知技術人士所熟悉之方法與三級-丁基氧基羰基酸酐 (boc anhydride) 反應，並生成胺基甲酸酯 (urethane) **L-3**。

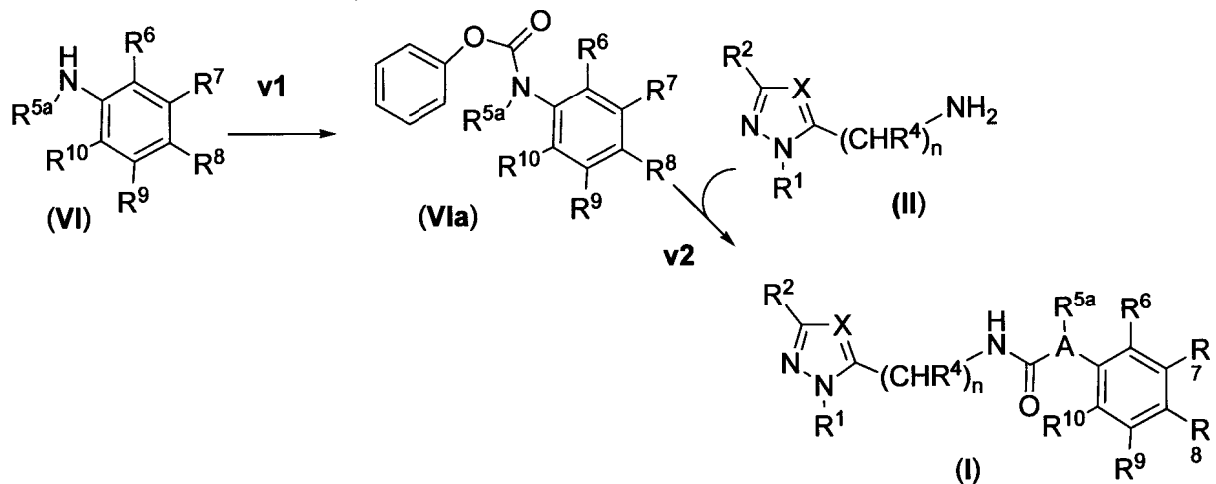
於步驟 **I03** 中，**L-1** 及 **L-3** 可依習知技術人士所熟悉之方法於使用一種鹼，較佳使用一鹼金族金屬醇化物，尤佳使用甲醇鈉之下，被進行縮合並形成三唑 **L-4**，其中 **X**=氮原子。

於步驟 **I04** 中，化合物 **L-4**，其中 **X**=氮原子，可依習知技術人士所熟悉之方法以類似於根據通則性反應流程圖 1a 中步驟 **j05** 之方式藉由前文中所述之方法於氮原子之位置進行取代，然後由此方式可製備得到化合物 **L-5**，其中 **X**=氮原子。

於步驟 **I05** 中，化合物 **L-4** 上之酯基可依習知技術人士所熟悉之方法於使用一種酸，較佳使用三氟乙酸或氫氟酸之下，被加以移除，然後由此方式可製備得到胺化合物 **(II)**。

根據通式 **(I)** 之諸化合物，其中 **A**=氮原子，可經由一系列根據通則性反應流程圖 1c 中之反應進一步被製備。

通則性反應流程圖(流程圖 1c)：



於步驟 **v1** 中，化合物 **(VI)** 可依習知技術人士所熟悉之方法例如於使用氯甲酸苯酯，並於需要時使用一偶合劑及/或一種鹼之下，被轉變成化合物 **(VIa)**。除揭露於本案中利用氯甲酸苯酯製備不對稱尿素之方法外，還有其他為習知技術人士所熟悉之方法，

其等，若於需要時，係依據使用活化碳酸衍生物或異氰酸鹽。

於步驟 v2 中，胺化合物(II)可轉變成尿素化合物(I)(其中 A = 氮原子)。此轉換反應可依習知技術人士所熟悉之方法經由與化合物(VIa)，並於需要時使用一種鹼之下，相互反應而達成。

習知技術人士所熟悉用於實施反應步驟 j01 至 j09，k01 至 k05，及 I01 至 I05 和 v1 與 v2 之所有方法皆可從有機化學標準工具書，例如 J. March. *Advanced Organic Chemistry*, Wiley & Sons, 6th edition, 2007; F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry, Parts A and B*, Springer, 5th edition, 2007; team of authors, *Compendium of Organic Synthetic Methods*, Wiley & Sons 中推演得到。此外，還可由常見之資料庫，諸如從荷蘭阿姆斯特丹 Elsevier 之 Reaxys<sup>®</sup> 資料庫，或從美國華盛頓美國化學學會之 SciFinder<sup>®</sup> 資料庫中查獲其他方法或文獻。

#### 中間產物之合成：

##### 1. 3-三級-丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基-甲胺(3-tert-butyl-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl-methanamine)之合成(步驟 j01 至 j06)

步驟 j01：於 0°C 下，將三甲基乙醯氯(pivaloyl chloride)(J-0)(1 克當量，60 公克)於 30 分鐘內以滴流之方式添加至一甲醇溶液(120 毫升)中，並將混合物於室溫下攪拌 1 小時。在經過添加水(120 毫升)之後，將分離後得到之有機相以水(120 毫升)洗滌，並以硫酸鈉乾燥去除水分，然後與二氯甲烷(150 毫升)共蒸餾。最後可製備得到液體產物 J-I，其純度為 98.6 % (57 公克)。

步驟 j02：將氫化鈉(NaH)(50 %之石蠟油溶液)(1.2 克當量，4.6 公克)溶解於 1,4-二氧雜環己烷(1,4-dioxane)(120 毫升)中，並將混合物攪拌數分鐘。接著將乙腈(1.2 克當量，4.2 公克)於 15 分鐘內以滴流之方式添加至混合物中，並將混合物繼續攪拌 30 分鐘。然

後將三甲基乙酸甲酯(methyl pivalate)(J-I)(1 克當量, 10 公克)於 15 分鐘內以滴流之方式添加至混合物中, 並將反應混合物於回流下加熱 3 小時。當反應完全進行之後, 將反應混合物置入冰水(200 公克)中, 並將其酸化至 pH 4.5, 然後以二氯甲烷(12 x 250 毫升)萃取之。合併後之有機相接著以硫酸鈉乾燥去除水分, 並將其蒸餾移除溶劑。經過己烷(100 毫升)再結晶之後, 可製備得到 5 公克之產物(J-II)(產率 51%), 其形式呈一固體棕色物質。

步驟 j03: 於室溫下, 將 4,4-二甲基-3-側氧基戊腈(4,4-dimethyl-3-oxopentanenitrile)(J-II)(1 克當量, 5 公克)置入乙醇(100 毫升)中, 並於其中加入水合聯氨(2 克當量, 4.42 公克), 然後於回流下加熱 3 小時。將蒸餾移除乙醇後所得到之殘留物置入水(100 毫升)中, 並以乙酸乙酯(300 毫升)萃取之。合併後之有機相接著以硫酸鈉乾燥去除水分, 然後於減壓下將溶劑移除。經過己烷(200 毫升)再結晶之後, 製備得到產物(J-III)(5 公克, 產率 89%), 其形式呈一淡紅色之固體。

步驟 j04: 將 3-三級-丁基-1H-吡唑-5-胺(3-tert-butyl-1H-pyrazol-5-amine)(J-III)(1 克當量, 40 公克)溶解於稀氫氯酸中(120 毫升氫氯酸溶於 120 毫升水中), 並於 0 至 5°C 下將亞硝酸鈉(1.03 克當量, 100 毫升中含 25 公克)於 30 分鐘之時間以滴流之方式添加至該混合物中。經過 30 分鐘攪拌之後, 以碳酸鈉中和該反應混合物。接著將一經由氰化鉀(2.4 克當量, 48 公克)、水(120 毫升)及氰化銅(1.12 克當量, 31 公克)反應所製得之重氮鹽於 30 分鐘內以滴流之方式添加至該反應混合物中, 並將混合物於 75°C 下繼續攪拌 30 分鐘。當反應完全進行之後, 以乙酸乙酯萃取該反應混合物(3 x 500 毫升)。合併後之有機相接著以硫酸鈉乾燥去除水分, 然後於減壓下將溶劑移除。所得到之殘留物繼而經由



管柱色層分析法(二氧化矽，20 %乙酸乙酯/己烷)純化之後產生一白色固體(J-IV)(6.5 公克，產率 15.1 %)。

步驟 j05 (方法 1)：

於室溫下，將 3-三級-丁基-1H-吡唑-5-甲腈(3-tert-butyl-1H-pyrazol-5-carbonitrile)(J-IV)(10 毫莫耳)於攪拌下添加至一由氫化鈉(60 %)(12.5 毫莫耳)於二甲基甲醯胺(20 毫升)所組成之懸浮溶液中。經過 15 分鐘攪拌之後，於室溫下將甲基碘(methyl iodide)(37.5 毫莫耳)以滴流之方式添加至該反應混合物中。經過於 100°C 下攪拌 30 分鐘之後，於反應混合物中加入水(150 毫升)，並以二氯甲烷(3 x 75 毫升)萃取之。合併後之有機萃取液接著以水(100 毫升)及飽和之氯化鈉水溶液(100 毫升)洗滌，再以硫酸鎂乾燥去除水分。經過減壓下移除溶劑之後，所得到之殘留物最後經由管柱色層分析法(二氧化矽，乙酸乙酯與環己烷不同混合液作為移動相之溶劑)純化，並得到產物 J-V。

步驟 j06

方法 1：

將 J-V 與鈀碳(10 %，500 毫克)及濃氫氯酸(3 毫升)一起溶解於甲醇(30 毫升)中，並將其於室溫下暴露於氫氣下 6 小時。將反應混合物以矽藻土過濾，並將濾液於真空下濃縮。所得到之殘留物以快速色層分析法(二氧化矽，乙酸乙酯)進行純化，並由此方式製備得到產物(II)。

方法 2：

將 J-V 溶解於四氫呋喃(10 毫升)中，並將硼烷二甲基硫醚絡合物( $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$ )(2.0 M 之四氫呋喃溶液，3 毫升，3 克當量)添加至該溶液中。將反應混合物加熱並回流 8 小時，然後將 2N 之氫氯酸水溶液添加至混合物中，接著再將反應混合物繼續於回流下加

熱 30 分鐘。將氫氧化鈉水溶液(2N)添加至反應混合物中，接著以乙酸乙酯洗滌之。合併後之有機相繼而以飽和之氯化鈉水溶液洗滌，再以硫酸鎂乾燥去除水分。將溶劑於減壓下移除，所得到之殘留物最後經由管柱色層分析法(二氧化矽，二氯甲烷與甲醇不同混合液作為移動相之溶劑)純化，並由此方式製備得到產物(II)(3-三級-丁基-1-甲基-1H-吡啶-5-基-甲胺)。

2. 以下其他中間產物係以類似方式利用前文於 1.中所述之方法所合成：

3-三級-丁基-1-己基-1H-吡啶-5-基-甲胺
---------------------------

3. 抑或步驟 j05 亦可進行如下(方法 2)：

步驟 j05 (方法 2)：

將一由 3-三級-丁基-1H-吡啶-5-甲腈(J-IV)(10 毫莫耳)、硼酸  $B(OH)_2R^1$  或一對應之硼酸酯(20 毫莫耳)及醋酸銅(15 毫莫耳)所組成之混合物置入二氯甲烷(200 毫升)中，並於室溫下將吡啶(20 毫莫耳)於攪拌下添加至混合物中，然後將混合物攪拌 16 小時。當溶劑於真空下移除之後，所得到之殘留物接著經由管柱色層分析法(二氧化矽，乙酸乙酯與環己烷不同混合液作為移動相之溶劑)純化，並由此方式製備得到產物 J-V。

以下其他中間產物皆依此方式所製備(步驟 j01 至 j06)：

(3-三級-丁基-1-環己烯基-1H-吡啶-5-基)甲胺
------------------------------

(3-三級-丁基-1-苯基-1H-吡啶-5-基)甲胺
----------------------------

(3-三級-丁基-1-對-甲苯基-1H-吡啶-5-基)甲胺
-------------------------------

(3-三級-丁基-1-(4-三級-丁基苯基)-1H-吡啶-5-基)甲胺
-------------------------------------

(3-三級-丁基-1-(4-氯苯基)-1H-吡啶-5-基)甲胺
---------------------------------

(3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡啶-5-基)甲胺
---------------------------------

(3-三級-丁基-1-(3-氯-4-氟苯基)-1H-吡啶-5-基)甲胺
-------------------------------------

(3-三級-丁基-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基)甲胺
-----------------------------------

(E)-(3-三級-丁基-1-(4-甲基苯乙烯基)-1H-吡唑-5-基)甲胺
--

4. 1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基甲胺  
(1-(3-chlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl-methanamine)之合成(步驟 k01 至 k05 及 j06)

步驟 k01：於一保護氣體之環境下，將氫化鋁鋁(LAlH)(0.25 克當量，0.7 公克)溶解於無水乙醚(30 毫升)中，並於室溫下攪拌 2 小時。將所得到之懸浮溶液置入乙醚(20 毫升)中。將 2,2,2-三氟乙酸乙酯(ethyl 2,2,2-trifluoroacetate)(K-0)(1 克當量，10 公克)置入無水乙醚(20 毫升)中，然後於-78°C 下將其於為時 1 小時之時間以滴流之方式添加至該懸浮溶液中。將混合物於-78°C 下繼續攪拌 2 小時。並將乙醇(95 %)(2.5 毫升)以滴流之方式添加至混合物，再將反應混合物加熱至室溫，然後將反應混合物置於含有濃硫酸(7.5 毫升)之冰水(30 毫升)上。分離有機相，並於真空下將其濃縮。反應產物 K-I 接著立即被使用於下一反應步驟 k02 中。

步驟 k05：將 3-氯苯胺(3-chloroaniline)(K-IV)(1 克當量，50 公克)於-5 至 0°C 下溶解於濃氫氯酸(300 毫升)中，並攪拌 10 分鐘。接著在溫度維持不變下將一由亞硝酸鈉(1.2 克當量，32.4 公克)、水(30 毫升)、氯化亞錫·2 結晶水(SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O)(2.2 克當量，70.6 公克)及濃氫氯酸(100 毫升)等所組成之混合物於為時 3 小時之時間以滴流之方式添加至前述之混合物中。經過於-5 至 0°C 下繼續攪拌 2 小時之後，以氫氧化鈉溶液將反應混合物調整至 pH 9，並以乙酸乙酯(250 毫升)萃取之。合併後之有機相繼而以硫酸鎂乾燥去除水分，並將溶劑於真空下移除。最後經由管柱色層分析法(二氧化矽，8%乙酸乙酯/己烷)純化之後產生 40 公克(產率 72%)之(3-氯苯基)聯氮(3-(chlorophenyl)hydrazine)(K-IV)，其呈棕色之油狀物。

步驟 k02：將由步驟 k01 取得之醛化合物(K-I)(2 克當量，300 毫升)及(3-氯苯基)聯氨(K-IV)(1 克當量，20 公克)置入乙醇(200 毫升)中，並於回流下加熱 5 小時。於真空下將溶劑移除，並將殘留物以管柱色層分析法(二氧化矽，己烷)進行純化。結果得到產物 K-II (25 公克，產率 72%)，其呈棕色之油狀物。

步驟 k03：將聯氨 K-II (1 克當量，25 公克)溶解於二甲基甲醯胺(125 毫升)中。接著於室溫下將 N-氯代丁二醯亞胺(N-chlorosuccinimide)(1.3 克當量，19.5 公克)於 15 分鐘內分成數個部份添加至前述之混合物中，並將混合物攪拌 3 小時。以蒸餾方式將二甲基甲醯胺移除，並將殘留物置入乙酸乙酯中。將乙酸乙酯於真空下移除。所得到之殘留物接著經由管柱色層分析法(二氧化矽，己烷)進行純化。結果得到產物 K-III (26.5 公克，產率 92%)，其呈粉紅色之油狀物。

步驟 k04：於室溫下，將亞聯氨羧醯氯(hydrazonoyl chloride) K-III (1 克當量，10 公克)置入甲苯(150 毫升)中，然後於混合物中添加入 2-氯丙烯腈(2-chloroacrylonitrile)(2 克當量，6.1 毫升)及三乙基胺(2 克當量，10.7 毫升)。於 80°C 下攪拌反應混合物 20 小時。接著以水(200 毫升)稀釋混合物，然後將兩相分離。有機相繼而以硫酸鎂乾燥去除水分，並將溶劑於真空下移除。殘留物最後經由管柱色層分析法(二氧化矽，5%乙酸乙酯/己烷)純化之後得到產物 J-V (5.5 公克，產率 52%)，其呈白色之固體。

步驟 j06 (方法 3)：

將甲腈 J-V (1 克當量，1 公克)溶解於氮甲醇溶液(150 毫升，1:1)中，並將其於一連續流動氫化系統(H-cube)(10 巴，80°C，1 毫升/分鐘，0.25 莫耳/公升)中進行氫化反應。經過真空下移除溶劑之後，可得到化合物(II)(1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-基)甲

胺(0.92 公克，產率 91%)，其呈白色之固體。

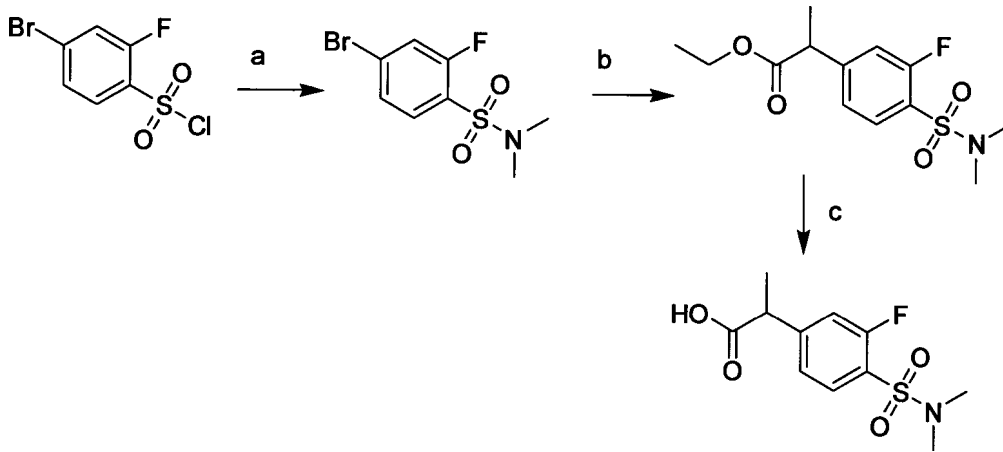
5. 以下其他中間產物係以類似方式利用前文於 4.中所述之方法所合成：

(1-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲胺

(1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲胺

6. 經揀選具有通式(III)之羧酸之製備

6.1 2-(4-(*N,N*-二甲基胺磺醯基)-3-氟苯基)丙酸(2-(4-(*N,N*-dimethylsulphamoyl)-3-fluorophenyl)propanoic acid)之合成



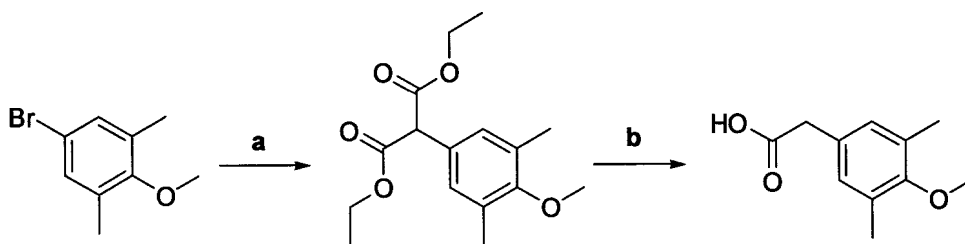
步驟 a：於室溫下，將 4-溴-2-氟苯磺醯氯(4-bromo-2-fluorobenzene sulphonyl chloride)(9.15 毫莫耳，2.5 公克)溶解於二氯甲烷(75 毫升)中，接著於混合物中添加入二甲胺(dimethylamine)(2 毫耳/公升之甲醇溶液)(18.3 毫莫耳，9.15 毫升)，然後於添加吡啶(32 毫莫耳，2.58 毫升)之後將混合物於室溫下攪拌 2 小時。將水(75 毫升)添加至反應混合物中，然後將有機相分離。水相部份接著以乙酸乙酯(2 x 75 毫升)萃取，繼而將有機相收集合併，再以硫酸鎂乾燥去除水分。經過真空下移除溶劑之後，結果得到 2.51 公克(產率 97%)之產物。

步驟 b：於室溫下及一保護氣體之環境下，將由步驟 a 取得之產物(8.9 毫莫耳，2.5 公克)及 2-氯丙酸乙酯(ethyl 2-chloro-

propionate)(11.5 毫莫耳, 1.57 公克)溶解於二甲基甲醯胺(15 毫升)中。接著將錳(17.7 毫莫耳, 0.974 公克)、(2,2'-聯吡啶)溴化鎳(II)((2,2'-bipyridine) nickel (II)-dibromide)(0.62 毫莫耳, 0.231 公克)及三氟乙酸(0.23 毫莫耳, 18 微升)等添加至混合物中, 並於 50°C 下攪拌 48 小時。經過冷卻反應混合物至室溫之後, 加入 1 N 氫氯酸(25 毫升)至混合物中進行水解反應, 並以乙醚(3 x 25 毫升)萃取混合物。合併後之有機相接著以水(25 毫升)及飽和之氯化鈉水溶液(25 毫升)洗滌, 再以硫酸鎂乾燥去除水分。經過真空下移除溶劑並經由管柱色層分析法(二氧化矽, 二氯甲烷/甲醇 = 15:1)純化殘留物之後, 由此方式製備得到產物。

步驟 c: 將由步驟 b 取得之產物(5.9 毫莫耳, 1.8 公克)溶解於一由四氫呋喃與水所組成之混合溶液(15 毫升, 2:1)中, 然後於混合物中添加氫氧化鋰(17.8 毫莫耳, 0.414 公克), 並於回流下加熱 10 小時。以乙醚(25 毫升)萃取反應混合物, 然後以 1 N 之氫氯酸將水相酸化至 pH 2, 接著以乙酸乙酯(3 x 25 毫升)萃取之。合併後之有機相繼而以硫酸鎂乾燥去除水分, 再將溶劑於真空下濃縮直至乾燥為止。結果得到 2-(4-(N,N-二甲基胺磺醯基)-3-氟苯基)丙酸 (2-(4-(N,N-dimethylsulphamoyl)-3-fluorophenyl)propanoic acid)(C), 產率 48 % (0.78 公克)。

6.2 2-(4-甲氧基-3,5-二甲基苯基)乙酸 (2-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)acetic acid) 之合成

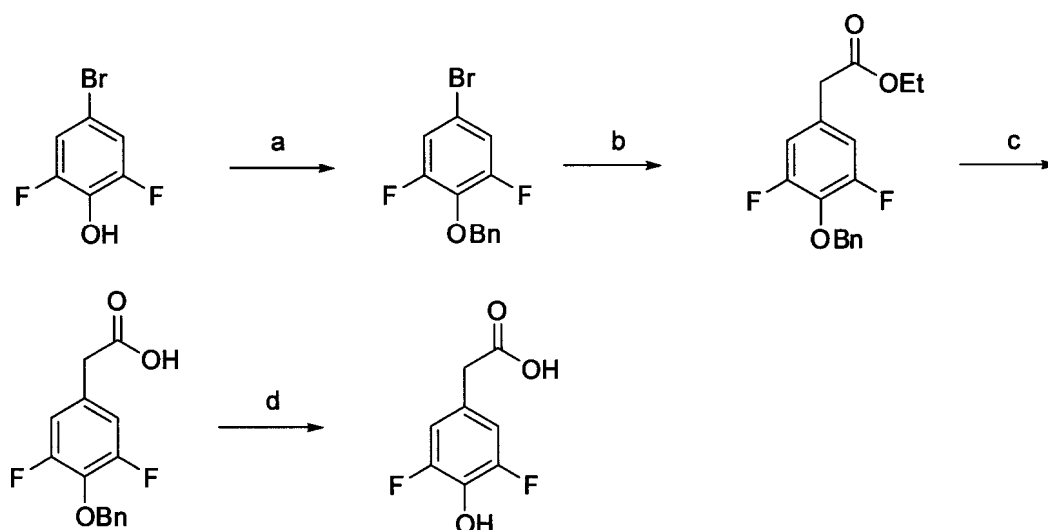


步驟 a: 將溴-2,6-二甲基苯甲醚 (bromo-2,6-

dimethylanisole)(23.2 毫莫耳，5 公克)、溴化銅(46.5 毫莫耳，6.67 公克)及丙二酸二乙酯(diethyl malonate)(46.5 毫莫耳，7.09 毫升)溶解於 1,4-二氧雜環己烷(30 毫升)中。接著於室溫下緩緩將氫化鈉(NaH)(60 %之礦物油溶液)(51.1 毫莫耳，1.225 公克)於攪拌下添加至混合物中，然後將混合物於 100°C 下攪拌 10 小時。當反應混合物經過冷卻之後，以過濾之方式將一棕色固體移除，並於真空下將濾液加以濃縮。經由管柱色層分析法(二氧化矽，乙酸乙酯/環己烷，1:2)純化之後，結果產生 0.87 公克(產率 13 %)之丙二酸二乙酯。

步驟 b：接著將取得之丙二酸二乙酯(0.34 毫莫耳，0.1 公克)溶解於 2N 之氫氧化鈉水溶液/四氫呋喃：水(1:1)(350 微升)中，並將其於回流下加熱 3 小時。在反應混合物經由使用濃氫氯酸酸化至 pH 1 之後，將混合物於室溫下繼續攪拌 1 小時。接著使用 1N 之氫氧化鈉水溶液將溶液調整至 pH 13，然後以乙醚(20 毫升)萃取之。接著再用 1N 之氫氯酸水溶液將水相調整至 pH 5，然後以乙酸乙酯(3 x 20 毫升)萃取之。合併後之有機相繼而以飽和之氯化鈉水溶液洗滌，再以硫酸鎂乾燥去除水分，然後將其過濾。當溶劑於真空下被移除之後，結果可得到 0.021 公克(產率 32 %)所要之 2-(4-甲氧基-3,5-二甲基苯基)乙酸 (2-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)acetic acid)。

6.3 2-(3,5-二氟-4-羥基苯基)乙酸(2-(3,5-difluoro-4-hydroxyphenyl)acetic acid)之合成(用於合成範例化合物 147)



步驟 a：於充入氫氣之 250 毫升圓底瓶中，將 4-溴-2,6-二氟酚 (4-bromo-2,6-difluorophenol)(5 公克，23.92 毫莫耳)溶解於二甲基甲醯胺(50 毫升)中。接著於混合物中添加加入碳酸鉀(5 公克，35.55 毫莫耳)，並將其攪拌 10 分鐘，接著再於混合物中添加加入苯甲基溴 (benzyl bromide)(4.5 公克，26.31 毫莫耳)，並將其於環境周圍溫度下攪拌 4 小時。由薄層色層分析之結果(己烷， $R_f$  值：0.8)顯示起始反應物質已完全被轉換。將反應混合物以水(500 毫升)稀釋，然後以乙酸乙酯(3 x 100 毫升)萃取之。合併後之有機相繼而以無水硫酸鎂乾燥去除水分，並於減壓下將其濃縮後得到粗產物，其隨之經由管柱色層分析法(矽膠：100 至 200 篩孔，沖提液：5%乙酸乙酯於己烷中)被加以純化，結果取得純質之化合物(7 公克，產率 95.8%)。

步驟 b：於一 50 毫升之雙頸圓底瓶中置入由步驟 a 取得之產物(2 公克，6.68 毫莫耳)、氯乙酸乙酯(ethyl chloroacetate)(1.06 公克，8.69 毫莫耳)及二甲基甲醯胺(14 毫升)等。將此反應系統進行除氣，然後再度充入氫氣，接著於反應混合物中添加加入錳(735 毫克，13.36 毫莫耳)及聯吡啶溴化鎳( $\text{NiBr}_2 \cdot \text{bipy}$ )(202 毫克，0.53 毫莫耳)。最後再於反應混合物中添加加入三氟乙酸(14 微升)，並將反應混合物進行除氣，然後再度充入氫氣。將反應混合物於 65°C 下



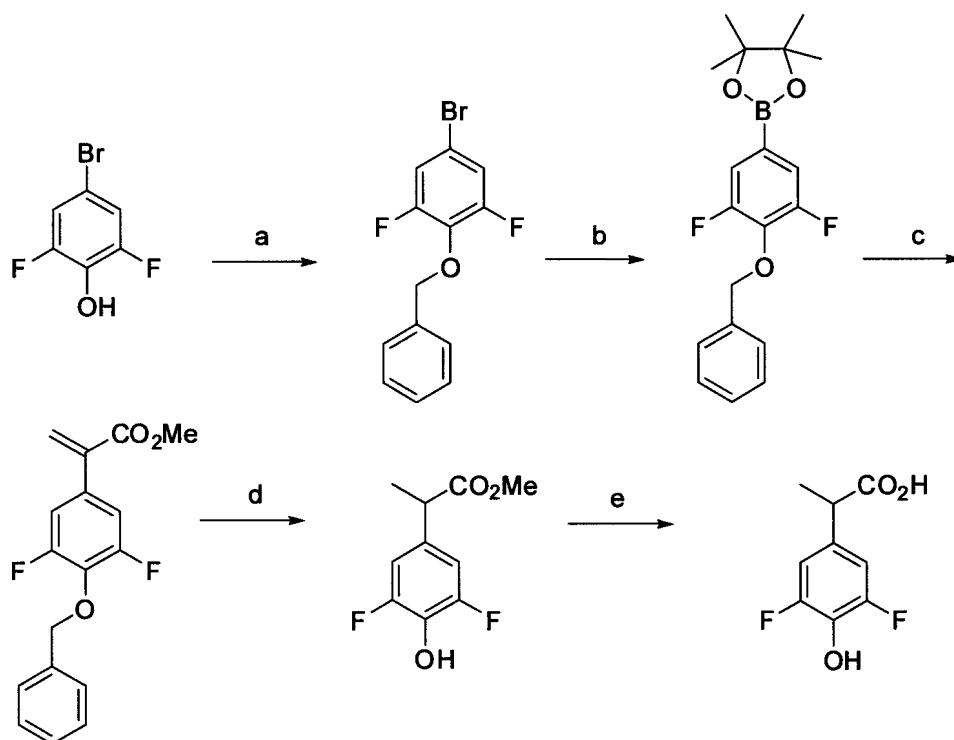
加熱 1.5 小時。由薄層色層分析之結果(10 %乙酸乙酯於己烷中， $R_f$  值：0.4)顯示起始反應物質已完全被轉換。將反應混合物以水(50 毫升)及氫氯酸水溶液(4N，0.5 毫升)稀釋，然後以乙酸乙酯(3 x 50 毫升)萃取之。合併後之有機相繼而以無水硫酸鎂乾燥去除水分，並於減壓下將其濃縮後得到粗產物，其隨之經由管柱色層分析法(矽膠：100 至 200 篩孔，沖提液：10 %乙酸乙酯於己烷中)被加以純化，結果取得 700 毫克之產物。 $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ，400 MHz)： $\delta$  7.54 (t, 1H), 7.15 (d, 2H), 4.16 (q, 2H), 3.64 (s, 2H), 1.26 (t, 3H)。

步驟 c：將步驟 b 取得之產物(700 毫克，2.6 毫莫耳)溶解於四氫呋喃(4 毫升)中。接著於混合物中添加氫氧化鋰水溶液(4 毫升，1M，4 毫莫耳)。於環境周圍溫度下攪拌反應混合物 2 小時。由薄層色層分析之結果(60 %乙酸乙酯於己烷中， $R_f$  值：0.2)顯示起始反應物質已完全被轉換。將反應混合物以水(30 毫升)稀釋，然後以乙酸乙酯(2 x 30 毫升)洗滌之。接著以 4N 之氫氯酸水溶液(pH 值大約為 2 左右)將水相酸化，然後以乙酸乙酯(3 x 40 毫升)萃取之。合併後之有機相繼而以水(50 毫升)及飽和之氯化鈉水溶液(50 毫升)洗滌。有機相接著再以無水硫酸鎂乾燥去除水分，並於減壓下將其濃縮後得到 500 毫克之純質化合物。 $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ，400 MHz)： $\delta$  12.45 (s, 1H), 7.32-7.42 (m, 5H), 7.03 (d, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.56 (s, 2H)。

步驟 d：將步驟 c 取得之產物(1.4 公克，5 毫莫耳)溶解於乙醇(14 毫升)中。接著於氫氣環境之下將鈀碳(140 毫克，10 %鈀)添加入混合物中。於 50 psi 之氫氣下將反應混合物進行氫化 16 小時。由薄層色層分析之結果(於乙酸乙酯中， $R_f$  值：0.1)顯示起始反應物質已完全被轉換。將反應混合物經由矽藻土床過濾，並以乙酸乙酯洗滌之，然後將其於減壓下濃縮後得到所要之產物(800 毫

克，84.5%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 12.38 (bs, 1H), 10.03 (bs, 1H), 6.92 (d, 2H), 3.49 (s, 2H); 液相層析-質譜分析(LCMS) [M-H]: 187。

6.4 2-(3,5-二氟-4-羥基苯基)丙酸(2-(3,5-difluoro-4-hydroxyphenyl)propanoic acid)之合成(用於合成範例化合物 46)



步驟 a: 將碳酸鉀(7.9 公克, 57.41 毫莫耳)添加至一攪拌中, 由於 4-溴-2,6-二氟酚(8 公克, 38.27 毫莫耳)溶解於二甲基甲醯胺(80 毫升)所組成之溶液中, 然後將其於環境周圍溫度下攪拌 15 分鐘。接著以滴流之方式將苯甲基溴(7.85 公克, 45.93 毫莫耳)以 10 分鐘之時間添加至反應混合物中。將反應混合物於環境周圍溫度下攪拌 10 小時。接著於混合物中添加入水(800 毫升), 並以乙酸乙酯(3 x 100 毫升)萃取之。合併後之有機相繼而以硫酸鎂乾燥去除水分, 然後將其濃縮後取得粗產物, 其隨之經由管柱色層分析法(矽膠: 100 至 200 篩孔, 沖提液: 5 %乙酸乙酯於己烷中)被加以純化, 結果取得化合物(10.2 公克, 產率 87.8%)。

步驟 b: 將二硼二-頻哪醇酯(bis(pinacolato)diboron)(5 公克,

19.68 毫莫耳)添加至一攪拌中，由步驟 a 所取得之產物(5 公克，16.72 毫莫耳)溶於甲苯(120 毫升)所組成之溶液中，並將其進行除氧二次。接著同時於混合物中添加入苯酚鉀 (potassium phenoxide)(3.3 公克，24.61 毫莫耳)、双(三苯基膦)二氯化鈦 ( $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ )(0.35 公克，0.49 毫莫耳)及三苯基膦(0.26 公克，0.98 毫莫耳)，然後再以氬氣將混合物進行除氧。將反應混合物於  $60^\circ\text{C}$  下加熱，並維持相同之溫度 12 小時。然後將混合物通過矽藻土床過濾，然後將濾液置入乙酸乙酯(200 毫升)中，並以水 (2 x 100 毫升)洗滌之。最後之有機相繼而以無水硫酸鎂乾燥去除水分，並被濃縮以得到粗化合物，其接著經由管柱色層分析法(矽膠：100 至 200 篩孔；沖提液：3 % 乙酸乙酯於己烷中)被加以純化，結果得到化合物(3.0 公克，產率 51.9 %)。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz):  $\delta$  7.35- 7.42 (m, 6H), 7.24 (d, 2H), 5.2 (s, 2H), 1.27 (s, 12H)。

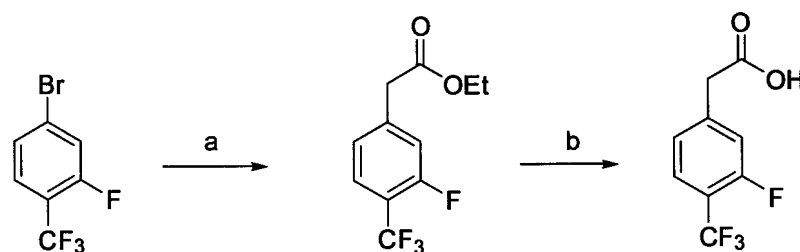
步驟 c：將化合物 4 (2.53 公克，10.83 毫莫耳)添加至一攪拌中，由步驟 b 所取得之產物(2.5 公克，7.22 毫莫耳)溶於含有甲苯及乙醇之混合液(1 : 1，20 毫升)所組成之溶液中，並將其進行除氧二次。接著同時於混合物中添加入(1,1'-双(二苯基膦)二茂鐵)二氯化鈦( $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ ) (264 毫克，0.36 毫莫耳)及 2M 之碳酸鈉水溶液(7.2 毫升)，最後於  $90^\circ\text{C}$  下加熱 3 小時。將混合物以水(100 毫升)稀釋，並以乙酸乙酯(2 x 50 毫升)萃取之。合併後之有機相繼而以硫酸鎂乾燥去除水分，然後將其濃縮後取得粗化合物，其隨之經由管柱色層分析法(矽膠：100 至 200 篩孔，沖提液：2 % 乙酸乙酯於己烷中)被加以純化，結果取得純質之化合物(1.2 公克，產率 54.5 %)。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz):  $\delta$  7.35-7.44 (m, 5H), 7.27 (d, 2H), 6.2 (s, 1H), 6.14(s, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.7 (s, 3H)。

步驟 d：將由步驟 c 所取得之產物(2.5 公克，8.21 毫莫耳)溶

解於乙酸乙酯(25 毫升)中，並將其置入 Parr 氫化瓶中，然後於混合物中添加入鈀碳(300 毫克，10%鈀)。於 50 psi 下將反應混合物進行氫化 10 小時。將反應混合物經由矽藻土床過濾，並將濾液濃縮後得到粗化合物(1.6 公克，產率 90%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 10.08 (s, 1H), 6.93 (d, 2H), 3.70-3.76 (q, 1H), 3.58 (s, 3H), 1.34(d, 3H)。

步驟 e：將氫氧化鋰水溶液(1M，19 毫升)添加至一攪拌中，由步驟 d 所取得之產物(2.0 公克，9.25 毫莫耳)溶於四氫呋喃(19 毫升)所組成之溶液中。於環境周圍溫度下將反應混合物攪拌 10 小時。由薄層色層分析之結果顯示起始反應物質已完全被轉換。將有機溶劑加以濃縮，然後於殘留物中添加入水(50 毫升)。生成之水相接著以乙酸乙酯(30 毫升)洗滌。接著再以 1N 之氫氯酸水溶液將水相部份酸化至 pH 值 2，然後以乙酸乙酯(3 x 25 毫升)萃取之。合併後之有機相繼而以無水硫酸鎂乾燥去除水分，並將其濃縮後得到所要之產物(1.7 公克，產率 91%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 12.3 (bs, 1H), 10.03 (bs, 1H), 6.94 (d, 2H), 3.58-3.61 (q, 1H), 1.30 (d, 3H); 氣相層析-質譜分析(GCMS) (m/z)[M-H]: 201。

6.5 2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙酸(2-(3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)acetic acid)之合成(用於合成範例化合物 140)

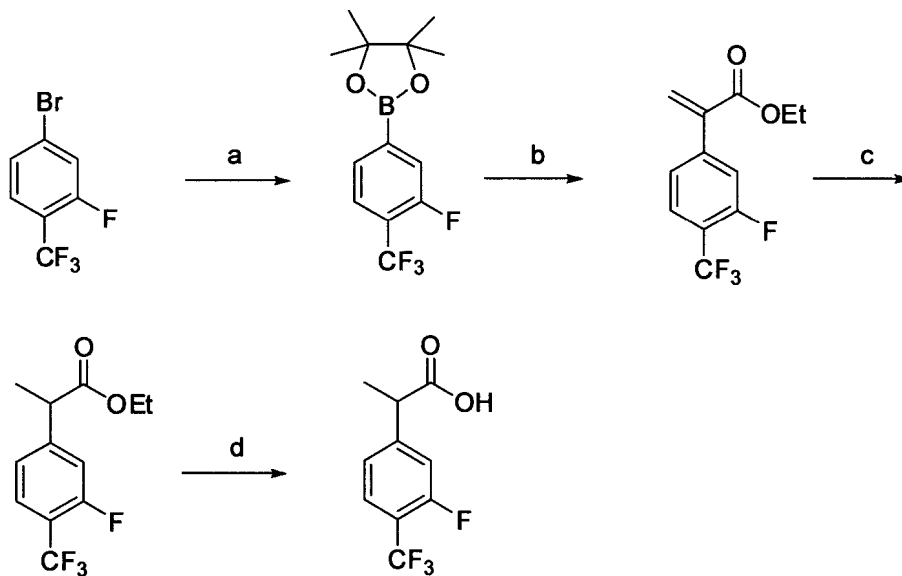


步驟 a：於一 50 毫升之雙頸圓底瓶中置入 4-溴-2-氟-1-(三氟甲基)苯(4-bromo-2-fluoro-1-(trifluoromethyl)benzene)(0.5 公克，2.05 毫莫耳)、氯乙酸乙酯(328 毫克，2.67 毫莫耳)及二甲基甲醯胺(4 毫升)等。將此反應系統進行除氣，然後再度充入氫氣，接著於

反應混合物中添加入錳(225 毫克, 4.1 毫莫耳)及聯吡啶溴化鎳(62 毫克, 0.16 毫莫耳)。最後再於反應混合物中添加入三氟乙酸(4.1 微升), 並將反應混合物進行除氣, 然後再度充入氫氣。將反應混合物於 65°C 下加熱 1 小時。由薄層色層分析之結果(10 % 乙酸乙酯於己烷中,  $R_f$  值: 0.2)顯示起始反應物質已完全被轉換。將反應混合物以水(50 毫升)及氫氯酸水溶液(4N, 0.5 毫升)稀釋, 然後以乙酸乙酯(3 x 40 毫升)萃取之。合併後之有機相繼而以無水硫酸鎂乾燥去除水分, 並於減壓下將其濃縮後得到粗產物, 其隨之經由管柱色層分析法(矽膠: 100 至 200 篩孔, 沖提液: 10 % 乙酸乙酯於己烷中)被加以純化, 結果取得純質之化合物(490 毫克, 產率 27 %)。 $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  7.54 (t, 1H), 7.15 (d, 2H), 4.16 (q, 2H), 3.64 (s, 2H), 1.26 (t, 3H)。

步驟 b: 將步驟 a 取得之產物(1.48 公克, 6 毫莫耳)溶解於四氫呋喃(9 毫升)中。接著於混合物中添加入氫氧化鋰水溶液(9 毫升, 1M, 9 毫莫耳)。於環境周圍溫度下攪拌反應混合物 2 小時。由薄層色層分析之結果(60 % 乙酸乙酯於己烷中,  $R_f$  值: 0.2)顯示起始反應物質已完全被轉換。將反應混合物以水(50 毫升)稀釋, 然後以乙酸乙酯(2 x 40 毫升)洗滌之。接著以 4N 之氫氯酸水溶液(pH 值大約為 2 左右)將水相酸化, 然後以乙酸乙酯(3 x 50 毫升)萃取之。合併後之有機相繼而以水(50 毫升)及飽和之氯化鈉水溶液(50 毫升)洗滌。合併後之有機相接著再以無水硫酸鎂乾燥去除水分, 並於減壓下將其濃縮後得到所要之產物(1.2 公克, 產率 94 %)。 $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  12.58 (s, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 3.74 (s, 2H); LCMS [M-H-CO<sub>2</sub>]: 177。

6.6 2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)丙酸(2-(3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)propanoic acid)之合成(用於合成範例化合物 141)



步驟 a：將二硼二-頻哪醇酯(5.2 公克，20.57 毫莫耳)添加至一攪拌中，由 4-溴-2-氟-1-(三氟甲基)苯(5 公克，20.57 毫莫耳)溶於 1,4-二氧雜環己烷(400 毫升)所組成之溶液中，並將其進行除氧二次。接著於混合物中添加入醋酸鉀(potassium acetate)(6.05 公克，61.72 毫莫耳)、雙(三苯基膦)二氯化鈀( $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ )(0.43 公克，0.61 毫莫耳)，然後再將混合物進行除氧。將反應混合物於  $100^\circ\text{C}$  下加熱 12 小時。然後將混合物通過矽藻土床過濾，然後將濾液蒸發至乾燥為止。將生成之殘留物置入乙酸乙酯(200 毫升)中，並以水 ( $2 \times 100$  毫升)洗滌之。最後之有機相繼而以無水硫酸鎂乾燥去除水分，並將其蒸發至乾燥後得到粗化合物，其接著經由管柱色層分析法(矽膠：100 至 200 篩孔；沖提液：5% 乙酸乙酯於己烷中)被加以純化，結果得到化合物(4 公克，產率 67%)。

步驟 b：將 2-(三氟甲基磺醯氧基)丙烯酸乙酯(ethyl 2-(trifluoro-methylsulfonyloxy)acrylate)(4.1 公克，17.92 毫莫耳)添加至一攪拌中，由步驟 a 所取得之產物(4 公克，13.78 毫莫耳)溶於甲苯(50 毫升)所組成之溶液中，並將其進行除氧二次。接著於混合物中添加入四三苯基膦鈀( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ )(0.8 公克，0.68 毫莫耳)，然後再度將混合物進行除氧。接著再於混合物中添加入 2M 之碳酸鈉水溶液(16 毫升)，然後將其於  $60^\circ\text{C}$  下加熱 10 小時。將反應混

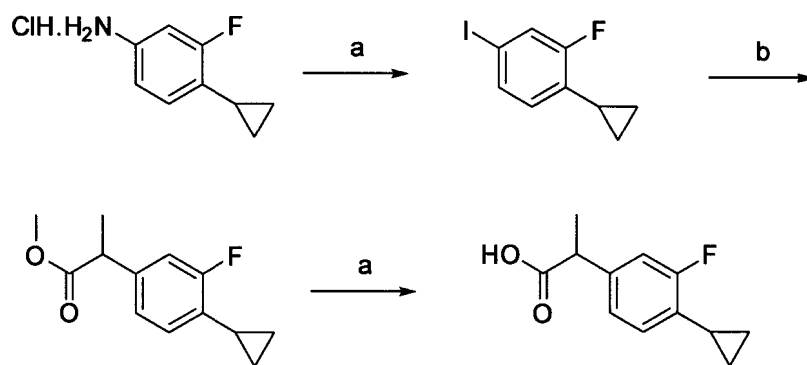
合物以水(100 毫升)稀釋，然後以乙酸乙酯(2 x 100 毫升)萃取之。合併後之有機相繼而以無水硫酸鎂乾燥去除水分，並於蒸發至乾燥之後得到粗化合物，其接著經由管柱色層分析法(矽膠：100 至 200 篩孔；沖提液：2% 乙酸乙酯於己烷中)被加以純化，結果得到 1.8 公克之純質化合物(產率 52.6%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7.78 (t, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.77 (s, 3H)。

步驟 c：將由步驟 b 所取得之產物(1.8 公克，7.62 毫莫耳)溶解於乙酸乙酯(20 毫升)中，並將其置入 Parr 氫化瓶中，然後於混合物中添加入鈀碳(180 毫克，10% 鈀)。於 50 psi 下將反應混合物進行氫化 10 小時。將反應混合物經由矽藻土床過濾，並將濾液濃縮後得到 1.7 公克之粗化合物(產率 94%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7.73 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 3.99 (q, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.42 (d, 3H)。

步驟 d：將 1M 之氫氧化鋰水溶液(12 毫升)添加至一攪拌中，由步驟 c 所取得之產物(1.7 公克，6.79 毫莫耳)溶於四氫呋喃(12 毫升)所組成之溶液中。於環境周圍溫度下將反應混合物攪拌 30 分鐘。由薄層色層分析之結果顯示起始反應物質已完全被轉換。將有機溶劑加以濃縮，然後於殘留物中添加入水(50 毫升)。生成之水相接著以乙酸乙酯(30 毫升)洗滌。接著再以 1N 之氫氟酸水溶液將水相部份酸化至 pH 值 2，然後以乙酸乙酯(3 x 25 毫升)萃取之。合併後之有機相繼而以無水硫酸鎂乾燥去除水分，並將其蒸發至乾燥後得到產物(1.3 公克，產率 81%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 12.59 (bs, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 3.86 (q, 1H), 1.40 (d, 3H)；GCMS (m/z)：236。

6.7 2-(4-環丙基-3-氟苯基)丙酸(2-(4-cyclopropyl-3-fluorophenyl)

*propanoic acid*)之合成(用於合成範例化合物 125)



步驟 a: 於 0°C 下, 將一由 4-環丙基-3-氟苯胺氫氯酸鹽(4-cyclopropyl-3-fluoroaniline hydrochloride)(3.4 公克, 18.18 毫莫耳)溶於乙腈(20 毫升)所組成之溶液添加至一由碘化鉀(9 公克, 94.42 毫莫耳)及亞硝酸異戊酯(4.89 毫升, 36.34 毫莫耳)於乙腈(30 毫升)所組成之懸浮溶液中。於完成添加之步驟之後, 將反應混合物於室溫下攪拌 30 小時。接著將乙腈蒸發移除; 所生成之殘留物然後以乙酸乙酯(250 毫升)稀釋, 再以水(2 x 100 毫升)、飽和之氯化鈉水溶液(50 毫升)洗滌, 繼而以硫酸鈉乾燥去除水分, 並被加以濃縮。所生成之粗化合物隨之經由管柱色層分析法(100 至 200 篩孔之矽膠), 使用石油醚為沖提液, 純化之後得到一黃色之液體(4.1 公克, 57.6%)。

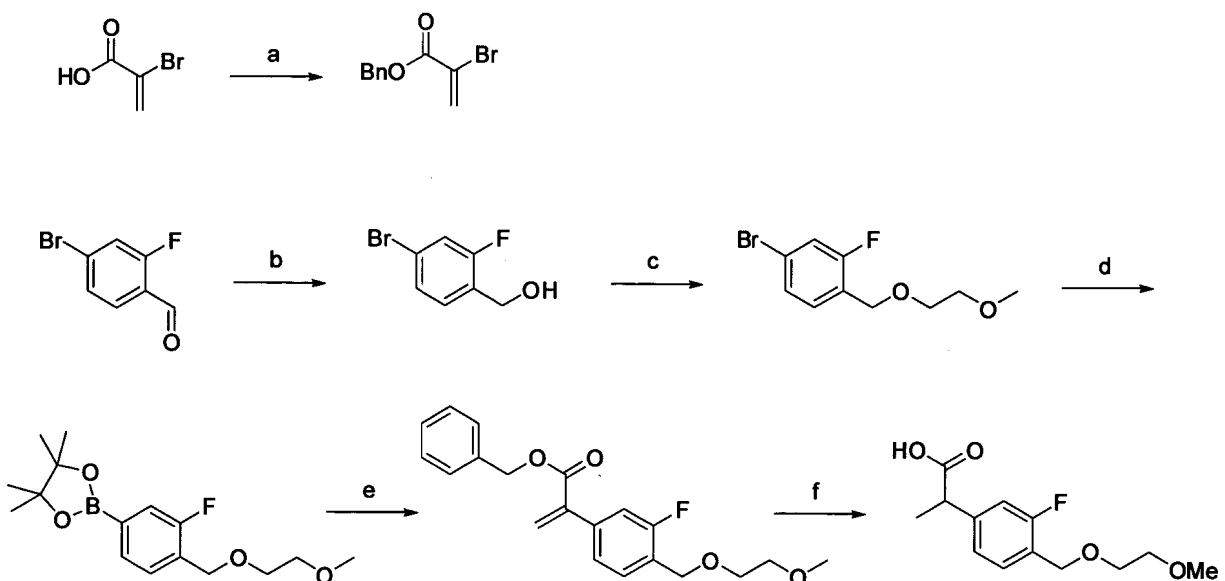
步驟 b: 將一由步驟 a 所取得之產物(1.9 公克, 7.25 毫莫耳)及 2-溴丙酸甲酯(methyl 2-bromopropanate)(2.22 毫升, 18.12 毫莫耳)溶於二甲基甲醯胺(20 毫升)所組成之溶液以氫氣進行除氣, 接著於室溫下將 2,2'-聯吡啶(2,2'-bipyridyl)(0.113 公克, 0.723 毫莫耳)、二溴化鎳(158 毫克, 0.723 毫莫耳)、錳粉(796 毫克, 14.49 毫莫耳)及三氟乙酸(催化量)添加至混合物中, 然後將反應混合物於 75°C 下攪拌 24 小時。冷卻反應混合物至室溫, 並以乙醚(200 毫升)稀釋之, 然後以水(100 毫升)、飽和之氯化鈉水溶液(30 毫升)洗滌, 繼而以硫酸鈉乾燥去除水分, 過濾被加以濃縮。所生成之



粗化合物隨之經由管柱色層分析法(100 至 200 篩孔之矽膠)，使用 5% 乙酸乙酯之石油醚溶液為沖提液，純化之後得到一呈淡黃色液體之產物(520 毫克，32%)。

步驟 c: 於室溫下，將含一結晶水之氫氧化鋰(900 毫克，21.61 毫莫耳)添加至一由步驟 b 所取得之產物(1.2 公克，5.4 毫莫耳)溶於含有甲醇(3 毫升)、四氫呋喃(6 毫升)及水(6 毫升)之混合液所組成之溶液中，然後於室溫下將反應混合物攪拌 3 小時。接著將反應混合物於減壓下濃縮，並將殘留之水相以水(75 毫升)加以稀釋，再以乙酸乙酯(50 毫升)洗滌以去除雜質。該水相接著以 1N 之氫氯酸水溶液(5 毫升)加以酸化(pH 值大約 4 左右)，再以乙酸乙酯(2 x 50 毫升)萃取之。合併後之有機相繼而以飽和之氯化鈉水溶液(15 毫升)洗滌，然後以硫酸鈉乾燥去除水分，接著被過濾及被加以濃縮。所生成之粗化合物隨之經由管柱色層分析法(100 至 200 篩孔之矽膠)，使用 5% 乙酸乙酯之石油醚溶液為沖提液，純化之後得到呈淡黃色液體之標題化合物(650 毫克，58%)。

6.8 2-(3-氟-4-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)丙酸(2-(3-fluoro-4-((2-methoxyethoxy)methyl)phenyl)propanoic acid)之合成(用於合成範例化合物 142)



步驟 a: 將一由 2-溴丙烯酸(2-bromoacrylic acid)(10 公克, 66.66 毫莫耳)、苯甲基溴(BnBr)(9 毫升, 73.72 毫莫耳)及碳酸鉀(18 公克, 133.3 毫莫耳)於乙腈(100 毫升)所組成之懸浮溶液於 80°C 下攪拌 3 小時, 直到反應物完全消耗為止。過濾反應混合物, 並將其濃縮。所生成之粗化合物隨之經由管柱色層分析法(100 至 200 篩孔之矽膠), 使用 5 % 乙酸乙酯之石油醚溶液為沖提液, 純化之後得到一黃色之液體(10 公克, 62.8 %)。

步驟 b: 將硼氫化鈉( $\text{NaBH}_4$ )(6.0 公克, 158.73 毫莫耳)分成數個均等部份添加至一攪拌中, 由 4-溴-2-氟苯甲醛(4-bromo-2-fluorobenzaldehyde)(15 公克, 79.36 毫莫耳)溶於 0°C 至 -5°C 之甲醇(100 毫升)所組成之溶液中, 然後將其於室溫下攪拌。將反應混合物以冰水(100 毫升)稀釋, 並將其於減壓下加以濃縮。接著以乙酸乙酯(2 x 200 毫升)萃取生成之殘留水溶液; 以飽和之氯化鈉水溶液(50 毫升)洗滌該乙酸乙酯層, 繼而以無水硫酸鈉將其乾燥去除水分, 然後將其過濾及濃縮後得到一無色之油狀物(15 公克, 98 %)。

步驟 c: 將 60 % 之氫化鈉(2.93 公克, 73.53 毫莫耳)分成數個部份緩緩添加至一攪拌中, 由步驟 b 取得之產物(10 公克, 49.02 毫莫耳)溶於 0°C 之四氫呋喃(250 毫升)所組成之溶液中。在完成添加之步驟之後, 將懸浮溶液於 50°C 下加熱 30 分鐘, 然後將其冷卻至室溫。接著於混合物中添加入 1-溴-2-甲氧基乙烷(1-bromo-2-methoxyethane)(5 毫升, 53.92 毫莫耳), 然後將其於室溫下攪拌 20 小時。將反應混合物以冰水(100 毫升)稀釋, 並將其於減壓下加以濃縮。接著以乙酸乙酯(2 x 150 毫升)萃取生成之殘留水溶液; 以飽和之氯化鈉水溶液(50 毫升)洗滌合併後之乙酸乙

酯層，繼而以無水硫酸鈉將其乾燥去除水分，然後將其過濾及濃縮。所生成之粗化合物隨之經由管柱色層分析法(100 至 200 篩孔之矽膠)，使用 5 % 乙酸乙酯之石油醚溶液為沖提液，純化之後得到呈黃色液體之產物(6 公克，47 %)。

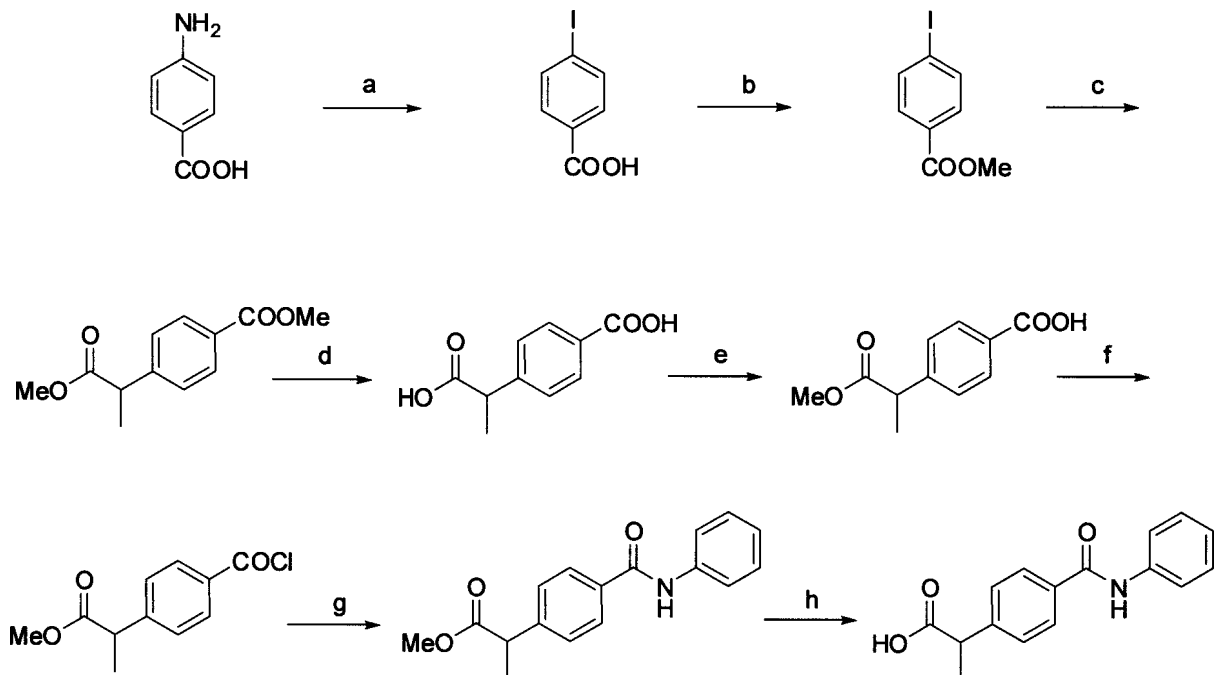
步驟 d：將一攪拌中，由步驟 c 取得之產物(6 公克，22.8 毫莫耳)、二硼二-頻哪醇酯(5.8 公克，22.8 毫莫耳)及醋酸鉀(6.7 公克，68.4 毫莫耳)於四氫呋喃(50 毫升)所組成之懸浮溶液以充入氫氣氣流之方式進行除氧 30 分鐘。接著於混合物中添加入雙(三苯基膦)二氯化鈀( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2 \text{Cl}_2$ )(36.5 毫克，0.228 毫莫耳)，然後將氫氣於繼續充入反應混合物中 10 分鐘。將反應混合物於 100°C 下攪拌 1 小時。接著濃縮反應混合物，然後將生成之粗化合物以管柱色層分析法(100 至 200 篩孔之矽膠)，使用 10 % 乙酸乙酯之石油醚溶液為沖提液，純化之後得到呈淡黃色油狀物之產物(5 公克，61.7 %)。

步驟 e：於室溫下，將一由步驟 d 取得之產物(5 公克，16.129 毫莫耳)及碳酸鈉(15.7 公克，48.38 毫莫耳)於二甲基甲醯胺(50 毫升)所組成之懸浮溶液以充入氫氣之方式進行除氧 30 分鐘。接著於混合物中添加入(1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵)二氯化鈀( $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ )(657 毫克，0.806 毫莫耳)，然後繼續充入氫氣至反應混合物中。經過 10 分鐘之後，將由步驟 a 取得之產物(4.6 公克，19.35 毫莫耳)添加至反應混合物中，然後將其於 100°C 下攪拌 1 小時。接著以乙酸乙酯(200 毫升)稀釋反應混合物，並以矽藻土製成之過濾墊過濾，然後以乙酸乙酯(2 x 25 毫升)洗滌之。將生成之濾液繼而以水(2 x 100 毫升)及飽和之氯化鈉水溶液(50 毫升)洗滌，再以無水硫酸鈉乾燥去除水分，然後將其過濾及濃縮。所生成之粗化合物隨之以管柱色層分析法(100 至 200 篩孔之矽膠)，使用 10 % 乙酸乙酯之石油醚溶液為沖提液，純化之後得到呈淡黃色油狀物

之產物(1.4 公克，25%)。

步驟 f: 於室溫下，將一由步驟 e 取得之產物(2.8 公克，8.139 毫莫耳)及 10% 鈦碳(300 毫克)於甲醇(20 毫升)所組成之懸浮溶液進行氫化反應(氣球壓力)1 小時。將反應混合物先以矽藻土過濾墊過濾，然後以甲醇(2 x 15 毫升)洗滌。將合併後之濾液加以濃縮，並將生成之粗化合物以管柱色層分析法(100 至 200 篩孔之矽膠)，使用 30% 乙酸乙酯之石油醚溶液為沖提液，加以純化，結果得到呈無色油狀物之標題化合物(1.2 公克，57.7%)。

6.9 2-(4-( 苯 基 胺 基 甲 醯 基 ) 苯 基 ) 丙 酸  
(2-(4-(phenylcarbamoyl)phenyl) propanoic acid) 之合成(用於合成範  
例化合物 143)



步驟 a: 將一由硫酸(118 毫升)溶於水(500 毫升)所組成之溶液添加至 4-氨基苯甲酸(4-aminobenzoic acid)(150 公克，1094 毫莫耳)中，然後於 0°C 下將反應內容物攪拌 10 分鐘。接著於 0°C 下將一由亞硝酸鈉(98.1 公克，1420 毫莫耳，1.3 克當量)溶於水(500 毫升)所組成之溶液以滴流之方式以 2 小時之時間添加至反應內容物

中，然後於相同之溫度下將反應內容物攪拌 1 小時。於另外一圓底瓶中，將一由硫酸(118 毫升)溶於水(500 毫升)所組成之溶液添加至碘化鉀(253.3 公克，1520 毫莫耳，1.4 克當量)中，然後於 0 °C 下將反應內容物攪拌 15 分鐘。於 0 °C 下將前面製備完成之重氮鹽溶液以滴流之方式以 2 小時之時間添加至後者製備之溶液中。將全反應混合物先於 0 °C 下攪拌 1 小時，然後再於 40 °C 下繼續攪拌 1 小時。以薄層色層分析法(50 %乙酸乙酯/己烷， $R_f$  值大約 0.1) 監測反應之進度。當反應完全進行時，將冰水(500 毫升)添加至反應內容物中，並將其過濾。生成之殘留物在經由硫代硫酸鈉水溶液(2 x 100 毫升)之洗滌並隨之乾燥之後得到呈深棕色固體之粗產物(125 公克，未經純化)。

步驟 b：將碳酸鉀(103 公克，750 毫莫耳，1.5 克當量)添加至一由步驟 a 取得之產物(125 公克)溶於丙酮(800 毫升)所組成之溶液中，然後將其於室溫下攪拌一段時間。接著以滴流之方式將一由二甲基硫醚(DMS)(76.2 公克，600 毫莫耳，1.2 克當量)溶於丙酮(500 毫升)所組成之溶液以 30 分鐘之時間添加至混合物中，並將該反應混合物於室溫下攪拌 8 小時。以薄層色層分析法(50 %乙酸乙酯/己烷， $R_f$  值大約 0.6) 監測反應之進度。當反應完全進行時，將反應內容物經由一矽藻土床過濾，然後以丙酮(100 毫升)洗滌。於減壓下將濾液濃縮，然後將殘留物置入二氯甲烷(250 毫升)中，並將其以冷水(2 x 100 毫升)洗滌。合併後之有機相繼而以硫酸鈉乾燥去除水分，接著於減壓下被加以濃縮。所生成之粗產物隨之經由管柱色層分析法(矽膠，5 %乙酸乙酯/己烷)被加以純化，結果得到所要呈白色固體之產物(60 公克，產率 45 %)。

步驟 c：將 2-氯丙酸酯(2-chloropropionate)(14 公克，110 毫莫耳，3 克當量)添加至一由步驟 b 取得之產物(10 公克，39 毫莫耳)

溶於二甲基甲醯胺(150 毫升)所組成之溶液中，然後將此反應內容物於氮氣環境之下攪拌 30 分鐘。接著於反應內容物中添加入錳(4.2 公克，70 毫莫耳，2 克當量)，然後將此反應內容物於氮氣環境之下攪拌 30 分鐘。接著再於反應內容物中添加入二溴化鎳·聯吡啶( $\text{NiBr}_2 \cdot \text{bipyridine}$ )(1.42 公克，2.6 毫莫耳，0.07 克當量)，然後將此反應內容物於氮氣環境之下攪拌 30 分鐘。接著再於反應內容物中添加入 15 至 20 滴之三氟乙酸，然後將此反應內容物攪拌 1 小時。以薄層色層分析法(10 % 乙酸乙酯/己烷， $R_f$  值大約 0.4)監測反應之進度。當反應完全進行時，將水(30 毫升)添加至反應內容物中，並將其攪拌 30 分鐘。接著將反應內容物過濾，並以己烷(2 x 50 毫升)洗滌過濾床。將濾液以己烷(4 x 100 毫升)萃取，所得到之水相接著再以己烷(2 x 50 毫升)萃取。合併後之萃取液繼而以硫酸鈉乾燥去除水分，然後於減壓下被加以濃縮。所生成之粗產物隨之經由管柱色層分析法(矽膠，3 % 乙酸乙酯/己烷)被加以純化，結果得到所要呈紅色液體之產物(6 公克，產率 70 %)。

步驟 d：於室溫下，將一由氫氧化鈉(2.7 公克，67 毫莫耳，2.5 克當量)溶於水(60 毫升，10 倍)所組成之溶液以滴流之方式添加至一攪拌中，由步驟 c 取得之產物(6 公克，27 毫莫耳)溶於甲醇(60 毫升，10 倍)所組成之溶液中。然後將全反應混合物於室溫下攪拌 3 小時。以薄層色層分析法(50 % 乙酸乙酯/己烷， $R_f$  值大約 0.1)監測反應之進度。由於反應尚未完全進行完畢，故將反應內容物繼續攪拌 5 小時。再次以薄層色層分析法檢測並確證起始反應物質已完全消失。將甲醇完全蒸餾移除，並將生成之殘留物冷卻至 0°C。接著以 6N 之氫氯酸水溶液將反應內容物酸化至 pH 值大約 2 左右，然後將析出之固體加以過濾。將得到之固體溶解於乙酸乙酯(100 毫升)中，繼而以硫酸鈉將其乾燥去除水分，然後於減

壓下經過濃縮之後得到所要呈灰白色固體之產物(4.5 公克，產率 86 %)。

步驟 e: 將三甲基氯矽烷(TMS chloride)(1.39 公克(1.64 毫升)，12 毫莫耳，1 克當量)以滴流之方式添加至一攪拌中，由步驟 d 取得之產物(2.5 公克，12 毫莫耳)溶於無水甲醇(25 毫升，10 倍)所組成之溶液中，然後將反應混合物於室溫下攪拌 2 小時。以薄層色層分析法(50 %乙酸乙酯/己烷， $R_f$  值大約 0.4)監測反應之進度。當反應完全進行時，將甲醇於減壓下完全蒸餾移除。生成之殘留物接著被置入二氯甲烷(50 毫升)中，然後以碳酸氫鈉水溶液(2 x 50 毫升)洗滌之。該水相接著依序以乙酸乙酯(50 毫升)及己烷(50 毫升)洗滌。然後將此水相冷卻至 0°C，接著以 6N 之氫氯酸水溶液將其酸化至 pH 值大約 2 左右，然後將析出之固體加以過濾。將得到之固體溶解於乙酸乙酯(100 毫升)中，繼而以硫酸鈉將其乾燥去除水分，然後於減壓下經過濃縮之後得到所要呈灰白色固體之產物(1.54 公克，產率 61 %)。

步驟 f-g: 於室溫下，依序將草醯氯(oxalyl chloride)(2.08 公克(1.44 毫升)，16 毫莫耳，1.5 克當量)及催化量之二甲基甲醯胺添加至一攪拌中，由步驟 e 取得之產物(2.3 公克，10 毫莫耳)溶於二氯甲烷(23 毫升)所組成之溶液中。然後將反應內容物於室溫下攪拌 20 分鐘。以薄層色層分析法(5 %乙酸乙酯/己烷， $R_f$  值大約 0.7)監測反應之進度。由於反應尚未完全進行完畢，故將反應內容物加熱至 40°C，然後於相同之溫度下攪拌 1 小時。再次以薄層色層分析法檢測並確證起始反應物質已完全消失。將二氯甲烷於減壓下完全蒸餾移除。於另一圓底瓶中，將三乙基胺(3.2 公克(2.5 毫升)，25 毫莫耳，2.5 克當量)添加至一由苯胺(0.83 公克，9 毫莫耳)溶於二氯甲烷(10 毫升)所組成之溶液，然後於 0°C 下將該反應內容物攪

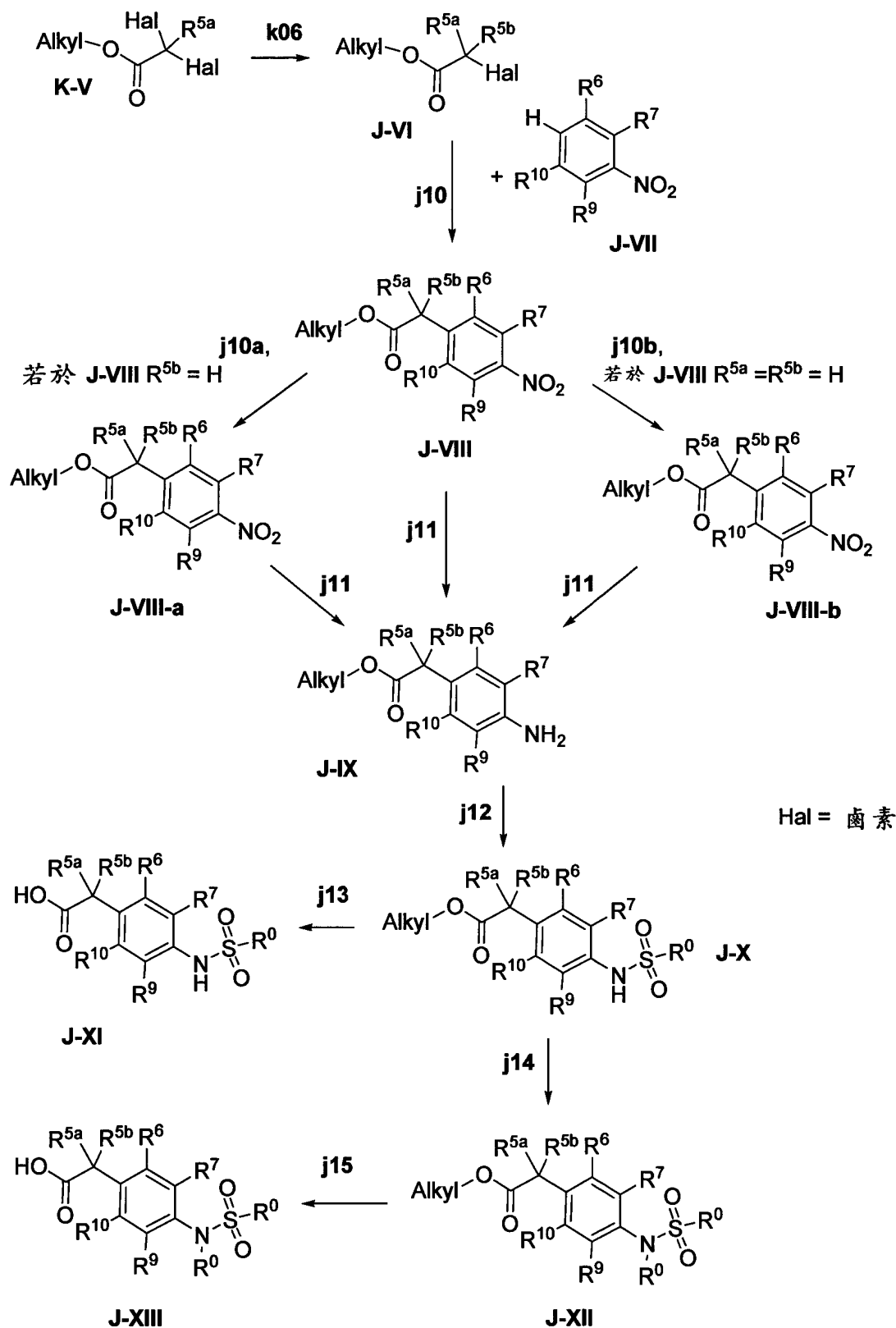
拌 15 分鐘。接著於 0°C 下將前面製備完成之酸鹽氮溶於二氯甲烷 (13 毫升) 之溶液以滴流之方式添加至後面製備之溶液中，然後將全反應混合物於 0°C 下攪拌 1 小時。以薄層色層分析法 (5% 乙酸乙酯/己烷， $R_f$  值大約 0.3) 監測反應之進度。當反應完全進行時，將水 (10 毫升) 添加至混合物中，然後將生成之兩相加以分離。有機相繼而以硫酸鈉乾燥去除水分，然後於減壓下經過濃縮之後得到所要呈灰白色固體之產物 (3 公克，產率 96%)。

步驟 h：於室溫下，將水 (30 毫升，10 倍) 添加至一由步驟 g 取得之產物 (3 公克，10 毫莫耳) 溶於四氫呋喃 (30 毫升，10 倍) 所組成之溶液中，然後將反應內容物於室溫下攪拌 15 分鐘。接著於反應混合物中添加入氫氧化鋰 (0.5 公克，21 毫莫耳，2 克當量)，然後將全反應混合物於室溫下攪拌 5 小時。以薄層色層分析法 (5% 乙酸乙酯/己烷， $R_f$  值大約 0.1) 監測反應之進度。當反應完全進行時，將四氫呋喃於減壓下完全蒸餾移除。水相部份則依序以乙酸乙酯 (50 毫升) 及己烷 (50 毫升) 洗滌。然後將水相冷卻至 0°C，以 6N 之氫氯酸水溶液將其酸化至 pH 值大約 2 左右，並將析出之固體加以過濾。將得到之固體溶解於乙酸乙酯 (100 毫升) 中，繼而以硫酸鈉將其乾燥去除水分，然後於減壓下經過濃縮之後得到所要呈灰白色固體之產物 (2.15 公克，產率 75%)。

6.10 合成 2-(4-磺醯胺基苯基)丙酸 (2-(4-sulphonamidophenyl) propanoic acid) 之通則性流程圖

流程圖 2：





於步驟 **j10** 中，經由硝基取代之苯基 **J-VII** 可依習知技術人士所熟悉之方法，例如於一取代反應中，其中使用一被單次鹵化，較佳被單次氯化或溴化之酯化合物 **J-VI**，若需要時使用一種鹼之下，經反應之後形成化合物 **J-VIII**。

若需要時，經單次鹵化，較佳被單次氯化之酯化合物 **J-VI**，其中  $R^{5b} \neq$  氫原子，可依習知技術人士所熟悉之方法，於先前之步驟 **k06** 中由二鹵素之羧酸酯 **K-V**，於其中鹵素較佳為溴或氯原子，製備而得以藉由此方式將殘基  $R^{5b}$  ( $R^{5b} \neq$  氫原子) 加至酯化合物 **J-VI** 中。

若於步驟 **j10** 中，使用化合物 **J-VI** 時，其中  $R^{5a}$  及  $R^{5b}$  各自為氫原子，或其中取代基為  $R^{5b} =$  氫原子，則位於  $R^{5a}$  及  $R^{5b}$  等位置上或位於  $R^{5b}$  位置上之官能基則可於該合成之系列反應中於較後面之時間點，例如於步驟 **j10** 之後及步驟 **j11** 之前，分別被加入化合物中。於本案例中，化合物 **J-VIII**，其中  $R^{5b} =$  氫原子，或化合物 **J-VIII**，其中  $R^{5a}$  及  $R^{5b}$  各自為氫原子，可分別於一進一步之步驟 **j10a** 及 **j10b** 中進行反應，該等步驟分別被實施於步驟 **j10** 及步驟 **j11** 之間，以形成化合物 **J-VIII-a**，其中  $R^{5b} \neq$  氫原子，或化合物 **J-VIII-b**，其中  $R^{5a}$  及  $R^{5b}$  各自  $\neq$  氫原子。化合物 **J-VIII-a** 及 **J-VIII-b** 等接著可於步驟 **j11** 中進一步被反應。

於步驟 **j11** 中，化合物 **J-VIII** (或 **J-VIII-a** 或 **J-VIII-b**) 之硝基可依習知技術人士所熟悉之方法，例如利用以氫進行之氫化反應或利用以酸性金屬鹽之溶液進行之還原反應，被轉變成一苯胺衍生物 **J-IX**。

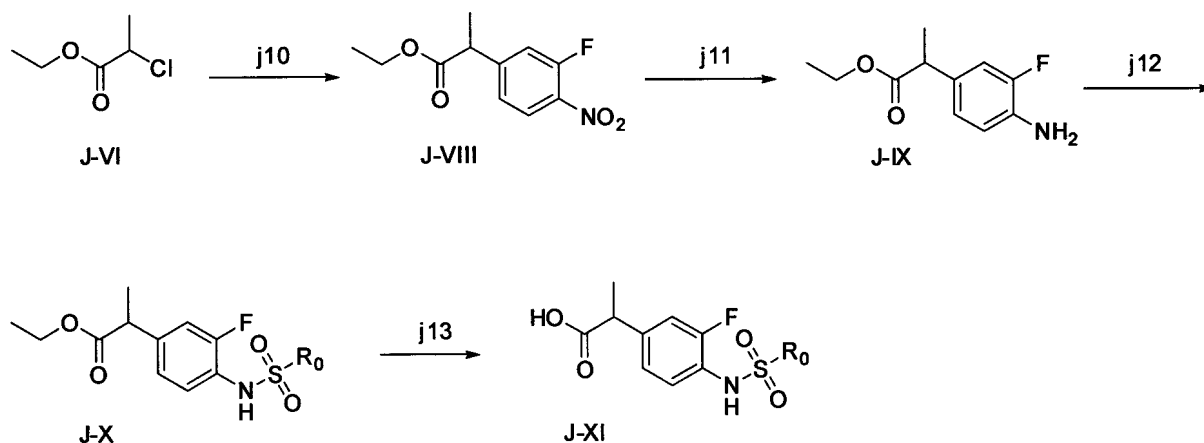
於步驟 **j12** 中，苯胺化合物 **J-IX** 可依習知技術人士所熟悉之方法，例如利用一經鹵化，較佳經氯化之磺醯基化合物，其化學式為  $R^0-S(=O)_2-Hal$ ，較佳  $R^0-S(=O)_2-Hal$ ，且若需要時使用一種鹼之下，經反應後形成化合物 **J-X**。

**J-X** 可直接於步驟 **j13** 中使用一種為習知技術人士所熟悉之酯分解法，例如使用一種鹼或一種酸，經反應後形成化合物 **J-XI**。然而，另一種方法則係 **J-X** 之磺醯胺基可依習知技術人士所熟悉

之方法，例如利用一鹵化物  $R^0\text{-Hal}$ ，較佳利用一碘化物  $R^0\text{-I}$ ，於步驟 **j14** 中先進行 N-取代反應以形成化合物 **J-XII**，接著於步驟 **j15** 中進行先前提到之酯分解反應以形成 **J-XIII**。

習知技術人士所熟悉用於實施反應步驟 **j10** 至 **j15** 及 **k06** 之所有方法皆可從有機化學標準工具書，例如 J. March. *Advanced Organic Chemistry*, Wiley & Sons, 6th edition, 2007; F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry, Parts A and B*, Springer, 5th edition, 2007; team of authors, *Compendium of Organic Synthetic Methods*, Wiley & Sons 中推演得到。此外，還可由常見之資料庫，諸如從荷蘭阿姆斯特丹 Elsevier 之 Reaxys<sup>®</sup> 資料庫，或從美國華盛頓美國化學學會之 SciFinder<sup>®</sup> 資料庫中查獲其他方法或文獻。

#### 6.10.1 2-(3- 氟 -4-( 磺 醯 胺 基 ) 苯 基 ) 丙 酸 (2-(3-fluoro-4-(sulphonamido)-phenyl)propanoic acid) 之合成



步驟 **j10**：於氮氣環境之下，將 3 克當量之三級-丁醇鉀 (potassium tert. butoxide) 置入二甲基甲醯胺中使之成為泥漿液，然後將其冷卻至  $-40^{\circ}\text{C}$ 。接著於此溫度下將一由鄰-氟硝基苯 (o-fluoronitrobenzene) (**J-VII**) (1 克當量) 及 2-氯丙酸乙酯 (ethyl 2-chloropropionate) (**J-VI**) (1.2 克當量) 組成之混合物添加至反應混

合物中，並將此混合物攪拌 10 分鐘。於  $-40^{\circ}\text{C}$  下以乙酸及水稀釋該反應混合物。該水相然後重複以 20 % 之乙酸乙酯之己烷溶液萃取數次，合併後之有機相則以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，繼而以硫酸鎂將其乾燥去除水分。經過濃縮後之有機相接著經由管柱色層分析法(二氧化矽，10 % 乙酸乙酯/己烷)加以純化，結果製備得到產物 **J-VIII**。

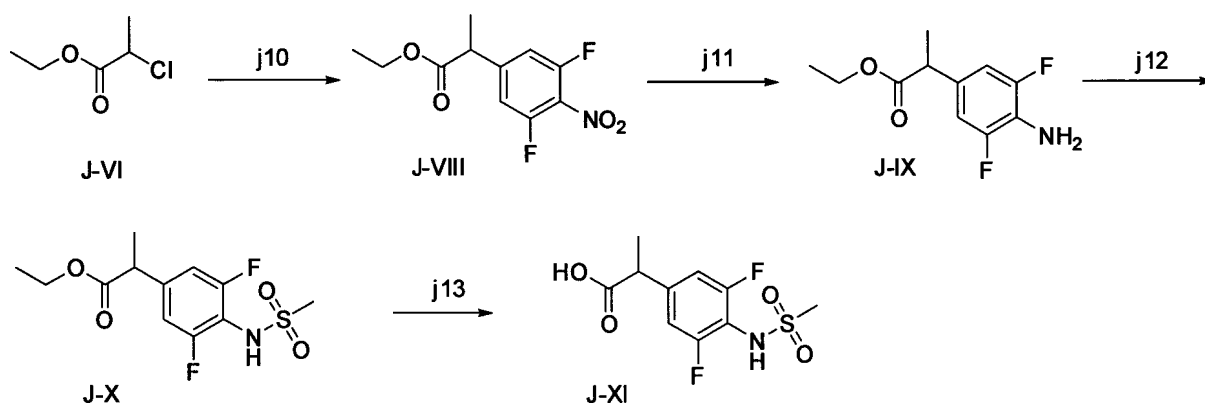
步驟 **j11**：於氫氣環境之下，將一由 **J-VIII** (1 克當量)及鈹活性碳(10 % 鈹)於乙醇中所組成之懸浮溶液進行氫化反應 1 小時。接著以過濾方式將懸浮溶液移出，並將其於真空下加以濃縮，然後以管柱色層分析法(二氧化矽，10 % 乙酸乙酯/己烷)將其純化。由此方式製備得到 **J-IX**。

步驟 **j12**：將 **J-IX** (1 克當量)置入二氯甲烷及吡啶中，並將其冷卻至  $0^{\circ}\text{C}$ 。接著於  $0^{\circ}\text{C}$  下以滴流之方式將具有通式  $\text{Cl-S(=O)}_2\text{-R}^0$  之化合物(1.5 克當量)添加至反應混合物中，然後將其於室溫下攪拌 2 小時。當反應混合物被冷卻至  $0^{\circ}\text{C}$  之後，利用 4N 之氫氯酸水溶液將反應混合物酸化至 pH 3。有機相接著重複以二氯甲烷萃取數次。合併後之有機相則以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，繼而以硫酸鎂將其乾燥去除水分，然後將其濃縮至乾燥。生成之殘留物最後經由管柱色層分析法(二氧化矽，10 % 乙酸乙酯/己烷)之純化後，結果製備得到所要之產物 **J-X**。

步驟 **j13**：將 1 克當量之 **J-X** 溶解於一由四氫呋喃及水組成之混合液(2 : 1)中，然後將其攪拌 3 分鐘。接著於此溶液中添加入 3 克當量之氫氧化鋰，其亦溶解於一由四氫呋喃及水組成之混合液(2 : 1)中，然後將此懸浮溶液於  $45^{\circ}\text{C}$  下攪拌 2 小時。當經過冷卻之後，利用 4N 之氫氯酸水溶液將水相調整至 pH 1，然後重複以二氯甲烷萃取該水相數次。合併後之有機相繼而以硫酸鎂將其乾

燥去除水分，然後將其於減壓下加以濃縮，由此方式製備得到 J-XI。

6.10.2 2-(3,5-二氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙酸(2-(3,5-difluoro-4-(methylsulphonamido)-phenyl)propanoic acid)之合成



步驟 **j10**：將三級-丁醇鉀(KOtBu)(31.85 毫莫耳，3.57 公克)溶解於二甲基甲醯胺(30 毫升)中，並將其冷卻至 $-45^{\circ}\text{C}$ 。接著於 $-40^{\circ}\text{C}$ 下將一由 2-氯丙酸乙酯(15.9 毫莫耳，2 克當量)及 1,3-二氟-2-硝基苯(1,3-difluoro-2-nitrobenzene)(15.7 毫莫耳，2.5 克當量)及組成之混合物以滴流之方式添加至該溶液中，然後於完成添加之步驟之後，將此反應混合物繼續攪拌 1 小時。於進行純化時，利用 16%之氫氯酸水溶液將反應混合物調整至 pH 4，並以水(150 毫升)將其稀釋。接著以乙酸乙酯(3 x 50 毫升)萃取該混合物，合併後之有機相則以水(50 毫升)及飽和之氯化鈉水溶液(2 x 50 毫升)洗滌，繼而以硫酸鎂將其乾燥去除水分。經過於真空下去除溶劑之後，結果製備得到呈油狀物之產物(4.12 公克，產率 99%)。

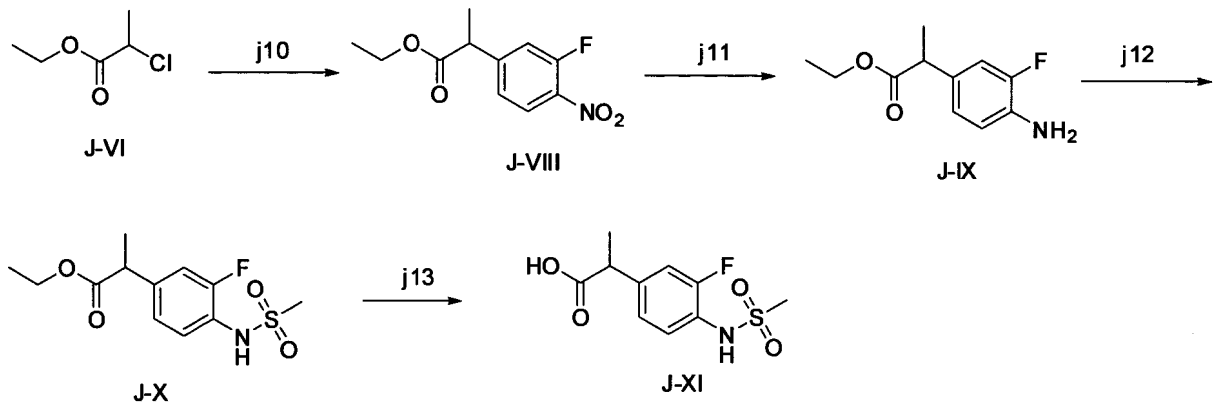
步驟 **j11**：將丙酸二氟硝基苯酯(difluoronitrophenyl propanoate)(10 毫莫耳，2.59 公克)溶解於乙醇/乙酸乙酯之混合液(200 毫升，1:1)中，並將其於一連續流動氫化系統(H-cube)(1 巴， $25^{\circ}\text{C}$ ，1 毫升/分鐘，0.25 莫耳/公升)中進行氫化反應。經過真空下移除溶

劑之後，可得到呈油狀物之二氟胺基丙酸酯 (difluoroaminopropionate)(2.27 公克，產率 99%)。

步驟 j12：將丙酸二氟胺基苯酯 (difluoroaminophenyl propanoate) (5 毫莫耳，1.15 公克)溶解於吡啶(4 毫升)中，並將其於保護氣體之環境下冷卻至 0°C，然後將甲磺醯氯 (methanesulphonyl chloride)(7.5 毫莫耳，582 微升)添加至混合物中。經過於 0°C 下攪拌 1 小時之後，於受碎冰冷卻之反應混合物中添加入水(25 毫升)，並利用 16 %之氫氟酸水溶液將其調整至 pH 1，然後以二氯甲烷(2 x 50 毫升)萃取該反應混合物。將有機相合併，並以硫酸鎂將其乾燥去除水分，然後於真空下將溶劑蒸發移除。生成之殘留物最後經由管柱色層分析法(二氧化矽，環己烷/乙酸乙酯 2:1)之純化後，結果製備得到 0.458 公克之產物(產率 28%)。

步驟 j13：將甲基磺醯化反應之產物(1.46 毫莫耳，0.45 公克)溶解於四氫呋喃/水組成之混合液(5 毫升，2:1)中，然後於反應混合物中添加入氫氧化鋰(4.39 毫莫耳，0.105 公克)，並將混合物於回流下加熱 12 小時。接著於反應混合物中再添加入水(25 毫升)及乙醚(25 毫升)。經過兩相分離之後，利用氫氟酸水溶液將水相酸化至 pH 2，並將其以二氯甲烷(3 x 25 毫升)萃取。合併後之有機相繼而以硫酸鎂乾燥去除水分，然後於真空下將溶劑蒸發移除。所得到之產物呈白色之固體(0.402 公克，產率 98%)。

6.10.3 2-(3- 氟 -4-( 甲 基 磺 醯 基 胺 基 ) 苯 基 ) 丙 酸 (2-(3-fluoro-4-(methylsulphonylamino)phenyl)propanoic acid)之合成



步驟 j10：將三級-丁醇鉀(1000 公克，8.93 莫耳)置於氮氣環境之下，然後將添加入 4 公升二甲基甲醯胺後所生成之泥漿液冷卻至  $-40^{\circ}\text{C}$ 。接著於此溫度下將一由鄰-氟硝基苯(420 公克，2.97 莫耳)及 2-氯丙酸乙酯(488 公克，3.57 莫耳)組成之混合物添加至反應混合物中，並將此混合物攪拌 10 分鐘。於  $-40^{\circ}\text{C}$  下將乙酸添加至反應混合物中以終止反應之進行，並加入 30 公升之水稀釋該反應混合物。該水相然後重複以 20 %之乙酸乙酯之己烷溶液萃取數次，合併後之有機相則以水(4 x 10 公升)及飽和之氯化鈉水溶液(10 公升)洗滌，繼而以硫酸鎂將其乾燥去除水分。經過濃縮後之有機相接著經由管柱色層分析法(二氧化矽，10 %乙酸乙酯/己烷)加以純化，結果製備得到 483 公克之硝基酯(67.3 %)。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  [ppm] 8.01 (t, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 4.06- 4.19 (m, 2H), 3.76 (q, 1H), 1.50 (d, 3H), 1.22 (t, 3H). HPLC: 97 %。

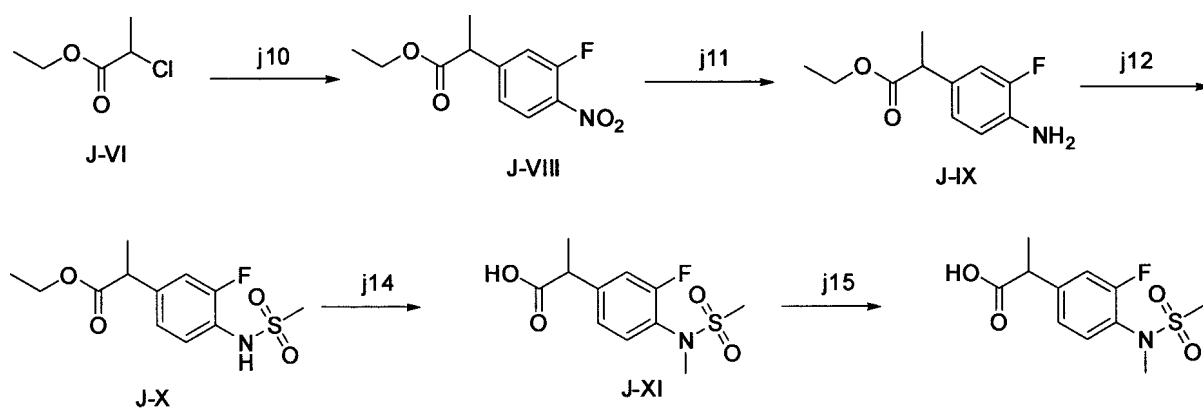
步驟 j11：於氮氣之環境下，依序將硝基酯(250 公克，0.248 莫耳)、甲醇(1.1 公升)及鈹活性碳(10 公克，10 %鈹)置入一 2 公升之 Parr 氫化瓶中，然後於瓶中充滿氮氣，接著於 45 psi 及室溫下進行氫化反應 3 小時。以過濾方式將反應混合物移出，並以 1 公升之甲醇將其洗滌。然後以管柱色層分析法(矽膠：100 至 200 篩孔，沖提液：10 %乙酸乙酯之己烷溶液)將有機相濃縮後得到之棕色液體加以純化。結果得到 118.8 公克之胺基酯(54.24 %)。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz):  $\delta$  [ppm] 6.88 (dd, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.69 (t,

1H), 3.96-4.06 (m, 2H), 3.55-3.60 (q, 1H), 1.29 (d, 3H), 1.15 (t, 3H).  
Qualitative HPLC: 99 %。

步驟 j12：將胺基酯(110 公克，0.52 莫耳)置入 900 毫升之二氯甲烷及吡啶(63 毫升，0.78 莫耳)中，然後將其冷卻至 0°C。接著於 0°C 下將甲磺醯氯(44.4 毫升，0.57 莫耳)以滴流之方式添加至混合物中，並於室溫下將反應混合物攪拌 2 小時。當混合物被冷卻至 0°C 之後，利用 4N 之氫氯酸水溶液將混合物酸化至 pH 3。然後以二氯甲烷(3 x 600 毫升)重複萃取該有機相。合併後之有機相則以水(2 x 1 公升)及飽和之氯化鈉水溶液(1 x 1 公升)洗滌，繼而以硫酸鎂將其乾燥去除水分，然後將其濃縮至乾燥。生成之殘留物最後經由管柱色層分析法(矽膠：100 至 200 篩孔，沖提液：15 % 乙酸乙酯之己烷溶液)之純化後，結果製備得到 85.8 公克之產物(56.9 %)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ [ppm] 7.33 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 4.01-4.10 (m, 2H), 3.80 (q, 1H), 3.01 (s, 3H), 1.37 (d, 3H), 1.13 (t, 3H). Qualitative HPLC: 99 %。

步驟 j13 依 6.10.2 所述進行。

6.10.4 *N*- 甲基 -2-(3- 氟 -4-( 甲基磺醯基胺基 ) 苯基 ) 丙酸 (*N*-methyl-2-(3-fluoro-4-(methylsulphonylamino)phenyl)propanoic acid) 之合成





步驟 j10 至 j12 依 6.10.3 所述進行。

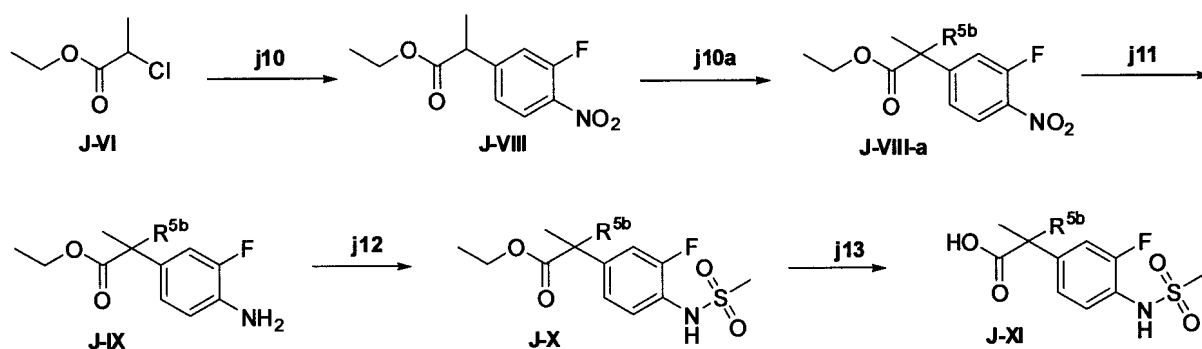
步驟 j14: 將 1 克當量之 2-[3-氟-4(甲基磺醯基胺基)苯基]丙酸乙酯(ethyl 2-[3-fluoro-4(methylsulphonylamino)phenyl]propanoate) 添加至一由 1.25 克當量之氫化鈉(60 %)於二甲基甲醯胺所組成之懸浮溶液中，然後將此混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。接著將 3.75 克當量之甲基碘分成數個部份添加至該反應混合物中，並將此混合物於 100°C 下攪拌 1.5 小時，然後將其緩緩冷卻至室溫。經過添加水至混合物中之後，將反應混合物以乙酸乙酯萃取二次。合併後之有機相則以飽和之氫化鈉水溶液重複洗滌數次，繼而以硫酸鎂乾燥去除水分，然後將其加以濃縮。所得到之產物 J-XI 則直接於步驟 j15 中繼續被使用。

步驟 j15: 將 1 克當量之 J-XI 溶解於一由四氫呋喃/水組成之混合液(2:1)中，然後將其攪拌 15 分鐘。接著於此溶液中添加入 3 克當量之氫氧化鋰，其亦溶解於一由四氫呋喃及水組成之混合液(2:1)中，然後將此懸浮溶液於 45°C 下攪拌 2 小時。當進行冷卻之時，利用 4N 之氫氯酸水溶液將水相調整至 pH 1，然後重複以二氯甲烷萃取該水相數次。合併後之有機相繼而以硫酸鎂將其乾燥去除水分，然後將其於減壓下加以濃縮。

6.11 其他 2-(3-氟-4-(甲基磺醯基胺基)苯基)丙酸及乙酸(2-(3-fluoro-4-(methylsulphonylamino)phenyl)propanoic and acetic acid)之合成

6.11.1 羧酸，其中  $R^{5b}$  = 含有 1 至 10 個碳原子之烷基(較佳甲基(CH<sub>3</sub>)、乙基(CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)及丙基(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>))

取代基  $R^{5b}$  係於介在 j10 與 j11 間之反應步驟 j10a 中被引入，如圖 2 所示。

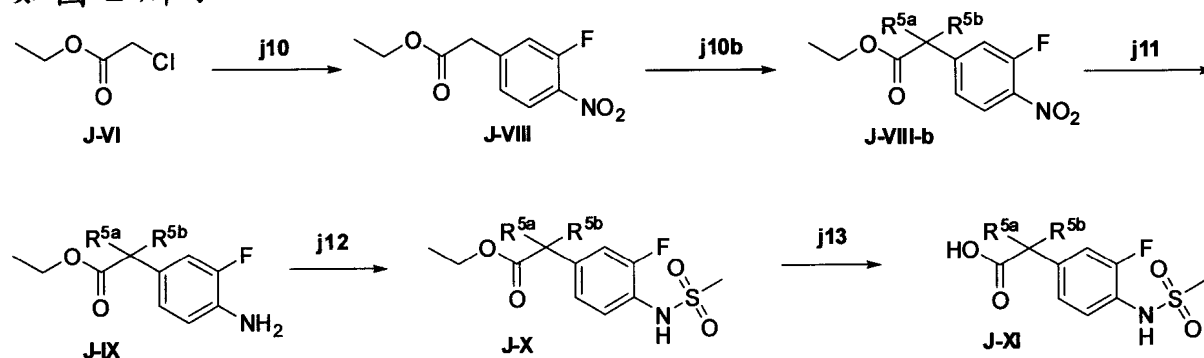


步驟 **j10** 及步驟 **j11** 至 **j13** 依上文所述進行。

步驟 **j10a**：於  $0^{\circ}\text{C}$  下，將 0.75 克當量之烷基碘( $\text{R}^{5b}\text{-I}$ )以滴流之方式緩緩添加至一由 **J-VIII** (1 克當量)及氫化鈉(0.6 克當量)溶於二甲基甲醯胺所組成之溶液中，然後將此反應混合物攪拌大約 10 分鐘。接著於反應混合物中添加 1N 之氫氯酸水溶液以終止反應之進行，然後加入水將其稀釋，接著以乙醚將其重複萃取數次。合併後之有機相則以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，繼而以硫酸鎂乾燥去除水分，然後將其於真空下加以濃縮。所得到之粗產物可經由管柱色層分析法(矽膠：100 至 200 篩孔，沖提液：10 至 20 % 乙酸乙酯之己烷溶液)進一步之純化後，結果製備得到產物 **J-VIII-a**。

6.11.2 羧酸，其中  $\text{R}^{5a}$  及  $\text{R}^{5b}$  與和  $\text{R}^{5a}$  及  $\text{R}^{5b}$  鍵結之碳原子共同形成一含有 3 至 10 個碳原子之環烷基

取代基  $\text{R}^{5a}$  及  $\text{R}^{5b}$  係於介在 **j10** 與 **j11** 間之反應步驟 **j10b** 中被引入，如圖 2 所示。



步驟 **j10**：

於  $0^{\circ}\text{C}$  下，將一由乙酸 3-氟苯酯(3-fluorophenyl acetate)(1 克當

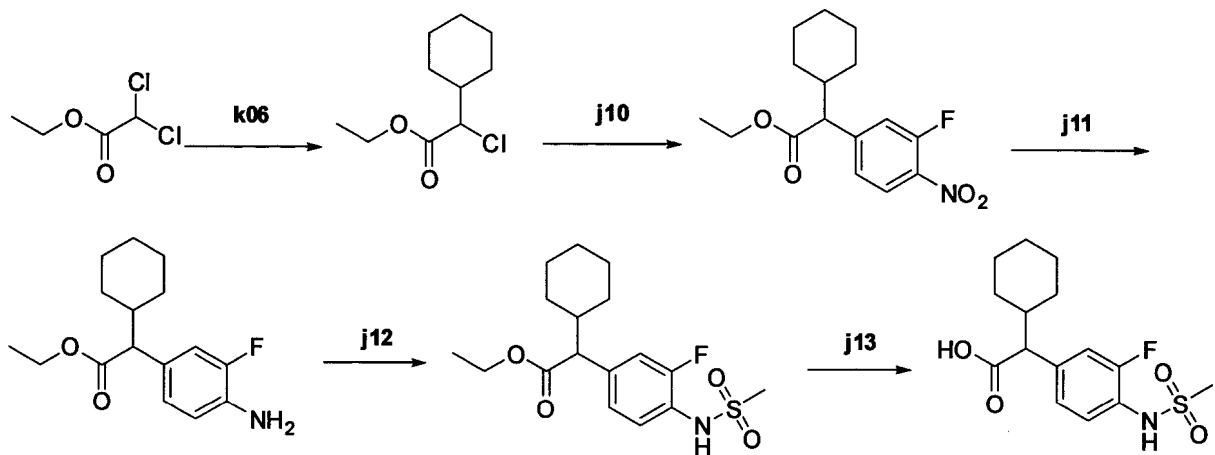
量)及硫酸(0.261 克當量)所組成之混合物以滴流之方是添加至一含有亞硝酸(1 克當量)之溶液中，然後將此混合物攪拌 2 小時。將此反應混合物以冰水稀釋，然後將其以乙酸乙酯重複萃取數次。合併後之有機相則以水洗滌，然後將其於真空下加以濃縮，接著以管柱色層分析法(沖提液：乙酸乙酯/己烷)加以純化，由此方式結果製備得到 J-VIII。

步驟 j10b：

將氫化鈉(10 克當量)緩緩添加至由 J-VIII (1 克當量)溶於無水四氫呋喃所組成之溶液中，然後將此混合物攪拌 10 分鐘。接著於混合物中添加入相對應之 1,1-二鹵素烷基化合物，較佳一種二溴烷基化合物(5 克當量)。於 30 分鐘以內將混合物加熱至室溫，然後於混合物中添加飽和氯化銨水溶液以終止反應之進行。於水相經過純化之後，所得到之粗產物最後以快速色層分析法(沖提液：乙酸乙酯/己烷)加以純化，由此方式結果製備得到 J-VIII-b。

步驟 j11 至步驟 j13 依上文所述進行。

6.11.3 2-環己基-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)乙酸  
(2-cyclohexyl-2-(3-fluoro-4-(methylsulphonamido)phenyl)acetic acid)  
之合成



步驟 k06：2-氯-2-環己基乙酸乙酯(ethyl 2-chloro-2-cyclohexyl acetate)

於室溫及氮氣之環境下，將 170 毫升之無水四氫呋喃與 100 毫升 1M 之硼烷-四氫呋喃-絡合物(100 毫莫耳)進行混合。接著於 5 分鐘之內將 12.3 毫升之順 -1,5- 環辛二烯 (cis-1,5-cyclooctadiene)(100 毫莫耳)以滴流之方式添加至該混合物中，其中溫度被升高至 45°C。將反應混合物於回流下沸騰 1.5 小時，然後再將其冷卻至 45°C，並於混合物中再添加入 10.1 毫升之環己烯(cyclohexene)(100 毫莫耳)，繼而將其於 45°C 下繼續攪拌 2 小時。當反應混合物於冰浴中經過冷卻之後，將 12.2 毫升之二氯乙酸乙酯(100 毫莫耳)添加至 50 毫升之三級-丁醇中，並將混合物攪拌 15 分鐘，然後另外於 15 分鐘之內將 1M 之三級-丁醇鉀(100 毫莫耳，100 毫升)以滴流之方式添加至反應混合物中。將反應混合物繼續攪拌 15 分鐘，然後將其與 33 毫升 3M 之醋酸鈉水溶液(100 毫莫耳)進行混合，接著小心將 22.5 毫升 30% 之過氧化氫以滴流之方式添加至混合物中。將混合物於室溫下攪拌 30 分鐘，接著以氯化鈉使混合物進行鹽析；有機相繼而以硫酸鎂乾燥去除水分，然後於減壓下將溶劑蒸發移除。當固體殘留物經由三級-丁基甲基醚(tert.BME)、環己烷/三級-丁基甲基醚(9:1)及三級-丁基甲基醚與乙酸乙酯之洗滌後，可製備得到 7.6 公克(37.4%)之產物。

步驟 j10：2-環己基-2-(3-氟-4-硝基苯基)乙酸乙酯(ethyl 2-cyclohexyl-2-(3-fluoro-4-nitrophenyl)acetate)

將 8.2 公克之三級-丁醇鉀溶解於 70 毫升之二甲基甲醯胺中，然後將其冷卻至 -45°C。為此目的，將一由 2-氯-2-環己基乙酸乙酯(36.6 毫莫耳，7.5 公克)及 1-氟-2-硝基苯(36.6 毫莫耳，3.9 毫升)所組成之混合物以滴流之方式小心地添加至前述之反應混合物中，並將其繼續攪拌 20 分鐘。接著利用 16% 之氫氯酸水溶液將反應混合物調整至 pH 4，再以 25 毫升之水將其稀釋，然後以乙酸乙

酯(3 x 50 毫升)萃取之。當有機相經合併之後，有機相先以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，再經由硫酸鎂乾燥去除水分，然後於真空下被加以濃縮。所生成之殘留物隨之以管柱色層分析法(矽膠：篩孔 100 至 200，沖提液：10 %乙酸乙酯之環己烷溶液)純化後，結果製備得到 5.5 公克(49 %)之產物。

步驟 j11：2-(4-胺基-3-氟苯基)-2-環己基乙酸乙酯(*ethyl 2-(4-amino-3-fluorophenyl)-2-cyclohexylacetate*)

將 2-環己基-2-(3-氟-4-硝基苯基)乙酸乙酯溶解於一由乙醇及乙酸乙酯以 1:1 組成之混合液(420 毫升)中，然後將其置入一連續流動氫化系統(H-cube)(1 巴，25°C，1 毫升/分鐘，0.25 莫耳/公升)中進行氫化反應。當溶劑經過移除及經過乾燥之後，結果可得到 5 公克(定量轉換率)之產物。

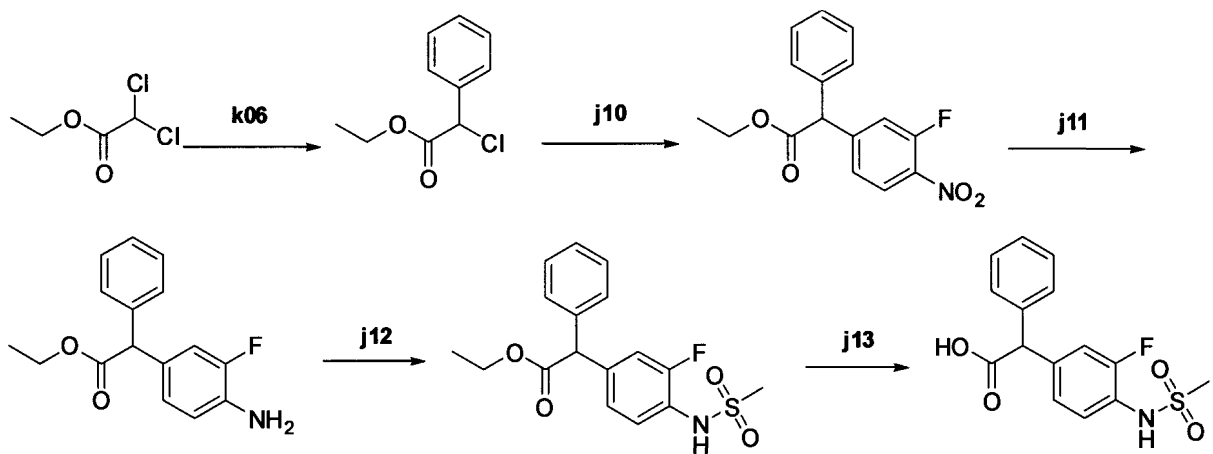
步驟 j12：2-環己基-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)乙酸乙酯(*ethyl 2-cyclohexyl-2-(3-fluoro-4-(methylsulphonamido)phenyl)acetate*)

將胺化合物(5 公克，17.9 毫莫耳)溶解於 15 毫升之吡啶中，然後將其於氮氣之環境下冷卻至 0°C，接著將混合物與 2 毫升之甲磺醯氯(26.8 毫莫耳)進行混合，並於 0°C 下將反應混合物繼續攪拌 1 小時。當混合物被碎冰冷卻之時，將反應混合物與 15 毫升之水進行混合，接著利用 16 %之氫氯酸水溶液將混合物調整至 pH 1。當混合物經由二氯甲烷(3 x 50 毫升)萃取之後，將有機相合併，繼而以硫酸鎂將有機相乾燥去除水分，然後將其於真空下加以濃縮。所生成之殘留物最後經由管柱色層分析法(矽膠：100 至 200 篩孔，沖提液：50 %乙酸乙酯之環己烷溶液)之純化後，結果製備得到 5.4 公克(85.4 %)之產物。

步驟 j13：2-環己基-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)乙酸(*2-cyclohexyl-2-(3-fluoro-4-(methylsulphonamido)phenyl)acetic acid*)

將苯基乙酸酯(15.2 毫莫耳, 5.4 公克)溶解於一由 30 毫升之四氫呋喃及 15 毫升之水所組成之混合液中, 然後將其與 1.09 公克之氫氧化鋰(45.7 毫莫耳)進行混合, 繼而將其於回流下沸騰 6 小時, 其後再將其於室溫下繼續攪拌 12 小時。接著將 15 毫升之水添加至混合物中, 然後將兩相分離。水相部份利用氫氯酸被加以酸化, 並以二氯甲烷(3 x 50 毫升)重複將其萃取數次。合併後之有機相繼而以硫酸鎂乾燥去除水分, 然後將其加以濃縮。所生成之殘留物最後經由管柱色層分析法(矽膠: 100 至 200 篩孔, 沖提液: 50 % 乙酸乙酯之環己烷溶液)之純化後, 結果製備得到 1.05 公克(產率 21 %)之產物。

#### 6.11.4 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)-2-苯基乙酸(2-(3-fluoro-4-(methylsulphonamido)phenyl)-2-phenylacetic acid)之合成



#### 步驟 k06: 2-氯-2-苯基乙酸乙酯(ethyl 2-chloro-2-phenylacetate)

於 0°C 下, 將氯苯基乙醯氯(chlorophenyl acetyl chloride)(53 毫莫耳, 7.6 毫升)以滴流之方式添加至一由三乙基胺(63.5 毫莫耳, 8.7 毫升)溶於甲醇所組成之溶液中, 然後將混合物於室溫下攪拌 3.5 小時。接著將反應混合物置入 100 毫升之水中, 然後以乙酸乙酯(3 x 100 毫升)重複將其萃取數次。當有機相經合併之後, 將有機相以硫酸鎂乾燥去除水分, 然後將其於真空下加以濃縮。結果

製備得到 8.76 公克(83.4%)之產物。

步驟 j10: 2-(3-氟-4-硝基苯基)-2-苯基乙酸乙酯(*ethyl 2-(3-fluoro-4-nitrophenyl)-2-phenylacetate*)

將 9.8 公克之三級-丁醇鉀溶解於 90 毫升之二甲基甲醯胺中，然後將其冷卻至 -45°C。為此目的，將一由 2-氯-2-苯基乙酸乙酯(43.8 毫莫耳，8.7 公克)及 1-氟-2-硝基苯(43.8 毫莫耳，4.6 毫升)所組成之混合物以滴流之方式小心地添加至前述之反應混合物中，並將其繼續攪拌 20 分鐘。接著利用 16% 之氫氯酸水溶液將反應混合物調整至 pH 4，再以 25 毫升之水將其稀釋，然後以乙酸乙酯(3 x 50 毫升)萃取之。當有機相經合併之後，有機相先以水及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，再經由硫酸鎂乾燥去除水分，然後於真空下被加以濃縮。所生成之殘留物隨之以管柱色層分析法(矽膠：篩孔 100 至 200，沖提液：10% 乙酸乙酯之環己烷溶液)純化後，結果製備得到 5.9 公克(44.9%)之產物。

步驟 j11: 2-(4-胺基-3-氟苯基)-2-苯基乙酸乙酯(*ethyl 2-(4-amino-3-fluorophenyl)-2-phenylacetate*)

將 2-苯基-2-(3-氟-4-硝基苯基)乙酸乙酯溶解於一由乙醇及乙酸乙酯以 1:1 組成之混合液(465 毫升)中，然後將其置入一連續流動氫化系統(H-cube)(1 巴，25°C，1 毫升/分鐘，0.25 莫耳/公升)中進行氫化反應。當溶劑經過移除及經過乾燥之後，結果可得到 5.2 公克(97.5%)之產物。

步驟 j12: 2-苯基-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)乙酸乙酯(*ethyl 2-phenyl-2-(3-fluoro-4-(methylsulphonamido)phenyl)acetate*)

將胺化合物(5.2 公克，19 毫莫耳)溶解於 15 毫升之吡啶中，然後將其於氮氣之環境下冷卻至 0°C，接著將混合物與 2.2 毫升之甲磺醯氯(28.5 毫莫耳)進行混合，並於 0°C 下將反應混合物繼續攪

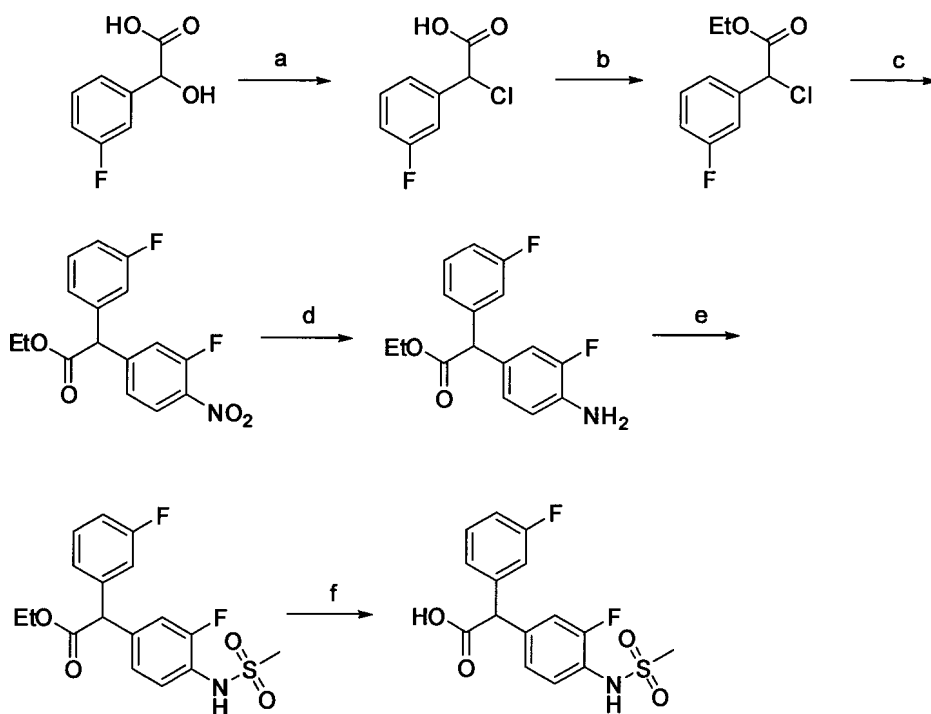
拌 1 小時。當混合物被碎冰冷卻之時，將反應混合物與 15 毫升之水進行混合，接著利用 16 % 之氫氯酸水溶液將混合物調整至 pH 1。當混合物經由二氯甲烷(3 x 50 毫升)萃取之後，將有機相合併，繼而以硫酸鎂將有機相乾燥去除水分，然後將其於真空下加以濃縮。所生成之殘留物最後經由管柱色層分析法(矽膠：100 至 200 篩孔，沖提液：50 % 乙酸乙酯之環己烷溶液)之純化後，結果製備得到 5.8 公克(87 %)之產物。

步驟 j13：2- 苯基-2-(3- 氟-4-( 甲基磺醯胺基) 苯基) 乙酸  
(*2-phenyl-2-(3-fluoro-4-(methylsulphonamido)phenyl)acetic acid*)

將苯基乙酸酯(16.5 毫莫耳，5.8 公克)溶解於一由 32 毫升之四氫呋喃及 16 毫升之水所組成之混合液中，然後將其與 1.18 公克之氫氧化鋰(49.5 毫莫耳)進行混合，繼而將其於回流下沸騰 15 小時。接著將 15 毫升之水添加至混合物中，然後將兩相分離。水相部份利用氫氯酸被加以酸化，並以二氯甲烷(3 x 50 毫升)重複將其萃取數次。合併後之有機相繼而以硫酸鎂乾燥去除水分，然後將其加以濃縮。所生成之殘留物最後經由管柱色層分析法(矽膠：100 至 200 篩孔，沖提液：50 % 乙酸乙酯之環己烷溶液)之純化後，結果製備得到 3.3 公克(產率 61.3 %)之產物。

6.11.5 2-(3- 氟-4-( 甲基磺醯胺基) 苯基)-2-(3- 氟苯基) 乙酸  
(*2-(3-fluoro-4-(methylsulphonamido)phenyl)-2-(3-fluorophenyl)acetic acid*) 之合成  
(用於合成範例化合物 66)





步驟 a：將 2-(3- 氟 苯 基 )-2- 羥 基 乙 酸 (2-(3-fluorophenyl)-2-hydroxy- acetic acid)(12 公 克 ， 70.5 毫 莫 耳) 溶 解 於 四 氫 呋 喃 (120 毫 升) 中 。 接 著 於 混 合 物 中 添 加 入 亞 硫 醯 氯 (thionyl chloride)(10 公 克 ， 84.6 毫 莫 耳) 。 然 後 再 將 催 化 量 之 二 甲 基 甲 醯 胺 (1 毫 升) 添 加 至 反 應 混 合 物 中 。 將 反 應 混 合 物 於 環 境 周 圍 溫 度 下 隔 夜 攪 拌 。 然 後 將 有 機 溶 劑 於 減 壓 下 蒸 發 移 除 ； 所 生 成 之 殘 留 物 則 以 水 (200 毫 升) 加 以 稀 釋 ， 並 以 二 氯 甲 烷 (2 x 200 毫 升) 萃 取 之 。 合 併 後 之 有 機 相 繼 而 以 無 水 硫 酸 鎂 乾 燥 去 除 水 分 ， 然 後 於 減 壓 下 經 由 濃 縮 之 後 得 到 12 公 克 之 粗 產 物 。

步驟 b：將 由 步 驟 a 取 得 之 粗 產 物 (12 公 克) 溶 解 於 苯 (240 毫 升) 中 。 接 著 於 混 合 物 中 添 加 入 乙 醇 (120 毫 升) 及 硫 酸 (2 毫 升) 。 然 後 利 用 Dean stark 除 水 裝 置 將 反 應 混 合 物 於 回 流 下 加 熱 4 小 時 。 薄 層 色 層 分 析 之 結 果 (5 % 乙 酸 乙 酯 / 己 烷 ，  $R_f$  值 : 0.7) 顯 示 起 始 反 應 物 質 已 完 全 消 耗 完 畢 。 將 有 機 溶 劑 於 減 壓 下 蒸 發 移 除 ， 並 將 生 成 之 殘 留 物 以 水 (200 毫 升) 加 以 稀 釋 。 該 水 相 接 著 以 20 % 乙 酸 乙 酯 之 己 烷 溶 液 (3 x 200 毫 升) 進 行 萃 取 。 合 併 後 之 有 機 相 繼 而 以 無 水 硫 酸 鎂 乾 燥 去 除 水 分 ， 然 後 於 減 壓 下 經 由 濃 縮 之 後 得 到 一 黃 色 之 殘

留物，其隨之經由管柱色層分析法(矽膠：100 至 200 篩孔，沖提液：2 %乙酸乙酯之己烷溶液)之純化後，結果製備得到一淡黃色液體之化合物(8.2 公克，產率 59.5 %)。

步驟 c：於 $-30^{\circ}\text{C}$ 下，將一由步驟 b 取得之產物(8.2 公克，38 毫莫耳)及 1-氟-2-硝基苯(5.34 公克，38 毫莫耳)於二甲基甲醯胺(30 毫升)所組成之混合物添加至一攪拌中，由三級-丁醇鉀(8.5 公克，75.75 毫莫耳)於二甲基甲醯胺(50 毫升)所組成之懸浮溶液中。將此反應混合物於相同之溫度下攪拌 30 分鐘。薄層色層分析之結果(10 %乙酸乙酯/己烷， $R_f$  值：0.6)顯示起始反應物質已完全消耗完畢。將反應混合物以水(800 毫升)加以稀釋，並以 20 %乙酸乙酯之己烷溶液(3 x 200 毫升)將其進行萃取。合併後之有機相繼而以無水硫酸鎂乾燥去除水分。有機溶劑於減壓下經由蒸發移除之後得到一棕色液體之化合物，其隨之經由管柱色層分析法(矽膠：100 至 200 篩孔，沖提液：2 %乙酸乙酯之己烷溶液)之純化後，結果製備得到一淡棕色液體之化合物(3.2 公克，產率 26 %)。

步驟 d：於一 250 毫升之圓底瓶中，將由步驟 c 取得之產物(3.2 公克，10 毫莫耳)溶解於乙酸乙酯(50 毫升)中。接著於氮氣環境下將鈀碳(150 毫克，10 %鈀)添加至混合物中。然後將反應混合物於大氣氮氣壓力下攪拌 12 小時。薄層色層分析之結果(20 %乙酸乙酯/己烷， $R_f$  值：0.3)顯示起始反應物質已完全消耗完畢。將反應混合物經由矽藻土床過濾，然後以乙酸乙酯(3 x 50 毫升)洗滌該過濾床。有機相接著經由濃縮之後產生一黃色之殘留物，其隨之經由管柱色層分析法(矽膠：100 至 200 篩孔，沖提液：10 %乙酸乙酯之己烷溶液)之純化後，結果製備得到純質之胺化合物(2.3 公克，產率 79 %)。

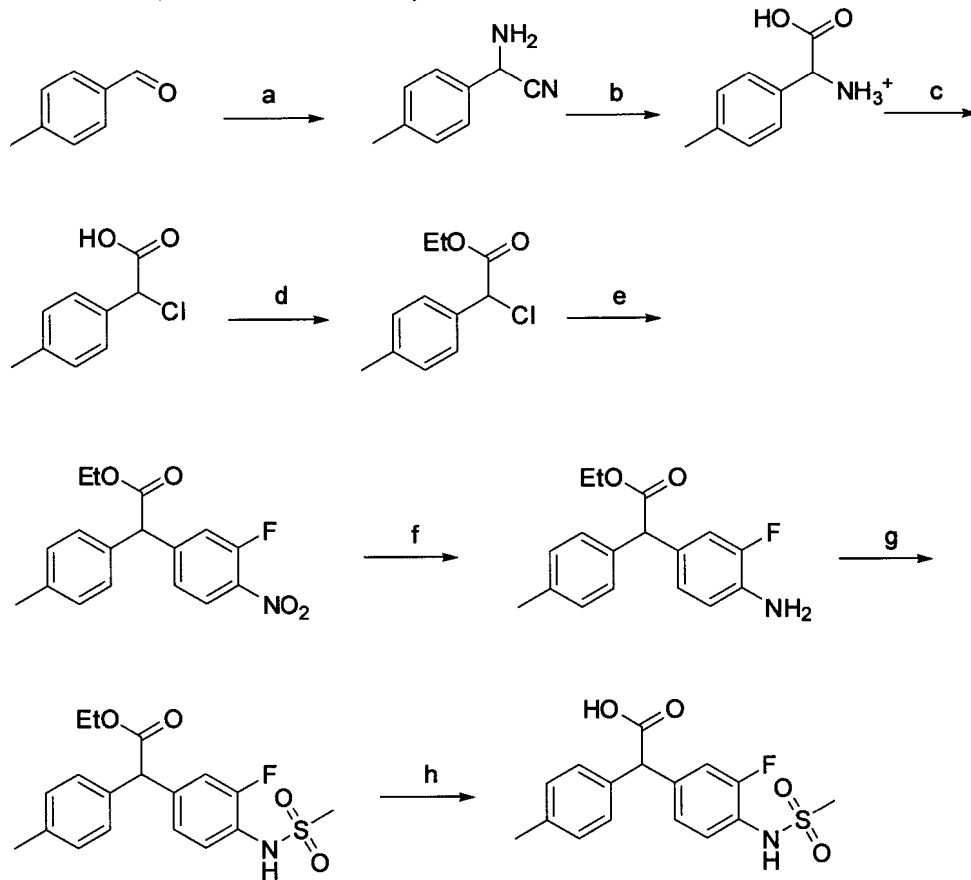
步驟 e：將由步驟 d 取得之產物(2.3 公克，7.8 毫莫耳)溶解於

二氯甲烷(35 毫升)中。接著於混合物中添加吡啶(1.9 毫升, 23.4 毫莫耳)。接著於 0°C 下以滴流之方式將甲基磺醯氯(1.1 公克, 9.4 毫莫耳)添加至反應混合物中, 然後將其於環境周圍溫度下攪拌 16 小時。薄層色層分析之結果(20 % 乙酸乙酯/己烷,  $R_f$  值: 0.2)顯示起始反應物質已完全消耗完畢。將反應混合物以二氯甲烷(100 毫升)加以稀釋, 並以水(3 x 50 毫升)將其進行洗滌。有機相繼而以無水硫酸鎂乾燥去除水分, 然後經由濃縮之後得到一固體化合物, 其隨之經由管柱色層分析法(矽膠: 100 至 200 篩孔, 沖提液: 15 % 乙酸乙酯之己烷溶液)之純化後, 結果製備得到純質之化合物(2.8 公克, 產率 96 %)。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.55 (t, 1H), 7.30 - 7.35 (q, 1H), 6.98 - 7.18 (m, 5H), 6.50 (s, 1H), 4.21 - 4.27 (q, 2H), 3.04 (s, 3H), 1.28 (t, 3H)。

步驟 f: 將由步驟 e 取得之產物(2.8 公克, 7.5 毫莫耳)溶解於四氫呋喃(30 毫升)中。接著於 0°C 下以滴流之方式將氫氧化鋰水溶液(1M, 23 毫升, 23 毫莫耳)添加至反應混合物中。然後將反應混合物於環境周圍溫度下攪拌 16 小時。薄層色層分析之結果(30 % 乙酸乙酯/己烷,  $R_f$  值: 0.05)顯示起始反應物質已完全消耗完畢。將溶劑於減壓下蒸發移除, 並將殘留物以水(70 毫升)加以稀釋。所生成之水相接著以乙酸乙酯(70 毫升)洗滌, 然後以 2N 之氫氯酸水溶液將該水相酸化至 pH 3 至 4。該經過酸化之水相接著以乙酸乙酯(3 x 150 毫升)萃取。合併後之有機相繼而以無水硫酸鎂乾燥去除水分, 然後將其於減壓下經由濃縮之後得到一白色固體之化合物(1.8 公克, 70 %)。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz):  $\delta$  12.99 (bs, 1H), 9.58 (s, 1H), 7.08 - 7.41 (m, 7H), 5.16 (s, 1H), 3.01 (s, 3H); Mass (M+1): 342。

6.11.6 2-(3- 氟 -4-( 甲基磺醯胺基) 苯基)-2- 對- 甲苯基 乙酸

(2-(3-fluoro-4-(methylsulphonamido)phenyl)-2-p-tolylacetic acid) 之合成(用於合成範例化合物 68)



步驟 a：將氰化鈉(7.3 公克，149.8 毫莫耳)溶解於水(30 毫升)中，然後於該混合物中添加入氯化銨(13.3 公克，249.6 毫莫耳)。接著於反應混合物中再添加入由 4-甲基苯甲醛(4-methylbenzaldehyde)(15 公克，124.8 毫莫耳)溶於甲醇(25 毫升)所組成之溶液，然後將其於環境周圍溫度下攪拌 2 天。薄層色層分析之結果(5 %乙酸乙酯/己烷， $R_f$  值：0.4)顯示起始反應物質已完全消耗完畢。將水(100 毫升)及苯(100 毫升)添加至反應混合物，然後將其攪拌 10 分鐘。將經過分離收集之有機相以無水硫酸鎂乾燥去除水分，接著將其於減壓下濃縮後得到一黃色液體之化合物(17 公克，未經純化)。

步驟 b：將由步驟 a 取得之粗產物(17 公克)溶解於 6N 之氫氯酸水溶液(136 毫升)中，然後將其於回流下加熱 20 小時。於減壓

下將氫氰酸蒸發移除。接著以乙醇(2 x 200 毫升)稀釋生成之殘留物，並將其於減壓下加以濃縮。最後於混合物中添加入乙酸乙酯(250 毫升)，然後將其於 70°C 下攪拌 1 小時。當冷卻混合物時，有固體析出。將固體經由玻璃燒結之漏斗過濾之後得到黃色結晶固體之化合物(15 公克，未經純化)。

步驟 c：將由步驟 b 取得之產物(15 公克，74.4 毫莫耳)溶解於氫氰酸(300 毫升)中，然後將其冷卻至 -5°C。接著以滴流之方式將由亞硝酸鈉(9.75 公克，141.3 毫莫耳)溶於水(45 毫升)所組成之溶液於 30 分鐘之時間添加至混合物中。當完成添加之步驟之後，將反應混合物於環境周圍溫度下攪拌 3 小時。薄層色層分析之結果(於乙酸乙酯中， $R_f$  值：0.3)顯示起始反應物質已完全消耗完畢。以乙酸乙酯(3 x 250 毫升)萃取該水相。有機相則依序以水(2 x 200 毫升)及飽和之氯化鈉水溶液(200 毫升)洗滌。經過洗滌之有機相繼而以無水硫酸鎂乾燥去除水分，接著將其於減壓下濃縮後得到一黃色之固體(12.5 公克，未經純化)。

步驟 d：將由步驟 c 取得之產物(10 公克，54 毫莫耳)溶解於苯(200 毫升)中。接著於混合物中添加入乙醇(100 毫升)及硫酸(2 毫升)。然後將反應混合物於回流下加熱 4 小時。薄層色層分析之結果(於 5 % 乙酸乙酯/己烷中， $R_f$  值：0.7)顯示起始反應物質已完全消耗完畢。將有機溶劑於減壓下蒸發移除，然後以水(200 毫升)稀釋生成之殘留物。接著以 20 % 乙酸乙酯之己烷溶液(3 x 200 毫升)萃取該水相。合併後之有機相繼而以無水硫酸鎂乾燥去除水分，接著將其於減壓下濃縮後得到一黃色之殘留物，其隨之經由管柱色層分析法(矽膠：100 至 200 篩孔，沖提液：2 % 乙酸乙酯之己烷溶液)之純化後，結果製備得到一淡黃色液體之化合物(10 公克，產率 87%)。

步驟 e: 於 $-30^{\circ}\text{C}$ 下, 將一由步驟 d 取得之產物(10 公克, 47 毫莫耳)及 1-氟-2-硝基苯(6.6 公克, 47 毫莫耳)溶於二甲基甲醯胺(40 毫升)所組成之混合物添加至一攪拌中, 由三級-丁醇鉀(10.6 公克, 94 毫莫耳)於二甲基甲醯胺(60 毫升)所組成之懸浮溶液中。接著於相同之溫度下攪拌反應混合物 30 分鐘。薄層色層分析之結果(10%乙酸乙酯/己烷,  $R_f$  值: 0.6)顯示起始反應物質已完全消耗完畢。將反應混合物以水(1 公升)稀釋, 然後以 20%乙酸乙酯之己烷溶液(3 x 250 毫升)萃取之。有機相繼而以無水硫酸鎂乾燥去除水分。當溶劑於減壓下蒸發移除之後得到一淡黃色之化合物, 其隨之經由管柱色層分析法(矽膠: 100 至 200 篩孔, 沖提液: 2%乙酸乙酯之己烷溶液)之純化後, 結果製備得到一黃色液體之化合物(10.4 公克, 產率 68%)。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.12 (t, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.16-7.23 (m, 4H), 5.38 (s, 1H), 4.13-4.18 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.16 (t, 3H)。

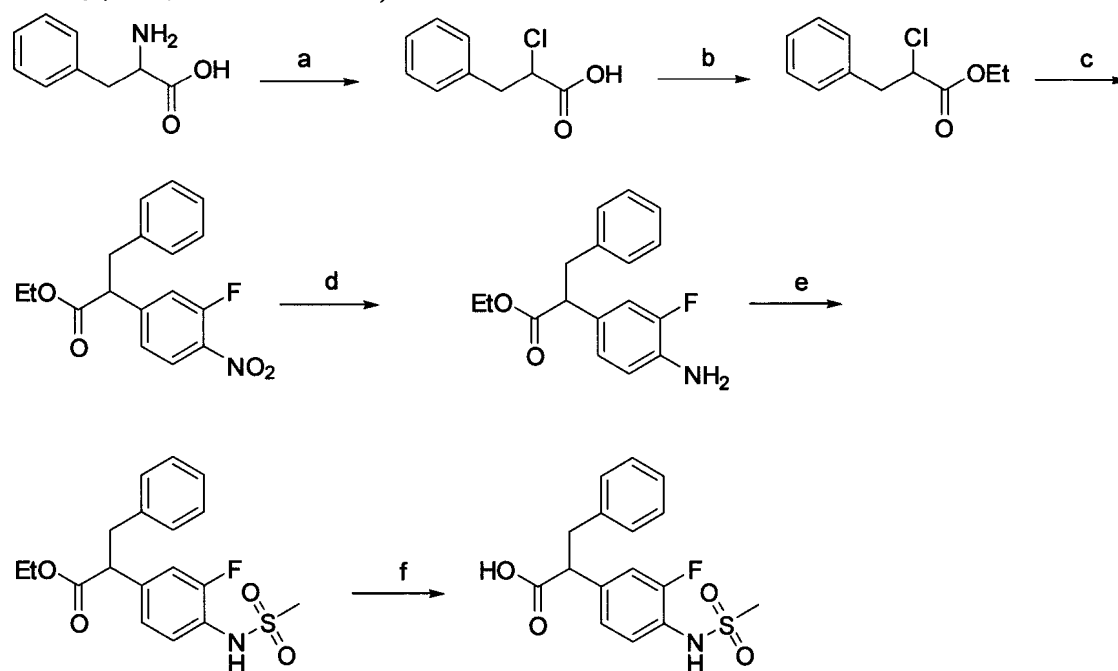
步驟 f: 於一 500 毫升之圓底瓶中, 將由步驟 e 取得之產物(10.4 公克, 33 毫莫耳)溶解於乙酸乙酯(150 毫升)中。然後於氮氣之環境下將鈀碳(520 毫克, 10%鈀)添加至混合物中。將反應混合物於大氣氮氣壓力下攪拌 12 小時。薄層色層分析之結果(20%乙酸乙酯/己烷,  $R_f$  值: 0.3)顯示起始反應物質已完全消耗完畢。將反應混合物經由矽藻土床過濾, 並以乙酸乙酯(3 x 100 毫升)洗滌該過濾床。然後有機相經過濃縮後得到一黃色之殘留物, 其隨之經由管柱色層分析法(矽膠: 100 至 200 篩孔, 沖提液: 10%乙酸乙酯之己烷溶液)之純化後, 結果製備得到純質之胺化合物(8 公克, 產率 85%)。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.10-7.15 (m, 4H), 6.89 (dd, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.68 (t, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.07-4.12 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.15 (t, 3H)。

步驟 g：將由步驟 f 取得之產物(8 公克，27.8 毫莫耳)溶解於二氯甲烷(120 毫升)中。接著於混合物中添加入吡啶(6.7 毫升，83.5 毫莫耳)。及硫酸(2 毫升)。然後於 0°C 下以滴流之方式將甲基磺醯氯(3.8 公克，33.4 毫莫耳)添加至反應混合物中，並將其於環境周圍溫度下攪拌 16 小時。薄層色層分析之結果(20 %乙酸乙酯之己烷溶液， $R_f$  值：0.2)顯示起始反應物質已完全消耗完畢。以二氯甲烷(200 毫升)稀釋反應混合物，然後以水(3 x 200 毫升)洗滌之。有機相繼而以無水硫酸鎂乾燥去除水分，接著將其於減壓下濃縮後得到一固體化合物，其隨之經由管柱色層分析法(矽膠：100 至 200 篩孔，沖提液：15 %乙酸乙酯之己烷溶液)之純化後，結果製備得到純質之化合物(8.8 公克，產率 78.6 %)。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  9.57 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.12-7.21 (m, 6H), 5.16 (s, 1H), 4.10-4.16 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.16 (t, 3H)。

步驟 h：將由步驟 g 取得之產物(4 公克，10.9 毫莫耳)溶解於四氫呋喃(60 毫升)中。接著於 0°C 下以滴流之方式將氫氧化鋰之水溶液(1M, 33 毫升，33 毫莫耳)添加至反應混合物中。將反應混合物於環境周圍溫度下攪拌 16 小時。薄層色層分析之結果(30 %乙酸乙酯之己烷溶液， $R_f$  值：0.05)顯示起始反應物質已完全消耗完畢。將溶劑於減壓下蒸發移除，然後以水(70 毫升)稀釋生成之殘留物。接著以乙酸乙酯(50 毫升)洗滌該水相，並以 2N 之氫氯酸水溶液將該水相酸化至 pH 3 至 4。經過酸化之水相然後以乙酸乙酯(3 x 50 毫升)進行萃取。合併後之有機相則以無水硫酸鎂乾燥去除水分，接著將其於減壓下濃縮後得到一白色之固體化合物(3.1 公克，產率 84 %)。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  9.57 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.12-7.21 (m, 6H), 5.16 (s, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

6.11.7 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)-3-苯基丙酸(2-(3-fluoro-4-

(methylsulphonamido)phenyl)-3-phenylpropanoic acid) 之合成(用於合成範例化合物 145)



步驟 a：將 2-氨基-3-苯基丙酸(10 公克，60.5 毫莫耳)溶解於濃氫氯酸水溶液(200 毫升)中，然後將其冷卻至 $-5^{\circ}\text{C}$ 。接著以滴流之方式將由亞硝酸鈉(7.9 公克，115 毫莫耳)溶於水(30 毫升)所組成之溶液於 30 分鐘之時間添加至混合物中。當完成添加之步驟之後，將反應混合物於環境周圍溫度下攪拌 2 小時。薄層色層分析之結果(於 50 %乙酸乙酯之己烷溶液中， $R_f$  值：0.4)顯示起始反應物質已完全消耗完畢。以乙酸乙酯(3 x 200 毫升)萃取該水相。有機相則依序以水(2 x 200 毫升)及飽和之氯化鈉水溶液(200 毫升)洗滌。經過洗滌之有機相繼而以無水硫酸鎂乾燥去除水分，接著將其於減壓下濃縮後得到一黃色之液體(12 公克，未經純化)。

步驟 b：將由步驟 a 取得之產物(12 公克，65 毫莫耳)溶解於苯(240 毫升)中。接著於混合物中添加入乙醇(120 毫升)及硫酸(2 毫升)。然後於使用 Deanstark 除水裝置下將反應混合物於回流下加熱 4 小時。薄層色層分析之結果(20 %乙酸乙酯之己烷溶液， $R_f$



值：0.6)顯示起始反應物質已完全消耗完畢。將有機溶劑於減壓下蒸發移除，然後以水(200 毫升)稀釋生成之殘留物。接著以 30 % 乙酸乙酯之己烷溶液(3 x 200 毫升)萃取該水相。合併後之有機相繼而以無水硫酸鎂乾燥去除水分，接著將其於減壓下濃縮後得到一淡黃色之殘留物，其隨之經由管柱色層分析法(矽膠：100 至 200 篩孔，沖提液：2 % 乙酸乙酯之己烷溶液)之純化後，結果製備得到一淡黃色液體之化合物(10 公克，產率 87 %)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.23-7.35 (m, 5H), 4.81 (q, 1H), 4.11 (q, 2H), 3.10-3.34 (m, 2H), 1.14 (t, 3H)。

步驟 c: 於-30°C 下，將一由步驟 b 取得之產物(13.5 公克，63.5 毫莫耳)及 1-氟-2-硝基苯(7.12 公克，63.5 毫莫耳)溶於二甲基甲醯胺(50 毫升)所組成之混合物添加至一攪拌中，由三級-丁醇鉀(14.3 公克，127 毫莫耳)於二甲基甲醯胺(90 毫升)所組成之懸浮溶液中。接著於相同之溫度下攪拌反應混合物 30 分鐘。薄層色層分析之結果(10 % 乙酸乙酯/己烷，R<sub>f</sub> 值：0.4)顯示起始反應物質已完全消耗完畢。將反應混合物以水(1.5 公升)稀釋，然後以 20 % 乙酸乙酯之己烷溶液(3 x 250 毫升)萃取之。有機相繼而以無水硫酸鎂乾燥去除水分。當溶劑於減壓下蒸發移除之後得到一淡黃色之化合物，其隨之經由管柱色層分析法(矽膠：100 至 200 篩孔，沖提液：2 % 乙酸乙酯之己烷溶液)之純化後，結果製備得到一淡棕色之固體(14.5 公克，產率 72 %)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 6.64-7.24 (m, 8H), 3.96 (q, 2H), 3.77 (t, 1H), 3.18(q, 1H), 2.90 (q, 1H), 1.02 (t, 3H)。

步驟 d: 於一 500 毫升之圓底瓶中，將由步驟 c 取得之產物(14.5 公克，45.7 毫莫耳)溶解於乙酸乙酯(300 毫升)中。然後於氮氣之環境下將鈀碳(700 毫克，10 % 鈀)添加至混合物中。將反應混合物於

大氣氫氣壓力下攪拌 12 小時。薄層色層分析之結果(20 %乙酸乙酯之己烷溶液,  $R_f$  值: 0.4)顯示起始反應物質已完全消耗完畢。將反應混合物經由矽藻土床過濾, 並以乙酸乙酯(3 x 150 毫升)洗滌該過濾床。然後有機相經過濃縮後得到一淡黃色之殘留物, 其隨之經由管柱色層分析法(矽膠: 100 至 200 篩孔, 沖提液: 10 %乙酸乙酯之己烷溶液)之純化後, 結果製備得到純質之胺化合物(12.5 公克, 產率 95 %)。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  6.64-7.24 (m, 8H), 5.06 (s, 2H), 3.96 (q, 2H), 3.77 (t, 1H), 3.18(q, 1H), 2.90 (q, 1H), 1.02 (t, 3H)。

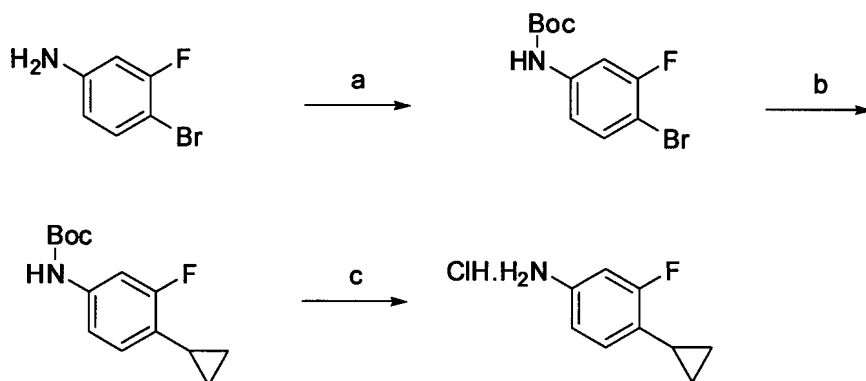
步驟 e: 將由步驟 d 取得之產物(12.5 公克, 43.5 毫莫耳)溶解於二氯甲烷(190 毫升)中。接著於混合物中添加吡啶(10.5 毫升, 130.5 毫莫耳)。然後於 0 至 5°C 下以滴流之方式將甲基磺醯氯(6 公克, 47.85 毫莫耳)添加至反應混合物中, 並將其於環境周圍溫度下攪拌 16 小時。薄層色層分析之結果(20 %乙酸乙酯之己烷溶液,  $R_f$  值: 0.2)顯示起始反應物質已完全消耗完畢。以二氯甲烷(200 毫升)稀釋反應混合物, 然後以水(3 x 200 毫升)洗滌之。有機相繼而以無水硫酸鎂乾燥去除水分, 接著將其於減壓下濃縮後得到一固體化合物, 其隨之經由管柱色層分析法(矽膠: 100 至 200 篩孔, 沖提液: 20 %乙酸乙酯之己烷溶液)之純化後, 結果製備得到純質之化合物(13.5 公克, 產率 85 %)。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  9.57 (s, 1H), 7.14-7.34 (m, 8H), 3.94-4.04 (m, 3H), 3.25 (q, 1H), 2.97-3.02 (m, 4H), 1.03 (t, 3H)。

步驟 f: 將由步驟 e 取得之產物(4 公克, 11 毫莫耳)溶解於四氫呋喃(60 毫升)中。接著於 10 至 15°C 下以滴流之方式將氫氧化鋰之水溶液(1M, 33 毫升, 33 毫莫耳)添加至反應混合物中。將反應混合物於環境周圍溫度下攪拌 16 小時。薄層色層分析之結果(於

30 %乙酸乙酯之己烷溶液中， $R_f$  值：0.05)顯示起始反應物質已完全消耗完畢。將溶劑於減壓下蒸發移除，然後以水(150 毫升)稀釋生成之殘留物。接著以乙酸乙酯(150 毫升)洗滌該水相，並以 2N 之氫氯酸水溶液將該水相酸化至 pH 3 至 4。經過酸化之水相然後以乙酸乙酯(3 x 150 毫升)進行萃取。合併後之有機相則以無水硫酸鎂乾燥去除水分，接著將其於減壓下濃縮後得到一白色之固體化合物(3 公克，產率 81 %)。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  12.53 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 7.15-7.33 (m, 8H), 3.91 (t, 1H), 3.26 (q, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.96 (t, 1H). MS  $m/z$  ( $M+1$ ): 338。

## 7. 經揀選具有通式(VI)之胺之製備

### 7.1 4-環丙基-3-氟苯胺氫氯酸鹽(4-cyclopropyl-3-fluoroaniline hydrochloride)之合成(用於合成範例化合物 126)



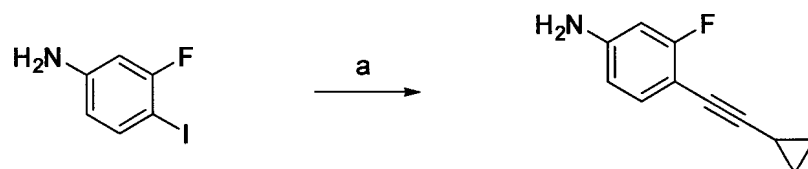
步驟 a：將三級-丁基氧基羰基酸酐(boc-anhydride)(6.4 公克，29.09 毫莫耳)添加至一由 4-溴-3-氟苯胺(4-bromo-3-fluoroaniline)(5 公克，26.4 毫莫耳)溶於水(40 毫升)所組成之混合物中，然後將其於室溫下攪拌 16 小時，直到反應物完全消耗為止。將水(50 毫升)添加至該澄清之溶液中以得到白色之沉澱物，過濾該固體，並以其水(2 x 20 毫升)將其洗滌，然後將其於減壓下乾燥之後得到一白色之固體(5.82 公克，76 %)。

步驟 b：將一由步驟 a 取得之產物(1 公克，3.46 毫莫耳)、環

丙基硼酸(cyclopropyl boronic acid)(0.74 毫莫耳)、三環己基膦(tricyclohexyl phosphine)(0.387 毫克, 1.38 毫莫耳)、磷酸鉀(tripotassium phosphate) (3.67 公克, 17.38 毫莫耳)等溶於甲苯(10 毫升)及水(10 毫升)所組成之懸浮溶液以通入氫氣之方式進行除氣 30 分鐘。然後於混合物中添加入乙酸鈮( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ )(155 毫克, 0.69 毫莫耳)。將混合物封入一密封之試管中並於  $110^\circ\text{C}$  下攪拌 20 小時。接著將反應混合物冷卻至室溫, 繼而將其以乙酸乙酯(200 毫升)稀釋, 然後以水(2 x 30 毫升)及飽和之氯化鈉水溶液(25 毫升)洗滌, 再以硫酸鈉將其乾燥去除水分, 最後於減壓下將其濃縮之後產生一殘留物。該殘留物隨之經由管柱色層分析法(矽膠: 100 至 200 篩孔; 沖提液: 2 % 乙酸乙酯之石油醚溶液)純化之後得到一白色之固體(600 毫克, 69 %)。

步驟 c: 於  $0^\circ\text{C}$  下, 將一由氫氯酸溶於乙醚(60 毫升)所組成之溶液添加至由步驟 b 取得之產物(2.65 公克, 10.55 毫莫耳)中, 然後將混合物於室溫下攪拌 36 小時。將固體過濾, 並以乙醚(3 x 10 毫升)及戊烷(3 x 10 毫升)將其洗滌, 經過乾燥之後得到所要呈白色固體之化合物(810 毫克, 43 %)。

7.2 4-(環丙基乙炔基)-3-氟苯胺  
(4-(cyclopropylethynyl)-3-fluoroaniline)之合成(用於合成範例化合物 139)

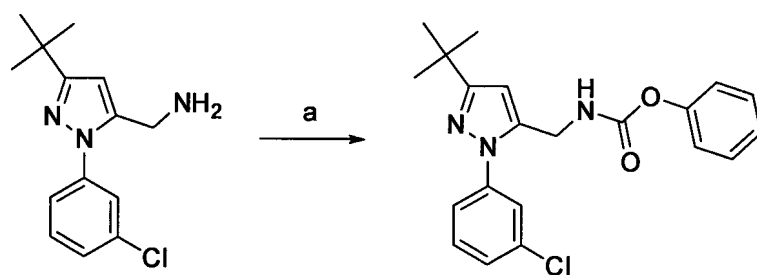


步驟 a: 將  $\text{CuI}$  (90 毫克, 0.47 毫莫耳)及三乙基胺(3.5 毫升, 25.62 毫莫耳)添加至一攪拌中, 由 4-碘-3-氟苯胺(4-iodo-3-fluoroaniline)(2.25 公克, 9.49 毫莫耳)溶於  $0^\circ\text{C}$  至  $-5^\circ\text{C}$  之

四氫呋喃(25 毫升)所組成之溶液中。然後於 $-5^{\circ}\text{C}$ 下將反應混合物以通入氫氣之方式進行除氧 30 分鐘。將(1,1'-双(二苯基膦)二茂鐵)二氯化鈀·二氯甲烷( $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) (346 毫克, 0.47 毫莫耳)添加至混合物中,並繼續將氫氣通入混合物中。經過 10 分鐘之後,於 $-5^{\circ}\text{C}$ 下將環丙基乙炔(cyclopropyl acetylene)(0.72 毫升, 8.54 毫莫耳)添加至混合物中,並將其於室溫下攪拌 16 小時。接著以乙醚(200 毫升)稀釋反應混合物,然後將其通過矽藻土過濾墊過濾,並隨後以乙醚(2 x 25 毫升)洗滌該過濾墊。將濾液濃縮,並將殘留物以管柱色層分析法(100 至 200 篩孔之矽膠),利用己烷為沖提液,純化之後得到呈淡棕色液體之標題化合物(750 毫克, 45%)。

8. 經揀選具有通式(VIa)或(V)之氨基甲酸苯酯及具有通式(IVa)之苯酯之製備

8.1 (3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基) 甲基氨基甲酸甲基苯酯 (methyl phenyl (3-tert-butyl-1-(3-chlorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl)methyl-carbamate) 之合成(用於合成範例化合物 57 至 65、122 及 144)

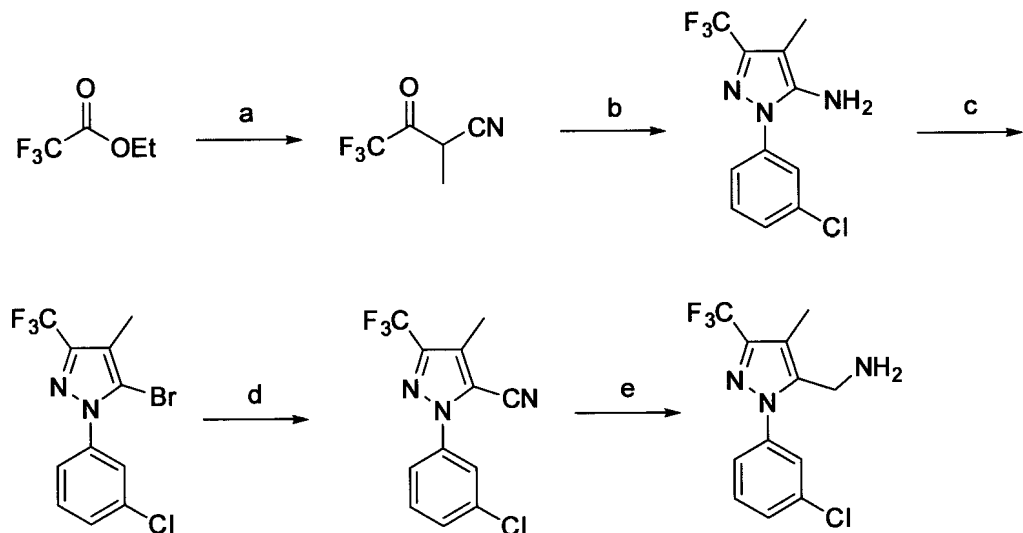


步驟 a: 將碳酸鉀(9.16 公克, 3.5 毫莫耳)添加至一由(3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲胺((3-tert-butyl-1-(3-chlorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl)methanamine)(5 公克, 18 毫莫耳)溶於二甲基甲醯胺(25 毫升, 5 倍)所組成之溶液中,然後將其冷卻至  $0^{\circ}\text{C}$ 。接著以滴流之方式將氯甲酸苯酯(3.28 公克

(2.65 毫升)，20 毫莫耳，1.1 克當量)於 15 分鐘之時間添加至混合物中，然後將全反應混合物於 0°C 下繼續攪拌 15 分鐘。以薄層色層分析法(20 %乙酸乙酯/己烷， $R_f$  值大約 0.3)監測反應之進度。當反應完全進行時，將反應內容物進行過濾，並以冷水(100 毫升)將濾液稀釋，然後以乙酸乙酯(3 x 25 毫升)萃取產物。合併後之有機相則以飽和之氯化鈉水溶液(100 毫升)洗滌，繼而以硫酸鈉乾燥去除水分，並隨後於減壓下被加以濃縮。生成之粗產物接著經由管柱色層分析法(矽膠，10 %乙酸乙酯/己烷)純化之後得到所要呈白色固體之產物(3.2 公克，45 %)。

## 9. 其他經揀選依據通式(II)之吡唑衍生物之製備

9.1 (1-(3-氯苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲胺  
 ((1-(3-chlorophenyl)-4-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)methanamine)之合成(用於合成範例化合物 84 及 134)



步驟 a：於 -20°C 下，將正丁基鋰(1.6 體積莫耳濃度)(24.7 公克(258.3 毫升)，0.38 莫耳，2.2 克當量)以滴流之方式於 2 小時之時間添加至一由二異丙基胺(40.8 公克(57 毫升)，0.404 莫耳，2.3 克當量)溶於四氫呋喃(400 毫升)所組成之溶液中，然後於 0°C 下將反

應內容物攪拌 30 至 45 分鐘。將反應內容物冷卻至  $-75^{\circ}\text{C}$ ，然後將一由 2,2,2-三氟乙酸乙酯(ethyl 2,2,2-trifluoroacetate)(25 公克，0.17 莫耳)溶於四氫呋喃(200 毫升)所組成之溶液以滴流之方式於 2 小時之時間添加至反應混合物中。將反應混合物先於  $-75^{\circ}\text{C}$  下攪拌 1 小時，接著再於室溫下繼續攪拌 1 小時。以薄層色層分析法(50 % 乙酸乙酯/己烷， $R_f$  值大約 0.5)監測反應之進度。當反應完全進行時，將冰水(700 毫升)加入反應混合物中以終止反應之進行，接著將溶劑完全蒸餾移除。生成之殘留物繼而以二氯甲烷(3 x 300 毫升)進行洗滌，並以 30 % 氫氯酸水溶液將反應內容物酸化，然後以乙醚(3 x 400 毫升)萃取產物。合併後之有機相繼而以硫酸鈉乾燥去除水分，並隨後於減壓下被加以濃縮。生成之粗產物接著於真空下經由蒸餾濃縮之後得到於  $35^{\circ}\text{C}/0.1\text{ mm}$  下呈無色液體之產物(17 公克，64 %)。

步驟 b：將由步驟 a 取得之產物(10 公克，0.066 毫莫耳)置入氫氯酸之乙醇溶液(300 毫升，30 倍)中，然後於混合物中添加入 3-氯苯基聯氨(3-chlorophenyl hydrazine)(9.43 公克，0.066 莫耳，1 克當量)。將反應混合物於回流下加熱 2 小時。以薄層色層分析法(20 % 乙酸乙酯/己烷， $R_f$  值大約 0.3)監測反應之進度。當反應完全進行時，濃縮反應內容物，並將殘留物置入水(200 毫升)中。接著以 1N 之氫氧化鈉水溶液將反應內容物鹼化至 pH 值大約 12 左右，然後將其過濾。將所得到之固體置入乙酸乙酯(200 毫升)中，並以硫酸鈉將該內容物乾燥去除水分，然後於減壓下經濃縮之後產生所要呈紅色固體之產物(12 公克，產率 65 %)。

步驟 c：將溴化酮(11.33 公克，0.0511 莫耳，1.2 克當量)置入乙腈(176 毫升)中，並將其加熱至  $150^{\circ}\text{C}$ 。接著於混合物中添加入正丁基腈(n-butyl nitrile)(6.59 公克(7.47 毫升)，0.063 莫耳，1.5 克

當量)，然後於 150°C 下以滴流之方式將一由步驟 b 所取得之產物 (11.75 公克，0.042 莫耳) 溶於乙腈 (176 毫升) 所組成之溶液於 30 分鐘之時間添加至反應混合物中，並攪拌反應混合物 15 分鐘。利用薄層色層分析法 (5 % 乙酸乙酯/己烷， $R_f$  值大約 0.7) 監測反應之進度。當反應完全進行之後，將乙腈蒸餾移除，並將殘留物置入冰水 (300 毫升) 中，然後以乙酸乙酯 (5 x 100 毫升) 萃取產物。合併後之萃取液繼而以硫酸鈉乾燥去除水分，然後於減壓下被加以濃縮。所得到之粗產物隨之經由管柱色層分析法 (矽膠，純己烷) 被加以純化。純質之產物並未被分離，且取得之混合物呈紅色之液體 (16 公克，未經純化)，且相同之產物被使用於下一步驟中。

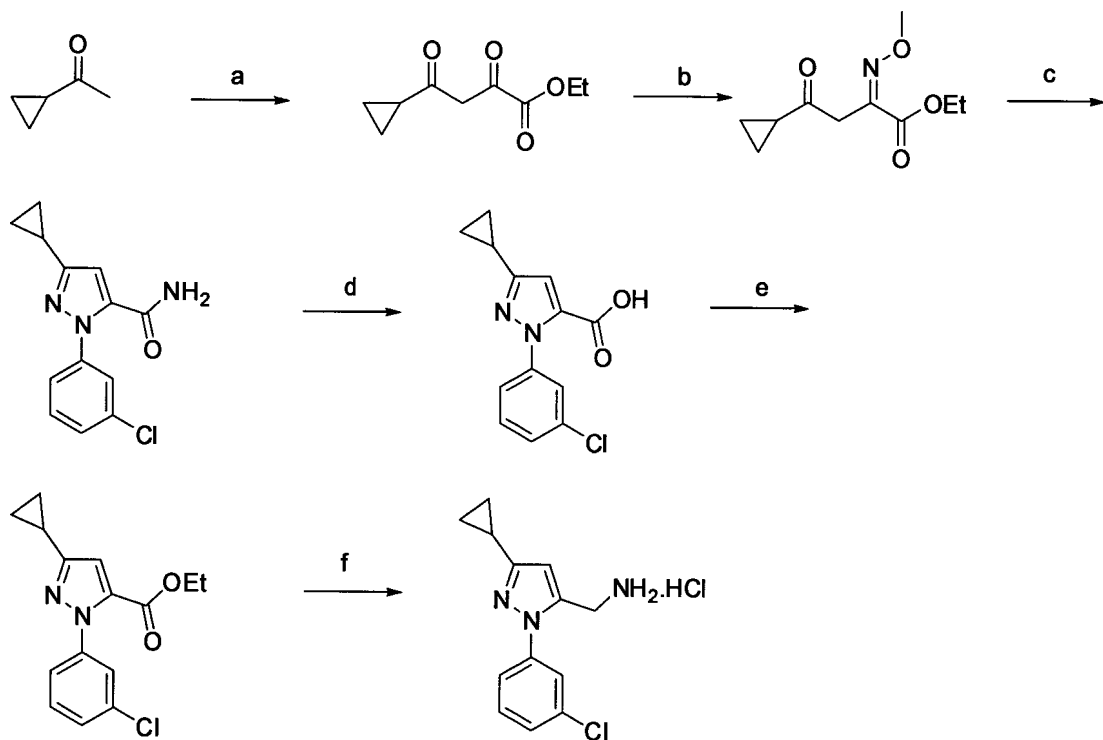
步驟 d：將氰化銅 (6.8 公克，0.076 莫耳，2 克當量) 及碘化鈉 (100 公克，催化量) 添加至一由步驟 c 所取得之產物 (13 公克，0.038 莫耳) 溶於 N-甲基吡咯烷酮 (NMP) (130 毫升，10 倍) 所組成之溶液中。將反應混合物置入一預先加熱至 180°C 之油浴中，並令其攪拌 8 小時。利用薄層色層分析法 (5 % 乙酸乙酯/己烷， $R_f$  值大約 0.4) 監測反應之進度。當反應完全進行之後，以水 (200 毫升) 稀釋反應內容物，然後以乙酸乙酯 (5 x 100 毫升) 萃取產物。合併後之萃取液繼而以冷水 (5 x 50 毫升) 洗滌，再經由硫酸鈉乾燥去除水分，然後於減壓下被加以濃縮。所得到之粗產物隨之經由管柱色層分析法 (矽膠，2 % 乙酸乙酯/己烷) 被加以純化，結果得到所要呈淡黃色固體之產物 (8 公克)。

步驟 e：將於 0 至 5°C 下，將由硼烷-四氫呋喃絡合物 (boran-THF) 於四氫呋喃 (70 毫升) 所組成之溶液添加至一由步驟 d 取得之產物 (5 公克，0.017 莫耳) 溶於無水四氫呋喃 (30 毫升，6 倍) 所組成之溶液中。將此反應混合物緩緩加熱至 50°C，並令其攪拌 12 小時。利用薄層色層分析法 (75 % 乙酸乙酯/己烷， $R_f$  值大約 0.2) 監測反應之



進度。當反應完全進行之後，於 0°C 下以濃氫氯酸將反應內容物酸化，並將反應內容物於室溫下攪拌 2 小時。以 10 % 之氫氧化鈉水溶液將反應內容物鹼化至 pH 值大約 12 左右，然後以乙酸乙酯(5 x 50 毫升)萃取產物。合併後之萃取液繼而以硫酸鈉乾燥去除水分，然後於減壓下被加以濃縮。生成之固體以 10 % 乙醚/己烷洗滌，然後經過乾燥之後得到所要呈白色固體之產物(3 公克，產率 59 %，熔點：82 至 86°C)。

9.2 (1-(3-氯苯基)-3-環丙基-1H-吡唑-5-基) 甲胺氫氯酸鹽((1-(3-chlorophenyl)-3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)methanamine hydrochloride)之合成(用於合成範例化合物 128)



步驟 a：於室溫下，將草酸二乙酯(diethyl oxalate)(0.92 毫升，6.85 毫莫耳，1 克當量)添加至一含有乙醇鈉(sodium ethoxide)之溶液中(新鮮配製，其係將鈉(1 公克，8.2 毫莫耳，1.2 克當量)溶解於乙醇(30 毫升)中)，然後於 0°C 下以滴流之方式將環丙基甲基酮(cyclopropyl methyl ketone)( 0.74 毫升，7.5 毫莫耳，1.1 克當量)

添加至混合物中。將反應混合物緩緩加熱至室溫，並將其攪拌 3 小時。接著於混合物中添加冰水(10 毫升)，然後於減壓下將乙醇蒸發移除。以 2N 之氫氯酸水溶液(15 毫升)稀釋殘留之水相，並以乙醚(2 x 25 毫升)萃取之。有機相則以飽和之氯化鈉水溶液洗滌，繼而以硫酸鈉將其乾燥去除水分，最後將其過濾及濃縮之後得到一淡棕色之液體(400 毫克，產率：31%)。

步驟 b：於室溫下，將甲氧基胺(methoxylamine)(30 %之水溶液，0.4 毫升，0.651 毫莫耳，1.2 克當量)添加至一由步驟 a 取得之產物(200 毫克，0.543 毫莫耳，1 克當量)溶於乙醇(8 毫升)所組成之溶液中，然後將反應混合物攪拌 1 小時。將乙醇於減壓下蒸發移除，殘留之水相則以乙酸乙酯(15 毫升)萃取。有機相接著以水(10 毫升)及飽和之氯化鈉水溶液(10 毫升)洗滌，繼而以硫酸鈉將其乾燥去除水分，最後將其過濾及於減壓下濃縮之後得到一淡黃色之液體(180 毫克，產率：78%)。

步驟 c：將一由步驟 b 取得之產物(1.1 公克，5.164 毫莫耳，1 克當量)及 3-氯苯基聯氨氫氯酸鹽(1.84 公克，10.27 毫莫耳，2 克當量)所組成之混合物置入乙酸(20 毫升)及 2-甲氧基乙醇(10 毫升)中，然後將反應混合物於 105°C 下加熱 3 小時。將溶劑蒸發移除，並以乙酸乙酯(60 毫升)萃取殘留物。有機相接著以水(10 毫升)及飽和之氯化鈉水溶液(10 毫升)洗滌，繼而以硫酸鈉將其乾燥去除水分，最後將其過濾及於減壓下濃縮之後得到一殘留物。該殘留物接著以管柱色層分析法(矽膠：100 至 200 篩孔；沖提液：2% 乙酸乙酯之石油醚溶液)純化之後得到一淡棕色之半固體(1.15 公克，77%)。

步驟 d：於 0°C 下，將氫氧化鋰(1.08 公克，25.71 毫莫耳，3 克當量)添加至一由步驟 c 取得之產物(2.5 公克，8.62 毫莫耳，1

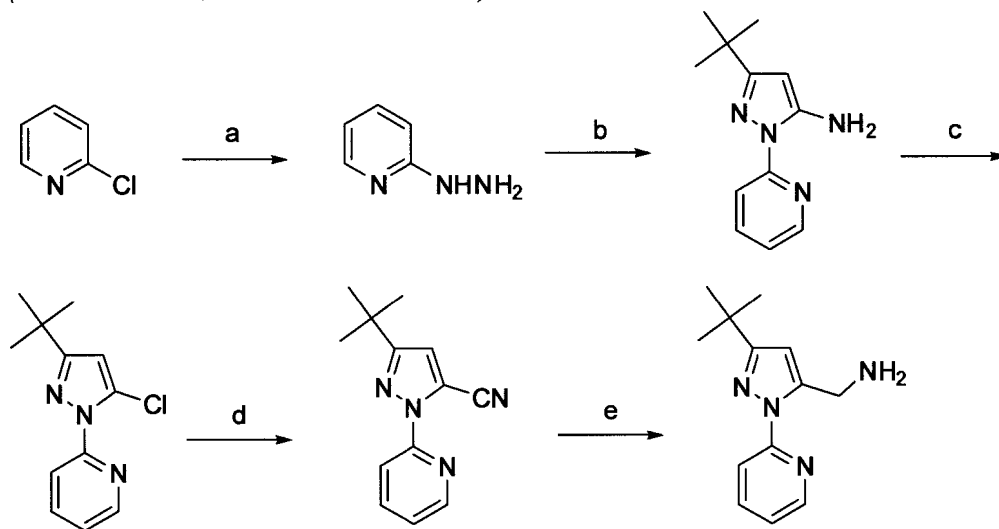
克當量)溶於含有四氫呋喃(15 毫升)、甲醇(9 毫升)及水(3 毫升)組成之混合液所組成之溶液中，然後將反應混合物於室溫下攪拌 2 小時。將溶劑蒸發移除，並以 2N 之氫氯酸水溶液(1.2 毫升)將殘留物之 pH 值調整至大約 3 左右。接著以乙酸乙酯(2 x 60 毫升)萃取該酸性之水相；合併後之有機相則以水(10 毫升)及飽和之氯化鈉水溶液(10 毫升)洗滌，繼而以硫酸鈉將其乾燥去除水分，最後將其過濾及於減壓下濃縮之後產生一灰白色之固體(1.4 公克，62%)。

步驟 e：於 0°C 下，將吡啶(0.25 毫升，3.2 毫莫耳，0.6 克當量)及三級-丁基氧基羰基酸酐((Boc)<sub>2</sub>O)(1.4 毫升，6.37 毫莫耳，1.2 克當量)添加至一由步驟 d 取得之產物(1.4 公克，8.62 毫莫耳，1 克當量)溶於 1,4-二氧環己烷(30 毫升)所組成之溶液中，然後將生成之反應混合物於相同之溫度下攪拌 30 分鐘。接著於 0°C 下將碳酸氫銨(ammonium bicarbonate)(0.84 公克，10.63 毫莫耳，2 克當量)添加至反應混合物中，然後將其於室溫下隔夜攪拌。將反應混合物以水(10 毫升)稀釋，並以乙酸乙酯(2 x 30 毫升)萃取該水相。有機相隨之以 2N 之氫氯酸水溶液(20 毫升)、水(10 毫升)及飽和之氯化鈉水溶液(10 毫升)洗滌添，繼而以硫酸鈉乾燥去除水分，最後將其過濾及於減壓下濃縮之後產生一殘留物。該殘留物接著以管柱色層分析法(矽膠：100 至 200 篩孔；沖提液：乙酸乙酯之石油醚溶液(16：84))純化之後得到一白色之固體(1 公克，72%)。

步驟 f：於 0°C 下，將硼烷·二甲基硫醚(BH<sub>3</sub>·DMS)(1.44 公克，15.32 毫莫耳，2 克當量)添加至一由步驟 e 取得之產物(2 公克，7.66 毫莫耳，1 克當量)溶於四氫呋喃(25 毫升)所組成之溶液中，並將反應混合物於 70°C 下加熱 3 小時。接著將反應混合物冷卻至 0°C，然後於反應混合物中添加入甲醇(15 毫升)，並將其於回流下加熱 1

小時。將反應混合物冷卻至室溫，然後將溶劑於減壓下蒸發移除。將生成之殘留物溶解於乙醚(15 毫升)中，接著將其冷卻至 0°C，然後於混合物中添加一由氫氯酸溶於 1,4-二氧環己烷(3 毫升)所組成之溶液(反應混合物之 pH 值大約為 4 左右)。將沉澱之固體過濾，然後將其以乙醚(5 毫升，三次)洗滌後產生呈白色固體之氫氯酸鹽化合物(600 毫克，28%)。

9.3 (3- 三級 - 丁基 -1-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)甲胺 ((3-*tert*-butyl-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)methanamine) 之合成 (用於合成範例化合物 127)



步驟 a：將水合聯氨(132 毫升，6.6 倍)添加至一由 2-氯吡啶(2-chloro-pyridine)(20 公克，0.17 莫耳)溶於乙醇(100 毫升，5 倍)所組成之溶液中，然後將反應混合物於回流下加熱 15 小時。利用薄層色層分析法(40%乙酸乙酯/己烷， $R_f$  值大約為 0.1)監測反應之進度。由於反應尚未完全進行完畢，故繼續讓反應混合物於回流下加熱 15 小時，並以薄層色層分析法監控之。當反應完全進行之後，將聯氨氫氯酸鹽之乙醇溶液於 100°C 下完全蒸餾移除，並將殘留物置入二氯甲烷(500 毫升)中，然後以飽和之碳酸鈉水溶液(100 毫升)洗滌該反應內容物。合併後之有機相繼而以硫酸鈉乾燥去除水分，並將其於減壓下加以濃縮後得到呈低熔點固體之粗產物(11

公克，未經純化)。該粗產物直接被使用於下一步驟中。

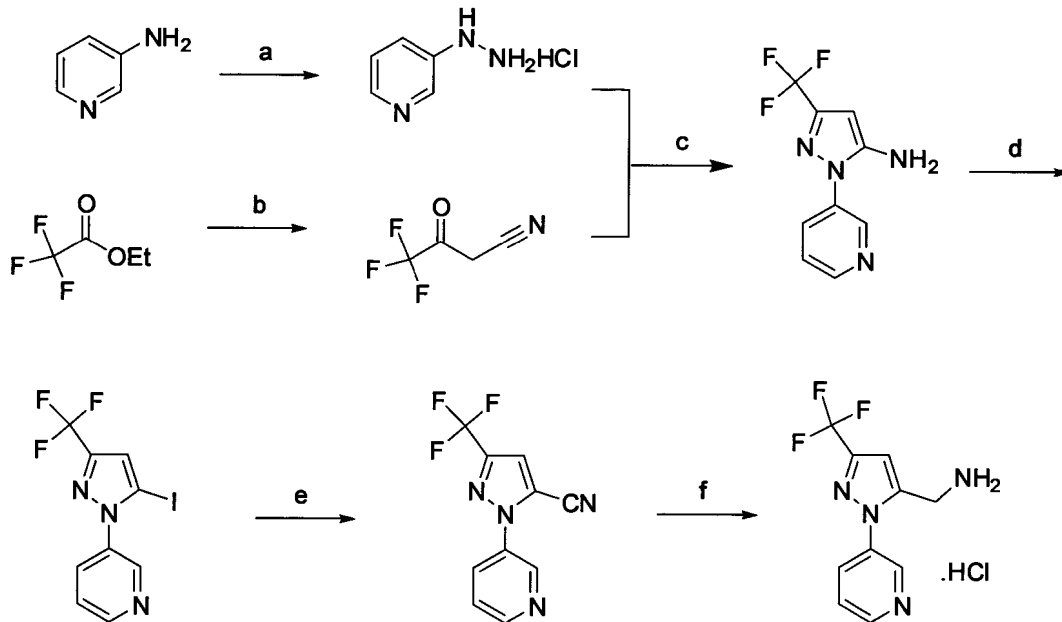
步驟 b：將 4,4-二甲基-3-氧基戊腈 (4,4-dimethyl-3-oxopentanenitrile) (11.3 公克，0.09 莫耳，0.9 克當量) 分成數個部份添加至一攪拌中，由步驟 a 取得之產物 (11 公克，未經純化) 溶於乙醇 (110 毫升，10 倍) 所組成之溶液中，然後再於混合物中添加加入催化量之氫氯酸。將反應混合物加熱至 100°C，並於回流下加熱 6 小時。利用薄層色層分析法 (20 % 乙酸乙酯/己烷， $R_f$  值大約為 0.7) 監測反應之進度。當反應完全進行之後，將乙醇蒸餾移除，並將殘留物置入水 (200 毫升) 中，然後以乙酸乙酯 (2 x 100 毫升) 萃取產物。合併後之萃取液繼而以硫酸鈉乾燥去除水分，並將其於減壓下加以濃縮。所得到之粗產物隨之經由管柱色層分析法 (矽膠，10 % 乙酸乙酯/己烷) 被加以純化，結果得到所要呈灰白色固體之產物 (18 公克)。

步驟 c：將氯化銅 (12.3 公克，0.09 莫耳，5 克當量) 添加至一由步驟 b 取得之產物 (4 公克，0.01 莫耳) 溶於乙腈 (80 毫升) 所組成之溶液中。接著以滴流之方式將一由三級-丁基腈 (tert-butyl nitrile) (2.8 公克 (3.3 毫升)，0.023 莫耳，1.5 克當量) 溶於乙腈 (40 毫升 (總共 120 毫升，30 倍)) 所組成之溶液於 10 分鐘之時間添加至反應混合物中，然後將全反應混合物於室溫下攪拌 5 小時。利用薄層色層分析法 (10 % 乙酸乙酯/己烷， $R_f$  值大約為 0.3) 監測反應之進度。當反應完全進行之後，將乙腈蒸餾移除，並將殘留物置入水 (100 毫升) 中，然後以乙酸乙酯 (2 x 200 毫升) 萃取產物。合併後之萃取液繼而以硫酸鈉乾燥去除水分，並將其於減壓下加以濃縮。所得到之粗產物隨之經由管柱色層分析法 (矽膠，4 % 乙酸乙酯/己烷) 被加以純化，結果得到所要呈淡黃色液體之產物 (2.1 公克，產率：48 %)。

步驟 d：將氰化銅(1.56 公克，0.017 莫耳，2 克當量)分成數個部份添加至一由步驟 c 取得之產物(2.1 公克，0.008 莫耳)溶於 N-甲基吡咯烷酮(NMP)(21 毫升，1 倍)所組成之溶液中，然後再於其中添加入催化劑量之碘化鈉。將反應混合物加熱至 180°C，並於該溫度下維持 4 小時。利用薄層色層分析法(10 %乙酸乙酯/己烷， $R_f$  值大約為 0.5)監測反應之進度。當反應完全進行之後，以乙酸乙酯稀釋該反應內容物，然後將內容物通過矽藻土床過濾，接著再以冷水(50 毫升)洗滌濾液。有機相繼而以硫酸鈉乾燥去除水分，並將其於減壓下加以濃縮。所得到之粗產物隨之經由管柱色層分析法(矽膠，6 至 8 %乙酸乙酯/己烷)被加以純化，結果得到所要呈灰白色固體之產物(0.8 公克，產率：40%)。

步驟 e：將催化劑量之雷尼鎳(Raney nickel)添加至一由步驟 d 取得之產物(1.5 公克，0.006 莫耳)溶於甲醇(20 毫升)所組成之溶液中。接著將反應混合物於 60 psi 下進行氫化 1 小時。利用薄層色層分析法(15 %乙酸乙酯/己烷， $R_f$  值大約為 0.1)監測反應之進度。當反應完全進行之後，將反應內容物於矽藻土床上過濾，然後以甲醇洗滌之。所得到之濾液經由管柱色層分析法(矽膠，6 %乙酸乙酯/己烷)被加以純化，結果得到呈乳白色油狀物之標題產物(1.4 公克，產率：97%)。

9.4 (1-(吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)甲胺氫氯酸鹽  
((1-(pyridin-3-yl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)methanamine  
hydro-chloride)之合成(用於合成範例化合物 136)



步驟 a：於溫度維持在  $0^\circ\text{C}$  下，將一由亞硝酸鈉(35.23 公克，510.6 毫莫耳)溶於水(40 毫升)所組成之溶液以滴流之方式於 15 分鐘之時間添加至一冰冷，由吡啶-3-胺(pyridin-3-amine)(40 公克，425.5 毫莫耳)溶於  $0^\circ\text{C}$  之濃氫氯酸(500 毫升)中。當完成添加之後，將溶液攪拌 20 分鐘。接著於溫度維持在  $0^\circ\text{C}$  下將此溶液以滴流之方式於 20 分鐘之時間添加至一由氯化亞錫( $\text{SnCl}_2$ )(177.5 公克，936.3 毫莫耳)溶於濃氫氯酸(100 毫升)所組成之溶液中，然後將生成之黃色溶液於  $0^\circ\text{C}$  下攪拌 30 分鐘。將生成之黃色固體加以過濾，並以水(3 x 50 毫升)將其洗滌，經過乾燥之後得到呈黃色固體之產物(106.5 公克，未經純化)。

步驟 b：於  $0^\circ\text{C}$  下，將乙腈(38.46 毫升，731.7 毫莫耳)以滴流之方式添加至一冰冷，由氫化鈉(60 % 均散於油中之液體，29.26 公克，731.7 毫莫耳)溶於 1,4-二氧環己烷(450 毫升)所組成之懸浮溶液中，然後將其攪拌 30 分鐘。將反應混合物冷卻至  $-5^\circ\text{C}$ ，接著於反應混合物中緩緩添加入 2,2,2-三氟乙酸乙酯(83.12 公克，585.36 毫莫耳)，並將其於室溫下攪拌 16 小時。將反應混合物冷卻至  $-0^\circ\text{C}$ ，接著於混合物中添加入甲醇(150 毫升)以終止反應之進行，再將混合物以乙酸乙酯(300 毫升)加以稀釋，然後以稀釋之氫

氯酸水溶液將混合物之 pH 值調整至大約 4 左右。將有機相分離收集，水相部份則以乙酸乙酯(2 x 250 毫升)萃取。合併後之乙酸乙酯層則以水(250 毫升)及飽和之氯化鈉水溶液(200 毫升)洗滌，繼而經由硫酸鈉將其乾燥去除水分，然後經由過濾及於減壓下濃縮之後得到一棕色之液體(57 公克)。此粗化合物本身在無進一步之純化下被繼續使用。

步驟 c：將一由步驟 b 取得之產物(57 公克，未經純化；416.05 毫莫耳)及由步驟 a 取得之產物(60.5 公克，416.05 毫莫耳)溶於乙醇(650 毫升)所組成之溶液於回流下攪拌 3 小時。然後將反應混合物加以濃縮；並以乙酸乙酯(2 公升)稀釋生成之殘留物，接著以水(2 x 500 毫升)及飽和之氯化鈉水溶液(500 毫升)洗滌該有機相，繼而以硫酸鈉將其乾燥去除水分，然後將其經由過濾及於減壓下濃縮之後產生一殘留物。該殘留物隨之經由管柱色層分析法(矽膠：100 至 200 篩孔；沖提液：30 % 乙酸乙酯之石油醚溶液)純化之後得到一黃色之固體(31.48 公克)。

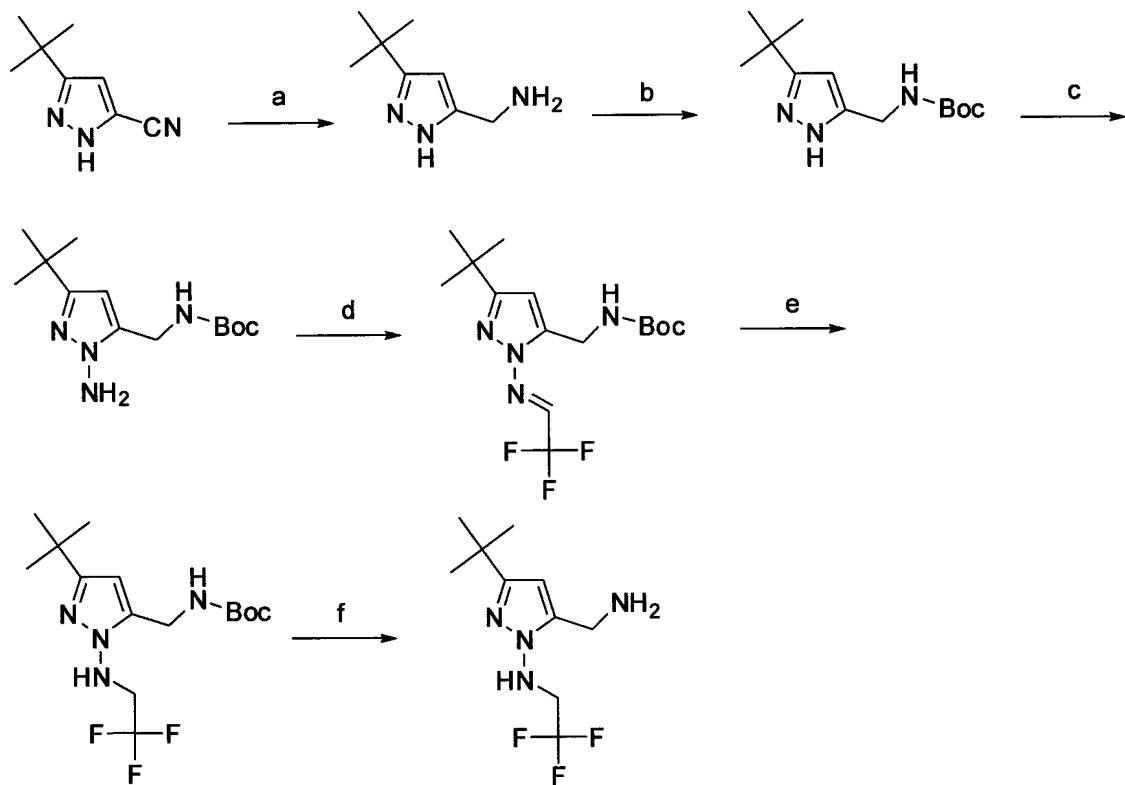
步驟 d：於 0°C 下，將一由步驟 c 取得之產物(23.5 公克，103.07 毫莫耳)溶於乙腈(100 毫升)所組成之溶液以滴流之方式添加至一冰冷，由碘化鉀(51.3 公克，309.21 毫莫耳)及亞硝酸異戊酯(41.16 毫升，309.21 毫莫耳)於無水乙腈(350 毫升)所組成之懸浮溶液中，並將反應混合物於 100°C 下攪拌 20 小時。然後將反應混合物加以濃縮；並以乙酸乙酯(1 公升)稀釋生成之殘留物，接著以水(2 x 400 毫升)及飽和之氯化鈉水溶液(200 毫升)洗滌該有機相，繼而以硫酸鈉將其乾燥去除水分，然後將其經由過濾及於減壓下濃縮之後產生一殘留物。該殘留物隨之經由管柱色層分析法(矽膠：100 至 200 篩孔；沖提液：30 % 乙酸乙酯之石油醚溶液)純化之後得到一淡黃色之固體(16.52 公克，37 %)。



步驟 e：將氰化亞銅(6.53 公克，73.0 毫莫耳)添加至一由步驟 d 取得之產物(16.5 公克，48.67 毫莫耳)溶於無水 N-甲基吡咯烷酮(NMP) (150 毫升)所組成之溶液中，然後將反應混合物於 200°C 下攪拌 2 小時。將反應混合物冷卻至室溫，接著於混合物中添加入乙二胺(ethylene diamine)(50 毫升)以終止反應之進行，再將混合物以乙酸乙酯(800 毫升)加以稀釋。將生成之懸浮溶液經由矽藻土床過濾，接著以乙酸乙酯(2 x 100 毫升)洗滌該過濾床。合併後之濾液則以水(2 x 300 毫升)及飽和之氯化鈉水溶液(250 毫升)洗滌，繼而以硫酸鈉將其乾燥去除水分，然後將其經由過濾及於減壓下濃縮之後產生一殘留物。該殘留物隨之經由管柱色層分析法(矽膠：100 至 200 篩孔；沖提液：20 至 30 % 乙酸乙酯之石油醚溶液)純化之後得到一黃色之固體(5.12 公克，44 %)。

步驟 f：將雷尼鎳(3 公克，濕式，經甲醇(4 x 5 毫升)洗滌)添加至一由步驟 e 取得之產物(4.5 公克，18.9 毫莫耳)溶於飽和之氫甲醇溶液(50 毫升)所組成之溶液中，然後將反應混合物置入一 Parr 氫化瓶中並於室溫下 40 psi 之壓力下進行氫化 4 小時。將反應混合物經由矽藻土床過濾，並將濾液於減壓下加以濃縮。接著將生成之殘留物置入飽和之氫氯酸乙醚溶液(50 毫升)中，並將其攪拌 2 小時。接乙醚移除，並以乙醚(3 x 10 毫升)洗滌生成之固體，然後將其於真空下乾燥之後得到呈淡棕色固體之產物化合物(1.2 公克，23 %)。

9.5 5-(胺基甲基)-3-三級-丁基-N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-1-胺  
(5-(aminomethyl)-3-tert-butyl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pyrazol-1-amine)之合成(用於合成範例化合物 98)



步驟 a：將雷尼鎳(5 公克，1 倍)添加至一由三級-丁基-1H-吡唑-5-腈(*tert*-butyl-1H-pyrazole-5-carbonitrile)(5 公克，0.033 莫耳)溶於甲醇(100 毫升，20 倍)所組成之溶液中，然後將反應混合物於 70 psi 下進行氫化反應 1 至 2 小時。利用薄層色層分析法(40 % 乙酸乙酯/己烷， $R_f$  值大約為 0.1)監測反應之進度。當反應完全進行之後，將反應混合物進行過濾，並以甲醇(100 毫升)洗滌過濾床。接著將甲醇完全蒸餾移除，並將生成之淡黃色液體粗產物(5 公克，未經純化)直接使用於下一步驟中。

步驟 b：將碳酸鈉(5.1 公克，0.04 莫耳，1.5 克當量)添加至一攪拌中，由步驟 a 取得之產物(5 公克，未經純化)溶於甲醇(50 毫升，10 倍)所組成之溶液中，並將其攪拌 15 分鐘。將反應內容物冷卻至 0°C，然後以滴流之方式將 boc 酸酐(6.97 公克，1.1 克當量)於 10 分鐘之時間添加至反應混合物中，然後將全反應混合物於 0°C 下攪拌 30 分鐘。利用薄層色層分析法(50 % 乙酸乙酯/己烷， $R_f$  值大約為 0.3)監測反應之進度。當反應完全進行之後，將甲醇完全蒸餾移除，並將生成之殘留物置入水中(100 毫升)，然後以乙酸

乙酯(2 x 100 毫升)萃取產物。合併後之萃取液繼而經由硫酸鈉乾燥去除水分，隨之於減壓下被加以濃縮。生成之粗產物接著再經由己烷之再結晶後產生所要呈白色固體之產物(4.5 公克)。

步驟 c：將氫氧化鈉(7.9 公克，0.19 莫耳，1.0 克當量)添加至一攪拌中，由步驟 b 取得之產物(5 公克，0.019 莫耳)溶於二甲基甲醯胺(50 毫升，10 倍)所組成之溶液中。將反應內容物冷卻至 0°C，然後將羥基胺-O-磺酸(hydroxylamine-O-sulphonic acid)(6.4 公克，0.057 毫莫耳，3 克當量)分成數個部份於 30 分鐘之時間添加至反應混合物中，然後將反應混合物於 0°C 下攪拌 2 小時。利用薄層色層分析法(30 %乙酸乙酯/己烷， $R_f$  值大約為 0.4)監測反應之進度。當反應完全進行之後，將反應內容物倒入碎冰(200 公克)之中，並將內容物過濾。將取得之固體置入己烷(100 毫升)中，然後將其過濾及乾燥之後得到所要呈白色固體之產物(4 公克，產率 75 %)。

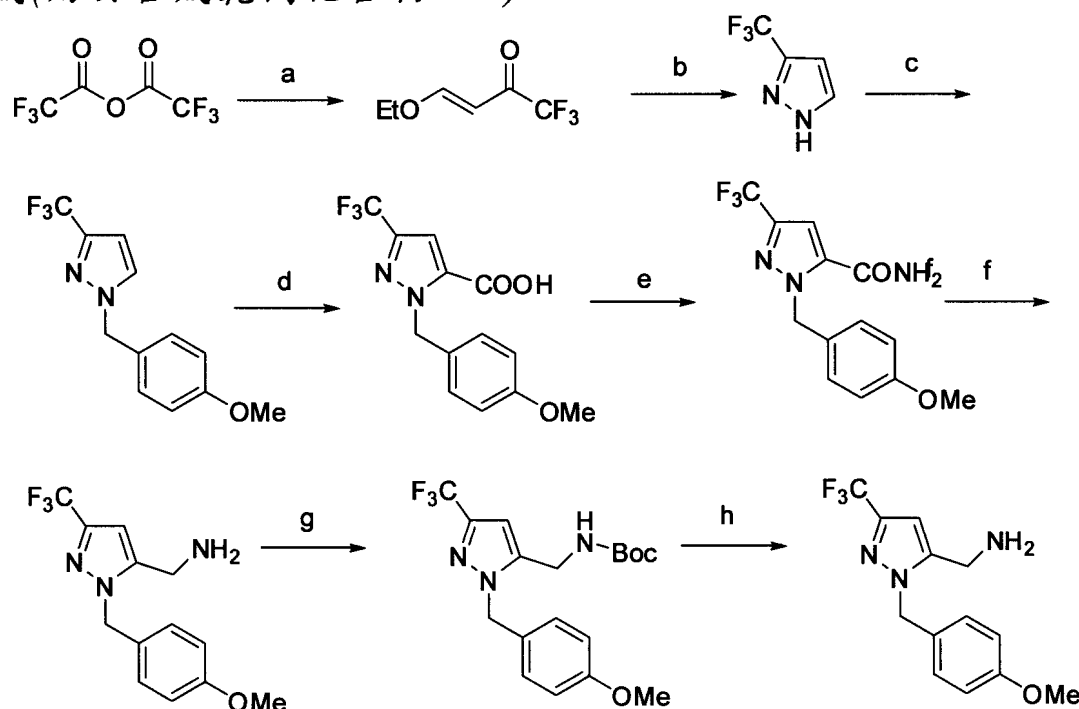
步驟 d：將含有三氟乙醛(trifluoroacetaldehyde)(50 毫升中含 1.41 公克(0.014 莫耳，2 克當量))之乙醚溶液添加至一攪拌中，由步驟 c 取得之產物(2 公克，0.001 莫耳)溶於乙醇(20 毫升，10 倍)所組成之溶液中。將反應混合物於室溫下攪拌 12 小時。利用薄層色層分析法(10 %乙酸乙酯/己烷， $R_f$  值大約為 0.7)監測反應之進度。當反應完全進行之後，將乙醇完全蒸餾移除，並將生成之粗產物以管柱色層分析法(矽膠，己烷)純化之後得到所要呈白色固體之產物(2 公克，產率 77 %)。

步驟 e：將 10 %鈀碳(0.5 公克，催化量)添加至一攪拌中，由步驟 d 取得之產物(1.7 公克，0.0048 莫耳)溶於甲醇(170 毫升)所組成之溶液中。然後將反應混合物於氫氣氣球壓力下攪拌 12 小時。利用薄層色層分析法(10 %乙酸乙酯/己烷， $R_f$  值大約為 0.3)監測反應之進度。當反應完全進行之後，將反應混合物進行過濾，並以

甲醇洗滌過濾床。接著將甲醇從濾液中蒸餾移除，並將生成之粗產物以管柱色層分析法(鹼性鋁，己烷)純化之後得到呈白色固體之標題產物(1.02 公克，產率 50%，熔點：80 至 83°C)。

步驟 f：於室溫下，將二氯甲烷(20 毫升)添加至一攪拌中，含有由步驟 e 取得之 boc-化合物(1.0 公克)之溶液中，然後將其攪拌大約 20 分鐘。接著將此反應混合物冷卻至 0 至 5°C，並將氯化氫氣體通入混合物中大約 30 分鐘。利用薄層色層分析法(10 %乙酸乙酯/己烷/50 %乙酸乙酯/己烷)監測反應之進度。當反應完全進行之後，將二氯甲烷蒸餾移除。接著加入水(20 毫升)，並以 20 %異丙醇/氯仿之混合液萃取化合物，然後將兩相分離。將有機相於減壓下蒸餾以移除溶劑，並將其於高度真空下加以乾燥。接著再經由庚烷之洗滌及高度真空下之乾燥後得到粗產物。所得到之粗產物呈淡黃色具黏稠性之液體(0.65 公克，產率 91%)。

9.6 (1-(4-甲氧基苯甲基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲胺 ((1-(4-methoxybenzyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)methanamine) 之合成(用於合成範例化合物 132)



步驟 a：將 4-二甲胺基吡啶(DMAP)(4.25 公克，0.034 莫耳，

0.01 克當量)添加至二氯甲烷(3 公升)中，然後將此內容物冷卻至  $-10^{\circ}\text{C}$ 。接著於該混合物中添加入三氟乙酸酐(765 公克(510 毫升)，3.2 莫耳，1.05 克當量)，然後於  $-10^{\circ}\text{C}$  下以滴流之方式再將乙基乙烯基醚(ethyl vinyl ether)(250 公克，3.04 莫耳)添加至混合物中，時間為時 45 分鐘。將全反應混合物先於  $0^{\circ}\text{C}$  下攪拌 8 小時，然後再於室溫下隔夜攪拌。利用薄層色層分析法(10 %乙酸乙酯/己烷， $R_f$  值大約為 0.7)監測反應之進度。當反應完全進行之後，加入飽和之碳酸氫鈉水溶液(600 毫升)至反應內容物中以終止反應之進行，然後將有機相分離。水相部份以二氯甲烷(2 x 500 毫升)進行萃取。合併後之有機相繼而以水(2 x 1 公升)洗滌，再以硫酸鈉乾燥去除水份，然後於減壓下經濃縮之後得到呈棕色液體狀之粗產物(450 公克，未經純化)。

步驟 b：將聯氨二氫氯酸鹽(225 公克，2.14 莫耳，1.6 克當量)置入乙醇(1400 毫升)中，然後將其攪拌均勻。接著於室溫下將三乙基胺(TEA) (135.4 公克(185.4 毫升)，1.34 莫耳，1 克當量)以滴流之方式添加至混合物中，時間為時 45 分鐘。然後於室溫下再將由步驟 a 取得之產物(225 公克，未經純化)以滴流之方式添加至混合物中。以回流之方式隔夜加熱全反應混合物。利用薄層色層分析法(20 %乙酸乙酯/己烷， $R_f$  值大約為 0.4)監測反應之進度。當反應完全進行之後，將乙醇完全蒸餾移除，接著將殘留物置入冰水(500 毫升)中，然後以乙酸乙酯(2 x 400 毫升)萃取產物。合併後之萃取液繼而以冰水(300 毫升)洗滌，再以硫酸鈉乾燥去除水分，然後將其於減壓下濃縮之後得到所要呈灰白色固體之產物(195 公克)。

步驟 c：將氫化鈉(33.08 公克(19.85，60 %)，1.5 克當量)添加至少量之己烷中，並將其攪拌均勻 10 分鐘。將己烷移除，然後於

氮氣環境之下以滴流之方式將無水二甲基甲醯胺(500 毫升)添加至氫化鈉中，並將其攪拌均勻。接著於氮氣環境之下以滴流之方式將一由步驟 b 取得之產物(75 公克，0.55 莫耳)溶於二甲基甲醯胺(125 毫升)所組成之溶液添加至混合物中。接著以滴流之方式再將一由 4-甲氧基苯甲醯氯(4-methoxybenzoyl chloride)(86.3 公克，0.55 莫耳，1 克當量)溶於二甲基甲醯胺(125 毫升)所組成之溶液添加至混合物中。將全反應混合物於室溫下攪拌 12 小時。利用薄層色層分析法(10%乙酸乙酯/己烷， $R_f$  值大約為 0.4)監測反應之進度。當反應完全進行之後，將反應內容物倒入冰水(500 毫升)中，然後以乙酸乙酯(2 x 400 毫升)萃取產物。反應內容物繼而以硫酸鈉乾燥去除水分，然後將其於減壓下濃縮之後得到所要呈棕色液體之產物(125 公克，產率：88%)。

步驟 d：將二異丙基胺(28.4 (39.4 毫升)，1.2 克當量)置入四氫呋喃(500 毫升)中，並將其攪拌均勻，然後將其冷卻至 0°C。接著於 0°C 下以滴流之方式將正丁基鋰(234.4 毫升，1.5 克當量)添加至反應混合物中，然後將其冷卻至 -78°C。接著再將一由步驟 c 取得之產物(62 公克，0.24 莫耳)溶於四氫呋喃(200 毫升)所組成之溶液以滴流之方式添加至反應混合物中，時間為時 30 分鐘。將反應內容物於 -78°C 下繼續攪拌 30 分鐘。然後將無水二氧化碳氣體通入反應混合物中 1.5 小時。利用薄層色層分析法(10%乙酸乙酯/己烷， $R_f$  值大約為 0.1)監測反應之進度。當反應完全進行之後，將反應內容物倒入冰水(300 毫升)中，然後於鹼性之條件下以乙酸乙酯(2 x 200 毫升)萃取水相。該水相接著以 20%之氫氯酸水溶液加以酸化，然後以乙酸乙酯(2 x 200 毫升)萃取之。合併後之有機相繼而以硫酸鈉乾燥去除水分，然後將其於減壓下濃縮之後得到所要呈灰白色固體之產物(42 公克，產率：58%)。

步驟 e: 將催化量之二甲基甲醯胺添加至一由步驟 d 取得之產物(50 公克, 0.16 莫耳)溶於二氯甲烷(750 毫升, 15 倍)所組成之溶液中, 然後將其冷卻至 0°C。接著於 0°C 下將亞硫醯氯(99.3 公克(61 毫升), 0.83 莫耳, 5 克當量)以滴流之方式添加至混合物中, 時間為時 30 分鐘。將全反應混合物加熱至回流之溫度, 然後令其於回流下加熱 2 小時。利用薄層色層分析法(10 %乙酸乙酯/己烷,  $R_f$  值大約為 0.4)監測反應之進度。當起始反應物質消失之後, 將二氯甲烷完全蒸餾移除。將先前製備之羧酸醯氯溶解於二氯甲烷(500 毫升)中, 然後於 0°C 下將其以滴流之方式添加至氨水溶液(600 至 700 毫升)中。將全反應混合物攪拌 1 小時。利用薄層色層分析法(10 %乙酸乙酯/己烷,  $R_f$  值大約為 0.7)監測反應之進度。當反應完全進行之後, 於混合物中加入冰水(200 毫升), 然後以乙酸乙酯(2 x 200 毫升)萃取產物。合併後之有機相繼而以硫酸鈉乾燥去除水分, 然後將其於減壓下濃縮之後得到所要呈灰白色固體之產物(37 公克, 未經純化)。所得到之粗產物直接被使用於下一步驟中。

步驟 f: 將氫化鋰鋁(4.7 公克, 0.12 莫耳, 1 克當量)添加至少量之己烷中, 並將其均勻攪拌 10 分鐘。將己烷移除, 然後於冰冷之條件下將四氫呋喃(250 毫升)添加至氫化鋰鋁中。接著於 0°C 下以滴流之方式將一由步驟 e 取得之產物(37 公克, 0.12 莫耳)溶於四氫呋喃(120 毫升)所組成之溶液添加至混合物中, 時間為時 30 分鐘。將反應混合物於回流下加熱 5 小時。利用薄層色層分析法(50 %乙酸乙酯/己烷,  $R_f$  值大約為 0.2)監測反應之進度。由於反應尚未完全進行完畢, 故於反應混合物中再添加入氫化鋰鋁(2.3 公克), 然後於回流下繼續加熱 4 小時。此時反應已經完全進行。將反應內容物緩緩添加至硫酸鈉之飽和溶液(1 公升)中, 然後以乙酸乙酯(2 x 500 毫升)萃取產物。合併後之萃取液繼而以硫酸鈉乾燥

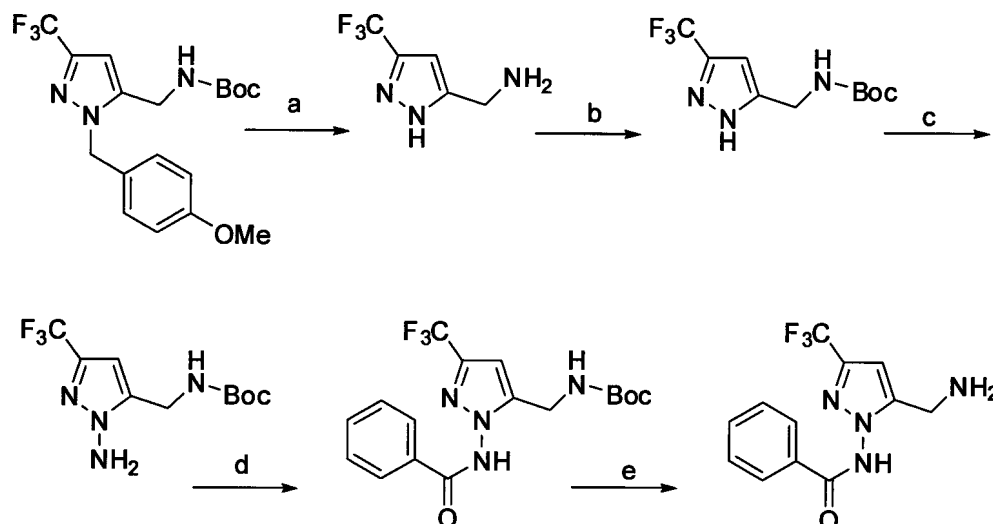
去除水分，然後將其於減壓下濃縮之後得到呈灰白色固體之粗產物(32.5 公克)。所得到之粗產物直接被使用於下一步驟中。

步驟 g：將三乙基胺(22.7 公克(30.2 毫升)，0.026 莫耳，0.8 克當量)以滴流之方式添加至一由步驟 f 取得之產物(80 公克，0.28 莫耳)溶於被冷卻至 0°C 之二氯甲烷(600 毫升)所組成之溶液中，時間為時 10 分鐘。接著於 0°C 下將 Boc 酸酐(61.2 公克(62.5 毫升)，0.28 莫耳，1 克當量)溶於二氯甲烷(200 毫升)所組成之溶液以滴流之方式添加至反應混合物中，時間為時 20 至 30 分鐘。將全反應混合物先於 0°C 下攪拌 30 分鐘，然後再於室溫下繼續攪拌 30 分鐘。利用薄層色層分析法(20 %乙酸乙酯/己烷， $R_f$  值大約為 0.6)監測反應之進度。當反應完全進行之後，將二氯甲烷完全蒸餾移除，接著將殘留物置入冰水(500 毫升)中，然後以乙酸乙酯(2 x 300 毫升)萃取產物。合併後之萃取液繼而以硫酸鈉乾燥去除水分，然後將其於減壓下加以濃縮。之後得到所要呈灰白色固體之產物(195 公克)。所得到之粗產物經由己烷(200 毫升)再結晶之後，結果得到所要呈灰白色固體之產物(80 公克，產率：74 %)。

步驟 h：將由步驟 g 取得之產物(5 公克，0.012 莫耳)置入二氯甲烷(30 毫升，6 倍)中，並將其冷卻至 0°C。接著於 0°C 下將氯化氫氣體通入反應混合物中 45 分鐘。利用薄層色層分析法(30 %乙酸乙酯/己烷， $R_f$  值大約為 0.2)監測反應之進度。當反應完全進行之後，將二氯甲烷完全蒸餾移除，接著將殘留物置入冰水(200 毫升)中，然後以 20 %乙酸乙酯/己烷(2 x 100 毫升)萃取產物。水相繼而以 2N 之氫氧化鈉水溶液被鹼化至 pH 值大約為 10 左右，接著再以乙酸乙酯(5 x 100 毫升)加以萃取。合併後之有機相則以水(2 x 200 毫升)洗滌，再以硫酸鈉乾燥去除水分，然後於減壓下經過濃縮之後得到所要呈黃色液體之產物(2.4 公克，產率：64 %)。



9.7 *N*-(5-(氨基甲基)-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基)苯甲醯胺  
 ((*N*-(5-(aminomethyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl)benzamide)  
 之合成(用於合成範例化合物 146)



步驟 a：將氯化銨(17.34 公克，0.129 莫耳，2.5 克當量)分成數個部份於 30 分鐘之時間添加至一攪拌中，由(1-(4-(甲氧基苯甲基)-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-)-甲基氨基甲酸三級-丁酯(tert-butyl (1-(4-methoxybenzyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)methylcarbamate)(20 公克，0.052 莫耳)溶於冷卻至 0°C 之甲苯(300 毫升，15 倍)所組成之溶液中。然後將反應混合物緩緩加熱至 50 至 60°C，並將其於相同之溫度下攪拌 2 小時。利用薄層色層分析法(20%乙酸乙酯/己烷， $R_f$  值大約為 0.1)監測反應之進度。當反應完全進行之後，於反應內容物中添加稀氫氯酸溶液以終止反應之進行，並於內容物中加入冰水(300 毫升)，然後以乙酸乙酯(2 x 100 毫升)萃取之。該水相接著以氫氧化鈉水溶液加以鹼化，並以乙酸乙酯萃取之。合併後之萃取液繼而以硫酸鈉乾燥去除水分，然後於減壓下經濃縮之後得到呈棕色固體之粗產物(4.6 公克)。所得到之粗產物直接被使用於下一步驟中。

步驟 b：將三乙基胺(1.74 公克(2.4 毫升)，0.017 莫耳，0.5 克當量)以滴流之方式於 10 分鐘之時間添加至一攪拌中，由步驟 a 取得之產物(5.7 公克，0.034 莫耳)溶於冷卻至 0°C 之二氯甲烷(37 毫升)所組成之溶液中。接著於 0°C 下以滴流之方式將由 boc 酸酐(3.76 公克(3.9 毫升)，0.017 莫耳，0.5 克當量)溶於二氯甲烷(20 毫升)所組成之溶液於 10 至 15 分鐘之時間添加至反應混合物中。將全反應混合物先於 0°C 下攪拌 30 分鐘，然後再於室溫下繼續攪拌 30 分鐘。利用薄層色層分析法(20 % 乙酸乙酯/己烷， $R_f$  值大約為 0.6)監測反應之進度。由於反應尚未完全進行完畢，故於混合物中再添加入 Boc 酸酐(0.3 克當量)，然後將其於室溫下繼續攪拌 15 分鐘。利用薄層色層分析法監測反應之進度，結果發現反應已完全進行。將二氯甲烷完全蒸餾移除，接著將殘留物置入冰水(300 毫升)中，然後以乙酸乙酯(2 x 200 毫升)萃取產物。合併後之萃取液繼而以硫酸鈉乾燥去除水分，然後將其於減壓下加以濃縮之後得到所要呈灰白色固體之產物(7 公克，產率：76 %)。

步驟 c：於室溫下，將一由步驟 b 取得之產物(10 公克，0.037 莫耳)溶於二甲基甲醯胺(50 毫升)所組成之溶液以滴流之方式於 45 分鐘之時間添加至一由氫化鈉(1.85 公克，0.077 莫耳，1.2 克當量)於二甲基甲醯胺(50 毫升)所組成之混合物中。然後以滴流之方式將 0.5M 之單氯胺(322 毫升)於 30 分鐘之時間添加至混合物中。將全反應混合物於室溫下攪拌 20 分鐘。利用薄層色層分析法(30 % 乙酸乙酯/己烷， $R_f$  值大約為 0.5)監測反應之進度。當反應完全進行之後，於冰冷之條件下將飽和之硫代硫酸鈉水溶液加至反應內容物中以終止反應之進行，然後以乙酸乙酯(5 x 100 毫升)萃取產物。合併後之萃取液繼而以硫酸鈉乾燥去除水分，然後將其於減壓下加以濃縮。所得到之粗產物隨之經由管柱色層分析法(矽膠，4

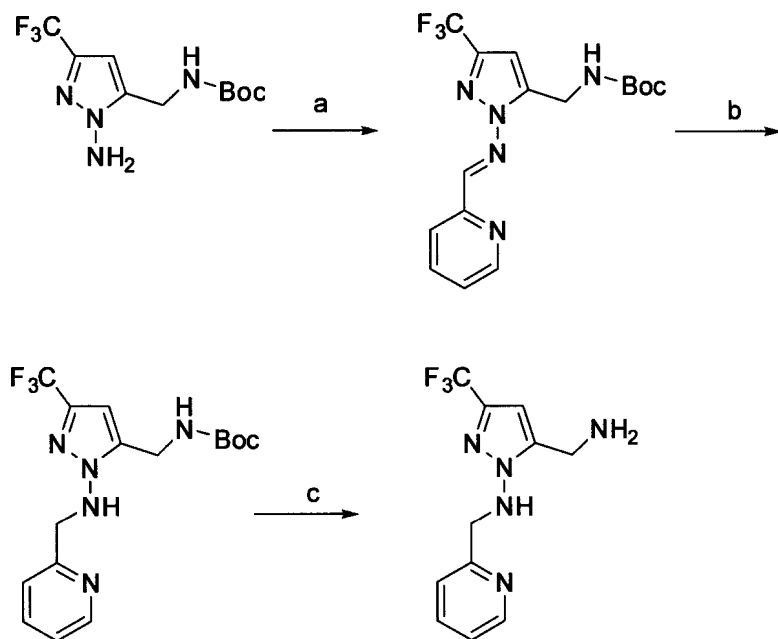
%乙酸乙酯/己烷)被加以純化，結果得到所要呈灰白色固體之產物(4 公克，產率：62%)。

步驟 d：將碳酸鉀(1.18 公克，2 克當量)、水(12 毫升，10 倍)及四正丁基溴化銨(TBAB)(0.137 公克，0.0004 莫耳，0.1 克當量)添加至一由步驟 c 取得之產物(1.2 公克，0.0042 莫耳)溶於甲苯(12 毫升，10 倍)所組成之溶液中。將反應內容物攪拌 15 分鐘，然後冷卻至 0°C。接著於 0°C 下以滴流之方式將由苯甲醯氯(0.72 公克，0.005 莫耳，1.2 克當量)溶於甲苯(6 毫升)所組成之溶液添加至前述之混合物中，然後將全反應混合物於室溫下攪拌 2 小時。利用薄層色層分析法(30 %乙酸乙酯/己烷， $R_f$  值大約為 0.6)監測反應之進度。當反應完全進行之後，於混合物中加入冰水(100 毫升)，然後將有機相分離。水相部份以乙酸乙酯(5 x 75 毫升)進行萃取。合併後之有機相則以水(2 x 100 毫升)洗滌，繼而以硫酸鈉乾燥去除水分。反應內容物接著於減壓下被加以濃縮，所得到之粗產物經由管柱色層分析法(矽膠，3 %乙酸乙酯/己烷)純化之後，結果得到所要呈淡黃色液體之產物(1.1 公克，產率：67%)。

步驟 e：將三氟乙酸(2.2 毫升，2 倍)以滴流之方式添加至一由步驟 d 取得之產物(1.1 公克，0.0028 莫耳)溶於被冷卻至 0°C 之二氯甲烷(11 毫升，10 倍)所組成之溶液中。將全反應混合物於室溫下攪拌 1 至 1.5 小時。利用薄層色層分析法(10 %乙酸乙酯/己烷， $R_f$  值大約為 0.2)監測反應之進度。當反應完全進行之後，將二氯甲烷完全蒸餾移除，接著將殘留物置入冰水(200 毫升)中，再以飽和之碳酸氫鈉水溶液將其鹼化，然後以乙酸乙酯(4 x 50 毫升)萃取產物。合併後之萃取液則以水(2 x 50 毫升)洗滌，繼而以硫酸鈉乾燥去除水分，然後將其於減壓下加以濃縮。所生成之粗產物隨之經由管柱色層分析法(矽膠，10 %乙酸乙酯/己烷)純化之後得到所

要呈白色固體之產物(0.24 公克，產率：30%)。

9.8 5-(胺基甲基)-N-(吡啶-2-基甲基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-胺  
(5-(aminomethyl)-N-(pyridin-2-ylmethyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-amine)之合成(用於合成範例化合物 129)



步驟 a：將由吡啶-2-甲醛(picolinaldehyde)(1.14 公克(1 毫升)，0.016 莫耳，1.5 克當量)溶於甲醇(5 毫升)所組成之溶液添加至一由(1-胺基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基氨基甲酸三級-丁酯(tert-butyl (1-amino-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)methylcarbamate)(2 公克，0.0071 莫耳)溶於甲醇(15 毫升)所組成之溶液中。接著以乙酸(0.2 毫升，催化量)將反應混合物酸化，然後將其於回流下加熱 24 小時。利用薄層色層分析法(10%乙酸乙酯/己烷， $R_f$ 值大約為 0.4)監測反應之進度。當反應完全進行之後，將甲醇完全蒸餾移除，接著將殘留物置入冰水(200 毫升)中，然後以乙酸乙酯(4 x 50 毫升)萃取產物。合併後之萃取液則以水(2 x 50 毫升)洗滌，繼而以硫酸鈉乾燥去除水分，然後將乙酸乙酯完全蒸餾移除。所得到之粗產

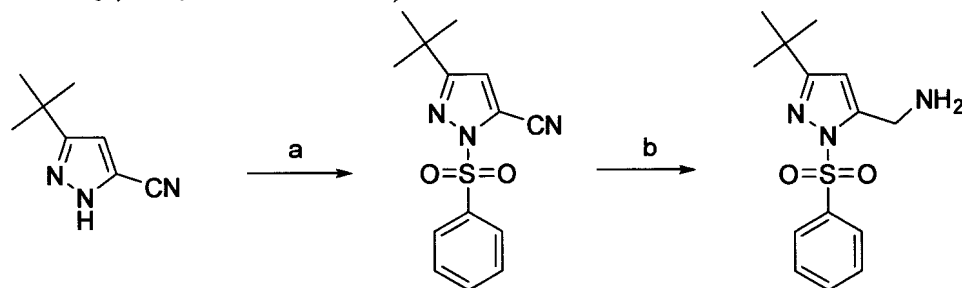
物經由己烷(10 毫升)之再結晶之後，結果得到所要呈液體之產物(2 公克，產率：76 %)。

步驟 b：將硼氫化鈉( $\text{NaBH}_4$ )(0.2 公克，0.0054 莫耳，1 克當量)緩緩添加至一由步驟 a 取得之產物(2 公克，0.0054 莫耳)溶於被冷卻至  $0^\circ\text{C}$  之甲醇(20 毫升，10 倍)所組成之溶液中。將全反應混合物於室溫下攪拌 1 小時。利用薄層色層分析法(20 %乙酸乙酯/己烷， $R_f$  值大約為 0.2)監測反應之進度。當反應完全進行之後，將甲醇完全蒸餾移除，接著將殘留物置入冰水(100 毫升)中，然後以乙酸乙酯(5 x 50 毫升)萃取產物。合併後之萃取液則以水(2 x 50 毫升)洗滌，繼而以硫酸鈉乾燥去除水分，然後將其於減壓下加以濃縮。所得到之粗產物經由管柱色層分析法(矽膠，10 %乙酸乙酯/己烷)純化之後，結果得到所要呈淡黃色固體之產物(1.1 公克，產率：57 %)。

步驟 c：將三氟乙酸(2.2 毫升，2 倍)以滴流之方式添加至一由步驟 b 取得之 Boc 化合物產物(1.1 公克)溶於被冷卻至  $0^\circ\text{C}$  之二氯甲烷(11 毫升，10 倍)所組成之溶液中。將全反應混合物於室溫下攪拌 1 至 1.5 小時。利用薄層色層分析法(10 %乙酸乙酯/己烷， $R_f$  值大約為 0.2)監測反應之進度。當反應完全進行之後，將二氯甲烷完全蒸餾移除，接著將殘留物置入冰水(200 毫升)中，再以飽和之碳酸氫鈉水溶液將其鹼化，然後以乙酸乙酯(4 x 50 毫升)萃取產物。合併後之萃取液則以水(2 x 50 毫升)洗滌，繼而以硫酸鈉乾燥去除水分，然後將其於減壓下加以濃縮。所得到之粗產物經由管柱色層分析法(矽膠，10 %乙酸乙酯/己烷)純化之後，結果得到所要呈白色固體之產物(0.425 公克，產率：53 %)。

9.9 (3- 三級 - 丁基 -1-( 苯基磺醯基 )-1H- 吡唑 -5- 基 ) 甲胺 ((3-*tert*-butyl- 1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrazol-5-yl)methanamine) 之合

成(用於合成範例化合物 108)



步驟 a：於 0°C 下，將三乙基胺(2.44 公克(3.36 毫升)，24 毫莫耳，1.2 克當量)添加至一攪拌中，由 3-三級-丁基-1H-吡唑-5-腈(3 公克，20 毫莫耳)溶於二氯甲烷(30 毫升，10 倍)所組成之溶液中。接著於 0°C 下將苯基磺醯氯(phenylsulfonyl chloride)(2.84 公克(2 毫升)，10 毫莫耳，0.8 克當量)添加至反應混合物中，然後將其於室溫下攪拌 12 小時。利用薄層色層分析法(20 % 乙酸乙酯/己烷， $R_f$  值大約為 0.6)監測反應之進度。當反應完全進行之後，將冰水(20 毫升)添加至反應混合物中，然後將有機相分離，並依序以 1N 之氫氯酸水溶液(2 x 20 毫升)及水(2 x 15 毫升)將其洗滌。接著以硫酸鈉將反應內容物乾燥去除水分，然後將其於減壓下加以濃縮。所生成之粗產物在經由己烷之再結晶之後產生所要呈灰白色固體之產物(4 公克，68%)。

步驟 b：於 0 至 5°C 下，將硼烷-二甲基硫醚(1.81 公克(23.8 毫升)，20 毫莫耳，3 克當量)添加至一由步驟 a 取得之產物(2.3 公克，7 毫莫耳)溶於四氫呋喃(23 毫升，10 倍)所組成之溶液中。接著將反應混合物加熱至 80°C，並將其攪拌 5 小時。利用薄層色層分析法(75 % 乙酸乙酯/己烷， $R_f$  值大約為 0.6)監測反應之進度。當反應完全進行之後，加入 5°C 以下之稀氫氯酸水溶液至反應混合物中終止反應之進行，然後攪拌該內容物 12 小時。再次以薄層色層分析法(75 % 乙酸乙酯/己烷， $R_f$  值大約為 0.4)監測。接著將反應內容物倒入冰水(100 毫升)中，並以乙酸乙酯(4 x 40 毫升)萃取化合物。該水相然後於 0 至 5°C 下以 2N 之氫氧化鈉水溶液加以鹼化，然後

以乙酸乙酯(5 x 20 毫升)萃取化合物。合併後之萃取物接著以水(2 x 50 毫升)洗滌，繼而以硫酸鈉乾燥去除水分，然後於減壓下經濃縮之後得到呈淡黃色液體之粗產物(750 毫克)。

### 範例性化合物之合成

#### 1. 醯胺( $A = CR^{5b}$ )之製備

通則性之說明係闡釋具有通式(II)之胺與具有通式(III)之羧酸或具有通式(IV)之羧酸衍生物相互反應並生成具有通式(I)之化合物，於其中  $A = CR^{5b}$ (醯胺)，如圖 1a (步驟 j09)所示。

##### 1.1 方法 A：

於室溫下，將具有通式(III)之羧酸(1 克當量)、具有通式(II)之胺(1.2 克當量)與 N'-(3-二甲胺基丙基)-N-乙基碳二亞胺(EDCI)(1.2 克當量)置入二甲基甲醯胺(每 20 毫升含有 10 毫莫耳之羧酸)中攪拌 12 小時，接著將水加入混合物中。以乙酸乙酯重複萃取反應混合物數次，並以氯化鈉使水相呈現飽和狀態，然後再以乙酸乙酯萃取之。合併後之有機相則以 1N 之氫氯酸及飽和之氯化鈉水溶液洗滌，繼而以硫酸鎂乾燥去除水分，然後於真空下將溶劑去除。所得到之殘留物隨之經由快速色層分析法(二氧化矽，不同比例，諸如 1：2 之乙酸乙酯/己烷混合液)被加以純化，結果由此方式製得產物(I)。

##### 1.2 方法 B：

於 0°C 下，將具有通式(III)之羧酸(1 克當量)及具有通式(II)之胺(1.1 克當量)溶解於二氯甲烷(每 6 毫升含有 1 毫莫耳之羧酸)中，然後於混合物中添加 N'-(3-二甲胺基丙基)-N-乙基碳二亞胺(EDCI)(1.5 克當量)、N-羥基苯並三唑(HOBT)(1.4 克當量)及三乙基胺(3 克當量)。將此反應混合物於室溫下攪拌 20 小時。所得到之粗產物則經由管柱色層分析法(二氧化矽，不同比例，諸如 2：1

之正己烷/乙酸乙酯混合液)被加以純化，結果由此方式製得產物(I)。

### 1.3 方法 C：

將具有通式(III)之羧酸(1 克當量)先與一氯化劑，較佳與亞硫醯氯混合，然後將由此方式生成之混合物於回流下沸騰，結果羧酸(III)依此方式被轉變形成對應之羧酸醯氯(IV)。接著於 0°C 下將具有通式(II)之胺(1.1 克當量)溶解於二氯甲烷(每 6 毫升含有 1 毫莫耳之羧酸)中，然後於混合物中添加入三乙基胺(3 克當量)。將此反應混合物於室溫下攪拌 20 小時。所得到之粗產物則經由管柱色層分析法(二氧化矽，不同比例，諸如 2：1 之正己烷/乙酸乙酯混合液)被加以純化，結果由此方式製得產物(I)。

### 1.4 方法 D：

將製備得到之苯酯(IVa)(1 克當量)與對應之胺(II)(1.1 克當量)溶解於四氫呋喃(每 120 毫升含有 10 毫莫耳之反應混合物)中。然後於添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)(1.5 克當量)之後，將反應混合物於室溫下攪拌 16 小時。當溶劑於真空下移除之後，所得到之殘留物隨之經由快速色層分析法(二氧化矽，不同比例，諸如 1：1 之乙酸乙酯/己烷混合液)被加以純化，結果由此方式製得產物(I)。

以下諸範例性化合物 1-56、66-80、117-121、124-125、127-138、140-143 及 145-147 係依據上述諸方法之其中一者製備而得。

1	N-((3-三級-丁基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺
2	(S)-N-((3-三級-丁基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺



3	N-((3-三級-丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺
4	(S)-N-((3-三級-丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺
5	N-((3-三級-丁基-1-己基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺
6	(S)-N-((3-三級-丁基-1-己基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺
7	N-((3-三級-丁基-1-環己基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺
8	(S)-N-((3-三級-丁基-1-環己基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺
9	2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)-N-((3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)甲基)丙醯胺
10	N-((3-氟-1-苯基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺
11	2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)-N-((3-(4-氟苯基)-1-苯基-1H-吡唑-5-基)甲基)丙醯胺
12	N-((3-三級-丁基-1-對-甲苯基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺
13	N-((3-三級-丁基-1-(4-三級-丁基苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺
14	N-((3-三級-丁基-1-(4-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺
15	(S)-N-((3-三級-丁基-1-(4-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺

16	N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺
17	(S)-N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺
18	N-((3-三級-丁基-1-(3-氯-4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺
19	(E)-N-((3-三級-丁基-1-(4-甲基苯乙烯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺
20	N-((3-三級-丁基-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺
21	N-((1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺
22	(R)-N-((1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺
23	(S)-N-((1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺
24	N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺
25	(R)-N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺
26	(S)-N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺
27	N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-甲氧基-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺
28	N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-甲氧基-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺

29	N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3,5-二氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺
30	N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3,5-二氟苯基)丙醯胺
31	2-(4-溴-3-氟苯基)-N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)丙醯胺
32	N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(4-異丁基苯基)丙醯胺
33	N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙醯胺
34	N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(呋喃-3-基)苯基)丙醯胺
35	N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(2-氟聯苯-4-基)丙醯胺
36	N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(4-(1,2-二羥基乙基)-3-氟苯基)丙醯胺
37	4-(1-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基胺基)-1-(側氧基丙-2-基)-2-氟苯甲醯胺
38	4-(1-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基胺基)-1-(側氧基丙-2-基)-N-乙基苯甲醯胺
39	4-(1-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基胺基)-1-(側氧基丙-2-基)-2-氟-N-苯基苯甲醯胺
40	4-(1-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基胺基)-1-(側氧基丙-2-基)-N-(4-氟苯基)苯甲醯胺
41	4-(1-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基胺基)-1-(側氧基丙-2-基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)苯甲醯胺

42	4-(1-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基胺基)-1-(側氧基丙-2-基)-N-(吡啶-4-基)苯甲醯胺
43	N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙醯胺
44	N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3,5-二溴-4-羥基苯基)乙醯胺
45	N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3,5-二溴-4-羥基苯基)丙醯胺
46	N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3,5-二氟-4-羥基苯基)丙醯胺
47	N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)丙醯胺
48	N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(4-甲氧基-3,5-二甲基苯基)乙醯胺
49	N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(4-(N,N-二甲基胺磺醯基)-3-氟苯基)丙醯胺
50	N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(4-(4-氯苯基胺基)苯基)丙醯胺
51	N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(4-(4-甲氧基苯基胺基)苯基)丙醯胺
52	2-(4-胺基-3,5-二氟苯基)-N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)丙醯胺
53	2-(4-乙醯胺基-3-氟苯基)-N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)丙醯胺

54	N-(4-(1-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基胺基)-1-(側氧基丙-2-基)-2-氟苯基)苯甲醯胺
55	N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-[4-(1,1-二氧異噻唑烷-2-基)-3-氟苯基]丙醯胺
56	N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-[4-(N,N-二甲基胺磺醯基)-3-氟苯基]丙醯胺
66	N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)-2-(3-氟苯基)乙醯胺
67	N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-環己基-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)乙醯胺
68	N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)-2-對-甲苯基乙醯胺
69	N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲硫基)苯基)丙醯胺
70	N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)丙醯胺
71	N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲硫基)苯基)丙醯胺
72	N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)丙醯胺
73	N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟苯基)乙醯胺
74	N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟苯基)乙醯胺
75	N-[[5-三級-丁基-2-(3-氯苯基)-2H-[1,2,4]三唑-3-基]甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]丙醯胺

76	N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-[1,2,4]三唑-3-基]甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰胺基)苯基]丙酰胺
77	N-[(5-三級-丁基-2-環己基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰胺基)苯基]丙酰胺
78	N-[[2-環己基-5-(三氟甲基)-2H-[1,2,4]三唑-3-基]甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰胺基)苯基]丙酰胺
79	N-[(5-三級-丁基-2-吡啶-3-基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺酰胺基)苯基]丙酰胺
80	2-[3-氟-4-(甲磺酰胺基)苯基]-N-[[2-吡啶-3-基-5-(三氟甲基)-2H-[1,2,4]三唑-3-基]甲基]丙酰胺
117	N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟苯基)-2-甲基丙酰胺
118	N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-1-(3-氟苯基)環丙酰胺
119	N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-1-(3-氟苯基)環丁酰胺
120	N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-1-(3-氟苯基)環戊酰胺
121	N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-1-(3-氟苯基)環己酰胺
124	N-((1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺酰基)苯基)丙酰胺
125	N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(4-環丙基-3-氟苯基)丙酰胺
127	N-((3-三級-丁基-1-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺酰胺基)苯基)丙酰胺

128	N-((1-(3-氯苯基)-3-環丙基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯基甲基)苯基)丙醯胺
129	2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((1-(吡啶-2-基甲基)胺基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)丙醯胺
130	N-((1-(3-氯苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟苯基)乙醯胺
131	2-(3-氟苯基)-N-((1-戊基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)乙醯胺
132	2-(3-氟苯基)-N-((1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)乙醯胺
133	N-((3-三級-丁基-1-(2,2,2-三氟乙基胺基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟苯基)乙醯胺
134	N-((1-(3-氯苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙醯胺
135	N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基)-2-(3-氟苯基)乙醯胺
136	2-(3-氟苯基)-N-((1-(吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)乙醯胺
137	N-((1-環己基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙醯胺
138	2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)-N-((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)丙醯胺
140	N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙醯胺
141	N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)丙醯胺

142	N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)丙醯胺
143	4-(1-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基胺基)-1-(側氧基丙-2-基)-N-苯基苯甲醯胺
145	N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)-3-苯基丙醯胺
146	N-(5-((2-(3-氟苯基)乙醯胺基)甲基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯甲醯胺
147	N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3,5-二氟-4-羥基苯基)乙醯胺

## 2. 尿素(A = N)之製備

通則性之說明係闡釋具有通式(II)或(VI)之胺與氯甲酸苯酯相互反應並生成具有通式(V)或(VIa)之化合物(分別於步驟 j07 及步驟 v1), 接著具有通式(V)之化合物與具有通式(VI)之胺或具有通式(VIa)之化合物與具有通式(II)之胺反應並生成具有通式(I)之化合物, 其中 A = N, 如圖 1a 及 1c (分別為步驟 j08 及步驟 v2)所示:

步驟 j07 及步驟 v1: 將具有通式(II)或(VI)之胺(1 克當量)置入二氯甲烷(每 70 毫升含有 10 毫莫耳之胺)中, 然後於室溫下將氯甲酸苯酯(1.1 克當量)添加至混合物中。將混合物攪拌 30 分鐘。當溶劑於真空下移除之後, 所得到之殘留物隨之經由快速色層分析法(二氧化矽, 不同比例, 諸如 1:2 之乙醚/己烷混合液)被加以純化, 結果由此方式製得產物(V)或(VIa)。

步驟 j08 及步驟 v2: 將所得到之氨基甲酸苯酯(V)或(VIa)(1 克當量)及對應之胺(VI)或(II)(1.1 克當量)溶解於四氫呋喃(每 120 毫升含有 10 毫莫耳之反應混合物)中。然後於添加 1,8-二氮雜雙環



[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)(1.5 克當量)之後，將反應混合物於室溫下攪拌 16 小時。當溶劑於真空下移除之後，所得到之殘留物隨之經由快速色層分析法(二氧化矽，不同比例，諸如 1:1 之乙酸乙酯/己烷混合液)被加以純化，結果由此方式製得產物(I)。

以下諸範例性化合物 57-65、122-123、126、139 及 144 係依據上述諸方法之其中一者製備而得。

57	1-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-3-(3,5-二氯苯基)尿素
58	1-(4-溴-3-氯苯基)-3-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)尿素
59	1-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-3-(4-(三氯甲基)苯基)尿素
60	1-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-3-(4-(二氯甲氧基)苯基)尿素
61	1-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-3-(3,5-二氯-4-甲氧基苯基)尿素
62	1-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-3-(4-甲氧基-3,5-二甲基苯基)尿素
63	1-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-3-(3-氯-4-(甲基磺醯基)苯基)尿素
64	1-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-3-(4-(苯基胺基)苯基)尿素
65	4-(3-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)脲基)-N-(4-氯苯基)苯甲醯胺
122	1-((3-三級-丁基-1-(4-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-3-(3-氯苯基)尿素

123	3-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-1-(3-氯苯基)-1-甲基尿素
126	1-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-3-(4-環丙基-3-氟苯基)尿素
139	1-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-3-(4-環丙基乙炔基)-3-氟苯基)尿素
144	1-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-3-(3-氟-4-嗎啉基苯基)尿素

於前文中所說明用於合成根據本發明化合物之諸種方法亦能使習知技術人士合成下列範例性化合物 81 至 116：

81	N-[[5-三級-丁基-2-(6-氯吡啶-2-基)-2H-吡唑-3-基]甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]丙醯胺
82	N-[[5-三級-丁基-2-(3,3-二氟環丁烷羰基)-2H-吡唑-3-基]甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]丙醯胺
83	N-[[2-(3-氯苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]丙醯胺
84	N-[[2-(二丙基胺基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]甲基]-2-[4-(甲磺醯胺基)-3-甲氧基苯基]丙醯胺
85	N-[[2-(二丙基胺基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]甲基]-2-[3-氟-4-(羥基甲基)苯基]丙醯胺
86	N-[[2-(二丙基胺基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]丙醯胺
87	N-[[2-(二丙基胺基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]甲基]-2-(3-氟苯基)乙醯胺
88	4-[1-[[2-(二丙基胺基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]甲基胺基甲醯基]乙基]-2-氟苯甲醯胺

89	4-[1-[[2-(二丙基胺基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]甲基胺基甲醯基]乙基]-N-吡啶-2-基苯甲醯胺
90	2-[3-氟-4-(羥基甲基)苯基]-N-[[2-哌啶-1-基-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]甲基]丙醯胺
91	2-[3-氟-4-(2-羥基乙基)苯基]-N-[[2-哌啶-1-基-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]甲基]丙醯胺
92	2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]-N-[[2-哌啶-1-基-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]甲基]丙醯胺
93	2-[4-(甲磺醯胺基)-3-甲氧基苯基]-N-[[2-哌啶-1-基-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]甲基]丙醯胺
94	2-[4-(1,2-二羥基乙基)-3-氟苯基]-N-[[2-哌啶-1-基-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]甲基]丙醯胺
95	2-(3-氟苯基)-N-[[2-哌啶-1-基-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]甲基]乙醯胺
96	2-氟-4-[1-[[2-哌啶-1-基-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]甲基胺基甲醯基]乙基]苯甲醯胺
97	2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]-N-[[2-[(4-氟苯基)甲基氨基]基]-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]甲基]丙醯胺
98	N-[[5-三級-丁基-2-(2,2,2-三氟乙基胺基)-2H-吡唑-3-基]甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]丙醯胺
99	N-[[2-丁氧基-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]甲基]-2-[3-氟-4-(羥基甲基)苯基]丙醯胺
100	N-[[2-丁氧基-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]丙醯胺
101	N-[[2-丁氧基-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]甲基]-2-[4-(甲磺醯胺基)-3-甲氧基苯基]丙醯胺

102	N-[(2-丁氧基-5-三級-丁基-2H-吡啶-3-基)甲基]-2-(3-氟苯基)乙醯胺
103	N-[[2-環戊基氧基-5-(三氟甲基)-2H-吡啶-3-基]甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]丙醯胺
104	N-[[2-環戊基氧基-5-(三氟甲基)-2H-吡啶-3-基]甲基]-2-[4-(甲磺醯胺基)-3-甲氧基苯基]丙醯胺
105	2-(3-氟苯基)-N-[[2-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-5-(三氟甲基)-2H-吡啶-3-基]甲基]乙醯胺
106	N-[[5-三級-丁基-2-(3-氟基-5-氟苯氧基)-2H-吡啶-3-基]甲基]-2-(3-氟苯基)乙醯胺
107	N-[[2-(環己基硫基)-5-(三氟甲基)-2H-吡啶-3-基]甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]丙醯胺
108	N-[[2-(苯磺醯基)-5-三級-丁基-2H-吡啶-3-基]甲基]-2-(3-氟苯基)乙醯胺
109	N-[[2-環己基-5-(三氟甲基)-2H-[1,2,4]三唑-3-基]甲基]-2-[4-(甲磺醯胺基)-3-甲氧基苯基]丙醯胺
110	N-[[2-環己基-5-(三氟甲基)-2H-[1,2,4]三唑-3-基]甲基]-2-(3-氟苯基)乙醯胺
111	4-[1-[[2-環己基-5-(三氟甲基)-2H-[1,2,4]三唑-3-基]甲基胺基甲醯基]乙基]-2-氟苯甲醯胺
112	2-[3-氟-4-(羥基甲基)苯基]-N-[[2-己基-5-(三氟甲基)-2H-[1,2,4]三唑-3-基]甲基]丙醯胺
113	4-[1-[[2-環丁基-5-(三氟甲基)-2H-[1,2,4]三唑-3-基]甲基胺基甲醯基]乙基]-2-氟苯甲醯胺
114	N-[[5-三級-丁基-2-(3,3-二氟環丁烷羰基)-2H-[1,2,4]三唑-3-基]甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]丙醯胺

115	N-[[5-三級-丁基-2-(3-氟基-5-氟苯氧基)-2H-[1,2,4]三唑-3-基]甲基]-2-(3-氟苯基)乙醯胺
116	N-[[2-(苯磺醯基)-5-三級-丁基-2H-[1,2,4]三唑-3-基]甲基]-2-(3-氟苯基)乙醯胺

下文中所列舉之質量光譜分析數據係以下列範例化合物為例：

範例化合物	[M+H]	範例化合物	[M+H]
1	397.2	20	503.1
2	397.2	21	518.9
3	411.2	22	518.9
4	411.2	23	518.9
5	481.1	24	518.9
6	481.1	25	518.9
7	479.3	26	518.9
8	477.1	27	519.3
12	478.2	28	531.2
13	529.3	29	525.3
14	507.0	30	444.0
15	507.0	33	521.3
16	507.2	39	545.4
17	507.0	40	545.0
18	525.2	41	595.3
19	513.2	47	474.3
49	521.3	130	426.3
55	533.3	131	372.1
56	521.3	132	422.1

範例化合物	[M+H]	範例化合物	[M+H]
61	449.3	133	387.3
74	412.1	134	546.9
117	440.2	135	401.3
118	426.3	137	505.0
119	452.2	139	477.2
120	466.3	141	493.9
122	385.1	142	502.0
123	427.0	143	527.0
125	454.0	144	486.1
126	452.9	147	446.0
127	488.2		
128	504.9		
129	529.3		

### 藥理學數據

根據本發明化合物對香草類化合物受體 1 (VR1/TRPV1 受體) 之親和性係依據本文中所述之方法(分別為藥理學方法 I 及 II)所測得。

具有前文所圖示通式(1)之根據本發明之諸化合物顯現對 VR1/TRPV1 受體具有極佳之親和性(表 1)。

表 1 中之縮寫具有下列之含意：

Cap = 辣椒素

AG = 促效劑

pAG = 部份促效劑

pH = 於 pH 刺激後

201043603

NADA = 花生四烯酸多巴胺(N-arachidonoyl dopamine)

NE = 無作用

FTm = 針對小鼠進行之福馬林試驗

出現於符號,,@“後之數值係表示抑制作用(以百分比表示)分別被測得時之濃度。

表 1.

根據範例之 化合物	K <sub>i</sub> (大鼠) [nM] Cap	K <sub>i</sub> (人 類)[nM] Cap	IC <sub>50</sub> (人類) hVRI [nM], pH	K <sub>i</sub> (大鼠) [nM] NADA	K <sub>i</sub> (人類) [nM] NADA	IC <sub>50</sub> (人類) [nM] 45°C	FTm
1	25% @5μM	NE	NE				
2	25% @5μM	NE	NE				
3	14% @5μM	12% @5μM	NE				
4	20% @5μM	9% @5μM	NE				
5	76% @1μM	50.2	36% @10μM		4.99	282	
6	14.5	27.7	13% @10μM				
7	0.35	21.6	NE				
12	5.9	8	40% @10μM				
13	25.9 (15)	75.2 (49)					
14	7.2	3.7	25% @10μM				
15	2.5	2.1	14% @5μM				
16	0.2	0.3	NE	0.03	0.04	35% @0.625μM	



根據範例之 化合物	K <sub>i</sub> (大鼠) [nM] Cap	K <sub>i</sub> (人 類)[nM] Cap	IC <sub>50</sub> (人類) hVR1 [nM], pH	K <sub>i</sub> (大鼠) [nM] NADA	K <sub>i</sub> (人類) [nM] NADA	IC <sub>50</sub> (人類) [nM] 45°C	F <sub>TM</sub>
17	0.1	0.1	37% @10µM				
18		0.5	31% @10µM		0.22	7.0	
19	819	44% @1µM	NE				
20	2834	55% @1µM	NE				
21	1.2	0.3	179		0.12	27.0	
22	42.7	31.7	42% @10µM				
23	0.4	0.3	47.1			16.13	
24	0.4	0.3	39.2				
25	5.1	26.5	2,585				
26	0.1	0.1	8.0		0.1	8.05	
27	1.2	2.2	NE		0.12		
28		0.4	16			665	
29		1.2	42% @10µM		0.08	34% @2µM	

根據範例之 化合物	K <sub>i</sub> (大鼠) [nM] Cap	K <sub>i</sub> (人 類)[nM] Cap	IC <sub>50</sub> (人類) hVRI [nM], pH	K <sub>i</sub> (大鼠) [nM] NADA	K <sub>i</sub> (人類) [nM] NADA	IC <sub>50</sub> (人類) [nM] 45°C	FTm
30		6.3					
33		4.0					
39		7.2					
40		0.8					
41		85					
47		17					
49		AG	AG		AG	AG	
55		114	NE				
56		AG	AG		AG	AG	
61		AG					
73		AG					
74	85	51.8		49		12% @2.5µM	1 po FTm 13%
117		56					

根據範例之 化合物	K <sub>i</sub> (大鼠) [nM] Cap	K <sub>i</sub> (人 類)[nM] Cap	IC <sub>50</sub> (人類) hVVR1 [nM], pH	K <sub>i</sub> (大鼠) [nM] NADA	K <sub>i</sub> (人類) [nM] NADA	IC <sub>50</sub> (人類) [nM] 45°C	FTm
118		AG					
119		107					
120		6% @1μM					
122		AG					
123		44% @5μM					
125		AG					
126		31.4					
127		58.1					
128		16.3					
129		63.6					
130		112					
131		58% @5μM					
132		34% @5μM					

根據範例之 化合物	K <sub>i</sub> (大鼠) [nM] Cap	K <sub>i</sub> (人 類)[nM] Cap	IC <sub>50</sub> (人類) hVR1 [nM], pH	K <sub>i</sub> (大鼠) [nM] NADA	K <sub>i</sub> (人類) [nM] NADA	IC <sub>50</sub> (人類) [nM] 45°C	FTm
133		12% @5μM					
134		2.5				546	
135		24% @5μM					
137		65.1					
139		AG					
141	25.5	13.6				28% @2.5μM	
142		AG					
143		56% @1μM					
144		AG					
147		26					

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：99114462

C07D233/50 (2006.01)

※申請日：99.5.6 ※IPC分類：

A61K31/415 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

作為香草類化合物受體之配體之經取代苯基尿素及苯基醯胺  
Substituted phenylureas and phenylamides as vanilloid receptor  
ligands

二、中文發明摘要：

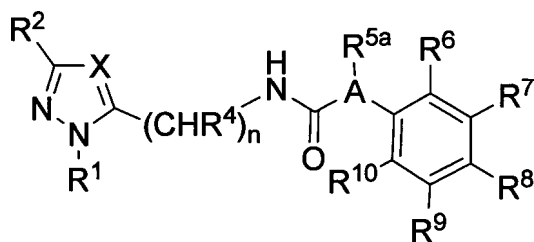
本發明係關於經取代之苯基尿素及苯基醯胺，其等製備之方法，含該等化合物之醫藥組成物及使用該等化合物作為醫藥組成物製備之用途。

三、英文發明摘要：

The invention relates to substituted phenylureas and phenylamides, to processes for the preparation thereof, to pharmaceutical compositions containing these compounds and also to the use of these compounds for preparing pharmaceutical compositions.

## 七、申請專利範圍：

1. 一種具通式(I)之經取代之化合物，



(I)

其中

X 代表 CR<sup>3</sup> 或氮原子，

其中 R<sup>3</sup> 代表氫原子、含有 1 至 10 個碳原子之烷基，其為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代或經單取代或多取代；

A 代表氮原子或 CR<sup>5b</sup>，

n 代表 1、2、3 或 4；

R<sup>0</sup> 代表含有 1 至 10 個碳原子之烷基，其為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代或經單取代或多取代；含有 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基，其等分別為飽和或不飽和，未經取代或經單取代或多取代；芳香基或雜芳香基，其等分別為未經取代或經單取代或多取代；經由含有 1 至 8 個碳原子之烷基所橋接之含有 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基，其等分別為飽和或不飽和，未經取代或經單取代或多取代，其中該烷基鏈可各自為分支或未分支，飽和或不飽和，未經取代或經單取代或多取代；經由含有 1 至 8 個碳原子之烷基所橋接之芳香基或雜芳香基，其等分別為未經取代或經單取代或多取代，其中該烷基鏈可各自為分支或未分支，飽和或不飽和，未經取代或經單取代或多取代；

R<sup>1</sup> 代表含有 1 至 10 個碳原子之烷基，其為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代或經單取代或多取代；含有 3 至 10 個

碳原子之環烷基<sup>1</sup>或雜環基<sup>1</sup>，其等分別為飽和或不飽和，未經取代或經單取代或多取代；芳香基或雜芳香基，其等分別為未經取代或經單取代或多取代；經由含有1至8個碳原子之烷基所橋接之含有3至10個碳原子之環烷基<sup>1</sup>或雜環基<sup>1</sup>，其等分別為飽和或不飽和，未經取代或經單取代或多取代，其中該烷基鏈可各自為分支或未分支，飽和或不飽和，未經取代或經單取代或多取代；或經由含有1至8個碳原子之烷基所橋接之芳香基或雜芳香基，其等分別為未經取代或經單取代或多取代，其中該烷基鏈可各自為分支或未分支，飽和或不飽和，未經取代或經單取代或多取代；R<sup>0</sup>基羰基(C(=O)-R<sup>0</sup>)、羧基(C(=O)-OH)、R<sup>0</sup>氧基羰基(C(=O)-OR<sup>0</sup>)、被一R<sup>0</sup>基取代之醯胺基(C(=O)-NHR<sup>0</sup>)、被二個R<sup>0</sup>基取代之醯胺基(C(=O)-N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>)、羥基(OH)、R<sup>0</sup>基氧基(O-R<sup>0</sup>)、巯基(SH)、R<sup>0</sup>基硫基(S-R<sup>0</sup>)、R<sup>0</sup>基磺醯基(S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>0</sup>)、R<sup>0</sup>氧基磺醯基(S(=O)<sub>2</sub>-OR<sup>0</sup>)、被一R<sup>0</sup>基取代之磺醯胺基(S(=O)<sub>2</sub>-NHR<sup>0</sup>)、被二個R<sup>0</sup>基取代之磺醯胺基(S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>)、胺基(NH<sub>2</sub>)、被一R<sup>0</sup>基取代之胺基(NHR<sup>0</sup>)、被二個R<sup>0</sup>基取代之胺基(N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>)、被一R<sup>0</sup>基磺醯基取代之胺基(NH-S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>0</sup>)、被一R<sup>0</sup>基及一R<sup>0</sup>基磺醯基取代之胺基(N(R<sup>0</sup>)-S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>0</sup>)或三氯化硫基(SCl<sub>3</sub>)；

R<sup>2</sup>代表氫原子、R<sup>0</sup>基、氟、碘、氰基(CN)、硝基(NO<sub>2</sub>)、羥基、巯基、三氟甲基(CF<sub>3</sub>)、二氟一氫甲基(CF<sub>2</sub>H)、一氟二氫甲基(CFH<sub>2</sub>)、二氟一氯甲基(CF<sub>2</sub>Cl)、一氟二氯甲基(CFCl<sub>2</sub>)、2,2,2-三氟乙基(CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)、三氟甲氧基(OCF<sub>3</sub>)、二氟一氫甲氧基(OCF<sub>2</sub>H)、一氟二氫甲氧基(OCFH<sub>2</sub>)、二氟一氯甲氧基(OCF<sub>2</sub>Cl)、一氟二氯甲氧基(OCFCl<sub>2</sub>)、三氟甲硫基(SCF<sub>3</sub>)、二氟一氫甲硫基(SCF<sub>2</sub>H)、一氟二氫甲硫基(SCFH<sub>2</sub>)、二氟一氯甲

硫基( $\text{SCF}_2\text{Cl}$ )、一氟二氯甲硫基( $\text{SCFCl}_2$ )、三氟甲基-磺醯基( $\text{S(=O)}_2\text{-CF}_3$ )、二氟一氫甲基-磺醯基( $\text{S(=O)}_2\text{-CF}_2\text{H}$ )、一氟二氫甲基-磺醯基( $\text{S(=O)}_2\text{-CFH}_2$ )或五氟化硫基( $\text{SF}_5$ )；

$\text{R}^4$  代表氫、氟、氯、溴、碘、羥基、含有 1 至 10 個碳原子之烷基，其為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代或經單取代或多取代；

$\text{R}^{5a}$  代表氫原子、羥基、含有 1 至 10 個碳原子之烷基，其為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代或經單取代或多取代；

$\text{R}^{5b}$  代表氫原子或  $\text{R}^0$  基；

或  $\text{R}^{5a}$  及  $\text{R}^{5b}$  與連接  $\text{R}^{5a}$  及  $\text{R}^{5b}$  之碳原子共同形成含有 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基，其等分別為飽和或不飽和，未經取代或經單取代或多取代；

$\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^9$  及  $\text{R}^{10}$  彼此獨立地各自代表氫、氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、三氟甲基、二氟一氫甲基、一氟二氫甲基、二氟一氫甲基、一氟二氯甲基、 $\text{R}^0$  基、醛基( $\text{C(=O)H}$ )、 $\text{R}^0$  基羰基、羧基、 $\text{R}^0$  氧基羰基、醯胺基( $\text{CONH}_2$ )、被一  $\text{R}^0$  基取代之醯胺基、被二個  $\text{R}^0$  基取代之醯胺基、羥基、三氟甲氧基、二氟一氫甲氧基、一氟二氫甲氧基、二氟一氯甲氧基、一氟二氯甲氧基、 $\text{R}^0$  基氧基、 $\text{R}^0$  基羰氧基( $\text{O-C(=O)-R}^0$ )、 $\text{R}^0$  基氧基羰氧基( $\text{O-C(=O)-O-R}^0$ )、被一  $\text{R}^0$  基取代之醯胺基氧基( $\text{O-C(=O)-NH-R}^0$ )、被二個  $\text{R}^0$  基取代之醯胺基氧基( $\text{O-C(=O)-N(R}^0)_2$ )、 $\text{R}^0$  基磺醯基氧基( $\text{O-S(=O)}_2\text{-R}^0$ )、羥基磺醯基氧基( $\text{O-S(=O)}_2\text{OH}$ )、 $\text{R}^0$  基氧基磺醯基氧基( $\text{O-S(=O)}_2\text{OR}^0$ )、磺醯胺基氧基( $\text{O-S(=O)}_2\text{NH}_2$ )、被一  $\text{R}^0$  基取代之磺醯胺基氧基( $\text{O-S(=O)}_2\text{NHR}^0$ )、被二個  $\text{R}^0$  基取代之磺醯胺基氧基( $\text{O-S(=O)}_2\text{N(R}^0)_2$ )、胺基、被一  $\text{R}^0$  基取代之胺基、被二個  $\text{R}^0$  基



取代之胺基、被一  $R^0$  基羰基取代之胺基( $NH-C(=O)-R^0$ )、被一  $R^0$  基氧基羰基取代之胺基( $NH-C(=O)-O-R^0$ )、被一醯胺基取代之胺基( $NH-C(=O)-NH_2$ )、被一含有一  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基( $NH-C(=O)-NHR^0$ )、被一含有二個  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基( $NH-C(=O)-N(R^0)_2$ )、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基羰基取代之胺基( $NR^0-C(=O)-R^0$ )、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基氧基羰基取代之胺基( $NR^0-C(=O)-O-R^0$ )、被一  $R^0$  基及一醯胺基取代之胺基( $NR^0-C(=O)-NH_2$ )、被一  $R^0$  基及一含有一  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基( $NR^0-C(=O)-NHR^0$ )、被一  $R^0$  基及一含有二個  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基( $NR^0-C(=O)-N(R^0)_2$ )、被一羥基磺醯基取代之胺基( $NH-S(=O)_2OH$ )、被一  $R^0$  基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基氧基磺醯基取代之胺基( $NH-S(=O)_2OR^0$ )、被一磺醯胺基取代之胺基( $NH-S(=O)_2NH_2$ )、被一含有一  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基( $NH-S(=O)_2NHR^0$ )、被一含有二個  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基( $NH-S(=O)_2N(R^0)_2$ )、被一  $R^0$  基及一羥基磺醯基取代之胺基( $NR^0-S(=O)_2OH$ )、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基磺醯基取代之胺基( $NR^0-S(=O)_2R^0$ )、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基氧基磺醯基取代之胺基( $NR^0-S(=O)_2OR^0$ )、被一  $R^0$  基及一磺醯胺基取代之胺基( $NR^0-S(=O)_2NH_2$ )、被一  $R^0$  基及一含有一  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基( $NR^0-S(=O)_2NHR^0$ )、被一  $R^0$  基及一含有二個  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基( $NR^0-S(=O)_2N(R^0)_2$ )、巯基、三氟甲硫基、二氟一氫甲硫基、一氟二氫甲硫基、二氟一氫甲硫基、一氟二氫甲硫基、 $R^0$  基硫基、 $R^0$  基氧硫基、 $R^0$  基磺醯基、羥基磺醯基、 $R^0$  基氧基磺醯基、磺醯胺基、被一  $R^0$  基取代之磺醯胺基或被二個  $R^0$  基取代之磺醯胺基；

$R^8$  代表氫、氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、三氟甲基、二氟一

氫甲基、一氟二氫甲基、二氟一氫甲基、一氟二氫甲基、 $R^0$  基、醛基、 $R^0$  基羰基、羧基、 $R^0$  氧基羰基、醯胺基、被一  $R^0$  基取代之醯胺基、被二個  $R^0$  基取代之醯胺基、羥基、三氟甲氧基、二氟一氫甲氧基、一氟二氫甲氧基、二氟一氫甲氧基、一氟二氫甲氧基、 $R^0$  基氧基、 $R^0$  基羰氧基、 $R^0$  基氧基羰氧基、被一  $R^0$  基取代之醯胺基氧基、被二個  $R^0$  基取代之醯胺基氧基、 $R^0$  基磺醯基氧基、羥基磺醯基氧基、 $R^0$  基氧基磺醯基氧基、磺醯胺基氧基、被一  $R^0$  基取代之磺醯胺基氧基、被二個  $R^0$  基取代之磺醯胺基氧基、胺基、被一  $R^0$  基取代之胺基、被二個  $R^0$  基取代之胺基、被一  $R^0$  基羰基取代之胺基、被一  $R^0$  基氧基羰基取代之胺基、被一醯胺基取代之胺基、被一含有一  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基、被一含有二個  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基羰基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基氧基羰基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有一  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有二個  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基、被一羥基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基氧基磺醯基取代之胺基、被一磺醯胺基取代之胺基、被一含有一  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、被一含有二個  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一羥基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基氧基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一磺醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有一  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有二個  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、巯基、三氟甲硫基、二氟一氫甲硫基、一氟二氫甲硫基、二氟一氫甲硫基、一氟二氫甲硫基、 $R^0$  基硫基、 $R^0$  基氧硫基、 $R^0$  基磺醯基、羥基磺醯基、 $R^0$  基氧

基磺醯基、磺醯胺基、被一  $R^0$  基取代之磺醯胺基或被二個  $R^0$  基取代之磺醯胺基，其中若  $R^8$  代表  $R^0$  基且  $R^0$  基代表雜芳香基時，則所述之雜芳香基係由下列之組群中所選出，該組群由下列者所組成：苯並呋喃基 (benzofuranyl)、苯並咪唑基 (benzoimidazolyl)、苯並噻吩基 (benzothienyl)、苯並噻二唑基 (benzothiadiazolyl)、苯並噻唑基 (benzothiazolyl)、苯並三唑基 (benzotriazolyl)、苯並噁唑基 (benzooxazolyl)、苯並噁二唑基 (benzooxadiazolyl)、喹唑啉基 (quinazoliny)、喹噁啉基 (quinoxaliny)、卡唑基 (carbazolyl)、喹啉基 (quinoliny)、二苯並呋喃基 (dibenzofuranyl)、二苯並噻吩基 (dibenzothienyl)、呋喃基 (furyl, furanyl)、咪唑並噻唑基 (imidazothiazolyl)、吲唑基 (indazolyl)、吲哚嗪基 (indoliziny)、吲哚基 (indolyl)、異喹啉基 (isoquinoliny)、異噁唑基 (isoxazolyl)、異噻唑基 (isothiazolyl)、吲哚基、萘啶基 (naphthyridiny)、噁唑基 (oxazolyl)、噁二唑基 (oxadiazolyl)、吩嗪基 (phenaziny)、吩噻嗪基 (phenothiaziny)、苯並噻嗪基 (phthalaziny)、吡唑基 (pyrazolyl)、吡啶基 (pyridyl) [2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基]、吡咯基 (pyrrolyl)、噻嗪基 (pyridaziny)、嘧啶基 (pyrimidiny)、吡嗪基 (pyraziny)、嘌呤基 (puriny)、吩嗪基 (phenaziny)、噻吩基 (thienyl, thiophenyl)、三唑基 (triazolyl)、四唑基 (tetrazolyl)、噻唑基 (thiazolyl)、噻二唑基 (thiadiazolyl) 及三嗪基 (triaziny)；

其中「經取代之烷基」、「經取代之雜環基」及「經取代之環烷基」，於各別對應之殘基方面，係指一或數個氫原子彼此各自獨立地被氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、側氧基、亞胺基、被二個胺基取代之亞甲基 ( $=C(NH_2)_2$ )、三氟甲基、二氟一氫甲基、一氟二氫甲基、二氟一氯甲基、一氟二氯甲基、 $R^0$  基、醛

基、 $R^0$  基羰基、羧基、 $R^0$  氧基羰基、醯胺基、被一  $R^0$  基取代之醯胺基、被二個  $R^0$  基取代之醯胺基、羥基、三氟甲氧基、二氟一氫甲氧基、一氟二氫甲氧基、二氟一氫甲氧基、一氟二氫甲氧基、 $R^0$  基氧基、 $R^0$  基羰氧基、 $R^0$  基氧基羰氧基、被一  $R^0$  基取代之醯胺基氧基、被二個  $R^0$  基取代之醯胺基氧基、 $R^0$  基磺醯基氧基、羥基磺醯基氧基、 $R^0$  基氧基磺醯基氧基、磺醯胺基氧基、被一  $R^0$  基取代之磺醯胺基氧基、被二個  $R^0$  基取代之磺醯胺基氧基、胺基、被一  $R^0$  基取代之胺基、被二個  $R^0$  基取代之胺基、被一  $R^0$  基羰基取代之胺基、被一  $R^0$  基氧基羰基取代之胺基、被一醯胺基取代之胺基、被一含有一  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基、被一含有二個  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基羰基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基氧基羰基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有一  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有二個  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基、被一羥基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基氧基磺醯基取代之胺基、被一磺醯胺基取代之胺基、被一含有一  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、被一含有二個  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一羥基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基氧基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一磺醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有一  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有二個  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、巯基、三氟甲硫基、二氟一氫甲硫基、一氟二氫甲硫基、二氟一氫甲硫基、一氟二氫甲硫基、 $R^0$  基硫基、 $R^0$  基氧硫基、 $R^0$  基磺醯基、羥基磺醯基、 $R^0$  基氧基磺醯基、磺醯胺基、被一  $R^0$  基取代之磺醯胺基或被二個  $R^0$  基

取代之磺醯胺基所取代；

其中「經取代之環烷基<sup>1</sup>」及「經取代之雜環基<sup>1</sup>」，於各別對應之殘基方面，係指一或數個氮原子彼此各自獨立地被氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、側氧基、被二個胺基取代之亞甲基、三氟甲基、二氟一氫甲基、一氟二氫甲基、二氟一氯甲基、一氟二氯甲基、R<sup>0</sup>基、醛基、R<sup>0</sup>基羰基、羧基、R<sup>0</sup>氧基羰基、醯胺基、被一R<sup>0</sup>基取代之醯胺基、被二個R<sup>0</sup>基取代之醯胺基、羥基、三氟甲氧基、二氟一氫甲氧基、一氟二氫甲氧基、二氟一氯甲氧基、一氟二氯甲氧基、R<sup>0</sup>基氧基、R<sup>0</sup>基羰氧基、R<sup>0</sup>基氧基羰氧基、被一R<sup>0</sup>基取代之醯胺基氧基、被二個R<sup>0</sup>基取代之醯胺基氧基、R<sup>0</sup>基磺醯基氧基、羥基磺醯基氧基、R<sup>0</sup>基氧基磺醯基氧基、磺醯胺基氧基、被一R<sup>0</sup>基取代之磺醯胺基氧基、被二個R<sup>0</sup>基取代之磺醯胺基氧基、巰基、三氟甲硫基、二氟一氫甲硫基、一氟二氫甲硫基、二氟一氯甲硫基、一氟二氯甲硫基、R<sup>0</sup>基硫基、R<sup>0</sup>基氧硫基、R<sup>0</sup>基磺醯基、羥基磺醯基、R<sup>0</sup>基氧基磺醯基、磺醯胺基、被一R<sup>0</sup>基取代之磺醯胺基或被二個R<sup>0</sup>基取代之磺醯胺基所取代；

其中「經取代之芳香基」，於各別對應之殘基方面，係指一或數個氮原子彼此各自獨立地被氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、三氟甲基、二氟一氫甲基、一氟二氫甲基、二氟一氯甲基、一氟二氯甲基、R<sup>0</sup>基、醛基、R<sup>0</sup>基羰基、羧基、R<sup>0</sup>氧基羰基、醯胺基、被一R<sup>0</sup>基取代之醯胺基、被二個R<sup>0</sup>基取代之醯胺基、羥基、三氟甲氧基、二氟一氫甲氧基、一氟二氫甲氧基、二氟一氯甲氧基、一氟二氯甲氧基、R<sup>0</sup>基氧基、R<sup>0</sup>基羰氧基、R<sup>0</sup>基氧基羰氧基、被一R<sup>0</sup>基取代之醯胺基氧基、被二個R<sup>0</sup>基取代之醯胺基氧基、R<sup>0</sup>基磺醯基氧基、羥基磺醯基氧基、R<sup>0</sup>基氧

基磺醯基氧基、磺醯胺基氧基、被一  $R^0$  基取代之磺醯胺基氧基、被二個  $R^0$  基取代之磺醯胺基氧基、胺基、被一  $R^0$  基取代之胺基、被二個  $R^0$  基取代之胺基、被一  $R^0$  基羰基取代之胺基、被一  $R^0$  基氧基羰基取代之胺基、被一醯胺基取代之胺基、被一含有一  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基、被一含有二個  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基羰基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基氧基羰基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有一  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有二個  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基、被一羥基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基氧基磺醯基取代之胺基、被一磺醯胺基取代之胺基、被一含有一  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、被一含有二個  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一羥基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基氧基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一磺醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有一  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有二個  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、巰基、三氟甲硫基、二氟一氫甲硫基、一氟二氫甲硫基、二氟一氯甲硫基、一氟二氯甲硫基、 $R^0$  基硫基、 $R^0$  基氧硫基、 $R^0$  基磺醯基、羥基磺醯基、 $R^0$  基氧基磺醯基、磺醯胺基、被一  $R^0$  基取代之磺醯胺基或被二個  $R^0$  基取代之磺醯胺基所取代；

其中「經取代之雜芳香基」，於各別對應之殘基方面，係指一或數個氫原子彼此各自獨立地被氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、三氟甲基、二氟一氫甲基、一氟二氫甲基、二氟一氯甲基、一氟二氯甲基、 $R^0$  基、醛基、 $R^0$  基羰基、羧基、 $R^0$  氧基羰基、醯胺基、被一  $R^0$  基取代之醯胺基、被二個  $R^0$  基取代之醯胺基、

羥基、三氟甲氧基、二氟一氫甲氧基、一氟二氫甲氧基、二氟一氫甲氧基、一氟二氫甲氧基、 $R^0$  基氧基、 $R^0$  基羧基、 $R^0$  基氧基羧基、被一  $R^0$  基取代之醯胺基氧基、被二個  $R^0$  基取代之醯胺基氧基、 $R^0$  基磺醯基氧基、羥基磺醯基氧基、 $R^0$  基氧基磺醯基氧基、磺醯胺基氧基、被一  $R^0$  基取代之磺醯胺基氧基、被二個  $R^0$  基取代之磺醯胺基氧基、胺基、被一  $R^0$  基取代之胺基、被二個  $R^0$  基取代之胺基、被一  $R^0$  基羧基取代之胺基、被一  $R^0$  基氧基羧基取代之胺基、被一醯胺基取代之胺基、被一含有一  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基、被一含有二個  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基羧基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基氧基羧基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有一  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基、被一含有二個  $R^0$  基之醯胺基取代之胺基、被一羥基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基氧基磺醯基取代之胺基、被一磺醯胺基取代之胺基、被一含有一  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、被一含有二個  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一羥基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一  $R^0$  基氧基磺醯基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一磺醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有一  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、被一  $R^0$  基及一含有二個  $R^0$  基之磺醯胺基取代之胺基、巯基、三氟甲硫基、二氟一氫甲硫基、一氟二氫甲硫基、二氟一氫甲硫基、一氟二氫甲硫基、 $R^0$  基硫基、 $R^0$  基氧硫基、 $R^0$  基磺醯基、羥基磺醯基、 $R^0$  基氧基磺醯基、磺醯胺基、被一  $R^0$  基取代之磺醯胺基或被二個  $R^0$  基取代之磺醯胺基所取代；

其形式為游離化合物；互變異構物；氮-氧化物；消旋異構物；

鏡像異構物、非鏡像異構物、鏡像異構物或非鏡像異構物之混合物或單一種類之鏡像異構物或非鏡像異構物；或其形式為生理上可被接受之酸或鹼所形成之鹽類。

2. 根據申請專利範圍第 1 項所述之經取代之化合物，其特徵為， $R^4$  代表氫原子；或代表含有 1 至 10 個碳原子之烷基，其等為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基及含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基；

A 代表氮原子或  $CR^{5b}$ ；

$R^{5a}$  代表氫原子、羥基；或代表含有 1 至 10 個碳原子之烷基，其等為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基及含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基；

$R^{5b}$  代表氫原子；或代表含有 1 至 10 個碳原子之烷基，其等為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基及含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基；或代表含有 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基，其等分別為飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基、側氧基及含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基；或代表經由含有 1 至 8 個碳原子之烷基所橋接之含有 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基，其等分別為飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組



群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基、側氧基及含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基，其中該烷基鏈可分別為分支或未分支，飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基、側氧基及含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基；或代表芳香基、雜芳香基，其等分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、羧基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、醯基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基、羥基磺醯基及被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基磺醯基取代之胺基；或代表經由含有 1 至 8 個碳原子之烷基所橋接之芳香基或雜芳香基，其等分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、羧基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、醯基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基、羥基磺醯基及被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基磺醯基取代之胺基，其中該烷基鏈可分別為分支或未分支，飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基、側氧基及含有

1 至 4 個碳原子之烷氧基；

或  $R^{5a}$  及  $R^{5b}$  與連接  $R^{5a}$  及  $R^{5b}$  之碳原子共同形成含有 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基，其等分別為飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基、側氧基及含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基。

3. 根據申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之經取代之化合物，其特徵為，

$R^4$  代表氫原子、甲基、乙基、正丙基或異丙基；

A 代表氮原子或  $CR^{5b}$ ；

$R^{5a}$  代表氫原子或甲基，較佳代表氫原子，若 A 代表氮原子時；  
或  $R^{5a}$  代表氫原子或甲基，較佳代表氫原子，若 A 代表  $CR^{5b}$  時；

其中  $R^{5b}$  代表氫原子；或代表含有 1 至 4 個碳原子之烷基，其等為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代；或代表含有 3 至 10 個碳原子之環烷基，其等為飽和或不飽和，未經取代；或代表苯基或苯甲基，其等分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、三氟甲基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基及含有 1 至 4 個碳原子之烷基，或  $R^{5a}$  及  $R^{5b}$  與連接  $R^{5a}$  及  $R^{5b}$  之碳原子共同形成含有 3 至 10 個碳原子之環烷基，其等分別為飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基、側氧基及含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基。

4. 根據前述申請專利範圍中任一項所述之經取代之化合物，其特

徵為，

R<sup>1</sup> 代表次結構(T1)



(T1)

其中

Y 代表羰基、氧原子、硫原子、磺醯基、被一羰基取代之胺基或 NR<sup>12</sup> 基，

其中 R<sup>12</sup> 代表氫原子、含有 1 至 8 個碳原子之烷基或含有 1 至 8 個碳原子之烷基磺醯基，其中含有 1 至 8 個碳原子之烷基可分別為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基及被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基；

o 代表 0 或 1；

R<sup>11a</sup> 及 R<sup>11b</sup> 彼此各自獨立地代表氫、氟、氯、溴、碘、硝基、三氟甲基、氰基、羥基、三氟甲氧基、胺基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基，其中含有 1 至 4 個碳原子之烷基可分別為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、羥基及三氟甲氧基；

若  $R^{11a}$  及  $R^{11b}$  與相同之碳原子鍵結時，則取代基  $R^{11a}$  及  $R^{11b}$  當中僅有一者可代表羥基、三氟甲氧基、胺基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基或被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基；

$m$  代表 0、1、2、3 或 4；

$Z$  代表含有 1 至 4 個碳原子之烷基，其等為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：

氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、羥基、側氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、羧基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、巰基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基及羥基磺醯基；代表含有 3 至 10 個碳原子之環烷基<sup>1</sup> 或雜環基<sup>1</sup>，其等為飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、羧基、三氟甲基、巰基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基、羥基磺醯基、苯甲基、苯基、吡啶基及噻吩基，其中苯甲基、苯基、吡啶基、噻吩基可分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、羧基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、巰基、含有 1 至 4 個碳原子之

烷硫基、三氟甲硫基及羥基磺醯基；代表芳香基或雜芳香基，其等分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、羧基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、醯基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基、羥基磺醯基、苯甲基、苯基、吡啶基及噻吩基，其中苯甲基、苯基、吡啶基、噻吩基可分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、羥基、含有 1 至 8 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、羧基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、醯基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基及羥基磺醯基。

5. 根據申請專利範圍第 4 項所述之經取代之化合物，其特徵為，Y 代表羧基、氧原子、硫原子、磺醯基、被一羧基取代之胺基或  $\text{NR}^{12}$  基，

其中  $\text{R}^{12}$  代表氫原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級-丁基、三級-丁基、甲基磺醯基、乙基磺醯基；

o 代表 0 或 1；

$\text{R}^{11a}$  及  $\text{R}^{11b}$  彼此各自獨立地代表氫、氟、氯、溴、碘、硝基、三氟甲基、氰基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級-丁基、三級-丁基、2,2,2-三氟乙基( $\text{CH}_2\text{CF}_3$ )、羥基、甲氧基、乙氧基、甲氧基乙氧基( $\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_3$ )、羥基乙氧基

(O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OH)、三氟甲氧基、胺基、或被一甲基取代之胺基、被二個甲基取代之胺基、被一乙基取代之胺基、被二個乙基取代之胺基、或被一甲基及一乙基取代之胺基；

若 R<sup>11a</sup> 及 R<sup>11b</sup> 與相同之碳原子鍵結時，則取代基 R<sup>11a</sup> 及 R<sup>11b</sup> 當中僅有一者可代表羥基、三氟甲氧基、甲氧基、乙氧基、甲氧基乙氧基、羥基乙氧基、胺基、被一甲基取代之胺基、被二個甲基取代之胺基、被一乙基取代之胺基、被二個乙基取代之胺基、被一甲基及一乙基取代之胺基；

m 代表 0、1 或 2；

Z 代表含有 1 至 4 個碳原子之烷基，其等為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：

氟、氯、溴、碘、羥基、側氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、羧基及三氟甲基；或代表苯基、萘基、呋喃基、吡啶基或噻吩基，其等分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：

氟、氯、溴、碘、氰基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、醯基、含有 1 至 8 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基、苯甲基及苯基，其中苯甲基及苯基可分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：

氟、氯、溴、碘、氰基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、

被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、巰基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基及三氟甲硫基；或代表含有 3 至 10 個碳原子之環烷基<sup>1</sup>或雜環基<sup>1</sup>，其等分別為飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、氰基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲基、苯甲基、苯基及吡啶基，其中苯甲基、苯基及吡啶基可分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、氰基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、巰基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基及三氟甲硫基。

6. 根據前述申請專利範圍中任一項所述之經取代之化合物，其特徵為，

$R^2$  代表氫、氟、碘、氰基、硝基、三氟甲基、二氟一氫甲基、一氟二氫甲基、二氟一氯甲基、一氟二氯甲基、羥基、三氟甲氧基、二氟一氫甲氧基、一氟二氫甲氧基、二氟一氯甲氧基、一氟二氯甲氧基、巰基、三氟甲硫基、二氟一氫甲硫基、一氟二氫甲硫基、二氟一氯甲硫基、一氟二氯甲硫基；或代表含有 1 至 10 個碳原子之烷基，其等為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、羥基、側氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、羧基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至

4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、巰基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基、羥基磺醯基、苯甲基、苯基、吡啶基及噻吩基，其中苯甲基、苯基、吡啶基、噻吩基可分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、羧基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、巰基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基及羥基磺醯基；或代表含有 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基，其等分別為飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基、側氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、羧基及三氟甲基；或代表經由含有 1 至 8 個碳原子之烷基所橋接之含有 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基，其等分別為飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基、側氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、羧基及三氟甲基，其中烷基鏈可分別為分支或未分支，飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基、側氧基及含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基；或代表芳香基或雜芳香基，其等分別為未經取代或經一或數個彼此



各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、羧基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、巰基、含有 1 至 8 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基、羥基磺醯基、苯甲基、苯基、吡啶基及噻吩基，其中苯甲基、苯基、吡啶基、噻吩基可分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、羥基、含有 1 至 8 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、羧基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、巰基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基及羥基磺醯基；或代表經由含有 1 至 8 個碳原子之烷基所橋接之芳香基或雜芳香基，其等分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、羧基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、巰基、含有 1 至 8 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基、羥基磺醯基、苯甲基、苯基、吡啶基及噻吩基，其中苯甲基、苯基、吡啶基及噻吩基可分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、羥基、含有 1 至 8

個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、羧基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、醯基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基及羧基磺醯基，其中烷基鏈可分別為分支或未分支，飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羧基、側氧基及含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基。

7. 根據前述申請專利範圍中任一項所述之經取代之化合物，其特徵為，

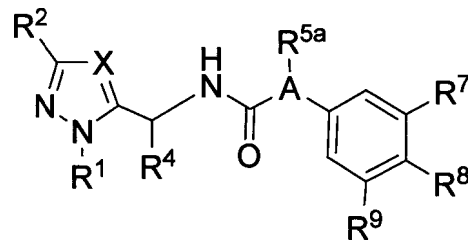
$R^6$  及  $R^{10}$  彼此各自獨立地由下列組群中選出，該組群由下列者所組成：氫、氟、氯、溴、碘、氰基、三氟甲基、羧基、三氟甲氧基、醯基、三氟甲硫基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基及被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基磺醯基取代之胺基，其中含有 1 至 4 個碳原子之烷基可分別為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代；

$R^7$ 、 $R^8$  及  $R^9$  彼此各自獨立地由下列組群中選出，該組群由下列者所組成：氫、氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、三氟甲基、羧基、三氟甲氧基、醯基、三氟甲硫基、胺基、醯胺基；含有 1 至 4 個碳原子之烷基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基-含有 1 至 4 個碳原子之烷基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之醯胺基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基羧基取代之胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基磺醯基取代之胺基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基磺醯基、被

一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之磺醯胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之磺醯胺基，其中含有 1 至 4 個碳原子之烷基可分別為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基磺醯基取代之胺基、醯基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基磺醯基及三氟甲硫基；含有 3 至 10 個碳原子之環烷基、雜環基或經由含有 1 至 8 個碳原子之烷基所橋接之含有 3 至 10 個碳原子之環烷基或雜環基，其等分別為飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲基、胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被二個含有 1 至 4 個碳原子之烷基取代之胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基磺醯基取代之胺基、被一含有 1 至 4 個碳原子之烷基及一含有 1 至 4 個碳原子之烷基磺醯基取代之胺基、醯基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基磺醯基及三氟甲硫基，且其中若需要時烷基鏈可分別為分支或未分支，飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基及含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基；苯基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、被一苯基取代之醯胺基、被一苯基羰基取代之胺基、被一苯基取代之胺基、被一吡啶基取代之醯胺基、被一吡啶基

羰基取代之胺基、被一吡啶基取代之胺基或經由含有 1 至 8 個碳原子之烷基所橋接之苯基或吡啶基，其中苯基、吡啶基、咪喃基、噻吩基分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、氰基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲基、巰基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基及三氟甲硫基，且其中若需要時烷基鏈可分別為分支或未分支，飽和或不飽和，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基及含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基。

8. 根據申請專利範圍第 7 項所述之經取代之化合物，其特徵為， $R^6$  及  $R^{10}$  代表氫原子。
9. 根據前述申請專利範圍中任一項所述之經取代之化合物，其具有通式(If)



(If),

其中

X 代表  $CR^3$  或氮原子，

其中  $R^3$  代表氫原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級-丁基、三級-丁基、或三氟甲基；

A 代表氮原子或  $CR^{5b}$ ，

$R^1$  代表次結構(T1)



(T1)

其中

Y 代表羰基、氧原子、硫原子、磺醯基、被一羰基取代之胺基或 NR<sup>12</sup> 基，

其中 R<sup>12</sup> 代表氫原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級-丁基、三級-丁基、甲基磺醯基；

o 代表 0 或 1；

R<sup>11a</sup> 及 R<sup>11b</sup> 彼此各自獨立地代表氫原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級-丁基、三級-丁基；

m 代表 0、1 或 2；

Z 代表含有 1 至 4 個碳原子之烷基，其等為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基；或代表含有 3 至 10 個碳原子之環烷基<sup>1</sup>，其等為飽和或不飽和、嗎啉基、四氫吡喃基(tetrahydropyranyl)、哌啶基、4-甲基哌嗪基、哌嗪基，其等分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基及含有 1 至 4 個碳原子之烷基；或代表苯基或吡啶基，其等分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、氰基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲

氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲基、巰基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基、三氟甲硫基；

$R^2$  代表氫、氟、碘、三氟甲基、氰基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級-丁基、三級-丁基、環丙基、環丁基；或代表苯基，其等為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：含 1 至 4 個碳原子之烷基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基及三氟甲氧基；

$R^4$  代表氫原子、甲基、乙基、正丙基或異丙基；

$R^{5a}$  代表氫原子或甲基，若 A 代表氮原子時；或代表氫原子、甲基、乙基、正丙基或異丙基，若 A 代表  $CR^{5b}$  時；

$R^{5b}$  代表氫原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、環戊基、環己基；或代表苯基或苯甲基，其等各自為未經取代或經一、二或三個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代、二取代或三取代，該組群由下列者所組成：含 1 至 4 個碳原子之烷基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、氟、氯、溴、碘、三氟甲基或三氟甲氧基；

或  $R^{5a}$  及  $R^{5b}$  與連接  $R^{5a}$  及  $R^{5b}$  之碳原子共同形成含有 3 至 10 個碳原子之環烷基，其等為飽和或不飽和，及未經取代，

$R^7$  及  $R^9$  彼此各自獨立地代表氫、氟、氯、溴、碘、含 1 至 4 個碳原子之烷基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、氟、氯、溴、碘；

$R^8$  代表氫、氟、氯、溴、碘；氰基；硝基；三氟甲基；羰基；三氟甲氧基；巰基；三氟甲硫基；胺基；醯胺基；被一甲基取代之醯胺基；被一乙基取代之醯胺基；被二個甲基取代之醯胺

基；被二個乙基取代之醯胺基；含有 1 至 4 個碳原子之烷基，其等為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代或經羥基單取代或二取代；被一甲基羰基取代之胺基；被一乙基羰基取代之胺基；被一甲基磺醯基取代之胺基甲基；被一乙基磺醯基取代之胺基甲基；被一甲基磺醯基取代之胺基；被一乙基磺醯基取代之胺基；甲硫基；乙硫基；甲基磺醯基；乙基磺醯基；被一甲基取代之磺醯胺基；被一乙基取代之磺醯胺基；被二個甲基取代之磺醯胺基；被二個乙基取代之磺醯胺基；甲基磺醯基甲基；乙基磺醯基甲基；含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基，其等為飽和或不飽和，分支或未分支，未經取代；含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基-含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基-含有 1 至 4 個碳原子之烷基、含有 3 至 10 個碳原子之環烷基或經由含有 1 至 8 個碳原子之烷基所橋接之含有 3 至 10 個碳原子之環烷基，其等為飽和或不飽和，未經取代，且其中若需要時烷基鏈可分別為分支或未分支，飽和或不飽和，未經取代；哌啶基；哌嗪基；4-甲基哌嗪基；嗎啉基；二氧異噻唑烷基；苯基、吡啶基、咪喃基、噻吩基、被一苯基取代之醯胺基、被一苯基羰基取代之胺基、被一苯基取代之胺基、被一吡啶基取代之醯胺基、被一吡啶基羰基取代之胺基、被一吡啶基取代之胺基，其中苯基、吡啶基、噻吩基或咪喃基分別為未經取代或經一或數個彼此各自獨立地由下列組群中選出之取代基單取代或多取代，該組群由下列者所組成：氟、氯、溴、碘、氰基、羥基、含有 1 至 4 個碳原子之烷氧基、三氟甲氧基、含有 1 至 4 個碳原子之烷基、三氟甲基、巰基、含有 1 至 4 個碳原子之烷硫基及三氟甲硫基。

10. 根據前述申請專利範圍中任一項所述之經取代之化合物，其由下列之組群所選出：

- 3 N-((3-三級-丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 4 (S)-N-((3-三級-丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 5 N-((3-三級-丁基-1-己基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 6 (S)-N-((3-三級-丁基-1-己基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 7 N-((3-三級-丁基-1-環己基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 8 (S)-N-((3-三級-丁基-1-環己基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 9 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)-N-((3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)甲基)丙醯胺；
- 11 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)-N-((3-(4-氟苯基)-1-苯基-1H-吡唑-5-基)甲基)丙醯胺；
- 12 N-((3-三級-丁基-1-對-甲苯基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 13 N-((3-三級-丁基-1-(4-三級-丁基苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 14 N-((3-三級-丁基-1-(4-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 15 (S)-N-((3-三級-丁基-1-(4-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 16 N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；



- 17 (S)-N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 18 N-((3-三級-丁基-1-(3-氯-4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 19 (E)-N-((3-三級-丁基-1-(4-甲基苯乙烯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 20 N-((3-三級-丁基-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 21 N-((1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 22 (R)-N-((1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 23 (S)-N-((1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 24 N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 25 (R)-N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 26 (S)-N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 27 N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-甲氧基-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 28 N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-甲氧基-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 29 N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3,5-二氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；

- 30 N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3,5-二氟苯基)丙醯胺；
- 31 2-(4-溴-3-氟苯基)-N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)丙醯胺；
- 32 N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(4-異丁基苯基)丙醯胺；
- 33 N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)丙醯胺；
- 34 N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(呋喃-3-基)苯基)丙醯胺；
- 35 N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(2-氟聯苯-4-基)丙醯胺；
- 36 N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(4-(1,2-二羥基乙基)-3-氟苯基)丙醯胺；
- 37 4-(1-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基胺基)-1-(側氧基丙-2-基)-2-氟苯甲醯胺；
- 38 4-(1-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基胺基)-1-(側氧基丙-2-基)-N-乙基苯甲醯胺；
- 39 4-(1-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基胺基)-1-(側氧基丙-2-基)-2-氟-N-苯基苯甲醯胺；
- 40 4-(1-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基胺基)-1-(側氧基丙-2-基)-N-(4-氟苯基)苯甲醯胺；
- 41 4-(1-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基胺基)-1-(側氧基丙-2-基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)苯甲醯胺；
- 42 4-(1-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基胺基)-1-(側氧基丙-2-基)-N-(吡啶-4-基)苯甲醯胺；

- 43 N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙醯胺；
- 44 N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3,5-二溴-4-羥基苯基)乙醯胺；
- 45 N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3,5-二溴-4-羥基苯基)丙醯胺；
- 46 N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3,5-二氟-4-羥基苯基)丙醯胺；
- 47 N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)丙醯胺；
- 48 N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(4-甲氧基-3,5-二甲基苯基)乙醯胺；
- 49 N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(4-(N,N-二甲基胺磺醯基)-3-氟苯基)丙醯胺；
- 50 N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(4-(4-氯苯基胺基)苯基)丙醯胺；
- 51 N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(4-(4-甲氧基苯基胺基)苯基)丙醯胺；
- 52 2-(4-胺基-3,5-二氟苯基)-N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)丙醯胺；
- 53 2-(4-乙醯胺基-3-氟苯基)-N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)丙醯胺；
- 54 N-(4-(1-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基胺基)-1-(側氧基丙-2-基)-2-氟苯基)苯甲醯胺；
- 55 N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-[4-(1,1-二氧異噻唑烷-2-基)-3-氟苯基]丙醯胺；

- 56 N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-[4-(N,N-二甲基胺磺醯基)-3-氟苯基)丙醯胺；
- 57 1-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-3-(3,5-二氟苯基)尿素；
- 58 1-(4-溴-3-氟苯基)-3-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)尿素；
- 59 1-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)尿素；
- 60 1-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-3-(4-(二氟甲氧基)苯基)尿素；
- 61 1-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-3-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)尿素；
- 62 1-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-3-(4-甲氧基-3,5-二甲基苯基)尿素；
- 63 1-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-3-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)尿素；
- 64 1-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-3-(4-(苯基胺基)苯基)尿素；
- 65 4-(3-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)脲基)-N-(4-氟苯基)苯甲醯胺；
- 66 N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)-2-(3-氟苯基)乙醯胺；
- 67 N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-環己基-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)乙醯胺；
- 68 N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)-2-對-甲苯基乙醯胺；

- 69 N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氯-4-(甲硫基)苯基)丙醯胺；
- 70 N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氯-4-(甲磺醯基)苯基)丙醯胺；
- 71 N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氯-4-(甲硫基)苯基)丙醯胺；
- 72 N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氯-4-(甲磺醯基)苯基)丙醯胺；
- 73 N-((3-三級-丁基-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氯苯基)乙醯胺；
- 74 N-((1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟苯基)乙醯胺；
- 75 N-[[5-三級-丁基-2-(3-氯苯基)-2H-[1,2,4]三唑-3-基]甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]丙醯胺；
- 76 N-[[2-(3-氯苯基)-5-(三氟甲基)-2H-[1,2,4]三唑-3-基]甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]丙醯胺；
- 77 N-[(5-三級-丁基-2-環己基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]丙醯胺；
- 78 N-[[2-環己基-5-(三氟甲基)-2H-[1,2,4]三唑-3-基]甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]丙醯胺；
- 79 N-[(5-三級-丁基-2-吡啶-3-基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]丙醯胺；
- 80 2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]-N-[[2-吡啶-3-基-5-(三氟甲基)-2H-[1,2,4]三唑-3-基]甲基]丙醯胺；
- 81 N-[[5-三級-丁基-2-(6-氯吡啶-2-基)-2H-吡唑-3-基]甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]丙醯胺；

- 82 N-[[5-三級-丁基-2-(3,3-二氟環丁烷羰基)-2H-吡啶-3-基]甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]丙醯胺；
- 83 N-[[2-(3-氟苯基)-4-甲基-5-(三氟甲基)-2H-吡啶-3-基]甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]丙醯胺；
- 84 N-[[2-(二丙基胺基)-5-(三氟甲基)-2H-吡啶-3-基]甲基]-2-[4-(甲磺醯胺基)-3-甲氧基苯基]丙醯胺；
- 85 N-[[2-(二丙基胺基)-5-(三氟甲基)-2H-吡啶-3-基]甲基]-2-[3-氟-4-(羥基甲基)苯基]丙醯胺；
- 86 N-[[2-(二丙基胺基)-5-(三氟甲基)-2H-吡啶-3-基]甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]丙醯胺；
- 87 N-[[2-(二丙基胺基)-5-(三氟甲基)-2H-吡啶-3-基]甲基]-2-(3-氟苯基)乙醯胺；
- 88 4-[1-[[2-(二丙基胺基)-5-(三氟甲基)-2H-吡啶-3-基]甲基胺基甲醯基]乙基]-2-氟苯甲醯胺；
- 89 4-[1-[[2-(二丙基胺基)-5-(三氟甲基)-2H-吡啶-3-基]甲基胺基甲醯基]乙基]-N-吡啶-2-基苯甲醯胺；
- 90 2-[3-氟-4-(羥基甲基)苯基]-N-[[2-哌啶-1-基-5-(三氟甲基)-2H-吡啶-3-基]甲基]丙醯胺；
- 91 2-[3-氟-4-(2-羥基乙基)苯基]-N-[[2-哌啶-1-基-5-(三氟甲基)-2H-吡啶-3-基]甲基]丙醯胺；
- 92 2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]-N-[[2-哌啶-1-基-5-(三氟甲基)-2H-吡啶-3-基]甲基]丙醯胺；
- 93 2-[4-(甲磺醯胺基)-3-甲氧基苯基]-N-[[2-哌啶-1-基-5-(三氟甲基)-2H-吡啶-3-基]甲基]丙醯胺；
- 94 2-[4-(1,2-二羥基乙基)-3-氟苯基]-N-[[2-哌啶-1-基-5-(三氟甲基)-2H-吡啶-3-基]甲基]丙醯胺；

- 95 2-(3-氟苯基)-N-[[2-哌啶-1-基-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]甲基]乙醯胺；
- 96 2-氟-4-[1-[[2-哌啶-1-基-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]甲基胺基甲醯基]乙基]苯甲醯胺；
- 97 2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]-N-[[2-[(4-氟苯基)甲基甲胺基]-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]甲基]丙醯胺；
- 98 N-[[5-三級-丁基-2-(2,2,2-三氟乙基胺基)-2H-吡唑-3-基]甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]丙醯胺；
- 99 N-[[2-丁氧基-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]甲基]-2-[3-氟-4-(羥基甲基)苯基]丙醯胺；
- 100 N-[[2-丁氧基-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]丙醯胺；
- 101 N-[[2-丁氧基-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]甲基]-2-[4-(甲磺醯胺基)-3-甲氧基苯基]丙醯胺；
- 102 N-[(2-丁氧基-5-三級-丁基-2H-吡唑-3-基)甲基]-2-(3-氟苯基)乙醯胺；
- 103 N-[[2-環戊基氧基-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]丙醯胺；
- 104 N-[[2-環戊基氧基-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]甲基]-2-[4-(甲磺醯胺基)-3-甲氧基苯基]丙醯胺；
- 105 2-(3-氟苯基)-N-[[2-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]甲基]乙醯胺；
- 107 N-[[2-(環己基硫基)-5-(三氟甲基)-2H-吡唑-3-基]甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]丙醯胺；
- 108 N-[[2-(苯磺醯基)-5-三級-丁基-2H-吡唑-3-基]甲基]-2-(3-氟苯基)乙醯胺；

- 109 N-[[2-環己基-5-(三氟甲基)-2H-[1,2,4]三唑-3-基]甲基]-2-[4-(甲磺醯胺基)-3-甲氧基苯基]丙醯胺；
- 110 N-[[2-環己基-5-(三氟甲基)-2H-[1,2,4]三唑-3-基]甲基]-2-(3-氟苯基)乙醯胺；
- 111 4-[1-[[2-環己基-5-(三氟甲基)-2H-[1,2,4]三唑-3-基]甲基胺基甲醯基]乙基]-2-氟苯甲醯胺；
- 112 2-[3-氟-4-(羥基甲基)苯基]-N-[[2-己基-5-(三氟甲基)-2H-[1,2,4]三唑-3-基]甲基]丙醯胺；
- 113 4-[1-[[2-環丁基-5-(三氟甲基)-2H-[1,2,4]三唑-3-基]甲基胺基甲醯基]乙基]-2-氟苯甲醯胺；
- 114 N-[[5-三級-丁基-2-(3,3-二氟環丁烷羰基)-2H-[1,2,4]三唑-3-基]甲基]-2-[3-氟-4-(甲磺醯胺基)苯基]丙醯胺；
- 116 N-[[2-(苯磺醯基)-5-三級-丁基-2H-[1,2,4]三唑-3-基]甲基]-2-(3-氟苯基)乙醯胺；
- 117 N-((1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟苯基)-2-甲基丙醯胺；
- 118 N-((3-三級-丁基-1-(3-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-1-(3-氟苯基)環丙醯胺；
- 119 N-((1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-1-(3-氟苯基)環丁醯胺；
- 120 N-((1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-1-(3-氟苯基)環戊醯胺；
- 121 N-((1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-1-(3-氟苯基)環己醯胺；
- 122 1-((3-三級-丁基-1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-3-(3-氟苯基)尿素；



- 123 3-((1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-1-(3-氟苯基)-1-甲基尿素；
- 124 N-((1-(3-氟-4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺酰基甲基)苯基)丙酰胺；
- 125 N-((3-三級-丁基-1-(3-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(4-環丙基-3-氟苯基)丙酰胺；
- 126 1-((1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-3-(4-環丙基-3-氟苯基)尿素；
- 127 N-((3-三級-丁基-1-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺酰胺基甲基)苯基)丙酰胺；
- 128 N-((1-(3-氟苯基)-3-環丙基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺酰基甲基)苯基)丙酰胺；
- 129 2-(3-氟-4-(甲基磺酰胺基甲基)苯基)-N-((1-(吡啶-2-基甲基氨基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)丙酰胺；
- 130 N-((1-(3-氟苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟苯基)乙酰胺；
- 131 2-(3-氟苯基)-N-((1-戊基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)乙酰胺；
- 132 2-(3-氟苯基)-N-((1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)乙酰胺；
- 133 N-((3-三級-丁基-1-(2,2,2-三氟乙基氨基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟苯基)乙酰胺；
- 134 N-((1-(3-氟苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺酰胺基甲基)苯基)丙酰胺；
- 135 N-((3-三級-丁基-1-(3-氟苯基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基)-2-(3-氟苯基)乙酰胺；

- 136 2-(3-氟苯基)-N-((1-(吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-基)甲基)乙醯胺；
- 137 N-((1-環己基-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)丙醯胺；
- 138 2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)-N-((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-基)甲基)丙醯胺；
- 139 1-((1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-基)甲基)-3-(4-環丙基乙炔基)-3-氟苯基)尿素；
- 140 N-((1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙醯胺；
- 141 N-((1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)丙醯胺；
- 142 N-((3-三級-丁基-1-(3-氟苯基)-1H-吡啶-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)丙醯胺；
- 143 4-(1-((1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-基)甲基胺基)-1-(側氧基丙-2-基)-N-苯基苯甲醯胺；
- 144 1-((3-三級-丁基-1-(3-氟苯基)-1H-吡啶-5-基)甲基)-3-(3-氟-4-嗎啉基)苯基)尿素；
- 145 N-((1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-基)甲基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯胺基)苯基)-3-苯基丙醯胺；
- 146 N-(5-((2-(3-氟苯基)乙醯胺基)甲基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)苯甲醯胺；
- 147 N-((1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-基)甲基)-2-(3,5-二氟-4-羥基)苯基)乙醯胺；

其各自之形式為游離化合物；消旋異構物；鏡像異構物、非鏡像異構物、鏡像異構物或非鏡像異構物之混合物或單一種類之

鏡像異構物或非鏡像異構物；或其形式為生理上可被接受之酸或鹼所形成之鹽類。

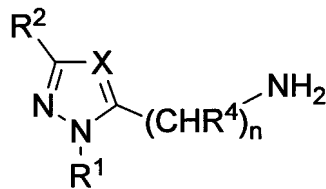
11. 一種醫藥組成物，其含有根據申請專利範圍第 1 項至第 10 項中任一項所述之至少一經取代之化合物，其形式為單獨之立體異構物或其混合物、游離化合物及/或其等生理上可被接受之鹽類；且於需要時亦含有適當之添加劑及/或輔助劑及/或於需要時還含有其他活性成份。
12. 一種根據申請專利範圍第 1 項至第 10 項中任一項所述之至少一經取代之化合物之用途，該化合物形式為單獨之立體異構物或其混合物、游離化合物及/或其等生理上可被接受之鹽類，其用於製備醫藥組成物，該醫藥組成物用於治療及/或預防一或數種由下列組群中選出之病症，該組群由下列者所組成：疼痛，其較佳由下列之組群中所選出之疼痛，該組群由下列者所組成：急性疼痛、慢性疼痛、由神經病變所引起之疼痛、內臟所引起之疼痛及關節疼痛；痛覺過敏症(hyperalgesia)；觸疼痛(allodynia)；灼熱痛(causalgia)；偏頭痛；憂鬱症；神經性疾病；軸索損傷；神經退化症，其等較佳由下列之組群中所選出，該組群由下列者所組成：多發性硬化症、阿茲海默症、巴金森氏症及杭亭頓氏症；認知功能障礙，較佳為認知功能不全，尤佳為記憶障礙；癲癇症；呼吸病症，其等較佳為由下列之組群中所選出，該組群由下列者所組成：氣喘、支氣管炎及肺炎；咳嗽；尿失禁；膀胱過動症(OAB)；腸胃道之病症及/或損傷；十二指腸潰瘍；胃潰瘍；腸躁症；中風；眼刺激；皮膚刺激；神經性皮膚病；過敏性皮膚病；牛皮癬；白斑；單純疱疹；發炎，較佳為腸道、眼睛、膀胱、皮膚或鼻腔黏膜之發炎；腹瀉；搔

癢；骨質疏鬆症；關節炎；骨關節炎；風濕症；飲食失調病症，其等較佳由下列之組群中所選出，該組群由下列者所組成：貪食症、惡病質症、厭食症及肥胖症；藥物成癮性；藥物濫用；出現於藥物成癮性之禁斷症狀；發展成對藥物之耐受性，較佳為對天然或合成類鴉片之耐受性；毒品成癮性；毒品濫用；出現於毒品成癮性之禁斷症狀；酒精成癮性；酒精濫用及出現於酒精成癮性之禁斷症狀；用於利尿；用於抗鈉尿排泄；用於影響心血管系統；用於增加警覺性；用於治療傷口及/或燒燙傷；用於治療斷裂神經；用於增加性慾；用於調節運動活力；用於抗焦慮；用於局部麻醉及/或用於抑制因施予香草類化合物受體1(VR1/TRPV1 受體)之促效劑，較佳由下列之組群中所選出，該組群由下列者所組成：辣椒素(capsaicin)、樹脂毒素(resiniferatoxin)、奧伐尼(olvanil)、亞伐尼(arvanil)、SDZ-249665、SDZ-249482、努伐尼(nuvanil)及卡沙伐尼(capsavanil)，所引起之不良副作用，其等較佳由下列之組群中所選出，該組群由下列者所組成：體溫過高、高血壓及支氣管收縮。

13. 一種根據申請專利範圍第 1 項至第 10 項中任一項所述之至少一經取代之化合物，其用於治療及/或預防一或數種由下列組群中選出之病症，該組群由下列者所組成：疼痛，其較佳由下列之組群中所選出之疼痛，該組群由下列者所組成：急性疼痛、慢性疼痛、由神經病變所引起之疼痛、內臟所引起之疼痛及關節疼痛；痛覺過敏症；觸疼痛；灼熱痛；偏頭痛；憂鬱症；神經性疾病；軸索損傷；神經退化症，其等較佳由下列之組群中所選出，該組群由下列者所組成：多發性硬化症、阿茲海默症、巴金森氏症及杭亭頓氏症；認知功能障礙，較佳為認知功能不

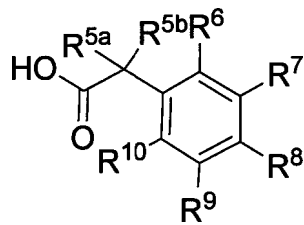
全，尤佳為記憶障礙；癩癩症；呼吸病症，其等較佳由下列之組群中所選出，該組群由下列者所組成：氣喘、支氣管炎及肺炎；咳嗽；尿失禁；膀胱過動症(OAB)；腸胃道之病症及/或損傷；十二指腸潰瘍；胃潰瘍；腸躁症；中風；眼刺激；皮膚刺激；神經性皮膚病；過敏性皮膚病；牛皮癬；白斑；單純疱疹；發炎，較佳為腸道、眼睛、膀胱、皮膚或鼻腔黏膜之發炎；腹瀉；搔癢；骨質疏鬆症；關節炎；骨關節炎；風濕症；飲食失調病症，其等較佳由下列之組群中所選出，該組群由下列者所組成：貪食症、惡病質症、厭食症及肥胖症；藥物成癮性；藥物濫用；出現於藥物成癮性之禁斷症狀；發展成對藥物之耐受性，較佳為對天然或合成類鴉片之耐受性；毒品成癮性；毒品濫用；出現於毒品成癮性之禁斷症狀；酒精成癮性；酒精濫用及出現於酒精成癮性之禁斷症狀；用於利尿；用於抗鈉尿排泄；用於影響心血管系統；用於增加警覺性；用於治療傷口及/或燒燙傷；用於治療斷裂神經；用於增加性慾；用於調節運動活力；用於抗焦慮；用於局部麻醉及/或用於抑制因施予香草類化合物受體 1 (VR1/TRPV1 受體) 之促效劑，較佳由下列之組群中所選出，該組群由下列者所組成：辣椒素(capsaicin)、樹脂毒素(resiniferatoxin)、奧伐尼(olvanil)、亞伐尼(arvanil)、SDZ-249665、SDZ-249482、努伐尼(nuvanil)及卡沙伐尼(capsavanil)，所引起之不良副作用，其等較佳由下列之組群中所選出，該組群由下列者所組成：體溫過高、高血壓及支氣管收縮。

14. 一種用於製備根據申請專利範圍第 1 項至第 10 項中任一項所述之化合物之方法，其特徵為，至少一具有通式(II)之化合物，

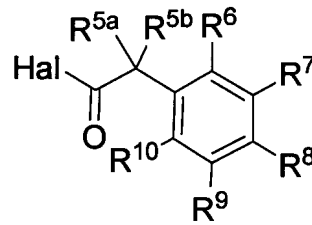


(II)

其中 X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup> 及 n 具有根據前述申請專利範圍中一或多項所述之代表意涵，於反應溶媒中，如於需要時於至少一適當偶合劑之存在下，如於需要時於至少一鹼之存在下，與具有通式(III)或通式(IV)之化合物反應，

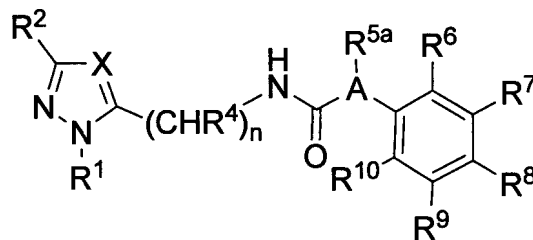


(III)



(IV)

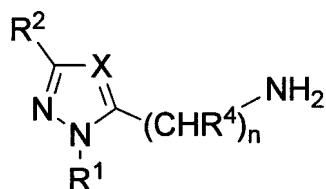
其中 Hal 代表鹵素，較佳代表溴或氯，且 R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup> 及 R<sup>10</sup> 各自具有根據前述申請專利範圍中一或多項所述之代表意涵，如於需要時於至少一適當偶合劑之存在下，如於需要時於至少一鹼之存在下，形成具有通式(I)之化合物，



(I)

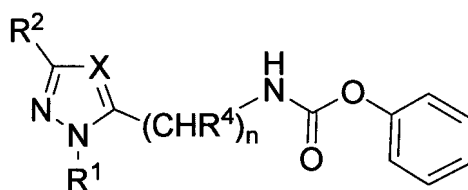
其中 A 代表 CR<sup>5b</sup> 且 X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup> 及 n 具有根據前述申請專利範圍中一或多項所述之代表意涵；

或其特徵為，至少一具有通式(II)之化合物，



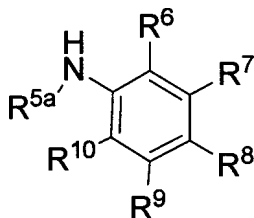
(II)

其中 X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup> 及 n 具有根據前述申請專利範圍中一或多項所述之代表意涵，於反應溶媒中，於氯甲酸苯酯之存在下，如於需要時於至少一鹼及/或偶合劑之存在下，經反應後形成具有通式(V)之化合物，



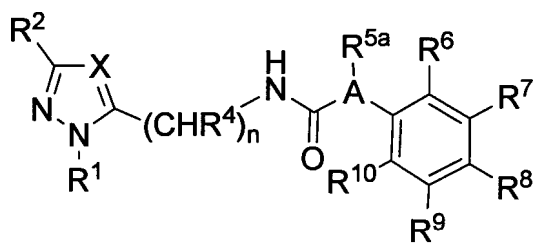
(V)，

其中 X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup> 及 n 具有根據前述申請專利範圍中一或多項所述之代表意涵，且所述之化合物如於需要時被純化及/或分離，且於反應溶媒中，如於需要時於至少一適當偶合劑之存在下，如於需要時於至少一鹼之存在下，具有通式(V)之化合物與具有通式(VI)之化合物相互反應，



(VI)

其中 R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup> 及 R<sup>10</sup> 具有根據前述申請專利範圍中一或多項所述之代表意涵，形成具有通式(I)之化合物，



(I),

其中 A 代表氮原子且 X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup> 及 R<sup>10</sup> 及 n 具有根據前述申請專利範圍中一或多項所述之代表意涵。

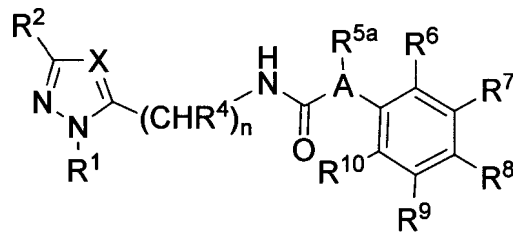


## 四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 ( ) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

## 五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)