(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201217373 A1
(43)公開日： 中華民國 101 (2012) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：100134256 (22)申請日： 中華民國 100 (2011) 年 09 月 23 日
(51)Int. Cl.： *C07D471/04 (2006.01)* *A61K31/53 (2006.01)*
A61K31/4375 (2006.01) *A61P31/16 (2006.01)*
(30)優先權：2010/09/24 日本 2010-213012
(71)申請人：鹽野義製藥股份有限公司 (日本) SHIONOGI & CO., LTD. (JP)
日本
(72)發明人：景山知佳 KAGEYAMA, CHIKA (JP) ；三神山秀勳 MIKAMIYAMA, HIDENORI (JP) ；秋山俊行 AKIYAMA, TOSHIYUKI (JP) ；富田健嗣 TOMITA, KENJI (JP) ；垰田善之 TAODA, YOSHIYUKI (JP) ；河井真 KAWAI, MAKOTO (JP) ；阿南浩輔 ANAN, KOSUKE (JP) ；宮川雅好 MIYAGAWA, MASAYOSHI (JP) ；鈴木尚之 SUZUKI, NAOYUKI (JP)
(74)代理人：何金塗
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：24 項 圖式數：4 共 928 頁

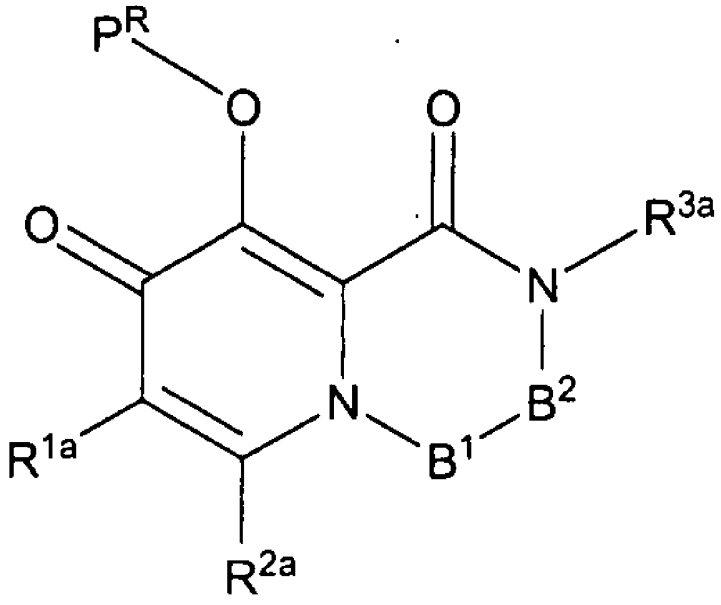
(54)名稱

經取代之多環胺甲醯基吡啶酮衍生物之前藥

PRODRUG OF SUBSTITUTED POLYCYCLIC CARBAMOYL PYRIDONE DERIVATIVE

(57)摘要

本發明係提供具有抗病毒作用之化合物，尤其具有流行性感冒(influenza)病毒之增殖抑制活性，更佳為顯示抑制依存 cap 的核酸內切酶(cap-dependent endonuclease)活性之經取代的 3-羥基-4-吡啶酮衍生物之前藥。



(I)

(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201217373 A1
(43)公開日： 中華民國 101 (2012) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：100134256 (22)申請日： 中華民國 100 (2011) 年 09 月 23 日
(51)Int. Cl.： *C07D471/04 (2006.01)* *A61K31/53 (2006.01)*
A61K31/4375 (2006.01) *A61P31/16 (2006.01)*
(30)優先權：2010/09/24 日本 2010-213012
(71)申請人：鹽野義製藥股份有限公司 (日本) SHIONOGI & CO., LTD. (JP)
日本
(72)發明人：景山知佳 KAGEYAMA, CHIKA (JP) ；三神山秀勳 MIKAMIYAMA, HIDENORI (JP) ；秋山俊行 AKIYAMA, TOSHIYUKI (JP) ；富田健嗣 TOMITA, KENJI (JP) ；垰田善之 TAODA, YOSHIYUKI (JP) ；河井真 KAWAI, MAKOTO (JP) ；阿南浩輔 ANAN, KOSUKE (JP) ；宮川雅好 MIYAGAWA, MASAYOSHI (JP) ；鈴木尚之 SUZUKI, NAOYUKI (JP)
(74)代理人：何金塗
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：24 項 圖式數：4 共 928 頁

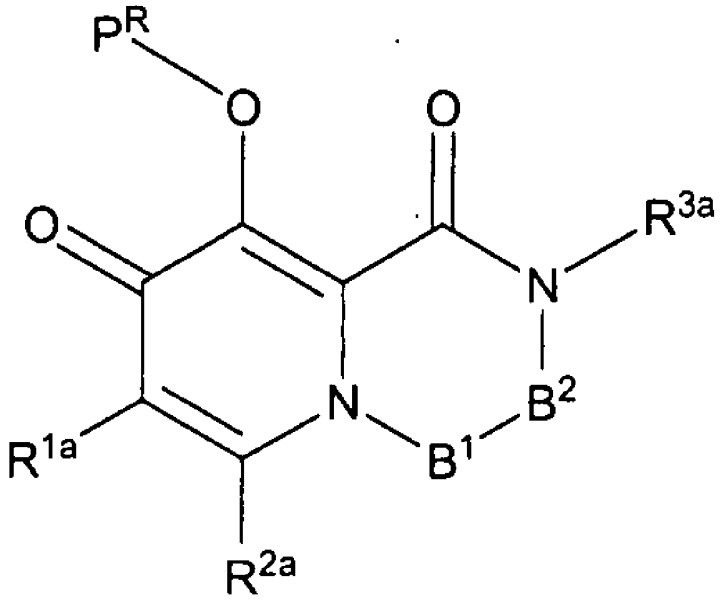
(54)名稱

經取代之多環胺甲醯基吡啶酮衍生物之前藥

PRODRUG OF SUBSTITUTED POLYCYCLIC CARBAMOYL PYRIDONE DERIVATIVE

(57)摘要

本發明係提供具有抗病毒作用之化合物，尤其具有流行性感冒(influenza)病毒之增殖抑制活性，更佳為顯示抑制依存 cap 的核酸內切酶(cap-dependent endonuclease)活性之經取代的 3-羥基-4-吡啶酮衍生物之前藥。



(I)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於顯示出抑制依存 cap 的核酸內切酶活性的經取代之多環胺甲醯基吡啶酮衍生物、其前藥、及含有彼等之醫藥組成物。

【先前技術】

流行性感冒係起因於流行性感冒病毒之感染的急性呼吸器官感染症。於日本每年冬天有數百萬人之類流感患者的報告，流行性感冒伴隨高的罹患率及死亡率。於嬰幼兒、高齡者等高風險集群為特別重要的疾病，高齡者中肺炎的併發率高，且由於流行性感冒而死亡者係高齡者占大多數。

就抗流行性感冒藥而言，習知者有抑制病毒脫核過程的新美催（Symmetrel；商品名：金剛烷胺（Amantadine））或金剛乙胺（Flumadine；商品名：利馬唑（Rimantadine））、抑制病毒自細胞的出芽・釋放的神經胺酸酶（Neuraminidase）抑制劑之奧司他弗（Oseltamivir；商品名：克流感（Tamiflu））或扎那米弗（Zanamivir；商品名：瑞樂沙（Relenza））。然而，因擔心抗藥性株之出現或副作用之問題、又病原性或致死性高的新型流行性感冒病毒之世界性大流行等，正冀望新穎機制之抗流行性感冒藥的開發。

來自流行性感冒病毒的酵素之依存 cap 的核酸內切酶係病毒增殖所必須，且因係不具有宿主之病毒特異的酵素活性，被認為係合適的抗流行性感冒藥的作用標

的。依存 cap 的核酸內切酶係將宿主 mRNA 先驅物作為基質，生成含 cap 構造的 9~13 個鹼基（cap 構造之鹼基不包含於此數）之斷片的核酸內切酶活性。此斷片作為病毒 RNA 聚合酶之引子的機能，被使用於編碼病毒蛋白質的 mRNA 之合成。即，抑制依存 cap 的核酸內切酶的物質被認為係抑制病毒 mRNA 之合成下抑制病毒蛋白質之合成的結果，而抑制病毒增殖。

就抑制依存 cap 的核酸內切酶的物質而言，已報告福替邁(flutimide；專利文獻 1 以及非專利文獻 1 及 2）或 4-經取代 2,4-二側氧基丁酸（非專利文獻 3~5）等，又臨床上並未達到可使用作為抗流行性感冒藥。又，專利文獻 2~16 及非專利文獻 6 已記載具有與本發明化合物類似構造的化合物作為具有 HIV 接合酶（integrase）抑制活性的化合物，但並無有關依存 cap 的核酸內切酶的記載。又專利文獻 17 已記載申請人所申請的具有依存 cap 的核酸內切酶抑制活性的「經取代之多環胺甲醯基吡啶酮衍生物」的發明，但並無與本發明有關的前藥之記載。

先前技術文獻

專利文獻

專利文獻 1　GB 第 2280435 號說明書

專利文獻 2　國際公開第 2007/049675 號小冊

專利文獻 3　國際公開第 2006/088173 號小冊

專利文獻 4　國際公開第 2006/066414 號小冊

專利文獻 5　國際公開第 2005/092099 號小冊

專利文獻 6　國際公開第 2005/087766 號小冊

專利文獻 7　國際公開第 2005/016927 號小冊

專利文獻 8　國際公開第 2004/024078 號小冊

專利文獻 9　國際公開第 2006/116764 號小冊

專利文獻 10　國際公開第 2010/011818 號小冊

專利文獻 11　國際公開第 2010/011816 號小冊

專利文獻 12　國際公開第 2010/011819 號小冊

專利文獻 13　國際公開第 2010/011815 號小冊

專利文獻 14　國際公開第 2010/011814 號小冊

專利文獻 15　國際公開第 2010/011812 號小冊

專利文獻 16　國際公開第 2011/011483 號小冊

專利文獻 17　國際公開第 2010/147068 號小冊

非專利文獻

非專利文獻 1　Tetrahedron Lett 1995, 36（12）, 2005

非專利文獻 2　Tetrahedron Lett 1995, 36（12）, 2009

非專利文獻 3　Antimicrobial Agents And Chemotherapy, Dec.1994, p.2827-2837

非專利文獻 4　Antimicrobial Agents And Chemotherapy, May 1996, p.1304-1307

非專利文獻 5　J. Med. Chem. 2003, 46, 1153-1164

非專利文獻 6　Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 17（2007）5595-5599

【發明內容】

[發明概要]

[發明所欲解決的課題]

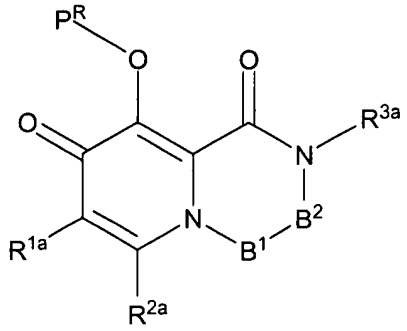
本發明之目的係提供具有抗病毒作用的化合物，尤其是具有流行性感冒病毒之增殖抑制活性的化合物。本發明之另一目的係提供藉由將用於對活體投與（例如，經口投與）的化合物加以前藥化，投與之後更有效率地被吸收至體內，並顯示高藥理效果的化合物。本發明更佳為提供被投與至活體後，藉由具有依存 cap 的核酸內切酶抑制活性而抑制流行性感冒病毒增殖的化合物，及含有彼等之醫藥。

[用以解決課題之手段]

本發明提供以下所示之發明。

（項目 1）

一種式（I）所示之化合物、或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物：



（I）

（式中，

P^R 為形成前藥的基（惟，較佳為不包含苄基及甲氧基）；

R^{1a} 為氫、鹵素、羥基、羧基、氰基、甲醯基、可經取代基群 C 取代的低級烷基、可經取代基群 C 取代的低級烯基、可經取代基群 C 取代的低級炔基、可經取代基群 C 取代的低級烷氧基、可經取代基群 C 取代的低級烯

氧基、可經取代基群C取代的低級烷基羰基、可經取代基群C取代的低級烷氧基羰基、可經取代基群C取代的碳環式基、可經取代基群C取代的碳環低級烷基、可經取代基群C取代的碳環氧基、可經取代基群C取代的碳環氧基羰基、可經取代基群C取代的雜環式基、可經取代基群C取代的雜環低級烷基、可經取代基群C取代的雜環氧基、可經取代基群C取代的雜環氧基羰基、

-Z-N(R^{A1})(R^{A2})、

-Z-N(R^{A3})-SO_2-(R^{A4})、

-Z-C(=O)-N(R^{A5})-SO_2-(R^{A6})、

-Z-N(R^{A7})-C(=O)-R^{A8}、

-Z-S-R^{A9}、

-Z-SO_2-R^{A10}、

-Z-S(=O)-R^{A11}、

-Z-N(R^{A12})-C(=O)-O-R^{A13}、

-Z-N(R^{A14})-C(=O)-N(R^{A15})(R^{A16})、

-Z-C(=O)-N(R^{A17})-C(=O)-N(R^{A18})(R^{A19})、

-Z-N(R^{A20})-C(=O)-C(=O)-R^{A21}、或

-Z-B(-OR^{A22})(-OR^{A23})

（其中，R^{A1}、R^{A2}、R^{A3}、R^{A5}、R^{A7}、R^{A8}、R^{A9}、R^{A12}、R^{A13}、R^{A14}、R^{A15}、R^{A16}、R^{A17}、R^{A18}、R^{A19}、R^{A20}、及R^{A21}各自獨立為選自氫、可經取代基群C取代的低級烷基、可經取代基群C取代的低級烯基、可經取代基群C取代的低級炔基、可經取代基群C取代的碳環式基、可經取代基群C取代的雜環式基、可經取代基群C取代的

碳環低級烷基、及可經取代基群C取代的雜環低級烷基組成之取代基群，

R^{A4}、R^{A6}、R^{A10}、及R^{A11}各自獨立為選自可經取代基群C取代的低級烷基、可經取代基群C取代的低級烯基、可經取代基群C取代的低級炔基、可經取代基群C取代的碳環式基、可經取代基群C取代的雜環式基、可經取代基群C取代的碳環低級烷基、及可經取代基群C取代的雜環低級烷基組成之取代基群，

R^{A1}及R^{A2}、R^{A15}及R^{A16}、以及R^{A18}及R^{A19}可與鄰接的原子一起形成雜環，

R^{A22}、及R^{A23}各自獨立為氫原子、可經取代基群C取代的低級烷基、或R^{A22}、及R^{A23}可一起與鄰接的原子形成雜環、以及

Z為單鍵或直鏈或分枝狀之低級伸烷基）；

R^{2a}為氫、鹵素、羧基、氰基、甲醯基、可經取代基群C取代的低級烷基、可經取代基群C取代的低級烯基、可經取代基群C取代的低級炔基、可經取代基群C取代的低級烷氧基、可經取代基群C取代的低級烯氧基、可經取代基群C取代的低級烷基羰基、可經取代基群C取代的低級烷氧基羰基、可經取代基群C取代的碳環式基、可經取代基群C取代的碳環低級烷基、可經取代基群C取代的碳環羰基、可經取代基群C取代的碳環氧基、可經取代基群C取代的碳環氧基羰基、可經取代基群C取代的雜環式基、可經取代基群C取代的雜環低級烷基、可經取代基群C取代的雜環羰基、可經取代基

群C取代的雜環氧基、可經取代基群C取代的雜環氧基羰基、

$-Z-N(R^{B1})-SO_2-R^{B2}$、

$-Z-N(R^{B3})-C(=O)-R^{B4}$、

$-Z-N(R^{B5})-C(=O)-O-R^{B6}$、

$-Z-C(=O)-N(R^{B7})(R^{B8})$、

$-Z-N(R^{B9})(R^{B10})$、或

$-Z-SO_2-R^{B11}$

（其中，R^{B1}、R^{B3}、R^{B4}、R^{B5}、R^{B6}、R^{B7}、R^{B8}、R^{B9}、及R^{B10}各自獨立為選自氫、可經取代基群C取代的低級烷基、可經取代基群C取代的低級烯基、可經取代基群C取代的低級炔基、可經取代基群C取代的碳環式基、可經取代基群C取代的雜環式基、可經取代基群C取代的碳環低級烷基、及可經取代基群C取代的雜環低級烷基組成之取代基群；

R^{B2}及R^{B11}各自獨立為選自可經取代基群C取代的低級烷基、可經取代基群C取代的低級烯基、可經取代基群C取代的低級炔基、可經取代基群C取代的碳環式基、可經取代基群C取代的雜環式基、可經取代基群C取代的碳環低級烷基、及可經取代基群C取代的雜環低級烷基組成之取代基群；

R^{B7}及R^{B8}、以及R^{B9}及R^{B10}可與鄰接的原子一起形成雜環，以及

Z為單鍵或直鏈或分枝狀之低級伸烷基）；

R^{3a}為氫、鹵素、羥基、羧基、氰基、甲醯基、可經取代基群C取代的低級烷基、可經取代基群C取代的低級烯基、可經取代基群C取代的低級炔基、可經取代基群C取代的低級烷氧基、可經取代基群C取代的低級烯氧基、可經取代基群C取代的低級烷基羰基、可經取代基群C取代的低級烷氧基羰基、可經取代基群C取代的碳環式基、可經取代基群C取代的碳環低級烷基、可經取代基群C取代的碳環氧基低級烷基、可經取代基群C取代的碳環羰基、可經取代基群C取代的碳環氧基、可經取代基群C取代的碳環氧基羰基、可經取代基群C取代的雜環式基、可經取代基群C取代的雜環低級烷基、可經取代基群C取代的雜環氧基低級烷基、可經取代基群C取代的雜環羰基、可經取代基群C取代的雜環氧基、可經取代基群C取代的雜環氧基羰基、

$-Z-N(R^{C1})-SO_2-R^{C2}$、

$-Z-N(R^{C3})-C(=O)-R^{C4}$、

$-Z-N(R^{C5})-C(=O)-O-R^{C6}$、

$-Z-C(=O)-N(R^{C7})(R^{C8})$、

$-Z-N(R^{C9})(R^{C10})$、

$-Z-SO_2-R^{C11}$、或

$-Z-N(R^{C12})-O-C(=O)-R^{C13}$

（其中，R^{C1}、R^{C3}、R^{C4}、R^{C5}、R^{C6}、R^{C7}、R^{C8}、R^{C9}、R^{C10}、R^{C12}及、R^{C13}各自獨立為選自氫、可經取代基群C取代的低級烷基、可經取代基群C取代的低級烯基、可經取代基群C取代的低級炔基、可經取代基群C取代的

碳環式基、可經取代基群C取代的雜環式基、可經取代基群C取代的碳環低級烷基、及可經取代基群C取代的雜環低級烷基組成之取代基群；

R^{C2}、及R^{C11}各自獨立為選自可經取代基群C取代的低級烷基、可經取代基群C取代的低級烯基、可經取代基群C取代的低級炔基、可經取代基群C取代的碳環式基、可經取代基群C取代的雜環式基、可經取代基群C取代的碳環低級烷基、及可經取代基群C取代的雜環低級烷基組成之取代基群；

R^{C7}及R^{C8}、以及R^{C9}及R^{C10}可與鄰接的原子一起形成雜環，以及

Z為單鍵或直鏈或分枝狀之低級伸烷基）；

a）B^1及B^2任一者為$CR^{5a}R^{6a}$、以及另一者為NR^{7a}，或

b）B^1為$CR^{8a}R^{9a}$，及B^2為$CR^{10a}R^{11a}$；

R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{9a}、R^{10a}及R^{11a}各自獨立為氫、羧基、氰基、可經取代基群C取代的低級烷基、可經取代基群C取代的低級烯基、可經取代基群C取代的低級炔基、可經取代基群C取代的低級烷基羰基、可經取代基群C取代的低級烷氧基羰基、可經取代基群C取代的碳環式基、可經取代基群C取代的碳環低級烷基、可經取代基群C取代的碳環氧基低級烷基、可經取代基群C取代的碳環羰基、可經取代基群C取代的碳環氧基羰基、可經取代基群C取代的雜環式基、可經取代基群C取代的雜環低級烷基、可經取代基群C取代的雜環氧

基低級烷基、可經取代基群C取代的雜環羰基、可經取代基群C取代的雜環氧基羰基、

$-Y-S-R^{D1}$、

$-Z-S(=O)-R^{D2}$、

$-Z-SO_2-R^{D3}$、

$-C(=O)-C(=O)-R^{D4}$、

$-C(=O)-N(R^{D5})(R^{D6})$、

$-Z-C(R^{D7})(R^{D8})(R^{D9})$、

$-Z-CH_2-R^{D10}$、

$-Z-N(R^{D11})-C(=O)-O-R^{D12}$、或

$-Z-N(R^{D13})-C(=O)-R^{D14}$、或

R^{5a}及R^{6a}可一起形成可經取代基群C取代的雜環式基

（其中，R^{D1}、R^{D4}、R^{D5}、R^{D6}、R^{D9}、R^{D11}、R^{D12}、R^{D13}、及R^{D14}各自獨立為選自氫、可經取代基群C取代的低級烷基、可經取代基群C取代的低級烯基、可經取代基群C取代的低級炔基、可經取代基群C取代的碳環式基、可經取代基群C取代的雜環式基、可經取代基群C取代的碳環低級烷基、及可經取代基群C取代的雜環低級烷基組成之取代基群；

R^{D2}、及R^{D3}各自獨立為選自可經取代基群C取代的低級烷基、可經取代基群C取代的低級烯基、可經取代基群C取代的低級炔基、可經取代基群C取代的碳環式基、可經取代基群C取代的雜環式基、可經取代基群C取代的碳環低級烷基、及可經取代基群C取代的雜環低級烷基組成之取代基群；

R^{D7}、R^{D8}、及 R^{D10} 各自獨立為可經取代基群 C 取代的碳環式基、或可經取代基群 C 取代的雜環式基；

R^{D5} 及 R^{D6} 可與鄰接的原子一起形成雜環，

Y 為直鏈或分枝狀之低級伸烷基，以及

Z 為單鍵或直鏈或分枝狀之低級伸烷基）、

R^{D5} 及 R^{D6} 可與鄰接的原子一起形成碳環；

1）B^1 為 $CR^{5a}R^{6a}$、及 B^2 為 NR^{7a} 之情形：

R^{3a} 及 R^{7a} 與鄰接的原子一起可形成可經取代基群 D 取代的雜環、

2）B^1 為 NR^{7a}、及 B^2 為 $CR^{5a}R^{6a}$ 之情形：

R^{3a} 及 R^{6a} 與鄰接的原子一起可形成可經取代基群 D 取代的雜環、或

3）B^1 為 $CR^{8a}R^{9a}$、及 B^2 為 $CR^{10a}R^{11a}$ 之情形：

R^{8a} 及 R^{10a} 與鄰接的原子一起可形成可經取代基群 D 取代的碳環或雜環、或

R^{3a} 及 R^{11a} 與鄰接的原子一起可形成可經取代基群 D 取代的雜環、

其中，

B^1 為 $CR^{8a}R^{9a}$、及 B^2 為 $CR^{10a}R^{11a}$，以及 R^{9a} 為氫、及 R^{11a} 為氫之時：

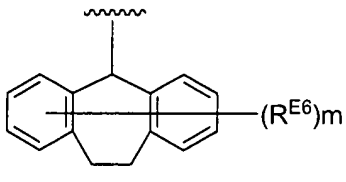
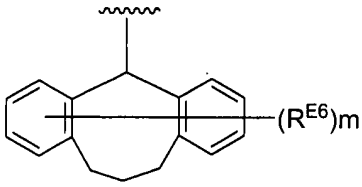
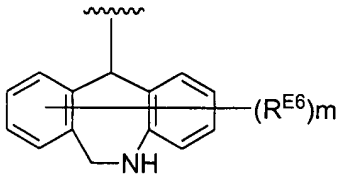
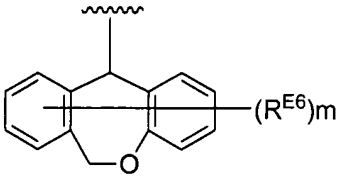
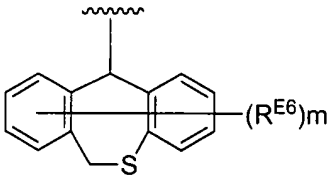
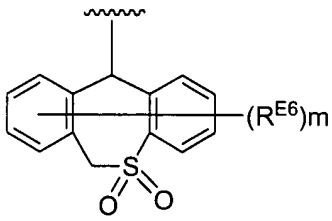
i）R^{8a} 或 R^{10a} 之任一者為：

-Z-C（R^{E1}）（R^{E2}）（R^{E3}）

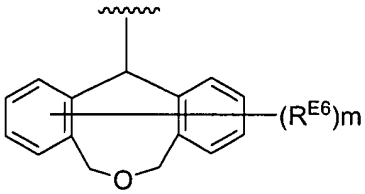
-Y-S-R^{E4}、

-Z-CH_2-R^{E5}、或

以下所示的基：

或



（式中，R^{E1}、及 R^{E2} 各自獨立為選自可經取代基群 C 取代的碳環式基、及可經取代基群 C 取代的雜環式基組成之取代基群；

R^{E3} 為選自氫、可經取代基群 C 取代的低級烷基、可經取代基群 C 取代的低級烯基、可經取代基群 C 取代的低級炔基、可經取代基群 C 取代的碳環式基、可經取代基群 C 取代的雜環式基、可經取代基群 C 取代的碳環低級烷基、及可經取代基群 C 取代的雜環低級烷基組成之取代基群；

R^{E4} 為選自可經取代基群 C 取代的碳環低級烷基、及可經取代基群 C 取代的雜環低級烷基組成之取代基群；

R^{E5} 為可經取代基群 C 取代的芳香族雜環式基；

R^{E6} 為選自取代基群 C；

m 為 0 或 1 以上之整數，

惟，m 個之 R^{E6} 係可為與選自取代基群 C 之相同或相異的基；

Y 為直鏈或分枝狀之低級伸烷基，以及

Z 為單鍵或直鏈或分枝狀之低級伸烷基）；且

ii）R^{8a} 或 R^{10a} 之另一方為：

氫、羧基、氰基、可經取代基群 C 取代的低級烷基、可經取代基群 C 取代的低級烯基、可經取代基群 C 取代的低級炔基、可經取代基群 C 取代的低級烷基羰基、可經取代基群 C 取代的低級烷氧基羰基、可經取代基群 C 取代的碳環式基、可經取代基群 C 取代的碳環低級烷基、可經取代基群 C 取代的碳環氧基低級烷基、可經取代基群 C 取代的碳環羰基、可經取代基群 C 取代的碳環氧基羰基、可經取代基群 C 取代的雜環式基、可經取代基群 C 取代的雜環低級烷基、可經取代基群 C 取代的雜環氧基低級烷基、可經取代基群 C 取代的雜環羰基、可經取代基群 C 取代的雜環氧基羰基、

$-Y-S-R^{F1}$、

$-C(=O)-C(=O)-R^{F2}$、或

$-C(=O)-N(R^{F3})(R^{F4})$

（其中，R^{F1}、R^{F2}、R^{F3}、及 R^{F4} 各自獨立為選自氫、可經取代基群 C 取代的低級烷基、可經取代基群 C 取代的低級烯基、可經取代基群 C 取代的低級炔基、可經取代基群 C 取代的碳環式基、可經取代基群 C 取代的雜環式基、可經取代基群 C 取代的碳環低級烷基、及可經取代基群 C 取代的雜環低級烷基組成之取代基群，以及 Y 為直鏈或分枝狀之低級伸烷基）；

惟，以下之c）以及d）的情形除外

c）R^{5a}、R^{6a}、及R^{7a}任一者皆為氫的情形；

d）R^{8a}、R^{9a}、R^{10a}、及R^{11a}任一者皆為氫的情形。

取代基群C：鹵素、氰基、羥基、羧基、甲醯基、胺基、側氧基、硝基、低級烷基、低級烯基、低級炔基、鹵低級烷基、低級烷氧基、低級炔氧基、低級烷硫基、羥基低級烷基、碳環式基、雜環式基、經側氧基取代之環式基、碳環低級烷氧基、碳環氧基低級烷基、碳環低級烷氧基低級烷基、雜環低級烷氧基、雜環氧基低級烷基、雜環低級烷氧基低級烷基、鹵低級烷氧基、低級烷氧基低級烷基、低級烷氧基低級烷氧基、低級烷基羰基、低級烷基羰氧基、低級烷氧基羰基、低級烷基胺基、低級烷基羰基胺基、鹵低級烷基羰基胺基、低級烷基胺基羰基、低級烷基磺醯基、低級烷基亞磺醯基、及低級烷基磺醯基胺基；

取代基群D：鹵素、氰基、羥基、羧基、甲醯基、胺基、側氧基、硝基、低級烷基、鹵低級烷基、低級烷氧基、碳環低級烷氧基、雜環低級烷氧基、鹵低級烷氧基、低級烷氧基低級烷基、低級烷氧基低級烷氧基、低級烷基羰基、低級烷氧基羰基、低級烷基胺基、低級烷基羰基胺基、低級烷基胺基羰基、低級烷基磺醯基、低級烷基磺醯基胺基、可經取代基群C取代的碳環式基、可經取代基群C取代的雜環式基、可經取代基群C取代的碳環低級烷基、及可經取代基群C取代的雜環低級烷基）。

（項目 2）

如項目 1 記載之化合物、或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物，其中

R^{1a}為氫、鹵素、羥基、羧基、氰基、甲醯基、可經取代基群 C 取代的低級烷基、可經取代基群 C 取代的低級烯基、可經取代基群 C 取代的低級炔基、可經取代基群 C 取代的低級烷氧基、可經取代基群 C 取代的低級烯氧基、可經取代基群 C 取代的低級烷基羰基、可經取代基群 C 取代的低級烷氧基羰基、可經取代基群 C 取代的碳環式基、可經取代基群 C 取代的碳環低級烷基、可經取代基群 C 取代的碳環氧基、可經取代基群 C 取代的碳環氧基羰基、可經取代基群 C 取代的雜環式基、可經取代基群 C 取代的雜環低級烷基、可經取代基群 C 取代的雜環氧基、可經取代基群 C 取代的雜環氧基羰基、

-Z-N（R^{A1}）（R^{A2}）、

-Z-N（R^{A3}）-SO_2-（R^{A4}）、

-Z-N（R^{A7}）-C（＝O）-R^{A8}、

-Z-S-R^{A9}、

-Z-SO_2-R^{A10}、

-Z-N（R^{A12}）-C（＝O）-O-R^{A13}、

-Z-N(R^{A20})-C（＝O）-C（＝O）-R^{A21}、或

-Z-B（-OR^{A22}）（-OR^{A23}）

（取代基群 C、R^{A1}、R^{A2}、R^{A3}、R^{A4}、R^{A7}、R^{A8}、R^{A9}、R^{A10}、R^{A12}、R^{A13}、R^{A20}、R^{A21}、R^{A22}、R^{A23}及 Z 與項目 1 同意義）。

（項目 3）

如項目 1 記載之化合物、或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物，其中

R^{1a}為氫、鹵素、羥基、羧基、可經取代基群 C 取代的低級烷基、可經取代基群 C 取代的低級烯基、可經取代基群 C 取代的低級烷氧基、可經取代基群 C 取代的低級烷基羰基、可經取代基群 C 取代的低級烷氧基羰基、可經取代基群 C 取代的雜環式基、

-Z-N（R^{A1}）（R^{A2}）、

-Z-N（R^{A7}）-C（＝O）-R^{A8}、

-Z-N（R^{A12}）-C（＝O）-O-R^{A13}、或

-Z-B（-OR^{A22}）（-OR^{A23}）

（取代基群 C、R^{A1}、R^{A2}、R^{A7}、R^{A8}、R^{A12}、R^{A13}、R^{A22}、R^{A23}及 Z 與項目 1 同意義）。

（項目 4）

如項目 1 記載之化合物、或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物，其中

R^{1a}為氫、鹵素、羥基、羧基、可經取代基群 C 取代的低級烷基、可經取代基群 C 取代的低級烯基、可經取代基群 C 取代的低級烷氧基、可經取代基群 C 取代的低級烷基羰基、可經取代基群 C 取代的低級烷氧基羰基、可經取代基群 C 取代的雜環式基、或

-Z-N（R^{A1}）（R^{A2}）

（取代基群 C、R^{A1}、R^{A2}、及 Z 與項目 1 同意義）。

（項目 5）

如項目 1 記載之化合物、或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物，其中

R^{1a}為氫、或羧基。

（項目 6）

如項目 1 至 5 中任一項記載之化合物、或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物，其中

R^{2a}為氫、可經取代基群 C 取代的低級烷基、可經取代基群 C 取代的碳環低級烷基、可經取代基群 C 取代的雜環低級烷基、或

-Z-N（R^{B9}）（R^{B10}）

（取代基群 C、R^{B9}、R^{B10}、及 Z 與項目 1 同意義）。

（項目 7）

如項目 1 至 5 中任一項記載之化合物、或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物，其中

R^{2a}為氫、或可經取代基群 C 取代的低級烷基

（取代基群 C 與項目 1 同意義）。

（項目 8）

如項目 1 至 7 中任一項記載之化合物、或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物，其中

R^{3a}為氫、可經取代基群 C 取代的低級烷基、可經取代基群 C 取代的低級烯基、可經取代基群 C 取代的低級炔基、可經取代基群 C 取代的碳環式基、可經取代基群 C 取代的碳環低級烷基、可經取代基群 C 取代的碳環氧基低級烷基、可經取代基群 C 取代的雜環低級烷基、

-Z-N（R^{C1}）-SO_2-R^{C2}、

-Z-N（R^{C3}）-C（＝O）-R^{C4}、

-Z-N（R^{C5}）-C（＝O）-O-R^{C6}、

-Z-C（＝O）-N（R^{C7}）（R^{C8}）、或

-Z-N（R^{C9}）（R^{C10}）

（取代基群C、R^{C1}、R^{C2}、R^{C3}、R^{C4}、R^{C5}、R^{C6}、R^{C7}、R^{C8}、R^{C9}、R^{C10}、及Z與項目1同意義）。

（項目9）

如項目1至7中任一項記載之化合物、或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物，其中

R^{3a}為氫、可經取代基群C取代的低級烷基、可經取代基群C取代的碳環式基、可經取代基群C取代的雜環式基、可經取代基群C取代的碳環低級烷基、

（取代基群C與項目1同意義）。

（項目10）

如項目1至9中任一項記載之化合物、或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物，其中

B^1為NR^{7a}，及B^2為$CR^{5a}R^{6a}$，以及

R^{5a}、R^{6a}及R^{7a}各自獨立為氫、羧基、氰基、可經取代基群C取代的低級烷基、可經取代基群C取代的低級烯基、可經取代基群C取代的低級炔基、可經取代基群C取代的低級烷基羰基、可經取代基群C取代的低級烷氧基羰基、可經取代基群C取代的碳環式基、可經取代基群C取代的碳環低級烷基、可經取代基群C取代的碳環氧基低級烷基、可經取代基群C取代的碳環羰基、可

經取代基群C取代的碳環氧基羰基、可經取代基群C取代的雜環式基、可經取代基群C取代的雜環低級烷基、可經取代基群C取代的雜環氧基低級烷基、可經取代基群C取代的雜環羰基、可經取代基群C取代的雜環氧基羰基、

$-Y-S-R^{D1}$、

$-Z-S(=O)-R^{D2}$、

$-Z-SO_2-R^{D3}$、

$-C(=O)-C(=O)-R^{D4}$、

$-C(=O)-N(R^{D5})(R^{D6})$、

$-Z-C(R^{D7})(R^{D8})(R^{D9})$

$-Z-N(R^{D11})-C(=O)-O-R^{D12}$、或

$-Z-N(R^{D13})-C(=O)-R^{D14}$

（取代基群C、R^{D1}、R^{D2}、R^{D3}、R^{D4}、R^{D5}、R^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}、R^{D11}、R^{D12}、R^{D13}、R^{D14}、Y、及Z與項目1同意義）。

（項目11）

如項目1至9中任一項記載之化合物、或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物，其中

B^1為NR^{7a}，及B^2為$CR^{5a}R^{6a}$，

R^{5a}為氫，

R^{6a}為氫、或可經取代基群C取代的低級烷基，以及

R^{7a}為可經取代基群C取代的低級烷基、可經取代基群C取代的碳環式基、可經取代基群C取代的碳環氧基低級烷基、可經取代基群C取代的雜環式基、可經取代

基群C取代的碳環低級烷基、可經取代基群C取代的雜環低級烷基、或

$-Z-C(R^{D7})(R^{D8})(R^{D9})$

（取代基群C、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}、及Z與項目1同意義）。

（項目12）

如項目1至9中任一項記載之化合物、或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物，其中

B^1為$CR^{5a}R^{6a}$，及B^2為NR^{7a}，

R^{5a}為氫，

R^{6a}為氫、或可經取代基群C取代的低級烷基，以及

R^{7a}為可經取代基群C取代的低級烷基、可經取代基群C取代的碳環式基、可經取代基群C取代的碳環氧基低級烷基、可經取代基群C取代的雜環式基、可經取代基群C取代的碳環低級烷基、可經取代基群C取代的雜環低級烷基、或

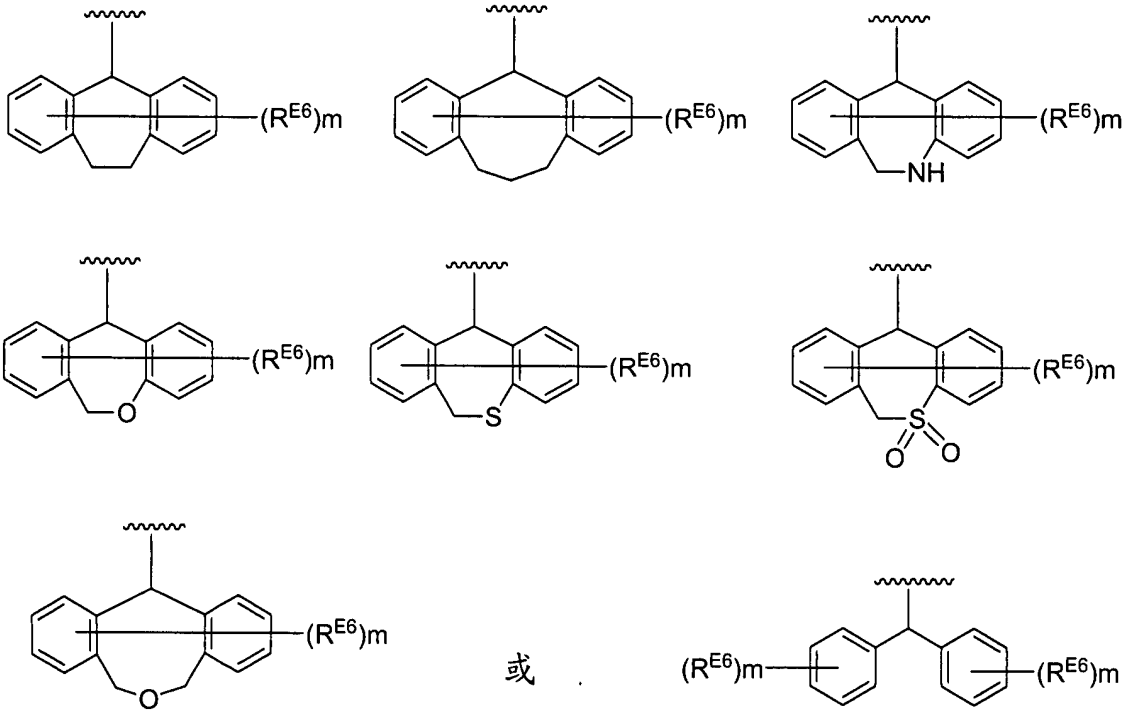
$-Z-C(R^{D7})(R^{D8})(R^{D9})$

（取代基群C、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}、及Z與項目1同意義）。

（項目13）

如項目11或12記載之化合物、或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物，其中

R^{7a}為以下所示的基：



（式中，R^{E6}及m與項目1同意義）。

（項目14）

如項目1記載之化合物、或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物，其中

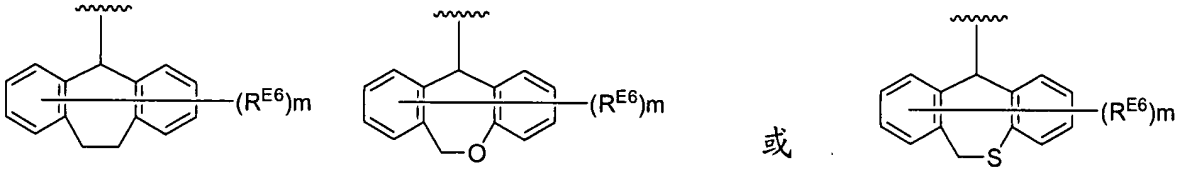
R^{1a}為氫、或羧基，

R^{2a}為氫，

R^{3a}為可經取代基群C取代的低級烷基，

B^1為NR^{7a}，及B^2為CH_2，以及

R^{7a}為以下所示的基：



（式中，取代基群C、R^{E6}、及m與項目1同意義）。

（項目15）

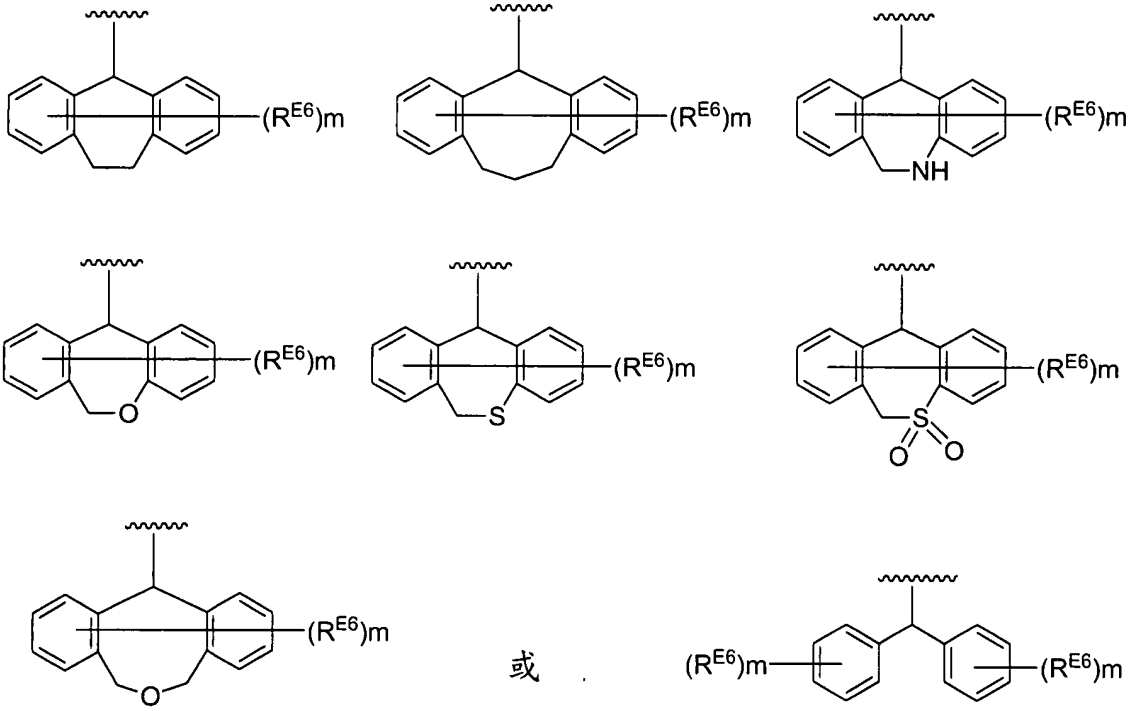
如項目1~9中任一項記載之化合物、或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物，其中

B^1 為 $CR^{8a}R^{9a}$、及 B^2 為 $CR^{10a}R^{11a}$，

R^{9a} 為氫，及 R^{11a} 為氫，以及

i）R^{8a} 或 R^{10a} 之任一者為：

以下所示的基：



或

（式中，R^{E6}、m 與項目 1 同意義）；且

ii）R^{8a} 或 R^{10a} 之另一方為：

氫、或可經取代基群 C 取代的低級烷基

（取代基群 C 與項目 1 同意義）。

（項目 16）

如項目 1~7 中任一項記載之化合物、或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物，其中

B^1 為 $CR^{5a}R^{6a}$，及 B^2 為 NR^{7a}，

R^{6a} 為氫，

R^{3a} 及 R^{7a} 與鄰接的原子一起形成可經取代基群 D 取代的雜環，以及

R^{5a}為氫、可經取代基群C取代的低級烷基、可經取代基群C取代的碳環式基、可經取代基群C取代的碳環低級烷基、可經取代基群C取代的碳環氧基低級烷基、可經取代基群C取代的雜環式基、可經取代基群C取代的雜環低級烷基、可經取代基群C取代的雜環氧基低級烷基、

-Y-S-R^{D1}、

-C(=O)-C(=O)-R^{D2}、或

-C(=O)-N(R^{D3})(R^{D4})

（其中，R^{D1}、R^{D2}、R^{D3}、及R^{D4}、Y、取代基群C以及取代基群D與項目1同意義）。

（項目17）

如項目16記載之化合物、或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物，其中

R^{5a}為氫、可經取代基群C取代的碳環式基、可經取代基群C取代的碳環低級烷基、可經取代基群C取代的雜環式基、或可經取代基群C取代的雜環低級烷基

（其中，取代基群C與項目1同意義）。

（項目18）

如項目1~7中任一項記載之化合物、或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物，其中

B^1為$CR^{8a}R^{9a}$，及B^2為$CR^{10a}R^{11a}$，

R^{9a}為氫，及R^{10a}為氫，

R^{3a}及R^{11a}與鄰接的原子一起形成可經取代基群D取代的雜環，以及

R^{8a}為氫、可經取代基群C取代的低級烷基、可經取代基群C取代的碳環式基、可經取代基群C取代的碳環低級烷基、可經取代基群C取代的碳環氧基低級烷基、可經取代基群C取代的雜環式基、可經取代基群C取代的雜環低級烷基、可經取代基群C取代的雜環氧基低級烷基、

-Y-S-R^{D1}、

-C(=O)-C(=O)-R^{D2}、或

-C(=O)-N(R^{D3})(R^{D4})

（其中，R^{D1}、R^{D2}、R^{D3}、及R^{D4}、Y、取代基群C以及取代基群D與項目1同意義）。

（項目19）

如項目18記載之化合物、或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物，其中

R^{8a}為氫、可經取代基群C取代的碳環式基、可經取代基群C取代的碳環低級烷基、可經取代基群C取代的雜環式基、或可經取代基群C取代的雜環低級烷基

（其中，取代基群C與項目1同意義）。

（項目20）

如項目16~19中任一項記載之化合物、或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物，其中

取代基群D為可經取代基群C取代的碳環式基、可經取代基群C取代的雜環式基、可經取代基群C取代的碳環低級烷基、或可經取代基群C取代的雜環低級烷基

（取代基群C與項目1同意義）。

（項目 21）

如項目 1~20 中任一項記載之化合物、或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物，其中

P^R 為選自以下之式 a）~y）的基：

a）$-C(=O)-P^{R0}$、

b）$-C(=O)-P^{R1}$、

c）$-C(=O)-L-P^{R1}$、

d）$-C(=O)-L-O-P^{R1}$、

e）$-C(=O)-L-O-L-O-P^{R1}$、

f）$-C(=O)-L-O-C(=O)-P^{R1}$、

g）$-C(=O)-O-P^{R2}$、

h）$-C(=O)-N(P^{R2})_2$、

i）$-C(=O)-O-L-O-P^{R2}$、

j）$-CH_2-O-P^{R3}$、

k）$-CH_2-O-L-O-P^{R3}$、

l）$-CH_2-O-C(=O)-P^{R3}$、

m）$-CH_2-O-C(=O)-O-P^{R3}$、

n）$-CH(-CH_3)-O-C(=O)-O-P^{R3}$、

o）$-CH_2-O-C(=O)-N(-K)-P^{R3}$、

p）$-CH_2-O-C(=O)-O-L-O-P^{R3}$、

q）$-CH_2-O-C(=O)-O-L-N(P^{R3})_2$、

r）$-CH_2-O-C(=O)-N(-K)-L-O-P^{R3}$、

s）$-CH_2-O-C(=O)-N(-K)-L-N(P^{R3})_2$、

t）$-CH_2-O-C(=O)-O-L-O-L-O-P^{R3}$、

u）$-CH_2-O-C(=O)-O-L-N(-K)-C(=O)-P^{R3}$、

v）$-CH_2-O-P(=O)(-OH)_2$、

w）$-CH_2-O-P(=O)(-OBn)_2$、

x）$-CH_2-P^{R4}$（惟，苄基除外）

y）$-C(=N^+P^{R5}{}_2)(-NP^{R5}{}_2)$

（式中，L 為直鏈或分枝狀之低級伸烷基、或直鏈或分枝狀之低級伸烯基，

K 為氫、或直鏈或分枝狀之低級伸烷基，

P^{R0} 為可經取代基群 F 取代的低級烷基、或可經取代基群 F 取代的低級烯基，

P^{R1} 為可經取代基群 F 取代的碳環式基、可經取代基群 F 取代的雜環式基、可經取代基群 F 取代的低級烷基胺基、或可經取代基群 F 取代的低級烷硫基，

P^{R2} 為可經取代基群 F 取代的低級烷基、可經取代基群 F 取代的碳環式基、或可經取代基群 F 取代的雜環式基，

P^{R3} 為可經取代基群 F 取代的低級烷基、可經取代基群 F 取代的碳環式基、可經取代基群 F 取代的雜環式基、可經取代基群 F 取代的低級烷基胺基、可經取代基群 F 取代的碳環低級烷基、可經取代基群 F 取代的雜環低級烷基、或低級烷基矽烷基，

P^{R4} 為可經取代基群 F 取代的碳環式基、可經取代基群 F 取代的雜環式基，以及

P^{R5} 為可經取代基群 F 取代的低級烷基；

取代基群 F；側氧基、低級烷基、羥基低級烷基、胺基、低級烷基胺基、碳環低級烷基、低級烷基羰基、

鹵素、羥基、羧基、低級烷基羰基胺基、低級烷基羰氧基、低級烷氧基羰基、低級烷氧基、氰基、硝基）。

（項目 22）

一種醫藥組成物，其含有如項目 1~21 中任一項記載之化合物、其製藥上可容許的鹽、或彼等之溶媒合物。

（項目 23）

如項目 22 記載之醫藥組成物，其具有抗流行性感冒作用。

（項目 24）

如項目 22 記載之醫藥組成物，其具有依存 cap 的核酸內切酶抑制作用。

（項目 25）

如項目 22 記載之醫藥組成物，其用於流行性感冒感染症之治療及/或預防。

（項目 26）

一種依存 cap 的核酸內切酶抑制劑，其含有如項目 1~21 中任一項記載之化合物、其製藥上可容許的鹽、或彼等之溶媒合物。

本發明進一步提供使用前述之前藥化合物的流行性感冒感染症之治療法或預防法、以及具有抗流行性感冒作用的前述化合物。本發明又提供前述之前藥化合物之母化合物。該母化合物有用於作為抗流行性感冒劑或該前藥化合物之中間體。

[發明之效果]

與本發明有關之化合物具有對依存 cap 的核酸內切酶的抑制活性。更佳化合物為前藥，投與後，由於成為於體內對依存 cap 的核酸內切酶具有抑制活性的母化合物，故有用於作為流行性感冒感染症之治療劑及/或預防劑。

【實施方式】

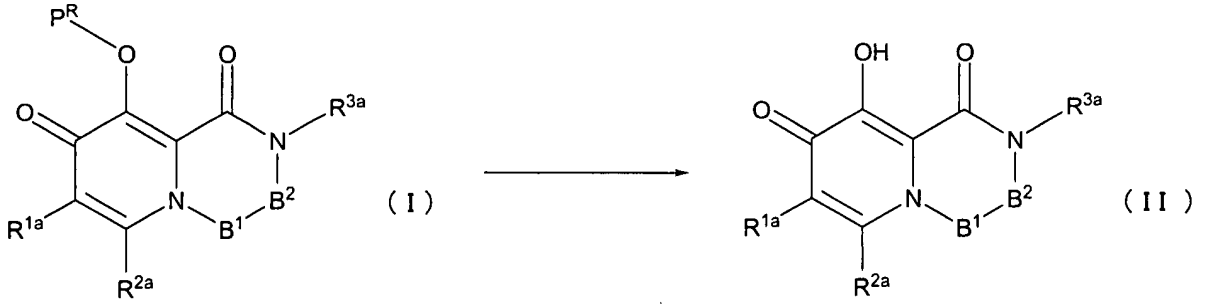
[用以實施發明之最佳形態]

以下說明本說明書所使用的各用語之意義。各用語以統一的意義來使用，單獨使用的情形、或與其他用語組合使用的情形皆以相同的意義來使用。

「可經取代基群 C 取代」意指可以選自取代基群 C 之 1 或 2 以上個相同或相異的取代基於任意位置上經取代。

「可經取代基群 D 取代」、及「可經取代基群 F 取代」亦與上述相同。

於本說明書，「前藥」係指以下之反應式中式（I）所示之化合物或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物：



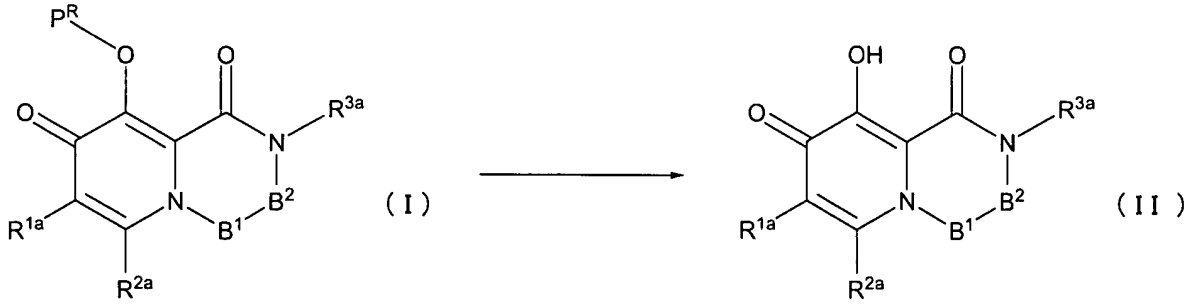
（式中，各記號與項目 1 同意義），

其意指活體內的生理條件下，藉由藥物代謝酵素、水解酵素、胃酸、腸內細菌等所引起的分解反應，而變換為式（II）所示之化合物，顯示依存 cap 的核酸內切酶（CEN）抑制活性、及/或 CPE 抑制效果的化合物。

該前藥較佳為意指較式（II）所示之化合物更提升活體內投與時的生物可利用率及/或 AUC(血中濃度曲線下面積）的化合物。

因此，該前藥係投與活體（例如，經口投與）後，於胃及/或腸等較有效率地被體內吸收，之後，變換為式（II）所示之化合物，較佳較式（II）所示之化合物顯示更高的流行性感冒治療及/或預防效果。

本說明書中的「形成前藥的基」意指以下之反應式中：



（式中，各記號與項目 1 同意義）

指式（I）中的「P^R」基，$-OP^R$ 基之部分為顯示藉由活體內的生理條件下經由藥物代謝酵素、水解酵素、胃酸、腸內細菌等所引起的分解反應，而變換為式（II）中的 -OH 基的基。

該「形成前藥的基」較佳為意指藉由附加於式（II）所示之化合物，使式（II）所示之化合物之生物可利用率及/或 AUC（血中濃度曲線下面積）提升的基。

就形成前藥的基而言，例如，可舉例 Prog. Med. 5：2157-2161（1985）、及 Supplied by The British Library-"The world's Knowledge"所記載的基。

式（I）之-OP^R基中的「P^R」基以於活體內變換為-OH基的基為宜，較佳可舉例為各種經取代之羰基、經取代之氧基低級烷基（例：經取代之氧基甲基）、可經取代之環式基低級烷基（例：可經取代之環式基甲基）、或可經取代之亞胺基低級烷基（例：可經取代之亞胺基甲基）等，更佳例如包含選自以下之式 a）~y）之基。

a）-C（=O）-P^{R0}、

b）-C（=O）-P^{R1}、

c）-C（=O）-L-P^{R1}、

d）-C（=O）-L-O-P^{R1}、

e）-C（=O）-L-O-L-O-P^{R1}、

f）-C（=O）-L-O-C（=O）-P^{R1}、

g）-C（=O）-O-P^{R2}、

h）-C（=O）-N（P^{R2}）$_2$、

i）-C（=O）-O-L-O-P^{R2}、

j）-CH_2-O-P^{R3}、

k）-CH_2-O-L-O-P^{R3}、

l）-CH_2-O-C（=O）-P^{R3}、

m）-CH_2-O-C（=O）-O-P^{R3}、

n）-CH（-CH_3）-O-C（=O）-O-P^{R3}、

o）-CH_2-O-C（=O）-N（-K）-P^{R3}、

p）-CH_2-O-C（=O）-O-L-O-P^{R3}、

q）$-CH_2-O-C(=O)-O-L-N(P^{R3})_2$、

r）$-CH_2-O-C(=O)-N(-K)-L-O-P^{R3}$、

s）$-CH_2-O-C(=O)-N(-K)-L-N(P^{R3})_2$、

t）$-CH_2-O-C(=O)-O-L-O-L-O-P^{R3}$、

u）$-CH_2-O-C(=O)-O-L-N(-K)-C(=O)-P^{R3}$、

v）$-CH_2-O-P(=O)(-OH)_2$、

w）$-CH_2-O-P(=O)(-OBn)_2$、

x）$-CH_2-P^{R4}$

y）$-C(=N^+P^{R5}{}_2)(-NP^{R5}{}_2)$

（式中，L為直鏈或分枝狀之低級伸烷基，

K為氫、或直鏈或分枝狀之低級伸烷基、或直鏈或分枝狀之低級伸烯基，

P^{R0}為可經取代基群F取代的低級烷基、或可經取代基群F取代的低級烯基，

P^{R1}為可經取代基群F取代的碳環式基、可經取代基群F取代的雜環式基、可經取代基群F取代的低級烷基胺基、或可經取代基群F取代的低級烷硫基，

P^{R2}為可經取代基群F取代的低級烷基、可經取代基群F取代的碳環式基、或可經取代基群F取代的雜環式基，

P^{R3}為可經取代基群F取代的低級烷基、可經取代基群F取代的碳環式基、可經取代基群F取代的雜環式基、可經取代基群F取代的低級烷基胺基、可經取代基群F取代的碳環低級烷基、可經取代基群F取代的雜環低級烷基、或低級烷基矽烷基，

P^{R4}為可經取代基群F取代的碳環式基、可經取代基群F取代的雜環式基，以及

P^{R5}為可經取代基群F取代的低級烷基。

取代基群F；側氧基、低級烷基、羥基低級烷基、胺基、低級烷基胺基、碳環低級烷基、低級烷基羰基、鹵素、羥基、羧基、低級烷基羰基胺基、低級烷基羰氧基、低級烷氧基羰基、低級烷氧基、氰基、硝基）

就形成前藥的基而言，式（I）之-OP^R基中的「P^R」基較佳為選自以下之b）、k）、l）及m）的基。

b）-C（＝O）-P^{R1}、

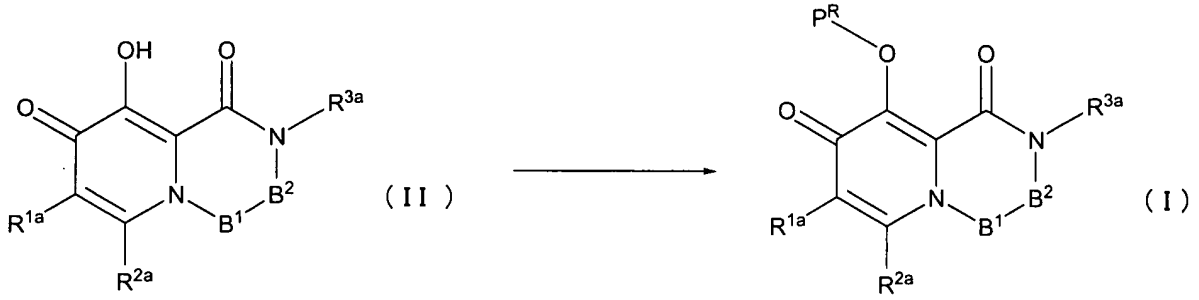
l）-CH_2-O-C（＝O）-P^{R3}、

m）-CH_2-O-C（＝O）-O-P^{R3}、

n）-CH（-CH_3）-O-C（＝O）-O-P^{R3}、

（式中，各記號與上述同意義）。

本說明書中的「前藥化」係指如以下所示之反應式：



（式中，各記號與項目1同意義）

將式（II）或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物之羥基變換為-OP^R基。

本說明書中的「母化合物」意指合成前述「前藥」之前之作為原料的化合物、及/或由前述「前藥」於活體內的生理條件下經由酵素或胃酸等的反應而被釋放的化

合物，具體而言，意指前述之式（II）所示之化合物、或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物。

「鹵素」包含氟、氯、溴及碘。較佳為氟、氯、溴。

「低級烷基」包含碳數 1~15、較佳為碳數 1~10、更佳為碳數 1~6、又更佳為碳數 1~4 之直鏈或分枝狀之烷基，例如，可舉例甲基、乙基、n-丙基、異丙基、n-丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、n-戊基、異戊基、新戊基、己基、異己基、n-庚基、異庚基、n-辛基、異辛基、n-壬基及 n-癸基等。就「低級烷基」之較佳態樣而言，可舉例甲基、乙基、n-丙基、異丙基、n-丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、n-戊基。就更佳態樣而言，可舉例甲基、乙基、n-丙基、異丙基、三級丁基。

「低級烯基」包含於任意之位置上具有 1 個以上之雙鍵的碳數 2~15、較佳為碳數 2~10、更佳為碳數 2~6、又更佳為碳數 2~4 之直鏈或分枝狀之烯基。具體而言為乙烯基、烯丙基、丙烯基、異丙烯基、丁烯基、異戊烯基（prenyl）、丁烯二基、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、十一烯基、十二烯基、十三烯基、十四烯基、十五烯基等。就「低級烯基」之較佳態樣而言，可舉例乙烯基、烯丙基、丙烯基、異丙烯基、丁烯基。

「低級炔基」包含於任意位置上具有 1 個以上之參鍵的碳數 2~10、較佳為碳數 2~8、又更佳為碳數 3~6 之直鏈或分枝狀之炔基。具體而言包含乙炔基、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。此等又可於任意之位置具有雙鍵。就「低級炔基」之較佳態樣而言，可舉例乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基。

「低級烷氧基」、「低級烷基羰基」、「低級烷氧基羰基」、「碳環低級烷基」、「雜環低級烷基」、「碳環氧基低級烷基」、「雜環氧基低級烷基」、「鹵低級烷基」、「碳環低級烷氧基」、「雜環低級烷氧基」、「鹵低級烷氧基」、「低級烷氧基低級烷基」、「低級烷氧基低級烷氧基」、「低級烷基羰基」、「低級烷氧基羰基」、「低級烷基胺基」、「低級烷基羰基胺基」、「低級烷基胺基羰基」、「低級烷基磺醯基」、「低級烷基磺醯基胺基」、「低級烷硫基」、「羥基低級烷基」、「碳環低級烷氧基低級烷基」、「雜環低級烷氧基低級烷基」、「低級烷基羰氧基」、「鹵低級烷基羰基胺基」、及「低級烷基亞磺醯基」之低級烷基部分亦與上述「低級烷基」相同。

「低級烯氧基」之低級烯基部分亦與上述「低級烯基」相同。

「鹵低級烷基」、「鹵低級烷氧基」、及「鹵低級烷基羰基胺基」之鹵素部分亦與上述「鹵素」相同。其中各別「低級烷基」、「低級烷氧基」、及「低級烷基羰基胺基」之烷基上的任意位置亦可經相同或相異的 1 或複數個鹵素原子取代。

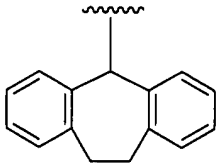
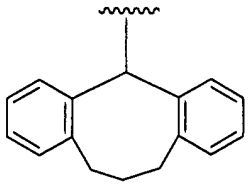
「碳環式基」或「碳環」意指碳數 3~20、較佳為碳數 3~16、更佳為碳數 4~12 之碳環式基，包含環烷基、環烯基、芳基及非芳香族縮合碳環式基等。

具體而言，「環烷基」為碳數 3~16、較佳為碳數 3~12、更佳為碳數 4~8 之碳環式基，例如包含環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基及環癸基等。

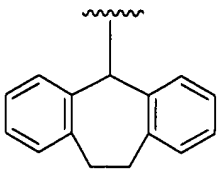
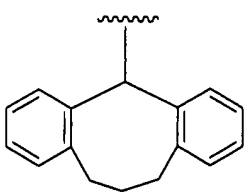
具體而言，「環烯基」包含於上述環烷基之環中任意位置上具有 1 個以上之雙鍵，例如可舉例環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、環辛炔基及環己二烯等。

具體而言，「芳基」意指芳香族碳環式基，包含苯基、萘基、蒽基及菲基等，尤以苯基為較佳。

具體而言，「非芳香族縮合碳環式基」包含選自上述「環烷基」、「環烯基」及「芳基」之 2 個以上的環狀基所縮合的基，例如可舉例茚滿基、茚基、四氫萘基、芴基、金剛烷基、及以下所示的基等



。

就「碳環式基」或「碳環」之較佳態樣，可舉例環烷基、芳基及非芳香族縮合碳環式基，具體而言，可舉例環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、苯基、萘基、及以下所示的基



等。

「碳環低級烷基」、「碳環低級烷氧基」、「碳環氧基低級烷基」、「碳環羰基」、「碳環氧基」、「碳環氧基羰基」、及「碳環低級烷氧基低級烷基」之碳環部分亦與上述「碳環式基」或「碳環」相同。

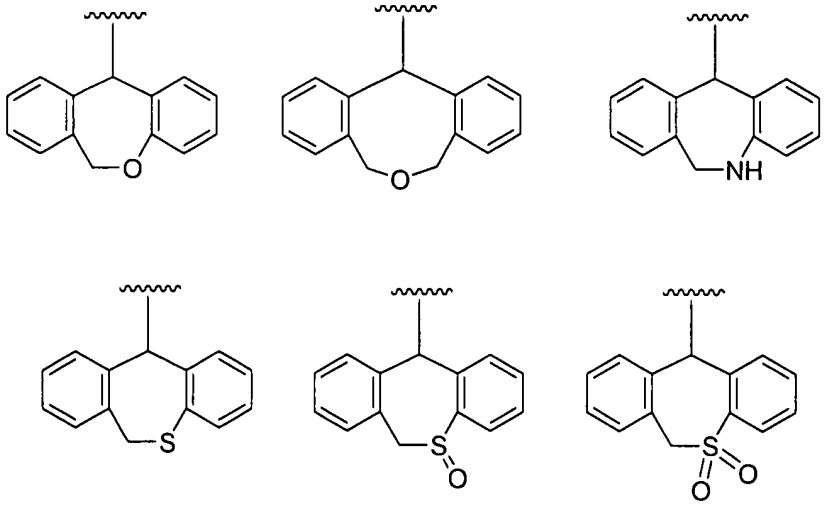
就「雜環式基」或「雜環」而言，包含於環內具有1個以上任意選自O、S及N之相同或相異的雜原子的雜芳基、非芳香族雜環式基、2環之縮合雜環式基、3環之縮合雜環式基、4環之縮合雜環式基等雜環式基。

具體而言，「雜芳基」可舉例吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嗒吩基、嘧啶基、吡吩基、三唑基、三吩基、四唑基、呋喃基、噻吩基、異噁唑基、噁唑基、噁二唑基等之5~6員之芳香族環式基。

具體而言，「非芳香族雜環式基」可舉例二噁烷基、硫化乙烯基（thiiranyl）、環氧乙烷基、氧雜環丁烷基、氧硫崠基（oxathiolanyl）、吖丁啶基（azetidinyl）、硫杄基（thianyl）、噻唑啶基、吡咯啶基、吡咯啉基、咪唑啶基、咪唑啉基、吡唑啶基、吡唑啉基、哌啶基、哌吩基、嗎福啉基、N-嗎福啉基、硫嗎福啉基、硫N-嗎福啉基、二氫吡啶基、四氫吡啶基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、二氫噻唑基、四氫噻唑基、四氫異噻唑基、二氫噁吩基、六氫吖庚因基、四氫二吖庚因基、四氫嗒吩基、六氫嘧啶基、二氧戊環基（dioxolanyl）、二氧雜環戊烯基（dioxolyl）、氧雜雙環庚基等之4~8員之非芳香族雜環式基。

具體而言，「2環之縮合雜環式基」可舉例吲哚基、異吲哚基、吲唑基、吲咁基、吲哚啉基、異吲哚啉基、喹啉基、異喹啉基、啐喏啉基、酞咁基、喹唑啉基、萘啶基、喹喏啉基、嘌呤基、喋啶基、苯并哌喃基、苯并咪唑基、苯并三唑基、苯并異噚唑基、苯并噚唑基、苯并噚二唑基、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、噻吩并吡啶基、噻吩并吡咯基、噻吩并吡唑基、噻吩并吡咁基、呋喃吡咯基、噻吩并噻吩基、咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、吡唑并三咁基、二氫噠咁酮幷吡啶基、三唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、吡咁并嗒咁基、喹唑啉基、喹啉基、異喹啉基、萘啶基、二氫噻唑并嘧啶基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并噚咁基、二氫苯并咪唑基、四氫苯并噻吩基、四氫苯并呋喃基、苯并二氧雜環戊烯基、苯并二氧戊環基、色滿基、色烯基、八氫色烯基、二氫苯并二噚因基（dibenzodioxinyl）、二氫苯并噚咁基、二氫苯并二氧呼基、二氫噻吩并二噚因基等之4~8員之含有至少1個芳香族或非芳香族雜環式基之環式基。

具體而言，「3環之縮合雜環式基」可舉例咔唑基、吖啶基、吩基、啡噻咁基、啡噚噻基（phenoxathiinyl）、啡噚咁基、二苯并呋喃基、咪唑并喹啉基、四氫咔唑基、及以下所示的基

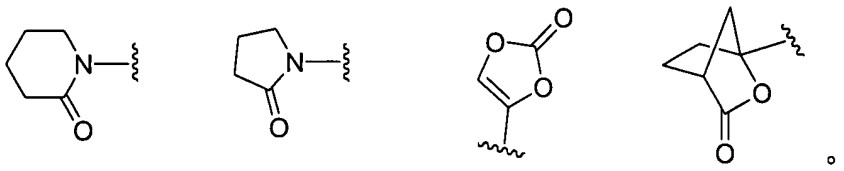


等之 4~8 員之含至少 1 個芳香族或非芳香族雜環式基之環式基。

就「雜環式基」之較佳態樣而言，可舉例 5~6 員之雜芳基、或非芳香族雜環式基、3 環之縮合雜環式基。

「雜環低級烷基」、「雜環低級烷氧基」、「碳環氧基低級烷基」、「雜環羰基」、「雜環氧基」、「雜環氧基羰基」、及「雜環低級烷氧基低級烷基」之雜環部分亦與上述「雜環式基」或「雜環」相同。

「經側氧基取代之環式基」係指如以下之上述「雜環式基」經側氧基取代者。列舉以下所示的基



。

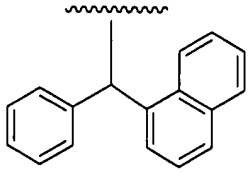
「直鏈或分枝狀之低級伸烷基」為 2 價之上述「低級烷基」，例如，包含亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸丁基、異伸丁基、伸戊基、伸己基、二甲基亞甲基、乙基甲基亞甲基、1,2-二甲基伸乙基等。

就「低級烷氧基」之例而言，可舉例甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、三級丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基、戊氧基、異戊氧基、己氧基等。作為較佳態樣可舉例甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、三級丁氧基。

作為「低級烷基羰基」之例，可舉例甲基羰基、乙基羰基、丙基羰基、異丙基羰基、三級丁基羰基、異丁基羰基、二級丁基羰基、戊基羰基、異戊基羰基、己基羰基。作為較佳態樣，可舉例甲基羰基、乙基羰基、丙基羰基。

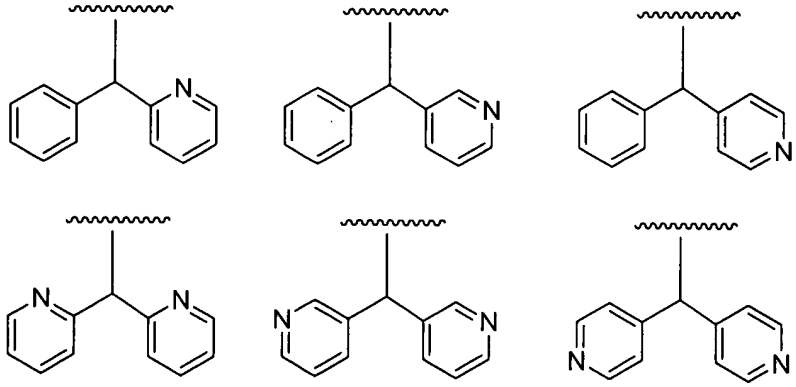
作為「低級烷氧基羰基」之例，可舉例甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、異丙氧基羰基、三級丁氧基羰基、異丁氧基羰基、二級丁氧基羰基、戊氧基羰基、異戊氧基羰基、己氧基羰基等。作為較佳態樣，可舉例甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基。

「碳環低級烷基」表示經1或2個以上之碳環式基取代的低級烷基，就「碳環低級烷基」之例而言，可舉例苄基、苯乙基、苯基丙炔基、二苯甲基、三苯甲基、環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、環己基甲基、萘基甲基、以下所示的基等。



作為較佳態樣，可舉例苄基、苯乙基、二苯甲基。

「雜環低級烷基」表示經1或2個以上之雜環式基取代的低級烷基，包含烷基部分經碳環式基取代者。作為「雜環低級烷基」之例，可舉例吡啶基甲基、四氫哌喃基甲基、呋喃基甲基、嗎福啉基乙基、咪唑基甲基、吲哚基甲基、苯并硫苯基甲基、噁唑基甲基、異噁唑基甲基、噻唑基甲基、異噻唑基甲基、吡唑基甲基、異吡唑基甲基、吡咯啶基甲基、苯并噁唑基甲基、哌啶基甲基、哌咔基甲基、以下所示的基等。



作為較佳態樣，可舉例吡啶基甲基、四氫哌喃基甲基、呋喃基甲基、嗎福啉基乙基。

作為「碳環氧基低級烷基」之例，可舉例苯氧基甲基、苯氧基乙基、環丙氧基甲基、環丙氧基乙基、環丁氧基甲基、環丁氧基乙基、環己氧基甲基、環己氧基乙基等。作為較佳態樣，可舉例苯氧基甲基、苯氧基乙基。

作為「雜環氧基低級烷基」之例，可舉例吡啶氧基甲基、吡啶氧基乙基、嗎福啉氧基甲基、嗎福啉氧基乙基、苯并噁唑氧基甲基等。作為較佳態樣，可舉例吡啶氧基甲基、嗎福啉氧基甲基等。

「碳環低級烷氧基」表示烷基部分經1或2個以上之碳環式基取代的低級烷氧基，作為「碳環低級烷氧基」之例，可舉例苯基甲氧基、苯基乙氧基、環丙基甲氧基、環丁基甲氧基、環戊基甲氧基、環己基甲氧基。作為較佳態樣，可舉例苯基甲氧基、環丙基甲氧基等。

「雜環低級烷氧基」表示烷基部分經1或2個以上之雜環式基取代的低級烷氧基，包含烷基部分經碳環式基取代者。作為「雜環低級烷氧基」之例，可舉例吡啶基甲氧基、吡啶基乙氧基、咪唑基甲氧基、咪唑基乙氧基、苯并噁唑基甲氧基、苯并噁唑基乙氧基等。

作為「低級烷氧基低級烷基」之例，可舉例甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、甲氧基丙基、甲氧基丁基、乙氧基丙基、乙氧基丁基、異丙氧基甲基、三級丁氧基甲基等。作為較佳態樣，可舉例甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基甲基、乙氧基乙基

作為「低級烷氧基低級烷氧基」之例，可舉例甲氧基甲氧基、甲氧基乙氧基、乙氧基甲氧基、乙氧基乙氧基、甲氧基丙氧基、甲氧基丁氧基、乙氧基丙氧基、乙氧基丁氧基、異丙氧基甲氧基、三級丁氧基甲氧基等。作為較佳態樣，可舉例甲氧基甲氧基、甲氧基乙氧基、乙氧基甲氧基、乙氧基乙氧基。

作為「低級烷基胺基」之例，可舉例甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、二乙基胺基、異丙基胺基、N,N-二異丙基胺基、N-甲基-N-乙基胺基、N-異丙基-N-乙基胺基等。作為較佳態樣，可舉例甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、二乙基胺基。

作為「低級烷基羰基胺基」之例，可舉例甲基羰基胺基、乙基羰基胺基、丙基羰基胺基、異丙基羰基胺基、三級丁基羰基胺基、異丁基羰基胺基、二級丁基羰基胺基等。作為較佳態樣，可舉例甲基羰基胺基、乙基羰基胺基。

作為「低級烷基胺基羰基」之例，可舉例甲基胺基羰基、二甲基胺基羰基、乙基胺基羰基、二乙基胺基羰基、異丙基胺基羰基、N,N-二異丙基胺基羰基、N-甲基-N-乙基胺基羰基、N-異丙基-N-乙基胺基羰基等。作為較佳態樣，可舉例甲基胺基羰基、二甲基胺基羰基、乙基胺基羰基、二乙基胺基羰基。

作為「低級烷基磺醯基」之例，可舉例甲基磺醯基、乙基磺醯基、丙基磺醯基、異丙基磺醯基、三級丁基磺醯基、異丁基磺醯基、二級丁基磺醯基等。作為較佳態樣，可舉例甲基磺醯基、乙基磺醯基。

作為「低級烷基磺醯基胺基」之例，可舉例甲基磺醯基胺基、乙基磺醯基胺基、丙基磺醯基胺基、異丙基磺醯基胺基、三級丁基磺醯基胺基、異丁基磺醯基胺基、二級丁基磺醯基胺基等。作為較佳態樣，可舉例甲基磺醯基胺基、乙基磺醯基胺基。

作為「低級烯氧基」之例，可舉例乙烯氧基、1-丙烯氧基、2-丙烯氧基、1-丁烯氧基、2-丁烯氧基、3-丁烯氧基等。

作為「鹵低級烷基」之例，可舉例單氟甲基、單氟乙基、單氟丙基、2,2,3,3,3-五氟丙基、單氯甲基、三氟

甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、2,2,2-三氯乙基、1,2-二溴乙基、1,1,1-三氟丙烷-2-基等。作為較佳態樣，可舉例三氟甲基、三氯甲基、1,1,1-三氟丙烷-2-基。

作為「鹵低級烷氧基」之例，可舉例單氟甲氧基、單氟乙氧基、三氟甲氧基、三氯甲氧基、三氟乙氧基、三氯乙氧基等。作為較佳態樣，可舉例三氟甲氧基、三氯甲氧基。

作為「低級烷硫基」之例，可舉例甲硫基、乙硫基、丙硫基等。

作為「羥基低級烷基」之例，可舉例羥基甲基、羥基乙基、羥基丙基等。

作為「碳環低級烷氧基低級烷基」之例，可舉例苄氧基甲基、苄氧基乙基、二苯甲氧基甲基等。

作為「雜環低級烷氧基低級烷基」之例，可舉例吡啶基甲氧基甲基、吡啶基甲氧基乙基等。

作為「低級烷基羰氧基」之例，可舉例甲基羰氧基、乙基羰氧基等。

作為「鹵低級烷基羰基胺基」之例，可舉例三氟甲基羰基胺基、2,2,3,3,3-五氟丙基羰基胺基等。

作為「低級烷基亞磺醯基」之例，可舉例甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基等。

作為「碳環羰基」之例，可舉例苯基羰基、萘基羰基、環丙基羰基、環丁基羰基、環戊基羰基、環己基羰基等。

作為「碳環氧基」之例，可舉例苯氧基、萘氧基、環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基等。

作為「碳環氧基羰基」之例，可舉例苯氧基羰基、萘氧基羰基、環丙氧基羰基、環丁氧基羰基、環戊氧基羰基、環己氧基羰基等。

作為「雜環羰基」之例，可舉例吡啶基羰基、苯并噁唑基羰基、嗎福啉基羰基、四氫哌喃基羰基等。

作為「雜環氧基」之例，可舉例吡啶氧基、苯并噁唑氧基、嗎福啉氧基、四氫哌喃氧基等。

「雜環氧基羰基」之例，可舉例吡啶氧基羰基、苯并噁唑氧基羰基、嗎福啉氧基羰基、四氫哌喃氧基羰基等。

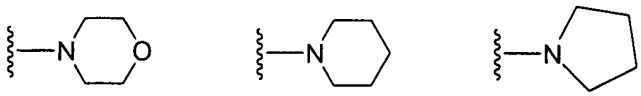
項目1中：

「R^{A1}及R^{A2}、R^{A15}及R^{A16}、以及R^{A19}及R^{A20}可與鄰接的原子一起形成雜環」、

「R^{B7}及R^{B8}、以及R^{B9}及R^{B10}可與鄰接的原子一起形成雜環」、

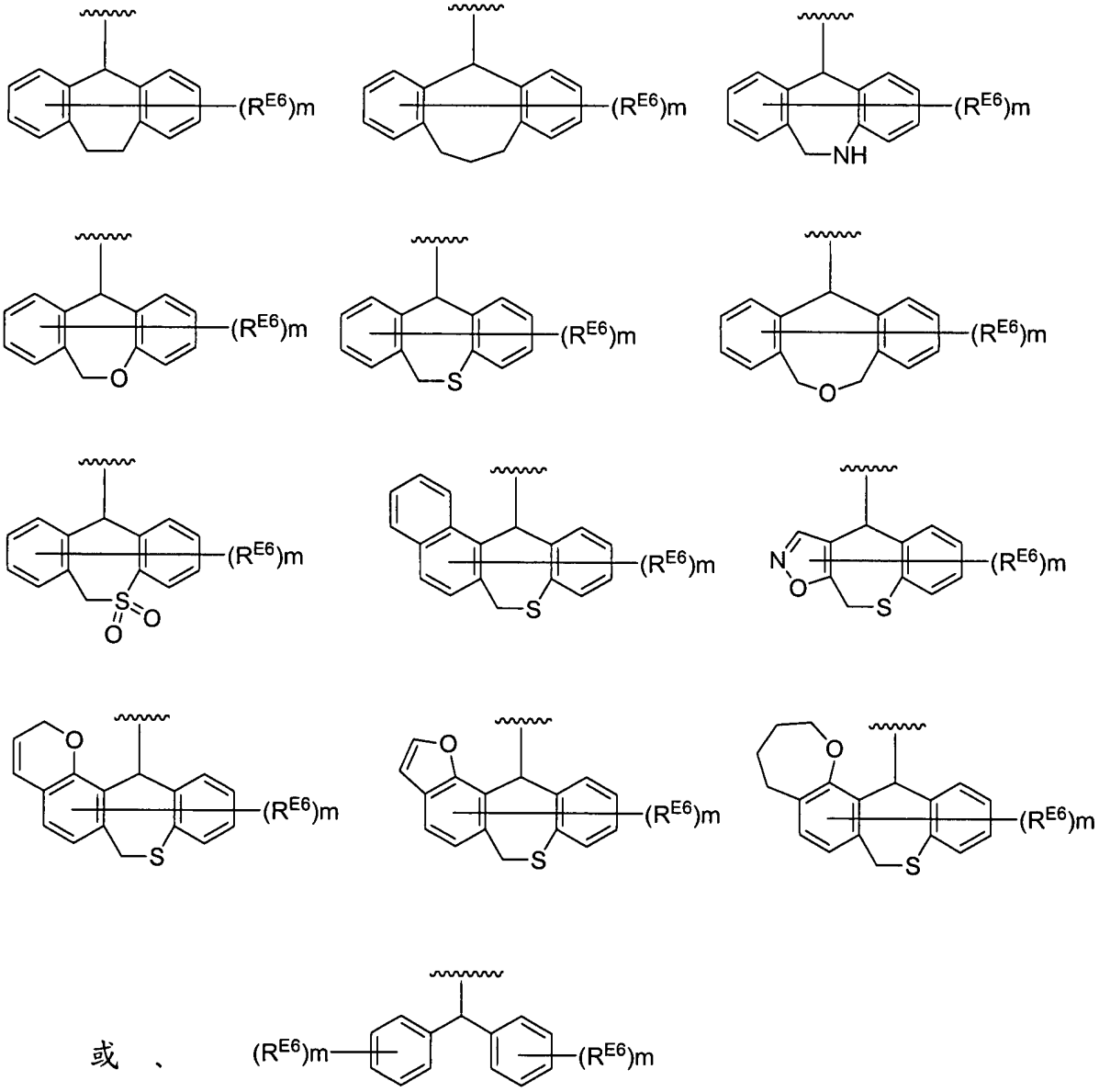
「R^{C7}及R^{C8}、以及R^{C9}及R^{C10}可與鄰接的原子一起形成雜環」、及

「R^{D5}及R^{D6}可與鄰接的原子一起形成雜環」意指具有N原子的雜環，例如，包含以下所示之基等



。

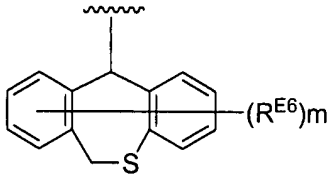
本說明書中，以下所示的式中



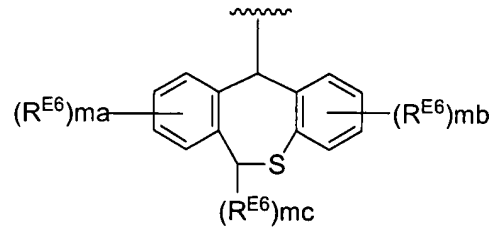
或、

（R^{E6}）m意指環上之化學性地具有取代基的任意碳原子或氮原子上經m個可為相同或相異的R^{E6}取代者。

例如，於以下之式



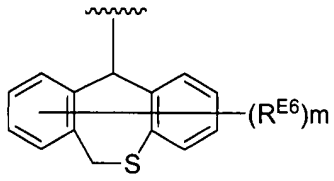
如以下所示取代基



（式中，ma＋mb＋mc＝m，R^{E6}與上述同意義），取代基R^{E6}之2個苯環上及含有硫原子的7員環所具有的任一氫原子可經R^{E6}取代，各別之R^{E6}可相同亦可相異。

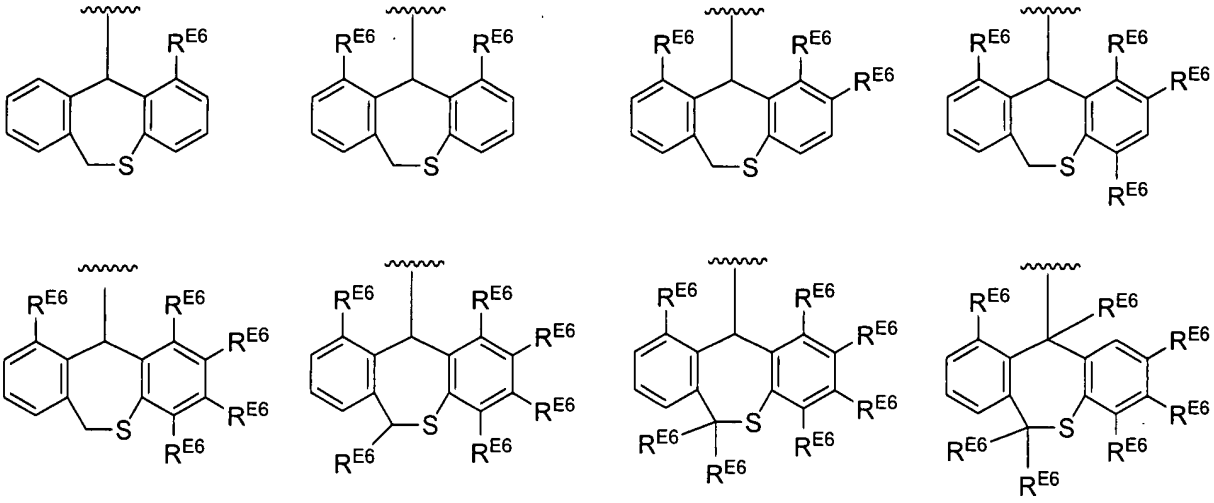
ma為0~3之整數較佳，mb為0~3之整數較佳，及mc為0或1之整數較佳。ma為0或1之整數更佳，mb為0或1之整數更佳，及mc為0更佳。

例如，於以下之式



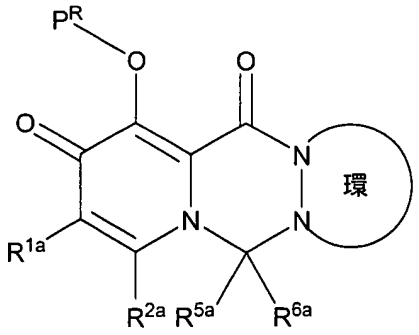
，

包含以下所示取代基等



（式中，R^{E6}、m與項目1同意義）。

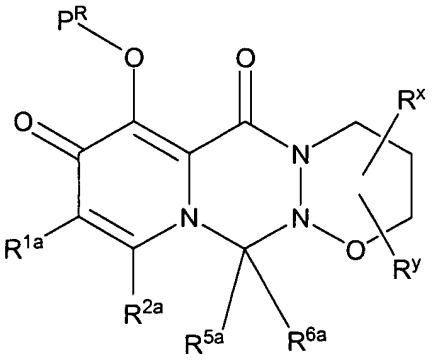
項目1之式（I）中的「B^1為$CR^{5a}R^{6a}$、B^2為NR^{7a}之情形，R^{3a}及R^{7a}可與鄰接的原子一起形成可經取代基群D取代的雜環」係表示以下所示之式（I'）：

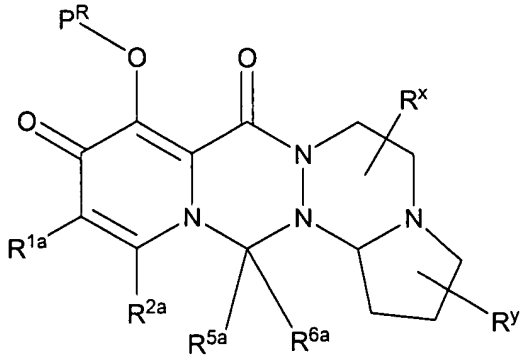


（I'）

（式中，P^R、R^{1a}、R^{2a}、R^{5a}、及 R^{6a} 與項目 1 同意義），環之部分可經 1 或 2 個以上選自取代基群 D 的相同或相異的取代基於任意位置取代者。該雜環較佳為 5~7 員環。又，「該雜環可形成縮合環」係表示式（I'）中的環可進一步縮環，取代基群 D 表示亦可與上述式（I'）中的環或縮環的環任一者結合者。

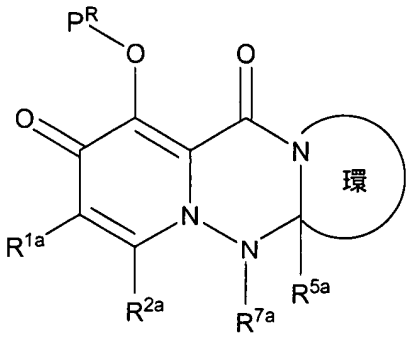
作為式（I'）之例，可舉例以下之式所示的化合物





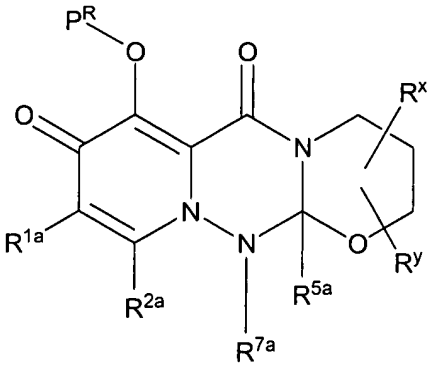
（式中，R^x、及 R^y 為選自取代基群 D 的取代基，P^R、R^{1a}、R^{2a}、R^{5a}、R^{6a} 與項目 1 同意義）等。

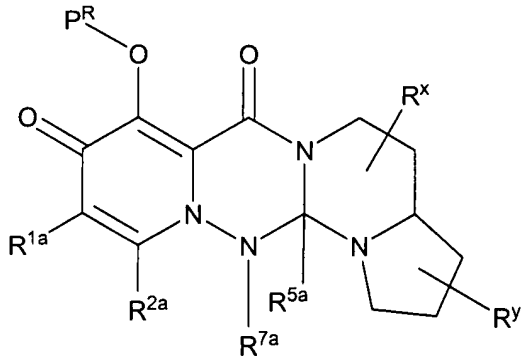
項目 1 之式（I）中的「B^1 為 NR^{7a}、B^2 為 $CR^{5a}R^{6a}$ 之情形，R^{3a} 及 R^{6a} 可與鄰接的原子一起形成可經取代基群 D 取代的雜環」之「形成雜環的情形」係表示以下所示式（I''）：



（I''）

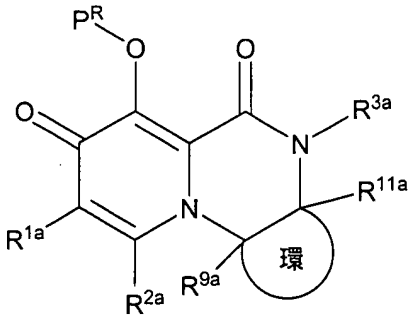
（式中，P^R、R^{1a}、R^{2a}、R^{5a}、及R^{7a}與項目1同意義）中，環之部分表示可經1或2個以上之選自取代基群D的相同或相異的取代基於任意置上經取代者。該雜環較佳為5~7員環。又，「該雜環可形成縮合環」表示式（I''）中的環可進一步縮環，1或2個以上之取代基群D表示與上述式（I''）中的環或縮環的環之任一者結合者。作為式（I''）之例，可舉例以下之式所示的化合物





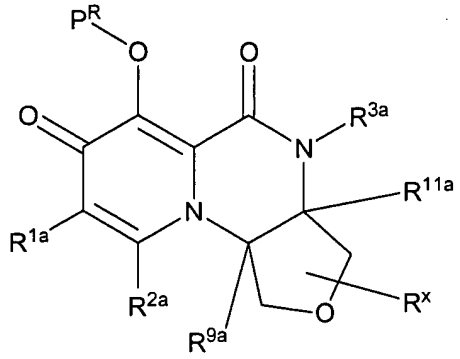
（式中，R^x、及R^y為選自取代基群D的取代基，P^R、R^{1a}、R^{2a}、R^{5a}、R^{7a}與項目1同意義）等。

項目1之式（I）中，「R^{8a}及R^{10a}可與鄰接的原子一起形成可經取代基群D取代的碳環或雜環」之「形成碳環或雜環的情形」表示以下所示的式（I''''）中：



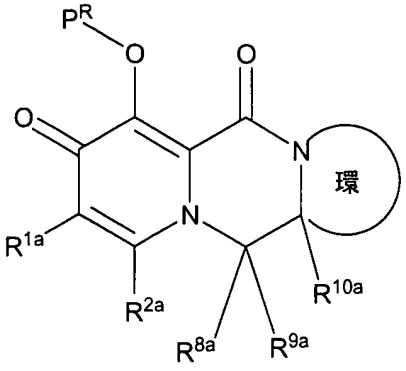
（I’’’’）

（式中，P^R、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{9a}、及R^{11a}與項目1同意義），環之部分可經1或2個以上之選自取代基群D的相同或相異的取代基於任意位置上取代者。該碳環或雜環較佳為5~7員環。作為式（I’’’’）之例，可舉例以下式所示的化合物



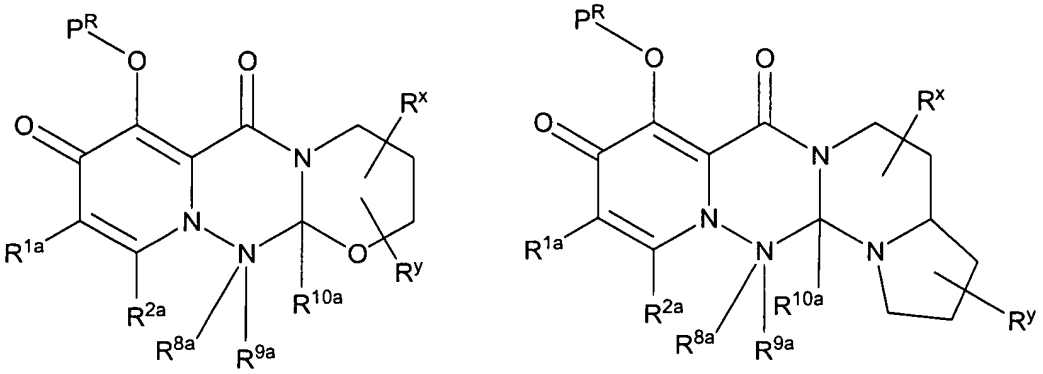
（式中，R^x為選自取代基群D之取代基，P^R、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{9a}、R^{11a}與項目1同意義）等。

再者，「R^{3a}及R^{11a}可與鄰接的原子一起形成可經取代基群D取代的雜環，該雜環可形成縮合環」係指以下所示式（I’’’’’）中：



（I’’’’’）

（式中，P^R、R^{1a}、R^{2a}、R^{8a}、R^{9a}、及R^{10a}與項目1同意義），環之部分可進一步形成縮合環，選自取代基群D之相同或相異的取代基係可鍵結於上述式（I''''''）中的環或縮環的環之任一者之任意位置。該雜環較佳為5~7員環。作為式（I''''''）之例，可舉例以下之式所示的化合物等



（式中，R^x、及R^y為選自取代基群D之取代基，P^R、R^{1a}、R^{2a}、R^{8a}、R^{9a}、R^{10a}與項目1同意義）。

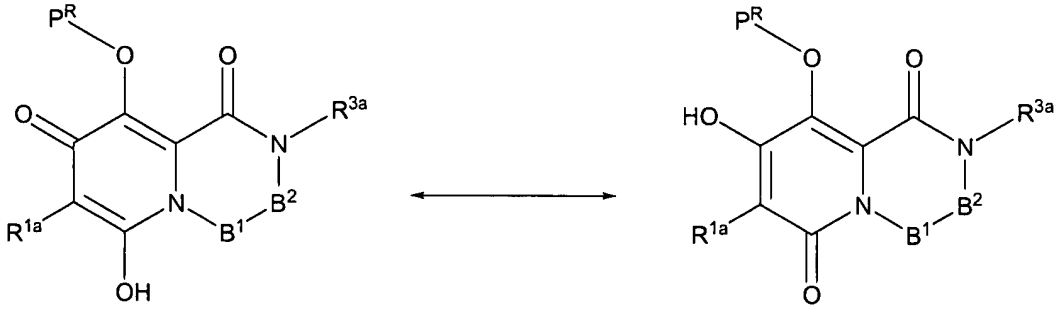
「溶媒合物」包含例如與有機溶媒之溶媒合物、水合物等。較佳態樣為水合物或醇合物，更佳態樣為水合物。形成水合物時，可與任意數之水分子配位，例如，可舉例0.5水合物（相對於本發明化合物2分子，與1分子之水分子配位）、1水合物（相對於本發明化合物1分子，與1分子之水分子配位）、2水合物（相對於本發明化合物1分子，與2分子之水分子配位）、3水合物（相對於本發明化合物1分子，與3分子之水分子配位）等。形成醇合物時亦同。形成醇合物之情形之例，可舉例甲醇、乙醇、異丙純丙醇等。

本發明之化合物包含製藥上可容許的鹽。例如，可舉例與鹼金屬（鋰、鈉或鉀等）、鹼土類金屬（鎂或鈣等）、銨、有機鹼及胺基酸之鹽；或與無機酸（鹽酸、硫酸、硝酸、溴化氫酸、磷酸或碘化氫酸等）之鹽、及與有機酸（乙酸、三氟乙酸、檸檬酸、乳酸、酒石酸、草酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、苦杏仁酸、戊二酸、蘋果酸、苯甲酸、酞酸、苯磺酸、p-甲苯磺酸、甲烷磺酸或乙烷磺酸等）之鹽。此等之鹽可藉由通常進行的方法而形成。

作為本發明中的式（I）之較佳鹽之例，可舉例鹽酸鹽、溴化氫酸鹽、酢酸鹽、硫酸鹽等。

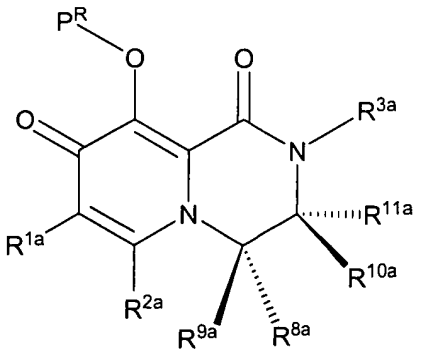
又，本發明之化合物亦未限定於特定異構物，包含全部可能的異構物（酮-烯醇異構物、亞胺-烯胺異構物、非對映異構物、光學異構物及回轉異構物等）或外消旋體。

本發明中的式（I）並未限定於特定之異構物，包含全部可能的異構物或外消旋體。例如，如下述所示，亦含有互變異構物或立體異構物。

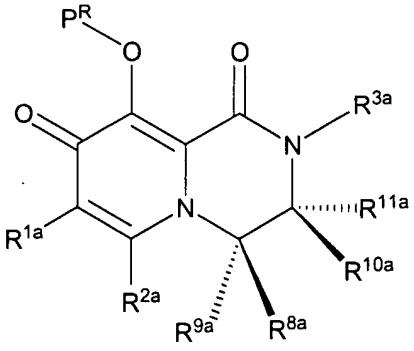


（I）

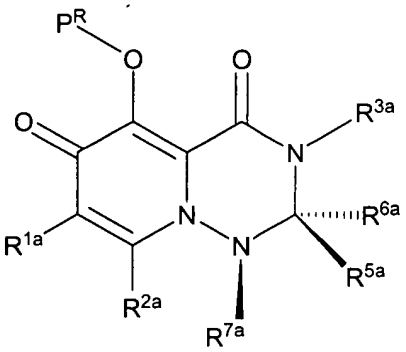
（式中，各記號與上述同意義）。



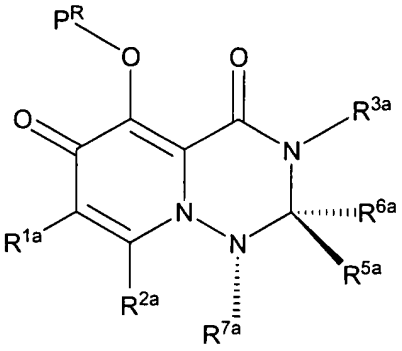
(Ia)-1



(Ia)-2



(Ib)-1



(Ib)-2

（式中，各記號與上述同意義）。

又，本發明中的式（I）可為式（I）之化合物的一個以上的氫原子、碳原子或其他原子各自經氫原子、碳原子或其他原子的同位素取代。

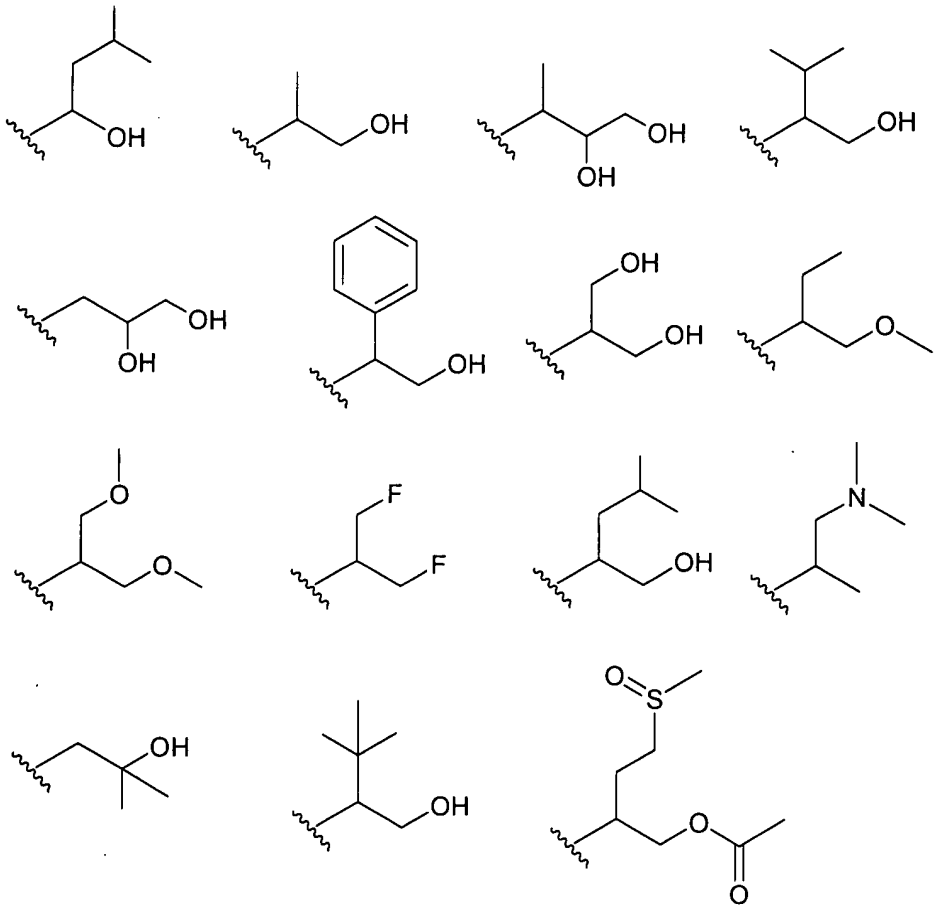
又，式（I）之化合物包含式（I）之化合物的全部放射性標識體。式（I）之化合物之此等「放射性標識化」、「放射性標識體」係各別包含於本發明，有用於作為代謝藥物動態研究以及結合試驗中的研究及/或診斷工具。

作為可併入本發明之式（I）化合物的同位素之例，包含各自如 ^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F、及 ^{36}Cl 之氫原子、碳原子、氮原子、氧原子、磷原子、硫原子、氟原子、及氯原子。

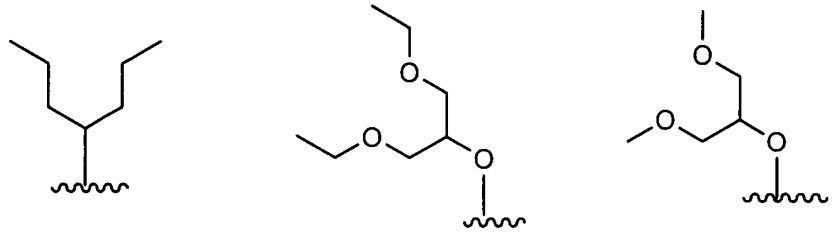
可併入本發明之式（I）化合物的同位素之特佳例為 ^{2}H（即，重氫原子），可以本說明書之參考例所示之方法、

或該技術領域周知之方法來調製。又，本說明書之參考例中重氫原子表示為「D」。本發明之式（I）之氫原子變換為重氫原子的化合物，與未變換體相比，於生物可利用性或代謝安定性、藥效、毒性面有為優異的情形，可成為作為醫藥之有用的化合物。

作為「可經取代基群C取代的低級烷基」之例，可舉例甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、三級丁基、二級丁基、戊烷-2-基、羥基甲基、羥基乙基、羧基甲基、羧基乙基、羧基丙基、乙氧基羰基丙基、氰基甲基、氰基乙基、氟甲基、氟乙基、氟丙基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、乙氧基羰基乙基、甲氧基甲基、二甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基乙基、1-甲基-1-甲氧基甲基、丙氧基甲基、胺基丙基、二甲基胺基甲基、胺基甲基、胺基乙基、二甲基胺基乙基、二乙基胺基甲基、二乙基胺基乙基、二甲基胺基丙基、環丙基甲氧基甲基、甲基磺醯基胺基甲基、甲基胺基羰基乙基、1,1,1-三氟丙烷-2-基、1,1-二氟乙基、1,1,1-三氟乙基、1,1,1-三氟丙基、三氟甲氧基乙基、三氟甲基羰基胺基甲基、甲基磺醯基乙基、甲基羰氧基乙基、以及以下所示的基



作為「可經取代基群 F 取代的低級烷基」之例，可舉例羥基乙基、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、三級丁基、異-丁基、二級丁基、戊烷-2-基、羥基甲基、羥基乙基、羧基甲基、羧基乙基、羧基丙基、乙氧基羰基丙基、以及以下所示的基等



作為「可經取代基群 C 取代的低級烯基」之例，可舉例乙烯基、3-甲基丁烯-2-基、羧基乙烯基、羥基乙烯基、二氟乙烯基、1-丙烯-2-基等。

作為「可經取代基群C取代的低級炔基」之例，可舉例1-丙炔基、1-丁炔基、3,3,3-三氟甲基丙炔基、3-羥基-丙炔基等。

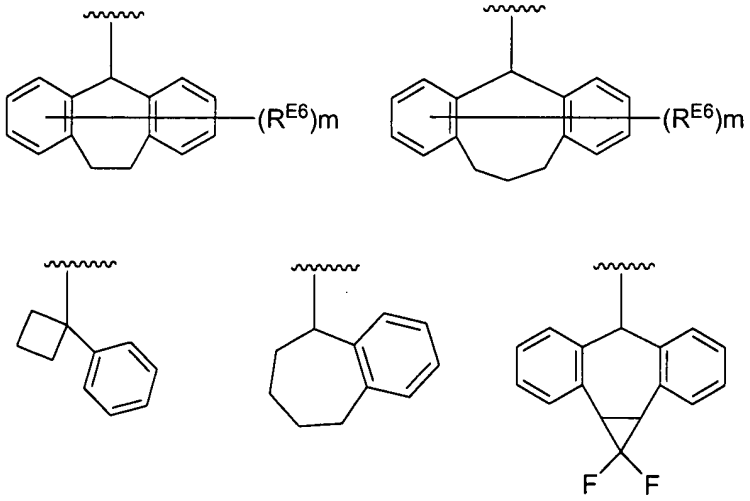
作為「可經取代基群C取代的低級烷氧基」之例，可舉例甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、三氯甲氧基、羥基甲氧基、羥基乙氧基、羧基甲氧基、羧基乙氧基等。

作為「可經取代基群C取代的低級烯氧基」之例，可舉例3-氟1-丙烯氧基、乙烯基、羧基乙烯基、羥基乙烯氧基、二氟乙烯氧基等。

作為「可經取代基群C取代的低級烷基羰基」之例，可舉例甲基羰基、乙基羰基、丙基羰基、異丙基羰基、羥基甲基羰基、羥基乙基羰基、三氟甲基羰基、2,2,2-三氟甲基羰基、羧基甲基羰基等。

作為「可經取代基群C取代的低級烷氧基羰基」之例，可舉例甲氧基羰基、乙氧基羰基、三氟甲氧基羰基、三氯甲氧基羰基、羥基甲氧基羰基、羥基乙氧基羰基、羧基甲氧基羰基等。

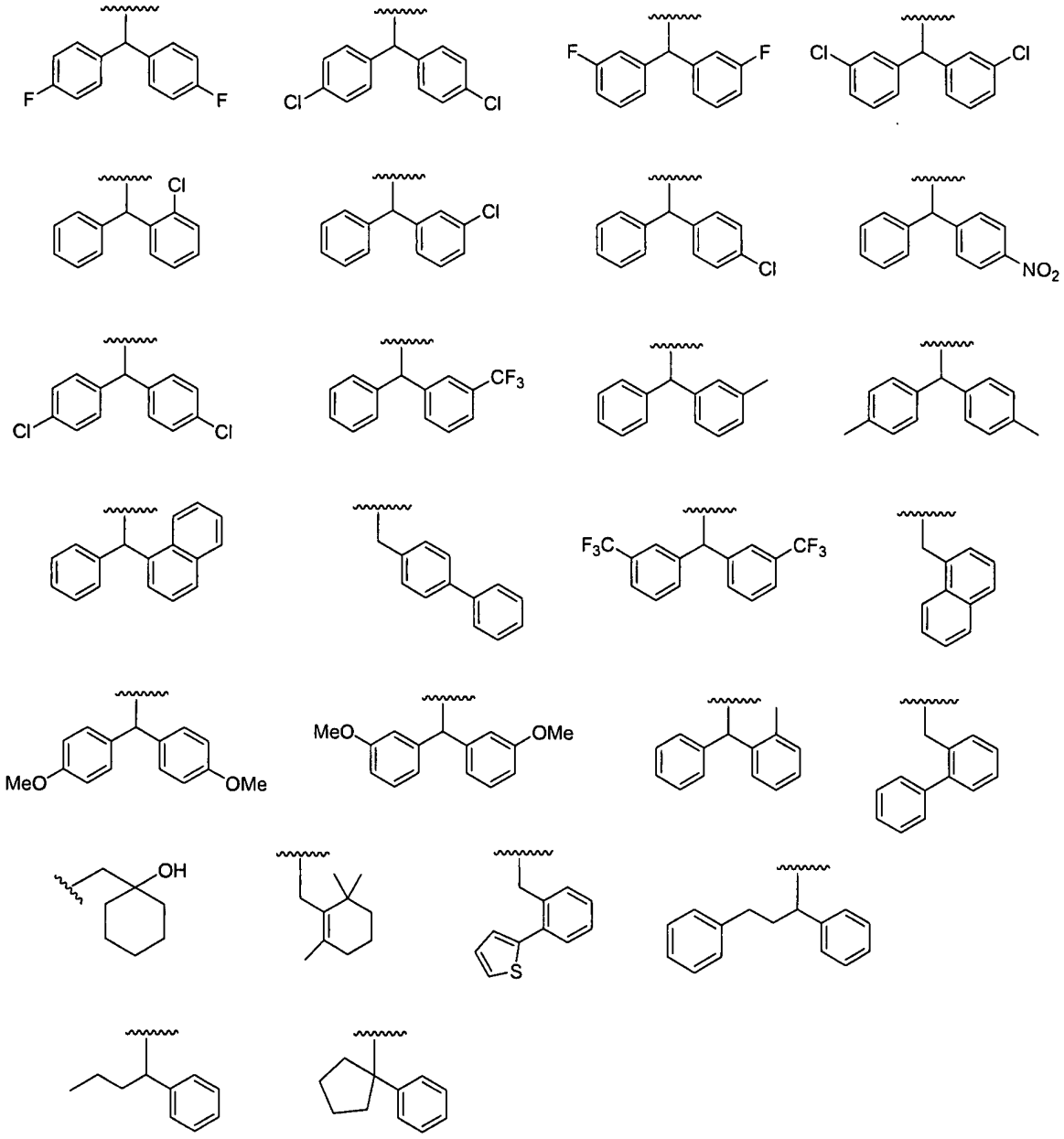
作為「可經取代基群C取代的碳環式基」之例，可舉例苯基、萘基、蒽基、菲蒽基、金剛烷基、1-羥基金剛烷基、2-羥基金剛烷基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、3-羥基苯基、4-羥基苯基、4-氯苯基、4-氟苯基、2-氰基苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基、氟環丙基、二氟環丁基、二氟環己基、以及以下所示的基等



（式中，R^{E6}表示選自取代基群C之基，m個之R^{E6}可為相同亦可為相異）。

作為「可經取代基群F取代的碳環式基」之例，可舉例苯基、萘基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、3-羥基苯基、4-羥基苯基、4-氯苯基、4-氟苯基、1,5-二氟苯基等。

作為「可經取代基群C取代的碳環低級烷基」之例，可舉例環丙基甲基、4-羥基苄基、環戊基甲基、苄基、2-胺基苄基、2-氰基苄基、2-氟苄基、4-氟苄基、2-三氟甲基苄基、1,3,5-三氟苄基、3,4,5-三氟苄基、4-甲氧基苄基、2,4-二氟苄基、2-氟-3-氯苄基、二苯甲基、4-苯基苄基、苯乙基、苯基丙基、4-甲基羰基胺基苄基、3,4-二氯苄基、4-氯-2-氟苄基、3,5-二羥基苄基、以及以下所示之基等



。

作為「可經取代基群 F 取代的碳環低級烷基」之例，可舉例環丙基甲基、4-羥基苄基、環戊基甲基、苄基、2-胺基苄基、2-氰基苄基、2-氟苄基、4-氟苄基、2-三氟甲基苄基、1,3,5-三氟苄基、3,4,5-三氟苄基、4-甲氧基苄基、2,4-二氟苄基、2-氟-3-氯苄基、二苯甲基、4-苯基苄基、苯乙基、苯基丙基、4-甲基羰基胺基苄基、3,4-二氯苄基、4-氯-2-氟苄基、3,5-二羥基苄基等。

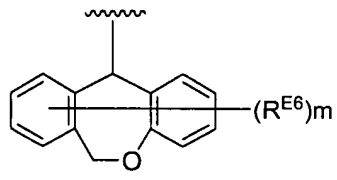
作為「可經取代基群C取代的碳環氧基低級烷基」之例，可舉例4-羥基苯氧基甲基、4-羥基苯氧基乙基、環丙氧基甲基、環戊氧基甲基、4-氟苯氧基甲基、4-氟苯氧基乙基、4-三氟甲基苯氧基甲基、4-三氟甲基苯氧基乙基、4-甲氧基苯氧基甲基、4-甲氧基苯氧基乙基等。

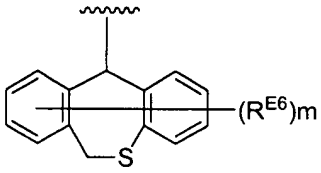
作為「可經取代基群C取代的碳環羰基」之例，可舉例苯基羰基、4-氟苯基羰基、4-三氟甲基苯基羰基、4-甲氧基苯基羰基、環丙基羰基等。

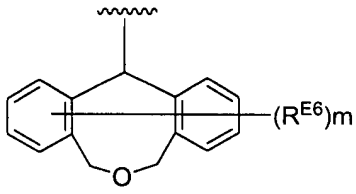
作為「可經取代基群C取代的碳環氧基」之例，可舉例苯氧基、環丙氧基、環戊氧基、4-氟苯氧基、4-三氟甲基苯氧基、4-甲氧基苯氧基等。

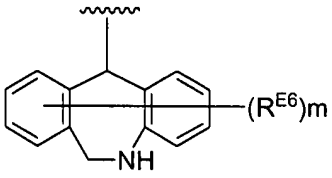
作為「可經取代基群C取代的碳環氧基羰基」之例，可舉例苯氧基羰基、環丙氧基羰基、環戊氧基羰基、4-氟苯氧基羰基、4-三氟甲基苯氧基羰基、4-甲氧基苯氧基羰基等。

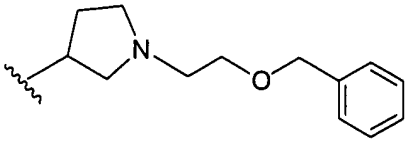
作為「可經取代基群C取代的雜環式基」之例，可舉例嘧啶基、吡啶基、苯并噁唑基、嗎福啉基、四氫哌喃基、呋喃基、硫苯基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、甲基吡咯啶基、異丙基吡咯啶基、甲基磺醯基吡咯啶基、羥基乙基吡咯啶基、甲基哌啶基、甲基哌吩基、四氫呋喃基、以及以下所示之基等

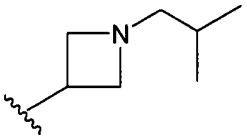


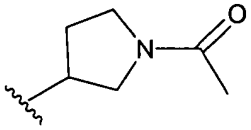


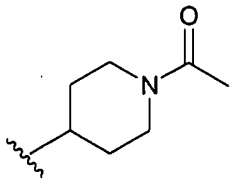


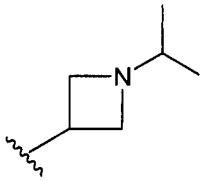








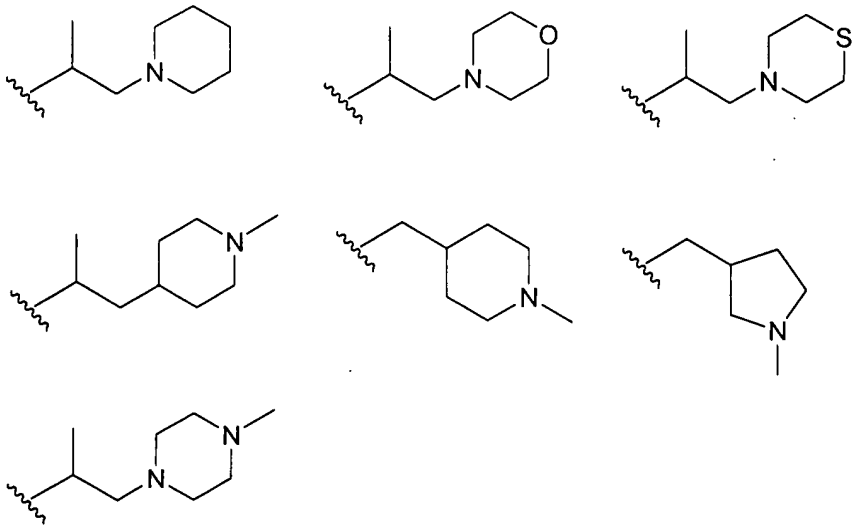


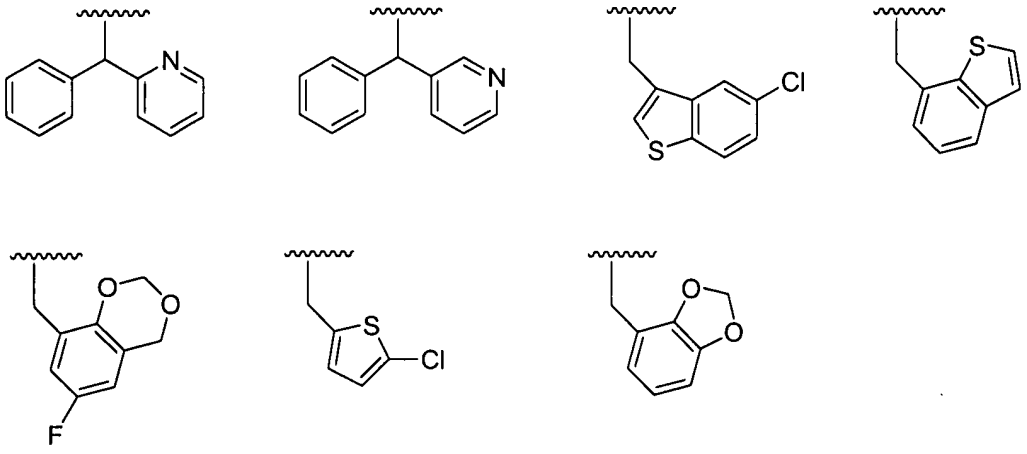


（式中，R^{E6}表示選自取代基群C之基，m個之R^{E6}可為相同亦可為相異）。

作為「可經取代基群F取代的雜環式基」之例，可舉例嗎福啉基、吡啶基、甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮、三甲基-2-氧雜雙環〔2·2·1〕庚烷-3-酮、吡咯啶基、甲基-吡咯啶-2-羧酸酯、四氫哌喃基、羥基甲基吡咯啶基等。

作為「可經取代基群C取代的雜環低級烷基」之例，可舉例四氫哌喃基甲基、吡啶基甲基、異噁唑基甲基、5-甲基-異噁唑基甲基、3-甲基-噁二唑基甲基、吲哚基甲基、苯并硫苯基甲基、5-氯苯并硫苯基甲基、噻唑基甲基、2-甲基噻唑基甲基、吡唑基甲基、2-甲基吡唑基甲基、二硫苯基甲基、四唑基甲基、喹噁啉基甲基、嗎福啉基甲基以及以下所示之基等





。

作為「可經取代基群 F 取代的雜環低級烷基」之例，可舉例四氫哌喃基甲基、吡啶基甲基、異噁唑基甲基、5-甲基-異噁唑基甲基、3-甲基-噁二唑基甲基、吲哚基甲基、苯并硫苯基甲基、5-氯苯并硫苯基甲基、噻唑基甲基、2-甲基噻唑基甲基、吡唑基甲基、2-甲基吡唑基甲基、二硫苯基甲基、四唑基甲基、喹噁啉基甲基、嗎福啉基甲基等。

作為「可經取代基群 C 取代的雜環氧基低級烷基」之例，可舉例四氫哌喃氧基甲基、吡啶氧基甲基、異噁唑氧基甲基、5-甲基-異噁唑氧基甲基、吲哚氧基甲基、

苯并硫苯氧基甲基、5-氯苯并硫苯氧基甲基、噻唑氧基甲基、2-甲基噻唑氧基甲基、吡唑氧基甲基、2-甲基吡唑氧基甲基等。

作為「可經取代基群C取代的雜環羰基」之例，可舉例四氫哌喃基羰基、吡啶基羰基、異噁唑基羰基、5-甲基-異噁唑基羰基、吲哚基羰基、苯并硫苯基羰基、5-氯苯并硫苯基羰基、噻唑基羰基、2-甲基噻唑基羰基、吡唑基羰基、2-甲基吡唑基羰基等。

作為「可經取代基群C取代的雜環氧基」之例，可舉例四氫哌喃氧基、吡啶氧基、異噁唑氧基、5-甲基-異噁唑氧基、吲哚氧基、苯并硫苯氧基、5-氯苯并硫苯氧基、噻唑氧基、2-甲基噻唑氧基、吡唑氧基、2-甲基吡唑氧基等。

作為「可經取代基群C取代的雜環氧基羰基」之例，可舉例四氫哌喃氧基羰基、吡啶氧基羰基、異噁唑氧基羰基、5-甲基-異噁唑氧基羰基、吲哚氧基羰基、苯并硫苯氧基羰基、5-氯苯并硫苯氧基羰基、噻唑氧基羰基、2-甲基噻唑氧基羰基、吡唑氧基羰基、2-甲基吡唑氧基羰基等。

作為「可經取代基群F取代的低級烷基胺基」之例，可舉例甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、二乙基胺基等。

作為「可經取代基群F取代的低級烷硫基」之例，可舉例甲硫基、乙硫基等。

作為「可經取代基群F取代的低級烷基矽烷基」之例，可舉例三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、三級丁基二甲基矽烷基等。

$-OP^R$基中的P^R係投與至活體（例如，經口投與）後，經由藥物代謝酵素、水解酵素、胃酸、及/或腸內細菌等之作用而變換為-OH基的基為較佳。

作為P^R之更佳態樣，可舉例選自以下之式b）~x）之基。

b）$-C(=O)-P^{R1}$、

c）$-C(=O)-L-P^{R1}$、

d）$-C(=O)-L-O-P^{R1}$、

e）$-C(=O)-L-O-L-O-P^{R1}$、

f）$-C(=O)-L-O-C(=O)-P^{R1}$、

g）$-C(=O)-O-P^{R2}$、

h）$-C(=O)-N(P^{R2})_2$、

i）$-C(=O)-O-L-O-P^{R2}$、

j）$-CH_2-O-P^{R3}$、

k）$-CH_2-O-L-O-P^{R3}$、

l）$-CH_2-O-C(=O)-P^{R3}$、

m）$-CH_2-O-C(=O)-O-P^{R3}$、

n）$-CH(-CH_3)-O-C(=O)-O-P^{R3}$、

o）$-CH_2-O-C(=O)-N(-K)-P^{R3}$、

p）$-CH_2-O-C(=O)-O-L-O-P^{R3}$、

q）$-CH_2-O-C(=O)-O-L-N(P^{R3})_2$、

r）$-CH_2-O-C(=O)-N(-K)-L-O-P^{R3}$、

s）$-CH_2-O-C(=O)-N(-K)-L-N(P^{R3})_2$、

t）$-CH_2-O-C(=O)-O-L-O-L-O-P^{R3}$、

u）$-CH_2-O-C(=O)-O-L-N(-K)-C(=O)-P^{R3}$、

v）$-CH_2-O-P(=O)(-OH)_2$、

w）$-CH_2-O-P(=O)(-OBn)_2$、

x）$-CH_2-P^{R4}$

（式中，L為直鏈或分枝狀之低級伸烷基，

K為氫、直鏈或分枝狀之低級伸烷基、或直鏈或分枝狀之低級伸烯基，

P^{R1}為可經取代基群F取代的碳環式基、可經取代基群F取代的雜環式基、可經取代基群F取代的低級烷基胺基、或可經取代基群F取代的低級烷硫基，

P^{R2}為可經取代基群F取代的低級烷基、可經取代基群F取代的碳環式基、或可經取代基群F取代的雜環式基，

P^{R3}為可經取代基群F取代的低級烷基、可經取代基群F取代的碳環式基、可經取代基群F取代的雜環式基、可經取代基群F取代的低級烷基胺基、可經取代基群F取代的碳環低級烷基、可經取代基群F取代的雜環低級烷基、或低級烷基矽烷基，

P^{R4}為可經取代基群F取代的碳環式基、可經取代基群F取代的雜環式基，以及

取代基群F；側氧基、低級烷基、羥基低級烷基、胺基、低級烷基胺基、碳環低級烷基、低級烷基羰基、鹵素、羥基、羧基、低級烷基羰基胺基、低級烷基羰氧基、低級烷氧基羰基、低級烷氧基、氰基、硝基）

作為 P^R 之更佳態樣，可舉例以下之 b）、k）、l）及 m）。

b）-C（＝O）-P^{R1}、

l）-CH_2-O-C（＝O）-P^{R3}、

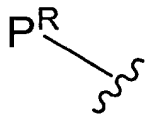
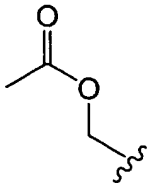
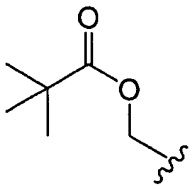
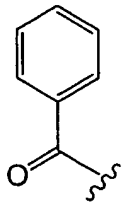
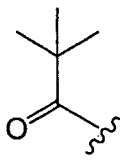
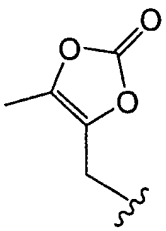
n）-CH_2-O-C（＝O）-O-P^{R3}、

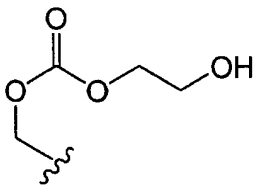
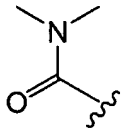
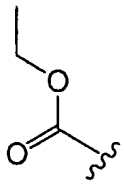
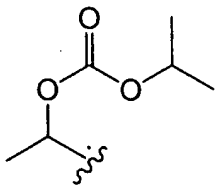
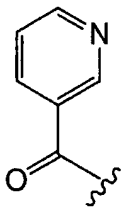
n）-CH（-CH_3）-O-C（＝O）-O-P^{R3}、

（式中，各記號與上述同意義）。

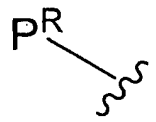
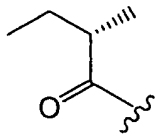
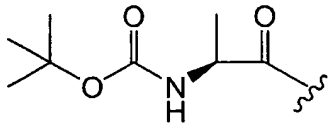
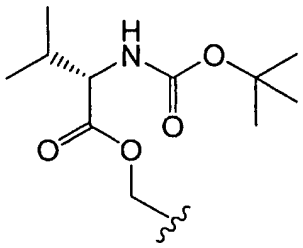
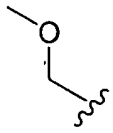
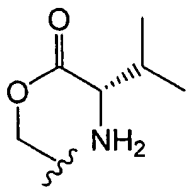
作為 P^R 之較佳取代基之其他態樣，可舉例以下之表 1~9 中的 P-1~P-83 之基。

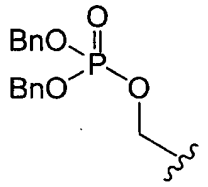
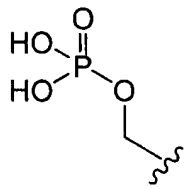
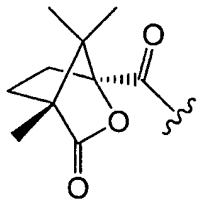
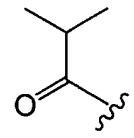
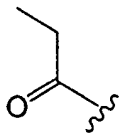
[表 1]

	
P-1	
P-2	
P-3	
P-4	
P-5	

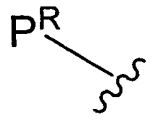
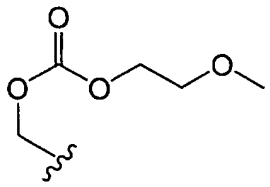
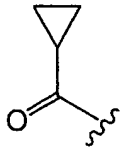
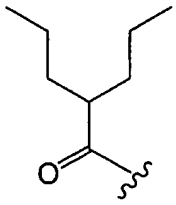
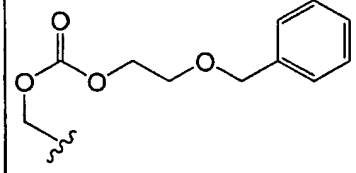
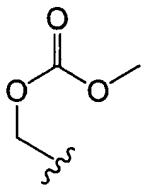
P-6	
P-7	
P-8	
P-9	
P-10	

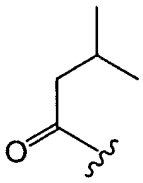
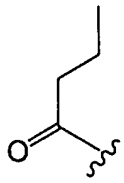
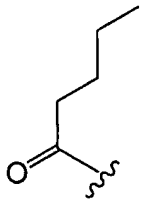
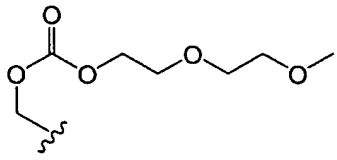
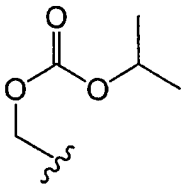
[表 2]

	
P-11	
P-12	
P-13	
P-14	
P-15	

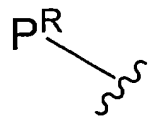
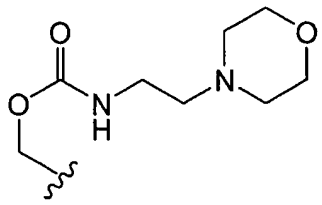
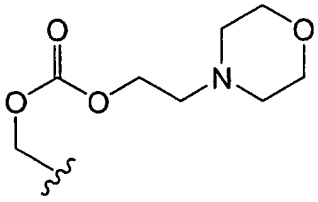
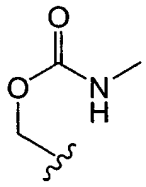
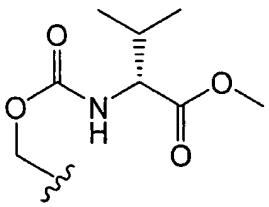
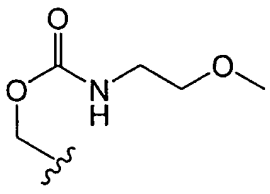
P-16	
P-17	
P-18	
P-19	
P-20	

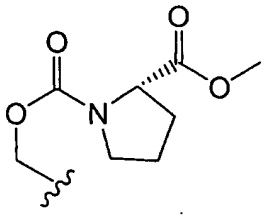
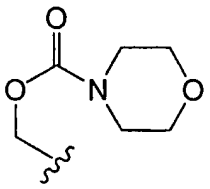
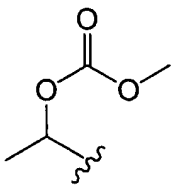
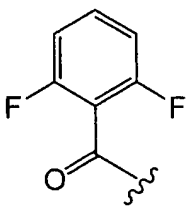
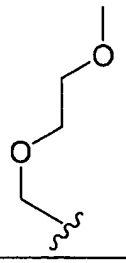
[表 3]

	
P-21	
P-22	
P-23	
P-24	
P-25	

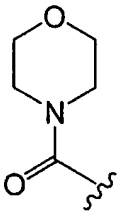
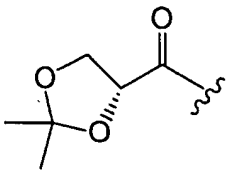
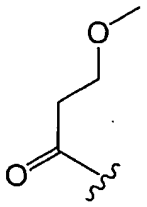
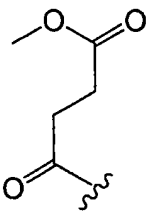
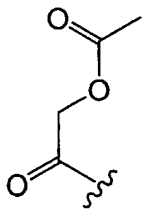
P-26	
P-27	
P-28	
P-29	
P-30	

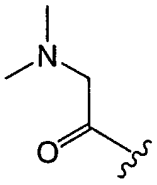
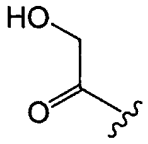
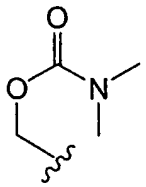
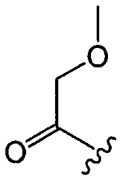
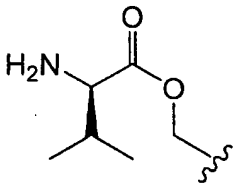
[表 4]

	
P-31	
P-32	
P-33	
P-34	
P-35	

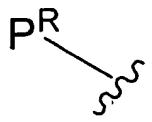
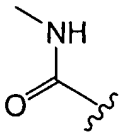
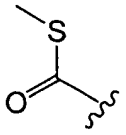
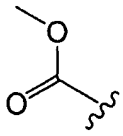
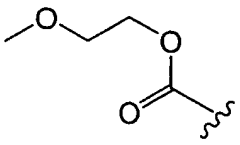
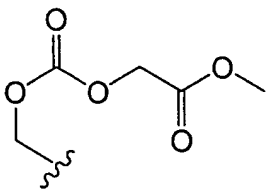
P-36	
P-37	
P-38	
P-39	
P-40	

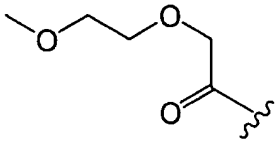
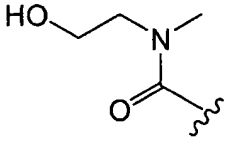
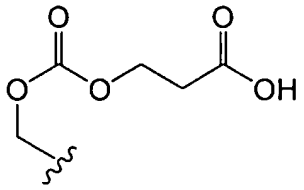
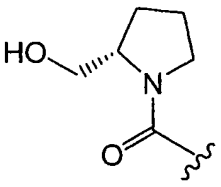
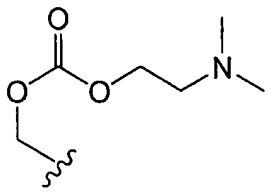
[表 5]

	
P-41	
P-42	
P-43	
P-44	
P-45	

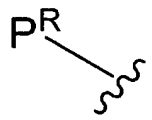
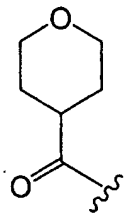
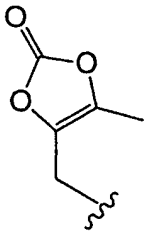
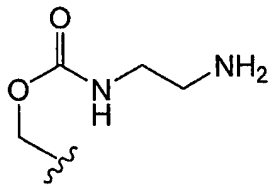
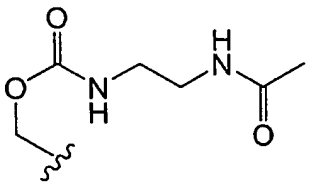
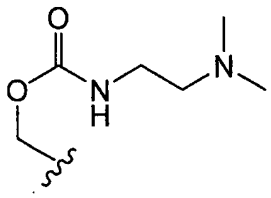
P-46	
P-47	
P-48	
P-49	
P-50	

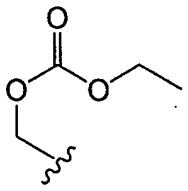
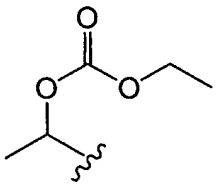
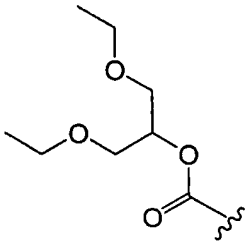
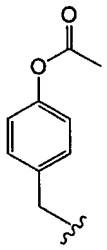
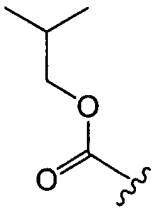
[表 6]

	
P-51	
P-52	
P-53	
P-54	
P-55	

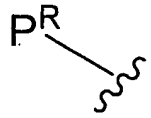
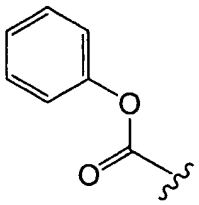
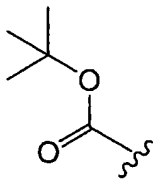
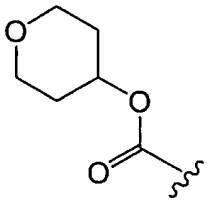
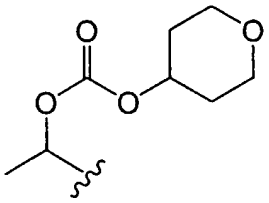
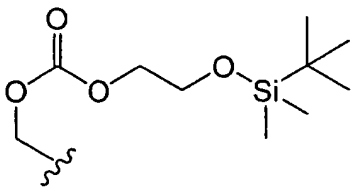
P-56	
P-57	
P-58	
P-59	
P-60	

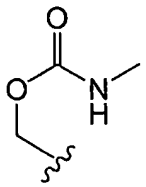
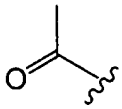
[表 7]

	
P-61	
P-62	
P-63	
P-64	
P-65	

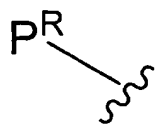
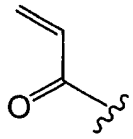
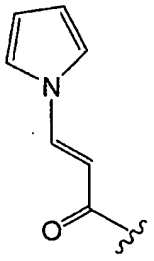
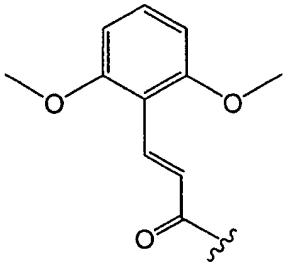
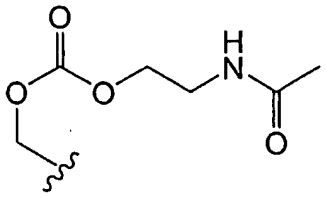
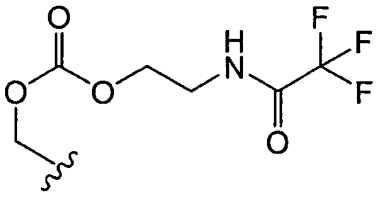
P-66	
P-67	
P-68	
P-69	
P-70	

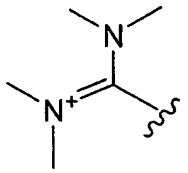
[表 8]

	
P-71	
P-72	
P-73	
P-74	
P-75	

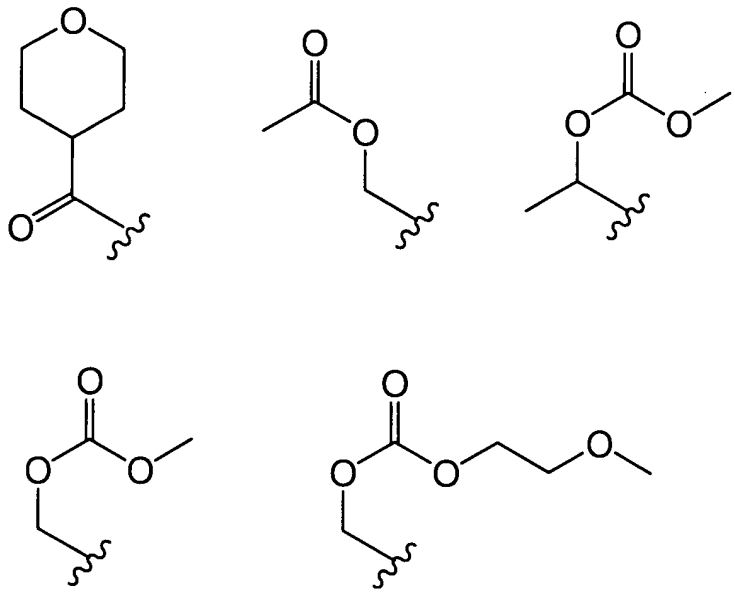
P-76	
P-77	

[表 9]

	
P-78	
P-79	
P-80	
P-81	
P-82	

P-83	

作為 P^R 之特佳取代基之其別態樣，可舉例以下所示的基。



作為 R^{1a} 中的較佳取代基，可舉例氫、鹵素、羥基、羧基、氰基、甲醯基、可經取代基群 C 取代的低級烷基、可經取代基群 C 取代的低級烯基、可經取代基群 C 取代的低級炔基、可經取代基群 C 取代的低級烷氧基、可經取代基群 C 取代的低級烯氧基、可經取代基群 C 取代的低級烷基羰基、可經取代基群 C 取代的低級烷氧基羰基、可經取代基群 C 取代的碳環式基、可經取代基群 C 取代的碳環低級烷基、可經取代基群 C 取代的碳環羰基、可經取代基群 C 取代的碳環氧基、可經取代基群 C 取代的碳環氧基羰基、可經取代基群 C 取代的雜環式基、可經取代基群 C 取代的雜環低級烷基、可經取代基群 C 取代的雜環羰基、可經取代基群 C 取代的雜環氧基、可經取代基群 C 取代的雜環氧基羰基、

$-Z-N(R^{A1})(R^{A2})$、

$-Z-N(R^{A3})-SO_2-(R^{A4})$、

-Z-C(=O)-N(R^{A5})-SO_2-(R^{A6})、

-Z-N(R^{A7})-C(=O)-R^{A8}、

-Z-S-R^{A9}、

-Z-SO_2-R^{A10}、

-Z-S(=O)-R^{A11}、

-Z-N(R^{A12})-C(=O)-O-R^{A13}、

-Z-N(R^{A14})-C(=O)-N(R^{A15})(R^{A16})、

-Z-C(=O)-N(R^{A17})-C(=O)-N(R^{A18})(R^{A19})、

-Z-N(R^{A20})-C(=O)-C(=O)-R^{A21}、或

-Z-B(-OR^{A22})(-OR^{A23})

(取代基群C、R^{A1}、R^{A2}、R^{A3}、R^{A5}、R^{A7}、R^{A8}、R^{A9}、R^{A10}、R^{A11}、R^{A12}、R^{A13}、R^{A14}、R^{A15}、R^{A16}、R^{A17}、R^{A18}、R^{A19}、R^{A20}、R^{A21}、R^{A22}、R^{A23}及Z與項目1同意義)。

作為R^{1a}中的更佳取代基,可舉例氫、鹵素、羥基、羧基、可經取代基群C取代的低級烷基、可經取代基群C取代的低級烯基、可經取代基群C取代的低級烷氧基、可經取代基群C取代的低級烷基羰基、可經取代基群C取代的低級烷氧基羰基、可經取代基群C取代的雜環式基、

-Z-N(R^{A1})(R^{A2})、

-Z-N(R^{A7})-C(=O)-R^{A8}、

-Z-N(R^{A12})-C(=O)-O-R^{A13}、或

-Z-B(-OR^{A22})(-OR^{A23})

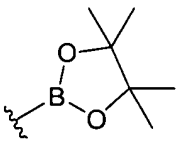
(取代基群C、R^{A1}、R^{A2}、R^{A7}、R^{A8}、R^{A12}、R^{A13}、R^{A22}、R^{A23}及Z與項目1同意義)。

作為 R^{1a} 中的更佳取代基，可舉例氫、鹵素、羥基、羧基、可經取代基群 C 取代的低級烷基、可經取代基群 C 取代的低級烯基、可經取代基群 C 取代的低級烷氧基、可經取代基群 C 取代的低級烷基羰基、可經取代基群 C 取代的低級烷氧基羰基、可經取代基群 C 取代的雜環式基、或

-Z-N（R^{A1}）（R^{A2}）

（取代基群 C、R^{A1}、R^{A2}、及 Z 與項目 1 同意義）。

作為 R^{1a} 中的較佳取代基之其他態樣，可舉例氫、羧基、羥基甲基、甲氧基、氯原子、溴原子、乙氧基甲基、二甲基胺基、羥基、-C（＝O）-NH-S（＝O）$_2$-Me、胺基、甲基胺基、甲基胺基甲基、-NH-C（＝O）-CF_3、吡唑基、-NH-C（＝O）-Me、-C（＝O）N-Me_2、四唑基、-NH-C（＝O）-Ph、-C（＝O）NH-Me、-C（＝O）NH-Et、-C（＝O）NH-環丙基、甲氧基羰基、甲基、丙烯基、丙基、異丙基、氟甲基、二氟甲基、氰基、-C（＝O）-Me、-CH（-OH）-Me、-B（-OH）$_2$、



（Me 表示甲基，Ph 表示苯基，Et 表示乙基）等。

作為 R^{1a} 中的更佳取代基之其他態樣，可舉例氫、羧基、羥基甲基、甲氧基、溴原子、乙氧基甲基、二甲基胺基、羥基、-C（＝O）-NH-S（＝O）$_2$-Me、胺基、甲基胺基、甲基、丙烯基、-C（＝O）-Me、-B（-OH）$_2$

（Me 表示甲基）等。

作為 R^{1a} 中的更佳取代基之其他態樣，可舉例氫、羧基、-C（＝O）-Me。

R^{1a} 中的最佳取代基為氫。

作為 R^{2a} 中的較佳取代基，可舉例氫、鹵素、羧基、氰基、甲醯基、可經取代基群 C 取代的低級烷基、可經取代基群 C 取代的低級烯基、可經取代基群 C 取代的低級炔基、可經取代基群 C 取代的低級烷氧基、可經取代基群 C 取代的低級烯氧基、可經取代基群 C 取代的低級烷基羰基、可經取代基群 C 取代的低級烷氧基羰基、可經取代基群 C 取代的碳環式基、可經取代基群 C 取代的碳環低級烷基、可經取代基群 C 取代的碳環羰基、可經取代基群 C 取代的碳環氧基、可經取代基群 C 取代的碳環氧基羰基、可經取代基群 C 取代的雜環式基、可經取代基群 C 取代的雜環低級烷基、可經取代基群 C 取代的雜環羰基、可經取代基群 C 取代的雜環氧基、可經取代基群 C 取代的雜環氧基羰基、

$-Z-N(R^{B1})-SO_2-R^{B2}$、

$-Z-N(R^{B3})-C(=O)-R^{B4}$、

$-Z-N(R^{B5})-C(=O)-O-R^{B6}$、

$-Z-C(=O)-N(R^{B7})(R^{B8})$、

$-Z-N(R^{B9})(R^{B10})$、或

$-Z-SO_2-R^{B11}$

（取代基群 C、R^{B1}、R^{B2}、R^{B3}、R^{B4}、R^{B5}、R^{B6}、R^{B7}、R^{B8}、R^{B9}、R^{B10}、R^{B11} 及 Z 與項目 1 同意義）。

作為 R^{2a} 中的更佳取代基，可舉例氫、可經取代基群 C 取代的低級烷基、可經取代基群 C 取代的碳環低級烷基、可經取代基群 C 取代的雜環低級烷基、或

-Z-N（R^{B9}）（R^{B10}）

（取代基群 C、R^{B9}、R^{B10}、及 Z 與項目 1 同意義）。

作為 R^{2a} 中的更佳取代基，可舉例氫、或可經取代基群 C 取代的低級烷基、或可經取代基群 C 取代的雜環低級烷基

（取代基群 C 與項目 1 同意義）。

作為 R^{2a} 中的較佳取代基之其他態樣，可舉例氫、羥基甲基、胺基、甲氧基甲基、甲氧基甲基環丙基甲氧基甲基、氰基甲基、胺基甲基、丙氧基甲基、$-CH_2-NH-C(=O)-Me$、甲基胺基甲基、咪唑基、二甲基胺基甲基、吡咯啶基、氟甲基、$-CH_2-NH-C(=O)H$

（Me 表示甲基）等。

作為 R^{2a} 中的更佳取代基之其他態樣，可舉例氫、羥基甲基、甲氧基甲基環丙基甲氧基甲基、胺基甲基、丙氧基甲基等。

作為 R^{2a} 中的更佳取代基之其他態樣，可舉例氫。

作為 R^{3a} 中的較佳取代基，可舉例：

氫、鹵素、羥基、羧基、氰基、甲醯基、可經取代基群 C 取代的低級烷基、可經取代基群 C 取代的低級烯基、可經取代基群 C 取代的低級炔基、可經取代基群 C 取代的低級烷氧基、可經取代基群 C 取代的低級烯氧基、可經取代基群 C 取代的低級烷基羰基、可經取代基

群 C 取代的低級烷氧基羰基、可經取代基群 C 取代的碳環式基、可經取代基群 C 取代的碳環低級烷基、可經取代基群 C 取代的碳環氧基低級烷基、可經取代基群 C 取代的碳環羰基、可經取代基群 C 取代的碳環氧基、可經取代基群 C 取代的碳環氧基羰基、可經取代基群 C 取代的雜環式基、可經取代基群 C 取代的雜環低級烷基、可經取代基群 C 取代的雜環氧基低級烷基、可經取代基群 C 取代的雜環羰基、可經取代基群 C 取代的雜環氧基、可經取代基群 C 取代的雜環氧基羰基、

-Z-N（R^{C1}）-SO_2-R^{C2}、

-Z-N（R^{C3}）-C（＝O）-R^{C4}、

-Z-N（R^{C5}）-C（＝O）-O-R^{C6}、

-Z-C（＝O）-N（R^{C7}）（R^{C8}）、

-Z-N（R^{C9}）（R^{C10}）、或

-Z-SO_2-R^{C11}

（取代基群 C、R^{C1}、R^{C2}、R^{C3}、R^{C4}、R^{C5}、R^{C6}、R^{C7}、R^{C8}、R^{C9}、R^{C10}、R^{C11}、及 Z 與項目 1 同意義）。

作為 R^{3a} 中的更佳取代基，可舉例氫、可經取代基群 C 取代的低級烷基、可經取代基群 C 取代的低級烯基、可經取代基群 C 取代的低級炔基、可經取代基群 C 取代的碳環式基、可經取代基群 C 取代的碳環低級烷基、可經取代基群 C 取代的碳環氧基低級烷基、

-Z-N（R^{C1}）-SO_2-R^{C2}、

-Z-N（R^{C3}）-C（＝O）-R^{C4}、

-Z-N（R^{C5}）-C（＝O）-O-R^{C6}、

-Z-C（＝O）-N（R^{C7}）（R^{C8}）、或

-Z-N（R^{C9}）（R^{C10}）

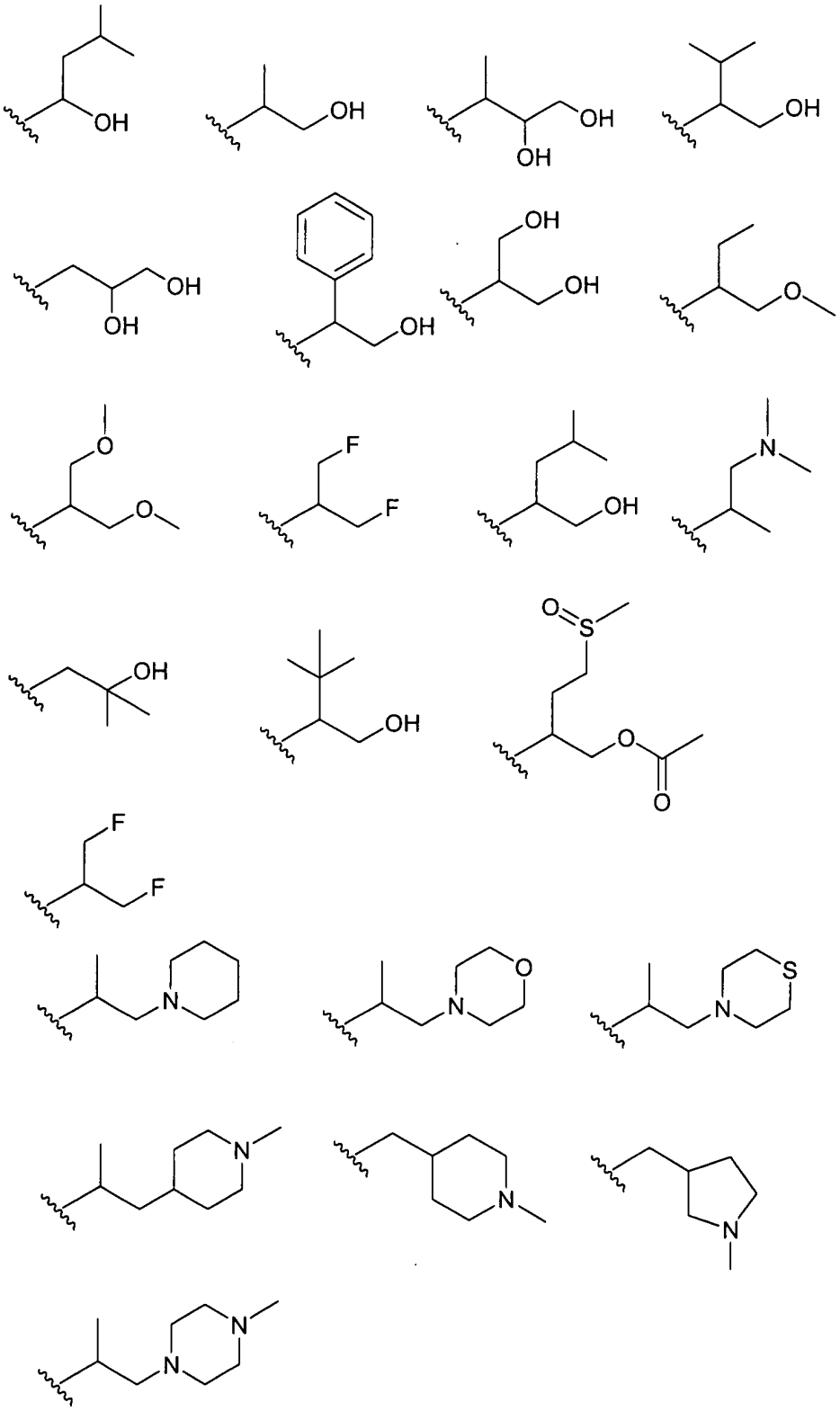
（取代基群C、R^{C1}、R^{C2}、R^{C3}、R^{C4}、R^{C5}、R^{C6}、R^{C7}、R^{C8}、R^{C9}、R^{C10}、及Z與項目1同意義）。

作為R^{3a}中的更佳取代基，可舉例氫、可經取代基群C取代的低級烷基、可經取代基群C取代的低級炔基、可經取代基群C取代的碳環式基、或可經取代基群C取代的碳環低級烷基

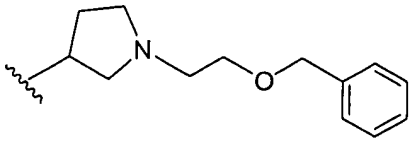
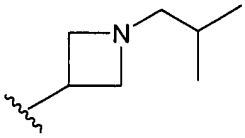
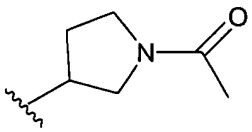
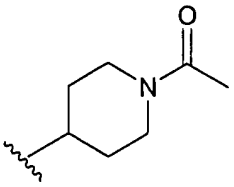
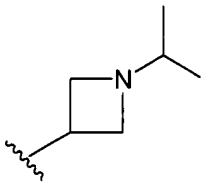
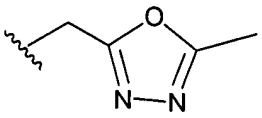
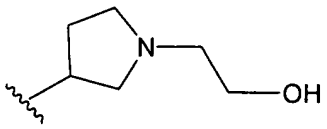
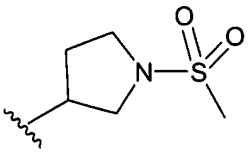
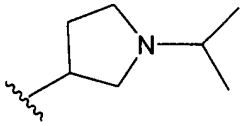
（取代基群C與項目1同意義）。

作為R^{3a}中的較佳取代基之其他態樣，可舉例氫、乙氧基乙基、甲基、乙基、丙基、2,4-二氟苄基、甲氧基乙基、氰基甲基、氰基乙基、3-氯-2-氟苄基、1-甲氧基丙基、吡啶基甲基、異丙基、四氫哌喃基甲基、環丙基甲基、苄基、甲基異噁唑基甲基、甲基噁二唑基、異丙氧基乙基、羥基乙基、4-氟苄基、環丙基、乙氧基羰基乙基、-CH（Me）CH_2OMe、羧基乙基、-CH_2CH_2C（＝O）-N（Me）$_2$、-CH_2CH_2N（Me）-S（＝O）$_2$-Ph、-CH_2CH_2-N（Me）-S（＝O）$_2$-Me、-CH_2CH_2-NHC（＝O）-Ph、-CH（Me）-CH_2-OMe、-CH_2CH_2-NH-S（＝O）$_2$-Ph、-CH_2CH_2-NH-C（＝O）-O-CH（Me）$_2$、-Ch_2CH_2-C（＝O）-NH-Ph、-CH_2CH_2-N（Me）C（＝O）-Ph、-CH_2CH_2-NH-C（＝O）-Me、-CH_2CH_2-NH-S（＝O）$_2$-Me、胺基乙基、-CH_2CH_2-N（Me）-C（＝O）-Me、-CH_2CH_2-C（＝O）-N（Me）-Ph、-CH_2CH_2-NH-C（＝O）-O-tBu、哌啶基羰基乙基、二甲基胺基乙基、環丙基甲基、甲基胺基乙基、

呋喃基甲基、嗎福啉基羰基乙基、二級丁基、戊烷-2-基、羧基丙基、乙氧基羰基丙基、苯基丙基、丙氧基乙基、胺基丙基、二甲基胺基甲基、二甲基胺基乙基、二乙基胺基甲基、二乙基胺基乙基、二甲基胺基丙基、甲基胺基羰基乙基、1,1,1-三氟丙烷-2-基、1,1-二氟乙基、1,1,1-三氟乙基、1,1,1-三氟丙基、三氟甲氧基乙基、三氟甲基羰基胺基甲基、甲基磺醯基乙基、甲基羰氧基乙基、甲基羰氧基丙基、1-氟丙基、氟環丙基、二氟環丙基、3,3-二甲基丁-2-基、1-氟乙基、1-甲氧基丙烷-2-基、胺基、噻唑基甲基、甲基磺醯基乙基、4-氟苯氧基乙基、吡啶基、戊烷-2-基、丁-2-基、3-甲基丁烯-2-基、以及以下所示之基

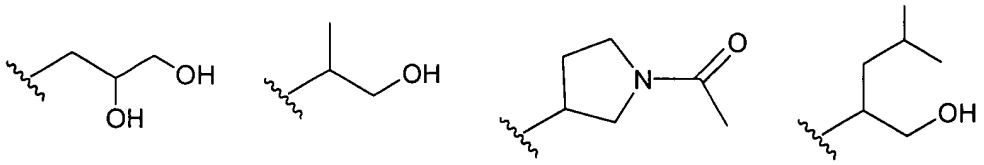


及

（Me 表示甲基，Ph 表示苯基，及 tBu 表示三級丁基）等。

作為 R^{3a} 中的更佳取代基之其他態樣，可舉例乙氧基乙基、甲基、乙基、2,4-二氟苄基、甲氧基乙基、氰基甲基、3-氯-2-氟苄基、甲氧基丙基、吡啶基甲基、異丙基、四氫哌喃基甲基、環丙基甲基、苄基、甲基異噁唑基甲基、4-氟苄基、環丙基、乙氧基羰基乙基、-CH（Me）CH_2OMe、羧基乙基、$-CH_2CH_2C(=O)-N(Me)_2$、$-CH_2CH_2N(Me)-S(=O)_2-Ph$、$-CH_2CH_2-N(Me)-S(=O)_2-Me$、$-CH_2CH_2-NHC(=O)-Ph$、$-CH(Me)-CH_2-OMe$、$-CH_2CH_2-NH-S(=O)_2-Ph$、$-CH_2CH_2-NH-C(=O)-O-CH(Me)_2$、$-Ch_2CH_2-C(=O)-NH-Ph$、$-CH_2CH_2-N(Me)C(=O)-Ph$、$-CH_2CH_2-NH-C(=O)-Me$、$-CH_2CH_2-NH-S(=O)_2-Me$、胺基乙基、1,1,1-三氟丙烷-2-基、丙基、甲基硫甲基、氫、氟環丙基、三氟甲氧基乙基、1-氟丙基、1-氟乙基、甲基羰氧基甲基、1,1-二氟甲基、以及以下所示之基



（Me表示甲基，及Ph表示苯基）等。

作為 R^{3a} 中的更佳取代基之其他態樣，可舉例乙氧基乙基、甲基、乙基、2,4-二氟苄基、甲氧基乙基、氰基甲基、3-氯-2-氟苄基、甲氧基丙基、吡啶基甲基、異丙基、四氫哌喃基甲基、環丙基甲基、苄基、4-氟苄基、環丙基、乙氧基羰基乙基、-CH（Me）CH_2OMe、羧基乙基、1,1,1-三氟丙烷-2-基、羥基乙基、1-氟乙基

（Me表示甲基）等。

作為 R^{3a} 中的最佳取代基之其他態樣，可舉例 1,1,1-三氟丙烷-2-基。

作為 R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{9a}、R^{10a}、及 R^{11a} 中的較佳取代基，可舉例氫、羧基、氰基、可經取代基群 C 取代的低級烷基、可經取代基群 C 取代的低級烯基、可經取代基群 C 取代的低級炔基、可經取代基群 C 取代的低級烷基羰基、可經取代基群 C 取代的低級烷氧基羰基、可經取代基群 C 取代的碳環式基、可經取代基群 C 取代的碳環低級烷基、可經取代基群 C 取代的碳環氧基低級烷基、可經取代基群 C 取代的碳環羰基、可經取代基群 C 取代的碳環氧基羰基、可經取代基群 C 取代的雜環式基、可經取代基群 C 取代的雜環低級烷基、可經取代基群 C 取代的雜環氧基低級烷基、可經取代基群 C 取代的雜環羰基、可經取代基群 C 取代的雜環氧基羰基、

-Y-S-R^{D1}、

-Z-S（＝O）-R^{D2}、

-Z-SO_2-R^{D3}、

-C（＝O）-C（＝O）-R^{D4}、

-C（＝O）-N（R^{D5}）（R^{D6}）、

-Z-C（R^{D7}）（R^{D8}）（R^{D9}）、或

-Z-CH_2-R^{D10}

（取代基群 C、R^{D1}、R^{D2}、R^{D3}、R^{D4}、R^{D5}、R^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}、R^{D10}及 Z 與項目 1 同意義）。

以及作為 R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{9a}、R^{10a}、及 R^{11a}中的更佳取代基，可舉例氫、可經取代基群 C 取代的低級烷基、可經取代基群 C 取代的碳環式基、可經取代基群 C 取代的碳環氧基低級烷基、可經取代基群 C 取代的雜環式基、可經取代基群 C 取代的 3 環之縮合雜環式基、可經取代基群 C 取代的雜環氧基低級烷基、

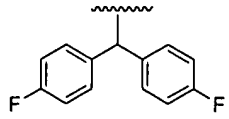
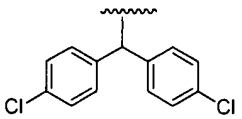
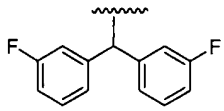
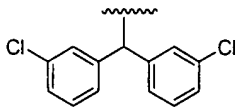
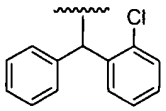
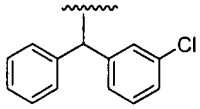
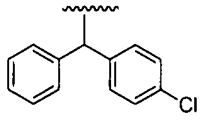
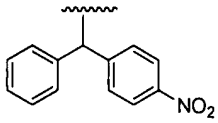
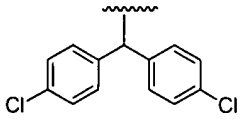
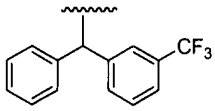
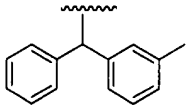
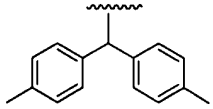
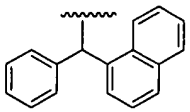
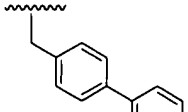
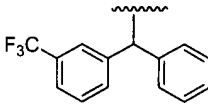
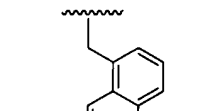
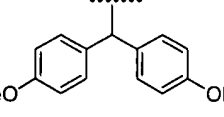
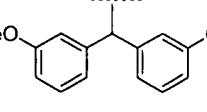
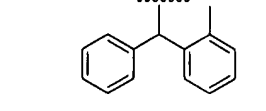
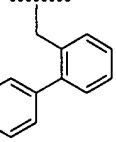
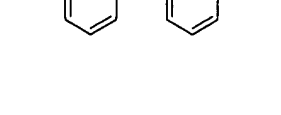
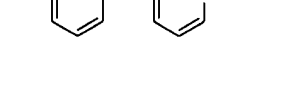
-Y-S-R^{D1}、或

-Z-C（R^{D7}）（R^{D8}）（R^{D9}）

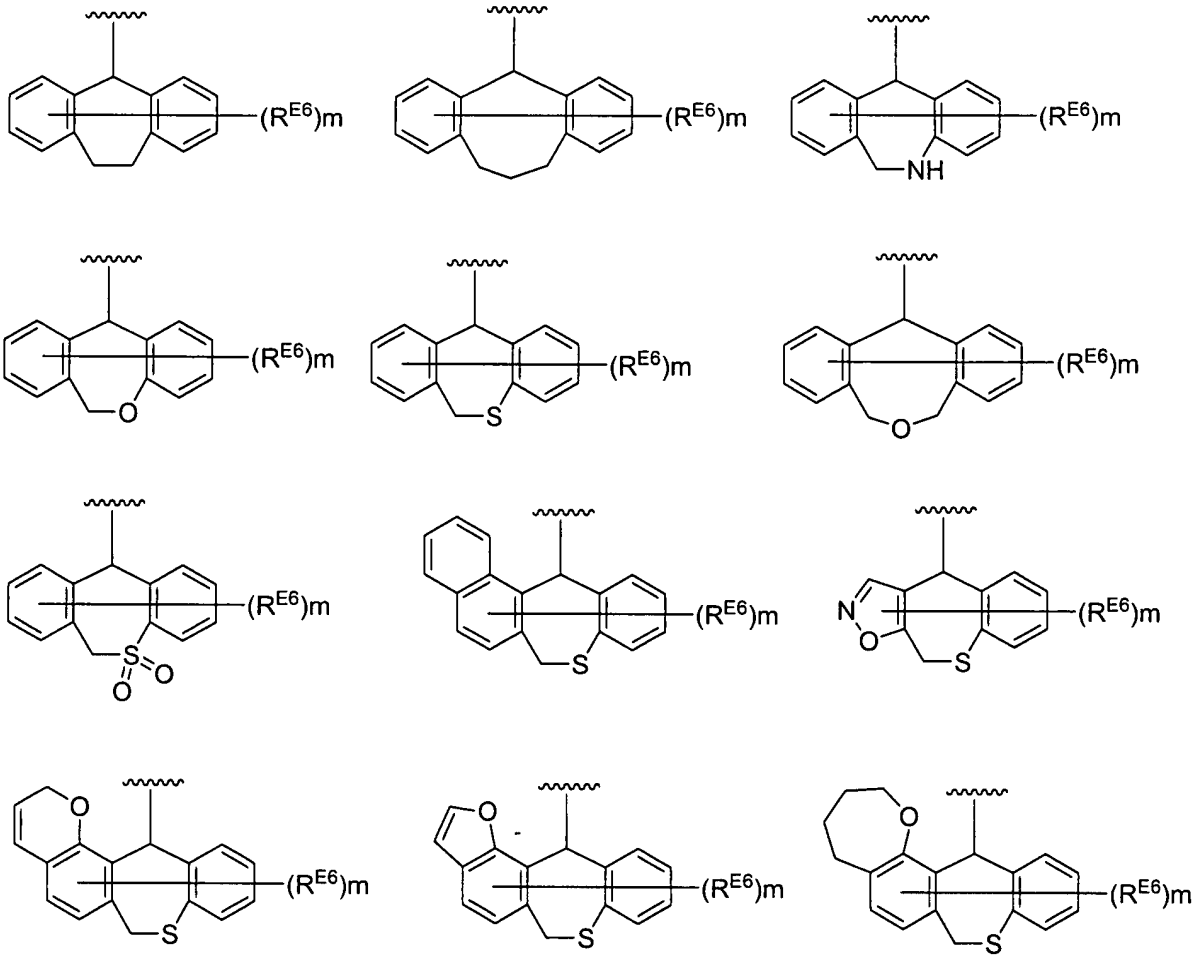
（取代基群 C、R^{D1}、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}、Y、及 Z 與項目 1 同意義）。

作為 R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{9a}、R^{10a}、及 R^{11a}中的較佳取代基之其他態樣，可舉例氫、二苯甲基、苄基、吲哚基甲基、環己基甲基、苯乙基、苄基硫甲基、3,5-二甲基異噁唑基、5-氯-3-乙基苯并硫苯基、4-氟苄基、甲基噻唑基甲基、環戊基甲基、4-甲氧基苄基、3-氟苄基、萘基甲基、甲基、3-三氟甲基苄基、吡啶基甲基、

4-甲基羰基胺基苄基、嘧啶基、異丁基、苯氧基乙基、甲氧基丙基、苯基丙基、以及以下之基

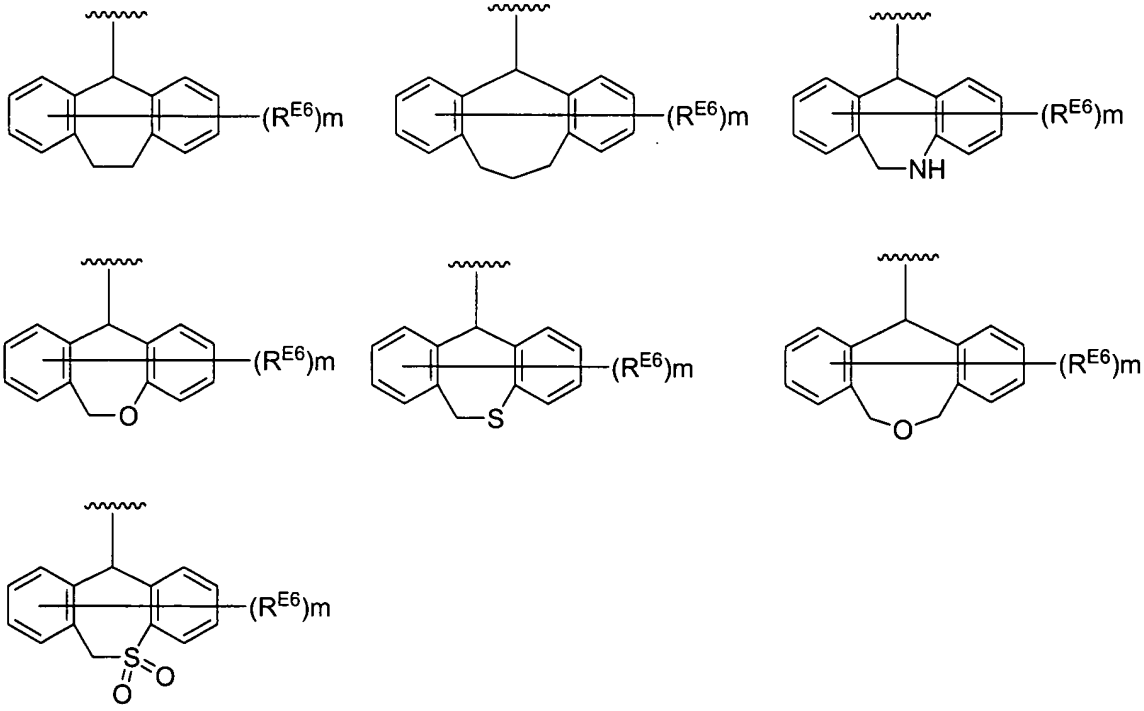























及



（式中，R^{E6}表示選自取代基群C之基，及m個之R^{E6}可為相同亦可為相異）等之可經取代基群C取代的3環或4環之縮合雜環式基等。

作為R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{9a}、R^{10a}、及R^{11a}中的更佳取代基之其他態樣，可舉例氫、二苯甲基、苄基、吲哚基甲基、環己基甲基、苯乙基、3,5-二甲基異噁唑基、5-氯-3-乙基苯并硫苯基、聯苯基甲基、4-氟苄基、甲基噻唑基甲基、環戊基甲基、4-甲氧基苄基、3-氟苄基、萘基甲基、甲基、3-三氟甲基苄基、吡啶基甲基、4-甲基羰基胺基苄基、嘧啶基、以及以下之基



（式中，R^{E6}表示選自取代基群C之基，及m個之R^{E6}可為相同亦可為相異）等。

1）作為B^1為$CR^{5a}R^{6a}$、及B^2為NR^{7a}之情形之較佳態樣，可舉例

R^{3a}及R^{7a}與鄰接的原子一起形成可經取代基群D取代的雜環的情形。

2）作為B^1為NR^{7a}、及B^2為$CR^{5a}R^{6a}$之情形之較佳態樣，可舉例

R^{3a}及R^{6a}與鄰接的原子一起形成可經取代基群D取代的雜環的情形。

3）作為B^1為$CR^{8a}R^{9a}$、及B^2為$CR^{10a}R^{11a}$之情形之較佳態樣，可舉例

R^{8a}及R^{10a}與鄰接的原子一起形成可經取代基群D取代的碳環或雜環的情形。

4）作為B^1為$CR^{8a}R^{9a}$、及B^2為$CR^{10a}R^{11a}$之情形之其他較佳態樣，可舉例

R^{3a} 及 R^{11a} 與鄰接的原子一起形成可經取代基群 D 取代的雜環的情形。

B^1 及 B^2 之任一者為 $CR^{5a}R^{6a}$，另一者為 NR^{7a}，

B^1 為 NR^{7a}，B^2 為 $CR^{5a}R^{6a}$ 的情形更佳。

B^1 及 B^2 之任一者為 $CR^{5a}R^{6a}$，另一者為 NR^{7a} 的情形，

R^{5a} 或 R^{6a} 之至少任一者為氫者較佳。更佳態樣為 R^{5a} 為氫、及 R^{6a} 為氫。此情形，R^{7a} 不為氫原子。

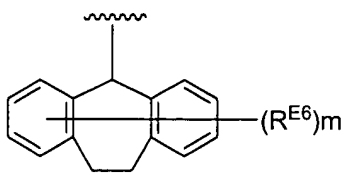
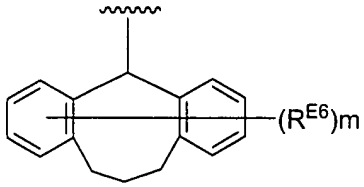
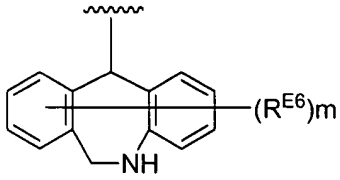
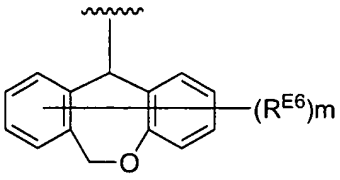
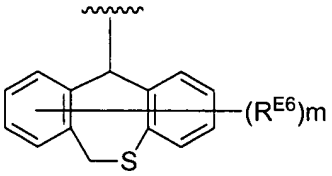
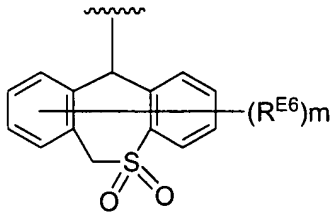
B^1 及 B^2 之特佳態樣係 B^1 為 NR^{7a}，B^2 為 $CR^{5a}R^{6a}$。

B^1 及 B^2 之最佳態樣係 B^1 為 NR^{7a}，B^2 為 CH_2。

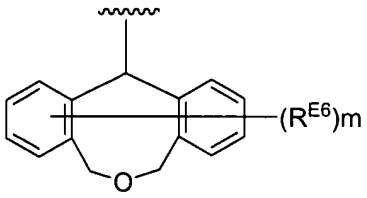
R^{7a} 之較佳態樣為可經取代基群 C 取代的碳環式基、可經取代基群 C 取代的碳環低級烷基、可經取代基群 C 取代的雜環式基、可經取代基群 C 取代的雜環低級烷基。

R^{7a} 之更佳態樣為環烷基、環烯基、芳基、非芳香族縮合碳環式基、雜芳基、非芳香族雜環式基、2 環之縮合雜環式基、3 環之縮合雜環式基、經 1 或 2 個之碳環式基取代的低級烷基、經 1 或 2 個之雜環式基取代的低級烷基。

R^{7a} 之更佳態樣為苄基、二苯甲基、4-氟苄基、p-甲氧基苄基、以及以下之基

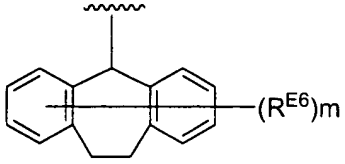
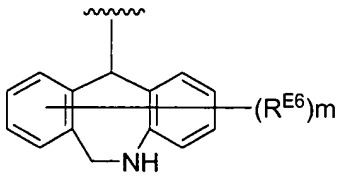
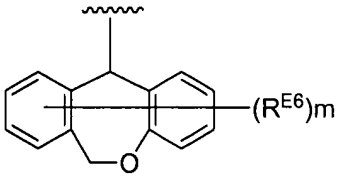







或

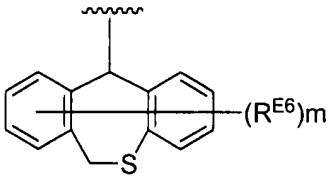


（式中，R^{E6}、及 m 與項目 1 同意義）。

R^{7a} 之特佳態樣為以下之基

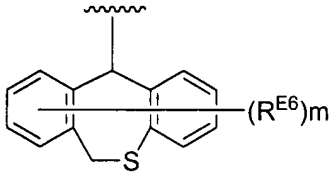




或



（式中，R^{E6}、及 m 與項目 1 同意義）。

R^{7a} 之最佳態樣為以下之基



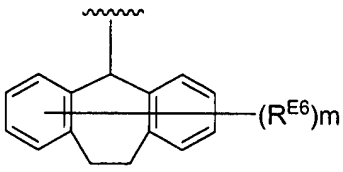
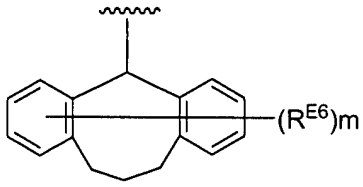
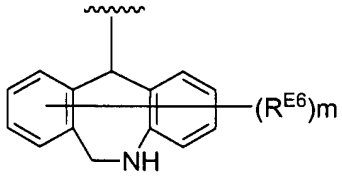
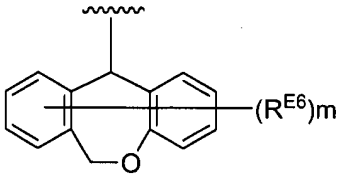
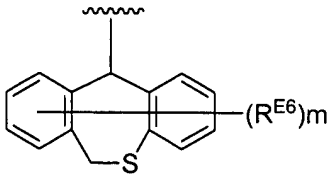
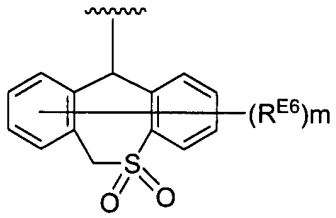
（式中，R^{E6}、及 m 與項目 1 同意義）。

B^1 為 $CR^{8a}R^{9a}$、及 B^2 為 $CR^{10a}R^{11a}$ 的情形，R^{9a} 及 R^{11a} 為氫較佳。R^{8a} 及 R^{10a} 之較佳態樣係任一者為氫。

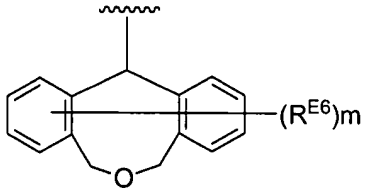
R^{9a}及R^{11a}為氫，且R^{8a}及R^{10a}之任一者為氫的情形，R^{8a}及R^{10a}之另一者之較佳態樣為以下之基

-Z-C(R^{E1})(R^{E2})(R^{E3})

或

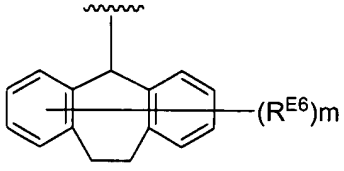
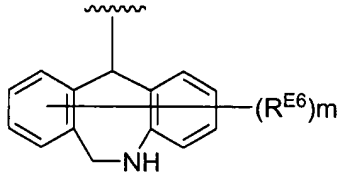
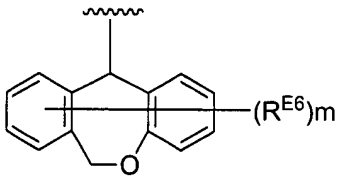
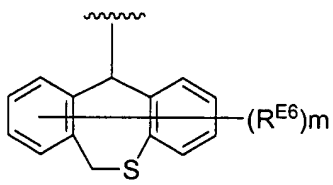







或



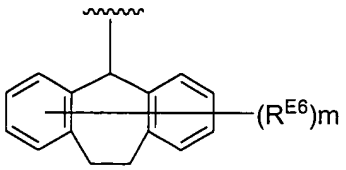
（式中，Z、R^{E1}、R^{E2}、R^{E3}、R^{E6}、及m與項目1同意義）。

R^{9a}及R^{11a}為氫，且R^{8a}及R^{10a}之任一者為氫時，R^{8a}及R^{10a}之另一者之更佳態樣為以下之基

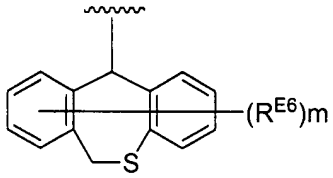





（式中，R^{E6}、m與項目1同意義）。

R^{9a}及R^{11a}為氫，且R^{8a}及R^{10a}之任一者為氫的情形時，R^{8a}及R^{10a}之另一者之最佳態樣為以下之基



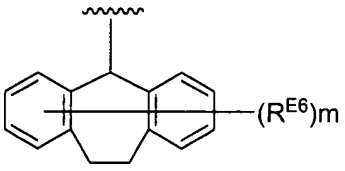
或

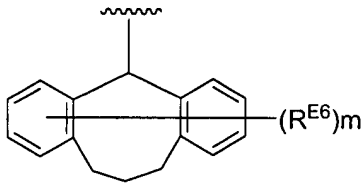


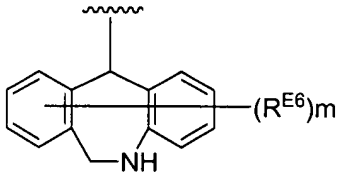
（式中，R^{E6}、m與項目1同意義）。

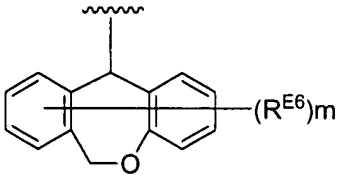
作為取代基群D中的較佳取代基，可舉例可經取代基群C取代的碳環式基、可經取代基群C取代的雜環式基、可經取代基群C取代的碳環低級烷基、及可經取代基群C取代的雜環低級烷基。

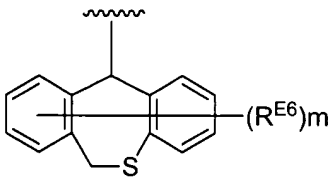
作為取代基群D中的較佳取代基之其他態樣，可舉例苄基、二苯甲基、4-氟苄基、p-甲氧基苄基、

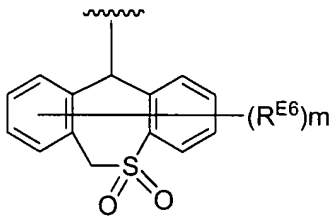




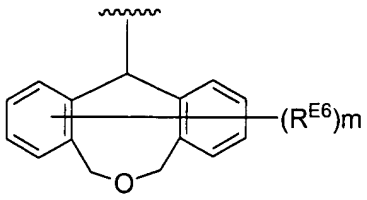








或



（式中，R^{E6}表示選自取代基群C之基，m個之R^{E6}可為相同亦可為相異）等。

作為R^{E6}之較佳取代基之例，可舉例鹵素、氰基、羥基、羧基、甲醯基、胺基、側氧基、硝基、低級烷基、

低級炔基、鹵低級烷基、低級烷氧基、低級烷基胺基、鹵低級烷氧基、碳環式基等。

作為 R^{E6} 之更佳取代基之例，可舉例氟原子、氯原子、溴原子、氰基、羥基、甲基、乙基、乙炔基、羥基甲基、異丙基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、環丙基、二甲基胺基、三氟甲基、側氧基、羧基。

作為 R^{E6} 之特佳取代基之例，可舉例氟原子、氯原子、溴原子、甲基、甲氧基、三氟甲基。

M之較佳態樣為0~6之整數，又更佳為0~3之整數，最佳為0~2之整數。

與本發明有關之化合物之特徵之一有如項目1中的式（I）所示之2個以上的環縮環的多環胺甲醯基吡啶酮衍生物之前藥及/或含有此等之組成物具有對依存cap的核酸內切酶之高抑制活性，且對流行性感冒感染症具有治療及/或預防效果的點。

與本發明有關之化合物之特徵係對式（I）中的 R^{1a}，經由適用如下述所示官能基，提升依存cap的核酸內切酶抑制活性的點。

官能基：氫、鹵素、羥基、羧基、氰基、甲醯基、可經取代基群C取代的低級烷基、可經取代基群C取代的低級烯基、可經取代基群C取代的低級炔基、可經取代基群C取代的低級烷氧基、可經取代基群C取代的低級烯氧基、可經取代基群C取代的低級烷基羰基、可經取代基群C取代的低級烷氧基羰基、可經取代基群C取代的碳環式基、可經取代基群C取代的碳環低級烷基、

可經取代基群C取代的碳環羰基、可經取代基群C取代的碳環氧基、可經取代基群C取代的碳環氧基羰基、可經取代基群C取代的雜環式基、可經取代基群C取代的雜環低級烷基、可經取代基群C取代的雜環羰基、可經取代基群C取代的雜環氧基、可經取代基群C取代的雜環氧基羰基、

$-Z-N(R^{A1})(R^{A2})$、

$-Z-N(R^{A3})-SO_2-(R^{A4})$、

$-Z-C(=O)-N(R^{A5})-SO_2-(R^{A6})$、

$-Z-N(R^{A7})-C(=O)-R^{A8}$、

$-Z-S-R^{A9}$、

$-Z-SO_2-R^{A10}$、

$-Z-S(=O)-R^{A11}$、

$-Z-N(R^{A12})-C(=O)-O-R^{A13}$、

$-Z-N(R^{A14})-C(=O)-N(R^{A15})(R^{A16})$、

$-Z-C(=O)-N(R^{A17})-C(=O)-N(R^{A18})(R^{A19})$、

或

$-Z-N(R^{A20})-C(=O)-C(=O)-R^{A21}$

（取代基群C、R^{A1}、R^{A2}、R^{A3}、R^{A5}、R^{A7}、R^{A8}、R^{A9}、R^{A12}、R^{A13}、R^{A14}、R^{A15}、R^{A16}、R^{A17}、R^{A18}、R^{A19}、R^{A20}、及R^{A21}與項目1同意義）

本發明之更佳化合物之特徵有對式（I）中的R^{1a}，經由適用如下述官能基，而提升依存cap的核酸內切酶抑制活性的點。

官能基：氫、鹵素、羥基、羧基、可經取代基群 C 取代的低級烷基、可經取代基群 C 取代的低級烯基、可經取代基群 C 取代的低級烷氧基、可經取代基群 C 取代的低級烷基羰基、可經取代基群 C 取代的低級烷氧基羰基、可經取代基群 C 取代的雜環式基、

$-Z-N(R^{A1})(R^{A2})$、

$-Z-N(R^{A7})-C(=O)-R^{A8}$、或

$-Z-N(R^{A12})-C(=O)-O-R^{A13}$

（取代基群 C、R^{A1}、R^{A2}、R^{A7}、R^{A8}、R^{A12}、R^{A13}、及 Z 與項目 1 同意義）。

本發明之更佳化合物之特徵有對式（I）中的 R^{1a}，經由適用如下述所示的官能基，而提升依存 cap 的核酸內切酶抑制活性的點。

官能基：氫、鹵素、羥基、羧基、可經取代基群 C 取代的低級烷基、可經取代基群 C 取代的低級烯基、可經取代基群 C 取代的低級烷氧基、可經取代基群 C 取代的低級烷基羰基、可經取代基群 C 取代的低級烷氧基羰基、可經取代基群 C 取代的雜環式基、或

$-Z-N(R^{A1})(R^{A2})$

（取代基群 C、R^{A1}、R^{A2}、及 Z 與項目 1 同意義）。

本發明之特佳化合物之特徵有對於式（I）中的 R^{1a}，經由適用如下述之官能基，而提升依存 cap 的核酸內切酶抑制活性的點。

官能基：氫、乙醯基、或羧基

與本發明有關之化合物之其他特徵有於式（I）中的B^1及/或B^2之碳原子上或氮原子上，經由導入1個或2個以上如下述的脂溶性官能基，而提升依存cap的核酸內切酶抑制活性的點。

脂溶性官能基：可經取代基群C取代的碳環式基、可經取代基群C取代的碳環低級烷基、可經取代基群C取代的碳環氧基低級烷基、可經取代基群C取代的碳環氧基羰基、可經取代基群C取代的雜環式基、可經取代基群C取代的雜環低級烷基、可經取代基群C取代的雜環氧基低級烷基、可經取代基群C取代的雜環氧基羰基

（取代基群C與項目1同意義）

本發明之更佳化合物之其他特徵有於式（I）中的B^1或B^2之碳原子上或氮原子上，經由導入1個如下述所示之脂溶性官能基，而提升依存cap的核酸內切酶抑制活性的點。

脂溶性官能基：可經取代基群C取代的碳環式基、可經取代基群C取代的碳環低級烷基、可經取代基群C取代的碳環氧基低級烷基、可經取代基群C取代的雜環式基、可經取代基群C取代的雜環低級烷基

（取代基群C與項目1同意義）

本發明之特佳化合物之其他特徵有於式（I）中的B^1或B^2之碳原子上或氮原子上經由導入1個如下述所示的脂溶性官能基，而提升依存cap的核酸內切酶抑制活性的點。

脂溶性官能基：可經取代基群 C 取代的碳環式基、可經取代基群 C 取代的雜環式基

（取代基群 C 與項目 1 同意義）。

本發明之較佳化合物之其他特徵有經由於式（I）中的 P^R 部導入形成前藥的基，投與活體後（例如，經口投與）會有效率地被體內吸收、顯示高藥效的點。

本發明之更佳化合物之其他特徵有經由於式（I）中的 P^R 部導入選自以下之式 a）~v）的基，投與後會有效率地被體內吸收、顯示高藥效的點。

a）-C（＝O）-P^{R0}、

b）-C（＝O）-P^{R1}、

c）-C（＝O）-L-O-P^{R1}、

d）-C（＝O）-L-O-L-O-P^{R1}、

e）-C（＝O）-L-O-C（＝O）-P^{R1}、

f）-C（＝O）-O-P^{R2}、

g）-C（＝O）-N（P^{R2}）$_2$、

h）-C（＝O）-O-L-O-P^{R2}、

i）-CH_2-O-P^{R3}、

j）-CH_2-O-L-O-P^{R3}、

k）-CH_2-O-C（＝O）-P^{R3}、

l）-CH_2-O-C（＝O）-O-P^{R3}、

m）-CH（-CH_3）-O-C（＝O）-O-P^{R3}、

n）-CH_2-O-C（＝O）-N（-K）-P^{R3}、

o）-CH_2-O-C（＝O）-O-L-O-P^{R3}、

p）-CH_2-O-C（＝O）-O-L-N（P^{R3}）$_2$、

q）$-CH_2-O-C(=O)-N(-K)-L-O-P^{R3}$、

r）$-CH_2-O-C(=O)-N(-K)-L-N(P^{R3})_2$、

s）$-CH_2-O-C(=O)-O-L-O-L-O-P^{R3}$、

t）$-CH_2-O-P(=O)(-OH)_2$、

u）$-CH_2-O-P(=O)(-OBn)_2$、

v）$-CH_2-P^{R4}$

（式中，L為直鏈或分枝狀之低級伸烷基，

K為氫、或直鏈或分枝狀之低級伸烷基，

P^{R0}為可經取代基群F取代的低級烷基，

P^{R1}為可經取代基群F取代的碳環式基、可經取代基群F取代的雜環式基、可經取代基群F取代的低級烷基胺基、可經取代基群F取代的低級烷硫基，

P^{R2}為可經取代基群F取代的低級烷基、可經取代基群F取代的碳環式基、可經取代基群F取代的雜環式基，

P^{R3}為可經取代基群F取代的低級烷基、可經取代基群F取代的碳環式基、可經取代基群F取代的雜環式基、可經取代基群F取代的低級烷基胺基、可經取代基群F取代的碳環低級烷基、可經取代基群F取代的雜環低級烷基、低級烷基矽烷基，

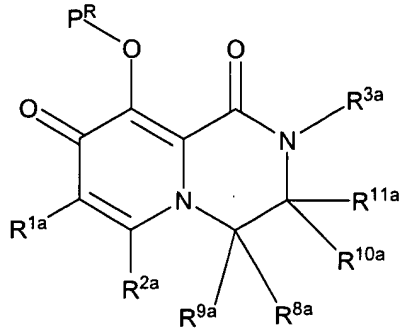
P^{R4}為可經取代基群F取代的碳環式基、可經取代基群F取代的雜環式基。

取代基群F；側氧基、低級烷基、羥基低級烷基、胺基、低級烷基胺基、碳環低級烷基、低級烷基羰基、鹵素、羥基、羧基、低級烷基羰基胺基、低級烷基羰氧基、低級烷氧基羰基、低級烷氧基、氰基、硝基）

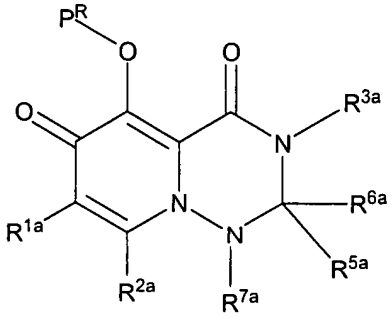
本發明之更佳化合物之其他特徵有如經由於式（I）中的 P^R 部導入表 1~8 中的 P-1~P-77 之基，而投與後會有效率地被體內吸收，顯示高藥效的點。

本發明之較佳實施態樣舉例如下。

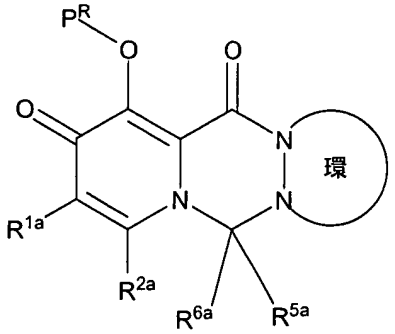
於式（III）、式（III'）、式（III''）、式（III'''）、式（III''''）、式（III'''''）：



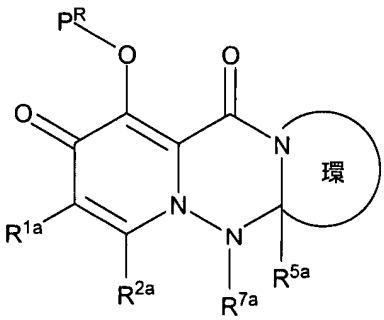
（III）



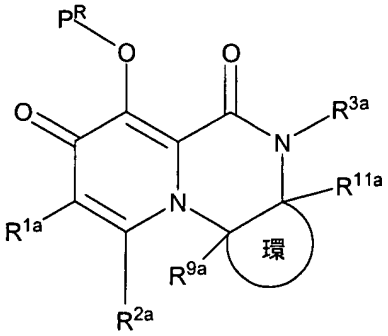
（III'）



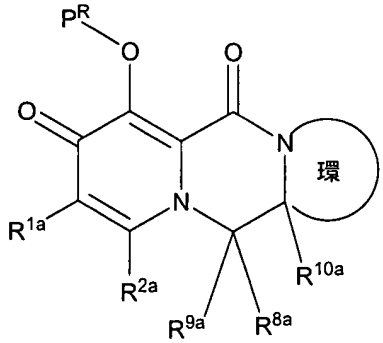
（III''）



（III'''）



（III''''）



（III'''''）

1）

R^{1a} 為氫的化合物（以下，R^{1a} 為 R1-1）、

R^{1a} 為羧基的化合物（以下，R^{1a} 為 R1-2）、

R^{1a} 為鹵素的化合物（以下，R^{1a} 為 R1-3）、

R^{1a}為羥基的化合物（以下，R^{1a}為R1-4）、

R^{1a}為可經取代基群C取代的低級烷基的化合物（以下，R^{1a}為R1-5）、

R^{1a}為可經取代基群C取代的低級烷基羰基的化合物（以下，R^{1a}為R1-6）、

R^{1a}為可經取代基群C取代的低級烷氧基羰基的化合物（以下，R^{1a}為R1-7）、

R^{1a}為胺基的化合物（以下，R^{1a}為R1-8）、

2）

R^{2a}為氫的化合物（以下，R^{2a}為R2-1）、

R^{2a}為可經取代基群C取代的低級烷基的化合物（以下，R^{2a}為R2-2）、

3）

R^{3a}為可經取代基群C取代的低級烷基的化合物（以下，R^{3a}為R3-1）、

R^{3a}為可經取代基群C取代的碳環低級烷基的化合物（以下，R^{3a}為R3-2）、

R^{3a}為可經取代基群C取代的雜環低級烷基的化合物（以下，R^{3a}為R3-3）、

R^{3a}為可經取代基群C取代的碳環式基的化合物（以下，R^{3a}為R3-4）、

R^{3a}為可經取代基群C取代的雜環式基的化合物（以下，R^{3a}為R3-5）、

4）

P^R為-C（＝O）-P^{R1}的化合物（以下，R^R為Pr-1）、

P^R 為 $-CH_2-O-C(=O)-P^{R3}$ 的化合物（以下，R^R 為 Pr-2）、

P^R 為 $-CH_2-O-C(=O)-O-P^{R3}$ 的化合物（以下，R^R 為 Pr-3）、

P^R 為 $-CH(-CH_3)-O-C(=O)-O-P^{R3}$、的化合物（以下，$R^R$ 為 Pr-4）、

（式中，各記號與上述同意義）。

於上述式（III'），

R^{7a} 為可經取代基群 C 取代的碳環式基，R^{5a}、及 R^{6a} 為氫的化合物（以下，為 R7-1）

R^{7a} 為可經取代基群 C 取代的雜環式基，R^{5a}、及 R^{6a} 為氫的化合物（以下，為 R7-2）

R^{7a} 為可經取代基群 C 取代的碳環低級烷基，R^{5a}、及 R^{6a} 為氫的化合物（以下，為 R7-3）、

於上述式（III），

R^{9a} 為可經取代基群 C 取代的碳環式基，R^{8a}、R^{10a}、及 R^{11a} 為氫的化合物（以下，為 R9-1）

R^{9a} 為可經取代基群 C 取代的雜環式基，R^{8a}、R^{10a}、及 R^{11a} 為氫的化合物（以下，為 R9-2）

R^{9a} 為可經取代基群 C 取代的碳環低級烷基，R^{8a}、R^{10a}、及 R^{11a} 為氫的化合物（以下，為 R9-3）

其中取代基群 C 係指選自鹵素、氰基、羥基、羧基、甲醯基、胺基、側氧基、硝基、低級烷基、鹵低級烷基、低級烷氧基、碳環式基、雜環式基、碳環低級烷氧基、雜環低級烷氧基、鹵低級烷氧基、低級烷氧基低級烷基、

低級烷氧基低級烷氧基、低級烷基羰基、低級烷氧基羰基、低級烷基胺基、低級烷基羰基胺基、低級烷基胺基羰基、低級烷基磺醯基、及低級烷基磺醯基胺基組成之取代基群之至少1者。

於上述式(III')，R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、P^R以及(R^{5a}、R^{6a}、及R^{7a})之組合為以下者的化合物。

(R1-1, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-1)、(R1-1, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-2)、(R1-1, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-3)、(R1-1, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-1)、(R1-1, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-2)、(R1-1, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-3)、(R1-1, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-1)、(R1-1, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-2)、(R1-1, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-3)、(R1-1, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-1)、(R1-1, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-2)、(R1-1, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-3)、(R1-1, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-1)、(R1-1, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-2)、(R1-1, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-3)、(R1-1, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-1)、(R1-1, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-2)、(R1-1, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-3)、(R1-1, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-1)、(R1-1, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-2)、(R1-1, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-3)、(R1-1, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-1)、(R1-1, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-2)、(R1-1, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-3)、(R1-1, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-1)、(R1-1, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-2)、(R1-1, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-3)、(R1-1, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-1)、(R1-1, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-2)、(R1-1, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-3)、(R1-1, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-1)、(R1-1, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-2)、(R1-1, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-3)、(R1-1, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-1)、

(R1-1, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-2)、(R1-1, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-3)、(R1-1, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-1)、(R1-1, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-2)、(R1-1, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-3)、(R1-1, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-1)、(R1-1, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-2)、(R1-1, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-3)、(R1-1, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-1)、(R1-1, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-2)、(R1-1, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-3)、(R1-1, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-1)、(R1-1, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-2)、(R1-1, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-3)、(R1-1, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-1)、(R1-1, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-2)、(R1-1, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-3)、(R1-1, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-1)、(R1-1, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-2)、(R1-1, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-3)、(R1-1, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-1)、(R1-1, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-2)、(R1-1, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-3)、(R1-1, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-1)、(R1-1, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-2)、(R1-1, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-3)、(R1-1, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-1)、(R1-1, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-2)、(R1-1, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-3)、(R1-1, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-1)、(R1-1, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-2)、(R1-1, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-3)、(R1-1, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-1)、(R1-1, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-2)、(R1-1, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-3)、(R1-1, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-1)、(R1-1, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-2)、(R1-1, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-3)、(R1-1, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-1)、(R1-1, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-2)、(R1-1, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-3)、(R1-1, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-1)、(R1-1, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-2)、(R1-1, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-3)、(R1-1, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-1)、

(R1-1, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-2)、(R1-1, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-3)、(R1-1, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-1)、(R1-1, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-2)、(R1-1, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-3)、(R1-1, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-1)、(R1-1, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-2)、(R1-1, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-3)、(R1-1, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-1)、(R1-1, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-2)、(R1-1, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-3)、(R1-1, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-1)、(R1-1, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-2)、(R1-1, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-3)、(R1-1, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-1)、(R1-1, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-2)、(R1-1, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-3)、(R1-1, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-1)、(R1-1, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-2)、(R1-1, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-3)、(R1-1, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-1)、(R1-1, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-2)、(R1-1, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-3)、(R1-1, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-1)、(R1-1, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-2)、(R1-1, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-3)、(R1-1, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-1)、(R1-1, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-2)、(R1-1, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-3)、(R1-1, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-1)、(R1-1, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-2)、(R1-1, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-3)、(R1-1, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-1)、(R1-1, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-2)、(R1-1, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-3)、(R1-1, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-1)、(R1-1, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-2)、(R1-1, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-3)、(R1-1, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-1)、(R1-1, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-2)、(R1-1, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-3)、

(R1-2, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-1)、(R1-2, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-2)、(R1-2, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-3)、(R1-2, R2-1,

R3-1, Pr-2, R7-1)、(R1-2, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-2)、(R1-2, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-3)、(R1-2, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-1)、(R1-2, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-2)、(R1-2, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-3)、(R1-2, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-1)、(R1-2, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-2)、(R1-2, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-3)、(R1-2, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-1)、(R1-2, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-2)、(R1-2, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-3)、(R1-2, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-1)、(R1-2, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-2)、(R1-2, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-3)、(R1-2, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-1)、(R1-2, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-2)、(R1-2, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-3)、(R1-2, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-1)、(R1-2, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-2)、(R1-2, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-3)、(R1-2, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-1)、(R1-2, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-2)、(R1-2, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-3)、(R1-2, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-1)、(R1-2, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-2)、(R1-2, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-3)、(R1-2, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-1)、(R1-2, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-2)、(R1-2, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-3)、(R1-2, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-1)、(R1-2, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-2)、(R1-2, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-3)、(R1-2, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-1)、(R1-2, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-2)、(R1-2, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-3)、(R1-2, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-1)、(R1-2, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-2)、(R1-2, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-3)、(R1-2, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-1)、(R1-2, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-2)、(R1-2, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-3)、(R1-2, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-1)、(R1-2, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-2)、(R1-2, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-3)、(R1-2, R2-1,

R3-5, Pr-1, R7-1)、(R1-2, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-2)、(R1-2, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-3)、(R1-2, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-1)、(R1-2, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-2)、(R1-2, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-3)、(R1-2, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-1)、(R1-2, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-2)、(R1-2, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-3)、(R1-2, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-1)、(R1-2, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-2)、(R1-2, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-3)、(R1-2, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-1)、(R1-2, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-2)、(R1-2, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-3)、(R1-2, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-1)、(R1-2, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-2)、(R1-2, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-3)、(R1-2, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-1)、(R1-2, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-2)、(R1-2, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-3)、(R1-2, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-1)、(R1-2, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-2)、(R1-2, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-3)、(R1-2, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-1)、(R1-2, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-2)、(R1-2, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-3)、(R1-2, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-1)、(R1-2, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-2)、(R1-2, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-3)、(R1-2, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-1)、(R1-2, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-2)、(R1-2, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-3)、(R1-2, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-1)、(R1-2, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-2)、(R1-2, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-3)、(R1-2, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-1)、(R1-2, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-2)、(R1-2, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-3)、(R1-2, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-1)、(R1-2, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-2)、(R1-2, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-3)、(R1-2, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-1)、(R1-2, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-2)、(R1-2, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-3)、(R1-2, R2-2,

R3-3, Pr-4, R7-1)、(R1-2, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-2)、(R1-2, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-3)、(R1-2, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-1)、(R1-2, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-2)、(R1-2, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-3)、(R1-2, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-1)、(R1-2, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-2)、(R1-2, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-3)、(R1-2, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-1)、(R1-2, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-2)、(R1-2, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-3)、(R1-2, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-1)、(R1-2, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-2)、(R1-2, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-3)、(R1-2, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-1)、(R1-2, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-2)、(R1-2, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-3)、(R1-2, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-1)、(R1-2, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-2)、(R1-2, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-3)、(R1-2, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-1)、(R1-2, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-2)、(R1-2, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-3)、(R1-2, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-1)、(R1-2, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-2)、(R1-2, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-3)、

(R1-3, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-1)、(R1-3, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-2)、(R1-3, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-3)、(R1-3, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-1)、(R1-3, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-2)、(R1-3, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-3)、(R1-3, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-1)、(R1-3, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-2)、(R1-3, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-3)、(R1-3, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-1)、(R1-3, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-2)、(R1-3, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-3)、(R1-3, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-1)、(R1-3, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-2)、(R1-3, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-3)、(R1-3, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-1)、(R1-3, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-2)、(R1-3, R2-1, R3-2, Pr-2,

R7-3)、(R1-3, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-1)、(R1-3, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-2)、(R1-3, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-3)、(R1-3, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-1)、(R1-3, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-2)、(R1-3, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-3)、(R1-3, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-1)、(R1-3, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-2)、(R1-3, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-3)、(R1-3, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-1)、(R1-3, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-2)、(R1-3, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-3)、(R1-3, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-1)、(R1-3, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-2)、(R1-3, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-3)、(R1-3, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-1)、(R1-3, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-2)、(R1-3, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-3)、(R1-3, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-1)、(R1-3, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-2)、(R1-3, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-3)、(R1-3, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-1)、(R1-3, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-2)、(R1-3, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-3)、(R1-3, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-1)、(R1-3, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-2)、(R1-3, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-3)、(R1-3, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-1)、(R1-3, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-2)、(R1-3, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-3)、(R1-3, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-1)、(R1-3, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-2)、(R1-3, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-3)、(R1-3, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-1)、(R1-3, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-2)、(R1-3, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-3)、(R1-3, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-1)、(R1-3, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-2)、(R1-3, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-3)、(R1-3, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-1)、(R1-3, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-2)、(R1-3, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-3)、(R1-3, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-1)、(R1-3, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-2)、(R1-3, R2-2, R3-1, Pr-1,

R7-3)、(R1-3, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-1)、(R1-3, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-2)、(R1-3, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-3)、(R1-3, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-1)、(R1-3, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-2)、(R1-3, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-3)、(R1-3, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-1)、(R1-3, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-2)、(R1-3, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-3)、(R1-3, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-1)、(R1-3, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-2)、(R1-3, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-3)、(R1-3, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-1)、(R1-3, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-2)、(R1-3, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-3)、(R1-3, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-1)、(R1-3, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-2)、(R1-3, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-3)、(R1-3, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-1)、(R1-3, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-2)、(R1-3, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-3)、(R1-3, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-1)、(R1-3, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-2)、(R1-3, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-3)、(R1-3, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-1)、(R1-3, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-2)、(R1-3, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-3)、(R1-3, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-1)、(R1-3, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-2)、(R1-3, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-3)、(R1-3, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-1)、(R1-3, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-2)、(R1-3, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-3)、(R1-3, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-1)、(R1-3, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-2)、(R1-3, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-3)、(R1-3, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-1)、(R1-3, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-2)、(R1-3, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-3)、(R1-3, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-1)、(R1-3, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-2)、(R1-3, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-3)、(R1-3, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-1)、(R1-3, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-2)、(R1-3, R2-2, R3-4, Pr-4,

R7-3)、(R1-3, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-1)、(R1-3, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-2)、(R1-3, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-3)、(R1-3, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-1)、(R1-3, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-2)、(R1-3, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-3)、(R1-3, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-1)、(R1-3, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-2)、(R1-3, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-3)、(R1-3, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-1)、(R1-3, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-2)、(R1-3, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-3)、

(R1-4, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-1)、(R1-4, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-2)、(R1-4, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-3)、(R1-4, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-1)、(R1-4, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-2)、(R1-4, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-3)、(R1-4, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-1)、(R1-4, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-2)、(R1-4, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-3)、(R1-4, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-1)、(R1-4, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-2)、(R1-4, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-3)、(R1-4, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-1)、(R1-4, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-2)、(R1-4, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-3)、(R1-4, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-1)、(R1-4, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-2)、(R1-4, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-3)、(R1-4, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-1)、(R1-4, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-2)、(R1-4, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-3)、(R1-4, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-1)、(R1-4, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-2)、(R1-4, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-3)、(R1-4, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-1)、(R1-4, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-2)、(R1-4, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-3)、(R1-4, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-1)、(R1-4, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-2)、(R1-4, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-3)、(R1-4, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-1)、(R1-4, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-2)、(R1-4,

R2-1, R3-3, Pr-3, R7-3)、(R1-4, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-1)、(R1-4, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-2)、(R1-4, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-3)、(R1-4, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-1)、(R1-4, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-2)、(R1-4, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-3)、(R1-4, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-1)、(R1-4, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-2)、(R1-4, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-3)、(R1-4, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-1)、(R1-4, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-2)、(R1-4, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-3)、(R1-4, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-1)、(R1-4, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-2)、(R1-4, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-3)、(R1-4, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-1)、(R1-4, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-2)、(R1-4, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-3)、(R1-4, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-1)、(R1-4, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-2)、(R1-4, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-3)、(R1-4, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-1)、(R1-4, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-2)、(R1-4, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-3)、(R1-4, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-1)、(R1-4, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-2)、(R1-4, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-3)、(R1-4, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-1)、(R1-4, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-2)、(R1-4, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-3)、(R1-4, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-1)、(R1-4, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-2)、(R1-4, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-3)、(R1-4, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-1)、(R1-4, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-2)、(R1-4, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-3)、(R1-4, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-1)、(R1-4, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-2)、(R1-4, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-3)、(R1-4, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-1)、(R1-4, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-2)、(R1-4, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-3)、(R1-4, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-1)、(R1-4, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-2)、(R1-4,

R2-2, R3-2, Pr-2, R7-3)、(R1-4, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-1)、(R1-4, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-2)、(R1-4, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-3)、(R1-4, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-1)、(R1-4, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-2)、(R1-4, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-3)、(R1-4, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-1)、(R1-4, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-2)、(R1-4, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-3)、(R1-4, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-1)、(R1-4, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-2)、(R1-4, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-3)、(R1-4, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-1)、(R1-4, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-2)、(R1-4, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-3)、(R1-4, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-1)、(R1-4, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-2)、(R1-4, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-3)、(R1-4, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-1)、(R1-4, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-2)、(R1-4, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-3)、(R1-4, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-1)、(R1-4, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-2)、(R1-4, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-3)、(R1-4, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-1)、(R1-4, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-2)、(R1-4, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-3)、(R1-4, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-1)、(R1-4, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-2)、(R1-4, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-3)、(R1-4, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-1)、(R1-4, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-2)、(R1-4, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-3)、(R1-4, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-1)、(R1-4, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-2)、(R1-4, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-3)、(R1-4, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-1)、(R1-4, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-2)、(R1-4, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-3)、(R1-4, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-1)、(R1-4, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-2)、(R1-4, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-3)、

(R1-5, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-1)、(R1-5, R2-1, R3-1,

Pr-1, R7-2)、(R1-5, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-3)、(R1-5, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-1)、(R1-5, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-2)、(R1-5, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-3)、(R1-5, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-1)、(R1-5, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-2)、(R1-5, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-3)、(R1-5, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-1)、(R1-5, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-2)、(R1-5, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-3)、(R1-5, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-1)、(R1-5, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-2)、(R1-5, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-3)、(R1-5, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-1)、(R1-5, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-2)、(R1-5, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-3)、(R1-5, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-1)、(R1-5, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-2)、(R1-5, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-3)、(R1-5, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-1)、(R1-5, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-2)、(R1-5, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-3)、(R1-5, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-1)、(R1-5, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-2)、(R1-5, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-3)、(R1-5, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-1)、(R1-5, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-2)、(R1-5, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-3)、(R1-5, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-1)、(R1-5, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-2)、(R1-5, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-3)、(R1-5, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-1)、(R1-5, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-2)、(R1-5, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-3)、(R1-5, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-1)、(R1-5, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-2)、(R1-5, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-3)、(R1-5, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-1)、(R1-5, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-2)、(R1-5, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-3)、(R1-5, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-1)、(R1-5, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-2)、(R1-5, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-3)、(R1-5, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-1)、(R1-5, R2-1, R3-4,

Pr-4, R7-2)、(R1-5, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-3)、(R1-5, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-1)、(R1-5, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-2)、(R1-5, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-3)、(R1-5, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-1)、(R1-5, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-2)、(R1-5, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-3)、(R1-5, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-1)、(R1-5, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-2)、(R1-5, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-3)、(R1-5, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-1)、(R1-5, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-2)、(R1-5, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-3)、(R1-5, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-1)、(R1-5, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-2)、(R1-5, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-3)、(R1-5, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-1)、(R1-5, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-2)、(R1-5, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-3)、(R1-5, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-1)、(R1-5, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-2)、(R1-5, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-3)、(R1-5, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-1)、(R1-5, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-2)、(R1-5, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-3)、(R1-5, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-1)、(R1-5, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-2)、(R1-5, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-3)、(R1-5, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-1)、(R1-5, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-2)、(R1-5, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-3)、(R1-5, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-1)、(R1-5, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-2)、(R1-5, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-3)、(R1-5, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-1)、(R1-5, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-2)、(R1-5, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-3)、(R1-5, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-1)、(R1-5, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-2)、(R1-5, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-3)、(R1-5, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-1)、(R1-5, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-2)、(R1-5, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-3)、(R1-5, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-1)、(R1-5, R2-2, R3-3,

Pr-3, R7-2)、(R1-5, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-3)、(R1-5, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-1)、(R1-5, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-2)、(R1-5, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-3)、(R1-5, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-1)、(R1-5, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-2)、(R1-5, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-3)、(R1-5, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-1)、(R1-5, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-2)、(R1-5, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-3)、(R1-5, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-1)、(R1-5, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-2)、(R1-5, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-3)、(R1-5, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-1)、(R1-5, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-2)、(R1-5, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-3)、(R1-5, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-1)、(R1-5, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-2)、(R1-5, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-3)、(R1-5, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-1)、(R1-5, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-2)、(R1-5, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-3)、(R1-5, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-1)、(R1-5, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-2)、(R1-5, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-3)、(R1-5, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-1)、(R1-5, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-2)、(R1-5, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-3)、

(R1-6, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-1)、(R1-6, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-2)、(R1-6, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-3)、(R1-6, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-1)、(R1-6, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-2)、(R1-6, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-3)、(R1-6, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-1)、(R1-6, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-2)、(R1-6, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-3)、(R1-6, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-1)、(R1-6, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-2)、(R1-6, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-3)、(R1-6, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-1)、(R1-6, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-2)、(R1-6, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-3)、(R1-6, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-1)、

(R1-6, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-2)、(R1-6, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-3)、(R1-6, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-1)、(R1-6, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-2)、(R1-6, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-3)、(R1-6, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-1)、(R1-6, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-2)、(R1-6, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-3)、(R1-6, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-1)、(R1-6, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-2)、(R1-6, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-3)、(R1-6, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-1)、(R1-6, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-2)、(R1-6, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-3)、(R1-6, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-1)、(R1-6, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-2)、(R1-6, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-3)、(R1-6, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-1)、(R1-6, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-2)、(R1-6, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-3)、(R1-6, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-1)、(R1-6, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-2)、(R1-6, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-3)、(R1-6, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-1)、(R1-6, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-2)、(R1-6, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-3)、(R1-6, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-1)、(R1-6, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-2)、(R1-6, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-3)、(R1-6, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-1)、(R1-6, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-2)、(R1-6, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-3)、(R1-6, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-1)、(R1-6, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-2)、(R1-6, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-3)、(R1-6, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-1)、(R1-6, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-2)、(R1-6, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-3)、(R1-6, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-1)、(R1-6, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-2)、(R1-6, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-3)、(R1-6, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-1)、(R1-6, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-2)、(R1-6, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-3)、(R1-6, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-1)、

(R1-6, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-2)、(R1-6, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-3)、(R1-6, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-1)、(R1-6, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-2)、(R1-6, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-3)、(R1-6, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-1)、(R1-6, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-2)、(R1-6, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-3)、(R1-6, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-1)、(R1-6, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-2)、(R1-6, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-3)、(R1-6, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-1)、(R1-6, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-2)、(R1-6, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-3)、(R1-6, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-1)、(R1-6, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-2)、(R1-6, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-3)、(R1-6, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-1)、(R1-6, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-2)、(R1-6, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-3)、(R1-6, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-1)、(R1-6, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-2)、(R1-6, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-3)、(R1-6, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-1)、(R1-6, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-2)、(R1-6, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-3)、(R1-6, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-1)、(R1-6, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-2)、(R1-6, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-3)、(R1-6, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-1)、(R1-6, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-2)、(R1-6, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-3)、(R1-6, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-1)、(R1-6, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-2)、(R1-6, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-3)、(R1-6, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-1)、(R1-6, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-2)、(R1-6, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-3)、(R1-6, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-1)、(R1-6, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-2)、(R1-6, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-3)、(R1-6, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-1)、(R1-6, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-2)、(R1-6, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-3)、(R1-6, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-1)、

(R1-6, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-2)、(R1-6, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-3)、(R1-6, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-1)、(R1-6, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-2)、(R1-6, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-3)、(R1-6, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-1)、(R1-6, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-2)、(R1-6, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-3)、(R1-6, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-1)、(R1-6, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-2)、(R1-6, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-3)、(R1-6, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-1)、(R1-6, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-2)、(R1-6, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-3)、

(R1-7, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-1)、(R1-7, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-2)、(R1-7, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-3)、(R1-7, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-1)、(R1-7, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-2)、(R1-7, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-3)、(R1-7, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-1)、(R1-7, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-2)、(R1-7, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-3)、(R1-7, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-1)、(R1-7, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-2)、(R1-7, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-3)、(R1-7, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-1)、(R1-7, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-2)、(R1-7, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-3)、(R1-7, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-1)、(R1-7, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-2)、(R1-7, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-3)、(R1-7, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-1)、(R1-7, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-2)、(R1-7, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-3)、(R1-7, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-1)、(R1-7, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-2)、(R1-7, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-3)、(R1-7, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-1)、(R1-7, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-2)、(R1-7, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-3)、(R1-7, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-1)、(R1-7, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-2)、(R1-7, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-3)、(R1-7, R2-1,

R3-3, Pr-3, R7-1)、(R1-7, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-2)、(R1-7, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-3)、(R1-7, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-1)、(R1-7, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-2)、(R1-7, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-3)、(R1-7, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-1)、(R1-7, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-2)、(R1-7, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-3)、(R1-7, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-1)、(R1-7, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-2)、(R1-7, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-3)、(R1-7, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-1)、(R1-7, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-2)、(R1-7, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-3)、(R1-7, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-1)、(R1-7, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-2)、(R1-7, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-3)、(R1-7, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-1)、(R1-7, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-2)、(R1-7, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-3)、(R1-7, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-1)、(R1-7, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-2)、(R1-7, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-3)、(R1-7, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-1)、(R1-7, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-2)、(R1-7, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-3)、(R1-7, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-1)、(R1-7, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-2)、(R1-7, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-3)、(R1-7, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-1)、(R1-7, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-2)、(R1-7, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-3)、(R1-7, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-1)、(R1-7, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-2)、(R1-7, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-3)、(R1-7, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-1)、(R1-7, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-2)、(R1-7, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-3)、(R1-7, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-1)、(R1-7, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-2)、(R1-7, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-3)、(R1-7, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-1)、(R1-7, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-2)、(R1-7, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-3)、(R1-7, R2-2,

R3-2, Pr-2, R7-1)、(R1-7, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-2)、(R1-7, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-3)、(R1-7, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-1)、(R1-7, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-2)、(R1-7, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-3)、(R1-7, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-1)、(R1-7, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-2)、(R1-7, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-3)、(R1-7, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-1)、(R1-7, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-2)、(R1-7, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-3)、(R1-7, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-1)、(R1-7, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-2)、(R1-7, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-3)、(R1-7, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-1)、(R1-7, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-2)、(R1-7, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-3)、(R1-7, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-1)、(R1-7, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-2)、(R1-7, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-3)、(R1-7, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-1)、(R1-7, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-2)、(R1-7, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-3)、(R1-7, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-1)、(R1-7, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-2)、(R1-7, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-3)、(R1-7, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-1)、(R1-7, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-2)、(R1-7, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-3)、(R1-7, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-1)、(R1-7, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-2)、(R1-7, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-3)、(R1-7, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-1)、(R1-7, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-2)、(R1-7, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-3)、(R1-7, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-1)、(R1-7, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-2)、(R1-7, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-3)、(R1-7, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-1)、(R1-7, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-2)、(R1-7, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-3)、(R1-7, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-1)、(R1-7, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-2)、(R1-7, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-3)、

(R1-8, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-1)、(R1-8, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-2)、(R1-8, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-3)、(R1-8, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-1)、(R1-8, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-2)、(R1-8, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-3)、(R1-8, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-1)、(R1-8, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-2)、(R1-8, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-3)、(R1-8, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-1)、(R1-8, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-2)、(R1-8, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-3)、(R1-8, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-1)、(R1-8, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-2)、(R1-8, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-3)、(R1-8, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-1)、(R1-8, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-2)、(R1-8, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-3)、(R1-8, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-1)、(R1-8, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-2)、(R1-8, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-3)、(R1-8, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-1)、(R1-8, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-2)、(R1-8, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-3)、(R1-8, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-1)、(R1-8, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-2)、(R1-8, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-3)、(R1-8, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-1)、(R1-8, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-2)、(R1-8, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-3)、(R1-8, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-1)、(R1-8, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-2)、(R1-8, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-3)、(R1-8, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-1)、(R1-8, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-2)、(R1-8, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-3)、(R1-8, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-1)、(R1-8, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-2)、(R1-8, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-3)、(R1-8, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-1)、(R1-8, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-2)、(R1-8, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-3)、(R1-8, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-1)、(R1-8, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-2)、(R1-8, R2-1, R3-4, Pr-3,

R7-3)、(R1-8, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-1)、(R1-8, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-2)、(R1-8, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-3)、(R1-8, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-1)、(R1-8, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-2)、(R1-8, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-3)、(R1-8, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-1)、(R1-8, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-2)、(R1-8, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-3)、(R1-8, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-1)、(R1-8, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-2)、(R1-8, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-3)、(R1-8, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-1)、(R1-8, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-2)、(R1-8, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-3)、(R1-8, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-1)、(R1-8, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-2)、(R1-8, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-3)、(R1-8, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-1)、(R1-8, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-2)、(R1-8, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-3)、(R1-8, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-1)、(R1-8, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-2)、(R1-8, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-3)、(R1-8, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-1)、(R1-8, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-2)、(R1-8, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-3)、(R1-8, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-1)、(R1-8, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-2)、(R1-8, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-3)、(R1-8, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-1)、(R1-8, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-2)、(R1-8, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-3)、(R1-8, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-1)、(R1-8, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-2)、(R1-8, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-3)、(R1-8, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-1)、(R1-8, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-2)、(R1-8, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-3)、(R1-8, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-1)、(R1-8, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-2)、(R1-8, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-3)、(R1-8, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-1)、(R1-8, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-2)、(R1-8, R2-2, R3-3, Pr-2,

R7-3)、(R1-8, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-1)、(R1-8, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-2)、(R1-8, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-3)、(R1-8, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-1)、(R1-8, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-2)、(R1-8, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-3)、(R1-8, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-1)、(R1-8, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-2)、(R1-8, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-3)、(R1-8, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-1)、(R1-8, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-2)、(R1-8, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-3)、(R1-8, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-1)、(R1-8, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-2)、(R1-8, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-3)、(R1-8, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-1)、(R1-8, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-2)、(R1-8, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-3)、(R1-8, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-1)、(R1-8, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-2)、(R1-8, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-3)、(R1-8, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-1)、(R1-8, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-2)、(R1-8, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-3)、(R1-8, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-1)、(R1-8, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-2)、(R1-8, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-3)、(R1-8, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-1)、(R1-8, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-2)、(R1-8, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-3)。

於上述式（III），R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、P^R 以及（R^{8a}、R^{9a}、R^{10a}、及 R^{11a}）之組合為以下者的化合物。

(R1-1, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-1)、(R1-1, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-2)、(R1-1, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-3)、(R1-1, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-1)、(R1-1, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-2)、(R1-1, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-3)、(R1-1, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-1)、(R1-1, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-2)、(R1-1, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-3)、(R1-1, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-1)、(R1-1, R2-1, R3-1,

Pr-4, R9-2)、(R1-1, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-3)、(R1-1, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-1)、(R1-1, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-2)、(R1-1, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-3)、(R1-1, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-1)、(R1-1, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-2)、(R1-1, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-3)、(R1-1, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-1)、(R1-1, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-2)、(R1-1, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-3)、(R1-1, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-1)、(R1-1, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-2)、(R1-1, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-3)、(R1-1, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-1)、(R1-1, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-2)、(R1-1, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-3)、(R1-1, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-1)、(R1-1, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-2)、(R1-1, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-3)、(R1-1, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-1)、(R1-1, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-2)、(R1-1, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-3)、(R1-1, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-1)、(R1-1, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-2)、(R1-1, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-3)、(R1-1, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-1)、(R1-1, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-2)、(R1-1, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-3)、(R1-1, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-1)、(R1-1, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-2)、(R1-1, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-3)、(R1-1, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-1)、(R1-1, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-2)、(R1-1, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-3)、(R1-1, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-1)、(R1-1, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-2)、(R1-1, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-3)、(R1-1, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-1)、(R1-1, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-2)、(R1-1, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-3)、(R1-1, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-1)、(R1-1, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-2)、(R1-1, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-3)、(R1-1, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-1)、(R1-1, R2-1, R3-5,

Pr-3, R9-2)、(R1-1, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-3)、(R1-1, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-1)、(R1-1, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-2)、(R1-1, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-3)、(R1-1, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-1)、(R1-1, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-2)、(R1-1, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-3)、(R1-1, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-1)、(R1-1, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-2)、(R1-1, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-3)、(R1-1, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-1)、(R1-1, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-2)、(R1-1, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-3)、(R1-1, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-1)、(R1-1, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-2)、(R1-1, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-3)、(R1-1, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-1)、(R1-1, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-2)、(R1-1, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-3)、(R1-1, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-1)、(R1-1, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-2)、(R1-1, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-3)、(R1-1, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-1)、(R1-1, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-2)、(R1-1, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-3)、(R1-1, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-1)、(R1-1, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-2)、(R1-1, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-3)、(R1-1, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-1)、(R1-1, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-2)、(R1-1, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-3)、(R1-1, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-1)、(R1-1, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-2)、(R1-1, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-3)、(R1-1, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-1)、(R1-1, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-2)、(R1-1, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-3)、(R1-1, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-1)、(R1-1, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-2)、(R1-1, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-3)、(R1-1, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-1)、(R1-1, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-2)、(R1-1, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-3)、(R1-1, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-1)、(R1-1, R2-2, R3-4,

Pr-2, R9-2)、(R1-1, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-3)、(R1-1, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-1)、(R1-1, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-2)、(R1-1, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-3)、(R1-1, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-1)、(R1-1, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-2)、(R1-1, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-3)、(R1-1, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-1)、(R1-1, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-2)、(R1-1, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-3)、(R1-1, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-1)、(R1-1, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-2)、(R1-1, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-3)、(R1-1, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-1)、(R1-1, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-2)、(R1-1, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-3)、(R1-1, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-1)、(R1-1, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-2)、(R1-1, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-3)、

(R1-2, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-1)、(R1-2, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-2)、(R1-2, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-3)、(R1-2, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-1)、(R1-2, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-2)、(R1-2, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-3)、(R1-2, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-1)、(R1-2, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-2)、(R1-2, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-3)、(R1-2, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-1)、(R1-2, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-2)、(R1-2, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-3)、(R1-2, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-1)、(R1-2, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-2)、(R1-2, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-3)、(R1-2, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-1)、(R1-2, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-2)、(R1-2, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-3)、(R1-2, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-1)、(R1-2, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-2)、(R1-2, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-3)、(R1-2, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-1)、(R1-2, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-2)、(R1-2, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-3)、(R1-2, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-1)、

(R1-2, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-2)、(R1-2, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-3)、(R1-2, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-1)、(R1-2, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-2)、(R1-2, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-3)、(R1-2, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-1)、(R1-2, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-2)、(R1-2, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-3)、(R1-2, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-1)、(R1-2, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-2)、(R1-2, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-3)、(R1-2, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-1)、(R1-2, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-2)、(R1-2, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-3)、(R1-2, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-1)、(R1-2, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-2)、(R1-2, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-3)、(R1-2, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-1)、(R1-2, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-2)、(R1-2, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-3)、(R1-2, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-1)、(R1-2, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-2)、(R1-2, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-3)、(R1-2, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-1)、(R1-2, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-2)、(R1-2, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-3)、(R1-2, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-1)、(R1-2, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-2)、(R1-2, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-3)、(R1-2, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-1)、

(R1-2, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-2)、(R1-2, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-3)、(R1-2, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-1)、(R1-2, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-2)、(R1-2, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-3)、(R1-2, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-1)、(R1-2, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-2)、(R1-2, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-3)、(R1-2, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-1)、(R1-2, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-2)、(R1-2, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-3)、(R1-2, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-1)、(R1-2, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-2)、(R1-2, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-3)、(R1-2,

R2-2, R3-1, Pr-4, R9-1)、(R1-2, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-2)、(R1-2, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-3)、(R1-2, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-1)、(R1-2, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-2)、(R1-2, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-3)、(R1-2, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-1)、(R1-2, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-2)、(R1-2, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-3)、(R1-2, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-1)、(R1-2, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-2)、(R1-2, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-3)、(R1-2, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-1)、(R1-2, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-2)、(R1-2, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-3)、(R1-2, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-1)、(R1-2, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-2)、(R1-2, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-3)、(R1-2, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-1)、(R1-2, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-2)、(R1-2, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-3)、(R1-2, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-1)、(R1-2, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-2)、(R1-2, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-3)、(R1-2, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-1)、(R1-2, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-2)、(R1-2, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-3)、(R1-2, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-1)、(R1-2, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-2)、(R1-2, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-3)、(R1-2, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-1)、(R1-2, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-2)、(R1-2, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-3)、(R1-2, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-1)、(R1-2, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-2)、(R1-2, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-3)、(R1-2, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-1)、(R1-2, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-2)、(R1-2, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-3)、(R1-2, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-1)、(R1-2, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-2)、(R1-2, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-3)、(R1-2, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-1)、(R1-2, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-2)、(R1-2, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-3)、(R1-2,

R2-2, R3-5, Pr-3, R9-1)、(R1-2, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-2)、(R1-2, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-3)、(R1-2, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-1)、(R1-2, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-2)、(R1-2, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-3)、

(R1-3, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-1)、(R1-3, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-2)、(R1-3, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-3)、(R1-3, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-1)、(R1-3, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-2)、(R1-3, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-3)、(R1-3, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-1)、(R1-3, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-2)、(R1-3, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-3)、(R1-3, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-1)、(R1-3, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-2)、(R1-3, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-3)、(R1-3, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-1)、(R1-3, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-2)、(R1-3, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-3)、(R1-3, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-1)、(R1-3, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-2)、(R1-3, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-3)、(R1-3, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-1)、(R1-3, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-2)、(R1-3, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-3)、(R1-3, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-1)、(R1-3, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-2)、(R1-3, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-3)、(R1-3, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-1)、(R1-3, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-2)、(R1-3, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-3)、(R1-3, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-1)、(R1-3, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-2)、(R1-3, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-3)、(R1-3, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-1)、(R1-3, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-2)、(R1-3, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-3)、(R1-3, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-1)、(R1-3, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-2)、(R1-3, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-3)、(R1-3, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-1)、(R1-3, R2-1, R3-4,

Pr-1, R9-2)、(R1-3, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-3)、(R1-3, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-1)、(R1-3, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-2)、(R1-3, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-3)、(R1-3, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-1)、(R1-3, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-2)、(R1-3, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-3)、(R1-3, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-1)、(R1-3, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-2)、(R1-3, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-3)、(R1-3, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-1)、(R1-3, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-2)、(R1-3, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-3)、(R1-3, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-1)、(R1-3, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-2)、(R1-3, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-3)、(R1-3, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-1)、(R1-3, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-2)、(R1-3, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-3)、(R1-3, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-1)、(R1-3, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-2)、(R1-3, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-3)、(R1-3, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-1)、(R1-3, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-2)、(R1-3, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-3)、(R1-3, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-1)、(R1-3, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-2)、(R1-3, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-3)、(R1-3, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-1)、(R1-3, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-2)、(R1-3, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-3)、(R1-3, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-1)、(R1-3, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-2)、(R1-3, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-3)、(R1-3, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-1)、(R1-3, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-2)、(R1-3, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-3)、(R1-3, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-1)、(R1-3, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-2)、(R1-3, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-3)、(R1-3, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-1)、(R1-3, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-2)、(R1-3, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-3)、(R1-3, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-1)、(R1-3, R2-2, R3-2,

Pr-4, R9-2)、(R1-3, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-3)、(R1-3, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-1)、(R1-3, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-2)、(R1-3, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-3)、(R1-3, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-1)、(R1-3, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-2)、(R1-3, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-3)、(R1-3, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-1)、(R1-3, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-2)、(R1-3, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-3)、(R1-3, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-1)、(R1-3, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-2)、(R1-3, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-3)、(R1-3, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-1)、(R1-3, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-2)、(R1-3, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-3)、(R1-3, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-1)、(R1-3, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-2)、(R1-3, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-3)、(R1-3, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-1)、(R1-3, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-2)、(R1-3, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-3)、(R1-3, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-1)、(R1-3, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-2)、(R1-3, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-3)、(R1-3, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-1)、(R1-3, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-2)、(R1-3, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-3)、(R1-3, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-1)、(R1-3, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-2)、(R1-3, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-3)、(R1-3, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-1)、(R1-3, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-2)、(R1-3, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-3)、(R1-3, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-1)、(R1-3, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-2)、(R1-3, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-3)、

(R1-4, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-1)、(R1-4, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-2)、(R1-4, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-3)、(R1-4, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-1)、(R1-4, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-2)、(R1-4, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-3)、(R1-4, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-1)、

(R1-4, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-2)、(R1-4, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-3)、(R1-4, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-1)、(R1-4, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-2)、(R1-4, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-3)、(R1-4, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-1)、(R1-4, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-2)、(R1-4, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-3)、(R1-4, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-1)、(R1-4, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-2)、(R1-4, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-3)、(R1-4, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-1)、(R1-4, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-2)、(R1-4, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-3)、(R1-4, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-1)、(R1-4, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-2)、(R1-4, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-3)、(R1-4, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-1)、(R1-4, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-2)、(R1-4, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-3)、(R1-4, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-1)、(R1-4, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-2)、(R1-4, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-3)、(R1-4, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-1)、(R1-4, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-2)、(R1-4, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-3)、(R1-4, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-1)、(R1-4, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-2)、(R1-4, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-3)、(R1-4, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-1)、(R1-4, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-2)、(R1-4, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-3)、(R1-4, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-1)、(R1-4, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-2)、(R1-4, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-3)、(R1-4, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-1)、(R1-4, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-2)、(R1-4, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-3)、(R1-4, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-1)、(R1-4, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-2)、(R1-4, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-3)、(R1-4, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-1)、(R1-4, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-2)、(R1-4, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-3)、(R1-4, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-1)、

(R1-4, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-2)、(R1-4, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-3)、(R1-4, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-1)、(R1-4, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-2)、(R1-4, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-3)、(R1-4, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-1)、(R1-4, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-2)、(R1-4, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-3)、(R1-4, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-1)、(R1-4, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-2)、(R1-4, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-3)、(R1-4, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-1)、(R1-4, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-2)、(R1-4, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-3)、(R1-4, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-1)、(R1-4, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-2)、(R1-4, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-3)、(R1-4, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-1)、(R1-4, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-2)、(R1-4, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-3)、(R1-4, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-1)、(R1-4, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-2)、(R1-4, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-3)、(R1-4, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-1)、(R1-4, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-2)、(R1-4, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-3)、(R1-4, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-1)、(R1-4, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-2)、(R1-4, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-3)、(R1-4, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-1)、(R1-4, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-2)、(R1-4, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-3)、(R1-4, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-1)、(R1-4, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-2)、(R1-4, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-3)、(R1-4, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-1)、(R1-4, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-2)、(R1-4, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-3)、(R1-4, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-1)、(R1-4, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-2)、(R1-4, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-3)、(R1-4, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-1)、(R1-4, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-2)、(R1-4, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-3)、(R1-4, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-1)、

(R1-4, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-2)、(R1-4, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-3)、(R1-4, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-1)、(R1-4, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-2)、(R1-4, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-3)、(R1-4, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-1)、(R1-4, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-2)、(R1-4, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-3)、(R1-4, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-1)、(R1-4, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-2)、(R1-4, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-3)、(R1-4, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-1)、(R1-4, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-2)、(R1-4, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-3)、(R1-4, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-1)、(R1-4, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-2)、(R1-4, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-3)、(R1-4, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-1)、(R1-4, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-2)、(R1-4, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-3)、(R1-4, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-1)、(R1-4, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-2)、(R1-4, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-3)、

(R1-5, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-1)、(R1-5, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-2)、(R1-5, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-3)、(R1-5, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-1)、(R1-5, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-2)、(R1-5, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-3)、(R1-5, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-1)、(R1-5, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-2)、(R1-5, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-3)、(R1-5, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-1)、(R1-5, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-2)、(R1-5, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-3)、(R1-5, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-1)、(R1-5, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-2)、(R1-5, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-3)、(R1-5, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-1)、(R1-5, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-2)、(R1-5, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-3)、(R1-5, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-1)、(R1-5, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-2)、(R1-5, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-3)、(R1-5, R2-1,

R3-2, Pr-4, R9-1)、(R1-5, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-2)、(R1-5, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-3)、(R1-5, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-1)、(R1-5, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-2)、(R1-5, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-3)、(R1-5, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-1)、(R1-5, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-2)、(R1-5, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-3)、(R1-5, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-1)、(R1-5, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-2)、(R1-5, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-3)、(R1-5, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-1)、(R1-5, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-2)、(R1-5, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-3)、(R1-5, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-1)、(R1-5, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-2)、(R1-5, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-3)、(R1-5, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-1)、(R1-5, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-2)、(R1-5, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-3)、(R1-5, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-1)、(R1-5, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-2)、(R1-5, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-3)、(R1-5, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-1)、(R1-5, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-2)、(R1-5, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-3)、(R1-5, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-1)、(R1-5, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-2)、(R1-5, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-3)、(R1-5, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-1)、(R1-5, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-2)、(R1-5, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-3)、(R1-5, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-1)、(R1-5, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-2)、(R1-5, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-3)、(R1-5, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-1)、(R1-5, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-2)、(R1-5, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-3)、(R1-5, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-1)、(R1-5, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-2)、(R1-5, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-3)、(R1-5, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-1)、(R1-5, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-2)、(R1-5, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-3)、(R1-5, R2-2,

R3-1, Pr-3, R9-1)、(R1-5, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-2)、(R1-5, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-3)、(R1-5, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-1)、(R1-5, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-2)、(R1-5, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-3)、(R1-5, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-1)、(R1-5, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-2)、(R1-5, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-3)、(R1-5, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-1)、(R1-5, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-2)、(R1-5, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-3)、(R1-5, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-1)、(R1-5, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-2)、(R1-5, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-3)、(R1-5, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-1)、(R1-5, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-2)、(R1-5, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-3)、(R1-5, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-1)、(R1-5, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-2)、(R1-5, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-3)、(R1-5, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-1)、(R1-5, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-2)、(R1-5, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-3)、(R1-5, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-1)、(R1-5, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-2)、(R1-5, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-3)、(R1-5, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-1)、(R1-5, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-2)、(R1-5, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-3)、(R1-5, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-1)、(R1-5, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-2)、(R1-5, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-3)、(R1-5, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-1)、(R1-5, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-2)、(R1-5, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-3)、(R1-5, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-1)、(R1-5, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-2)、(R1-5, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-3)、(R1-5, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-1)、(R1-5, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-2)、(R1-5, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-3)、(R1-5, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-1)、(R1-5, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-2)、(R1-5, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-3)、(R1-5, R2-2,

R3-5, Pr-2, R9-1)、(R1-5, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-2)、(R1-5, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-3)、(R1-5, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-1)、(R1-5, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-2)、(R1-5, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-3)、(R1-5, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-1)、(R1-5, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-2)、(R1-5, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-3)、

(R1-6, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-1)、(R1-6, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-2)、(R1-6, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-3)、(R1-6, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-1)、(R1-6, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-2)、(R1-6, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-3)、(R1-6, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-1)、(R1-6, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-2)、(R1-6, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-3)、(R1-6, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-1)、(R1-6, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-2)、(R1-6, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-3)、(R1-6, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-1)、(R1-6, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-2)、(R1-6, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-3)、(R1-6, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-1)、(R1-6, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-2)、(R1-6, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-3)、(R1-6, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-1)、(R1-6, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-2)、(R1-6, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-3)、(R1-6, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-1)、(R1-6, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-2)、(R1-6, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-3)、(R1-6, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-1)、(R1-6, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-2)、(R1-6, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-3)、(R1-6, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-1)、(R1-6, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-2)、(R1-6, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-3)、(R1-6, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-1)、(R1-6, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-2)、(R1-6, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-3)、(R1-6, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-1)、(R1-6, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-2)、(R1-6, R2-1, R3-3, Pr-4,

R9-3)、(R1-6, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-1)、(R1-6, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-2)、(R1-6, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-3)、(R1-6, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-1)、(R1-6, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-2)、(R1-6, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-3)、(R1-6, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-1)、(R1-6, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-2)、(R1-6, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-3)、(R1-6, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-1)、(R1-6, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-2)、(R1-6, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-3)、(R1-6, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-1)、(R1-6, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-2)、(R1-6, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-3)、(R1-6, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-1)、(R1-6, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-2)、(R1-6, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-3)、(R1-6, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-1)、(R1-6, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-2)、(R1-6, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-3)、(R1-6, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-1)、(R1-6, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-2)、(R1-6, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-3)、(R1-6, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-1)、(R1-6, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-2)、(R1-6, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-3)、(R1-6, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-1)、(R1-6, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-2)、(R1-6, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-3)、(R1-6, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-1)、(R1-6, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-2)、(R1-6, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-3)、(R1-6, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-1)、(R1-6, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-2)、(R1-6, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-3)、(R1-6, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-1)、(R1-6, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-2)、(R1-6, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-3)、(R1-6, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-1)、(R1-6, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-2)、(R1-6, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-3)、(R1-6, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-1)、(R1-6, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-2)、(R1-6, R2-2, R3-2, Pr-3,

R9-3)、(R1-6, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-1)、(R1-6, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-2)、(R1-6, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-3)、(R1-6, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-1)、(R1-6, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-2)、(R1-6, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-3)、(R1-6, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-1)、(R1-6, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-2)、(R1-6, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-3)、(R1-6, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-1)、(R1-6, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-2)、(R1-6, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-3)、(R1-6, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-1)、(R1-6, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-2)、(R1-6, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-3)、(R1-6, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-1)、(R1-6, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-2)、(R1-6, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-3)、(R1-6, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-1)、(R1-6, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-2)、(R1-6, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-3)、(R1-6, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-1)、(R1-6, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-2)、(R1-6, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-3)、(R1-6, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-1)、(R1-6, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-2)、(R1-6, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-3)、(R1-6, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-1)、(R1-6, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-2)、(R1-6, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-3)、(R1-6, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-1)、(R1-6, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-2)、(R1-6, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-3)、(R1-6, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-1)、(R1-6, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-2)、(R1-6, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-3)、(R1-6, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-1)、(R1-6, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-2)、(R1-6, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-3)、

(R1-7, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-1)、(R1-7, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-2)、(R1-7, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-3)、(R1-7, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-1)、(R1-7, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-2)、(R1-7,

R2-1, R3-1, Pr-2, R9-3)、(R1-7, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-1)、(R1-7, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-2)、(R1-7, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-3)、(R1-7, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-1)、(R1-7, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-2)、(R1-7, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-3)、(R1-7, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-1)、(R1-7, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-2)、(R1-7, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-3)、(R1-7, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-1)、(R1-7, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-2)、(R1-7, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-3)、(R1-7, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-1)、(R1-7, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-2)、(R1-7, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-3)、(R1-7, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-1)、(R1-7, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-2)、(R1-7, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-3)、(R1-7, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-1)、(R1-7, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-2)、(R1-7, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-3)、(R1-7, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-1)、(R1-7, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-2)、(R1-7, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-3)、(R1-7, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-1)、(R1-7, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-2)、(R1-7, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-3)、(R1-7, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-1)、(R1-7, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-2)、(R1-7, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-3)、(R1-7, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-1)、(R1-7, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-2)、(R1-7, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-3)、(R1-7, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-1)、(R1-7, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-2)、(R1-7, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-3)、(R1-7, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-1)、(R1-7, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-2)、(R1-7, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-3)、(R1-7, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-1)、(R1-7, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-2)、(R1-7, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-3)、(R1-7, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-1)、(R1-7, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-2)、(R1-7,

R2-1, R3-5, Pr-1, R9-3)、(R1-7, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-1)、(R1-7, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-2)、(R1-7, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-3)、(R1-7, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-1)、(R1-7, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-2)、(R1-7, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-3)、(R1-7, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-1)、(R1-7, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-2)、(R1-7, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-3)、(R1-7, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-1)、(R1-7, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-2)、(R1-7, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-3)、(R1-7, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-1)、(R1-7, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-2)、(R1-7, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-3)、(R1-7, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-1)、(R1-7, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-2)、(R1-7, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-3)、(R1-7, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-1)、(R1-7, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-2)、(R1-7, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-3)、(R1-7, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-1)、(R1-7, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-2)、(R1-7, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-3)、(R1-7, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-1)、(R1-7, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-2)、(R1-7, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-3)、(R1-7, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-1)、(R1-7, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-2)、(R1-7, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-3)、(R1-7, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-1)、(R1-7, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-2)、(R1-7, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-3)、(R1-7, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-1)、(R1-7, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-2)、(R1-7, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-3)、(R1-7, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-1)、(R1-7, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-2)、(R1-7, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-3)、(R1-7, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-1)、(R1-7, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-2)、(R1-7, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-3)、(R1-7, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-1)、(R1-7, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-2)、(R1-7,

R2-2, R3-3, Pr-4, R9-3)、(R1-7, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-1)、(R1-7, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-2)、(R1-7, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-3)、(R1-7, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-1)、(R1-7, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-2)、(R1-7, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-3)、(R1-7, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-1)、(R1-7, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-2)、(R1-7, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-3)、(R1-7, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-1)、(R1-7, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-2)、(R1-7, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-3)、(R1-7, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-1)、(R1-7, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-2)、(R1-7, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-3)、(R1-7, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-1)、(R1-7, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-2)、(R1-7, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-3)、(R1-7, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-1)、(R1-7, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-2)、(R1-7, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-3)、(R1-7, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-1)、(R1-7, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-2)、(R1-7, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-3)、

(R1-8, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-1)、(R1-8, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-2)、(R1-8, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-3)、(R1-8, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-1)、(R1-8, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-2)、(R1-8, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-3)、(R1-8, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-1)、(R1-8, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-2)、(R1-8, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-3)、(R1-8, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-1)、(R1-8, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-2)、(R1-8, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-3)、(R1-8, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-1)、(R1-8, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-2)、(R1-8, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-3)、(R1-8, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-1)、(R1-8, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-2)、(R1-8, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-3)、(R1-8, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-1)、(R1-8, R2-1, R3-2,

Pr-3, R9-2)、(R1-8, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-3)、(R1-8, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-1)、(R1-8, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-2)、(R1-8, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-3)、(R1-8, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-1)、(R1-8, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-2)、(R1-8, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-3)、(R1-8, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-1)、(R1-8, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-2)、(R1-8, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-3)、(R1-8, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-1)、(R1-8, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-2)、(R1-8, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-3)、(R1-8, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-1)、(R1-8, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-2)、(R1-8, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-3)、(R1-8, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-1)、(R1-8, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-2)、(R1-8, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-3)、(R1-8, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-1)、(R1-8, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-2)、(R1-8, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-3)、(R1-8, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-1)、(R1-8, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-2)、(R1-8, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-3)、(R1-8, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-1)、(R1-8, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-2)、(R1-8, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-3)、(R1-8, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-1)、(R1-8, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-2)、(R1-8, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-3)、(R1-8, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-1)、(R1-8, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-2)、(R1-8, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-3)、(R1-8, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-1)、(R1-8, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-2)、(R1-8, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-3)、(R1-8, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-1)、(R1-8, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-2)、(R1-8, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-3)、(R1-8, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-1)、(R1-8, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-2)、(R1-8, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-3)、(R1-8, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-1)、(R1-8, R2-2, R3-1,

Pr-2, R9-2)、(R1-8, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-3)、(R1-8, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-1)、(R1-8, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-2)、(R1-8, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-3)、(R1-8, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-1)、(R1-8, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-2)、(R1-8, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-3)、(R1-8, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-1)、(R1-8, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-2)、(R1-8, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-3)、(R1-8, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-1)、(R1-8, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-2)、(R1-8, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-3)、(R1-8, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-1)、(R1-8, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-2)、(R1-8, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-3)、(R1-8, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-1)、(R1-8, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-2)、(R1-8, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-3)、(R1-8, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-1)、(R1-8, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-2)、(R1-8, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-3)、(R1-8, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-1)、(R1-8, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-2)、(R1-8, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-3)、(R1-8, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-1)、(R1-8, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-2)、(R1-8, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-3)、(R1-8, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-1)、(R1-8, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-2)、(R1-8, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-3)、(R1-8, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-1)、(R1-8, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-2)、(R1-8, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-3)、(R1-8, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-1)、(R1-8, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-2)、(R1-8, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-3)、(R1-8, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-1)、(R1-8, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-2)、(R1-8, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-3)、(R1-8, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-1)、(R1-8, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-2)、(R1-8, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-3)、(R1-8, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-1)、(R1-8, R2-2, R3-5,

Pr-1, R9-2)、(R1-8, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-3)、(R1-8, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-1)、(R1-8, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-2)、(R1-8, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-3)、(R1-8, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-1)、(R1-8, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-2)、(R1-8, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-3)、(R1-8, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-1)、(R1-8, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-2)、(R1-8, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-3)。

（本發明化合物之製造法）

本發明化合物之一般製造法例示如下。又，提取、純化等係以通常之有機化學實驗進行處理為宜。

本發明化合物之合成可參酌該領域公知之手法來實施。

原料化合物係可利用市售化合物、本說明書所記載者、本說明書所引用的文獻所記載者、及其他公知化合物。

本發明之化合物中可存有互變異構物，而本發明包含此等全部可能的異構物及彼等之混合物。

欲獲得本發明之化合物之鹽時，本發明之化合物以鹽的形式獲得的情形，直接將其純化為宜，又，獲得游離形式的情形，使溶解或懸浮於適當有機溶媒，添加酸或鹼而藉由通常之方法來使鹽形成為宜。

又，本發明之化合物及其製藥上可容許的鹽亦有以與水或與各種溶媒之加成物（水合物或溶媒合物）的形式存在，而此等加成物亦包含於本發明。

一般的合成法以及參考例、實施例、及中間體合成例中，各縮寫的意義如以下所示。

DMF：N,N-二甲基甲醯胺

DMA：N,N-二甲基乙醯胺

NMP：N-甲基吡咯啶酮

DMI：二甲基咪唑啶酮

THF：四氫呋喃

Ms：甲烷磺醯基

Ts：對甲苯磺醯基

Boc：三級丁氧基羰基

DIBALH：氫化二異丁基鋁

WSC 或 EDCI：N-乙基-N'-（3-二甲基胺基丙基）碳化二亞胺

HOBt：1-羥基苯并三唑

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

NBS；N-溴琥珀醯亞胺

NCS：N-氯琥珀醯亞胺

TEMPO：2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧自由基

PDC：重鉻酸吡啶鎓

DEAD：偶氮二甲酸二乙酯

DIAD：偶氮二甲酸二異丙酯

DMAP：4-二甲基胺基吡啶

mCPBA：m-氯過苯甲酸

DBU：1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一碳烯

DIPEA:二異丙基乙基胺

TBAF：氟化四丁基銨

IBX：2-二氧碘基苯甲酸

DMSO：二甲亞碸

NaHMDS：六甲基二矽基疊氮化鈉

TFA：三氟乙酸

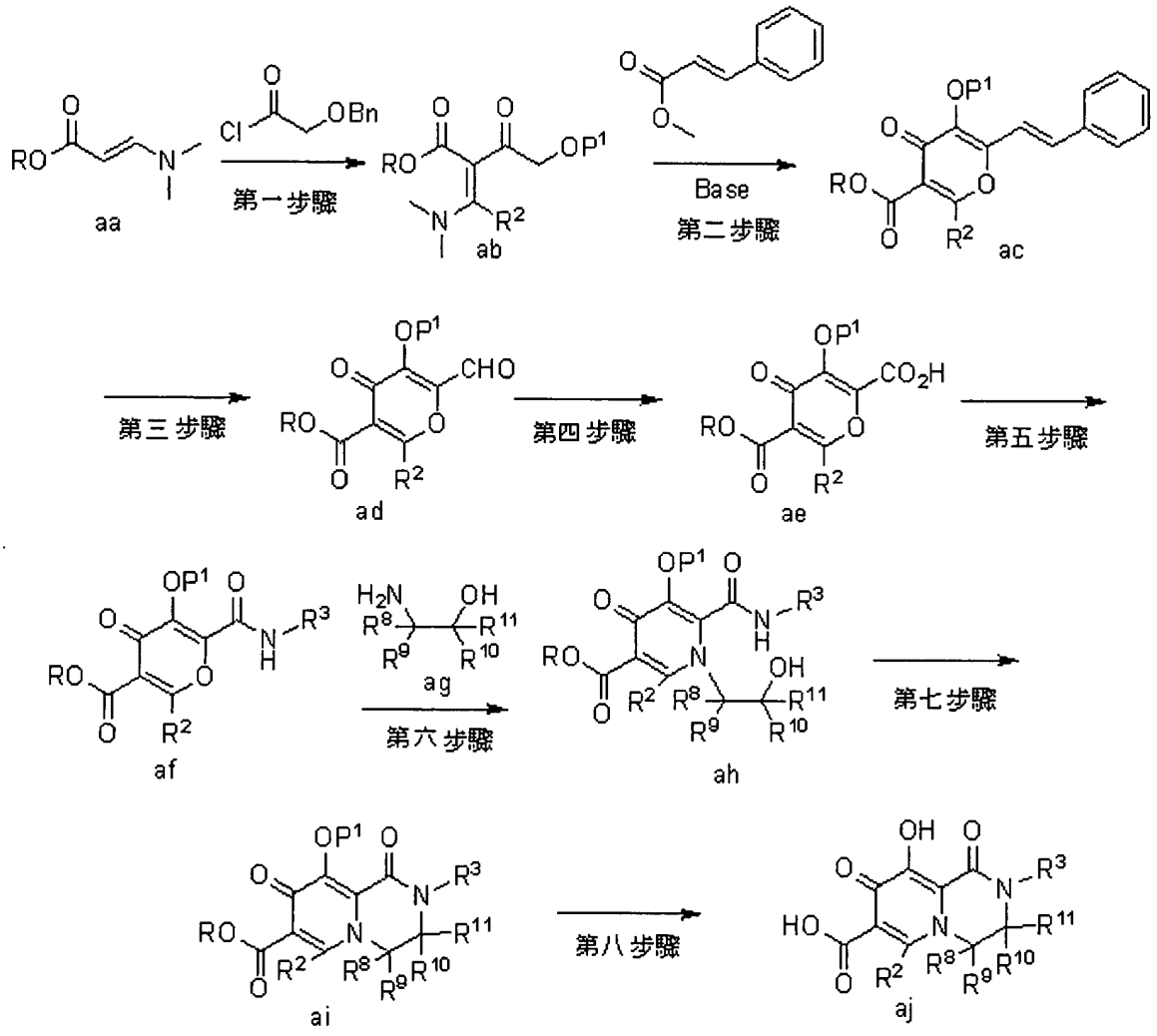
Ac：乙醯基

TBS：三級丁基二甲基矽烷基

PEPPSI™-IPr：(1,3-二異丙基咪唑-2-亞基)(3-氯吡啶基)鈀(II)二氯化物

BEMP：2-三級丁基亞胺-2-二乙基胺基-1,3-二甲基過氫-1,3,2-二氮雜磷雜苯

參考例化合物aj之合成（參照：參考例1）



（式中，R為羧基保護基，P^1為羥基保護基，R^2、R^3、R^8、R^9、R^{10}、及R^{11}各自與項目1之R^{2a}、R^{3a}、R^{8a}、R^{9a}、R^{10a}、及R^{11a}同意義，R及P^1以Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green(John Wiley & Sons)等記載之方法可保護及/或脫保護的基為宜，例如R為低級烷基等，P^1為芳基烷基等）

第一步驟

市售或可以公知方法調製的化合物aa於二氯甲烷、甲苯、THF等之溶媒或彼等之混合溶媒中，逐滴添加吡啶、三甲基胺、N-甲基嗎福啉、4-二甲基胺基吡啶等之3級胺及苄氧基乙醯氯（Benzyloxyacetyl chloride），於-20℃~30℃、較佳為0℃~20℃，經由使反應0.1小時~24小時、較佳為0.5小時~12小時，可獲得化合物ab。

第二步驟

於化合物ab，醚、二氯甲烷、THF等之溶媒或彼等之混合溶媒中，桂皮醯氯之存在下，添加六甲基二矽氮烷鋰、二異丙基醯胺鋰、丁基鋰、三級丁基鋰等之有機金屬鹼，於-80℃~0℃、較佳為-80℃~-40℃，使反應1分鐘~2小時，較佳為10分鐘~1小時，可獲得化合物ac。

第三步驟

於化合物ac，醚、二氯甲烷、THF、乙腈等之溶媒或彼等之混合溶媒中，添加觸媒量之氯化釕及過碘酸鈉、TEMPO、二氧化錳、以及PDC等之氧化劑，於-40℃~80℃、較佳為0℃~40℃，經由使反應0.1小時~24小時、較佳為0.2小時~3小時，可獲得化合物ad。

第四步驟

於化合物 ad，醚、二氯甲烷、THF、乙腈、丙酮、水等之溶媒存在下或彼等之混合溶媒中，於 0℃~60℃、較佳為 10℃~40℃，添加濃硫酸及胺基磺酸之水溶液。於同温度下逐滴添加亞氯酸鈉水溶液於其中，經由使反應 1 分鐘~3 小時、較佳為 5 分鐘~1 小時，可獲得化合物 ae。

第五步驟

於化合物 ae，DMF、THF、二氯甲烷、乙腈等之溶媒中，於二環己基碳化二亞胺、羰基二咪唑、二環己基碳化二亞胺-N-羥基苯并三唑、氯化 4-（4,6-二甲氧基-1,3,5-三吩-2-基）-4-甲基嗎福啉鎓、六氟磷酸 2-（7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基）-1,1,3,3-四甲基脲、WSC・HCl、HATU 等之脫水縮合劑存在下，添加具有對應目的化合物的取代基的化合物 R^3-NH_2，於 -20℃~60℃、較佳為 -10℃~40℃，經由使反應 0.1 小時~24 小時、較佳為 1 小時~12 小時，可獲得化合物 af。

第六步驟

於化合物 af，甲苯、二甲苯、THF、二噁烷等之溶媒存在下或彼等之混合溶媒中，添加化合物 ag，加熱還流條件下，經由使反應 0.1 小時~12 小時、較佳為 0.2 小時~6 小時，可獲得化合物 ah。

第七步驟

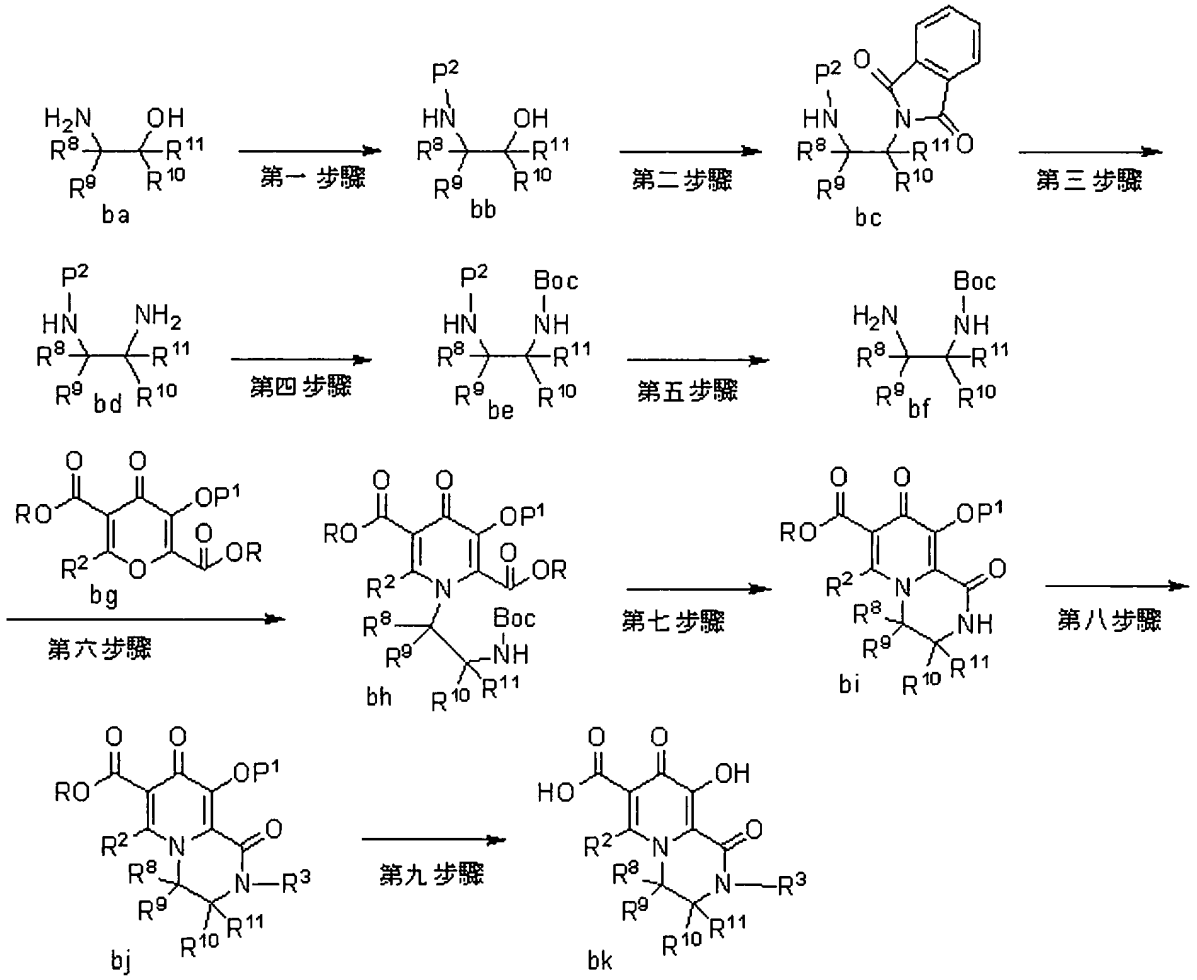
於化合物 ah，THF、二噁烷、乙酸乙酯、乙腈等之溶媒存在下或彼等之混合溶媒中，添加三苯基膦及 DEAD、DIAD 等之縮合劑，於 0℃~60℃、較佳為

10℃~40℃，經由使反應 0.1 小時~12 小時、較佳為 0.2 小時~6 小時，可獲得化合物 ai。

第八步驟

藉由將化合物 ai 交付羧基保護基及羥基保護基之公知的一般脫保護反應，可獲得化合物 aj。

參考例化合物 bk 之合成（參照：參考例 12）



（式中，P^2 為胺基保護基，P^2 為以記載於 Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green(John Wiley & Sons)等之方法可保護及/或脫保護的基為宜，例如 P^2 為芳基烷氧基羰基、低級烷氧基羰基等；其他各記號與前述同意義）。

第一步驟

於化合物 ba，DMF、THF、二噁烷、乙腈等之溶媒存在下或彼等之混合溶媒中，添加碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸銫等之鹼以及具有對應目的化合物的取代基的化合物 P^2-L(其中，L 為鹵素、OMs 等之脫離基)，於-20℃~80℃、較佳為 0℃~50℃，經由使反應 0.1 小時~6 小時、較佳為 0.2 小時~6 小時，可獲得化合物 bb。

第二步驟

於化合物 bb，DMF、THF、二噁烷、乙腈等之溶媒存在下或彼等之混合溶媒中，添加三苯基膦及酞醯亞胺，添加 DIAD、DEAD 等之脫水縮合試藥，於-10℃~60℃、較佳為 0℃~50℃，經由使反應 0.1 小時~24 小時、較佳為 0.2 小時~12 小時，可獲得化合物 bc。

第三步驟

於化合物 bc，甲醇、THF、二噁烷、乙腈等之溶媒存在下或彼等之混合溶媒中，添加肼水合物或甲基肼，於-10℃~80℃、較佳為 10℃~60℃，經由使反應 0.5 小時~24 小時、較佳為 1~12 小時，可獲得化合物 bd。

第四步驟

於化合物 bd，THF、二噁烷、乙腈等之溶媒存在下或彼等之混合溶媒中，添加 Boc_2O，於-10℃~80℃、較佳為 10℃~60℃，經由使反應 0.5 小時~24 小時、較佳為 1~12 小時反應，可獲得化合物 be。

第五步驟

經由將化合物 be 交付胺基保護基之公知的一般脫保護反應，可獲得化合物 bf。

第六步驟

於化合物 bf，甲苯、THF、二噁烷、乙腈等之溶媒存在下或彼等之混合溶媒中，添加化合物 bg，於 20℃~110℃、較佳為 40℃~加熱還流下，經由使反應 0.5 小時~24 小時、較佳為 1 小時~12 小時反應，可獲得化合物 bh。

第七步驟

於化合物 bh 添加 HCl-乙酸乙酯、HCl-二噁烷、甲酸等，於 0℃~40℃、較佳為 0℃~20℃，使反應 0.5 小時~12 小時、較佳為 1 小時~6 小時。減壓餾除溶媒後，經由添加飽和碳酸氫鈉水溶液，並攪拌，可獲得化合物 bi。

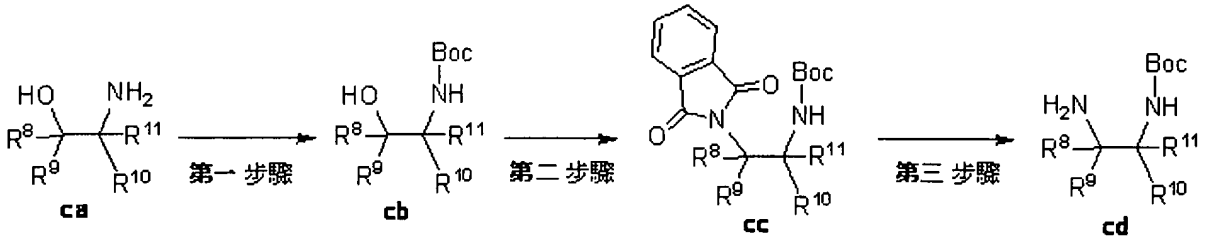
第八步驟

於化合物 bi，DMF、THF、DMA、NMP 等之溶媒存在下或彼等之混合溶媒中，添加碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸鋰、碳酸銫等之鹼及化合物 R^3-L（L 為鹵素、OMs 等之脫離基），於 0℃~60℃、較佳為 10℃~30℃，經由使反應 0.5 小時~12 小時、較佳為 1 小時~6 小時，可獲得化合物 bj。

第九步驟

經由將化合物 bj 交付羧基保護基及羥基保護基之公知的一般脫保護反應，可獲得化合物 bk。

參考例化合物 cd 之合成（參照：參考例 28 及 43）



（式中，各記號與前述同意義）。

第一步驟

於化合物 ca，THF、二噁烷、乙腈、水等之溶媒存在下或彼等之混合溶媒中，添加三乙基胺、DMAP、嗎福啉等之 3 級胺或碳酸鈉、碳酸氫鈉等之鹼，添加 Boc_2O，於 -10℃~80℃、較佳為 10℃~60℃，經由使反應 0.5 小時~24 小時、較佳為 1~12 小時，可獲得化合物 cb。

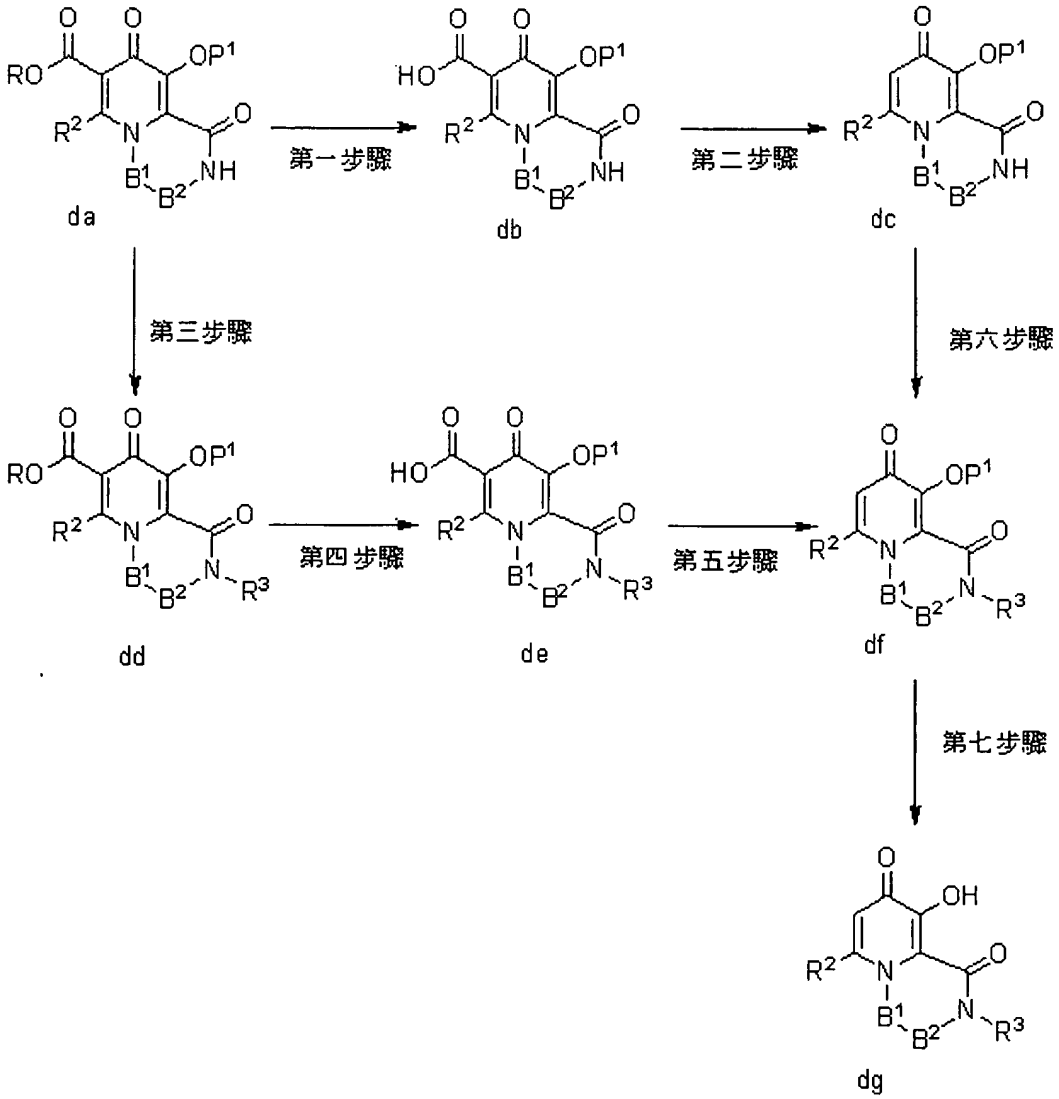
第二步驟

於化合物 cb，DMF、THF、二噁烷、乙腈等之溶媒存在下或彼等之混合溶媒中，添加三苯基膦及酞醯亞胺，並添加 DIAD、DEAD 等之脫水縮合試藥，於 -10℃~60℃、較佳為 0℃~50℃，經由使反應 0.1 小時~24 小時、較佳為 0.2 小時~12 小時，可獲得化合物 cc。

第三步驟

於化合物 cc，甲醇、THF、二噁烷、乙腈等之溶媒存在下或彼等之混合溶媒中，添加肼水合物，於 -10℃~80℃、較佳為 10℃~60℃，經由使反應 0.5 小時~24 小時、較佳為 1~12 小時，可獲得化合物 cd。

參考例化合物 dg 之合成（參照：參考例 36、41、及 46）



（式中，B^1及B^2與項目1同意義，其他各記號與前述同意義）。

第一步驟

經由將與bi之合成法同樣之方法所獲得的化合物da交付公知之一般羧基脫保護反應，可獲得化合物db。

第二步驟

化合物db於二苯基醚等之溶媒中，微波照射下，經由使反應1分鐘~2小時，可獲得脫碳酸的化合物dc。又，喹啉溶媒中添加銅，於180℃使反應2~48小時，可獲得脫碳酸的化合物d。

第三步驟

由參考例 12 記載之方法所獲得的化合物 da、及 DMF、THF、DMA、NMP 等溶媒之存在下或彼等之混合溶媒中，添加碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸鋰、碳酸銫等之鹼及化合物 R^3-L（L 為鹵素、OMs 等之脫離基），於 0℃~60℃、較佳為 10℃~30℃，經由使反應 0.5 小時~12 小時、較佳為 1 小時~6 小時，可獲得化合物 bd。

第四步驟

經由與第一步驟同樣之方法，可獲得化合物 de。

第五步驟

經由與第二步驟同樣之方法，可獲得化合物 df。

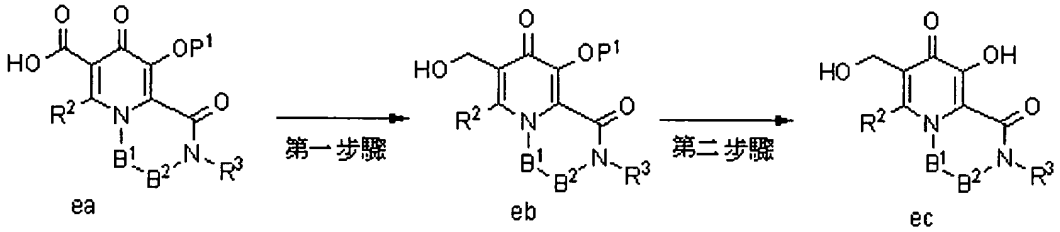
第六步驟

經由與第三步驟同樣之方法，可獲得化合物 df。

第七步驟

經由將化合物 df 交付公知之一般羥基的脫保護反應，可獲得化合物 dg。

參考例化合物 ec 之合成（參照：參考例 48）



（式中，各記號與前述同意義）。

第一步驟

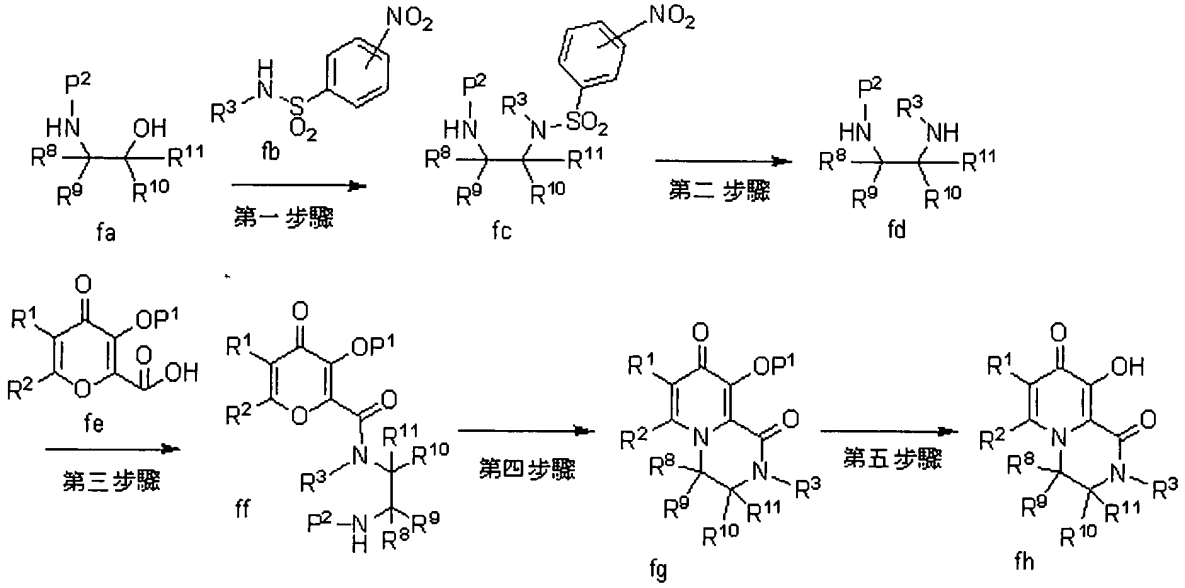
於化合物 ea，THF、二噁烷、二氯甲烷、甲苯等溶媒之存在下或彼等之混合溶媒中，添加三乙基胺、N-甲

基嗎福啉、二異丙基乙基胺等之鹼及氯甲酸乙酯。於其中加入氫化硼鈉等還原力低的還原劑，於-20℃~60℃、較佳為-10℃~20℃，經由使反應0.2小時~12小時、較佳為0.5小時~6小時，可獲得化合物eb。

第二步驟

經由將化合物eb交付公知之一般羥基之脫保護反應，可獲得化合物ec。

參考例化合物fh之合成（參照：參考例50）



（式中，R^1為對應項目1之R^{1a}的基，其他各記號與前述同意義）。

第一步驟

於化合物fa，THF、二氯甲烷、二噁烷、乙腈等溶媒之存在下或彼等之混合溶媒中，添加化合物fb及三苯基膦。於其中添加DIAD，於0℃~60℃、較佳為10℃~30℃，經由使反應0.5小時~12小時、較佳為1小時~12小時，可獲得化合物fc。

第二步驟

於化合物 fc，THF、二噁烷、乙腈等溶媒之存在下或彼等之混合溶媒中，添加碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸鋰、碳酸銫等之鹼及苯硫醇等之硫醇，於 0℃~60℃、較佳為 10℃~30℃，經由使反應 0.5 小時~12 小時、較佳為 1 小時~12 小時，可獲得化合物 fd。

第三步驟

於化合物 fd，DMF、THF、二氯甲烷、乙腈等之溶媒中，於環己基碳化二亞胺、羰基二咪唑、二環己基碳化二亞胺-N-羥基苯并三唑、4-（4,6-二甲氧基-1,3,5-三吩-2-基）-4-甲基嗎福啉鎓氯、六氟磷酸 2-（7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基）-1,1,3,3-四甲基脲、WSC・HCl 等之脫水縮合劑存在下，添加具有對應目的化合物的取代基的化合物 fe，於 0℃~60℃、較佳為 10℃~40℃，經由使反應 1 小時~48 小時、較佳為 2 小時~24 小時，可獲得化合物 ff。

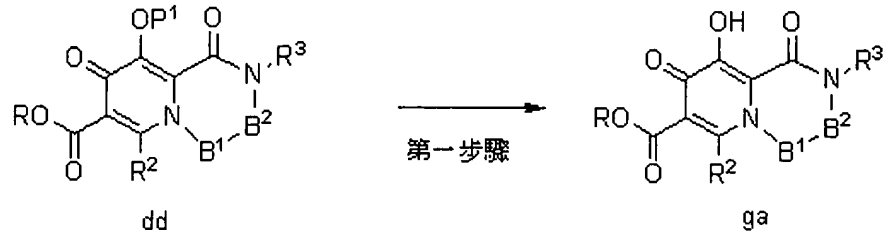
第四步驟

對於化合物 ff，交付於胺基上之 P^2 基的公知一般脫保護反應，接著，於水、乙醇、甲醇、乙腈等之溶媒中或彼等之混合溶媒中，添加碳酸鈉水溶液、碳酸鉀水溶液等之鹼，於 20℃~80℃、較佳為 20℃~70℃，經由使反應 0.5 小時~24 小時、較佳為 1 小時~6 小時，可獲得化合物 fd。

第五步驟

經由將化合物 fg 交付公知之一般羥基之脫保護反應，可獲得化合物 fh。

參考例化合物 ga 之合成（參照：參考例 51）

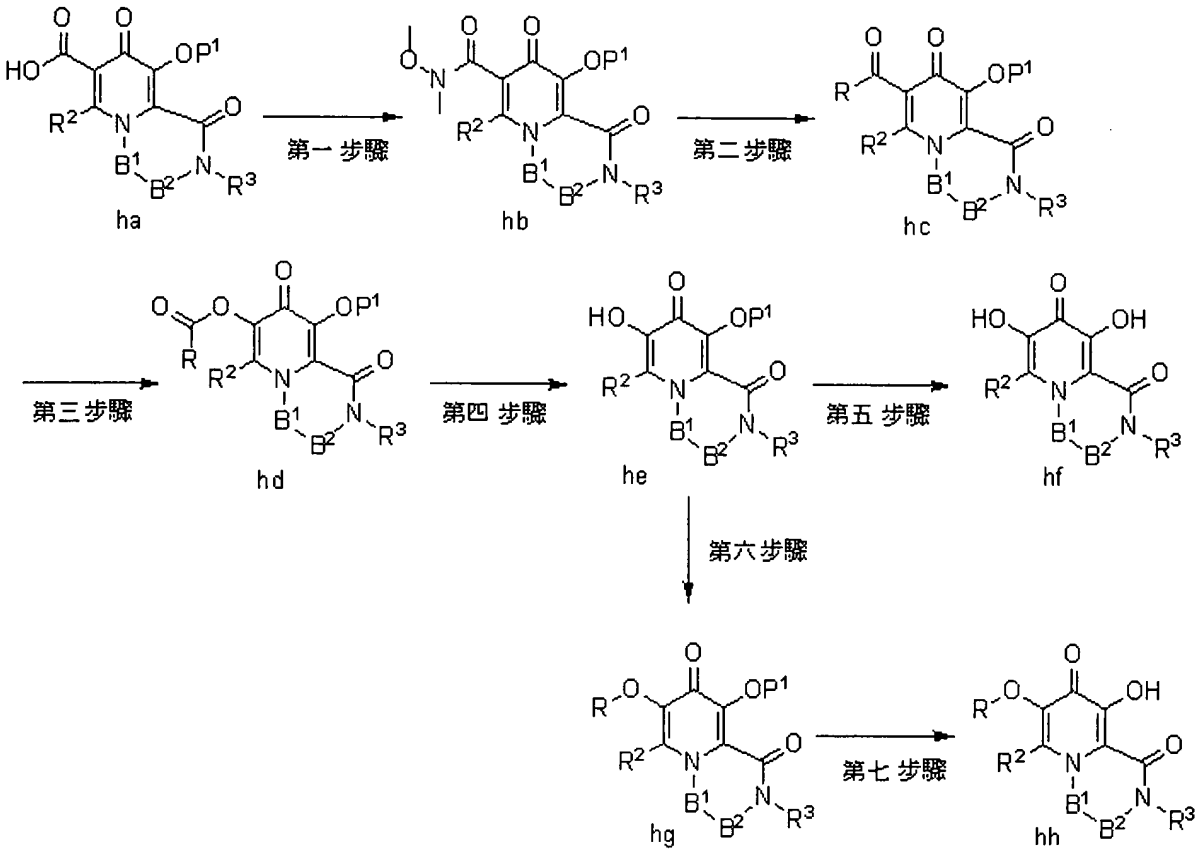


（式中，各記號與上述同意義）。

第一步驟

經由將化合物 dd 交付公知之一般羥基之脫保護反應，可獲得化合物 ga。

參考例化合物 hh 之合成（參照：參考例 52）



（式中，各記號與上述同意義）。

第一步驟

於化合物 ha，DMF、THF、二氯甲烷、乙腈等之溶媒中，二環己基碳化二亞胺、羰基二咪唑、二環己基碳化二亞胺-N-羥基苯并三唑、4-（4,6-二甲氧基-1,3,5-三吩-2-基）-4-甲基嗎福啉鎓氯、六氟磷酸 2-（7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基）-1,1,3,3-四甲基脲、WSC・HCl、HATU 等之脫水縮合劑存在下，添加 O,N-二甲基羥基胺鹽酸鹽，並添加三乙基胺、二異丙基乙基胺、N-甲基嗎福啉等之 3 級鹼，於 0℃~60℃、較佳為 10℃~40℃，經由使反應 1 小時~24 小時、較佳為 1 小時~12 小時，可獲得化合物 hb。

第二步驟

於化合物 hb，THF、醚、二氯甲烷、二噁烷等之溶媒存在下或彼等之混合溶媒中，於-80℃~-40℃，添加格利雅（Grignard）試藥（R-MgBr），於-80℃~0℃、較佳為-60℃~-20℃，經由使反應 0.5 小時~24 小時、較佳為 0.5 小時~6 小時，可獲得化合物 hc。

第三步驟

於化合物 hc，氯仿、二氯甲烷之溶媒存在下，添加 mCPBA，於-20℃~30℃較佳為 10℃~30℃經由使反應 0.1 小時~12 小時、較佳為 0.5 小時~6 小時，可獲得化合物 hd。

第四步驟

於化合物 hd，乙醇等之溶媒存在下，添加氫氧化鈉水溶液，於 0℃~120℃較佳為 30℃~90℃，經由使反應 1 分鐘~10 小時、較佳為 30 分鐘~120 分鐘，可獲得化合物 he。

第五步驟

經由將化合物 he 交付公知之一般的羥基之脫保護反應。可獲得化合物 hf。

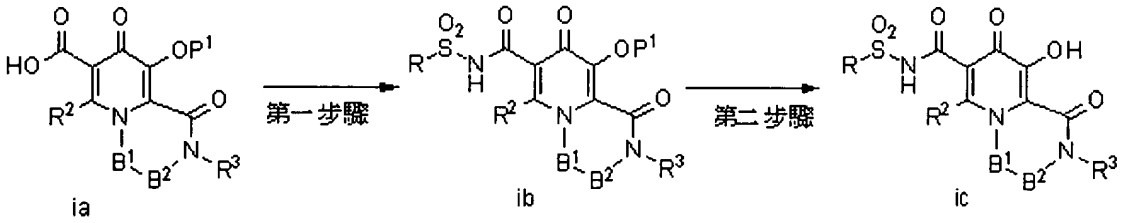
第六步驟

於化合物 he，氯仿、二氯甲烷、THF、甲苯等之溶媒存在下或彼等之混合溶媒中，添加對應目的化合物的化合物 R-Br 等，並添加氫化鈉、甲醇鈉、n-丁基鋰等之金屬鹼，於 -20℃~120℃較佳為 0℃~30℃，經由使反應 0.5 小時~12 小時、較佳為 1 小時~6 小時，可獲得化合物 hg。

第七步驟

經由將化合物 hg 交付公知之一般羥基之脫保護反應，可獲得化合物 hh。

參考例化合物 ic 之合成（參照：參考例 53）



（式中，各記號與上述同意義）。

第一步驟

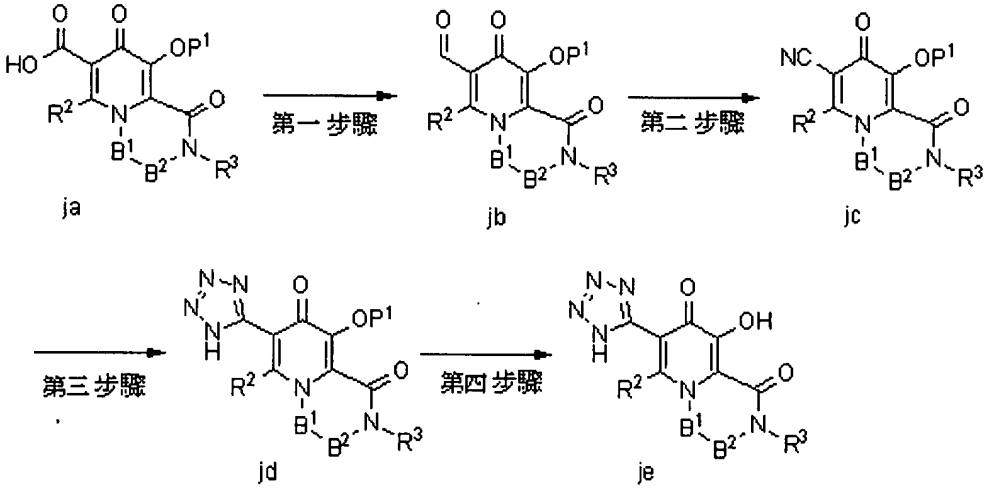
於化合物 ia，DMF、DMA、NMP、THF 等之溶媒存在下或彼等之混合溶媒中，添加三乙基胺、二異丙基乙基胺、N-甲基嗎福啉等之 3 級胺及氯碳酸乙酯、氯甲酸乙酯等之氯化試藥，於 0℃~30℃攪拌 0.1 小時~1 小時。於其中添加對應目的物的化合物 $R\text{-}SO_2\text{-}NH_2$（例：甲烷磺醯基醯胺）及 DMAP，於 40℃~100℃較佳為 40℃~80℃，

經由使反應 0.5 小時~12 小時、較佳為 1 小時~6 小時，可獲得化合物 ib。

第二步驟

經由將化合物 ib 交付公知之一般羥基之脫保護反應，可獲得化合物 ic。

參考例化合物 je 之合成（參照：參考例 54）



（式中，各記號與前述同意義）。

第一步驟

於化合物 ja，THF、二噁烷、二氯甲烷、甲苯、DMF 等之溶媒存在下或彼等之混合溶媒中，添加三乙基胺、N-甲基嗎福啉、二異丙基乙基胺等之 3 級胺及氯甲酸乙酯或氯碳酸乙酯。於其中添加氫化硼鈉等之反應性低的還原劑，於 -20℃~40℃、較佳為 -10℃~20℃，經由使反應 0.2 小時~12 小時、較佳為 0.5 小時~6 小時，獲得醇中間體。將此中間體溶解於二氯甲烷、氯仿等，添加 TEMPO、二氧化錳、PDC 等之氧化劑，於 -40℃~30℃、較佳為 0℃~30℃，經由使反應 0.1 小時~24 小時、較佳為 0.5 小時~12 小時，可獲得化合物 jb。

第二步驟

於化合物 jb，THF、二噁烷、二氯甲烷等之溶媒存在下，添加 28%氨水及碘，於 0℃~40℃、較佳為 10℃~30℃，經由使反應 0.5 小時~24 小時、較佳為 1 小時~6 小時，可獲得化合物 jc。

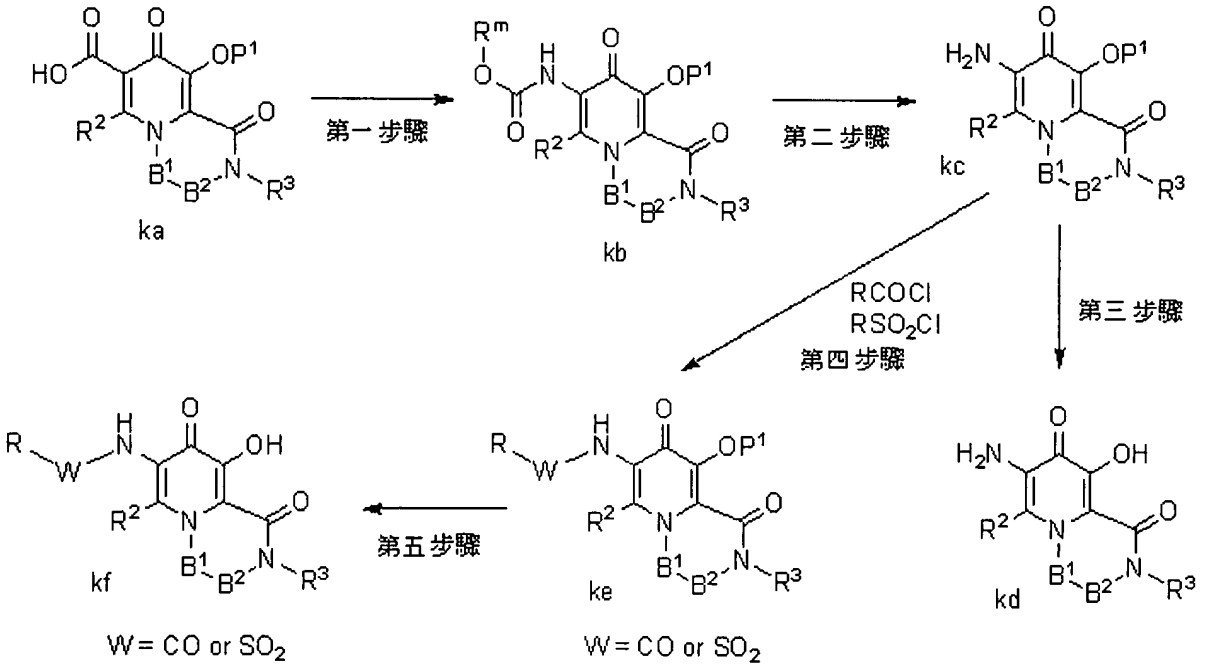
第三步驟

於化合物 jc，甲苯、二甲苯、THF、二噁烷等之溶媒存在下或彼等之混合溶媒中，添加疊氮化鈉及三乙基胺、二異丙基乙基胺、N-甲基嗎福啉等之 3 級胺，於 0℃~60℃、較佳為 10℃~40℃，經由使反應 0.5 小時~24 小時、較佳為 1 小時~12 小時，可獲得化合物 jd。

第四步驟

將化合物 jd 交付公知之一般羥基之脫保護反應，可獲得化合物 je。

參考例化合物 kd 及 kf 之合成（參照：參考例 56 及其衍生物）



（式中，R^m為低級烷基，R為對應目的化合物的取代基，W為-C（＝O）-或-SO_2-，其他各記號與前述同意義）。

第一步驟

於化合物ka，THF、二噁烷、二氯甲烷、甲苯、DMF等之溶媒存在下或彼等之混合溶媒中，添加三乙基胺、N-甲基嗎福啉、二異丙基乙基胺等之3級胺及氯甲酸乙酯或氯碳酸乙酯。於其中，添加疊氮化鈉，於0℃~40℃、較佳為10℃~30℃，使反應0.5小時~24小時、較佳為1小時~12小時。之後，添加醇（R^m-OH），於20℃~60℃、較佳為20℃~50℃，經由使反應0.5小時~24小時、較佳為1小時~12小時，可獲得化合物kb。

第二步驟

於化合物kb，乙醇、甲醇、水等之溶媒中或彼等之混合溶媒中，添加氫氧化鈉水溶液、氫氧化鉀水溶液等之鹼，於20℃~80℃、較佳為40℃~60℃，經由使反應0.5小時~24小時、較佳為1小時~12小時，可獲得化合物kc。

第三步驟

經由將化合物kc交付公知之一般羥基之脫保護反應，可獲得化合物kd。

第四步驟

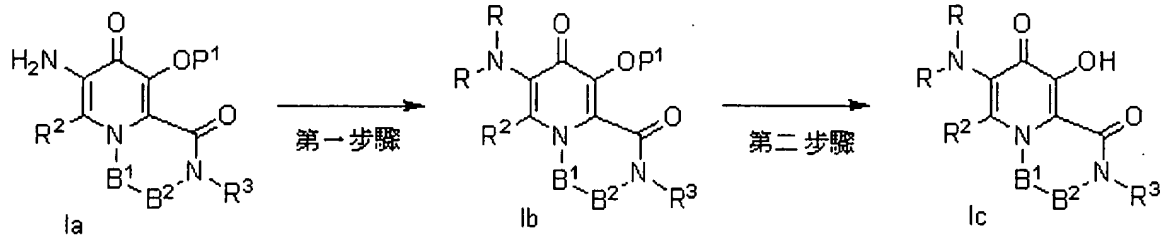
於化合物kc，THF、二噁烷、甲苯、二氯甲烷等之溶媒中，添加對應目的物的酸氯化物（R-CO-Cl）或磺醯基氯（R-SO_2-Cl），因應必要添加吡啶、三乙基胺、N-

甲基嗎福啉等之3級胺，於-20℃~40℃、較佳為0℃~30℃，經由使反應0.1小時~12小時、較佳為0.2小時~6小時，可獲得化合物ke。

第五步驟

經由將化合物ke交付公知之一般羥基之脫保護反應，可獲得化合物kf。

參考例化合物lc之合成（參照：參考例60）



（式中，R為目的化合物的取代基，其他各記號與前述同意義）。

第一步驟

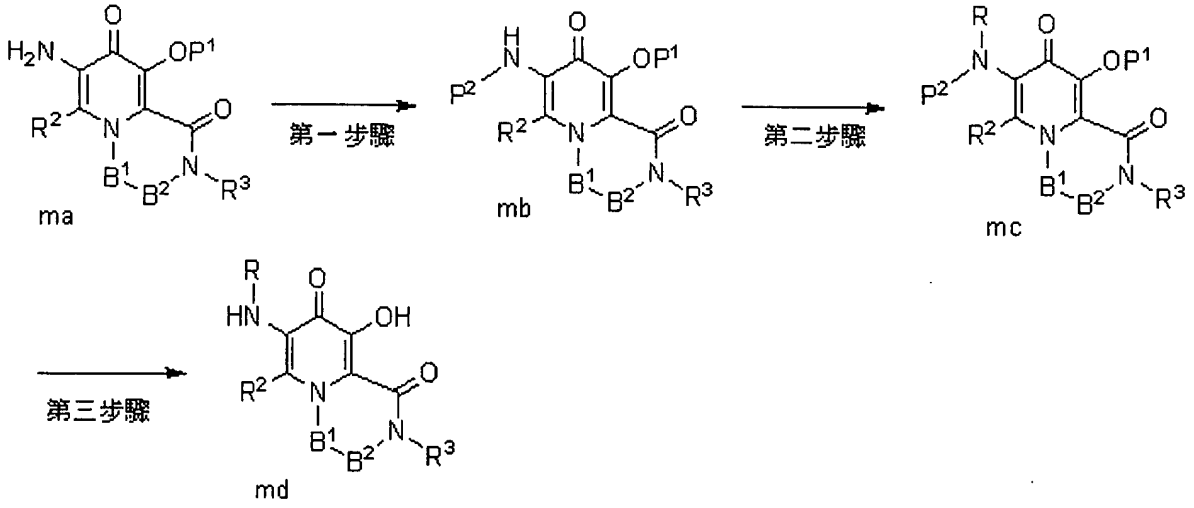
於化合物la，THF、二氯甲烷、DMF等之溶媒中，添加氫化鈉。於其中，添加對應目的物的R-L(L為鹵素、OMs等之脫離基)，於-20℃~40℃、較佳為0℃~30℃，經由使反應0.1小時~12小時、較佳為0.2小時~6小時，可獲得化合物lb。

或於化合物la，甲酸溶媒中，添加甲醛，於70℃~110℃，經由使反應0.5小時~24小時、較佳為1小時~12小時，可獲得化合物lb。

第二步驟

經由將化合物lb交付公知之一般的羥基之脫保護反應，可獲得化合物lc。

參考例化合物 md 之合成（參照：參考例 61）



（式中，R 為目的化合物的取代基，其他各記號與前述同意義）

第一步驟

於化合物 ma，THF、二噁烷、乙腈、水等之溶媒中或彼等之混合溶媒中，經由添加 Boc_2O 等並交付胺保護反應，可獲得胺基保護體 mb。

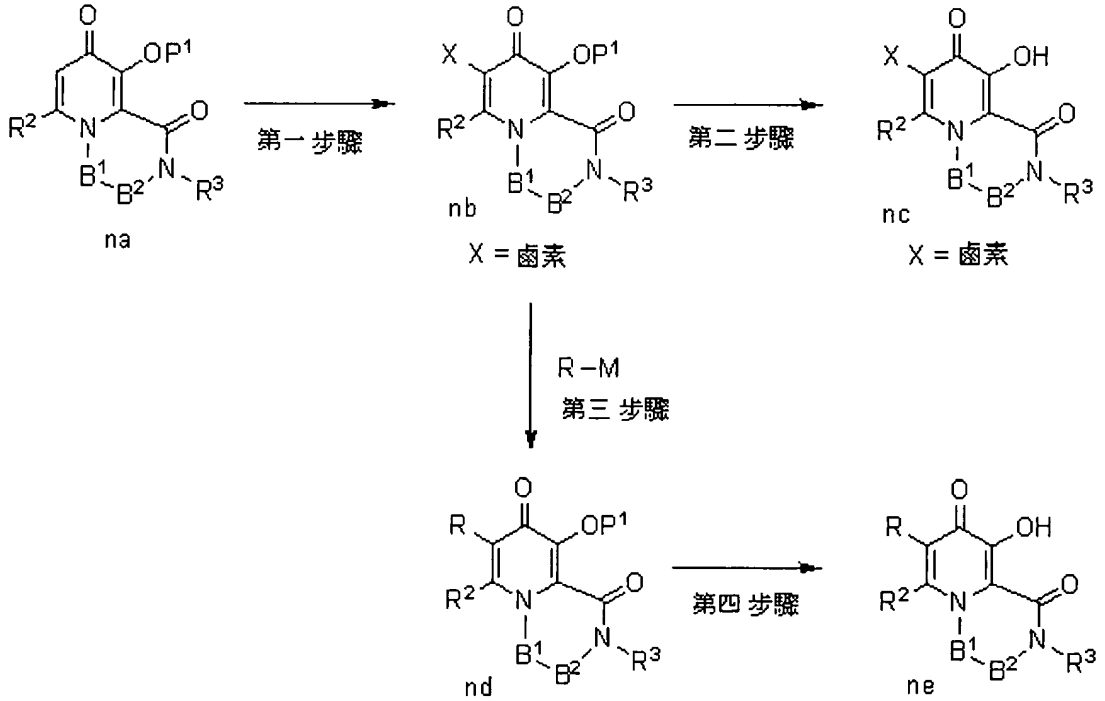
第二步驟

於化合物 mb，THF、二氯甲烷、DMF 等之溶媒中，添加氫化鈉。於其中，添加對應目的物的 R-L（L 為鹵素、OMs 等之脫離基），於 -20℃~40℃、較佳為 0℃~30℃，經由使反應 0.1 小時~12 小時、較佳為 0.2 小時~6 小時，可獲得化合物 mc。

第三步驟

經由將化合物 mc 交付公知之一般的胺基及羥基之脫保護反應，可獲得化合物 md。

參考例化合物 nc 及化合物 ne 之合成（參照：參考例 63 及 64）



（式中，X為鹵素，M為B(O-苯基)$_3$等之硼酸酯，其他各記號與前述同意義）

第一步驟

於化合物 na，二氯甲烷、甲苯、THF、二噁烷等之溶媒中、添加鹵素化試藥（例如，NBS、NCS、溴等），過熱回流條件下，經由使反應 0.1 小時~12 小時、較佳為 0.2 小時~6 小時，可獲得化合物 nb。

第二步驟

經由將化合物 nb 交付公知之一般的羥基之脫保護反應，可獲得化合物 nc。

第三步驟

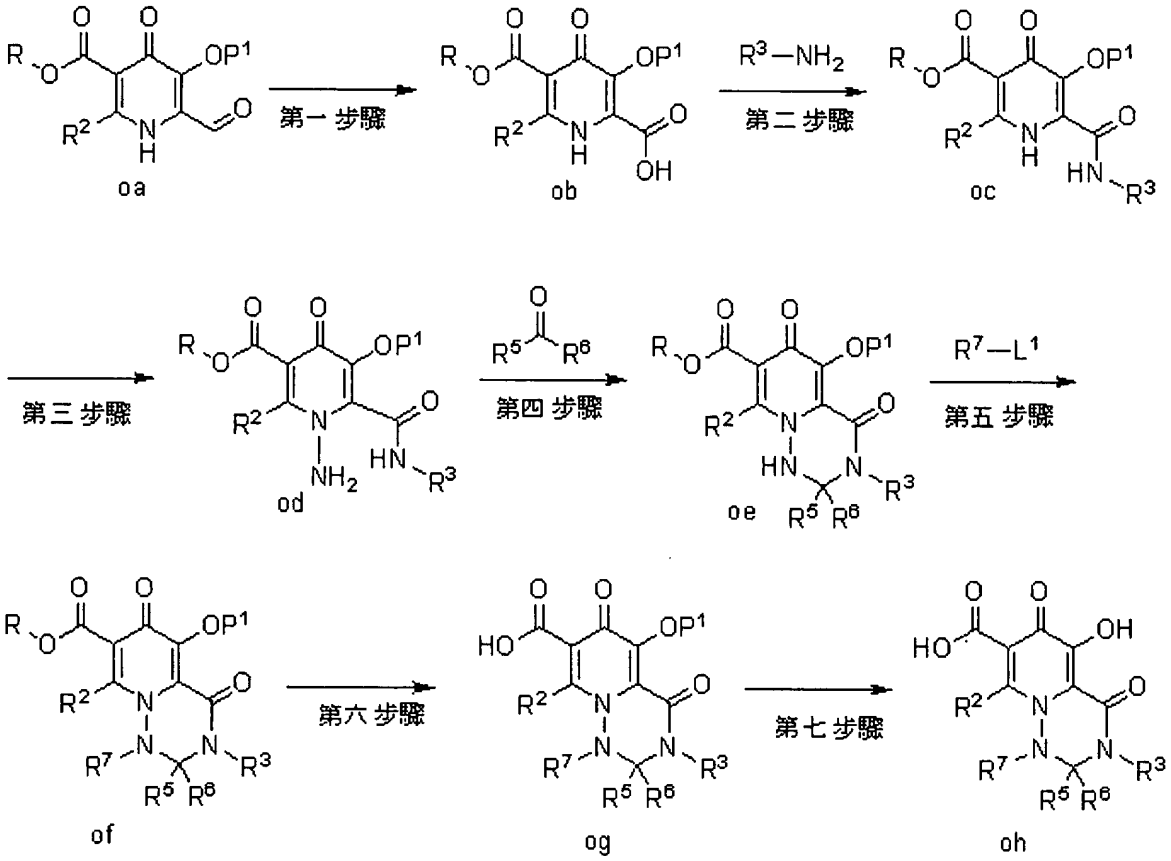
於化合物 nb，甲苯、THF、DMF 等之溶媒中或彼等之混合溶媒中，添加對應目的物的硼酸酯（R-M），添加碳酸鉀、碳酸鈉、氫氧化鈉等之鹼。於其中，氮氣流下，添加 0 價鈀觸媒（例：Pd(PPh$_3$)$_4$），於 60℃~120℃、

較佳為 80℃~110℃，經由使反應 1 小時~48 小時、較佳為 2 小時~24 小時，可獲得化合物 nd。

第四步驟

經由將化合物 nd 交付公知之一般的羥基之脫保護反應，可獲得化合物 ne。

參考例化合物 oh 之合成（參照：參考例 65）



（式中，R 為低級烷基等之羧基保護基，R^7 為與項目 1 之 R^{7a} 同意義，L^1 為鹵素、OMs、OTs 等之脫離基，其他記號與前述同意義）。

第一步驟

於化合物 oa，THF、二噁烷、二氯甲烷、乙腈等之溶媒存在下，添加亞氯酸鈉及醯胺硫酸，於 0℃~40℃、較佳為 0℃~30℃，經由使反應 0.1 小時~24 小時、較佳為 1 小時~12 小時，可獲得化合物 ob。

第二步驟

於化合物 ob，DMF、DMA、NMP、THF 等之溶媒存在下，添加 HATU、WSC・HCl 等之縮合劑，並添加對應目的物的胺（R^3-NH_2）及三乙基胺、N-甲基嗎福啉、吡啶等之 3 級胺，於 10℃~60℃、較佳為 20℃~40℃，經由使反應 0.1 小時~24 小時、較佳為 1 小時~12 小時，可獲得化合物 oc。

第三步驟

於化合物 oc，DMF、DMA、NMP、THF 等之溶媒存在下，添加碳酸鉀、碳酸鈉、O-（2,4-二硝基苯基）羥基胺，於 10℃~60℃，較佳為 20℃~40℃經由使反應 0.1 小時~24 小時、較佳為 1 小時~12 小時，可獲得化合物 od。

第四步驟

於化合物 od，甲苯、DMF、DMA、NMP、THF 等之溶媒存在下，添加 R^5-C(=O)-R^6 及乙酸，於 60℃~120℃、較佳為 80℃~110℃，經由使反應 0.1 小時~24 小時、較佳為 1 小時~12 小時，可獲得化合物 oe。

第五步驟

於化合物 oe，DMF、DMA、NMP、THF 等之溶媒存在下，添加對應目的物的化合物 R^7-L^1 及碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫等之鹼，於 0℃~60℃，較佳為 10℃~40℃，經由使反應 0.1 小時~24 小時、較佳為 1 小時~12 小時，可獲得化合物 of。

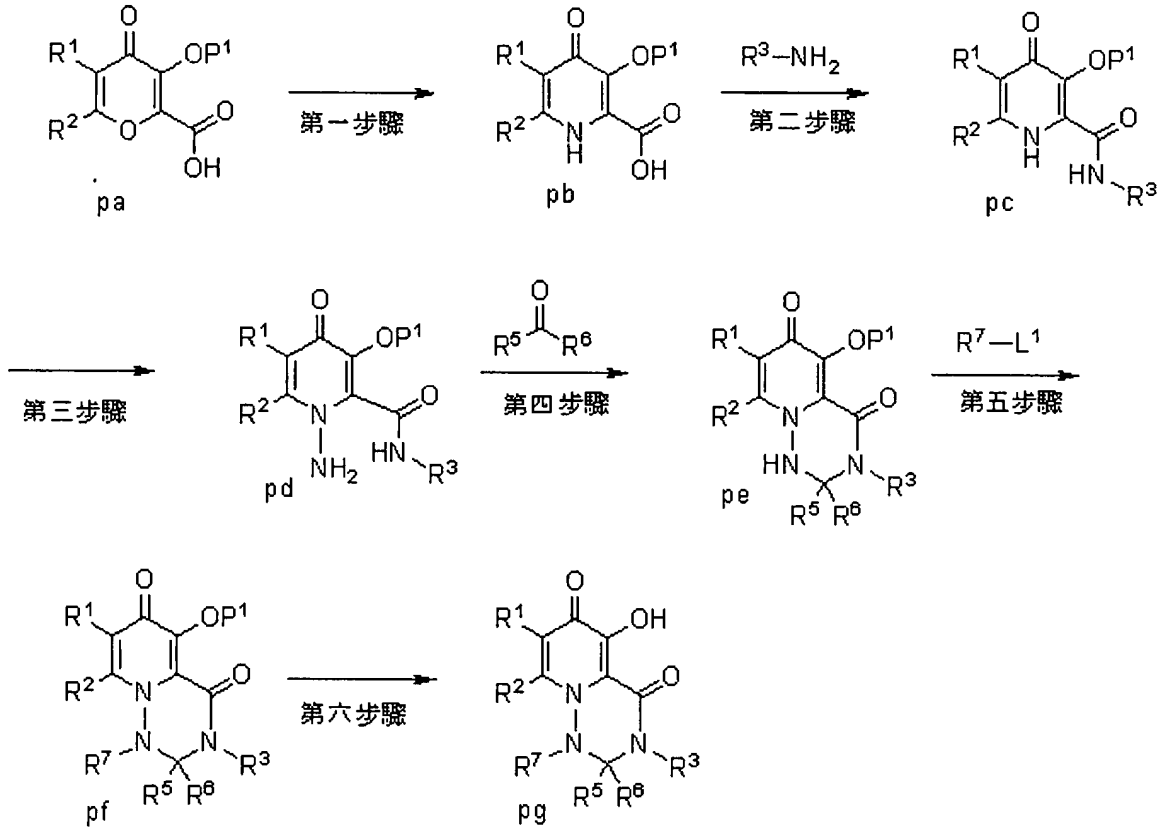
第六步驟

經由將化合物 of 交付公知之一般的羧基脫保護反應，可獲得化合物 og。

第七步驟

經由將化合物 og 交付公知之一般的羥基之脫保護反應，可獲得化合物 oh。

參考例化合物 pg 之合成（參照：參考例 95）



（式中，各記號與前述同意義）。

第一步驟

於化合物 pa，添加氨水，於 0℃~30℃、較佳為 10℃~30℃，經由使反應 0.5 小時~48 小時、較佳為 1 小時~24 小時，可獲得化合物 pb。

第二步驟

於化合物 pb，DMF、DMA、NMP、THF 等之溶媒存在下或彼等之混合溶媒中，添加 HATU、WSC・HCl 等之縮合劑，添加對應目的物的胺（R^3-NH_2），及因應必要添加三乙基胺、N-甲基嗎福啉等之 3 級胺，於 10℃~60℃、較佳為 20℃~40℃，經由使反應 0.1 小時~24 小時、較佳為 1 小時~12 小時，可獲得化合物 pc。

第三步驟

於化合物 pc，DMF、DMA、NMP、THF 等之溶媒存在下，添加碳酸鉀、碳酸鈉、O-（2,4-二硝基苯基）羥基胺，於 10℃~60℃、較佳為 20℃~40℃，經由使反應 0.1 小時~24 小時、較佳為 1 小時~12 小時，可獲得化合物 pd。

第四步驟

於化合物 pd，甲苯、DMF、DMA、NMP、THF 等之溶媒存在下，添加 R^5-C（＝O）-R^6 及乙酸，60℃~120℃、較佳為 80℃~110℃，經由使反應 0.1 小時~12 小時、較佳為 0.2 小時~6 小時，可獲得化合物 pe。

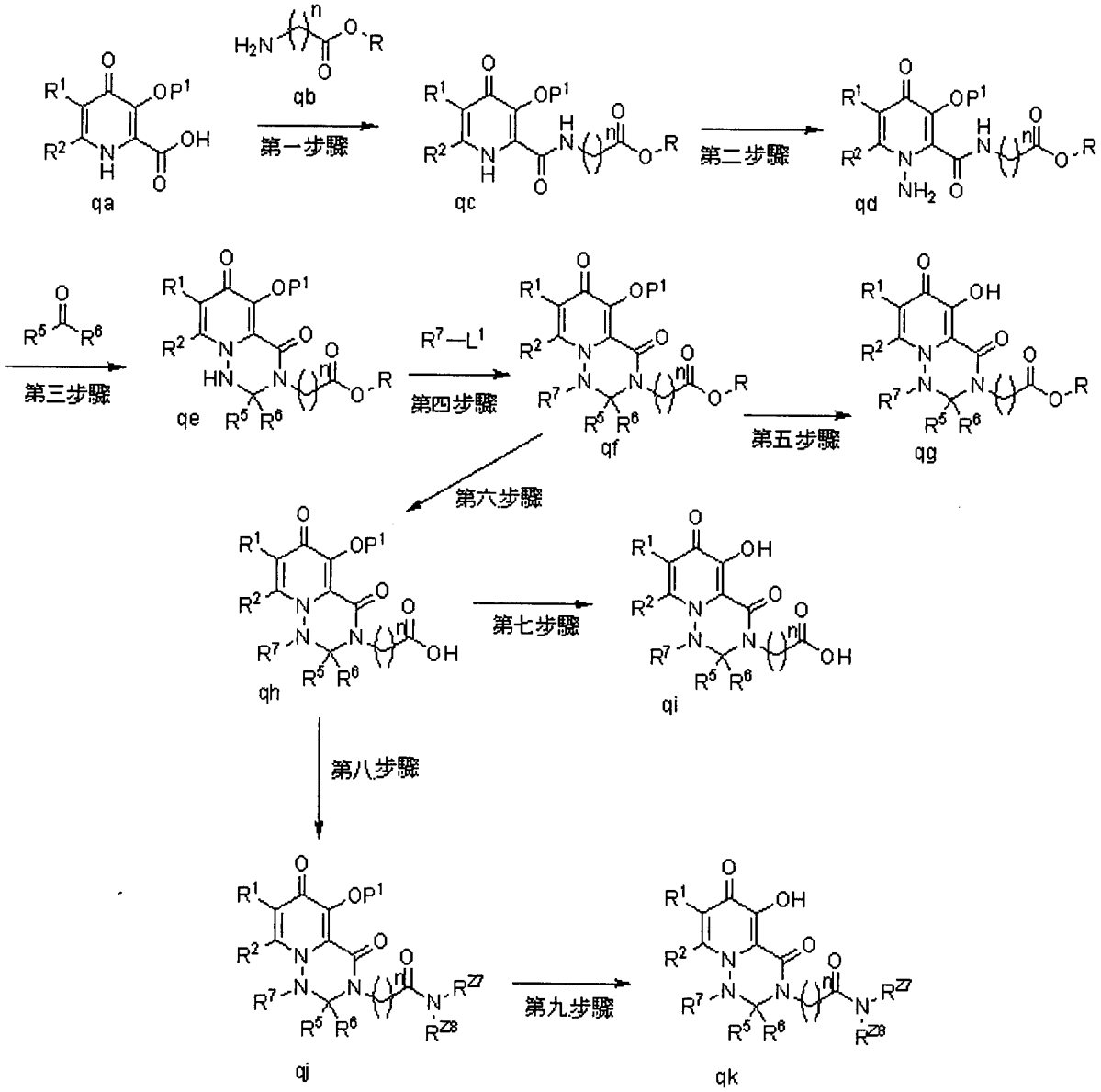
第五步驟

於化合物 pe，DMF、DMA、NMP、THF 等之溶媒存在下，添加對應目的物的化合物 R^7-L^1、及碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫等之鹼，於 0℃~60℃、較佳為 10℃~40℃，經由使反應 0.1 小時~24 小時、較佳為 1 小時~12 小時，可獲得化合物 pf。

第六步驟

經由將化合物pf交付公知之一般的羥基之脫保護反應，可獲得化合物pg。

參考例化合物qg、化合物qi、及化合物qk之合成（參照：參考例128）



（式中，R表示羧基保護基，n表示0~6之整數，R^{Z7}及R^{Z8}與項目1之R^{C7}及R^{C8}同意義，其他各記號與前述同意義）。

第一步驟

於化合物 qa，吡啶、DMF、DMA、NMP、THF 等溶媒之存在下或彼等之混合溶媒中，添加 HATU、WSC・HCl 等之縮合劑，添加化合物 qb 及因應必要添加三乙基胺、N-甲基嗎福啉等之 3 級胺，於 10℃~60℃、較佳為 20℃~40℃，經由使反應 0.1 小時~24 小時、較佳為 1 小時~12 小時，可獲得化合物 qc。

第二步驟

於化合物 qc，DMF、DMA、NMP、THF 等之溶媒存在下或彼等之混合溶媒中，添加碳酸鉀、碳酸鈉、O-(2,4-二硝基苯基)羥基胺，於 10℃~60℃、較佳為 20℃~40℃，經由使反應 0.1 小時~48 小時、較佳為 1 小時~24 小時，可獲得化合物 qd。

第三步驟

於化合物 qd，甲苯、DMF、DMA、NMP、THF 等之溶媒存在下或彼等之混合溶媒中，添加 R^5-C(=O)-R^6 及乙酸，於 60℃~120℃、較佳為 80℃~110℃，經由使反應 0.1 小時~12 小時、較佳為 0.2 小時~6 小時，可獲得化合物 pe。

或於乙醇、異丙基醇等之溶媒中，微波照射條件下，於 100℃~200℃經由使反應 5 分鐘~1 小時，可獲得化合物 qe。

第四步驟

於化合物 qe，DMF、DMA、NMP 等之溶媒存在下或彼等之混合溶媒中，添加對應目的物的化合物 R^7-L^1、及

碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫等之鹼，於 0℃~60℃、較佳為 10℃~40℃，經由使反應 0.1 小時~48 小時、較佳為 1 小時~24 小時，可獲得化合物 qf。

第五步驟

經由將化合物 qf 交付公知之一般的羥基之脫保護反應，可獲得化合物 qg。

第六步驟

經由將化合物 qf 交付公知之一般的羧基脫保護反應，可獲得化合物 qh。

第七步驟

經由將化合物 qh 交付公知之一般的羥基之脫保護反應，可獲得化合物 qi。

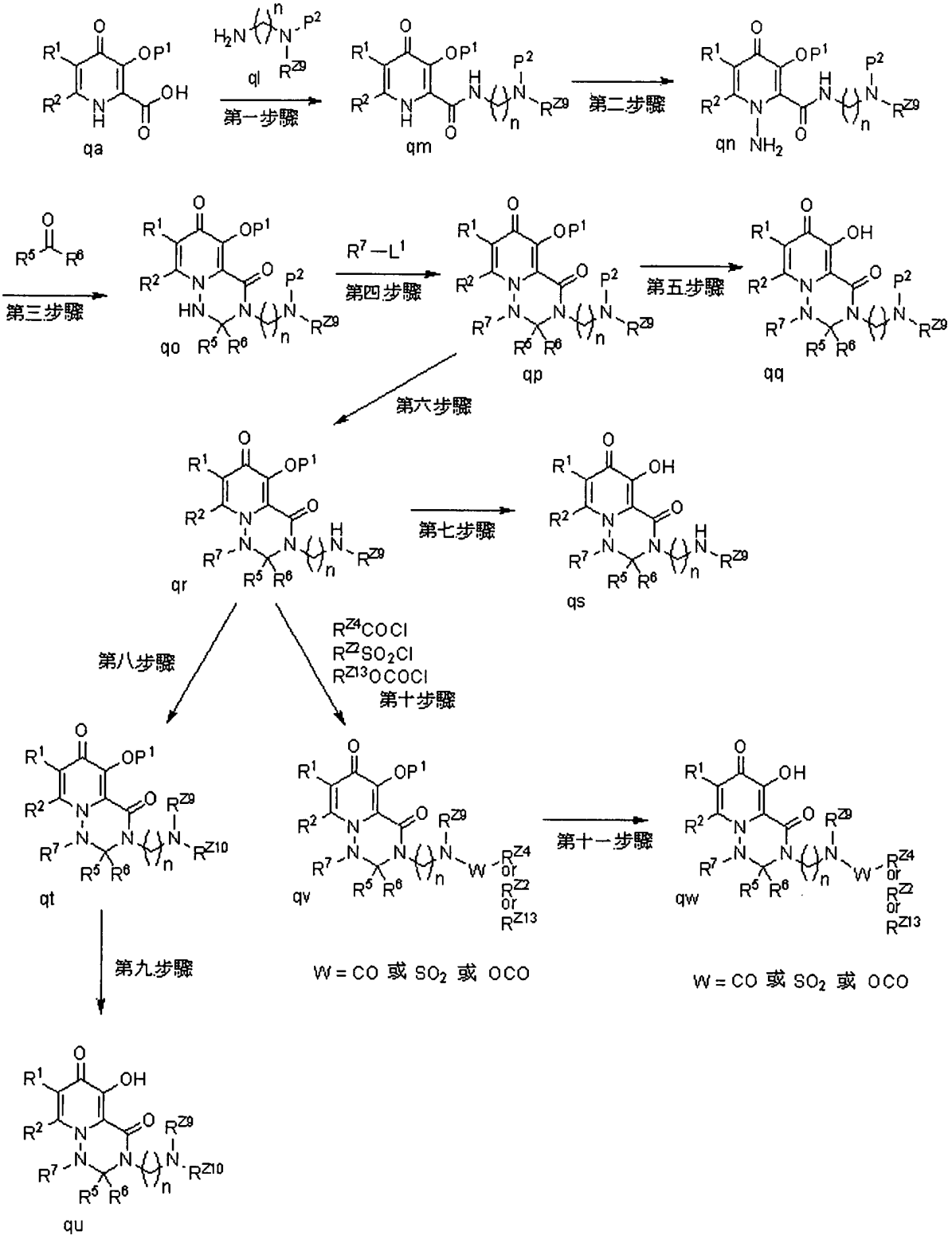
第八步驟

於化合物 qh，吡啶、DMF、DMA、NMP、THF 等溶媒之存在下或彼等之混合溶媒中，添加 HATU、WSC・HCl 等之縮合劑，並添加化合物 $HNR^{Z7}R^{Z8}$、及因應必要添加三乙基胺、二異丙基乙基胺、N-甲基嗎福啉等之 3 級胺，於 10℃~60℃、較佳為 20℃~40℃，經由使反應 0.1 小時~24 小時、較佳為 1 小時~12 小時，可獲得化合物 qj。

第九步驟

經由將化合物 qj 交付公知之一般的羥基之脫保護反應，可獲得化合物 qk。

參考例化合物 qq、參考例化合物 qs、參考例化合物 qu、及參考例化合物 qw 之合成（參照：參考例 128）



（式中，R^{Z2}、R^{Z4}、R^{Z9}、R^{Z10}、及 R^{Z13} 與項目 1 之 R^{C2}、R^{C4}、R^{C9}、R^{C10}、及 R^{C13} 同意義，其他各記號與前述同意義）。

第一步驟

於化合物 qa，吡啶、DMF、DMA、NMP 等之溶媒之存在下或彼等之混合溶媒中，添加 HATU、WSC・HCl 等之縮合劑，添加化合物 ql 及因應必要添加三乙基胺、二異丙基乙基胺、N-甲基嗎福啉等之 3 級胺，於 10℃~60℃、較佳為 20℃~40℃，經由使反應 0.1 小時~24 小時、較佳為 1 小時~12 小時，可獲得化合物 qm。

第二步驟

於化合物 qm，DMF、DMA、NMP、THF 等之溶媒存在下，添加碳酸鉀、碳酸鈉、O-（2,4-二硝基苯基）羥基胺，於 10℃~60℃、較佳為 20℃~40℃，經由使反應 0.1 小時~48 小時、較佳為 1 小時~24 小時，可獲得化合物 qn。

第三步驟

於化合物 qn，甲苯、DMF、DMA、NMP、THF 等之溶媒存在下或彼等之混合溶媒中，添加 R^5-C（＝O）-R^6 及乙酸，於 60℃~120℃、較佳為 80℃~110℃，經由使反應 0.1 小時~12 小時、較佳為 0.2 小時~6 小時，可獲得化合物 pe。

或於乙醇等之溶媒中，微波照射條件下，於 100℃~200℃經由使反應 5 分鐘~1 小時，可獲得化合物 qo。

第四步驟

於化合物 qo，DMF、DMA、NMP、THF 等之溶媒存在下或彼等之混合溶媒中，添加對應目的物的化合物

R^7-L^1、及碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫等之鹼，並於0℃~60℃、較佳為10℃~40℃，經由使反應0.1小時~48小時、較佳為1小時~24小時，可獲得化合物qp。

第五步驟

經由將化合物qp交付公知之一般的羥基之脫保護反應，可獲得化合物qq。

第六步驟

經由將化合物qp交付公知之一般的胺基之脫保護反應，可獲得化合物qr。

第七步驟

經由將化合物qr交付公知之一般的羥基之脫保護反應，可獲得化合物qs。

第八步驟

於化合物qr，DMF、DMA、NMP、THF等之溶媒存在下或彼等之混合溶媒中，添加對應目的物的化合物R^{Z10}-L^1、及碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫等之鹼，於0℃~60℃、較佳為10℃~40℃，經由使反應0.1小時~48小時、較佳為1小時~24小時，可獲得化合物qt。

第九步驟

經由將化合物qt交付公知之一般的羥基之脫保護反應，可獲得化合物qu。

第十步驟

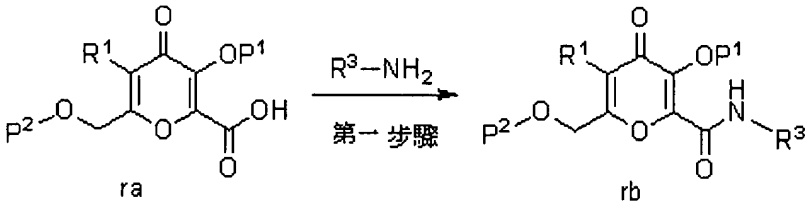
於化合物qr，THF、二噁烷、二氯甲烷乙腈等之溶媒存在下，添加碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫等之鹼。於其中，緩慢添加對應目的物之化合物（$R^{Z4}COCl$、$R^{Z2}SO_2Cl$、

或 $R^{Z13}OCOCl$），於 -20℃~60℃、較佳為 0℃~30℃，經由使反應 0.1 小時~48 小時、較佳為 1 小時~24 小時，可獲得化合物 qv。

第十一步驟

經由將化合物 qv 交付公知之一般的羥基之脫保護反應，可獲得化合物 qw。

參考例化合物 rb 之合成（參照：參考例 155）



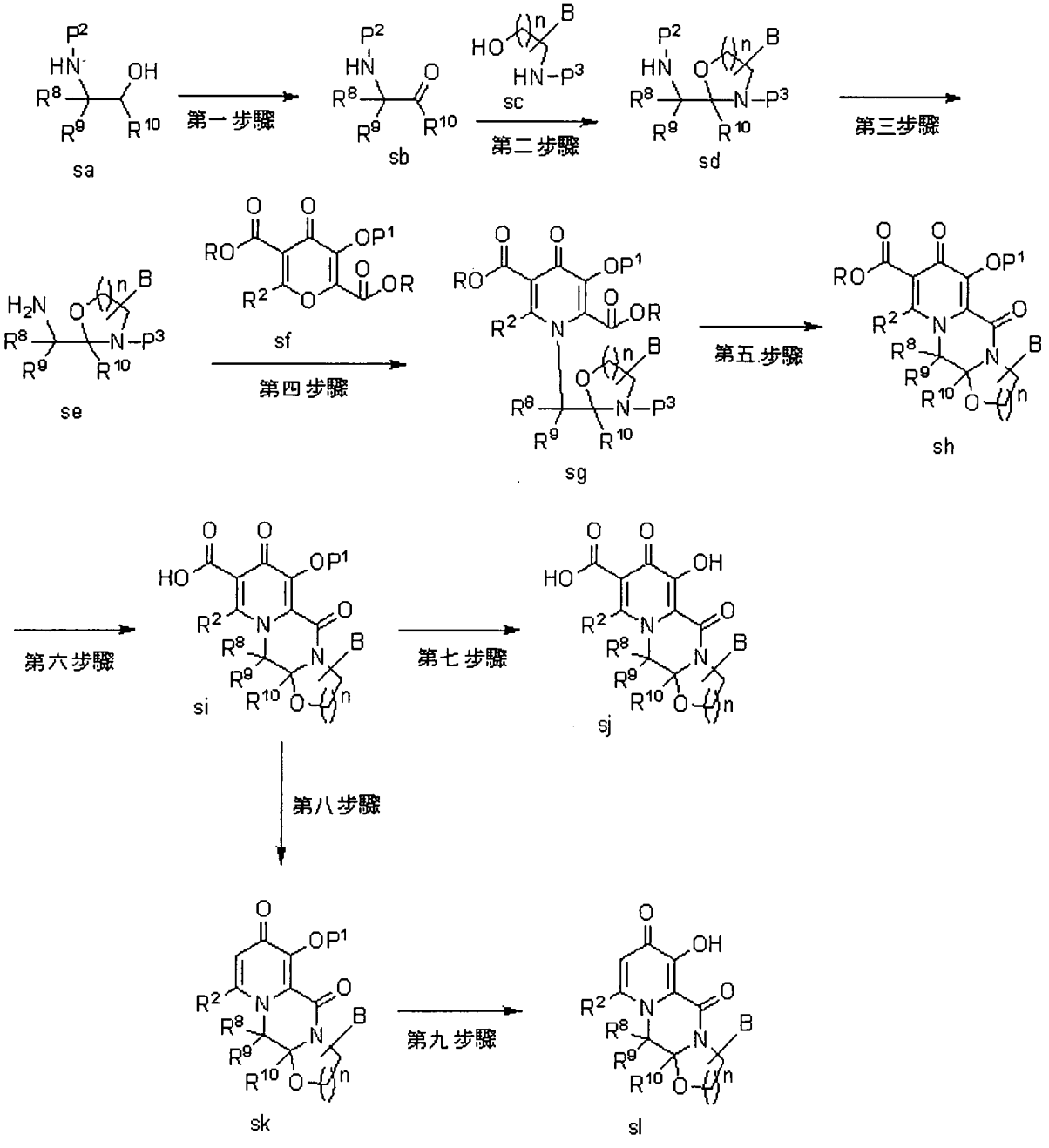
（式中，各記號與前述同意義）。

於化合物 ra，DMF、THF、二氯甲烷、乙腈等之溶媒中或彼等之混合溶媒中，添加二己基碳化二亞胺、羰基二咪唑、二環己基碳化二亞胺-N-羥基苯并三唑、4-（4,6-二甲氧基-1,3,5-三吩-2-基）-4-甲基嗎福啉鎓氯化物、六氟磷酸 2-（7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基）-1,1,3,3-四甲基脲、WSC・HCl、HATU 等之脫水縮合劑存在下，添加具有對應目的化合物的取代基的化合物 R^3NH_2，於 -20℃~60℃、較佳為 -10℃~40℃，經由使反應 0.1 小時~24 小時、較佳為 1 小時~12 小時，可獲得化合物 rb。

或者，化合物 ra 於 THF、二噁烷、二氯甲烷、DMF 等之溶媒存在下，吡啶、三乙基胺、二異丙基乙基胺、1-甲基咪唑等之鹼之存在下或非存在下，經由添加二苯基氯磷酸酯、氯化亞硫醯、氯化草醯等之醯化試劑，使醯氯生成，添加具有對應目的化合物的取代基的化合物

R^3-NH_2，於-20℃~60℃、較佳為-10℃~40℃，經由使反應0.1小時~24小時、較佳為0.5小時~12小時，可獲得化合物rb。

參考例化合物sl之合成（參照：參考例49）



（式中，P^3為胺基保護基，可為Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green(John Wiley & Sons)等記載之方法可保護及/或脫保護的基為宜，例如P^3為

芳基低級烷氧基羰基、低級烷基羰基等。B與項目1之取代基群D同意義，其他各記號與前述同意義)。

第一步驟

於化合物sa，二氯甲烷、THF、二噁烷、甲苯等之溶媒存在下，添加Dess Martin高價碘化合物(Dess Martin Periodinane)、二氧化錳、PDC等之氧化試劑，於-20℃~60℃、較佳為0℃~40℃，經由使反應0.1小時~24小時、較佳為0.5小時~12小時，可獲得化合物sb。

第二步驟

於化合物sb，甲苯、THF等之溶媒存在下或非存在下，添加硫酸鈉及對應目的物的胺基醇sc，於0℃~80℃、較佳為20℃~60℃，經由使反應0.1小時~24小時、較佳為0.5小時~12小時，可獲得化合物sd。

第三步驟

經由將化合物sd交付公知之一般的胺基之脫保護反應，可獲得化合物se。

第四步驟

於化合物se，甲苯、THF、二噁烷等之溶媒存在下，添加化合物sf，於40℃~110℃、較佳為60℃~100℃，經由使反應0.5小時~24小時、較佳為1小時~12小時，可獲得化合物sg。

第五步驟

將化合物sg交付公知之一般的胺基之脫保護反應後，甲苯、THF、二噁烷等之溶媒存在下，於40℃~110℃、較佳為60℃~100℃，經由使反應0.1小時~12小時、較佳為0.2小時~6小時，可獲得化合物sh。

第六步驟

將由將化合物sh交付公知之一般的羧基之脫保護反應，可獲得化合物si。

第七步驟

將由將化合物si交付公知之一般的羥基之脫保護反應，可獲得化合物sj。

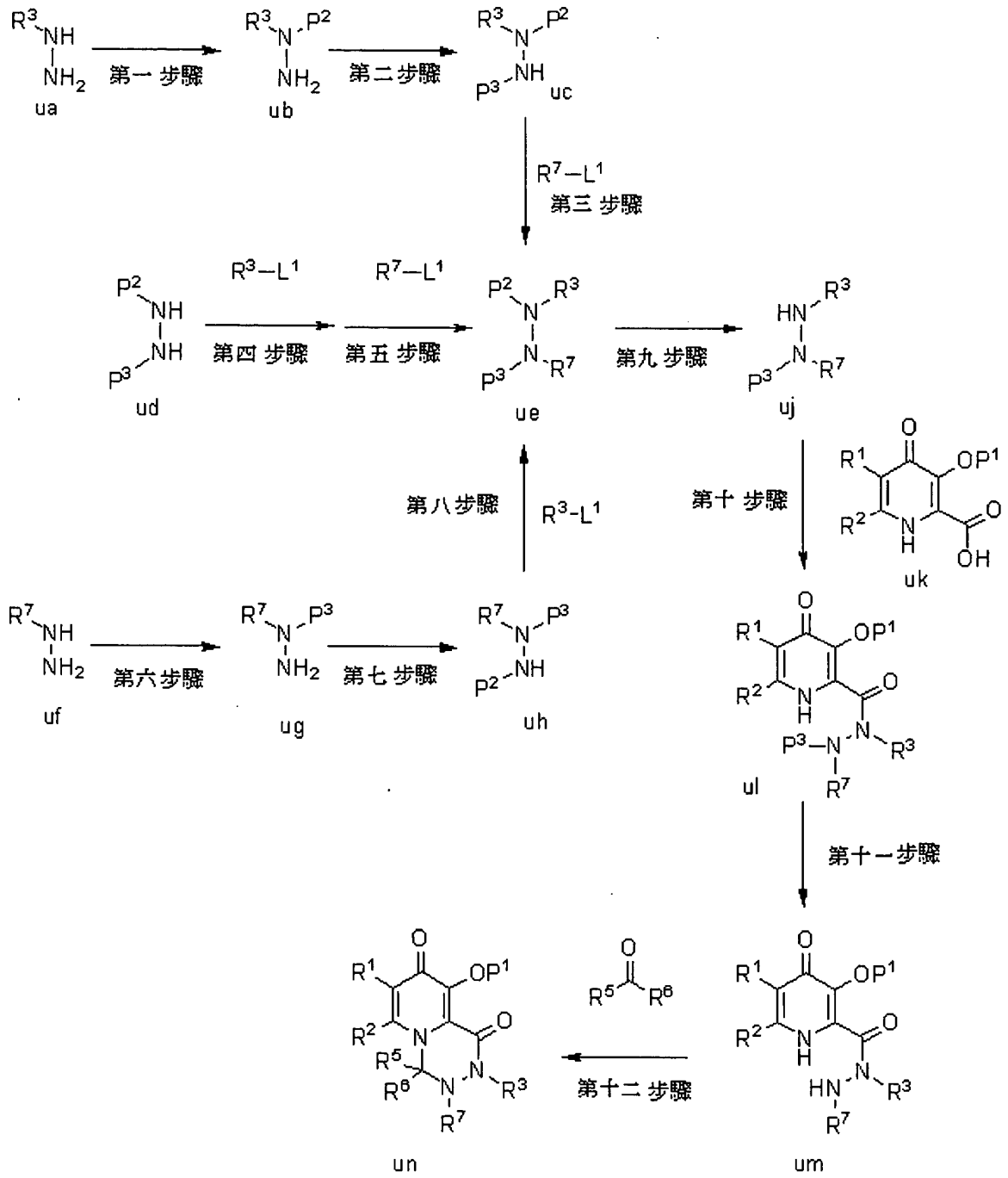
第八步驟

化合物si於二苯基醚等之溶媒中，微波照射下，經由使反應1分鐘~2小時，可獲得經脫碳酸的化合物sk。

第九步驟

經由將化合物sk交付公知之一般的羥基之脫保護反應，可獲得化合物sl。

參考例化合物un之合成（參照：參考例177）



（式中，L^1 表示鹵素、OMs、OTs 等之脫離基，其他各記號與前述同意義）。

第一步驟

於化合物 ua，將由交付 2 級胺基之保護反應，可獲得化合物 ub。

第二步驟

經由將化合物 ub 交付一般的胺基之保護反應，可獲得化合物 uc。

第三步驟

於化合物 uc，DMF、DMA、NMP 等之溶媒及 NaH 等之鹼存在下，添加對應目的化合物的化合物 R^7-L^1，於 0℃~80℃、較佳為 20℃~60℃，經由使反應 0.5 小時~12 小時、較佳為 1 小時~6 小時，可獲得化合物 ue。

第四步驟、第五步驟

（式中，R^3 及 R^7 可鄰接而結合，於此情形，同時進行第四步驟及第五步驟）。

於化合物 ud，DMF、DMA、NMP 等之溶媒及 NaH 等鹼之存在下，依序使對應目的化合物的化合物 R^3-L^1、及 R^7-L^1 反應，可獲得化合物 ue。

第六步驟

於化合物 uf，經由交付 2 級胺基之保護反應，可獲得化合物 ug。

第七步驟

於化合物 ug，經由交付 2 級胺基之保護反應，可獲得化合物 uh。

第八步驟

於化合物 uh，於 DMF、DMA、NMP、乙腈等之溶媒存在下或彼等之混合溶媒中，添加 NaH 等之鹼，使與對應目的化合物的化合物 R^3-L^1 反應，可獲得化合物 ue。

第九步驟

於化合物 ue，經由交付一般的 2 級胺之脫保護反應，可獲得化合物 uj。

第十步驟

於化合物 uk，DMF、DMA、THF 等之溶媒存在下，添加 HATU、WSC・HCl 等之縮合劑，添加對應目的物的胺 uj、及吡啶、三乙基胺、N-甲基嗎福啉等之 3 級胺，於 10℃~60℃、較佳為 20℃~40℃，經由使反應 0.1 小時~24 小時、較佳為 1 小時~12 小時，可獲得化合物 ul。

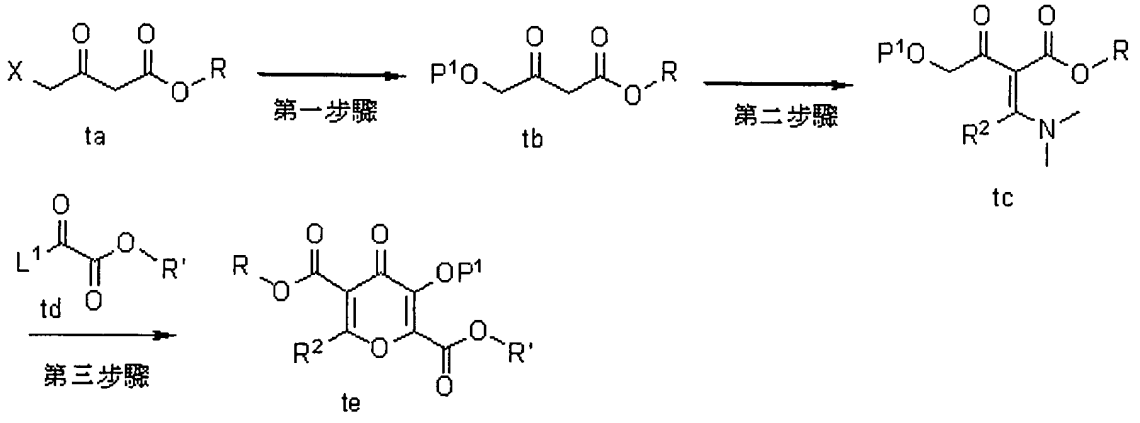
第十一步驟

於化合物 ul，經由交付一般的胺基之保護反應，可獲得化合物 um。

第十二步驟

於化合物 um，甲苯、DMF、DMA、NMP 等之溶媒存在下，添加 R^5-C（＝O）-R^6、三乙基胺、二異丙基乙基胺、N-甲基嗎福啉等之 3 級胺及乙酸，於 60℃~120℃、較佳為 80℃~100℃，經由使反應 0.1 小時~24 小時、較佳為 1 小時~12 小時，可獲得化合物 un。

參考例化合物 te 之合成



（式中，R'為以 Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green(John Wiley & Sons)等記載之方法可保護及/或脫保護的基為宜，例如 R'為低級烷基等。X為鹵素，其他各記號與前述同意義）。

第一步驟

於三級戊醇鈉、n-丁基鋰、三級丁基鋰等之有機金屬鹼中，THF、醚、二氯甲烷、DMI、DMF、DMA 等之溶媒中，或彼等之混合溶液中，添加對應目的物的醇（P^1-OH）。於其中逐滴添加化合物 ta 之溶液，於-20℃~40℃、較佳為 0℃~30℃，經由使反應 0.1 小時~12 小時、較佳為 0.5 小時~6 小時，可獲得化合物 tb。

第二步驟

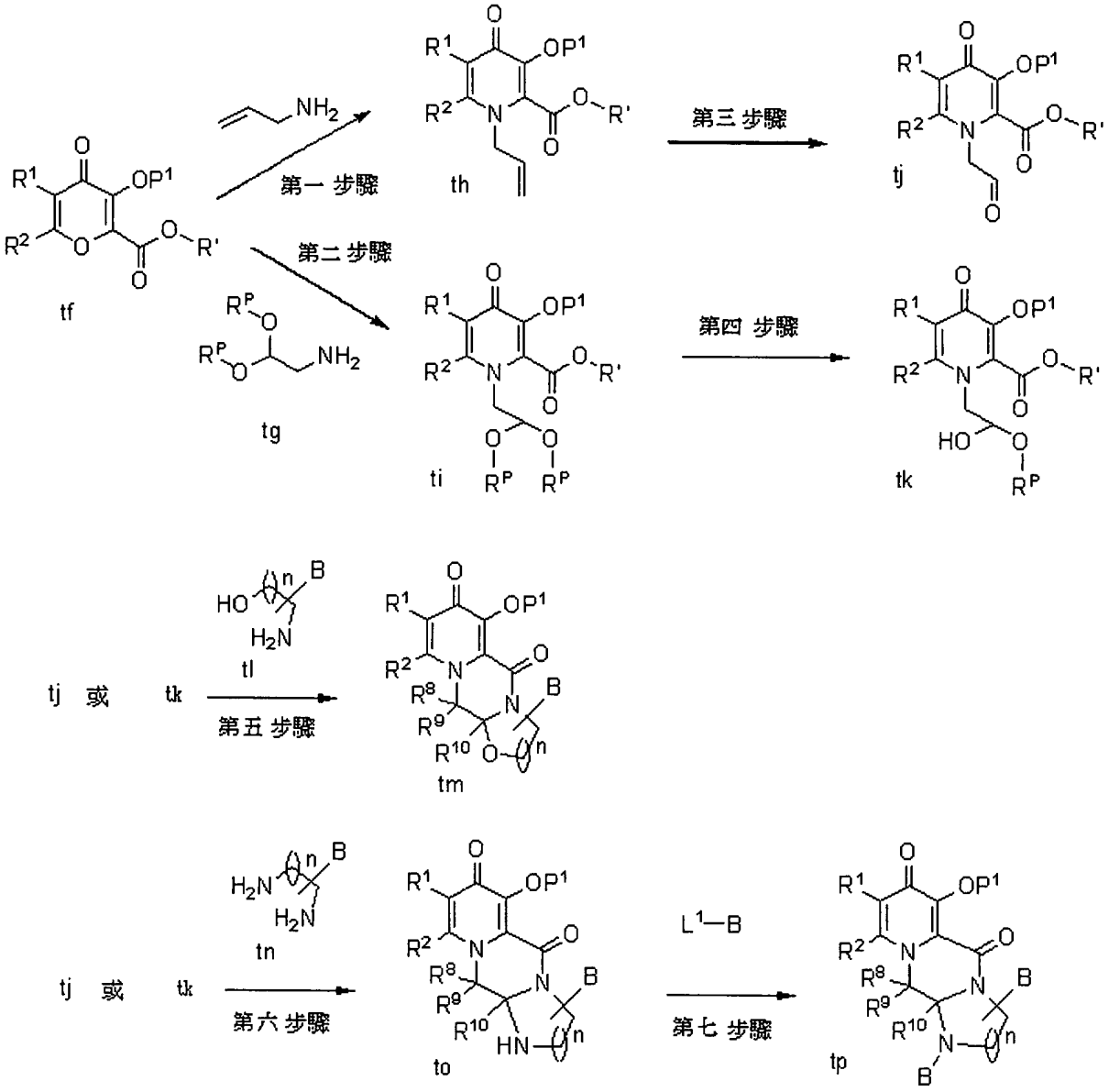
於化合物 tb，THF、二噁烷、甲苯、乙酸乙酯等之溶媒中或彼等之混合溶媒中，或無溶媒下添加 N,N-二甲基甲醯胺二甲基乙縮醛，於 0℃~80℃、較佳為 20℃~40℃，經由使反應 0.5 小時~24 小時、較佳為 1 小時~12 小時，可獲得化合物 tc。

第三步驟

於三級戊醇鈉、n-丁基鋰、三級丁基鋰、甲醇鈉、乙醇鈉、三級丁醇鈉、三級丁醇鉀等之有機金屬鹼，THF、醚、DMI、甲醇、乙醇等之溶媒中或此等之混合溶媒中，添加對應目的物之化合物 td。於其中逐滴添加化合物 tc 之溶液，於-20℃~60℃、較佳為 0℃~30℃，使反應 0.5 小時~24 小時、較佳為 1 小時~12 小時，之後添加鹽酸、硫酸等之酸，於-20℃~60℃、較佳為 0℃~30℃，經

由使反應 0.5 小時~24 小時、較佳為 1 小時~12 小時，可獲得化合物 te。

參考例化合物 tm 及參考例化合物 tp 之合成（參照：參考例 165、及 169）



（式中，R^P 為以 Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green(John Wiley & Sons)等記載之方法可保護及/或脫保護的乙縮醛保護基為宜，例如 R^P 為低級烷基等。其他各記號與前述同意義）。

第一步驟

於以化合物 te 同樣之方法可合成的化合物 tf，乙醇、THF、二噁烷、乙腈等之溶媒存在下或彼等之混合溶媒中，添加烯丙基胺，於 0℃~80℃、較佳為 20℃~60℃，經由使反應 0.5 小時~48 小時、較佳為 1 小時~24 小時，可獲得化合物 th。

第二步驟

於化合物 tf，乙醇、THF、二噁烷、乙腈等之溶媒存在下或彼等之混合溶媒中，添加化合物 tg，於 0℃~80℃、較佳為 20℃~60℃，經由使反應 0.5 小時~48 小時、較佳為 1 小時~24 小時，可獲得化合物 ti。

第三步驟

於化合物 th，THF、乙酸乙酯、二噁烷等之溶媒存在下或彼等之混合溶媒中、添加銨酸鉀二水合物、過碘酸鈉、及水，於 0℃~60℃、較佳為 10℃~40℃，經由使反應 0.5 小時 24 小時、較佳為 1 小時~12 小時，可獲得化合物 tj。

或者，於化合物 th，THF、乙酸乙酯、二噁烷等之溶媒存在下或彼等之混合溶媒中，於 -10℃~20℃ 導入臭氧，反應終了後接著加入鋅-乙酸、$(EtO)_3P$、或二甲基硫醚，可獲得化合物 tj。

第四步驟

於化合物 ti，丙酮、乙腈、乙醇、水等之溶媒中或彼等之混合溶媒中，添加甲酸、三氟乙酸、對甲苯磺酸等之酸，或於甲酸溶媒中，添加硫酸，於 0℃~90℃、較

佳為 20℃~80℃，經由使反應 0.5 小時 24 小時、較佳為 1 小時~12 小時，可獲得化合物 tk。

第五步驟

於化合物 tj 或化合物 tk，氯仿、二氯甲烷、THF 等之溶媒存在下，添加化合物 tl 及乙酸，於 0℃~40℃、較佳為 10℃~30℃，經由使反應 0.5 小時 24 小時、較佳為 1 小時~12 小時，可獲得化合物 tm。

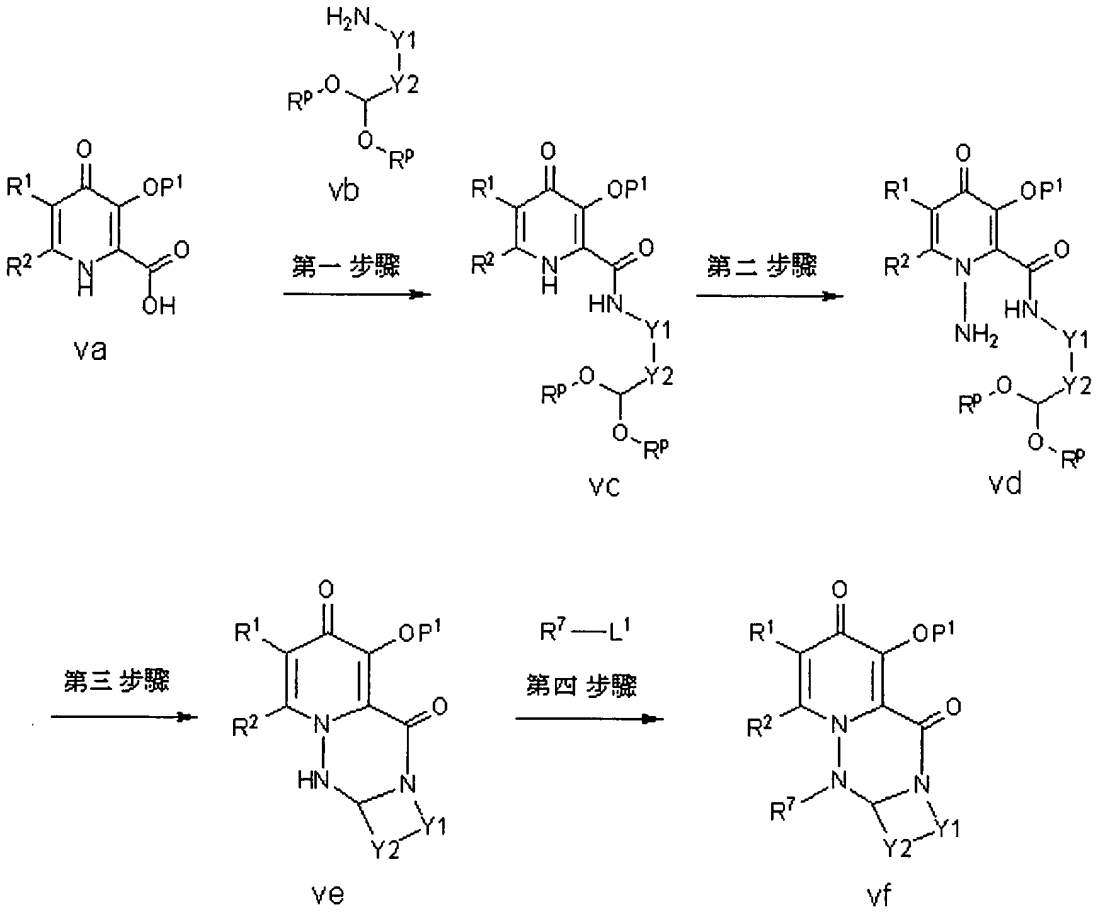
第六步驟

於化合物 tj 或化合物 tk，氯仿、二氯甲烷、THF 等之溶媒存在下，添加化合物 tn 及乙酸，0℃~40℃、較佳為 10℃~30℃，經由使反應 0.5 小時 24 小時、較佳為 1 小時~12 小時，可獲得化合物 to。

第七步驟

於化合物 to，DMF、DMA、NMP、THF 等之溶媒存在下或彼等之混合溶媒中，添加對應目的化合物的化合物 $B\text{-}L^1$，於 0℃~80℃、較佳為 20℃~60℃，經由使反應 0.5 小時~12 小時、較佳為 1 小時~6 小時，可獲得化合物 tp。

參考例化合物 vf 之合成（參照：參考例 583、及 584）



（式中，Y1 為對應 R^{3a} 的取代基，Y2 為對應 R^{11a} 的取代基。其他各記號與前述同意義）。

第一步驟

於化合物 va，DMF、THF、二氯甲烷、乙腈等之溶媒中或彼等之混合溶媒中，二環己基碳化二亞胺、羰基二咪唑、二環己基碳化二亞胺-N-羥基苯并三唑、4-（4,6-二甲氧基-1,3,5-三吩-2-基）-4-甲基嗎福啉鎓氯化物、六氟磷酸 2-（7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基）-1,1,3,3-四甲基脲、WSC・HCl、HATU 等之脫水縮合劑存在下，添加具有對應目的化合物的取代基的化合物 vb，於-20℃~60℃、較佳為-10℃~40℃，經由使反應 0.1 小時~24 小時、較佳為 1 小時~12 小時，可獲得化合物 vc。

或者，化合物 va 於 THF、二噁烷、二氯甲烷、DMF 等之溶媒存在下，吡啶、三乙基胺、二異丙基乙基胺、1-甲基咪唑等之鹼之存在下或非存在下，經由添加二苯基氯磷酸酯、氯化亞硫醯、氯化草醯等之醯化試劑，使醯氯生成，並添加具有對應目的化合物的取代基的化合物 vb，於 -20℃~60℃、較佳為 -10℃~40℃，經由使反應 0.1 小時~24 小時、較佳為 0.5 小時~12 小時，可獲得化合物 vc。

第二步驟

於化合物 vc，DMF、DMA、NMP、THF 等之溶媒存在下，添加碳酸鉀、碳酸鈉、O-（2,4-二硝基苯基）羥基胺，於 10℃~60℃、較佳為 20℃~40℃，經由使反應 0.1 小時~48 小時、較佳為 1 小時~24 小時，可獲得化合物 vd。

第三步驟

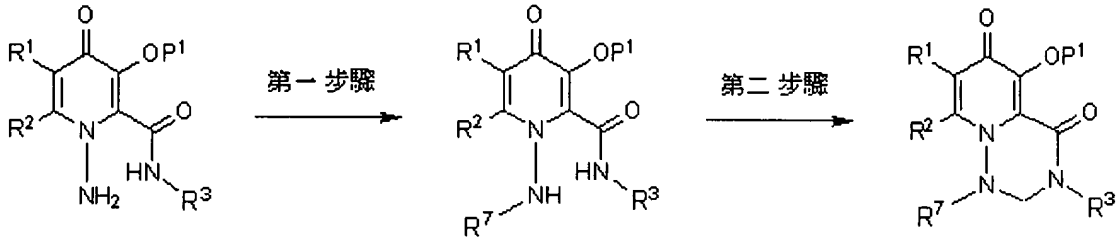
化合物 vd 之乙縮醛保護基之脫保護反應可以 Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green(John Wiley & Sons)等記載之一般的方法進行。之後，使生成使的醛基於分子內反應下可獲得化合物 ve。

例如，於化合物 vd，DMF、甲苯、THF 等之溶媒存在下，添加乙酸及/或對甲苯磺酸，於 10℃~80℃、較佳為 30℃~60℃，經由使反應 0.5 小時~12 小時、較佳為 1 小時~6 小時，可獲得化合物 ve。

第四步驟

於化合物 ve，DMF、DMA、NMP、THF 等之溶媒存在下或彼等之混合溶媒中，添加對應目的物之化合物 R^7-L^1 及碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫等之鹼，於 0℃~60℃、較佳為 10℃~40℃，經由使反應 0.1 小時~48 小時、較佳為 1 小時~24 小時，可獲得化合物 vf。

參考例化合物 wd 之合成（參照：參考例 592 等）



wa　　wb　　wc

（式中，各記號與前述同意義，P^1 為以 Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green(John Wiley & Sons)等記載之方法可保護及/或脫保護的基為宜，例如 P^1 為芳基烷基等）

第一步驟

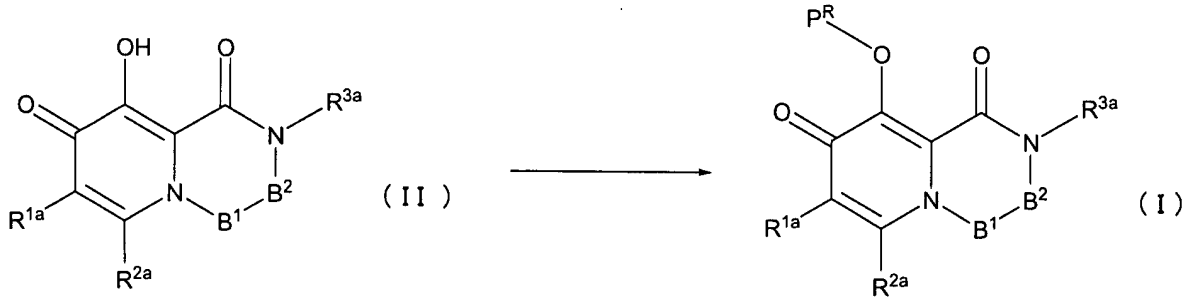
於化合物 wa，1,2-二氯乙烷、THF、二噁烷、氯仿等之溶媒存在下，添加陽離子生成試劑（例如，二氯乙酸），添加對應目的物的試劑 R^7-OH，於 10℃~60℃、較佳為 20℃~40℃，經由使反應 0.1 小時~24 小時、較佳為 0.5 小時~12 小時，可獲得化合物 wb。

第二步驟

於化合物 wb，DMF、DMA、NMP、THF 等之溶媒存在下，添加鹼（例如，2-三級丁基亞胺基 2-二乙基胺基

-1,3-二甲基過氫-1,3,2-二氮雜磷雜苯），並加入三聚甲醛，於0℃~60℃、較佳為10℃~40℃，使反應0.1小時~24小時、較佳為0.5小時~12小時。其次，添加脫離試劑（例如，對甲苯磺醯基氯），於0℃~60℃、較佳為10℃~40℃，經由使反應0.1小時~24小時、較佳為0.5小時~12小時，可獲得化合物wc。

由參考例化合物（母化合物：式II），實施例化合物（前藥：式I）之合成（參照：實施例1、98、105、106、106、107、108、111、112、113、122、151、152、163、177、178、186、190、192、194、196、197、199、200、201、及203）



（II）　（I）

（式中，各取代基與項目1同意義）

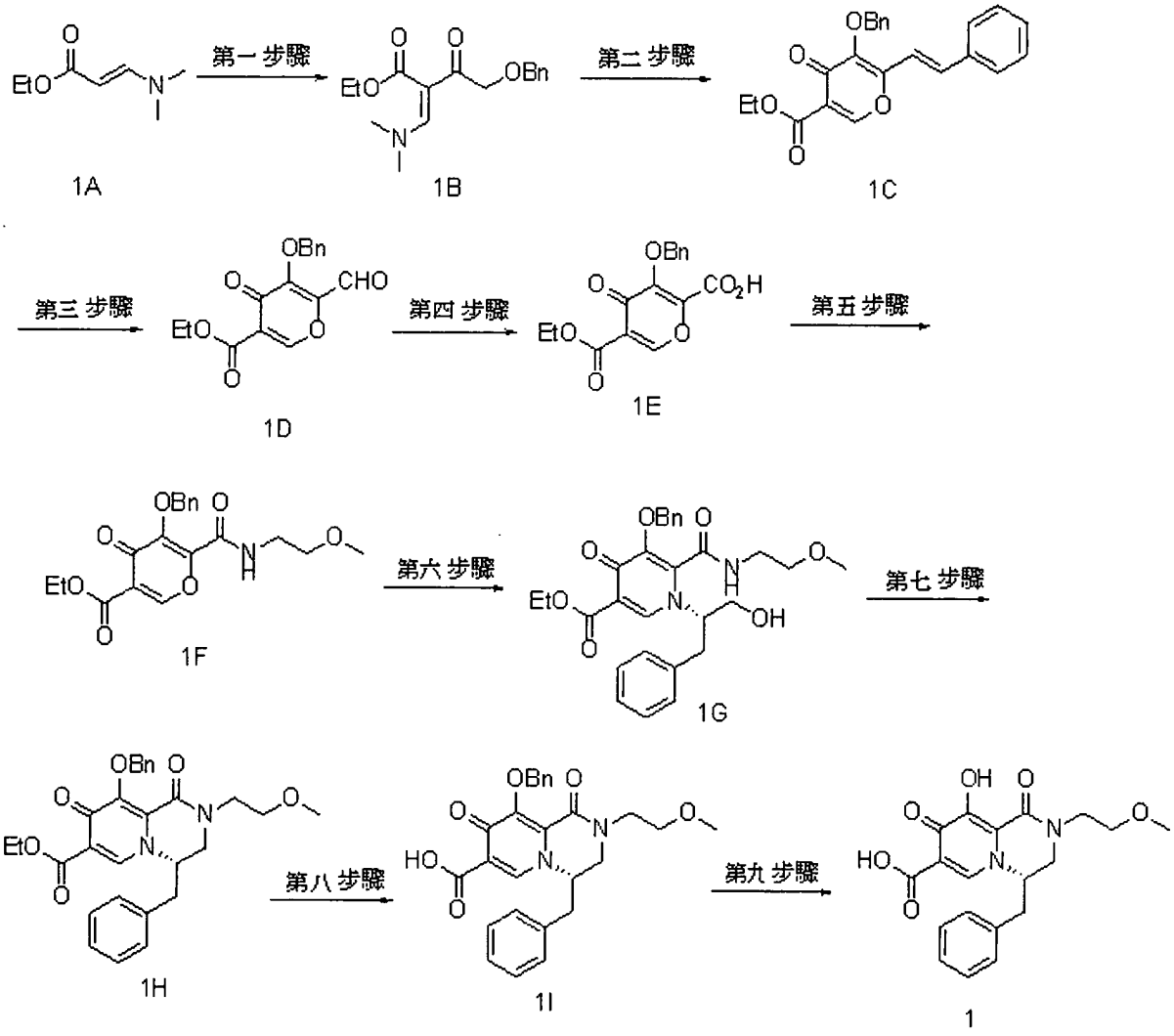
將參考例所示之化合物作為原料，藉由將羥基變換為酯基或醚基之一般方法可獲得實施例化合物。

例如，可利用Protective Groups in Organic Synthesis，Theodora W Green（John Wiley & Sons）、Prog.Med.5：2157-2161（1985）、及Supplied by The British Library-"The world's Knowledge"等記載之方法。

以下舉例本發明之實施例、參考例及中間體合成例、以及試驗例以進一步詳細說明本發明，但本發明並未限定於此等例。

以下，呈示母化合物的參考例化合物 1~775 之構造式及合成例。

參考例 1



第一步驟

將化合物 1A(12.8 g, 89.4mmol)及吡啶(8.50 g, 107mmol)之二氯甲烷(90mL)溶液冷卻至 1-3℃，一邊保持同溫度一邊花 50 分鐘逐滴添加苄氧基乙醯基氯(19.8 g, 107mmol)之二氯甲烷(90mL)溶液。反應液於同溫度攪拌 30 分鐘後，緩緩地花 60 分鐘提升至 15℃，並添加冰水。分離二氯甲烷層，水層以二氯甲烷萃取 1 次。水洗合併

的萃取液 3 次，以飽和食鹽水洗淨後乾燥。餾除溶媒，獲得的油狀物交付矽膠管柱層析純化。首先以 n-己烷溶出，其次以 n-己烷-乙酸乙酯(1:1, v/v)溶出。濃縮目的之劃分獲得呈油狀物之 22.2 g 之化合物 1B。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.25(3H, t, J=7.2Hz), 2.90(3H,brs), 3.24(3H, brs), 4.15(2H, q, J=7.2Hz), 4.45(2H, s), 4.58(2H, s), 7.25-7.38(5H, m), 7.72(1H, s).

第二步驟

將 1N 之六甲基二矽氮烷鋰 THF 溶液(4.29ml, 4.29mmol)冷卻至-78℃，一邊保持於同溫度一邊將化合物 1B(500mg, 1.72mmol)及桂皮醯氯(343.2mg, 2.06mmol)之 THF 溶液(4ml)花 3 分鐘逐滴添加。反應液於同溫度攪拌 25 分鐘後，添加 2N 鹽酸(10ml)，再於室溫攪拌 10 分鐘。於反應溶液添加乙酸乙酯並將有機層分離，水層以乙酸乙酯萃取 3 次。合併的萃取液以硫酸鈉乾燥。餾除溶媒，獲得的油狀物交付矽膠管柱層析純化。自以 n-己烷-乙酸乙酯(1:1, v/v)溶出的劃分獲得呈固體之 364.3mg(收率 56%)之化合物 1C。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.40(3H, t, J = 7.2 Hz), 4.39(2H, q, J = 7.2 Hz), 5.27(2H, s), 6.99(1H, d, J = 16.2 Hz), 7.23(1H, d, J = 16.2), 7.26-7.48(10H, m), 8.45(1H, s).

第三步驟

氮氣流下，於化合物 1C 及氯化釕(2.76mg, 0.0133mmol)之 MeCN(5ml)溶液中，室溫下，歷經 10 分鐘逐滴添加過碘酸鈉(625.8mg, 2.93mmol)及 96%硫酸

(287.4mg, 2.93mmol)之水溶液(8ml)。反應液於同溫度攪拌5分鐘後，添加乙酸乙酯並分離有機層，水層以乙酸乙酯萃取2次。合併的萃取液以硫酸鈉乾燥。餾除溶媒，獲得的油狀物交付矽膠管柱層析純化。自以n-己烷-乙酸乙酯(1:1, v/v)溶出的劃分獲得呈油狀物之303.2mg(收率75%)之化合物1D。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.39(3H, t, J = 6.9 Hz), 4.40(2H, q, J = 6.9 Hz), 5.54(2H, s), 7.37(5H, s), 8.48(1H, s), 9.85(1H, s).

第四步驟

於化合物1D(1.00 g, 3.31mmol)之MeCN(15ml)溶液中，室溫下，添加96%硫酸(421.7mg, 4.30mmol)及胺基磺酸(642.7mg, 6.62mmol)之水溶液(10ml)並攪拌，一邊保持於同溫度一邊歷經5分鐘逐滴添加亞氯酸鈉(388.9mg, 4.30mmol)之水溶液(10ml)。反應液於同溫度攪拌5分鐘後，添加飽和食鹽水，以乙酸乙酯萃取3次。合併的萃取液以硫酸鈉乾燥。餾除溶媒，獲得的油狀物交付矽膠管柱層析純化。首先以氯仿溶出，其次以氯仿-MeOH(7:3, v/v)溶出。濃縮目的之劃分而獲得呈油狀物之748.8mg(收率71%)之化合物1E。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.40(3H, t, J = 7.2 Hz), 3.93(1H, br s), 4.40(2H, q, J = 7.2 Hz), 5.61(2H, s), 7.38-7.44(10 H, m), 8.52(1H, s).

第五步驟

於化合物 1E(1.00 g, 3.14mmol)之 DMF(10ml)溶液中，室溫下，添加 WSC HCl(1.20 g, 6.28mmol)及 HOBt(551.6mg, 4.08mmol)，於同溫度攪拌 90 分鐘。將反應液冷卻至 0℃，歷經 3 分鐘逐滴添加 2-甲氧基乙胺(236.0mg, 3.14mmol)之 DMF(2ml)溶液。反應液於同溫度攪拌 1 小時，添加水並以乙酸乙酯萃取 3 次。水洗 3 次萃取液，以硫酸鈉乾燥。餾除溶媒，將獲得的油狀物交付矽膠層析而純化。首先以 n-己烷-乙酸乙酯(1:1, v/v)溶出，其次以 n-己烷-乙酸乙酯(1:9, v/v)溶出。濃縮目的之劃分而獲得呈油狀物之 928.5mg(收率 79%)之化合物 1F。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.39(3H, t, J = 7.2 Hz), 3.29(3H, s), 3.41(2H, t, J = 5.4 Hz), 3.47-3.53(2H, m), 4.39(2H, q, J = 7.2 Hz), 5.44(2H, s), 7.36(3H, m), 7.44-7.47(2H, m), 8.07(1H, br s), 8.54(1H, s).

第六步驟

將化合物 1F(500mg, 1.33mmol)及(S)-2-胺基-3-苯基丙烷-1-醇(604.2mg, 4.0mmol)之二甲苯(2ml)溶液加熱至 120℃，攪拌 30 分鐘。將反應溶液冷卻至室溫，餾除溶媒後，將獲得的油狀物交付矽膠層析而純化。首先以氯仿溶出，其次以氯仿-MeOH(9:1, v/v)溶出。濃縮目的之劃分而獲得呈油狀物之 487mg(收率 72%)之化合物 1G。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.41(3H, t, J = 6.9 Hz), 2.24-2.34(1H, m), 2.24-3.00(1H, m), 3.03-3.16(1H, m),

3.05(3H, m), 3.25-3.32(2H, m), 4.13-4.19(1H, m), 4.17-4.30(1H, m), 4.36-4.47(1H, m), 4.51-4.54(1H, m), 4.55(1H, d, J = 10.5 Hz), 5.78(1H, t, J = 6.9 Hz), 7.17-7.26(4H, m), 7.28-7.35(5H, m), 7.49(1H, t, J = 5.4 Hz), 6.32(1H, s).

第七步驟

於化合物 1G(2.86 g, 5.63mmol)及三苯基膦(2.21 g, 8.45mmol)之 THF(6ml)溶液，室溫下，歷經 3 分鐘逐滴添加 DEAD 40 wt%甲苯溶液(3.68 g, 8.45mmol)。反應液於同溫度攪拌 30 分鐘，餾除溶媒後，將獲得的油狀物交付矽膠層析而純化。自以乙酸乙酯-MeOH(9:1, v/v)溶出的劃分獲得呈油狀物之 1.37 g(收率 50%)之化合物 1H。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.31(3H, t, J = 7.2 Hz), 3.07(2H, d, J = 6.9 Hz), 3.33(3H, s), 3.57-3.80(4H, m), 3.95(1H, dd, J = 3.0 Hz, 6.6 Hz), 4.01-4.14(1H, m), 4.16-4.34(2H, m), 5.24(1H, d, J = 9.9 Hz), 5.51(1H, d, J = 9.9 Hz), 7.01-7.03(2H, m), 7.21-7.37(5H, m), 7.41-7.58(1H, m), 7.64-7.69(2H, m).

第八步驟

於化合物 1H(1.0 g, 2.04mmol)之 EtOH(6ml)溶液中，添加 2N 氫氧化鈉水溶液(6ml)，室溫下，攪拌 30 分鐘。反應液以 2N 鹽酸中和，濾取析出的固體、乾燥，獲得 754mg(收率 80%)之化合物 1I。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.10(2H, d, J = 7.8 Hz), 3.33(3H, s), 3.57-3.69(4H, m), 3.82-3.90(1H, m), 3.95(1H, dd, J =

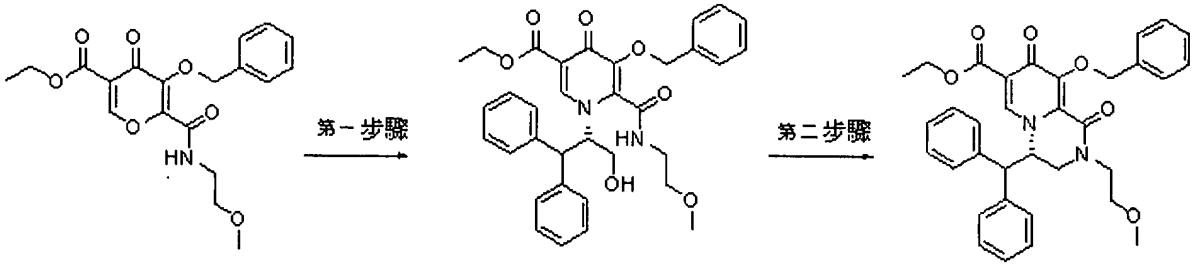
3.3 Hz, 13.8 Hz), 4.36(1H, dd, J = 6.3 Hz, 7.5 Hz), 5.36(1H, d, J = 10.2 Hz), 5.45(1H, d, J = 10.2 Hz), 6.98-7.01(2H, m), 7.28-7.39(6H, m), 7.59(2H, dd, J = 1.8 Hz, 8.1 Hz), 7.87(1H, s).

第九步驟

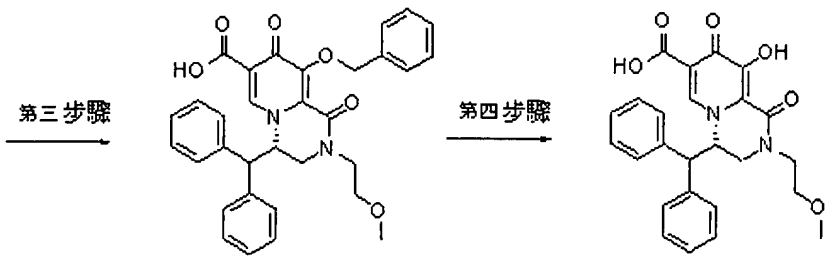
將化合物 1I(1.0 g, 2.16mmol)溶解於 THF(10ml)，添加 10% Pd-C(200mg)，氫氣流下，交付催化還原反應。經過濾去除觸媒，將濾液濃縮。獲得的殘渣以醚洗淨，獲得 512mg(收率 64%)之化合物 1。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 6.24(2H, d, J = 6.3 Hz), 3.36(3H, s), 3.60-3.86(5H, m), 4.14(1H, d, J = 12.9 Hz), 4.47(1H, s), 7.03-7.05(2H, m), 7.30-7.35(3H, m), 7.88(1H, s), 12.68(1H, s), 14.83(1H, s).

參考例 2



1F　　2A　　2B



2C　　2

第一步驟

於(S)-三級丁基 3-羥基-1,1-二苯基丙-2-基胺基甲酸酯(5.00 g, 15.3mmol)中添加三氟乙酸(40ml)，冰冷下攪拌 1 小時。餾除三氟乙酸後，添加甲苯，再減壓餾除，獲得粗製之(S)-2-胺基-3,3-二苯基丙-1-醇。對獲得的(S)-2-胺基-3,3-二苯基丙-1-醇，添加化合物 1F(5.73 g, 15.3mmol)、甲苯(50ml)、三乙基胺(6.4ml, 45.8mmol)，於 90℃攪拌 1 小時，冷卻至室溫後，餾除溶媒。於獲得的殘渣中添加二氯甲烷，以 2N 鹽酸水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨。分離有機層後，添加硫酸鎂後，以矽藻土（Celite）過濾，經餾除濾液，獲得飴狀之化合物 2A(9.12 g)。

MS: m/z = 585.2 $[M+H]^+$.

第二步驟

將化合物 2A(8.60 g, 14.7mmol)及三苯基膦(7.72 g, 29.4mmol)溶解於四氫呋喃(90ml)，冰冷下，逐滴添加偶氮二甲酸二乙酯 2.2M 甲苯溶液(10.0ml, 22.0mmol)。冰冷下攪拌 2 小時、室溫下攪拌 18 小時後，餾除溶媒。將獲得的殘渣交付矽膠管柱層析來進行純化，獲得泡狀之化合物 2B(3.88 g, 6.85mmol)。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.18(3H, m), 3.11(3H, s), 3.16(1H, m), 3.28(1H, m), 3.76(1H, m), 3.97-4.13(3H, m), 4.31(1H, d, J = 11.3Hz), 5.08(2H, s), 5.52(1H, d, J = 12.0Hz), 7.18-7.25(6H, m), 7.25-7.45(6H, m), 7.55-7.66(6H, m).

MS: m/z = 567.7 $[M+H]^+$.

第三步驟

於化合物 2B(3.4 g, 6.0mmol)中加入乙醇(36ml)、水(12ml)、2N 氫氧化鈉水溶液(4.5ml, 9.0mmol)，室溫下攪拌 40 分鐘後，加入乙醇(10ml)、水(10ml)，再攪拌 30 分鐘。餾除乙醇，添加乙酸乙酯、水，激烈攪拌後加以分離。乙酸乙酯層以 2N 氫氧化鈉洗淨 3 次，將水層部分合併。於水層中添加乙酸乙酯，使用 2N 鹽酸加以中和，激烈攪拌後，分離乙酸乙酯層。於乙酸乙酯層中添加硫酸鎂，以矽藻土過濾，餾除濾液。將獲得的殘渣溶解於 MeOH 於並餾除，獲得化合物 2C(3.0 g, 5.64mmol)之固體。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.11(3H, s), 3.16(1H, m), 3.25(1H, m), 3.75(1H, m), 4.11(1H, m), 4.36(1H, d, J = 11.6Hz), 5.18(2H, dd, J = 15.7Hz, 10.4Hz), 5.71(1H, d, J = 11.6Hz), 7.08-7.20(5H, m), 7.29-7.45(6H, m), 7.55(2H, d, J = 6.7Hz), 7.61(2H, d, J = 7.5Hz), 7.98(1H, s).

MS: m/z = 539.4 $[M+H]^+$.

第四步驟

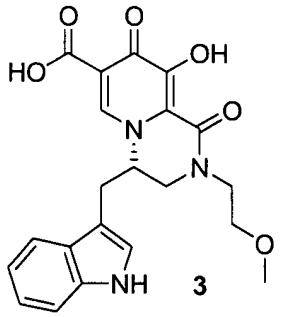
於化合物 2C(1.50 g, 2.79mmol)中加入甲醇(22ml)、10%鈀碳-50%濕性(150mg)，於氫氣環境下，攪拌 1 小時。添加乙酸乙酯(44ml)，以矽藻土過濾，餾除濾液。將獲得的殘渣溶解於甲醇(20ml)，添加水(10ml)，並餾除甲醇。濾取析出物、乾燥，獲得化合物 2(1.15 g, 2.56mmol)。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.15(3H, s), 3.50-3.70(5H, m), 4.19(1H, dd, J = 13.8Hz, 3.1 Hz), 4.49(1H, d, J = 11.6Hz),

5.78(1H, d, J = 9.6Hz), 7.10-7.27(6H, m), 7.34(1H, m), 7.46(2H, t, J = 7.5Hz), 7.63(2H, t, J = 7.7Hz), 7.94(1H, s), 12.94(1H, s), 15.08(1H, s).

MS: m/z = 449.4 $[M+H]^+$.

參考例 3



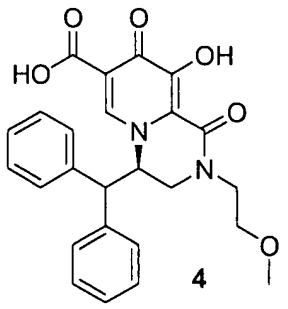
3

依據參考例 2，藉由同樣之手法合成化合物 3。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.15(1H, m), 3.26(3H, s), 3.52-3.70(4H, m), 3.70-3.80(2H, m),4.10(1H, d, J = 12.9Hz), 4.92(1H, brs), 6.98(1H, t, J = 7.4Hz), 7.03(1H, brs), 7.08(1H, t, 7.6Hz), 7.34(1H, d, J = 7.8Hz), 7.47(1H, d, J = 7.3Hz), 7.80(1H, s), 10.94(1H, brs), 15.38(1H, brs).

MS: m/z = 412.4 $[M+H]^+$.

參考例 4

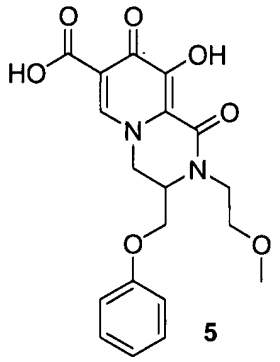


4

依據參考例 2，藉由同樣之手法合成化合物 4。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.13(3H, s), 3.46-3.72(5H, m), 4.16(1H, d, J = 12.6Hz), 4.48(1H, d, J = 10.9Hz), 5.77(1H, d, J = 11.6Hz), 7.10-7.27(6H, m), 7.32(1H, m), 7.44(2H, m), 7.61(2H, m), 7.93(1H, s), 15.04(1H, s).

MS: m/z = 449.3 $[M+H]^+$.



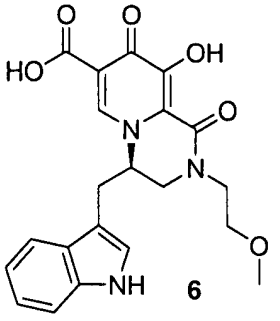
5

依據參考例 2，藉由同樣之手法合成化合物 5。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.28(3H, s), 3.52-3.68(4H, m), 4.06(1H, m), 4.25(2H, m), 4.41(1H, brs), 4.56(1H, d, J = 13.6Hz), 4.82(1H, d, J = 13.9Hz), 6.74(2H, d, J = 7.6Hz), 6.92(1H, t, J = 7.20Hz), 7.25(2H, t, J = 7.8Hz), 8.58(1H, s), 12.48(1H, brs), 15.55(1H, brs).

MS: m/z = 389.4 $[M+H]^+$.

參考例 6



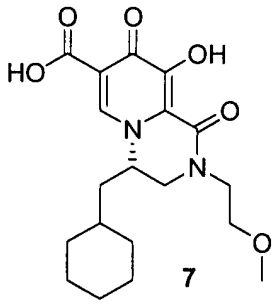
6

依據參考例 2，藉由同樣之手法合成化合物 6。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.16(1H, m), 3.26(3H, s), 3.50-3.70(4H, m), 3.70-3.80(2H, m), 4.10(1H, d, J = 13.4Hz), 4.92(1H, brs), 6.98(1H, t, J = 7.1Hz), 7.03(1H, brs), 7.08(1H, t, J =7.3Hz), 7.34(1H, d, J = 7.8Hz), 7.48(1H, d, J = 7.3Hz), 7.81(1H, s), 12.91(1H, s), 15.36(1H, s).

MS: m/z = 412.4 $[M+H]^+$.

參考例 7



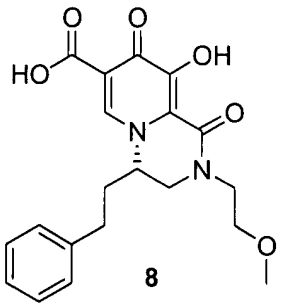
7

依據參考例 2，藉由同樣之手法合成化合物 7。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 0.85-0.95(2H, m), 1.05-1.25(5H, m), 1.45-1.80(8H, m), 3.28(3H, s), 3.46(1H, m), 3.58(1H, m), 3.72(1H, d, J = 13.9Hz), 3.93(1H, m), 4.04(1H, d, J = 13.1Hz), 4.88(1H, s), 8.56(1H, s), 12.80(1H, s), 15.51(1H, s).

MS: m/z = 379.3 $[M+H]^+$.

參考例 8



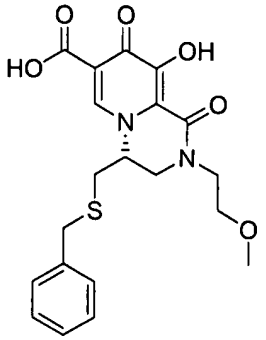
8

依據參考例2，藉由同樣之手法合成化合物8。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 2.07(2H, m), 2.55(1H, m), 2.74(1H, m), 3.17(1H, s), 3.23(3H, s), 3.48-3.65(4H, m), 3.79(1H, d, J = 13.6Hz), 3.87(1H, m), 4.09(1H, d, J = 13.6Hz), 4.80(1H, s), 7.10-7.29(5H, m), 8.59(1H, s), 12.77(1H, s), 15.49(1H, s).

MS: m/z = 387.3 $[M+H]^+$.

參考例9



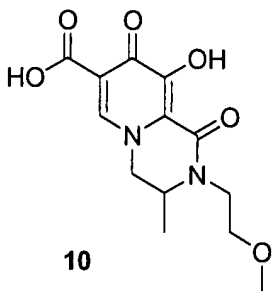
9

依據參考例2，藉由同樣之手法合成化合物9。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 2.80(1H, dd, J = 14.5Hz, J2 = 8.5Hz), 2.93(1H, dd, J = 14.4Hz, 5.6Hz), 3.21(3H, s), 3.40-3.55(4H, m), 3.77(2H, s), 3.82(1H, d, J = 13.1Hz), 3.88(1H, m), 4.13(1H, d, J = 13.6Hz), 4.85(1H, s), 7.20-7.35(5H, m), 8.61(1H, s), 12.79(1H, s), 15.43(1H, s).

MS: m/z = 419.3 $[M+H]^+$.

參考例10



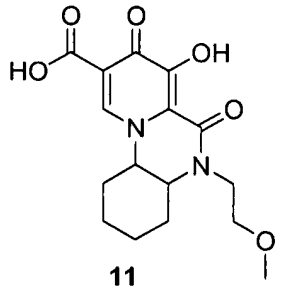
10

依據參考例2，藉由同樣之手法合成化合物10。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.22(3H, d, J = 6.2Hz), 3.29(3H, s), 3.43(1H, m), 3.58(2H, m), 3.94(1H, m), 4.12(1H, brs), 4.41(1H, d, J = 13.6Hz), 4.49(1H, d, J =13.1 Hz), 8.59(1H, s), 12.65(1H, s), 15.53(1H, s).

MS: m/z = 297.2 $[M+H]^+$.

參考例11



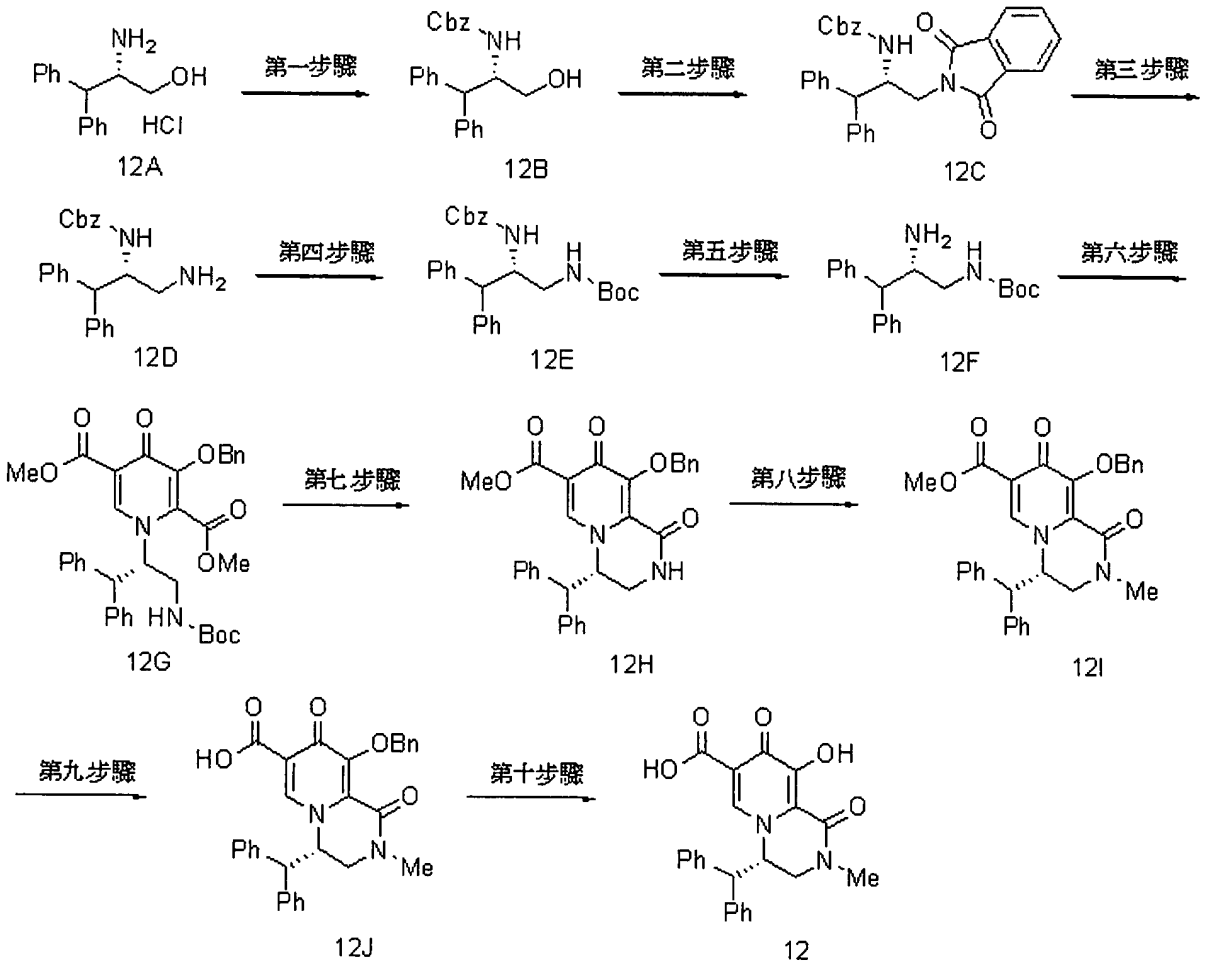
11

依據參考例2，藉由同樣之手法合成化合物11。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.46(4H, brs), 1.76-1.90(2H, m), 2.22(1H, brs), 3.27(3H, s), 3.57(1H, d, J = 5.3Hz), 4.07(1H, m), 4.69(1H, m), 8.47(1H, s), 13.04(1H, s), 15.52(1H, s).

MS: m/z = 337.2 $[M+H]^+$.

參考例12



第一步驟

將化合物 12A(1.53 g, 5.80mmol)溶解於 THF(6ml)及水(6ml)，添加碳酸鉀(2.41 g,17.4mmol)並攪拌後，於 0℃逐滴添加氯甲酸苄酯(1.09 g, 6.38mmol)。於 0℃攪拌 10 分鐘後，於室溫攪拌 2 小時。將反應液倒入碳酸氫鈉水中，以乙酸乙酯萃取。萃取液以 1N 鹽酸及飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。餾除溶媒，獲得呈無色膠狀物質之 2.32 g 之化合物 12B。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.98(1H, brs), 3.55(1H, m), 3.75(1H, m), 4.20(1H, d, J = 10.5 Hz), 4.58(1H, m), 4.83(1H, brs), 5.07(2H, s), 7.16-7.39(15H, m).

第二步驟

將化合物 12B(1.94 g, 5.37mmol)、三苯基膦(2.11 g, 8.05mmol)及酞醯亞胺(948mg, 6.44mmol)加到 THF(20ml)，於室溫逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(2.2M in toluene, 3.66ml, 8.05mmol)。於室溫攪拌 4 小時後，減壓餾除溶媒。獲得的粗生成物以矽膠管柱層析純化(n-己烷-乙酸乙酯，1:1, v/v)，獲得呈無色固體之 2.39 g 之化合物 12C。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.73(2H, m), 4.05(1H, d, J = 10.1Hz), 4.70(1H, d, J = 9.6Hz), 4.77(2H, d, J = 7.2 Hz)5.02(1H, m), 7.03-7.42(15H, m), 7.68(2H, dd, J = 5.7, 2.1 Hz), 7.78(2H, dd, J = 5.7, 2.1Hz).

第三步驟

將化合物 12C(2.39 g, 4.87mmol)加到 THF(20ml)及甲醇(20ml)，添加水合肼(4.88 g, 97.4mmol)並於 50℃攪拌 4 小時。將白色沉澱物過濾而去除，以甲醇洗滌。減壓餾除濾液後，獲得的粗生成物以胺基管柱層析純化(氯仿-甲醇，99:1, v/v)，獲得呈無色固體之 1.41 g 之化合物 12D。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.63(1H, dd, J = 13.2, 5.8 Hz), 2.86(1H, d, J = 9.9 Hz), 4.07(1H, d, J = 10.4 Hz), 4.53(1H, m), 4.81(1H, m), 5.00(2H, d, 8.4Hz), 7.20-7.36(10H, m).

第四步驟

將化合物 12D(1.41 g, 3.91mmol)溶解於 THF(15ml)，於室溫添加 Boc2O(896mg, 4.11mmol)。1.5

小時攪拌後，減壓濃縮溶媒。獲得的粗生成物以矽膠管柱層析純化(n-己烷-乙酸乙酯，1:1，v/v)，獲得呈無色固體之 1.77 g 之化合物 12E。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.41(9H, s), 3.23(2H, brm), 3.97(1H, d, J = 9.8 Hz), 4.58-4.80(3H, m), 5.00(2H, d, J = 9.8 Hz), 7.15-7.29(10H, m).

第五步驟

將化合物 12E(1.73 g, 3.76mmol)及鈀-活性碳(10%，濕性，200mg)加入甲醇(20ml)，於氫氣環境下，於室溫攪拌 1 小時。以矽藻土過濾後，減壓濃縮溶媒而獲得 1.01 g 無色油狀物質 12F。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.44(9H, s), 2.82(1H, m), 3.31(1H, m), 3.73(2H, d, J = 6.9 Hz), 4.98(1H, s), 7.18-7.39(10H, m).

第六步驟

將以中間體合成例 1 所示的方法獲得的 3-(苄氧基)-4-側氧基-4H-哌喃-2,5-二甲酸二甲酯(974mg, 3.06mmol)及 12F(999mg,3.06mmol)加到甲苯(10ml)，於 110℃攪拌 5 小時。減壓餾除溶媒後，獲得的粗生成物以矽膠管柱層析純化(氯仿-甲醇，98:2, v/v)，獲得呈淡黃色固體之 1.51 g 之化合物 12G。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.36(9H, s), 3.40(1H, m), 3.53(1H, m), 3.82(3H, s), 3.91(3H, s), 4.29(1H, d, J = 11.3 Hz), 4.78(1H, m), 4.82(1H, m), 5.11(1.9H, d, J = 7.5 Hz), 7.10-7.38(10H, m), 8.27(1H, s).

第七步驟

於化合物 12G(1.45 g, 2.31mmol)中添加 4N HCl(乙酸乙酯溶液, 20ml)，於室溫攪拌 1.5 小時。減壓餾除溶媒後，添加飽和碳酸氫鈉水並於室溫攪拌 1.5 小時。以氯仿萃取，以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒後，獲得的粗生成物以矽膠管柱層析純化(氯仿-甲醇, 95:5, v/v)，獲得呈無色固體之 1.01 g 之化合物 12H。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.40(1H, dd, J = 13.6, 6.6 Hz), 3.78(3H, s), 3.80(1H, m), 4.37(1H, d, J = 11.6 Hz), 4.59(1H, d, J = 11.0 Hz), 5.43(2H, d, J = 10.2 Hz), 5.93(1H, d, J = 5.8 Hz), 7.03-7.21(5H, m), 7.37(9H, m), 7.63(2H, m).

第八步驟

將化合物 12H(50mg, 0.10mmol)溶解於 DMF(1ml)，添加碳酸銫(165mg, 0.50mmol)。於室溫攪拌 30 分鐘後，添加碘甲烷(0.032ml, 0.50mmol)，於室溫攪拌 3.5 小時。將反應液倒入水中，以乙酸乙酯萃取後，以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒後，獲得的粗生成物以矽膠管柱層析純化(氯仿-甲醇, 95:5, v/v)，獲得呈無色固體之 49mg 之化合物 12I。

第九步驟

將化合物 12I(49mg, 0.096mmol)溶解於 THF(0.5ml)及甲醇(0.5ml)，於室溫添加 2N 氫氧化鈉水溶液(0.24ml, 0.48mmol)並直接攪拌 1.5 小時。添加 1N 鹽酸後，以乙酸乙酯萃取後，以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒後，獲得呈無色固體之 54mg 之化合物 12J。

MS: m/z = 481 $[M+H]^+$.

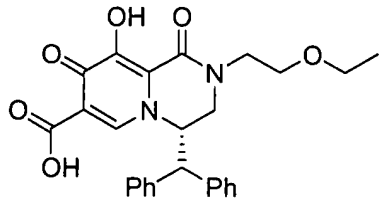
第十步驟

於第九步驟獲得的化合物 12J 中添加三氟乙酸(1ml)，於室溫攪拌 1 小時。減壓濃縮後，以碳酸氫鈉水及 2N 鹽酸調節 pH 為 3，以氯仿萃取並以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒後，添加氯仿-甲醇-乙基醚，濾取析出的固體，獲得呈無色固體之 26mg 之化合物 12。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.01(3H, s), 3.26(1H, t, J = 14.4 Hz), 4.23(1H, dd, J = 13.5, 3.8 Hz), 4.57(1H, d, J = 11.6 Hz), 5.78(1H, d, J = 11.3 Hz), 7.16-7.70(10H, m), 8.00(1H, s), 13.00(1H, s), 15.10(1H, s).

MS: m/z = 405 $[M+H]^+$.

參考例 13



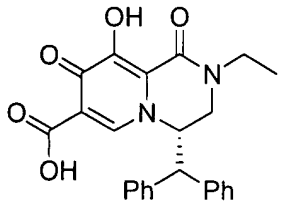
13

依據參考例 12，藉由同樣之手法合成化合物 13。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.05(3H, t, J = 6.9 Hz), 3.43-3.65(3H, m), 4.22(1H, d, J = 10.6 Hz), 4.55(1H, d, J = 11.6 Hz), 5.81(1H, d, J = 10.1 Hz), 7.15-7.68(10H, m), 7.97(1H, s), 12.96(1H, s), 15.07(1H, s).

MS: m/z = 463 $[M+H]^+$.

參考例 14



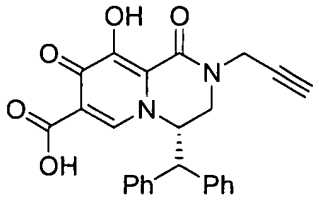
14

依據參考例 12，藉由同樣之手法合成化合物 14。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 0.98(3H, t, J = 7.17 Hz), 3.44-3.64(3H, m), 4.15(1H, dd, J = 13.7, 3.5 Hz), 4.45(1H, d, J = 11.6 Hz), 5.79(1H, d, J = 12.2 Hz), 7.08-7.63(10H, m), 7.89(1H, s), 13.01(1H, s), 15.06(1H, s).

MS: m/z = 419 $[M+H]^+$.

參考例 15

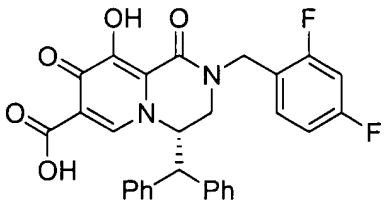


15

依據參考例 12，藉由同樣之手法合成化合物 15。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.22(1H, s), 3.47(1H, d, J = 13.3 Hz), 4.17(2H, m), 4.44(2H, dd, J = 16.7, 3.0 Hz), 5.79(1H, d, J = 12.2 Hz), 7.10-7.64(10H, m), 7.98(1H, s), 12.56(1H, s), 15.05(1H, brs).

參考例 16

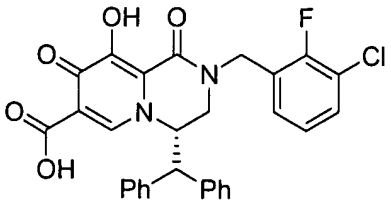


16

依據參考例 12，藉由同樣之手法合成化合物 16。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.24(1H, d, J = 13.2 Hz), 4.23(1H, m), 4.25(1H, d, J = 14.7 Hz), 4.40(1H, d, J = 14.8 Hz), 4.92(1H, d, J = 15.4 Hz), 5.79(1H, m), 7.03-7.48(10H, m), 7.93(1H, s), 12.82(1H, s), 15.06(1H, s).

參考例 17

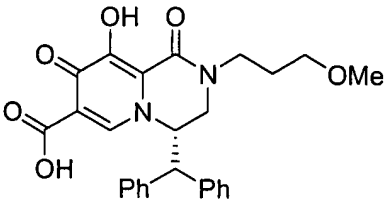


17

依據參考例 12，藉由同樣之手法合成化合物 17。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.23(1H, d, J = 13.4 Hz), 4.22(1H, m), 4.25(1H, d, J = 12.0 Hz), 4.45(1H, d, J = 14.9 Hz), 4.93(1H, d, J = 15.3 Hz), 5.77(1H, d, J = 11.6 Hz), 7.09-7.56(10H, m), 7.92(1H, s), 12.74(1H, s), 15.06(1H, s).

參考例 18



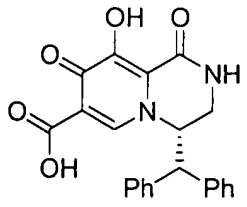
18

依據參考例 12，藉由同樣之手法合成化合物 18。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.63(2H, m), 3.20(3H, s), 3.44(5H, m), 4.19(1H, d, J = 10.2 Hz), 4.51(1H, d, J = 11.8 Hz), 5.80(1H, d, J = 11.0 Hz), 7.13-7.65(10H, m), 7.93(1H, s), 13.02(1H, s).

MS: m/z = 463 $[M+H]^+$.

參考例 19



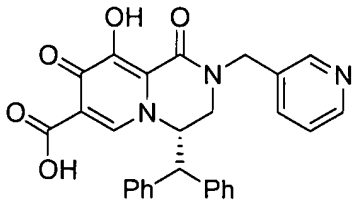
19

依據參考例 12，藉由同樣之手法合成化合物 19。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.15(1H, d, J = 9.5 Hz), 3.95(1H, dd, J = 13.5, 3.4 Hz), 4.51(1H, d, J = 11.6 Hz), 5.74(1H, d, J = 11.1 Hz), 7.11-7.62(10H, m), 7.93(1H, s), 9.34(1H, s), 12.97(1H, s), 15.07(1H, brs).

MS: m/z = 391 $[M+H]^+$.

參考例 20



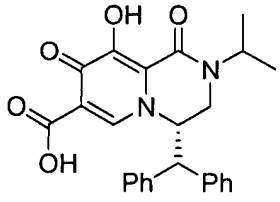
20

依據參考例 12，藉由同樣之手法合成化合物 20。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.26(1H, m), 4.24(1H, m), 4.27(1H, d, J = 12.0 Hz), 4.41(1H, d, J = 14.8 Hz), 4.87(1H, d, J = 14.9 Hz), 5.75(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.09-7.77(12H, m), 7.93(1H, s), 8.52(2H, m), 12.79(1H, s), 15.07(1H, brs).

MS: m/z = 482 $[M+H]^+$.

參考例 21



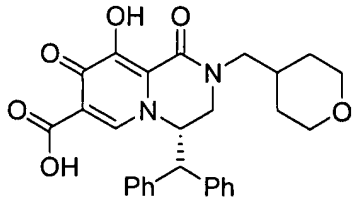
21

依據參考例 12，藉由同樣之手法合成化合物 21。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 0.62(3H, d, J = 6.9 Hz), 0.82(3H, d, J = 6.6 Hz), 3.18(1H, m), 3.75(1H, d, J = 10.2 Hz), 4.25(1H, d, J = 11.8 Hz), 4.58(1H, m), 5.65(1H, d, J = 11.3 Hz), 6.89-7.43(10H, m), 7.67(1H, s), 12.94(1H, s).

MS: m/z = 433 $[M+H]^+$.

參考例 22



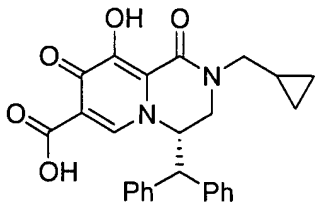
22

依據參考例 12，藉由同樣之手法合成化合物 22。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.07-1.70(5H, m), 3.04-3.34(5H, m), 3.82(2H, dm), 4.18(1H, d, J = 10.2 Hz), 4.42(1H, d, J = 12.0 Hz), 5.81(1H, d, J = 11.7 Hz), 7.11-7.59(10H, m), 7.86(1H, s), 12.96(1H, s), 15.07(1H, brs).

MS: m/z = 489 $[M+H]^+$.

參考例 23



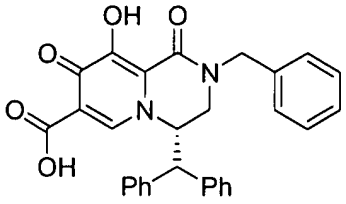
23

依據參考例 12，藉由同樣之手法合成化合物 23。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 0.01-0.79(5H, m), 3.05(1H, dd, J = 14.1, 7.5 Hz), 3.49-3.59(2H, m), 4.16(1H, dd, J = 14.0, 3.3 Hz), 4.50(1H, d, J = 11.9 Hz), 5.82(1H, d, J = 11.1 Hz), 7.11-7.62(10H, m), 7.89(1H, s), 12.99(1H, s), 15.07(1H, brs).

MS: m/z = 445 $[M+H]^+$.

參考例 24



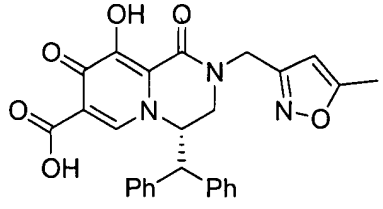
24

依據參考例 12，藉由同樣之手法合成化合物 24。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.23(1H, d, J = 13.7 Hz), 4.16(1H, dd, J = 13.2, 3.3 Hz), 4.19(2H, d, J = 12.0 Hz), 4.38(1H, d, J = 14.6 Hz), 4.84(1H, d, J = 14.6 Hz), 5.72(1H, d, J = 11.4 Hz), 7.08-7.33(15H, m), 7.98(1H, s), 12.88(1H, s), 15.07(1H, s).

MS: m/z = 481 $[M+H]^+$.

參考例 25



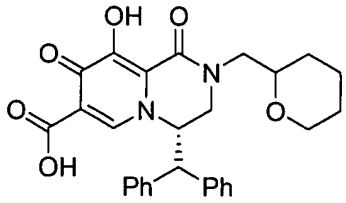
25

依據參考例 12，藉由同樣之手法合成化合物 25。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 2.39(3H, s), 3.37(1H, m), 4.21(1H, dd, J = 14.4, 3.9 Hz), 4.40(1H, dd, J = 11.7 Hz), 4.45(1H, d, J = 15.3 Hz), 4.81(1H, d, J = 15.4 Hz), 5.78(1H, d, J = 12.0 Hz), 6.30(1H, s), 7.09-7.42(10H, m), 7.95(1H, s), 12.65(1H, s), 15.07(1H, s).

MS: m/z = 486 $[M+H]^+$.

參考例 26



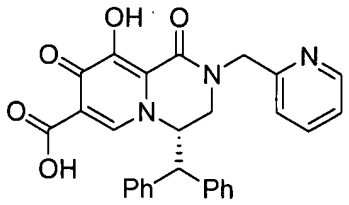
26

依據參考例 12，藉由同樣之手法合成化合物 26。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.20-1.77(6H, m), 3.11-3.61(6H, m), 4.21(1H, d, J = 9.9 Hz), 4.53(1H, d, J = 11.7 Hz), 5.80(1H, d, J = 11.8 Hz), 7.14-7.65(10H, m), 7.95(1H, s), 12.95(1H, brs), 15.06(1H, brs).

MS: m/z = 489 $[M+H]^+$.

參考例 27



27

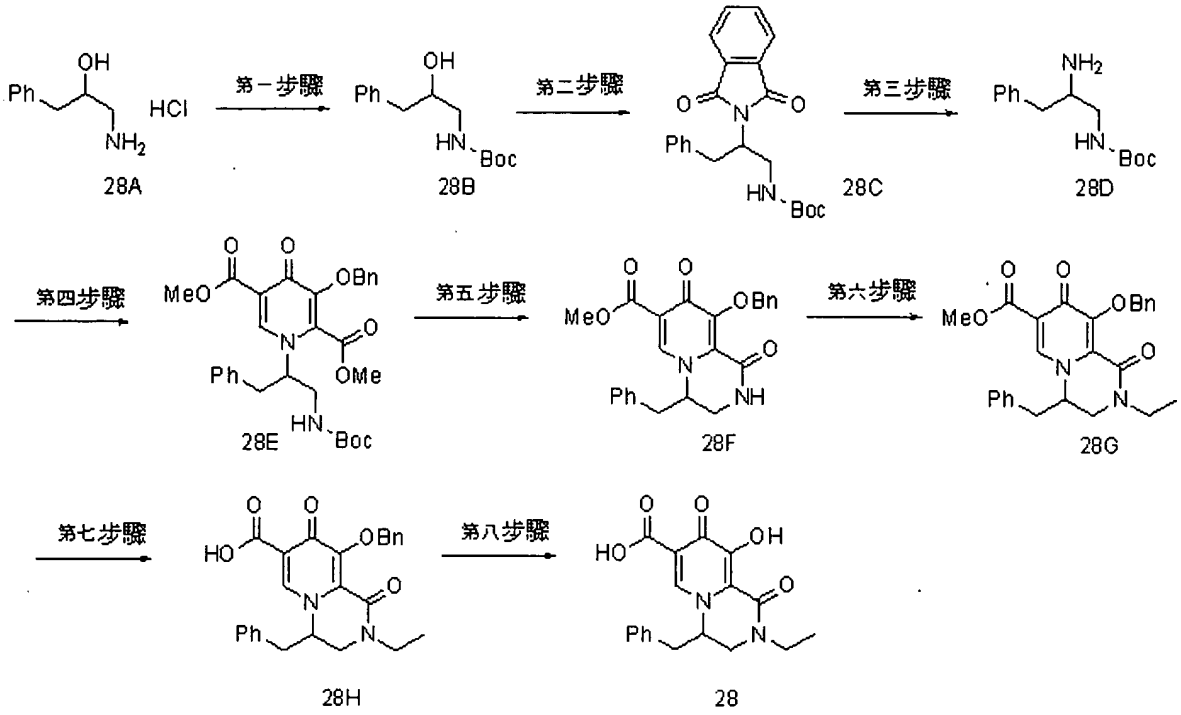
依據參考例 12，藉由同樣之手法合成化合物 27。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.36(1H, m), 4.28(1H, d, J = 12.0 Hz), 4.54(1H, d, J = 11.4 Hz), 4.62(1H, d, J = 15.3 Hz), 4.79(1H, d, J = 15.4 Hz), 5.77(1H, d, J = 9.9 Hz),

7.09-7.79(13H, m), 7.98(1H, s), 8.46(1H, d, J = 4.6 Hz), 12.82(1H, brs), 15.06(1H, brs).

MS: m/z = 482 $[M+H]^+$.

參考例 28



第一步驟

將化合物 28A(3.20 g, 17.1mmol)添加到 THF(20ml)，並加入三乙基胺(2.60ml, 18.8mmol)，於室溫攪拌 10 分鐘。於室溫添加 Boc2O(4.09 g, 18.8mmol)後，直接攪拌 2 小時。減壓餾除溶媒，添加水並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒而獲得呈無色固體之 5.17 g 之化合物 28B。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.52(9H, s), 2.77(2H, m), 3.03-3.12(1H, m), 3.38(1H, m), 3.90-3.98(1H, m), 4.93(1H, brs), 7.20-7.35(5H, m).

第二步驟

將化合物 28B(4.29 g, 17.1mmol)、三苯基膦(5.37 g, 20.5mmol)及酞醯亞胺(2.76 g, 18.8mmol)加到 THF(60ml)，於室溫逐滴添加偶氮二甲酸二乙酯(2.2M in toluene, 11.6ml, 25.6mmol)。於室溫攪拌 1 小時後，減壓餾除溶媒。獲得的粗生成物以矽膠管柱層析純化(n-己烷-乙酸乙酯, 2:1, v/v)，獲得呈無色固體之 6.13 g 之化合物 28C。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.30(9H, s), 3.14(1H, dd, J = 13.8, 6.2 Hz), 3.39(2H, m), 3.87(1H, m), 4.67(1H, m), 4.81(1H, brs), 7.16-7.19(5H, m), 7.66(2H, dd, J = 5.3, 3.1 Hz), 7.75(2H, dd, J = 5.7, 3.0 Hz).

第三步驟

將化合物 28C(1.00 g, 2.63mmol)添加到 THF(7ml)及甲醇(7ml)中，加入水合肼(2.63 g, 52.6mmol)並於 50℃攪拌 2 小時。將白色沉澱物過濾而去除，以甲醇洗滌。減壓餾除濾液後，獲得的粗生成物以胺基管柱層析純化(氯仿-甲醇, 99:1, v/v)，獲得呈無色固體之 249mg 之化合物 28D。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.44(9H, s), 1.95(2H, brs), 2.55-3.31(5H, m), 5.06(1H, brs), 7.18-7.33(5H, m).

第四步驟

將 3-(苄氧基)-4-側氧基-4H-哌喃-2,5-二甲酸二甲酯(313mg, 0.983mmol)及 28D(246mg, 0.983mmol)加到甲苯(3ml)中，於 100℃攪拌 2.5 小時。減壓餾除溶媒後，獲

得的粗生成物以矽膠管柱層析純化(氯仿-甲醇，98:2，v/v)，獲得呈淡黃色膠狀物質之320mg之化合物28E。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.42(9H, s), 3.07(2H, m), 3.56(2H, m), 3.68(3H, s), 3.95(3H, s), 4.26(1H, s), 4.86(1H, s), 5.18(1H, d, J = 10.8 Hz), 5.22(1H, d, J = 10.8 Hz), 7.01(2H, m), 7.24-7.38(8H, m), 8.22(1H, s).

MS: m/z = 551 $[M+H]^+$.

第五步驟

於化合物28E(315mg, 0.572mmol)中添加4N HCl(乙酸乙酯溶液，5ml)，於室溫攪拌30分鐘。減壓餾除溶媒後，添加飽和碳酸氫鈉水，以氯仿萃取，以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒後，獲得的粗生成物以矽膠管柱層析純化(氯仿-甲醇，95:5，v/v)，獲得呈無色固體之210mg之化合物28F。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.07-3.15(2H, m), 3.34(1H, dd, J = 13.2, 6.0 Hz), 3.74(2H, m), 3.86(3H, s), 4.12(1H, m), 5.27(1H, d, J = 10.1 Hz), 5.47(1H, d, J = 10.1 Hz), 6.76(1H, d, J = 6.4 Hz), 7.04(2H, m), 7.32(6H, m), 7.62(2H, dd, J = 7.7, 1.4 Hz), 7.70(1H, s).

MS: m/z = 419 $[M+H]^+$.

第六步驟

將化合物28F(50mg, 0.12mmol)溶解於DMF(1ml)，添加碳酸銫(195mg, 0.597mmol)。於室溫攪拌30分鐘後，添加碘乙烷(0.048ml, 0.60mmol)，於室溫攪拌3.5小時。將反應液倒入水中，以乙酸乙酯萃取後，以硫酸

鈉乾燥。減壓餾除溶媒後，獲得的粗生成物以矽膠管柱層析純化(氯仿-甲醇，95:5，v/v)，獲得呈無色固體之47mg之化合物28G。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.22(3H, t, J = 7.2 Hz), 3.00-3.15(2H, m), 3.28(1H, dd, J = 13.6, 1.6 Hz), 3.48(1H, m), 3.75(1H, m), 3.85(3H, s), 3.88(1H, dd, J = 13.3, 3.2 Hz), 4.15(1H, m), 5.25(1H, d, J = 9.9 Hz), 5.50(1H, d, J = 9.9 Hz), 7.04(2H, m), 7.29-7.38(6H, m), 7.60(1H, s), 7.68(2H, m).

MS: m/z = 447 $[M+H]^+$.

第七步驟

將化合物28G(47mg, 0.11mmol)溶解於THF(0.5ml)及甲醇(0.5ml)，於室溫添加2N氫氧化鈉水溶液(0.26ml, 0.53mmol)並直接攪拌1小時。添加1N鹽酸後以乙酸乙酯萃取後，以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒後，獲得呈無色固體之40mg之化合物28H。

MS: m/z = 433 $[M+H]^+$.

第八步驟

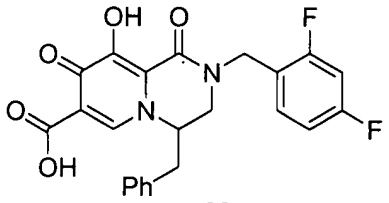
於第七步驟獲得的化合物28H中添加三氟乙酸(1ml)，於室溫攪拌1小時。減壓濃縮後，以碳酸氫鈉水及2N鹽酸將pH調整至3，以氯仿萃取，以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒後，添加氯仿-甲醇-乙基醚，濾取析出的固體，獲得呈無色固體之17mg之化合物28。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.17(3H, t, J = 7.2 Hz), 3.08(2H, m), 3.51-3.63(3H, m), 4.08(1H, dd, J = 13.6, 3.9

Hz), 5.03(1H, brs), 7.21(5H, m), 8.07(1H, s), 12.98(1H, s), 15.07(1H, brs).

MS: m/z = 343 $[M+H]^+$.

參考例 29

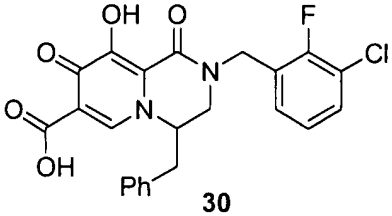


29

依據參考例 28，藉由同樣之手法合成化合物 29。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 2.96(2H, d, J = 7.6 Hz), 3.46(1H, d, J = 13.3 Hz), 4.06(1H, dd, J = 13.6, 3.8 Hz), 4.64(1H, d, J = 14.9 Hz), 4.89(1H, d, J = 14.6 Hz), 4.98(1H, m), 6.97(2H, m), 7.10-7.37(5H, m), 7.57(1H, m), 8.12(1H, s), 12.75(1H, s), 15.07(1H, brs).

參考例 30

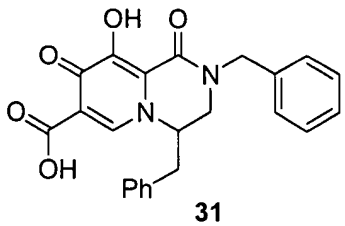


30

依據參考例 28，藉由同樣之手法合成化合物 30。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 2.99(2H, dd, J = 7.5, 3.6 Hz), 3.48(1H, d, J = 13.4 Hz), 4.09(1H, dd, J = 13.4, 4.0 Hz), 4.73(1H, d, J = 15.1 Hz), 4.92(1H, d, J = 15.1 Hz), 4.99(1H, m), 6.97(2H, m), 7.18-7.29(4H, m), 7.49(1H, m), 7.61(1H, m), 8.15(1H, s), 12.69(1H, s), 15.06(1H, brs).

參考例 31



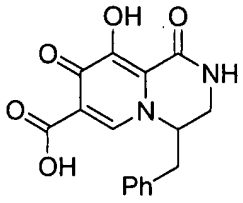
31

依據參考例 28，藉由同樣之手法合成化合物 31。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 2.91(2H, m), 3.45(1H, d, J = 13.1 Hz), 4.02(1H, dd, J = 13.6, 4.0 Hz), 4.57(1H, d, J = 14.6 Hz), 4.91(1H, d, J = 14.6 Hz), 4.93(1H, m), 6.89(2H, m), 7.18(3H, m), 7.40(5H, m), 8.16(1H, s), 12.86(1H, brs), 15.06(1H, brs).

MS: m/z = 405 $[M+H]^+$.

參考例 32



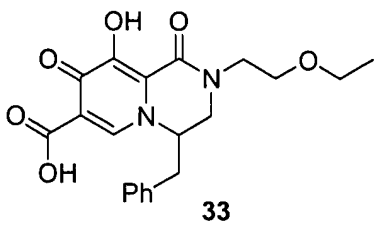
32

依據參考例 28，藉由同樣之手法合成化合物 32。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.10(2H, m), 3.39(1H, d, J = 13.6 Hz), 3.84(1H, dd, J = 13.6, 4.0 Hz), 4.94(1H, m), 7.23(5H, m), 8.19(1H, s), 9.44(1H, brs), 12.97(1H, s), 15.06(1H, brs).

MS: m/z = 315 $[M+H]^+$.

參考例 33



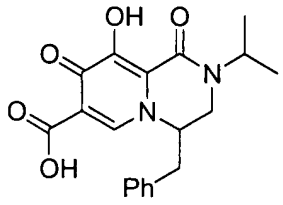
33

依據參考例 28，藉由同樣之手法合成化合物 33。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.09(3H, t, J = 6.9 Hz), 3.10(2H, m), 3.42-3.50(2H, m), 3.71(5H, m), 4.11(1H, dd, J = 13.6, 3.8 Hz), 4.99(1H, brs), 7.11-7.29(5H, m), 7.99(1H, s), 12.88(1H, s), 15.06(1H, brs).

MS: m/z = 387 $[M+H]^+$.

參考例 34



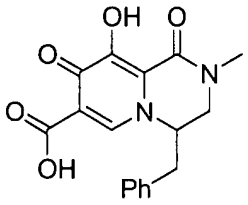
34

依據參考例 28，藉由同樣之手法合成化合物 34。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.16(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.21(3H, d, J = 6.9 Hz), 2.98(1H, dd, J = 13.6, 9.8 Hz), 3.13(1H, dd, J = 13.7, 5.8 Hz), 3.68(1H, d, J = 12.8 Hz), 3.87(1H, dd, J = 13.6, 3.7 Hz), 4.83(1H, quin, J = 6.8 Hz), 5.07(1H, brs), 7.19(5H, m), 7.90(1H, s), 13.09(1H, s), 15.08(1H, brs)..

MS: m/z = 357 $[M+H]^+$.

參考例 35



35

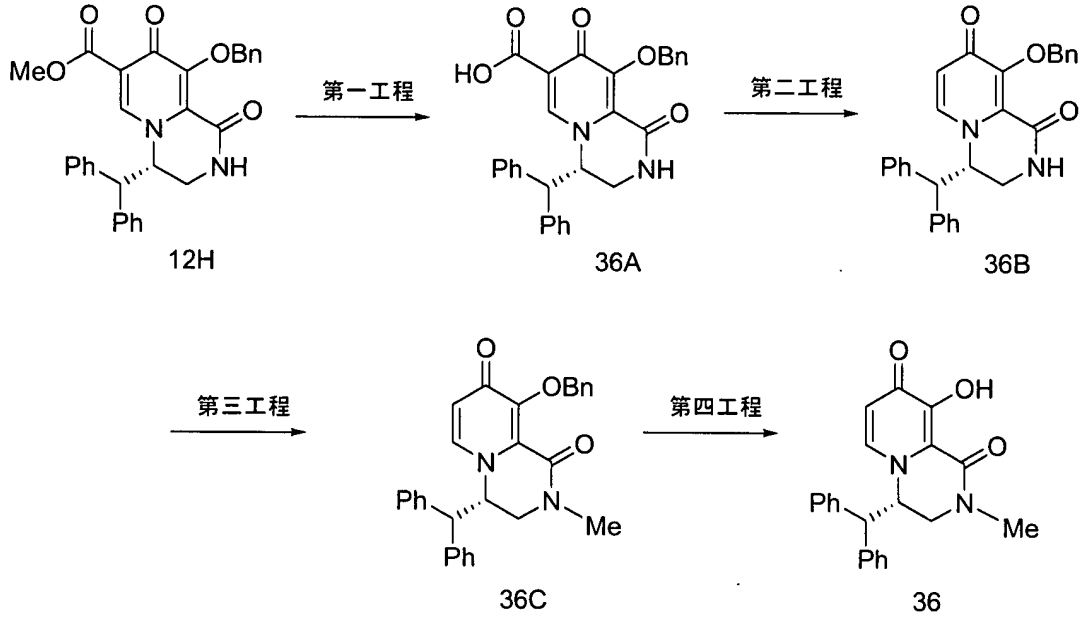
依據參考例 28，藉由同樣之手法合成化合物 35。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.07(3H, s), 3.14(2H, m),

3.49(1H, d, J = 13.3 Hz), 4.08(1H, dd, J = 13.7, 4.0 Hz), 4.99(1H, m), 7.13-7.31(5H, m), 8.18(1H, s), 12.95(1H, s), 15.06(1H, brs).

MS: m/z = 329 $[M+H]^+$.

參考例 36



第一步驟

將化合物 12H(460mg, 0.930mmol)溶解於 THF(2.5ml)及甲醇(2.5ml)，於室溫添加 2N 氫氧化鈉水溶液(2.33ml, 4.65mmol)並直接攪拌 1.5 小時。添加 1N 鹽酸後以乙酸乙酯萃取後，以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒後，獲得呈無色固體之 405mg 之化合物 36A。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.45(1H, ddd, J = 13.8, 6.9, 1.3 Hz), 3.80(1H, dd, J = 13.5, 2.1 Hz), 4.35(1H, d, J = 11.6 Hz), 4.77(1H, d, J = 11.3 Hz), 5.46(1H, d, J = 10.5 Hz), 5.52(1H, d, J = 10.5 Hz), 6.11(1H, d, J = 5.8 Hz), 6.94-6.98(2H, m), 7.17(3H, m), 7.31-7.46(8H, m), 7.58(3H, m).

第二步驟

將化合物 36A(402mg, 0.837mmol)加到二苯基醚(5ml)，微波照射下，於 245℃攪拌 1 小時。將反應液倒入 n-己烷，濾取析出的固體。獲得的粗生成物以胺基管柱層析純化(氯仿-甲醇, 99:1, v/v)，獲得呈無色固體之 164mg 之化合物 36B。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.36(1H, dd, J = 13.0, 7.0 Hz), 3.72(1H, d, J = 11.1 Hz), 4.35(1H, d, J = 11.4 Hz), 4.49(1H, d, J = 10.2 Hz), 5.38(1H, d, J = 10.5 Hz), 5.43(1H, d, J = 10.4 Hz), 5.94(1H, d, J = 7.2 Hz), 6.29(1H, d, J = 6.6 Hz), 6.38(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.99(2H, m), 7.17(3H, m), 7.36(8H, m), 7.60(2H, m).

第三步驟

將化合物 36B(40mg, 0.092mmol)溶解於 DMF(1ml)，添加碳酸銫(179mg, 0.55mmol)。於室溫攪拌 30 分鐘後，添加碘甲烷(0.029ml, 0.46mmol)，於室溫攪拌 3.5 小時。將反應液倒入水中，以乙酸乙酯萃取後，以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒後，獲得的粗生成物以矽膠管柱層析純化(氯仿-甲醇, 95:5, v/v)，獲得呈無色膠狀物質之 44mg 之化合物 36C。

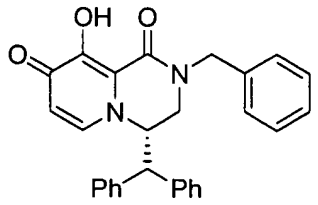
第四步驟

於第三步驟獲得的化合物 36C 中添加三氟乙酸(1ml)，於室溫攪拌 1 小時。減壓濃縮後，以碳酸氫鈉水及 2N 鹽酸調節 pH 至 6，以氯仿萃取並以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒後，添加氯仿-乙基醚並濾取析出的固體，獲得呈無色固體之 24mg 之化合物 36。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 2.93(3H, s), 3.17(1H, d, J = 13.0 Hz), 4.13(1H, dd, J = 13.6, 3.4 Hz), 4.47(1H, d, J = 11.4 Hz), 5.52(1H, dd, J = 9.3, 3.4 Hz), 5.99(1H, d, J = 7.3 Hz), 7.18(4H, m), 7.30(3H, m), 7.41(2H, t, J = 7.5 Hz), 7.60(2H, d, J = 7.2 Hz).

MS: m/z = 361 $[M+H]^+$.

參考例 37



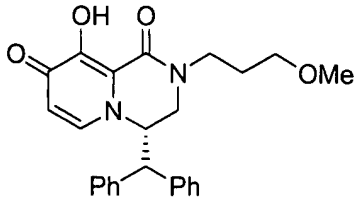
37

依據參考例 36，藉由同樣之手法合成化合物 37。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.16(2H, d, J = 13.3 Hz), 4.05(1H, d, J = 10.5 Hz), 4.15(1H, d, J = 11.7 Hz), 4.38(1H, d, J = 14.9 Hz), 4.74(1H, d, J = 14.5 Hz), 5.35(1H, d, J = 11.4 Hz), 5.65(1H, d, J = 7.3 Hz), 6.99(1H, d, J = 7.5 Hz), 7.21(15H, m).

MS: m/z = 437 $[M+H]^+$.

參考例 38



38

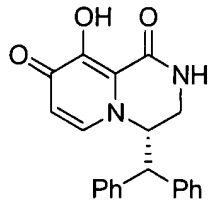
依據參考例 36，藉由同樣之手法合成化合物 38。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.57(2H, m), 3.17(3H, s), 3.21-3.31(5H, m), 4.07(1H, dd, J = 13.5, 3.7 Hz), 4.36(1H,

d, J = 11.6 Hz), 5.42(1H, d, J = 9.2 Hz), 5.61(1H, d, J = 7.3 Hz), 6.89(1H, d, J = 7.5 Hz), 7.13-7.31(6H, m), 7.40(2H, t, J = 6.3 Hz), 7.57(2H, d, J = 7.3 Hz), 12.31(1H, brs).

MS: m/z = 419 $[M+H]^+$.

參考例 39



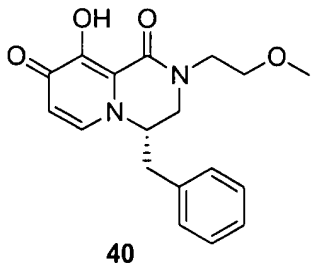
39

依據參考例 36，藉由同樣之手法合成化合物 39。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.12(1H, dd, J = 13.6, 5.5 Hz), 3.87(1H, d, J = 9.5 Hz), 4.44(1H, d, J = 11.7 Hz), 5.45(1H, d, J = 10.4 Hz), 5.83(1H, d, J = 7.5 Hz), 7.04(1H, d, J = 7.2 Hz), 7.14-7.31(6H, m), 7.40(2H, t, J = 7.5 Hz), 7.58(2H, d, J = 7.5 Hz), 9.09(1H, d, J = 5.2 Hz).

MS: m/z = 347 $[M+H]^+$.

參考例 40

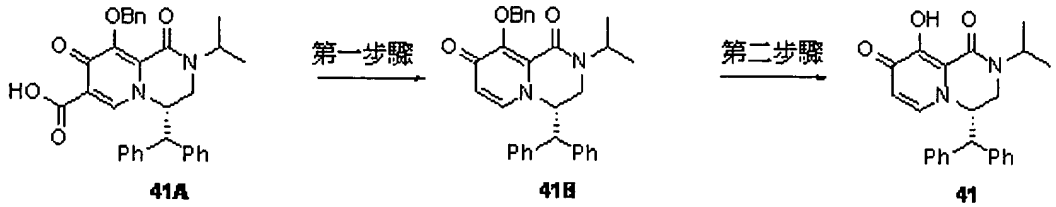


40

依據參考例 36，藉由同樣之手法合成化合物 40。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 2.88-3.15(2H, m), 3.27(3H, s), 3.53-3.73(5H, m), 3.99(1H, dd, J = 13.27, 3.97 Hz), 4.56-4.60(1H, m), 5.89(1H, d, J = 7.32 Hz), 7.08-7.30(6H, m).

參考例 41



第一步驟

將依據參考例 12 合成的化合物 41A(290mg, 0.555mmol)加入二苯基醚(5ml)中，微波照射下，於 245℃攪拌 1 小時。將反應液倒入 n-己烷，濾取析出的固體。獲得的粗生成物以胺基管柱層析純化(氯仿-甲醇，99:1→97:3, v/v)，獲得呈無色固體之 86mg 之化合物 41B。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.76(3H, d, J = 6.7 Hz), 0.98(3H, d, J = 6.9 Hz), 3.43-3.52(2H, m), 3.62(1H, dd, J = 13.6, 3.5 Hz), 4.22(1H, d, J = 11.6 Hz), 4.52(1H, d, J = 11.6 Hz), 4.86-4.95(1H, m), 5.37(1H, d, J = 10.2 Hz), 5.45(1H, d, J = 10.2 Hz), 5.90(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.22(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.89(2H, m), 7.15(3H, m), 7.36(8H, m), 7.67(2H, m).

第二步驟

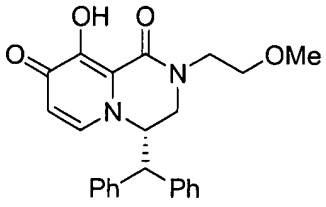
於第一步驟獲得的化合物 41B 中添加三氟乙酸(2ml)，於室溫攪拌 1 小時。減壓濃縮後，以碳酸氫鈉水及 2N 鹽酸調節 pH 至 6，以氯仿萃取並以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒後，添加二氯甲烷-乙基醚，濾取析出的固體，獲得呈無色固體之 45mg 之化合物 41。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 0.82(3H, d, J = 6.7 Hz), 1.05(3H, d, J = 6.7 Hz), 3.90(1H, dd, J = 13.6, 3.4 Hz),

4.39(1H, d, J = 11.9 Hz), 4.77-4.86(1H, m), 5.50(1H, d, J = 8.6 Hz), 5.69(1H, d, J = 7.4 Hz), 6.92(1H, d, J = 7.4 Hz), 7.15-7.48(8H, m), 7.63(2H, d, J = 7.7 Hz)12.51(1H, Brs).

MS: m/z = 389 $[M+H]^+$.

參考例 42



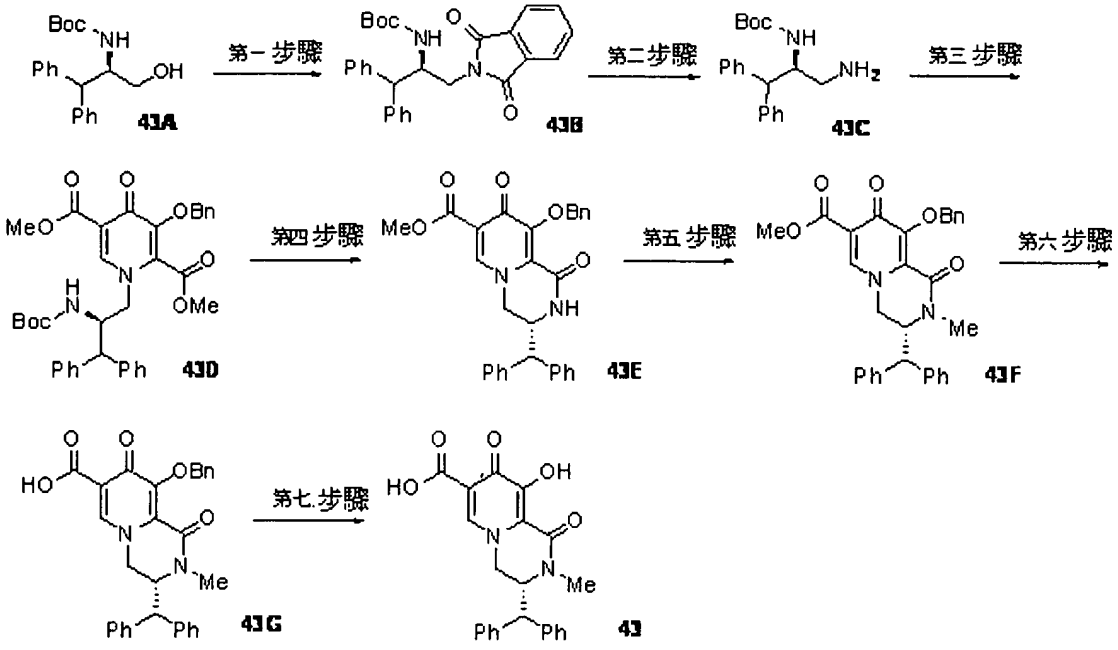
42

依據參考例 41，藉由同樣之手法合成化合物 42。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.12(3H, s), 3.51(5H, m), 4.05(1H, dd, J = 13.9, 3.5 Hz), 4.37(1H, d, J = 11.4 Hz), 5.38(1H, d, J = 11.6 Hz), 5.60(1H, d, J = 7.3 Hz), 6.90(1H, d, J = 7.5 Hz), 7.22(6H, m), 7.40(2H, t, J = 7.5 Hz), 7.56(2H, d, J = 7.2 Hz).

MS: m/z = 405 $[M+H]^+$.

參考例 43



第一步驟

將化合物 43A(2.00 g, 6.11mmol)、三苯基膦(2.40 g, 9.16mmol)及酞醯亞胺(1.08 g, 7.33mmol)加到 THF(20ml)，於室溫逐滴添加偶氮二甲酸二乙酯(2.2M in toluene, 4.16ml, 9.16mmol)。於室溫攪拌 3 小時後，減壓餾除溶媒。獲得的粗生成物以矽膠管柱層析純化(n-己烷-乙酸乙酯, 1:1, v/v)，獲得呈無色固體之 2.39 g 之化合物 43B。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.00(9H, s), 3.30(1H, m), 3.61(1H, dd, J = 13.4, 10.2 Hz), 4.15(1H, d, J = 12.2 Hz), 4.75(1H, m), 6.79(1H, d, J = 9.5 Hz), 7.25(15H, m), 7.76-7.89(4H, m).

第二步驟

將化合物 43B(2.06 g, 4.51mmol)加到 THF(20ml)及甲醇(20ml)中，添加水合肼(4.52 g, 90.2mmol)並於 60℃攪拌 5 小時。將白色沉澱物過濾而去除，以甲醇洗滌。減壓餾除濾液後，獲得的粗生成物以胺基管柱層析純化(氯仿-甲醇, 99:1, v/v)，添加 n-己烷而濾取析出的固體，獲得呈無色固體之 1.25 g 之化合物 43C。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.32(9H, s), 2.55(1H, dd, J = 13.3, 6.0 Hz), 2.80(1H, dd, J = 13.3, 3.5 Hz), 3.99(1H, d, J = 10.1 Hz), 4.47(2H, m), 7.13-7.33(10H, m).

第三步驟

將 3-(苄氧基)-4-側氧基-4H-哌喃-2,5-二甲酸二甲酯(488mg, 1.53mmol)及 43C(500mg, 1.53mmol)加入於甲苯

(8ml)，於 110℃攪拌 1 小時。減壓餾除溶媒後，獲得的粗生成物以矽膠管柱層析純化(氯仿-甲醇，97:3→96:4→94:6, v/v)，獲得呈淡黃色膠狀物質之 667mg 之化合物 43D。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.28(9H, s), 3.63(3H, s), 3.80(1H, m), 3.87(3H, s), 4.02(1H, dd, J = 14.5, 10.1 Hz), 4.21(1H, d, J = 10.4 Hz), 4.47(2H, m), 5.20(1H, d, J = 10.8 Hz), 5.26(1H, d, J = 10.7 Hz), 7.30(15H, m), 8.05(1H, s).

MS: m/z = 627 $[M+H]^+$.

第四步驟

於化合物 43D(664mg, 1.06mmol)中添加 4N HCl(乙酸乙酯溶液，10ml)，於室溫攪拌 1 小時。減壓餾除溶媒後，添加 THF 及飽和碳酸氫鈉水並攪拌 2.5 小時。以氯仿萃取，以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒後，添加二氯甲烷-乙基醚並濾取析出的固體，獲得呈無色固體之 458mg 之化合物 43E。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.86(3H, m), 3.92(3H, s), 4.41-4.48(1H, m), 5.32(1H, d, J = 10.8 Hz), 5.42(1H, d, J = 10.1 Hz), 5.92(1H, s), 7.21-7.39(13H, m), 7.59(2H, m), 7.89(1H, s).

MS: m/z = 495 $[M+H]^+$.

第五步驟

將化合物 43E(50mg, 0.10mmol)溶解於 DMF(1ml)，添加碳酸銫(165mg, 0.51mmol)。於室溫攪拌 30 分鐘後，添加碘甲烷(0.025ml, 0.40mmol)，並於室溫攪拌 1 小時。

將反應液倒入水中，以乙酸乙酯萃取後，以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒後，獲得的粗生成物以矽膠管柱層析純化(氯仿-甲醇，97:3→95:5，v/v)，獲得呈無色固體之60mg之化合物43F。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.57(3H, s), 3.75(2H, d, J = 11.3 Hz), 3.93(3H, s), 4.20-4.29(2H, m), 5.25(1H, d, J = 9.9 Hz), 5.57(1H, d, J = 9.9 Hz), 7.15-7.41(13H, m), 7.63(1H, s), 7.72-7.76(2H, m).

第六步驟

將第五步驟獲得的化合物43F溶解於THF(0.5ml)及甲醇(0.5ml)，於室溫添加2N氫氧化鈉水溶液(0.25ml, 0.50mmol)並直接攪拌1小時。添加1N鹽酸後以乙酸乙酯萃取後，以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒後，獲得無色膠狀之化合物43G。

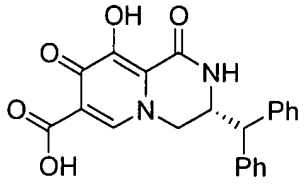
第七步驟

於第六步驟獲得的化合物43G中添加三氟乙酸(2ml)，於室溫攪拌1小時。減壓濃縮後，以碳酸氫鈉水及2N鹽酸調節pH至3，以氯仿萃取並以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒後，添加氯仿-乙基醚而濾取析出的固體，獲得呈無色固體之27mg之化合物43。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 2.53(3H, s), 4.26(1H, d, J = 10.9 Hz), 4.35(1H, d, J = 13.3 Hz), 4.58(1H, dd, J = 13.8, 3.5 Hz), 5.06(1H, d, J = 10.9 Hz), 7.36(10H,m), 8.36(1H, s), 12.58(1H, s), 15.62(1H, s).

MS: m/z = 405 $[M+H]^+$.

參考例 44



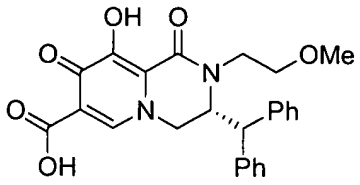
44

依據參考例 43，藉由同樣之手法合成化合物 44。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 4.19(2H, m), 4.42(1H, dd, J = 13.3, 3.8 Hz), 4.90(1H, d, J = 9.2 Hz), 7.17-7.41(10H, m), 8.40(1H, s), 9.66(1H, s), 12.70(1H, s), 15.60(1H, s).

MS: m/z = 391 $[M+H]^+$.

參考例 45



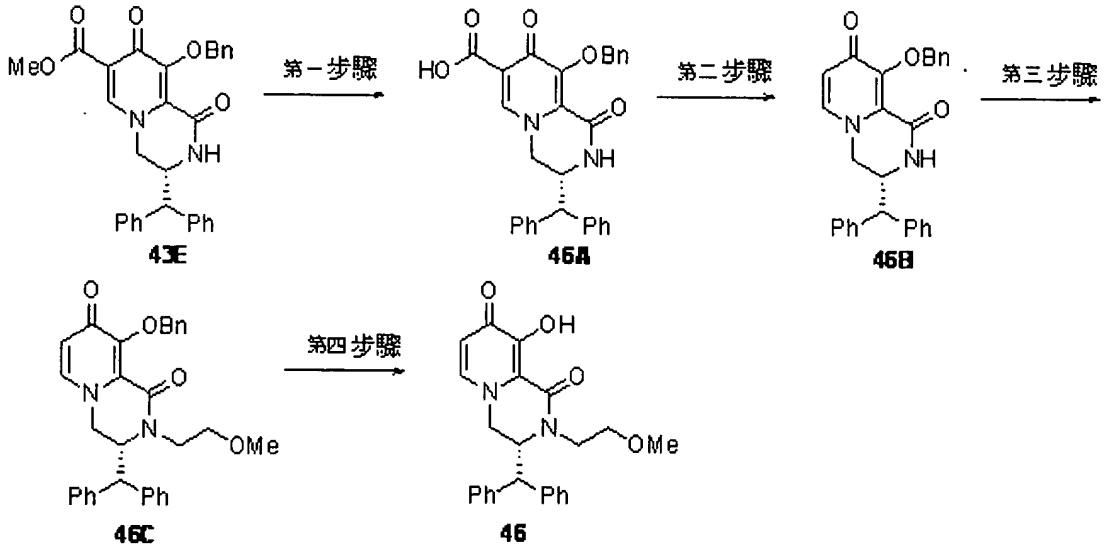
45

依據參考例 43，藉由同樣之手法合成化合物 45。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 2.17-2.26(1H, m), 3.22(3H, s), 3.39(2H, m), 3.58-3.67(1H, m), 4.19(1H, d, J = 10.7 Hz), 4.38(2H, m), 4.95(1H, d, J = 10.8 Hz), 7.20-7.44(10H, m), 8.28(1H, s), 12.40(1H, s), 15.60(1H, s).

MS: m/z = 449 $[M+H]^+$.

參考例 46



第一步驟

將參考例35獲得的化合物43E(289mg, 0.584mmol)溶解於THF(3ml)及甲醇(3ml)，於室溫添加2N氫氧化鈉水溶液(1.46ml, 2.92mmol)並直接攪拌1.5小時。添加1N鹽酸後以乙酸乙酯萃取後，以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒後，獲得呈無色固體之342mg之化合物46A。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.72-4.04(3H, m), 4.46(1H, m), 5.39(1H, d, J = 10.4 Hz), 5.44(1H, d, J = 10.4 Hz), 6.04(1H, brs), 7.19-7.60(15H, m), 8.10(1H, s).

第二步驟

將化合物46A(402mg, 0.837mmol)加到二苯基醚(5ml)，微波照射下，於245℃攪拌1小時。將反應液倒入n-己烷，濾取析出的固體。獲得的粗生成物以矽膠管柱層析純化(氯仿-甲醇, 97:3→95:5→92:8, v/v)，獲得呈無色固體之85mg之化合物46B。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.86(3H,m), 4.45(1H, m), 5.35(1H, d, J = 10.5 Hz), 5.41(1H, d, J = 10.4 Hz), 5.94(1H, brs),

6.48(1H, d, J = 7.4 Hz), 7.00(1H, d, J = 7.4 Hz), 7.25-7.44(13H, m), 7.62(2H, m).

第三步驟

將化合物 46B(39mg, 0.089mmol)溶解於DMF(1ml)，添加碳酸銫(145mg, 0.445mmol)。於室溫攪拌 30 分鐘後，添加 1-溴-2-甲氧基乙烷(0.033ml, 0.36mmol)並於室溫攪拌 3.5 小時。將反應液倒入水中，以乙酸乙酯萃取後，以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒後，獲得的粗生成物以矽膠管柱層析純化(氯仿-甲醇，97:3→95:5→92:8, v/v)，獲得呈無色膠狀物質之 66mg 之化合物 46C。

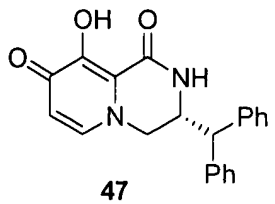
第四步驟

於第三步驟獲得的化合物 46C 中添加三氟乙酸(1ml)，於室溫攪拌 1 小時。減壓濃縮後，以碳酸氫鈉水及 2N 鹽酸調節 pH 至 6，以氯仿萃取並以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒後，添加二氯甲烷-乙基醚並濾取析出的固體，獲得呈無色固體之 21mg 之化合物 46。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 2.12-2.21(1H, m), 3.20(3H, s), 3.55-3.64(3H, m), 3.81(1H, d, J = 13.0 Hz), 3.99(1H, d, J = 11.0 Hz), 4.22(1H, dd, J = 13.3, 3.1 Hz), 4.86(1H, d, J = 11.0 Hz), 6.11(1H, d, J = 7.2 Hz), 7.18-7.45(11H, m).

MS: m/z = 405 $[M+H]^+$.

參考例 47



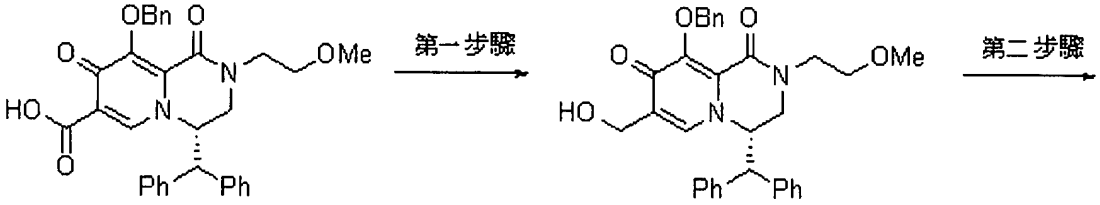
47

依據參考例 46，藉由同樣之手法合成化合物 47。

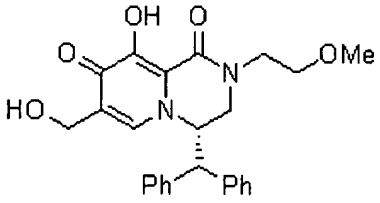
^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.70(1H, d, J = 12.2 Hz), 4.02(1H, d, J = 10.7 Hz), 4.17(1H, dd, J = 13.2, 3.6 Hz), 4.79(1H, t, J = 3.4 Hz), 6.11(1H, d, J = 7.3 Hz), 7.18-7.44(11H, m), 9.23(1H, d, J = 4.3 Hz).

MS: m/z = 347 $[M+H]^+$.

參考例 48



41A　　48A



48

第一步驟

將化合物 41A(400mg, 0.743mmol)溶解於 DMF(5ml)，於 0℃添加三乙基胺(0.21ml, 1.5mmol)及氯甲酸乙酯(0.143ml, 1.49mmol)，直接攪拌 20 分鐘。於 0℃添加氫化硼鈉(70.2mg, 1.86mmol)，並於室溫攪拌 30 分鐘。再於 0℃添加氫化硼鈉(70.2mg, 1.86mmol)，於室溫攪拌 2 小時。將反應液倒入水中，以乙酸乙酯萃取，以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒後，獲得的粗生成物以矽膠管柱層析純化(氯仿-甲醇, 97:3, v/v)，獲得為化合物 48A 之無色固體 160mg。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.19(3H, s), 3.37-3.54(3H, m), 3.65-3.73(1H, m), 3.87(1H, m), 4.06(2H, d, J = 13.9 Hz), 4.31(1H, d, J = 11.2 Hz), 4.39(1H, d, J = 13.8 Hz), 4.77(1H, d, J = 11.2 Hz), 5.36(1H, d, J = 10.1 Hz), 5.41(1H, d, J = 10.1 Hz), 6.65(1H, brs), 7.00(2H, m), 7.19(3H, m), 7.33-7.49(8H, m), 7.70(2H, m).

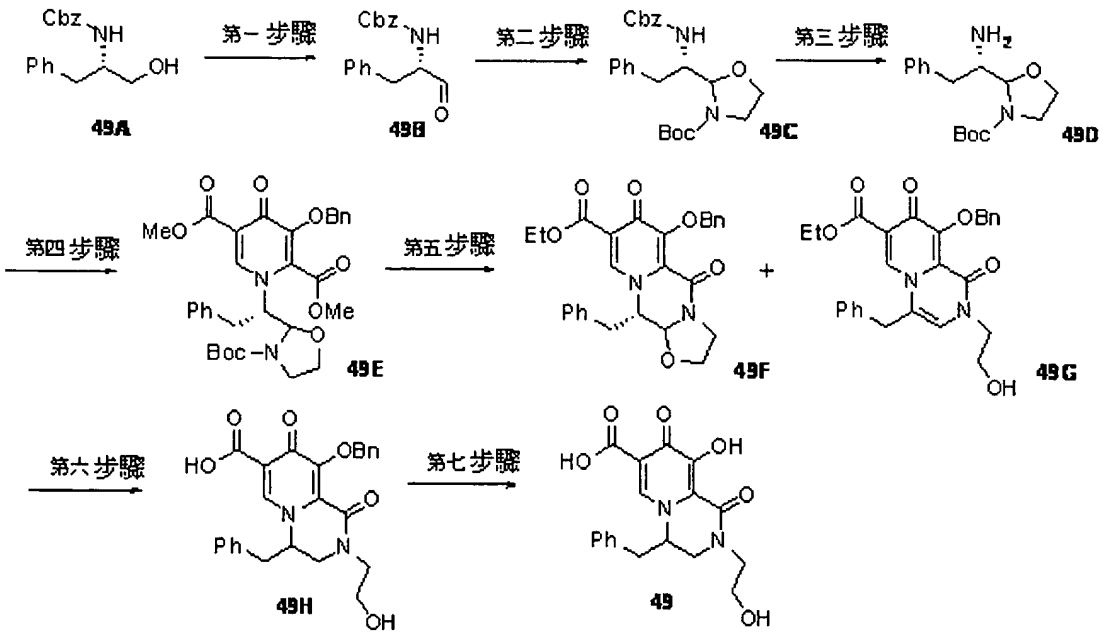
第二步驟

於化合物 48A(50mg, 0.095mmol)中添加三氟乙酸(1ml)，於室溫攪拌 1 小時。減壓濃縮後，以碳酸氫鈉水及 2N 鹽酸調節 pH 至 6，以氯仿萃取並以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒後，添加氯仿-乙基醚並濾取析出的固體，獲得呈無色固體之 3.5mg 之化合物 48。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.12(3H, s), 3.51(5H, m), 3.71(1H, d, J = 13.7 Hz), 4.02(1H, d, J = 9.9 Hz), 4.09(1H, d, J = 12.0 Hz), 4.36(1H, d, J = 11.6 Hz), 4.73(1H, brs), 5.45(1H, d, J = 12.5 Hz), 7.00(1H, s), 7.15(5H, m), 7.28(1H, t, J = 7.2 Hz), 7.40(2H, t, J = 7.5 Hz), 7.59(2H, d, J = 7.6 Hz).

MS: m/z = 435 $[M+H]^+$.

參考例 49



第一步驟

於 Dess-Martin 過碘烷（0.3M，二氯甲烷溶液，52.0ml，15.6mmol）中於 0℃逐滴添加化合物 49A(2.97 g，10.4mmol)之二氯甲烷溶液(20ml)。於室溫 3 小時攪拌後，倒入至 1N 氫氧化鈉水溶液中，以乙基醚萃取。有機層以 1N 氫氧化鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶媒後，獲得 2.08 g 呈白色固體之化合物 49B。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.13(2H, d, J = 6.6 Hz), 4.53(1H, q, J = 6.7 Hz), 5.12(2H, s), 5.28(1H, brs), 7.26(10H, m), 9.64(1H, s).

第二步驟

將化合物 49B(700mg, 2.47mmol)、2-胺基乙醇(166mg, 2.72mmol)及硫酸鈉(1.76 g, 12.4mmol)加到甲苯(20ml)中，於室溫攪拌 1 小時。於室溫添加 Boc2O(0.631ml, 2.72mmol)，直接攪拌 18 小時。過濾反應液，減壓濃縮

濾液。獲得的粗生成物以矽膠管柱層析純化(n-己烷-乙酸乙酯，1:1, v/v)，獲得 893mg 呈無色膠狀物質之 49C。

第三步驟

將化合物 49C(890mg, 2.09mmol)及鈀-活性碳(10%，濕性，200mg)加到乙醇(20ml)中，於氫氣環境下，於室溫攪拌 2 小時。以矽藻土過濾後，減壓濃縮溶媒而獲得 656mg 無色油狀物質 49D。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.40(9H, s), 2.65-2.86(2H, m), 3.32(2H, m), 3.80(2H, m), 4.03-4.12(1H, m), 4.86(1H, brs), 7.22(5H, m).

第四步驟

將 3-(苄氧基)-4-側氧基-4H-哌喃-2,5-二甲酸二甲酯(610mg, 2.09mmol)及 49D(664mg, 2.09mmol)加到甲苯(6ml)，於 100℃攪拌 4 小時。減壓餾除溶媒後，獲得的粗生成物以矽膠管柱層析純化(n-己烷-乙酸乙酯，1:1, v/v)，獲得呈淡黃色膠狀物質之 884mg 之化合物 49E。

MS: m/z = 593 $[M+H]^+$.

第五步驟

於化合物 49E(860mg, 1.45mmol)中添加 4N HCl(乙酸乙酯溶液，10ml)。於室溫攪拌 30 分鐘後，減壓餾除溶媒。接著添加甲苯(10ml)及 2-胺基添加及(0.175ml, 2.90mmol)，於 80℃攪拌 30 分鐘。減壓餾除溶媒後，獲得的粗生成物以矽膠管柱層析純化(氯仿-甲醇，99:1→95:5→90:10, v/v)，獲得無色膠狀物質之化合物 49F 157mg 及黃色固體之化合物 49G 217mg。

49F :^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.48(1H, dd, J = 14.0, 11.4 Hz), 3.22(1H, dd, J = 14.1, 3.3 Hz), 3.69(1H, m), 3.77(3H, s), 3.83-3.95(1H, m), 4.08(1H, m), 4.29(1H, m), 4.41(1H, m), 5.34(2H, m), 5.48(1H, d, J = 10.1 Hz), 6.86(2H, m), 7.20-7.39(7H, m), 7.64(2H, m)

49G: ^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.70(2H, t, J = 5.3 Hz), 3.73(3H, s), 3.86(2H, t, J = 5.3 Hz), 4.14(2H, s), 4.98(1H, t, J = 5.0 Hz), 5.06(2H, s), 6.98(1H, s), 7.35(8H, m), 7.62(2H, d, J = 7.1 Hz), 8.34(1H, d, J = 0.8 Hz).

第六步驟

將化合物 49G(214mg, 0.465mmol)溶解於 THF(4ml)及乙醇(2ml)及二氯甲烷(2ml)，於室溫添加 2N 氫氧化鈉水溶液(1.16ml, 2.32mmol)並直接攪拌 2.5 小時。添加 1N 鹽酸後以氯仿萃取後，以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒後，獲得呈黃色固體之 158mg 之化合物 49H。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.70(2H, q, J = 5.2 Hz), 3.89(2H, t, J = 5.3 Hz), 4.22(2H, s), 4.97(1H, t, J = 5.6 Hz), 5.12(2H, s), 7.23-7.41(9H, m), 7.60(2H, m), 8.54(1H, s).

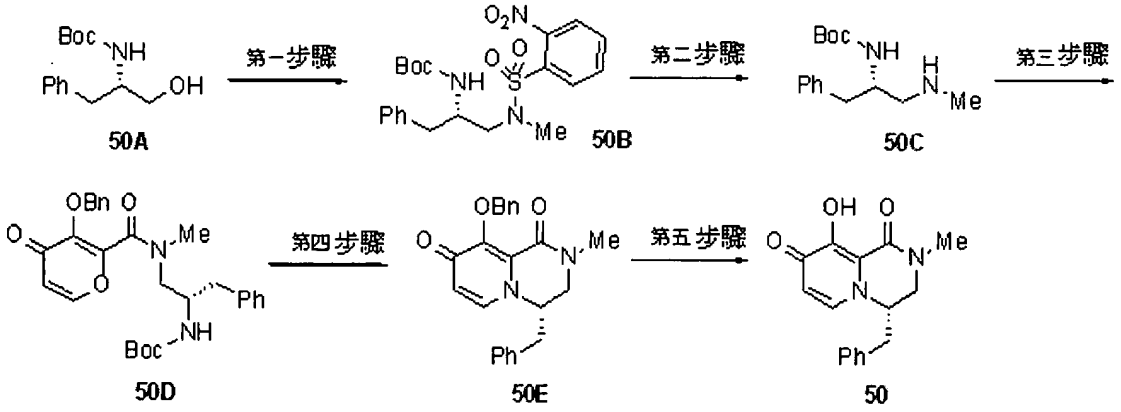
第七步驟

將化合物 49H(50.0mg, 0.112mmol)及鈀-活性碳(10%，濕性，12mg)加到甲醇(1ml)及 DMF(3ml)中，於氫氣環境下，於室溫攪拌 5 小時。以矽藻土過濾後，減壓濃縮溶媒，添加氯仿-甲醇-乙基醚並濾取析出的固體，獲得呈無色固體之 9.0mg 之化合物 49。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.10(2H, m), 3.51-3.69(4H, m), 4.10(1H, d, J = 10.7 Hz), 4.94(2H, m), 7.11-7.26(5H, m), 8.03(1H, s), 12.94(1H, brs), 15.30(1H, brs).

MS: m/z = 359 $[M+H]^+$.

參考例 50



第一步驟

將化合物 50A(1.00 g, 3.98mmol)及三苯基膦(1.15 g, 4.48mmol)及 N-甲基-2-硝基苯磺醯胺(860mg, 3.98mmol)加到 THF(10ml)，於室溫逐滴添加偶氮二甲酸二乙酯(2.2M in toluene, 1.99ml, 4.38mmol)。於室溫 3 小時攪拌後，減壓餾除溶媒。獲得的粗生成物以矽膠管柱層析純化(n-己烷-乙酸乙酯, 1:1, v/v)，獲得呈無色膠狀物質之 710mg 之化合物 50B。

第二步驟

將化合物 50B(458mg, 1.02mmol)溶解於乙腈，添加碳酸鉀(422mg, 3.06mmol)及苯硫酚(0.126ml, 1.22mmol)並於室溫攪拌 5 小時。將反應液倒入 1N 氫氧化鈉水溶液，以二氯甲烷萃取，以硫酸鈉乾燥。獲得的粗生成物以胺基管柱層析純化(氯仿-甲醇, 95:5, v/v)，獲得呈無色油狀物質之 147mg 之化合物 50C。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.36(9H, s), 2.40(3H, s), 2.51-2.89(4H, m), 3.90(1H, s), 4.69(1H, s), 7.17-7.31(5H, m).

第三步驟

將化合物 50C(140mg, 0.530mmol)及 3-(苄氧基)-4-側氧基-4H-哌喃-2-甲酸(WO2006/116764, 119mg, 0.482mmol)加到 THF(3ml)，添加 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(111mg, 0.578mmol)及 1-羥基苯并三唑(65.1mg, 0.482mmol)並於室溫攪拌 18 小時。將反應液倒入碳酸氫鈉水中，以乙酸乙酯萃取，以硫酸鈉乾燥。獲得的粗生成物以矽膠管柱層析純化(氯仿-甲醇, 97:3, v/v)，獲得呈無色固體之 219mg 之化合物 50D。

MS: m/z = 493 $[M+H]^+$.

第四步驟

於化合物 50D(216mg, 0.439mmol)中添加 4N HCl(乙酸乙酯溶液, 3ml)。於室溫攪拌 1 小時後，減壓餾除溶媒。接著添加乙醇(4ml)及飽和碳酸鈉水溶液(3ml)，於 60℃攪拌 2 小時。添加水，並以乙酸乙酯萃取後，以硫酸鈉乾燥。獲得的粗生成物以胺基管柱層析純化(氯仿-甲醇, 95:5, v/v)，獲得呈淡黃色膠狀物質之化合物 50E 108mg。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.00(2H, m), 3.13(3H, s), 3.18(1H, m), 3.88(1H, dd, J = 13.5, 3.4 Hz), 4.00-4.07(1H, m), 5.26(1H, d, J = 10.2 Hz), 5.46(1H, d, J = 10.1 Hz), 6.25(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.73(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.99-7.02(2H, m), 7.28-7.37(6H, m), 7.63-7.67(2H, m).

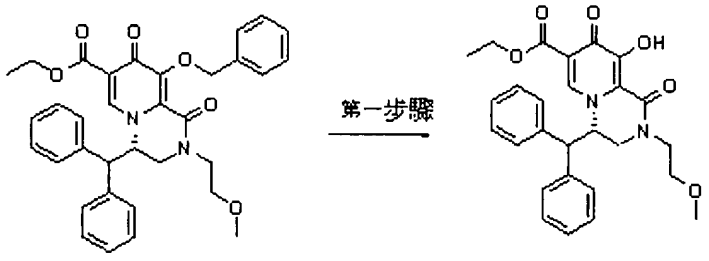
第五步驟

於化合物 50E(105mg, 0.280mmol)中添加三氟乙酸(2ml)，於室溫攪拌 30 分鐘。減壓濃縮後，以碳酸氫鈉水及 2N 鹽酸調節 pH 至 6，以氯仿萃取並以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒後，添加二氯甲烷-甲醇-乙基醚而濾取析出的固體，獲得呈無色固體之 29mg 之化合物 50。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 2.99(3H, s), 3.26-3.47(3H, m), 4.07(1H, d, J = 11.1 Hz), 4.80(1H, m), 6.43(1H, d, J = 6.9 Hz), 7.11-7.29(5H, m), 7.50(1H, d, J = 6.9 Hz).

MS: m/z = 285 $[M+H]^+$.

參考例 51



1D　　51

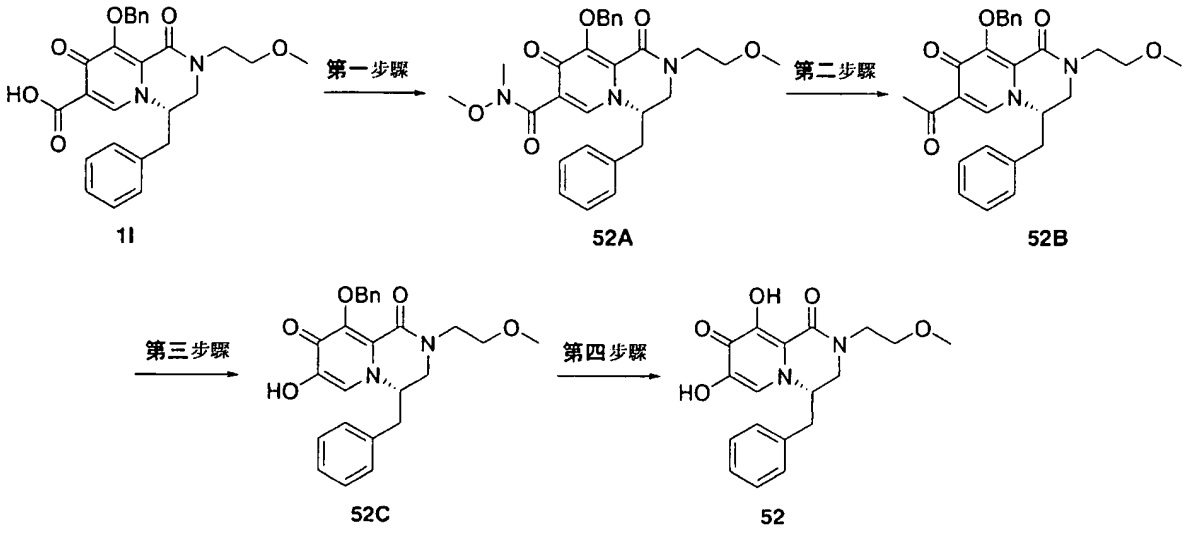
第一步驟

將化合物 1D(60mg, 0.11mmol)溶解於三氟乙酸(1ml)，室溫下攪拌 1 小時。餾除反應液而獲得的殘渣藉由 LC/MS 純化，獲得化合物 51(43mg, 0.09mmol)。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.17(3H, t, J = 6.9Hz), 3.11(3H, s), 3.48-3.58(2H, m), 3.95-4.12(3H, m), 4.40(1H, d, J = 11.4Hz), 5.59(1H, d, J = 11.4Hz), 7.11(1H, d, J = 7.3Hz), 7.17(2H, t, J = 7.2Hz), 7.26(2H, d, J = 7.1Hz), 7.30(1H, t, J = 7.3Hz), 7.42(2H, t, J = 7.2Hz), 7.60(3H, m), 12.55(1H, brs).

MS: m/z = 477.2 $[M+H]^+$.

參考例 52



1I　52A　52B　52C　52

第一步驟

於化合物 1I(2.0 g, 4.32mmol)之 DMF(10ml)溶液中，室溫下，添加 WSC HCl(1.24 g, 6.49mmol)及 HOBt(876.9mg, 6.49mmol)，同溫度下攪拌 1 小時。於反應液中添加 O,N-二甲基羥基胺鹽酸鹽(842.7mg, 8.64mmol)及三乙基胺(2.19 g, 21.6mmol)，於同溫度攪拌 3 小時後，添加水，以乙酸乙酯萃取 3 次。水洗 3 次萃取液，以硫酸鈉乾燥後，餾除溶媒並將獲得的油狀物交付矽膠層析而純化。首先以 n-己烷-乙酸乙酯(7:3, v/v)溶出，其次僅以乙酸乙酯溶出。濃縮目的之劃分而獲得呈油狀物之 543mg(收率 25%)之化合物 52A。

MS: m/z = 506 $[M+H]^+$.

第二步驟

將化合物 52A(543mg, 1.07mmol)之 THF(5ml)溶液冷卻至-78℃，添加溴化甲基鎂 0.97M THF 溶液(1.66ml,

1.61mmol)，歷經 2 小時昇溫至-20℃。於反應液中添加 1N 鹽酸，以乙酸乙酯萃取 3 次。萃取液以硫酸鈉乾燥後，餾除溶媒並將獲得的油狀物交付矽膠層析而純化。首先以 n-己烷-乙酸乙酯(7:3, v/v)溶出，其次僅以乙酸乙酯溶出。濃縮目的之劃分獲得呈油狀物之 256.8mg(收率 52%)之化合物 52B。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.65(3H, s), 3.08(2H, d, J = 7.5 Hz), 3.12(3H, s), 3.53-3.68(4H, m), 3.79-3.95(1H, m), 3.92(1H, dd, J = 3.3 Hz, 13.5 Hz), 4.10-4.16(1H, m), 5.30(1H, d, J = 10.2 hz), 5.45(1H, d, J = 10.2 Hz), 6.99-7.02(2H, m), 7.25-7.38(6H, m), 7.49(1H, s), 7.63-7.66(2H, m).

第三步驟

於化合物 52B(256mg, 0.558mmol)之二氯甲烷(4ml)溶液中，冰冷下，添加 mCPBA(144.3mg, 0.836mmol)，於室溫攪拌 2 小時。於反應液中添加硫代硫酸鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取 3 次。萃取液以飽和碳酸氫鈉水洗淨 2 次，以硫酸鈉乾燥後，餾除溶媒並將獲得的油狀物溶解於乙醇(4ml)，添加 2N-氫氧化鈉水溶液（1mL），回流 1 小時。餾除溶媒後，將析出固體以二異丙基醚洗淨，獲得呈 242mg(收率 100%)之化合物 52C。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.09(2H, d, J = 6.9 Hz), 3.32(3H, s), 3.54(1H, d, J = 14.1 Hz), 3.59-3.71(2H, m), 3.76-3.85(1H, m), 3.92(1H, dd, J = 3.6 Hz, 13.5 Hz), 4.03(1H, brt), 5.28(1H, d, J = 10.2 Hz), 5.47(1H, d, J =

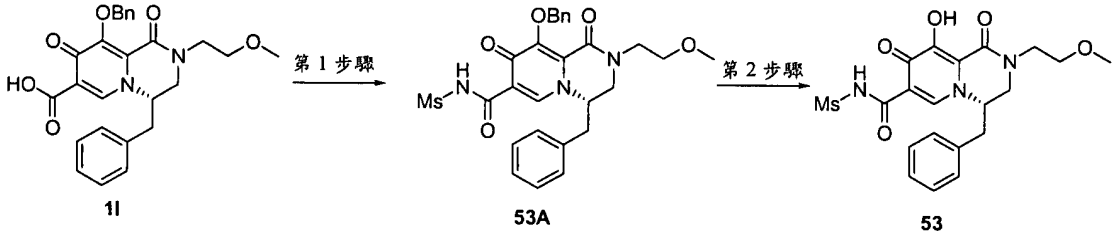
10.2 Hz), 6.68(1H, s), 7.00-7.04(2H, m), 7.23-7.37(6H, m), 7.64(2H, d, J = 6.3 Hz).

第四步驟

於化合物 52C(242mg, 0.558mmol)之 THF(3ml)溶液中添加 10% Pd-C(50mg)，氫氣流下，交付催化還原反應。經過濾去除觸媒，將濾液濃縮。於獲得的殘渣中添加二異丙基醚並濾取析出的固體，獲得 60mg(收率 31%)之化合物 52。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.05(2H, brs), 3.36(3H, s), 3.58(1H, d, J = 12 Hz), 3.66-3.68(2H, m), 3.74-3.75(2H, m), 4.11-4.19(2H, m), 6.80(1H, brs), 6.90-7.04(2H, m), 7.30(3H, brs).

參考例 53



1I　　53A　　53

第一步驟

於化合物 1I(1.0mg, 2.23mmol)之 DMF(10ml)溶液中，冰冷下，添加三乙基胺(677mg, 6.69mmol)及氯碳酸乙酯(729mg, 6.69mmol)，於室溫攪拌 10 分鐘。於反應液中添加甲烷磺醯胺(1.06 g, 11.15mmol)、DMAP(272.4mg, 2.23mmol)，於 80℃加熱攪拌 2 小時。於反應液中添加水，以乙酸乙酯萃取 3 次。水洗 3 次萃取液，以硫酸鈉乾燥後，餾除溶媒並將獲得的油狀物交付矽膠層析而純化。首先僅以氯仿溶出，其次以氯仿-MeOH(9:1, v/v)溶

出。濃縮目的之劃分而獲得呈油狀物之 535mg(收率 46%)之化合物 53A。

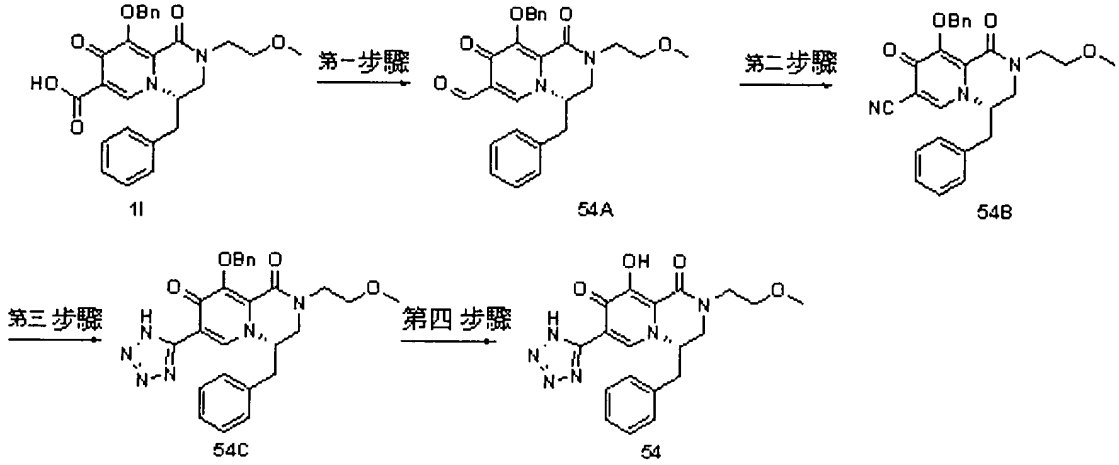
MS: m/z = 463 $[M+H]^+$.

第二步驟

於化合物 53A(535mg, 0.991mmol)之 THF(5ml)溶液中添加 10% Pd-C(218mg)，氫氣流下、交付催化還原反應。經過濾去除觸媒，將濾液濃縮。獲得的殘渣中添加二異丙基醚並濾取析出的固體，獲得 235mg(收率 53%)之化合物 53。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 2.99-3.17(2H, m), 3.27(3H, s), 3.33(3H, s), 3.53-3.76(5H, m), 4.06(1H, dd, J = 3.6 Hz, 13.8 Hz), 4.98(1H, brs), 7.14(2H, d, J = 6.6 Hz), 7.19-7.30(3H, m), 8.07(1H, s), 12.84(1H, s), 13.24(1H, s).

參考例 54



第一步驟

於化合物 1I(1.0mg, 2.23mmol)之 DMF(10ml)溶液中，冰冷下，添加三乙基胺(677mg, 6.69mmol)及氯碳酸

乙酯(729mg, 6.69mmol)，於同溫度攪拌 10 分鐘。將反應液逐滴添加到冰冷的氫化硼鈉(441mg, 11.7mmol)水(5ml)溶液中，於同溫度攪拌 2 小時。於反應液中添加 2N 鹽酸而停止反應，以 2N 氫氧化鈉水溶液中和後，以乙酸乙酯萃取 3 次。水洗 3 次萃取液，以硫酸鈉乾燥後，餾除溶媒並使獲得的粗生成物溶解使於二氯甲烷(5ml)。

於上述二氯甲烷溶液中添加二氧化錳(2.1 g, 24.15mmol)，於室溫攪拌 6 小時。過濾反應液，餾除溶媒後，將獲得的油狀物交付矽膠層析而純化。以乙酸乙酯 -MeOH(9:1, v/v)溶出，濃縮目的之劃分而獲得 188mg(收率 19%)之化合物 54A。

MS: m/z = 447 $[M+H]^+$.

第二步驟

將化合物 54A(188mg, 0.422mmol)溶解於 THF(6ml)，室溫下，添加 28%氨水及碘(117.7mg, 0.464mmol)，並於同溫度攪拌 2 小時。於反應液中添加硫代硫酸鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取 3 次。萃取液以硫酸鈉乾燥後，餾除溶媒，將獲得的油狀物交付矽膠層析而純化。以乙酸乙酯 -MeOH(9:1, v/v)溶出，濃縮目的之劃分而獲得 54.7mg(收率 29%)之化合物 54B。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.05(2H, d, J = 7.5 Hz), 3.33(3H, s), 3.56-3.79(5H, m), 3.99(1H, dd, J = 3.6 Hz, 13.8 Hz), 4.08(1H, brt), 5.33(1H, d, J = 10.2 Hz), 5.46(1H, d, J = 10.2 Hz), 6.83(1H, s), 6.93-6.97(2H, m), 7.25-7.37(5H, m), 7.58-7.62(2H, m).

第三步驟

於化合物 54B(216mg, 0.487mmol)之甲苯(2ml)溶液中，添加疊氮化鈉(95mg, 1.46mmol)及三乙基胺(201mg, 1.46mmol)，於室溫攪拌 6 小時。反應液以 2N 氫氧化鈉水溶液萃取 2 次，萃取液以 2N 鹽酸中和，以乙酸乙酯萃取 3 次。有機層以硫酸鈉乾燥後，餾除溶媒而獲得 65mg(收率 27%)之化合物 54C。

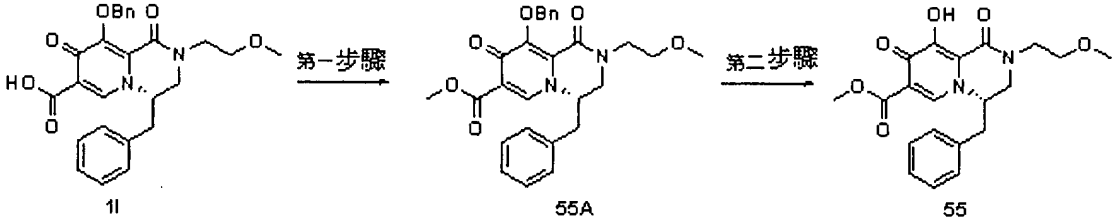
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.08-3.21(2H, m), 3.33(3H, s), 3.55-3.70(4H, m), 3.81-3.90(1H, m), 3.96-4,01(1H, m), 4.51(1H, brt), 5.31(1H, d, J = 10.2 Hz), 5.42(1H, d, J = 10.2 Hz), 7.03-7.05(2H, m), 7.18-7.37(6H, m), 7.58-7.61(2H, m), 8.33(1H, s).

第四步驟

於化合物 54C(500mg, 1.03mmol)之 THF(2ml)-MeOH(2ml)溶液中添加 10% Pd-C(100mg)，氫氣流下，交付催化還原反應。經過濾去除觸媒，將濾液濃縮。使獲得的殘渣溶解於二氯甲烷(10ml)，以 2N 氫氧化鈉水溶液萃取 2 次。萃取液以 2N 鹽酸中和後，以乙酸乙酯萃取 3 次。有機層以硫酸鈉乾燥，餾除溶媒並將獲得的固體以二異丙基醚洗淨，濾取，獲得 55mg(收率 14%)之化合物 54。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.01-3.19(2H, m), 3.28(3H, s), 3.51-3.79(5H, m), 4.09(1H, dd, J = 3.9 Hz, 13.5 Hz), 4.95(1H, brs), 7.13-7.26(5H, m), 8.20(1H, s), 12.23(1H, s).

參考例 55



第一步驟

於化合物 1I(500mg, 1.08mmol)之 THF(5ml)溶液，室溫下，添加三甲基矽烷基二偶氮甲烷 2M 己烷溶液(1ml, 2.0mmol)，於 50℃加熱攪拌。餾除溶媒後，將獲得的油狀物交付矽膠層析並純化。以 n-己烷-乙酸乙酯(1:1, v/v)溶出，濃縮目的之劃分而獲得 115mg(收率 22%)之化合物 55A。

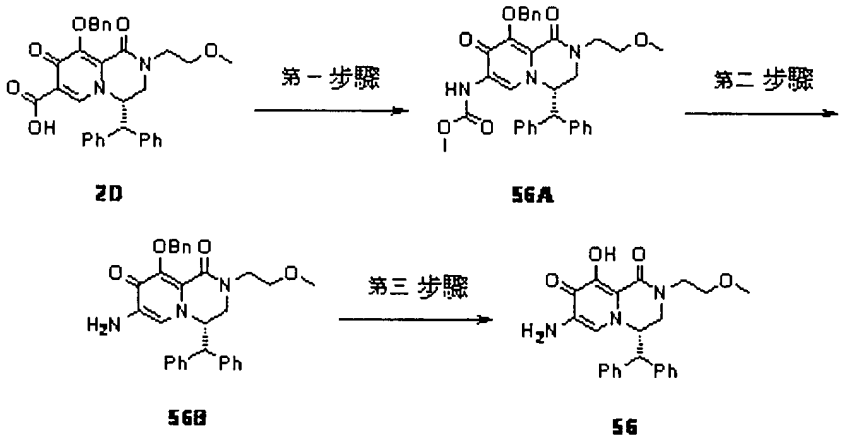
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.06(2H, d, J = 7.5 Hz), 3.31(3H, s), 3.51-3.72(5H, m), 3.81(3H, s), 3.98(1H, dd, J = 3.6 Hz), 13.5 Hz), 4.11(1H, brt), 5.22(1H, d, J = 9.6 Hz), 5.46(1H, d, J = 9.6 Hz), 6.99-7.02(2H, m), 7.26-7.37(6H, m), 7.46(1H, s), 7.65-7.69(2H, m).

第二步驟

將化合物 55A(210mg, 0.441mmol)溶解於 THF(2ml)，添加 10% Pd-C(85.7mg)，氫氣流下，交付催化還原反應。經過濾去除觸媒，將濾液濃縮。獲得的殘渣以二異丙基醚醚洗淨，獲得 50mg(收率 23%)之化合物 55。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.55(2H, d, J = 7.5 Hz), 3.37(3H, s), 3.59-3.84(5H, m), 4.23-4.32(2H, m), 7.00(2H, dd, J = 1.5 Hz, 6.9 Hz), 7.23-7.32(3H, m), 7.39(1H, s), 12.31(1H, brs).

參考例 56



第一步驟

冰冷化合物 2D(424mg, 0.787mmol)之 DMF(5mL)溶液，添加三乙基胺(327 ul, 2.36mmol)接著添加氯甲酸乙酯(150 ul, 1.57mmol)。反應液於室溫攪拌 10 分鐘後，再冰冷，添加疊氮化鈉(154mg, 2.36 moml)，攪拌 1 小時。於反應液於中添加二氯甲烷、水及少量甲醇，分離二氯甲烷層，水層以二氯甲烷萃取 1 次。濃縮合併的萃取液，於獲得的殘渣中添加甲醇(8ml)，於 50℃攪拌 3 小時後，餾除溶媒。獲得的油狀物交付矽膠管柱層析純化。首先以 n-己烷-乙酸乙酯(1:1, v/v)溶出，其次僅以乙酸乙酯溶出。濃縮目的之劃分而獲得呈白色固體之 160mg 之化合物 56A。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.08-3.18(4H, m), 3.35-3.49(3H, m), 3.68(3H, s), 3.98(2H, dt, J = 23.1, 5.6 Hz), 4.32(1H, d, J = 11.3 Hz), 4.59(1H, d, J = 11.3 Hz), 5.37(2H, dd, J = 12.0, 10.4 Hz), 6.98-7.70(15H, m).

MS: m/z = 568.25 $[M+H]^+$.

第二步驟

將化合物 56A(160mg, 0.102mmol)溶解於 EtOH(10mL)，添加 2N 氫氧化鈉水溶液(14ml)，於 60℃攪拌 2 小時。反應液於減壓下濃縮後，將殘留物分配於二氯甲烷-水。分離二氯甲烷層，水層以二氯甲烷萃取 3 次。餾除溶媒，獲得化合物 56B。

^{1}H- NMR($CDCl_3$)δ: 2.97-3.06(1H, m), 3.15(3H, s), 3.38-3.44(3H, m), 3.71(2H, s), 3.93-3.99(2H, m), 4.35(2H, dd, J = 19.3, 11.1 Hz), 5.37(2H, dd, J = 31.6, 10.1 Hz), 6.04(1H, s), 6.98(2H, dd, J = 6.4, 2.9 Hz), 7.17(4H, t, J = 3.3 Hz), 7.28-7.69(12H, m).

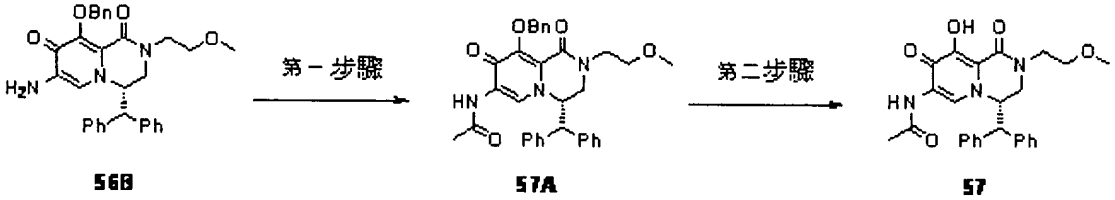
MS: m/z = 509.23 $[M+H]^+$.

第三步驟

將化合物 56B(56mg, 0.11mmol)溶解於 TFA(3mL)，於室溫攪拌 1 小時。反應混合物作甲苯共沸，獲得的殘渣使用 LCMS 分取裝置加以純化。溶出餾除溶媒，於殘渣中添加異丙基醚，濾取析出的固體。經由以異丙基醚洗淨、乾燥，獲得 7mg 之化合物 56。

MS: m/z = 420.07 $[M+H]^+$.

參考例 57



56B　　57A　　57

第一步驟

於化合物 56B(25mg, 0.049mmol)之 THF(1mL)溶液中，冰冷下，添加三乙基胺(20 uL, 0.15mmol)，接著添加無水乙酸(7.0 ul, 0.074mmol)，於室溫攪拌 15 分鐘。其次，添加 4-氟苄基胺(330mg, 1.75mmol)，攪拌 7 小時。再者，添加三乙基胺(20 uL, 0.15mmol)，接著添加無水乙酸(7.0 ul, 0.074mmol)，攪拌整夜。於反應液中添加水、乙酸乙酯、鹽水，分離乙酸乙酯層，水層以乙酸乙酯萃取。於合併的萃取液中添加硫酸鈉，過濾、濃縮，獲得呈白色固體之 18mg 之化合物 57A。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.05(3H, s), 3.09-3.14(4H, m), 3.41-3.45(3H, m), 3.95-4.02(2H, m), 4.31(1H, d, J = 11.4 Hz), 4.59(1H, d, J = 12.4 Hz), 5.36(2H, s), 7.00(2H, d, J = 4.0 Hz), 7.11-7.16(3H, m), 7.36(7H, tt, J = 14.5, 5.1 Hz), 7.62(2H, t, J = 7.3 Hz), 8.02(1H, s), 8.18(1H, s).

MS: m/z = 552.20 $[M+H]^+$.

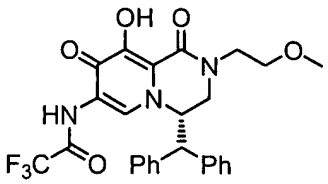
第二步驟

將化合物 57A(21mg, 0.038mmol)溶解於 TFA(3mL)，於室溫攪拌 3.5 小時。反應混合物作甲苯共沸，於獲得的殘渣中添加異丙基醚，濾取析出的固體。經由以異丙基醚洗淨、乾燥，獲得 10mg 之化合物 57。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.12(3H, s), 3.20(3H, s), 3.39-3.60(4H, m), 3.76-3.86(1H, m), 4.08(1H, dd, J = 13.7, 3.7 Hz), 4.31(1H, d, J = 11.5 Hz), 4.68(1H, dd, J = 8.5, 4.3 Hz), 6.96-7.19(4H, m), 7.30-7.44(6H, m), 8.11(1H, s).

MS: m/z =462.20 $[M+H]^+$.

參考例 58



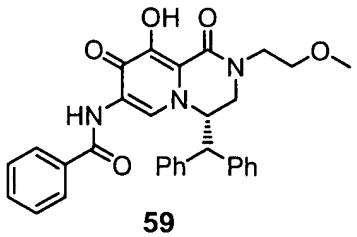
58

依據參考例 57，藉由同樣之手法合成化合物 58。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.20(3H, s), 3.41-3.54(3H, m), 3.60-3.68(2H, m), 3.73-3.85(1H, m), 4.12(1H, dt, J = 14.0, 3.5 Hz), 4.31(1H, d, J = 11.4 Hz), 4.68(1H, dd, J = 11.4, 2.6 Hz), 6.95-7.21(5H, m), 7.39(5H, dt, J = 26.9, 7.6 Hz), 7.94(1H, s), 8.88(1H, s).

MS: m/z =516.10 $[M+H]^+$.

參考例 59



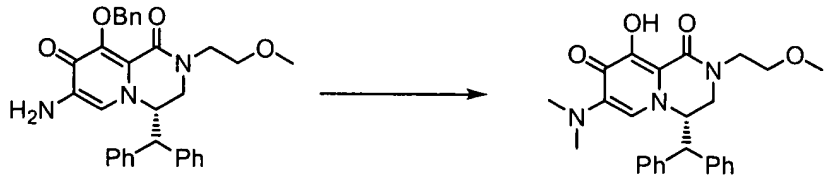
59

依據參考例 57，藉由同樣之手法合成化合物 59。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.21(3H, s), 3.43-3.63(4H, m), 3.82(1H, d, J = 14.0 Hz), 4.12(1H, dd, J = 8.3, 4.2 Hz), 4.35(1H, d, J = 11.2 Hz), 4.74(1H, d, J = 8.3 Hz), 6.90-7.18(5H, m), 7.34-7.60(8H, m), 7.82(2H, d, J = 6.8 Hz), 8.34(1H, s), 8.89(1H, s).

MS: m/z =523.21 $[M+H]^+$.

參考例 60



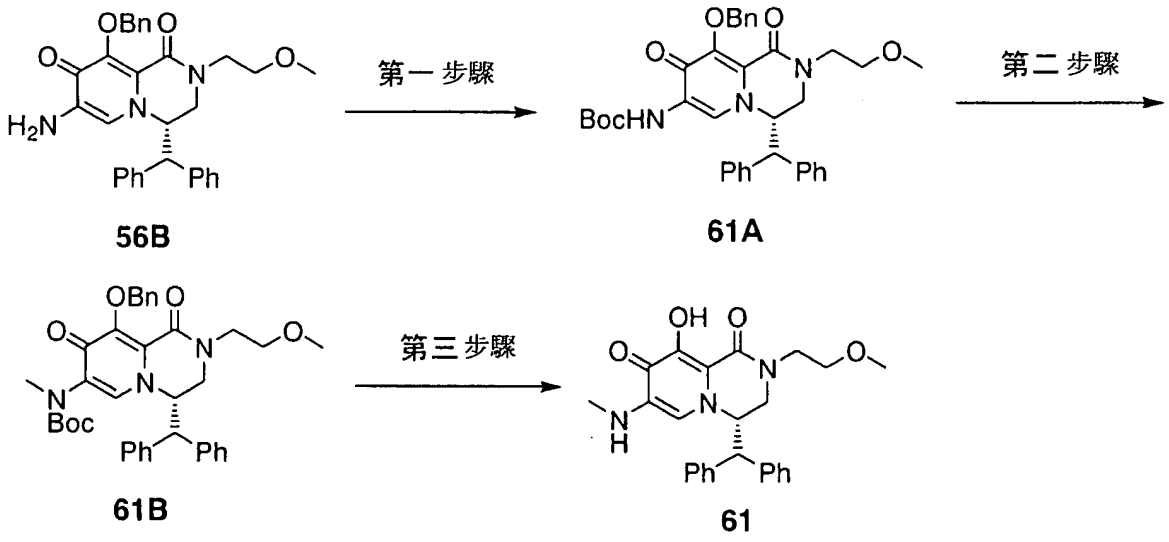
56B　　60

於化合物 56B(30mg, 0.059mmol)中添加甲酸(1.0mL, 26mmol)接著添加 37%甲醛溶液(0.5mL, 6.7mmol)，於 100℃攪拌 7 小時。將反應液作甲苯共沸，加入 DMSO，過濾不溶物後，使用 LCMS 分取裝置純化。溶出餾除溶媒，於殘渣中添加異丙基醚，濾取析出的固體。經由以異丙基醚洗淨、乾燥，獲得 3mg 之化合物 60。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.37(6H, s), 3.18(3H, s), 3.29-3.66(4H, m), 3.82(1H, d, J = 12.5 Hz), 4.06-4.15(1H, m), 4.31(1H, d, J = 11.7 Hz), 4.54(1H, d, J = 8.1 Hz), 5.97(1H, s), 7.01(2H, dd, J = 6.4, 2.8 Hz), 7.17(3H, t, J = 2.9 Hz), 7.32-7.45(6H, m).

MS: m/z = 448.15 $[M+H]^+$.

參考例 61



● 第一步驟

將化合物 56B(50mg, 0.098mmol) 溶解於 THF(1mL)，添加 Boc2O(0.068mL, 0.29mmol)接著添加 DMAP(6.0mg, 0.049mmol)，於室溫攪拌 5 小時。於反應液中加入水、乙酸乙酯，分離乙酸乙酯層，水層以乙酸乙酯萃取。於合併的萃取液中添加硫酸鈉，過濾、餾除溶媒。獲得的殘渣交付矽膠管柱層析純化。濃縮目的之劃分而獲得呈無色透明油之 20mg 之化合物 61A。

MS: m/z = 610.50 $[M+H]^+$.

● 第二步驟

將化合物 61A(20mg, 0.033mmol) 溶解於 DMF(1mL)，冰冷下，添加氫化鈉(2.6mg, 0.066mmol)，攪拌 10 分鐘後，添加碘甲烷(4.1 uL, 0.066mmol)，於室溫攪拌 1.5 小時。添加冰水、乙酸乙酯、鹽水，分離乙酸乙酯層，水層以乙酸乙酯萃取。於合併的萃取液中添加硫酸鈉，過濾、餾除溶媒。獲得的殘渣交付矽膠管柱層析純化。濃縮目的之劃分而獲得呈白色固體之 13mg 之化合物 61B。

MS: m/z = 624.25 $[M+H]^+$.

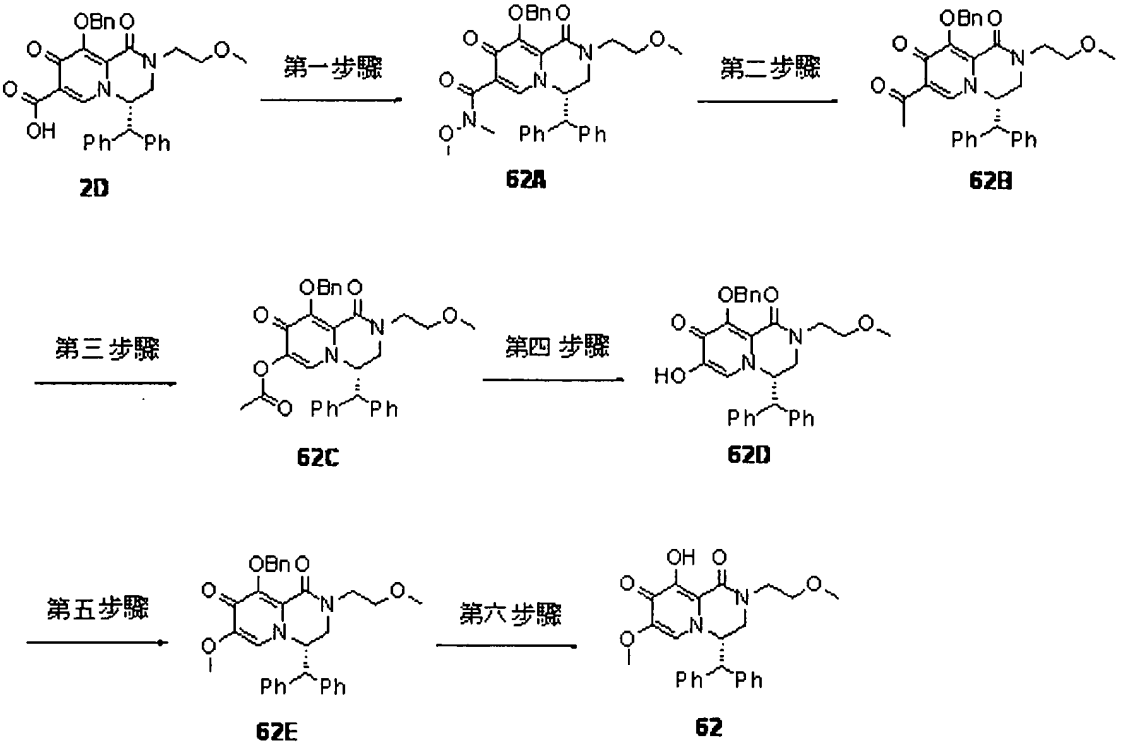
第三步驟

將化合物 61B(13mg, 0.021mmol)溶解於TFA(3mL)，於室溫攪拌3小時。將反應混合物作甲苯共沸，獲得的殘渣使用LCMS分取裝置純化。溶出餾除溶媒，於殘渣中添加異丙基醚-己烷，濾取析出的固體。經由以異丙基醚洗淨、乾燥，獲得7.5mg之化合物61。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.19(3H, s), 3.26(3H, s), 3.46-3.70(4H, m), 4.23(1H, d, J = 11.0 Hz), 4.58-4.60(1H, br m), 5.41-5.44(1H, br m), 6.28(1H, br s), 6.99(2H, br s), 7.13(3H, br s), 7.31-7.46(6H, m).

MS: m/z = 434.10 $[M+H]^+$.

參考例62



第一步驟

將化合物 2D(112mg, 0.208mmol)溶解於DMF(2mL)，冰冷下，添加三乙基胺(0.144ml, 1.04mmol)接著添加氯甲酸乙酯(0.040mL, 0.42mmol)，於室溫攪拌10分鐘後，添加 N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽(41mg, 0.42mmol)接著添加 DMAP(3mg, 0.02mmol)，於室溫攪拌1小時。於反應液中添加水、乙酸乙酯，分離乙酸乙酯層，水層以乙酸乙酯萃取。合併的萃取液中添加硫酸鈉，過濾、餾除溶媒。獲得的殘渣交付矽膠管柱層析純化。濃縮目的之劃分，而獲得呈黃色油之127mg之粗純化物62A。

MS: m/z = 582.20 $[M+H]^+$.

第二步驟

將化合物 62A(137mg, 0.236mmol)溶解於THF(8mL)，氮氣流下，於-78℃添加溴化甲基鎂之2M THF溶液(0.444ml, 0.471mmol)，一邊升溫至-50一邊攪拌30分鐘。於反應液中添加1M鹽酸(4ml)，於0℃攪拌20分鐘後，添加乙酸乙酯，分離乙酸乙酯層，水層以乙酸乙酯萃取。合併的萃取液以飽和碳酸氫鈉水溶液中和，於有機層中添加硫酸鈉，過濾、餾除溶媒。獲得的殘渣交付矽膠管柱層析純化。濃縮目的之劃分而獲得呈黃色油之67mg之化合物62B。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.55(3H, s), 3.01-3.14(1H, m), 3.16(3H, s), 3.37-3.54(3H, m), 3.91-4.07(2H, m), 4.28(1H, d, J = 11.3 Hz), 4.50-4.60(1H, m), 5.42(2H, d, J = 1.2 Hz),

6.97-6.99(2H, m), 7.14-7.17(4H, m), 7.31-7.45(8H, m), 7.65(2H, d, J = 6.5 Hz).

MS: m/z = 537.20 $[M+H]^+$.

第三步驟

將化合物 62B(67mg, 0.13mmol)溶解於二氯甲烷(4mL)，氮氣流下，於 0℃添加 mCPBA(32mg, 0.19mmol)，於室溫攪拌 3 小時。冰冷反應液，並添加硫代硫酸鈉水溶液、乙酸乙酯，分離乙酸乙酯層，水層以乙酸乙酯萃取。合併的萃取液以飽和碳酸氫鈉水溶液中和，於有機層中添加硫酸鈉，經過濾、餾除溶媒，獲得 64mg 之化合物 62C。

MS: m/z = 553.23 $[M+H]^+$.

第四步驟

將化合物 62C(64mg, 0.12mmol)溶解於乙醇(8mL)，加熱回流 4 小時。濃縮反應液，獲得的殘渣交付矽膠管柱層析純化。濃縮目的之劃分而獲得 42mg 之化合物 62D。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.93-3.09(1H, m), 3.16(3H, s), 3.33-3.53(4H, m), 3.90-4.07(2H, m), 4.29-4.47(2H, m), 5.41(2H, q, J = 10.4 Hz), 6.34(1H, s), 6.95-6.99(2H, m), 7.12-7.21(4H, m), 7.33-7.42(8H, m), 7.64(2H, d, J = 6.9 Hz).

MS: m/z = 511.21 $[M+H]^+$.

第五步驟

將化合物 62D(41mg, 0.080mmol)溶解於DMF(1mL)，冰冷下，添加氫化鈉(6.4mg, 0.16mmol)，攪拌10分鐘後，添加碘甲烷(0.010ml, 0.16mmol)，並於室溫攪拌1.5小時。於反應液中添加冰水、乙酸乙酯，分離乙酸乙酯層，水層以乙酸乙酯萃取。於合併的萃取液中添加硫酸鈉，過濾、餾除溶媒。獲得的殘渣交付矽膠管柱層析純化。濃縮目的之劃分而獲得呈白色固體之41mg之化合物 62E。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.99-3.09(1H, m), 3.16(3H, s), 3.25(3H, s), 3.32-3.38(1H, m), 3.42-3.50(2H, m), 3.94-4.03(2H, m), 4.28(1H, d, J = 11.3 Hz), 4.43(1H, br s), 5.40(2H, dd, J = 28.3, 10.2 Hz), 6.01(1H, s), 6.90-7.19(5H, m), 7.28-7.44(8H, m), 7.66(2H, d, J = 6.4 Hz).

MS: m/z = 525.21 $[M+H]^+$.

第六步驟

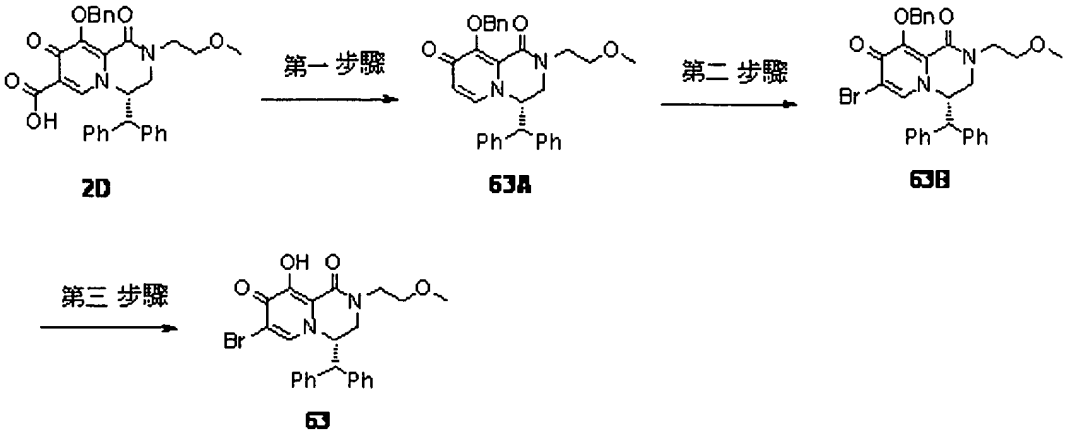
將化合物 62E(40mg, 0.076mmol)溶解於TFA(3mL)，於室溫攪拌30分鐘。將反應混合物作甲苯共沸，獲得的殘渣使用LCMS分取裝置純化。溶出餾除溶媒，於殘渣中加入乙酸乙酯-異丙基醚-己烷，濾取析出的固體。經由以異丙基醚洗淨、乾燥，獲得呈桃色固體之7.1mg之化合物 62。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.17(3H, s), 3.22(3H, s), 3.40-3.53(4H, m), 3.63-3.71(1H, m), 4.24(1H, d, J = 11.5

Hz), 4.45(1H, d, J = 13.3 Hz), 4.60(1H, d, J = 11.2 Hz), 6.08(1H, d, J = 11.7 Hz), 6.96-6.99(2H, br m), 7.13-7.17(3H, m), 7.30-7.43(5H, m).

MS: m/z = 435.15 $[M+H]^+$.

參考例 63



第一步驟

將化合物 2D(164mg, 0.304mmol)溶解於二苯基醚(1mL)，使用微波裝置，於 245℃攪拌 1 小時後，將反應液交付矽膠管柱層析純化。濃縮目的之劃分而獲得呈茶色固體之 72mg 之化合物 63A。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.92-3.01(1H, m), 3.16(3H, s), 3.32-3.50(3H, m), 3.90-4.46(4H, m), 5.42(2H, dd, J = 26.1, 10.3 Hz), 5.94(1H, d, J = 7.4 Hz), 6.28(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.96-6.99(2H, m), 7.15-7.19(3H, m), 7.28-7.44(8H, m), 7.62-7.65(2H, m).

MS: m/z = 495.21 $[M+H]^+$.

第二步驟

於化合物 63A(21mg, 0.042mmol)之二氯甲烷(4mL)溶液中添加 NBS(11mg, 0.062mmol)，加熱回流 1 小時。

放冷反應液後，交付矽膠管柱層析純化。濃縮目的之劃分而獲得呈白色固體之 26mg 之化合物 63B。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.01-3.09(1H, m), 3.16(3H, s), 3.35-3.53(3H, m), 3.92-4.47(4H, m), 5.41(2H, dd, J = 32.6, 10.0 Hz), 6.72(1H, s), 6.97-7.00(2H, br m), 7.20-7.22(3H, m), 7.30-7.46(8H, m), 7.66-7.70(2H, m).

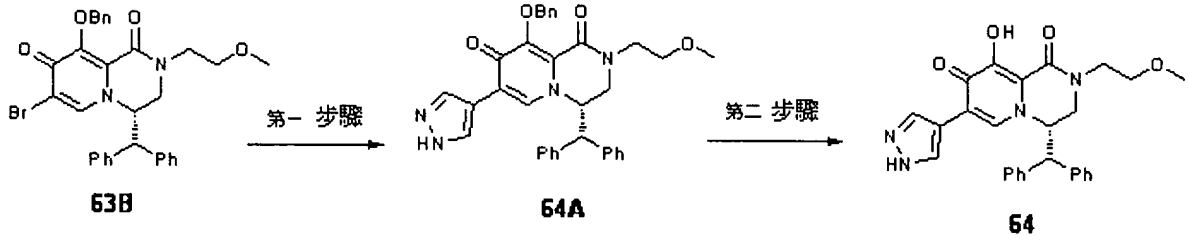
MS: m/z = 573.20 $[M+H]^+$.

第三步驟

將化合物 63B(10mg, 0.017mmol)溶解於 TFA(3mL)，於室溫攪拌 50 分鐘。將反應混合物作甲苯共沸，於獲得的殘渣中添加異丙基醚，濾取析出的固體。經由以異丙基醚洗淨、乾燥，獲得橙色固體之 1.4mg 之化合物 63。

MS: m/z = 483.15 $[M+H]^+$.

參考例 64



第一步驟

於化合物 63B(20mg, 0.035mmol)之 DMF 溶液(2mL)中添加吡唑-4-硼酸頻哪醇(pinacol)酯(36mg, 0.19mmol)接著添加碳酸鉀(29mg, 0.21mmol)後，氮氣環境下，添加肆三苯基膦鈀(24mg, 0.021mmol)，於 110℃攪拌 8.5 小時。濃縮反應液後，添加乙酸乙酯、甲醇，除去不溶物。

濃縮濾液，獲得的殘渣交付矽膠管柱層析純化。濃縮目的之劃分而獲得呈白色固體之 18mg 之化合物 64A。

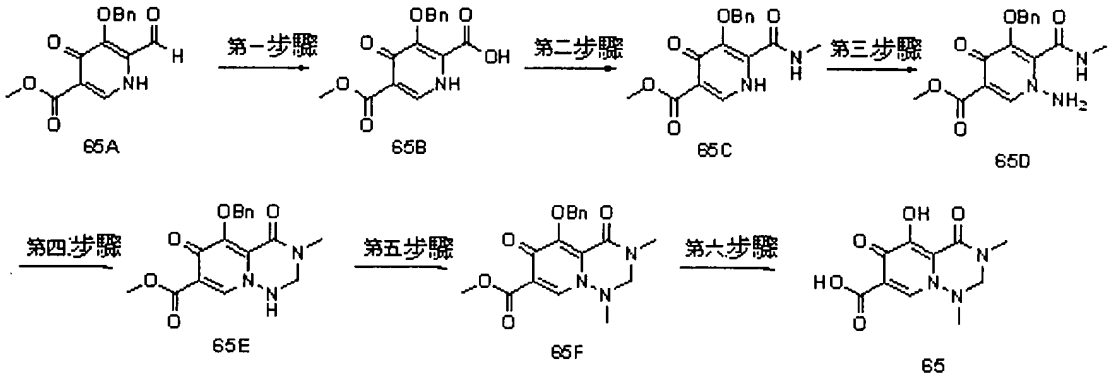
MS: m/z = 561.30 $[M+H]^+$.

第二步驟

將化合物 64A(14mg, 0.025mmol) 溶解於 TFA(2mL)，於室溫攪拌 30 分鐘。將反應混合物作甲苯共沸，獲得的殘渣使用 LCMS 分取裝置純化。溶出餾除溶媒，於殘渣中添加異丙基醚，濾取析出的固體。經由以異丙基醚洗淨、乾燥，獲得呈橙色固體之 1.1mg 之化合物 64。

MS: m/z = 471.20 $[M+H]^+$.

參考例 65



第一步驟

將化合物 65A(WO2006/088173, 20.0 g, 69.6mmol)之 THF(1.1 L)溶液於水浴上保持於 25℃，歷經 30 分鐘逐滴添加亞氯酸鈉(25.2 g, 278mmol)、醯胺硫酸(27.0 g, 278mmol)之水(378mL)溶液。反應液於同溫度攪拌 1 小時後，減壓濃縮。於殘渣中添加冰水(100mL)、二乙基醚(100mL)，過濾析出的固體。獲得的粗純化物以水及二乙基醚洗淨，獲得呈白色固體之 20.3 g 之化合物 65B。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.74(3H, s), 5.11(2H, s), 7.31-7.38(3H,m), 7.48(2H, d, J = 7.2 Hz), 8.11(1H, s), 12.07(1H, brs).

第二步驟

將化合物 65B(2.0 g, 6.59mmol)溶解於DMF(340mL)，添加 HATU(2.76 g, 7.25mmol)、甲基胺(2mol/L THF 溶液, 3.63mL, 7.25mmol)、三乙基胺(9.89mmol)並於室溫攪拌 5 小時。將反應液分配於乙酸乙酯-水。分離乙酸乙酯層，水層以乙酸乙酯萃取 1 次。合併的萃取液以水、飽和食鹽水洗淨後乾燥。餾除溶媒，獲得呈白色固體之 1.66 g 之化合物 65C 的粗純化物。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.38(3H, brs), 3.75(3H, s), 5.37(2H, s), 7.34-7.44(5H,m), 8.10(1H, s), 8.38(1H, s), 11.84(1H, brs).

第三步驟

於化合物 65C(1.2g, 3.79mmol)之 DMF(20mL)溶液中添加碳酸鉀(1.04 g, 7.59mmol)、O-(2,4-二硝基苯基)羥基胺(831mg, 4.17mmol)，於室溫攪拌 3 小時。於反應液中加入水，濾取析出的固體，經由以水洗淨，獲得 1.0 g 之化合物 65D 之粗純化物。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.74(3H,s), 3.83(3H, brs), 5.05(2H, s), 6.46(2H, brs), 7.31-7.38(5H, m), 8.20(1H, s), 8.52(1H, brs).

第四步驟

於化合物 65D(1.0 g, 3.02mmol)之 DMF(10mL)溶液中，室溫下，添加三聚甲醛(109mg, 3.62mmol)、乙酸(0.017ml, 0.302mmol)，於 105℃攪拌 2 小時。將反應液冷卻至 0℃，添加碳酸銫(3.44 g, 10.6mmol)，於室溫攪拌 1 小時。於反應液中添加水，分配於乙酸乙酯-水。有機層以飽和食鹽水洗淨、乾燥。餾除溶媒，獲得 120mg 之化合物 65E。

MS: m/z = 344 $[M+H]^+$.

第五步驟

於化合物 65E(17.0mg, 0.05mmol)之 DMF(1mL)溶液中添加碳酸銫(81.4mg, 0.25mmol)、甲基胺(2mol/L THF 溶液, 0.125ml, 0.25mmol)，於室溫攪拌 5 小時。過濾反應液，濾液以 LCMS 分取純化，獲得化合物 65F。

MS: m/z = 358 $[M+H]^+$.

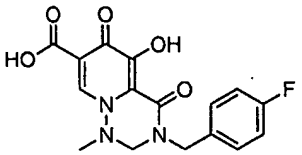
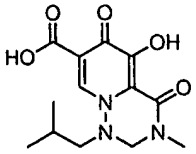
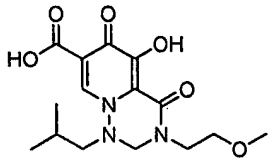
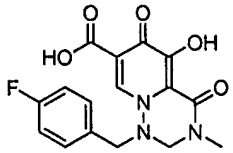
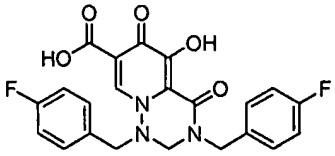
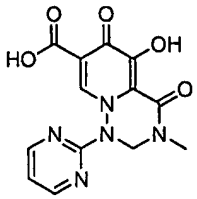
第六步驟

於化合物 65F 之 DMF(0.5mL)溶液中，添加 2N 氫氧化鈉水溶液(0.2mL)，於室溫攪拌 2 小時。於反應液中添加離子交換樹脂 DOWEX(50W-X8)，過濾、以 DMF 洗淨。濃縮濾液後，添加三氟乙酸(0.5mL)，於 80℃攪拌 4 小時。濃縮反應液後，添加水、氯仿並將有機層分離。濃縮有機層後，以 LCMS 分取純化，獲得 6.47mg 之化合物 65。

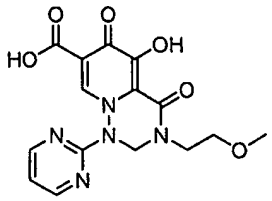
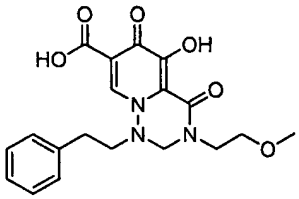
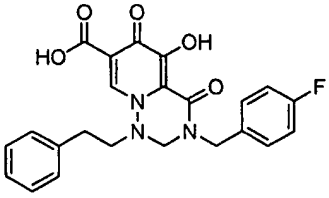
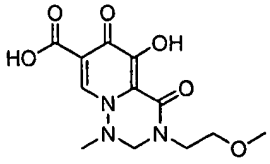
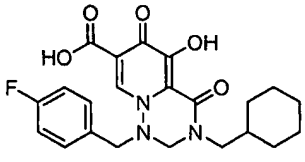
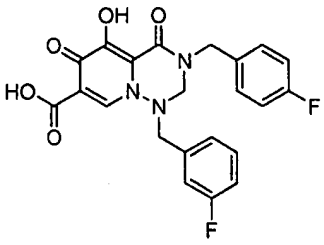
MS: m/z = 254 $[M+H]^+$.

依據參考例 65，藉由同樣之手法合成以下之表 10~14 所示的參考例化合物 66~92。

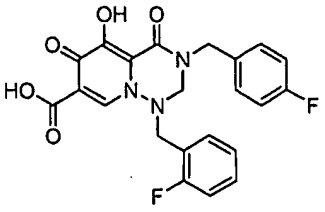
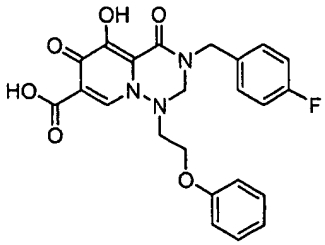
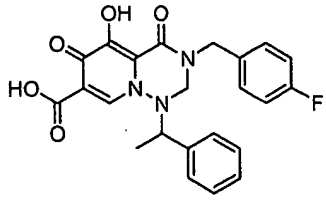
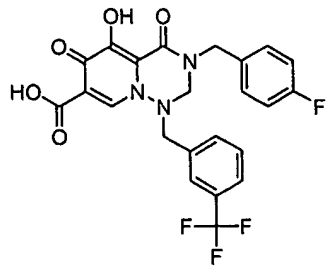
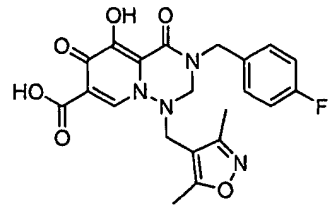
[表 10]

参考例	構造	MS
参考例 66		348
参考例 67		296
参考例 68		340
参考例 69		348
参考例 70		442
参考例 71		318

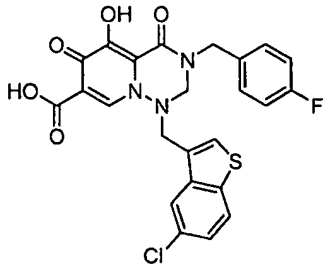
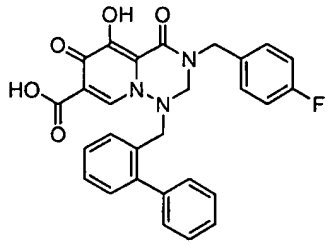
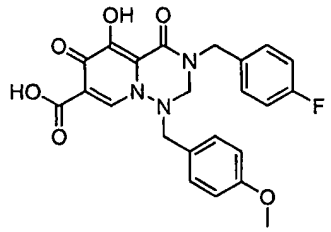
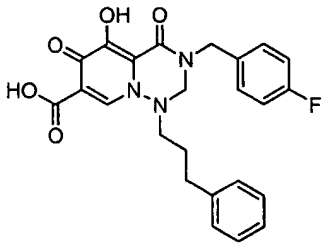
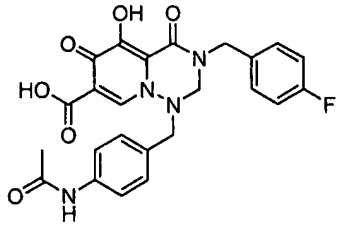
[表 11]

参考例	構造	MS
参考例 72		362
参考例 73		388
参考例 74		438
参考例 75		298
参考例 76		430
参考例 77		442

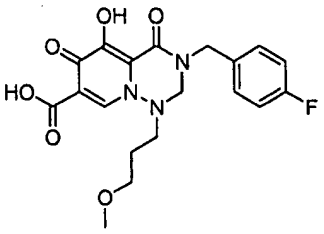
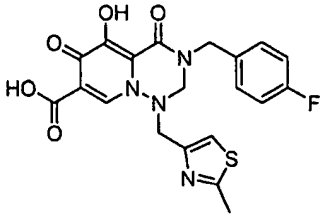
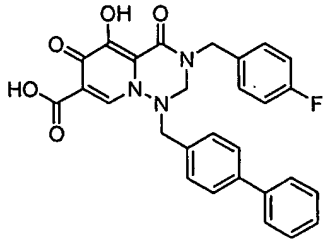
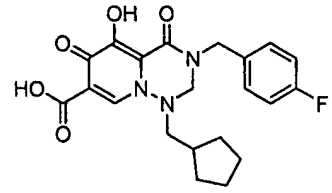
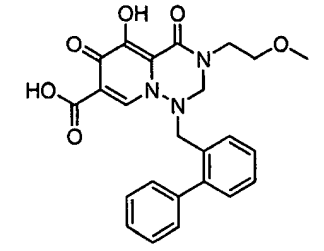
[表 12]

参考例	構造	MS
参考例 78		442
参考例 79		454
参考例 80		438
参考例 81		492
参考例 82		443

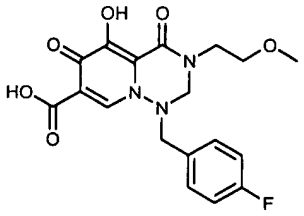
[表 13]

参考例	構造	MS
参考例 83		513
参考例 84		500
参考例 85		454
参考例 86		452
参考例 87		480

[表 14]

参考例	構造	MS
参考例 88		406
参考例 89		445
参考例 90		500
参考例 91		416
参考例 92		450

參考例 93

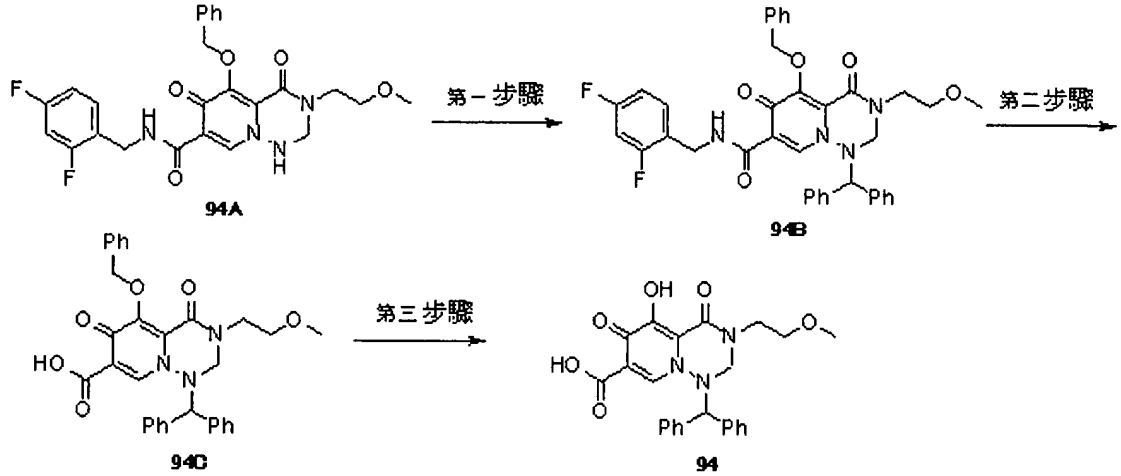


93

依據參考例 65，藉由同樣之手法合成化合物 93。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.34(3H, s), 3.57-3.68(2H, m), 3.73(2H, br s), 4.18(2H, s), 4.75(2H, br s), 7.06-7.12(2H, m), 7.21-7.24(2H, m), 8.10(1H, s), 11.96(1H, br s), 14.52(1H, brs).

參考例 94



第一步驟

使用化合物 94A（WO2007/049675），藉由與參考例 65 第五步驟同樣之手法來合成化合物 94B。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.00-3.09(1H, m), 3.18(3H, s), 3.44(2H, dd, J = 7.55, 2.82 Hz), 4.02-4.08(1H, m), 4.44-4.59(3H, m), 4.86(1H, d, J = 13.57 Hz), 5.25(1H, s), 5.36(2H, dd, J = 14.87, 9.99 Hz), 6.74-6.84(2H, m), 7.09-7.60(16H, m), 7.90(1H, s), 10.07(1H, t, J = 5.87 Hz).

第二步驟

於化合物94B(1.1 g, 1.655mmol)之MeCN(20ml)溶液中，氮氣流下於室溫添加 DMAP(202mg, 1.655mmol)及Boc2O(20ml, 86mmol)，加熱回流 5 小時。再添加Boc2O(20ml, 86mmol)，加熱回流5小時。減壓濃縮後，於此殘渣中，添加乙醇(20.00ml)及氫氧化鈉水溶液(40%, 25ml)，於室溫攪拌5小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯-水，將水層作成酸性。以乙酸乙酯(2 x 200mL)萃取後，有機層以飽和食鹽水洗淨。以硫酸鎂乾燥後、減壓餾除溶媒。粗生成物經矽膠管柱層析純化(CHCl3/MeOH 20:1)，獲得化合物94C。(750mg、63%)

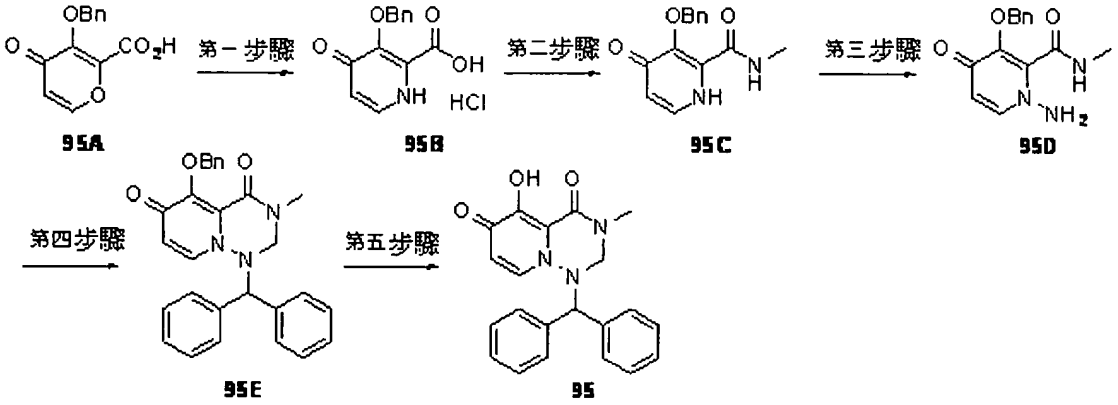
^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.13(3H, s), 3.25-3.34(3H, m), 3.79(1H, d, J = 13.73 Hz), 4.42(1H, d, J = 14.03 Hz), 5.11-5.27(3H, m), 5.48(1H, s), 7.18-7.21(5H, m), 7.33-7.49(6H, m), 7.56-7.58(2H, m), 7.74(2H, d, J = 7.32 Hz), 8.01(1H, s).

第三步驟

使用化合物94C，藉由與參考例12第十步驟同樣之手法合成化合物94。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.13(3H, s), 3.41-3.56(4H, m), 4.50(1H, d, J = 13.57 Hz), 5.21(1H, d, J = 13.42 Hz), 5.58(1H, s), 7.16-7.50(8H, m), 7.72(2H, d, J = 7.32 Hz), 7.93(1H, s), 12.12(1H, s).

參考例 95



第一步驟

使化合物 95A(WO2006/116764, 1g, 4.06mmol)溶解於 28%氨水，室溫下，攪拌 12 小時。濃縮反應液後，獲得的殘渣以 2N 鹽酸中和，使析出的固體懸浮於乙酸乙酯，濾取、乾燥，獲得 1.14 g(收率 100%)之化合物 95B。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 5.14(2H, s), 7.31(1H, d, J = 6.6 Hz), 7.34-7.41(3H, m), 7.45-7.51(2H, m), 8.17(1H, d, J = 6.6 Hz).

第二步驟

於上述化合物 95B(3.00 g, 10.65mmol)之 DMF(10ml)溶液，室溫下，添加 WSC HCl(3.06 g, 15.98mmol)及 HOBt(1.58 g, 11.7mmol)並攪拌 10 分鐘，逐滴添加甲基胺 33wt.%乙醇溶液(1.50 g, 15.98mmol)。反應液於同溫度攪拌 2 小時後，添加水，並以氯仿萃取 5 次。萃取液以硫酸鈉乾燥，餾除溶媒後，將獲得的油狀物交付矽膠層析而純化。自乙酸乙酯-MeOH(6:4, v/v)溶出的劃分獲得呈固體之 2.62 g(收率 95%)之化合物 95C。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.77(3H, d, J = 4.8 Hz), 5.49(2H, s), 6.57(1H, d, J = 6.9 Hz), 7.25-7.43(5H, m),7.48(1H, t, J = 6.0 Hz), 8.23(1H, brs), 9.77(1H, brs).

第三步驟

於上述化合物 95C(2.62 g, 10.14mmol)之 DMF(10ml)溶液中，室溫下，使碳酸鉀(4.20 g, 30.42mmol)懸浮並攪拌 5 分鐘後，添加 O-(2,4-二硝基苯基)羥基胺(3.03 g, 15.21mmol)，於同溫度攪拌 3 小時。於反應液中添加水，以氯仿萃取 5 次，萃取液以硫酸鈉乾燥。餾除溶媒後，將獲得的油狀物交付矽膠層析而純化。自以乙酸乙酯-MeOH(6:4, v/v)溶出的劃分獲得呈固體之 1.41 g(收率 51%)之化合物 95D。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.62(3H, d, J = 5.1 Hz), 5.06(2H, s), 5.22(2H, s), 6.18(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.25-7.36(5H, m), 5.89(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.57(1H, q, J = 5.1 Hz).

第四步驟

於上述化合物 95D(1.0 g, 3.66mmol)之甲苯(10ml)溶液中添加三聚甲醛(109.9mg, 3.66mmol)及乙酸(22mg, 0.37mmol)，於 100 ℃加熱攪拌 40 分鐘。冷卻後，餾除溶媒，未純化殘留物並溶解於 DMF(10ml)，冰冷下，添加碳酸銫(3.58 g, 10.98mmol)，攪拌 10 分鐘。於反應液中添加二苯基溴甲烷(1.36 g, 5.49mmol)，室溫下攪拌 3 小時後，添加水並以乙酸乙酯萃取 3 次。將萃取液水洗 3 次後，以硫酸鈉乾燥。餾除溶媒，將獲得的油狀物交付矽膠層析而純化。自以乙酸乙酯-MeOH(9:1, v/v)溶出的劃分獲得呈固體之 1.26 g(收率 71%)之化合物 95E。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.91(3H, s), 4.26(1H, d, J = 13.2 Hz), 4.77(1H, d, J = 13.2 Hz), 5.12(1H, s), 5.42(1H, J = 13.2 Hz), 5.45(1H, d, J = 13.2 Hz), 5.82(1H, J = 7.5 Hz), 6.71(1H, d, J = 7.5 Hz), 7.10-7.23(5H, m), 7.27-7.46(6H, m), 7.52(2H, d, J = 6.9 Hz), 7.60-7.64(2H, m).

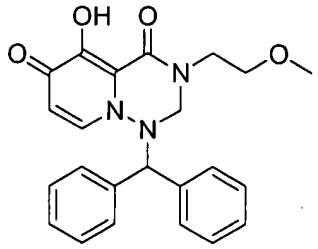
第五步驟

使上述化合物 95E(100mg, 0.221mmol)溶解於三氟乙酸(2ml)，室溫下攪拌 1 小時。餾除溶媒，使殘渣溶解於二氯甲烷(2ml)，以飽和碳酸氫鈉水中和。獲得的溶液以檸檬酸水溶液作成酸性，分離有機層。水層以二氯甲烷萃取 1 次，水洗合併的有機層後，以硫酸鈉乾燥。餾除溶媒後，獲得的固體以二異丙基醚洗淨，獲得 50mg(收率 63%)之化合物 95。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.95(3H, s), 4.36(1H, d, J = 13.2 Hz), 4.95(1H, d, J = 13.2 Hz), 5.22(1H, s), 5.71(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.75(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.21(5H, br s), 7.33-7.47(4H, m), 7.55(2H, d, J = 6.6 Hz).

依據參考例 95，藉由同樣之手法合成以下之化合物。

參考例 96

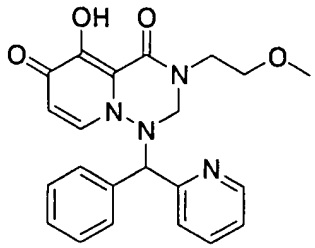


96

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.12-3.18(1H, m), 3.21(3H, s), 3.38-3.52(2H, m), 3.81(1H, ddd, J = 3.3 Hz, 4.2 Hz, 14.1

Hz), 4.52(1H, d, J = 13.2 Hz), 5.00(1H, d, J = 13.2 Hz), 5.28(1H, s), 5.71(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.74(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.14-7.21(5H, m), 7.32-7.46(3H, m), 7.53(2H, d, J = 7.5 Hz).

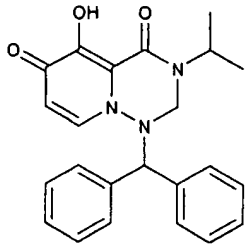
参考例 97



97

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.99-3.06(0.54H, m), 3.18-3.23(3.9H, m), 3.42-3.54(2.5H, m), 3.86-3.91(0.42H, m), 4.03-4.08(0.58H, m), 4.37(0.58H, d, J = 13.5 Hz), 4.54(0.42H, d, J = 13.8 Hz), 4.98(0.58H, d, J = 13.5 Hz), 5.08(0.42H, d, J = 13.8 Hz), 5.36(0.58H, s), 5.43(0.42H, s), 5.70-5.77(1H, m), 6.77(0.42H, d, J = 7.5 Hz), 6.94(0.58H, d, J = 7.8 Hz), 7.08-7.53(6H, m), 7.60-7.78(2H, m), 8.55(0.58H, d, J = 4.2 Hz), 8.72(0.42H, d, J = 3.9 Hz).

参考例 98

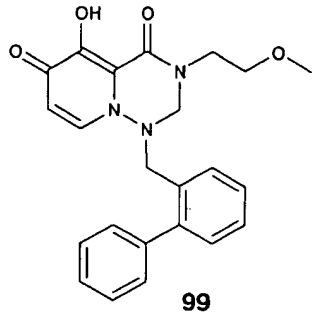


98

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.930(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.09(3H, d, J = 6.9 Hz), 4.58(1H, d, J = 12.6 Hz), 4.79(1H, d, J =

12.6 Hz), 4.83-4.90(1H, m), 5.20(1H, s), 5.67(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.66(1H, d, J = 7.5 Hz), 7.07-7.09(2H, m), 7.13-7.19(3H, m), 7.34-7.46(3H, m), 7.52(1H, d, J = 7.5 Hz).

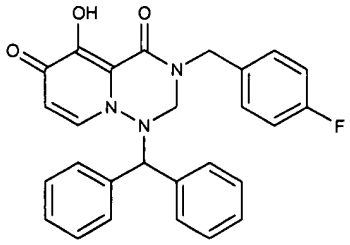
參考例 99



99

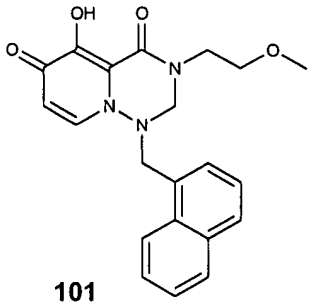
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.30(3H, s), 3.49(1H, brs), 3.54-3.56(2H, m), 3.73(1H, brs), 4.11(2H, brs), 4.25(1H, brs), 4.78(1H, brs), 6.00(1H, d, J = 7.5 Hz), 8.33(1H, d, J = 7.5 Hz), 7.19-7.24(3H, m), 7.34-7.37(2H, m), 7.38-7.48(4H, m).

參考例 100



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 4.32(1H, d, J = 14.7 Hz), 4.41(1H, d, J = 12.9 Hz), 4.69(1H, d, J = 14.7 Hz), 4.88(1H, d, J = 12.9 Hz), 4.97(1H, s), 5.68(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.70(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.91-6.98(2H, m), 7.05-7.08(2H, m), 7.12-7.20(7H, m), 7.30-7.32(4H, m).

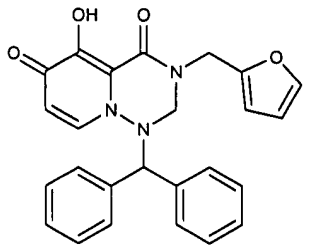
參考例 101



101

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.35(3H, s), 3.66-3.69(3H, m), 3.89(1H, brs), 4.51(1H, brs), 4.64(2H, brs), 5.05(1H, brs), 5.89(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.58(1H, d, J = 7.5 H), 7.11(1H, d, J = 7.2 Hz), 7.26-7.40(1H, m), 7.54-7.62(2H, m), 7.86-7.93(2H, m), 8.13(1H, d, J = 8.4 Hz).

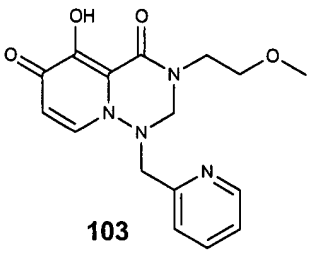
參考例 102



102

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 4.54(1H, d, J = 12.9 Hz), 4.56(2H, s), 4.94(1H, d, J = 12.9 Hz), 5.14(1H, s), 5.68(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.20(1H, d, J = 3.0 Hz), 6.25-6.27(1H, m), 6.72(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.10-7.37(11H, m).

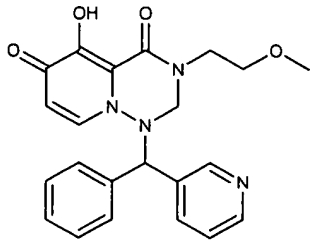
參考例 103



103

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.33(3H, s), 3.63-3.66(2H, m), 3.75(2H, brs), 4.27(2H, brs), 4.67(1H, brs), 5.00(1H, brs), 6.09(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.99(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.18(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.27-7.32(1H, m), 7.66-7.71(1H, m), 8.63-8.65(1H, m).

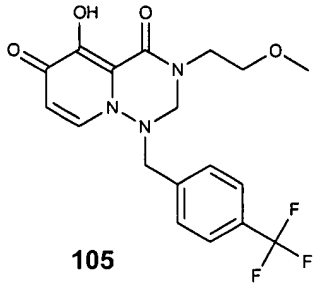
參考例 104



104

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.12-3.22(1H, m), 3.21(3H, m), 3.38-3.55(3H, m), 3.74-3.80(0.55H, m), 3.87-3.94(0.44H, m), 4.46-4.54(1H, m), 5.00-5.07(1H, m), 5.30-5.39(1H, m), 5.70(0.55H, d, J = 7.5 Hz), 5.77(0.45H, d, J = 7.5 Hz), 6.74(0.55H, d, J = 7.8 Hz), 6.81(0.45H, d, J = 7.8 Hz), 7.11-7.54(7.45H, m), 7.90(0.55H, d, J = 7.8 Hz), 8.459-8.783(2H, m).

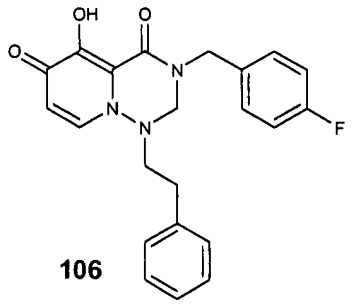
參考例 105



105

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.34(3H, s), 3.65-3.70(4H, m), 4.18(1H, brs), 4.21(1H, brs), 4.48(1H, brs), 4.98(1H, brs), 6.12(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.97(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.36(1H, d, J = 7.5 Hz), 7.49(1H, t, J = 7.8 Hz), 7.61-7.66(2H, m).

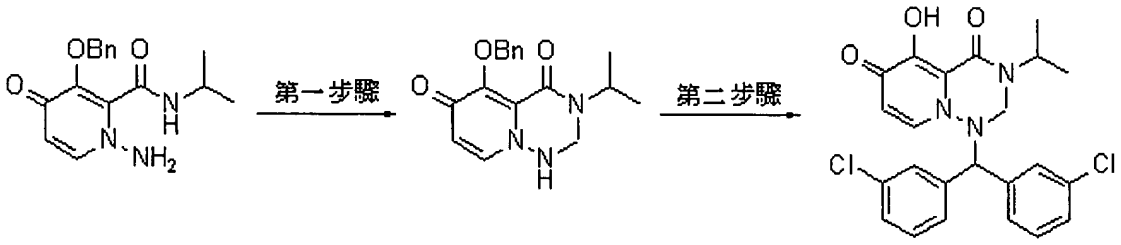
參考例 106



106

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.54(2H, t, J = 7.5 Hz), 3.01(2H, t, J = 7,5 Hz), 4.38(2H, brs), 4.77(2H, brs), 6.27(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.96-7.00(2H, m), 7.04-7.09(3H, m), 7.19-7.33(5H, m).

參考例 107



107A　　107B　　107

第一步驟

於依據化合物 95D 之合成法所合成的化合物 107A(3.0 g, 9.96mmol)之 DMF(30ml)溶液中，添加三聚甲醛(299mg, 9.96mmol)及乙酸(1ml)，於 120℃加熱攪拌 4 小時。餾除溶媒後，於殘渣中添加乙酸乙酯-二異丙基醚並濾取析出的固體，獲得 2.85 g(收率 91%)之化合物 107B。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.19(6H, J = 6.6 Hz), 4.34(2H, J = 7.5 Hz), 4.72-4.86(1H, m), 5.30(2H, s), 5.49(1H, t, J = 7.5 Hz), 6.36(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.26-7.35(4H, m), 7.37(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.55-7.58(2H, m).

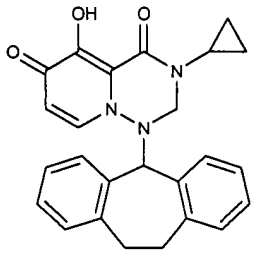
第二步驟

於化合物 107B(100mg, 0.319mmol)之乙酸(2ml)溶液中，室溫下，添加 96%硫酸(0.5ml)及雙(3-氯苯基)甲醇(242.3mg, 0.957mmol)，於 80℃攪拌 2 小時。將反應液冷卻至室溫後，添加水，以乙酸乙酯萃取 3 次。水洗有機層 1 次後，以硫酸鈉乾燥。餾除溶媒後，於殘渣添加二異丙基醚，濾取析出的固體，獲得 42mg(收率 29%)之化合物 107。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.953(3H, d, J = 3.9 Hz), 1.12(3H, d, J = 4.2 Hz), 4.51(1H, 13.5 Hz), 4.83(1H, d, J = 13.5 Hz), 4.83-4.92(1H, m), 5.18(1H, s), 5.74(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.73(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.90(1H, d, J = 7.5 Hz), 7.12(2H, dd, J = 7.2 Hz, 8.1 Hz), 7.19-7.22(1H, m), 7.37-7.41(3H, m), 7.55(1H, s).

依據參考例 107，藉由同樣之手法合成以下之化合物。

參考例 108

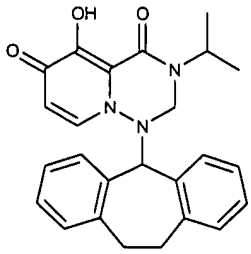


108

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.465-0.549(1H, m), 0.642-0.738(1H, m), 0.754-0.907(2H, m), 2.71-2.79(1H, m), 2.86(1H, ddd, J = 4.8 Hz, 5.7 Hz, 14.7 Hz), 3.01(2H, ddd, J = 4.2 Hz, 16.0 Hz, 16.8 Hz), 3.88(1H, ddd, J = 4.8

Hz, 5.1 Hz, 16.8 Hz), 4.08-4.14(1H, m), 4.16(1H, d, J = 12.9 Hz), 4.70(1H, d, J = 12.9 Hz), 4.96(1H, s), 5.75(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.58(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.61(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.92(1H, dd, J = 6.0 Hz, 7.5 Hz), 7.11-7.80(6H, m).

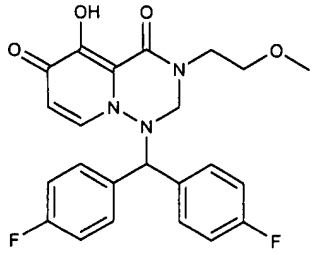
参考例 109



109

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.14(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.18(3H, d, J = 6.9 Hz), 2.82(1H, ddd, J = 4.5 Hz, 4.8 Hz, 14.1 Hz), 3.08(1H, ddd, J = 4.2 Hz, 13.2 Hz, 17.7 Hz), 3.53(1H, ddd, J = 4.2 Hz, 4.5 Hz, 17.7 Hz), 4.27(1H, d, J = 12.9 Hz), 4.26-4.37(1H, m), 4.62-4.71(1H, m), 4.68(1H, d, J = 12.9 Hz), 5.05(1H, s), 5.71(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.63(2H, d, J = 7.2 Hz), 6.90(1H, t, J = 7.5 Hz), 7.08-7.63(6H, m).

参考例 110

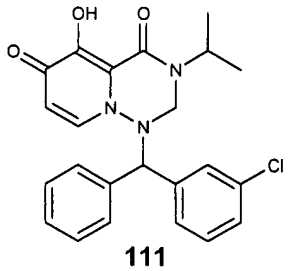


110

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.16-3.28(1H, m), 3.22(3H, s), 3.46-3.50(2H, m), 3.86(1H, ddd, J = 3.6 Hz, 3.6 Hz, 14.4 Hz), 4.47(1H, d, J = 13.2 Hz), 5.01(1H, d, J = 13.2 Hz), 5.30(1H, s), 5.76(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.72(1H, d, J = 7.5

Hz), 6.90(2H, t, J = 8.4 Hz), 7.06-7.18(4H, m), 7.51(2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.7 Hz).

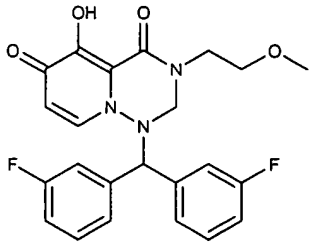
参考例 111



111

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.903(1.3H, d, J = 6.9 Hz), 0.982(1.5H, d, J = 6.6 Hz), 1.08-1.14(3.2H, m), 4.55(1H, dd, J = 13.2 Hz, 16.5 Hz), 4.78-4.93(2H, m), 5,20(1H, s), 5.66(0.58H, d, J = 7.5 Hz), 5.75(0.42H, d, J = 7.5 Hz), 6.67(0.55H, d, J = 7.5 Hz), 6.73(0.45H, d, J = 7.5 Hz), 6.92(0.45H, d, J = 7.2 Hz), 7.04-7.59(8.6H, m).

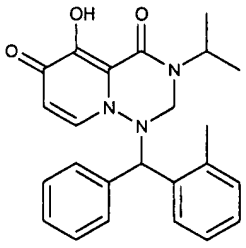
参考例 112



112

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.22(3H, s), 3.24-3.32(1H, m), 3.47-3.50(2H, m), 3.84(1H, ddd, J = 3.3 Hz, 3.9 Hz, 14.4 Hz), 4.51(1H, d, J = 13.5 Hz), 5.03(1H, d, J = 13.5 Hz), 5.32(1H, s), 5.77(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.80(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.84(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.93(2H, t, J = 8.4 Hz), 7.06-7.20(2H, m), 7.25-7.29(2H, m), 7.39-7.47(1H, m).

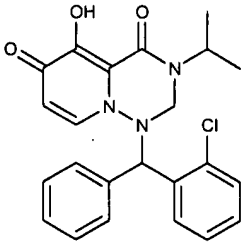
參考例 113



113

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.88(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.10(3H, d, J = 6.6 Hz), 2.10(3H, s), 4.62-4.69(1H, m), 4.79-4.92(2H, m), 5.32(1H, s), 5.64(0.74H, 7.5 Hz), 5.72(0.26H, d, J = 7.5 Hz), 6.61(0.74H, d, J = 7.8 Hz), 6.82(0.26H, d, J = 7.8 Hz), 6.96-7.52(8.26H, m), 7.48(0.74H, d, J = 7.5 Hz).

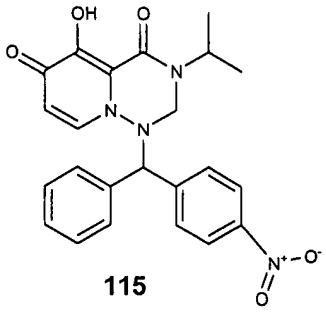
參考例 114



114

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.976(2H, d, J = 6.9 Hz), 1.09-1.14(3H, m), 5.63(0.74H, d, J = 7.8 Hz), 5.65(0.74H, s), 5.73(0.26H, d, J = 7.8 Hz), 6.20(0.26H, s), 6.65(0.74H, d, J = 7.8 Hz), 6.79(0.26H, d, J = 7.8 Hz), 7.05-7.24(4.26H, m), 7.31-7.56(4H, m), 8.02(0.74H, d, J = 6.3 Hz).

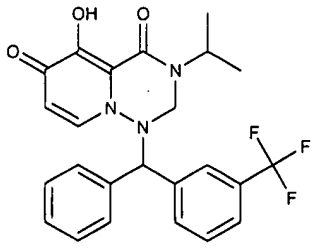
參考例 115



115

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.893(1.2H, d, J = 6.6 Hz), 0.958(1.8H, d, J = 6.9 Hz), 1.09-1.13(3H, m), 4.44(0.56H, d, J = 13.2 Hz), 4.63(0.44H, d, J = 13.5 Hz), 4.81-4.93(2H, m), 5.35(1H, m), 5.67(0.56H, d, J = 7.8 Hz), 5.72(0.44H, d, J = 7.8 Hz), 6.67-6.73(1H, m), 7.03(1H, d, J = 6.6 Hz), 7.20-7.51(5H, m), 7.75(1H, d, .8.4 Hz), 8.06(0.88H, d, J = 8.7 Hz), 8.33(1.1H, d, J = 8.7 Hz).

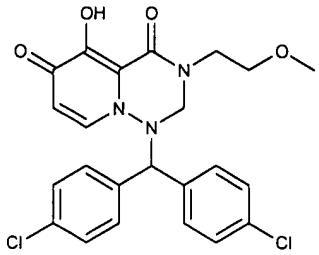
參考例 116



116

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.91-0.0.948(3H, m), 1.10-1.14(3H, m), 3.61-3.68(1H, m), 4.44(0.56H, d, J = 12.9 Hz), 4.59(0.44H, d, J = 12.9 Hz), 4.79-4.91(2H, m), 5.29(1H, s), 5.67-5.69(1H, m), 6.63-6.70(2H, m), 6.90-7.81(8H, m).

參考例 117

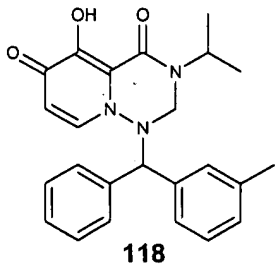


117

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.19-3.28(1H, m), 3.22(3H, s), 3.46-3.50(2H, m), 3.85(1H, ddd, J = 3 Hz, 4.2 Hz, 14.4 Hz), 4.47(1H, d, J = 13.2 Hz), 5.01(1H, d, J = 13.2 Hz),

5.28(1H, s), 5.78(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.73(1H, d, J -= 7.8 Hz), 7.04(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.19(2H, d, 8.4 Hz), 7.36-7.50(4H, m).

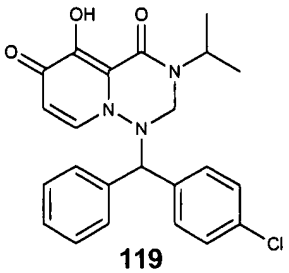
參考例 118



118

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.914-0.957(3H, m), 1.08-1.14(3H, m), 2.20(1.4H, s). 2.39(1.6H, s), 4.56(0.48H, d, J = 4.5 Hz), 4.60(0.52H, d, J = 4.2 Hz), 4.77-4.89(2H, m), 5.16(1H, s), 5.66-5.70(1H, m), 6.65-6.69(1H, m), 6.85-6.91(1H, m), 6.98-7.10(2H, m), 7.14-7.19(2H, m), 7.30-7.39(2H, m), 7.44(1H, t, J = 6.9 Hz), 7.51(1H, d, J = 6.9 Hz).

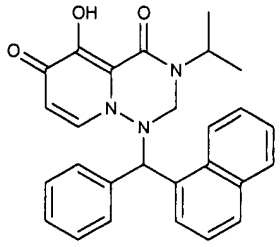
參考例 119



119

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.893-0.982(3H, m), 1.08-1.14(3H, m), 4.49-4.60(1H, m), 4.78- 4.90(2H, m), 5.20(1H, s), 5.65(0.57H, J = 7.5 Hz), 5.76(0.43H, d, J = 7.8 Hz), 6.64-6.70(1H, m), 7.03(2H, d, J = 8.1 Hz), 7.10-7.20(3H, m), 7.28-7.51(4H, m).

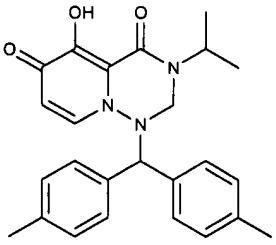
參考例 120



120

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.526(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.01(3H, d, J = 6.6 Hz), 4.69(1H, d, J = 13.8 Hz), 4.75-4,83(1H, m), 4.86(1H, d, J = 13.8 Hz), 5.69(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.03(1H, s), 6.70(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.16(5H, s), 7.40-7.48(2H, m), 7.67(1H, t, J = 7.8 Hz), 7.81-7.91(3H, m), 8.16(1H, d, J = 7.2 Hz).

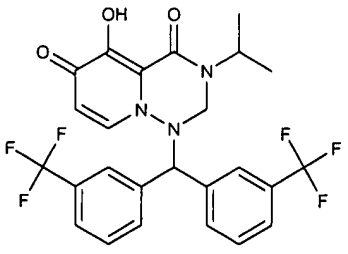
參考例 121



121

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.947(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.09(3H, d, J = 7.2 Hz), 2.22(3H, s), 2.37(3H, s), 4.58(1H, d, J = 12. 9 Ha), 4.76(1H, d, J = 12.9 Hz), 4.78-4.88(1H, m), 5.13(1H, s), 5.72(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.67(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.72(1H, s), 6.90-6.98(4H, m), 7.22(2H, d, J = 7.8 Hz), 7.38(2H, d, J = 7.8 Hz).

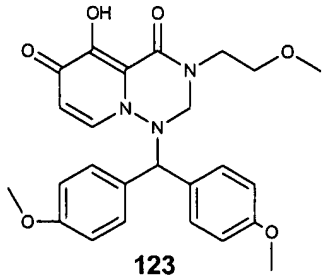
參考例 122



122

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.932(3H, d, J = 6.6 Hz), 1.12(3H, d, J = 6.9 Hz), 4.44(1H, d, J = 13.2 Hz), 4.86(1H, d, J = 13.2 Hz), 4.87-4.93(1H, m), 5.38(1H, s), 5.67(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.67(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.21-7.24(1H, m), 7.32-7.40(2H, m), 7.52(1H, d, J = 7.5 Hz), 7.60-7.72(2H, m), 7.77-7.79(2H, m).

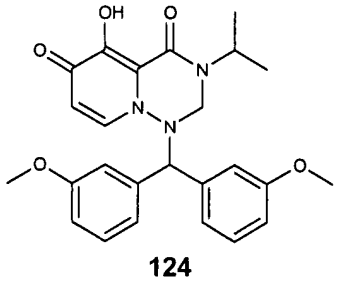
參考例 123



123

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.08-3.17(1H, m), 3.23(3H, s), 3.40-3.54(2H, m), 3.71(3H, s), 3.82(3H, s), 3.95(1H, ddd, J = 3.3 Hz, 3.9 Hz, 14.4 Hz), 4.48(1H, d, J = 13.5 Hz), 4.96(1H, d, J = 13.5 Hz), 5.16(1H, s), 5.76(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.70(2H, d, J = 9.0 Hz), 6.73(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.94(2H, d, J = 8.7 Hz), 7.03(2H, d, J = 8.7 Hz), 7.42(2H, d, J = 8.7 Hz).

參考例 124

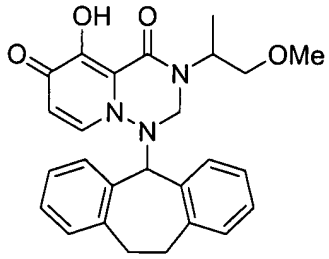


124

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.966(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.10(3H, d, J = 6.9 Hz), 3.67(3H, s), 3.83(3H, s), 4.60(1H, d, J =

12.9 Hz), 4.78(1H, d, J = 12.9 Hz), 4.80-4.90(1H, m), 5.13(1H, m), 5.23(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.66(2H, d, J = 7.2 Hz), 6.72-6.87(2H, m), 6.87-6.90(1H, m), 7.06-7.11(3H, m), 7.34(1H, t, J = 8.1 Hz).

參考例 125

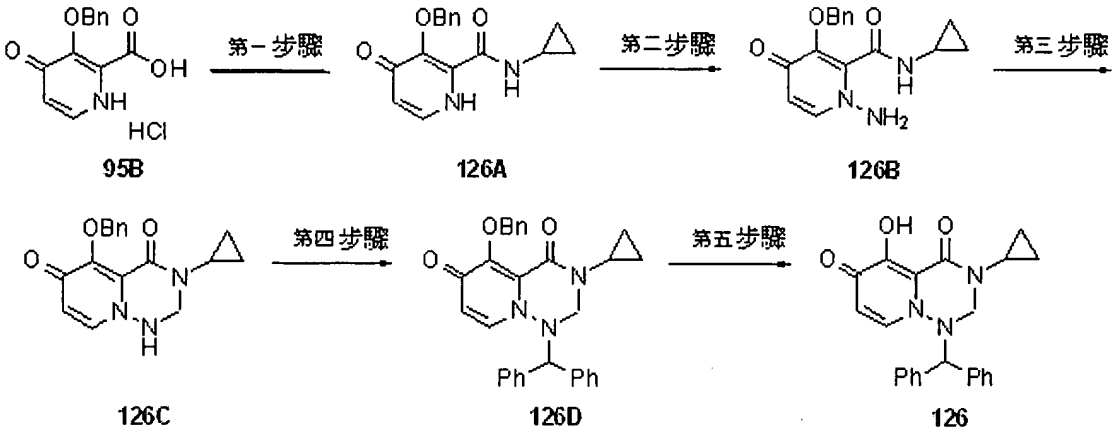


125

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.05(2H, d, J = 7.0 Hz), 1.15(1H, d, J = 7.5 Hz), 2.73-3.63(8H, m), 4.20-4.93(4H, m), 5.25(0.4H, s), 5.30(0.6H, s), 5.46(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.68-7.46(11H, m).

MS: m/z = 446 $[M+H]^+$.

參考例 126



第一步驟

將化合物 95B(1.00 g, 3.55mmol)及環丙胺(0.492ml, 7.10mmol)加入吡啶(20ml)中，依序加入 1-羥基苯并三唑(544mg, 3.55mmol)及 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化

二亞胺鹽酸鹽(1.36 g, 7.10mmol)並於室溫攪拌 18 小時。減壓餾除溶媒，獲得的粗生成物以矽膠管柱層析純化(氯仿-甲醇, 95:5, v/v)，接著以胺基管柱層析(氯仿-甲醇, 99:1, v/v)純化，獲得呈無色固體之 1.19 g 之化合物 126A。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.22(1H, m), 0.70(2H, m), 2.76-2.83(1H, m), 5.50(2H, s), 6.59(1H, dd, J = 7.0, 1.9 Hz), 7.44(5H, d, J = 0.7 Hz), 7.53(1H, dd, J = 6.9, 6.2 Hz), 8.30(1H, brs), 9.71(1H, brs).

第二步驟

將化合物 126A(1.19 g, 4.19mmol)溶解於 DMF(15ml)，添加碳酸鉀(2.90 g, 20.1mmol)並於室溫攪拌 30 分鐘。添加 O-(2,4-二硝基苯基)羥基胺(1.67 g, 8.38mmol)並於室溫攪拌 18 小時。於反應液中添加氯仿並將析出的黃色沉澱物過濾去除，減壓濃縮濾液。獲得的粗生成物以胺基管柱層析純化(氯仿-甲醇, 97:3→95:5, v/v)，獲得呈黃色固體之 851mg 之化合物 126B。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.41-0.46(2H, m), 0.76(2H, m), 2.73-2.81(1H, m), 5.19(2H, s), 5.61(2H, s), 6.26(1H, d, J = 7.2 Hz), 7.38(5H, s), 7.44(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.70(1H, s).

第三步驟

將化合物 126B(847mg, 2.83mmol)及三聚甲醛(255mg, 8.49mmol)加到乙醇(12ml)中，微波照射下，於 140℃攪拌 30 分鐘。減壓濃縮反應液，獲得的粗生成物

以矽膠管柱層析純化(氯仿-甲醇，97:3→95:5→90:10，v/v)，接著以胺基管柱層析純化(氯仿-甲醇，97:3，v/v)，添加二氯甲烷-乙基醚並濾取析出的固體，獲得呈無色固體之665mg之化合物126C。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.61-0.66(2H, m), 0.87(2H, m), 2.68-2.76(1H, m), 4.32(2H, d, J = 7.9 Hz), 5.28(2H, s), 6.33(1H, d, J = 7.7 Hz), 6.45(1H, t, J = 7.7 Hz), 7.33(3H, m), 7.38(1H, d, J = 7.7 Hz), 7.52(2H, m).

第四步驟

將化合物126C(100mg, 0.321mmol)溶解於DMF(0.5ml)，於0℃添加碳酸銫(314mg, 0.964mmol)及(二溴甲烷)二苯(119mg, 0.482mmol)並於室溫攪拌2小時。將反應液倒入水中，以乙酸乙酯萃取，有機層以水洗淨，以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的粗生成物以矽膠管柱層析純化(氯仿-甲醇，97:3→95:5，v/v)，獲得呈無色膠狀物質之124mg之化合物126D。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.37-0.47(2H, m), 0.74(2H, m), 2.63-2.68(1H, m), 4.35(1H, d, J = 13.4 Hz), 4.65(1H, d, J = 13.4 Hz), 5.07(1H, s), 5.40(1H, d, J = 10.7 Hz), 5.47(1H, d, J = 10.5 Hz), 5.79(1H, d, J = 7.6 Hz), 6.67(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.04-7.62(15H, m).

第五步驟

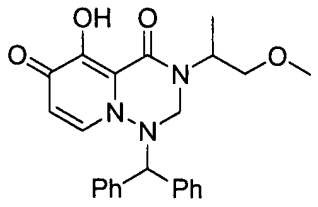
於第四步驟獲得的化合物126D中添加三氟乙酸(2ml)，於室溫攪拌1.5小時。減壓濃縮後，以碳酸氫鈉水及2N鹽酸調節pH至6，以氯仿萃取並以硫酸鈉乾燥。

減壓餾除溶媒後，添加二氯甲烷-乙基醚並濾取析出的固體，獲得呈無色固體之 52mg 之化合物 126。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: -0.19--0.06(1H, m), 0.44-0.54(1H, m), 0.82(2H, m), 2.62-2.69(1H, m), 4.21(1H, d, J = 13.3 Hz), 5.11(1H, d, J = 13.1 Hz), 5.32(1H, s), 5.47(1H, t, J = 11.1 Hz), 7.13(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.23(3H, m), 7.28-7.47(8H, m), 7.69(2H, t, J = 8.5 Hz).

MS: m/z = 388 $[M+H]^+$.

參考例 127



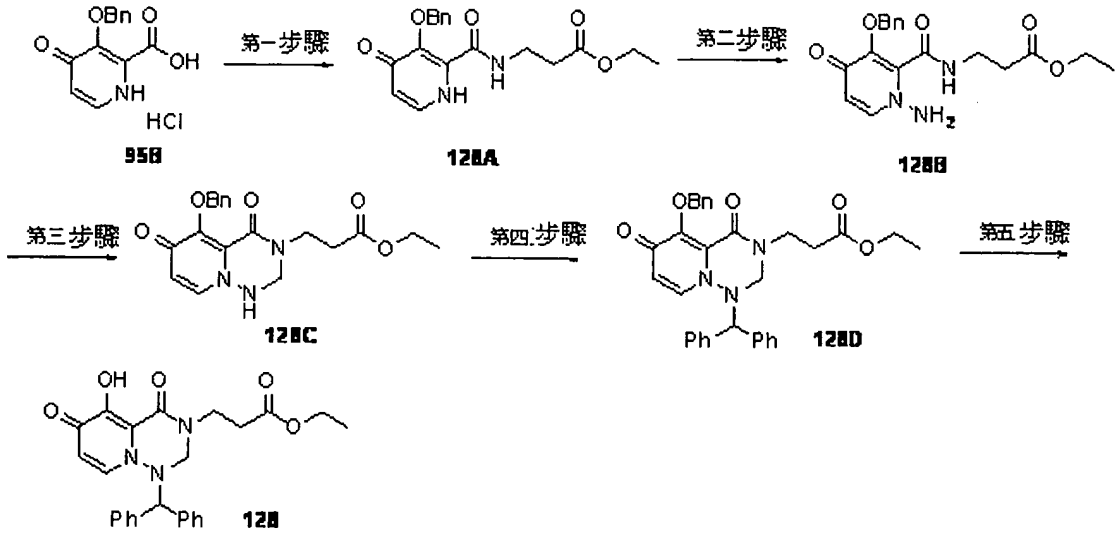
127

依據參考例 126，藉由同樣之手法合成化合物 127。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 0.86(1.5H, d, J = 7.0 Hz), 1.04(1.5H, d, J = 7.2 Hz), 3.08(1.5H, s), 3.16(1.5H, s), 4.52-5.05(3H, m), 5.48(2H, m), 7.31-7.47(9H, m), 7.66(2H, t, J = 8.4 Hz).

MS: m/z = 420 $[M+H]^+$.

參考例 128



第一步驟

將化合物 95B(2.40 g, 8.52mmol)及 3-胺基丙酸乙酯鹽酸鹽(2.62 g, 17.0mmol)加到吡啶(30ml)中，依序添加 1-羥基苯并三唑(1.31 g, 8.52mmol)及 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(3.27 g, 17.0mmol)並於室溫攪拌 2 小時。減壓餾除溶媒，獲得的粗生成物以胺基管柱層析純化(氯仿-甲醇, 95:5, v/v)，獲得呈無色固體之 1.90 g 之化合物 128A。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.29(3H, t, J = 7.1 Hz), 2.48(2H, t, J = 6.4 Hz), 3.58(2H, q, J = 6.3 Hz), 4.17(2H, q, J = 7.1 Hz), 5.59(2H, s), 6.57(1H, dd, J = 7.1, 1.6 Hz), 7.37-7.52(6H, m), 8.73(1H, brs), 9.72(1H, brs).

第二步驟

將化合物 128A(2.58 g, 7.49mmol)溶解於 DMF(30ml)，添加碳酸鉀(5.18 g, 37.5mmol)並於室溫攪拌 30 分鐘。添加 O-(2,4-二硝基苯基)羥基胺(2.98 g, 15.0mmol)並室溫攪拌 20 小時。於反應液中添加氯仿，

過濾去除析出的黃色沉澱物，減壓濃縮濾液。獲得的粗生成物以胺基管柱層析純化(氯仿-甲醇，97:3→95:5，v/v)，接著以矽膠管柱層析純化(氯仿-甲醇，95:5→92:8，v/v)，獲得呈黃色固體之 1.67 g 之化合物 128B。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.26(3H, t, J = 7.2 Hz), 2.42(2H, t, J = 6.6 Hz), 3.43(2H, q, J = 6.4 Hz), 4.12(2H, q, J = 7.1 Hz), 5.13(2H, s), 5.53(2H, s), 6.21(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.33(5H, s), 7.39(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.85(1H, t, J = 5.6 Hz).

第三步驟

將化合物 128B(1.66 g, 4.62mmol)及三聚甲醛(416mg, 13.9mmol)加到乙醇(20ml)中，微波照射下，於140℃攪拌 30 分鐘。減壓濃縮反應液，獲得的粗生成物以胺基管柱層析純化(氯仿-甲醇，99:1→95:5, v/v)，獲得呈無色固體之 1.57 g 之化合物 128C。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.27(3H, t, J = 7.2 Hz), 2.70(2H, t, J = 5.7 Hz), 3.57(2H, t, J = 5.8 Hz), 4.13(2H, q, J = 7.1 Hz), 4.50(2H, d, J = 7.9 Hz), 5.27(2H, s), 5.87(1H, t, J = 7.8 Hz), 6.32(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.31(4H, m), 7.54(2H, m).

第四步驟

將化合物 128C(1.00 g, 2.69mmol)於溶解 DMF(10ml)，於 0℃添加碳酸銫(2.63 g, 8.08mmol)及(二溴甲烷)二苯(998mg, 4.04mmol)，並於室溫攪拌 18 小時。將反應液倒入水中，以乙酸乙酯萃取，有機層以水

洗淨，以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的粗生成物以矽膠管柱層析純化(氯仿-甲醇，98:2, v/v)，獲得呈無色膠狀物質之 500mg 之化合物 128D。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.25(3H, t, J = 7.3 Hz), 2.46(1H, m), 2.70-2.80(1H, m), 2.87-2.96(1H, m), 4.11(2H, q, J = 7.3 Hz), 4.12(1H, m), 4.48(1H, d, J = 13.7 Hz), 4.85(1H, d, J = 13.7 Hz), 5.10(1H, s), 5.47(2H, s), 5.83(1H, d, J = 8.0 Hz), 6.73(1H, d, J = 8.0 Hz), 7.37(15H, m).

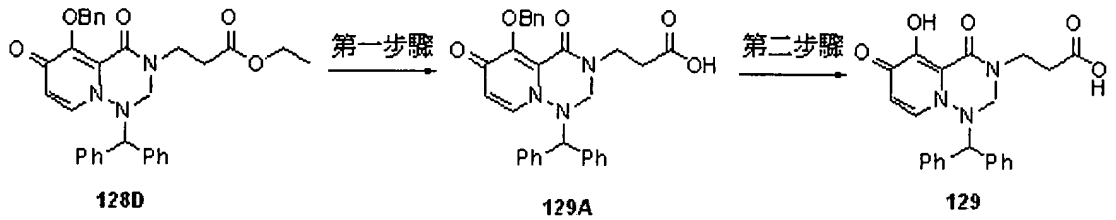
第五步驟

於化合物 128D(40mg, 0.074mmol)中添加三氟乙酸(1ml)，於室溫攪拌 1 小時。減壓濃縮後，以碳酸氫鈉水及 2N 鹽酸調節 pH 至 6，以氯仿萃取並以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒後，添加二氯甲烷-乙基醚，濾取析出的固體，獲得呈無色固體之 20mg 之化合物 128。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.16(3H, t, J = 7.1 Hz), 2.45-2.58(3H, m), 3.70(1H,m), 4.02(2H, q, J = 7.1 Hz), 4.39(1H, d, J = 13.4 Hz), 5.09(1H, d, J = 13.3 Hz), 5.48(1H, d, J = 3.2 Hz), 5.51(1H, s), 7.19-7.38(7H, m), 7.45(2H, t, J = 7.3 Hz), 7.69(2H, d, J = 7.2 Hz).

MS: m/z = 448 $[M+H]^+$.

參考例 129



128D　　129A　　129

第一步驟

將化合物 128D(426mg, 0.792mmol)溶解於乙醇(3ml)及 THF(3ml)，添加 2N 氫氧化鈉水溶液(1.19ml, 2.38mmol)並於室溫攪拌 1.5 小時。於反應液中添加 2N 鹽酸並以氯仿萃取，以硫酸鈉乾燥。將獲得的粗生成物加入二氯甲烷-乙基醚並濾取析出的固體，獲得呈無色固體之 359mg 之化合物 129A。

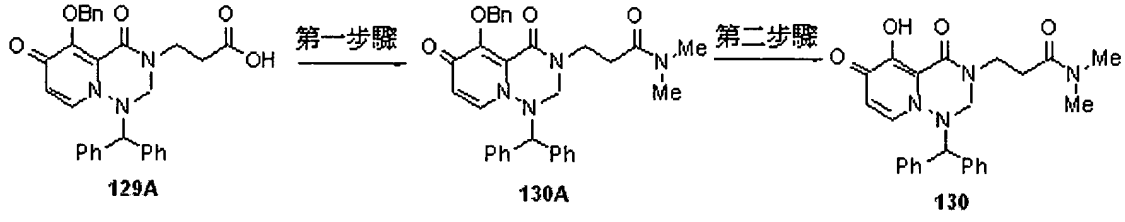
第二步驟

於化合物 129A(40mg, 0.079mmol)中加入三氟乙酸(1ml)，於室溫攪拌 1 小時。減壓濃縮後，以碳酸氫鈉水及 2N 鹽酸調節 pH 至 3，以氯仿萃取並以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒後，添加氯仿-甲醇-乙基醚並濾取析出的固體，獲得呈無色固體之 25mg 之化合物 129。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 2.31-2.41(1H, m), 2.57(1H, m), 3.63-3.72(1H, m), 4.37(1H, d, J = 13.3 Hz), 5.09(1H, d, J = 13.3 Hz), 5.47(1H, s), 5.50(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.28(7H, m), 7.44(2H, t, J = 7.5 Hz), 7.69(2H, d, J = 7.2 Hz), 12.40(1H, brs).

MS: m/z = 420 $[M+H]^+$.

參考例 130



129A　　130A　　130

第一步驟

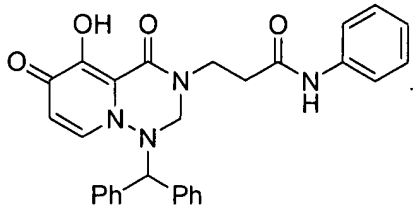
將化合物 129A(50mg, 0.098mmol)加到 DMF(1ml)中，添加 1-羥基苯并三唑(14mg, 0.098mmol)、二甲基胺鹽酸鹽 (24mg, 0.29mmol)、三乙基胺 (0.048ml, 0.34mmol)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(28mg, 0.15mmol)，於室溫攪拌 1.5 小時。將反應液倒入水中，以乙酸乙酯萃取，以碳酸氫鈉水洗滌，以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒，獲得呈無色膠狀物質之 130A。

第二步驟

於第一步驟獲得的化合物 130A 中添加三氟乙酸(1ml)，於室溫攪拌 2 小時。減壓濃縮後，以碳酸氫鈉水及氯化銨水溶液調節 pH 至 6，以氯仿萃取並以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒後，添加氯仿-乙基醚並濾取析出的固體，獲得呈無色固體之 25mg 之化合物 130。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 2.33-2.43(1H, m), 2.66(1H, m), 2.78(3H, s), 2.89(3H, s), 3.56(2H, m), 4.45(1H, d, J = 13.6 Hz), 5.05(1H, d, J = 13.6 Hz), 5.47(s, 1H), 5.49(1H, d, J = 7.5 Hz), 7.27(7H, m), 7.44(2H, t, J = 7.3 Hz), 7.69(2H, d, J = 7.3 Hz).

參考例 131



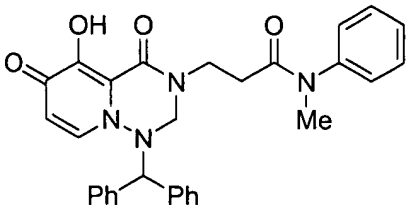
131

依據參考例 130，藉由同樣之手法合成化合物 131。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 2.60-2.77(3H, m), 3.94(1H, m), 4.42(1H, d, J = 13.4 Hz), 5.15(1H, d, J = 13.4 Hz), 5.49(1H, s), 5.55(1H, d, J = 7.2 Hz), 7.07(1H, t, J = 7.3 Hz), 7.12-7.49(13H, m), 7.73(2H, d, J = 7.2 Hz), 10.01(1H, s).

MS: m/z = 495 $[M+H]^+$.

參考例 132



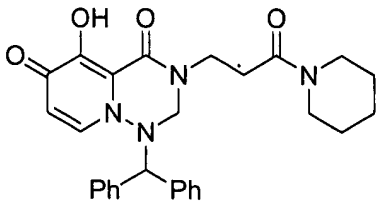
132

依據參考例 130，藉由同樣之手法合成化合物 132。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.14(3H, s), 3.65(4H, m), 4.34(1H, d, J = 13.6 Hz), 5.06(1H, d, J = 13.6 Hz), 5.42(1H, s), 5.53(1H, d, J = 7.5 Hz), 7.42-7.58(16H, m).

MS: m/z = 509 $[M+H]^+$.

參考例 133



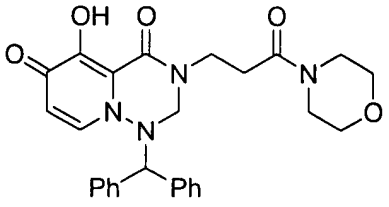
133

依據參考例 130，藉由同樣之手法合成化合物 133。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.08-1.55(8H, m), 2.33(1H, m), 2.68(1H, m), 4.45(1H, d, J = 13.6 Hz), 5.05(1H, d, J = 13.6 Hz), 5.50(2H, brs), 7.46-7.68(11H, m).

MS: m/z = 487 $[M+H]^+$.

參考例 134

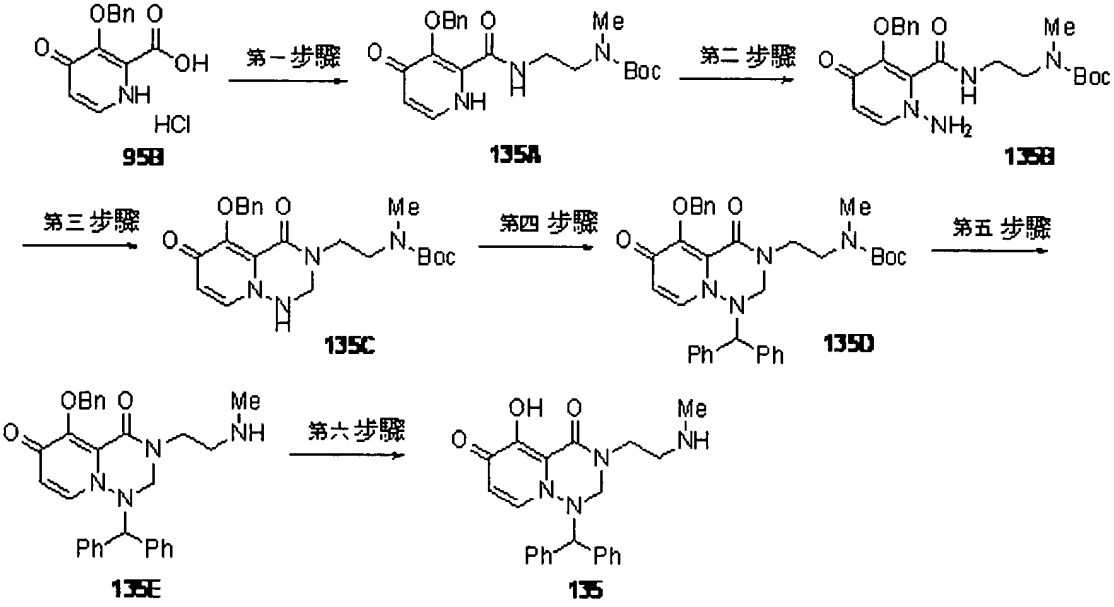


134

依據參考例 130，藉由同樣之手法合成化合物 134。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 2.34-2.40(1H, m), 2.61-2.77(1H, m), 3.51-3.69(10H, m), 4.44(1H, d, J = 13.4 Hz), 5.03-5.11(1H, d, J = 13.4 Hz), 5.51(2H, s), 7.18-7.52(9H, m), 7.69-7.75(2H, m).

參考例 135



第一步驟

將化合物 95B(1.50 g, 5.32mmol)及三級丁基 2-胺基乙基(甲基)胺基甲酸酯(1.86 g, 10.7mmol)加到吡啶(20ml)中，依序加入 1-羥基苯并三唑(815mg, 5.32mmol)及 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(2.04 g, 10.7mmol)並於室溫攪拌 2 小時。將反應液倒入 1N 鹽酸

中，以乙酸乙酯萃取，以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的粗生成物以胺基管柱層析純化(氯仿-甲醇，95:5, v/v)，接著以矽膠管柱層析(氯仿-甲醇，95:5, v/v)純化，獲得呈無色膠狀物質之 1.63 g 之化合物 135A。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.44(9H, s), 2.82(3H, s), 3.28(4H, m), 5.59(2H, s), 6.57(1H, d, J = 6.0 Hz), 7.46(6H, m), 8.46(1H, m), 9.68(1H, brs).

第二步驟

將化合物 135A(1.05 g, 2.62mmol)溶解於 DMF(15ml)，添加碳酸鉀(1.81 g, 13.1mmol)並於室溫攪拌 30 分鐘。添加 O-(2,4-二硝基苯基)羥基胺(1.04 g, 5.23mmol)並於室溫攪拌 18 小時。於反應液中添加氯仿，過濾析出的黃色沉澱物而除去，減壓濃縮濾液。獲得的粗生成物以胺基管柱層析純化(氯仿-甲醇，97:3→95:5, v/v)，獲得呈淡黃色固體之 887mg 之化合物 135B。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.44(9H, s), 2.84(3H, s), 3.38(4H, m), 5.33(2H, s), 5.68(1H, brs), 5.80(1H, brs), 6.35(1H, d, J = 7.6 Hz), 6.74(1H, brs), 7.39(5H, brm), 7.52(1H, t, J = 9.5 Hz).

第三步驟

將化合物 135B(880mg, 2.11mmol)及三聚甲醛(190mg, 6.34mmol)加到乙醇(18ml)中，微波照射下，於 140℃攪拌 30 分鐘。減壓濃縮反應液，獲得的粗生成物以矽膠管柱層析純化(氯仿-甲醇，97:3→95:5→90:10,

v/v)，接著以胺基管柱層析純化(氯仿-甲醇，97:3，v/v)，獲得呈無色固體之 721mg 之化合物 135C。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.29(9H, s), 2.95(3H, s), 4.38(2H, brs), 5.33(2H, brs), 6.36(1H, d, J = 7.6 Hz), 6.85(1H, t, J = 7.4 Hz), 7.33(4H, m), 7.55(2H, m).

MS: m/z = 429 $[M+H]^+$.

第四步驟

將化合物 135C(720mg, 1.68mmol)溶解於 DMF(3.5ml)，於 0℃添加碳酸銫(1.64 g, 5.04mmol)及(二溴甲烷)二苯(623mg, 2.52mmol)，及於室溫攪拌 18 小時。將反應液倒入水中，以乙酸乙酯萃取，有機層以水洗淨，以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的粗生成物以矽膠管柱層析純化(氯仿-甲醇，97:3→95:5，v/v)，獲得 732mg 之化合物 135D。

第五步驟

於化合物 135D(727mg, 1.22mmol)中添加 4N HCl(乙酸乙酯溶液，10ml)。於室溫攪拌 1 小時後，減壓餾除溶媒。添加飽和碳酸氫鈉水並以氯仿萃取後，以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的粗生成物加入二氯甲烷-乙基醚並濾取析出的固體，獲得呈無色固體之 575mg 之化合物 135E。

第六步驟

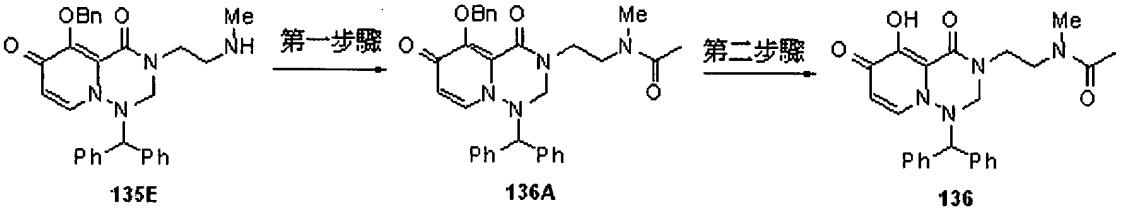
於化合物 135E(50mg, 0.10mmol)中添加三氟乙酸(2ml)，於室溫攪拌 1.5 小時。減壓濃縮後，以碳酸氫鈉水及氯化銨水溶液調節 pH 至 6，以氯仿萃取並以硫酸鈉

乾燥。減壓餾除溶媒後，添加二氯甲烷-乙基醚，濾取析出的固體，獲得呈無色固體之 15mg 之化合物 135。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 2.40(3H, s), 2.80(1H, s), 3.12(3H, m), 3.87(1H, m), 4.37(1H, d, J = 13.6 Hz), 5.10(1H, d, J = 13.4 Hz), 5.52(1H, s), 5.53(1H, d, J = 5.5 Hz), 7.15-7.70(11H, m).

MS: m/z = 405 $[M+H]^+$.

參考例 136



第一步驟

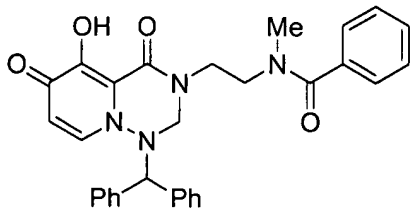
將化合物 135E(50mg, 0.10mmol)溶解於二氯甲烷(1ml)，添加三乙基胺(0.042ml, 0.30mmol)及乙醯氯(0.011ml, 0.15mmol)，於室溫攪拌 1 小時。減壓餾除溶媒，獲得的粗生成物以矽膠管柱層析純化(氯仿-甲醇，97:3→95:5, v/v)，接著以胺基管柱層析純化(氯仿-甲醇，97:3, v/v)，獲得呈無色固體之 72mg 之化合物 136A。

第二步驟

於第一步驟獲得的化合物 136A 中加入三氟乙酸(2ml)，並於室溫攪拌 1.5 小時。減壓濃縮後，以碳酸氫鈉水及氯化銨水溶液調節 pH 至 6，以氯仿萃取，並以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒後，添加二氯甲烷-乙基醚而濾取析出的固體，獲得呈無色固體之 23mg 之化合物 136。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.89(2H, s), 1.92(1H, s), 2.73(1H, s), 2.95(2H, s), 3.00-3.06(1H, m), 3.43(2H, m), 3.80(1H, m), 4.34(0.7H, d, J = 13.3 Hz), 4.45(0.3H, d, J = 13.1 Hz), 5.11(1H, m), 5.49(2H, m), 7.20-7.73(11H, m).

參考例 137



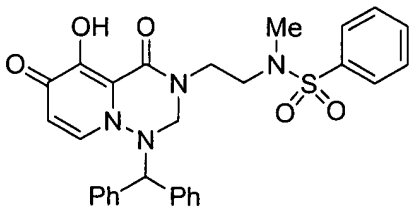
137

依據參考例 136，藉由同樣之手法合成化合物 137。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 2.95(3H, s), 3.13-4.07(4H, m), 4.46(1H, d, J = 13.2 Hz), 5.16(1H, d, J = 13.0 Hz), 5.51(1H, d, J = 7.3 Hz), 5.62(1H, s), 7.17-7.78(16H, m).

MS: m/z = 509 $[M+H]^+$.

參考例 138



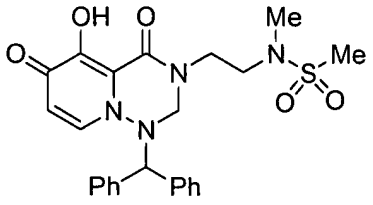
138

依據參考例 136，藉由同樣之手法合成化合物 138。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 2.62(3H, s), 3.03-3.22(4H, m), 3.72(2H, d, J = 13.3 Hz), 4.39(1H, d, J = 13.3 Hz), 5.08(1H, d, J = 13.3 Hz), 5.53(1H, d, J = 7.8 Hz), 5.55(1H, s), 7.19-7.79(16H, m).

MS: m/z = 545 $[M+H]^+$.

參考例 139



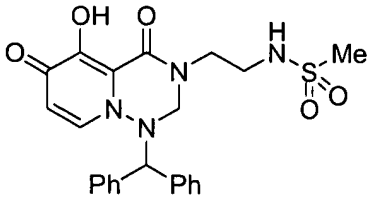
139

依據參考例 136，藉由同樣之手法合成化合物 139。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 2.72(3H, s), 2.88(3H, s), 3.12-3.24(3H, m), 3.75-3.80(1H, m), 4.37(1H, d, J = 13.0 Hz), 5.10(1H, d, J = 13.4 Hz), 5.51(1H, d, J = 7.6 Hz), 5.54(1H, s), 7.19-7.46(19H, m), 7.72(2H, d, J = 7.0 Hz).

MS: m/z = 483 $[M+H]^+$.

參考例 140



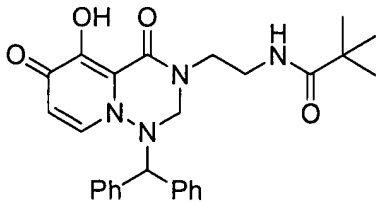
140

依據參考例 136，藉由同樣之手法合成化合物 140。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 2.88(3H, s), 2.98-3.12(3H, m), 3.77(1H,m), 4.31(1H, d, J = 13.3 Hz), 5.13(1H, d, J = 13.3 Hz), 5.51(1H, s), 5.52(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.13-7.46(9H, m), 7.71(2H, d, J = 7.2 Hz).

MS: m/z = 469 $[M+H]^+$.

參考例 141



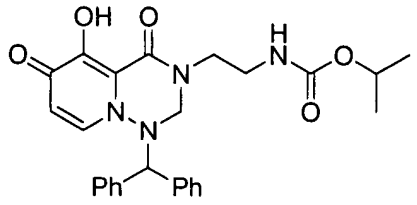
141

依據參考例 136，藉由同樣之手法合成化合物 141。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.07(9H, s), 2.84(1H, m), 3.19(2H, d, J = 3.9 Hz), 3.96(1H, d, m), 4.28(1H, d, J = 13.1 Hz), 5.21(1H, d, J = 13.1 Hz), 5.52(1H, s), 5.56(1H, t, J = 4.2 Hz), 7.25-7.59(10H, m), 7.75(2H, d, J = 7.7 Hz).

MS: m/z = 475 $[M+H]^+$.

參考例 142



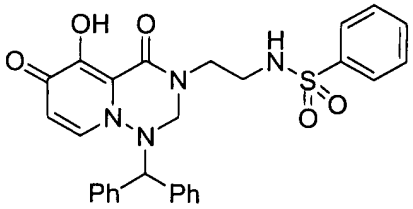
142

依據參考例 136，藉由同樣之手法合成化合物 142。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.10(6H, m), 2.98(3H, m), 3.78(1H, m), 4.27(1H, d, J = 13.6 Hz), 4.68(1H, m), 5.11(1H, d, J = 12.8 Hz), 5.51(2H,m), 7.07-7.46(10H, m), 7.70(2H, d, J = 7.2 Hz).

MS: m/z = 477 $[M+H]^+$.

參考例 143



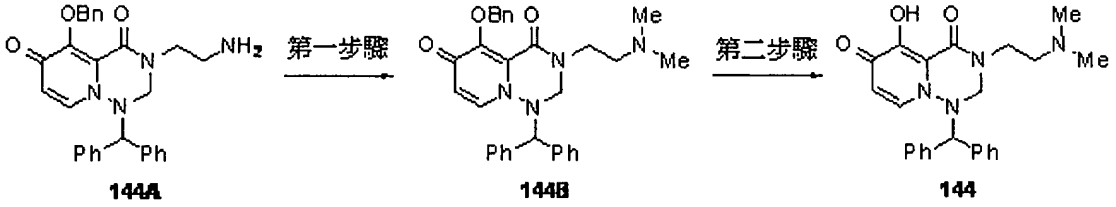
143

依據參考例 136，藉由同樣之手法合成化合物 143。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 2.89(3H, m), 3.62(1H, m), 4.17(1H, d, J = 13.1 Hz), 4.99(1H, d, J = 13.1 Hz), 5.45(1H, s), 5.51(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.18-7.77(17H, m).

MS: m/z = 531 $[M+H]^+$.

參考例 144



第一步驟

於依據參考例 135 第一~第五步驟合成的化合物 144A 中添加甲酸及福馬林，於 80 度攪拌 1.5 小時。減壓餾除溶媒，添加飽和碳酸氫鈉水，以氯仿萃取，以硫酸鈉乾燥。減壓濃縮溶媒，獲得的粗生成物以矽膠管柱層析純化(氯仿-甲醇，95:5→92:8, v/v)，獲得 26mg 之化合物 144B。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.06(6H, s), 2.18-2.26(1H, m), 2.36-2.45(1H, m), 2.89-2.98(1H, m), 3.91(1H, dt, J = 14.1, 5.9 Hz), 4.43(1H, d, J = 13.6 Hz), 4.82(1H, d, J = 13.4 Hz), 5.20(1H, s), 5.41(1H, d, J = 10.8 Hz), 5.46(1H, d, J = 10.7 Hz), 5.80(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.69(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.05-7.64(15H, m).

第二步驟

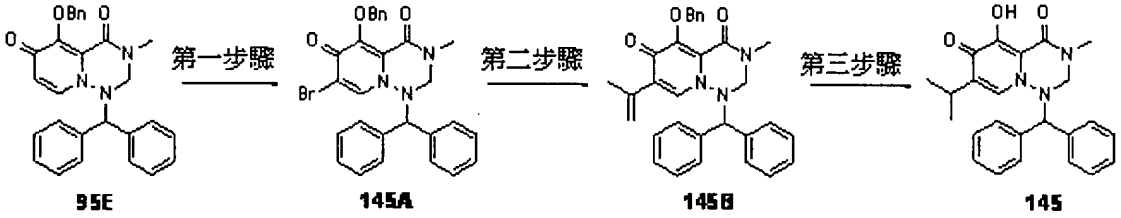
於第一步驟獲得的化合物 144B 中添加三氟乙酸(1ml)，於室溫攪拌 1 小時。減壓濃縮後，以碳酸氫鈉水及氯化銨水溶液調節 pH 至 6，以氯仿萃取並以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒後，添加二氯甲烷-乙基醚，濾取析出的固體，獲得呈無色固體之 13mg 之化合物 144。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 2.17(6H, s), 2.38-2.46(3H, m), 3.59(1H, m), 4.41(1H, d, J = 13.1 Hz), 5.09(1H, d, J =

13.3 Hz), 5.50(1H, d, J = 6.4 Hz), 5.51(1H, s), 7.19-7.47(9H, m), 7.66(2H, d, J = 7.3 Hz).

MS: m/z = 419 $[M+H]^+$.

參考例 145



第一步驟

於化合物 95E(300mg, 0.664mmol)之二氯甲烷(5ml)溶液中，冰冷下，添加 NBS(130mg, 0.731mmol)，升溫至室溫後，回流 1 小時。餾除溶媒後，將獲得的殘渣交付矽膠層析而純化。首先以 n-己烷-乙酸乙酯(1:1, v/v)溶出，其次以乙酸乙酯溶出。濃縮目的之劃分而獲得呈固體之 326.7mg(收率 93%)之化合物 145A。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.93(3H, s), 4.27(1H, d, J = 13.5 Hz), 4.82(1H, d, J = 13.5 Hz), 5.13(1H, s), 5.41(2H, s), 5.41-7.12(2H, m), 7.15(1H, s), 7.17-7.28(3H, m), 7.31-7.47(6H, m), 7.52(2H, d, J = 6.6 Hz), 7.63-7.67(2H, m).

第二步驟

於化合物 145A(100mg, 0.189mmol)之 DMF(3ml)溶液中添加碳酸鉀(78.4mg, 0.567mmol)水(0.5ml)溶液、4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧硼戊環(47.6mg, 0.284mmol)、及肆三苯基膦鈀(21.8mg, 0.0189mmol)，於 80℃加熱攪拌 4 小時。將反應液冷卻至

室溫後，添加水，以乙酸乙酯萃取 3 次。水洗 3 次萃取液，以硫酸鈉乾燥後，將獲得的油狀物交付矽膠層析而純化。僅以乙酸乙酯使溶出，濃縮目的之劃分而獲得呈油狀物之 42.0mg(收率 45%)之化合物 145B。

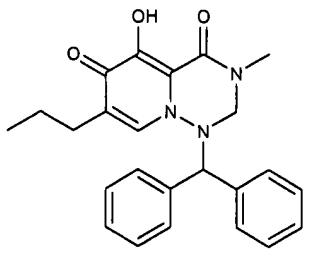
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.73(3H, s), 2.92(3H, s), 4.29(1H, d, J = 13.5 Hz), 4.83(1H, d, J = 13.5 Hz), 4.96-4.97(1H, m), 5.15(1H, s), 5.21-5.21(1H, m), 5.37(1H, d, J = 10.8 Hz), 5.40(1H, d, J = 10.8 Hz), 6.82(1H, s), 7.15-7.21(5H, m), 7.27-7.47(6H, m), 7.54(2H, d, J = 6.9 Hz), 7.64-7.69(2H, m).

第三步驟

於化合物 145B(40mg, 0.081mmol)之 THF(2ml)溶液中加入 10% Pd-C(8mg)，氫氣流下，交付催化還原反應。經過濾去除觸媒，將濾液濃縮。獲得的殘渣以醚洗淨，獲得 6.8mg(收率 21%)之化合物 145。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.629(3H, d, J = 6.9 Hz), 0.900(3H, d, J = 6.9 Hz), 2.87-3.00(1H, m), 2.94(3H, s), 4.37(1H, d, J = 13.2 Hz), 4.93(1H, d, J = 13.2 Hz), 5.21(1H, s), 6.69(1H, s), 7.21(5H, s), 7.35-7.47(3H, m), 7.57(2H, d, J = 7.5 Hz).

參考例 146

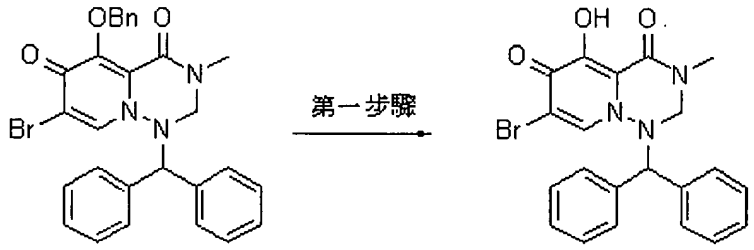


146

依據參考例 145，藉由同樣之手法合成化合物 146。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.738(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.05-1.18(2H, m), 2.01-2.18(2H, m), 2.94(3H, s), 4.35(1H. d, J = 13.2 Hz), 4.95(1H, d, J = 13.2 Hz), 5.22(1H, s), 6.71(1H, s), 7.20(5H, s), 7.35-7.47(3H, m), 7.55(2H, d, J = 6.9 Hz).

參考例 147



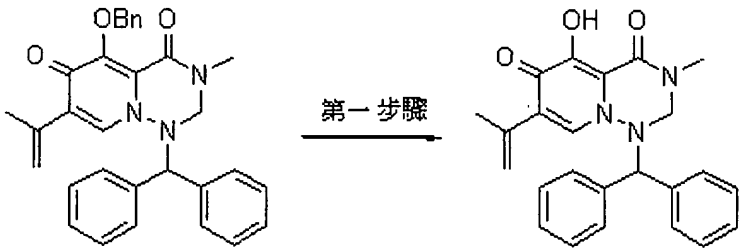
145A　　147

第一步驟

使化合物 145A(60mg, 0.113mg)溶解於三氟乙酸(2ml)，室溫下攪拌 1 小時。餾除溶媒，使殘渣溶解於二氯甲烷(2ml)，以飽和碳酸氫鈉水中和。獲得的溶液以檸檬酸水溶液作成酸性，分離有機層。水層以二氯甲烷萃取 1 次，水洗合併的有機層後、以硫酸鈉乾燥。餾除溶媒後，獲得的固體以二異丙基醚洗淨，獲得 30mg(收率 60%)之化合物 147。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.97(3H, s), 4.36(1H, d, J = 13.2 Hz), 5.01(1H, d, J = 13.2 Hz), 5.21(1H, s), 7.14(1H, s), 7.17-7.25(5H, m), 7.36-7.48(3H, m), 7.54(2H, d, J = 7.2 Hz).

參考例 148

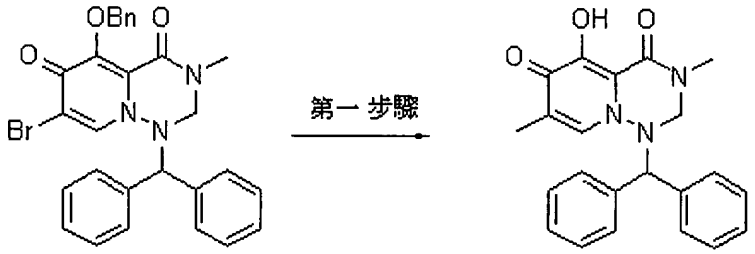


145B　　148

使化合物 145B(41mg, 0.083mg)溶解於三氟乙酸(2ml)，室溫下攪拌 1 小時。餾除溶媒，使殘渣溶解於二氯甲烷(2ml)，以飽和碳酸氫鈉水中和。獲得的溶液以檸檬酸水溶液作成酸性，分離有機層。水層以二氯甲烷萃取 1 次，水洗合併的有機層後、以硫酸鈉乾燥。餾除溶媒後，獲得的固體以二異丙基醚洗淨，得到 12mg(收率 36%)之化合物 148。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.70(3H, s), 2.95(3H, s), 4.36(1H, d, J = 12.9 Hz), 4.95(1H, d, J = 12.9 Hz), 4.96-4.98(1H, m), 5.23(1H, s), 5.32-5.33(1H, m), 6.86(1H, s), 7.21(5H, s), 7.35-7.48(3H, m), 7.56(2H, d, J = 7.2 Hz).

參考例 149



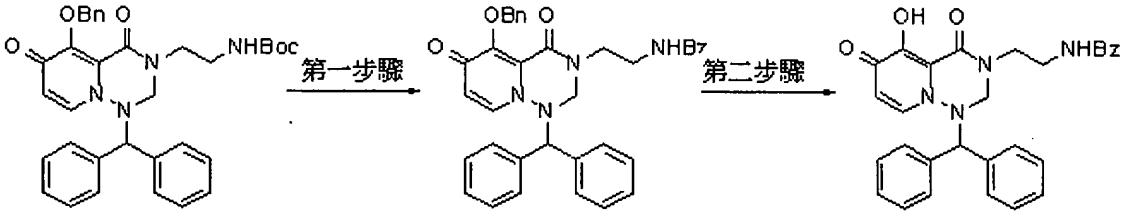
145A　　149

於化合物 145A(100mg, 0.189mg)之 THF(2ml)溶液，室溫下，添加 2N 甲基氯化鋅 THF 溶液(0.377ml, 0.754mmol)及肆三苯基膦鈀(10.9mg, 0.0945mmol)，於

60℃加熱攪拌 4 小時。反應液冷卻至室溫後，添加水，以氯仿萃取 3 次。萃取液以硫酸鈉乾燥後，餾除溶媒，獲得的油狀物以 MS 啟動器逆層管柱純化，獲得 9.6mg(收率 14%)之化合物 149。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.63(3H, s), 2.95(3H, s), 4.34(1H, d, J = 12.9 Hz), 4.68(1H, d, J = 12.9 Hz), 5.21(1H, s), 6.70(1H, s), 7.18(5H, s), 7.37-7.47(3H, m), 7.54(2H, d, J = 6.9 Hz).

參考例 150



150A　　150B　　150

第一步驟

使依據參考例 135 第一～第四步驟合成的化合物 150A(465mg, 0.801mmol)溶解於 4N 鹽酸二噁烷溶液(5ml)，室溫下、攪拌 2 小時。反應液以飽和碳酸氫鈉水溶液中和，以二氯甲烷萃取 3 次。萃取液以硫酸鈉乾燥後，餾除溶媒，使獲得的油狀物中 100mg 溶解於二氯甲烷(2ml)。於上述二氯甲烷溶液，冰冷下，添加三乙基胺(63.2mg, 0.624mmol)及苄醯氯(31.9mg, 0.312mmol)，於室溫攪拌 1 小時。於反應液中添加水，以二氯甲烷萃取 3 次。萃取液以硫酸鈉乾燥後，餾除溶媒，獲得的殘渣以二乙基醚洗淨，獲得 68mg(收率 56%)之化合物 150B。

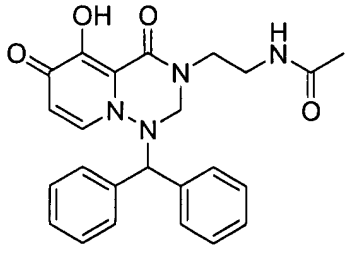
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.05-3.12(1H, m), 3,38-3.45(1H, m), 3.64-3.70(1H, m), 3.93-3.99(1H, m), 4.22(1H, d, J = 13.2 Hz), 5.04(1H, s), 5.07(1H, d, J = 13.2 Hz), 5.22(1H, d, J = 10.2 Hz), 5.31(1H, d, J = 10.2 Hz), 5.70(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.55(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.98(2H, d, J = 6.6 Hz), 7.08-7.19(4H, m), 7.29-7.46(5H, m), 7.49-7.53(2H, m), 7.87(2H, d, J = 7.2 Hz), 8.06(1H, brs).

第二步驟

使化合物 150B(30mg, 0.051mg)溶解於三氟乙酸(2ml)，室溫下攪拌 1 小時。餾除溶媒，使殘渣溶解於二氯甲烷(2ml)，以飽和碳酸氫鈉水中和。獲得的溶液以檸檬酸水溶液作成酸性，分離有機層。水層以二氯甲烷萃取 1 次，水洗合併的有機層後、以硫酸鈉乾燥。餾除溶媒後，獲得的固體以二異丙基醚洗淨，獲得 15mg(收率 59%)之化合物 150。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.91-2.98(1H, m), 3.54-3.66(1H, m), 3.76-3.84(1H, m), 4.13-4.18(1H, m), 4.28(1H, d, J = 12.9 Hz), 5.11(1H, s), 5.43(1H, d, J = 12.9 Hz), 5.45(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.68(1H, d, J = 7.5 Hz), 7.10-7.18(4H, m), 7.35-7.47(8H, m), 7.89(2H, d, J = 7.2 Hz), 8.41(1H, s).

參考例 151

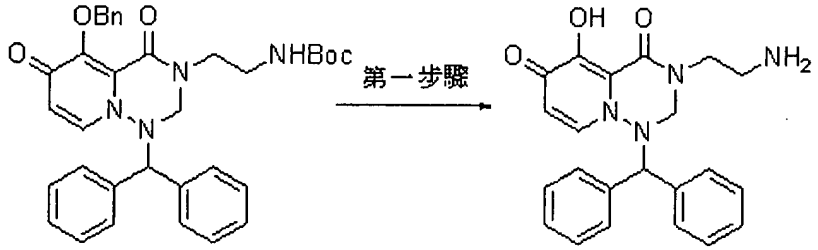


151

依據參考例 150，藉由同樣之手法合成化合物 151。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.02(3H, s), 2.69(1H, br t, J = 10.8 Hz), 3.40-3.49(1H, m), 3.06-3.74(1H, m), 4.12-4.22(1H, m), 4.20(1H, d, J = 12.9 Hz), 5.08(1H, s), 5.47(1H, d, J = 7.8 Hz), 5.50(1H, d, J = 12.9 Hz), 6.67(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.12-7.21(5H, m), 7.28-7.46(5H, m), 8.31(1H, brs).

參考例 152



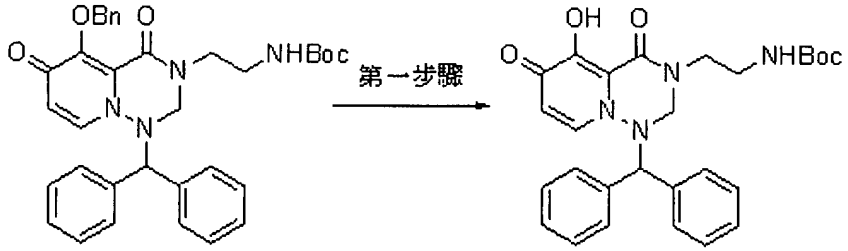
150A　　152

第一步驟

使化合物 150A(50mg, 0.801mmol)溶解於 4N 鹽酸二㗁烷溶液(5ml)，室溫下，攪拌 2 小時。反應液以飽和碳酸氫鈉水溶液中和，以二氯甲烷萃取 3 次。萃取液以硫酸鈉乾燥後，餾除溶媒，使獲得的油狀物中 50mg 溶解於甲醇(2ml)。於上述甲醇溶液中添加 10% Pd-C(10mg)，氫氣流下，交付催化還原反應。經過濾去除觸媒，將濾液濃縮。於獲得的殘渣中添加二異丙基醚，濾取析出的固體，獲得 10mg(收率 25%)之化合物 152。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 2.74-2.78(2H, m), 3.00-3.07(1H, m), 3.78-3.85(1H, m), 4.34(1H, d, J = 13.5 Hz), 5.13(1H, d, J = 13.5 Hz), 5.48-5.54(1H, m), 5.10(1H, s), 7.20-7.47(9H, m), 7.63-7.71(2H, m).

參考例 153



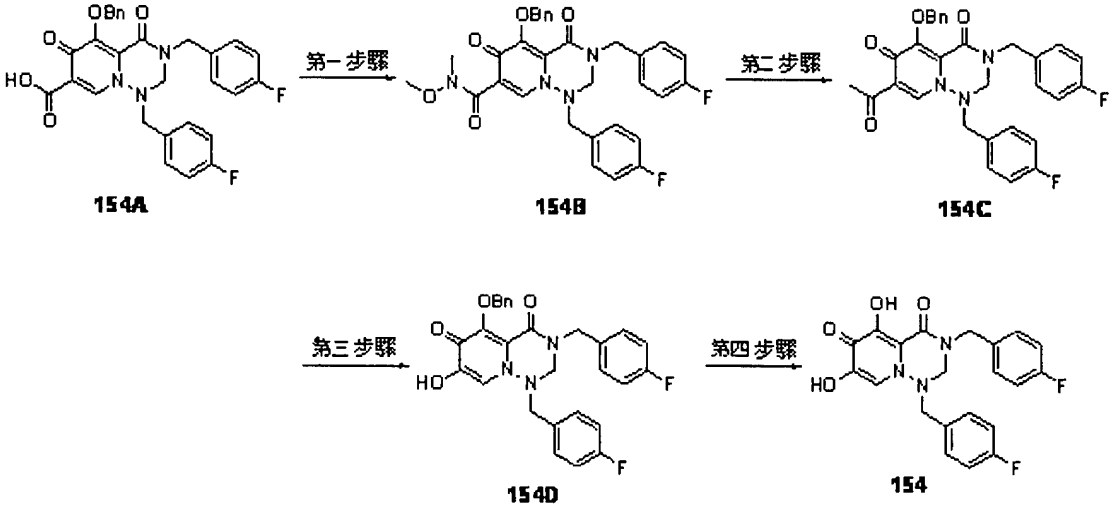
150A　　153

第一步驟

於化合物 150A(30mg, 0.052mmol)之 THF(3ml)溶液中添加 10% Pd-C(10mg)，氫氣流下，交付催化還原反應。經過濾去除觸媒，將濾液濃縮。於獲得的殘渣中添加二異丙基醚，濾取析出的固體，獲得 20mg(收率 79%)之化合物 153。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.34(9H, s), 2.84-2.91(1H, m), 3.18-3.25(2H, m), 4.03-4.11(1H, m), 4.35(1H, d, J- = 13.2 Hz), 5.20(1H, s), 5.24(1H, d, J = 13.2 Hz), 5.49(1H, brs), 5.70(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.73(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.16-7.20(5H, m), 7.32-7.46(3H, m), 7.53(2H, d, J = 7.2 Hz).

參考例 154



154A　　154B　　154C

154D　　154

第一步驟

於基於參考例 65 之合成法合成的化合物 154A(539mg, 1.01mmol)之 DMF(10ml)溶液中，冰冷下，添加三乙基胺(615.7mg, 6.08mmol)及氯碳酸乙酯(328.8mg, 3.03mmol)，於室溫攪拌 10 分鐘。於反應液中添加 O,N-二甲基羥基胺鹽酸鹽(295.0mg, 3.03mmol)及 DMAP(12.3mg, 0.101mmol)，於同溫度 2 小時攪拌後，添加水，以乙酸乙酯萃取 3 次。水洗 3 次萃取液，以硫酸鈉乾燥後，餾除溶媒並將獲得的油狀物交付矽膠層析而純化。首先以 n-己烷-乙酸乙酯(7:3, v/v)溶出，其次僅以乙酸乙酯溶出。濃縮目的之劃分獲得呈油狀物之 445.4mg(收率 76%)之化合物 154B。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.09(3H, s), 3.52(3H, s), 3.94(2H, s), 4.40(1H, brs), 4.64(2H, s), 4.96(1H, brs), 5.15(2H, s), 7.06-7.15(4H, m), 7.21(2H, t, J = 8.7 Hz), 7.28-7.38(3H, m), 7.43(2H, dd, J = 5.7 Hz, 8.4 Hz), 7.52-7.54(2H, m), 7.66(1H, s).

第二步驟

將化合物 154B(250mg, 0.435mmol)之 THF(5ml)溶液冷卻至-78℃，添加溴化甲基鎂 0.97M THF 溶液(0.673ml, 0.653mmol)，歷經 2 小時升溫至-20℃。於反應液中添加 1N 鹽酸，以乙酸乙酯萃取 3 次。萃取液以硫酸鈉乾燥後，餾除溶媒並將獲得的油狀物交付矽膠層析而純化。首先僅以氯仿溶出，其次以氯仿-甲醇(7:3, v/v)溶出。濃縮目的之劃分而獲得呈油狀物之 117.0mg(收率 51%)之化合物 154C。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.68(3H, s), 3.80(2H, brs), 4.29(2H, brs), 4.71(2H, brs), 5.45(2H, brs), 6.83(2H, m), 6.92-6.98(2H, m), 7.03-7.10(2H, m), 7.28-7.39(5H, m), 7.90(1H, s).

第三步驟

於化合物 154C(117mg, 0.221mmol)之二氯甲烷(2ml)溶液中，冰冷下，添加 mCPBA(52.7mg, 0.332mmol)，於室溫攪拌 2 小時。於反應液中添加硫代硫酸鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取 3 次。萃取液以飽和碳酸氫鈉水洗淨 2 次，以硫酸鈉乾燥後，餾除溶媒並將獲得的油狀物溶解於乙醇(2ml)，回流 1 小時。餾除溶媒後，析出固體以二異丙基醚洗淨，獲得 54mg(收率 49%)之化合物 154D。

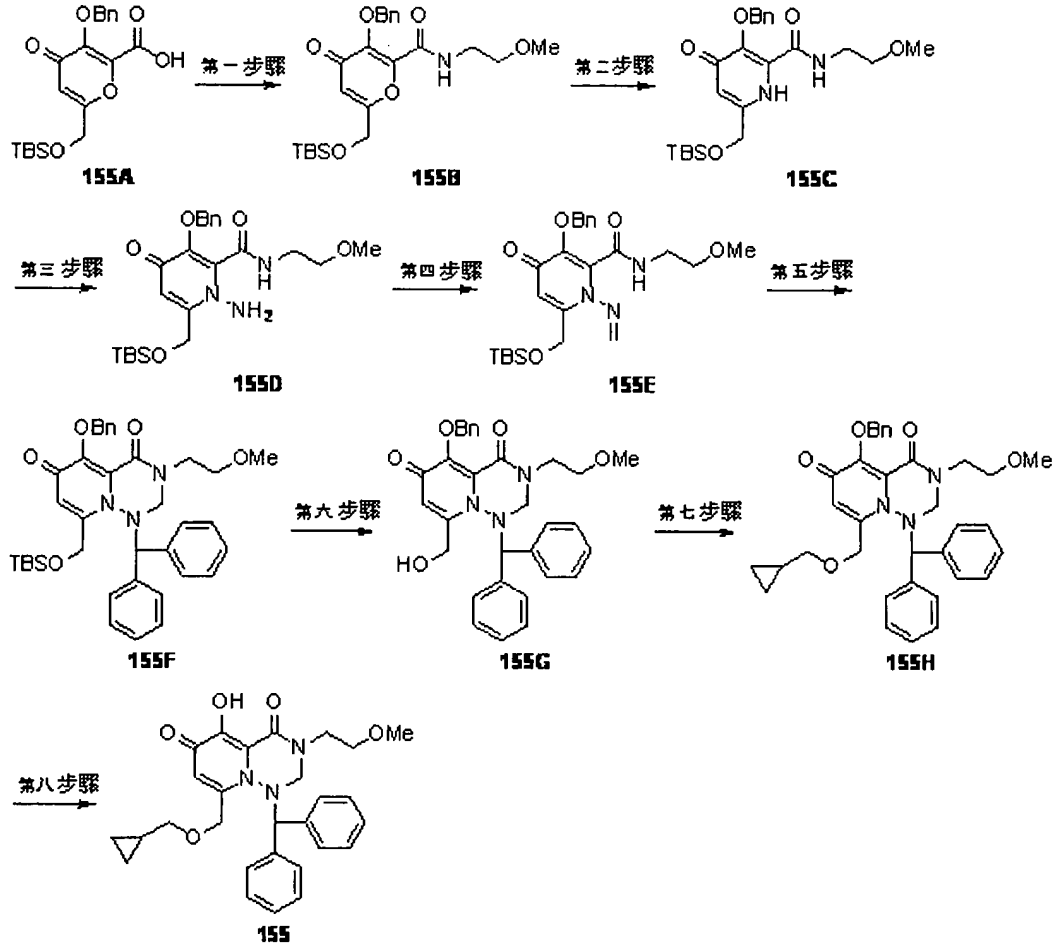
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.74(1H, brs), 3.85(1H, brs), 4.20(2H, brs), 4.61(1H, brs), 4.93(1H, brs), 5,41(2H, brs), 6.79-6.86(2H, m), 6.91-6.96(2H, m), 7.02-7.09(2H, m), 7.15-7.16(1H, m), 7.26-7.34(5H, m), 7.56-7.65(2H, m).

第四步驟

於化合物 154D(54mg, 0.107mmol)之 THF(3ml)溶液中添加 10% Pd-C(20mg)，氫氣流下，交付催化還原反應。經過濾去除觸媒，將濾液濃縮。於獲得的殘渣中添加二異丙基醚，濾取析出的固體，獲得 21mg(收率 47%)之化合物 154。

^{1}H-NMR($DMSO-d_6$)δ: 3.90(2H, brs), 3.95(2H, s), 4,66(2H, brs), 7.07-7.12(4H, m), 7.22(2H, t, J = 8.7 Hz), 7.29(1H, s), 7.43-7.47(2H, m).

參考例 155



第一步驟

於化合物 155A(WO2006/066414, 15.0 g, 38.4mmol)之甲苯(150mL)溶液，冰冷下，依序添加 N,N-二異丙基乙基胺(16.1mL, 92.0mmol)、1-甲基咪唑(3.70mL, 46.4mmol)及 2-甲氧基乙基胺(4.05mL, 46.4mmol)後，再歷經 10 分鐘逐滴添加二苯基氯磷酸酯(9.60mL, 46.1mmol)。冰冷下攪拌反應液 20 分鐘後，添加乙腈(50mL)，再攪拌 2 小時。於反應液中，冰冷下，添加乙酸水溶液(10%, 100mL)後，以乙酸乙酯萃取。萃取液依序以水(100mL)、飽和碳酸氫鈉水(150mL)及飽和食鹽水(100mL)洗淨後，以硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得

的殘渣以矽膠管柱層析純化(乙酸乙酯/n-己烷 = 25% → 50%)，獲得呈無色油狀物之化合物 155B(7.86 g, 46 %)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.10(6H, s), 0.93(9H, s), 3.29(3H, s), 3.39(2H, m), 3.47(2H, m), 4.56(2H, d, J = 1.2 Hz), 5.41(2H, s), 6.60(1H, s), 7.35 - 7.42(5H, m), 8.11(1H, brt).

第二步驟

於化合物 155B(7.70 g, 17.2mmol)之乙醇(80mL)溶液，室溫下添加氨水(40mL)，攪拌 18 小時。減壓下餾除溶媒，獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化(乙酸乙酯/n-己烷 = 75% → 100%)，獲得呈無色油狀物之化合物 155C(7.15 g, 93 %)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.14(6H, s), 0.97(9H, s), 3.28(3H, s), 3.38(2H, m), 3.49(2H, m), 4.64(2H, s), 5.53(2H, s), 6.31(1H, s), 7.34 - 7.49(5H, m), 8.61(1H, brs), 9.94(1H, brs).

第三步驟

於化合物 155C(7.15 g, 16.0mmol)及碳酸鉀(6.64 g, 48.0mmol)之 DMF(125mL)溶液，室溫下，添加 O-(2,4-二硝基苯基)羥基胺(7.97 g, 40.0mmol)，攪拌 2 日。冰冷下，於反應液中添加水(250mL)後，以乙酸乙酯(300mL x 2)萃取。萃取液依序以水(300mL)、飽和碳酸氫鈉水(300mL x 2)及飽和食鹽水(150mL)洗淨後，以硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化(甲醇/氯仿 = 0% → 10%)，獲得呈薄黃色固體之化合物 155D(6.47 g, 88 %)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.11(6H, s), 0.94(9H, s), 3.26(3H, s), 3.35(4H, m), 4.66(2H, s), 5.16(2H, s), 5.24(2H, s), 6.43(1H, s), 7.31 - 7.40(5H, m), 7.59(1H, brs).

第四步驟

於化合物 155D(6.47 g, 14.0mmol)及乙酸(0.080mL, 1.4mmol)之甲苯(100mL)溶液，於室溫添加三聚甲醛(0.422 g, 14.1mmol)，於 80℃攪拌 2 小時。減壓下餾除溶媒，不純化獲得的化合物 155E 之粗生成物，而利用於下一步驟。

第五步驟

於第四步驟所獲得的化合物 155E 之粗生成物之 DMF(100mL)溶液中，冰冷下，添加碳酸銫(22.7 g, 69.8mmol)並攪拌 1 小時。冰冷下，添加溴二苯基甲烷(5.20 g, 21.0mmol)，於室溫攪拌 19 小時。冰冷下於反應液中添加水(200mL)後，以乙酸乙酯(200mL x 3)萃取。萃取液依序以水(200mL x 2)及飽和食鹽水(100mL)洗淨後，以硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，不純化獲得的化合物 155F 之粗生成物，而利用於下一步驟。

MS: m/z = 640 $[M+H]^+$.

第六步驟

於第五步驟所得的化合物 155F 之粗生成物之甲醇(100mL)溶液中，於室溫，添加氯化氫(4 N 乙酸乙酯溶液, 40mL)，攪拌 2.5 小時。於反應液，冰冷下，添加氫氧化鈉水溶液(2 N, 75mL)並加以中和(pH = 6)後，以氯仿(200mL x 3)萃取。萃取液以硫酸鈉乾燥，減壓下餾除溶

媒，獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化(甲醇/氯仿 = 5% → 40%)，獲得呈橘色油狀物之化合物 155G(5.18 g, 3 步驟 70 %)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.16(3H, s), 3.18 - 3.43(3H, m), 3.60 - 3.74(2H, m), 4.06(1H, d, J = 13.5 Hz), 4.19(1H, brs), 4.58(1H, d, J = 14.7 Hz), 5.00(1H, d, J = 13.5 Hz), 5.24(1H, s), 5.27(2H, s), 5.96(1H, s), 6.78(2H, m), 6.98 - 7.10(3H, m), 7.30 - 7.42(8H, m), 7.72(2H, m).

第七步驟

於化合物 155G(100mg, 0.190mmol)、(溴甲基)環丙烷(0.110mL, 1.12mmol)及碘化鈉(5.0mg, 0.033mmol)之 THF(2mL)溶液，於室溫，添加三級丁醇鉀(78.0mg, 0.695mmol)，於室溫攪拌 22 小時後，微波照射下，於 100℃攪拌 10 分鐘。於反應液中添加水及鹽酸(2 N)(pH = 1)，以氯仿萃取，以硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，未純化獲得的化合物 155H 之粗生成物，利用於下一步驟。

MS: m/z = 580 $[M+H]^+$.

第八步驟

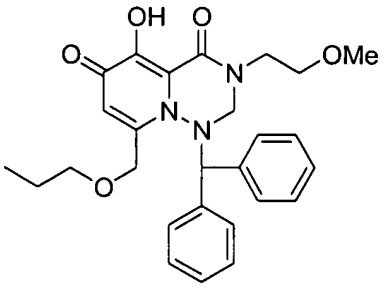
於第七步驟所獲得的化合物 155H 之粗生成物之 DMF(2mL)溶液，於室溫，添加氯化鋰(35.0mg, 0.826mmol)，微波照射下，於 150℃攪拌 15 分鐘。反應液以預備 LCMS 純化，獲得呈白色固體之化合物 155(4.3mg, 2 步驟 5 %)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.16(2H, m), 0.52(2H, m), 0.98(1H, m), 3.08(3H, m), 3.20(3H, s), 3.46(2H, m),

3.68(1H, dd, J = 0.6, 14.1 Hz), 3.90(1H, m), 4.52(1H, d, J = 13.2 Hz), 4.58(1H, d, J = 14.1 Hz), 4.93(1H, d, J = 13.2 Hz), 5.38(1H, s), 6.01(1H, s), 6.98(2H, m), 7.11 - 7.48(8H, m).

MS: m/z = 490 $[M+H]^+$.

參考例 156



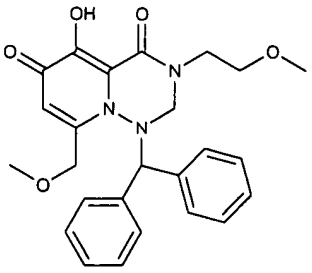
156

依據參考例 155，藉由同樣之手法合成化合物 156。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.88(3H, t, J = 7.4 Hz), 1.51(2H, m), 3.15-3.23(6H, m), 3.46(2H, m), 3.69(1H, dd, J = 0.6, 14.1 Hz), 3.88(1H, m), 4.54(2H, d, J = 14.1 Hz), 4.58(1H, d, J = 14.1 Hz), 4.93(1H, d, J = 13.5 Hz), 5.39(1H, s), 6.12(1H, s), 6.97(2H, m), 7.12 - 7.47(8H, m).

MS: m/z = 478 $[M+H]^+$.

參考例 157

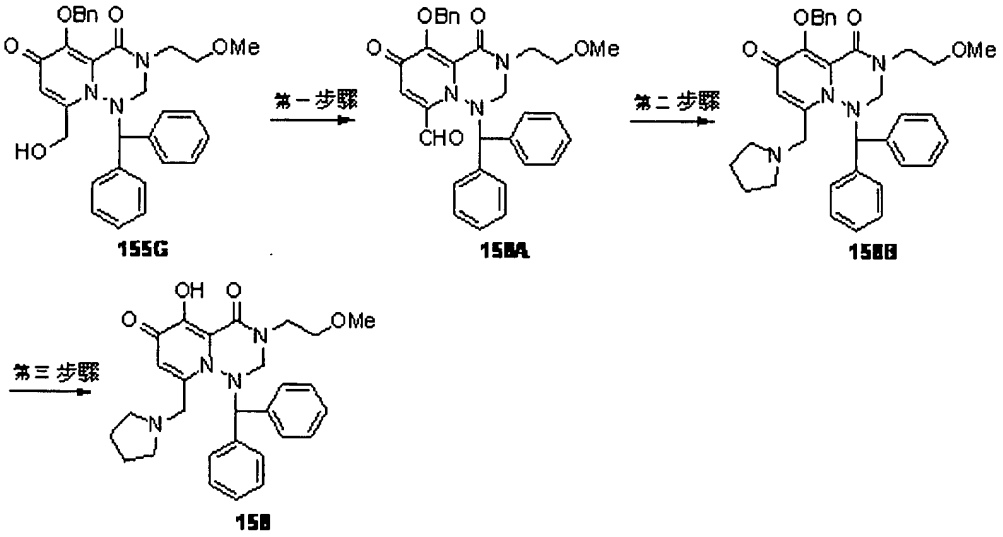


157

依據參考例 155，藉由同樣之手法合成化合物 157。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.13-3.22(1H, m), 3.18(3H, s), 3.20(3H, s), 3.41-3.51(2H, m), 3.60(1H, d, J = 13.8 Hz), 3.89(1H, ddd, J = 3.3 Hz, 4.2 Hz, 14.4 Hz), 4.52(1H, d, J = 13.2 Hz), 4.53(1H, d, J = 13.8 Hz), 4.92(1H, d, J = 13.2 Hz), 5.38(1H, s), 5.98(1H, s), 6.98(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.11-7.22(3H, m), 7.36-7.48(5H, m).

參考例 158



第一步驟

於化合物 155G(960mg, 1.83mmol)之 THF(100mL)溶液，於室溫，添加二氧化錳(2.06 g, 92.0mmol)，攪拌 2 日。過濾反應液後，減壓下餾除濾液，獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化(乙酸乙酯/n-己烷 = 60% → 100%)，獲得呈薄黃色泡沫物之化合物 158A(554mg, 58 %)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.96(1H, m), 3.18(3H, s), 3.44(2H, m), 4.18(1H, m), 4.56(1H, d, J = 13.8 Hz), 4.98(1H, d, J = 13.8 Hz), 5.28(1H, s), 5.54(1H, d, J = 10.5 Hz), 5.64(1H, d, J = 10.5 Hz), 6.35(1H, s), 6.85(2H, m), 7.03(2H, m), 7.18(1H, m), 7.26 - 7.48(8H, m), 7.64(2H, m), 10.10(1H, s).

第二步驟

於化合物 158A(83.0mg, 0.159mmol)、吡咯啶(0.0400mL, 0.484mmol)及乙酸(0.100mL)之二氯甲烷(4mL)溶液，於室溫，添加三乙醯氧基氫化硼鈉(136mg, 0.642mmol)，攪拌 28 小時。於反應液中添加水，以氯仿萃取，以硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，未純化獲得的化合物 158B 之粗生成物，而利用於下一步驟。

MS: m/z = 579 $[M+H]^+$.

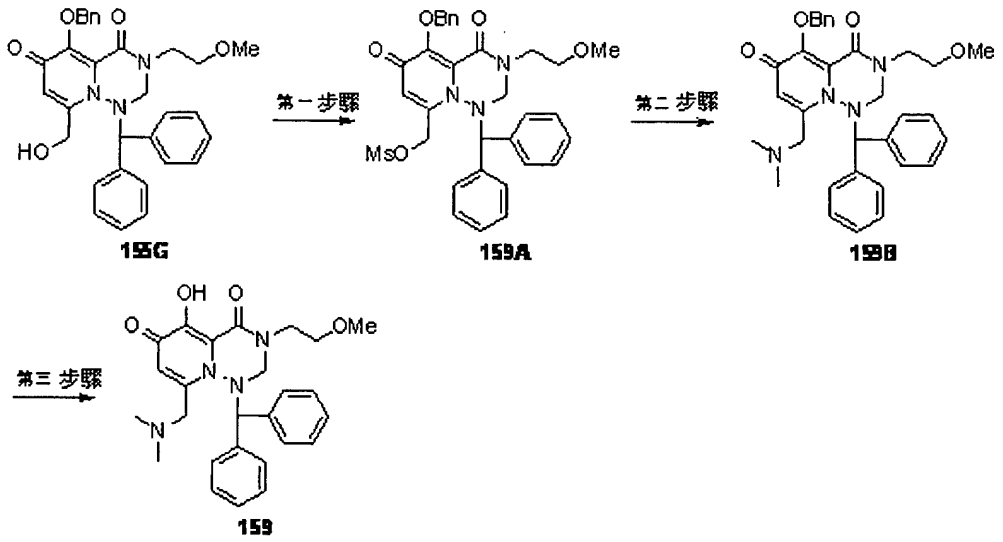
第三步驟

於第二步驟所獲得的化合物 158B 之粗生成物之 DMF(2mL)溶液，於室溫，添加氯化鋰(39.2mg, 0.925mmol)，微波照射下，於 150℃攪拌 15 分鐘。減壓下餾除反應液，獲得的殘渣以預備 LCMS 純化，獲得呈黃色油狀物之化合物 158(8.8mg, 2 步驟 11 %)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.84(4H, m), 2.70-2.85(5H, m), 3.19(3H, s), 3.20 - 3.47(3H, m), 3.80(1H, m), 4.25(1H, d, J = 14.7 Hz), 4.57(1H, d, J = 13.5 Hz), 5.07(1H, d, J = 13.5 Hz), 5.39(1H, s), 6.06(1H, s), 6.97(2H, m), 7.12 - 7.54(8H, m), 8.29(1H, s).

MS: m/z = 489 $[M+H]^+$.

參考例 159



第一步驟

於化合物 155G(950mg, 1.81mmol)及 N,N-二異丙基乙基胺(0.380mL, 2.18mmol)之二氯甲烷(20mL)溶液，冰冷下，逐滴添加甲烷磺醯氯(0.148mL, 1.90mmol)，攪拌 90 分鐘。於反應液中添加水(20mL)，以氯仿(50mL)萃取，以硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，未純化獲得的化合物 159A 之粗生成物(1.06 g)，而利用於下一步驟。

MS: m/z = 604 $[M+H]^+$.

第二步驟

於第一步驟獲得的化合物 159A 之粗生成物(161mg)，於室溫，添加二甲基胺(2 M THF 溶液、2.00mL, 4.00mmol)，攪拌 3 日。於反應液中添加飽和食鹽水(2mL)，以乙酸乙酯萃取，以硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，未純化獲得的化合物 159B 之粗生成物，而利用於下一步驟。

MS: m/z = 553 $[M+H]^+$.

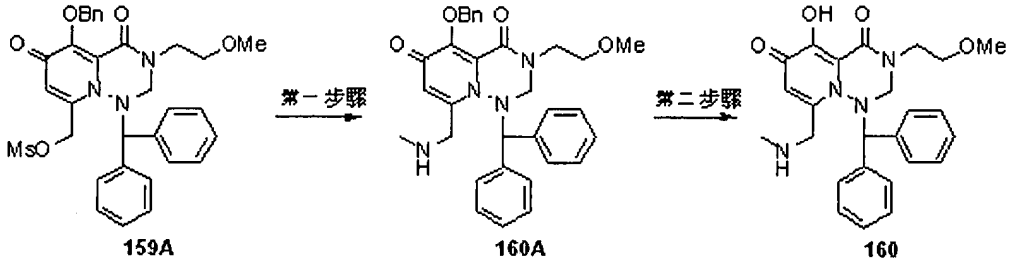
第三步驟

於第二步驟所獲得的化合物159B之粗生成物之DMF(2mL)溶液，於室溫，添加氯化鋰(56.0mg, 1.32mmol)，微波照射下，於150℃攪拌30分鐘。減壓下餾除反應液，獲得的殘渣以預備LCMS純化，獲得呈白色固體之化合物159(33.6mg, 3步驟27%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.37(6H, s), 2.69(1H, d, J = 14.4 Hz), 3.19(3H, s), 3.30 - 3.46(3H, m), 3.76(1H, m), 4.00(1H, d, J = 14.4 Hz), 4.60(1H, d, J = 13.5 Hz), 5.20(1H, d, J = 13.5 Hz), 5.40(1H, s), 6.01(1H, s), 6.97(2H, m), 7.11 - 7.42(8H, m).

MS: m/z = 463 $[M+H]^+$.

參考例160



159A　　160A　　160

第一步驟

於室溫，於化合物159A之粗生成物(95.8mg)，添加甲基胺(2 M THF溶液、2.00mL, 4.00mmol)，並攪拌3日。過濾反應液，減壓下餾除溶媒，未純化獲得的化合物160A之粗生成物，而利用於下一步驟。

MS: m/z = 539 $[M+H]^+$.

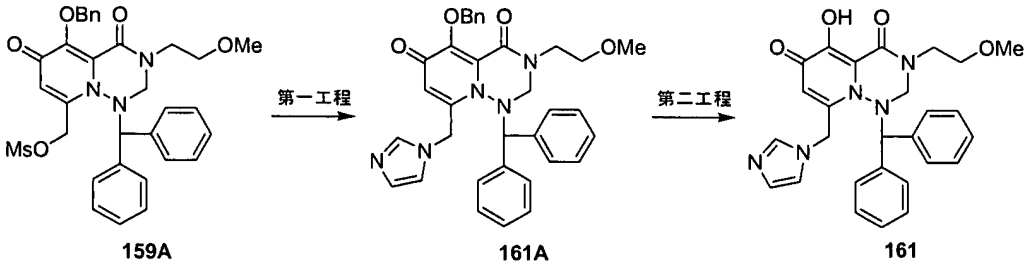
第二步驟

於化合物 160A 之粗生成物及碘化鈉(100mg, 0.667mmol)之乙腈(3mL)懸浮液，於室溫，添加氯氯三甲基矽烷(0.0850mL, 0.665mmol)，攪拌 5 小時。於反應液中添加水(1mL)，減壓下餾除溶媒，獲得的殘渣以預備 LCMS 純化，獲得呈白色固體之化合物 160(59.8mg, 3 步驟 84%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.75(3H, s), 3.08(1H, d, J = 13.5 Hz), 3.24(3H, s), 3.30 - 3.40(3H, m), 3.75(1H, m), 4.32(1H, d, J = 13.8 Hz), 4.66(1H, d, J = 13.8 Hz), 5.33(1H, s), 5.58(1H, d, J = 13.5 Hz), 6.40(1H, s), 6.98(2H, m), 7.12 - 7.25(3H, m), 7.40 - 7.51(2H, m), 7.60(2H, m).

MS: m/z = 449 $[M+H]^+$.

參考例 161



159A　　161A　　161

第一步驟

於室溫攪拌化合物 159A 之粗生成物(156mg)、咪唑(19.5mg, 0.286mmol)及碳酸鉀(37.7mg, 0.273mmol)之 DMF(2mL)懸浮液 4 小時後，添加氫化鈉(60 %, 11.7mg, 0.293mmol)，攪拌 3 日。於反應液中添加乙酸水溶液(10%)，以氯仿萃取，以硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，未純化獲得的化合物 161A 之粗生成物，而利用於下一步驟。

MS: m/z = 576 $[M+H]^+$.

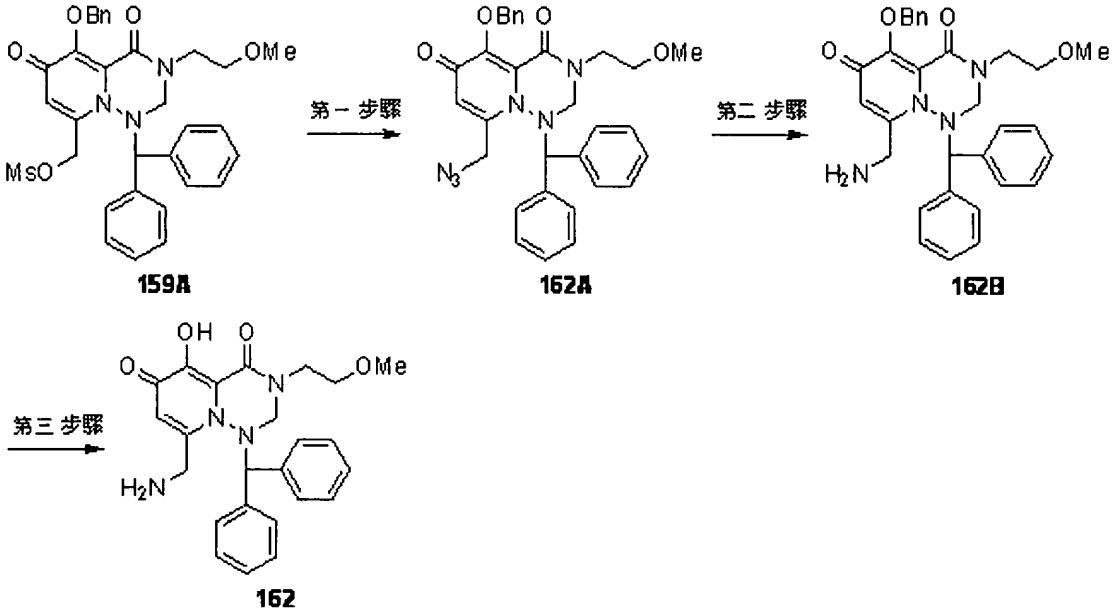
第二步驟

於室溫，於化合物 161A 之粗生成物中添加三氟乙酸(1mL)，攪拌 18 小時後，於 60℃攪拌 3 小時。減壓下餾除反應液，獲得的殘渣以預備 LCMS 純化，獲得呈薄橙色非晶形之化合物 161(19.8mg, 3 步驟 16%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.17 - 3.25(1H, m), 3.21(3H, s), 3.38 - 3.47(2H, m), 3.82(1H, m), 4.40(1H, d, J = 16.5 Hz), 4.54(1H, d, J = 13.5 Hz), 5.02(1H, d, J = 13.5 Hz), 5.09(1H, s), 5.32(1H, d, J = 16.5 Hz), 5.40(1H, s), 6.65(1H, brs), 7.03(2H, m), 7.15 - 7.49(8H, m), 8.08(1H, brs).

MS: m/z = 486 $[M+H]^+$.

參考例 162



第一步驟

於化合物 159A 之粗生成物(192mg)之 DMF(2mL)溶液，於室溫，添加疊氮化鈉(24.2mg, 0.372mmol)，於 60℃攪拌 2 小時。減壓下餾除反應液，未純化獲得的化合物 162A 之粗生成物，而利用於下一步驟。

MS: m/z = 551 $[M+H]^+$.

第二步驟

於室溫，於化合物 162A 之粗生成物之 THF(4mL)溶液，依序添加水(0.200mL)及三苯基膦(83.0mg, 0.316mmol)，於 60℃攪拌 1 小時。減壓下餾除反應液，獲得的殘渣以預備 LCMS 純化，獲得呈無色油狀物之化合物 162B(110mg, 3 步驟 66 %)。

MS: m/z = 525 $[M+H]^+$.

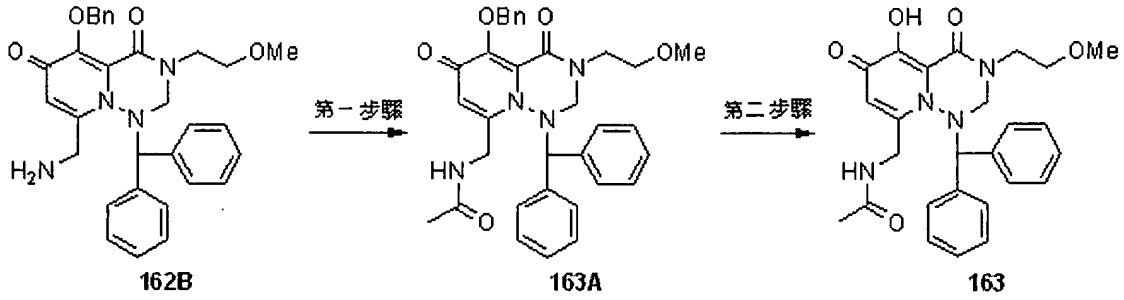
第三步驟

於化合物 162B(50.0mg, 0.0950mmol)及碘化鈉(56.2mg, 0.375mmol)之乙腈(1mL)懸浮液，於室溫添加氯三甲基矽烷(0.0490mL, 0.381mmol)，並攪拌 6 小時。於反應液中添加水(0.5mL)，減壓下餾除溶媒，獲得的殘渣以預備 LCMS 純化，獲得呈薄橙色固體之化合物 162(25.9mg, 63%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.12(1H, d, J = 14.7 Hz), 3.27(3H, s), 3.35 - 3.48(3H, m), 3.81(1H, m), 4.65(1H, d, J = 13.5 Hz), 5.31(1H, s), 5.59(1H, d, J = 13.5 Hz), 6.40(1H, s), 6.98(2H, m), 7.19(3H, m), 7.40(1H, m), 7.50(2H, m), 7.62(2H, m), 8.11(1H, s).

MS: m/z = 435 $[M+H]^+$.

參考例 163



第一步驟

於化合物 162B(50.0mg, 0.0950mmol)及 N,N-二異丙基乙基胺(0.0366mL, 0.210mmol)之乙腈(3mL)溶液，於室溫，添加乙酸酐(0.0100mL, 0.106mmol)，並攪拌 6 小時。減壓下餾除反應液，未純化獲得的化合物 163A 之粗生成物，而利用於下一步驟。

MS: m/z = 567 $[M+H]^+$.

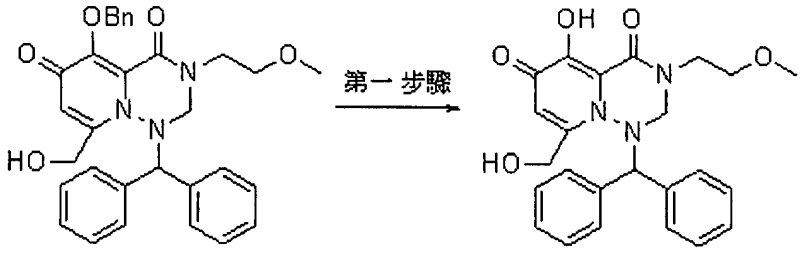
第二步驟

於室溫，於化合物 163A 之粗生成物及碘化鈉(59.2mg, 0.395mmol)之乙腈(5mL)懸浮液，添加氯三甲基矽烷(0.0487mL, 0.381mmol)，攪拌 16 小時。於反應液中添加水(0.5mL)，減壓下餾除溶媒，獲得的殘渣以預備 LCMS 純化，獲得呈薄橙色泡沫物之化合物 163(28.1mg, 2 步驟 62%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.07(3H, s), 3.24(3H, s), 3.27 - 3.52(4H, m), 3.67(1H, m), 4.54(1H, d, J = 13.5 Hz), 4.78(1H, dd, J = 6.5, 14.9 Hz), 5.17(1H, d, J = 13.5 Hz), 5.28(1H, s), 5.61(1H, s), 7.01(2H, m), 7.01 - 7.58(9H, m).

MS: m/z = 477 $[M+H]^+$.

參考例 164



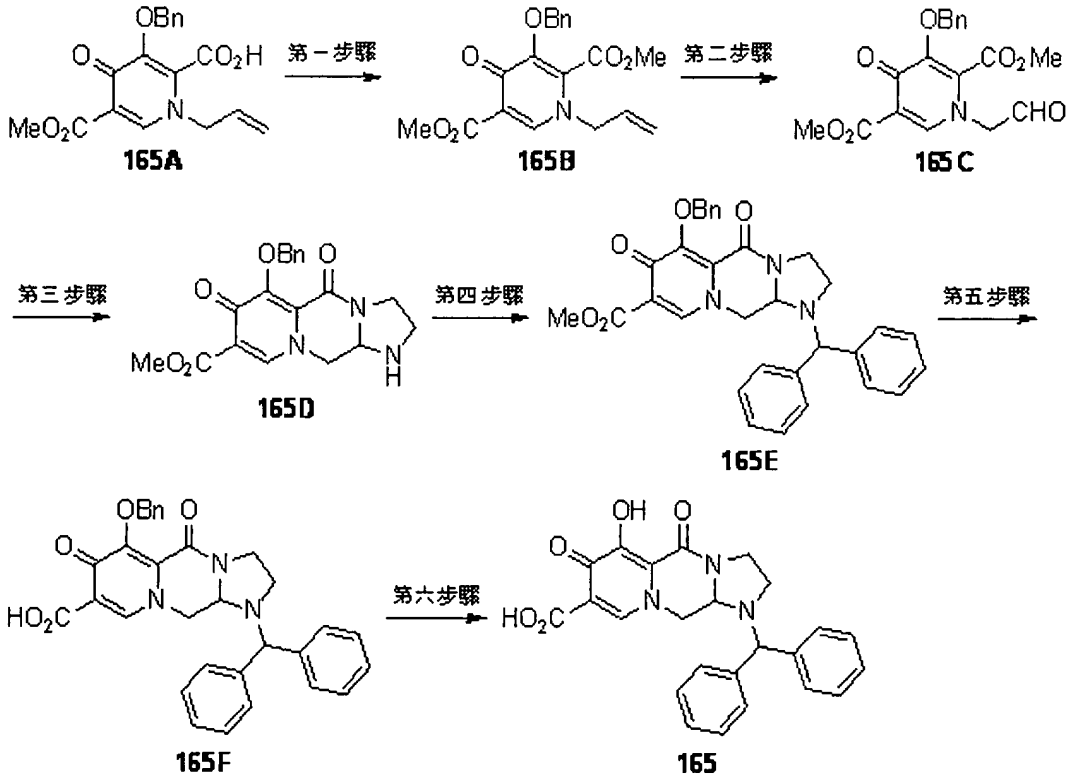
155G　　164

第一步驟

使化合物 155G(43.3mg, 0.221mmol)溶解於三氟乙酸(2ml)，室溫下攪拌 1 小時。餾除溶媒，使殘渣溶解於二氯甲烷(2ml)，以飽和碳酸氫鈉水中和。獲得的溶液以檸檬酸水溶液作成酸性，分離有機層。水層以二氯甲烷萃取 1 次，水洗合併的有機層後，以硫酸鈉乾燥。餾除溶媒後，獲得的固體以二異丙基醚洗淨，22mg(收率 61%)之化合物 164。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.13(6H, d, J = 6.0 Hz), 3.18-3.77(7H, m), 3.26(3H, s), 4.49(1H, d, J = 12.3 Hz), 4.76(1H, d, J = 12.3 Hz), 5.27(2H, brs), 5.89(1H, s), 6.90(2H, d, J = 7.2 Hz), 6.98-7.14(3H, m), 7.315-7.50(5H, m).

參考例 165



第一步驟

於室溫，於化合物 165A(WO2006/088173, 37.0 g, 108mmol)之 DMF(370mL)溶液，依序添加碳酸鉀(17.9 g, 129mmol)及碘甲烷(8.03mL, 129mmol)後，攪拌 1.5 小時。冰冷下添加反應液至氯化銨(20.8 g, 390mmol)之水(1110mL)溶液，濾取析出的固體，經由水洗獲得粗生成物(33 g)。又水層以食鹽鹽析後，以乙酸乙酯萃取，以硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒後，獲得的殘渣獲得粗生成物(9 g)。合併粗生成物，以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/n-己烷 = 50% → 100%)純化，獲得呈白色固體之化合物 165B(36.5 g, 95 %)。

第二步驟

於化合物 165B(36.5 g, 102mmol)之 1,4-二噁烷(548mL)溶液，於室溫，依序添加鋨酸鉀二水合物(1.13 g,

3.06mmol)、過碘酸鈉(87.3 g, 408mmol)及水(365mmol)後，並攪拌 6 小時。反應液以二氯甲烷萃取，以硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化(乙酸乙酯/n-己烷 = 50% → 100%)，獲得呈褐色泡沫物之化合物 165C(33.0 g, 90 %)。

第三步驟

於化合物 165C(1.38 g, 3.66mmol)之甲苯(25mL)懸浮液，於室溫，依序添加乙二胺(0.247mL, 3.66mmol)及乙酸(0.0210mL, 0.366mmol)後，攪拌 1 小時，再於 50℃攪拌 17 小時。濾取析出的固體後，以醚洗淨，獲得呈薄黃色固體之化合物 165D(1.11 g, 100 %)。

^{1}HNMR(DMSO-d_6)δ: 3.05(2H, m), 3.26(1H, m), 3.63(2H, m), 3.75(3H, s), 3.87(1H, m), 4.52(1H, dd, J = 3.3, 12.6 Hz), 4.69(1H, m), 4.99(1H, d, J = 10.4 Hz), 5.15(1H, d, J = 10.4 Hz), 7.35(3H, m), 7.54(2H, m), 8.41(1H, s).

第四步驟

於化合物 165D(2.77 g, 7.50mmol)、碳酸鉀(2.23 g, 16.1mmol)及碘化鈉(102mg, 0.680mmol)之乙腈(30mL)懸浮液，於室溫，添加溴二苯基甲烷(2.26 g, 9.14mmol)，於 90℃攪拌 7 小時。將反應液倒入鹽酸(2 N, 10mL)及冰(20 g)中，以氯仿(100mL x 2)萃取，以硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化(氯仿/甲醇 = 0% → 5%)，獲得呈薄黃色固體之化合物 165E(2.72 g, 68 %)。

第五步驟

於室溫，於化合物 165E(2.72 g, 5.08mmol)之乙醇(30mL)溶液中添加氫氧化鈉水溶液(2 N, 10mL)，攪拌 3 日。於室溫，於反應液中加入鹽酸(1 N, 20mL)(pH = 1)，以氯仿(100mL x 2)萃取，以硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化(氯仿/甲醇 = 0% → 10%)，獲得呈薄黃色固體之化合物 165F(1.77 g, 67 %)。

^{1}HNMR(DMSO-d_6)δ: 2.63(1H, m), 3.16(1H, m), 3.49(1H, m), 3.73(1H, m), 4.12(2H, m), 4.56(1H, m), 5.04(1H, s), 5.09(1H, d, J = 10.7 Hz), 5.19(1H, d, J = 10.7 Hz), 7.28 - 7.53(15H, m), 8.32(1H, s), 8.39(1H, s).

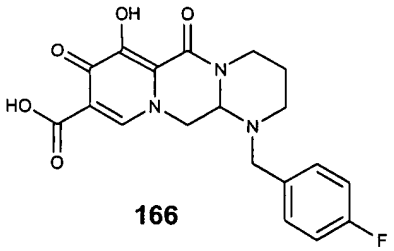
第六步驟

於 90℃攪拌化合物 165F(1.77 g, 3.39mmol)及氯化鋰(0.515 g, 12.2mmol)之 N,N'-二甲基咪唑啶酮(20mL)溶液 1 小時。於室溫，於反應液中依序添加水(10mL)、鹽酸(2 N, 10mL)及水(10mL)。濾取析出的固體，以醚洗淨後，添加 DMF-水並濾取析出的固體，獲得呈白色固體之化合物 165(599mg, 41 %)。

^{1}HNMR(DMSO-d_6)δ: 2.60(1H, m), 3.20(1H, m), 3.64(2H, m), 4.00(2H, m), 4.55(1H, m), 5.01(1H, s), 7.28 - 7.47(10H, m), 8.16(1H, s), 11.97(1H, brs).

MS: m/z = 432 $[M+H]^+$.

參考例 166

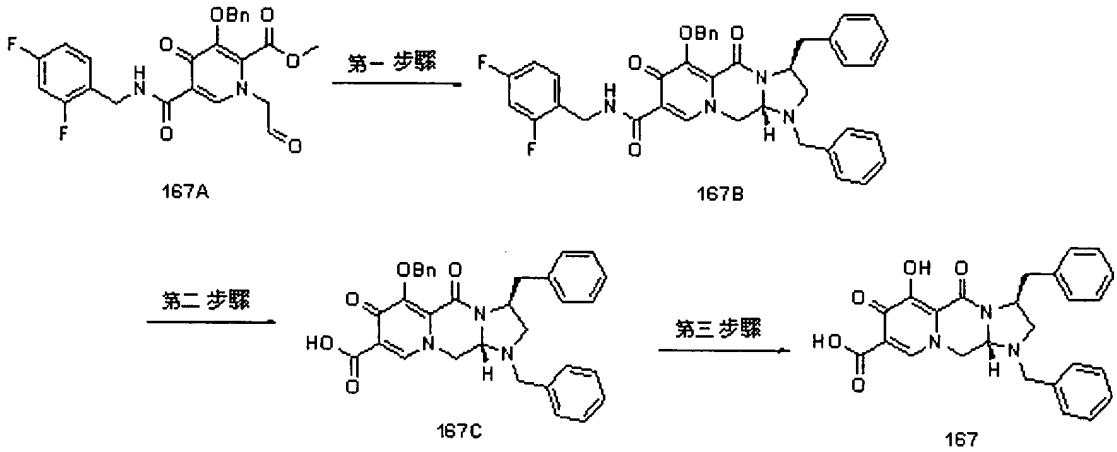


166

依據參考例 165，藉由同樣之手法合成以下之化合物 166。

^{1}HNMR(DMSO-d_6)δ: 1.54(1H, d, J = 12.6 H), 1.66-1.78(1H, m), 2.60(1H, t, J = 9.9 Hz), 2.83(1H, d, J = 11.7 Hz), 3.01(1H, t, J = 11.7 Hz), 3.34-3.38(1H, m), 3.94(1H, d, J = 13.8 Hz), 4.44-4.59(3H, m), 4.82(1H, d, J = 14.7 Hz), 7.06(2H, t, J = 8.7 Hz), 7.18-7.23(2H, m), 8.27(1H, s), 12.84(1H, brs).

參考例 167



第一步驟

於化合物 167A(WO2006/11674, 3.58 g, 7.61mmol)之二甲苯(30ml)溶液中加入(S)-N1-苄基-3-苯基丙烷-1,2-二胺(Journal of the American Chemical Society; English; 127; 30; 2005; 10504, 1.83 g, 7.61mmol)及乙酸

(0.5ml)，回流 2 小時。冷卻至室溫後，餾除溶媒，將獲得的油狀物交付矽膠層析加以純化。首先以 n-己烷-乙酸乙酯(9:1, v/v)溶出，其次以 n-己烷-乙酸乙酯(1:1, v/v)溶出。濃縮目的之劃分而獲得呈油狀物之 349mg(收率 7%)之化合物 167B。

^{1}HNMR($CDCl_3$)δ: 2.54(1H, t, J = 9.6 Hz), 2.77(1H, dd, J = 9.0 Hz, 13.2 Hz), 3.31(1H, dd, J = 6.9 Hz, 9.6 Hz), 3.43-3.78(5H, m), 4.04-4.15(1H, m), 4.42-4.48(1H, m), 4.62(2H, d, J = 6.0 Hz), 5.29(1H, d, J = 10.5 Hz), 5.43(1H, d, J = 10.5 Hz), 6.77-6.85(2H, m), 7.19-7.39(14H, m), 7.60(2H, d, J = 6.3 Hz), 8.05(1H, s).

第二步驟

於化合物 167B(968mg, 1.47mmol)之 MeCN(10ml)溶液，添加 Boc2O(3ml)及 DMAP(180mg, 1.47mmol)，使加熱回流 5 小時。於反應液中添加 2N 氫氧化鈉水溶液，而停止反應，使用 2N 鹽酸中和後，以乙酸乙酯萃取 3 次。萃取液以飽和食鹽水洗淨後，餾除溶媒，將獲得的油狀物交付矽膠層析純化。首先以 n-己烷-乙酸乙酯(6:4, v/v)溶出，其次僅以乙酸乙酯溶出。濃縮目的之劃分而獲得呈固體之 349mg(收率 45%)之 167C。

^{1}HNMR($CDCl_3$)δ: 2.54(1H, t = 9.0 Hz), 2.76(1H, dd, J = 9.3 Hz, 16.5 Hz), 3.31(1H, dd, J = 6.9 Hz, 9.6 Hz), 3.45(1H, dd, J = 3.3 Hz, 12.6 Hz), 3.51-3.78(4H, m), 4.04-4.13(1H, m), 4.42-4.52(1H, m), 4.61(2H, d, J = 6.0 Hz), 2.79(1H, d, J = 10.2 Hz), 5.29(1H, d, J = 10.2 Hz),

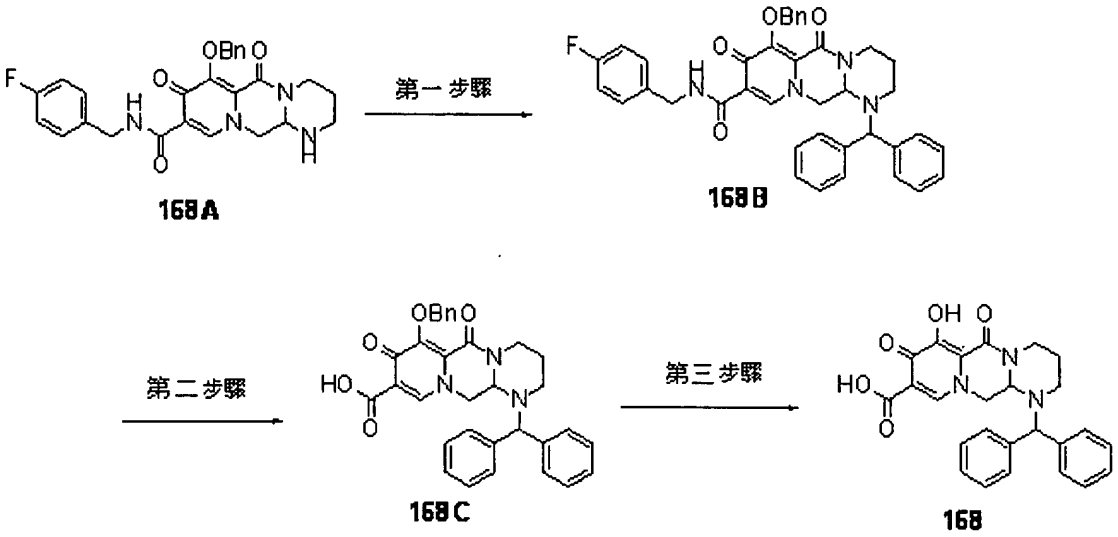
5.43(1H, d, J = 10.2 Hz), 6.76-7.39(11H, m), 7.60(2H, d, J = 6.6 Hz), 8.05(1H, s), 10.42(1H, t, J = 5.7 Hz).

第三步驟

使上述化合物 167C(150mg, 0.280mmol)溶解於三氟乙酸(2ml)，室溫下攪拌 1 小時。餾除溶媒，使殘渣溶解於二氯甲烷(2ml)，以飽和碳酸氫鈉水中和。獲得的溶液以檸檬酸水溶液作成酸性，分離有機層。水層以二氯甲烷萃取 1 次，水洗合併的有機層後、以硫酸鈉乾燥。餾除溶媒後，獲得的固體以二異丙基醚洗淨，獲得 71mg(收率 57%)之化合物 167。

^{1}HNMR($CDCl_3$)δ: 2.65(1H, dd, J = 8.4 Hz, 9.6 Hz), 2.97(1H, dd, J = 9 Hz, 13.5 Hz), 3.43(1J, dd, J = 7.2 Hz, 9.6 Hz), 3.55(1H, dd, J = 3.0 Hz, 13.2 Hz), 3.61-3.80(4H, m), 4.15(1H, dd, J = 4.2 Hz, 9.9 Hz), 4.51-4.60(1H, m), 7.15-7.18(2H, m), 7.28-7.38(8H, m), 8.02(1H, s), 12.04(1H, s).

參考例 168



第一步驟

於化合物 168A(WO2006/116764, 400mg, 0.840mmol)之 DMF(3mL)溶液中添加碳酸銫(821mg, 2.52mmol)，接著添加二苯基溴甲烷(311mg, 1.26mmol)，於 100℃攪拌 5 小時。於反應液中添加 2N 鹽酸水溶液、水、乙酸乙酯，分離乙酸乙酯層，水層以乙酸乙酯萃取 1 次。合併的萃取液以飽和碳酸氫鈉水溶液、鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥後，過濾、濃縮。獲得的殘渣交付矽膠管柱層析純化。濃縮目的之劃分而獲得呈黃色油之 100mg 之化合物 168B。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.79-1.84(2H, m), 2.67-2.77(1H, m), 2.84-3.05(2H, m), 4.03(1H, dd, J = 13.0, 4.2 Hz), 4.28(1H, dd, J = 13.6, 6.5 Hz), 4.49(1H, dd, J = 6.4, 3.8 Hz), 4.57(2H, d, J = 5.7 Hz), 4.78(1H, dd, J = 13.4, 5.7 Hz), 4.93(1H, s), 5.27(2H, s), 7.00(2H, t, J = 8.8 Hz), 7.15-7.37(14H, m), 7.57-7.63(2H, m), 7.76(1H, s), 10.44(1H, t, J = 5.9 Hz).

MS: m/z = 643.20 $[M+H]^+$.

第二步驟

將化合物 168B(100mg, 0.156mmol)溶解於乙腈(3mL)，添加 Boc2O(4.0mL, 17.3mmol)，接著添加 DMAP(84mg, 0.69mmol)，於 80℃攪拌 6 小時。將反應液放冷，添加 2N 氫氧化鈉水溶液(8mL)，接著添加乙醇(3mL)，於 60℃攪拌 2 小時。於反應液中添加 2N 鹽酸水溶液，添加乙酸乙酯，分離乙酸乙酯層，水層以乙酸乙

酯萃取。餾除溶媒，將獲得的殘渣交付矽膠層析加以純化。以乙酸乙酯-甲醇溶出，濃縮目的之劃分獲得 84mg 之化合物 168C。

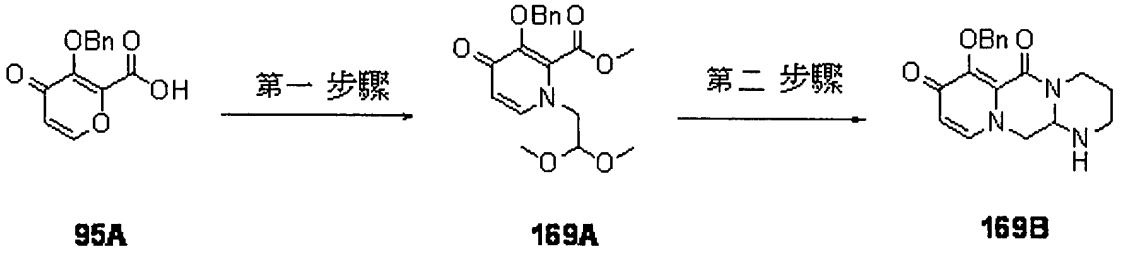
MS: m/z = 536.25 $[M+H]^+$.

第三步驟

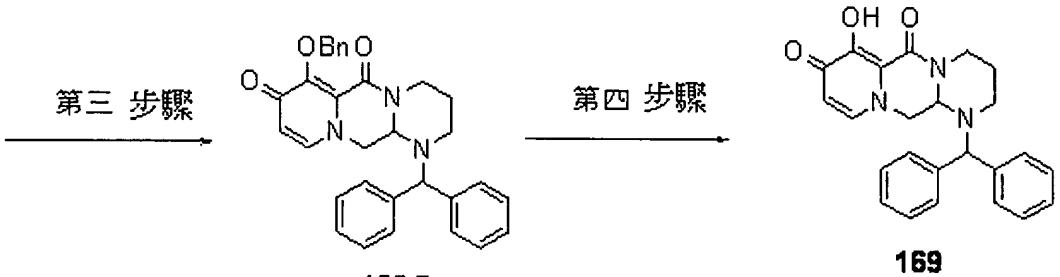
於化合物 168C(80mg, 0.15mmol)之 DMI(2mL)溶液中添加氯化鋰(19mg, 0.45mmol)，於 90℃攪拌 2 小時。於反應混合物中添加水、2N 鹽酸水溶液，濾取析出的固體，獲得的固體使用 LCMS 分取裝置純化。溶出餾除溶媒，於殘渣中添加異丙基醚，濾取析出的固體。經由以異丙基醚洗淨、乾燥，獲得 12mg 之化合物 168。

MS: m/z = 446.05 $[M+H]^+$.

參考例 169



95A　　169A　　169B



169C　　169

第一步驟

於化合物 95A(WO2006/116764, 500mg, 2.03mmol)之乙醇(5mL)溶液中添加 2,2-二甲氧基乙烷胺(0.49ml,

4.47mmol)，於 80℃攪拌 3 小時。將反應液放冷後，於室溫添加乙酸(0.27ml, 4.69mmol)，減壓下濃縮。將獲得的殘渣溶解於 DMF(5mL)，氮氣環境下，添加 DBU(0.66mL, 4.4mmol)，接著添加碘甲烷(1.02mL, 16.2mmol)，於室溫攪拌 3 小時。於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液、乙酸乙酯，分離乙酸乙酯層，水層以乙酸乙酯萃取。於合併的萃取液中添加硫酸鈉，過濾、濃縮，將獲得的殘渣交付矽膠層析，純化。以氯仿-甲醇(9:1)溶出，濃縮目的之劃分獲得呈茶色油之 258mg 之化合物 169A。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.37(6H, s), 3.80(3H, s), 3.87(2H, d, J = 4.8 Hz), 4.46(1H, t, J = 4.8 Hz), 5.30(2H, s), 6.75(1H, d, J = 6.0 Hz), 7.30-7.41(6H, m).

第二步驟

於化合物 169A(1.00 g, 2.88mmol)中添加甲酸(31mL)，接著添加水(5mL)，於 70℃攪拌 6.5 小時。於反應混合物中添加水、乙酸乙酯，分離乙酸乙酯層，水層以乙酸乙酯萃取。合併的萃取液以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨後，添加硫酸鈉，過濾、濃縮，將獲得的殘渣交付矽膠層析加以純化。以乙酸乙酯-甲醇溶出，濃縮目的之劃分而獲得呈無色透明油狀物之醛水合物及甲基乙縮醛之混合物。將獲得的油狀物溶解於二氯甲烷(5mL)，添加 1,3-二胺基丙烷二鹽酸鹽(354mg, 2.41mmol)，接著添加乙酸(0.069ml, 1.2mmol)，於室溫攪拌 6 小時。反應液以二氯甲烷稀釋，過濾不溶物後，減壓下濃縮，獲得化合物 169B 之粗純化物。

MS: m/z =326.20 $[M+H]^+$.

第三步驟

於化合物 169B(391mg, 1.20mmol)之乙腈(4mL)溶液中添加碳酸鉀(498mg, 3.61mmol)，接著添加二苯基溴甲烷(890mg, 3.61mmol)。反應液於 90℃攪拌 2 小時後，於反應液中加入水、乙酸乙酯、鹽水，分離乙酸乙酯層，水層以乙酸乙酯萃取 1 次。合併的萃取液以硫酸鎂乾燥後、過濾、濃縮。獲得的殘渣交付矽膠管柱層析純化。以乙酸乙酯-甲醇溶出，濃縮目的之劃分而獲得呈橙色固體之 106mg 之化合物 169C。

MS: m/z = 492.15 $[M+H]^+$.

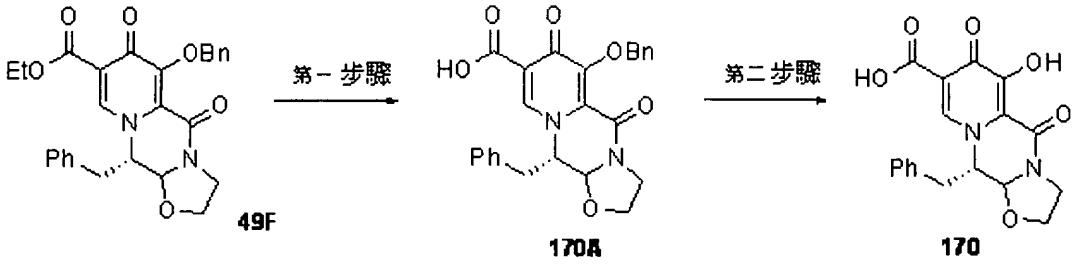
第四步驟

於化合物 169C(105mg, 0.214mmol)之 DMI(2mL)溶液中添加氯化鋰(27.2mg, 0.641mmol)，於 90℃攪拌 3 小時。再添加氯化鋰(27.2mg, 0.641mmol)，於 90℃攪拌 1 小時。減壓下濃縮反應液，獲得的殘渣使用 LCMS 分取裝置純化。溶出餾除溶媒，於殘渣中添加二乙基醚，濾取析出的固體。經由以二乙基醚洗淨、乾燥，獲得 27mg 之化合物 169。

^{1}H-NMR(CD_3OD)δ: 1.63(1H, dd, J = 13.4, 2.8 Hz), 1.84(1H, br s), 2.55-2.64(1H, m), 2.90-3.10(2H, m), 4.30(1H, dd, J = 14.5, 4.0 Hz), 4.52(4H, dd, J = 14.5, 3.8 Hz), 4.63-4.75(4H, m), 5.16(1H, s), 6.16(1H, d, J = 7.2 Hz), 6.78(1H, d, J = 7.2 Hz), 7.16-7.32(10H, m).

MS: m/z = 402.10 $[M+H]^+$.

參考例 170



49F　　170A　　170

第一步驟

將化合物 49F(87mg, 0.19mmol)溶解於乙醇(1ml)及 THF(1ml)，添加 2N 氫氧化鈉水溶液(0.47ml, 0.95mmol)，於室溫攪拌 1.5 小時。於反應液中添加 2N 鹽酸並以乙酸乙酯萃取，以硫酸鈉乾燥。獲得的粗生成物以矽膠管柱層析純化(氯仿-甲醇, 95:5→90:10, v/v)，獲得 60mg 之化合物 170A。

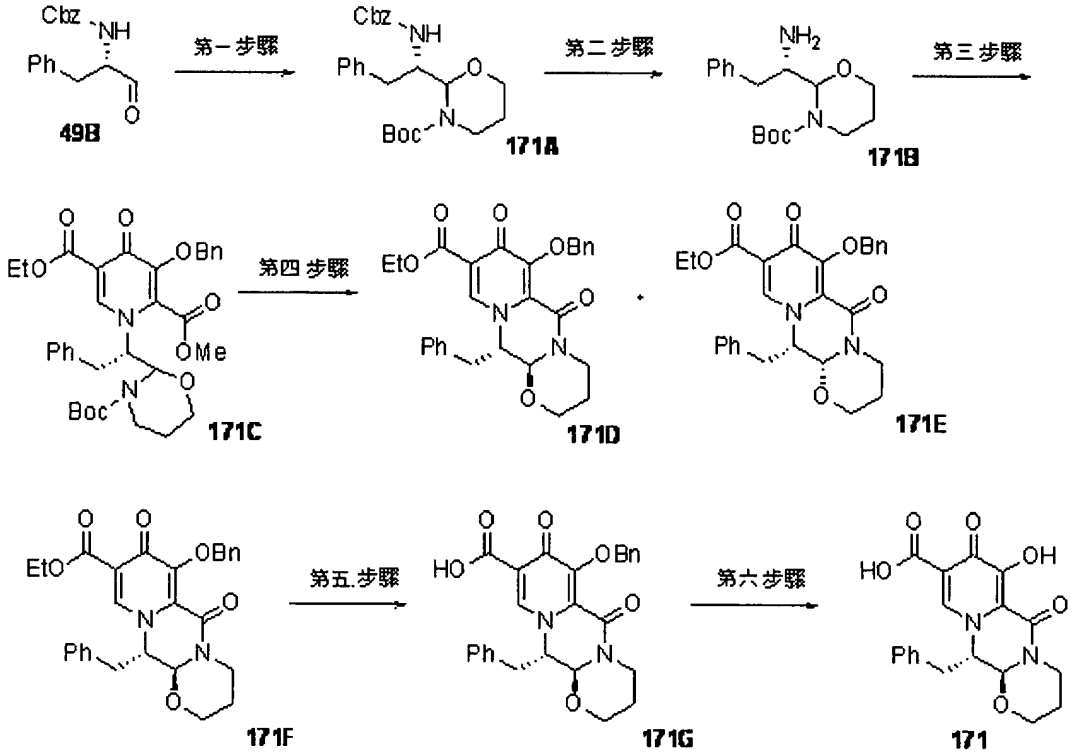
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.48(1H, dd, J = 13.8, 11.8 Hz), 3.27(1H, dd, J = 14.2, 3.4 Hz), 3.73-3.80(1H, m), 3.92(1H, m), 4.16(1H, m), 4.45(2H, m), 5.34(1H, d, J = 3.5 Hz), 5.47(1H, d, J = 10.4 Hz), 5.52(1H, d, J = 10.7 Hz), 6.73(2H, d, J = 6.9 Hz), 7.18-7.42(7H, m), 7.60(2H, d, J = 6.9 Hz), 14.63(1H, s).

第二步驟

於化合物 170A(57mg, 0.13mmol)中添加三氟乙酸(1ml)，於室溫攪拌 1 小時。減壓濃縮後，以碳酸氫鈉水及 2N 鹽酸調節 pH 至 3，以氯仿萃取，並以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒後，添加氯仿-乙基醚，濾取析出的固體，獲得呈無色固體之 19mg 之化合物 170。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 2.74(1H, t, J = 12.1 Hz), 3.10-3.22(1H, m), 3.76(2H, m), 4.12(1H, q, J = 8.0 Hz), 4.44(1H, m), 5.35(1H, m), 5.49(1H, d, J = 3.4 Hz), 7.05(5H, m), 7.77(1H, s), 12.05(1H, brs).

參考例 171



第一步驟

將化合物 49B(950mg, 3.35mmol)、3-胺基丙-1-醇(277mg, 3.69mmol)及硫酸鈉(1.91 g, 13.4mmol)加到甲苯(25ml)中，於室溫攪拌 1 小時。於室溫中添加 Boc2O(0.856ml, 3.69mmol)，直接攪拌 18 小時。再於室溫添加 Boc2O(0.400ml, 1.72mmol)，直接攪拌 60 小時。過濾反應液，減壓濃縮濾液。獲得的粗生成物以矽膠管柱層析純化(n-己烷-乙酸乙酯, 1:1, v/v)，獲得 1.02 g 呈無色膠狀物質之 171A。

第二步驟

將化合物 171A(1.01 g, 2.29mmol)及鈀-活性碳(10%，濕性，200mg)加到乙醇(20ml)中，於氫氣環境下，於室溫攪拌 1.5 小時。以矽藻土過濾後，減壓濃縮溶媒而獲得 755mg 呈無色油狀物質 171B。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.42(5H, s), 1.49(4H, s), 1.56-1.92(2H, m), 2.49(0.4H, dd, J = 13.6, 9.8 Hz), 2.62(0.6H, dd, J = 13.6, 8.5 Hz), 2.81(0.4H, dd, J = 13.5, 3.6 Hz), 3.16(1.6H, m), 3.60-4.14(4H, m), 5.13(0.6H, d, J = 8.8 Hz), 5.19(0.4H, d, J = 8.5 Hz), 7.22-7.37(5H, m).

第三步驟

將 3-(苄氧基)-4-側氧基-4H-哌喃-2,5-二甲酸二甲酯(660mg, 1.99mmol)及 171B(609mg, 1.99mmol)加到甲苯(8ml)，於 100℃攪拌 1.5 小時。減壓餾除溶媒後，獲得的粗生成物以矽膠管柱層析純化(氯仿-甲醇，99:1, v/v)，獲得呈淡黃色膠狀物質之 1.02 g 之化合物 171C。

第四步驟

於化合物 171C(991mg, 1.60mmol)中添加 4N HCl(乙酸乙酯溶液，12ml)。於室溫攪拌 1 小時後，減壓餾除溶媒。接著添加甲苯(12ml)及 3-胺基丙-1-醇(0.244ml, 3.19mmol)，於 80℃攪拌 10 分鐘。減壓餾除溶媒後，獲得的粗生成物以矽膠管柱層析純化(氯仿-甲醇，99:1→95:5→90:10, v/v)，獲得黃色膠狀物質之化合物 171D 341mg 及無色固體之化合物 171E 338mg。

171D: ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.29(3H, t, J = 7.1 Hz), 1.51(1H, d, J = 13.7 Hz), 1.97(1H, m), 2.91(1H, dd, J = 13.8, 9.8 Hz), 2.99-3.10(2H, m), 3.90(1H, td, J = 12.1, 2.5 Hz), 4.12(2H, m), 4.25(2H, m), 4.83(2H, m), 5.33(1H, d, J = 10.1 Hz), 5.51(1H, d, J = 10.1 Hz), 6.88(2H, m), 7.23-7.40(7H, m), 7.68(2H, m)

171E: ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.19(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.82-1.99(2H, m), 2.73(1H, dd, J = 14.0, 11.3 Hz), 3.13(1H, m), 3.35(1H, dd, J = 14.0, 3.4 Hz), 3.63(1H, m), 3.90-4.26(4H, m), 4.43(1H, d, J = 13.6 Hz), 5.27(1H, t, J = 3.5 Hz), 5.31(2H, s), 6.78(2H, dd, J = 6.3, 3.2 Hz), 7.01(1H, d, J = 7.0 Hz), 7.18(3H, t, J = 3.1 Hz), 7.28-7.39(3H, m), 7.67(2H, m).

第五步驟

將化合物 171D(329mg, 0.673mmol)溶解於乙醇(2ml)及 THF(4ml)，添加 2N 氫氧化鈉水溶液(1.69ml, 3.38mmol)，於室溫攪拌 1 小時。於反應液中添加 2N 鹽酸，以乙酸乙酯萃取，以硫酸鈉乾燥。經由將溶媒減壓濃縮，獲得呈無色固體之 215mg 之化合物 171F。

MS: m/z = 461 $[M+H]^+$.

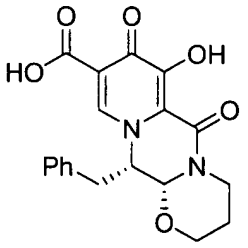
第六步驟

於化合物 171F(50mg, 0.11mmol)中添加三氟乙酸(2ml)，於室溫攪拌 1 小時。減壓濃縮後，將碳酸氫鈉水及 2N 鹽酸調節 pH 至 6，以氯仿萃取，以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒後，添加氯仿-甲醇-乙基醚並濾取析出的固體，獲得呈無色固體之 24mg 之化合物 171。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.63(1H, d, J = 12.6 Hz), 1.83(1H, m), 2.96-3.29(3H, m), 4.05(2H,m), 4.55(1H, dd, J = 13.2, 4.4 Hz), 5.08(1H, dd, J = 9.2, 5.4 Hz), 5.30(1H, s), 7.19(5H, m), 8.09(1H, s), 12.84(1H, brs).

MS: m/z = 371 $[M+H]^+$.

參考例 172



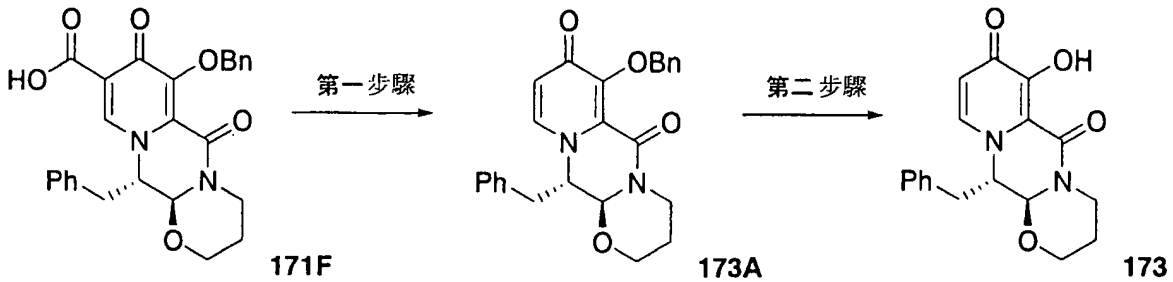
172

依據參考例 171，使用化合物 171E，藉由同樣之手法合成化合物 172。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.91(2H, m), 2.94(1H, dd, J = 14.0, 10.8 Hz), 3.11-3.21(3H, m), 3.71(1H, m), 4.19(1H, m), 4.29-4.35(1H, m), 5.08-5.14(1H, m), 5.47(1H, d, J = 4.0 Hz), 6.92-7.22(5H, m), 7.71(1H, s), 12.80(1H, brs), 15.06(1H, brs).

MS: m/z = 371 $[M+H]^+$.

參考例 173



171F　173A　173

第一步驟

將化合物 171F(159mg, 0.345mmol)加到二苯基醚(2.5ml)，微波照射下，於 245℃攪拌 1 小時。將反應液倒入 n-己烷，濾取析出的固體。獲得的粗生成物以矽膠管柱層析純化(氯仿-甲醇, 95:5→90:10, v/v)，獲得化合物 173A。

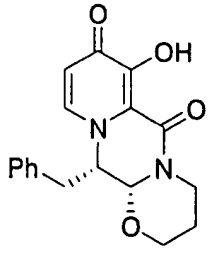
第二步驟

於第一步驟獲得的化合物 173A 中添加三氟乙酸(1ml)，於室溫攪拌 1 小時。減壓濃縮後，以碳酸氫鈉水及 2N 鹽酸調節 pH 至 6，以氯仿萃取並以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒後，添加二氯甲烷-乙基醚，濾取析出的固體，獲得呈無色固體之 10mg 之化合物 173。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.55-1.86(2H, m), 2.84-3.26(3H, m), 3.92-4.09(2H, m), 4.55(2H, m), 5.15(1H, s), 5.89(1H, d, J = 7.5 Hz), 7.17(6H, m), 12.11(1H, brs)

MS: m/z = 327 $[M+H]^+$.

參考例 174



174

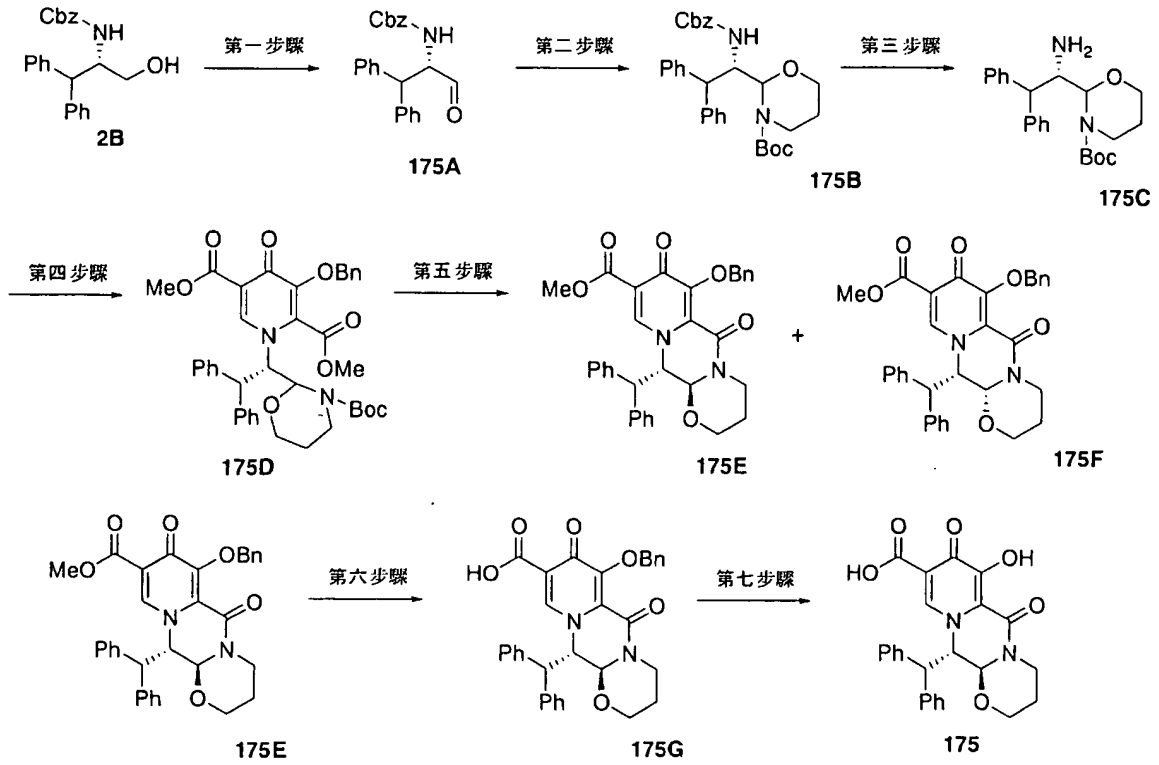
依據參考例 173，藉由同樣之手法合成化合物 174。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.86(2H, m), 2.87(1H, t, J = 12.3 Hz), 3.18(2H, m), 3.68(1H, t, J = 10.4 Hz), 4.16(1H,

d, J = 10.1 Hz), 4.29(1H, d, J = 12.4 Hz), 4.71(1H, d, J = 9.2 Hz), 5.37(1H, d, J = 3.5 Hz), 5.75(1H, d, J = 7.5 Hz), 7.00(6H, m), 12.51(1H, brs).

MS: m/z = 327 $[M+H]^+$.

參考例 175



第一步驟

於 0℃，Dess-Martin 過碘烷（0.3M, 二氯甲烷溶液, 25.0ml, 7.50mmol）中逐滴添加化合物 2B(1.98 g, 5.48mmol)之二氯甲烷溶液(10ml)。於室溫攪拌 3 小時後，倒入 1N 氫氧化鈉水溶液，以乙基醚萃取。有機層以 1N 氫氧化鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶媒後，以矽膠管柱層析(n-己烷-乙酸乙酯, 2:1, v/v)純化，獲得 1.73 g 呈白色固體之化合物 175A。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 4.55(1H, d, J = 7.3 Hz), 5.09(2H, s), 5.14(2H, m), 7.22-7.35(15H, m), 9.62(1H, s).

第二步驟

將化合物 175A(1.30 g, 4.59mmol)及 3-胺基丙-1-醇(379mg, 5.05mmol)及硫酸鈉(3.26 g, 22.4mmol)加到甲苯(40ml)中，於室溫攪拌 1 小時。於室溫添加 Boc2O(1.17ml, 5.05mmol)，直接攪拌 18 小時。添加 Boc2O(1.17ml, 5.05mmol)及硫酸鈉(3.26 g, 22.4mmol)，攪拌 60 小時。過濾反應液，減壓濃縮濾液。獲得的粗生成物以矽膠管柱層析純化(n-己烷-乙酸乙酯, 1:1, v/v)，獲得 635mg 呈無色固體之 175B。

第三步驟

將化合物 175B(632mg, 1.22mmol)及鈀-活性碳(10%，濕性，100mg)加到乙醇(10ml)及 THF(5ml)，於氫氣環境下，於室溫攪拌 3 小時。以矽藻土過濾後，減壓濃縮溶媒而獲得 502mg 呈無色油狀物質 175C。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.45(9H, s), 1.77(2H, m), 3.18-3.27(1H, m), 3.43-3.51(1H, m), 4.04(4H, m), 4.92(1H, d, J = 4.7 Hz), 7.28(10H, m).

第四步驟

將 3-(苄氧基)-4-側氧基-4H-哌喃-2,5-二甲酸二甲酯(390mg, 1.22mmol)及 175C(468mg, 1.22mmol)加到甲苯(5ml)，於 100℃攪拌 2 小時。減壓餾除溶媒後，獲得的粗生成物以矽膠管柱層析純化(n-己烷-乙酸乙酯, 1:1, v/v)，獲得呈淡黃色膠狀物質之 391mg 之化合物 175D。

第五步驟

於化合物 175D(388mg, 0.568mmol)中添加 4N HCl(乙酸乙酯溶液, 4ml)。於室溫攪拌 1 小時後，減壓餾除溶媒。接著添加甲苯(4ml)及 3-胺基丙-1-醇(0.0870ml, 1.14mmol)，於 80℃攪拌 5 小時。減壓餾除溶媒後，獲得的粗生成物以矽膠管柱層析純化(氯仿-甲醇, 98:2, v/v)，獲得黃色膠狀物質之化合物 175E 57mg 及茶色膠狀物質之化合物 175F 44mg。

175E: ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.91-2.00(2H, m), 2.87(1H, m), 3.78(3H, s), 3.87 -4.15(3H, m), 4.61(1H, d, J = 12.1 Hz), 4.78(2H, m), 5.33(1H, d, J = 10.2 Hz), 5.63(1H, d, J = 10.2 Hz), 6.95(2H, m), 7.13-7.53(12H, m), 7.76(2H, m)

175F: ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.83-1.97(2H, m), 3.12-3.22(1H, m), 3.50(1H, m), 3.85(3H, s), 3.90(1H, m), 4.34-4.40(1H, m), 4.74(1H, d, J = 8.6 Hz), 4.84-4.89(1H, m), 5.09(1H, d, J = 3.3 Hz), 5.15(1H, d, J = 9.9 Hz), 5.26(1H, d, J = 9.6 Hz), 7.08-7.50(13H, m), 7.65-7.77(3H, m).

第六步驟

將化合物 175E(57mg, 0.10mmol)溶解於 THF(0.5ml)及乙醇(0.5ml)，於室溫添加 2N 氫氧化鈉水溶液(0.25ml, 0.50mmol)並直接攪拌 1 小時。添加 1N 鹽酸後以氯仿萃取後、以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的粗生成物以矽膠管柱層析純化(氯仿-甲醇, 98:2, v/v)，獲得化合物 175G。

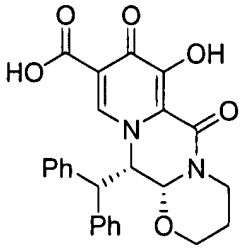
第七步驟

於第六步驟獲得的化合物 175G 中添加三氟乙酸(1ml)，於室溫攪拌 1 小時。減壓濃縮後，以碳酸氫鈉水及 2N 鹽酸調節 pH 至 3，以氯仿萃取並以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒後，添加氯仿-甲醇-乙基醚，濾取析出的固體，獲得呈無色固體之 11mg 之化合物 175。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.50(1H, d, J = 13.1 Hz), 1.79(1H, m), 3.17(1H, m), 3.86(1H, t, J = 11.0 Hz), 4.03(1H, dd, J = 10.8, 4.1 Hz), 4.46(1H, d, J = 12.0 Hz), 4.53(1H, dd, J = 12.7, 4.2 Hz), 4.84(1H, s), 5.85(1H, d, J = 11.7 Hz), 7.22(7H, m), 7.44(2H, t, J = 7.6 Hz), 7.65(2H, d, J = 7.3 Hz), 8.14(1H, s), 12.75(1H, s), 15.33(1H, brs).

MS: m/z = 447 $[M+H]^+$.

參考例 176



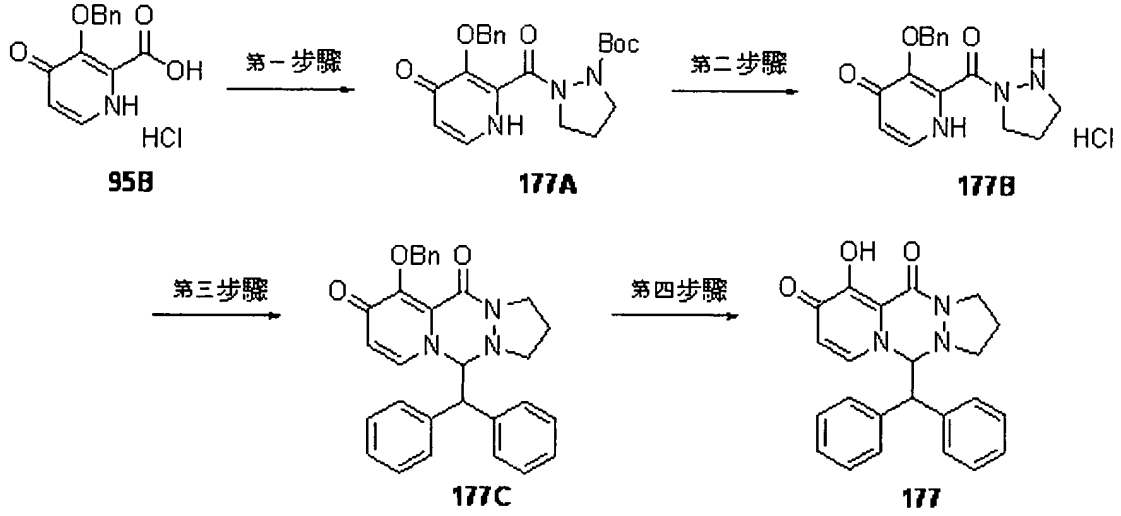
176

依據參考例 175，使用化合物 175F，藉由同樣之手法合成化合物 176。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.75(2H, m), 3.17(2H, m), 3.43(1H, m), 3.60(1H, d, J = 10.7 Hz), 4.31(1H, d, J = 12.7 Hz), 4.73(1H, d, J = 9.8 Hz), 5.52(1H, d, J = 3.4 Hz), 5.87(1H, dd, J = 9.9, 3.4 Hz), 7.10(7H, m), 7.29(2H, t, J = 7.5 Hz), 7.58(2H, d, J = 7.3 Hz), 8.37(1H, s), 12.65(1H, brs).

MS: m/z = 447 $[M+H]^+$.

參考例 177



第一步驟

將依據文獻(Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry(1972-1999), 1975 , p.1712)之方法合成的吡唑啶-1-甲酸三級丁酯(275mg, 1.60mmol)及化合物95B(409mg, 1.45mmol)溶解於吡啶(5ml)，於室溫添加HATU(607mg, 1.60mmol)，直接攪拌18小時。將反應液倒入1N鹽酸，以乙酸乙酯萃取，以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的粗生成物以矽膠管柱層析純化(氯仿-甲醇，97:3→95:5, v/v)，獲得呈黃色固體之529mg之化合物177A。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.35(9H, s), 1.88-2.10(2H, m), 3.04(1H, s), 3.31(1H, s), 3.86(2H, m), 4.96(1H, d, J = 9.3 Hz), 5.45(1H, d, J = 11.0 Hz), 6.56(1H, d, J = 6.7 Hz), 7.29-7.43(6H, m).

第二步驟

於化合物 177A(525mg, 1.31mmol)中添加 4N HCl(二噁烷溶液, 6ml)。於室溫攪拌 1.5 小時後，減壓餾除溶媒，獲得無色固體之化合物 177B 413mg。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.95-2.05(2H, m), 2.78(2H, t, J = 6.6 Hz), 3.41-3.54(2H, m), 5.11(2H, s), 7.38(5H, m), 7.46(1H, d, J = 6.6 Hz), 8.36(1H, d, J = 6.7 Hz).

第三步驟

將化合物 177B(100mg, 0.298mmol)加到乙醇(2ml)中，添加 2,2-二苯基乙醛(58mg, 0.30mmol)及三乙基胺(0.083ml, 0.596mmol)及乙酸(0.051ml, 0.89mmol)，於 80℃攪拌 3 小時。將反應液倒入水中，以氯仿萃取，以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的粗生成物以矽膠管柱層析純化(氯仿-甲醇, 97:3→95:5→93:7→90:10, v/v)，獲得呈黃色膠狀物質之 106mg 之化合物 177C。

MS: m/z = 478 $[M+H]^+$.

第四步驟

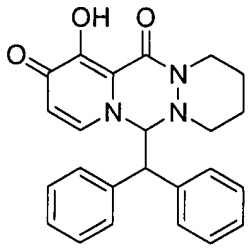
於第三步驟獲得的化合物 177C 中添加三氟乙酸(2ml)，於室溫攪拌 1 小時。減壓濃縮後，以碳酸氫鈉水及 2N 鹽酸調節 pH 至 6，以氯仿萃取，以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒後，添加二氯甲烷-乙基醚，濾取析出的固體，獲得呈無色固體之 7mg 之化合物 177。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.95(2H, m), 2.76(1H, m), 2.96-3.17(2H, m), 4.04(1H, m), 4.68(1H, d, J = 10.4 Hz), 5.66(1H, d, J = 7.3 Hz), 6.56(1H, d, J = 10.5 Hz), 7.03(1H,

d, J = 7.2 Hz), 7.17(6H, m), 7.34(2H, t, J = 7.3 Hz), 7.55(2H, d, J = 7.5 Hz).

MS: m/z = 388 $[M+H]^+$.

參考例 178



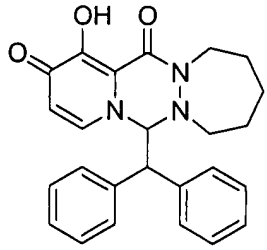
178

依據參考例 177，藉由同樣之手法合成化合物 178。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.55(4H, m), 2.35-7.49(1H, m), 2.39(1H, t, J = 12.6 Hz), 2.77(1H, t, J = 10.0 Hz), 3.09(1H, d, J = 11.4 Hz), 4.34(1H, d, J = 12.8 Hz), 4.55(1H, d, J = 10.8 Hz), 5.71(1H, d, J = 7.0 Hz), 6.17(1H, d, J = 10.8 Hz), 6.82(1H, d, J = 7.3 Hz), 7.13-7.40(8H, m), 7.48(2H, d, J = 7.3 Hz).

MS: m/z = 402 $[M+H]^+$.

參考例 179



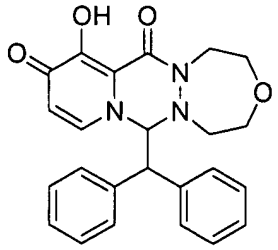
179

依據參考例 177，藉由同樣之手法合成化合物 179。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.31(6H, m), 2.68(2H, m), 3.21(1H, m), 4.04(1H, m), 4.40(1H, d, J = 10.8 Hz), 5.77(1H, t, J = 5.2 Hz), 6.26(1H, d, J = 10.8 Hz), 6.78(1H, d, J = 7.3 Hz), 7.27(8H, m), 7.53(2H, d, J = 7.2 Hz).

MS: m/z = 416 $[M+H]^+$.

參考例 180



180

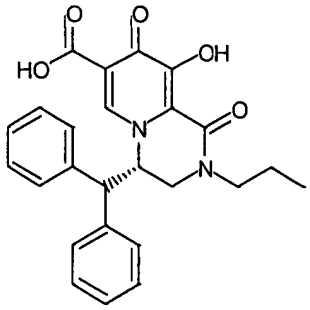
依據參考例 177，藉由同樣之手法合成化合物 180。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 2.78-3.74(7H, m), 4.17(1H, m), 4.49(1H, d, J = 10.8 Hz), 5.79(1H, d, J = 7.2 Hz), 6.32(1H, d, J = 10.8 Hz), 6.79(1H, d, J = 7.2 Hz), 7.28(8H, m), 7.55(2H, d, J = 7.6 Hz).

MS: m/z = 418 $[M+H]^+$.

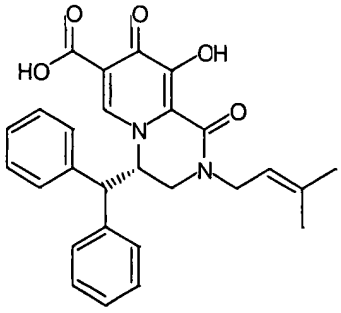
使用市售或文獻既知之胺及市售或文獻既知之鹵化物，依據參考例 12 之方法，合成參考例 181~187。

參考例 181



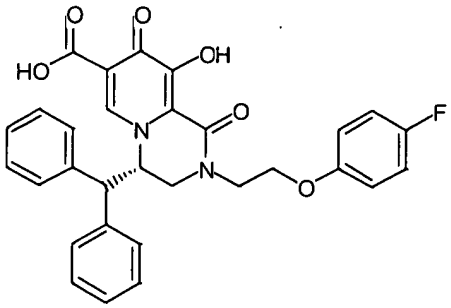
MS: m/z = 433 $[M+H]^+$.

參考例 182



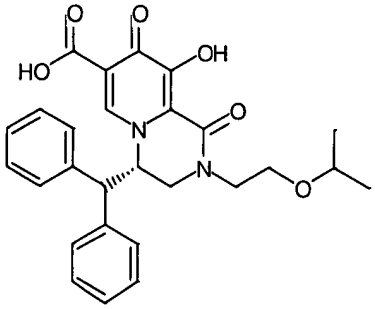
MS: m/z = 459 $[M+H]^+$.

參考例 183



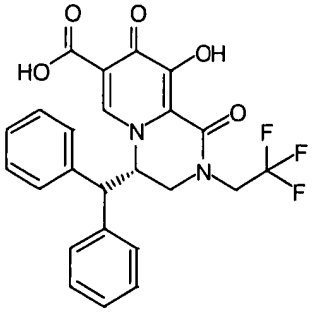
MS: m/z = 529 $[M+H]^+$.

參考例 184



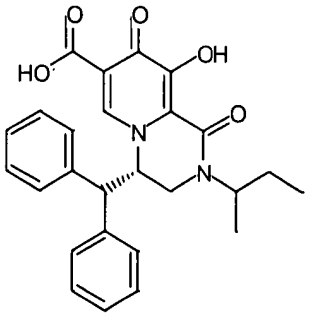
MS: m/z = 477 $[M+H]^+$.

參考例 185



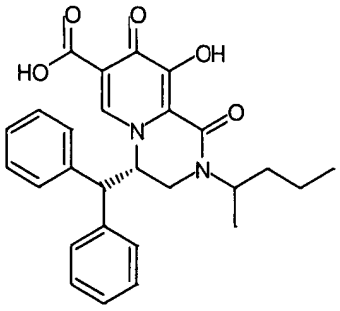
MS: m/z = 473 $[M+H]^+$.

參考例 186



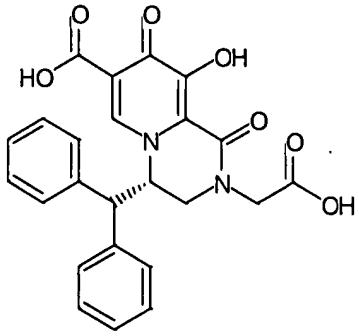
MS: m/z = 447 $[M+H]^+$.

參考例 187



MS: m/z = 461 $[M+H]^+$

參考例 188

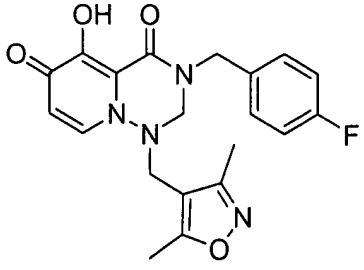


依據參考例 12 及參考例 129，藉由同樣之手法合成化合物 188。

MS: m/z = 449 $[M+H]^+$.

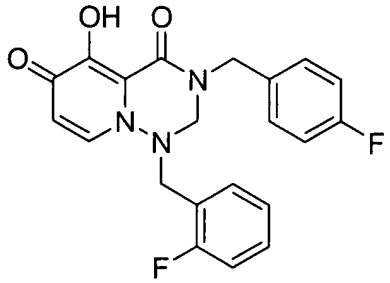
使用市售或文獻既知之胺及市售或文獻既知之鹵化物，依據參考例 95 之方法，合成參考例 189~229。

參考例 189



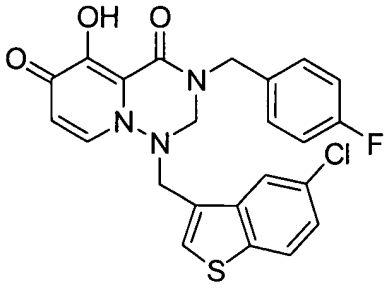
MS: m/z = 399 $[M+H]^+$

參考例 190



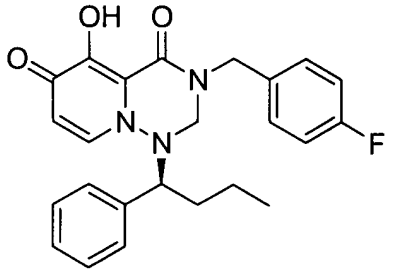
MS: m/z = 488 $[M+H]^+$

參考例 191



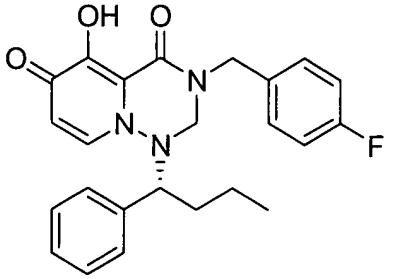
MS: m/z = 470 $[M+H]^+$

參考例 192



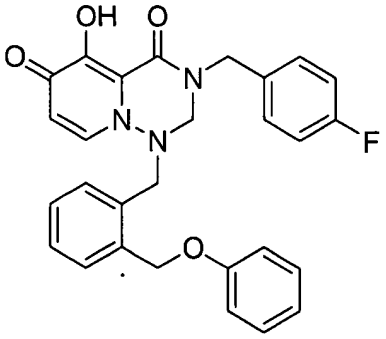
MS: m/z = 422 $[M+H]^+$.

參考例 193



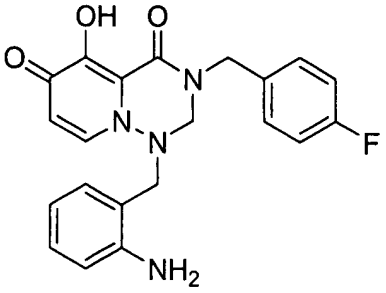
MS: m/z = 422 $[M+H]^+$

參考例 194



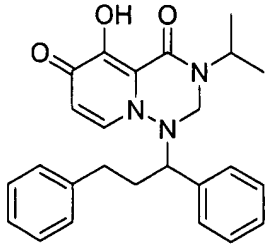
MS: m/z = 486 $[M+H]^+$

參考例 195



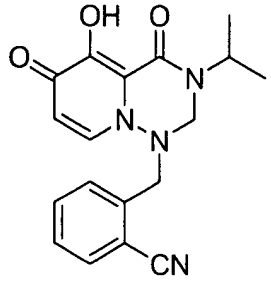
MS: m/z = 365 $[M+H]^+$

參考例 196



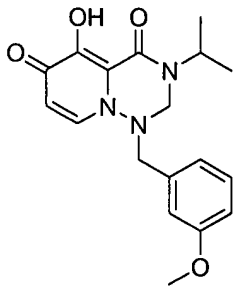
MS: m/z = 418 $[M+H]^+$

參考例 197



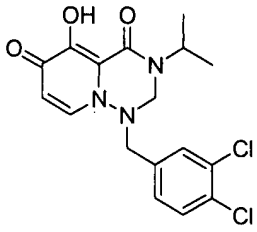
MS: m/z = 339 $[M+H]^+$

參考例 198



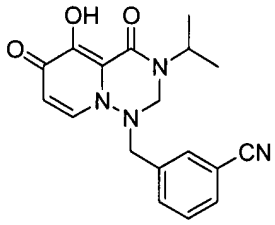
MS: m/z = 344 $[M+H]^+$

參考例 199



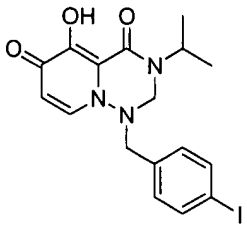
MS: m/z = 383 $[M+H]^+$

參考例 200



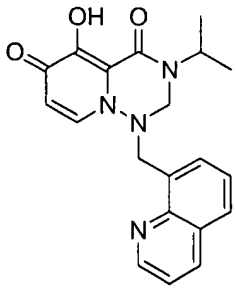
MS: m/z = 339 $[M+H]^+$

參考例 201



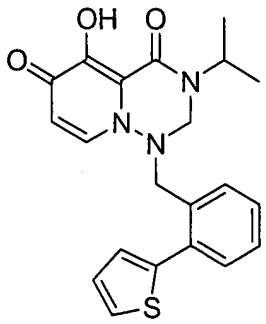
MS: m/z = 440 $[M+H]^+$

參考例 202



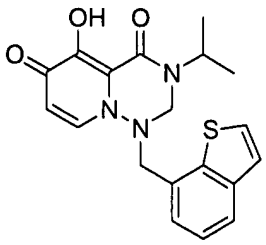
MS: m/z = 365 $[M+H]^+$

参考例 203



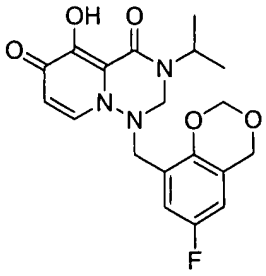
MS: m/z = 396 $[M+H]^+$

参考例 204



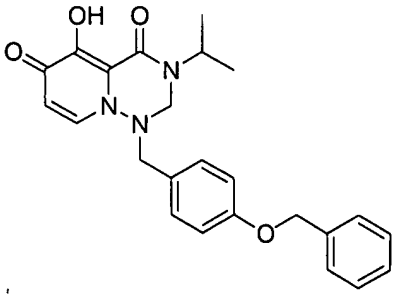
MS: m/z = 370 $[M+H]^+$

参考例 205



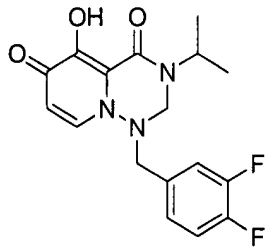
MS: m/z = 390 $[M+H]^+$

参考例 206



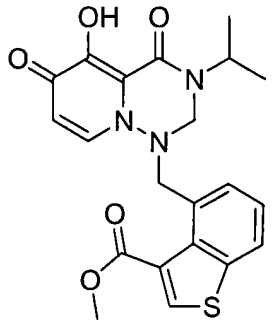
MS: m/z = 420 $[M+H]^+$

参考例 207



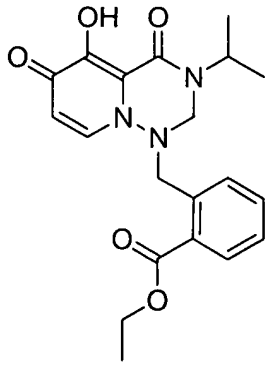
MS: m/z = 350 $[M+H]^+$

参考例 208



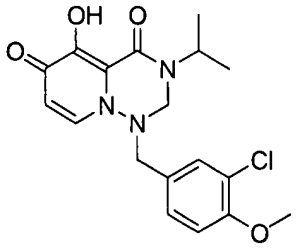
MS: m/z = 428 $[M+H]^+$

参考例 209



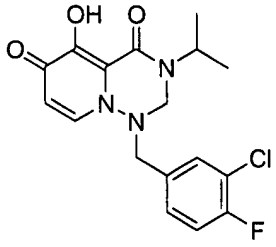
MS: m/z = 386 $[M+H]^+$

参考例 210



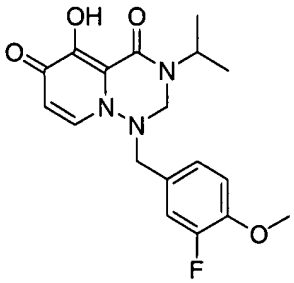
MS: m/z = 378 $[M+H]^+$

参考例 211



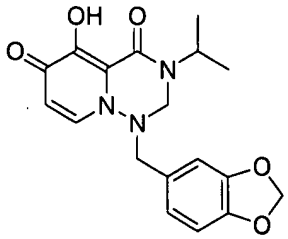
MS: m/z = 366 $[M+H]^+$

参考例 212



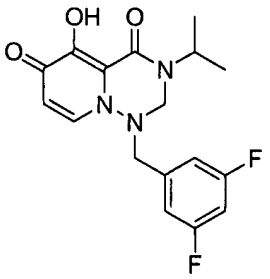
MS: m/z = 362 $[M+H]^+$

参考例 213



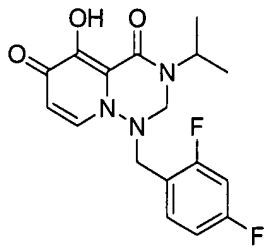
MS: m/z = 358 $[M+H]^+$

参考例 214



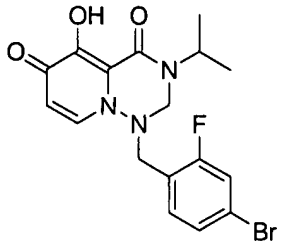
MS: m/z = 350 $[M+H]^+$

參考例 215



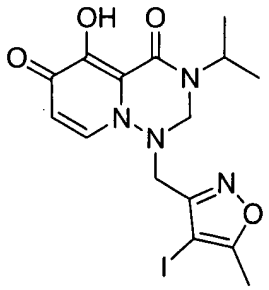
MS: m/z = 350 $[M+H]^+$

參考例 216



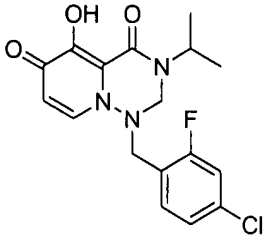
MS: m/z = 411 $[M+H]^+$

參考例 217



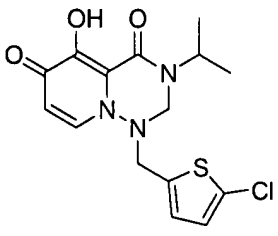
MS: m/z = 445 $[M+H]^+$

參考例 218



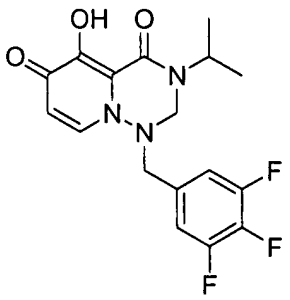
MS: m/z = 366 $[M+H]^+$

參考例 219



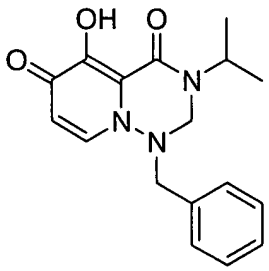
MS: m/z = 354 $[M+H]^+$

参考例 220



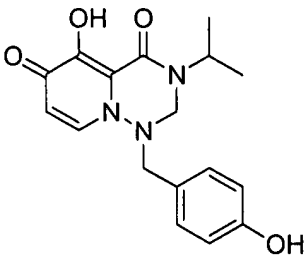
MS: m/z = 368 $[M+H]^+$

参考例 221



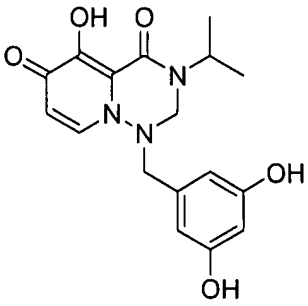
MS: m/z = 314 $[M+H]^+$

参考例 222



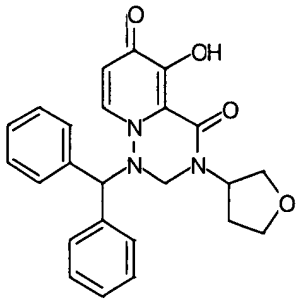
MS: m/z = 330 $[M+H]^+$

参考例 223



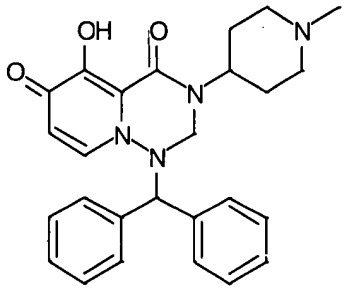
MS: m/z = 346 $[M+H]^+$

參考例 224



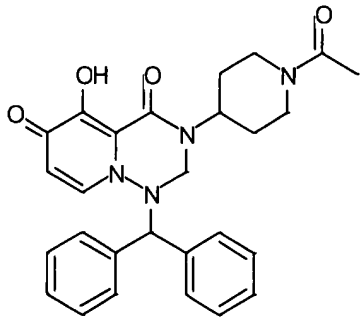
MS: m/z = 418 $[M+H]^+$.

參考例 225



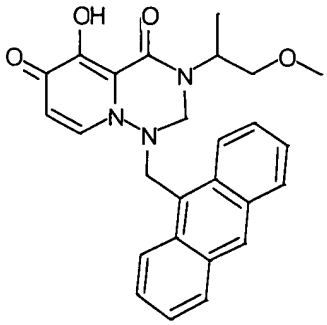
MS: m/z = 445 $[M+H]^+$.

參考例 226



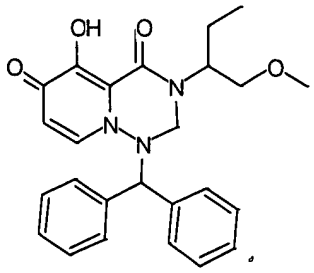
MS: m/z = 473 $[M+H]^+$.

參考例 227



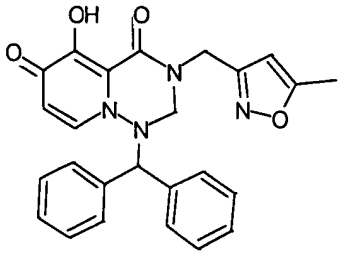
MS: m/z = 444 $[M+H]^+$.

參考例 228



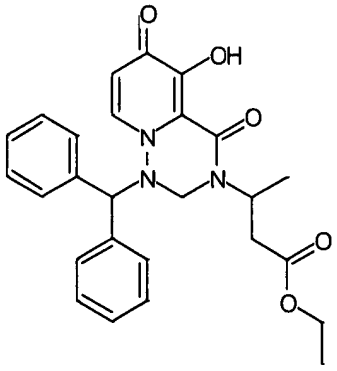
MS: m/z = 434 $[M+H]^+$.

參考例 229



MS: m/z = 443 $[M+H]^+$.

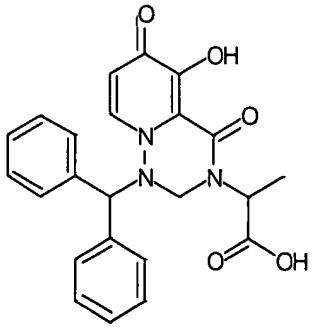
參考例 230



依據參考例 128，藉由同樣之手法合成化合物 230。

MS: m/z = 461 $[M+H]^+$.

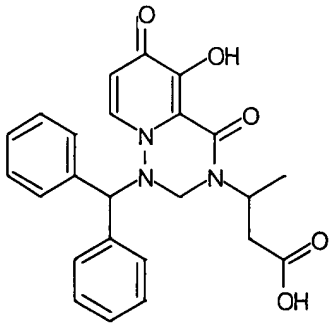
參考例 231



依據參考例 129，藉由同樣之手法合成化合物 231。

MS: m/z = 420 $[M+H]^+$.

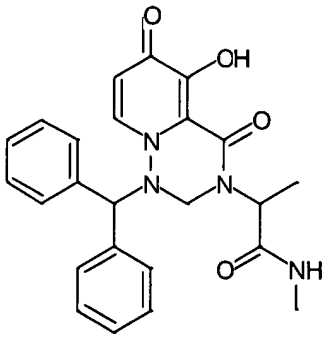
參考例 232



依據參考例 129，藉由同樣之手法合成化合物 232。

MS: m/z = 434 $[M+H]^+$.

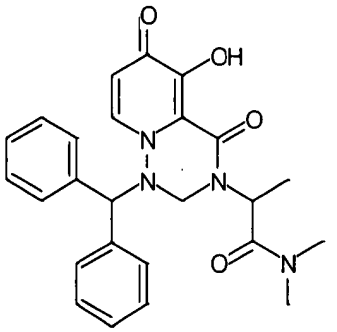
參考例 233



依據參考例 130，藉由同樣之手法合成化合物 233。

MS: m/z = 433 $[M+H]^+$.

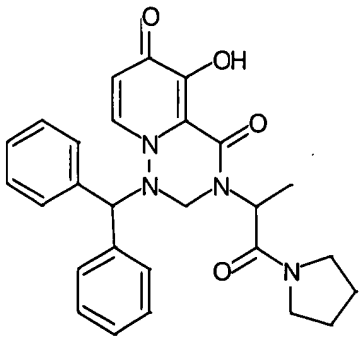
參考例 234



依據參考例 130，藉由同樣之手法合成化合物 234。

MS: m/z = 447 $[M+H]^+$.

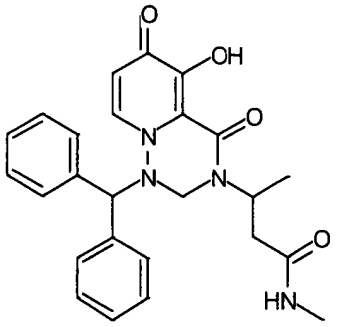
參考例 235



依據參考例 130，藉由同樣之手法合成化合物 235。

MS: m/z = 473 $[M+H]^+$.

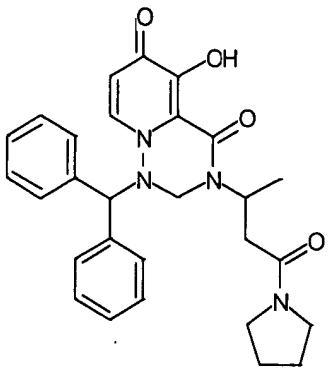
參考例 236



依據參考例 130，藉由同樣之手法合成化合物 236。

MS: m/z = 447 $[M+H]^+$.

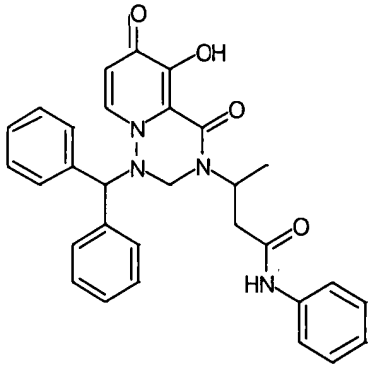
參考例 237



依據參考例 130，藉由同樣之手法合成化合物 237。

MS: m/z = 487 $[M+H]^+$.

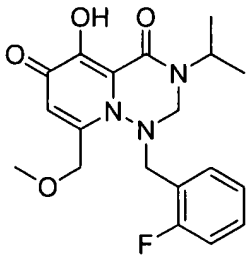
參考例 238



依據參考例 130，藉由同樣之手法合成化合物 238。

MS: m/z = 509 $[M+H]^+$.

參考例 239

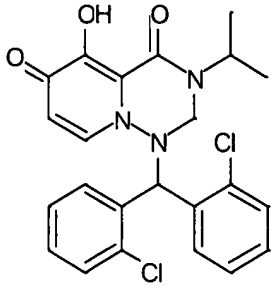


MS: m/z = 376 $[M+H]^+$

依據參考例 157，藉由同樣之手法合成化合物 239。

使用市售或文獻既知之胺及市售或文獻既知之醇，依據參考例 107 之方法，合成參考例 240~245。

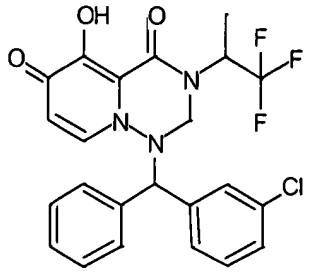
參考例 240



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.05(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.04-1.14(4H, m), 4.49(1H, d, J = 13.2 Hz), 4.83(1H, d, J = 13.2 Hz), 4.91-4.99(1H. m), 5.73(1H, d, J = 7.8 Hz),

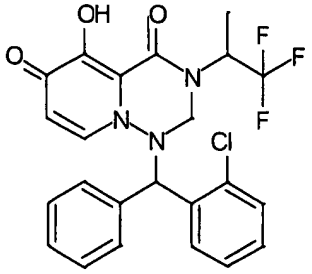
6.50(1H, s), 6.70(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.12-7.30(4H, m), 7.33-7.43(2H, m), 7.46-7.54(1H, m), 8.06(1H, d, J = 7.5 Hz).

參考例 241



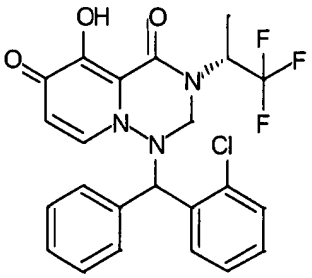
MS: m/z = 478 $[M+H]^+$

參考例 242



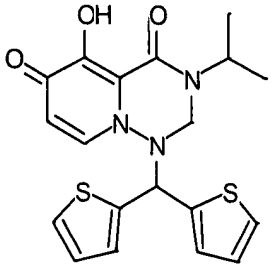
MS: m/z = 478 $[M+H]^+$

參考例 243



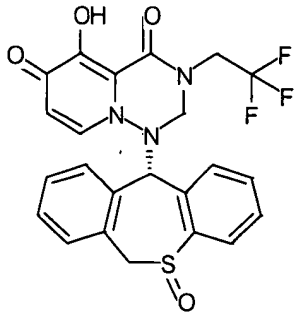
MS: m/z = 478 $[M+H]^+$

參考例 244



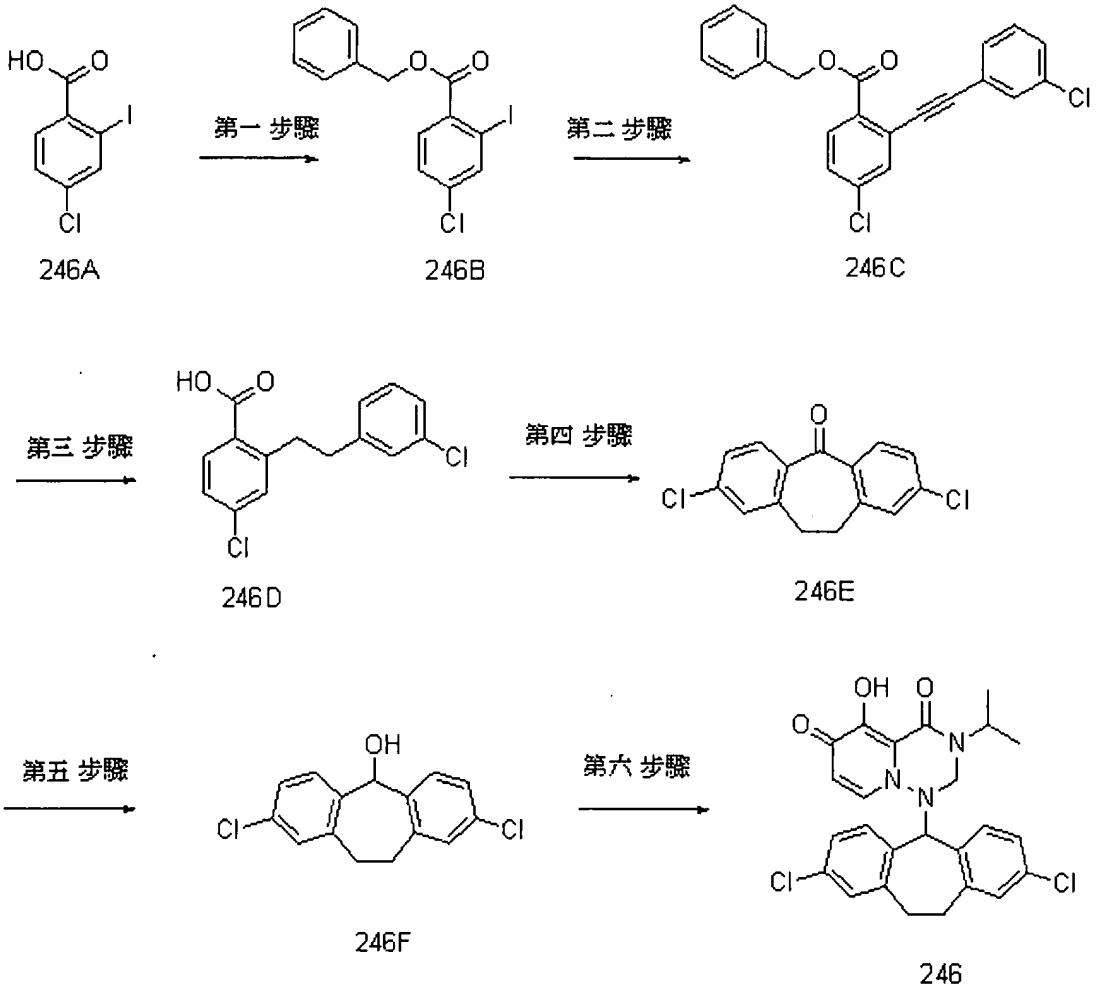
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.14(6H, d, J = 6.9 Hz), 4.59(1H, d, J = 12.6 Hz), 4.77(1H, d, J = 12.6 Hz), 4.81-4.91(1H, m), 5.82(1H, d, J = 7.5 Hz), 5.82(1H, s), 6.71(1H, brs), 6.78(1H, brs), 6.87(1H, d, J = 7.5 Hz), 7.05(1H, brs), 7.16(1H, brs), 7.25(1H, brs), 7.41(1H, brs).

參考例 245



MS: m/z = 490 $[M+H]^+$.

參考例 246



第一步驟

於化合物 246A(5.30 g, 18.76mmol)及碳酸鉀(5.19 g, 27.53mmol)之二甲基甲醯胺(20ml)溶液中添加苄基溴(3.21 g, 18.76mmol)，室溫下攪拌 1 小時。於反應液中添加乙酸乙酯(80ml)，濾除不溶物後，添加 1N 鹽酸。分離有機層，水槽以乙酸乙酯萃取 2 次。合併的有機層水洗 1 次，再以碳酸氫鈉水、飽和食鹽水各洗淨 1 次。獲得的溶液以硫酸鈉乾燥後，餾除溶媒而獲得呈油狀物之 6.98 g 之化合物 246B。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 5.36(2H, s), 7.35-7.47(6H, m), 7.78(1H, d, J = 8.4 Hz), 8.01(1H, d, J = 2.1 Hz).

第二步驟

於化合物 246B(3 g, 8.05mmol)及 1-氯-3-乙炔基苯(1.32 g, 9.66mmol)及三乙基胺(4.07 g, 40.25mmol)之二甲基甲醯胺(15ml)溶液中，氮氣環境下，添加氯化銅(76.6mg, 0.403mmol)及二氯雙(三苯基膦)鈀(282.5mg, 0.403mmol)，於室溫攪拌 5 小時。反應液以水稀釋，以乙酸乙酯萃取 3 次。將合併的萃取液水洗 3 次後，以硫酸鈉乾燥，餾除溶媒。獲得的油狀物交付矽膠管柱層析純化。首先以己烷溶出，其次以己烷-乙酸乙酯(7:3, v/v)溶出。濃縮目的之劃分而獲得呈油狀物之 3.10 g 之化合物 246C。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 5.39(2H, s), 7.21-7.46(9H, m), 7.62(1H, d, J = 2.1 Hz), 7.98(1H, d, J = 8.4 Hz).

第三步驟

於化合物 246C(3.10 g, 8.05mmol)之甲醇(30ml)溶液中添加 10%鈀碳(620mg, 20 wt%)，室溫下，於 1 氣壓氫氣環境下攪拌。反應液以矽藻土過濾，餾除溶媒並於獲得的粗生成物中添加乙酸乙酯-二異丙基醚，過濾析出的殘渣，獲得呈固體之 618mg 之化合物 246D。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.90(2H, dd, J = 7.8 Hz, 10.8 Hz), 3.29(2H, dd, J = 7.5 Hz, 10.5 Hz), 7.06-7.09(1H, m), 7.18-7.25(4H, m), 7.31(1H, dd, J = 2.1 Hz, 8.7 Hz), 8.05(1H, d, J = 8.4 Hz).

第四步驟

於化合物 246D(2.20 g, 7.45mmol)中添加多聚磷酸（polyphosphoric acid）(20 g)，並於 200℃攪拌 1 小時。放冷至室溫後，添加水，以乙酸乙酯萃取 3 次。合併的萃取液以飽和碳酸氫鈉水洗淨 1 次，以硫酸鈉乾燥後，餾除溶媒。獲得的油狀物交付矽膠管柱層析純化。首先以己烷溶出，其次以己烷-乙酸乙酯(7:3, v/v)溶出。濃縮目的之劃分而獲得呈油狀物之 1.05 g 之化合物 246E。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.17(4H, s), 7.24(2H, d, J = 2.1 Hz), 7.32(2H, dd, J = 2.1 Hz, 8.4 Hz, 8.00(2H, d, J = 8.4 Hz).

第五步驟

將氫化硼鈉(409mg, 10.82mmol)之甲醇(10ml)懸浮液冷卻至 1-3℃，一邊保持於同溫度一邊添加化合物 246E（1.0 g, 3.61mmol）。反應液於同溫度攪拌 30 分鐘後，添加水。濾取析出的固體獲得 968mg 之化合物 246F。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.25(1H, d, J = 3.0 Hz), 3.05-3.16(2H, m), 3.27-3.38(2H, m), 5.95(1H, d, J = 3.0 Hz), 7.14-7.17(4H, m), 7.39(2H, d, J = 8.1 Hz).

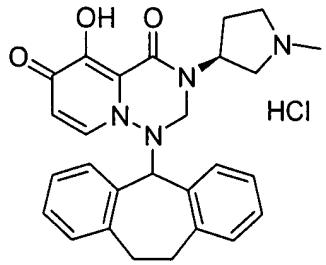
第六步驟

依據參考例 107，藉由同樣之手法合成化合物 246。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.14(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.20(3H, d, J = 6.9 Hz), 2.79(1H, ddd, J = 4.5 Hz, 4.5 Hz, 14.4 Hz), 2.99-3.11(1H, m), 3.50(1H, ddd, J = 4.8 Hz, 4.8 Hz), 17.7 Hz), 4.21-4.33(1H, m), 4.23(1H, d, J = 12.9 Hz), 4.62-4.74(2H, m), 5.04(1H, s), 5.84(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.57(1H, d, J = 8.1 Hz), 6.65-6.72(2H, m), 6.89-6.92(1H, m), 7.11-7.30(4H, m).

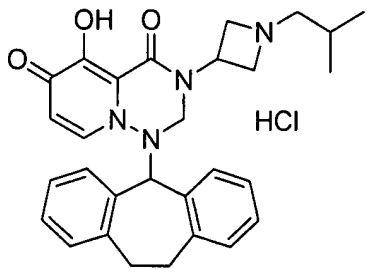
使用市售或文獻既知之胺及相當於市售或文獻既知之 246A-F 的中間體，依據參考例 246 之方法，合成化合物 247~284。

參考例 247



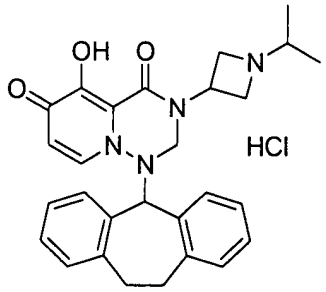
MS: m/z = 457 $[M+H]^+$.

參考例 248



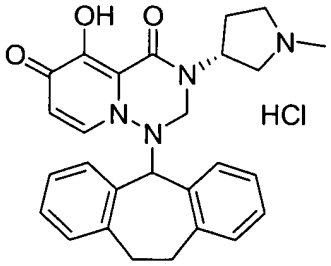
MS: m/z = 485 $[M+H]^+$.

參考例 249



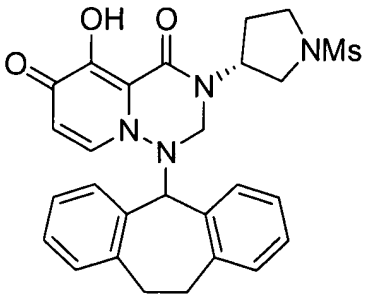
MS: m/z = 471 $[M+H]^+$.

參考例 250



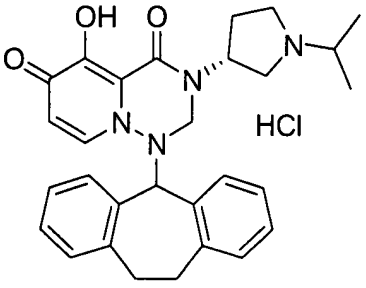
MS: m/z = 457 $[M+H]^+$.

參考例 251



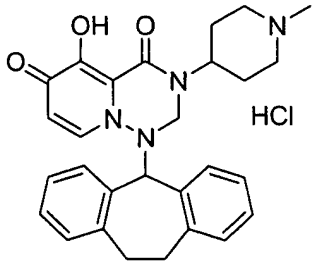
MS: m/z = 521 $[M+H]^+$.

參考例 252



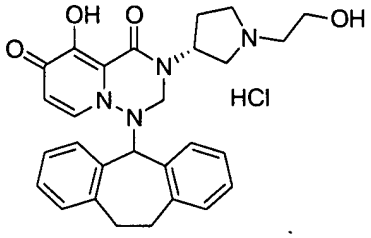
MS: m/z = 485 $[M+H]^+$.

參考例 253



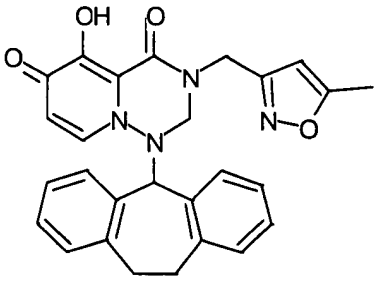
MS: m/z = 471 $[M+H]^+$.

參考例 254



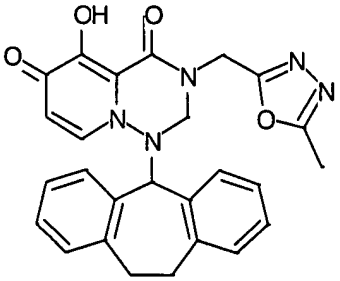
MS: m/z = 487 $[M+H]^+$.

參考例 255



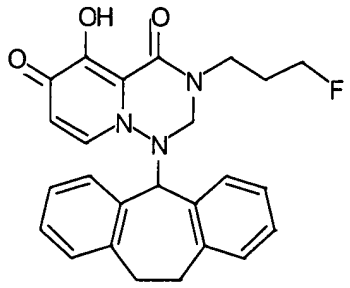
MS: m/z = 469 $[M+H]^+$.

參考例 256



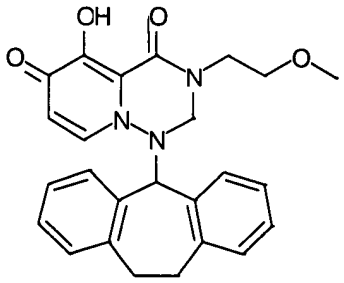
MS: m/z = 470 $[M+H]^+$.

參考例 257



MS: m/z = 434 $[M+H]^+$.

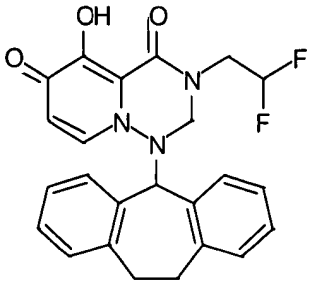
參考例 258



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 2.88(3H,m), 3.43(2H, m), 3.69(1H, dt, J = 16.9, 5.1 Hz), 4.01(1H, d, J = 13.4 Hz), 4.07-4.17(2H, m), 4.97(1H, d, J = 13.4 Hz), 5.24(1H, s), 5.50(1H, d, J = 7.6 Hz), 6.73(1H, d, J = 7.2 Hz), 6.85-6.94(2H, m), 7.14-7.41(6H, m), 11.73(1H, s).

MS: m/z = 432 $[M+H]^+$.

參考例 259

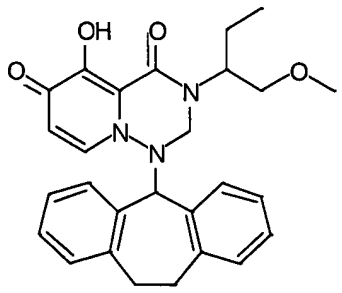


^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 2.80(1H, td, J = 9.6, 4.5 Hz), 2.86-2.99(1H, m), 3.00-3.18(1H, m), 3.67(1H, dt, J = 17.1, 5.0 Hz), 4.03-4.19(2H, m), 4.32-4.52(1H, m), 5.05(1H, d,

J = 13.3 Hz), 5.26(1H, s), 5.53(1H, d, J = 7.6 Hz), 6.17(1H, tt, J = 55.0, 3.5 Hz), 6.72(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.87-6.94(2H, m), 7.12-7.27(3H, m), 7.30-7.43(3H, m).

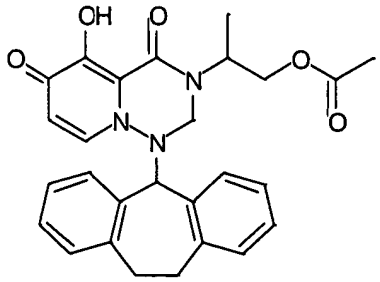
MS: m/z = 438 $[M+H]^+$.

参考例 260



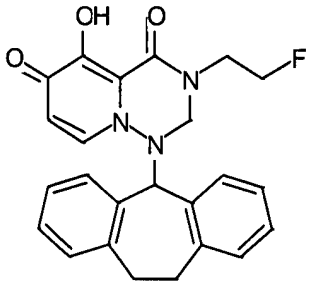
MS: m/z = 460 $[M+H]^+$.

参考例 261



MS: m/z = 474 $[M+H]^+$.

参考例 262

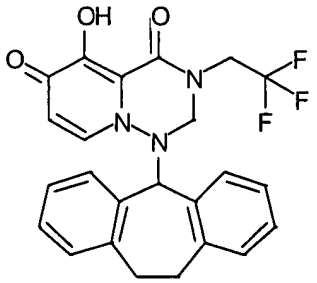


^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 2.80(1H, dt, J = 14.2, 5.1 Hz), 2.86-2.99(1H, m), 3.00-3.18(1H, m), 3.68(1H, dt, J = 16.9, 5.3 Hz), 4.05(1H, d, J = 13.3 Hz), 4.07-4.32(2H, m), 4.37-4.52(1H, m), 4.53-4.67(1H, m), 5.02(1H, d, J = 13.0

Hz), 5.26(1H, s), 5.50(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.73(1H, d, J = 7.6 Hz), 6.85-6.94(2H, m), 7.12-7.27(3H, m), 7.30-7.43(3H, m).

MS: m/z = 420 $[M+H]^+$.

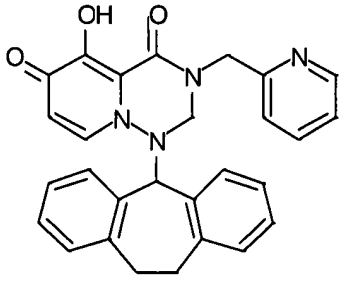
參考例 263



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 2.76-3.00(2H, m), 3.46-3.73(2H, m), 4.06-4.22(2H, m), 4.77-4.91(1H, m), 5.15(1H, d, J = 12.9 Hz), 5.24(1H, s), 5.56(1H, d, J = 7.7 Hz), 6.72(1H, d, J = 7.1 Hz), 6.88-6.95(1H, m), 6.96(1H, d, J = 7.7 Hz), 7.09-7.41(7H, m).

MS: m/z = 456 $[M+H]^+$

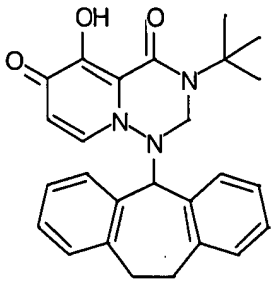
參考例 264



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 2.74-2.99(2H, m), 3.62-3.73(1H, m), 4.01-4.20(3H, m), 5.12(1H, d, J = 13.2 Hz), 5.15(1H, d, J = 15.7 Hz), 5.34(1H, s), 5.52(1H, d, J = 7.7 Hz), 6.78(1H, d, J = 8.0 Hz), 6.89-6.96(2H, m), 7.10-7.23(5H, m), 7.27-7.35(3H, m), 7.43(1H, d, J = 7.7 Hz), 7.79(1H, td, J = 7.6, 1.8 Hz), 8.45-8.50(1H, m).

MS: m/z = 465 $[M+H]^+$.

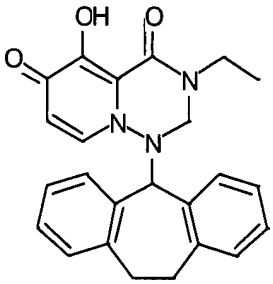
参考例 265



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.32(9H, s), 2.76-2.86(1H, m), 2.87-3.01(1H, m), 3.59-3.70(1H, m), 4.12-4.25(1H, m), 4.29(1H, d, J = 13.5 Hz), 4.90(1H, d, J = 13.2 Hz), 5.20(1H, s), 5.49(1H, d, J = 7.4 Hz), 6.75(1H, d, J = 8.0 Hz), 6.81(1H, d, J = 7.4 Hz), 6.91(1H, t, J = 6.6 Hz), 7.12-7.21(2H, m), 7.22-7.30(1H, m), 7.33-7.38(2H, m), 7.46(1H, d, J = 7.4 Hz).

MS: m/z = 430 $[M+H]^+$.

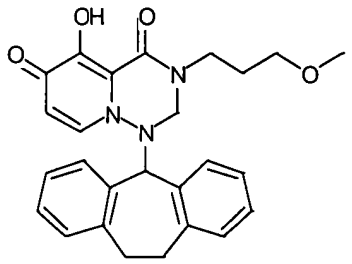
参考例 266



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.05(3H, t, J = 7.2 Hz), 2.80(1H, dt, J = 14.4, 5.1 Hz), 2.85-2.99(2H, m), 3.68(1H, dt, J = 16.8, 5.0 Hz), 3.74-3.87(1H, m), 4.02(1H, d, J = 13.3 Hz), 4.06-4.19(1H, m), 4.98(1H, d, J = 13.1 Hz), 5.22(1H, s), 5.48(1H, d, J = 7.6 Hz), 6.73(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.83-6.94(2H, m), 7.12-7.40(6H, m).

MS: m/z = 402 $[M+H]^+$.

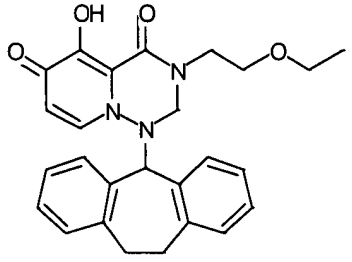
參考例 267



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.74-1.86(2H, m), 2.71-2.82(1H, m), 2.83-2.93(1H, m), 2.98-3.11(1H, m), 3.25(3H, s), 3.39(2H, t, J = 5.4 Hz), 3.62-3.74(1H, m), 4.02-4.14(2H, m), 4.16-4.28(1H, m), 4.82(1H, d, J = 13.2 Hz), 5.03(1H, s), 5.76(1H, d, J = 7.7 Hz), 6.58(1H, d, J = 7.7 Hz), 6.64(1H, d, J = 7.4 Hz), 6.89-6.97(1H, m), 7.12-7.39(6H, m).

MS: m/z = 446 $[M+H]^+$.

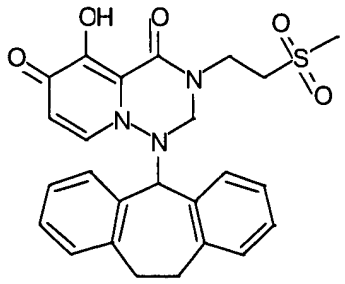
參考例 268



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.09(3H, t, J = 7.0 Hz), 2.65-2.77(1H, m), 2.83-2.94(1H, m), 2.97-3.10(1H, m), 3.40(2H, q, J = 7.0 Hz), 3.45-3.52(1H, m), 3.55-3.64(1H, m), 3.65-3.76(1H, m), 4.00-4.15(2H, m), 4.36-4.45(1H, m), 4.90(1H, d, J = 13.5 Hz), 5.02(1H, s), 5.79(1H, d, J = 7.7 Hz), 6.59(1H, d, J = 7.7 Hz), 6.63(1H, d, J = 7.4 Hz), 6.90-6.97(1H, m), 7.13-7.39(6H, m).

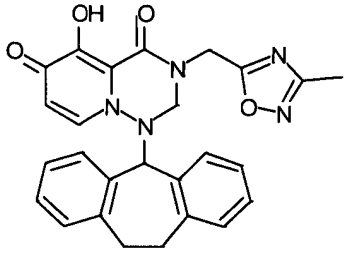
MS: m/z = 446 $[M+H]^+$.

參考例 269



MS: m/z = 480 $[M+H]^+$.

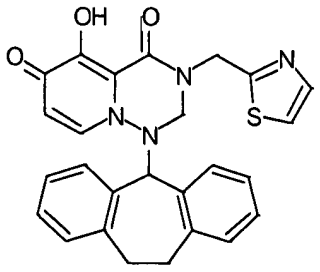
參考例 270



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 2.33(3H, s), 2.85(2H, m), 3.68(1H, m), 4.16(1H, m), 4.29(1H, d, J = 13.3 Hz), 4.45(1H, d, J = 17.1 Hz), 5.12(1H, d, J = 13.1 Hz), 5.26(1H, d, J = 17.4 Hz), 5.36(1H, s), 5.55(1H, d, J = 7.6 Hz), 6.74(1H, d, J = 7.6 Hz), 6.89-7.38(8H, m).

MS: m/z = 470 $[M+H]^+$.

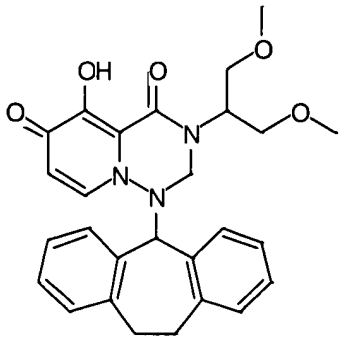
參考例 271



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 2.87(2H, m), 3.61-3.69(1H, m), 4.15(1H, m), 4.18(1H, d, J = 13.2 Hz), 4.51(1H, d, J = 15.9 Hz), 5.08(1H, d, J = 13.1 Hz), 5.21(1H, s), 5.22(1H, d, J = 15.6 Hz), 5.52(1H, d, J = 7.6 Hz), 6.72(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.89-7.32(8H, m), 7.76(2H, s).

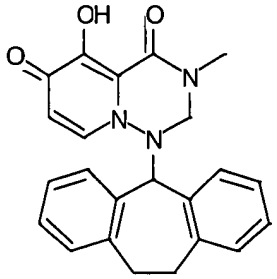
MS: m/z = 471 $[M+H]^+$.

參考例 272



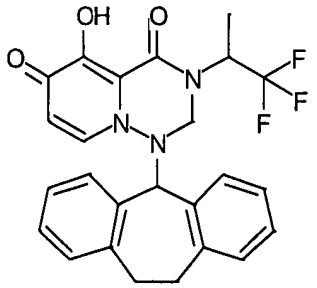
MS: m/z = 476 $[M+H]^+$

參考例 273



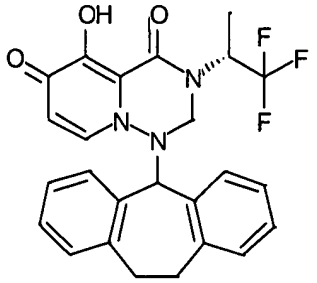
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.84-2.93(1H, m), 2.98(3H, s), 2.98-3.09(1H, m), 3.66-3.75(1H. m), 3.99-4.15(1H, m), 4.06(1H, d, J = 12.9 Hz), 4.80(1H, d, J = 13.2 Hz), 5.03(1H, s), 5.74(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.56(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.63(1H, d, J = 6.6 Hz), 6.90-6.96(1H, m), 7.14-7.37(6H, m).

參考例 274



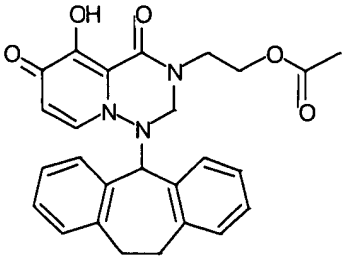
MS: m/z = 470 $[M+H]^+$.

參考例 275



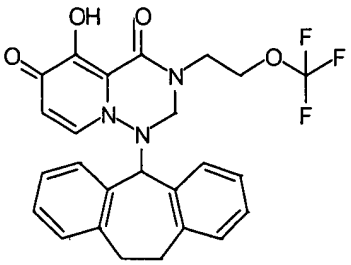
MS: m/z = 470 $[M+H]^+$

參考例 276



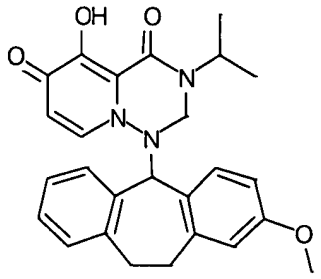
MS: m/z = 460 $[M+H]^+$

參考例 277



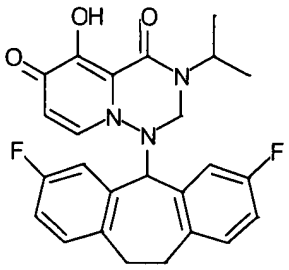
MS: m/z = 486 $[M+H]^+$.

參考例 278



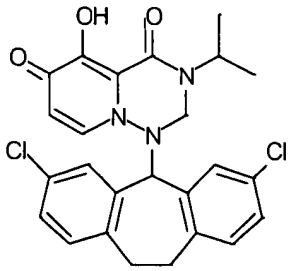
MS: m/z = 446 $[M+H]^+$

參考例 279



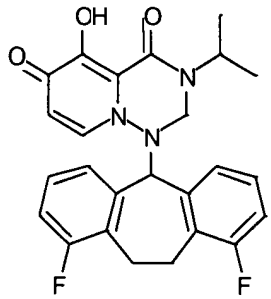
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.08-1.21(6H, m), 2.84(1H, ddd, J = 4.8 Hz, 4.8 Hz, 14.4 Hz), 2.97-3.08(1H, m), 3.54(1H, ddd, J = 4.8 Hz, 6.6 Hz, 17.1 Hz), 4.09-4.26(1H, m), 4.24(1H, d, J = 13.2 Hz), 4.64-4.74(m, 1H), 4.70(1H, d, J = 13.2 Hz), 4.94(1H, s), 5.81(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.42(1H, dd, J = 2.7 Hz, 9.0 Hz), 6.67(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.89-7.12(4H, m), 7.19-7.36(1H, m).

參考例 280



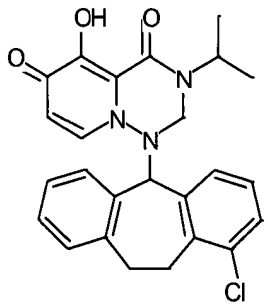
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.15(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.20(3H, d, J = 6.9 Hz), 2.84(1H, ddd, J = 4.8 Hz, 5.1 Hz, 14.4 Hz), 2.96-3.07(1H, m), 3.55(1H, ddd, J = 4.8 Hz, 5.1 Hz, 17.4 Hz), 4.11-4.23(1H, m), 4.21(1H, d, J = 12.9 Hz), 4.65-4.74(1H, m), 4.70(1H, d, J = 12.9 Hz), 4.95(1H, s), 5.78(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.63(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.69(1H, d, J = 2.1 Hz), 7.06(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.18(1H, dd, J = 2.1 Hz, 8.4 Hz), 7.23-7.26(2H, m), 7.24(1H, dd, J = 2.1 Hz, 8.1 Hz).

參考例 281



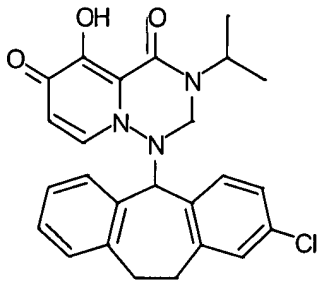
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.13(3H, d, J = 6.6 Hz), 1.20(3H, d, J = 6.9 Hz), 2.90-3.32(1H, m), 3.36(1H, ddd, J = 4.5 Hz, 4.5 Hz, 9.6 Hz), 3.42-3.51(1H, m), 3.95-4.02(1H, m), 4.28(1H, d, J = 12.9 Hz), 4.64-4.75(1H, m), 1.89(1H, d, J = 12.9 Hz), 5.15(1H, s), 5.80(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.46-6.49(1H, m), 6.70(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.88-7.00(2H, m), 7.03-7.06(1H, m), 7.11-7.22(2H, m).

參考例 282



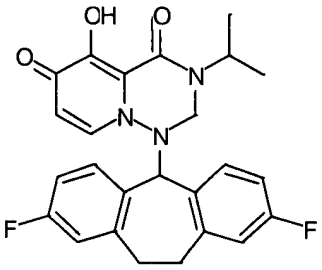
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.09-1.19(6H, m), 2.80-3.10(2H, m), 3.40-3.60(1H, m), 4.16-4.41(2H, m), 4.61-4.47(2H, m), 5.06-5.10(1H, m), 5.71(0.45 H, d, J = 7.5 Hz), 5.74(0.55H, d, J = 7.8 Hz), 6.60-6.72(2H, m), 6.86-6.94(1H, m), 7.10-7.46(6H, m).

參考例 283



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.10-1.21(6H, m), 2.75-2,86(1H, m), 2.99-3.14(1H, m), 4.23-4.37(2H, m), 4,59-4.74(2H, m), 5.04(1H, s), 5.67-5.80(1H, m), 6.58-6.67(2H, m), 6.88-7.08(1H, m), 7.11-7.38(5H, m).

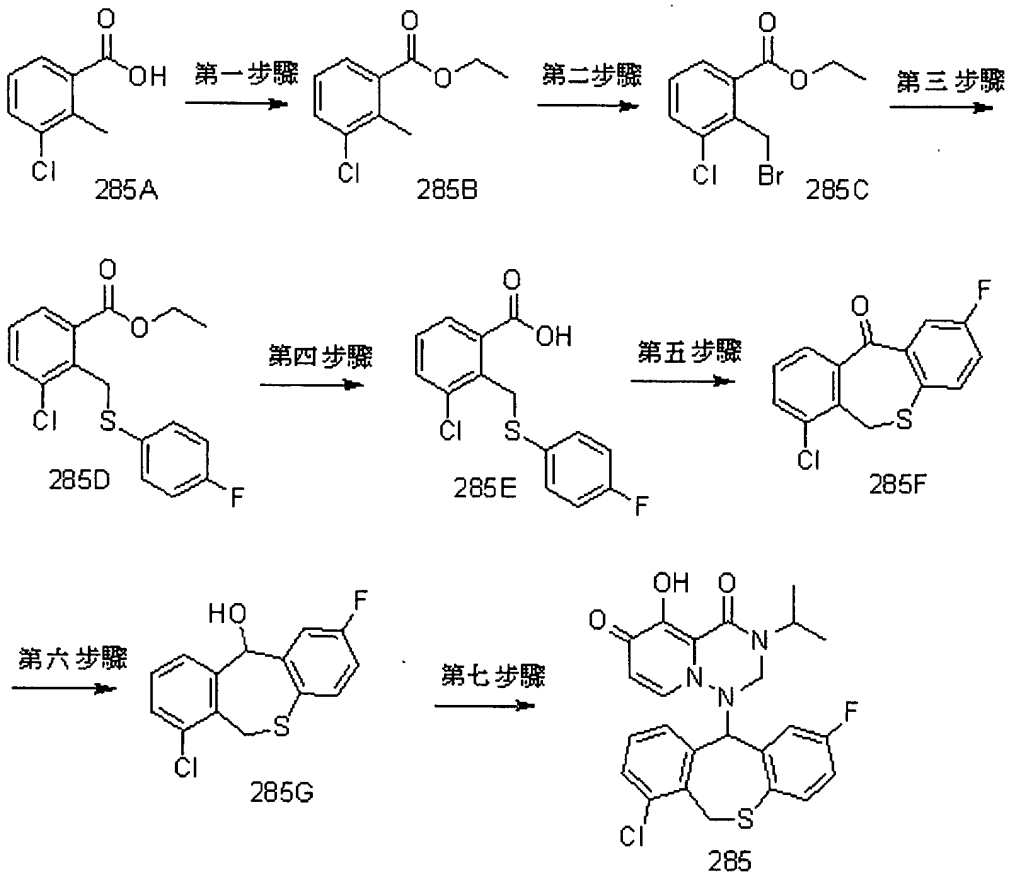
參考例 284



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.15(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.20(3H, d, J = 6.9 Hz), 2.80(1H, ddd, J = 4.5 Hz, 4.5 Hz, 9.9 Hz), 3.07(1H, t, J = 3.9 Hz, 13.2 Hz, 13.2 Hz), 3.50(1H, ddd, J = 4.2 Hz, 4.2 Hz, 18.0 Hz), 4.24(1H, 6.9 Hz), 4.34(1H, ddd, J = 4.2 Hz, 13.5 Hz, 13.5 Hz), 4.63-4.74(2H, m), 5.06(1H, s), 5.81(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.57-6.64(2H, m),

6.65(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.82(1H, d, J = 9.3 Hz), 6.90(1H, ddd, J = 2.7 Hz, 8.4 Hz, 8.4 Hz), 7.02(1H, dd, J = 2.7 Hz, 9.0 Hz), 7.19-7.26(2H, m).

參考例 285



第一步驟

將化合物 285A(5.00 g, 29.3mmol)溶解於二甲基甲醯胺(150ml)，添加碳酸鉀(14.2mmol)及碘乙烷(7.11ml, 88.0mmol)並於室溫攪拌 2 小時。於反應液中添加己烷，以水及飽和食鹽水洗滌。有機層以硫酸鈉乾燥，經減壓餾除溶媒，獲得無色油狀物質 285B。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.40(3H, t, J = 7.2 Hz), 2.60(3H, s), 4.37(2H, q, J = 7.1 Hz), 7.17(1H, td, J = 7.9, 0.6 Hz), 7.49(1H, ddd, J = 8.0, 1.4, 0.4 Hz), 7.68(1H, ddd, J = 7.8, 1.4, 0.3 Hz).

第二步驟

將第一步驟獲得的 285B(5.63 g, 28.3mmol)溶解於四氯化碳(150ml)，添加 N-溴琥珀醯亞胺(5.55 g, 31.2mmol)並於 100℃攪拌 18 小時。將反應液冷卻至室溫後，以水及飽和食鹽水洗滌。有機層以硫酸鈉乾燥，減壓餾除溶媒而獲得 8.08 g 之橙色油狀物質 285C。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.43(3H, t, J = 7.6 Hz), 4.42(2H, q, J = 7.1 Hz), 5.10(2H, s), 7.31(1H, t, J = 8.6 Hz), 7.57(1H, d, J = 8.1 Hz), 7.84(1H, d, J = 8.1 Hz).

第三步驟

將第二步驟獲得的 285C(2.17 g, 7.8mmol)溶解於丙酮(25ml)，添加 4-氟苯硫酚(1.00 g, 7.80mmol)及碳酸鉀(1.62 g, 11.7mmol)並於 80℃攪拌 18 小時。冷卻至室溫後，將反應液倒入水中，以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗滌，有機層以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒而獲得的粗生成物交付矽膠管柱層析，經以 n-己烷-乙酸乙酯(4:1, v/v)溶出而純化，獲得 2.20 g 之無色油狀物質 285D。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.35(3H, t, J = 7.2 Hz), 4.25(2H, d, J = 7.5 Hz), 4.65(2H, s), 6.91(2H, t, J = 8.8 Hz), 7.19-7.31(3H, m), 7.48(1H, dd, J = 8.2, 1.4 Hz), 7.70(1H, dd, J = 7.6, 1.5 Hz).

第四步驟

將第三步驟獲得的 285D(2.20 g, 6.77mmol)溶解於乙醇(20ml)，添加於 2N 氫氧化鈉水溶液(16.9ml, 33.8mmol)並於室溫攪拌 3 小時。於反應液中添加水，以

稀鹽酸作成酸性，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，減壓餾除溶媒。於獲得的化合物中添加 n-己烷並將析出的殘渣過濾，獲得 1.81 g 之白色固體 285E。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 4.74(2H, s), 6.95(2H, t, J = 8.8 Hz), 7.34(3H, m), 7.59(1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.92(1H, dd, J = 7.9, 1.3 Hz).

第五步驟

於第四步驟獲得的 285E(1.81 g, 6.10mmol)中添加多聚磷酸(10.0 g)，於 120℃攪拌 5 小時。冷卻至室溫後，添加水，並以乙酸乙酯萃取。有機層以硫酸鈉乾燥，經減壓濃縮溶媒，於獲得的化合物中添加 n-己烷-乙酸乙酯，過濾析出的殘渣，獲得 1.18 g 之白色固體 285F。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 4.28(2H, s), 7.18(1H, ddd, J = 9.3, 6.6, 2.3 Hz), 7.33(2H, m), 7.46(1H, dd, J = 7.7, 1.5 Hz), 7.59(1H, dd, J = 7.9, 1.3 Hz), 7.91(1H, dd, J = 10.1, 2.9 Hz).

第六步驟

於化合物 285F(1.17 g, 4.20mmol)中添加甲醇(15ml)，於 0℃下加入氫化硼鈉(191mg, 5.04mmol)，並於室溫攪拌 2 小時。將反應液倒入水中，以二氯甲烷萃取，有機層以硫酸鈉乾燥，並餾除溶媒。於獲得的化合物中添加 n-己烷-二氯甲烷，過濾析出的殘渣，獲得 945mg 之白色固體 285G。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.58(1H, d, J = 3.2 Hz), 4.46(1H, d, J = 14.3 Hz), 4.58(1H, d, J = 14.6 Hz), 6.33(1H, d, J = 3.7 Hz), 6.82(1H, td, J = 8.3, 2.9 Hz), 7.07(1H, dd, J = 8.5, 5.4 Hz), 7.20(1H, t, J = 7.9 Hz), 7.33(2H, m), 7.44(1H, d, J = 6.9 Hz).

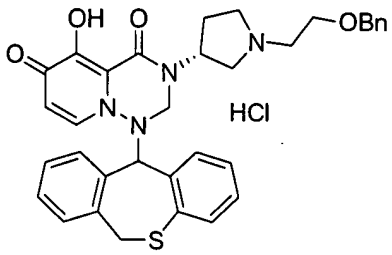
第七步驟

經由與參考例 107 同樣之手法，合成化合物 285。

MS: m/z = 486 $[M+H]^+$

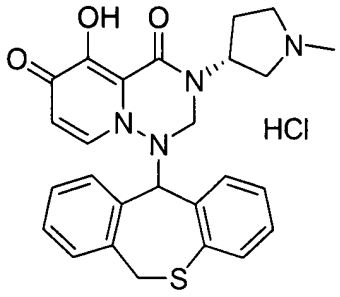
使用市售或文獻既知之胺及相當於市售或文獻既知之 285A~285G 的中間體，依據參考例 285 之方法，合成化合物 286~359。

參考例 286



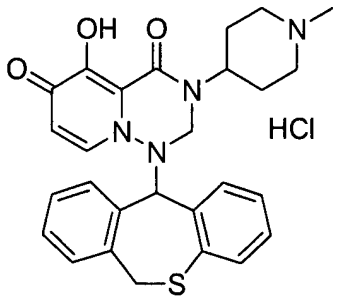
MS: m/z = 595 $[M+H]^+$.

參考例 287



MS: m/z = 475 $[M+H]^+$.

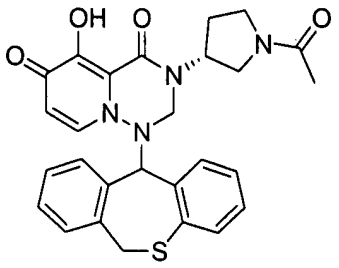
參考例 288



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.57(1H, brs), 1.84-1.99(2H, m), 2.68(3H, d, J = 4.6 Hz), 3.08-3.17(2H, m), 3.39(3H, brs), 3.89(1H, d, J = 13.4 Hz), 4.16(1H, d, J = 13.3 Hz), 4.54(1H, brs), 5.10(1H, d, J = 12.7 Hz), 5.50(1H, s), 5.63(1H, d, J = 13.4 Hz), 5.73(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.82-7.94(9H, m).

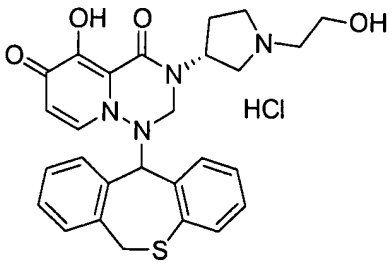
MS: m/z = 489 $[M+H]^+$.

參考例 289



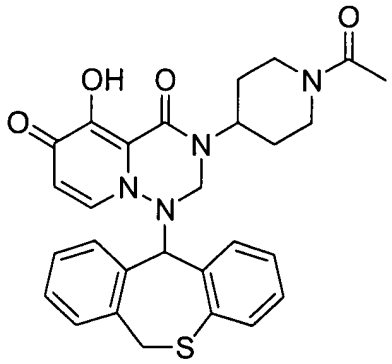
MS: m/z = 503 $[M+H]^+$.

參考例 290



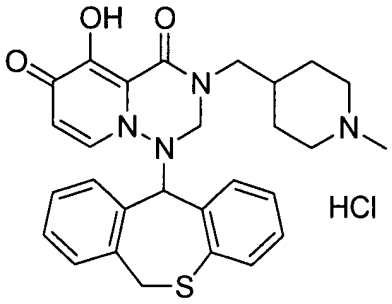
MS: m/z = 505 $[M+H]^+$.

參考例 291



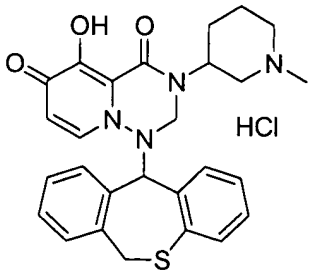
MS: m/z = 517 $[M+H]^+$.

參考例 292



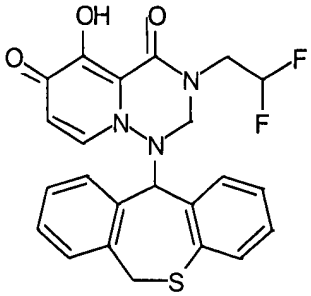
MS: m/z = 503 $[M+H]^+$.

參考例 293



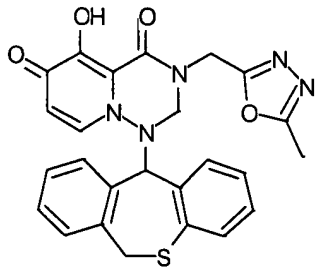
MS: m/z = 489 $[M+H]^+$.

參考例 294



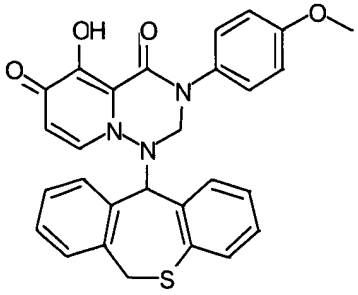
MS: m/z = 456 $[M+H]^+$.

參考例 295



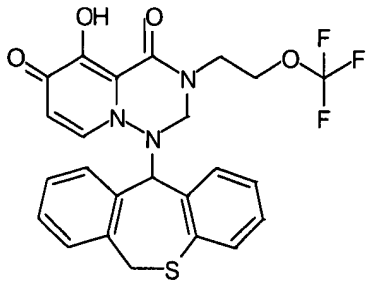
MS: m/z = 488 $[M+H]^+$.

參考例 296



MS: m/z = 498 $[M+H]^+$

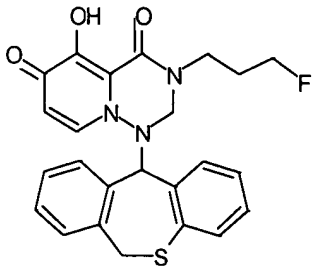
參考例 297



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.21(1H, m), 3.85(1H, d, J = 13.4 Hz), 4.08-4.18(3H, m), 4.28(1H, d, J = 13.4 Hz), 5.10(1H, d, J = 13.7 Hz), 5.45(1H, s), 5.57-5.64(2H, m), 6.82-7.50(10H, m).

MS: m/z = 504 $[M+H]^+$.

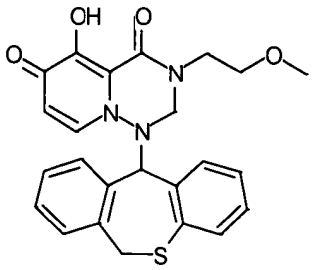
參考例 298



依據參考例 107，藉由同樣之手法合成化合物 298。

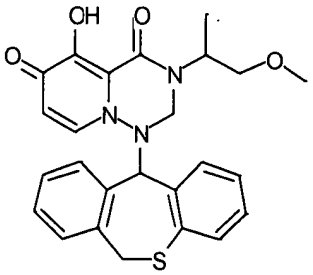
MS: m/z = 452 $[M+H]^+$.

參考例 299



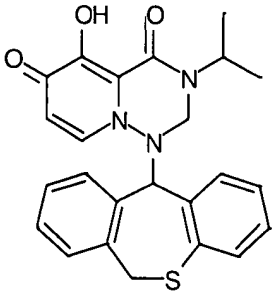
MS: m/z = 450 $[M+H]^+$.

參考例 300



MS: m/z = 464 $[M+H]^+$.

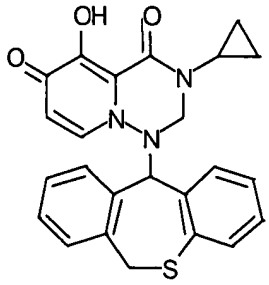
參考例 301



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.00(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.06(3H, d, J = 6.9 Hz), 3.88(1H, d, J = 13.4 Hz), 4.32(1H, d, J = 13.3 Hz), 4.67(1H, m), 4.97(1H, d, J = 13.4 Hz), 5.43(1H, s), 5.59(2H, m), 6.84-7.45(9H, m), 11.90(1H, brs).

MS: m/z = 434 $[M+H]^+$.

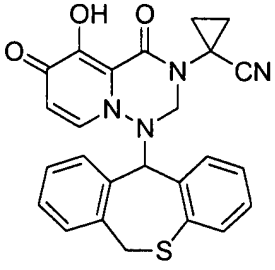
參考例 302



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 0.11(1H, m), 0.54-0.92(3H, m), 2.71(1H, m), 3.85(1H, d, J = 13.7 Hz), 4.06(1H, d, J = 13.1 Hz), 5.06(1H, d, J = 13.1 Hz), 5.35(1H, s), 5.57(2H, m), 7.15(9H, m), 11.66(1H, brs).

MS: m/z = 432 $[M+H]^+$.

參考例 303

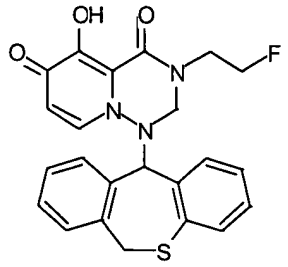


^{1}HNMR($CDCl_3$)δ: 1.14(1H, m), 1.54(2H, m), 1.67(1H, m), 3.60(1H, d, J = 13.5 Hz), 4.39(1H, d, J = 12.6 Hz), 5.02(1H, s), 5.07(1H, d, J = 12.6 Hz), 5.60(1H, d. J = 13.5 Hz), 5.77(1H, d, J = 7.7 Hz), 6.69(1H, d, J = 7.7 Hz), 7.07

- 7.13(3H, m), 7.25 - 7.44(4H, m).

MS: m/z = 457.10 $[M+H]^+$.

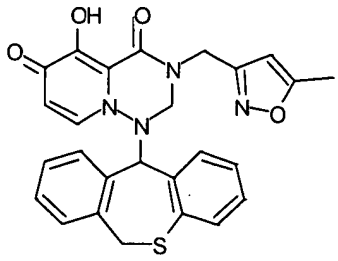
參考例 304



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.33-3.42(1H, m), 3.84(1H, d, J = 13.1 Hz), 3.90-4.10(1H, m), 4.24(1H, d, J = 13.4 Hz), 4.35-4.66(2H, m), 5.13(1H, d, J = 13.4 Hz), 5.43(1H, s), 5.54-5.64(2H, m), 6.80-6.95(2H, m), 7.04-7.50(8H, m).

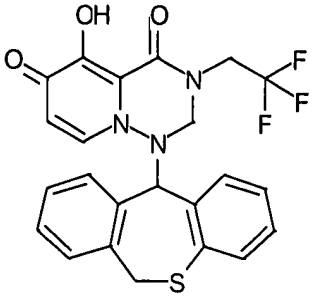
MS: m/z = 438 $[M+H]^+$.

參考例 305



MS: m/z = 487 $[M+H]^+$.

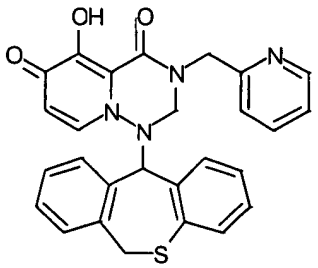
參考例 306



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.69-3.82(1H, m), 3.89(1H, d, J = 13.6 Hz), 4.40(1H, d, J = 12.9 Hz), 4.60-4.77(1H, m), 5.27(1H, d, J = 13.3 Hz), 5.43(1H, s), 5.60(1H, d, J = 13.6 Hz), 5.70(1H, d, J = 7.7 Hz), 6.84-6.95(1H, m), 7.08-7.55(9H, m).

MS: m/z = 474 $[M+H]^+$.

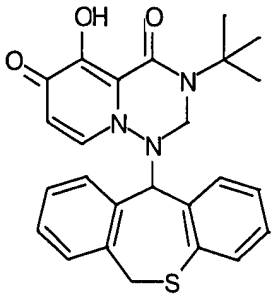
參考例 307



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.81(1H, d, J = 13.5 Hz), 4.29(1H, d, J = 13.5 Hz), 4.33(1H, d, J = 16.2 Hz), 4.96(1H, d, J = 16.2 Hz), 5.23(1H, d, J = 13.5 Hz), 5.49(1H, s), 5.59(1H, d, J = 13.2 Hz), 5.64(1H, d, J = 7.7 Hz), 6.82-6.97(2H, m), 7.05-7.41(10H, m), 7.80(1H, td, J = 7.6, 1.7 Hz), 8.47(1H, d, J = 4.9 Hz).

MS: m/z = 483 $[M+H]^+$.

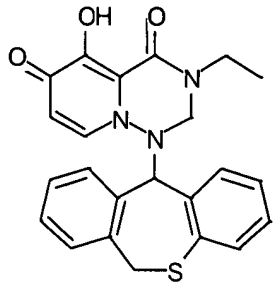
參考例 308



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.28(9H, s), 3.86(1H, d, J = 13.6 Hz), 4.42(1H, d, J = 13.3 Hz), 4.99(1H, d, J = 13.4 Hz), 5.32(1H, s), 5.53(1H, d, J = 13.3 Hz), 5.60(1H, d, J = 7.6 Hz), 6.81-7.63(10H, m).

MS: m/z = 448 $[M+H]^+$.

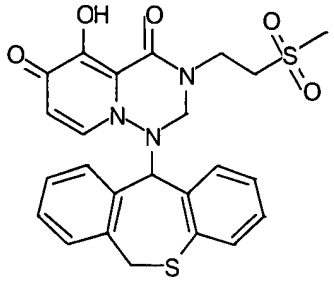
參考例 309



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.03(3H, t, J = 7.4 Hz), 3.12-3.26(1H, m), 3.43-3.58(1H, m), 3.85(1H, d, J = 13.6 Hz), 4.21(1H, d, J = 13.4 Hz), 5.07(1H, d, J = 13.4 Hz), 5.40(1H, s), 5.57(1H, d, J = 13.1 Hz), 5.59(1H, d, J = 7.3 Hz), 6.80-6.88(1H, m), 6.91(1H, d, J = 7.9 Hz), 7.03-7.55(8H, m).

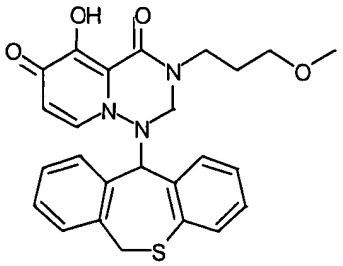
MS: m/z = 420 $[M+H]^+$.

參考例 310



MS: m/z = 498 $[M+H]^+$.

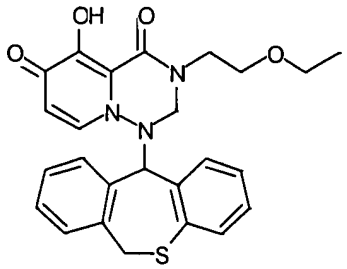
參考例 311



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.73-1.85(2H, m), 2.96-3.07(1H, m), 3.27(3H, s), 3.42(2H, t, J = 5.6 Hz), 3.56(1H, d, J = 13.5 Hz), 3.93-4.04(1H, m), 4.25(1H, d, J = 13.2 Hz), 4.95(1H, d, J = 12.9 Hz), 5.13(1H, s), 5.65(1H, d, J = 13.2 Hz), 5.82(1H, d, J = 7.7 Hz), 6.69(1H, d, J = 7.7 Hz), 6.78-6.86(1H, m), 7.03-7.15(3H, m), 7.17-7.47(5H, m).

MS: m/z = 464 $[M+H]^+$.

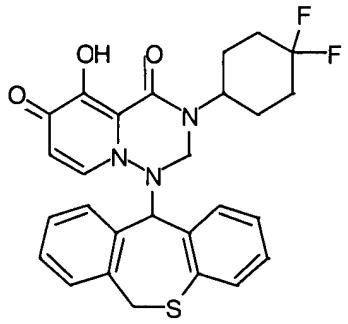
參考例 312



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.10(3H, t, J = 6.9 Hz), 2.79-2.91(1H, m), 3.41(2H, q, J = 7.1 Hz), 3.46-3.69(3H, m), 4.30(1H, d, J = 13.5 Hz), 5.01(1H, d, J = 13.5 Hz), 5.12(1H, s), 5.65(1H, d, J = 13.5 Hz), 5.83(1H, d, J = 7.7 Hz), 6.68(1H, d, J = 7.7 Hz), 6.77-6.86(1H, m), 7.03-7.12(3H, m), 7.16-7.46(5H, m).

MS: m/z = 464 $[M+H]^+$.

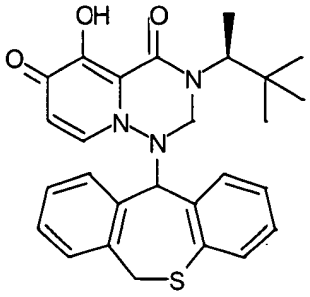
參考例 313



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.30-1.47(1H, m), 1.49-1.67(1H, m), 1.73-2.02(4H, m), 2.09-2.23(2H, m), 3.60(1H, d, J = 13.5 Hz), 4.39(1H, d, J = 12.9 Hz), 4.45-4.64(1H, m), 4.93(1H, d, J = 12.6 Hz), 5.10(1H, s), 5.65(1H, d, J = 13.5 Hz), 5.87(1H, d, J = 7.4 Hz), 6.67(1H, d, J = 8.0 Hz), 6.76-6.85(1H, m), 7.08(2H, d, J = 3.8 Hz), 7.16(2H, d, J = 7.7 Hz), 7.23-7.31(1H, m), 7.34-7.48(2H, m).

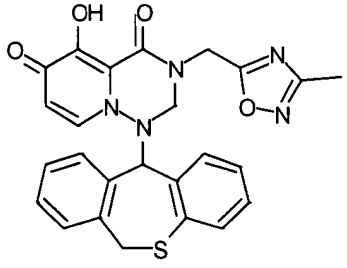
MS: m/z = 510 $[M+H]^+$.

參考例 314



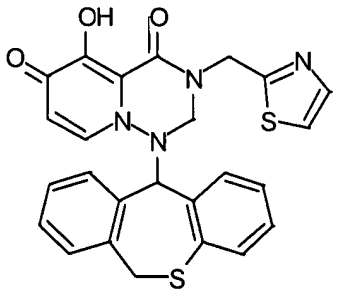
MS: m/z = 476 $[M+H]^+$.

參考例 315



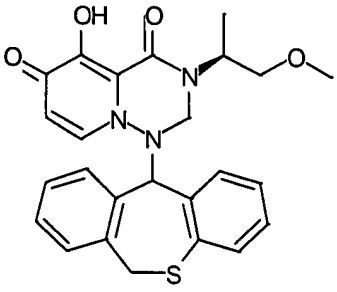
MS: m/z = 488 $[M+H]^+$.

参考例 316



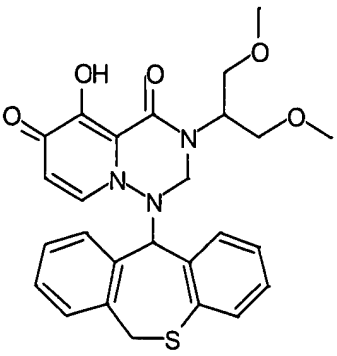
^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.83(1H, d, J = 13.4 Hz), 4.34(1H, d, J = 13.1 Hz), 4.67(1H, d, J = 15.9 Hz), 5.05(1H, d, J = 15.9 Hz), 5.20(1H, d, J = 13.4 Hz), 5.33(1H, s), 5.60(1H, d, J = 13.8 Hz), 5.64(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.87(3H, m), 7.05-7.19(4H, m), 7.35-7.44(2H, m), 7.74(1H, d, 3.3 Hz), 7.77(1H, d, 3.3 Hz).

参考例 317



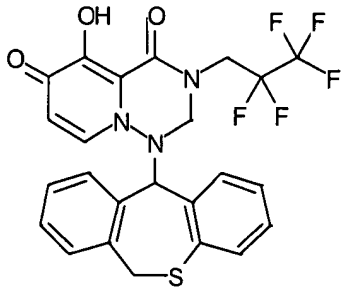
MS: m/z = 464 $[M+H]^+$

参考例 318



MS: m/z = 494 $[M+H]^+$

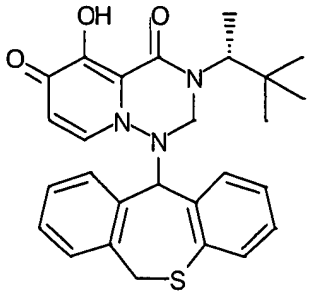
參考例 319



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.18-3.35(1H, m), 3.60(1H, d, J = 13.7 Hz), 4.37(1H, d, J = 13.2 Hz), 4.75-4.95(1H, m), 5.07-5.15(2H, m), 5.60(1H, d, J = 13.7 Hz), 5.85(1H, d, J = 7.7 Hz), 6.68(1H, d, J = 7.7 Hz), 6.79-6.88(1H, m), 7.09-7.14(3H, m), 7.16(1H, d, J = 7.7 Hz), 7.29-7.36(1H, m), 7.36-7.41(1H, m), 7.42-7.50(1H, m).

MS: m/z = 524 $[M+H]^+$.

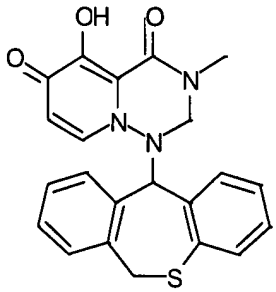
參考例 320



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.89(9H, s), 0.97(3H, d, J = 7.1 Hz), 3.61(1H, d, J = 13.2 Hz), 4.43(1H, d, J = 13.2 Hz), 4.84-4.92(2H, m), 5.11(1H, s), 5.70(1H, d, J = 13.2 Hz), 5.83(1H, d, J = 7.7 Hz), 6.72(1H, d, J = 7.4 Hz), 6.79-6.85(1H, m), 7.03-7.09(2H, m), 7.16-7.24(3H, m), 7.29-7.44(2H, m).

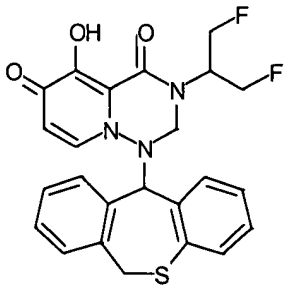
MS: m/z = 476 $[M+H]^+$.

參考例 321



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.87(0.75 H, s), 3.01(2.25H, s), 3.55(1.5H, d, J = 10.2 Hz), 3.62(0.5H, 13.5 Hz), 4.17(0.5H, d, J = 13.2 Hz), 4.22(1.5 Hz, J = 12.9 Hz), 4.97(1H, d, J = 12.9 Hz), 5.02(0.25H, s), 5.11(0.75H, s), 5.63(0.75H, d, J = 13.5 Hz), 5.77-5.83(1.25H, m), 6.64-6.68(1H, m), 6.76-6.85(1H, m), 7.01(1H, d, J = 7.5 Hz), 7.05-7.13(2H, m), 7.17-7.45(3H, m).

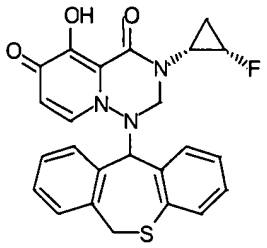
參考例 322



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.63(1H, d, J = 13.4 Hz), 4.51-4.59(2H, m), 4.68-4.98(4H, m), 5.13(1H, d, J = 12.9 Hz), 5.28(1H, s), 5.71(1H, d, J = 13.3 Hz), 5.85(1H, d, J = 7.7 Hz), 6.77(1H, d, J = 7.4 Hz), 6.82-6.89(1H, m), 7.12(2H, d, J = 3.5 Hz), 7.24(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.33(2H, d, J = 4.4 Hz), 7.39(1H, d, J = 7.1 Hz), 7.42-7.50(1H, m).

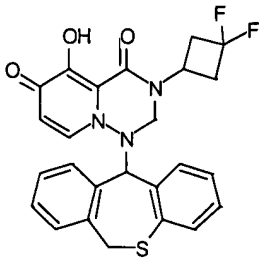
MS: m/z = 470 $[M+H]^+$.

參考例 323



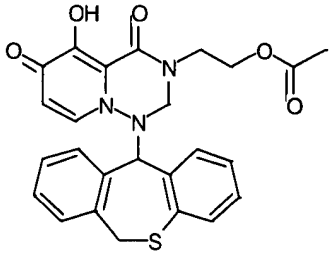
MS: m/z = 450 $[M+H]^+$

參考例 324



MS: m/z = 482 $[M+H]^+$

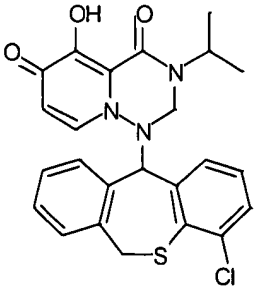
參考例 325



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.93(3H, s), 3.13(1H, m), 3.86(1H, d, J = 13.6 Hz), 4.06(3H, m), 4.26(1H, d, J = 13.3 Hz), 5.14(1H, d, J = 13.6 Hz), 5.44(1H, s), 5.60(2H, m), 6.82-7.49(10H, m).

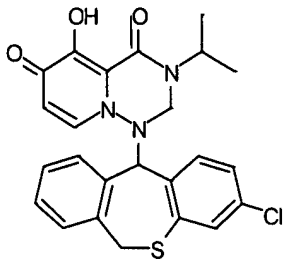
MS: m/z = 478 $[M+H]^+$.

參考例 326



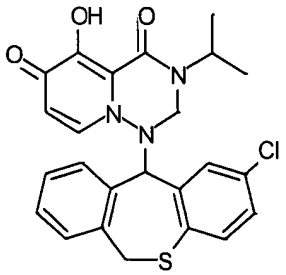
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.07(3H, d, J = 6.6 Hz), 1.10(3H, d, J = 6.9 Hz), 3.70(1H, d, J = 13.5 Hz), 4.37(1H, d, J = 12.9 Hz), 4.75-4.85(2H, m), 5.18(1H, s), 5.76(1H, d, J = 13.2 Hz), 5.82(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.67(1H, dd, J = 1.2 Hz, 7.8 Hz), 6.77(1H, t, J = 7.8 Hz), 7.07(1H, d, J = 7.5 Hz), 7.18-7.30(3H, m), 7.35-7.46(2H, m).

參考例 327



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.06(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.15(3H, d, J = 7.2 Hz), 3.60(H, d, J = 13.5 Hz), 4.36(1H, d, J = 12.9 Hz), 4.75-4.83(2H, m), 5.10(1H, s), 5.67(1H, d, J = 13.2 Hz), 5.86(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.65(1H, d, J = 8,1 Hz), 6.78(1H, dd, J = 1.8 Hz, 8.1Hz), 7.08-7.18(2H, m), 7.13(1H, d, J = 8.1 Hz), 7.24-7.30(1H, m), 7.33-7.36(1H, m), 7.39-7.45(1H, m).

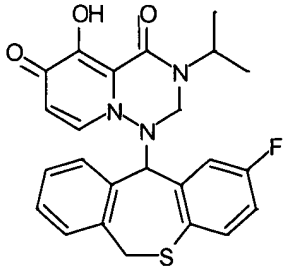
參考例 328



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.98(0.4H, d, J = 7.2 Hz), 1.07(2.6H, d, J = 6.6 Hz), 1.15(2.6H, d, J = 6.9 Hz),

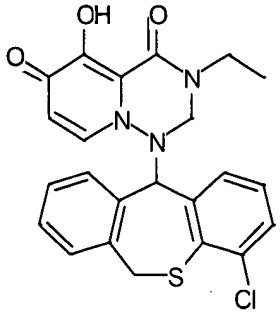
1.27(0.4H, d, J = 0.6 Hz), 3.62(0.9H, d, J = 13.2 Hz), 3.73(0.1H, d, J = 13.8 Hz), 4.36(1H, d, J = 12.9 Hz), 4.77-4.88(1H, m), 4.83(1H, d, J = 12.9 Hz), 5.07(1H, s), 5.62(1H, d, J = 13.2 Hz), 5.77(0.1H, d, J = 7.5 Hz), 5.85(0.9H, d, J = 7.8 Hz), 6.69-6.83(1H, m), 6.98-7.07(2H, m), 7.18(2H, d, J = 7.8 Hz), 7.25-7.35(2H, m), 7.40-7.45(1H, m).

參考例 329



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.07(3H, d, J = 6.6 Hz), 1.15(3H, d, J = 6.9 Hz), 3.63(1H, d, J = 13.2 Hz), 4.37(1H, d, J = 12.9 Hz), 4.77-4.8(1H, m), 4.82(1H, d, J = 12.6 Hz), 5.06(1H, s), 5.60(1H, d, J = 12.9 Hz), 5.85(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.53(1H, dd, J = 3.0 Hz, 9.0 Hz), 6.80-6.86(1H, m), 7.03(1H, dd, J = 4.2 Hz, 9.0 Hz), 7.16-7.30(3H, m), 7.35(1H, d, J = 6.3 Hz), 7.40-7.45(1H, m).

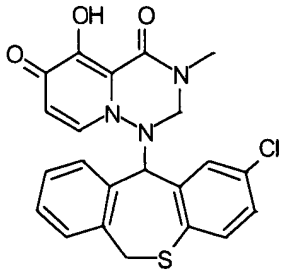
參考例 330



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.02(3H, t, J = 7.2 Hz), 3.07-3.22(1H, m), 3.44-3.59(1H, m), 4.00(1H, d, J = 13.4 Hz), 4.21(1H, d, J = 13.4 Hz), 5.06(1H, d, J = 13.3 Hz), 5.47-5.76(3H, m), 6.84-6.92(1H, m), 6.92-6.99(1H, m), 7.04(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.10-7.52(6H, m).

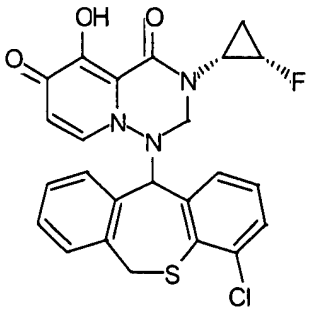
MS: m/z = 454 $[M+H]^+$.

参考例 331



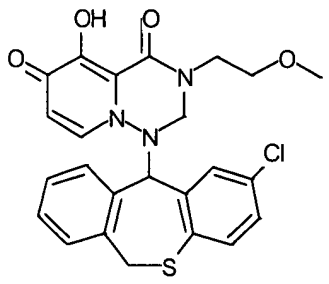
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.96(0.79H, s), 3.00(2.2H, s), 3.59(0.75H, d, J = 13.2 Hz), 3.62(0.25H, d, J = 13.8 Hz), 4.15(0.25H, d, J = 13.2 Hz), 4.21(0.75H, d, J = 12.9 Hz), 4.95-5.01(2H, m), 5.07(1H, s), 5.56(1H, d, J = 13.5 Hz), 5.75-5.79(1H, m), 5.88(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.63(0.36H, d, J = 7.8 Hz), 6.73(1H, d, J = 1.8 Hz), 6.83(0.39H, d, J = 7.2 Hz), 7.01-7.46(7.25H, m).

参考例 332



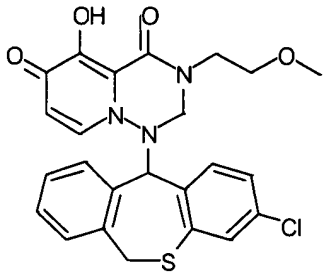
MS: m/z = 484 $[M+H]^+$

參考例 333



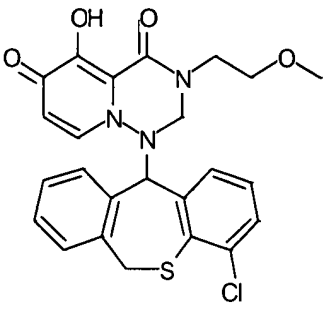
MS: m/z = 484 $[M+H]^+$.

參考例 334



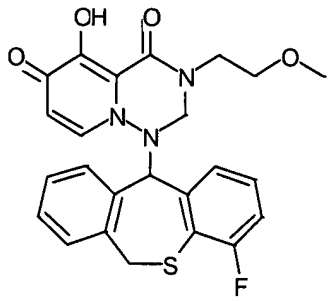
^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.01-3.10(1H, m), 3.16(3H, s), 3.40(2H, m), 3.89(2H, d, J = 13.4 Hz), 4.19(1H, d, J = 13.4 Hz), 5.06(1H, d, J = 13.6 Hz), 5.49(1H, s), 5.58(1H, d, J = 13.4 Hz), 5.70(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.89-7.48(8H, m), 11.36(1H, s).

參考例 335



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.00-3.09(1H, m), 3.15(3H, s), 3.39(2H, m), 3.94(1H, m), 4.00(1H, d, J = 13.2 Hz), 4.20(1H, d, J = 13.4 Hz), 5.06(1H, d, J = 13.4 Hz), 5.54(1H, s), 5.65(2H, m), 6.86-7.50(8H, m), 11.54(1H, brs).

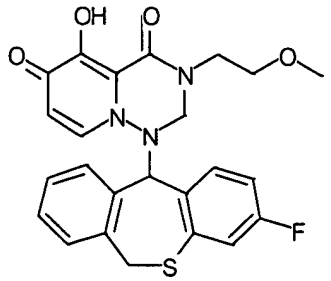
參考例 336



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.01-3.09(1H, m), 3.15(3H, s), 3.40(2H, m), 3.87-3.94(1H, m), 3.98(1H, d, J = 13.6 Hz), 4.20(1H, d, J = 13.6 Hz), 5.06(1H, d, J = 13.4 Hz), 5.54(1H, s), 5.62(1H, d, J = 13.6 Hz), 5.67(1H, d, J = 7.6 Hz), 6.78-7.50(8H, m).

MS: m/z = 468 $[M+H]^+$

參考例 337

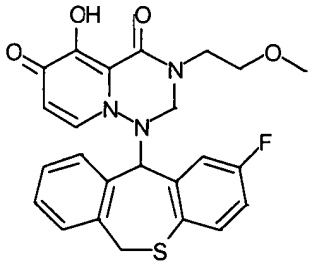


^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.07(1H, m), 3.16(3H, s), 3.41(2H, s), 3.89(1H, d, J = 13.7 Hz), 3.91(1H, m),

4.19(1H, d, J = 13.6 Hz), 5.06(1H, d, J = 13.6 Hz), 5.48(1H, s), 5.61(1H, d, J = 13.3 Hz), 5.69(1H, d, J = 7.6 Hz), 6.70-7.48(9H, m).

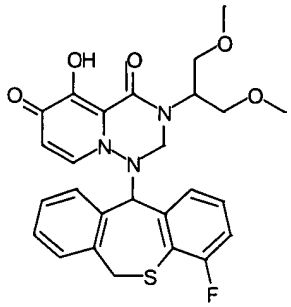
MS: m/z = 468 $[M+H]^+$

参考例 338



MS: m/z = 468 $[M+H]^+$

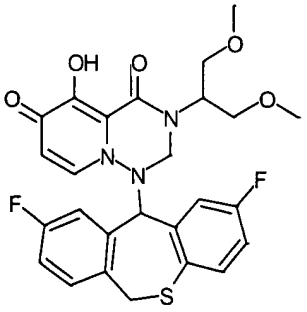
参考例 339



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.14(3H, s), 3.18(s, 3H), 3.50(4H, m), 4.00(1H, d, J = 13.1 Hz), 4.49(1H, d, J = 13.3 Hz), 4.77(1H, m), 4.95(1H, d, J = 13.3 Hz), 5.56(1H, s), 5.68(2H, m), 7.14(8H, m).

MS: m/z = 512 $[M+H]^+$

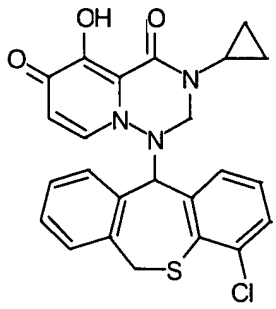
参考例 340



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.12(3H, s), 3.20(3H, s), 3.51(4H, m), 3.96(1H, d, J = 13.3 Hz), 4.53(1H, d, J = 13.4 Hz), 4.75(1H, m), 4.97(1H, d, J = 13.1 Hz), 5.50(1H, d, J = 13.3 Hz), 5.54(1H, s), 5.67(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.87-7.54(8H, m).

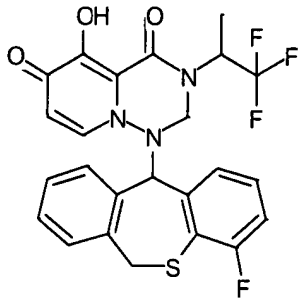
MS: m/z = 530 $[M+H]^+$

参考例 341



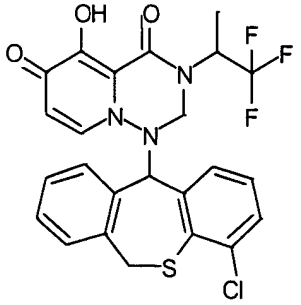
MS: m/z = 466 $[M+H]^+$

参考例 342



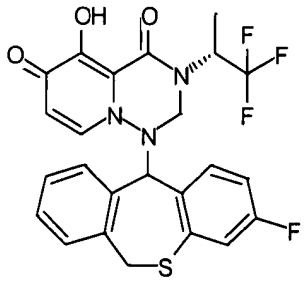
MS: m/z = 506 $[M+H]^+$

参考例 343



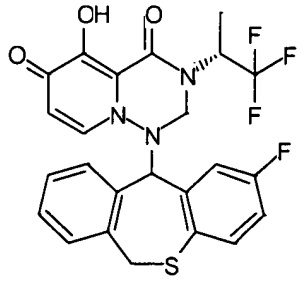
MS: m/z = 522 $[M+H]^+$

参考例 344



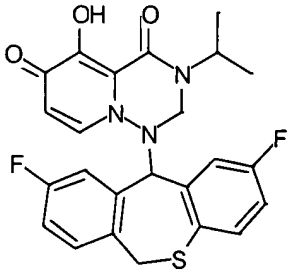
MS: m/z = 506 [M+H] +

参考例 345



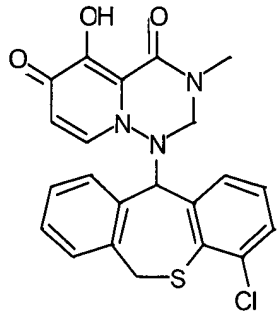
MS: m/z = 506 [M+H] +

参考例 346



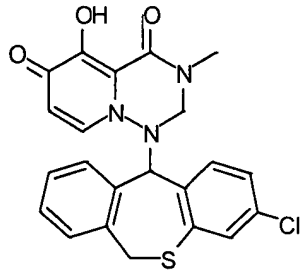
MS: m/z = 470 [M+H] +

参考例 347



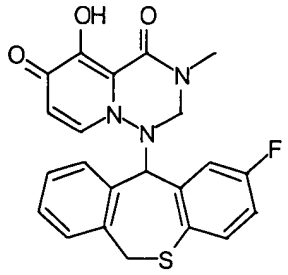
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.88(0.60H, s), 2.99(2.40H, s), 3.67(0.80H, d, J = 13.8 Hz), 3.73(0.20H, d, J = 14.1 Hz), 4.16(0.20H, d, J = 11.1 Hz), 4.20(0.80H, d, J = 12.9 Hz), 4.97(0.80H, d, J = 12.9 Hz), 4.99(0.20H, d, J = 15 Hz), 5.10(0.20H, s), 5.18(0.80H, s), 5.69(0.80H, d, J = 13.5 Hz), 5.79(0.20H, d, J = 7.8 Hz), 5.85(0.80H, d, J = 7.5 Hz), 5.88(0.20H, J = 13.5 Hz), 6.62-6.66(1H, m), 6.75-6.85(1H, m), 6.98(1H, d, J = 7.5 Hz), 7.03-7.16(0.5H, m), 7.19(1H, d, J = 6.9 Hz), 7.24-7.39(2.5H, m), 7.43-7.48(1H, m).

參考例 348



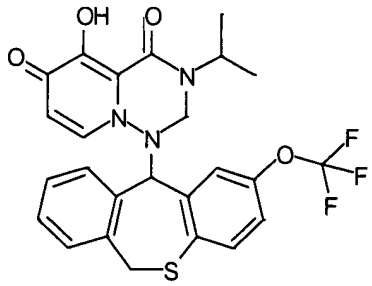
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.91(0.75H, s), 2.99(2.25H, s), 3.57(0.75H, d, J = 13.8 Hz), 3.63(0.25H, d, 13.8 Hz), 4.17(0.25H, d, J = 12.9 Hz), 4.10(0.75H, d, J = 12.9 Hz), 4.99(0.75H, d, J = 12.9 Hz), 5.00(0.25H, s), 5.01(0.25H, d, J = 12.3 Hz), 5.10(0.75H, s), 5.61(0.75H, d, J = 13.5 Hz), 5.78(0.25H, J = 7.5 Hz), 5.80(0.25H, J = 15 Hz), 5.89(0.75H, d, J = 7.5 Hz), 6.60(0.75H, d, J = 8.4 Hz), 6.64(0.25H, d, J = 7.8 Hz), 6.78(1H, dd, J = 2.1 Hz, 8.1 Hz), 7.03(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.04-7.21(2H, m), 7.26-7.36(2H, m), 7.41-7.47(1H, m).

參考例 349



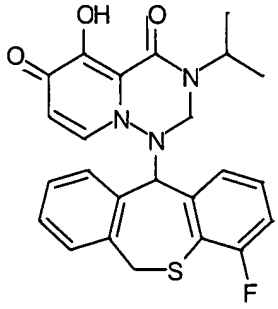
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.94(0.66H, s), 3.00(2.34H, s), 3.60(0.78H, d, J = 13.5 Hz), 3.65(0.22H, d, J = 3.8 Hz), 4.22(1H, d, J = 12.9 Hz), 4.94-5.00(1H, m), 5.06(1H, s), 5.54(0.78H, d, J = 13.2 Hz), 5.71(0.22H, d, J = 13.8 Hz), 5.78(0.22H, d, J = 7.5 Hz), 5.88(0.78H, d, J = 7.8 Hz), 6.49(1H, dd, J = 3.0 Hz, 9.0 Hz), 6.66(0.22H, d, J = 7.8 Hz), 6.82-6.88(1H, m), 6.97-7.13(2H, m), 7.16-7.21(1H, m), 7.29-7.36(2H, m), 7.41-7.46(1H, m).

參考例 350



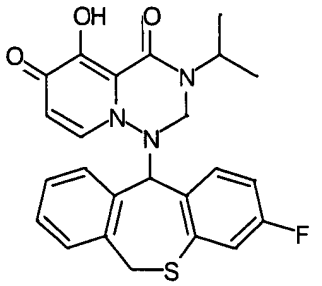
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.08(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.16(3H, d, J = 6.9 Hz), 3.63(1H, d, J = 13.2 Hz), 4.37(1H, d, J = 12.6 Hz), 4.78-4.87(1H, m), 5.10(1H, s), 5.67(1H, d, J = 13.2 Hz), 5.82(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.65(1H, d, J = 2.1 Hz), 6.96-6.99(1H, m), 7.08-7.12(2H, m), 7.17(1H, d, J = 13.5 Hz), 7.25-7.32(1H, m), 7.35-7.37(1H, m), 7.42-7.47(1H, m).

参考例 351



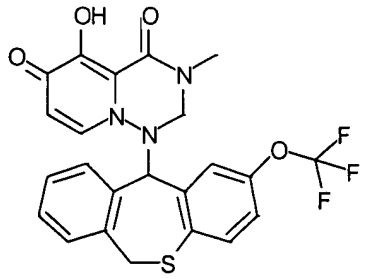
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.08(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.16(3H, d, J = 6.9 Hz), 3.68(1H, d, J = 13.2 Hz), 4.37(1H, d, J = 12.9 Hz), 4.76-4.84(2H, m), 5.18(1H,s), 5.72(1H, d, J = 13.5 Hz), 5.81(1H, dd, J = 0.9 Hz, 7.5 Hz), 6.56(1H, d, J = 7.2 Hz), 6.76-6.83(1H, m), 6.90(1H, t, J = 9.0 Hz), 7.07-7.11(1H, m), 7.19(1H, d, J = 7.5 Hz), 7.25-7.30(1H, m), 7.35-7.45(2H, m).

参考例 352



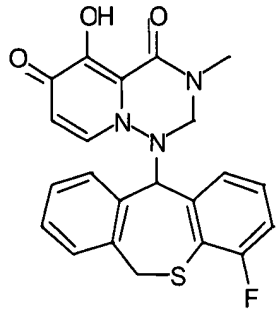
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.07(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.15(3H, d, J = 7.1 Hz), 3.59(1H, d, J = 13.2 Hz), 4.36(1H, d, J = 9.9 Hz), 4.75-4.85(2H, m), 5.11(1H, s), 5.70(1H, d, J = 13.2 Hz), 5.84(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.48-6.55(1H, m), 6.71(1H, dd, J = 5.4 Hz, 8.4 Hz), 6.80(1H, dd, J = 2.4 Hz, 9.3 Hz), 7.11(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.18(1H, dd, J = 0.9 Hz), 7.5 Hz), 7.25-7.30(1H, m), 7.32-7.36(1H, m), 7.39-7.45(1H, m).

參考例 353



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.92(0.66H, s), 3.01(2.34H, s), 3.59(0.78H, d, J = 13.5 Hz), 3.67(0.22H, d, J = 13.8 Hz), 4.18(0.22H, d, J = 13.2 Hz), 4.21(0.78H, d, J = 12.9 Hz), 5.03(1H, J = 12.9 Hz), 5.05(0.22H, s), 5.10(0.78H, s), 5.62(0.78H, d, J = 13.5 Hz), 5.76-5.82(0.44H, m), 5.87(0.78H, d, J = 7.8 Hz), 6.62(0.78H, brs), 6.68(0.22H, d, J = 8.1 Hz), 6.85(0.22H, d, J = 7.8 Hz), 6.98-7.04(1.56H, m), 7.11-7.39(3H, m), 7.44-7.49(1H, m).

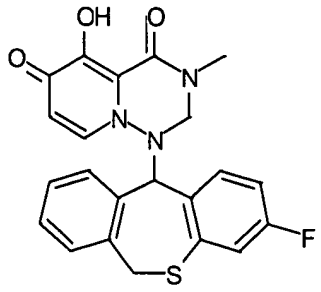
參考例 354



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.89(0.48H, s), 3.00(2.52H, s), 3.64(0.84H, d, J = 13.5 Hz), 3.71(0.16H, d, J = 13.8 Hz), 4.21(1H, d, J = 12.9 Hz), 4.94(0.84H, d, J = 12.9 Hz), 4.98(0.16H, d, J = 12.9 Hz), 5.10(0.16H, s), 5.19(0.84H, s), 5.65(0.84H, d, J = 7.5 Hz), 5.77-5.85(1.32H, m),

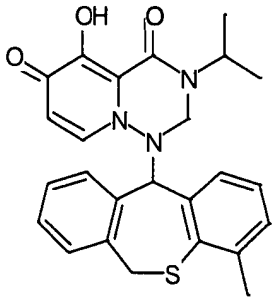
6.52(0.84H, d, J = 7.8 Hz), 6.64(0.16H, d, J = 7.8 Hz), 6.77-6.84(1H, m), 6.89-6.95(1H, m), 6.99(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.07-7.25(1H, m), 7.29-7.38(2H, m), 7.42-7.47(1H, m).

參考例 355



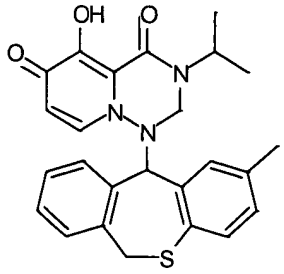
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.91(0.48H, s), 3.00(2.52H, s), 3.56(d, J = 13.8 Hz), 3.62(0.16H, d, J = 13.8 Hz), 4.18(0.16H, d, J = 12.9 Hz), 4.20(0.84H, d, J = 12.9 Hz), 4.96(0.84H, d, J = 12.9 Hz), 4.98(0.16H, d, J = 13.8 Hz), 5.03(0.16H, s), 5.12(0.84H, s), 5.64(0.84H, d, J = 13.5 Hz), 5.78-5.87(0.32H, m), 5.89(0.84H, d, J = 7.8 Hz), 6.50-6.56(0.84H, m), 6.63-6.69(1.16H, m), 6.84(1H, dd, J = 2.4 Hz, 9.3 Hz),6.94-6.97(0.16H, m), 7.02(0.84H, d, J = 7.5 Hz), 7.13-7.23(1H, m), 7.33-7.38(2H, m), 7.42-7.47(1H, m).

參考例 356



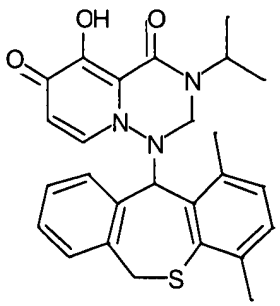
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.08(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.15(3H, d, J = 6.9 Hz), 2.24(3H, s), 3.68(1H, d, J = 13.2 Hz), 4.38(1H, d, J = 13.2 Hz), 4.76-4.85(1H, m), 4.80(1H, d, J = 12.6 Hz), 5.14(1H, s), 5.72(1H, d, J = 12.9 Hz), 5.76(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.59(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.72(1H, t, J = 7.5 Hz), 6.99(1H, d, J = 6.9 Hz), 7.07(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.17-7.27(2H, m), 7.33-7.42(2H, m).

參考例 357



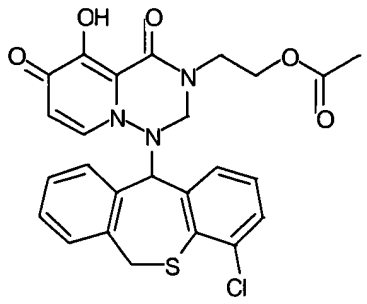
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.10(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.16(3H, d, J = 6.9 Hz), 3.58(1H, d, J = 13.2 Hz), 4.37(1H, d, J = 12.9 Hz), 4.76-4.87(1H, m), 4.85(1H, d, J = 12.6 Hz), 5.06(1H, s), 5.65(1H, d, J = 13.2 Hz), 5.79(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.54(1H, s), 6.89(1H, dd, J = 1.5 Hz, 8.4 Hz), 6.95(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.14-7.19(1H, m), 7.22-7.28(1H, m), 7.33-7.43(2H, m).

參考例 358



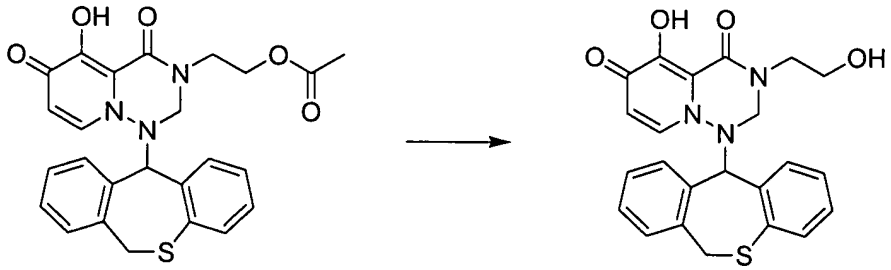
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.07(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.16(3H, d, J = 6.9 Hz), 2.20(3H, s), 2.23(3H, s), 3.77(1H, d, J = 12.6 Hz), 4.47(1H, d, J = 12.9 Hz), 4.78-4.86(1H, m), 4.88(1H, 12.9 Hz), 5.49(1H, d, J = 12.9 Hz), 5.83(1H, d, J = 11.1 Hz), 5.85(1H, d, J = 9.0 Hz), 6.64(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.86(1H, J = 7.8 Hz), 7.16-7.40(5H, m).

參考例 359



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.94(3H, s), 3.07(1H, m), 3.98-4.12(4H, m), 4.25(2H, d, J = 13.4 Hz), 5.13(2H, d, J = 13.3 Hz), 5.56(1H, s), 5.66(1H, d, J = 13.5 Hz), 5.68(1H, t, J = 7.8 Hz), 6.87-7.51(8H, m).

參考例 360



325 360

將化合物 325(46.0mg, 0.0960mmol)溶解於甲醇(0.5ml)及四氫呋喃(0.5ml)，添加 2N 氫氧化鈉水溶液(0.241ml, 0.482mmol)並攪拌 30 分鐘。於反應液中添加稀鹽酸作成酸性，以氯仿萃取。有機層以硫酸鈉乾燥，

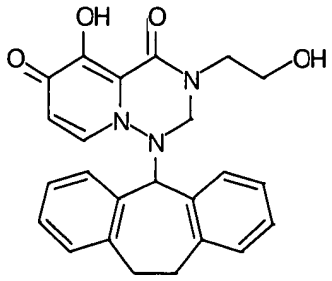
減壓濃縮反應液。於獲得的化合物 360 中添加 n-己烷-二乙基醚，過濾析出的殘渣，獲得 33mg 之白色固體。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 2.85-2.94(1H, m), 3.52(2H, m), 3.89(1H, d, J = 13.4 Hz), 3.98(1H, td, J = 9.1, 4.5 Hz), 4.24(1H, d, J = 13.6 Hz), 4.84(1H, brs), 5.16(1H, d, J = 13.6 Hz), 5.48(1H, s), 5.65(2H, m), 6.86-7.55(9H, m).

MS: m/z = 436 $[M+H]^+$

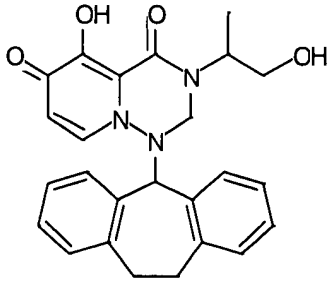
將參考例 107、246、285 合成的酯體，依據參考例 320 之方法，合成化合物 361~382。

參考例 361



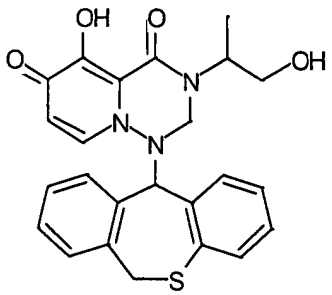
^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 2.82(3H, m), 3.49(1H, brs), 3.71(1H, dt, J = 16.7, 5.0 Hz), 4.03(1H, t, J = 7.8 Hz), 4.08-4.15(2H, m), 4.79(1H, brs), 5.01(1H, d, J = 13.4 Hz), 5.25(1H, s), 5.51(1H, d, J = 7.6 Hz), 6.72-7.41(9H, m).

參考例 362



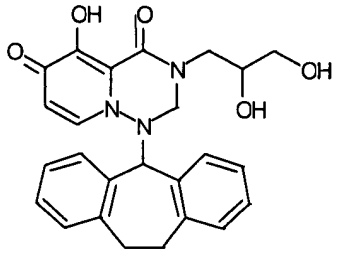
MS: m/z = 432 $[M+H]^+$.

參考例 363



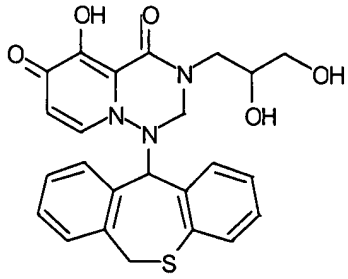
MS: m/z = 450 $[M+H]^+$.

參考例 364



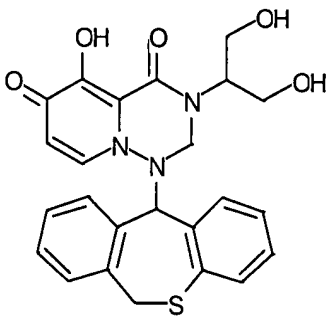
MS: m/z = 448 $[M+H]^+$.

參考例 365



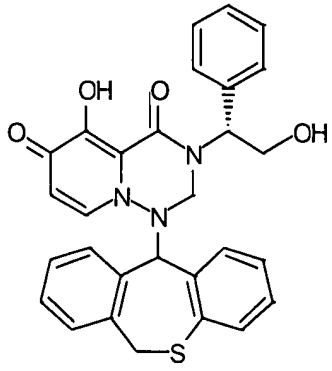
MS: m/z = 466 $[M+H]^+$.

參考例 366



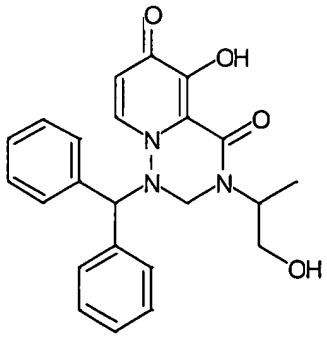
MS: m/z = 466 $[M+H]^+$.

參考例 367



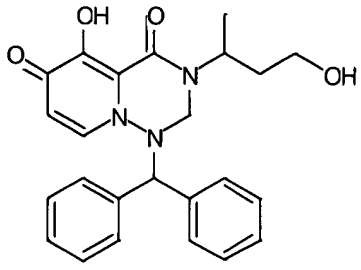
MS: m/z = 512 $[M+H]^+$.

參考例 368



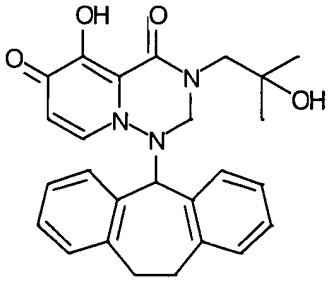
MS: m/z = 406 $[M+H]^+$.

參考例 369



MS: m/z = 420 $[M+H]^+$.

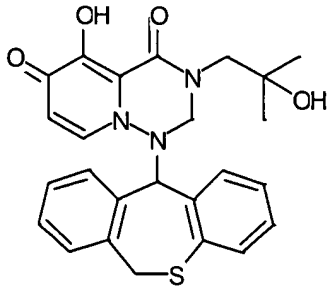
參考例 370



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.23(3H, s), 1.24(3H, s), 2.43(1H, d, J = 13.7 Hz), 2.81-2.91(1H, m), 2.96-3.10(1H, m), 3.61-3.72(1H, m), 4.02-4.14(1H, m), 4.15(1H, d, J = 13.7 Hz), 4.42(1H, d, J = 14.0 Hz), 4.95(1H, s), 5.15(1H, d, J = 13.5 Hz), 5.74(1H, d, J = 7.7 Hz), 6.54-6.61(2H, m), 6.86-6.94(1H, m), 7.11-7.39(8H, m).

MS: m/z = 446 $[M+H]^+$.

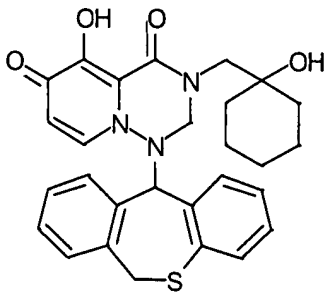
參考例 371



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.24(3H, s), 1.26(3H, s), 2.52(1H, d, J = 14.0 Hz), 3.56(1H, d, J = 13.7 Hz), 4.34(1H, d, J = 13.5 Hz), 4.36(1H, d, J = 13.5 Hz), 5.04(1H, s), 5.23(1H, d, J = 13.7 Hz), 5.63(1H, d, J = 13.5 Hz), 5.84(1H, d, J = 7.7 Hz), 6.65(1H, d, J = 7.7 Hz), 6.76-6.84(1H, m), 7.03-7.18(5H, m), 7.27-7.47(4H, m).

MS: m/z = 464 $[M+H]^+$.

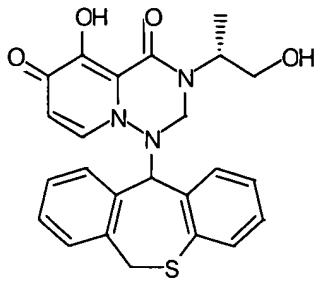
參考例 372



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.21-1.68(10H, m), 2.47(1H, d, J = 13.7 Hz), 3.55(1H, d, J = 13.5 Hz), 4.34(1H, d, J = 13.6 Hz), 4.35(1H, d, J = 13.6 Hz), 5.03(1H, s), 5.25(1H, d, J = 13.5 Hz), 5.63(1H, d, J = 13.5 Hz), 5.79(1H, d, J = 7.7 Hz), 6.64(1H, d, J = 7.4 Hz), 6.76-6.84(1H, m), 7.03(1H, d, J = 7.7 Hz), 7.06-7.10(2H, m), 7.15(1H, d, J = 7.1 Hz), 7.28-7.37(2H, m), 7.37-7.46(1H, m).

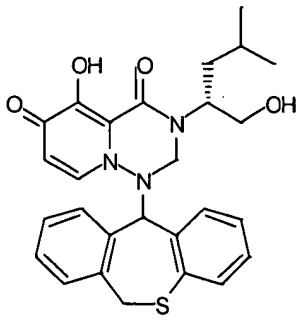
MS: m/z = 504 $[M+H]^+$.

參考例 373



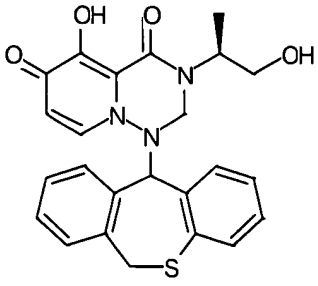
MS: m/z = 450 $[M+H]^+$.

參考例 374



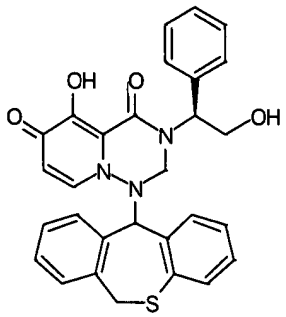
MS: m/z = 492 $[M+H]^+$.

參考例 375



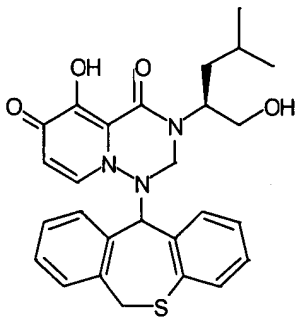
MS: m/z = 445 $[M+H]^+$.

參考例 376



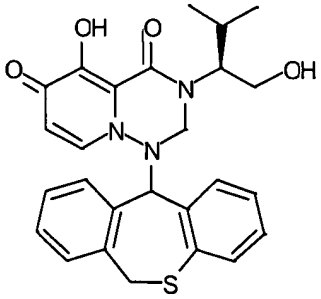
MS: m/z = 512 $[M+H]^+$.

參考例 377



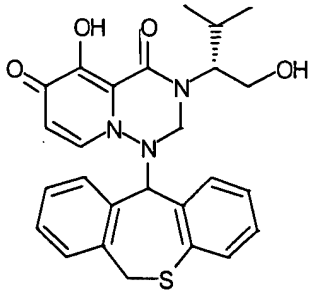
MS: m/z = 492 $[M+H]^+$.

參考例 378



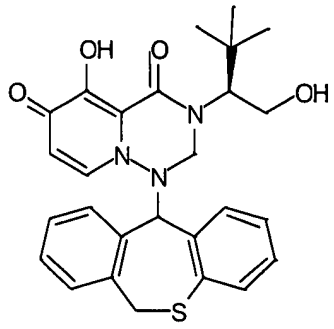
MS: m/z = 478 $[M+H]^+$

參考例 379



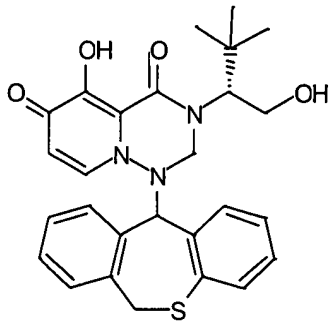
MS: m/z = 478 $[M+H]^+$

參考例 380



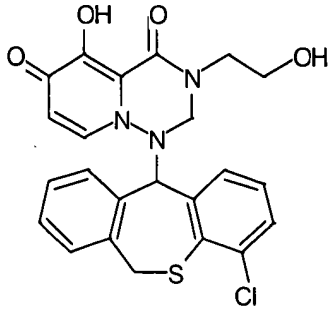
MS: m/z = 492 $[M+H]^+$

參考例 381



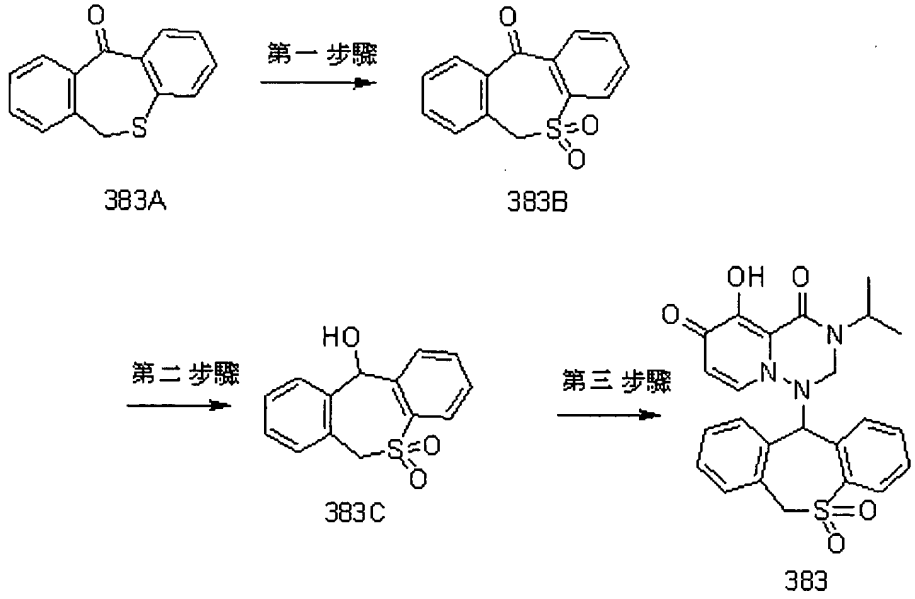
MS: m/z = 492 $[M+H]^+$

參考例 382



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 2.76-2.85(1H, m), 3.58(2H, m), 3.92(1H, m), 3.98(1H, d, J = 13.5 Hz), 4.18(1H, d, J = 13.6 Hz), 4.80(1H, brs), 5.10(1H, t, J = 8.8 Hz), 5.50-5.68(3H, m), 6.87-7.52(8H, m).

參考例 383



第一步驟

將化合物 383A(1.00 g, 4.42mmol)溶解於二氯甲烷(50ml)，於 0℃添加 mCPBA(2.67 g, 15.5mmol)並於室溫攪拌 4 小時。於反應液中添加亞硫酸鈉水溶液，以二氯甲烷萃取。有機層以碳酸氫鈉水溶液洗滌，以硫酸鈉乾燥，餾除溶媒。於獲得的化合物中添加 n-己烷-二氯甲烷，過濾析出的殘渣，獲得 1.06 g 之白色固體 383B。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 4.81(2H, s), 7.29-8.12(6H, m).

第二步驟

於化合物 383B(1.05 g, 4.07mmol)中添加甲醇(11ml)，並於 0℃添加氫化硼鈉(185mg, 4.88mmol)，於室溫攪拌 30 分鐘。將反應液倒入水中，以二氯甲烷萃取，有機層以硫酸鈉乾燥，餾除溶媒。於獲得的化合物中添加 n-己烷-二氯甲烷，過濾析出的殘渣，獲得 1.01 g 之白色固體 383C。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.84(1H, d, J = 3.7 Hz), 4.76(1H, d, J = 14.6 Hz), 5.25(1H, d, J = 14.6 Hz), 6.23(1H, d, J = 3.7 Hz), 7.28-7.96(8H, m).

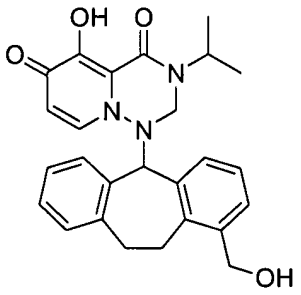
第三步驟

依據參考例 107，藉由同樣之手法合成化合物 383。

MS: m/z = 466 $[M+H]^+$.

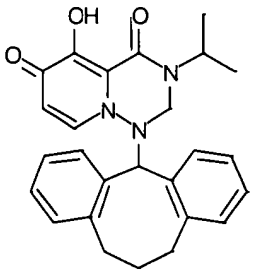
使用市售或相當於文獻既知之 383A-C 的中間體，依據參考例 383 之方法，合成化合物 384~389。

參考例 384



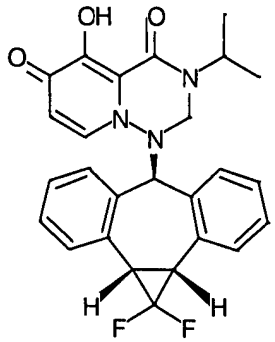
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.12-1.25(6H, m), 2.87-3.26(3H, m), 3.42-3.67(1H, m), 4.00-4.08(1H, m), 4.28-4.35(1H, m), 4.56-4.83(3H, m), 5.10-5.30(1H, m), 5.89-6.11(1H, m), 6.55-6.63(0.5H, m), 6.71-6.75(0.5H, m), 6.84-6.94(1H, m), 7.03-7.47(4H, m), 8.18-8.20(0.5H, m), 8.48-8.49(0.5H, m).

參考例 385



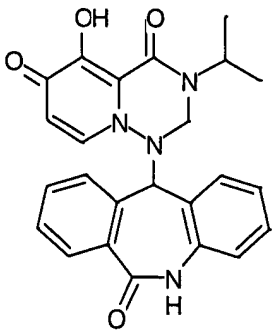
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.59(3H, d, J = 6.6 Hz), 1.07-1.14(4H, m), 1.19-1.28(1H, m), 2.22-2.32(1H, m), 2.73-3.12(3H, m), 4.71-4.81(1H, m), 4.83(1H, d, J = 12.9 Hz), 4.96(1H, d, J = 12.9 Hz), 5.88(1H, d, J = 7.5 Hz), 5.89(1H, s), 6.89(1H, m), 7.00-7.04(2H, m), 7.08-7.18(2H, m), 7.22-7.27(1H, m), 7.38(1H, d, J = 7.5 Hz), 7.58-7.61(1H, m), 7.79(1H, d, J = 7.5 Hz).

參考例 386



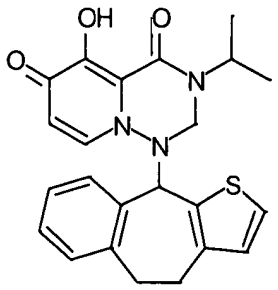
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.95(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.17(3H, d, 6.9 Hz), 3.34(2H, d, J = 12.3 Hz), 4.39(1H, d, J = 12.9 Hz), 4.56-4.65(1H, m), 4.85(1H, d, J = 12.9 Hz), 4.93(1H, m), 5.77(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.77-6.81(1H, m), 6.79(1H, d, J = 7.5 Hz), 7.00-7.05(1H, m), 7.21-7.29(2H, m), 7.32-7.42(3H, m).

參考例 387



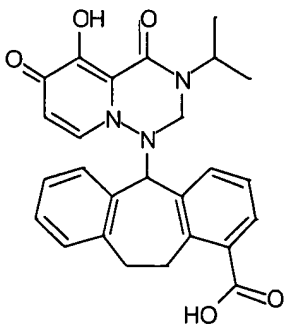
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.06-1.17(6H, m), 4.02-4.17(1H, m), 4.61-4.78(2H, m), 5.16(1H, d, J = 5.1 Hz), 5.72(1H, t, J = 8.1 Hz), 6.54(0.5H, d, J = 7.8 Hz), 6.84(0.5H, d, J = 7.8 Hz), 6.91-7.08(2H, m), 7.16-7.47(4H, m), 7.56-7.59(1H, m), 8.00(0.5H, J = 6.3 Hz), 8.09-8.12(0.5H, m), 8.51(0.5H, s), 8.68(0.5H, s).

參考例 388



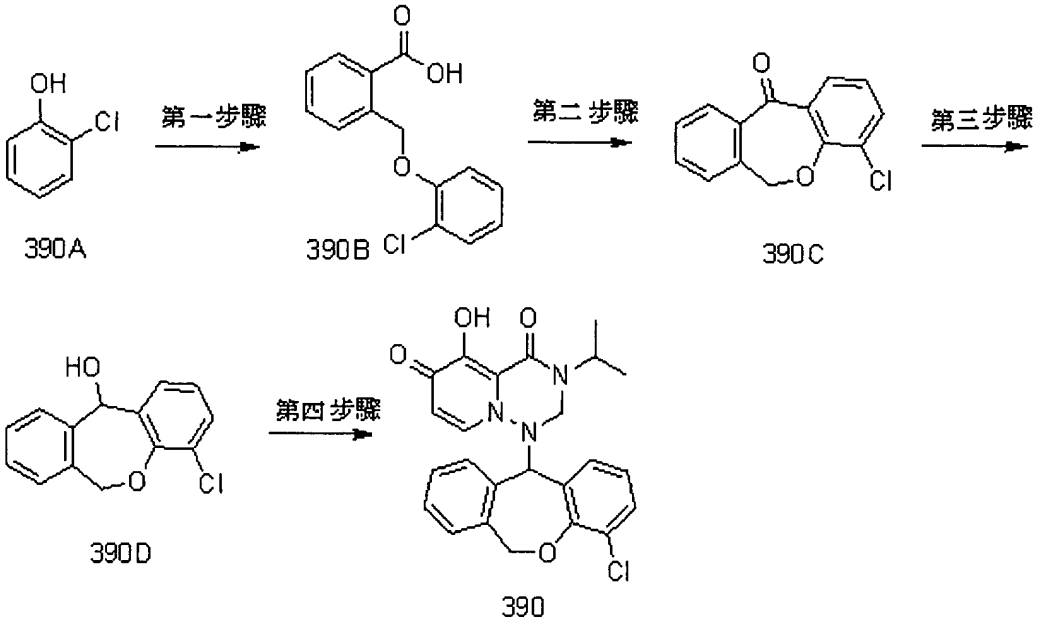
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.19(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.25(3H, d, J = 6.9 Hz), 2.76-2.91(2H, m), 3.23-3.31(1H, m), 4.17-4.33(2H, m), 4,54-4.84(2H, m), 5.18(1H, s), 5.87(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.70(1H, d, J = 5.1 Hz), 6.86(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.04(1H, d, J = 5.1 Hz), 7.19-7.25(2H, m), 7.32-7.38(2H, m).

參考例 389



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.04-1.20(6H, m), 2.83-3.02(1H, m), 3.46-3.57(1H, m), 3.75-3.85(1H, m), 4.13-4.26(1H, m), 4.32-4.50(1H, m), 4.56-4.62(1H, m), 4.89(1H, d, J = 13.2 Hz), 5.36(1H, s), 5.44-5.50(1H, m), 6.73(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.86(1H, t, J = 7.5 Hz), 6.95-6.98(1H, m), 7.09-6.54(5H, m).

參考例 390



第一步驟

將化合物 390A(14.8 g, 115mmol)加到甲醇(200ml)中，於室溫添加甲醇鈉(28%甲醇溶液，22.2 g, 115mmol)並於室溫攪拌 1 小時。減壓餾除溶媒，獲得 17.3 g 之白色固體。於其中 5.61 g 中添加酞酮（phthalide）(5.00 g, 37.3mmol)並於 200℃攪拌 1 小時。將反應液倒入水中，以鹽酸作成酸性，濾取生成的白色沉澱。溶解於氯仿，以硫酸鈉乾燥，餾除溶媒。於獲得的化合物中添加 n-己烷-氯仿-二異丙基醚，過濾析出的殘渣，獲得 2.44 g 之薄茶色固體 390B。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 5.61(2H, s), 6.92(1H, td, J = 7.6, 1.4 Hz), 7.01(1H, dd, J = 8.3, 1.3 Hz), 7.21(1H, ddd, J = 8.7, 7.0, 1.2 Hz), 7.32-7.54(2H, m), 7.66(1H, td, J = 7.6, 1.4 Hz), 7.92-7.99(1H, m), 8.17(1H, dd, J = 7.9, 1.3 Hz).

第二步驟

將化合物 390B(2.44 g, 9.29mmol)溶解於二氯甲烷(30ml)，添加三氟乙酸酐(1.44ml, 10.2mmol)及三氟化硼醚合物(0.235ml, 1.86mmol)並於室溫攪拌 3 小時。將反應液倒入水中，以二氯甲烷萃取，有機層以 1N 鹽酸及飽和食鹽水洗滌，餾除溶媒。獲得的粗生成物交付矽膠管柱層析，經以 n-己烷-乙酸乙酯(4:1, v/v)溶出而純化，獲得 1.76 g 之淡黃色固體 390C。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 5.36(2H, s), 7.11(1H, t, J = 8.0 Hz), 7.43-7.66(4H, m), 7.93(1H, d, J = 6.5 Hz), 8.19(1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz).

第三步驟

於化合物 390C(1.76 g, 7.19mmol)中添加甲醇(20ml)，於 0℃添加氫化硼鈉(327mg, 8.63mmol)並於室溫攪拌 30 分鐘。將反應液倒入水中，以二氯甲烷萃取，有機層以硫酸鈉乾燥，餾除溶媒。於獲得的化合物中添加 n-己烷-二氯甲烷，過濾析出的殘渣，獲得 1.44 g 之白色固體 390D。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.75(1H, d, J = 5.0 Hz), 5.18(1H, d, J = 13.6 Hz), 5.69(1H, d, J = 5.0 Hz), 5.89(1H, d, J = 13.6 Hz), 6.93(1H, t, J = 7.9 Hz), 7.19-7.43(6H, m).

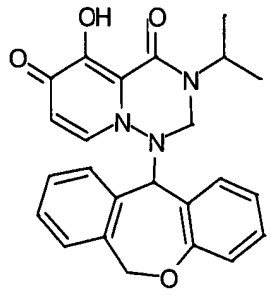
第四步驟

經與參考例 107 同樣之手法而合成化合物 390。

MS: m/z = 452 $[M+H]^+$

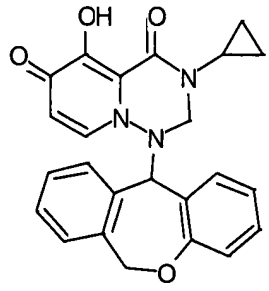
使用市售或文獻既知之胺及市售或相當於文獻既知之 390A~D 的中間體，依據參考例 390 之方法，合成化合物 391~412。

參考例 391



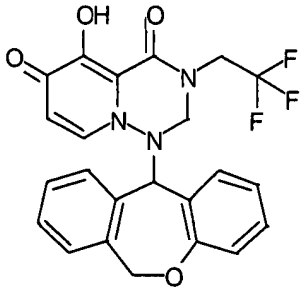
MS: m/z = 418 $[M+H]^+$.

參考例 392



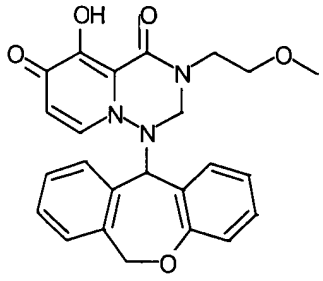
MS: m/z = 416 $[M+H]^+$.

參考例 393



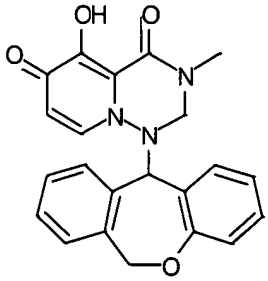
MS: m/z = 458 $[M+H]^+$.

參考例 394



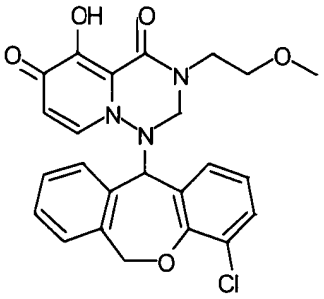
MS: m/z = 434 $[M+H]^+$.

參考例 395



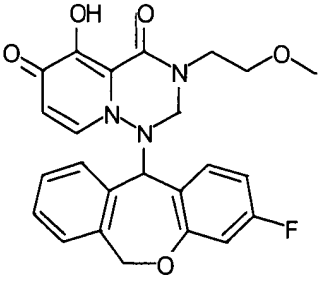
MS: m/z = 390 $[M+H]^+$.

參考例 396



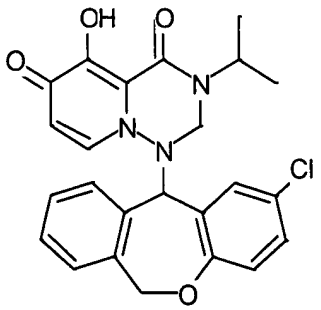
MS: m/z = 468 $[M+H]^+$

參考例 397



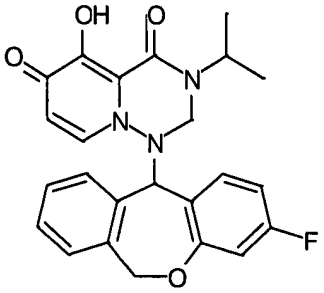
MS: m/z = 452 $[M+H]^+$

參考例 398



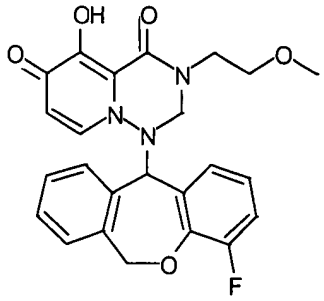
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.12-1.32(6H, m), 4.25(0.52H, d, J = 12.9 Hz), 4.41(0.48H, d, J = 13.2 Hz), 4.58-4.79(2H, m), 4.92-5.03(2H, m), 5.73(0.48H, d, J = 7.8 Hz), 5.89(0.52H, d, J = 7.8 Hz), 6.12(0.48H, d, J = 12 Hz), 6.46-6.58(1.52H, m), 6.74-6.78(1H, m), 6.98(1H, t, J = 7.5 Hz), 7.10-7.14(1H, m), 7.20-7.50(4H, m).

參考例 399



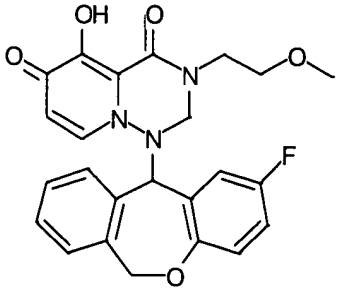
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.12-1.31(6H, m), 4.25(0.75H. d, J = 12.9 Hz), 4.43(0.25H, d, J = 12.9 Hz), 4.53-4.60(0.50H, m), 4.67-4.78(1.5H, m), 4.90-5.05(2H. m), 5.70(0.25H, d, J = 7.8 Hz, 5.86(0.75H, d, J = 7.5 Hz), 6.18(0.25H, d, J = 13.5 Hz), 6.36-6.42(0.75H, m), 6.49-6.56(2H, m), 6.69-6.80(1H, m), 6.94(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.10-7.19(0.25H, m), 7.21-7.50(3.75H, m).

參考例 400



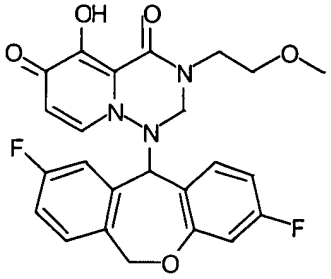
MS: m/z = 452 [M+H] +

參考例 401



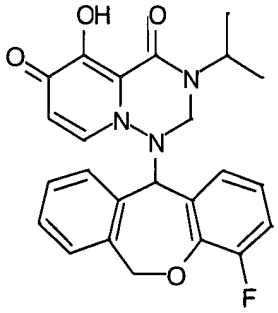
MS: m/z = 452 [M+H] +

參考例 402



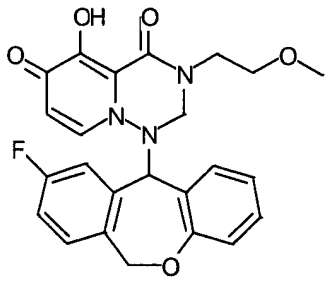
MS: m/z = 470 [M+H] +

參考例 403



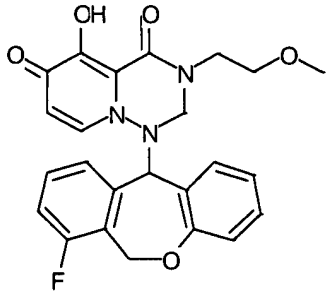
MS: m/z = 436 [M+H] +

參考例 404



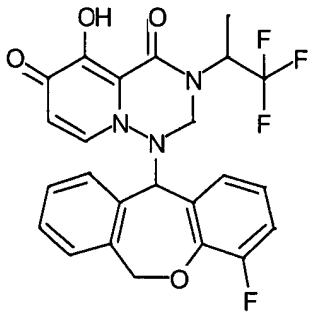
MS: m/z = 452 $[M+H]^+$

參考例 405



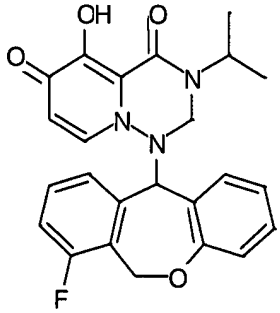
MS: m/z = 452 [M+H] +

參考例 406



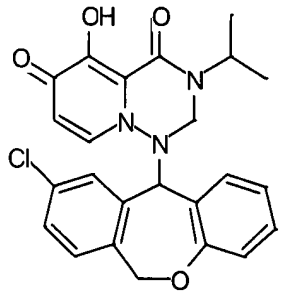
MS: m/z = 490 [M+H] +

參考例 407



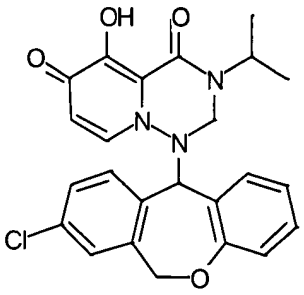
MS: m/z = 436 [M+H] +

參考例 408



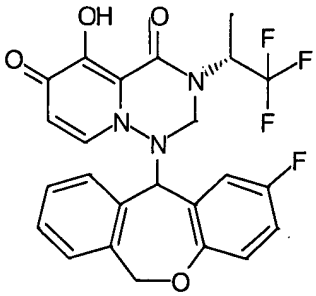
MS: m/z = 452 [M+H] +

參考例 409



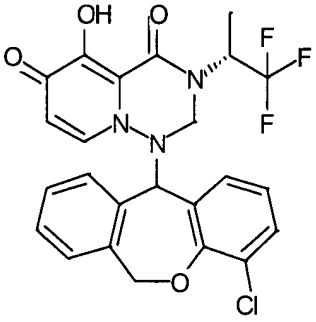
MS: m/z = 452 [M+H] +

參考例 410



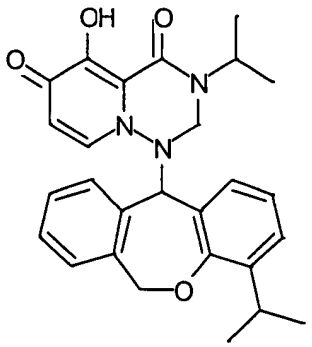
MS: m/z = 490 [M+H] +

參考例 411



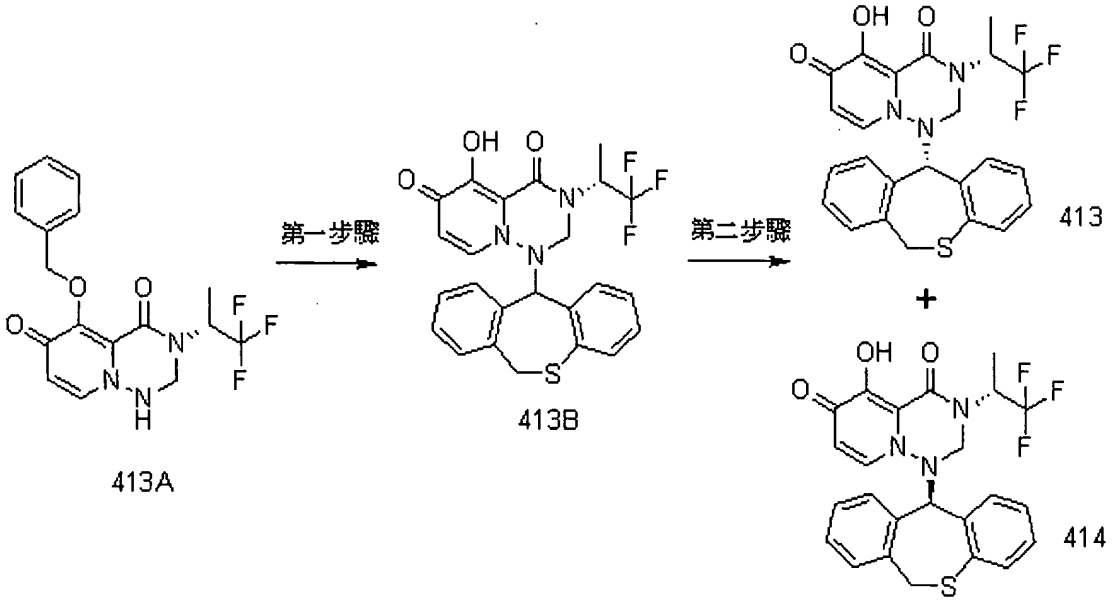
MS: m/z = 506 [M+H] +

參考例 412



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.13-1.31(12H, m), 3.28-3.37(0.50H, m), 3.44-3.53(0.50H, m), 4.29-4.36(1H, m), 4.65-4.76(2H, m), 4.98-5.05(2H, m), 6.37(0.5H, d, J = 12.9 Hz), 6.45(0.5H, d, J = 7.5 Hz), 6.67(0.5H, t, J = 7.8 Hz), 6.81(0.5H, 7.8 Hz), 6.98-7.08(2H, m), 7.14(0.5Hm d, J = 7.8 Hz), 7.22-7.45(2.5H, m).

參考例 413、參考例 414



第一步驟

將與參考例 95 同樣之手法所獲得的化合物 413A(200mg, 0.544mmol)及 6,11-二氫二苯并[b,e]硫呼

-11-醇(124mg 0.554mmol)溶解於乙酸(8ml)，冰冷下，逐滴添加濃硫酸(2ml)。於室溫攪拌 30 分鐘後，添加水並以乙酸乙酯萃取。有機層以硫酸鈉乾燥，減壓餾除溶媒而獲得 413B 之粗生成物。

第二步驟

將第一步驟獲得的 413B 溶解於二氯甲烷(2ml)，添加無水乙酸(0.154ml, 1.63mmol)及三乙基胺(0.226ml, 1.63mmol)及 4-(二甲基胺基)吡啶(cat.)，於室溫攪拌 30 分鐘。餾除溶媒，獲得的粗生成物交付矽膠管柱層析，經以氯仿-甲醇(97:3, v/v)溶出而純化，分割非對映異構物。各自溶解於甲醇(1ml)及四氫呋喃(1ml)，添加 2N 氫氧化鈉水溶液(0.198ml, 0.397mmol)並於室溫攪拌 30 分鐘。將反應液倒入水中，以鹽酸作成酸性，以乙酸乙酯萃取。有機層以硫酸鈉乾燥，減壓餾除溶媒。於獲得的化合物中添加乙酸乙酯-二乙基醚，過濾分別析出的殘渣，各別獲得化合物 413(22mg)及化合物 414(20mg)。

參考例 413

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.20(3H, d, J = 7.4 Hz), 3.92(1H, d, J = 13.6 Hz), 4.45(1H, d, J = 13.4 Hz), 5.12(1H, d, J = 12.8 Hz), 5.60(4H, m), 6.87-7.60(9H, m).

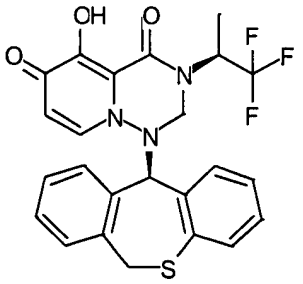
MS: m/z = 488 $[M+H]^+$

參考例 414

MS: m/z = 488 $[M+H]^+$

依據參考例 413，使用同樣之手法合成化合物 414~475。

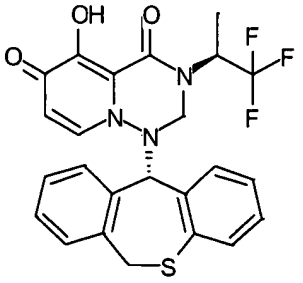
参考例 415



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.16(3H, d, J = 7.3 Hz), 3.88(1H, d, J = 13.3 Hz), 4.41(1H, d, J = 13.3 Hz), 5.07(1H, d, J = 13.0 Hz), 5.42-5.52(1H, m), 5.62(3H, m), 6.82-7.56(9H, m).

MS: m/z = 488 $[M+H]^+$

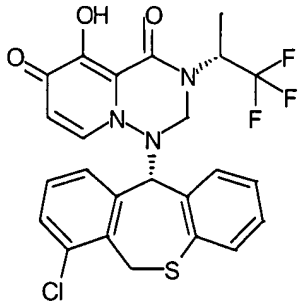
参考例 416



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.35(3H, d, J = 7.3 Hz), 3.88(1H, d, J = 13.3 Hz), 4.44(1H, d, J = 12.7 Hz), 5.15(1H, d, J = 12.5 Hz), 5.16(1H, m), 5.29(1H, s), 5.57(1H, d, J = 13.4 Hz), 5.64(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.81-7.45(9H, m).

MS: m/z = 488 $[M+H]^+$

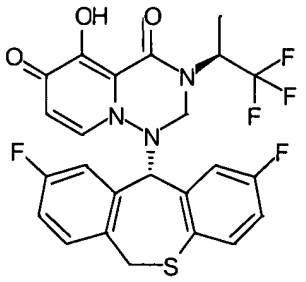
參考例 417



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.22(3H, d, J = 7.2 Hz), 4.32(1H, d, J = 13.9 Hz), 4.49(1H, d, J = 13.1 Hz), 4.90(1H, d, J = 13.3 Hz), 5.15(1H, s), 5.47-5.65(2H, m), 5.83(1H, d, J = 8.1 Hz), 6.69(1H, d, J = 6.5 Hz), 6.80-6.87(1H, m), 7.07-7.24(5H, m), 7.54(1H, d, J = 7.9 Hz).

MS: m/z = 522 $[M+H]^+$.

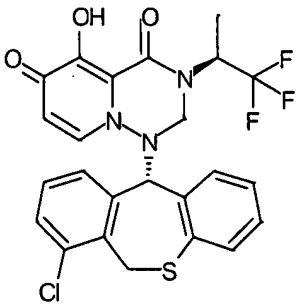
參考例 418



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.48(3H, d, J = 7.1 Hz), 3.63(1H, d, J = 13.2 Hz), 4.49(1H, d, J = 12.6 Hz), 5.03(1H, s), 5.28-5.45(2H, m), 5.53(1H, d, J = 13.5 Hz), 5.73(1H, d, J = 7.7 Hz), 6.50(1H, dd, J = 8.7, 2.6 Hz), 6.79-6.86(1H, m), 6.90(1H, d, J = 9.1 Hz), 7.02(1H, dd, J = 8.8, 5.2 Hz), 7.10(1H, ddd, J = 8.1, 2.5, 1.2 Hz), 7.25(1H, d, J = 7.7 Hz), 7.30(1H, dd, J = 8.5, 5.5 Hz).

MS: m/z = 524 $[M+H]^+$.

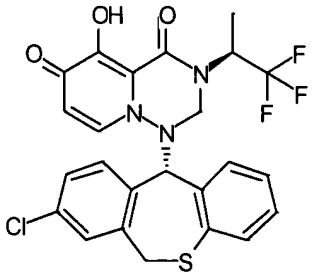
參考例 419



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.50(3H, d, J = 7.1 Hz), 4.28(1H, d, J = 13.7 Hz), 4.50(1H, d, J = 12.4 Hz), 5.17(1H, s), 5.26-5.44(2H, m), 5.60-5.69(2H, m), 6.65(1H, d, J = 7.4 Hz), 6.73-6.80(1H, m), 7.01-7.21(5H, m), 7.48(1H, d, J = 8.0 Hz).

MS: m/z = 522 $[M+H]^+$.

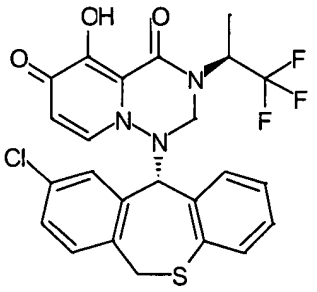
參考例 420



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.49(3H, d, J = 7.4 Hz), 3.51(1H, d, J = 13.5 Hz), 4.48(1H, d, J = 12.6 Hz), 5.12(1H, s), 5.28-5.44(2H, m), 5.60-5.70(2H, m), 6.65(1H, d, J = 7.4 Hz), 6.73-6.80(1H, m), 7.00-7.06(2H, m), 7.10(1H, d, J = 8.5 Hz), 7.14(1H, d, J = 8.0 Hz), 7.23(1H, dd, J = 8.2,2.2 Hz), 7.31(1H, d, J = 1.9 Hz).

MS: m/z = 522 $[M+H]^+$.

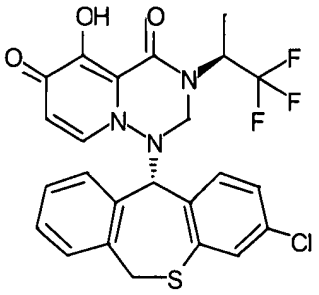
參考例 421



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.53(3H, d, J = 7.4 Hz), 3.59(1H, d, J = 13.4 Hz), 4.51(1H, d, J = 12.6 Hz), 5.12(1H, s), 5.30-5.48(2H, m), 5.62-5.70(2H, m), 6.71(1H, d, J = 7.7 Hz), 6.80-6.83(1H, m), 7.07-7.11(2H, m), 7.18(1H, d, J = 7.7 Hz), 7.22(1H, s), 7.28(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.39(1H, d, J = 8.1 Hz).

MS: m/z = 522 $[M+H]^+$.

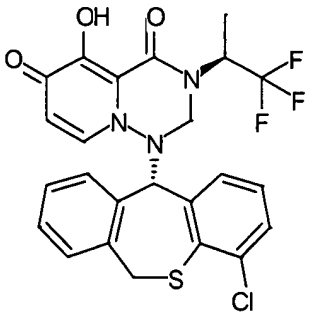
參考例 422



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.49(3H, d, J = 7.4 Hz), 3.59(1H, d, J = 13.5 Hz), 4.48(1H, d, J = 12.4 Hz), 5.12(1H, s), 5.29-5.39(2H, m), 5.66(1H, d, J = 13.5 Hz), 5.73(1H, d, J = 7.7 Hz), 6.61(1H, d, J = 8.2 Hz), 6.73(1H, dd, J = 8.2,2.2 Hz), 7.04(1H, d, J = 2.2 Hz), 7.12-7.20(2H, m), 7.23-7.27(1H, m), 7.31(1H, d, J = 6.3 Hz), 7.36-7.44(1H, m).

MS: m/z = 522 $[M+H]^+$.

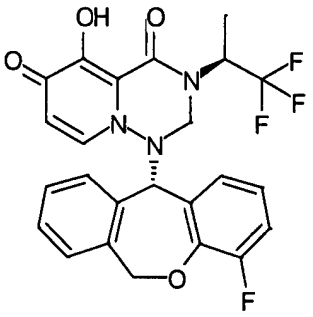
參考例 423



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.47(3H, d, J = 7.1 Hz), 3.69(1H, d, J = 13.5 Hz), 4.49(1H, d, J = 12.6 Hz), 5.21(1H, s), 5.27(1H, d, J = 12.6 Hz), 5.30-5.40(1H, m), 5.70(1H, d, J = 7.7 Hz), 5.75(1H, d, J = 13.5 Hz), 6.65(1H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz), 6.73(1H, t, J = 7.7 Hz), 7.13(1H, d, J = 7.7 Hz), 7.15-7.22(2H, m), 7.25-7.29(1H, m),7.32(1H, d, J = 8.0 Hz), 7.37-7.45(1H, m).

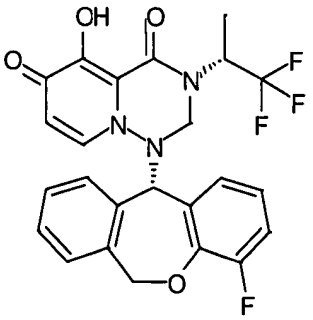
MS: m/z = 522 $[M+H]^+$.

參考例 424



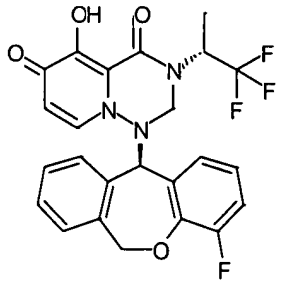
MS: m/z = 490 $[M+H]^+$.

參考例 425



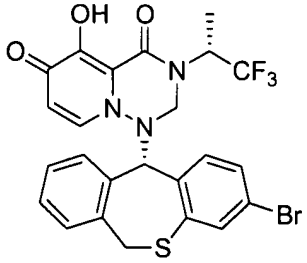
MS: m/z = 490 $[M+H]^+$.

參考例 426



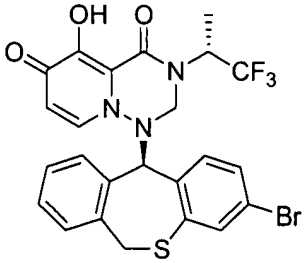
MS: m/z = 490 $[M+H]^+$.

參考例 427



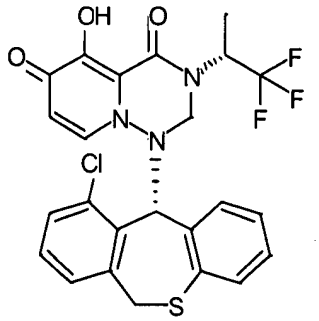
^{1}HNMR($CDCl_3$)δ: 1.14(3H, d, J = 6.9 Hz), 3.64(1H, d, J = 13.5 Hz), 4.48(1H, d, J = 12.8 Hz), 4.88(1H, d, J = 12.8 Hz), 5.08(1H, s), 5.51(1H, m), 5.60(1H, d, J = 13.5 Hz), 5.93(1H, d, J = 8.1 Hz), 6.58(1H, d, J = 8.1 Hz), 6.95(1H, dd, J = 2.0, 8.1 Hz), 7.18(2H, m), 7.29(1H, m), 7.37 - 7.45(2H, m).

參考例 428



^{1}HNMR($CDCl_3$)δ: 1.41(3H, d, J = 7.5 Hz), 3.61(1H, d, J = 13.4 Hz), 4.55(1H, d, J = 12.5 Hz), 5.06(1H, d, J = 12.5 Hz), 5.16(1H, s), 5.34(1H, m), 5.63(1H, d, J = 13.4 Hz), 5.87(1H, d, J = 8.1 Hz), 6.61(1H, d, J = 8.1 Hz), 6.93(1H, dd, J = 1.8, 8.1 Hz), 7.16 - 7.41(5H, m).

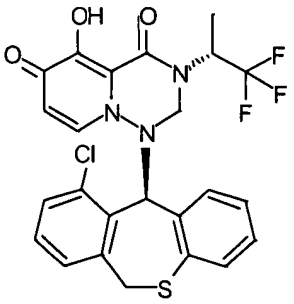
參考例 429



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.15(3H, d, J = 7.4 Hz), 3.64(1H, d, J = 13.5 Hz), 4.44(1H, d, J = 13.2 Hz), 4.87(1H, d, J = 13.2 Hz), 5.44-5.57(1H, m), 5.68(1H, d, J = 13.2 Hz), 5.83(1H, d, J = 7.7 Hz), 5.94(1H, s), 6.78-6.91(2H, m), 7.08-7.18(3H, m), 7.28-7.38(3H, m).

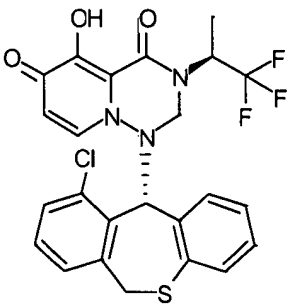
MS: m/z = 522 $[M+H]^+$.

參考例 430



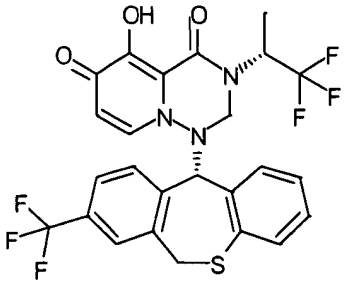
MS: m/z = 522 $[M+H]^+$.

參考例 431



MS: m/z = 522 $[M+H]^+$.

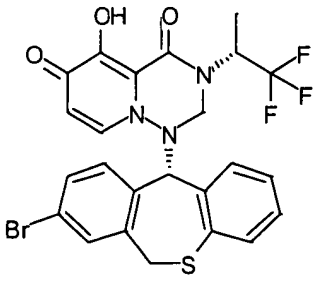
參考例 432



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.21(3H, d, J = 7.4 Hz), 3.70(1H, d, J = 13.5 Hz), 4.43(1H, d, J = 13.2 Hz), 4.93(1H, d, J = 13.2 Hz), 5.21(1H, s), 5.46-5.60(1H, m), 5.70(1H, d, J = 13.5 Hz), 5.84(1H, d, J = 7.7 Hz), 6.73(1H, d, J = 7.1 Hz), 6.82-6.89(1H, m), 7.08-7.17(2H, m), 7.22(1H, d, J = 7.7 Hz), 7.35(1H, d, J = 8.0 Hz), 7.55(1H, d, J = 8.0 Hz), 7.67(1H, s).

MS: m/z = 071 $[M+H]^+$.

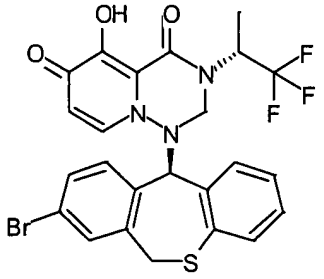
參考例 433



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.22(3H, d, J = 7.1 Hz), 3.56(1H, d, J = 13.5 Hz), 4.48(1H, d, J = 13.2 Hz), 4.90(1H, d, J = 13.2 Hz), 5.09(1H, s), 5.46-5.60(1H, m), 5.62(1H, d, J = 13.2 Hz), 5.82(1H, d, J = 7.7 Hz), 6.69(1H, d, J = 7.4 Hz), 6.84(1H, dt, J = 10.0, 3.5 Hz), 7.04-7.14(3H, m), 7.17(1H, d, J = 7.7 Hz), 7.42(1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.55(1H, d, J = 1.9 Hz).

MS: m/z = 433 $[M+H]^+$.

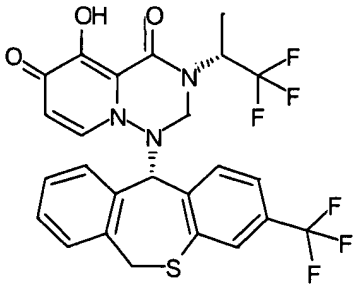
參考例 434



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.44(3H, d, J = 7.3 Hz), 3.54(1H, d, J = 13.4 Hz), 4.54(1H, d, J = 12.5 Hz), 5.10(1H, d, J = 12.5 Hz), 5.16(1H, s), 5.31-5.45(1H, m), 5.65(1H, d, J = 13.3 Hz), 5.73(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.71(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.77-6.84(1H, m), 7.03-7.11(3H, m), 7.22(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.40(1H, dd, J = 8.2,2.0 Hz), 7.48(1H, d, J = 2.0 Hz).

MS: m/z = 433 $[M+H]^+$.

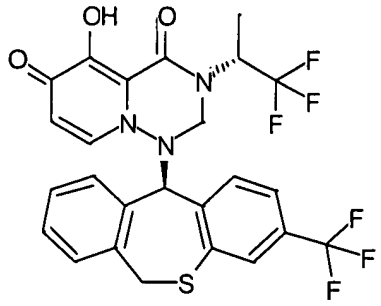
參考例 435



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.14(3H, d, J = 7.3 Hz), 3.70(1H, d, J = 13.4 Hz), 4.51(1H, d, J = 13.1 Hz), 4.90(1H, d, J = 12.8 Hz), 5.19(1H, s), 5.44-5.58(1H, m), 5.62(1H, d, J = 13.3 Hz), 5.87(1H, d, J = 7.6 Hz), 6.86(1H, d, J = 7.9 Hz), 7.07(1H, dd, J = 8.2, 1.4 Hz), 7.15-7.22(2H, m), 7.27-7.51(4H, m).

MS: m/z = 433 $[M+H]^+$.

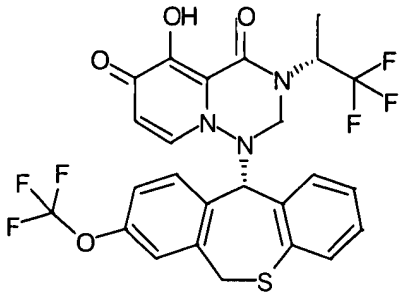
參考例 436



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.48(3H, d, J = 7.4 Hz), 3.71(1H, d, J = 13.3 Hz), 4.60(1H, d, J = 12.6 Hz), 5.21(1H, d, J = 12.6 Hz), 5.29(1H, s), 5.32-5.46(1H, m), 5.70(1H, d, J = 13.3 Hz), 5.80(1H, d, J = 7.7 Hz), 6.91(1H, d, J = 7.9 Hz), 7.08(1H, d, J = 7.4 Hz), 7.20-7.29(2H, m), 7.33-7.51(4H, m).

MS: m/z = 433 $[M+H]^+$.

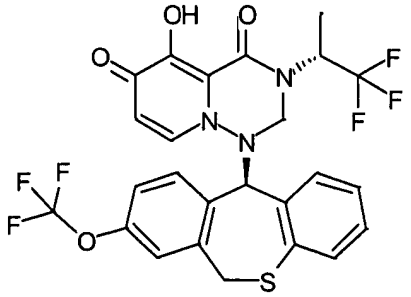
參考例 437



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.21(3H, d, J = 7.3 Hz), 3.60(1H, d, J = 13.6 Hz), 4.46(1H, d, J = 13.1 Hz), 4.90(1H, d, J = 12.8 Hz), 5.15(1H, s), 5.47-5.59(1H, m), 5.68(1H, d, J = 13.4 Hz), 5.83(1H, d, J = 7.6 Hz), 6.70(1H, d, J = 7.3 Hz), 6.80-6.88(1H, m), 7.07-7.26(6H, m).

MS: m/z = 433 $[M+H]^+$.

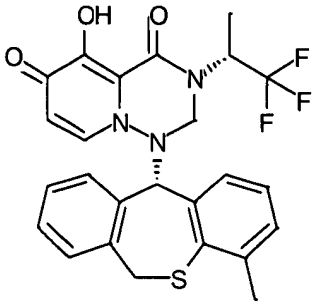
參考例 438



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.42(3H, d, J = 7.3 Hz), 3.57(1H, d, J = 13.3 Hz), 4.55(1H, d, J = 12.5 Hz), 5.05(1H, d, J = 12.5 Hz), 5.23(1H, s), 5.32-5.47(1H, m), 5.70(1H, d, J = 13.4 Hz), 5.77(1H, d, J = 7.6 Hz), 6.74(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.79-6.87(1H, m), 7.04-7.26(6H, m).

MS: m/z = 433 $[M+H]^+$.

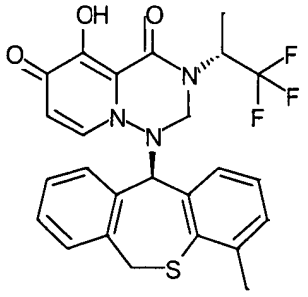
參考例 439



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.20(3H, d, J = 7.2 Hz), 2.29(3H, s), 3.76(1H, d, J = 13.3 Hz), 4.54(1H, d, J = 13.1 Hz), 4.92(1H, d, J = 13.1 Hz), 5.18(1H, s), 5.50-5.62(1H, m), 5.71(1H, d, J = 13.4 Hz), 5.84(1H, d, J = 7.7 Hz), 6.63(1H, d, J = 7.4 Hz), 6.78(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.06(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.17(1H, d, J = 7.7 Hz), 7.23(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.28-7.34(1H, m), 7.39-7.51(2H, m).

MS: m/z = 433 $[M+H]^+$.

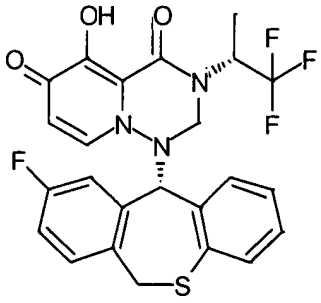
參考例 440



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.45(3H, d, J = 7.2 Hz), 2.27(3H, s), 3.74(1H, d, J = 13.3 Hz), 4.61(1H, d, J = 12.4 Hz), 5.07(1H, d, J = 12.4 Hz), 5.27(1H, s), 5.31-5.44(1H, m), 5.75(1H, d, J = 13.3 Hz), 5.80(1H, d, J = 7.7 Hz), 6.67(1H, d, J = 7.1 Hz), 6.77(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.04(1H, d, J = 7.1 Hz), 7.21-7.47(5H, m).

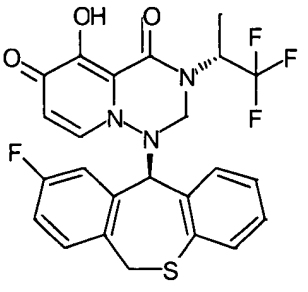
MS: m/z = 433 $[M+H]^+$.

參考例 441



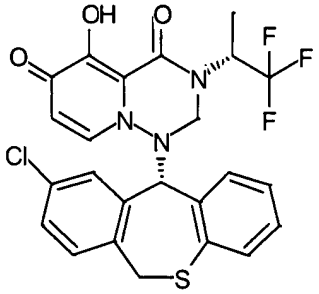
^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.22(3H, d, J = 7.2 Hz), 3.94(1H, d, J = 13.3 Hz), 4.45(1H, d, J = 13.4 Hz), 5.08(1H, d, J = 12.8 Hz), 5.56(4H, dm), 6.84-7.54(8H, m).

參考例 442



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.37(3H, d, J = 7.2 Hz), 3.98(1H, d, J = 13.4 Hz), 4.48(1H, d, J = 13.1 Hz), 5.21(1H, d, J = 12.9 Hz), 5.22(1H, m), 5.38(1H, s), 5.52(1H, d, J = 13.4 Hz), 5.67(1H, d, J = 7.6 Hz), 6.87-7.57(8H, m).

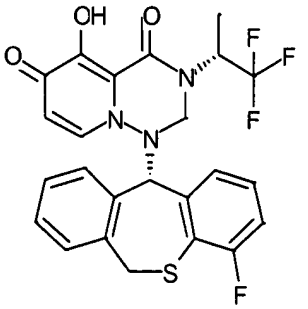
参考例 443



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.19(3H, d, J = 7.2 Hz), 3.92(1H, d, J = 13.4 Hz), 4.43(1H, d, J = 13.1 Hz), 5.05(1H, d, J = 13.0 Hz), 5.54(4H, m), 7.29(8H, m).

MS: m/z = 522 $[M+H]^+$

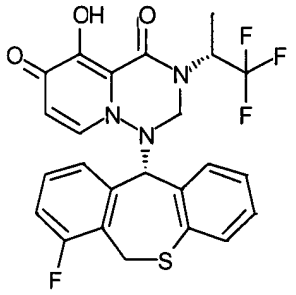
参考例 444



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.13(3H, d, J = 7.0 Hz), 4.00(1H, d, J = 14.2 Hz), 4.40(1H, d, J = 13.3 Hz), 5.05(1H, d, J = 13.3 Hz), 5.44(1H, m), 5.62-5.71(3H, m), 6.82-7.56(8H, m).

MS: m/z = 506 $[M+H]^+$

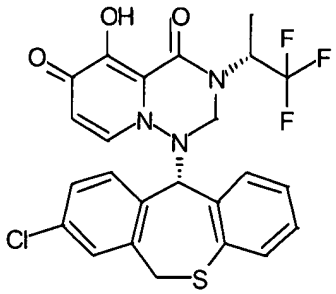
参考例 445



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.23(3H, d, J = 7.2 Hz), 4.14(1H, d, J = 13.8 Hz), 4.60(1H, d, J = 13.6 Hz), 5.10(1H, d, J = 13.3 Hz), 5.48(1H, d, J = 15.6 Hz)5.49(1H, m), 5.69(1H, d, J = 7.9 Hz), 5.70(1H, s), 6.89-7.47(8H, m).

MS: m/z = 506 $[M+H]^+$

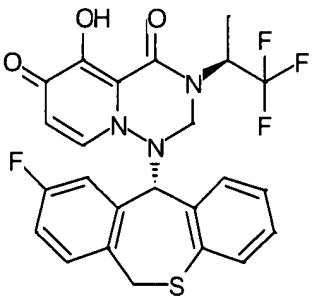
参考例 446



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.22(3H, d, J = 6.9 Hz), 3.93(1H, d, J = 13.1 Hz), 4.49(1H, d, J = 13.4 Hz), 5.05(1H, d, J = 13.7 Hz), 5.57(4H, m), 6.87-7.61(8H, m).

MS: m/z = 522 $[M+H]^+$

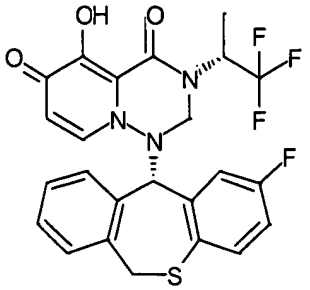
参考例 447



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.41(3H, d, J = 7.2 Hz), 3.98(1H, d, J = 13.3 Hz), 4.48(1H, d, J = 12.9 Hz), 5.21(1H, d, J = 14.4 Hz), 5.22(1H, m), 5.39(1H, s), 5.52(1H, d, J = 13.6 Hz), 5.67(1H, d, J = 7.6 Hz), 6.88-7.57(8H, m).

MS: m/z = 506 $[M+H]^+$

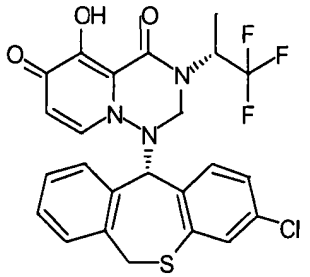
參考例 448



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.19(3H, d, J = 7.2 Hz), 3.94(1H, d, J = 13.3 Hz), 4.44(1H, d, J = 13.3 Hz), 5.12(1H, d, J = 13.1 Hz), 5.46-5.68(3H, m), 5.76(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.27(8H, m).

MS: m/z = 506 $[M+H]^+$

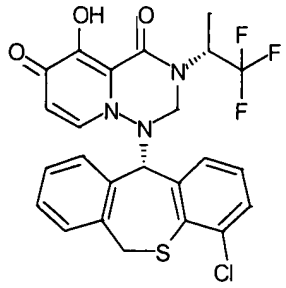
參考例 449



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.14(3H, d, J = 7.2 Hz), 3.93(1H, d, J = 13.3 Hz), 4.40(1H, d, J = 13.1 Hz), 5.07(1H, d, J = 13.0 Hz), 5.46(1H, m), 5.62(1H, d, J = 15.6 Hz), 5.64(1H, s), 5.75(1H, d, J = 7.6 Hz), 6.94-7.55(8H, m).

MS: m/z = 522 $[M+H]^+$

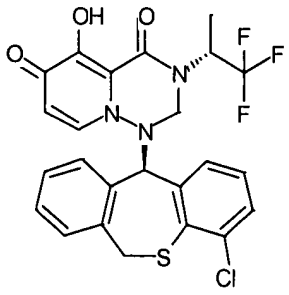
参考例 450



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.14(3H, d, J = 7.2 Hz), 4.03(1H, d, J = 13.3 Hz), 4.41(1H, d, J = 13.3 Hz), 5.06(1H, d, J = 13.0 Hz), 5.46(1H, m), 5.69(3H, m), 6.88-7.57(8H, m).

MS: m/z = 522 $[M+H]^+$

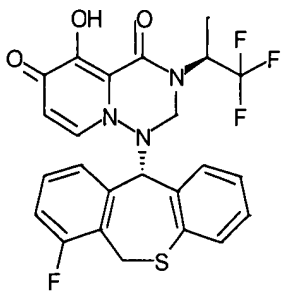
参考例 451



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.35(3H, d, J = 7.2 Hz), 4.03(1H, d, J = 13.3 Hz), 4.43(1H, d, J = 13.0 Hz), 5.14(1H, t, J = 12.6 Hz), 5.15(1H, m), 5.42(1H, s), 5.63(1H, d, J = 13.5 Hz), 5.65(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.88-7.44(8H, m).

MS: m/z = 522 $[M+H]^+$

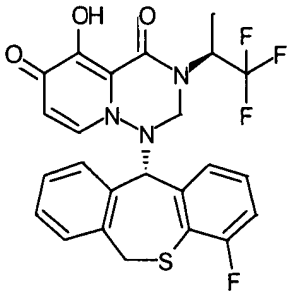
参考例 452



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.42(3H, d, J = 7.2 Hz), 4.14(1H, d, J = 13.9 Hz), 4.57(1H, d, J = 13.1 Hz), 5.14(1H, d, J = 13.0 Hz), 5.15(1H, m), 5.30(1H, d, J = 13.0 Hz), 5.40(1H, s), 5.68(1H, d, J = 7.7 Hz), 6.89-7.38(8H, m).

MS: m/z = 506 $[M+H]^+$

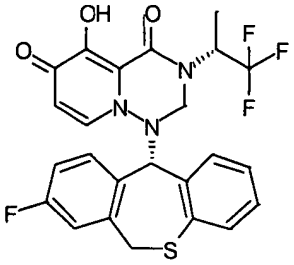
參考例 453



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.40(3H, d, J = 7.4 Hz), 4.05(1H, d, J = 13.4 Hz), 4.47(1H, d, J = 13.1 Hz), 5.18(1H, m), 5.19(1H, d, J = 13.2 Hz), 5.46(1H, s), 5.65(1H, d, J = 13.4 Hz), 5.74(1H, d, J = 7.6 Hz), 6.89-7.52(8H, m).

MS: m/z = 506 $[M+H]^+$

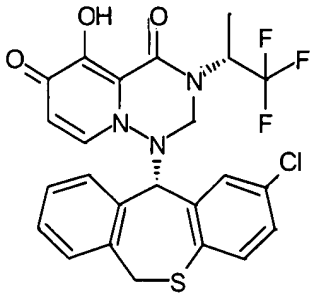
參考例 454



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.20(3H, d, J = 7.2 Hz), 3.89(1H, d, J = 13.4 Hz), 4.46(1H, d, J = 13.4 Hz), 5.05(1H, d, J = 13.4 Hz), 5.44-5.66(4H, m), 6.83-7.63(8H, m).

MS: m/z = 506 $[M+H]^+$

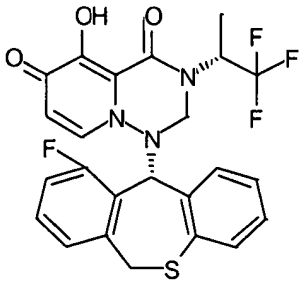
參考例 455



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.16(3H, d, J = 7.3 Hz), 3.92(1H, d, J = 13.3 Hz), 4.39(1H, d, J = 13.1 Hz), 5.07(1H, d, J = 13.3 Hz), 5.47(1H, m), 5.60(1H, d, J = 13.3 Hz), 5.68(1H, s), 5.72(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.07-7.54(8H, m).

MS: m/z = 522 $[M+H]^+$

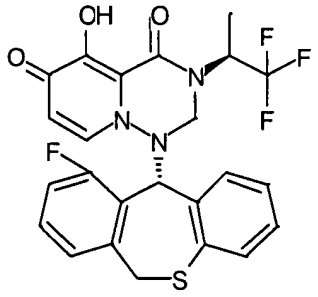
參考例 456



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.13(5H, d, J = 6.3 Hz), 4.00(1H, d, J = 13.4 Hz), 4.52(1H, d, J = 13.6 Hz), 5.09(1H, d, J = 13.3 Hz), 5.49-5.69(4H, m), 6.84-7.51(8H, m).

MS: m/z = 506 $[M+H]^+$

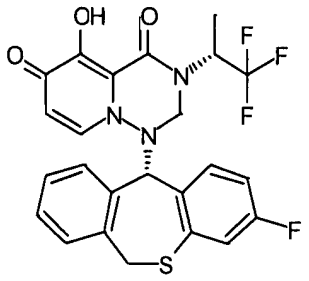
参考例 457



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.40(3H, d, J = 7.2 Hz), 4.02(1H, d, J = 13.1 Hz), 4.53(1H, d, J = 13.3 Hz), 5.20(1H, d, J = 12.9 Hz), 5.26(1H, m), 5.67(3H, m), 7.18(8H, m).

MS: m/z = 506 $[M+H]^+$

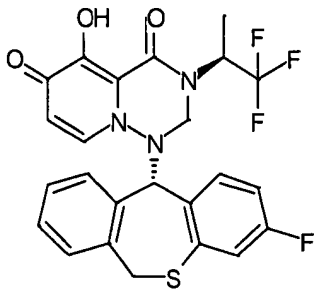
参考例 458



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.15(3H, d, J = 7.3 Hz), 3.91(1H, d, J = 13.4 Hz), 4.39(1H, d, J = 13.3 Hz), 5.06(1H, d, J = 13.3 Hz), 5.45(1H, m), 5.62(1H, s), 5.63(1H, t, J = 13.5 Hz), 5.74(1H, d, J = 7.6 Hz), 6.71-7.55(8H, m).

MS: m/z = 506 $[M+H]^+$

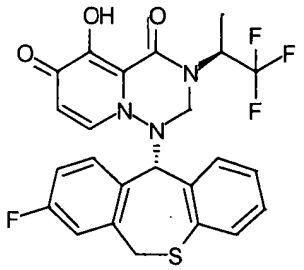
参考例 459



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.39(3H, d, J = 7.4 Hz), 3.95(1H, d, J = 13.4 Hz), 4.46(1H, d, J = 12.9 Hz), 5.19(1H, d, J = 13.1 Hz), 5.20(1H, m), 5.41(1H, s), 5.62(1H, d, J = 13.4 Hz), 5.76(1H, d, J = 7.7 Hz), 6.72-7.50(8H, m).

MS: m/z = 506 $[M+H]^+$

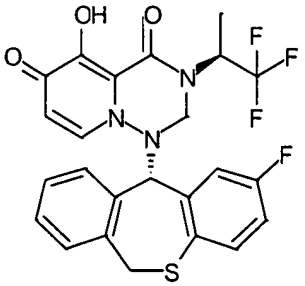
參考例 460



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.42(3H, d, J = 7.2 Hz), 3.94(1H, d, J = 13.3 Hz), 4.50(1H, d, J = 13.1 Hz), 5.17(1H, d, J = 12.4 Hz), 5.18(1H, m), 5.39(1H, s), 5.60-5.69(2H, m), 6.87-7.42(8H, m).

MS: m/z = 506 $[M+H]^+$

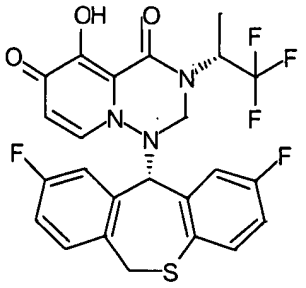
參考例 461



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.35(3H, d, J = 7.2 Hz), 3.91(1H, d, J = 13.0 Hz), 4.43(1H, d, J = 13.1 Hz), 5.15(1H, d, J = 12.8 Hz), 5.16(1H, m), 5.41(1H, s), 5.47(1H, d, J = 13.0 Hz), 5.69(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.00-7.45(8H, m).

MS: m/z = 506 $[M+H]^+$

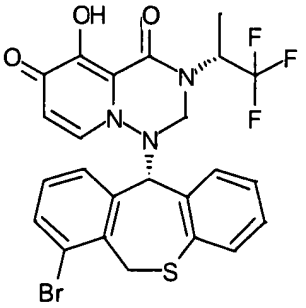
参考例 462



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.21(3H, d, J = 7.3 Hz), 3.97(1H, d, J = 13.3 Hz), 4.46(1H, d, J = 13.1 Hz), 5.09(1H, d, J = 13.6 Hz), 5.50(1H, m), 5.51(1H, d, J = 12.8 Hz), 5.65(1H, s), 5.72(1H, d, J = 7.6 Hz), 6.85-7.55(7H; m).

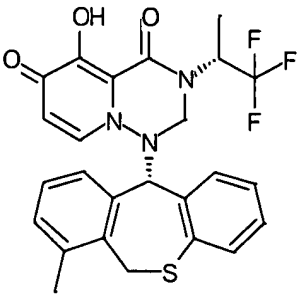
MS: m/z = 524 $[M+H]^+$

参考例 463



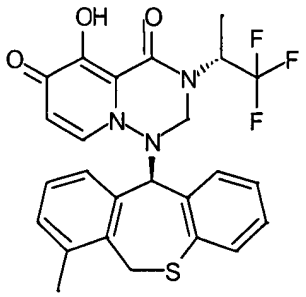
MS: m/z = 568 $[M+H]^+$

参考例 464



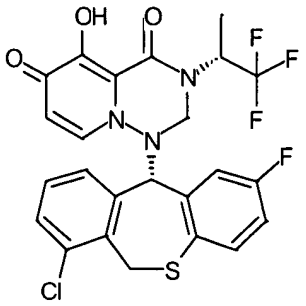
MS: m/z = 502 $[M+H]^+$

參考例 465



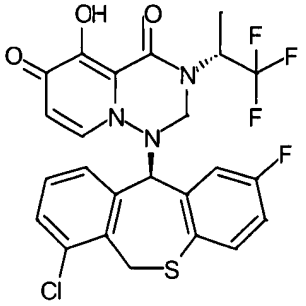
MS: m/z = 502 [M+H] +

參考例 466



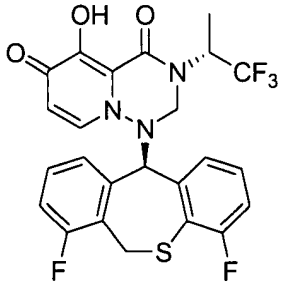
MS: m/z = 540 [M+H] +

參考例 467



MS: m/z = 540 [M+H] +

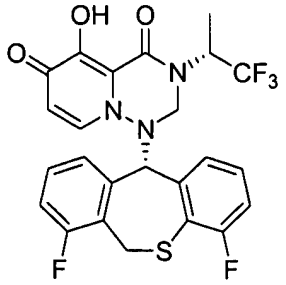
參考例 468



^{1}HNMR($CDCl_3$)δ: 1.13(3H, d, J = 5.8 Hz), 4.20(1H, d, J = 13.6 Hz), 4.58(1H, d, J = 12.7 Hz), 4.99(1H, d, J = 12.7 Hz), 5.29-5.42(3H, m), 5.84(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.60(1H, m), 6.79-7.01(3H, m), 7.19-7.28(4H, m).

MS: m/z = 524 $[M+H]^+$.

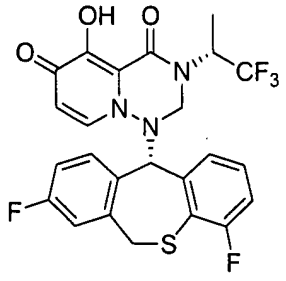
參考例 469



^{1}HNMR($CDCl_3$)δ: 1.19(3H, d, J = 7.6 Hz), 4.21(1H, d, J = 13.9 Hz), 4.48(1H, d, J = 13.3 Hz), 4.89(1H, d, J = 13.3 Hz), 5.22(1H, s), 5.37(1H, dd, J = 2.1, 13.9 Hz), 5.52(1H, m), 5.86(1H, d, J = 7.6), 6.55(1H, m), 6.83(1H, m), 6.96(1H, m), 7.14(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.19-7.30(4H, m).

MS: m/z = 524 $[M+H]^+$.

參考例 470

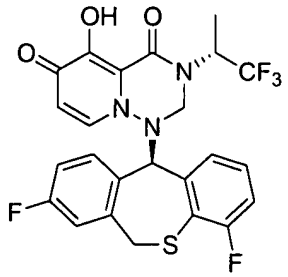


^{1}HNMR($CDCl_3$)δ: 1.19(3H, d, J = 7.3 Hz), 3.65(1H, d, J = 13.5 Hz), 4.47(1H, d, J = 13.0 Hz), 4.87(1H, d, J = 13.0 Hz), 5.18(1H, s), 5.50(1H, m), 5.69(1H, d, J = 13.5

Hz), 5.85(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.53(1H, m), 6.83(1H, m), 6.91-7.01(2H, m), 7.11(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.10-7.20(3H, m).

MS: m/z = 524 $[M+H]^+$.

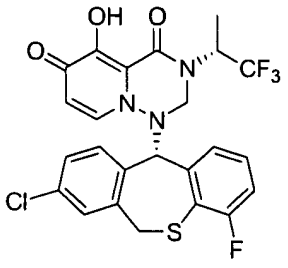
參考例 471



^{1}HNMR($CDCl_3$)δ: 1.13(3H, d, J = 6.1 Hz), 3.63(1H, d, J = 13.5 Hz), 4.56(1H, d, J = 12.5 Hz), 5.02(1H, d, J = 12.5 Hz), 5.26(1H, s), 5.38(1H, m), 5.71(1H, d, J = 13.5 Hz), 5.81(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.57(1H, m), 6.81(1H, m), 6.91(1H, m), 6.99(1H, dd, J = 2.6, 8.2 Hz), 7.05(1H, dd, J = 2.6, 8.7 Hz), 7.17(2H, m), 7.19(1H, d, J = 7.6 Hz).

MS: m/z = 524 $[M+H]^+$.

參考例 472

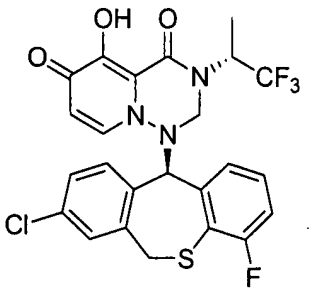


^{1}HNMR($CDCl_3$)δ: 1.21(3H, d, J = 7.4 Hz), 3.66(1H, d, J = 13.5 Hz), 4.47(1H, d, J = 13.3 Hz), 4.88(1H, d, J = 13.3 Hz), 5.17(1H, s), 5.52(1H, m), 5.66(1H, d, J = 13.5 Hz), 5.85(1H, d, J = 7.7 Hz), 6.54(1H, m), 6.83(1H, m),

6.95(1H, m), 7.11-7.14(2H, m), 7.23-7.29(2H, m), 7.41(1H, d, J = 2.0 Hz).

MS: m/z = 540 $[M+H]^+$.

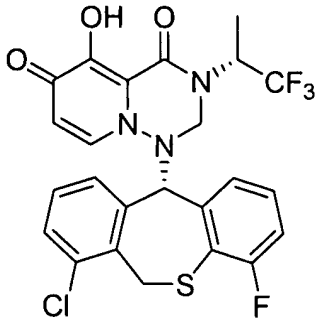
參考例 473



^{1}HNMR($CDCl_3$)δ: 1.13(3H, d, J = 6.2 Hz), 3.63(1H, d, J = 13.5 Hz), 4.55(1H, d, J = 12.6 Hz), 5.04(1H, d, J = 12.6 Hz), 5.25(1H, s), 5.38(1H, m), 5.69(1H, d, J = 13.5 Hz), 5.80(1H, d, J = 7.7 Hz), 6.58(1H, m), 6.82(1H, m), 6.92(1H, m), 7.13(1H, m), 7.19(1H, d, J = 7.7 Hz), 7.24-7.29(2H, m), 7.34(1H, d, J = 2.2 Hz).

MS: m/z = 540 $[M+H]^+$.

參考例 474

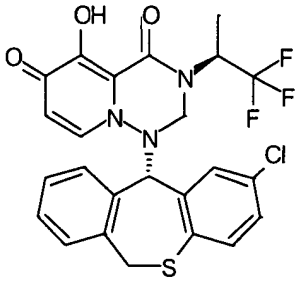


^{1}HNMR($CDCl_3$)δ: 1.19(3H, d, J = 7.3 Hz), 4.40(1H, d, J = 13.9 Hz), 4.59(1H, d, J = 13.0 Hz), 5.02(1H, d, J = 13.0 Hz), 5.31(1H, s), 5.39(1H, m), 5.66(1H, d, J = 13.9 Hz), 5.84(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.58(1H, m), 6.82(1H, m),

6.92(1H, m), 7.10(1H, m), 7.19(1H, dd, J = 3.7, 7.9 Hz), 7.20-7.26(2H, m), 7.51(1H, m).

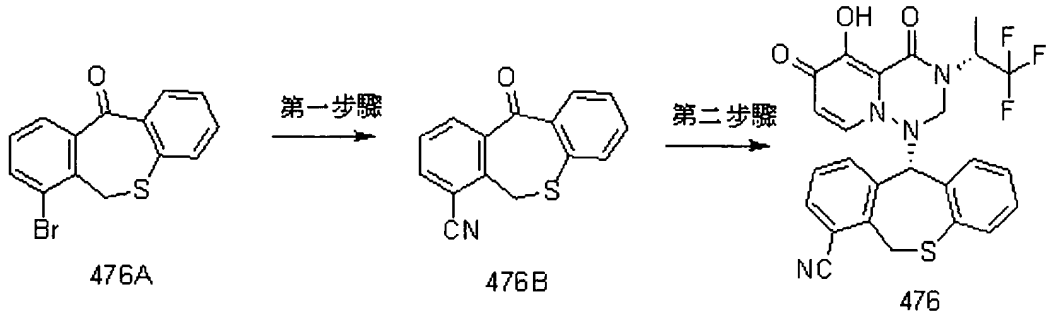
MS: m/z = 540 $[M+H]^+$.

參考例 475



MS: m/z = 522 $[M+H]^+$.

參考例 476



第一步驟

將與參考例同樣之手法所合成的 476A(3.00 g, 9.83mmol)溶解於二甲基甲醯胺(30ml)，添加氰化銅(I)(2.64 g, 29.5mmol)並於 150℃攪拌 7 小時。將反應液冷卻至室溫，以矽藻土過濾。於濾液中添加水，以乙酸乙酯萃取，有機層以水洗滌。經減壓餾除溶媒，獲得的粗生成物交付矽膠管柱層析，經以 n-己烷-乙酸乙酯(1:1, v/v)溶出而純化。於獲得的化合物中添加 n-己烷，過濾析出的殘渣，獲得 1.81 g 之白色固體 476B。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 4.29(2H, s), 7.28-7.48(4H, m), 7.78(2H, t, J = 7.5 Hz), 8.20(1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz).

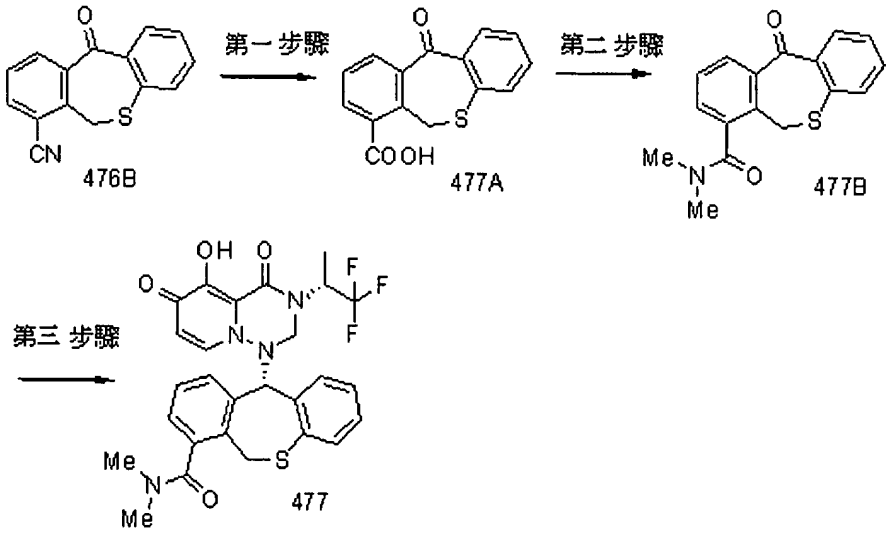
第二步驟

經與參考例107同樣之手法合成化合物476合成。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.16(3H, d, J = 7.0 Hz), 4.01(1H, d, J = 14.0 Hz), 4.65(1H, d, J = 13.7 Hz), 5.04(1H, d, J = 13.3 Hz), 5.45(1H, t, J = 8.1 Hz), 5.66(1H, d, J = 7.6 Hz), 5.74(1H, s), 5.84(1H, d, J = 14.0 Hz), 6.87-7.93(7H, m).

MS: m/z = 513 $[M+H]^+$

參考例477



第一步驟

於化合物476B(859mg, 3.42mmol)中添加濃硫酸(13ml)並於室溫攪拌18小時、於60℃攪拌2小時。將反應液加到水中，以乙酸乙酯萃取，有機層以硫酸鈉乾燥。經減壓濃縮溶媒，獲得387mg之淡黃色固體。於獲得的化合物中添加甲醇(10ml)，添加10N氫氧化鈉水溶液(6ml)並於90℃攪拌5小時。將反應液冷卻至室溫，添加水並

以二氯甲烷洗滌。於水層中加入稀鹽酸，以乙酸乙酯萃取，有機層以硫酸鈉乾燥。減壓濃縮溶媒，獲得 296mg 之黃色固體 477A。

第二步驟

將第一步驟獲得的化合物 477A(179mg, 0.662mmol)溶解於二氯甲烷(4ml)，添加二甲基胺鹽酸鹽(108mg, 1.32mmol)及 EDCI(190mg, 0.993mmol)及 1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇(89.0mg, 0.662mmol)及三乙基胺(0.3ml)並於室溫攪拌 2 小時。於反應液中加入水，以乙酸乙酯萃取，有機層以碳酸氫鈉水溶液洗滌並以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒而獲得的粗生成物交付矽膠管柱層析，經以 n-己烷-乙酸乙酯(1:1, v/v)溶出而純化，獲得 170mg 之無色膠狀物質 477B。

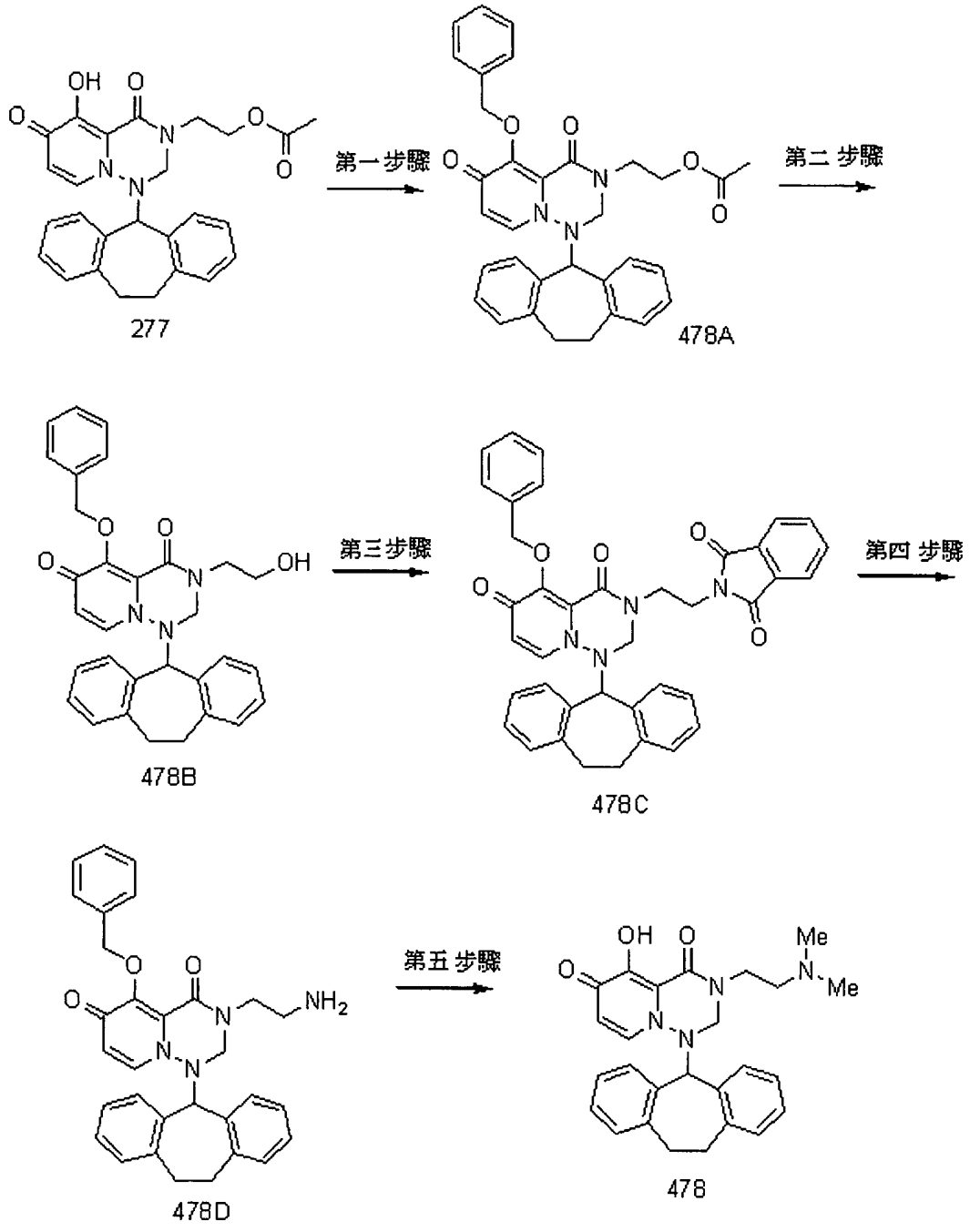
1H-NMR(CDCl3)δ: 2.99(3H, s), 3.23(3H, s), 4.08(2H, s), 7.28-7.44(5H, m), 7.58(1H, t, J = 4.4 Hz), 8.22(1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz).

第三步驟

經與參考例 107 同樣之手法合成化合物 477。

MS: m/z = 559 $[M+H]^+$

參考例 478



第一步驟

將化合物 277(971mg, 2.11mmol)溶解於二甲基甲醯胺(10ml)，添加碳酸銫(2.75 g, 8.45mmol)及苄基溴(0.753ml, 6.34mmol)並於室溫攪拌 4 小時。將反應液倒入水中，以乙酸乙酯萃取，有機層以水洗滌並以硫酸鈉

乾燥。減壓餾除溶媒，於獲得的化合物中加入二氯甲烷-二乙基醚，過濾析出的殘渣，獲得 740mg 之白色固體 478A。

第二步驟

將 478A(740mg, 1.35mmol)溶解於四氫呋喃(7ml)及甲醇(7ml)，添加 2N 氫氧化鈉水溶液(3.37ml, 6.73mmol)並於室溫攪拌 30 分鐘。於反應液中添加稀鹽酸作成酸性，以氯仿萃取，有機層以硫酸鈉乾燥。經減壓濃縮溶媒，獲得 618mg 之白色固體 478B。

MS: m/z = 508 $[M+H]^+$

第三步驟

將 478B(505mg, 0.995mmol)溶解於四氫呋喃(10ml)，添加三苯基膦(391mg, 1.49mmol)及酞醯亞胺(220mg, 1.49mmol)及偶氮二甲酸二異丙酯(0.290ml, 1.49mmol)並於室溫攪拌 1 小時。減壓濃縮反應液，獲得的粗生成物交付矽膠管柱層析，經以氯仿-甲醇(97:3, v/v)溶出而純化。於獲得的化合物中添加二氯甲烷-二乙基醚，過濾析出的殘渣，獲得 578mg 之白色固體 478C。

MS: m/z = 637 $[M+H]^+$

第四步驟

於 478C(667mg, 1.05mmol)中添加乙醇(10ml)，加入水合肼(0.254ml, 5.24mmol)並於 90℃攪拌 2 小時。將反應液冷卻至室溫，添加氯仿並過濾除去不溶物，減壓濃縮濾液。獲得的粗生成物交付胺基管柱層析純化，經以氯仿-甲醇(97:3, v/v)溶出而純化。於獲得的化合物中加

入二氯甲烷-二乙基醚，過濾析出的殘渣，獲得 462mg 之白色固體 478D。

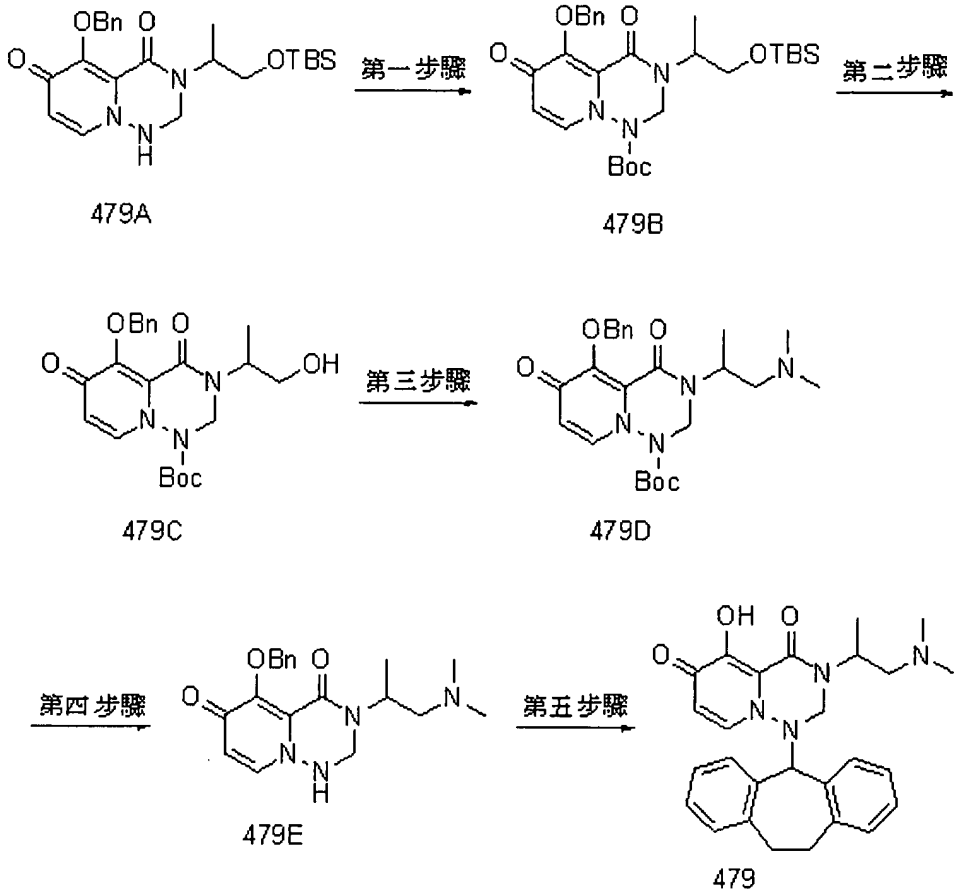
MS: m/z = 507 $[M+H]^+$

第五步驟

於 478D(100mg, 0.197mmol)中添加甲酸(1.0ml)及福馬林水溶液(1.0ml)並於 80℃攪拌 1 小時。於反應液中添加 1N 氫氧化鈉水溶液，以二氯甲烷萃取，有機層以硫酸鈉乾燥。獲得的粗生成物交付胺基管柱層析純化，經由以氯仿-甲醇(97:3, v/v)溶出而純化，獲得 56mg 之無色油狀物質。將此化合物溶解於乙酸(2.0ml)，逐滴添加濃硫酸(0.5ml)，於室溫攪拌 30 分鐘。將反應液倒入碳酸氫鈉水溶液，以氯仿萃取，有機層以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒，於獲得的粗成生物中加入二氯甲烷-乙酸乙酯-二乙基醚，過濾析出的殘渣，獲得 12mg 之白色固體 478。

MS: m/z = 445 $[M+H]^+$

參考例 479



第一步驟

於依據參考例 95 合成的化合物 479A(5.25 g, 11.8mmol)、DIPEA(6.20mL, 35.5mmol)及 Boc2O(5.17 g, 23.7mmol)之二氯甲烷(50mL)溶液中加入 DMAP(434mg, 3.55mmol)，於室溫攪拌 4 小時。減壓下濃縮反應液後，將殘留物溶解於乙酸乙酯。依序以 0.5N 鹽酸水溶液、飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。餾除溶媒，將獲得的油狀物交付矽膠層析、純化。首先以氯仿溶出，其次以氯仿-甲醇(97:3, v/v)溶出。濃縮目的之劃分而獲得呈油狀物之 5.22 g 之化合物 479B。

MS: m/z = 544 $[M+H]^+$.

第二步驟

冰冷下，於化合物 479B(29.7 g, 102mmol)及乙酸(29.7 g, 102mmol)之 THF(340mL)溶液中添加 TBAF(1 M THF 溶液、23.6 g, 310mmol)，並於室溫攪拌 16 小時。於反應液中加入乙酸乙酯及水，分離乙酸乙酯層，以水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。餾除溶媒，於獲得的油狀物中添加二氯甲烷-醚下使固化，獲得 2.76 g 之化合物 479C。

MS: m/z = 430 $[M+H]^+$.

第三步驟

於化合物 479C(500mg, 1.16mmol)之乙酸乙酯(20mL)懸浮液中添加 IBX(652mg, 2.33mmol)，加熱、攪拌 3 小時。反應液以乙酸乙酯稀釋後，濾除不溶物，獲得的濾液依序以 1N 氫氧化鈉水溶液、水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。餾除溶媒，使獲得的油狀物溶解於 THF(5mL)後，冰冷下添加二甲基胺(2 M THF 溶液、0.873mL, 1.75mmol)及 NaBH(OAc)3(370mg, 1.75mmol)，並於室溫下攪拌 1.5 小時。冰冷下，於反應液中添加 2N 鹽酸水溶液後，以碳酸氫鈉水溶液作成鹼性。以氯仿萃取，以硫酸鈉乾燥。餾除溶媒，將獲得的油狀物交付矽膠層析而純化。首先以氯仿溶出，其次以氯仿-甲醇(93:7, v/v)溶出。濃縮目的之劃分而獲得呈非晶形之 437mg 之化合物 479D。

MS: m/z = 457 $[M+H]^+$.

第四步驟

將化合物 479D(430mg, 0.942mmol)溶解於乙酸(10mL)，加熱、攪拌 1 小時。餾除溶媒，將獲得的油狀

物交付矽膠層析而純化。首先以氯仿溶出，其次以氯仿-甲醇(95:5, v/v)溶出。濃縮目的之劃分而獲得呈油狀物之330mg之化合物479E。

MS: m/z = 357 $[M+H]^+$.

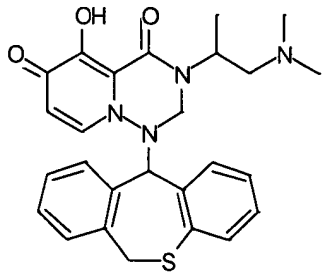
第五步驟

於化合物479E(50mg, 0.140mmol)及二苯并環庚烷醇(29.5mg, 0.140mmol)之乙酸(2mL)溶液中逐滴添加硫酸(0.5mL)，攪拌30分鐘。於反應液中添加乙酸乙酯及水後，分離水層，以碳酸氫鈉水溶液中和。使用乙酸乙酯層而萃取，以水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。餾除溶媒，於獲得的油狀物中添加醚而使固化，獲得17.0mg之化合物479。

MS: m/z = 354 $[M+H]^+$.

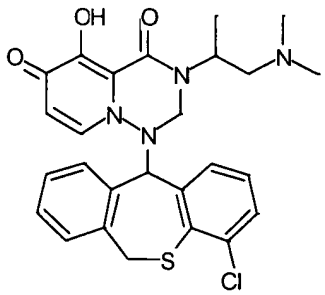
依據參考例478或參考例479，使用同樣之手法合成參考例480~490。

參考例480



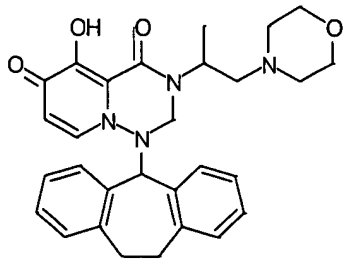
MS: m/z = 477 $[M+H]^+$.

參考例481



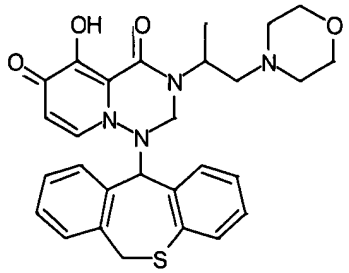
MS: m/z = 512 $[M+H]^+$.

參考例 482



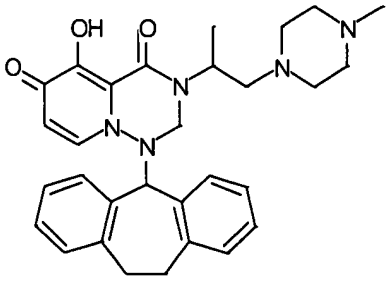
MS: m/z = 501 $[M+H]^+$.

參考例 483



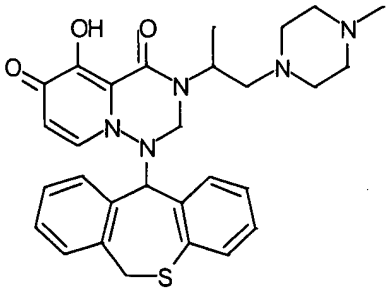
MS: m/z = 519 $[M+H]^+$.

參考例 484



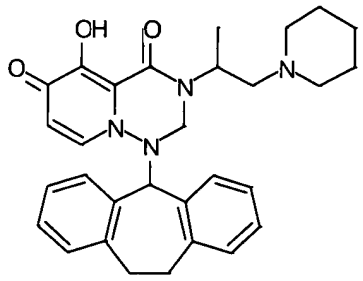
MS: m/z = 514 $[M+H]^+$.

參考例 485



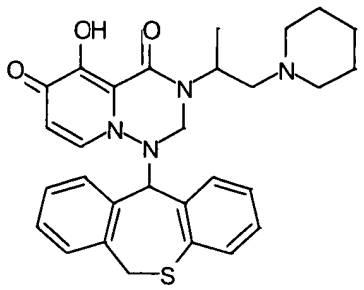
MS: m/z = 532 $[M+H]^+$

參考例 486



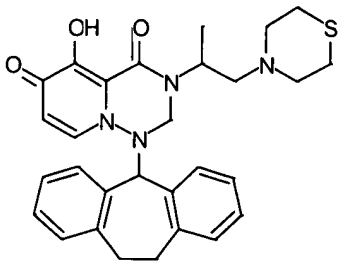
MS: m/z = 499 $[M+H]^+$.

參考例 487



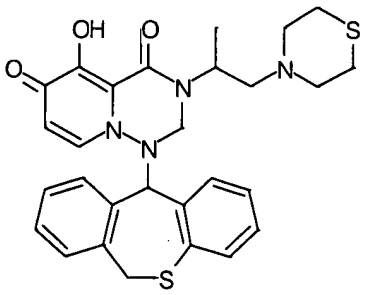
MS: m/z = 517 [M+H]+.

參考例 488



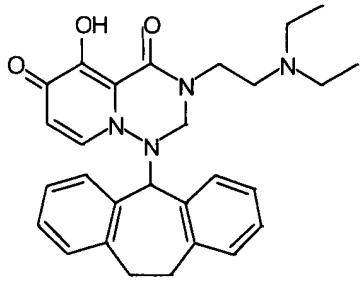
MS: m/z = 517 [M+H]+.

參考例 489



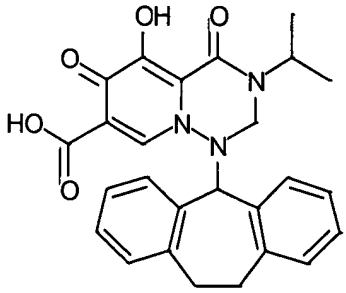
MS: m/z = 535 [M+H]+.

參考例 490



MS: m/z = 473 $[M+H]^+$

參考例 491

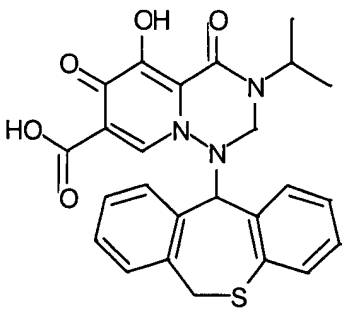


依據參考例 65 及參考例 107，藉由同樣之手法合成化合物 491。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.10(3H, d, J = 4.0 Hz), 1.12(3H, d, J = 4.6 Hz), 2.82-3.06(2H, m), 3.56(1H, d, J = 17.8 Hz),4.26(1H, d, J = 13.2 Hz), 4.31(1H, m), 4.51-4.60(1H, m), 4.97(1H, d, J = 13.1 Hz), 5.39(1H, s), 6.74-7.52(8H, m).

MS: m/z = 460 $[M+H]^+$

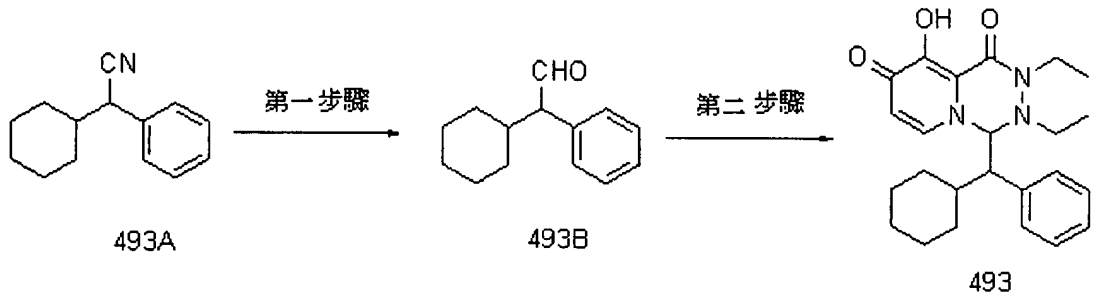
參考例 492



依據參考例 65 及參考例 107，藉由同樣之手法合成化合物 492。

MS: m/z = 478 $[M+H]^+$

參考例 493



493A　　493B　　493

第一步驟

將化合物 493A(258mg, 1.30mmol)之二氯甲烷(5mL)溶液冷卻至-50℃，一邊保持同溫度一邊歷經 5 分鐘逐滴添加 DIBAL-H 之甲苯溶液(1M, 1.96mL)。反應液於同溫度 1 小時攪拌後，升溫至室溫並攪拌 2.5 小時。於反應液中添加飽和氯化銨水溶液後，於室溫攪拌 1 小時，經過濾除去不溶物。分離二氯甲烷層，水層以二氯甲烷萃取 1 次。水洗合併的萃取液 3 次，以飽和食鹽水洗淨後乾燥。餾除溶媒，獲得的油狀物交付矽膠管柱層析，以 n-己烷-乙酸乙酯溶出。濃縮目的之劃分而獲得呈油狀物之 148mg 之化合物 493B。

^{1}HNMR($CDCl_3$)δ: 1.03-1.44(5H, m), 1.63-1.83(5H, m), 2.05-2.13(1H, m), 3.25(1H, dd, J = 9.5 Hz, 3.4 Hz), 7.16-7.19(2H, ms), 7.27-7.38(3H, m), 9.69(1H, d, J = 3.5 Hz).

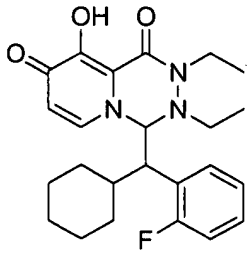
第二步驟

依據參考例 177，藉由同樣之手法合成化合物 493。

MS: m/z = 410 $[M+H]^+$

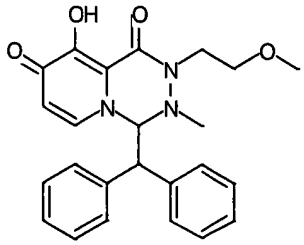
使用市售或文獻既知之醛及市售或文獻既知之肼，依據參考例 493，合成化合物 494~505。

參考例 494



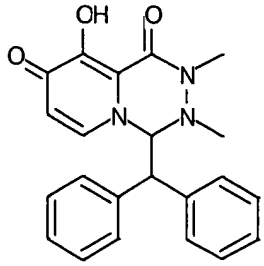
MS: m/z = 428 $[M+H]^+$

參考例 495



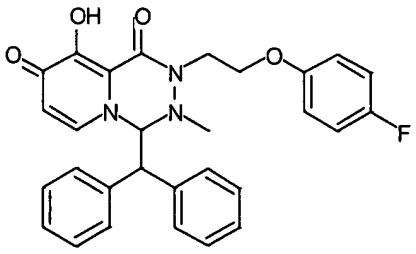
MS: m/z = 420 [M+H]+.

參考例 496



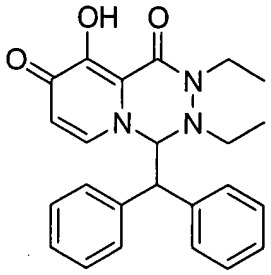
MS: m/z = 376 [M+H]+.

參考例 497



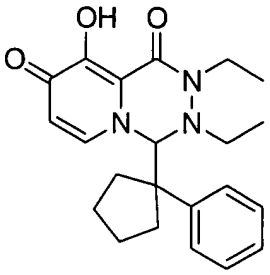
MS: m/z = 500 $[M+H]^+$.

参考例 498



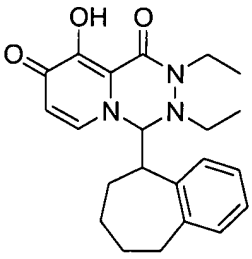
MS: m/z = 404 [M+H]+.

参考例 499



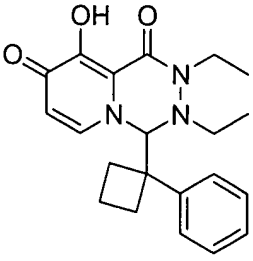
MS: m/z = 382 [M+H]+.

参考例 500



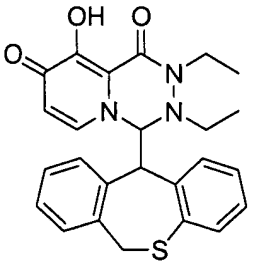
MS: m/z = 382 [M+H]+.

参考例 501



MS: m/z = 368 [M+H]+.

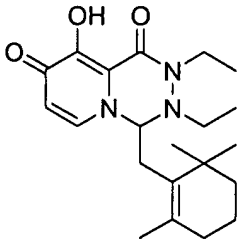
參考例 502



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.94(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.26(3H, t, J = 7.3 Hz), 2.87-2.94(2H, m), 3.10-3.22(1H, m), 3.79-3.89(1H, m), 3.98(1H, d, J = 16.9 Hz), 4.17(1H, d, J = 16.8 Hz), 4.28(1H, d, J = 9.8 Hz), 6.04(1H, d, J = 7.2 Hz), 6.54(2H, t, J = 8.1 Hz), 6.73(1H, d, J = 9.8 Hz), 6.95-7.33(6H, m), 7.66(1H, dd, J = 5.3, 3.6 Hz).

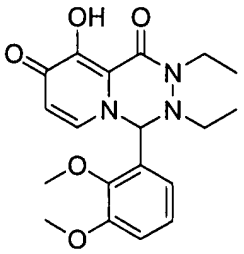
MS: m/z = 448 $[M+H]^+$.

參考例 503



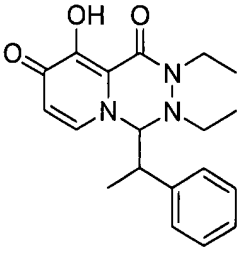
MS: m/z = 374 $[M+H]^+$.

參考例 504



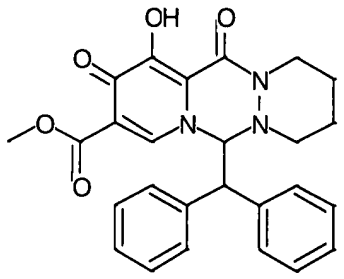
MS: m/z = 374 $[M+H]^+$.

參考例 505



MS: m/z = 342 $[M+H]^+$.

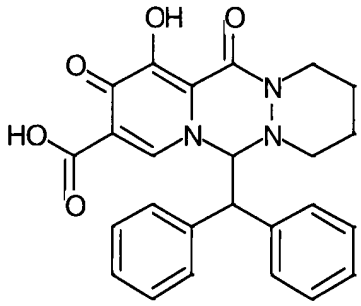
參考例 506



使用化合物 65B，依據參考例 177，藉由同樣之手法合成化合物 506。

MS: m/z = 470 $[M+H]^+$.

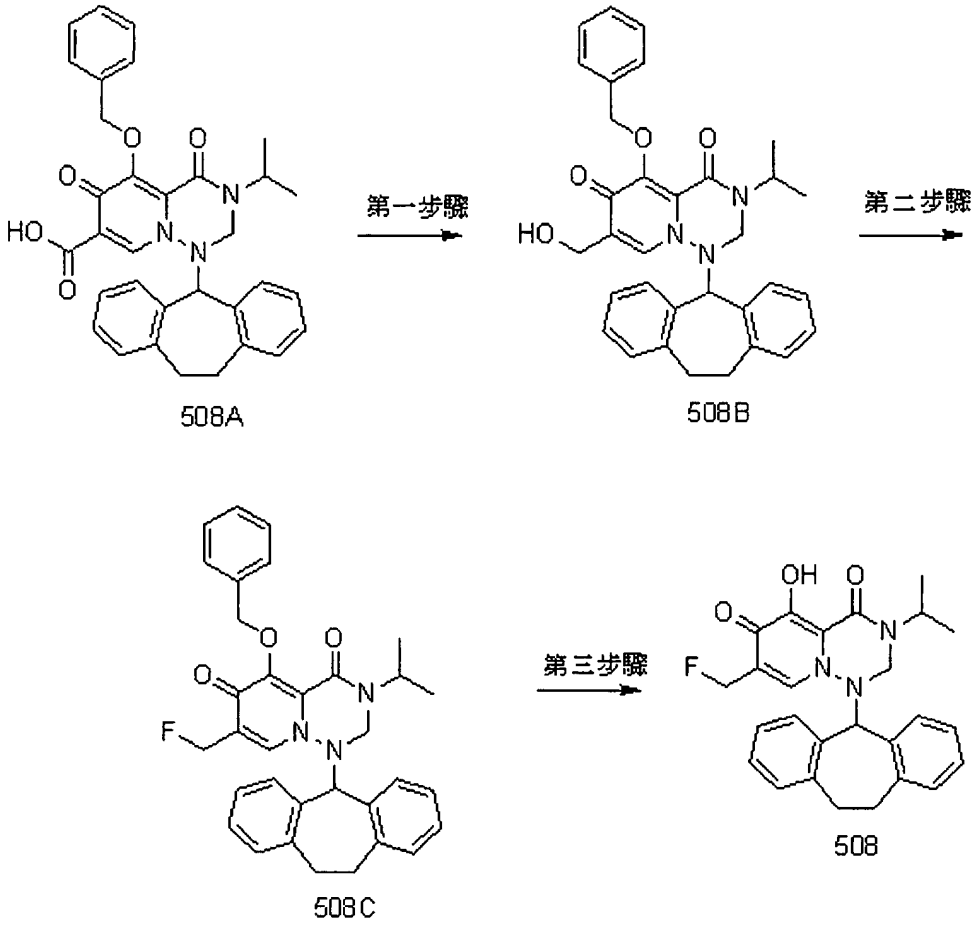
參考例 507



使用化合物 506，依據參考例 65，藉由同樣之手法合成化合物 507。

MS: m/z = 446 $[M+H]^+$.

參考例 508



第一步驟

將參考例 491 之合成中間體 508A(261mg, 0.475mmol)溶解於二甲基甲醯胺(3ml)，於 0℃添加三乙基胺(0.132ml, 0.950mmol)及氯甲酸乙酯(0.0910ml, 0.950mmol)，於室溫攪拌 20 分中鐘。於 0℃添加氫化硼鈉(71.9mg, 1.90mmol)之水溶液(0.5ml)，直接攪拌 30 分鐘。將反應液倒入水中，以乙酸乙酯萃取，有機層以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒而獲得的粗生成物交付矽膠管柱層析，經以氯仿-甲醇(97:3, v/v)溶出而純化。添加二乙基醚，過濾析出的殘渣，獲得 107mg 之白色固體 508B。

MS: m/z = 536 $[M+H]^+$

第二步驟

將第一步驟獲得的 508B(100mg, 0.187mmol)溶解於二氯甲烷(1ml)，於 0℃添加 DAST(33.1mg, 0.205mmol)並直接攪拌 30 分鐘。將反應液倒入水中，以氯仿萃取，有機層以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒而獲得的粗生成物交付矽膠管柱層析，經由以氯仿-甲醇(97:3, v/v)溶出而純化，獲得 28mg 之淡黃色膠狀物質 508C。

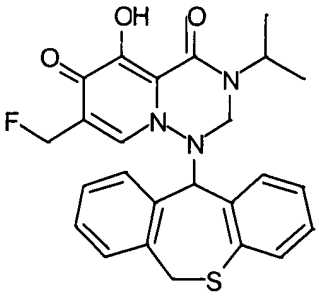
MS: m/z = 538 $[M+H]^+$

第三步驟

於第二步驟獲得的 508C 中添加乙酸(2ml)及濃硫酸(0.5ml)，於室溫攪拌 20 分鐘。將反應液倒入水中，以乙酸乙酯萃取，有機層以硫酸鈉乾燥。添加二乙基醚，過濾析出的殘渣，獲得 4.5mg 之白色固體 508。

MS: m/z = 448 $[M+H]^+$

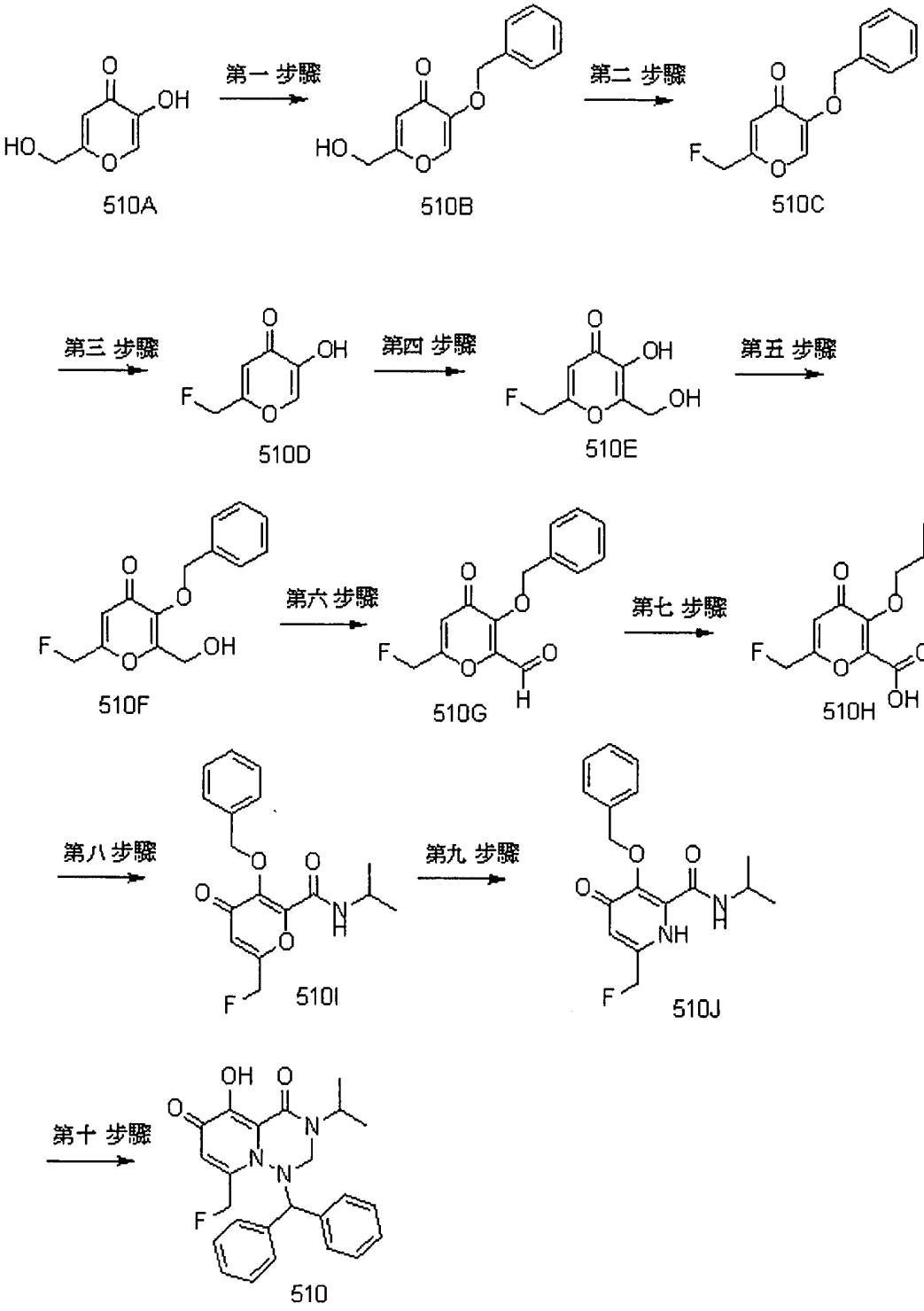
參考例 509



依據參考例 508，藉由同樣之手法合成化合物 509。

MS: m/z = 466 $[M+H]^+$

參考例 510



第一步驟

將化合物 510A(36.8 g, 259mmol)溶解於二甲基甲醯胺(380ml)，添加碳酸鉀(39.3 g, 285mmol)及苄基溴(307ml, 259mmol)，於 80℃攪拌 8 小時。冷卻至室溫，過濾

除去不溶物，減壓餾除溶媒。添加水並過濾析出的殘渣，減壓下乾燥，獲得 46.21 g 之薄茶色固體 510B。

第二步驟

於第一步驟獲得的化合物 510B(4.79 g, 20 6mmol)中添加二氯甲烷(70ml)，於 0℃添加三乙基胺(4.29ml, 30.9mmol)及甲烷磺醯基氯(1.93ml, 24.8mmol)，直接攪拌 30 分鐘。將反應液倒入飽和食鹽水中，以二氯甲烷萃取，以硫酸鈉乾燥而減壓餾除溶媒。於獲得的化合物中加入 n-己烷-二氯甲烷，過濾析出的殘渣，獲得 6.56 g 之白色固體。將此化合物溶解於乙腈(40ml)，添加氟化四丁基銨(75%水溶液, 21.6 g, 61.9mmol)並於室溫攪拌 18 小時。減壓餾除溶媒，添加乙酸乙酯，以碳酸氫鈉水溶液洗滌。有機層以硫酸鈉乾燥，減壓餾除而獲得的粗生成物交付矽膠管柱層析，經由以 n-己烷-乙酸乙酯(1:1, v/v)溶出而純化，獲得 2.51 g 之白色固體 510C。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 4.96(3H, s), 5.30(3H, d, J = 46.4 Hz), 6.56(1H, d, J = 1.8 Hz), 7.39(5H, m), 8.30(1H, s).

第三步驟

將第二步驟獲得的 510C(2.40 g, 10.3mmol)溶解於二氯甲烷(40ml)，於 0℃逐滴添加三溴化硼(1M 二氯甲烷溶液, 10.3ml, 10.3mmol)，並直接攪拌 30 分鐘。添加甲醇，並減壓餾除溶媒，添加乙酸乙酯並以飽和食鹽水洗滌。有機層以硫酸鈉乾燥，減壓餾除溶媒，獲得的固體以二乙基醚洗滌而獲得 940mg 之 510D。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 5.20(2H, d, J = 46.3 Hz), 6.40(1H, s), 6.62(1H, s), 7.91(1H, s).

第四步驟

將第三步驟獲得的 510D(940mg, 6.52mmol)溶解於甲醇(8ml)，於 0℃添加 2N 氫氧化鈉水溶液(3.26ml, 6.52mmol)及 37%甲醛水溶液(1.46ml, 19.6mmol)並於室溫攪拌 20 小時。於反應液中添加飽和氯化銨水溶液，減壓餾除溶媒。添加鹽酸並以氯仿萃取，有機層以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒，於獲得的化合物中加入 n-己烷-二氯甲烷-乙酸乙酯，過濾析出的殘渣，獲得 858mg 之淡黃色固體 510E。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 4.73(2H, s), 5.19(2H, d, J = 46.1 Hz), 6.55(1H, s).

第五步驟

將第四步驟獲得的 510E(855mg, 4.91mmol)溶解於二甲基甲醯胺(10ml)，添加碳酸鉀(746mg, 5.40mmol)及苄基溴(0.583ml, 4.91mmol)並於 80℃攪拌 5 小時。過濾除去不溶物，減壓餾除濾液。獲得的粗生成物交付矽膠管柱層析，經由以氯仿-甲醇(97:3, v/v)溶出而純化，獲得 887mg 之淡橙色固體 510F。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.39(1H, t, J = 7.1 Hz), 4.31(2H, d, J = 7.2 Hz), 5.12(2H, dd, J = 46.3, 0.7 Hz), 5.23(2H, s), 6.50(1H, s), 7.33-7.43(5H, m).

第六步驟

將第五步驟獲得的 510F(887mg, 3.36mmol)溶解於氯仿，添加二氧化錳(2.00 g, 23.0mmol)並於 80℃攪拌 2 小時。冷卻至室溫後，以矽藻土過濾並減壓餾除溶媒，獲得 812mg 之白色固體 510G。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 5.18(2H, dd, J = 45.8, 0.8 Hz), 5.52(2H, s), 6.60(1H, d, J = 0.8 Hz), 7.32-7.38(5H, m), 9.86(1H, s).

第七步驟

於第六步驟獲得的 510G(884mg, 3.37mmol)中添加乙腈及水，加入磷酸二氫一鈉(809mg, 6.74mmol)及次亞氯酸鈉(1.01 g, 11.1mmol)並於室溫攪拌 1 小時。濃縮反應液，以鹽酸調整 pH=3，以氯仿萃取，以硫酸鈉乾燥。經減壓餾除溶媒，獲得 404mg 之白色固體 510H。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 5.17(2H, s), 5.38(2H, d, J = 46.2 Hz), 6.73(1H, d, J = 1.5 Hz), 7.34-7.51(5H, m).

第八步驟

將第七步驟獲得的 510H(402mg, 1.45mmol)溶解於二甲基甲醯胺，添加 N1-((乙基亞胺基)亞甲基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(554mg, 2.89mmol)及 1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇(195mg, 1.45mmol)並於室溫攪拌 5 分鐘。添加丙-2-胺(0.149ml, 1.73mmol)後，於室溫攪拌 1 小時。減壓濃縮反應液，添加水並以乙酸乙酯萃取，有機層以碳酸氫鈉水溶液洗滌並以硫酸鈉乾燥。於減壓餾除反應液而獲得的化合物中加入 n-己烷，過濾析出的殘渣，獲得 3.56 g 之白色固體 510I。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.98(6H, d, J = 6.6 Hz), 4.05(1H, m), 5.24(2H, dd, J = 45.9, 0.9 Hz), 5.41(2H, s), 6.59(1H, q, J = 0.9 Hz), 7.40(5H, m), 7.56(1H, brs).

第九步驟

將於第八步驟獲得的 510I(392mg, 1.23mmol)溶解於乙醇(6ml)，添加氨水(4ml)並於室溫攪拌 15 小時。減壓濃縮反應液，獲得的粗生成物交付矽膠管柱層析，經以氯仿-甲醇(97:3, v/v)溶出而純化，獲得 333mg 之白色固體 510J。

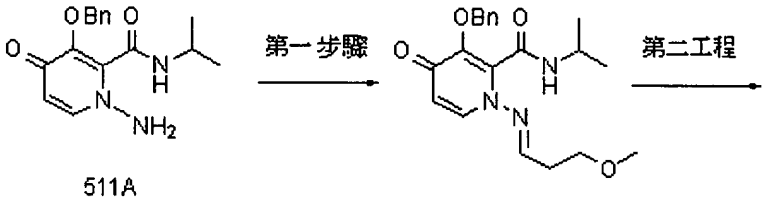
MS: m/z = 319 $[M+H]^+$

第十步驟

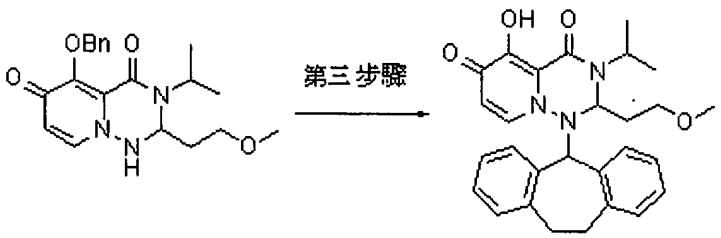
經由與參考例 95 同樣之手法而合成化合物 510。

MS: m/z = 422 $[M+H]^+$

參考例 511



511A　　511B



511C　　511

第一步驟

將化合物 511A(200mg, 0.664mmol)及 1,1,3-三甲氧基丙烷(178.2mg, 1.33mmol)之二氯甲烷(90mL)溶液冷卻

至 1-3℃，一邊保持同溫度一邊逐滴添加三氟化硼二乙基醚錯合物(113mg, 0.797mmol)。反應液於同溫度攪拌 30 分鐘後，添加飽和碳酸氫鈉水。分離二氯甲烷層，水層以二氯甲烷萃取 3 次。合併的萃取液以硫酸鈉乾燥後，餾除溶媒，獲得的油狀物交付矽膠管柱層析純化。首先以乙酸乙酯溶出，其次以乙酸乙酯-甲醇(3:2, v/v)溶出。濃縮目的之劃分而獲得呈油狀物之 179.2mg 之化合物 511B。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.14(6H, d, J = 6.3 Hz), 2.71(2H, dd, J = 6.0 Hz), 3.34(3H, s), 3.64(2H, t, J = 6.0 Hz), 4.06-4.17(1H, m), 5.23(2H, s), 6.34(1H, brs), 6.37(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.26-7.43(6H, m), 7.90(1H, t, J = 5.4 Hz).

第二步驟

將化合物 511B(179.2mg, 0.482mmol)之二甲基甲醯胺(3ml)溶液冷卻至 1-3℃，一邊保持於同溫度一邊添加碳酸銫(786mg, 2.41mmol)，於同溫度攪拌 15 分鐘。反應液以水稀釋，氯仿萃取 3 次。合併的萃取液以硫酸鈉乾燥後，餾除溶媒獲得呈固體之 130mg 之化合物 511C。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.22(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.28(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.59(2H, brs), 3.22-3.41(2H, m), 3.12(3H, s), 4.57-4.70(2H, m), 5.19(1H, d, J = 10.5 Hz), 5.38(1H, brs), 5.54(1H, d, J = 10.5 Hz), 6.34(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.26-7.32(4H, m), 7.49-7.52(2H, m).

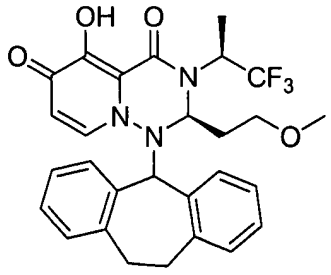
第三步驟

於化合物 511C(130mg, 0.350mmol)及二苯并環庚烷醇(368mg, 1.75mmol)之乙酸(2ml)溶液中，室溫下，逐滴添加硫酸(0.4ml)，於同溫度攪拌 30 分鐘。反應液以水稀釋，以乙酸乙酯萃取 3 次。水洗萃取液 1 次，以硫酸鈉乾燥後，餾除溶媒並將獲得的固體以二異丙基醚洗淨而獲得呈固體之 65mg 之化合物 511。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.27(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.49(3H, d, J = 6.6 Hz), 1.64-1.74(1H, m), 1.88-1.99(1H, m), 2.83(1H, d, J = 4.5 Hz, 4.5 Hz, 9.3 Hz), 3.06(1H, ddd, J = 5.6 Hz, 13.2 Hz, 13.2 Hz), 3.19(3H, s), 3.30-3.44(1H, m), 3.50-3.57(1H, m), 3.78-3.92(1H, m), 4.28(1H, ddd, J = 4.2 Hz, 13.5 Hz, 13.5 Hz), 4.53(1H, dd, J = 3.3 Hz, 10.8 Hz), 4.96(1H, s), 5.73(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.61(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.65(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.89-6.93(1H, m), 7.08-7.36(6H, m).

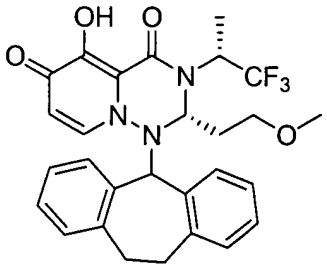
使用市售或文獻既知之胺及市售或文獻既知之乙縮醛，依據參考例 511，合成化合物 512~515。

參考例 512



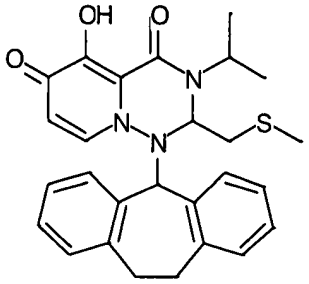
MS: m/z = 528 $[M+H]^+$

參考例 513



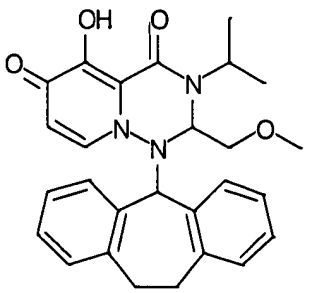
MS: m/z = 528 $[M+H]^+$

參考例 514



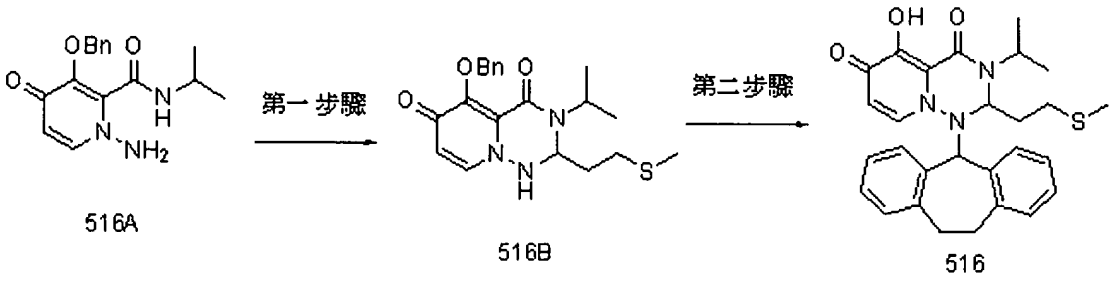
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.27(1H, 3H, d, J = 6.9 Hz), 1.48(3H, d, J = 6.6 Hz), 1.95(3H, s), 2.63-2.68(2H, m), 2.84(1H, ddd, J = 4.8 Hz, 9.3 Hz, 9.3 Hz), 3.05(1H, ddd, J = 4.2 Hz, 13.2 Hz, 13.2 Hz), 3.60(1H, ddd, J = 4.8 Hz, 4.8 Hz, 17.4 Hz), 3.87-3.98(1H, m), 4.42(1H, dd, J = 6.6 Hz, 8.1 Hz), 4.59(1H, ddd, J = 4.2 Hz, 13.5 Hz, 13.5 Hz), 4.93(1H, s), 5.77(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.64(1H, d, J = 6.9 Hz), 6.69(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.91(1H, t, J = 6.0 Hz), 7.09-7.38(6H, m).

參考例 515



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.20(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.44(3H, d, J = 6.9 Hz), 2.80(1H, ddd, J = 4.5 Hz, 4.5 Hz, 9.3 Hz), 3.07(1H, ddd, J = 4.5 Hz, 13.5 Hz, 13.5 Hz), 3.25(3H, s), 3.22-3.43(2H, m), 3.55(1H, ddd, J = 4.2 Hz, 4.2 Hz, 8.7 Hz), 3.85-3.94(1H, m), 4.36(1H, dd, J = 5.1 Hz, 14.1 Hz), 4.42-4.48(1H, m), 4.92(1H, s), 5.78(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.59(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.64(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.91(1H, t, J = 6.9 Hz), 7.09-7.36(6H, m).

參考例 516



516A　　516B　　516

第一步驟

於化合物 516A(100mg, 0.332mmol)及 3-(甲基硫)丙醛(52mg, 0.498mmol)之甲苯(3ml)溶液中添加乙酸(30mg, 0.500mmol)，並回流 30 分鐘。冷卻至室溫後，餾除溶媒並使獲得的粗生成物溶解於二甲基甲醯胺(3ml)。上述溶液冷卻至 1-3℃，一邊保持於同溫度一邊添加碳酸銫(541mg, 1.66mmol)，並於同溫度攪拌 30 分鐘。反應液以水稀釋，以乙酸乙酯萃取 3 次。將合併的萃取液水洗 3 次後，以硫酸鈉乾燥，餾除溶媒。獲得的油狀物交付矽膠管柱層析純化。首先以乙酸乙酯溶出，其次以乙酸乙酯-甲醇(7:3, v/v)溶出。濃縮目的之劃分而獲得呈油狀物之 84.7mg 之化合物 516B。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.21(3H, J = 6.9 Hz), 1.28(3H, d, J = 6,9 Hz), 1.31-1.56(2H, m), 2.05(3H, s), 2.46(2H, dd, J = 5.4 Hz, 7.8 Hz), 4.57-4.71(2H, m), 5.18(1H, d, J = 10.5 Hz), 5.51(1H, d, J = 10.5 Hz), 5.66(1H, brs), 6.33(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.19-7.35(4H, m), 7.46-7.49(2H, m).

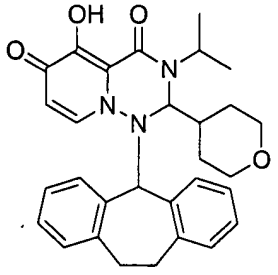
第二步驟

藉由與參考例 511 同樣之手法合成化合物 516。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.29(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.49(3H, d, J = 6.6 Hz), 1.82-1.89(2H, m), 1.99(3H, s), 2.41-2.58(2H, m), 2.86(1H, ddd, J = 4.5 Hz, 4.5 Hz, 14.1 Hz), 2.99-3.11(1H, m), 3.53(1H, ddd, J = 4.5 Hz, 4.5 Hz, 17.7 Hz), 4.87-3.96(1H, m), 4.21(1H, ddd, J = 3.9 Hz, 12.9 Hz, 12.9 Hz), 4.53(1H, dd, J = 5.1 Hz, 8.7 Hz), 4.96(1H, s), 5.74(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.62(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.64(1H, d, J = 9.0 Hz), 6.89-6.94(1H, m), 7.07-7.37(6H, m).

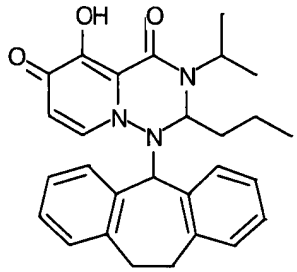
使用市售或文獻既知之胺及市售或文獻既知之醛，依據參考例 516，合成化合物 517~526。

參考例 517



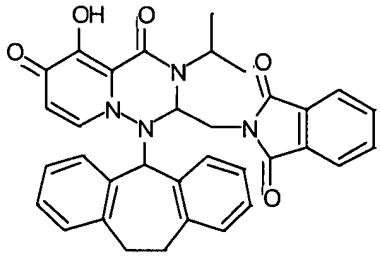
MS: m/z = 500 $[M+H]^+$

參考例 518



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.78(3H, t, J = 6.9 Hz), 1.19-1.30(1H, m), 1.29(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.43-1.62(3H, m), 1.50(3H, d, J = 6.9 Hz), 2.84(1H, ddd, J = 4.5 Hz, 4.5 Hz, 14.1 Hz), 3.00-3.11(1H, ddd, J = 3.9 Hz, 12.9 Hz, 12.9 Hz), 3.52(1H, ddd, J = 4.5 Hz, 4.5 Hz, 17.4 Hz), 3.79-3.88(1H, m), 4.23-4.35(2H, m), 4.96(1H, s), 5.74(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.61(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.65(1H, dd, J = 1.2 Hz, 7.8 Hz), 6.91(1H, ddd, J = 1.5 Hz, 7.5 Hz, 7.5 Hz), 7.08-7.37(6H, m).

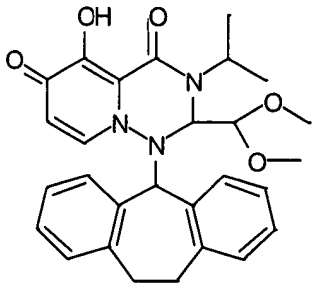
參考例 519



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.44(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.54(3H, d, J = 6.6 Hz), 1.88(1H, ddd, J = 3.9 Hz, 3.9 Hz, 14.4 Hz), 2.72(1H, ddd, J = 3.6 Hz, 14.1 Hz, 14.1 Hz), 3.15(1H, ddd, J = 4.2 Hz, 4.2 Hz, 16.5 Hz), 3.54(1H, dd, J = 3.0 Hz, 14.4 Hz), 3.66(1H, ddd, J = 3.9 Hz, 13.8 Hz, 13.8 Hz), 4.03(1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.1 Hz), 4.27-4.26(1H, m), 4.64(1H, dd,

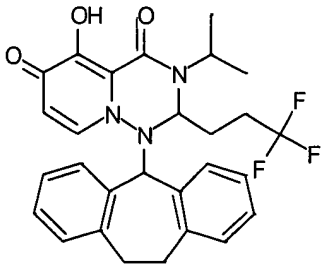
J = 2.7 Hz, 10.5 Hz), 4.92(1H, s), 5.80(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.62-6.70(2H, m), 6.69(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.89(1H, t, J = 7.5 Hz), 6.96(1H, d, J = 7.5 Hz), 7.09-7.25(4H, m), 7.77-7.89(4H, m).

參考例 520



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.30(3H, d, J = 6.6 Hz), 1.54(3H, d, J = 6.6 Hz), 2.83(1H, ddd, J = 4.8 Hz, 4.8Hz, 14.1 Hz), 3.03-3.14(1H, m), 3.21(3H, s), 3.30(3H, s), 3.53(1H, ddd, J = 4.5 Hz, 4.5 Hz, 17.7 Hz), 3.61-3.70(1H, m), 4.18(1H, d, J = 5.4 Hz), 4.26(1H, d, J = 5.4 Hz), 4.45(1H, ddd, J = 4.5 Hz, 13.8 Hz, 13.8 Hz), 4.92(1H, s), 5.72(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.63(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.65(1H, d, J = 6.6 Hz), 6.91(1H, t, J = 6.0 Hz), 7.08-7.36(6H, m).

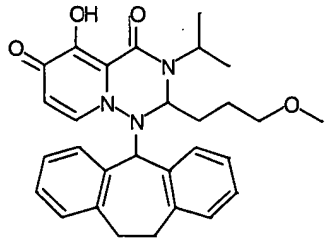
參考例 521



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.30(2.52H, d, J = 6.9 Hz), 1.36(0.48H, d, J = 6.9 Hz), 1.42(0.48H, d, J = 6.9 Hz),

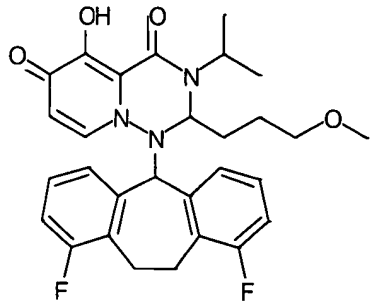
1.50(2.52H, d, J = 6.9 Hz), 1.74-1.98(1H, m), 2.00-2.12(1H, m), 2.16-2.35(1H, m), 2.89(1H, ddd, J = 5.1 Hz, 5.1 Hz, 13.5 Hz), 3.06(1H, ddd, J = 3.9 Hz, 12.9 Hz, 12.9 H), 3.52(1H, d, J = 4.2 Hz, 4.2 Hz, 17.4 Hz), 3.86-3.96(1H, m), 4.15(1H, ddd, J = 3.9 Hz, 13.5 Hz, 13.5 Hz), 4.32(1H, dd, J = 3.9 Hz, 10.8 Hz), 4.48-4.64(1H, m), 4.97(0.84H, s), 5.30(0.16H, s), 5.73(0.84H, d, J = 7.8 Hz), 6.20(0.16H, d, J = 7.5 Hz), 6.45(0.16H, brs), 6.61(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.64(0.84H, d, J = 8.7 Hz), 6.92(1H, t, J = 6.3 Hz), 7.10(1H, d, J = 7.5 Hz), 7.15-7.39(3H, m).

参考例 522



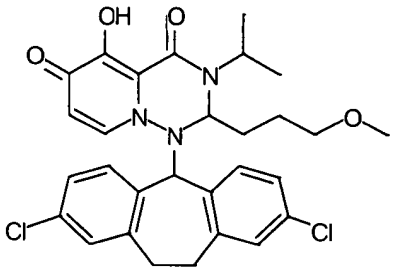
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.28(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.49(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.54-1.79(4H, m), 2.84(1H, ddd, J = 4.8 Hz, 4.8 Hz, 14.1 Hz), 3.05(1H, ddd, J = 4.2 Hz, 13.5 Hz, 13.5 Hz), 3.17(3H, s), 3.17-3.21(2H, m), 3.52(1H, ddd, J = 4.2 Hz, 4.2 Hz, 17.7 Hz), 3.83-3.92(1H, m), 4.22-4.32(2H, m), 4.96(1H, s), 5.73(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.62(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.65(1H, d, J = 8.1 Hz), 6.92(1H, t, J = 7.2 Hz), 7.07-7.37(6H, m).

參考例 523



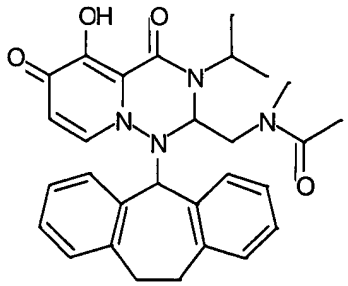
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.19-1.28(1H, m), 1.28(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.40-1.82(4H, m), 1.48(3H, d, J = 6.6 Hz), 2.89-3.00 z81H, m), 3.17(3H, s), 3.20-3.27(2H, m), 3:31-3.40(1H, m), 3.44-3.53(1H, m), 3.86-3.98(2H, m), 4.38(1H, dd, J = 3.6 Hz, 10.5 Hz), 5.05(1H, s), 5.84(1H, d, 7.5 Hz), 6.48-6.50(1H, m), 6.66-6.69(1H, m), 6.89-7.00(2H, m), 7.05(1H, d, 7.2 Hz), 7.11-7.24(2H, m).

參考例 524



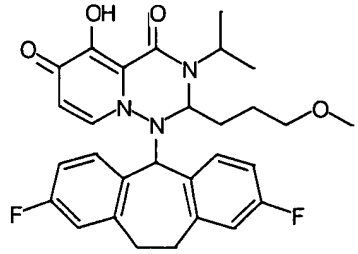
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.29(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.42-1.83(4H, m), 1.48(3H, d, J = 6.6 Hz), 2.80(1H, ddd, J = 4.5 Hz, 4.5 Hz), 14.4 H), 2.94-3.11(1H, m), 3.18(3H, s), 3.21-3.26(2H, m), 3.49(1H, ddd, J = 4.2 Hz, 4.2 Hz, 18.0 Hz), 3.82-3.91(1H, m), 4.20-4.33(2H, m), 5.83(1H, s), 5.84(1Hm d, J = 7.8 Hz), 6.58-6.72(2H, m), 6.91-6.94(1H, m), 7.11-7.30(4H, m).

参考例 525



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.29(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.47(3H, d, J = 6.6 Hz), 2.10(3H, s), 2.78(1H, ddd, J = 4.2 Hz, 4.2 Hz, 13.8 Hz), 2.97(3H, s), 3.01-3.13(2H, m), 3.47(1H, ddd, J = 4.2 Hz, 4.2 Hz, 17.7 Hz), 3.65(1H, dd, J = 3.3 Hz, 14.1 Hz), 3.99-4.23(2H, m), 4.70(1H, dd, J = 3.3 Hz, 10.2 Hz), 4.95(1H, s), 5.78(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.61(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.65(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.93(1H, t, J = 6.6 Hz), 7.09(1H, d, J = 7.5 Hz), 7.15-7.27(4H, m), 7.30-7.37(1H, m).

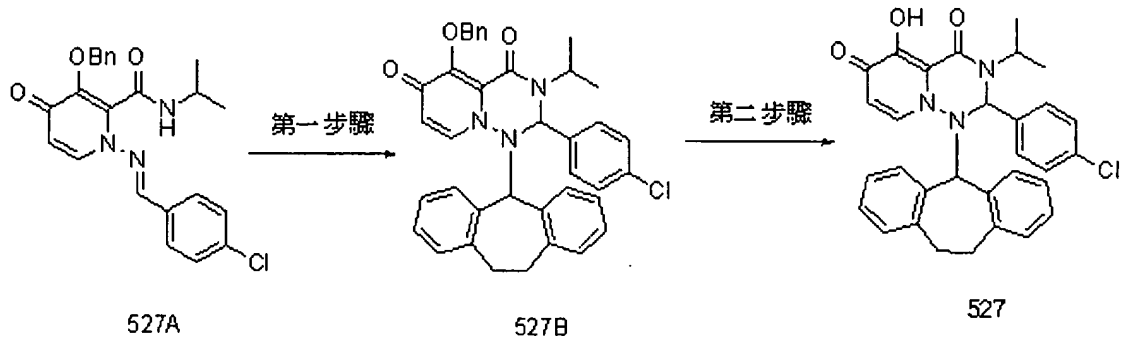
参考例 526



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.57-1.34(1H, m), 1.29(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.41-1.52(1H, m), 1.48(3H, d, J = 6.6 Hz), 1.59-1.81(2H, m), 2.80(1H, ddd, 4.5 Hz, 4.5 Hz, 14.4 Hz), 3.04(1H, ddd, J = 4.2 Hz, 13.2 Hz, 13.2 Hz), 3.14-3.26(2H, m), 3.18(3H, s), 3.49(1H, ddd, J = 4.8 Hz, 4.8 Hz, 17.7

Hz), 3.84-3.93(1H, m), 4.23-4.34(2H, m), 4.96(1H, s), 5.81(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.60-6.79(3H, m), 6.81(1Hm d, J = 9.3 Hz), 6.92(1H, ddd, J = 2.7 Hz, 8.4 Hz, 8.4 Hz), 7.19-7.24(1H, m).

參考例 527



527A　　527B　　527

第一步驟

冷卻至 1-3℃，於依據化合物 516 之合成法合成的化合物 527A(36mg, 0.09mmol)之 DMF(0.2mL)溶液中，添加 5-氯二苯并環庚烷（97mg, 0.43mmol）及碳酸銫(138mg, 0.43mmol)，於室溫攪拌終夜。於反應液中添加水，分配於乙酸乙酯-水。有機層以飽和食鹽水洗淨、乾燥。餾除溶媒，獲得的油狀物交付矽膠管柱層析，以氯仿-甲醇溶出。濃縮目的之劃分而獲得呈油狀物之 19mg 之化合物 527B。

MS: m/z = 616 $[M+H]^+$.

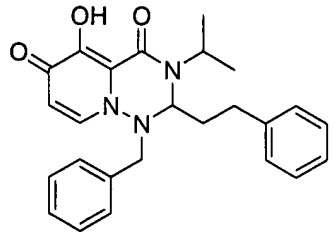
第二步驟

將化合物 527B(19mg, 0.03mmol)溶解於 MeOH(0.6mL)，添加 10% Pd-C(3mg)，氫氣流下，交付催化還原反應。經過濾去除觸媒，將濾液濃縮。獲得的油狀物交付二醇矽膠管柱層析，以氯仿-甲醇溶出。濃縮目的之劃分而獲得呈油狀物之 7mg 之化合物 527。

MS: m/z = 526 $[M+H]^+$.

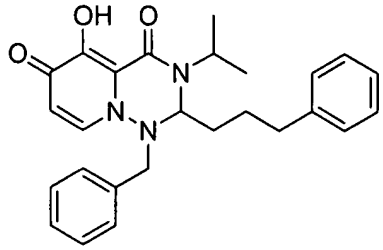
使用市售或文獻既知之鹵化物及市售或文獻既知之醛，依據參考例 527 之方法，合成化合物 528~531。

參考例 528



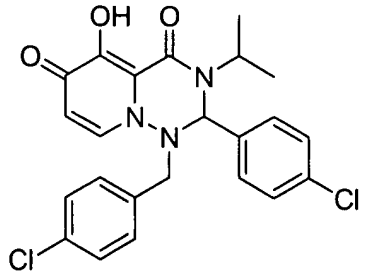
MS: m/z = 418 $[M+H]^+$

參考例 529



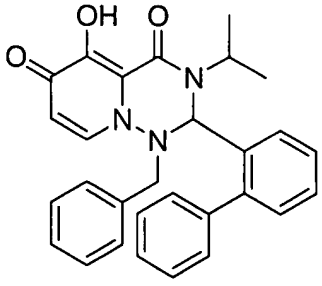
MS: m/z = 432 $[M+H]^+$

參考例 530



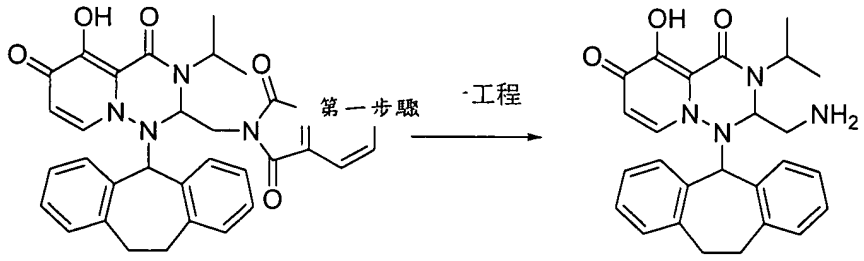
MS: m/z = 459 $[M+H]^+$

參考例 531



MS: m/z = 466 $[M+H]^+$

參考例 532



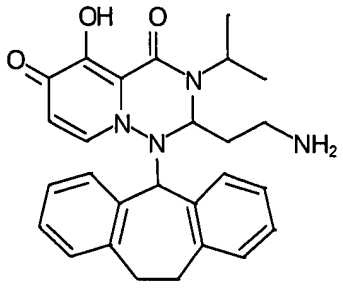
519 532

第一步驟

於化合物 519(440mg, 0.766mmol)之甲醇(5ml)溶液中添加肼水合物(383mg, 7.66mmol)，回流 1 小時。冷卻至室溫後，濾除析出的不溶物。餾除溶媒後，濾除懸浮於乙酸乙酯的不溶物，餾除溶媒。使獲得的粗生成物懸浮於氯仿並濾除不溶物。餾除溶媒所獲得的粗生成物以乙酸乙酯-二異丙基醚洗淨，獲得呈固體之 190mg 之化合物 532。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.24(3H, d, J = 6.9 H), 1.46(3H, d, J = 6.6 Hz), 2.73-2.90(3H, m), 3.08(1H, ddd, J = 4.2 Hz, 12.9 Hz, 12.9 Hz), 3.54(1H, ddd, J = 4.5 Hz, 4.5 Hz, 17.7 Hz), 3.85-3.94(1H, m), 4.19(1H, dd, J = 7.2 Hz, 11.1 Hz), 4.35(1H, ddd, J = 4.5 Hz, 13.8 Hz, 13.8 Hz), 4.97(1H, s), 5.74(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.60(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.65(1H, d, J = 7.2 Hz), 6.92(1H, t, J = 6.3 Hz), 7.09-7.45(6H, m).

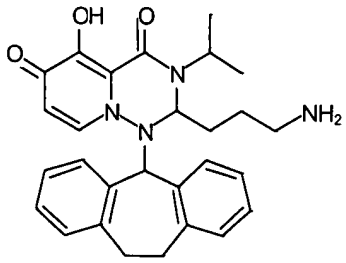
參考例 533



經由與參考例 532 同樣之手法合成化合物 533。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.22(3H, d, J = 6.6 Hz), 1.40(3H, d, J = 6.6 Hz), .1.45-1.58(1H, m), 1.62-1.75(1H, m), 2.61-2.69(1H, m), 2.71-2.84(1H, m), 2.88-2.95(1H, m), 3.16-3.34(1H, m), 3.60-3.64(1H, m), 3.92-4.00(1H, m), 4.24-4.33(1H, m), 4.42-4.46(1H, dd, J = 3.3 Hz, 10.8 Hz), 5.10(1H, s), 5.47(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.70(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.88(1H, t, J = 7.5 Hz), 7.02(1H, d, J = 10.8 Hz), 7.09-7.16(2H, m), 7.19-7.25(1H, m), 7.33(2H, d, 4.2 Hz), 7.42(1H, d, J = 7.5 Hz).

參考例 534

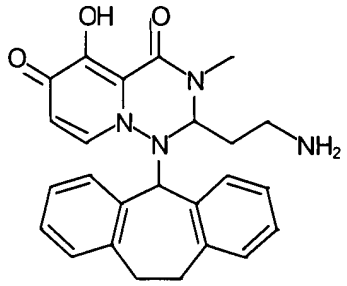


經由與參考例 532 同樣之手法而合成化合物 534。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.25(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.44(3H, d, J = 6.6 Hz), 1.32-1.58(2H, m), 1.77-1.79(2H, m), 2.64-2.73(1H, m), 2.79-3.00(2H, m), 3.88-3.97(2H, m), 4.19-4.28(2H, m), 5.15(1H, s), 5.67(1H, d, J = 7.5

Hz), 5.73(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.90(1H, t, J = 6.6 Hz), 7.03(1H, d, J = 7.5 Hz), 7.13-7.32(3H, m), 7.36(2H, d, J = 4.2 Hz), 7.44(1H, J = 7.2 Hz), 7.75(1H, brs).

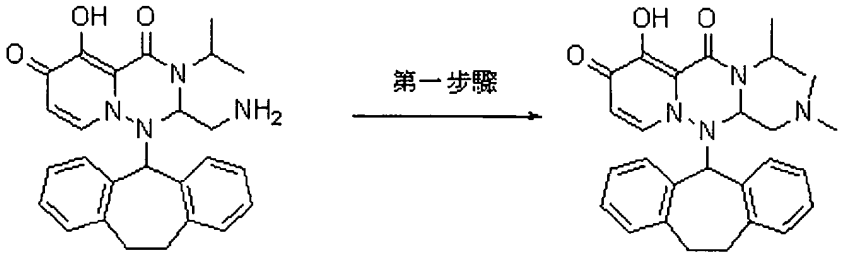
參考例 535



經由與參考例 532 同樣之手法而合成化合物 535。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.40-1.52(1H, m), 1.61-1.72(1H, m), 2.40-2.49(1H, m), 2.58-2.62(1H, m), 2.78-2.86(1H, m), 2.89-2.95(1H, m), 2.95(3H, m), 3.66-3.74(1H, m), 4.01-4.13(1H, m), 4.28-4.32(1H, m), 5.14(1H, m), 5.51(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.72(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.91-6.94(2H, m), 7.14-7.40(6H, m).

參考例 536



532 536

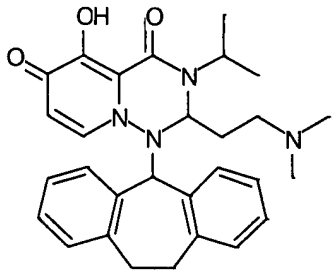
第一步驟

將化合物 532(30mg, 0.0675mmol)及 38%福馬林水溶液(53.5mg, 0.675mmol)之二氯甲烷(1ml)溶液冷卻至 1-3℃，一邊保持於同溫度一邊添加三乙醯氧基氫硼酸鈉

(42.9mg, 0.293mmol)及乙酸(10mg, 0.166mmol)。反應液於同溫度攪拌30分鐘後，添加飽和碳酸氫鈉水，以乙酸乙酯萃取3次。水洗合併的萃取液1次，以硫酸鈉乾燥後，餾除溶媒。獲得的粗生成物以乙酸乙酯-二異丙基醚洗淨而獲得呈固體之20mg之化合物536。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.22(3H, d, J = 6.6 Hz), 1.44(3H, d, J = 6.9 Hz), 2.06(6H, s), 2.29(1H, dd, J = 4.5 Hz, 13.2 Hz), 4.23(1H, dd, J = 8.4 Hz, 13.2 Hz), 2.78(1H, ddd, J = 4.5 Hz, 4.5 Hz, 14.1 Hz, 3.06(1H, J = 4.2 Hz, 13.5 Hz, 13.5 Hz), 3.55(1H, ddd, J = 4.2 Hz, 4.2 Hz, 17.7 Hz), 3.83-3.92(1H, m), 4.34(1H, dd, J = 4.5 Hz, 8.4 Hz), 4.54(1H, ddd, J = 4.5 Hz, 13.8 Hz, 13.8 Hz), 4.91(1H, s), 5.74(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.63(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.64(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.88-6.93(1H, m), 7.08-7.45(6H, m).

參考例537

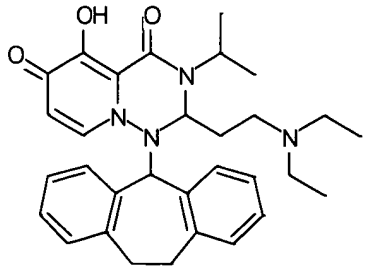


經由與參考例536同樣之手法而合成化合物537。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.25(3H, d, J = 6.6 Hz), 1.40(3H, d, J = 6.6 Hz), 1.46-1.57(1H, m), 1.68-1.79(1H, m), 1.98(6H, s), 2.04-2.11(1H, m), 2.27-2.41(1H, m), 2.72-2.94(2H, m), 3.55-3.64(1H, m), 3.91-4.00(1H, m), 4.29-4.44(2H, m), 5.10(1H, s), 5.48(1H, d, J = 7.8 Hz),

6.71(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.86-6.90(1H, m), 7.05-7.24(4H, m), 7.33(2H, d, J = 4.2 Hz), 7.40(1H, d, J = 7.5 Hz).

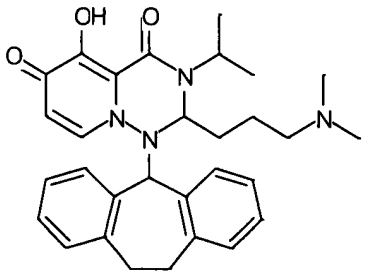
參考例 538



經由與參考例 536 同樣之手法合成化合物 538。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 0.75(6H, t, J = 6.6 Hz), 1.28(3H, d, J = 6.6 Hz), 1.41(3H, d, J = 6.6 Hz), 1.45-1.56(1H, m), 1.67-1.78(1H, m), 2.22-2.49(4H, m), 2.74-2.97(2H, m), 3.94-4.03(1H, m), 4.29-4.41(2H, m), 5.11(1H, s), 5.48(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.71(1H, d, J = 6.9 Hz), 6.87(1H, t, J = 7.2 Hz), 7.06-7.25(4H, m), 7.33(2H, d, J = 7.2 Hz), 7.35(1H, m).

參考例 539

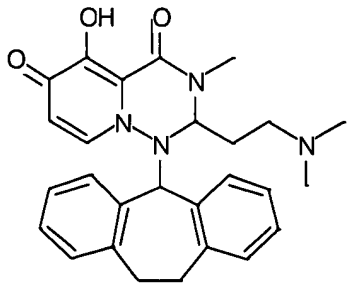


經由與參考例 536 同樣之手法合成化合物 539。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.25(3H, d, J = 6.6 Hz), 1.44(3H, d, J = 6.6 Hz), 1.42-1.51(2H, m), 1.75-1.91(2H, m), 2.62-2.67(1H, m), 2.65(6H, s), 2.74-2.97(3H, m), 3.57-3.63(1H, m), 3.91-3.26(4H, m), 5.16(1H, s), 5.73(1H,

d, J = 7.5 Hz), 6.71(1H, d, J = 7.2 Hz), 6.89(1H, t, J = 6.9 Hz), 7.12-7.28(4H, m), 7.33-7.45(3H, m).

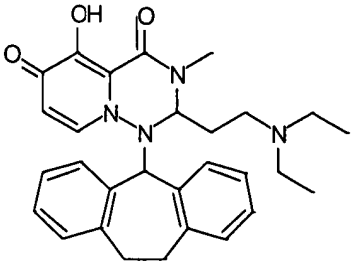
參考例 540



經由與參考例 536 同樣之手法合成化合物 540。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.58-1.78(2H, m), 2.06(6H, s), 2.15-2.35(2H, m), 2.84-2.93(1H, m), 2.96-3.11(1H, m), 3.00(3H, s), 3.65-3.74(1H, m), 3.99-4.14(1H, m), 4.28-4.33(1H, m), 4.94(1H, s), 5.78(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.56(1H, d, J = 7.8 Hz), 8.66(1H, d, J = 7.2 Hz), 6.95(t, J = 7.2 Hz), 7.13-7.38(6H, m).

參考例 541



經由與參考例 536 同樣之手法合成化合物 541。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.846(6H, t, J = 7.2 Hz), 1.49-1.75(2H, m), 2.30-2.41(5H, m), 2.43-2.53(1H, m), 2.85-2.93(1H, m), 2,98-3.08(1H, m), 3.01(3H, s), 3.63-3.74(1H, m), 3.97-4.07(1H, m), 4.30(1H, dd, J = 5.1 Hz, 8.1 Hz), 4.95(1H, s), 5.77(1H, d, J = 6.0 Hz), 6.56(1H,

d, J = 7.8 Hz), 6.65(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.95(1H, t, J = 6.3 Hz), 7.13-7.38(6H, m).

參考例 542



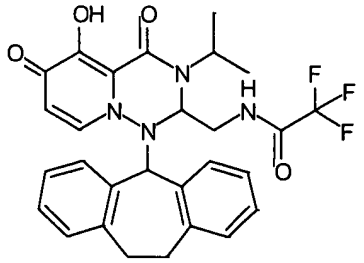
532 542

第一步驟

將化合物 532(30mg, 0.0675mmol)及三乙基胺(20.5mg, 0.202mmol)之二氯甲烷(1ml)溶液冷卻至1-3℃，一邊保持於同溫度一邊添加無水乙酸(10.3mg, 0.101mmol)。反應液於同溫度攪拌30分鐘後，添加水，以乙酸乙酯萃取3次。水洗合併的萃取液1次，以硫酸鈉乾燥後，餾除溶媒。獲得的粗生成物以乙酸乙酯-二異丙基醚洗淨，獲得呈固體之15mg之化合物542。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.30(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.47(3H, d, J = 6.6 Hz), 2.00(3H, s), 2.78-2.94(2H, m), 3.04(1H, ddd, J = 4.2 Hz, 13.5 Hz, 13.5 Hz), 3.48-3.60(1H, m), 3.98-3.07(1H, m), 4.36(1H, ddd, J = 4.2 Hz, 13.5 Hz, 13.5 Hz), 4.64(1H, dd, J = 3.9 Hz, 9.3 Hz), 4.87(1H, s), 5.43(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.57(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.68(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.85(1H, t, J = 6.0 Hz), 7.09-7.36(6H, m), 7.41(1H, brs).

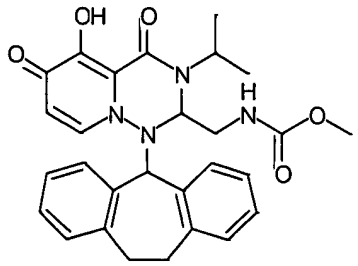
參考例 543



經由與參考例 542 同樣之手法合成化合物 543。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.32(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.50(3H, d, J = 6.9 Hz), 2.79(1H, ddd, J = 4.2 Hz, 4.2 Hz, 14.4 Hz), 3.01(1H, ddd, J = 3.9 Hz, 13.5 Hz, 13.5 Hz), 3.18-3.28(1H, m), 3.46-3.59(2H, m), 4.04-4.18(1H, m), 4.27(1H, ddd, J = 3.9 Hz, 13.5 Hz, 13.5 Hz), 4.69(1H, dd, J = 3.3 Hz, 9.9 Hz), 4.87(0.9H, s), 5.17(0.1H, s), 5.37(0.9H, d, J = 7.8 Hz), 4.50(0.1H, d, J = 7.8 H), 6.32(0.1H, d, J = 7.8 Hz), 6.54(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.78(0.9H, d, J = 7.5 Hz), 6.84(1H, t, J = 6.6 Hz), 6.91(0.1H, d, J = 6.0 Hz), 7.06-7.51(6H, m), 9.29(1H, brs).

參考例 544

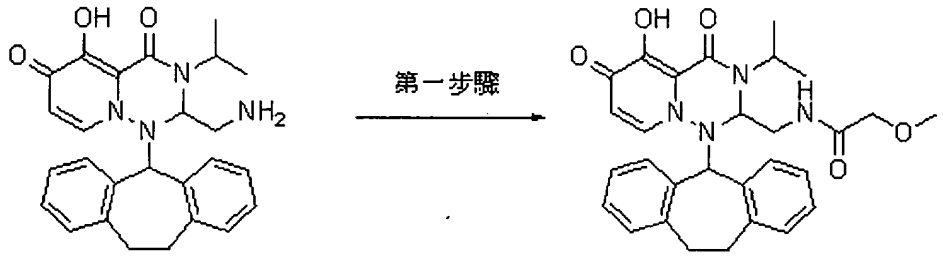


經由與參考例 542 同樣之手法合成化合物 544。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.29(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.46(3H, d, J = 6.3 Hz), 2.78(1H, ddd, J = 4.5 Hz, 4.5 Hz, 15.9 Hz), 2.94-3.10(2H, m), 3.19-3.54(2H, m), 3.64(3H, s),

3.96-3.11(1H, m), 4.28(1H, ddd, J = 4.2 Hz, 13.5 Hz, 13.5 Hz), 4.57(1H, dd, J = 3.3 Hz, 9.9 Hz), 4.91(1H, s), 5.57(1H, brs), 5.70(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.60(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.66(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.89(1H, t, J = 7.2 Hz), 7.08-7.47(6H, m).

參考例 545



532 545

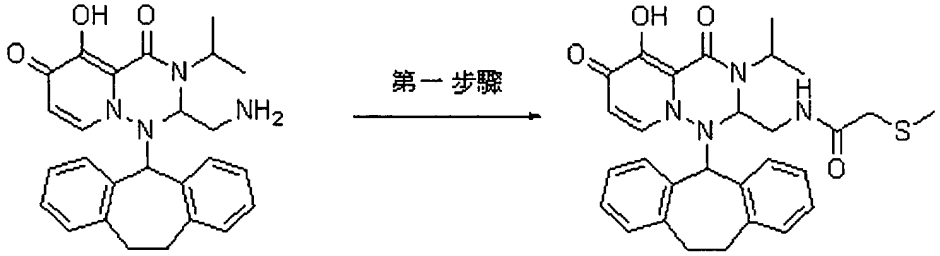
第一步驟

將化合物 532(30mg, 0.0675mmol)及吡啶(16mg, 0.203mmol)之二氯甲烷(1ml)溶液冷卻至 1-3℃，一邊保持於同溫度一邊添加 2-甲氧基乙醯氯(11mg, 0.101mmol)。反應液於同溫度攪拌 30 分鐘後，添加水，以乙酸乙酯萃取 3 次。水洗合併的萃取液 1 次，以硫酸鈉乾燥後，餾除溶媒。獲得的粗生成物以乙酸乙酯-二異丙基醚洗淨而獲得呈固體之 22mg 之化合物 545。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.31(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.49(3H, d, J = 6.9 Hz), 2.77(1H, ddd, J = 4.8 Hz, 4.8 Hz, 14.1 Hz), 2.99-3.11(2H, m), 3.47(3H, s), 3.47-3.55(1H, m), 3.64-3.72(1H, m), 3.77-3.88(2H, m), 4.02-4.11(1H, m), 4.23(1H, ddd, J = 4.2 Hz, 13,8 Hz, 13.8 Hz), 4.47(1H, dd, J = 3.3 Hz, 9.9 Hz), 4.94(1H, s), 5.75(1H, d, J = 7.8 Hz),

6.64(1H, d, J = 9.0 Hz), 6.67(1H, 7.8 Hz), 6.80(1H, brt), 6.91(1H, t, J = 7.5 Hz), 7.08-7.23(5H, m), 7.29-7.36(1H, m).

參考例 546



532 546

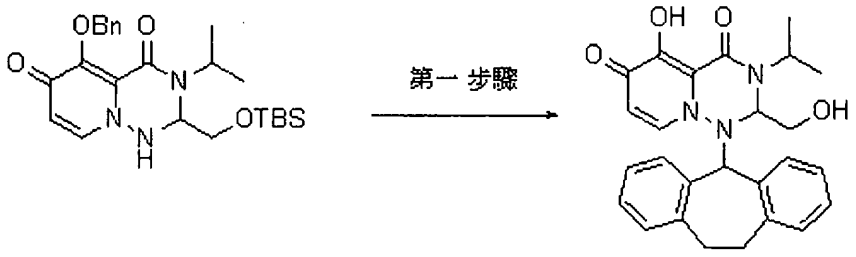
第一步驟

於 2-(甲基硫)乙酸(15.7mg, 0.148mmol)之二甲基甲醯胺(1ml)溶液中，室溫下，添加 EDCI(28.5mg, 0.148mmol)及 1-羥基苯并三唑(11.4mg, 0.0742mmol)，於同溫度攪拌 5 分鐘後，添加化合物 532。室溫下攪拌反應液 1 小時，以甲醇(3ml)稀釋。冷卻溶液至 1-3℃，添加 2N 氫氧化鈉水溶液(1ml)並於同溫度攪拌 30 分鐘後，以 2N 鹽酸(1ml)中和。反應液以乙酸乙酯萃取 3 次，水洗合併的萃取液 1 次，以硫酸鈉乾燥後，餾除溶媒。獲得的粗生成物以乙酸乙酯-二異丙基醚洗淨，獲得呈固體之 15mg 之化合物 546。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.32(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.50(3H, J = 6.6 Hz), 2.11(3, s), 2.79(1H, ddd, J = 4.2 Hz, 4.2 Hz, 14.1 Hz), 2.99-3.16(4H, m), 3.50(1H, ddd, J = 4.5 Hz, 4.5 Hz, 12.9 Hz), 3.68(1H, d, J = 10.2 Hz), 3.97-4.11(1H,m), 4.26(1H, ddd, J = 4.5 Hz, 13.8 Hz, 13.8 Hz), 4.94(3H, s),

5.69(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.63(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.70(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.90(1H, t, J = 6.0 Hz), 7.09(1H, d, J = 7.5 Hz), 7.20-7.25(3H, m), 7.29-7.36(1H, m), 7.36-7.49(1H, m).

參考例 547



547A　　547

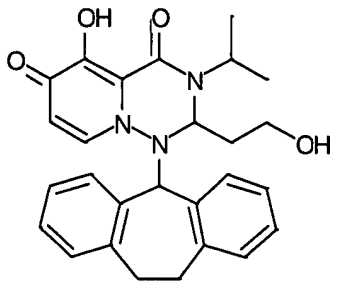
第一步驟

於與參考例 516 同樣之手法所合成的化合物 547A(367mg, 0.812mmol)及二苯并環庚烷醇(205mg, 0.974mmol)之乙酸(3ml)溶液中，室溫下，逐滴添加硫酸(0.6ml)，於同溫度攪拌 30 分鐘。反應液以水稀釋，以乙酸乙酯萃取 3 次。水洗萃取液 1 次，以硫酸鈉乾燥後，餾除溶媒。使獲得的粗生成物溶解於甲醇(3ml)，室溫下，添加 2N 氫氧化鈉水溶液(1ml)並攪拌 30 分鐘。反應液以 2N 鹽酸水溶液(1ml)中和，以乙酸乙酯萃取 3 次。合併的萃取液以硫酸鈉乾燥，餾除溶媒。獲得的粗生成物以乙酸乙酯-二異丙基醚洗淨，獲得呈固體之 75mg 之化合物 547。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.22(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.45(3H, d, J = 6.3 Hz), 2.80(1H, ddd, J = 4.5 Hz, 4.5 Hz, 14.1 Hz), 2.99-3.11(1H, m), 3.53(1H, ddd, J = 3.9 Hz, 3,9 Hz, 17.7

Hz), 3.64(1H, dd, J = 6.9 Hz), 12.3 Hz), 3.82(1H, dd, J = 3.3 Hz, 12.3 Hz), 3.86-3.97(1H, m), 4.34-4.44(2H, m), 4.88(1H, s), 5.35(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.52-6.58(2H, m), 6.82(1H, dt, J = 1.8 Hz, 7.2 Hz), 7.06-7.35(6H, m).

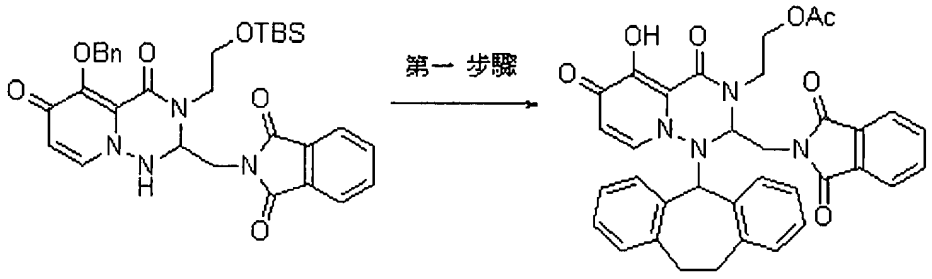
參考例 548



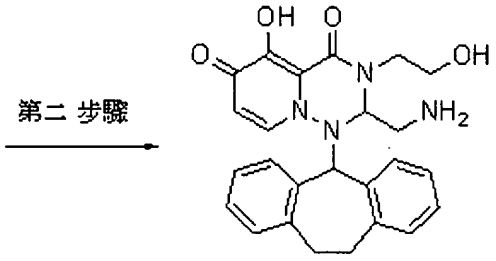
經由與參考例 547 同樣之手法合成化合物 548。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.29(3H, d, J = 6.6 Hz), 1.50(3H, d, J = 6.6 Hz), 1.70-1.81(1H, m), 1.88-2.00(1H, m), 2.85(1H, ddd, J = 4.5 Hz, 4.5 Hz, 14.1 Hz), 2.99-3.11(1H, m), 3.48-3.57(1H, m), 3.68-3.73(2H, m), 3.83-3.92(1H, m), 4.30(1H, ddd, J = 4.2 Hz, 13.8 Hz, 13.8 Hz), 4.54(1H, dd, J = 3.6 Hz, 11.1 Hz), 4.67(1H, s), 5.69(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.62(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.64(1H, d, J = 5.7 Hz), 6.90(1H, t, J = 6.9 Hz), 7.07-7.36(6H, m).

參考例 549



549A　　549B



549

第一步驟

於與參考例 516 同樣之手法合成的化合物 549A(997mg, 1.69mmol)及二苯并環庚烷醇(1.07 g, 5.08mmol)之乙酸(3ml)溶液中，室溫下，逐滴添加硫酸(0.6ml)，於同溫度攪拌 30 分鐘。反應液以水稀釋，以乙酸乙酯萃取 3 次。水洗萃取液 1 次，以硫酸鈉乾燥後，餾除溶媒。獲得的粗生成物以乙酸乙酯-二異丙基醚洗淨，獲得 513mg 之化合物 549B。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.09(3H, s), 2.71(1H, ddd, J = 3.6 Hz, 13.5 Hz, 13.5 Hz), 3.18-3.27(1H, m), 3.42-3.56(2H, m), 3.80(1H, dd, J = 2.7 Hz, 14.1 Hz), 4.03(1H, dd, J = 10.2 Hz, 14.1 Hz), 4.15(1H, ddd, J = 4.2 Hz, 4.2 Hz, 9.3 Hz), 4.32-4.40(1H, m), 4.49-4.53(2H, m), 4.94(1H, s), 5/83(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.63(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.69(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.76(1H, d, J = 6.6 Hz), 6.91(1H, t, J = 7.5

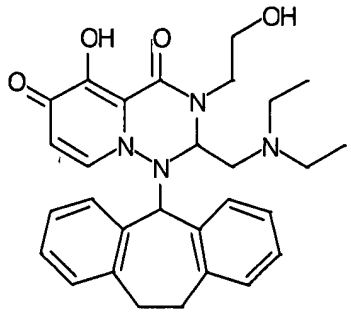
Hz), 7.00(1H, d, J = 8.1 Hz), 7.12-7.17(2H, m), 7.20-7.32(2H, m), 7.82-7.89(4H, m).

第二步驟

於化合物549B(513mg, 0.829mmol)之甲醇(5ml)溶液中添加肼水合物(124.5mg, 2.49mmol)，並回流2小時。冷卻至室溫後，於反應液中添加2N鹽酸(30ml)及乙酸乙酯(30ml)。分液後，有機層以2N鹽酸萃取2次。合併的水層以碳酸氫鈉水中和後，以氯仿-甲醇萃取3次。合併的有機層以硫酸鈉乾燥，餾除溶媒。獲得的粗生成物以乙酸乙酯-二異丙基醚洗淨而獲得135mg之化合物549。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 2.40-2.50(1H, m), 2.72-2.80(1H, m), 2.83-2.98(2H, m), 3.03-3.66(4H, m), 3.79-3.87(1H, m), 4.11(1H, 4.2 Hz), 4.32-4.44(1H, m), 5.12(1H, s), 5.51(1H, 7.5 Hz), 6.69(d, J = 7.5 Hz), 6.84-6.90(1H, m), 7.07-7.24(4H, m), 7.30-7.34(2H, m), 7.39-7.42(1H, m).

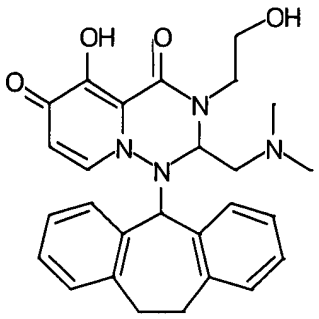
參考例550



自化合物549，依據參考例536，經同樣之手法而合成化合物550。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 0.77(6H, t, 6.9 Hz), 1.99-2.36(3H, m), 2.38-2.56(1H, m), 2.64(1H, dd, J = 3.9 Hz, 14.1 Hz), 2.75 z81H, ddd, J = 4.5 Hz, 4.5 Hz, 14.4 Hz), 2.89-3.00(1H, m), 3.09-3.68(4H, m), 3.74-3.82(1H, m), 4.09(1H, brs), 4.17(1H, dd, J = 3.6 Hz, 8.4 Hz), 5.03(1H, brs), 5.17(1H, s), 5.53(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.73(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.84(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.91(1H, t, J = 7.2 Hz), 7.12-7.26(4H, m), 7.31-7.44(4H, m), 7.45(1H, d, J = 7.2 Hz).

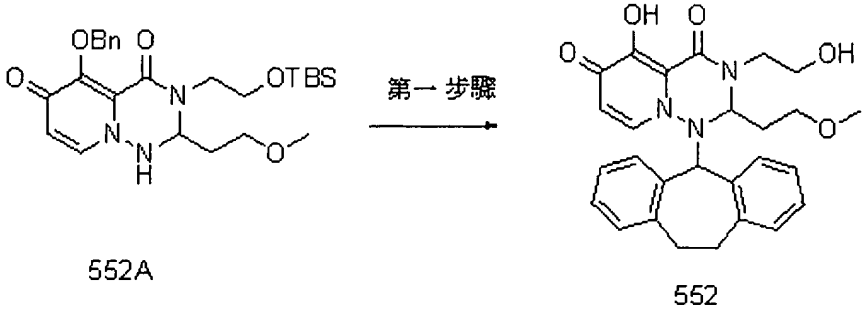
參考例 551



自化合物 549，依據參考例 536，經同樣之手法合成化合物 551。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.99(6H, s), 2.27(1H, brs), 2.51-2.27(3H, m), 3.56-3.70(4H, m), 4.03(2H, brs), 4.36(1H, brs), 4.94(2H, brs), 5.29(1H, brs), 6.54-6.83(3H, m), 7.11-7.33(6H, m).

參考例 552



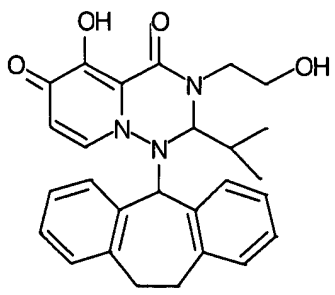
552A　　552

第一步驟

於與參考例 516 同樣之手法合成的化合物 552A(137mg, 0.367mmol)及二苯并環庚烷醇(386mg, 1.83mmol)之乙酸(2ml)溶液中，室溫下，逐滴添加硫酸(0.4ml)，於同溫度攪拌 30 分鐘。反應液以水稀釋，以乙酸乙酯萃取 3 次。水洗萃取液 1 次，以硫酸鈉乾燥後，餾除溶媒。使獲得的粗生成物溶解於甲醇(5ml)，室溫下，添加 2N 氫氧化鈉水溶液(2ml)並攪拌 30 分鐘。反應液以 2N 鹽酸水溶液(2ml)中和，以乙酸乙酯萃取 2 次。合併的萃取液以硫酸鈉乾燥，餾除溶媒。獲得的粗生成物以乙酸乙酯洗淨，獲得 62mg 之化合物 552。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.71-1.82(1H, m), 2.09-2.21(1H, m), 2.82-2.90(1H, m), 3.06(1H, ddd, J = 4.2 Hz, 13.2 Hz, 13.2 Hz), 3.19(3H, s), 3.22-3.43(3H, m), 3.60(1H, ddd, J = 10.5 Hz, 10.5 Hz, 17.4 Hz), 3.79-3.96(3H, m), 4.12-4.21(1H, m), 4.46(1H, dd, J = 3.3 Hz, 10.2 Hz), 4.98(1H, s), 5.89(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.62(1H, d, J = 6.9 Hz), 6.64(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.88-6.93(1H, m), 7.11-7.37(6H, m).

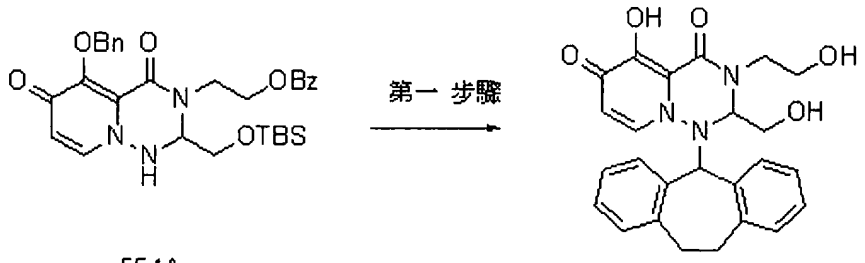
參考例 553



經由與參考例 552 同樣之手法合成化合物 553。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.80(3H, d, J = 6.6 Hz), 0.94(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.94-2.00(1H, m), 2.82-2.90(1H, m), 3.00-3.11(1H, m), 5.31-3.59(2H, m), 3.64-3.74(1H, m), 3.94-4.04(3H, m), 4.25-4.36(1H, m), 5.04(1H, s), 5.87(1H, d, J = 7.2 Hz), 6.65(1H, d, J = 7.2 Hz), 7.12(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.92(1H, t, J = 8.1 Hz), 7.10(1H, d, J = 7.2 Hz), 7.15-7.38(5H, m).

參考例 554



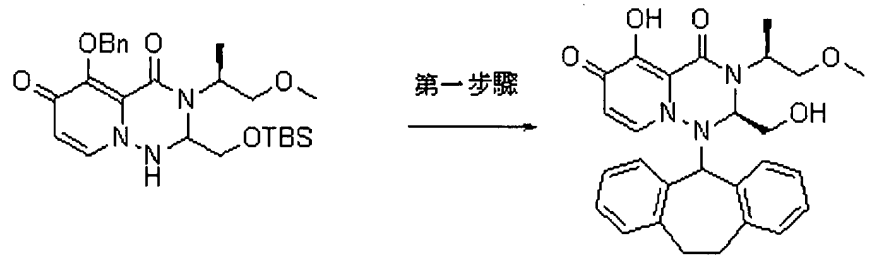
554A　　554

第一步驟

於與參考例 516 同樣手法合成的化合物 554A(100mg, 0.177mmol)及二苯并環庚烷醇(186mg, 0.885mmol)之乙酸(2ml)溶液中，室溫下，逐滴添加硫酸(0.4ml)，於同溫度攪拌 30 分鐘。反應液以水稀釋，以乙酸乙酯萃取 3 次。水洗萃取液 1 次，以硫酸鈉乾燥後，餾除溶媒。使獲得的粗生成物溶解於甲醇(5ml)，室溫下，添加 2N 氫氧化鈉水溶液(2ml)並攪拌 30 分鐘。反應液以檸檬酸水溶液中和，以乙酸乙酯萃取 2 次。合併的萃取液以碳酸氫鈉水洗淨後，以硫酸鈉乾燥，餾除溶媒。獲得的粗生成物以乙酸乙酯洗淨，獲得 24mg 之化合物 554。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.81-2.91(2H, m), 2.98-3.09(1H, m), 3.60-3.75(2H, m), 3.91-4.04(2H, m), 4.08-4.17(2H, m), 4.22-4.33(2H, m), 4.80(1H, s), 5.69(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.48(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.59(1H, d, J = 7.5 Hz), 6.80-6.85(1H, m), 7.13-7.35(6H, m).

參考例 555



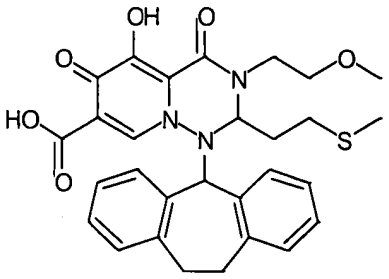
555A　　555

室溫下，於依據參考例 516 所合成的化合物 555A(380mg, 1.11mmol)及二苯并環庚烷醇(1.16 g, 5.52mmol)之乙酸(4ml)溶液中，逐滴添加硫酸(0.8ml)，於同溫度攪拌 30 分鐘。反應液以水稀釋，以乙酸乙酯萃取 3 次。水洗萃取液 1 次，以硫酸鈉乾燥後，餾除溶媒。使獲得的粗生成物溶解於甲醇(5ml)，室溫下，添加 2N 氫氧化鈉水溶液(2ml)並攪拌 30 分鐘。反應液以檸檬酸水溶液中和，以乙酸乙酯萃取 3 次。合併的萃取液以硫酸鈉乾燥，餾除溶媒。於獲得的粗生成物中添加乙酸乙酯-二異丙基醚，過濾析出的殘渣，獲得 22mg 之化合物 555。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.62(3H, d, J=6.9 Hz), 2.81(1H, ddd, J=4.2 Hz, 4.2 Hz, 14.4 Hz), 3.09(1H, ddd, J=4.5 Hz, 13.8 Hz, 13.8 Hz), 3.37(3H, s), 3.37-3.53(2H, m),

3.70(1H, d, J=5.4 Hz), 4.23-4.30(2H, m), 4.33-4.44(1H, m), 4.94(1H, s), 5.70(1H, d, J=7.8 Hz), 6.59(1H, d, J=7.5 Hz), 6.64(1H, d, J=7.8 Hz), 6.88-6.92(1H, m), 7.08-7.37(6H, m).

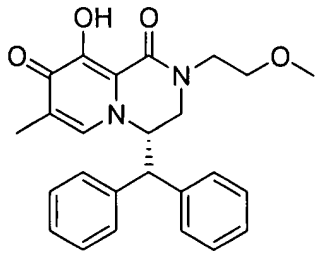
參考例 556



藉由與參考例 65 及參考例 516 同樣之手法，合成化合物 556。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.66-1.78(2H, m), 1.97(3H, s), 2.19-2.31(1H, m), 2.35-2.44(1H, m), 2.49-2.57(1H, m), 2.85-2.93(1H, m), 3.06(1H, J=3.9 Hz, 12.9 Hz, 12.9 Hz), 3.27-3.39(2H, m), 3.34(3H, s), 3.58-3.73(3H, m), 3.96-4.04(1H, m), 4.08-4.18(1H, m), 4.60(1H, dd, J=3.0 Hz, 11.1 Hz), 4.96(1H, s), 6.52(1H, d, J=7.5 Hz), 6.87-6.92(1H, m), 7.18-7.28(4H, m), 7.31-7.40(2H, m), 7.65(1H, s), 12.04(1H, s), 14.33(1H, s).

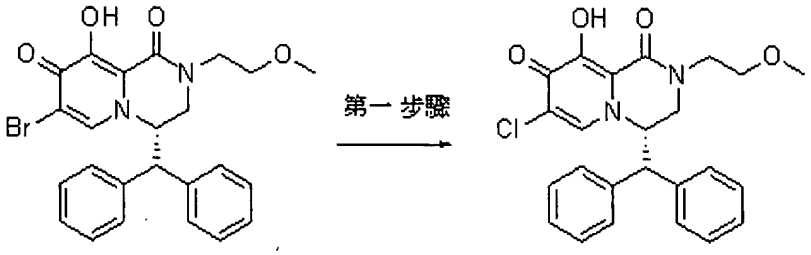
參考例 557



藉由與參考例 149 同樣之手法合成化合物 557。

MS: m/z=419 $[M+H]^+$.

參考例 558

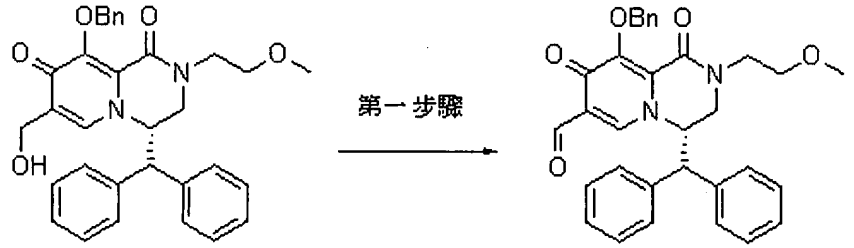


63B　　558

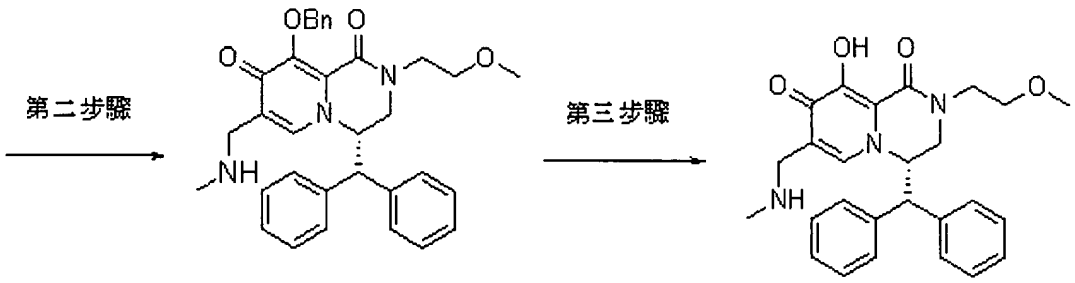
於化合物 63B(68.8mg, 0.120mmol)之 DMSO(2mL)溶液中添加氯化銅(39.2mg, 0.396mmol)，於 110 度攪拌 2 小時，再於 120 度攪拌 1 小時。之後，添加氯化銅(50.0mg, 0.505mmol)，於 200 度攪拌 1 小時。反應液使用 LCMS 分取裝置純化，溶出餾除溶媒，於濃縮殘渣中添加二乙基醚，濾取析出的白色固體。經由以二乙基醚洗淨、乾燥，獲得 20.9mg 之化合物 558。

MS: m/z=439 $[M+H]^+$.

參考例 559



48A　　559B



559C　　559

第一步驟

將化合物 48A(43mg, 0.083mmol)溶解於二氯甲烷(6.0mL)，添加二氧化錳(120mg, 1.38mmol)並於室溫攪拌3小時。反應液以矽藻土過濾後，濃縮濾液，獲得呈淡黃色固體之22.3mg之化合物559B。

^{1}HNMR($CDCl_3$)δ: 3.17(3H, s), 3.41-3.55(4H, m), 3.95-4.07(2H,m), 4.28(1H, d, J=16.1 Hz), 4.53(1H, d, J=11.8 Hz), 5.49(2H, d, J=2.0 Hz), 6.97-7.66(16H, m), 10.07(1H, s).

第二步驟

將化合物 559B(22mg, 0.043mmol)溶解於THF(6.0mL)，添加40%甲胺甲醇溶液(6.5 ul, 0.064mmol)及乙酸(3.7 ul, 0.064mmol)並於室溫攪拌5分鐘。冰冷反應液，添加 $NaBH(OAc)_3$(14mg, 0.064mmol)，於室溫攪拌終夜。於反應液中添加水、氯仿，分離氯仿層。水層以氯仿萃取，於合併的萃取液中添加硫酸鈉、乾燥。餾除溶媒而獲得呈淡黃色固體之24mg之化合物559C。

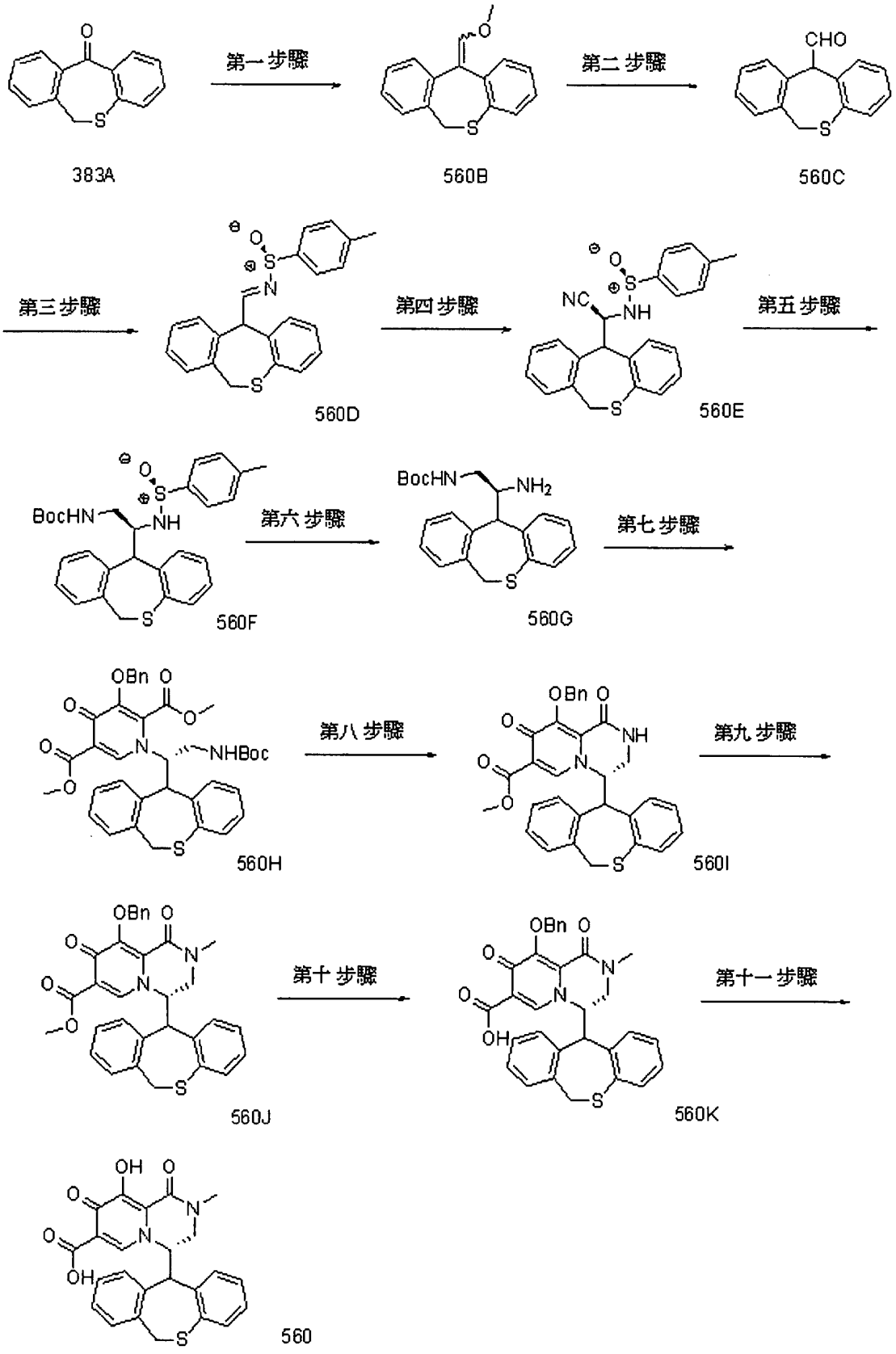
MS: m/z=538 $[M+H]^+$.

第三步驟

經由與參考例1同樣之手法，合成化合物559。

MS: m/z=448 $[M+H]^+$.

參考例 560


第一步驟
第二步驟
第三步驟
第四步驟
第五步驟
第六步驟
第七步驟
第八步驟
第九步驟
第十步驟
第十一步驟
383A
560B
560C
560D
560E
560F
560G
560H
560I
560J
560K
560

第一步驟

將氯化(甲氧基甲基)三苯基鏻(6.73 g, 19.0mmol)之二噁烷(20mL)混合液冷卻至0℃，一邊保持同溫度一邊逐滴添加 1.06 M NaHMDS 之甲苯溶液(18.0ml, 19.0mmol)。反應液於室溫攪拌30分鐘後，添加化合物383A，回流1小時半。將反應液回到室溫，添加水、乙酸乙酯。分離乙酸乙酯層，水層以乙酸乙酯萃取。於合併的萃取液中添加硫酸鈉並乾燥。餾除溶媒，獲得的油狀物交付矽膠管柱層析，以n-己烷-乙酸乙酯(95:5, v/v)溶出、純化。濃縮目的之劃分而獲得呈油狀物之2.22 g之化合物560B。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.68(3H, s), 3.73(3H, s), 4.20(4H, brs), 6.17(1H, s), 6.39(1H, s), 6.96-7.07(6H, m), 7.18-7.32(9H, m), 7.32-7.46(1H, m).

第二步驟

將化合物 560B(1.98 g, 7.78mmol)溶解於二氯甲烷(30mL)，添加70%過氯酸水溶液(8.0ml, 93mmol)並於室溫攪拌終夜。於反應液中添加飽和碳酸鈉水溶液，分離二氯甲烷層。水層以二氯甲烷萃取，於合併的萃取液中添加硫酸鎂並乾燥。餾除溶媒，獲得的油狀物交付矽膠管柱層析，以n-己烷-乙酸乙酯(90:10, v/v)溶出、純化。濃縮目的之劃分而獲得呈油狀物之1.80 g之化合物560C。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.93(1H, d, J=16.1 Hz), 4.06(1H, d, J=16.1 Hz), 4.53(1H, s), 7.11-7.50(8H, m), 9.89(1H, s).

MS: m/z=241 $[M+H]^+$.

第三步驟

於化合物 560C(2.87 g, 11.9mmol)之二氯甲烷(30mL)溶液，室溫下，添加肆異丙氧鈦(17.5mL, 59.7mmol)、(S)-4-甲基苯亞磺酸胺(2.27 g, 14.3mmol)，回流 3 小時半。冰冷反應液，添加冰水(30ml)，於同溫度直接攪拌 1 小時後，使用矽藻土過濾析出的固體。獲得的濾液以二氯甲烷萃取，於合併的萃取液中添加硫酸鎂、乾燥。餾除溶媒，獲得的油狀物交付矽膠管柱層析，以 n-己烷-乙酸乙酯(70:30, v/v)溶出、純化。濃縮目的之劃分而獲得呈黃色固體之 3.16 g 之化合物 560D。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.39(6H, s), 3.60(1H, d, J=15.2 Hz), 3.68(1H, d, J=14.9 Hz), 3.97(1H, d, J=15.0 Hz), 4.07(1H, d, J=15.0 Hz), 4.90(1H, d, J=2.7 Hz), 4.92(1H, d, J=2.9 Hz), 7.08-7.26(20H, m), 7.46-7.51(4H, m), 8.62(1H, d, J=2.8 Hz), 8.65(1H, d, J=2.7 Hz).

MS: m/z=378 $[M+H]^+$.

第四步驟

將 1M 氯基二乙基鋁甲苯溶液(16.7mL, 16.7mmol)之 THF(30mL)懸浮液冷卻至 0 度，添加 2-丙醇(1.29mL, 16.7mmol)後，直接保持於同溫度並攪拌 1 小時。之後，將反應液冷卻至-60 度，逐滴添加化合物 560D(3.16 g, 8.37mmol)之 THF(12mL)溶液，直接保持於同溫度並攪拌 15 分鐘後，使升溫至室溫、攪拌終夜。冰冷反應液，添加飽和氯化銨水溶液，於室溫攪拌 1 小時半後，使用矽藻土過濾析出的固體，以二氯甲烷洗淨。分離濾液之二

氯甲烷層，水層以二氯甲烷萃取後，於合併的萃取液中添加硫酸鈉、乾燥。餾除溶媒，獲得的油狀物交付矽膠管柱層析，以氯仿-甲醇(97:3, v/v)溶出、純化。濃縮目的之劃，獲得呈白色固體之 1.88 g 之化合物 560E。

MS: m/z=427 $[M+Na]^+$.

第五步驟

將化合物 560E(235mg, 0.581mmol)之甲醇(4mL)溶液冷卻至 0 度，添加氯化鈷(II)六水合物(55.3mg, 0.232mmol)，於室溫攪拌 30 分鐘。之後，冰冷反應液，逐滴添加氫化硼鈉(88mg, 2.3mmol)之 DMF(4mL)溶液，直接於此溫度攪拌 5 分鐘後，於室溫攪拌 1 小時。其次，添加 Boc_2O(0.674mL, 2.90mmol)，攪拌 30 分鐘。於反應液中添加水，以乙酸乙酯萃取，於合併的萃取液中添加硫酸鈉、乾燥。餾除溶媒，獲得的油狀物交付矽膠管柱層析，以氯仿-甲醇(98:2, v/v)溶出。濃縮目的之劃分，獲得化合物 560F 之粗生成物(211mg)。

MS: m/z=509 $[M+Na]^+$.

第六步驟

於化合物 560F 之粗生成物(211mg)之甲醇(6mL)溶液中添加 TFA(0.128mL, 1.66mmol)，並於室溫攪拌 2.5 小時。於反應液中添加三乙基胺(0.230mL, 1.66mmol)，餾除溶媒，不純化獲得的化合物 560G 之粗生成物而使用於下一反應。

MS: m/z=371 $[M+H]^+$.

第七步驟

於化合物560G之粗生成物之甲苯(4mL)溶液，添加3-(苄氧基)-4-側氧基-4H-哌喃-2,5-二甲酸二甲酯(132mg, 0.416mmol)，並回流1小時半。反應液交付矽膠管柱層析，以氯仿-甲醇(100:0→90:10, v/v)溶出。濃縮目的之劃分，獲得化合物560H之粗生成物(287mg)。

MS: m/z=671 $[M+H]^+$.

第八步驟

於第七步驟獲得的化合物560H之粗生成物中添加4N鹽酸乙酸乙酯溶液(3mL)，並於室溫攪拌30分鐘。餾除溶媒，於獲得的濃縮殘渣中添加THF(2mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液(2mL)，於室溫攪拌45分鐘。於反應液中添加水，以氯仿萃取，於合併的萃取液中添加硫酸鈉、乾燥。餾除溶媒，獲得的油狀物交付矽膠管柱層析，以氯仿-甲醇(100:0→94:6, v/v)溶出。濃縮目的之劃分而獲得呈黃色固體之27mg之化合物560I。

MS: m/z=539 $[M+H]^+$.

第九步驟

將化合物560I(27mg, 0.050mmol)溶解於DMF(2mL)，添加碳酸銫(82mg, 0.25mmol)及碘甲烷(0.010mL, 0.16mmol)，於室溫攪拌1小時半。於反應液中添加水，以乙酸乙酯萃取，於合併的萃取液中添加硫酸鈉、乾燥。餾除溶媒，獲得的油狀物交付矽膠管柱層析，以氯仿-甲醇(100:0→94:6, v/v)溶出。濃縮目的之劃分，獲得化合物560J之粗生成物。

MS: m/z=553 $[M+H]^+$.

第十步驟

於第九步驟獲得的化合物 560J 之粗生成物之 EtOH(2mL)溶液，添加 2N NaOH(1mL)，並於室溫攪拌 40 分鐘。於反應液中添加 2N HCl 水溶液，以乙酸乙酯萃取，於合併的萃取液中添加硫酸鈉、乾燥。餾除溶媒而獲得呈白色油之 17mg 之化合物 560K。

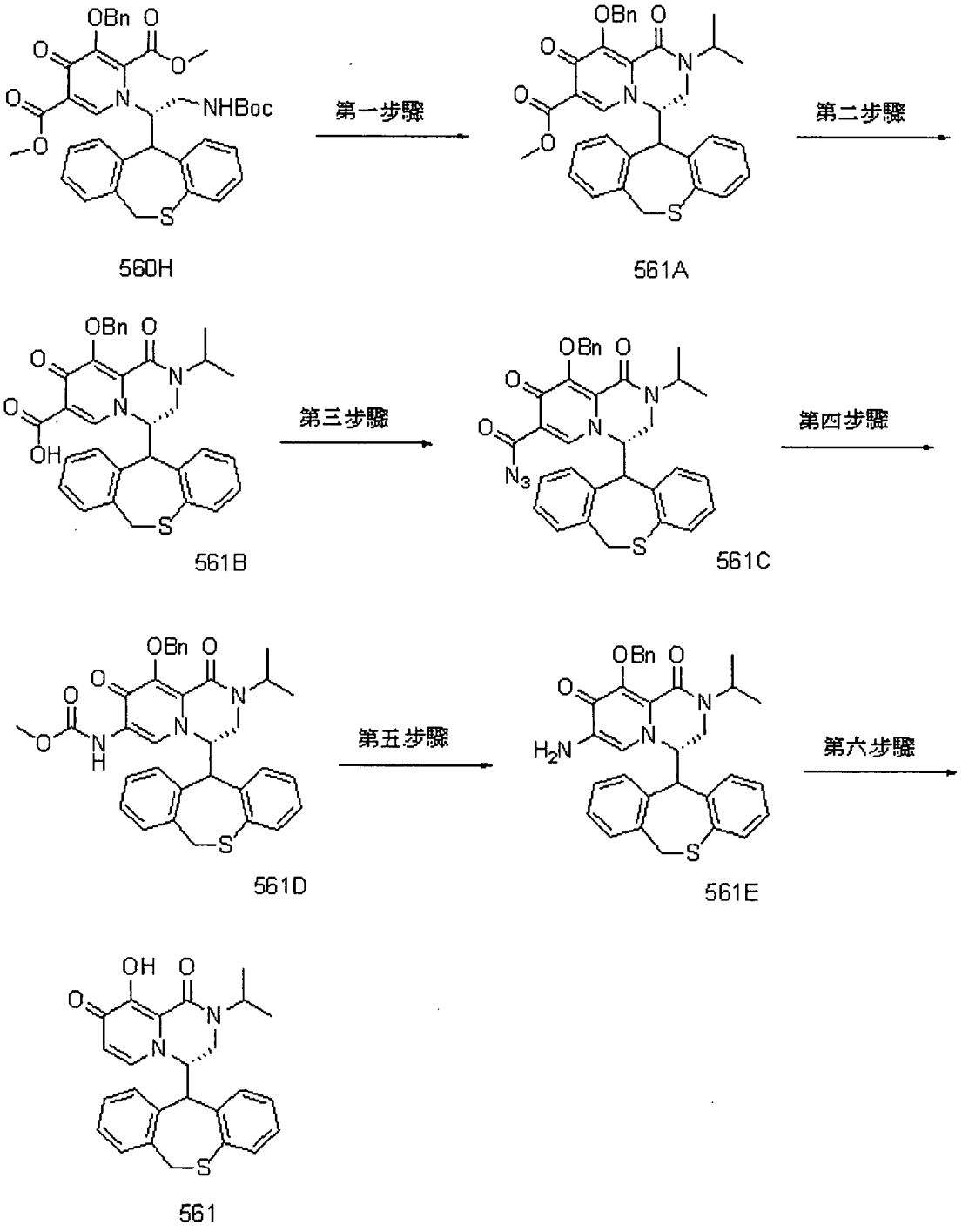
MS: m/z=539 $[M+H]^+$.

第十一步驟

於化合物 560K(17mg, 0.032mmol)中添加 TFA(2.0mL)，於室溫攪拌 35 分鐘。將反應液作甲苯共沸，於獲得的濃縮殘渣中添加異丙基醚，濾取析出的固體、洗淨後，獲得呈桃色固體之 7.1mg 之化合物 560。

MS: m/z=449 $[M+H]^+$.

參考例 561



第一步驟

於化合物 560H 之粗生成物(433mg)中添加 4N 鹽酸乙酸乙酯溶液(3mL)並於室溫攪拌 1 小時。餾除溶媒，獲得的殘渣之 THF(2mL)溶液中添加丙酮(2mL)，並於室溫

攪拌 20 分鐘後，添加 $NaBH(OAc)_3$(70mg, 0.32mmol)，於室溫攪拌 1 小時半。之後，於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液(3mL)，於室溫攪拌終夜。於反應液中添加水，以氯仿萃取，於合併的萃取液中添加硫酸鈉、乾燥。餾除溶媒，獲得的油狀物交付矽膠管柱層析，以氯仿-甲醇(100:0→94:6, v/v)溶出。濃縮目的之劃分而獲得化合物 561A 之粗生成物(79mg)。

MS: m/z=581 $[M+H]^+$.

第二步驟

於化合物 561A 之粗生成物(79mg)之 EtOH(4mL)溶液中加入 2N NaOH(2mL)，於室溫攪拌 1 小時。於反應液中添加 2N HCl 水溶液，以乙酸乙酯萃取，於合併的萃取液中添加硫酸鈉、乾燥。餾除溶媒，獲得的油狀物交付矽膠管柱層析，以氯仿-甲醇(100:0→94:6, v/v)溶出。濃縮目的之劃分而獲得化合物 561B(53mg)。

MS: m/z=567 $[M+H]^+$.

第三步驟

將化合物 561B (53mg, 0.093mmol)之 DMF(2mL)溶液冷卻至 0 度，添加三乙基胺(0.039mL, 0.28mmol)及氯甲酸乙酯(0.018mL, 0.187mmol)後，於室溫攪拌 10 分鐘。之後，將反應液冷卻至 0 度，添加疊氮化鈉(18mg, 0.28mmol)，並保持於同溫度直接攪拌 50 分鐘。於反應液中添加水，以二氯甲烷萃取後，濃縮合併的萃取液，獲得化合物 561C 之粗生成物。

MS: m/z=592 $[M+H]^+$.

第四步驟

將化合物 561C 之粗生成物(55mg)溶解於甲醇(2mL)，於 50℃攪拌 1 小時。反應液交付矽膠管柱層析，以氯仿-甲醇(100:0→94:6, v/v)溶出。濃縮目的之劃分而獲得化合物 561D 之粗生成物(43mg)。

MS: m/z=596 $[M+H]^+$.

第五步驟

於化合物 561D 之粗生成物(43mg)之 EtOH(2mL)溶液中添加 2N NaOH(4mL)，並於 60 度攪拌 1 小時。餾除溶媒，添加水，以乙酸乙酯萃取後，於合併的萃取液中添加硫酸鈉、乾燥。餾除溶媒，獲得的油狀物交付胺基管柱層析純化，以氯仿-甲醇(100:0→80:20, v/v)溶出。濃縮目的之劃分，獲得呈淡黃色固體之 16mg 之化合物 561E。

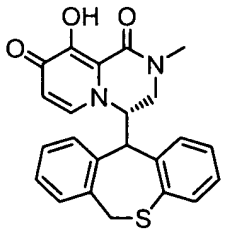
MS: m/z=538 $[M+H]^+$.

第六步驟

將化合物 561E(16mg, 0.029mmol)溶解於 EtOH(1mL)及 48%四氟硼酸水溶液(1mL)，冷卻反應液至 0 度並添加亞硝酸鈉(15mg, 0.22mmol)後，保持於同溫度直接攪拌 1 小時半，再於室溫攪拌 2 小時半。於反應液中添加水，以氯仿萃取後，於合併的萃取液中添加硫酸鈉、乾燥。餾除溶媒，於獲得的濃縮殘渣中添加乙酸乙酯及異丙基醚，濾取析出的固體、洗淨後，獲得呈白色固體之 5mg 之化合物 561。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.96(3H, d, J=6.9 Hz), 1.17(3H, d, J=6.8 Hz), 3.37(1H, d, J=13.3 Hz), 3.88(1H, dd, J=13.4, 4.3 Hz), 3.99(1H, d, J=14.9 Hz), 4.08(1H, d, J=11.3 Hz), 4.52(1H, d, J=14.9 Hz), 4.81-4.90(1H, m), 5.67(1H, dd, J=11.3, 3.1 Hz), 5.94(1H, d, J=7.4 Hz), 6.59(1H, d, J=6.4 Hz), 6.72(1H, d, J=7.3 Hz), 6.86(1H, t, J=7.1 Hz), 7.09(1H, t, J=7.6 Hz), 7.16-7.31(5H, m).

參考例 562

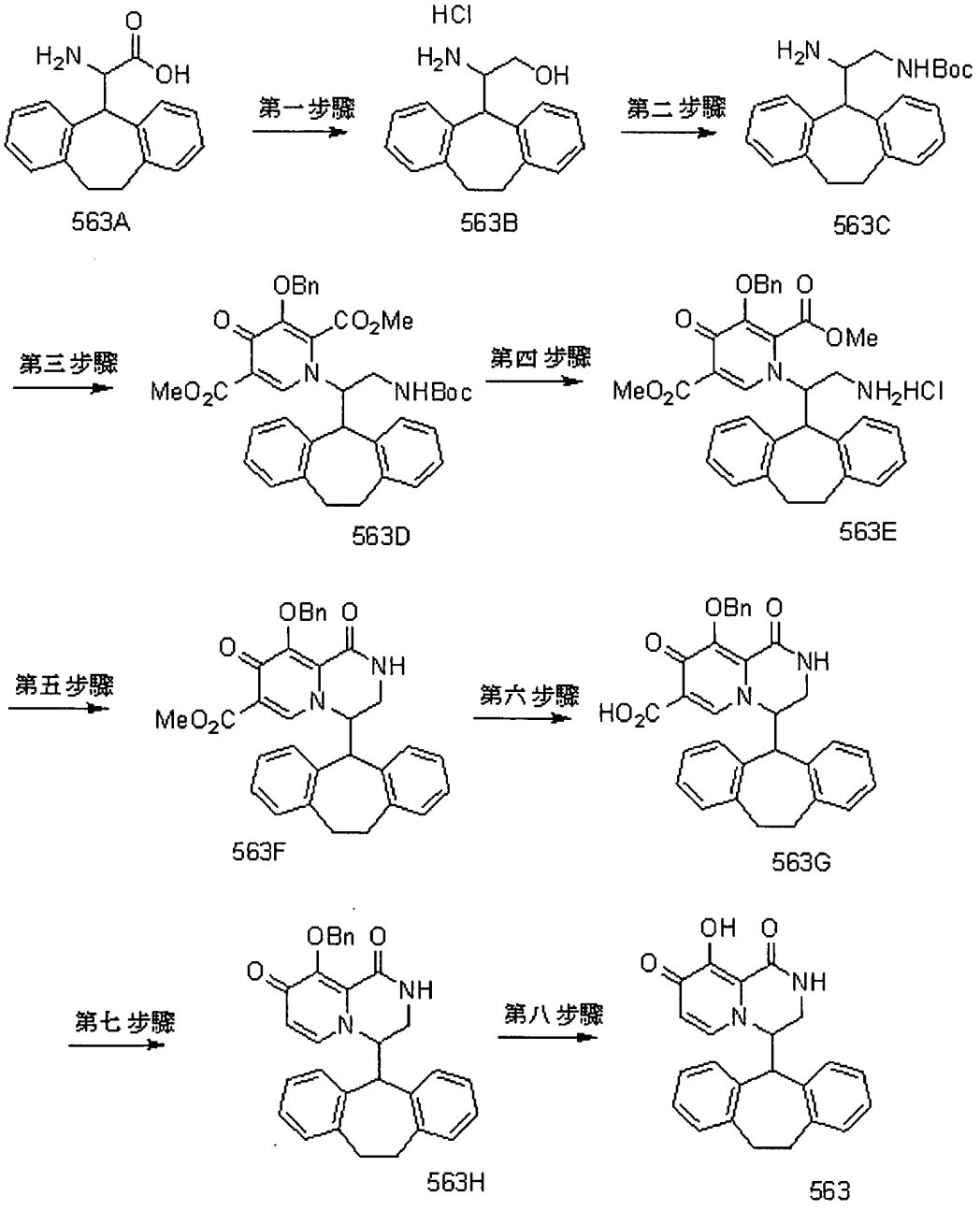


經由與參考例 561 同樣之手法合成化合物 562。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.07(3H, s), 3.21(1H, d, J=12.3 Hz), 4.00-4.31(4H, m), 5.78(1H, d, J=10.5 Hz), 5.94(1H, d, J=7.4 Hz), 6.54(1H, d, J=7.3 Hz), 6.69(1H, d, J=7.5 Hz), 6.98(1H, t, J=7.6 Hz), 7.14-7.41(6H, m).

MS: m/z=405 $[M+H]^+$.

參考例 563



第一步驟

將化合物 563A(Tetrahedron Letters, 34, 953-956, 1993, 41.1 g, 154mmol)溶解於 THF(300mL)，於室溫緩慢添加 1M BH_3-THF(770mL)，攪拌 18 小時。緩慢添加 3N 鹽酸水溶液(513mL)並回流 1 小時，未純化而用於下一步驟。

LC-MS: m/z=254 $[M+H]^+$.

第二步驟

使用含化合物 563B 的溶液，依據參考例 12 合成化合物 563C。

LC-MS: m/z=353 $[M+H]^+$.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6): 1.40(9H, s), 2.65-2.72(1H, m), 2.86-2.92(3H, m), 3.47-3.56(3H, m), 3.56-3.69(1H, m), 6.63(1H, s), 7.11-7.26(8H, m).

第三步驟

將化合物 563C(2.16 g, 6.79mmol)及 3-(苄氧基)-4-側氧基-4H-哌喃-2,5-二甲酸二甲酯(2.38 g, 6.75mmol)之甲苯(30mL)溶液於 100℃攪拌 4 小時。減壓下餾除反應液，未純化所獲得的化合物 563D 之粗生成物而使用於下一反應。

MS: m/z=653.05 $[M+H]^+$.

第四步驟

於化合物 563D 之粗生成物之乙酸乙酯(20mL)溶液中，於室溫添加氯化氫(4N 乙酸乙酯溶液, 20mL)，攪拌 30 分鐘。減壓下餾除反應液，未純所獲得的化合物 563E 之粗生成物而使用於下一反應。

MS: m/z=553.05 $[M+H]^+$.

第五步驟

於化合物 563E 之粗生成物之四氫呋喃(40mL)溶液中，於室溫添加飽和碳酸氫鈉水(5mL)，攪拌並 16 小時。於反應液中添加水(50mL)，以氯仿萃取 3 次。合併萃取液並以硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒所獲得的殘渣中添

加二乙基醚及氯仿，使粉末化，獲得呈白色固體之化合物 563F(2.90 g, 70.2 %)。

MS: m/z=521.05 $[M+H]^+$.

第六步驟

於化合物 563F(523mg, 1.01mmol)之甲醇(7.5mL)懸浮液中，於室溫添加氫氧化鈉水溶液(2M, 1.5mL)，攪拌3小時。於室溫，於反應液中添加鹽酸(2N, 1.5mL)及水(3mL)後，於0℃攪拌15分鐘。濾取析出的固體後，以水及二乙基醚洗淨，獲得呈白色固體之化合物 563G(418mg, 82.0 %)。

MS: m/z=507.00 $[M+H]^+$.

第七步驟

將化合物 563G(107mg, 0.211mmol)之二苯基醚(5mL)懸浮液於微波照射下，於240℃攪拌1小時。反應液以矽膠管柱層析純化(甲醇/氯仿=0 % → 5 %)，獲得呈白色固體之化合物 563H(64.4mg, 65.9 %)。

MS: m/z=463.05 $[M+H]^+$.

第八步驟

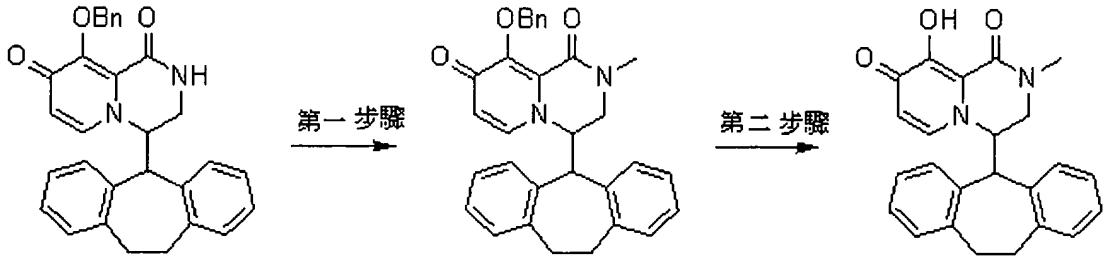
將化合物 563H(64.4mg, 0.139mmol)之甲醇(30mL)溶液，通過 10%Pd-C CatCart(H-cube, Full-H_2 mode, 25℃)3小時進行氫化。減壓下餾除反應液，於所獲得的殘渣中添加乙酸乙酯及甲醇，使粉末化，獲得呈灰白色固體之化合物 563(31.1mg, 60.0 %)。

^{1}HNMR(DMSO-d_6)δ: 2.50 - 3.03(3H, m), 3.50 - 3.72(3H, m), 4.29(1H, d, J=11.4 Hz), 5.12(1H, m),

5.69(1H, d, J=7.2 Hz), 6.50(1H, d, J=7.7Hz), 6.75(1H, d, J=7.7 Hz), 6.84(1H, m), 7.14 - 7.30(6H, m), 9.16(1H, d, J=4.8 Hz).

MS: m/z=372.90 $[M+H]^+$.

參考例 564



563H　　564A　　564

第一步驟

於化合物 563H(64.2mg, 0.139mmol)及碳酸銫(220mg, 0.675mmol)之二甲基甲醯胺(2mL)懸浮液中，於室溫添加碘甲烷(0.0430mL, 0.688mmol)，攪拌 3 小時。於室溫，於反應液中添加水(10mL)，以乙酸乙酯(30mL)萃取。有機層以水(10mL)及飽和食鹽水(10mL)洗淨後，以硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒所獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化(甲醇/氯仿=2.5 % → 10 %)，獲得呈無色膠狀物之化合物 564A(56.0mg, 85.0 %)。

MS: m/z=477.00 $[M+H]^+$.

第二步驟

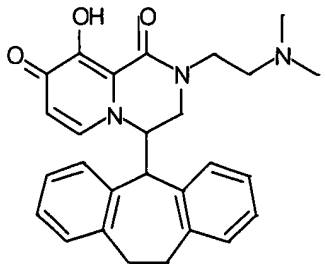
將化合物 564A(56.0mg, 0.118mmol)之甲醇(10mL)、乙酸乙酯(5mL)、四氫呋喃(5mL)溶液通過 10%Pd-C CatCart(H-cube, Full-H_2 mode, 25 ℃)75 分鐘進行氫化。減壓下餾除反應液，所獲得的殘渣中添加乙酸

乙酯及甲醇使粉末化，獲得獲得呈灰白色固體之化合物564(22.0mg, 48.4 %)。

^{1}HNMR(DMSO-d_6)δ: 2.86 - 2.98(6H, m), 3.51 - 3.58(2H, m), 3.94(1H, m), 4.30(1H, d, J=11.1 Hz), 5.19(1H, d, J=10.2 Hz), 5.79(1H, d, J=6.9 Hz), 6.49(1H, d, J=7.4 Hz), 6.74(1H, d, J=7.4 Hz), 6.85(1H, m), 7.14(2H, m), 7.25(4H, m), 12.50(1H, brs).

MS: m/z=387.05 $[M+H]^+$.

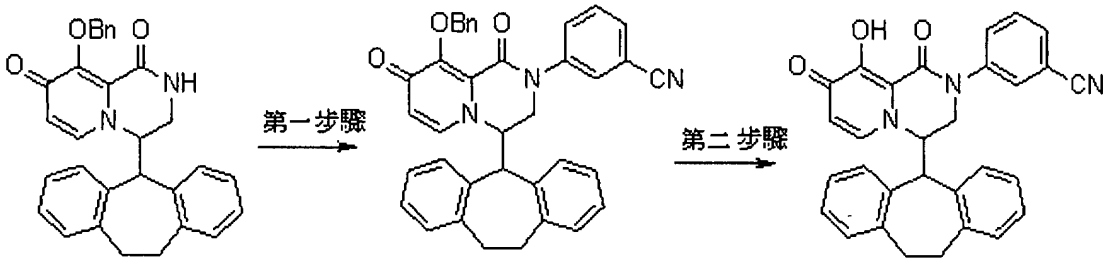
參考例 565



經由與參考例 564 同樣之手法合成化合物 565。

MS: m/z=443.95 $[M+H]^+$.

參考例 566



第一步驟

將化合物 563H(75.4mg, 0.163mmol)、3-碘苯甲腈(124mg, 0.541mmol)、碘化銅(I)(33.2mg, 0.174mmol)、碳酸鉀(74.7mg, 0.540mmol)及 N,N'-二甲基伸乙基二胺

(0.0200ml, 0.186mmol)之二甲基甲醯胺(2mL)懸浮液於微波照射下，140℃攪拌2小時。於反應液中，於室溫添加水(10mL)及鹽酸(2 M, 2mL)，以乙酸乙酯萃取。萃取液以矽藻土過濾，濾液以水(10mL x 2)及飽和食鹽水(10mL)洗淨後，以硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，未純化所獲得的化合物566A之粗生成物而用於下一反應。

MS: m/z=564.05 $[M+H]^+$.

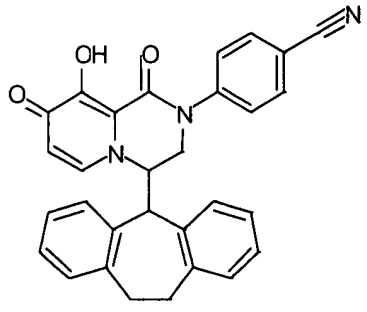
第二步驟

於第一步驟獲得的化合物566A之粗生成物之二氯甲烷(10mL)溶液中，於室溫添加三氟乙酸(2mL)，並攪拌1小時。減壓下濃縮反應液，獲得的殘渣以預備LCMS純化，獲得呈黃色固體之化合物566(30.3mg, 39.3 %)。

^{1}HNMR(DMSO-d_6)δ: 2.81 - 2.94(2H, m), 3.38 - 3.58(2H, m), 4.54(1H, d, J=10.5 Hz), 4.64(1H, d, J=10.5 Hz), 5.35(1H, d, J=10.5 Hz), 5.76(1H, m), 6.66 - 6.71(3H, m), 6.90(1H, m), 7.06 - 7.15(6H, m), 7.76(2H, m), 7.90(2H, m).

MS: m/z=473.90 $[M+H]^+$.

參考例567

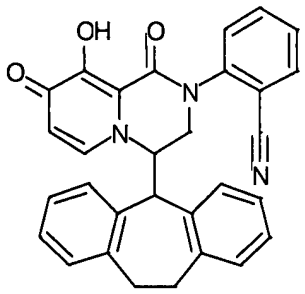


經由與參考例 566 同樣之手法合成化合物 567。

^{1}HNMR(DMSO-d_6)δ: 2.80 - 3.00(2H, m), 3.40 - 3.70(2H, m), 4.52(1H, m), 4.64(1H, m), 5.38(1H, m), 5.76(1H, m), 6.60 - 7.20(10H, m), 7.60 - 7.90(3H, m), 8.11(1H, m).

MS: m/z=474.00 $[M+H]^+$.

參考例 568

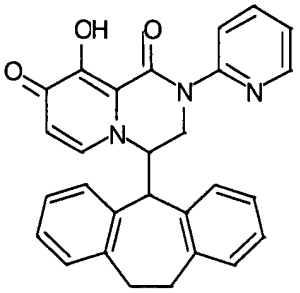


經由與參考例 566 同樣之手法合成化合物 568。

^{1}HNMR(DMSO-d_6)δ: 2.87 - 2.96(2H, m), 3.34 - 3.73(2H, m), 4.64(2H, m), 5.33(1H, m), 5.71(1H, d, J=7.2 Hz), 6.61(1H, d, J=7.8 Hz), 6.87 - 6.95(3H, m), 7.00 - 7.27(6H, m), 7.62(2H, m), 7.86(1H, m), 8.07(1H, m).

MS: m/z=474.00 $[M+H]^+$.

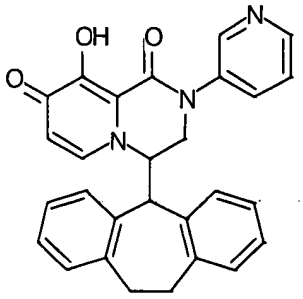
參考例 569



經由與參考例 566 同樣之手法合成化合物 569。

MS: m/z=449.95 $[M+H]^+$.

參考例 570

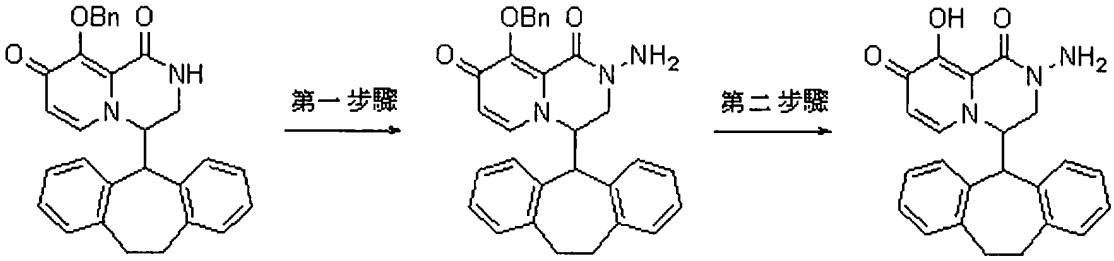


經由與參考例 566 同樣之手法合成化合物 570。

^{1}HNMR(DMSO-d_6)δ: 2.83 - 2.97(3H, m), 3.16 - 3.62(2H, m), 3.56(1H, m), 3.66(1H, d, J=11.1 Hz), 5.35(1H, d, J=11.1 Hz), 5.73(1H, d, J=7.4 Hz), 6.68(1H, d, J=7.4 Hz), 6.92(1H, m), 7.06 - 7.21(5H, m), 7.49(1H, m), 7.97(1H, d, J=8.4 Hz), 8.14(1H, s), 8.50(1H, d, J=3.6 Hz), 8.81(1H, d, J=2.1 Hz).

MS: m/z=449.95 $[M+H]^+$.

參考例 571



563H　　571A　　571

第一步驟

於化合物 563H (50.0mg, 0.108mmol)之 DMF(1mL)溶液中添加碳酸銫(176mg, 0.540mmol)，並於室溫下攪拌 10 分鐘。於反應液中添加 O-(2,4-二硝基苯基)羥基胺(64.6mg, 0.324mmol)，室溫下，攪拌 9 小時。於反應液中添加氯仿，以水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。餾除溶媒，

獲得的油狀物交付矽膠管柱層析純化。首先以氯仿溶出，其次以氯仿-甲醇(98:2, v/v)溶出。濃縮目的之劃分而獲得呈非晶形之 28.3mg 之化合物 571A。

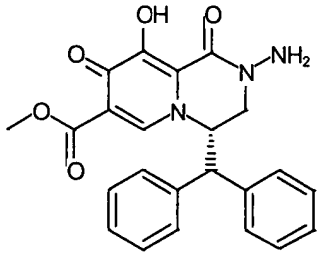
MS: m/z=478 $[M+H]^+$.

第二步驟

將化合物 571A(27.0 g, 0.057mmol)溶解於 THF-甲醇(1mL, 1:1, v/v)溶液，添加 10%鈀碳(15.0mg)並於室溫氫氣環境下攪拌 2 小時。以氯仿稀釋後，以矽藻土過濾除去不溶物。減壓下濃縮濾液後，殘留物以二氯甲烷-醚固化而獲得 12.0mg 之化合物 571。

MS: m/z=388 $[M+H]^+$.

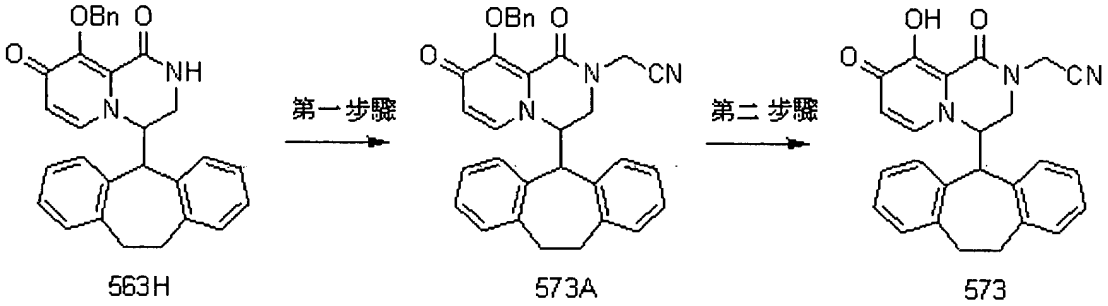
參考例 572



使用化合物 12H 並依據參考例 571，藉由同樣之手法合成化合物 572。

MS: m/z=420 $[M+H]^+$.

參考例 573



第一步驟

於化合物 563H(83.2mg, 0.160mmol)之二甲基甲醯胺(1.5mL)溶液中，冰冷下，添加氫化鈉(60 %, 13.2mg, 0.330mmol)，攪拌 30 分鐘後，添加秀乙腈(0.0190mL, 0.270mmol)，於室溫攪拌 1 小時。於反應液中添加氯化氨水溶液(10 %, 3mL)，以乙酸乙酯萃取。有機層以水(10mL)及飽和食鹽水(10mL)洗淨後，以硫酸鈉乾燥。未純化減壓下餾除溶媒所獲得的化合物 573A 之粗生成物並使用下一反應。

MS: m/z=502.00 $[M+H]^+$.

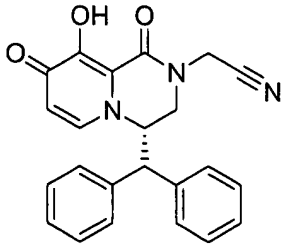
第二步驟

於第一步驟獲得的化合物 573A 之粗生成物及碘化鈉(111mg, 0.741mmol)之乙腈(4mL)懸浮液中，於室溫添加氯三甲基矽烷(0.0920mL, 0.720mmol)，攪拌 24 小時。於反應液中添加亞硫酸氫鈉水溶液(10%, 10mL)後，以氯仿萃取。合併萃取液並以硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮溶媒，所獲得的殘渣以預備 LCMS 純化，獲得呈灰白色固體之化合物 573(22.0mg, 29.7 %)。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 2.86 - 2.95(2H, m), 3.45 - 3.63(2H, m), 4.01(1H, m), 4.30(1H, d, J=10.8 Hz), 4.35(1H, d, J=17.4 Hz), 4.74(1H, d, J=17.4 Hz), 5.20(1H, m), 5.66(1H, d, J=7.5 Hz), 6.52(1H, d, J=7.8 Hz), 6.73(1H, d, J=7.5 Hz), 6.83(1H, m), 7.11 - 7.28(6H, m).

MS: m/z=502.00 $[M+H]^+$.

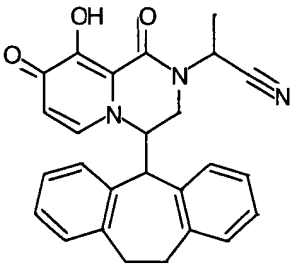
參考例 574



經由與參考例 573 同樣之手法合成化合物 574。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 4.16(1H, dd, J=13.26, 3.53 Hz), 4.36(1H, d, J=11.58 Hz), 4.52(2H, dd, J=20.73, 17.54 Hz), 5.44(1H, d, J=11.41 Hz), 5.65(1H, d, J=7.39 Hz), 6.99(1H, d, J=7.55 Hz), 7.11-7.32(6H, m), 7.36-7.45(2H, m), 7.58(2H, d, J=7.39 Hz).

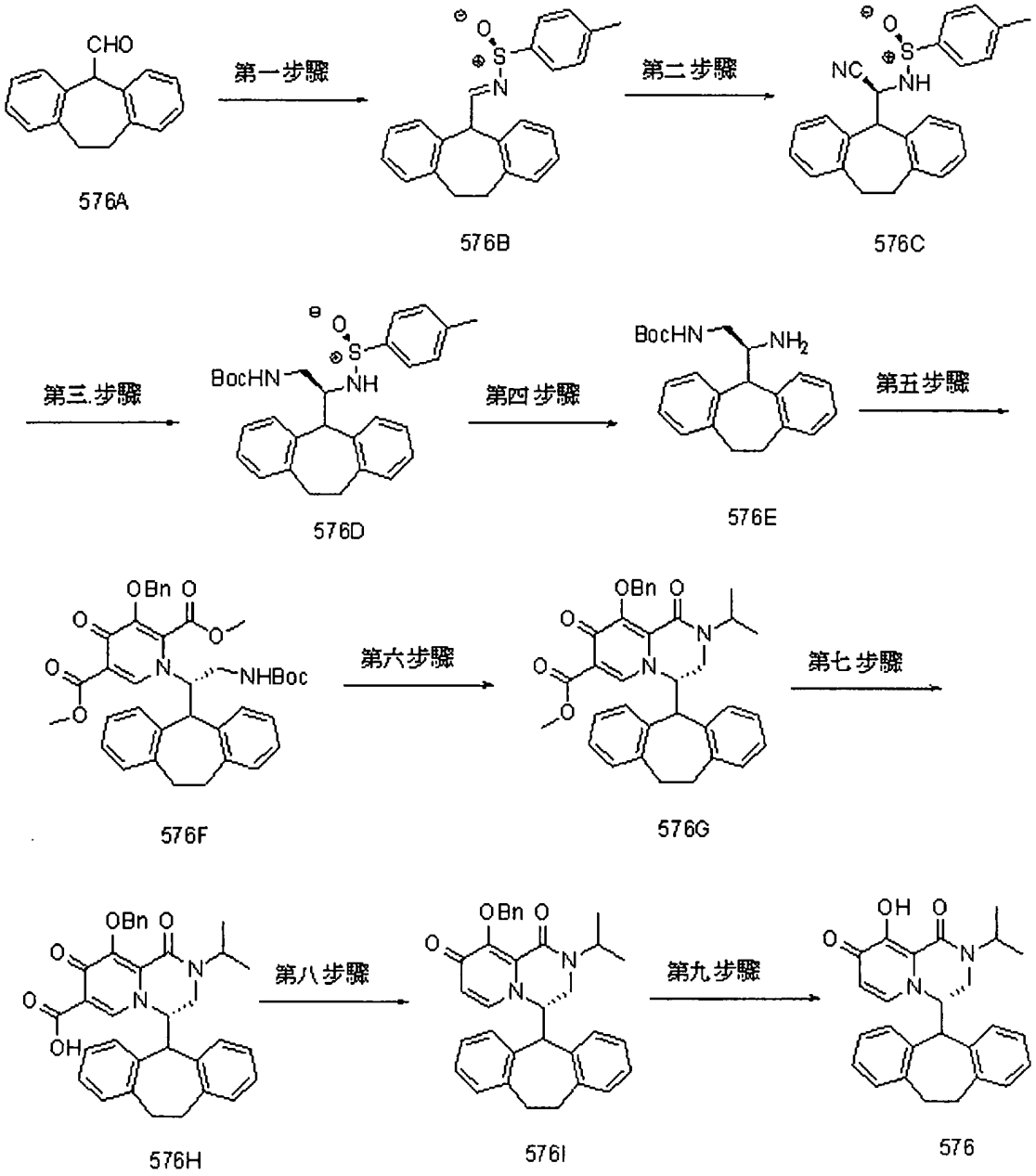
參考例 575



經由與參考例 573 同樣之手法合成化合物 575。

MS: m/z=425.95 $[M+H]^+$.

參考例 576



第一步驟

於化合物 576A(Bioorg. Med. Chem., 2003, 11, 197-206)(2.26 g, 10.2mmol)之二氯甲烷(30mL)溶液中，室溫下，添加肆異丙氧鈦(10.0mL, 33.1mmol)、(S)-4-甲基苯亞磺酸胺(1.29 g, 8.13mmol)，回流 2 小時。冰冷反應液，添加冰水(40ml)，於同溫度直接攪拌 1 小時後，

使用矽藻土過濾析出的固體。獲得的濾液以二氯甲烷萃取，於合併的萃取液中添加硫酸鎂、乾燥。餾除溶媒，獲得的油狀物交付矽膠管柱層析，以 n-己烷-乙酸乙酯(100:0→70:30, v/v)溶出、純化。濃縮目的之劃分而獲得呈黃色固體之 1.35 g 之化合物 576B。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.32(3H, s), 2.72-2.85(2H, m), 3.03-3.16(2H, m), 4.89(1H, d, J=3.5 Hz), 7.09-7.25(10H, m), 7.39-7.42(2H, m), 8.49(1H, d, J=3.6Hz).

MS: m/z=360 $[M+H]^+$.

第二步驟

將 1M 氰基二乙基鋁甲苯溶液(7.51mL, 7.51mmol)之 THF(20mL)溶液冷卻至 0 度，添加 2-丙醇(0.579mL, 7.51mmol)後，保持於同溫度，攪拌 1 小時。之後，將反應液冷卻至-60 度，逐滴添加化合物 576B 之 THF(14mL)溶液，保持同溫度直接攪拌 15 分鐘後，使升溫至室溫，攪拌終夜。冰冷反應液，添加飽和氯化銨水溶液，於室溫攪拌 1 小時半後，使用矽藻土過濾析出的固體，以二氯甲烷洗淨。分離濾液之二氯甲烷層，水層以二氯甲烷萃取後，於合併的萃取液中添加硫酸鈉，並乾燥。餾除溶媒，於獲得的油狀物中添加乙酸乙酯及己烷，濾取析出的固體、洗淨後，獲得呈白色固體之 976mg 之化合物 576C。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.38(3H, s), 2.92-3.055(2H, m), 3.41-3.52(2H, m), 4.25(1H, d, J=10.8 Hz), 4.28(1H, d, J=5.6 Hz), 4.94(1H, dd, J=10.6, 5.7 Hz), 7.14-7.41(12H, m).

第三步驟

將化合物 576 C(500mg, 1.29mmol)之甲醇(8mL)懸浮液冷卻至 0 度並添加氯化鈷(II)六水合物(123mg, 0.517mmol)，於室溫攪拌 30 分鐘。於反應液中添加氯仿(5mL)後，冰冷，逐滴添加氫化硼鈉(196mg, 5.17mmol)之 DMF(4mL)溶液，直接於此溫度攪拌 5 分鐘後，於室溫攪拌 2 小時。其次，添加 Boc_2O(1.0mL, 4.3mmol)，於室溫攪拌終夜。於反應液中添加水，以乙酸乙酯萃取，於合併的萃取液中添加硫酸鈉、乾燥。餾除溶媒，獲得的油狀物交付矽膠管柱層析，以氯仿-甲醇(100:0→98:2, v/v)溶出。濃縮目的之劃分，獲得化合物 576D 之粗生成物(200mg)。

MS: m/z=491 $[M+Na]^+$.

第四步驟

於第三步驟獲得的化合物 576D 之粗生成物(200mg)之甲醇(6mL)溶液，添加 TFA(0.188mL, 2.45mmol)，於室溫攪拌 2.5 小時。於反應液中添加三乙基胺(0.399mL, 2.45mmol)，餾除溶媒，未純化獲得的化合物 576E 之粗生成物並使用於下一反應。

MS: m/z=353 $[M+H]^+$.

第五步驟

於第四步驟獲得的化合物 576E 之粗生成物之甲苯(4mL)溶液中添加 3-(苄氧基)-4-側氧基-4H-哌喃-2,5-二甲酸二甲酯(130mg, 0.409mmol)，回流 2 小時。反應液交付矽膠管柱層析，以氯仿-甲醇(100:0→90:10, v/v)溶

出。濃縮目的之劃分而獲得化合物 576F 之粗生成物(268mg)。

MS: m/z=653 $[M+H]^+$.

第六步驟

於第五步驟獲得的化合物 576F 之粗生成物(263mg)中添加 4N 鹽酸乙酸乙酯溶液(3mL)，於室溫攪拌 1 小時半。餾除溶媒，於獲得的濃縮殘渣之 THF(4mL)溶液中添加丙酮(1mL)，並於室溫攪拌 25 分鐘後，添加 $NaBH(OAc)_3$(180mg, 0.807mmol)，於室溫攪拌 1 小時 15 分鐘。之後，於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液(7mL)，於室溫攪拌終夜。於反應液中添加水，以氯仿萃取，於合併的萃取液中添加硫酸鈉、乾燥。餾除溶媒，獲得的油狀物交付矽膠管柱層析，以氯仿-甲醇(100:0→94:6, v/v)溶出。濃縮目的之劃分而獲得化合物 576G 之粗生成物(160mg)。

MS: m/z=563 $[M+H]^+$.

第七步驟

於第六步驟獲得的化合物 576G 之粗生成物(160mg)之 EtOH(4mL)溶液中添加 2N NaOH(2mL)，並於室溫攪拌 3 小時。於反應液中添加 2N HCl 水溶液，以乙酸乙酯萃取，於合併的萃取液中添加硫酸鈉、乾燥。餾除溶媒，獲得的油狀物交付矽膠管柱層析，以氯仿-甲醇(100:0→94:6, v/v)溶出。濃縮目的之劃分而獲得呈黃色固體之 78mg 之化合物 576H。

MS: m/z=549 $[M+H]^+$.

第八步驟

於化合物 576H(78mg, 0.14mmol)中添加二苯基醚(3mL)，微波照射下，於 245 度攪拌 1 小時。反應液交付矽膠管柱層析，以氯仿-甲醇(100:0→90:10, v/v)溶出。濃縮目的之劃分而獲得呈褐色油之 43mg 之化合物 576I。

MS: m/z=505 $[M+H]^+$.

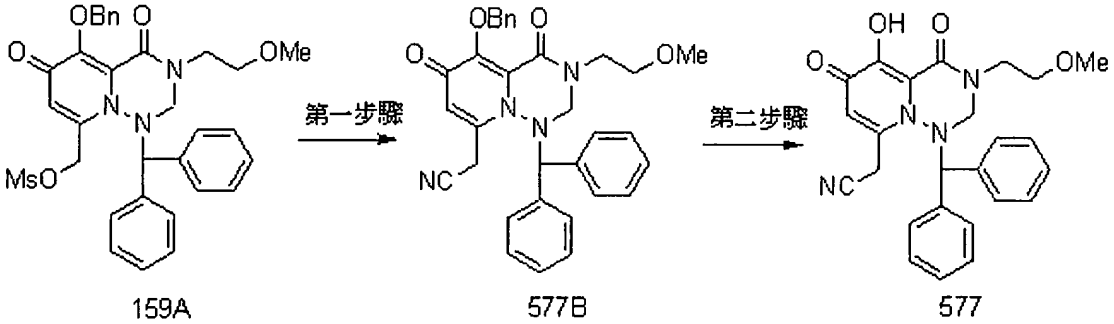
第九步驟

於化合物 576I(42mg, 0.083mmol)中添加 TFA(1.0mL)，並於室溫攪拌 35 分鐘。將反應液作甲苯共沸，於獲得的濃縮殘渣中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取。於合併的萃取液中添加硫酸鈉、乾燥。餾除溶媒，於獲得的油狀物中添加乙酸乙酯及異丙基醚，濾取析出的固體、洗淨後，獲得呈淡茶色固體之 14mg 之化合物 576。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.13(3H, d, J=6.7 Hz), 1.20(3H, d, J=6.7 Hz), 2.95-3.13(2H, m), 3.28(1H, d, J=13.1 Hz), 3.37-3.59(2H, m), 3.75(1H, d, J=10.3 Hz), 4.10(1H, d, J=10.8 Hz), 4.80-4.87(2H, m), 5.91(1H, d, J=5.8 Hz), 6.41(2H, t, J=6.5 Hz), 6.85(1H, t, J=6.4 Hz), 7.05-7.35(6H, m).

MS: m/z=415 $[M+H]^+$.

參考例 577



159A　577B　577

第一步驟

於化合物 159A 之粗生成物(140mg)之二甲基甲醯胺(3mL)溶液中，於室溫添加氟化鉀(21.0mg, 0.323mmol)，並於 80℃攪拌 30 分鐘，於 100℃攪拌 30 分鐘。減壓下濃縮反應液，所獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化(乙酸乙酯/n-己烷=80 % → 100 %)，獲得呈淡橘色泡狀物之化合物 577B(41.5mg, 33.5 %)。

MS: m/z=535.25 $[M+H]^+$.

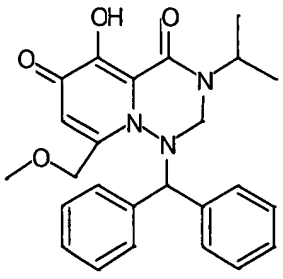
第二步驟

於化合物 577B(41.5mg, 0.078mmol)及碘化鈉(45.5mg, 0.304mmol)之乙腈(4mL)溶液，於室溫添加氯三甲基矽烷(0.0400mL, 0.313mmol)，攪拌 2 小時。於反應液中添加水(1mL)後，減壓下濃縮反應液，將獲得的殘渣以預備 LCMS 純化。於獲得的殘渣中添加二乙基醚加以粉末化，獲得呈灰白色固體之化合物 577(20.7mg, 60.0 %)。

^{1}HNMR(DMSO-d_6)δ: 3.10(3H, s), 3.51(2H, m), 3.70(1H, d, J=18.9 Hz), 4.03(1H, d, J=18.9 Hz), 4.46(1H, d, J=13.4 Hz), 5.04(1H, d, J=13.4 Hz), 5.56(1H, s), 5.69(1H, s), 7.09 - 7.21(5H, m), 7.39 - 7.63(3H, m), 7.64(2H, m).

MS: m/z=445.20 $[M+H]^+$.

參考例 578

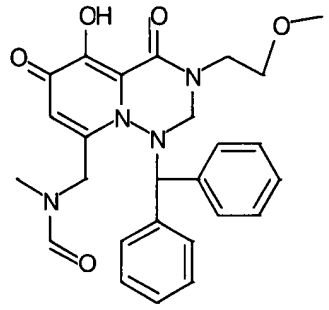


經由與參考例 157 同樣之手法合成化合物 578。

^{1}HNMR($CDCl_3$)δ: 0.97(3H, d, J=6.6 Hz), 1.19(3H, d, J=6.9 Hz), 3.29(3H, s), 3.97(1H, d, J=16.1 Hz), 4.56(1H, d, J=13.7 Hz), 4.82(1H, m), 4.96(1H, d, J=16.1 Hz), 5.34(1H, s), 5.97(1H, d ,J=13.7 Hz), 6.78(2H, m), 7.12(2H, m), 7.44 - 7.51(6H, m).

MS: m/z=434.10 $[M+H]^+$.

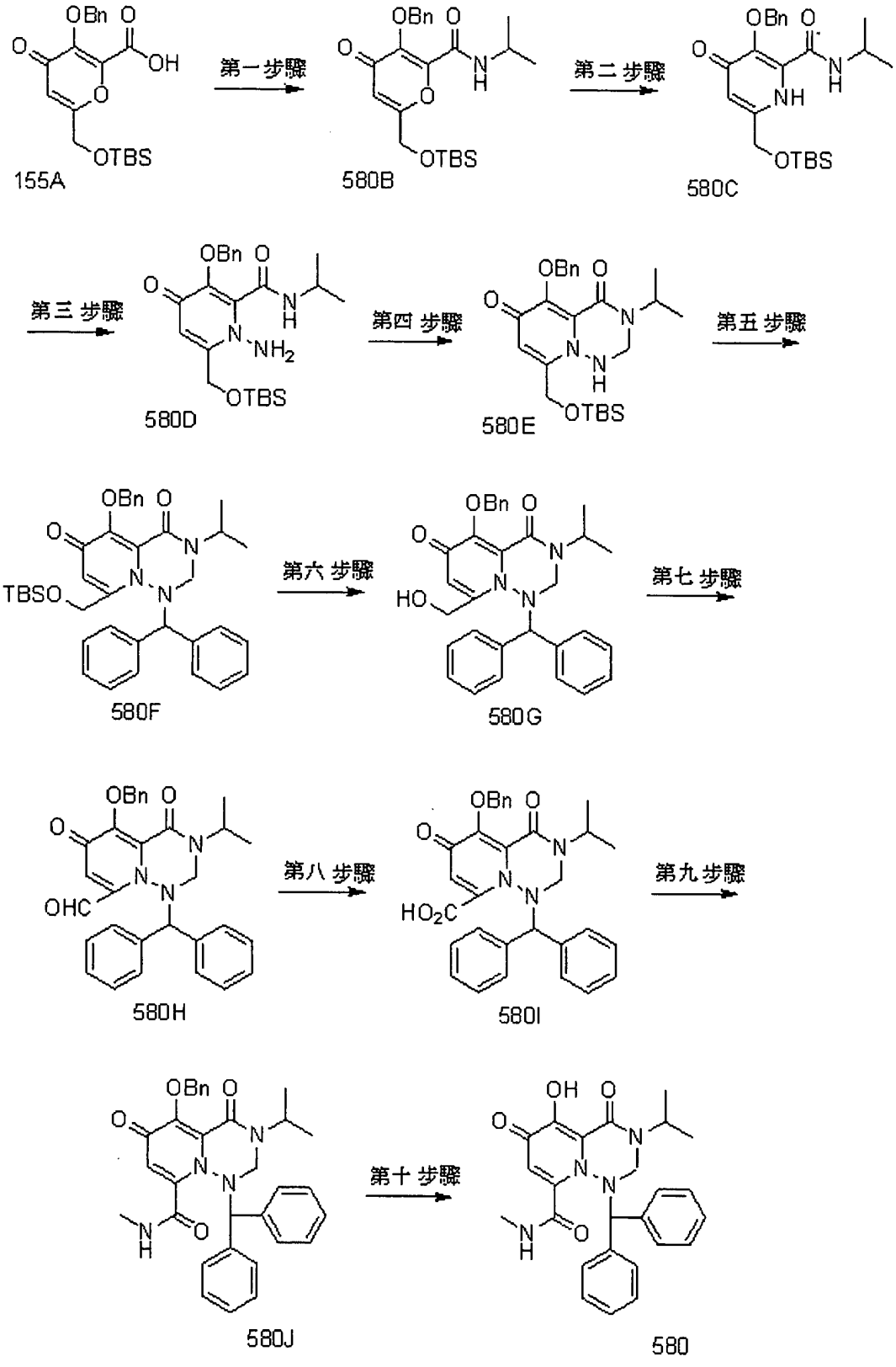
參考例 579



經由與參考例 163 同樣之手法合成化合物 579。

MS: m/z=477.25 $[M+H]^+$.

參考例 580


OBn O
O
OH
O
OTBS
155A
第一步驟
580B
第二步驟
NH
580C
第三步驟
NH2
580D
第四步驟
580E
第五步驟
TBSO
580F
第六步驟
HO
580G
第七步驟
OHC
580H
第八步驟
HO2C
580I
第九步驟
580J
第十步驟
OH
580

第一步驟

於化合物 155A(10.5 g, 26.9mmol)、二異丙基乙基胺(11.0mL, 63.0mmol)、1-甲基咪唑(2.60mL, 32.6mmol)及異丙基胺(2.80mL, 32.7mmol)之甲苯(100mL)及乙腈(20mL)溶液中，冰冷下，歷經 5 分鐘逐滴添加氯化二苯基磷酸(6.80mL, 32.7mmol)，冰冷下，攪拌 90 分鐘，並於室溫攪拌 90 分鐘。反應液於冰冷下，添加三級丁基二甲基矽烷基氯(4.05 g, 26.9mmol)及三乙基胺(4.10mL, 29.6mmol)，於室溫攪拌 80 分鐘後，於室溫添加 4-二甲基胺基吡啶(164mg, 1.35mmol)及二氯甲烷(100mL)，攪拌 15.5 小時。於室溫，於反應液添加三級丁基二甲基矽烷基氯(2.04 g, 26.9mmol)，攪拌 24 小時。於室溫，於反應液中添加 10 %乙酸水溶液(100mL)，以氯仿萃取。合併萃取液並以飽和碳酸氫鈉水(100mL)洗淨後，以硫酸鈉乾燥。減壓下濃縮溶媒，獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化(乙酸乙酯/n-己烷=15 % → 40 %)，獲得呈淡黃色油狀物之化合物 580B(6.96 g, 59.9 %)。

MS: m/z=432.25 $[M+H]^+$.

第二步驟

於化合物 580B(6.96 g, 16.1mmol)之乙醇(50mL)溶液，於室溫添加氨水(35mL)，攪拌 4 日。減壓下濃縮反應液，獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化(乙酸乙酯/n-己烷=75 % → 100 %，甲醇/氯仿=0 % → 15 %)，獲得呈淡橘色交狀物之化合物 580C(4.50 g, 64.8 %)。

MS: m/z=431.25 $[M+H]^+$.

第三步驟

於化合物 580C(4.50 g, 10.5mmol)及碳酸鉀(7.27 g, 52.6mmol)之二甲基甲醯胺(90mL)溶液，於室溫，添加O-(2,4-二硝基苯基)羥基胺(6.29 g, 31.6mmol)，攪拌 2 日。於室溫，於反應液中添加氯仿(180mL)，濾除析出的不溶物，減壓下濃縮濾液，獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化(甲醇/氯仿=0 % → 10 %)，獲得呈黃色固體之化合物 580D(5.28 g, quant)。

MS: m/z=446.25 $[M+H]^+$.

第四步驟

於化合物 580D(1.29 g, 2.89mmol)之乙醇(15mL)溶液，於室溫添加三聚甲醛(261mg, 8.68mmol)，微波照射下，於 140 ℃攪拌 3 小時。減壓下濃縮反應液所獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化(乙酸乙酯/n-己烷=50 % → 100 %)，獲得呈淡橘色固體之化合物 580E(2.47 g, 93.0 %)。

MS: m/z=458.20 $[M+H]^+$.

第五步驟

於化合物 580E(2.47 g, 5.40mmol)之 DMF(25mL)溶液，冰冷下，添加碳酸銫(5.28 g, 16.2mmol)及溴二苯基甲烷(4.02 g, 16.3mmol)，於室溫攪拌 2 日。冰冷下，於反應液中加入水(50mL)後，以乙酸乙酯(150mL x 2)萃取。合併萃取液並依序以水(50mL x 2)及飽和食鹽水(50mL)洗淨後，以硫酸鈉乾燥。減壓下濃縮溶媒，獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化(乙酸乙酯/n-己烷=50 % → 100 %，甲醇/氯仿=10 % → 20 %)，獲得呈黃色泡狀物之化合物 580F(1.60 g, 47.5 %)。

MS: m/z=624.30 $[M+H]^+$.

第六步驟

於化合物 580F(1.60 g, 2.56mmol)之甲醇(40mL)溶液，於室溫，添加氯化氫(4 N 乙酸乙酯溶液, 20mL)，攪拌 2 小時。減壓下濃縮反應液，於獲得的殘渣中，於室溫添加飽和碳酸氫鈉水(20mL)後，以氯仿萃取 3 次。合併萃取液，以硫酸鈉乾燥，減壓下餾除溶媒，獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化(乙酸乙酯)，獲得呈白色泡狀物之化合物 580G(920mg, 70.4 %)。

MS: m/z=510.25 $[M+H]^+$.

第七步驟

於化合物 580G(816mg, 1.60mmol)之 THF(80mL)溶液，於室溫添加二氧化錳(2.39 g, 27.5mmol)，攪拌 19 小時。過濾反應液後，減壓下餾除濾液，未純化獲得的化合物 580H 之粗生成物(785mg)而使用於下一反應。

MS: m/z=508.20 $[M+H]^+$.

第八步驟

於第七步驟獲得的化合物 580H 之粗生成物(635mg, 1.25mmol)及醯胺硫酸(425mg, 4.38mmol)之甲醇(30mL)及水(10mL)溶液中，冰冷下，歷經 10 分鐘逐滴添加亞氯酸鈉(396mg, 4.38mmol)之水(4mL)溶液，於室溫攪拌 30 分鐘後，添加 5%亞硫酸氫鈉水溶液(10mL)。減壓下餾除甲醇，獲得的殘渣以乙酸乙酯萃取 2 次，合併萃取液，以飽和食鹽水(10mL)洗淨後，以硫酸鈉乾燥。減壓下餾除濾液，未純化化合物 580I 之粗生成物而使用於下一反應。

MS: m/z=524.25 $[M+H]^+$.

第九步驟

於第八步驟獲得的化合物 580I 之粗生成物(164mg, 0.313mmol)、二異丙基乙基胺(0.131mL, 0.751mmol)、1-甲基咪唑(0.0300mL, 0.376mmol)及甲基胺(2.0 M 四氫呋喃溶液，0.188mL, 0.376mmol)之二氯甲烷(20mL)溶液中，於室溫，添加氯化二苯基磷酸(0.0780mL, 0.375mmol)，攪拌 3.5 小時後，添加甲基胺鹽酸鹽(25.0mg, 0.370mmol)，並攪拌 6 日。減壓下餾除反應液，獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化(乙酸乙酯/n-己烷=75 % → 100 %)，獲得呈白色泡狀物之化合物 580J(45.7mg, 27.2 %)。

MS: m/z=537.30 $[M+H]^+$.

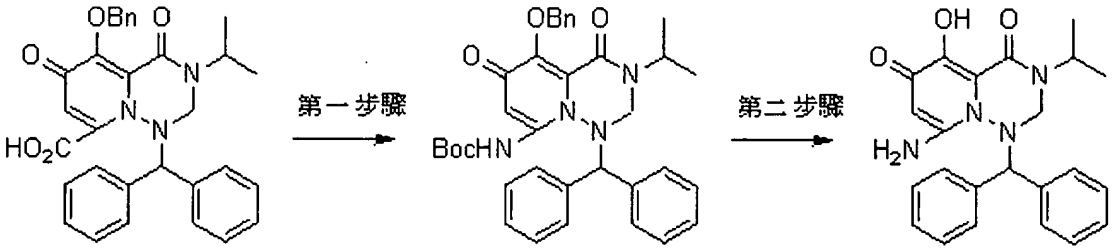
第十步驟

於化合物 580J(45.7mg, 0.0850mmol)及碘化鈉(103mg, 0.687mmol)之乙腈(4mL)溶液，於室溫添加氯三甲基矽烷(0.0870mL, 0.681mmol)，攪拌 20 小時。於反應液中添加 5 %亞硫酸氫鈉水溶液(4mL)，以氯仿萃取 2 次。合併萃取液，以硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮，獲得的殘渣以預備 LCMS 純化。於獲得的殘渣中添加二乙基醚及 n-己烷而粉末化，獲得呈白色固體之化合物 580(17.1mg, 45.0 %)。

^{1}HNMR($CDCl_3$)δ: 0.93(3H, d, J=6.9 Hz), 1.11(3H, d, J=6.9 Hz), 2.83(3H, d, J=4.8 Hz), 4.53(1H, d, J=13.4 Hz), 4.85(1H, m), 4.97(1H, d, J=13.4 Hz), 5.07(1H, brd), 5.25(1H, s), 5.86(1H, s), 6.97(2H, m), 7.15 - 7.24(2H, m), 7.38 - 7.46(6H, m).

MS: m/z=447.20 $[M+H]^+$.

參考例 581



580I　　581A　　581

第一步驟

於化合物 580I(398mg, 0.760mmol)之三級丁醇(4mL)溶液，於室溫添加三乙基胺(0.158mL, 1.14mmol)及二苯基磷酸疊氮化物(0.196mL, 0.912mmol)，加熱回流 20 小時。於室溫於反應液中加入水(20mL)，以氯仿萃取 3 次。合併萃取液，以硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化(甲醇/氯仿=0 % → 10 %)，獲得呈灰白色固體之化合物 581A(167mg, 36.9 %)。

MS: m/z=595.10 $[M+H]^+$.

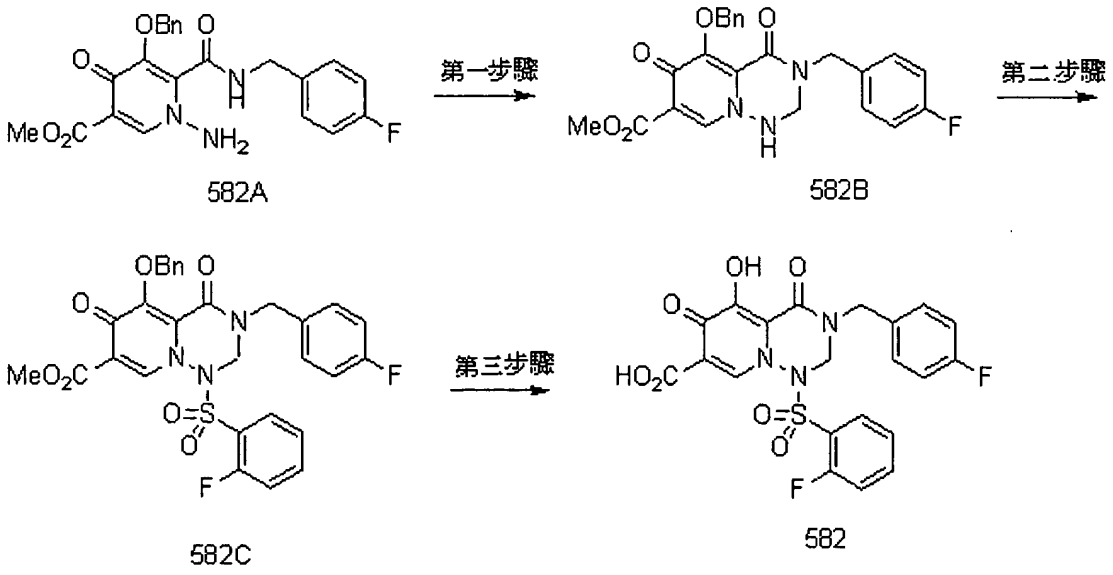
第二步驟

於化合物 581A(167mg, 0.281mmol)之二氯甲烷(2mL)溶液，於室溫添加三氟乙酸(2mL)，攪拌 1.5 小時。減壓下濃縮反應液，獲得的殘渣以預備 LCMS 純化。於獲得的殘渣中添加乙酸乙酯、二乙基醚及甲醇而粉末化，獲得呈白色固體之化合物 581(29.4mg, 25.9 %)。

^{1}HNMR(DMSO-d_6)δ: 0.81(3H, d, J=6.5 Hz), 0.98(3H, d, J=6.5 Hz), 4.35(1H, d, J=12.6 Hz), 4.63(1H, m), 4.68(1H, d, J=12.6 Hz), 4.80(1H, s), 5.28(1H, s), 6.34(2H, s), 7.10 - 7.43(8H, m), 7.81 - 7.83(2H, m).

MS: m/z=404.95 $[M+H]^+$.

參考例 582



582A　582B　582C　582

第一步驟

依據參考例 65 之合成法所合成的化合物 582A(200mg, 0.470mmol)之乙醇(4mL)溶液中，於室溫添加三聚甲醛(14.8mg, 0.493mmol)，微波照射下，於 140℃攪拌 45 分鐘。減壓下餾除反應液，獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化(乙酸乙酯/n-己烷=90 % → 100 %)，獲得呈白色固體之化合物 582B(173mg, 84.0 %)。

MS: m/z=438.15 $[M+H]^+$.

第二步驟

於化合物 582B(173mg, 0.396mmol)、4-二甲基胺基吡啶(5.6mg, 0.046mmol)及三乙基胺(0.164mL, 1.18mmol)之二氯甲烷(4mL)溶液，於室溫，添加 2-氟苯磺醯基氯(0.0790mL, 0.597mmol)，攪拌 3 日。減壓下餾除反應液，獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化(乙酸乙酯/n-己烷=60 % → 80 %)，獲得呈白色固體之化合物 582C(199mg, 84.0 %)。

MS: m/z=596.15 $[M+H]^+$.

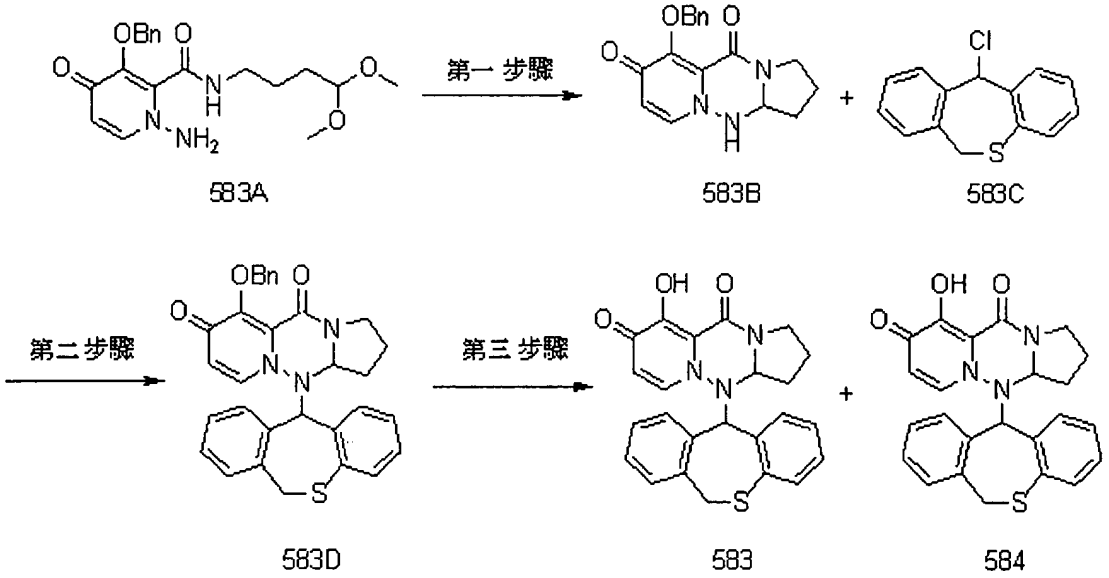
第三步驟

於化合物 582C(162mg, 0.272mmol)之乙酸(2mL)溶液，於室溫添加48%溴化氫水(2ml)，微波照射下，於100℃攪拌20分鐘。減壓下餾除溶媒，於獲得的殘渣中添加二乙基醚及甲醇使粉末化，獲得呈黃色固體之化合物582(160mg, quant)。

^{1}HNMR(DMSO-d_6)δ: 4.34(1H, d, J=14.7 Hz), 4.59(1H, d, J=14.7 Hz), 5.50(1H, d, J=14.3 Hz), 5.81(1H, d, J=14.3 Hz), 7.15 - 7.21(2H, m), 7.35 - 7.40(2H, m), 7.45 - 7.61(2H, m), 7.78(1H, m), 7.93(1H, m), 8.42(1H, s).

MS: m/z=492.10 $[M+H]^+$.

參考例583、參考例584



第一步驟

將依據參考例95合成的化合物583A(3.0g, .99mmol)加到甲苯(300ml)及乙酸(30.0ml)而溶解，於室溫添加TsOH H2O(0.1 g, 0.526mmol)。加熱回流下攪拌反應混合

物 3 小時。減壓濃縮後，殘渣經胺基矽膠管柱層析（CHCl3/MeOH 50:1）純化，獲得化合物 583B（1.8 g，72.4 %）。MS: m/z=312 $[M+H]^+$.

第二步驟

使化合物 583B(233mg, 0.748mmol)及化合物 403C(197mg, 0.8mmol)懸浮於 THF(7.5ml)，於室溫氮氣流下添加 NaHMDS(1.123ml, 1.123mmol, 1M-THF 溶液)。於室溫攪拌 3 小時後，添加水，以乙酸乙酯(2 x 30mL)萃取。乙酸乙酯層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓餾除溶媒。殘渣以矽膠管柱層析純化（CHCl3/MeOH 20:1），獲得化合物 583D（90mg，23.1 %）。

MS: m/z=522 $[M+H]^+$.

第三步驟

將化合物 583D(90mg, 0.173mmol)溶解於 MeOH(3ml)及 THF(3.00ml)之混合溶媒，添加 10%鈀-碳(90mg, 0.846mmol)。氫（2 atm）氣流下，攪拌 24 小時，過濾不要物。殘渣使用 HPLC(MeCN-H2O)純化，將非對映異構物分割。

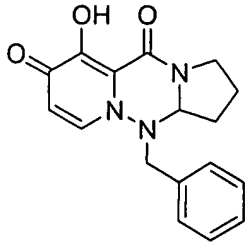
第一分劃（化合物 583）(15mg, 20.1 %)

MS: m/z=432 $[M+H]^+$.

第二分劃（化合物 584）(45mg, 60.4 %)

MS: m/z=432 $[M+H]^+$.

參考例 585

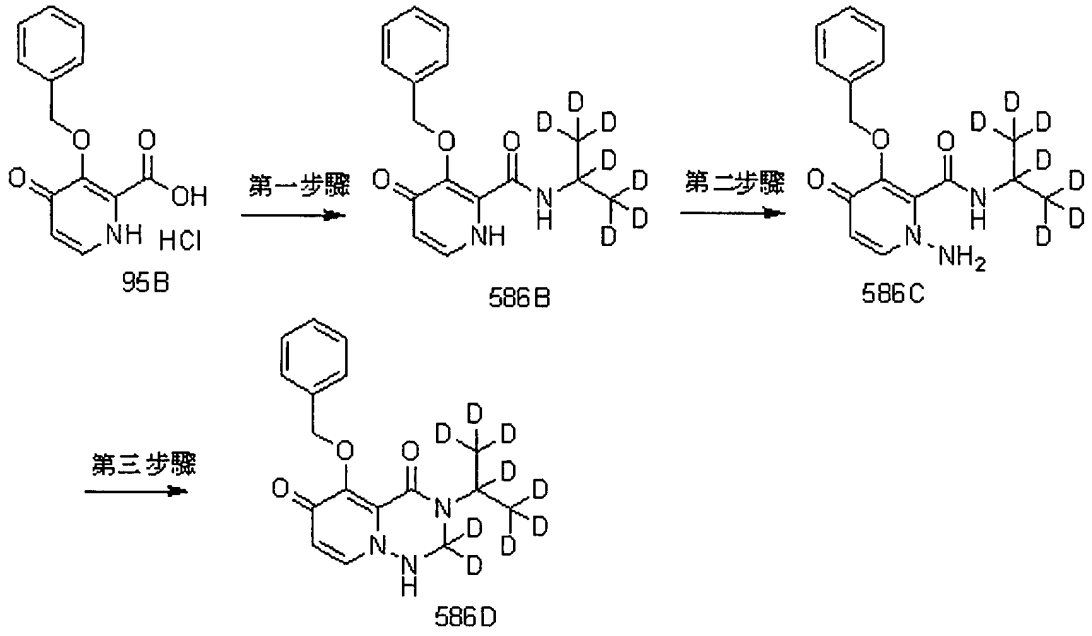


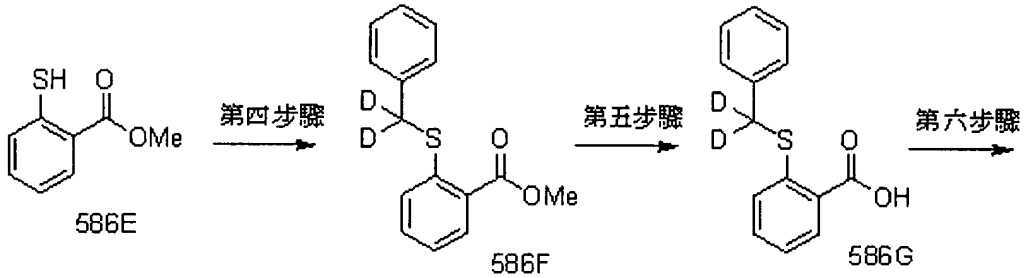
經由與參考例 403 同樣之手法合成化合物 585。

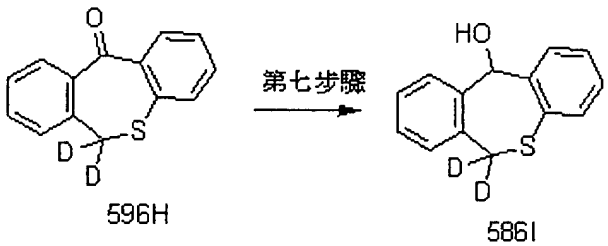
^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.87-2.28(4H, m), 3.40-3.80(3H, m), 4.32(1H, d, J=12.96 Hz), 5.34(1H, t, J=7.32 Hz), 5.65(1H, d, J=7.63 Hz), 6.90(1H, d, J=7.78 Hz), 7.10-7.35(5H, m).

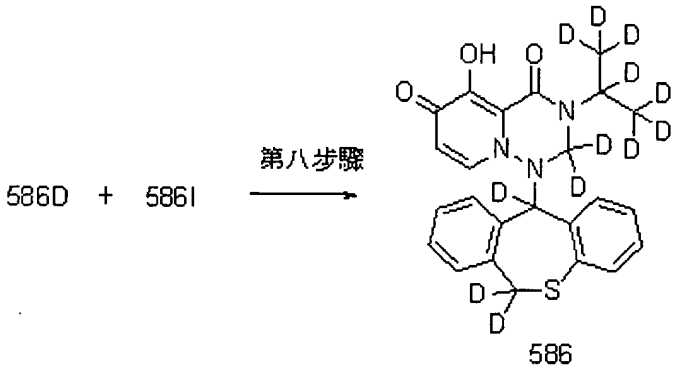
MS: m/z=312 $[M+H]^+$.

參考例 586


95B
第一步驟
586B
第二步驟
586C
第三步驟
586D


586E
第四步驟
586F
第五步驟
586G
第六步驟


596H
第七步驟
586I


586D + 586I
第八步驟
586

第一步驟

將化合物 95B(2.29 g, 8.12mmol)溶解於吡啶(10ml)，添加異丙基-D_7-胺鹽酸鹽(1.00 g, 9.75mmol)及1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇(1.10 g, 8.12mmol)及N1-((乙基亞胺基)亞甲基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(3.11 g, 16.2mmol)，於室溫攪拌 20 小時。將反應液倒入水中，以乙酸乙酯萃取，以硫酸鈉乾燥。經減壓餾除溶媒而獲得的粗生成物交付矽膠管柱層析，以氯仿-甲醇(97:3, v/v)而純化。於獲得的化合物中加入二乙基醚，過濾析出的殘渣，獲得 1.36 g 之白色固體 586B。

第二步驟

將第一步驟獲得的 586B(1.36 g, 4.64mmol)溶解於二甲基甲醯胺(20ml)，添加碳酸鉀(3.20 g, 23.2mmol)並於室溫攪拌 50 分鐘。添加 O-(2,4-二硝基苯基)羥基胺(1.85 g, 9.27mmol)並於室溫攪拌 18 小時。於反應液中添加氯仿，過濾去除生成的沉澱物，減壓濃縮濾液。獲得的粗生成物以胺基管柱層析純化，經以氯仿-甲醇(97:3, v/v)溶出純化，獲得 835mg 之無色固體 586C。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 5.28(2H, s), 5.63(2H, s), 6.32(1H, d, J=7.7 Hz), 7.10(1H, brs), 7.42(6H, m).

第三步驟

將第二步驟獲得的 586C(581mg, 1.88mmol)及三聚甲醛-D_2(181mg, 5.65mmol)加入乙醇(12ml)中，微波照射下，於 140℃攪拌 30 分鐘。減壓濃縮反應液，獲得的粗生成物交付胺基管柱層析純化，經由以氯仿-甲醇(97:3,

v/v)溶出而純化。於獲得的化合物中添加二乙基醚，過濾析出的殘渣，獲得 140mg 之白色固體 586D。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 4.39(2H, d, J=8.1 Hz), 5.36(2H, s), 5.42(1H, t, J=8.0 Hz), 6.37(1H, d, J=7.6 Hz), 7.48(6H, m).

第四步驟

將化合物 586E(972mg, 5.78mmol)溶解於四氫呋喃(10ml)，於 0℃添加氫化鈉(60%, 231mg, 5.78mmol)及苄基溴-D_2(1.00 g, 5.78mmol)並於 60℃攪拌 30 分鐘。將反應液加到稀鹽酸中，以乙酸乙酯萃取，有機層以碳酸氫鈉水溶液洗滌。經減壓餾除溶媒，獲得 1.48 g 之白色固體 586F。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.95(3H, s), 7.17-7.48(8H, m), 8.00(1H, dd, J=7.8, 1.3 Hz).

第五步驟

將第四步驟獲得的 586F(1.50 g, 5.76mmol)溶解於甲醇(20ml)及四氫呋喃(20ml)，添加 2N 氫氧化鈉水溶液(14.4ml, 28.8mmol)並於室溫攪拌 3 小時。於反應液中添加稀鹽酸作成酸性，以乙酸乙酯萃取，有機層以飽和食鹽水洗滌並以硫酸鈉乾燥。經減壓餾除溶媒而獲得的化合物中加入 n-己烷-乙酸乙酯，過濾析出的殘渣，獲得 1.17 g 之白色固體 586G。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 7.18-7.48(8H, m), 8.11(1H, dd, J=7.9, 1.6 Hz).

第六步驟

於第五步驟獲得的 586G(1.15 g, 4.67mmol)中添加甲苯(10ml)，加入二甲基甲醯胺(0.100ml, 1.29mmol)及氯化亞硫醯(0.410ml, 5.60mmol)，於 130℃攪拌 1.5 小時。冷卻至室溫後，減壓濃縮反應液。於獲得的化合物中加入 n-己烷，過濾析出的殘渣，獲得 1.16 g 之白色固體。於氯化鋁(718mg, 5.38mmol)中添加二氯甲烷(10ml)及硝基甲烷(0.5ml)，於 0℃加入先前獲得的化合物 500mg 之二氯甲烷溶液(5ml)，並於室溫攪拌 5 小時。反應液添加氫氧化鈉水溶液，並以二氯甲烷萃取，有機層以硫酸鈉乾燥。減壓濃縮溶媒，獲得的粗生成物交付矽膠管柱層析，經以 n-己烷-乙酸乙酯(4:1, v/v)溶出而純化。於獲得的化合物中添加 n-己烷，過濾析出的殘渣，獲得 155mg 之 淡黃色固體 586H。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 7.21-7.39(6H, m), 7.46(1H, td, J=7.5, 1.4 Hz), 7.59(1H, dd, J=7.5, 1.4 Hz), 8.21(1H, dd, J=8.0, 1.0 Hz).

第七步驟

將第六步驟獲得的 586H(150mg, 0.657mmol)溶解於四氫呋喃(3ml)，於 0℃添加氫化鋰鋁-D_4(13.8mg, 0.329mmol)並於室溫攪拌 2 小時。於反應液中添加稀鹽酸，以乙酸乙酯萃取，以硫酸鈉乾燥並減壓餾除溶媒。獲得的化合物加入 n-己烷-二氯甲烷，過濾析出的殘渣，獲得 114mg 之白色固體 586I。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 7.17(6H, m), 7.40-7.52(2H, m).

第八步驟

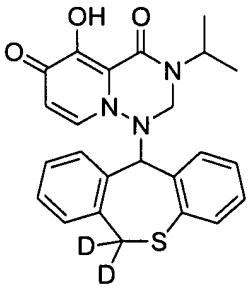
將化合物 586D(76.0mg, 0.236mmol)及 586I(54.5mg, 0.236mmol)溶解於乙酸(3.2ml)，水冷下逐滴添加濃硫酸(0.8ml)。於室溫攪拌 30 分鐘後，倒入水中並以乙酸乙酯萃取。有機層以硫酸鈉乾燥，減壓餾除溶媒而於獲得的粗生成物中添加乙酸乙酯-二乙基醚，過濾析出的殘渣，獲得 32mg 之白色固體 586。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 5.57(1H, d, J=7.3 Hz), 6.82-7.44(9H, m).

MS: m/z=446 $[M+H]^+$

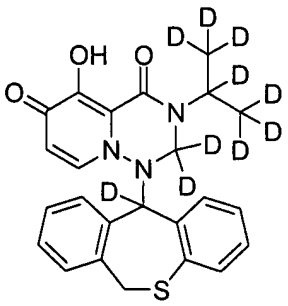
使用市售之重氫試劑，依據參考例 586，合成化合物 587~591。

參考例 587



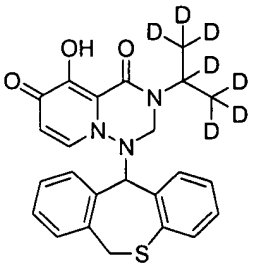
MS: m/z=436 $[M+H]^+$

參考例 588



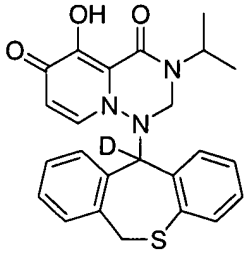
^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.87(1H, d, J=13.4 Hz), 5.58(1H, d, J=7.8 Hz), 5.60(1H, d, J=12.6 Hz), 6.81-7.48(9H, m).

參考例 589



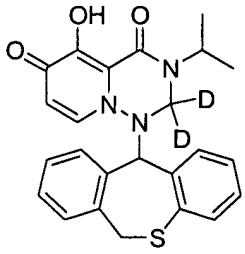
MS: m/z=441 $[M+H]^+$

參考例 590



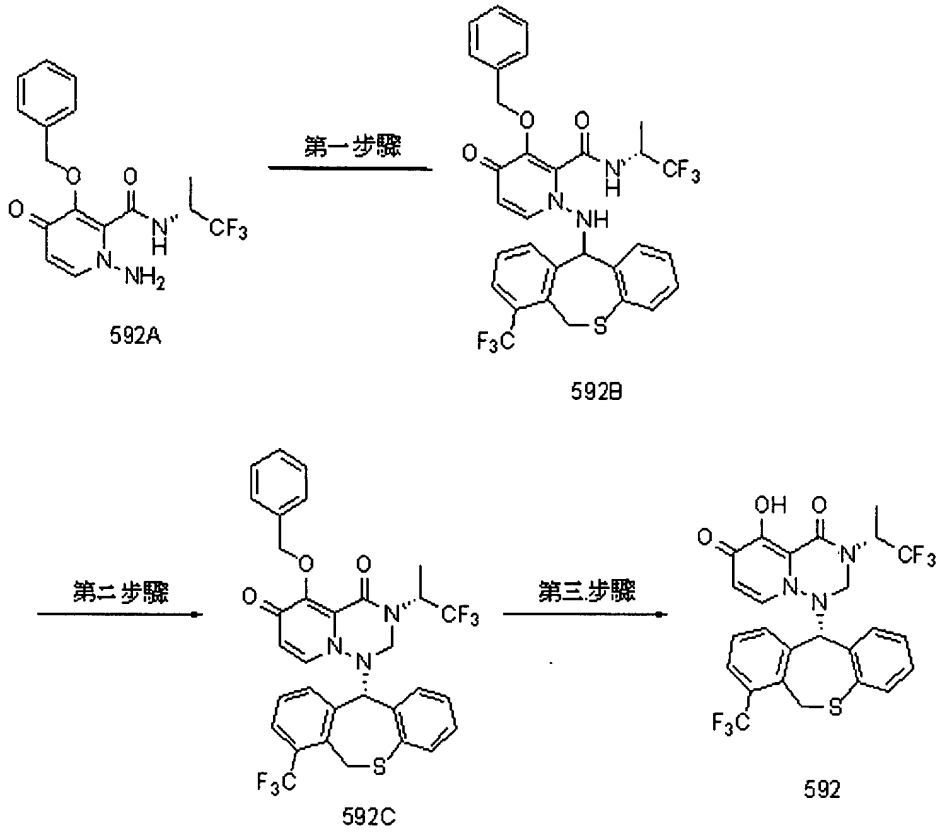
MS: m/z=435 [M+H] +

參考例 591



MS: m/z=436 [M+H] +

參考例 592



第一步驟

將化合物 592A(22.8 g, 64.1mmol)及 7-(三福甲基)-6,11-二氫二苯并[b,e]硫呼-11-醇(19 g, 64.1mmol)懸浮於 1,2-二氯乙烷，添加二氯乙酸(13.2mL, 160mmol)，加熱回流下攪拌 2.5 小時。冷卻至室溫，以二氯甲烷稀釋後，以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨、乾燥。餾除溶媒並獲得的固體中添加乙酸乙酯-二異丙基醚使固化，獲得 32g(含 10%之 592A)之化合物 592B。

MS: m/z=634 $[M+H]^+$.

Rf: 0.56(AcOEt only).

第二步驟

於化合物 592B(6.0 g, 9.47mmol)之 N,N-二甲基乙醯胺(120mL)溶液中，添加 2-三級丁基亞胺 2-二乙基胺基-1,3-二甲基過氫-1,3,2-二氮磷雜苯(16.5mL, 56.8mmol)及三聚甲醛(569mg, 18.9mmol)，於室溫攪拌 3 小時。接著緩慢添加 TsCl(3.61 g, 18.9mmol)，再攪拌 2 小時。於反應液中添加 1N HCl 水溶液，以乙酸乙酯萃取 2 次。有機層以水、飽和食鹽水洗淨、乾燥。餾除溶媒後，獲得的固體交付矽膠管柱層析純化。首先以己烷-乙酸乙酯(2:3, v/v)溶出，其次以己烷-乙酸乙酯(1:9, v/v）溶出。濃縮目的之劃分，獲得呈淡黃色固體之 1.74 g 之化合物 592C。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:1.14(3H, d, J=7.2 Hz), 3.96(1H, d, J=14.6 Hz), 4.34(1H, d, J=13.2 Hz), 4.81(1H, d, J=13.2 Hz), 5.17(1H, s), 5.46(1H, d, J=10.8 Hz), 5.56(1H, d, J=10.8 Hz), 5.60(1H, m), 5.82(1H, d, J=14.6 Hz), 5.87(1H, d, J=7.7 Hz), 6.56(1H, d, J=7.2 Hz), 6.73(1H, m), 7.04-7.11(2H, m), 7.09(1H, d, J=7.7 Hz), 7.29-7.38(5H, m), 7.56(2H, m), 7.78(1H, m).

MS: m/z=646 $[M+H]^+$.

Rf: 0.65(AcOEt only).

第三步驟

於化合物 592C(1.7 g, 2.63mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(34mL)溶液中，添加無水 LiCl(1.3 g, 31.6mmol)及三聚甲醛(569mg, 18.9mmol)，於 100℃攪拌 3 小時。於反

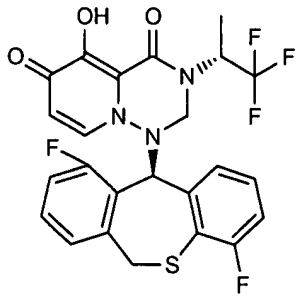
應液中添加 1N HCl 水溶液，以乙酸乙酯萃取 2 次。有機層以水、飽和食鹽水洗淨，乾燥。餾除溶媒後，獲得的固體交付矽膠管柱層析純化。首先以氯仿-甲醇(99:1, v/v)溶出，其次以氯仿-甲醇(96:4, v/v）溶出。濃縮目的之劃分獲得的固體中加入乙酸乙酯-二異丙基醚使固化，獲得 1.33 g 無色固體之化合物 592。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:1.21(3H, d, J=7.2 Hz), 2.90(1H, brs), 3.99(1H, d, J=14.5 Hz), 4.45(1H, d, J=13.2 Hz), 4.92(1H, d, J=13.2 Hz), 5.24(1H, s), 5.54(1H, m), 5.83(1H, d, J=7.72 Hz), 5.87(1H, d, J=14.5 Hz), 6.70(1H, d, J=7.1 Hz), 6.84(1H, m), 7.07-7.16(2H, m), 7.13(1H, d, J=7.7 Hz), 7.36-7.42(2H, m), 7.80(1H, m).

MS: m/z=556 $[M+H]^+$.

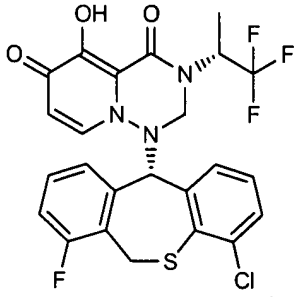
Rf: 0.46(CHCl3:MeOH=9:1).

參考例 593



^{1}H-NMR($DMSO-d_6$)δ: 1.35(3H, d, J=7.0 Hz), 4.12(1H, d, J=13.7 Hz), 4.49(1H, d, J=13.1 Hz), 5.14(1H, d, J=13.0 Hz), 5.20(1H,m), 5.68(3H, m), 6.74(1H, d, J=7.5 Hz), 6.93(1H, m), 7.12-7.46(5H, m).

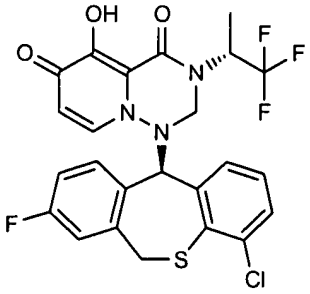
参考例 594



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.21(3H, d, J=7.2 Hz), 4.27(1H, d, J=14.1 Hz), 4.61(1H, d, J=13.4 Hz), 5.08(1H, d, J=13.4 Hz), 5.47(1H, m), 5.55(1H, d, J=15.8 Hz), 5.75(1H, d, J=7.6 Hz), 5.83(1H, s), 6.97(1H, t, J=7.8 Hz), 7.06(1H, dd, J=7.8, 1.6 Hz), 7.21(1H, d, J=7.7 Hz), 7.41(4H, m).

MS: m/z=540 $[M+H]^+$.

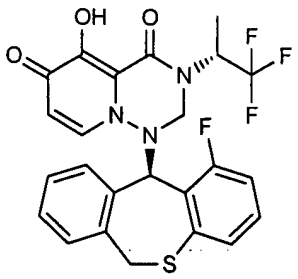
参考例 595



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.42(3H, d, J=7.2 Hz), 4.08(1H, d, J=13.3 Hz), 4.49(1H, d, J=13.1 Hz), 5.12(1H, m), 5.16(1H, d, J=13.1 Hz), 5.51(1H, s), 5.70(2H, m), 6.93(1H, t, J=7.8 Hz), 7.05(1H, dd, J=7.9, 1.3 Hz), 7.18(2H, m), 7.37-7.43(3H, m).

MS: m/z=540 $[M+H]^+$.

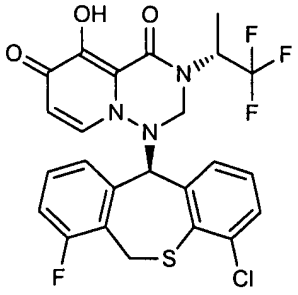
参考例 596



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.35(3H, d, J=7.2 Hz), 3.90(1H, d, J=12.8 Hz), 4.42(1H, d, J=13.1 Hz), 5.12(1H, m), 5.14(1H, d, J=12.5 Hz), 5.36(1H, s), 5.58(1H, d, J=13.4 Hz), 5.71(1H, d, J=7.5 Hz), 6.70(1H, td, J=8.3, 2.6 Hz), 6.96-7.06(2H, m), 7.21(1H, d, J=7.6 Hz), 7.26(2H, d, J=3.5 Hz), 7.42(2H, m).

MS: m/z=506 $[M+H]^+$.

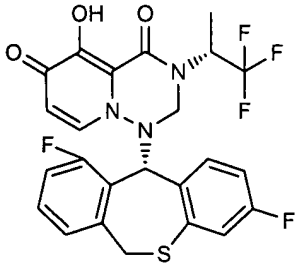
参考例 597



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.38(3H, d, J=7.2 Hz), 4.23(1H, d, J=13.9 Hz), 4.52(1H, d, J=13.1 Hz), 5.10(1H, m), 5.12(1H, d, J=12.8 Hz), 5.44(1H, d, J=14.2 Hz), 5.52(1H, s), 5.69(1H, d, J=7.6 Hz), 6.91(1H, t, J=7.8 Hz), 7.04(1H, d, J=7.2 Hz), 7.15(2H, m), 7.28-7.40(3H, m).

MS: m/z=540 $[M+H]^+$.

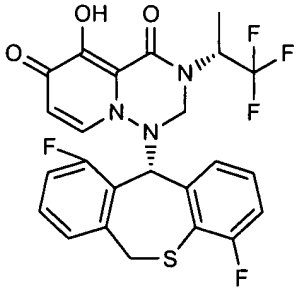
参考例 598



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.12(3H, d, J=7.3 Hz), 4.02(1H, d, J=13.1 Hz), 4.50(1H, d, J=13.4 Hz), 5.07(1H, d, J=13.4 Hz), 5.50(1H, m), 5.64(1H, d, J=13.4 Hz), 5.69(1H, s), 5.75(1H, d, J=7.5 Hz), 6.73(1H, td, J=8.5, 2.6 Hz), 7.02(2H, m), 7.21(2H,m), 7.35(1H, d, J=7.0 Hz), 7.47(1H, t, J=6.8 Hz).

MS: m/z=524 $[M+H]^+$.

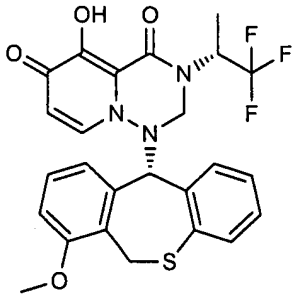
参考例 599



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.10(3H, d, J=7.5 Hz), 4.11(1H, d, J=13.6 Hz), 4.51(1H, d, J=13.4 Hz), 5.05(1H, d, J=13.3 Hz), 5.49(1H, m), 5.67(3H, m), 6.80(1H, d, J=7.8 Hz), 6.92(1H, dd, J=13.6, 7.7 Hz), 7.11-7.24(3H, m), 7.36(1H, d, J=7.5 Hz), 7.47(1H, t, J=6.9 Hz).

MS: m/z=524 $[M+H]^+$.

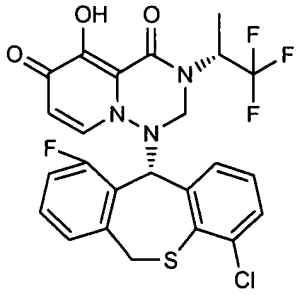
參考例 600



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.19(3H, d, J=7.2 Hz), 3.86(3H, s), 4.22(1H, d, J=13.3 Hz), 4.49(1H, d, J=13.1 Hz), 5.06(1H, d, J=13.3 Hz), 5.34(1H, d, J=13.3 Hz), 5.46(1H, m), 5.55(1H, s), 5.65(1H, d, J=7.8 Hz), 6.84(1H, t, J=7.2 Hz), 6.94(1H, d, J=7.8 Hz), 7.14(6H, m).

MS: m/z=518 $[M+H]^+$.

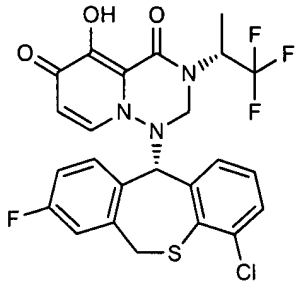
參考例 601



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.09(3H, d, J=7.1 Hz), 4.15(1H, d, J=13.6 Hz), 4.53(1H, d, J=13.6 Hz), 5.07(1H, d, J=14.0 Hz), 5.48(1H, m), 5.70(3H, m), 6.93(2H, m), 7.14-7.26(2H, m), 7.35-7.51(3H, m).

MS: m/z=540 $[M+H]^+$.

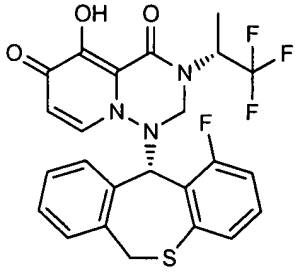
參考例 602



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.18(3H, d, J=7.0 Hz), 4.03(1H, d, J=14.5 Hz), 4.47(1H, d, J=13.6 Hz), 5.03(1H, d, J=13.1 Hz), 5.46(1H,m), 5.68-5.74(3H, m), 6.94(2H, m), 7.10-7.17(2H, m), 7.34-7.40(2H, m), 7.63(1H, m).

MS: m/z=540 $[M+H]^+$.

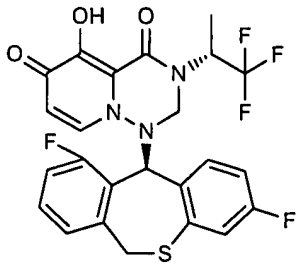
參考例 603



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.14(3H, t, J=6.3 Hz), 3.90(1H, d, J=13.6 Hz), 4.39(1H, d, J=13.4 Hz), 5.06(1H, d, J=13.0 Hz), 5.46(1H, m), 5.63(1H, s), 5.64(1H, d, J=13.2 Hz), 5.73(1H, d, J=7.6 Hz), 6.73(1H, td, J=8.3, 2.7 Hz), 6.96-7.04(2H, m), 7.21(1H, d, J=7.6 Hz), 7.27(1H, dt, J=10.3, 3.7 Hz), 7.43(2H, m), 7.53(1H, d, J=7.3 Hz).

MS: m/z=506 $[M+H]^+$.

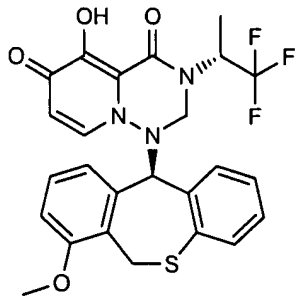
参考例 604



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.35(3H, d, J=7.2 Hz), 4.01(1H, d, J=13.4 Hz), 4.47(1H, d, J=13.1 Hz), 5.17(1H, d, J=12.7 Hz), 5.20(1H, m), 5.63(1H, d, J=13.7 Hz), 5.66(1H, s), 5.72(1H, d, J=7.6 Hz), 6.72(1H, td, J=8.3, 2.8 Hz), 6.92(1H, dd, J=8.6, 6.0 Hz), 7.04(1H, dd, J=10.0, 2.5 Hz), 7.19(2H, m), 7.30(1H, d, J=7.0 Hz), 7.43(1H, m).

MS: m/z=524 $[M+H]^+$.

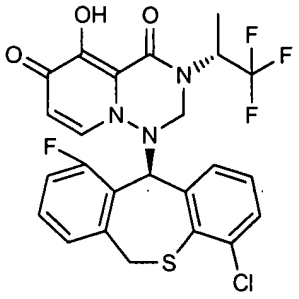
参考例 605



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.37(3H, d, J=7.3 Hz), 3.85(3H, s), 4.23(1H, d, J=13.6 Hz), 4.50(1H, d, J=12.8 Hz), 5.13(1H, d, J=12.8 Hz), 5.14(1H, m), 5.28(1H, s), 5.30(1H, d, J=12.4 Hz), 5.63(1H, d, J=7.8 Hz), 6.80-7.25(8H, m).

MS: m/z=518 $[M+H]^+$.

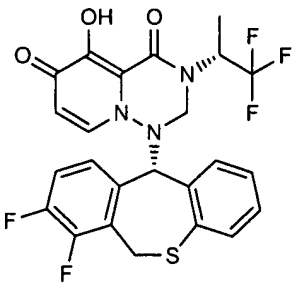
參考例 606



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.35(3H, d, J=7.5 Hz), 4.13(1H, d, J=13.9 Hz), 4.48(1H, d, J=13.1 Hz), 5.14(1H, d, J=12.5 Hz), 5.20(1H, m), 5.69(3H, m), 6.90(2H, m), 7.18(2H, m), 7.32(1H, d, J=8.1 Hz), 7.43(2H, m).

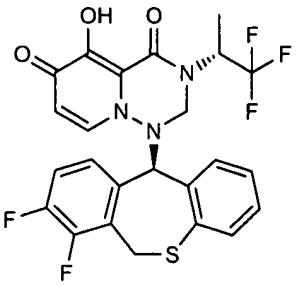
MS: m/z=540 $[M+H]^+$.

參考例 607



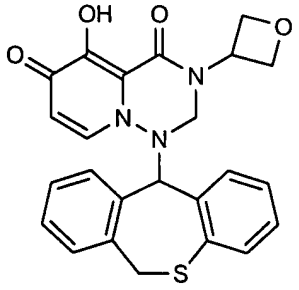
MS: m/z=524 $[M+H]^+$.

參考例 608



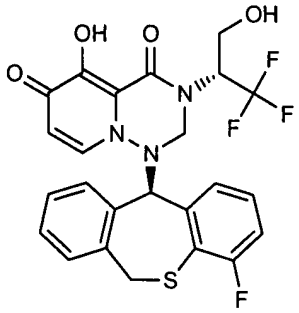
MS: m/z=524 $[M+H]^+$.

參考例 609



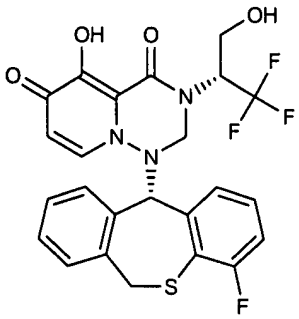
MS: m/z=448 $[M+H]^+$. RT=1.54 min.

參考例 610



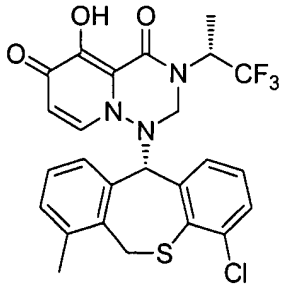
MS: m/z=522 $[M+H]^+$. RT=1.84 min.

參考例 611



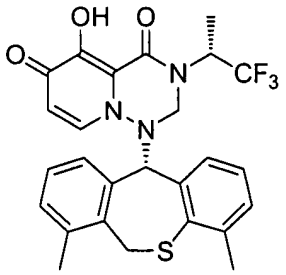
MS: m/z=522 $[M+H]^+$. RT=1.76 min.

參考例 612



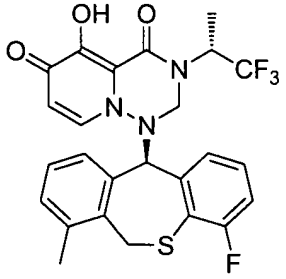
MS: m/z=536 $[M+H]^+$

參考例 613



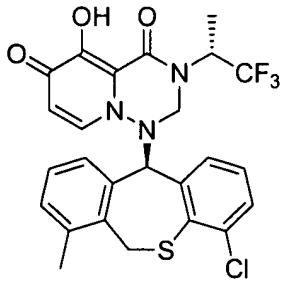
MS: m/z=516 $[M+H]^+$

參考例 614



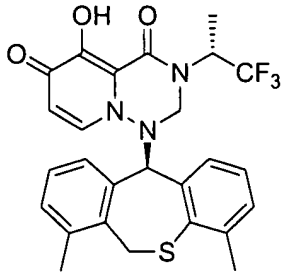
MS: m/z=520 $[M+H]^+$

參考例 615



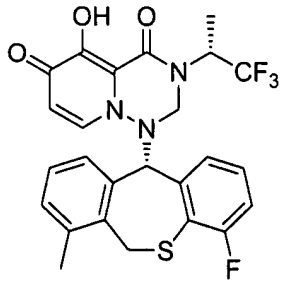
MS: m/z=536 $[M+H]^+$

參考例 616



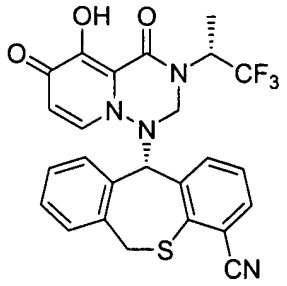
MS: m/z=516 $[M+H]^+$

参考例 617



MS: m/z=520 $[M+H]^+$

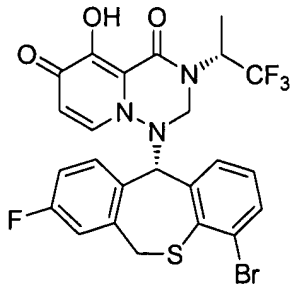
参考例 618



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.15(3H, d, J=7.5 Hz), 3.82(1H, d, J=13.7 Hz), 4.49(1H, d, J=13.1 Hz), 4.91(1H, d, J=13.7 Hz), 5.18(1H, s), 5.51(1H, m), 5.71(1H, d, J=13.1 Hz), 5.88(1H, d, J=7.5 Hz), 6.94(2H, m), 7.14 - 7.52(6H, m).

MS: m/z=513.20 $[M+H]^+$.

参考例 619

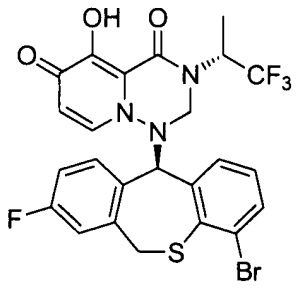


^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:1.19(3H, d, J=7.3 Hz), 2.00(1H, brs), 3.65(1H, d, J=13.6 Hz), 4.46(1H, d, J=13.3 Hz), 4.87(1H, d, J=13.3 Hz), 5.17(1H, s), 5.51(1H, m), 5.74(1H, d, J=13.6 Hz), 5.86(1H, d, J=7.7 Hz),

6.68-6.75(2H, m), 6.98(1H, dt, J=2.6, 8.3 Hz), 7.10(1H, d, J=7.7 Hz), 7.11(1H, dd, J=2.6, 8.3 Hz), 7.17(1H, dd, J=5.3, 8.3 Hz), 7.45(1H, dd, J=2.6, 6.9 Hz).

MS: m/z=585 $[M+H]^+$.

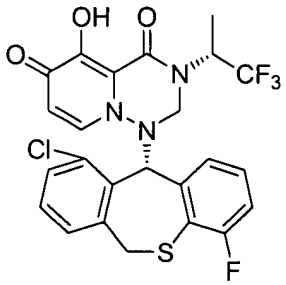
參考例 620



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.42(3H, d, J=7.3 Hz), 2.00(1H, brs), 3.63(1H, d, J=13.6 Hz), 4.54(1H, d, J=12.6 Hz), 5.05(1H, d, J=12.6 Hz), 5.24(1H, s), 5.37(1H, m), 5.77(1H, d, J=13.6 Hz), 5.79(1H, d, J=7.6 Hz), 6.68(1H, d, J=7.3 Hz), 6.73(1H, dd, J=2.1, 7.3 Hz), 6.97(1H, dt, J=2.6, 8.4 Hz), 7.04(1H, dd, J=2.6, 8.4 Hz), 7.16(1H, d, J=7.6 Hz), 7.16(1H, m), 7.42(1H, dd, J=2.1, 7.3 Hz).

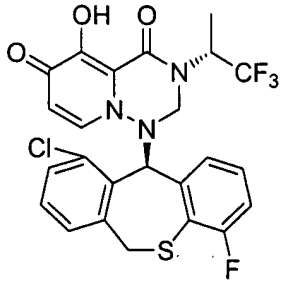
MS: m/z=585 $[M+H]^+$.

參考例 621



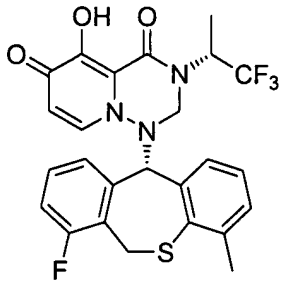
MS: m/z=540 $[M+H]^+$.

參考例 622



MS: m/z=540 $[M+H]^+$.

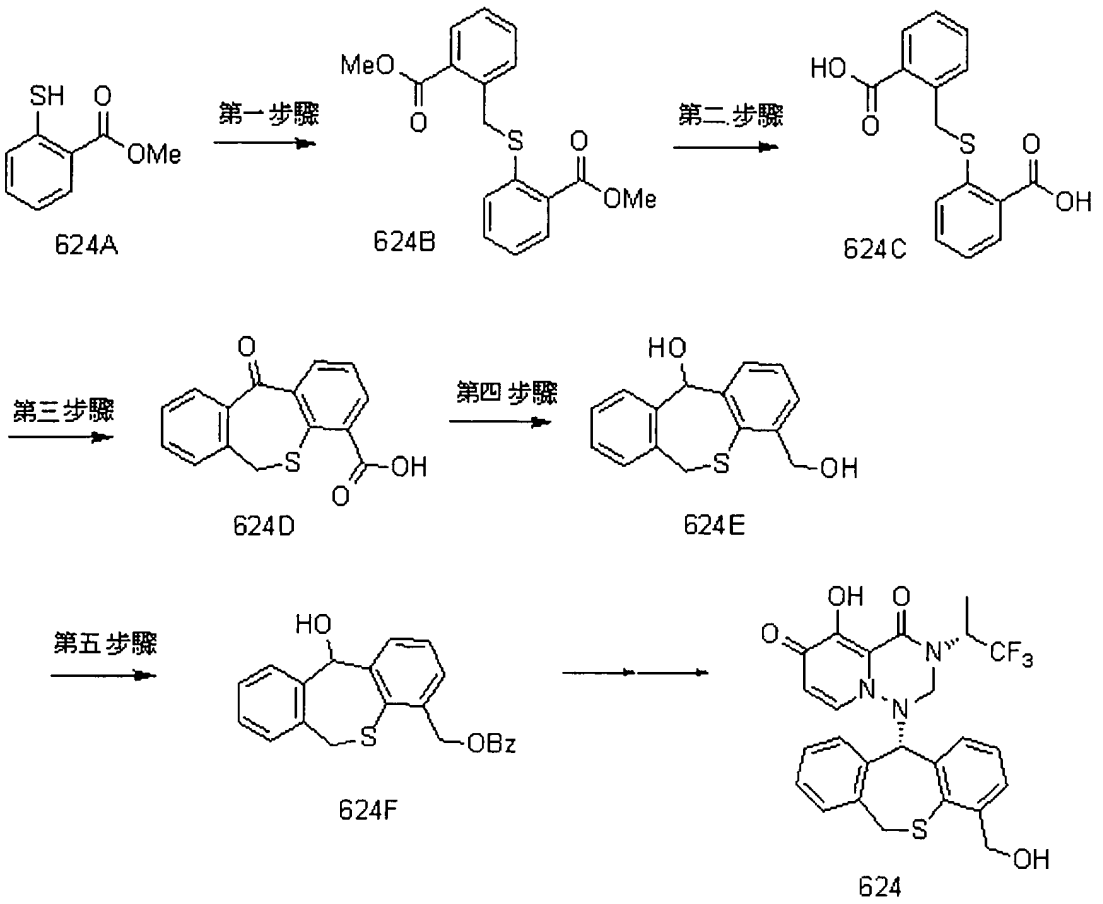
參考例 623



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.19(3H, d, J=7.3 Hz), 2.10(1H, brs), 2.25(3H, s), 4.21(1H, d, J=13.6 Hz), 4.48(1H, d, 13.3 Hz), 4.89(1H, d, J=13.3 Hz), 5.18(1H, s), 5.37(1H, dd, J=2.0, 13.6 Hz), 5.52(1H, s), 5.80(1H, d, J=7.8 Hz), 6.57(1H, d, J=7.2 Hz), 6.75(1H, t, J=7.6 Hz), 6.97-7.04(2H, m), 7.12(1H, d, J=7.8 Hz), 7.17-7.24(2H, m).

MS: m/z=520 $[M+H]^+$.

參考例 624



第一步驟

將化合物 624A(14.7g, 87.0mmol)及 2-(溴甲基)苯甲酸甲酯(20.0 g, 87.0mmol)溶解於 DMF(200ml)，添加碳酸銫(42.7 g, 131mmol)並於室溫攪拌 2 小時。過濾反應液，於濾液中添加乙酸乙酯，以水及飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。有機層以硫酸鈉乾燥後，減壓餾除溶媒。於獲得的固體中添加己烷加以粉碎，藉由濾取而獲得 26.2 g 之白色固體 624B。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.89(6H, s), 4.64(2H, s), 7.14-7.52(6H, m), 7.94(2H, t, J=7.1 Hz).

第二步驟

將化合物 624B(26.2 g, 83.0mmol)溶解於甲醇(200ml)及 THF(200ml)，於室溫添加 2N 氫氧化鈉水溶液(207ml, 414mmol)並於室溫攪拌 3 日。於反應液中添加稀鹽酸作成酸性，濾取生成的白色沉澱並經由乾燥獲得 23.1 g 之白色固體 624C。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 4.58(2H, s), 7.20(1H, td, J=7.2, 1.3 Hz), 7.35-7.54(5H, m), 7.85(2H, t, J=6.9 Hz).

第三步驟

於化合物 624C(2.66 g, 9.23mmol)中添加多聚磷酸(30 g)並於 120℃攪拌 3 小時。反應液冷卻至室溫後添加水，以乙酸乙酯萃取，有機層以硫酸鈉乾燥。經減壓餾除溶媒獲得 2.37 g 之淡茶色固體 624D。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 4.05(2H, s), 7.27(1H, d, J=7.4 Hz), 7.36-7.42(2H, m), 7.52(1H, td, J=7.6, 1.3 Hz), 7.62(1H, dd, J=7.5, 1.1 Hz), 8.23(1H, dd, J=7.6, 1.7 Hz), 8.52(1H, dd, J=8.1, 1.7 Hz).

第四步驟

於化合物 624D(96.0mg, 0.355mmol)中添加甲苯(2ml)，加入 DMF(0.028ml)及氯化亞硫醯(0.131ml, 1.80mmol)後於 130℃攪拌 1 小時。減壓餾除溶媒後，溶解於甲醇(1ml)及 THF(1ml)中，添加氫化硼鈉(100mg, 2.64mmol)並於室溫攪拌 1 小時。於反應液中加入氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取，有機層以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒而獲得的粗生成物交付矽膠管柱層析，經以 n-

己烷-乙酸乙酯(1:1, v/v)溶出而純化，獲得41mg之白色固體624E。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.09(1H, t, J=6.3 Hz), 2.79(1H, d, J=3.7 Hz), 4.43(2H, d, J=1.3 Hz), 4.76(2H, m), 6.33(1H, d, J=3.0 Hz), 7.18-7.34(5H, m), 7.52-7.56(2H, m).

第五步驟

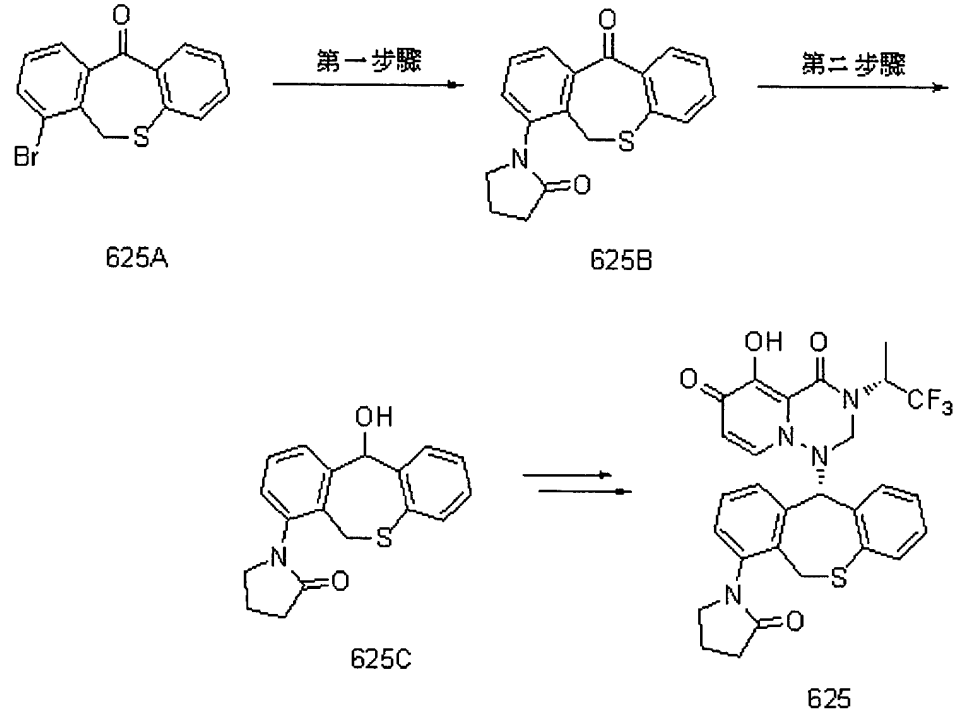
將化合物624E(40.0mg, 0.155mmol)溶解於二氯甲烷(2ml)，添加吡啶(61.2mg, 0.774mmol)及氯化苄醯(21.8mg, 0.155mmol)並於室溫攪拌2小時。於反應液中添加水，以乙酸乙酯萃取，有機層以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒而獲得的粗生成物交付矽膠管柱層析，經以n-己烷-乙酸乙酯(1:1, v/v)溶出而純化，獲得30mg之白色固體624F。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.83(1H, d, J=3.4 Hz), 4.27(1H, d, J=13.9 Hz), 4.41(1H, d, J=14.0 Hz), 5.42(2H, s), 6.35(1H, d, J=2.9 Hz), 7.12-7.58(5H, m), 8.06(2H, dd, J=8.2, 1.4 Hz).

以下，依據參考例592，藉由同樣之手法合成化合物624。

MS: m/z=518 $[M+H]^+$.

參考例 625



625A　　625B　　625C　　625

第一步驟

氮氣流下，於化合物 625A(700mg, 2.29mmol)之甲苯(3.3mL)溶液中加入 2-吡咯啶酮(264 μL, 3.44mmol)、N,N'-二甲基伸乙基二胺(49μL, 0.46mmol)、碘化銅(87mg, 0.46mmol)、碳酸鉀(634mg, 4.59mmol)，於 110℃攪拌 8 小時。冷卻至室溫後，將反應溶液直接交付矽膠管柱層析純化。以氯仿-甲醇(19:1, v/v)溶出，濃縮目的之劃分，獲得呈灰白色固體之 620mg 之化合物 625B。

MS: m/z=310 $[M+H]^+$.

Rf: 0.50(CHCl3:MeOH=19:1).

第二步驟

於冰冷的 NaBH4(227mg, 6.0mmol)之 MeOH(4mL)溶液中加入化合物 625B(620mg, 2.0mmol)之 THF(8mL)溶液，並攪拌 1 小時。添加水，以乙酸乙酯萃取 2 次後，

有機層以飽和食鹽水洗淨、乾燥。餾除溶媒並將獲得的固體交付矽膠管柱層析純化。以氯仿-甲醇(19:1, v/v)溶出，濃縮目的之劃分，獲得呈無色固體之621mg之化合物625C。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.26(2H, m, J=6.9, 7.2, 8.0 Hz), 2.61(2H, t, J=8.0 Hz), 2.89(1H, d, J=2.9 Hz), 3.77(2H, m, J=6.9, 7.2, 9.7 Hz), 4.24(1H, brs), 6.13(1H, s), 7.02-7.14(4H, m), 7.29(1H, t, J=7.8 Hz), 7.46(1H, d, J=7.2 Hz), 7.56(1H, d, J=6.0 Hz).

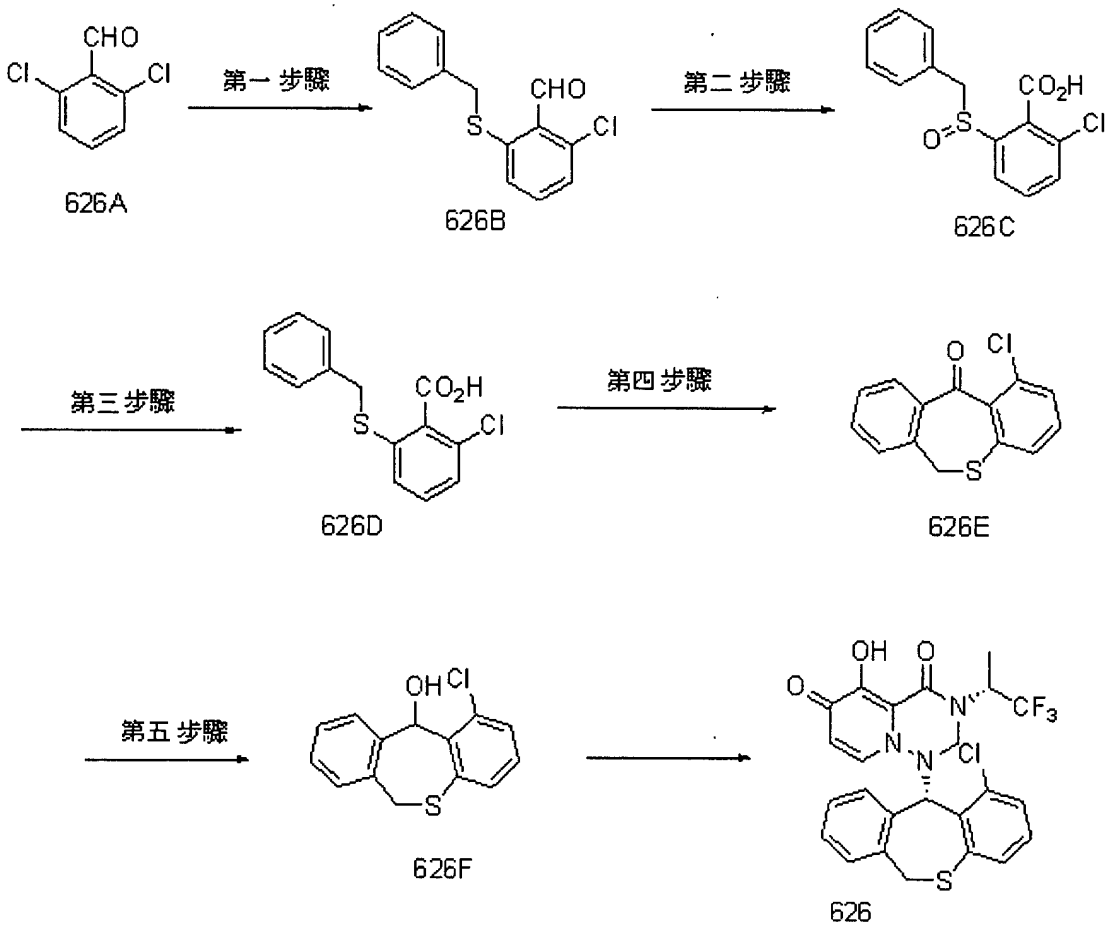
Rf: 0.30(CHCl3:MeOH=19:1).

以下，依據參考例592，藉由同樣之手法合成化合物625。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:1.18(3H, d, J=7.32), 2.33(2H, m), 2.65(2H, t, J=8.1 Hz), 3.65(1H, d, J=14.2 Hz), 3.77-3.95(2H, m), 4.60(1H, d, J=13.4 Hz), 4.87(1H, d, J=13.4 Hz), 5.16(1H, s), 5.48(1H, m), 5.50(1H, d, J=14.2 Hz), 5.82(1H, d, J=7.7 Hz), 6.70(1H, dd, J=1.2, 7.6 Hz), 6.83(1H, dt, J=7.6, 10.2 Hz), 7.04-7.17(4H, m), 7.13(1H, d, J=7.7 Hz), 7.31(1H, d, J=5.3 Hz), 7.31(1H, d, J=3.7 Hz).

MS: m/z=571 $[M+H]^+$.

參考例 626



第一步驟

將化合物 626A(20.0 g, 114mmol)及苯基甲烷硫醇(14.19 g, 114mmol)之 N.N-二甲基甲醯胺(200mL)溶液冷卻至 1-3℃，一邊保持同溫度一邊歷經 20 分鐘投入 t-丁醇鉀(14.11 g, 126mmol)。反應液於同溫度攪拌 30 分鐘後，緩緩地升溫至室溫並於同溫度攪拌 2 小時。添加冰水，並以乙酸乙酯萃取。水洗 3 次萃取液，以飽和食鹽水洗淨後乾燥。餾除溶媒，於獲得的油狀物中添加二異丙基醚使固化，獲得 15.0 g 之化合物 626B。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 4.16(2H, s), 7.19-7.41(8H, m), 10.61(1H, s).

MS: m/z=263 $[M+H]^+$.

第二步驟

將化合物 626B(6.9 g, 26.3mmol)懸浮於 1.4-二噁烷(60mL)，添加胺基磺酸（SULFAMIC ACID）(5.61 g, 57.8mmol)並冷卻至 1-3℃。一邊保持於同溫度，一邊於反應液歷經 10 分鐘逐滴添加次亞氯酸鈉(5.23 g, 57.8mmol)之水溶液(20ml)。反應液於同溫度攪拌 30 分鐘後，緩慢地升溫至室溫並於同溫度攪拌 2 小時。於反應液於中加入冰水，以乙酸乙酯萃取。萃取液以飽和食鹽水洗淨後乾燥。餾除溶媒，於獲得的油狀物中加入二異丙基醚使固化，獲得 7.1 g 之化合物 626C。

^{1}H-NMR(DMSO-d6)δ: 3.99(1H, d, J=11.2Hz), 4.41(1H, d, J=11.2Hz), 7.11(2H, brs), 7.33(3H, brs), 7.49(1H, d, J=7.2Hz), 7.60(1H, t, J=7.2Hz), 7.73(1H, d, J=7.2Hz), 10.4(1H, brs).

MS: m/z=295 $[M+H]^+$.

第三步驟

將化合物 626C(8.0 g, 27.1mmol)懸浮於乙腈(40mL)，添加碘化鈉(12.1 g, 81.0mmol)。於反應液中一口氣投入 BF3 乙醚錯合物(5.16ml, 40.7mmol)，於同溫度攪拌 30 分鐘。於反應液中加入冰水、10%亞硫酸鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取。萃取液以飽和食鹽水洗淨後乾燥。餾除溶媒，於獲得的油狀物中添加二異丙基醚使固化，獲得 5.0 g 之化合物 626D。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 4.11(2H, s), 7.22-7.34(8H, m).

MS: m/z=277 $[M-H]^+$.

第四步驟

於120℃，經加熱的多聚磷酸20g中，歷經60分鐘投入化合物626D(2.5 g, 9.0mmol)。之後，於同溫度攪拌6小時。反應液冷卻至室溫後，倒入冰水，以乙酸乙酯萃取。萃取液以飽和食鹽水洗淨後乾燥。餾除溶媒，獲得的油狀物交付矽膠管柱層析純化。首先以 n-己烷溶出，其次以 n-己烷-乙酸乙酯(1:1, v/v) 溶出。濃縮目的之劃分，添加己烷使固化，獲得呈白色固體之710mg之化合物626E。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 4.05(2H, s), 7.20-7.25(2H, m), 7.32-7.37(2H, m), 7.46(1H, d, J=7.2Hz), 7.59(1H, d, J=7.2Hz), 8.16(1H, d, J=7.2Hz).

MS: m/z=261 $[M-H]^+$.

第五步驟

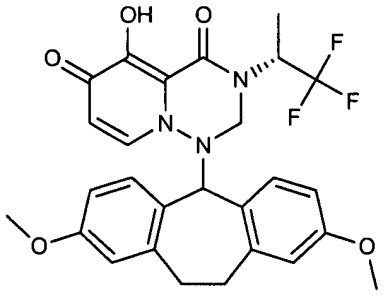
將化合物626E(730mg, 2.80mmol)之四氫呋喃(10mL)溶液冷卻至 1-3℃，一邊保持同溫度一邊投入硼氫化鋰(61mg, 2.80mmol)。於同溫度攪拌30分鐘。於反應液中添加冰水、10%氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取。萃取液以飽和食鹽水洗淨後乾燥。餾除溶媒，於獲得的油狀物中添加二異丙基醚使固化，獲得530mg之化合物626F。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.48(1H, d, J=5.3Hz), 4.31(1H, d, J=11.2Hz), 4.48(1H, d, J=11.2Hz), 6.14(1H, d, J=5.3Hz), 7.03-7.46(7H, m).

以下，依據參考例 592，藉由同樣之手法合成化合物626。

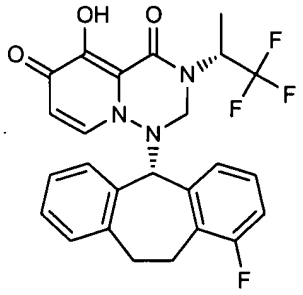
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.14(3H, d, J=6.9Hz), 3.92(1H, d, J=7.8Hz), 4.40(1H, d, J=7.8Hz), 5.08(1H, d, J=7.8Hz), 5.39-5.52(1H, m), 5.60-5.65(2H, m), 5.76(1H, d, J=6.9Hz), 6.96-7.01(1H, m), 7.17-7.55(7H, m), 8.31(1H, s).

参考例 627



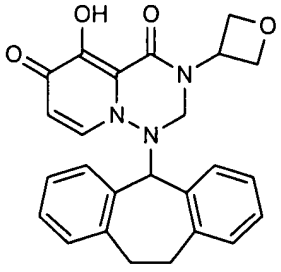
MS: m/z=530 $[M+H]^+$. RT=2.08 min.

参考例 628



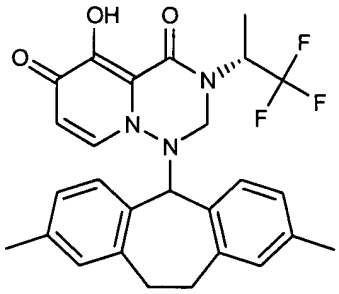
MS: m/z=530 $[M+H]^+$. RT=2.21 min.

参考例 629



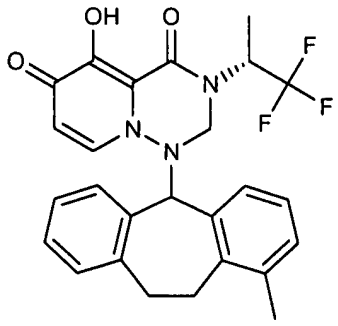
MS: m/z=430 $[M+H]^+$. RT=1.64 min.

參考例 630



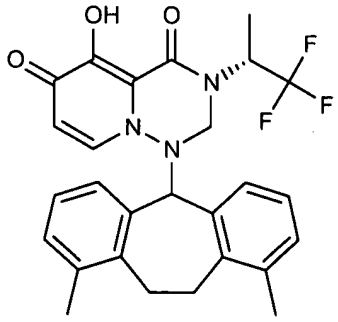
MS: m/z=498 $[M+H]^+$. RT=2.43 min.

參考例 631



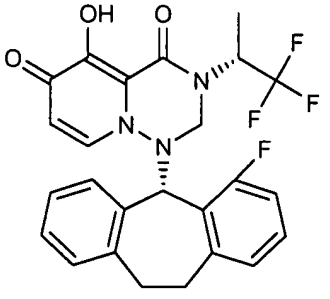
MS: m/z=484 $[M+H]^+$. RT=2.24 min.

參考例 632



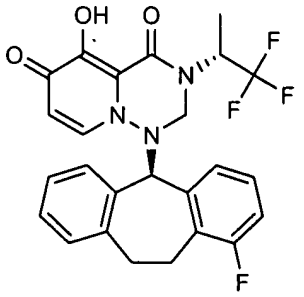
MS: m/z=498 $[M+H]^+$. RT=2.35 min.

參考例 633



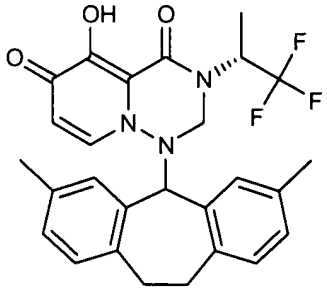
MS: m/z=488 $[M+H]^+$. RT=2.12 min.

參考例 634



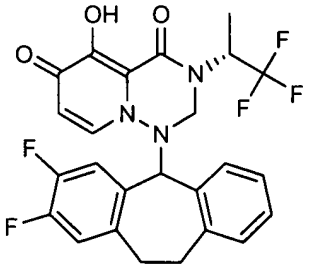
MS: m/z=488 $[M+H]^+$. RT=2.17 min.

參考例 635



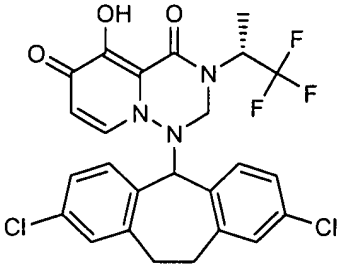
MS: m/z=498 $[M+H]^+$. RT=2.40 min.

參考例 636



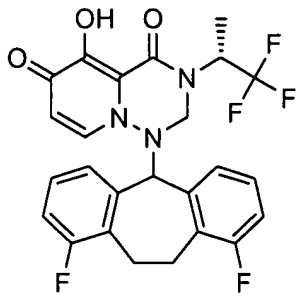
MS: m/z=506 $[M+H]^+$. RT=2.17 min.

參考例 637



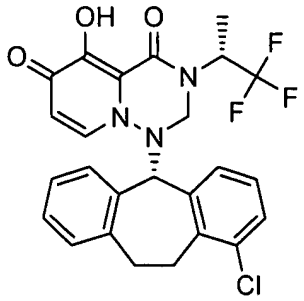
MS: m/z=538 $[M+H]^+$ RT=2.46min. .

參考例 638



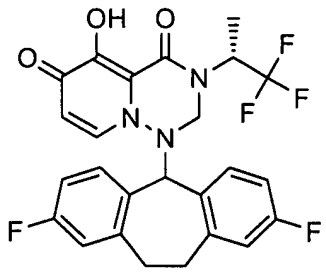
MS: m/z=506 $[M+H]^+$ RT=2.21min. .

參考例 639



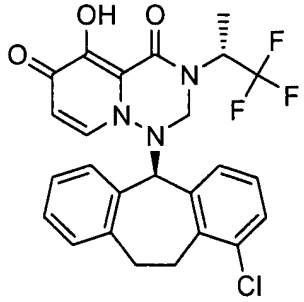
MS: m/z=504 $[M+H]^+$ RT=2.36min. .

參考例 640



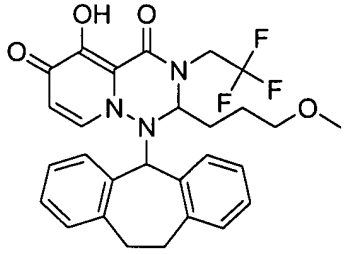
MS: m/z=506 $[M+H]^+$ RT=2.17min. .

參考例 641



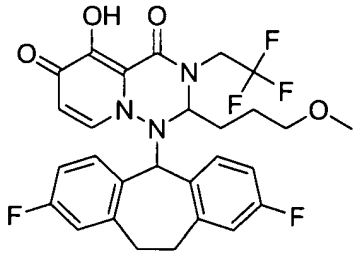
MS: m/z=504 $[M+H]^+$ RT=2.36min.

参考例 642



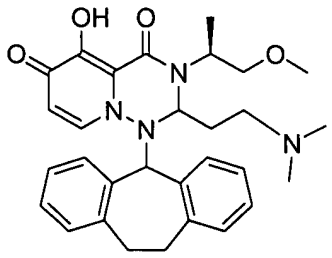
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:1.47-1.58(1H, m), 1.62-1.75(2H, m), 1.82-1.92(1H, m), 2.83-2.91(1H, m), 3.00-3.11(1H, m), 3.15(3H, s), 3.18-3,24(1H, m), 3.47-3.72(2H, m), 4.08-4.23(2H, m), 4.36-4.54(2H, m), 4.92(1H, s), 5.79(1H, d, J=7.5 Hz), 6.60-6.68(2H, m), 6.93(1H, t, J=7.2 Hz), 7.10-7.39(6H, m).

参考例 643



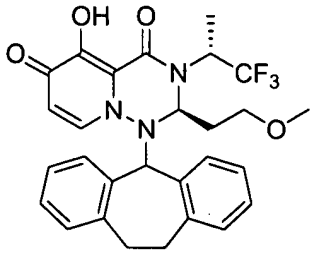
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:1.47-1.56(1H, m), 1.59-1.72(2H, m), 1.81-1.91(1H, m), 2.83(1H, ddd, J=4.2 Hz, 4.2 Hz, 14.7 Hz), 3.00-3.11(1H, m), 3.16(3H, s), 3.19-3.26(2H, m), 3.47-3.57(1H, m), 3.77-3.91(1H, m), 4.16-4.34(2H, m), 4.40-4.45(1H, m), 4.96(1H, s), 5.86(1H, d, J=7.8 Hz), 6.63-6.71(2H, m), 6.82-6.85(1H, m), 6.91-6.98(1H, m), 7.00-7.04(1H, m), 7.11-7.15(1H, m).

參考例 644



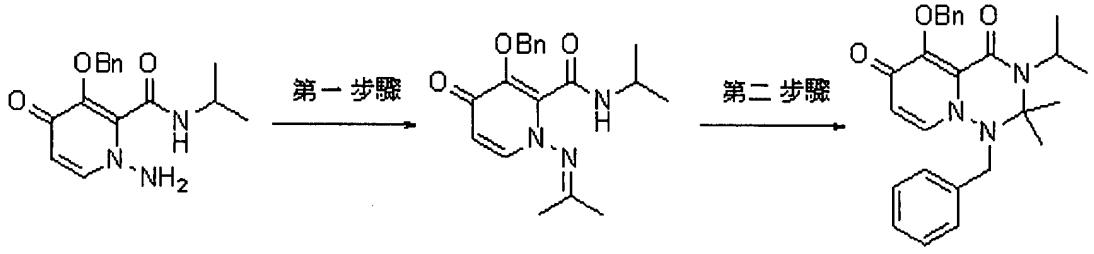
MS: m/z=517 $[M+H]^+$.

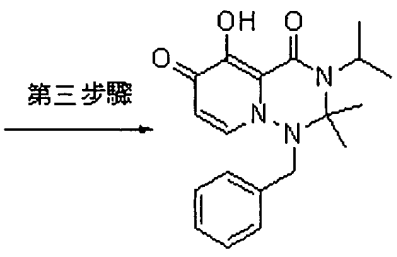
參考例 645



MS: m/z=528 $[M+H]^+$

參考例 646





第一步驟

將化合物 646A(100mg, 0.33mmol)溶解於丙酮(1mL)-甲苯(1mL)，添加乙酸(0.02mL, 0.33mmol)並加熱回流 2 小時。減壓下濃縮反應液後，殘留物交付矽膠管

柱層析純化。首先以氯仿溶出，其次以氯仿-甲醇(10:1, v/v)溶出。濃縮目的之劃分而獲得呈油狀物之117mg之化合物646B。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.10(6H, d, J=6.6 Hz), 1.95(3H, s), 2.17(3H, s), 4.01(1H, q, J=14.3 Hz), 5.30(2H, s), 6.36(1H, br s), 6.45(1H, d, J=7.6 Hz), 6.92(1H, d, J=7.6 Hz), 7.29-7.40(5H, m).

第二步驟

將化合物646B之DMF(170mL)溶液冰冷至1-3℃，添加溴化苄基(0.11mL, 0.92mmol)及碳酸銫(301mg，0.92mmol)。反應液於室溫攪拌3小時後，分配於乙酸乙酯-水。分離乙酸乙酯層，水層以乙酸乙酯萃取1次。合併的萃取液依序以水洗淨2次、以飽和食鹽水洗淨後乾燥。餾除溶媒，獲得的油狀物交付矽膠管柱層析純化。首先以氯仿溶出，其次以氯仿-甲醇(10:1, v/v)溶出。濃縮目的之劃分而獲得呈油狀物之10mg之化合物646C。

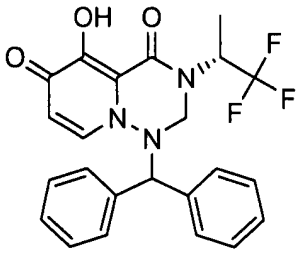
MS: m/z=432 $[M+H]^+$

第三步驟

將化合物646C(10mg, 0.023mmol)溶解於MeOH(0.5mL)，添加10% Pd-C(2.5mg)，氫氣流下，交付催化還原反應。經過濾去除觸媒，將濾液濃縮。獲得的殘渣交付二醇矽膠管柱層析純化。首先以氯仿溶出，其次以氯仿-甲醇(10:1, v/v)溶出。濃縮目的之劃分而獲得呈油狀物之3.4mg之化合物646。

MS: m/z=342 $[M+H]^+$.

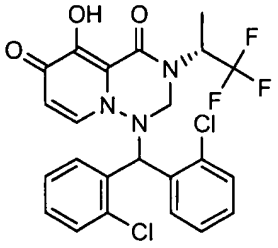
参考例 647



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.03-1.30(3H, m), 4.51(1H, t, J=14.41 Hz), 5.12-5.55(4H, m), 7.18-7.46(9H, m), 7.58-7.69(2H, m).

MS: m/z=444.15 $[M+H]^+$.

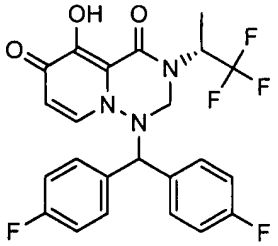
参考例 648



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.12-1.35(2H, m), 4.46-4.55(1H, m), 5.24-5.61(3H, m), 6.33-6.42(1H, m), 7.23-7.67(8H, m), 8.22-8.29(1H, m).

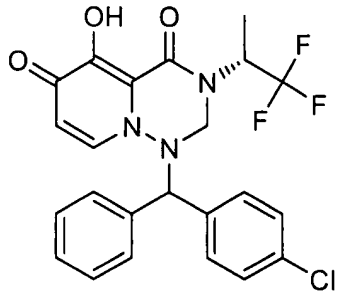
MS: m/z=512.15 $[M+H]^+$.

参考例 649



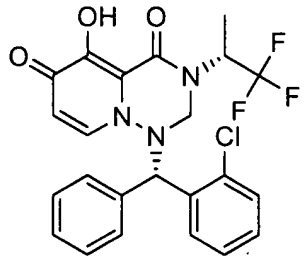
MS: m/z=480.15 $[M+H]^+$.

參考例 650



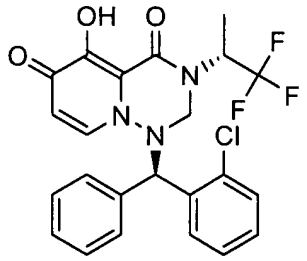
MS: m/z=520 $[M+H]^+$. RT=2.21 min.

參考例 651



MS: m/z=487 $[M+H]^+$. RT=2.04 min.

參考例 652



MS: m/z=478 $[M+H]^+$. RT=2.04 min.

LCMS 方法

管柱：ACQUITY UPLC 登錄商標 BEH C18 （1.7μm i.d. 2.1x50mm） （Waters）

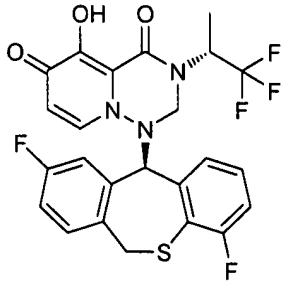
流速：0.8mL/分鐘

UV 檢測波長：254nm

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：3.5分鐘進行10%-100%溶媒[B]之線性梯度，0.5分鐘維持100%溶媒[B]。

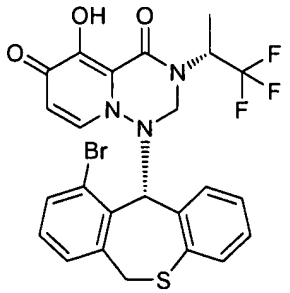
參考例653



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.45(3H, d, J=7.4 Hz), 3.69(1H, d, J=13.7 Hz), 4.52(1H, d, J=12.6 Hz), 5.14-5.20(2H, m), 5.32-5.45(1H, m), 5.64(1H, d, J=13.5 Hz), 5.74(1H, d, J=7.7 Hz), 6.56(1H, d, J=7.7 Hz), 6.81(1H, ddd, J=7.8, 7.8, 3.9 Hz), 6.87-6.96(2H, m), 7.11(1H, ddd, J=8.2, 8.2,2.6 Hz), 7.17(1H, d, J=7.7 Hz), 7.32(1H, dd, J=8.4, 5.4 Hz).

MS: m/z=524 $[M+H]^+$.

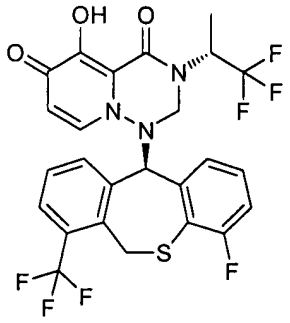
參考例654



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.15(3H, d, J=7.4 Hz), 3.62(1H, d, J=13.5 Hz), 4.44(1H, d, J=12.9 Hz), 4.86(1H, d, J=13.2 Hz), 5.43-5.56(1H, m), 5.68(1H, d, J=13.5 Hz), 5.83(1H, d, J=7.7 Hz), 5.94(1H, s), 6.81-6.91(2H, m), 7.07-7.18(3H, m), 7.26(1H, t, J=7.7 Hz), 7.34(1H, d, J=7.4 Hz), 7.55(1H, d, J=8.0 Hz).

MS: m/z=566, 568 $[M+H]^+$.

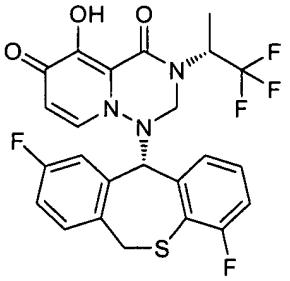
参考例 655



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.44(3H, d, J=7.4 Hz), 4.07(1H, d, J=14.6 Hz), 4.52(1H, d, J=12.6 Hz), 5.13(1H, d, J=12.6 Hz), 5.34-5.47(2H, m), 5.79(1H, d, J=7.7 Hz), 5.93(1H, d, J=14.6 Hz), 6.58(1H, d, J=7.7 Hz), 6.82(1H, ddd, J=7.9, 7.9, 5.6 Hz), 6.89-6.97(1H, m), 7.14(1H, d, J=7.7 Hz), 7.40(2H, d, J=5.2 Hz), 7.76-7.83(1H, m).

MS: m/z=573 $[M+H]^+$.

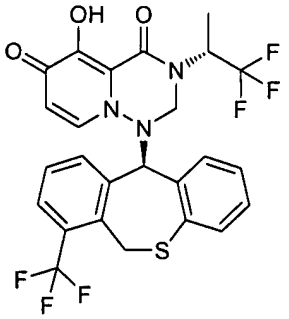
参考例 656



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.22(3H, d, J=7.4 Hz), 3.72(1H, d, J=13.7 Hz), 4.48(1H, d, J=13.2 Hz), 4.90(1H, d, J=13.2 Hz), 5.13(1H, s), 5.50-5.58(1H, m), 5.61(1H, d, J=14.0 Hz), 5.86(1H, d, J=7.7 Hz), 6.56(1H, d, J=7.7 Hz), 6.84(1H, ddd, J=7.9, 7.9, 5.6 Hz), 6.91-7.00(2H, m), 7.11-7.19(2H, m), 7.40(1H, dd, J=8.4, 5.4 Hz).

MS: m/z=524 $[M+H]^+$.

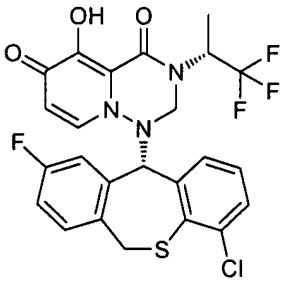
参考例 657



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.45(3H, d, J=7.3 Hz), 3.97(1H, d, J=14.5 Hz), 4.53(1H, d, J=12.7 Hz), 5.12(1H, d, J=12.7 Hz), 5.32(1H, s), 5.35-5.49(1H, m), 5.76(1H, d, J=7.6 Hz), 5.90(1H, d, J=14.5 Hz), 6.73(1H, d, J=7.6 Hz), 6.78-6.86(1H, m), 7.03-7.14(2H, m), 7.19(1H, dd, J=7.7, 0.8 Hz), 7.36-7.43(2H, m), 7.77(1H, dd, J=6.3, 2.9 Hz).

MS: m/z=556 $[M+H]^+$.

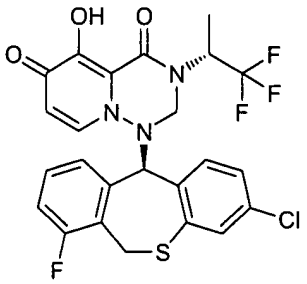
参考例 658



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.21(3H, d, J=7.1 Hz), 3.74(1H, d, J=13.7 Hz), 4.47(1H, d, J=12.9 Hz), 4.90(1H, d, J=13.2 Hz), 5.13(1H, s), 5.47-5.60(1H, m), 5.65(1H, d, J=13.7 Hz), 5.86(1H, d, J=7.7 Hz), 6.68(1H, d, J=7.7 Hz), 6.81(1H, dd, J=7.8, 7.8 Hz), 6.94(1H, dd, J=8.5, 2.5 Hz), 7.10-7.20(2H, m), 7.27-7.31(1H, m), 7.39(1H, dd, J=8.4, 5.4 Hz).

MS: m/z=540 $[M+H]^+$.

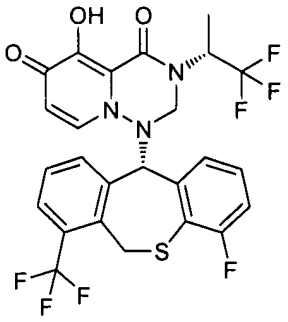
参考例 659



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.45(3H, d, J=7.1 Hz), 4.31(1H, d, J=14.0 Hz), 4.53(1H, d, J=12.6 Hz), 5.15(1H, d, J=12.6 Hz), 5.21(1H, s), 5.31-5.45(1H, m), 5.64(1H, d, J=14.0 Hz), 5.80(1H, d, J=7.7 Hz), 6.51(1H, ddd, J=8.0, 8.0, 2.6 Hz), 6.70(1H, dd, J=8.4, 5.6 Hz), 6.80(1H, dd, J=9.3, 2.5 Hz), 7.10(1H, d, J=7.7 Hz), 7.15-7.25(2H, m), 7.51(1H, d, J=8.0 Hz).

MS: m/z=540 $[M+H]^+$.

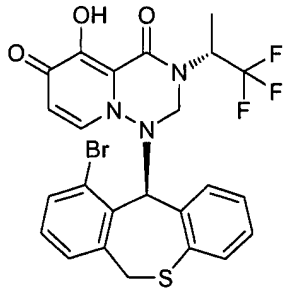
参考例 660



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.20(3H, d, J=7.4 Hz), 4.09(1H, d, J=14.6 Hz), 4.44(1H, d, J=13.2 Hz), 4.92(1H, d, J=13.5 Hz), 5.32(1H, s), 5.48-5.60(1H, m), 5.85-5.95(2H, m), 6.56(1H, d, J=7.7 Hz), 6.85(1H, ddd, J=8.0, 8.0, 5.6 Hz), 6.92-7.00(1H, m), 7.11(1H, d, J=7.7 Hz), 7.39-7.44(2H, m), 7.80-7.87(1H, m).

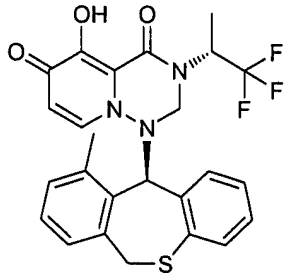
MS: m/z=574 $[M+H]^+$.

參考例 661



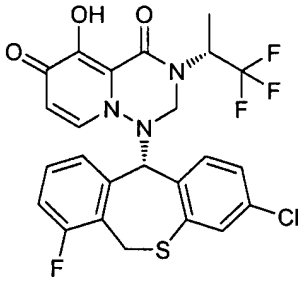
MS: m/z=566, 568 $[M+H]^+$.

參考例 662



MS: m/z=502 $[M+H]^+$.

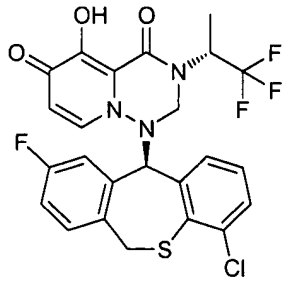
參考例 663



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.21(3H, d, J=7.1 Hz), 4.33(1H, d, J=14.0 Hz), 4.48(1H, d, J=13.2 Hz), 4.90(1H, d, J=12.6 Hz), 5.16(1H, s), 5.46-5.59(1H, m), 5.62(1H, d, J=13.7 Hz), 5.90(1H, d, J=7.7 Hz), 6.54(1H, ddd, J=7.7, 7.7, 2.5 Hz), 6.69(1H, dd, J=8.7, 5.6 Hz), 6.84(1H, dd, J=9.3, 2.5 Hz), 7.11(1H, d, J=7.7 Hz), 7.15(1H, d, J=7.7 Hz), 7.23(1H, dd, J=7.8, 7.8 Hz), 7.55(1H, d, J=8.0 Hz).

MS: m/z=540 $[M+H]^+$.

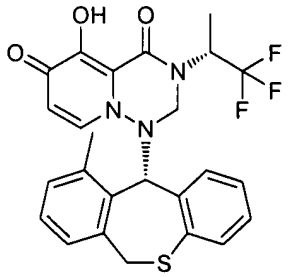
參考例 664



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.45(3H, d, J=7.1 Hz), 3.71(1H, d, J=13.7 Hz), 4.52(1H, d, J=12.6 Hz), 5.13-5.19(2H, m), 5.32-5.45(1H, m), 5.68(1H, d, J=13.7 Hz), 5.74(1H, d, J=7.7 Hz), 6.68(1H, dd, J=7.7, 1.4 Hz), 6.78(1H, dd, J=7.8, 7.8 Hz), 6.92(1H, d, J=9.1 Hz), 7.07-7.18(2H, m), 7.24(1H, dd, J=8.0, 1.4 Hz), 7.32(1H, dd, J=8.2, 5.5 Hz).

MS: m/z=540 $[M+H]^+$.

參考例 665

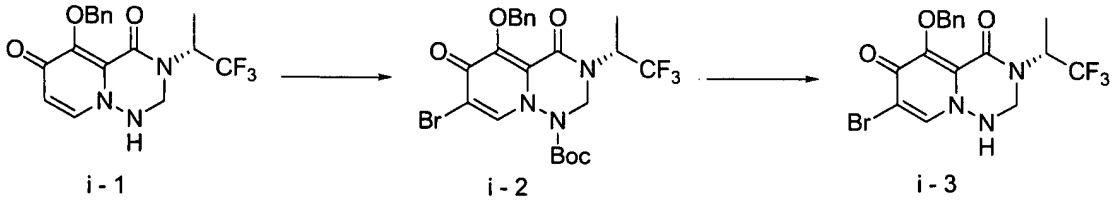


^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.92(3H, d, J=7.1 Hz), 2.35(3H, s), 3.60(1H, d, J=13.5 Hz), 4.49(1H, d, J=12.9 Hz), 4.82(1H, d, J=12.4 Hz), 5.39-5.51(2H, m), 5.60(1H, d, J=13.5 Hz), 5.85(1H, d, J=7.7 Hz), 6.69(1H, d, J=7.4 Hz), 6.79-6.87(1H, m), 7.05(1H, d, J=7.7 Hz), 7.10-7.15(3H, m), 7.22(1H, d, J=7.1 Hz), 7.27-7.33(1H, m).

MS: m/z=502 $[M+H]^+$.

以下，顯示用以合成母化合物之中間體化合物i-1~i-72之合成法。

中間體化合物i-3之合成



i-1　　i-2　　i-3

步驟1

將化合物i-1（50.0g、136mmol）溶解於二氯甲烷（500mL），添加Boc_2O（34.8mL、150mmol）、DMAP（831mg、6.81mmol），於室溫攪拌2小時。之後，添加NBS（29.1g、163mmol）再於室溫攪拌終夜。

有機層以水及飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化（己烷-乙酸乙酯）而獲得化合物i-2（64.0g、收率86%）。

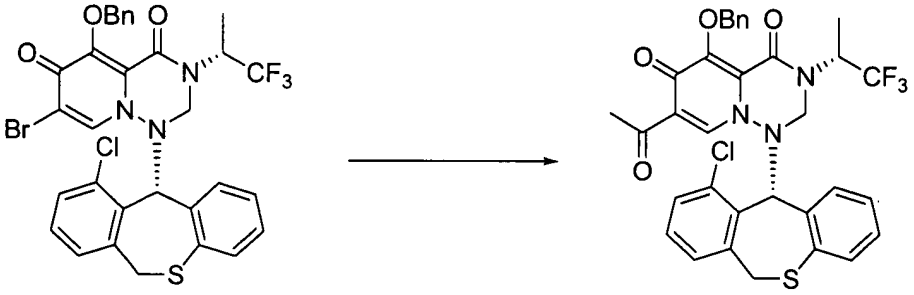
^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 8.62(s, 1H), 7.58(t, J=8.6 Hz, 2H), 7.38(br s, 3H), 5.44(br s, 1H), 5.23(d, J=10.6 Hz, 2H), 5.14(d, J=11.9 Hz, 1H), 3.40(s, 1H), 1.47-1.43(m, 12H).

步驟2

於冰水於中將化合物i-2（64.0g、117mmol）之甲醇（600mL）溶液冷卻至0℃。於其中添加2mol/L氫氧化鈉水溶液（76mL、152mmol），並於0℃攪拌1小時。冰浴下，以2mol/L鹽酸中和後，濾別析出的固體。以水洗淨後、使乾燥而獲得化合物i-3（40.5g、收率78%）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 8.38(s, 1H), 7.62(t, J=6.6 Hz, 1H), 7.53(d, J=7.1 Hz, 2H), 7.35-7.33(m, 3H), 5.29(br s, 1H), 5.11(q, J=12.5 Hz, 2H), 4.75(t, J=6.9 Hz, 1H), 4.65(t, J=11.1 Hz, 1H), 1.45(d, J=7.1 Hz, 3H).

中間體化合物 i-5 之合成



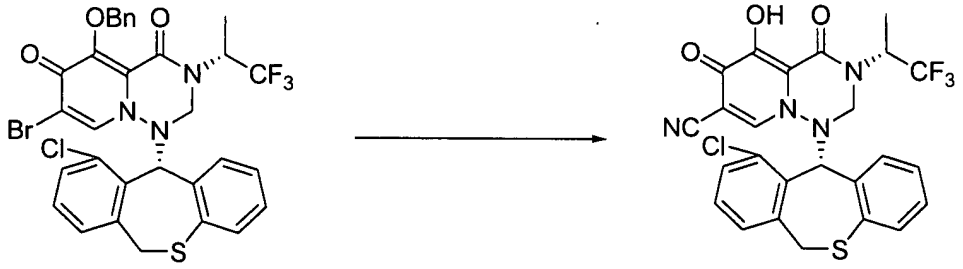
i-4　　i-5

步驟 1

氮氣環境下，於化合物 i-4（6.60g、9.55mmol）中添加二噁烷（66mL）、$Pd_2(PPh_3)_2$（670mg、0.955mmol）、三丁基（1-乙氧基-乙烯基）硫（4.84mL、14.3mmol），加熱回流 2 小時半。冷卻至室溫後，添加 1mol/L 鹽酸（20mL）並於室溫攪拌 20 分鐘。添加水，以乙酸乙酯萃取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化（己烷-乙酸乙酯）而獲得化合物 i-5（5.50g、收率 88%）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 7.75(s, 1H), 7.59(d, J=6.6 Hz, 2H), 7.50(s, 1H), 7.42-7.39(m, 5H), 7.11(s, 2H), 6.80(s, 1H), 6.54(d, J=7.1 Hz, 1H), 5.74(s, 1H), 5.64(d, J=13.4 Hz, 1H), 5.57(br s, 1H), 5.45(d, J=10.6 Hz, 1H), 5.25(d, J=10.6 Hz, 1H), 5.12(d, J=13.6 Hz, 1H), 4.52(d, J=13.6 Hz, 1H), 3.96(d, J=13.6 Hz, 1H), 2.37(s, 3H), 1.02(d, J=6.3 Hz, 3H).

中間體化合物 i-7 之合成



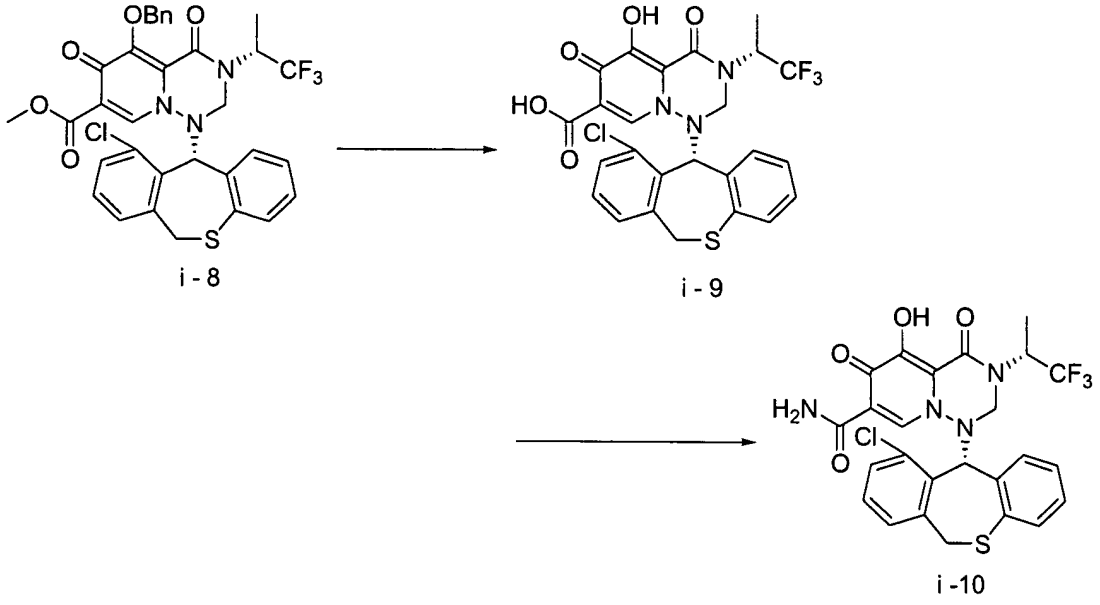
i-6　　i-7

步驟 1

於化合物 i-6（40mg、0.058mmol）中添加二甲基乙醯胺（0.5mL）、氰化銅（I）（52mg、0.579mmol），封管並於 140℃加熱攪拌 26 小時。添加 1mol/L 鹽酸（20mL），以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的殘渣經分取型 LCMS（方法 14）純化，獲得化合物 i-7（8.0mg、收率 25%）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 7.58(s, 1H), 7.51(s, 1H), 7.46(s, 2H), 7.21(br s, 2H), 6.92-6.88(m, 2H), 5.86(s, 1H), 5.65(d, J=12.6 Hz, 1H), 5.48(br s, 1H), 4.95(br s, 1H), 4.49(br s, 1H), 3.97(d, J=13.4 Hz, 2H), 1.02(s, 3H).

中間體化合物 i-10 之合成



i-8　　i-9　　i-10

步驟 1

於化合物 i-8（110mg、0.164mmol）中添加甲醇（1mL）、四氫呋喃（1mL）、2mol/L 氫氧化鈉水溶液（0.246mL、0.492mmol）並於 60℃攪拌 3 小時後，再添加 2mol/L 氫氧化鈉水溶液（0.164mL、0.328mmol），於 60℃攪拌 4 小時。以 2mol/L 鹽酸中和後，以氯仿萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒獲得化合物 i-9（91mg、98%）。

MS: m/z=566 $[M+H]^+$. RT=2.30 min.

步驟 2

於化合物 i-9（20mg、0.035mmol）中添加二甲基甲醯胺（0.5mL）、2mol/L 氨 - 甲醇溶液（0.053mL、0.106mmol）、[4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡-2-基)-4-甲基嗎福啉鎓氯化物]（29.3mg、0.106mmol），並於室溫攪拌終夜。之後，添加 28%甲醇鈉 - 甲醇溶液（34.1mg、0.177mmol），再於室溫攪拌 1 小時。添加 0.5mol/L 鹽酸後，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的殘渣經分取型 LCMS（方法 14）純化，獲得化合物 i-10（4.0mg、收率 20%）。

MS: m/z=565 $[M+H]^+$. RT=2.03 min.

中間體化合物 i-12 之合成



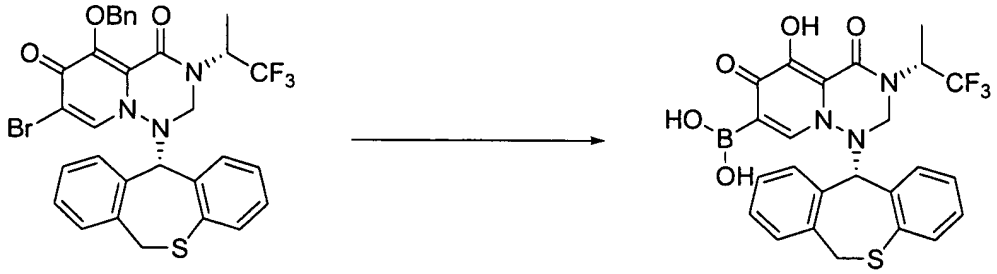
i-11　　i-12

步驟 1

氮氣環境下，於化合物 i-11（1.00g、3.28mmol）中添加四氫呋喃（25mL）、[1,1′-雙（二-三級丁基膦）二茂鐵]鈀（II）二氯化物（214mg、4.91mmol）、環丙基三氟硼酸鉀（727mg、4.91mmol）、2mol/L 碳酸鈉水溶液（4.91mL、9.83mmol），加熱回流 20 小時。添加水後，以乙酸乙酯萃取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化（己烷-氯仿），獲得化合物 i-12（350mg、收率 24%）。

MS: m/z=267 $[M+H]^+$. RT=2.46 min.

中間體化合物 i-14 之合成



i-13　　i-14

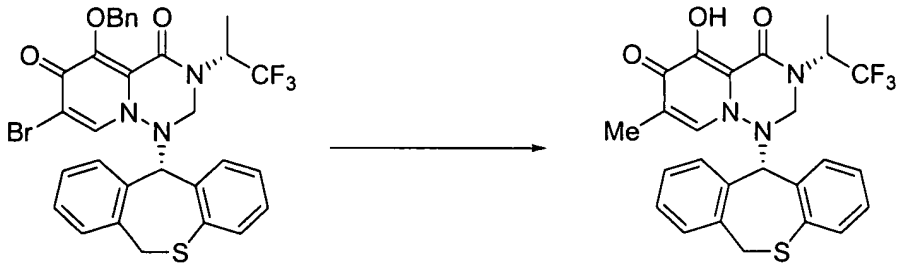
步驟 1

於化合物 i-13（200mg、0.305mmol）中添加四氫呋喃（3mL）、雙戊醯二硼（232mg、0.914mmol）、$PdCl_2$（dppf）·CH_2Cl_2（24.9mg、0.030mmol）、乙酸鉀（90mg、0.914mmol），於 80℃攪拌 3 小時半。冷卻至室溫後，進行矽藻土過濾，減壓餾除溶媒。添加 1mol/L 鹽酸後，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。於獲得的茶色個體中添加二甲基乙醯胺

（2mL）、氯化鋰（64.5mg、1.53mmol），並於100℃攪拌4小時。冷卻至室溫後，添加1mol/L鹽酸並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的殘渣經分取型LCMS（方法14）純化而獲得化合物i-14（59mg、收率37%）。

MS: m/z=532 $[M+H]^+$. RT=2.02 min.

中間體化合物i-16之合成



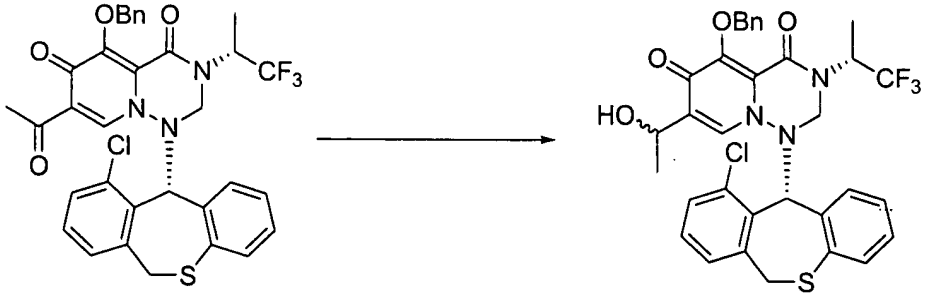
i-15　　i-16

步驟1

於化合物i-15（20mg、0.030mmol）中添加四氫呋喃（0.5mL）、PEPPSI-IPr（2.07mg、3.05μmol）、2mol/L甲基氯化鋅-四氫呋喃溶液（0.076mL、0.152mmol），氮氣流下，封管並於100℃攪拌3小時。冷卻至室溫後，添加2mol/L鹽酸並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化（DIOL、己烷-乙酸乙酯），獲得化合物i-16（4.0mg、收率26%）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 7.54(s, 1H), 7.46(s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.25(s, 2H), 7.08(s, 2H), 6.91(s, 1H), 6.81(s, 1H), 5.68(d, J=13.1 Hz, 1H), 5.56(s, 1H), 5.48(s, 1H), 5.05(d, J=13.6 Hz, 1H), 4.41(d, J=12.6 Hz, 1H), 3.87(d, J=12.9 Hz, 1H), 1.52(s, 3H), 1.18(d, J=6.3 Hz, 3H).

中間體化合物 i-18 之合成



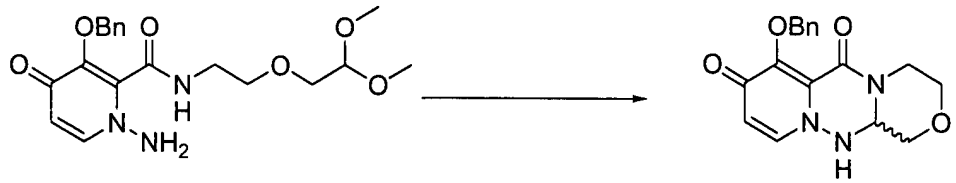
i-17　　i-18

步驟 1

使化合物 i-17（50mg、0.076mmol）溶解於四氫呋喃（1mL），乾冰-丙酮下，冷卻至-78℃。於其中添加 1.06mol/L 氫化二異丁基鋁-己烷溶液（0.108mL、0.115mmol），並於-78℃攪拌 1 小時。添加飽和 Rochelle 鹽水溶液，於室溫攪拌 20 分鐘後，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化（己烷-乙酸乙酯），獲得化合物 i-18（35mg、收率 70%）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 7.53(s, 3H), 7.46(s, 2H), 7.36(d, J=7.3 Hz, 3H), 7.29(s, 1H), 7.15(s, 2H), 6.80(br s, 1H), 6.47(d, J=7.1 Hz, 1H), 5.70(s, 1H), 5.61(d, J=14.4 Hz, 1H), 5.53(br s, 1H), 5.33(d, J=11.1 Hz, 1H), 5.13(d, J=11.4 Hz, 1H), 5.01(d, J=12.9 Hz, 1H), 4.92(s, 1H), 4.57(s, 1H), 4.47(d, J=13.9 Hz, 1H), 3.98(d, J=13.9 Hz, 1H), 0.98(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.71(d, J=5.3 Hz, 3H).

中間體化合物 i-20 之合成



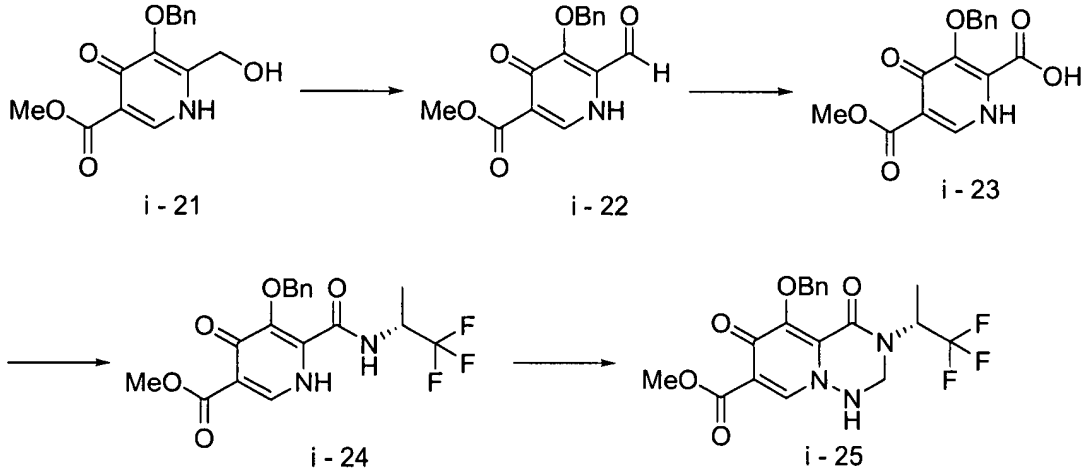
i-19　　i-20

步驟 1

於化合物 i-19（560mg、1.43mmol）中添加甲苯（250mL）、乙酸（25mL）、甲苯磺酸 1 水合物（54.4mg、0.286mmol）並加熱回流 16 小時。減壓餾除溶媒，獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化（己烷-乙酸乙酯），獲得化合物 i-20（210mg、收率 45%）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 7.56(d, J=6.8 Hz, 2H), 7.36-7.27(m, 5H), 6.23(d, J=7.3 Hz, 1H), 5.06(s, 2H), 4.79(t, J=11.7 Hz, 1H), 4.14(d, J=13.4 Hz, 1H), 4.02(br s, 2H), 3.43(t, J=13.0 Hz, 1H), 3.13(t, J=10.5 Hz, 1H), 2.95(t, J=11.1 Hz, 1H).

中間體化合物 i-25 之合成



步驟 1

將化合物 i-21（30.0g、104mmol）懸浮於甲醇（450mL），加熱至 65℃而溶解。添加二氧化錳（75g、863mmol），於 65℃攪拌 2 小時。過濾除去固體，減壓餾除濾液。於獲得的殘渣中添加四氫呋喃-二異丙基醚並使固體析出後，經濾取獲得化合物 i-22（27.55g、收率 93%）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.99(s, 3H), 5.43(s, 2H), 7.27-7.45(m, 6H), 8.62(s, 1H), 10.05(s, 1H).

步驟 2

將亞氯酸鈉（34.6g、383mmol）溶解於水（150mL），於冰水冷卻至 0℃。於其中添加醯胺硫酸（37.2g、383mmol）並攪拌 40 分鐘。於另一燒瓶中將化合物 i-22（27.5g、96mmol）溶解於四氫呋喃（450mL）及 DMF（45mL），於冰水冷卻至 0℃。於其中逐滴添加上述調整的水溶液，於 0℃攪拌 1 小時。減壓濃縮溶媒，添加水及二異丙基醚，經濾取固體獲得化合物 i-23（19.49g、收率 67%）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.74(s, 3H), 5.11(s, 2H), 7.27-7.40(m, 4H), 7.44-7.50(m, 2H), 8.11(s, 1H).

步驟 3

將化合物 i-23（14.0g、46.2mmol）溶解於 DMF（140mL）並冰冷。添加（R）-1,1,1-三氟異丙基胺鹽酸鹽（10.36g、69.2mmol）、EDC（11.50g、60.0mmol）、HOBt（8.11g、60.0mmol）、三乙基胺（19.2mL、138mmol），於室溫攪拌 4 小時。於反應液中添加水而停止反應。以乙酸乙酯萃取，有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的殘渣經矽膠層析（氯仿-甲醇）純化而獲得化合物 i-24（12.87g、收率 70%）。

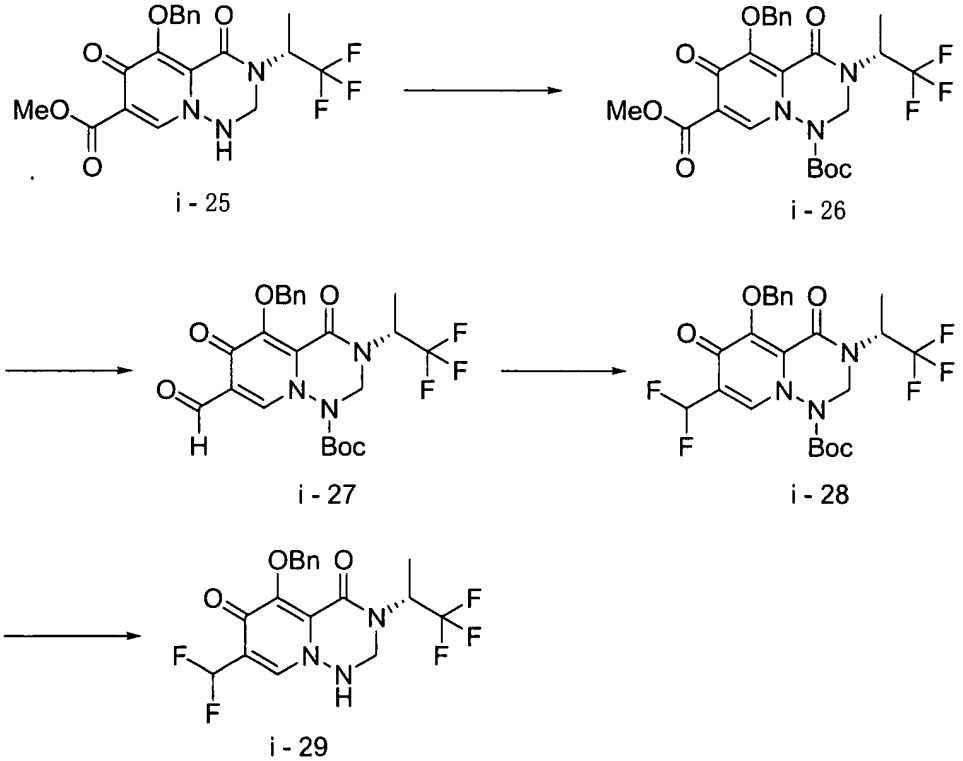
MS: m/z=399.1 $[M+H]^+$.

步驟 4

將化合物 i-24（12.55g、31.5mmol）溶解於 DMF（130mL）。添加碳酸鉀（21.77g、158mmol）並攪拌 15 分鐘。添加 2,4-二二三苯基羥基胺（9.41g、47.3mmol）並攪拌 3 小時。於反應液中添加氯仿並過濾去除析出的固體，減壓餾除濾液。於獲得的 DMF 溶液中加入三聚甲醛（851mg、28.3mmol）、乙酸（0.09mL、1.58mmol），於 110℃攪拌 3 小時半。放冷並減壓餾除溶媒，獲得的殘渣經矽膠層析（氯仿-甲醇）純化而獲得化合物 i-25（8.15g、收率 61%）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.32(d, J=7.2Hz, 3H), 3.79(s, 3H), 4.39-4.54(m, 2H), 5.14(d, J=10.2Hz, 1H), 5.24(m, 1H), 5.28(d, J=10.2Hz, 1H), 6.54(m, 1H), 7.25-7.33(m, 3H), 7.45-7.52(m, 2H), 8.18(s, 1H).

中間體化合物 i-29 之合成



步驟 1

將化合物 i-25（1.5g、3.5mmol）懸浮於二氯甲烷。添加 Boc_2O（0.86mL、3.7mmol）、DMAP（43mg、0.35mmol），於室溫攪拌 1 小時。添加水並以氯仿萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的殘渣經矽膠層析（己烷-乙酸乙酯）純化而獲得化合物 i-26（1.59g、收率 86%）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.33-1.50(m, 12H), 3.91(s, 3H), 4.71(m, 0.6H), 4.88(m, 0.4H), 5.13-5.60(m, 4H), 7.27-7.37(m, 3H), 7.49-7.66(m, 2H), 8.16(s, 1H).

步驟 2

氮氣環境下，將化合物 i-26（1.5g、2.9mmol）懸浮於甲苯（30mL），以乾冰-丙酮冷卻至-78℃。於其中逐滴添加 DIBAL-己烷溶液（3.0mL、3.1mmol），於-78℃攪拌 1 小時。於反應液中添加乙酸乙酯而停止反應，升溫至室溫。添加酒石酸鈉鉀水溶液並於室溫激烈攪拌 1 小時。分離二層，有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的殘渣經矽膠層析（己烷-乙酸乙酯）純化而獲得化合物 i-27（568mg、收率 40%）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.38-1.49(m, 12H), 4.58-4.81(m, 1H), 5.23-5.70(m, 4H), 7.27-7.40(m, 3H), 7.47-7.65(m, 2H), 7.95(s, 1H), 10.32(s, 1H).

步驟 3

將化合物 i-27（550mg、1.1mmol）溶解於二氯甲烷（11mL）。冰冷並添加雙（2-甲氧基乙基）胺基硫三氟化物（0.72mL、3.9mmol），升溫至室溫並攪拌 2 小時。於反應液中添加水，停止反應，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和碳酸氫鈉水、水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的殘渣經矽膠層析（己烷-乙酸乙酯）純化而獲得化合物 i-28（408mg、收率 71%）。

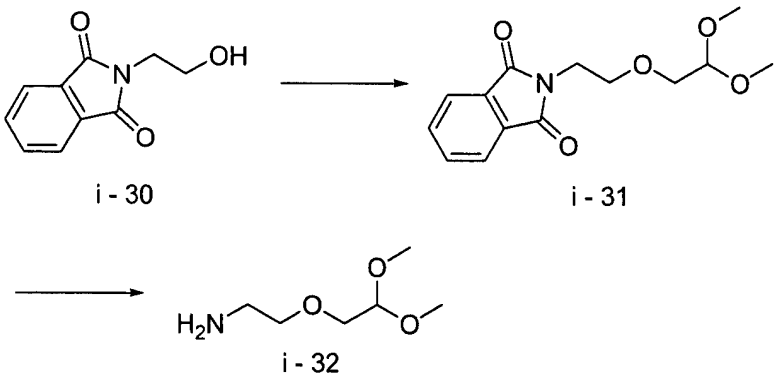
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.36-1.52(m, 12H), 4.68(m, 0.7H), 4.78(m, 0.3H), 5.18-5.59(m, 4H), 6.89(t, J=54.9Hz, 1H), 7.27-7.38(m, 3H), 7.47-7.63(m, 2H), 7.64(s, 1H).

步驟 4

將化合物 i-28（400mg、0.77mmol）溶解於甲醇（6mL）。冰冷並添加 2mol/L 氫氧化鈉水溶液（0.5mL、1.0mmol），於 0℃攪拌 1 小時。於反應液中添加水加以稀釋，以氯仿萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒而獲得化合物 i-29（286mg、收率 89%）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.38(d, J=7.2Hz, 3H), 4.47(d, J=7.8Hz, 2H), 5.22(d, J=10.2Hz, 1H), 5.29(m, 1H), 5.34(d, J=10.2 Hz, 1H), 5.82(m, 1H), 6.80(t, J=55.2Hz, 1H), 7.28-7.37(m, 3H), 7.48-7.55(m, 2H), 7.71(s, 1H).

中間體化合物 i-32 之合成



步驟 1

將化合物 i-30（13.3g、69.9mmol）溶解於 DMF（60mL）。冰冷並添加氫化鈉（3.3g、83mmol），於 0℃攪拌 15 分鐘。於其中添加溴乙醛二甲基乙縮醛（12.3mL、104mmol）、碘化鉀（1.16g、7.0mmol），於室溫攪拌 3 小時。於反應液中添加水而停止反應，以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的殘渣經矽膠層析（己烷-乙酸乙酯）純化而獲得化合物 i-31（8.8g、收率 45%）。

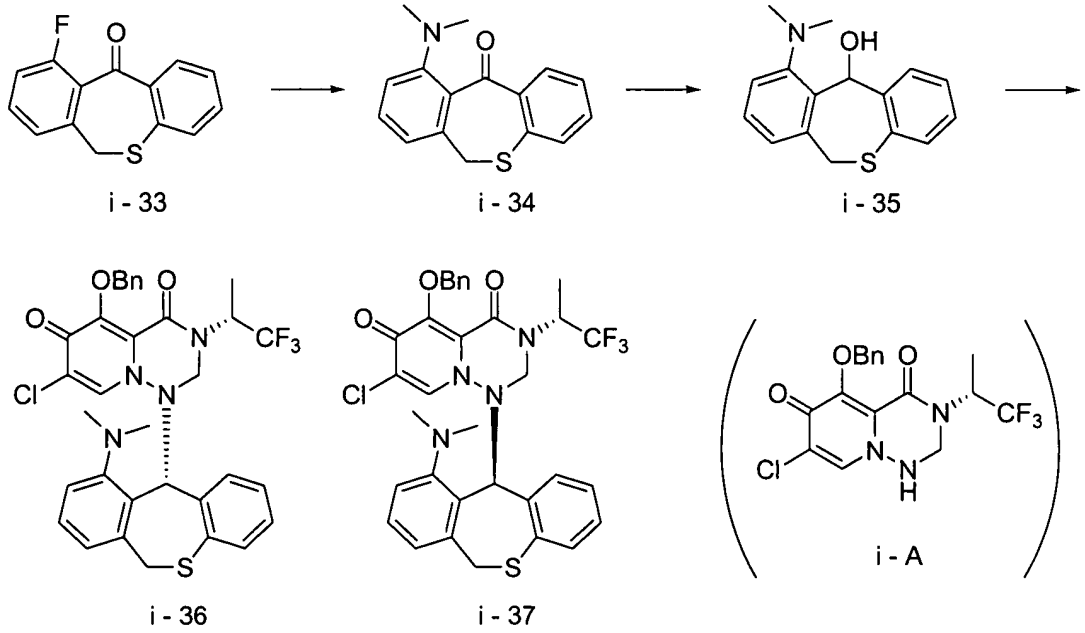
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.34(s, 6H), 3.53(d, J=5.1Hz, 2H), 3.76(t, J=5,7Hz, 2H), 3.91(t, J=5.7 Hz, 2H), 4.44(t, J=5.1Hz, 1H), 7.72(m, 2H), 7.85(m, 2H).

步驟 2

將化合物 i-31（8.79g、31.5mmol）溶解於乙醇（100mL）。添加肼一水合物（3.0mL、62.9mmol），並於 60℃攪拌 2 小時。放冷後，過濾去除析出的固體，減壓餾除濾液。再次過濾去除析出的固體，經減壓餾除濾液而獲得化合物 i-32（4.37g、收率 93%）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.87(m, 2H), 3.40(s, 6H), 3.49-3.57(m, 4H), 4.53(m, 1H).

中間體化合物 i-36、i-37 之合成



步驟 1

將化合物 i-33（1.00g、4.09mmol）溶解於 DMF（5mL），添加二甲基胺鹽酸鹽（384mg、4.71mmol）、碳酸鉀（651mg、4.71mmol）、三乙基胺（0.653mL、4.71mmol），封緘並於 160℃攪拌 17.5 小時。添加水，以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的殘渣經矽膠層析（己烷-乙酸乙酯）純化而獲得化合物 i-34（587mg、收率 53%）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.71(s, 6H), 3.96(s, 2H), 6.68(d, J=7.3 Hz, 1H), 6.84(d, J=8.5 Hz, 1H), 7.18-7.36(m, 4H), 7.99(dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H).

步驟 2

將化合物 i-34（587mg、2.18mmol）溶解於四氫呋喃（20mL），冰冷下，滴入鈉氫化雙（2-甲氧基乙氧基）

鋁-甲苯溶液（3.39mL、10.9mmol），並於室溫攪拌 3.5 小時。冰冷下，添加 Rochelle 鹽（7.06g、25.0mmol）之水溶液（50mL），升溫至室溫。以乙酸乙酯萃取，有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的殘渣經矽膠層析（己烷-乙酸乙酯）純化而獲得化合物 i-35（460mg、收率 78%）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.61(s, 6H), 3.67(d, J=13.7 Hz, 1H), 4.95(d, J=13.7 Hz, 1H), 6.61(d, J=7.1 Hz, 1H), 6.96-7.18(m, 4H), 7.24-7.28(m, 2H), 7.79(d, J=7.7 Hz, 1H), 9.88(d, J=6.6 Hz, 1H).

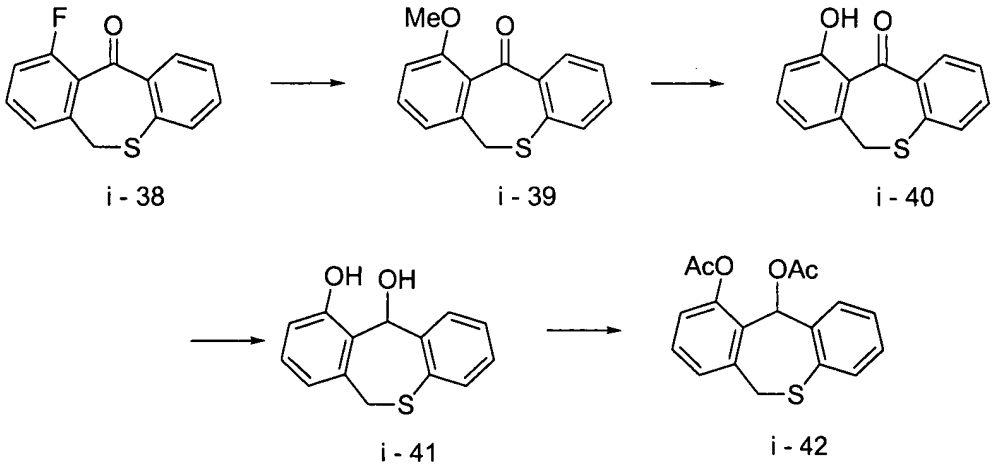
步驟 3

將化合物 i-35（100mg、0.368mmol）溶解於乙酸乙酯（3mL），添加化合物 i-A（222mg、0.553mmol）、氯乙酸（104mg、1.11mmol），封緘並於 120℃攪拌 4 小時。以乙酸乙酯稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液、水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的殘渣經矽膠層析（己烷-乙酸乙酯）純化，獲得化合物 i-36（107mg、收率 44%）及化合物 i-37（42.7mg、收率 18%）。

4: ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.96(d, J=7.1 Hz, 3H), 2.48(s, 6H), 3.49(d, J=14.0 Hz, 1H), 4.18(d, J=13.2 Hz, 1H), 4.66(d, J=13.2 Hz, 1H), 5.35-5.52(m, 2H), 5.59(d, J=10.4 Hz, 1H), 5.79(d, J=14.0 Hz, 1H), 5.99(s, 1H), 6.57(d, J=7.7 Hz, 1H), 6.72(t, J=7.1 Hz, 1H), 7.03-7.15(m, 4H), 7.26-7.38(m, 5H), 7.58-7.64(m, 2H).

5: MS: m/z=655.15 $[M+H]^+$.

中間體化合物 i-42 之合成



i-38　　i-39　　i-40

i-41　　i-42

步驟 1

將化合物 i-38（12.0g、49.1mmol）溶解於四氫呋喃（20mL），添加甲醇鈉-甲醇溶液（60.0mL、311mmol），回流 4 小時。添加鹽酸水溶液，以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒，於獲得的殘渣中添加二氯甲烷-己烷使固體析出後，經濾取而獲得化合物 i-39（10.5g、收率 84%）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.79(s, 3H), 3.99(s, 2H), 6.85(dd, J=7.8, 6.2 Hz, 2H), 7.19-7.26(m, 2H), 7.30-7.39(m, 2H), 7.95(dd, J=8.2, 1.4 Hz, 1H).

步驟 2

氮氣環境下，將化合物 i-39 懸浮於二氯甲烷（100mL），冰冷下，逐滴添加 1mol/L 三溴硼烷-二氯甲烷溶液（82.0mL、82.0mmol）後，於室溫攪拌 2 小時。冰冷下，添加碳酸氫鈉水溶液後，升溫至室溫。添加飽和氯化鈉水溶液，以二氯甲烷萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒，於獲得

的殘渣中添加二氯甲烷-己烷使固體析出後，經濾取獲得化合物 i-40（8.42g、收率 85%）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 4.05(s, 2H), 6.72(d, J=6.9 Hz, 1H), 6.98(dd, J=8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.32-7.48(m, 4H), 8.29(dd, J=7.6, 2.1 Hz, 1H), 12.35(s, 1H).

步驟 3

將化合物 i-40（500mg、2.06mmol）溶解於四氫呋喃（10mL），冰冷下，逐滴添加鈉氫化雙（2-甲氧基乙氧基）鋁-甲苯溶液（3.21mL、10.3mmol），冰冷下攪拌 1 小時。冰冷下，添加 Rochelle 鹽（2.82g、10.0mmol）之水溶液（20mL），升溫至室溫。以乙酸乙酯萃取，有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶媒，於獲得的殘渣中添加二氯甲烷-己烷使固體析出後，經濾取而獲得化合物 i-41（389mg、收率 77%）。

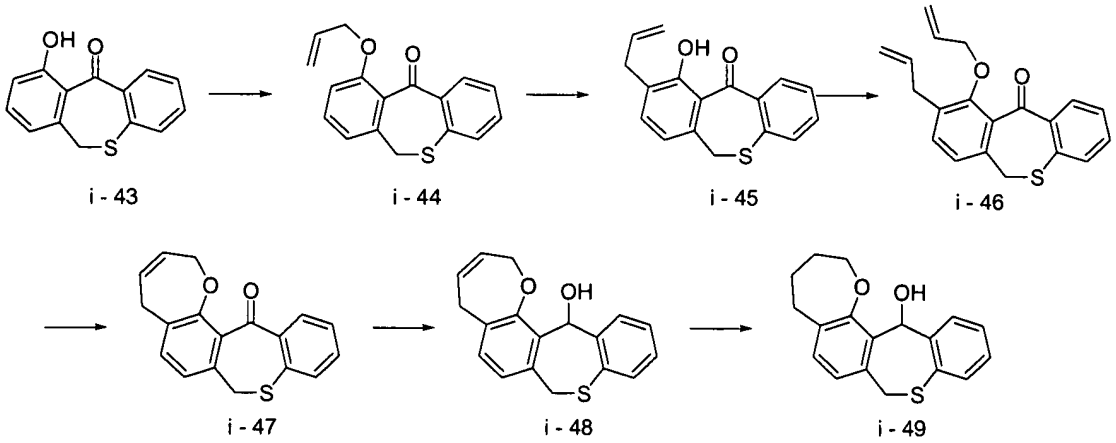
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.28(s, 1H), 3.77(d, J=13.2 Hz, 1H), 4.73(d, J=13.2 Hz, 1H), 6.69(s, 1H), 6.73-6.78(m, 2H), 7.06-7.17(m, 4H), 7.60-7.65(m, 1H), 8.45(s, 1H).

步驟 4

將化合物 i-41（150mg、0.614mmol）懸浮於乙腈（1.5mL）於，添加三乙基胺（0.426mL、3.07mmol）、無水乙酸（0.290mL、3.07mmol）及 DMAP（37.5mg、0.307mmol），於室溫攪拌 1.5 小時。添加水，以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽酸水溶液、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的殘渣經矽膠層析（己烷-乙酸乙酯）純化獲得化合物 i-42（171mg、收率 85%）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.03(s, 3H), 2.41(s, 3H), 3.55(d, J=14.0 Hz, 1H), 5.38(d, J=13.9 Hz, 1H), 6.97-7.16(m, 5H), 7.24(s, 1H), 7.29(t, J=7.9 Hz, 1H), 7.40(d, J=7.8 Hz, 1H).

中間體化合物 i-49 之合成



步驟 1

將化合物 i-43（4.06g、16.7mmol）溶解於 DMSO（40mL），添加磷酸鉀（7.11g、33.5mmol）及溴化烯丙酯（2.18mL、25.1mmol），於室溫攪拌 6 小時。添加水，以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶媒，於獲得的殘渣中添加己烷使固體後，經濾取獲得化合物 i-44（4.28g、收率 91%）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 4.00(s, 2H), 4.50-4.55(m, 2H), 5.20-5.26(m, 1H), 5.32-5.41(m, 1H), 5.89-6.03(m, 1H), 6.84(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.19-7.26(m, 2H), 7.29-7.37(m, 2H), 7.92(dd, J=8.2, 1.4 Hz, 1H).

步驟 2

將化合物 i-44（50.0mg、0.177mmol）溶解於 DMA（1mL），封緘並於 230℃攪拌 6 小時。添加鹽酸水溶液，

以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽酸水溶液、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的殘渣經矽膠層析（己烷-乙酸乙酯）純化，獲得化合物 i-45（37.1mg、收率 74%）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.43(d, J=6.6 Hz, 2H), 4.01(s, 2H), 5.05-5.15(m, 2H), 6.01(ddt, J=17.3, 10.1, 6.8 Hz, 1H), 6.65(d, J=7.4 Hz, 1H), 7.24(d, J=7.7 Hz, 1H), 7.29-7.46(m, 3H), 8.27(dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 12.69(s, 1H).

步驟 3

將化合物 i-45（600mg、2.13mmol）溶解於 DMSO（6mL），添加磷酸鉀（902mg、4.25mmol）及溴化烯丙酯（0.276mL、3.19mmol），於室溫攪拌 2 小時。添加水，以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的殘渣經矽膠層析（己烷-乙酸乙酯）純化而獲得化合物 i-46（642mg、收率 88%）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.40(d, J=6.3 Hz, 2H), 3.99(s, 2H), 4.27-4.32(m, 2H), 5.03-5.07(m, 1H), 5.08-5.12(m, 1H), 5.15-5.21(m, 1H), 5.25-5.33(m, 1H), 5.85-6.04(m, 2H), 6.95(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.18-7.27(m, 4H), 7.30-7.37(m, 1H), 7.88-7.94(m, 1H).

步驟 4

氮氣環境下，將化合物 i-46（560mg、1.74mmol）溶解於二氯甲烷（56mL），添加第二世代 Grubbs 觸媒

（147mg、0.174mmol），於室溫攪拌 14 小時。減壓餾除溶媒，獲得的殘渣經矽膠層析（己烷-乙酸乙酯）純化，獲得化合物 i-47（366mg、收率 72%。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.22-3.28(m, 2H), 3.82(s, 2H), 4.42-4.47(m, 2H), 5.23-5.31(m, 1H), 5.57-5.67(m, 1H), 6.72(d, J=7.7 Hz, 1H), 6.95(d, J=7.7 Hz, 1H), 7.00-7.07(m, 2H), 7.11-7.19(m, 1H), 7.74-7.79(m, 1H).

步驟 5

將化合物 i-47（362mg、1.23mmol）溶解於四氫呋喃（7mL），冰冷下，於逐滴添加鈉氫化雙（2-甲氧基乙氧基）鋁-甲苯溶液（1.15mL、3.69mmol），冰冷下攪拌 45 分鐘。冰冷下，添加 Rochelle 鹽（2.11g、7.50mmol）之水溶液（30mL），升溫至室溫。以乙酸乙酯萃取，有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的殘渣經矽膠層析（己烷-乙酸乙酯）純化而獲得化合物 i-48（352mg、收率 97%）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.29-3.40(m, 1H), 3.43-3.55(m, 1H), 3.95(d, J=5.5 Hz, 1H), 4.06(d, J=13.7 Hz, 1H), 4.47-4.52(m, 2H), 4.82(d, J=13.7 Hz, 1H), 5.33-5.41(m, 1H), 5.74-5.84(m, 1H), 6.43(d, J=5.8 Hz, 1H), 6.92(d, J=7.7 Hz, 1H), 6.99(d, J=7.7 Hz, 1H), 7.06-7.14(m, 3H), 7.46-7.52(m, 1H).

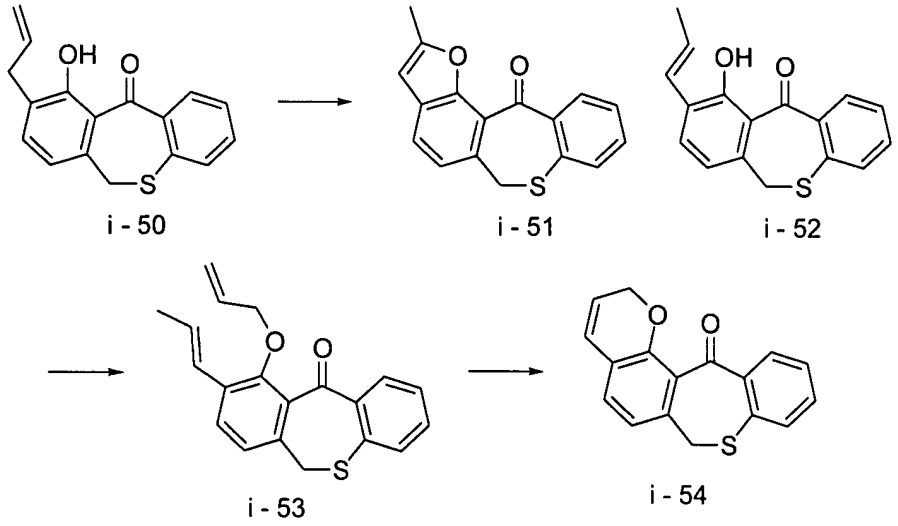
步驟 6

於化合物 i-48（215mg、0.725mmol）之四氫呋喃-甲醇（1：1、3mL）溶液中添加 10%鈀碳（77.0mg、

0.073mmol），於氫氣環境下，於室溫攪拌 1.5 小時。過濾去除固體，減壓餾除濾液。獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化（己烷-乙酸乙酯）而獲得化合物 i-49（139mg、收率 64%）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.45-1.55(m, 1H), 1.67-1.80(m, 1H), 1.85-2.01(m, 2H), 2.65-2.85(m, 2H), 3.63-3.74(m, 1H), 4.06-4.16(m, 1H), 4.29(d, J=13.5 Hz, 1H), 4.49(d, J=13.5 Hz, 1H), 4.58-4.70(m, 1H), 6.44(d, J=6.9 Hz, 1H), 6.88(d, J=7.4 Hz, 1H), 7.02(d, J=7.7 Hz, 1H), 7.07-7.11(m, 3H), 7.49-7.55(m, 1H).

中間體化合物 i-51、i-54 之合成



步驟 1

將化合物 i-51（676mg、2.39mmol）溶解於二噁烷（10mL），添加二氯雙乙腈鈀（155mg、0.599mmol）、碳酸鈉（254mg、2.39mmol）及苯醌（259mg、2.39mmol），封緘於 100℃攪拌 27 小時。以乙酸乙酯稀釋，過濾除去固體。濾液以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的殘渣經矽膠層析（己烷-乙酸

乙酯）純化，獲得化合物 i-51（166mg、收率 25%）及化合物 i-52（280mg、收率 41%）。

16: MS: m/z=280.95 $[M+H]^+$.

17: ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.92(dd, J=6.6, 1.6 Hz, 3H), 4.01(s, 2H), 6.25(dq, J=15.8, 6.6 Hz, 1H), 6.66(d, J=7.7 Hz, 1H), 6.77(d, J=15.8 Hz, 1H), 7.30-7.51(m, 4H), 8.26-8.31(m, 1H), 12.67(s, 1H).

步驟 2

將化合物 i-52（250mg、0.885mmol）溶解於 DMSO（2.5mL），添加磷酸鉀（376mg、1.77mmol）及溴化烯丙酯（0.115mL、1.33mmol），於室溫攪拌 2 小時。添加水，以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的殘渣經矽膠層析（己烷-乙酸乙酯）純化而獲得化合物 i-53（285mg、收率 100%）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.88(dd, J=6.6, 1.5 Hz, 3H), 3.98(s, 2H), 4.31(dt, J=5.5, 1.3 Hz, 2H), 5.17(dd, J=10.5, 1.2 Hz, 1H), 5.29(dq, J=17.9, 1.5 Hz, 1H), 5.90-6.02(m, 1H), 6.21(dq, J=17.9, 6.6 Hz, 1H), 6.57(dd, J=15.9, 1.2 Hz, 1H), 6.94(d, J=7.9 Hz, 1H), 7.17-7.24(m, 2H), 7.28-7.36(m, 1H), 7.45(d, J=7.9 Hz, 1H), 7.88(dd, J=8.2, 1.4 Hz, 1H).

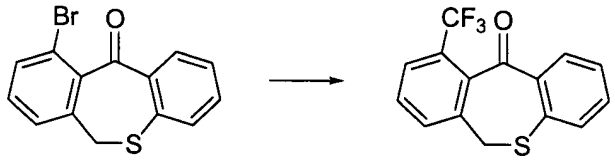
步驟 3

氮氣環境下，將化合物 i-53（310mg、0.961mmol）溶解於二氯甲烷（31mL），添加第二世代 Grubbs 觸媒

（82.0mg、0.096mmol），於室溫攪拌 14 小時。減壓餾除溶媒，獲得的殘渣經矽膠層析（己烷-乙酸乙酯）純化而獲得化合物 i-54（170mg、收率 63%）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.95(s, 2H), 4.82(dd, J=3.4, 1.8 Hz, 2H), 5.75(dt, J=9.9, 3.4 Hz, 1H), 6.38(d, J=9.9 Hz, 1H), 6.72(d, J=7.4 Hz, 1H), 6.97(d, J=7.4 Hz, 1H), 7.19-7.26(m, 2H), 7.30-7.38(m, 1H), 7.95-8.00(m, 1H).

中間體化合物 i-56 之合成



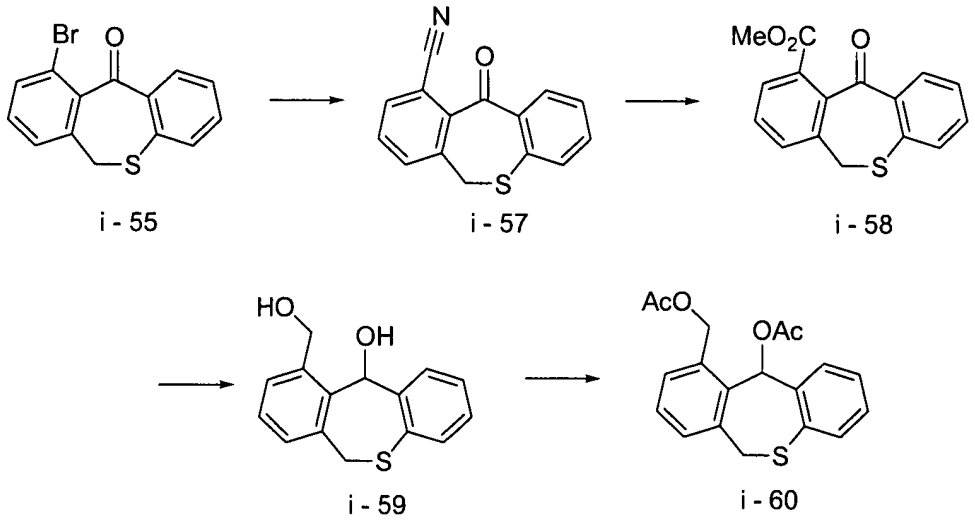
i-55　　i-56

步驟 1

將化合物 i-55（100mg、0.328mmol）懸浮於 DMF（1mL），2,2-二氟-2-（氟磺醯基）乙酸甲基（0.124mL、0.983mmol）及碘化銅（68.6mg、0.360mmol），於 130℃攪拌 4 小時。添加水，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶媒而獲得化合物 i-56（96mg、收率 100%）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 4.04(s, 2H), 7.17-7.26(m, 2H), 7.29-7.36(m, 1H), 7.41-7.53(m, 2H), 7.57-7.62(m, 1H), 7.78(d, J=7.8 Hz, 1H).

中間體化合物 i-60 之合成



步驟 1

將化合物 i-55（3.00g、9.83mmol）懸浮於 DMF（30mL），添加氰化銅（2.64g、29.5mmol），回流 8 小時。添加水，以氯仿萃取。有機層以水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶媒，於獲得的殘渣中添加二氯甲烷-二乙基醚-己烷並使固體析出後，經濾取獲得化合物 i-57（1.72g、收率 70%）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 4.06(s, 2H), 7.27-7.35(m, 2H), 7.40-7.57(m, 3H), 7.68(dd, J=7.4, 1.4 Hz, 1H), 8.16-8.21(m, 1H).

步驟 2

將化合物 i-57（25.0mg、0.099mmol）懸浮於甲醇（0.5mL），添加氯化三甲基矽烷（0.051mL、0.398mmol），於 50℃攪拌 4.5 小時。添加碳酸氫鈉水溶液，以氯仿萃取，有機層以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的殘渣經矽膠層析（己烷-乙酸乙酯）純化而獲得化合物 i-58（11.4mg、收率 40%）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.87(s, 3H), 4.09(s, 2H), 7.25-7.53(m, 5H), 7.86-7.91(m, 1H), 7.98(dd, J=7.8, 1.6 Hz, 1H).

步驟 3

氮氣環境下，將化合物 i-58（600mg、2.11mmol）溶解於四氫呋喃（8mL），冰冷下，添加氫化鋰鋁（481mg、12.66mmol），冰冷下攪拌 45 分鐘。冰冷下，逐滴添加飽和氯化銨水溶液（1.5mL），升溫至室溫。以乙酸乙酯萃取，有機層以鹽酸水溶液、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的殘渣經矽膠層析（己烷-乙酸乙酯）純化，獲得化合物 i-59（415mg、收率 76%）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 3.48-3.70(m, 1H), 4.34-4.49(m, 2H), 4.95(t, J=5.4 Hz, 1H), 5.18-5.47(m, 1H), 5.79-5.88(m, 2H), 6.78-6.95(m, 3H), 6.99-7.11(m, 3H), 7.22(d, J=6.0 Hz, 1H).

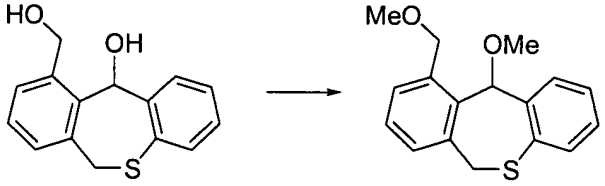
步驟 4

將化合物 i-59（70.0mg、0.271mmol）懸浮於乙腈（1mL），添加三乙基胺（0.188mL、1.36mmol）、無水乙酸（0.128mL、1.36mmol）及 DMAP（16.6mg、0.135mmol），於室溫攪拌 30 分鐘。添加水，以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽酸水溶液、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒而獲得化合物 i-60（93.0mg、收率 100%）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.92(s, 3H), 2.08(s, 3H), 3.53(d, J=14.0 Hz, 1H), 5.38(d, J=1.4 Hz, 2H), 5.47(d, J=14.0 Hz,

1H), 7.03-7.20(m, 4H), 7.24-7.31(m, 2H), 7.48(dd, J=7.6, 1.2 Hz, 1H).

中間體化合物 i-61 之合成



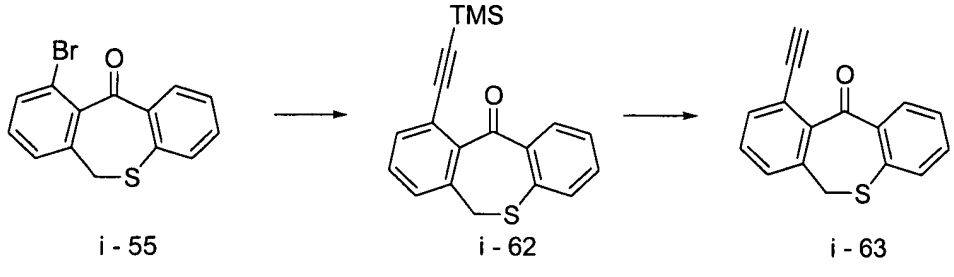
i-59　　i-61

步驟 1

氮氣環境下，將化合物 i-59（100mg、0.387mmol）溶解於四氫呋喃，冰冷下，添加氫化鈉（37.2mg、0.929mmol），並於冰冷下攪拌 5 分鐘後，添加碘甲烷（0.145mL、2.32mmol），於室溫攪拌 2 小時。添加水，以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽酸水溶液、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的殘渣經矽膠層析（己烷-乙酸乙酯）純化而獲得化合物 i-61（106mg、收率 96%）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.29(s, 3H), 3.34(s, 3H), 3.40(d, J=13.1 Hz, 1H), 4.45-4.58(m, 2H), 5.63(s, 1H), 5.70(d, J=13.1 Hz, 1H), 7.00-7.24(m, 6H), 7.35(d, J=7.4 Hz, 1H).

中間體化合物 i-65 之合成



i-55　　i-62　　i-63

i-64　　i-65

步驟 1

將化合物 i-55（2.10g、6.88mmol）懸浮於 DMF（10.5mL），添加碘化銅（262mg、1.38mmol）、二氯雙三苯基膦鈀（966mg、1.38mmol）、三甲基矽烷基乙炔（4.86mL、34.4mmol）及三乙基胺（14.0mL、101mmol），封緘於 140℃攪拌 11 小時。以乙酸乙酯稀釋，過濾除去固體。濾液以鹽酸水溶液、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的殘渣經矽膠層析（己烷-乙酸乙酯）純化，獲得化合物 i-62（1.34g、收率 60%）。

MS: m/z=323.05 $[M+H]^+$.

步驟 2

將化合物 i-62（1.34g、4.16mmol）溶解於甲醇（40mL），添加碳酸鉀（1.72g、12.5mmol），於室溫攪拌 1.5 小時。添加水，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的殘渣經矽膠層析（己烷-乙酸乙酯）純化而獲得化合物 i-63（967mg、收率 93%）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.20(s, 1H), 4.05(s, 2H), 7.14-7.30(m, 4H), 7.40(t, J=7.8 Hz, 1H), 7.51(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.79(dt, J=7.7, 0.8 Hz, 1H).

步驟 3

氮氣環境下，將化合物 i-63（619mg、2.47mmol）溶解於四氫呋喃（12mL），冰冷下，添加氫化鋰鋁（282mg、7.42mmol），冰冷下攪拌 1 小時。冰冷下，逐滴添加飽和氯化銨水溶液（15mL），升溫至室溫。以乙

酸乙酯萃取，有機層以鹽酸水溶液、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的殘渣經矽膠層析（己烷-乙酸乙酯）純化，獲得化合物 i-64（554mg、收率 89%）。

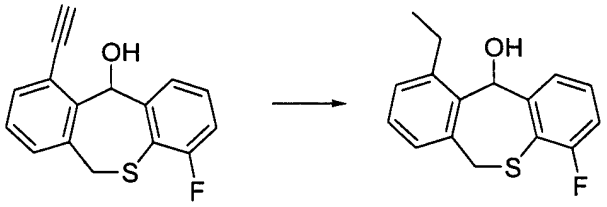
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.73(d, J=3.4 Hz, 1H), 3.41(s, 1H), 3.57(d, J=13.6 Hz, 1H), 5.63(d, J=13.6 Hz, 1H), 6.55(d, J=3.4 Hz, 1H), 7.04-7.26(m, 5H), 7.37-7.44(m, 2H).

步驟 4

氮氣環境下，化合物 i-64（50.0mg、0.198mmol）之四氫呋喃（2mL）溶液於乾冰-丙酮中冷卻至-78℃。於其中逐滴添加 1.65mol/L n-丁基鋰-己烷溶液（0.312mL、0.515mmol），於室溫攪拌 20 分鐘。再度於乾冰-丙酮冷卻至-78℃後，逐滴添加碘甲烷（0.248mL、3.96mmol），一邊升溫至室溫一邊攪拌 1.5 小時。添加飽和氯化銨水溶液（1.5mL），以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化（己烷-乙酸乙酯）而獲得化合物 i-65（44.9mg、收率 81%）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.14(s, 3H), 3.34(s, 3H), 3.38(d, J=13.5 Hz, 1H), 5.62(d, J=13.5 Hz, 1H), 5.97(s, 1H), 7.01-7.23(m, 5H), 7.29(dd, J=7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.36(d, J=7.4 Hz, 1H).

中間體化合物 i-67 之合成



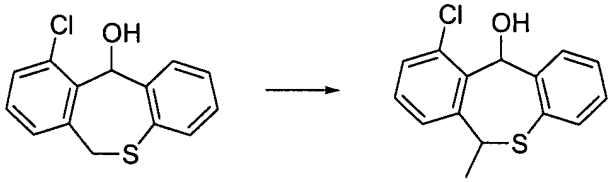
i-66　　i-67

步驟 1

於化合物 i-66（520mg、1.92mmol）之四氫呋喃-甲醇（1：1、6mL）溶液中添加 10%鈀碳（205mg、0.192mmol），於氫氣環境下，於室溫攪拌 1 小時。過濾除去固體，減壓餾除濾液。獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化（己烷-乙酸乙酯）而獲得化合物 i-67（370mg、收率 70%）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.25(t, J=7.5 Hz, 3H), 2.48(d, J=1.7 Hz, 1H), 2.82(dq, J=2.7, 7.5 Hz, 2H), 3.63(d, J=13.6 Hz, 1H), 5.79(d, J=13.6 Hz, 1H), 6.25(s, 1H), 6.97-7.32(m, 7H).

中間體化合物 i-69 之合成



i-68　　i-69

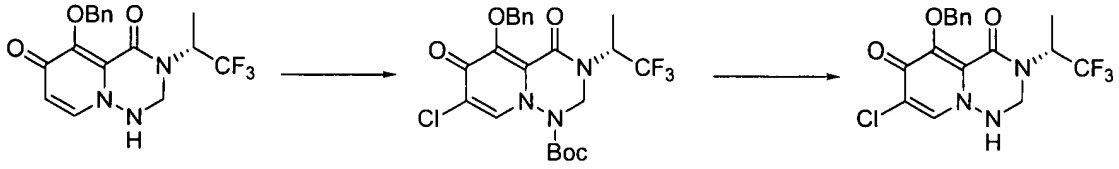
步驟 1

氮氣環境下，將化合物 i-68（1.00g、3.81mmol）之四氫呋喃（40mL）溶液於乾冰-丙酮中冷卻至-78℃。於其中逐滴添加 1.65mol/L n-丁基鋰-己烷溶液（6.92mL、11.4mmol），於室溫攪拌 30 分鐘。再度於乾冰-丙酮冷卻

至-78℃後，逐滴添加碘甲烷（2.38mL、38.1mmol），一邊升溫至室溫一邊攪拌 2.5 小時。濃縮反應液後，添加水，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化（己烷-乙酸乙酯），獲得化合物 i-69（522mg、收率 50%）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.74(d, J=6.9 Hz, 3H), 4.96-5.09(m, 2H), 6.65(d, J=10.7 Hz, 1H), 7.10-7.28(m, 6H), 7.49-7.52(m, 1H).

中間體化合物 i-72 之合成



i-70　　i-71　　i-72

步驟 1

將化合物 i-70（500mg、1.36mmol）溶解於二氯甲烷（10mL），添加 Boc_2O（0.348mL、1.50mmol）、DMAP（16mg、0.136mmol），於室溫攪拌 1 小時。之後，添加 NCS（273mg、2.04mmol）並加熱回流 7 小時，之後於室溫攪拌 4 日。

濃縮反應液，獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化（氯仿-甲醇）而獲得化合物 i-71（670mg、收率 98%）。

MS: m/z=502.12 $[M+H]^+$

步驟 2

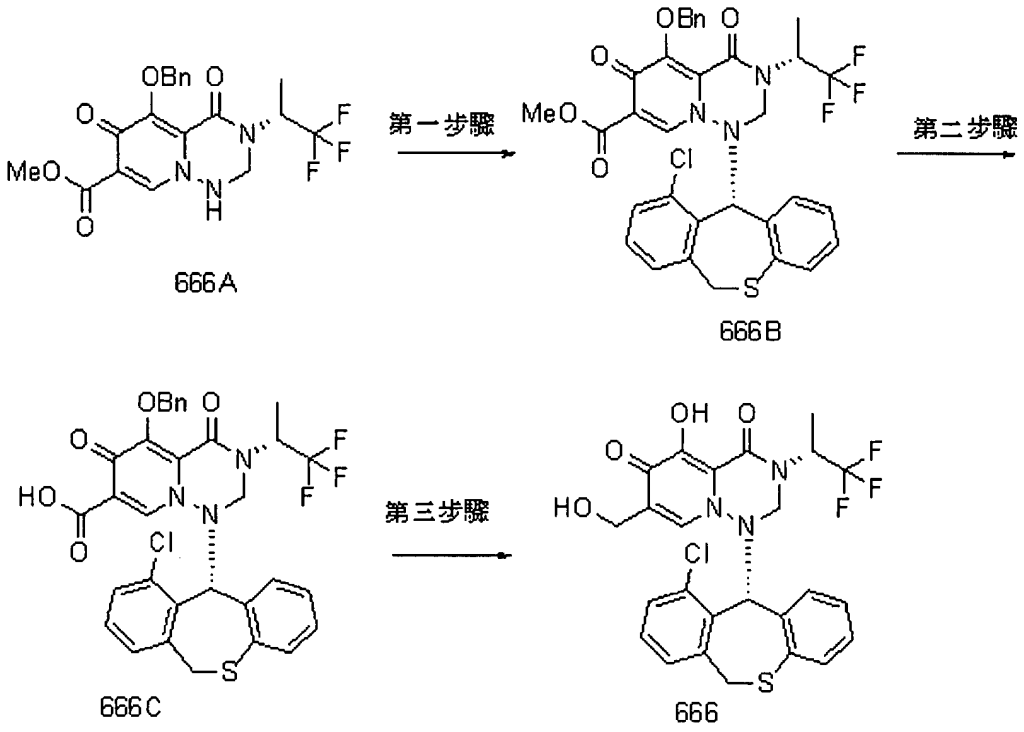
將化合物 i-71（670mg、1.34mmol）之乙醇-水溶液加到 2M 鹽酸水溶液（3.34mL、6.67mmol）並於 60℃攪

拌 3 小時。添加飽和碳酸氫鈉水並以氯仿萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶媒，獲得化合物 i-72（452mg、1.13mmol）。

MS: m/z=402.08 $[M+H]^+$

以下，使用上述之中間體化合物合成參考例 666~775。

參考例 666 之合成



第一步驟

將化合物 666A（1.0g、2.4mmol）、10-氯-6,11-二氫二苯并[b,e]硫呼-11-醇（741mg、2.8mmol）、膦酸無水丙烷-50%乙酸乙酯溶液（10mL、16.8mmol）混合，於 100℃攪拌 5 小時。於反應液中添加乙酸乙酯加以稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的殘渣經矽膠層析（己烷-乙酸乙酯）純化而獲得化合物 666B（451mg、收率 29%）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.09(d, J=7.5Hz, 3H), 3.62(d, J=13.5Hz, 1H), 3.76(s, 3H), 4.37(d, J=13.2Hz, 1H), 4.80(d, J=13.2Hz, 1H), 5.43(d, 10.5Hz, 1H), 5.53-5.66(m, 3H), 5.86(s, 1H), 6.58(m, 1H), 6.76(m, 1H), 7.04-7.13(m, 2H), 7.26-7.38(m, 6H), 7.58-7.63(m, 2H), 7.99(s, 1H).

第二步驟

將化合物 666B（570mg、0.85mmol）溶解於四氫呋喃（6mL）及甲醇（1.5mL）。冰冷，添加 2mol/L 氫氧化鈉水溶液（0.64mL、1.28mmol），並於 0℃攪拌 30 分鐘。於反應液中添加鹽酸將反應停止，以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的殘渣經矽膠層析（己烷-乙酸乙酯）純化而獲得化合物 666C（433mg、收率 78%）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.09(d, J=7.2Hz, 3H), 3.62(d, J=13.8Hz, 1H), 4.42(d, J=13.2Hz, 1H), 4.82(d, J=13.2Hz, 1H), 5.50-5.62(m, 3H), 5.66(d, J=10.8Hz, 1H), 5.82(s, 1H), 6.38(m, 1H), 6.70(m, 1H), 7.05-7.16(m, 2H), 7.26-7.39(m, 6H), 7.51-7.56(m, 2H), 8.12(s, 1H), 14.31(s, 1H).

第三步驟

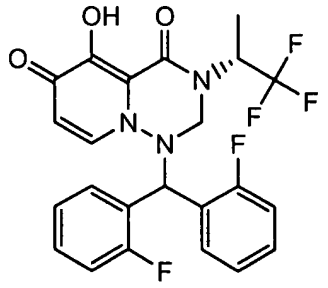
將化合物 666C（289mg、0.44mmol）溶解於四氫呋喃（5mL）。冰冷，添加三乙基胺（0.18mL、1.3mmol）、氯甲酸乙酯（0.11mL、1.1mmol）並攪拌 15 分鐘。於乾冰-丙酮冷卻至-78℃，添加 DIBAL-己烷溶液（2.1mL、2.2mmol），於-78℃攪拌 40 分鐘。於反應液中添加乙酸

乙酯而停止反應並升溫至室溫。添加酒石酸鈉鉀水溶液，於室溫激烈攪拌 2 小時。有機層以無水硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒，將獲得的殘渣溶解於 DMF（2ml）。添加氯化鋰（70mg、1.7mmol），於 100℃攪拌 2 小時。放冷並以乙酸乙酯稀釋，以 2mol/L 鹽酸、水、飽和食鹽水洗淨。減壓餾除溶媒，於獲得的殘渣中添加乙酸乙酯-二異丙基醚並使固體析出後，經濾取獲得化合物 666（40.5mg、收率 17%）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.16(d, J=7.2Hz, 3H), 3.63(d, J=13.5Hz, 1H), 4.06(d, J=13.2Hz, 1H), 4.24(d, J=13.2Hz, 1H), 4.44(d, J=12.9Hz, 1H), 4.87(d, J=12.9Hz, 1H), 5.50(m, 1H), 5.72(d, J=13.5Hz, 1H), 5.93(s, 1H), 6.75(m, 1H), 6.83(m, 1H), 7.09-7.14(m, 2H), 7.22(s, 1H), 7.27-7.39(m, 1H).

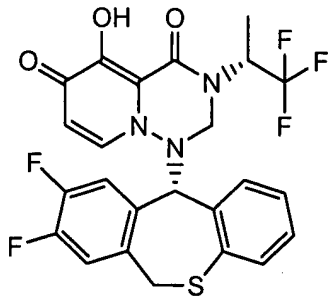
MS: m/z=552.2 $[M+H]^+$.

參考例 667



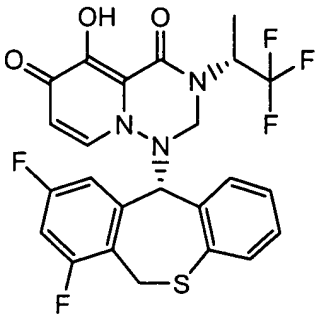
MS: m/z=480.15 $[M+H]^+$.

參考例 668



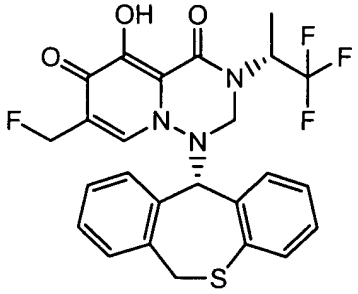
MS: m/z=524 [M+H] $^{+}$.

參考例 669



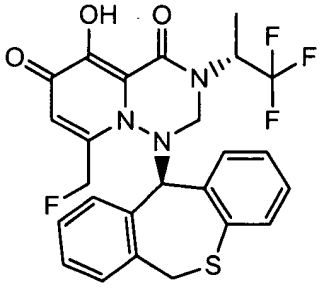
MS: m/z=524 [M+H] $^{+}$.

參考例 670



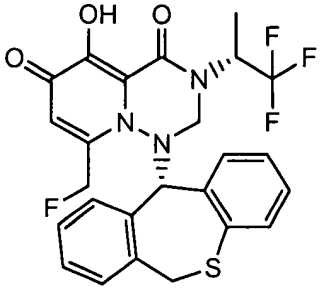
MS: m/z=520 [M+H] $^{+}$.

參考例 671



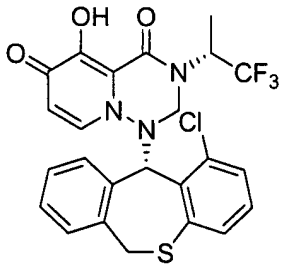
MS: m/z=520 [M+H] $^{+}$.

參考例 672



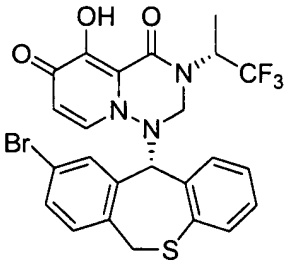
MS: m/z=520 [M+H] $^{+}$.

參考例 673



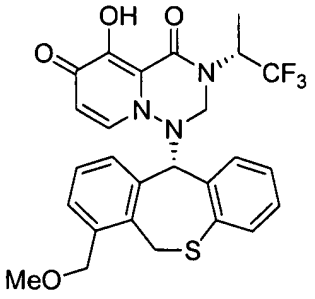
MS: m/z=522.19 [M+H] $^{+}$.

參考例 674



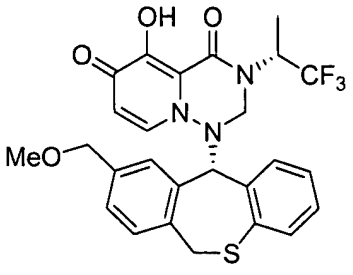
MS: m/z=566.98 [M+H] $^{+}$.

參考例 675



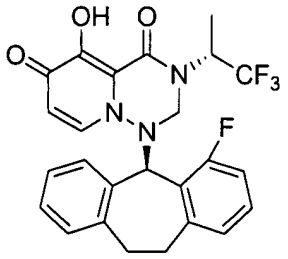
MS: m/z=532.22 [M+H] $^{+}$.

參考例 676



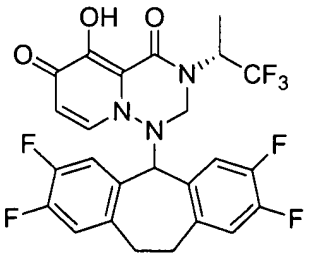
MS: m/z=532.22 [M+H] $^{+}$.

參考例 677



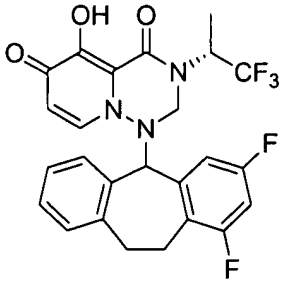
MS: m/z=488 $[M+H]^+$. RT=2.11 min.

參考例 678



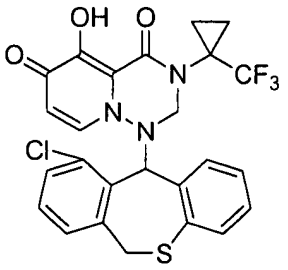
MS: m/z=542 $[M+H]^+$. RT=2.23 min.

參考例 679



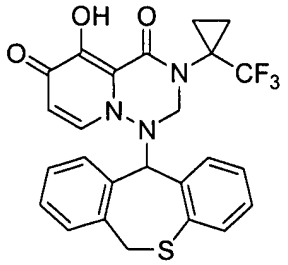
MS: m/z=506 $[M+H]^+$. RT=2.21 min.

參考例 680



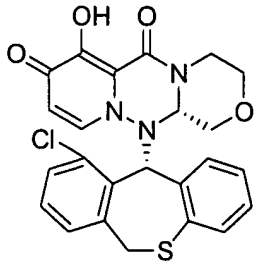
MS: m/z=534 $[M+H]^+$. RT=2.06 min.

參考例 681



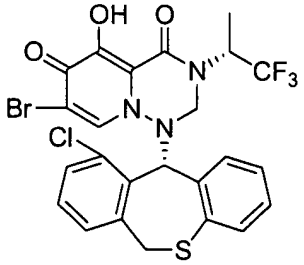
MS: m/z=500 $[M+H]^+$. RT=2.05 min.

參考例 682



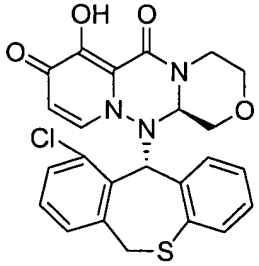
MS: m/z=482 $[M+H]^+$. RT=1.76 min.

參考例 683



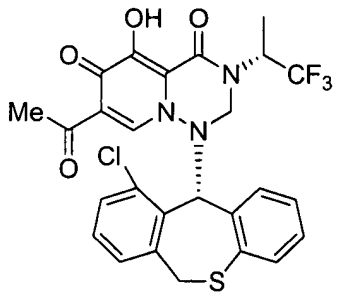
MS: m/z=600 $[M+H]^+$. RT=2.32 min. （以方法 6 測定）

參考例 684



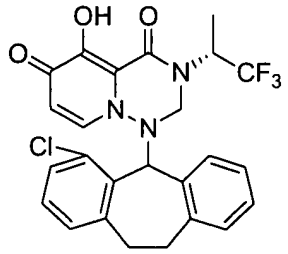
MS: m/z=482 $[M+H]^+$. RT=1.82 min.

參考例 685



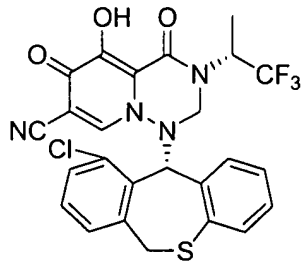
MS: m/z=564 $[M+H]^+$. RT=2.23 min.

參考例 686



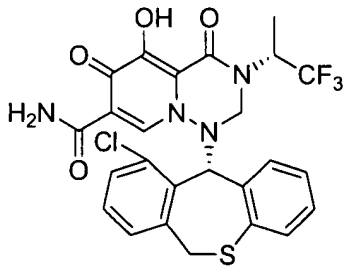
MS: m/z= $[M+H]^+$. RT=. min.

參考例 687



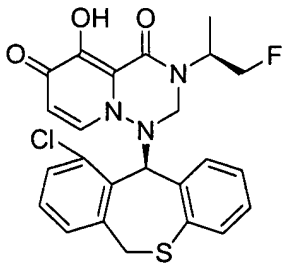
MS: m/z=547 $[M+H]^+$. RT=2.20 min.

參考例 688



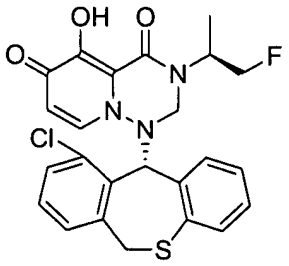
MS: m/z=565 $[M+H]^+$. RT=2.03 min.

參考例 689



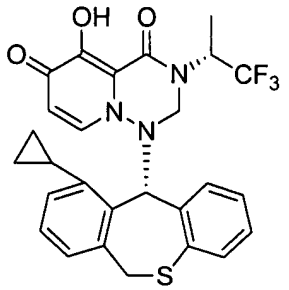
MS: m/z=486 $[M+H]^+$. RT=1.96 min.

參考例 690



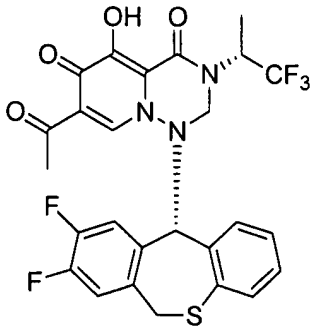
MS: m/z=486 $[M+H]^+$. RT=1.96 min.

參考例 691



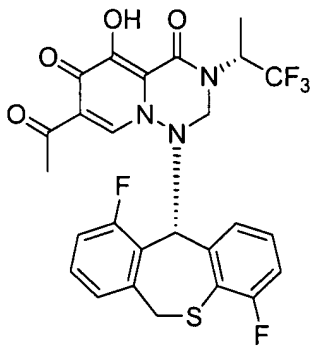
MS: m/z=529 $[M+H]^+$. RT=2.21 min.

參考例 692



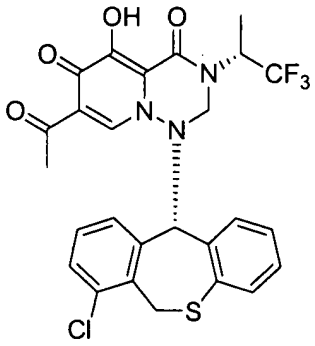
MS: m/z=566 $[M+H]^+$. RT=2.23 min.

參考例 693



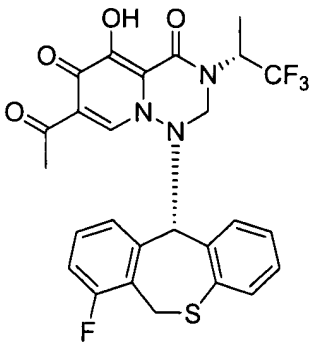
MS: m/z=566 $[M+H]^+$. RT=2.16 min.

參考例 694



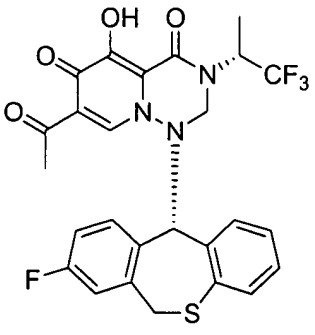
MS: m/z=564 $[M+H]^+$. RT=2.33 min.

參考例 695



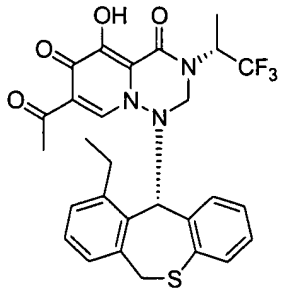
MS: m/z=548 $[M+H]^+$. RT=2.20 min.

參考例 696



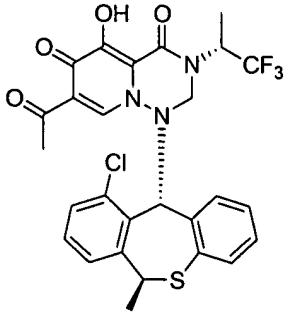
MS: m/z=548 $[M+H]^+$. RT=2.17 min.

參考例 697



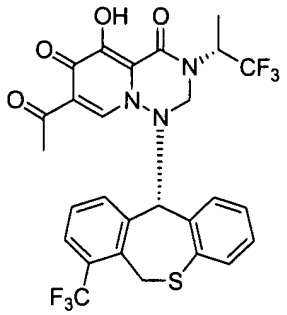
MS: m/z=558 $[M+H]^+$. RT=2.31 min.

參考例 698



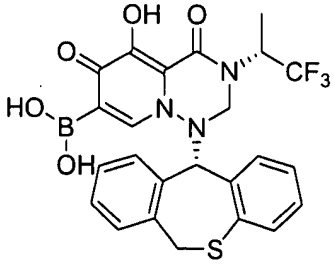
MS: m/z=578 $[M+H]^+$. RT=2.35 min.

參考例 699



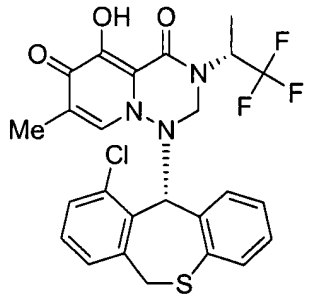
MS: m/z=598 $[M+H]^+$. RT=2.37 min.

參考例 700



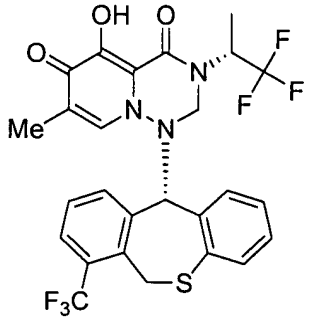
MS: m/z=532 $[M+H]^+$. RT=2.02 min.

參考例 701



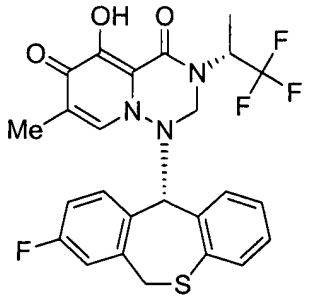
MS: m/z=536 $[M+H]^+$. RT=2.14 min.

參考例 702



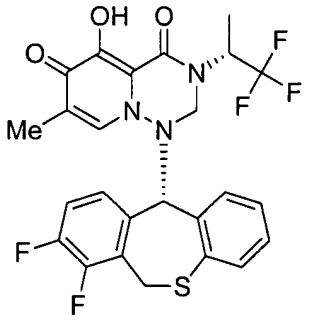
MS: m/z=570 $[M+H]^+$. RT=2.35 min.

參考例 703



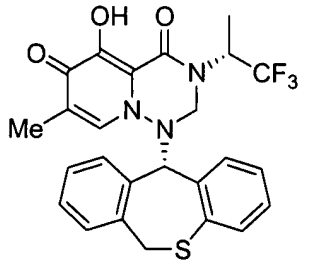
MS: m/z=520 $[M+H]^+$. RT=2.13 min.

參考例 704



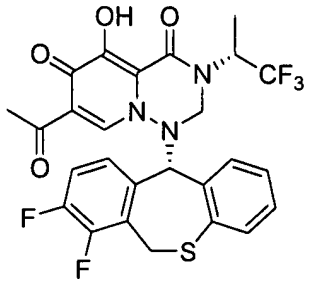
MS: m/z=538 $[M+H]^+$. RT=2.24 min.

參考例 705



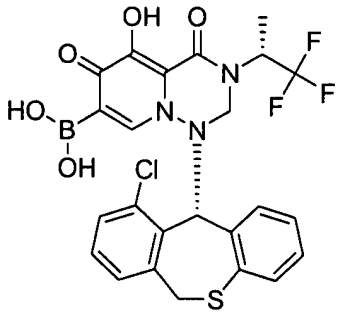
MS: m/z=502 $[M+H]^+$. RT=2.13 min.

參考例 706



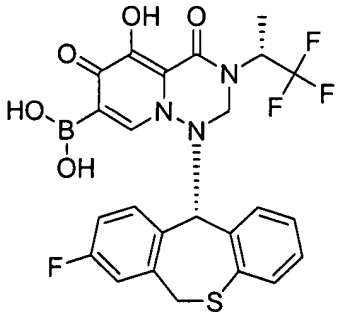
MS: m/z=566 $[M+H]^+$. RT=2.27 min.

參考例 707



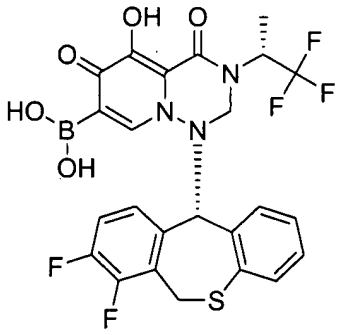
MS: m/z=566 $[M+H]^+$. RT=2.11 min.

參考例 708



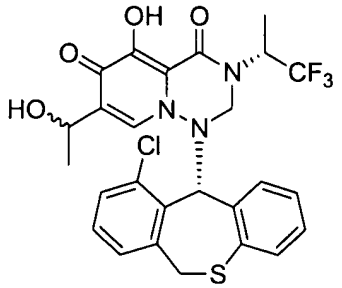
MS: m/z=550 $[M+H]^+$. RT=2.06 min.

參考例 709



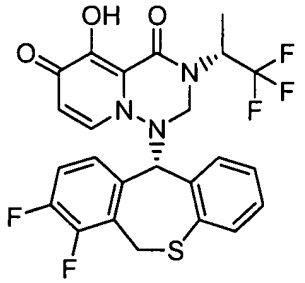
MS: m/z=568 $[M+H]^+$. RT=2.14 min.

參考例 710



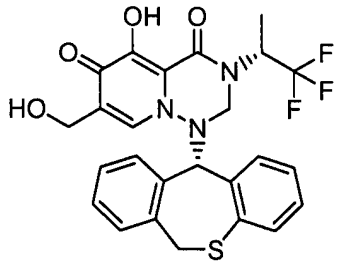
MS: m/z=566 $[M+H]^+$. RT=2.00 min.

參考例 711



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.23(d, J=7.5Hz, 3H), 4.11(d, J=13.8Hz, 1H), 4.48(d, J=12.9Hz, 1H), 4.90(d, J=12.9Hz, 1H), 5.13(s, 1H), 5.41(dd, J=13.8, 3.0 Hz, 1H), 5.54(m, 1H), 5.82(d, J=7.8 Hz, 1H), 6.69(d, J=7.2Hz, 1H), 6.85(m, 1H), 6.96(m, 1H), 7.03-7.14(m, 3H), 7.16(d, J=7.2Hz, 1H).

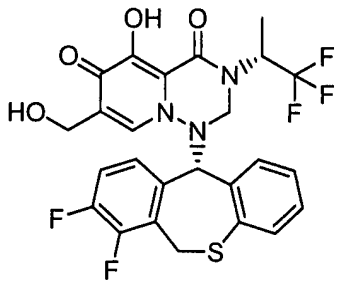
參考例 712



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.19(d, J=6.9Hz, 3H), 3.61(d, J=13.5Hz, 1H), 4.07(d, J=13.2Hz, 1H), 4.24(d, J=13.2Hz, 1H), 4.50(d, J=13.2Hz, 1H), 4.88(d, J=13.2Hz, 1H), 5.09(s, 1H), 5.51(m, 1H), 5.67(d, J=13.5 Hz, 1H), 6.66(m, 1H), 6.79(m, 1H), 7.04-7.12(m, 2H), 7.18(m, 1H), 7.24-7.30(m, 2H), 7.35-7.46(m, 2H).

MS: m/z=518.3 $[M+H]^+$.

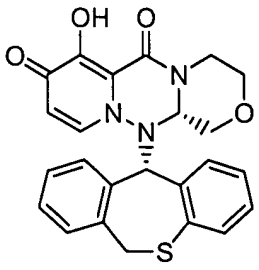
參考例 713



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.25(d, J=7.2Hz, 3H), 4.07(d, J=13.2Hz, 1H), 4.10(d, J=13.8Hz, 1H), 4.29(d, J=13.2Hz, 1H), 4.48(d, J=13.2Hz, 1H), 4.90(d, J=13.2Hz, 1H), 5.12(s, 1H), 5.44(dd, J=13.8, 3.0 Hz, 1H), 5.52(m, 1H), 6.64(m, 1H), 6.82(m, 1H), 6.95(m, 1H), 7.02-7.13(m, 3H), 7.25(s, 1H).

MS: m/z=554.2 $[M+H]^+$.

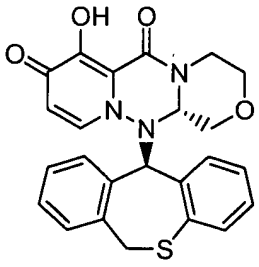
參考例 714



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.98(m, 1H), 3.46(m, 1H), 3.57(t, J=10.5 Hz, 1H), 3.58(d, J=13.5Hz, 1H), 3.79(dd, J=12.3, 3.0 Hz, 1H), 3.96(dd, J=11.4, 3.0 Hz, 1H), 4.63(m, 2H), 5.25(s, 1H), 5.52(d, J=13.5Hz, 1H), 5.75(d, J=7.8 Hz, 1H), 6.70(m, 1H), 6.81(m, 1H), 7.04-7.10(m, 3H), 7.19-7.37(m, 3H), 7.43(m, 1H).

MS: m/z=448.1 $[M+H]^+$.

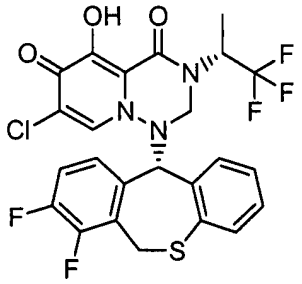
參考例 715



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.83(m, 1H), 3.43(m, 1H), 3.55(t, J=10.5 Hz, 1H), 3.61(d, J=13.8Hz, 1H), 3.78(dd, J=12.0, 3.0 Hz, 1H), 4.04(dd, J=11.1, 3.0 Hz, 1H), 4.50(m, 1H), 4.60(m, 1H), 5.13(s, 1H), 5.64(d, J=13.8Hz, 1H), 5.73(d, J=7.8 Hz, 1H), 6.59(d, J=7.8 Hz, 1H), 6.81(m, 1H), 7.07-7.15(m, 2H), 7.20-7.37(m, 5H).

MS: m/z=448.1 $[M+H]^+$.

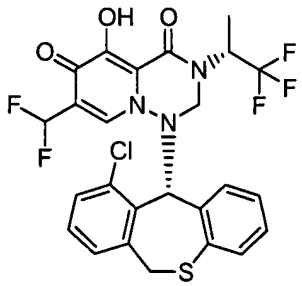
參考例 716



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.26(d, J=7.2Hz, 3H), 4.13(d, J=13.8Hz, 1H), 4.49(d, J=13.2Hz, 1H), 4.94(d, J=13.2Hz, 1H), 5.13(s, 1H), 5.38(dd, J=13.8, 2.4 Hz, 1H), 5.52(m, 1H), 6.68(m, 1H), 6.86(m, 1H), 6.97(m, 1H), 7.03-7.20(m, 3H), 7.50(s, 1H).

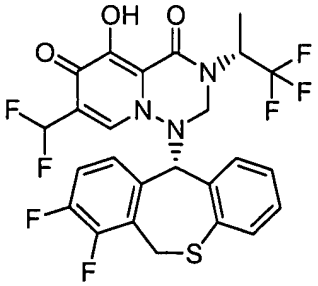
MS: m/z=558.0 $[M+H]^+$.

參考例 717



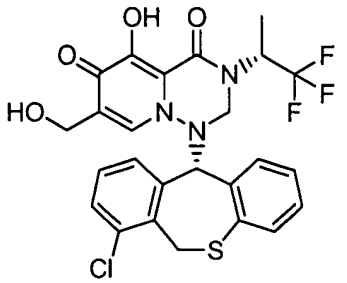
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.18(d, J=7.2Hz, 3H), 3.65(d, J=13.5Hz, 1H), 4.47(d, J=12.9Hz, 1H), 4.90(d, J=12.9Hz, 1H), 5.49(m, 1H), 5.66(d, J=13.5Hz, 1H), 5.93(s, 1H), 6.60(t, J=54.9Hz, 1H), 6.77(m, 1H), 6.86(m, 1H), 7.11-7.16(m, 2H), 7.28-7.37(m, 3H), 7.49(s, 1H).

參考例 718



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.25(d, J=7.2Hz, 3H), 4.11(d, J=13.8Hz, 1H), 4.51(d, J=13.2Hz, 1H), 4.93(d, J=13.2Hz, 1H), 5.11(s, 1H), 5.38(dd, J=13.8, 3.0Hz, 1H), 5.52(m, 1H), 6.58(t, J=54.6Hz, 1H), 6.65(m, 1H), 6.84(m, 1H), 6.95(m, 1H), 7.02-7.15(m, 3H), 7.52(s, 1H).

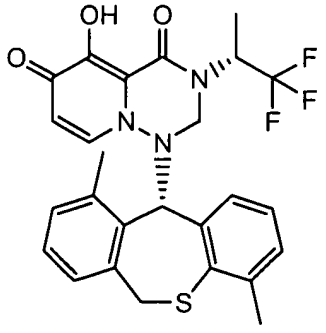
參考例 719



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.23(d, J=7.2Hz, 3H), 4.08(d, J=12.9Hz, 1H), 4.24(d, J=13.5Hz, 1H), 4.32(d, J=14.1Hz, 1H), 4.50(d, J=12.9Hz, 1H), 4.90(d, J=13.5Hz, 1H), 5.13(s, 1H), 5.53(m, 1H), 5.64(d, J=14.1Hz, 1H), 6.64(m, 1H), 6.80(m, 1H), 7.06-7.12(m, 3H), 7.20(m, 1H), 7.24(s, 1H), 7.53(m, 1H).

MS: m/z=552.2 $[M+H]^+$.

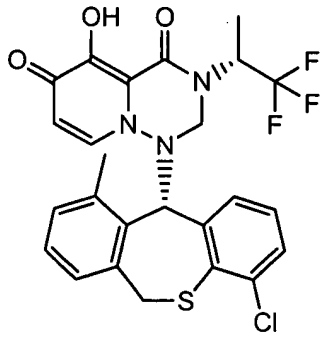
參考例 720



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.90(d, J=7.4 Hz, 3H), 2.25(s, 3H), 2.34(s, 3H), 3.70(d, J=13.5 Hz, 1H), 4.49(d, J=12.9

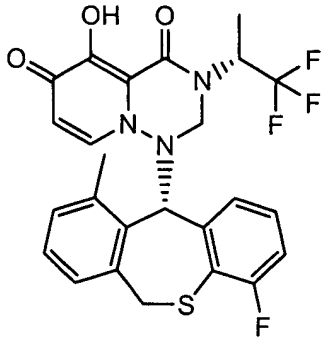
Hz, 1H), 4.81(d, J=12.9 Hz, 1H), 5.38-5.50(m, 2H), 5.62(d, J=13.5 Hz, 1H), 5.84(d, J=7.7 Hz, 1H), 6.56(d, J=7.7 Hz, 1H), 6.75(t, J=7.6 Hz, 1H), 6.98(d, J=7.7 Hz, 1H), 7.05(d, J=7.7 Hz, 1H), 7.12(d, J=7.1 Hz, 1H), 7.21(d, J=6.6 Hz, 1H), 7.26-7.32(m, 1H).

参考例 721



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.93(d, J=7.2 Hz, 3H), 2.38(s, 3H), 3.75(d, J=13.6 Hz, 1H), 4.52(d, J=12.9 Hz, 1H), 4.85(d, J=12.9 Hz, 1H), 5.41-5.54(m, 2H), 5.69(d, J=13.6 Hz, 1H), 5.93(d, J=7.7 Hz, 1H), 6.68(d, J=7.6 Hz, 1H), 6.84(t, J=7.8 Hz, 1H), 7.04(d, J=7.7 Hz, 1H), 7.18(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.25-7.40(m, 3H).

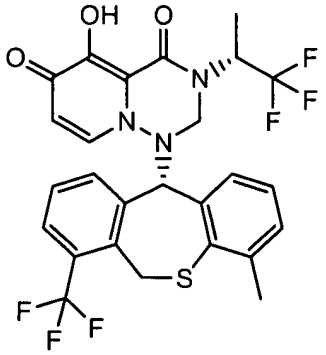
参考例 722



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.90(d, J=7.4 Hz, 3H), 2.34(s, 3H), 3.69(d, J=13.5 Hz, 1H), 4.48(d, J=12.6 Hz, 1H),

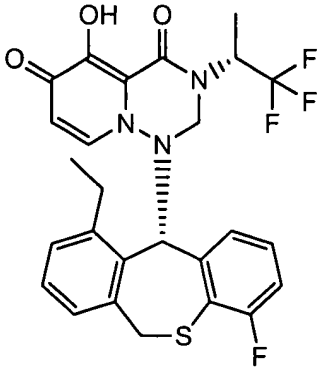
4.82(d, J=12.6 Hz, 1H), 5.38-5.50(m, 2H), 5.62(d, J=13.5 Hz, 1H), 5.88(d, J=7.7 Hz, 1H), 6.53(d, J=7.7 Hz, 1H), 6.83(td, J=8.0, 5.5 Hz, 1H), 6.92-7.00(m, 1H), 7.03(d, J=7.7 Hz, 1H), 7.15(d, J=7.4 Hz, 1H), 7.23(d, J=7.1 Hz, 1H), 7.32(t, J=7.6 Hz, 1H).

參考例 723



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.19(d, J=7.4 Hz, 3H), 2.24(s, 3H), 4.09(d, J=14.3 Hz, 1H), 4.44(d, J=12.9 Hz, 1H), 4.91(d, J=12.9 Hz, 1H), 5.27(s, 1H), 5.49-5.59(m, 1H), 5.81(d, J=7.7 Hz, 1H), 5.91(d, J=14.3 Hz, 1H), 6.58(d, J=7.7 Hz, 1H), 6.76(t, J=7.6 Hz, 1H), 7.02-7.10(m, 2H), 7.34-7.43(m, 2H), 7.70-7.83(m, 1H).

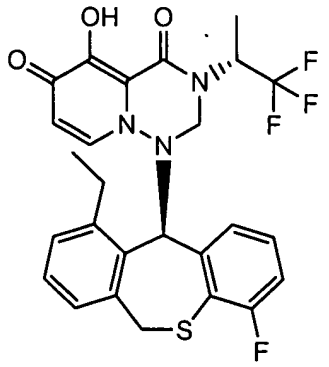
參考例 724



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.89(d, J=7.2 Hz, 3H), 1.08(t, J=7.5 Hz, 3H), 2.62-2.77(m, 2H), 3.68(d, J=13.6 Hz, 1H),

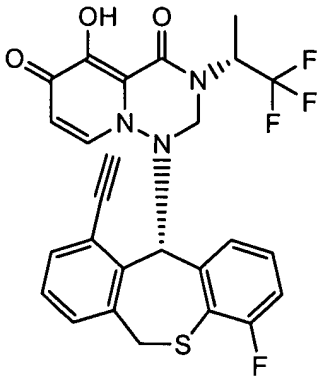
4.44(d, J=12.7 Hz, 1H), 4.79(d, J=12.7 Hz, 1H), 5.37-5.47(m, 1H), 5.58(s, 1H), 5.69(d, J=13.6 Hz, 1H), 5.87(d, J=7.6 Hz, 1H), 6.53(d, J=7.3 Hz, 1H), 6.82(td, J=7.8, 5.8 Hz, 1H), 6.90-6.98(m, 1H), 7.00(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.17-7.23(m, 2H), 7.36(t, J=7.5 Hz, 1H).

參考例 725



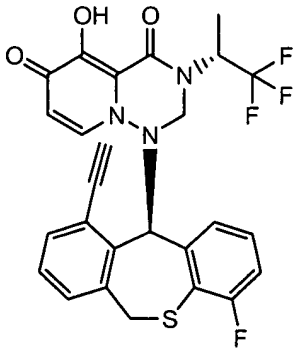
MS: m/z=534.20 $[M+H]^+$.

參考例 726



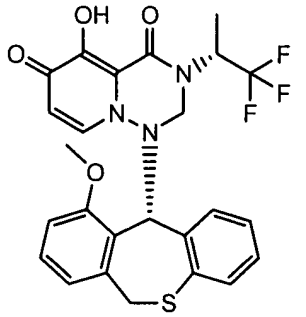
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.15(d, J=7.4 Hz, 3H), 3.55(s, 1H), 3.71(d, J=13.5 Hz, 1H), 4.44(d, J=12.9 Hz, 1H), 4.87(d, J=12.9 Hz, 1H), 5.43-5.54(m, 1H), 5.65(d, J=13.5 Hz, 1H), 5.87(d, J=7.7 Hz, 1H), 6.14(s, 1H), 6.63(d, J=7.4 Hz, 1H), 6.84(td, J=8.0, 5.7 Hz, 1H), 6.91-7.00(m, 1H), 7.10(d, J=7.7 Hz, 1H), 7.37-7.42(m, 2H), 7.46-7.52(m, 1H).

參考例 727



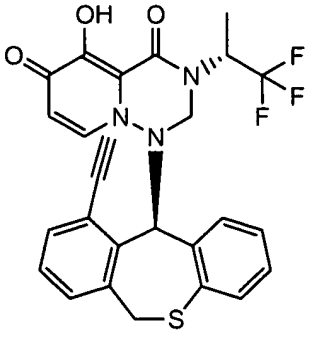
MS: m/z=530.10 $[M+H]^+$.

參考例 728



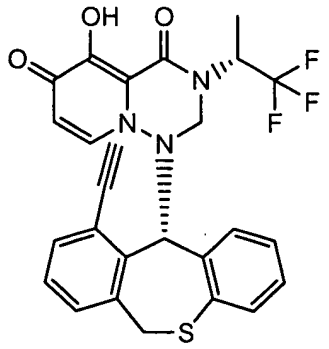
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.09(d, J=7.1 Hz, 3H), 3.59(d, J=13.5 Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 4.51(d, J=12.9 Hz, 1H), 4.84(d, J=12.9 Hz, 1H), 5.43-5.56(m, 1H), 5.67(d, J=13.5 Hz, 1H), 5.83(d, J=7.7 Hz, 1H), 5.92(s, 1H), 6.74(d, J=7.7 Hz, 1H), 6.77-6.86(m, 2H), 6.95(d, J=7.7 Hz, 1H), 7.05-7.10(m, 2H), 7.19(d, J=7.7 Hz, 1H), 7.35(t, J=8.1 Hz, 1H).

參考例 729



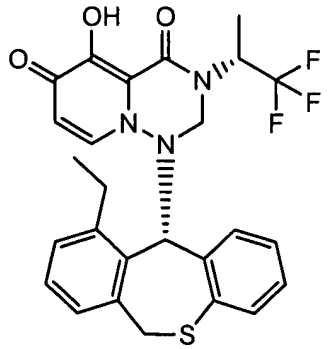
MS: m/z=512.10 $[M+H]^+$.

參考例 730



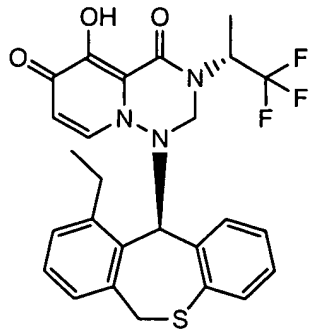
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.18(d, J=7.1 Hz, 3H), 3.55(s, 1H), 3.63(d, J=13.2 Hz, 1H), 4.46(d, J=11.5 Hz, 1H), 4.94(d, J=11.5 Hz, 1H), 5.44-5.54(m, 1H), 5.63(d, J=13.2 Hz, 1H), 6.01(d, J=4.4 Hz, 1H), 6.07(s, 1H), 6.77(d, J=7.4 Hz, 1H), 6.83-6.85(m, 1H), 7.07-7.16(m, 2H), 7.17-7.24(m, 1H), 7.36-7.40(m, 2H), 7.44-7.50(m, 1H).

參考例 731



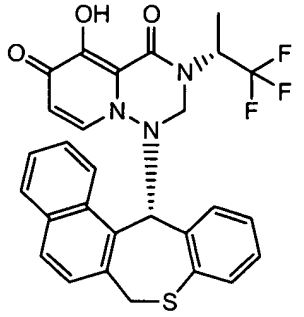
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.91(d, J=7.4 Hz, 3H), 1.08(t, J=7.4 Hz, 3H), 2.62-2.79(m, 2H), 3.59(d, J=13.2 Hz, 1H), 4.46(d, J=12.6 Hz, 1H), 4.82(d, J=12.6 Hz, 1H), 5.38-5.48(m, 1H), 5.51(s, 1H), 5.68(d, J=13.2 Hz, 1H), 5.92(d, J=6.9 Hz, 1H), 6.68(d, J=8.0 Hz, 1H), 6.78-6.87(m, 1H), 7.05(d, J=7.1 Hz, 1H), 7.09-7.14(m, 2H), 7.19(d, J=7.7 Hz, 1H), 7.23(d, J=7.4 Hz, 1H), 7.36(t, J=7.7 Hz, 1H).

參考例 732



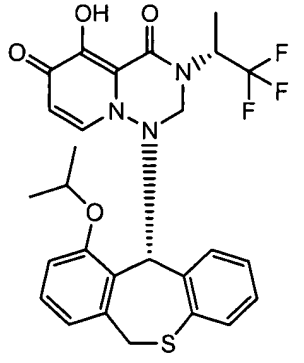
MS: m/z=516.75 $[M+H]^+$.

參考例 733



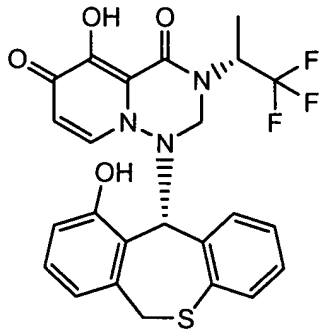
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.23(d, J=7.1 Hz, 3H), 3.75(d, J=13.5 Hz, 1H), 4.47(d, J=12.9 Hz, 1H), 4.84(d, J=12.9 Hz, 1H), 5.23-5.33(m, 1H), 5.91(d, J=7.7 Hz, 1H), 5.97(d, J=13.5 Hz, 1H), 6.19(s, 1H), 6.81-6.93(m, 2H), 7.07-7.12(m, 2H), 7.21(d, J=7.7 Hz, 1H), 7.48(d, J=8.2 Hz, 1H), 7.52(d, J=7.4 Hz, 1H), 7.57-7.64(m, 1H), 7.87(d, J=8.2 Hz, 1H), 7.92(d, J=8.5 Hz, 1H), 8.07(d, J=8.8 Hz, 1H).

參考例 734



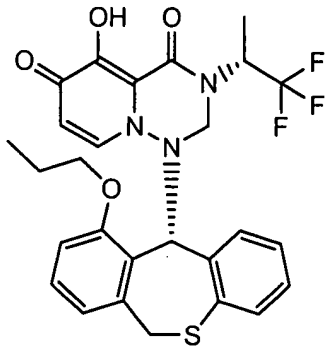
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.12(d, J=5.8 Hz, 6H), 1.43(d, J=6.0 Hz, 3H), 3.58(d, J=13.5 Hz, 1H), 4.43-4.57(m, 2H), 4.84(d, J=12.9 Hz, 1H), 5.41-5.52(m, 1H), 5.61(d, J=13.5 Hz, 1H), 5.88(d, J=7.7 Hz, 1H), 5.94(s, 1H), 6.67(d, J=7.7 Hz, 1H), 6.77-6.87(m, 2H), 6.91(d, J=7.1 Hz, 1H), 7.09(d, J=3.6 Hz, 2H), 7.16(d, J=7.7 Hz, 1H), 7.31(t, J=8.0 Hz, 1H).

參考例 735



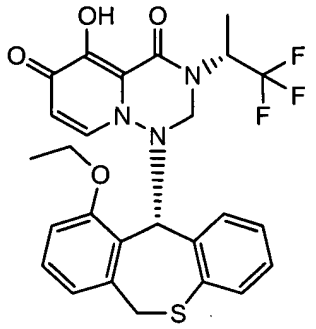
^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 0.93(d, J=7.4 Hz, 3H), 3.59(d, J=13.5 Hz, 1H), 4.27(d, J=12.9 Hz, 1H), 4.84(d, J=12.9 Hz, 1H), 5.24-5.35(m, 1H), 5.38(d, J=13.5 Hz, 1H), 5.48(d, J=7.4 Hz, 1H), 5.59(s, 1H), 6.50(d, J=7.4 Hz, 1H), 6.57-6.71(m, 4H), 6.86-7.03(m, 5H), 9.98(s, 1H).

參考例 736



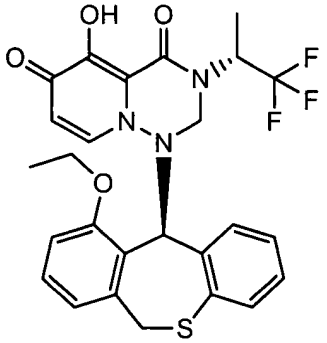
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.00-1.10(m, 6H), 1.74-1.87(m, 2H), 3.59(d, J=13.2 Hz, 1H), 3.78-3.95(m, 2H), 4.55(d, J=12.4 Hz, 1H), 4.92(d, J=12.4 Hz, 1H), 5.39-5.52(m, 1H), 5.65(d, J=13.2 Hz, 1H), 5.97(s, 1H), 6.01-6.11(m, 1H), 6.66(d, J=7.4 Hz, 1H), 6.81(d, J=8.2 Hz, 2H), 6.93(d, J=7.4 Hz, 1H), 7.07-7.11(m, 2H), 7.21-7.25(m, 1H), 7.32(t, J=8.0 Hz, 1H).

参考例 737



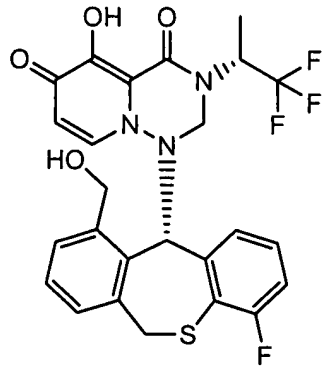
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.09(d, J=7.1 Hz, 3H), 1.40(t, J=6.9 Hz, 3H), 3.59(d, J=13.2 Hz, 1H), 3.87-4.07(m, 2H), 4.53(d, J=13.2 Hz, 1H), 4.86(d, J=13.2 Hz, 1H), 5.43-5.53(m, 1H), 5.64(d, J=13.2 Hz, 1H), 5.91(d, J=7.4 Hz, 1H), 5.96(s, 1H), 6.70(d, J=7.7 Hz, 1H), 6.78-6.84(m, 2H), 6.93(d, J=7.4 Hz, 1H), 7.06-7.10(m, 2H), 7.20(d, J=7.7 Hz, 1H), 7.32(t, J=8.0 Hz, 1H).

参考例 738



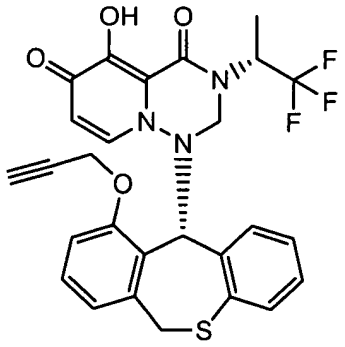
MS: m/z=532.5 $[M+H]^+$.

參考例 739



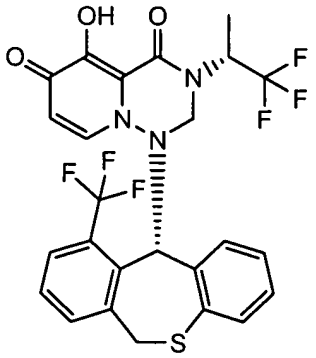
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.93(d, J=6.9 Hz, 3H), 3.73(d, J=13.7 Hz, 1H), 4.58(d, J=12.9 Hz, 1H), 4.64(d, J=11.8 Hz, 1H), 4.82-4.90(m, 2H), 5.31-5.43(m, 1H), 5.62(d, J=13.7 Hz, 1H), 5.90(d, J=7.7 Hz, 1H), 6.09(s, 1H), 6.65(d, J=6.6 Hz, 1H), 6.69-6.78(m, 1H), 6.90-6.98(m, 1H), 7.00(d, J=7.7 Hz, 1H), 7.27-7.41(m, 3H).

參考例 740



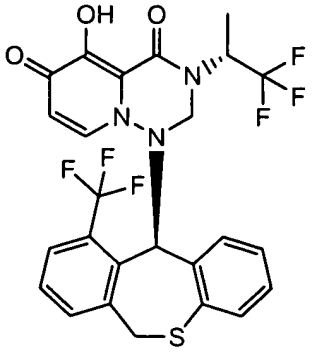
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.16(d, J=7.1 Hz, 3H), 3.49(s, 1H), 3.60(d, J=13.2 Hz, 1H), 4.49-4.62(m, 2H), 4.74(dd, J=15.9, 2.2 Hz, 1H), 4.85(d, J=13.5 Hz, 1H), 5.44-5.57(m, 1H), 5.67(d, J=13.2 Hz, 1H), 5.82(d, J=7.7 Hz, 1H), 5.89(s, 1H), 6.74(d, J=8.0 Hz, 1H), 6.78-6.85(m, 1H), 7.01(dd, J=8.1, 3.7 Hz, 2H), 7.05-7.12(m, 2H), 7.20(d, J=7.7 Hz, 1H), 7.36(t, J=8.1 Hz, 1H).

參考例 741



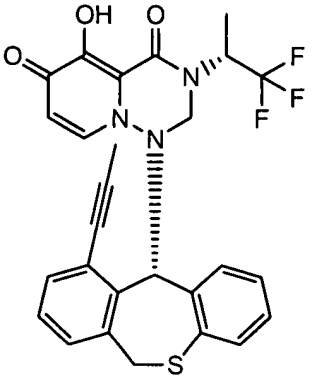
MS: m/z=556.15 $[M+H]^+$.

參考例 742



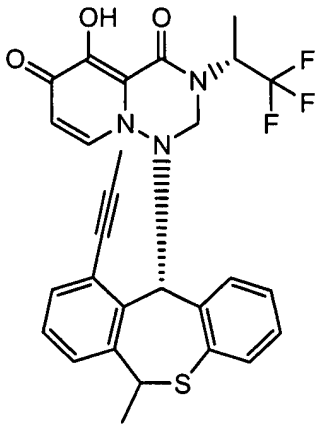
MS: m/z=556.15 $[M+H]^+$.

參考例 743



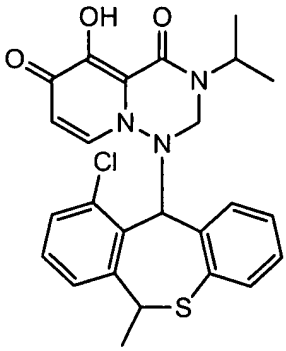
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.15(d, J=7.4 Hz, 3H), 2.14(s, 3H), 3.59(d, J=13.5 Hz, 1H), 4.45(d, J=12.9 Hz, 1H), 4.85(d, J=12.9 Hz, 1H), 5.43-5.53(m, 1H), 5.58(d, J=13.5 Hz, 1H), 5.83(d, J=7.7 Hz, 1H), 6.08(s, 1H), 6.71(d, J=7.4 Hz, 1H), 6.80-6.87(m, 1H), 7.07-7.14(m, 3H), 7.26-7.38(m, 3H).

參考例 744



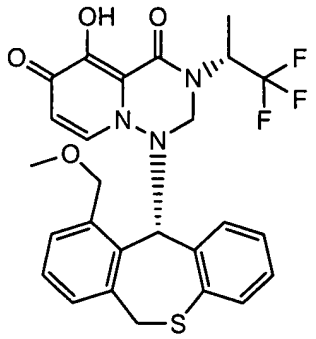
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.16(d, J=7.1 Hz, 3H), 1.78(d, J=6.9 Hz, 3H), 2.14(s, 3H), 4.43(d, J=12.9 Hz, 1H), 4.83(d, J=12.9 Hz, 1H), 5.42-5.54(m, 1H), 5.84(d, J=7.7 Hz, 1H), 5.99(q, J=7.1 Hz, 1H), 6.22(s, 1H), 6.69(d, J=7.1 Hz, 1H), 6.79-6.86(m, 1H), 7.03-7.14(m, 3H), 7.31-7.42(m, 3H).

參考例 745



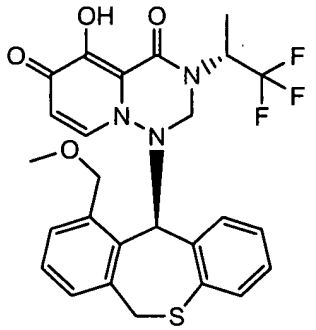
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.03(d, J=6.7 Hz, 3H), 1.21(d, J=6.4 Hz, 3H), 1.78(d, J=6.4 Hz, 3H), 4.34(d, J=12.3 Hz, 1H), 4.70-4.84(m, 1H), 5.03(d, J=12.3 Hz, 1H), 6.08-6.27(m, 3H), 6.70-6.86(m, 2H), 7.01-7.22(m, 3H), 7.30-7.42(m, 3H).

參考例 746



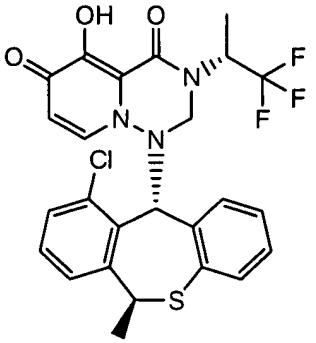
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.88(d, J=7.1 Hz, 3H), 3.43(s, 3H), 3.62(d, J=13.5 Hz, 1H), 4.27(d, J=11.0 Hz, 1H), 4.38(d, J=11.0 Hz, 1H), 4.52(d, J=13.2 Hz, 1H), 4.84(d, J=13.2 Hz, 1H), 5.25-5.35(m, 1H), 5.60(d, J=13.5 Hz, 1H), 5.70(s, 1H), 5.91(d, J=7.1 Hz, 1H), 6.64(d, J=7.4 Hz, 1H), 6.80-6.88(m, 1H), 6.96(d, J=7.7 Hz, 1H), 7.10-7.16(m, 2H), 7.22(dd, J=6.3, 2.5 Hz, 1H), 7.32-7.39(m, 2H).

參考例 747



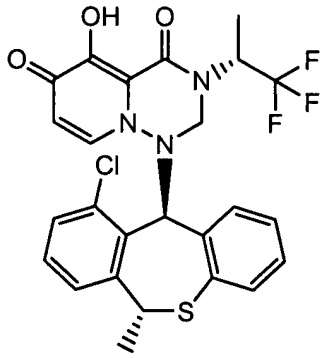
MS: m/z=532.20 $[M+H]^+$.

參考例 748



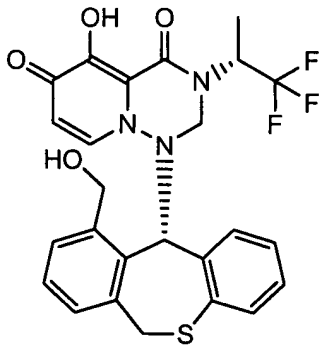
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.15(d, J=7.4 Hz, 3H), 1.80(d, J=6.9 Hz, 3H), 4.42(d, J=13.2 Hz, 1H), 4.86(d, J=13.2 Hz, 1H), 5.46-5.57(m, 1H), 5.83(d, J=7.7 Hz, 1H), 6.07(s, 1H), 6.12(q, J=7.1 Hz, 1H), 6.77-6.89(m, 2H), 7.04-7.17(m, 3H), 7.33-7.45(m, 3H).

參考例 749



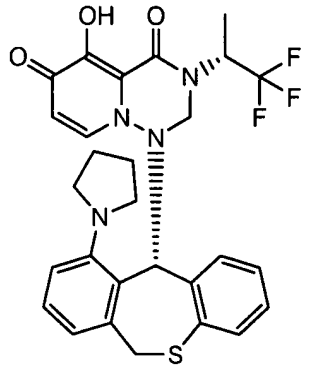
MS: m/z=536.05 $[M+H]^+$.

參考例 750



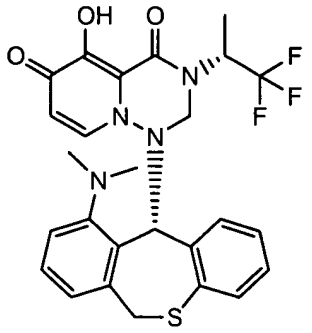
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.96(d, J=7.4 Hz, 3H), 3.64(d, J=13.7 Hz, 1H), 4.58(d, J=13.2 Hz, 1H), 4.64(d, J=11.8 Hz, 1H), 4.82-4.91(m, 2H), 5.33-5.43(m, 1H), 5.60(d, J=13.7 Hz, 1H), 5.86(d, J=7.4 Hz, 1H), 6.01(s, 1H), 6.71-6.83(m, 2H), 7.02(d, J=7.7 Hz, 1H), 7.11(d, J=3.6 Hz, 2H), 7.27-7.39(m, 3H).

參考例 751



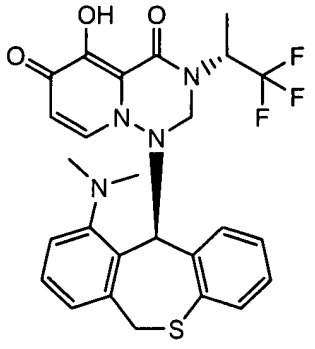
MS: m/z=557.20 $[M+H]^+$.

參考例 752



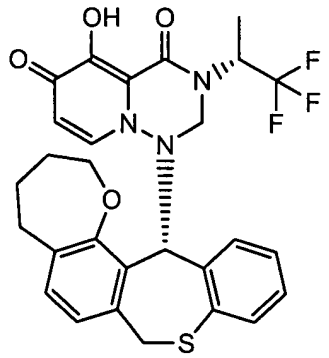
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.05(d, J=7.1 Hz, 3H), 2.49(s, 6H), 3.50(d, J=13.7 Hz, 1H), 4.24(d, J=13.2 Hz, 1H), 4.72(d, J=13.2 Hz, 1H), 5.35-5.48(m, 1H), 5.80(d, J=8.0 Hz, 1H), 5.91(d, J=13.7 Hz, 1H), 6.05(s, 1H), 6.75-6.86(m, 2H), 7.02-7.15(m, 5H), 7.36(t, J=7.8 Hz, 1H).

參考例 753



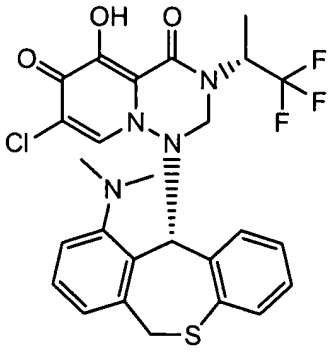
MS: m/z=531.25 $[M+H]^+$.

參考例 754



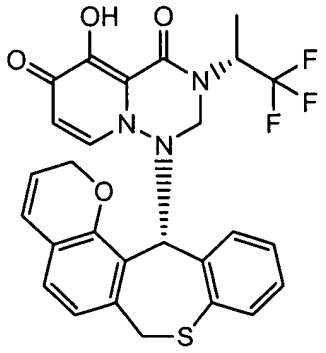
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.14(d, J=7.4 Hz, 3H), 1.24-1.34(m, 1H), 1.80(d, J=14.8 Hz, 1H), 1.88-2.04(m, 2H), 2.60-2.70(m, 1H), 2.70-2.82(m, 1H), 3.09(t, J=11.8 Hz, 1H), 3.59(d, J=13.5 Hz, 1H), 4.37(d, J=11.5 Hz, 1H), 4.45(d, J=13.2 Hz, 1H), 4.81(d, J=13.2 Hz, 1H), 5.44-5.54(m, 1H), 5.58(d, J=13.5 Hz, 1H), 5.83(d, J=7.7 Hz, 1H), 6.00(s, 1H), 6.73(d, J=7.7 Hz, 1H), 6.78-6.85(m, 1H), 6.95(d, J=7.7 Hz, 1H), 7.07-7.21(m, 4H).

參考例 755



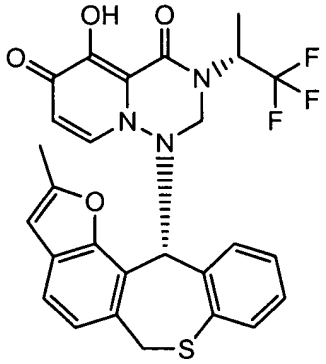
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.08(d, J=7.4 Hz, 3H), 2.50(s, 6H), 3.53(d, J=14.0 Hz, 1H), 4.26(d, J=13.2 Hz, 1H), 4.74(d, J=13.2 Hz, 1H), 5.35-5.45(m, 1H), 5.87(d, J=14.0 Hz, 1H), 6.05(s, 1H), 6.75(d, J=7.7 Hz, 1H), 6.84(t, J=6.5 Hz, 1H), 7.07-7.18(m, 4H), 7.33-7.40(m, 2H).

參考例 756



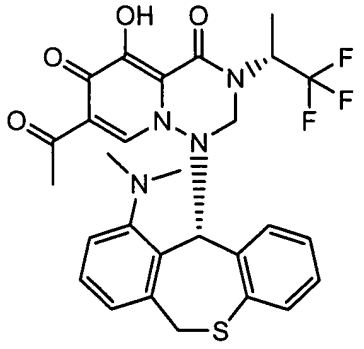
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.22(d, J=6.7 Hz, 3H), 3.49-3.60(m, 1H), 4.50-4.61(m, 1H), 4.71(d, J=14.8 Hz, 1H), 4.90(d, J=11.6 Hz, 1H), 5.40-5.65(m, 2H), 5.75-5.82(m, 2H), 6.03-6.16(m, 1H), 6.37(d, J=9.8 Hz, 1H), 6.69(d, J=7.3 Hz, 1H), 6.78-6.87(m, 2H), 6.97(d, J=7.3 Hz, 1H), 7.07-7.14(m, 2H).

參考例 757



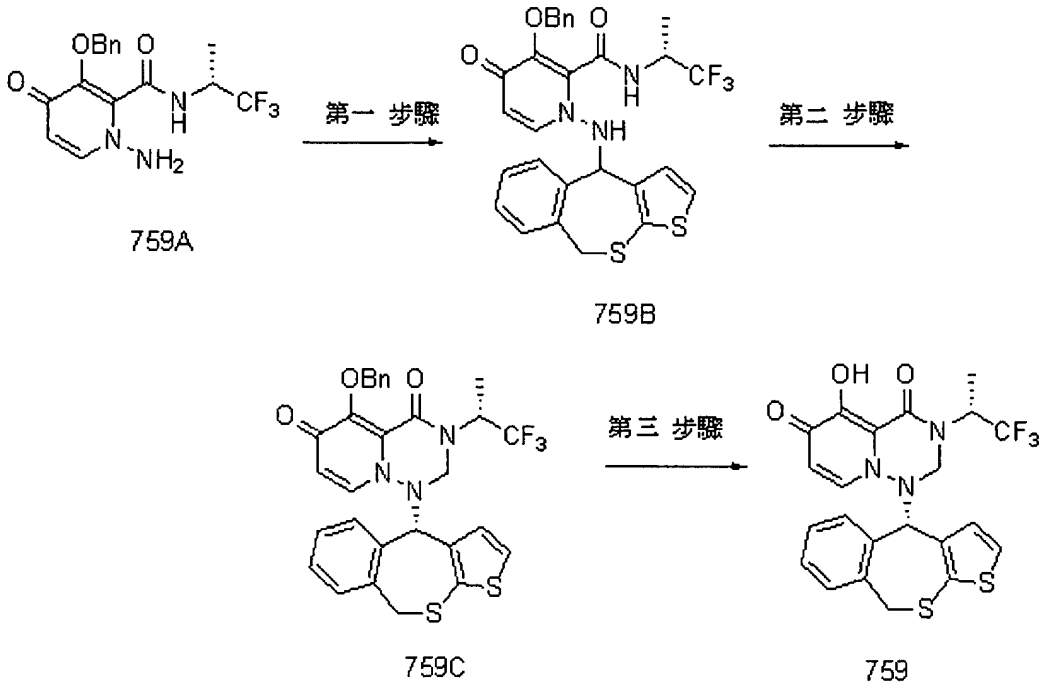
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.70(d, J=7.1 Hz, 3H), 2.46(s, 3H), 3.73(d, J=13.5 Hz, 1H), 4.51(d, J=13.2 Hz, 1H), 4.87(d, J=13.2 Hz, 1H), 5.41-5.52(m, 1H), 5.70(d, J=13.5 Hz, 1H), 5.85(d, J=7.7 Hz, 1H), 5.92(s, 1H), 6.38(s, 1H), 6.79-6.90(m, 2H), 7.07-7.11(m, 2H), 7.17(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.22(d, J=7.7 Hz, 1H), 7.45(d, J=8.0 Hz, 1H).

參考例 758



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.09(d, J=7.1 Hz, 3H), 2.50(s, 6H), 2.52(s, 3H), 3.51(d, J=13.7 Hz, 1H), 4.27(d, J=13.2 Hz, 1H), 4.73(d, J=13.2 Hz, 1H), 5.35-5.48(m, 1H), 5.93(d, J=13.7 Hz, 1H), 6.04(s, 1H), 6.70-6.83(m, 2H), 7.00-7.16(m, 4H), 7.36(t, J=7.7 Hz, 1H), 7.84(s, 1H).

參考例 759



第一步驟

將化合物 759A（124mg、0.35mmol）懸浮於二氯甲烷。添加 4,9-二氫苯并[e]噻吩并[2，3-b]硫呼-醇（82mg、0.35mmol）、二氯乙酸（87μL，1.05mmol），於室溫攪拌

1 小時。添加水並以氯仿萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的殘渣經矽膠層析（氯仿-甲醇）純化而獲得化合物 759B（180mg、收率 90%）。

MS: m/z=572.29 $[M+H]^+$.

第二步驟

將化合物 759B（108mg、0.18mmol）懸浮於 DMA。添加三聚甲醛（113mg、0.38mmol）、BEMP（0.33mL，1.13mmol），冰冷攪拌 5 分鐘後，於室溫攪拌 2 日。之後添加氯化甲苯磺酸（72mg、0.38mmol），攪拌 3 日。添加飽和氯化氨水，過濾析出的固體。獲得的固體經矽膠層析（氯仿-甲醇）純化而獲得化合物 759C（16mg、收率 15%）。

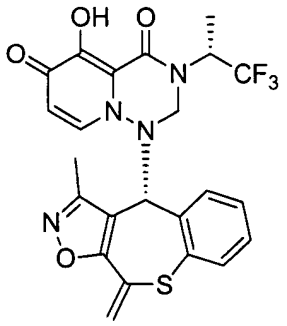
MS: m/z=584.25 $[M+H]^+$

第三步驟

將化合物 759C（16mg、0.03mmol）懸浮於 DMF。添加氯化鋰（17mg、0.41mmol），於 90℃攪拌 7 小時。添加 1M 鹽酸水溶液，以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的殘渣經二醇矽膠層析（氯仿-甲醇）純化而獲得化合物 759（9mg、0.02mmol）。

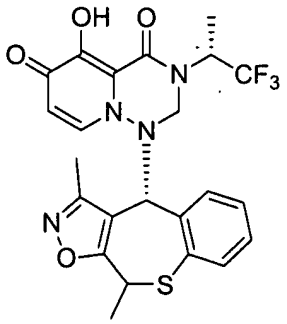
MS: m/z=494.18 $[M+H]^+$

参考例 760



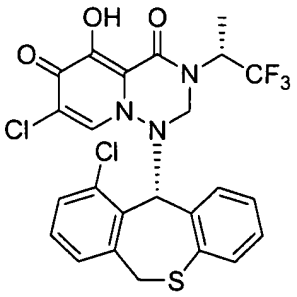
MS: m/z=505.11 [M+H] +

参考例 761



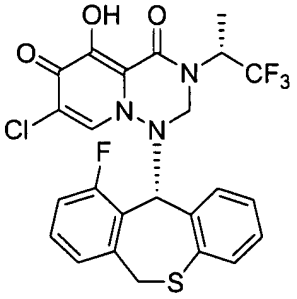
MS: m/z=507.09 [M+H]

参考例 762



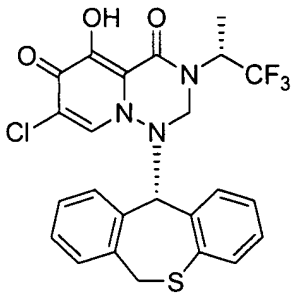
MS: m/z=556.18 [M+H] +

参考例 763



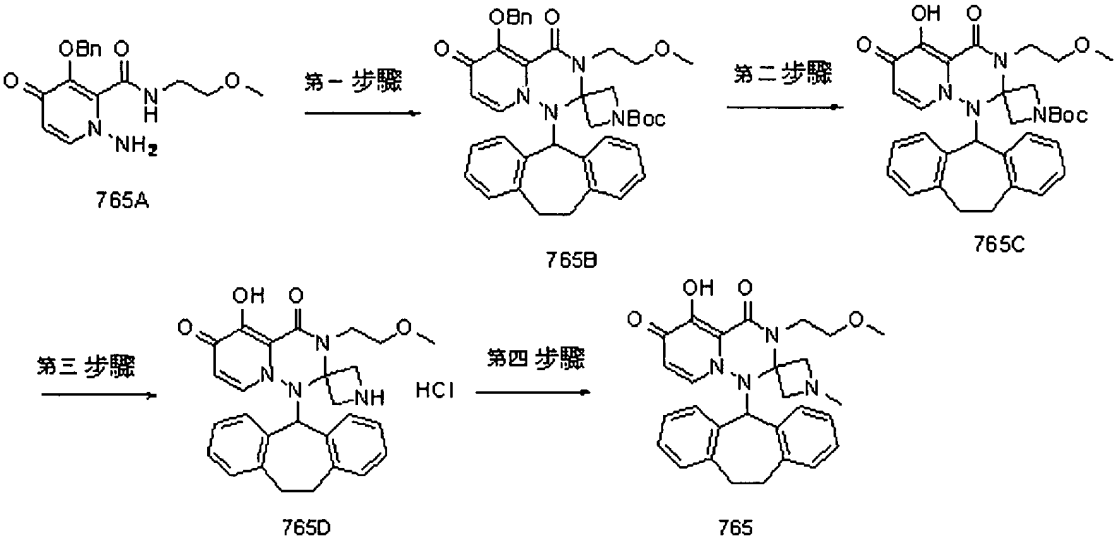
MS: m/z=540.12 [M+H] +

參考例 764



MS: m/z=522.05 $[M+H]^+$

參考例 765



第一步驟

將化合物 765A（722mg、2.43mmol）懸浮於 DMF。添加 N-Boc 氮雜環丁酮（1.25g、7.30mmol）、碳酸銫（2.96g、12.16mmol），冰冷下攪拌 30 分鐘後，於室溫攪拌 30 分鐘。之後，添加 5-氯二苯并環庚烷（1.67g、7.30mmol）並攪拌 3 小時。濾別不溶物後，添加 0.5M 鹽酸水溶液並以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的殘渣經矽膠層析（氯仿-甲醇）純化而獲得化合物 765B（176mg、收率 11%）。

MS: m/z=663.33 $[M+H]^+$.

第二步驟

將化合物765B（176mg、0.27mmol）懸浮於DMA。添加氯化鋰（113mg、2.66mmol），於100℃攪拌2小時。添加0.5M鹽酸水溶液，濾取析出的固體，獲得化合物765C（92mg、0.16mmol）。

MS: m/z=573.29 $[M+H]^+$

第三步驟

於化合物765C（45mg、0.08mmol）中添加4N HCl/二噁烷（0.68mL，2.75mmol），冰冷下攪拌3小時。反應溶液以二異丙基醚稀釋，濾取生成的固體，獲得化合物765D（29mg、0.057mmol）。

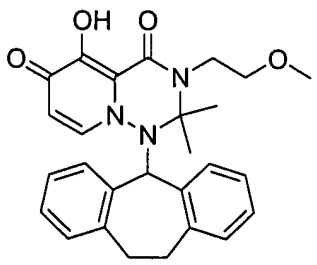
MS: m/z=474.19 $[M+H]^+$

第四步驟

將化合物765D（31mg、0.06mmol）懸浮於二氯甲烷。添加37%甲醛（25μL，0.91mmol）、三乙基胺（10μL、0.07mmol）、乙酸（5μL，0.09mmol）、$NaBH(OAc)_3$（25mg，0.12mmol），於室溫攪拌1小時。添加飽和碳酸氫鈉水並以氯仿萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶媒後，殘渣以己烷固體化，獲得化合物765（15mg、0.03mmol）。

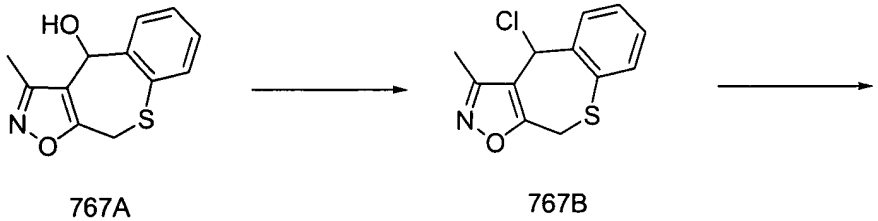
MS: m/z=487.25$[M+H]^+$

參考例766



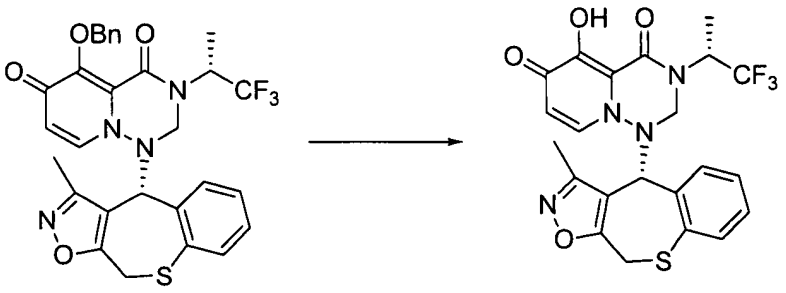
MS: m/z=461.23[M+H] $^+$

參考例 767



767A

767B



767C　　767

第一步驟

將化合物 767A（87mg、0.37mmol）懸浮於二氯甲烷。添加氯化亞硫醯（54μL、0.75mmol），加熱回流 2 小時。反應液濃縮後，獲得的殘渣以己烷固體化，獲得化合物 767B（48mg、收率 51%）。

第二步驟

將化合物 767B（70mg、0.19mmol）懸浮於 DMF。添加化合物 12（48mg、0.19mmol）、碳酸銫（186mg、0.57mmol），於室溫攪拌 2 小時。濾別不溶物後，於濾液中加入水並以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的殘渣經矽膠層析（氯仿-甲醇）純化而獲得化合物 767C（32mg、0.06mmol）。

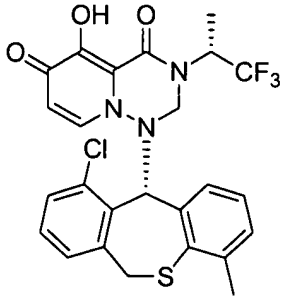
MS: m/z=583.16[M+H] $^+$

第三步驟

將化合物 767C（31mg、0.05mmol）懸浮於 THF-甲醇。添加 10%鈀碳（15mg），於氫氣環境下，於室溫攪拌 24 小時。濾別不溶物後，將濃縮濾液獲得的殘渣經二醇矽膠層析（氯仿-甲醇）純化而獲得化合物 767（6mg、0.01mmol）。

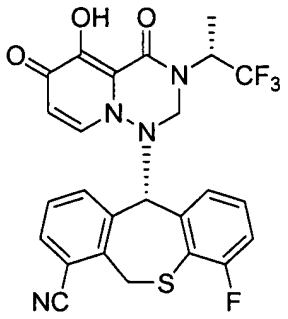
MS: m/z=493.16[M+H]$^+$

參考例 768



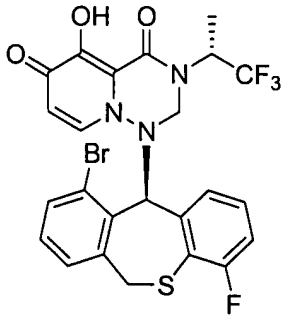
MS: m/z=536.19 [M+H] $^+$

參考例 769



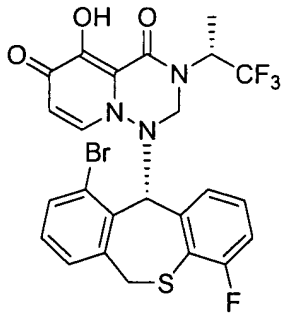
MS: m/z=531.49 [M+H] $^+$

參考例 770



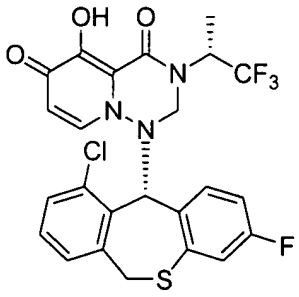
MS: m/z=584.09 [M+H] $^+$

參考例 771



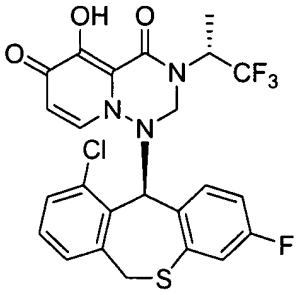
MS: m/z=586.07 [M+H] +

參考例 772



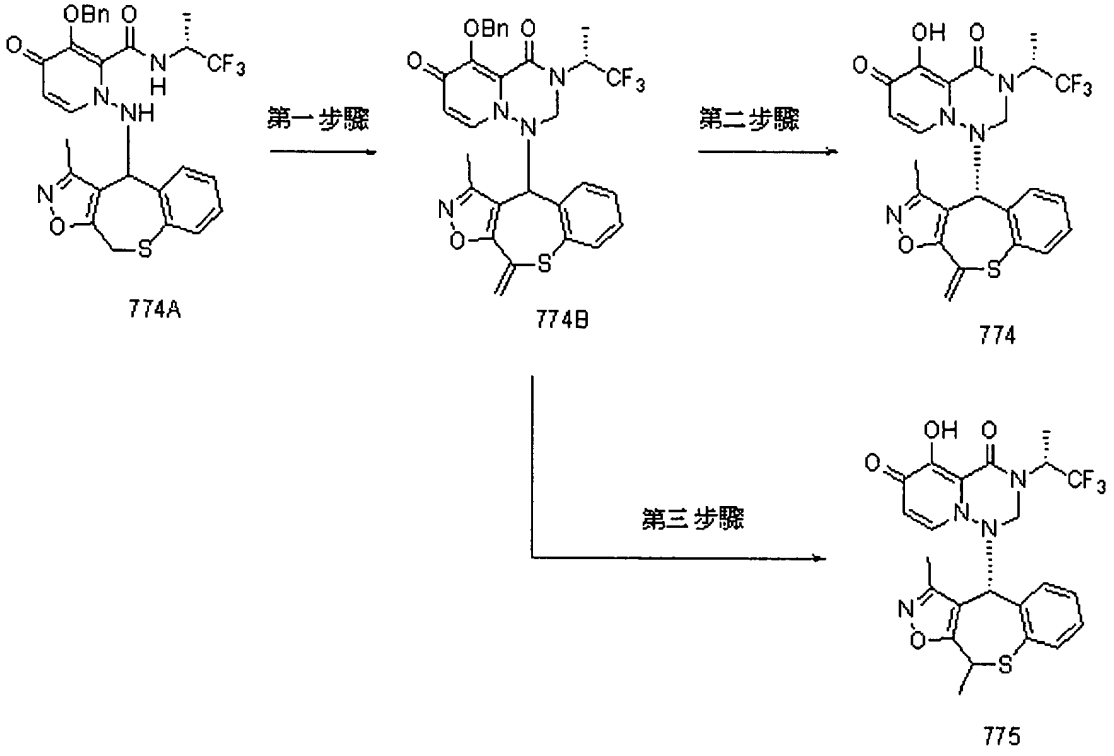
MS: m/z=540.14 [M+H] +

參考例 773



MS: m/z=540.14 [M+H] +

參考例 774、775



第一步驟

將化合物 774A（111mg、0.20mmol）懸浮於 DMA。添加三聚甲醛（11mg、0.39mmol）、BEMP（0.34mL，1.17mmol），於室溫攪拌 1.5 小時。之後添加氯化甲苯磺酸（74mg、0.39mmol）並攪拌 2 小時。添加飽和氯化氨水，濾取析出的固體。獲得的固體經矽膠層析（己烷-乙酸乙酯）純化而獲得化合物 774B（16mg、收率 14%）。

MS: m/z=595.18 $[M+H]^+$

第二步驟

將化合物 774B（16mg、0.03mmol）懸浮於 DMA。添加氯化鋰（11mg、0.27mmol），於 100℃攪拌 3 小時。添加 0.5M 鹽酸水溶液，濾取生成的固體，獲得化合物 774（3mg、0.006mmol）。

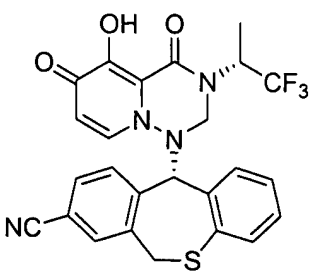
MS: m/z=505.11 $[M+H]^+$

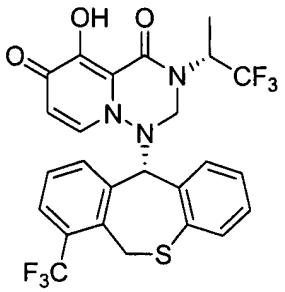
第三步驟

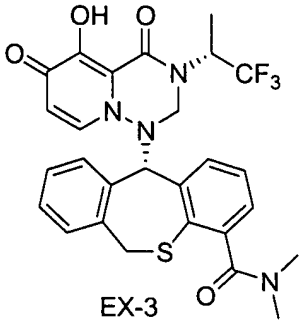
將化合物774B（21mg、0.04mmol）懸浮於甲醇。添加10%鈀碳（15mg），於氫氣環境下，於室溫攪拌20小時。濾別不溶物後，濃縮濾液所獲得的殘渣懸浮於DMA。添加氯化鋰（12mg、0.28mmol），於100℃攪拌3小時。添加0.5M鹽酸水溶液，以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶媒，獲得的殘渣以二異丙基醚加以固體化而獲得化合物775（9mg、0.02mmol）。

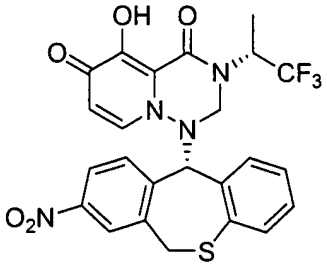
MS: m/z=507.13$[M+H]^+$

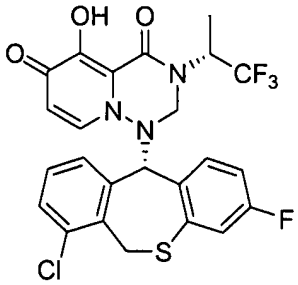
以下所示之EX-1~EX-29亦可與上述參考例同樣地合成，為母化合物之較佳實施態樣。

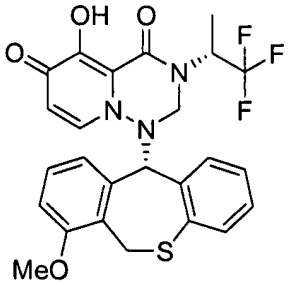

EX-1

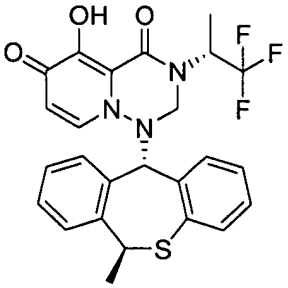

EX-2

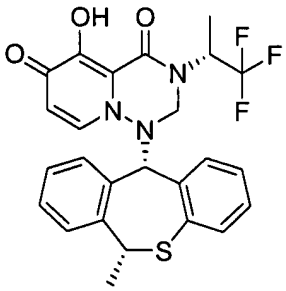

EX-3

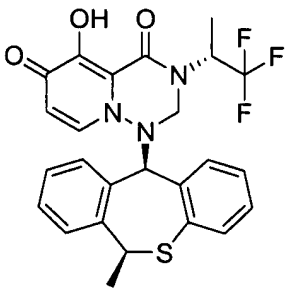

EX-4

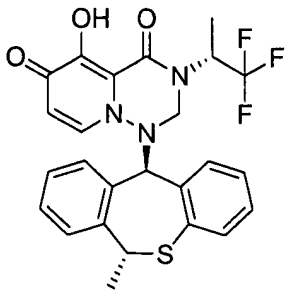

EX-5

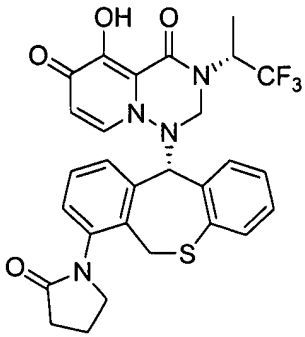

EX-6

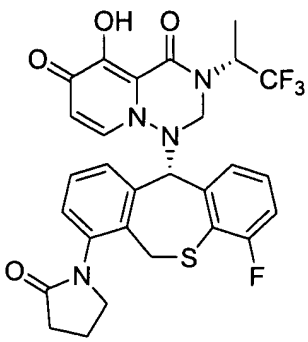

EX-7

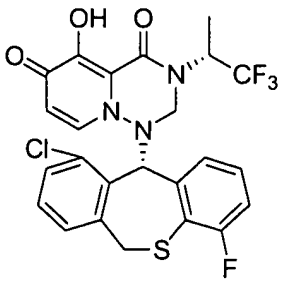

EX-8


EX-9

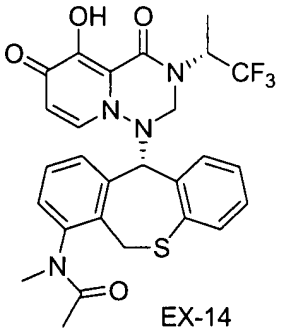

EX-10


EX-11

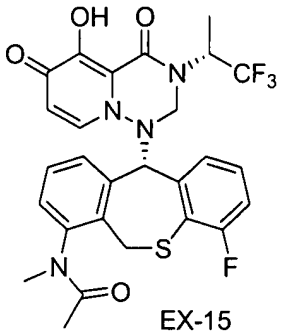

EX-12



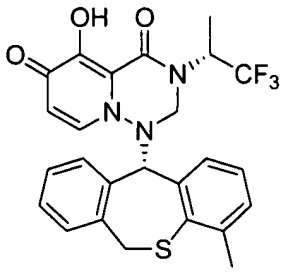
EX-13



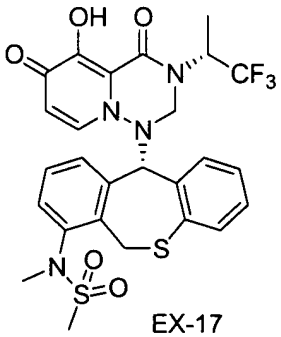
EX-14



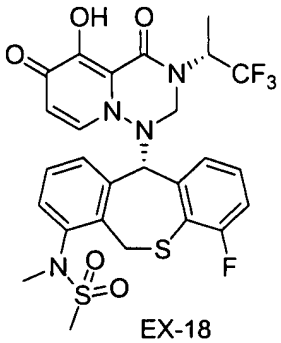
EX-15



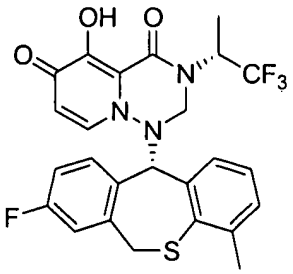
EX-16



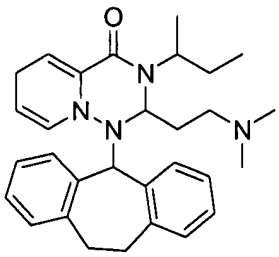
EX-17



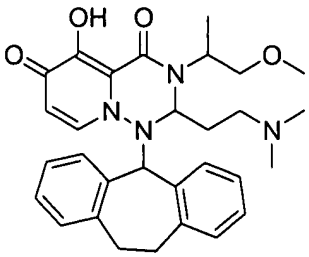
EX-18



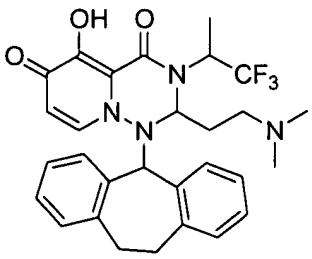
EX-19



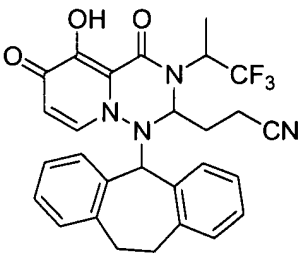
EX-20



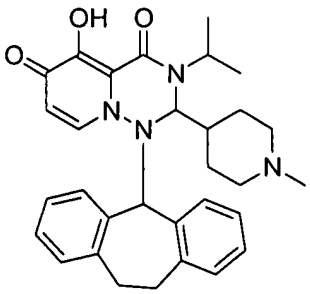
EX-21



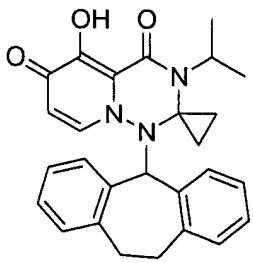
EX-22



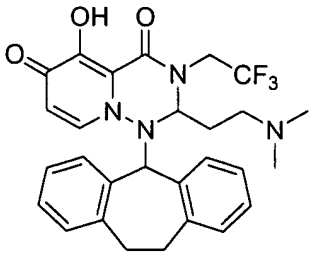
EX-23



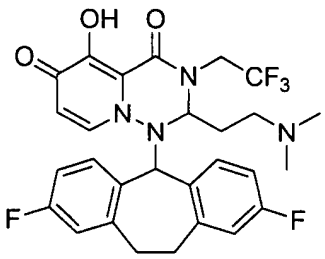
EX-24



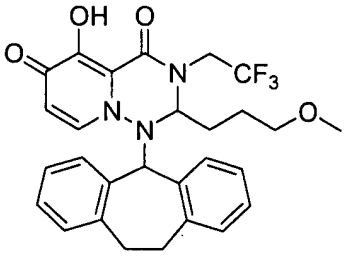
EX-25



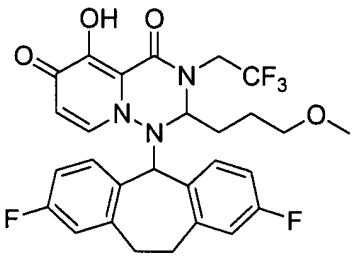
EX-26



EX-27



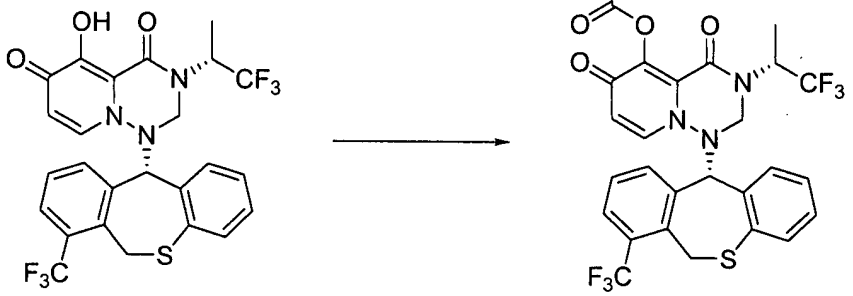
EX-28



EX-29

以下，呈示本發明之實施例化合物 1~241 之構造式。

實施例 1



1-a　　1

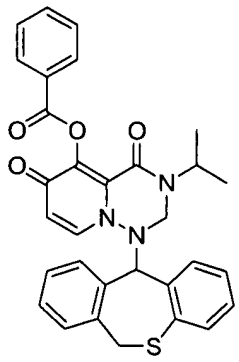
第一步驟

於化合物 1-a(50mg, 0.0900mmol)及三乙基胺(46mg, 0.45mmol)之二氯甲烷(1ml)溶液中，室溫下，添加無水乙酸(28mg, 0.27mmol)及 DMAP(11mg, 0.0090mmol)。一邊保持於同溫度一邊攪拌 3 小時。反應液以二氯甲烷(10ml)稀釋後，添加水。分離二氯甲烷層，水層以二氯甲烷萃取 1 次。合併的萃取液以硫酸鈉乾燥後，餾除溶

媒，獲得的固體以乙酸乙酯-二異丙基醚洗淨而獲得27mg之實施例化合物1。

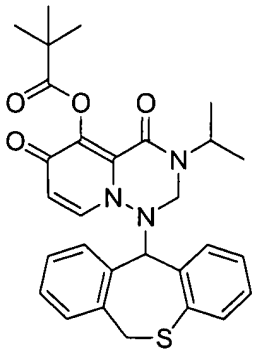
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:1.18(3H, d, J=7.5 Hz), 2.44(3H, s), 3.98(1H, d, J=14.7 Hz), 4.41(1H, d, J=13.5 Hz), 4.95(1H, d, J=13.2 Hz), 5.25(1H, s), 5.46-5.57(1H, m), 5.86(1H, d, J=14.7 Hz), 5.97(1H, d, J=7.8 Hz), 6.89-6.94(2H, m), 7.06-7.21(3H, m), 7.39(2H, d, J=3.9 Hz), 7.78-7.82(1H, m).

實施例 2



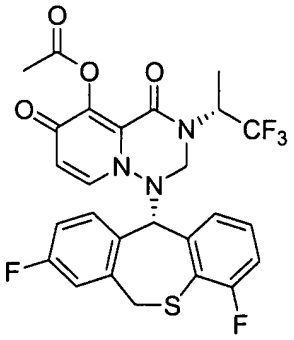
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:1.02(3H, d, J=6.6 Hz), 1.06(3H, d, J=6.9 Hz), 3.58-3.62(1H, m), 4.36(1H, d, J=13.2 Hz), 4.70(1H, brs), 4.82-4.91(1H, m), 5.19(1H, d, J=8.4 Hz), 5.67-5.75(1H, m), 6.02(1H, brs), 6.86(1H, brs), 7.00-7.08(3H, m), 7.13-7.51(4H, m), 7.55-7.63(2H, m), 8.07(1H, d, J=7.5 Hz), 8.26(2H, d, J=7.5 Hz).

實施例 3



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:1.03(3H, d, J=6.6 Hz), 1.08(3H, d, J=8.4 Hz), 1.45(9H, s), 3.56-3.60(1H, m), 4.33(1H, d, J=13.2 Hz), 4.79(2H, brs), 5.15(1H, brs), 5.68(1H, brs), 5.90(1H, brs), 6.84(1H, brs), 6.94(1H, brs), 7.05-7.06(2H, m), 7.15-7.27(3H, m), 7.33-7.43(2H, m).

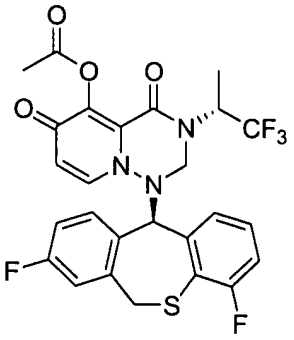
實施例 4



MS: m/z=566 $[M+H]^+$,

Rf: 0.56(CHCl3:MeOH=9:1).

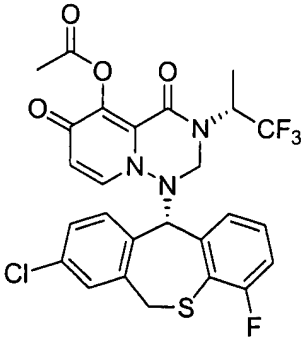
實施例 5



MS: m/z=566 $[M+H]^+$,

Rf: 0.52(CHCl3:MeOH=9:1).

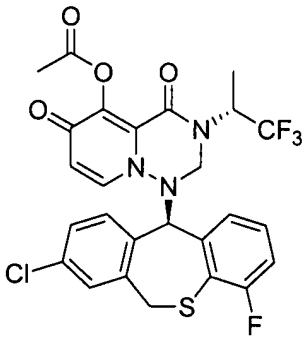
實施例 6



MS: m/z=582 $[M+H]^+$,

Rf: 0.56(CHCl3:MeOH=9:1).

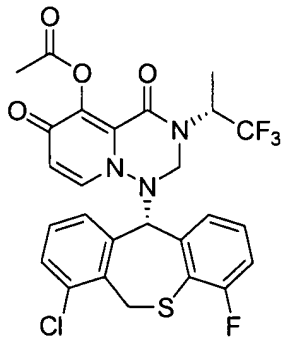
實施例 7



MS: m/z=582 $[M+H]^+$,

Rf: 0.52(CHCl3:MeOH=9:1).

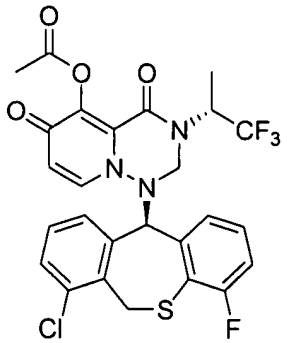
實施例 8



MS: m/z=582 $[M+H]^+$,

Rf: 0.56(CHCl3:MeOH=9:1).

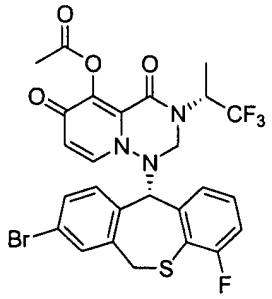
實施例 9



MS: m/z=582 $[M+H]^+$,

Rf: 0.52(CHCl3:MeOH=9:1).

實施例 10

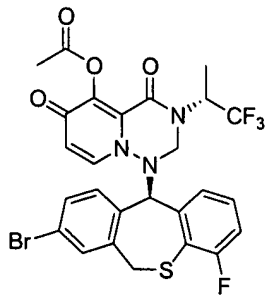


^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.16(3H, d, J=7.3 Hz), 2.43(3H, s), 3.64(1H, d, J=13.6 Hz), 4.42(1H, d, J=12.9 Hz), 4.91(1H, d, J=12.9 Hz), 5.18(1H, s), 5.49(1H, m), 5.74(1H, d, J=13.6 Hz), 6.00(1H, d, J=7.7 Hz), 6.79(1H, t, J=7.7 Hz), 6.87(1H, m), 6.97(1H, dt, J=2.6, 8.0 Hz), 7.08-7.18(3H, m), 7.45(1H, dd, J=1.5, 8.0 Hz).

MS: m/z=627 $[M+H]^+$.

Rf: 0.53($CHCl_3$:MeOH=9:1).

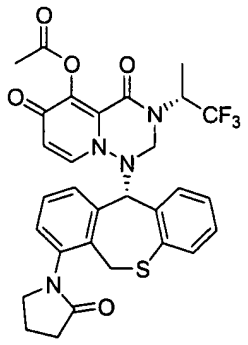
實施例 11



MS: m/z=627 $[M+H]^+$,

Rf: 0.46($CHCl_3$:MeOH=9:1).

實施例 12

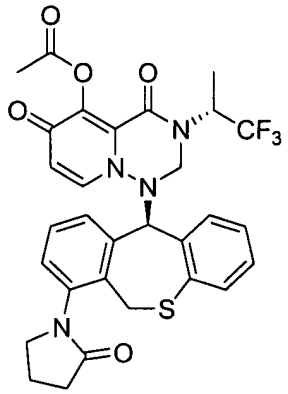


^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.14(3H, d, J=7.2 Hz), 2.32(2H, m), 2.43(3H, s), 2.65(2H, t, J=8.1 Hz), 3.64(1H, d, J=14.2 Hz), 3.86(2H, m), 4.56(1H, d, J=13.5 Hz), 4.91(1H, d, J=13.5 Hz), 5.17(1H, s), 5.44(1H, m), 5.50(1H, d, J=14.2 Hz), 5.96(1H, d, J=7.8 Hz), 6.88(1H, m), 7.03-7.16(3H, m), 7.20(1H, d, J=7.8 Hz), 7.30(3H, m).

MS: m/z=613 $[M+H]^+$.

Rf: 0.5($CHCl_3$:MeOH=9:1).

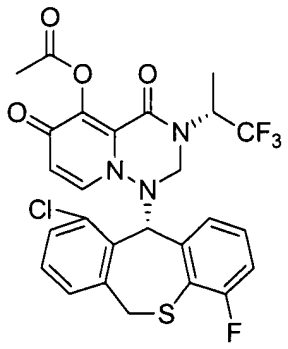
實施例 13



MS: m/z=613 $[M+H]^+$,

Rf: 0.4($CHCl_3$:MeOH=9:1).

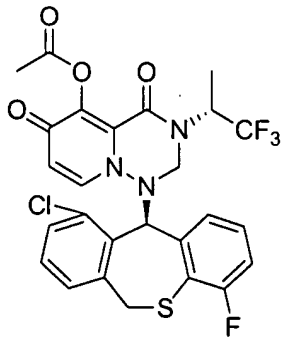
實施例 14



MS: m/z=582 $[M+H]^+$,

Rf: 0.56($CHCl_3$:MeOH=9:1).

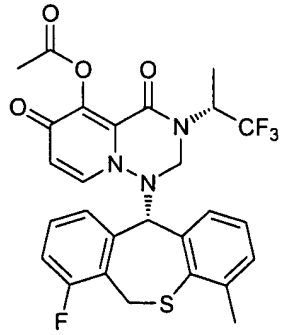
實施例 15



MS: m/z=582 $[M+H]^+$,

Rf: 0.46($CHCl_3$:MeOH=9:1).

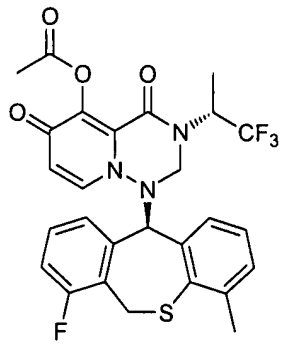
實施例 16



MS: m/z=562 $[M+H]^+$,

Rf: 0.53($CHCl_3$:MeOH=9:1).

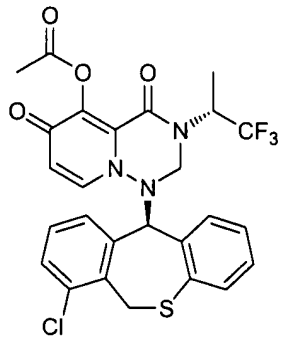
實施例 17



MS: m/z=562 $[M+H]^+$,

Rf: 0.46($CHCl_3$:MeOH=9:1).

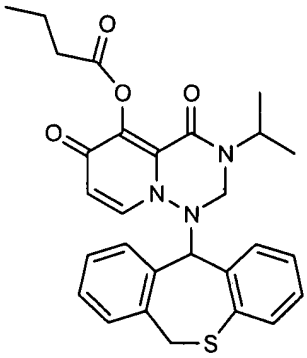
實施例 18



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.13(3H, d, J=6.1 Hz), 2.42(3H, s), 4.31(1H, d, J=13.9 Hz), 4.57(1H, d, J=12.6 Hz), 4.97(1H, d, J=12.6 Hz), 5.26(1H, s), 5.28(1H, m), 5.62(1H, d, J=13.9 Hz), 5.96(1H, d, J=7.8 Hz), 6.87(1H, m), 7.04-7.12(3H, m), 7.19(1H, t, J=7.9 Hz), 7.32(1H, d, J=7.5 Hz), 7.49(1H, dd, J=1.2, 7.9 Hz).

MS: m/z=564 $[M+H]^+$.

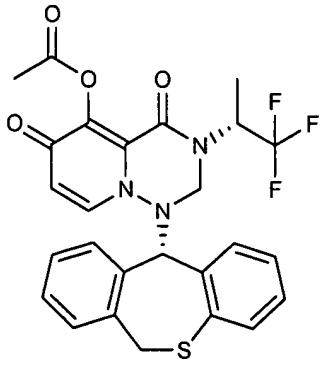
實施例 19



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 0.97-1.09(9H, m), 1.68(2H, m), 2.55(2H, t, J=7.2 Hz), 3.88(1H, d, J=13.3 Hz), 4.27(1H, d, J=13.7 Hz), 4.59(1H, m), 4.99(1H, d, J=13.6 Hz), 5.33(1H, s), 5.73(2H, dd, J=53.9, 10.8 Hz), 6.83-7.48(9H, m).

MS: m/z=504 $[M+H]^+$.

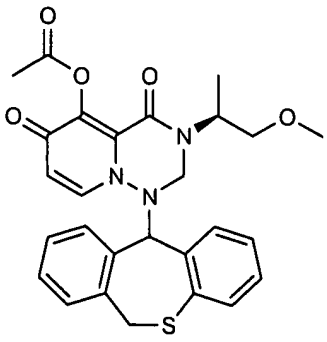
實施例 20



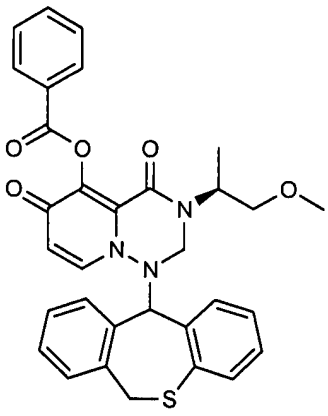
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.15(3H, d, J=7.3 Hz), 2.44(3H, s), 3.61(1H, d, J=13.4 Hz), 4.46(1H, d, J=13.1 Hz), 4.91(1H, d, J=13.3 Hz), 5.12(1H, s), 5.42-5.57(1H, m), 5.64(1H, d, J=13.4 Hz), 5.98(1H, d, J=7.8 Hz), 6.87(2H, s), 6.99-7.61(7H, m).

MS: m/z=530 $[M+H]^+$.

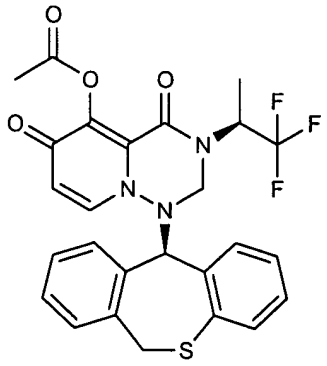
實施例 21



實施例 22

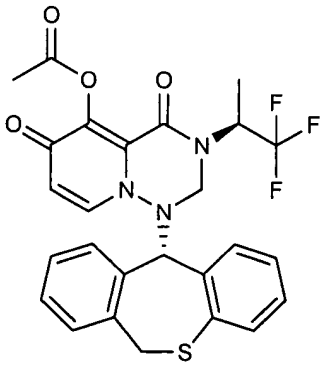


實施例 23



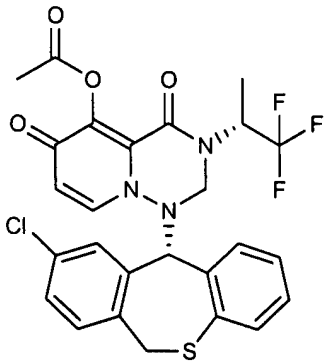
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.15(3H, d, J=7.3 Hz), 2.44(3H, s), 3.61(1H, d, J=13.4 Hz), 4.46(1H, d, J=13.1 Hz), 4.91(1H, d, J=13.3 Hz), 5.12(1H, s), 5.42-5.57(1H, m), 5.64(1H, d, J=13.4 Hz), 5.98(1H, d, J=7.8 Hz), 6.87(2H, s), 6.99-7.61(7H, m).

實施例 24

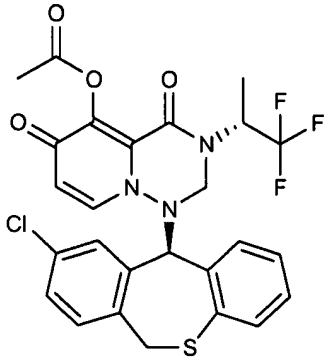


^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.34(3H, d, J=7.3 Hz), 2.43(3H, s), 3.60(1H, d, J=13.3 Hz), 4.57(1H, d, J=12.5 Hz), 4.97(1H, d, J=12.5 Hz), 5.23(1H, s), 5.29(1H,m), 5.66(1H, d, J=13.1 Hz), 5.97(1H, d, J=7.9 Hz), 6.87(2H, s), 7.05-7.42(8H, m).

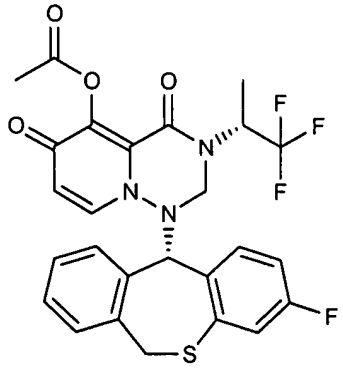
實施例 25



實施例 26



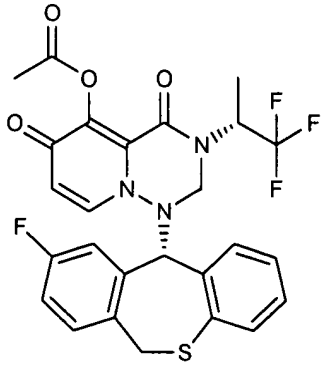
實施例 27



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.16(3H, d, J=7.4 Hz), 2.46(3H, s), 3.63(1H, d, J=13.5 Hz), 4.46(1H, d, J=13.2 Hz), 4.93(1H, d, J=13.2 Hz), 5.14(1H, s), 5.51(1H, m), 5.68(1H, d, J=13.5 Hz), 6.07(1H, d, J=8.0 Hz), 6.63(1H, t, J=8.0 Hz), 6.84(2H, m), 7.18-7.49(6H, m).

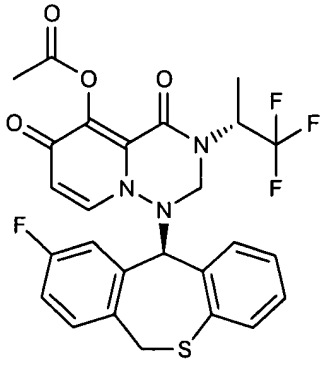
MS: m/z=541 $[M+H]^+$.

實施例 28



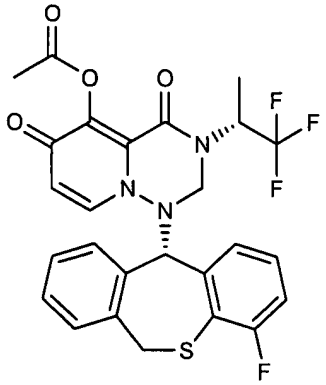
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.21(3H, d, J=7.2 Hz), 2.41(3H, d, J=15.1 Hz), 3.62(1H, d, J=13.6 Hz), 4.44(1H, d, J=13.3 Hz), 4.93(1H, d, J=13.1 Hz), 5.06(1H, s), 5.50(1H, m), 5.58(1H, d, J=13.4 Hz), 5.98(1H, d, J=7.8 Hz), 6.88-7.39(8H, m).

實施例 29

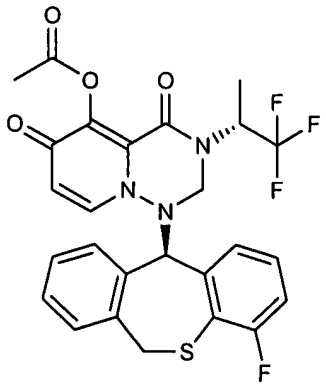


^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.35(3H, d, J=7.5 Hz), 2.42(3H, s), 3.61(1H, d, J=13.4 Hz), 4.56(1H, d, J=12.8 Hz), 4.99(1H, d, J=12.8 Hz), 5.16(1H, s), 5.23-5.38(1H, m), 5.59(1H, d, J=13.6 Hz), 5.97(1H, d, J=7.8 Hz), 6.91-7.38(8H, m).

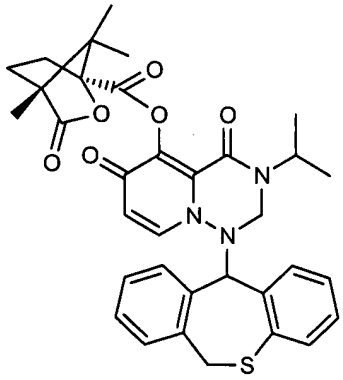
實施例 30



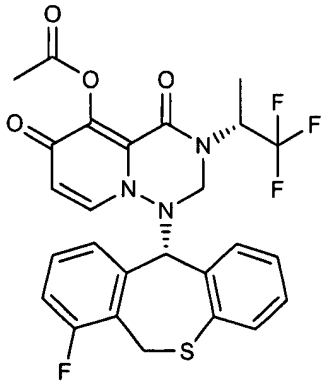
實施例 31



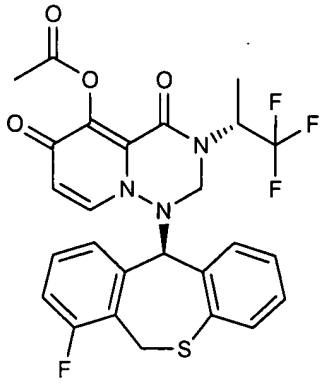
實施例 32



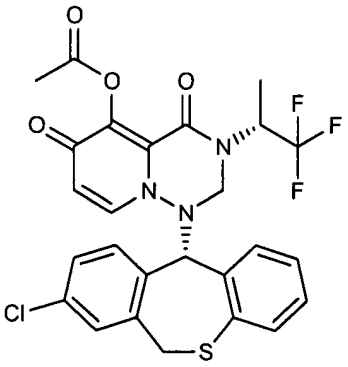
實施例 33



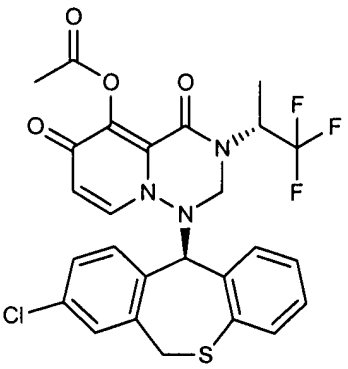
實施例 34



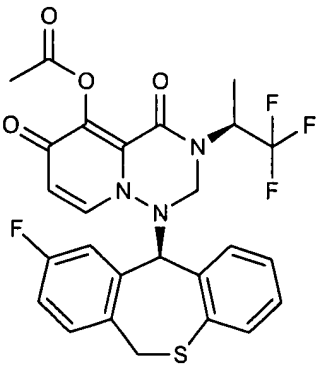
實施例 35



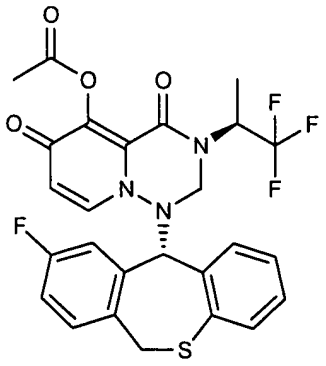
實施例 36



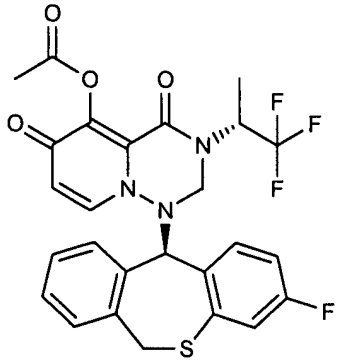
實施例 37



實施例 38

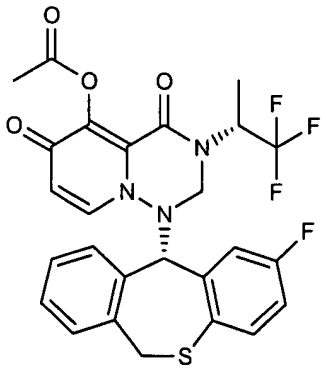


實施例 39

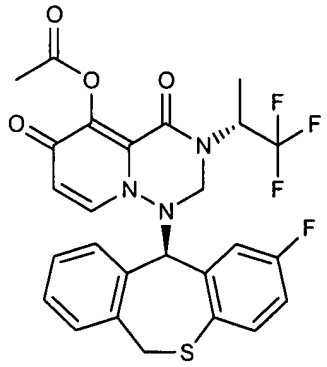


^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.35(3H, d, J=7.5 Hz), 2.42(3H, s), 3.61(1H, d, J=13.4 Hz), 4.56(1H, d, J=12.8 Hz), 4.99(1H, d, J=12.8 Hz), 5.16(1H, s), 5.23-5.38(1H, m), 5.59(1H, d, J=13.6 Hz), 5.97(1H, d, J=7.8 Hz), 6.91-7.38(8H, m).

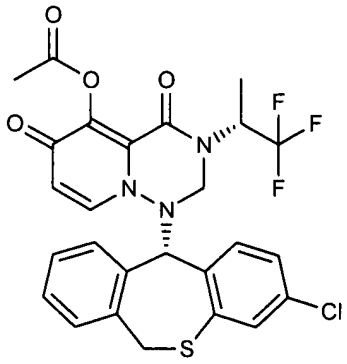
實施例 40



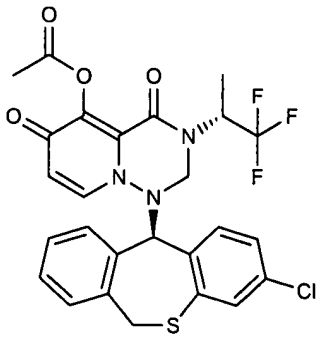
實施例 41



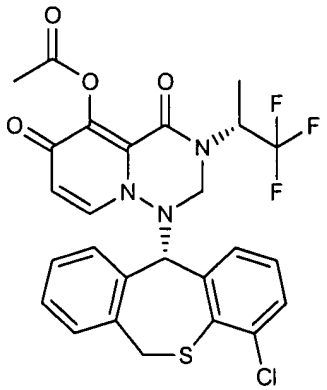
實施例 42



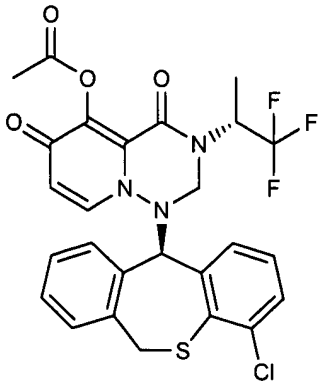
實施例 43



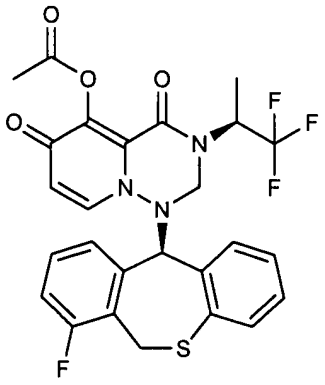
實施例 44



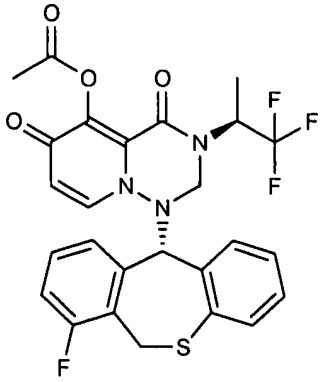
實施例 45



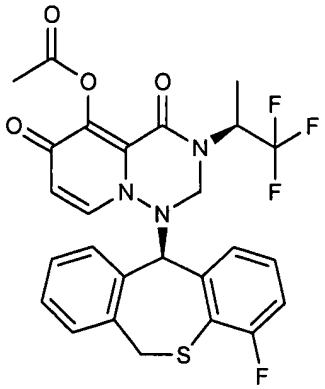
實施例 46



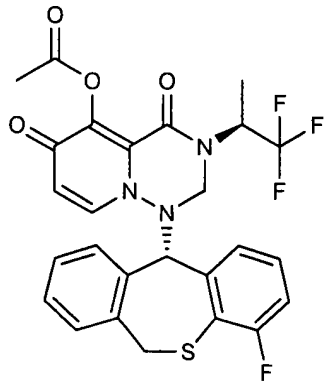
實施例 47



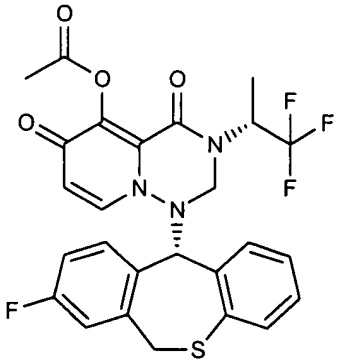
實施例 48



實施例 49

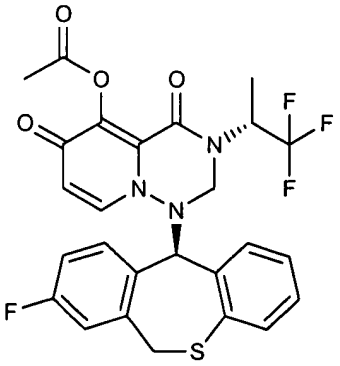


實施例 50

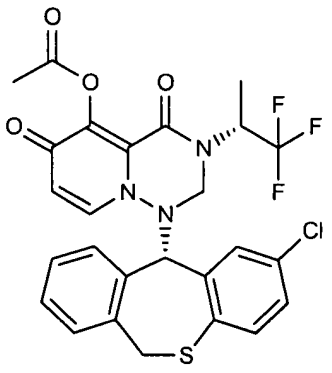


MS: m/z=548 $[M+H]^+$.

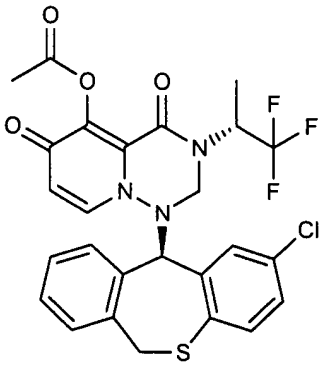
實施例 51



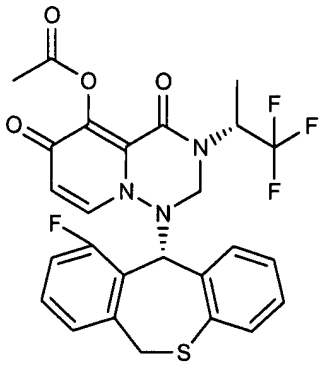
實施例 52



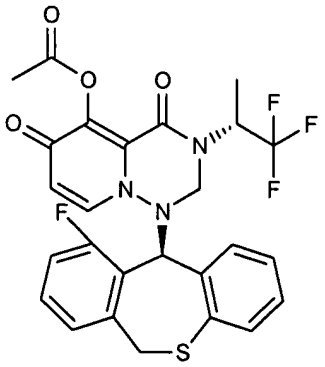
實施例 53



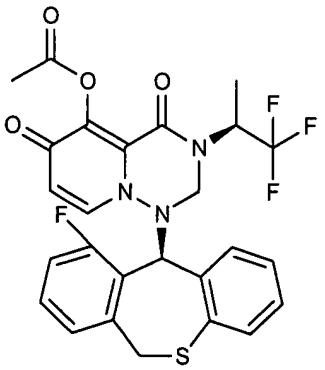
實施例 54



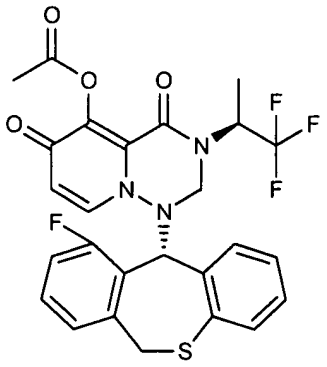
實施例 55



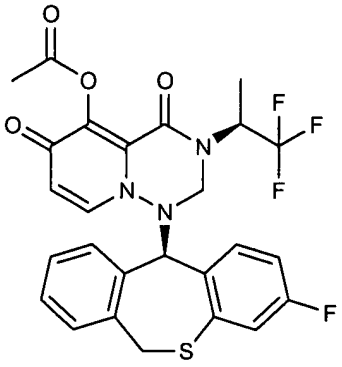
實施例 56



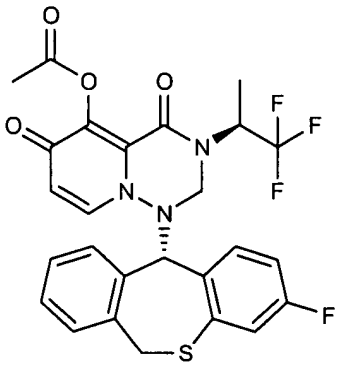
實施例 57



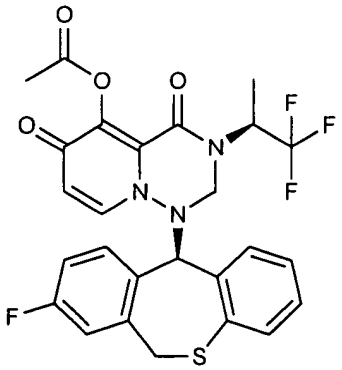
實施例 58



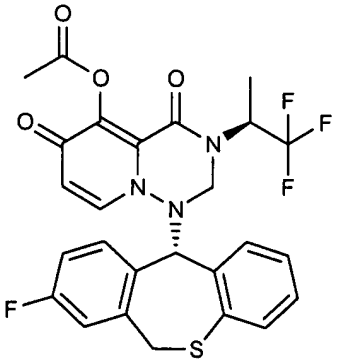
實施例 59



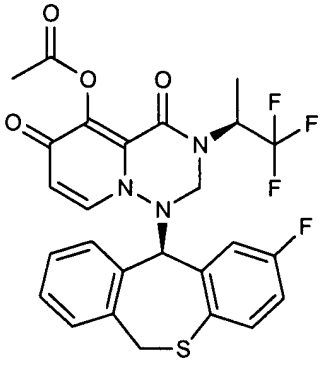
實施例 60



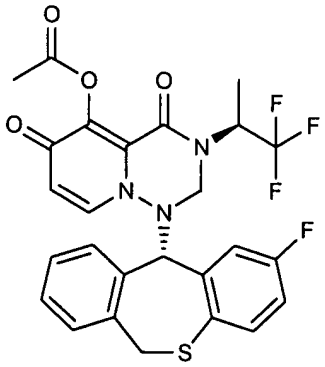
實施例 61



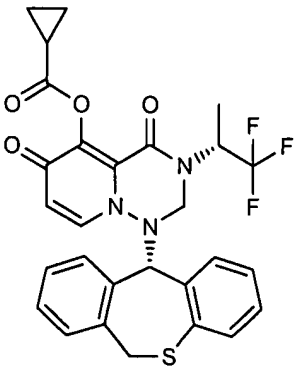
實施例 62



實施例 63



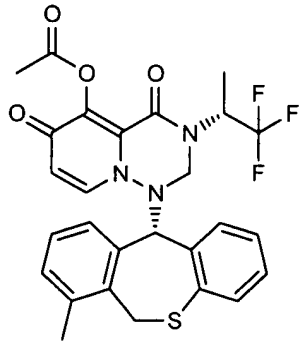
實施例 64



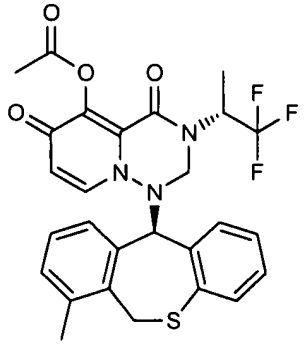
^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.07(4H, m), 1.17(3H, d, J=6.9 Hz), 1.88(1H, m), 3.88(1H, d, J=13.6 Hz), 4.38(1H, d, J=13.6 Hz), 5.11(1H, d, J=13.4 Hz), 5.46(1H, m), 5.51(1H, s), 5.63(1H, d, J=13.3 Hz), 5.87(1H, d, J=7.8 Hz), 6.84-7.60(9H, m).

MS: m/z=556 $[M+H]^+$.

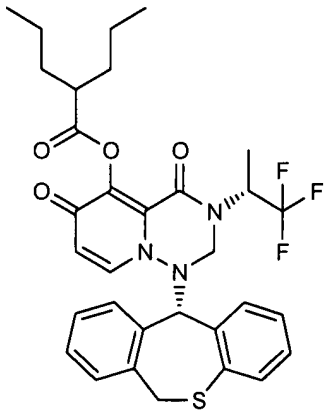
實施例 65



實施例 66

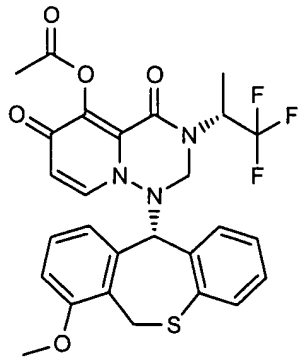


實施例 67

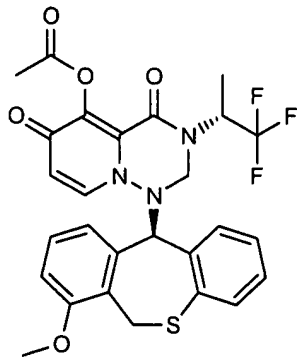


MS: m/z=614 $[M+H]^+$.

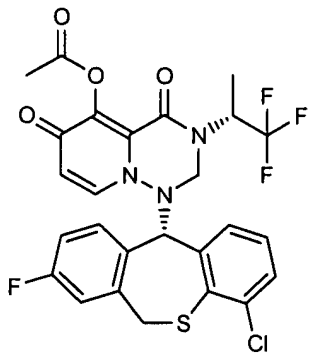
實施例 68



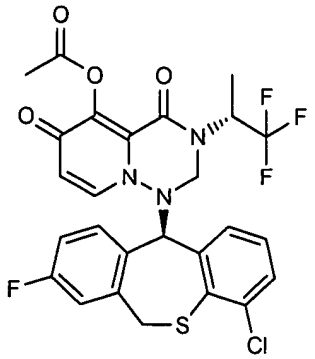
實施例 69



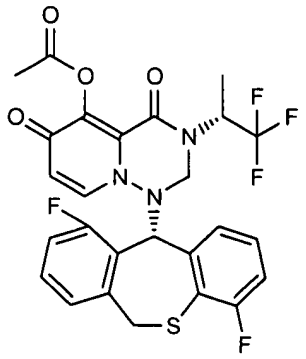
實施例 70



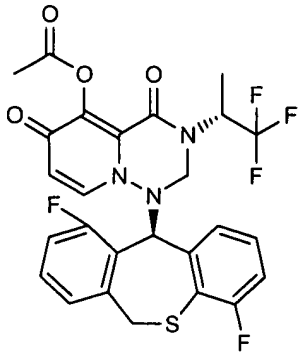
實施例 71



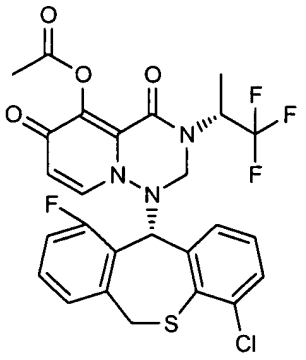
實施例 72



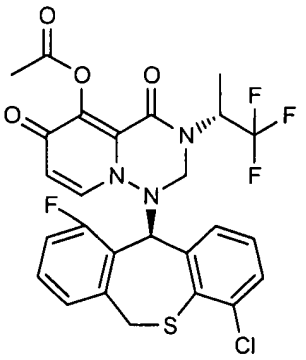
實施例 73



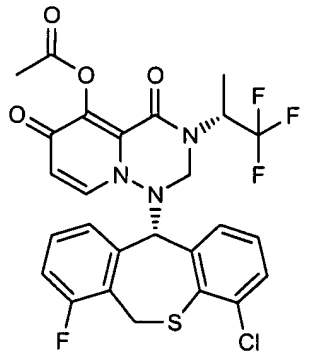
實施例 74



實施例 75



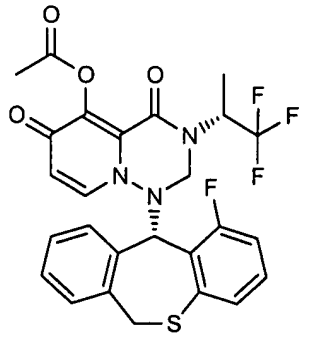
實施例 76



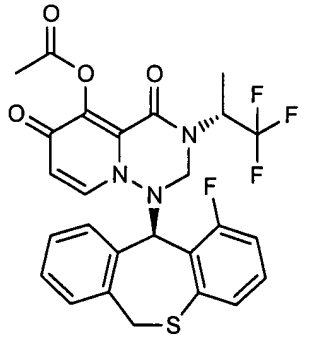
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.17(3H, d, J=7.2 Hz), 2.44(3H, s), 4.22(1H, d, J=13.7 Hz), 4.44(1H, d, J=13.3 Hz), 4.93(1H, d, J=13.6 Hz), 5.23(1H, s), 5.42(1H, d, J=15.7 Hz), 5.50(1H, m), 6.00(1H, d, J=7.9 Hz), 6.85-7.29(7H, m).

MS: m/z=582 $[M+H]^+$.

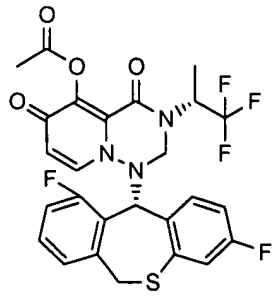
實施例 77



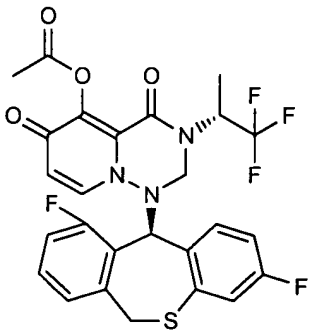
實施例 78



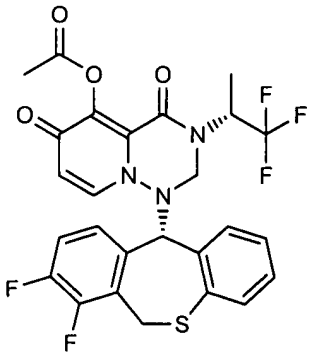
實施例 79



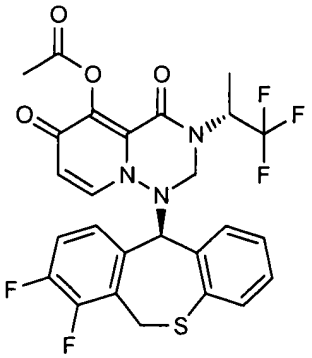
實施例 80



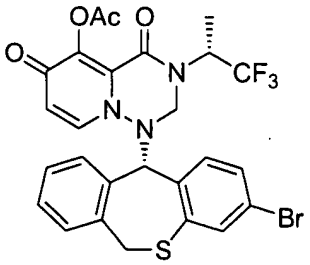
實施例 81



實施例 82

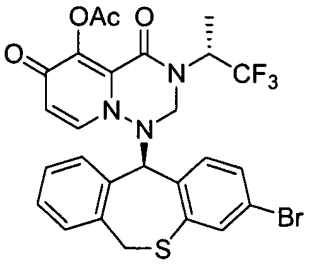


實施例 83



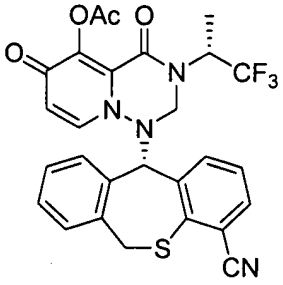
MS: m/z=609.90 $[M+H]^+$.

實施例 84



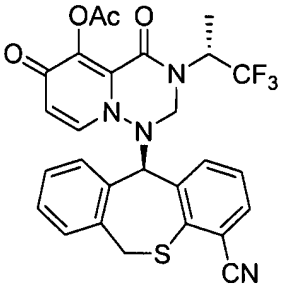
MS: m/z=609.90 $[M+H]^+$.

實施例 85



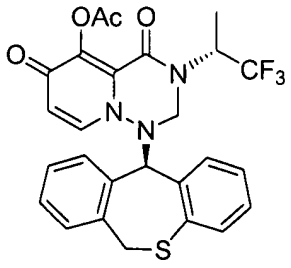
MS: m/z=555.20 $[M+H]^+$.

實施例 86



MS: m/z=555.20 $[M+H]^+$.

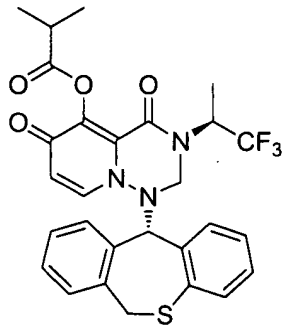
實施例 87



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.34(3H, d, J=7.4 Hz), 2.42(3H, s), 3.60(1H, d, J=13.3 Hz), 4.56(1H, d, J=12.7 Hz), 4.96(1H, d, J=12.4 Hz), 5.20-5.34(2H, m), 5.65(1H, d, J=13.5 Hz), 5.97(1H, d, J=7.9 Hz), 6.76-7.41(9H, m).

MS: m/z=530 $[M+H]^+$.

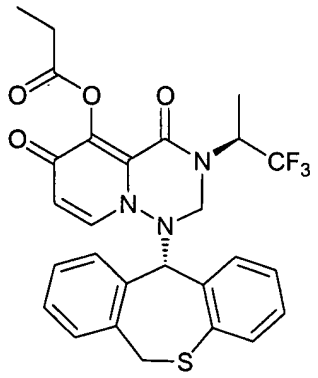
實施例 88



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.34(3H, d, J=7.5 Hz), 1.39(6H, d, J=6.8 Hz), 2.92-3.00(1H, m), 3.59(1H, d, J=13.1 Hz), 4.56(1H, d, J=12.7 Hz), 4.97(1H, d, J=12.2 Hz),5.22-5.30(2H, m), 5.65(1H, d, J=13.7 Hz), 6.00(1H, d, 7.9 Hz), 6.90-7.39(9H, m).

MS: m/z=558 $[M+H]^+$.

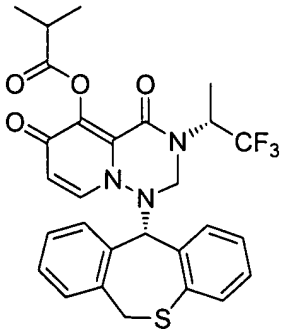
實施例 89



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.26-1.35(6H, m), 2.76(2H, q, J=7.3 Hz), 3.59(1H, d, J=13.2 Hz), 4.56(1H, d, J=12.6 Hz), 4.96(1H, d, J=12.8 Hz), 5.22-5.30(2H, m), 5.66(1H, d, J=13.4 Hz), 5.95(1H, d, J=7.7 Hz), 6.89-7.42(9H, m).

MS: m/z=544 $[M+H]^+$.

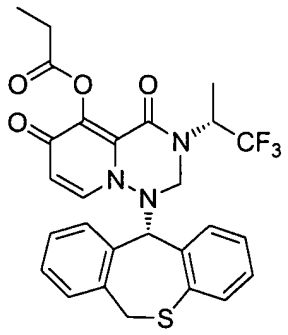
實施例 90



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.12(3H, d, J=7.2 Hz), 1.40(6H, d, J=6.9 Hz), 2.93-3.02(1H, m), 3.60(1H, d, J=13.1 Hz), 4.44(1H, d, J=13.1 Hz), 4.90(1H, d, J=12.9 Hz), 5.12(1H, s), 5.46-5.66(2H, m), 5.93(1H, d, J=7.7 Hz), 6.89(2H, brs), 7.06-7.28(5H, m), 7.35-7.44(2H, m).

MS: m/z=558 $[M+H]^+$.

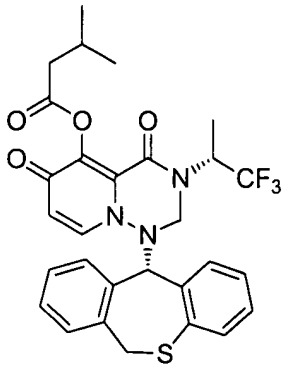
實施例 91



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.13(3H, d, J=6.1 Hz), 1.31(3H, t, J=7.5 Hz), 2.77(2H, q, J=7.6 Hz), 3.60(1H, d, J=13.4 Hz), 4.45(1H, d, J=13.2 Hz), 4.90(1H, d, J=13.3 Hz), 5.12(1H, s), 5.44-5.66(2H, m), 5.95(1H, d, J=7.9 Hz), 6.89(2H, brs), 7.06-7.45(7H, m).

MS: m/z=544 $[M+H]^+$.

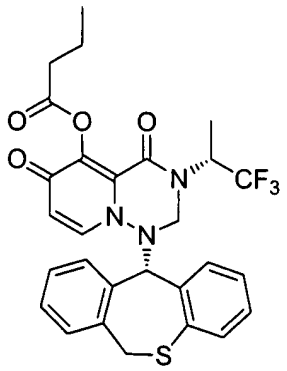
實施例 92



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.09-1.14(9H, m), 2.26-2.35(1H, m), 2.60(2H, d, J=6.6 Hz), 3.60(1H, d, J=13.5 Hz), 4.44(1H, d, J=13.0 Hz), 4.90(1H, d, J=12.7 Hz), 5.11(1H, s), 5.46-5.65(2H, m), 5.94(1H, d, J=8.1 Hz), 6.88(2H, brs), 7.07-7.44(7H, m).

MS: m/z=572 $[M+H]^+$.

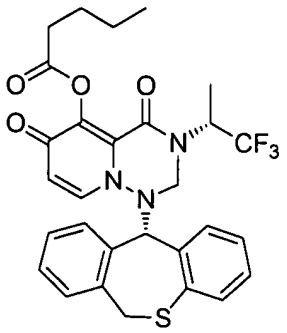
實施例 93



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.05-1.14(6H, m), 1.81-1.88(2H, m), 2.71(2H, t, J=7.4 Hz), 3.61(1H, d, J=13.4 Hz), 4.45(1H, d, J=13.4 Hz), 4.91(1H, d, J=13.3 Hz), 5.12(1H, s), 5.47-5.66(2H, m), 5.95(1H, d, J=8.0 Hz), 6.89(2H, brs), 7.07-7.45(7H, m).

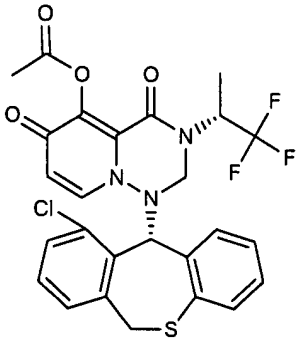
MS: m/z=558 $[M+H]^+$.

實施例 94



MS: m/z=572 $[M+H]^+$.

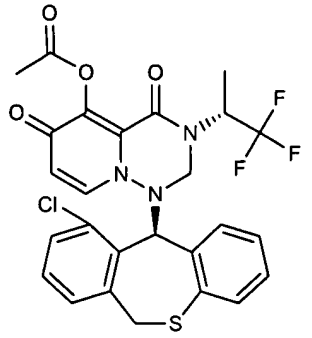
實施例 95



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.03(3H, d, J=8.0 Hz), 2.29(3H, s), 3.98(1H, d, J=12.0 Hz), 4.53(1H, d, 12.0 Hz), 5.13(1H, d, 12.0 Hz), 5.47(1H, m), 5.66(1H, d, J=12.0 Hz), 5.79(1H, s), 5.92(1H, d, J=8.0 Hz), 6.81(1H, d, 8.0 Hz), 6.91(1H, m), 7.13-7.22(2H, m), 7.27(1H, d, J=8.0 Hz), 7.45(2H, m), 7.51(1H, m).

MS: m/z=564 $[M+H]^+$. RT=2.10 min.

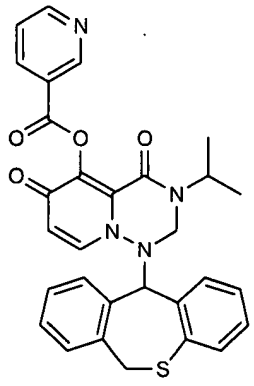
實施例 96



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.40(3H, d, J=8.0 Hz), 2.42(3H, s), 3.62(1H, d, J=12.0 Hz), 4.48(1H, d, 12.0 Hz), 5.02(2H, m), 5.64(1H, m), 5.97(1H, d, J=8.0 Hz), 6.05(1H, s), 6.91(1H, m), 7.05-7.15(2H, m), 7.20-7.35(5H, m)

MS: m/z=564 $[M+H]^+$. RT=2.11 min.

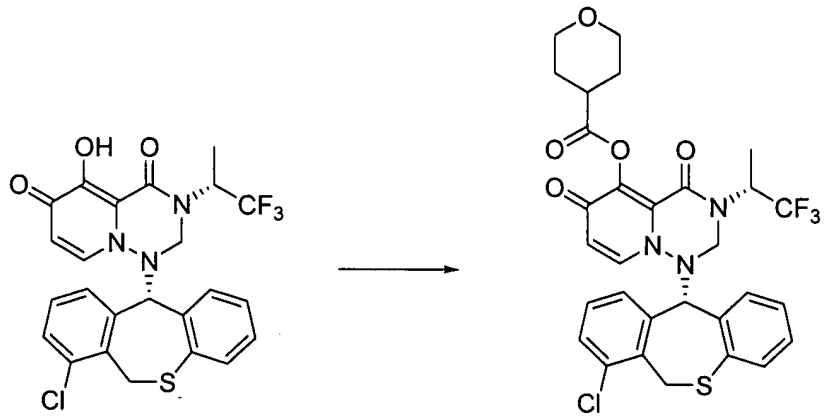
實施例 97



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 0.94-1.02(6H, m), 3.89(1H, d, J=13.42 Hz), 4.29(1H, d, J=13.57 Hz), 4.54(1H, t, J=6.79 Hz), 5.04(1H, d, J=13.42 Hz), 5.50(2H, t, J=51.02 Hz), 5.91(1H, d, J=7.78 Hz), 6.87-7.26(5H, m), 7.42(4H, dt, J=21.66, 7.66 Hz), 7.64-7.68(1H, m), 8.40-8.43(1H, m), 8.90(1H, dd, J=4.73, 1.68 Hz), 9.20(1H, d, J=1.68 Hz).

MS: m/z=539.00 $[M+H]^+$.

實施例 98



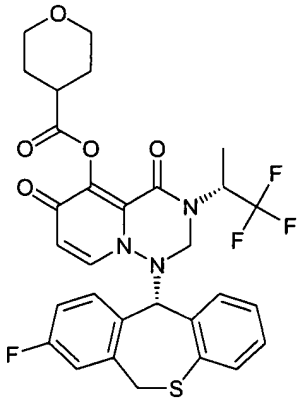
98-a　　98

於四氫-2H-哌喃-4-甲酸(125mg, 0.958mmol)及三乙基胺(194mg, 1.92mmol)之 DMF(1ml)溶液中，室溫下，逐滴添加氯甲酸乙酯(94mg, 0.862mmol)。反應液於同溫度攪拌 5 分鐘後，添加化合物 98-a(50mg, 0.0958mmol)，再攪拌 5 小時。反應液以乙酸乙酯(10ml)稀釋，添加水。分離有機層，水層以乙酸乙酯萃取 1 次。水洗 3 次萃取液，以硫酸鈉乾燥後，餾除溶媒。獲得的固體以乙酸乙酯-二異丙基醚洗淨而獲得 30mg 之實施例化合物 98。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:1.18(3H, d, J=7.5 Hz), 1.98-2.13(4H, m), 2.95-3.03(1H, m), 3.40-3.57(2H, m),

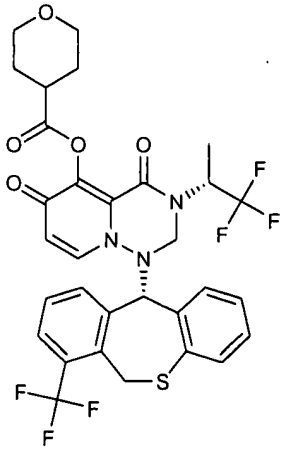
3.95-4.14(2H, m), 4.31(1H, d, J=14.1 Hz), 4.45(1H, d, J=13.2 Hz), 4.92(1H, d, J=13.5 Hz), 5.16(1H, s), 5.45-5.57(1H, m), 5.60(1H, d, J=14.1 Hz), 5.95(1H, d, J=7.8 Hz), 6.91(2H, brs), 7.09-7.26(5H, m), 7.53(1H, d, J=8.1 hz).

實施例 99



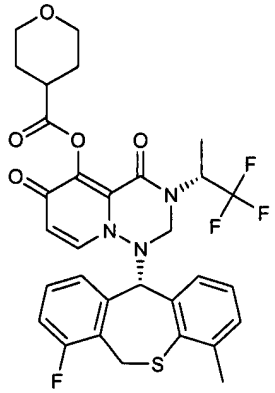
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:1.16(3H, d, J=7.2 Hz), 1.98-2.14(4H, m), 2.95-3.05(1H, m), 3.49-3.57(3H, m), 4.03-4.09(2H, m), 4.44(1H, d, J=13.2 Hz), 4.91(1H, d, J=12.9 Hz), 5.13(1H, s), 5.44-5.54(1H, m), 5.66(1H, d, J=13.5 Hz), 5.94(1H, d, J=8.1 Hz), 6.91-6.99(3H, m), 7.07-7.22(5H, m).

實施例 100



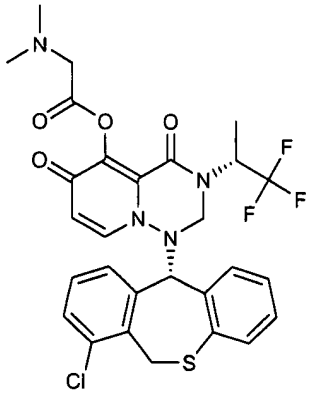
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:1.16(3H, d, J=7.2 Hz), 2.01-2.13(4H, m), 2.95-3.04(1H, m), 3.49-3.57(2H, m), 3.96-4.08(3H, m), 4.41(1H, d, J=13.5 Hz), 4.94(1H, d, J=13.5 Hz), 5.26(1H, s), 5.45-5.55(1H, m), 5.86(1H, d, J=14.7 Hz), 5.95(1H, d, J=7.5 Hz), 6.91-6.93(2H, m), 7.07-7.19(3H, m), 7.38-7.39(2H, m), 7.79-7.82(1H, m).

實施例 101



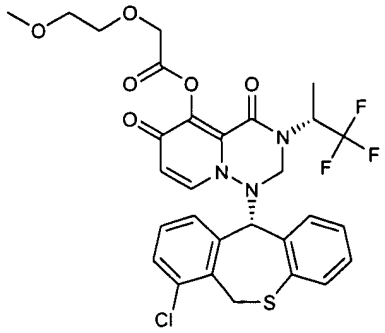
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:1.15(3H, d, J=7.2 Hz), 1.98-2.12(4H, m), 2.94-3.04(1H, m), 3.48-3.56(2H, m), 4.04-4.07(2H, m), 4.21(1H, d, J=13.8 Hz), 4.45(1H, d, J=13.2 Hz), 4.92(1H, d, J=13.2 Hz), 5.20(1H, s), 5.37(1H, d, J=13.5 Hz), 5.43-5.54(1H, m), 5.93(1H, d, J=7.8 Hz), 6.77(1H, brs), 6.82-6.86(1H, m), 6.97-6.99(1H, m), 7.04(2H, d, J=7.5 Hz), 7.17-7.25(3H, m).

實施例 102



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:1.19(3H, d, J=7.2 Hz), 2.50(6H, s), 3.55-3.68(2H, m), 4.31(1H, d, J=13.8 Hz), 4.44(1H, d, J=13.2 Hz), 4.92(1H, d, J=13.2 Hz), 5.45-5.58(1H, m), 5.61(1H, d, J=13.8 Hz), 5.95(1H, d, J=7.8 Hz), 6.90(2H, brs), 7.07-7.11(3H, m), 7.16-7.25(2H, m), 7.52(2H, d, J=6.9 Hz).

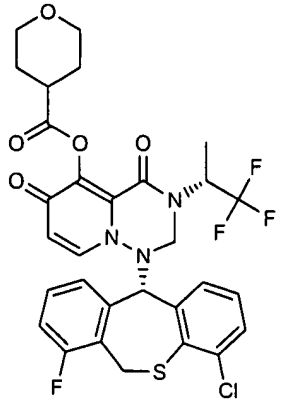
實施例 103



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:1.18(3H, d, J=7.2 Hz), 2.17(2H, s), 3.32(3H, s), 3.63-3.66(2H, m), 3.87-3.90(2H, m), 4.31(1H, d, J=13.8 Hz), 4.45(1H, d, J=13.5 Hz), 6.60(2H, d, J=2.1 Hz), 4.92(1H, d, J=12.6 Hz), 5.15(1H, s), 5.44-5.54(1H, m),

5.60(1H, d, J=13.8 Hz), 5.95(1H, d, J=7.8 Hz), 6.89-6.90(2H, m), 7.07-7.14(3H, m), 7.16-7.25(2H, m), 7.52(1H, d, J=6.9 Hz).

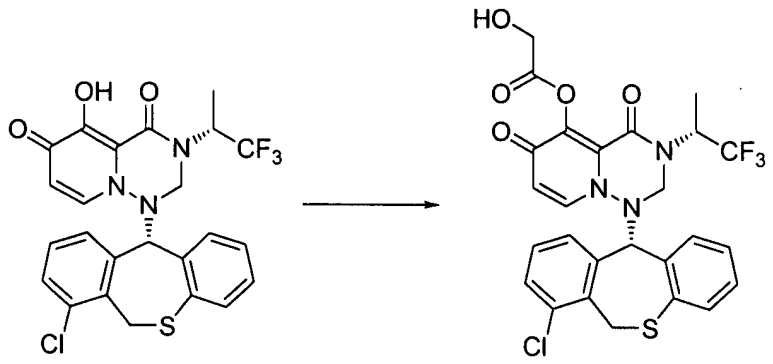
實施例 104



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.19(3H, d, J=7.2 Hz), 2.09(4H, m), 3.03(1H, dm), 3.55(2H, m), 4.10(2H, m), 4.26(1H, d, J=13.6 Hz), 4.48(1H, d, J=13.1 Hz), 4.96(1H, d, J=12.8 Hz), 5.28(1H, s), 5.46(1H, d, J=13.4 Hz), 5.54(1H, d, J=8.1 Hz), 6.03(1H, d, J=7.9 Hz), 6.94-7.34(7H, m).

MS: m/z=652 $[M+H]^+$.

實施例 105



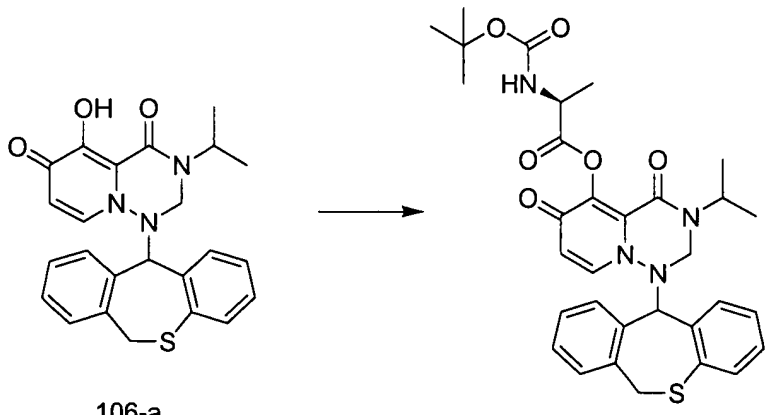
98-a　　105

依據 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters; English; 14; 12; 2004; 3231-3234 所示的方法，於 2-(三級丁基二甲基矽氧烷基)乙酸(82mg, 0.958mmol)及三乙基胺(194mg, 1.92mmol)之 DMF(1ml)溶液中，室溫下，添加氯甲酸乙酯(93mg, 0.862mmol)，於同溫度攪拌 3 分鐘。於反應液中添加化合物 98-a(50mg, 0.0958mmol)，再攪拌 1 小時。反應液以乙酸乙酯(10ml)稀釋，並添加水。分離有機層，水槽以乙酸乙酯萃取 1 次。水洗 3 次萃取液，以硫酸鈉乾燥後，餾除溶媒。使獲得的粗生成物溶解於 THF(2ml)，室溫下，添加 TBAF 1M THF 溶液(0.287ml, 0.287mmol)，於同溫度攪拌 30 分鐘。於反應液中添加水，以乙酸乙酯萃取 2 次。萃取液以硫酸鈉乾

燥，餾除溶媒後，獲得的固體以乙酸乙酯-二異丙基醚洗淨而獲得 30mg 之實施例化合物 105。

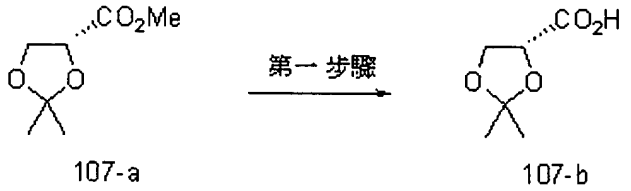
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:1.24(3H, d, J=7.2 Hz), 4.36(1H, d, J=14.1 Hz), 4.52(1H, d, J=13.2 Hz), 4.62(1H, d, J=16.5 Hz), 4.90-4.97(2H, m), 5.14(1H, s), 5.51-5.62(2H, m), 6.12(1H, d, J=7.8 Hz), 6.68(1H, d, J=7.2 Hz), 6.84-6.90(1H, m), 7.10-7.18(3H, m), 7.20-7.24(1H, m), 7.37(1H, d, J=7.8 Hz), 7.55(1H, d, J=6.9 Hz).

實施例 106

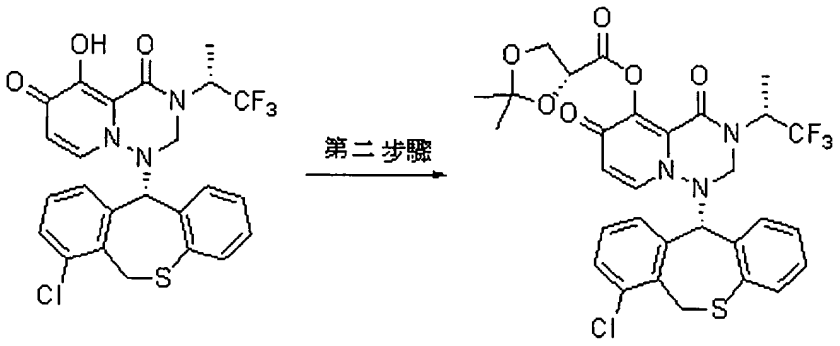


將(S)-2-(三級丁氧基羰基胺基)丙酸(301mg, 1.59mmol)溶解於 THF(2ml)，於 0℃添加 N-甲基嗎福啉(0.175ml, 1.59mmol)及異丁基氯甲酸酯(0.209ml, 1.59mmol)並直接攪拌 15 分鐘。於 0℃添加依據實施例所合成的 106-a(69.0mg, 0.159mmol)之二氯甲烷溶液(1ml)並於室溫攪拌 4 小時。於反應液中添加水，以乙酸乙酯萃取，有機層以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒而獲得的粗生成物交付矽膠管柱層析，經以氯仿-甲醇(97:3, v/v)溶出而純化。經添加二氯甲烷-二異丙基醚-二乙基醚使固化，獲得呈白色固體之 40mg 之實施例化合物 106。

實施例 107



107-a　　107-b



98-a　　107

第一步驟

於(R)-甲基 2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-甲酸酯(107-a, 11.22 g, 70.1mmol)之甲醇(80mL)溶液中，於室溫下添加氫氧化鈉1水合物(2.94 g, 70.1mmol)，攪拌3小時。冰冷下，減壓下餾除溶媒所獲得的殘渣中加入 2N 鹽酸(35mL)，以氯甲烷(100mL x 2)萃取。有機層以水(50mL)洗淨，以硫酸鎂乾燥。減壓下餾除溶媒，未純化所獲得的化合物 107-b 之粗生成物，而使用於下一反應。.

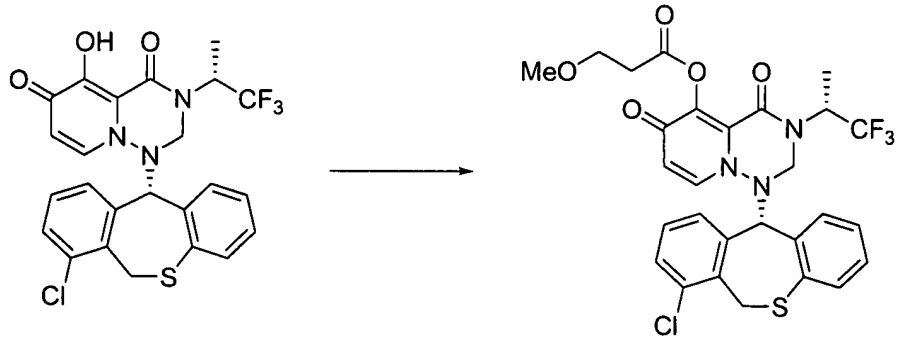
第二步驟

於化合物 98-a(41.7mg, 0.285mmol)、三乙基胺(0.106mL, 0.765mmol)及 4-二甲基胺基吡啶(5.7mg, 0.047mmol)之二氯甲烷(2mL)溶液中，於室溫下，添加2-甲基-6-硝基苯甲酸酐(100mg, 0.290mmol)，攪拌10分鐘。於反應液中添加化合物 5C(51.7mg, 0.099mmol)，攪拌 1.5 小時。反應液中添加水(2mL)後，以二氯甲烷萃取，

有機層以硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化(乙酸乙酯/n-己烷=60% → 100%)，獲得呈白色固體之實施例化合物 107(40.4mg, 63 %)。

MS: m/z=650.35 $[M+H]^+$.

實施例 108



98-a　　108

第一步驟

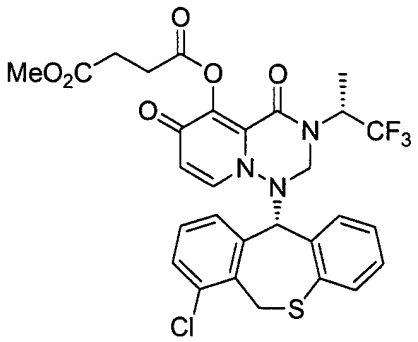
於化合物 98-a(50.0mg, 0.096mmol)、三乙基胺(0.0660mL, 0.476mmol)及 N-甲基咪唑(0.0038mL, 0.048mmol)之二氯甲烷(1mL)溶液中，於室溫，添加 3-甲氧基丙醯氯(33.0mg, 0.269mmol)，攪拌 16 小時。於反應液中添加水(1mL)及鹽酸(2M, 1mL)，以二氯甲烷萃取，有機層以硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒所獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化(乙酸乙酯/n-己烷=60% → 100%)，獲得的生成物以乙酸乙酯-異丙基醚粉末化，獲得呈白色固體之實施例化合物 108(47.0mg, 81 %)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.18(3H, d, J=7.2 Hz), 3.03(2H, t, J=6.9 Hz), 3.43(3H, s), 3.85(2H, m), 4.31(1H, d, J=13.7 Hz), 4.45(1H, d, J=13.2 Hz), 4.92(1H, d, J=13.2 Hz), 5.16(1H, s), 5.52(1H, m), 5.60(1H, d, J=13.7 Hz),

5.96(1H, d, J=8.1 Hz), 6.90(2H, m), 7.10 - 7.23(5H, m), 7.53(1H, d, J=8.1 Hz).

MS: m/z=608.20 $[M]^+$.

實施例 109

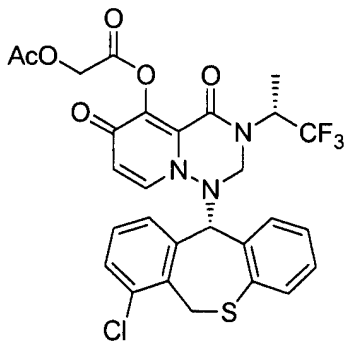


依據實施例 108，藉由同樣之手法合成實施例化合物 109。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.18(3H, d, J=7.5 Hz), 2.83(2H, t, J=7.4 Hz), 3.10(2H, t, J=7.4 Hz), 3.74(3H, s), 4.31(1H, d, J=13.8 Hz), 4.45(1H, d, J=13.2 Hz), 4.92(1H, d, J=13.2 Hz), 5.15(1H, s), 5.50(1H, m), 5.60(1H, d, J=13.8 Hz), 5.96(1H, d, J=8.1 Hz), 6.91(2H, m), 7.10 - 7.23(5H, m), 7.53(1H, d, J=8.1 Hz).

MS: m/z=636.15 $[M]^+$.

實施例 110

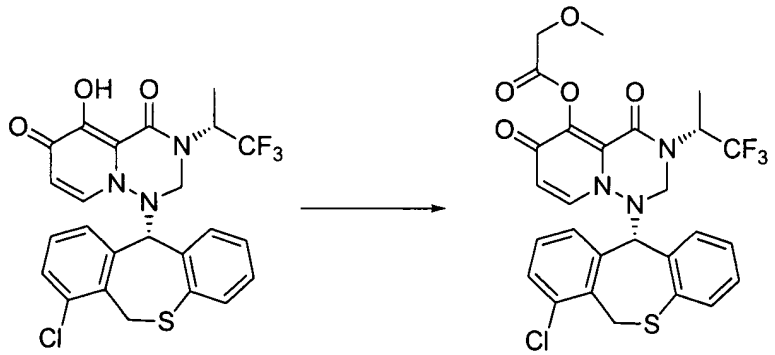


依據實施例 108，藉由同樣之手法合成實施例化合物 110。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.18(3H, d, J=7.2 Hz), 2.22(3H, s), 4.31(1H, d, J=13.8 Hz), 4.46(1H, d, J=13.4 Hz), 4.92(1H, d, J=13.4 Hz), 5.05(1H, d, J=16.5Hz), 5.15(1H, d, J=16.5Hz), 5.15(1H, s), 5.54(1H, m), 5.60(1H, d, J=13.8 Hz), 5.97(1H, d, J=8.1 Hz), 6.82 - 6.94(2H, m), 7.09 - 7.23(5H, m), 7.54(1H, d, J=8.1 Hz).

MS: m/z=622.15 $[M]^+$.

實施例 111



98-a　　111

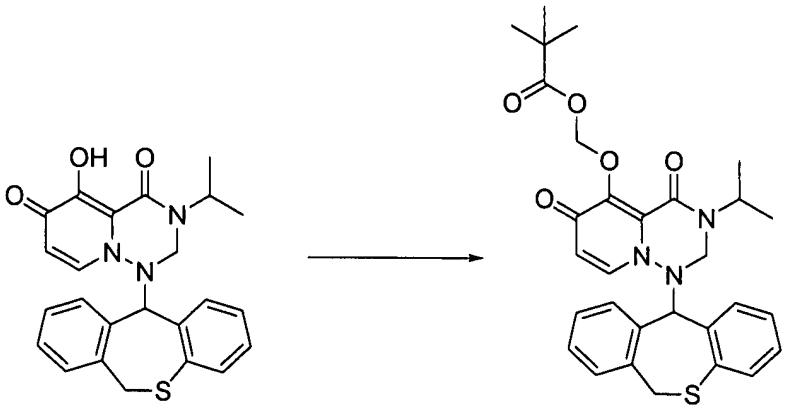
將化合物 98-a(50mg, 0.10mmol)之二氯甲烷(1.0mL)溶液冰冷，添加三乙基胺(0.040ml, 0.29mmol)及 2-甲氧基乙醯氯(11mg, 0.11mmol)，冰冷下攪拌 1 小時後，於室溫攪拌 2 小時。之後，於反應液中添加乙酸乙酯，以水洗淨後，添加硫化鈉，並乾燥。餾除溶媒，獲得的油狀物使用乙酸乙酯使固體析出，獲得呈白色固體之 31mg 之實施例化合物 111。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.19(3H, d, 7.1 Hz), 3.59(3H, s), 4.31(1H, d, J=13.9 Hz), 4.41-4.54(3H, m), 4.93(1H, d,

J=13.3 Hz), 5.16(1H, s), 5.46-5.63(2H, m), 5.97(1H, d, J=7.9 Hz), 6.90(2H, brs), 7.09-7.24(5H, m), 7.53(1H, d, J=7.4 Hz).

MS: m/z=594 $[M+H]^+$.

實施例 112



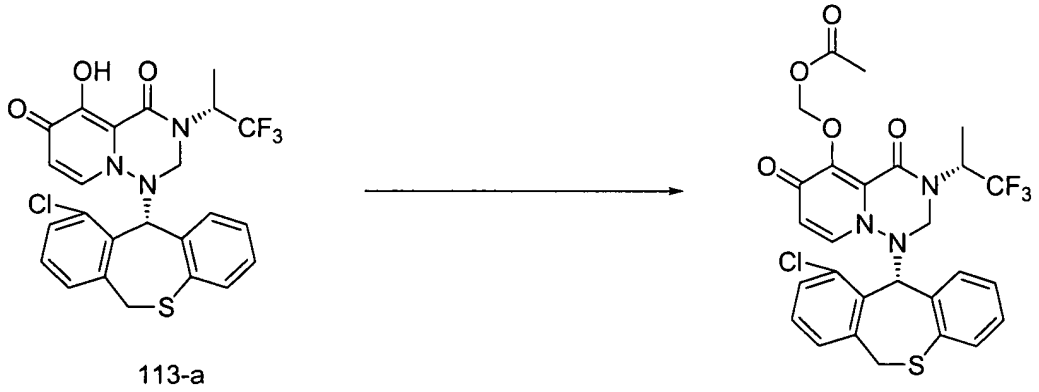
106-a　　112

第一步驟

將化合物 106-a(100mg, 0.231mmol)及氯新戊酸甲酯(482mg, 3.20mmol)及碘化鈉(480mg, 3.20mmol)之乙腈(2ml)溶液於 80℃下攪拌 6 小時。放冷至室溫後，添加水並以乙酸乙酯萃取 3 次。合併的萃取液以硫酸鈉乾燥，餾除溶媒。獲得的油狀物交付矽膠管柱層析純化。首先以乙酸乙酯溶出，其次以乙酸乙酯-甲醇(7:3, v/v)溶出。濃縮目的之劃分而獲得呈固體之 35mg 之實施例化合物 112。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:1.06(3H, d, J=16.2 Hz), 10.9(3H, d, J=9.3 Hz), 1.26(9H, s), 3.58(1H, d, J=13.2 Hz), 4.29(1H, d, J=13.2 Hz), 4.73-4.82(1H, m), 4.77(1H, d, J=12.9 Hz), 5.10(1H, s), 5.68(2H, d, J=13.2 Hz), 5.88-5.93(3H, m), 6.86-6.88(2H, m), 7.04-7.10(2H, m), 7.15-7.27(3H, m), 7.32-7.42(2H, m).

實施例 113



113-a

113

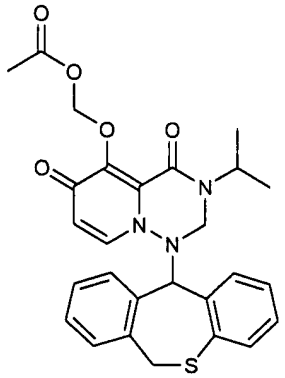
於化合物 113-a(50mg, 0.10mmol)及碳酸鉀(40mg, 0.29mmol)之水(0.5mL)懸浮液中，添加四丁基銨硫酸氫鹽(33mg, 0.10mmol)及二氯甲烷(1.0ml)，於室溫攪拌 10 分鐘。於反應液中添加碘乙酸甲酯(56mg, 0.19mmol)之二氯甲烷(1.0ml)溶液，再攪拌 2 小時。之後，於反應液中添加水，分離二氯甲烷層，水層以二氯甲烷萃取 1 次。合併的萃取液以飽和食鹽水及鹽水洗淨後，添加硫化鈉、乾燥。餾除溶媒，獲得的油狀物交付矽膠管柱層析純化。首先以氯仿溶出，其次以氯仿-甲醇(94:6, v/v)溶出。濃縮目的之劃分，經添加二異丙基醚使固化，獲得呈白色固體之 41mg 之實施例化合物 113。

^{1}H-NMR(DMSO-d6)δ: 0.98(3H, d, J=7.2 Hz), 2.02(3H, s), 3.98(1H, d, J=7.2 Hz), 4.48(1H, d, J=7.2 Hz), 5.05(1H, d, J=7.2 Hz), 5.42-5.49(1H, m), 5.61(1H, d, J=7.2 Hz), 5.66-5.77(3H, m), 5.87(1H, d, J=7.2 Hz), 6.86-6.95(2H, m), 7.16-7.20(3H, m), 7.45-7.52(3H, m).

MS: m/z=594 $[M+H]^+$.

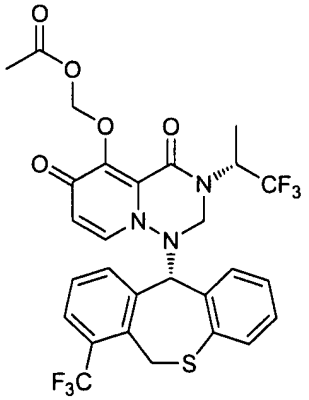
依據實施例 113，藉由同樣之手法合成以下之化合物。

實施例 114



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.07(3H, d, J=6.6 Hz), 1.09(3H, d, J=6.6 Hz), 2.15(3H, s), 7.58(1H, d, J=13.5 Hz), 4.30(1H, d, J=12.9 Hz), 4.75-4.83(1H, m), 4.77(1H, d, J=12.9 Hz), 5.12(1H, s), 5.69(d, J=13.5 Hz), 5.82-5.92(3H, m), 6.84-6.91(2H, m), 7.04-7.08(2H, m), 7.20-7.28(3H, m), 7.32-7.42(2H, m).

實施例 115

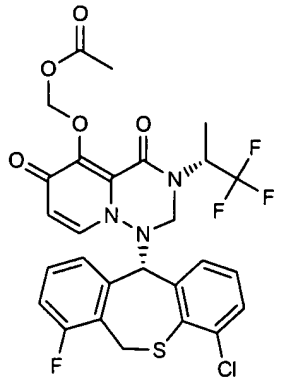


^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.17(3H, d, J=7.3 Hz), 2.12(3H, s), 3.90(1H, d, J=14.7 Hz), 4.38(1H, d, J=13.3 Hz), 4.91(1H, d, J=13.3 Hz), 5.23(1H, s), 5.57(1H, m), 5.86(1H, d, J=6.4 Hz), 5.86(1H, d, J=14.7 Hz), 5.94(1H, d,

J=7.8 Hz), 6.84(1H, dd, J=1.2, 7.9 Hz), 6.91(1H, dt, J=1.7, 6.8 Hz), 7.09(1H, dd, J=1.4, 7.6 Hz), 7.12(1H, dd, J=1.4, 6.6 Hz), 7.16(1H, d, J=7.8 Hz), 7.6-7.42(2H, m), 7.81(1H, dd, J=2.1, 6.8 Hz).

MS: m/z=628 $[M+H]^+$.

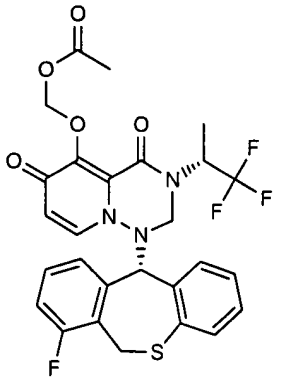
實施例 116



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.19(3H, d, J=7.2 Hz), 2.15(3H, s), 4.26(1H, d, J=13.9 Hz), 4.45(1H, d, J=12.9 Hz), 4.92(1H, d, J=13.3 Hz), 5.24(1H, s), 5.45(1H, dd, J=13.8, 1.9 Hz), 5.53-5.63(1H, m), 5.89(1H, d, J=6.4 Hz), 5.95(1H, d, J=6.4 Hz), 6.01(1H, d, J=7.7 Hz), 6.84-7.34(7H, m).

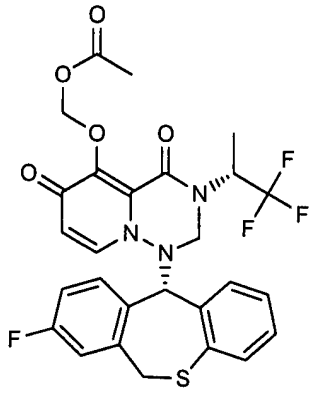
MS: m/z=612 $[M+H]^+$.

實施例 117



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.17(3H, d, J=7.2 Hz), 2.10(3H, s), 4.11(1H, d, J=13.6 Hz), 4.42(1H, d, J=13.1 Hz), 4.89(1H, d, J=13.0 Hz), 5.13(1H, s), 5.33(1H, dd, J=13.6, 2.2 Hz), 5.55(1H, m), 5.84-5.94(3H, m), 6.81-7.25(8H, m).

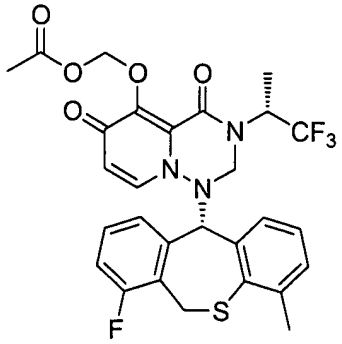
實施例 118



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.18(3H, d, J=7.3 Hz), 2.11(3H, s), 3.56(1H, d, J=13.6 Hz), 4.42(1H, d, J=13.0 Hz), 4.88(1H, d, J=13.4 Hz), 5.10(1H, s), 5.55(1H, m), 5.67(1H, d, J=13.4 Hz), 5.85-5.94(3H, m), 6.81-7.26(8H, m).

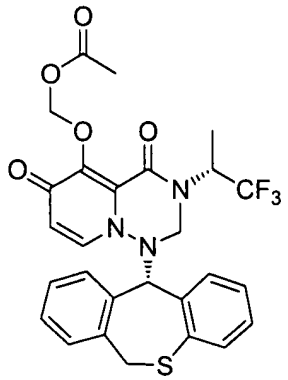
MS: m/z=578 $[M+H]^+$.

實施例 119



MS: m/z=592 $[M+H]^+$.

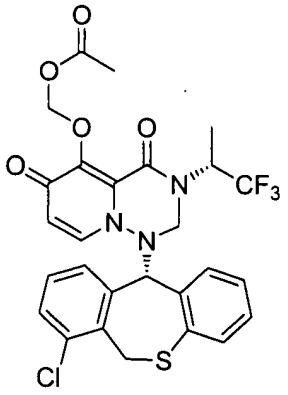
實施例 120



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.13(3H, d, 6.1 Hz), 2.10(3H, s), 3.60(1H, d, 13.4 Hz), 4.42(1H, d, J=13.0 Hz), 4.87(1H, d, J=13.1 Hz), 5.07(1H, s), 5.48-5.64(2H, m), 5.85-5.97(3H, m), 6.80-6.89(2H, m), 7.05-7.44(7H, m).

MS: m/z=560 $[M+H]^+$.

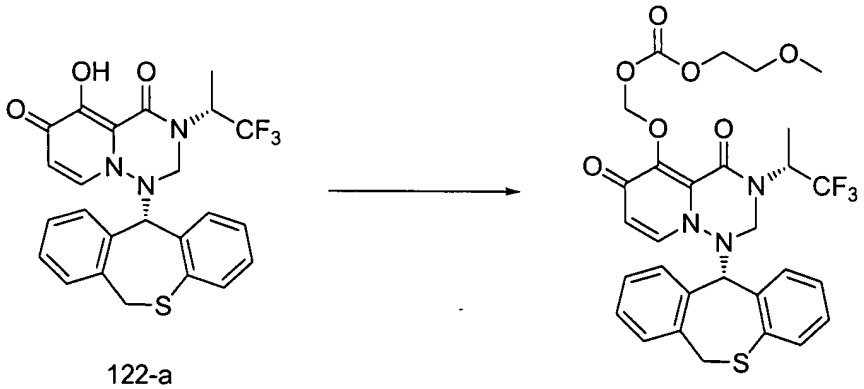
實施例 121



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.18(3H, d, 7.3 Hz), 2.10(3H,s), 4.31(1H, d, 13.9 Hz), 4.42(1H, d, J=13.3 Hz), 4.88(1H, d, J=12.8 Hz), 5.12(1H, s), 5.50-5.62(2H, m), 5.84-5.94(3H, m), 6.80-6.91(2H, m), 7.07-7.22(5H, m), 7.52(1H, d, J=7.6 Hz).

MS: m/z=594 $[M+H]^+$.

實施例 122



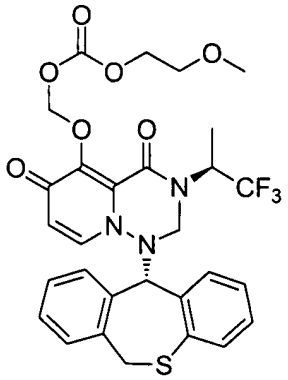
122-a　　122

於化合物 122-a(50mg, 0.10mmol)及碳酸鉀(138mg, 0.22mmol)之水(1.0mL)懸浮液中，添加四丁基四丁基銨硫酸氫鹽(34mg, 0.10mmol)及二氯甲烷(0.5ml)，於室溫攪拌 10 分鐘。於反應液中添加碘甲基 2-甲氧基乙基碳酸酯(57mg, 0.22mmol)之二氯甲烷(0.5ml)溶液，再攪拌 2 小時。之後，於反應液中添加水、分離二氯甲烷層，水層以二氯甲烷萃取 1 次。合併的萃取液以飽和食鹽水及鹽水洗淨後，添加硫化鈉、乾燥。餾除溶媒，獲得的油狀物交付矽膠管柱層析純化。首先以氯仿溶出，其次以氯仿-甲醇(94:6, v/v)溶出。濃縮目的之劃分，經使用己烷-二乙基醚加以洗淨，獲得呈白色固體之 39mg 之實施例化合物 122。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.15(3H, d, J=7.2 Hz), 3.38(3H, s), 3.58-3.69(3H, m), 4.28-4.44(3H, m), 4.87(1H, d, J=13.0 Hz), 5.09(1H, s), 5.51-5.66(2H, m), 5.90-5.96(3H, m), 6.84-7.44(9H, m).

MS: m/z=620 $[M+H]^+$.

實施例 123

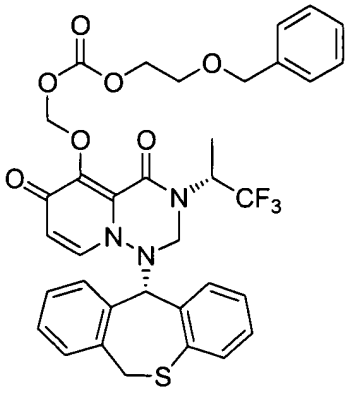


依據實施例 122，藉由同樣之手法合成實施例化合物 123。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.32(3H, d, J=7.3 Hz), 3.39(3H, s), 3.59(1H, d, J=13.3 Hz), 3.68-3.71(2H, m), 4.39(2H, dt, J=7.22,2.14 Hz), 4.53(1H, d, J=12.7 Hz), 4.92(1H, d, J=12.7 Hz), 5.23-5.36(2H, m), 5.67(1H, d, J=13.2 Hz), 5.84(1H, d, J=6.4 Hz), 5.92(1H, d, J=6.5 Hz), 5.95(1H, d, J=7.8 Hz), 6.83-7.41(9H, m).

MS: m/z=620 $[M+H]^+$.

實施例 124

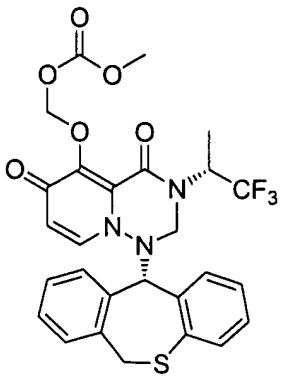


依據實施例 122，藉由同樣之手法合成實施例化合物 124。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.10(3H, d, J=7.3 Hz), 3.60(1H, d, J=13.4 Hz), 3.75(2H, t, J=4.4 Hz), 4.33-4.42(3H, m), 4.57(2H, s), 4.85(1H, d, J=13.6 Hz), 5.07(1H, s), 5.46-5.64(2H, m), 5.90-5.96(3H, m), 6.82-6.88(2H, m), 7.06-7.43(12H, m).

MS: m/z=696 $[M+H]^+$.

實施例 125

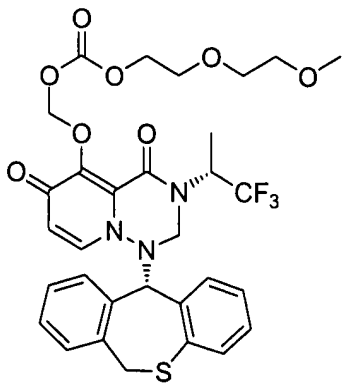


依據實施例 122，藉由同樣之手法合成實施例化合物 125。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.14(3H, d, J=7.2 Hz), 3.61(1H, d, J=13.4 Hz), 3.83(3H, s), 4.42(1H, d, J=13.2 Hz), 4.87(1H, d, J=13.0 Hz), 5.08(1H, s), 5.48-5.65(2H, m), 5.87(1H, d, J=6.5 Hz), 5.94(1H, d, J=6.2 Hz), 5.96(1H, d, J=4.8 Hz), 6.79-6.85(2H, m), 7.05-7.44(7H, m).

MS: m/z=576 $[M+H]^+$.

實施例 126

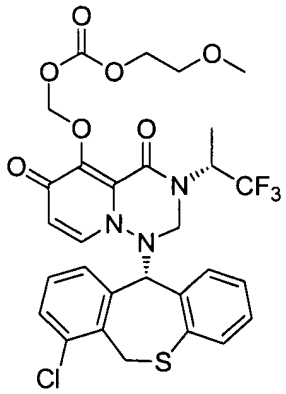


依據實施例 122，藉由同樣之手法合成實施例化合物 126。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.13(3H, d, 6.0 Hz), 3.36(3H, s), 3.52-3.79(7H, m), 4.31-4.44(3H, m), 4.87(1H, d, J=13.0 Hz), 5.09(1H, s), 5.50-5.73(2H, m), 5.89-5.98(3H, m), 6.81-6.88(2H, m), 7.05-7.45(7H, m).

MS: m/z=664 $[M+H]^+$.

實施例 127

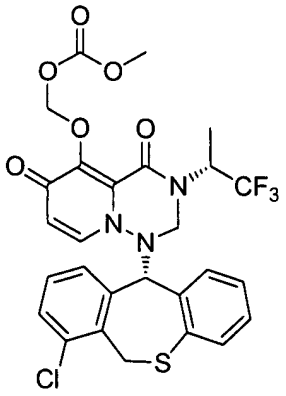


依據實施例 122，藉由同樣之手法合成實施例化合物 127。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.19(3H, d, 7.2 Hz), 3.37(1H, s), 3.62-3.69(2H, m), 4.29-4.43(4H, m), 4.88(1H, d, J=13.6 Hz), 5.14(1H, s), 5.50-5.63(2H, m), 5.90-5.96(3H, m), 6.82-6.89(2H, m), 7.05-7.24(5H, m), 7.52(1H, d, J=7.9 Hz).

MS: m/z=654 $[M+H]^+$.

實施例 128

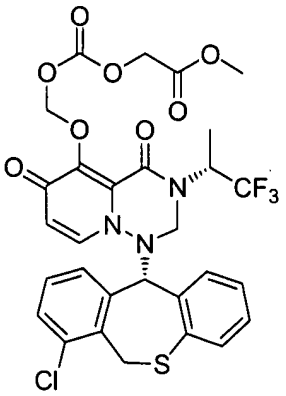


依據實施例 122，藉由同樣之手法合成實施例化合物 128。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.19(3H, d, 7.2 Hz), 3.83(3H, s), 4.31(1H, d, J=13.9 Hz), 4.42(1H, d, J=13.1 Hz), 4.89(1H, d, J=13.4 Hz), 5.12(1H, s), 5.49-5.61(2H, m), 5.87(1H, d, J=6.5 Hz), 5.93-5.97(2H, m), 6.77-6.89(2H, m), 7.09-7.24(5H, m), 7.52(1H, d, J=8.2 Hz).

MS: m/z=610 $[M+H]^+$.

實施例 129



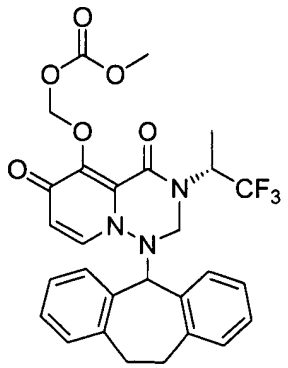
依據實施例 122，藉由同樣之手法合成實施例化合物 129。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.21(3H, d, 7.3 Hz), 3.77(3H, s), 4.31(1H, d, J=14.0 Hz), 4.43(1H, d, J=13.3 Hz),

4.60-4.70(2H, m), 4.85-4.93(2H, m), 5.31(1H, s), 5.56-5.66(2H, m), 5.93-6.01(3H, m), 6.86-6.92(2H, m), 7.08-7.51(5H, m), 7.52(1H, d, J=7.8 Hz).

MS: m/z=668 $[M+H]^+$.

實施例 130

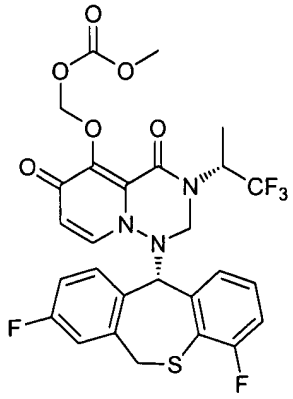


依據實施例 122，藉由同樣之手法合成實施例化合物 130。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.16-1.37(3H, m), 2.77-2.87(1H, m), 3.04-3.15(1H, m), 3.41-3.53(1H, m), 3.83-3.89(3H, m), 4.24-4.42(2H, m), 4.70-4.82(1H, m), 5.02-5.45(2H, m), 5.82-5.99(3H, m), 6.72-7.35(9H, m).

MS: m/z=558 $[M+H]^+$.

實施例 131

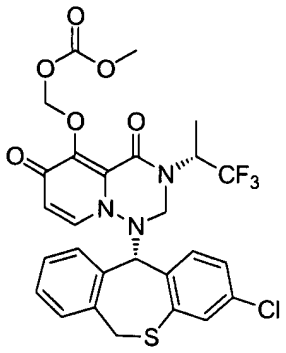


依據實施例 122，藉由同樣之手法合成實施例化合物 131。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.17(3H, d, 7.2 Hz), 3.65(1H, d, J=13.4 Hz), 3.83(3H,s), 4.41(1H, d, 13.3 Hz), 4.88(1H, d, J=13.4 Hz), 5.17(1H, s), 5.47-5.57(1H, m), 5.68(1H, d, J=13.4 Hz), 5.87(1H, d, J=6.6 Hz), 5.95-6.00(2H, m), 6.65(1H, d, J=7.3 Hz), 6.83-6.99(3H, m), 7.01-7.20(3H, m).

MS: m/z=612 $[M+H]^+$.

實施例 132

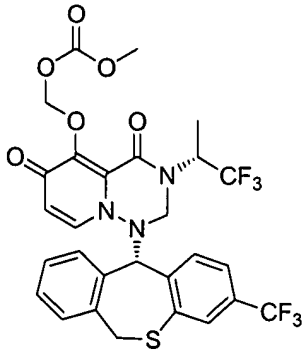


依據實施例 122，藉由同樣之手法合成實施例化合物 132。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.12(3H, d, 7.2 Hz), 3.62(1H, d, J=13.3 Hz), 3.83(3H,s), 4.40(1H, d, 12.9 Hz), 4.86(1H, d, J=12.7 Hz), 5.06(1H, s), 5.48-5.62(2H, m), 5.88(1H, d, J=6.5 Hz), 5.97(1H, d, J=6.6 Hz), 6.02(1H, d, J=7.8 Hz), 6.75-6.85(2H, m), 7.08-7.43(6H, m).

MS: m/z=610 $[M+H]^+$.

實施例 133

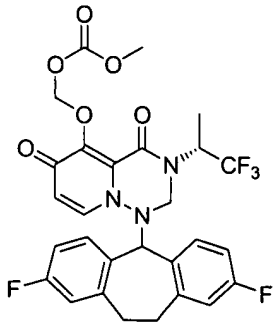


依據實施例 122，藉由同樣之手法合成實施例化合物 133。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.11(3H, d, 7.1 Hz), 3.68(1H, d, J=13.4 Hz), 3.84(3H,s), 4.43(1H, d, 13.5 Hz), 4.88(1H, d, J=12.8 Hz), 5.16(1H, s), 5.47-5.64(2H, m), 5.90(1H, d, J=6.4 Hz), 5.95-5.99(2H, m), 7.00(1H, d, J=7.7 Hz), 7.11-7.49(8H, m).

MS: m/z=644 $[M+H]^+$.

實施例 134

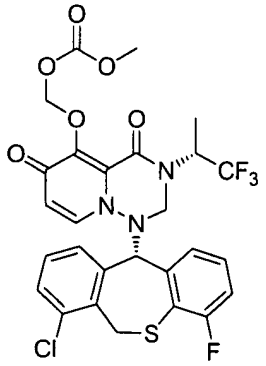


依據實施例 122，藉由同樣之手法合成實施例化合物 134。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.19-1.35(3H, m), 2.77-2.89(1H, m), 3.04-3.14(1H, m), 3.37-3.51(1H, m), 3.83-3.89(3H, m), 4.27-4.41(2H, m), 4.71-4.82(1H, m), 5.03-5.52(2H, m), 5.89-6.00(3H, m), 6.68-7.19(7H, m).

MS: m/z=594 $[M+H]^+$.

實施例 135

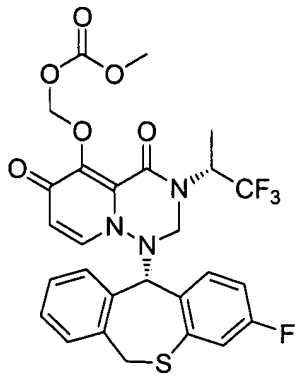


依據實施例 122，藉由同樣之手法合成實施例化合物 135。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.18(3H, d, 7.4 Hz), 3.83(3H,s), 4.37-4.43(2H, m), 4.89(1H, d, J=12.9 Hz), 5.19(1H, s), 5.49-5.64(2H, m), 5.87(1H, d, J=6.5 Hz), 5.95-6.00(2H, m), 6.65(1H, d, J=7.3 Hz), 7.07-7.25(4H, m), 7.54(1H, d, J=7.0 Hz).

MS: m/z=628 $[M+H]^+$.

實施例 136

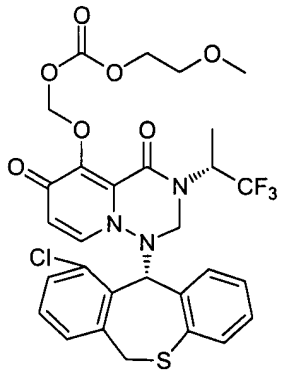


依據實施例 122，藉由同樣之手法合成實施例化合物 136。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.13(3H, d, 7.0 Hz), 3.61(1H, d, J=13.7 Hz), 3.83(3H,s), 4.40(1H, d, J=13.0 Hz), 4.86(1H, d, J=13.5 Hz), 5.08(1H, s), 5.49-5.65(2H, m), 5.88(1H, d, J=6.5 Hz), 5.95-6.02(2H, m), 6.53-6.60(1H, m), 6.79-6.84(2H, m), 7.14-7.43(5H, m).

MS: m/z=594 $[M+H]^+$.

實施例 137

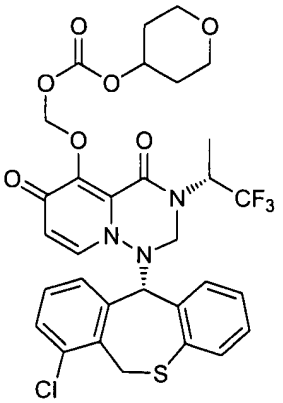


依據實施例 122，藉由同樣之手法合成實施例化合物 137。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.08(3H, d, 7.2 Hz), 3.38(3H,s), 3.60-3.68(3H, m), 4.28-4.39(3H, m), 4.85(1H, d, J=13.0 Hz), 5.48-5.57(1H, m), 5.65(1H, d, J=13.6 Hz), 5.87-5.98(4H, m), 6.87-6.96(2H, m), 7.07-7.17(3H, m), 7.25-7.34(3H, m).

MS: m/z=654 $[M+H]^+$.

實施例 138



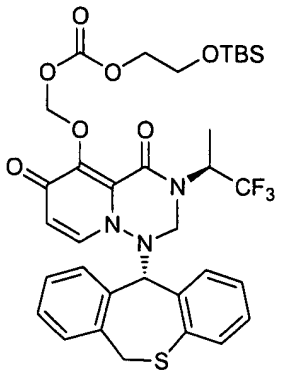
依據實施例 122，藉由同樣之手法合成實施例化合物 138。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.18(3H, d, 7.4 Hz), 1.81(2H,brs), 2.02(2H,brs), 3.54-3.62(2H, m), 3.91-3.99(3H, m),

4.31(1H, d, J=13.7 Hz), 4.42(1H, d, J=12.9 Hz), 4.86-4.92(2H, m), 5.11(1H, s), 5.45-5.61(2H, m), 5.90-5.95(3H, m), 6.71-6.87(2H, m), 7.03-7.25(5H, m), 7.52(1H, d, J=6.9 Hz).

MS: m/z=680 $[M+H]^+$.

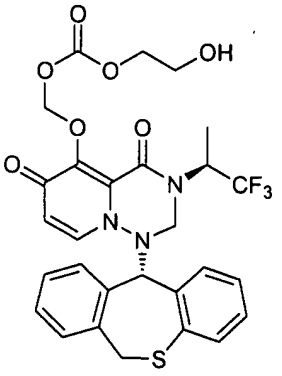
實施例 139



依據實施例 122，藉由同樣之手法合成實施例化合物 139。

MS: m/z=720 $[M+H]^+$.

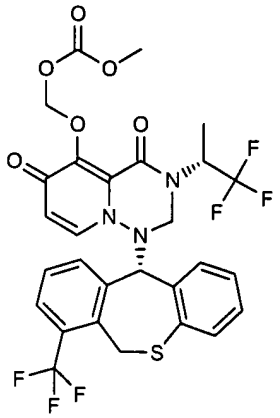
實施例 140



作為實施例 139 之副生成物，獲得實施例化合物 140。

MS: m/z=606 $[M+H]^+$.

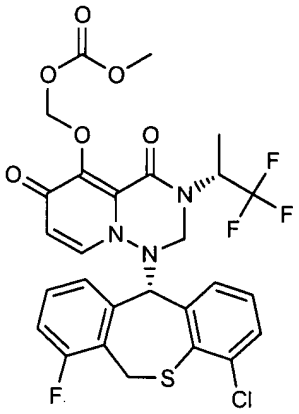
實施例 141



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.18(3H, d, J=7.2Hz), 3.84(3H, s), 3.99(1H, d, J=14.7Hz), 4.39(1H, d, J=13.2Hz), 4.92(1H, d, J=13.2 Hz), 5.23(1H, s), 5.55(1H, m), 5.8-6.0(4H, m), 6.7-7.0(2H, m), 7.0-7.3(3H, m), 7.3-7.5(2H, m), 7.81(1H, dd, J=6.3 Hz, J=2.7 Hz)

MS: m/z=644 $[M+H]^+$.

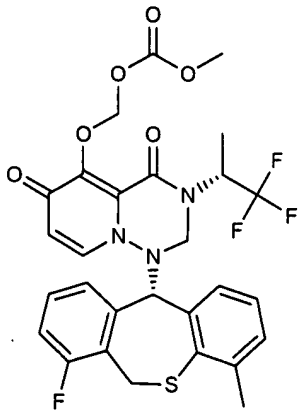
實施例 142



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.18(3H, d, J=7.5Hz), 3.85(3H, s), 4.24(1H, d, J=13.8Hz), 4.43(1H, d, J=13.2Hz), 4.91(1H, d, J=13.2 Hz), 5.23(1H, s), 5.43(1H, d, J=13.8 Hz), 5.54(1H, m), 5.8-6.1(3H, m), 6.7-7.1(3H, m), 7.1-7.4(4H, m)

MS: m/z=628 $[M+H]^+$.

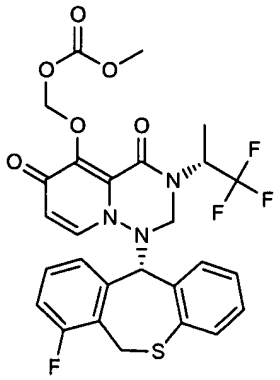
實施例 143



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.17(3H, d, J=7.5Hz), 2.25(3H, s), 3.83(3H, s), 4.21(1H, d, J=13.8Hz), 4.43(1H, d, J=13.5Hz), 4.90(1H, d, J=13.5 Hz), 5.17(1H, s), 5.37(1H, d, J=15.6 Hz), 5.53(1H, m), 5.8-6.0(3H, m), 6.6-6.8(2H, m), 6.9-7.1(2H, m), 7.1-7.3(3H, m)

MS: m/z=608 $[M+H]^+$.

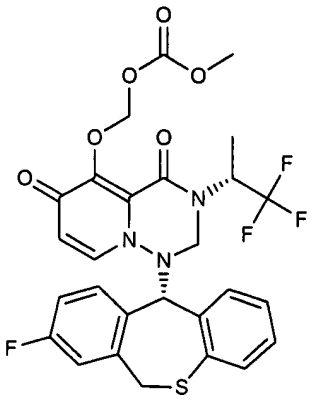
實施例 144



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.18(3H, d, J=6.9Hz), 3.84(3H, s), 4.12(1H, d, J=13.8Hz), 4.42(1H, d, J=13.2Hz), 4.90(1H, d, J=13.2 Hz), 5.14(1H, s), 5.34(1H, d, J=13.8 Hz), 5.54(1H, m), 5.8-6.0(3H, m), 6.7-6.9(2H, m), 6.9-7.1(3H, m), 7.1-7.3(3H, m)

MS: m/z=594 $[M+H]^+$.

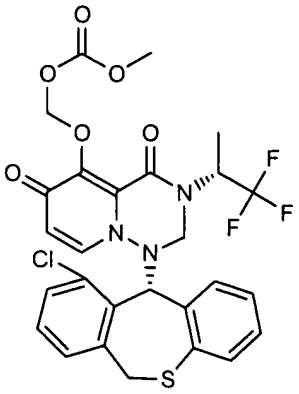
實施例 145



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.18(3H, d, J=7.5Hz), 3.56(1H, d, J=13.5Hz), 3.84(3H, s), 4.42(1H, d, J=13.2Hz), 4.89(1H, d, J=13.2 Hz), 5.10(1H, s), 5.53(1H, m), 5.66(1H, d, J=13.5 Hz), 5.8-6.0(3H, m), 6.7-7.0(3H, m), 7.0-7.3(5H, m)

MS: m/z=594 $[M+H]^+$.

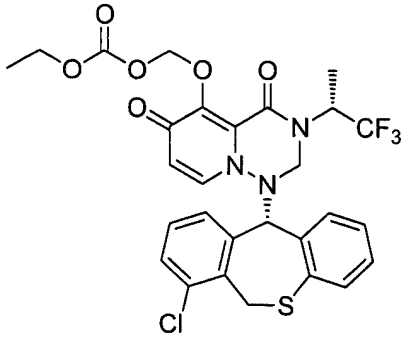
實施例 146



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.08(3H, d, J=7.2Hz), 3.63(1H, d, J=12.6Hz), 3.83(3H, s), 4.39(1H, d, J=13.2Hz), 4.86(1H, d, J=13.2 Hz), 5.23(1H, m), 5.65(1H, d, J=13.5 Hz), 5.8-6.0(4H, m), 6.8-7.0(2H, m), 7.0-7.2(3H, m), 7.2-7.4(3H, m)

MS: m/z=610 $[M+H]^+$.

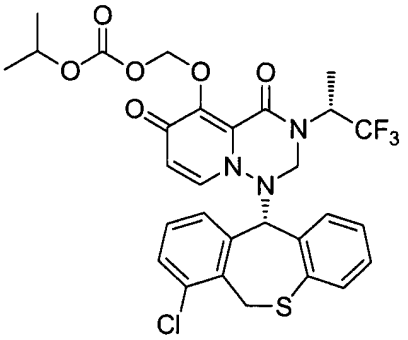
實施例 147



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.13(3H, d, J=6.0 Hz), 1.34(3H, t, J=7.1 Hz), 3.65(1H, m), 4.29(3H, m), 4.42(1H, d, J=13.5 Hz), 4.90(1H, d, J=13.5 Hz), 5.13(1H, s), 5.58(2H, m), 5.92(3H, m), 6.82(2H, m), 7.00 - 7.26(5H, m), 7.53(1H, d, J=8.4 Hz).

MS: m/z=624.15 $[M]^+$.

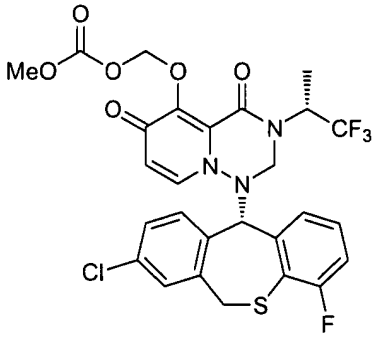
實施例 148



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.18(3H, d, J=7.2 Hz), 1.34(3H, t, J=6.3 Hz), 1.35(3H, t, J=6.3 Hz), 4.32(1H, d, J=13.7 Hz), 4.42(1H, d, J=13.1 Hz), 4.89(1H, d, J=13.1 Hz), 4.96(1H, m), 5.13(1H, s), 5.54(1H, m), 5.60(1H, d, J=13.7 Hz), 5.87(1H, d, J=6.8 Hz), 5.95(2H, d, J=6.9 Hz), 6.85(2H, m), 7.06 - 7.26(5H, m), 7.53(1H, d, J=6.8 Hz).

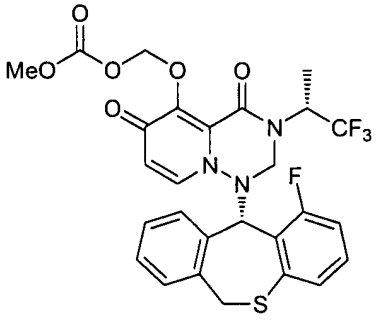
MS: m/z=638.15 $[M]^+$.

實施例 149



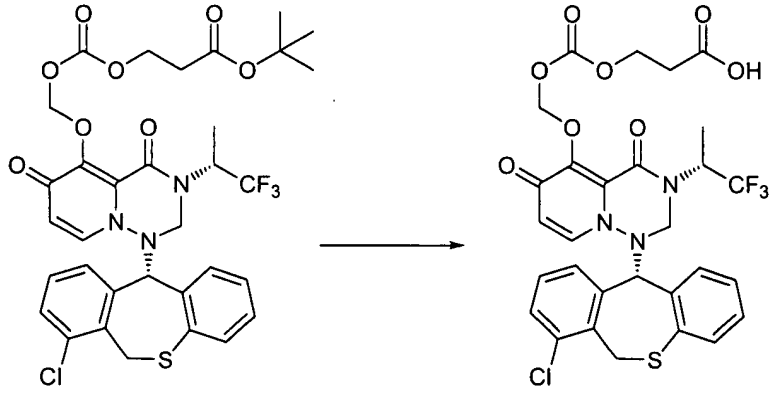
MS: m/z=628.35 $[M]^+$.

實施例 150



MS: m/z=594.15 $[M]^+$.

實施例 151



151-a　　151

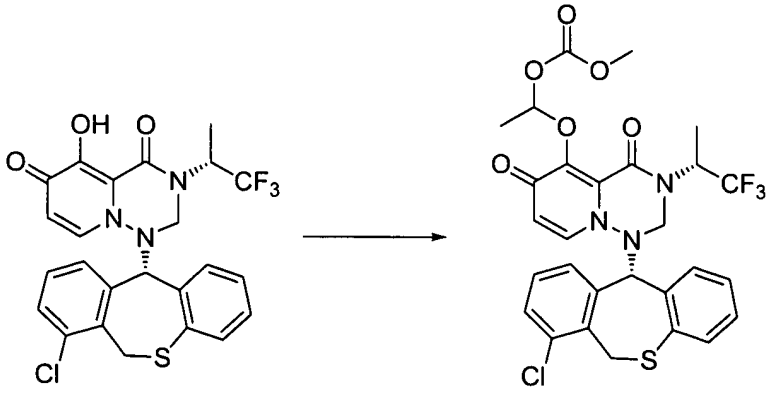
依據實施例 122，藉由同樣之手法合成化合物 151-a。於化合物 151-a(67mg, 0.093mmol)之乙酸乙酯(2.0mL)溶液中添加 4N HCl 乙酸乙酯溶液(2.0ml)，並於室溫攪拌終夜。之後，於反應液中添加乙酸乙酯及水，分離乙酸乙酯層，水層以乙酸乙酯萃取 2 次。於合併的

萃取液中添加硫化鈉，乾燥後，餾除溶媒。於獲得的油狀物中添加二異丙基醚，經濾取析出的固體，獲得呈白色固體之 12mg 之實施例化合物 151。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.24(3H, d, 6.8 Hz), 2.80(2H, brs), 4.31(1H, d, J=13.7 Hz), 4.40-4.51(3H, m), 4.86(2H, m), 4.86(1H, d, 13.1 Hz), 5.21(1H, s), 5.53-5.62(2H, m), 5.83-5.93(3H, m), 6.75-6.86(2H, m), 7.09-7.25(5H, m), 7.48(1H, d, J=9.0 Hz).

MS: m/z=668 $[M+H]^+$.

實施例 152



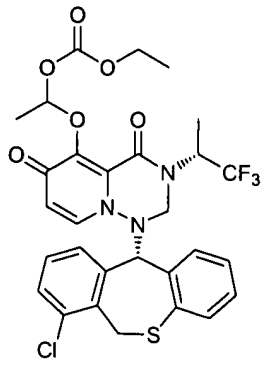
98-a　　152

於 1-氯乙基甲基碳酸酯(166mg, 0.96mmol)之乙腈(1.5mL)溶液中添加化合物 98-a(43mg, 0.29mmol)及氧化銀(I)(44mg, 0.10mmol)，於 50℃攪拌 4 小時後，於室溫靜置終夜。之後，反應液以矽藻土過濾，餾除溶媒，獲得的油狀物交付矽膠管柱層析純化。首先以氯仿溶出，其次以氯仿-甲醇(95:5, v/v)溶出。濃縮目的之劃分，經使用己烷-二異丙基醚加以洗淨，獲得呈白色固體之 54mg 之實施例化合物 152。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.14-1.16(3H, m), 1.82-1.85(3H, m), 3.66-3.83(3H, m), 4.27-4.43(2H, m), 4.82-4.91(1H, m), 5.10-5.12(1H, m), 5.54-5.62(2H, m), 5.89-5.93(1H, m), 6.52-6.56(1H, m), 6.75-6.98(2H, m), 7.07-7.21(5H, m), 7.52(1H, d, J=8.1 Hz).

MS: m/z=624 $[M+H]^+$.

實施例 153

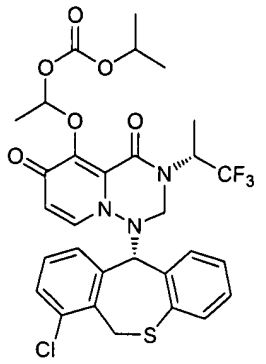


依據實施例 152，藉由同樣之手法合成實施例化合物 153。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.14-1.16(3H, m), 1.21-1.41(3H, m), 1.84(3H, d, J=5.1 Hz), 4.02-4.43(4H, m), 4.83-4.89(1H, m), 5.09-5.11(1H, m), 5.54-5.61(2H, m), 5.88-5.92(1H, m), 6.48-6.55(1H, m), 6.75-7.21(7H, m), 7.51(1H, d, J=8.2 Hz).

MS: m/z=638 $[M+H]^+$.

實施例 154

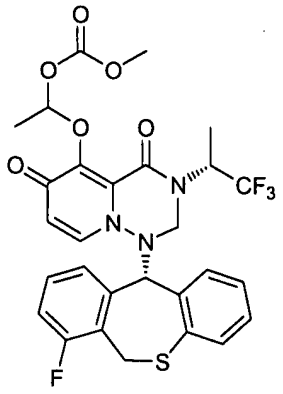


依據實施例 152，藉由同樣之手法合成實施例化合物 154。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.10-1.43(9H, m), 1.83(3H, d, J=5.3 Hz), 4.27-4.43(2H, m), 4.67-4.90(2H, m), 5.08-5.12(1H, m), 5.54-5.60(2H, m), 5.86-5.91(1H, m), 6.43-6.57(1H, m), 6.71-7.20(7H, m), 7.51(1H, d, J=8.1 Hz).

MS: m/z=652 $[M+H]^+$.

實施例 155

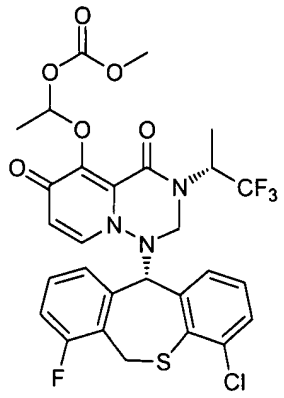


依據實施例 152，藉由同樣之手法合成實施例化合物 155。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.12-1.15(3H, m), 1.82-1.85(3H, m), 3.66-3.84(3H, m), 4.08-4.14(1H, m), 4.37-4.44(1H, m), 4.82-4.92(1H, m), 5.12-5.14(1H, m), 5.28-5.32(1H, m), 5.52-5.60(1H, m), 5.89-5.93(1H, m), 6.51-6.55(1H, m), 6.77-7.24(8H, m).

MS: m/z=608 $[M+H]^+$.

實施例 156

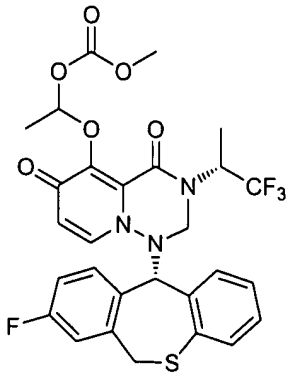


依據實施例 152，藉由同樣之手法合成實施例化合物 156。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.10-1.14(3H, m), 1.82-1.84(3H, m), 3.65-3.83(3H, m), 4.17-4.23(1H, m), 4.36-4.42(1H, m), 4.82-4.90(1H, m), 5.17-5.19(1H, m), 5.35-5.58(2H, m), 5.92-5.96(1H, m), 6.49-6.53(1H, m), 6.71-7.14(4H, m), 7.21-7.29(3H, m).

MS: m/z=642 $[M+H]^+$.

實施例 157



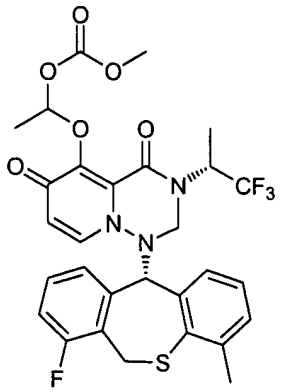
依據實施例 152，藉由同樣之手法合成實施例化合物 157。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.12-1.15(3H, m), 1.82-1.85(3H, m), 3.51-3.55(1H, m), 3.66-3.83(3H, m), 4.37-4.43(1H,

m), 4.81-4.89(1H, m), 5.07-5.09(1H, m), 5.53-5.68(2H, m), 5.88-5.91(1H, m), 6.51-6.56(1H, m), 6.76-7.00(3H, m), 7.06-7.18(5H, m).

MS: m/z=608 $[M+H]^+$.

實施例 158

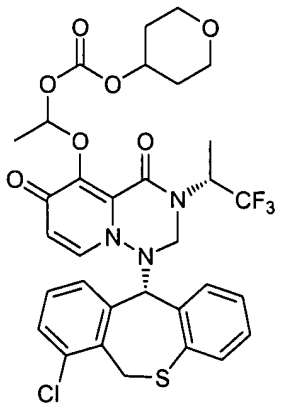


依據實施例 152，藉由同樣之手法合成實施例化合物 158。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.10-1.14(3H, m), 1.81-1.84(3H, m), 2.24-2.25(3H, m), 3.65-3.83(3H, m), 4.17-4.23(1H, m), 4.38-4.43(1H, m), 4.82-4.90(1H, m), 5.14-5.16(1H, m), 5.31-5.38(1H, m), 5.51-5.60(1H, m), 5.86-5.90(1H, m), 6.51-6.56(1H, m), 6.65-7.23(7H, m).

MS: m/z=622 $[M+H]^+$.

實施例 159

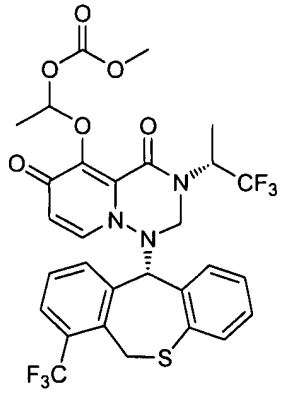


依據實施例 152，藉由同樣之手法合成實施例化合物 159。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.10-1.16(3H, m), 1.63-2.02(7H, m), 3.44-4.04(4H, m), 4.27-4.44(2H, m), 4.62-4.90(2H, m), 5.05-5.13(1H, m), 5.49-5.61(2H, m), 5.87-5.91(1H, m), 6.44-6.58(1H, m), 6.78-7.26(7H, m), 7.53(1H, d, J=7.8 Hz).

MS: m/z=694 $[M+H]^+$.

實施例 160

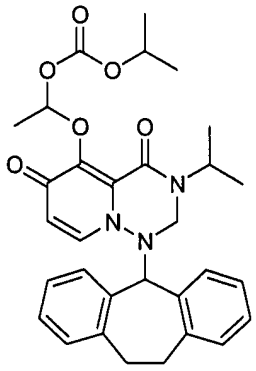


依據實施例 152，藉由同樣之手法合成實施例化合物 160。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.12-1.15(3H, m), 1.82-1.85(3H, m), 3.66-3.84(3H, m), 3.94-4.00(1H, m), 4.33-4.39(1H, m), 4.84-4.92(1H, m), 5.20-5.21(1H, m), 5.52-5.62(1H, m), 5.80-5.93(2H, m), 6.51-6.56(1H, m), 6.71-7.14(5H, m), 7.36-7.38(2H, m), 7.78-7.81(1H, m).

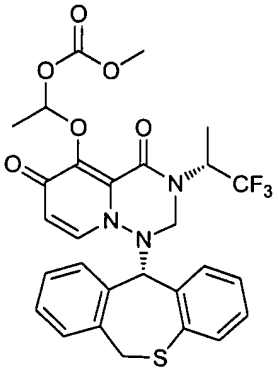
MS: m/z=658 $[M+H]^+$.

實施例 161



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:1.05(6H, m), 1.19-1.27(3H, m), 1.34-1.45(3H, m), 1.82-1.87(3H, m), 2.80(1H, ddd, J=4.2 Hz, 4.2 Hz, 13.8 Hz), 4.02-3.14(1H, m), 3.43-3.52(1H, m), 4.15-4.21(1H, m), 4.25-4.38(1H, m), 4.59-4.77(2H, m), 5.05(1H, d, J=11.7 Hz), 5.76-5.81(1H, m), 6.45-6.51(1H, m), 6.64-6.67(1H, m), 6.79(0.5H, d, J=7.5 Hz), 6.90-7.35(6.5H, m).

實施例 162

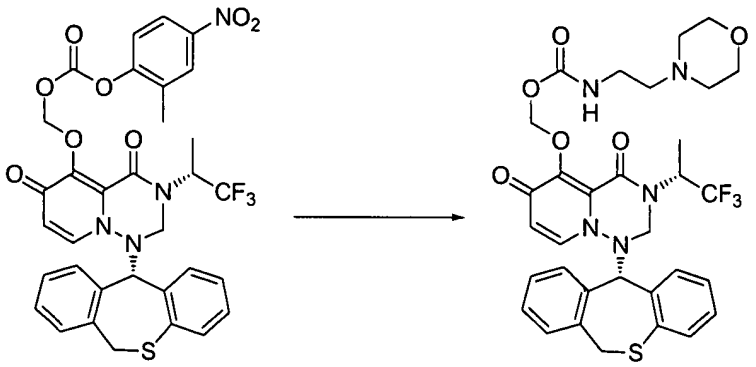


依據實施例 152，藉由同樣之手法合成實施例化合物 162。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.10(3H, d, 7.3 Hz), 1.84(3H, d, 5.2 Hz), 3.60(1H, d, 13.5 Hz), 3.65(3H, s), 4.41(1H, d, J=13.0 Hz), 4.87(1H, d, J=12.7 Hz), 5.06(1H, s), 5.52-5.62(2H, m), 5.91(1H, d, J=7.8 Hz), 6.53(1H, q, J=5.3), 6.76-6.84(2H, m), 7.06-7.43(7H, m).

MS: m/z=590 $[M+H]^+$.

實施例 163



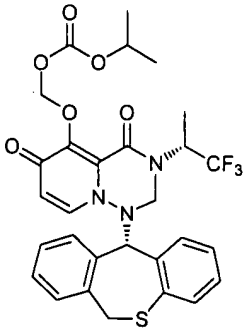
163-a　　163

依據實施例 122，藉由同樣之手法合成化合物 163-a。

於化合物 163-a(70mg, 0.10mmol)及碳酸鉀(138mg, 0.22mmol)之乙腈(1.0mL)溶液中，添加 2-嗎福啉基乙胺(31mg, 0.24mmol)、DMAP(13mg, 0.10mmol)及三乙基胺(0.042ml, 0.30mmol)，於室溫攪拌終夜。之後，於反應液中添加水，分離二氯甲烷層，水層以二氯甲烷萃取 1 次。合併的萃取液以飽和食鹽水及鹽水洗淨後，添加硫化鈉、乾燥。餾除溶媒，獲得的油狀物交付矽膠管柱層析純化。首先以氯仿溶出，其次以氯仿-甲醇(94:6, v/v)溶出。濃縮目的之劃分，經使用二異丙基醚加以洗淨，獲得呈黃白色固體之 26mg 之實施例化合物 163。

MS: m/z=674 $[M+H]^+$.

實施例 164

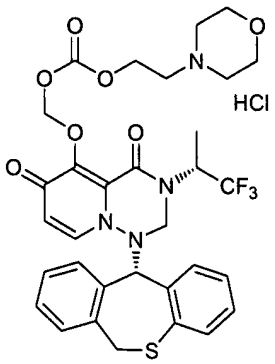


依據實施例 163，藉由同樣之手法合成實施例化合物 164。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.13(3H, d, 7.0 Hz), 1.33-1.36(6H, m), 3.61(1H, d, J=13.4 Hz), 4.42(1H, d, J=13.3 Hz), 4.85-4.99(2H, m), 5.08(1H, s), 5.49-5.64(2H, m), 5.86(1H, d, J=6.4 Hz), 5.93-5.97(2H, m), 6.82-6.88(2H, m), 7.05-7.44(7H, m).

MS: m/z=604 $[M+H]^+$.

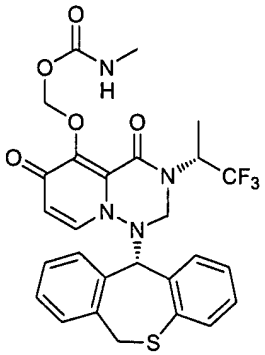
實施例 165



依據實施例 163，藉由同樣之手法合成實施例化合物 165。

MS: m/z=675 $[M+H]^+$.

實施例 166

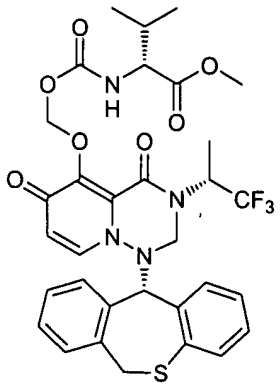


依據實施例 163，藉由同樣之手法合成實施例化合物 166。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.12(3H, d, 7.3 Hz), 2.78(3H, d, J=5.0), 3.60(1H, d, J=13.1 Hz), 4.42(1H, d, J=13.3 Hz), 4.78(1H, brs), 4.87(1H, d, J=12.9 Hz), 5.09(1H, s), 5.54-5.64(2H, m), 5.84-5.94(3H, m), 6.83-6.89(2H, m), 7.07-7.44(7H, m).

MS: m/z=575 $[M+H]^+$.

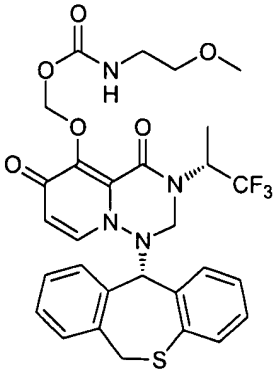
實施例 167



依據實施例 163，藉由同樣之手法合成實施例化合物 167。

MS: m/z=675 $[M+H]^+$.

實施例 168

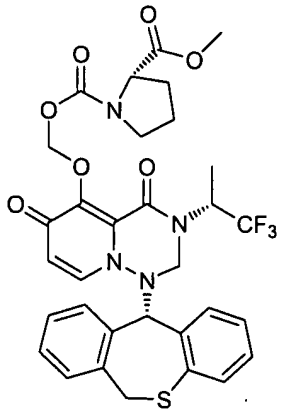


依據實施例 163，藉由同樣之手法合成實施例化合物 168。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.12(3H, d, 7.4 Hz), 3.35-3.38(5H,m), 3.46(2H, t, J=5.1 Hz), 3.60(1H, d, J=13.4 Hz), 4.42(1H, d, J=13.1), 4.87(1H, d, J=12.4 Hz), 5.09-5.16(2H, m), 5.87-5.94(3H, m), 6.81-6.89(2H, m), 7.05-7.45(7H, m).

MS: m/z=619 $[M+H]^+$.

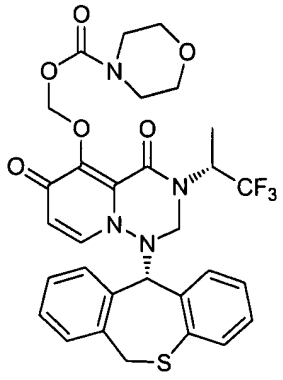
實施例 169



依據實施例 163，藉由同樣之手法合成實施例化合物 169。

MS: m/z=673 $[M+H]^+$.

實施例 170

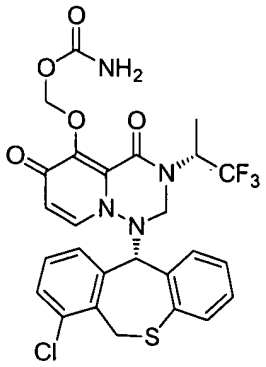


依據實施例 163，藉由同樣之手法合成實施例化合物 170。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.12(3H, d, 7.3 Hz), 3.48-3.77(9H, m), 4.42(1H, d, J=13.4 Hz), 4.87(1H, d, J=13.4), 5.07(1H, s), 5.49-5.63(2H, m), 5.91-5.94(3H, m), 6.84-6.86(2H, m), 7.06-7.45(7H, m).

MS: m/z=631 $[M+H]^+$.

實施例 171

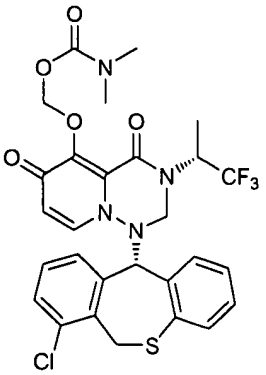


依據實施例 163，藉由同樣之手法合成實施例化合物 171。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.17(3H, d, 7.3 Hz), 4.31(1H, d, J=13.9 Hz), 4.42(1H, d, J=13.2 Hz), 4.72(2H, brs), 4.89(1H, d, J=12.8 Hz), 5.14(1H, s), 5.55-5.62(2H, m), 5.87(2H, s), 5.94(1H, d, J=7.8 Hz), 6.81-6.89(2H, m), 7.07-7.21(5H, m), 7.52(1H, d, J=7.1 Hz).

MS: m/z=595 $[M+H]^+$.

實施例 172

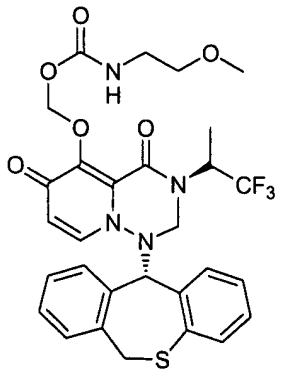


依據實施例 163，藉由同樣之手法合成實施例化合物 172。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.16(3H, d, 7.8 Hz), 2.89(3H, s), 2.95(3H, s), 4.31(1H, d, J=14.0 Hz), 4.41(1H, d, J=13.5 Hz), 4.89(1H, d, J=13.3 Hz), 5.13(1H, s), 5.52-5.61(2H, m), 5.85-5.96(3H, m), 6.83-6.88(2H, m), 7.07-7.22(5H, m), 7.52(1H, d, J=7.0 Hz).

MS: m/z=623 $[M+H]^+$.

實施例 173

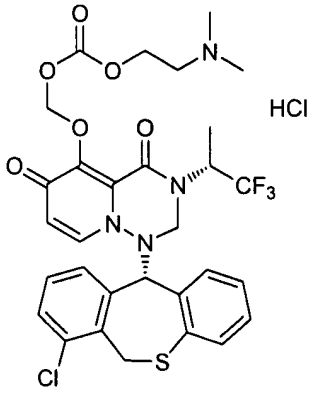


依據實施例 163，藉由同樣之手法合成實施例化合物 173。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.33(3H, d, 7.4 Hz), 3.37-3.62(8H, m), 4.52(1H, d, J=12.4 Hz), 4.92(1H, d, J=12.4 Hz), 5.23-5.30(3H, m), 5.65(1H, d, 13.0 Hz), 5.80-5.95(3H, m), 6.84-6.91(2H, m), 7.03-7.09(2H, m), 7.18-7.41(5H, m).

MS: m/z=619 $[M+H]^+$.

實施例 174

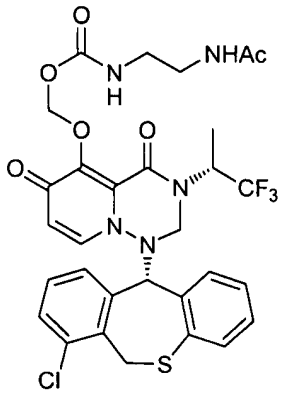


依據實施例 163，藉由同樣之手法合成實施例化合物 174。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.38(3H, d, 7.2 Hz), 2.92(1H, d, 4.5 Hz), 3.10(1H, d, 4.5 Hz), 3.45(2H, brs), 4.34(1H, d, J=14.3 Hz), 4.52-4.57(2H, m), 4.90(1H, d, J=13.8 Hz), 5.10(1H, brs), 5.52-5.60(3H, m), 5.75(1H, d, J=6.9 Hz), 6.02(1H, d, J=6.8 Hz), 6.85-6.96(3H, m), 7.07-7.28(3H, m), 7.50-7.57(2H, m), 7.73(1H, d, J=7.4 Hz).

MS: m/z=667 $[M+H]^+$.

實施例 175

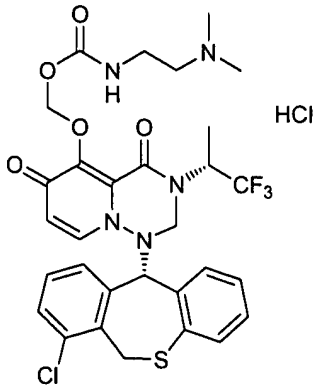


依據實施例 163，藉由同樣之手法合成實施例化合物 175。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.16(3H, d, 7.3 Hz), 2.01(3H,s), 3.19-3.45(4H, m), 4.32(1H, d, 14.0 Hz), 4.46(1H, d, J=13.2 Hz), 4.90(1H, d, J=13.1 Hz), 5.17-5.19(2H, m), 5.53-5.68(3H, m), 5.89-5.97(2H, m), 6.87-6.95(2H, m), 7.08-7.26(5H, m), 7.54(1H, d, J=7.8 Hz).

MS: m/z=680 $[M+H]^+$.

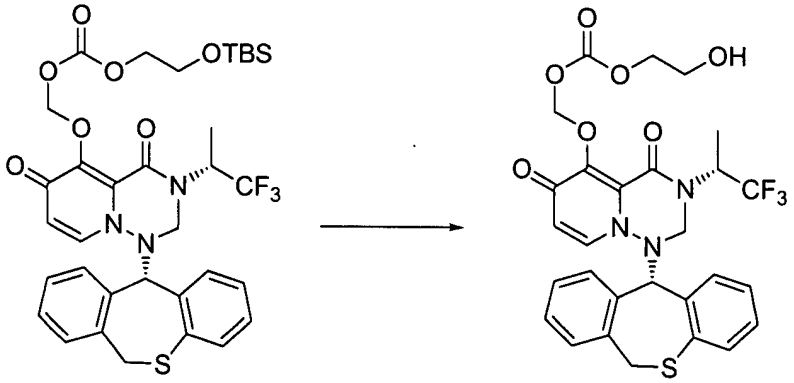
實施例 176



依據實施例 163，藉由同樣之手法合成實施例化合物 176。

MS: m/z=666 $[M+H]^+$.

實施例 177



177-a　　177

依據實施例 163，藉由同樣之手法合成化合物 177-a。

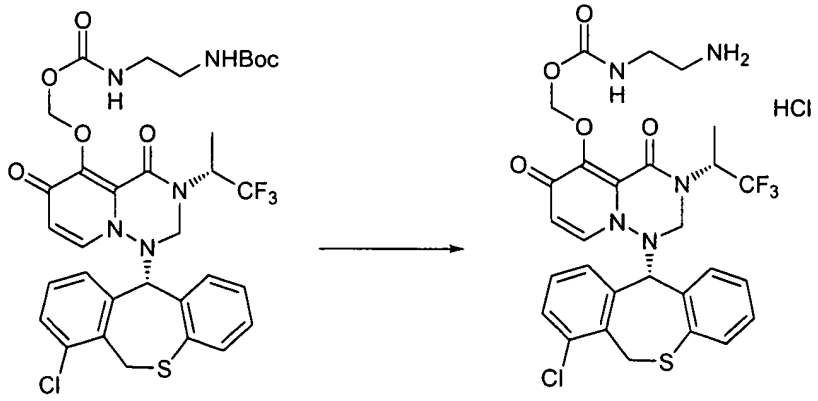
於化合物 177-a(129mg, 0.17mmol)之乙酸乙酯(2.0mL)溶液中添加 4N HCl 乙酸乙酯溶液(2.0ml)並於室

溫攪拌 30 分鐘。之後，於反應液中添加水，分離乙酸乙酯層，水層以乙酸乙酯萃取 2 次。合併的萃取液以飽和食鹽水及鹽水洗淨後，添加硫化鈉、乾燥。餾除溶媒，獲得的油狀物交付矽膠管柱層析純化。首先以氯仿溶出，其次以氯仿-甲醇(94:6, v/v)溶出。濃縮目的之劃分，經使用二異丙基醚加以洗淨，獲得呈淡桃色固體之 10mg 之實施例化合物 177。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.15(3H, d, 7.2 Hz), 3.61(1H, d, 13.4 Hz), 3.92(2H, brs), 4.30-4.51(3H, m), 4.86(1H, d, J=12.8), 5.09(1H, s), 5.44-5.62(2H, m), 5.86(1H, d, J=6.6Hz), 5.94-5.97(2H, m), 6.88-6.90(2H, m), 7.08-7.44(7H, m).

MS: m/z=606 $[M+H]^+$.

實施例 178



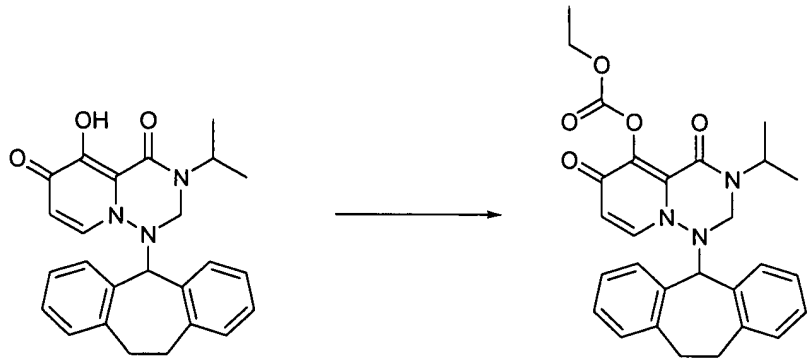
178-a　　178

依據實施例 163，藉由同樣之手法合成化合物 178-a。

於化合物 178-a (81mg, 0.11mmol)之乙酸乙酯(1.0mL)溶液中添加 4N HCl 乙酸乙酯溶液(1.0ml)，於室溫攪拌 1 小時半。濾取由反應液析出的固體，經以二異丙基醚洗淨，獲得呈白色固體之 54mg 之實施例化合物 178。

MS: m/z=638 $[M+H]^+$.

實施例 179



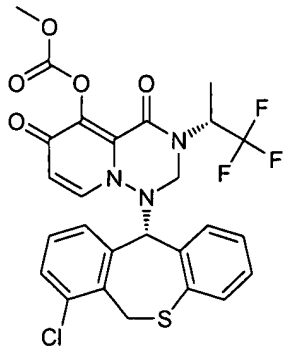
179-a　　179

將化合物 179-a(50mg, 0.120mmol)及三乙基胺(61mg, 0.60mmol)之 DMF(1ml)溶液冷卻至 1-3℃、一邊保持於同溫度一邊逐滴添加氯甲酸乙酯(26mg, 0.24mmol)。反應液於室溫 30 分攪拌後，添加水，以乙酸乙酯萃取 3 次。將萃取液水洗 3 次後，以硫酸鈉乾燥，餾除溶媒。獲得的固體以乙基-二異丙基醚洗淨而獲得 24mg 之實施例化合物 179。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:1.11(3H, d, J=6.9 Hz), 1.12(3H, d, J=6.9 Hz), 1.44(3H, t, J=6.9 Hz), 2.82(1H, ddd, J=4.5 Hz, 4.5 Hz, 14.1 Hz), 3.09(1H, ddd, J=3.9 H, 13.5 Hz, 13.5 Hz), 3.49(1H, ddd, J=4.2 Hz, 4.2 Hz, 17.4 Hz), 4.24(1H, d, 13.2 Hz), 4.29-4.43(2H, m), 4.40(1H, d, J=7.2 Hz), 4.66-4.77(1H, m), 4.69(1H, d, J=12.9 Hz), 5.10(1H, s), 5.87(1H, d, J=8.1 Hz), 6.77(1H, d, J=7.8 Hz), 6.79-6.82(1H, m), 6.98(1H, t, J=7.2 Hz), 7.07-7.37(6H, m).

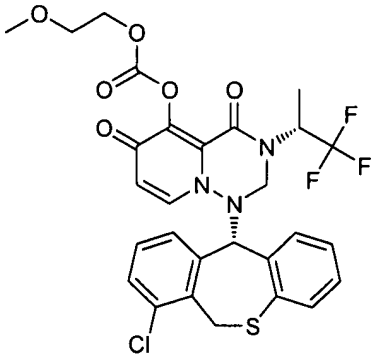
依據實施例 179，藉由同樣之手法合成以下之實施例化合物。

實施例 180



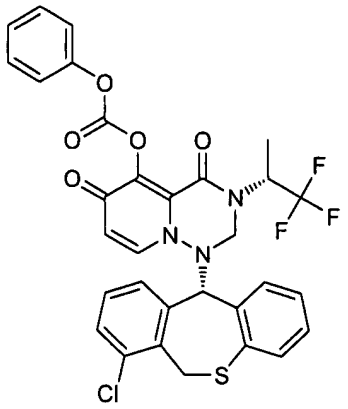
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:1.20(3H, d, J=7.2 Hz), 3.98(3H, s), 4.31(1H, d, J=13.8 Hz), 4.46(1H, d, J=13.2 Hz), 4.93(1H, d, J=13.2 Hz), 5.16(1H, s), 5.48-5.57(1H, m), 5.60(1H, d, J=14.1 Hz), 5.99(1H, d, J=7.8 Hz), 6.23-6.93(2H, m), 7.07-7.25(6H, m), 7.51-7.54(1H, m).

實施例 181



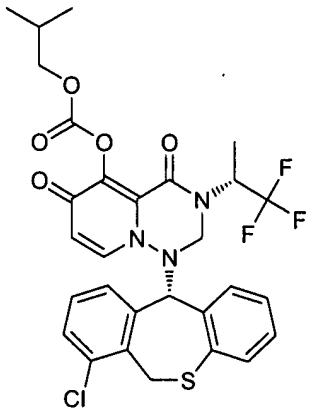
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:1.20(3H, d, J=7.2 Hz), 3.45(3H, s), 3.74(2H, t, J=5.1 Hz), 4.31(1H, d, J=13.8 Hz), 4.43-4.48(3H, m), 4.93(1H, d, J=13.2 Hz), 5.16(1H, s), 5.48-5.57(1H, m), 5.60(1H, d, J=14.1 Hz), 5.98(1H, d, J=7.8 Hz), 6.82-6.92(2H, m), 7.06-7.12(3H, m), 7.14-7.25(2H, m), 7.52(1H, d, J=8.1 Hz).

實施例 182



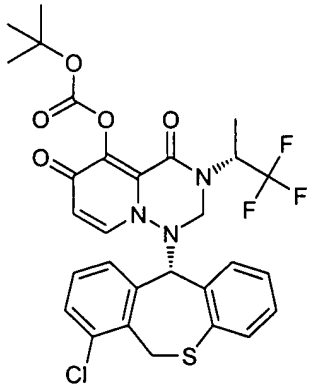
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:1.22(3H, d, J=7.2 Hz), 4.31(1H, d, J=13.8 Hz), 4.48(1H, d, J=13.2 Hz), 4.95(1H, d, J=13.2 Hz), 5.17(1H, s), 5.53-5.63(2H, m), 6.02(1H, d, J=7.8 Hz), 6.83-6.88(2H, m), 7.06-7.13(3H, m), 7.17-7.39(3H, m), 7.41-7.51(4H, m), 7.51-7.55(1H, m).

實施例 183



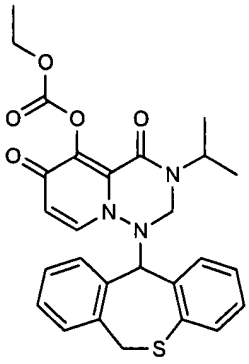
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:1.04(6H, d, J=6.6 Hz), 1.19(3H, d, J=7.2 Hz), 2.08-2.17(1H, m), 4.11(2H, d, J=6.6 Hz), 4.31(1H, d, J=13.8 Hz), 4.46(1H, d, J=13.5 Hz), 4.93(1H, d, J=12.9 Hz), 5.16(1H, s), 5.48-5.62(2H, m), 5.98(1H, d, J=8.1 Hz), 6.82-6.92(2H, m), 7.07-7.26(5H, m), 7.51-7.55(1H, m).

實施例 184



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:1.19(3H, d, J=7.2 Hz), 1.60(9 H, s), 4.31(1H, d, J=13.8 Hz), 4.45(1H, d, J=13.2 Hz), 4.92(1H, d, J=13.2 Hz), 5.17(1H, s), 5.48-5.63(2H, m), 5.97(1H, d, J=7.5 Hz), 6.81-6.92(2H, m), 7.07-7.14(3H, m), 7.17-7.22(2H, m), 7.12-7.54(1H, m).

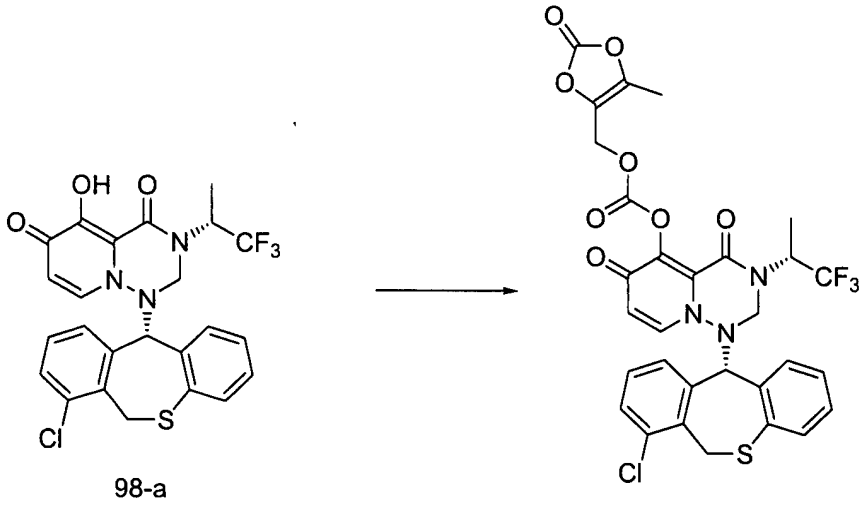
實施例 185



^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.01(6H, t, J=7.17 Hz), 1.31(3H, t, J=7.09 Hz), 3.88(1H, d, J=13.27 Hz), 4.20-4.30(3H, m), 4.61(1H, t, J=6.71 Hz), 5.00(1H, d, J=13.42 Hz), 5.32(1H, s), 5.65(1H, d, J=13.27 Hz), 5.87(1H, d, J=7.78 Hz), 6.82-6.93(2H, m), 7.06-7.15(2H, m), 7.22-7.50(5H, m).

MS: m/z=505.95 $[M+H]^+$.

實施例 186



98-a

186

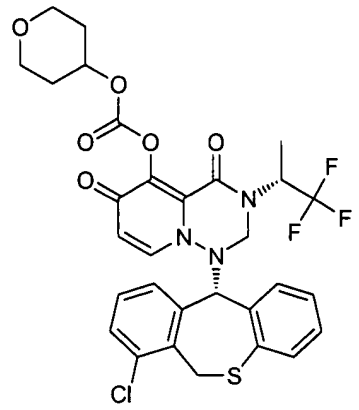
依據 Journal of Medicinal Chemistry; English; 39; 2; 1996; 480 – 486 所示之方法，於化合物 98-a(50mg, 0.0958mmol)、及三乙基胺(48mg, 0.48mmol)之 DMF(1ml)溶液中，室溫下，添加(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基 4-硝基苯基碳酸酯(85mg, 0.29mmol)及 DMAP(1.2mg, 0.096mmol)，於同溫度攪拌 6 小時。反應液以乙酸乙酯(10ml)稀釋，並添加水。分離有機層，水槽以乙酸乙酯萃取 1 次。水洗 3 次萃取液，以硫酸鈉乾燥後，餾除溶媒。獲得的粗生成物交付矽膠管柱層析純化。首先以乙酸乙酯溶出，其次以乙酸乙酯-甲醇(4:1, v/v)溶出。濃縮目的之劃分而獲得呈固體之 31mg 之實施例化合物 186。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:1.21(3H, d, J=7.2 Hz), 2.27(3H, s), 4.33(1H, d, J=14.1 Hz), 4.47(1H, d, J=13.5 Hz), 4.91(2H, d, J=13.2 Hz), 5.18(1H, d, J=17.7 Hz), 5.21(1H, s), 5.38-5.49(1H, m), 5.58(1H, d, J=13.8 Hz), 6.01(1H, d,

J=7.8 Hz), 6.83-6.89(2H, m), 7.08-7.15(2H, m), 7.18-7.27(3H, m), 7.51-7.54(1H, m).

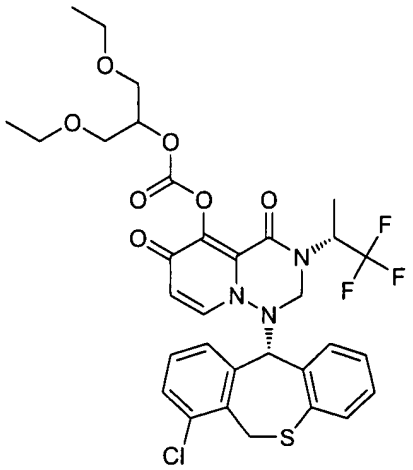
依據實施例 186，藉由同樣之手法合成以下之化合物。

實施例 187



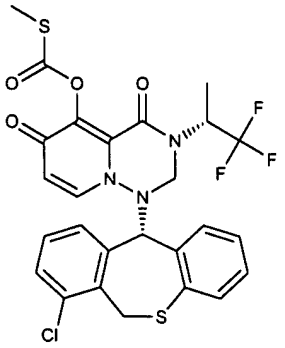
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:1.20(3H, d, J=7.2 Hz), 1.87-2.01(2H, m), 2.06-2.17(2H, m), 3.57-3.64(2H, m), 3.98-4.04(2H, m), 4.32(1H, d, J=14.1 Hz), 4.46(1H, d, J=13.2 Hz), 4.92-5.02(2H, m), 5.16(1H, s), 5.46-5.58(1H, m), 6.60(1H, d, J=14.1 Hz), 5.99(1H, d, J=8.1 Hz), 6.81-6.93(2H, m), 7.08-7.28(4H, m), 7.54(1H, d, J=6.6 Hz).

實施例 188



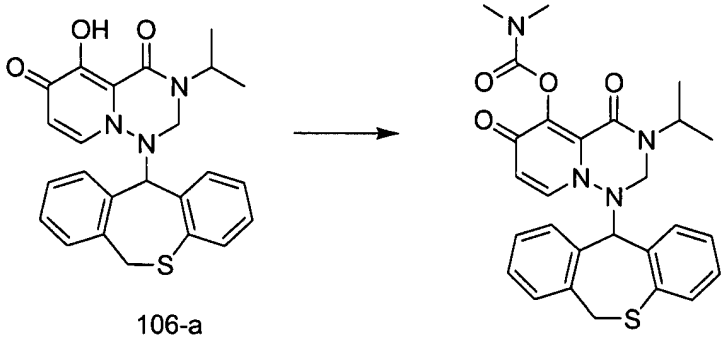
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:1.12-1.27(12H, m), 3.55-3.66(5H, m), 3.73-3.79(4H, m), 4.31(1H, d, J=13.8 Hz), 4.45(1H, d, J=13.2 Hz), 4.93(1H, d, J=13.2 Hz), 5.03-5.06(1H, m), 5.16(1H, s), 5.46-5.62(2H, m), 5.95-6.00(1H, m), 6.85-6.92(2H, m), 7.07-7.26(5H, m), 7.53(1H, d, J=7.8 Hz).

實施例 189



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:1.19(3H, d, J=7.2 Hz), 2.94(3H, s), 4.32(1H, d, J=13.8 Hz), 4.46(1H, d, J=13.2 Hz), 4.93(1H, d, J=13.8 Hz), 5.16(1H, s), 5.51-5.62(2H, m), 5.98(1H, d, J=7.8 Hz), 6.82-6.84(1H, m), 6.88-6.93(1H, m), 7.07-7.12(3H, m), 7.14-7.26(3H, m), 7.51-7.54(1H, m).

實施例 190



106-a

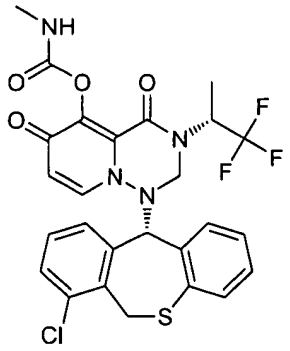
190

將化合物 106-a (80.0mg, 0.185mmol)溶解於二氯甲烷(1ml)，添加三乙基胺(0.051ml, 0.37mmol)、二甲基胺

基甲酸氯化物(39.7mg, 0.369mmol)、DMAP(cat.)，於 50℃攪拌 3 小時。於反應液中添加水，以乙酸乙酯萃取，有機層以水洗滌以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒而獲得的粗生成物交付矽膠管柱層析，經以氯仿-甲醇(97:3, v/v)溶出而純化。添加二氯甲烷-乙酸乙酯-二乙基醚，經使固化而獲得 47mg 之呈白色固體之實施例化合物 190。

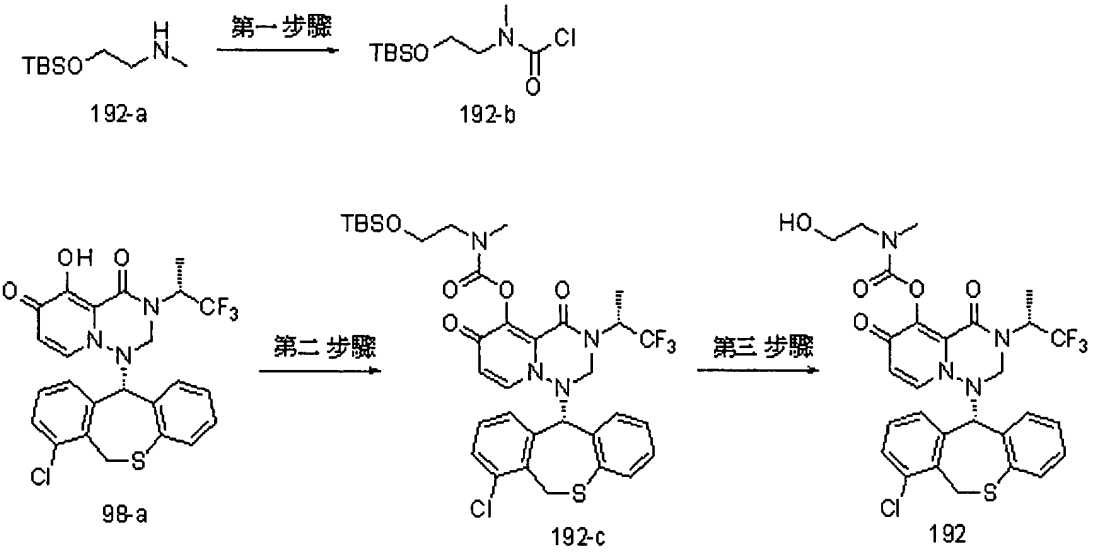
MS: m/z=505 $[M+H]^+$.

實施例 191



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:1.17(3H, d, J=7.2 Hz), 2.96(3H, d, J=5.1 Hz), 4.30(1H, d, J=13.8 Hz), 4.45(1H, d, J=13.2 Hz), 4.92(1H, d, J=12.9 Hz), 5.20(1H s), 5.29-5.30(1H, m), 5.48-5.58(1H, m), 5.60(1H, d, J=13.8 Hz), 5.96(1H, d, J=13.8 Hz), 6.91-6.92(2H, m), 7.06-7.21(5H, m), 7.50-7.53(1H, m).

實施例 192



第一步驟

依據 Chem. Pharm. Bull. 55, 328-333(2007)記載之方法合成化合物 192-b。

第二步驟

於化合物 192-b (78.0mg, 0.273mmol)之吡啶(1mL)溶液中，於室溫添加化合物 98-a(51.0mg, 0.098mmol)，並於室溫攪拌 1.5 小時，於 50℃攪拌 3 小時，於 70℃攪拌 7 小時。反應液以乙酸乙酯(10mL)稀釋，以水(5mL)及鹽酸(2M, 5mL)洗淨後，有機層以硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，未純化獲得的化合物 192-c 之粗生成物，而使用於下一反應。.

第三步驟

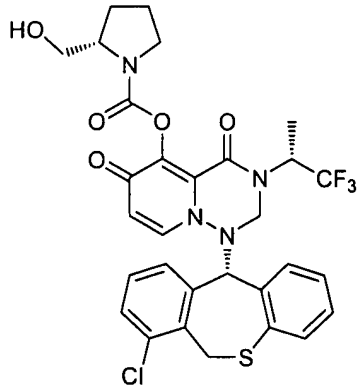
於第二步驟所獲得的化合物 192-c 之粗生成物之乙醇(0.5mL)溶液中，於室溫添加濃鹽酸(0.050mL)，攪拌 2 小時。反應液中添加水(20mL)，以氯仿萃取後，有機層以硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘渣以矽膠管

柱層析純化(乙酸乙酯/n-己烷=80% → 100%)，將獲得的生成物以乙酸乙酯-乙基醚粉末化，獲得呈白色固體之實施例化合物 192(39.7mg, 65 %)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.17(3H, d, J=6.9 Hz), 3.02 - 3.70(5H, m), 3.80 - 4.25(4H, m), 4.32(1H, m), 4.47(1H, d, J=13.2 Hz), 4.94(1H, m), 5.18(1H, m), 5.30(1H, m), 5.60(1H, d, J=13.8 Hz), 5.97(1H, m), 6.75 - 7.25(5H, m), 7.52(1H, d, J=7.8 Hz).

MS: m/z=623.15 $[M]^+$.

實施例 193

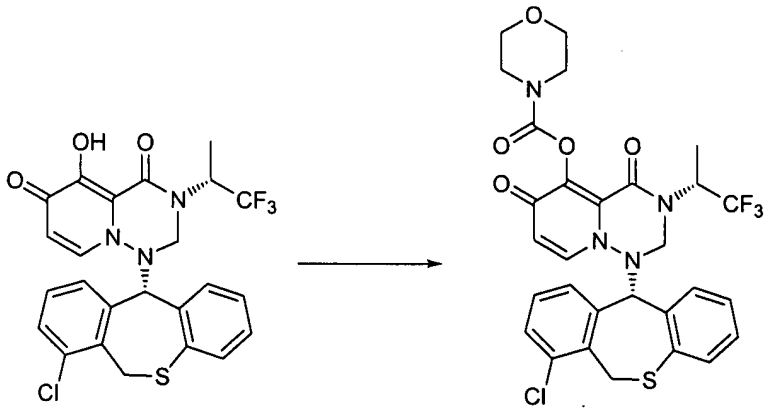


依據實施例 192，藉由同樣之手法合成實施例化合物 193。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.17(3H, d, J=8.1 Hz), 1.80 - 2.20(4H, m), 3.50 - 4.20(6H, m), 4.20 - 4.80(3H, m), 4.92(1H, m), 5.19(1H, m), 5.56(1H, m), 5.61(1H, d, J=14.1 Hz), 5.97(1H, d, J=8.4 Hz), 6.60 - 7.26(5H, m), 7.53(1H, d, J=8.4 Hz).

MS: m/z=649.20 $[M]^+$.

實施例 194



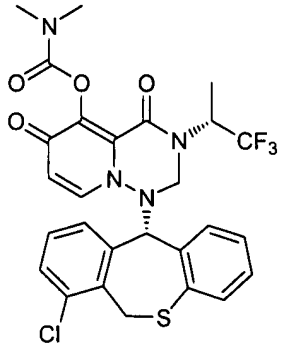
98-a　　194

於化合物 98-a(50mg, 0.10mmol)之吡啶(1.0mL)溶液中添加嗎福啉-4-羰基氯(43mg, 0.29mmol)，於 50℃攪拌 10 小時。之後，於反應液中添加 2N HCl 水溶液及乙酸乙酯，分離乙酸乙酯層，水層以乙酸乙酯萃取。於合併的萃取液中添加硫化鈉，乾燥後，餾除溶媒，獲得的油狀物交付矽膠管柱層析純化。首先以氯仿溶出，其次以氯仿-甲醇(97:3, v/v)溶出。濃縮目的之劃分，經使用二異丙基醚加以洗淨，獲得呈白色固體之 49mg 之實施例化合物 194。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.19(3H, d, 7.1 Hz), 3.60-3.81(8H, m), 4.30(1H, d, J=14.3 Hz), 4.44(1H, d, J=13.3 Hz), 4.89(1H, d, J=14.8 Hz), 5.19(1H, s), 5.48-5.62(2H, m), 5.93(1H, d, J=7.4 Hz), 6.95-7.24(7H, m), 7.52(1H, d, J=7.5 Hz).

MS: m/z=635 $[M+H]^+$.

實施例 195

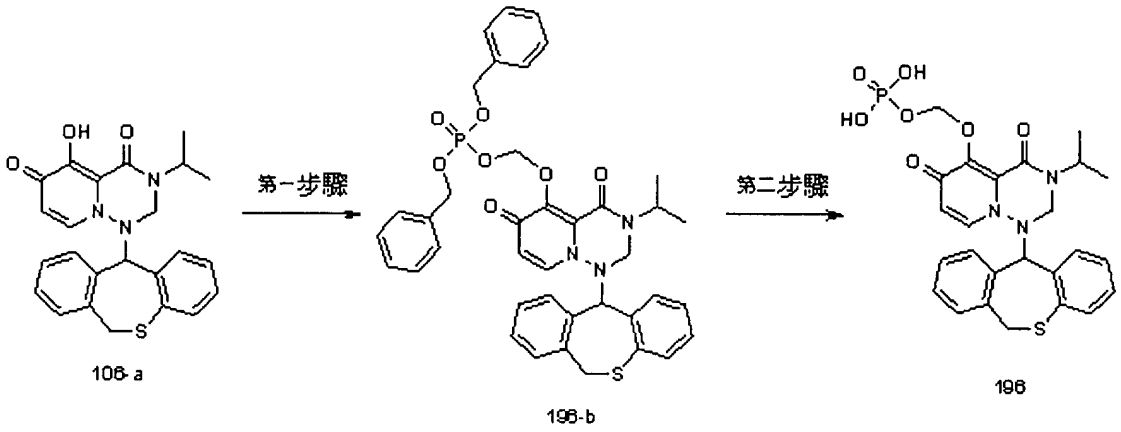


依據實施例 194，藉由同樣之手法合成實施例化合物 195。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.15(3H, d, 6.5 Hz), 2.97-3.18(6H, m), 4.29(1H, d, J=13.73 Hz), 4.44(1H, d, J=13.3 Hz), 4.89(1H, d, J=13.5 Hz), 5.21(1H, brs), 5.47-5.62(2H, m), 5.94(1H, brs), 6.97-7.24(7H, m), 7.51(1H, d, J=7.9 Hz).

MS: m/z=593 $[M+H]^+$.

實施例 196、實施例 196-b



第一步驟

使化合物 106-a(140mg, 0.323mmol)溶解於 DMF（2mL），於 0 度、氮氣流下添加碳酸鉀（89mg, 0.646mmol）及二苄基氯甲基磷酸酯(158mg, 0.484mmol)之 DMF(1.0ml)溶液。於室溫攪拌反應混合液 1 週，添加

水。使用乙酸乙酯（2 x 20mL）萃取，合併的有機層以水、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，過濾、減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析純化（氯仿-甲醇＝50:1），獲得實施例化合物 196-b。

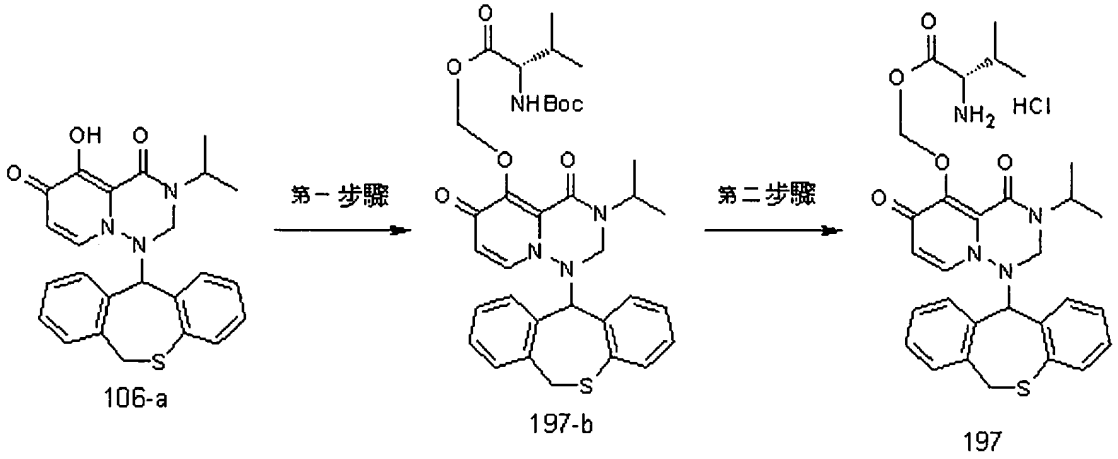
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.01(6H, dd, J=8.90, 6.88 Hz), 3.58(1H, d, J=13.09 Hz), 4.21(1H, d, J=13.09 Hz), 4.61-4.73(2H, m), 5.01-5.10(5H, m), 5.63(1H, d, J=13.26 Hz), 5.77(1H, dd, J=13.26, 5.37 Hz), 5.87-5.95(2H, m), 6.81-6.85(2H, m), 7.02-7.08(2H, m), 7.13-7.42(15H, m).

第二步驟

使化合物 196-b(60mg, 0.083mmol)溶解於 THF（2mL）及甲醇（2mL）之混合溶媒，添加 10%-鈀-碳（10mg）。氫氣流下，於室溫攪拌 2 小時，以矽藻土過濾。濾液以分取用 HPLC 純化而獲得目的之實施例化合物 196。（18mg, 40%）

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.01(6H, dd, J=14.64, 6.86 Hz), 3.90(1H, d, J=13.27 Hz), 4.32(1H, d, J=13.57 Hz), 4.59-4.71(1H, m), 5.01(1H, d, J=13.42 Hz), 5.43-5.62(4H, m), 6.17(1H, d, J=7.63 Hz), 6.80-6.89(1H, m), 6.91-6.99(1H, m), 7.07-7.14(2H, m), 7.27(1H, t, J=6.63 Hz), 7.38-7.52(4H, m).

實施例 197、實施例 197-b



第一步驟

於(S)-氯甲基 2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸酯(138mg, 0.519mmol)之丙酮(3ml)溶液中，氮氣流下於室溫添加碘化鈉(390mg, 2.6mmol)，攪拌 20 小時。過濾後，減壓濃縮濾液，於殘渣中添加 10%-硫代硫酸鈉水溶液，以乙酸乙酯(30mL)萃取。水洗有機層，以硫酸鈉乾燥‧過濾後，減壓濃縮。使殘渣溶解於丙酮（0.5mL），將化合物 106-a(100mg, 0.231mmol)及碳酸銫(169mg, 0.52mmol)加到於丙酮(2.5ml)中、氮氣流下、冰冷下、攪拌 30 分鐘的混合物中。將此反應混合物於室溫攪拌 4 小時，減壓濃縮後，添加水。使用乙酸乙酯（2 x 30mL）萃取，合併的有機層以水‧飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，過濾、減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析純化（氯仿-甲醇＝50:1），獲得實施例化合物 197-b。（130mg, 85%）

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 0.90-1.11(12H, m), 1.44(9H, d, J=9.00 Hz), 2.20-2.41(1H, m), 3.59(1H, d, J=13.27 Hz),

4.27-4.43(2H, m), 4.76-4.86(2H, m), 5.10-5.29(2H, m), 5.68(1H, dd, J=13.27, 2.44 Hz), 5.81-6.17(3H, m), 6.80-6.94(2H, m), 7.03-7.15(2H, m), 7.20-7.44(5H, m).

MS: m/z=668.05 $[M+H]^+$.

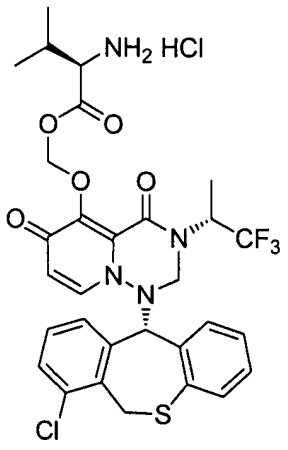
第二步驟

使化合物 197-b(130mg, 0.196mmol)溶解於乙酸乙酯(4ml)，於室溫添加 4N 鹽酸乙酸乙酯溶液(4mL, 16.00mmol)，攪拌 3 小時。減壓濃縮後，殘渣以醚稀釋，經濾取固體而獲得實施例化合物 197 之鹽酸鹽。(85mg、72.3 %)

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 0.96-1.05(11H, m), 2.22-2.28(1H, m), 3.90(2H, d, J=12.36 Hz), 4.28(1H, d, J=13.73 Hz), 4.55-4.65(1H, m), 4.90-4.99(1H, m), 5.30(1H, d, J=7.42 Hz), 5.63(1H, d, J=13.46 Hz), 5.86-5.89(4H, m), 6.87-6.96(2H, m), 7.07-7.16(2H, m), 7.27-7.32(2H, m), 7.44-7.49(3H, m), 8.42(3H, s).

MS: m/z =563.25 $[M+H]^+$.

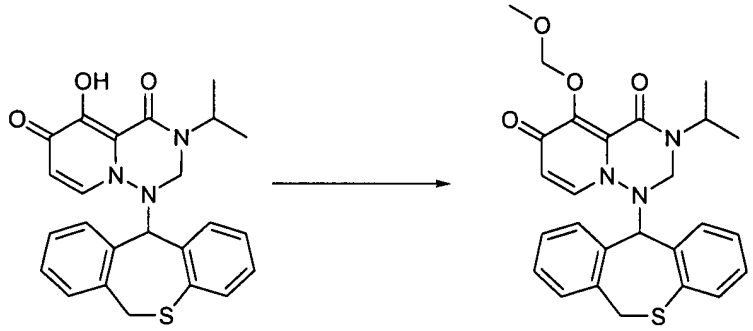
實施例 198



依據實施例 197，藉由同樣之手法合成實施例化合物 198。

MS: m/z=651 $[M+H]^+$.

實施例 199

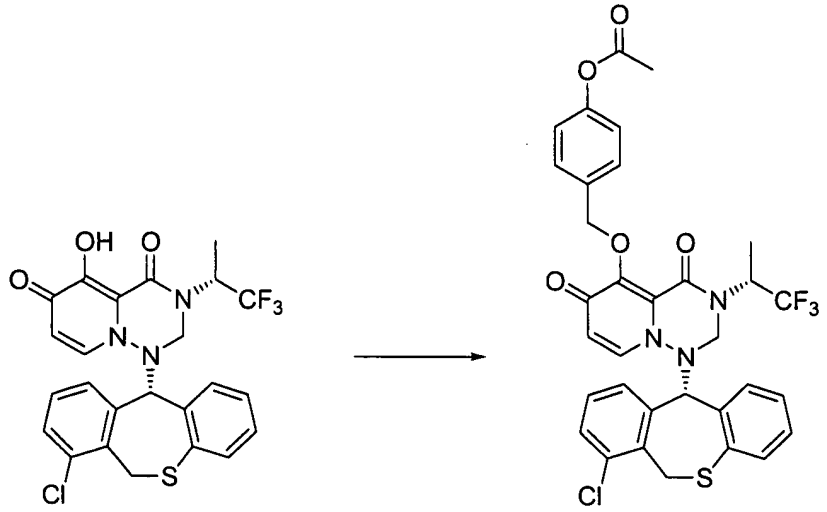


106-a　　199

將化合物 106-a(33mg, 0.076mmol)及三乙基胺(24mg, 0.235mmol)之 DMF(1ml)溶液冷卻至 1-3℃，一邊保持於同溫度一邊逐滴添加氯甲基甲基醚(12.6mg, 0.157mmol)。反應液於同溫度攪拌 30 分鐘後，添加水，以乙酸乙酯萃取 3 次。將萃取液水洗 3 次後，以硫酸鈉乾燥，餾除溶媒。獲得的固體以乙基-二異丙基醚洗淨，獲得 22mg 之實施例化合物 199。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:1.08(3H, d, J=7.2 Hz), 1.11(3H, d, J=7.2 Hz), 3.59(1H, d, J=13.2 Hz), 3.64(3H, s), 4.32(1H, d, J=12.9 Hz), 4.77-4.85(2H, m), 5.14(1H, s), 5.32(1H, d, J=6.0 Hz), 5.50(1H, d, J=6.0 Hz), 5.70(1H, d, J=13.2 Hz), 5.90(1H, d, J=6.9 Hz), 6.77-6.84(2H, m), 7.05-7.07(2H, m), 7.18-7.28(3H, m), 7.33-7.43(2H, m).

實施例 200

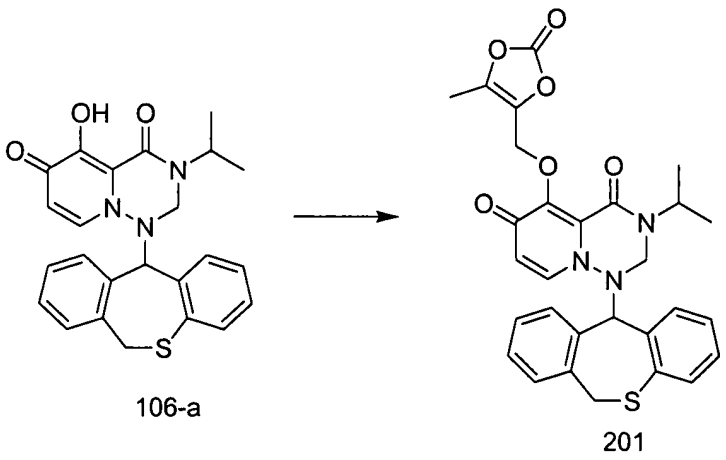


98-a　　200

4-(羥基甲基)苯基乙酸酯(53mg, 0.287mmol)及碘化鈉(72mg, 0.48mmol)之 DMF(1ml)溶液於室溫下攪拌 30 分鐘。於反應液中添加碳酸鉀(66mg, 0.48mmol)及化合物 98-a(50mg, 0.0958mmol)，再於同溫度攪拌 5 小時。反應液以乙酸乙酯(10ml)稀釋，添加水。分離有機層，水層以乙酸乙酯萃取 1 次。水洗 3 次萃取液，以硫酸鈉乾燥後，餾除溶媒。獲得的粗生成物交付矽膠管柱層析純化。首先以乙酸乙酯溶出，其次以乙酸乙酯-甲醇(7:3, v/v)溶出。濃縮目的之劃分，獲得呈固體之 34mg 之實施例化合物 200。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:1.16(3H, d, J=7.2 Hz), 2.28(3H, s), 4.29(1H, d, J=13.8 Hz), 4.38(1H, d, J=13.2 Hz), 4.81(1H, d, J=12.9 Hz), 5.08(1H, s), 5.45(1H, d, J=10.8 Hz), 5.52-5.61(2H, m), 5.87(1H, d, J=7.5 Hz), 6.57(1H, d, J=7.5 Hz), 6.73-6.79(1H, m), 7.04-7.20(7H, m), 7.51(1H, d, J=7.2 Hz), 7.57(2H, d, J=8.4 Hz).

實施例 201



106-a　　201

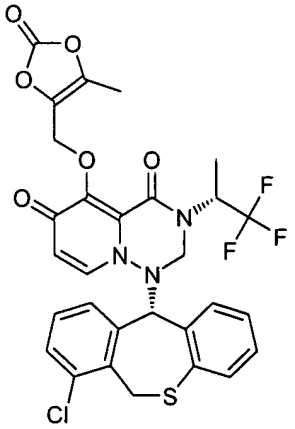
第一步驟

將依據實施例合成的 106-a(80.0mg, 0.185mmol)及 4-(氯甲基)-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮(41.1mg, 0.277mmol)溶解於 DMF(1ml)，添加碳酸鉀(93.0mg, 0.673mmol)並於 50℃攪拌 2 小時。於反應液中添加水，以乙酸乙酯萃取，有機層以水洗滌並以硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶媒而獲得的粗生成物交付矽膠管柱層析，經以氯仿-甲醇(95:5, v/v)溶出而純化。經添加二氯甲烷-二乙基醚使固化，獲得 60mg 之呈白色固體之實施例化合物 201。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 1.00(6H, s), 2.10(3H, s), 3.89(1H, d, J=13.1 Hz), 4.25(1H, d, J=12.7 Hz), 4.59(1H, m), 4.90-5.04(3H, m), 5.27(1H, s), 5.62(1H, d, J=13.3 Hz), 5.83(1H, d, J=4.9 Hz), 6.91-7.44(9H, m).

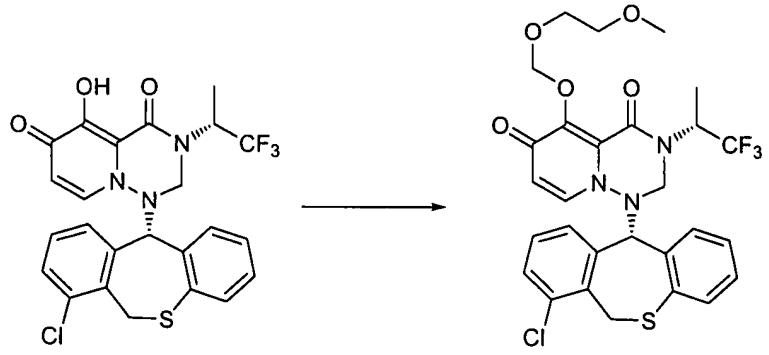
MS: m/z=546 $[M+H]^+$.

實施例 202



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:1.18(3H, d, J=7.2 Hz), 2.18(3H, s), 4.33(1H, d, J=13.8 Hz), 4.43(1H, d, J=13.2 Hz), 4.86(1H, d, J=13.5 Hz), 5.15(1H, d, J=13.5 Hz), 5.17(1H, s), 5.35(1H, d, J=13.8 Hz), 5.48-5.59(2H, m), 5.94(1H, d, J=13.8 Hz), 6.77(1H, d, J=7.5 Hz), 6.86-6.91(1H, m), 7.07-7.26(5H, m), 7.50-7.53(1H, m).

實施例 203



98-a　　203

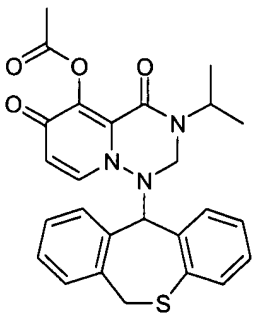
冰冷化合物 98-a(50mg, 0.10mmol)之 DMF(1.0mL)溶液，添加三乙基胺(0.040ml, 0.29mmol)及 1-(氯甲氧基)-2-甲氧基乙烷(24mg, 0.19mmol)，並於冰冷下攪拌 1 小時後，於室溫攪拌終夜。之後，於反應液中添加水及乙酸乙酯，分離乙酸乙酯層，水層以乙酸乙酯萃取。合

併的萃取液以水及鹽水洗淨後，添加硫化鈉並乾燥。餾除溶媒，獲得的油狀物交付矽膠管柱層析純化。首先以氯仿溶出，其次以氯仿-甲醇(97:3, v/v)溶出。濃縮目的之劃分，經使用二異丙基醚加以洗淨而獲得呈白色固體之 18mg 之實施例化合物 203。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.19(3H, d, 7.6 Hz), 3.36(3H, s), 3.51-3.55(2H, m), 3.93-4.00(2H, m), 4.32(1H, d, 14.2 Hz), 4.43(1H, d, J=13.3 Hz), 4.88(1H, d, J=12.8 Hz), 5.14(1H, s), 5.55-5.66(3H, m), 5.90(1H, d, J=7.8 Hz), 6.73-6.85(2H, m), 7.09-7.22(5H, m), 7.53(1H, d, J=8.9 Hz).

MS: m/z=610 $[M+H]^+$.

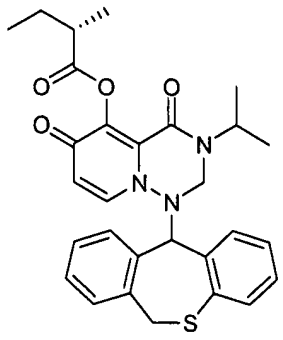
實施例 204



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.06(3H, d, J=7.1 Hz), 1.09(3H, d, J=7.1 Hz), 2.43(3H, s), 3.59(1H, d, J=13.5 Hz), 4.34(1H, d, J=13.2 Hz), 4.70-4.86(2H, m), 5.14(1H, s), 5.70(1H, d, J=13.5 Hz), 5.94(1H, d, J=7.7 Hz), 6.81-6.92(2H, m), 7.03-7.08(2H, m), 7.15-7.26(3H, m), 7.32-7.44(2H, m).

MS: m/z=476 $[M+H]^+$.

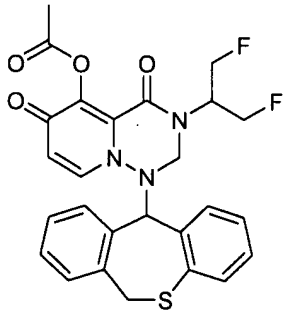
實施例 205



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.02-1.15(9H, m), 1.39(3H, d, J=6.9 Hz), 1.58-1.72(1H, m), 1.90-2.05(1H, m), 2.71-2.84(1H, m), 3.59(1H, d, J=13.2 Hz), 4.34(1H, d, J=12.9 Hz), 4.69-4.90(2H, m), 5.15(1H, s), 5.70(1H, d, J=12.9 Hz), 5.86-5.98(1H, m), 6.76-6.99(2H, m), 7.04-7.10(2H, m), 7.15-7.29(3H, m), 7.32-7.44(2H, m).

MS: m/z=518 $[M+H]^+$.

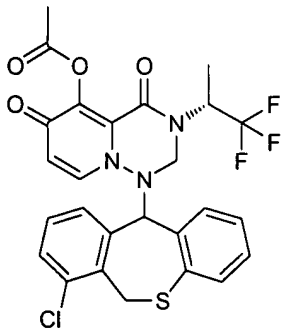
實施例 206



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.41(3H, s), 3.58(1H, d, J=13.5 Hz), 4.41-4.87(6H, m), 5.07(1H, d, J=13.2 Hz), 5.26(1H, s), 5.65(1H, d, J=13.5 Hz), 5.97(1H, d, J=7.7 Hz), 6.80-6.92(2H, m), 7.04-7.10(2H, m), 7.25-7.45(5H, m).

MS: m/z=512 $[M+H]^+$.

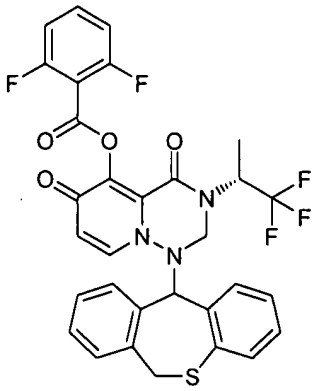
實施例 207



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.20(3H, d, J=7.3 Hz), 2.44(3H, s), 4.32(1H, d, J=13.9 Hz), 4.46(1H, d, J=13.3 Hz), 4.93(1H, d, J=13.3 Hz), 5.16(1H, s), 5.45-5.58(1H, m), 5.61(1H, d, J=13.9 Hz), 5.97(1H, d, J=7.9 Hz), 6.80-6.94(2H, m), 7.05-7.13(3H, m), 7.15-7.24(2H, m), 7.53(1H, d, J=7.8 Hz).

MS: m/z=564 $[M+H]^+$.

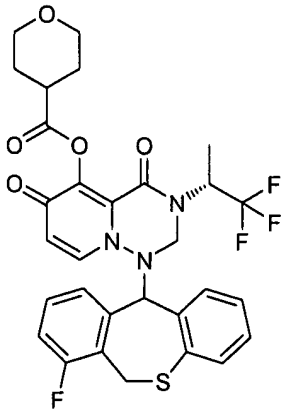
實施例 208



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.13(3H, d, J=7.3 Hz), 3.63(1H, d, J=13.4 Hz), 4.48(1H, d, J=13.1 Hz), 4.95(1H, d, J=13.0 Hz), 5.17(1H, s), 5.44-5.58(1H, m), 5.65(1H, d, J=13.0 Hz), 6.02(1H, d, J=7.9 Hz), 6.90-7.61(12H, m).

MS: m/z=628 $[M+H]^+$.

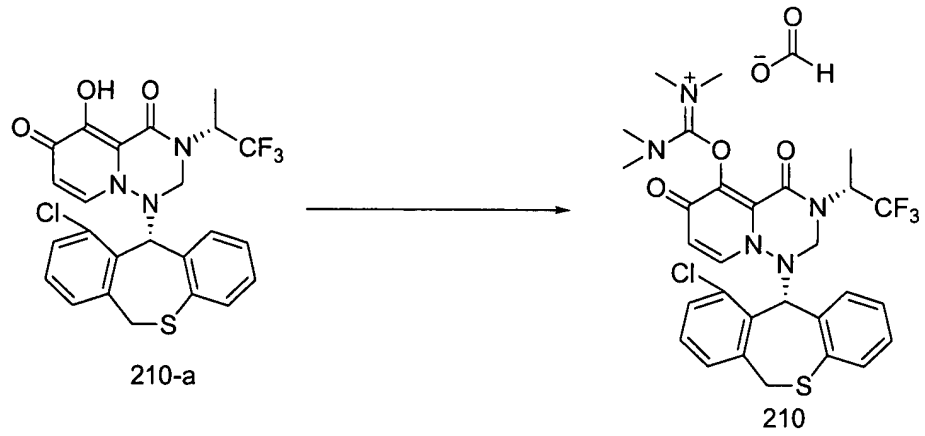
實施例 209



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.16(3H, d, J=7.4 Hz), 1.99-2.15(4H, m), 2.93-3.06(1H, m), 3.47-3.58(2H, m), 4.01-4.16(3H, m), 4.45(1H, d, J=13.2 Hz), 4.93(1H, d, J=13.5 Hz), 5.18(1H, s), 5.35(1H, d, J=14.0 Hz), 5.43-5.56(1H, m), 5.95(1H, d, J=7.7 Hz), 6.82-7.02(3H, m), 7.06-7.15(2H, m), 7.19-7.26(3H, m).

MS: m/z=618 $[M+H]^+$.

實施例 210



210-a

210

步驟

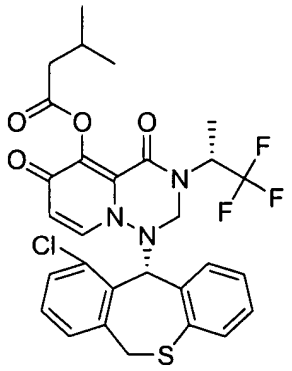
於化合物 210-a（101mg、0.193mmol）中添加二甲基甲醯胺（1mL）、HATU（50mg、0.148mmol）、N-甲基嗎福啉（0.041mL、0.370mmol），於室溫攪拌 6 小時。反

應溶液經分取型 LCMS（方法 14）純化而獲得實施例化合物 210（50mg、收率 51%）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 7.53(s, 1H), 7.47(s, 3H), 7.20(s, 2H), 6.99(s, 1H), 6.87(s, 1H), 6.17(s, 1H), 5.83(s, 1H), 5.61(d, J=13.0 Hz, 1H), 5.50(s, 1H), 5.24(d, J=13.0 Hz, 1H), 4.67(d, J=13.0 Hz, 1H), 4.04(d, J=11.0 Hz, 1H), 3.10(s, 6H), 3.05(s, 6H), 1.09(s, 3H).

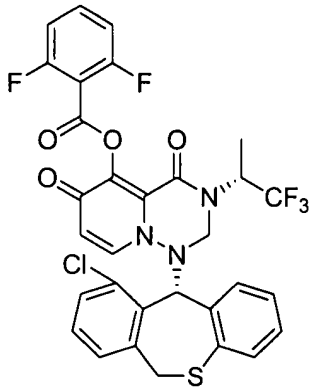
MS: m/z=620 $[M+H]^+$. RT=1.73 min.

實施例 211



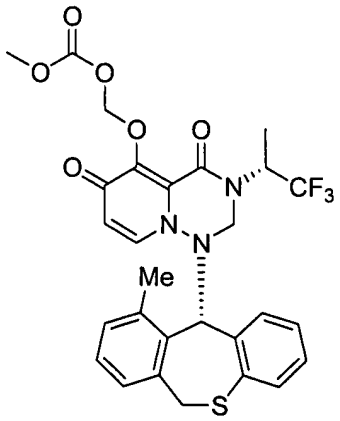
MS: m/z=645 $[M+H]^+$. RT=2.53 min.

實施例 212



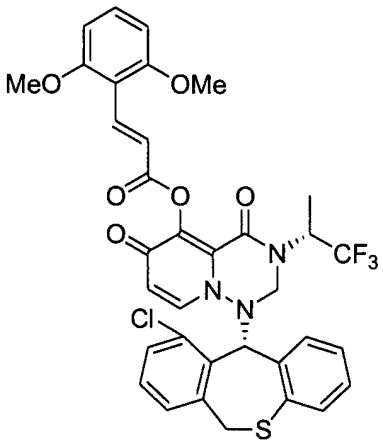
MS: m/z=662 $[M+H]^+$. RT=2.35 min.

實施例 213



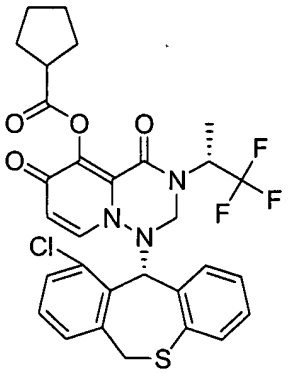
MS: m/z=590 $[M+H]^+$. RT=2.17 min.

實施例 214



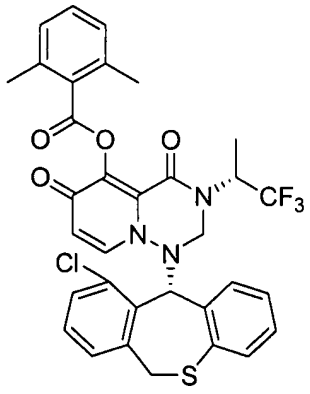
MS: m/z=712 $[M+H]^+$. RT=2.52 min.

實施例 215



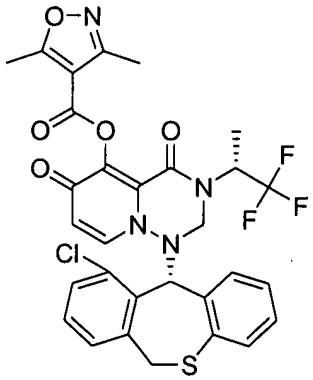
MS: m/z=618 $[M+H]^+$. RT=2.56 min.

實施例 216



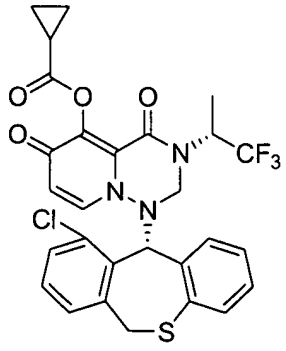
MS: m/z=654 $[M+H]^+$. RT=2.71 min.

實施例 217



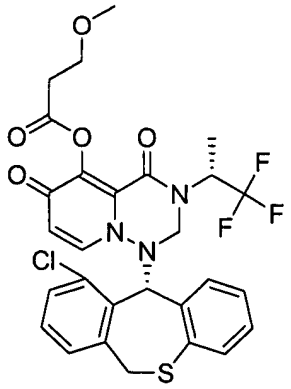
MS: m/z=645 $[M+H]^+$. RT=2.35 min.

實施例 218



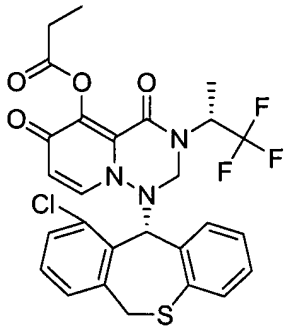
MS: m/z=590 $[M+H]^+$. RT=2.19 min.

實施例 219



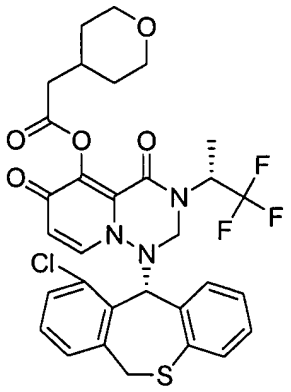
MS: m/z=608 $[M+H]^+$. RT=2.17 min.

實施例 220



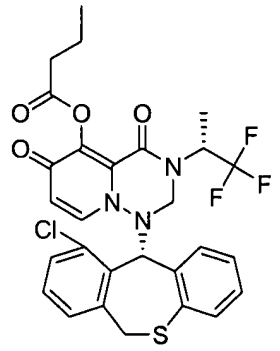
MS: m/z=578 $[M+H]^+$. RT=2.23 min.

實施例 221



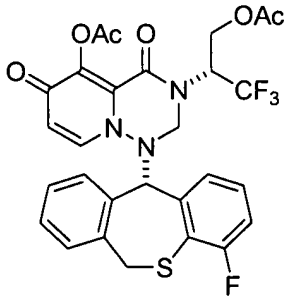
MS: m/z=648 $[M+H]^+$. RT=2.24 min.

實施例 222



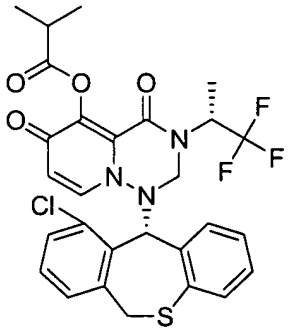
MS: m/z=592 $[M+H]^+$. RT=2.38 min.

實施例 223



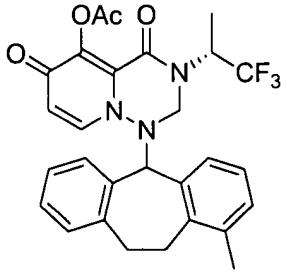
MS: m/z=606 $[M+H]^+$. RT=2.10 min.

實施例 224



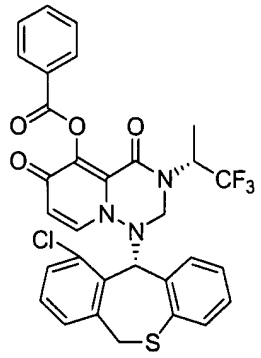
MS: m/z=592 $[M+H]^+$. RT=2.38 min.

實施例 225



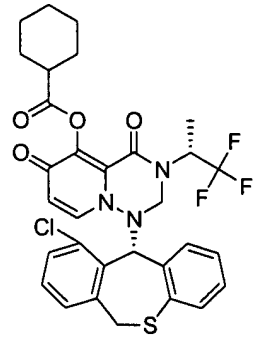
MS: m/z=526 $[M+H]^+$. RT=2.27 min.

實施例 226



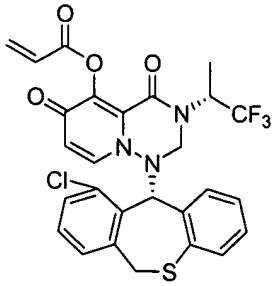
MS: m/z=626 $[M+H]^+$. RT=2.38 min.

實施例 227



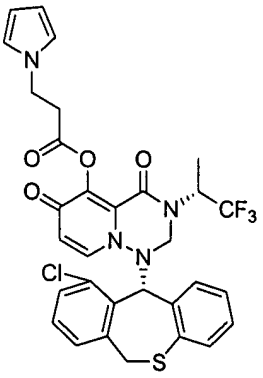
MS: m/z=632 $[M+H]^+$. RT=2.69 min.

實施例 228



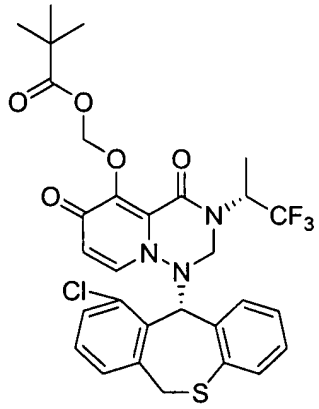
MS: m/z=576.11 $[M+H]^+$.

實施例 229



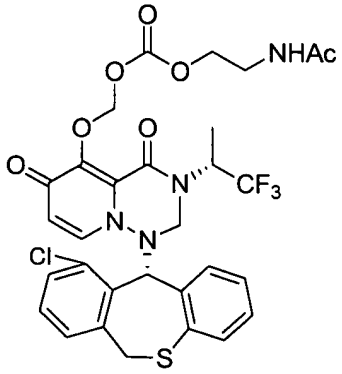
MS: m/z=643.88 [M+H] $^{+}$.

實施例 230



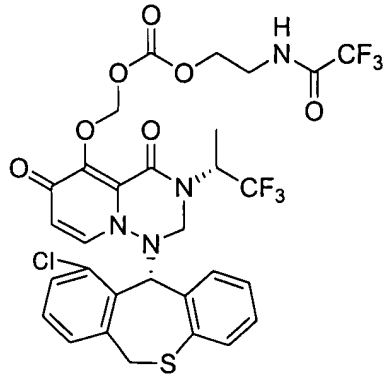
MS: m/z=636.88 [M+H] $^{+}$.

實施例 231



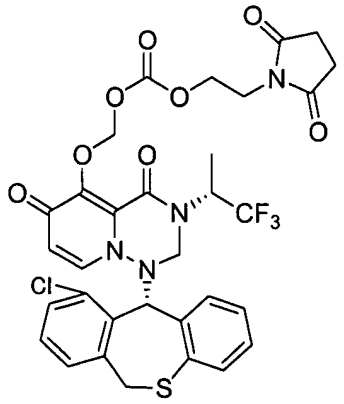
MS: m/z=681.26 [M+H] $^{+}$.

實施例 232



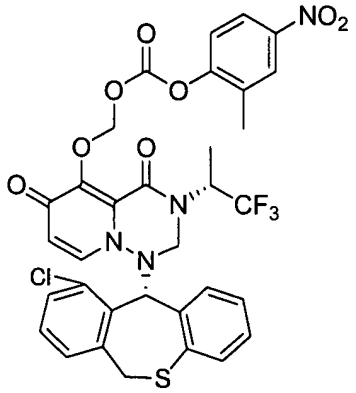
MS: m/z=735.19 [M+H] $^{+}$.

實施例 233



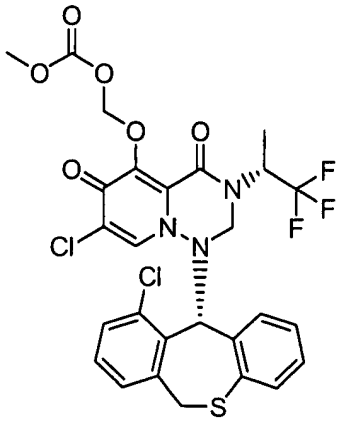
MS: m/z=721.22 $[M+H]^+$.

實施例 234



MS: m/z=731.19 $[M+H]^+$.

實施例 235

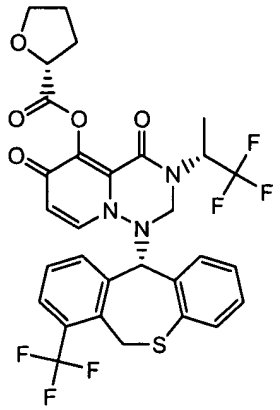


^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.09(d, J=7.2Hz, 3H), 3.65(d, J=13.8Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 4.39(d, J=13.2Hz, 1H), 4.87(d, J=13.2Hz, 1H), 5.52(m, 1H), 5.63(d, J=13.8Hz,

1H), 5.88(d, J=6.6Hz, 1H), 5.94(s, 1H), 6.00(d, J=6.6Hz, 1H), 6.88-6.98(m, 2H), 7.14-7.19(m, 2H), 7.27-7.38(m, 3H), 7.52(s, 1H).

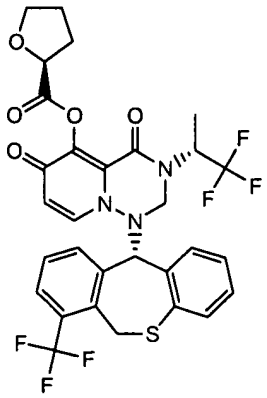
MS: m/z=644.2 $[M+H]^+$.

實施例 236



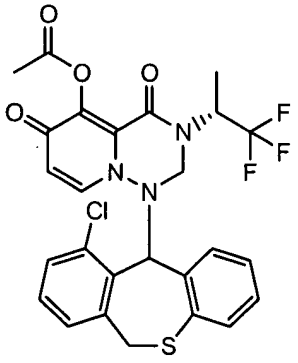
MS: m/z=654 $[M+H]^+$.

實施例 237



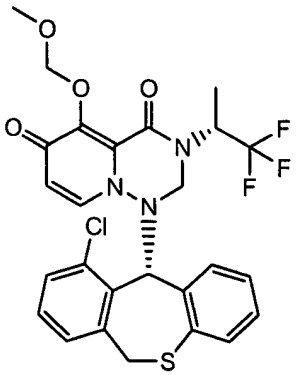
MS: m/z=654 $[M+H]^+$.

實施例 238



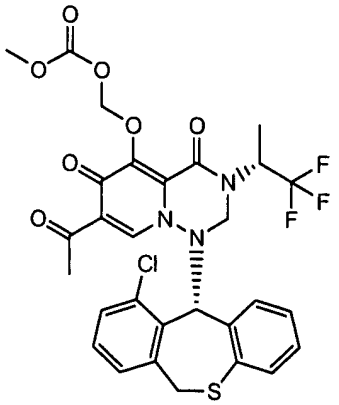
MS: m/z=564.15 $[M+H]^+$.

實施例 239



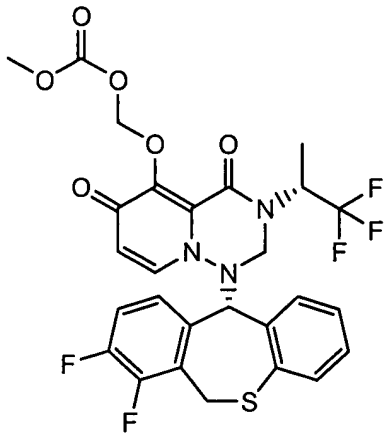
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.09(d, J=7.1 Hz, 3H), 3.55(s, 3H), 3.63(d, J=13.5 Hz, 1H), 4.40(d, J=13.2 Hz, 1H), 4.87(d, J=13.2 Hz, 1H), 5.26(d, J=6.0 Hz, 1H), 5.51-5.70(m, 3H), 5.89-5.95(m, 2H), 6.84-6.89(m, 2H), 7.07-7.20(m, 3H), 7.26-7.37(m, 3H).

實施例 240



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.10(d, J=7.1 Hz, 3H), 2.48(s, 3H), 3.63(d, J=13.5 Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 4.41(d, J=13.2 Hz, 1H), 4.87(d, J=13.2 Hz, 1H), 5.47-5.58(m, 1H), 5.68(d, J=13.5 Hz, 1H), 5.87(d, J=6.6 Hz, 1H), 5.93(s, 1H), 6.01(d, J=6.6 Hz, 1H), 6.84-6.91(m, 1H), 6.95(d, J=7.4 Hz, 1H), 7.05-7.15(m, 2H), 7.25-7.38(m, 3H), 7.93(s, 1H).

實施例 241



^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.21(d, J=7.1 Hz, 3H), 3.83(s, 3H), 4.11(d, J=13.7 Hz, 1H), 4.42(d, J=13.2 Hz, 1H), 4.91(d, J=13.2 Hz, 1H), 5.13(s, 1H), 5.40(dd, J=13.7, 2.6 Hz, 1H), 5.49-5.59(m, 1H), 5.87(d, J=6.6 Hz, 1H), 5.93-5.96(m, 2H), 6.79(d, J=7.4 Hz, 1H), 6.84-6.91(m, 1H), 6.97(dd, J=8.7, 4.3 Hz, 1H), 7.04-7.15(m, 3H), 7.26(d, J=4.7 Hz, 1H).

參考例及實施例化合物之 LCMS 測定條件如下。

1）未特別記載之情形之條件；

管柱：ACQUITY UPLC（R）BEH C18（1.7μm i.d.2.1x50mm）（Waters）

流速：0.8mL/分鐘

UV 檢測波長：254nm

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

梯度：3.5 分鐘進行 10%-100%溶媒[B]之線性梯度，0.5 分鐘維持 100%溶媒[B]。

2）方法 6；

管柱：Gemini-NX（5μm、i.d.4.6x50mm）（Phenomenex）

流速：3mL/分鐘

UV 檢測波長：254nm

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

梯度：3.5 分鐘進行 5%-100%溶媒[B]之線性梯度，0.5 分鐘維持 100%溶媒[B]。

3）方法 14；

管柱：：Gemini-NX（C18，5μm AXIA Packed，i.d.21.2 x 50mm）（Phenomenex）

流速：25mL/分鐘

UV 檢測波長：254nm

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

梯度：

窄梯度（Narrow Gradient）（6min）：4 分鐘進行 X%-Y%溶媒[B]之線性梯度，1 分鐘維持 100%溶媒[B]。

中間體化合物 i-7：X＝35，Y＝55

中間體化合物 i-10：X＝30，Y＝50

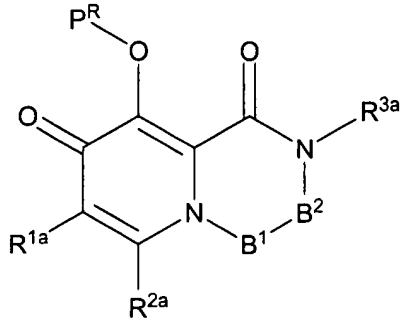
中間體化合物 i-14：X＝30，Y＝50

實施例 210：X＝20，Y＝40

標準梯度（7min）：5 分鐘進行 10%-100%溶媒[B]之線性梯度，1 分鐘維持 100%溶媒[B]。

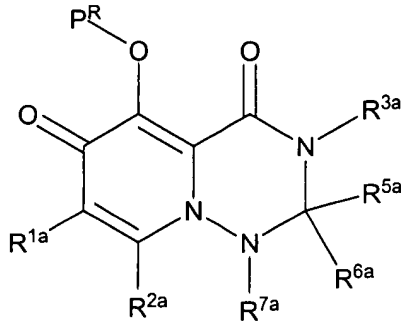
再者，以下所示的取代基之組合亦可與上述參考例及實施例記載之方法同樣地合成本發明之較佳實施態樣。

關於以下之式（I）：

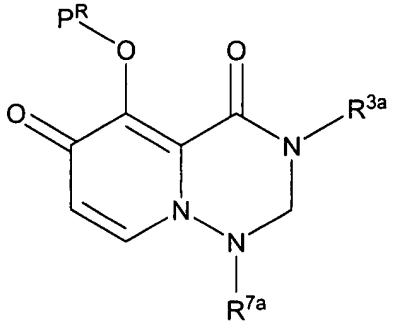


（I）

以下之式（I-A）及（I-B）之 R^{3a} 以及 R^{7a} 之組合：



（I-A）



（I-B）

（式中，P^R 與項目 1 同意義）

係各別選自以下之表 15~20 的化合物。

（R^{3a}，R^{7a}）之組合＝

(R3-1, R7-1)、(R3-1, R7-2)、(R3-1, R7-3)、(R3-1, R7-4)、(R3-1, R7-5)、(R3-1, R7-6)、(R3-1, R7-7)、(R3-1, R7-8)、(R3-1, R7-9)、(R3-1, R7-10)、(R3-1, R7-11)、(R3-1, R7-12)、(R3-1, R7-13)、(R3-1, R7-14)、(R3-1, R7-15)、(R3-1, R7-16)、(R3-1, R7-17)、(R3-1, R7-18)、(R3-1, R7-19)、(R3-1, R7-20)、(R3-1, R7-21)、(R3-1, R7-22)、(R3-1, R7-23)、(R3-1, R7-24)、(R3-1, R7-25)、(R3-1, R7-26)、(R3-1, R7-27)、(R3-1, R7-28)、(R3-1, R7-29)、

(R3-1, R7-30)、(R3-1, R7-31)、(R3-1, R7-32)、(R3-1, R7-33)、(R3-1, R7-34)、(R3-1, R7-35)、(R3-1, R7-36)、(R3-1, R7-37)、(R3-1, R7-38)、(R3-1, R7-39)、(R3-1, R7-40)、(R3-1, R7-41)、(R3-1, R7-42)、(R3-1, R7-43)、(R3-1, R7-44)、(R3-1, R7-45)、(R3-1, R7-46)、(R3-1, R7-47)、(R3-1, R7-48)、(R3-1, R7-49)、(R3-1, R7-50)、(R3-1, R7-51)、(R3-1, R7-52)、(R3-1, R7-53)、(R3-1, R7-54)、(R3-1, R7-55)、(R3-1, R7-56)、(R3-1, R7-57)、(R3-1, R7-58)、(R3-1, R7-59)、(R3-1, R7-60)、(R3-1, R7-61)、(R3-1, R7-62)、(R3-1, R7-63)、(R3-1, R7-64)、(R3-1, R7-65)、(R3-1, R7-66)、(R3-1, R7-67)、(R3-1, R7-68)、(R3-1, R7-69)、(R3-1, R7-70)、(R3-1, R7-71)、(R3-1, R7-72)、(R3-1, R7-73)、(R3-1, R7-74)、(R3-1, R7-75)、(R3-1, R7-76)、(R3-1, R7-77)、

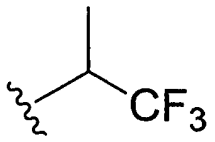
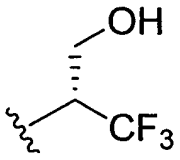
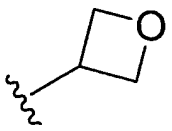
(R3-2, R7-1)、(R3-2, R7-2)、(R3-2, R7-3)、(R3-2, R7-4)、(R3-2, R7-5)、(R3-2, R7-6)、(R3-2, R7-7)、(R3-2, R7-8)、(R3-2, R7-9)、(R3-2, R7-10)、(R3-2, R7-11)、(R3-2, R7-12)、(R3-2, R7-13)、(R3-2, R7-14)、(R3-2, R7-15)、(R3-2, R7-16)、(R3-2, R7-17)、(R3-2, R7-18)、(R3-2, R7-19)、(R3-2, R7-20)、(R3-2, R7-21)、(R3-2, R7-22)、(R3-2, R7-23)、(R3-2, R7-24)、(R3-2, R7-25)、(R3-2, R7-26)、(R3-2, R7-27)、(R3-2, R7-28)、(R3-2, R7-29)、(R3-2, R7-30)、(R3-2, R7-31)、(R3-2, R7-32)、(R3-2, R7-33)、(R3-2, R7-34)、(R3-2, R7-35)、(R3-2, R7-36)、(R3-2, R7-37)、(R3-2, R7-38)、(R3-2, R7-39)、(R3-2,

R7-40)、(R3-2, R7-41)、(R3-2, R7-42)、(R3-2, R7-43)、(R3-2, R7-44)、(R3-2, R7-45)、(R3-2, R7-46)、(R3-2, R7-47)、(R3-2, R7-48)、(R3-2, R7-49)、(R3-2, R7-50)、(R3-2, R7-51)、(R3-2, R7-52)、(R3-2, R7-53)、(R3-2, R7-54)、(R3-2, R7-55)、(R3-2, R7-56)、(R3-2, R7-57)、(R3-2, R7-58)、(R3-2, R7-59)、(R3-2, R7-60)、(R3-2, R7-61)、(R3-2, R7-62)、(R3-2, R7-63)、(R3-2, R7-64)、(R3-2, R7-65)、(R3-2, R7-66)、(R3-2, R7-67)、(R3-2, R7-68)、(R3-2, R7-69)、(R3-2, R7-70)、(R3-2, R7-71)、(R3-2, R7-72)、(R3-2, R7-73)、(R3-2, R7-74)、(R3-2, R7-75)、(R3-2, R7-76)、(R3-2, R7-77)、

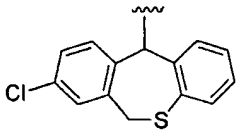
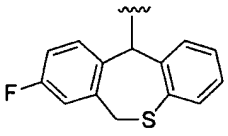
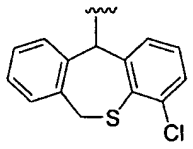
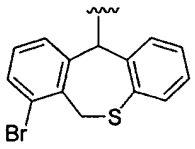
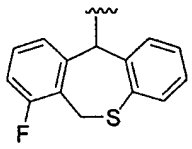
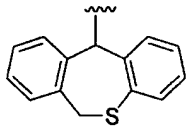
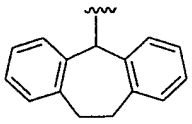
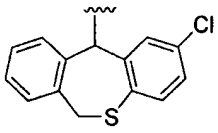
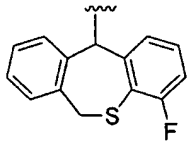
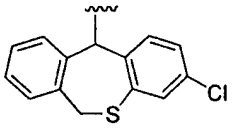
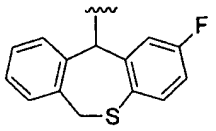
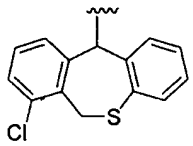
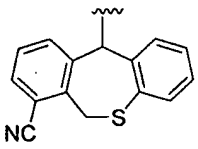
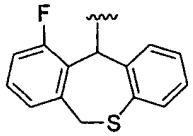
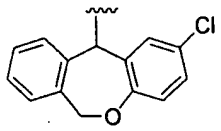
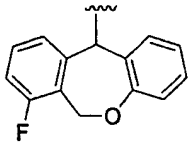
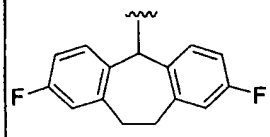
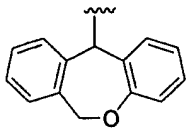
(R3-3, R7-1)、(R3-3, R7-2)、(R3-3, R7-3)、(R3-3, R7-4)、(R3-3, R7-5)、(R3-3, R7-6)、(R3-3, R7-7)、(R3-3, R7-8)、(R3-3, R7-9)、(R3-3, R7-10)、(R3-3, R7-11)、(R3-3, R7-12)、(R3-3, R7-13)、(R3-3, R7-14)、(R3-3, R7-15)、(R3-3, R7-16)、(R3-3, R7-17)、(R3-3, R7-18)、(R3-3, R7-19)、(R3-3, R7-20)、(R3-3, R7-21)、(R3-3, R7-22)、(R3-3, R7-23)、(R3-3, R7-24)、(R3-3, R7-25)、(R3-3, R7-26)、(R3-3, R7-27)、(R3-3, R7-28)、(R3-3, R7-29)、(R3-3, R7-30)、(R3-3, R7-31)、(R3-3, R7-32)、(R3-3, R7-33)、(R3-3, R7-34)、(R3-3, R7-35)、(R3-3, R7-36)、(R3-3, R7-37)、(R3-3, R7-38)、(R3-3, R7-39)、(R3-3, R7-40)、(R3-3, R7-41)、(R3-3, R7-42)、(R3-3, R7-43)、(R3-3, R7-44)、(R3-3, R7-45)、(R3-3, R7-46)、(R3-3, R7-47)、(R3-3, R7-48)、(R3-3, R7-49)、(R3-3, R7-50)、

(R3-3, R7-51)、(R3-3, R7-52)、(R3-3, R7-53)、(R3-3, R7-54)、(R3-3, R7-55)、(R3-3, R7-56)、(R3-3, R7-57)、(R3-3, R7-58)、(R3-3, R7-59)、(R3-3, R7-60)、(R3-3, R7-61)、(R3-3, R7-62)、(R3-3, R7-63)、(R3-3, R7-64)、(R3-3, R7-65)、(R3-3, R7-66)、(R3-3, R7-67)、(R3-3, R7-68)、(R3-3, R7-69)、(R3-3, R7-70)、(R3-3, R7-71)、(R3-3, R7-72)、(R3-3, R7-73)、(R3-3, R7-74)、(R3-3, R7-75)、(R3-3, R7-76)、(R3-3, R7-77)。

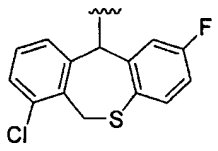
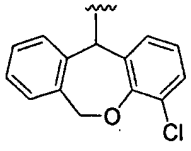
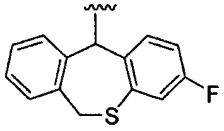
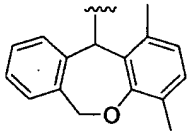
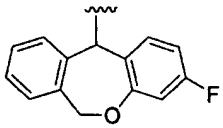
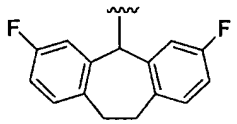
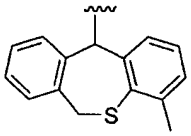
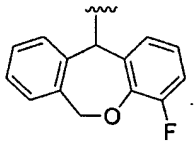
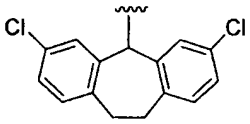
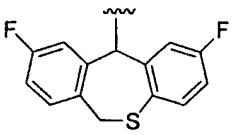
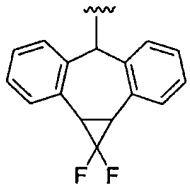
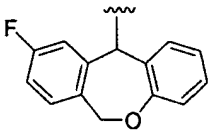
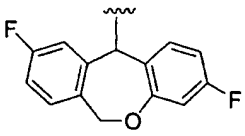
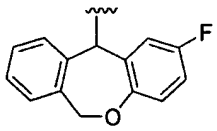
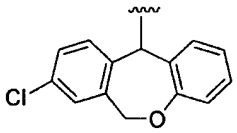
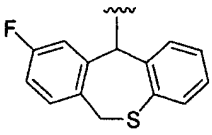
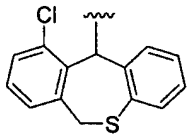
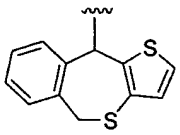
[表 15]

	R^{3a}
R3-1	
R3-2	
R3-3	

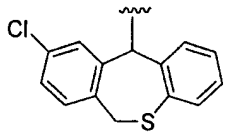
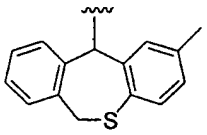
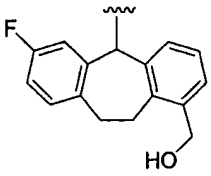
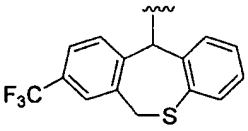
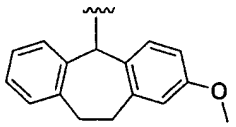
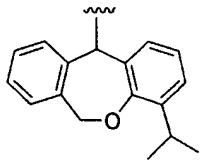
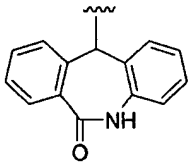
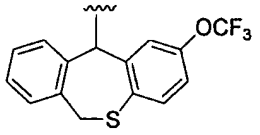
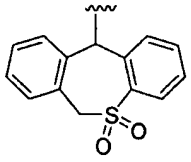
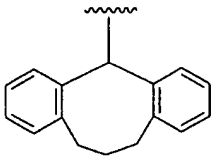
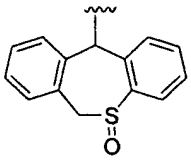
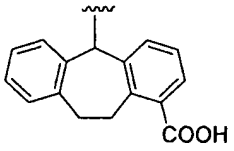
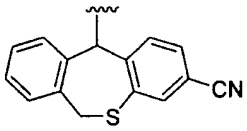
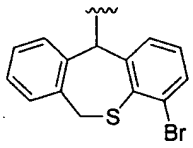
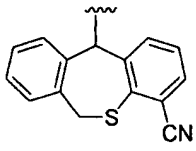
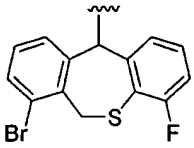
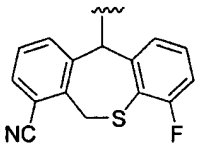
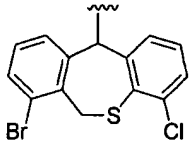
[表 16]

	R^{7a}		R^{7a}		R^{7a}
R7-1		R7-7		R7-13	
R7-2		R7-8		R7-14	
R7-3		R7-9		R7-15	
R7-4		R7-10		R7-16	
R7-5		R7-11		R7-17	
R7-6		R7-12		R7-18	

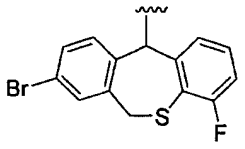
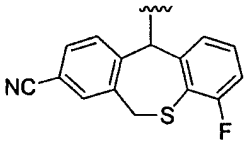
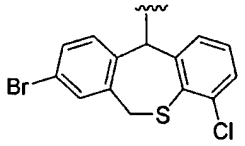
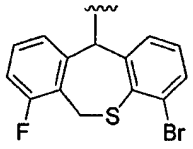
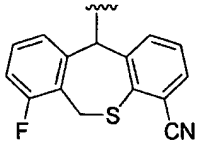
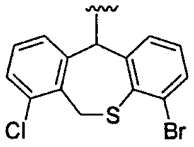
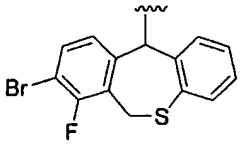
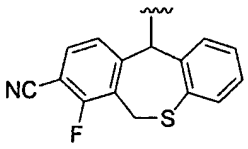
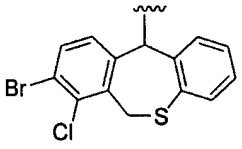
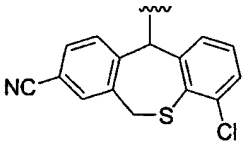
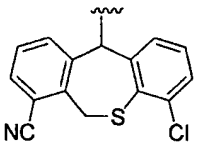
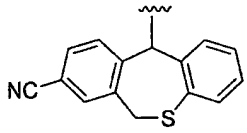
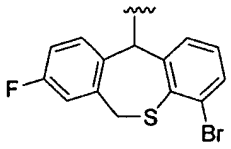
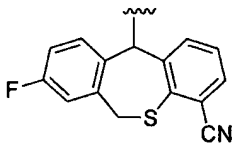
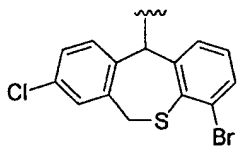
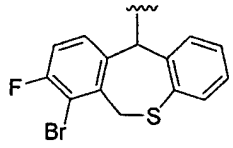
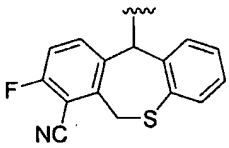
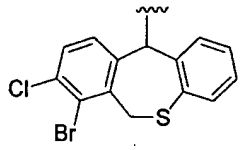
[表 17]

	R^{7a}		R^{7a}		R^{7a}
R7-19		R7-25		R7-31	
R7-20		R7-26		R7-32	
R7-21		R7-27		R7-33	
R7-22		R7-28		R7-34	
R7-23		R7-29		R7-35	
R7-24		R7-30		R7-36	

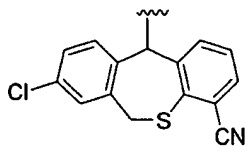
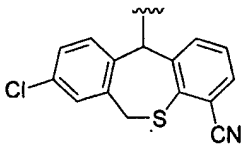
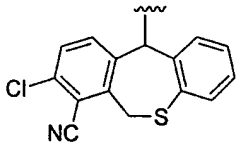
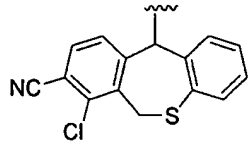
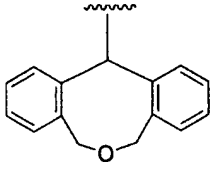
[表 18]

	R^{7a}		R^{7a}		R^{7a}
R7-37		R7-43		R7-49	
R7-38		R7-44		R7-50	
R7-39		R7-45		R7-51	
R7-40		R7-46		R7-52	
R7-41		R7-47		R7-53	
R7-42		R7-48		R7-54	

[表 19]

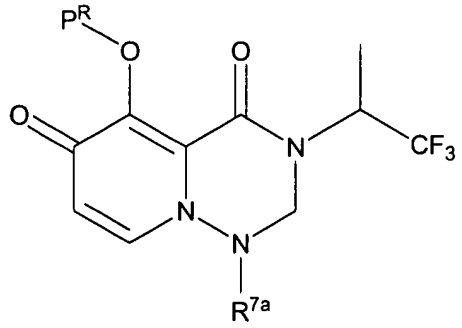
	R^{7a}		R^{7a}		R^{7a}
R7-55		R7-61		R7-67	
R7-56		R7-62		R7-68	
R7-57		R7-63		R7-69	
R7-58		R7-64		R7-70	
R7-59		R7-65		R7-71	
R7-60		R7-66		R7-72	

[表 20]

	R^{7a}		R^{7a}		R^{7a}
R7-73		R7-75		R7-77	
R7-74		R7-76			

又，以下所示取代基之組合亦可與上述參考例及實施例記載之方法同樣地合成，為本發明之較佳實施態樣。

以下之式（I-C）之 P^R 以及 R^{7a} 之組合：



(I-C)

各別為選自以下之表 21 以及上述之表 15~20 的化合物。

（P^R，R^{7a}）之組合＝

(PR-1, R7-1)、(PR-1, R7-2)、(PR-1, R7-3)、(PR-1, R7-4)、(PR-1, R7-5)、(PR-1, R7-6)、(PR-1, R7-7)、(PR-1, R7-8)、(PR-1, R7-9)、(PR-1, R7-10)、(PR-1, R7-11)、(PR-1, R7-12)、(PR-1, R7-13)、(PR-1, R7-14)、(PR-1, R7-15)、(PR-1, R7-16)、(PR-1, R7-17)、(PR-1, R7-18)、(PR-1, R7-19)、(PR-1, R7-20)、(PR-1, R7-21)、(PR-1, R7-22)、(PR-1, R7-23)、(PR-1, R7-24)、(PR-1, R7-25)、(PR-1,

R7-26)、(PR-1, R7-27)、(PR-1, R7-28)、(PR-1, R7-29)、(PR-1, R7-30)、(PR-1, R7-31)、(PR-1, R7-32)、(PR-1, R7-33)、(PR-1, R7-34)、(PR-1, R7-35)、(PR-1, R7-36)、(PR-1, R7-37)、(PR-1, R7-38)、(PR-1, R7-39)、(PR-1, R7-40)、(PR-1, R7-41)、(PR-1, R7-42)、(PR-1, R7-43)、(PR-1, R7-44)、(PR-1, R7-45)、(PR-1, R7-46)、(PR-1, R7-47)、(PR-1, R7-48)、(PR-1, R7-49)、(PR-1, R7-50)、(PR-1, R7-51)、(PR-1, R7-52)、(PR-1, R7-53)、(PR-1, R7-54)、(PR-1, R7-55)、(PR-1, R7-56)、(PR-1, R7-57)、(PR-1, R7-58)、(PR-1, R7-59)、(PR-1, R7-60)、(PR-1, R7-61)、(PR-1, R7-62)、(PR-1, R7-63)、(PR-1, R7-64)、(PR-1, R7-65)、(PR-1, R7-66)、(PR-1, R7-67)、(PR-1, R7-68)、(PR-1, R7-69)、(PR-1, R7-70)、(PR-1, R7-71)、(PR-1, R7-72)、(PR-1, R7-73)、(PR-1, R7-74)、(PR-1, R7-75)、(PR-1, R7-76)、(PR-1, R7-77)、

(PR-2, R7-1)、(PR-2, R7-2)、(PR-2, R7-3)、(PR-2, R7-4)、(PR-2, R7-5)、(PR-2, R7-6)、(PR-2, R7-7)、(PR-2, R7-8)、(PR-2, R7-9)、(PR-2, R7-10)、(PR-2, R7-11)、(PR-2, R7-12)、(PR-2, R7-13)、(PR-2, R7-14)、(PR-2, R7-15)、(PR-2, R7-16)、(PR-2, R7-17)、(PR-2, R7-18)、(PR-2, R7-19)、(PR-2, R7-20)、(PR-2, R7-21)、(PR-2, R7-22)、(PR-2, R7-23)、(PR-2, R7-24)、(PR-2, R7-25)、(PR-2, R7-26)、(PR-2, R7-27)、(PR-2, R7-28)、(PR-2, R7-29)、(PR-2, R7-30)、(PR-2, R7-31)、(PR-2, R7-32)、(PR-2, R7-33)、(PR-2, R7-34)、(PR-2, R7-35)、(PR-2, R7-36)、

(PR-2, R7-37)、(PR-2, R7-38)、(PR-2, R7-39)、(PR-2, R7-40)、(PR-2, R7-41)、(PR-2, R7-42)、(PR-2, R7-43)、(PR-2, R7-44)、(PR-2, R7-45)、(PR-2, R7-46)、(PR-2, R7-47)、(PR-2, R7-48)、(PR-2, R7-49)、(PR-2, R7-50)、(PR-2, R7-51)、(PR-2, R7-52)、(PR-2, R7-53)、(PR-2, R7-54)、(PR-2, R7-55)、(PR-2, R7-56)、(PR-2, R7-57)、(PR-2, R7-58)、(PR-2, R7-59)、(PR-2, R7-60)、(PR-2, R7-61)、(PR-2, R7-62)、(PR-2, R7-63)、(PR-2, R7-64)、(PR-2, R7-65)、(PR-2, R7-66)、(PR-2, R7-67)、(PR-2, R7-68)、(PR-2, R7-69)、(PR-2, R7-70)、(PR-2, R7-71)、(PR-2, R7-72)、(PR-2, R7-73)、(PR-2, R7-74)、(PR-2, R7-75)、(PR-2, R7-76)、(PR-2, R7-77)、

(PR-3, R7-1)、(PR-3, R7-2)、(PR-3, R7-3)、(PR-3, R7-4)、(PR-3, R7-5)、(PR-3, R7-6)、(PR-3, R7-7)、(PR-3, R7-8)、(PR-3, R7-9)、(PR-3, R7-10)、(PR-3, R7-11)、(PR-3, R7-12)、(PR-3, R7-13)、(PR-3, R7-14)、(PR-3, R7-15)、(PR-3, R7-16)、(PR-3, R7-17)、(PR-3, R7-18)、(PR-3, R7-19)、(PR-3, R7-20)、(PR-3, R7-21)、(PR-3, R7-22)、(PR-3, R7-23)、(PR-3, R7-24)、(PR-3, R7-25)、(PR-3, R7-26)、(PR-3, R7-27)、(PR-3, R7-28)、(PR-3, R7-29)、(PR-3, R7-30)、(PR-3, R7-31)、(PR-3, R7-32)、(PR-3, R7-33)、(PR-3, R7-34)、(PR-3, R7-35)、(PR-3, R7-36)、(PR-3, R7-37)、(PR-3, R7-38)、(PR-3, R7-39)、(PR-3, R7-40)、(PR-3, R7-41)、(PR-3, R7-42)、(PR-3, R7-43)、(PR-3, R7-44)、(PR-3, R7-45)、(PR-3, R7-46)、(PR-3,

R7-47)、(PR-3, R7-48)、(PR-3, R7-49)、(PR-3, R7-50)、(PR-3, R7-51)、(PR-3, R7-52)、(PR-3, R7-53)、(PR-3, R7-54)、(PR-3, R7-55)、(PR-3, R7-56)、(PR-3, R7-57)、(PR-3, R7-58)、(PR-3, R7-59)、(PR-3, R7-60)、(PR-3, R7-61)、(PR-3, R7-62)、(PR-3, R7-63)、(PR-3, R7-64)、(PR-3, R7-65)、(PR-3, R7-66)、(PR-3, R7-67)、(PR-3, R7-68)、(PR-3, R7-69)、(PR-3, R7-70)、(PR-3, R7-71)、(PR-3, R7-72)、(PR-3, R7-73)、(PR-3, R7-74)、(PR-3, R7-75)、(PR-3, R7-76)、(PR-3, R7-77)、

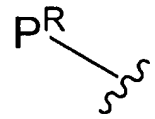
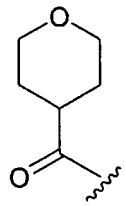
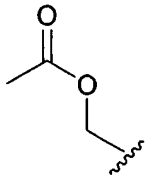
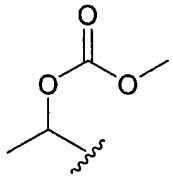
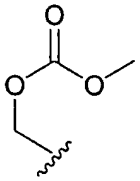
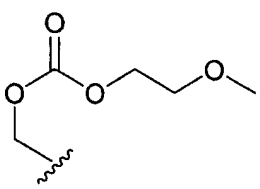
(PR-4, R7-1)、(PR-4, R7-2)、(PR-4, R7-3)、(PR-4, R7-4)、(PR-4, R7-5)、(PR-4, R7-6)、(PR-4, R7-7)、(PR-4, R7-8)、(PR-4, R7-9)、(PR-4, R7-10)、(PR-4, R7-11)、(PR-4, R7-12)、(PR-4, R7-13)、(PR-4, R7-14)、(PR-4, R7-15)、(PR-4, R7-16)、(PR-4, R7-17)、(PR-4, R7-18)、(PR-4, R7-19)、(PR-4, R7-20)、(PR-4, R7-21)、(PR-4, R7-22)、(PR-4, R7-23)、(PR-4, R7-24)、(PR-4, R7-25)、(PR-4, R7-26)、(PR-4, R7-27)、(PR-4, R7-28)、(PR-4, R7-29)、(PR-4, R7-30)、(PR-4, R7-31)、(PR-4, R7-32)、(PR-4, R7-33)、(PR-4, R7-34)、(PR-4, R7-35)、(PR-4, R7-36)、(PR-4, R7-37)、(PR-4, R7-38)、(PR-4, R7-39)、(PR-4, R7-40)、(PR-4, R7-41)、(PR-4, R7-42)、(PR-4, R7-43)、(PR-4, R7-44)、(PR-4, R7-45)、(PR-4, R7-46)、(PR-4, R7-47)、(PR-4, R7-48)、(PR-4, R7-49)、(PR-4, R7-50)、(PR-4, R7-51)、(PR-4, R7-52)、(PR-4, R7-53)、(PR-4, R7-54)、(PR-4, R7-55)、(PR-4, R7-56)、(PR-4, R7-57)、

(PR-4, R7-58)、(PR-4, R7-59)、(PR-4, R7-60)、(PR-4, R7-61)、(PR-4, R7-62)、(PR-4, R7-63)、(PR-4, R7-64)、(PR-4, R7-65)、(PR-4, R7-66)、(PR-4, R7-67)、(PR-4, R7-68)、(PR-4, R7-69)、(PR-4, R7-70)、(PR-4, R7-71)、(PR-4, R7-72)、(PR-4, R7-73)、(PR-4, R7-74)、(PR-4, R7-75)、(PR-4, R7-76)、(PR-4, R7-77)、

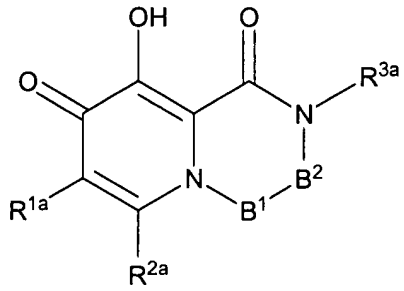
(PR-5, R7-1)、(PR-5, R7-2)、(PR-5, R7-3)、(PR-5, R7-4)、(PR-5, R7-5)、(PR-5, R7-6)、(PR-5, R7-7)、(PR-5, R7-8)、(PR-5, R7-9)、(PR-5, R7-10)、(PR-5, R7-11)、(PR-5, R7-12)、(PR-5, R7-13)、(PR-5, R7-14)、(PR-5, R7-15)、(PR-5, R7-16)、(PR-5, R7-17)、(PR-5, R7-18)、(PR-5, R7-19)、(PR-5, R7-20)、(PR-5, R7-21)、(PR-5, R7-22)、(PR-5, R7-23)、(PR-5, R7-24)、(PR-5, R7-25)、(PR-5, R7-26)、(PR-5, R7-27)、(PR-5, R7-28)、(PR-5, R7-29)、(PR-5, R7-30)、(PR-5, R7-31)、(PR-5, R7-32)、(PR-5, R7-33)、(PR-5, R7-34)、(PR-5, R7-35)、(PR-5, R7-36)、(PR-5, R7-37)、(PR-5, R7-38)、(PR-5, R7-39)、(PR-5, R7-40)、(PR-5, R7-41)、(PR-5, R7-42)、(PR-5, R7-43)、(PR-5, R7-44)、(PR-5, R7-45)、(PR-5, R7-46)、(PR-5, R7-47)、(PR-5, R7-48)、(PR-5, R7-49)、(PR-5, R7-50)、(PR-5, R7-51)、(PR-5, R7-52)、(PR-5, R7-53)、(PR-5, R7-54)、(PR-5, R7-55)、(PR-5, R7-56)、(PR-5, R7-57)、(PR-5, R7-58)、(PR-5, R7-59)、(PR-5, R7-60)、(PR-5, R7-61)、(PR-5, R7-62)、(PR-5, R7-63)、(PR-5, R7-64)、

(PR-5, R7-65)、(PR-5, R7-66)、(PR-5, R7-67)、(PR-5, R7-68)、(PR-5, R7-69)、(PR-5, R7-70)、(PR-5, R7-71)、(PR-5, R7-72)、(PR-5, R7-73)、(PR-5, R7-74)、(PR-5, R7-75)、(PR-5, R7-76)、(PR-5, R7-77)。

[表 21]

	
PR-1	
PR-2	
PR-3	
PR-4	
PR-5	

再者，關於上述之參考例化合物 1~775，對應下述之式（II）之-OH 基的部分：



（II）

（式中，各取代基與項目 1 同意義）

與上述表 21 之以 PR-1~PR-5 前藥化的以下組合亦為本發明之較佳實施態樣。此等之化合物亦可將上述參考例化合物作為原料，以與本項技術領域者所知的一般方法或實施例記載之方法同樣地合成。

（參考例化合物編號，P^R）之組合＝

(參考例 1, PR-1)、(參考例 1, PR-2)、(參考例 1, PR-3)、(參考例 1, PR-4)、(參考例 1, PR-5)、(參考例 2, PR-1)、(參考例 2, PR-2)、(參考例 2, PR-3)、(參考例 2, PR-4)、(參考例 2, PR-5)、(參考例 3, PR-1)、(參考例 3, PR-2)、(參考例 3, PR-3)、(參考例 3, PR-4)、(參考例 3, PR-5)、(參考例 4, PR-1)、(參考例 4, PR-2)、(參考例 4, PR-3)、(參考例 4, PR-4)、(參考例 4, PR-5)、(參考例 5, PR-1)、(參考例 5, PR-2)、(參考例 5, PR-3)、(參考例 5, PR-4)、(參考例 5, PR-5)、(參考例 6, PR-1)、(參考例 6, PR-2)、(參考例 6, PR-3)、(參考例 6, PR-4)、(參考例 6, PR-5)、(參考例 7, PR-1)、(參考例 7, PR-2)、(參考例 7, PR-3)、(參考例 7, PR-4)、(參考例 7, PR-5)、(參考例 8, PR-1)、(參考例 8, PR-2)、(參考例 8, PR-3)、(參考例 8,

PR-4)、(參考例 8, PR-5)、(參考例 9, PR-1)、(參考例 9, PR-2)、(參考例 9, PR-3)、(參考例 9, PR-4)、(參考例 9, PR-5)、(參考例 10, PR-1)、(參考例 10, PR-2)、(參考例 10, PR-3)、(參考例 10, PR-4)、(參考例 10, PR-5)、(參考例 11, PR-1)、(參考例 11, PR-2)、(參考例 11, PR-3)、(參考例 11, PR-4)、(參考例 11, PR-5)、(參考例 12, PR-1)、(參考例 12, PR-2)、(參考例 12, PR-3)、(參考例 12, PR-4)、(參考例 12, PR-5)、(參考例 13, PR-1)、(參考例 13, PR-2)、(參考例 13, PR-3)、(參考例 13, PR-4)、(參考例 13, PR-5)、(參考例 14, PR-1)、(參考例 14, PR-2)、(參考例 14, PR-3)、(參考例 14, PR-4)、(參考例 14, PR-5)、(參考例 15, PR-1)、(參考例 15, PR-2)、(參考例 15, PR-3)、(參考例 15, PR-4)、(參考例 15, PR-5)、(參考例 16, PR-1)、(參考例 16, PR-2)、(參考例 16, PR-3)、(參考例 16, PR-4)、(參考例 16, PR-5)、(參考例 17, PR-1)、(參考例 17, PR-2)、(參考例 17, PR-3)、(參考例 17, PR-4)、(參考例 17, PR-5)、(參考例 18, PR-1)、(參考例 18, PR-2)、(參考例 18, PR-3)、(參考例 18, PR-4)、(參考例 18, PR-5)、(參考例 19, PR-1)、(參考例 19, PR-2)、(參考例 19, PR-3)、(參考例 19, PR-4)、(參考例 19, PR-5)、(參考例 20, PR-1)、(參考例 20, PR-2)、(參考例 20, PR-3)、(參考例 20, PR-4)、(參考例 20, PR-5)、(參考例 21, PR-1)、(參考例 21, PR-2)、(參考例 21, PR-3)、(參考例 21, PR-4)、(參考例 21, PR-5)、(參考例 22, PR-1)、(參考例 22, PR-2)、(參考例 22, PR-3)、

(參考例 22, PR-4)、(參考例 22, PR-5)、(參考例 23, PR-1)、(參考例 23, PR-2)、(參考例 23, PR-3)、(參考例 23, PR-4)、(參考例 23, PR-5)、(參考例 24, PR-1)、(參考例 24, PR-2)、(參考例 24, PR-3)、(參考例 24, PR-4)、(參考例 24, PR-5)、(參考例 25, PR-1)、(參考例 25, PR-2)、(參考例 25, PR-3)、(參考例 25, PR-4)、(參考例 25, PR-5)、(參考例 26, PR-1)、(參考例 26, PR-2)、(參考例 26, PR-3)、(參考例 26, PR-4)、(參考例 26, PR-5)、(參考例 27, PR-1)、(參考例 27, PR-2)、(參考例 27, PR-3)、(參考例 27, PR-4)、(參考例 27, PR-5)、(參考例 28, PR-1)、(參考例 28, PR-2)、(參考例 28, PR-3)、(參考例 28, PR-4)、(參考例 28, PR-5)、(參考例 29, PR-1)、(參考例 29, PR-2)、(參考例 29, PR-3)、(參考例 29, PR-4)、(參考例 29, PR-5)、(參考例 30, PR-1)、(參考例 30, PR-2)、(參考例 30, PR-3)、(參考例 30, PR-4)、(參考例 30, PR-5)、(參考例 31, PR-1)、(參考例 31, PR-2)、(參考例 31, PR-3)、(參考例 31, PR-4)、(參考例 31, PR-5)、(參考例 32, PR-1)、(參考例 32, PR-2)、(參考例 32, PR-3)、(參考例 32, PR-4)、(參考例 32, PR-5)、(參考例 33, PR-1)、(參考例 33, PR-2)、(參考例 33, PR-3)、(參考例 33, PR-4)、(參考例 33, PR-5)、(參考例 34, PR-1)、(參考例 34, PR-2)、(參考例 34, PR-3)、(參考例 34, PR-4)、(參考例 34, PR-5)、(參考例 35, PR-1)、(參考例 35, PR-2)、(參考例 35, PR-3)、(參考例 35, PR-4)、(參考例 35, PR-5)、(參考例 36, PR-1)、(參考例 36,

PR-2)、(參考例 36, PR-3)、(參考例 36, PR-4)、(參考例 36, PR-5)、(參考例 37, PR-1)、(參考例 37, PR-2)、(參考例 37, PR-3)、(參考例 37, PR-4)、(參考例 37, PR-5)、(參考例 38, PR-1)、(參考例 38, PR-2)、(參考例 38, PR-3)、(參考例 38, PR-4)、(參考例 38, PR-5)、(參考例 39, PR-1)、(參考例 39, PR-2)、(參考例 39, PR-3)、(參考例 39, PR-4)、(參考例 39, PR-5)、(參考例 40, PR-1)、(參考例 40, PR-2)、(參考例 40, PR-3)、(參考例 40, PR-4)、(參考例 40, PR-5)、(參考例 41, PR-1)、(參考例 41, PR-2)、(參考例 41, PR-3)、(參考例 41, PR-4)、(參考例 41, PR-5)、(參考例 42, PR-1)、(參考例 42, PR-2)、(參考例 42, PR-3)、(參考例 42, PR-4)、(參考例 42, PR-5)、(參考例 43, PR-1)、(參考例 43, PR-2)、(參考例 43, PR-3)、(參考例 43, PR-4)、(參考例 43, PR-5)、(參考例 44, PR-1)、(參考例 44, PR-2)、(參考例 44, PR-3)、(參考例 44, PR-4)、(參考例 44, PR-5)、(參考例 45, PR-1)、(參考例 45, PR-2)、(參考例 45, PR-3)、(參考例 45, PR-4)、(參考例 45, PR-5)、(參考例 46, PR-1)、(參考例 46, PR-2)、(參考例 46, PR-3)、(參考例 46, PR-4)、(參考例 46, PR-5)、(參考例 47, PR-1)、(參考例 47, PR-2)、(參考例 47, PR-3)、(參考例 47, PR-4)、(參考例 47, PR-5)、(參考例 48, PR-1)、(參考例 48, PR-2)、(參考例 48, PR-3)、(參考例 48, PR-4)、(參考例 48, PR-5)、(參考例 49, PR-1)、(參考例 49, PR-2)、(參考例 49, PR-3)、(參考例 49, PR-4)、(參考例 49, PR-5)、(參考例

50, PR-1)、(參考例 50, PR-2)、(參考例 50, PR-3)、(參考例 50, PR-4)、(參考例 50, PR-5)、(參考例 51, PR-1)、(參考例 51, PR-2)、(參考例 51, PR-3)、(參考例 51, PR-4)、(參考例 51, PR-5)、(參考例 52, PR-1)、(參考例 52, PR-2)、(參考例 52, PR-3)、(參考例 52, PR-4)、(參考例 52, PR-5)、(參考例 53, PR-1)、(參考例 53, PR-2)、(參考例 53, PR-3)、(參考例 53, PR-4)、(參考例 53, PR-5)、(參考例 54, PR-1)、(參考例 54, PR-2)、(參考例 54, PR-3)、(參考例 54, PR-4)、(參考例 54, PR-5)、(參考例 55, PR-1)、(參考例 55, PR-2)、(參考例 55, PR-3)、(參考例 55, PR-4)、(參考例 55, PR-5)、(參考例 56, PR-1)、(參考例 56, PR-2)、(參考例 56, PR-3)、(參考例 56, PR-4)、(參考例 56, PR-5)、(參考例 57, PR-1)、(參考例 57, PR-2)、(參考例 57, PR-3)、(參考例 57, PR-4)、(參考例 57, PR-5)、(參考例 58, PR-1)、(參考例 58, PR-2)、(參考例 58, PR-3)、(參考例 58, PR-4)、(參考例 58, PR-5)、(參考例 59, PR-1)、(參考例 59, PR-2)、(參考例 59, PR-3)、(參考例 59, PR-4)、(參考例 59, PR-5)、(參考例 60, PR-1)、(參考例 60, PR-2)、(參考例 60, PR-3)、(參考例 60, PR-4)、(參考例 60, PR-5)、(參考例 61, PR-1)、(參考例 61, PR-2)、(參考例 61, PR-3)、(參考例 61, PR-4)、(參考例 61, PR-5)、(參考例 62, PR-1)、(參考例 62, PR-2)、(參考例 62, PR-3)、(參考例 62, PR-4)、(參考例 62, PR-5)、(參考例 63, PR-1)、(參考例 63, PR-2)、(參考例 63, PR-3)、(參考例 63, PR-4)、(參

考例63, PR-5)、(參考例64, PR-1)、(參考例64, PR-2)、(參考例64, PR-3)、(參考例64, PR-4)、(參考例64, PR-5)、(參考例65, PR-1)、(參考例65, PR-2)、(參考例65, PR-3)、(參考例65, PR-4)、(參考例65, PR-5)、(參考例66, PR-1)、(參考例66, PR-2)、(參考例66, PR-3)、(參考例66, PR-4)、(參考例66, PR-5)、(參考例67, PR-1)、(參考例67, PR-2)、(參考例67, PR-3)、(參考例67, PR-4)、(參考例67, PR-5)、(參考例68, PR-1)、(參考例68, PR-2)、(參考例68, PR-3)、(參考例68, PR-4)、(參考例68, PR-5)、(參考例69, PR-1)、(參考例69, PR-2)、(參考例69, PR-3)、(參考例69, PR-4)、(參考例69, PR-5)、(參考例70, PR-1)、(參考例70, PR-2)、(參考例70, PR-3)、(參考例70, PR-4)、(參考例70, PR-5)、(參考例71, PR-1)、(參考例71, PR-2)、(參考例71, PR-3)、(參考例71, PR-4)、(參考例71, PR-5)、(參考例72, PR-1)、(參考例72, PR-2)、(參考例72, PR-3)、(參考例72, PR-4)、(參考例72, PR-5)、(參考例73, PR-1)、(參考例73, PR-2)、(參考例73, PR-3)、(參考例73, PR-4)、(參考例73, PR-5)、(參考例74, PR-1)、(參考例74, PR-2)、(參考例74, PR-3)、(參考例74, PR-4)、(參考例74, PR-5)、(參考例75, PR-1)、(參考例75, PR-2)、(參考例75, PR-3)、(參考例75, PR-4)、(參考例75, PR-5)、(參考例76, PR-1)、(參考例76, PR-2)、(參考例76, PR-3)、(參考例76, PR-4)、(參考例76, PR-5)、(參考例77, PR-1)、(參考例77, PR-2)、(參考例77, PR-3)、

(參考例 77, PR-4)、(參考例 77, PR-5)、(參考例 78, PR-1)、(參考例 78, PR-2)、(參考例 78, PR-3)、(參考例 78, PR-4)、(參考例 78, PR-5)、(參考例 79, PR-1)、(參考例 79, PR-2)、(參考例 79, PR-3)、(參考例 79, PR-4)、(參考例 79, PR-5)、(參考例 80, PR-1)、(參考例 80, PR-2)、(參考例 80, PR-3)、(參考例 80, PR-4)、(參考例 80, PR-5)、(參考例 81, PR-1)、(參考例 81, PR-2)、(參考例 81, PR-3)、(參考例 81, PR-4)、(參考例 81, PR-5)、(參考例 82, PR-1)、(參考例 82, PR-2)、(參考例 82, PR-3)、(參考例 82, PR-4)、(參考例 82, PR-5)、(參考例 83, PR-1)、(參考例 83, PR-2)、(參考例 83, PR-3)、(參考例 83, PR-4)、(參考例 83, PR-5)、(參考例 84, PR-1)、(參考例 84, PR-2)、(參考例 84, PR-3)、(參考例 84, PR-4)、(參考例 84, PR-5)、(參考例 85, PR-1)、(參考例 85, PR-2)、(參考例 85, PR-3)、(參考例 85, PR-4)、(參考例 85, PR-5)、(參考例 86, PR-1)、(參考例 86, PR-2)、(參考例 86, PR-3)、(參考例 86, PR-4)、(參考例 86, PR-5)、(參考例 87, PR-1)、(參考例 87, PR-2)、(參考例 87, PR-3)、(參考例 87, PR-4)、(參考例 87, PR-5)、(參考例 88, PR-1)、(參考例 88, PR-2)、(參考例 88, PR-3)、(參考例 88, PR-4)、(參考例 88, PR-5)、(參考例 89, PR-1)、(參考例 89, PR-2)、(參考例 89, PR-3)、(參考例 89, PR-4)、(參考例 89, PR-5)、(參考例 90, PR-1)、(參考例 90, PR-2)、(參考例 90, PR-3)、(參考例 90, PR-4)、(參考例 90, PR-5)、(參考例 91, PR-1)、(參考例 91,

PR-2)、(參考例 91, PR-3)、(參考例 91, PR-4)、(參考例 91, PR-5)、(參考例 92, PR-1)、(參考例 92, PR-2)、(參考例 92, PR-3)、(參考例 92, PR-4)、(參考例 92, PR-5)、(參考例 93, PR-1)、(參考例 93, PR-2)、(參考例 93, PR-3)、(參考例 93, PR-4)、(參考例 93, PR-5)、(參考例 94, PR-1)、(參考例 94, PR-2)、(參考例 94, PR-3)、(參考例 94, PR-4)、(參考例 94, PR-5)、(參考例 95, PR-1)、(參考例 95, PR-2)、(參考例 95, PR-3)、(參考例 95, PR-4)、(參考例 95, PR-5)、(參考例 96, PR-1)、(參考例 96, PR-2)、(參考例 96, PR-3)、(參考例 96, PR-4)、(參考例 96, PR-5)、(參考例 97, PR-1)、(參考例 97, PR-2)、(參考例 97, PR-3)、(參考例 97, PR-4)、(參考例 97, PR-5)、(參考例 98, PR-1)、(參考例 98, PR-2)、(參考例 98, PR-3)、(參考例 98, PR-4)、(參考例 98, PR-5)、(參考例 99, PR-1)、(參考例 99, PR-2)、(參考例 99, PR-3)、(參考例 99, PR-4)、(參考例 99, PR-5)、(參考例 100, PR-1)、(參考例 100, PR-2)、(參考例 100, PR-3)、(參考例 100, PR-4)、(參考例 100, PR-5)、

(參考例 101, PR-1)、(參考例 101, PR-2)、(參考例 101, PR-3)、(參考例 101, PR-4)、(參考例 101, PR-5)、(參考例 102, PR-1)、(參考例 102, PR-2)、(參考例 102, PR-3)、(參考例 102, PR-4)、(參考例 102, PR-5)、(參考例 103, PR-1)、(參考例 103, PR-2)、(參考例 103, PR-3)、(參考例 103, PR-4)、(參考例 103, PR-5)、(參考例 104, PR-1)、(參考例 104, PR-2)、(參考例 104, PR-3)、(參考

例 104, PR-4)、(參考例 104, PR-5)、(參考例 105, PR-1)、(參考例 105, PR-2)、(參考例 105, PR-3)、(參考例 105, PR-4)、(參考例 105, PR-5)、(參考例 106, PR-1)、(參考例 106, PR-2)、(參考例 106, PR-3)、(參考例 106, PR-4)、(參考例 106, PR-5)、(參考例 107, PR-1)、(參考例 107, PR-2)、(參考例 107, PR-3)、(參考例 107, PR-4)、(參考例 107, PR-5)、(參考例 108, PR-1)、(參考例 108, PR-2)、(參考例 108, PR-3)、(參考例 108, PR-4)、(參考例 108, PR-5)、(參考例 109, PR-1)、(參考例 109, PR-2)、(參考例 109, PR-3)、(參考例 109, PR-4)、(參考例 109, PR-5)、(參考例 110, PR-1)、(參考例 110, PR-2)、(參考例 110, PR-3)、(參考例 110, PR-4)、(參考例 110, PR-5)、(參考例 111, PR-1)、(參考例 111, PR-2)、(參考例 111, PR-3)、(參考例 111, PR-4)、(參考例 111, PR-5)、(參考例 112, PR-1)、(參考例 112, PR-2)、(參考例 112, PR-3)、(參考例 112, PR-4)、(參考例 112, PR-5)、(參考例 113, PR-1)、(參考例 113, PR-2)、(參考例 113, PR-3)、(參考例 113, PR-4)、(參考例 113, PR-5)、(參考例 114, PR-1)、(參考例 114, PR-2)、(參考例 114, PR-3)、(參考例 114, PR-4)、(參考例 114, PR-5)、(參考例 115, PR-1)、(參考例 115, PR-2)、(參考例 115, PR-3)、(參考例 115, PR-4)、(參考例 115, PR-5)、(參考例 116, PR-1)、(參考例 116, PR-2)、(參考例 116, PR-3)、(參考例 116, PR-4)、(參考例 116, PR-5)、(參考例 117, PR-1)、(參考例 117, PR-2)、(參考例 117, PR-3)、(參考例 117, PR-4)、(參考例 117, PR-5)、

(參考例 118, PR-1)、(參考例 118, PR-2)、(參考例 118, PR-3)、(參考例 118, PR-4)、(參考例 118, PR-5)、(參考例 119, PR-1)、(參考例 119, PR-2)、(參考例 119, PR-3)、(參考例 119, PR-4)、(參考例 119, PR-5)、(參考例 120, PR-1)、(參考例 120, PR-2)、(參考例 120, PR-3)、(參考例 120, PR-4)、(參考例 120, PR-5)、(參考例 121, PR-1)、(參考例 121, PR-2)、(參考例 121, PR-3)、(參考例 121, PR-4)、(參考例 121, PR-5)、(參考例 122, PR-1)、(參考例 122, PR-2)、(參考例 122, PR-3)、(參考例 122, PR-4)、(參考例 122, PR-5)、(參考例 123, PR-1)、(參考例 123, PR-2)、(參考例 123, PR-3)、(參考例 123, PR-4)、(參考例 123, PR-5)、(參考例 124, PR-1)、(參考例 124, PR-2)、(參考例 124, PR-3)、(參考例 124, PR-4)、(參考例 124, PR-5)、(參考例 125, PR-1)、(參考例 125, PR-2)、(參考例 125, PR-3)、(參考例 125, PR-4)、(參考例 125, PR-5)、(參考例 126, PR-1)、(參考例 126, PR-2)、(參考例 126, PR-3)、(參考例 126, PR-4)、(參考例 126, PR-5)、(參考例 127, PR-1)、(參考例 127, PR-2)、(參考例 127, PR-3)、(參考例 127, PR-4)、(參考例 127, PR-5)、(參考例 128, PR-1)、(參考例 128, PR-2)、(參考例 128, PR-3)、(參考例 128, PR-4)、(參考例 128, PR-5)、(參考例 129, PR-1)、(參考例 129, PR-2)、(參考例 129, PR-3)、(參考例 129, PR-4)、(參考例 129, PR-5)、(參考例 130, PR-1)、(參考例 130, PR-2)、(參考例 130, PR-3)、(參考例 130, PR-4)、(參考例 130, PR-5)、(參考例 131, PR-1)、(參考例 131,

PR-2)、(參考例 131, PR-3)、(參考例 131, PR-4)、(參考例 131, PR-5)、(參考例 132, PR-1)、(參考例 132, PR-2)、(參考例 132, PR-3)、(參考例 132, PR-4)、(參考例 132, PR-5)、(參考例 133, PR-1)、(參考例 133, PR-2)、(參考例 133, PR-3)、(參考例 133, PR-4)、(參考例 133, PR-5)、(參考例 134, PR-1)、(參考例 134, PR-2)、(參考例 134, PR-3)、(參考例 134, PR-4)、(參考例 134, PR-5)、(參考例 135, PR-1)、(參考例 135, PR-2)、(參考例 135, PR-3)、(參考例 135, PR-4)、(參考例 135, PR-5)、(參考例 136, PR-1)、(參考例 136, PR-2)、(參考例 136, PR-3)、(參考例 136, PR-4)、(參考例 136, PR-5)、(參考例 137, PR-1)、(參考例 137, PR-2)、(參考例 137, PR-3)、(參考例 137, PR-4)、(參考例 137, PR-5)、(參考例 138, PR-1)、(參考例 138, PR-2)、(參考例 138, PR-3)、(參考例 138, PR-4)、(參考例 138, PR-5)、(參考例 139, PR-1)、(參考例 139, PR-2)、(參考例 139, PR-3)、(參考例 139, PR-4)、(參考例 139, PR-5)、(參考例 140, PR-1)、(參考例 140, PR-2)、(參考例 140, PR-3)、(參考例 140, PR-4)、(參考例 140, PR-5)、(參考例 141, PR-1)、(參考例 141, PR-2)、(參考例 141, PR-3)、(參考例 141, PR-4)、(參考例 141, PR-5)、(參考例 142, PR-1)、(參考例 142, PR-2)、(參考例 142, PR-3)、(參考例 142, PR-4)、(參考例 142, PR-5)、(參考例 143, PR-1)、(參考例 143, PR-2)、(參考例 143, PR-3)、(參考例 143, PR-4)、(參考例 143, PR-5)、(參考例 144, PR-1)、(參考例 144, PR-2)、(參考例 144, PR-3)、(參考

例 144, PR-4)、(參考例 144, PR-5)、(參考例 145, PR-1)、(參考例 145, PR-2)、(參考例 145, PR-3)、(參考例 145, PR-4)、(參考例 145, PR-5)、(參考例 146, PR-1)、(參考例 146, PR-2)、(參考例 146, PR-3)、(參考例 146, PR-4)、(參考例 146, PR-5)、(參考例 147, PR-1)、(參考例 147, PR-2)、(參考例 147, PR-3)、(參考例 147, PR-4)、(參考例 147, PR-5)、(參考例 148, PR-1)、(參考例 148, PR-2)、(參考例 148, PR-3)、(參考例 148, PR-4)、(參考例 148, PR-5)、(參考例 149, PR-1)、(參考例 149, PR-2)、(參考例 149, PR-3)、(參考例 149, PR-4)、(參考例 149, PR-5)、(參考例 150, PR-1)、(參考例 150, PR-2)、(參考例 150, PR-3)、(參考例 150, PR-4)、(參考例 150, PR-5)、(參考例 151, PR-1)、(參考例 151, PR-2)、(參考例 151, PR-3)、(參考例 151, PR-4)、(參考例 151, PR-5)、(參考例 152, PR-1)、(參考例 152, PR-2)、(參考例 152, PR-3)、(參考例 152, PR-4)、(參考例 152, PR-5)、(參考例 153, PR-1)、(參考例 153, PR-2)、(參考例 153, PR-3)、(參考例 153, PR-4)、(參考例 153, PR-5)、(參考例 154, PR-1)、(參考例 154, PR-2)、(參考例 154, PR-3)、(參考例 154, PR-4)、(參考例 154, PR-5)、(參考例 155, PR-1)、(參考例 155, PR-2)、(參考例 155, PR-3)、(參考例 155, PR-4)、(參考例 155, PR-5)、(參考例 156, PR-1)、(參考例 156, PR-2)、(參考例 156, PR-3)、(參考例 156, PR-4)、(參考例 156, PR-5)、(參考例 157, PR-1)、(參考例 157, PR-2)、(參考例 157, PR-3)、(參考例 157, PR-4)、(參考例 157, PR-5)、

(參考例 158, PR-1)、(參考例 158, PR-2)、(參考例 158, PR-3)、(參考例 158, PR-4)、(參考例 158, PR-5)、(參考例 159, PR-1)、(參考例 159, PR-2)、(參考例 159, PR-3)、(參考例 159, PR-4)、(參考例 159, PR-5)、(參考例 160, PR-1)、(參考例 160, PR-2)、(參考例 160, PR-3)、(參考例 160, PR-4)、(參考例 160, PR-5)、(參考例 161, PR-1)、(參考例 161, PR-2)、(參考例 161, PR-3)、(參考例 161, PR-4)、(參考例 161, PR-5)、(參考例 162, PR-1)、(參考例 162, PR-2)、(參考例 162, PR-3)、(參考例 162, PR-4)、(參考例 162, PR-5)、(參考例 163, PR-1)、(參考例 163, PR-2)、(參考例 163, PR-3)、(參考例 163, PR-4)、(參考例 163, PR-5)、(參考例 164, PR-1)、(參考例 164, PR-2)、(參考例 164, PR-3)、(參考例 164, PR-4)、(參考例 164, PR-5)、(參考例 165, PR-1)、(參考例 165, PR-2)、(參考例 165, PR-3)、(參考例 165, PR-4)、(參考例 165, PR-5)、(參考例 166, PR-1)、(參考例 166, PR-2)、(參考例 166, PR-3)、(參考例 166, PR-4)、(參考例 166, PR-5)、(參考例 167, PR-1)、(參考例 167, PR-2)、(參考例 167, PR-3)、(參考例 167, PR-4)、(參考例 167, PR-5)、(參考例 168, PR-1)、(參考例 168, PR-2)、(參考例 168, PR-3)、(參考例 168, PR-4)、(參考例 168, PR-5)、(參考例 169, PR-1)、(參考例 169, PR-2)、(參考例 169, PR-3)、(參考例 169, PR-4)、(參考例 169, PR-5)、(參考例 170, PR-1)、(參考例 170, PR-2)、(參考例 170, PR-3)、(參考例 170, PR-4)、(參考例 170, PR-5)、(參考例 171, PR-1)、(參考例 171,

PR-2)、(參考例 171, PR-3)、(參考例 171, PR-4)、(參考例 171, PR-5)、(參考例 172, PR-1)、(參考例 172, PR-2)、(參考例 172, PR-3)、(參考例 172, PR-4)、(參考例 172, PR-5)、(參考例 173, PR-1)、(參考例 173, PR-2)、(參考例 173, PR-3)、(參考例 173, PR-4)、(參考例 173, PR-5)、(參考例 174, PR-1)、(參考例 174, PR-2)、(參考例 174, PR-3)、(參考例 174, PR-4)、(參考例 174, PR-5)、(參考例 175, PR-1)、(參考例 175, PR-2)、(參考例 175, PR-3)、(參考例 175, PR-4)、(參考例 175, PR-5)、(參考例 176, PR-1)、(參考例 176, PR-2)、(參考例 176, PR-3)、(參考例 176, PR-4)、(參考例 176, PR-5)、(參考例 177, PR-1)、(參考例 177, PR-2)、(參考例 177, PR-3)、(參考例 177, PR-4)、(參考例 177, PR-5)、(參考例 178, PR-1)、(參考例 178, PR-2)、(參考例 178, PR-3)、(參考例 178, PR-4)、(參考例 178, PR-5)、(參考例 179, PR-1)、(參考例 179, PR-2)、(參考例 179, PR-3)、(參考例 179, PR-4)、(參考例 179, PR-5)、(參考例 180, PR-1)、(參考例 180, PR-2)、(參考例 180, PR-3)、(參考例 180, PR-4)、(參考例 180, PR-5)、(參考例 181, PR-1)、(參考例 181, PR-2)、(參考例 181, PR-3)、(參考例 181, PR-4)、(參考例 181, PR-5)、(參考例 182, PR-1)、(參考例 182, PR-2)、(參考例 182, PR-3)、(參考例 182, PR-4)、(參考例 182, PR-5)、(參考例 183, PR-1)、(參考例 183, PR-2)、(參考例 183, PR-3)、(參考例 183, PR-4)、(參考例 183, PR-5)、(參考例 184, PR-1)、(參考例 184, PR-2)、(參考例 184, PR-3)、(參考

例 184, PR-4)、(參考例 184, PR-5)、(參考例 185, PR-1)、(參考例 185, PR-2)、(參考例 185, PR-3)、(參考例 185, PR-4)、(參考例 185, PR-5)、(參考例 186, PR-1)、(參考例 186, PR-2)、(參考例 186, PR-3)、(參考例 186, PR-4)、(參考例 186, PR-5)、(參考例 187, PR-1)、(參考例 187, PR-2)、(參考例 187, PR-3)、(參考例 187, PR-4)、(參考例 187, PR-5)、(參考例 188, PR-1)、(參考例 188, PR-2)、(參考例 188, PR-3)、(參考例 188, PR-4)、(參考例 188, PR-5)、(參考例 189, PR-1)、(參考例 189, PR-2)、(參考例 189, PR-3)、(參考例 189, PR-4)、(參考例 189, PR-5)、(參考例 190, PR-1)、(參考例 190, PR-2)、(參考例 190, PR-3)、(參考例 190, PR-4)、(參考例 190, PR-5)、(參考例 191, PR-1)、(參考例 191, PR-2)、(參考例 191, PR-3)、(參考例 191, PR-4)、(參考例 191, PR-5)、(參考例 192, PR-1)、(參考例 192, PR-2)、(參考例 192, PR-3)、(參考例 192, PR-4)、(參考例 192, PR-5)、(參考例 193, PR-1)、(參考例 193, PR-2)、(參考例 193, PR-3)、(參考例 193, PR-4)、(參考例 193, PR-5)、(參考例 194, PR-1)、(參考例 194, PR-2)、(參考例 194, PR-3)、(參考例 194, PR-4)、(參考例 194, PR-5)、(參考例 195, PR-1)、(參考例 195, PR-2)、(參考例 195, PR-3)、(參考例 195, PR-4)、(參考例 195, PR-5)、(參考例 196, PR-1)、(參考例 196, PR-2)、(參考例 196, PR-3)、(參考例 196, PR-4)、(參考例 196, PR-5)、(參考例 197, PR-1)、(參考例 197, PR-2)、(參考例 197, PR-3)、(參考例 197, PR-4)、(參考例 197, PR-5)、

(參考例 198, PR-1)、(參考例 198, PR-2)、(參考例 198, PR-3)、(參考例 198, PR-4)、(參考例 198, PR-5)、(參考例 199, PR-1)、(參考例 199, PR-2)、(參考例 199, PR-3)、(參考例 199, PR-4)、(參考例 199, PR-5)、(參考例 200, PR-1)、(參考例 200, PR-2)、(參考例 200, PR-3)、(參考例 200, PR-4)、(參考例 200, PR-5)、

(參考例 201, PR-1)、(參考例 201, PR-2)、(參考例 201, PR-3)、(參考例 201, PR-4)、(參考例 201, PR-5)、(參考例 202, PR-1)、(參考例 202, PR-2)、(參考例 202, PR-3)、(參考例 202, PR-4)、(參考例 202, PR-5)、(參考例 203, PR-1)、(參考例 203, PR-2)、(參考例 203, PR-3)、(參考例 203, PR-4)、(參考例 203, PR-5)、(參考例 204, PR-1)、(參考例 204, PR-2)、(參考例 204, PR-3)、(參考例 204, PR-4)、(參考例 204, PR-5)、(參考例 205, PR-1)、(參考例 205, PR-2)、(參考例 205, PR-3)、(參考例 205, PR-4)、(參考例 205, PR-5)、(參考例 206, PR-1)、(參考例 206, PR-2)、(參考例 206, PR-3)、(參考例 206, PR-4)、(參考例 206, PR-5)、(參考例 207, PR-1)、(參考例 207, PR-2)、(參考例 207, PR-3)、(參考例 207, PR-4)、(參考例 207, PR-5)、(參考例 208, PR-1)、(參考例 208, PR-2)、(參考例 208, PR-3)、(參考例 208, PR-4)、(參考例 208, PR-5)、(參考例 209, PR-1)、(參考例 209, PR-2)、(參考例 209, PR-3)、(參考例 209, PR-4)、(參考例 209, PR-5)、(參考例 210, PR-1)、(參考例 210, PR-2)、(參考例 210, PR-3)、(參考例 210, PR-4)、(參考例 210, PR-5)、(參考

例 211, PR-1)、(參考例 211, PR-2)、(參考例 211, PR-3)、(參考例 211, PR-4)、(參考例 211, PR-5)、(參考例 212, PR-1)、(參考例 212, PR-2)、(參考例 212, PR-3)、(參考例 212, PR-4)、(參考例 212, PR-5)、(參考例 213, PR-1)、(參考例 213, PR-2)、(參考例 213, PR-3)、(參考例 213, PR-4)、(參考例 213, PR-5)、(參考例 214, PR-1)、(參考例 214, PR-2)、(參考例 214, PR-3)、(參考例 214, PR-4)、(參考例 214, PR-5)、(參考例 215, PR-1)、(參考例 215, PR-2)、(參考例 215, PR-3)、(參考例 215, PR-4)、(參考例 215, PR-5)、(參考例 216, PR-1)、(參考例 216, PR-2)、(參考例 216, PR-3)、(參考例 216, PR-4)、(參考例 216, PR-5)、(參考例 217, PR-1)、(參考例 217, PR-2)、(參考例 217, PR-3)、(參考例 217, PR-4)、(參考例 217, PR-5)、(參考例 218, PR-1)、(參考例 218, PR-2)、(參考例 218, PR-3)、(參考例 218, PR-4)、(參考例 218, PR-5)、(參考例 219, PR-1)、(參考例 219, PR-2)、(參考例 219, PR-3)、(參考例 219, PR-4)、(參考例 219, PR-5)、(參考例 220, PR-1)、(參考例 220, PR-2)、(參考例 220, PR-3)、(參考例 220, PR-4)、(參考例 220, PR-5)、(參考例 221, PR-1)、(參考例 221, PR-2)、(參考例 221, PR-3)、(參考例 221, PR-4)、(參考例 221, PR-5)、(參考例 222, PR-1)、(參考例 222, PR-2)、(參考例 222, PR-3)、(參考例 222, PR-4)、(參考例 222, PR-5)、(參考例 223, PR-1)、(參考例 223, PR-2)、(參考例 223, PR-3)、(參考例 223, PR-4)、(參考例 223, PR-5)、(參考例 224, PR-1)、(參考例 224, PR-2)、

(參考例 224, PR-3)、(參考例 224, PR-4)、(參考例 224, PR-5)、(參考例 225, PR-1)、(參考例 225, PR-2)、(參考例 225, PR-3)、(參考例 225, PR-4)、(參考例 225, PR-5)、(參考例 226, PR-1)、(參考例 226, PR-2)、(參考例 226, PR-3)、(參考例 226, PR-4)、(參考例 226, PR-5)、(參考例 227, PR-1)、(參考例 227, PR-2)、(參考例 227, PR-3)、(參考例 227, PR-4)、(參考例 227, PR-5)、(參考例 228, PR-1)、(參考例 228, PR-2)、(參考例 228, PR-3)、(參考例 228, PR-4)、(參考例 228, PR-5)、(參考例 229, PR-1)、(參考例 229, PR-2)、(參考例 229, PR-3)、(參考例 229, PR-4)、(參考例 229, PR-5)、(參考例 230, PR-1)、(參考例 230, PR-2)、(參考例 230, PR-3)、(參考例 230, PR-4)、(參考例 230, PR-5)、(參考例 231, PR-1)、(參考例 231, PR-2)、(參考例 231, PR-3)、(參考例 231, PR-4)、(參考例 231, PR-5)、(參考例 232, PR-1)、(參考例 232, PR-2)、(參考例 232, PR-3)、(參考例 232, PR-4)、(參考例 232, PR-5)、(參考例 233, PR-1)、(參考例 233, PR-2)、(參考例 233, PR-3)、(參考例 233, PR-4)、(參考例 233, PR-5)、(參考例 234, PR-1)、(參考例 234, PR-2)、(參考例 234, PR-3)、(參考例 234, PR-4)、(參考例 234, PR-5)、(參考例 235, PR-1)、(參考例 235, PR-2)、(參考例 235, PR-3)、(參考例 235, PR-4)、(參考例 235, PR-5)、(參考例 236, PR-1)、(參考例 236, PR-2)、(參考例 236, PR-3)、(參考例 236, PR-4)、(參考例 236, PR-5)、(參考例 237, PR-1)、(參考例 237, PR-2)、(參考例 237, PR-3)、(參考例 237,

PR-4)、(參考例 237, PR-5)、(參考例 238, PR-1)、(參考例 238, PR-2)、(參考例 238, PR-3)、(參考例 238, PR-4)、(參考例 238, PR-5)、(參考例 239, PR-1)、(參考例 239, PR-2)、(參考例 239, PR-3)、(參考例 239, PR-4)、(參考例 239, PR-5)、(參考例 240, PR-1)、(參考例 240, PR-2)、(參考例 240, PR-3)、(參考例 240, PR-4)、(參考例 240, PR-5)、(參考例 241, PR-1)、(參考例 241, PR-2)、(參考例 241, PR-3)、(參考例 241, PR-4)、(參考例 241, PR-5)、(參考例 242, PR-1)、(參考例 242, PR-2)、(參考例 242, PR-3)、(參考例 242, PR-4)、(參考例 242, PR-5)、(參考例 243, PR-1)、(參考例 243, PR-2)、(參考例 243, PR-3)、(參考例 243, PR-4)、(參考例 243, PR-5)、(參考例 244, PR-1)、(參考例 244, PR-2)、(參考例 244, PR-3)、(參考例 244, PR-4)、(參考例 244, PR-5)、(參考例 245, PR-1)、(參考例 245, PR-2)、(參考例 245, PR-3)、(參考例 245, PR-4)、(參考例 245, PR-5)、(參考例 246, PR-1)、(參考例 246, PR-2)、(參考例 246, PR-3)、(參考例 246, PR-4)、(參考例 246, PR-5)、(參考例 247, PR-1)、(參考例 247, PR-2)、(參考例 247, PR-3)、(參考例 247, PR-4)、(參考例 247, PR-5)、(參考例 248, PR-1)、(參考例 248, PR-2)、(參考例 248, PR-3)、(參考例 248, PR-4)、(參考例 248, PR-5)、(參考例 249, PR-1)、(參考例 249, PR-2)、(參考例 249, PR-3)、(參考例 249, PR-4)、(參考例 249, PR-5)、(參考例 250, PR-1)、(參考例 250, PR-2)、(參考例 250, PR-3)、(參考例 250, PR-4)、(參考例 250, PR-5)、(參考

例 251, PR-1)、(參考例 251, PR-2)、(參考例 251, PR-3)、(參考例 251, PR-4)、(參考例 251, PR-5)、(參考例 252, PR-1)、(參考例 252, PR-2)、(參考例 252, PR-3)、(參考例 252, PR-4)、(參考例 252, PR-5)、(參考例 253, PR-1)、(參考例 253, PR-2)、(參考例 253, PR-3)、(參考例 253, PR-4)、(參考例 253, PR-5)、(參考例 254, PR-1)、(參考例 254, PR-2)、(參考例 254, PR-3)、(參考例 254, PR-4)、(參考例 254, PR-5)、(參考例 255, PR-1)、(參考例 255, PR-2)、(參考例 255, PR-3)、(參考例 255, PR-4)、(參考例 255, PR-5)、(參考例 256, PR-1)、(參考例 256, PR-2)、(參考例 256, PR-3)、(參考例 256, PR-4)、(參考例 256, PR-5)、(參考例 257, PR-1)、(參考例 257, PR-2)、(參考例 257, PR-3)、(參考例 257, PR-4)、(參考例 257, PR-5)、(參考例 258, PR-1)、(參考例 258, PR-2)、(參考例 258, PR-3)、(參考例 258, PR-4)、(參考例 258, PR-5)、(參考例 259, PR-1)、(參考例 259, PR-2)、(參考例 259, PR-3)、(參考例 259, PR-4)、(參考例 259, PR-5)、(參考例 260, PR-1)、(參考例 260, PR-2)、(參考例 260, PR-3)、(參考例 260, PR-4)、(參考例 260, PR-5)、(參考例 261, PR-1)、(參考例 261, PR-2)、(參考例 261, PR-3)、(參考例 261, PR-4)、(參考例 261, PR-5)、(參考例 262, PR-1)、(參考例 262, PR-2)、(參考例 262, PR-3)、(參考例 262, PR-4)、(參考例 262, PR-5)、(參考例 263, PR-1)、(參考例 263, PR-2)、(參考例 263, PR-3)、(參考例 263, PR-4)、(參考例 263, PR-5)、(參考例 264, PR-1)、(參考例 264, PR-2)、

(參考例 264, PR-3)、(參考例 264, PR-4)、(參考例 264, PR-5)、(參考例 265, PR-1)、(參考例 265, PR-2)、(參考例 265, PR-3)、(參考例 265, PR-4)、(參考例 265, PR-5)、(參考例 266, PR-1)、(參考例 266, PR-2)、(參考例 266, PR-3)、(參考例 266, PR-4)、(參考例 266, PR-5)、(參考例 267, PR-1)、(參考例 267, PR-2)、(參考例 267, PR-3)、(參考例 267, PR-4)、(參考例 267, PR-5)、(參考例 268, PR-1)、(參考例 268, PR-2)、(參考例 268, PR-3)、(參考例 268, PR-4)、(參考例 268, PR-5)、(參考例 269, PR-1)、(參考例 269, PR-2)、(參考例 269, PR-3)、(參考例 269, PR-4)、(參考例 269, PR-5)、(參考例 270, PR-1)、(參考例 270, PR-2)、(參考例 270, PR-3)、(參考例 270, PR-4)、(參考例 270, PR-5)、(參考例 271, PR-1)、(參考例 271, PR-2)、(參考例 271, PR-3)、(參考例 271, PR-4)、(參考例 271, PR-5)、(參考例 272, PR-1)、(參考例 272, PR-2)、(參考例 272, PR-3)、(參考例 272, PR-4)、(參考例 272, PR-5)、(參考例 273, PR-1)、(參考例 273, PR-2)、(參考例 273, PR-3)、(參考例 273, PR-4)、(參考例 273, PR-5)、(參考例 274, PR-1)、(參考例 274, PR-2)、(參考例 274, PR-3)、(參考例 274, PR-4)、(參考例 274, PR-5)、(參考例 275, PR-1)、(參考例 275, PR-2)、(參考例 275, PR-3)、(參考例 275, PR-4)、(參考例 275, PR-5)、(參考例 276, PR-1)、(參考例 276, PR-2)、(參考例 276, PR-3)、(參考例 276, PR-4)、(參考例 276, PR-5)、(參考例 277, PR-1)、(參考例 277, PR-2)、(參考例 277, PR-3)、(參考例 277,

PR-4)、(參考例 277, PR-5)、(參考例 278, PR-1)、(參考例 278, PR-2)、(參考例 278, PR-3)、(參考例 278, PR-4)、(參考例 278, PR-5)、(參考例 279, PR-1)、(參考例 279, PR-2)、(參考例 279, PR-3)、(參考例 279, PR-4)、(參考例 279, PR-5)、(參考例 280, PR-1)、(參考例 280, PR-2)、(參考例 280, PR-3)、(參考例 280, PR-4)、(參考例 280, PR-5)、(參考例 281, PR-1)、(參考例 281, PR-2)、(參考例 281, PR-3)、(參考例 281, PR-4)、(參考例 281, PR-5)、(參考例 282, PR-1)、(參考例 282, PR-2)、(參考例 282, PR-3)、(參考例 282, PR-4)、(參考例 282, PR-5)、(參考例 283, PR-1)、(參考例 283, PR-2)、(參考例 283, PR-3)、(參考例 283, PR-4)、(參考例 283, PR-5)、(參考例 284, PR-1)、(參考例 284, PR-2)、(參考例 284, PR-3)、(參考例 284, PR-4)、(參考例 284, PR-5)、(參考例 285, PR-1)、(參考例 285, PR-2)、(參考例 285, PR-3)、(參考例 285, PR-4)、(參考例 285, PR-5)、(參考例 286, PR-1)、(參考例 286, PR-2)、(參考例 286, PR-3)、(參考例 286, PR-4)、(參考例 286, PR-5)、(參考例 287, PR-1)、(參考例 287, PR-2)、(參考例 287, PR-3)、(參考例 287, PR-4)、(參考例 287, PR-5)、(參考例 288, PR-1)、(參考例 288, PR-2)、(參考例 288, PR-3)、(參考例 288, PR-4)、(參考例 288, PR-5)、(參考例 289, PR-1)、(參考例 289, PR-2)、(參考例 289, PR-3)、(參考例 289, PR-4)、(參考例 289, PR-5)、(參考例 290, PR-1)、(參考例 290, PR-2)、(參考例 290, PR-3)、(參考例 290, PR-4)、(參考例 290, PR-5)、(參考

例 291, PR-1)、(參考例 291, PR-2)、(參考例 291, PR-3)、(參考例 291, PR-4)、(參考例 291, PR-5)、(參考例 292, PR-1)、(參考例 292, PR-2)、(參考例 292, PR-3)、(參考例 292, PR-4)、(參考例 292, PR-5)、(參考例 293, PR-1)、(參考例 293, PR-2)、(參考例 293, PR-3)、(參考例 293, PR-4)、(參考例 293, PR-5)、(參考例 294, PR-1)、(參考例 294, PR-2)、(參考例 294, PR-3)、(參考例 294, PR-4)、(參考例 294, PR-5)、(參考例 295, PR-1)、(參考例 295, PR-2)、(參考例 295, PR-3)、(參考例 295, PR-4)、(參考例 295, PR-5)、(參考例 296, PR-1)、(參考例 296, PR-2)、(參考例 296, PR-3)、(參考例 296, PR-4)、(參考例 296, PR-5)、(參考例 297, PR-1)、(參考例 297, PR-2)、(參考例 297, PR-3)、(參考例 297, PR-4)、(參考例 297, PR-5)、(參考例 298, PR-1)、(參考例 298, PR-2)、(參考例 298, PR-3)、(參考例 298, PR-4)、(參考例 298, PR-5)、(參考例 299, PR-1)、(參考例 299, PR-2)、(參考例 299, PR-3)、(參考例 299, PR-4)、(參考例 299, PR-5)、(參考例 300, PR-1)、(參考例 300, PR-2)、(參考例 300, PR-3)、(參考例 300, PR-4)、(參考例 300, PR-5)、

(參考例 301, PR-1)、(參考例 301, PR-2)、(參考例 301, PR-3)、(參考例 301, PR-4)、(參考例 301, PR-5)、(參考例 302, PR-1)、(參考例 302, PR-2)、(參考例 302, PR-3)、(參考例 302, PR-4)、(參考例 302, PR-5)、(參考例 303, PR-1)、(參考例 303, PR-2)、(參考例 303, PR-3)、(參考例 303, PR-4)、(參考例 303, PR-5)、(參考例 304,

PR-1)、(參考例 304, PR-2)、(參考例 304, PR-3)、(參考例 304, PR-4)、(參考例 304, PR-5)、(參考例 305, PR-1)、(參考例 305, PR-2)、(參考例 305, PR-3)、(參考例 305, PR-4)、(參考例 305, PR-5)、(參考例 306, PR-1)、(參考例 306, PR-2)、(參考例 306, PR-3)、(參考例 306, PR-4)、(參考例 306, PR-5)、(參考例 307, PR-1)、(參考例 307, PR-2)、(參考例 307, PR-3)、(參考例 307, PR-4)、(參考例 307, PR-5)、(參考例 308, PR-1)、(參考例 308, PR-2)、(參考例 308, PR-3)、(參考例 308, PR-4)、(參考例 308, PR-5)、(參考例 309, PR-1)、(參考例 309, PR-2)、(參考例 309, PR-3)、(參考例 309, PR-4)、(參考例 309, PR-5)、(參考例 310, PR-1)、(參考例 310, PR-2)、(參考例 310, PR-3)、(參考例 310, PR-4)、(參考例 310, PR-5)、(參考例 311, PR-1)、(參考例 311, PR-2)、(參考例 311, PR-3)、(參考例 311, PR-4)、(參考例 311, PR-5)、(參考例 312, PR-1)、(參考例 312, PR-2)、(參考例 312, PR-3)、(參考例 312, PR-4)、(參考例 312, PR-5)、(參考例 313, PR-1)、(參考例 313, PR-2)、(參考例 313, PR-3)、(參考例 313, PR-4)、(參考例 313, PR-5)、(參考例 314, PR-1)、(參考例 314, PR-2)、(參考例 314, PR-3)、(參考例 314, PR-4)、(參考例 314, PR-5)、(參考例 315, PR-1)、(參考例 315, PR-2)、(參考例 315, PR-3)、(參考例 315, PR-4)、(參考例 315, PR-5)、(參考例 316, PR-1)、(參考例 316, PR-2)、(參考例 316, PR-3)、(參考例 316, PR-4)、(參考例 316, PR-5)、(參考例 317, PR-1)、(參考例 317, PR-2)、(參考

例 317, PR-3)、(參考例 317, PR-4)、(參考例 317, PR-5)、(參考例 318, PR-1)、(參考例 318, PR-2)、(參考例 318, PR-3)、(參考例 318, PR-4)、(參考例 318, PR-5)、(參考例 319, PR-1)、(參考例 319, PR-2)、(參考例 319, PR-3)、(參考例 319, PR-4)、(參考例 319, PR-5)、(參考例 320, PR-1)、(參考例 320, PR-2)、(參考例 320, PR-3)、(參考例 320, PR-4)、(參考例 320, PR-5)、(參考例 321, PR-1)、(參考例 321, PR-2)、(參考例 321, PR-3)、(參考例 321, PR-4)、(參考例 321, PR-5)、(參考例 322, PR-1)、(參考例 322, PR-2)、(參考例 322, PR-3)、(參考例 322, PR-4)、(參考例 322, PR-5)、(參考例 323, PR-1)、(參考例 323, PR-2)、(參考例 323, PR-3)、(參考例 323, PR-4)、(參考例 323, PR-5)、(參考例 324, PR-1)、(參考例 324, PR-2)、(參考例 324, PR-3)、(參考例 324, PR-4)、(參考例 324, PR-5)、(參考例 325, PR-1)、(參考例 325, PR-2)、(參考例 325, PR-3)、(參考例 325, PR-4)、(參考例 325, PR-5)、(參考例 326, PR-1)、(參考例 326, PR-2)、(參考例 326, PR-3)、(參考例 326, PR-4)、(參考例 326, PR-5)、(參考例 327, PR-1)、(參考例 327, PR-2)、(參考例 327, PR-3)、(參考例 327, PR-4)、(參考例 327, PR-5)、(參考例 328, PR-1)、(參考例 328, PR-2)、(參考例 328, PR-3)、(參考例 328, PR-4)、(參考例 328, PR-5)、(參考例 329, PR-1)、(參考例 329, PR-2)、(參考例 329, PR-3)、(參考例 329, PR-4)、(參考例 329, PR-5)、(參考例 330, PR-1)、(參考例 330, PR-2)、(參考例 330, PR-3)、(參考例 330, PR-4)、

(參考例 330, PR-5)、(參考例 331, PR-1)、(參考例 331, PR-2)、(參考例 331, PR-3)、(參考例 331, PR-4)、(參考例 331, PR-5)、(參考例 332, PR-1)、(參考例 332, PR-2)、(參考例 332, PR-3)、(參考例 332, PR-4)、(參考例 332, PR-5)、(參考例 333, PR-1)、(參考例 333, PR-2)、(參考例 333, PR-3)、(參考例 333, PR-4)、(參考例 333, PR-5)、(參考例 334, PR-1)、(參考例 334, PR-2)、(參考例 334, PR-3)、(參考例 334, PR-4)、(參考例 334, PR-5)、(參考例 335, PR-1)、(參考例 335, PR-2)、(參考例 335, PR-3)、(參考例 335, PR-4)、(參考例 335, PR-5)、(參考例 336, PR-1)、(參考例 336, PR-2)、(參考例 336, PR-3)、(參考例 336, PR-4)、(參考例 336, PR-5)、(參考例 337, PR-1)、(參考例 337, PR-2)、(參考例 337, PR-3)、(參考例 337, PR-4)、(參考例 337, PR-5)、(參考例 338, PR-1)、(參考例 338, PR-2)、(參考例 338, PR-3)、(參考例 338, PR-4)、(參考例 338, PR-5)、(參考例 339, PR-1)、(參考例 339, PR-2)、(參考例 339, PR-3)、(參考例 339, PR-4)、(參考例 339, PR-5)、(參考例 340, PR-1)、(參考例 340, PR-2)、(參考例 340, PR-3)、(參考例 340, PR-4)、(參考例 340, PR-5)、(參考例 341, PR-1)、(參考例 341, PR-2)、(參考例 341, PR-3)、(參考例 341, PR-4)、(參考例 341, PR-5)、(參考例 342, PR-1)、(參考例 342, PR-2)、(參考例 342, PR-3)、(參考例 342, PR-4)、(參考例 342, PR-5)、(參考例 343, PR-1)、(參考例 343, PR-2)、(參考例 343, PR-3)、(參考例 343, PR-4)、(參考例 343, PR-5)、(參考例 344,

PR-1)、(參考例 344, PR-2)、(參考例 344, PR-3)、(參考例 344, PR-4)、(參考例 344, PR-5)、(參考例 345, PR-1)、(參考例 345, PR-2)、(參考例 345, PR-3)、(參考例 345, PR-4)、(參考例 345, PR-5)、(參考例 346, PR-1)、(參考例 346, PR-2)、(參考例 346, PR-3)、(參考例 346, PR-4)、(參考例 346, PR-5)、(參考例 347, PR-1)、(參考例 347, PR-2)、(參考例 347, PR-3)、(參考例 347, PR-4)、(參考例 347, PR-5)、(參考例 348, PR-1)、(參考例 348, PR-2)、(參考例 348, PR-3)、(參考例 348, PR-4)、(參考例 348, PR-5)、(參考例 349, PR-1)、(參考例 349, PR-2)、(參考例 349, PR-3)、(參考例 349, PR-4)、(參考例 349, PR-5)、(參考例 350, PR-1)、(參考例 350, PR-2)、(參考例 350, PR-3)、(參考例 350, PR-4)、(參考例 350, PR-5)、(參考例 351, PR-1)、(參考例 351, PR-2)、(參考例 351, PR-3)、(參考例 351, PR-4)、(參考例 351, PR-5)、(參考例 352, PR-1)、(參考例 352, PR-2)、(參考例 352, PR-3)、(參考例 352, PR-4)、(參考例 352, PR-5)、(參考例 353, PR-1)、(參考例 353, PR-2)、(參考例 353, PR-3)、(參考例 353, PR-4)、(參考例 353, PR-5)、(參考例 354, PR-1)、(參考例 354, PR-2)、(參考例 354, PR-3)、(參考例 354, PR-4)、(參考例 354, PR-5)、(參考例 355, PR-1)、(參考例 355, PR-2)、(參考例 355, PR-3)、(參考例 355, PR-4)、(參考例 355, PR-5)、(參考例 356, PR-1)、(參考例 356, PR-2)、(參考例 356, PR-3)、(參考例 356, PR-4)、(參考例 356, PR-5)、(參考例 357, PR-1)、(參考例 357, PR-2)、(參考

例 357, PR-3)、(參考例 357, PR-4)、(參考例 357, PR-5)、(參考例 358, PR-1)、(參考例 358, PR-2)、(參考例 358, PR-3)、(參考例 358, PR-4)、(參考例 358, PR-5)、(參考例 359, PR-1)、(參考例 359, PR-2)、(參考例 359, PR-3)、(參考例 359, PR-4)、(參考例 359, PR-5)、(參考例 360, PR-1)、(參考例 360, PR-2)、(參考例 360, PR-3)、(參考例 360, PR-4)、(參考例 360, PR-5)、(參考例 361, PR-1)、(參考例 361, PR-2)、(參考例 361, PR-3)、(參考例 361, PR-4)、(參考例 361, PR-5)、(參考例 362, PR-1)、(參考例 362, PR-2)、(參考例 362, PR-3)、(參考例 362, PR-4)、(參考例 362, PR-5)、(參考例 363, PR-1)、(參考例 363, PR-2)、(參考例 363, PR-3)、(參考例 363, PR-4)、(參考例 363, PR-5)、(參考例 364, PR-1)、(參考例 364, PR-2)、(參考例 364, PR-3)、(參考例 364, PR-4)、(參考例 364, PR-5)、(參考例 365, PR-1)、(參考例 365, PR-2)、(參考例 365, PR-3)、(參考例 365, PR-4)、(參考例 365, PR-5)、(參考例 366, PR-1)、(參考例 366, PR-2)、(參考例 366, PR-3)、(參考例 366, PR-4)、(參考例 366, PR-5)、(參考例 367, PR-1)、(參考例 367, PR-2)、(參考例 367, PR-3)、(參考例 367, PR-4)、(參考例 367, PR-5)、(參考例 368, PR-1)、(參考例 368, PR-2)、(參考例 368, PR-3)、(參考例 368, PR-4)、(參考例 368, PR-5)、(參考例 369, PR-1)、(參考例 369, PR-2)、(參考例 369, PR-3)、(參考例 369, PR-4)、(參考例 369, PR-5)、(參考例 370, PR-1)、(參考例 370, PR-2)、(參考例 370, PR-3)、(參考例 370, PR-4)、

(參考例 370, PR-5)、(參考例 371, PR-1)、(參考例 371, PR-2)、(參考例 371, PR-3)、(參考例 371, PR-4)、(參考例 371, PR-5)、(參考例 372, PR-1)、(參考例 372, PR-2)、(參考例 372, PR-3)、(參考例 372, PR-4)、(參考例 372, PR-5)、(參考例 373, PR-1)、(參考例 373, PR-2)、(參考例 373, PR-3)、(參考例 373, PR-4)、(參考例 373, PR-5)、(參考例 374, PR-1)、(參考例 374, PR-2)、(參考例 374, PR-3)、(參考例 374, PR-4)、(參考例 374, PR-5)、(參考例 375, PR-1)、(參考例 375, PR-2)、(參考例 375, PR-3)、(參考例 375, PR-4)、(參考例 375, PR-5)、(參考例 376, PR-1)、(參考例 376, PR-2)、(參考例 376, PR-3)、(參考例 376, PR-4)、(參考例 376, PR-5)、(參考例 377, PR-1)、(參考例 377, PR-2)、(參考例 377, PR-3)、(參考例 377, PR-4)、(參考例 377, PR-5)、(參考例 378, PR-1)、(參考例 378, PR-2)、(參考例 378, PR-3)、(參考例 378, PR-4)、(參考例 378, PR-5)、(參考例 379, PR-1)、(參考例 379, PR-2)、(參考例 379, PR-3)、(參考例 379, PR-4)、(參考例 379, PR-5)、(參考例 380, PR-1)、(參考例 380, PR-2)、(參考例 380, PR-3)、(參考例 380, PR-4)、(參考例 380, PR-5)、(參考例 381, PR-1)、(參考例 381, PR-2)、(參考例 381, PR-3)、(參考例 381, PR-4)、(參考例 381, PR-5)、(參考例 382, PR-1)、(參考例 382, PR-2)、(參考例 382, PR-3)、(參考例 382, PR-4)、(參考例 382, PR-5)、(參考例 383, PR-1)、(參考例 383, PR-2)、(參考例 383, PR-3)、(參考例 383, PR-4)、(參考例 383, PR-5)、(參考例 384,

PR-1)、(參考例 384, PR-2)、(參考例 384, PR-3)、(參考例 384, PR-4)、(參考例 384, PR-5)、(參考例 385, PR-1)、(參考例 385, PR-2)、(參考例 385, PR-3)、(參考例 385, PR-4)、(參考例 385, PR-5)、(參考例 386, PR-1)、(參考例 386, PR-2)、(參考例 386, PR-3)、(參考例 386, PR-4)、(參考例 386, PR-5)、(參考例 387, PR-1)、(參考例 387, PR-2)、(參考例 387, PR-3)、(參考例 387, PR-4)、(參考例 387, PR-5)、(參考例 388, PR-1)、(參考例 388, PR-2)、(參考例 388, PR-3)、(參考例 388, PR-4)、(參考例 388, PR-5)、(參考例 389, PR-1)、(參考例 389, PR-2)、(參考例 389, PR-3)、(參考例 389, PR-4)、(參考例 389, PR-5)、(參考例 390, PR-1)、(參考例 390, PR-2)、(參考例 390, PR-3)、(參考例 390, PR-4)、(參考例 390, PR-5)、(參考例 391, PR-1)、(參考例 391, PR-2)、(參考例 391, PR-3)、(參考例 391, PR-4)、(參考例 391, PR-5)、(參考例 392, PR-1)、(參考例 392, PR-2)、(參考例 392, PR-3)、(參考例 392, PR-4)、(參考例 392, PR-5)、(參考例 393, PR-1)、(參考例 393, PR-2)、(參考例 393, PR-3)、(參考例 393, PR-4)、(參考例 393, PR-5)、(參考例 394, PR-1)、(參考例 394, PR-2)、(參考例 394, PR-3)、(參考例 394, PR-4)、(參考例 394, PR-5)、(參考例 395, PR-1)、(參考例 395, PR-2)、(參考例 395, PR-3)、(參考例 395, PR-4)、(參考例 395, PR-5)、(參考例 396, PR-1)、(參考例 396, PR-2)、(參考例 396, PR-3)、(參考例 396, PR-4)、(參考例 396, PR-5)、(參考例 397, PR-1)、(參考例 397, PR-2)、(參考

例 397, PR-3)、(參考例 397, PR-4)、(參考例 397, PR-5)、(參考例 398, PR-1)、(參考例 398, PR-2)、(參考例 398, PR-3)、(參考例 398, PR-4)、(參考例 398, PR-5)、(參考例 399, PR-1)、(參考例 399, PR-2)、(參考例 399, PR-3)、(參考例 399, PR-4)、(參考例 399, PR-5)、(參考例 400, PR-1)、(參考例 400, PR-2)、(參考例 400, PR-3)、(參考例 400, PR-4)、(參考例 400, PR-5)、

(參考例 401, PR-1)、(參考例 401, PR-2)、(參考例 401, PR-3)、(參考例 401, PR-4)、(參考例 401, PR-5)、(參考例 402, PR-1)、(參考例 402, PR-2)、(參考例 402, PR-3)、(參考例 402, PR-4)、(參考例 402, PR-5)、(參考例 403, PR-1)、(參考例 403, PR-2)、(參考例 403, PR-3)、(參考例 403, PR-4)、(參考例 403, PR-5)、(參考例 404, PR-1)、(參考例 404, PR-2)、(參考例 404, PR-3)、(參考例 404, PR-4)、(參考例 404, PR-5)、(參考例 405, PR-1)、(參考例 405, PR-2)、(參考例 405, PR-3)、(參考例 405, PR-4)、(參考例 405, PR-5)、(參考例 406, PR-1)、(參考例 406, PR-2)、(參考例 406, PR-3)、(參考例 406, PR-4)、(參考例 406, PR-5)、(參考例 407, PR-1)、(參考例 407, PR-2)、(參考例 407, PR-3)、(參考例 407, PR-4)、(參考例 407, PR-5)、(參考例 408, PR-1)、(參考例 408, PR-2)、(參考例 408, PR-3)、(參考例 408, PR-4)、(參考例 408, PR-5)、(參考例 409, PR-1)、(參考例 409, PR-2)、(參考例 409, PR-3)、(參考例 409, PR-4)、(參考例 409, PR-5)、(參考例 410, PR-1)、(參考例 410, PR-2)、(參考例 410,

PR-3)、(參考例 410, PR-4)、(參考例 410, PR-5)、(參考例 411, PR-1)、(參考例 411, PR-2)、(參考例 411, PR-3)、(參考例 411, PR-4)、(參考例 411, PR-5)、(參考例 412, PR-1)、(參考例 412, PR-2)、(參考例 412, PR-3)、(參考例 412, PR-4)、(參考例 412, PR-5)、(參考例 413, PR-1)、(參考例 413, PR-2)、(參考例 413, PR-3)、(參考例 413, PR-4)、(參考例 413, PR-5)、(參考例 414, PR-1)、(參考例 414, PR-2)、(參考例 414, PR-3)、(參考例 414, PR-4)、(參考例 414, PR-5)、(參考例 415, PR-1)、(參考例 415, PR-2)、(參考例 415, PR-3)、(參考例 415, PR-4)、(參考例 415, PR-5)、(參考例 416, PR-1)、(參考例 416, PR-2)、(參考例 416, PR-3)、(參考例 416, PR-4)、(參考例 416, PR-5)、(參考例 417, PR-1)、(參考例 417, PR-2)、(參考例 417, PR-3)、(參考例 417, PR-4)、(參考例 417, PR-5)、(參考例 418, PR-1)、(參考例 418, PR-2)、(參考例 418, PR-3)、(參考例 418, PR-4)、(參考例 418, PR-5)、(參考例 419, PR-1)、(參考例 419, PR-2)、(參考例 419, PR-3)、(參考例 419, PR-4)、(參考例 419, PR-5)、(參考例 420, PR-1)、(參考例 420, PR-2)、(參考例 420, PR-3)、(參考例 420, PR-4)、(參考例 420, PR-5)、(參考例 421, PR-1)、(參考例 421, PR-2)、(參考例 421, PR-3)、(參考例 421, PR-4)、(參考例 421, PR-5)、(參考例 422, PR-1)、(參考例 422, PR-2)、(參考例 422, PR-3)、(參考例 422, PR-4)、(參考例 422, PR-5)、(參考例 423, PR-1)、(參考例 423, PR-2)、(參考例 423, PR-3)、(參考例 423, PR-4)、(參考

例 423, PR-5)、(參考例 424, PR-1)、(參考例 424, PR-2)、(參考例 424, PR-3)、(參考例 424, PR-4)、(參考例 424, PR-5)、(參考例 425, PR-1)、(參考例 425, PR-2)、(參考例 425, PR-3)、(參考例 425, PR-4)、(參考例 425, PR-5)、(參考例 426, PR-1)、(參考例 426, PR-2)、(參考例 426, PR-3)、(參考例 426, PR-4)、(參考例 426, PR-5)、(參考例 427, PR-1)、(參考例 427, PR-2)、(參考例 427, PR-3)、(參考例 427, PR-4)、(參考例 427, PR-5)、(參考例 428, PR-1)、(參考例 428, PR-2)、(參考例 428, PR-3)、(參考例 428, PR-4)、(參考例 428, PR-5)、(參考例 429, PR-1)、(參考例 429, PR-2)、(參考例 429, PR-3)、(參考例 429, PR-4)、(參考例 429, PR-5)、(參考例 430, PR-1)、(參考例 430, PR-2)、(參考例 430, PR-3)、(參考例 430, PR-4)、(參考例 430, PR-5)、(參考例 431, PR-1)、(參考例 431, PR-2)、(參考例 431, PR-3)、(參考例 431, PR-4)、(參考例 431, PR-5)、(參考例 432, PR-1)、(參考例 432, PR-2)、(參考例 432, PR-3)、(參考例 432, PR-4)、(參考例 432, PR-5)、(參考例 433, PR-1)、(參考例 433, PR-2)、(參考例 433, PR-3)、(參考例 433, PR-4)、(參考例 433, PR-5)、(參考例 434, PR-1)、(參考例 434, PR-2)、(參考例 434, PR-3)、(參考例 434, PR-4)、(參考例 434, PR-5)、(參考例 435, PR-1)、(參考例 435, PR-2)、(參考例 435, PR-3)、(參考例 435, PR-4)、(參考例 435, PR-5)、(參考例 436, PR-1)、(參考例 436, PR-2)、(參考例 436, PR-3)、(參考例 436, PR-4)、(參考例 436, PR-5)、(參考例 437, PR-1)、

(參考例 437, PR-2)、(參考例 437, PR-3)、(參考例 437, PR-4)、(參考例 437, PR-5)、(參考例 438, PR-1)、(參考例 438, PR-2)、(參考例 438, PR-3)、(參考例 438, PR-4)、(參考例 438, PR-5)、(參考例 439, PR-1)、(參考例 439, PR-2)、(參考例 439, PR-3)、(參考例 439, PR-4)、(參考例 439, PR-5)、(參考例 440, PR-1)、(參考例 440, PR-2)、(參考例 440, PR-3)、(參考例 440, PR-4)、(參考例 440, PR-5)、(參考例 441, PR-1)、(參考例 441, PR-2)、(參考例 441, PR-3)、(參考例 441, PR-4)、(參考例 441, PR-5)、(參考例 442, PR-1)、(參考例 442, PR-2)、(參考例 442, PR-3)、(參考例 442, PR-4)、(參考例 442, PR-5)、(參考例 443, PR-1)、(參考例 443, PR-2)、(參考例 443, PR-3)、(參考例 443, PR-4)、(參考例 443, PR-5)、(參考例 444, PR-1)、(參考例 444, PR-2)、(參考例 444, PR-3)、(參考例 444, PR-4)、(參考例 444, PR-5)、(參考例 445, PR-1)、(參考例 445, PR-2)、(參考例 445, PR-3)、(參考例 445, PR-4)、(參考例 445, PR-5)、(參考例 446, PR-1)、(參考例 446, PR-2)、(參考例 446, PR-3)、(參考例 446, PR-4)、(參考例 446, PR-5)、(參考例 447, PR-1)、(參考例 447, PR-2)、(參考例 447, PR-3)、(參考例 447, PR-4)、(參考例 447, PR-5)、(參考例 448, PR-1)、(參考例 448, PR-2)、(參考例 448, PR-3)、(參考例 448, PR-4)、(參考例 448, PR-5)、(參考例 449, PR-1)、(參考例 449, PR-2)、(參考例 449, PR-3)、(參考例 449, PR-4)、(參考例 449, PR-5)、(參考例 450, PR-1)、(參考例 450, PR-2)、(參考例 450,

PR-3)、(參考例 450, PR-4)、(參考例 450, PR-5)、(參考例 451, PR-1)、(參考例 451, PR-2)、(參考例 451, PR-3)、(參考例 451, PR-4)、(參考例 451, PR-5)、(參考例 452, PR-1)、(參考例 452, PR-2)、(參考例 452, PR-3)、(參考例 452, PR-4)、(參考例 452, PR-5)、(參考例 453, PR-1)、(參考例 453, PR-2)、(參考例 453, PR-3)、(參考例 453, PR-4)、(參考例 453, PR-5)、(參考例 454, PR-1)、(參考例 454, PR-2)、(參考例 454, PR-3)、(參考例 454, PR-4)、(參考例 454, PR-5)、(參考例 455, PR-1)、(參考例 455, PR-2)、(參考例 455, PR-3)、(參考例 455, PR-4)、(參考例 455, PR-5)、(參考例 456, PR-1)、(參考例 456, PR-2)、(參考例 456, PR-3)、(參考例 456, PR-4)、(參考例 456, PR-5)、(參考例 457, PR-1)、(參考例 457, PR-2)、(參考例 457, PR-3)、(參考例 457, PR-4)、(參考例 457, PR-5)、(參考例 458, PR-1)、(參考例 458, PR-2)、(參考例 458, PR-3)、(參考例 458, PR-4)、(參考例 458, PR-5)、(參考例 459, PR-1)、(參考例 459, PR-2)、(參考例 459, PR-3)、(參考例 459, PR-4)、(參考例 459, PR-5)、(參考例 460, PR-1)、(參考例 460, PR-2)、(參考例 460, PR-3)、(參考例 460, PR-4)、(參考例 460, PR-5)、(參考例 461, PR-1)、(參考例 461, PR-2)、(參考例 461, PR-3)、(參考例 461, PR-4)、(參考例 461, PR-5)、(參考例 462, PR-1)、(參考例 462, PR-2)、(參考例 462, PR-3)、(參考例 462, PR-4)、(參考例 462, PR-5)、(參考例 463, PR-1)、(參考例 463, PR-2)、(參考例 463, PR-3)、(參考例 463, PR-4)、(參考

例 463, PR-5)、(參考例 464, PR-1)、(參考例 464, PR-2)、(參考例 464, PR-3)、(參考例 464, PR-4)、(參考例 464, PR-5)、(參考例 465, PR-1)、(參考例 465, PR-2)、(參考例 465, PR-3)、(參考例 465, PR-4)、(參考例 465, PR-5)、(參考例 466, PR-1)、(參考例 466, PR-2)、(參考例 466, PR-3)、(參考例 466, PR-4)、(參考例 466, PR-5)、(參考例 467, PR-1)、(參考例 467, PR-2)、(參考例 467, PR-3)、(參考例 467, PR-4)、(參考例 467, PR-5)、(參考例 468, PR-1)、(參考例 468, PR-2)、(參考例 468, PR-3)、(參考例 468, PR-4)、(參考例 468, PR-5)、(參考例 469, PR-1)、(參考例 469, PR-2)、(參考例 469, PR-3)、(參考例 469, PR-4)、(參考例 469, PR-5)、(參考例 470, PR-1)、(參考例 470, PR-2)、(參考例 470, PR-3)、(參考例 470, PR-4)、(參考例 470, PR-5)、(參考例 471, PR-1)、(參考例 471, PR-2)、(參考例 471, PR-3)、(參考例 471, PR-4)、(參考例 471, PR-5)、(參考例 472, PR-1)、(參考例 472, PR-2)、(參考例 472, PR-3)、(參考例 472, PR-4)、(參考例 472, PR-5)、(參考例 473, PR-1)、(參考例 473, PR-2)、(參考例 473, PR-3)、(參考例 473, PR-4)、(參考例 473, PR-5)、(參考例 474, PR-1)、(參考例 474, PR-2)、(參考例 474, PR-3)、(參考例 474, PR-4)、(參考例 474, PR-5)、(參考例 475, PR-1)、(參考例 475, PR-2)、(參考例 475, PR-3)、(參考例 475, PR-4)、(參考例 475, PR-5)、(參考例 476, PR-1)、(參考例 476, PR-2)、(參考例 476, PR-3)、(參考例 476, PR-4)、(參考例 476, PR-5)、(參考例 477, PR-1)、

(參考例 477, PR-2)、(參考例 477, PR-3)、(參考例 477, PR-4)、(參考例 477, PR-5)、(參考例 478, PR-1)、(參考例 478, PR-2)、(參考例 478, PR-3)、(參考例 478, PR-4)、(參考例 478, PR-5)、(參考例 479, PR-1)、(參考例 479, PR-2)、(參考例 479, PR-3)、(參考例 479, PR-4)、(參考例 479, PR-5)、(參考例 480, PR-1)、(參考例 480, PR-2)、(參考例 480, PR-3)、(參考例 480, PR-4)、(參考例 480, PR-5)、(參考例 481, PR-1)、(參考例 481, PR-2)、(參考例 481, PR-3)、(參考例 481, PR-4)、(參考例 481, PR-5)、(參考例 482, PR-1)、(參考例 482, PR-2)、(參考例 482, PR-3)、(參考例 482, PR-4)、(參考例 482, PR-5)、(參考例 483, PR-1)、(參考例 483, PR-2)、(參考例 483, PR-3)、(參考例 483, PR-4)、(參考例 483, PR-5)、(參考例 484, PR-1)、(參考例 484, PR-2)、(參考例 484, PR-3)、(參考例 484, PR-4)、(參考例 484, PR-5)、(參考例 485, PR-1)、(參考例 485, PR-2)、(參考例 485, PR-3)、(參考例 485, PR-4)、(參考例 485, PR-5)、(參考例 486, PR-1)、(參考例 486, PR-2)、(參考例 486, PR-3)、(參考例 486, PR-4)、(參考例 486, PR-5)、(參考例 487, PR-1)、(參考例 487, PR-2)、(參考例 487, PR-3)、(參考例 487, PR-4)、(參考例 487, PR-5)、(參考例 488, PR-1)、(參考例 488, PR-2)、(參考例 488, PR-3)、(參考例 488, PR-4)、(參考例 488, PR-5)、(參考例 489, PR-1)、(參考例 489, PR-2)、(參考例 489, PR-3)、(參考例 489, PR-4)、(參考例 489, PR-5)、(參考例 490, PR-1)、(參考例 490, PR-2)、(參考例 490,

PR-3)、(參考例 490, PR-4)、(參考例 490, PR-5)、(參考例 491, PR-1)、(參考例 491, PR-2)、(參考例 491, PR-3)、(參考例 491, PR-4)、(參考例 491, PR-5)、(參考例 492, PR-1)、(參考例 492, PR-2)、(參考例 492, PR-3)、(參考例 492, PR-4)、(參考例 492, PR-5)、(參考例 493, PR-1)、(參考例 493, PR-2)、(參考例 493, PR-3)、(參考例 493, PR-4)、(參考例 493, PR-5)、(參考例 494, PR-1)、(參考例 494, PR-2)、(參考例 494, PR-3)、(參考例 494, PR-4)、(參考例 494, PR-5)、(參考例 495, PR-1)、(參考例 495, PR-2)、(參考例 495, PR-3)、(參考例 495, PR-4)、(參考例 495, PR-5)、(參考例 496, PR-1)、(參考例 496, PR-2)、(參考例 496, PR-3)、(參考例 496, PR-4)、(參考例 496, PR-5)、(參考例 497, PR-1)、(參考例 497, PR-2)、(參考例 497, PR-3)、(參考例 497, PR-4)、(參考例 497, PR-5)、(參考例 498, PR-1)、(參考例 498, PR-2)、(參考例 498, PR-3)、(參考例 498, PR-4)、(參考例 498, PR-5)、(參考例 499, PR-1)、(參考例 499, PR-2)、(參考例 499, PR-3)、(參考例 499, PR-4)、(參考例 499, PR-5)、(參考例 500, PR-1)、(參考例 500, PR-2)、(參考例 500, PR-3)、(參考例 500, PR-4)、(參考例 500, PR-5)、

(參考例 501, PR-1)、(參考例 501, PR-2)、(參考例 501, PR-3)、(參考例 501, PR-4)、(參考例 501, PR-5)、(參考例 502, PR-1)、(參考例 502, PR-2)、(參考例 502, PR-3)、(參考例 502, PR-4)、(參考例 502, PR-5)、(參考例 503, PR-1)、(參考例 503, PR-2)、(參考例 503, PR-3)、

(參考例 503, PR-4)、(參考例 503, PR-5)、(參考例 504, PR-1)、(參考例 504, PR-2)、(參考例 504, PR-3)、(參考例 504, PR-4)、(參考例 504, PR-5)、(參考例 505, PR-1)、(參考例 505, PR-2)、(參考例 505, PR-3)、(參考例 505, PR-4)、(參考例 505, PR-5)、(參考例 506, PR-1)、(參考例 506, PR-2)、(參考例 506, PR-3)、(參考例 506, PR-4)、(參考例 506, PR-5)、(參考例 507, PR-1)、(參考例 507, PR-2)、(參考例 507, PR-3)、(參考例 507, PR-4)、(參考例 507, PR-5)、(參考例 508, PR-1)、(參考例 508, PR-2)、(參考例 508, PR-3)、(參考例 508, PR-4)、(參考例 508, PR-5)、(參考例 509, PR-1)、(參考例 509, PR-2)、(參考例 509, PR-3)、(參考例 509, PR-4)、(參考例 509, PR-5)、(參考例 510, PR-1)、(參考例 510, PR-2)、(參考例 510, PR-3)、(參考例 510, PR-4)、(參考例 510, PR-5)、(參考例 511, PR-1)、(參考例 511, PR-2)、(參考例 511, PR-3)、(參考例 511, PR-4)、(參考例 511, PR-5)、(參考例 512, PR-1)、(參考例 512, PR-2)、(參考例 512, PR-3)、(參考例 512, PR-4)、(參考例 512, PR-5)、(參考例 513, PR-1)、(參考例 513, PR-2)、(參考例 513, PR-3)、(參考例 513, PR-4)、(參考例 513, PR-5)、(參考例 514, PR-1)、(參考例 514, PR-2)、(參考例 514, PR-3)、(參考例 514, PR-4)、(參考例 514, PR-5)、(參考例 515, PR-1)、(參考例 515, PR-2)、(參考例 515, PR-3)、(參考例 515, PR-4)、(參考例 515, PR-5)、(參考例 516, PR-1)、(參考例 516, PR-2)、(參考例 516, PR-3)、(參考例 516, PR-4)、(參考例 516,

PR-5)、(參考例 517, PR-1)、(參考例 517, PR-2)、(參考例 517, PR-3)、(參考例 517, PR-4)、(參考例 517, PR-5)、(參考例 518, PR-1)、(參考例 518, PR-2)、(參考例 518, PR-3)、(參考例 518, PR-4)、(參考例 518, PR-5)、(參考例 519, PR-1)、(參考例 519, PR-2)、(參考例 519, PR-3)、(參考例 519, PR-4)、(參考例 519, PR-5)、(參考例 520, PR-1)、(參考例 520, PR-2)、(參考例 520, PR-3)、(參考例 520, PR-4)、(參考例 520, PR-5)、(參考例 521, PR-1)、(參考例 521, PR-2)、(參考例 521, PR-3)、(參考例 521, PR-4)、(參考例 521, PR-5)、(參考例 522, PR-1)、(參考例 522, PR-2)、(參考例 522, PR-3)、(參考例 522, PR-4)、(參考例 522, PR-5)、(參考例 523, PR-1)、(參考例 523, PR-2)、(參考例 523, PR-3)、(參考例 523, PR-4)、(參考例 523, PR-5)、(參考例 524, PR-1)、(參考例 524, PR-2)、(參考例 524, PR-3)、(參考例 524, PR-4)、(參考例 524, PR-5)、(參考例 525, PR-1)、(參考例 525, PR-2)、(參考例 525, PR-3)、(參考例 525, PR-4)、(參考例 525, PR-5)、(參考例 526, PR-1)、(參考例 526, PR-2)、(參考例 526, PR-3)、(參考例 526, PR-4)、(參考例 526, PR-5)、(參考例 527, PR-1)、(參考例 527, PR-2)、(參考例 527, PR-3)、(參考例 527, PR-4)、(參考例 527, PR-5)、(參考例 528, PR-1)、(參考例 528, PR-2)、(參考例 528, PR-3)、(參考例 528, PR-4)、(參考例 528, PR-5)、(參考例 529, PR-1)、(參考例 529, PR-2)、(參考例 529, PR-3)、(參考例 529, PR-4)、(參考例 529, PR-5)、(參考例 530, PR-1)、(參考

例 530, PR-2)、(參考例 530, PR-3)、(參考例 530, PR-4)、(參考例 530, PR-5)、(參考例 531, PR-1)、(參考例 531, PR-2)、(參考例 531, PR-3)、(參考例 531, PR-4)、(參考例 531, PR-5)、(參考例 532, PR-1)、(參考例 532, PR-2)、(參考例 532, PR-3)、(參考例 532, PR-4)、(參考例 532, PR-5)、(參考例 533, PR-1)、(參考例 533, PR-2)、(參考例 533, PR-3)、(參考例 533, PR-4)、(參考例 533, PR-5)、(參考例 534, PR-1)、(參考例 534, PR-2)、(參考例 534, PR-3)、(參考例 534, PR-4)、(參考例 534, PR-5)、(參考例 535, PR-1)、(參考例 535, PR-2)、(參考例 535, PR-3)、(參考例 535, PR-4)、(參考例 535, PR-5)、(參考例 536, PR-1)、(參考例 536, PR-2)、(參考例 536, PR-3)、(參考例 536, PR-4)、(參考例 536, PR-5)、(參考例 537, PR-1)、(參考例 537, PR-2)、(參考例 537, PR-3)、(參考例 537, PR-4)、(參考例 537, PR-5)、(參考例 538, PR-1)、(參考例 538, PR-2)、(參考例 538, PR-3)、(參考例 538, PR-4)、(參考例 538, PR-5)、(參考例 539, PR-1)、(參考例 539, PR-2)、(參考例 539, PR-3)、(參考例 539, PR-4)、(參考例 539, PR-5)、(參考例 540, PR-1)、(參考例 540, PR-2)、(參考例 540, PR-3)、(參考例 540, PR-4)、(參考例 540, PR-5)、(參考例 541, PR-1)、(參考例 541, PR-2)、(參考例 541, PR-3)、(參考例 541, PR-4)、(參考例 541, PR-5)、(參考例 542, PR-1)、(參考例 542, PR-2)、(參考例 542, PR-3)、(參考例 542, PR-4)、(參考例 542, PR-5)、(參考例 543, PR-1)、(參考例 543, PR-2)、(參考例 543, PR-3)、

(參考例 543, PR-4)、(參考例 543, PR-5)、(參考例 544, PR-1)、(參考例 544, PR-2)、(參考例 544, PR-3)、(參考例 544, PR-4)、(參考例 544, PR-5)、(參考例 545, PR-1)、(參考例 545, PR-2)、(參考例 545, PR-3)、(參考例 545, PR-4)、(參考例 545, PR-5)、(參考例 546, PR-1)、(參考例 546, PR-2)、(參考例 546, PR-3)、(參考例 546, PR-4)、(參考例 546, PR-5)、(參考例 547, PR-1)、(參考例 547, PR-2)、(參考例 547, PR-3)、(參考例 547, PR-4)、(參考例 547, PR-5)、(參考例 548, PR-1)、(參考例 548, PR-2)、(參考例 548, PR-3)、(參考例 548, PR-4)、(參考例 548, PR-5)、(參考例 549, PR-1)、(參考例 549, PR-2)、(參考例 549, PR-3)、(參考例 549, PR-4)、(參考例 549, PR-5)、(參考例 550, PR-1)、(參考例 550, PR-2)、(參考例 550, PR-3)、(參考例 550, PR-4)、(參考例 550, PR-5)、(參考例 551, PR-1)、(參考例 551, PR-2)、(參考例 551, PR-3)、(參考例 551, PR-4)、(參考例 551, PR-5)、(參考例 552, PR-1)、(參考例 552, PR-2)、(參考例 552, PR-3)、(參考例 552, PR-4)、(參考例 552, PR-5)、(參考例 553, PR-1)、(參考例 553, PR-2)、(參考例 553, PR-3)、(參考例 553, PR-4)、(參考例 553, PR-5)、(參考例 554, PR-1)、(參考例 554, PR-2)、(參考例 554, PR-3)、(參考例 554, PR-4)、(參考例 554, PR-5)、(參考例 555, PR-1)、(參考例 555, PR-2)、(參考例 555, PR-3)、(參考例 555, PR-4)、(參考例 555, PR-5)、(參考例 556, PR-1)、(參考例 556, PR-2)、(參考例 556, PR-3)、(參考例 556, PR-4)、(參考例 556,

PR-5)、(參考例 557, PR-1)、(參考例 557, PR-2)、(參考例 557, PR-3)、(參考例 557, PR-4)、(參考例 557, PR-5)、(參考例 558, PR-1)、(參考例 558, PR-2)、(參考例 558, PR-3)、(參考例 558, PR-4)、(參考例 558, PR-5)、(參考例 559, PR-1)、(參考例 559, PR-2)、(參考例 559, PR-3)、(參考例 559, PR-4)、(參考例 559, PR-5)、(參考例 560, PR-1)、(參考例 560, PR-2)、(參考例 560, PR-3)、(參考例 560, PR-4)、(參考例 560, PR-5)、(參考例 561, PR-1)、(參考例 561, PR-2)、(參考例 561, PR-3)、(參考例 561, PR-4)、(參考例 561, PR-5)、(參考例 562, PR-1)、(參考例 562, PR-2)、(參考例 562, PR-3)、(參考例 562, PR-4)、(參考例 562, PR-5)、(參考例 563, PR-1)、(參考例 563, PR-2)、(參考例 563, PR-3)、(參考例 563, PR-4)、(參考例 563, PR-5)、(參考例 564, PR-1)、(參考例 564, PR-2)、(參考例 564, PR-3)、(參考例 564, PR-4)、(參考例 564, PR-5)、(參考例 565, PR-1)、(參考例 565, PR-2)、(參考例 565, PR-3)、(參考例 565, PR-4)、(參考例 565, PR-5)、(參考例 566, PR-1)、(參考例 566, PR-2)、(參考例 566, PR-3)、(參考例 566, PR-4)、(參考例 566, PR-5)、(參考例 567, PR-1)、(參考例 567, PR-2)、(參考例 567, PR-3)、(參考例 567, PR-4)、(參考例 567, PR-5)、(參考例 568, PR-1)、(參考例 568, PR-2)、(參考例 568, PR-3)、(參考例 568, PR-4)、(參考例 568, PR-5)、(參考例 569, PR-1)、(參考例 569, PR-2)、(參考例 569, PR-3)、(參考例 569, PR-4)、(參考例 569, PR-5)、(參考例 570, PR-1)、(參考

例 570, PR-2)、(參考例 570, PR-3)、(參考例 570, PR-4)、(參考例 570, PR-5)、(參考例 571, PR-1)、(參考例 571, PR-2)、(參考例 571, PR-3)、(參考例 571, PR-4)、(參考例 571, PR-5)、(參考例 572, PR-1)、(參考例 572, PR-2)、(參考例 572, PR-3)、(參考例 572, PR-4)、(參考例 572, PR-5)、(參考例 573, PR-1)、(參考例 573, PR-2)、(參考例 573, PR-3)、(參考例 573, PR-4)、(參考例 573, PR-5)、(參考例 574, PR-1)、(參考例 574, PR-2)、(參考例 574, PR-3)、(參考例 574, PR-4)、(參考例 574, PR-5)、(參考例 575, PR-1)、(參考例 575, PR-2)、(參考例 575, PR-3)、(參考例 575, PR-4)、(參考例 575, PR-5)、(參考例 576, PR-1)、(參考例 576, PR-2)、(參考例 576, PR-3)、(參考例 576, PR-4)、(參考例 576, PR-5)、(參考例 577, PR-1)、(參考例 577, PR-2)、(參考例 577, PR-3)、(參考例 577, PR-4)、(參考例 577, PR-5)、(參考例 578, PR-1)、(參考例 578, PR-2)、(參考例 578, PR-3)、(參考例 578, PR-4)、(參考例 578, PR-5)、(參考例 579, PR-1)、(參考例 579, PR-2)、(參考例 579, PR-3)、(參考例 579, PR-4)、(參考例 579, PR-5)、(參考例 580, PR-1)、(參考例 580, PR-2)、(參考例 580, PR-3)、(參考例 580, PR-4)、(參考例 580, PR-5)、(參考例 581, PR-1)、(參考例 581, PR-2)、(參考例 581, PR-3)、(參考例 581, PR-4)、(參考例 581, PR-5)、(參考例 582, PR-1)、(參考例 582, PR-2)、(參考例 582, PR-3)、(參考例 582, PR-4)、(參考例 582, PR-5)、(參考例 583, PR-1)、(參考例 583, PR-2)、(參考例 583, PR-3)、

(參考例 583, PR-4)、(參考例 583, PR-5)、(參考例 584, PR-1)、(參考例 584, PR-2)、(參考例 584, PR-3)、(參考例 584, PR-4)、(參考例 584, PR-5)、(參考例 585, PR-1)、(參考例 585, PR-2)、(參考例 585, PR-3)、(參考例 585, PR-4)、(參考例 585, PR-5)、(參考例 586, PR-1)、(參考例 586, PR-2)、(參考例 586, PR-3)、(參考例 586, PR-4)、(參考例 586, PR-5)、(參考例 587, PR-1)、(參考例 587, PR-2)、(參考例 587, PR-3)、(參考例 587, PR-4)、(參考例 587, PR-5)、(參考例 588, PR-1)、(參考例 588, PR-2)、(參考例 588, PR-3)、(參考例 588, PR-4)、(參考例 588, PR-5)、(參考例 589, PR-1)、(參考例 589, PR-2)、(參考例 589, PR-3)、(參考例 589, PR-4)、(參考例 589, PR-5)、(參考例 590, PR-1)、(參考例 590, PR-2)、(參考例 590, PR-3)、(參考例 590, PR-4)、(參考例 590, PR-5)、(參考例 591, PR-1)、(參考例 591, PR-2)、(參考例 591, PR-3)、(參考例 591, PR-4)、(參考例 591, PR-5)、(參考例 592, PR-1)、(參考例 592, PR-2)、(參考例 592, PR-3)、(參考例 592, PR-4)、(參考例 592, PR-5)、(參考例 593, PR-1)、(參考例 593, PR-2)、(參考例 593, PR-3)、(參考例 593, PR-4)、(參考例 593, PR-5)、(參考例 594, PR-1)、(參考例 594, PR-2)、(參考例 594, PR-3)、(參考例 594, PR-4)、(參考例 594, PR-5)、(參考例 595, PR-1)、(參考例 595, PR-2)、(參考例 595, PR-3)、(參考例 595, PR-4)、(參考例 595, PR-5)、(參考例 596, PR-1)、(參考例 596, PR-2)、(參考例 596, PR-3)、(參考例 596, PR-4)、(參考例 596,

PR-5)、(參考例 597, PR-1)、(參考例 597, PR-2)、(參考例 597, PR-3)、(參考例 597, PR-4)、(參考例 597, PR-5)、(參考例 598, PR-1)、(參考例 598, PR-2)、(參考例 598, PR-3)、(參考例 598, PR-4)、(參考例 598, PR-5)、(參考例 599, PR-1)、(參考例 599, PR-2)、(參考例 599, PR-3)、(參考例 599, PR-4)、(參考例 599, PR-5)、(參考例 600, PR-1)、(參考例 600, PR-2)、(參考例 600, PR-3)、(參考例 600, PR-4)、(參考例 600, PR-5)、

(參考例 601, PR-1)、(參考例 601, PR-2)、(參考例 601, PR-3)、(參考例 601, PR-4)、(參考例 601, PR-5)、(參考例 602, PR-1)、(參考例 602, PR-2)、(參考例 602, PR-3)、(參考例 602, PR-4)、(參考例 602, PR-5)、(參考例 603, PR-1)、(參考例 603, PR-2)、(參考例 603, PR-3)、(參考例 603, PR-4)、(參考例 603, PR-5)、(參考例 604, PR-1)、(參考例 604, PR-2)、(參考例 604, PR-3)、(參考例 604, PR-4)、(參考例 604, PR-5)、(參考例 605, PR-1)、(參考例 605, PR-2)、(參考例 605, PR-3)、(參考例 605, PR-4)、(參考例 605, PR-5)、(參考例 606, PR-1)、(參考例 606, PR-2)、(參考例 606, PR-3)、(參考例 606, PR-4)、(參考例 606, PR-5)、(參考例 607, PR-1)、(參考例 607, PR-2)、(參考例 607, PR-3)、(參考例 607, PR-4)、(參考例 607, PR-5)、(參考例 608, PR-1)、(參考例 608, PR-2)、(參考例 608, PR-3)、(參考例 608, PR-4)、(參考例 608, PR-5)、(參考例 609, PR-1)、(參考例 609, PR-2)、(參考例 609, PR-3)、(參考例 609, PR-4)、(參考例 609, PR-5)、

(參考例 610, PR-1)、(參考例 610, PR-2)、(參考例 610, PR-3)、(參考例 610, PR-4)、(參考例 610, PR-5)、(參考例 611, PR-1)、(參考例 611, PR-2)、(參考例 611, PR-3)、(參考例 611, PR-4)、(參考例 611, PR-5)、(參考例 612, PR-1)、(參考例 612, PR-2)、(參考例 612, PR-3)、(參考例 612, PR-4)、(參考例 612, PR-5)、(參考例 613, PR-1)、(參考例 613, PR-2)、(參考例 613, PR-3)、(參考例 613, PR-4)、(參考例 613, PR-5)、(參考例 614, PR-1)、(參考例 614, PR-2)、(參考例 614, PR-3)、(參考例 614, PR-4)、(參考例 614, PR-5)、(參考例 615, PR-1)、(參考例 615, PR-2)、(參考例 615, PR-3)、(參考例 615, PR-4)、(參考例 615, PR-5)、(參考例 616, PR-1)、(參考例 616, PR-2)、(參考例 616, PR-3)、(參考例 616, PR-4)、(參考例 616, PR-5)、(參考例 617, PR-1)、(參考例 617, PR-2)、(參考例 617, PR-3)、(參考例 617, PR-4)、(參考例 617, PR-5)、(參考例 618, PR-1)、(參考例 618, PR-2)、(參考例 618, PR-3)、(參考例 618, PR-4)、(參考例 618, PR-5)、(參考例 619, PR-1)、(參考例 619, PR-2)、(參考例 619, PR-3)、(參考例 619, PR-4)、(參考例 619, PR-5)、(參考例 620, PR-1)、(參考例 620, PR-2)、(參考例 620, PR-3)、(參考例 620, PR-4)、(參考例 620, PR-5)、(參考例 621, PR-1)、(參考例 621, PR-2)、(參考例 621, PR-3)、(參考例 621, PR-4)、(參考例 621, PR-5)、(參考例 622, PR-1)、(參考例 622, PR-2)、(參考例 622, PR-3)、(參考例 622, PR-4)、(參考例 622, PR-5)、(參考例 623, PR-1)、(參考例 623,

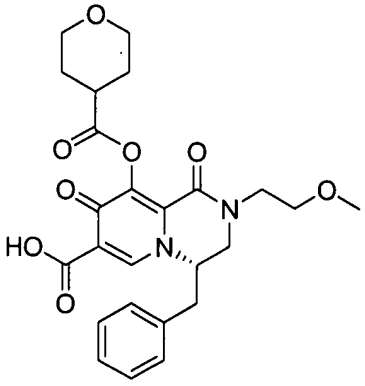
PR-2)、(參考例 623, PR-3)、(參考例 623, PR-4)、(參考例 623, PR-5)、(參考例 624, PR-1)、(參考例 624, PR-2)、(參考例 624, PR-3)、(參考例 624, PR-4)、(參考例 624, PR-5)、(參考例 625, PR-1)、(參考例 625, PR-2)、(參考例 625, PR-3)、(參考例 625, PR-4)、(參考例 625, PR-5)、(參考例 626, PR-1)、(參考例 626, PR-2)、(參考例 626, PR-3)、(參考例 626, PR-4)、(參考例 626, PR-5)、(參考例 627, PR-1)、(參考例 627, PR-2)、(參考例 627, PR-3)、(參考例 627, PR-4)、(參考例 627, PR-5)、(參考例 628, PR-1)、(參考例 628, PR-2)、(參考例 628, PR-3)、(參考例 628, PR-4)、(參考例 628, PR-5)、(參考例 629, PR-1)、(參考例 629, PR-2)、(參考例 629, PR-3)、(參考例 629, PR-4)、(參考例 629, PR-5)、(參考例 630, PR-1)、(參考例 630, PR-2)、(參考例 630, PR-3)、(參考例 630, PR-4)、(參考例 630, PR-5)、(參考例 631, PR-1)、(參考例 631, PR-2)、(參考例 631, PR-3)、(參考例 631, PR-4)、(參考例 631, PR-5)、(參考例 632, PR-1)、(參考例 632, PR-2)、(參考例 632, PR-3)、(參考例 632, PR-4)、(參考例 632, PR-5)、(參考例 633, PR-1)、(參考例 633, PR-2)、(參考例 633, PR-3)、(參考例 633, PR-4)、(參考例 633, PR-5)、(參考例 634, PR-1)、(參考例 634, PR-2)、(參考例 634, PR-3)、(參考例 634, PR-4)、(參考例 634, PR-5)、(參考例 635, PR-1)、(參考例 635, PR-2)、(參考例 635, PR-3)、(參考例 635, PR-4)、(參考例 635, PR-5)、(參考例 636, PR-1)、(參考例 636, PR-2)、(參考例 636, PR-3)、(參考

例 636, PR-4)、(參考例 636, PR-5)、(參考例 637, PR-1)、(參考例 637, PR-2)、(參考例 637, PR-3)、(參考例 637, PR-4)、(參考例 637, PR-5)、(參考例 638, PR-1)、(參考例 638, PR-2)、(參考例 638, PR-3)、(參考例 638, PR-4)、(參考例 638, PR-5)、(參考例 639, PR-1)、(參考例 639, PR-2)、(參考例 639, PR-3)、(參考例 639, PR-4)、(參考例 639, PR-5)、(參考例 640, PR-1)、(參考例 640, PR-2)、(參考例 640, PR-3)、(參考例 640, PR-4)、(參考例 640, PR-5)、(參考例 641, PR-1)、(參考例 641, PR-2)、(參考例 641, PR-3)、(參考例 641, PR-4)、(參考例 641, PR-5)、(參考例 642, PR-1)、(參考例 642, PR-2)、(參考例 642, PR-3)、(參考例 642, PR-4)、(參考例 642, PR-5)、(參考例 643, PR-1)、(參考例 643, PR-2)、(參考例 643, PR-3)、(參考例 643, PR-4)、(參考例 643, PR-5)、(參考例 644, PR-1)、(參考例 644, PR-2)、(參考例 644, PR-3)、(參考例 644, PR-4)、(參考例 644, PR-5)、(參考例 645, PR-1)、(參考例 645, PR-2)、(參考例 645, PR-3)、(參考例 645, PR-4)、(參考例 645, PR-5)、(參考例 646, PR-1)、(參考例 646, PR-2)、(參考例 646, PR-3)、(參考例 646, PR-4)、(參考例 646, PR-5)、(參考例 647, PR-1)、(參考例 647, PR-2)、(參考例 647, PR-3)、(參考例 647, PR-4)、(參考例 647, PR-5)、(參考例 648, PR-1)、(參考例 648, PR-2)、(參考例 648, PR-3)、(參考例 648, PR-4)、(參考例 648, PR-5)、(參考例 649, PR-1)、(參考例 649, PR-2)、(參考例 649, PR-3)、(參考例 649, PR-4)、(參考例 649, PR-5)、

(參考例650, PR-1)、(參考例650, PR-2)、(參考例650, PR-3)、(參考例650, PR-4)、(參考例650, PR-5)、(參考例651, PR-1)、(參考例651, PR-2)、(參考例651, PR-3)、(參考例651, PR-4)、(參考例651, PR-5)、(參考例652, PR-1)、(參考例652, PR-2)、(參考例652, PR-3)、(參考例652, PR-4)、(參考例652, PR-5)、(參考例653, PR-1)、(參考例653, PR-2)、(參考例653, PR-3)、(參考例653, PR-4)、(參考例653, PR-5)、(參考例654, PR-1)、(參考例654, PR-2)、(參考例654, PR-3)、(參考例654, PR-4)、(參考例654, PR-5)、(參考例655, PR-1)、(參考例655, PR-2)、(參考例655, PR-3)、(參考例655, PR-4)、(參考例655, PR-5)、(參考例656, PR-1)、(參考例656, PR-2)、(參考例656, PR-3)、(參考例656, PR-4)、(參考例656, PR-5)、(參考例657, PR-1)、(參考例657, PR-2)、(參考例657, PR-3)、(參考例657, PR-4)、(參考例657, PR-5)、(參考例658, PR-1)、(參考例658, PR-2)、(參考例658, PR-3)、(參考例658, PR-4)、(參考例658, PR-5)、(參考例659, PR-1)、(參考例659, PR-2)、(參考例659, PR-3)、(參考例659, PR-4)、(參考例659, PR-5)、(參考例660, PR-1)、(參考例660, PR-2)、(參考例660, PR-3)、(參考例660, PR-4)、(參考例660, PR-5)、(參考例661, PR-1)、(參考例661, PR-2)、(參考例661, PR-3)、(參考例661, PR-4)、(參考例661, PR-5)、(參考例662, PR-1)、(參考例662, PR-2)、(參考例662, PR-3)、(參考例662, PR-4)、(參考例662, PR-5)、(參考例663, PR-1)、(參考例663,

PR-2)、(參考例 663, PR-3)、(參考例 663, PR-4)、(參考例 663, PR-5)、(參考例 664, PR-1)、(參考例 664, PR-2)、(參考例 664, PR-3)、(參考例 664, PR-4)、(參考例 664, PR-5)、(參考例 665, PR-1)、(參考例 665, PR-2)、(參考例 665, PR-3)、(參考例 665, PR-4)、(參考例 665, PR-5)。

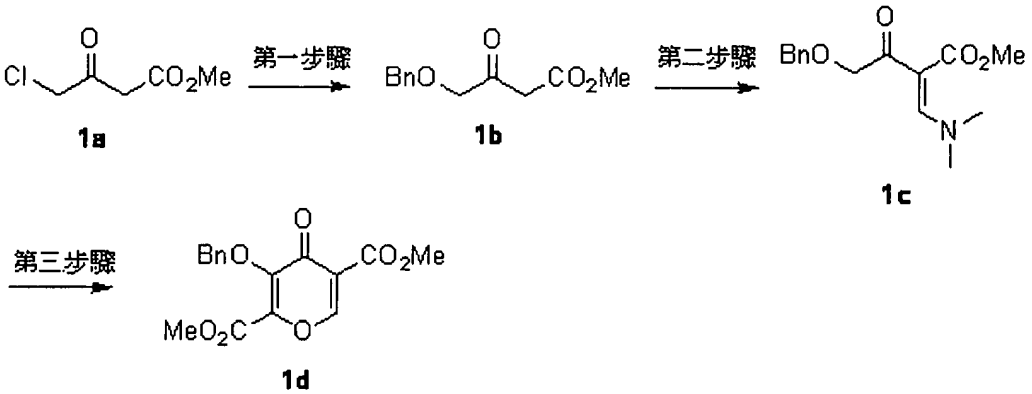
例如上述(參考例 1, PR-1)意指以下之構造式所示之化合物：



。

以下，作為中間體合成例，呈示用以實施本按之有用中間體之合成法。

中間體合成例 1



1a　1b　1c　1d

第一步驟

於三級戊醇鈉(2.55 g, 23.2mmol)之 THF(4ml)懸浮液中，氮氣環境下於室溫添加苄基醇(1.00 g, 9.25mmol)之 THF(3ml)溶液，於 40℃攪拌 2 小時。於冰浴將此反

應液冷卻，於 0-10℃逐滴添加化合物 1a(1.53 g, 10.2mmol)之 THF(3ml) 溶液。反應液於室溫攪拌 2 小時後，添加 2N 鹽酸（15ml），以乙酸乙酯萃取 2 次。合併的萃取液依序以水、飽和碳酸氫鈉水、水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。餾除溶媒，獲得的油狀物以矽膠管柱層析純化（n-己烷-乙酸乙酯 4:1, v/v），獲得呈油狀物之化合物 1b 1.89 g（收率 92 %）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.56(2H, s), 3.71(3H, s), 4.14(2H, s), 4.59(2H, s), 7.27-7.42(5H, m).

第二步驟

將化合物 1b(1.80 g, 8.1mmol)溶解於 1,4-二噁烷(18mL)，添加 N,N-二甲基甲醯胺二甲基乙縮醛(1.45 g, 12.2mmol)並於室溫攪拌 6 小時。反應液於減壓下濃縮後。殘留物以矽膠管柱層析純化（n-己烷-乙酸乙酯 1:4, v/v），獲得呈油狀物之化合物 1c 1.77 g（收率 79 %）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 2.90(3H, br), 3.25(3H, br), 3.69(3H, s), 4.45(2H, s), 4.59(2H, s), 7.24-7.40(5H, m), 7.73(s, 1H).

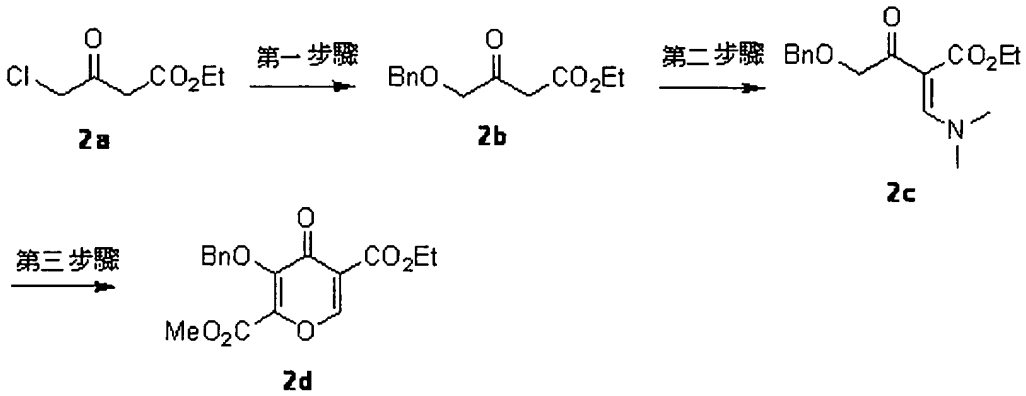
第三步驟

於 3 頸燒瓶中，氮氣環境下，添加三級丁醇鈉(2.55 g, 23.2mmol)、草酸二甲酯（639mg, 5.41mmol）、DMI（3ml），於 25-30℃下，於其中逐滴添加化合物 1c（0.50 g, 1.80mmol）之 DMI（2ml）。於室溫攪拌 7 小時後，添加 2N 鹽酸（10ml），並於室溫攪拌 15 小時。以乙酸乙酯萃取 2 次，合併的萃取液依序以水、飽和碳酸氫鈉水、

水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。餾除溶媒，獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化（由 n-己烷-乙酸乙酯 2:1 至 1:1, v/v)，呈白色固體之化合物 1d 488mg（收率 85 %）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.89(3H, s), 3.93(3H, s), 5.34(2H, s), 7.32-7.40(3H, m), 7.45-7.49(2H, m), 8.50(1H, s).

中間體合成例 2



第一步驟

於三級戊醇鈉(1.67 g, 15.2mmol)之 DMI（4ml）懸浮液中，氮氣環境下於室溫添加苄基醇（0.66 g, 6.1mmol）之 DMI(3ml）溶液，並於 40℃攪拌 2 小時。將此反應液於冰浴中冷卻，於 0-10℃逐滴添加化合物 2a(1.10 g, 6.68mmol)之 DMI(3ml）溶液。反應液於 0-5℃攪拌 2 小時、於室溫攪拌 3 小時後，添加 2N 鹽酸（15ml）並以乙酸乙酯萃取 2 次。合併的萃取液依序以水、飽和碳酸氫鈉水、水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。餾除溶媒，獲得的油狀物以矽膠管柱層析純化（n-己烷-乙酸乙酯 4:1, v/v)，獲得呈油狀物之化合物 2b 1.29 g（收率 90 %）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.25(3H, t, J=7.2 Hz), 3.54(2H, s), 4.14(2H, s), 4.17(2H, q, J=7.2Hz), 4.59(2H, s), 7.28-7.40(5H, m).

第二步驟

將化合物 2b(9.73 g, 41.2mmol)溶解於甲苯(45mL)，添加 N,N-二甲基甲醯胺二甲基乙縮醛(7.36 g, 61.8mmol)並於室溫攪拌 5 小時。於反應液中添加水，以乙酸乙酯萃取 2 次。合併的萃取液依序以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。餾除溶媒，獲得的油狀物以矽膠管柱層析純化（n-己烷-乙酸乙酯由 1:1 至 3:7, v/v)，獲得呈油狀物之化合物 2c 7.90 g（收率 66 %）。

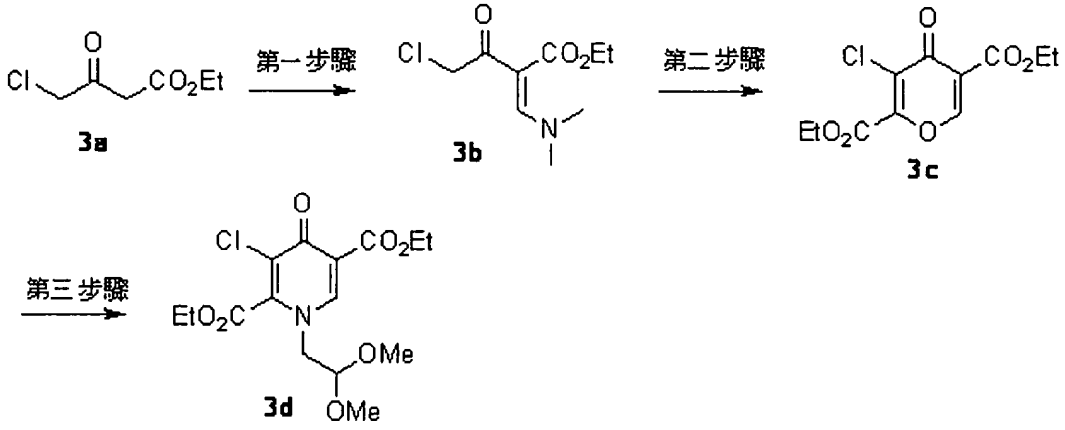
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.25(3H, t, J=7.2 Hz), 2.95(3H, br), 3.22(3H, br), 4.15(2H, q, J=7.2Hz), 4.45(2H, s), 4.59(2H, s), 7.22-7.40(5H, m), 7.73(1H, s).

第三步驟

於 3 頸燒瓶中，氮氣環境下，添加三級丁醇鈉(495mg, 5.15mmol)、DMI（2ml），於 25-30℃逐滴草酸二甲酯（608mg, 5.15mmol)、化合物 2c（0.50 g, 1.72mmol）之 DMI（3ml）溶液於其中。於室溫攪拌 4 小時後，添加 2N 鹽酸（10ml)，於室溫攪拌 15 小時。以甲苯萃取 2 次，合併的萃取液依序以水、飽和碳酸氫鈉水、水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。餾除溶媒，獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化（n-己烷-乙酸乙酯 2:1, v/v)，獲得呈白色固體之化合物 2d 420mg（收率 74 %）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.39(3H, t, J=7.2 Hz), 3.88(3H, s), 4.39(2H, q, J=7.2Hz), 5.34(2H, s), 7.30-7.41(3H, m), 7.45-7.50(2H, m), 8.48(1H, s).

中間體合成例 3



第一步驟

於 0℃冷卻下逐滴添加 N,N-二甲基甲醯胺二甲基乙縮醛(4.9ml, 36.5mmol)至化合物 3a(5.0 g, 30.4mmol)中。於 0℃攪拌 1 小時後，於反應液中添加乙酸乙酯 100ml，並以 0.5N 鹽酸水(50ml)洗淨。將水層分液並以乙酸乙酯(50ml)萃取。合併有機層，依序以飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。餾除溶媒，獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化（n-己烷-乙酸乙酯 1:1(v/v)→ 乙酸乙酯)，獲得呈之油狀物之化合物 3b 4.49 g（收率 67 %）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.32(3H, t, J=7.1 Hz), 2.90(3H, br s), 3.29(3H, br s), 4.23(2H, q, J=7.1 Hz), 4.54(2H, s), 7.81(1H, s).

第二步驟

鋰六甲基二矽基疊氮化物（1.0M 甲苯溶液，49ml，49.0mmol）以 THF(44ml)稀釋，於-78℃冷卻下，於其中逐滴添加化合物 3b(4.49 g, 20.4mmol)之 THF(10ml)溶液後，逐滴添加草醯氯單乙酯(3.35 g, 24.5mmol)之 THF(10ml)溶液。於-78℃攪拌 2 小時後，使升溫至 0℃。於反應液中添加 2N 鹽酸並攪拌 20 分鐘後，以乙酸乙酯萃取(200ml x 2)，有機層以飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。餾除溶媒，獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化（n-己烷-乙酸乙酯 7:3→5:5→0:10(v/v)），獲得呈白色固體之化合物 3c 1.77 g（收率 31 %）。

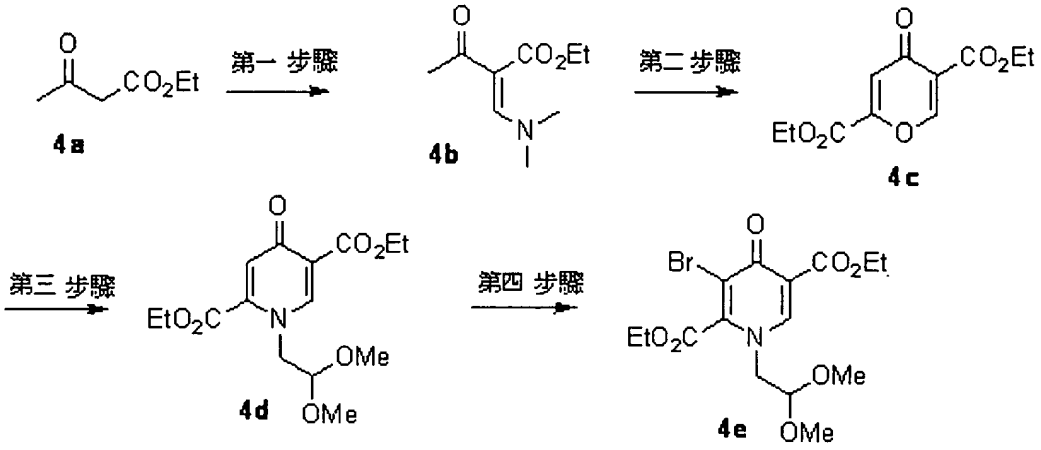
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:1.36-1.46(6H, m), 4.35-4.52(8H, m), 8.53(1H, s).

第三步驟

於 0℃，化合物 3c(300mg, 1.09mmol)之乙醇(6ml)溶液中添加胺基乙醛二甲基乙縮醛(0.13ml, 1.20mmol)，於 0℃攪拌 1 小時 30 分鐘、於室溫攪拌 18 小時，其次於 60℃攪拌 4 小時。將反應液於減壓下餾除溶媒後，獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化（n-己烷-乙酸乙酯 5:5→0:10(v/v)），獲得呈油狀物之化合物 3d 252mg（收率 64 %）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.36-1.47(6H, m), 3.42(6H, s), 3.90(2H, d, J=5.2 Hz), 4.37(3H, q, J=7.2 Hz), 4.50(2H, q, J=7.2 Hz), 8.16(1H, s).

中間體合成例 4



第一步驟

於 0℃冷卻下逐滴添加 N,N-二甲基甲醯胺二甲基乙縮醛 (12.2ml, 92.2mmol) 至化合物 4a(10.0 g, 76.8mmol)。於 0℃攪拌 1 小時 30 分、其次於室溫攪拌 2 小時 30 分鐘後，於反應液中添加乙酸乙酯 100ml，餾除溶媒。獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化（n-己烷-乙酸乙酯 5:5→0:10(v/v)），獲得呈油狀物之化合物 4b 12.45 g（收率 88 %）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.32(3H, t, J=7.1 Hz), 2.33(3H, s), 3.04(6H, br s), 4.23(2H, q, J=7.2 Hz), 7.68(1H, s).

第二步驟

鋰六甲基二矽基疊氮化物（1.0M 甲苯溶液，24ml, 24.0mmol）以 THF(20ml)稀釋，於-78℃冷卻下，於其中逐滴添加化合物 4b(1.85 g, 10.0mmol)之 THF(5ml)溶液後，逐滴添加草醯氯單乙酯(1.34ml, 12.0mmol)之 THF(5ml)溶液。於-78℃攪拌 2 小時後，於反應液中添加 2N-鹽酸，於室溫攪拌 20 分鐘。以乙酸乙酯萃取的有機層依序以飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨後，以無水

硫酸鈉乾燥。餾除溶媒，獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化（n-己烷-乙酸乙酯 75:25→455:5(v/v)），獲得呈褐色油狀物之化合物 4c1.03 g（收率 43 %）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.38(3H, t, J=7.1 Hz), 1.42(3H, t, J=7.4 Hz), 4.33-4.47(4H, m), 7.19(1H, s), 8.54(1H, s).

第三步驟

於 0℃，於化合物 4c(680mg, 2.83mmol)之乙醇(6.8ml)溶液中添加胺基乙醛二甲基乙縮醛 (0.34ml, 3.11mmol)，於室溫靜置 16 小時。反應液於減壓下餾除溶媒後，獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化（n-己烷-乙酸乙酯 90:10(v/v)），獲得呈油狀物之化合物 4d 875mg（收率 94 %）。

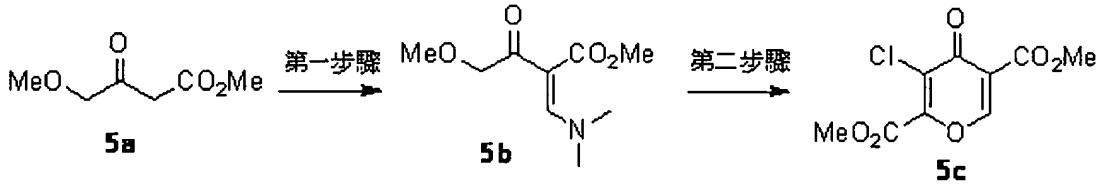
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.38(3H, t, J=7.1 Hz), 1.39(3H, t, J=7.1 Hz), 3.40(6H, s), 4.33(2H, d, J=4.7 Hz), 4.37(4H, q, J=7.1 Hz), 4.49(1H, t, J=4.7 Hz), 7.06(1H, s), 8.17(1H, s).

第四步驟

於化合物 4d(2.68 g, 8.18mmol)之 DMF(10ml)溶液中添加 N-溴琥珀醯亞胺(1.46 g, 8.18mmol)，於室溫攪拌 48 小時。於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水後，以乙酸乙酯萃取，有機層依序以水、飽和食鹽水洗淨後以無水硫酸鈉乾燥。餾除溶媒後，獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化（n-己烷-乙酸乙酯 90:10(v/v)），獲得呈油狀物之化合物 4e 2.83 g（收率 85 %）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.38(3H, t, J=7.1 Hz), 1.46(3H, t, J=7.1 Hz), 3.42(6H, s), 3.88(3H, d, J=5.0 Hz), 4.37(3H, q, J=7.1 Hz), 4.51(2H, q, J=7.1 Hz), 4.54(2H, t, J=5.2 Hz), 8.17(1H, s).

中間體合成例 5



5a　5b　5c

第一步驟

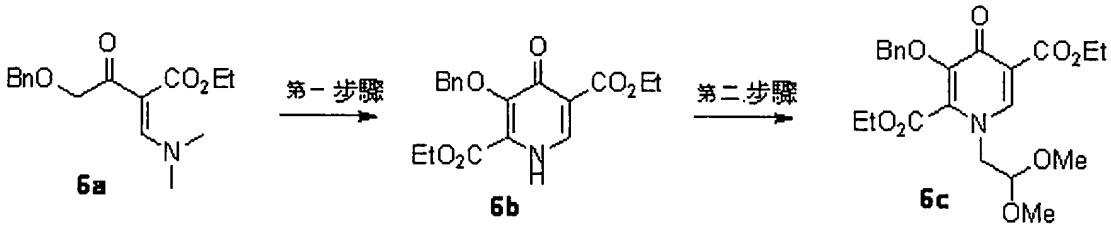
將化合物 5a(598mg, 4.09mmol)及 N,N-二甲基甲醯胺二甲基乙縮醛(488mg, 4.09mmol)溶解於甲苯（1ml），於室溫攪拌 11 小時。反應液於減壓下餾除溶媒，獲得的殘渣（含化合物 5b）未純化而使用於第二步驟。

第二步驟

使三級丁醇鈉 (400mg, 4.16mmol)懸浮於 DMI(5ml)，於其中添加第一步驟獲得的粗生成物之 DMI(5ml)溶液後，逐滴添加草酸二甲酯(983mg, 8.32mmol)之 THF(10ml)溶液，於室溫攪拌 45 分鐘。將反應液倒入 2N 鹽酸-甲醇(20ml)中，於 0℃攪拌 20 分鐘。添加水後以乙酸乙酯萃取，有機層以水、飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。餾除溶媒後，獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化，獲得化合物 3C 222mg（收率：由 5a，22 %）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.91(3H, s), 3.97(3H, s), 4.05(3H, s), 8.50(1H, s).

中間體合成例 6



第一步驟

鋰六甲基二矽基疊氮化物（1.0M 甲苯溶液，12ml，12.0mmol）以 THF(11ml)稀釋，於-78℃冷卻下其中逐滴添加化合物 6a(1.46 g, 5.0mmol)之 THF(2ml)溶液後，逐滴添加草醯氯單乙酯(0.67ml, 6.0mmol)之 THF(2ml)溶液。於-78℃攪拌 2 小時後，於反應液中添加乙酸銨(500mg)及乙酸(10ml)，於 65℃攪拌 1 小時 30 分鐘。於反應液中添加水並以乙酸乙酯萃取，有機層依序以水、飽和碳酸氫鈉水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。餾除溶媒，獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化（n-己烷-乙酸乙酯 55:45→45:55(v/v)），獲得呈黃色固體之化合物 6b 505.1mg。此以異丙基醚-己烷(1:2)洗滌，減壓下乾燥而獲得呈黃色結晶之化合物 6b 416.8mg（收率 24 %）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.35(3H, t, J=7.1 Hz), 1.46(3H, t, J=7.1 Hz), 4.40(2H, q, J=7.2 Hz), 4.50(2H, q, J=7.1 Hz), 5.20(2H, s), 7.33-7.41(3H, m), 7.49-7.52(2H, m), 8.76(1H, s), 11.61(1H, br s).

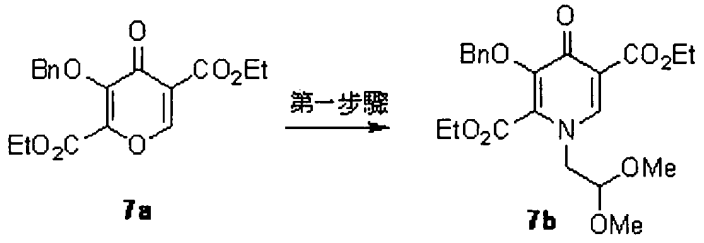
第二步驟

於化合物 6b(51.8mg, 0.15mmol)之 DMF(1ml)溶液中添加碳酸銫(73.3mg, 0.23mmol)及溴乙醛二甲基乙縮醛(38.0mg, 0.23mmol)，於室溫攪拌終夜。追加碳酸銫

(73.3mg, 0.23mmol)及溴乙醛二甲基乙縮醛(38.0mg, 0.23mmol)，再於100℃攪拌20分鐘。於反應液中添加水後以乙酸乙酯萃取，有機層以水、飽和食鹽水依序洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。餾除溶媒，獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化（n-己烷-乙酸乙酯 50:50→30:70(v/v)），獲得呈無色油狀物之化合物6c 35.3mg（收率54%）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 1.26(3H, t, J=7.1 Hz), 1.40(3H, t, J=7.1 Hz), 3.39(6H, s), 3.91(2H, d, J=5.0 Hz), 4.29(2H, q, J=7.1 Hz), 4.40(2H, q, J=7.2 Hz), 4.50(1H, t, J=5.0 Hz), 5.30(2H, s), 7.31-7.37(3H, m), 7.43-7.46(2H, m), 8.12(1H, s).

中間體合成例7



7a　　7b

第一步驟

於化合物 7a(900mg, 2.60mmol)之乙醇(5ml)溶液中，添加胺基乙醛二甲基乙縮醛(7.80mmol)，並於室溫攪拌 22 小時。於反應液中添加乙酸乙酯(5ml)及水(5ml)，以乙酸乙酯(5ml)萃取。有機層以水(10ml)洗淨後餾除溶媒，獲得的殘渣以矽膠管柱層析純化（n-己烷-乙酸乙酯 2：1)，獲得呈無色油狀物之化合物7b 0.37g(收率33%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 7.90(1H, s), 7.45-7.43(5H, m), 5.30(2H, s), 4.51(1H, t, J=5.1 Hz), 4.40(2H, q, J=7.1 Hz), 4.30(2H, q, J=7.1 Hz), 3.91(2H, d, J=5.1 Hz), 3.46(6H, s), 1.40(3H, t, J=7.1 Hz), 1.26(3H, t, J=7.1 Hz).

與本發明有關之化合物及/或與本發明有關之化合物之母化合物有用於流行性感冒病毒所誘發的症狀及/或疾病。例如，對於伴隨發熱、惡寒、頭痛、肌肉痛、全身倦怠感等的感冒症狀、或咽喉痛、流鼻水、鼻塞、咳嗽、痰等之氣管炎症狀、所謂腹痛、嘔吐、下痢的胃腸症狀，再者，伴隨急性腦炎、肺炎等之二次感染的合併症之治療及/或預防、症狀改善為有效的。

因與本發明有關之化合物為前藥，顯示經口吸收性高、良好生物可利用性，顯示良好的清除率，具有肺移行性高等之優點，故可作為優異的醫藥品。

與本發明有關之化合物之母化合物因具有對 cap 構造依存的核酸內切酶的抑制活性高，為病毒特異酵素的選擇性高等之效果，可成為副作用被減輕的醫藥品。

再者，與本發明有關之化合物及/或與本發明有關之化合物之母化合物具有代謝安定性高、溶解度高、經口吸收性高、顯示良好的生物可利用率、顯示良好的清除率、肺移行性高、半衰期長、非蛋白質結合率高、hERG通道抑制低、CYP 抑制低、CPE（細胞變性效果（Cytopathic Effect））抑制效果被認可、及/或光毒性試驗、Ames 試驗、遺傳毒性試驗中顯示陰性、或不具有肝障害等之毒性等之優點。因此，本發明有關之化合物可作為優異的醫藥品。

與本發明有關之化合物及/或與本發明有關之化合物之母化合物可經口或非經口投與。經口投與的情形，本發明化合物亦可使用通常之製劑，例如，錠劑、散劑、顆粒劑、膠囊劑等之固形劑；水劑；油性懸浮劑；或糖漿劑或酏劑劑等之液劑之任一種劑型。非經口投與的情形，與本發明有關之化合物可使用水性或油性懸浮注射劑、點鼻液。此調製之際，可任意使用慣用之賦形劑、結合劑、潤滑劑、水性溶劑、油性溶劑、乳化劑、懸浮化劑、保存劑、安定劑等。本發明之醫藥組成物經由將治療有效量之本發明化合物與製藥上可容許的載體或稀釋劑組合（例如混合）而被製造。

與本發明有關之化合物之投與量依投與方法、患者年齡、體重、狀態及疾患之種類而異，但通常於經口投與之情形，成人每1日為約0.05mg~3000mg，較佳為約0.1mg~1000mg，必要時亦可將其分割而投與。又，非經口投與之情形，成人每1日約0.01mg~1000mg，較佳為投與約0.05mg~500mg。

試驗例1：依存cap的核酸內切酶（CEN）抑制活性之測定

1）基質之調製

購入5'末端之G作2磷氧化修飾、且2'位之羥基作甲氧基化修飾，自5'末端第6位的U以Cy3標識、3'末端以BHQ2標識的30mer RNA（5'-pp-[m2'-O]GAA UAU（-Cy3） GCA UCA CUA GUA AGC UUU GCU CUA-BHQ2-3'：日本Bioservice公司製），使用

EPICENTRE 公司製之 ScriptCap 系統，附加 cap 構造（產物為 m7G [5']-ppp-[5'] [m2'-O]GAA UAU（-Cy3） GCA UCA CUA GUA AGC UUU GCU CUA（-BHQ2）-3'）。此經變性聚丙烯醯胺膠體電泳法加以分離・純化，作為基質使用。

2）酵素之調製

RNP 依據通常方法由病毒粒子被調製（參考文獻：VIROLOGY(1976)73, p327-338 OLGA M. ROCHOVANSKY）。具體而言，A/WSN/33 病毒 $1x10^3$ PFU/mL，以 200μL 接種於 10 日齡發育雞胚，於 37℃培養 2 日後，回收雞胚的尿囊液（chorioallantoic fluid）。經使用 20%蔗糖的超離心分離而將病毒粒子純化，使用 TritonX-100 及溶血卵磷脂（lysolecithin），將病毒粒子可溶化後，經使用 30-70%甘油密度梯度的超離心分離，採取 RNP 劃分(50~70%甘油劃分)，作為酵素液（包含約 1nM 之 PB1・PB2・PA 複合體）使用。

3）酵素反應

於聚丙烯製之 384 孔平盤中分注 2.5μL 酵素反應液（組成：53 mM Tris-鹽酸鹽(pH7.8)、1mM $MgCl_2$、1.25 mM 二硫蘇糖醇（dithiothreitol）、80mM NaCl、12.5%甘油、酵素液 0.15μL）。其次，以二甲基亞碸(DMSO)階段地稀釋的被驗化合物溶液 0.5μL、陽性對照組(PC)及陰性對照組(NC)中添加 DMSO 0.5μL 病充分混合。其次，添加 2μL 基質溶液（1.4nM 基質 RNA、0.05%Tween20）開始反應，於室溫培育 60 分鐘後，將反應液 1μL 加到 10μL

之 Hi-Di 甲醯胺溶液(含有作為篩分標記之 GeneScan 120 Liz Size Standard：Applied Biosystems（ABI）公司製），並停止反應。NC 係於反應開始前添加 EDTA（4.5mM）而預先停止反應（表記濃度全部為終濃度）。

3）抑制率（IC_{50}值）之測定

使反應停止的溶液於 85℃加熱 5 分鐘，於冰上急冷 2 分鐘後，以 ABI PRIZM 3730 Genetic analyzer 分析。藉由解析軟體 ABI Genemapper 定量依存 cap 的核酸內切酶產物的波峰，將 PC、NC 之螢光強度各別作為 0%抑制、100%抑制而求得被驗化合物之 CEN 反應抑制率(%)後，使用曲線趨合軟體（curve fitting software）（XLfit2.0：模式 205（IDBS 公司製）等）求得 IC_{50}值。母化合物的被驗物質之 IC_{50}值示於表 22~34。

試驗例 2：CYP 抑制試驗

使用市售之集合人類肝微粒體（microsome），將 7-乙氧基試鹵靈（7-ethoxyresorufin）之 O-脫乙基化(CYP1A2)、甲苯磺胺丁脲（tolbutamide）之甲基-氫氧化(CYP2C9)、美芬妥英（mephenytoin）之 4'-氫氧化(CYP2C19)、右美沙芬（dextromethorphan）之 O 脫甲基化(CYP2D6)、特非那丁（terfenadine）之氫氧化(CYP3A4)作為人類主要 CYP5 分子種(CYP1A2、2C9、2C19、2D6、3A4)之典型的基質代謝反應作為指標，評價各別代謝物生成量經由被驗化合物而被抑制的程度。

反應條件如下：基質，0.5 μmol/L 乙氧基試鹵靈(CYP1A2)、100 μmol/L 甲苯磺胺丁脲(CYP2C9)、50

μmol/L S-美芬妥英(CYP2C19)、5 μmol/L 右美沙芬(CYP2D6)、1 μmol/L 特非那丁(CYP3A4);反應時間，15分鐘;反應溫度，37℃;酵素，集合人類肝微粒體 0.2mg 蛋白質/mL;被驗藥物濃度，1、5、10、20 μmol/L(4 點)。

於 96 孔盤中添加作為反應溶液之於 50 mM Hepes 緩衝液中含有各 5 種之基質、人類肝微粒體、被驗藥物之上述組成，並添加輔酶 NADPH，開始作為指標的代謝反應，並於 37℃反應 15 分鐘後，添加甲醇/乙腈=1/1 (v/v) 溶液而停止反應。3000 rpm、15 分鐘之離心操作後，離心上清液中之試鹵靈(CYP1A2 代謝物)以螢光多重標定冷光偵測技術儀(Multilabel Counter)，以 LC/MS/MS 定量甲苯磺胺丁脲氫氧化體(CYP2C9 代謝物)、美芬妥英 4' 氫氧化體(CYP2C19 代謝物)、去甲右美沙芬(dextrorphan)(CYP2D6 代謝物)、特非那丁醇體(CYP3A4 代謝物)。

於反應系統中僅添加為溶解藥物的溶媒 DMSO 者作為對照組(100%)，算出添加被驗藥物溶液的各別濃度的殘存活性(%)，使用濃度及抑制率，藉由分類評定模型(logistic model)經逆推定算出 IC_{50}。

試驗例 3：溶解性試驗

化合物之溶解度於 1%DMSO 添加條件下決定。於 DMSO 調製 10mM 化合物溶液，將化合物溶液 6μL 加到 pH 6.8 人工腸液(於 0.2mol/L 磷酸二氫鉀試液 250mL 添加 0.2mol/L NaOH 試液 118mL、水而作成 1000mL)594 μL 中。於 25℃使靜置 16 小時後，將混合液吸引過濾。

濾液以甲醇/水=1/1作2倍稀釋，經絕對校正法使用HPLC或LC/MS/MS測量濾液中濃度。

試驗例4：代謝安定性試驗

於含有人類肝微粒體0.5mg蛋白質/mL的0.2mL之緩衝液（50mmol/L tris-HCl pH7.4、150mmol/L氯化鉀、10mmol/L氯化鎂）中，1mmol/L NADPH存在下，於37℃使反應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100μL中添加反應液50μL、混合，於3000rpm離心15分鐘。其離心上清液中之試驗化合物以LC/MS/MS定量，反應後之試驗化合物之殘存量以0分鐘反應時之化合物量作為100%來計算。又，水解反應係於NADPH非存在下，葡萄糖醛酸偶合反應係與NADPH交換而於5mM UDP-葡萄糖醛酸存在下來進行反應，以後實施相同操作。

試驗例5：hERG試驗

以心電圖QT間隔延長之風險評價為目的，使用使人類ether-a-go-go相關基因(hERG)通道表現的HEK293細胞，檢討擔任心室再極化過程重要任務的向延遲整流K+電流(IKr)之作用。

使用全自動patch-clamp系統(PatchXpress 7000A, Axon Instruments Inc.)，記錄藉由全細胞patch-clamp法（Whole-cell patch clamp），將細胞保持於-80 mV之膜電位後，以+50 mV之去極化刺激2秒鐘，再以-50 mV之再極化刺激2秒鐘之際所誘發的IKr。發生的電流安定後，使被驗物質溶解目的濃度(1.0 μmol/L)的細胞外液

(NaCl:137mmol/L、KCl:4mmol/L、$CaCl_2 \cdot 2H_2O$:1.8mmol/L、$MgCl_2 \cdot 6H_2O$:1mmol/L、葡萄糖:10mmol/L、HEPES(4-(2-羥基乙基)-1-哌咁乙烷磺酸、4-(2-羥基乙基)-1-哌咁乙烷磺酸):10mmol/L、pH=7.4)，於室溫條件下，使適用於細胞10分鐘。自獲得之IKr，使用解析軟體(DataXpress ver. 1、Molecular Devices Corporation)，以保持膜電位中的電流值為基準，測量最大尾電流之絕對值。再者，算出相對於被驗物質適用前之最大尾電流的抑制率，與媒體適用組(0.1%二甲基亞碸溶液)作比較，評價被驗物質對IKr之影響。

試驗例6：CPE抑制效果確認試驗

＜材料＞

・於2% FCS E-MEM(MEM(基礎培養基)(Invitrogen)添加卡那黴素(kanamycin)及FCS來調整)

・於0.5% BSA E-MEM(MEM(基礎培養基)(Invitrogen)添加卡那黴素及BSA來調整)

・HBSS(hanks' Balanced Salt Solution)

・MDBK細胞

於2% FCS E-MEM調整適當細胞數(3×10^5 /mL)。

・MDCK細胞

以HBSS洗滌2次後，以0.5% BSA E-MEM調整適當細胞數(5×10^5 /mL)。

・胰蛋白酶(Trypsin)溶液

將來自豬胰臟的胰蛋白酶(SIGMA)溶解於PBS(-)，以0.45um過濾器進行過濾。

・EnVision（PerkinElmer）

・WST-8 套組（Kishida 化學）

・10% SDS 溶液

＜操作步驟＞

・被驗試料之稀釋、分注

作為培養液，於 MDBK 細胞使用時使用 2% FCS E-MEM，MDCK 細胞使用時使用 0.5% BSA E-MEM。以下，對病毒・細胞・被驗試料之稀釋使用相同之培養液。

預先將被驗試料以培養液以適度濃度稀釋，於 96 孔盤中製作 2~5 倍階段稀釋系列(50μL/孔)。製作抗 Flu 活性測定用、細胞毒性測定用的 2 盤。各藥劑實施 3 次測定。

MDCK 細胞使用時，僅於抗 Flu 活性測定用，於細胞添加胰蛋白酶使成為最終濃度 3ug/mL。

・流行性感冒病毒之稀釋、分注

事先，將流行性感冒病毒以培養液稀釋為適當濃度，於置入被驗試料的 96 孔盤中各分注 50μL/孔。於細胞毒性測定用的盤各分注培養液 50μL/孔。

・細胞之稀釋、分注

將調整適當細胞數當的細胞各分注 100μL/孔於置入被驗試料的 96 孔盤。

以平盤混合器混和，於 CO2 培育箱培養。抗 Flu 活性測定用、細胞毒性測定用皆培養 3 日。

・WST-8之分注

培養3日的96孔盤以肉眼、顯微鏡下觀察，確認細胞之形態・結晶之有無等。自平盤以未吸附細胞的方式去除上清液。

WST-8 Kit以培養液作10倍稀釋，此WST-8溶液各分注100μL於各孔。以平盤混合器混和後，於CO2培育箱培養1~3小時。

於抗Flu活性測定用平盤，培養後，各孔中各分注10uL之10% SDS溶液，將病毒不活化。

・吸光度之測定

混和的96孔盤以EnVision於450 nm/620 nm之2波長測量吸光度。

＜於各測定項目值之算出＞

其次基於各計算式，使用Microsoft Excel或具有與其同等計算處理能力的程式來算出。

・算出50%流行性感冒感染細胞死亡抑制濃度(EC50)

EC50=10^ Z

Z =(50% -高%)/(高% -低%)x {log(高濃度)- log(低濃度)} + log(高濃度)

關於母化合物的被驗物質（參考例化合物），試驗例1及試驗例6之測定結果示於表22~34。

[表 22]

參考例編號	CEN IC_{50} (μM)	CPE EC_{50} (μM)
2	0.048	0.293
14	0.043	0.313
16	0.065	0.632
26	0.108	0.547
37	0.101	0.318
43	0.078	1.410
48	0.087	10.90
56	0.358	3.860
62	0.110	1.680
63	0.170	2.000
94	0.096	1.470
99	0.341	2.000
108	0.037	0.019
128	0.063	0.416
138	0.166	0.100
139	0.189	0.741
143	0.224	0.333
150	0.193	0.553
175	0.132	0.102
178	0.061	0.075

[表 23]

參考例編號	CEN IC_{50} (μM)	CPE EC_{50} (μM)
181	0.049	0.349
182	0.099	0.562
183	0.074	2.370
184	0.055	0.403
185	0.132	1.920
186	0.085	0.159
187	0.085	0.282
190	0.143	2.640
191	0.238	2.820
199	0.236	2.720
204	0.299	2.360
224	0.276	0.119
225	0.283	0.663
228	0.243	0.141
230	0.282	0.525
233	0.228	2.240
238	0.101	0.440
240	0.037	0.048
241	0.197	0.063
242	0.114	0.059
243	0.076	0.020
244	0.249	0.108
246	0.082	0.026
247	0.282	2.260
248	0.103	0.489
249	0.151	1.890
250	0.113	0.476
251	0.058	0.157
252	0.107	0.454
253	0.235	0.280
254	0.135	0.564
255	0.052	0.319
256	0.038	0.400

[表 24]

參考例編號	CEN IC_{50} (μM)	CPE EC_{50} (μM)
257	0.041	0.055
258	0.042	0.028
259	0.066	0.026
260	0.091	0.065
261	0.058	0.047
262	0.032	0.038
263	0.085	0.075
264	0.064	0.128
265	0.172	0.036
266	0.043	0.085
267	0.029	0.063
268	0.018	0.074
269	0.073	0.417
270	0.058	0.129
271	0.073	0.102
272	0.082	0.030
273	0.016	0.084
274	0.038	0.016
274	0.157	0.056
276	0.053	0.089
277	0.039	0.071
278	0.205	0.074
279	0.056	0.119
280	0.068	0.145
281	0.026	0.018
282	0.036	0.029
283	0.028	0.021
284	0.042	0.019
285	0.044	0.017
286	0.161	0.121
287	0.154	0.268
288	0.299	0.085
289	0.031	0.419

[表 25]

參考例編號	CEN IC_{50} (μM)	CPE EC_{50} (μM)
290	0.067	0.492
292	0.155	2.230
293	0.290	0.437
294	0.035	0.018
295	0.052	0.334
296	0.130	0.397
297	0.045	0.033
298	0.044	0.012
299	0.050	0.015
300	0.058	0.021
301	0.062	0.017
302	0.035	0.014
304	0.018	0.015
305	0.059	0.103
306	0.076	0.021
307	0.052	0.095
308	0.072	0.019
309	0.040	0.013
310	0.108	0.522
311	0.040	0.026
312	0.019	0.029
313	0.189	0.050
314	0.149	0.026
315	0.057	0.115
316	0.069	0.083
317	0.048	0.017
318	0.130	0.015
320	0.045	0.011
321	0.019	0.019
322	0.113	0.028
323	0.077	0.019
324	0.107	0.035
325	0.032	0.025

[表 26]

參考例編號	CEN IC_{50} (μM)	CPE EC_{50} (μM)
326	0.043	0.005
327	0.092	0.024
328	0.029	0.168
329	0.058	0.023
330	0.026	0.019
331	0.045	0.335
332	0.048	0.020
333	0.021	0.425
334	0.075	0.032
335	0.019	0.016
336	0.051	0.070
337	0.058	0.028
338	0.074	0.085
339	0.183	0.040
340	0.101	0.027
341	0.016	0.027
342	0.099	0.026
343	0.122	0.018
344	0.050	0.009
345	0.097	0.008
346	0.028	0.018
347	0.014	0.017
348	0.054	0.080
349	0.053	0.075
351	0.091	0.019
352	0.067	0.020
354	0.025	0.083
355	0.040	0.075
356	0.066	0.020
357	0.138	0.386
358	0.051	0.069
359	0.037	0.080
360	0.042	0.087

[表 27]

參考例編號	CEN IC_{50} (μM)	CPE EC_{50} (μM)
361	0.039	0.145
362	0.084	0.067
363	0.058	0.067
364	0.112	0.515
365	0.041	2.250
366	0.090	0.838
368	0.140	0.470
369	0.294	0.434
370	0.113	0.061
371	0.161	0.074
372	0.164	0.146
373	0.065	0.050
374	0.137	0.154
375	0.037	0.073
376	0.063	0.092
377	0.024	0.022
378	0.047	0.022
380	0.123	0.018
381	0.200	0.034
382	0.032	0.094
384	0.153	0.293
386	0.075	0.096
387	0.300	1.150
388	0.133	0.063
390	0.095	0.029
391	0.264	0.071
392	0.153	0.025
394	0.087	0.064
395	0.043	0.089
396	0.056	0.060
397	0.055	0.077
398	0.034	0.118
399	0.105	0.061

[表 28]

參考例編號	CEN IC_{50} (μM)	CPE EC_{50} (μM)
400	0.067	0.079
401	0.089	0.133
402	0.085	0.081
403	0.090	0.070
404	0.084	0.063
405	0.074	0.051
406	0.119	0.022
407	0.035	0.017
408	0.135	0.061
409	0.093	0.029
410	0.265	0.014
411	0.046	0.014
412	0.292	0.203
413	0.050	0.005
414	1.890	0.131
415	0.285	0.022
416	0.112	0.019
417	0.030	0.003
418	0.121	0.072
419	0.124	0.019
420	0.058	0.021
423	0.280	0.019
425	0.183	0.047
429	0.016	0.004
430	0.168	0.029
431	0.097	0.011
432	0.155	0.062
433	0.014	0.017
441	0.044	0.005
443	0.166	0.004
444	0.066	0.003
445	0.013	0.004
446	0.007	0.011

[表 29]

參考例編號	CEN IC_{50} (μM)	CPE EC_{50} (μM)
447	0.096	0.018
448	0.039	0.008
449	0.062	0.021
450	0.023	0.014
452	0.177	0.016
453	0.186	0.049
454	0.012	0.004
455	0.025	0.071
456	0.032	0.004
457	0.242	0.014
458	0.048	0.014
459	0.287	0.048
460	0.085	0.009
461	0.255	0.074
462	0.069	0.011
463	0.012	0.005
464	0.024	0.014
469	0.016	0.004
470	0.008	0.003
475	0.164	0.441
476	0.031	0.014
478	0.088	0.129
479	0.117	0.064
480	0.151	0.084
481	0.114	0.086
482	0.103	0.031
483	0.101	0.027
485	0.221	0.424
486	0.140	0.072
487	0.091	0.026
488	0.151	0.027
489	0.133	0.014
490	0.212	0.468

[表 30]

參考例編號	CEN IC_{50} (μM)	CPE EC_{50} (μM)
491	0.069	0.099
492	0.121	0.160
493	0.112	0.101
495	0.277	0.310
496	0.170	0.177
497	0.215	0.511
498	0.161	0.351
502	0.042	0.142
506	0.247	1.620
507	0.063	0.197
508	0.036	0.056
509	0.015	0.014
511	0.175	0.015
514	0.049	0.018
515	0.197	0.019
516	0.039	0.017
518	0.049	0.024
520	0.212	0.017
521	0.191	0.015
522	0.039	0.014
523	0.035	0.014
524	0.057	0.026
525	0.141	0.090
526	0.044	0.019
527	0.127	0.088
532	0.098	0.075
533	0.065	0.391
534	0.165	1.200
536	0.071	0.027
537	0.152	0.022
538	0.196	0.030
544	0.168	0.051
546	0.202	0.124

[表 31]

參考例編號	CEN IC_{50} (μM)	CPE EC_{50} (μM)
547	0.032	0.027
548	0.086	0.038
549	0.076	2.100
550	0.042	0.042
551	0.041	0.107
552	0.230	0.085
553	0.028	0.030
554	0.065	0.465
555	0.023	0.012
556	0.023	0.412
557	0.281	2.470
558	0.114	0.541
560	0.027	0.173
561	0.073	0.008
562	0.022	0.062
563	0.049	0.464
564	0.088	0.136
565	0.154	0.726
568	0.264	2.810
569	0.138	1.010
570	0.081	2.050
571	0.065	0.320
573	0.055	0.158
574	0.165	0.442
575	0.058	0.087
576	0.063	0.027
577	0.233	0.337
581	0.083	0.480

[表 32]

參考例編號	CEN IC_{50} (μM)	CPE EC_{50} (μM)
592	0.029	0.012
594	0.011	0.004
597	0.339	0.049
598	0.016	0.005
599	0.025	0.008
600	0.059	0.036
601	0.025	0.008
602	0.005	0.004
603	0.037	0.015
609	0.053	0.025
611	0.055	0.043
612	0.055	0.013
613	0.173	0.018
617	0.053	0.017
618	0.029	0.018
619	0.005	0.006
621	0.006	0.002
622	0.089	0.012
623	0.021	0.003
624	0.065	0.057
628	0.043	0.013
629	0.089	0.064
631	0.075	0.041
632	0.132	0.038

[表 33]

參考例編號	CEN IC_{50} (μM)	CPE EC_{50} (μM)
633	0.053	0.022
634	0.103	0.017
636	0.074	0.015
638	0.130	0.021
639	0.055	0.017
640	0.057	0.006
641	0.046	0.023
642	0.256	0.094
643	0.163	0.132
644	0.238	0.060
645	0.105	0.016
648	0.132	0.059
649	0.182	0.051
650	0.219	0.103
651	0.056	0.013
652	0.330	0.079
654	0.008	0.001
656	0.070	0.019
658	0.053	0.019
660	0.036	0.011
661	0.135	0.014
662	0.316	0.022
663	0.031	0.018
665	0.018	0.005

[表 34]

參考例編號	CEN IC_{50} (μM)	CPE EC_{50} (μM)
666	0.00336	0.00391
668	0.0126	0.00384
682	0.0197	0.0035
686	0.0151	0.00786
691	0.00367	0.00405
692	0.0369	0.00964
704	0.0111	0.0035
706	0.0186	0.00719
707	0.0402	0.00305
708	0.0465	0.00849
709	0.0343	0.00709
710	0.0206	0.00981
711	0.00557	0.00428
712	0.0164	0.00645
716	0.00554	0.0056
719	0.0026	0.00836
720	0.0191	0.00624
721	0.00696	0.00395
722	0.0192	0.00378
724	0.00507	0.00633
726	0.00374	0.00393
728	0.0747	0.00432
730	0.00252	0.000799
731	0.00576	0.00208
741	0.021	0.00351
748	0.0242	0.00914
752	0.0142	0.00312
753	0.109	0.0185
762	0.0315	0.0059
768	0.0153	0.00364
771	0.00589	0.00405
772	0.00522	0.00368

由以上結果，因母化合物顯示高依存 cap 的核酸內切酶（CEN）抑制活性、及/或高 CPE 抑制效果，可成為有用於作為感染流行性感冒病毒所誘發的症狀及/或疾病之治療及/或預防劑的醫藥。

試驗例 7：流行性感冒病毒感染小鼠致死抑制試驗

＜小鼠＞

購入 BALB/cAnNCrlCrlj（雌,5 週齡；日本 Charles River 股份有限公司），於試驗使用 6~7 週齡之小鼠。

＜病毒溶液之調整＞

A/WS/33, A/Victoria/3/75 或 B/Maryland/1/59（ATCC）於小鼠肺內繼代，作成小鼠馴化病毒。將冷凍保的小鼠馴化病毒溶液快速地融解，以 DPBS 稀釋使使用的感染價成為(A/WS/33 之情形：800-4000$TCID_{50}$/小鼠，A/Victoria/3/75 之情形：750 $TCID_{50}$/小鼠，B/Maryland/1/59 之情形：100 $TCID_{50}$/小鼠)。

＜感染＞

氯胺酮・甲苯噻咁（ketamine・xylazine）混合液之麻醉下，經鼻接種調製的病毒溶液 100ul，使小鼠於肺內直接感染。

＜被驗試料之調製＞

被驗試料以 0.5%甲基纖維素溶液懸浮為適當濃度。

＜對感染小鼠之被驗試料之投與＞

於病毒感染直後或經過一定小時後之小鼠口投與 200ul 經適當稀釋的被驗試料。

＜藥效評價＞

病毒感染後飼育14日，每一日50%致死抑制所必要的投與量ED_{50}(mg/kg/day)、最高投與量中的致死抑制率（存活%）、或與最高投與量之對照組相比，算出50%生存的日數（50%延命日數（日））。或測定病毒感染後數日間之肺內病毒量，與對照組之病毒量比較評價病毒抑制效果。

＜安樂死＞

實驗終了後之小鼠以投與過量二氧化碳或三氟溴氯乙烷（halothane）使安樂死。

＜結果＞

顯示單次投與之ED_{50}值。

參考例化合物編號413：12.3

實施例化合物編號20：4.4

由以上之結果可知，將母化合物的參考例化合物413加以前藥化的實施例化合物20，於較低濃度顯示致死抑制效果。

試驗例8：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：使小鼠及大鼠自由攝取固體飼料及滅菌自來水。

（3）投與量、分組之設定：經口投與、靜脈內投與經由規定之投與量來投與。設定如以下之組。(化合物於投與量有變更）

經口投與 1~30mg/kg（n＝2~3）

靜脈內投與 0.5~10mg/kg（n＝2~3）

（4）投與液之調製：經口投與係以溶液或懸浮液來投與。靜脈內投與係經作成可溶化來投與。

（5）投與方法：經口投與係經由經口探管強制地投與至胃內。靜脈內投與係經由附注射針的注射器自尾靜脈投與。

（6）評價項目：經時地採血，使用 LC/MS/MS 測量血漿中藥物濃度。

（7）統計解析：關於血漿中濃度推移，使用非線形最小二乘法程式 WinNonlin（註冊商標）來算出血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC），由經口投與組及靜脈內投與組之 AUC 算出生物可利用率（BA）。

＜結果＞

使用大鼠測量的測量結果示於下述表 35。

[表 35]

參考例化合物編號（母化合物）	母化合物之 BA(%)	實施例化合物編號（前藥）	前藥之 BA(%)
301	2.3	114	6.8
301	2.3	204	13.0
413	4.3	20	13.2
429	13.3	137	19.8
429	13.3	146	30.5
445	12.1	117	23.3
445	12.1	155	26.9
445	12.1	209	18.6
592	4.2	100	10.7
592	4.2	141	17.9
592	4.2	160	15.8
594	5.0	104	14.8
594	5.0	116	21.3
594	5.0	142	10.3
594	5.0	156	17.8

由以上之結果，前藥較母化合物更提高生物可利用率。

因此，本發明化合物係經口吸收性優異，可成為作為感染流行性感冒病毒所誘發的症狀及/或疾病之治療及/或預防劑為有用的醫藥。

第 1~4 圖係顯示將母化合物的參考例化合物 301 加以前藥化的實施例化合物 114 及 204，於非斷食下經口投與大鼠後，顯示測量參考例化合物 301 之血漿中濃度推移的結果。

經口投與實施例 114 及 204 後之 BA 各自為 6.8%及 13.0%，與將為母化合物的參考例化合物 301 經口投與時（BA＝2.3%）相比，被認為生物可利用率提升。任一之化合物於 Tmax 之值為 1hr 以下，顯示經口吸收性高。又，實施例化合物 114 及 204 之全血漿樣品中的濃度為規定量下限以下。

由此等之試驗結果可知，經前藥化的實施例化合物，經口投與後於體內被吸收，於血中會快速地變換為母化合物。因此，與本發明有關之化合物可成為作為感染流行性感冒病毒所誘發的症狀及/或疾病之治療及/或預防劑為有用的醫藥。

製劑例 1

製造含有以下成分的顆粒劑。

成分　式（I）所表示的化合物	10mg
乳糖	700mg
玉米澱粉	274mg
HPC-L	16mg
	1000mg

將式（I）所表示的化合物及乳糖通過 60 網孔的篩。玉米澱粉通過 120 網孔的篩。此等以 V 型混合機混合。於混合末中添加 HPC-L（低黏度羥基丙基纖維素）水溶液、加以混練、造粒（壓製造粒，孔徑 0.5~1mm）、乾燥的步驟。獲得的乾燥顆粒以振動篩（12/60 網孔）過篩而獲得顆粒劑。

製劑例 2

製造含有以下成分的膠囊填充用顆粒劑。

成分	式（I）所表示的化合物	15mg
	乳糖	90mg
	玉米澱粉	42mg
	HPC-L	3mg
		150mg

將式（I）所表示的化合物、乳糖通過 60 網孔的篩。玉米澱粉通過 120 網孔的篩。將此等混合，於混合末中添加 HPC-L 溶液並加以混練、造粒、乾燥。將獲得的乾燥顆粒整粒後，將其 150mg 填充於 4 號硬明膠膠囊。

製劑例 3

製造含有以下成分的錠劑。

成分	式（I）所表示的化合物	10mg
	乳糖	90mg
	微結晶纖維素	30mg
	CMC-Na	15mg
	硬脂酸鎂	5mg
		150mg

將式（I）所表示的化合物、乳糖、微結晶纖維素、CMC-Na（羧基甲基纖維素鈉鹽）通過 60 網孔的篩、加以混合。於混合末中混合硬脂酸鎂，獲得製錠用混合末。將本混合末直接打錠，獲得 150mg 之錠劑。

製劑例 4

將以下成分加溫混合後、滅菌作成注射劑。

成分　式（I）所表示的化合物	3mg
非離子界面活性劑	15mg
注射用純化水	1ml

[產業上之利用可能性]

與本發明有關之化合物吸收至體內後具有依存 cap 的核酸內切酶（CEN）抑制活性。與本發明有關之化合物可成為有用於作為感染流行性感冒病毒所誘發的症狀及/或疾病之治療及/或預防劑的醫藥。

【圖式簡單說明】

第 1 圖　為將母化合物的參考例化合物 301 於經前藥化的實施例化合物 114，非斷食下經口投與大鼠後，測量參考例 301 之血漿中濃度推移的結果。

第 2 圖　為顯示進行 3 次第 1 圖所示之測定的血漿中濃度推移的平均值的圖。

第 3 圖　為將母化合物的參考例化合物 301 於經前藥化的實施例化合物 204，非斷食下經口投與大鼠後，測量參考例 301 之血漿中濃度推移的結果。

第 4 圖　為顯示進行 3 次第 3 圖所示之測定的血漿中濃度推移之平均值的圖。

【主要元件符號說明】

無。

201217373

發明專利說明書

PD1118145(9)

（本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※申請案號：100134756

※申請日：100.9.23　※IPC 分類：C07D471/04 (2006.01)
A61K31/53 (2006.01)
A61K31/4375 (2006.01)
A61P31/16 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

經取代之多環胺甲醯基吡啶酮衍生物之前藥

PRODRUG OF SUBSTITUTED POLYCYCLIC CARBAMOYL PYRIDONE DERIVATIVE

二、中文發明摘要：

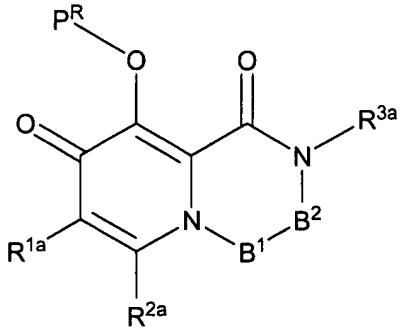
本發明係提供具有抗病毒作用之化合物，尤其具有流行性感冒（influenza）病毒之增殖抑制活性，更佳為顯示抑制依存 cap 的核酸內切酶（cap-dependent endonuclease）活性之經取代的 3-羥基-4-吡啶酮衍生物之前藥。

三、英文發明摘要：

The present invention provides a compound having antivirus effect, especially, having proliferation inhabitation activity to influenza virus. More preferably, it is provided a prodrug of substituted 3-hydroxy-4-pyridone derivative showing cap-dependent endonuclease inhibition activity.

七、申請專利範圍：

1.一種式（I）所示之化合物、或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物，



（I）

（式中，

P^R為形成前藥的基；

R^{1a}為氫、鹵素、羥基、羧基、氰基、甲醯基、可經取代基群C取代的低級烷基、可經取代基群C取代的低級烯基、可經取代基群C取代的低級炔基、可經取代基群C取代的低級烷氧基、可經取代基群C取代的低級烯氧基、可經取代基群C取代的低級烷基羰基、可經取代基群C取代的低級烷氧基羰基、可經取代基群C取代的碳環式基、可經取代基群C取代的碳環低級烷基、可經取代基群C取代的碳環氧基、可經取代基群C取代的碳環氧基羰基、可經取代基群C取代的雜環式基、可經取代基群C取代的雜環低級烷基、可經取代基群C取代的雜環氧基、可經取代基群C取代的雜環氧基羰基、

-Z-N（R^{A1}）（R^{A2}）、

-Z-N（R^{A3}）-SO_2-（R^{A4}）、

-Z-C（＝O）-N（R^{A5}）-SO_2-（R^{A6}）、

-Z-N（R^{A7}）-C（＝O）-R^{A8}、

-Z-S-R^{A9}、

-Z-SO_2-R^{A10}、

-Z-S（＝O）-R^{A11}、

-Z-N（R^{A12}）-C（＝O）-O-R^{A13}、

-Z-N（R^{A14}）-C（＝O）-N（R^{A15}）（R^{A16}）、

-Z-C（＝O）-N（R^{A17}）-C（＝O）-N（R^{A18}）（R^{A19}）、

-Z-N(R^{A20})-C（＝O）-C（＝O）-R^{A21}、或

-Z-B（-OR^{A22}）（-OR^{A23}）

（其中，R^{A1}、R^{A2}、R^{A3}、R^{A5}、R^{A7}、R^{A8}、R^{A9}、R^{A12}、R^{A13}、R^{A14}、R^{A15}、R^{A16}、R^{A17}、R^{A18}、R^{A19}、R^{A20}、及 R^{A21} 各自獨立為選自由氫、可經取代基群 C 取代的低級烷基、可經取代基群 C 取代的低級烯基、可經取代基群 C 取代的低級炔基、可經取代基群 C 取代的碳環式基、可經取代基群 C 取代的雜環式基、可經取代基群 C 取代的碳環低級烷基、及可經取代基群 C 取代的雜環低級烷基組成之取代基群；

R^{A4}、R^{A6}、R^{A10}、及 R^{A11} 各自獨立為選自由可經取代基群 C 取代的低級烷基、可經取代基群 C 取代的低級烯基、可經取代基群 C 取代的低級炔基、可經取代基群 C 取代的碳環式基、可經取代基群 C 取代的雜環式基、可經取代基群 C 取代的碳環低級烷基、及可經取代基群 C 取代的雜環低級烷基組成之取代基群；

R^{A1} 及 R^{A2}、R^{A15} 及 R^{A16}、以及 R^{A18} 及 R^{A19} 可與鄰接的原子一起形成雜環；

R^{A22}、及 R^{A23} 各自獨立為氫原子、可經取代基群 C 取代的低級烷基，或 R^{A22}、及 R^{A23} 可一起與鄰接的原子形成雜環，以及

Z 為單鍵或直鏈或分枝狀之低級伸烷基）；

R^{2a} 為氫、鹵素、羧基、氰基、甲醯基、可經取代基群 C 取代的低級烷基、可經取代基群 C 取代的低級烯基、可經取代基群 C 取代的低級炔基、可經取代基群 C 取代的低級烷氧基、可經取代基群 C 取代的低級烯氧基、可經取代基群 C 取代的低級烷基羰基、可經取代基群 C 取代的低級烷氧基羰基、可經取代基群 C 取代的碳環式基、可經取代基群 C 取代的碳環低級烷基、可經取代基群 C 取代的碳環羰基、可經取代基群 C 取代的碳環氧基、可經取代基群 C 取代的碳環氧基羰基、可經取代基群 C 取代的雜環式基、可經取代基群 C 取代的雜環低級烷基、可經取代基群 C 取代的雜環羰基、可經取代基群 C 取代的雜環氧基、可經取代基群 C 取代的雜環氧基羰基、

$-Z-N(R^{B1})-SO_2-R^{B2}$、

$-Z-N(R^{B3})-C(=O)-R^{B4}$、

$-Z-N(R^{B5})-C(=O)-O-R^{B6}$、

$-Z-C(=O)-N(R^{B7})(R^{B8})$、

$-Z-N(R^{B9})(R^{B10})$、或

$-Z-SO_2-R^{B11}$

（其中，R^{B1}、R^{B3}、R^{B4}、R^{B5}、R^{B6}、R^{B7}、R^{B8}、R^{B9}、及 R^{B10} 各自獨立為選自氫、可經取代基群 C 取代

的低級烷基、可經取代基群C取代的低級烯基、可經取代基群C取代的低級炔基、可經取代基群C取代的碳環式基、可經取代基群C取代的雜環式基、可經取代基群C取代的碳環低級烷基、及可經取代基群C取代的雜環低級烷基組成之取代基群；

R^{B2}及R^{B11}各自獨立為選自可經取代基群C取代的低級烷基、可經取代基群C取代的低級烯基、可經取代基群C取代的低級炔基、可經取代基群C取代的碳環式基、可經取代基群C取代的雜環式基、可經取代基群C取代的碳環低級烷基、及可經取代基群C取代的雜環低級烷基組成之取代基群；

R^{B7}及R^{B8}、以及R^{B9}及R^{B10}可與鄰接的原子一起形成雜環，以及

Z為單鍵或直鏈或分枝狀之低級伸烷基）；

R^{3a}為氫、鹵素、羥基、羧基、氰基、甲醯基、可經取代基群C取代的低級烷基、可經取代基群C取代的低級烯基、可經取代基群C取代的低級炔基、可經取代基群C取代的低級烷氧基、可經取代基群C取代的低級烯氧基、可經取代基群C取代的低級烷基羰基、可經取代基群C取代的低級烷氧基羰基、可經取代基群C取代的碳環式基、可經取代基群C取代的碳環低級烷基、可經取代基群C取代的碳環氧基低級烷基、可經取代基群C取代的碳環羰基、可經取代基群C取代的碳環氧基、可經取代基群C取代的碳環氧基羰基、可經取代基群C取代的雜環式基、可經取代基群C取

代的雜環低級烷基、可經取代基群 C 取代的雜環氧基低級烷基、可經取代基群 C 取代的雜環羰基、可經取代基群 C 取代的雜環氧基、可經取代基群 C 取代的雜環氧基羰基、

$-Z-N(R^{C1})-SO_2-R^{C2}$、

$-Z-N(R^{C3})-C(=O)-R^{C4}$、

$-Z-N(R^{C5})-C(=O)-O-R^{C6}$、

$-Z-C(=O)-N(R^{C7})(R^{C8})$、

$-Z-N(R^{C9})(R^{C10})$、

$-Z-SO_2-R^{C11}$、或

$-Z-N(R^{C12})-O-C(=O)-R^{C13}$

（其中，R^{C1}、R^{C3}、R^{C4}、R^{C5}、R^{C6}、R^{C7}、R^{C8}、R^{C9}、R^{C10}、R^{C12}及、R^{C13}各自獨立為選自氫、可經取代基群 C 取代的低級烷基、可經取代基群 C 取代的低級烯基、可經取代基群 C 取代的低級炔基、可經取代基群 C 取代的碳環式基、可經取代基群 C 取代的雜環式基、可經取代基群 C 取代的碳環低級烷基、及可經取代基群 C 取代的雜環低級烷基組成之取代基群；

R^{C2}、及 R^{C11}各自獨立為選自可經取代基群 C 取代的低級烷基、可經取代基群 C 取代的低級烯基、可經取代基群 C 取代的低級炔基、可經取代基群 C 取代的碳環式基、可經取代基群 C 取代的雜環式基、可經取代基群 C 取代的碳環低級烷基、及可經取代基群 C 取代的雜環低級烷基組成之取代基群；

R^{C7}及R^{C8}、以及R^{C9}及R^{C10}可與鄰接的原子一起形成雜環，以及

Z為單鍵或直鏈或分枝狀之低級伸烷基）；

a）B^1及B^2係任一者為$CR^{5a}R^{6a}$，以及另一者為NR^{7a}，或

b）B^1為$CR^{8a}R^{9a}$及B^2為$CR^{10a}R^{11a}$，

R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{8a}、R^{9a}、R^{10a}及R^{11a}各自獨立為氫、羧基、氰基、可經取代基群C取代的低級烷基、可經取代基群C取代的低級烯基、可經取代基群C取代的低級炔基、可經取代基群C取代的低級烷基羰基、可經取代基群C取代的低級烷氧基羰基、可經取代基群C取代的碳環式基、可經取代基群C取代的碳環低級烷基、可經取代基群C取代的碳環氧基低級烷基、可經取代基群C取代的碳環羰基、可經取代基群C取代的碳環氧基羰基、可經取代基群C取代的雜環式基、可經取代基群C取代的雜環低級烷基、可經取代基群C取代的雜環氧基低級烷基、可經取代基群C取代的雜環羰基、可經取代基群C取代的雜環氧基羰基、

$-Y-S-R^{D1}$、

$-Z-S(=O)-R^{D2}$、

$-Z-SO_2-R^{D3}$、

$-C(=O)-C(=O)-R^{D4}$、

$-C(=O)-N(R^{D5})(R^{D6})$、

$-Z-C(R^{D7})(R^{D8})(R^{D9})$、

$-Z-CH_2-R^{D10}$、

-Z-N（R^{D11}）-C（＝O）-O-R^{D12}、或

-Z-N（R^{D13}）-C（＝O）-R^{D14}、或

R^{5a}及R^{6a}可一起形成可經取代基群C取代的雜環式基，

（其中，R^{D1}、R^{D4}、R^{D5}、R^{D6}、R^{D9}、R^{D11}、R^{D12}、R^{D13}、及R^{D14}各自獨立為選自氫、可經取代基群C取代的低級烷基、可經取代基群C取代的低級烯基、可經取代基群C取代的低級炔基、可經取代基群C取代的碳環式基、可經取代基群C取代的雜環式基、可經取代基群C取代的碳環低級烷基、及可經取代基群C取代的雜環低級烷基組成之取代基群；

R^{D2}、及R^{D3}各自獨立為選自可經取代基群C取代的低級烷基、可經取代基群C取代的低級烯基、可經取代基群C取代的低級炔基、可經取代基群C取代的碳環式基、可經取代基群C取代的雜環式基、可經取代基群C取代的碳環低級烷基、及可經取代基群C取代的雜環低級烷基組成之取代基群；

R^{D7}、R^{D8}、及R^{D10}各自獨立為可經取代基群C取代的碳環式基、或可經取代基群C取代的雜環式基；

R^{D5}及R^{D6}可與鄰接的原子一起形成雜環，

Y為直鏈或分枝狀之低級伸烷基，以及

Z為單鍵或直鏈或分枝狀之低級伸烷基），

R^{D5}及R^{D6}可與鄰接的原子一起形成碳環；

1）B^1為$CR^{5a}R^{6a}$、及B^2為NR^{7a}之情形，

R^{3a}及R^{7a}與鄰接的原子一起可形成可經取代基群D取代的雜環、

2）B^1為NR^{7a}、及B^2為$CR^{5a}R^{6a}$之情形、

R^{3a}及R^{6a}與鄰接的原子一起可形成可經取代基群D取代的雜環、或

3）B^1為$CR^{8a}R^{9a}$、及B^2為$CR^{10a}R^{11a}$之情形、

R^{8a}及R^{10a}與鄰接的原子一起可形成可經取代基群D取代的碳環或雜環、或

R^{3a}及R^{11a}與鄰接的原子一起可形成可經取代基群D取代的雜環、

其中，

B^1為$CR^{8a}R^{9a}$、及B^2為$CR^{10a}R^{11a}$，以及R^{9a}為氫、及R^{11a}為氫之時，

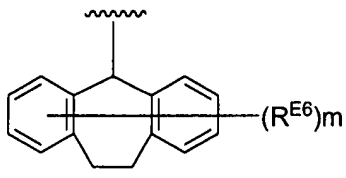
i）R^{8a}或R^{10a}之任一者為：

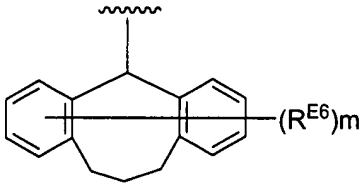
-Z-C（R^{E1}）（R^{E2}）（R^{E3}）

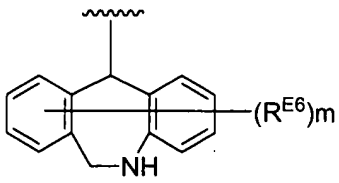
-Y-S-R^{E4}、

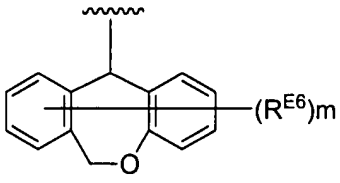
-Z-CH_2-R^{E5}、或

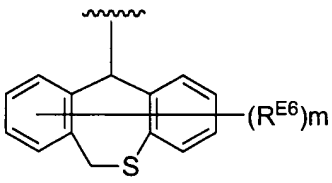
以下所示的基：

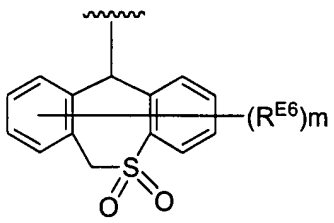


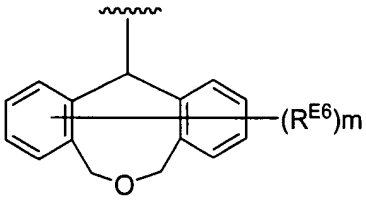












或

（式中，R^{E1}、及 R^{E2} 各自獨立為選自可經取代基群 C 取代的碳環式基、及可經取代基群 C 取代的雜環式基組成之取代基群，

R^{E3} 為選自氫、可經取代基群 C 取代的低級烷基、可經取代基群 C 取代的低級烯基、可經取代基群 C 取代的低級炔基、可經取代基群 C 取代的碳環式基、可經取代基群 C 取代的雜環式基、可經取代基群 C 取代的碳環低級烷基、及可經取代基群 C 取代的雜環低級烷基組成之取代基群，

R^{E4} 為選自可經取代基群 C 取代的碳環低級烷基、及可經取代基群 C 取代的雜環低級烷基組成之取代基群，

R^{E5} 為可經取代基群 C 取代的芳香族雜環式基，

R^{E6} 為選自取代基群 C，

m 為 0 或 1 以上之整數，

惟，m 個之 R^{E6} 係可為與選自取代基群 C 之相同或相異的基，

Y 為直鏈或分枝狀之低級伸烷基，以及

Z 為單鍵或直鏈或分枝狀之低級伸烷基）；且

ii）R^{8a} 或 R^{10a} 之另一方為：

氫、羧基、氰基、可經取代基群 C 取代的低級烷基、可經取代基群 C 取代的低級烯基、可經取代基群 C 取代的低級炔基、可經取代基群 C 取代的低級烷基羰基、可經取代基群 C 取代的低級烷氧基羰基、可經取代基群 C 取代的碳環式基、可經取代基群 C 取代的碳

環低級烷基、可經取代基群 C 取代的碳環氧基低級烷基、可經取代基群 C 取代的碳環羰基、可經取代基群 C 取代的碳環氧基羰基、可經取代基群 C 取代的雜環式基、可經取代基群 C 取代的雜環低級烷基、可經取代基群 C 取代的雜環氧基低級烷基、可經取代基群 C 取代的雜環羰基、可經取代基群 C 取代的雜環氧基羰基、

$-Y-S-R^{F1}$、

$-C(=O)-C(=O)-R^{F2}$、或

$-C(=O)-N(R^{F3})(R^{F4})$

（其中，R^{F1}、R^{F2}、R^{F3}、及 R^{F4} 各自獨立為選自氫、可經取代基群 C 取代的低級烷基、可經取代基群 C 取代的低級烯基、可經取代基群 C 取代的低級炔基、可經取代基群 C 取代的碳環式基、可經取代基群 C 取代的雜環式基、可經取代基群 C 取代的碳環低級烷基、及可經取代基群 C 取代的雜環低級烷基組成之取代基群；以及

Y 為直鏈或分枝狀之低級伸烷基）；

惟，以下之 c）以及 d）的情形除外：

c）R^{5a}、R^{6a}、及 R^{7a} 任一者皆為氫的情形；

d）R^{8a}、R^{9a}、R^{10a}、及 R^{11a} 任一者皆為氫的情形；

取代基群 C：鹵素、氰基、羥基、羧基、甲醯基、胺基、側氧基、硝基、低級烷基、低級烯基、低級炔基、鹵低級烷基、低級烷氧基、低級炔氧基、低級烷硫基、羥基低級烷基、碳環式基、雜環式基、經側氧基取代之環式基、碳環低級烷氧基、碳環氧基低級烷

基、碳環低級烷氧基低級烷基、雜環低級烷氧基、雜環氧基低級烷基、雜環低級烷氧基低級烷基、鹵低級烷氧基、低級烷氧基低級烷基、低級烷氧基低級烷氧基、低級烷基羰基、低級烷基羰氧基、低級烷氧基羰基、低級烷基胺基、低級烷基羰基胺基、鹵低級烷基羰基胺基、低級烷基胺基羰基、低級烷基磺醯基、低級烷基亞磺醯基、及低級烷基磺醯基胺基；

取代基群 D：鹵素、氰基、羥基、羧基、甲醯基、胺基、側氧基、硝基、低級烷基、鹵低級烷基、低級烷氧基、碳環低級烷氧基、雜環低級烷氧基、鹵低級烷氧基、低級烷氧基低級烷基、低級烷氧基低級烷氧基、低級烷基羰基、低級烷氧基羰基、低級烷基胺基、低級烷基羰基胺基、低級烷基胺基羰基、低級烷基磺醯基、低級烷基磺醯基胺基、可經取代基群 C 取代的碳環式基、可經取代基群 C 取代的雜環式基、可經取代基群 C 取代的碳環低級烷基、及可經取代基群 C 取代的雜環低級烷基）。

2.如申請專利範圍第 1 項之化合物、或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物，其中 R^{1a} 為氫、鹵素、羥基、羧基、氰基、甲醯基、可經取代基群 C 取代的低級烷基、可經取代基群 C 取代的低級烯基、可經取代基群 C 取代的低級炔基、可經取代基群 C 取代的低級烷氧基、可經取代基群 C 取代的低級烯氧基、可經取代基群 C 取代的低級烷基羰基、可經取代基群 C 取代的低級烷氧基羰基、可經取代基群 C 取代的碳環式基、可經取

代基群 C 取代的碳環低級烷基、可經取代基群 C 取代的碳環氧基、可經取代基群 C 取代的碳環氧基羰基、可經取代基群 C 取代的雜環式基、可經取代基群 C 取代的雜環低級烷基、可經取代基群 C 取代的雜環氧基、可經取代基群 C 取代的雜環氧基羰基、

-Z-N（R^{A1}）（R^{A2}）、

-Z-N（R^{A3}）-SO_2-（R^{A4}）、

-Z-N（R^{A7}）-C（＝O）-R^{A8}、

-Z-S-R^{A9}、

-Z-SO_2-R^{A10}、

-Z-N（R^{A12}）-C（＝O）-O-R^{A13}、

-Z-N(R^{A20})-C（＝O）-C（＝O）-R^{A21}、或

-Z-B（-OR^{A22}）（-OR^{A23}）

（取代基群 C、R^{A1}、R^{A2}、R^{A3}、R^{A4}、R^{A7}、R^{A8}、R^{A9}、R^{A10}、R^{A12}、R^{A13}、R^{A20}、R^{A21}、R^{A22}、R^{A23}及 Z 與申請專利範圍第 1 項同意義）。

3.如申請專利範圍第 1 項之化合物、或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物，其中 R^{1a} 為氫、鹵素、羥基、羧基、可經取代基群 C 取代的低級烷基、可經取代基群 C 取代的低級烯基、可經取代基群 C 取代的低級烷氧基、可經取代基群 C 取代的低級烷基羰基、可經取代基群 C 取代的低級烷氧基羰基、可經取代基群 C 取代的雜環式基、

-Z-N（R^{A1}）（R^{A2}）、

-Z-N（R^{A7}）-C（＝O）-R^{A8}、

-Z-N（R^{A12}）-C（＝O）-O-R^{A13}、或

-Z-B（-OR^{A22}）（-OR^{A23}）

（取代基群C、R^{A1}、R^{A2}、R^{A7}、R^{A8}、R^{A12}、R^{A13}、R^{A22}、R^{A23}及Z與申請專利範圍第1項同意義）。

4.如申請專利範圍第1項之化合物、或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物，其中R^{1a}為氫、鹵素、羥基、羧基、可經取代基群C取代的低級烷基、可經取代基群C取代的低級烯基、可經取代基群C取代的低級烷氧基、可經取代基群C取代的低級烷基羰基、可經取代基群C取代的低級烷氧基羰基、可經取代基群C取代的雜環式基、或

-Z-N（R^{A1}）（R^{A2}）

（取代基群C、R^{A1}、R^{A2}、及Z與申請專利範圍第1項同意義）。

5.如申請專利範圍第1項之化合物、或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物，其中R^{1a}為氫、或羧基。

6.如申請專利範圍第1至5項中任一項之化合物、或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物，其中R^{2a}為氫、可經取代基群C取代的低級烷基、可經取代基群C取代的碳環低級烷基、可經取代基群C取代的雜環低級烷基、或

-Z-N（R^{B9}）（R^{B10}）

（取代基群C、R^{B9}、R^{B10}、及Z與申請專利範圍第1項同意義）。

7.如申請專利範圍第1至5項中任一項之化合物、或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物，其中 R^{2a} 為氫、或可經取代基群 C 取代的低級烷基

（取代基群 C 與申請專利範圍第1項同意義）。

8.如申請專利範圍第1至7項中任一項之化合物、或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物，其中 R^{3a} 為氫、可經取代基群 C 取代的低級烷基、可經取代基群 C 取代的低級烯基、可經取代基群 C 取代的低級炔基、可經取代基群 C 取代的碳環式基、可經取代基群 C 取代的碳環低級烷基、可經取代基群 C 取代的碳環氧基低級烷基、可經取代基群 C 取代的雜環低級烷基、

$-Z-N(R^{C1})-SO_2-R^{C2}$、

$-Z-N(R^{C3})-C(=O)-R^{C4}$、

$-Z-N(R^{C5})-C(=O)-O-R^{C6}$、

$-Z-C(=O)-N(R^{C7})(R^{C8})$、或

$-Z-N(R^{C9})(R^{C10})$

（取代基群 C、R^{C1}、R^{C2}、R^{C3}、R^{C4}、R^{C5}、R^{C6}、R^{C7}、R^{C8}、R^{C9}、R^{C10}、及 Z 與申請專利範圍第1項同意義）。

9.如申請專利範圍第1至7項中任一項之化合物、或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物，其中 R^{3a} 為氫、可經取代基群 C 取代的低級烷基、可經取代基群 C 取代的碳環式基、可經取代基群 C 取代的雜環式基、可經取代基群 C 取代的碳環低級烷基、

（取代基群 C 與申請專利範圍第1項同意義）。

10.如申請專利範圍第1至9項中任一項之化合物、或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物，其中 B^1 為 NR^{7a}，及 B^2 為 $CR^{5a}R^{6a}$，以及

R^{5a}、R^{6a}及 R^{7a}各自獨立為氫、羧基、氰基、可經取代基群C取代的低級烷基、可經取代基群C取代的低級烯基、可經取代基群C取代的低級炔基、可經取代基群C取代的低級烷基羰基、可經取代基群C取代的低級烷氧基羰基、可經取代基群C取代的碳環式基、可經取代基群C取代的碳環低級烷基、可經取代基群C取代的碳環氧基低級烷基、可經取代基群C取代的碳環羰基、可經取代基群C取代的碳環氧基羰基、可經取代基群C取代的雜環式基、可經取代基群C取代的雜環低級烷基、可經取代基群C取代的雜環氧基低級烷基、可經取代基群C取代的雜環羰基、可經取代基群C取代的雜環氧基羰基、

-Y-S-R^{D1}、

-Z-S(=O)-R^{D2}、

-Z-SO_2-R^{D3}、

-C(=O)-C(=O)-R^{D4}、

-C(=O)-N(R^{D5})(R^{D6})、

-Z-C(R^{D7})(R^{D8})(R^{D9})

-Z-N(R^{D11})-C(=O)-O-R^{D12}、或

-Z-N(R^{D13})-C(=O)-R^{D14}

（取代基群C、R^{D1}、R^{D2}、R^{D3}、R^{D4}、R^{D5}、R^{D6}、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}、R^{D11}、R^{D12}、R^{D13}、R^{D14}、Y、及Z與申請專利範圍第1項同意義）。

11.如申請專利範圍第1至9項中任一項之化合物、或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物，其中 B^1 為 NR^{7a}，及 B^2 為 $CR^{5a}R^{6a}$，

R^{5a} 為氫，

R^{6a} 為氫、或可經取代基群C取代的低級烷基，以及

R^{7a} 為可經取代基群C取代的低級烷基、可經取代基群C取代的碳環式基、可經取代基群C取代的碳環氧基低級烷基、可經取代基群C取代的雜環式基、可經取代基群C取代的碳環低級烷基、可經取代基群C取代的雜環低級烷基、或

$-Z-C(R^{D7})(R^{D8})(R^{D9})$

（取代基群C、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}、及Z與申請專利範圍第1項同意義）。

12.如申請專利範圍第1至9項中任一項之化合物、或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物，其中 B^1 為 $CR^{5a}R^{6a}$，及 B^2 為 NR^{7a}，

R^{5a} 為氫，

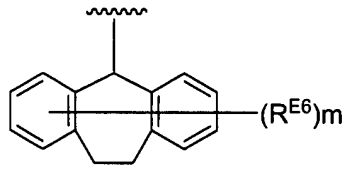
R^{6a} 為氫、或可經取代基群C取代的低級烷基，以及

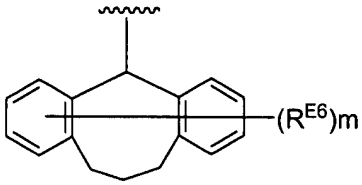
R^{7a} 為可經取代基群C取代的低級烷基、可經取代基群C取代的碳環式基、可經取代基群C取代的碳環氧基低級烷基、可經取代基群C取代的雜環式基、可經取代基群C取代的碳環低級烷基、可經取代基群C取代的雜環低級烷基、或

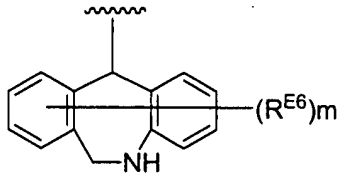
-Z-C（R^{D7}）（R^{D8}）（R^{D9}）

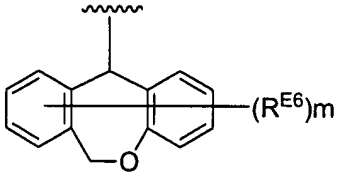
（取代基群 C、R^{D7}、R^{D8}、R^{D9}、及 Z 與申請專利範圍第 1 項同意義）。

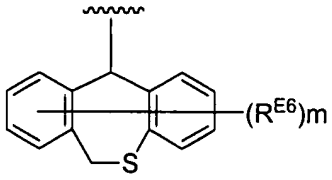
13.如申請專利範圍第 11 或 12 項之化合物、或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物，其中 R^{7a} 為以下所示的基：

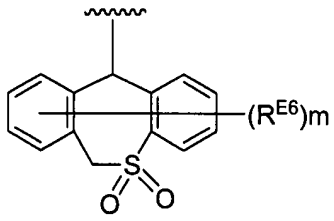


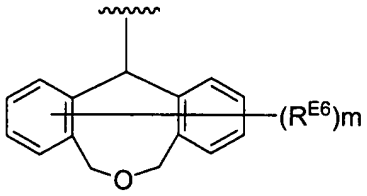




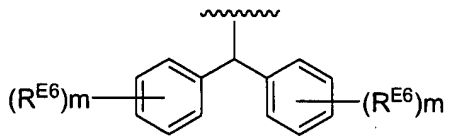








或



（式中，R^{E6} 及 m 與申請專利範圍第 1 項同意義）。

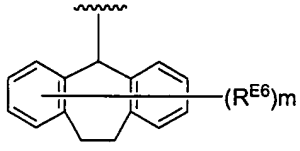
14.如申請專利範圍第 1 項之化合物、或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物，其中 R^{1a} 為氫、或羧基，

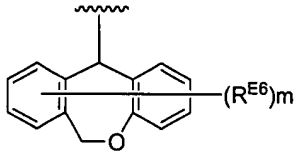
R^{2a} 為氫，

R^{3a} 為可經取代基群 C 取代的低級烷基，

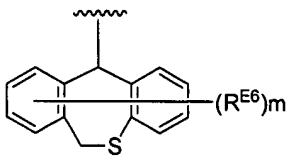
B^1 為 NR^{7a}，及 B^2 為 CH_2，以及

R^{7a} 為以下所示的基：





或



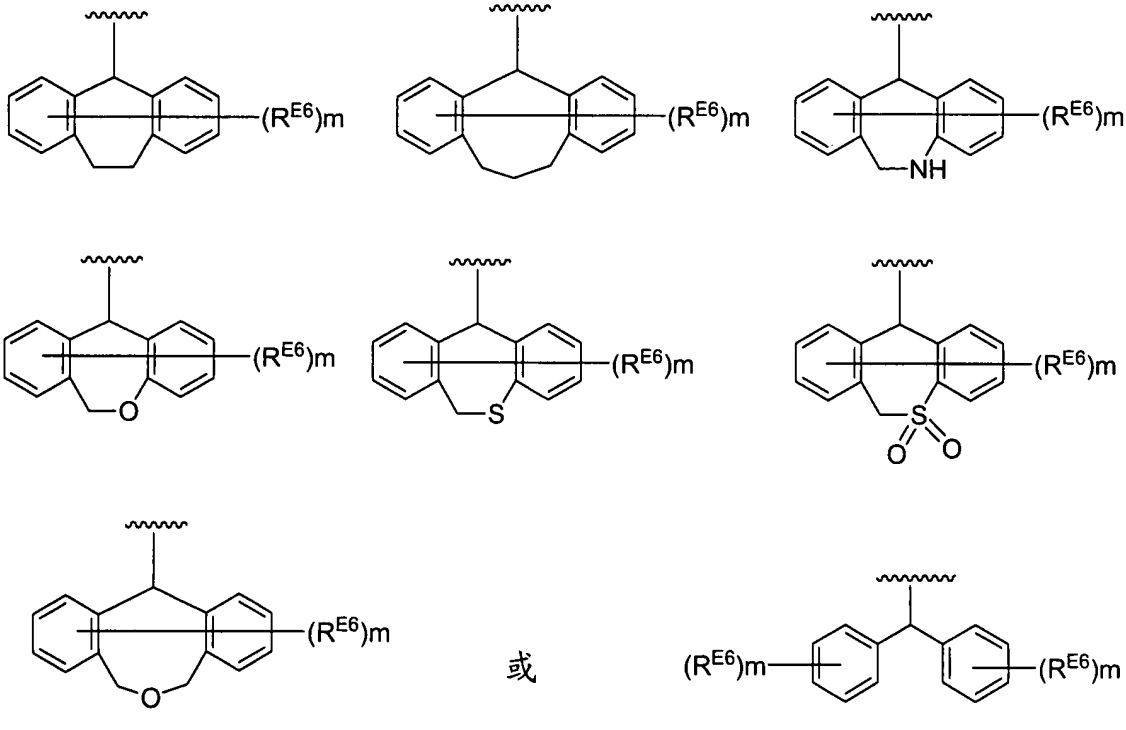
（式中，取代基群 C、R^{E6}、及 m 與申請專利範圍第 1 項同意義）。

15.如申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項之化合物、或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物，其中 B^1 為 $CR^{8a}R^{9a}$、及 B^2 為 $CR^{10a}R^{11a}$，

R^{9a} 為氫、及 R^{11a} 為氫，以及

i）R^{8a} 或 R^{10a} 之任一者為：

以下所示的基：



（式中，R^{E6}、m 與申請專利範圍第 1 項同意義）；且

ii）R^{8a} 或 R^{10a} 之另一方為：

氫、或可經取代基群 C 取代的低級烷基

（取代基群 C 與申請專利範圍第 1 項同意義）。

16.如申請專利範圍第1至7項中任一項之化合物、或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物，其中 B^1 為 $CR^{5a}R^{6a}$、及 B^2 為 NR^{7a}，

R^{6a} 為氫，

R^{3a} 及 R^{7a} 與鄰接的原子一起形成可經取代基群 D 取代的雜環，以及

R^{5a} 為氫、可經取代基群 C 取代的低級烷基、可經取代基群 C 取代的碳環式基、可經取代基群 C 取代的碳環低級烷基、可經取代基群 C 取代的碳環氧基低級烷基、可經取代基群 C 取代的雜環式基、可經取代基群 C 取代的雜環低級烷基、可經取代基群 C 取代的雜環氧基低級烷基、

-Y-S-R^{D1}、

-C（＝O）-C（＝O）-R^{D2}、或

-C（＝O）-N（R^{D3}）（R^{D4}）

（其中，R^{D1}、R^{D2}、R^{D3}、及 R^{D4}、Y、取代基群 C 以及取代基群 D 與申請專利範圍第1項同意義）。

17.如申請專利範圍第16項之化合物、或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物，其中 R^{5a} 為氫、可經取代基群 C 取代的碳環式基、可經取代基群 C 取代的碳環低級烷基、可經取代基群 C 取代的雜環式基、或可經取代基群 C 取代的雜環低級烷基

（其中，取代基群 C 與申請專利範圍第1項同意義）。

18.如申請專利範圍第1至7項中任一項之化合物、或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物，其中 B^1 為 $CR^{8a}R^{9a}$、及 B^2 為 $CR^{10a}R^{11a}$，

R^{9a} 為氫、及 R^{10a} 為氫，

R^{3a} 及 R^{11a} 與鄰接的原子一起形成可經取代基群 D 取代的雜環，以及

R^{8a} 為氫、可經取代基群 C 取代的低級烷基、可經取代基群 C 取代的碳環式基、可經取代基群 C 取代的碳環低級烷基、可經取代基群 C 取代的碳環氧基低級烷基、可經取代基群 C 取代的雜環式基、可經取代基群 C 取代的雜環低級烷基、可經取代基群 C 取代的雜環氧基低級烷基、

-Y-S-R^{D1}、

-C(=O)-C(=O)-R^{D2}、或

-C(=O)-N(R^{D3})(R^{D4})

（其中，R^{D1}、R^{D2}、R^{D3}、及 R^{D4}、Y、取代基群 C 以及取代基群 D 與申請專利範圍第1項同意義）。

19.如申請專利範圍第18項之化合物、或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物，其中 R^{8a} 為氫、可經取代基群 C 取代的碳環式基、可經取代基群 C 取代的碳環低級烷基、可經取代基群 C 取代的雜環式基、或可經取代基群 C 取代的雜環低級烷基

（其中，取代基群 C 與申請專利範圍第1項同意義）。

20.如申請專利範圍第16至19項中任一項之化合物、或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物，其中取代基

群D為可經取代基群C取代的碳環式基、可經取代基群C取代的雜環式基、可經取代基群C取代的碳環低級烷基、或可經取代基群C取代的雜環低級烷基

（取代基群C與申請專利範圍第1項同意義）。

21.如申請專利範圍第1至20項中任一項之化合物、或其製藥上可容許的鹽或彼等之溶媒合物，其中P^R為選自以下之式a）～x）之基：

a）$-C(=O)-P^{R0}$、

b）$-C(=O)-P^{R1}$、

c）$-C(=O)-L-P^{R1}$、

d）$-C(=O)-L-O-P^{R1}$、

e）$-C(=O)-L-O-L-O-P^{R1}$、

f）$-C(=O)-L-O-C(=O)-P^{R1}$、

g）$-C(=O)-O-P^{R2}$、

h）$-C(=O)-N(P^{R2})_2$、

i）$-C(=O)-O-L-O-P^{R2}$、

j）$-CH_2-O-P^{R3}$、

k）$-CH_2-O-L-O-P^{R3}$、

l）$-CH_2-O-C(=O)-P^{R3}$、

m）$-CH_2-O-C(=O)-O-P^{R3}$、

n）$-CH_2(-CH_3)-O-C(=O)-O-P^{R3}$、

o）$-CH_2-O-C(=O)-N(-K)-P^{R3}$、

p）$-CH_2-O-C(=O)-O-L-O-P^{R3}$、

q）$-CH_2-O-C(=O)-O-L-N(P^{R3})_2$、

r）$-CH_2-O-C(=O)-N(-K)-L-O-P^{R3}$、

s）$-CH_2-O-C(=O)-N(-K)-L-N(P^{R3})_2$、

t）$-CH_2-O-C(=O)-O-L-O-L-O-P^{R3}$、

u）$-CH_2-O-C(=O)-O-L-N(-K)-C(=O)-P^{R3}$、

v）$-CH_2-O-P(=O)(-OH)_2$、

w）$-CH_2-O-P(=O)(-OBn)_2$、

x）$-C(=N^+P^{R5}{}_2)(-NP^{R5}{}_2)$

（式中，L為直鏈或分枝狀之低級伸烷基、或直鏈或分枝狀之低級伸烯基，

K為氫、或直鏈或分枝狀之低級伸烷基，

P^{R0}為可經取代基群F取代的低級烷基、或可經取代基群F取代的低級烯基，

P^{R1}為可經取代基群F取代的碳環式基、可經取代基群F取代的雜環式基、可經取代基群F取代的低級烷基胺基、或可經取代基群F取代的低級烷硫基，

P^{R2}為可經取代基群F取代的低級烷基、可經取代基群F取代的碳環式基、或可經取代基群F取代的雜環式基，

P^{R3}為可經取代基群F取代的低級烷基、可經取代基群F取代的碳環式基、可經取代基群F取代的雜環式基、可經取代基群F取代的低級烷基胺基、可經取代基群F取代的碳環低級烷基、可經取代基群F取代的雜環低級烷基、或低級烷基矽烷基，以及

P^{R5}為可經取代基群F取代的低級烷基；

取代基群F；側氧基、低級烷基、羥基低級烷基、胺基、低級烷基胺基、碳環低級烷基、低級烷基羰基、

鹵素、羥基、羧基、低級烷基羰基胺基、低級烷基羰氧基、低級烷氧基羰基、低級烷氧基、氰基、硝基）。

22.一種醫藥組成物，其含有如申請專利範圍第 1 至 21 項中任一項之化合物、其製藥上可容許的鹽、或彼等之溶媒合物。

23.如申請專利範圍第 22 項之醫藥組成物，其具有抗流行性感冒作用。

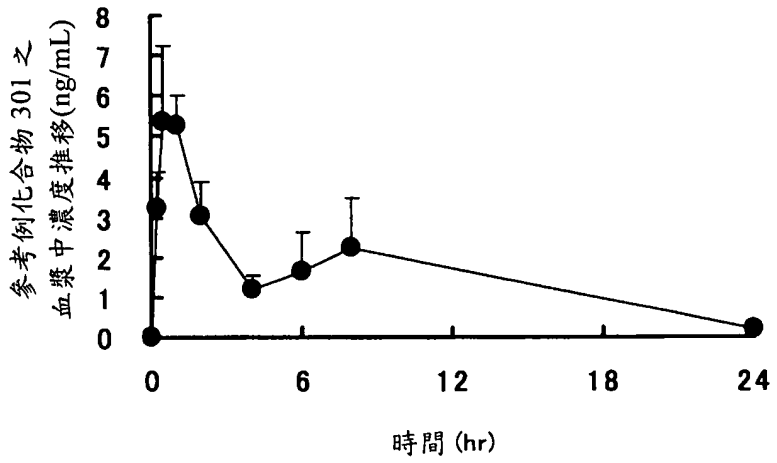
24.如申請專利範圍第 22 項之醫藥組成物，其具有依存 cap 的核酸內切酶抑制作用。

八、圖式：

第 1 圖

	參考例化合物 301 之血漿中濃度推移 (ng/mL)				
時間 (hr)	1	2	3	平均值	SD
0	0	0	0	0	0
0.25	3.0	2.5	4.2	3.2	0.9
0.5	5.1	3.6	7.4	5.3	1.9
1	5.5	4.4	5.9	5.2	0.8
2	3.3	2.1	3.7	3.0	0.8
4	0.9	1.1	1.6	1.2	0.3
6	1.1	1.1	2.8	1.7	1.0
8	1.0	2.2	3.5	2.2	1.2
24	0.3	0.2	0.2	0.2	0.1
Cmax (ng/mL)	5.5	4.4	7.4	5.8	1.5
Tmax (hr)	1.00	1.00	0.50	0.83	0.29
AUCall (ng•hr/mL)	24.7	32.6	54.1	37.2	15.2
BA (%)	4.51	5.95	9.87	6.78	2.77

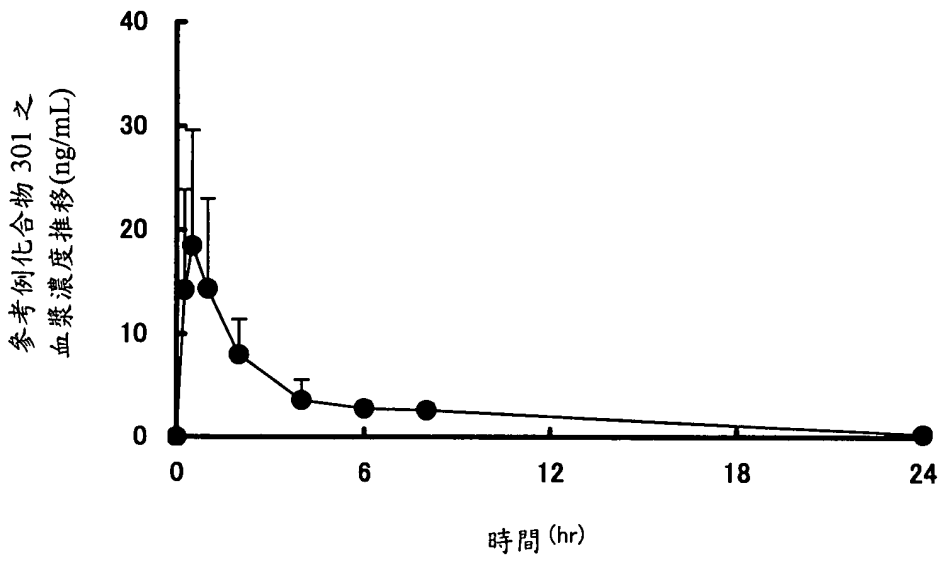
第 2 圖



第 3 圖

時間 (hr)	參考例化合物 301 之血漿中濃度推移 (ng/mL)				
	1	2	3	平均值	SD
0	0	0	0	0	0
0.25	23.7	4.4	14.6	14.2	9.6
0.5	27.5	6.0	21.9	18.5	11.1
1	23.4	6.1	13.5	14.4	8.7
2	11.7	4.8	7.4	8.0	3.4
4	5.8	2.2	2.6	3.5	2.0
6	3.5	2.4	2.4	2.8	0.6
8	2.9	1.8	3.1	2.6	0.7
24	0.8	0	0	0.3	0.5
Cmax (ng/mL)	27.5	6.10	21.9	18.5	11.1
Tmax (hr)	0.50	1.0	0.50	0.67	0.29
AUCall (ng·hr/mL)	102	40.5	71.0	71.3	31.0
BA (%)	18.7	7.40	13.0	13.0	5.6

第 4 圖



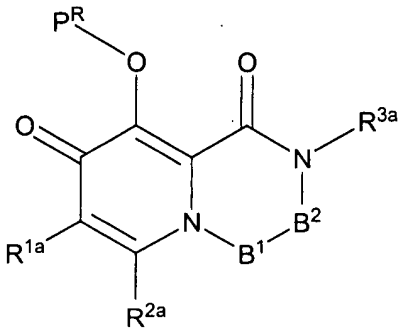
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無。

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)