

公告本

申請日期	86年7月15日
案號	86110006
類別	C07D <sup>233/58, 249/4, 249/12, 271/02</sup> , 413/00, 403/00, A4 C4 A61K <sup>31/195</sup> Int. Cl <sup>6</sup>

413/00, 403/00, A4 C4 A61K<sup>31/195</sup> Int. Cl<sup>6</sup> 467902

(以上各欄由本局填註)

## 發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	作為鉀通道抑揚調節劑之二苯基雜環化合物
	英 文	Diphenyl heterocycles as potassium channel modulators
二、發明 人	姓 名	(1) 傑佛瑞·羅門 Romine, Jeffrey L. (2) 史考特·馬汀 Martin, Scott W. (3) 派亞賽納·希樺華森 Hewawasam, Piyasena
	國 籍	(1) 美國                      (2) 美國                      (3) 美國
	住、居所	(1) 美國康乃狄克州美羅頓市皇家橡樹圓環一八七號 187 Royal Oak Circle, Meriden, CT 06450, U. S. A. (2) 美國康乃狄克州密德城希克瑞圓環一二一號 121 Hickory Circle, Middletown, CT 06457, U. S. A. (3) 美國康乃狄克州密得城瑞桔菲爾得路二三九號 239 Ridgefield Drive, Middletown, CT06457, U. S. A.
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 必治妥施貴寶公司 Bristol-Myers Squibb Company
	國 籍	(1) 美國
	住、居所 (事務所)	(1) 美國新澤西州·普林斯頓·勞倫斯維勒/普林斯頓路 Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ 08543-4000, U.S.A.
	代 表 人 姓 名	(1) 史帝芬·大衛 Davis, Stephen B.

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

申請日期	86 年 7 月 15 日
案 號	86110006
類 別	

A4  
C4

(以上各欄由本局填註)

## 發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明人 創作	姓 名	(4) 尼古拉斯·明維爾 Meanwell, Nicholas A. (5) 華勒婷·葛里柯夫 Gribkoff, Valentin K. (6) 約翰·伊·史達略特 Starrett, Jr., John E.
	國 籍	(4) 英國                      (5) 美國                      (6) 美國
	住、居所	(4) 美國康乃狄格州·東罕普頓·史派斯山路二號 2 Spice Hill Drive, East Hampton, Connecticut 06424, U.S.A. (5) 美國康乃狄格州·渥林福德·威廉斯路一四二號 142 Williams Road, Wallingford, CT 06492, USA (6) 美國康乃狄格 O 六四五七密得鎮鷹巢圈二三號 23 Hawks Nest Circle, Middletown, CT 06457 U. S. A.
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

裝 訂 線

867902

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6  
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： 有 無主張優先權

美國 1996年 7月 31日 60/022,983 有主張優先權

有關微生物已寄存於： 寄存日期： 寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明(1)

發明領域

本發明係有關新穎的二苯基雜環衍生物化合物，而其是高傳導率鈣活化的鉀（BK）通道之抑揚調節劑，因此可用於保護神經細胞，特別是用於治療或預防缺血性中風，本發明亦是有關用此新穎的化合物之治療方法和含彼之藥學組成物。

發明背景

目前公認中風是美國和歐洲之成人殘廢和死亡的第三大原因，在過去十年中，已有數種欲使與中風有關的腦部受傷減至最低之治療研究在進行，包含 AMPA / 紅藻胺酸鹽（kainate）抑制劑，N-甲基-D-天冬胺酸鹽（NMDA）和腺苷再攝入抑制劑。本發明之目的是欲提供將調節鉀通道，特別是高傳導率鈣活化的（BK）鉀通道，之新穎化合物，其將可用於減少中風之缺血症狀發生時之神經受損。

鉀通道於調節細胞膜電位和抑揚調節細胞激動性方面扮演一個重要的角色，鉀通道自己可為電位、細胞代謝、鈣離子和調節過程之受質所調節，〔Cook, N. S., Trends in Pharmacol. Sciences(1988), 9, 21; and Quast, U., et. Al, Trends in Pharmacol. Sciences (1989), 10, 431〕。鈣活化的鉀（K<sub>Ca</sub>）通道是一不同的離子通道群，其共同分擔對細胞內鈣離子之活化的依賴性。K<sub>Ca</sub>通道的活化是由細胞內〔Ca<sup>2+</sup>〕、細胞膜電位和磷醯化作

裝

訂

線

## 五、發明說明(2)

用所調節，以其於對稱性  $K^+$  溶液中之單一通道傳導率為基準， $KCa$  通道可分為三種次級：高傳導率 (BK)  $> 150 pS$ ；中等傳導率  $50 - 150 pS$ ；低傳導率  $< 50 pS$  ( $pS$  意指 picosiemens，一種導電度單位)。高傳導率鈣活化的鉀 (BK) 通道是存在於多種易激動的細胞內，包含神經元、心細胞和各種類型的平滑肌細胞。〔Singer, J. et. al., Pflugers Archiv. (1987) 408, 98；Baro, I., et. al., Pflugers Archiv. (1989) 414 (Suppl. 1), S168；and Ahmed, F. et. al., Br. J. Pharmacol. (1984) 83, 227〕。

鉀離子於控制大部份易激動的細胞內之休眠的細胞膜和維持穿透膜 (transmembrane) 的電位使接近  $K^+$  平衡電位 ( $E_K$ ) (約  $90 mV$ ) 方面扮演著重要的角色。鉀離子通道的啟動子已經顯示將細胞膜電位移向平衡鉀膜電位 ( $E_K$ )，而導致細胞的過極化 (hyperpolarization)。〔Cook, N. S., Trends in Pharmacol. Sciences (1988), 9, 21〕。過極化的細胞顯示對潛在之傷害性的去極化刺激物之反應降低。NK 同時為電位和細胞內  $Ca^{2+}$  之通道之作用在於限制去極化和鈣的進入，並特別地有效於阻斷傷害性刺激物。因此，藉由 BK 通道的開啓之細胞過極化在缺血的狀況下可保護神經細胞。

鉀通道於人類泌尿膀胱之平滑肌的啟動之角色已經為 S. Trivedi et al 於 Biochemical and Biophysical Research Communications, vol. 213, No. 2 (1995)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

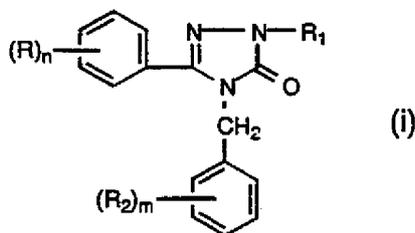
線

## 五、發明說明(3)

年 8 月 1 5 日) 所討論。

許多具有 B K 開啓活性之合成及天然發生的化合物已經有報導，由 *avena sativa* (一般燕麥) 萃取之 *avena* 吡喃酮已經經由脂質雙層技術而鑑定為 B K 通道開啓子〔國際專利申請案 9 3 / 0 8 8 0 0，1 9 9 3 年 5 月 1 3 日公告〕。6 - 溴 - 8 - (甲胺基) - 咪唑並〔1, 2 - a〕吡嗪 - 2 - 甲腈 (carbonitrile) (S C A - 4 0) 已經於以有限的電子物理實驗中揭示為 B K 通道開啓子〔Laurent, F. et al., Br. J. Pharmacol. (1 9 9 3) 1 0 8, 6 2 2 - 6 2 6〕。類黃鹼素 (flavanoid)，根皮素 (Phloretin)，已經發現可影響南非有爪蟾 (Xenopus laevis) 之有髓鞘的神經纖維之  $Ca^{2+}$  - 活化的鉀通道之開啓〔Koh, D-S., et al., Neuroscience Lett (1 9 9 4) 1 6 5, 1 6 7 - 1 7 0〕。

E P O 公告 0 4 3 5 1 7 7 A 2 (1 9 9 1 年 7 月 3 日) 揭示式 (i) 所示之經代的三唑酮



其中

R 和 R<sub>2</sub> 是 C<sub>1</sub> - 4 烷基，C<sub>1</sub> - 4 烷氧基，鹵基，或三氟甲基，及

(R<sub>2</sub>)<sub>m</sub> 是甲二氧基；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

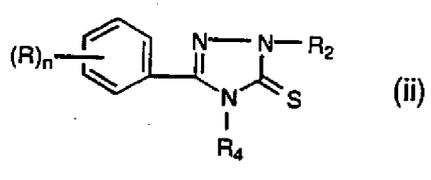
線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明(4)

R<sub>1</sub>是氫或C<sub>1-4</sub>烷基；及  
m和n是0, 1或2。

這些化合物是抗癌藥劑，須注意的是式(i)化合物中，R不可為羥基。U.S. 5,331,002揭示式(ii)化合物：

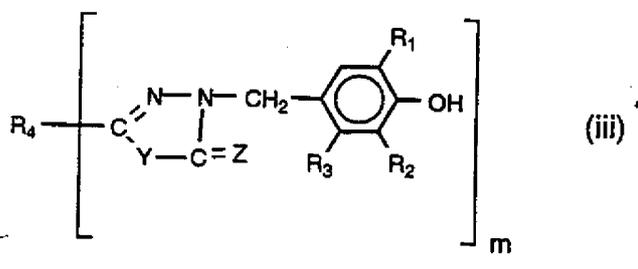


其中

- R是鹵基，三氟甲基，C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-4</sub>烷氧基；
- n = 0, 1或2；
- R<sub>2</sub>是氫或C<sub>1-3</sub>烷基；
- R<sub>4</sub>是C<sub>1-3</sub>烷基。

這些式(i)化合物是記憶增強劑。須注意的是，結構式(i)中雜環只帶有一個經取代的苯基基團。

U.S. 3,971,803揭示式(iii)化合物：



其中

- R<sub>1</sub>是烷基，環烷基或芳烷基；
- R<sub>2</sub>是氫或R<sub>1</sub>；
- R<sub>3</sub>是氫或C<sub>1-4</sub>烷基；

裝  
訂  
線

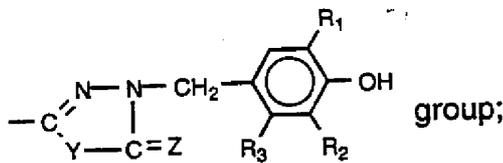
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明(5)

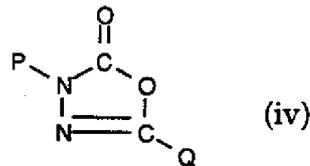
Y 和 Z 分別是 O 或 S ;

R<sub>4</sub> 是 ( 1 ) 當 m = 1 時，為 C<sub>1-8</sub> 伸烷基，- C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>-  
Q - C<sub>y</sub>H<sub>2y</sub>- ( Q 是 O 或 S ， x 和 y 整數，而其和是 2  
至 4 ) ，伸苯基，伸二苯基，或伸萘基，或下式所示之基  
團；



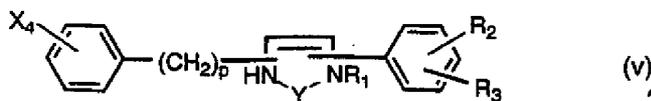
或 ( 2 ) 當 m = 2 時，為烯基，伸烷氧基，伸烷硫基，伸  
二苯基，或伸萘基。這些化合物是有機聚合物之抗氧化劑  
。

E P O 0 5 3 3 2 7 6 A 1 揭示式 i v 所示之化  
物：

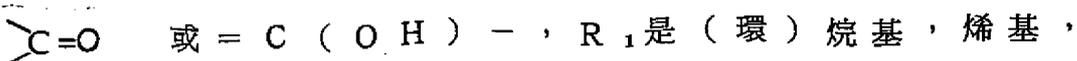


其中，P 或 Q 中之一為鄰位取代之苯基而另一個是經取代  
的萘基。式 i v 化合物是殺蟎劑和殺昆蟲劑。

U S 5, 116, 858 揭示具有作為脂質過氧化  
酶抑制劑之 4-咪唑酮化合物，其係如式 v 所示：



其中 X<sub>4</sub> 是 H ， 鹵素， 烷基或烷氧基， p 是 1 至 3 ， Y 是



經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝

訂

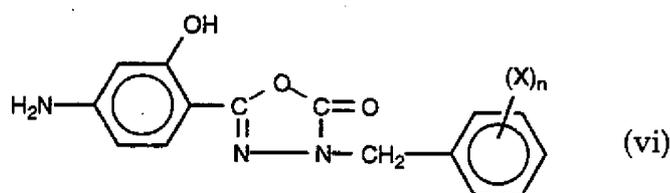
線



## 五、發明說明(6)

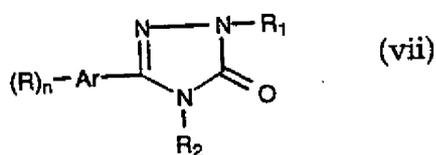
或芳烷基，及  $R_2$  和  $R_3$  是 H 或各種烴基，或烴氧基。

揭示式 vi 化合物之製備和研究：



其中 X 是 H 或 Cl 及 n 是 1 或 2。此化合物具有抑制結核菌生長的性質。

U. S. 5, 436, 252 揭示使用式 vii 所示之 5-芳基-3H-1,2,4-三唑-3-酮治療神經變性的疾病。



其中 Ar 各是苯基，萘基或芳族雜環基， $R_1$  是氫或低級烴基， $R_2$  是低級烴基，

R 各是烴基，烴氧基，烴基，鹵素或三氟甲基，n 是 0-2，或  $(R)_n - Ar$  一起為仲甲二氧基苯基。式 vii 不包括二苯基化合物。

這些文獻完全未揭示本發明之化合物或其作為鉀通道抑揚調節劑。

## 發明之總論

本發明提供下式所示之新穎的二苯基雜環衍生物

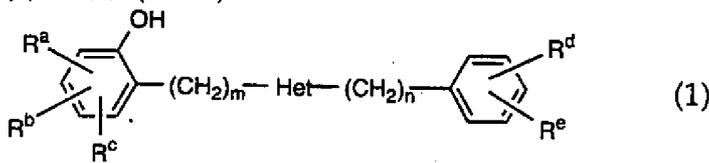
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

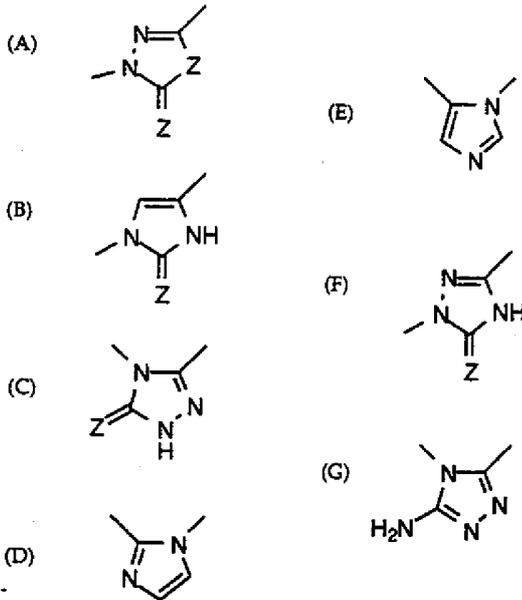
訂

線

五、發明說明(7)



其中 "Het" 是選自 (A) 至 (G) 所示之基團

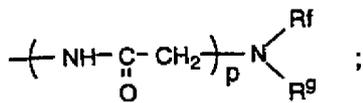


其中

Z 是各自分別選自 O 或 S ;

R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>和 R<sup>c</sup>分別是選自氫, 鹵素, OH, CF<sub>3</sub>,

NO<sub>2</sub>, 或



且當 R<sup>a</sup>和 R<sup>b</sup>是氫時, R<sup>c</sup>可為一雜環基, 而其可選自咪唑-1-基, 嗎啉甲基, N-甲基咪唑-2-基, 和吡啶-2-基;

R<sup>d</sup>和 R<sup>e</sup>分別是選自氫, 鹵素, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, 或咪唑-1-基;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(8)

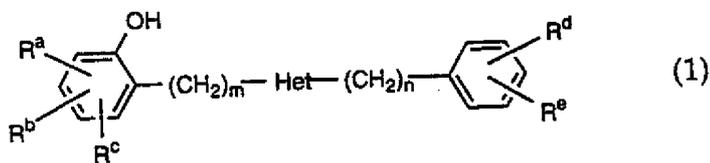
$m$ 、 $n$  和  $p$  分別是選自 0 或 1 之整數；

$R^f$  和  $R^g$  分別是選自氫； $C_{1-4}$  烷基；或  $R^f$  和  $R^g$  與所相鍵結之氮原子一起形成雜環基，而其可選自 N-甲基哌嗪，嗎啉，硫代嗎啉，N-苄基哌嗪和咪唑啉酮。

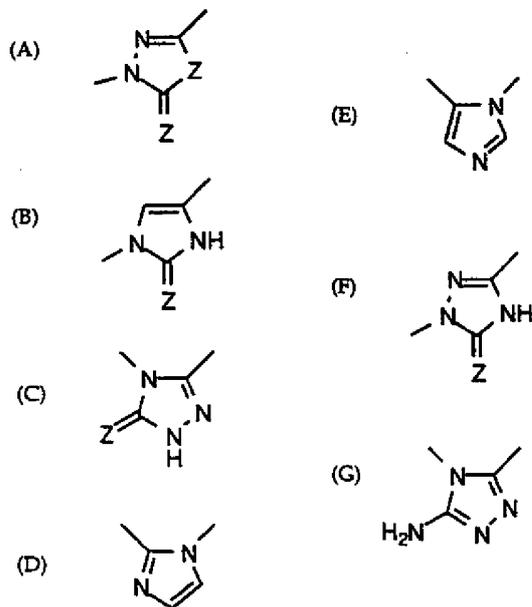
式 1 化合物之無毒性的藥學上可接受之鹽、溶劑化物或水合物亦包含在本發明的範圍內，本發明提供這些化合物以及使用彼之組成物和方法。

## 發明之詳細說明

本發明提供新穎之二苯基雜環衍生物，其是高傳導率鈣活化的  $K^+$ -通道之開啓子且如下式 1 所示



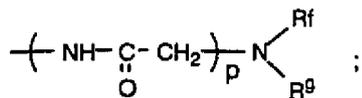
其中 "Het" 是選自 (A) 至 (G) 所示之基團



## 五、發明說明(9)

其中

Z 是各自分別選自 O 或 S ; R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>和 R<sup>c</sup>分別是選自氫, 鹵素, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, 或



; 且當 R<sup>a</sup>和 R<sup>b</sup>是氫時, R<sup>c</sup>可為一雜環基, 而其可選自咪唑-1-基, 嗎啉甲基, N-甲基咪唑-2-基, 和吡啶-2-基; R<sup>d</sup>和 R<sup>e</sup>分別是選自氫, 鹵素, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, 或咪唑-1-基; m, n 和 p 分別是選自 0 或 1 之整數; R<sup>f</sup>和 R<sup>g</sup>分別是選自氫; C<sub>1-4</sub>烷基; 或 R<sup>f</sup>和 R<sup>g</sup>與所相鍵結之氮原子一起形成雜環基, 而其可選自 N-甲基哌嗪, 嗎啉, 硫代嗎啉, N-苄基哌嗪和咪唑啉酮。

本發明亦提供一種用於治療或預防哺乳動物之為高傳導率鈣活化的 K<sup>+</sup>-通道 (BK 通道) 之開啓所調節的疾病之方法, 其包含予該哺乳動物投服以治療有效量之式 1 化合物及其無毒性的藥學上可接受之鹽。較宜的是, 式 1 化合物是用於治療局部缺血, 抽搐, 氣喘, 腸過敏症候群, 偏頭痛, 創傷性腦部受損, 及泌尿失禁, 和其他對 BK 通道活化的活性敏感之疾病。

於一群較宜的化合物中, 特別合宜的是 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>和 R<sup>c</sup>中之一是位於羥基的對位位置且 m = 1 及 n = 0。

本文和申請專利範圍中之 "Z" 乙辭是分別選自 O 或 S, 須明白的是當 Z 是氧時, O 原子可為醚鍵 (C-O-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(10)

C) 或羰基 ( $C=O$ ) 之一部份；而當 Z 是硫時，S 原子可為硫醚鍵 ( $C-S-C$ ) 或硫羰基 ( $C=S$ ) 之一部份。

雜環基 (A) 至 (G) 之光學異構物和其他的異構物是有利的，式 1 化合物之所有的異構物亦是如此，亦可使用前驅藥物和其他形式。

本文和申請專利範圍 (另外指明者除外) 中之“ $C_{1-4}$  烷基”乙辭意指直鏈或支鏈烷基，例如甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，特丁基，宜為含有 1 - 2 個碳原子者。除非特別指明，本文和申請專利範圍中之“鹵素”乙辭包含溴，氯，碘和氟，而“鹵離子”意指溴，氯和碘離子。

本文和申請專利範圍 (另外指明者除外) 中之“H e t”乙辭意指所有為式 (A) 至 (G) 所定義之雜環基團，其中各雜環基是雙取代且是如結構式中所示之二鍵所鍵結。此外，須明白的是苯基可鍵結可為例如 4, 5 - 或 5, 4 - 二取代；3, 5 - 或 5, 3 - 二取代；1, 5 - 或 5, 1 - 二取代，及“H e t”基團 (A) 至 (G) 之其他異構物。

本文和申請專利範圍 (另外指明者除外) 中之“無毒性的藥學上可接受之鹽”乙辭意指包含無毒性酸和鹼性鹽。適合的酸包含硫酸，磷酸，鹽酸，氫溴酸，氫碘酸，檸檬酸，醋酸，肉桂酸，甲酸，苯乙醇酸，磷酸，硝酸，黏酸，isethionic acid (2-羥基乙烷磺酸)，棕櫚酸，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

### 五、發明說明(11)

庚酸等。適合的無機鹼，例如鹼金屬和鹼土金屬鹼，包含金屬陽離子例如鈉，鉀，鎂，鈣等。

一般而言，本發明之藥學上可接受之鹽是其平衡離子對該鹽不產生顯著之毒性或藥理活性者，某些例子中，其具有使之更適合於藥學調合物的性質，例如溶解度，無吸濕性，錠劑調合物之可壓縮性，及與藥學用途所用之其他成份的相容性。鹽是例行地藉由混合式 1 化合物與所擇之酸或鹼而製得，宜於使用過量之常用的惰性溶劑（例如水，醚，苯，甲醇，乙醇，乙酸乙酯和乙腈）的溶液中接觸而製備。其亦可經由置換作用或以離子交換樹脂在式 1 物質的鹽的適合的離子被另一個離子（在使可分離所欲之物質（例如藉由自溶液沉澱或萃取至溶劑中））所交換，或自離子交換樹脂洗提或停滯於離子交換樹脂上之情況下處理。

本發明之一些化合物可以溶劑化形式存在，包含水合物例如一水合物，二水合物，半水合物，三水合物，四水合物等。產物可為真正的溶劑化物，然而在其他情況，產物可只保留外來的溶劑或為溶劑與一些外來的溶劑之混合物。對熟悉此項技藝之人士而言，溶劑化形式是相當於未溶劑化的形式，且其亦包含在本發明之範圍內。

本發明之方法中，「治療有效劑量」乙辭意指各活性成份於足以展現出有意義的患者利益（即治療經高傳導率鈣活化的  $K^+$  通道之開啓子所辨識之急性疾病或增進治療此疾病之速率）之組成物中的總量。當應用至單獨投服之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(12)

個別的活性成份時，意指成份本身，而當應用至一混合物時，意指獲致治療功效之活性成份的混合量，不論其是以混合物、連續或同時方式投服。本文及申請專利範圍中所用之“治療”乙辭意指預防或改善與細胞膜極化和傳導率有關之疾病、組織受損及／或症狀。

式 1 化合物可經由多種方法製備，例如實施例、反應圖和及其可輕易為習知此項技藝之人士所推得之變化中所列示者。

1, 2 - 二芳基雜環化合物

式 I 和 I I 所示之三唑酮是依反應圖 1 和 2 所示者製備。例如，苯基乙酸或苯甲酸（當  $n = 0$  時）是以其酸氯化物使活化，並與苯胺偶合。所得之醯胺 I I I 和 I V 以五氯化磷於苯中在回流的情況下處理，中間物亞胺醯氯與無水聯胺反應而分別得到醯胺脲（amidrazone）V 和 V I。醯胺脲（amidrazone）之環化是經由以碳基二咪唑於 T H F 中處理來進行得三唑酮環系統。去甲基反應是藉由在  $225^{\circ}\text{C}$  下於吡啶鹽酸鹽的存在下加熱三唑酮而完成，苯酚 I 和 II 是以高產率地得到（ $\sim 45 - 55\%$ ）。

反應圖 3 - 5 描述數個相當的環系統的製備。三唑硫酮 V I I 是由醯胺脲（amidrazone）V 經以 1, 1' - 硫代碳基二咪唑於 T H F 中處理，繼之以吡啶鹽酸鹽進行去甲基化反應而製得（反應圖 3）。同一醯胺脲（amidrazone）在碳酸氫鈉的存在下以溴化氫縮合，及在以三溴化

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

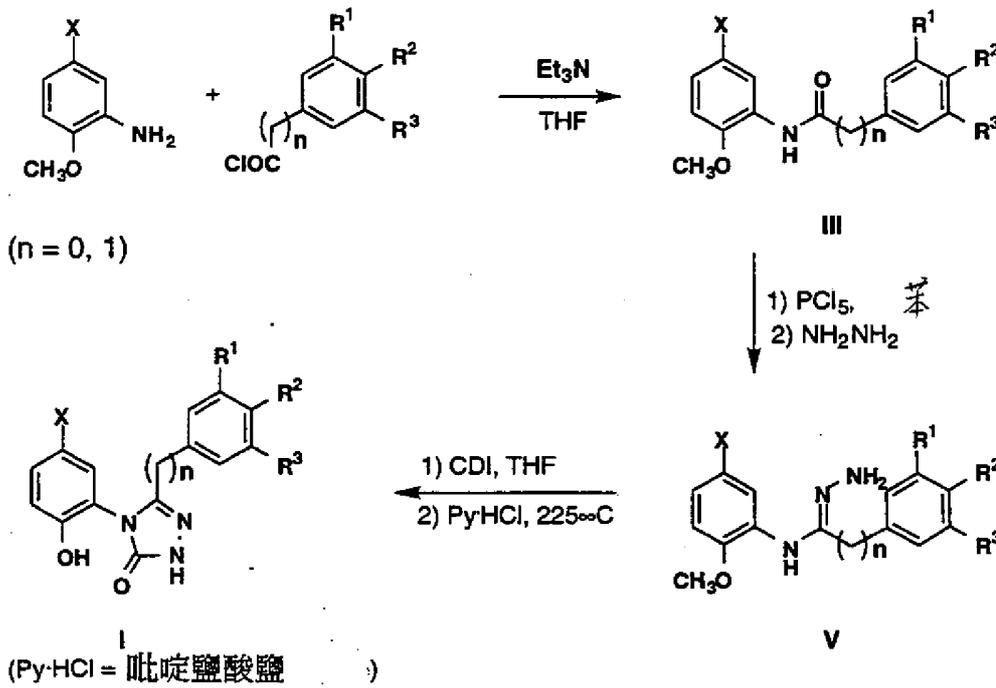
訂

線

五、發明說明 (13)

硼於冰的 ( 0 °C ) 二氯甲烷中進行去甲基化作用後得胺基三唑 V I I I。

反應圖 1



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

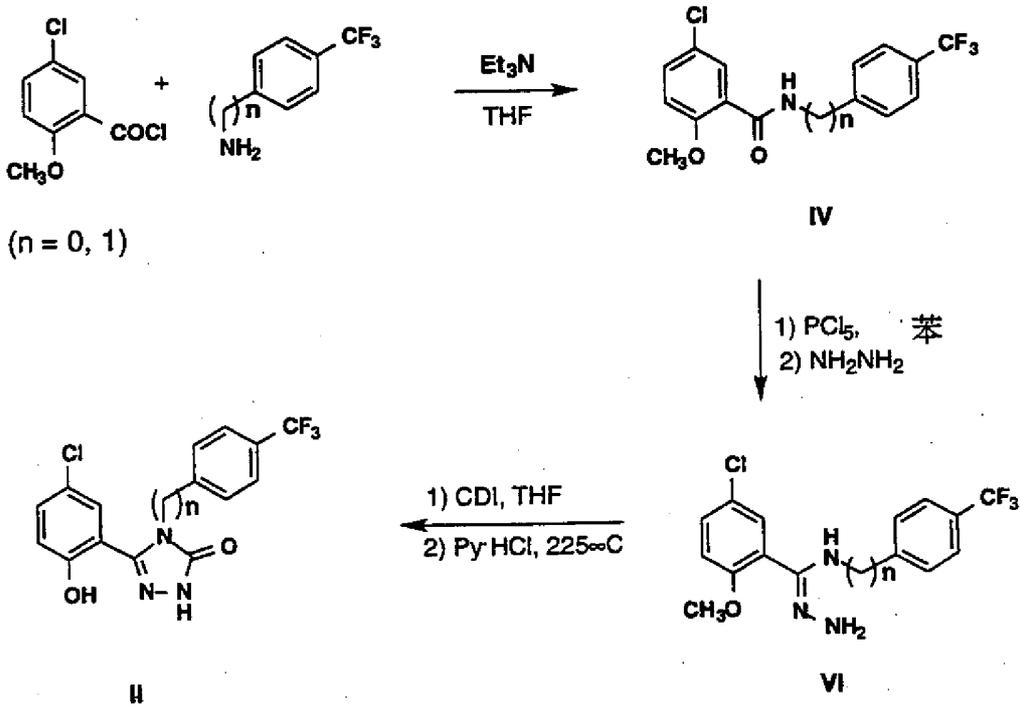
訂

線



五、發明說明 (14)

反應圖 2



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

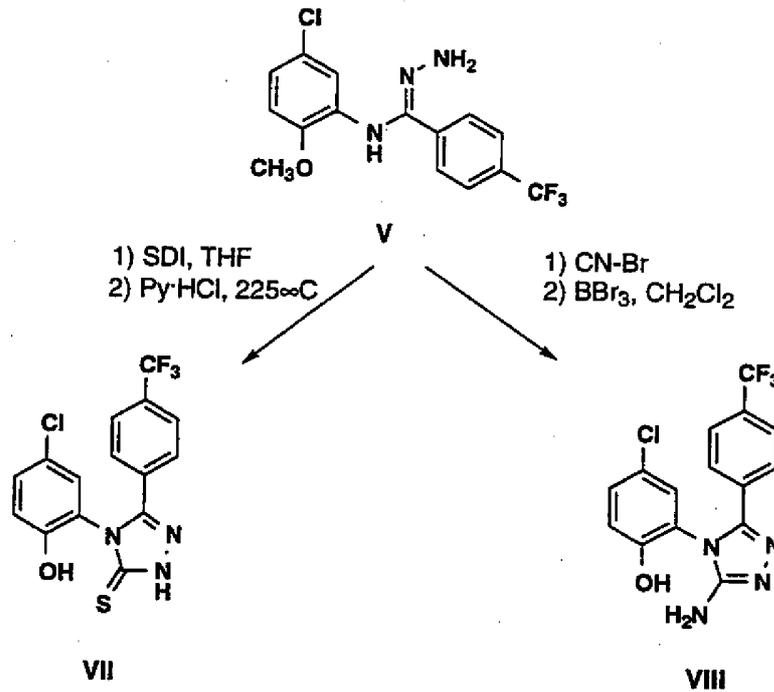
裝

訂

線

五、發明說明(15)

反應圖 3:



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

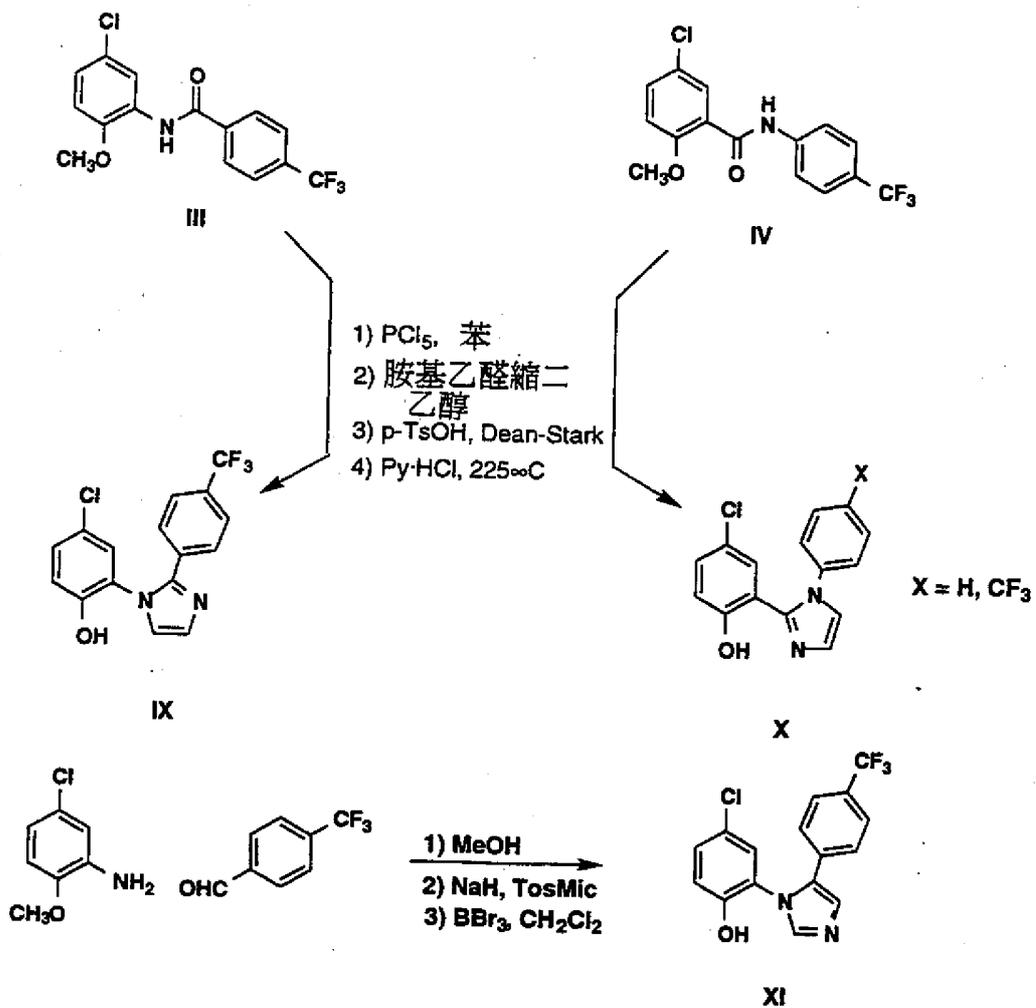
裝

訂

線

五、發明說明 (16)

反應圖 4



TosMic = 甲苯磺醯甲基異氰化物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

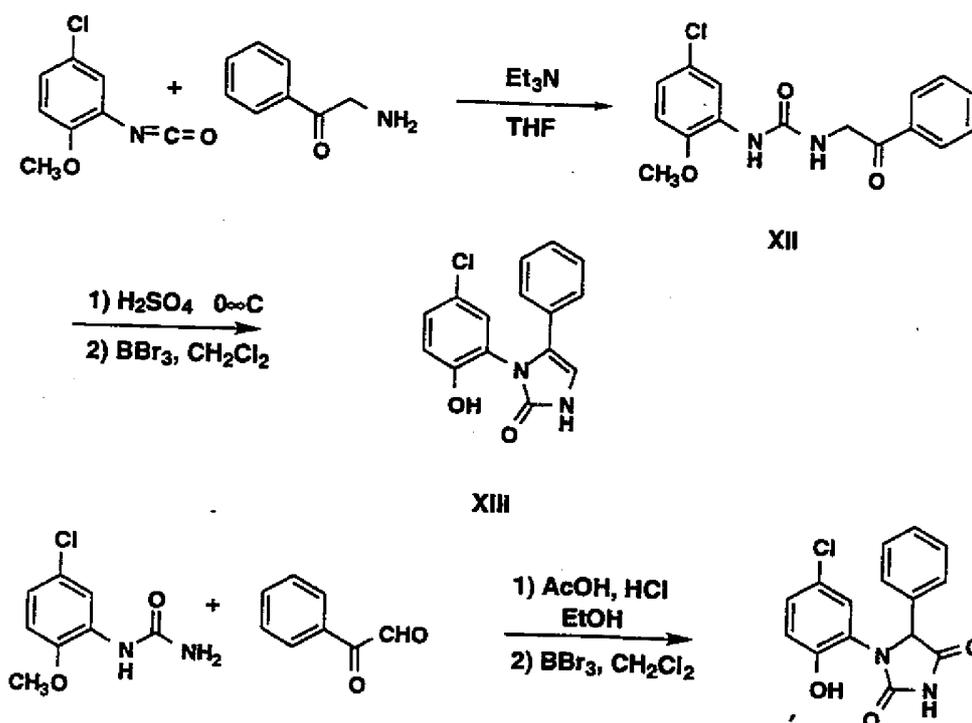
訂

線

## 五、發明說明(17)

如反應圖 4 所示，咪唑是在中間物亞胺鹽氣 I I I 和 I V 以胺基乙醛縮二乙醇捕捉後獲得，在 Dean-Stark 條件下使縮醛於苯中回流加熱使之環化成咪唑環，接著以吡啶鹽酸鹽進行去甲基化反應而製得系統 I X 和 X。第三種咪唑 X I 是經由以 5-氯-2-甲氧基苯甲醛縮合苯胺而製得。中間物亞胺是以甲苯磺醯甲基異氰化物在鹼性條件下處理及  $BBr_3$  之去甲基化反應後而得咪唑 I X。

反應圖 5



## 五、發明說明(18)

如反應圖 5 所示，將 2-胺基乙醯苯加至 5-氯-2-甲氧基異氰酸酯中得 2-酮苯乙基脲 X I I，而其在 0 °C 下溶於濃硫酸中時進行環化反應及以三溴化硼處理後去進行甲基化反應後得咪唑酮 X I I I。咪唑啉二酮衍生物 X I V 是經由以苯乙二醛縮合 N-(5-氯-2-甲氧基)脲及繼之曝露於三溴化硼中而進行去甲基化反應而製得。

1-芳基-3-苄基雜環化合物

1-芳基-3-苄基雜環化合物之合成是如反應圖 6 和 8-10 所示。依文獻所揭示之方法製得之噁二唑酮是在碳酸鉀的存在下於乙腈中在回流的條件下以苄基溴烷基化，亦可使用第二種方法，以苯甲醇在 Mitsunobu 條件下使噁二唑酮烷基化以確保得到相同的產物。當 Y = H 時，三溴化硼之去甲基化反應得產物 X V，對 Y = N H A c 之類似物而言，甲醚衍生物是在 10% H C l / 乙醇中在回流的情況下水解而得苯胺，並經去甲基化作用而得結構 X V I 之產物。

另一種類似物，氯衍生物 X V I I，是經由去甲基化作用及在催化劑量之二異丁胺的存在下磺醯氯之選擇性氯化反應及繼之的醋酸鹽水解而製得。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

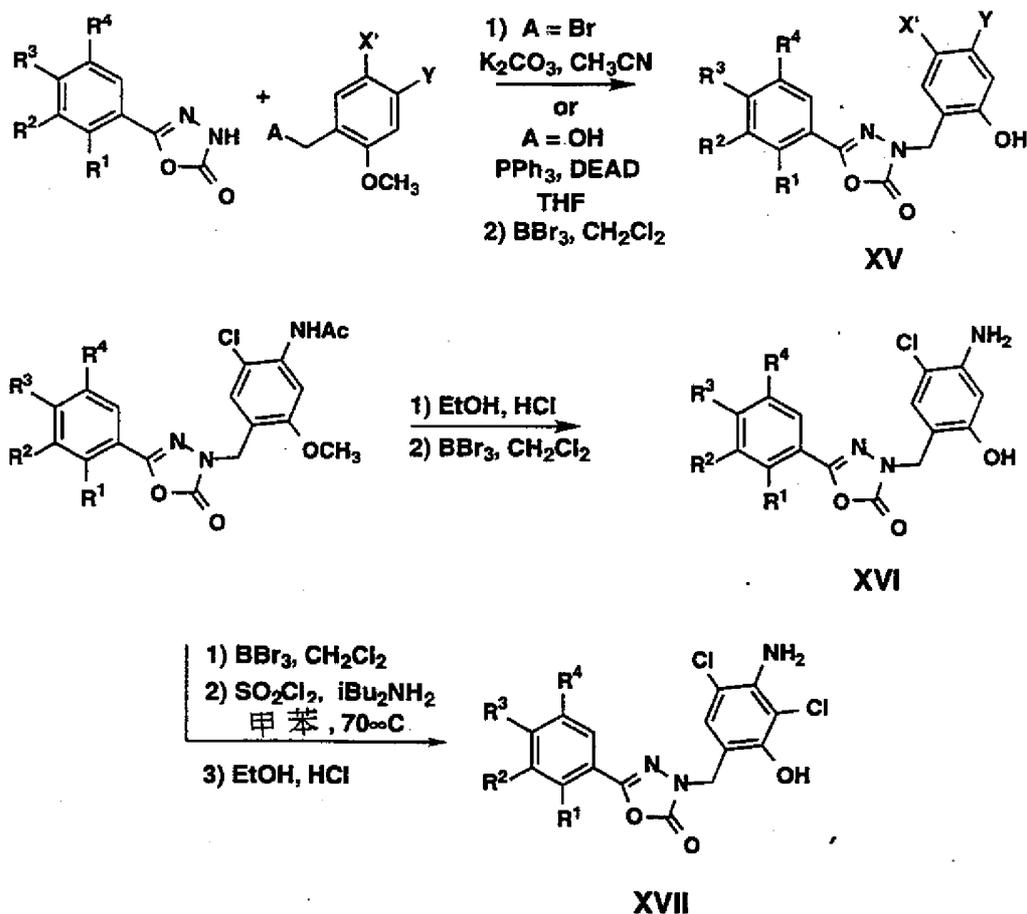
裝

訂

線

## 五、發明說明(19)

反應圖 6



X' = 氯, 2-吡啶基, 1-咪唑, 1-甲基-2-咪唑, 乙基甲基胺, 或 4-嗎啉甲基。

數個類似物(即, 當 X' = 氯, 2-吡啶基, 1-咪唑, 1-甲基-2-咪唑, 乙基甲基胺, 或 4-嗎啉甲基)中, Mitsunobu反應之前驅物苯甲醇無法由市面購得, 這些化合物的製備是如反應圖 7 所示。

反應圖 7

所有的化合物中, 苯甲醇是經由醛或酯的還原而製得

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

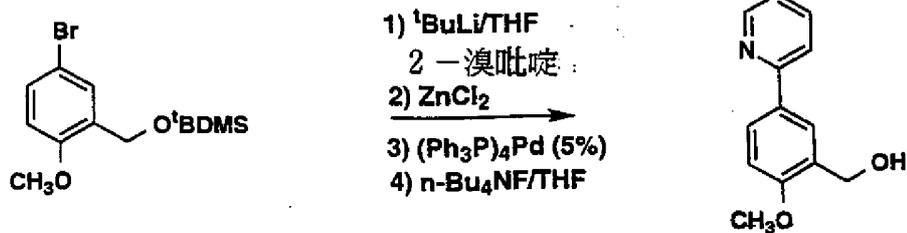
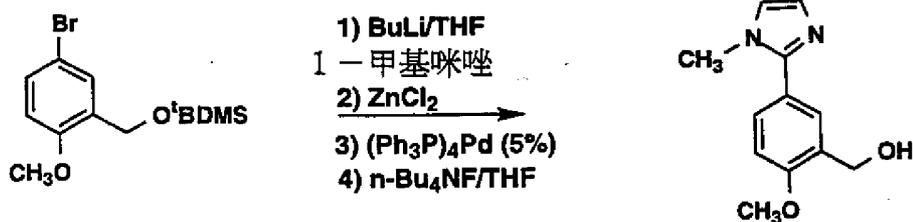
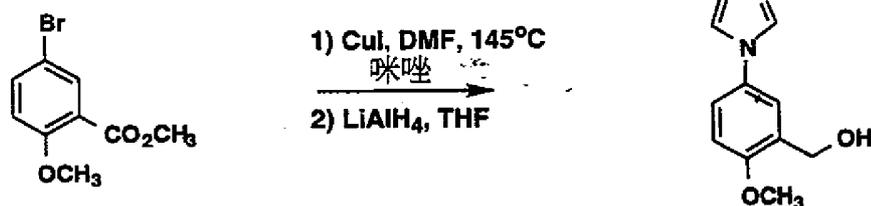
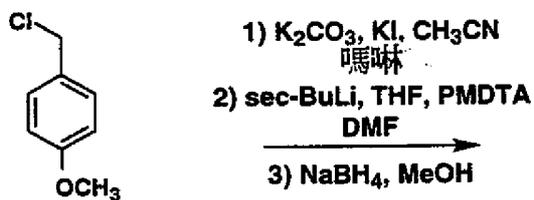
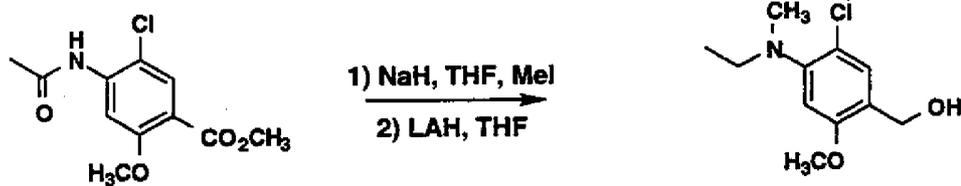
裝

訂

線

五、發明說明 (20)

芳族環係經由偶合法或烷基化而使之官能化。



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

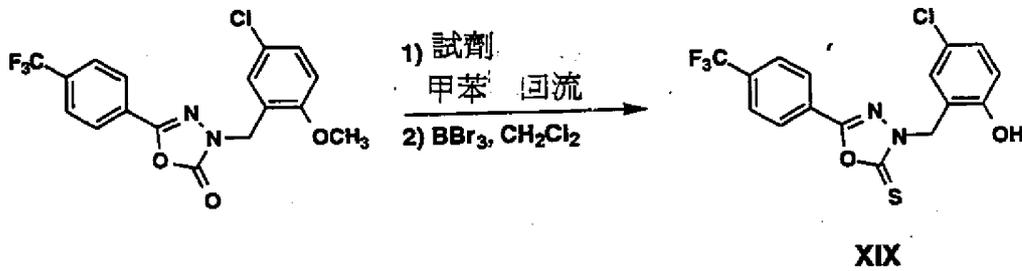
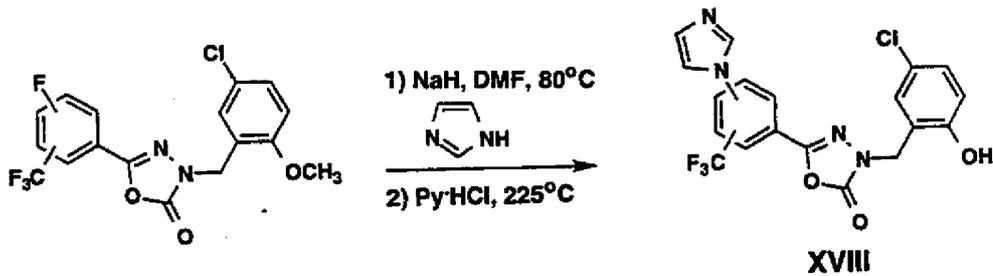
線

五、發明說明(21)

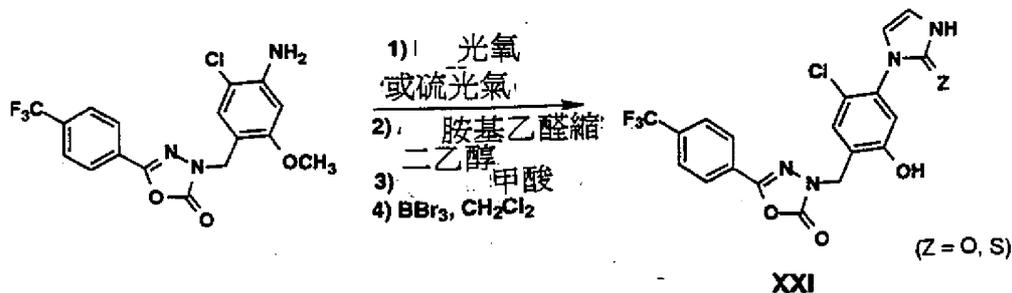
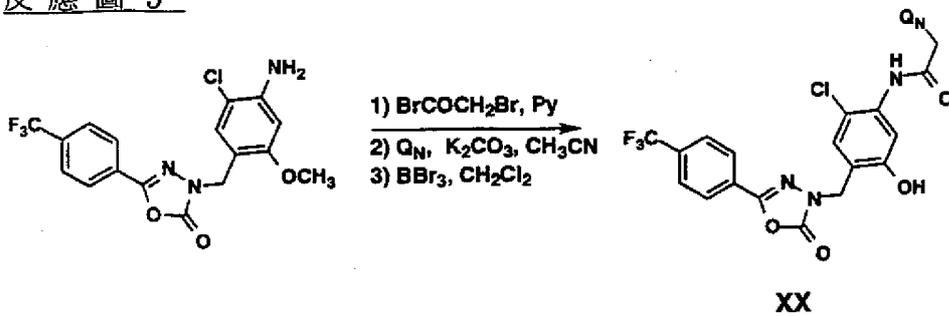
反應圖 8

芳族環(即,當 $R_1 = F$ ,  $R_3 = CF_3$ , 及 $R_3 = F$ ,  $R_4 = CF_3$ )的改良是經由以咪唑對氟之 ipso 取代及吡啶鹽酸鹽之去甲基化反應而得 XVIII (反應圖 8)。

一個實例中,噁二唑酮環系統溫和地與 Lawesson 試劑反應及三溴化硼之去甲基反應而得硫酮類似物 XIX。



反應圖 9



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

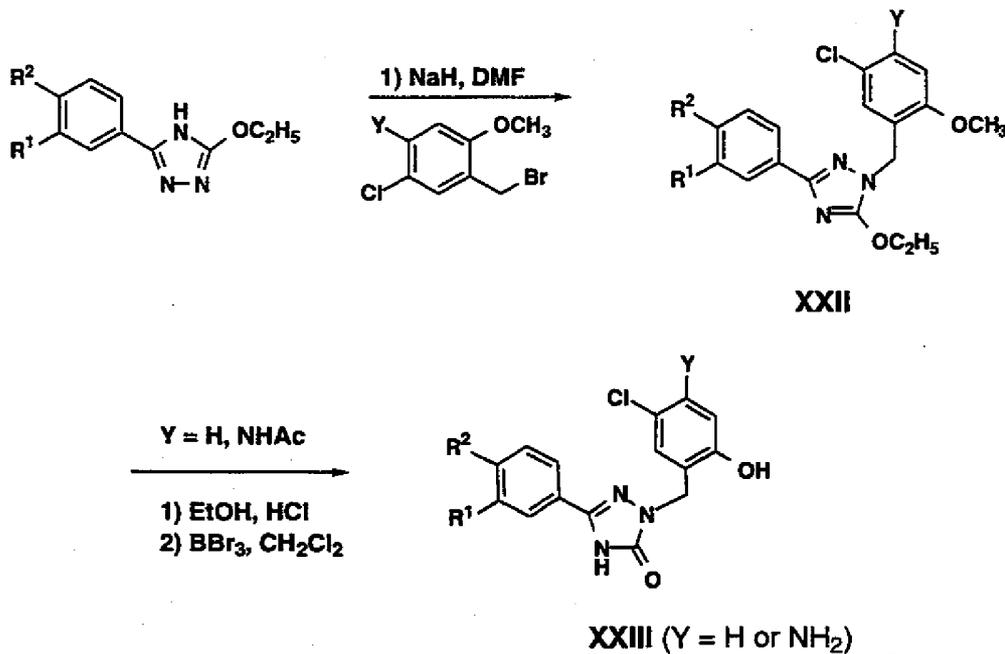


## 五、發明說明(22)

反應圖 9 列示苯胺經溴乙醯溴處理及後續的烷基化反應 (  $Q_N =$  嗎啉, 硫代嗎啉, N-甲基哌嗪, N-苄基哌嗪, N-苄基哌嗪, 二甲胺 ) 而改良為數種衍生物, 及在去甲基化反應後得產物 X X。

或者, 將同一苯胺轉換成異氰酸酯, 或異硫氰酸酯, 及加上胺基乙醛縮二乙醇和環化而得咪唑酮 ( 硫酮 ) X X I。

## 反應圖 1 0



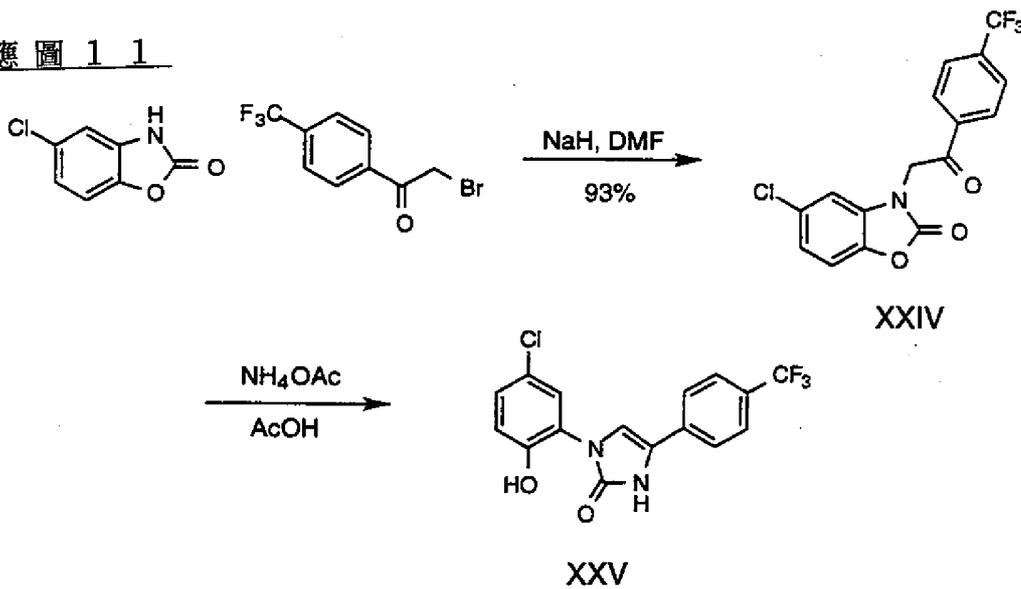
三唑酮產物是依反應圖 1 0 所列示者製備。乙氧基三唑於氫化鈉 / D M F 中進行烷基化反應而得產物 V V I I 和特定異構物之 1 : 1 混合物 ( 未列示出 )。產物是經由矽膠層析純化, 使乙氧基三唑於 1 0 % H C l / 乙醇中進行水解而得三唑酮環系統, 乙酸酯的水解亦是在這些條件下進行 ( Y = N H A c ), 繼之以三溴化硼進行去甲基化

五、發明說明 (23)

反應而得式 X X I I I 所示之三唑酮產物。

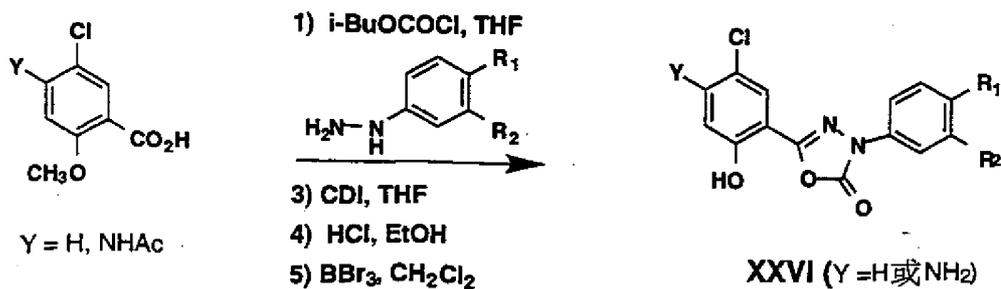
1, 3 - 二芳基雜環化合物

反應圖 1 1



氯噁唑酮 (chloroxazone) 與  $\alpha$  - 溴 - 4 - (三氟甲基) 乙醯苯於氫化鈉 / D M F 中之烷基化反應高產率地得到苯並噁唑酮 X X I V (反應圖 1 1) , 再以醋酸鉍於醋酸中回流處理使之重排而得咪唑酮產物 X X V 。

反應圖 1 2



經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

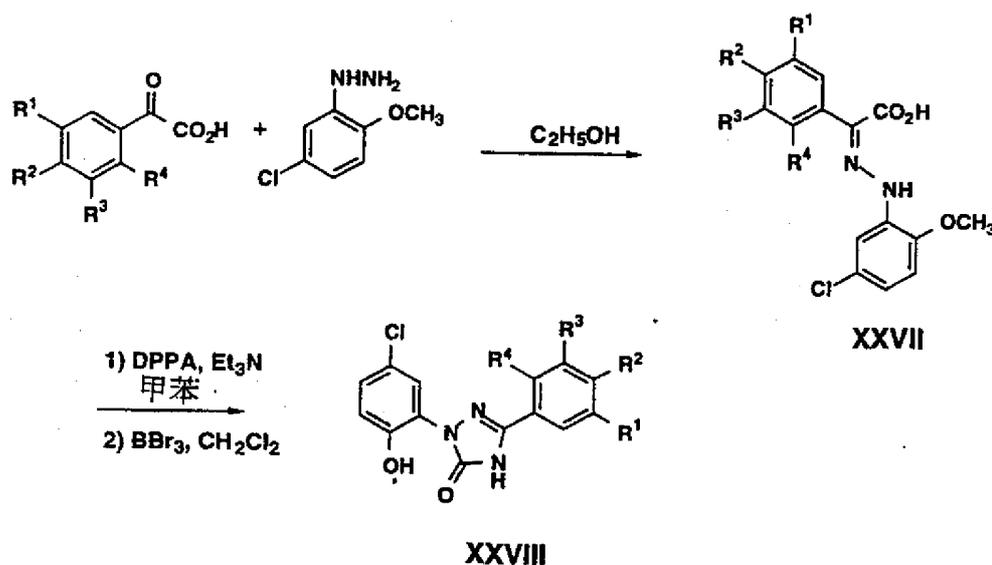
訂

線

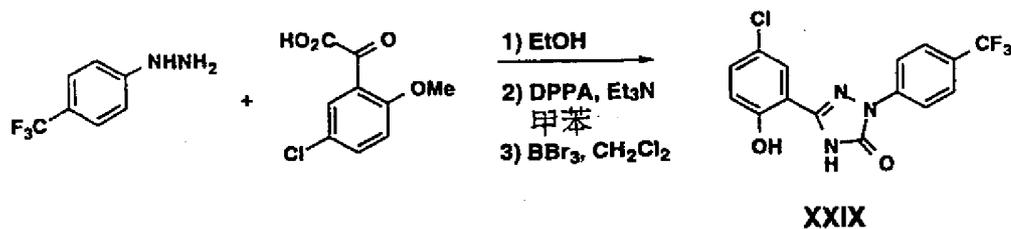
## 五、發明說明 (24)

噁二唑酮 X X V I (根據反應圖 1 2 製備) 是經由以活化的苯甲酸使苯肼醯化而製得, 以碳基二咪唑使所得之醯肼環化而噁二唑酮環系統, 及水解 (如前, 當 Y = N H A c ) 和繼之以三溴化硼進行去甲基化反應得 X X V I 。

## 反應圖 1 3



## 反應圖 1 4



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

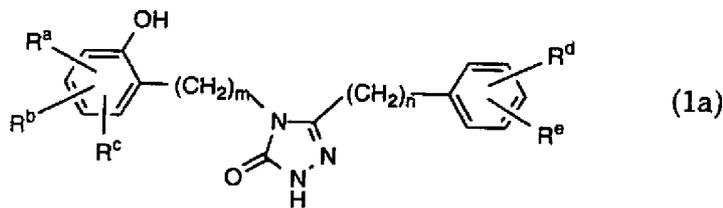
訂

線

## 五、發明說明(25)

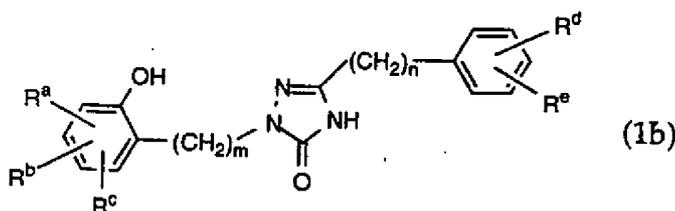
一系列的三唑酮是依反應圖 1 3 所示之方法製備。乙醛酸與苯肼在回流之乙醇中縮合而得羧酸 X X V I I，使之曝露於二苯基磷醯化疊氮 (phosphorylazide) 得異氰酸酯，而其經分子內捕捉及以三溴化硼進行去甲基化反應後得三唑酮 X X I X。三唑酮特定異構物 X X I X 是依類似的方法，如反應圖 1 4 所示，經由使聯胺和乙醛酸起始物之取代模式相互顛倒而製得。

於本發明之一較佳體系中，化合物是如下式 (1 a) 所示



其中  $R^a$  至  $R^e$  是如上所定義。此類化合物中更佳的是  $R^a$  和  $R^b$  是 H, OH 或 Cl;  $R^d$  和  $R^e$  是  $CF_3$  或 H; 及  $m = 0$  和  $n = 0$  或 1。

於本發明之另一個較佳體系中，化合物是如下式 (1 b) 所示



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

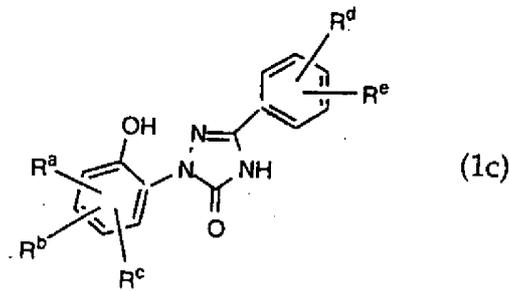
訂

線

五、發明說明(26)

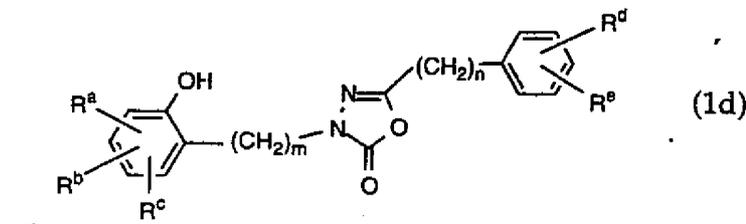
其中 R<sup>a</sup> 至 R<sup>e</sup> 是如上所定義。式 1 b 化合物中更佳的是 R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup> 和 R<sup>c</sup> 是 OH、H、NH<sub>2</sub> 或 Cl；R<sup>d</sup> 是 CF<sub>3</sub>；和 R<sup>e</sup> 是 H、CF<sub>3</sub> 或 Cl；及 m = 0 或 1 和 n = 0。

於本發明之再另一個較佳體系中，化合物是如下式 (1 c) 所示

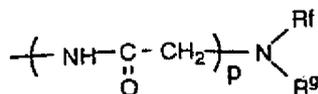


其中 R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup> 和 R<sup>c</sup> 是氫、羥基、氯或 NH<sub>2</sub>；R<sup>d</sup> 和 R<sup>e</sup> 是氫、三氟甲基或氯。通常較佳的是 R<sup>d</sup> 和 R<sup>e</sup> 中之一至少是三氟甲基或氯。

於本發明之又另一個較佳體系中，化合物是如下式 (1 d) 所示



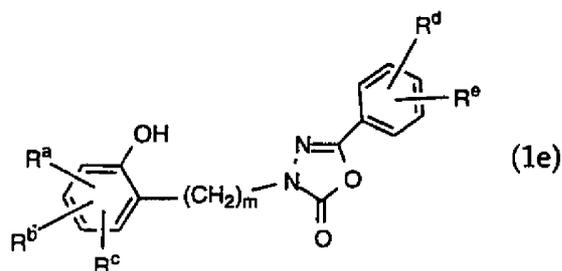
其中 R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup> 和 R<sup>c</sup> 是分別選自氫、鹵素、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、或



## 五、發明說明(27)

；及當  $R^a$  和  $R^b$  是氫時， $R^c$  可為選自咪唑-1-基、嗎啉甲基、N-甲基咪唑-2-基和吡啶-2-基之雜環基； $R^d$  和  $R^e$  分別選自氫、鹵素、 $CF_3$ 、 $NO_2$  或咪唑-1-基； $m$ 、 $n$  和  $p$  分別選自 0 或 1 之整數；及  $R^f$  和  $R^g$  分別是氫； $C_{1-4}$  烷基；或  $R^f$  和  $R^g$  與相連之氮原子一起為選自 N-甲基哌嗪、嗎啉、硫代嗎啉、N-苯甲基哌嗪和咪唑啉酮之雜環基。

於本發明之再另一較佳體系中，化合物是如下式 (1e) 所示



其中  $R^a$ 、 $R^b$  和  $R^c$  是 H、OH、Cl 或  $NH_2$ ； $R^d$  和  $R^e$  是 H、 $CF_3$  或 Cl；及  $m = 1$ 。

通常較佳的是式 (1e) 化合物中  $R^d$  和  $R^e$  中之一至少是  $CF_3$  或 Cl。

於本發明之再另一個較佳體系中，化合物是如下式 (1f) 所示

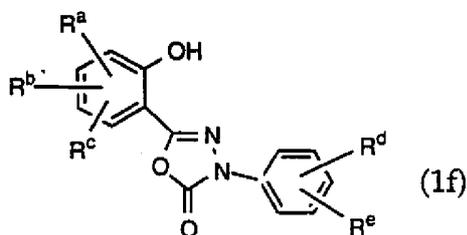
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(28)



其中  $R^a$ 、 $R^b$  和  $R^c$  是氫、羥基、氯或  $NH_2$ ； $R^d$  和  $R^e$  是氫、三氟甲基或氯。通常較佳的是式 (1f) 化合物中  $R^d$  和  $R^e$  中之一至少是三氟甲基或氯。

較佳化合物是如下所示：

4 - (5 - 氯 - 2 - 羥苯基) - 5 - [3, 5 - 二(三氟甲基)苯基] - 2, 4 - 二氫 - 3H - 1, 2, 4 - 三唑 - 3 - 酮；

4 - (5 - 氯 - 2 - 羥苯基) - 5 - [4 - (三氟甲基)苯基] - 2, 4 - 二氫 - 3H - 1, 2, 4 - 三唑 - 3 - 酮；

4 - (5 - 氯 - 2 - 羥苯基) - 5 - [3 - (三氟甲基)苯基] - 2, 4 - 二氫 - 3H - 1, 2, 4 - 三唑 - 3 - 酮；

4 - (5 - 氯 - 2 - 羥苯基) - 5 - (4 - 氟苯基) - 2, 4 - 二氫 - 3H - 1, 2, 4 - 三唑 - 3 - 酮；

4 - [2 - 羥基 - 5 - (三氟甲基)苯基] - 5 - [4 - (三氟甲基)苯基] - 2, 4 - 二氫 - 4 - 3H - 1, 2, 4 - 三唑 - 3 - 酮；

4 - (5 - 氯 - 2 - 羥苯基) - 5 - [ (三氟甲基)苯基 ] 甲基 ] - 2, 4 - 二氫 - 3H - 1, 2, 4 - 三唑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(29)

- 3 - 酮；

4 - ( 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 2 , 4 - 二氫 - 3 H - 1 , 2 , 4 - 三唑 - 3 - 硫酮；

4 - 氯 - 2 - [ 2 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 H - 咪唑 - 1 - 基 ] 苯酚；

5 - ( 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) - 4 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 2 , 4 - 二氫 - 3 H - 1 , 2 , 4 - 三唑 - 3 - 酮；

5 - ( 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) - 4 - [ [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] 甲基 ] - 2 , 4 - 二氫 - 3 H - 1 , 2 , 4 - 三唑 - 3 - 酮；

4 - 氯 - 2 - [ 1 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 H - 咪唑 - 2 - 基 ] 苯酚；

4 - 氯 - 2 - [ 1 - 苯基 - 1 H - 咪唑 - 2 - 基 ] 苯酚；

4 - 氯 - 2 - [ 3 - 胺基 - [ 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 4 H - 1 , 2 , 4 - 三唑 - 4 - 基 ] ] 苯酚；

1 - ( 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 H - 咪唑；

1 - ( 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) - 1 , 3 - 二氫 - 5 - 苯基 - 2 H - 咪唑 - 2 - 酮；

3 - [ ( 4 - 胺基 - 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) 甲基 ] - 5 - [ 3 , 4 - 二氯苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 五、發明說明(30)

3 H) - 酮；

3 - [ [ 4 - ( 胺基 ) - 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ] 甲基 ] - 5 - [ 3 , 5 - 二氯苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮；

3 - [ ( 4 - 胺基 - 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) 甲基 ] - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮；

3 - [ ( 2 - 羥苯基 ) 甲基 ] - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮；

3 - [ ( 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) 甲基 ] - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮；

3 - [ [ 2 - 羥基 - 5 - 氯苯基 ] 甲基 ] - 5 - [ 3 , 5 - 二 ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮；

3 - [ ( 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) 甲基 ] - 5 - [ 4 - 氟 - 3 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮；

3 - [ [ 2 - 羥基 - 5 - 氯苯基 ) 甲基 ] - 5 - [ 2 - 氯 - 5 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮；

3 - [ [ 2 - 羥基 - 5 - 氯苯基 ) 甲基 ] - 5 - [ 3 , 5 - 二氯苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(31)

3 - [ ( 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) 甲基 ] - 5 - [ 2 - 氯 - 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ;

3 - [ ( 4 - 胺基 - 3 , 5 - 二氯 - 2 - 羥苯基 ) 甲基 ] - 5 - [ 3 , 4 - 二氯苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ;

3 - [ ( 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) 甲基 ] - 5 - [ 2 - ( 1 H - 咪唑 - 1 - 基 ) - 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ;

3 - [ ( 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) 甲基 ] - 5 - [ 4 - ( 1 H - 咪唑 - 1 - 基 ) - 3 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ;

3 - [ [ 2 - 羥基 - 5 - ( 4 - 嗎啉甲基 ) 苯基 ] 甲基 ] - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ;

3 - [ 5 - 氯 - 4 - [ ( 乙基甲胺基 ) - 2 - 羥苯基 ] 甲基 ] - 5 - [ 4 - 氯 - 3 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ;

3 - [ [ 2 - 羥基 - 5 - ( 2 - 吡啶基 ) 苯基 ] 甲基 ] - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ;

3 - [ [ 5 - ( 1 - 甲基 - 1 H - 咪唑 - 2 - 基 ) - 2 - 羥苯基 ] 甲基 ] - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(32)

3 - [ [ 2 - 羥基 - 5 - ( 1 - 甲基 - 1 H - 咪唑 - 2 - 基 ) 苯基 ] 甲基 ] - 5 - [ 3 , 5 - 二 ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ;

3 - [ [ 2 - 羥基 - 5 - ( 1 H - 咪唑 - 1 - 基 ) 苯基 ] 甲基 ] - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ;

3 - [ [ 2 - 羥基 - 5 - ( 1 H - 咪唑 - 1 - 基 ) 苯基 ] 甲基 ] - 5 - [ 3 , 5 - 二 ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ;

N - [ 2 - 氯 - 4 - [ [ 1 , 5 - 二氫 - 5 - 酮 - 3 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 1 - 基 ] 甲基 ] - 5 - 羥基 ] - 4 - 嗎 乙醯胺 ;

N - [ 2 - 氯 - 4 - [ [ 2 , 3 - 二氫 - 2 - 酮 - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 3 - 基 ] 甲基 ] - 5 - 羥基 ] - 4 - 硫代嗎 乙醯胺 ;

N - [ 2 - 氯 - 4 - [ [ 2 , 3 - 二氫 - 2 - 酮 - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 3 - 基 ] 甲基 ] - 5 - 羥基 ] - 4 - 甲基 - 1 - 哌嗪 乙醯胺 , 二鹽酸鹽 ;

N - [ 2 - 氯 - 4 - [ [ 2 , 3 - 二氫 - 2 - 酮 - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 3 - 基 ] 甲基 ] - 5 - 羥基 ] - 4 - 苯基 - 1 - 哌嗪 乙醯胺 , 二鹽酸鹽 ;

N - [ 2 - 氯 - 4 - [ [ 2 , 3 - 二氫 - 2 - 酮 - 5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(33)

- [ 4 - ( 三 氟 甲 基 ) 苯 基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁 二 唑 - 3  
- 基 ] 甲 基 ] - 5 - 羥 苯 基 ] - 4 - 基 - 1 - 哌 嗪 乙 醯  
胺 ;

N - [ 2 - 氯 - 4 - [ [ 2 , 3 - 二 氫 - 2 - 酮 - 5  
- [ 4 - ( 三 氟 甲 基 ) 苯 基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁 二 唑 - 3  
- 基 ] 甲 基 ] - 5 - 羥 苯 基 ] - 2 - ( 二 甲 胺 基 ) 乙 醯 胺  
， 鹽 酸 鹽 ;

N - [ 2 - 氯 - 4 - [ [ 2 , 3 - 二 氫 - 2 - 酮 - 5  
- ( 1 , 1 ' - 聯 苯 基 ) - 1 , 3 , 4 - 噁 二 唑 - 3 - 基  
] 甲 基 ] - 5 - 羥 苯 基 ] - 4 - 甲 基 - 1 - 哌 嗪 乙 醯 胺 ，  
二 鹽 酸 鹽 ;

N - [ 2 - 氯 - 4 - [ [ 2 , 3 - 二 氫 - 2 - 酮 - 5  
- [ , 茶 - 2 - 基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁 二 唑 - 3 - 基 ] 甲  
基 ] - 5 - 羥 苯 基 ] - 4 - 嗎 啉 乙 醯 胺 ， 鹽 酸 鹽 ;

3 - [ ( 5 - 氯 - 2 - 羥 苯 基 ) 甲 基 ] - 5 - [ 4 -  
( 三 氟 甲 基 ) 苯 基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁 二 唑 - 2 ( 3 H )  
- 硫 酮 ;

3 - [ [ 5 - 氯 - 4 - ( 2 , 3 - 二 氫 - 2 - 酮 - 1  
H - 咪 唑 - 1 - 基 ) - 2 - 羥 苯 基 ] 甲 基 ] - 5 - [ 4 -  
( 三 氟 甲 基 ) 苯 基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁 二 唑 - 2 ( 3 H )  
- 酮 ;

3 - [ [ 5 - 氯 - 4 - ( 2 , 3 - 二 氫 - 2 - 硫 代 -  
1 H - 咪 唑 - 1 - 基 ) - 2 - 羥 苯 基 ] 甲 基 ] - 5 - [ 4  
- ( 三 氟 甲 基 ) 苯 基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁 二 唑 - 2 ( 3 H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(34)

) - 酮；

2 - [ ( 4 - 胺基 - 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) 甲基 ] -  
2, 4 - 二氯 - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 3 H -  
1, 2, 4 - 三唑 - 3 - 酮；

2 - [ ( 4 - 胺基 - 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) 甲基 ] -  
2, 4 - 二氯 - 5 - [ 3, 4 - 二氯苯基 ] - 3 H - 1,  
2, 4 - 三唑 - 3 - 酮；

2 - [ ( 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) 甲基 ] - 2, 4 - 二  
氯 - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 3 H - 1, 2, 4  
- 三唑 - 3 - 酮；

5 - ( 4 - 胺基 - 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) 甲基 ] - 3  
- [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2  
( 3 H ) - 酮；

5 - ( 4 - 胺基 - 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) 甲基 ] - 3  
- 苯基 - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮；

5 - ( 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) - 3 - [ 4 - ( 三氟甲  
基 ) 苯基 ] - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮；

5 - ( 4 - 胺基 - 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) - 3 - [ 3,  
4 - 二氯苯基 ] - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) -  
酮；

1 - ( 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) - 3 - [ 4 - ( 三氟甲  
基 ) 苯基 ] - 1, 2, 4 ( 4 H ) - 三唑 - 5 - 酮；

1 - ( 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) - 3 - [ 3 - ( 三氟甲  
基 ) 苯基 ] - 1, 2, 4 ( 4 H ) - 三唑 - 5 - 酮；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (35)

1 - ( 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) - 3 - [ 3 , 5 - 二 ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 2 , 4 ( 4 H ) - 三唑 - 5 - 酮 ;

1 - ( 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) - 3 - [ 2 , 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 2 , 4 ( 4 H ) - 三唑 - 5 - 酮 ;

1 - ( 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) - 3 - [ 3 - 氯 - 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 2 , 4 ( 4 H ) - 三唑 - 5 - 酮 ; 及

5 - ( 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) - 2 , 4 - 二氫 - 2 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 2 , 4 ( 3 H ) - 三唑 - 3 - 酮。

另一方面，本發明提供一種治療或預防哺乳動物之為高傳導率鈣活化的  $K^+$ -通道 (BK 通道) 之開啓所調節的疾病之方法，其包含予該哺乳動物投服以治療有效量之式 1 化合物及其無毒性的藥學上可接受之鹽、溶劑化物或水合物。較宜的是，式 1 化合物是用於治療局部缺血，抽搐，氣喘，腸過敏症候群，偏頭痛，創傷性腦部受損，及泌尿失禁，和其他對 BK 通道活化的活性敏感之疾病。更宜的是，式 1 化合物是用於治療大腦局部缺血。

再另一方面，本發明提供一種藥學組成物，其包含至少一種式 1 化合物及藥學助劑、載體或稀釋劑。

生物活性

鉀 ( $K^+$ ) 通道是為到處存在於細胞內之一族在結構

## 五、發明說明(36)

和功能上不同的  $K^+$ -選擇性通道蛋白質，此顯示其在調節許多重要的細胞功能上的重要性 [Rudy, B., *Neuroscience*, 25: 729-749 (1988)]。當廣泛地以綱目分類時， $K^+$ 通道是以此綱目之個別成員或以科目加以區別 [Gehlert, R. D., *et al.*, *Neuroscience*, 52: 191-205 (1993)]。一般而言，細胞(特別是激動性細胞例如神經元和肌肉細胞)中  $K^+$ 通道的活化會導致細胞膜的過極化，或在去極化的情況時使之再極化。除了作為內源膜電壓箝制劑外， $K^+$ 通道亦可對重要的細胞事件產生反應，例如細胞內 ATP 濃度或細胞內鈣 ( $Ca^{2+}$ ) 濃度的變化。 $K^+$ 通道於調節數種細胞功能之主要角色使其成為治療發展方面特別重要的對象 [Cook, N. S., *Potassium channels: Structure, classification, function and therapeutic potential*. Ellis Horwood, Chichester (1990)]。一種  $K^+$ 通道，高傳導率  $Ca^{2+}$ 活化的  $K^+$ 通道 (BK 或 BK 通道)，是為穿透膜 (transmembrane) 電壓、細胞內  $Ca^{2+}$ 和多種其他因素 (例如通道蛋白質的磷醯化作用) 所調節 [Latorre, R., *et al.*, *Ann. Rev. Physiol.*, 51: 385-399 (1989)]，BK 通道之大量且單一通道傳導率 (一般  $> 150 pS$ ) 及對  $K^+$ 之高度專一性顯示少數的通道可深度地影響膜傳導率和細胞激動性。此外，隨著細胞內  $Ca^{2+}$ 增加而增加的開啓率顯示 BK 通道涉及  $Ca^{2+}$ 依賴性現象 (例如分泌和肌肉收縮) 之調節 [

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

1 裝

訂

線

## 五、發明說明(37)

Asano, M., et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 267 : 1277-1285 (1993) ]。

BK 開啓子經由增進這些通道之開啓機率來運用其細胞功效 [ McKay, M.C., et al., *J. Neurophysiol.*, 71: 1873-1882(1994); and Olesen, S.-P., *Exp. Opin. Invest. Drugs.* 3:1181-1188(1994)]，各個BK通道的開啓機率的增進會一起經由顯著地增進整個細胞之經BK調節的傳導率而造成細胞膜的過極化，特別是於去極化的細胞內。

本發明所述之化合物於開啓BK通道和增進整個細胞外側(K<sup>+</sup>)之經BK調節的電流之能力是在電壓箝制的條件下，藉由測試其增進無性繁殖的哺乳類(mSlo或hSlo)之經BK調節的外側電流(蟾蜍卵(Xenopus oocytes)的異源表現)而加以評估 [Butler, A., et al., *Science*, 261: 221-224 (1993) 及 Dworetzky, S. I., et al., *Mol. Brain Res.*, 27: 189-193 (1994)]。所用之二種BK結構子(construct)代表結構上幾近相同的同源蛋白質，且於吾人的試驗中已經證明是藥理上相同的。爲了自天然的(背景的，非BK的)電流中單離出BK電流，使用超最大濃度(50 nM)之特定且有效的BK通道阻斷性毒素iberitoxin (IBTX) [Galvez, A., et al., *J. Biol. Chem.*, 265: 11083-11090 (1990)]。BK通道電流對外側電流總量之相對的貢獻是經由自所

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



### 五、發明說明(38)

有其他實驗條件下(對照組、藥物組和沖洗組)所得之電流曲線中扣除在 I B T X 存在時殘留的電流(非 B K 電流)而測得。在測試濃度下,受測化合物並不影響卵中非 B K 的天然電流,所有化合物是於至少 5 個卵中測試,且以 1、5 或 20  $\mu$ M 之濃度記載,所擇之式 1 化合物於 B K 電流之影響是以對照組 I B T X - 敏感性電流的百分比表示,其結果列示於表 1 中。讀數是使用雙電極電壓箝制技術而獲得〔Stuhmer, W., et al., Methods in Enzymology, Vol. 207: 319-339 (1992)〕,電壓箝制方法包含自 -60 mV 至 +140 mV 的穩定電位(間隔 20 mV)下,在 500-700 ms 的持續期間階梯式去極化,實驗介質(改良的 Barth 溶液)包含(mM): NaCl (88), NaHCO<sub>3</sub> (2.4), KCl (1.0), HEPES (10), MgSO<sub>4</sub> (0.82), Ca(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.33), CaCl<sub>2</sub> (0.41); pH 7.5。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (39)

表 1  
選擇之化合物於 B K 通道的功效

實施例編號	BK 電流之增加量 ≠
實施例 25	++
實施例 78	+++
實施例 79	+++
實施例 82	++**
實施例 99	++
實施例 101	++
實施例 118	++
實施例 119	+
實施例 131	++*
實施例 140	+++
實施例 142	++
實施例 143	++
實施例 144	+++

≠ 除非特別指明，測試化合物的濃度 = 20 mM；以相對於對照組之 BK 電流的增加百分比表示；

\* 濃度 = 2.5 mM

\*\* 濃度 = 1 mM

+ = 100 - 125 %

++ = 125 - 175 %

+++ = > 175 %

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

### 五、發明說明(40)

爲了測定這些化合物降低由於神經元缺血而造成的細胞損失之能力，使用患有永久性局竈的缺血（包含自發性高血壓的大鼠之中央腦動脈閉塞（MCAO模式））之標準的齧齒動物模式〔Tamura, A., et al., Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, Volume 1, 53-60 (1981)〕。

所擇之化合物已經於局竈的中風模式（包含永久性自發性高血壓的大鼠之中央腦動脈閉塞（MCAO））加以評估，此步驟造成相當大地新皮質梗塞體積（藉由在MCAO後24小時一系列大腦切片之活染料排除性而加以測得）。本試驗中，化合物是在梗塞後2小時經由i.v.或i.p.投服途徑而加以投服的，例如，於此模式中，與經載體處理（2% DMS, 98% PG）之對照組相比較，實施例82化合物在梗塞後2小時利用單一丸劑經由腹膜內投服（10mg/kg）顯著地降低約14%之皮質梗塞體積。

上述活體外和活體內試驗結果證明本發明之化合物是有效之高傳導率鈣活化的K<sup>+</sup>通道（BK通道）之開啓子，因此，本發明之化合物可用以治療由於細胞膜極化和傳導性之官能障礙所導致之人類疾病，較宜是用於治療局部缺血，抽搐，氣喘，腸過敏症候群，偏頭痛，創傷性腦部受損，及泌尿失禁，和其他對BK通道活化的活性敏感之疾病。更宜的是，式1化合物是用於治療大腦局部缺血。

因此，式1化合物或其藥學組成物是用於治療、減輕

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

### 五、發明說明(41)

或消除疾病或與BK通道有關之其他疾病，該疾病包括局部缺血，抽搐，氣喘，腸過敏症候群，偏頭痛，創傷性腦部受損，及泌尿失禁，和其他對鉀通道敏感之疾病。

另一體系中，本發明包括一種含有至少一種式1化合物以及藥學助劑、載體或稀釋劑之藥學組成物。

再另一體系中，本發明亦是有關一種用於治療或預防哺乳動物之對鉀通道之開啓有反應的疾病之方法，其包含予該哺乳動物投服以治療有效量之式1化合物或其無毒性的藥學上可接受之鹽、溶劑化物或水合物。

為了治療用途，藥理上活性的式1化合物通常將以藥學組成物投服，而此藥學組成物包括至少一種該化合物作為基本的活性成份，和一固體或液體狀之藥學上可接受的載體，以及任意地，運用標準和習用的技術使包含藥學上可接受之助劑和賦形劑。

藥學組成物包括適合供經口、非經腸（包含皮下、肌內、皮內和靜脈內）、支氣管或經鼻投服之劑型，因此，如果使用一固體載體時，製劑可為錠劑、以粉末或丸劑型式置於硬質膠囊中、或為糖錠或片劑。此固體載體可包含習用之賦形劑，例如結合劑、填充劑、製錠潤滑劑、崩散劑、潤濕劑等。必要時，錠劑可利用習用之方法塗覆薄膜。如果使用一液體載體時，製劑可為糖漿、乳化液、軟質膠囊、注射用無菌載體、水性或非水性液體懸浮液之形式，或者其可為供在使用前混合以水或其他適當的載體用之乾燥產物。液體製劑可包括習用的添加劑，例如懸浮劑、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

### 五、發明說明(42)

乳化劑、潤濕劑、非水性載體(包含食用油)、防腐劑、以及調味劑及/或顏料。在非經腸投服方面，雖然可使用鹽水、葡萄糖溶液等，但是載體通常將包含無菌水，至少佔大部份。注射懸浮液亦可使用，其中可利用習用的懸浮劑。習用的防腐劑、緩衝劑等亦可加至非經腸劑型中。特別有效的是直接將式1化合物加至非經腸調合物中，藥學組成物是藉由習用之製備含有適當劑量之活性成份(即本發明之式1化合物)之適合的所欲製劑之技術來製得。例如，Remington's Pharmaceutical Science, Mack Publishing Company, Easton, PA, 17th edition, 1985。

用以達到治療功效之式1化合物的劑量不僅將決定於患者的年齡、體重和性別及投服模式等因素，亦決定於所欲之鉀通道活化的活性程度及基於所關切的特定疾病所使用之特定化合物的效力。亦可預期的是特定化合物的治療和劑量可以單位劑型加以投服，因此單位劑型將由熟悉此項技藝之人士加以調整以反應相對的活性量。對所用之特定劑量(及每天的投服次數)係決定於醫師，且可藉由對本發明之特殊環境進行劑量的滴定以獲得所欲之治療功效。

適合用於遭受或近似遭受任何文中所述之狀況的哺乳動物，包括人類，之式1化合物或其藥學上可接受之組成物的劑量是活性成份自約 $0.1 \mu\text{g}$ /公斤至 $100 \text{mg}$ /公斤體重。腹膜內投服時，靜脈內投服劑量可為 $1 \mu\text{g}$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

### 五、發明說明(43)

／公斤至 100 mg / 公斤體重，活性成份宜以連續或每日 1 - 4 次相等劑量的方式投服，然而，通常以小劑量投服，且劑量是緩緩地增加直到治療之宿主之最佳劑量被決定。

然而，須明白的是化合物的劑量事實上是為醫師依相關的環境（包含待治療的狀況、投服的化合物、所擇之投服途徑、年齡、體重、個別患者的反應和患者症狀的嚴重性等）而加以決定。

以下之實施例是用以詳細說明，但無論如何決不用以限制本發明，且在本發明之精神和宗旨內可對本發明做許多的變化。

#### 特殊體系之說明

以下的實施例中，全部所給的溫度是攝氏溫度，熔點是以 Gallenkamp 毛細管熔點裝置測試，溫度並未校正。氫核磁共振 ( $^1\text{H}$  NMR) 是於 Bruker AC 300 測得，所有光譜是於所示溶劑中檢測，化學位移是以距離作為內參考之四甲基甲矽烷 (TMS) 的下游 (downfield) 之  $\delta$  單位表示，氫間偶合常數以赫茲 (Hz) 表示。分裂圖案之定義如下：s，單一線；d，二重線；t，三重線；q，四重線；m，多重線；br，寬譜線；dd，雙二重線；bd，寬二重線；dt，雙三重線；bs，寬單一線；dq，雙四重線。使用溴化鉀 (KBr) 之紅外線 (IR) 光譜是於 Perkin Elmer 781 光譜儀自 4000

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

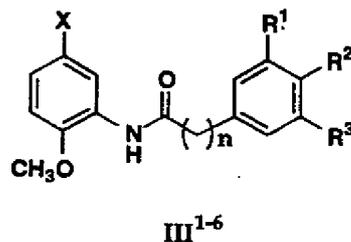
訂

線

## 五、發明說明(44)

$\text{cm}^{-1}$ 至 $400\text{cm}^{-1}$ (以聚苯乙烯膜之 $1601\text{cm}^{-1}$ 吸收校正)測定,並以公分倒數( $\text{cm}^{-1}$ )表示。低解析質譜(MS)和出現的分子(MH+)或(M-H)一是於Finnigen TSQ 7000上測定。高解析質譜是於Kratos MS 50於FAB模式下使用碘化鎊/甘油作為內參考之情況下測定。元素分析是以重量百分比表示。

以下的製法詳細說明了中間物的製備和製造本發明之產物的方法,對熟悉此項技藝人士應明白的是適當地取代本文中所示之物質和方法將獲得以下所列舉之實施例及為本發明之範圍所涵蓋者。

製備 1實施例 1

N - ( 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) - 3 , 5 - 二 ( 三氟甲基 ) 苯醯胺

( I I I <sup>1</sup> : X = Cl , n = 0 , R <sub>1</sub> = R <sub>3</sub> = C F <sub>3</sub> ,  
2 = H )

5 - 氯甲氧苯胺 ( 5 . 6 g , 3 6 . 3 m m o l ) 溶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(45)

於 THF 350 mL) 中，在  $N_2$  和  $0^\circ C$  下逐滴加入 3, 5-二(三氟甲基)苯醯氯 (10.1 g, 36.6 mmol) 於 THF (85 mL) 之溶液，繼之加入三乙胺 (5.3 mL, 1.7 mmol)。溶液在  $24^\circ C$  下攪拌 18 小時，及過濾除去 Et<sub>3</sub>N·HCl。旋轉蒸發以濃縮及除去溶劑，得一白色固體 13.08 g (90%)。以乙醇/水 (2:1) 再結晶得無色針狀物，mp 151-153°C；

$^1R$  (KBr,  $\nu = cm^{-1}$ ) 3298, 1654, 1534, 1292, 1276, 1188, 1136, 804；

$^1H$  NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$   
 3.83 (3H, s),  
 7.13 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz),  
 7.26 (1H, dd,  $J = 8.8$  Hz,  $2.7$  Hz),  
 7.76 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz),  
 8.33 (1H, br. s),  
 8.56 (2H, br. s),  
 10.25 (1H, br. s)；

MS (DCI)  $m/z$  : 389 (MH<sup>+</sup>)

元素分析 (C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>F<sub>6</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>)

理論值：C, 48.32；H, 2.54；

N, 3.52。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 五、發明說明(46)

實驗值：C，48.35；H，2.57；  
N，3.49。

以下醯胺是依與實施例1相同之方法製得。

實施例2

N - (5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基) - 4 - (三氟甲基) 苯醯  
胺

( I I I <sup>2</sup> : X = Cl , n = 0 , R<sub>1</sub> = R<sub>3</sub> = H , R<sub>2</sub>  
= CF<sub>3</sub> )

mp 113 - 115 °C

元素分析 ( C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> · 0.1 H<sub>2</sub>O )

理論值：C，54.34；H，3.41；  
N，4.23。

實驗值：C，54.37；H，3.34；  
N，4.18。

實施例3

N - (5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基) - 3 - (三氟甲基) 苯醯  
胺

( I I I <sup>3</sup> : X = Cl , n = 0 , R<sub>1</sub> = CF<sub>3</sub> ,  
R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H )

mp 111 - 112 . 5 °C

元素分析 ( C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> )

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明(47)

理論值：C，54.65；H，3.36；  
N，4.25。

實驗值：C，54.62；H，3.33；  
N，4.19。

實施例 4

N - ( 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) - 4 - 氟苯醯胺

( I I I <sup>4</sup> : X = Cl , n = 0 , R<sub>1</sub> = R<sub>3</sub> = H ,  
R<sub>2</sub> = F )

m p 131.5 - 134 °C

元素分析 ( C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>1</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> ·  
0.05 H<sub>2</sub>O )

理論值：C，59.93；H，3.99；  
N，4.99。

實驗值：C，59.86；H，3.97；  
N，4.97。

實施例 5

N - ( 2 - 甲氧基 - 5 - 三氟甲苯基 ) - 4 - ( 三氟甲基 )  
苯醯胺

( I I I <sup>5</sup> : X = CF<sub>3</sub> , n = 0 , R<sub>1</sub> = R<sub>3</sub> = H ,  
R<sub>2</sub> = CF<sub>3</sub> )

m p 132 - 133 °C

元素分析 ( C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>6</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> )

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝

訂

線

## 五、發明說明(48)

理論值：C，52.90；H，3.05；

N，3.86。

實驗值：C，52.78；H，3.04；

N，3.87。

實施例 6N - ( 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) - 4 - ( 三氟甲基 ) 苯乙醯胺( I I I <sup>o</sup> : X = Cl , n = 1 , R<sub>1</sub> = R<sub>3</sub> = H ,R<sub>2</sub> = CF<sub>3</sub> )

m p 115 - 116 °C

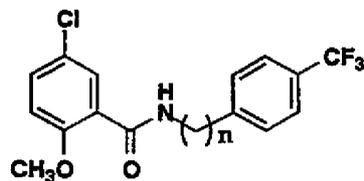
元素分析 ( C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> · 0.1H<sub>2</sub>O )

理論值：C，55.63；H，3.85；

N，4.06。

實驗值：C，55.86；H，3.72；

N，3.98。



IV-7-8

實施例 75 - 氯 - 2 - 甲氧基 - N - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] 苯醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(49)

( I V 7 : n = 0 )

m p 1.31.5 - 1.32.5 °C

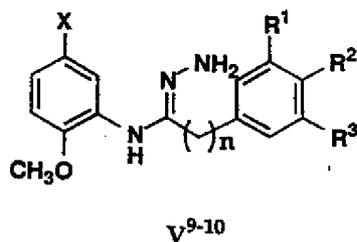
元素分析 ( C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> ·  
0.01H<sub>2</sub>O )理論值 : C , 54.62 ; H , 3.37 ;  
N , 4.25 .實驗值 : C , 54.61 ; H , 3.33 ;  
N , 4.18 .

## 實施例 8

5 - 氯 - 2 - 甲氧基 - N - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] 苯  
乙醯胺

( I V 7 : n = 1 )

m p 112 - 113 °C

元素分析 ( C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> )理論值 : C , 55.91 ; H , 3.81 ;  
N , 4.07 .實驗值 : C , 55.97 ; H , 3.78 ;  
N , 4.07 .

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(50)

## 實施例 9

N - ( 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) - 3 , 5 - 二 ( 三氟甲基 ) 苯碳酰 醯胺 (  $V^o : X = Cl , n = 0 ,$

$R_1 = R_3 = CF_3 , R_2 = H$  )

N - ( 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) - 3 , 5 - 二 ( 三氟甲基 ) 苯醯胺 ( 8 g , 20 . 1 mmol ) 在  $N_2$  下溶於苯 ( 100 ml ) 中 , 及加入五氯化磷 ( 4 . 6 g , 22 . 1 mmol ) , 溶液經回流加熱 3 小時 , 及旋轉蒸發除去溶劑 , 殘留物置於 THF ( 165 ml ) 中及在  $N_2$  及  $0^\circ C$  下經由套管逐滴加至無水肼 ( 6 . 4 ml ) 之相同溶劑 ( 165 ml ) 之溶液中 , 在  $24^\circ C$  下攪拌 1 小時 , 將反應混合物倒入水 ( 200 ml ) 中 , 以乙酸乙酯 (  $2 \times 250$  ml ) 萃取 , 有機層以鹽水沖洗及以硫酸鈉乾燥 , 濃縮得 47 . 69 g ( 93% ) 。

mp 117 - 120  $^\circ C$  ;

$IR ( KBr , \nu = cm^{-1} )$  3339 , 3252 , 1591 , 1510 , 1384 , 1284 , 1255 , 1182 , 1128 ;

$^1H$  NMR ( 300 MHz ,  $CDCl_3$  )  $\delta$

3 . 93 ( 3 H , s ) ,

5 . 66 ( 2 H , br . s ) ,

5 . 94 ( 1 H , br . s ) ,

6 . 25 - 6 . 26 ( 1 H , m ) ,

6 . 77 - 6 . 84 ( 2 H , m ) ,

( 請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁 )

裝

訂

線

## 五、發明說明(51)

77.8 (1H, s), 8.01 (2H, s);

MS (DCI) m/z: 412 (MH<sup>+</sup>)元素分析 (C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>1</sub>)

理論值: C, 46.68; H, 2.94;

N, 10.21。

實驗值: C, 46.77; H, 2.83;

N, 9.95。

實施例 10

以下醯胺 是依與實施例 9 相同之方法製得。

N - (5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基) - 4 - (三氟甲基) 苯碳化脲醯胺(V<sup>10</sup>: X = Cl, n = 0, R<sub>1</sub> = R<sub>3</sub> = H,R<sub>2</sub> = CF<sub>3</sub>)

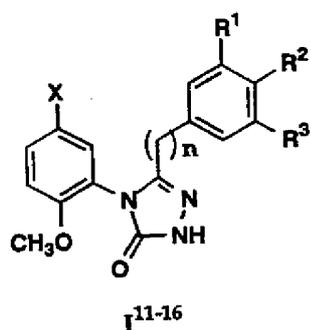
mp 94 - 95 °C

高解析質譜 (C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>1</sub>)

理論值: 344.0777

實驗值: 344.0770

誤差: 2.2 ppm



## 五、發明說明(52)

## 實施例 11

4 - ( 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) - 5 - [ 3 , 5 - 二 ( 三  
 氟甲基 ) 苯基 ] - 2 , 4 - 二氯 - 1 , 2 , 4 - 三唑 - 3  
 - 酮 ( I 1 ' : X = Cl , n = 0 , R<sub>1</sub> = R<sub>3</sub> = CF<sub>3</sub> ,  
 R<sub>2</sub> = H )

N - ( 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) - 3 , 5 - 二 ( 三氟  
 甲基 ) 苯磺化脞醯胺 ( 4 g , 9 . 7 m m o l ) 在 N 2 下  
 置於 THF ( 6 0 0 m l ) 中 , 及加入 1 , 1 ' - 羰基二  
 咪唑 ( 1 . 9 g , 1 1 . 7 2 m m o l ) , 溶液在 2 4 ° C  
 下攪拌 1 8 小時 , 而後旋轉蒸發除去溶劑 , 殘留物置於  
 乙酸乙酯 ( 4 0 0 m l ) 中及以 0 . 1 N H C l 溶液  
 ( 1 0 0 m l ) 、 水 ( 1 0 0 m l ) 和鹽水沖洗 , 接著以  
 硫酸鈉乾燥 , 自乙 再結晶得 2 . 8 9 2 g ( 6 8 . 6 %  
 ) 產物。

m p 2 0 5 . 5 - 2 0 7 ° C

IR ( K B r ,  $\nu = \text{cm}^{-1}$  ) 3 1 7 0 , 3 0 5 7 ,  
 1 7 2 6 1 5 0 4 , 1 2 7 7 , 1 1 2 8 ;

<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> )  $\delta$

3 . 4 8 ( 3 H , s ) ,

7 . 1 5 ( 1 H , d , J = 9 . 0 H z ) ,

7 . 5 5 ( 1 H , d d , J = 8 . 9 H z ,

2 . 6 H z ) ,

7 . 6 9 ( 1 H , d , J = 2 . 6 H z ) ,

7 . 8 7 ( 2 H , b r . s ) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(53)

8.17 (1H, br. s),

12.50 (1H, br. s);

MS (DCI) m/z: 438 (MH<sup>+</sup>)元素分析 (C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)

理論值: C, 46.65; H, 2.30;

N, 9.60。

實驗值: C, 46.71; H, 2.20;

N, 9.60。

實施例 12 至 18 之三唑酮是依實施例 11 之方法製備。

實施例 12

4 - (5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基) - 5 - [4 - (三氟甲基) 苯基] - 2, 4 - 二氫 - 3H - 1, 2, 4 - 三唑 - 3 - 酮 (I<sup>12</sup>: X = Cl, n = 0, R<sub>1</sub> = R<sub>3</sub> = H, R<sub>2</sub> = CF<sub>3</sub>)

mp 250 - 253 °C

元素分析 (C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · 0.03 H<sub>2</sub>O)

理論值: C, 51.91; H, 3.01;

N, 11.35。

實驗值: C, 52.11; H, 2.97;

N, 11.32。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 五、發明說明(54)

實施例 1 3

4 - ( 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) - 5 - ( 3 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ) - 2 , 4 - 二氫 - 3 H - 1 , 2 , 4 - 三唑 - 3

- 酮 ( I<sup>13</sup> : X = Cl , n = 0 , R<sub>1</sub> = CF<sub>3</sub> ,

R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H )

m p 205 - 209 °C

元素分析 ( C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> )

理論值 : C , 51.98 ; H , 3.00 ;

N , 11.37 .

實驗值 : C , 52.12 ; H , 2.84 ;

N , 11.51 .

實施例 1 4

4 - ( 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) - 5 - ( 4 - 氟苯基 )  
- 2 , 4 - 二氫 - 3 H - 1 , 2 , 4 - 三唑 - 3 - 酮

( I<sup>14</sup> : X = Cl , n = 0 , R<sub>1</sub> = R<sub>3</sub> = H , R<sub>2</sub> = F )

m p 270 - 273 °C

元素分析 ( C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>1</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> .

0.02 H<sub>2</sub>O )

理論值 : C , 56.30 ; H , 3.48 ;

N , 13.13 .

實驗值 : C , 56.25 ; H , 3.39 ;

N , 13.08 .

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(55)

## 實施例 15

4 - [ 2 - 甲氧基 - 5 - (三氟甲基) 苯基 ] - 5 - [ 4 -  
 - (三氟甲基) 苯基 ] - 2, 4 - 二氫 - 3 H - 1, 2, 4 -  
 三唑 - 3 - 酮 ( I<sup>15</sup>: X = CF<sub>3</sub>, n = 0,

R<sub>1</sub> = R<sub>3</sub> = H, R<sub>2</sub> = CF<sub>3</sub>)

m p 255 - 256 °C

元素分析 ( C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> )

理論值: C, 50.63; H, 2.75;

N, 10.42。

實驗值: C, 50.61; H, 2.66;

N, 10.45。

## 實施例 16

4 - ( 5 - 氯 - 2 - 甲氧基 苯基 ) - [ [ 4 - (三氟甲基)  
 苯基 ] 甲基 ] - 2, 4 - 二氫 - 5 - 3 H - 1, 2, 4 -  
 三唑 - 3 - 酮 ( I<sup>16</sup>: X = Cl, n = 1,

R<sub>1</sub> = R<sub>3</sub> = H, R<sub>2</sub> = CF<sub>3</sub>)

m p 154 - 155 °C

元素分析 ( C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> )

理論值: C, 53.21; H, 3.41;

N, 10.95。

實驗值: C, 53.10; H, 3.46;

N, 10.89。

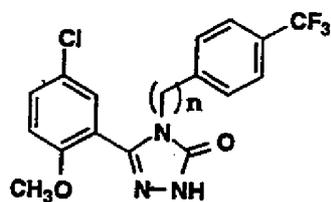
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(56)

II<sup>17-18</sup>實施例 17

5 - ( 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) - 4 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 2 , 4 - 二氫 - 3 H - 1 , 2 , 4 - 三唑 - 3 - 酮 ( I I<sup>17</sup> : n = 0 )

mp 213 - 214 . 5 °C

元素分析 ( C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> )

理論值 : C , 51 . 19 ; H , 3 . 02 ;

N , 11 . 35 .

實驗值 : C , 51 . 84 ; H , 2 . 97 ;

N , 11 . 28 .

實施例 18

5 - ( 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) - 4 - [ ( 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ) 甲基 ] - 2 , 4 - 二氫 - 3 H - 1 , 2 , 4 - 三唑 - 3 - 酮 ( I I<sup>18</sup> : n = 1 )

mp 134 - 136 °C

元素分析 ( C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> .

0 . 01 H<sub>2</sub>O )

理論值 : C , 52 . 94 ; H , 3 . 45 ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

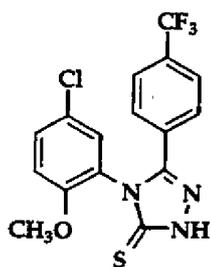
線

## 五、發明說明 (57)

N, 10.89.

實驗值: C, 52.94; H, 3.22;

N, 10.95.

VII<sup>19</sup>

## 實施例 19

4 - ( 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 2 , 4 - 二氫 - 3 H - 1 , 2 , 4 - 三唑 - 3 - 硫酮 ( V I I <sup>19</sup> )

N - ( 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) - 4 - ( 三氟甲基 ) 苯噻唑胺 ( 2.5 g, 7.27 mmol ) 在 N<sub>2</sub> 下溶於 THF ( 450 ml ) 中, 及加入 1,1'-羰基二咪唑 ( 1.95 g, 11.00 mmol ), 溶液在 24 °C 下攪拌 18 小時, 而後旋轉蒸發除去溶劑, 殘留物置於乙酸乙酯 ( 400 ml ) 中及以 0.1 N HCl 溶液 ( 100 ml )、水 ( 100 ml ) 和鹽水沖洗, 接著以硫酸鎂乾燥, 自乙腈結晶得 1.91 g ( 68% ) 產物。

m p 275.5 - 280 °C

IR ( KBr,  $\nu = \text{cm}^{-1}$  ) 3080, 3058,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(58)

3020, 2916, 1506, 1488, 1322,  
1288; 1174; 1130, 1110;

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$

3.51 (3H, s),

7.17 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz),

7.53 - 37.57 (3m),

7.69 (1H, dd,  $J = 2.6$  Hz),

7.77 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz, s),

14.29 (1H, s),

MS (DCI)  $m/z$ : 386 ( $\text{MH}^+$ )

元素分析 ( $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_1\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_1\text{S}_1 \cdot$

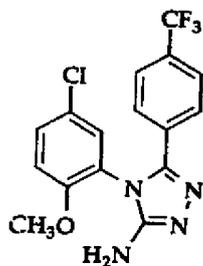
$0.06\text{CH}_3\text{CN}$ )

理論值: C, 49.87; H, 2.90;

N, 11.04。

實驗值: C, 50.03; H, 2.94;

N, 11.07。



VII<sup>20</sup>

## 實施例 20

4 - (5 - 氯 - 2 - 甲氧基苯基) - 5 - [4 - (三氟甲基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(59)

) 苯基 ] - 4 H - 1 , 2 , 4 - 三 唑 - 3 - 胺

( V I I I <sup>20</sup> )

N - ( 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) - 4 - ( 三 氟 甲 基 )  
 苯 碳 化 脲 醯 胺 ( 1 . 5 g , 4 . 3 6 m m o l ) 溶 於 1 ,  
 4 - 二 噁 烷 ( 7 m l ) 中 , 及 加 入 溴 化 氰 ( 4 5 7 m g ,  
 4 . 4 8 m m o l ) , 在 室 溫 下 逐 滴 加 入 碳 酸 氫 鈉 水 溶 液  
 ( 3 8 0 m g 於 7 m l 水 中 ) , 攪 拌 反 應 混 合 物 3 小 時 ,  
 再 於 不 均 質 的 反 應 混 合 物 中 加 入 7 m l 水 , 接 著 過 濾 及 以  
 水 沖 洗 , 自 乙 腈 再 結 晶 得 9 0 0 m g ( 5 7 . 3 % ) 產 物

m p 2 4 7 - 2 4 8 ° C

1 R ( K B r ,  $\nu = \text{cm}^{-1}$  ) 3 4 1 6 , 3 0 7 6 ,  
 3 0 5 2 , 1 6 5 2 , 1 5 6 1 , 1 5 0 4 , 1 3 2 2 ,  
 1 1 0 0 ;

<sup>1</sup>H N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> )  $\delta$ 

3 . 6 0 ( 3 H , s ) ,

5 . 9 2 ( 2 H , s ) ,

7 . 2 2 ( 1 H , d , J = 9 . 5 H z ) ,

7 . 4 7 ( 2 H , d , 8 . 3 H z ) ,

7 . 5 4 - 7 . 5 7 ( 2 H , m ) ,

7 . 6 7 ( 1 H , d , J = 8 . 4 H z ) ,

M S ( D C I ) m / z : 3 6 9 ( M H <sup>+</sup> )元 素 分 析 ( C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> C l <sub>1</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>1</sub> )

理 論 值 : C , 5 2 . 1 2 ; H , 3 . 2 8 ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

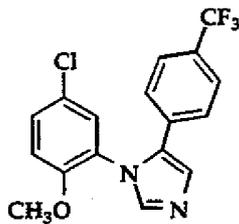
線

## 五、發明說明(60)

N, 15.19.

實驗值: C, 52.19; H, 3.20;

N, 15.29.

XI<sup>21</sup>

## 實施例 2 1

1 - ( 5 - 氯 - 2 - 甲氧基 ) - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 H - 咪唑 ( X I <sup>21</sup> )

5 - 氯甲氧苯胺 ( 6 . 6 g , 3 8 . 2 m m o l ) 和 4 -  $\alpha \alpha \alpha$  - 三氟甲基苯甲醛 ( 6 . 6 g , 3 8 . 2 m m o l ) 溶於甲醇 ( 2 5 0 m l ) 中並攪拌 3 小時，旋轉蒸發除去溶劑並置於苯 ( 2 0 0 m l ) 中，溶液蒸餾出苯前先在 Dean-Stark 條件下加熱以除去微量的甲醇，殘留物置於 D M F 中，在 N<sub>2</sub> 下加入甲苯磺醯甲基異氰化物 ( 7 . 4 6 g , 3 . 8 2 m m o l ) 和 D B U ( 0 . 5 m l , 3 . 8 2 m m o l ) ，反應混合物在 2 4 °C 下攪拌 4 8 小時，接著以水稀釋 ( 1 體積 ) 並以乙酸乙酯萃取，有機層以水和鹽水沖洗及乾燥，以 3 0 % 乙酸乙酯 / 苯層析得 1 g ( 8 % ) 。

m p 1 5 8 - 1 5 9 . 5 °C

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

### 五、發明說明(61)

IR (KBr,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ) 1504, 1462, 1324, 1260, 1176, 1122;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

3.49 (3H, s),

6.68 (1H, d,  $J = 8.9 \text{ Hz}$ ),

7.20 - 7.24 (3H, m),

7.32 - 7.38 (2H, m),

7.48 (2H, d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ ),

7.60 (1H, s),

MS (DCI)  $m/z$ : 353 ( $\text{MH}^+$ )

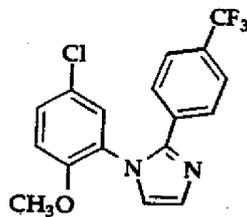
元素分析 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{Cl}_1\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_1$ )

理論值: C, 57.88; H, 3.43;

N, 7.94.

實驗值: C, 58.08; H, 3.50;

N, 7.91.



IX<sup>22</sup>

### 實施例 2.2

1 - (5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基) - 2 - [4 - (三氟甲基) 苯基] - 1H - 咪唑 (IX<sup>22</sup>)

N - (5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基) - 4 - (三氟甲基)



## 五、發明說明(62)

苯基甲醯胺 (5.17 g, 15.7 mmol) 在  $N_2$  下溶於苯 (100 ml) 中及加入五氯化磷 (3.61 g, 17.3 mmol), 溶液經回流加熱 2.5 小時, 接著在真空蒸餾除去溶劑及氧氯化磷, 殘留物置於 THF (55 ml) 中及在  $N_2$  及  $0^\circ C$  逐滴加至 cannulated 胺基乙醛縮二乙醇 (5 ml, 34.4 mmol) (diethyl acetal) 於 55 ml 相同溶劑之溶液中, 在  $24^\circ C$  下攪拌 18 小時, 反應混合物以乙醚 (1.5 體積) 稀釋及過濾旋轉蒸發以使濾液濃縮得一油狀物 (7.63 g), 將之溶於苯 (500 ml) 中, 加入 2 當量的  $p-TsOH \cdot H_2O$  (6 g, 30 mmol), 溶液在 Dean-Stark 條件下回流加熱 2 小時, 旋轉蒸發以濃縮溶液, 殘留物於乙酸乙酯和水間分配, 水層以乙酸乙酯萃取, 合併之有機層以水和鹽水沖洗及以硫酸鈉乾燥, 於  $SiO_2$  上層析, 以 10% 乙酸乙酯/二氯甲烷洗提得固體 4.15 g (75%)。

mp 151 - 152.5  $^\circ C$

IR (KBr,  $\nu = cm^{-1}$ ) 1504, 1464, 1324, 1284, 1246, 1176, 1122, 1108, 1074, 846;

$^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$

3.48 (3H, s),

7.17 - 7.21 (2H, m),

7.43 (1H, d,  $J = 1.3$  Hz),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(63)

7.51 - 7.59 (4H, m),

7.66 (2H, d, J = 8.4 Hz);

MS (DCI) m/z : 353 (MH<sup>+</sup>)

元素分析 (C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>)

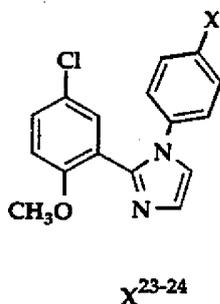
理論值 : C, 57.89; H, 3.43;

N, 7.91。

實驗值 : C, 57.74; H, 3.40;

N, 7.88。

實施例 23 和 24 是依與實施例 22 相同之方法製備

實施例 23

2 - (5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基) - 1 - [4 - (三氟甲基)  
苯基] - 1H - 咪唑 (X<sup>23</sup>: X = CF<sub>3</sub>)

mp 95 - 106 °C

元素分析 (C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>)

理論值 : C, 57.89; H, 3.43;

N, 7.94。

實驗值 : C, 58.20; H, 3.56;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明(64)

N . 7 . 8 7 .

實施例 2 4

2 - ( 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) - 1 - 苯基 - 1 H - 咪唑

( X<sup>24</sup> : X = H )

m p 9 7 - 1 0 2 o C

元素分析 ( C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>1</sub> .

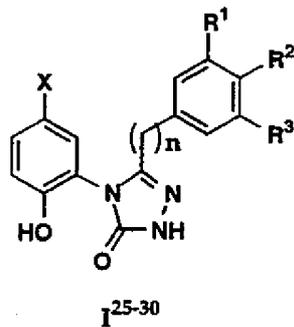
0 . 0 6 H<sub>2</sub>O )

理論值 : C , 6 7 . 2 4 ; H , 4 . 6 3 ;

N , 9 . 8 0 .

實驗值 : C , 6 7 . 0 2 ; H , 4 . 5 6 ;

N , 9 . 7 2 .



實施例 2 5

4 - ( 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) - 5 - [ 3 , 5 - 二 ( 三氟

甲基 ) 苯基 ] - 2 , 4 - 二氯 - 3 H - 1 , 2 , 4 - 三唑

- 3 - 酮

( I<sup>25</sup> : X = Cl , n = 0 , R<sub>1</sub> = R<sub>3</sub> = CF<sub>3</sub> ,

R<sub>2</sub> = H )

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

訂 線

## 五、發明說明(65)

5 - [ 3 , 5 - 二 ( 三 氟 甲 基 ) 苯 基 ] - 4 - ( 5 - 氯 - 2 - 甲 氧 苯 基 ) - 2 , 4 - 二 氫 - 3 H - 1 , 2 , 4 - 三 唑 - 3 - 酮 ( 1 . 6 g , 3 . 6 m m o l ) 與 吡 啶 鹽 酸 鹽 ( 6 . 7 g , 5 8 m m o l ) 混 合 並 在 2 2 5 ° C 下 加 熱 1 小 時 , 冷 卻 後 固 體 以 乙 酸 乙 酯 ( 2 5 m l ) 和 水 ( 1 5 m l ) 覆 蓋 並 使 之 進 行 超 音 波 ( 浴 ) 數 分 鐘 以 使 固 體 碎 裂 而 完 全 無 玻 璃 壁 殼 , 有 機 懸 浮 液 以 乙 酸 乙 酯 ( 1 0 0 m l ) 稀 釋 , 以 水 ( 1 0 0 m l ) 、 飽 和 碳 酸 鈉 水 溶 液 ( 2 5 m l ) 和 鹽 水 沖 洗 , 濃 縮 及 以 乙 腈 再 結 晶 得 一 固 體 1 . 1 4 6 g ( 9 5 % ) 。

m p 2 7 5 - 2 7 8 ° C

1 R ( K B r ,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ) 3 1 6 6 , 1 6 8 1 , 1 3 1 4 , 1 2 7 5 , 1 1 8 0 , 1 1 4 0 ;

$^1\text{H}$  N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O  $_d$  )  $\delta$

6 . 9 2 ( 1 H , d , J = 9 . 9 H z ) ,

7 . 3 8 ( 1 H , d d , J = 8 . 8 H z ,

2 . 6 H z ) ,

7 . 5 8 ( 1 H , d , J = 2 H z ) ,

7 . 9 1 ( 2 H , s ) , 8 . 1 7 ( 1 H , s ) ,

1 0 . 4 5 ( 1 H , s ) , 1 0 . 4 5 ( 1 H , s ) ,

1 2 . 4 4 ( 1 H , s ) ;

M S ( D C I ) m / z : 4 2 4 ( M H  $^+$  )

元 素 分 析 ( C  $_{16}$  H  $_8$  C l  $_1$  F  $_6$  N  $_3$  O  $_2$  )

理 論 值 : C , 4 5 . 3 6 ; H , 1 . 9 0 ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(66)

N, 9.92.

實驗值: C, 45.28; H, 1.89;

N, 9.77.

實施例 26 至 36 是依與實施例 25 相同之方法製備

實施例 26

4 - (5 - 氯 - 2 - 羥苯基) - 5 - [4 - (三氟甲基) 苯基] - 2, 4 - 二氯 - 3H - 1, 2, 4 - 三唑 - 3 - 酮 (I<sup>26</sup>: X = Cl, n = 0, R<sub>1</sub> = R<sub>3</sub> = H,

R<sub>2</sub> = CF<sub>3</sub>)

mp 292 - 294 °C

元素分析 (C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)

理論值: C, 50.68; H, 2.60;

N, 11.73.

實驗值: C, 51.04; H, 2.74;

N, 11.55.

實施例 27

4 - (5 - 氯 - 2 - 羥苯基) - 5 - [3 - (三氟甲基) 苯基] - 2, 4 - 二氯 - 3H - 1, 2, 4 - 三唑 - 3 - 酮 (I<sup>27</sup>: X = Cl, n = 0, R<sub>1</sub> = CF<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> =

H)

mp 232.5 - 233.5 °C

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(67)

元素分析 (C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> ·

0.05 EtOAc)

理論值：C, 50.70; H, 2.63;

N, 11.67。

實驗值：C, 50.62; H, 2.56;

N, 11.64。

## 實施例 28

4 - (5 - 氯 - 2 - 羥苯基) - 5 - (4 - 氟苯基) - 2

, 4 - 二氫 - 3H - 1, 2, 4 - 三唑 - 3 - 酮

(I<sup>28</sup>: X = Cl, n = 0, R<sub>1</sub> = R<sub>3</sub> = H, R<sub>2</sub> = F)

mp 270.5 - 272.5 °C

元素分析 (C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>1</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · 0.075 H<sub>2</sub>O)

理論值：C, 54.77; H, 3.00;

N, 13.69。

實驗值：C, 54.77; H, 3.04;

N, 13.71。

## 實施例 29

[2 - 羥基 - 5 - (三氟甲基) 苯基] - 5 - [4 - (三

氟甲基) 苯基] - 2, 4 - 二氫 - 4 - 3H - 1, 2, 4

- 三唑 - 3 - 酮 (I<sup>29</sup>: X = CF<sub>3</sub>, n = 0, R<sub>1</sub> = R<sub>3</sub>

= H, R<sub>2</sub> = CF<sub>3</sub>)

mp 270 - 274 °C

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(68)

元素分析 (C<sub>16</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)

理論值：C，48.88；H，2.42；

N，10.69。

實驗值：C，49.36；H，2.24；

N，10.82。

## 實施例 30

4 - (5 - 氯 - 2 - 羥苯基) - 5 - [ [ (三氟甲基) 苯基 ] 甲基 ] - 2, 4 - 二氫 - 3H - 1, 2, 4 - 三唑 -

3 - 酮 (I<sup>30</sup>: X = Cl, n = 1, R<sub>1</sub> = R<sub>3</sub> = H, R<sub>2</sub> = CF<sub>3</sub>)

m p 270 - 274 °C

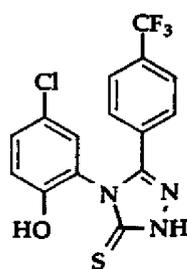
元素分析 (C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)

理論值：C，51.98；H，3.00；

N，11.37。

實驗值：C，51.92；H，2.88；

N，11.23。

VII<sup>31</sup>

## 實施例 31

4 - (5 - 氯 - 2 - 羥苯基) - 5 - [ 4 - (三氟甲基) ]

## 五、發明說明 (69)

苯基] - 2, 4 - 二氫 - 3 H - 1, 2, 4 - 三唑 - 3 -

硫酮 (V. I I<sup>31</sup>)

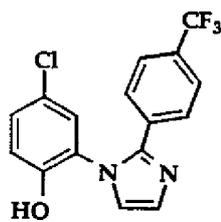
m p 274 - 276 °C

高解析質譜 (C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>1</sub>S<sub>1</sub>)

理論值：372.0185

實驗值：372.0197。

誤差：3.2 ppm



IX<sup>32</sup>

實施例 32

4 - 氯 - 2 - [ 2 - 4 - ( 三 氟 甲 基 ) 苯 基 ] - 1 H - 咪  
唑 - 1 - 基 ] 苯 酚 ( I X<sup>32</sup> )

m p 252 - 254 °C

元素分析 (C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>)

理論值：C, 56.74 ; H, 2.98 ;

N, 8.27。

實驗值：C, 56.65 ; H, 2.94 ;

N, 8.14。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

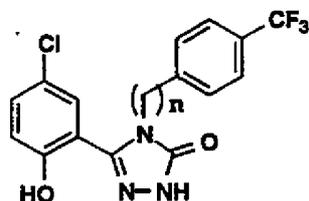
裝

訂

線



## 五、發明說明(70)

II<sup>33-34</sup>實施例 3 3

5 - ( 5 - 氯 - 2 - 羥 苯 基 ) - 4 - [ 4 - ( 三 氟 甲 基 )  
苯 基 ] - 2 , 4 - 二 氫 - 3 H - 1 , 2 , 4 - 三 唑 - 3 -  
酮 ( I I<sup>33</sup> : n = 0 )

m p 236 - 238 . 5 °C

元素分析 ( C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> .

0 . 1 E t O A c )

理論值 : C , 50 . 75 ; H , 2 . 71 ;

N , 11 . 53 .

實驗值 : C , 50 . 97 ; H , 2 . 81 ;

N , 11 . 32 .

實施例 3 4

4 - ( 5 - 氯 - 2 - 羥 苯 基 ) - 4 - [ [ 4 - ( 三 氟 甲 基 )  
] 苯 基 ] 甲 基 ] - 2 , 4 - 二 氫 - 3 H - 1 , 2 , 4 - 三  
唑 - 3 - 酮

( I I<sup>34</sup> : n = 1 )

m p 217 - 219 °C

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (71)

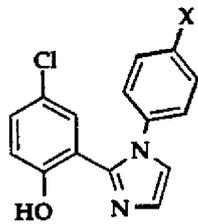
元素分析 (  $C_{16}H_{11}ClF_3N_3O_2 \cdot 0.01H_2O$  )

理論值 : C, 51.72 ; H, 3.04 ;

N, 11.31 .

實驗值 : C, 51.95 ; H, 2.90 ;

N, 11.31 .

X<sup>35-36</sup>實施例 3 5

4 - 氯 - 2 - [ 1 - [ 4 - ( 三 氟 甲 基 ) 苯 基 ] - 1 H - 咪 唑 - 2 - 基 ] 苯 酚 ( X<sup>35</sup> : X = C F<sub>3</sub> )

m p 110 - 112.5 °C

元素分析 (  $C_{16}H_{10}ClF_3N_2O_1 \cdot 0.01H_2O$  )

理論值 : C, 56.52 ; H, 3.01 ;

N, 8.24 .

實驗值 : C, 56.68 ; H, 2.86 ;

N, 8.18 .

實施例 3 6

4 - 氯 - 2 - [ 1 - 苯 基 - 1 H - 咪 唑 - 2 - 基 ] 苯 酚  
( X<sup>36</sup> : X = H )

m p 137 - 138.5 °C

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (72)

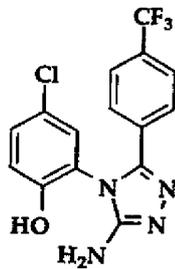
元素分析 (C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>)

理論值：C，66.65；H，4.10；

N，10.35。

實驗值：C，66.67；H，4.24；

N，10.26。

VIII<sup>37</sup>

## 實施例 37

4 - 氯 - 2 - [ 3 - 胺基 [ 5 - [ 4 - ( 三 氟 甲 基 ) 苯 基 ] - 4 H - 1 , 2 , 4 - 三 唑 - 4 - 基 ] 苯 酚

(VIII<sup>37</sup>)

4 - ( 5 - 氯 - 2 - 羥 苯 基 ) - 5 - [ 4 - ( 三 氟 甲 基 ) 苯 基 ] - 4 H - 1 , 2 , 4 - 三 唑 - 3 - 胺 ( 1 . 5 g , 4 . 1 m m o l ) 置 於 二 氯 甲 烷 中 ( 形 成 懸 浮 液 ) , 在 N<sub>2</sub> 下 冷 卻 至 0 ° C , 加 入 3 至 6 當 量 三 溴 化 硼 ( 2 5 m l , 1 . 0 M C H<sub>2</sub>C l<sub>2</sub> 溶 液 ) , 反 應 在 2 4 ° C 下 攪 拌 1 8 小 時 , 加 入 1 N 氫 氧 化 鈉 ( 8 0 m l ) 旋 轉 蒸 發 除 去 溶 劑 , 殘 留 物 置 於 乙 酸 乙 酯 中 並 加 入 足 量 的 T H F 以 使 完 全 溶 解 , 在 以 0 . 1 N H C l 溶 液 和 鹽 水 沖 洗 後 , 溶 液 以 M g S O<sub>4</sub> 乾 燥 , 以 1 % A c O H / 5 % 甲 醇 之 二 氯 甲 烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (73)

溶液洗提，層析得 795 mg (55%)，mp 147 - 155 °C。

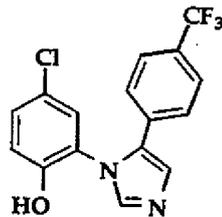
高解析質譜 (C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>1</sub>)

理論值：355.0574

實驗值：355.0566

誤差：2.3 ppm

以下的苯酚是依實施例 37 之 BBr<sub>3</sub> 方法製得。



XI<sup>38</sup>

## 實施例 38

1 - (5 - 氯 - 2 - 羥苯基) - 5 - [4 - (三氟甲基) 苯基] 甲基 - 1H - 咪唑 (XI<sup>38</sup>)

mp 220 - 225 °C

元素分析 (C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>1</sub> · 0.15 H<sub>2</sub>O)

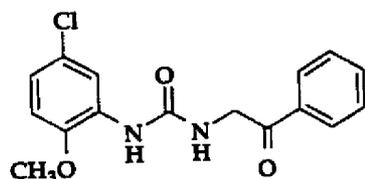
理論值：C, 56.06; H, 2.94;

N, 8.71。

實驗值：C, 55.65; H, 2.94;

N, 7.81。

## 五、發明說明(74)

製備 2

XII

實施例 3.9

N - ( 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) - N' - ( 2 - 酮 - 2 - 苯乙基 ) ( X I I )

5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基異氰酸酯 ( 5 . 3 g , 2 9 m m o l ) 在  $N_2$  下溶於 T H F ( 2 5 0 m l ) 中並加熱至 6 0 ° C , 於此溶液中加入 2 - 胺基乙醯苯 · H C l ( 5 g , 2 9 m l ) 及三乙胺 ( 3 . 8 g , 3 0 m m o l ) , 攪拌 1 . 5 小時 , 反應混合物以乙酸乙酯 ( 2 體積 ) 稀釋 , 及以 1 N H C l 溶液、飽和  $N a C O_3$  溶液和鹽水沖洗後以  $M g S O_4$  乾燥 , 濃縮及以乙醚沖洗得一固體 6 g ( 6 5 % ) 。

m p 1 7 1 - 1 7 3 ° C ;

$\nu$  ( K B r ,  $\nu = c m^{-1}$  ) 3 3 3 6 , 1 7 0 6 ,  
1 6 4 4 , 1 6 0 0 , 1 5 6 0 , 1 4 8 2 , 1 2 6 2 ,  
1 2 2 0 , 1 1 8 2 , 1 1 2 6 ;

$^1H$  N M R ( 3 0 0 M H z ,  $C D C l_3$  )  $\delta$

3 . 7 9 ( 3 H , s ) ,

4 . 8 2 ( 2 H , d ,  $J = 4 . 3 H z$  ) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(75)

5. 97 (1 H, b r . s) ,  
 6. 71 (1 H, d, J = 8. 7 H z) ,  
 6. 88 (1 H, d d, J = 8. 7 H z ,  
 2. 5 H z) ,  
 7. 97 - 8. 00 (2 H, m) ,  
 8. 18 (1 H, d, J = 2. 5 H z) ;

MS (DCI) m / z 319 (MH<sup>+</sup>)

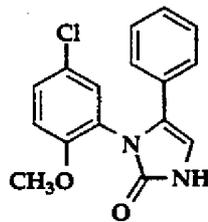
元素分析 (C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)

理論值 : C, 60. 29 ; H, 4. 74 ;

N, 8. 79 .

實驗值 : C, 60. 17 ; H, 4. 64 ;

N, 8. 70 .



XIII<sup>40</sup>

實施例 40

1 - (5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基) - 1, 3 - 二氮 - 2 H - 咪唑 - 2 - 酮 (XIII<sup>40</sup>)

N - (5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基) - N' - (2 - 酮 - 2 - 苯乙基) (4 g, 12. 7 mmol) 加至冷的 (0 °C) 濃硫酸中並攪拌 3 小時, 反應混合物倒入冰水 (2 體積) 中並以乙酸乙酯萃取, 以飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液和鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(76)

水沖洗後以  $MgSO_4$  乾燥，以乙醚/乙腈再結晶得

1.35 g (36%)。

mp 133 - 134 °C ;

IR (KBr,  $\nu = cm^{-1}$ ) 2962, 1628,

1576, 1236, 1141, 1130 ;

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$

3.90 (3H, s),

6.77 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz),

6.91 (1H, dd,  $J = 8.6,$

2.5 Hz),

7.16 (1H, s),

7.22 - 7.27 (1H, m),

7.35 - 7.40 (2H, m),

7.51 - 7.55 (3H, m),

8.29 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz) ;

MS (DCI) m/z 319 (MH+)

元素分析 ( $C_{16}H_{13}Cl_1N_2O_2$ )

理論值 : C, 63.90 ; H, 4.36 ;

N, 9.31。

實驗值 : C, 63.66 ; H, 4.30 ;

N, 9.21。

以下的苯酚是依實施例 37 之 BBr<sub>3</sub> 方法製得。

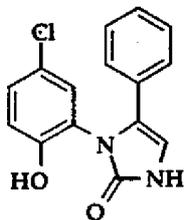
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (77)

XIII<sup>41</sup>實施例 4 1

1 - ( 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) - 1 , 3 - 二氫 - 5 - 苯基 - 2 H - 咪唑 - 2 - 酮 ( X I I I <sup>41</sup> )

m p 190 - 192 °C

元素分析 ( C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> )

理論值 : C , 62 . 38 ; H , 3 . 87 ;  
N , 9 . 77 .

實驗值 : C , 62 . 87 ; H , 3 . 92 ;  
N , 9 . 82 .

製備 3XIV<sup>42</sup>實施例 4 2

1 - ( 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) - 5 - 苯基 - 2 , 4 - 咪

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 五、發明說明(78)

唑烷二酮 (X I V<sup>42</sup>)

N - ( 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) ( 1 g , 5 m m o l ) 和 苯基乙二醛一水合物 ( 7 6 0 m g , 5 m m o l ) 置於無水乙醇 ( 1 0 0 m l ) 中 , 加入醋酸 ( 1 m l ) 和 1 m l 濃 H C l , 反應混合物經回流加熱 3 . 5 小時 , 並在 2 4 ° C 下置放 1 8 小時 , 接著旋轉蒸發以濃縮 , 殘留物溶於乙酸乙酯中 , 以飽和 N a H C O <sub>3</sub> 溶液和鹽水沖洗 , 以二氯甲烷 / 己烷再結晶得 1 g ( 6 3 % ) 。

m p 2 0 0 ° C ;

1 R ( K B r ,  $\nu = c m^{-1}$ ) 3 1 6 8 , 3 0 6 4 ,  
1 7 7 2 , 1 7 0 1 , 1 5 0 4 , 1 4 4 4 , 1 4 2 6 ,  
1 4 0 8 , 1 2 6 0 , 1 1 9 0 , 1 1 5 0 ;

<sup>1</sup>H N M R ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> )  $\delta$

3 . 5 9 ( 3 H , s ) , 5 . 6 0 ( 1 H , s ) ,  
6 . 8 0 ( 1 H , d , J = 8 . 8 H z ) ,  
7 . 1 4 - 7 . 3 7 ( 7 H , m ) ,  
8 . 9 2 ( 1 H , b r . s ) ;

M S ( D C I ) m / z 3 1 7 ( M H + )

元素分析 ( C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> C l <sub>1</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )

理論值 : C , 6 0 . 6 7 ; H , 4 . 1 3 ;  
N , 8 . 8 4 .

實驗值 : C , 6 0 . 4 7 ; H , 4 . 1 2 ;  
N , 8 . 8 0 .

以下的苯酚是依實施例 3 7 之 B B r 3 方法製得。

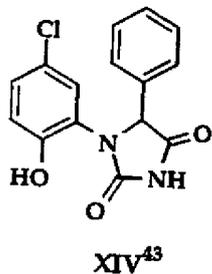
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (79)



## 實施例 43

1 - ( 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) - 5 - 苯基 - 2 , 4 - 咪唑  
烷二酮 ( X I V <sup>43</sup> )

m p 235 - 236 °C

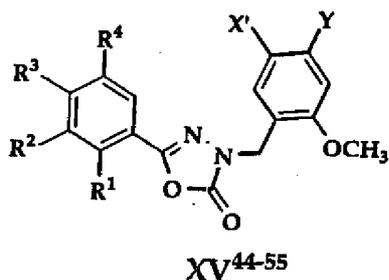
元素分析 ( C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> )

理論值 : C , 59 . 51 ; H , 3 . 66 ;  
N , 9 . 25 .

實驗值 : C , 59 . 27 ; H , 3 . 66 ;  
N , 9 . 51 .

## 製備 4

噁二唑酮起始物是依 M.D. Mullican, et al. J. Med. Chem. 36 , 1090 ( 1993 ) 所述之步驟製備。



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(80)

## 實施例 4 4

3 - [ [ 4 - ( 乙 醯 胺 基 ) - 5 - 氯 - 2 - 甲 氧 苯 基 ] 甲  
基 ] - 5 - [ 3 , 4 - 二 氯 苯 基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁 二 唑  
- 2 ( 3 H ) - 酮

( X V 44 : X ' = C l , Y = N H A c , R 1 = R 4 = H ,  
R 2 = R 3 = C l )

5 - ( 3 , 4 - 二 氯 苯 基 ) - 1 , 3 , 4 - 噁 二 唑 -  
2 ( 3 H ) - 酮 ( 2 . 0 g , 8 . 6 6 m m o l ) , N -  
[ 4 - ( 溴 甲 基 ) - 2 - 氯 - 5 - 甲 氧 苯 基 ] 乙 醯 胺 [  
J P 4 9 0 4 9 9 2 9 ] , K 2 C O 3 ( 1 . 9 g ,  
1 3 . 8 m m o l ) 和 K I ( 催 化 劑 量 ) 於 乙 腈 ( 5 0  
m l ) 中 回 流 加 熱 1 8 小 時 , 冷 卻 後 , 將 反 應 混 合 物 倒 入  
水 ( 3 0 0 m l ) 中 , 劇 烈 地 攪 拌 及 過 濾 , 以 乙 腈 再 結 晶  
得 淡 黃 色 晶 體 , 2 . 2 g ( 5 7 . 8 % ) 。

m p 2 0 0 - 2 0 1 . 5 ° C

1 R ( K B r ,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ) 3 3 4 0 , 1 8 0 4 ,  
1 4 0 4 , 1 0 1 4 , 8 5 0 , 7 3 6 ;

<sup>1</sup>H N M R ( 3 0 0 M H z , C D C l 3 )  $\delta$

2 . 2 1 ( 3 H , s ) , 3 . 8 3 ( 3 H , s ) ,

4 . 8 7 ( 2 H , s ) , 7 . 2 2 ( 1 H , s ) ,

7 . 4 9 ( 1 H , d , J = 8 . 4 H z ) ,

7 . 6 0 ( 1 H , d d , J = 8 . 4 H z ,

2 . 0 H z ) ,

7 . 6 4 ( 1 H , b r . s ) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(81)

7. 86 (1H, d, J = 2.0 Hz),

8. 11 (1H, s);

MS (DCI) m/z 440 (M-H<sup>-</sup>)

元素分析 (C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)

理論值: C, 48.84; H, 3.19;

N, 9.49。

實驗值: C, 49.07; H, 3.17;

N, 9.61。

以下的噁二唑酮是依實施例 44 之方法製備。

實施例 45

3 - [ [ 4 - ( 乙 醯 胺 基 ) - 5 - 氯 - 2 - 甲 氧 苯 基 ] 甲 基 ] - 5 - [ 3 , 5 - 二 氯 苯 基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁 二 唑 - 2 ( 3 H ) - 酮

(XV<sup>45</sup>: X' = Cl, Y = NHAc, R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = Cl)

mp 144 - 145 °C

元素分析 (C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)

理論值: C, 48.84; H, 3.19;

N, 9.49。

實驗值: C, 48.83; H, 3.35;

N, 9.72。

實施例 46

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(82)

3 - [ ( 4 - ( 乙醯胺基 ) - 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) 甲  
基 ] - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁  
二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ( X V <sup>46</sup> : X ' = C l , Y =

N H A c , R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = R <sup>4</sup> = H , R <sup>3</sup> = C F <sub>3</sub> )

m p 202 - 205 . 5 °C

元素分析 ( C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> C l <sub>1</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> · 0 . 1 H <sub>2</sub> O ;  
0 . 1 T H F )

理論值 : C , 51 . 69 ; H , 3 . 58 ;

N , 9 . 32 .

實驗值 : C , 51 . 71 ; H , 3 . 49 ;

N , 9 . 30 .

## 實施例 47

3 - [ ( 4 - ( 乙醯胺基 ) - 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) 甲  
基 ] - 5 - ( [ 1 , 1 ' - 聯苯基 ] - 4 - 基 ) ] - 1 ,

3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ( X V <sup>47</sup> : X ' =  
C l , Y = N H A c , R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = R <sup>4</sup> = H , R <sup>3</sup> = P h )

m p 203 - 204 °C

元素分析 ( C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> C l <sub>1</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> )

理論值 : C , 64 . 07 ; H , 4 . 48 ;

N , 9 . 34 .

實驗值 : C , 64 . 02 ; H , 4 . 52 ;

N , 9 . 21 .

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(83)

## 實施例 4 8

3 - [ ( 4 - ( 乙 醯 胺 基 ) - 5 - 氯 - 2 - 甲 氧 苯 基 ) 甲  
基 ] - 5 - ( 2 - 萘 基 ) - 1 , 3 , 4 - 噁 二 唑 - 2 ( 3  
H ) - 酮 ( X V <sup>48</sup> : X ' = C l , Y = N H A c , R <sup>1</sup> =  
R <sup>4</sup> = H , R <sup>3</sup> = R <sup>4</sup> = - C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> - )

m p 2 0 9 - 2 1 1 ° C

元 素 分 析 ( C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> C l <sub>1</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> )

理 論 值 : C , 6 2 . 3 4 ; H , 4 . 2 8 ;  
N , 9 . 9 1 .

實 驗 值 : C , 6 2 . 1 5 ; H , 4 . 3 7 ;  
N , 1 0 . 0 2 .

## 實施例 4 9

3 - [ ( 2 - 甲 氧 苯 基 ) 甲 基 ] - 5 - [ 4 - ( 三 氟 甲 基  
 ) 苯 基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁 二 唑 - 2 ( 3 H ) - 酮  
( X V <sup>49</sup> : X ' = H , Y = H , R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = R <sup>4</sup> = H , R <sup>3</sup>  
= C F <sub>3</sub> )

m p 1 0 7 . 5 - 1 0 8 . 5 ° C

元 素 分 析 ( C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )

理 論 值 : C , 5 8 . 2 9 ; H , 3 . 7 4 ;  
N , 8 . 0 0 .

實 驗 值 : C , 5 8 . 3 0 ; H , 3 . 6 1 ;  
N , 7 . 9 0 .

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(84)

實施例 5 0

3 - [ ( 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) 甲基 ] - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ( X V <sup>50</sup> : X ' = C l , Y = H , R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = R <sup>4</sup> = H , R <sup>3</sup> = C F <sub>3</sub> )

m p 1 4 4 - 1 4 5 ° C

元素分析 ( C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> C l <sub>1</sub> F <sub>1</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> · 0 . 1 H <sub>2</sub> O )

理論值 : C , 5 2 . 8 1 ; H , 3 . 1 9 ;

N , 7 . 2 5 .

實驗值 : C , 5 3 . 0 3 ; H , 3 . 2 0 ;

N , 7 . 3 1 .

實施例 5 1

3 - [ ( 2 - 甲氧基 - 5 - 氯苯基 ) 甲基 ] - 5 - [ 3 , 5 - 二 ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ( X V <sup>51</sup> : X ' = C l , Y = H , R <sup>1</sup> = R <sup>3</sup> = H , R <sup>2</sup> = R <sup>4</sup> = C F <sub>3</sub> )

m p 1 2 7 - 1 2 8 ° C

元素分析 ( C <sub>18</sub> H <sub>11</sub> C l <sub>1</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )

理論值 : C , 4 7 . 7 5 ; H , 2 . 4 5 ;

N , 6 . 1 9 .

實驗值 : C , 4 7 . 8 3 ; H , 2 . 4 2 ;

N , 6 . 1 7 .

實施例 5 2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(85)

3 - [ ( 2 - 甲氧基 - 5 - 氯苯基 ) 甲基 ] - 5 - [ 2 - 氯 - 5 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ( X V <sup>52</sup> : X ' = C 1 , Y = H , R <sup>1</sup> = C 1 , R <sup>3</sup> = R <sup>2</sup> = H , R <sup>4</sup> = C F <sub>3</sub> ) .

m p 1 5 1 - 1 5 2 °C

元素分析 ( C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> C l <sub>2</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )

理論值 : C , 4 8 . 7 1 ; H , 2 . 6 4 ;  
N , 6 . 6 8 .

實驗值 : C , 4 8 . 3 9 ; H , 2 . 3 6 ;  
N , 6 . 7 8 .

實施例 5 3

3 - [ ( 2 - 甲氧基 - 5 - 氯苯基 ) 甲基 ] - 5 - [ 3 , 5 - 二氯苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ( X V <sup>53</sup> : X ' = C 1 , Y = H , R <sup>1</sup> = C 1 , R <sup>1</sup> = R <sup>3</sup> = H , R <sup>2</sup> = R <sup>4</sup> = C 1 )

m p 1 7 2 - 1 7 3 °C

元素分析 ( C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> C l <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )

理論值 : C , 4 9 . 8 3 ; H , 2 . 8 7 ;  
N , 7 . 2 6 .

實驗值 : C , 4 9 . 7 5 ; H , 2 . 8 6 ;  
N , 7 . 3 1 .

實施例 5 4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製



## 五、發明說明(86)

3 - [ ( 5 - 氟 - 2 - 甲氧苯基 ) 甲基 ] - 5 - [ 2 - 氟  
- 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 (   
3 H ) - 酮 ( X V <sup>54</sup> : X ' = C l , Y = H , R <sup>1</sup> = F ,  
R <sup>1</sup> = R <sup>3</sup> = H , R <sup>2</sup> = R <sup>4</sup> = C F <sub>3</sub> )

m p 126 - 128 °C

元素分析 ( C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> C l <sub>1</sub> F <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )

理論值 : C , 50 . 70 ; H , 2 . 75 ;

N , 6 . 96 .

實驗值 : C , 50 . 55 ; H , 2 . 66 ;

N , 7 . 07 .

## 實施例 5 5

3 - [ ( 5 - 氟 - 2 - 甲氧苯基 ) 甲基 ] - 5 - [ 4 - 氟  
- 3 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 (   
3 H ) - 酮 ( X V <sup>55</sup> : X ' = C l , Y = H , R <sup>1</sup> = R <sup>4</sup> =  
H , R <sup>2</sup> = C F <sub>3</sub> , R <sup>3</sup> = F )

m p 118 - 119 °C

元素分析 ( C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> C l <sub>1</sub> F <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )

理論值 : C , 50 . 70 ; H , 2 . 75 ;

N , 6 . 96 .

實驗值 : C , 50 . 70 ; H , 2 . 72 ;

N , 7 . 01 .

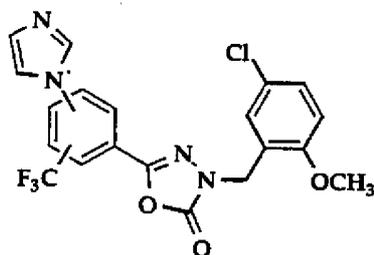
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(87)

XVII<sup>56-57</sup>

## 實施例 56

3 - [ ( 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) 甲基 ] - 5 - [ 2 - ( 1 H - 咪唑 - 1 - 基 ) - 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 ,  
3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ( X V I I <sup>56</sup> )

3 - [ ( 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) 甲基 ] - 5 - [ 2 - 氯 - 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ( 1 . 2 g , 2 . 9 7 m m o l ) 和咪唑 ( 2 6 9 m g , 3 . 9 5 m m o l ) 在 N<sub>2</sub> 及室溫下置於 D M F ( 7 m l ) 中 , 分批加入氫化鈉 ( 1 3 5 m g , 4 . 6 m m o l ) ( 8 0 % ) , 反應混合物經加熱至 8 0 °C , 歷時 3 小時 , 溶液以飽和氯化銨溶液稀釋及以乙酸乙酯萃取 , 有機層以水和鹽水沖洗 , 以 M g S O<sub>4</sub> 乾燥 , 於 S O<sub>2</sub> 上濃縮 , 以 1 5 % 乙酸乙酯 / 氯仿洗提 , 得 1 . 1 6 g ( 6 1 % ) 。

m p 1 4 3 . 5 - 1 5 1 °C

元素分析 ( C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> )

理論值 : C , 5 3 . 2 9 ; H , 3 . 1 3 ;

N , 1 2 . 4 3 。

實驗值 : C , 5 3 . 3 6 ; H , 2 . 9 5 ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(88)

N, 12.24。

以下的咪唑是依實施例56之方法製備。

實施例57

3 - [ ( ( 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) 甲基 ) - 5 - [ 4 -  
( 1 H - 咪唑 - 1 - 基 ) - 3 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1  
, 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ( X V I I <sup>57</sup> )

m p 148 - 150 °C

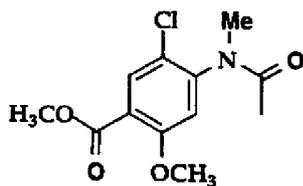
元素分析 ( C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> )

理論值 : C, 53.29 ; H, 3.13 ;

N, 12.43。

實驗值 : C, 53.15 ; H, 3.10 ;

N, 21.24。

實施例584 - ( 乙醯基甲胺基 ) - 5 - 氯 - 2 - 甲氧基苯甲酸甲酯

4 - ( 乙醯胺基 ) - 5 - 氯 - 2 - 甲氧基苯甲酸甲酯  
 ( 10.0 g, 38.08 mmol ) 在 N<sub>2</sub> 下溶於無水  
 THF ( 250 ml ) 中, 分批加入 1.23 g 氫化鈉 ( 80%, 41.0 mmol ), 加入碘化鉀 ( 2.5 ml, 40.1 mmol ), 反應混合物經回流加熱 5 小時,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(89)

期間加入 MeI 和 NaH 以使反應完全，加入水並旋轉蒸發以使溶液濃縮，殘留物置於乙酸乙酯中並以鹽水沖洗，及以 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，於 SO<sub>2</sub> 上層析，以 55% 乙酸乙酯 / 己烷洗提，得 4.47 g (45%)；

mp 105 - 107 °C

IR (KBr,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ) 3040, 1712, 1662, 1242;

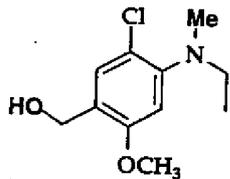
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$   
1.72 (3H, s), 3.07 (3H, s),  
3.79 (3H, s), 3.84 (3H, s),  
7.41 (1H, s), 7.1 (1H, s);

MS (DCI) m/z 272 (MH<sup>+</sup>)

元素分析 (C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>1</sub>N<sub>1</sub>O<sub>4</sub>)

理論值：C, 53.05; H, 5.19;  
N, 5.15。

實驗值：C, 53.05; H, 5.05;  
N, 4.96。



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(90)

## 實施例 5 9

4 - (乙基甲胺基) - 5 - 氯 - 2 - 甲氧基苯甲醇

4 - (乙鹽基甲胺基) - 5 - 氯 - 2 - 甲氧基苯甲酸甲酯 (2 g, 7.36 mmol) 置於無水 THF (50 ml) 和 40 ml 乙醚中，分批加入氫化鋰鋁 (558 mg, 14.7 mmol)，攪拌反應混合物 2 小時，而後冷卻至 0°C，以 1 N 氫氧化鈉溶液使反應驟停，過濾所得之懸浮液，濾出的鹽以大量的 THF 沖洗，濾液經旋轉蒸發濃縮得 1.6 g (89.5%) 油狀物，為產物與 4 - (乙鹽基甲胺基) - 5 - 氯 - 2 - 甲氧基苯甲醇之 5 : 1 混合物。產物：

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$

1.06 (3 H, t,  $J = 7.03$  Hz),

2.69 (3 H, s),

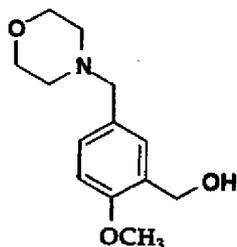
3.01 (2 H, q,  $J = 7.0$  Hz),

3.77 (3 H, s),

4.39 (2 H, d,  $J = 5.7$  Hz),

5.01 (1 H, t,  $J = 5.7$  Hz),

6.69 (1 H, s), 7.27 (1 H, s);



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(91)

實施例 60步驟 1：4 - [ ( 4 - 甲氧苯基 ) 甲基 ] 嗎啉中間物

4 - 甲氧苯甲基氯 ( 25 g , 0 . 16 mmol ) 、  
嗎啉 ( 14 g , 0 . 16 mmol ) 和碳酸鉀 ( 22 g ,  
0 . 16 mmol ) 置於乙腈中並加入 KI ( 8 . 7 g ,  
0 . 04 mmol ) ，反應混合物經回流加熱 18 小時，  
過濾，及濃縮濾液及以苯進行共沸蒸餾得 17 . 5 g ( 88% ) 油狀物；

IR ( film ,  $\nu = \text{cm}^{-1}$  ) 2965 , 2086 ,  
1514 , 1246 , 1118 , 866 ;

$^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz , DMSO -  $d_6$  )  $\delta$   
2 . 29 ( 4 H , br . s ) , 3 . 35 ( 2 H , s ) ,  
3 . 53 ( 4 H , t ,  $J = 4 . 4 \text{ Hz}$  ) ,  
3 . 71 ( 3 H , s ) ,  
6 . 86 ( 2 H , d ,  $J = 8 . 5 \text{ Hz}$  ) ,  
7 . 19 ( 2 H , d ,  $J = 8 . 5 \text{ Hz}$  ) ;

MS ( DCI )  $m/z$  208 (  $\text{MH}^+$  )

步驟 2：2 - 甲氧基 - 5 - ( 4 - 嗎 甲基 ) 苯甲醇

4 - [ ( 4 - 甲氧苯基 ) 甲基 ] 嗎啉 ( 5 g ,  
24 . 1 mmol ) 和輔溶劑 N , N , N ' , N ' , N '  
- 五甲基乙三胺 ( PMDTA ) ( 5 . 4 mL , 26 . 0  
mmol ) 於無水 THF 中在  $\text{N}_2$  下冷卻至  $-78^\circ\text{C}$  ，經  
由針筒加入 20 mL sec - BuLi ( 1 . 3 M ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(92)

26.0 mmol)，反應混合物經攪拌2小時，加入DMF(3.5 ml, 40 mmol)，繼之回溫至室溫，濃縮溶液並將殘留物置於乙酸乙酯中，及以鹽水沖洗和使之乾燥。

所得之醛在N<sub>2</sub>下置於甲醇(500 ml)中，及在室溫下分批加入氫硼化鈉(875 mg, 23.0 mmol)，攪拌4.5小時後加入水(20 ml)，旋轉蒸發以使溶液濃縮，使殘留物於乙酸乙酯和水間分配，有機層以鹽水沖洗，於SiO<sub>2</sub>上層析，以甲醇/乙酸乙酯/己烷(1:2:7)洗提，得2.3 g(40%)油狀醇；

IR (film,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ) 3400, 2810, 1612, 1250, 1116, 1034;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$

2.30 (4H, br. s), 3.36 (2H, s),

3.54 (4H, t, J = 5.6 Hz),

3.37 (3H, s),

4.46 (2H, d, J = 5.6 Hz),

4.99 (1H, t, J = 5.6 Hz),

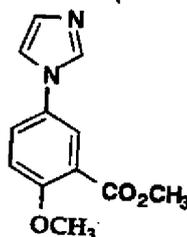
6.85 (1H, d, J = 8.3 Hz),

7.10 (1H, dd, J = 8.2 Hz),

7.30 (1H, s);

MS (DCI) m/z 238 (MH<sup>+</sup>)

## 五、發明說明(93)



## 實施例 6 1

5 - ( 1 H - 咪唑 - 1 - 基 ) - 2 - 甲氧苯甲酸甲酯

5 - 溴 - 2 - 甲氧苯甲酸甲酯 ( 5 g , 20 . 4 mmol ) 、 咪唑 ( 1 . 4 g , 20 . 6 mmol ) 和碳酸鉀 ( 2 . 9 g , 20 . 7 mmol ) 於 DMF 中在  $N_2$  下加熱至 145 °C , 同時分批加入碘化亞銅 ( 1 . 5 g , 7 . 9 mmol ) , 反應在此溫度下攪拌 18 小時 , 使之冷卻 , 以寅氏鹽墊過濾 , 濾出的鹽以大量的甲醇沖洗 , 濾液在真空下濃縮 , 殘留物置於乙酸乙酯中 , 以水和鹽水沖洗及乾燥 , 於  $SiO_2$  上層析 , 以甲醇 / 乙酸乙酯 / 己烷 ( 1 : 1 : 3 ) 洗提 , 得 3 g ( 63 % ) ;

IR ( KBr ,  $\nu = cm^{-1}$  ) 3430 , 1726 , 1512 , 1232 , 1068 ;

$^1H$  NMR ( 300 MHz , DMSO -  $d_6$  )  $\delta$   
 3 . 80 ( 3 H , s ) , 3 . 85 ( 3 H , s ) ,  
 7 . 07 ( 1 H , s ) ,  
 7 . 27 ( 1 H , d ,  $J = 8 . 8 Hz$  ) ,  
 7 . 69 ( 1 H , s ) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

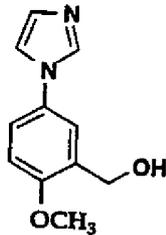
線



## 五、發明說明(94)

7. 76 - 7. 82 (2H, m),

8. 18 (1H, s);

MS (DCI) m/z 233 (MH<sup>+</sup>)

## 實施例 6 2

## 5 - ( 1 H - 咪唑 - 1 - 基 ) - 2 - 甲氧苯甲醇

5 - ( 1 H - 咪唑 - 1 - 基 ) - 2 - 甲氧苯甲酸甲酯  
( 2 g , 8 . 6 m m o l ) 在 N<sub>2</sub> 下於無水 T H F 中冷卻  
至 0 °C , 加入 L i A l H<sub>4</sub> , 反應混合物在 2 4 °C 攪拌  
1 8 小時 , 依序逐滴加入水 ( 0 . 7 m l ) 和 1 5 % 氫氧  
化鈉溶液 , 所得之懸浮液經過濾和濃縮得 1 . 3 g ( 7 4  
% ) ;

<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> ) δ

3 . 8 1 ( 3 H , s ) ,

4 . 5 2 ( 2 H , d , J = 4 . 3 H z ) ,

5 . 8 1 ( 1 H , b r . s ) ,

7 . 0 4 - 7 . 0 6 ( 2 H , m ) ,

7 . 4 3 ( 1 H , d d , J = 8 . 7 H z ,

2 . 8 H z ) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

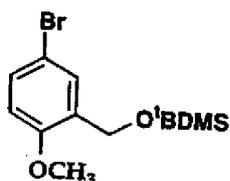
訂

線

## 五、發明說明(95)

7.52 (1H, d, J = 2.8 Hz),

7.58 (1H, s), 8.07 (1H, s);

MS (DCI) m/z 205 (MH<sup>+</sup>)

## 實施例 63

步驟 1: [(5-溴-2-甲氧基苯基)甲基]二甲基(1,1-二甲乙基)甲矽烷

5-溴-鄰-茴香醛 (30 g, 0.14 mol) 置於無水 THF (30 ml) 和 500 ml 甲醇中，以 10 分鐘的時間分批加入氫硼化鈉 (8 g, 0.21 mol)，攪拌反應混合物 3 小時，而後以 5% HCl 溶液使反應驟停，旋轉蒸發以除去溶劑，殘留物置於乙酸乙酯中，以 1N HCl 溶液沖洗，以水和鹽水沖洗，以 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，濃縮得 29.4 g (97.2%) 油狀物。

醇 (20.0 g, 0.092 mol)、第三丁基二甲基甲矽烷基氯 (15.28 g, 0.10 mol) 和咪唑 (13.82 g, 0.20 mol) 於 DMF (100 ml) 中攪拌 18 小時，將溶液倒入水 (250 ml) 中並以己烷/乙醚 (1:2) 萃取，有機層以 1N HCl 溶液沖洗，以水和鹽水沖洗，以 MgSO<sub>4</sub> 乾

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(96)

燥，濃縮得一油狀物，於靜置後結晶得 29.9 g  
(98%)；

mp 28 - 29.5 °C；

IR (KBr,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ) 2954, 2930,  
1488, 1460, 1258, 1094；

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

0.06 (6H, s), 0.89 (9H, s),

3.75 (3H, s), 4.63 (2H, s),

6.90 (1H, d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ ),

7.37 (1H, dd,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ ,

2.6 Hz),

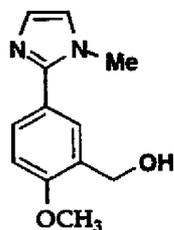
7.42 (1H, d,  $J = 2.5 \text{ Hz}$ )；

MS (DCI)  $m/z$  331 ( $\text{MH}^+$ )

元素分析 ( $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{Br}_1\text{O}_2\text{Si}_1$ )

理論值：C, 50.75；H, 7.00。

實驗值：C, 50.89；H, 6.95。



步驟 2：2-甲氧基-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯甲醇

正丁基鋰 (5.2 mL 之 2.5 M 己烷溶液) 在 -78 °C 及  $\text{N}_2$  下逐滴加至 N-甲基咪唑 (2 g, 24.4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(97)

mmol) 於 THF (26 ml) 之溶液中，溶液經攪拌 2.5 小時，接著加入溶於 22 ml 相同溶劑之氯化鋅 (3.33 g, 24.4 mmol) 及移除冰浴，30 分後，加入四(三苯膦)鈀(0)，繼之加入 [(5-溴-2-甲氧苯基)甲基]二甲基(1,1-二甲乙基)甲矽烷 (9.7 g, 0.15 mmol) 之 THF 溶液 (14 ml)，反應混合物經攪拌回流加熱 2 小時，冷卻至室溫，另加入溶於 30 ml THF 之氯化鋅 (6.77 g, 24.4 mmol)，再使溶液回流 2 小時，旋轉蒸發以除去溶劑，加入 EDTA 二鈉鹽之溶液 (56.4 g 於 700 ml 水)，pH 調至氯仿萃取產物，有機層以水和鹽水沖洗，以 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，於 SiO<sub>2</sub> 上經快速層析純化 (以 35% THF / 苯洗提) 得 4.32 g (53%)。

將產物置於 THF (45 ml) 中，及逐滴加入 17 ml 氟化四正丁基鎂溶液 (1 M 之 THF 溶液，9.33 mol)，攪拌反應混合物 4 小時，加入氯化鎂溶液 (5 ml)，繼之加入飽和 NaCO<sub>3</sub> 溶液，萃取至乙酸乙酯中，有機層以鹽水沖洗及濃縮，以乙酸乙酯再結晶得 2.22 g (79%)；

mp 116.5 - 118 °C；

IR (KBr,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ) 3710, 1612,

1506, 1478, 1358, 1252, 1054；

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(98)

3.69 (3H, s), 3.81 (3H, s),

4.53 (2H, d, J = 5.7 Hz),

5.16 (1H, t, J = 5.7 Hz),

6.92 (1H, d, J = 1.1 Hz),

7.01 (1H, d, J = 8.5 Hz),

7.18 (1H, d, J = 1.0 Hz),

7.50 (1H, dd, J = 8.5 Hz,

2.2 Hz),

7.68 (1H, d, J = 2.2 Hz);

MS (DCI) m/z 219 (MH<sup>+</sup>)

元素分析 (C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

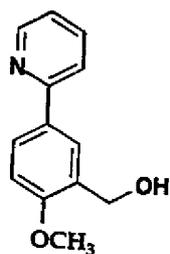
理論值: C, 66.04; H, 6.47;

N, 12.84。

實驗值: C, 66.13; H, 6.09;

N, 12.84。

以下的 2-吡啶基衍生物是依類似於實施例 63 之方法製備。



## 實施例 64

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(99)

2-甲氧基-5-(2-吡啶基)苯甲醇

m p 92 - 93 °C ;

IR (KBr,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ) 3324, 1584,  
1562, 1436, 1272, 1042, 782 ;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ 

3.82 (3H, s),

4.56 (2H, d, J = 5.7 Hz),

5.13 (1H, t, J = 5.7 Hz),

7.02 (1H, d, J = 8.6 Hz),

7.23 - 7.27 (1H, m),

7.77 - 7.86 (2H, m),

7.94 (1H, dd, J = 8.6 Hz,

2.4 Hz),

8.17 (1H, d, J = 2.3 Hz),

8.59 - 8.62 (1H, m) ;

MS (DCI) m/z 216 (MH<sup>+</sup>)元素分析 (C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>)

理論值 : C, 72.54 ; H, 6.09 ;

N, 6.51 .

實驗值 : C, 72.66 ; H, 6.01 ;

N, 6.49 .

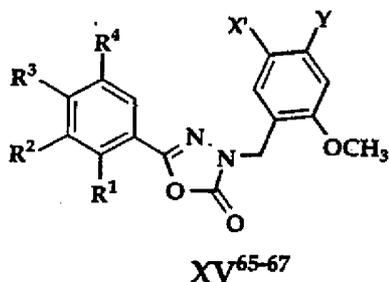
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(100)



## 實施例 6 5

3 - [ ( 2 - 甲氧基 - 5 - ( 4 - 嗎啉甲基 ) 苯基 ) 甲基 ] 甲基 ] - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ( X V<sup>65</sup>: X' = 嗎啉甲基, Y = H, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = H, R<sup>3</sup> = C F<sub>3</sub>)

5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ( 1 g, 4.3 mmol )、2 - 甲氧基 - ( 4 - 嗎啉甲基 ) 苯甲醇 ( 1.05 g, 4.3 mmol ) 和三苯膦 ( 1.1 g, 4.3 mmol ) 在 0 °C 和 N<sub>2</sub> 下溶於 THF ( 100 ml ) 中，逐滴加入二乙基偶氮二羧酸酯 ( 0.68 ml, 4.3 mmol )，並在 24 °C 下攪拌 18 小時，於 SiO<sub>2</sub> 上濃縮，以 20 % THF / 苯洗提及自乙醚結晶，得 1.35 g ( 70 % )。

m p 124 - 125 °C

元素分析 ( C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> )

理論值：C, 58.80 ; H, 4.93 ;

N, 9.35。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(101)

實驗值：C，58.70；H，4.81；

N，9.16。

以下噁二唑酮依類似於實施例65之Mitsunobu步驟製得。

實施例66

3 - [ 5 - 氯 - 4 - [ ( 乙基甲胺基 ) - 2 - 甲氧苯基 ] 甲基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮

( X V<sup>66</sup> : X' = 乙基甲胺基 , Y = H , R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = H , R<sup>3</sup> = C F<sub>3</sub> )

m p 105 - 107 °C

元素分析 ( C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> )

理論值：C，54.37；H，4.33；

N，9.51。

實驗值：C，54.27；H，4.32；

N，9.41。

實施例67

3 - [ [ 2 - 甲氧基 - 5 - ( 2 - 吡啶基 ) 苯基 ] 甲基 ] - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ( X V<sup>67</sup> : X' = 2 - 吡啶基 , Y = H

, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = H , R<sup>3</sup> = C F<sub>3</sub> )

m p 165 - 166 °C

元素分析 ( C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> )

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



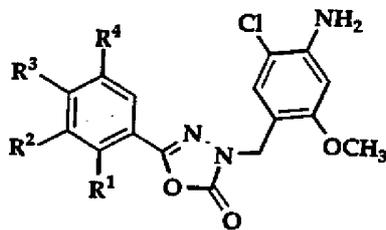
## 五、發明說明(102)

理論值：C，61.83；H，3.77；

N，9.83。

實驗值：C，60.48；H，3.87；

N，9.66。



XVI<sup>68-69</sup>

## 實施例 68

3 - [ ( 4 - 胺基 - 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) 甲基 ] - 5  
- [ 3, 4 - 二氯苯基 ] - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 ( 3  
H ) - 酮 ( X V I <sup>68</sup> : R <sup>1</sup> = R <sup>4</sup> = H , R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = C l )

N - [ 2 - 氯 - 4 - [ [ 1, 5 - 二氯 - 5 - 酮 - 3  
- [ 3, 4 - 二氯苯基 ] - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 1 - 基  
] 甲基 - 5 - 甲氧苯基 ] 乙醯胺 ( 1 g , 2 . 4 5

m m o l ) 置於無水乙醇 ( 1 1 0 m l ) 中，加入濃  
H C l 溶液 ( 1 1 m l ) ，反應混合物經回流加熱 1 小時  
，旋轉蒸發以除去溶劑，殘留物置於乙酸乙酯中 ( 加入一  
些 T H F 以使溶解 ) ，以 N a H C O <sub>3</sub> 溶液沖洗，乾燥 (  
M g S O <sub>4</sub> ) 和濃縮得 9 0 3 m g ( 9 2 % ) 。

m p 1 9 6 - 1 9 7 . 5 ° C ;

<sup>1</sup>H N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) δ

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(103)

3.69 (3H, s), 4.74 (2H, s),  
 6.57 (1H, s), 6.68 (3H, Br. s),  
 7.17 (1H, s),  
 7.70 (1H, dd, J = 8.4 Hz,  
 1.9 Hz),  
 7.77 (1H, d, J = 8.4 Hz),  
 7.89 (1H, d, J = 1.9 Hz),  
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ  
 156.70, 152.43, 150.49,  
 144.06, 134.23, 132.23,  
 131.65, 130.15, 126.90,  
 125.41, 124.04, 112.81,  
 109.16, 99.40, 55.63, 44.06;  
 MS (DCI) m/z 400 (MH<sup>+</sup>)

以之苯胺是依實施例68之方法製備。

實施例69

3 - [ ( 4 - 胺基 - 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) 甲基 ] - 5  
- [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2  
( 3 H ) - 酮 ( X V I <sup>89</sup> : R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = H,  
R<sup>3</sup> = C F<sub>3</sub> )  
 m p > 190 °C  
 元素分析 ( C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 1.0 HCl )

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

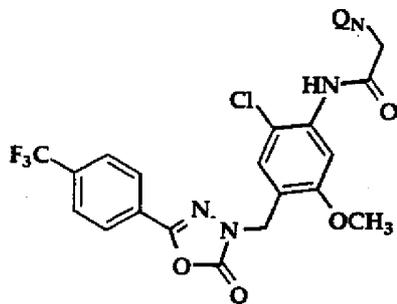
## 五、發明說明 (104)

理論值：C，46.81；H，3.24；

N，9.63。

實驗值：C，46.97；H，3.19；

N，9.54。



XIX<sup>70-74</sup>

## 實施例 70

2-溴-N-2-氯-4-〔〔1,5-二氯-5-酮-3-〔4-(三氟甲基)苯基〕-1,2,4-噁二唑-1-基〕甲基〕-5-甲氧苯基〕乙醯胺 (XIX<sup>70</sup>  
: QN = Br)

3-〔(4-胺基-5-氯-2-甲氧苯基)甲基〕  
-5-〔4-(三氟甲基)苯基〕-1,3,4-噁二唑  
-2(3H)-酮 (3g, 7.5 mmol) 和吡啶 (0.68 ml, 8.41 mmol) 在 N<sub>2</sub> 下溶於  
THF (35 ml) 中並冷卻至 0°C，逐滴加入溴乙醯基  
溴 (0.72 ml, 8.26 mmol)，反應混合物在  
24°C 下攪拌 18 小時，接著分配於乙酸乙酯 (400  
ml) 和 0.1N HCl 溶液 (50 ml) 間，有機層

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (105)

以飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液和鹽水沖洗，以  $\text{MgSO}_4$  乾燥，加入活性碳 (500 mg)，溶液以貢氏鹽墊過濾，濃縮得 3.8 g (98%)；

mp 140 - 182 °C ; (dec) ;

IR (KBr,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ) 3348, 2792,

1784, 1672, 1594, 1234, 1168,

1066 ;

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$

3.77 (3H, s), 4.15 (2H, s),

4.90 (2H, s),

7.47 - 7.48 (2H, m),

7.86 (2H, d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ),

7.96 (1H, d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ ),

9.30 (1H, s) ;

MS (ESI) m/z 520 ( $\text{MH}^+$ )

元素分析 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Br}_1\text{Cl}_1\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ )

理論值 : C, 43.83 ; H, 2.71 ;

N, 8.07 .

實驗值 : C, 43.68 ; H, 2.54 ;

N, 7.77 .

## 實施例 7 1

N - 2 - 氣 - 4 - [ [ 1, 5 - 二氣 - 5 - 酮 - 3 - [ 4 - (三氟甲基) 苯基 ] - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 1 - 基 ]

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(106)

甲基]-5-甲氧苯基]-4-嗎 乙醯胺 (X I X<sup>71</sup>)

: Q N = 嗎啉)

2-溴-N-2-氯-4-〔〔1,5-二氯-5-酮-3-〔4-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-1-基〕甲基]-5-甲氧苯基〕乙醯胺(1.0g, 1.9 mmol)、嗎啉(167 mg, 1.9 mmol)、碳酸鉀(262 mg, 1.9 mmol)和KI(78 mg)溶於乙腈(100 ml)中,加熱回流3.5小時,過濾反應混合物,旋轉蒸發使之濃縮,殘留物置於乙酸乙酯中並以水和鹽水沖洗,以乙 再結晶得900 mg(90%)。

mp 178-179°C; mp 178-179°C

IR (KBr,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ) 3434, 2848,

1772, 1696, 1528, 1324, 1118;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$

2.56 (4H, br. s), 3.18 (2H, s),

3.65 (4H, t, J = 4.3 Hz),

3.78 (3H, s), 4.88 (2H, s),

7.50 (1H, s),

7.88 (2H, d, J = 8.5 Hz),

7.96 (2H, d, J = 8.4 Hz),

8.04 (1H, s), 9.94 (1H, s),

MS (ESI) m/z 520 (MH<sup>+</sup>)

元素分析 (C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (107)

理論值：C，52.43；H，4.21；

N，10.63。

實驗值：C，52.31；H，4.08；

N，10.56。

以下實施例 7 2 - 7 4 之化合物是依實施例 7 1 之方法製備。

實施例 7 2

N - [ 2 - 氯 - 4 - [ [ 2 , 3 - 二氯 - 2 - 酮 - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 3 - 基 ] 甲基 ] - 5 - 甲氧苯基 ] - 4 - 甲基 - 1 - 哌嗪乙醯胺  
( X I X <sup>72</sup> : Q N = N - 甲基哌嗪 )

m p 190.5 - 192.5 °C

元素分析 ( C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>C<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> )

理論值：C，53.39；H，4.67；

N，12.97。

實驗值：C，53.34；H，4.72；

N，12.80。

實施例 7 3

N - [ 2 - 氯 - 4 - [ [ 2 , 3 - 二氯 - 2 - 酮 - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 3 - 基 ] 甲基 ] - 5 - 甲氧苯基 ] - 4 - 苯基 - 1 - 哌嗪乙醯胺

裝

訂

線

## 五、發明說明 (108)

(X I X <sup>73</sup>: Q N = N - 苯基哌嗪)

m p 22.8 - 230 °C

元素分析 (C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>)

理論值: C, 57.89; H, 4.52;

N, 11.63。

實驗值: C, 57.90; H, 4.54;

N, 11.59。

## 實施例 7.4

N - [ 2 - 氯 - 4 - [ ( 2, 3 - 二氯 - 2 - 酮 - 5 - ( 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ) - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 3 - 基 ) 甲基 ] - 5 - 甲氧苯基 ] - 2 - ( 二甲胺基 ) 乙鹽胺

(X I X <sup>74</sup>: Q N = 二甲胺基)

m p 140.5 - 143.5 °C

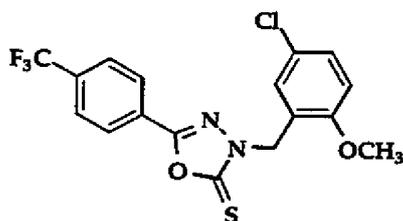
元素分析 (C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · 0.1 H<sub>2</sub>O)

理論值: C, 51.81; H, 4.19;

N, 11.51。

實驗值: C, 51.42; H, 4.24;

N, 10.90。

XVIII<sup>75</sup>

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(109)

## 實施例 7 5

3 - [ ( 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) 甲基 ] - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 硫酮 ( X V I I I <sup>75</sup> )

3 - [ ( 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ( 1 g , 2 . 7 m m o l ) 和 Lawesson 試劑 ( 8 0 0 m g , 1 . 9 8 m m o l ) 於甲苯 ( 5 0 m l ) 中經回流加熱 1 8 小時 , 再加入 4 0 0 m g 試劑 , 反應再回流加熱 4 8 小時 , 於 S i O <sub>2</sub> 上濃縮 , 以乙醚 / 乙酸乙酯洗提 , 得 8 0 0 m g ( 7 7 % ) 。

m p 1 5 8 - 1 5 9 ° C ;

IR ( K B r ,  $\nu = c m^{-1}$  ) 3 4 5 6 , 1 6 0 8 , 1 4 9 2 , 1 4 5 0 , 1 3 3 2 , 1 3 1 8 , 1 2 5 0 , 1 1 6 6 , 1 1 1 2 ;

<sup>1</sup>H N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> )  $\delta$

3 . 8 2 ( 3 H , s ) , 5 . 2 7 ( 2 H , s ) ,

7 . 0 8 ( 1 H , d , J = 8 . 6 H z ) ,

7 . 3 4 - 7 . 4 0 ( 2 H , m ) ,

7 . 9 3 ( 2 H , d , J = 8 . 5 H z ) ,

8 . 0 7 ( 2 H , d , J = 8 . 3 H z ) ,

M S ( D C I ) m / z 4 0 1 ( M H <sup>+</sup> )

元素分析 ( C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> C l <sub>1</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>1</sub> )

理論值 : C , 5 0 . 9 4 ; H , 3 . 0 2 ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

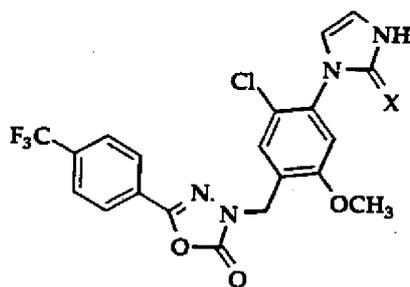


## 五、發明說明(110)

N, 6.99.

實驗值: C, 50.87; H, 3.00;

N, 7.04.

XX<sup>76-77</sup>

## 實施例 76

3 - [ [ 5 - 氯 - 4 - ( 2 , 3 - 二氯 - 2 - 酮 - 1 H - 咪唑 - 1 - 基 ) - 2 - 甲氧苯基 ] 甲基 ] - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ( X X <sup>76</sup> : X = O )

3 - [ ( 4 - 胺基 - 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) 甲基 ] - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ( 1.14 g , 2.9 mmol ) 和三乙胺 ( 10 ml , 6.8 mmol ) 置於無水 THF ( 20 ml ) 中 , 在 N<sub>2</sub> 和 0 °C 下經由導管將之逐滴移至 20 % 之光氣的甲苯溶液中 , 以乙醚 ( 1 體積 ) 稀釋及以貢氏鹽墊過濾 , 旋轉蒸發使濃縮而得一白色固體 , 在 N<sub>2</sub> 下將之溶於二氯甲烷 ( 50 ml ) 中並加入胺基乙醛 ( 0.42 ml , 2.9 mmol ) , 攪拌溶液 3 小時並濃縮以除去

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(111)

溶劑，殘留物置於 25 ml 甲酸 (85%) 中並在 24 °C 下攪拌 18 小時，旋轉蒸發以除去甲酸，將殘留物置於乙酸乙酯中，以飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液和鹽水沖洗及乾燥，於 SiO<sub>2</sub> 上濃縮，以 45% THF / 苯洗提，得 850 mg (65%)。

mp 201 - 202 °C ;

IR (KBr,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ) 3414, 1792,

1694, 1330, 1236, 1136 ;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$

3.86 (3H, s), 4.97 (2H, s),

6.38 (2H, br. s), 6.99 (1H, s),

7.40 (1H, s),

7.71 (2H, d, J = 8.4 Hz),

7.94 (2H, d, J = 8.2 Hz),

10.28 (1H, br. s) ;

MS (ESI) m/z 465 (M-H<sup>-</sup>)

元素分析 (C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · 0.1H<sub>2</sub>O)

理論值 : C, 51.20 ; H, 3.06 ;

N, 11.94 .

實驗值 : C, 51.18 ; H, 3.10 ;

N, 11.99 .

以下化合物是依實施例 76 之方法使用硫代光氣以取光氣而製得。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 112 )

實施例 7 7

3 - [ ( 5 - 氯 - 4 - ( 2 , 3 - 二氫 - 2 - 硫代 - 1 H - 咪唑 - 1 - 基 ) - 2 - 甲氧苯基 ) 甲基 ] - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ( X X <sup>77</sup> : X = S )

m p 1 8 4 - 1 8 5 °C

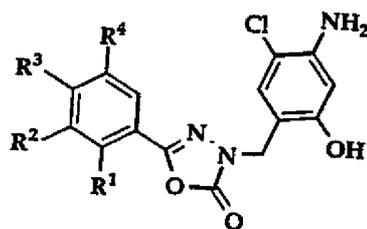
元素分析 ( C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> C l <sub>1</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>1</sub> )

理論值 : C , 4 9 . 7 5 ; H , 2 . 9 2 ;

N , 1 1 . 6 0 .

實驗值 : C , 4 9 . 5 6 ; H , 2 . 8 2 ;

N , 1 1 . 5 3 .



XVI<sup>78-80</sup>

實施例 7 8

3 - [ ( 4 - 胺基 - 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) 甲基 ] - 5 - [ 3 , 4 - 二氯苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ( X V I <sup>78</sup> : R <sup>1</sup> = R <sup>4</sup> = H , R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = C l )

3 - [ ( 4 - 胺基 - 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) 甲基 ] - 5 - [ 3 , 4 - 二氯苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ( 9 0 3 m g , 2 . 2 5 m m o l ) 置於二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(113)

氯甲烷(55 ml)中並在N<sub>2</sub>下冷卻至0℃，加入12 ml三溴化硼(1.0 M之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液)，反應混合物在24℃下攪拌18小時，在0℃及快速攪拌的情況下將之逐滴倒入200 ml飽和NaHCO<sub>3</sub>

溶液中，產物以乙酸乙酯萃取(加入一些THF以使溶解)，以鹽水沖洗，以MgSO<sub>4</sub>乾燥，以沸騰的甲醇研製得853 mg(97%)；

mp 202-203℃；

IR (KBr,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ) 3364, 3296, 1804, 1166, 738；

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$   
4.72 (2H, s), 5.31 (2H, s),  
6.29 (1H, s), 7.04 (1H, s),  
7.71 (1H, dd, J = 8.4 Hz,  
2.0 Hz)；

7.78 (1H, d, J = 8.4 Hz)；

7.90 (1H, d, J = 1.9 Hz)；

9.57 (1H, s)；

MS (ESI) m/z : 384 (M-H<sup>-</sup>)

元素分析 (C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>)

理論值：C, 46.60；H, 2.61；

N, 10.87。

實驗值：C, 46.56；H, 2.52；

N, 10.62。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(114)

以下的苯酚(實施例79-107)是依實施例78之BBr<sub>3</sub>方法製備。

實施例79

3 - [ ( 4 - ( 胺基 ) - 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) 甲基 ] -  
5 - [ 3 , 5 - 二氯苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 (  
3 H ) - 酮 ( X V I <sup>79</sup> : R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = H , R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> =  
C l )

m p 219 - 220 °C

元素分析 ( C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> )

理論值 : C , 46.60 ; H , 2.61 ;

N , 10.87 .

實驗值 : C , 46.49 ; H , 2.80 ;

N , 10.65 .

實施例80

3 - [ ( 4 - 胺基 - 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) 甲基 ] - 5 -  
[ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 (  
3 H ) - 酮 ( X V I <sup>80</sup> : R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = H ,  
R<sup>3</sup> = C F<sub>3</sub> )

m p 210 - 212 °C

元素分析 ( C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 0.1H<sub>2</sub>O ;

· 0.1CH<sub>3</sub>CN )

理論值 : C , 49.68 ; H , 2.96 ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

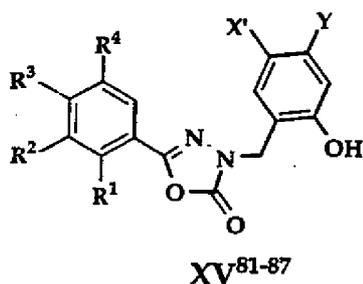
線

## 五、發明說明 (115)

N, 11.09。

實驗值：C, 49.68；H, 2.73；

N, 10.99。

實施例 8 1

3 - [ 2 - ( 經 苯 基 ) 甲 基 ] - 5 - [ 4 - ( 三 氟 甲 基 ) 苯 基 ] - 1, 3, 4 - 噁 二 唑 - 2 ( 3 H ) - 酮

( XV<sup>81</sup> : X' = H, Y = H, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = H, R<sup>3</sup> = C F<sub>3</sub> )

m p 181 - 182 °C

元素分析 ( C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> )

理論值：C, 57.15；H, 3.30；

N, 8.33。

實驗值：C, 57.14；H, 3.35；

N, 8.19。

實施例 8 2

3 - [ ( 5 - 氯 - 2 - 經 苯 基 ) 甲 基 ] - 5 - [ 4 - ( 三 氟 甲 基 ) 苯 基 ] - 1, 3, 4 - 噁 二 唑 - 2 ( 3 H ) - 酮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

### 五、發明說明 (116)

(X V<sup>82</sup>: X' = C1, Y = H, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = H, R<sup>3</sup> = CF<sub>3</sub>)

m p 217 - 218 °C

元素分析 (C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)

理論值: C, 51.84; H, 2.72;

N, 7.56。

實驗值: C, 51.88; H, 2.58;

N, 7.57。

#### 實施例 8 3

3 - [ ( 2 - 羥基 - 5 - 氯 - 苯基 ) 甲基 ] - 5 - [ 3 , 5 - 二 ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 (X V<sup>83</sup>: X' = C1, Y = H, R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = CF<sub>3</sub>)

m p 171 - 172 °C

元素分析 (C<sub>17</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)

理論值: C, 46.54; H, 2.07;

N, 6.39。

實驗值: C, 46.82; H, 2.07;

N, 6.30。

#### 實施例 8 4

3 - [ ( 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) 甲基 ] - 5 - [ 4 - 氯 - 3 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3

裝

訂

線

## 五、發明說明(117)

H) - 酮 (XV<sup>84</sup>: X' = Cl, Y = H, R<sup>1</sup> = R<sup>4</sup> = H, R<sup>2</sup> = CF<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> = F)

mp 163.5 - 165.5 °C

元素分析 (C<sub>16</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)

理論值: C, 49.44; H, 2.30;

N, 7.21.

實驗值: C, 49.15; H, 2.16;

N, 7.17.

實施例 8 5

3 - [ [ 2 - 羥基 - 5 - 氯苯基 ] 甲基 ] - 5 - [ 2 - 氯 - 5 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 (

3 H) - 酮 (XV<sup>85</sup>: X' = Cl, Y = H, R<sup>1</sup> = Cl, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = CF<sub>3</sub>)

mp 177 - 179 °C

元素分析 (C<sub>16</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)

理論值: C, 47.43; H, 2.24;

N, 6.91.

實驗值: C, 47.40; H, 2.24;

N, 6.96.

實施例 8 6

3 - [ [ 2 - 羥基 - 5 - 氯苯基 ] 甲基 ] - 5 - [ 3, 5 - 二氯苯基 ] - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 (3 H) - 酮

裝

訂

線



## 五、發明說明(118)

(XV<sup>86</sup>: X' = Cl, Y = H, R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = Cl.)

mp 207 - 209 °C

元素分析 (C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)

理論值: C, 48.48; H, 2.44;

N, 7.54.

實驗值: C, 48.51; H, 2.37;

N, 7.61.

## 實施例 87

3 - [ ( 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) 甲基 ] - 5 - [ 2 - 氟 - 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 (XV<sup>87</sup>: X' = Cl, Y = H, R<sup>1</sup> = F, R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = H, R<sup>3</sup> = CF<sub>3</sub>)

mp 202 - 204.5 °C

元素分析 (C<sub>16</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 0.1 EtOAc)

0.1 EtOAc)

理論值: C, 49.55; H, 2.49;

N, 7.05.

實驗值: C, 49.57; H, 2.51;

N, 6.91.

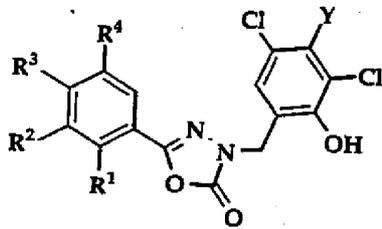
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (119)

XVII<sup>88-89</sup>

## 實施例 88

3 - [ ( 4 - 乙醯胺基 - 3 , 5 - 二氯 - 2 - 羥苯基 ) 甲  
基 ] - 5 - [ 3 , 4 - 二氯苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑  
- 2 ( 3 H ) - 酮 ( X V I I <sup>88</sup> : Y = N H A c , R <sup>1</sup> =  
R <sup>4</sup> = H , R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = C l )

3 - [ ( 4 - ( 乙醯胺基 ) - 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) 甲  
基 ] - 5 - [ 3 , 4 - 二氯苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁  
二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ( 2 g , 4 . 3 m m o l ) 置於二  
氯甲烷 ( 7 5 m l ) 中並在 N<sub>2</sub> 下冷卻至 0 °C , 加入 2 0  
m l 三溴化硼 ( 1 . 0 M 之 C H<sub>2</sub>C l<sub>2</sub> 溶液 ) , 反應混合  
物在 2 4 °C 下攪拌 1 8 小時 , 在 0 °C 及快速攪拌的情況下  
將之逐滴倒入 2 5 0 m l 飽和 N a H C O<sub>3</sub> 溶液中 , 產物  
以乙酸乙酯萃取 ( 加入一些 T H F 以使溶解 ) , 以鹽水沖  
洗 , 以 M g S O<sub>4</sub> 乾燥 , 得 1 . 9 g ( 9 8 % ) 。

所得之苯酚 ( 1 g , 2 . 3 m m o l ) 置於甲苯  
( 1 5 0 m l ) 中 , 加入催化劑量之二異丁胺 ( 3 . 5  
m l ) , 繼之加入硫醯氯 ( 0 . 3 m l , 3 . 7  
m m o l ) , 溶液在 6 8 °C 下加熱 7 2 小時 , 期間再加入

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(120)

硫鹽氣 ( 1 . 6 3 m l , 2 0 . 3 m m o l ) 直到反應完全，過濾出沉澱，以甲苯沖洗，乾燥得 8 7 9 m g ( 8 1 % ) 。再結晶得：

m p 2 4 6 - 2 4 7 ° C ;

1 R ( K B r ,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ) 3 3 7 9 , 3 2 3 1 ,

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

$^1\text{H}$  N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> )  $\delta$

2 . 0 5 ( 3 H , s ) , 4 . 9 7 ( 2 H , s ) ,

7 . 4 5 ( 1 H , s ) ,

7 . 7 3 - 7 . 8 1 ( 2 H , m ) ,

7 . 9 2 - 7 . 9 6 ( 1 H , m ) ,

9 . 8 1 ( 1 H , s ) , 1 0 . 0 1 ( 1 H , s ) ;

M S ( E S I ) m / z : 4 6 0 ( M - H <sup>-</sup> )

元素分析 ( C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> C l <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> · 0 . 0 5 H <sub>2</sub> O )

理論值：C , 4 4 . 0 1 ; H , 2 . 4 1 ;

N , 9 . 0 6 .

實驗值：C , 4 3 . 8 5 ; H , 2 . 3 3 ;

N , 9 . 2 3 .

氯化反應是依 R.A. Sheldon, et al. Tet. Lett.,

3 6 , 3 8 9 3 ( 1 9 9 5 ) 所揭示之方法進行。

## 實施例 8 9

3 - [ ( 4 - 胺基 - 3 , 5 - 二氯 - 2 - 羥苯基 ) 甲基 ]

- 5 - [ 3 , 4 - 二氯苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (121)

(3H) - 酮 (XVI I<sup>89</sup>: Y = NH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> = R<sup>4</sup> = H, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Cl)

3 - [ (4 - 乙醯胺基 - 3, 5 - 二氯 - 2 - 羥苯基) 甲基 ] - 5 - [ 3, 4 - 二氯苯基 ] - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 (3H) - 酮 (521 mg, 1.1 mmol) 置於無水乙醇 (60 ml) 中, 加入濃 HCl 溶液 (12 ml), 溶液經加熱回流 22 小時, 期間加入鹽酸 (6 ml) 直到反應完全, 冷卻後過濾沉澱物及乾燥, 得 299 mg (63%);

mp 200.5 - 202 °C;

IR (KBr,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ) 3343, 1780, 1609, 1447, 1289, 1214, 1166;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>)  $\delta$

4.83 (2H, s), 5.48 (2H, s),

7.17 (1H, s),

7.69 - 7.73 (1H, m),

7.75 - 7.78 (1H, m),

7.90 - 7.81 (1H, m),

9.49 (1H, s);

MS (ESI) m/z: 418 (M - H<sup>-</sup>)

元素分析 (C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)

理論值: C, 42.79; H, 2.16;

N, 9.98; Cl, 33.68.

實驗值: C, 42.71; H, 2.09;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

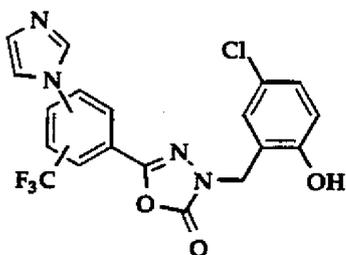
裝

訂

線

## 五、發明說明 (122)

N, 9. 77; C 1, 34. 11.

XVIII<sup>90-91</sup>

## 實施例 90

3 - [ ( 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) 甲基 ] - 5 - [ 2 - ( 1  
H - 咪唑 - 1 - 基 ) - 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1, 3  
， 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ( X V I I I <sup>90</sup> :

2 - I m, 4 - C F<sub>3</sub>)

m p 242 - 243 °C

元素分析 ( C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> )

理論值 : C, 52. 25; H, 2. 77;

N, 12. 83.

實驗值 : C, 51. 99; H, 2. 72;

N, 12. 46.

## 實施例 91

3 - [ ( 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) 甲基 ] - 5 - [ 4 - ( 1  
H - 咪唑 - 1 - 基 ) - 3 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1, 3  
， 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ( X V I I I <sup>91</sup> :

4 - I m, 3 - C F<sub>3</sub>)

m p 178 - 180 °C

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

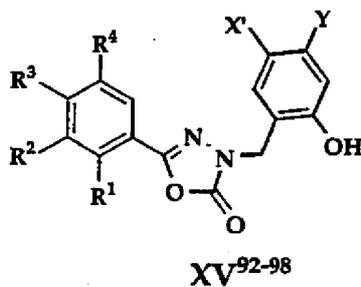
線

## 五、發明說明 (12)

元素分析 (  $C_{19}H_{12}F_3N_4O_3 \cdot 0.25H_2O$  ;  
 $0.1EtOAc$  )

理論值 : C , 51.77 ; H , 2.98 ;  
 N , 12.45 .

實驗值 : C , 51.60 ; H , 2.73 ;  
 N , 12.44 .



## 實施例 9 2

3 - [ [ 2 - 羥基 - 5 - ( 嗎啶甲基 ) 苯基 ] 甲基 - 5 -  
 [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 (   
 3 H ) - 酮 ( XV<sup>92</sup> : X' = 嗎啶甲基 , Y = H , R<sup>1</sup> =  
 R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = H , R<sup>3</sup> = CF<sub>3</sub> ) 泡沫。

元素分析 (  $C_{21}H_{20}F_3N_3O_4 \cdot 0.1H_2O$  ;  
 $0.2C_6H_6$  )

理論值 : C , 58.94 ; H , 4.32 ;  
 N , 9.34 .

實驗值 : C , 58.97 ; H , 4.44 ;  
 N , 8.86 .

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (12)

實施例 9 3

3 - [ 5 - 氯 - 4 - [ ( 乙基甲胺基 ) - 2 - 羥苯基 ] 甲  
基 ] - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1, 3, 4 - 噁  
二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ( X V<sup>93</sup>: X' = 乙基甲胺基, Y  
= H, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = H, R<sup>3</sup> = C F<sub>3</sub> )

m p 132 - 133 °C

元素分析 ( C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>C l<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> )

理論值: C, 53.34; H, 4.01;  
N, 9.82。

實驗值: C, 53.09; H, 3.90;  
N, 9.82。

實施例 9 4

3 - [ [ 2 - 羥基 - 5 - ( 2 - 吡啶基 ) 苯基 ] 甲基 ] -  
5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1, 3, 4 - 噁二唑 -  
2 ( 3 H ) - 酮 ( X V<sup>94</sup>: X' = 2 - 吡啶基, Y = H,  
R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = H, R<sup>3</sup> = C F<sub>3</sub> )

m p 198 - 200 °C

元素分析 ( C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 0.1 H<sub>2</sub>O;  
1.0 HCl )

理論值: C, 53.91; H, 3.66;  
N, 8.98。

實驗值: C, 53.65; H, 3.55;  
N, 9.00。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (154)

實施例 9 5

3 - [ [ 5 - ( 1 - 甲基 - 1 H - 咪唑 - 2 - 基 ) - 2 - 羥苯基 ] 甲基 ] - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ( X V <sup>95</sup> : X ' = 1 - 甲基 - 1 H - 咪唑 - 2 - 基 , Y = H , R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = R <sup>4</sup> = H , R <sup>3</sup> = C F <sub>3</sub> )

m p 177 - 180 °C

元素分析 ( C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> · 0 . 1 H <sub>2</sub> O )

理論值 : C , 57 . 32 ; H , 3 . 68 ;

N , 13 . 37 .

實驗值 : C , 57 . 48 ; H , 3 . 66 ;

N , 12 . 95 .

實施例 9 6

3 - [ [ 2 - 羥基 - 5 - ( 1 - 甲基 - 1 H - 咪唑 - 2 - 基 ) 苯基 ] 甲基 ] - 5 - [ 3 , 5 - 二 ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ( X V <sup>96</sup> : X ' = 1 - 甲基 - 1 H - 咪唑 - 2 - 基 , Y = H , R <sup>1</sup> = R <sup>3</sup> = H , R <sup>2</sup> = R <sup>4</sup> = C F <sub>3</sub> )

m p 203 - 206 °C

元素分析 ( C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> F <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> · 0 . 1 H <sub>2</sub> O )

理論值 : C , 51 . 82 ; H , 2 . 96 ;

N , 11 . 51 .

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 五、發明說明 (156)

實驗值：C，51.63；H，2.94；

N，11.50。

## 實施例 97

3 - [ [ 2 - 羥基 - 5 - ( 1 H - 咪唑 - 1 - 基 ) 苯基 ]  
 甲基 ] - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1, 3, 4 -  
 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ( X V<sup>97</sup> : X' = 1 H - 咪唑 -  
 1 - 基, Y = H, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = H, R<sup>3</sup> = C F<sub>3</sub>)

元素分析 ( C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> )

理論值：C，56.72；H，3.26；

N，13.93。

實驗值：C，56.63；H，3.22；

N，13.90。

## 實施例 98

3 - [ [ 2 - 羥基 - 5 - ( 1 H - 咪唑 - 1 - 基 ) 苯基 ]  
 甲基 ] - 5 - [ 3, 5 - 二 ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1, 3  
 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ( X V<sup>98</sup> : X' = 1 H  
 - 咪唑 - 1 - 基, Y = H, R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> =  
 C F<sub>3</sub>)

m p 209 - 211 °C

元素分析 ( C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> )

理論值：C，51.07；H，2.57；

N，11.91。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

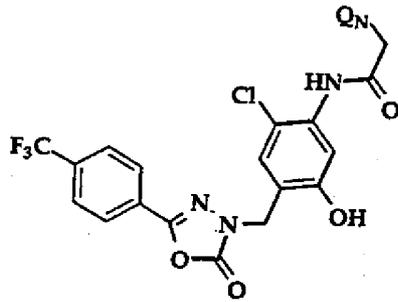
裝

訂

線

五、發明說明 (27)

實驗值：C，50.87；H，2.44；  
N，12.01。



XX<sup>99-106</sup>

實施例 99

N - [ 2 - 氯 - 4 - [ [ 1, 5 - 二氫 - 5 - 酮 - 3 - ( 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ) - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 1 - 基 ] 甲基 ] - 5 - 羥苯基 ] - 4 - 嗎啉乙醯胺 ( X X<sup>99</sup> )

Q N = 嗎啉

m p 240 - 241 °C

元素分析 ( C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> )

理論值：C，51.52；H，3.93；

N，10.92。

實驗值：C，51.49；H，3.91；

N，10.80。

實施例 100

N - [ 2 - 氯 - 4 - [ [ 2, 3 - 二氫 - 2 - 酮 - 5 - ( 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ) - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 3 - 基 ] 甲基 ] - 5 - 羥苯基 ] - 4 - 硫代嗎啉乙醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (128)

( X X <sup>100</sup> : Q N = 硫代嗎 )

m p 25.0 - 252 °C

元素分析 ( C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>C1<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>1</sub> )

理論值 : C , 49.96 ; H , 3.81 ;

N , 10.59 .

實驗值 : C , 50.15 ; H , 3.96 ;

N , 10.35 .

實施例 101

N - [ 2 - 氯 - 4 - [ [ 2 , 3 - 二氯 - 2 - 酮 - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 3 - 基 ] 甲基 ] - 5 - 羥苯基 ] - 4 - 甲基 - 1 - 哌嗪乙醯胺二

鹽酸鹽 ( X X <sup>101</sup> : Q N = N - 甲基 )

m p &gt; 220 °C

元素分析 ( C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>C1<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> · 2.06 HCl ;

0.7 EtOAc )

理論值 : C , 46.02 ; H , 4.70 ;

N , 11.00 .

實驗值 : C , 45.97 ; H , 4.67 ;

N , 10.77 .

實施例 102

N - [ 2 - 氯 - 4 - [ [ 2 , 3 - 二氯 - 2 - 酮 - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 3 - 基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (129)

] 甲基 ] - 5 - 羥苯基 ] - 4 - 苄基 - 1 - 哌嗪乙醯胺二

鹽酸鹽 ( X X <sup>102</sup> : Q N = N - 苄基哌嗪 )

m p 220 - 235 °C

元素分析 ( C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> C l <sub>1</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> · 1.75 H C l ;  
0.15 H <sub>2</sub> O )

理論值 : C , 51.53 ; H , 4.17 ;

N , 10.73 .

實驗值 : C , 51.81 ; H , 4.33 ;

N , 9.92 .

## 實施例 103

N - [ 2 - 氯 - 4 - [ [ 2 , 3 - 二氯 - 2 - 酮 - 5 - [

4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 3 - 基

] 甲基 ] - 5 - 羥苯基 ] - 4 - 苄基 - 1 - 哌嗪乙醯胺

( X X <sup>103</sup> : Q N = N - 苄基哌嗪 )

m p 187.5 - 190 °C

元素分析 ( C <sub>29</sub> H <sub>27</sub> C l <sub>1</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> )

理論值 : C , 57.86 ; H , 4.52 ;

N , 11.63 .

實驗值 : C , 57.84 ; H , 4.36 ;

N , 11.53 .

## 實施例 104

N - [ 2 - 氯 - 4 - [ [ 2 , 3 - 二氯 - 2 - 酮 - 5 - [

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

### 五、發明說明 (130)

4 - (三氟甲基) 苯基 ] - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 3 - 基  
] 甲基 ] - 5 - 羥苯基 ] - 2 - (二甲胺基) 乙醯胺二鹽  
酸鹽 ( X X <sup>104</sup> : Q N = 二甲胺基 )

m p > 233 °C

元素分析 ( C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> · 1.0 HCl ;  
 0.5 Et<sub>2</sub>O )

理論值 : C, 46.97 ; H, 4.04 ;

N, 10.70。

實驗值 : C, 46.53 ; H, 3.99 ;

N, 10.64。

### 實施例 105

N - [ 2 - 氯 - 4 - [ [ 2, 3 - 二氫 - 2 - 酮 - 5 - (  
1, 1' - 聯苯基 ) - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 3 - 基 ] 甲  
基 ] - 5 - 羥苯基 ] - 4 - 甲基 - 1 - 哌嗪乙醯胺二鹽酸  
鹽 ( X X <sup>105</sup> : C F<sub>3</sub> = Ph, Q N = N - 甲基哌嗪 )

m p 244 - 247 °C

元素分析 ( C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>1</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> · 2.0 HCl ;  
 0.34 H<sub>2</sub>O )

理論值 : C, 54.86 ; H, 5.05 ;

N, 11.42。

實驗值 : C, 54.33 ; H, 4.93 ;

N, 11.10。

## 五、發明說明 (131)

## 實施例 106

N - [ 2 - 氯 - 4 - [ [ 2 , 3 - 二氯 - 2 - 酮 - 5 - [  
- 2 - 基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 3 - 基 ] 甲基 ] -  
5 - 羥苯基 ] - 4 - 嗎啉乙醯胺鹽酸鹽 ( X X <sup>106</sup> :

C F <sub>3</sub> = 苯並 , Q N = 嗎啉 )

m p 170 . 5 - 176 °C

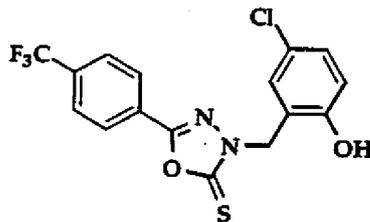
元素分析 ( C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> C l <sub>11</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> · 1 . 0 H C l ;  
 0 . 5 H <sub>2</sub> O )

理論值 : C , 55 . 57 ; H , 4 . 66 ;

N , 10 . 37 .

實驗值 : C , 55 . 49 ; H , 4 . 59 ;

N , 10 . 21 .



XIX<sup>107</sup>

## 實施例 107

3 - [ ( 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) 甲基 ] - 5 - [ 4 - ( 三  
氯甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 硫  
酮 ( X I X <sup>107</sup> )

m p 192 - 194 °C

元素分析 ( C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> C l <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>1</sub> )

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明(132)

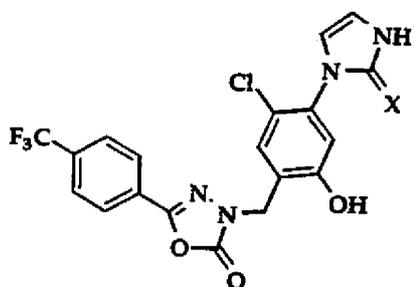
元素分析 (C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>1</sub>)

理論值：C，49.69；H，2.61；

N，7.24。

實驗值：C，49.82；H，2.77；

N，7.14。



XXI<sup>108-109</sup>

實施例 108

3 - [ [ 5 - 氯 - 4 - ( 2 , 3 - 二氫 - 2 - 酮 - 1 H - 咪唑 - 1 - 基 ) - 2 - 羥苯基 ] 甲基 ] - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮  
( XXI<sup>108</sup> : X = O )

mp 231 - 233 °C

元素分析 (C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)

理論值：C，50.40；H，2.67；

N，12.37。

實驗值：C，50.18；H，2.66；

N，12.27。

實施例 109

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝

訂

線

## 五、發明說明 (133)

3 - [ [ 5 - 氯 - 4 - ( 2 , 3 - 二氯 - 2 - 硫代 - 1 H  
- 咪唑 - 1 - 基 ) - 2 - 羥苯基 ] 甲基 ] - 5 - [ 4 - (  
三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) -  
酮 ( X X I 108 : X = S )

m p 201 - 203 °C

元素分析 ( C 19 H 12 C l 1 F 3 N 4 O 3 S 1 )

理論值 : C , 48 . 68 ; H , 2 . 58 ;

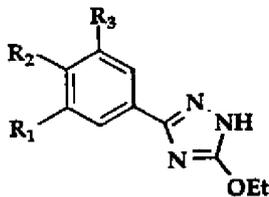
N , 11 . 95 .

實驗值 : C , 48 . 65 ; H , 2 . 54 ;

N , 11 . 84 .

## 製備 5

起始的噁二唑是依 D. H. Boschelli, et al.  
J. Med. Chem. 36, 1802 (1993) 所揭示之方  
 法製備。



## 實施例 110

3 - 乙氧基 - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 4 H - 1  
, 2 , 4 - 三唑 ( R 1 = R 3 = H , R 2 = C F 3 )

5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二  
 唑 - 2 - 胺 ( 10 g , 44 mmol ) 和氫化鉀 (



## 五、發明說明 (134)

7.4 g, 0.132 mol) 溶於無水乙醇 (300 ml) 中並回流加熱 3 小時，冷卻至 24 °C 後溶液以醋酸中和，旋轉蒸發以使之濃縮，殘留物置於乙酸乙酯中並以水和鹽水沖洗，以乙腈 / 醚 (2 : 1) 再結晶得 9 g (82%) ;

mp 151 - 152 °C ;

IR (KBr,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ) 2996, 1534, 1460, 1330, 1162, 1130, 1070 ;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$

1.35 (3H, t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ),

4.38 (2H, q,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ ),

7.82 (2H, d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ ),

8.10 (2H, d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ ),

13.64 (1H, br. s),

MS (DCI) m/z : 258 (MH<sup>+</sup>)

元素分析 (C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>1</sub>)

理論值 : C, 51.37 ; H, 3.92 ;

N, 16.34 .

實驗值 : C, 51.40 ; H, 3.74 ;

N, 16.28 .

下列乙氧基三唑是依實施例 110 之方法製備。

## 實施例 111

3 - 乙氧基 - 5 - [ 3 , 4 - 二氯苯基 ] - 4 H - 1 , 2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (135)

， 4 - 三唑 (  $R^1 = R^2 = Cl$  ,  $R^3 = H$  )

m p 16.5 - 165.5 °C

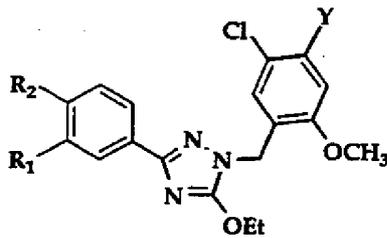
元素分析 (  $C_{10}H_9Cl_2N_3O_1$  )

理論值 : C , 46.54 ; H , 3.51 ;

N , 16.28 .

實驗值 : C , 46.49 ; H , 3.56 ;

N , 16.34 .



XXII<sup>112-114</sup>

## 實施例 1 1 2

N - [ 2 - 氯 - 4 - [ 5 - 乙氧基 - 3 - [ ( 4 - ( 三氟  
甲基 ) 苯基 ) 甲基 ] - 1 H - 1 , 2 , 4 - 三唑 - 1 - 基  
] - 甲氧苯基 ] 乙醯胺 ( X X I I <sup>112</sup> : Y = N H A c ,  
R<sup>1</sup> = H , R<sup>2</sup> = C F<sub>3</sub> )

3 - 乙氧基 - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 4 H  
- 1 , 2 , 4 - 三唑 ( 1 . 7 6 g , 6 . 8 m m o l ) 和  
N - [ 4 - ( 溴甲基 ) - 2 - 氯 - 5 - 甲氧苯基 ] 乙醯胺  
( J P 4 9 0 4 9 9 2 9 ) ( 2 . 0 g , 6 . 8  
m m o l ) 在 2 4 ° C 下溶於無水 D M F 中 , 及在 N<sub>2</sub> 下分  
批加入 2 當量 ( 4 0 8 m g , 1 4 m m o l ) 氫化鈉 (

## 五、發明說明 (136)

80%)，攪拌反應混合物18小時，將之倒入水(2體積)中，以乙酸乙酯萃取，以鹽水沖洗及乾燥，層析之，以20% THF / 苯洗提，得1.2 g (34%) 產物，及1.1 g (33%) 特定異構物 regioisomer。

IR (KBr,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ) 3298, 1664, 1560, 1326, 1160, 1114;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$  / CDCl $_3$ )  $\delta$

1.39 (3H, t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ),  
 2.08 (3H, s), 2.08 (3H, s),  
 3.75 (3H, s),  
 4.53 (2H, q,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ),  
 5.07 (2H, s), 7.15 (1H, s),  
 7.47 (1H, s),  
 7.75 (2H, d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ );  
 8.07 (2H, d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ ),  
 9.48 (1H, s);

MS (ESI)  $m/z$ : 469 ( $\text{MH}^+$ )

元素分析 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{Cl}_1\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ )

理論值: C, 53.80; H, 4.30;

N, 11.95。

實驗值: C, 53.93; H, 4.44;

N, 11.85。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (137)

以下產物是依與實施例 1 1 2 相同之方法製得。

實施例 1 1 3

N - [ 2 - 氯 - 4 - [ 5 - 乙氧基 - 3 - [ [ 3 , 4 - 二  
氯苯基 ] 甲基 ] - 1 H - 1 , 2 , 4 - 三唑 - 1 - 基 ] -  
甲氧基 ] 乙醯胺 ( X X I I <sup>113</sup> : Y = N H A c , R <sup>1</sup> =  
R <sup>2</sup> = C l )

m p 1 9 7 - 1 9 8 ° C

元素分析 ( C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> C l <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> )

理論值 : C , 5 1 . 1 4 ; H , 4 . 0 8 ;

N , 1 1 . 9 3 .

實驗值 : C , 5 1 . 1 5 ; H , 4 . 1 7 ;

N , 1 2 . 1 5 .

實施例 1 1 4

1 - [ ( 5 - 氯 - 2 - 甲氧基 ) 甲基 ] - 5 - 乙氧基 -  
3 - [ 3 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 H - 1 , 2 , 4 - 三  
唑 ( X X I I <sup>114</sup> : Y = H , R <sup>1</sup> = H , R <sup>2</sup> = C F <sub>3</sub> )

m p 7 4 - 7 6 ° C

元素分析 ( C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> C l <sub>1</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> )

理論值 : C , 5 5 . 4 2 ; H , 4 . 1 6 ;

N , 1 0 . 2 0 .

實驗值 : C , 5 5 . 8 0 ; H , 4 . 4 3 ;

N , 9 . 6 5 .

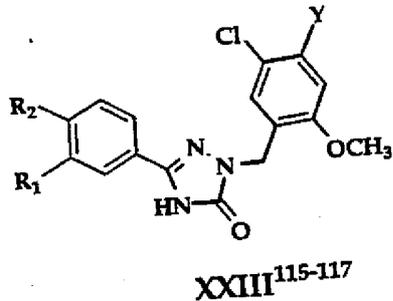
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(138)



實施例 1 1 5

2 - [ ( 4 - 胺基 - 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) 甲基 ] - 2  
 , 4 - 二氯 - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 3 H - 1  
 , 2 , 4 - 三唑 - 3 - 酮 ( X X I I I <sup>115</sup> : Y = N H <sub>2</sub>  
 , R <sup>1</sup> = H , R <sup>2</sup> = C F <sub>3</sub> )

N - [ 2 - 氯 - 4 - [ 5 - 乙氧基 - 3 - [ ( 4 - ( 三  
 氟甲基 ) 苯基 ) 甲基 ] - 1 H - 1 , 2 , 4 - 三唑 - 1  
 - 基 ] - 甲氧苯基 ] 乙醯胺 ( 1 . 5 g , 3 . 2 m m o l )  
 ) 加入無水乙醇 ( 1 0 0 m l ) 和 1 0 m l 濃 H C l 溶  
 液中 , 並加熱回流 2 0 分鐘 , 冷卻時形成沉澱 , 將之過濾  
 及懸浮於乙酸乙酯 ( 加入一些 T H F 使溶解 ) 中 , 並以  
 N a H C O <sub>3</sub> 溶液沖洗、以鹽水沖洗和乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> )

m p > 2 7 0 ° C ( 昇華 ) ;

1 R ( K B r , ν = c m <sup>-1</sup> ) 3 4 4 2 , 3 3 4 4 ,  
 1 6 8 0 , 1 6 2 2 , 1 3 2 4 , 1 1 6 4 , 1 1 2 8 ,  
 1 0 6 6 ;

<sup>1</sup>H N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) δ

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明 (139)

3 . 7 0 ( 3 H , s ) , 4 . 7 4 ( 2 H , s ) ,  
 5 . 3 6 ( 2 H , s ) , 6 . 4 4 ( 1 H , s ) ,  
 6 . 8 9 ( 1 H , s ) ,  
 7 . 8 3 ( 2 H , d , J = 8 . 4 H z ) ,  
 7 . 9 5 ( 2 H , d , J = 8 . 2 H z ) ,  
 1 2 . 4 3 ( 1 H , s ) ;

MS ( ES 1 ) m / z : 3 9 7 ( M - H - )

元素分析 ( C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> C l <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> · 0 . 1 H <sub>2</sub> O )

理論值 : C , 5 0 . 9 5 ; H , 3 . 5 8 ;

N , 1 3 . 9 8 .

實驗值 : C , 5 0 . 6 6 ; H , 3 . 7 1 ;

N , 1 3 . 4 4 .

以下產物是依與實施例 1 1 5 相同之方法製得。

實施例 1 1 6

2 - [ ( 4 - 胺基 - 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) 甲基 ] - 2  
, 4 - 二氯 - 5 - [ 3 , 4 - 二氯苯基 ] - 3 H - 1 , 2  
, 4 - 三唑 - 3 - 酮 ( X X I I I <sup>116</sup> : Y = N H <sub>2</sub> , R <sup>1</sup>  
= R <sup>2</sup> = C l )

m p 2 6 5 - 2 6 8 ° C

元素分析 ( C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> C l <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> )

理論值 : C , 4 8 . 0 8 ; H , 3 . 2 8 ;

N , 1 4 . 0 2 .

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(140)

實驗值：C，48.71；H，3.58；  
N，13.08。

## 實施例 117

2 - [ ( 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) 甲基 ] - 2 , 4 - 二氯 - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 3 H - 1 , 2 , 4 - 三唑 - 3 - 酮 ( X X I I I <sup>117</sup> : Y = H , R<sup>1</sup> = H , R<sup>2</sup> = C F<sub>3</sub> )

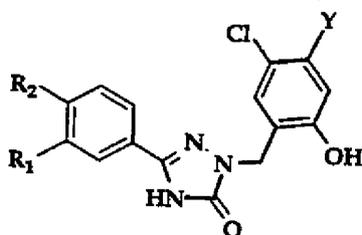
m p 245 - 246 °C

元素分析 ( C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> )

理論值：C，53.21；H，3.41；  
N，10.95。

實驗值：C，53.15；H，3.39；  
N，10.93。

以下的苯酚是依實施例 78 之 B B r<sub>3</sub> 方法製得。



XXIII<sup>118-120</sup>

## 實施例 118

2 - [ ( 4 - 胺基 - 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) 甲基 ] - 2 ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(141)

4 - 二 氯 - 5 - [ 4 - ( 三 氟 甲 基 ) 苯 基 ] - 3 H - 1 ,  
2 , 4 - 三 唑 - 3 - 酮 ( X X I I I <sup>118</sup> : Y = N H <sub>2</sub> ,  
 R <sup>1</sup> = H , R <sup>2</sup> = C F <sub>3</sub> )

元素分析 ( C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> C l <sub>1</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> )

理論值 : C , 4 8 . 8 1 ; H , 3 . 3 3 ;  
 N , 1 4 . 2 3 .

實驗值 : C , 4 9 . 1 0 ; H , 3 . 4 2 ;  
 N , 1 4 . 0 5 .

## 實施例 1 1 9

2 - [ ( 4 - 胺 基 - 5 - 氯 - 2 - 羥 苯 基 ) 甲 基 ] - 2 ,  
4 - 二 氯 - 5 - [ 3 , 4 - 二 氯 苯 基 ] - 3 H - 1 , 2 ,  
4 - 三 唑 - 3 - 酮 ( X X I I I <sup>119</sup> : Y = N H <sub>2</sub> , R <sup>1</sup> =  
 H , R <sup>2</sup> = C F <sub>3</sub> )

m p 2 9 0 - 2 9 3 ° C

元素分析 ( C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> C l <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> )

理論值 : C , 4 6 . 4 8 ; H , 2 . 9 2 ;  
 N , 1 4 . 4 5 .

實驗值 : C , 4 6 . 9 4 ; H , 2 . 8 4 ;  
 N , 1 4 . 2 9 .

## 實施例 1 2 0

2 - [ ( 5 - 氯 - 2 - 羥 苯 基 ) 甲 基 ] - 2 , 4 - 二 氯 -  
5 - [ 4 - ( 三 氟 甲 基 ) 苯 基 ] - 3 H - 1 , 2 , 4 - 三

裝

訂

線



## 五、發明說明 (14%)

唑 - 3 - 酮 ( X X I I <sup>120</sup> : Y = H , R<sup>1</sup> = H ,

R<sup>2</sup> = C F<sub>3</sub> )

m p > 280 °C

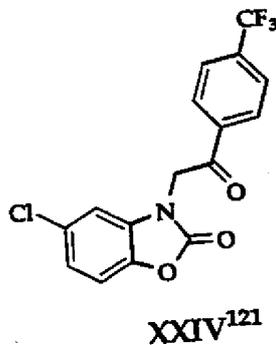
元素分析 ( C<sub>16</sub> H<sub>11</sub> C l<sub>1</sub> F<sub>3</sub> N<sub>3</sub> O<sub>2</sub> )

理論值 : C , 51 . 98 ; H , 3 . 00 ;

N , 11 . 37 .

實驗值 : C , 52 . 01 ; H , 3 . 04 ;

N , 11 . 35 .

製備 6實施例 1 2 1

5 - 氯 - 3 - [ 2 - 酮 - 2 - [ 4 - ( 三 氟 甲 基 ) 苯 基 ]

乙 基 ] - 2 ( 3 H ) - 苯 並 噁 唑 酮 ( X X I V <sup>121</sup> )

溴 ( 0 . 67 ml , 13 mmol ) 在室溫下逐滴加  
至 4 - ( 三 氟 甲 基 ) 乙 酰 苯 ( 2 . 5 g , 13 mmol )  
) 於 乙 醚 ( 20 ml ) 和 1 , 4 - 二 噁 烷 ( 10 ml ) 之  
溶 液 中 , 氯 噁 唑 酮 ( chloroxazone ( 5 - 氯 - 2 - 苯 並 噁

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (143-)

啞酮) (2.19 g, 13 mmol) 以氫化鈉 (400 mg, 13 mmol) 於 DMF 中在  $N_2$  下處理 15 分，並藉由套管而移轉至鮮製備的溴化合物溶液中，反應混合物在  $60^\circ C$  下攪拌 3 小時，及將之倒入水 (1 體積) 中，產物以乙酸乙酯萃取，有機層以水和鹽水沖洗及乾燥，濃縮及以乙腈再結晶後得固體 4.4 g (93%)。

mp  $188 - 189^\circ C$  ;

IR (KBr,  $\nu = cm^{-1}$ ) 1776, 1704, 1330, 1226, 1122 ;

$^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$

5.64 (2H, s),

7.20 (1H, dd,  $J = 8.6 Hz$ ,  
2.1 Hz),

7.44 (1H, d,  $J = 8.5 Hz$ ),

7.57 (1H, d,  $J = 2.1 Hz$ ),

7.99 (2H, d,  $J = 8.3 Hz$ ),

8.27 (2H, d,  $J = 8.1 Hz$ );

MS (DCI) m/z : 356 (MH $^+$ )

元素分析 (C $_{16}$ H $_9$ Cl $_1$ F $_3$ N $_1$ O $_3$ )

理論值 : C, 54.03 ; H, 2.55 ;

N, 3.94。

實驗值 : C, 53.73 ; H, 2.43 ;

N, 3.88。

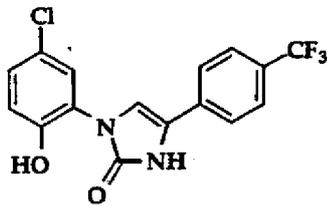
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (144)

XXV<sup>122</sup>實施例 1 2 2

1 - ( 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) - 1 , 3 - 二氫 - 4 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 - 2 H - 咪唑 - 2 - 酮 ( X X V <sup>1 2 2</sup>

5 - 氯 - 3 - [ 2 - 酮 - 2 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] 乙基 ] - 2 ( 3 H ) - 苯並噁唑酮 ( 1 g , 2 . 8 m m o l ) 和乙酸鉍 ( 2 . 1 g , 2 8 m m o l ) 置於乙酸中並在 1 0 0 ° C 下加熱 2 小時 , 將溶液倒入水 ( 2 體積 ) 中 , 以二氯甲烷萃取 , 濃縮及以乙腈 / A c O H ( 1 0 : 1 ) 再結晶後得固體。

m p 2 7 8 - 2 7 9 ° C ;

1 R ( K B r ,  $\nu = c m^{-1}$  ) 2 9 8 0 , 1 6 6 8 ,  
1 6 2 4 , 1 4 9 8 , 1 3 2 8 , 1 1 7 0 , 1 1 3 6 ,  
1 0 6 6 ;

<sup>1</sup>H N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> )  $\delta$

7 . 0 1 ( 1 H , d , J = 8 . 7 H z ) ,

7 . 2 6 ( 1 H , d d , J = 8 . 7 H z ,

2 . 6 H z ) ,

7 . 4 6 ( 1 H , d , J = 2 . 6 H z ) ,

7 . 5 2 ( 1 H , d , J = 1 . 6 H z ) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(145)

7.72 (2H, d, J = 8.6 Hz),

7.78 (2H, d, J = 8.6 Hz),

10.27 (1H, s), 11.17 (1H, s);

MS (ESI) m/z: 355 (MH<sup>+</sup>)

元素分析 (C<sub>18</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

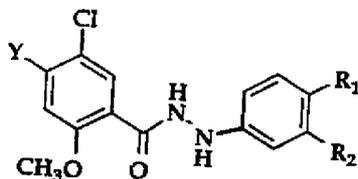
理論值: C, 54.18; H, 2.84;

N, 7.90.

實驗值: C, 53.98; H, 2.89;

N, 7.92.

## 製備 7



## 實施例 1 2 3

4-(乙醯胺基)-5-氯-2-甲氧基苯甲酸, 4-(三氟甲基)苯醯 (Y = NHAc, R<sup>1</sup> = CF<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H

氯甲酸異丁酯 (1.6 ml, 16.4 mmol) 在 0 °C 下逐滴加至 4-(乙醯胺基)-5-氯-2-甲氧基苯甲酸 (4 g, 16.4 mmol) 和 4-甲基嗎福啉 (1.8 ml, 16.4 mmol) 於 400 ml 無水 THF 之溶液中, 並在室溫下攪拌 0.5 小時, 而後加入

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (146)

4 - (三氟甲基) 苯醯肼 (2.9 g, 16.4 mmol) 於 80 ml 相同溶劑之溶液，攪拌反應混合物 8 小時，以乙酸乙酯 (1 體積) 稀釋，以水、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液和鹽水沖洗，濃縮及以乙腈再結晶後得固體 5.7 g (86%)。

mp 217 - 219 °C ;

IR (KBr,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ) 3410, 3286, 1704, 1670, 1500, 1338, 1238, 1104 ;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$

2.15 (3H, s), 3.88 (3H, s),

6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz),

7.49 (2H, d, J = 8.5 Hz),

7.68 (1H, s), 7.76 (1H, s),

8.61 (1H, br. s),

9.62 (1H, br. s),

10.01 (1H, br. s) ;

MS (ESI) m/z : 400 (M-H<sup>-</sup>)

元素分析 (C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>)

理論值 : C, 50.82 ; H, 3.76 ;

N, 10.46。

實驗值 : C, 50.68 ; H, 3.79 ;

N, 10.45。

以下的醯肼是依實施例 123 之步驟製備。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(147)

實施例 1 2 4

4 - (乙醯胺基) - 5 - 氯 - 2 - 甲氧基苯甲酸，苯鹽

(Y = NHAc, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H)

m p 180 - 181 °C

元素分析 (C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>1</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>)

理論值：C, 57.58; H, 4.83;

N, 12.59。

實驗值：C, 57.44; H, 4.77;

N, 12.72。

實施例 1 2 5

5 - 氯 - 2 - 甲氧基苯甲酸，2 - [4 - (三氟甲基) 苯

基] 鹽 (Y = H, R<sup>1</sup> = CF<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H)

m p 183.5 - 184.5 °C

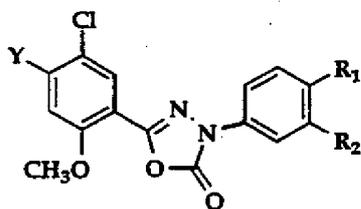
元素分析 (C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

理論值：C, 52.27; H, 3.51;

N, 8.13。

實驗值：C, 52.17; H, 3.53;

N, 8.08。

XXVI<sup>126-130</sup>

## 五、發明說明 (148)

## 實施例 126

N - [ 2 - 氯 - 4 - [ 4 , 5 - 二氯 - 5 - 酮 - 4 - ( 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ) - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 - 基 ] - 5 - 甲氧基 ] 乙醯胺 ( X X V I <sup>126</sup> : Y = N H A c , R<sup>1</sup> = C F<sub>3</sub> , R<sup>2</sup> = H )

4 - ( 乙醯胺基 ) - 5 - 氯 - 2 - 甲氧基苯甲酸 , 4 - ( 三氟甲基 ) 苯醯肼 ( 5 . 7 g , 1 4 . 2 m m o l ) 在 N<sub>2</sub> 下溶於 T H F ( 5 0 0 m l ) 中 , 並加入 1 , 1 - 羰基二咪唑 ( 2 . 3 g , 1 4 . 2 m m o l ) 和三乙胺 ( 1 . 5 m l , 1 4 . 2 m m o l ) , 溶液在 2 4 ° C 下攪拌 1 8 小時 , 而後經由旋轉蒸發除去溶劑 , 殘留物置於乙酸乙酯 ( 4 0 0 m l ) 中並以 0 . 1 N H C l 溶液 ( 1 0 0 m l ) 、水 ( 1 0 0 m l ) 和鹽水沖洗 , 繼之以 M g S O<sub>4</sub> 乾燥 , 以乙腈再結晶得 3 . 3 g ( 5 . 5 % ) 。  
m p 2 3 5 - 2 3 6 ° C ;

IR ( K B r ,  $\nu = \text{cm}^{-1}$  ) 3 3 4 8 , 1 7 7 2 , 1 6 9 0 , 1 3 3 4 , 1 2 3 4 , 1 1 1 6 ;

<sup>1</sup>H N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> )  $\delta$   
2 . 1 8 ( 3 H , s ) , 3 . 8 9 ( 3 H , s ) ,  
7 . 5 1 ( 1 H , s ) ,  
7 . 7 9 - 7 . 9 3 ( 3 H , m ) ,  
8 . 0 5 ( 2 H , d , J = 8 . 5 H z ) ,  
9 . 6 7 ( 1 H , b r . s ) ;

M S ( E S I ) m / z : 4 2 6 ( M - H<sup>-</sup> )

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (149)

元素分析 (C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)理論值：C，50.54；H，3.06；  
N，9.82。實驗值：C，50.43；H，3.01；  
N，9.88。

以下的噁二唑酮是依實施例 126 之步驟製備。

## 實施例 127

N - [ 2 - 氯 - 4 - [ 4 , 5 - 二氯 - 5 - 酮 - 4 - 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 - 基 ] - 5 - 甲氧苯基 ] 乙醯胺 ( X X V I <sup>127</sup> : Y = N H A c , R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H )

m p 216 - 217 °C

元素分析 ( C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>1</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> )理論值：C，56.76；H，3.92；  
N，11.68。實驗值：C，56.52；H，3.76；  
N，11.81。

## 實施例 128

5 - ( 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) - 3 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮( X X V I <sup>128</sup> : Y = H , R<sup>1</sup> = C F<sub>3</sub> , R<sup>2</sup> = H )

m p 126 . 5 - 128 °C

元素分析 ( C<sub>18</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> )

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 五、發明說明 (150)

理論值：C，51.84；H，2.72；

N，7.56。

實驗值：C，51.69；H，2.77；

N，7.53。

以下的苯胺是依實施例68之步驟經由水解乙酸酯而製備。

## 實施例 129

5 - ( 4 - 胺基 - 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) - 3 - 苯基 -  
1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ( X X V I <sup>129</sup> :

Y = NH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H)

m p 193 - 195 °C

元素分析 ( C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>1</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> )

理論值：C，56.70；H，3.81；

N，13.23。

實驗值：C，56.44；H，3.91；

N，12.30。

## 實施例 130

5 - ( 4 - 胺基 - 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) - 3 - [ 3,  
4 - 二氯苯基 ] - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮

( X X V I <sup>130</sup> : Y = NH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Cl )

m p 220 - 221 °C

元素分析 ( C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> )

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

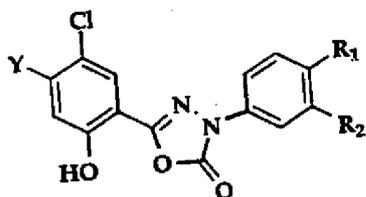
## 五、發明說明(15)

理論值：C，46.60；H，2.61；

N，10.87。

實驗值：C，46.31；H，2.57；

N，10.65。

以下的苯酚是依實施例78之 $BBr_3$ 方法製備。XXVI<sup>131-134</sup>

## 實施例131

5 - ( 4 - 胺基 - 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) - 3 - [ 4 -  
 ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H  
 ) - 酮 ( XXVI<sup>131</sup> : Y = NH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> = CF<sub>3</sub>,

R<sup>2</sup> = H )

m p 266 - 268 °C

元素分析 ( C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> )

理論值：C，48.47；H，2.44；

N，11.30。

實驗值：C，48.37；H，2.38；

N，11.42。

## 實施例132

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (152)

5 - ( 4 - 胺基 - 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) - 3 - 苯基 -

1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ( X X V I <sup>132</sup> :

$Y = NH_2, R^1 = R^2 = H$ )

mp 280 - 282 °C

元素分析 (  $C_{14}H_{10}Cl_1N_3O_3$  )

理論值 : C , 53 . 37 ; H , 3 . 32 ;

N , 13 . 84 .

實驗值 : C , 55 . 13 ; H , 3 . 38 ;

N , 13 . 74 .

## 實施例 133

5 - ( 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) - 3 - [ 4 - ( 三氟甲基  
) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮

( X X V I <sup>133</sup> :  $Y = H, R^1 = CF_3, R^2 = H$  )

mp 214 - 215 °C

元素分析 (  $C_{15}H_8Cl_1F_3N_2O_3$  )

理論值 : C , 50 . 51 ; H , 2 . 26 ;

N , 7 . 85 .

實驗值 : C , 50 . 07 ; H , 2 . 11 ;

N , 7 . 96 .

## 實施例 134

5 - ( 4 - 胺基 - 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) - 3 - [ 3 ,  
4 - 二氯苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (163)

( X X V I <sup>134</sup> : Y = N H <sub>2</sub> , R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = C l )

m p > 3.00 °C

元素分析 ( C <sub>14</sub> H <sub>8</sub> C l <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> )

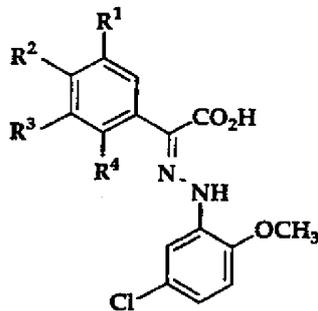
理論值 : C , 45.13 ; H , 2.16 ;

N , 11.28 .

實驗值 : C , 45.26 ; H , 2.12 ;

N , 11.13 .

製備 8



XXVII<sup>135</sup>

實施例 135

α - 酮 - 4 - ( 三 氟 甲 基 ) 苯 甲 酸 , 2 - ( 5 - 氯 - 2 - 甲 氧 基 苯 基 ) ( X X V I I <sup>135</sup> : R <sup>1</sup> = R <sup>3</sup> = R <sup>4</sup> = H , R <sup>2</sup> = C F <sub>3</sub> )

4 - 溴 三 氟 甲 苯 ( 22.5 g , 0.1 mol ) 於 無 水 乙 醚 ( 30 ml ) 之 溶 液 以 30 分 鐘 之 時 間 逐 滴 加 至 一 攪 拌 中 之 經 催 化 劑 量 二 溴 甲 烷 ( 0.5 ml ) 活 化 的 鎂 屑 ( 3.65 g , 0.15 mol ) 乙 醚 ( 30 ml ) 的 懸 浮 液 中 , 混 合 物 經 回 流 加 熱 2 小 時 , 使 之 冷 卻 , 以 30

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明（154）

分鐘的時間將之加至一冷卻（ $-78^{\circ}\text{C}$ ）且攪拌中之乾燥的草酸二乙酯（ $14.6\text{g}$ ， $0.1\text{mole}$ ）於 $50\text{ml}$ 相同溶劑之溶液中，所得之混合物以1小時的時間回溫至 $-20^{\circ}\text{C}$ ，並維持在 $-20^{\circ}\text{C}$ 達1小時，而後經由緩緩加入 $1\text{N HCl}$ 而使之酸化，有機層以飽和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液和鹽水沖洗，及以 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，濃縮及真空蒸餾得液體 $22.1\text{g}$ （ $90\%$ ）： $\text{bp } 88-90^{\circ}\text{C} / 0.75\text{ torr}$ 。

草酸酯（ $12.3\text{g}$ ， $0.05\text{mole}$ ）經由與 $3\text{N NaOH}$ （ $50\text{mL}$ ）於 $\text{THF}$ （ $50\text{mL}$ ）中攪拌同時回流加熱達6小時而水解，經由旋轉蒸發而除去 $\text{THF}$ ，水性殘留物經冷卻（ $0^{\circ}\text{C}$ ）及以 $6\text{N HCl}$ 酸化，以 $\text{EtOAc}$ 萃取，以鹽水沖洗，和乾燥（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ），得〔4-（三氟甲基）苯基〕乙醛酸，為金色油狀物，在真空下靜置得淡黃色固體（ $10.2\text{g}$ ， $93\%$ ）： $\text{mp } 63-65^{\circ}\text{C}$ 。

純質5-氯-2-甲氧基苯基肼（ $1.73\text{g}$ ， $10\text{mmole}$ ）分批加至攪拌中之〔4-（三氟甲基）苯基〕乙醛酸（ $2.18\text{g}$ ， $10\text{mmole}$ ）於無水乙醇之溶液中，所得之亮黃色懸浮液在室溫下攪拌30分，而後再回流加熱30分，經由旋轉蒸發而除去溶劑，產物經 $\text{EtOAc}$ -己烷再結晶得所欲之腺羧酸（ $3.57\text{g}$ ， $96\%$ ）：  
 $\text{mp } 210-212^{\circ}\text{C}$ ；

裝

訂

線

## 五、發明說明 (150)

IR (KBr,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ) 3300 - 2300,

1660, 1230, 1160, 1116;

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$

3.91 (3H, s), 6.98 (1H, m),

7.10 (1H, d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ),

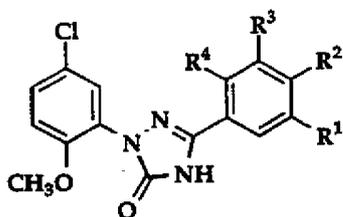
7.44 (1H, d,  $J = 2.5 \text{ Hz}$ ),

7.75 (2H, d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ ),

7.92 (2H, d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ )

12.62 (1H, brd s);

MS  $m/z$  371 ( $M - H^-$ )



XXVIII<sup>136-138</sup>

## 實施例 136

1 - (5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基) - 3 - [4 - (三氟甲基) 苯基] - 1, 2, 4 (4H) - 三唑 - 5 - 酮

(XXVII<sup>136</sup>:  $R^1 = R^3 = R^4 = H$ ,

$R^2 = \text{CF}_3$ )

二苯磷醯化疊氮 (1.51 g, 5.5 mmol) 加至一攪拌中之  $\alpha$  - 酮 - 4 - (三氟甲基) 苯甲酸, 2 - (

## 五、發明說明 (166)

5-氯-2-甲氧基苯基) (1.86 g, 5 mmol) 和三乙胺 (0.77 mL, 5.5 mmol) 於乾燥的甲苯 (60 mL) 之溶液中，所得之黃色溶液經回流加熱 3 小時，以乙酸乙酯稀釋，及在劇烈攪拌下將之倒入飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液 (100 mL) 中，在分離出有機層後，水層再以乙酸乙酯萃取，合併之有機萃取液以水、鹽水沖洗及乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，揮發溶劑後以溫的乙醚研製得白色固體 1.69 g (91%)：

mp 251 - 253 °C；

IR (KBr,  $\nu = \text{cm}^{-1}$ ) 2900, 1700, 1330, 1290, 1130；

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$

3.79 (3H, s)，

7.23 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.2 \text{ Hz}$ )，

7.51 (1H, d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ )，

7.53 (1H, d,  $J = 1.2 \text{ Hz}$ )，

7.88 (2H, d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ )，

12.6 (1H, brs)；

MS (DCI)  $m/z$  : 370 ( $\text{MH}^+$ )

元素分析 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{Cl}_1\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ )

理論值：C, 51.55；H, 3.06；

N, 11.27。

實驗值：C, 51.54；H, 2.94；

N, 11.07。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (15頁)

以下實施例的化合物是依實施例 136 之方法製備。

實施例 137

1 - ( 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) - 3 - [ 3 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1, 2, 4 ( 4 H ) - 三唑 - 5 - 酮

( X X V I I I <sup>137</sup> : R<sup>1</sup> = C F<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H )

m p 240 - 243 °C

元素分析 ( C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> )

理論值 : C, 51.98 ; H, 3.00 ;

N, 11.37。

實驗值 : C, 51.89 ; H, 3.02 ;

N, 11.43。

實施例 138

1 - ( 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) - 3 - [ 3, 5 - 二 ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1, 2, 4 ( 4 H ) - 三唑 - 5 - 酮

( X X V I I I <sup>138</sup> : R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = C F<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = H )

m p 227 - 230 °C

元素分析 ( C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> )

理論值 : C, 46.65 ; H, 2.30 ;

N, 9.60。

實驗值 : C, 46.82 ; H, 2.23 ;

N, 9.55。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

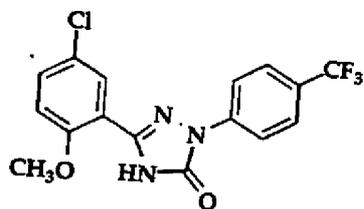
裝

訂

線



## 五、發明說明 (158)

XXIX<sup>139</sup>實施例 139

5 - [ 5 - 氯 - 2 - 甲氧基苯基 ] - 2 , 4 - 二氫 - 2 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 2 , 4 ( 3 H ) - 三唑 - 3 - 酮 ( X X I X <sup>139</sup> )

m p 265 . 5 - 67 . 5 °C

元素分析 ( C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> C l <sub>1</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> )

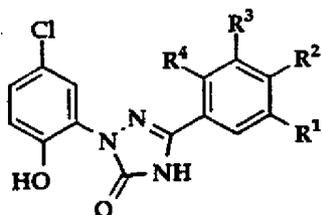
理論值 : C , 51 . 97 ; H , 3 . 00 ;

N , 11 . 37 .

實驗值 : C , 51 . 90 ; H , 2 . 96 ;

N , 11 . 43 .

以下的苯酚是依實施例 78 之 B B r s 方法製備。

XXVIII<sup>140-144</sup>實施例 140

1 - ( 5 - 氯 - 2 - 甲氧基苯基 ) - 3 - [ 4 - ( 三氟甲基 )

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (159)

） 苯基 ] - 1, 2, 4 (4 H) - 三唑 - 5 - 酮

( X X V I I I <sup>140</sup> : R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H, R<sup>2</sup> = C F<sub>3</sub> )

m p 252 - 255 °C

元素分析 ( C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · 0.1 H<sub>2</sub>O )

理論值 : C, 50.40 ; H, 2.59 ;

N, 11.75 .

實驗值 : C, 50.39 ; H, 2.46 ;

N, 11.63 .

實施例 141

1 - ( 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) - 3 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1, 2, 4 (4 H) - 三唑 - 5 - 酮

( X X V I I I <sup>141</sup> : R<sup>1</sup> = C F<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H )

m p 240 - 245 °C

元素分析 ( C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> )

理論值 : C, 50.65 ; H, 2.55 ;

N, 11.81 .

實驗值 : C, 50.21 ; H, 2.50 ;

N, 11.62 .

實施例 142

1 - ( 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) - 3 - [ 3, 5 - 二 ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1, 2, 4 (4 H) - 三唑 - 5 - 酮

( X X V I I I <sup>142</sup> : R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = C F<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = H )

裝

訂

線

## 五、發明說明(160.)

m p 250 - 253 °C

元素分析 (C<sub>16</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)

理論值：C，44.41；H，2.10；

N，9.71。

實驗值：C，44.62；H，2.04；

N，9.61。

## 實施例 143

1 - (5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基) - 3 - [2, 4 - 二(三  
 氟甲基)苯基] - 1, 2, 4 (4H) - 三唑 - 5 - 酮

(X X V I I I<sup>143</sup>: R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = CF<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = H)

m p 270 - 275 °C

元素分析 (C<sub>16</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · 1 H<sub>2</sub>O ·0.25 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

理論值：C，42.16；H，2.28；

N，9.08。

實驗值：C，41.82；H，2.18；

N，8.91。

## 實施例 144

1 - (5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基) - 3 - [3 - 氯 - 4 - (三  
 氟甲基)苯基] - 1, 2, 4 (4H) - 三唑 - 5 - 酮

(X X V I I I<sup>144</sup>: R<sup>1</sup> = Cl, R<sup>2</sup> = CF<sub>3</sub>,R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(161)

m p 220 - 224 °C

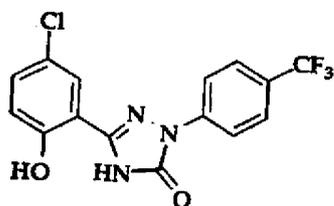
元素分析 (C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)

理論值：C，46.18；H，2.07；

N，10.77。

實驗值：C，45.99；H，2.07；

N，10.54。

XXIX<sup>145</sup>實施例 145

1 - (5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基) - 2,4 - 二氯 - 2 - [4 - (三氟甲基) 苯基] - 1,2,4 (3H) - 三唑 - 3 - 酮 (X X V I I I <sup>145</sup>)

m p &gt; 305 °C

元素分析 (C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)

理論值：C，50.65；H，2.55；

N，11.81。

實驗值：C，50.66；H，2.67；

N，11.73。

在不遠離本發明之範圍的情況下，可進行合理的變化  
例如熟悉此項技藝之人士可推及者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

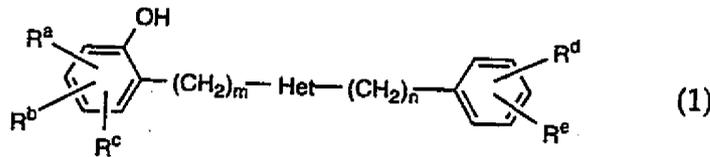
裝

訂

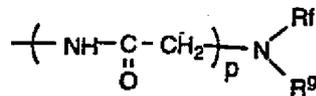
線

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 作為鉀通道抑揚調節劑之二苯基雜環化合物)

本發明係有關可用於治療對高傳導率鈣活化的鉀通道之開啓子有反應之疾病的式 1 所示之新穎的化合物，



其中 "Het" 是所擇之雜環基中之一；Z 是各自分別選自 O 或 S；R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup> 和 R<sup>c</sup> 分別是選自氫，鹵素，OH，CF<sub>3</sub>，NO<sub>2</sub>，或



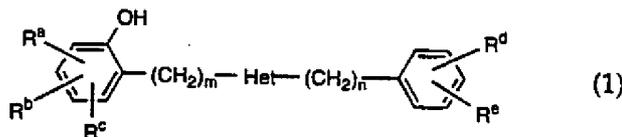
；且當 R<sup>a</sup> 和 R<sup>b</sup> 是氫時，R<sup>c</sup> 可為一雜環基，而其可選自咪唑-1-基，嗎啉甲基，N-甲基咪唑-2基，和吡啶-2-基；R<sup>d</sup> 和 R<sup>e</sup> 分別是選自氫，鹵素，CF<sub>3</sub>，NO<sub>2</sub>，或咪唑-1-基；m，n 和 p 分別是選自 0 或 1 之整數

英文發明摘要 (發明之名稱： DIPHENYL HETEROCYCLES AS POTASSIUM CHANNEL MODULATORS)

ABSTRACT

DIPHENYL HETEROCYCLES AS POTASSIUM CHANNEL MODULATORS

Novel compounds of Formula 1 are useful to treat disorders responsive to openers of the large conductance calcium-activated potassium channels:



wherein "Het" is one of a select group of heterocyclic moieties; Z is independently for each occurrence selected from O or S; R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> and R<sup>c</sup> each are independently selected from hydrogen, halogen, OH, CF<sub>3</sub>,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 四、中文發明摘要 (發明之名稱: )

; R<sup>f</sup>和 R<sup>g</sup>分別是選自氫; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基; 或 R<sup>f</sup>和 R<sup>g</sup>與所相鍵結之氮原子一起形成雜環基, 而其可選自 N-甲基哌嗪, 嗎啉, 硫代嗎啉, N-苄基哌嗪和咪唑啉酮。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

## 英文發明摘要 (發明之名稱: )

NO<sub>2</sub>, or  $\left( \text{NH} - \underset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} - \text{CH}_2 \right)_p \text{N} \begin{matrix} \text{R}^f \\ \text{R}^g \end{matrix}$ ; and when R<sup>a</sup> and R<sup>b</sup> are hydrogen, R<sup>c</sup> may be a heterocyclic moiety selected from the group consisting of imidazol-1-yl, morpholinomethyl, N-methylimidazol-2-yl, and pyridin-2-yl; R<sup>d</sup> and R<sup>e</sup> each are independently selected from hydrogen, halogen, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub> or imidazol-1-yl; m, n and p each are independently selected from an integer of 0 or 1; and R<sup>f</sup> and R<sup>g</sup> each are independently hydrogen; C<sub>1-4</sub> alkyl; or R<sup>f</sup> and R<sup>g</sup>, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, is a heterocyclic moiety selected from the group consisting of N-methylpiperazine, morpholine, thiomorpholine, N-benzylpiperazine and imidazolinone.

訂

線

### 六、申請專利範圍

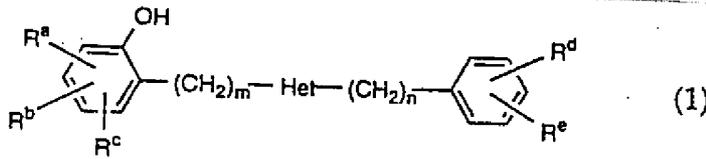
第 8610006 號專利申請案

附件 1(A)

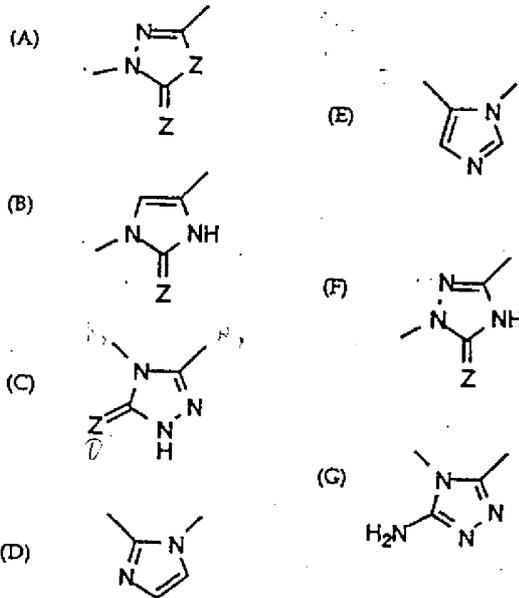
中文申請專利範圍修正本

民國 89 年 8 月修正

1. 式 (1) 所示之化合物，或其藥學上可接受之鹽



其中 "Het" 是選自 (A) 至 (G) 所示之基團



其中

Z 是各自分別選自 O 或 S；

R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup> 和 R<sup>c</sup> 分別是選自氫，鹵素，OH，CF<sub>3</sub>，

NO<sub>2</sub>，或

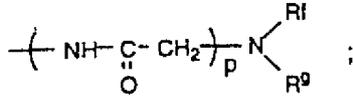
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

訂

線

六、申請專利範圍



且當 R<sup>a</sup>和 R<sup>b</sup>是氫時，R<sup>c</sup>可為一雜環基，而其可選自咪唑-1-基，嗎啉甲基，N-甲基咪唑-2-基，和吡啶-2-基；R<sup>d</sup>和 R<sup>e</sup>分別是選自氫，鹵素，CF<sub>3</sub>，NO<sub>2</sub>，或咪唑-1-基；

m，n和p分別是選自0或1之整數；

R<sup>f</sup>和 R<sup>g</sup>分別是選自氫；C<sub>1-4</sub>烷基；或 R<sup>f</sup>和 R<sup>g</sup>與所相鍵結之氮原子一起形成雜環基，而其可選自N-甲基哌嗪，嗎啉，硫代嗎啉，N-苄基哌嗪和咪唑啉酮。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中“Het”是三唑酮基且 m = n = 0。

3. 如申請專利範圍第2項之化合物，其是選自下列化合物：

5 - (5 - 氯 - 2 - 羥苯基) - 4 - [ 4 - (三氟甲基) 苯基 ] - 2, 4 - 二氫 - 3H - 1, 2, 4 - 三唑 - 3 - 酮；

5 - (5 - 氯 - 2 - 羥苯基) - 4 - [ [ 4 - (三氟甲基) 苯基 ] 甲基 ] - 2, 4 - 二氫 - 3H - 1, 2, 4 - 三唑 - 3 - 酮；

1 - (5 - 氯 - 2 - 羥苯基) - 3 - [ 4 - (三氟甲基) 苯基 ] - 1, 2, 4 (4H) - 三唑 - 5 - 酮；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製



## 六、申請專利範圍

1 - ( 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) - 3 - [ 3 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 2 , 4 ( 4 H ) - 三唑 - 5 - 酮 ;

1 - ( 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) - 3 - [ 3 , 5 - 二 ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 2 , 4 ( 4 H ) - 三唑 - 5 - 酮 ;

1 - ( 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) - 3 - [ 2 , 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 2 , 4 ( 4 H ) - 三唑 - 5 - 酮 ;

1 - ( 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) - 3 - [ 3 - 氯 - 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 2 , 4 ( 4 H ) - 三唑 - 5 - 酮 ; 及

5 - ( 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) - 2 , 4 - 二氫 - 3 H - 4 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 2 , 4 ( 3 H ) - 三唑 - 3 - 酮。

4 . 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中  
“ H e t ” 是三唑酮基，及 m 和 n 分別選自 0 或 1 之整數，其先決條件是 m 和 n 具有不同的值。

5 . 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其是選自下列化合物：

2 - [ ( 4 - 胺基 - 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) 甲基 ] - 2 , 4 - 二氫 - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 3 H - 1 , 2 , 4 - 三唑 - 3 - 酮 ;

2 - [ ( 4 - 胺基 - 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) 甲基 ] - 2 , 4 - 二氫 - 5 - [ 3 , 4 - 二氯苯基 ] - 3 H - 1 , 2 , 4 - 三唑 - 3 - 酮 ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 六、申請專利範圍

2 - [ ( 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) 甲基 ] - 2 , 4 - 二  
 氫 - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 3 H - 1 , 2 , 4  
 - 三唑 - 3 - 酮 ; 及

2 - [ ( 4 - 胺基 - 5 - 氯 - 2 - 甲氧苯基 ) 甲基 ]  
 - 2 , 4 - 二氫 - 5 - [ 3 , 4 - 二氯苯基 ] - 3 H - 1  
 , 2 , 4 - 三唑 - 3 - 酮。

6 . 如申請專利範圍第 1 項之化合物 , 其中 " H e t  
 " 是噁二唑酮基且  $m = n = 0$  。

7 . 如請專利範圍第 6 項之化合物 , 其是選自下列化  
 合物 :

5 - ( 4 - 胺基 - 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) - 3 - [ 4  
 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 - ( 3  
 H ) - 酮 ;

5 - ( 4 - 胺基 - 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) - 3 - 苯基  
 - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 - ( 3 H ) - 酮 ;

5 - ( 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) - 3 - [ 4 - ( 三氟甲  
 基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 - ( 3 H ) - 酮 ;

5 - ( 4 - 胺基 - 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) - 3 - [ 3  
 , 4 - 二氯苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 - ( 3 H )  
 - 酮 ;

4 - ( 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) - 5 - [ 3 , 5 - 二 ( 三  
 氟甲基 ) 苯基 ] - 2 , 4 - 二氫 - 3 H - 1 , 2 , 4 -  
 三唑 - 3 - 酮 ;

4 - ( 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) - 5 - [ 4 - ( 三氟甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

袋

訂

線

## 六、申請專利範圍

基) 苯基] - 2, 4 - 二氫 - 3 H - 1, 2, 4 - 三唑 - 3 - 酮;

4 - (5 - 氯 - 2 - 羥苯基) - 5 - [3 - (三氟甲基) 苯基] - 2, 4 - 二氫 - 3 H - 1, 2, 4 - 三唑 - 3 - 酮;

4 - (5 - 氯 - 2 - 羥苯基) - 5 - (4 - 氟苯基) - 2, 4 - 二氫 - 3 H - 1, 2, 4 - 三唑 - 3 - 酮;

[2 - 羥基 - 5 - (三氟甲基) 苯基] - 5 - [4 - (三氟甲基) 苯基] - 2, 4 - 二氫 - 4 - 3 H - 1, 2, 4 - 三唑 - 3 - 酮; 及

4 - (5 - 氯 - 2 - 羥苯基) - 5 - [ [ (三氟甲基) 苯基] 甲基 ] - 2, 4 - 二氫 - 3 H - 1, 2, 4 - 三唑 - 3 - 酮。

8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 "H e t" 是噁二唑酮基，及 m 和 n 分別選自 0 或 1 之整數，其先決條件是 m 和 n 具有不同的值。

9. 如申請專利範圍第 8 項之化合物，其是選自下列化合物：

3 - [ (4 - 胺基 - 5 - 氯 - 2 - 羥苯基) 甲基 ] - 5 - [ 3, 4 - 二氯苯基 ] - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 (3 H) - 酮;

3 - [ [ 4 - (胺基) - 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ] 甲基 ] - 5 - [ 3, 5 - 二氯苯基 ] - 1, 3, 4 - 噁二唑 - 2 (3 H) - 酮;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 六、申請專利範圍

3 - [ ( 4 - 胺基 - 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) 甲基 ] - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ;

3 - [ ( 2 - 羥苯基 ) 甲基 ] - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ;

3 - [ ( 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) 甲基 ] - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ;

3 - [ [ 2 - 羥基 - 5 - 氯苯基 ] 甲基 ] - 5 - [ 3 , 5 - 二 ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ;

3 - [ ( 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) 甲基 ] - 5 - [ 4 - 氟 - 3 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ;

3 - [ [ 2 - 羥基 - 5 - 氯苯基 ] 甲基 ] - 5 - [ 2 - 氯 - 5 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ;

3 - [ [ 2 - 羥基 - 5 - 氯苯基 ] 甲基 ] - 5 - [ 3 , 5 - 二氯苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ;

3 - [ ( 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) 甲基 ] - 5 - [ 2 - 氯 - 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ;

3 - [ ( 4 - 胺基 - 3 , 5 - 二氯 - 2 - 羥苯基 ) 甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

袋

訂

線

## 六、申請專利範圍

基〕-5-[3,4-二氯苯基]-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮；

3-[(5-氯-2-羥苯基)甲基]-5-[2-(1H-咪唑-1-基)-4-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮；

3-[(5-氯-2-羥苯基)甲基]-5-[4-(1H-咪唑-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮；

3-[[2-羥基-5-(4-嗎啉甲基)苯基]甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮；

3-[5-氯-4-[(乙基胺基)-2-羥苯基]甲基]-5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮；

3-[[2-羥基-5-(2-吡啶基)苯基]甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮；

3-[[5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-2-羥苯基]甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮；

3-[[2-羥基-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯基]甲基]-5-[3,5-二(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮；

3-[[2-羥基-5-(1H-咪唑-1-基)苯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

線

## 六、申請專利範圍

基) 甲基) - 5 - { 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 } - 1 , 3 ,  
4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ;

3 - { [ 2 - 羥基 - 5 - ( 1 H - 咪唑 - 1 - 基 ) 苯  
基 ) 甲基 ] - 5 - { 3 , 5 - 二 ( 三氟甲基 ) 苯基 } - 1  
, 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ;

N - { 2 - 氯 - 4 - { [ 1 , 5 - 二氫 - 5 - 酮 - 3  
- { 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 } - 1 , 2 , 4 - 噁二唑 - 1  
- 基 ) 甲基 ] - 5 - 羥苯基 } - 4 - 嗎啉乙醯胺 ;

N - { 2 - 氯 - 4 - { [ 2 , 3 - 二氫 - 2 - 酮 - 5  
- { 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 } - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 3  
- 基 ) 甲基 ] - 5 - 羥苯基 } - 4 - 硫代嗎啉乙醯胺 ;

N - { 2 - 氯 - 4 - { [ 2 , 3 - 二氫 - 2 - 酮 - 5  
- { 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 } - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 3  
- 基 ) 甲基 ] - 5 - 羥苯基 } - 4 - 甲基 - 1 - 哌嗪乙醯  
胺 , 二鹽酸鹽 ;

N - { 2 - 氯 - 4 - { [ 2 , 3 - 二氫 - 2 - 酮 - 5  
- { 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 } - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 3  
- 基 ) 甲基 ] - 5 - 羥苯基 } - 4 - 苯基 - 1 - 哌嗪乙醯  
胺 , 二鹽酸鹽 ;

N - { 2 - 氯 - 4 - { [ 2 , 3 - 二氫 - 2 - 酮 - 5  
- { 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 } - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 3  
- 基 ) 甲基 ] - 5 - 羥苯基 } - 4 - 苯基 - 1 - 哌嗪乙醯  
胺 ;

N - { 2 - 氯 - 4 - { [ 2 , 3 - 二氫 - 2 - 酮 - 5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 六、申請專利範圍

— [ 4 - ( 三 氟 甲 基 ) 苯 基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁 二 唑 - 3 - 基 ] 甲 基 ] - 5 - 羥 苯 基 ] - 2 - ( 二 甲 胺 基 ) 乙 醯 胺 , 鹽 酸 鹽 ;

N - [ 2 - 氯 - 4 - [ ( 2 , 3 - 二 氫 - 2 - 酮 - 5 - ( 1 , 1 ' - 聯 苯 基 ) - 1 , 3 , 4 - 噁 二 唑 - 3 - 基 ) 甲 基 ] - 5 - 羥 苯 基 ] - 4 - 甲 基 - 1 - 哌 嗪 乙 醯 胺 , 二 鹽 酸 鹽 ;

✓ N - [ 2 - 氯 - 4 - [ ( 2 , 3 - 二 氫 - 2 - 酮 - 5 - [ 萘 - 2 - 基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁 二 唑 - 3 - 基 ) 甲 基 ] - 5 - 羥 苯 基 ] - 4 - 嗎 啉 乙 醯 胺 , 鹽 酸 鹽 ;

3 - [ ( 5 - 氯 - 4 - ( 2 , 3 - 二 氫 - 2 - 酮 - 1 H - 咪 唑 - 1 - 基 ) - 2 - 羥 苯 基 ) 甲 基 ] - 5 - [ 4 - ( 三 氟 甲 基 ) 苯 基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁 二 唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 ; 及

3 - [ ( 5 - 氯 - 4 - ( 2 , 3 - 二 氫 - 2 - 硫 代 - 1 H - 咪 唑 - 1 - 基 ) - 2 - 羥 苯 基 ) 甲 基 ] - 5 - [ 4 - ( 三 氟 甲 基 ) 苯 基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁 二 唑 - 2 ( 3 H ) - 酮 。

10 . 如 申 請 專 利 範 圍 第 1 項 之 化 合 物 , 其 中 " H e t " 是 咪 唑 酮 基 且  $m = n = 0$  。

11 . 如 申 請 專 利 範 圍 第 10 項 之 化 合 物 , 其 是 選 自 下 列 化 合 物 :

4 - 氯 - 2 - [ 2 - [ 4 - ( 三 氟 甲 基 ) 苯 基 ] - 1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

線

## 六、申請專利範圍

H - 咪唑 - 1 - 基 ) 苯酚 ;

4 - 氯 - 2 - [ 1 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1

H - 咪唑 - 2 - 基 ) 苯酚 ;

4 - 氯 - 2 - [ 1 - 苯基 - 1 H - 咪唑 - 1 - 基 ] 苯酚 ; 及 1 - ( 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 H - 咪唑。

1 2 . 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其是 3 - [ ( 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) 甲基 ] - 5 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮。

1 3 . 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其是 1 - ( 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) - 3 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 2 , 4 ( 4 H ) - 三唑 - 5 - 酮。

1 4 . 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其是 3 - [ ( 4 - ( 胺基 ) - 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) 甲基 ] - 5 - [ 3 , 5 - 二氯苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮。

1 5 . 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其是 3 - [ ( 4 - 胺基 - 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) 甲基 ] - 5 - [ 3 , 4 - 二氯苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮。

1 6 . 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其是 5 - ( 4 - 胺基 - 5 - 氯 - 2 - 羥苯基 ) 甲基 ] - 3 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] - 1 , 3 , 4 - 噁二唑 - 2 ( 3 H ) - 酮。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

線



## 六、申請專利範圍

17. 如申請專利範圍第1項之化合物，其是選自下列化合物：

4-氯-2-〔3-胺基-5-〔4-(三氟甲基)苯基〕-4H-1,2,4-三唑-4-基〕苯酚；

1-(5-氯-2-羥苯基)-1,3-二氫-5-苯基-2H-咪唑-2-酮；

3-〔(5-氯-2-羥苯基)甲基〕-5-〔4-(三氟甲基)苯基〕-1,3,4-噁二唑-2(3H)-硫酮；及

4-(5-氯-2-羥苯基)-5-〔4-(三氟甲基)苯基〕-2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮。

18. 一種用於治療對高傳導率鈣活化的鉀通道之開啓子反應之疾病的藥學組成物，其包含治療有效量之如申請專利範圍第1項之化合物，以及藥學上可接受之載體或稀釋劑。

19. 如申請專利範圍第1項之化合物，其是用於治療所需之哺乳動物之對高傳導率鈣活化的鉀通道之開啓子反應的疾病。

20. 如申請專利範圍第19項之化合物，其中該疾病是局部缺血，抽搐，氣喘，腸過敏症候群，偏頭痛，創傷性腦部受損，及泌尿失禁，和其他對BK通道活化的活性敏感之疾病。

21. 如申請專利範圍第20項之化合物，其中該疾

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

線

## 六、申請專利範圍

病是大腦局部缺血。

22. 如申請專利範圍第20項之化合物，其中該疾病是抽搐。

23. 如申請專利範圍第20項之化合物，其中該疾病是氣喘。

24. 如申請專利範圍第20項之化合物，其中該疾病是腸過敏症候群。

25. 如申請專利範圍第20項之化合物，其中該疾病是偏頭痛。

26. 如申請專利範圍第20項之化合物，其中該疾病是創傷性腦部受損。

27. 如申請專利範圍第20項之化合物，其中該疾病是泌尿失禁。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

線

六、申請專利範圍

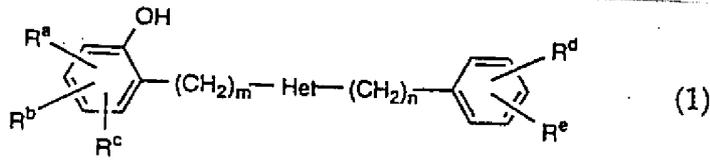
第 8610006 號專利申請案

附件 1(A)

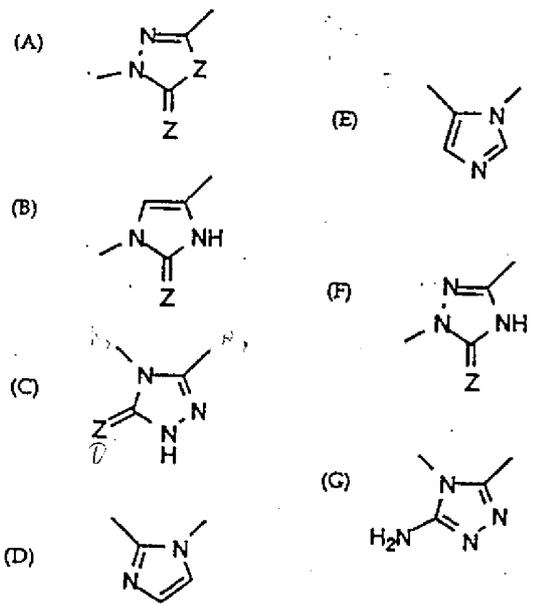
中文申請專利範圍修正本

民國 89 年 8 月修正

1. 式 (1) 所示之化合物，或其藥學上可接受之鹽



其中 "H e t" 是選自 (A) 至 (G) 所示之基團



其中

Z 是各自分別選自 O 或 S ；

R<sup>a</sup> , R<sup>b</sup> 和 R<sup>c</sup> 分別是選自氫 , 鹵素 , OH , CF<sub>3</sub> ,

NO<sub>2</sub> , 或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線