



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I839652 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 04 月 21 日

(21)申請案號：110139880

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 10 月 27 日

(51)Int. Cl. : **C07D401/14 (2006.01)** **C07D403/04 (2006.01)**
 C07D403/14 (2006.01) **C07D405/12 (2006.01)**
 C07D405/14 (2006.01) **C07D409/14 (2006.01)**
 C07D413/14 (2006.01) **C07D417/14 (2006.01)**
 C07D471/04 (2006.01) **C07D471/10 (2006.01)**
 C07D487/04 (2006.01) **C07D491/107(2006.01)**
 C07D495/10 (2006.01) **A61K31/506 (2006.01)**
 A61K31/5377(2006.01) **A61P31/14 (2006.01)**

(30)優先權：2020/10/28 日本 2020-180856

(71)申請人：日商鹽野義製藥股份有限公司(日本) SHIONOGI & CO., LTD. (JP)

日本

日商 U B E 股份有限公司(日本) UBE CORPORATION (JP)

日本

(72)發明人：岡野梓 OKANO, AZUSA (JP)；館野佑介 TATENO, YUSUKE (JP)；野津浩平
 NODU, KOUHEI (JP)；鈴木慎司 SUZUKI, SHINJI (JP)；秋山俊行 AKIYAMA,
 TOSHIYUKI (JP)；的山正明 MATOYAMA, MASA AKI (JP)；赤座博人 AKAZA,
 HIROTO (JP)；福田高志 FUKUDA, TAKASHI (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：

JP 2014-509625A JP 2015-516976A
 WO 01/27105A1 WO 2016/148145A1

期刊 Sandra Piras, et al. "Dichloro-Phenyl-Benzotriazoles: A New
 Selective Class of Human Respiratory Syncytial Virus Entry
 Inhibitors." Front Chem. 7, 2019 Apr 16. 247.

審查人員：唐韶璞

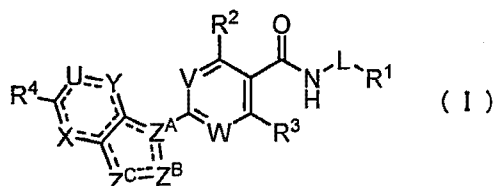
申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 269 頁

(54)名稱

具有抗病毒活性的醯胺衍生物

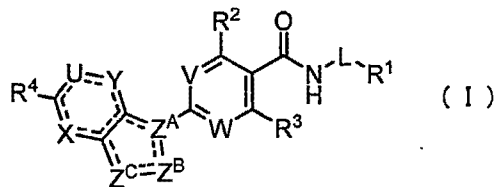
(57)摘要

本發明係提供一種具有抗病毒活性之式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽及含有此等之醫藥
 組成物：



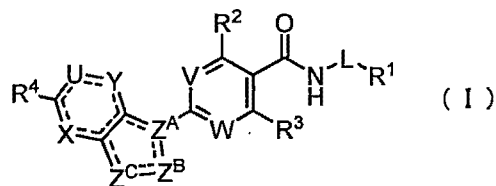
(式中，虛線表示鍵的存在或不存在； R^1 為羧基等；L 為取代或未取代之非芳香族碳環二基等； R^2 為取代或未取代之烷基； R^3 為氫原子等；X 為 $=CR^X-$ 或 $=N-$ ；Y 為 $=CR^Y-$ 或 $=N-$ ；U 為 $-CR^U=$ 或 $-N=$ ；V 為 $-CR^V=$ 或 $-N=$ ；W 為 $=CR^W-$ 或 $=N-$ ； Z^A 為 $-C=$ 或 $-N-$ ； Z^B 為 $-CR^5R^6-$ 等； Z^C 為 $-CR^7R^8-$ 等； R^X 、 R^Y 、 R^V 及 R^W 各自獨立地為氫原子等； R^U 為氫原子等； R^5 及 R^6 各自獨立地為氫原子等； R^7 及 R^8 各自獨立地為氫原子等； R^4 為取代或未取代之烷基氧基等)。

The present invention provides a compound represented by the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof having antiviral activity, and a pharmaceutical composition containing them.



(In the formula, the broken line indicates the presence or absence of a bond; R^1 is a carboxy or the like; L is a substituted or unsubstituted non-aromatic carbocyclic diyl or the like; R^2 is a substituted or unsubstituted alkyl; R^3 is a hydrogen atom or the like; X is $=CR^X-$ or $=N-$; Y is $=CR^Y-$ or $=N-$; U is $-CR^U=$ or $-N=$; V is $-CR^V=$ or $-N=$; W is $=CR^W-$ or $=N-$; Z^A is $-C=$ or $-N-$; Z^B is $-CR^5R^6-$ or the like; Z^C is $-CR^7R^8-$ or the like; R^X , R^Y , R^V and R^W are independent hydrogen atoms or the like; R^U is a hydrogen atom or the like; R^5 and R^6 are independent hydrogen atoms or the like; R^7 and R^8 are independent hydrogen atoms or the like; R^4 is a substituted or unsubstituted alkyloxy or the like)

特徵化學式：



I839652

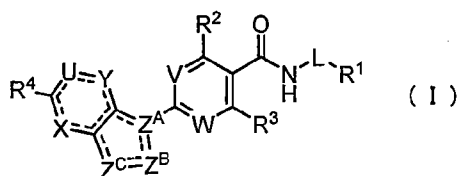
【發明摘要】

【中文發明名稱】 具有抗病毒活性的醯胺衍生物

【英文發明名稱】 AMIDE DERIVATIVE WITH ANTIVIRAL
ACTIVITY

【中文】

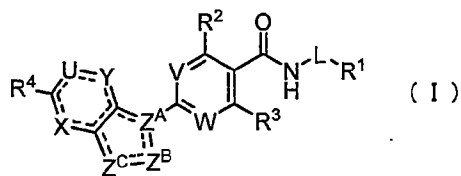
本發明係提供一種具有抗病毒活性之式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽及含有此等之醫藥組成物：



(式中，虛線表示鍵的存在或不存在； R^1 為羧基等；L 為取代或未取代之非芳香族碳環二基等； R^2 為取代或未取代之烷基； R^3 為氫原子等；X 為 $=CR^X-$ 或 $=N-$ ；Y 為 $=CR^Y-$ 或 $=N-$ ；U 為 $-CR^U=$ 或 $-N=$ ；V 為 $-CR^V=$ 或 $-N=$ ；W 為 $=CR^W-$ 或 $=N-$ ； Z^A 為 $-C=$ 或 $-N-$ ； Z^B 為 $-CR^5R^6-$ 等； Z^C 為 $-CR^7R^8-$ 等； R^X 、 R^Y 、 R^V 及 R^W 各自獨立地為氫原子等； R^U 為氫原子等； R^5 及 R^6 各自獨立地為氫原子等； R^7 及 R^8 各自獨立地為氫原子等； R^4 為取代或未取代之烷基氧基等)。

【英文】

The present invention provides a compound represented by the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof having antiviral activity, and a pharmaceutical composition containing them.

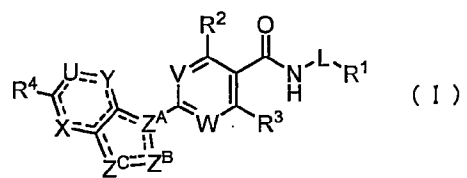


(In the formula, the broken line indicates the presence or absence of a bond; R^1 is a carboxy or the like; L is a substituted or unsubstituted non-aromatic carbocyclic diyl or the like; R^2 is a substituted or unsubstituted alkyl; R^3 is a hydrogen atom or the like; X is $=CR^X-$ or $=N-$; Y is $=CR^Y-$ or $=N-$; U is $-CR^U=$ or $-N=$; V is $-CR^V=$ or $-N=$; W is $=CR^W-$ or $=N-$; Z^A is $-C=$ or $-N-$; Z^B is $-CR^5R^6-$ or the like; Z^C is $-CR^7R^8-$ or the like; R^X , R^Y , R^V and R^W are independent hydrogen atoms or the like; R^U is a hydrogen atom or the like; R^5 and R^6 are independent hydrogen atoms or the like; R^7 and R^8 are independent hydrogen atoms or the like; R^4 is a substituted or unsubstituted alkyloxy or the like)

【指定代表圖】 本案無圖式。

【代表圖之符號簡單說明】 無。

【特徵化學式】 無。



【發明說明書】

【中文發明名稱】 具有抗病毒活性的醯胺衍生物

【英文發明名稱】 AMIDE DERIVATIVE WITH ANTIVIRAL
ACTIVITY

【技術領域】

【0001】 本發明係關於對呼吸道融合病毒(以下稱為 RSV)感染及經由感染引起之相關疾病之治療及/或預防有用之化合物及含有此等之醫藥組成物。尤其是，本發明係關於具有 RSV 抑制活性之醯胺衍生物。

【先前技術】

【0002】 人類呼吸道融合病毒(RSV)為副黏液病毒科肺炎病毒之一種單鏈負股 RNA 病毒，為未滿 1 歲幼兒之細支氣管炎及肺炎最普遍之原因。幾乎所有小孩在 2 歲生日前會感染 RSV，約 1 至 3% 感染者必須住院。高齡者及具有心臟、肺臟或免疫系障患者尤其容易受到影響，重症化及合併症之風險高(非專利文獻 1)。

【0003】 RSV 存在有 2 種抗原性亞型 A 及 B。通常於 RSV 之流行中，可同時確認到此等二種亞型，惟，在地理性、季節性上此等的比例有各式各樣，此被認為是各個流行中的臨床上影響不同為原因之一。因此，考量到 RSV 之治療，期望對於 A、B 之任一亞型都顯示有效性之藥劑(非專利文獻 1)。

【0004】目前，不存在可預防 RSV 感染之疫苗。帕利珠單抗 (Palivizumab) 係為了防止高風險之嬰兒，例如，早產兒及心臟病、肺疾病之嬰兒之 RSV 感染症而預防性使用之單株抗體。由於帕利珠單抗治療之費用高，在作為泛用藥之藥劑使用上受到限制。就治療藥而言，屬於核酸類似物之利巴韋林 (Ribavirin) 雖於美國被認可為處置 RSV 感染之唯一抗病毒劑，然而，除了對於副作用概況有疑慮，有效性亦有限。因此，期待開發可廣泛地使用於全部種類之 RSV 及從乳幼兒至高齡者之年齡層，並且安全且有效之 RSV 治療 (非專利文獻 1)。

【0005】臨床開發中之 RSV 治療藥中，就作用於參予 RSV 膜融合之 F 蛋白質之抑制劑而言包括齊雷索韋 (Ziresovir)、JNJ-53718678 及 RV-521，就作用於參予基因組穩定化之 N 蛋白質之抑制劑而言包括 EDP-938。又，正開發抑制 L 蛋白質之聚合酶之 PC786 等 (非專利文獻 2)。

目前為止，仍未知如本專利申請中記載之具有 RSV 抑制活性之醯胺衍生物。

[先前技術文獻]

[非專利文獻]

【0006】

[非專利文獻 1] Cellular and Molecular Life Sciences, 2020, Jun 16, 1-14

[非專利文獻 2] Expert Opinion on Investigational Drugs, 2020, Mar29, 3, 285-294

【發明內容】

[發明欲解決之課題]

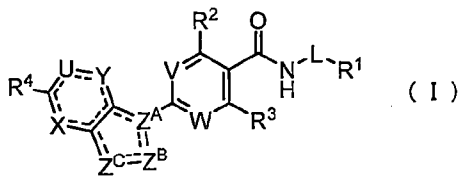
【0007】本發明之目的為提供一種具有 RSV 抑制活性之新穎化合物。本發明更佳為提供一種對於 RSV 感染及經由感染引起之相關疾病之治療及/或預防有用之化合物及含有此等之醫藥。

[用以解決課題之手段]

【0008】本發明為關於下列項目(1)至(17)。

(1) 一種式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽：

式(I)



(式中，

虛線表示鍵的存在或不存在；

R^1 為羧基、氰基、取代或未取代之芳香族雜環式基、 $-C(=O)-NR^{1B}R^{1C}$ 或 $-CH=CHC(=O)-OH$ ；

R^{1B} 及 R^{1C} 各自獨立地為氫原子、取代或未取代之烷基、取代或未取代之胺基磺醯基或取代或未取代之非芳香族雜環磺醯基；

L 為取代或未取代之非芳香族碳環二基、取代或未取代之非芳香族雜環二基或取代或未取代之伸烷基；

R^2 為取代或未取代之烷基；

R^3 為氫原子、取代或未取代之烷基、取代或未取代之烷基氧基、取代或未取代之胺基或取代或未取代之胺甲醯基；

X 為 $=CR^X-$ 或 $=N-$ ；

Y 為 $=CR^Y-$ 或 $=N-$ ；

U 為 $-CR^U=$ 或 $-N=$ ；

V 為 $-CR^V=$ 或 $-N=$ ；

W 為 $=CR^W-$ 或 $=N-$ ；

Z^A 為 $-C=$ 或 $-N-$ ；

Z^B 為 $-CR^5R^6-$ 、 $-CR^5=$ 、 $-NR^5-$ 或 $-N=$ ；

Z^C 為 $-CR^7R^8-$ 、 $-CR^7=$ 、 $-NR^7-$ 或 $=N-$ ；

R^X 、 R^Y 、 R^V 及 R^W 各自獨立地為氫原子、氫基、鹵素、取代或未取代之烷基或取代或未取代之胺甲醯基；

R^U 為氫原子、取代或未取代之烷基氧基、取代或未取代之非芳香族雜環氧基、取代或未取代之非芳香族碳環氧基、取代或未取代之烷基、取代或未取代之烯基、取代或未取代之胺基、羥基、鹵素、取代或未取代之芳香族碳環式基、取代或未取代之芳香族雜環式基、取代或未取代之非芳香族雜環式基或取代或未取代之非芳香族碳環式基；

R^5 及 R^6 各自獨立地為氫原子、取代或未取代之非芳香族雜環式基、羥基或取代或未取代之烷基，或是 R^5 及 R^6 可一同形成側氧基；

R^7 及 R^8 各自獨立地為氫原子、取代或未取代之烷基、取代或未取代之非芳香族碳環式基、取代或未取代之非芳香族雜環式基、取代或未取代之芳香族碳環式基、取代或未取代之芳香族雜環式基、取代或未取代之非芳

香族碳環氧基羰基、取代或未取代之非芳香族雜環氧基羰基、取代或未取代之非芳香族碳環磺醯基、取代或未取代之烷基磺醯基，或是 R^7 及 R^8 可與鍵結之碳原子一同形成取代或未取代之非芳香族碳環或取代或未取代之非芳香族雜環；或

R^5 及 R^7 可與鍵結之碳原子一同形成取代或未取代之非芳香族碳環或取代或未取代之芳香族碳環；

R^4 為氫原子、取代或未取代之烷基氧基、取代或未取代之非芳香族雜環氧基、取代或未取代之非芳香族碳環氧基、取代或未取代之芳香族碳環氧基、取代或未取代之芳香族雜環氧基、取代或未取代之烷基、取代或未取代之烯基、取代或未取代之胺基、取代或未取代之胺甲醯基、羥基、鹵素、取代或未取代之芳香族碳環式基、取代或未取代之芳香族雜環式基、取代或未取代之非芳香族雜環式基、取代或未取代之非芳香族碳環式基或取代或未取代之非芳香族雜環羰基，或是 R^4 及 R^U 可與鍵結之碳原子一同形成取代或未取代之非芳香族雜環)。

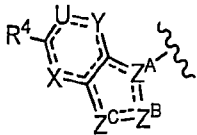
(2) 如上述項目(1)所述之化合物或其製藥上容許之鹽，其中， R^1 為羰基。

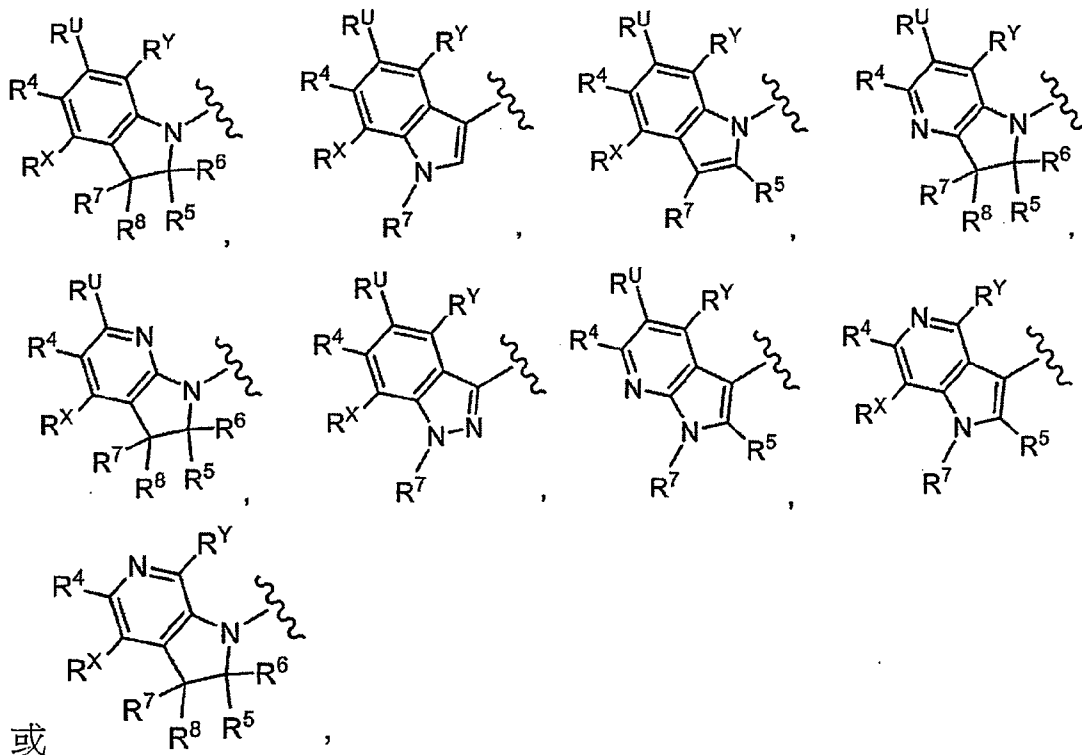
(3) 如上述項目(1)或(2)所述之化合物或其製藥上容許之鹽，其中， L 為取代或未取代之非芳香族碳環二基。

(4) 如上述項目(1)至(3)中任一項所述之化合物或其製藥上容許之鹽，其中， R^3 為氫原子。

(5) 如上述項目(1)至(4)中任一項所述之化合物或其製藥上容許之鹽，其中， V 為 $-N=$ ， W 為 $=N-$ 。

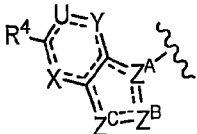
(6) 如上述項目(1)至(5)中任一項所述之化合物或其製藥上容許之鹽，

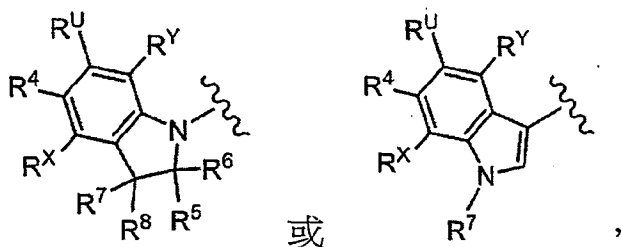
其中，式  表示之基為下列式表示之基：



(式中，各符號與上述項目(1)同意義)。

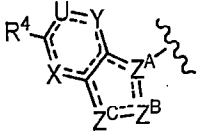
(7) 如上述項目(1)至(6)中任一項所述之化合物或其製藥上容許之鹽，

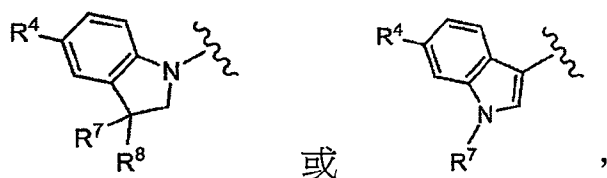
其中，式  表示之基為下列式表示之基：



(式中，各符號與上述項目(1)同意義)。

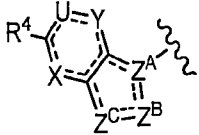
(8) 如上述項目(1)至(7)中任一項所述之化合物或其製藥上容許之鹽，

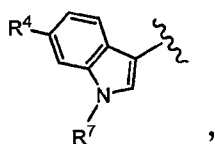
其中，式  表示之基為下列式表示之基：



(式中，各符號與上述項目(1)同意義)。

(9) 如上述項目(1)至(8)中任一項所述之化合物或其製藥上容許之鹽，

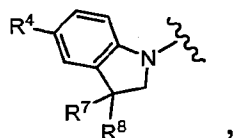
其中，式  表示之基為下式表示之基：



(式中， R^4 與上述項目(1)同意義， R^7 為取代或未取代之烷基、取代或未取代之非芳香族碳環式基、取代或未取代之非芳香族雜環式基、取代或未取代之芳香族碳環式基、取代或未取代之芳香族雜環式基、取代或未取代之非芳香族碳環氧基羰基、取代或未取代之非芳香族雜環氧基羰基或取代或未取代之非芳香族碳環磺醯基)。

(10) 如上述項目(1)至(8)中任一項所述之化合物或其製藥上容許之鹽，

其中，式  表示之基為下式表示之基：



(式中， R^4 與上述項目(1)同意義， R^7 及 R^8 各自獨立地為氫原子、取代或未取代之烷基，或是 R^7 及 R^8 與鍵結之碳原子一同形成取代或未取代之非芳香族碳環或取代或未取代之非芳香族雜環)。

(11) 如上述項目(1)至(10)中任一項所述之化合物或其製藥上容許之鹽，其中， R^4 為取代或未取代之烷基氧基、取代或未取代之非芳香族雜環氧基、取代或未取代之非芳香族碳環氧基、取代或未取代之芳香族碳環氧基、取代或未取代之烷基、取代或未取代之烯基、取代或未取代之胺基、羥基、鹵素、取代或未取代之芳香族碳環式基、取代或未取代之非芳香族雜環式基或取代或未取代之非芳香族碳環式基。

(12) 如上述項目(1)至(11)中任一項所述之化合物或其製藥上容許之鹽，其中， R^4 為取代或未取代之非芳香族雜環氧基或取代或未取代之非芳香族碳環氧基。

(13) 如上述項目(1)所述之化合物或其製藥上容許之鹽，係選自由化合物 I-082、I-162、I-481、I-496、I-503、I-506、I-549、I-552、I-568、I-569、I-570、I-571、I-591、I-613、I-617 及 I-618 構成之群組者。

(14) 一種醫藥組成物，係含有上述項目(1)至(13)中任一項所述之化合物或其製藥上容許之鹽。

(15) 如上述項目(14)所述之醫藥組成物，係具有抗 RS 病毒作用。

(16) 一種 RSV 感染症之治療及/或預防方法，係投予上述項目(1)至(13)中任一項所述之化合物或其製藥上容許之鹽。

(17) 如上述項目(1)至(13)中任一項所述之化合物或其製藥上容許之鹽，係用於 RSV 感染症之治療及/或預防。

(18) 一種上述項目(1)至(13)中任一項所述之化合物或其製藥上容許之鹽之用途，係用以製造 RSV 感染症之治療藥及/或預防藥。

[發明效果]

【0009】 本發明之化合物為具有 RSV 抑制活性，可用作為 RSV 感染及經由感染引起之相關疾病之治療劑及/或預防劑。

【實施方式】

【0010】 以下，說明本說明書中使用之各用語之意義。各用語除非另有說明，於單獨使用時或與其他用語組合使用時都使用相同意思。

「由…構成」之用語係指只具有構成要件。

「包含」之用語係指不限定構成要件，未排除未記載之要素。

以下，針對本發明一邊顯示實施形態並一邊說明。本說明書全體，單數形之表現除非特別提及，可理解為亦包含其複數形之概念。因此，單數形之冠詞(例如於英語為「a」、「an」、「the」等)除非特別提及，可理解為亦包含其複數形之概念。

又，於本說明書中使用之用語除非特別提到，可理解為於上述領域通常使用之意思。因此，除非有其他之定義，本說明書中使用之所有專門用語及科學技術用語具有與本發明所屬領域之通常知識者通常理解之相同意思。矛盾時以本說明書(包含定義)為優先。

【0011】 「鹵素」包含氟原子、氯原子、溴原子及碘原子。特佳為氟原子及氯原子。

【0012】「烷基」包含碳數 1 至 15，較佳為碳數 1 至 10，更佳為碳數 1 至 6，再較佳為碳數 1 至 4 之直鏈或支鏈狀烴基。可列舉例如：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、異己基、正庚基、異庚基、正辛基、異辛基、正壬基、正癸基等。

「烷基」之較佳態樣可列舉：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基。更佳態樣可列舉：甲基、乙基、正丙基、異丙基、第三丁基。

【0013】「烯基」包含於任意位置具有 1 個以上之雙鍵，且碳數 2 至 15，較佳為碳數 2 至 10，更佳為碳數 2 至 6，更佳為碳數 2 至 4 之直鏈或支鏈狀烴基。可列舉例如：乙烯基、烯丙基、丙烯基、異丙烯基、丁烯基、異丁烯基、異戊二烯基、丁二烯基、戊烯基、異戊烯基、戊二烯基、己烯基、異己烯基、己二烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基、十一碳烯基、十二碳烯基、十三碳烯基、十四碳烯基、十五碳烯基等。

「烯基」之較佳態樣可列舉：乙烯基、烯丙基、丙烯基、異丙烯基、丁烯基。更佳態樣可列舉：乙烯基、正丙烯基等。

【0014】「炔基」包含於任意位置具有 1 個以上參鍵，且碳數 2 至 10，較佳為碳數 2 至 8，更佳為碳數 2 至 6，更佳為碳數 2 至 4 之直鏈或支鏈狀烴基。又，亦可於任意位置具有雙鍵。包含例如：乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基等。

「炔基」之較佳態樣可列舉：乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基。更佳態樣可列舉：乙炔基、丙炔基等。

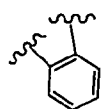
【0015】「伸烷基」包含碳數 1 至 15，較佳為碳數 1 至 10，更佳為碳數 1 至 6，更佳為碳數 1 至 4 之直鏈或支鏈狀之 2 價烴基。可列舉例如：亞甲基、伸乙基、三亞甲基、伸丙基、四亞甲基、五亞甲基、六亞甲基等。

【0016】「芳香族碳環式基」係指單環或 2 環以上之環狀芳香族烴基。可列舉例如：苯基、萘基、蒽基、菲基等。

「芳香族碳環式基」之較佳態樣可列舉：苯基。

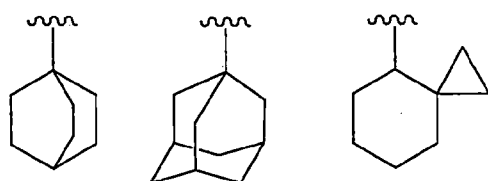
【0017】「芳香族碳環」係指衍生自上述「芳香族碳環式基」之環。

【0018】「 R^5 及 R^7 與鍵結之碳原子一同形成之取代或未取代之芳香族碳環」可列出例如下述環。



【0019】「非芳香族碳環式基」係指單環或 2 環以上之環狀飽和烴基或環狀非芳香族不飽和烴基。2 環以上之「非芳香族碳環式基」亦包含於單環或 2 環以上之非芳香族碳環式基中縮合有上述「芳香族碳環式基」中之環者。

再者，「非芳香族碳環式基」亦包含如下述交聯之基或形成螺環之基。

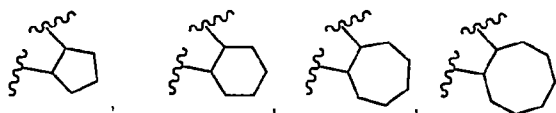


單環之非芳香族碳環式基較佳為碳數 3 至 16，更佳為碳數 3 至 12，又更佳為碳數 4 至 8。可列舉例如：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基、環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、環己二烯基等。

2 環以上之非芳香族碳環式基較佳為碳數 8 至 20，更佳為碳數 8 至 16。可列舉例如：二氫茛基、茛基、茛基、四氫萘基、茛基等。

【0020】「非芳香族碳環」係指衍生自上述「非芳香族碳環式基」之環。

【0021】「 R^5 及 R^7 與鍵結之碳原子一同形成之取代或未取代之非芳香族碳環」可列舉例如下列環。



【0022】「 R^7 及 R^8 與鍵結之碳原子一同形成之取代或未取代之非芳香族碳環」可列舉例如下列環。



【0023】「非芳香族碳環二基」係指衍生自上述「非芳香族碳環」之二價基。可列舉例如：環丙二基、環丁二基、環戊二基、環己二基、環庚二基、環辛二基、二環[2.2.2]辛二基、二環[2.2.1]庚二基、金剛烷二基等。一個碳原子可具有 2 個鍵結鍵。可列舉例如：環己烷-1,1-二基、金剛烷-2,2-二基等。

【0024】「芳香族雜環式基」係指於環內具有 1 個以上任意地選自 O、S 及 N 中之相同或不同的雜原子之單環或 2 環以上之芳香族環式基。

2 環以上之芳香族雜環式基亦包含於單環或 2 環以上之芳香族雜環式基中，縮合有上述「芳香族碳環式基」中之環者，該鍵結鍵可於任一環中具有。

單環之芳香族雜環式基較佳為 5 至 8 員，更佳為 5 員或 6 員。5 員芳香族雜環式基可列舉例如：吡咯基、咪唑基、吡啶基、三唑基、四唑基、呋喃基、噻吩基、異噁唑基、噁唑基、噁二唑基、異噻唑基、噻唑基、噻二唑基等。6 員芳香族雜環式基可列舉例如：吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基等。

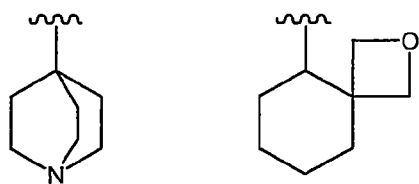
2 環之芳香族雜環式基較佳為 8 至 10 員，更佳為 9 員或 10 員。可列舉例如：吡啶基、異吡啶基、吡啶基、吡啶噻基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、萘啶基、喹啉基、嘌呤基、蝶啶基、苯并咪唑基、苯并異噁唑基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并異噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并呋喃基、異苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并三唑基、咪啶并吡啶基、三唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、吡嗪并噻嗪基、噁唑并吡啶基、噻唑并吡啶基等。

3 環以上之芳香族雜環式基較佳為 13 至 15 員。可列舉例如：呋唑基、吡啶基、吡嗪基、吩噻嗪基、吩噻噁基、吩噻嗪、二苯并呋喃基等。

【0025】「芳香族雜環」係指衍生自上述「芳香族雜環式基」之環。

【0026】「非芳香族雜環式基」係指於環內具有 1 個以上任意地選自 O、S 及 N 中之相同或不同之雜原子之單環或 2 環以上之非芳香族環式基。2 環以上之非芳香族雜環式基為於單環或 2 環以上之非芳香族雜環式基中，縮合有上述「芳香族碳環式基」、「非芳香族碳環式基」及/或「芳香族雜環式基」中之各個環者，再者，亦包含於單環或 2 環以上之非芳香族雜環式基中，縮合有上述「芳香族碳環式基」中之環者，該鍵結鍵可於任一環中具有。

再者，「非芳香族碳環式基」亦包含如下述交聯之基或形成螺環之基。



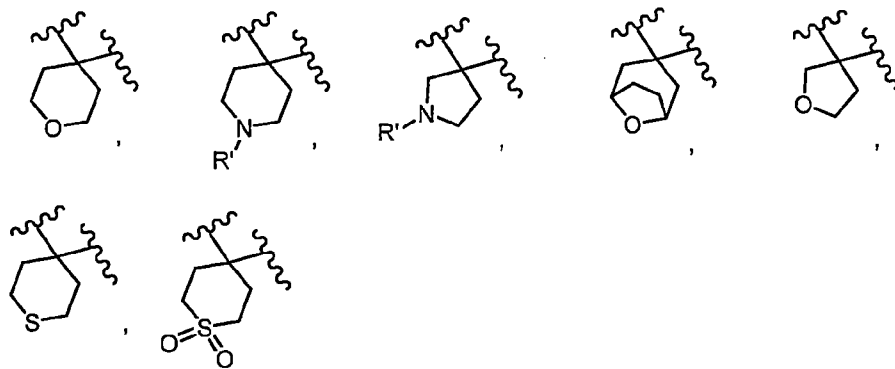
單環之非芳香族雜環式基較佳為 3 至 8 員，更佳為 5 員或 6 員。

3 員非芳香族雜環式基可列舉例如：噻喃基、環氧乙烷基、氮雜環丙烷基等。4 員非芳香族雜環式基可列舉例如：氧雜環丁烷基、氮雜環丁烷基等。5 員非芳香族雜環式基可列舉例如：氧硫雜環戊基、噻唑啉基、吡咯啉基、吡咯啉基、咪唑啉基、咪唑啉基、吡啶啉基、吡啶啉基、四氫呋喃基、二氫噻唑基、四氫異噻唑基、二氧雜戊環基、二氧戊環基、雜環戊基等。6 員非芳香族雜環式基可列舉例如：二噁烷基、噻吩基、哌啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基、N-嗎啉基、硫代嗎啉基、N-硫代嗎啉基、二氫吡啶基、四氫吡啶基、四氫吡喃基、二氫噁嗪基、四氫噁嗪基、六氫嘧啶基、二噁嗪基、噻吩基、噻嗪基等。7 員非芳香族雜環式基可列舉例如：六氫氮呸、四氫二氮呸、氧雜環庚基等。

2 環以上之非芳香族雜環式基較佳為 8 至 20 員，更佳為 8 至 10 員。可列舉例如：吲哚啉基、異吲哚啉基、色滿基、異色滿基等。

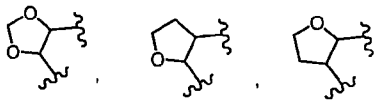
【0027】「非芳香族雜環」係指衍生自上述「非芳香族雜環式基」之環。

【0028】「 R^7 及 R^8 與鍵結之碳原子一同形成之取代或未取代之非芳香族雜環」可列舉例如下列環。



(式中，R'為氫原子、取代或未取代之烷基、取代或未取代之烷基氧基羰基、取代或未取代之芳香族雜環式基、取代或未取代之非芳香族碳環式基、取代或未取代之胺甲醯基、取代或未取代之非芳香族雜環式基或取代或未取代之烷基羰基)

【0029】「R⁴ 及 R^U 與鍵結之碳原子一同形成之取代或未取代之非芳香族雜環」可列舉例如下列環。



【0030】「非芳香族雜環二基」係指衍生自上述「非芳香族雜環」之二價基。「非芳香族雜環二基」包含含有 1 至 4 個氮原子、氧原子及/或硫原子之碳數 1 至 9 之非芳香族環二基，可列舉例如：吡咯啉二基、吡咯啉二基、咪唑啉二基、咪唑啉二基、吡啶啉二基、吡啶啉二基、哌啶二基、哌啶二基、嗎啉二基、四氫吡喃二基等。一個碳原子亦可具有 2 個鍵結鍵。可列舉例如：四氫吡喃-4,4-二基、哌啶-4,4-二基等。

【0031】「三烷基矽基」係指 3 個上述「烷基」與矽原子鍵結之基。3 個烷基可相同亦可不同。可列舉例如：三甲基矽基、三乙基矽基、第三丁基二甲基矽基等。

【0032】本說明書中，「可經取代基群 α 取代」係指「可經 1 個以上選自取代基群 α 之基取代」。於取代基群 β 、 γ 及 γ' 等亦相同。

【0033】「取代烷基」、「取代烯基」、「取代炔基」、「取代烷基氧基」、「取代烯基氧基」、「取代炔基氧基」、「取代烷基羰基氧基」、「取代烯基羰基氧基」、「取代炔基羰基氧基」、「取代烷基羰基」、「取代烯基羰基」、「取代炔基羰基」、「取代烷基氧基羰基」、「取代烯基氧基羰基」、「取代炔基氧基羰基」、「取代烷基胺苯磺醯基」、「取代烯基胺苯磺醯基」、「取代炔基胺苯磺醯基」、「取代烷基亞磺醯基」、「取代烯基亞磺醯基」、「取代炔基亞磺醯基」、「取代烷基磺醯基」、「取代烯基磺醯基」、「取代炔基磺醯基」等取代基可舉出下述取代基群 A。任意位置之碳原子可與 1 個以上選自下述取代基群 A 之基鍵結。

取代基群 A：鹵素、羥基、羧基、甲醯基、甲醯基氧基、胺苯磺醯基 (sulfanilyl)、亞磺酸基、磺酸基、硫甲醯基、硫羧基、二硫羧基、硫胺甲醯基、氰基、硝基、亞硝基、疊氮基、胼基、脲基、脒基、胍基、五氟硫代基、三烷基矽基、

可經取代基群 α 取代之烷基氧基、可經取代基群 α 取代之烯基氧基、可經取代基群 α 取代之炔基氧基、可經取代基群 α 取代之烷基羰基氧基、可經取代基群 α 取代之烯基羰基氧基、可經取代基群 α 取代之炔基羰基氧基、可經取代基群 α 取代之烷基羰基、可經取代基群 α 取代之烯基羰基、可經取代基群 α 取代之炔基羰基、可經取代基群 α 取代之烷基氧基羰基、可經取代基群 α 取代之烯基氧基羰基、可經取代基群 α 取代之炔基氧基羰基、可經取代基群 α 取代之烷基胺苯磺醯基、可經取代基群 α 取代之烯基

胺苯磺醯基、可經取代基群 α 取代之炔基胺苯磺醯基、可經取代基群 α 取代之烷基亞磺醯基、可經取代基群 α 取代之烯基亞磺醯基、可經取代基群 α 取代之炔基亞磺醯基、可經取代基群 α 取代之烷基磺醯基、可經取代基群 α 取代之烯基磺醯基、可經取代基群 α 取代之炔基磺醯基、

可經取代基群 β 取代之胺基、可經取代基群 β 取代之亞胺基、可經取代基群 β 取代之胺甲醯基、可經取代基群 β 取代之胺磺醯基、

可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環式基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環式基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環式基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環式基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環氧基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環氧基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環氧基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環氧基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環羰基氧基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環羰基氧基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環羰基氧基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環羰基氧基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環羰基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環羰基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環羰基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環羰基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環氧基羰基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環氧基羰基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環氧基羰基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環氧基羰基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環烷基氧基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環烷基氧基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環烷基氧基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環烷基氧基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環烷基氧基羰基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環烷基氧基羰基

基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環烷基氧基羰基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環烷基氧基羰基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環胺苯磺醯基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環胺苯磺醯基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環胺苯磺醯基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環胺苯磺醯基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環亞磺醯基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環亞磺醯基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環亞磺醯基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環亞磺醯基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環磺醯基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環磺醯基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環磺醯基及可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環磺醯基。

【0034】 取代基群 α ：鹵素、羥基、羧基、烷基氧基、鹵烷基氧基、烯基氧基、炔基氧基、胺苯磺醯基及氰基。

【0035】 取代基群 β ：鹵素、羥基、羧基、氰基、可經取代基群 α 取代之烷基、可經取代基群 α 取代之烯基、可經取代基群 α 取代之炔基、可經取代基群 α 取代之烷基羰基、可經取代基群 α 取代之烯基羰基、可經取代基群 α 取代之炔基羰基、可經取代基群 α 取代之烷基胺苯磺醯基、可經取代基群 α 取代之烯基胺苯磺醯基、可經取代基群 α 取代之炔基胺苯磺醯基、可經取代基群 α 取代之烷基亞磺醯基、可經取代基群 α 取代之烯基亞磺醯基、可經取代基群 α 取代之炔基亞磺醯基、可經取代基群 α 取代之烷基磺醯基、可經取代基群 α 取代之烯基磺醯基、可經取代基群 α 取代之炔基磺醯基、

可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環式基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環式基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環式基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環式基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環烷基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環烷基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環烷基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環烷基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環羰基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環羰基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環羰基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環羰基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環氧基羰基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環氧基羰基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環氧基羰基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環氧基羰基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環胺苯磺醯基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環胺苯磺醯基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環胺苯磺醯基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環胺苯磺醯基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環亞磺醯基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環亞磺醯基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環亞磺醯基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環亞磺醯基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環磺醯基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環磺醯基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環磺醯基及可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環磺醯基。

【0036】 取代基群 γ ：取代基群 α 、烷基、鹵烷基、羥基烷基、烯基、炔基、烷基羰基、鹵烷基羰基、烯基羰基及炔基羰基。

【0037】 取代基群 γ' ：取代基群 γ 及側氧基。

【0038】「取代芳香族碳環式基」、「取代芳香族雜環式基」、「取代芳香族碳環氧基」、「取代芳香族雜環氧基」、「取代芳香族碳環羰基氧基」、「取代芳香族雜環羰基氧基」、「取代芳香族碳環羰基」、「取代芳香族雜環羰基」、「取代芳香族碳環氧基羰基」、「取代芳香族雜環氧基羰基」、「取代芳香族碳環胺苯磺醯基」、「取代芳香族雜環胺苯磺醯基」、「取代芳香族碳環亞磺醯基」、「取代芳香族雜環亞磺醯基」、「取代芳香族碳環磺醯基」、「取代芳香族雜環磺醯基」及「R⁵及 R⁷與鍵結之碳原子一同形成之取代芳香族碳環」等之「芳香族碳環」及「芳香族雜環」之環上的取代基可舉出下述取代基群 B。環上任意位置之原子可與 1 個以上選自下述取代基群 B 之基鍵結。

取代基群 B：鹵素、羥基、羧基、甲醯基、甲醯基氧基、胺苯磺醯基、亞磺酸基、磺酸基、硫甲醯基、硫羧基、二硫羧基、硫胺甲醯基、氰基、硝基、亞硝基、疊氮基、胼基、脲基、脒基、胍基、五氟硫代基、三烷基矽基、

可經取代基群 α 取代之烷基、可經取代基群 α 取代之烯基、可經取代基群 α 取代之炔基、可經取代基群 α 取代之烷基氧基、可經取代基群 α 取代之烯基氧基、可經取代基群 α 取代之炔基氧基、可經取代基群 α 取代之烷基羰基氧基、可經取代基群 α 取代之烯基羰基氧基、可經取代基群 α 取代之炔基羰基氧基、可經取代基群 α 取代之烷基羰基、可經取代基群 α 取代之烯基羰基、可經取代基群 α 取代之炔基羰基、可經取代基群 α 取代之烷基氧基羰基、可經取代基群 α 取代之烯基氧基羰基、可經取代基群 α 取代之炔基氧基羰基、可經取代基群 α 取代之烷基胺苯磺醯基、可經取代基

群 α 取代之烯基胺苯磺醯基、可經取代基群 α 取代之炔基胺苯磺醯基、可經取代基群 α 取代之烷基亞磺醯基、可經取代基群 α 取代之烯基亞磺醯基、可經取代基群 α 取代之炔基亞磺醯基、可經取代基群 α 取代之烷基磺醯基、可經取代基群 α 取代之烯基磺醯基、可經取代基群 α 取代之炔基磺醯基、

可經取代基群 β 取代之胺基、可經取代基群 β 取代之亞胺基、可經取代基群 β 取代之胺甲醯基、可經取代基群 β 取代之胺磺醯基、

可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環式基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環式基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環式基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環式基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環氧基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環氧基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環氧基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環氧基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環羰基氧基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環羰基氧基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環羰基氧基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環羰基氧基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環羰基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環羰基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環羰基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環羰基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環羰基氧基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環羰基氧基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環羰基氧基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環羰基氧基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環烷基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環烷基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環烷基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環烷基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環烷基氧基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環烷基氧基、可經取代基群 γ 取代之

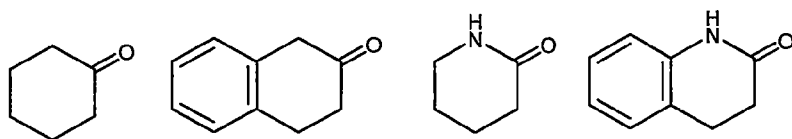
之芳香族雜環烷基氧基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環烷基氧基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環烷基氧基羰基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環烷基氧基羰基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環烷基氧基羰基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環烷基氧基羰基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環烷基氧基烷基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環烷基氧基烷基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環烷基氧基烷基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環烷基氧基烷基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環胺苯磺醯基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環胺苯磺醯基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環胺苯磺醯基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環胺苯磺醯基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環亞磺醯基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環亞磺醯基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環亞磺醯基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環亞磺醯基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環磺醯基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環磺醯基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環磺醯基及可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環磺醯基。

【0039】「取代非芳香族碳環式基」、「取代非芳香族雜環式基」、「取代非芳香族碳環氧基」、「取代非芳香族雜環氧基」、「取代非芳香族碳環羰基氧基」、「取代非芳香族雜環羰基氧基」、「取代非芳香族碳環羰基」、「取代非芳香族雜環羰基」、「取代非芳香族碳環氧基羰基」、「取代非芳香族雜環氧基羰基」、「取代非芳香族碳環胺苯磺醯基」、「取代非芳香族雜環胺苯磺醯基」、「取代非芳香族碳環亞磺醯基」、「取代非芳香族雜環亞磺醯基」、「取代非芳香族碳環磺醯基」、「取代非芳香族

雜環磺醯基」、「取代非芳香族碳環二基」、「取代非芳香族雜環二基」、「取代非芳香族碳環氧基亞胺基」、「取代非芳香族碳環亞胺基氧基」、「R⁵及 R⁷與鍵結之碳原子一同形成之取代非芳香族碳環」、「R⁷及 R⁸與鍵結之碳原子一同形成之取代非芳香族碳環」、「R⁷及 R⁸與鍵結之碳原子一同形成之取代非芳香族雜環」及「R⁴及 R^U與鍵結之碳原子一同形成之取代非芳香族雜環」之「非芳香族碳環」及「非芳香族雜環」環上之取代基可舉出下述取代基群 C。環上任意位置之原子可與 1 個以上選自下述取代基群 C 之基鍵結。

取代基群 C：取代基群 B 及側氧基。

【0040】「非芳香族碳環」及「非芳香族雜環」經「側氧基」取代時，係指如下般碳原子上之 2 個氫原子經取代之環。



【0041】「取代胺基」、「取代亞胺基」、「取代胺甲醯基」及「取代胺磺醯基」之取代基可舉出下述取代基群 D。可經選自取代基群 D 中之 1 或 2 個基取代。

取代基群 D：鹵素、羥基、羧基、氰基、可經取代基群 α 取代之烷基、可經取代基群 α 取代之烯基、可經取代基群 α 取代之炔基、可經取代基群 α 取代之烷基羰基、可經取代基群 α 取代之烯基羰基、可經取代基群 α 取代之炔基羰基、可經取代基群 α 取代之烷基胺苯磺醯基、可經取代基群 α 取代之烯基胺苯磺醯基、可經取代基群 α 取代之炔基胺苯磺醯基、可經取代基群 α 取代之烷基亞磺醯基、可經取代基群 α 取代之烯基亞磺醯基、可

經取代基群 α 取代之炔基亞磺醯基、可經取代基群 α 取代之烷基磺醯基、
可經取代基群 α 取代之烯基磺醯基、可經取代基群 α 取代之炔基磺醯基、

可經取代基群 β 取代之胺基、可經取代基群 β 取代之亞胺基、可經取
代基群 β 取代之胺甲醯基、可經取代基群 β 取代之胺磺醯基、

可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環式基、可經取代基群 γ' 取代之非芳
香族碳環式基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環式基、可經取代基群 γ'
取代之非芳香族雜環式基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環烷基、可經
取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環烷基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環
烷基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環烷基、可經取代基群 γ 取代之
芳香族碳環羰基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環羰基、可經取代基
群 γ 取代之芳香族雜環羰基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環羰基、
可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環氧基羰基、可經取代基群 γ' 取代之非芳
香族碳環氧基羰基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環氧基羰基、可經取
代基群 γ' 取代之非芳香族雜環氧基羰基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳
環胺苯磺醯基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環胺苯磺醯基、可經取
代基群 γ 取代之芳香族雜環胺苯磺醯基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族
雜環胺苯磺醯基、可經取代基群 γ 取代之芳香族碳環亞磺醯基、可經取代
基群 γ' 取代之非芳香族碳環亞磺醯基、可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環
亞磺醯基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族雜環亞磺醯基、可經取代基群
 γ 取代之芳香族碳環磺醯基、可經取代基群 γ' 取代之非芳香族碳環磺醯基、
可經取代基群 γ 取代之芳香族雜環磺醯基及可經取代基群 γ' 取代之非芳香
族雜環磺醯基。

【0042】 下述顯示式(I)表示之化合物中之 R^1 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 L 、 R^2 、 R^3 、 X 、 Y 、 U 、 V 、 W 、 Z^A 、 Z^B 、 Z^C 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^X 、 R^Y 、 R^V 、 R^W 、 R^U 及 R^4 之較佳態樣。式(I)表示之化合物例示下述表示之具體例之所有組合之態樣。

【0043】 R^1 為羧基、氰基、取代或未取代之芳香族雜環式基、 $-C(=O)-NR^{1B}R^{1C}$ 或 $-CH=CHC(=O)-OH$ ； R^{1B} 及 R^{1C} 各自獨立地為氫原子、取代或未取代之烷基、取代或未取代之胺基磺醯基或取代或未取代之非芳香族雜環磺醯基(以下，作為 a-1)。

R^1 為羧基或 $-C(=O)-NR^{1B}R^{1C}$ ； R^{1B} 及 R^{1C} 各自獨立地為氫原子、取代或未取代之烷基、取代或未取代之胺基磺醯基或取代或未取代之非芳香族雜環磺醯基(以下，作為 a-2)。

R^1 為羧基(以下，作為 a-3)。

【0044】 L 為取代或未取代之非芳香族碳環二基、取代或未取代之非芳香族雜環二基或取代或未取代之伸烷基(以下，作為 b-1)。

L 為取代或未取代之非芳香族碳環二基或取代或未取代之非芳香族雜環二基(以下，作為 b-2)。

L 為取代或未取代之非芳香族碳環二基(以下，作為 b-3)。

L 為取代或未取代之金剛烷二基或取代或未取代之環己烷二基(以下，作為 b-4)。

L 為取代或未取代之金剛烷-2,2-二基或取代或未取代之環己烷-1,1-二基(以下，作為 b-5)。

L 為經 1 個以上選自取代基群 a(取代基群 a: 氰基、烷基氧基、羥基及鹵素)之取代基取代之非芳香族碳環二基或未取代非芳香族碳環二基(以下, 作為 b-6)。

L 為經 1 個以上選自取代基群 a 之取代基取代之金剛烷二基或未取代金剛烷二基(以下, 作為 b-7)。

L 為經 1 個以上選自取代基群 a 之取代基取代之金剛烷-2,2-二基或未取代金剛烷-2,2-二基(以下, 作為 b-8)。

L 為經鹵素取代之環己烷二基或未取代環己烷二基(以下, 作為 b-9)。

L 為經鹵素取代之環己烷-1,1-二基或未取代環己烷-1,1-二基(以下, 作為 b-10)。

L 為經 1 個以上選自取代基群 a 之取代基取代之金剛烷二基、未取代金剛烷二基、經鹵素取代之環己烷二基或未取代環己烷二基(以下, 作為 b-11)。

L 為經 1 個以上選自取代基群 a 之取代基取代之金剛烷-2,2-二基、未取代金剛烷-2,2-二基、經鹵素取代之環己烷-1,1-二基或未取代環己烷-1,1-二基(以下, 作為 b-12)。

L 為經 1 個以上選自取代基群 a 之取代基取代之金剛烷-2,2-二基(以下, 作為 b-13)。

L 為未取代金剛烷-2,2-二基(以下, 作為 b-14)。

L 為經鹵素取代之環己烷-1,1-二基(以下, 作為 b-15)。

L 為未取代環己烷-1,1-二基(以下, 作為 b-16)。

【0045】 R² 為取代或未取代之烷基(以下, 作為 c-1)。

R^2 為經鹵素取代之烷基或未取代之烷基(以下，作為 c-2)。

R^2 為經鹵素取代之烷基(以下，作為 c-3)。

【0046】 R^3 為氫原子、取代或未取代之烷基、取代或未取代之烷基氧基、取代或未取代之胺基或取代或未取代之胺甲醯基(以下，作為 d-1)。

R^3 為氫原子、取代或未取代之烷基、取代或未取代之烷基氧基或取代或未取代之胺基(以下，作為 d-2)。

R^3 為氫原子或取代或未取代之烷基(以下，作為 d-3)。

R^3 為氫原子或經 1 個以上選自取代基群 b(取代基群 b：二烷基胺基、胺基及羥基)之取代基取代之烷基或未取代之烷基(以下，作為 d-4)。

R^3 為氫原子(以下，作為 d-5)。

【0047】 X 為 $=CR^X-$ 或 $=N-$ ， R^X 為氫原子、氰基、鹵素、取代或未取代之烷基或取代或未取代之胺甲醯基(以下，作為 e-1)。

X 為 $=CR^X-$ 或 $=N-$ ， R^X 為氫原子、鹵素或取代或未取代之烷基(以下，作為 e-2)。

X 為 $=CR^X-$ 或 $=N-$ ， R^X 為氫原子、鹵素或未取代之烷基(以下，作為 e-3)。

X 為 $=CH-$ 或 $=N-$ (以下，作為 e-4)。

X 為 $=CH-$ (以下，作為 e-5)。

X 為 $=N-$ (以下，作為 e-6)。

【0048】 Y 為 $=CR^Y-$ 或 $=N-$ ， R^Y 為氫原子、氰基、鹵素、取代或未取代之烷基或取代或未取代之胺甲醯基(以下，作為 f-1)。

Y 為 $=CR^Y-$ 或 $=N-$ ， R^Y 為氫原子或鹵素(以下，作為 f-2)。

Y 為=CH-或=N-(以下，作為 f-3)。

Y 為=CH-(以下，作為 f-4)。

Y 為=N-(以下，作為 f-5)。

【0049】 U 為- $\text{CR}^{\text{U}}=$ 或- $\text{N}=\text{}$ ， R^{U} 為氫原子、取代或未取代之烷基氧基、取代或未取代之非芳香族雜環氧基、取代或未取代之非芳香族碳環氧基、取代或未取代之烷基、取代或未取代之烯基、取代或未取代之胺基、羥基、鹵素、取代或未取代之芳香族碳環式基、取代或未取代之芳香族雜環式基、取代或未取代之非芳香族雜環式基或取代或未取代之非芳香族碳環式基(以下，作為 g-1)。

U 為- $\text{CR}^{\text{U}}=$ 或- $\text{N}=\text{}$ ， R^{U} 為氫原子、鹵素、取代或未取代之非芳香族碳環氧基、取代或未取代之非芳香族雜環氧基或取代或未取代之烷基氧基(以下，作為 g-2)。

U 為- $\text{CR}^{\text{U}}=$ 或- $\text{N}=\text{}$ ， R^{U} 為氫原子、鹵素、經吡啶基取代之非芳香族碳環氧基或未取代之非芳香族碳環氧基、經氧雜環丁烷基取代之非芳香族雜環氧基或未取代之非芳香族雜環氧基或未取代之烷基氧基(以下，作為 g-3)。

U 為-CH=或-N=(以下，作為 g-4)。

U 為-CH=(以下，作為 g-5)。

U 為-N=(以下，作為 g-6)。

【0050】 V 為- $\text{CR}^{\text{V}}=$ 或- $\text{N}=\text{}$ ， R^{V} 為氫原子、氰基、鹵素、取代或未取代之烷基或取代或未取代之胺甲醯基(以下，作為 h-1)。

V 為- $\text{CR}^{\text{V}}=$ 或- $\text{N}=\text{}$ ， R^{V} 為氫原子、氰基或取代或未取代之胺甲醯基(以下，作為 h-2)。

V 為 $-\text{CR}^{\text{V}}=$ 或 $-\text{N}=\text{}$ ， R^{V} 為氫原子、氰基或未取代之胺甲醯基(以下，作為 h-3)。

V 為 $-\text{CH}=\text{}$ 或 $-\text{N}=\text{}$ (以下，作為 h-4)。

V 為 $-\text{CH}=\text{}$ (以下，作為 h-5)。

V 為 $-\text{N}=\text{}$ (以下，作為 h-6)。

【0051】 W 為 $=\text{CR}^{\text{W}}-$ 或 $=\text{N}-$ ， R^{W} 為氫原子、氰基、鹵素、取代或未取代之烷基或取代或未取代之胺甲醯基(以下，作為 i-1)。

W 為 $=\text{CH}-$ 或 $=\text{N}-$ (以下，作為 i-2)。

W 為 $=\text{CH}-$ (以下，作為 i-3)。

W 為 $=\text{N}-$ (以下，作為 i-4)。

【0052】 Z^{A} 為 $-\text{C}=\text{}$ 或 $-\text{N}-$ (以下，作為 j-1)。

Z^{A} 為 $-\text{C}=\text{}$ (以下，作為 j-2)。

Z^{A} 為 $-\text{N}-$ (以下，作為 j-3)。

【0053】 Z^{B} 為 $-\text{CR}^{\text{5}}\text{R}^{\text{6}}-$ 、 $-\text{CR}^{\text{5}}=$ 、 $-\text{NR}^{\text{5}}-$ 或 $-\text{N}=\text{}$ ， R^{5} 及 R^{6} 各自獨立地為氫原子、取代或未取代之非芳香族雜環式基、羥基或取代或未取代之烷基或 R^{5} 及 R^{6} 一同形成側氧基(以下，作為 k-1)。

Z^{B} 為 $-\text{CR}^{\text{5}}\text{R}^{\text{6}}-$ 、 $-\text{CR}^{\text{5}}=$ 或 $-\text{NR}^{\text{5}}-$ ， R^{5} 及 R^{6} 各自獨立地為氫原子、取代或未取代之非芳香族雜環式基、羥基或取代或未取代之烷基，或是 R^{5} 及 R^{6} 一同形成側氧基(以下，作為 k-2)。

Z^{B} 為 $-\text{CR}^{\text{5}}\text{R}^{\text{6}}-$ 或 $-\text{CR}^{\text{5}}=$ ， R^{5} 及 R^{6} 各自獨立地為氫原子、取代或未取代之非芳香族雜環式基、羥基或取代或未取代之烷基，或是 R^{5} 及 R^{6} 一同形成側氧基(以下，作為 k-3)。

Z^B 為 $-\text{CR}^5\text{R}^6-$ ， R^5 及 R^6 各自獨立地為氫原子、取代或未取代之非芳香族雜環式基、羥基或取代或未取代之烷基，或是 R^5 及 R^6 可一同形成側氧基(以下，作為 k-4)。

Z^B 為 $-\text{CR}^5=$ ， R^5 為氫原子、取代或未取代之非芳香族雜環式基、羥基或取代或未取代之烷基(以下，作為 k-5)。

Z^B 為 $-\text{CR}^5\text{R}^6-$ 或 $-\text{CR}^5=$ ， R^5 及 R^6 各自獨立地為氫原子、取代或未取代之非芳香族雜環式基，或是 R^5 及 R^6 一同形成側氧基(以下，作為 k-6)。

Z^B 為 $-\text{CR}^5\text{R}^6-$ ， R^5 及 R^6 各自獨立地為氫原子、取代或未取代之非芳香族雜環式基，或是 R^5 及 R^6 一同形成側氧基(以下，作為 k-7)。

Z^B 為 $-\text{CR}^5=$ ， R^5 為氫原子或取代或未取代之非芳香族雜環式基(以下，作為 k-8)。

Z^B 為 $-\text{CR}^5\text{R}^6-$ 或 $-\text{CR}^5=$ ， R^5 及 R^6 各自獨立地為氫原子(以下，作為 k-9)。

Z^B 為 $-\text{CR}^5\text{R}^6-$ ， R^5 及 R^6 各自獨立地為氫原子(以下，作為 k-10)。

Z^B 為 $-\text{CR}^5=$ ， R^5 為氫原子(以下，作為 k-11)。

Z^B 為 $-\text{CR}^5\text{R}^6-$ 或 $-\text{CR}^5=$ ， R^5 及 R^6 各自獨立地為氫原子、未取代之非芳香族雜環式基，或是 R^5 及 R^6 一同形成側氧基(以下，作為 k-12)。

Z^B 為 $-\text{CR}^5\text{R}^6-$ ， R^5 及 R^6 各自獨立地為氫原子、未取代之非芳香族雜環式基，或是 R^5 及 R^6 一同形成側氧基(以下，作為 k-13)。

Z^B 為 $-\text{CR}^5=$ ， R^5 為氫原子或未取代之非芳香族雜環式基(以下，作為 k-14)。

Z^B 為 $-\text{CH}_2-$ (以下，作為 k-15)。

Z^B 為 $-\text{CH}=($ 以下，作為 $k-16)$ 。

【0054】 Z^C 為 $-\text{CR}^7\text{R}^8-$ 、 $-\text{CR}^7=$ 、 $-\text{NR}^7-$ 或 $=\text{N}-$ ， R^7 及 R^8 各自獨立地為氫原子、取代或未取代之烷基、取代或未取代之非芳香族碳環式基、取代或未取代之非芳香族雜環式基、取代或未取代之芳香族碳環式基、取代或未取代之芳香族雜環式基、取代或未取代之非芳香族碳環氧基羰基、取代或未取代之非芳香族雜環氧基羰基、取代或未取代之非芳香族碳環磺醯基、取代或未取代之烷基磺醯基，或是 R^7 及 R^8 與鍵結之碳原子一同形成取代或未取代之非芳香族碳環或取代或未取代之非芳香族雜環(以下，作為 1-1)。

Z^C 為 $-\text{CR}^7\text{R}^8-$ 、 $-\text{CR}^7=$ 或 $-\text{NR}^7-$ ， R^7 及 R^8 各自獨立地為氫原子、取代或未取代之烷基、取代或未取代之非芳香族碳環式基、取代或未取代之非芳香族雜環式基、取代或未取代之芳香族碳環式基、取代或未取代之芳香族雜環式基、取代或未取代之非芳香族碳環氧基羰基、取代或未取代之非芳香族雜環氧基羰基、取代或未取代之非芳香族碳環磺醯基、取代或未取代之烷基磺醯基，或是 R^7 及 R^8 可與鍵結之碳原子一同形成取代或未取代之非芳香族碳環或取代或未取代之非芳香族雜環(以下，作為 1-2)。

Z^C 為 $-\text{CR}^7\text{R}^8-$ 或 $-\text{NR}^7-$ ， R^7 及 R^8 各自獨立地為氫原子、取代或未取代之烷基、取代或未取代之非芳香族碳環式基、取代或未取代之非芳香族雜環式基、取代或未取代之芳香族碳環式基、取代或未取代之芳香族雜環式基、取代或未取代之非芳香族碳環氧基羰基、取代或未取代之非芳香族雜環氧基羰基、取代或未取代之非芳香族碳環磺醯基、取代或未取代之烷基磺醯基，或是 R^7 及 R^8 可與鍵結之碳原子一同形成取代或未取代之非芳香族碳環或取代或未取代之非芳香族雜環(以下，作為 1-3)。

Z^C 為 $-CR^7R^8-$ ， R^7 及 R^8 各自獨立地為氫原子、取代或未取代之烷基、取代或未取代之非芳香族碳環式基、取代或未取代之非芳香族雜環式基、取代或未取代之芳香族碳環式基、取代或未取代之芳香族雜環式基、取代或未取代之非芳香族碳環氧基羰基、取代或未取代之非芳香族雜環氧基羰基、取代或未取代之非芳香族碳環磺醯基、取代或未取代之烷基磺醯基，或是 R^7 及 R^8 可與鍵結之碳原子一同形成取代或未取代之非芳香族碳環或取代或未取代之非芳香族雜環(以下，作為 1-4)。

Z^C 為 $-NR^7-$ ， R^7 為氫原子、取代或未取代之烷基、取代或未取代之非芳香族碳環式基、取代或未取代之非芳香族雜環式基、取代或未取代之芳香族碳環式基、取代或未取代之芳香族雜環式基、取代或未取代之非芳香族碳環氧基羰基、取代或未取代之非芳香族雜環氧基羰基、取代或未取代之非芳香族碳環磺醯基或取代或未取代之烷基磺醯基(以下，作為 1-5)。

Z^C 為 $-CR^7R^8-$ 或 $-NR^7-$ ， R^7 及 R^8 各自獨立地為氫原子、取代或未取代之烷基、取代或未取代之非芳香族碳環式基、取代或未取代之非芳香族雜環式基、取代或未取代之芳香族碳環式基、取代或未取代之芳香族雜環式基、取代或未取代之非芳香族碳環氧基羰基、取代或未取代之非芳香族雜環氧基羰基、取代或未取代之非芳香族碳環磺醯基，或是 R^7 及 R^8 與鍵結之碳原子一同形成取代或未取代之非芳香族碳環或取代或未取代之非芳香族雜環(以下，作為 1-6)。

Z^C 為 $-CR^7R^8-$ ， R^7 及 R^8 各自獨立地為氫原子、取代或未取代之烷基、取代或未取代之非芳香族碳環式基、取代或未取代之非芳香族雜環式基，

或是 R^7 及 R^8 與鍵結之碳原子一同形成取代或未取代之非芳香族碳環或取代或未取代之非芳香族雜環(以下，作為 1-7)。

Z^C 為 $-NR^7-$ ， R^7 為氫原子、取代或未取代之烷基、取代或未取代之非芳香族碳環式基、取代或未取代之非芳香族雜環式基、取代或未取代之芳香族碳環式基、取代或未取代之芳香族雜環式基、取代或未取代之非芳香族碳環氧基羰基、取代或未取代之非芳香族雜環氧基羰基或取代或未取代之非芳香族碳環磺醯基(以下，作為 1-8)。

Z^C 為 $-CR^7R^8-$ 或 $-NR^7-$ ， R^7 及 R^8 各自獨立地為氫原子、經 1 個以上選自取代基群 c(取代基群 c：鹵素、羥基、烷基氧基、非芳香族碳環式基、經鹵素取代之非芳香族碳環式基、非芳香族雜環式基、非芳香族雜環羰基及芳香族碳環式基)之取代基取代之烷基或未取代之烷基、經 1 個以上選自取代基群 d(取代基群 d：鹵素、烷基氧基、氰基、羥基、鹵烷基及經苯基取代之烷基氧基)之取代基取代之非芳香族碳環式基或未取代之非芳香族碳環式基、經鹵烷基取代之非芳香族雜環式基或未取代之非芳香族雜環式基、經 1 個以上選自取代基群 e(取代基群 e：鹵素、烷基、鹵烷基、烷基氧基及氰基)之取代基取代之芳香族碳環式基或未取代之芳香族碳環式基、經 1 個以上選自取代基群 f(取代基群 f：烷基、鹵素、鹵烷基、烷基氧基、羥基及氰基)之取代基取代之芳香族雜環式基或未取代之芳香族雜環式基、未取代之非芳香族碳環氧基羰基、未取代之非芳香族雜環氧基羰基、未取代之非芳香族碳環磺醯基或 R^7 及 R^8 與鍵結之碳原子一同形成經鹵素取代之非芳香族碳環或未取代之非芳香族碳環或經 1 個以上選自取代基群 g(取代基群 g：烷基、鹵烷基、烷基羰基、經苯基取代之烷基氧基羰基、烷基氧基羰

基、非芳香族雜環式基、烷基胺甲醯基、非芳香族碳環式基、芳香族雜環式基及經鹵素取代之芳香族雜環式基)之取代基取代之非芳香族雜環或未取代之非芳香族雜環。(以下，作為 1-9)。

Z^C 為 $-CR^7R^8-$ ， R^7 及 R^8 各自獨立地為氫原子、未取代之烷基、未取代之非芳香族碳環式基、未取代之非芳香族雜環式基或 R^7 及 R^8 與鍵結之碳原子一同形成經鹵素取代之非芳香族碳環或未取代之非芳香族碳環或經 1 個以上選自取代基群 g 之取代基取代之非芳香族雜環或未取代之非芳香族雜環(以下，作為 1-10)。

Z^C 為 $-NR^7-$ ， R^7 為氫原子、經 1 個以上選自取代基群 c 之取代基取代之烷基或未取代之烷基、經 1 個以上選自取代基群 d 之取代基取代之非芳香族碳環式基或未取代之非芳香族碳環式基、經鹵烷基取代之非芳香族雜環式基或未取代之非芳香族雜環式基、經 1 個以上選自取代基群 e 之取代基取代之芳香族碳環式基或未取代之芳香族碳環式基、經 1 個以上選自取代基群 f 之取代基取代之芳香族雜環式基或未取代之芳香族雜環式基、未取代之非芳香族碳環氧基羰基、未取代之非芳香族雜環氧基羰基或未取代之非芳香族碳環磺醯基(以下，作為 1-11)。

Z^C 為 $-CR^7R^8-$ ， R^7 及 R^8 各自獨立地為未取代之烷基(以下，作為 1-12)。

Z^C 為 $-NR^7-$ ， R^7 為未取代之烷基(以下，作為 1-13)。

【0055】 R^4 為氫原子、取代或未取代之烷基氧基、取代或未取代之非芳香族雜環氧基、取代或未取代之非芳香族碳環氧基、取代或未取代之芳香族碳環氧基、取代或未取代之芳香族雜環氧基、取代或未取代之烷基、取代或未取代之烯基、取代或未取代之胺基、取代或未取代之胺甲醯基、

羥基、鹵素、取代或未取代之芳香族碳環式基、取代或未取代之芳香族雜環式基、取代或未取代之非芳香族雜環式基、取代或未取代之非芳香族碳環式基或取代或未取代之非芳香族雜環羰基，或是 R^4 及 R^U 與鍵結之碳原子一同形成取代或未取代之非芳香族雜環(以下，作為 m-1)。

R^4 為取代或未取代之烷基氧基、取代或未取代之非芳香族雜環氧基、取代或未取代之非芳香族碳環氧基、取代或未取代之芳香族碳環氧基、取代或未取代之芳香族雜環氧基、取代或未取代之烷基、取代或未取代之烯基、取代或未取代之胺基、取代或未取代之胺甲醯基、羥基、鹵素、取代或未取代之芳香族碳環式基、取代或未取代之芳香族雜環式基、取代或未取代之非芳香族雜環式基、取代或未取代之非芳香族碳環式基或取代或未取代之非芳香族雜環羰基，或是 R^4 及 R^U 與鍵結之碳原子一同形成取代或未取代之非芳香族雜環(以下，作為 m-2)。

R^4 為取代或未取代之烷基氧基、取代或未取代之非芳香族雜環氧基、取代或未取代之非芳香族碳環氧基、取代或未取代之芳香族碳環氧基、取代或未取代之烷基、取代或未取代之烯基、取代或未取代之胺基、取代或未取代之胺甲醯基、羥基、鹵素、取代或未取代之芳香族碳環式基、取代或未取代之芳香族雜環式基、取代或未取代之非芳香族雜環式基、取代或未取代之非芳香族碳環式基或取代或未取代之非芳香族雜環羰基，或是 R^4 及 R^U 與鍵結之碳原子一同形成取代或未取代之非芳香族雜環(以下，作為 m-3)。

R^4 為經 1 個以上選自取代基群 h(取代基群 h：鹵素、羥基、烷基氧基、氧基、烷基羰基氧基、取代芳香族雜環式基(取代基：烷基或烷基氧基)、非

芳香族雜環式基、取代非芳香族雜環式基(取代基：芳香族雜環式基、烷基或鹵素)、芳香族雜環胺基、芳香族碳環式基及經烷基氧基取代之芳香族碳環式基)之取代基取代之烷基氧基或未取代之烷基氧基；

經 1 個以上選自取代基群 j(取代基群 j：烷基、鹵素、鹵烷基、氰基烷基、烷基羰基、烷基胺甲醯基、烷基氧基羰基、烷基氧基烷基、烷基磺醯基烷基、非芳香族雜環式基、取代芳香族雜環式基(取代基：烷基、烷基氧基、鹵素、鹵烷基或氰基)、芳香族雜環式基、非芳香族碳環式基、經鹵素取代之非芳香族碳環式基、取代非芳香族雜環式基(取代基：鹵素或烷基羰基)、非芳香族雜環烷基、非芳香族碳環烷基、經鹵素取代之非芳香族碳環烷基、經烷基取代之芳香族雜環烷基、非芳香族雜環羰基、非芳香族碳環羰基、芳香族雜環羰基、芳香族碳環烷基氧基羰基及非芳香族碳環磺醯基)之取代基取代之非芳香族雜環氧基或未取代之非芳香族雜環氧基；

經 1 個以上選自取代基群 k(取代基群 k：烷基、鹵素、鹵烷基、烷基氧基、烷基磺醯基、鹵烷基胺基、烷基胺基、芳香族雜環式基、經鹵素取代之非芳香族雜環式基、非芳香族雜環式基、經鹵素取代之芳香族雜環式基、經鹵素取代之芳香族雜環胺基、經鹵素取代之非芳香族雜環烷基、非芳香族碳環氧基及經鹵素取代之非芳香族碳環亞胺基氧基)之取代基取代之非芳香族碳環氧基或未取代之非芳香族碳環氧基；

芳香族碳環氧基；

經 1 個以上選自取代基群 l(取代基群 l：鹵素、芳香族碳環式基、經烷基氧基取代之芳香族碳環式基、非芳香族雜環式基及取代非芳香族雜環式基(取代基：芳香族雜環式基、烷基或經鹵素取代之非芳香族雜環式基)及經

鹵素取代之非芳香族碳環氧基亞胺基)之取代基取代之烷基或未取代之烷基；

經 1 個以上選自取代基群 m(取代基群 m：經烷基氧基取代之芳香族碳環式基、非芳香族雜環式基及經芳香族碳環烷基氧基羰基取代之非芳香族雜環式基)之取代基取代之烯基或未取代之烯基；

經 1 個以上選自取代基群 n(取代基群 n：經烷基氧基取代之芳香族碳環烷基、經烷基氧基取代之芳香族碳環羰基、經芳香族雜環式基取代之非芳香族雜環式基、芳香族雜環式基、芳香族碳環磺醯基、芳香族碳環羰基、烷基及經鹵烷基取代之芳香族雜環式基)之取代基取代之胺基或未取代之胺基；

經鹵烷基取代之胺甲醯基或未取代之胺甲醯基；

羥基；

鹵素；

經烷基氧基烷基取代之芳香族碳環式基或未取代之芳香族碳環式基；

未取代之芳香族雜環式基；

經 1 個以上選自取代基群 o(取代基群 o：芳香族雜環式基、芳香族碳環烷基、芳香族雜環烷基及鹵烷基)之取代基之非芳香族雜環式基或未取代之非芳香族雜環式基；

經 1 個以上選自取代基群 p(取代基群 p：胺甲醯基及二烷基胺甲醯基)之取代基取代之非芳香族碳環式基或未取代之非芳香族碳環式基；

經 1 個以上選自取代基群 q(取代基群 q：芳香族雜環式基、鹵烷基、經鹵素取代之非芳香族雜環式基、經鹵素取代之芳香族雜環式基、鹵素及

烷基氧基)之取代基取代之非芳香族雜環羰基或未取代之非芳香族雜環羰基；

經鹵素取代之非芳香族碳環氧基亞胺基；

或是 R^4 及 R^U 與鍵結之碳原子一同形成經鹵素取代之非芳香族雜環或未取代之非芳香族雜環(以下，作為 m-4)。

R^4 為取代或未取代之烷基氧基、取代或未取代之非芳香族雜環氧基、取代或未取代之非芳香族碳環氧基、取代或未取代之胺甲醯基或取代或未取代之非芳香族雜環羰基(以下，作為 m-5)。

R^4 為經 1 個以上選自取代基群 h 之取代基取代之烷基氧基或未取代之烷基氧基、經 1 個以上選自取代基群 j 之取代基取代之非芳香族雜環氧基或未取代之非芳香族雜環氧基、經 1 個以上選自取代基群 k 之取代基取代之非芳香族碳環氧基或未取代之非芳香族碳環氧基、經鹵烷基取代之胺甲醯基或未取代之胺甲醯基或經 1 個以上選自取代基群 q 之取代基取代之非芳香族雜環羰基或未取代之非芳香族雜環羰基(以下，作為 m-6)。

R^4 為取代或未取代之烷基氧基、取代或未取代之非芳香族雜環氧基或取代或未取代之非芳香族碳環氧基(以下，作為 m-7)。

R^4 為經 1 個以上選自取代基群 h 之取代基取代之烷基氧基或未取代之烷基氧基、經 1 個以上選自取代基群 j 之取代基取代之非芳香族雜環氧基或未取代之非芳香族雜環氧基或經 1 個以上選自取代基群 k 之取代基取代之非芳香族碳環氧基或未取代之非芳香族碳環氧基(以下，作為 m-8)。

R^4 為取代或未取代之烷基氧基(以下，作為 m-9)。

R^4 為經 1 個以上選自取代基群 h 之取代基取代之烷基氧基或未取代之烷基氧基(以下，作為 m-10)。

R^4 為取代或未取代之非芳香族雜環氧基(以下，作為 m-11)。

R^4 為經 1 個以上選自取代基群 j 之取代基取代之非芳香族雜環氧基或未取代之非芳香族雜環氧基(以下，作為 m-12)。

R^4 為取代或未取代之非芳香族碳環氧基(以下，作為 m-13)。

R^4 為經 1 個以上選自取代基群 k 之取代基取代之非芳香族碳環氧基或未取代之非芳香族碳環氧基(以下，作為 m-14)。

R^4 為經 1 個以上選自取代基群 k 之取代基取代之非芳香族碳環氧基(以下，作為 m-15)。

R^4 為取代非芳香族碳環氧基(取代基：經鹵素取代之非芳香族雜環式基)(以下，作為 m-16)。

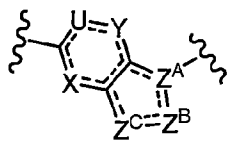
R^4 為取代非芳香族雜環氧基(取代基：芳香族雜環式基)(以下，作為 m-17)。

R^4 為取代非芳香族雜環氧基(取代基：經鹵素取代之芳香族雜環式基)(以下，作為 m-18)。

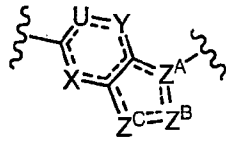
R^4 為取代非芳香族雜環氧基(取代基：鹵烷基)(以下，作為 m-19)。

R^4 為取代非芳香族碳環氧基(取代基：鹵烷基胺基)(以下，作為 m-20)。

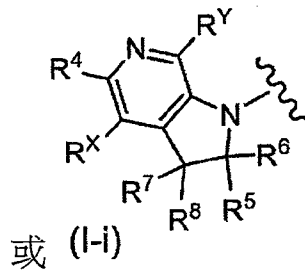
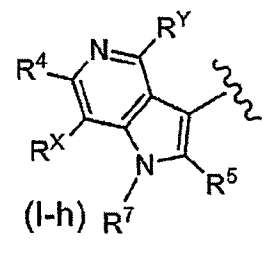
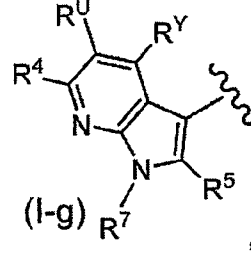
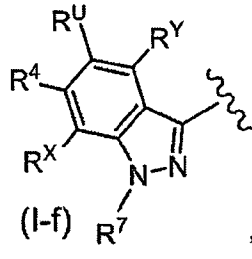
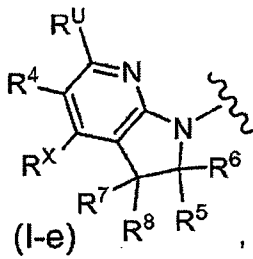
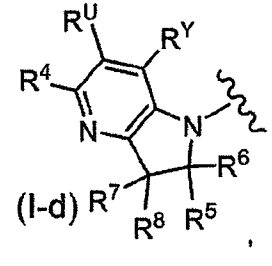
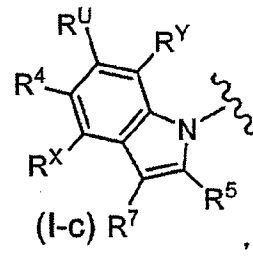
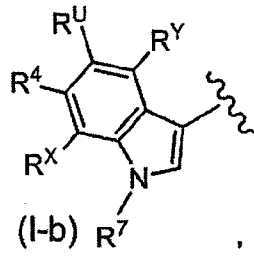
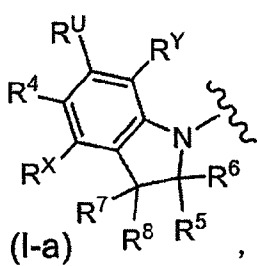
【0056】 再者，式(I)表示之化合物例示下列所示之具體例之所有組合態樣。



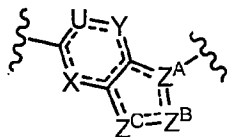
表示之基、 R^1 、 R^{1B} 、 R^{1C} 、 L 、 R^2 、 R^3 、 V 、 W 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^X 、 R^Y 、 R^V 、 R^W 、 R^U 及 R^4 之較佳態樣於以下表示。



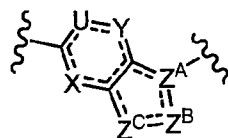
【0057】 表示之基為以下之(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)或(I-i)。



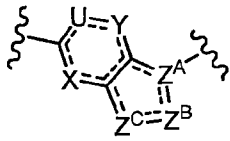
【0058】 下式表示之基為(I-a)、(I-b)、(I-h)或(I-i)。



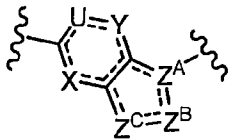
【0059】 下式表示之基為(I-a)、(I-b)或(I-i)。



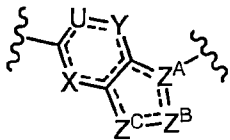
【0060】 下式表示之基為(I-a)或(I-b)。



【0061】 下式表示之基為(I-a)。



【0062】 下式表示之基為(I-b)。



【0063】 R^x 為氫原子、氰基、鹵素、取代或未取代之烷基或取代或未取代之胺甲醯基(以下，作為 ee-1)。

R^x 為氫原子、鹵素或取代或未取代之烷基(以下，作為 ee-2)。

R^x 為氫原子、鹵素或未取代之烷基(以下，作為 ee-3)。

R^x 為氫原子(以下，作為 ee-4)。

【0064】 R^y 為氫原子、氰基、鹵素、取代或未取代之烷基或取代或未取代之胺甲醯基(以下，作為 ff-1)。

R^y 為氫原子或鹵素(以下，作為 ff-2)。

R^y 為氫原子(以下，作為 ff-3)。

【0065】 R^U 為氫原子、取代或未取代之烷基氧基、取代或未取代之非芳香族雜環氧基、取代或未取代之非芳香族碳環氧基、取代或未取代之烷基、取代或未取代之烯基、取代或未取代之胺基、經基、鹵素、取代或未取代之芳香族碳環式基、取代或未取代之芳香族雜環式基、取代或未取代

之非芳香族雜環式基或取代或未取代之非芳香族碳環式基(以下，作為 gg-1)。

R^U 為氫原子、鹵素、取代或未取代之非芳香族碳環氧基、取代或未取代之非芳香族雜環氧基或取代或未取代之烷基氧基(以下，作為 gg-2)。

R^U 為氫原子、鹵素、經吡啶基取代之非芳香族碳環氧基或未取代之非芳香族碳環氧基、經氧雜環丁烷基取代之非芳香族雜環氧基或未取代之非芳香族雜環氧基或未取代之烷基氧基(以下，作為 gg-3)。

R^U 為氫原子(以下，作為 gg-4)。

【0066】 R^5 及 R^6 各自獨立地為氫原子、取代或未取代之非芳香族雜環式基、羥基或取代或未取代之烷基，或是 R^5 及 R^6 一同形成側氧基(以下，作為 kk-1)。

R^5 為氫原子、取代或未取代之非芳香族雜環式基、羥基或取代或未取代之烷基(以下，作為 kk-5)。

R^5 及 R^6 各自獨立地為氫原子、取代或未取代之非芳香族雜環式基，或是 R^5 及 R^6 一同形成側氧基(以下，作為 kk-6)。

R^5 為氫原子、取代或未取代之非芳香族雜環式基(以下，作為 kk-8)。

R^5 及 R^6 各自獨立地為氫原子(以下，作為 kk-9)。

R^5 為氫原子(以下，作為 kk-10)。

R^5 及 R^6 各自獨立地為氫原子、未取代之非芳香族雜環式基，或是 R^5 及 R^6 一同形成側氧基(以下，作為 kk-12)。

R^5 為氫原子、未取代之非芳香族雜環式基(以下，作為 kk-14)。

【0067】 R^7 及 R^8 各自獨立地為氫原子、取代或未取代之烷基、取代或未取代之非芳香族碳環式基、取代或未取代之非芳香族雜環式基、取代或未取代之芳香族碳環式基、取代或未取代之芳香族雜環式基、取代或未取代之非芳香族碳環氧基羰基、取代或未取代之非芳香族雜環氧基羰基、取代或未取代之非芳香族碳環磺醯基、取代或未取代之烷基磺醯基，或是 R^7 及 R^8 與鍵結之碳原子一同形成取代或未取代之非芳香族碳環或取代或未取代之非芳香族雜環(以下，作為 11-1)。

R^7 為氫原子、取代或未取代之烷基、取代或未取代之非芳香族碳環式基、取代或未取代之非芳香族雜環式基、取代或未取代之芳香族碳環式基、取代或未取代之芳香族雜環式基、取代或未取代之非芳香族碳環氧基羰基、取代或未取代之非芳香族雜環氧基羰基、取代或未取代之非芳香族碳環磺醯基或取代或未取代之烷基磺醯基(以下，作為 11-5)。

R^7 及 R^8 各自獨立地為氫原子、取代或未取代之烷基、取代或未取代之非芳香族碳環式基、取代或未取代之非芳香族雜環式基、取代或未取代之芳香族碳環式基、取代或未取代之芳香族雜環式基、取代或未取代之非芳香族碳環氧基羰基、取代或未取代之非芳香族雜環氧基羰基、取代或未取代之非芳香族碳環磺醯基，或是 R^7 及 R^8 與鍵結之碳原子一同形成取代或未取代之非芳香族碳環或取代或未取代之非芳香族雜環(以下，作為 11-6)。

R^7 及 R^8 各自獨立地為氫原子、取代或未取代之烷基、取代或未取代之非芳香族碳環式基、取代或未取代之非芳香族雜環式基，或是 R^7 及 R^8 與鍵結之碳原子一同形成取代或未取代之非芳香族碳環或取代或未取代之非芳香族雜環(以下，作為 11-7)。

R^7 為氫原子、取代或未取代之烷基、取代或未取代之非芳香族碳環式基、取代或未取代之非芳香族雜環式基、取代或未取代之芳香族碳環式基、取代或未取代之芳香族雜環式基、取代或未取代之非芳香族碳環氧基羰基、取代或未取代之非芳香族雜環氧基羰基或取代或未取代之非芳香族碳環磺醯基(以下，作為 11-8)。

R^7 及 R^8 各自獨立地為氫原子、經 1 個以上選自取代基群 c 之取代基取代之烷基或未取代之烷基、經 1 個以上選自取代基群 d 之取代基取代之非芳香族碳環式基或未取代之非芳香族碳環式基、經鹵烷基取代之非芳香族雜環式基或未取代之非芳香族雜環式基、經 1 個以上選自取代基群 e 之取代基取代之芳香族碳環式基或未取代之芳香族碳環式基、經 1 個以上選自取代基群 f 之取代基取代之芳香族雜環式基或未取代之芳香族雜環式基、未取代之非芳香族碳環氧基羰基、未取代之非芳香族雜環氧基羰基、未取代之非芳香族碳環磺醯基，或是 R^7 及 R^8 與鍵結之碳原子一同形成經鹵素取代之非芳香族碳環或未取代之非芳香族碳環或經 1 個以上選自取代基群 g 之取代基取代之非芳香族雜環或未取代之非芳香族雜環(以下，作為 11-9)。

R^7 及 R^8 各自獨立地為氫原子、未取代之烷基、未取代之非芳香族碳環式基、未取代之非芳香族雜環式基，或是 R^7 及 R^8 與鍵結之碳原子一同形成經鹵素取代之非芳香族碳環或未取代之非芳香族碳環或經 1 個以上選自取代基群 g 之取代基取代之非芳香族雜環或未取代之非芳香族雜環(以下，作為 11-10)。

R^7 及 R^8 各自獨立地為未取代之烷基(以下，作為 11-11)。

R^7 為氫原子、經 1 個以上選自取代基群 c 之取代基取代之烷基或未取代之烷基、經 1 個以上選自取代基群 d 之取代基取代之非芳香族碳環式基或未取代之非芳香族碳環式基、經鹵烷基取代之非芳香族雜環式基或未取代之非芳香族雜環式基、經 1 個以上選自取代基群 e 之取代基取代之芳香族碳環式基或未取代之芳香族碳環式基、經 1 個以上選自取代基群 f 之取代基取代之芳香族雜環式基或未取代之芳香族雜環式基、未取代之非芳香族碳環氧基羰基、未取代之非芳香族雜環氧基羰基或未取代之非芳香族碳環磺醯基(以下，作為 11-12)。

R^7 為未取代之烷基(以下，作為 11-13)。

R^7 及 R^8 與鍵結之碳原子一同形成未取代之非芳香族雜環(以下，作為 11-14)。

R^7 及 R^8 與鍵結之碳原子一同形成經鹵素取代之非芳香族碳環(以下，作為 11-15)。

R^7 為取代非芳香族碳環式基(取代基：鹵素)(以下，作為 11-16)。

R^7 為取代烷基(取代基：烷基氧基)(以下，作為 11-17)。

【0068】 R^1 為上述(a-1)、(a-2)或(a-3)。

【0069】 L 為上述(b-1)、(b-2)、(b-3)、(b-4)、(b-5)、(b-6)、(b-7)、(b-8)、(b-9)、(b-10)、(b-11)、(b-12)、(b-13)、(b-14)、(b-15)或(b-16)。

【0070】 R^2 為上述(c-1)、(c-2)或(c-3)。

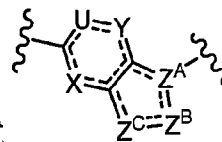
【0071】 R^3 為上述(d-1)、(d-2)、(d-3)、(d-4)或(d-5)。

【0072】 V 為上述(h-1)、(h-2)、(h-3)、(h-4)、(h-5)或(h-6)。

【0073】 W 為上述(i-1)、(i-2)、(i-3)或(i-4)。

【0074】 R^4 為上述(m-1)、(m-2)、(m-3)、(m-4)、(m-5)、(m-6)、(m-7)、(m-8)、(m-9)、(m-10)、(m-11)、(m-12)、(m-13)、(m-14)、(m-15)、(m-16)、(m-17)、(m-18)、(m-19)或(m-20)。

【0075】 (1-A)



就一種實施態樣而言，式(I)表示之化合物為式
為(I-a)，

R^x 為(cc-4)，

R^y 為(ff-3)，

R^u 為(gg-4)，

R^5 及 R^6 為(kk-9)，

R^7 及 R^8 為(ll-14)，

R^1 為(a-3)，

L 為(b-14)，

R^2 為(c-3)，

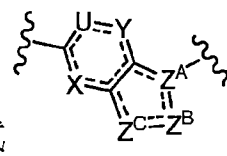
R^3 為(d-5)，

V 為(h-6)，

W 為(i-4)，

R^4 為(m-17)。

【0076】 (1-B)



就一種實施態樣而言，式(I)表示之化合物為式
為(I-b)，

R^x 為(ee-4)，

R^y 為(ff-3)，

R^U 為(gg-4)，

R^7 為(ll-15)，

R^1 為(a-3)，

L 為(b-14)，

R^2 為(c-3)，

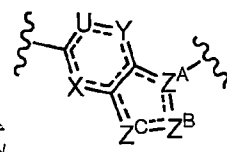
R^3 為(d-5)，

V 為(h-6)，

W 為(i-3)，

R^4 為(m-17)。

【0077】 (1-C)



就一種實施態樣而言，式(I)表示之化合物為式
為(I-b)，

R^x 為(ee-4)，

R^y 為(ff-3)，

R^U 為(gg-4)，

R^7 為(ll-15)，

R^1 為(a-3) ,

L 為(b-14) ,

R^2 為(c-3) ,

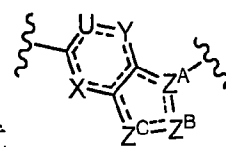
R^3 為(d-5) ,

V 為(h-6) ,

W 為(i-4) ,

R^4 為(m-16) 。

【0078】 (1-D)



就一種實施態樣而言，式(I)表示之化合物為式
為(I-b)：

R^x 為(ee-4) ,

R^y 為(ff-3) ,

R^u 為(gg-4) ,

R^7 為(ll-13) ,

R^1 為(a-3) ,

L 為(b-14) ,

R^2 為(c-3) ,

R^3 為(d-5) ,

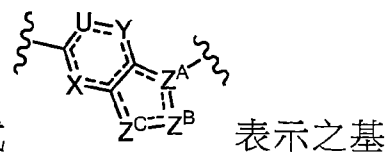
V 為(h-6) ,

W 為(i-4) ,

R^4 為(m-16) 。

【0079】 (1-E)

就一種實施態樣而言，式(I)表示之化合物為式
為(I-i)，



R^x 為(ee-4)，

R^y 為(ff-3)，

R^5 及 R^6 為(kk-9)，

R^7 及 R^8 為(ll-14)，

R^1 為(a-3)，

L 為(b-14)，

R^2 為(c-3)，

R^3 為(d-5)，

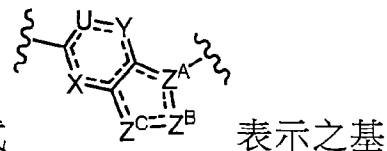
V 為(h-6)，

W 為(i-4)，

R^4 為(m-18)。

【0080】 (1-F)

就一種實施態樣而言，式(I)表示之化合物為式
為(I-a)，



R^x 為(ee-4)，

R^y 為(ff-3)，

R^u 為(gg-4)，

R^5 及 R^6 為(kk-9) ,

R^7 及 R^8 為(ll-14) ,

R^1 為(a-3) ,

L 為(b-14) ,

R^2 為(c-3) ,

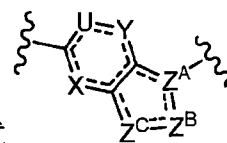
R^3 為(d-5) ,

V 為(h-6) ,

W 為(i-4) ,

R^4 為(m-16) 。

【0081】 (1-G)



就一種實施態樣而言，式(I)表示之化合物為式
為(I-a)：

R^x 為(ee-4) ,

R^y 為(ff-3) ,

R^u 為(gg-4) ,

R^5 及 R^6 為(kk-9) ,

R^7 及 R^8 為(ll-14) ,

R^1 為(a-3) ,

L 為(b-14) ,

R^2 為(c-3) ,

R^3 為(d-5) ,

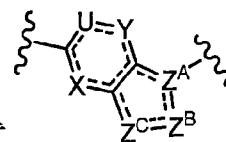
表示之基

V 為(h-6) ,

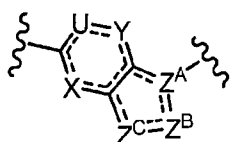
W 為(i-4) ,

R⁴ 為(m-19) 。

(1-H)



就一種實施態樣而言，式(I)表示之化合物為式
為(I-a) ,



R^x 為(ee-4) ,

R^y 為(ff-3) ,

R^u 為(gg-4) ,

R⁵ 及 R⁶ 為(kk-9) ,

R⁷ 及 R⁸ 為(ll-14) ,

R¹ 為(a-3) ,

L 為(b-14) ,

R² 為(c-3) ,

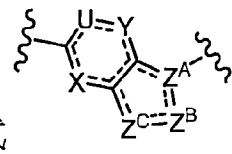
R³ 為(d-5) ,

V 為(h-6) ,

W 為(i-4) ,

R⁴ 為(m-20) 。

(1-I)



就一種實施態樣而言，式(I)表示之化合物為式
為(I-b)，

R^x 為(ee-4)，

R^y 為(ff-3)，

R^u 為(gg-4)，

R^7 為(ll-17)，

R^1 為(a-3)，

L 為(b-14)，

R^2 為(c-3)，

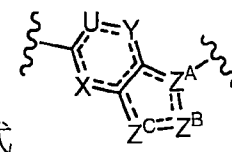
R^3 為(d-5)，

V 為(h-6)，

W 為(i-4)，

R^4 為(m-16)。

【0082】 (1-J)



就一種實施態樣而言，式(I)表示之化合物為式
為(I-a)，

R^x 為(ee-4)，

R^y 為(ff-3)，

R^u 為(gg-4)，

R^5 及 R^6 為(kk-9)，

R^7 及 R^8 為(II-11) ,

R^1 為(a-3) ,

L 為(b-14) ,

R^2 為(c-3) ,

R^3 為(d-5) ,

V 為(h-6) ,

W 為(i-4) ,

R^4 為(m-16) 。

【0083】 式(I)表示之化合物不限定於特定之異構物，包含所有可能之異構物(例如酮-烯醇異構物、亞胺-烯胺異構物、非對映異構物、光學異構物、旋轉異構物等)、消旋體或此等之混合物。

【0084】 式(I)表示之化合物之一個以上之氫、碳及/或其他原子分別可經氫、碳及/或其他原子之同位素取代。此等同位素之例分別為如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I 及 ^{36}Cl 般包含氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘及氯。式(I)表示之化合物亦包含經如此之同位素取代之化合物。該經同位素取代之化合物亦可用作為醫藥品，包含式(I)表示之化合物之所有放射性標識體。又，用以製造該「放射性標識體」之「放射性標識化方法」亦包含於本發明，該「放射性標識體」可用作為代謝藥物動態研究、結合分析中之研究及/或診斷工具。

【0085】 式(I)表示之化合物之放射性標識體可以該技術領域周知之方法調製。例如，式(I)表示之氫標識化合物可經由使用氫之催化性脫鹵素化反應，於式(I)表示之特定化合物中導入而氫調製。此方法包含於適當之

催化劑，例如 Pd/C 存在下，於鹼存在下或不存在下，使式(I)表示之化合物與適當之經鹵素取代之前驅物及氬氣體進行反應。用於調製氬標識化合物之其他適當方法可參照“Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds(Part A), Chapter 6(1987 年)”。¹⁴C-標識化合物可經由使用具有 ¹⁴C 碳之原料調製。

【0086】 式(I)表示之化合物之製藥上容許之鹽可列舉例如：式(I)表示之化合物與鹼金屬(例如鋰、鈉、鉀等)、鹼土金屬(例如鈣、鋇等)、鎂、過渡金屬(例如鋅、鐵等)、氨、有機鹼(例如三甲胺、三乙胺、二環己胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、葡甲胺(Meglumine)、乙二胺、吡啶、甲基吡啶、喹啉等)及胺基酸等之鹽；或式(I)表示之化合物與無機酸(例如鹽酸、硫酸、硝酸、碳酸、氫溴酸、磷酸、氫碘酸等)及有機酸(例如甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、檸檬酸、乳酸、酒石酸、草酸、馬來酸、富馬酸、琥珀酸、扁桃酸、戊二酸、蘋果酸、苯甲酸、鄰苯二甲酸、抗壞血酸、苯磺酸、對甲磺酸、甲磺酸、乙磺酸、三氟乙酸等)之鹽。此等鹽可經由通常進行之方法形成。

【0087】 本發明之式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽有形成溶劑化物(例如水合物等)、共結晶及/或多晶型之情況，本發明亦包含此等之各種溶劑化物、共結晶及多晶型。「溶劑化物」係對於式(I)表示之化合物可與任意數之溶劑分子(例如水分子等)配位。藉由將式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽放置於大氣中，有吸取水分而附著吸附水之情況或形成水合物之情況。又，有將式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽進行再結晶，形成多晶型之情況。「共結晶」係指式(I)表示之化合物或鹽與互補分

子(counter molecular)存在於同一結晶格子內，可含有任意數目之互補分子。

【0088】本發明之式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽有形成前藥(prodrug)之情況，本發明亦包含如此之各種前藥。前藥為具有可化學或代謝性分解之基之本發明化合物之衍生物，為藉由加溶劑分解或於生理學條件下，於生體內(in-vivo)成為藥學性活性之本發明化合物之化合物。前藥包含於生體內之生理條件下受到酵素氧化、還原、水解等，轉換為式(I)表示之化合物之化合物、藉由胃酸等水解轉換為式(I)表示之化合物之化合物等。選擇適當之前藥衍生物之方法及製造方法記載於例如“Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam, 1985”。有前藥本身具有活性之情況。

【0089】式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽具有羥基時可例示例如將具有羥基之化合物與適當之醯鹵、適當之酸酐、適當之磺醯氯、適當之磺醯酸酐及混合酸酐進行反應或藉由使用縮合劑進行反應製造之醯氧衍生物或如磺醯氧衍生物之前藥。可列舉例如： CH_3COO^- 、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{COO}^-$ 、 tert-BuCOO^- 、 $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COO}^-$ 、 PhCOO^- 、 $(m\text{-NaOOCPh})\text{COO}^-$ 、 $\text{NaOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COO}^-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}^-$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{COO}^-$ 、 CH_3SO_3^- 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_3^-$ 、 CF_3SO_3^- 、 $\text{CH}_2\text{FSO}_3^-$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_3^-$ 、 $p\text{-CH}_3\text{O-PhSO}_3^-$ 、 PhSO_3^- 、 $p\text{-CH}_3\text{PhSO}_3^-$ 。

【0090】以下表示之製劑例只是例示，不是意圖對發明之範圍作任何之限定。

本發明之化合物可藉由任意之以往之路徑，尤其是經腸，例如經口時例如以錠劑或膠囊劑之形態，或非經口時例如以注射液劑或懸濁劑之形態，

於局部時例如以洗劑、凝膠劑、軟膏劑或乳膏劑之形態或以經鼻形態或栓劑形態作為醫藥組成物投予。含有與至少 1 種藥學上容許之載體或稀釋劑一同之遊離形態或藥學上容許之鹽之形態之本發明化合物之醫藥組成物，係可利用以往之方法，藉由混合、造粒或塗覆法製造。例如，經口用組成物可作成含有賦形劑、崩解劑、結合劑、潤滑劑等及有效成分等之錠劑、顆粒劑、膠囊劑。又，注射用組成物可作成溶液劑或懸濁劑，亦可進行滅菌，又，亦可含有保存劑、穩定化劑、緩衝化劑等。

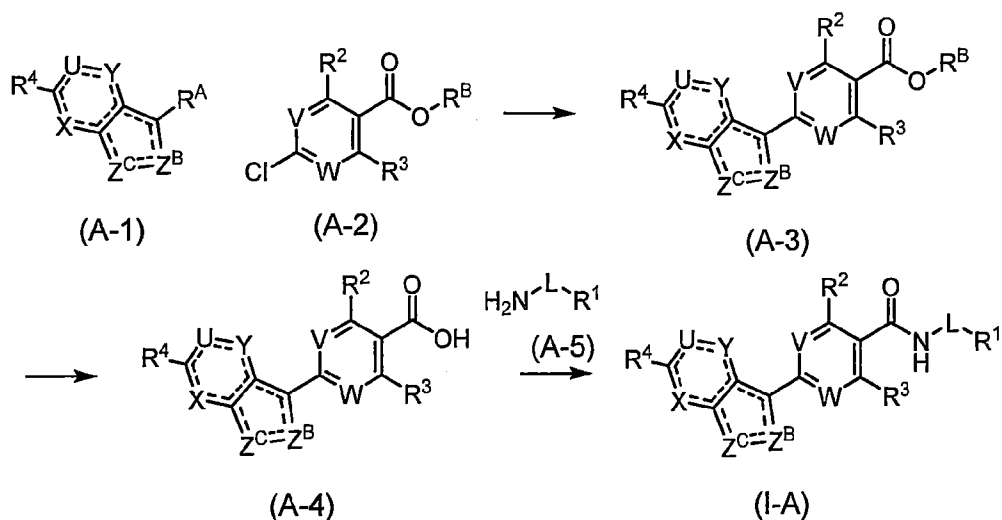
【0091】 本發明之化合物係對由 RSV 誘發之下列症狀有用。惟，由 RSV 誘發之症狀包含從輕症之類感冒症狀至重症之細支氣管炎或肺炎等下呼吸道疾病等各種。亦即，本發明之化合物係對咳嗽、流鼻水、發燒等感冒症狀，進一步重症化所引起之氣喘、呼吸壓抑等症狀有用，進一步，本發明之化合物係對此等症狀惡化產生之細支氣管炎、肺炎等疾病有用。

【0092】 (本發明化合物之製造法)

本發明之式(I)表示之化合物可藉由例如下述表示之一般合成法製造。萃取、精製等可以於通常有機化學之實驗進行之處理進行之。

本發明之化合物可邊參考於該領域公知之手法合成。

【0093】 (A 法)



(式中，各符號與上述同意義，R^A 為 -B(OH)₂、-Sn(C1-C6 烷基)₃ 等，R^B 為 C1-C6 烷基等)

第 1 步驟

化合物(A-1)及化合物(A-2)於四氫呋喃、甲苯、二甲基甲醯胺、1,4-二噁烷、乙醇、水等單獨或混合溶劑中，添加肆(三苯基膦)鈣、雙(三苯基膦)二氯化鈣(II)、雙(三-第三丁基膦)鈣私金屬觸媒及碳酸鉀或碳酸氫鈉、磷酸鈉或磷酸氫鈉、磷酸鉀、磷酸氫鉀、氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀、第三丁醇鉀等鹼，於 20°C 至溶劑之回流溫度進行 0.1 小時至 48 小時，較佳為 0.5 小時至 12 小時的反應，藉此可獲得化合物(A-3)。

【0094】 第 2 步驟

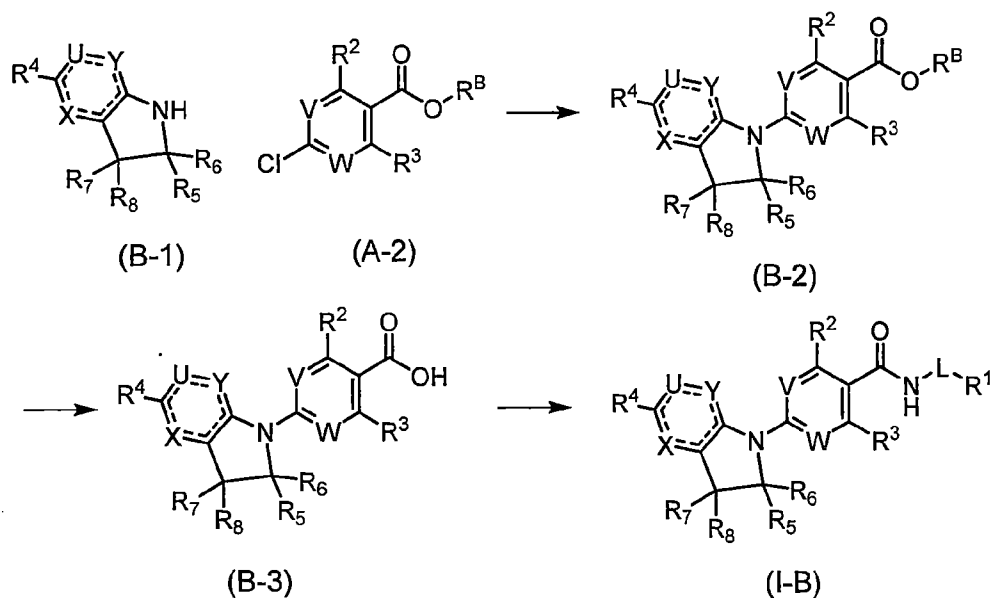
化合物(A-3)之羧酸保護基之脫保護反應可以例如 Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green(John Wiley & Sons)等中記載之通常之方法進行。

【0095】 第 3 步驟

化合物(A-4)於二甲基甲醯胺、四氫呋喃、二氯甲烷、乙腈、水等單獨或混合溶劑中，於三乙胺、吡啶、二異丙胺、1-甲基咪唑等鹼存在下或不存在下，藉由使用二環己基碳二亞胺、羰基二咪唑、EDC·HCl、HATU等脫水縮合劑使化合物(A-5)進行反應，藉此可獲得化合物(I-A)。

又，亦可於化合物(A-4)中，於四氫呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷、二甲基甲醯胺等溶劑存在下，於吡啶、三乙胺、二異丙胺、1-甲基咪唑等鹼存在下或不存在下，添加亞硫醯氯或草醯氯等醯化試藥使醯氯生成，添加化合物(A-5)，於-20℃至60℃，較佳於-10℃至30℃進行反應0.1小時至24小時，較佳為0.5小時至12小時，藉此可獲得化合物(I-A)。

【0096】(B法)



(式中，各符號與上述同意義)

第1步驟

化合物(B-1)於1,4-二噁烷、甲苯、四氫呋喃、二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯啉酮等溶劑中，於三乙胺、二異丙胺、碳酸銻、碳酸鉀、氫化鈉等鹼

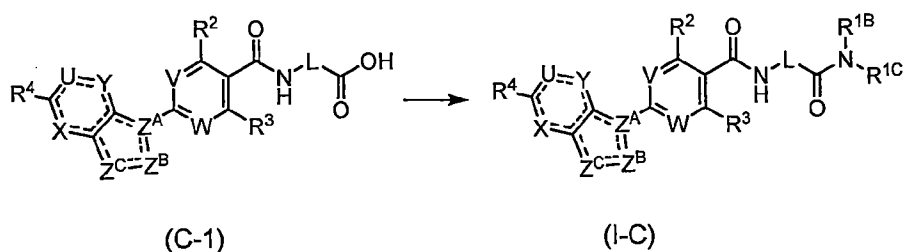
存在下或不存在下，或於甲苯磺酸、乙酸、氯化氫、硫酸等酸存在下或不存在下，添加化合物(A-2)，於 20°C 至溶劑之回流溫度，較佳於 40°C 至 120°C 進行反應 0.1 小時至 48 小時，較佳為 0.5 小時至 12 小時，藉此可獲得化合物(B-2)。

又，化合物(B-1)於 1,4-二噁烷、甲苯、四氫呋喃、二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯啉酮、丁醇、水等單獨或混合溶劑中，於 Xantphos 或二苯基膦二茂鐵、X-Phos 等之配位基存在下或不存在下，添加乙酸鈣、雙(二苯亞甲基丙酮)鈣、四(三苯基膦)鈣、雙(三苯基膦)二氯化鈣(II)、雙(三-第三丁基膦)等金屬觸媒及第三丁醇鉀、第三丁醇鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、磷酸鈉、磷酸氫鈉、氫氧化鋰，氫氧化鈉等鹼，與化合物(A-2)於 20°C 至溶劑之回流溫度，根據情況於微波照射下之溫度進行反應 0.1 小時至 48 小時，較佳為 0.5 小時至 12 小時，藉此可獲得化合物(B-2)。

【0097】 第 2 步驟至第 3 步驟

使用化合物(B-2)，藉由實施 A 法之第 2 步驟至第 3 步驟，可獲得化合物(I-B)。

【0098】 (C 法)

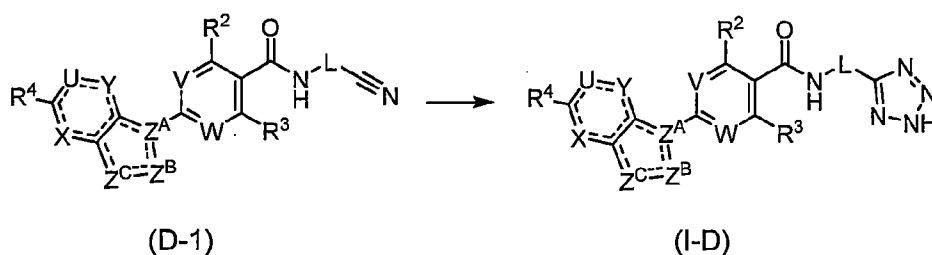


(式中，各符號與上述同意義)

第 1 步驟

化合物(C-1)於二甲基甲醯胺、四氫呋喃、二氯甲烷、乙腈、水等單獨或混合溶劑中，添加二環己基碳二亞胺、羰基二咪唑、EDC·HCl、HATU等脫水縮合劑，再添加 $\text{NHR}^{1\text{B}}\text{R}^{1\text{C}}$ 及三乙胺、吡啶、二異丙胺、1-甲基咪唑、氫化鈉等鹼進行反應，藉此可獲得化合物(I-C)。

【0099】 (D 法)

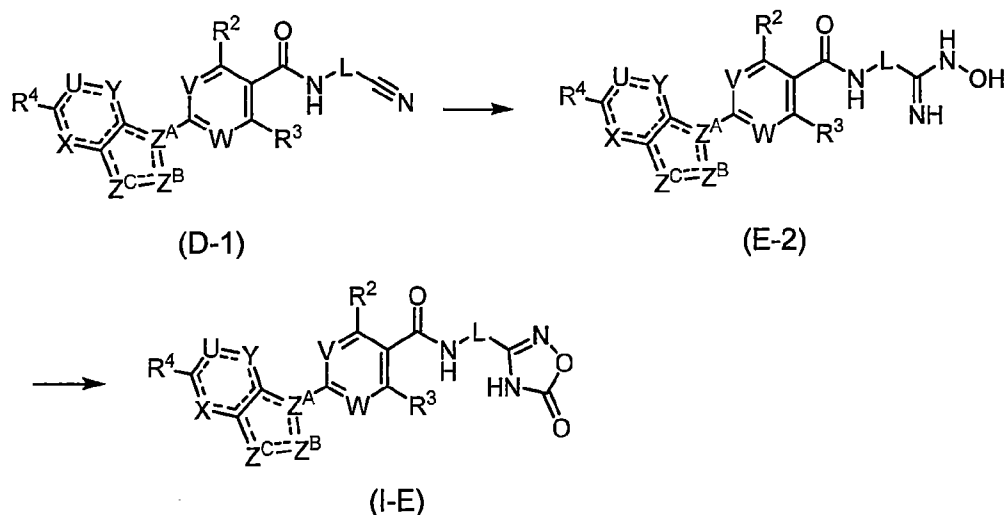


(式中，各符號與上述同意義)

第 1 步驟

化合物(D-1)於 1,4-二噁烷、二甲基甲醯胺、水等單獨或混合溶劑中，於二丁基錫烷、氯化鋅、氯化銨等添加劑存在下，將三甲基疊氮矽烷、疊氮化鈉、三丁基疊氮化錫等疊氮化合物於 60°C 至溶劑之回流溫度，根據情況於微波照射下之溫度進行反應 0.5 至 48 小時，較佳為 1 小時至 4 小時，藉此可獲得化合物(I-D)。

【0100】 (E 法)



(式中，各符號與上述同意義)

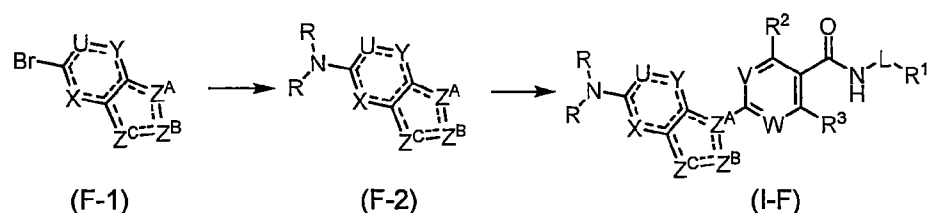
第 1 步驟

化合物(D-1)於甲醇、乙醇、四氫呋喃、水等單獨或混合溶劑中，於碳酸鉀或三乙胺等鹼存在下或不存在下，添加羥胺等，於室溫至溶劑之回流溫度，根據情況於微波照射下之溫度進行反應，藉此可獲得化合物(E-2)。

【0101】 第 2 步驟

化合物(E-2)於二甲基甲醯胺、氯仿、二氯甲烷、四氫呋喃、甲苯等單獨或混合溶劑中，添加三乙胺、DBU、碳酸鉀等鹼及 1,1'-羰基二咪唑或氯甲酸乙酯，於室溫至溶劑之回流溫度進行反應，藉此可獲得化合物(I-E)。

【0102】 (F 法)



(式中，R 為獨立，選自取代基群 n 之基，其他之各符號與上述同意義)

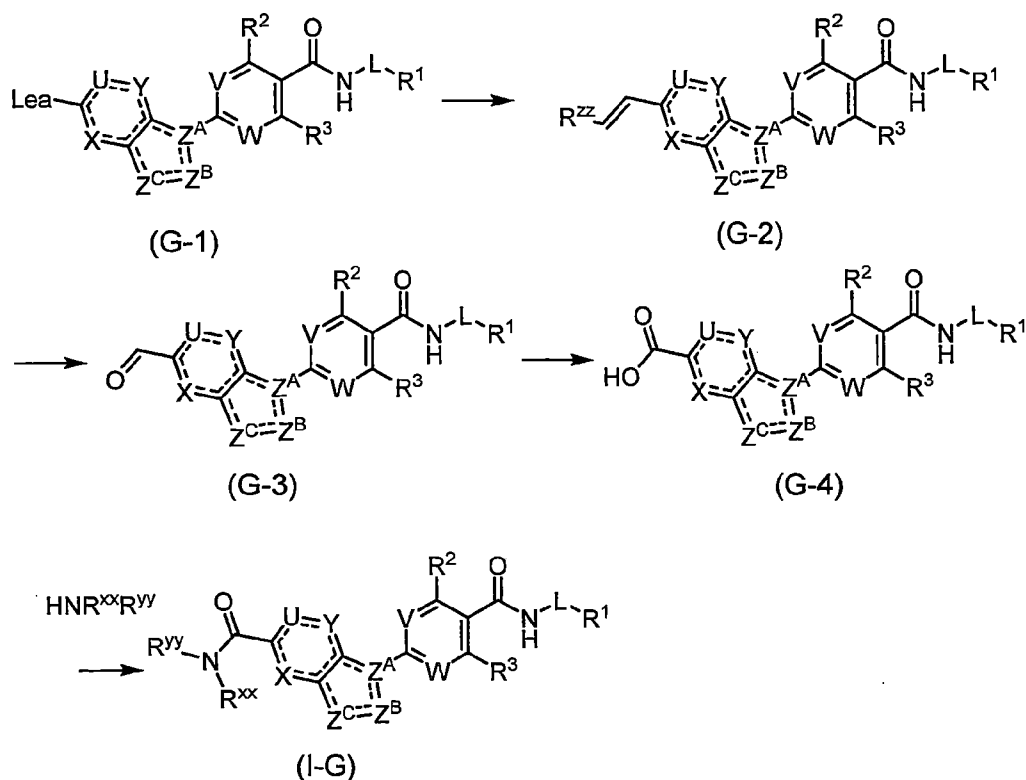
第 1 步驟

化合物(F-1)於 1,4-二噁烷、甲苯、四氫呋喃、二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯啉酮、丁醇、水等單獨或混合溶劑中，於 Xantphos 或二苯基膦二茂鐵、X-Phos、BINAP 等配位基存在下或不存在下，添加乙酸鈣、雙(二苯亞甲基丙酮)鈣、四(三苯基膦)鈣、雙(三苯基膦)二氯化鈣(II)、雙(三-第三丁基膦)等金屬觸媒及第三丁醇鉀、第三丁醇鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈣、磷酸鈉、磷酸氫鈉、氫氧化鋰，氫氧化鈉等鹼，與胺於 20°C 至溶劑之回流溫度，根據情況於微波照射下之溫度進行反應 0.1 小時至 48 小時，較佳為 0.5 小時至 12 小時，藉此可獲得化合物(F-2)。

【0103】 第 2 步驟

使用化合物(F-2)，實施 A 法之第 1 步驟或 B 法之第 1 步驟，藉此可獲得化合物(I-F)。

【0104】 (G 法)



(式中，各符號與上述同意義，Lea 為脫離基、 R^{zz} 為氫原子、C1-C6 烷基等， R^{xx} 及 R^{yy} 各自獨立地為氫原子、C1-C6 烷基等，或是， R^{xx} 及 R^{yy} 與隣接之氮原子一同形成環)

第 1 步驟

對化合物(G-1)實施 A 法之第 1 步驟，藉此可獲得化合物(G-2)。

【0105】 第 2 步驟

化合物(G-2)於 1,4-二噁烷、四氫呋喃、水等混合溶劑中，添加高碘酸鈉或過一硫酸氫鉀(oxone)及氯化鈎或鐵酸鉀進行反應，藉此可獲得化合物(G-3)。或是，藉由進行臭氧分解獲得臭氧化物，以鋅或二甲硫醚、三苯基膦等還原劑進行處理，藉此可獲得化合物(G-3)。

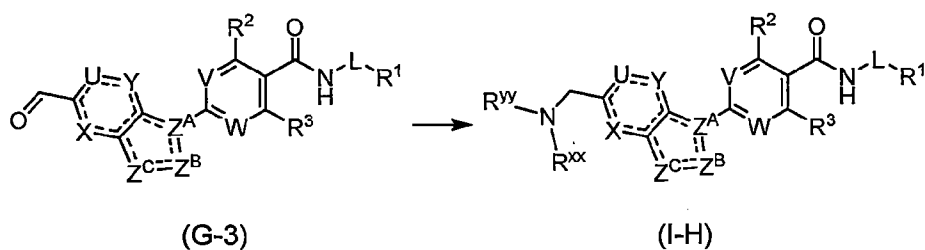
【0106】 第 3 步驟

化合物(G-3)於四氫呋喃或第三丁醇、水等單獨或混合溶劑中，於 2-甲基-2-丁烯或胺磺酸等存在下，添加磷酸二氫鈉及亞氯酸鈉等進行反應，藉此可獲得化合物(G-4)。

【0107】 第 4 步驟

藉由對化合物(G-4)實施 C 法之第 1 步驟，可獲得化合物(I-G)。

【0108】 (H 法)

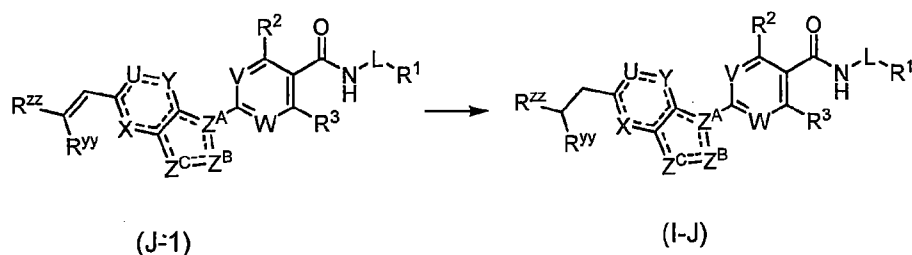


(式中，各符號與上述同意義， R^{xx} 及 R^{yy} 為氫原子、C1-C6 烷基， R^{xx} 及 R^{yy} 與隣接之氮原子一同形成環等)

第 1 步驟

化合物(G-3)於氯仿、四氫呋喃、乙腈、乙酸等單獨或混合溶劑中，添加 $NHR^{yy}R^{xx}$ 及三乙醯氧基硼氫化鈉或 2-甲基吡啶硼烷等還原劑，於室溫至溶劑之回流溫度進行反應 0.1 小時至 48 小時，較佳為 0.5 小時至 8 小時，藉此可獲得化合物(I-H)。

【0109】 (J 法)



(式中，各符號與上述同意義， R^{zz} 及 R^{yy} 為氫原子、C1-C6 烷基、芳香族碳環式基、芳香族雜環式基等)

第 1 步驟

化合物(J-1)於四氫呋喃、甲醇、甲苯、氯仿等單獨或混合溶劑中，於鈀碳或氫氧化鈀、雷氏鎳、氧化鉑等非均相觸媒存在下，進行接觸氫化，藉此可獲得化合物(I-J)。

【0110】 本發明之化合物由於具有抗 RSV 作用，亦即具有細胞病變作用(CPE(Cytopathic Effect、細胞病變效果))抑制作用，可用作為細支氣管炎、肺炎等疾病之治療劑及/或預防劑。

再者，本發明化合物具備作為醫藥之有用性，較佳為具有下述中之任一一個或複數個優異特徵。

- a) 對於 CYP 酵素(例如 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 等)之抑制作用弱。
- b) 顯示高生體可用率、適度之清除率(clearance)等良好之藥物動態。
- c) 代謝穩定性高。
- d) 對於 CYP 酵素(例如 CYP3A4)，於本說明書中記載之測定條件之濃度範圍內未顯示不可逆的抑制作用。
- e) 未具有誘突變性(Mutagenicity)。
- f) 心血管系之風險低。
- g) 顯示高溶解性。
- h) 具有高 RSV A 型 CPE 抑制作用及高 RSV B 型抑制作用。
- i) 使肺內病毒量減少。

【0111】 本發明之醫藥組成物可以經口、非經口之任一方法投予。非經口投予之方法可列舉：經皮、皮下、靜脈內、動脈內、肌肉內、腹腔內、經黏膜、吸入、經鼻、點眼、點耳、陰道內投予等。

【0112】 經口投予時，可依照常法調製成內用固形製劑(例如錠劑、散劑、顆粒劑、膠囊劑、丸劑、薄膜劑等)、內用液劑(例如懸濁劑、乳劑、酏劑、糖漿劑、檸檬水劑、酒精劑、芳香水劑、萃取劑、煎劑、酊劑等)等通常人使用之任一劑型投予。錠劑可為：糖衣錠、薄膜塗覆錠、腸溶性塗覆錠、徐放錠、喉錠、舌下錠、頰含片、咀嚼錠或口腔內崩解錠，散劑及顆粒劑亦可為乾糖漿，膠囊劑可為軟膠囊劑、微膠囊劑或緩釋性膠囊劑。

【0113】非經口投予時，可較佳地以注射劑、點滴劑、外用劑(例如點眼劑、點鼻劑、點耳劑、噴霧劑、吸入劑、洗劑、注入劑、塗布劑、含嗽劑、浣腸劑、軟膏劑、硬膏劑、果凍劑、乳膏劑、貼劑、膏藥劑、外用散劑、栓劑等)等通常使用之任一劑型進行投予。注射劑亦可為 O/W、W/O、O/W/O、W/O/W 型等乳劑。

【0114】本發明化合物之有效量因應所需可混合適合其劑型之賦形劑、結合劑、崩解劑、潤滑劑等各種醫藥用添加劑，而作成醫藥組成物。再者，該醫藥組成物藉由適當變更本發明化合物之有效量、劑型及/或各種醫藥用添加劑，可作成小兒用、高齡者用、重症病患用或手術用之醫藥組成物。例如，小兒用醫藥組成物可對新生兒(出生後未滿 4 週)、嬰兒(出生後 4 週至未滿 1 歲)、幼兒(1 歲以上未滿 7 歲)、小兒(7 歲以上未滿 15 歲)或 15 歲至 18 歲之病患投予。例如，高齡者用醫藥組成物可對 65 歲以上之病患投予。

【0115】本發明醫藥組成物之投予量較佳是考量病患之年齡、體重、疾病之種類或程度、投予路徑等而設定，經口投予時，通常在 0.05 至 100mg/kg/日，較佳在 0.1 至 10mg/kg/日之範圍內。非經口投予時，依投予路徑有很大差異，但通常在 0.005 至 10mg/kg/日，較佳在 0.01 至 1mg/kg/日之範圍內。可將此以 1 日 1 次至分成數次投予。

【0116】本發明化合物以增強該化合物之作用或減低該化合物之投予量為目的可與 L 蛋白抑制劑、F 蛋白抑制劑、N 蛋白酵素抑制劑等(以下，稱為併用藥劑)組合使用。此時，本發明化合物與併用藥劑之投予時期無限定。對於投予對象，此等可同時投予，亦可以時間差投予。再者，本發明

化合物與併用藥劑可作為含有各個活性成分之 2 種以上之製劑投予，亦可作為含有此等活性成分之單一製劑投予。

【0117】 併用藥劑之投予量可以臨床上使用之用量為基準適當地選擇。又，本發明化合物與併用藥劑之調配比可藉由投予對象、投予路徑、對象疾病、症狀、組合等適當地選擇。例如，投予對象為人類時，相對於本發明化合物 1 重量分，併用藥劑可使用 0.01 至 100 重量分。

[實施例]

【0118】 以下列舉實施例及參考例以及試驗例，更詳細地說明本發明，惟，本發明不限定於此等。

【0119】 又，以下表示本說明書中使用之簡稱之意思。

Boc₂O：二碳酸二-第三丁酯

DIAD：偶氮二羧酸二異丙酯

DMEAD：偶氮二羧酸雙(2-甲氧基乙酯)

DMAP：4-二甲基胺基吡啶

HATU：O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸鹽

Me₄tBuXphos：2-二-第三丁基膦基-3,4,5,6-四甲基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯

TolBINAP：2,2'-雙(二-對-甲苯基膦基)-1,1'-聯萘

Ts：對甲苯磺醯基

Pd₂(dba)₃：三(二苯亞甲基丙酮)雙鈹

PdCl₂(dppf)：[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈹(II) 二氯甲烷加合物

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$: 四(三苯基膦)鈀

Xantphos Pd G3 : [(4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕噸)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈀(II)甲磺酸鹽

Xantphos Pd G2 : 氯[(4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕噸)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈀(II)

X-Phos : 2,4,6-三異丙基-2'-(二環己基膦基)聯苯

【0120】 (化合物之鑑定方法)

於各實施例獲得之 NMR 分析係以 400MHz 進行，使用 DMSO-d_6 、 CDCl_3 測定之。又，顯示 NMR 數據時存在有未記載所有測定之峰之情況。

說明書中有 RT 表示於 LC/MS：液體層析/質量分析之停留時間，以下述之條件測定。

(方法 1)

管柱：ACQUITY UPLC(註冊商標)BEH C18 (1.7 μm i. d. 2.1x50mm)

(Waters)

流速：0.8 mL/分鐘

UV 檢測波長：254nm(檢測範圍 190-500nm)

移動相：[A]為含有 0.1%甲酸之水溶液，[B]為含有 0.1%甲酸之乙腈溶液

梯度：於 3.5 分鐘進行 5%-100%溶劑[B]之線性梯度後，維持 0.5 分鐘、100%溶劑[B]。

(方法 2)

管柱：ACQUITY UPLC(註冊商標)BEH C18 (1.7 μ m i. d. 2.1x50mm)

(Waters)

流速：0.8 mL/分鐘

UV 檢測波長：254nm(檢測範圍 190-400nm)

移動相：[A]為含有 0.1%甲酸之水溶液，[B]為含有 0.1%甲酸之乙腈
溶液

梯度：於 3.5 分鐘進行 5%-100%溶劑[B]之線性梯度後，維持 0.5 分
鐘、100%溶劑[B]。

(方法 3)

管柱：Shim-pack XR-ODS(2.2 μ m、i.d. 50x3.0mm) (Shimadzu)

流速：1.6mL/分鐘

UV 檢測波長：254nm(檢測範圍 190-800nm)

移動相：[A]為含有 0.1%甲酸之水溶液，[B]為含有 0.1%甲酸之乙腈
溶液

梯度：進行 3 分鐘 10%-100%溶劑[B]之線性梯度，維持 0.5 分鐘、
100%溶劑[B]。

(方法 4)

管柱：ACQUITY UPLC(註冊商標)BEH C18 (1.7 μ m i. d. 2.1x50mm)

(Waters)

流速：0.8 mL/分鐘

UV 檢測波長：254nm(檢測範圍 210-500nm)

移動相：[A]為含有 0.1%甲酸之水溶液，[B]為含有 0.1%甲酸之乙腈
溶液

梯度：於 3.5 分鐘進行 5%-100%溶劑[B]之線性梯度後，維持 0.5 分
鐘、100%溶劑[B]。

(方法 5)

管柱：ACQUITY UPLC(註冊商標)BEH C18 (1.7 μ m i. d. 2.1x50mm)

(Waters)

流速：0.8 mL/分鐘

UV 檢測波長：254nm (檢測範圍 190-500nm)

移動相：[A]為含有 10mM 碳酸銨之水溶液，[B]為乙腈

梯度：於 3.5 分鐘進行 5%-100%溶劑[B]之線性梯度後，維持 0.5 分
鐘、100%溶劑[B]。

(方法 6)

管柱：ACQUITY UPLC(註冊商標)BEH C18 (1.7 μ m i. d. 2.1x50mm)

(Waters)

流速：0.8 mL/分鐘

UV 檢測波長：254nm (檢測範圍 190-400nm)

移動相：[A]為含有 10mM 碳酸銨之水溶液，[B]為乙腈

梯度：於 3.5 分鐘進行 5%-100%溶劑[B]之線性梯度後，維持 0.5 分
鐘、100%溶劑[B]。

(方法 7)

管柱：ACQUITY UPLC(註冊商標)BEH C18 (1.7 μ m i. d. 2.1x50mm)

(Waters)

流速：0.8 mL/分鐘

UV 檢測波長：254nm (檢測範圍 190-500nm)

移動相：[A]為含有 0.1%甲酸之水溶液，[B]為含有 0.1%甲酸之乙腈
溶液

梯度：於 3.5 分鐘進行 70%-100%溶劑[B]之線性梯度後，維持 0.5 分鐘、100%溶劑[B]。

(方法 8)

管柱：ACQUITY UPLC(註冊商標)BEH C18 (1.7 μ m i. d. 2.1x50mm)

(Waters)

流速：0.8 mL/分鐘

UV 檢測波長：254nm (檢測範圍 190-500nm)

移動相：[A]為含有 10mM 碳酸銨之水溶液，[B]為乙腈

梯度：於 3.5 分鐘進行 50%-100%溶劑[B]之線性梯度後，維持 0.5 分鐘、100%溶劑[B]。

(方法 9)

管柱：ACQUITY UPLC(註冊商標)BEH C18 (1.7 μ m i. d. 2.1x50mm)

(Waters)

流速：0.6 mL/分鐘

UV 檢測波長：254nm (檢測範圍 190-500nm)

移動相：[A]為含有 0.1%甲酸之水溶液，[B]為含有 0.1%甲酸之乙腈
溶液

梯度：於 1.5 分鐘進行 25%-95%溶劑[B]之線性梯度後，維持 1.5 分
鐘、95%溶劑[B]。

(方法 10)

管柱：ACQUITY UPLC(註冊商標)BEH C18 (1.7 μ m i. d. 2.1x50mm)

(Waters)"

流速：0.6 mL/分鐘

UV 檢測波長：254nm (檢測範圍 190-500nm)

移動相：[A]為含有 0.1%甲酸之水溶液，[B]為含有 0.1%甲酸之乙腈
溶液

梯度：於 1.5 分鐘進行 25%-95%溶劑[B]之線性梯度後，維持 1.5 分
鐘、95%溶劑[B]。

(方法 11)

管柱：ACQUITY UPLC(註冊商標)CSH C18 (1.7 μ m i. d. 2.1x50mm)

(Waters)

流速：0.6 mL/分鐘

UV 檢測波長：254nm(檢測範圍 190-500nm)

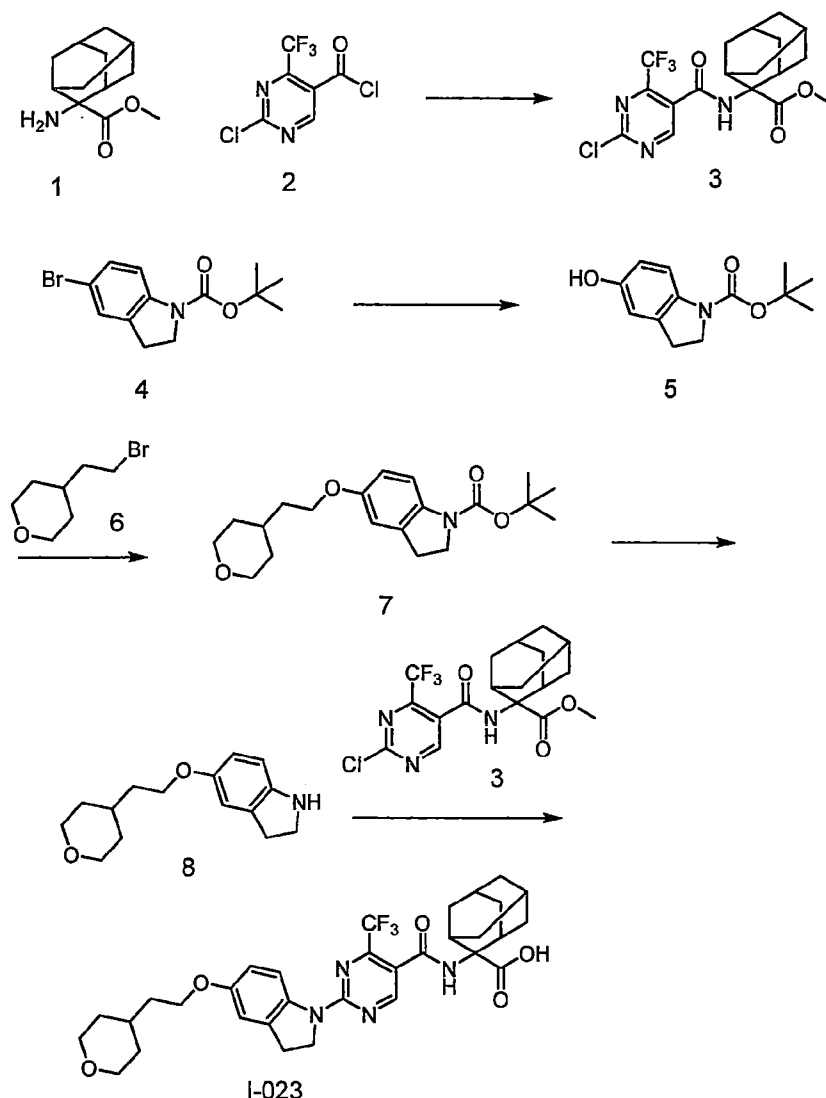
移動相：[A]為含有 0.1%甲酸之水溶液，[B]為含有 0.1%甲酸之乙腈
溶液

梯度：於 1.5 分鐘進行 25%-95%溶劑[B]之線性梯度後，維持 1.5 分
鐘、95%溶劑[B]。

又，說明書中，MS(m/z)之記載為表示以質量分析觀測到之值。

【0121】 實施例 1

化合物(I-023)之合成



步驟 1 化合物 3 之合成

於化合物 1(910mg、3.62mmol)中添加氯仿(20mL)、二異丙基乙胺(0.76mL、4.34mmol)，於冰冷下添加化合物 2(887mg、3.62mmol)。昇溫至室溫並攪拌 2 小時後添加水。以氯仿萃取，將二層分離。將有機層水洗，以無水硫酸鎂乾燥之。減壓蒸餾除去溶劑，於獲得之殘渣中添加乙酸乙酯-己烷，濾取固體，藉此獲得化合物 3(1.34g、產率 81%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.75-1.82 (m, 6H), 1.87-1.97 (m, 4H), 2.15 (m, 2H), 2.60 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 6.00 (s, 1H), 8.98 (s, 1H).

【0122】 步驟 2 化合物 5 之合成

於化合物 4(22.6g、76mmol)中添加 1,4-二噁烷(158mL)、雙(頻哪醇)二硼(25g、98mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (6.2g、7.6mmol)、乙酸鉀(11.1g、114mmol)，於 100°C 攪拌之。3 小時後冷卻至室溫，以矽藻土(註冊商標)過濾。將濾液減壓濃縮，於殘渣中添加二異丙醚，將固體析出。過濾除去析出之固體，將濾液減壓濃縮。

將獲得之濃縮殘渣溶解於四氫呋喃(226mL)，於冰冷下添加 1mol/L 氫氧化鈉水溶液(114mL、114mmol)及 30%過氧化氫水(11.6mL、114mmol)。於室溫攪拌 1 小時後，添加硫代硫酸鈉水溶液將反應停止。以乙酸乙酯萃取，將二層分離，將有機層水洗。以無水硫酸鎂乾燥，減壓蒸餾除去溶劑。獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，獲得化合物 5(7.7g、產率 43%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.57 (s, 9H), 3.04 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 3.96 (m, 2H), 4.58 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.34 (brs, 0.4H), 7.73 (brs, 0.6H).

【0123】 步驟 3 化合物 7 之合成

於化合物 5(2.5g、10.6mmol)中添加二甲基甲醯胺(25mL)、化合物 6(3.08g、15.9mmol)、碳酸鉀(2.94g、21.3mmol)，於 60°C 攪拌 5 小時。於反應液中添加水，以乙酸乙酯萃取。將二層分離，將有機層水洗後以無水

硫酸鎂乾燥。減壓蒸餾除去溶劑，獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 7(2.55g、產率 69%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.35 (m, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.60-1.82 (m, 5H), 3.05 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 3.40 (td, $J = 12.0, 1.6\text{Hz}$, 2H), 3.90-4.00 (m, 6H), 6.68 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.34 (brs, 0.4H), 7.73 (brs, 0.6H).

【0124】 步驟 4 化合物 8 之合成

於化合物 7(2.55g、7.34mmol)中添加二氯甲烷(20mL)及三氟乙酸(10mL、130mmol)。於室溫攪拌 1 小時後添加碳酸氫鈉水溶液中中和之。以氯仿萃取，將二層分離，將有機層水洗。以無水硫酸鎂乾燥，減壓蒸餾除去溶劑，藉此獲得粗生成物之化合物 8(1.95g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.35 (m, 2H), 1.61-1.84 (m, 5H), 2.78 (brs, 1H), 3.01 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 3.40 (td, $J = 12.0, 1.6\text{Hz}$, 2H), 3.54 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 3.91-4.00 (m, 4H), 6.57-6.61 (m, 2H), 6.76 (s, 1H).

【0125】 步驟 5 化合物(I-023)之合成

於化合物 8(107mg、0.43mmol)中添加 1,4-二噁烷(3mL)及三乙胺(0.149mL、1.08mmol)、化合物 3(150mg、0.36mmol)，於 50°C 攪拌 2 小時。添加水，以氯仿萃取。將有機層水洗後以無水硫酸鎂乾燥，減壓蒸餾除去溶劑。

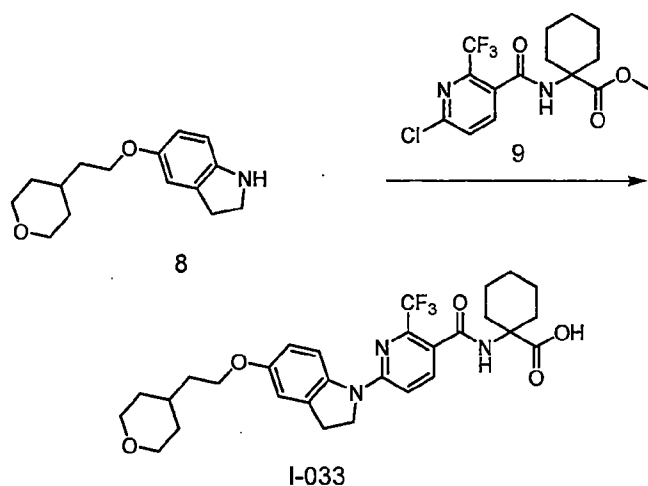
於獲得之殘渣中添加四氫呋喃(2mL)、乙醇(2mL)、4mol/L 氫氧化鋰水溶液(0.90mL、3.6mmol)，於 90°C 攪拌 8 小時後添加 10%檸檬酸水溶液。以氯仿萃取，將二層分離。將有機層水洗後以無水硫酸鎂乾燥。減壓蒸餾

除去溶劑，獲得之殘渣以矽膠管柱層析(氯仿-甲醇)精製，藉此獲得化合物(I-023)(90mg、產率 41%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.22 (m, 2H), 1.53-1.72 (m, 11H), 1.80 (brs, 2H), 2.03-2.16 (m, 4H), 2.54 (s, 2H), 3.19 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.83 (dd, $J = 11.2, 0.8\text{Hz}$, 2H), 4.00 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 4.21 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 6.82 (dd, $J = 8.8, 1.2\text{Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.16 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 12.3 (s, 1H).

【0126】 實施例 2

化合物(I-033)之合成



步驟 1 化合物(I-033)之合成

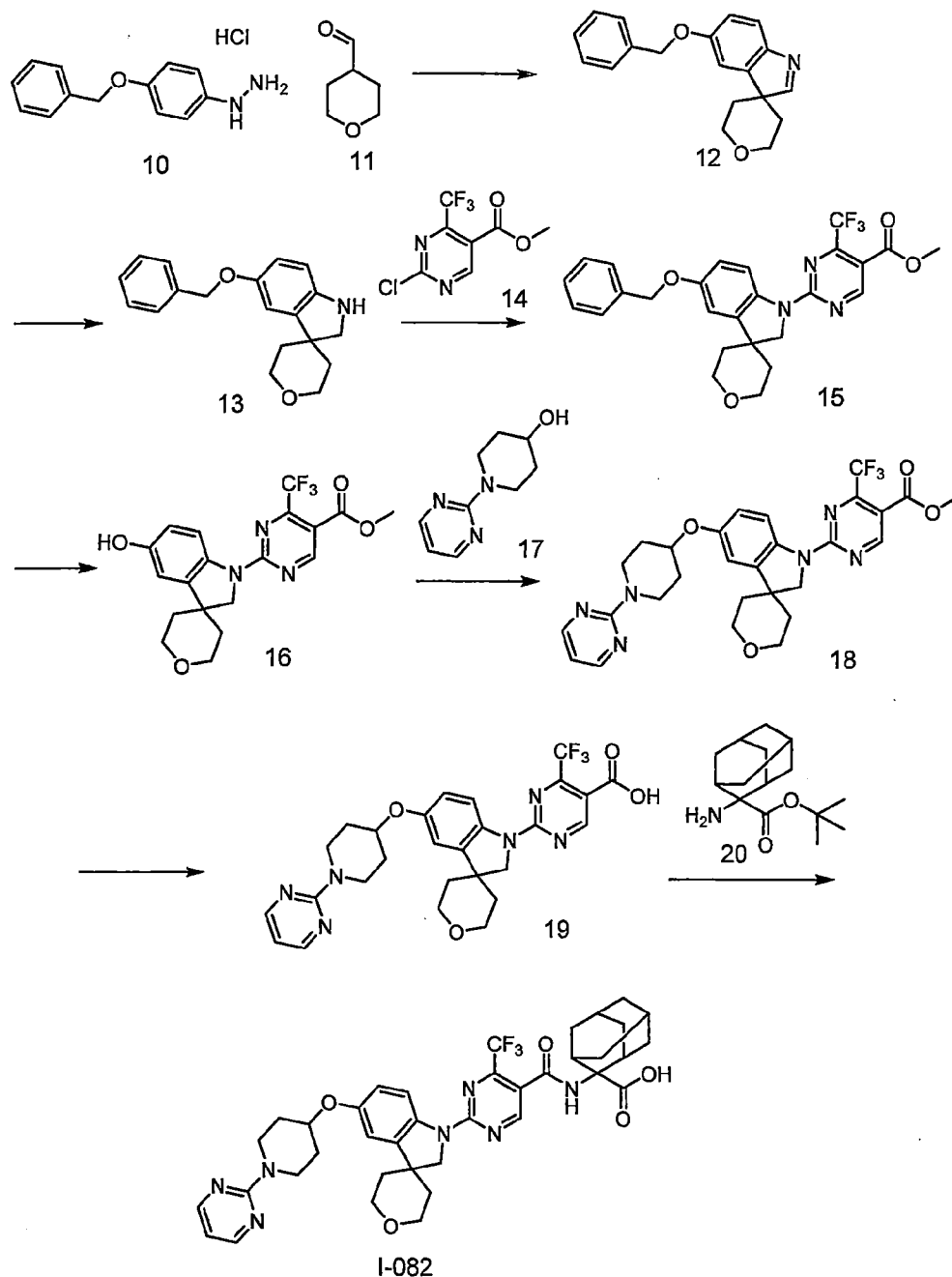
將化合物 8(41mg、0.16mmol)及與化合物 3 相同之操作合成之化合物 9(40mg、0.11mmol)溶解於 1,4-二噁烷(0.5mL)，添加 Xantphos Pd G3 (10mg、0.01mmol)、碳酸鉀(38mg、0.27mmol)。於 100℃ 攪拌 3 小時後添加水。以氯仿萃取，將有機層水洗。以無水硫酸鎂乾燥，減壓蒸餾除去溶劑。

於獲得之殘渣中添加乙醇(0.5mL)及四氫呋喃(0.5mL)溶解之，添加4mol/L 氫氧化鋰水溶液(0.27mL)，於 50°C 攪拌 4 小時。添加檸檬酸水溶液，以氯仿萃取，將有機層水洗。以無水硫酸鎂乾燥，減壓蒸餾除去溶劑。獲得之殘渣以矽膠管柱層析(氯仿-甲醇)精製，藉此獲得化合物(I-033)(20mg、產率 33%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)\delta$: 1.15-1.30 (m, 3H), 1.50-1.78 (m, 12H), 2.03-2.10 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.83 (dd, $J=10.8, 3.2\text{Hz}$, 2H), 3.98 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 4.06 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 6.77 (dd, $J=8.8, 3.5\text{Hz}$, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.06 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.24 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.44 (s, 1H), 12.2 (s, 1H).

【0127】 實施例 3

化合物(I-082)之合成



步驟 1 化合物 12 之合成

將化合物 10(31g、124mmol)及化合物 11(16.9g、148mmol)懸濁於二氯甲烷(600mL)，冰冷之。添加三氟乙酸(19mL、247mmol)，30 分鐘後於 45°C 昇溫，攪拌 3 小時。冰冷之，添加碳酸鈉水溶液中中和，以矽藻土(註冊商標)過濾。將濾液之二層分離，將有機層水洗後以無水硫酸鎂乾燥。減壓

蒸餾除去溶劑，於獲得之殘渣中添加二乙醚，濾取固體，藉此獲得化合物 12(9.04g、產率 25%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.63 (m, 2H), 1.93 (ddd, $J = 13.6, 10.0, 4.0\text{Hz}$, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 6.97 (dd, $J = 8.4, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 8.32 (s, 1H).

LC/MS(ESI): $m/z = 294$ [M+H] $^+$, RT=1.96 min, LC/MS 方法 1

【0128】 步驟 2 化合物 13 之合成

將化合物 12(18g、61.4mmol)懸濁於甲醇(180mL)，冰冷之，添加硼氫化鈉(2.55g、67.5mmol)。10 分鐘後昇溫至室溫並攪拌 2 小時。於冰冷下添加氯化銨水溶液，以氯仿萃取。將有機層水洗後以無水硫酸鎂乾燥。減壓蒸餾除去溶劑，於獲得之殘渣中添加二異丙醚，濾取固體，藉此獲得化合物 13(16.1g、產率 89%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.65 (d, $J = 13.6\text{Hz}$, 2H), 1.94 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.96 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 6.59 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.70 (d, $J = 8.4, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.43 (m, 2H).

LC/MS(ESI): $m/z = 296$ [M+H] $^+$, RT=1.67 min, LC/MS 方法 1

【0129】 步驟 3 化合物 15 之合成

將化合物 13(16.1g、54.5mmol)溶解於 1,4-二噁烷(242mL)，添加三乙胺(17.4mL、125mmol)及化合物 14(14.4g、60mmol)，於 50°C 攪拌 3 小時。放冷，添加水，以氯仿萃取。將有機層水洗後以無水硫酸鎂乾燥。減壓蒸

餾除去溶劑，於獲得之殘渣中添加乙酸乙酯-己烷，濾取固體，藉此獲得化合物 15(25.3g、產率 93%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$: 1.58 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.90 (m, 2H), 4.27 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.98 (m, 1H), 7.13 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 8.21 (m, 1H), 9.11 (s, 1H).

LC/MS(ESI): $m/z = 500$ [M+H] $^+$, RT=3.10 min, LC/MS 方法 1

【0130】 步驟 4 化合物 16 之合成

於化合物 15(25.3g、50.7mmol)中添加氯仿(253mL)及四氫呋喃(127mL)溶解之，添加 5wt%氫氧化鈣(5g、1.78mmol)，將系統內以氫置換，於常溫常壓攪拌 2 小時。以矽藻土(註冊商標)過濾，將濾液減壓濃縮。於獲得之殘渣中添加乙酸乙酯-己烷，濾取固體，藉此獲得化合物 16(19.6g、產率 95%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$: 1.58 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.89 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 6.71 (dd, $J = 8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.76 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 8.13 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.42 (s, 1H).

LC/MS(ESI): $m/z = 410$ [M+H] $^+$, RT=2.20 min, LC/MS 方法 1

【0131】 步驟 5 化合物 18 之合成

將化合物 16(16.1g、39.3mmol)及化合物 17(10.6g、59.0mmol)、三苯基膦(16.5g、62.9mmol)溶解於四氫呋喃(217mL)，冰冷之，滴下 DIAD(11.47mL、59.0mmol)。滴下後昇溫至 40 $^{\circ}\text{C}$ ，攪拌 2 小時。於室溫放冷，

將反應液減壓濃縮，添加乙酸乙酯-二異丙醚，濾取固體，藉此獲得化合物 18(20.3g、產率 91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.52-1.63 (m,4H), 1.97-2.05 (m,4H), 3.46-3.58 (m,4H), 3.87 (s, 3H), 3.90 (m, 2H),4.20-4.28 (m,4H),4.69 (m, 1H), 6.61 (t, J =4.8Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.11 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.36 (d, J =4.8Hz, 2H), 9.12 (s, 1H).

LC/MS(ESI): m/z = 571 [M+H] $^+$, RT=2.95 min, LC/MS 方法 1

【0132】 步驟 6 化合物 19 之合成

於化合物 18(20.3g、35.6mmol)中添加四氫呋喃(203mL)及乙醇(203mL)、4mol/L 氫氧化鋰水溶液(44.5mL、178mmol)。於 50°C 攪拌 4 小時後於室溫放冷，添加 10%檸檬酸水溶液。添加水，濾取析出之固體，藉此獲得化合物 19(19g、產率 96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.52-1.61 (m,4H), 1.97-2.05 (m,4H), 3.46-3.57 (m,4H), 3.90 (m, 2H),4.24 (m, 2H),4.26 (s, 2H),4.69 (m, 1H), 6.61 (t, J =4.4Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.8, 2.8Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.8Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.8Hz, 1H), 8.36 (d, J =4.4Hz, 2H), 9.11 (s, 1H), 13.54 (s, 1H).

LC/MS(ESI): m/z = 557 [M+H] $^+$, RT=2.44 min, LC/MS 方法 1

【0133】 步驟 7 化合物(I-082)之合成

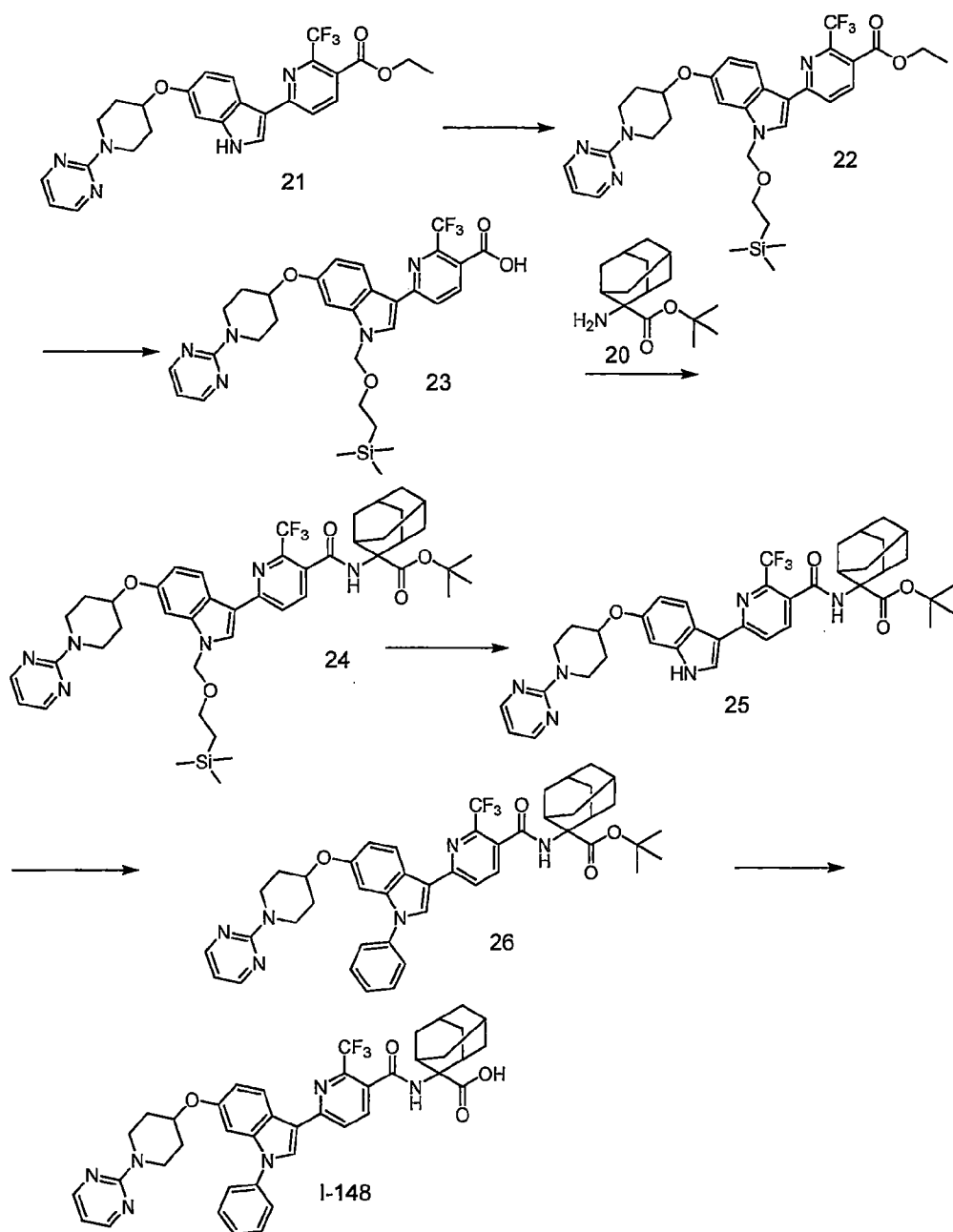
於化合物 19(795mg、1.43mmol)中添加二甲基甲醯胺(8mL)、化合物 20(431mg、1.71mmol)、HATU(706mg、1.86mmol)及三乙胺(0.495mL、3.57mmol)，於室溫攪拌 2 小時。於反應液中添加水，濾取析出之固體。於獲得之固體中添加二氯甲烷(5mL)及三氟乙酸(5mL、65mmol)，於室溫攪

拌 2 小時。添加碳酸氫鈉水溶液中中和後添加 10%檸檬酸水溶液，再作成酸性，以氯仿萃取。將有機層水洗後以無水硫酸鎂乾燥。減壓蒸餾除去溶劑，獲得之殘渣以矽膠管柱層析(氯仿-甲醇)精製，藉此獲得化合物(I-082)(820mg、產率 78%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.52-1.60 (m, 6H), 1.65-1.69 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 1.94-2.17 (m, 8H), 2.54 (brs, 2H), 3.46-3.58 (m, 4H), 3.90 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.26 (m, 2H), 4.67 (m, 1H), 6.61 (t, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 6.93 (dd, $J = 8.8, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.17 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 8.36 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 12.34 (s, 1H).

【0134】 實施例 4

化合物(I-148)之合成



步驟 1 化合物 22 之合成

於化合物 21(100mg、0.20mmol)(合成法參照實施例 6)之二甲基甲醯胺(1mL)溶液中，於冰冷下添加 60wt%氫化鈉(11mg、0.29mmol)及 2-(三甲基甲矽基)乙氧基甲基氯(49mg、0.29mmol)，於室溫攪拌 1.5 小時。添加飽和氯化銨水溶液後以乙酸乙酯萃取。將有機層水洗後以無水硫酸鈉乾燥。

減壓蒸餾除去溶劑。獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 22(74mg、產率 59%)。

LC/MS(ESI): m/z = 642 [M+H]⁺, RT=1.182 min, LC/MS 方法 7

【0135】 步驟 2 化合物 23 之合成

於化合物 22(74mg、0.12mmol)之乙醇(0.7mL)溶液中添加 4mol/L 氫氧化鋰水溶液(0.28mL、1.16mmol)，於 50°C 攪拌 1 小時 40 分鐘。添加 10% 檸檬酸水溶液後以氯仿萃取。有機層以無水硫酸鈉乾燥後減壓蒸餾除去溶劑，藉此獲得為粗生成物之化合物 23(73mg)。

LC/MS(ESI): m/z = 614[M+H]⁺, RT=3.04 min, LC/MS 方法 1

【0136】 步驟 3 化合物 24 之合成

將化合物 23(71mg、0.12mmol)溶解於二甲基甲醯胺(1.0mL)，添加化合物 20(30mg、0.12mmol)、HATU(52mg、0.14mmol)及三乙胺(17mg、0.17mmol)。於室溫攪拌 17 小時後添加水，濾取析出之固體，藉此獲得化合物 24(93mg、產率 96%)。

LC/MS(ESI): m/z = 847[M+H]⁺, RT=2.80 min, LC/MS 方法 7

【0137】 步驟 4 化合物 25 之合成

於化合物 24(84mg、0.10mmol)之四氫呋喃(0.3mL)溶液中添加 1mol/L 四丁基氟化銨-四氫呋喃溶液(0.50mL、0.50mmol)及乙二胺(89mg、1.50mmol)，於加熱回流下攪拌 8 小時。添加 10% 氟化銨水溶液後以乙酸乙酯萃取。將有機層水洗後以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾除去溶劑。獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 25(70mg、產率 99%)。

LC/MS(ESI):m/z= 717[M+H]⁺, RT=1.42 min, LC/MS 方法 1

【0138】 步驟 5 化合物 26 之合成

於化合物 25(460mg、0.64mmol)中添加 1,4-二噁烷(6.9mL)、(1R、2R)-環己烷-1、2-二胺(22mg、0.19mmol)、磷酸三鉀(272mg、1.28mmol)、碘苯(236mg、1.16mmol)及碘化銅(I)(12mg、0.06mmol)，於加熱回流下攪拌 8 小時。添加水後以乙酸乙酯萃取。將有機層水洗後以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾除去溶劑。獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 26(500mg、產率 98%)。

LC/MS(ESI):m/z= 793[M+H]⁺, RT=3.71 min, LC/MS 方法 1

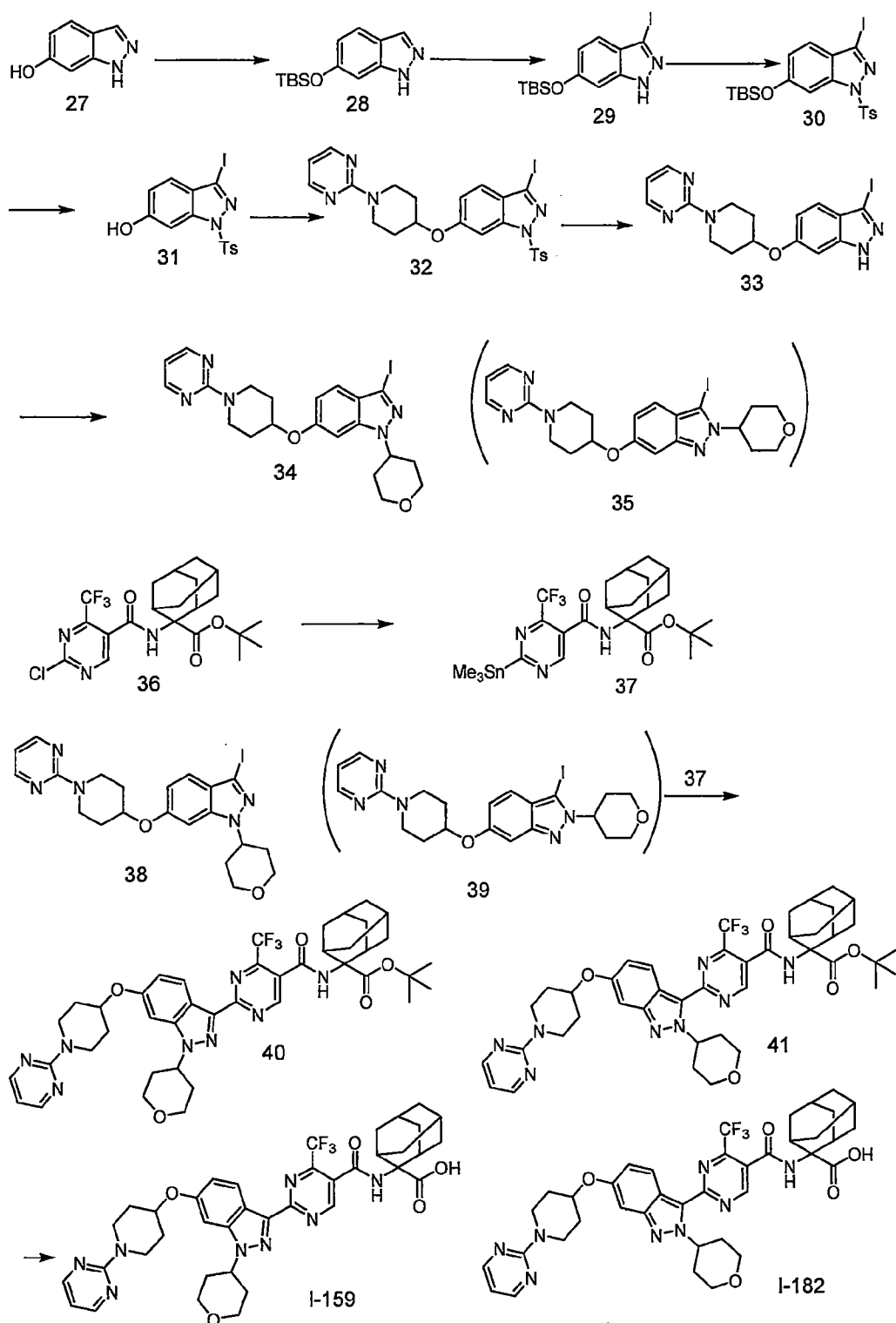
【0139】 步驟 6 化合物(I-148)之合成

以與實施例 10 之步驟 8 同樣地進行合成。

¹H -NMR (DMSO-d₆) δ: 1.66-1.71 (m, 10H), 2.00-2.13 (m, 6H), 2.59 (s, 2H), 3.53-3.57 (m, 2H), 4.16 (ddd, J = 13.0, 6.4, 3.9 Hz, 2H), 4.66-4.72 (m, 1H), 6.60 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.49 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.64-7.66 (m, 2H), 7.70-7.72 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.53-8.54 (m, 3H), 12.32 (s, 1H).

【0140】 實施例 5

化合物(I-159)及化合物(I-182)之合成



步驟 1 化合物 28 之合成

於化合物 27(2.01g、15.00mmol)之二甲基甲醯胺(20.1mL)溶液中添加咪唑(1.53g、22.50mmol)及第三丁基二甲基氯甲矽(2.71g、18.00mmol)，於室溫攪拌 40 分鐘。添加水後以乙酸乙酯萃取。將有機層水洗後以無水硫

酸鈉乾燥，減壓蒸餾除去溶劑。獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 28(3.79g、產率 100%)。

LC/MS(ESI):m/z= 249 [M+H]⁺, RT=2.66 min, LC/MS 方法 1

【0141】 步驟 2 化合物 29 之合成

於化合物 28(3.73g、15.00mmol)之四氫呋喃(74.5mL)溶液中，於冰冷下添加第三丁醇鉀(3.87g、34.50mmol)及碘(8.76g、34.50mmol)，於冰冷下攪拌 1 小時。添加 20%硫代硫酸鈉水溶液後以乙酸乙酯萃取。將有機層水洗後以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾除去溶劑，藉此獲得作為粗生成物之化合物 29(5.42g)。

LC/MS(ESI):m/z= 375 [M+H]⁺, RT=3.09 min, LC/MS 方法 1

【0142】 步驟 3 化合物 30 之合成

於化合物 29(5.42g、14.48mmol)之二氯甲烷(54.2mL)溶液中，於冰冷下添加三乙胺(2.49g、24.61mmol)及對甲苯磺醯氯(2.49g、17.37mmol)，於室溫攪拌 18 小時。將不溶物過濾分離後將濾液減壓濃縮。獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 30(6.48g、產率 82%)。

LC/MS(ESI):m/z= 529 [M+H]⁺, RT=3.67 min, LC/MS 方法 1

【0143】 步驟 4 化合物 31 之合成

於化合物 30(6.39g、12.09mmol)之四氫呋喃(31.9mL)溶液中，於冰冷下添加 1mol/L 四丁基氟化銨-四氫呋喃溶液(13.3mL、13.3mmol)，於室溫攪拌 30 分鐘。添加 0.4mol/L 鹽酸水溶液後以乙酸乙酯萃取。將有機層水洗後以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾除去溶劑，獲得之殘渣以矽膠管柱層析

(己烷-乙酸乙酯)精製後以己烷-乙酸乙酯固化，藉此獲得化合物 31(2.87g、產率 57%)。

LC/MS(ESI): $m/z=415$ [M+H]⁺, RT=2.30 min, LC/MS 方法 1

【0144】 步驟 5 化合物 32 之合成

以與實施例 6 之步驟 3 同樣地進行合成。

LC/MS(ESI): $m/z=576$ [M+H]⁺, RT=3.03 min, LC/MS 方法 1

【0145】 步驟 6 化合物 33 之合成

於化合物 32(6.09g、10.58mmol)中添加乙醇(122mL)、水(146mL)及 8mol/L 氫氧化鈉水溶液(6.61mL、52.90mmol)，於 80°C 攪拌 80 分鐘。進行減壓化，蒸餾除去有機溶劑後以乙酸乙酯萃取。將有機層水洗後以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾除去溶劑、將獲得之殘渣懸濁於氯仿，過濾，藉此獲得化合物 33(2.93g、產率 66%)。

LC/MS(ESI): $m/z=422$ [M+H]⁺, RT=2.21 min, LC/MS 方法 1

【0146】 步驟 7 化合物 34 及化合物 35 之合成

於化合物 33(3.45g、8.19mmol)中添加二甲基甲醯胺(34.5mL)，溶解之，添加碳酸銻(5.33g、16.36mmol)及四氫-2H-吡喃-4-基甲磺酸酯(681mg、16.36mmol)，於 80°C 攪拌 6 小時。添加水後以乙酸乙酯萃取。將有機層水洗後以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾除去溶劑，獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 34 與化合物 35 之約 4:1 混合物(4.20g、產率 100%)。

化合物 34

LC/MS(ESI): $m/z=506$ [M+H]⁺, RT=2.65 min, LC/MS 方法 1

化合物 35

LC/MS(ESI):m/z= 506[M+H]⁺, RT=2.39 min, LC/MS 方法 1

【0147】 步驟 8 化合物 37 之合成

將以與化合物 3 相同之操作合成之化合物 36(2.00g、4.35mmol)懸濁於甲苯(40mL)，添加 1、1、1、2、2、2、-六甲基二錫烷(2.00g、4.35mmol)及 Pd(PPh₃)₄(0.75g、0.65mmol)，於加熱回流下攪拌 1 小時。添加水後以乙酸乙酯萃取。將有機層水洗後以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾除去溶劑。獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 37(1.74g、產率 68%)。

LC/MS(ESI):m/z= 590 [M+H]⁺, RT=3.34 min, LC/MS 方法 1

【0148】 步驟 9 化合物 40 及化合物 41 之合成

將化合物 38 與化合物 39 之約 4 : 1 混合物(1.01g、2.00mmol)溶解於二甲基甲醯胺(20mL)，添加化合物 37(1.74g、2.96mmol)、Pd(PPh₃)₄(0.35g、0.30mmol)、氯化鋰(0.17g、4.00mmol)及碘化銅(I)(38mg、0.20mmol)，於 95°C 攪拌 8.5 小時。添加水後以乙酸乙酯萃取。將有機層水洗後以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾除去溶劑。獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 40(505mg、產率 31%)及化合物 41(120mg、產率 8%)。

化合物 40

LC/MS(ESI):m/z= 803[M+H]⁺, RT=3.43 min, LC/MS 方法 1

化合物 41

LC/MS(ESI):m/z= 803[M+H]⁺, RT=3.50 min, LC/MS 方法 1

【0149】 步驟 10 化合物(I-159)及化合物(I-182)之合成

以與實施例 10 之步驟 8 同樣地進行合成。

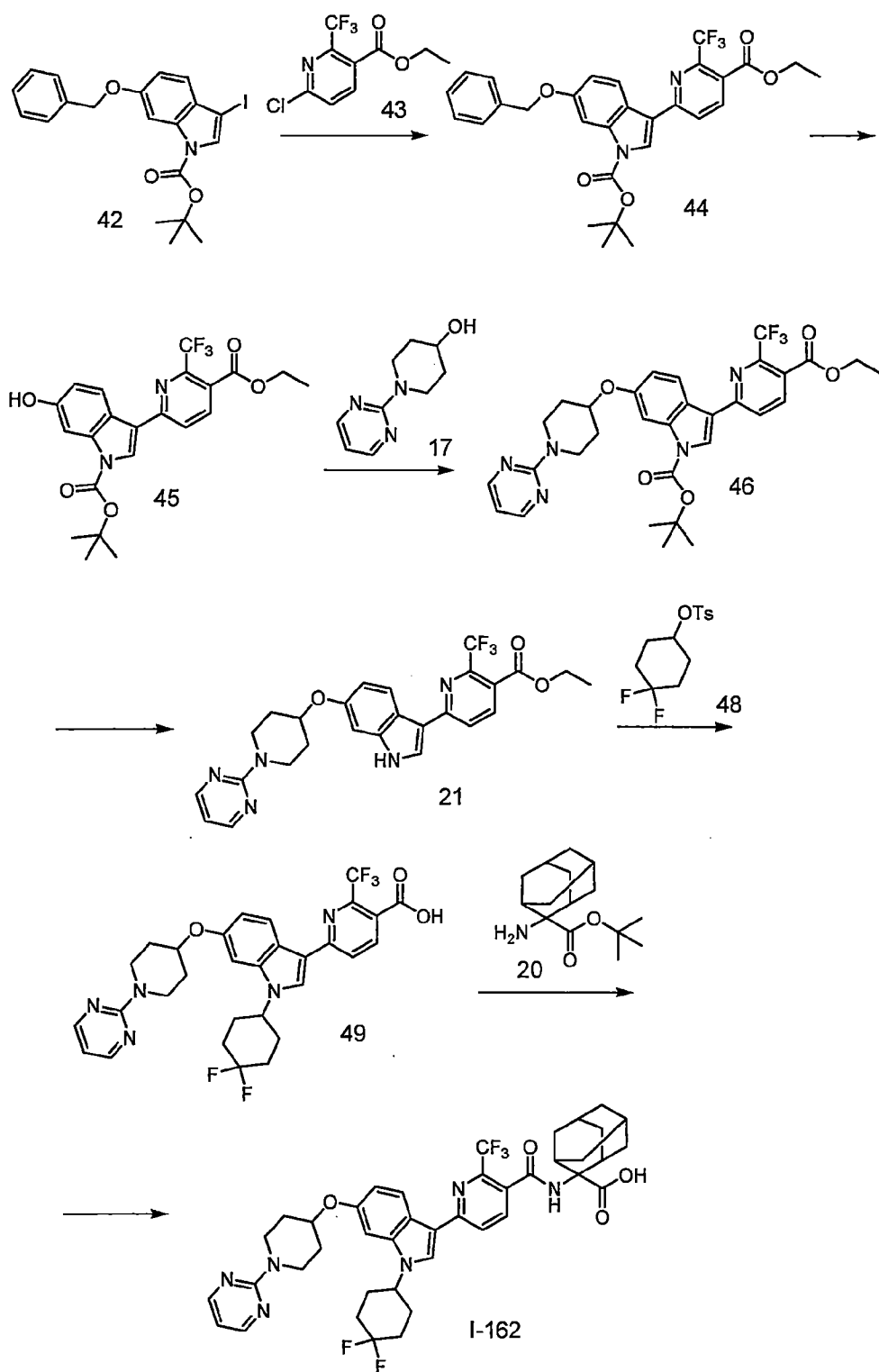
化合物(I-159)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.78-1.83 (m, 6H), 1.92-1.95 (m, 4H), 2.03-2.12 (m, 6H), 2.23 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 2.56 (ddd, $J = 24.8, 12.4, 4.3$ Hz, 2H), 2.67 (s, 2H), 3.64 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.79-3.85 (m, 2H), 4.14-4.21 (m, 4H), 4.70-4.76 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.51 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 9.0, 1.8$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.49 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 12.12 (s, 1H).

化合物(I-182)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79-2.26 (m, 18H), 2.50 (ddd, $J = 24.2, 11.5, 4.2$ Hz, 2H), 2.68 (s, 2H), 3.60 (t, $J = 11.5$ Hz, 2H), 3.68-3.74 (m, 2H), 4.15-4.26 (m, 4H), 4.64-4.69 (m, 1H), 5.95 (tt, $J = 11.5, 4.0$ Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.49 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 9.2, 1.9$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.32-8.33 (m, 3H), 9.15 (s, 1H), 12.12 (s, 1H).

【0150】 實施例 6**化合物(I-162)之合成**



步驟 1 化合物 44 之合成

於化合物 42(10g、22.3mmol)中添加四氫呋喃(100mL)及硼酸三異丙酯(4.19g、22.3mmol)，以乾冰-丙酮冷卻至-78°C。於此溶液中滴下 1.59mol/L 正丁基鋰-己烷溶液(19.6mL、31.2mmol)，於-78°C攪拌 20 分

鐘。添加飽和氯化銨水溶液將反應停止，昇溫至室溫，以乙酸乙酯萃取。將有機層水洗後以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾除去溶劑。於獲得之殘渣中，添加 1,4-二噁烷(102mL)、化合物 43(6.2g、24.5mmol)、PdCl₂(dppf)(1.82g、2.23mmol)及 2.2mol/L 碳酸鉀水溶液(20.4mL、44.5mmol)，於 100°C 攪拌 2 小時。放冷後添加水，以乙酸乙酯萃取。將二層分離，將有機層水洗後以無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸餾除去溶劑，獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 44(7.1g、產率 59%)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.42 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.70 (s, 9H), 4.44 (q, J = 7.2Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 7.10 (dd, J = 8.8, 2.8Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.77-7.90 (m, 2H), 8.11-8.16 (m, 2H), 8.47 (d, J = 8.8Hz, 1H).

LC/MS(ESI):m/z= 541[M+H]⁺, RT=3.21 min, LC/MS 方法 1

【0151】 步驟 2 化合物 45 之合成

於化合物 44(30.7g、56.8mmol)中添加四氫呋喃(307mL)及 20wt%鈀碳(6.34g、11.7mmol)。將系統內以氫置換，於常溫常壓攪拌 2 小時。以矽藻土(註冊商標)過濾，將濾液減壓濃縮。於獲得之殘渣中添加乙酸乙酯-己烷，濾取固體，藉此獲得化合物 45(22.0g、產率 86%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.42 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.71 (s, 9H), 4.44 (q, J = 7.2Hz, 2H), 4.94 (s, 1H), 6.93 (dd, J = 8.8, 2.4Hz, 1H), 7.71 (brs, 1H), 7.88 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.46 (d, J = 8.8Hz, 1H).

LC/MS(ESI):m/z=451 [M+H]⁺, RT=2.84 min, LC/MS 方法 1

【0152】 步驟 3 化合物 46 之合成

於化合物 45(3.27g、7.26mmol)中添加四氫呋喃(39.2mL)及化合物 17(1.69g、9.44mmol)、三苯基膦(2.48g、9.44mmol)、DMEAD(2.21g、9.44mmol)。於 50°C 攪拌 1 小時後添加水將反應停止。以乙酸乙酯萃取，將有機層水洗後以無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸餾除去溶劑，獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 46(4.07g、產率 92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.72 (s, 9H), 1.90 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 4.19 (m, 2H), 4.44 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 4.67 (m, 1H), 6.48 (t, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.8, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.83 (brs, 1H), 7.89 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 8.13-8.16 (m, 2H), 8.32 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 2H), 8.49 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H).

LC/MS(ESI): $m/z = 612$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, $\text{RT} = 3.59$ min, LC/MS 方法 1

【0153】 步驟 4 化合物 21 之合成

於化合物 46(4.17g、6.82mmol)中添加二氯甲烷(41.7mL)及三氟乙酸(41.7mL、541mmol)，於室溫攪拌 1 小時 30 分鐘。將反應液減壓濃縮，添加飽和碳酸氫鈉水溶液中和之。以氯仿萃取，以無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸餾除去溶劑，於獲得之殘渣中添加氯仿，濾取固體，藉此獲得化合物 47(800mg、產率 22%)。再將濾液減壓濃縮，於獲得之殘渣中添加甲苯，濾取固體，藉此獲得化合物 47(1.73g、產率 48%)。再者，將濾液減壓濃縮，獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 21(520mg、產率 15%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.88 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 4.43 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 4.61 (m, 1H), 6.48 (t, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.8, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.78-7.84 (m, 2H), 8.11 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 8.32 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 2H), 8.42-8.48 (m, 2H).

LC/MS(ESI): $m/z = 512$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, $\text{RT} = 2.80$ min, LC/MS 方法 1

【0154】 步驟 5 化合物 49 之合成

於化合物 21(800mg、1.56mmol)中添加二甲基甲醯胺(12mL)，冰冷之，添加 60wt%氫化鈉(94mg、2.35mmol)及化合物 48(681mg、2.35mmol)。於 90°C 攪拌 30 分鐘後再次冰冷之，添加 60wt%氫化鈉(94mg、2.35mmol)及化合物 48(681mg、2.35mmol)。於 90°C 攪拌 30 分鐘後再次冰冷之，添加 60wt%氫化鈉(94mg、2.35mmol)及化合物 48(681mg、2.35mmol)。於 90°C 攪拌 30 分鐘後再次冰冷之，添加 60wt%氫化鈉(94mg、2.35mmol)及化合物 48(681mg、2.35mmol)。於 90°C 攪拌 30 分鐘後再次冰冷之，添加 60wt%氫化鈉(94mg、2.35mmol)及化合物 48(681mg、2.35mmol)，於 90°C 攪拌 30 分鐘。將反應液注入 10%檸檬酸水溶液中將反應停止，以乙酸乙酯萃取。將有機層水洗後以無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸餾除去溶劑，獲得之殘渣以矽膠管柱層析(氯仿-甲醇)精製，藉此獲得化合物 49(900mg、產率 96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.71-2.24 (m, 10H), 2.35 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 6.54 (t, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.05 (dd, $J = 8.8, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H),

7.82 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.39 (t, J = 4.8Hz, 2H), 8.50 (d, J = 8.8Hz, 1H).

LC/MS(ESI):m/z= 602 [M+H]⁺, RT=2.71 min, LC/MS 方法 1

【0155】 步驟 6 化合物(I-162)之合成

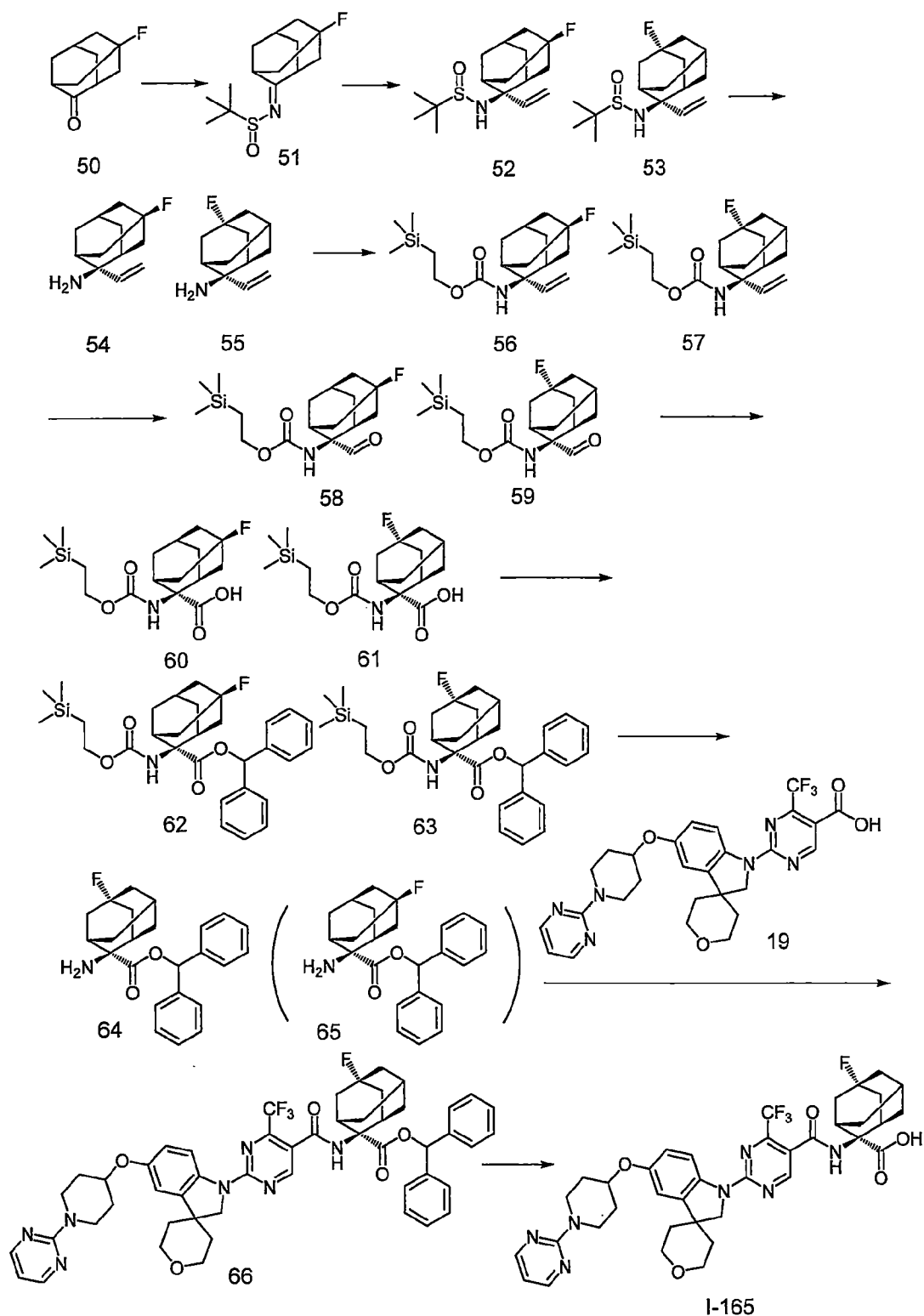
以與實施例 3 之步驟 7 同樣地進行合成。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.55-1.71 (m, 8H), 1.81 (brs, 2H), 1.98-2.25 (m, 14H), 2.58 (s, 2H), 3.62 (m, 2H), 4.19 (m, 2H), 4.68-4.78 (m, 2H), 6.62 (t, J = 4.8Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.8, 2.0Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.37 (d, J = 4.4Hz, 2H), 8.41-8.44 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 12.32 (s, 1H).

LC/MS(ESI):m/z= 779 [M+H]⁺, RT=3.06 min, LC/MS 方法 1

【0156】 實施例 7

化合物(I-165)之合成



步驟 1 化合物 51 之合成

將化合物 50(49.9g、297mmol)及 2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺(53.9g、445mmol)添加於四氫呋喃(250mL)中，於室溫添加原鈦酸四乙酯(137mL、

653mmol)。於 80°C 攪拌 1 小時後注入乙腈(1L)中。添加水(53.5g)將反應停止。攪拌 10 分鐘後添加無水硫酸鎂，將固體過濾分離。將濾液減壓濃縮，獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 51 (58.9g、產率 70%)。

LC/MS(ESI):m/z= 272 [M+H]⁺, RT=1.81 min, LC/MS 方法 2

【0157】 步驟 2 化合物 52 與化合物 53 之混合物之合成

將化合物 51(70.3g、241mmol)溶解於四氫呋喃(211mL)，於冰冷下滴下 1mol/L 乙烯基溴化鎂(361mL、361mmol)。添加氯化銨水溶液將反應停止，以乙酸乙酯萃取。水洗，將有機層減壓濃縮。於獲得之固體中添加己烷，懸濁之，濾取固體，藉此獲得化合物 52 與化合物 53 之混合物(46.1g、產率 64%)。

LC/MS(ESI):m/z= 300 [M+H]⁺, RT=2.01 min, LC/MS 方法 2

【0158】 步驟 3 化合物 54 與化合物 55 之混合物之合成

於化合物 52 與化合物 53 之混合物(70.7g、236mmol)中添加 2mol/L 氯化氫甲醇溶液(354mL、708mmol)，於室溫攪拌 1 小時。添加水及乙酸乙酯萃取之。於水層中添加碳酸氫鈉水溶液，中和之，以氯仿萃取。氯仿層以無水硫酸鎂乾燥，減壓蒸餾除去溶劑，藉此獲得作為粗生成物之化合物 54 與化合物 55 之混合物(55.2g)。

LC/MS(ESI):m/z= 196 [M+H]⁺, RT=1.01 min, LC/MS 方法 2

【0159】 步驟 4 化合物 56 與化合物 57 之混合物之合成

將化合物 54 與化合物 55 之混合物(55.2g、223mmol)溶解於四氫呋喃(497mL)，添加 1-[2-(三甲基矽基)乙氧基羰基]吡咯啉-2,5-二酮(100g、

387mmol)。於室溫攪拌 1 小時後追加 1-[2-(三甲基矽基)乙氧基羰基]吡咯啉-2,5-二酮(12.5g、48.2mmol)。攪拌 1 小時 40 分鐘後添加檸檬酸水溶液。以乙酸乙酯萃取，將有機層水洗。減壓濃縮，於獲得之固體中添加己烷，將不溶物過濾分離。將濾液減壓濃縮，獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 56 與化合物 57 之混合物(65.0g、產率 86%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.03 (s, 9H), 0.92-0.98 (m, 2H), 1.49-1.56 (m, 2H), 1.73-1.80 (m, 2H), 1.87-2.01 (m, 4H), 2.13-2.28 (m, 3H), 2.56 (brs, 2H), 4.09 (m, 2H), 4.62 (s, 1H), 5.20-5.31 (m, 2H), 6.10 (dd, $J = 17.6, 2.8\text{Hz}$, 1H).

【0160】 步驟 5 化合物 58 與化合物 59 之混合物之合成

將化合物 56 與化合物 57 之混合物(67.0g、197mmol)溶解於乙腈(1179mL)，添加水(395mL)及高碘酸鈉(127g、592mmol)、2,6-二甲基吡啶(63.4g、592mmol)、鐵酸鉀·2 水合物(7.27g、19.7mmol)。於 60°C 攪拌 1 小時後追加高碘酸鈉(42.2g、197mmol)。2 小時後冰冷之，添加硫代硫酸鈉水溶液將反應停止。以乙酸乙酯萃取，有機層以 10% 檸檬酸水溶液、3% 碳酸氫鈉水溶液洗淨。以無水硫酸鎂乾燥，減壓蒸餾除去溶劑。獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 58 與化合物 59 之混合物(32.5g、產率 48%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.03 (s, 9H), 0.92-1.00 (m, 2H), 1.56-1.98 (m, 8H), 2.09-2.28 (m, 3H), 2.63-2.69 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 4.81-4.89 (m, 1H), 9.60-9.74 (m, 2H).

【0161】 步驟 6 化合物 60 與化合物 61 之混合物之合成

將化合物 58 與化合物 59 之混合物(36.1g、106mmol)溶解於第三丁醇(361mL)及水(65mL)，添加 2-甲基-2-丁烯(63.8mL、603mmol)。將磷酸二氫鉀(57.5g、423mmol)及亞氯酸鈉(76g、846mmol)溶解於水(300mL)，於冰冷下滴下。於冰冷下攪拌 1 小時後添加硫代硫酸鈉水溶液將反應停止。以乙酸乙酯萃取，將有機層水洗。以無水硫酸鎂乾燥，減壓蒸餾除去溶劑，藉此獲得作為粗生成物之化合物 60 與化合物 61 之混合物(45g)。

LC/MS(ESI):m/z= 356 [M-H]⁻, RT=2.32 min 及 2.41 min, LC/MS 方法 2

【0162】 步驟 7 化合物 62 與化合物 63 之混合物之合成

將粗生成物之化合物 60 與化合物 61 之混合物(45g)溶解於四氫呋喃(227mL)及甲醇(227mL)，添加二苯基重氮甲烷(61.8g、318mmol)。於室溫攪拌 2 小時後添加乙酸(18.2mL)。於室溫攪拌 1 小時後添加水，以乙酸乙酯萃取。有機層以碳酸鈉水溶液洗淨，以硫酸鎂乾燥。減壓蒸餾除去溶劑，獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製。將餾分濃縮，於獲得之殘渣中添加己烷固化之，濾取固體，藉此獲得化合物 62 與化合物 63 之混合物(21.5g、產率 39%)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ : 0.03 (s, 9H), 0.73-0.94 (m, 2H), 1.50-1.56 (m, 2H), 1.75-1.96 (m, 6H), 2.10-2.20 (m, 3H), 2.84 (brs, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.83 (brs, 1H), 6.90-6.93 (m, 1H), 7.25-7.31 (m, 10H).

【0163】 步驟 8 化合物 64 之合成

於化合物 62 與化合物 63 之混合物(43.2g、82mmol)中添加 1mol/L 四丁基氟化銨-四氫呋喃溶液(866mL)及乙酸(42.4mL)，進行加熱回流 15 小

時。添加碳酸氫鈉水溶液中和之，以乙酸乙酯萃取。有機層以氯化銨水溶液洗淨 3 次，接著以碳酸氫鈉水溶液及食鹽水洗淨。以無水硫酸鎂乾燥，減壓蒸餾除去溶劑。殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，將低極性之化合物 65 及高極性之化合物 64 分離，藉此獲得化合物 64(19.5g、產率 56%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$: 1.30-1.35 (m, 2H), 1.65-1.77 (m, 6H), 1.99-2.11 (m, 3H), 2.19-2.27 (m, 2H), 2.35 (brs, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.35 (m, 4H), 7.45 (m, 4H).

【0164】 步驟 9 化合物 66 之合成

以與實施例 4 之步驟 3 相同之條件合成。

LC/MS(ESI):m/z= 918 [M+H]⁺, RT=3.06 min, LCMS 方法 1

【0165】 步驟 10 化合物(I-165)之合成

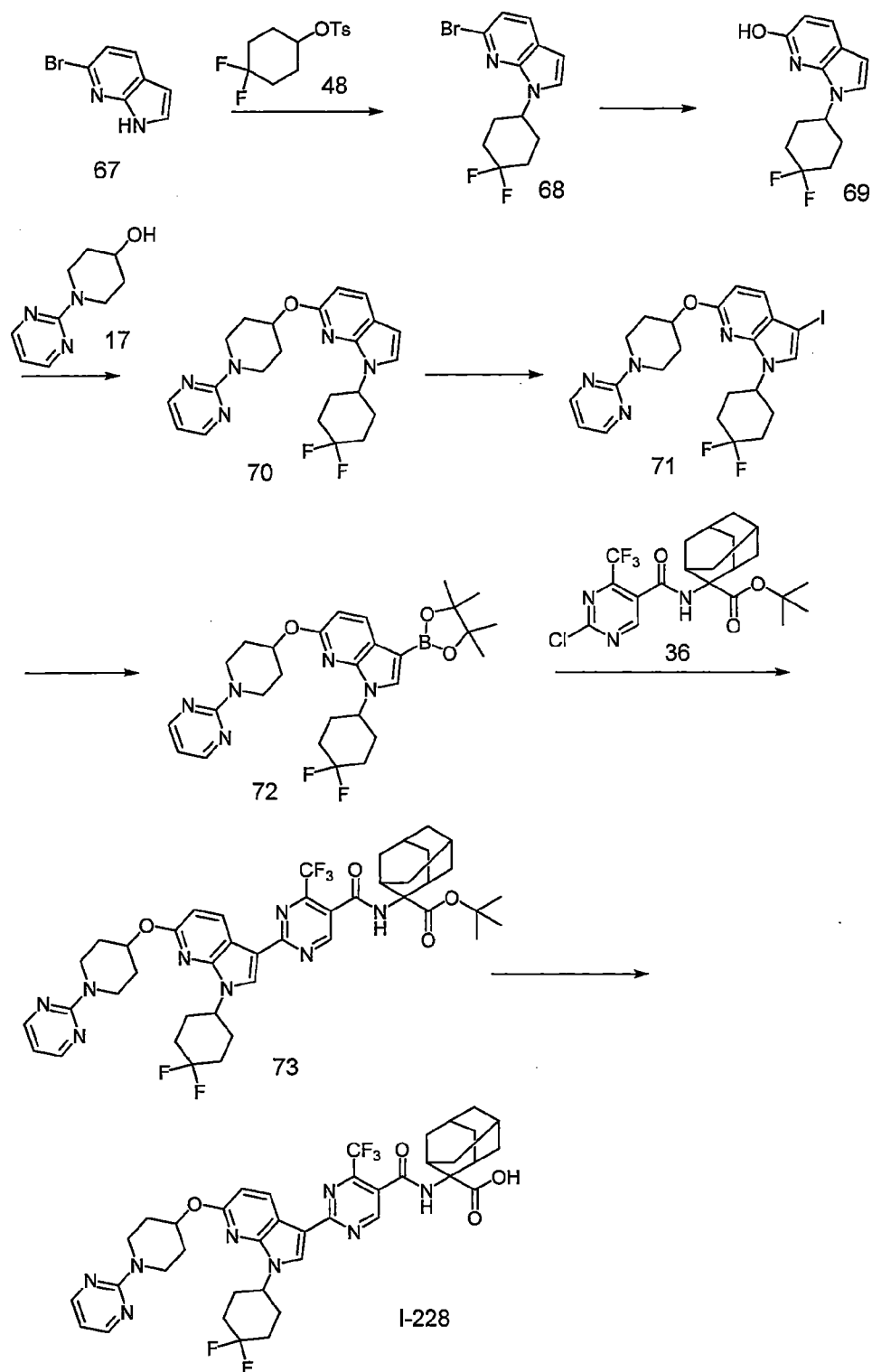
將化合物 66(66mg、0.072mmol)溶解於二氯甲烷(4mL)，於冰冷下添加茴香醚(40mg、0.37mmol)及三氟乙酸(2mL)。於冰冷下攪拌 30 分鐘後將反應液減壓濃縮。將殘渣溶解於二氯甲烷，以碳酸水鈉水溶液中和之。於水層中添加檸檬酸水溶液，以二氯甲烷萃取。合併有機層，以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾除去溶劑。獲得之殘渣以矽膠管柱層析(氯仿-甲醇)精製，藉此獲得化合物(I-165)(33mg、產率 61%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta$: 1.45-1.48 (m, 2H), 1.53-1.60 (m, 4H), 1.78-1.84 (m, 4H), 1.97-2.05 (m, 6H), 2.16-2.24 (m, 3H), 2.82 (s, 2H), 3.48-3.56 (m, 4H), 3.88-3.92 (m, 2H), 4.22-4.26 (m, 4H), 4.64-4.70 (m, 1H). 6.61 (t, J = 4.8Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.17

(d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 8.36 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 2H), 8.63 (brs, 1H), 8.71 (s, 1H), 12.67 (brs, 1H).

【0166】 實施例 8

化合物(I-228)之合成



步驟 1 化合物 68 之合成

於化合物 67(300mg、1.52mmol)之 N-甲基吡咯啉酮(4.42mL)溶液中，於氫氣氣流下邊攪拌邊於室溫添加 60wt% 氫化鈉(61mg、1.53mmol)，於室溫攪拌 10 分鐘。接著，於室溫添加化合物 48(442mg、1.52mmol)。於 100 °C 攪拌 3 小時後追加化合物 48(442mg、1.52mmol)及 60wt% 氫化鈉(61mg、1.53mmol)，於 80 °C 攪拌 5 小時。反應完成後於反應溶液中添加飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。將溶劑減壓濃縮，獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 68(252mg、產率 53%)。

LC/MS(DUIS):m/z= 315 [M+H]⁺, RT=1.59min, LC/MS 方法 9

【0167】 步驟 2 化合物 69 之合成

將化合物 68(50mg、0.16mmol)溶解於 1,4-二噁烷(0.5mL)、水(0.5mL)，於氫氣氣流下邊攪拌邊於室溫添加 8mol/L 氫氧化鉀水溶液(0.06mL、0.48mmol)、Pd₂(dba)₃(15mg、0.02mmol)、5-(二-第三丁基膦基)-1',3',5'-三苯基-1,4'-二-1H-吡唑(5-(Di-t-butylphosphino)-1',3',5'-triphenyl-1,4'-bi-1H-pyrazole)(16mg、0.03mmol)，於 75 °C 攪拌之。2 小時後添加水，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸餾除去溶劑，獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得粗生成物之化合物 69(51mg)。

LC/MS(DUIS):m/z= 253 [M+H]⁺, RT=1.04min, LC/MS 方法 9

【0168】 步驟 3 化合物 70 之合成

於粗生成物之化合物 69(49mg、0.19mmol)之四氫呋喃(0.98mL)溶液中，於氫氣氣流下邊攪拌邊於室溫添加化合物 17(70mg、0.39mmol)、1.9mol/L DIAD-甲苯溶液(145 μ L、0.28mmol)、三苯基膦(74mg、0.28mmol)。於室溫攪拌 2 小時。反應完成後於反應溶液中添加碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸餾除去溶劑，獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 70(47mg、58%)。

LC/MS(DUIS):m/z=414 [M+H]⁺, RT=1.77min, LC/MS 方法 9

【0169】步驟 4 化合物 71 之合成

以與實施例 9 之步驟 5 同樣地進行合成。

LC/MS(DUIS):m/z= 540 [M+H]⁺, RT=1.98min, LC/MS 方法 9

【0170】步驟 5 化合物 72 之合成

以與實施例 9 之步驟 6 同樣地進行合成。

LC/MS(DUIS):m/z= 540 [M+H]⁺, RT=2.00min, LC/MS 方法 9

【0171】步驟 6 化合物 73 之合成

以與實施例 6 之步驟 1 同樣地進行合成。

LC/MS(DUIS):m/z= 837 [M+H]⁺, RT=2.29min, LC/MS 方法 9

【0172】步驟 7 化合物(I-228)之合成

以與實施例 10 之步驟 8 同樣地進行合成。

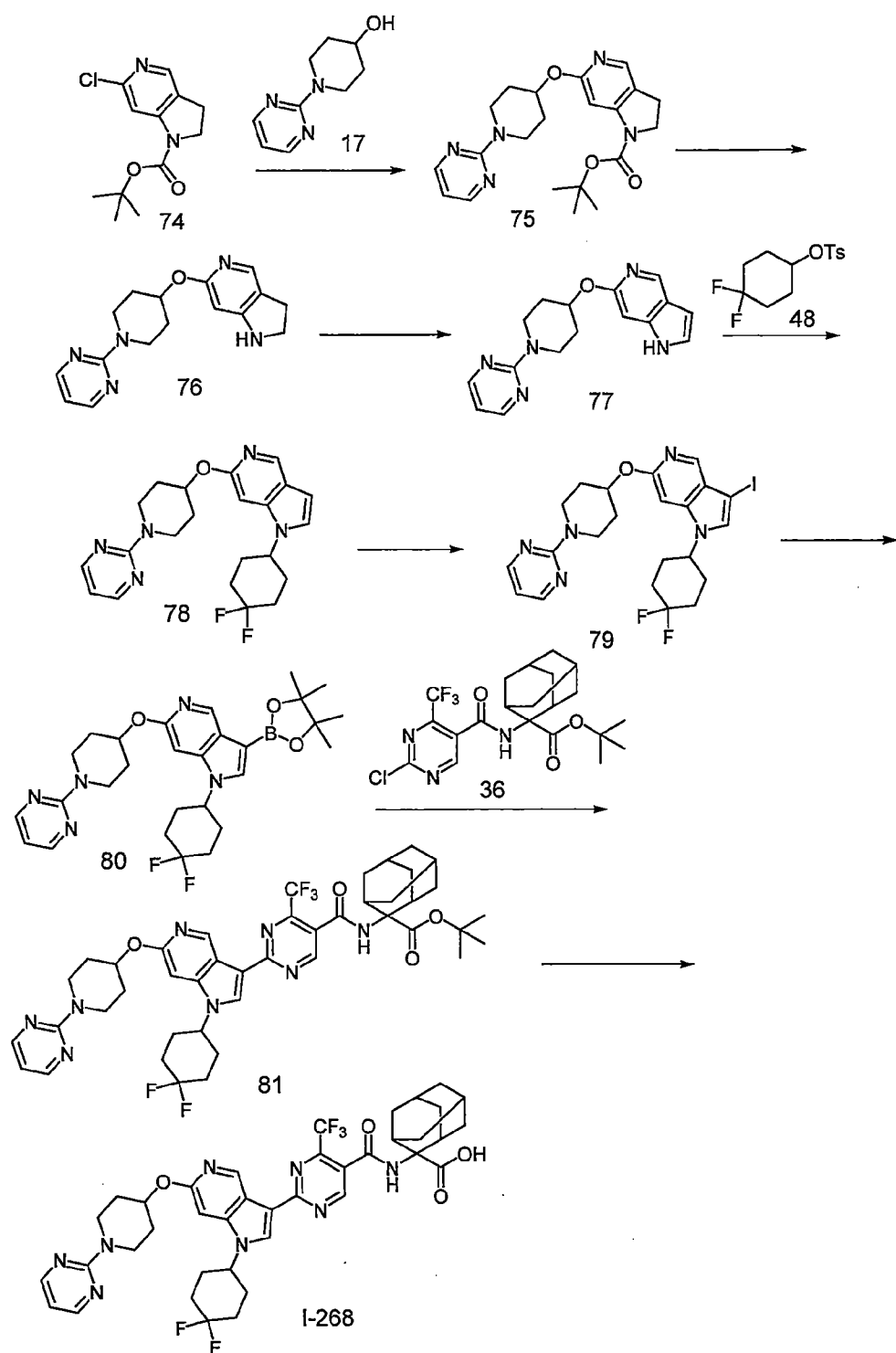
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.55-1.84 (m, 10H), 2.02-2.28 (m, 14H), 2.55-2.58 (m, 2H), 3.45-3.55 (m, 2H), 4.30-4.42 (m, 2H), 4.70-4.83(m, 1H), 5.23-5.33 (m, 1H), 6.63 (t, J = 4.8Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.5Hz, 1H),

8.31 (s, 1H), 8.37 (d, J =4.6Hz, 2H), 8.61 (d, J = 8.5Hz, 1H), 8.65 (brs, 1H), 8.87 (s, 1H), 12.51 (brs, 1H).

LC/MS(ESI):m/z= 781 [M+H]⁺, RT=1.86min, LC/MS 方法 10

【0173】 實施例 9

化合物(I-268)之合成



步驟 1 化合物 75 之合成

於化合物 17(760mg、4.24mmol)之甲苯(10mL)溶液中，於氫氣氣流下邊攪拌邊於室溫添加 60wt%氫化鈉(283mg、7.08mmol)，於 70°C 攪拌 15 分鐘。接著，於室溫添加化合物 74(910mg、3.57mmol)、Pd₂(dba)₃(324mg、

0.354mmol)、(R)-(+)-TolBINAP(240mg、0.354mmol)，於 100°C 攪拌。30 分後添加水，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。減壓蒸餾除去溶劑，獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 75(899mg、產率 63%)。

LC/MS(DUIS):m/z= 398 [M+H]⁺, RT=1.17 min, LC/MS 方法 9

【0174】 步驟 2 化合物 76 之合成

於化合物 75(899mg、2.26mmol)之二氯甲烷(2mL)溶液中，於氬氣氣流下邊攪拌邊於室溫添加三氟乙酸(2mL、26.1mmol)，攪拌 6 小時。反應完成後於反應溶液中添加碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。減壓蒸餾除去溶劑，藉此獲得化合物 76 (695mg、產率 100%)。

LC/MS(DUIS):m/z= 298 [M+H]⁺, RT=0.35 min, LC/MS 方法 9

【0175】 步驟 3 化合物 77 之合成

於化合物 76(530mg、1.78mmol)之甲苯(15.9mL)溶液中，於氬氣氣流下邊攪拌邊於室溫添加二氧化錳(775mg、8.91mmol)，於 120°C 攪拌 6 小時。接著，於室溫攪拌 18 小時後於氬氣氣流下邊攪拌邊於室溫添加二氧化錳(775mg、8.91mmol)，於 120°C 攪拌 2 小時。反應完成後將反應溶液使用矽藻土(註冊商標)過濾，以乙酸乙酯洗淨，將濾液減壓濃縮，藉此獲得化合物 77(342mg、產率 65%)。

LC/MS(DUIS):m/z= 296 [M+H]⁺, RT=0.36 min, LC/MS 方法 9

【0176】 步驟 4 化合物 78 之合成

於化合物 77(370mg、1.25mmol)之 N-甲基吡咯啉酮(7.4mL)溶液中，於氫氣氣流下邊攪拌邊於室溫添加碳酸銨(1.22g、3.74mmol)、化合物 48(1.09g、3.75mmol)，於 120°C 攪拌 3 小時。接著，於室溫追加碳酸銨(1.22g、3.74mmol)、化合物 48(1.09g、3.75mmol)，於 120°C 攪拌 2 小時。再於室溫追加碳酸銨(1.22g、3.74mmol)、化合物 48(1.09g、3.75mmol)，於 120°C 攪拌 2 小時。反應完成後於反應溶液中添加水，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。減壓蒸餾除去溶劑，獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 78(520mg、產率 100%)。

LC/MS(DUIS):m/z=414 [M+H]⁺, RT=0.91 min, LC/MS 方法 9

【0177】 步驟 5 化合物 79 之合成

於化合物 78(470mg、1.14mmol)之二甲基甲醯胺(4.7mL)溶液中，於氫氣氣流下邊攪拌邊於室溫添加 N-碘琥珀醯亞胺(280mg、1.25mmol)，於室溫攪拌 30 分鐘。反應完成後於反應溶液中添加碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸餾除去溶劑，獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 79 (180mg、產率 29%)。

LC/MS(ESI):m/z= 540 [M+H]⁺, RT=1.43 min, LC/MS 方法 10

【0178】 步驟 6 化合物 80 之合成

於化合物 79(180mg、0.33mmol)之 1,4-二噁烷(3.6mL)溶液中，於氫氣氣流下邊攪拌邊於室溫添加三乙胺(185μL、1.33mmol)、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷(195μL、1.34mmol)、X-Phos(32mg、0.07mmol)、Pd₂(dba)₃

(31mg、0.03mmol)，於 95°C 攪拌 1 小時。反應完成後於反應溶液中添加水，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸餾除去溶劑，獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 80(111mg、產率 62%)。

LC/MS(ESI):m/z= 540 [M+H]⁺, RT=1.29 min, LC/MS 方法 10

【0179】 步驟 7 化合物 81 之合成

以與實施例 6 之步驟 1 同樣地進行合成。

LC/MS(ESI):m/z= 837 [M+H]⁺, RT=1.99 min, LC/MS 方法 10

【0180】 步驟 8 化合物(I-268)之合成

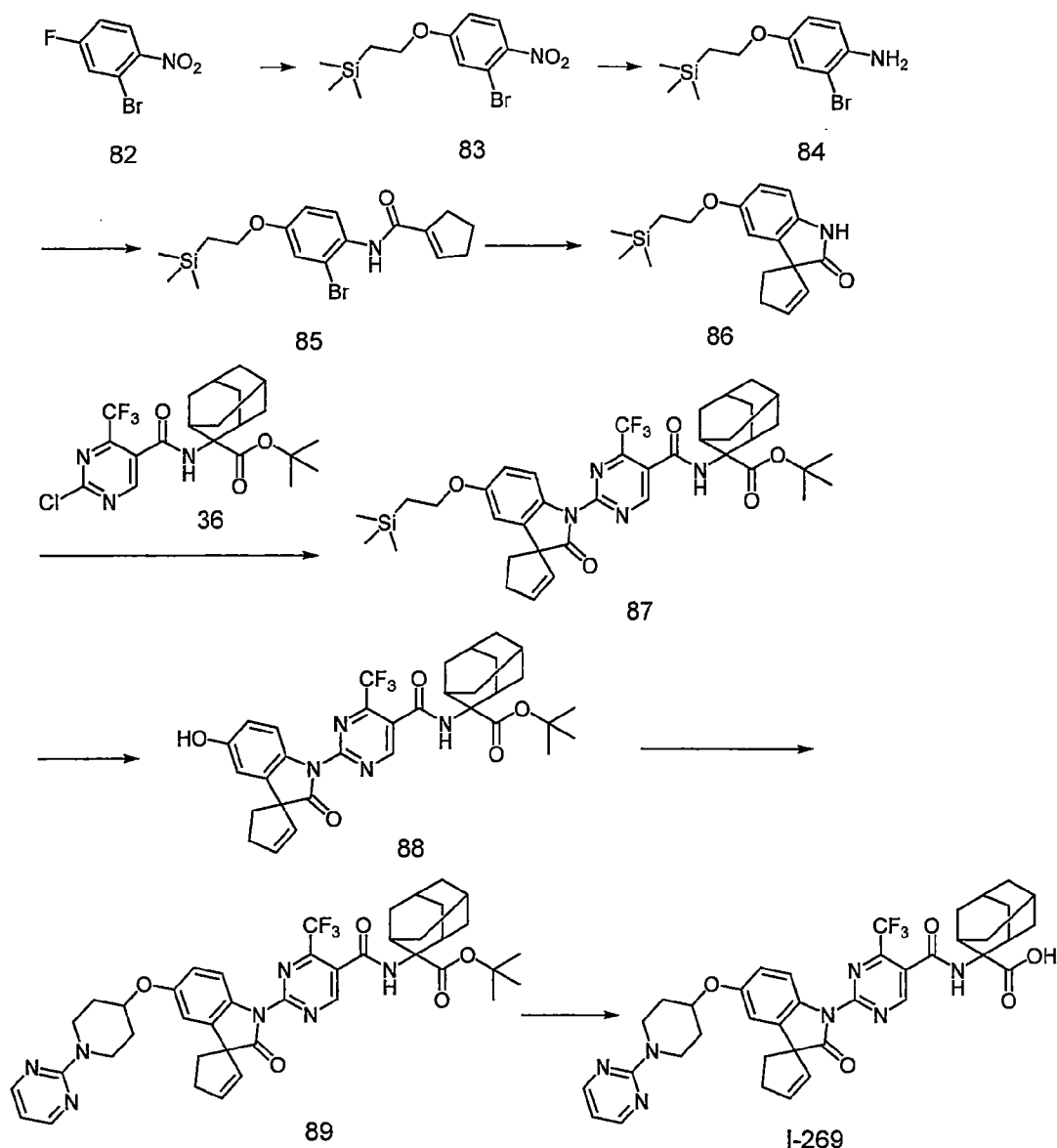
以與實施例 10 之步驟 8 同樣地進行合成。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.49-1.84 (m, 10H), 2.01-2.22 (m, 14H), 2.56-2.60 (m, 2H), 3.54-3.63 (m, 2H), 4.21-4.31 (m, 2H), 4.60-4.73 (m, 1H), 5.33-5.43 (m, 1H), 6.62 (t, J =4.8Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 8.37 (d, J =4.8 Hz, 2H), 8.41 (brs, 1H), 8.51 (brs, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 12.51(brs, 1H).

LC/MS(DUIS):m/z= 781 [M+H]⁺, RT=1.56 min, LC/MS 方法 9

【0181】 實施例 10

化合物(I-269)之合成



步驟 1 化合物 83 之合成

將 2-(三甲基矽基)乙烷-1-醇(1.08g、9.10mmol)溶解於四氫呋喃(10mL)，於冰冷下添加 60wt%氫化鈉(218mg、5.46mmol)。5 分鐘後添加化合物 82(1.00g、4.55mmol)，於室溫攪拌 3 小時。添加水將反應停止，以乙酸乙酯萃取。將有機層水洗，以無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸餾除去溶劑，獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 83(1.45g、產率 100%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.10 (s, 9H), 1.16 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 4.14 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 6.88 (dd, $J = 9.2, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H).

【0182】 步驟 2 化合物 84 之合成

將化合物 83(500mg、1.57mmol)溶解於乙醇(5mL)，添加水(1mL)、氯化銨(336mg、6.28mmol)、鐵(438mg、7.85mmol)，於 90°C 攪拌 3 小時。將反應液放冷後以乙酸乙酯(30mL)稀釋，將不溶物使用矽藻土(註冊商標)過濾除去。於濾液中添加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層水洗後以無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸餾除去溶劑，獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 84(303mg、產率 67%)。

LC/MS(ESI): $m/z = 288$ [M+H] $^+$, RT=2.83 min, LC/MS 方法 1

【0183】 步驟 3 化合物 85 之合成

將化合物 84(1.93g、6.70mmol)溶解於二甲基甲醯胺(10mL)，添加環戊-1-烯-1-羧酸(1.08g、1.44mmol)、三乙胺(3.39g、33.5mmol)、HATU(3.80g、10.1mmol)，於室溫攪拌 6 小時。於反應液中添加水，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和碳酸氫鈉水洗淨後水洗之。有機層以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾除去溶劑。獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 85(816mg、產率 32%)。

LC/MS(ESI): $m/z = 382$ [M+H] $^+$, RT=3.08 min, LC/MS 方法 1

【0184】 步驟 4 化合物 86 之合成

將化合物 85(816mg、2.13mmol)溶解於二甲基甲醯胺(6mL)，添加三乙胺(1.08g、10.6mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})(156\text{mg}、0.213\text{mmol})$ ，於 80°C 攪拌

2 小時。將反應液放冷後添加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層水洗後以無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸餾除去溶劑，獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 86(467mg、產率 73%)。

LC/MS(ESI): $m/z=302$ [M+H]⁺, RT=2.50 min, LC/MS 方法 1

【0185】 步驟 5 化合物 87 之合成

將化合物 86(218mg、0.723mmol)溶解於 1,4-二噁烷(2mL)，添加化合物 36(399mg、0.868mmol)、碳酸銫(707mg、2.17mmol)、Xantphos Pd G2(129mg、0.145mmol)，於氮氣環境下，於 100°C 攪拌 1 小時。放冷後以乙酸乙酯(10mL)稀釋，過濾除去不溶物。減壓蒸餾除去溶劑，獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 87(404mg、產率 77%)。

LC/MS(ESI): $m/z=725$ [M+H]⁺, RT=3.54 min, LC/MS 方法 1

【0186】 步驟 6 化合物 88 之合成

於化合物 87(404mg、0.557mmol)中添加 1mol/L 四丁基氟化銨-四氫呋喃溶液(10mL、10mmol)，於 80°C 攪拌 1 小時。放冷後添加水，以乙酸乙酯萃取。將萃取液水洗後以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾除去溶劑。將獲得之殘渣溶解於二甲基甲醯胺(8mL)，添加三乙胺(169mg、1.67mmol)、HATU(318mg、0.835mmol)，於室溫攪拌 30 分鐘。添加甲醇(20mL)、碳酸鉀(231mg、1.67mmol)，於室溫攪拌 30 分鐘後於反應液中添加水。以乙酸乙酯萃取，將有機層水洗後以無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸餾除去溶劑，獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 88(203mg、產率 58%)。

LC/MS(ESI):m/z= 625 [M+H]⁺, RT=2.77 min, LC/MS 方法 1

【0187】 步驟 7 化合物 89 之合成

以與實施例 3 之步驟 5 相同之條件合成。

LC/MS(ESI):m/z= 786 [M+H]⁺, RT=3.11 min, LC/MS 方法 1

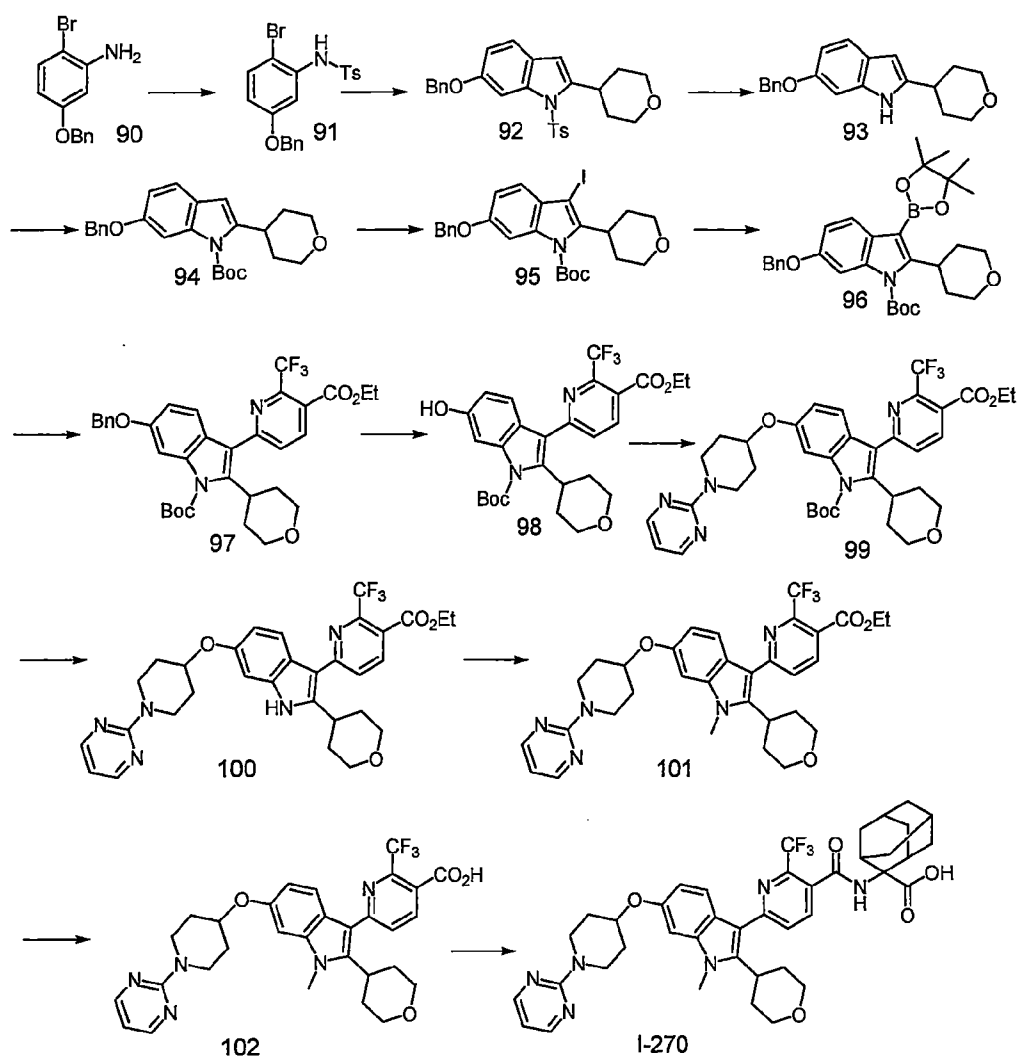
【0188】 步驟 8 化合物(I-269)之合成

將化合物 89(50mg、0.064mmol)溶解於三氟乙酸(4mL)，於室溫攪拌 1 小時。將反應液濃縮後溶解於二氯甲烷，以飽和碳酸氫鈉水中和之。於反應液中添加檸檬酸水溶液，再作成酸性，以二氯甲烷萃取。有機層以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾除去溶劑。獲得之殘渣以矽膠管柱層析(氯仿-甲醇)精製，藉此獲得化合物(I-269)(30mg、產率 65%)。

¹H-NMR(CDCl₃)δ : 1.77-2.05 (m, 15H), 2.19-2.27 (m, 3H), 2.61-2.67 (m, 3H), 2.70-2.76 (m, 1H), 2.78-2.87 (m, 1H), 3.69-3.75 (m, 2H), 4.11-4.19 (m, 2H), 4.51-4.57 (m, 1H), 5.53-5.56 (m, 1H), 6.24-6.27 (m, 1H), 6.49 (t, J = 5.2Hz, 1H), 6.55 (brs, 1H), 6.81 (d, J = 2.8Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.8, 2.4Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.2Hz, 1H), 8.32 (d, J = 4.8Hz, 2H), 9.12 (s, 1H).

【0189】 實施例 11

化合物(I-270)之合成



步驟 1 化合物 91 之合成

將化合物 90(1.64g、5.60mmol)溶解於二氯甲烷(16.4mL)，於冰冷下添加吡啶(1.33g、16.80mmol)及對甲苯磺酰氯(2.14g、11.20mmol)。於室溫攪拌 1.5 小時後添加三乙胺(1.70g、16.80mmol)及 1-甲基哌嗪(1.12g、11.20mmol)，攪拌 30 分鐘。於冰冷下添加濃鹽酸後以乙酸乙酯萃取。將有機層水洗後以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾除去溶劑。獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 91(2.08g、產率 86%)。

LC/MS(ESI): $m/z=432$ $[M+H]^+$, $RT=2.76$ min, LC/MS 方法 1

【0190】 步驟 2 化合物 92 之合成

將化合物 91(0.45g、1.04mmol)溶解於二甲基甲醯胺(2.89mL)，添加 4-乙炔基四氫-2H-吡喃(0.17g、1.56mmol)、碘化銅(I)(39mg、0.21mmol)、三乙胺(2.11g、20.82mmol)及 PdCl₂(dppf)(76mg、0.10mmol)，於 100°C 攪拌 8 小時。添加水後以乙酸乙酯萃取。將有機層水洗後以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾除去溶劑。獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 92(0.35g、產率 73%)。

LC/MS(ESI):m/z=462 [M+H]⁺, RT=2.99 min, LC/MS 方法 1

【0191】 步驟 3 化合物 93 之合成

於化合物 92(200mg、0.43mmol)之四氫呋喃(0.4mL)溶液中添加 1mol/L 四丁基氟化銨-四氫呋喃溶液(8.67mL、8.67mmol)，於加熱回流下攪拌 17 小時。添加 1mol/L 鹽酸後以乙酸乙酯萃取。將有機層水洗後以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾除去溶劑。獲得之殘渣以矽膠管柱層析(氯仿-甲醇)精製，藉此獲得化合物 93(130mg、產率 98%)。

LC/MS(ESI):m/z= 308 [M+H]⁺, RT=2.35 min, LC/MS 方法 1

【0192】 步驟 4 化合物 94 之合成

於化合物 93(130mg、0.42mmol)之四氫呋喃(1.3mL)溶液中添加 Boc₂O(220mg、1.01mmol)、DMAP(5.2mg、0.04mmol)，於室溫攪拌 21 小時。將反應液於減壓下濃縮後獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 94(160mg、產率 93%)。

LC/MS(ESI):m/z=408[M+H]⁺, RT=3.18 min, LC/MS 方法 1

【0193】 步驟 5 化合物 95 之合成

將碘(62mg、0.25mmol)溶解於二氯甲烷(0.5mL)，於冰冷下添加吡啶(39mg、0.49mmol)及碘苯雙(三氟乙酸酯)(106mg、0.25mmol)，於室溫攪拌 15 分鐘。於此溶液，於冰冷下添加化合物 94(100mg、0.25mmol)之二氯甲烷(2mL)溶液，於室溫攪拌 30 分鐘。添加 10%硫代硫酸鈉水溶液後以乙酸乙酯萃取。將有機層水洗後以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾除去溶劑。獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 95(115mg、產率 88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.63-1.65 (m, 2H), 1.67 (s, 9H), 2.70 (ddd, $J = 25.3, 11.8, 4.1$ Hz, 2H), 3.53 (td, $J = 11.8, 1.7$ Hz, 2H), 3.76-3.82 (m, 1H), 4.11 (dd, $J = 11.8, 4.1$ Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.99 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.38 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H).

【0194】 步驟 6 化合物 96 之合成

將化合物 95(113mg、0.21mmol)溶解於 1,4-二噁烷(2.3mL)，添加 2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷(163mg、1.27mmol)、X-Phos(30mg、0.06mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (39mg、0.04mmol)及三乙胺(129mg、1.27mmol)，於 95°C 攪拌 2.5 小時。添加水後以乙酸乙酯萃取。將有機層水洗後以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾除去溶劑。獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 96(110mg、產率 97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (s, 12H), 1.67 (s, 9H), 1.73 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.42 (ddd, $J = 24.8, 12.0, 4.1$ Hz, 2H), 3.50 (t, $J = 10.9$ Hz, 2H), 3.72-3.77 (m, 1H), 4.07 (dd, $J = 10.9, 4.1$ Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.92 (dd, $J =$

8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.29-7.39 (m, 3H), 7.45 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H).

【0195】 步驟 7 化合物 97 之合成

將化合物 96(108mg、0.20mmol)溶解於 1,4-二噁烷(1.4mL)，添加化合物 43(57mg、0.22mmol)、PdCl₂(dppf)(17mg、0.02mmol)、水(0.3mL)及碳酸銨(132mg、0.41mmol)，於加熱回流下攪拌 1 小時。放冷後添加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層水洗後以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾除去溶劑。獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 97 (92mg、產率 73%)。

LC/MS(ESI):m/z= 625[M+H]⁺, RT=3.45 min, LC/MS 方法 1

【0196】 步驟 8 化合物 98 之合成

於化合物 97(90mg、0.14mmol)中添加四氫呋喃(0.63mL)、乙醇(0.63mL)及 20wt%鈀碳(18mg、0.17mmol)。於氫環境下，於常溫常壓下攪拌 2.5 小時。以矽藻土(註冊商標)過濾後將濾液減壓濃縮，藉此獲得作為粗生成物之化合物 98(100mg)。

LC/MS(ESI):m/z= 535[M+H]⁺, RT=2.72 min, LC/MS 方法 1

【0197】 步驟 9 化合物 99 之合成

以與實施例 6 之步驟 3 同樣地進行合成。

LC/MS(ESI):m/z= 696[M+H]⁺, RT=3.08 min, LC/MS 方法 1

【0198】 步驟 10 化合物 100 之合成

以與實施例 6 之步驟 4 同樣地進行合成。

LC/MS(ESI):m/z= 596[M+H]⁺, RT=2.61 min, LC/MS 方法 1

【0199】 步驟 11 化合物 101 之合成

於化合物 100(34mg、0.06mmol)之二甲基甲醯胺(0.5mL)溶液中，於冰冷下添加 60wt%氫化鈉(3.4mg、0.09mmol)及碘甲烷(16mg、0.11mmol)，於室溫攪拌 1 小時。添加冰水後以乙酸乙酯萃取。將有機層水洗後以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾除去溶劑。獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 101(26mg、產率 75%)。

LC/MS(ESI):m/z= 610[M+H]⁺, RT=3.04 min, LC/MS 方法 1

【0200】 步驟 12 化合物 102 之合成

以與實施例 4 之步驟 2 同樣地進行合成。

LC/MS(ESI):m/z= 582[M+H]⁺, RT=2.25 min, LC/MS 方法 1

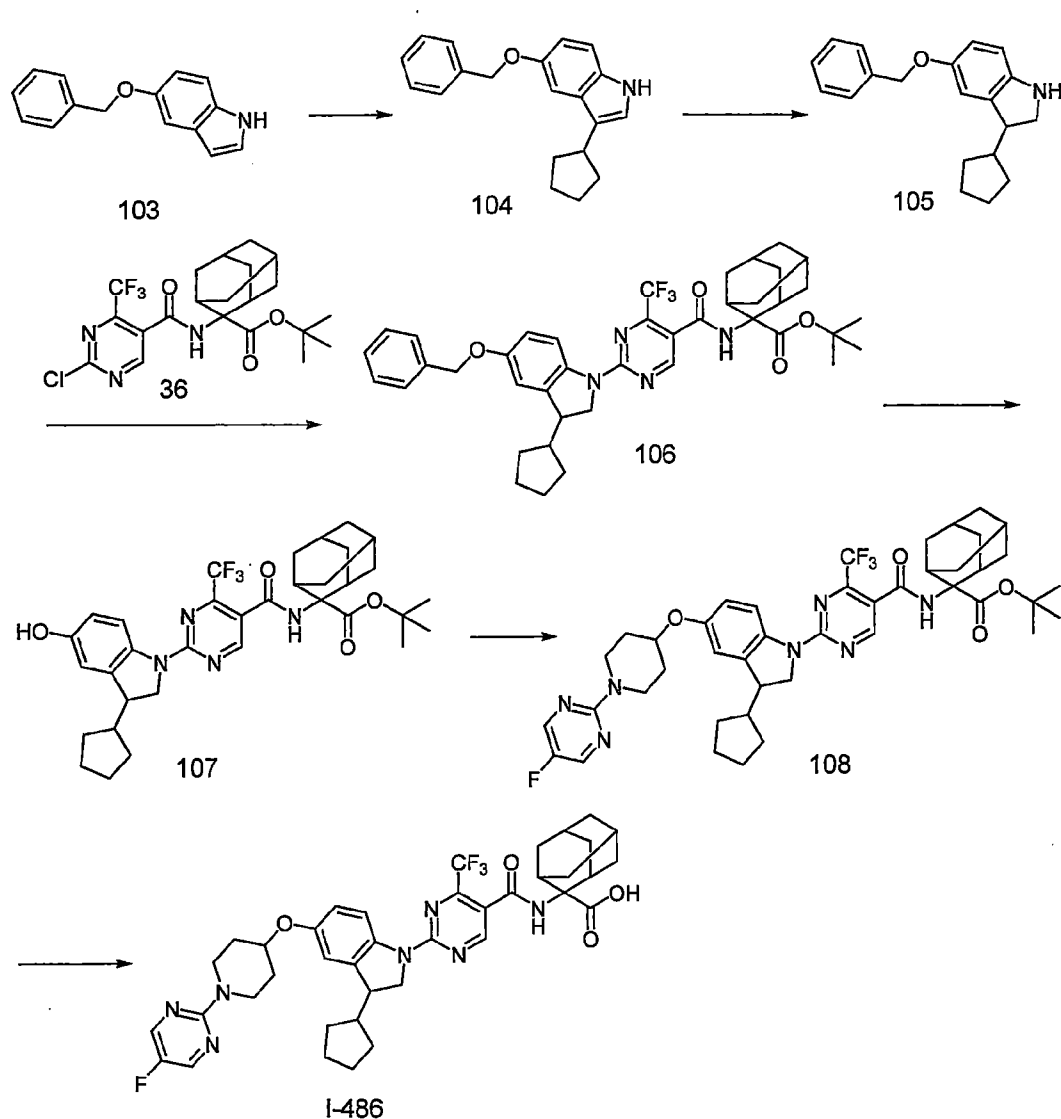
【0201】 步驟 13 化合物(I-270)之合成

以與實施例 6 之步驟 6 同樣地進行合成。

¹H-NMR (CDCl₃)δ: 1.78-2.32 (m, 20H), 2.70 (s, 2H), 3.48 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 3.73 (ddd, J = 13.2, 8.3, 4.1 Hz, 2H), 3.91-3.94 (m, 4H), 4.08-4.15 (m, 2H), 4.19 (dq, J = 13.2, 4.1 Hz, 2H), 4.59-4.65 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.49 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 6.90-6.91 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 12.12 (s, 1H).

【0202】 實施例 12

化合物(I-486)之合成



步驟 1 化合物 104 之合成

將三乙基矽烷(1.7mL、10.75mmol)及三氯乙酸(1.1g、6.72mmol)之甲苯(5mL)溶液於 70°C 攪拌之，於此溶液中滴下化合物 103(1g、4.48mmol)及環戊酮(414mg、4.93mmol)之甲苯(10mL)溶液。滴下後於 70°C 攪拌 40 分鐘。冷卻至室溫，添加 10%碳酸鈉水溶液。以乙酸乙酯萃取，將有機層水洗。以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾除去溶劑。獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 104(600mg、產率 46%)。

LC/MS(ESI):m/z= 292 [M+H]⁺, RT=2.98 min, LC/MS 方法 1

【0203】 步驟 2 化合物 105 之合成

將化合物 104(570mg、1.96mmol)溶解於乙酸(2mL)，於冰冷下添加氰基硼氫化鈉(246mg、3.91mmol)。於室溫攪拌 50 分鐘後添加碳酸鉀水溶液中和之。以乙酸乙酯萃取，將有機層水洗。以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾除去溶劑。獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 105(340mg、產率 59%)。

LC/MS(ESI):m/z= 294 [M+H]⁺, RT=1.74 min, LC/MS 方法 1

【0204】 步驟 3 化合物 106 之合成

將化合物 36(266mg、0.58mmol)、二異丙胺(0.2mL、1.16mmol)、化合物 105(170mg、0.58mmol)溶解於 1,4-二噁烷(2.55mL)，於 90°C 攪拌 1 小時。添加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層水洗，以無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸餾除去溶劑，獲得之殘渣以胺基管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 106(330mg、產率 80%)。

LC/MS(ESI):m/z= 717 [M+H]⁺, RT=2.96 min, LC/MS 方法 7

【0205】 步驟 4 化合物 107 之合成

以與實施例 3 之步驟 4 相同之條件合成。

LC/MS(ESI):m/z= 627 [M+H]⁺, RT=3.42 min, LC/MS 方法 1

【0206】 步驟 5 化合物 108 之合成

以與實施例 3 之步驟 5 相同之條件合成。

LC/MS(ESI):m/z= 806 [M+H]⁺, RT=3.12 min, LC/MS 方法 7

【0207】 步驟 6 化合物(I-486)之合成

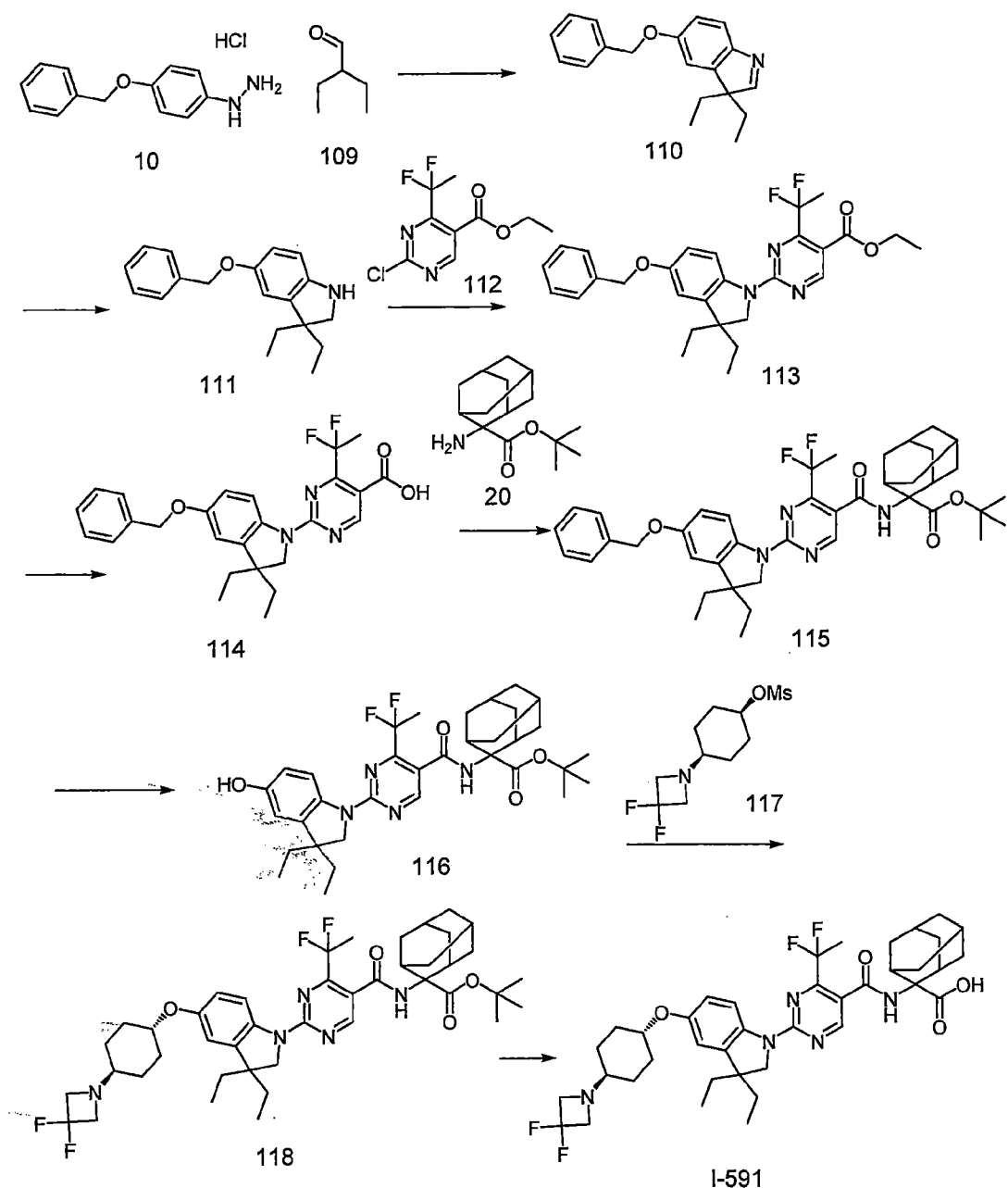
以與實施例 10 之步驟 8 同樣地進行合成。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23-1.72 (m, 5H), 1.81 (dd, $J = 14.9, 7.5$ Hz, 9H), 1.95-1.99 (m, 8H), 2.15-2.21 (m, 3H), 2.68 (s, 2H), 3.38-3.41 (m, 1H), 3.66-3.68 (m, 2H), 4.09-4.14 (m, 3H), 4.28 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.50-4.53 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 6.86-6.92 (m, 2H), 8.20 (s, 2H), 8.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 12.34 (s, 1H).

LC/MS(ESI): $m/z = 750$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT=3.56 min, LC/MS 方法 1

【0208】 實施例 13

化合物(I-591)之合成



步驟 1 化合物 110 之合成

將化合物 10(42g、166mmol)及化合物 109(16.6g、166mmol)懸濁於二氯甲烷(250mL)，冰冷之。添加三氟乙酸(25.6mL、332mmol)，於 45°C 昇溫，攪拌 5 小時。冰冷後添加碳酸鈉水溶液中中和，以氯仿萃取。將有機層水洗後以無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸餾除去溶劑，獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 110(8.9g、產率 19%)。

LC/MS(ESI):m/z= 280 [M+H]⁺, RT=2.59 min, LC/MS 方法 1

【0209】 步驟 2 化合物 111 之合成

以與實施例 3 之步驟 2 相同之條件合成。

LC/MS(ESI):m/z= 282 [M+H]⁺, RT=1.57 min, LC/MS 方法 1

【0210】 步驟 3 化合物 113 之合成

以與實施例 3 之步驟 3 相同之條件合成。

LC/MS(ESI):m/z=496 [M+H]⁺, RT=3.60 min, LC/MS 方法 1

【0211】 步驟 4 化合物 114 之合成

以與實施例 3 之步驟 6 相同之條件合成。

LC/MS(ESI):m/z=468 [M+H]⁺, RT=3.14 min, LC/MS 方法 1

【0212】 步驟 5 化合物 115 之合成

將化合物 114(570mg、1.22mmol)及化合物 20(429mg、1.71mmol)溶解於二甲基甲醯胺(8.6mL)，添加 HATU(788mg、2.07mmol)及三乙胺(0.39mL、2.8mmol)。於室溫攪拌 15 小時後添加水。濾取析出之固體，以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 115(740mg、產率 87%)。

LC/MS(ESI):m/z= 701 [M+H]⁺, RT=3.88 min, LC/MS 方法 1

【0213】 步驟 6 化合物 116 之合成

以與實施例 3 之步驟 4 相同之條件合成。

LC/MS(ESI):m/z= 611 [M+H]⁺, RT=1.42 min, LC/MS 方法 7

【0214】 步驟 7 化合物 118 之合成

將化合物 116(70mg、0.115mmol)溶解於二甲基甲醯胺(1.05mL)。添加碳酸銨(45mg、0.14mmol)及化合物 117(31mg、0.11mmol)，於 90°C 攪拌 1 小時。每 30 分鐘追加同量之碳酸銨及化合物 117 4 次。確認原料消失，添加水將反應停止。以乙酸乙酯萃取，將有機層水洗。以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾除去溶劑。獲得之殘渣以胺基管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 118(63mg、產率 70%)。

LC/MS(ESI):m/z= 784 [M+H]⁺, RT=3,17 min, LC/MS 方法 1

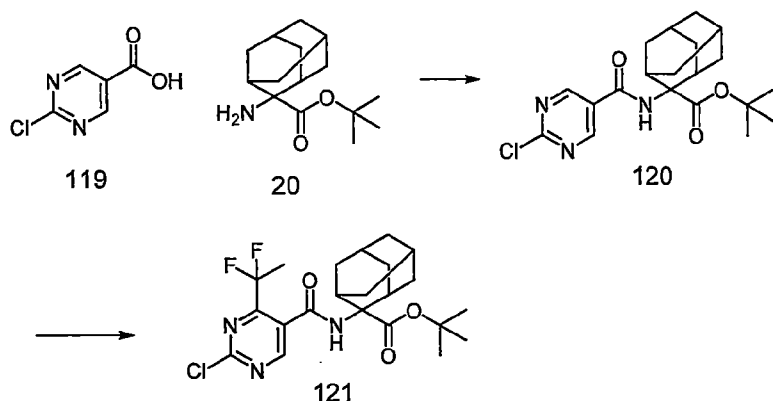
【0215】 步驟 8 化合物(I-591)之合成

以與實施例 10 之步驟 8 相同之條件合成。

¹H -NMR (DMSO-d₆) δ: 0.70 (t, J = 7.3 Hz, 6H), 1.12-1.24 (m, 2H), 1.29-1.39 (m, 2H), 1.53-1.78 (m, 14H), 1.98-2.24 (m, 10H), 2.50-2.55 (m, 2H), 3.54 (t, J = 12.4 Hz, 4H), 3.95 (s, 2H), 4.26-4.29 (m, 1H), 6.81-6.83 (m, 2H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 12.27 (br s, 1H).

【0216】 實施例 14

化合物(I-594)之合成



步驟 1 化合物 120 之合成

將化合物 119(3g、18.9mmol)溶解於二氯甲烷(30mL)，於冰冷下添加草醯氯(18mL、20.8mmol)及二甲基甲醯胺(0.15mL、1.9mmol)。於室溫攪拌 1 小時後將反應液減壓濃縮。

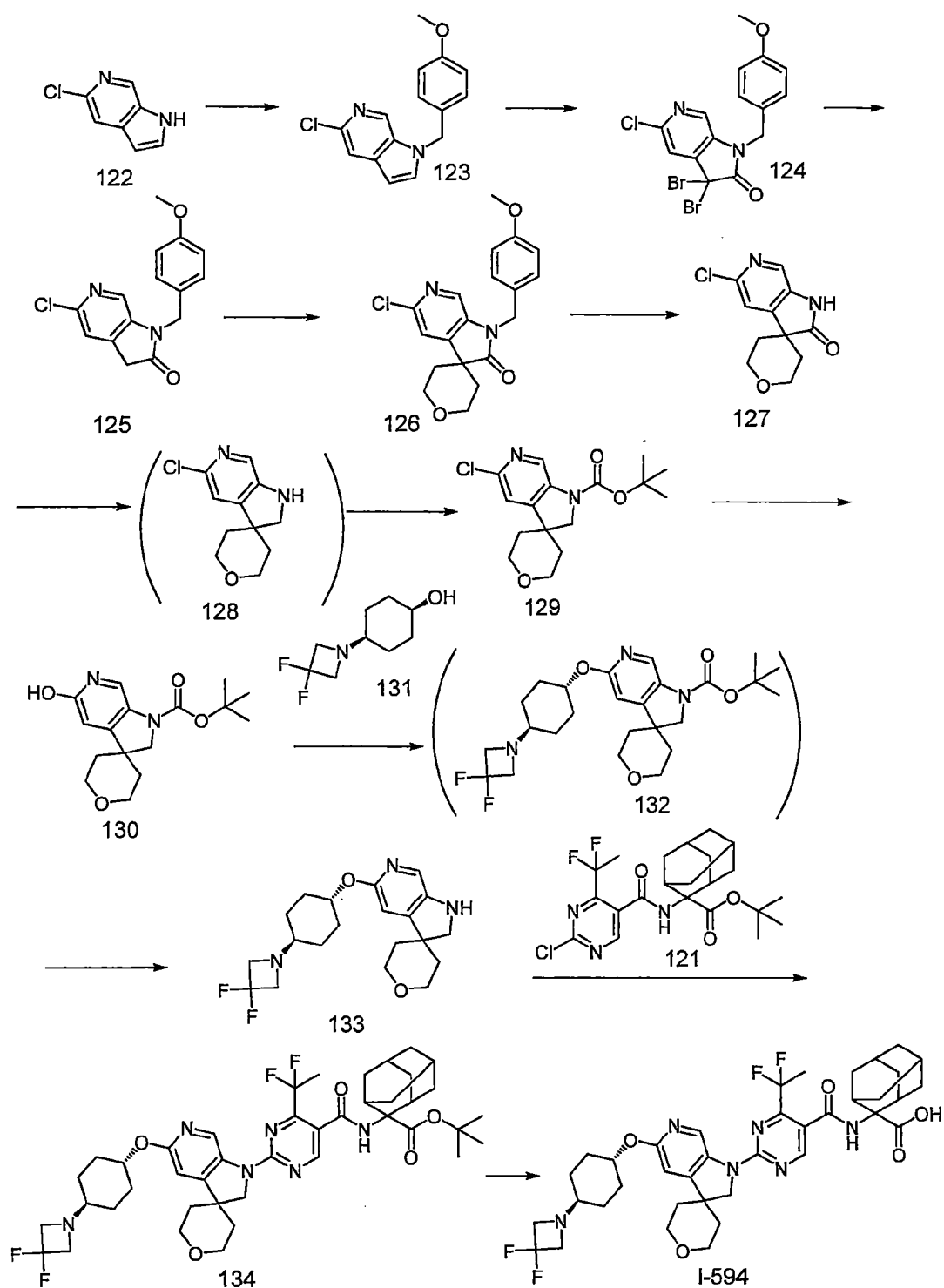
將獲得之殘渣溶解於二氯甲烷(5mL)，於冰冷下滴入化合物 20(4.76g、18.9mmol)及三乙胺(5.3mL、37.8mmol)之二氯甲烷(30mL)溶液中。1 小時後添加水將反應停止，以氯仿萃取。將有機層水洗，以無水硫酸鎂乾燥。減壓蒸餾除去溶劑，於獲得之殘渣中添加乙酸乙酯及二異丙醚懸濁之。濾取固體，藉此獲得化合物 120(7.0g、產率 94%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.46 (s, 9H), 1.73-1.82 (m, 6H), 1.86-1.99 (m, 4H), 2.17 (m, 2H), 2.59 (s, 2H), 6.14 (s, 1H), 8.95 (s, 2H).

【0217】 步驟 2 化合物 121 之合成

於化合物 120(3.8g、9.7mmol)中添加乙腈(30mL)及水(15mL)懸濁之，添加 2,2-二氟丙酸(2.1g、19.4mmol)、硝酸銀(4.9g、29.1mmol)、過硫酸銨(8.8g、38.8mmol)。昇溫至 80°C 並攪拌 1 小時。冰冷後添加硫代硫酸鈉水溶液將反應停止。以矽藻土(註冊商標)過濾，將濾液以乙酸乙酯萃取。將有機層水洗後以無水硫酸鎂乾燥。減壓蒸餾除去溶劑，獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 121(670mg、產率 15%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ : 1.42 (s, 9H), 1.56 (m, 2H), 1.65-1.79 (m, 4H), 1.99 (t, $J = 19.2\text{Hz}$, 3H), 2.05 (m, 4H), 2.53 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.74 (s, 1H).



步驟 1 化合物 123 之合成

將化合物 122(51.5g、337mmol)溶解於二甲基甲醯胺(386mL)，添加碳酸銨(165g、506mmol)、4-甲氧基苯甲基氯(53.4g、341mmol)。於室溫攪拌 45 分鐘後添加水。以乙酸乙酯萃取，將有機層水洗。以無水硫酸鈉乾

燥，減壓蒸餾除去溶劑。於獲得之殘渣中添加己烷及乙酸乙酯固化之，濾取，藉此獲得化合物 123(90.9g、產率 99%)。

LC/MS(ESI):m/z= 273 [M+H]⁺, RT=2.21 min, LC/MS 方法 1

【0218】 步驟 2 化合物 124 之合成

將化合物 123(81.2g、298mmol)溶解於 1,4-二噁烷(812mL)，添加三溴化吡啶鎘(349g、1.09mol)。於室溫攪拌 45 分鐘後添加水。以乙酸乙酯萃取，將有機層水洗。以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾除去溶劑，藉此獲得粗生成物之化合物 124(154.6g)。

LC/MS(ESI):m/z=445 [M+H]⁺, RT=2.58 min, LC/MS 方法 1

【0219】 步驟 3 化合物 125 之合成

將粗生成物之化合物 124(154.6g)溶解於四氫呋喃(1065mL)及甲醇(266mL)、乙酸(42.6mL)，於冰冷下添加鋅(97g、1490mmol)。攪拌 1 小時後將反應液使用矽藻土(註冊商標)過濾，除去不溶物。將濾液減壓濃縮，於獲得之固體中添加水。將懸濁液於室溫攪拌，濾取固體，藉此獲得化合物 125 (87g、產率 100%)。

LC/MS(ESI):m/z= 289 [M+H]⁺, RT=2.58 min, LC/MS 方法 1

【0220】 步驟 4 化合物 126 之合成

將化合物 125(220mg、0.76mmol)溶解於二甲基甲醯胺(3.3mL)，於冰冷下添加碳酸銨(745mg、2.29mmol)及 2-碘乙醚(497mg、1.52mmol)。於室溫攪拌 3 小時後添加水。以乙酸乙酯萃取，將有機層水洗。以無水硫酸鎂乾燥，減壓蒸餾除去溶劑。獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 126(245mg、產率 90%)。

LC/MS(ESI):m/z= 359 [M+H]⁺, RT=2.05 min, LC/MS 方法 1

【0221】 步驟 5 化合物 127 之合成

於化合物 126(130mg、0.36mmol)中添加三氟乙酸(0.52mL)、三氟甲磺酸(0.33mL)，於 50°C 攪拌 1 小時。將反應液注入碳酸鈉水溶液中，中和之，以乙酸乙酯萃取。將有機層水洗，以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾除去溶劑。於獲得之殘渣中添加乙酸乙酯及二異丙醚，固化之，濾取固體，藉此獲得化合物 127(56mg、產率 65%)。

LC/MS(ESI):m/z= 239 [M+H]⁺, RT=1.22 min, LC/MS 方法 1

【0222】 步驟 6 化合物 129 之合成

於化合物 127(640mg、2.68mmol)中添加 0.91mol/L 硼烷四氫呋喃錯合物-四氫呋喃溶液(20mL、18.2mmol)，於 70°C 攪拌 30 分鐘。冰冷之，添加甲醇(10mL)，於 80°C 攪拌 30 分鐘。放冷後將反應液減壓濃縮，將獲得之殘渣溶解於二氯甲烷(10mL)。添加三乙胺(1.36g、13.4mmol)、Boc₂O(2.92g、13.4mmol)、二甲基胺基吡啶(327mg、2.68mmol)，於室溫攪拌 16 小時。將反應液濃縮，獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 129(550mg、產率 63%)。

LC/MS(ESI):m/z= 325 [M+H]⁺, RT=2.27 min, LC/MS 方法 1

【0223】 步驟 8 化合物 130 之合成

將化合物 129(200mg、0.616mmol)溶解於 1,4-二噁烷(3mL)，添加 Me₄tBuXphos(30mg、0.062mmol)、Pd₂(dba)₃(28mg、0.031mmol)、6mol/L 氫氧化鉀水溶液(0.36mL、2.16mmol)，於 100°C 攪拌 1 小時。放冷後以 2mol/L 鹽酸水溶液中和之。以二氯甲烷萃取，將有機層水洗，以無水硫酸

鈉乾燥。減壓蒸餾除去溶劑，於獲得之殘渣中添加乙酸乙酯-二異丙醚，濾取析出之固體，藉此獲得化合物 130(171mg、產率 91%)。

LC/MS(ESI):m/z= 307 [M+H]⁺, RT=1.42 min, LC/MS 方法 1

【0224】 步驟 9 化合物 133 之合成

將化合物 130(171mg、0.558mmol)溶解於四氫呋喃(2mL)，添加三苯基膦(293mg、1.12mmol)、化合物 131(213mg、1.12mmol)、DIAD(226mg、1.12mmol)，於室溫攪拌。30 分鐘後追加三苯基膦(293mg、1.12mmol)、化合物 131(213mg、1.12mmol)、DIAD(226mg、1.12mmol)。於室溫攪拌 1 小時後減壓蒸餾除去溶劑。

於獲得之殘渣中添加三氟乙酸(4mL)，於室溫攪拌 1 小時。將反應液濃縮，於殘渣中添加二氯甲烷溶解之。添加碳酸氫鈉水溶液中和之，將二層分離。水層以二氯甲烷萃取，合併有機層，以無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸餾除去溶劑，獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 133(212mg、產率 100%)。

LC/MS(ESI):m/z= 380 [M+H]⁺, RT=0.80 min, LC/MS 方法 1

【0225】 步驟 10 化合物 134 之合成

將化合物 133(70mg、0.184mmol)溶解於 1,4-二噁烷(2mL)，添加化合物 121(101mg、0.221mmol)、碳酸鉀(76mg、0.552mmol)、Xantphos Pd G3(26mg、0.028mmol)，於氬氣環境下，於 80°C 攪拌 90 分鐘。添加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層水洗後以無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸餾除去溶劑，獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 134(66mg、產率 45%)。

LC/MS(ESI):m/z= 799 [M+H]⁺, RT=2.49 min,LC/MS 方法 8

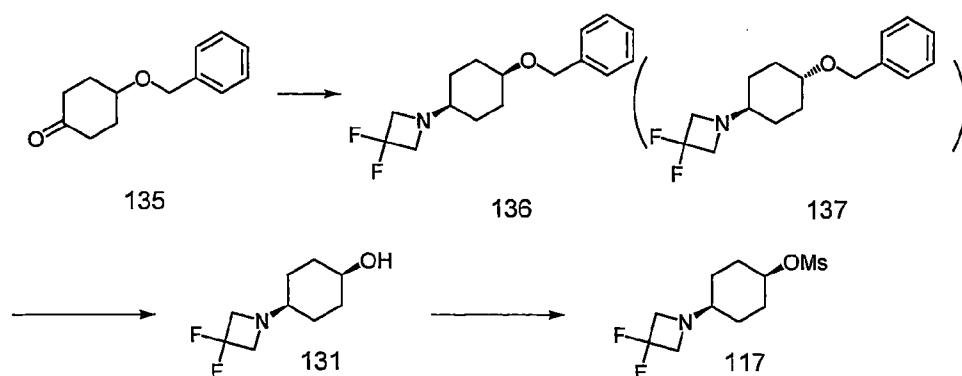
【0226】 步驟 11 化合物(I-594)之合成

將化合物 134(66mg、0.083mmol)溶解於三氟乙酸(4mL)，於室溫攪拌 1 小時。將反應液濃縮後添加溶解於二氯甲烷之碳酸氫鈉水溶液，中和之。於反應液中添加檸檬酸水溶液，再作成酸性後以二氯甲烷萃取。有機層以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾除去溶劑。獲得之殘渣以矽膠管柱層析(氯仿-甲醇)精製，藉此獲得化合物(I-594)(37mg、產率 60%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆)δ : 1.12-1.24 (m, 2H), 1.35-1.43 (m, 2H), 1.53-1.79 (m, 12H), 1.90-2.14 (m, 11H), 2.20-2.26 (m, 1H), 2.56 (s, 2H), 3.50-3.58 (m, 6H), 3.87-3.90 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.88-4.95 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 8.37 (brs, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 12.33 (brs, 1H).

【0227】 (參考例)

化合物 117 及化合物 131 之合成



步驟 1 化合物 131 及化合物 117 之合成

將化合物 135(1.0g、4.90mmol)溶解於二氯甲烷(10mL)，添加 3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(1.27g、9.79mmol)、三乙胺(1.26mL、9.79mmol)、乙酸(0.28mL、4.90mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(2.08g、9.79mmol)，攪拌 3

小時。添加水，以氯仿萃取。將有機層水洗後以無水硫酸鈉乾燥。獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 136(846mg、產率 61%)及化合物 137(454mg、產率 33%)。

化合物 136

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.44-1.60 (m, 6H), 1.90-1.96 (m, 2H), 2.14-2.19 (m, 1H), 3.53 (t, J = 12.4Hz, 4H), 3.55 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 4H).

LC/MS(ESI):m/z= 282 [M+H]⁺, RT=1.24 min, LC/MS 方法 1

化合物 137

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.08-1.18 (m, 2H), 1.26-1.39 (m, 2H), 1.77-1.81 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 3H), 3.33-3.40 (m, 1H), 3.54 (t, J = 11.6Hz, 4H), 4.54 (s, 2H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.31-7.34 (m, 4H).

LC/MS(ESI):m/z= 282 [M+H]⁺, RT=1.20 min, LC/MS 方法 1

【0228】 步驟 2 化合物 131 之合成

將化合物 136(0.72g、2.55mmol)溶解於乙醇(10.7mL)，添加 10wt% 鈹碳(1.09g、0.51mmol)，將系統內以氫置換，於 50°C 攪拌 3 小時。將反應液使用矽藻土(註冊商標)過濾後將濾液減壓濃縮，藉此獲得化合物 131 (0.42g、產率 86%)。

化合物 131

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.30 (brs, 1H), 1.44-1.61 (m, 6H), 1.69-1.79 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 3.53 (t, J = 12.0Hz, 4H), 3.81 (m, 1H).

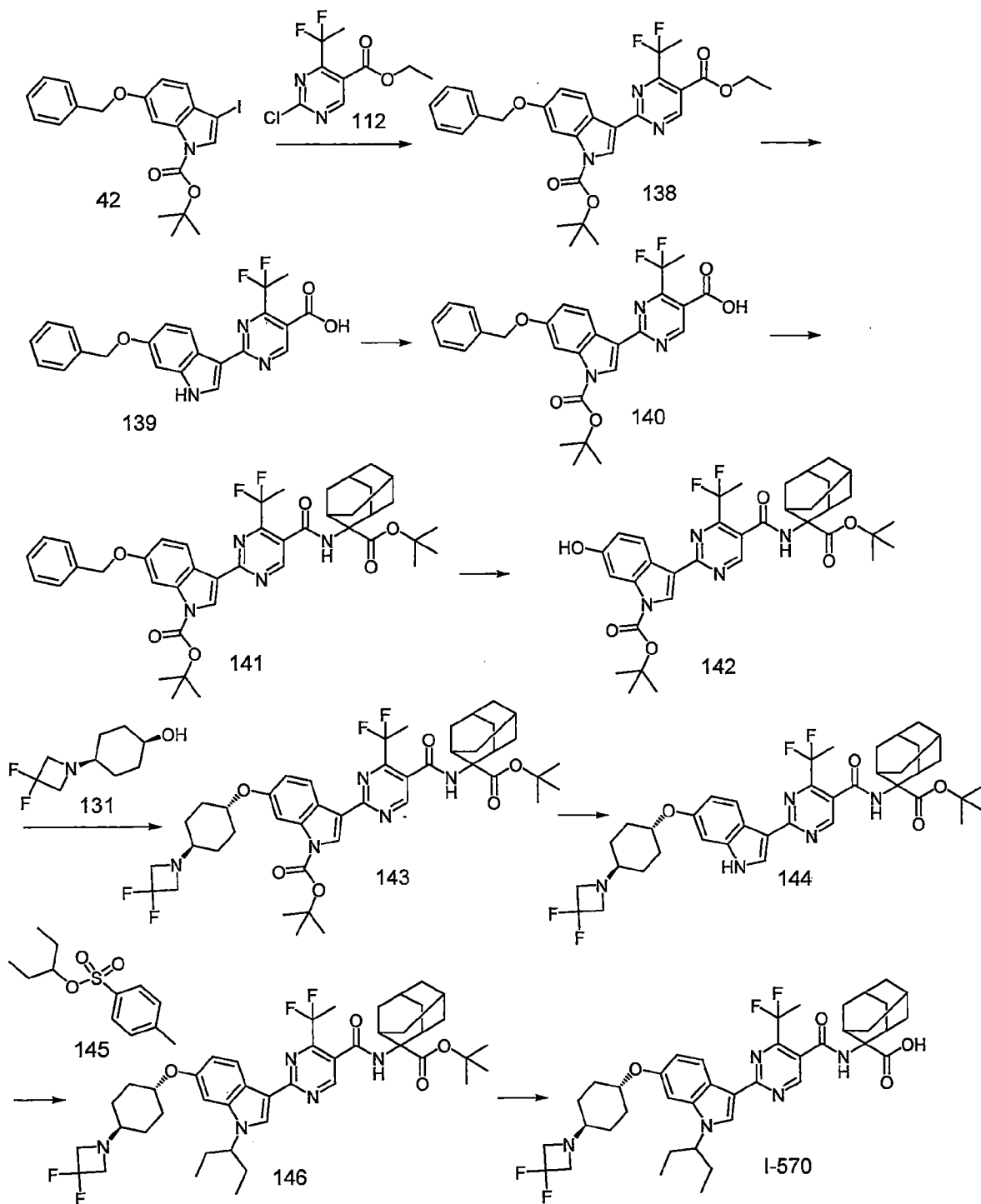
【0229】 步驟 3 化合物 117 之合成

將化合物 131(300mg、1.57mmol)溶解於二氯甲烷(3mL)，於冰冷下添加三乙胺(0.44mL、3.14mmol)及甲磺醯氯(0.18mL、2.35mmol)。1 小時 30 分鐘後添加氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取。將有機層水洗，以無水硫酸鎂乾燥。減壓蒸餾除去溶劑，藉此獲得化合物 117(419mg、產率 99%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.53-1.59 (m,4H), 1.62-1.72 (m, 2H), 2.03-2.13 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 3.54 (t, J = 12.0Hz,4H),4.86 (m, 1H).

【0230】 實施例 15

化合物(I-570)之合成



步驟 1 化合物 138 之合成

以與實施例 6 之步驟 1 同樣地進行合成。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : ppm 1.33 (t, $J=7.15$ Hz, 3 H), 1.67 (s, 9 H),
2.17 (t, $J=19.32$ Hz, 3 H), 4.38 (q, $J=7.15$ Hz, 2 H), 5.21 (s, 2 H), 7.16 (dd,

J=8.9, 2.3 Hz, 1 H), 7.32 - 7.38 (m, 1 H), 7.39 - 7.44 (m, 2 H), 7.48 - 7.52 (m, 2 H), 7.82 (d, J=2.1 Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.45 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 9.19 (s, 1 H).

LC/MS(DUIS):m/z= 538 [M+H]⁺, RT=2.08 min, LC/MS 方法 9

【0231】 步驟 2 化合物 139 之合成

於化合物 138(7.48g、13.9mmol)之四氫呋喃(59.8mL)、甲醇(29.9mL)、水(15.0mL)溶液中，於室溫添加氫氧化鋰一水合物(2.92g、69.6mmol)，於室溫攪拌 5 小時。反應完成後減壓濃縮，將殘渣以水稀釋，以 2mol/L 鹽酸(35mL、70.0mmol)中和，其溶液以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，藉此獲得化合物 139(4.81g、產率 84%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: ppm 2.14 (t, J=19.1 Hz, 3 H), 5.16 (s, 2 H), 6.96 (dd, J=8.8, 2.3 Hz, 1 H), 7.07 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.29 - 7.37 (m, 1 H), 7.38 - 7.45 (m, 2 H), 7.47 - 7.52 (m, 2 H), 8.23 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 8.34 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 9.00 (s, 1 H), 11.76 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 13.45 (br s, 1 H).

LC/MS(DUIS):m/z=410 [M+H]⁺, RT=1.32 min, LC/MS 方法 9

【0232】 步驟 3 化合物 140 之合成

於化合物 139(4.8g、11.72mmol)之二氯甲烷(48.0mL)、二甲基甲醯胺(2.0mL)溶液中，於氫氣氣流下邊攪拌邊於室溫添加三乙胺(2.45mL、17.58mmol)、Boc₂O(3.23mL、14.06mmol)、DMAP(72mg、0.59mmol)，於室溫攪拌 4 小時。反應完成後於反應溶液中添加水，將其混合溶液以乙酸乙酯萃取。將有機層以 0.5mol/L 鹽酸、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂

乾燥，減壓濃縮。接著，添加己烷-乙酸乙酯混合溶液，進行超音波處理，過濾之。再以己烷-乙酸乙酯混合溶液洗淨，乾燥之，藉此獲得化合物 140 (2.46g、產率 41%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : ppm 1.67 (s, 9 H), 2.16 (t, $J=19.3$ Hz, 3 H), 5.21 (s, 2 H), 7.16 (dd, $J=8.8, 2.4$ Hz, 1 H), 7.32 - 7.37 (m, 1 H), 7.39 - 7.44(m, 2 H), 7.48 - 7.52 (m, 2 H), 7.83 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.46 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 9.17 (s, 1 H), 13.81 (br s, 1 H).

LC/MS(DUIS): $m/z=510$ [M+H] $^+$, RT=1.79 min, LC/MS 方法 9

【0233】 步驟 4 化合物 141 之合成

以與實施例 4 之步驟 3 相同之條件合成。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : ppm 1.45 (s, 9 H), 1.54 - 1.60 (m, 2 H), 1.67 (s, 9 H), 1.68 - 1.73 (m, 4 H), 1.77 - 1.86 (m, 2 H), 2.10 (t, $J=19.2$ Hz, 3 H), 2.00-2.18(m, 4 H), 2.52 - 2.57 (m, 2 H), 5.21 (s, 2 H), 7.16 (dd, $J=8.9, 2.3$ Hz, 1 H), 7.32 - 7.37 (m, 1 H), 7.39 - 7.44 (m, 2 H), 7.48 - 7.52 (m, 2 H), 7.82 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H) 8.40(s, 1 H), 8.48 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 8.56 (br s, 1 H), 8.79 (s, 1 H).

LC/MS(DUIS): $m/z=743$ [M+H] $^+$, RT=2.37 min, LC/MS 方法 9

【0234】 步驟 5 化合物 142 之合成

以與實施例 6 之步驟 2 相同之條件合成。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : ppm 1.45 (s, 9 H), 1.57 (m, 2 H), 1.62 - 1.73 (m, 4 H), 1.67(s, 9 H), 1.78 - 1.84 (m, 2 H), 2.10 (t, $J=19.1$ Hz, 3 H), 2.00 - 2.18 (m, 4 H), 2.51 - 2.55 (m, 2 H), 6.89 (dd, $J=8.7, 2.3$ Hz, 1 H), 7.63

(d, $J=2.1$ Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.36 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 8.55 (br s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 9.68 (s, 1 H).

LC/MS(DUIS): $m/z=653$ [M+H]⁺, RT=1.92 min, LC/MS 方法 9

【0235】 步驟 6 化合物 143 之合成

以與實施例 3 之步驟 5 同樣地進行合成。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : ppm 1.12 - 1.25 (m, 2 H), 1.39 - 1.51 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 1.54 - 1.62 (m, 2 H), 1.68 (s, 9 H), 1.69 - 1.73 (m, 4 H), 1.75 - 1.85 (m, 4 H), 2.10 (t, $J=19.1$ Hz, 3 H), 2.01 - 2.18 (m, 6 H), 2.21 - 2.30 (m, 1 H), 2.52 - 2.55 (m, 2 H), 3.55 (t, $J=12.3$ Hz, 4 H), 4.32 - 4.42 (m, 1 H), 7.06 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1 H), 7.69 (d, $J=2.1$ Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.45 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 8.55 (br s, 1 H), 8.78 (s, 1 H).

LC/MS(DUIS): $m/z=826$ [M+H]⁺, RT=1.88 min, LC/MS 方法 9

【0236】 步驟 7 化合物 144 之合成

以與步驟 2 相同之條件合成。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm 1.12 - 1.24 (m, 2 H), 1.37 - 1.42 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 1.53 - 1.61 (m, 2 H), 1.65 - 1.74 (m, 4 H), 1.75 - 1.85 (m, 4 H), 2.08 (t, $J=19.0$ Hz, 3 H), 2.00 - 2.19 (m, 6 H), 2.20 - 2.28 (m, 1 H), 2.52 - 2.55 (m, 2 H), 3.55 (t, $J=12.4$ Hz, 4 H), 4.25 - 4.37 (m, 1 H), 6.86 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1 H), 7.00 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 8.19 (d, $J=2.8$ Hz, 1 H), 8.32 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 11.62 (d, $J=2.6$ Hz, 1 H).

LC/MS(DUIS): $m/z=726$ [M+H]⁺, RT=1.47 min, LC/MS 方法 9

【0237】 步驟 8 化合物 146 之合成

於化合物 144(50mg、0.07mmol)之 N-甲基吡咯啉酮 (1.0mL)溶液中，於氫氣氣流下邊攪拌邊於室溫添加碳酸銨(67mg、0.21mmol)、化合物 145(50mg、0.21mmol)，於 100°C 攪拌 2 小時。接著，添加碳酸銨(67mg、0.21mmol)、化合物 145(50mg、0.21mmol)，於 100°C 攪拌 3 小時。再添加碳酸銨(67mg、0.21mmol)、化合物 145(50mg、0.21mmol)，於 100°C 攪拌 4 小時。反應完成後於反應溶液中添加水，從其混合溶液中以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮之。獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製。再以胺基管柱層析、己烷-乙酸乙酯)精製，藉此獲得化合物 146(42mg、77%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : ppm 0.72 (t, $J=7.3$ Hz, 6 H), 1.19 - 1.28 (m, 2 H), 1.35 - 1.43 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 1.53 - 1.62 (m, 2 H), 1.65 - 1.72 (m, 4H), 1.74 - 1.83 (m, 4 H), 1.91 (qd, $J=7.2$ Hz, 4 H), 2.09 (t, $J=19.0$ Hz, 3 H), 2.01 - 2.18 (m, 6 H), 2.20 - 2.30 (m, 1 H), 2.52 - 2.56 (m, 2 H), 3.55 (t, $J=12.4$ Hz, 4 H), 4.32 - 4.47 (m, 2H), 6.89 (dd, $J=8.9, 2.1$ Hz, 1 H), 7.21 (d, $J=1.9$ Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.35 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 8.45 (br s, 1 H), 8.63 (s, 1 H).

LC/MS(ESI): $m/z=796$ [M+H] $^+$, RT=1.82 min, LC/MS 方法 10

【0238】 步驟 9 化合物(I-570)之合成

以與實施例 10 之步驟 8 相同之條件合成。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : ppm 0.71 (t, $J=7.3$ Hz, 6 H), 1.18 - 1.29 (m, 2 H), 1.34 - 1.47 (m, 2 H), 1.48 - 1.59 (m, 2 H), 1.59 - 1.73 (m, 4 H), 1.75

- 1.83(m,4 H), 1.86 - 1.94 (m,4 H), 2.08(t, J=19.0 Hz, 3H), 2.00 - 2.18 (m, 6 H), 2.19 - 2.28 (m, 1 H), 2.55 - 2.61 (m, 2 H), 3.55 (t, J=12.4 Hz, 4 H), 4.34 - 4.47 (m, 2 H), 6.88 (dd, J=8.9, 2.1 Hz, 1 H), 7.20 (d, J=1.9 Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.35 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.46 (br s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 12.45 (br s, 1 H).

LC/MS(DUIS):m/z= 740 [M+H]⁺, RT=1.36 min, LC/MS 方法 9

【0239】 以上述通常之合成法及實施例中記載之方法為基準，合成出下列化合物。

此外，結構式中，「楔形」及「虛線」表示立體配置。尤其是，於立體配置記載之化合物，對於「立體結構」之項目為如下述定義。

空欄：如記載

a：消旋體

b：為單一化合物，惟立體不明

c：非對映異構混合物

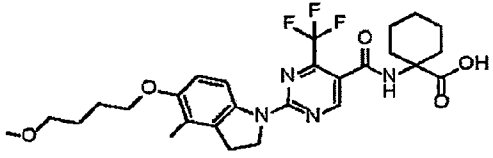
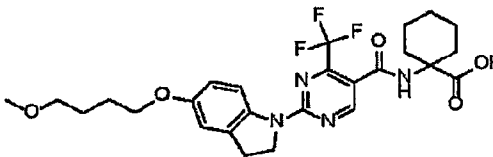
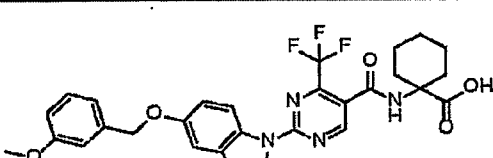
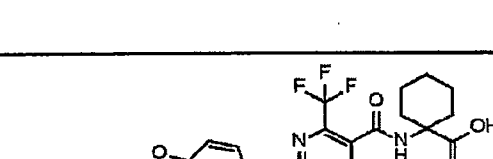
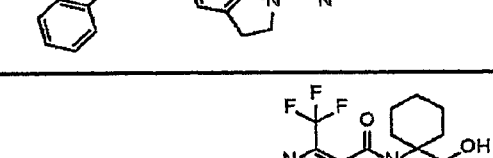
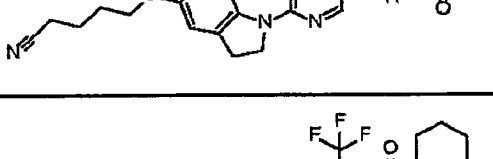
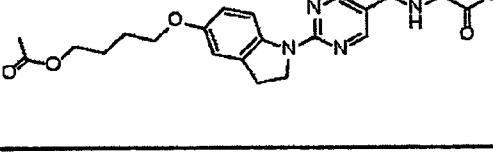
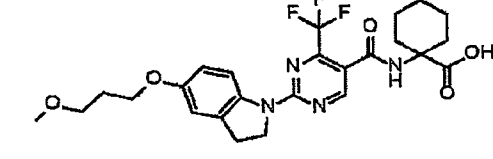
惟，I-273、I-371、I-376、I-403、I-414、I-451、I-11、I-12 及 I-13 包含此等之消旋體。

d：Z^c(R⁷)之取代基之立體如記載，R⁴之取代基之立體不明

e：Z^c(R⁷)之取代基之立體不明，R⁴之取代基之立體如記載

f：為消旋體，cis/trans 之相對配置為單一但不明

【0240】 [表 1]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間(分鐘)	LC/MS條件	立體結構
I-1		551	2.76	1	
I-2		537	2.57	2	
I-3		571	2.72	3	
I-4		555	2.87	3	
I-5		532	2.35	3	
I-6		565	2.49	3	
I-7		523	2.42	3	
I-8		563	2.54	3	

【0241】 [表 2]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間(分鐘)	LC/MS條件	立體結構
I-9		555	2.75	3	
I-10		539	2.88	3	
I-11		549	2.59	3	c
I-12		575	2.55	4	c
I-13		583	2.80	4	c
I-14		573	2.43	1	
I-15		573	2.41	1	
I-16		583	2.79	1	b

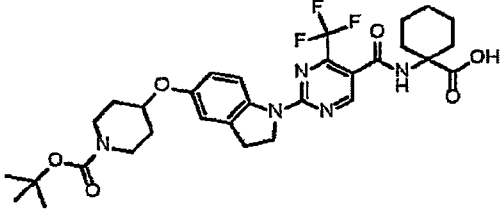
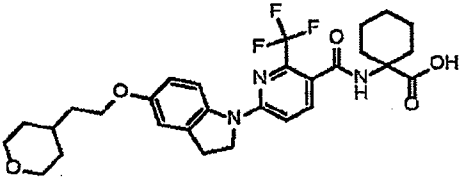
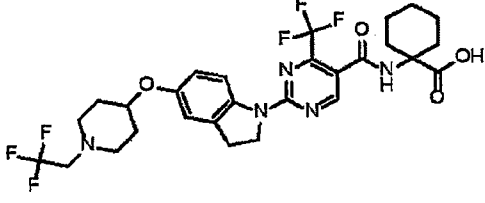
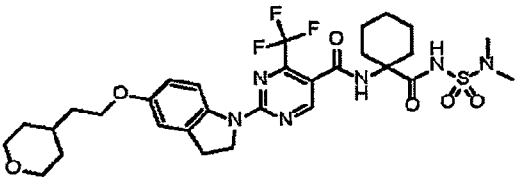
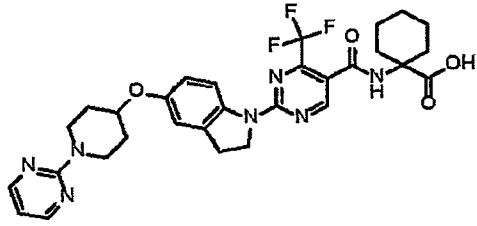
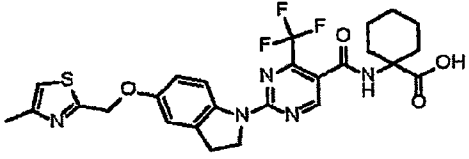
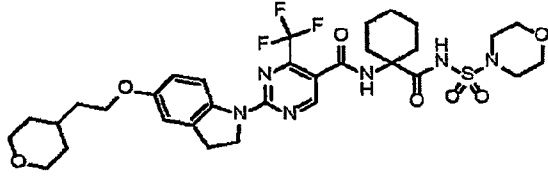
【0242】 [表 3]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間(分鐘)	LC/MS條件	立體結構
I-17		583	2.81	1	b
I-18		581	2.87	1	b
I-19		583	2.77	1	b
I-20		599	2.55	1	
I-21		623	3.04	1	
I-22		589	2.87	1	
I-23		615	2.90	1	
I-24		567	2.92	1	

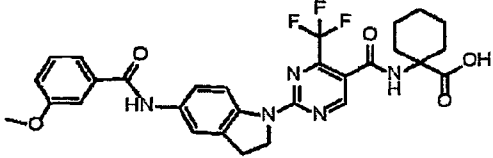
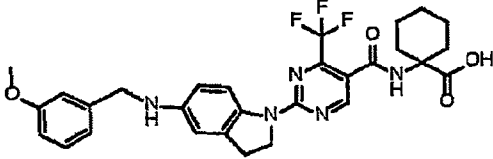
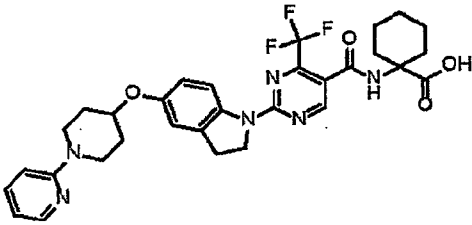
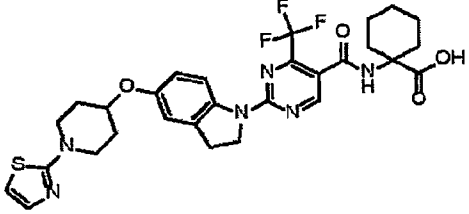
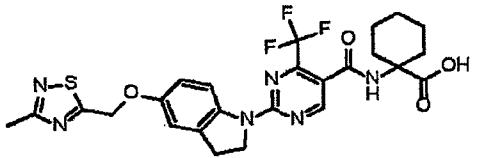
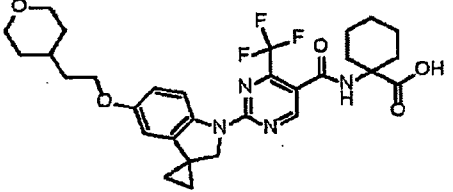
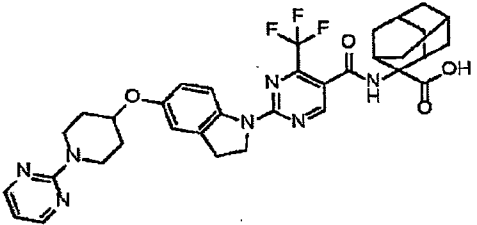
【0243】 [表 4]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間(分鐘)	LC/MS條件	立體結構
I-25		569	2.97	1	
I-26		569	2.95	1	
I-27		572	2.51	1	
I-28		562	2.41	1	
I-29		601	2.74	1	
I-30		572	2.12	1	
I-31		616	2.01	1	

【0244】 [表 5]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間(分鐘)	LC/MS條件	立體結構
I-32		634	2.84	1	
I-33		562	2.56	1	
I-34		616	2.54	1	
I-35		669	2.78	1	
I-36		612	2.61	1	
I-37		562	2.48	1	
I-38		711	2.71	1	

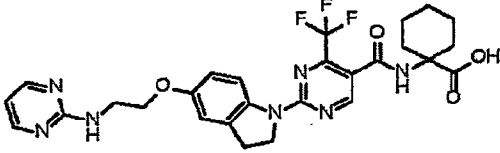
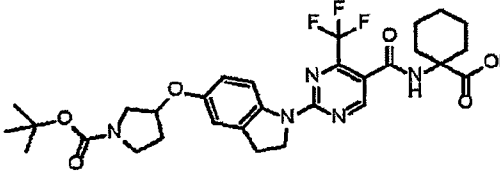
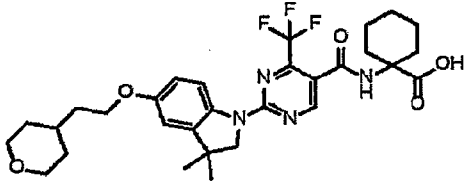
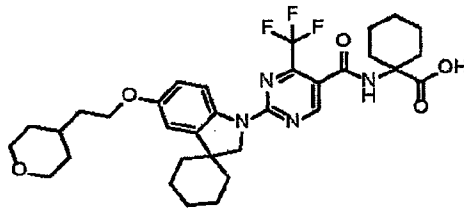
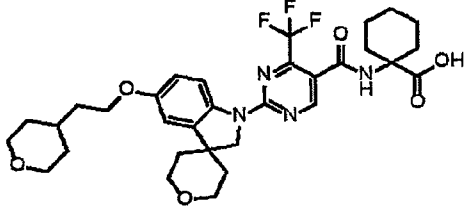
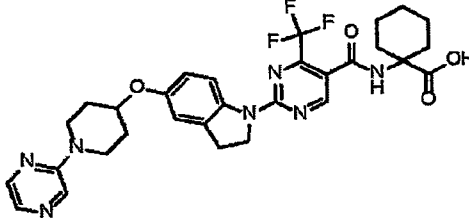
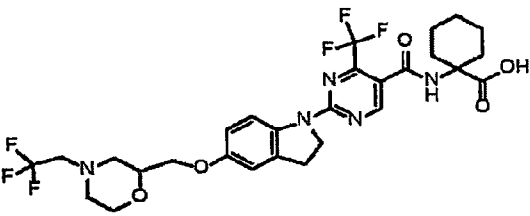
【0245】 [表 6]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-39		584	2.40	1	
I-40		570	2.42	1	
I-41		611	2.42	1	
I-42		617	2.20	1	
I-43		563	2.46	1	
I-44		589	2.76	1	
I-45		664	2.90	1	

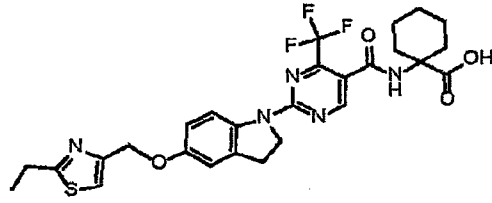
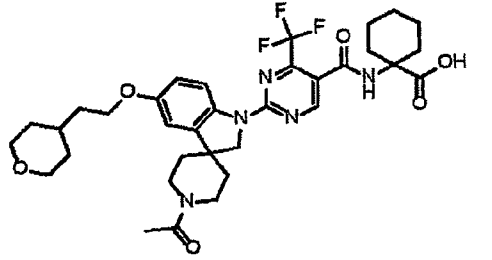
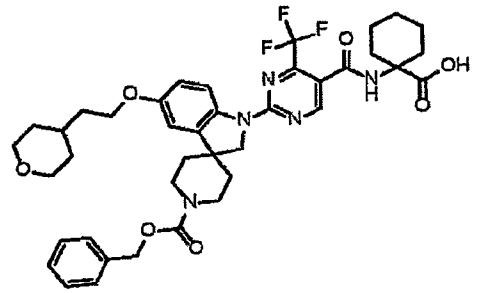
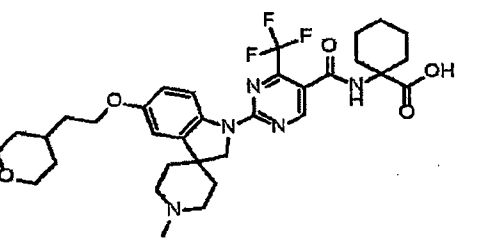
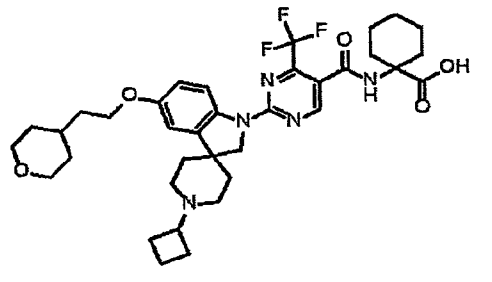
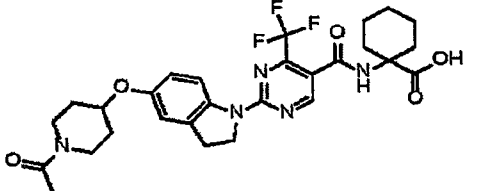
【0246】 [表 7]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間(分鐘)	LC/MS條件	立體結構
I-46		584	2.33	1	
I-47		614	2.16	1	
I-48		598	2.43	1	
I-49		648	2.51	1	
I-50		626	2.70	1	a
I-51		611	2.01	1	

【0247】 [表 8]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-52		572	2.07	1	
I-53		618	2.69	1	a
I-54		591	2.80	1	
I-55		631	3.09	1	
I-56		633	2.54	1	
I-57		612	2.48	1	
I-58		632	2.61	1	a

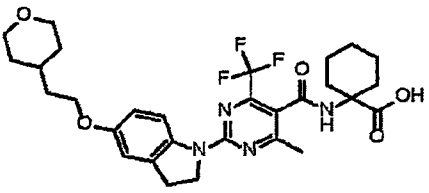
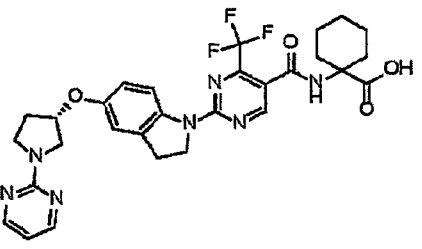
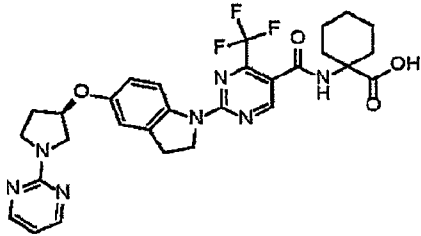
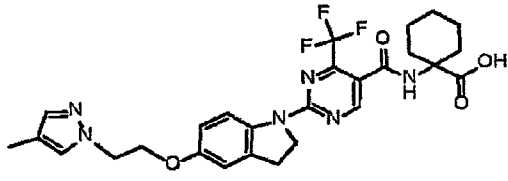
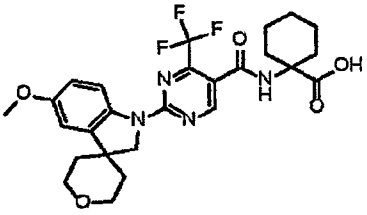
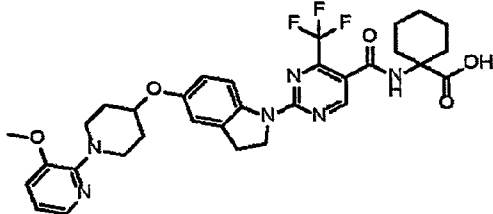
【0248】 [表 9]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-59		576	2.59	1	
I-60		674	2.32	1	
I-61		766	2.92	1	
I-62		646	2.06	1	
I-63		686	2.32	1	
I-64		576	2.11	1	

【0249】 [表 10]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間(分鐘)	LC/MS條件	立體結構
I-65		604	2.38	1	
I-66		628	2.48	1	a
I-67		611	2.01	1	
I-68		517	2.69	1	
I-69		628	1.94	1	
I-70		606	2.16	1	
I-71		594	2.76	1	

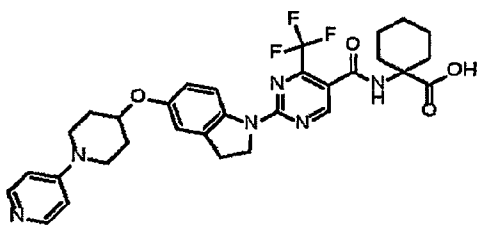
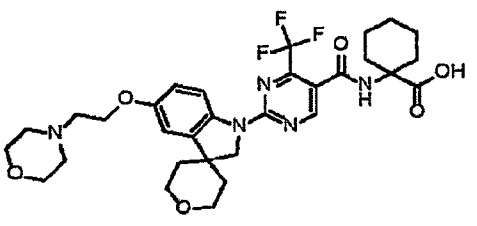
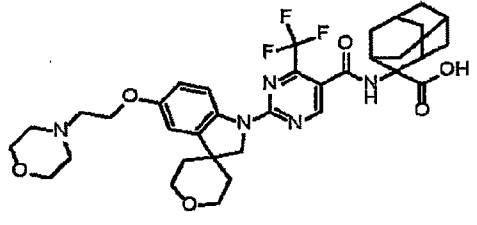
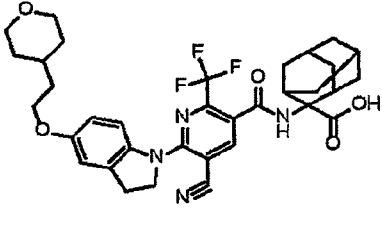
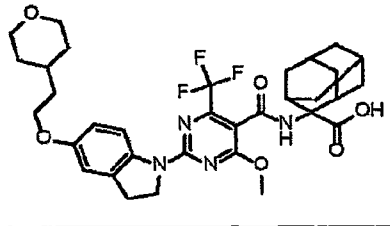
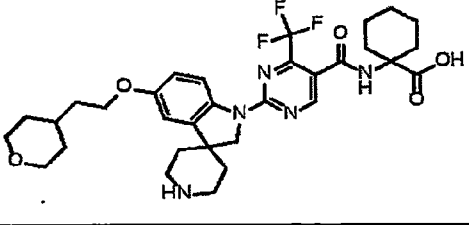
【0250】 [表 11]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間(分鐘)	LC/MS條件	立體結構
I-72		577	2.66	3	
I-73		598	2.24	1	
I-74		598	2.24	1	
I-75		559	2.33	1	
I-76		535	2.35	1	
I-77		641	1.97	1	

【0251】 [表 12]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間(分鐘)	LC/MS條件	立體結構
I-78		641	1.94	1	
I-79		641	1.84	1	
I-80		587	2.63	1	
I-81		682	2.55	1	
I-82		734	2.85	1	
I-83		685	2.80	1	

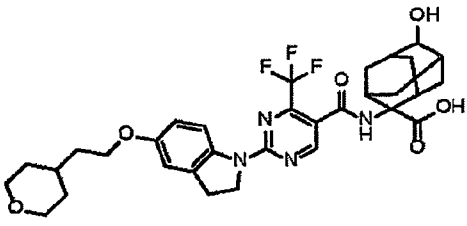
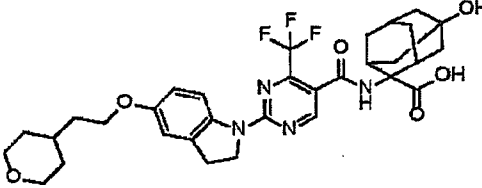
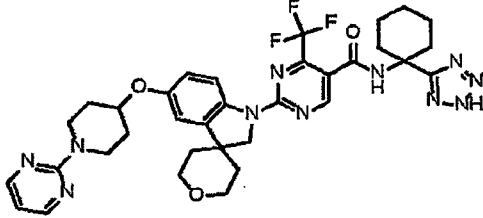
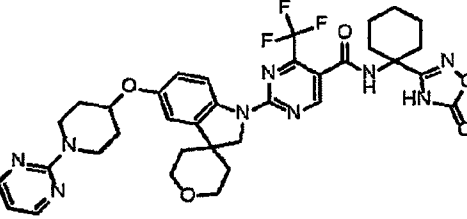
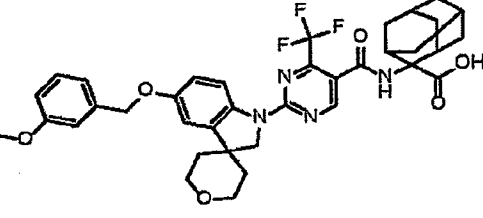
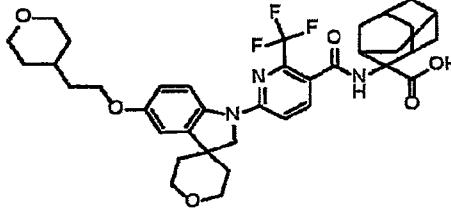
【0252】 [表 13]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-84		611	2.02	1	
I-85		634	1.85	3	
I-86		686	2.16	1	
I-87		639	2.85	3	
I-88		645	2.93	3	
I-89		632	2.13	1	

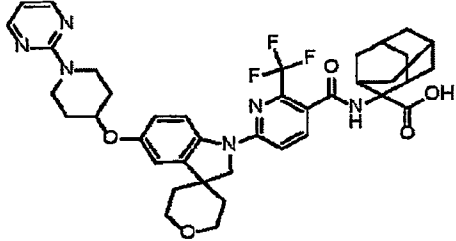
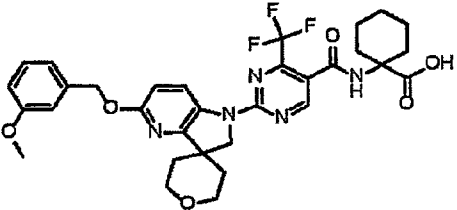
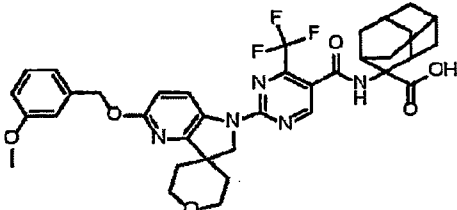
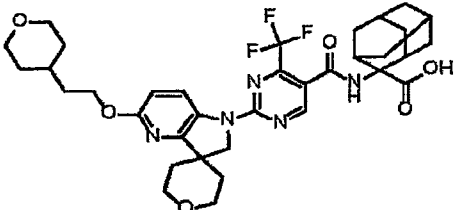
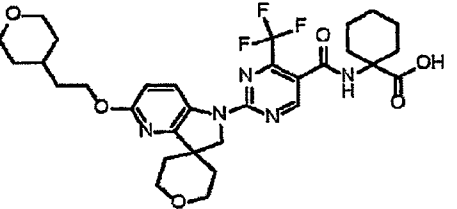
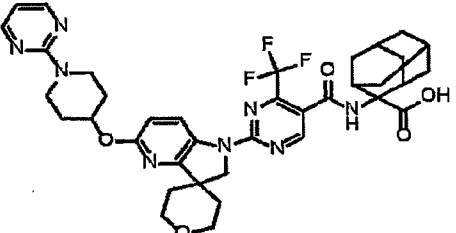
【0253】 [表 14]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-90		536	2.39	3	
I-91		588	2.70	3	
I-92		696	2.39	1	
I-93		684	2.63	1	
I-94		663	2.76	1	
I-95		644	3.05	3	

【0254】 [表 15]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-96		631	2.25	1	b
I-97		631	2.31	1	b
I-98		706	2.43	1	
I-99		722	2.59	1	
I-100		698	2.98	1	
I-101		684	2.81	3	

【0255】 [表 16]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-102		733	2.83	3	
I-103		642	2.78	3	
I-104		694	3.05	4	
I-105		686	2.88	3	
I-106		634	2.58	3	
I-107		735	2.94	3	

【0256】 [表 17]

化合物 編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-108		683	2.63	3	
I-109		571	2.82	3	
I-110		681	2.99	3	
I-111		786	3.18	3	
I-112		605	1.59	3	
I-113		626	2.02	3	a

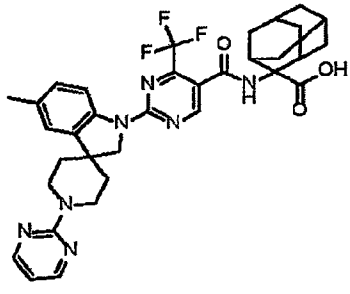
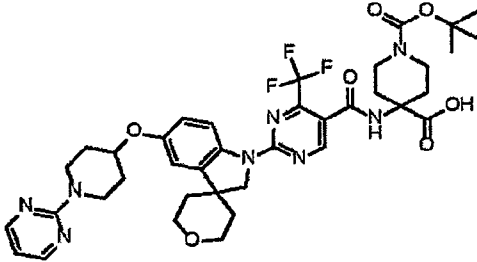
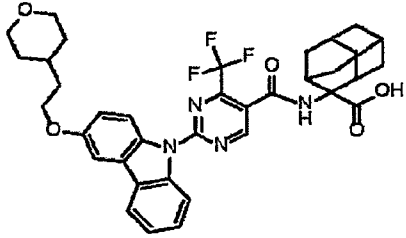
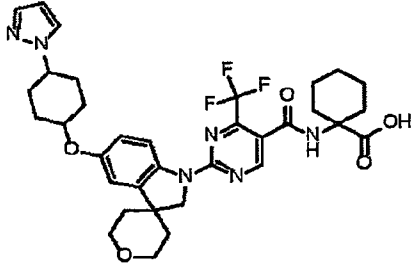
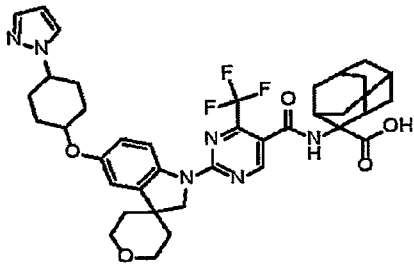
【0258】 [表 19]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-120		587	2.66	3	
I-121		586	2.54	3	
I-122		570	2.81	3	
I-123		613	2.90	2	
I-124		515	2.71	2	
I-125		614	2.81	3	
I-126		615	2.52	3	

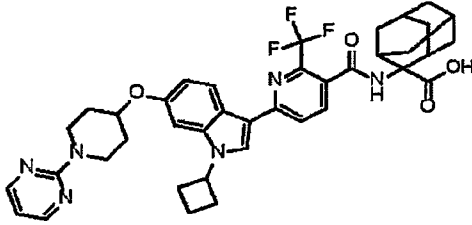
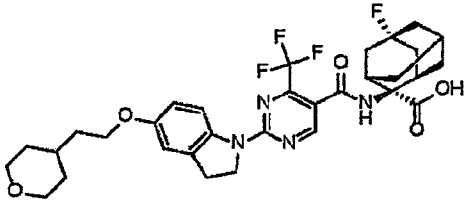
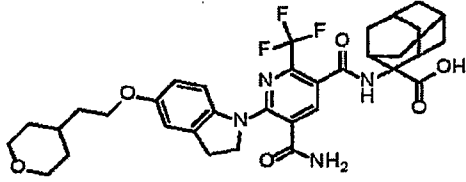
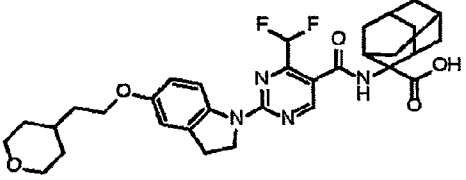
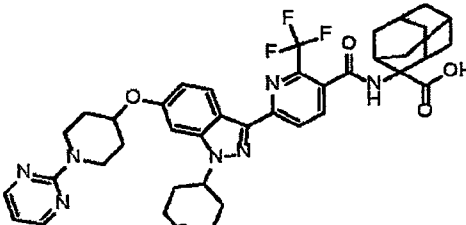
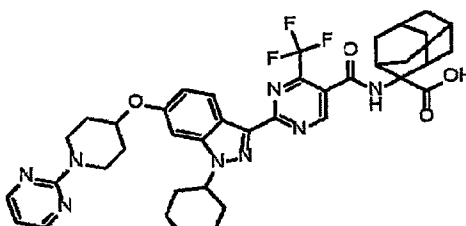
【0260】 [表 21]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-133		585	2.94	1	
I-134		570	2.15	5	
I-135		733	2.77	1	
I-136		652	3.17	1	
I-137		628	2.86	1	
I-138		641	2.60	1	

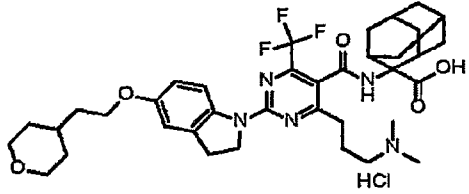
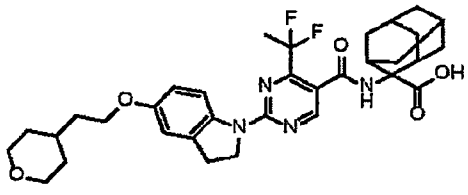
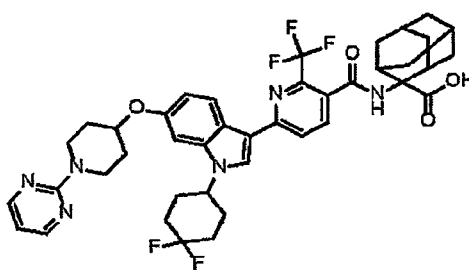
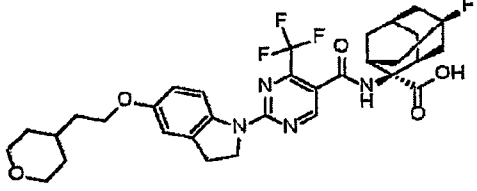
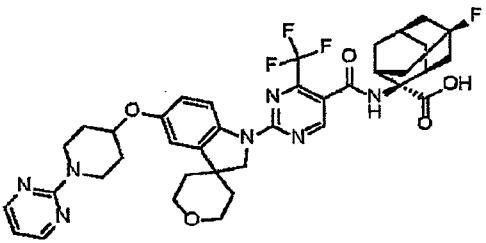
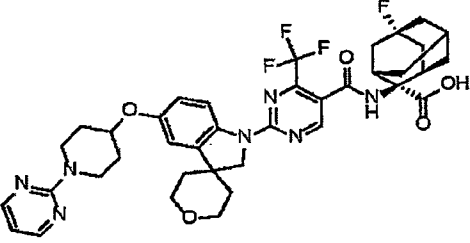
【0261】 [表 22]

化合物 編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-139		648	3.09	1	
I-140		783	2.62	1	
I-141		663	3.18	1	
I-142		669	2.47	1	c
I-143		721	2.75	1	c

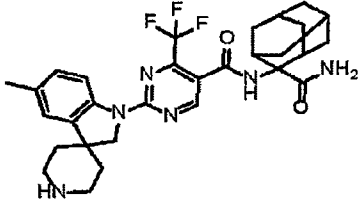
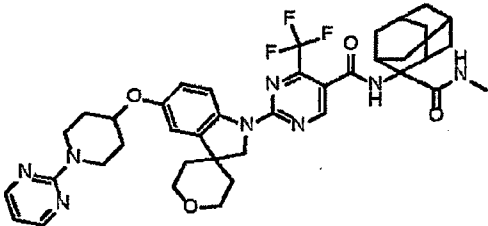
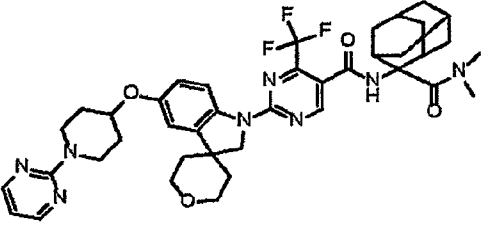
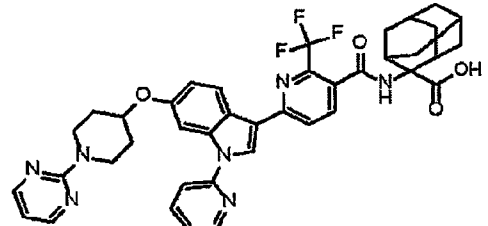
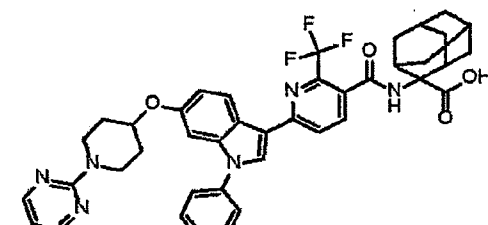
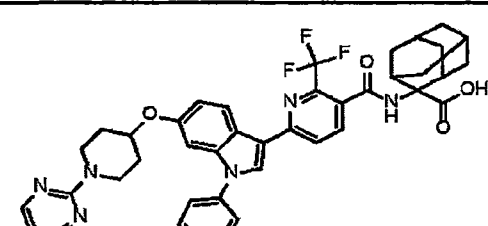
【0264】 [表 25]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-154		715	3.10	1	
I-155		633	2.25	3	
I-156		657	2.23	3	
I-157		597	2.58	3	
I-158		746	2.95	1	
I-159		747	2.77	1	

【0265】 [表 26]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間(分鐘)	LC/MS條件	立體結構
I-160		700	1.98	3	
I-161		611	2.64	3	
I-162		779	3.06	1	
I-163		633	2.53	3	
I-164		752	2.56	3	
I-165		752	2.43	3	

【0267】 [表 28]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間(分鐘)	LC/MS條件	立體結構
I-172		569	1.50	3	
I-173		747	2.70	3	
I-174		761	2.66	3	
I-175		738	3.02	1	
I-176		738	2.67	1	
I-177		738	2.79	1	

【0268】 [表 29]

化合物 編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-178		625	2.70	3	
I-179		607	2.66	3	
I-180		665	2.81	3	
I-181		625	1.82	3	
I-182		747	2.83	1	
I-183		819	2.43	5	

【0269】 [表 30]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間(分鐘)	LC/MS條件	立體結構
I-184		712	1.76	3	
I-185		768	2.92	1	
I-186		768	2.94	1	
I-187		645	2.56	3	
I-188		849	3.34	2	
I-189		707	2.48	2	a

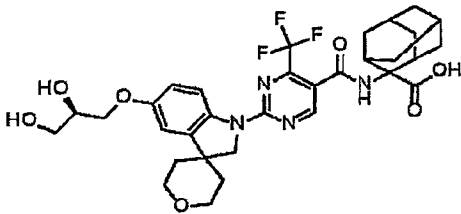
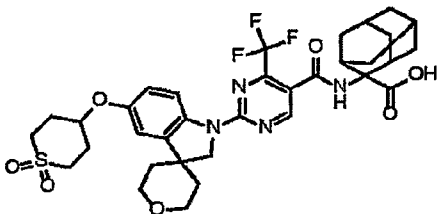
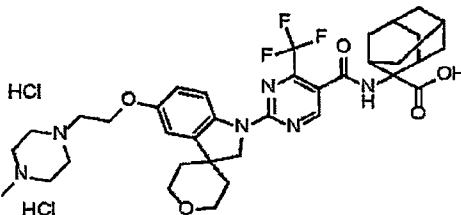
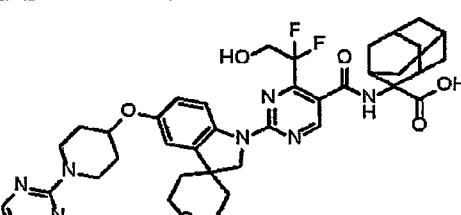
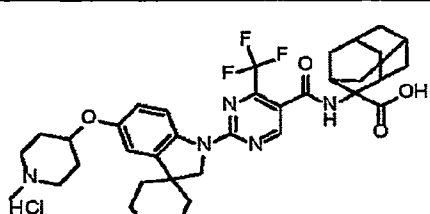
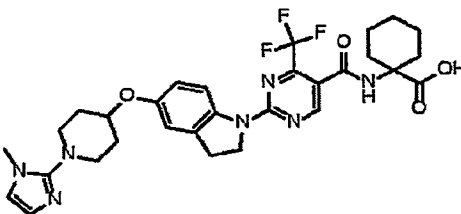
【0270】 [表 31]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間(分鐘)	LC/MS條件	立體結構
I-190		707	2.48	2	b
I-191		707	2.48	2	b
I-192		721	2.69	3	
I-193		721	2.69	3	
I-194		759	2.58	2	
I-195		759	2.52	2	

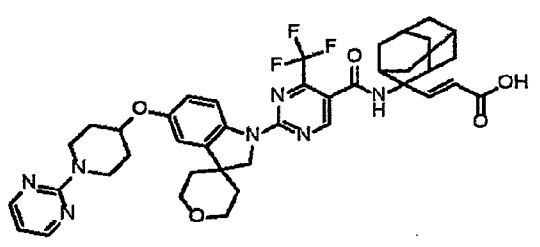
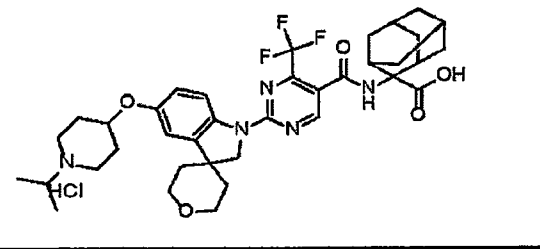
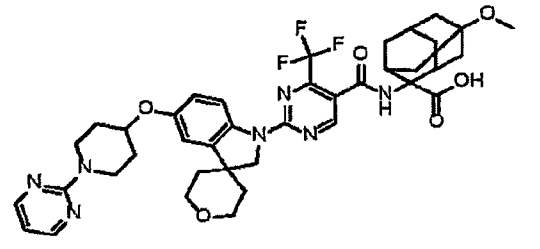
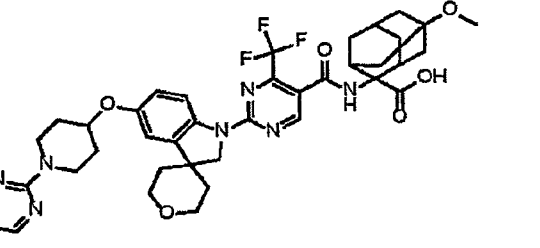
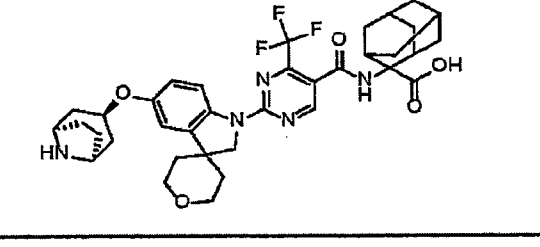
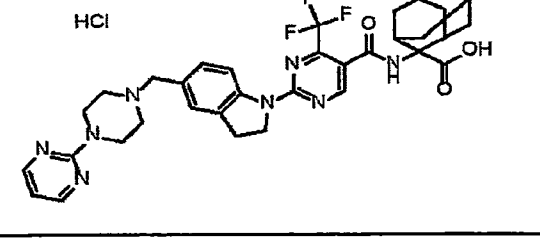
【0271】 [表 32]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間(分鐘)	LC/MS條件	立體結構
I-196		739	2.53	2	
I-197		739	2.60	2	
I-198		739	2.61	2	
I-199		831	2.04	3	
I-200		705	2.44	1	
I-201		573	2.21	3	

【0272】 [表 33]

化合物 編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-202		647	2.05	3	
I-203		705	2.33	3	
I-204		699	1.95	3	
I-205		746	2.47	2	
I-206		670	1.98	6	
I-207		614	1.74	1	

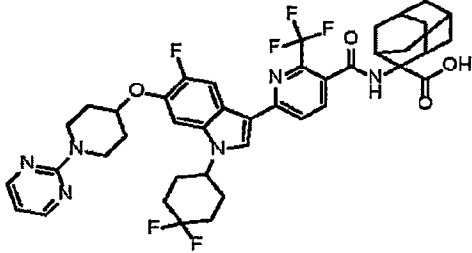
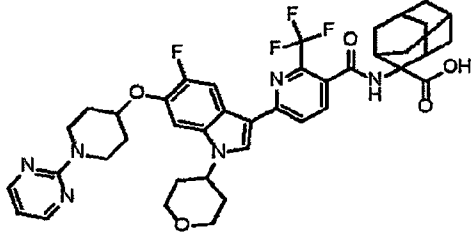
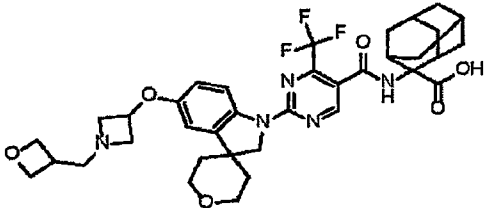
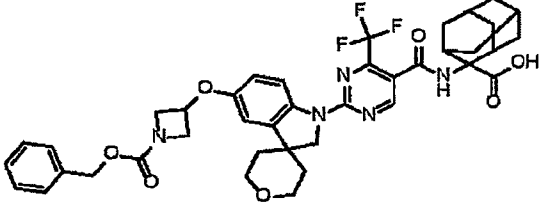
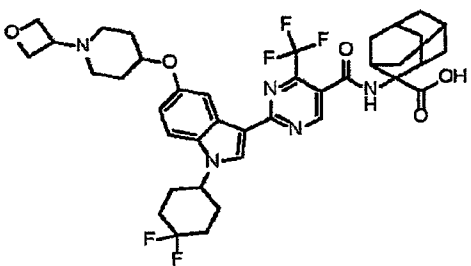
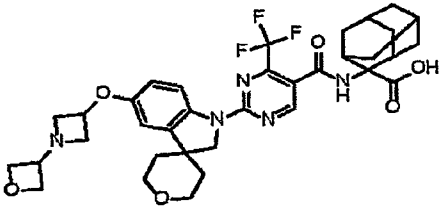
【0273】 [表 34]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-208		760	2.86	3	
I-209		698	1.88	6	
I-210		764	2.23	2	b
I-211		764	2.31	2	b
I-212		682	2.06	6	
I-213		663	1.84	1	

【0274】 [表 35]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-214		732	3.05	1	
I-215		570	2.25	1	a
I-216		584	2.33	1	a
I-217		598	2.45	1	a
I-218		759	2.37	1	
I-219		759	2.38	1	
I-220		642	1.78	1	

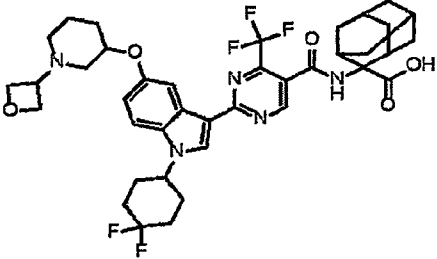
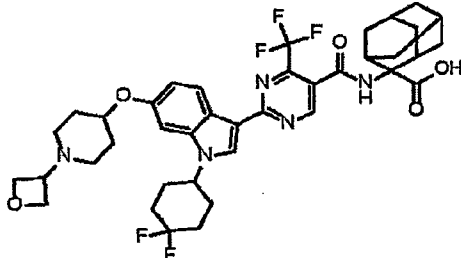
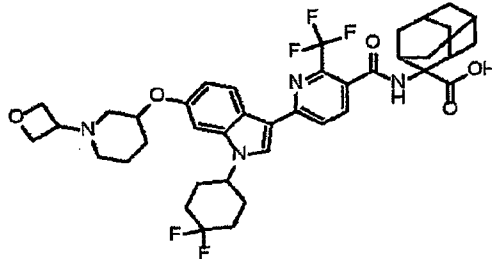
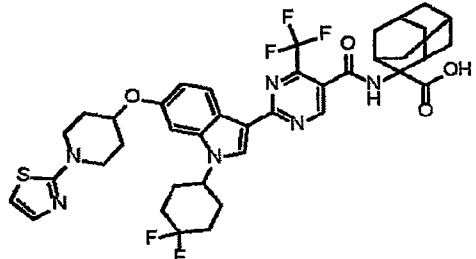
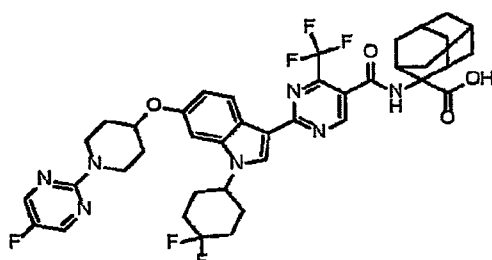
【0275】 [表 36]

化合物 編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-221		797	2.89	1	
I-222		763	2.66	1	
I-223		698	1.89	5	
I-224		762	2.75	5	
I-225		758	1.27	9	
I-226		684	1.99	5	

【0276】 [表 37]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-227		797	3.07	2	
I-228		781	1.86	10	
I-229		748	2.82	2	
I-230		712	2.14	2	
I-231		722	2.04	2	
I-232		767	1.69	9	

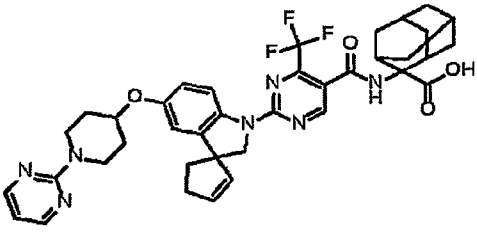
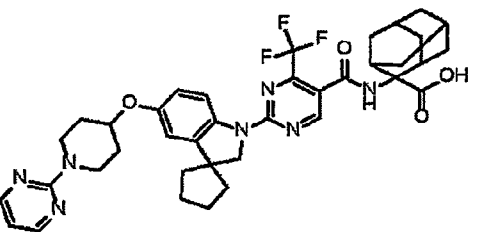
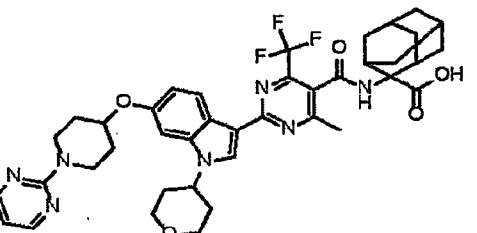
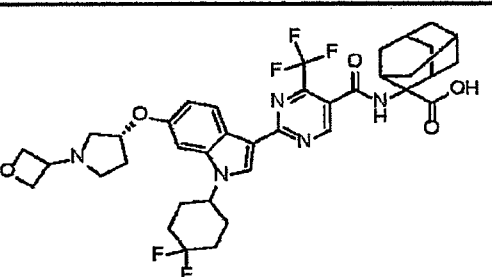
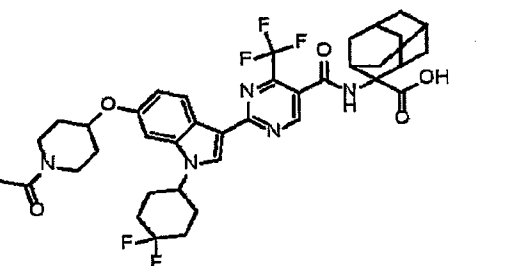
【0277】 [表 38]

化合物 編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-233		758	1.18	9	a
I-234		758	1.19	9	
I-235		757	1.24	10	a
I-236		785	1.61	9	
I-237		798	1.87	9	

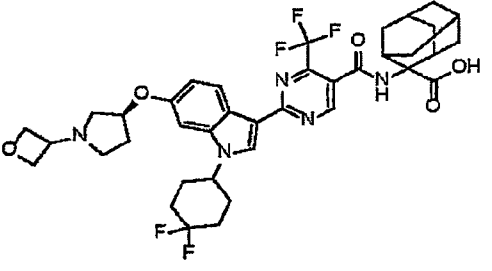
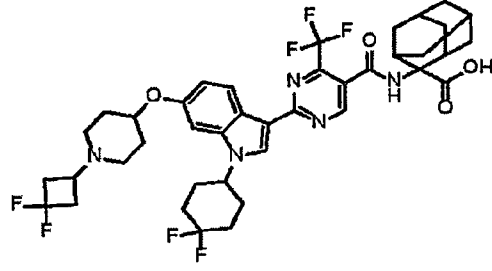
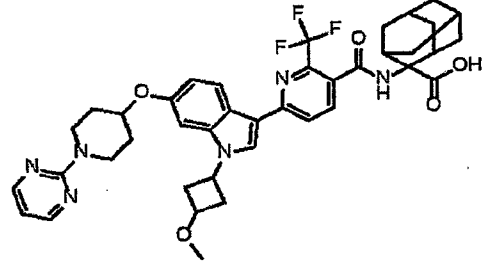
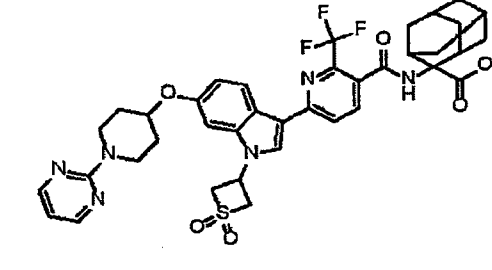
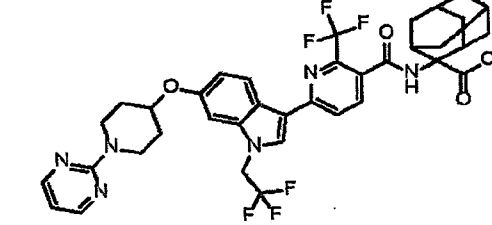
【0278】 [表 39]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-238		768	2.88	2	
I-239		780	1.78	9	
I-240		757	1.15	9	
I-241		797	1.87	9	
I-242		786	1.22	9	

【0279】 [表 40]

化合物 編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-243		716	2.95	1	a
I-244		718	3.00	1	
I-245		760	2.68	1	
I-246		744	1.24	9	
I-247		744	1.49	10	

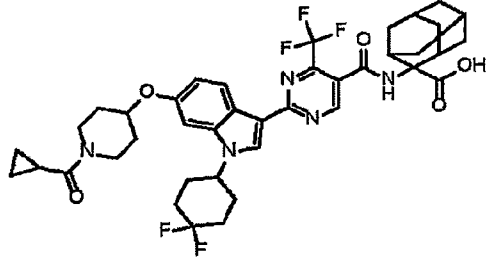
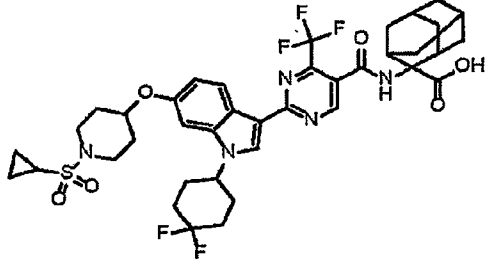
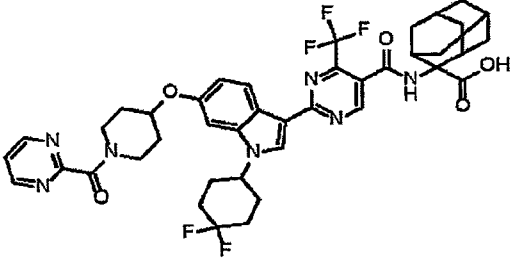
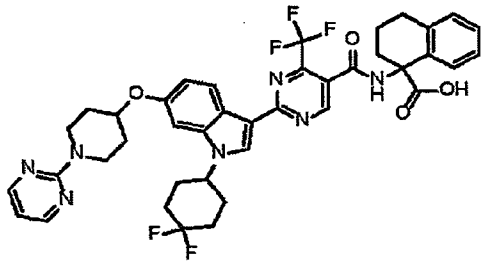
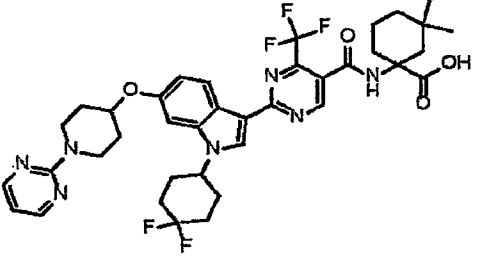
【0280】 [表 41]

化合物 編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-248		744	1.25	9	
I-249		792	1.38	9	
I-250		745	1.71	9	c
I-251		765	1.58	9	
I-252		743	1.70	9	

【0281】 [表 42]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-253		760	1.19	10	
I-254		808	1.18	10	
I-255		760	1.64	10	
I-256		743	1.67	10	
I-257		720	2.63	1	a

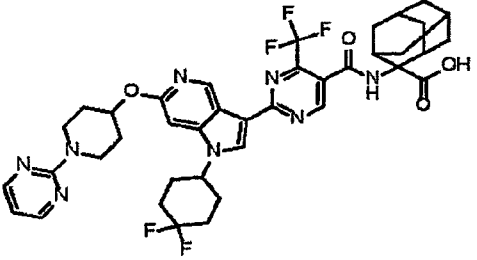
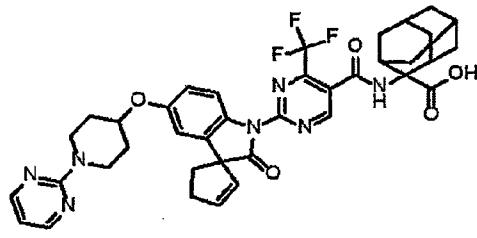
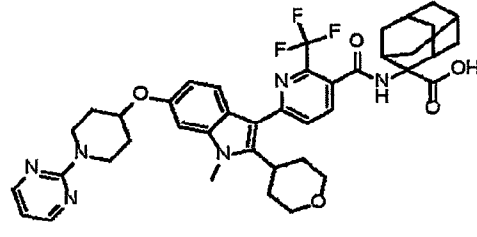
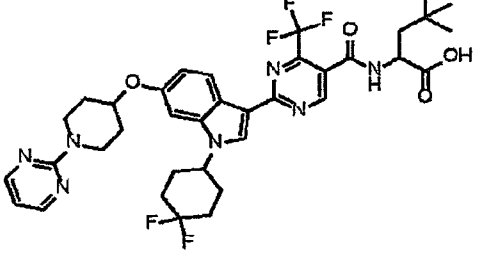
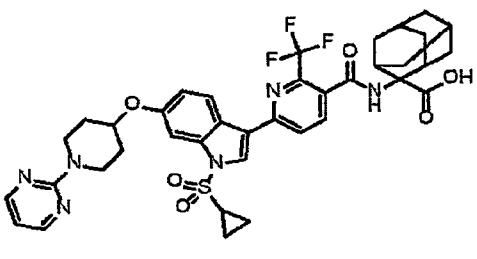
【0282】 [表 43]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-258		770	1.67	11	
I-259		806	1.63	10	
I-260		808	1.47	10	
I-261		776	1.68	9	a
I-262		756	1.73	9	a

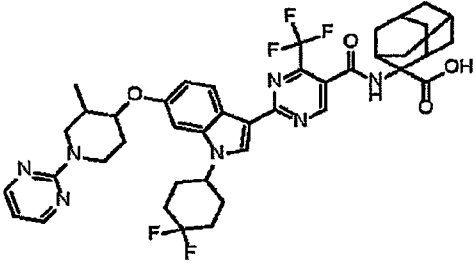
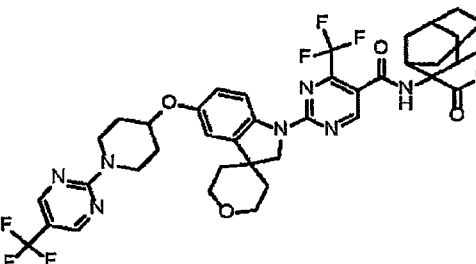
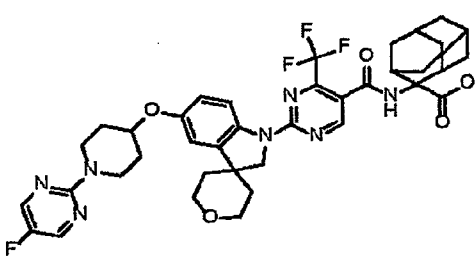
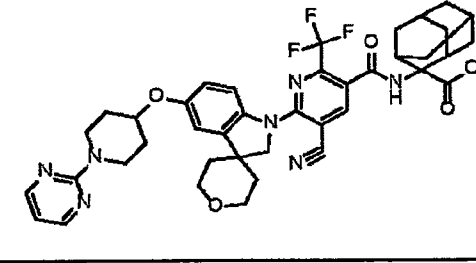
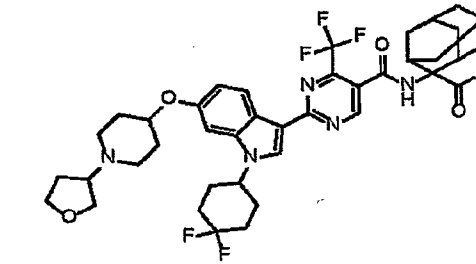
【0283】 [表 44]

化合物 編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-263		716	1.62	9	a
I-264		765	1.72	10	
I-265		731	1.55	10	
I-266		751	1.68	10	a
I-267		756	1.71	10	a

【0284】 [表 45]

化合物 編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-268		781	1.56	9	
I-269		730	2.68	1	a
I-270		759	2.62	1	
I-271		730	1.67	9	a
I-272		765	1.70	9	

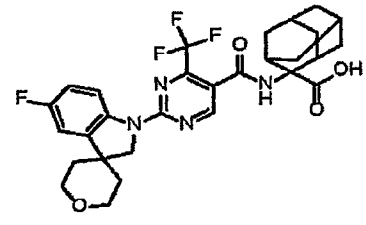
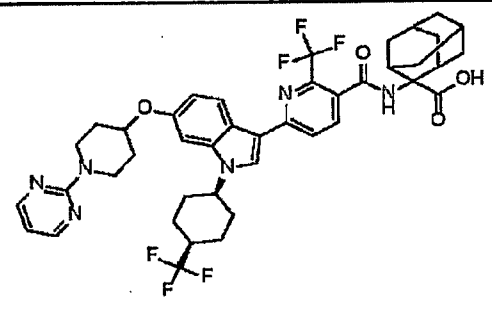
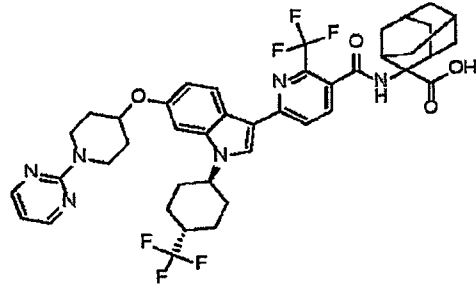
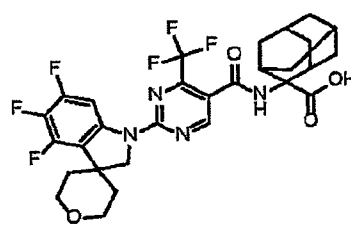
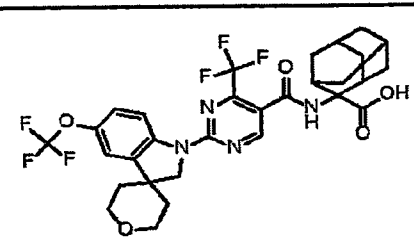
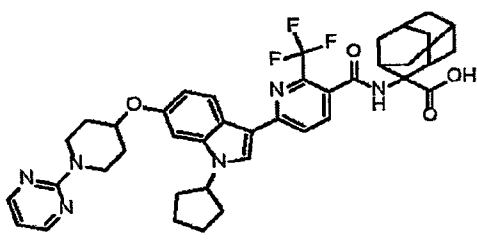
【0285】 [表 46]

化合物 編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-273		794	1.82	10	c
I-274		802	3.31	1	
I-275		752	2.84	1	
I-276		758	2.80	1	
I-277		772	1.35	9	a

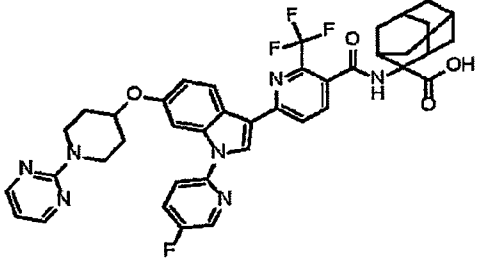
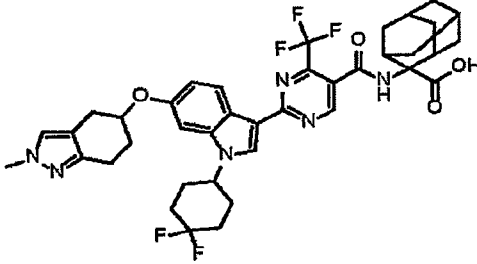
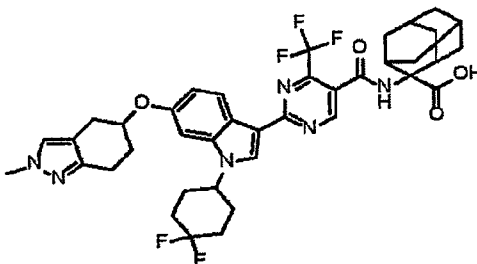
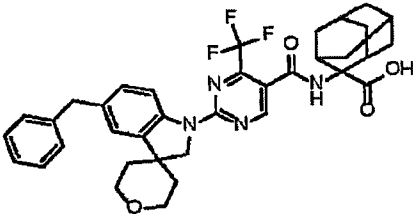
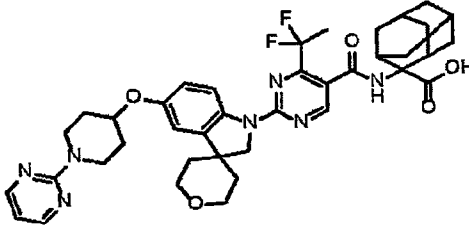
【0286】 [表 47]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-278		751	1.80	9	
I-279		633	1.78	9	
I-280		649	1.03	10	
I-281		771	3.12	1	
I-282		794	2.89	1	
I-283		750	2.85	1	

【0287】 [表 48]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-284		575	2.66	1	
I-285		811	3.19	1	
I-286		811	2.99	1	
I-287		611	2.74	1	
I-288		641	2.80	1	
I-289		729	1.82	10	

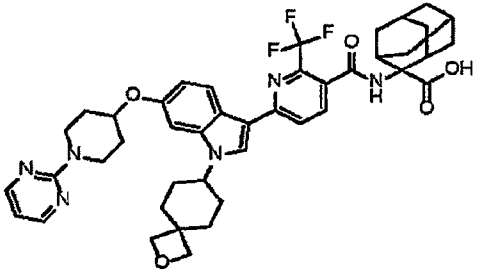
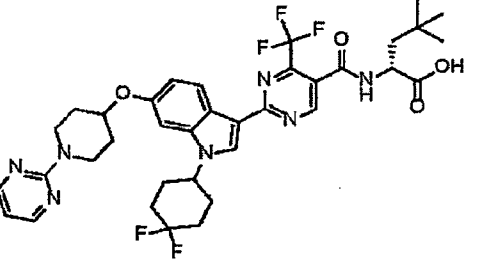
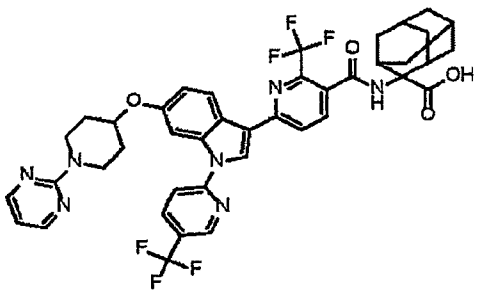
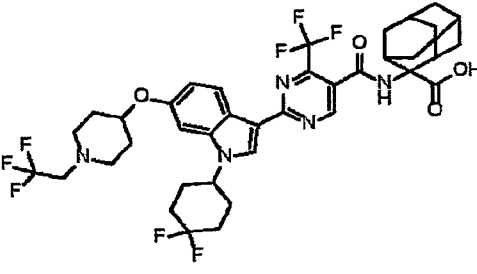
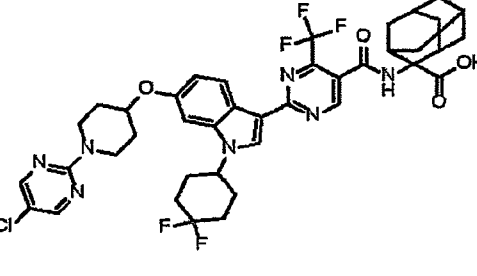
【0288】 [表 49]

化合物 編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-290		756	1.76	10	
I-291		753	1.61	9	b
I-292		753	1.61	9	b
I-293		647	1.79	10	
I-294		730	2.57	1	

【0289】 [表 50]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-295		820	1.26	10	
I-296		768	1.85	9	
I-297		779	1.57	9	c
I-298		732	1.87	1	a
I-299		637	2.88	1	
I-300		760	2.83	1	b

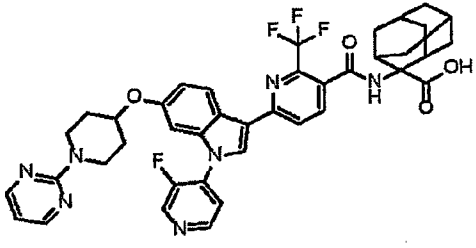
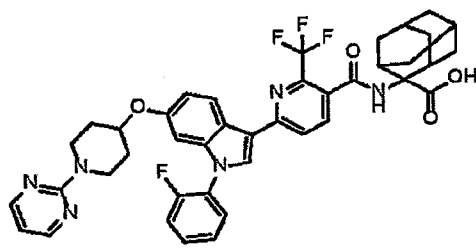
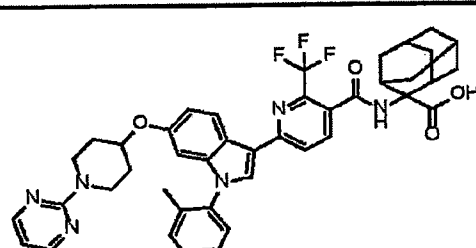
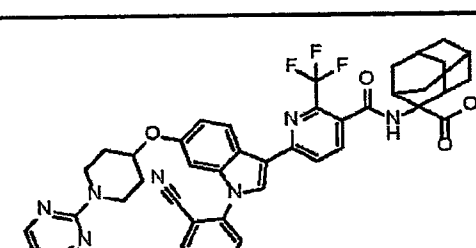
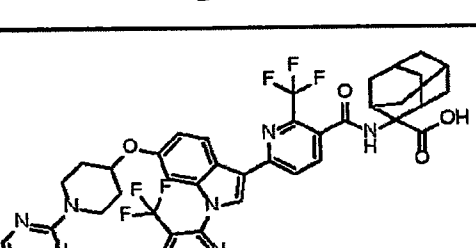
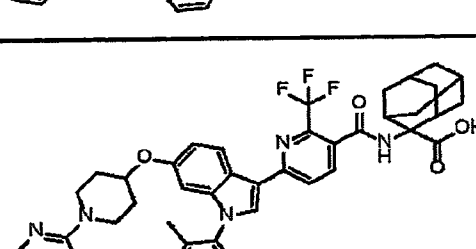
【0290】 [表 51]

化合物 編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-301		785	2.69	1	
I-302		730	1.66	9	
I-303		806	1.87	9	
I-304		784	1.78	10	
I-305		814	1.96	10	

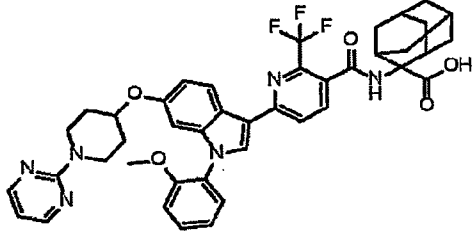
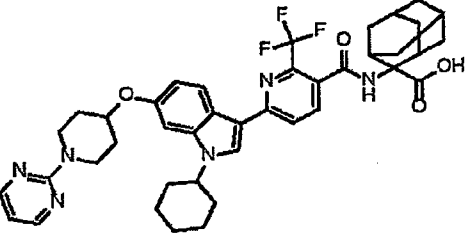
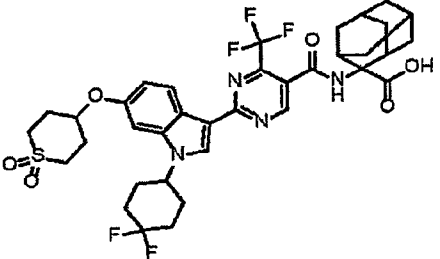
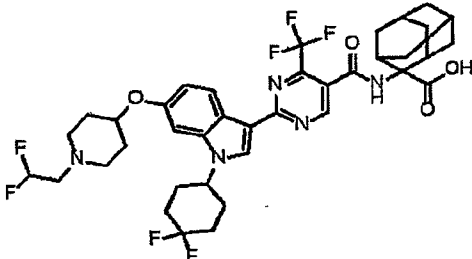
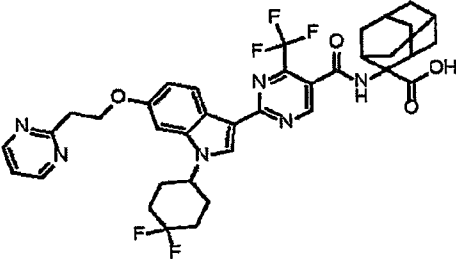
【0291】 [表 52]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間(分鐘)	LC/MS條件	立體結構
I-306		717	2.69	1	a
I-307		625	2.82	1	
I-308		797	3.01	1	
I-309		721	2.96	1	
I-310		756	2.92	4	
I-311		752	2.88	4	

【0292】 [表 53]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-312		756	2.80	4	
I-313		755	3.07	4	
I-314		751	3.19	4	
I-315		762	2.92	4	
I-316		806	2.92	4	
I-317		752	2.60	4	

【0293】 [表 54]

化合物 編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-318		767	3.06	4	
I-319		743	1.87	9	
I-320		751	1.53	9	
I-321		766	1.25	10	
I-322		725	1.57	10	

【0294】 [表 55]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-323		676	1.48	10	
I-324		731	1.77	9	c
I-325		768	2.82	4	
I-326		768	2.41	4	
I-327		805	3.08	4	
I-328		741	2.72	4	

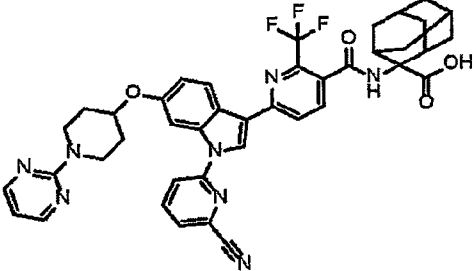
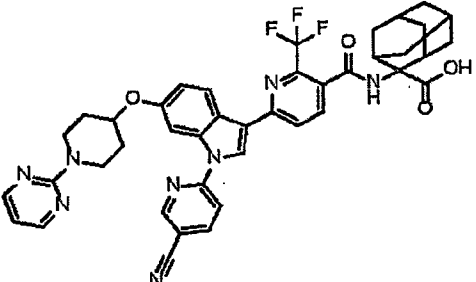
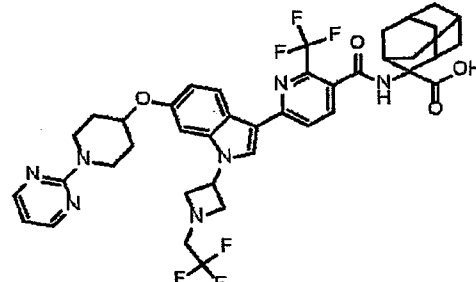
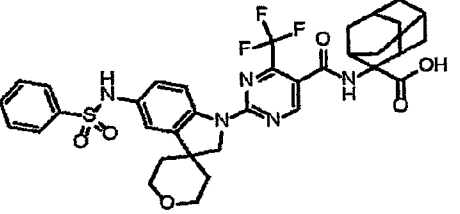
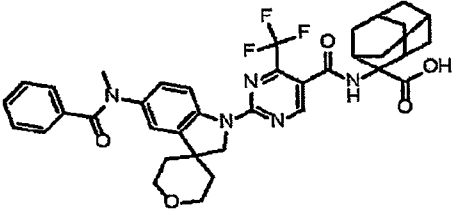
【0295】 [表 56]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-329		806	2.88	4	
I-330		758	2.89	1	b
I-331		758	3.06	1	b
I-332		752	2.62	1	
I-333		775	2.08	1	a

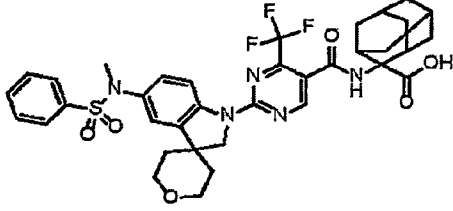
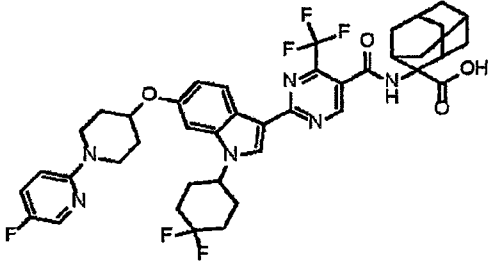
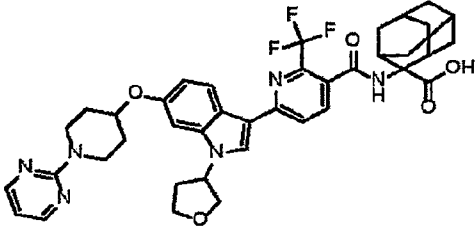
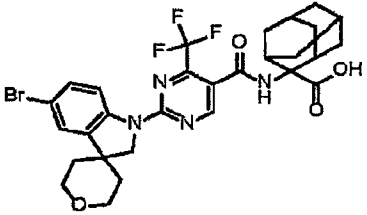
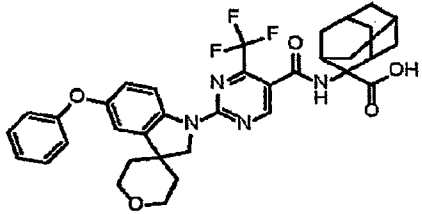
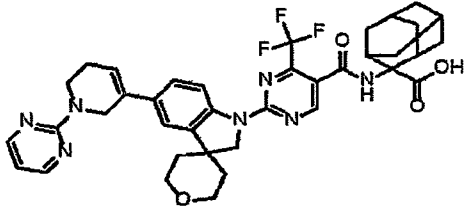
【0296】 [表 57]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-334		740	2.81	1	
I-335		789	3.10	1	b
I-336		762	2.99	4	
I-337		762	3.01	4	
I-338		763	2.82	4	

【0297】 [表 58]

化合物 編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-339		763	3.00	4	
I-340		763	3.00	4	
I-341		798	1.72	9	
I-342		712	1.44	10	
I-343		690	1.45	10	

【0298】 [表 59]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-344		726	1.57	10	
I-345		797	1.81	9	
I-346		731	1.62	9	a
I-347		637	1.69	9	
I-348		649	1.76	9	
I-349		716	2.68	1	

【0299】 [表 60]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-350		719	3.17	1	
I-351		706	1.87	1	
I-352		696	1.89	1	
I-353		747	1.38	9	
I-354		792	1.39	9	
I-355		679	1.85	10	

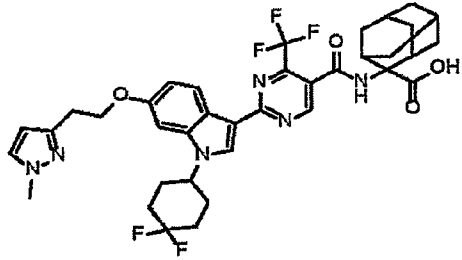
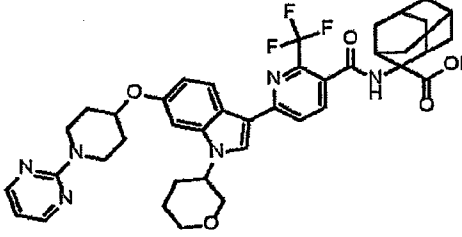
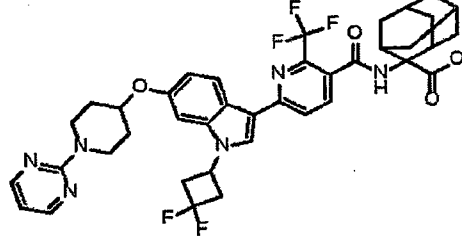
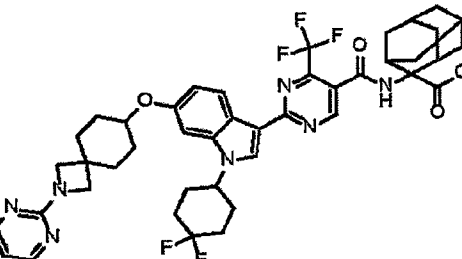
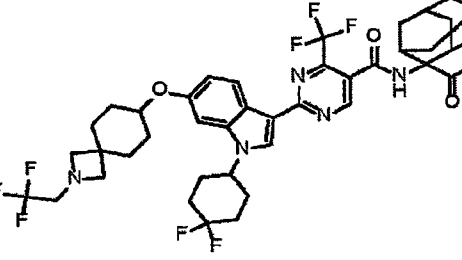
【0300】 [表 61]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-356		695	1.19	10	
I-357		703	1.65	9	
I-358		703	1.69	9	a
I-359		795	3.24	1	
I-360		733	1.97	1	

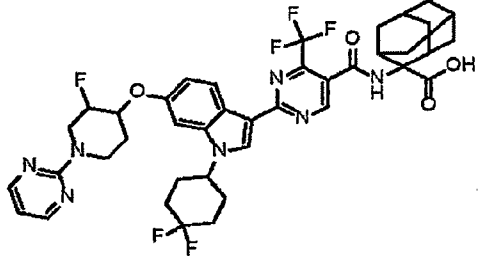
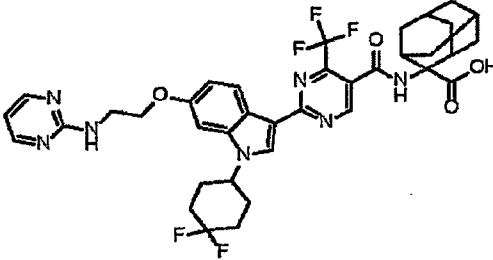
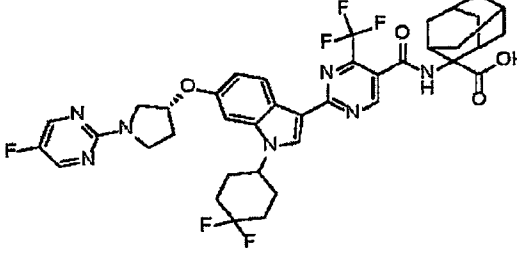
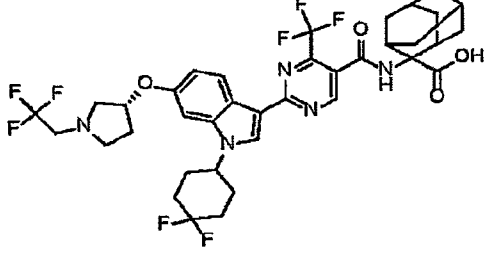
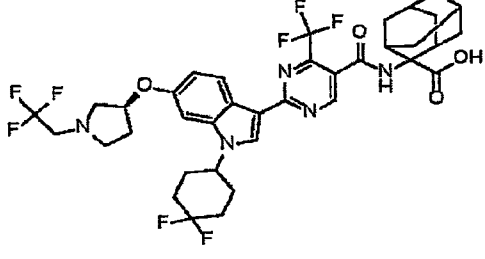
【0301】 [表 62]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-361		815	2.98	1	a
I-362		761	2.40	1	a
I-363		786	1.26	9	
I-364		790	2.53	1	a
I-365		800	2.86	1	

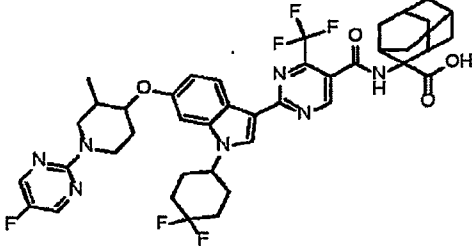
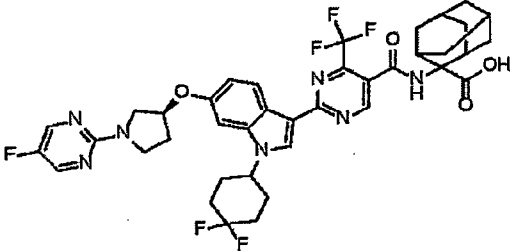
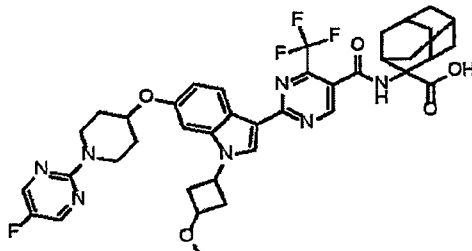
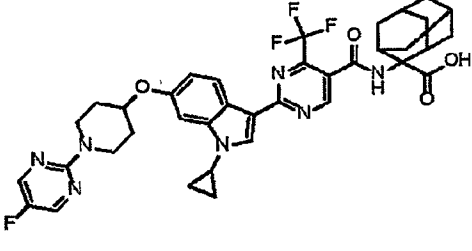
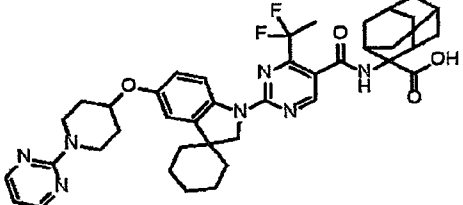
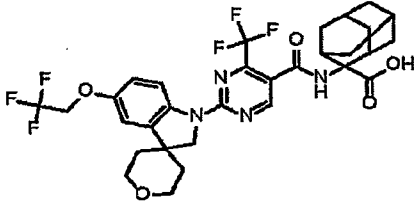
【0302】 [表 63]

化合物 編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-366		727	1.60	10	
I-367		745	1.67	9	a
I-368		751	1.72	9	
I-369		820	1.67	10	
I-370		824	1.57	10	

【0303】 [表 64]

化合物 編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-371		798	1.76	10	c
I-372		740	1.58	10	
I-373		784	1.74	9	
I-374		770	1.75	9	
I-375		770	1.75	9	

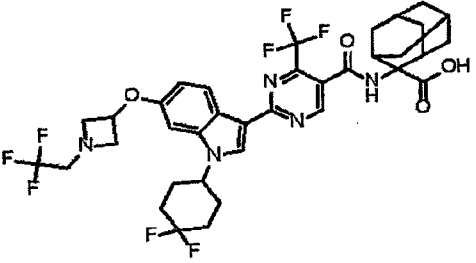
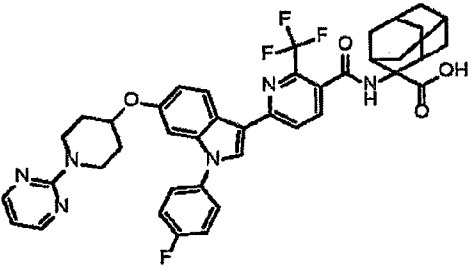
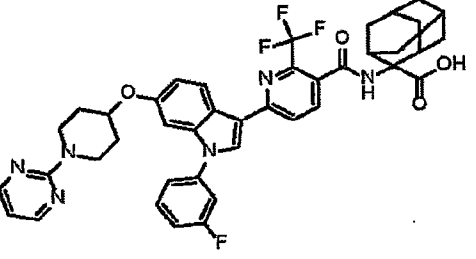
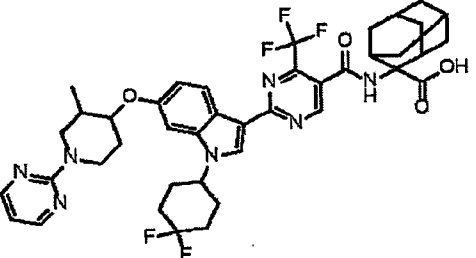
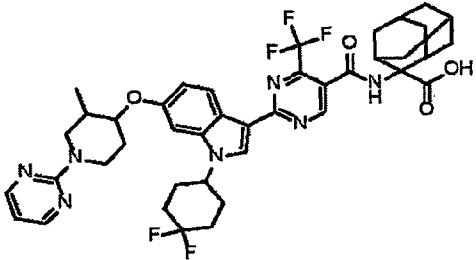
【0304】 [表 65]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間(分鐘)	LC/MS條件	立體結構
I-376		812	1.95	10	c
I-377		784	1.74	9	
I-378		764	1.82	9	c
I-379		720	1.85	9	
I-380		728	3.34	1	
I-381		655	2.81	1	

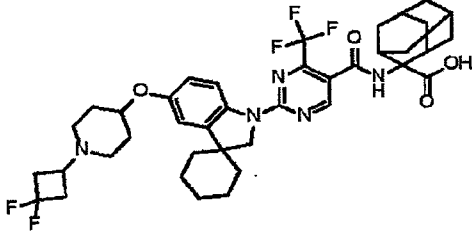
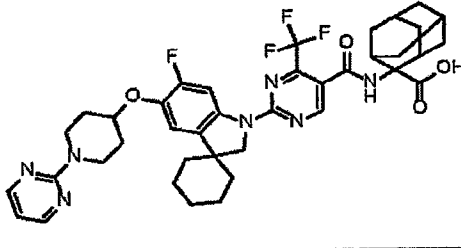
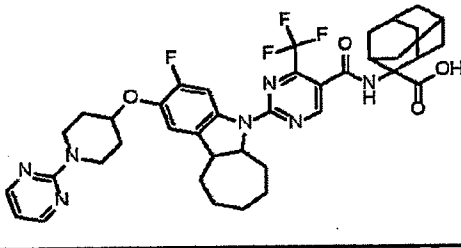
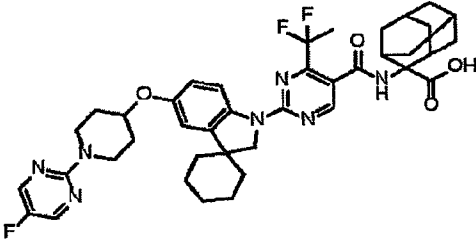
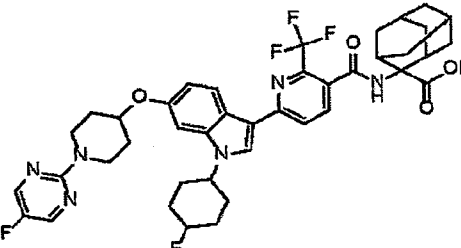
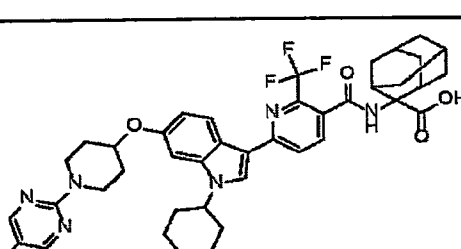
【0305】 [表 66]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間(分鐘)	LC/MS條件	立體結構
I-382		736	3.32	1	
I-383		750	3.53	1	
I-384		738	2.80	1	
I-385		812	1.91	10	f
I-386		812	1.92	10	f
I-387		770	1.71	10	

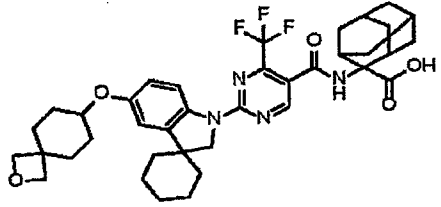
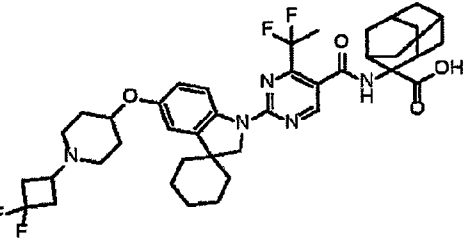
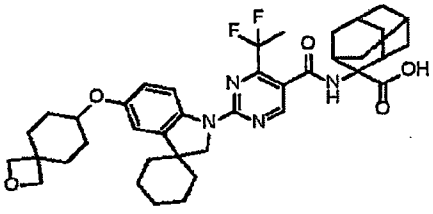
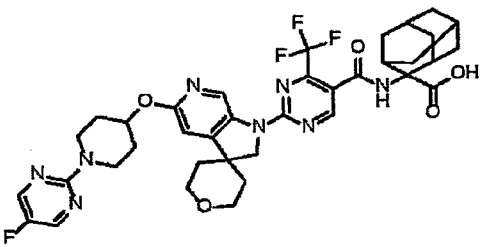
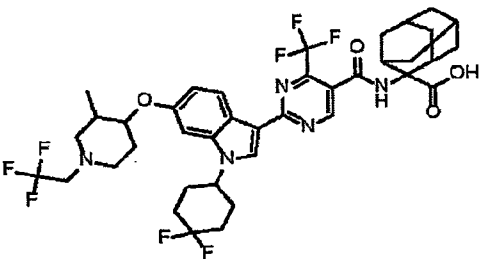
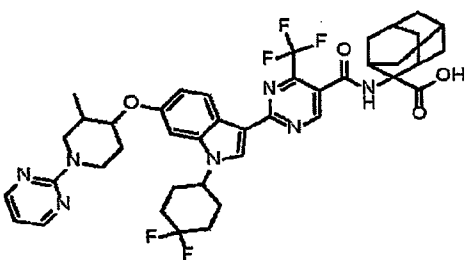
【0306】 [表 67]

化合物 編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-388		756	1.72	10	
I-389		755	1.80	9	
I-390		755	1.82	9	
I-391		794	1.83	9	b
I-392		794	1.82	9	b

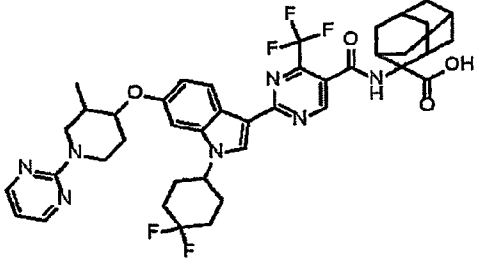
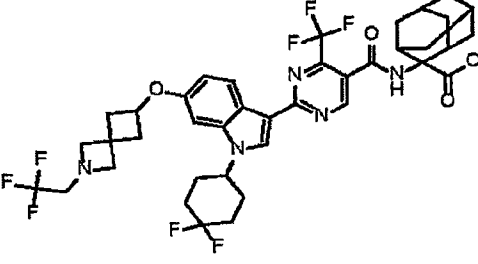
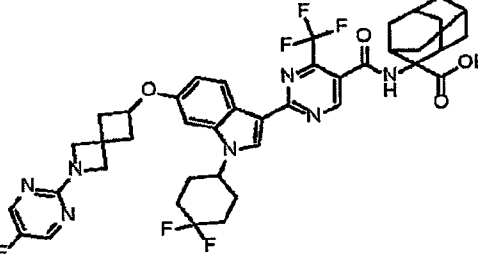
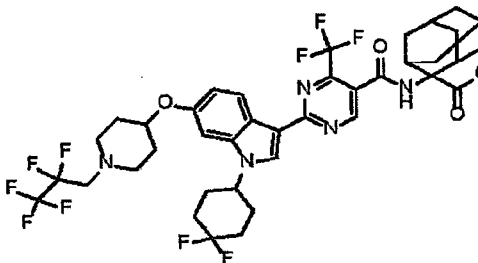
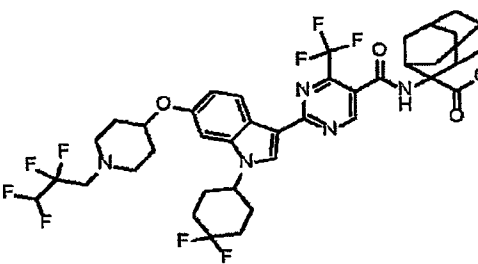
【0307】 [表 68]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間(分鐘)	LC/MS條件	立體結構
I-393		744	2.33	1	
I-394		750	3.35	1	
I-395		750	3.42	1	f
I-396		746	3.55	1	
I-397		779	3.20	1	b
I-398		779	2.98	1	b

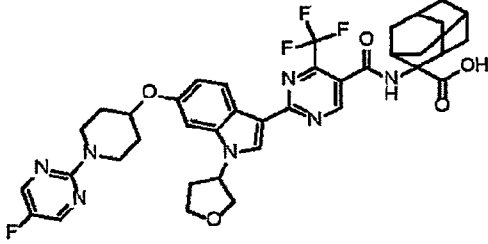
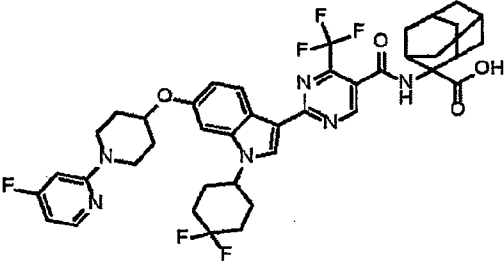
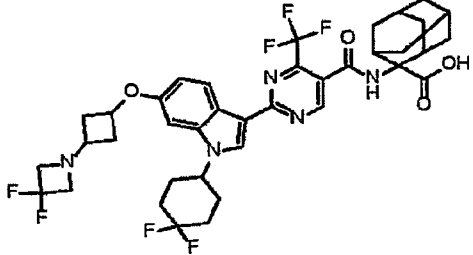
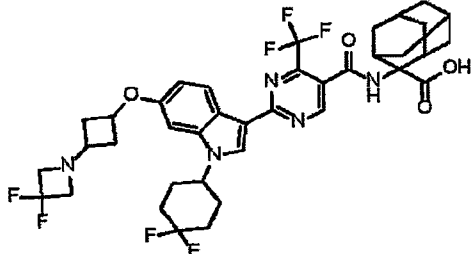
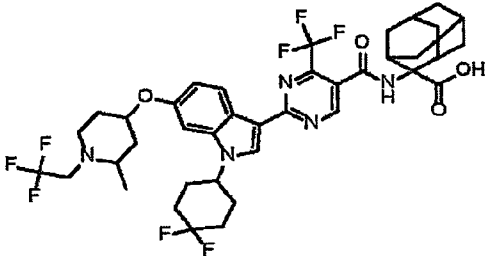
【0308】 [表 69]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間(分鐘)	LC/MS條件	立體結構
I-399		695	3.24	1	
I-400		740	2.19	1	
I-401		691	3.19	1	
I-402		753	3.60	1	
I-403		798	1.85	9	c
I-404		794	1.84	9	b

【0309】 [表 70]

化合物 編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-405		794	1.83	9	b
I-406		796	1.55	9	
I-407		810	1.75	9	
I-408		834	1.90	9	
I-409		816	1.76	9	

【0310】 [表 71]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間(分鐘)	LC/MS條件	立體結構
I-410		750	1.76	9	a
I-411		797	1.69	9	
I-412		764	1.45	10	b
I-413		764	1.56	10	b
I-414		798	1.83, 1.84	10	c

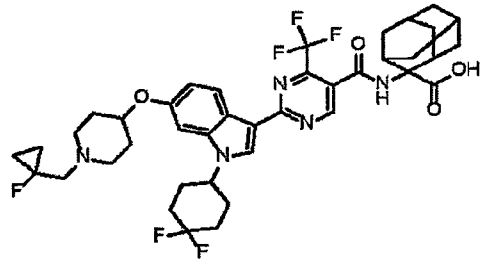
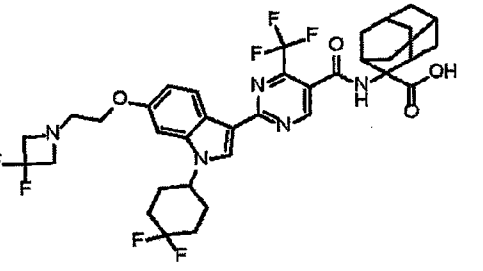
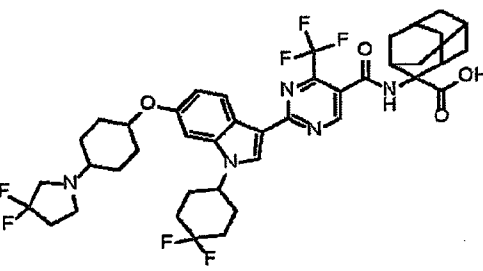
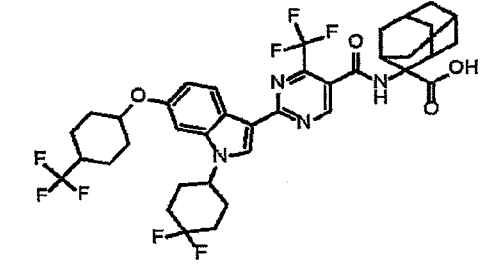
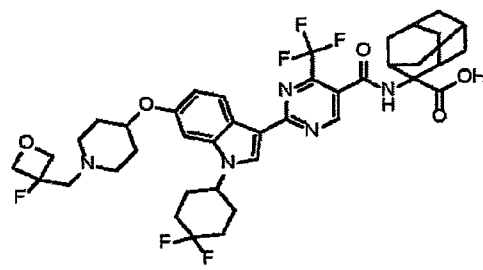
【0311】 [表 72]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-415		792	1.36	9	
I-416		805	1.31	10	
I-417		791	1.18	10	
I-418		797	1.62	10	
I-419		737	1.82	10	

【0312】 [表 73]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-420		803	1.85	9	
I-421		750	1.94	9	
I-422		780	1.31	9	
I-423		792	1.89	9	b
I-424		792	1.85	9	b

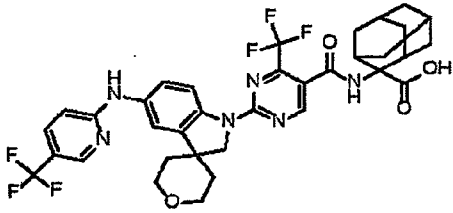
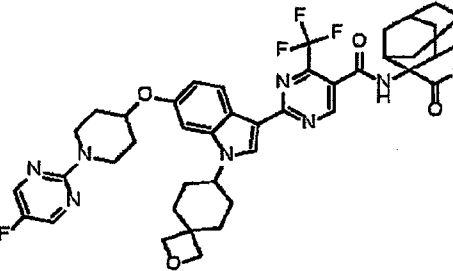
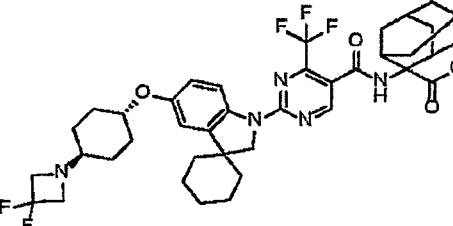
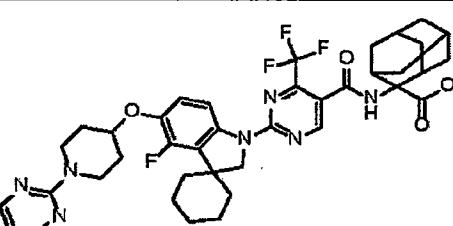
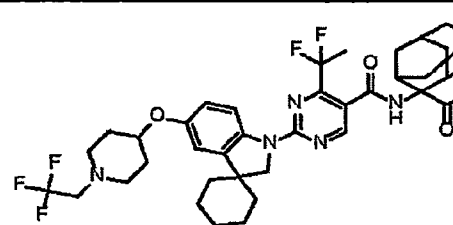
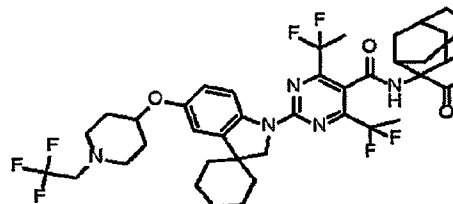
【0313】 [表 74]

化合物 編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-425		774	1.20	9	
I-426		738	1.35	9	
I-427		806	1.29	10	b
I-428		769	1.90	10	c
I-429		790	1.24	9	

【0314】 [表 75]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間(分鐘)	LC/MS條件	立體結構
I-430		752	1.81	10	a
I-431		764	1.76	9	
I-432		815	1.90	9	
I-433		811	1.63	10	
I-434		787	3.07	1	b
I-435		650	1.41	9	

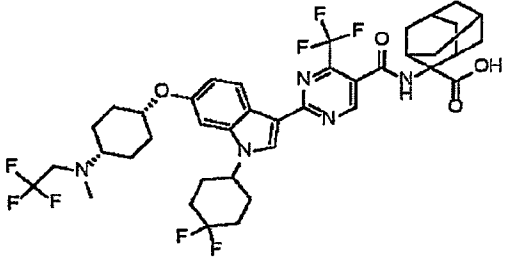
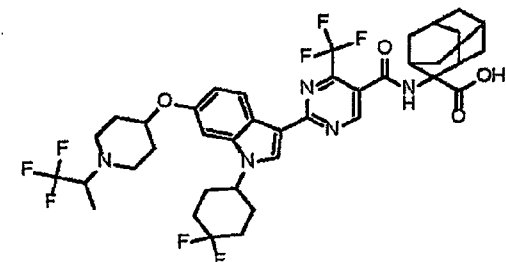
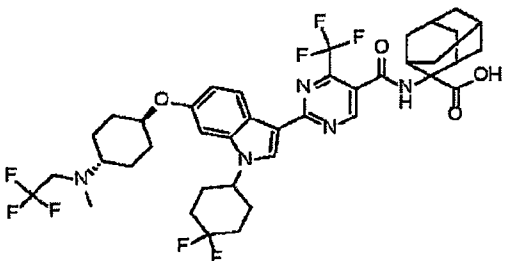
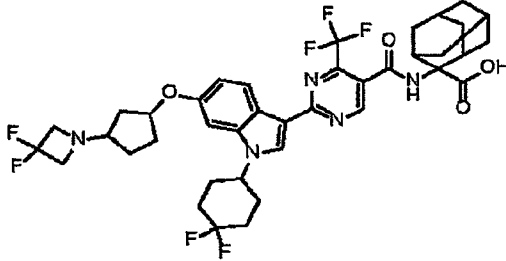
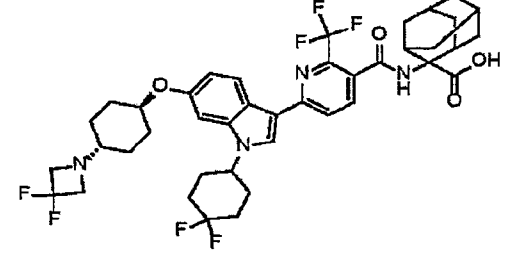
【0315】 [表 76]

化合物 編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-436		717	1.67	9	
I-437		804	1.80	9	
I-438		744	2.40	2	
I-439		750	3.44	1	
I-440		732	3.29	2	
I-441		796	3.34	2	

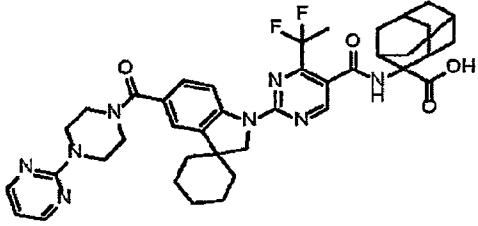
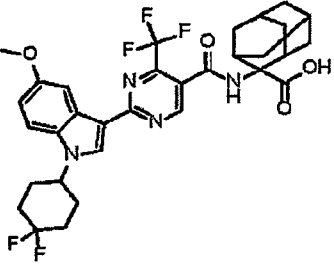
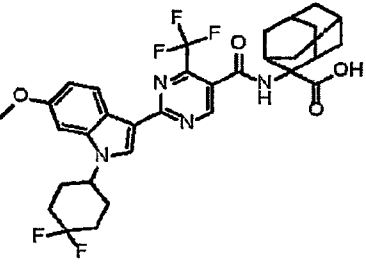
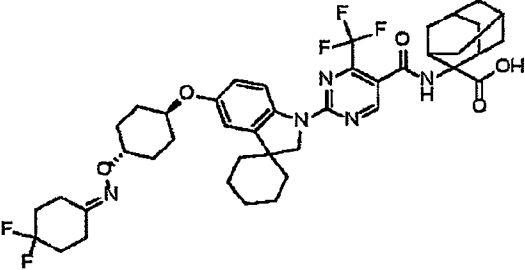
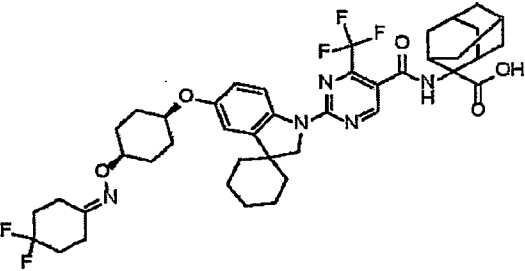
【0316】 [表 77]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間(分鐘)	LC/MS條件	立體結構
I-442		669	2.86	1	
I-443		740	2.40	2	
I-444		745	2.89	2	
I-445		745	1.84, 1.86	10	c
I-446		770	1.78	10	
I-447		757	1.88	10	

【0317】 [表 78]

化合物 編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-448		812	1.83	9	
I-449		798	1.85	9	a
I-450		812	1.85	9	
I-451		778	1.41	9	c
I-452		791	1.35	9	

【0318】 [表 79]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間(分鐘)	LC/MS條件	立體結構
I-453		741	2.85	2	
I-454		633	2.89	1	
I-455		633	2.90	1	
I-456		800	3.61	1	
I-457		800	3.57	1	

【0320】 [表 81]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間(分鐘)	LC/MS條件	立體結構
I-464		727	2.21	2	
I-465		734	2.74	2	
I-466		641	2.80	1	a
I-467		724	2.77	1	a
I-468		758	1.90	10	
I-469		784	1.92	10	

【0321】 [表 82]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-470		784	1.85	9	a
I-471		674	1.62	10	
I-472		760	1.63	10	
I-473		776	3.38	2	
I-474		722	3.22	1	
I-475		772	3.49	1	a

【0322】 [表 83]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間(分鐘)	LC/MS條件	立體結構
I-476		730	3.59	1	b
I-477		702	3.46	1	b
I-478		757	1.88	9	b
I-479		810	1.27	9	
I-480		757	1.88	9	b

【0323】 [表 84]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間(分鐘)	LC/MS條件	立體結構
I-481		788	1.34	10	
I-482		718	2.28	1	
I-483		682	2.48	1	
I-484		742	2.23	1	
I-485		726	2.37	1	
I-486		750	3.56	1	a

【0324】 [表 85]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間(分鐘)	LC/MS條件	立體結構
I-487		736	3.36	1	a
I-488		681	3.17	1	
I-489		670	2.80	1	
I-490		708	2.52	1	
I-491		676	2.47	1	
I-492		751	2.52	1	

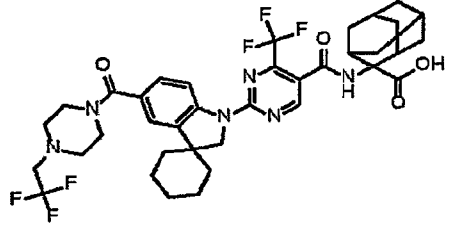
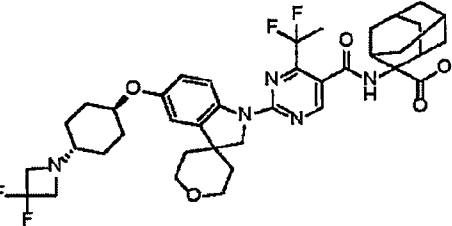
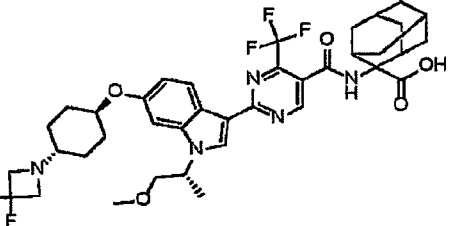
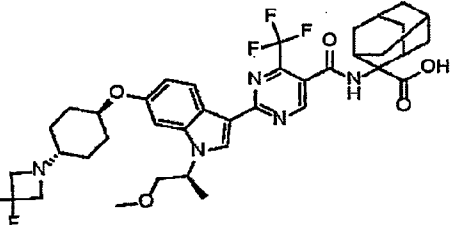
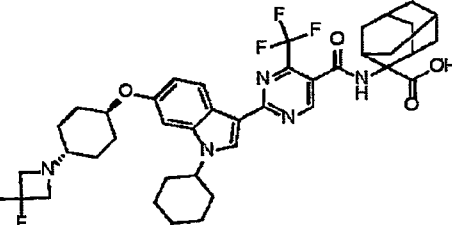
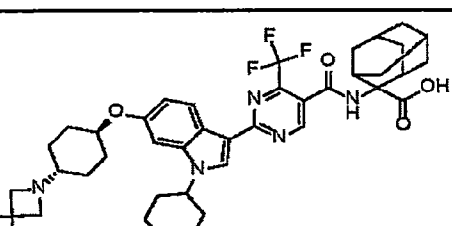
【0325】 [表 86]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間(分鐘)	LC/MS條件	立體結構
I-493		772	3.09	1	
I-494		722	3.23	1	
I-495		708	3.22	1	
I-496		744	1.40	9	
I-497		714	1.28	9	
I-498		798	1.24	9	

【0326】 [表 87]

化合物 編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-499		758	1.22	9	
I-500		744	2.49	1	
I-501		720	2.98	1	
I-502		730	2.29	1	
I-503		749	2.94	1	
I-504		763	3.07	1	

【0327】 [表 88]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間(分鐘)	LC/MS條件	立體結構
I-505		749	3.00	1	
I-506		742	2.13	1	
I-507		746	1.25	10	
I-508		746	1.25	10	
I-509		774	1.34	10	e
I-510		774	1.33	9	e

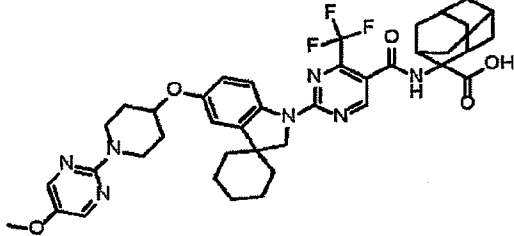
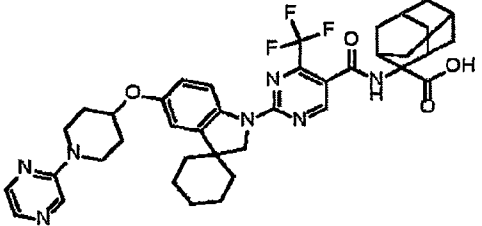
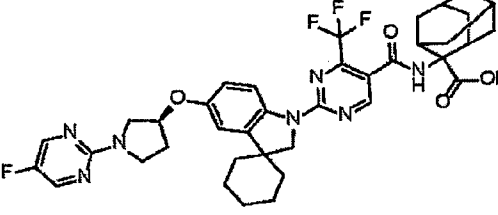
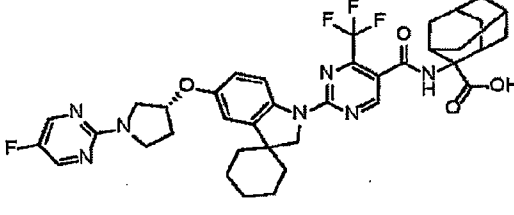
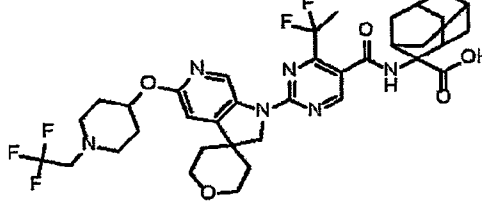
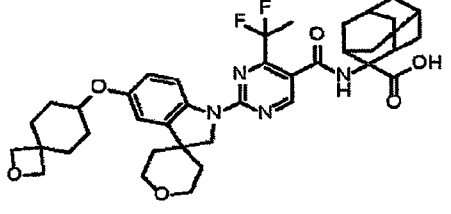
【0328】 [表 89]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-511		783	1.77	10	
I-512		779	1.26	10	
I-513		713	1.27	10	
I-514		791	1.30	9	
I-515		763	1.42	9	b

【0329】 [表 90]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-516		778	1.31	9	b
I-517		722	2.36	1	
I-518		722	2.36	1	
I-519		721	2.99	1	
I-520		757	3.39	1	
I-521		693	3.03	1	

【0330】 [表 91]

化合物 編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-522		762	3.45	1	
I-523		732	3.26	1	
I-524		736	2.42	1	
I-525		736	2.42	1	
I-526		735	2.62	1	
I-527		693	2.70	1	

【0331】 [表 92]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間(分鐘)	LC/MS條件	立體結構
I-528		691	2.44	1	
I-529		748	2.22	1	
I-530		710	1.26	10	
I-531		754	1.46	10	
I-532		722	1.95	1	
I-533		756	2.14	1	

【0332】 [表 93]

化合物 編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-534		736	3.15	1	
I-535		802	3.43	1	
I-536		802	3.53	1	
I-537		762	3.50	1	
I-538		756	2.24	1	

【0333】 [表 94]

化合物 編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-539		754	2.81	1	
I-540		754	2.77	1	
I-541		756	2.24	1	
I-542		720	2.71	1	
I-543		714	1.25	9	
I-544		702	1.21	9	

【0334】 [表 95]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-545		793	1.34	9	
I-546		788	1.28	9	
I-547		754	1.14	9	
I-548		730	2.15	1	
I-549		774	2.39	1	
I-550		772	2.96	1	

【0335】 [表 96]

化合物 編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-551		742	2.24	1	
I-552		748	2.21	1	
I-553		762	2.88	1	
I-554		760	2.00	1	
I-555		741	2.46	1	
I-556		759	2.29	1	

【0336】 [表 97]

化合物 編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-557		747	3.51	1	
I-558		751	3.54	1	
I-559		716	2.08	1	
I-560		734	2.81	1	
I-561		720	2.74	1	
I-562		747	2.94	1	

【0337】 [表 98]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間(分鐘)	LC/MS條件	立體結構
I-563		716	2.99	1	
I-564		724	2.14	1	
I-565		718	3.25	1	
I-566		708	3.22	1	
I-567		742	1.23	10	
I-568		770	1.32	10	e

【0338】 [表 99]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間(分鐘)	LC/MS條件	立體結構
I-569		742	1.22	9	
I-570		740	1.36	9	
I-571		770	1.30	9	e
I-572		754	1.18	9	
I-573		806	1.75	10	
I-574		757	1.23	10	

【0339】 [表 100]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間(分鐘)	LC/MS條件	立體結構
I-575		743	1.39	10	
I-576		734	1.16	10	
I-577		745	1.25	10	
I-578		746	1.15	10	
I-579		773	1.33	10	e
I-580		794	1.24	10	

【0340】 [表 101]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-581		745	1.24	10	
I-582		797	1.25	10	
I-583		776	1.26	9	
I-584		773	1.33	9	e
I-585		746	1.21	9	
I-586		742	2.07	1	

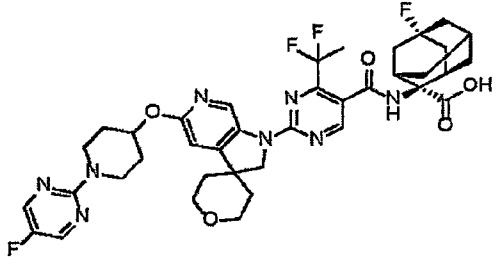
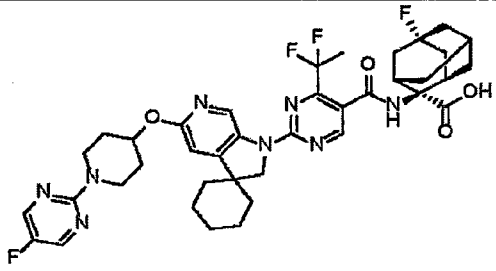
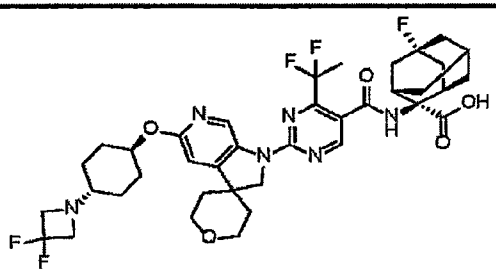
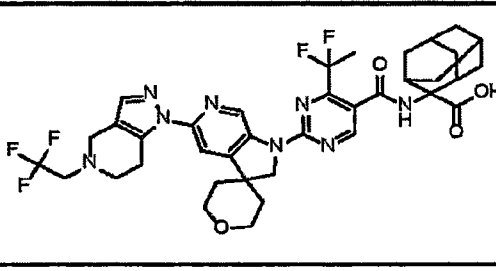
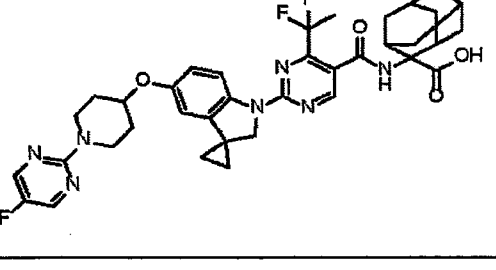
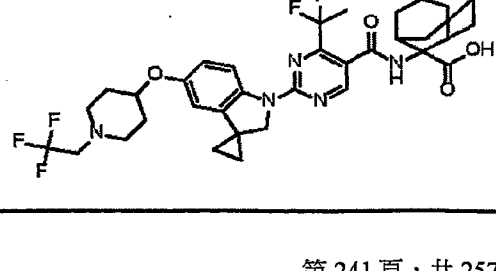
【0341】 [表 102]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間(分鐘)	LC/MS條件	立體結構
I-587		748	3.06	1	
I-588		734	3.50	1	
I-589		720	3.28	1	
I-590		728	2.53	1	
I-591		728	2.54	1	
I-592		706	2.72	1	

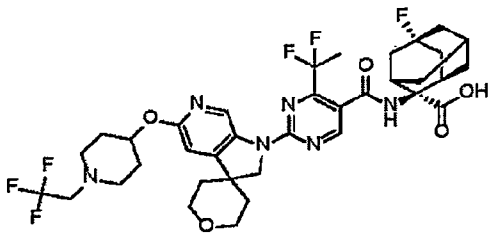
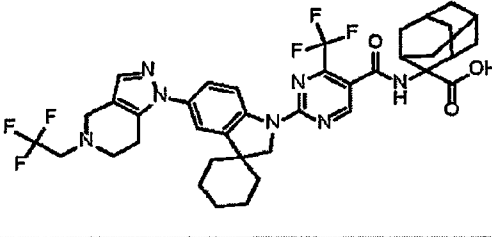
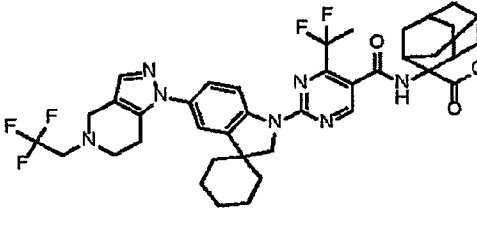
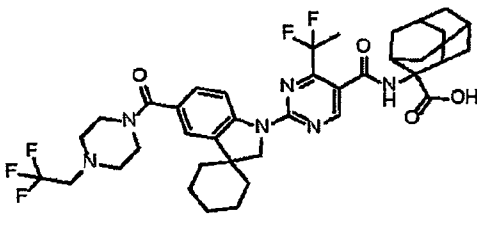
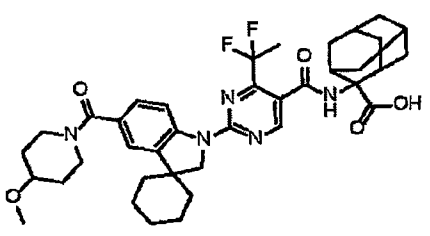
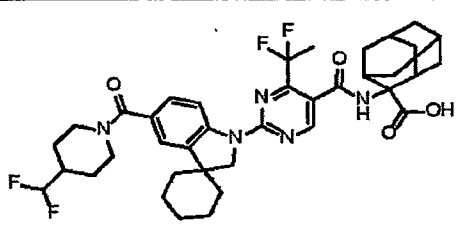
【0342】 [表 103]

化合物 編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-593		756	2.12	1	
I-594		743	2.00	1	
I-595		745	2.10	1	
I-596		756	2.79	1	
I-597		698	2.42	1	
I-598		704	3.18	1	

【0343】 [表 104]

化合物編號	化學結構	[M+H]	保持時間(分鐘)	LC/MS條件	立體結構
I-599		767	2.77	1	
I-600		765	3.33	1	
I-601		761	1.88	1	
I-602		757	2.79	1	
I-603		704	3.25	1	
I-604		690	3.01	1	

【0344】 [表 105]

化合物 編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-605		753	2.43	1	
I-606		758	3.30	1	
I-607		754	3.28	1	
I-608		745	2.98	1	
I-609		692	2.82	1	
I-610		712	2.95	1	

【0345】 [表 106]

化合物 編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-611		806	1.26	10	
I-612		742	1.14	10	
I-613		730	1.36	10	
I-614		758	1.20	10	
I-615		730	1.17	10	
I-616		716	1.28	9	

【0346】 [表 107]

化合物 編號	化學結構	[M+H]	保持時間 (分鐘)	LC/MS 條件	立體 結構
I-617		730	1.33	9	
I-618		712	1.24	9	
I-619		760	1.40	9	b
I-620		714	1.29	10	d
I-621		726	1.22	9	b
I-622		746	1.24	10	

【0347】 以下記載本發明化合物之生物試驗例。

本發明之式(I)表示之化合物只要是具有抑制由 RS 病毒產生之細胞病變的作用，抑制人類細胞病變者即可。

具體而言，於下述記載之評估方法，EC50 較佳為 5000nM 以下，更佳為 1000nM 以下，更佳為 100nM 以下。

【0348】 試驗例 1 確認體外(in vitro)CPE(Cytopathic Effect, 細胞病變效果)之抑制效果的試驗

預先將測驗試料以 DMSO 稀釋為適當之濃度，於 384 孔盤中製作 3 倍階段稀釋系列(0.32 μ L/孔)。於 2% FBS E-MEM (Eagle's Minimum Essential Medium; Invitrogen 中添加卡納黴素(kanamycin)及 FBS 調製)將 HEP-2 細胞(CCL-23; ATCC)調製成適當數目(2.4×10^5 cells/mL)，並於預先分注有測驗試料之 384 孔盤中以 12.5 μ L/孔添加。RSV A2 株以培養液稀釋成適當之濃度，以每孔 12.5 μ L/孔分注於放入測驗試料之 384 孔盤中。再添加培養液，最終以 50 μ L/孔開始實驗。於對照組製作添加無病毒只有培養液之孔。於 37 $^{\circ}$ C，5% CO₂ 培養箱靜置培養 4 日後，將盤取出，於室溫放置 30 分鐘後將 CellTiter-Glo(註冊商標)2.0 assay(Promega)以 15 μ L/孔添加，進行 30 秒鐘混合，放置約 1 小時。之後，使用 EnVision (PerkinElmer) 將發光(luminescence)定量。由測驗試藥所致之 RSV 誘發性 CPE 之抑制效果，係經由 CellTiter-Glo(註冊商標)2.0 殘存之生存細胞水平，對於各試驗濃度以 0%及 100%之抑制率算出，各化合物之 EC50 值係將抑制 RSV 誘發性之細胞病變效果 50%之濃度藉由非線性迴歸算出。此外，對於 RSV B

型進行評估時，將 RSV B(Wash/18537 株)與 A 型同樣地感染，培養 5 日，與 A2 株同樣地進行定量。

(結果)

將本發明化合物進行本質如上所述之試驗。

以下表示本發明化合物對於 RSV A 型之抑制效果。此外，EC50 值未達 10nM 作為「A」，10nM 以上未達 100nM 作為「B」，100nM 以上 5000nM 以下作為「C」。

化合物編號 I-23 : 0.96nM

化合物編號 I-33 : 7.5nM

化合物編號 I-82 : 0.27nM

化合物編號 I-148 : 1.5nM

化合物編號 I-159 : 0.88nM

化合物編號 I-162 : 0.88nM

化合物編號 I-165 : 0.37nM

化合物編號 I-182 : 0.39nM

化合物編號 I-228 : 1.3nM

化合物編號 I-268 : 1.4nM

化合物編號 I-269 : 1.3nM

化合物編號 I-270 : 37nM

化合物編號 I-486 : 3nM

化合物編號 I-570 : 0.70nM

化合物編號 I-591 : 0.61nM

化合物編號 I-594 : 0.38nM

【0349】 [表 108]

化合物 編號	EC50 (nM)	化合物 編號	EC50 (nM)	化合物 編號	EC50 (nM)	化合物 編號	EC50 (nM)
I-1	B	I-54	A	I-106	A	I-158	A
I-2	B	I-55	A	I-107	A	I-160	B
I-3	B	I-56	A	I-108	A	I-161	A
I-4	B	I-57	A	I-109	A	I-163	A
I-5	B	I-58	B	I-110	A	I-164	A
I-6	B	I-59	B	I-111	A	I-166	A
I-7	B	I-60	B	I-112	B	I-167	C
I-8	B	I-61	A	I-113	A	I-168	A
I-9	B	I-62	A	I-114	A	I-169	A
I-10	C	I-63	A	I-115	A	I-170	A
I-11	A	I-64	C	I-116	A	I-171	B
I-12	A	I-65	B	I-117	B	I-172	C
I-13	A	I-66	B	I-118	A	I-173	B
I-14	C	I-67	B	I-119	A	I-174	A
I-15	B	I-68	B	I-120	A	I-175	A
I-16	A	I-69	C	I-121	A	I-176	A
I-17	A	I-70	B	I-122	A	I-177	A
I-18	A	I-71	A	I-123	A	I-178	B
I-19	A	I-72	A	I-124	B	I-179	A
I-20	B	I-73	B	I-125	B	I-180	A
I-21	A	I-74	A	I-126	A	I-181	B
I-22	A	I-75	B	I-127	A	I-183	A
I-24	B	I-76	B	I-128	A	I-184	A
I-25	B	I-77	A	I-129	A	I-185	A
I-26	B	I-78	A	I-130	A	I-186	A
I-27	B	I-79	B	I-131	A	I-187	B
I-28	B	I-80	A	I-132	B	I-188	A
I-29	A	I-81	A	I-133	A	I-189	A
I-30	B	I-83	A	I-134	A	I-190	A
I-31	A	I-84	B	I-135	A	I-191	A
I-32	B	I-85	B	I-136	A	I-192	A
I-34	A	I-86	A	I-137	A	I-193	A
I-35	B	I-87	A	I-138	A	I-194	A
I-36	A	I-88	A	I-139	A	I-195	A
I-37	A	I-89	C	I-140	B	I-196	A
I-38	B	I-90	C	I-141	A	I-197	A
I-39	B	I-91	A	I-142	A	I-198	A
I-40	A	I-92	A	I-143	A	I-199	A
I-41	A	I-93	A	I-144	C	I-200	A
I-42	A	I-94	A	I-145	B	I-201	B
I-43	B	I-95	A	I-146	A	I-202	B
I-44	B	I-96	A	I-147	A	I-203	A
I-45	A	I-97	B	I-149	A	I-204	A
I-46	B	I-98	A	I-150	A	I-205	A
I-47	B	I-99	A	I-151	A	I-206	A
I-48	A	I-100	A	I-152	A	I-207	B
I-49	B	I-101	A	I-153	A	I-208	A
I-50	B	I-102	A	I-154	A	I-209	A
I-51	B	I-103	A	I-155	A	I-210	A
I-52	B	I-104	A	I-156	C	I-211	A
I-53	B	I-105	A	I-157	A	I-212	C

【0350】 [表 109]

化合物 編號	EC50 (nM)	化合物 編號	EC50 (nM)	化合物 編號	EC50 (nM)	化合物 編號	EC50 (nM)
I-213	A	I-265	A	I-319	A	I-370	A
I-214	A	I-266	A	I-320	A	I-371	A
I-215	B	I-267	A	I-321	A	I-372	A
I-216	B	I-271	A	I-322	A	I-373	A
I-217	A	I-272	A	I-323	A	I-374	A
I-218	A	I-273	A	I-324	A	I-375	A
I-219	A	I-274	A	I-325	A	I-376	A
I-220	A	I-275	A	I-326	A	I-377	A
I-221	A	I-276	A	I-327	A	I-378	A
I-222	A	I-277	A	I-328	A	I-379	A
I-223	A	I-278	A	I-329	A	I-380	A
I-224	A	I-279	A	I-330	A	I-381	A
I-225	B	I-280	A	I-331	A	I-382	A
I-226	A	I-281	A	I-332	A	I-383	A
I-227	A	I-282	A	I-333	A	I-384	A
I-229	A	I-283	A	I-334	A	I-385	A
I-230	A	I-284	A	I-335	A	I-386	A
I-231	A	I-285	A	I-336	A	I-387	A
I-232	A	I-286	B	I-337	A	I-388	A
I-233	B	I-287	A	I-338	A	I-389	A
I-234	A	I-288	B	I-339	A	I-390	A
I-235	A	I-289	A	I-340	A	I-391	A
I-236	A	I-290	A	I-341	A	I-392	A
I-237	A	I-291	A	I-342	C	I-393	A
I-238	A	I-292	A	I-343	B	I-394	A
I-239	A	I-293	B	I-344	B	I-395	A
I-240	A	I-294	A	I-345	A	I-396	A
I-241	A	I-295	B	I-346	A	I-397	A
I-242	A	I-296	A	I-347	A	I-398	A
I-243	A	I-297	A	I-348	A	I-399	A
I-244	A	I-298	A	I-349	A	I-400	A
I-245	A	I-299	B	I-350	A	I-401	A
I-246	A	I-300	A	I-351	B	I-402	A
I-247	A	I-301	A	I-352	B	I-403	A
I-248	A	I-302	A	I-353	A	I-404	A
I-249	A	I-303	A	I-354	A	I-405	A
I-250	A	I-304	A	I-355	A	I-406	A
I-251	A	I-305	A	I-356	A	I-407	A
I-252	A	I-306	A	I-357	A	I-408	A
I-253	A	I-307	A	I-358	A	I-409	A
I-254	B	I-308	A	I-359	A	I-410	A
I-255	A	I-309	A	I-360	A	I-411	A
I-256	A	I-310	A	I-361	A	I-412	A
I-257	A	I-311	A	I-362	A	I-413	A
I-258	A	I-312	A	I-363	A	I-414	A
I-259	A	I-313	A	I-364	A	I-415	A
I-260	B	I-314	A	I-365	A	I-416	A
I-261	B	I-315	A	I-366	A	I-417	A
I-262	A	I-316	A	I-367	A	I-418	A
I-263	A	I-317	A	I-368	A	I-419	A
I-264	A	I-318	A	I-369	A	I-420	A

【0351】 [表 110]

化合物 編號	EC50 (nM)	化合物 編號	EC50 (nM)	化合物 編號	EC50 (nM)	化合物 編號	EC50 (nM)
I-421	A	I-472	A	I-524	A	I-576	A
I-422	A	I-473	A	I-525	A	I-577	A
I-423	A	I-474	A	I-526	A	I-578	A
I-424	A	I-475	A	I-527	A	I-579	A
I-425	A	I-476	B	I-528	A	I-580	A
I-426	A	I-477	B	I-529	A	I-581	A
I-427	A	I-478	A	I-530	A	I-582	A
I-428	A	I-479	A	I-531	A	I-583	A
I-429	A	I-480	A	I-532	A	I-584	A
I-430	A	I-481	A	I-533	A	I-585	A
I-431	A	I-482	A	I-534	A	I-586	A
I-432	A	I-483	A	I-535	A	I-587	A
I-433	A	I-484	A	I-536	A	I-588	A
I-434	A	I-485	A	I-537	A	I-589	A
I-435	A	I-487	A	I-538	A	I-590	A
I-436	A	I-488	A	I-539	A	I-592	A
I-437	A	I-489	A	I-540	A	I-593	A
I-438	A	I-490	A	I-541	A	I-595	A
I-439	A	I-491	A	I-542	A	I-596	A
I-440	A	I-492	A	I-543	A	I-597	A
I-441	B	I-493	A	I-544	A	I-598	A
I-442	A	I-494	A	I-545	A	I-599	A
I-443	A	I-495	A	I-546	A	I-600	A
I-444	A	I-496	A	I-547	A	I-601	A
I-445	A	I-497	A	I-548	A	I-602	A
I-446	A	I-498	A	I-549	A	I-603	A
I-447	A	I-499	A	I-550	A	I-604	A
I-448	A	I-500	A	I-551	A	I-605	A
I-449	A	I-501	A	I-552	A	I-606	A
I-450	A	I-502	A	I-553	A	I-607	A
I-451	A	I-503	A	I-554	A	I-608	A
I-452	A	I-504	A	I-555	A	I-609	A
I-453	A	I-505	A	I-556	A	I-610	A
I-454	B	I-506	A	I-557	A	I-611	A
I-455	B	I-507	A	I-558	A	I-612	A
I-456	B	I-508	A	I-559	A	I-613	A
I-457	B	I-509	A	I-560	A	I-614	A
I-458	A	I-510	A	I-561	A	I-615	A
I-459	A	I-511	A	I-562	A	I-616	A
I-460	A	I-512	A	I-563	A	I-617	A
I-461	B	I-513	A	I-564	A	I-618	A
I-462	A	I-514	A	I-565	A	I-619	A
I-463	A	I-515	A	I-566	A	I-620	A
I-464	A	I-516	A	I-567	A	I-621	A
I-465	A	I-517	A	I-568	A	I-622	A
I-466	A	I-518	A	I-569	A		
I-467	A	I-519	A	I-571	A		
I-468	A	I-520	A	I-572	A		
I-469	A	I-521	A	I-573	A		
I-470	A	I-522	A	I-574	A		
I-471	A	I-523	A	I-575	A		

【0352】 將本發明化合物進行本質如上所述之試驗。

以下表示本發明化合物對於 RSV B 型之抑制效果。此外，EC50 值未達 10nM 作為「A」，10nM 以上未達 100nM 作為「B」，100nM 以上 5000nM 以下作為「C」。

化合物編號 I-23 : 16nM

化合物編號 I-33 : 110nM

化合物編號 I-82 : 0.34nM

化合物編號 I-148 : 2.8nM

化合物編號 I-159 : 3nM

化合物編號 I-162 : 3.3nM

化合物編號 I-165 : 0.62nM

化合物編號 I-182 : 2.1nM

化合物編號 I-228 : 36nM

化合物編號 I-268 : 4.3nM

化合物編號 I-486 : 28nM

化合物編號 I-570 : 2.1nM

化合物編號 I-591 : 2.2nM

化合物編號 I-594 : 4.2nM

【0353】 [表 111]

化合物 編號	EC50 (nM)	化合物 編號	EC50 (nM)	化合物 編號	EC50 (nM)	化合物 編號	EC50 (nM)	化合物 編號	EC50 (nM)
I-1	C	I-237	A	I-465	A	I-520	A	I-571	A
I-2	C	I-239	A	I-466	B	I-521	B	I-572	A
I-3	B	I-245	A	I-467	A	I-522	A	I-573	A
I-4	C	I-249	B	I-472	A	I-523	A	I-574	A
I-5	C	I-250	A	I-473	C	I-524	C	I-575	A
I-7	C	I-256	A	I-474	B	I-525	A	I-576	A
I-8	B	I-257	A	I-475	B	I-526	A	I-577	A
I-9	C	I-272	B	I-476	C	I-527	A	I-578	A
I-16	B	I-275	A	I-477	C	I-528	C	I-579	A
I-21	B	I-276	A	I-478	A	I-529	A	I-580	A
I-31	B	I-301	A	I-479	A	I-530	A	I-581	A
I-36	B	I-353	A	I-480	B	I-531	A	I-582	A
I-45	A	I-354	A	I-481	A	I-532	B	I-583	A
I-56	B	I-370	B	I-482	B	I-533	A	I-584	A
I-72	C	I-379	A	I-483	C	I-534	A	I-585	A
I-80	A	I-380	A	I-484	B	I-535	B	I-586	A
I-81	A	I-382	B	I-485	B	I-536	B	I-587	A
I-83	A	I-384	A	I-487	B	I-537	B	I-588	A
I-86	A	I-393	B	I-488	A	I-538	A	I-589	A
I-87	B	I-396	A	I-489	A	I-539	B	I-590	A
I-88	B	I-397	A	I-490	A	I-540	B	I-592	A
I-91	B	I-399	B	I-491	B	I-541	A	I-593	A
I-92	A	I-400	B	I-492	B	I-542	A	I-595	A
I-93	B	I-401	B	I-493	A	I-543	A	I-596	A
I-109	B	I-402	A	I-494	A	I-544	B	I-597	A
I-135	B	I-406	B	I-495	A	I-545	A	I-598	A
I-146	A	I-407	C	I-496	A	I-546	A	I-599	A
I-147	A	I-412	B	I-497	A	I-547	A	I-600	A
I-151	A	I-413	B	I-498	A	I-548	A	I-601	A
I-152	A	I-415	A	I-499	A	I-549	A	I-602	A
I-155	B	I-418	A	I-500	A	I-550	B	I-603	A
I-158	A	I-421	A	I-501	A	I-551	A	I-604	A
I-160	C	I-422	A	I-502	B	I-552	A	I-605	A
I-175	A	I-423	A	I-503	A	I-553	B	I-606	A
I-176	A	I-429	B	I-504	A	I-554	A	I-607	A
I-177	A	I-430	A	I-505	A	I-555	B	I-608	A
I-183	B	I-431	A	I-506	A	I-556	B	I-609	A
I-184	A	I-434	A	I-507	A	I-557	A	I-610	A
I-189	A	I-437	A	I-508	A	I-558	A	I-611	A
I-190	A	I-438	A	I-509	A	I-559	A	I-612	A
I-191	A	I-440	B	I-510	A	I-560	A	I-613	A
I-193	A	I-443	A	I-511	B	I-561	A	I-614	A
I-199	B	I-444	A	I-512	B	I-562	A	I-615	A
I-203	A	I-445	A	I-513	A	I-563	A	I-616	A
I-204	B	I-447	A	I-514	B	I-564	A	I-617	A
I-214	A	I-451	B	I-515	B	I-565	A	I-618	A
I-218	A	I-452	A	I-516	B	I-566	A	I-619	A
I-221	C	I-453	A	I-517	B	I-567	A	I-620	A
I-227	A	I-463	C	I-518	A	I-568	A	I-621	A
I-234	B	I-464	C	I-519	A	I-569	A	I-622	A

【0354】 試驗例 2 生體內(in vivo)小鼠藥效試驗

小鼠對於人類 RSV 之複製雖為半許容性，但其係於 RSV 治療藥之非臨床篩選試驗中被頻繁使用之模型。使用 RSV A2 株之增殖性佳之 Balb/c 小鼠，確認生體內之藥效。對 6 週齡之 BALB/c 小鼠(雌性)將 RSV A2 株以 5×10^6 PFU/小鼠之條件經鼻接種，從將測驗試料以一定用量感染後開始 1 日 2 次(8h/16h 間隔)反覆投予，於第 4 或第 5 日將肺摘出。將肺於 PBS 中均質化後瞬間凍結，並保存於 -80°C 。將來自肺勻漿之上清液提供於藉由免疫 TCID₅₀ 法進行之力價測定，測定病毒力價。

【0355】 試驗例 3：CYP 抑制試驗

使用市售之混合人肝微粒體，將屬於人類主要 CYP5 分子種類 (CYP1A2、2C9、2C19、2D6、3A4) 之典型基質代謝反應之 7-乙氧基試鹵靈(Ethoxyresorufin)之 O-脫乙基化(CYP1A2)、甲苯磺丁脲(Tolbutamide)之甲基-氫氧化(CYP2C9)、甲基苯乙妥因(Mephenytoin)之 4'-氫氧化(CYP2C19)、右美沙芬(Dextromethorphan)之 O 脫甲基化(CYP2D6)、特芬那定(Terfenadine)之氫氧化(CYP3A4)作為指標，評估各個代謝物生成量藉由本發明化合物抑制之程度。

【0356】 反應條件如下述：基質：0.5 $\mu\text{mol/L}$ 乙氧基試鹵靈(CYP1A2)、100 $\mu\text{mol/L}$ 甲苯磺丁脲(CYP2C9)、50 $\mu\text{mol/L}$ S-甲基苯乙妥因(CYP2C19)、5 $\mu\text{mol/L}$ 右美沙芬(CYP2D6)、1 $\mu\text{mol/L}$ 特芬那定(CYP3A4)；反應時間：15 分鐘；反應溫度：37 $^\circ\text{C}$ ；酵素：混合人肝微粒體 0.2mg 蛋白質/mL；本發明化合物濃度：1、5、10、20 $\mu\text{mol/L}$ (4 種)。

【0357】於 96 孔盤，於 50mmol/L HEPES 緩衝液中將各 5 種之基質、人肝微粒體、本發明化合物以上述組成添加，添加屬於補助酵素之 NADPH，開始作為指標之代謝反應。於 37°C 進行反應 15 分鐘後添加甲醇/乙腈=1/1(V/V)溶液將反應停止。以 3000rpm 進行離心 15 分鐘後將離心上清液中之試鹵靈(CYP1A2 代謝物)以螢光多標記計數器或 LC/MS/MS 進行定量，將甲苯磺丁脲氫氧化體(CYP2C9 代謝物)、甲基苯乙妥因 4'氫氧化體(CYP2C19 代謝物)、右啡烷(Dextrorphan)(CYP2D6 代謝物)、特芬那定醇體(CYP3A4 代謝物)以 LC/MS/MS 進行定量。此外，因應所需可變更稀釋濃度或稀釋溶劑。

【0358】以於反應溶液中只添加屬於將化合物溶解之溶劑之 DMSO 替代本發明化合物者作為對照組(100%)，算出殘存活性(%)，使用濃度及抑制率，藉由依照邏輯模型進行之逆推定，算出 IC₅₀。

【0359】試驗例 4：CYP3A4(MDZ)MBI 試驗

關於本發明化合物之 CYP3A4 抑制，係從起因於本發明化合物之代謝反應的抑制作用之增強評估機理性抑制(Mechanism based inhibition (MBI))能力之試驗。使用混合人肝微粒體，將咪達唑侖(Midazolam)(MDZ)之 1-氫氧化反應作為指標，評估 CYP3A4 抑制。

【0360】反應條件如下述：基質：10 μ mol/L MDZ；預反應時間：0 或 30 分鐘；基質代謝反應時間：2 分鐘；反應溫度：37°C；混合人肝微粒體：預反應時 0.5mg/mL、反應時 0.05mg/mL(稀釋 10 倍時)；本發明化合物預反應時之濃度為 1、5、10、20 μ mol/L 或 0.83、5、10、20 μ mol/L(4 種)。

【0361】於 96 孔盤，於作為預反應液之 K-Pi 緩衝液(pH7.4)中將混合人肝微粒體、本發明化合物溶液以上述之預反應之組成添加，於其他之 96 孔盤以含有基質之 K-Pi 緩衝液將其中之一部分移行，使成為 1/10 稀釋，添加為補酵素之 NADPH，開始作為指標之反應(預保溫 0 分鐘)，進行規定時間之預反應後添加甲醇/乙腈=1/1(V/V)溶液將反應停止。又，於殘餘之預反應液中亦添加 NADPH，開使預反應(預保溫 30 分鐘)，進行規定時間之反應後於其他之盤以含有基質之 K-Pi 緩衝液將一部分移行，使成為 1/10 稀釋，開始作為指標之反應。於規定時間之反應後添加甲醇/乙腈=1/1(V/V)溶液將反應停止。將進行種種指標反應之盤以 3000rpm 進行離心 15 分鐘後將離心上清液中之 1-氫氧化咪達唑侖以 LC/MS/MS 進行定量。此外，因應所需可變更稀釋濃度或稀釋溶劑。

【0362】以於反應溶液中只添加將化合物溶解之溶劑之 DMSO 替代本發明化合物者作為對照組(100%)，算出將本發明化合物以各各濃度添加時之殘存活性(%)，使用濃度及抑制率，藉由依照邏輯模型進行之逆推定，算出 IC。將預保溫(Preincubation) 0 分鐘之 IC/預保溫 30 鐘之 IC 作為 Shifted IC 值，Shifted IC 若在 1.5 以上則作為 Positive，Shifted IC 若在 1.0 以下則作為 Negative。

【0363】試驗例 5：BA 試驗

經口吸收性之檢討實驗材料及方法

- (1) 使用動物：使用小鼠或大鼠。
- (2) 飼育條件：使小鼠或大鼠自由攝取固形飼料及滅菌自來水。

(3) 投予量、分組之設定：以規定之投予量經口投予及靜脈內投予。如以下所述，設定群。(每種化合物之投予量有變更)

經口投予：2 至 60 μ mol/kg 或 1 至 30mg/kg(n=2 至 3)

靜脈內投予：1 至 30 μ mol/kg 或 0.5 至 10mg/kg(n=2 至 3)

(4) 投予液之調製：經口投予作成溶液或懸濁液投予。靜脈內投予作成可溶化投予。

(5) 投予方法：經口投予為經由口腔探頭強制性於胃內投予。靜脈內投予為經由附有注射針之注射筒從尾靜脈投予。

(6) 評估項目：經時性採血，使用 LC/MS/MS 測定血漿中本發明化合物濃度。

(7) 統計分析：對於血漿中本發明化合物濃度推移，藉由矩量分析法算出血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)，從經口投予群及靜脈內投予群之投予量比及 AUC 比算出本發明化合物之生體可用率(BA)。

此外，因應所需可變更稀釋濃度或稀釋溶劑。

【0364】試驗例 6 清除評估試驗

實驗材料及方法

(1) 使用動物：使用 SD 大鼠。

(2) 飼育條件：使 SD 大鼠自由攝取固形飼料及滅菌自來水。

(3) 投予量、分組之設定：將靜脈內投予依規定之投予量投予。如以下所述，設定群。

靜脈內投予 1 μ mol/kg(n=2)

(4) 投予液之調製：使用二甲基亞砷/丙二醇=1/1 溶劑作成可溶化投予。

(5) 投予方法：經由附有注射針之注射筒從尾靜脈投予。

(6) 評估項目：經時採血，使用 LC/MS/MS 測定血漿中本發明化合物濃度。

(7) 統計解析：對於血漿中本發明化合物濃度推移，藉由矩量分析法算出全身清除(CLTot)。此外，因應所需可變更稀釋濃度或稀釋溶劑。

【0365】 試驗例 7：代謝穩定性試驗

將混合人肝微粒體或混合大鼠肝微粒體與本發明化合物進行一定時間之反應，藉由比較反應試樣及未反應試樣，算出殘存率，評估本發明化合物於肝之代謝程度。

【0366】 於含有人類或大鼠肝微粒體 0.5mg 蛋白質/mL 之 0.2mL 之緩衝液(50mmol/L Tris-HCl pH7.4、150mmol/L 氯化鉀、10mmol/L 氯化鎂)中，於 1mmol/L NADPH 存在下，於 37°C 進行反應 0 分鐘或 30 分鐘(氧化反應)。反應後於甲醇/乙腈=1/1(v/v)溶液之 100 μ L 中添加反應液 50 μ L，混合之，以 3000rpm 進行離心 15 分鐘。將其離心上清液中之本發明化合物以 LC/MS/MS 或固相萃取(SPE)/MS 定量，將 0 分鐘反應時之本發明化合物量作為 100%，將與反應後化合物量之比作為殘存率表示。又，水解反應在 NADPH 不存在下，葡萄糖醛酸酸化反應為以 5mmol/L UDP-葡萄糖醛酸存在下替代 NADPH 進行反應，以後實施相同之操作。因應所需可變更稀釋濃度或稀釋溶劑。

【0367】 試驗例 8：代謝穩定性試驗(肝細胞)

人類、大鼠、狗或猴子肝細胞及本發明化合物進行一定時間之反應，藉由比較反應試樣及未反應試樣，算出殘存率，評估本發明化合物於肝之

代謝程度。為了考量到血清蛋白鍵結之代謝之影響，有於培養基中添加對應最大 10% 之各肝細胞種類之血清之情況。

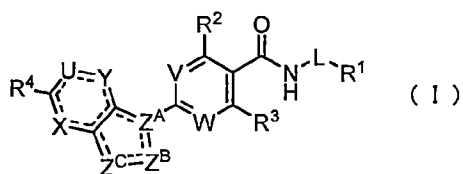
【0368】將人類、大鼠、狗或猴子肝細胞於威廉培養基 E(William's E Medium)中以 1×10^6 cells/mL 懸濁，與本發明化合物於 37°C 進行 0、1 或 2 小時之反應。於添加血清時，預先於威廉培養基 E 中添加最大 10% 之血清後將肝細胞懸濁。反應後對於反應液 30 μ L，將甲醇/乙腈=1/1(v/v)溶液 120 μ L 混合，以 3000rpm 進行離心 15 分鐘。將其離心上清液中之本發明化合物以 LC/MS/MS 或固相萃取(SPE)/MS 定量，將 0 分鐘反應時之本發明化合物量作為 100%，將與反應後化合物量之比作為殘存率表示。因應所需可變更稀釋濃度或稀釋溶劑。

[產業上之可利用性]

【0369】本發明化合物係對 RSV 具有抑制作用，於 RSV 感染及由感染引起之相關疾病之治療及/或預防有用。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種式(I)表示之化合物或其製藥上容許之鹽，



式中，

虛線表示鍵的存在或不存在；

R¹ 為羧基、四唑基或噁二唑酮基；

L 為取代或未取代之非芳香族碳環二基、取代或未取代之非芳香族雜環二基或取代或未取代之伸烷基；

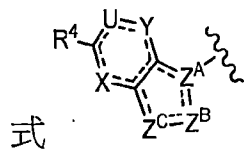
R² 為取代或未取代之烷基；

R³ 為氫原子、取代或未取代之烷基、取代或未取代之烷基氧基、取代或未取代之胺基或取代或未取代之胺甲醯基；

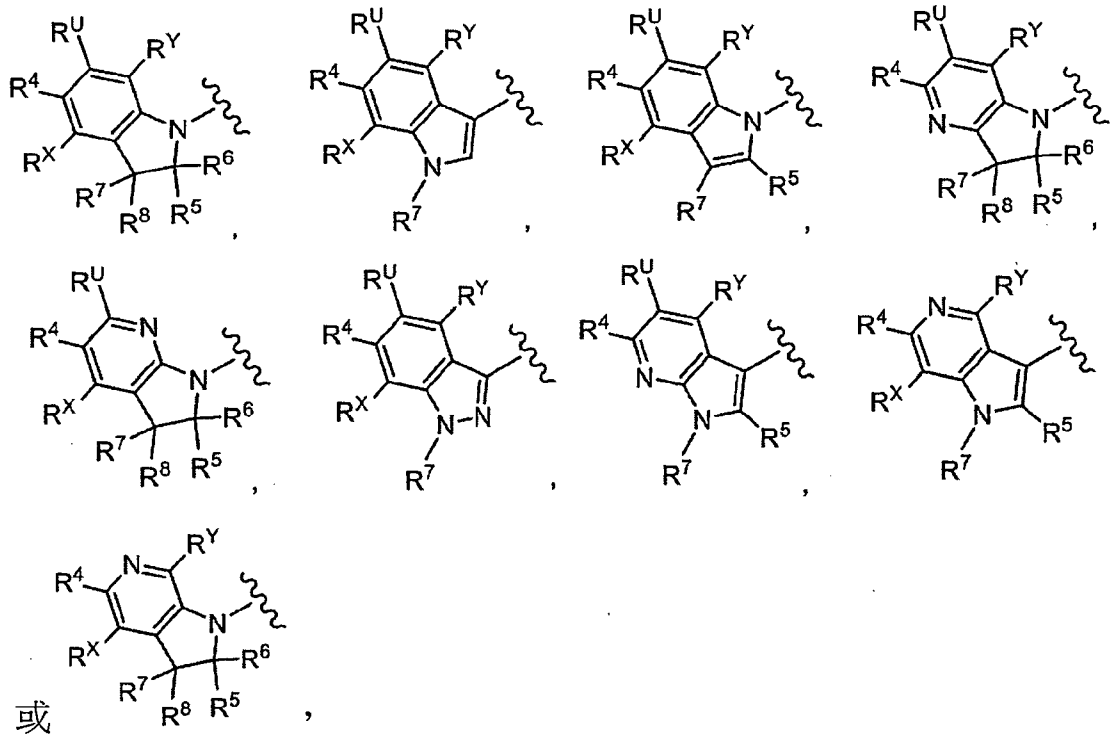
V 為 -CR^V= 或 -N= ；

W 為 =CR^W- 或 =N- ；

R^V 及 R^W 各自獨立地為氫原子、氫基、鹵素、取代或未取代之烷基或取代或未取代之胺甲醯基；



式 表示之基為下列式表示之基：



式中， R^X 、 R^Y 各自獨立地為氫原子、氟基、鹵素、取代或未取代之烷基或取代或未取代之胺甲醯基；

R^U 為氫原子、取代或未取代之烷基氧基、取代或未取代之非芳香族雜環氧基、取代或未取代之非芳香族碳環氧基、取代或未取代之烷基、取代或未取代之烯基、取代或未取代之胺基、羥基、鹵素、取代或未取代之芳香族碳環式基、取代或未取代之芳香族雜環式基、取代或未取代之非芳香族雜環式基或取代或未取代之非芳香族碳環式基；

R^5 及 R^6 各自獨立地為氫原子、取代或未取代之非芳香族雜環式基、羥基或取代或未取代之烷基，或是 R^5 及 R^6 可一同形成側氧基；

R^7 及 R^8 各自獨立地為氫原子、取代或未取代之烷基、取代或未取代之非芳香族碳環式基、取代或未取代之非芳香族雜環式基、取代或未取代之芳香族碳環式基、取代或未取代之芳香族雜環式基、取代或未取代之非芳香族碳環氧基羰基、取代或未取代之非芳香族雜環氧基羰基、取代或未取

代之非芳香族碳環磺醯基、取代或未取代之烷基磺醯基，或是 R^7 及 R^8 可與鍵結之碳原子一同形成取代或未取代之非芳香族碳環或取代或未取代之非芳香族雜環；或

R^5 及 R^7 可與鍵結之碳原子一同形成取代或未取代之非芳香族碳環或取代或未取代之芳香族碳環；

R^4 為氫原子、取代或未取代之烷基氧基、取代或未取代之非芳香族雜環氧基、取代或未取代之非芳香族碳環氧基、取代或未取代之芳香族碳環氧基、取代或未取代之芳香族雜環氧基、取代或未取代之烷基、取代或未取代之烯基、取代或未取代之胺基、取代或未取代之胺甲醯基、羥基、鹵素、取代或未取代之芳香族碳環式基、取代或未取代之芳香族雜環式基、取代或未取代之非芳香族雜環式基、取代或未取代之非芳香族碳環式基或取代或未取代之非芳香族雜環羰基，或是 R^4 及 R^U 可與鍵結之碳原子一同形成取代或未取代之非芳香族雜環。

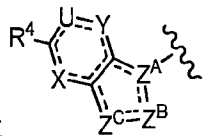
【請求項2】如請求項 1 所述之化合物或其製藥上容許之鹽，其中， R^1 為羧基。

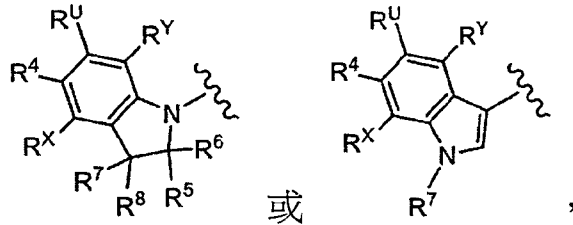
【請求項3】如請求項 1 或 2 所述之化合物或其製藥上容許之鹽，其中， L 為取代或未取代之非芳香族碳環二基。

【請求項4】如請求項 1 或 2 所述之化合物或其製藥上容許之鹽，其中， R^3 為氫原子。

【請求項5】如請求項 1 或 2 所述之化合物或其製藥上容許之鹽，其中， V 為 $-N=$ ， W 為 $=N-$ 。

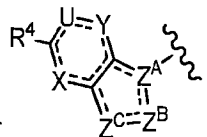
【請求項6】 如請求項 1 或 2 所述之化合物或其製藥上容許之鹽，其中，

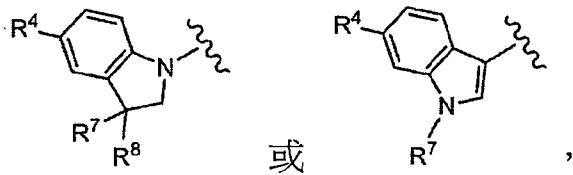
式  表示之基為下列式表示之基：



式中，各符號與請求項 1 同意義。

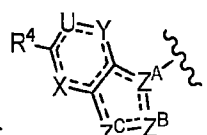
【請求項7】 如請求項 1 或 2 所述之化合物或其製藥上容許之鹽，其中，

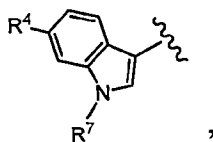
式  表示之基為下列式表示之基：



式中，各符號與請求項 1 同意義。

【請求項8】 如請求項 1 或 2 所述之化合物或其製藥上容許之鹽，其中，

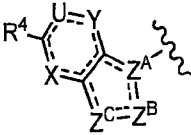
式  表示之基為下式表示之基：

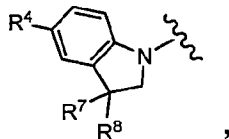


式中， R^4 與請求項 1 同意義， R^7 為取代或未取代之烷基、取代或未取代之非芳香族碳環式基、取代或未取代之非芳香族雜環式基、取代或未取代之芳香族碳環式基、取代或未取代之芳香族雜環式基、取代或未取代之

非芳香族碳環氧基羰基、取代或未取代之非芳香族雜環氧基羰基或取代或未取代之非芳香族碳環磺醯基。

【請求項9】如請求項 1 或 2 所述之化合物或其製藥上容許之鹽，其中，

式  表示之基為下式表示之基：

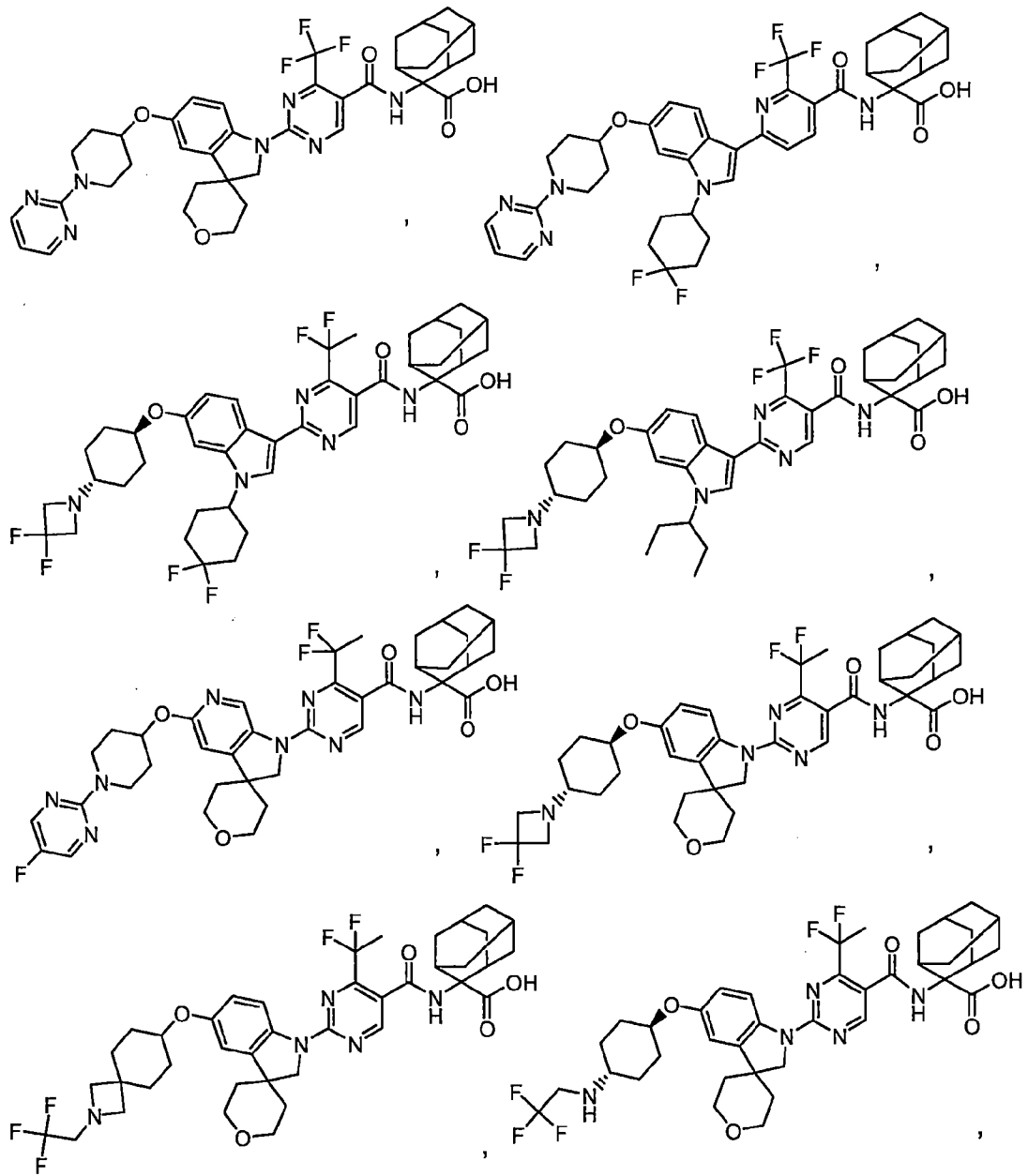


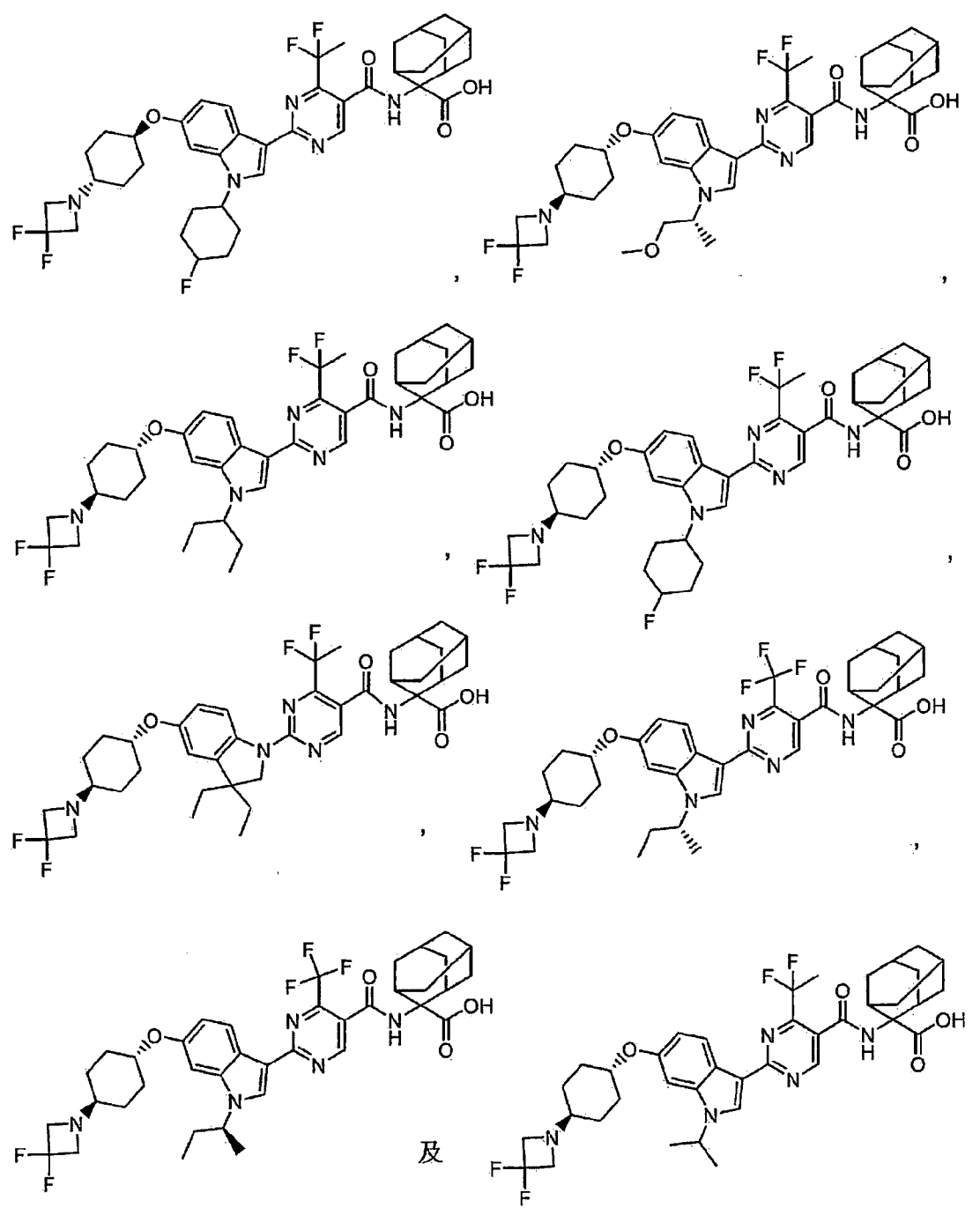
式中， R^4 與請求項 1 同意義， R^7 及 R^8 各自獨立地為氫原子、取代或未取代之烷基，或是 R^7 及 R^8 與鍵結之碳原子一同形成取代或未取代之非芳香族碳環或取代或未取代之非芳香族雜環。

【請求項10】如請求項 1 或 2 所述之化合物或其製藥上容許之鹽，其中， R^4 為取代或未取代之烷基氧基、取代或未取代之非芳香族雜環氧基、取代或未取代之非芳香族碳環氧基、取代或未取代之芳香族碳環氧基、取代或未取代之烷基、取代或未取代之烯基、取代或未取代之胺基、羥基、鹵素、取代或未取代之芳香族碳環式基、取代或未取代之非芳香族雜環式基或取代或未取代之非芳香族碳環式基。

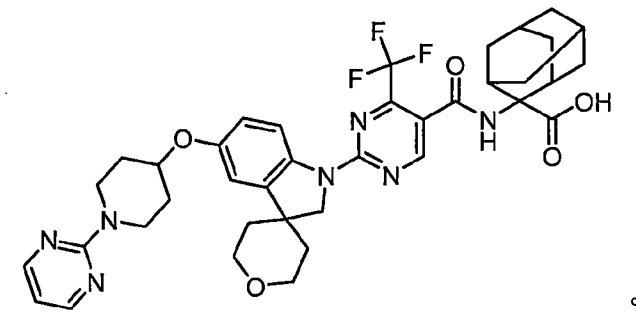
【請求項11】如請求項 1 或 2 所述之化合物或其製藥上容許之鹽，其中， R^4 為取代或未取代之非芳香族雜環氧基或取代或未取代之非芳香族碳環氧基。

【請求項12】如請求項 1 所述之化合物或其製藥上容許之鹽，係選自由以下化合物所構成之群組者：

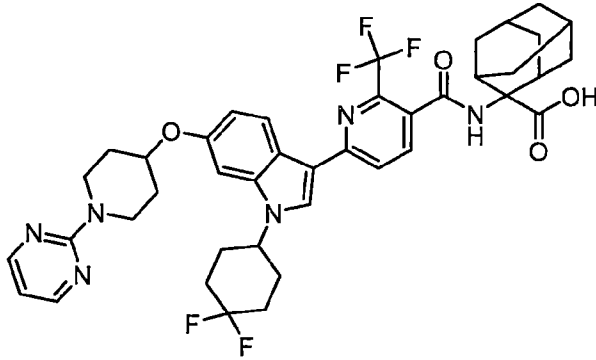




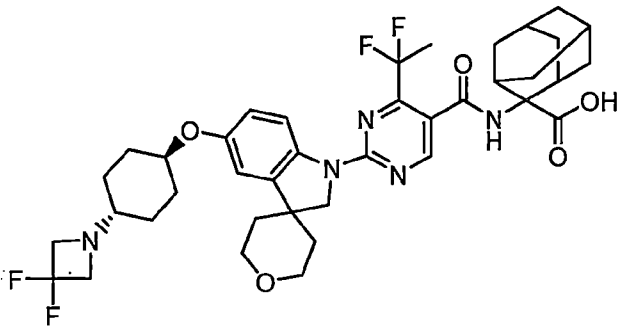
【請求項13】如請求項 1 所述之化合物或其製藥上容許之鹽，係：



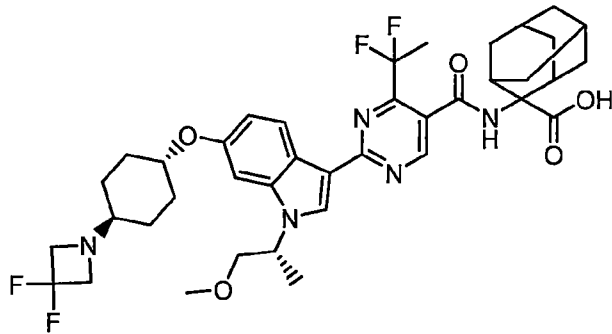
【請求項14】如請求項 1 所述之化合物或其製藥上容許之鹽，係：



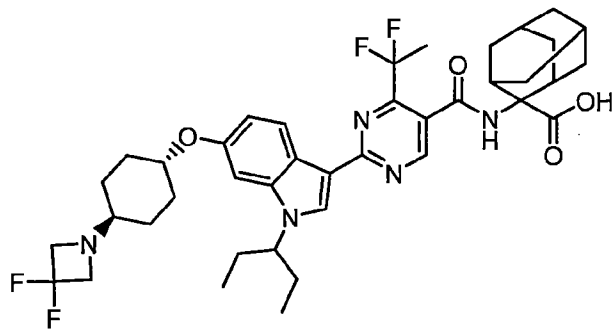
【請求項15】如請求項 1 所述之化合物或其製藥上容許之鹽，係：



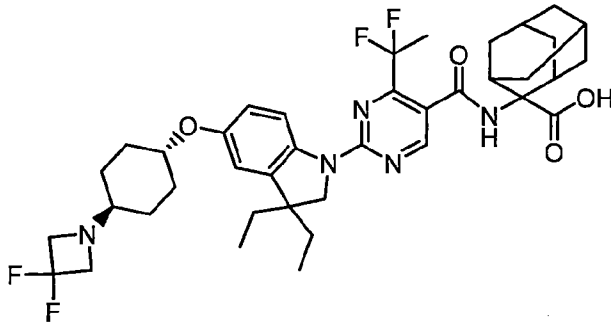
【請求項16】如請求項 1 所述之化合物或其製藥上容許之鹽，係：



【請求項17】如請求項 1 所述之化合物或其製藥上容許之鹽，係：



【請求項18】如請求項 1 所述之化合物或其製藥上容許之鹽，係：



【請求項19】如請求項 1 所述之化合物或其製藥上容許之鹽，係：

