



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I488852 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 06 月 21 日

(21)申請案號：099143216

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 12 月 10 日

(51)Int. Cl. : C07D413/10 (2006.01)

C07D413/12 (2006.01)

A61K31/5355 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2009/12/11 日本

2009-282184

2010/10/22 日本

2010-237030

(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：榊井盛泰 MASUI, MORIYASU (JP)；堀章洋 HORI, AKIHIRO (JP)

(74)代理人：何金塗

(56)參考文獻：

EP 1942105A1

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：37 項 圖式數：0 共 206 頁

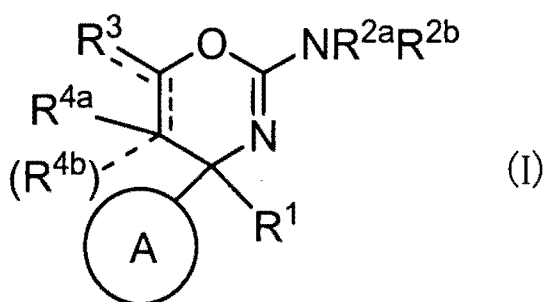
(54)名稱

噁 吡 衍生物

OXAZINE DERIVATIVES

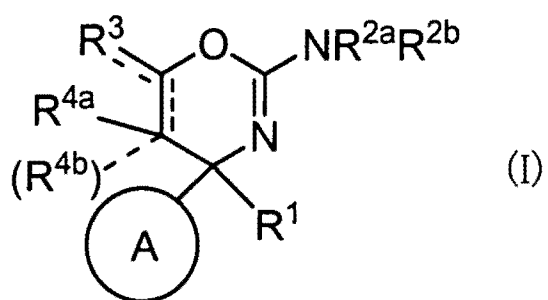
(57)摘要

本發明係提供一種化合物，例如如下所示式(I)之化合物、及其製藥上可容許之鹽或此等之溶劑化物等，作為由類澱粉蛋白 β 蛋白質之產生、分泌及/或沈積所誘發疾病之治療劑或預防劑：



(式中， R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、環 A、及虛線係如說明書所記載)。

The present invention provides compounds used as a remedy or a preventive for diseases that are induced by the production, secretion and/or deposition of amyloid β protein. The compounds are compounds represented by formula (I), pharmaceutically acceptable salt thereof, or solvate of the compounds.



(In formula(I), R¹, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, ring A and dash lines are as described in the description.)

發明專利說明書

PD1107263(7)

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫；惟已有申請案號者請填寫)

※申請案號： 99143216

※申請日期： 99.12.10

※IPC 分類：

C07D 413/10 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/5355 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

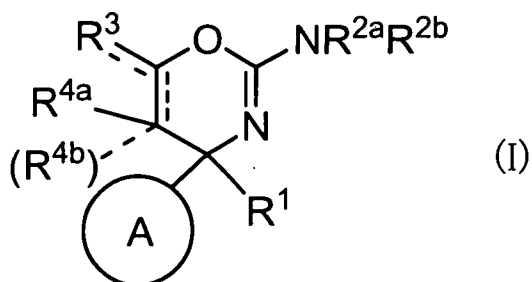
一、發明名稱：(中文/英文)

嘮咩衍生物

OXAZINE DERIVATIVES

二、中文發明摘要：

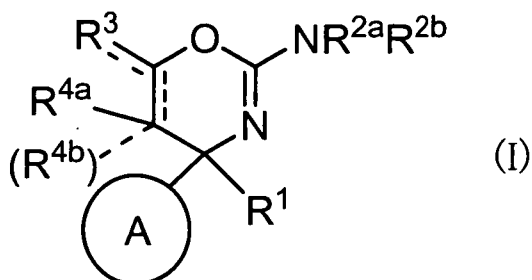
本發明係提供一種化合物，例如如下所示式(I)之化合物、及其製藥上可容許之鹽或此等之溶劑化物等，作為由類澱粉蛋白 β 蛋白質之產生、分泌及/或沈積所誘發疾病之治療劑或預防劑：



(式中， R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、環 A、及虛線係如說明書所記載)。

三、英文發明摘要：

The present invention provides compounds used as a remedy or a preventive for diseases that are induced by the production, secretion and/or deposition of amyloid β protein. The compounds are compounds represented by formula (I), pharmaceutically acceptable salt thereof, or solvate of the compounds.



(In formula(I), R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , ring A and dash lines are as described in the description.)

四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：無。

(二) 本代表圖之元件代表符號簡單說明：

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：

無。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於具有類澱粉蛋白 β 產生抑制作用、作為因類澱粉蛋白 β 蛋白質之產生、分泌及/或沈積所誘發之疾病之治療或預防劑極為有用的化合物。

【先前技術】

在阿滋海默(Alzheimer)症患者之腦內，一種稱為類澱粉蛋白 β 蛋白質，由約40種胺基酸所組成之肽積蓄於神經細胞外的不溶性之斑點(老年斑)已經被廣泛地確認。吾人考量由於該老年斑係因神經細胞壞死而使阿滋海默症發病，吾人正著手研究作為阿滋海默症治療劑的類澱粉蛋白 β 蛋白質之分解促進劑、類澱粉蛋白 β 疫苗等。

促泌酶係將被稱為類澱粉蛋白 β 先質蛋白質(APP)的蛋白質在細胞內切斷，並產生類澱粉蛋白 β 蛋白質的酵素。支配類澱粉蛋白 β 蛋白質之N末端之生成的酵素被稱為 β 促泌酶(β 位置 APP切割酵素1、BACE1)，藉由抑制該酵素，而可抑制類澱粉蛋白 β 蛋白質生成，而可製成阿滋海默症的治療或預防劑。

在專利文獻1至11記載有與本發明類似構造的化合物，且其要旨雖有記載可獲得阿滋海默症或阿滋海默症相關症狀之治療劑，不過實質上揭示的化合物均係具有與本發明化合物不同的骨架。在非專利文獻1雖有記載與本發明類似構造的化合物，不過就醫藥活性則並無任何教示。

[先行技術文獻]

[專利文獻]

專利文獻1：國際公開第2007/058583號手冊

專利文獻2：國際公開第2007/049532號手冊

專利文獻3：國際公開第2008/133273號手冊

專利文獻4：國際公開第2008/133274號手冊

專利文獻5：國際公開第2009/151098號手冊

專利文獻6：國際公開第2009/091016號手冊

專利文獻7：國際公開第2009/103626號手冊

專利文獻8：國際公開第2009/134617號手冊

專利文獻9：國際公開第2006/065277號手冊

專利文獻10：國際公開第2005/58311號手冊

專利文獻11：國際公開第2008/103351號手冊

[非專利文獻]

非專利文獻1：俄羅斯有機化學月刊 (2003),39(12),
1789-1791

【發明內容】

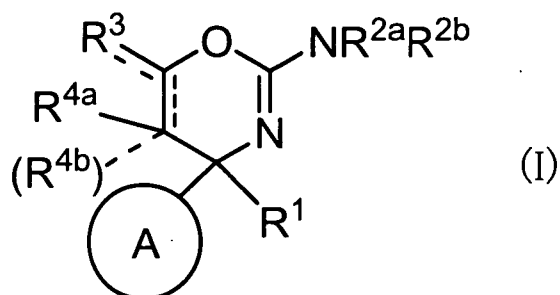
〔發明所欲解決之技術問題〕

本發明提供一種具有類澱粉蛋白 β 產生抑制作用，尤其是具有BACE1抑制作用，且作為類澱粉蛋白 β 蛋白質之產生、分泌或沈積所誘發之疾病之治療或預防劑極為有用的化合物。

[解決課題之手段]

本發明係提供例如以下之項目。

(1) 一種化合物，如式 (I) 所示之化合物、或其製藥上可容許之鹽或此等之溶劑化物，

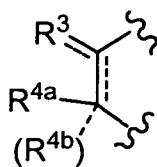


(式中，

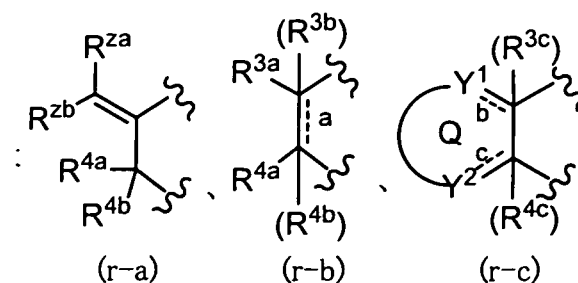
環 A 係被取代之碳環或經取代或者未經取代之雜環，

R¹ 係經取代或者未經取代之烷基、經取代或者未經取代之烯基、經取代或者未經取代之炔基、經取代或者未經取代之醯基、氰基、羧基、經取代或者未經取代之烷氧羰基、經取代或者未經取代之烯氧羰基、經取代或者未經取代之炔氧羰基、經取代或者未經取代之胺甲醯基、經取代或者未經取代之硫胺甲醯基、經取代或者未經取代之碳環式基或經取代或者未經取代之雜環式基

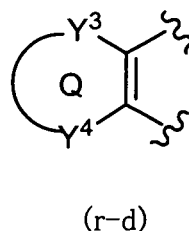
R^{2a} 及 R^{2b} 係各自獨立地為氫、經取代或者未經取代之烷基、經取代或者未經取代之醯基、經取代或者未經取代之烷氧羰基或經取代或者未經取代之胺甲醯基；



為



或



(式中， R^{za} 及 R^{zb} 係各自獨立地為氫、鹵素、經取代或者未經取代之烷基、經取代或者未經取代之烯基、經取代或者未經取代之炔基、經取代或者未經取代之烷氧基、經取代或者未經取代之烯氧基、經取代或者未經取代之炔氧基、經取代或者未經取代之烷硫基、經取代或者未經取代之烯硫基、經取代或者未經取代之炔硫基、經取代或者未經取代之醯基、羧基、經取代或者未經取代之烷氧羰基、經取代或者未經取代之烯氧羰基、經取代或者未經取代之炔氧羰基、經取代或者未經取代之胺基、經取代或者未經取代之胺甲醯基、經取代或者未經取代之硫胺甲醯基、經取代或者未經取代之碳環式基、經取代或者未經取代之碳環氧基、經取代或者未經取代之碳環硫基、經取代或者未經取代之碳環烷基、經取代或者未經取代之碳環烷氧基、經取

代或者未經取代之碳環氧基羰基、經取代或者未經取代之雜環式基、經取代或者未經取代之雜環氧基、經取代或者未經取代之雜環硫基、經取代或者未經取代之雜環烷基、經取代或者未經取代之雜環烷氧基或經取代或者未經取代之雜環氧羰基；或 R^{2a} 及 R^{2b} 係可與該等鍵結之碳原子一起形成經取代或者未經取代之非芳香族碳環或經取代或者未經取代之非芳香族雜環，

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 及 R^{4c} 係各自獨立地為氫、鹵素、羥基、經取代或者未經取代之烷基、經取代或者未經取代之烯基、經取代或者未經取代之炔基、經取代或者未經取代之烷氧基、經取代或者未經取代之烯氧基、經取代或者未經取代之炔氧基、經取代或者未經取代之烷硫基、經取代或者未經取代之烯硫基、經取代或者未經取代之炔硫基、經取代或者未經取代之醯基、經取代或者未經取代之醯氧基、氰基、硝基、羧基、經取代或者未經取代之烷氧羰基、經取代或者未經取代之烯氧羰基、經取代或者未經取代之炔氧羰基、經取代或者未經取代之胺基、經取代或者未經取代之胺甲醯基、經取代或者未經取代之硫胺甲醯基、經取代或者未經取代之胺磺醯基、經取代或者未經取代之烷基亞磺醯基、經取代或者未經取代之烯基亞磺醯基、經取代或者未經取代之炔基亞磺醯基、經取代或者未經取代之烷基磺醯基、經取代或者未經取代之烯基磺醯基、經取代或者未經取代之炔基磺醯基、經取代或者未經取代之

碳環式基、經取代或者未經取代之碳環氧基、經取代或者未經取代之碳環硫基、經取代或者未經取代之碳環烷基、經取代或者未經取代之碳環烷氧基、經取代或者未經取代之碳環氧基羰基、經取代或者未經取代之碳環亞磺醯基、經取代或者未經取代之碳環磺醯基、經取代或者未經取代之雜環式基、經取代或者未經取代之雜環氧基、經取代或者未經取代之雜環硫基、經取代或者未經取代之雜環烷基、經取代或者未經取代之雜環烷氧基、經取代或者未經取代之雜環氧基羰基、經取代或者未經取代之雜環亞磺醯基或經取代或者未經取代之雜環磺醯基；

R^{3a} 及 R^{3b} 係可與該等鍵結之碳原子一起形成經取代或者未經取代之碳環或經取代或者未經取代之雜環；

R^{4a} 及 R^{4b} 係可與該等鍵結之碳原子一起形成經取代或者未經取代之碳環或經取代或者未經取代之雜環；

環Q係經取代或者未經取代之碳環或經取代或者未經取代之雜環；

虛線a、虛線b及虛線c係各自獨立表示鍵結之存在或不存在，

虛線a表示鍵結存在之情況， R^{3b} 及 R^{4b} 並不存在，

虛線b表示鍵結存在之情況， R^{3c} 並不存在，

虛線c表示鍵結存在之情況， R^{4c} 並不存在，

Y^1 及 Y^2 係各自獨立地為 $-C(R^5)(R^6)-$ 、 $-C(R^5)=$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-N=$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-O-$ ，

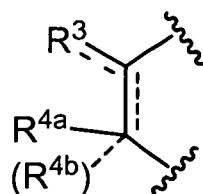
Y^3 及 Y^4 係各自獨立地為 $-C(R^5)(R^6)-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-O-$ ；

R^5 及 R^6 係各自獨立地為氫、鹵素、羥基、經取代或者未經取代之烷基、經取代或者未經取代之烯基、經取代或者未經取代之炔基、經取代或者未經取代之烷氧基、經取代或者未經取代之烯氧基、經取代或者未經取代之炔氧基、經取代或者未經取代之烷硫基、經取代或者未經取代之烯硫基、經取代或者未經取代之炔硫基、經取代或者未經取代之醯基、經取代或者未經取代之醯氧基、氰基、硝基、羧基、經取代或者未經取代之烷氧羰基、經取代或者未經取代之烯氧羰基、經取代或者未經取代之炔氧羰基、經取代或者未經取代之胺基、經取代或者未經取代之胺甲醯基、經取代或者未經取代之硫胺甲醯基、經取代或者未經取代之胺磺醯基、經取代或者未經取代之烷基亞磺醯基、經取代或者未經取代之烯基亞磺醯基、經取代或者未經取代之炔基亞磺醯基、經取代或者未經取代之烷基磺醯基、經取代或者未經取代之烯基磺醯基、經取代或者未經取代之炔基磺醯基、經取代或者未經取代之碳環式基、經取代或者未經取代之碳環氧基、經取代或者未經取代之碳環硫基、經取代或者未經取代之碳環烷基、經取代或者未經取代之碳環烷氧基、經取代或者未經取代之碳環氧基羰基、經取代或者未經取代之碳環亞磺醯基、經取代或者未經取代之碳環磺醯基、經取代或者未經取代之雜環式基、經取代或

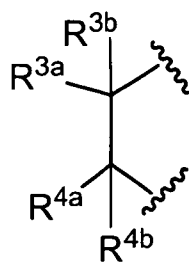
者未經取代之雜環氧基、經取代或者未經取代之雜環硫基、經取代或者未經取代之雜環烷基、經取代或者未經取代之雜環烷氧基、經取代或者未經取代之雜環氧羰基、經取代或者未經取代之雜環亞磺醯基或經取代或者未經取代之雜環磺醯基；

R⁷係氫、鹵素、羥基、經取代或者未經取代之烷基、經取代或者未經取代之烯基、經取代或者未經取代之炔基、經取代或者未經取代之烷氧基、經取代或者未經取代之烯氧基、經取代或者未經取代之炔氧基、經取代或者未經取代之醯基、經取代或者未經取代之醯氧基、氰基、硝基、羧基、經取代或者未經取代之烷氧羰基、經取代或者未經取代之烯氧羰基、經取代或者未經取代之炔氧羰基、經取代或者未經取代之烷基亞磺醯基、經取代或者未經取代之烯基亞磺醯基、經取代或者未經取代之炔基亞磺醯基、經取代或者未經取代之烷基磺醯基、經取代或者未經取代之烯基磺醯基、經取代或者未經取代之炔基磺醯基、經取代或者未經取代之胺甲醯基、經取代或者未經取代之硫胺甲醯基、經取代或者未經取代之胺磺醯基、經取代或者未經取代之胺基、經取代或者未經取代之碳環式基、經取代或者未經取代之碳環氧基、經取代或者未經取代之碳環硫基、經取代或者未經取代之碳環烷基、經取代或者未經取代之碳環烷氧基、經取代或者未經取代之碳環氧基羰基、經取代或者未經取代之碳環亞磺醯基、經取代或者未經取代之

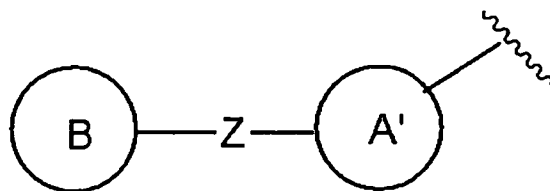
碳環磺醯基、經取代或者未經取代之雜環式基、經取代或者未經取代之雜環氧基、經取代或者未經取代之雜環硫基、經取代或者未經取代之雜環烷基、經取代或者未經取代之雜環烷氧基、經取代或者未經取代之雜環氧羰基、經取代或者未經取代之雜環亞磺醯基或經取代或者未經取代之雜環磺醯基，但是以下化合物除外。



為



，環 A 為



(式中，環 A' 及環 B 係各自獨立地為經取代或者未經取代之碳環或經取代或者未經取代之雜環，

Z 為 $-L^{1'}-N(R^8)-L^{2'}-$ ；

$L^{1'}$ 及 $L^{2'}$ 係各自獨立地為單鍵、經取代或者未經取代之伸烷基(但是取代基係選自由鹵素、烷氧基、鹵化烷氧基、經基烷氧基、烷氧基烷氧基、醯基、醯氧基、羧基、烷氧

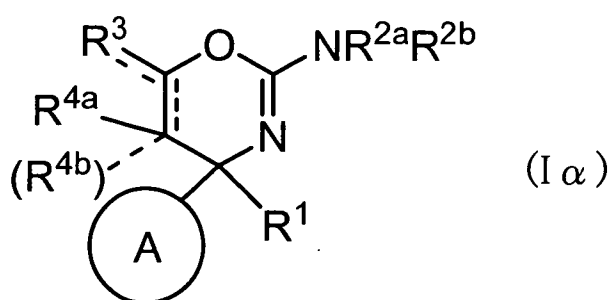
羰基、胺基、醯基胺基、烷基胺基、亞胺基、羥基亞胺基、
 烷氧基亞胺基、烷硫基、胺甲醯基、烷基胺甲醯基、羥
 基烷基胺甲醯基、胺磺醯基、烷基胺磺醯基、烷基亞磺醯
 基、烷基磺醯胺基、烷基磺醯烷基胺基、烷基磺醯亞胺基
 、烷基亞磺醯基胺基、烷基亞磺醯基烷基胺基、烷基亞磺
 醯基亞胺基、氰基、硝基、碳環式基及雜環式基(各自之
 碳環及雜環可被選自由鹵素、烷基、羥基及烷氧基所構成
 的群組中一種以上之基取代)所構成的群組中一種以上之
 基)、經取代或者未經取代之伸烯基(但是取代基係選自由
 鹵素、烷氧基、鹵化烷氧基、羥基烷氧基、烷氧基烷氧基
 、醯基、醯氧基、羧基、烷氧羰基、胺基、醯基胺基、烷
 基胺基、亞胺基、羥基亞胺基、烷氧基亞胺基、烷硫基、
 胺甲醯基、烷基胺甲醯基、羥基烷基胺甲醯基、胺磺醯基
 、烷基胺磺醯基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯胺基、烷基磺
 醯烷基胺基、烷基磺醯亞胺基、烷基亞磺醯基胺基、烷基
 亞磺醯基烷基胺基、烷基亞磺醯基亞胺基、氰基、硝基、
 碳環式基及雜環式基(各自之碳環及雜環可被選自由鹵素
 、烷基、羥基及烷氧基所構成的群組中一種以上之基取代
)所構成的群組中一種以上之基)或經取代或者未經取代之
 伸炔基(但是取代基係選自由鹵素、烷氧基、鹵化烷氧基
 、羥基烷氧基、烷氧基烷氧基、醯基、醯氧基、羧基、烷
 氧羰基、胺基、醯基胺基、烷基胺基、亞胺基、羥基亞胺
 基、烷氧基亞胺基、烷硫基、胺甲醯基、烷基胺甲醯基、

經基烷基胺甲醯基、胺磺醯基、烷基胺磺醯基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯胺基、烷基磺醯烷基胺基、烷基磺醯亞胺基、烷基亞磺醯基胺基、烷基亞磺醯基烷基胺基、烷基亞磺醯基亞胺基、氰基、硝基、碳環式基及雜環式基(各自之碳環及雜環可被選自由鹵素、烷基、經基及烷氧基所構成的群組中一種以上之基取代)所構成的群組中一種以上之基)；

R^8 係氫、經取代或者未經取代之烷基、經取代或者未經取代之烯基、經取代或者未經取代之炔基或經取代或者未經取代之醯基))。

Z 為「 $-L^{1'}-N(R^8)-L^{2'}-$ 」的情況，「 $L^{1'}$ 」係與環 B 鍵結、「 $L^{2'}$ 」係與環 A' 鍵結。

(1-1) 一種化合物，如式 (I α) 所示之化合物、或其製藥上可容許之鹽或此等之溶劑化物，

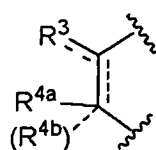


(式中，環 A 係被取代之碳環或經取代或者未經取代之雜環，

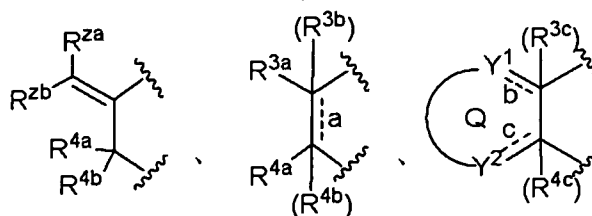
R^1 係經取代或者未經取代之烷基、經取代或者未經取代之烯基、經取代或者未經取代之炔基、經取代或者未經取代之醯基、氰基、羧基、經取代或者未經取代之烷氧羰

基、經取代或者未經取代之烯氧羰基、經取代或者未經取代之炔氧羰基、經取代或者未經取代之胺甲醯基、經取代或者未經取代之硫胺甲醯基、經取代或者未經取代之碳環式基或經取代或者未經取代之雜環式基；

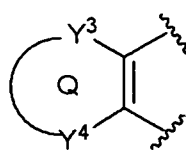
R^{2a} 及 R^{2b} 係各自獨立地為氫、經取代或者未經取代之烷基、經取代或者未經取代之醯基、經取代或者未經取代之烷氧羰基或經取代或者未經取代之胺甲醯基；



為



或



(式中， R^{2a} 及 R^{2b} 係各自獨立地為氫、鹵素、經取代或者未經取代之烷基、經取代或者未經取代之烯基、經取代或者未經取代之炔基、經取代或者未經取代之烷氧基、經取代或者未經取代之烯氧基、經取代或者未經取代之炔氧基、經取代或者未經取代之烷硫基、經取代或者未經取代之烯

硫基、經取代或者未經取代之炔硫基、經取代或者未經取代之醯基、羧基、經取代或者未經取代之烷氧羰基、經取代或者未經取代之烯氧羰基、經取代或者未經取代之炔氧羰基、經取代或者未經取代之胺基、經取代或者未經取代之胺甲醯基、經取代或者未經取代之硫胺甲醯基、經取代或者未經取代之碳環式基、經取代或者未經取代之碳環氧基、經取代或者未經取代之碳環硫基、經取代或者未經取代之碳環氧基羰基、經取代或者未經取代之雜環式基、經取代或者未經取代之雜環氧基、經取代或者未經取代之雜環硫基或經取代或者未經取代之雜環氧羰基；或 R^{2a} 及 R^{2b} 係可與該等鍵結之碳原子一起形成經取代或者未經取代之非芳香族碳環或經取代或者未經取代之非芳香族雜環；

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 及 R^{4c} 係各自獨立地為氫、鹵素、羥基、經取代或者未經取代之烷基、經取代或者未經取代之烯基、經取代或者未經取代之炔基、經取代或者未經取代之烷氧基、經取代或者未經取代之烯氧基、經取代或者未經取代之炔氧基、經取代或者未經取代之烷硫基、經取代或者未經取代之烯硫基、經取代或者未經取代之炔硫基、經取代或者未經取代之醯基、經取代或者未經取代之醯氧基、氰基、硝基、羧基、經取代或者未經取代之烷氧羰基、經取代或者未經取代之烯氧羰基、經取代或者未經取代之炔氧羰基、經取代或者未經取代之胺基、經取代或者未經取代之胺甲醯基、經取代或者未經取代之硫胺甲醯基

、經取代或者未經取代之胺磺醯基、經取代或者未經取代之烷基亞磺醯基、經取代或者未經取代之烯基亞磺醯基、經取代或者未經取代之炔基亞磺醯基、經取代或者未經取代之烷基磺醯基、經取代或者未經取代之烯基磺醯基、經取代或者未經取代之炔基磺醯基、經取代或者未經取代之碳環式基、經取代或者未經取代之碳環氧基、經取代或者未經取代之碳環硫基、經取代或者未經取代之碳環氧基羰基、經取代或者未經取代之碳環亞磺醯基、經取代或者未經取代之碳環磺醯基、經取代或者未經取代之雜環式基、經取代或者未經取代之雜環氧基、經取代或者未經取代之雜環硫基、經取代或者未經取代之雜環氧羰基、經取代或者未經取代之雜環亞磺醯基或經取代或者未經取代之雜環磺醯基；

R^{3a} 及 R^{3b} 係可與該等鍵結之碳原子一起形成經取代或者未經取代之碳環或經取代或者未經取代之雜環；

R^{4a} 及 R^{4b} 係可與該等鍵結之碳原子一起形成經取代或者未經取代之碳環或經取代或者未經取代之雜環；

環 Q 係經取代或者未經取代之碳環或經取代或者未經取代之雜環；

虛線 a、虛線 b 及虛線 c 係各自獨立表示鍵結之存在或不存在，

虛線 a 表示鍵結存在之情況， R^{3b} 及 R^{4b} 並不存在，

虛線 b 表示鍵結存在之情況， R^{3c} 並不存在，

虛線 c 表示鍵結存在之情況， R^{4c} 並不存在，

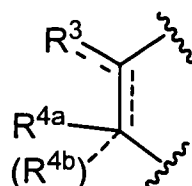
Y^1 及 Y^2 係各自獨立地為 $-C(R^5)(R^6)-$ 、 $-C(R^5)=$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-N=$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-O-$ ；

Y^3 及 Y^4 係各自獨立地為 $-C(R^5)(R^6)-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-O-$ ；

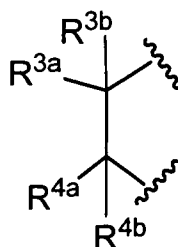
R^5 及 R^6 係各自獨立地為氫、鹵素、羥基、經取代或者未經取代之烷基、經取代或者未經取代之烯基、經取代或者未經取代之炔基、經取代或者未經取代之烷氧基、經取代或者未經取代之烯氧基、經取代或者未經取代之炔氧基、經取代或者未經取代之烷硫基、經取代或者未經取代之烯硫基、經取代或者未經取代之炔硫基、經取代或者未經取代之醯基、經取代或者未經取代之醯氧基、氰基、硝基、羧基、經取代或者未經取代之烷氧羰基、經取代或者未經取代之烯氧羰基、經取代或者未經取代之炔氧羰基、經取代或者未經取代之胺基、經取代或者未經取代之胺甲醯基、經取代或者未經取代之硫胺甲醯基、經取代或者未經取代之胺磺醯基、經取代或者未經取代之烷基亞磺醯基、經取代或者未經取代之烯基亞磺醯基、經取代或者未經取代之炔基亞磺醯基、經取代或者未經取代之烷基磺醯基、經取代或者未經取代之烯基磺醯基、經取代或者未經取代之炔基磺醯基、經取代或者未經取代之碳環式基、經取代或者未經取代之碳環氧基、經取代或者未經取代之碳環硫基、經取代或者未經取代之碳環氧基羰基、經取代或者未經取

代之碳環亞磺醯基、經取代或者未經取代之碳環磺醯基、
 經取代或者未經取代之雜環式基、經取代或者未經取代之
 雜環氧基、經取代或者未經取代之雜環硫基、經取代或者
 未經取代之雜環氧羰基、經取代或者未經取代之雜環亞磺
 醯基或經取代或者未經取代之雜環磺醯基， R' 係氫、鹵素
 、羥基、經取代或者未經取代之烷基、經取代或者未經取
 代之烯基、經取代或者未經取代之炔基、經取代或者未經
 取代之烷氧基、經取代或者未經取代之烯氧基、經取代或
 者未經取代之炔氧基、經取代或者未經取代之醯基、經取
 代或者未經取代之醯氧基、氰基、硝基、羧基、經取代或
 者未經取代之烷氧羰基、經取代或者未經取代之烯氧羰基
 、經取代或者未經取代之炔氧羰基、經取代或者未經取代
 之烷基亞磺醯基、經取代或者未經取代之烯基亞磺醯基、
 經取代或者未經取代之炔基亞磺醯基、經取代或者未經取
 代之烷基磺醯基、經取代或者未經取代之烯基磺醯基、經
 取代或者未經取代之炔基磺醯基、經取代或者未經取代之
 胺甲醯基、經取代或者未經取代之硫胺甲醯基、經取代或
 者未經取代之胺磺醯基、經取代或者未經取代之胺基、經
 取代或者未經取代之碳環式基、經取代或者未經取代之碳
 環氧基、經取代或者未經取代之碳環氧基羰基、經取代或
 者未經取代之碳環亞磺醯基、經取代或者未經取代之碳環
 磺醯基、經取代或者未經取代之雜環式基、經取代或者未
 經取代之雜環氧基、經取代或者未經取代之雜環氧羰基、

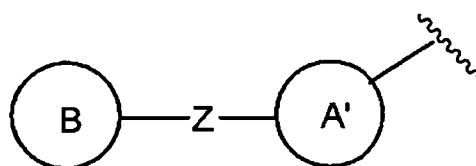
經取代或者未經取代之雜環亞磺醯基或經取代或者未經取代之雜環磺醯基。但是以下化合物除外。



為



，環 A 為



(式中，環 A' 及環 B 係各自獨立地為經取代或者未經取代之碳環或經取代或者未經取代之雜環，

Z 為 $-L^1-N(R^8)-L^2-$ ；

L^1 及 L^2 係各自獨立地為單鍵、經取代或者未經取代之伸烷基 (但是取代基係選自由鹵素、烷氧基、鹵化烷氧基、羥基、烷氧基、烷氧基烷氧基、醯基、醯氧基、羧基、烷氧羰基、胺基、醯基胺基、烷基胺基、亞胺基、羥基亞胺基、烷氧基亞胺基、烷硫基、胺甲醯基、烷基胺甲醯基、羥基烷基胺甲醯基、胺磺醯基、烷基胺磺醯基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯胺基、烷基磺醯烷基胺基、烷基磺醯亞胺基、

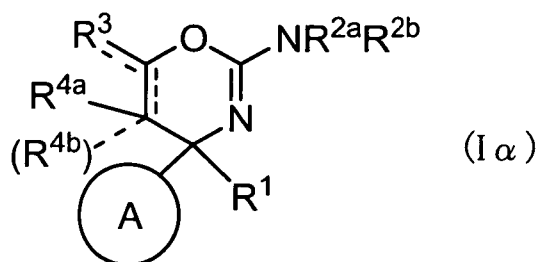
烷基亞磺醯基胺基、烷基亞磺醯基烷基胺基、烷基亞磺醯
 基亞胺基、氰基、硝基、碳環式基及雜環式基(各自之碳
 環及雜環係選自由鹵素、烷基、羥基及烷氧基所構成的群
 組中一種以上之基取代)所構成的群組中一種以上之基)、
 經取代或者未經取代之伸烯基(但是取代基係選自由鹵素
 、烷氧基、鹵化烷氧基、羥基烷氧基、烷氧基烷氧基、醯
 基、醯氧基、羧基、烷氧羰基、胺基、醯基胺基、烷基胺
 基、亞胺基、羥基亞胺基、烷氧基亞胺基、烷硫基、胺甲
 醯基、烷基胺甲醯基、羥基烷基胺甲醯基、胺磺醯基、烷
 基胺磺醯基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯胺基、烷基磺醯烷
 基胺基、烷基磺醯亞胺基、烷基亞磺醯基胺基、烷基亞磺
 醯基烷基胺基、烷基亞磺醯基亞胺基、氰基、硝基、碳環
 式基及雜環式基(各自之碳環及雜環係選自由鹵素、烷基
 、羥基及烷氧基所構成的群組中一種以上之基取代)所構
 成的群組中一種以上之基)或經取代或者未經取代之伸炔
 基(但是取代基係選自由鹵素、烷氧基、鹵化烷氧基、羥
 基烷氧基、烷氧基烷氧基、醯基、醯氧基、羧基、烷氧羰
 基、胺基、醯基胺基、烷基胺基、亞胺基、羥基亞胺基、
 烷氧基亞胺基、烷硫基、胺甲醯基、烷基胺甲醯基、羥基
 烷基胺甲醯基、胺磺醯基、烷基胺磺醯基、烷基亞磺醯基
 、烷基磺醯胺基、烷基磺醯烷基胺基、烷基磺醯亞胺基、
 烷基亞磺醯基胺基、烷基亞磺醯基烷基胺基、烷基亞磺醯
 基亞胺基、氰基、硝基、碳環式基及雜環式基(各自之碳

環及雜環係可被選自由鹵素、烷基、經基及烷氧基所構成的群組中一種以上之基取代)所構成的群組中一種以上之基)；

R^8 係氫、經取代或者未經取代之烷基、經取代或者未經取代之烯基、經取代或者未經取代之炔基或經取代或者未經取代之醯基))。

Z為「 $-L^1-N(R^8)-L^2-$ 」的情況，「 L^1 」係與環B鍵結、「 L^2 」係與環A'鍵結。

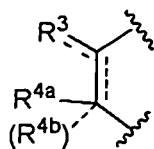
(1-2)一種化合物，如式(I α)所示之化合物、或其製藥上可容許之鹽或此等之溶劑化物，



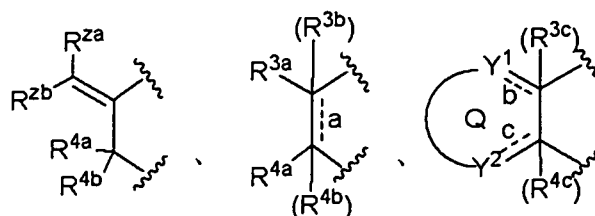
(式中，環A係被取代之碳環或經取代或者未經取代之雜環；

R^1 係經取代或者未經取代之烷基、經取代或者未經取代之烯基、經取代或者未經取代之炔基、經取代或者未經取代之醯基、氰基、羧基、經取代或者未經取代之烷氧羰基、經取代或者未經取代之烯氧羰基、經取代或者未經取代之炔氧羰基、經取代或者未經取代之胺甲醯基、經取代或者未經取代之硫胺甲醯基、經取代或者未經取代之碳環式基或經取代或者未經取代之雜環式基；

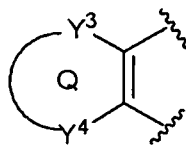
R^{2a} 及 R^{2b} 係各自獨立地為氫、經取代或者未經取代之烷基、經取代或者未經取代之醯基、經取代或者未經取代之烷氧羰基或經取代或者未經取代之胺甲醯基；



為



或



(式中， R^{2a} 及 R^{2b} 係各自獨立地為氫、鹵素、經取代或者未經取代之烷基、經取代或者未經取代之烯基、經取代或者未經取代之炔基、經取代或者未經取代之烷氧基、經取代或者未經取代之烯氧基、經取代或者未經取代之炔氧基、經取代或者未經取代之烷硫基、經取代或者未經取代之烯硫基、經取代或者未經取代之炔硫基、經取代或者未經取代之醯基、羧基、經取代或者未經取代之烷氧羰基、經取代或者未經取代之烯氧羰基、經取代或者未經取代之炔氧羰基、經取代或者未經取代之胺基、經取代或者未經取代

之胺甲醯基、經取代或者未經取代之硫胺甲醯基、經取代或者未經取代之碳環式基、經取代或者未經取代之碳環氧基、經取代或者未經取代之碳環硫基、經取代或者未經取代之碳環氧基羰基、經取代或者未經取代之雜環式基、經取代或者未經取代之雜環氧基、經取代或者未經取代之雜環硫基或經取代或者未經取代之雜環氧羰基；或 R^{2a} 及 R^{2b} 係可與該等鍵結之碳原子一起形成經取代或者未經取代之碳環或經取代或者未經取代之雜環；

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 及 R^{4c} 係各自獨立地為氫、鹵素、羥基、經取代或者未經取代之烷基、經取代或者未經取代之烯基、經取代或者未經取代之炔基、經取代或者未經取代之烷氧基、經取代或者未經取代之烯氧基、經取代或者未經取代之炔氧基、經取代或者未經取代之烷硫基、經取代或者未經取代之烯硫基、經取代或者未經取代之炔硫基、經取代或者未經取代之醯基、經取代或者未經取代之醯氧基、氰基、硝基、羧基、經取代或者未經取代之烷氧羰基、經取代或者未經取代之烯氧羰基、經取代或者未經取代之炔氧羰基、經取代或者未經取代之胺基、經取代或者未經取代之胺甲醯基、經取代或者未經取代之硫胺甲醯基、經取代或者未經取代之胺磺醯基、經取代或者未經取代之烷基亞磺醯基、經取代或者未經取代之烯基亞磺醯基、經取代或者未經取代之炔基亞磺醯基、經取代或者未經取代之烷基磺醯基、經取代或者未經取代之烯基磺醯基、經

取代或者未經取代之炔基磺醯基、經取代或者未經取代之碳環式基、經取代或者未經取代之碳環氧基、經取代或者未經取代之碳環硫基、經取代或者未經取代之碳環氧基羰基、經取代或者未經取代之碳環亞磺醯基、經取代或者未經取代之碳環磺醯基、經取代或者未經取代之雜環式基、經取代或者未經取代之雜環氧基、經取代或者未經取代之雜環硫基、經取代或者未經取代之雜環氧羰基、經取代或者未經取代之雜環亞磺醯基或經取代或者未經取代之雜環磺醯基；

R^{3a} 及 R^{3b} 係可與該等鍵結之碳原子一起形成經取代或者未經取代之碳環或經取代或者未經取代之雜環；

R^{4a} 及 R^{4b} 係可與該等鍵結之碳原子一起形成經取代或者未經取代之碳環或經取代或者未經取代之雜環；

環Q係經取代或者未經取代之碳環或經取代或者未經取代之雜環；

虛線a、虛線b及虛線c係各自獨立表示鍵結之存在或不存在，

虛線a表示鍵結存在之情況， R^{3b} 及 R^{4b} 並不存在，

虛線b表示鍵結存在之情況， R^{3c} 並不存在，

虛線c表示鍵結存在之情況， R^{4c} 並不存在，

Y^1 及 Y^2 係各自獨立地為 $-C(R^5)(R^6)-$ 、 $-C(R^5)=$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-N=$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-O-$ ，

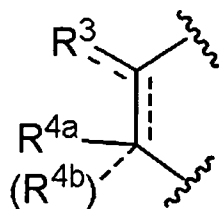
Y^3 及 Y^4 係各自獨立地為 $-C(R^5)(R^6)-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、

SO₂-或-O-

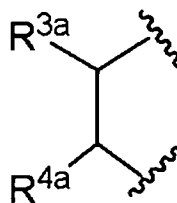
R⁵及R⁶係各自獨立地爲氫、鹵素、羥基、經取代或者未經取代之烷基、經取代或者未經取代之烯基、經取代或者未經取代之炔基、經取代或者未經取代之烷氧基、經取代或者未經取代之烯氧基、經取代或者未經取代之炔氧基、經取代或者未經取代之烷硫基、經取代或者未經取代之烯硫基、經取代或者未經取代之炔硫基、經取代或者未經取代之醯基、經取代或者未經取代之醯氧基、氰基、硝基、羧基、經取代或者未經取代之烷氧羰基、經取代或者未經取代之烯氧羰基、經取代或者未經取代之炔氧羰基、經取代或者未經取代之胺基、經取代或者未經取代之胺甲醯基、經取代或者未經取代之硫胺甲醯基、經取代或者未經取代之胺磺醯基、經取代或者未經取代之烷基亞磺醯基、經取代或者未經取代之烯基亞磺醯基、經取代或者未經取代之炔基亞磺醯基、經取代或者未經取代之烷基磺醯基、經取代或者未經取代之烯基磺醯基、經取代或者未經取代之炔基磺醯基、經取代或者未經取代之碳環式基、經取代或者未經取代之碳環氧基、經取代或者未經取代之碳環硫基、經取代或者未經取代之碳環氧基羰基、經取代或者未經取代之碳環亞磺醯基、經取代或者未經取代之碳環磺醯基、經取代或者未經取代之雜環式基、經取代或者未經取代之雜環氧基、經取代或者未經取代之雜環硫基、經取代或者未經取代之雜環氧羰基、經取代或者未經取代之雜環亞磺

醯基或經取代或者未經取代之雜環磺醯基；

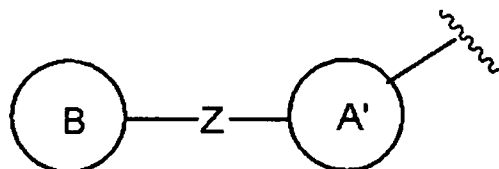
R'係氫、鹵素、羥基、經取代或者未經取代之烷基、經取代或者未經取代之烯基、經取代或者未經取代之炔基、經取代或者未經取代之烷氧基、經取代或者未經取代之烯氧基、經取代或者未經取代之炔氧基、經取代或者未經取代之醯基、經取代或者未經取代之醯氧基、氰基、硝基、羧基、經取代或者未經取代之烷氧羰基、經取代或者未經取代之烯氧羰基、經取代或者未經取代之炔氧羰基、經取代或者未經取代之烷基亞磺醯基、經取代或者未經取代之烯基亞磺醯基、經取代或者未經取代之炔基亞磺醯基、經取代或者未經取代之烷基磺醯基、經取代或者未經取代之烯基磺醯基、經取代或者未經取代之炔基磺醯基、經取代或者未經取代之胺甲醯基、經取代或者未經取代之硫胺甲醯基、經取代或者未經取代之胺磺醯基、經取代或者未經取代之胺基、經取代或者未經取代之碳環式基、經取代或者未經取代之碳環氧基、經取代或者未經取代之碳環氧基羰基、經取代或者未經取代之碳環亞磺醯基、經取代或者未經取代之碳環磺醯基、經取代或者未經取代之雜環式基、經取代或者未經取代之雜環氧基、經取代或者未經取代之雜環氧羰基、經取代或者未經取代之雜環亞磺醯基或經取代或者未經取代之雜環磺醯基。但是以下化合物除外：



為



，環 A 為



(式中，環 A' 及環 B 係各自獨立地為經取代或者未經取代之碳環或經取代或者未經取代之雜環，

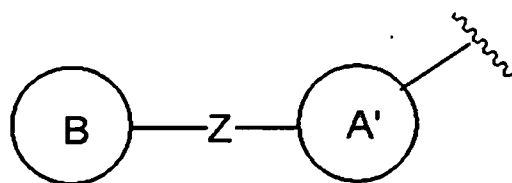
Z 為 $-L^1-N(R^8)-L^2-$ ；

L^1 及 L^2 係各自獨立地為單鍵、經取代或者未經取代之伸烷基、經取代或者未經取代之伸烯基或經取代或者未經取代之伸炔基；

R^8 為氫、經取代或者未經取代之烷基、經取代或者未經取代之烯基、經取代或者未經取代之炔基或經取代或者未經取代之醯基)。

Z 為「 $-L^1-N(R^8)-L^2-$ 」的情況，「 L^1 」係與環 B 鍵結，「 L^2 」係與環 A' 鍵結。

(2) 如項目 (1)、(1-1) 或 (1-2) 記載之化合物、或其製藥上可容許之鹽或此等之溶劑化物，其中環 A 係：



(式中，環 A' 及環 B 係各自獨立地為經取代或者未經取代之碳環或經取代或者未經取代之雜環；

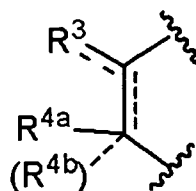
Z 為 $-L^1-C(=O)N(R^8)-L^2-$ 、 $-L^1-N(R^8)C(=O)-L^2-$ 或 $-L^1-N(R^8)-L^2-$ ，

L^1 及 L^2 係各自獨立地為單鍵、經取代或者未經取代之伸烷基、經取代或者未經取代之伸烯基或經取代或者未經取代之伸炔基；

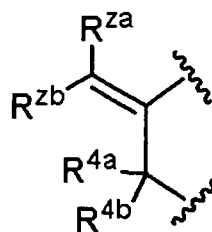
R^8 係氫、經取代或者未經取代之烷基、經取代或者未經取代之烯基、經取代或者未經取代之炔基或經取代或者未經取代之醯基)。

Z 為「 $-L^1-C(=O)N(R^8)-L^2-$ 、 $-L^1-N(R^8)C(=O)-L^2-$ 或 $-L^1-N(R^8)-L^2-$ 」的情況，「 L^1 」係與環 B 鍵結、「 L^2 」係與環 A' 鍵結。

(3) 如項目 (1)、(1-1)、(1-2) 或 (2) 記載之化合物、或其製藥上可容許之鹽或此等之溶劑化物，其中

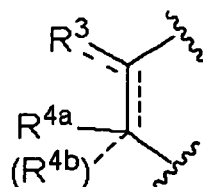


為

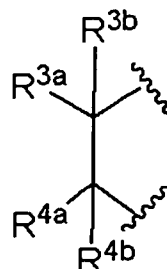


， R^{za} 及 R^{zb} 係各自獨立地為氫、鹵素或取代基或者非取代之烷基， R^{4a} 及 R^{4b} 係各自獨立地為氫或經取代或者未經取代之烷基。

(4)如項目(1)、(1-1)、(1-2)或(2)記載之化合物、或其製藥上可容許之鹽或此等之溶劑化物，其中

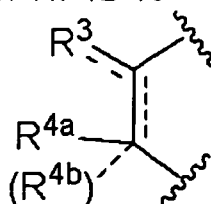


為

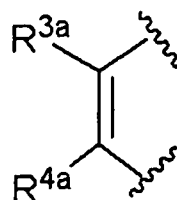


(式中， R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 及 R^{4b} 與項目(1)同義)。

(5-1)如項目(1)、(1-1)、(1-2)或(2)記載之化合物、或其製藥上可容許之鹽或此等之溶劑化物，其中

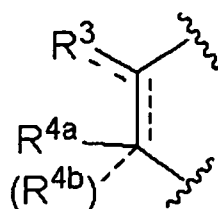


為

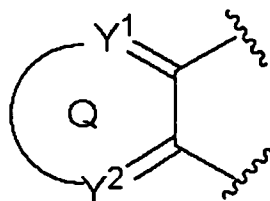


(式中， R^{3a} 及 R^{4a} 與項目(1)同義)。

(5-2)如項目(1)、(1-1)、(1-2)或(2)記載之化合物、或其製藥上可容許之鹽或此等之溶劑化物，其中

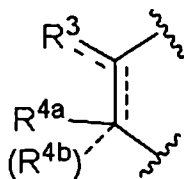


為

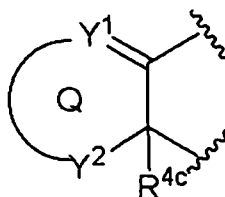


(式中， Y^1 及 Y^2 係各自獨立地為 $-C(R^5)=$ 或 $-N=$ ， Q 與項目(1)同義)。

(5-3)如項目(1)、(1-1)、(1-2)或(2)記載之化合物、或其製藥上可容許之鹽或此等之溶劑化物，其中

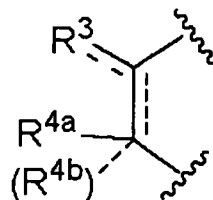


為

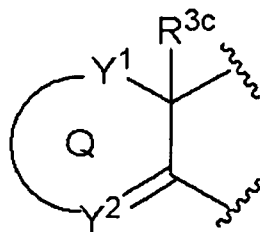


(式中， Y^1 為 $-C(R^5)=$ 或 $-N=$ ， Y^2 為 $-C(R^5)(R^6)-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-O-$ ， Q 及 R^{4c} 與項目(1)同義)。

(5-4)如項目(1)、(1-1)、(1-2)或(2)記載之化合物、或其製藥上可容許的鹽或此等之溶劑化物，其中

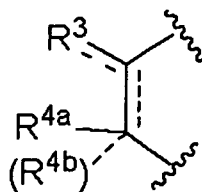


為

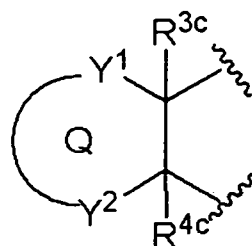


(式中， Y^1 為 $-C(R^5)(R^6)-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-O-$ ， Y^2 為 $-C(R^5)=$ 或 $-N=$ ， Q 及 R^{3c} 與項目(1)同義)。

(5-5)如項目(1)、(1-1)、(1-2)或(2)記載之化合物、或其製藥上可容許之鹽或此等之溶劑化物，其中

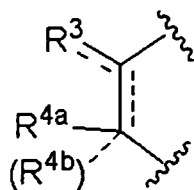


為

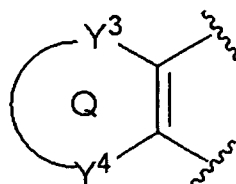


(式中， Q 、 Y^1 及 Y^2 係各自獨立地為 $-C(R^5)(R^6)-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-O-$ ， R^{3c} 及 R^{4c} 與項目(1)同義)。

(5-6)如項目(1)、(1-1)、(1-2)或(2)記載之化合物、或其製藥上可容許之鹽或此等之溶劑化物，其中



為



(式中， Q 、 Y^3 及 Y^4 與項目(1)同義)。

(6)如項目(2)至(4)及(5-1)至(5-6)項中任一項之化合物、或其製藥上可容許之鹽或此等之溶劑化物，其中 Z 為 $-C(=O)N(R^8)-$ 。

(7)如項目(2)至(4)、(5-1)至(5-6)或(6)項中任一項之化合物、或其製藥上可容許之鹽或此等之溶劑化物，其中環 A' 係經取代或者未經取代之苯，環 B 係經取代或者未經取代之吡啶、經取代或者未經取代之嘧啶或經取代或者未經取代之吡嘰。

(8)如項目(1)、(1-1)、(1-2)、(2)至(4)、(6)及(7)項中任一項之化合物、或其製藥上可容許之鹽或此等之溶劑化物，其中 R^{4a} 及 R^{4b} 均為氫。

(9)如項目(1)、(1-1)、(1-2)、(2)至(4)、(5-1)至(5-6)、及

(6)至(8)項中任一項之化合物、或其製藥上可容許之鹽或此等之溶劑化物，其中 R^1 為碳數1至3之非取代烷基。

(10)如項目(1)、(1-1)、(1-2)、(2)至(4)、(5-1)至(5-6)或(6)至(9)項中任一項之化合物、或其製藥上可容許之鹽或此等之溶劑化物，其中 R^{2a} 及 R^{2b} 均為氫。

(11)一種醫藥組成物，其特徵為將如項目(1)、(1-1)、(1-2)、(2)至(4)、(5-1)至(5-6)或(6)至(10)項中任一項之化合物、或其製藥上可容許之鹽或此等之溶劑化物作為有效成分。

(12)一種具有BACE1抑制活性的醫藥組成物，其特徵為將如項目(1)、(1-1)、(1-2)、(2)至(4)、(5-1)至(5-6)或(6)至(10)項中任一項之化合物、或其製藥上可容許之鹽或此等之溶劑化物作為有效成分。

(13)一種抑制BACE1活性的方法，其特徵為投予如項目(1)、(1-1)、(1-2)、(2)至(4)、(5-1)至(5-6)或(6)至(10)項中任一項之化合物、或其製藥上可容許之鹽或此等之溶劑化物。

(14)如項目(1)、(1-1)、(1-2)、(2)至(4)、(5-1)至(5-6)或(6)至(10)項中任一項之化合物、或其製藥上可容許之鹽或此等之溶劑化物之用途，其係使用於抑制BACE1活性。

(15)一種如項目(1)、(1-1)、(1-2)、(2)至(4)、(5-1)至(5-6)或(6)至(10)項中任一項之化合物、或其製藥上可容許之鹽或此等之溶劑化物之使用，其係用於製造用以抑制BACE1

活性之醫藥品。

(16)一種類澱粉蛋白 β 蛋白質之產生、分泌或沈積所誘發之疾病之治療或預防方法，其特徵為投予項目(1)、(1-1)、(1-2)、(2)至(4)、(5-1)至(5-6)或(6)至(10)項中任一項之化合物、或其製藥上可容許之鹽或此等之溶劑化物。

(17)一種項目(1)、(1-1)、(1-2)、(2)至(4)、(5-1)至(5-6)或(6)至(10)項中任一項之化合物、或其製藥上可容許之鹽或此等之溶劑化物之使用，其係用於製造用以治療或預防類澱粉蛋白 β 蛋白質之產生、分泌或沈積所誘發疾病之醫藥品。

(18)如項目(1)、(1-1)、(1-2)、(2)至(4)、(5-1)至(5-6)或(6)至(10)項中任一項之化合物、或其製藥上可容許之鹽或此等之溶劑化物之用途，其係使用於治療或預防類澱粉蛋白 β 蛋白質之產生、分泌或沈積所誘發疾病。

(19)一種阿滋海默症之治療或預防方法，其特徵為投予項目(1)、(1-1)、(1-2)、(2)至(4)、(5-1)至(5-6)或(6)至(10)項中任一項之化合物、或其製藥上可容許之鹽或此等之溶劑化物。

(20)如項目(1)、(1-1)、(1-2)、(2)至(4)、(5-1)至(5-6)或(6)至(10)項中任一項之化合物、或其製藥上可容許之鹽或此等之溶劑化物之使用，其係用於製造用以治療或預防阿滋海默症之醫藥品。

(21)如項目(1)、(1-1)、(1-2)、(2)至(4)、(5-1)至(5-6)或(6)

至(10)項中任一項之化合物、或其製藥上可容許之鹽或此等之溶劑化物之用途，其係使用於治療或預防阿滋海默症。

(22)一種項目(1)、(1-1)、(1-2)、(2)至(4)、(5-1)至(5-6)或(6)至(10)項中任一項之化合物、或其製藥上可容許之鹽、或此等之溶劑化物之製造方法、系統、裝置、及套件(kit)等。

(23)一種含有項目(1)、(1-1)、(1-2)、(2)至(4)、(5-1)至(5-6)或(6)至(10)項中任一項之化合物、其製藥上可容許之鹽、或此等之溶劑化物的醫藥組成物之調製方法、系統、裝置、套件等。

(24)一種項目(1)、(1-1)、(1-2)、(2)至(4)、(5-1)至(5-6)或(6)至(10)項中任一項之化合物、其製藥上可容許之鹽、或此等之溶劑化物之使用方法、系統、裝置、套件等。

(25)如項目(11)或(12)項之醫藥組成物，其係用以治療或預防類澱粉蛋白 β 蛋白質之產生、分泌或沈積所誘發之疾病之醫藥品。

(26)如項目(11)或(12)項之醫藥組成物，其係用以治療或預防阿滋海默症之醫藥品。

[發明效果]

本發明化合物作為類澱粉蛋白 β 蛋白質之產生、分泌或沈積所誘發之疾病(阿滋海默症等)之治療或預防劑極為有用。

【實施方式】

〔本發明之最佳實施方式〕

本說明書中，「鹵素」係包含氟、氯、溴及碘。

本說明書中，「烷基」係包含碳數 1 至 15、例如碳數 1 至 10；例如碳數 1 至 6；例如碳數 1 至 3 之直鏈或分支狀之烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、己基、異己基、正庚基、異庚基、正辛基、異辛基、正壬基及正癸基等。

「烷氧基」、「鹵化烷基」、「羥基烷基」、「鹵化烷氧基」、「羥基烷氧基」、「烷氧羰基」、「鹵化烷氧羰基」、「烷基胺基」、「胺基烷基」、「烷氧基烷氧基」、「烷氧基烯氧基」、「烷氧基炔基」、「烷基羰基」、「烷基胺甲鹽基」、「羥基烷基胺甲鹽基」、「烷氧基亞胺基」、「烷硫基」、「烷基磺鹽基」、「烷基磺鹽胺基」、「烷基磺鹽烷基胺基」、「烷基磺鹽亞胺基」、「烷基亞磺鹽基胺基」、「烷基亞磺鹽基烷基胺基」、「烷基亞磺鹽基亞胺基」、「烷基胺磺鹽基」、「烷基亞磺鹽基」、「碳環烷基」、「碳環烷氧基」、「碳環烷氧羰基」、「碳環烷基胺基」、「碳環烷基胺甲鹽基」、「環烷基烷基」、「環烷基烷氧基」、「環烷基烷基胺基」、「環烷基烷氧羰基」、「環烷基烷基胺甲鹽基」、「芳基烷基」、「芳基烷氧基」、「芳基烷基胺基」、「芳基烷氧

羰基」、「芳基烷基胺甲醯基」、「雜環烷基」、「雜環烷氧基」、「雜環烷基胺基」、「雜環烷氧羰基」、及「雜環烷基胺甲醯基」之烷基部分亦與上述「烷基」相同。

「經取代或者未經取代之烷基」可被選自取代基群 α 之一種以上之基取代。

在此取代基群 α 係指鹵素、羥基、烷氧基、鹵化烷氧基、羥基烷氧基、烷氧基烷氧基、醯基、醯氧基、羧基、烷氧羰基、胺基、醯基胺基、烷基胺基、亞胺基、羥基亞胺基、烷氧基亞胺基、烷硫基、胺甲醯基、烷基胺甲醯基、羥基烷基胺甲醯基、胺磺醯基、烷基胺磺醯基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯胺基、烷基磺醯烷基胺基、烷基磺醯亞胺基、烷基亞磺醯基胺基、烷基亞磺醯基烷基胺基、烷基亞磺醯基亞胺基、氰基、硝基、碳環式基及雜環式基(各自之碳環及雜環可被選自由鹵素、烷基、羥基及烷氧基所構成的群組中一種以上之基取代)所構成之群。

「經取代或者未經取代之烷氧基」、「經取代或者未經取代之烷氧羰基」、「經取代或者未經取代之烷硫基」、「經取代或者未經取代之烷基磺醯基」及「經取代或者未經取代之烷基亞磺醯基」之取代基方面，可例舉選自上述取代基群 α 之一種以上之基。

「鹵化烷基」之態樣方面，可例舉三氟甲基、氟甲基、三氯甲基等。

「鹵化烷氧基」之態樣方面，可例舉三氟甲氧基、氟

甲氧基、三氯甲氧基等。

「亞烷基(alkylidene)」係指包含上述「烷基」之二價基，例如亞甲基、亞乙基、亞丙基、異亞丙基、亞丁基、亞戊基、亞己基等。

「烯基」係指包含在任意之位置具有一個以上雙鍵的碳數2至15，例如碳數2至10、例如碳數2至6、例如碳數2至4之直鏈或分支狀之烯基。具體言之，包含乙烯、烯丙基、丙烯基、異丙烯基、丁烯基、異丁烯基、異戊二烯基(prenyl)、丁二烯基、戊烯基、異戊烯基、戊二烯基、己烯基、異己烯基、己二烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基、十一碳烯基、十二碳烯基、十三碳烯基、十四碳烯基及十五碳烯基等。

「烯氧基」、「烯氧羰基」、「烯基羰基」、「烷氧基烯氧基」、「烯硫基」、「烯基胺基」、「烯基磺醯基」及「烯基亞磺醯基」之烯基部分與上述「烯基」相同。

「炔基」係包含在任意位置具有一個以上三鍵的碳數2至10，例如碳數2至8、例如碳數3至6之直鏈或分支狀炔基。具體言之，包含乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基(pentynyl)、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基等。該等進一步在任意位置具有雙鍵。

「烷氧基炔基」、「炔氧基」、「炔氧羰基」、「炔基羰基」、「烷氧基炔氧基」、「炔硫基」、「炔基亞磺醯基」、「炔基磺醯」及「炔基胺基」之炔基部分係與上

述「炔基」相同。

「經取代或者未經取代之烯基」、「經取代或者未經取代之烯氧基」、「經取代或者未經取代之烯氧羰基」、「經取代或者未經取代之烯硫基」、「經取代或者未經取代之烯基亞磺醯基」、「經取代或者未經取代之烯基磺醯基」、「經取代或者未經取代之炔基」、「經取代或者未經取代之炔氧基」、「經取代或者未經取代之炔硫基」、「經取代或者未經取代之炔氧羰基」、「經取代或者未經取代之炔基亞磺醯基」、「經取代或者未經取代之炔基磺醯基」之取代基方面，可例舉選自上述取代基群 α 的一種以上之基。

「經取代或者未經取代之胺基」、「經取代或者未經取代之胺甲醯基」、「經取代或者未經取代之硫胺甲醯基」及「經取代或者未經取代之胺磺醯基」之取代基方面，可例舉選自烷基、醯基、羥基、烷氧基、烷氧羰基、碳環式基及雜環式基等之1至2個之基。

「醯基」係包含甲醯基、碳數1至10之烷羰基、碳數2至10之烯羰基、碳數2至10之炔羰基、碳環羰基及雜環羰基。具體言之，可例示甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、三甲基乙醯基(pivaloyl)、己醯基、丙烯醯基、丙炔醯基、甲基丙烯醯基、巴豆醯基(crotonyl)、苯甲醯基、環己烷羰基、吡啶羰基、呋喃羰基、噻吩羰基、苯并噻唑基羰基、吡嗪羰基、哌啶羰基、硫代咪唑基

(morpholino)等。

「醯氧基」、「醯基胺基」之醯基部分亦與上述「醯基」相同。

「經取代或者未經取代之醯基」及「經取代或者未經取代之醯氧基」之取代基方面，可例舉選自取代基群 α 之一種以上之基。又，碳環羰基及雜環羰基之環部分，可被選自烷基、取代基群 α 、及被選自取代基群 α 中的一種以上之基取代的烷基，之一個以上之基取代。

「碳環式基」方面，係包含環烷基、環烯基、芳基及非芳香族縮合碳環式基等。

「環烷基」係指包含碳數3至10，例如碳數3至8、例如碳數4至8之碳環式基，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基及環癸基等。

「環烷基烷基」、「環烷基氧基」、「環烷基烷氧基」、「環烷基硫基」、「環烷基胺基」、「環烷基烷基胺基」、「環烷基胺磺醯基」、「環烷基磺醯基」、「環烷基胺甲醯基」、「環烷基烷基胺甲醯基」、「環烷基烷氧羰基」及「環烷基氧羰基」之環烷基部分亦與上述「環烷基」相同。

「環烯基」係包含在上述環烷基之環中之任意位置具有一個以上雙鍵之物，具體言之，可例舉環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚炔基、環辛炔基及環己二烯基等。

「芳基」係包含苯基、萘基、蒽基及菲基等，可特別例舉苯基。

「非芳香族縮合碳環式基」係指包含選自上述「環烷基」、「環烯基」及「芳基」的2個以上之環狀基經縮合的非芳香族基，具體言之，可例舉二氫茛基、茛基、四氫萘基及芴基(fluorenyl)等。

「非芳香族碳環」之碳環部分係與上述「環烷基」、「環烯基」、及「非芳香族縮合碳環式基」相同，更具體言之，係包含環丙烷、環丁烷、環戊烷、環己烷、環庚烷、環辛烷、環壬烷、環癸烷、環丙烯、環丁烯、環戊烯、環己烯、環庚烯、環辛烯等。

「碳環」、「碳環氧基」、「碳環烷基」、「碳環烷氧基」、「碳環烷氧羰基」、「碳環硫基」、「碳環胺基」、「碳環烷基胺基」、「碳環羰基」、「碳環胺磺醯基」、「碳環磺醯基」、「碳環胺甲醯基」、「碳環烷基胺甲醯基」、「碳環氧基羰基」、「碳環亞磺醯基」、「碳環磺醯基」之碳環部分亦與「碳環式基」相同。

「芳烷基」、「芳氧基」、「芳氧羰基」、「芳基烷氧羰基」、「芳硫基」、「芳胺基」、「芳烷氧基」、「芳烷胺基」、「芳磺醯基」、「芳胺磺醯基」、「芳胺甲醯基」及「芳基烷基胺甲醯基」之芳基部分亦與上述「芳基」相同。

「雜環式基」方面，係包含環內具有一種以上任意選

自 O、S 及 N 之雜原子的雜環式基，具體言之包含：吡咯基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基、三嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、異噻唑基、噁唑基、噁二唑基、異噻唑基、噻唑基、噻二唑基等之 5 至 6 員之雜芳基；

二噁烷基、環硫乙烷基(thiiranyl)、環氧乙基(oxiranyl)、氧環丁烷基、氧硫雜環戊基、四氫吡嗪基(azetidiny)、硫己環基(thianyl)、四氫噻唑基(thiazolidiny)、吡咯啶基、吡咯啉基、咪唑啶基(imidazolidiny)、咪唑啉基(imidazolinyl)、吡啶啶基、吡啶啉基、哌啶基、哌嗪基、哌啉基(morpholinyl)、哌啉基(morpholino)、硫代哌啉基(thio-morpholinyl)、硫代哌啉基(thio-morpholino)、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、二氫噁唑基(oxazinyl)、六氫氮呋基(hexahydroazepiny)、四氫二氮呋基、四氫嘧啶等之非芳香族雜環式基；

吲哚基、異吲哚基、吲唑基、吲哚基(indoliziny)、吲哚啉基(indolinyl)、異吲哚啉基、喹啉基、異喹啉基、吡啉基(cinnolyl)、酞嗪基、喹啉基、喹啶基(naphthyridiny)、喹噁啉基、嘧啶基、喹啶、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并三唑基、苯并異噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、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、噻吩并吡嗪基、呋吡唑基(furopyrrolyl)、噻吩并噻吩基、咪唑并吡啶基、咪唑并吡唑基、吡唑并(Pyrazolo)吡啶基、吡唑并(Pyrazolo)吡嗪基、噻唑并(thiazolo)吡啶基、吡唑并噻啶基、吡唑并三吡(triazinyl)、吡唑并吡啶基、三唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、吡嗪并噻吡基、二氫噻唑并(thiazolo)噻啶基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并噁吡基、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(benzodioxolyl)、苯并二乙惡吡二酮基(benzodioxonyl)、吡基(chromanyl)、吡烯基(chromenyl)、八氫吡烯基、二氫苯并二噁吡基(dihydrobenzodioxinyl)、二氫苯并基(oxedinylyl)、二氫苯并二氧庚環基(dihydrobenzo-dioxepinyl)、二氫噻吩并二噁吡基等之2環縮合雜環式基；

呋唑基、吡啶基、吡基(xanthenyl)、吡噻吡基、吡噁噻基、吡噁吡基、二苯并呋喃基、咪唑并喹啉基、四氫呋唑基等三環之縮合雜環式基等。例如5至6員之雜芳基或非芳香族雜環式基。

「雜環」、「雜環烷基」、「雜環氧基」、「雜環硫基」、「雜環羰基」、「雜環烷氧基」、「雜環胺基」、「雜環胺磺醯基」、「雜環磺醯基」、「雜環胺甲醯基」、「雜環氧羰基」、「雜環烷基胺基」、「雜環烷氧羰基」、「雜環烷基胺甲醯基」及「雜環亞磺醯基」之雜環部

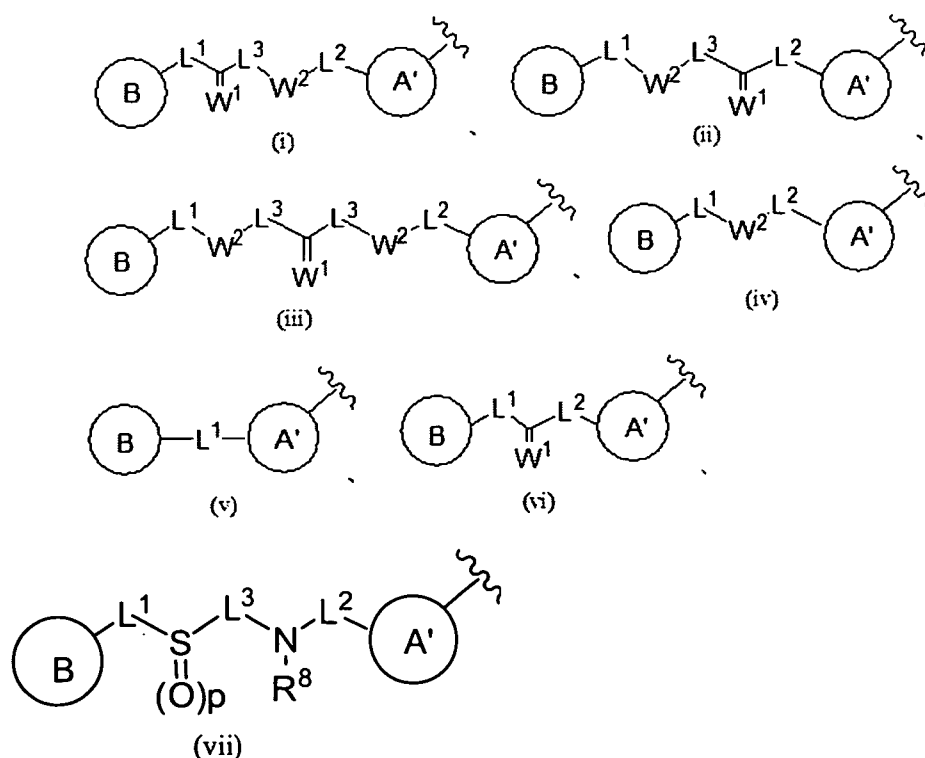
分亦與上述「雜環式基」相同。

「非芳香族雜環」之雜環部分係與上述「非芳香族雜環式基」之雜環部分相同，更具體言之，係包含二氧陸圀 (dioxane)、環硫乙烷 (thiirane)、環氧乙烷 (oxirane)、氧環丁烷、氧硫雜環戊烷 (oxathiolane)、四氫吡啶 (azetidine)、噻吡 (thiane)、四氫噻唑 (thiazolidine)、吡咯啉、吡咯啉、咪唑啉 (imidazolidine)、咪唑啉、吡唑啉、吡唑啉、哌啉、哌啉、咪啉、硫代咪啉、二氫吡啉、四氫吡啉、四氫呋喃、四氫呋喃、二氫噻唑、四氫噻唑、四氫異噻唑、二氫噁吡、六氫氮呋 (azepine)、四氫二氮呋、四氫噻吡等。

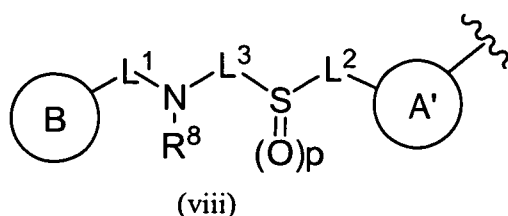
上述「雜環式基」之鍵結鍵可位於任一環之位置。

「雜芳基」係在上述「雜環式基」中包含芳香族環式基。

本說明書中，環A可例舉例如以下之式所示之基。



或



(式中，環 A' 及環 B 係各自獨立地為經取代或者未經取代之碳環或經取代或者未經取代之雜環；

L^1 、 L^2 及 L^3 係各自獨立的單鍵、經取代或者未經取代之伸烷基、經取代或者未經取代之伸烯基或經取代或者未經取代之伸炔基；

$=W^1$ 為 $=O$ 、 $=S$ 或 $=NR^9$ ，

W^2 為 O 、 S 或 $N(R^8)$ ，

R^8 為氫、經取代或者未經取代之烷基、經取代或者未經取代之烯基、經取代或者未經取代之炔基或經取代或者未經取代之醯基；

R^9 為氫、羥基、經取代或者未經取代之烷基、經取代或者未經取代之烯基、經取代或者未經取代之炔基或經取代或者未經取代之醯基；

在 (i) 時， L^1 之構成碳原子與 L^2 之構成碳原子、或 L^1 之構成碳原子與 W^2 之 N 原子亦可經由經取代或者未經取代之伸烷基鍵結形成環，

在 (ii) 時， L^1 之構成碳原子與 L^2 之構成碳原子、或 W^2 之 N 原子與 L^2 之構成碳原子，亦可經由經取代或者未經取代之伸烷基鍵結形成環，

在 (iii) 時，亦可使 2 個 W^2 之 N 原子經由經取代或者未經

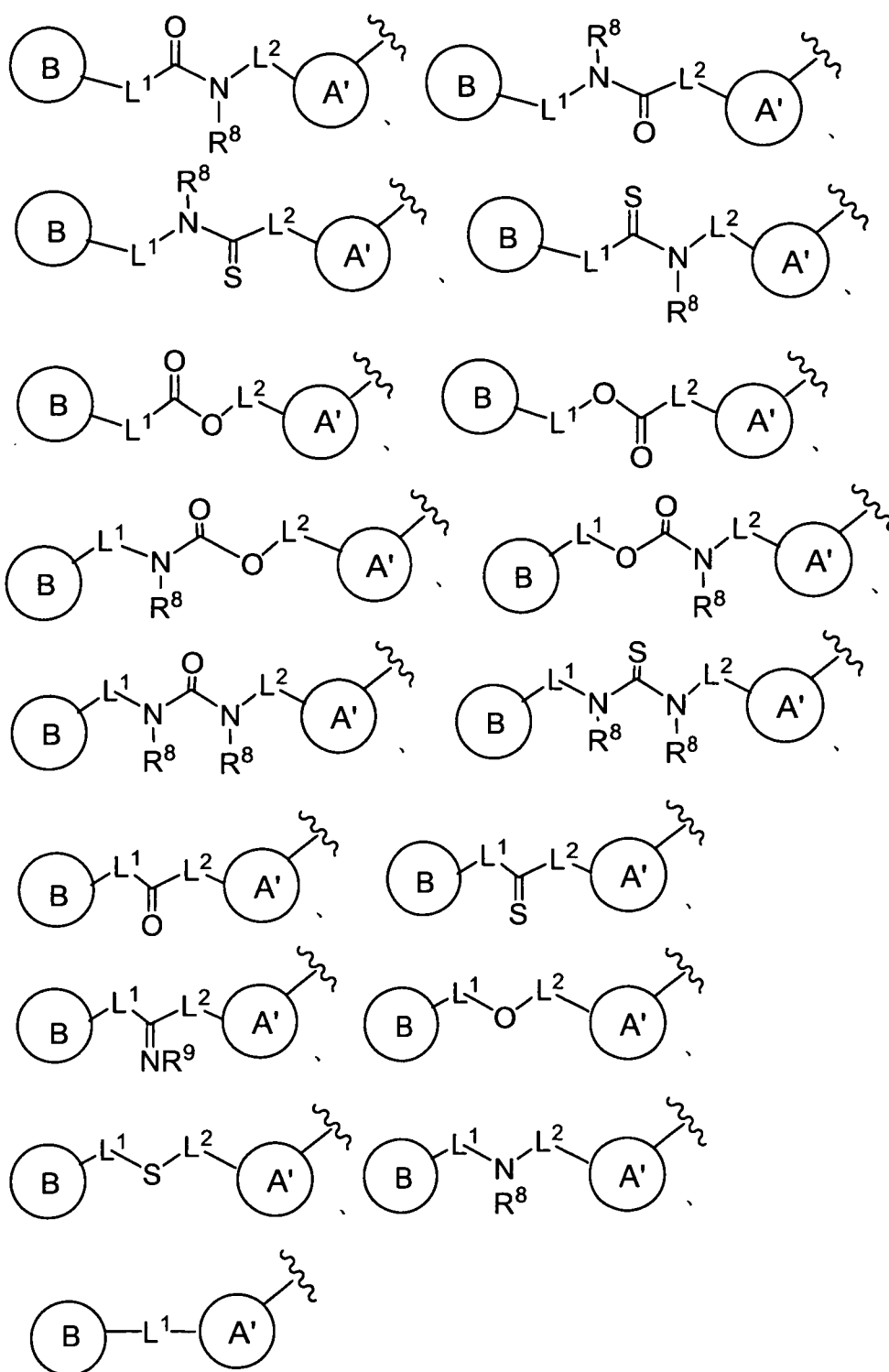
取代之伸烷基鍵結而形成環，

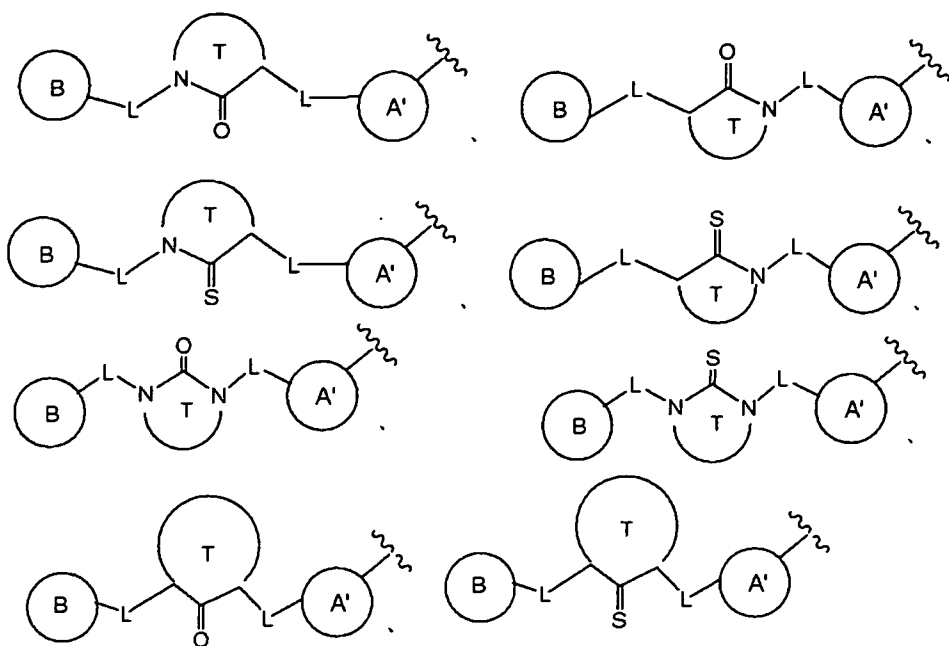
在(vi)時， L^1 之構成碳原子與 L^2 之構成碳原子亦可經由經取代或者未經取代之伸烷基鍵結而形成環，

p 為1或2，

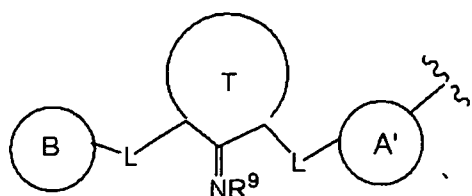
在複數個 L^3 、複數個 W^2 或複數個 R^9 存在之情況，係各自獨立地亦可為不同)。

更具體言之，可例舉：



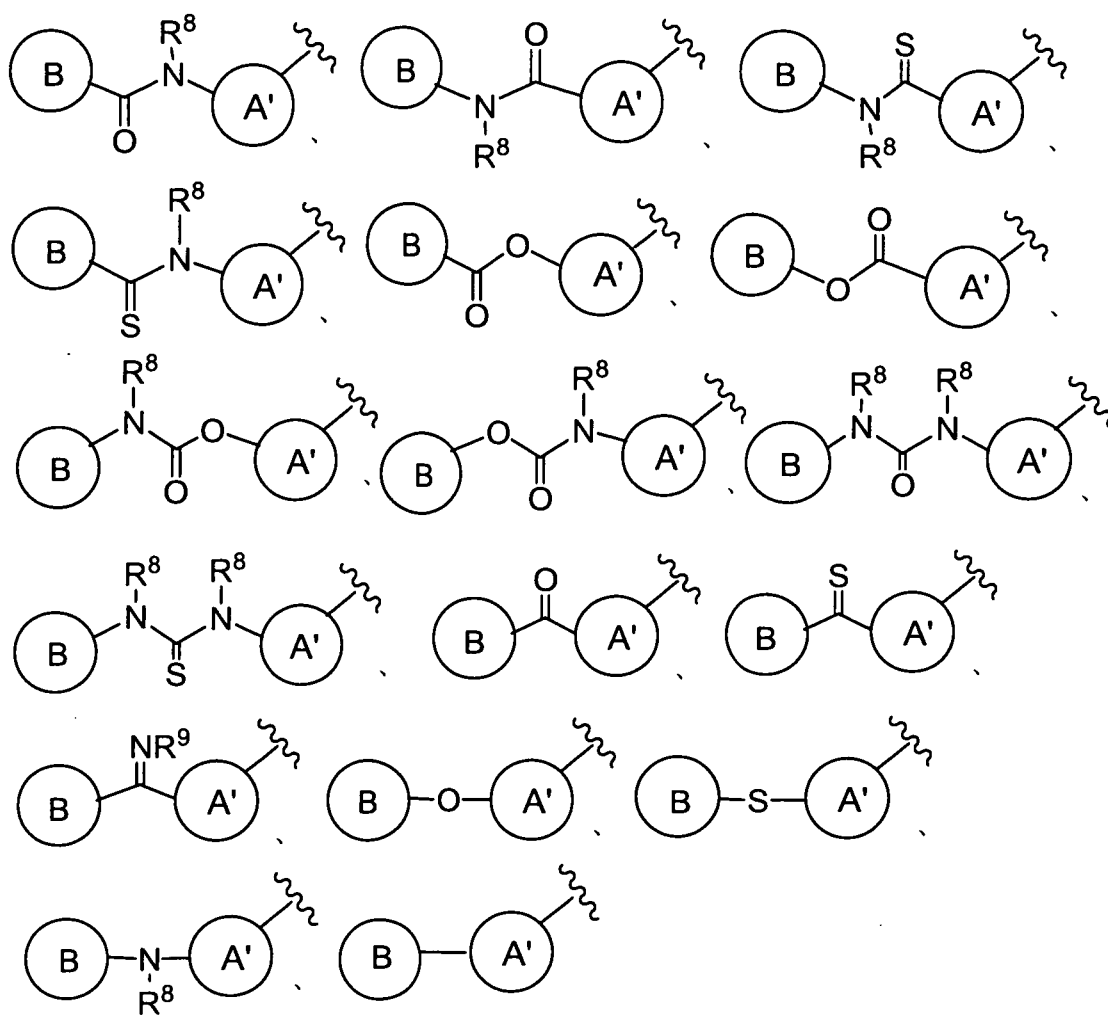


或

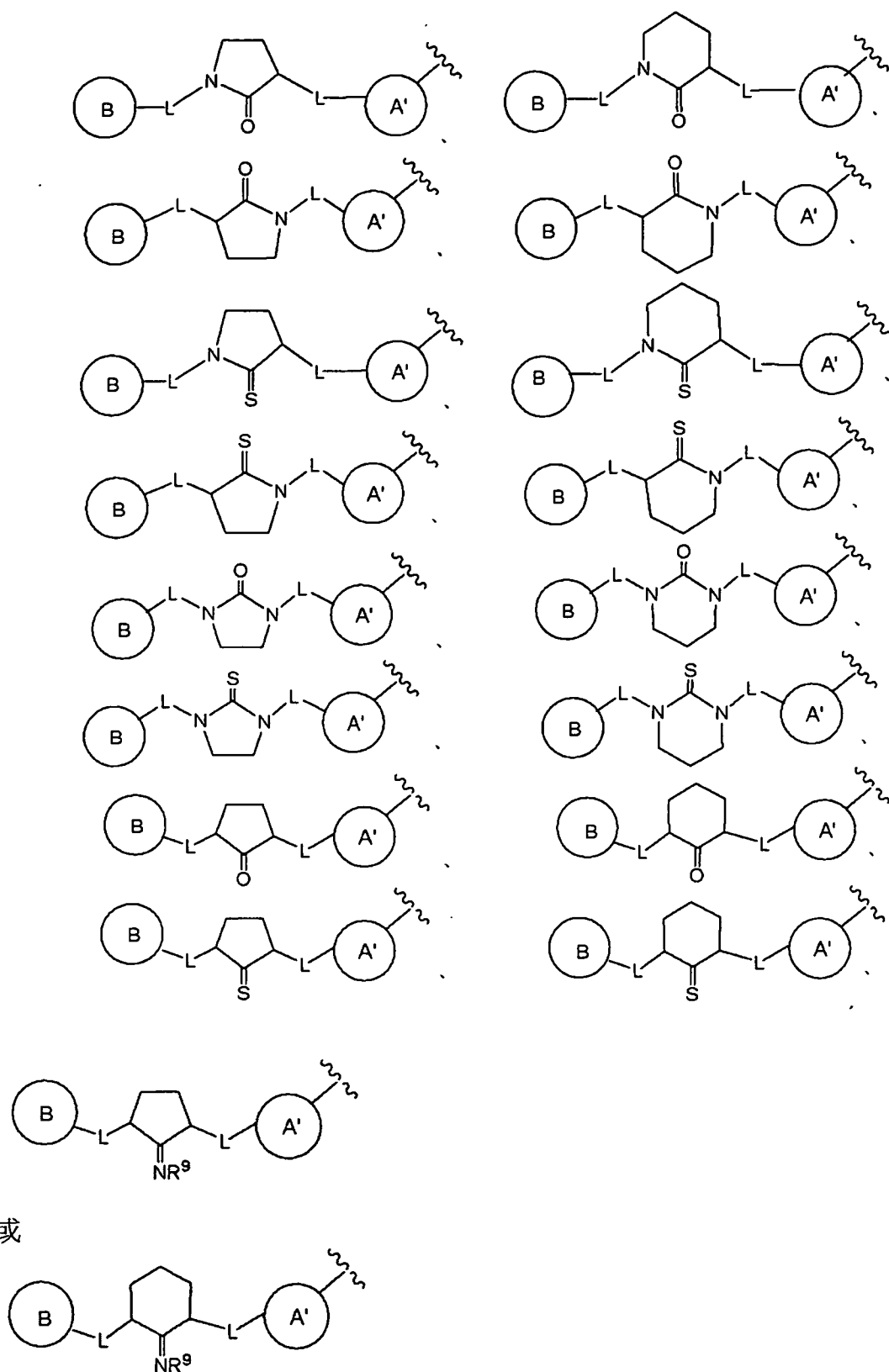


(式中，L係各自獨立地為單鍵、經取代或者未經取代之伸烷基、經取代或者未經取代之伸烯基或經取代或者未經取代之伸炔基；環T係可被選自取代基群 α 之基取代之碳環、或可被選自取代基群 α 之基取代的雜環，其他各記號與前述同義)所示之基。

更具體言之，可例舉：



(式中，各記號與前述同義)



(式中，各記號與前述同義)所示之基。

其它態樣方面，在環 A、環 A' 及環 B 中「被取代的碳環」、「經取代或者未經取代之碳環」、「經取代或者未

經取代之雜環」、「經取代或者未經取代之苯」、「經取代或者未經取代之吡啶」、「經取代或者未經取代之嘧啶」及「經取代或者未經取代之吡嘧」之取代基方面，可例舉：

選自取代基群 α 之基(例如鹵素、羥基、烷氧基、醯基、醯氧基、羧基、烷氧羰基、胺甲醯基、胺基、氰基、烷基胺基及/或烷硫基等)；

被選自取代基群 α 、羥基亞胺基及烷氧亞胺基所構成的群組中一種以上之基取代的烷基(在此取代基方面，有例如鹵素、羥基、烷氧基及/或烷氧羰基等)、或者非取代烷基；

被選自取代基群 α 之一種以上之基取代的胺基烷基(在此取代基方面，有例如醯基、烷基及/或烷氧基等)；

被選自取代基群 α 之一種以上之基取代的烯基(在此，取代基方面，有例如烷氧羰基、鹵素及/或鹵化烷氧羰基等)、或者非取代烯基；

被選自取代基群 α 之一種以上之基取代的炔基(在此取代基方面，有例如烷氧羰基等)、或者非取代炔基；

被選自取代基群 α 之一種以上之基取代的烷氧基(在此取代基方面，有例如鹵素、胺甲醯基、烷基胺甲醯基及/或羥基烷基胺甲醯基等)；

被選自取代基群 α 之一種以上之基取代的烷氧基烷氧基；

被選自取代基群 α 之一種以上之基取代的烯氧基(在此取代基有例如鹵素、羥基、胺基及 / 或烷基胺基等)、或者非取代烯氧基;

被選自取代基群 α 之一種以上之基取代的烷氧基烯氧基;

被選自取代基群 α 之一種以上之基取代的炔氧基(在此取代基係例如鹵素及 / 或羥基等)、或者被選自非取代炔氧基、取代基群 α 之一種以上之基取代的烷氧基炔氧基;

被選自取代基群 α 之一種以上之基取代的烷硫基、或者非取代烷硫基;

被選自取代基群 α 之一種以上之基取代的烯硫基、或者非取代烯硫基;

被選自取代基群 α 之一種以上之基取代的炔硫基、或者非取代炔硫基;

被選自取代基群 α 之一種以上之基取代的烷基胺基;

被選自取代基群 α 之一種以上之基取代的烯基胺基;

被選自取代基群 α 之一種以上之基取代的炔基胺基;

被選自取代基群 α 及亞烷基之一種以上之基取代的胺氧基、或者非取代胺氧基;

被選自取代基群 α 之一種以上之基取代的醯基;

被選自取代基群 α 之一種以上之基取代的烷基磺醯基、或者非取代烷基磺醯基;

被選自取代基群 α 之一種以上之基取代的烷基亞磺醯

基、或者非取代烷基亞磺基；

被選自取代基群 α 之一種以上之基取代的烷基胺磺基；

被選自由取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵化烷基所構成的群組中一種以上之基取代的碳環式基(例如環烷基、芳基等)；

被選自由取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵化烷基所構成的群組中一種以上之基取代的雜環式基；

被選自由取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵化烷基所構成的群組中一種以上之基取代的碳環烷基(例如環烷基烷基、芳基烷基等)、或者非取代碳環烷基；

被選自由取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵化烷基所構成的群組中一種以上之基取代的雜環烷基、或者非取代雜環烷基；

被選自由取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵化烷基所構成的群組中一種以上之基取代的碳環氧基(例如環烷氧基、芳氧基等)、或者非取代碳環氧基(例如環烷氧基、芳氧基等)；

被選自由取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵化烷基所構成的群組中一種以上之基取代的雜環氧基、或者非取代雜環氧基；

被選自由取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵化烷基所構成的群組中一種以上之基取代的碳環烷氧基(例如環烷基

烷氧基、芳基烷氧基等)、或者非取代碳環烷氧基(例如環烷基烷氧基、芳基烷氧基等);

被選自由取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵化烷基所構成的群組中一種以上之基取代,或雜環烷氧基、或者非取代雜環烷氧基;

被選自由取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵化烷基所構成的群組中一種以上之基取代的碳環烷氧羰基(例如環烷基烷氧羰基、芳基烷氧羰基等)、或者非取代碳環烷氧羰基(例如環烷基烷氧羰基、芳基烷氧羰基等);

被選自由取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵化烷基所構成的群組中一種以上之基取代的雜環烷氧羰基、或者非取代雜環烷氧羰基;

被選自由取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵化烷基所構成的群組中一種以上之基取代的碳環硫基(例如環烷硫基、芳硫基等)、或者非取代碳環硫基(例如環烷硫基、芳硫基等);

被選自由取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵化烷基所構成的群組中一種以上之基取代的雜環硫基、或者非取代雜環硫基;

被選自由取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵化烷基所構成的群組中一種以上之基取代的碳環胺基(例如環烷基胺基、芳基胺基等)、或者非取代碳環胺基(例如環烷基胺基、芳基胺基等);

被選自由取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵化烷基所構成的群組中一種以上之基取代的雜環胺基、或者非取代雜環胺基；

被選自由取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵化烷基所構成的群組中一種以上之基取代的碳環烷基胺基(例如環烷基烷基胺基、芳基烷基胺基等)、或者非取代碳環烷基胺基(例如環烷基烷基胺基、芳基烷基胺基等)；

被選自由取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵化烷基所構成的群組中一種以上之基取代的雜環烷基胺基、或者非取代雜環烷基胺基；

被選自由取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵化烷基所構成的群組中一種以上之基取代的碳環胺磺醯基(例如環烷基胺磺醯基、芳基胺磺醯基等)、或者非取代碳環胺磺醯基；

被選自由取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵化烷基所構成的群組中一種以上之基取代的雜環胺磺醯基、或者非取代雜環胺磺醯基；

被選自由取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵化烷基所構成的群組中一種以上之基取代的碳環磺醯基(例如環烷基磺醯基、芳基磺醯基等)、或者非取代碳環磺醯基(例如環烷基磺醯基、芳基磺醯基等)；

被選自由取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵化烷基所構成的群組中一種以上之基取代的雜環磺醯基、或者非取代

雜環磺醯基；

被選自由取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵化烷基所構成的群組中一種以上之基取代的碳環胺甲醯基(例如環烷基胺甲醯基、芳基胺甲醯基等)、或者非取代碳環胺甲醯基(例如環烷基胺甲醯基、芳基胺甲醯基等)；

被選自由取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵化烷基所構成的群組中一種以上之基取代的雜環胺甲醯基、或者非取代雜環胺甲醯基；

被選自由取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵化烷基所構成的群組中一種以上之基取代的碳環烷基胺甲醯基(例如環烷基烷基胺甲醯基、芳基烷基胺甲醯基)、或者非取代碳環烷基胺甲醯基(例如環烷基烷基胺甲醯基、芳基烷基胺甲醯基)；

被選自由取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵化烷基所構成的群組中一種以上之基取代的雜環烷基胺甲醯基、或者非取代雜環烷基胺甲醯基；

被選自由取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵化烷基所構成的群組中一種以上之基取代的碳環氧基羰基(例如環烷氧羰基、芳氧羰基等)、或者非取代碳環氧基羰基(例如環烷氧羰基、芳氧羰基等)；

被選自由取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵化烷基所構成的群組中一種以上之基取代的雜環氧羰基、或者非取代雜環氧羰基；

被鹵素取代的伸烷二氧基、或者非取代伸烷二氧基；
側氧基；及

疊氮基等。亦可被選自該等之一種以上之基取代。

本說明書中，環 A' 及環 B 中「經取代或者未經取代之碳環」、「經取代或者未經取代之苯」、「經取代或者未經取代之雜環」、「經取代或者未經取代之吡啶」、「經取代或者未經取代之嘧啶」及「經取代或者未經取代之吡嘮」之取代基方面、有例如被選自由鹵素、氰基、羥基、硝基、羧基、被選自由取代基群 α 之一種以上之基取代的烷基；非取代烷基、被選自由取代基群 α 之一種以上之基取代的烷氧基；非取代烷氧基、被選自由取代基群 α 之一種以上之基取代的胺基；非取代胺基、被選自由取代基群 α 之一種以上之基取代的胺甲醯基；非取代胺甲醯基、被選自由取代基群 α 之一種以上之基取代的烷氧羰基及非取代烷氧羰基等。

環 A 中「經取代或者未經取代之碳環」或「經取代或者未經取代之雜環」之「-Z-環 B」以外之取代基方面，有例如鹵素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基或氰基。

環 A' 中「經取代或者未經取代之碳環」、「經取代或者未經取代之苯」或「經取代或者未經取代之雜環」之取代基方面，有例如鹵素。

環 B 中「經取代或者未經取代之碳環」、「經取代或者

未經取代之雜環」、「經取代或者未經取代之吡啶」、「經取代或者未經取代之嘧啶」、或「經取代或者未經取代之吡嘞」之取代基方面，有例如鹵素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基或氰基。

上述環 A、環 A' 及環 B 以外，「經取代或者未經取代之碳環式基」、「經取代或者未經取代之碳環硫基」、「經取代或者未經取代之碳環氧基羰基」、「經取代或者未經取代之雜環式基」、「經取代或者未經取代之碳環氧基」、「經取代或者未經取代之碳環亞磺醯基」、「經取代或者未經取代之碳環磺醯基」、「經取代或者未經取代之碳環」、「經取代或者未經取代之雜環式基」、「經取代或者未經取代之雜環氧基」、「經取代或者未經取代之雜環硫基」、「經取代或者未經取代之雜環氧羰基」、「經取代或者未經取代之雜環亞磺醯基」、「經取代或者未經取代之雜環磺醯基」、「經取代或者未經取代之雜環」、「經取代或者未經取代之環戊烷」、「經取代或者未經取代之環戊烯」、「經取代或者未經取代之環己烷」及「經取代或者未經取代之環己烯」之取代基方面，可例舉選自由：被選自取代基群 α 中之一種以上之基取代的烷基、非取代烷基及取代基群 α 所構成的群組中一種以上之基。

「伸烷基」係包含碳數 1 至 10，例如碳數 1 至 6、例如碳數 1 至 3 之直鏈狀或分支狀之二價碳鏈。具體言之，有亞甲基、二亞甲基、三亞甲基、四亞甲基、甲基三亞甲基等。

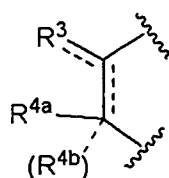
「伸烷二氧基」之伸烷基部分亦與上述「伸烷基」相同。

「伸烯基」係包含在任意之位置具有雙鍵的直鏈或分支狀之碳數 2 至 10，例如碳數 2 至 6、例如碳數 2 至 4 之二價碳鏈。具體言之，可例舉伸乙烯基、伸丙烯基、伸丁烯基、伸丁二烯基、甲基伸丙烯基、伸戊烯基及伸己烯基等。

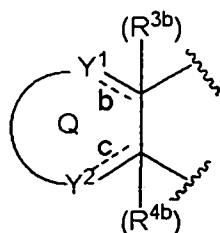
「伸炔基」係包含在任意之位置具有三鍵，再者，亦可具有雙鍵，直鏈或分支狀之碳數 2 至 10，例如碳數 2 至 6、例如碳數 2 至 4 之二價碳鏈。具體言之，可例舉伸乙炔基、伸丙炔基、伸丁炔基、伸戊炔基及伸己炔基等。

「經取代或者未經取代之伸烷基」、「經取代或者未經取代之伸烯基」、「經取代或者未經取代之伸炔基」之取代基方面，可例舉選自取代基群 α 之取代基，例如鹵素、羥基等。

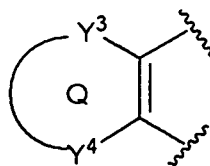
式 (I) 中，



為

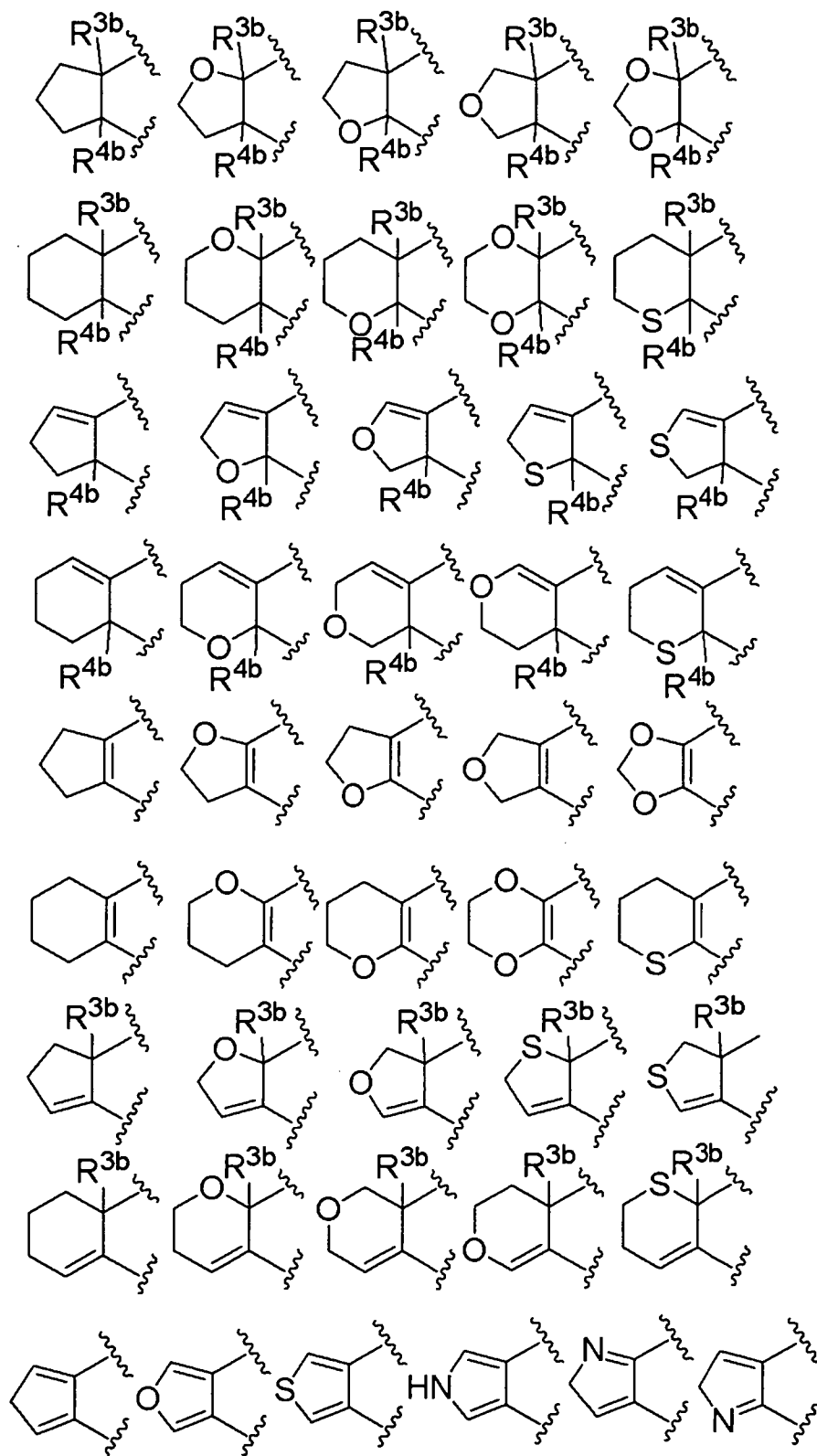


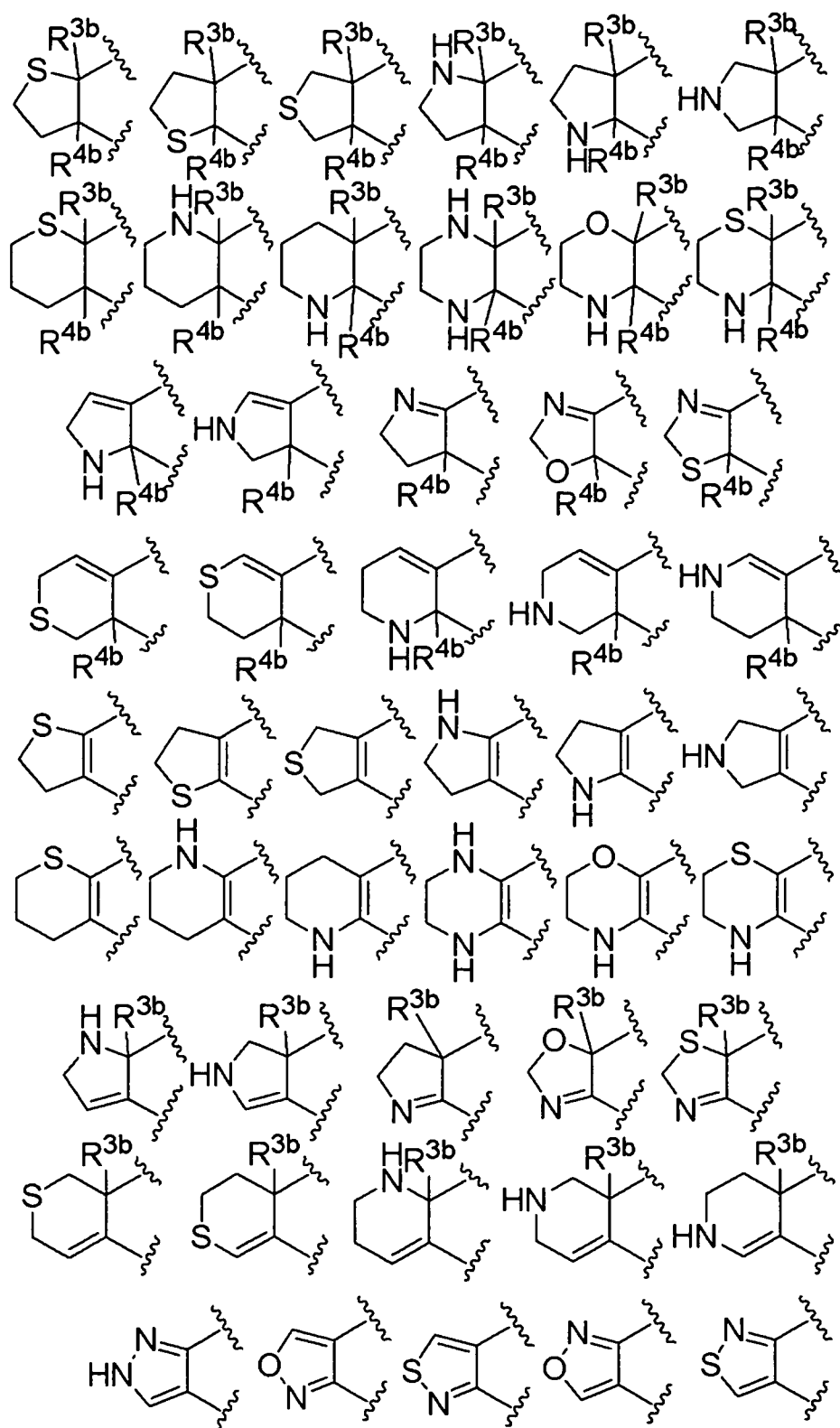
或

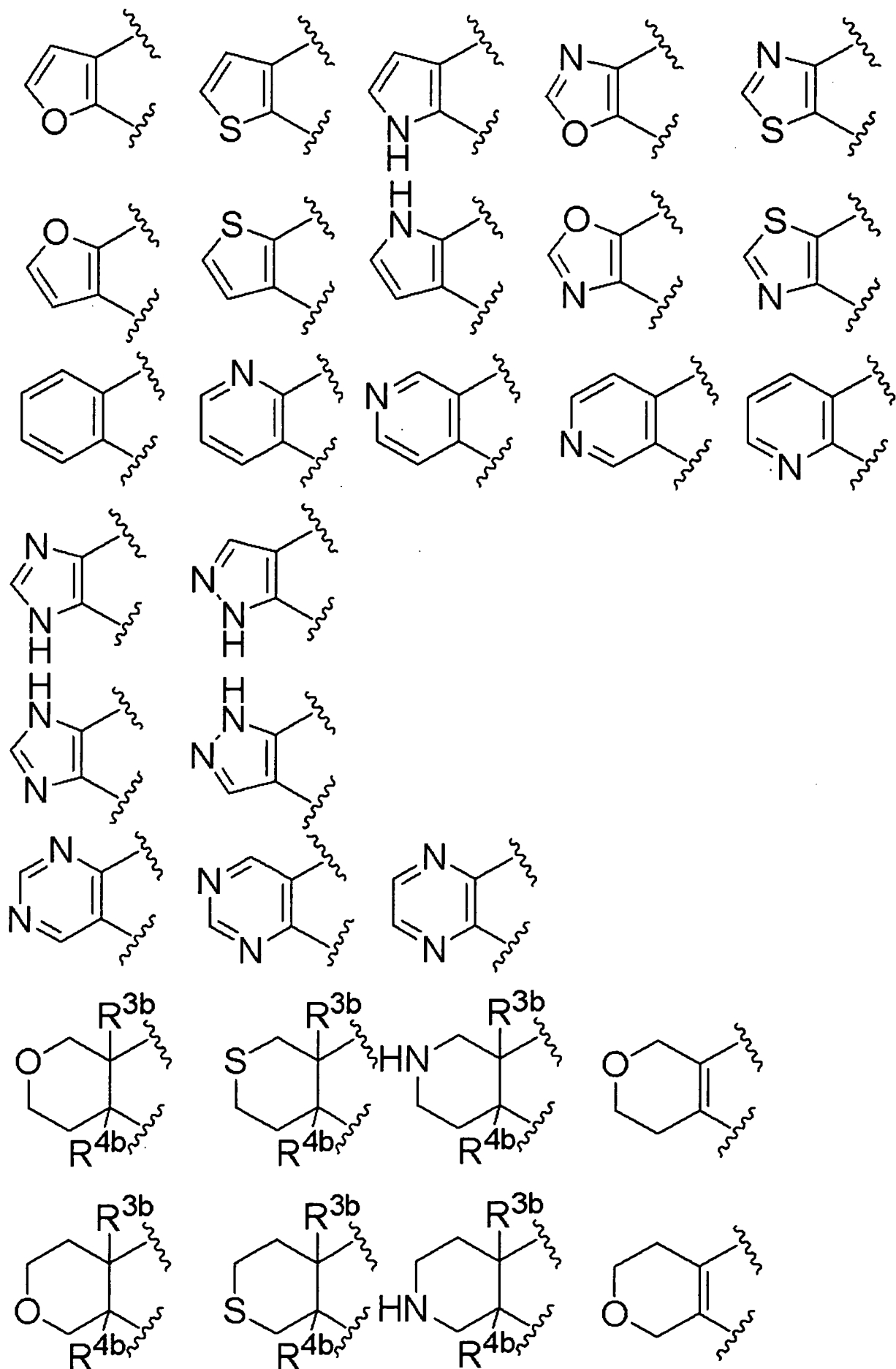


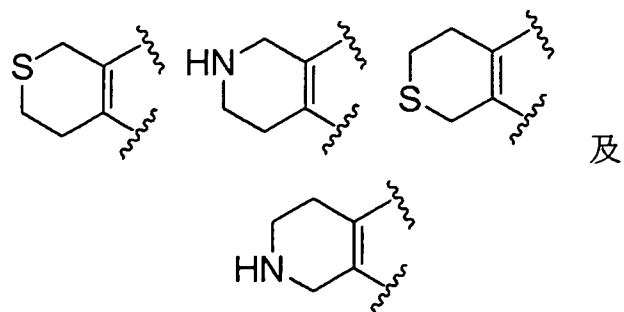
(式中，各記號與項目(1)同義)

之情形，可例舉例如：

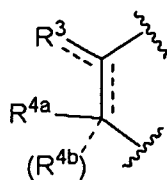




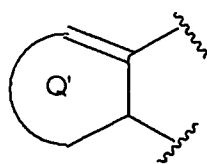




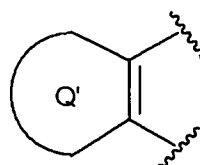
。該等之任意位置可被選自由：被選自取代基群 α 之一種以上之基取代的烷基、非取代烷基及取代基群 α 所構成的群組中一種以上之基取代。



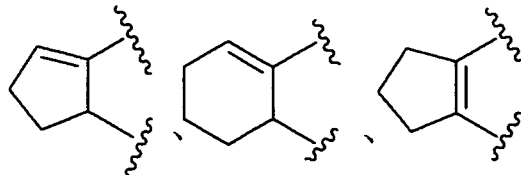
為



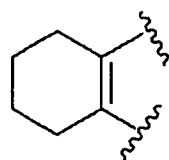
或



(式中，各記號與項目(1)同義， Q' 為經取代或者未經取代之碳環)之情況，可例舉例如：

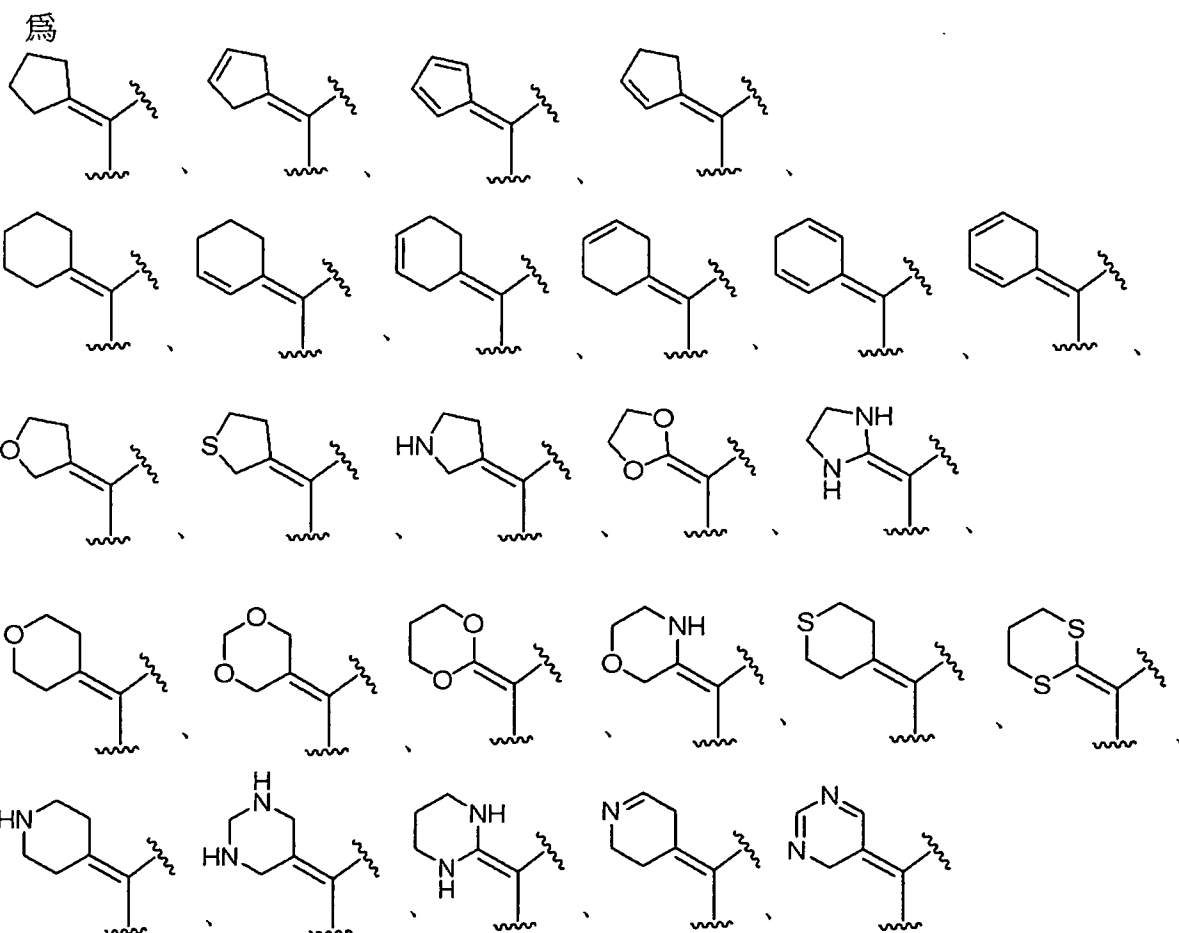
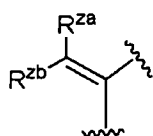


或

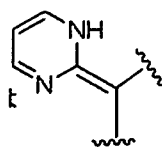


等。該等之任意位置可被選自由：被選自取代基群 α 之一種以上之基取代的烷基、非取代烷基及取代基群 α 所構成的群組中一種以上之基取代。

「 R^{za} 及 R^{zb} 係與該等鍵結之碳原子一起形成經取代或者未經取代之非芳香族碳環或經取代或者未經取代之非芳香族雜環」之情形，例如包含

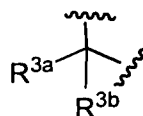


或

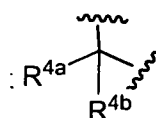


之情形等。該等之任意位置可被選自由：被選自取代基群 α 之一種以上之基取代的烷基、非取代烷基及取代基群 α 所構成的群組中一種以上之基取代。

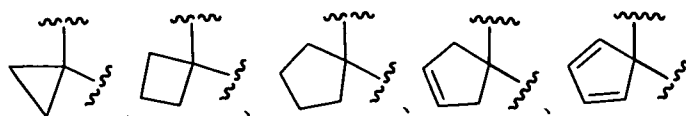
「 R^{3a} 及 R^{3b} 係與該等鍵結之碳原子一起形成經取代或者未經取代之碳環或經取代或者未經取代之雜環」之情形及
「 R^{4a} 及 R^{4b} 係可與該等鍵結之碳原子一起形成經取代或者未經取代之碳環或經取代或者未經取代之雜環」之情形，
係包含

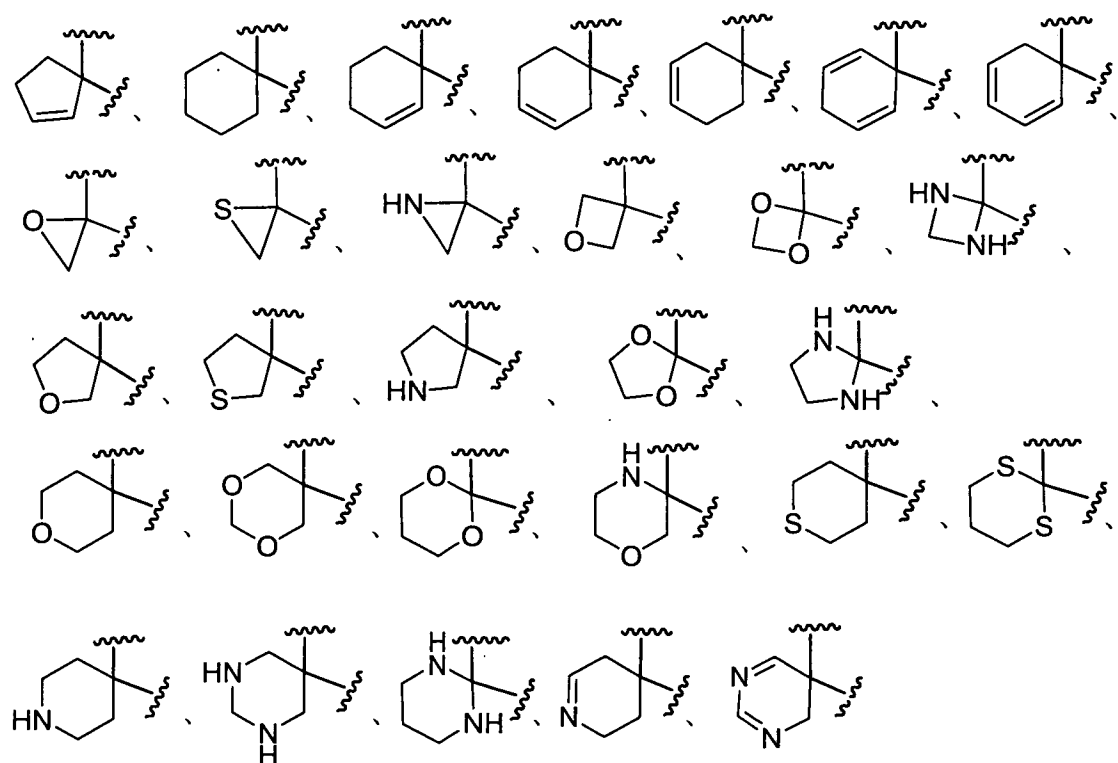


或

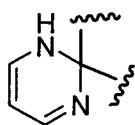


爲





或



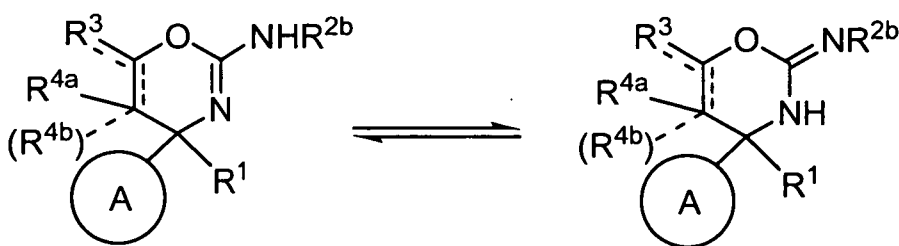
之情形等。該等之任意位置可被選自由：被選自取代基群 α 之一種以上之基取代的烷基、非取代烷基及取代基群 α 所構成的群組中一種以上之基取代。

本說明書中「溶劑化物」係包含例如與有機溶劑之溶劑化物、水合物等，藉由周知之方法，可變換成溶劑化物、水合物。在適當的溶劑化物方面，可例舉與丙酮、2-丁醇、2-丙醇、乙醇、乙酸乙酯、四氫呋喃、二乙醚等之溶劑化物。可例舉例如非毒性且水溶性、水合物或溶劑化物（例如乙醇等）。在形成溶劑化物或水合物時，亦可與任意數目之溶劑分子或水分子配位。

式(I)所示之化合物包含製藥上可容許之鹽。可例舉例

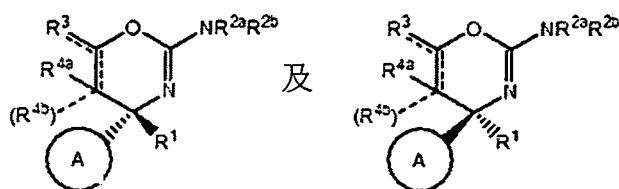
如與鹼金屬(鋰、鈉或鉀等)、鹼土類金屬(鈣等)、鎂、過渡金屬(鋅、鐵等)、銨、有機鹼及胺基酸之鹽，或與無機酸(鹽酸、硫酸、硝酸、氫溴酸、磷酸或碘化氫酸等)、及有機酸(乙酸、三氟乙酸、檸檬酸、乳酸、酒石酸、草酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、杏仁酸(mandelic acid)、戊二酸、蘋果酸、苯甲酸、酞酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、甲烷磺酸或乙烷磺酸等)之鹽。特佳可例舉鹽酸、磷酸、酒石酸或甲烷磺酸等。該等鹽可以通常進行的方法來形成。

又，式(I)所示之化合物並非限定於特定之異構物，係含有全部之可能的異構物(酮-烯醇異構物、亞胺-烯胺(enamine)異構物、非鏡像(diastereo)異構物、光學異構物及旋轉異構物等)或外消旋體。例如 R^{2a} 為氫之式(I)所示之化合物，係包含如以下之互變異構物。

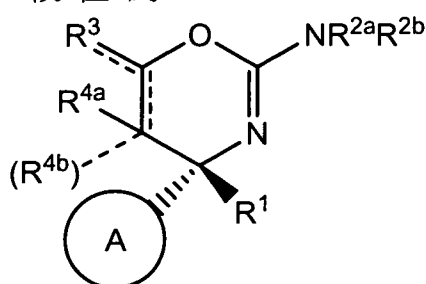


就下述之式(Ia)至(If)所示之化合物亦包含相同的互變異構物。

又，式(I)所示之化合物具有不對稱碳原子，亦包含如以下的光學異構物之任一種。



較佳為



式(I)化合物之光學異構物可由已知的技術獲得，例如掌性層析術、或由如光學活性的酸或者鹼之非鏡像異構物(diastereomer)鹽之形成。

再者，式(I)之化合物之一個以上之氫、碳或其他原子可以氫、碳或其它原子之同位素取代。式(I)之化合物包含式(I)化合物全體之放射性標記物。式(I)之化合物之此種「放射性標記化」、「放射性標記物」等，各自包含於本發明，作為代謝藥物動態研究以及鍵結分析(assay)中研究及/或診斷工具極為有用。又，作為醫藥品亦有用。

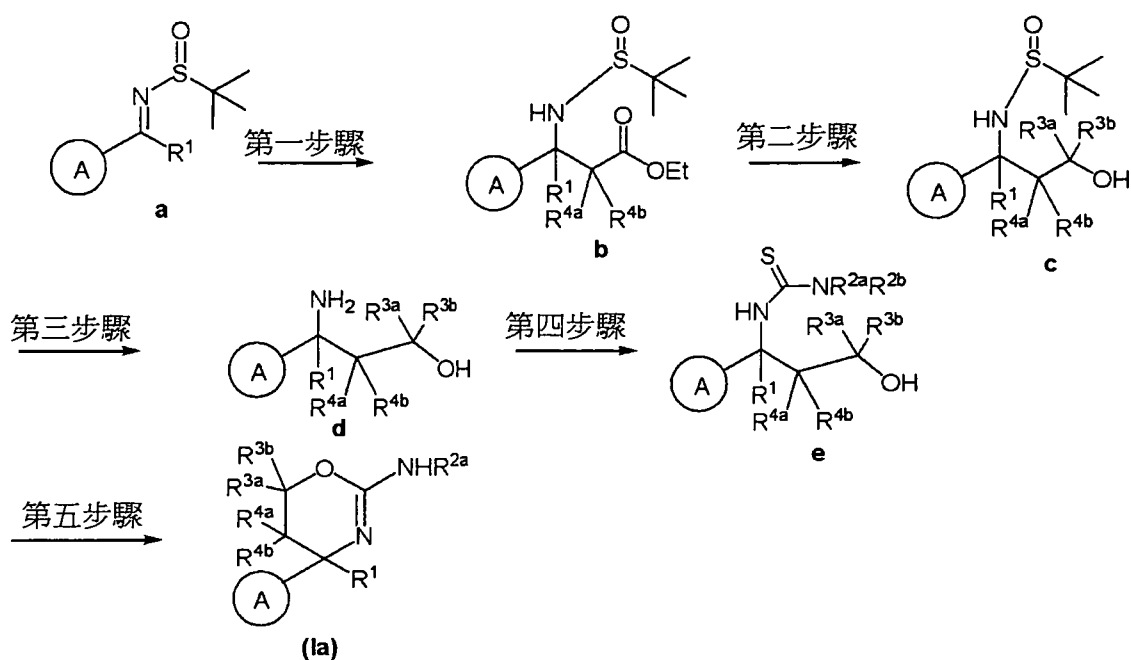
組入於本發明之式(I)之化合物而獲得的同位素之例方面，各自係如²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、¹²³I及³⁶Cl般，包含氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘及氯。本發明之放射性標識化合物，可以該發明所屬技術領域周知之方法來調製。例如式(I)之氚(tritium)標示化合物，例如藉由使用氚的觸媒的脫鹵素化

反應，而導入氘於式(I)之特定之化合物而可調製。該方法，係在適切的觸媒，例如Pd/C之存在下，鹼之存在下或非存在下，將式(I)之化合物適切地經鹵素取代的先質與氘氣體反應者。在用以調製其它氘標示化合物之適切方法方面，可參照文獻「Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences」，Vol. 1，Labeled Compounds(Part A)，Chapter 6 (1987年)。14C-標識化合物可藉由使用具有14C碳的原料來調製。

(一般調製法)

式(I)及(Ia)至(Ij)所示之本發明化合物可以下述方法製造。此外，在下述步驟中，在具有成為反應之障礙的取代基(例如羥基、巰基、胺基、甲醯基、羰基、羧基等)之情形，亦可預先以“Protective Groups in Organic Synthesis”，Theodora W Greene(John Wiley & Sons)等記載之方法保護，在所期望之階段除去該保護基。

1)化合物(Ia)之合成



(式中各記號與前述同義)

第一步驟

在甲苯、二氯甲烷、四氫呋喃等溶劑中，或此等之混合溶劑中，於二異丙基醯胺鋰鹽等鹼之存在下，在與丙酸乙酯等之為標的之酯反應所獲得烯醇鹽(enolate)中，添加氯化三異丙氧鈦等之鈦試藥，並添加可以周知之方法調製的化合物 **a**，藉由在 -80°C 至 30°C 、較佳為 -80°C 至 0°C ，進行 0.1 小時至 24 小時、較佳為 0.1 小時至 12 小時反應而可獲得化合物 **b**。

第二步驟

將化合物 **b** 在二氧陸圓、四氫呋喃、醚、甲苯等溶劑中，或此等之混合溶劑中，添加以市售或周知方法調製的溴化甲基鎂等之格林納試藥(Grignard reagent)、或者硼氫化物(borane)、氫化硼鈉、氫化鋰鋁等之還原劑，在 -80°C 至 80°C 、較佳為 -20°C 至 30°C ，予以反應 0.5 小時至 48 小時、

較佳爲反應1小時至12小時而可獲得化合物c。

第三步驟

將化合物c在二氧陸圓、甲醇、二氯甲烷等溶劑中，或此等之混合溶劑中，於鹽酸、氫溴酸、硫酸、三氟乙酸等酸之存在下，在0℃至80℃、較佳爲0℃至30℃，使之反應0.5小時至48小時、較佳爲1小時至24小時，而可獲得化合物d。

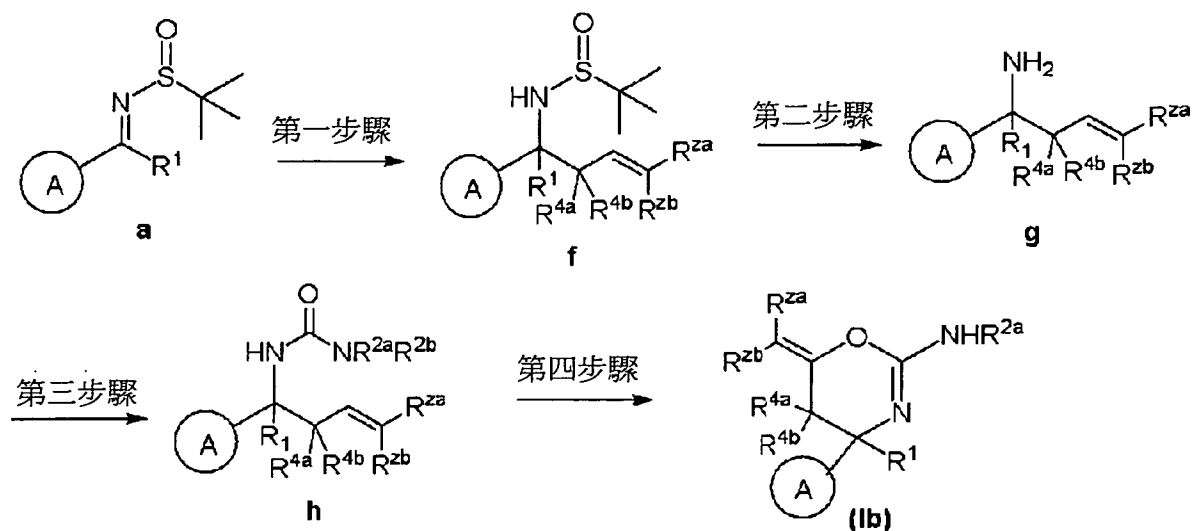
第四步驟

將化合物d在二氧陸圓、四氫呋喃、甲苯、丙酮等溶劑中，或此等之混合溶劑中，添加以市售或周知方法調製的具有保護基的異硫氰酸鹽(例如，異硫氰酸苯甲醯鹽)，在-30℃至50℃、較佳爲在-10℃至25℃，使之反應0.1小時至12小時，較佳爲反應0.1小時至3小時而可獲得化合物e。

第五步驟

在化合物e中，於甲醇、乙醇、二甲基甲醯胺、四氫呋喃等溶劑中，在二異丙基乙胺、三乙胺、吡啶、氫氧化鈉等鹼之存在下或非存在下，藉由將碘甲烷、二乙基硫酸、溴化苄基等之烷基化劑，在0℃至200℃、較佳爲40℃至150℃，使之反應1小時至48小時、較佳爲反應0.5小時至24小時，而可獲得化合物(Ia)。

2)化合物(Ib)之合成



(式中，各記號與前述同義)

第一步驟

在甲苯、二氯甲烷、四氫呋喃等溶劑中，或此等之混合溶劑中，於溴化烯丙基鎂等格林納試藥，添加可以周知之方法調製的化合物 **a**，在 -80°C 至 30°C 、較佳為 -80°C 至 0°C 反應 0.1 小時至 24 小時、較佳為反應 0.1 小時至 12 小時而可獲得化合物 **f**。

第二步驟

在第一步驟所得之化合物 **f** 中，於二氧陸圓、甲醇、二氯甲烷等之溶劑中，或此等之混合溶劑中，於鹽酸、氫溴酸、硫酸、三氟乙酸等酸之存在下，在 0°C 至 80°C 、較佳為 0°C 至 30°C ，使之反應 0.5 小時至 48 小時、較佳為反應 1 小時至 24 小時而可獲得化合物 **g**。

第三步驟

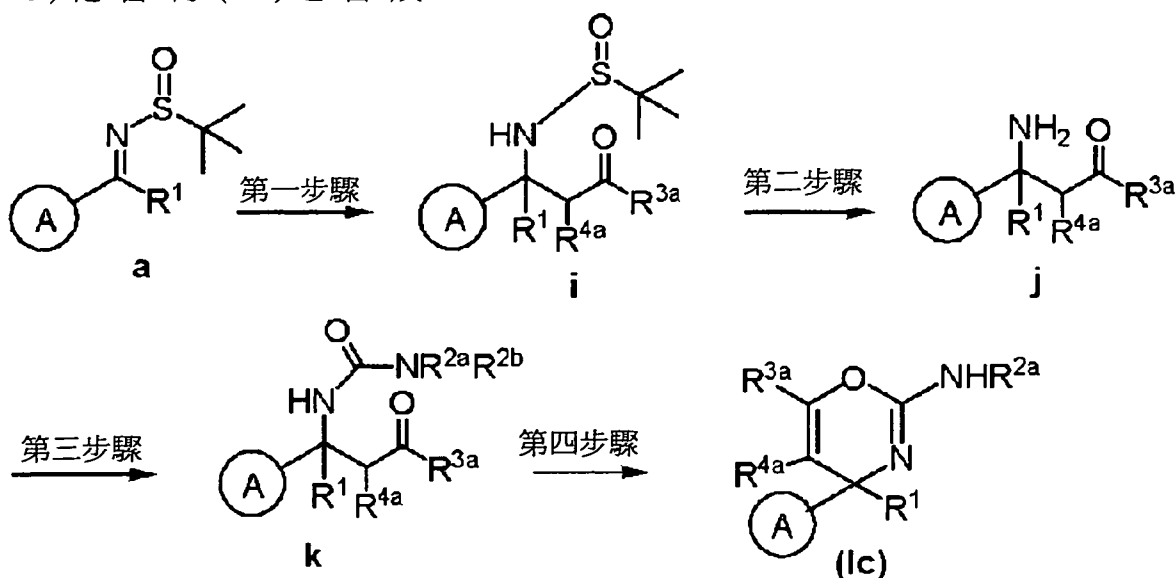
將化合物 **g** 於二氯甲烷、二氧陸圓、四氫呋喃、甲苯、丙酮等之溶劑中，或此等之混合溶劑中，添加以市售或周知之方法調製的具有保護基的異氰酸酯 (例如苯甲醯基異

氰酸酯)，在 -30°C 至 50°C 、較佳為 -10°C 至 25°C ，使之反應 0.1 小時至 12 小時、較佳為反應 0.1 小時至 3 小時，而可獲得化合物 h。

第四步驟

將化合物 h，在二氯甲烷等溶劑中，添加碘、溴、N-溴琥珀醯亞胺 (NBS) 等之正鹵 (halogenium) 陽離子源，在 -20°C 至 40°C 、較佳為 0°C 至 20°C ，使之反應 0.1 小時至 12 小時，較佳為 0.1 小時至 6 小時後，添加吡咯啉、哌啉、哌啶、咪啉等之鹼，在 20°C 至 100°C 、較佳為 40°C 至 80°C ，使之反應 0.1 小時至 24 小時、較佳為 1 小時至 12 小時，而可獲得化合物 (Ib)。

3) 化合物 (Ic) 之合成



(式中各記號與前述同義)

第一步驟

在甲苯、二氯甲烷、四氫呋喃等之溶劑中，或此等之混合溶劑中，於二異丙基醯胺鋰等鹼之存在下，在與二乙

酮等標的的羰化合物反應所獲得烯醇鹽中，添加氯化三異丙氧鈦等之鈦試藥，添加可以周知方法調製的化合物 a，在 -80°C 至 30°C 、較佳為 -80°C 至 0°C ，使之反應 0.1 小時至 24 小時、較佳為 0.1 小時至 12 小時，而可獲得化合物 i。

第二步驟

將化合物 i 在二氧陸圓、甲醇、二氯甲烷等溶劑中，或此等之混合溶劑中，於鹽酸、氫溴酸、硫酸、三氟乙酸等酸之存在下，在 0°C 至 80°C 、較佳為 0°C 至 30°C ，使之反應 0.5 小時至 48 小時、較佳為反應 1 小時至 24 小時而可獲得化合物 j。

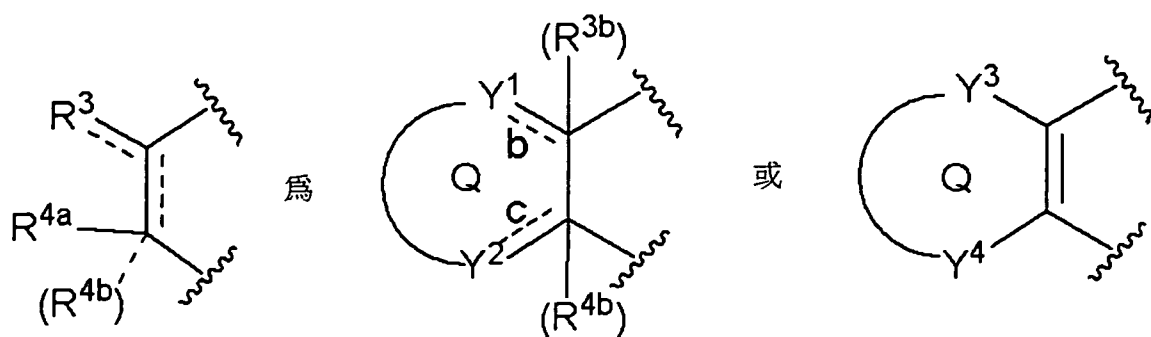
第三步驟

將化合物 j 在二氧陸圓、四氫呋喃、甲苯、丙酮等溶劑中，或此等之混合溶劑中，添加以市售或周知之方法調製的具有保護基的異氰酸酯(例如苯甲醯基異氰酸酯)，在 -30°C 至 50°C 、較佳為 -10°C 至 25°C ，使之反應 0.1 小時至 12 小時、較佳為反應 0.1 小時至 3 小時而可獲得化合物 k。

第四步驟

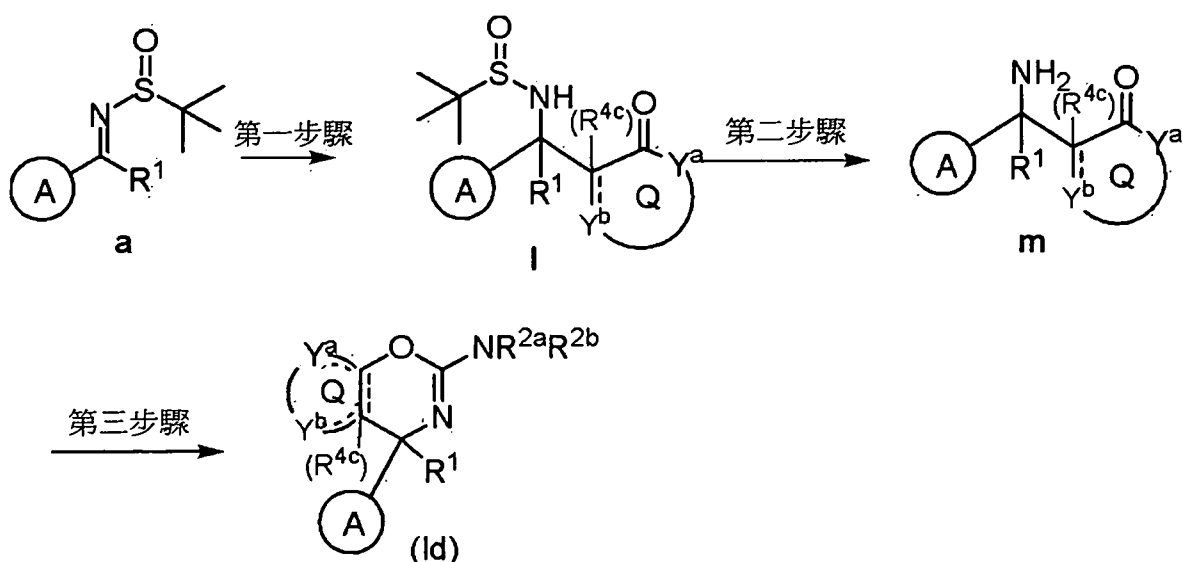
將化合物 k 添加濃硫酸、濃硝酸等，在 0°C 至 100°C 、較佳為 0°C 至 60°C ，反應 0.5 小時至 24 小時、較佳為反應 1 小時至 12 小時反應，而可獲得化合物 (Ic)。

式 (I) 中，



之化合物 (Id) 至 (If)，可依照例如以下所示合成法來製造。

4) 化合物 (Id) 之合成



(式中， Y^a 係 Y^1 或 Y^3 ， Y^b 係 Y^2 或 Y^4 ，虛線表示鍵結之存在或不存在，其他各記號則與前述同義)

第一步驟

將可以周知方法調製的化合物 a，在甲苯、二氯甲烷、四氫呋喃等之溶劑中，或此等之混合溶劑中，於二異丙基醯胺鋰等鹼之存在下，添加與環戊酮等標的的羰化合物反應所獲得烯醇鹽，在 -80°C 至 30°C 、較佳為 -80°C 至 0°C ，使之反應 0.1 小時至 24 小時、較佳為反應 0.1 小時至 12 小時而可獲得化合物 I。

第二步驟

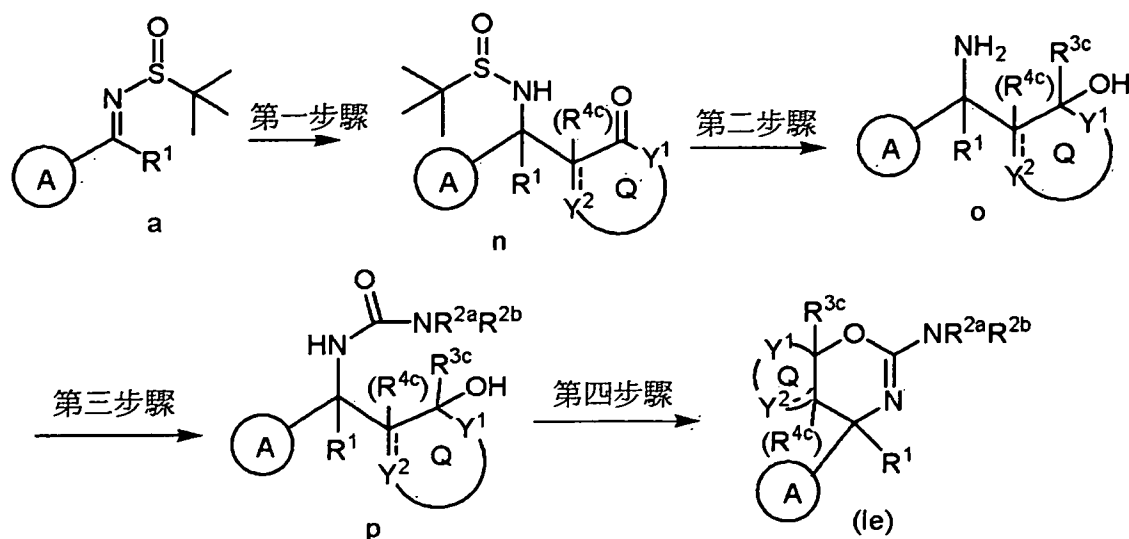
將化合物 1，在二氧陸園、甲醇、二氯甲烷等溶劑中，或此等之混合溶劑中，於鹽酸、氫溴酸、硫酸、三氟乙酸等酸之存在下，在 0℃ 至 80℃、較佳為 0℃ 至 30℃，使之反應 0.5 小時至 48 小時、較佳為反應 1 小時至 24 小時，而可獲得化合物 m。

第三步驟

將化合物 m 在二氧陸園、四氫呋喃、甲苯、丙酮等溶劑中，或此等之混合溶劑中，添加以市售或周知之方法調製的具有保護基的異氰酸酯(例如苯甲醯基異氰酸酯)，在 -30℃ 至 50℃、較佳為 -10℃ 至 25℃，使之反應 0.1 小時至 12 小時、較佳為反應 0.1 小時至 3 小時，接著，添加濃硫酸、濃硝酸等，在 0℃ 至 100℃、較佳為 0℃ 至 60℃，使之反應 0.5 小時至 24 小時、較佳為 1 小時至 12 小時而獲得化合物 (Id)。

以上述方法，獲得虛線之任一方表示鍵結存在之化合物 (Id)，藉由以通常使用之條件予以氫化之方法等，而可製造虛線表示鍵結不存在之化合物 (Id)。

5) 化合物 (Ie) 之合成



(式中，各記號與前述同義)

第一步驟

將可以周知方法調製的化合物 a，在甲苯、二氯甲烷、四氫呋喃等溶劑中，或此等之混合溶劑中，於二異丙基醯胺鋰等鹼之存在下，添加與環戊酮等為標的之羰化合物反應所獲得的烯醇鹽，藉由在 -80°C 至 30°C 、較佳為 -80°C 至 0°C ，反應 0.1 小時至 24 小時、較佳為 0.1 小時至 12 小時，而可獲得化合物 n。

第二步驟

將化合物 n 在二氧陸圓、四氫呋喃、醚、甲苯等溶劑中，或在此等之混合溶劑中，添加以市售或周知之方法調製的溴化甲基鎂等之格林納試藥，在 -80°C 至 80°C 、較佳為 -20°C 至 30°C ，使之反應 0.5 小時至 48 小時、較佳為 1 小時至 12 小時後，在鹽酸、氫溴酸、硫酸、三氟乙酸等酸之存在下，於 0°C 至 80°C 、較佳為 0°C 至 30°C ，使之反應 0.5 小時至 48 小時、較佳為反應 1 小時至 24 小時，而可獲得化合物 o。

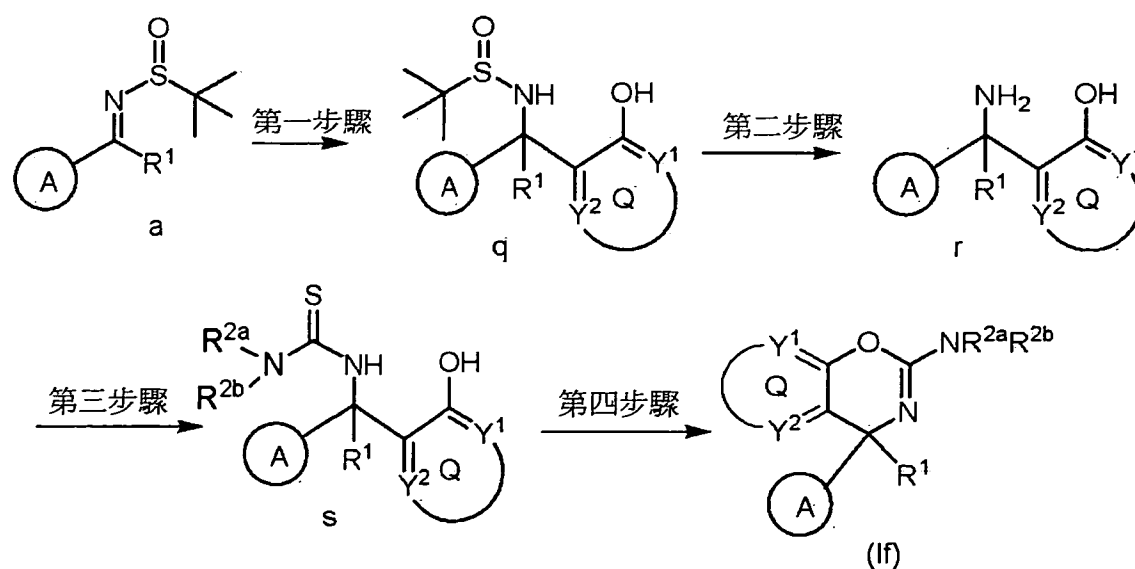
第三步驟

將化合物 o 在二氧陸圓、四氫呋喃、甲苯、丙酮等溶劑中、或此等之混合溶劑中，添加以市售或周知之方法調製的具有保護基的異氰酸酯(例如苯甲醯基異氰酸酯)，在 -30°C 至 50°C 、較佳為 -10°C 至 25°C ，使之反應 0.1 小時至 12 小時、較佳為 0.1 小時至 3 小時，接著，添加濃硫酸、濃硝酸等，在 0°C 至 100°C 、較佳為 0°C 至 60°C ，反應 0.5 小時至 24 小時、較佳為反應 1 小時至 12 小時，而可獲得化合物 p。

第四步驟

將化合物 p 在二氯甲烷、四氫呋喃、甲苯等之溶劑中，添加乙二醯氯、亞硫醯氯等與觸媒量之 N,N-二甲基甲醯胺，或 1-氯-2-三甲基丙烯基胺等之氯化試藥，在 0°C 至 100°C 、較佳為 10°C 至 50°C ，使之反應 0.5 小時至 72 小時、較佳為反應 0.5 小時至 6 小時，而可獲得化合物 (Ie)。

6) 化合物 (If) 之合成



(式中，各記號與前述同義)

第一步驟

在甲苯、二乙醚、四氫呋喃等溶劑中，或此等之混合溶劑中，於具有可在鄰位被保護的羥基之溴化苯鎂等格林納試藥、或具有可在鄰位被保護的羥基之吡啶基鋰等鋰試藥，添加可以周知方法調製的化合物 a，在 -80°C 至 30°C 、較佳為 -80°C 至 0°C ，使之反應 0.1 小時至 24 小時、較佳為反應 0.1 小時至 12 小時，其後，藉由將羥基之保護基以周知方法除去，而可獲得化合物 q。

第二步驟

將化合物 q，在二氧陸圓、甲醇、二氯甲烷等之溶劑中，或此等之混合溶劑中，於鹽酸、氫溴酸、硫酸、三氟乙酸等酸之存在下，在 0°C 至 80°C 、較佳為 0°C 至 30°C ，使之反應 0.5 小時至 48 小時、較佳為反應 1 小時至 24 小時而可獲得化合物 r。

第三步驟

將化合物 r，在二氧陸圓、四氫呋喃、甲苯、丙酮等溶劑中，或此等之混合溶劑中，添加以市售或周知之方法調製的具有保護基的異硫氰酸酯(例如異硫氰酸苯甲醯酯)，在 -30°C 至 50°C 、較佳為 -10°C 至 25°C ，使之反應 0.1 小時至 12 小時、較佳為反應 0.1 小時至 3 小時而可獲得化合物 s。

第四步驟

在化合物 s 中，於甲醇、乙醇、二甲基甲醯胺、四氫呋喃等之溶劑中，於二異丙基乙胺、三乙胺、吡啶、氫氧化

鈉等鹼之存在下或非存在下，將碘甲烷、二乙基硫酸、溴化苄基等之烷基化劑在 0℃ 至 200℃、較佳為 40℃ 至 150℃，使之反應 1 小時至 48 小時、較佳為反應 0.5 小時至 24 小時，而可獲得化合物 (If)。

關於上述全部之步驟，可適宜地變更實施步驟之順序，亦可單離各中間體，並使用於其次之步驟。

7) 取代基之變換

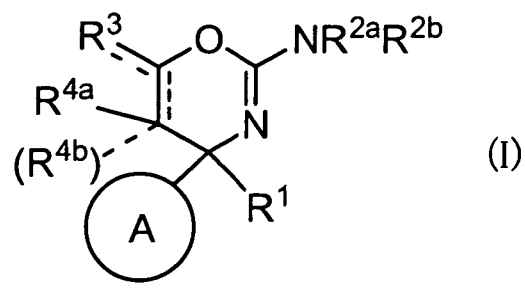
上述化合物 (Ia) 至 (If)、及此等之環 A 被各種取代基 (例如環 B-Z-等之取代基) 取代的化合物，可依照上述方法或周知之方法 (例如專利文獻 2、專利文獻 3 及專利文獻 4 等之方法) 來製造。

又，化合物 (I) 之光學活性體係可使用光學活性的原料，在適當的階段進行不對稱合成，獲得光學活性的中間體，或藉由在適當的階段將各外消旋體之中間物或者最終產物予以光學分割來製造。光學分割之方法方面，則有：使用光學活性管柱，分離光學異構物的方法、利用到酵素反應等的動力學上的 (kinetic) 光學分割、使用掌性酸、掌性鹼之鹽形成所致非鏡像異構物之晶析分割、優先結晶化 (crystallization) 法等。

本發明之具體的實施形態係例示於以下。各記號與上述記載同義。

(A)

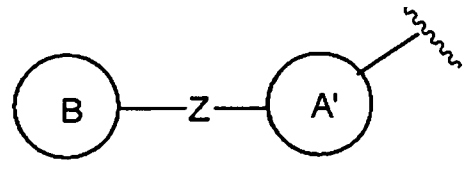
在式 (I):



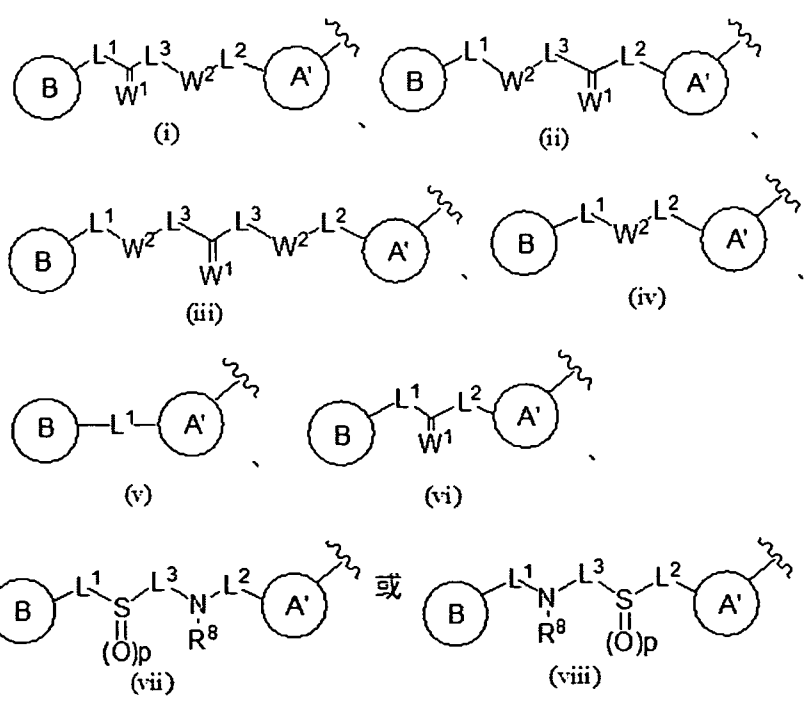
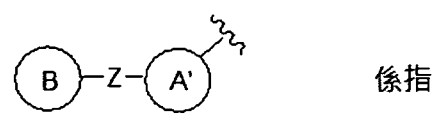
中，

環 A 方面，可例舉經取代的碳環或經取代或者未經取代之雜環。

環 A 方面，可例舉



(式中，



環 A' 及環 B 係各自獨立地為經取代或者未經取代之碳

環或經取代或者未經取代之雜環，

L^1 、 L^2 及 L^3 係各自獨立地為單鍵、經取代或者未經取代之伸烷基、經取代或者未經取代之伸烯基或經取代或者未經取代之伸炔基；

$=W^1$ 為 $=O$ 、 $=S$ 或 $=NR^9$ ，

W^2 為 O 、 S 或 $N(R^8)$ ，

R^8 為氫、經取代或者未經取代之烷基、經取代或者未經取代之烯基、經取代或者未經取代之炔基或經取代或者未經取代之醯基，

R^9 為氫、羥基、經取代或者未經取代之烷基、經取代或者未經取代之烯基、經取代或者未經取代之炔基或經取代或者未經取代之醯基，可例舉：

在(i)時， L^1 之構成碳原子與 L^2 之構成碳原子、或 L^1 之構成碳原子與 W^2 之 N 原子可經由經取代或者未經取代之伸烷基鍵結而形成環；

在(ii)時， L^1 之構成碳原子與 L^2 之構成碳原子、或 W^2 之 N 原子與 L^2 之構成碳原子可經由經取代或者未經取代之伸烷基鍵結而形成環；

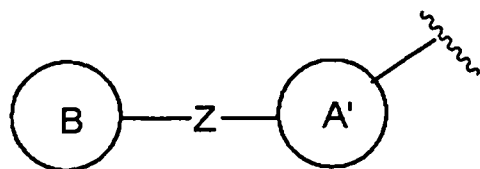
在(iii)時，2個 W^2 之 N 原子可經由經取代或者未經取代之伸烷基鍵結而形成環；

在(vi)時， L^1 之構成碳原子與 L^2 之構成碳原子可經由經取代或者未經取代之伸烷基鍵結而形成環，

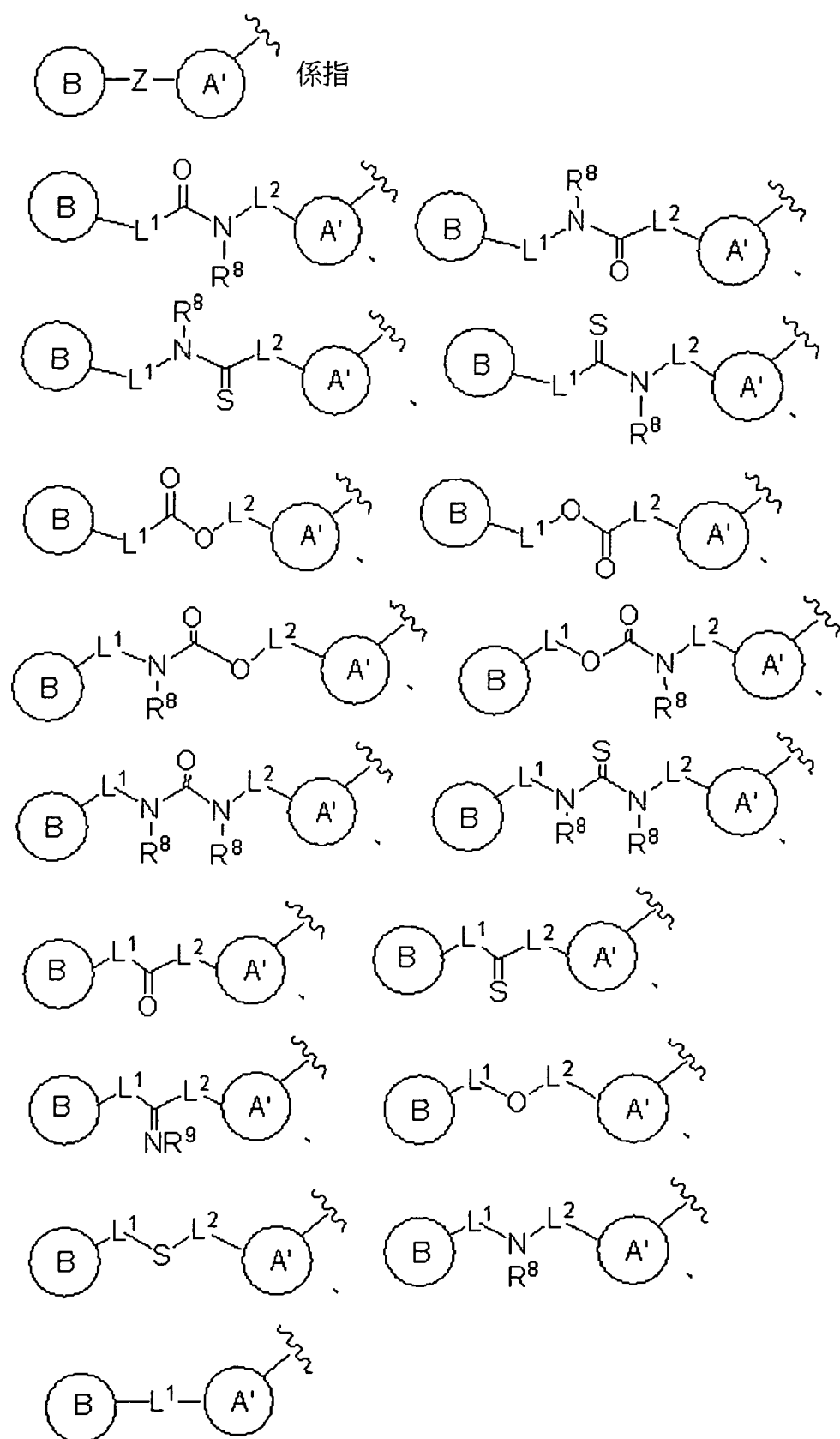
p 為1或2，

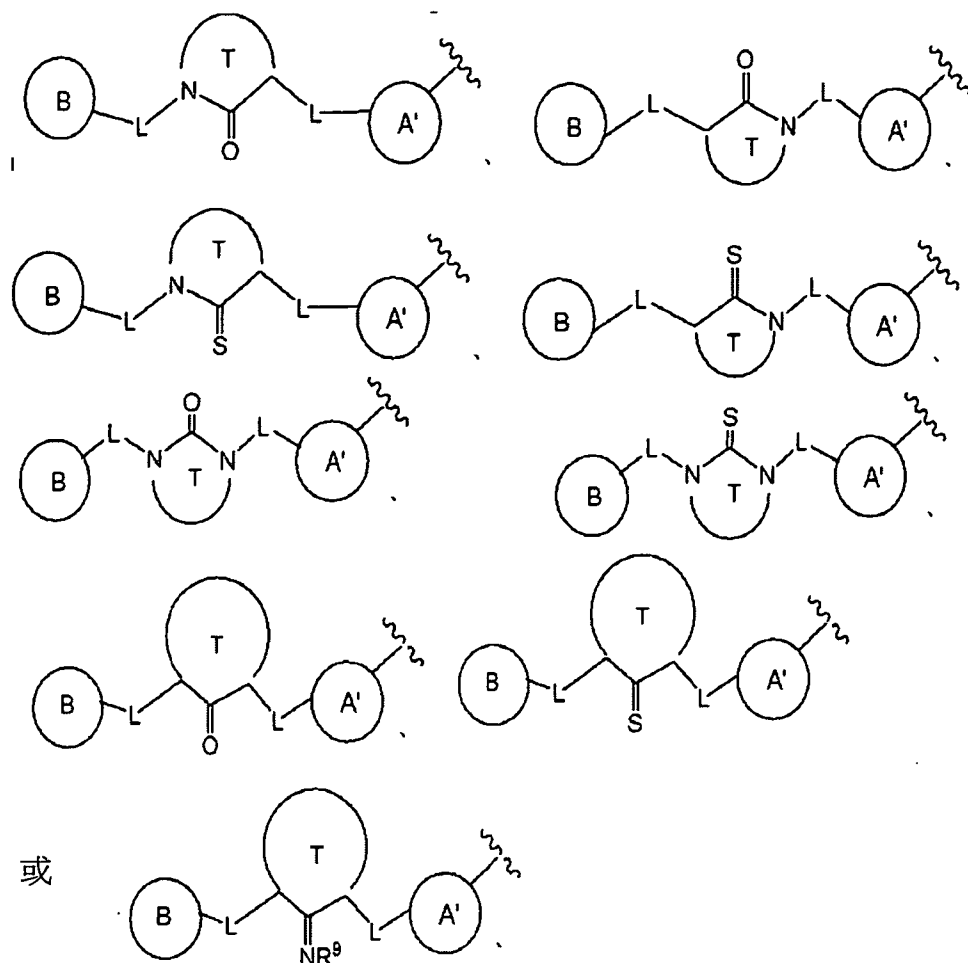
在複數個 L^3 、複數個 W^2 、複數個 R^9 或複數個 R^{11} 為存在之情形，係可各自獨立地為不同)。

環 A 方面，可例舉：



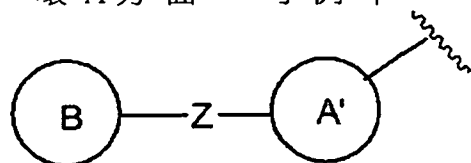
(式中，



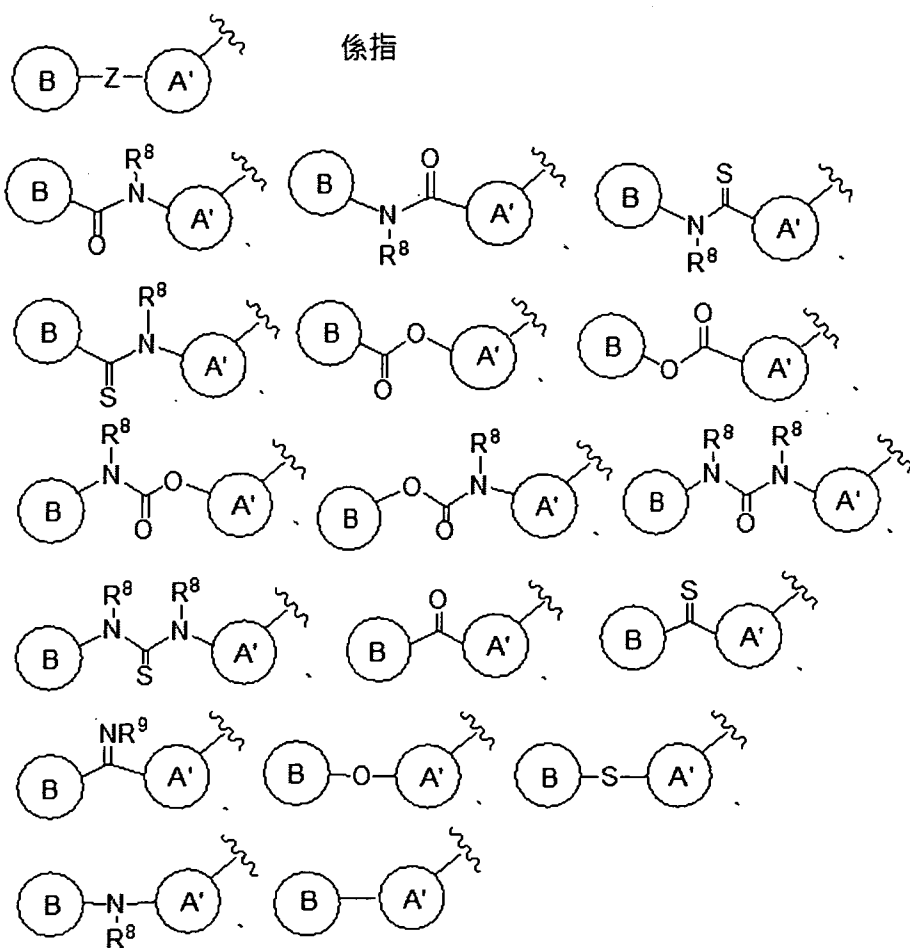


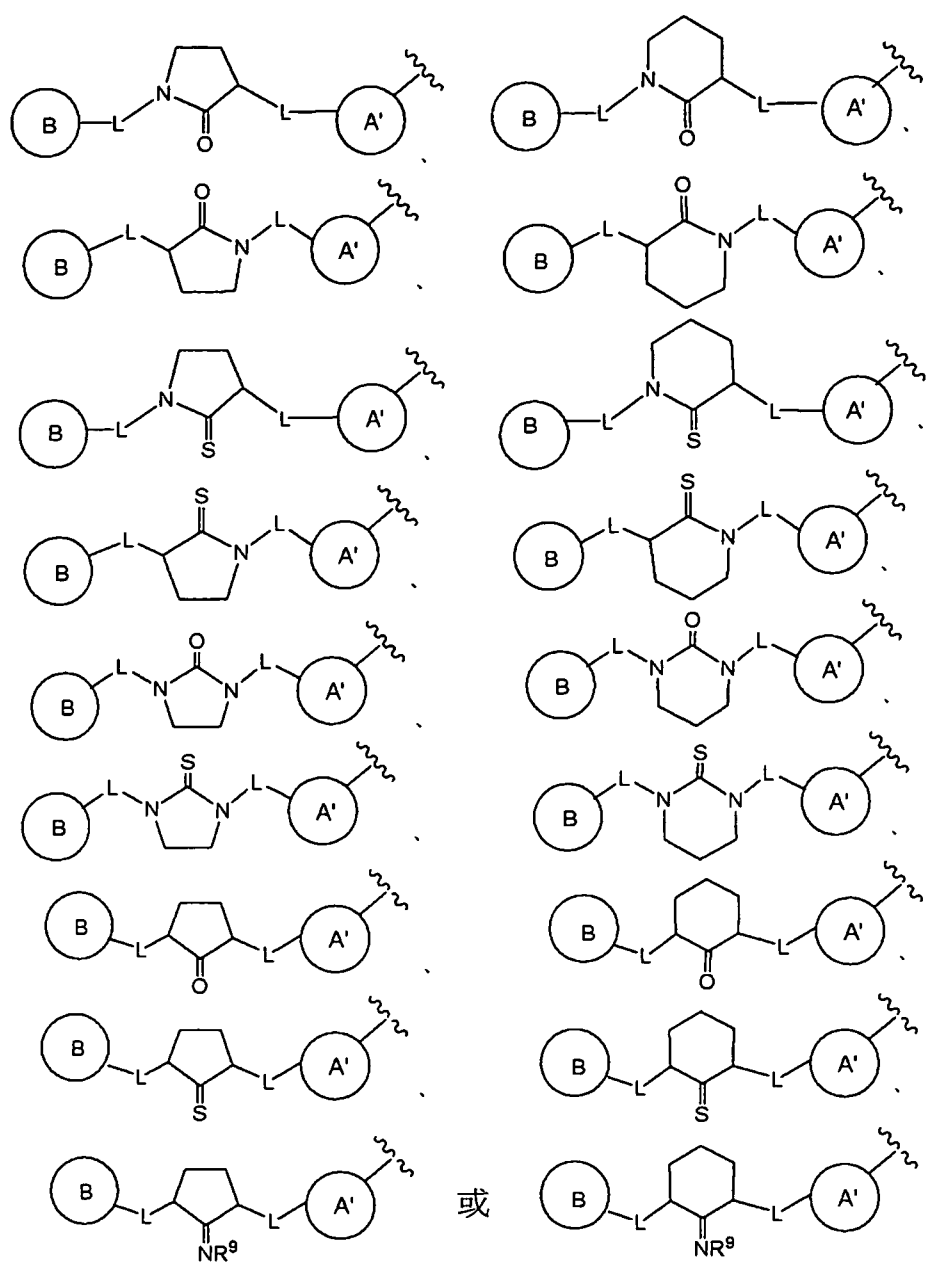
(式中，L係各自獨立地為單鍵、經取代或者未經取代之伸烷基、經取代或者未經取代之伸烯基或經取代或者未經取代之伸炔基，環T係可以選自取代基群 α 之基取代的環，其他各記號則與前述同義))。

環A方面，可例舉



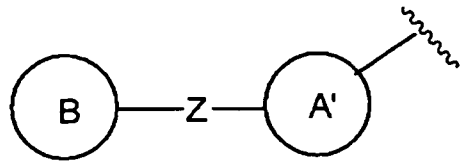
(式中，



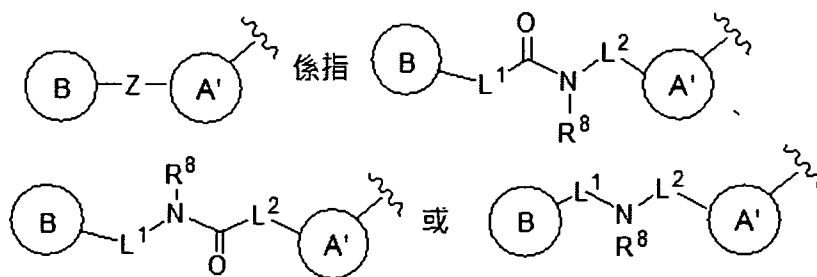


)。

環 A 方面，可例舉



(式中，



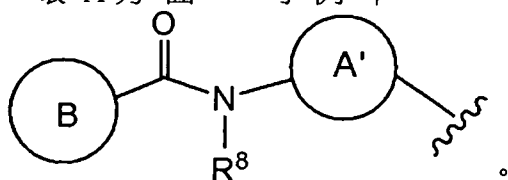
)。

L¹及L²方面，可例舉各自獨立地為單鍵、經取代或者未經取代之伸烷基、經取代或者未經取代之伸烯基或經取代或者未經取代之伸炔基，

R⁸方面，可例舉氫、經取代或者未經取代之烷基、經取代或者未經取代之烯基、經取代或者未經取代之炔基或經取代或者未經取代之醯基。

R⁸方面，可例舉氫。

環A方面，可例舉



環A'及環B方面，可例舉各自獨立地為經取代或者未經取代之碳環或經取代或者未經取代之雜環。

環A'方面，係例如經取代或者未經取代之苯，環B係經取代或者未經取代之吡啶、經取代或者未經取代之嘧啶或經取代或者未經取代之吡嘮。

R¹方面，可例舉經取代或者未經取代之烷基、經取代或者未經取代之烯基、經取代或者未經取代之炔基、經取

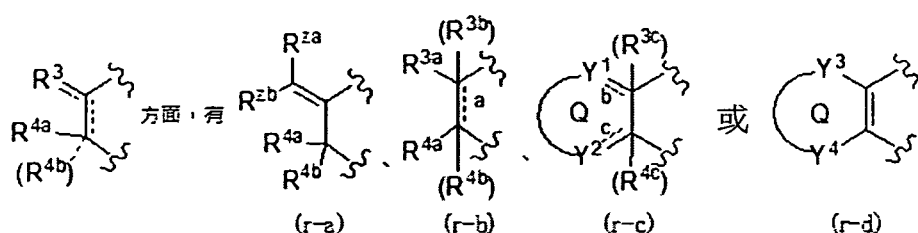
代或者未經取代之醯基、氰基、羧基、經取代或者未經取代之烷氧羰基、經取代或者未經取代之烯氧羰基、經取代或者未經取代之炔氧羰基、經取代或者未經取代之胺甲醯基、經取代或者未經取代之硫胺甲醯基、經取代或者未經取代之碳環式基或經取代或者未經取代之雜環式基。

R^1 方面，可例舉例如經取代或者未經取代之烷基、經取代或者未經取代之烯基、經取代或者未經取代之炔基、氰基、經取代或者未經取代之碳環式基或經取代或者未經取代之雜環式基。

R^1 方面，有例如碳數 1 至 3 之未經取代烷基。

R^{2a} 及 R^{2b} 可例舉係各自獨立地為氫、經取代或者未經取代之烷基、經取代或者未經取代之醯基、經取代或者未經取代之烷氧羰基或經取代或者未經取代之胺甲醯基。

R^{2a} 及 R^{2b} 方面，有例如均為氫。



取代基 (r-a) 中一種態樣， R^{2a} 及 R^{2b} 係各自獨立地為氫、鹵素、經取代或者未經取代之烷基、經取代或者未經取代之烯基、經取代或者未經取代之炔基、經取代或者未經取代之烷氧基、經取代或者未經取代之烯氧基、經取代或者未經取代之炔氧基、經取代或者未經取代之烷硫基、經取代或者未經取代之烯硫基、經取代或者未經取代之炔硫基。

、經取代或者未經取代之醯基、羧基、經取代或者未經取代之烷氧羰基、經取代或者未經取代之烯氧羰基、經取代或者未經取代之炔氧羰基、經取代或者未經取代之胺基、經取代或者未經取代之胺甲醯基、經取代或者未經取代之硫胺甲醯基、經取代或者未經取代之碳環式基、經取代或者未經取代之碳環氧基、經取代或者未經取代之碳環硫基、經取代或者未經取代之碳環氧基羰基、經取代或者未經取代之雜環式基、經取代或者未經取代之雜環氧基、經取代或者未經取代之雜環硫基或經取代或者未經取代之雜環氧羰基；或 R^{z^a} 及 R^{z^b} 係與該等鍵結的碳原子一起，形成經取代或者未經取代之碳環或經取代或者未經取代之雜環。

取代基 (r-a) 中一種態樣，可例舉 R^{z^a} 及 R^{z^b} 係各自獨立地為例如氫、鹵素、經取代或者未經取代之烷基，或 R^{z^a} 及 R^{z^b} 與鍵結該等的碳原子一起，形成經取代或者未經取代之碳環。

取代基 (r-a) 中一種態樣，可例舉 R^{z^a} 及 R^{z^b} 係各自獨立地為例如氫、鹵素或經取代或者未經取代之烷基。

取代基 (r-b) 中一種態樣，虛線 a 係表示例如鍵結之存在。

取代基 (r-b) 中一種態樣，虛線 a 係表示例如鍵結的不存在。

取代基 (r-b) 中一種態樣，可例舉 R^{3^a} 及 R^{3^b} 係各自獨立地為氫、鹵素、羥基、經取代或者未經取代之烷基、經取代

或者未經取代之烯基、經取代或者未經取代之炔基、經取代或者未經取代之烷氧基、經取代或者未經取代之烯氧基、經取代或者未經取代之炔氧基、經取代或者未經取代之烷硫基、經取代或者未經取代之烯硫基、經取代或者未經取代之炔硫基、經取代或者未經取代之醯基、經取代或者未經取代之醯氧基、氰基、硝基、羧基、經取代或者未經取代之烷氧羰基、經取代或者未經取代之烯氧羰基、經取代或者未經取代之炔氧羰基、經取代或者未經取代之胺基、經取代或者未經取代之胺甲醯基、經取代或者未經取代之硫胺甲醯基、經取代或者未經取代之胺磺醯基、經取代或者未經取代之烷基亞磺醯基、經取代或者未經取代之烯基亞磺醯基、經取代或者未經取代之炔基亞磺醯基、經取代或者未經取代之烷基磺醯基、經取代或者未經取代之烯基磺醯基、經取代或者未經取代之炔基磺醯基、經取代或者未經取代之碳環式基、經取代或者未經取代之碳環氧基、經取代或者未經取代之碳環硫基、經取代或者未經取代之碳環氧基羰基、經取代或者未經取代之碳環亞磺醯基、經取代或者未經取代之碳環磺醯基、經取代或者未經取代之雜環式基、經取代或者未經取代之雜環氧基、經取代或者未經取代之雜環硫基、經取代或者未經取代之雜環氧羰基、經取代或者未經取代之雜環亞磺醯基或經取代或者未經取代之雜環磺醯基； R^{3a} 及 R^{3b} 與該等鍵結的碳原子一起，形成經取代或者未經取代之碳環或經取代或者未經取代

之雜環，在虛線 a 表示鍵結存在之情況下，則 R^{3b} 為不存在。

取代基 (r-b) 中一種態樣，可例舉 R^{3a} 及 R^{3b} 係各自獨立地為例如氫、鹵素、羥基、經取代或者未經取代之烷基、經取代或者未經取代之烯基、經取代或者未經取代之炔基、經取代或者未經取代之烷氧基、經取代或者未經取代之烯氧基、經取代或者未經取代之烷硫基、經取代或者未經取代之烯硫基、經取代或者未經取代之醯基、經取代或者未經取代之醯氧基、氰基、硝基、羧基、經取代或者未經取代之烷氧羰基、經取代或者未經取代之烯氧羰基、經取代或者未經取代之胺基、經取代或者未經取代之胺甲醯基、經取代或者未經取代之硫胺甲醯基、經取代或者未經取代之胺磺醯基、經取代或者未經取代之烷基亞磺醯基、經取代或者未經取代之烯基亞磺醯基、經取代或者未經取代之烷基磺醯基、經取代或者未經取代之烯基磺醯基、經取代或者未經取代之碳環式基、經取代或者未經取代之碳環氧基、經取代或者未經取代之碳環硫基、經取代或者未經取代之碳環氧基羰基、經取代或者未經取代之碳環亞磺醯基、經取代或者未經取代之碳環磺醯基、經取代或者未經取代之雜環式基、經取代或者未經取代之雜環氧基、經取代或者未經取代之雜環硫基、經取代或者未經取代之雜環氧羰基、經取代或者未經取代之雜環亞磺醯基或經取代或者未經取代之雜環磺醯基，在虛線 a 表示鍵結存在之情況下

，則 R^{3b} 為不存在。

取代基 (r-b) 中一種態樣，可例舉 R^{3a} 為例如烷基， R^{3b} 為例如氫，虛線 a 表示鍵結不存在之基。

取代基 (r-b) 中一種態樣，可例舉 R^{3a} 及 R^{3b} 例如均為氫，虛線 a 表示鍵結不存在之基。

取代基 (r-b) 中一種態樣，可例舉 R^{3a} 例如為氫，虛線 a 表示鍵結存在之基。

取代基 (r-b) 中一種態樣，可例舉 R^{3a} 例如為烷基，虛線 a 表示鍵結存在之基。

取代基 (r-c) 中一種態樣，可例舉 R^{3c} 係氫、鹵素、經取代或者未經取代之烷基、經取代或者未經取代之烯基、經取代或者未經取代之炔基、經取代或者未經取代之胺基、經取代或者未經取代之胺甲醯基、經取代或者未經取代之硫胺甲醯基、羧基、經取代或者未經取代之烷氧羰基、經取代或者未經取代之烯氧羰基、經取代或者未經取代之碳環式基、經取代或者未經取代之碳環氧基羰基、經取代或者未經取代之雜環式基、經取代或者未經取代之雜環氧羰基，在虛線 b 表示鍵結存在之情況下，則 R^{3c} 為不存在。

取代基 (r-c) 中一種態樣，可例舉 R^{3c} 例如為氫，虛線 b 表示鍵結不存在之基。

取代基 (r-c) 中一種態樣，可例舉 R^{3c} 例如不存在，虛線 b 表示鍵結存在之基。

取代基 (r-a)、(r-b) 及或 (r-c) 中一種態樣，可例舉 R^{4a} 、

R^{4b} 及 R^{4c} 係各自獨立地為氫、鹵素、羥基、經取代或者未經取代之烷基、經取代或者未經取代之烯基、經取代或者未經取代之炔基、經取代或者未經取代之烷氧基、經取代或者未經取代之烯氧基、經取代或者未經取代之炔氧基、經取代或者未經取代之烷硫基、經取代或者未經取代之烯硫基、經取代或者未經取代之炔硫基、經取代或者未經取代之醯基、經取代或者未經取代之醯氧基、氰基、硝基、羧基、經取代或者未經取代之烷氧羰基、經取代或者未經取代之烯氧羰基、經取代或者未經取代之炔氧羰基、經取代或者未經取代之胺基、經取代或者未經取代之胺甲醯基、經取代或者未經取代之硫胺甲醯基、經取代或者未經取代之胺磺醯基、經取代或者未經取代之烷基亞磺醯基、經取代或者未經取代之烯基亞磺醯基、經取代或者未經取代之炔基亞磺醯基、經取代或者未經取代之烷基磺醯基、經取代或者未經取代之烯基磺醯基、經取代或者未經取代之炔基磺醯基、經取代或者未經取代之碳環式基、經取代或者未經取代之碳環氧基、經取代或者未經取代之碳環硫基、經取代或者未經取代之碳環氧基羰基、經取代或者未經取代之碳環亞磺醯基、經取代或者未經取代之碳環磺醯基、經取代或者未經取代之雜環式基、經取代或者未經取代之雜環氧基、經取代或者未經取代之雜環硫基、經取代或者未經取代之雜環氧羰基、經取代或者未經取代之雜環亞磺醯基或經取代或者未經取代之雜環磺醯基， R^{4a} 及 R^{4b} 係

與該等鍵結的碳原子一起，形成經取代或者未經取代之碳環或經取代或者未經取代之雜環，在虛線 a 表示鍵結存在之情況下，則 R^{4b} 並不存在，在虛線 c 表示鍵結存在之情況下，則 R^{4c} 不存在。

取代基 (r-a)、(r-b) 或 (r-c) 中一種態樣，可例舉 R^{4a} 、 R^{4b} 及 R^{4c} 係各自獨立地為例如氫、鹵素、羥基、經取代或者未經取代之烷基、經取代或者未經取代之烯基或經取代或者未經取代之炔基，虛線 a 表示鍵結存在之情況， R^{4b} 並不存在、虛線 c 表示鍵結存在之情況， R^{4c} 不存在。

取代基 (r-a) 中一種態樣，可例舉 R^{4a} 及 R^{4b} 例如均為氫之基。

取代基 (r-b) 中一種態樣，可例舉 R^{4a} 及 R^{4b} 係例如均為氫，虛線 a 表示鍵結不存在之基。

取代基 (r-b) 中一種態樣，可例舉 R^{4a} 為例如氫，虛線 a 表示鍵結存在之基。

取代基 (r-c) 中一種態樣，可例舉 R^{4c} 為例如氫，虛線 c 表示鍵結不存在之基。

取代基 (r-c) 中一種態樣，可例舉 R^{4c} 為例如不存在，虛線 c 表示鍵結存在之基。

取代基 (r-c) 或 (r-d) 中一種態樣，可例舉環 Q 為經取代或者未經取代之碳環或經取代或者未經取代之雜環。

取代基 (r-c) 中一種態樣，可例舉 Y^1 及 Y^2 係各自獨立地為 $-C(R^5)(R^6)-$ 、 $-C(R^5)=$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-N=$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 。

或 -O- 。

取代基 (r-c) 中一種態樣，可例舉 Y^1 及 Y^2 ，例如係各自獨立地為 $-C(R^5)(R^6)-$ 或 $-C(R^5)=$ 。

取代基 (r-d) 中一種態樣，可例舉 Y^3 及 Y^4 係各自獨立地為 $-C(R^5)(R^6)-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-O-$ 。

取代基 (r-d) 中一種態樣，可例舉 Y^3 及 Y^4 例如係各自獨立地為 $-C(R^5)(R^6)-$ 。

取代基 (r-c) 或 (r-d) 中一種態樣，可例舉 R^5 及 R^6 係各自獨立地為氫、鹵素、羥基、經取代或者未經取代之烷基、經取代或者未經取代之烯基、經取代或者未經取代之炔基、經取代或者未經取代之烷氧基、經取代或者未經取代之烯氧基、經取代或者未經取代之炔氧基、經取代或者未經取代之烷硫基、經取代或者未經取代之烯硫基、經取代或者未經取代之炔硫基、經取代或者未經取代之醯基、經取代或者未經取代之醯氧基、氰基、硝基、羧基、經取代或者未經取代之烷氧羰基、經取代或者未經取代之烯氧羰基、經取代或者未經取代之炔氧羰基、經取代或者未經取代之胺基、經取代或者未經取代之胺甲醯基、經取代或者未經取代之硫胺甲醯基、經取代或者未經取代之胺磺醯基、經取代或者未經取代之烷基亞磺醯基、經取代或者未經取代之烯基亞磺醯基、經取代或者未經取代之炔基亞磺醯基、經取代或者未經取代之烷基磺醯基、經取代或者未經取代之烯基磺醯基、經取代或者未經取代之炔基磺醯基、經

取代或者未經取代之碳環式基、經取代或者未經取代之碳環氧基、經取代或者未經取代之碳環硫基、經取代或者未經取代之碳環氧基羰基、經取代或者未經取代之碳環亞磺醯基、經取代或者未經取代之碳環磺醯基、經取代或者未經取代之雜環式基、經取代或者未經取代之雜環氧基、經取代或者未經取代之雜環硫基、經取代或者未經取代之雜環氧羰基、經取代或者未經取代之雜環亞磺醯基或經取代或者未經取代之雜環磺醯基。

取代基 (r-c) 或 (r-d) 中一種態樣，可例舉 R^5 及 R^6 係各自獨立地為例如氫、鹵素、羥基、經取代或者未經取代之烷基、經取代或者未經取代之烯基、經取代或者未經取代之炔基、經取代或者未經取代之烷氧基、經取代或者未經取代之烯氧基、經取代或者未經取代之烷硫基、經取代或者未經取代之烯硫基、經取代或者未經取代之醯基、經取代或者未經取代之醯氧基、氰基、硝基、羧基、經取代或者未經取代之烷氧羰基、經取代或者未經取代之烯氧羰基、經取代或者未經取代之胺基、經取代或者未經取代之胺甲醯基、經取代或者未經取代之硫胺甲醯基、經取代或者未經取代之胺磺醯基、經取代或者未經取代之烷基亞磺醯基、經取代或者未經取代之烯基亞磺醯基、經取代或者未經取代之烷基磺醯基、經取代或者未經取代之烯基磺醯基、經取代或者未經取代之碳環式基、經取代或者未經取代之碳環氧基、經取代或者未經取代之碳環硫基、經取代或者

未經取代之碳環氧基羰基、經取代或者未經取代之碳環亞磺醯基、經取代或者未經取代之碳環磺醯基、經取代或者未經取代之雜環式基、經取代或者未經取代之雜環氧基、經取代或者未經取代之雜環硫基、經取代或者未經取代之雜環氧羰基、經取代或者未經取代之雜環亞磺醯基或經取代或者未經取代之雜環磺醯基。

取代基 (r-c) 或 (r-d) 中一種態樣，可例舉 R^5 及 R^6 係各自獨立地為例如氫、鹵素、羥基、經取代或者未經取代之烷基、經取代或者未經取代之烷氧基、經取代或者未經取代之醯基、氰基、硝基、羧基、經取代或者未經取代之烷氧羰基、經取代或者未經取代之胺基或經取代或者未經取代之胺甲醯基。

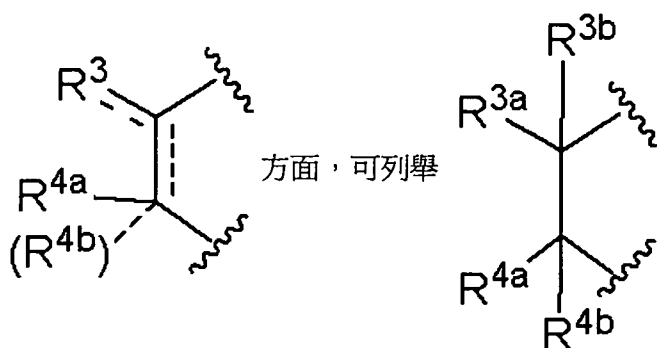
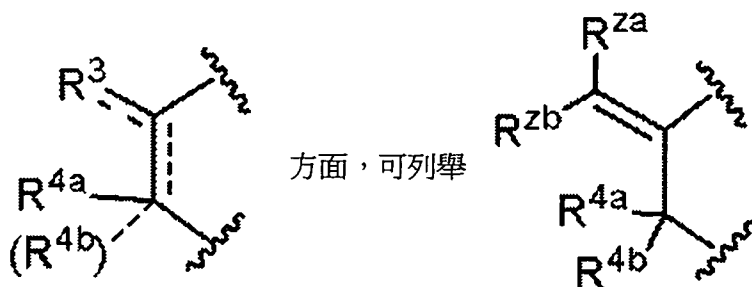
取代基 (r-c) 或 (r-d) 中一種態樣，可例舉 R^7 係氫、鹵素、羥基、經取代或者未經取代之烷基、經取代或者未經取代之烯基、經取代或者未經取代之炔基、經取代或者未經取代之烷氧基、經取代或者未經取代之烯氧基、經取代或者未經取代之炔氧基、經取代或者未經取代之醯基、經取代或者未經取代之醯氧基、氰基、硝基、羧基、經取代或者未經取代之烷氧羰基、經取代或者未經取代之烯氧羰基、經取代或者未經取代之炔氧羰基、經取代或者未經取代之烷基亞磺醯基、經取代或者未經取代之烯基亞磺醯基、經取代或者未經取代之炔基亞磺醯基、經取代或者未經取代之烷基磺醯基、經取代或者未經取代之烯基磺醯基、經

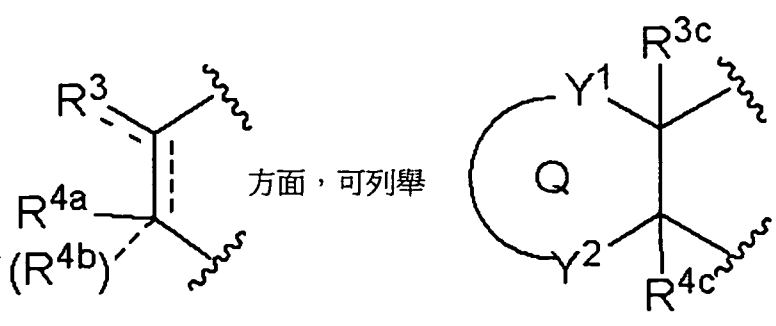
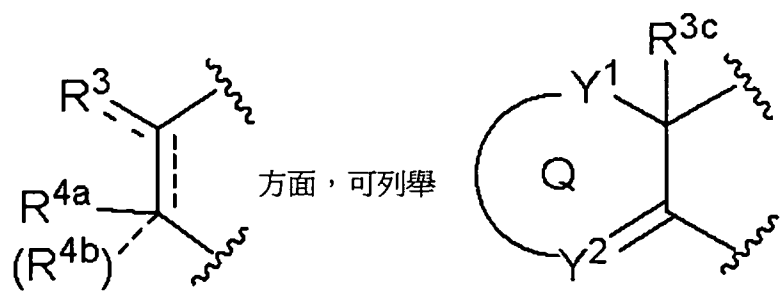
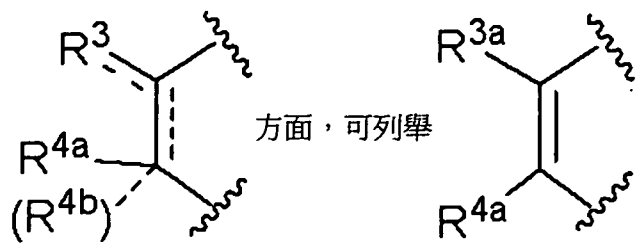
取代或者未經取代之炔基磺醯基、經取代或者未經取代之胺甲醯基、經取代或者未經取代之硫胺甲醯基、經取代或者未經取代之胺磺醯基、經取代或者未經取代之胺基、經取代或者未經取代之碳環式基、經取代或者未經取代之碳環氧基、經取代或者未經取代之碳環氧基羰基、經取代或者未經取代之碳環亞磺醯基、經取代或者未經取代之碳環磺醯基、經取代或者未經取代之雜環式基、經取代或者未經取代之雜環氧基、經取代或者未經取代之雜環氧羰基、經取代或者未經取代之雜環亞磺醯基或經取代或者未經取代之雜環磺醯基。

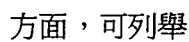
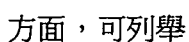
取代基 (r-c) 或 (r-d) 中一種態樣，可例舉 R' 係例如氫、鹵素、羥基、經取代或者未經取代之烷基、經取代或者未經取代之烯基、經取代或者未經取代之炔基、經取代或者未經取代之烷氧基、經取代或者未經取代之烯氧基、經取代或者未經取代之醯基、氰基、硝基、羧基、經取代或者未經取代之烷氧羰基、經取代或者未經取代之烯氧羰基、經取代或者未經取代之烷基亞磺醯基、經取代或者未經取代之烯基亞磺醯基、經取代或者未經取代之烷基磺醯基、經取代或者未經取代之烯基磺醯基、經取代或者未經取代之胺甲醯基、經取代或者未經取代之硫胺甲醯基、經取代或者未經取代之胺基、經取代或者未經取代之碳環式基、經取代或者未經取代之碳環氧基、經取代或者未經取代之碳環氧基羰基、經取代或者未經取代之碳環亞磺醯基、經

取代或者未經取代之碳環磺醯基、經取代或者未經取代之雜環式基、經取代或者未經取代之雜環氧基、經取代或者未經取代之雜環氧羰基、經取代或者未經取代之雜環亞磺醯基或經取代或者未經取代之雜環磺醯基。

取代基 (r-c) 或 (r-d) 中一種態樣，可例舉 R^7 係例如氫、鹵素、羥基、經取代或者未經取代之烷基、經取代或者未經取代之醯基、氰基、羧基、經取代或者未經取代之烷氧羰基、或經取代或者未經取代之胺甲醯基。



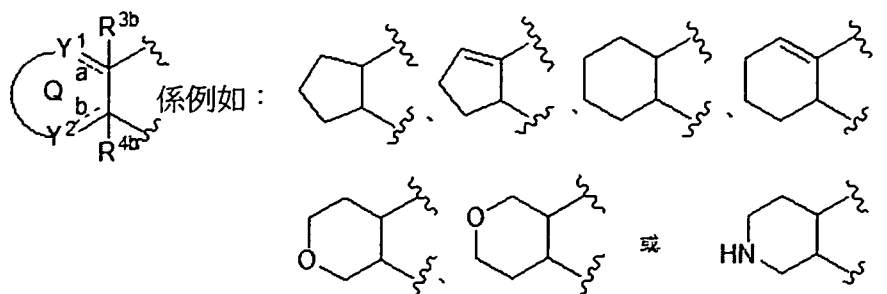




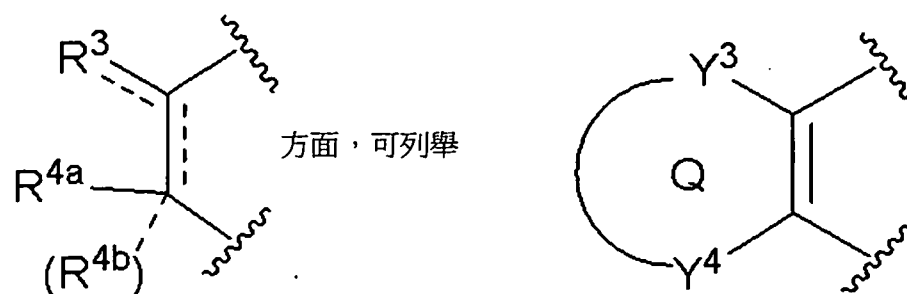
例如，有：



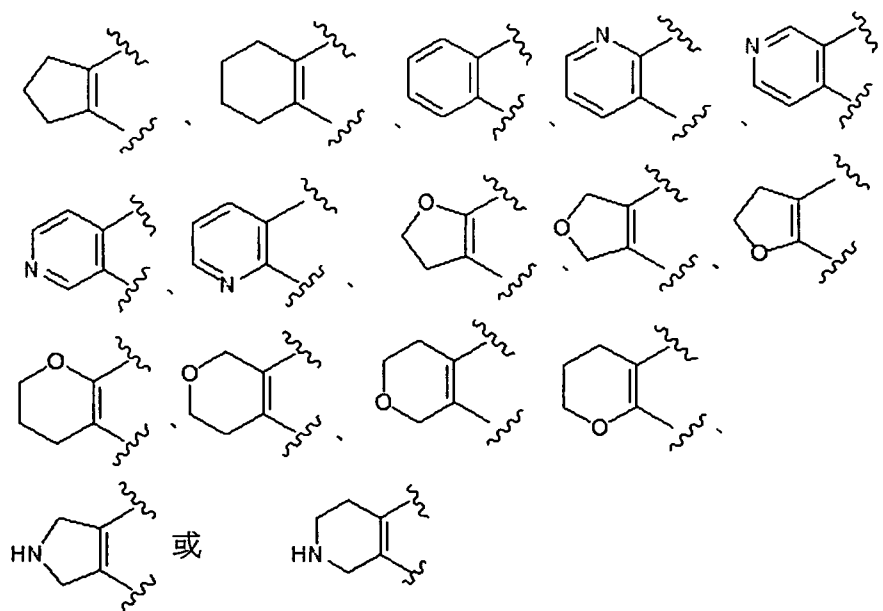
• 該等之任意位置可被選自由：任意之位置被選自取代基群 α 之一種以上之基取代的烷基；未經取代烷基；及選自取代基群 α 所構成的群組中一種以上之基取代。



。該等之任意位置可被選自由：任意之位置被選自取代基群 α 之一種以上之基取代的烷基；未經取代烷基；及選自取代基群 α 所構成的群組中一種以上之基取代。



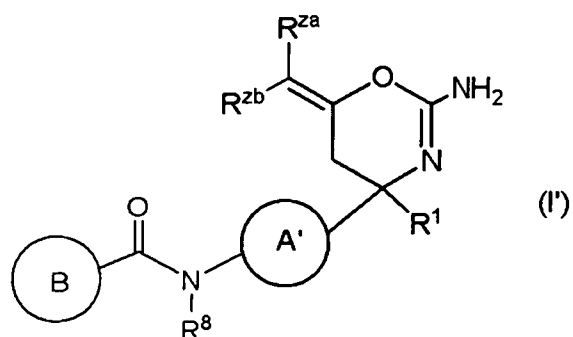
，例如：



。該等之任意位置可被選自由：任意之位置被選自取代基群 α 之一種以上之基取代的烷基；未經取代烷基；及選自

取代基群 α 所構成的群組中一種以上之基取代。

化合物 (I) 之具體態樣，可例舉



(式中，環 A' 為經取代或者未經取代之碳環(取代基係例如鹵素)，

環 B 為經取代或者未經取代之吡啶、經取代或者未經取代之嘧啶或經取代或者未經取代之吡嘧(取代基係例如鹵素、羥基、烷氧基、胺基或氰基)，

R^1 係經取代或者未經取代之烷基(更具體言之， R^1 為未經取代烷基)，

R^8 係氫、經取代或者未經取代之烷基或經取代或者未經取代之醯基(更具體言之 R^8 為氫)，

R^{2a} 及 R^{2b} 係各自獨立地為氫或經取代或者未經取代之烷基(更具體言之， R^{2a} 及 R^{2b} 均為氫))。

又，其他具體態樣可例舉

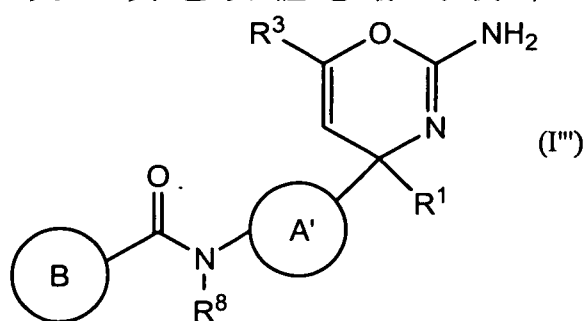
例如鹵素)或經取代或者未經取代之噻吩(取代基為例如鹵素)；

環 B 係經取代或者未經取代之吡啶、經取代或者未經取代之嘧啶或經取代或者未經取代之吡嗪(取代基係例如鹵素、羥基、烷基、鹵化烷基、炔基、烷氧基、鹵化烷氧基、胺基或氰基)；

R^1 係經取代或者未經取代之烷基(更具體言之， R^1 為未經取代烷基)；

R^8 係氫、經取代或者未經取代之烷基或經取代或者未經取代之醯基(更具體言之 R^8 為氫))。

又，其它具體態樣可例舉



(式中，

環 A' 為經取代或者未經取代之碳環(取代基為例如鹵素)；

環 B 為經取代或者未經取代之吡啶、經取代或者未經取代之嘧啶或經取代或者未經取代之吡嗪(取代基係例如鹵素、羥基、烷基、鹵化烷基、烷氧基、鹵化烷氧基、胺基或氰基)，

R^1 係經取代或者未經取代之烷基(更具體言之， R^1 為未

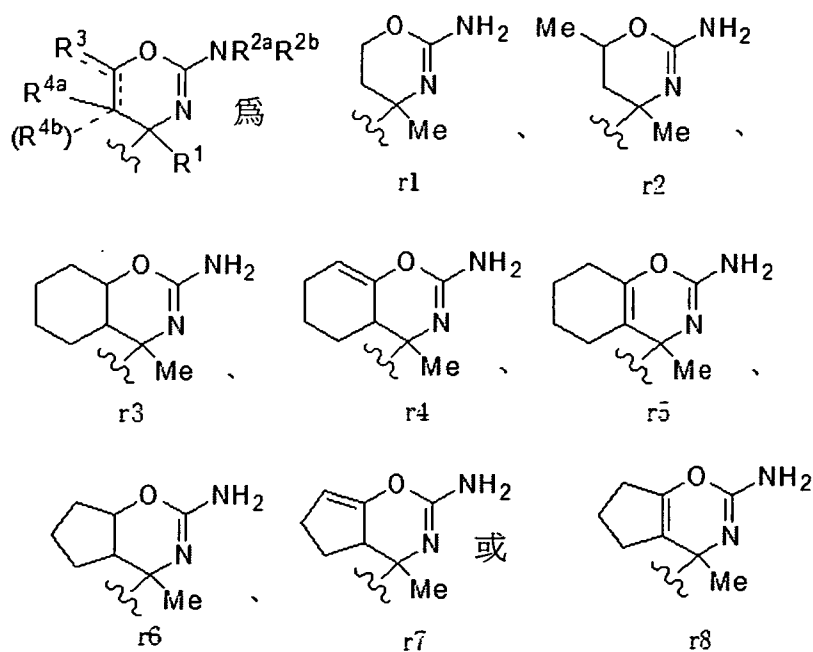
環 B 為經取代或者未經取代之吡啶、經取代或者未經取代之嘧啶或經取代或者未經取代之吡嗪 (取代基係例如鹵素、羥基、烷基、鹵化烷基、烷氧基、鹵化烷氧基、胺基或氰基)，

R^1 係經取代或者未經取代之烷基 (更具體言之， R^1 為未經取代烷基)，

R^3 係氫或經取代或者未經取代之烷基 (更具體言之， R^3 係未經取代烷基)，

R^8 可例舉氫、經取代或者未經取代之烷基或經取代或者未經取代之醯基 (更具體言之 R^8 為氫))。

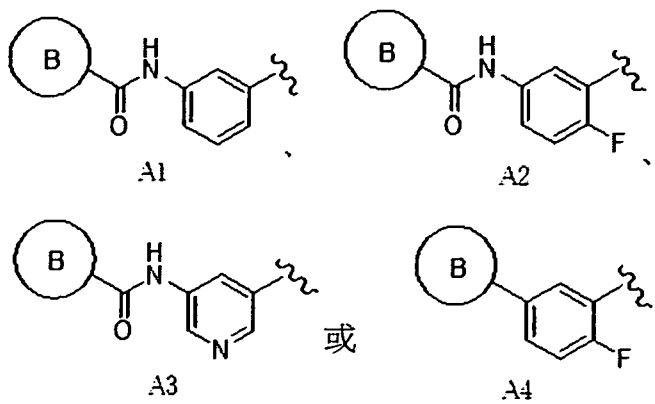
又，其它態樣係式 (I) 中，



(式中，Me 為甲基)

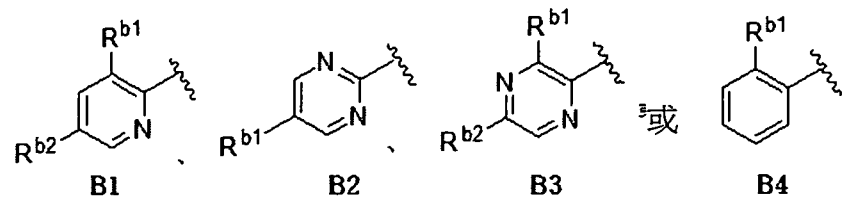
之化合物，

環 A 係



之化合物；

環 B 係



(式中， R^{b1} 及 R^{b2} 係各自獨立地為氫、氨基、氟基、甲氧基、丁炔氧基、氰基、胺基或胺甲醯基)

之化合物；

環 B、 R^{b1} 及 R^{b2} 之組合(B、 R^{b1} 、 R^{b2})係各自以下之組合化合物。

- (B1、氫、氫)(以下，環 B 設為 b1)、
- (B1、氫、氨基)(以下，環 B 設為 b2)、
- (B1、氫、氟基)(以下，環 B 設為 b3)、
- (B1、氫、甲氧基)(以下，環 B 設為 b4)、
- (B1、氫、丁炔氧基)(以下，環 B 設為 b5)、
- (B1、氫、氰基)(以下，環 B 設為 b6)、
- (B1、氫、胺基)(以下，環 B 設為 b7)、

(B1、氫、胺甲醯基)(以下，環B設為b8)、
(B1、氨基、氫)(以下，環B設為b9)、
(B1、氨基、氨基)(以下，環B設為b10)、
(B1、氨基、氟基)(以下，環B設為b11)、
(B1、氨基、甲氧基)(以下，環B設為b12)、
(B1、氨基、丁炔氧基)(以下，環B設為b13)、
(B1、氨基、氰基)(以下，環B設為b14)、
(B1、氨基、胺基)(以下，環B設為b15)、
(B1、氨基、胺甲醯基)(以下，環B設為b16)、
(B1、氟基、氫)(以下，環B設為b17)、
(B1、氟基、氨基)(以下，環B設為b18)、
(B1、氟基、氟基)(以下，環B設為b19)、
(B1、氟基、甲氧基)(以下，環B設為b20)、
(B1、氟基、丁炔氧基)(以下，環B設為b21)、
(B1、氟基、氰基)(以下，環B設為b22)、
(B1、氟基、胺基)(以下，環B設為b23)、
(B1、氟基、胺甲醯基)(以下，環B設為b24)、
(B1、甲氧基、氫)(以下，環B設為b25)、
(B1、甲氧基、氨基)(以下，環B設為b26)、
(B1、甲氧基、氟基)(以下，環B設為b27)、
(B1、甲氧基、甲氧基)(以下，環B設為b28)、
(B1、甲氧基、丁炔氧基)(以下，環B設為b29)、
(B1、甲氧基、氰基)(以下，環B設為b30)、

(B1、甲氧基、胺基)(以下，環B設為b31)、
 (B1、甲氧基、胺甲醯基)(以下，環B設為b32)、
 (B1、丁炔氧基、氫)(以下，環B設為b33)、
 (B1、丁炔氧基、氫基)(以下，環B設為b34)、
 (B1、丁炔氧基、氟基)(以下，環B設為b35)、
 (B1、丁炔氧基、甲氧基)(以下，環B設為b36)、
 (B1、丁炔氧基、氟基)(以下，環B設為b37)、
 (B1、丁炔氧基、胺基)(以下，環B設為b38)、
 (B1、丁炔氧基、胺甲醯基)(以下，環B設為b39)、
 (B1、氟基、氫)(以下，環B設為b40)、
 (B1、氟基、氫基)(以下，環B設為b41)、
 (B1、氟基、氟基)(以下，環B設為b42)、
 (B1、氟基、甲氧基)(以下，環B設為b43)、
 (B1、氟基、丁炔氧基)(以下，環B設為b44)、
 (B1、氟基、氟基)(以下，環B設為b45)、
 (B1、氟基、胺基)(以下，環B設為b46)、
 (B1、氟基、胺甲醯基)(以下，環B設為b47)、
 (B1、胺基、氫)(以下，環B設為b48)、
 (B1、胺基、氫基)(以下，環B設為b49)、
 (B1、胺基、氟基)(以下，環B設為b50)、
 (B1、胺基、甲氧基)(以下，環B設為b51)、
 (B1、胺基、丁炔氧基)(以下，環B設為b52)、
 (B1、胺基、氟基)(以下，環B設為b53)、

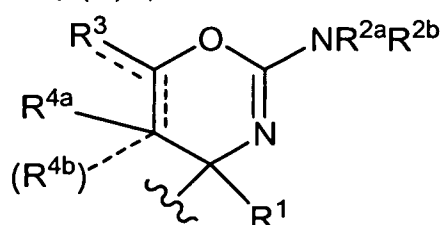
(B1、胺甲醯基、氫)(以下，環B設為b54)、
 (B1、胺甲醯基、氯基)(以下，環B設為b55)、
 (B1、胺甲醯基、氟基)(以下，環B設為b56)、
 (B1、胺甲醯基、甲氧基)(以下，環B設為b57)、
 (B1、胺甲醯基、丁炔氧基)(以下，環B設為b58)、
 (B1、胺甲醯基、氰基)(以下，環B設為b59)、
 (B3、氫、氫)(以下，環B設為b60)、
 (B3、氫、氯基)(以下，環B設為b61)、
 (B3、氫、氟基)(以下，環B設為b62)、
 (B3、氫、甲氧基)(以下，環B設為b63)、
 (B3、氫、丁炔氧基)(以下，環B設為b64)、
 (B3、氫、氰基)(以下，環B設為b65)、
 (B3、氫、胺基)(以下，環B設為b66)、
 (B3、氫、胺甲醯基)(以下，環B設為b67)、
 (B3、氯基、氫)(以下，環B設為b68)、
 (B3、氯基、氯基)(以下，環B設為b69)、
 (B3、氯基、氟基)(以下，環B設為b70)、
 (B3、氯基、甲氧基)(以下，環B設為b71)、
 (B3、氯基、丁炔氧基)(以下，環B設為b72)、
 (B3、氯基、氰基)(以下，環B設為b73)、
 (B3、氯基、胺基)(以下，環B設為b74)、
 (B3、氯基、胺甲醯基)(以下，環B設為b75)、
 (B3、氟基、氫)(以下，環B設為b76)、

(B3、氟基、氨基)(以下，環B設為b77)、
 (B3、氟基、氟基)(以下，環B設為b78)、
 (B3、氟基、甲氧基)(以下，環B設為b79)、
 (B3、氟基、丁炔氧基)(以下，環B設為b80)、
 (B3、氟基、氰基)(以下，環B設為b81)、
 (B3、氟基、胺基)(以下，環B設為b82)、
 (B3、氟基、胺甲醯基)(以下，環B設為b83)、
 (B3、甲氧基、氫)(以下，環B設為b84)、
 (B3、甲氧基、氨基)(以下，環B設為b85)、
 (B3、甲氧基、氟基)(以下，環B設為b86)、
 (B3、甲氧基、甲氧基)(以下，環B設為b87)、
 (B3、甲氧基、丁炔氧基)(以下，環B設為b88)、
 (B3、甲氧基、氰基)(以下，環B設為b89)、
 (B3、甲氧基、胺基)(以下，環B設為b90)、
 (B3、甲氧基、胺甲醯基)(以下，環B設為b91)、
 (B3、丁炔氧基、氫)(以下，環B設為b92)、
 (B3、丁炔氧基、氨基)(以下，環B設為b93)、
 (B3、丁炔氧基、氟基)(以下，環B設為b94)、
 (B3、丁炔氧基、甲氧基)(以下，環B設為b95)、
 (B3、丁炔氧基、氰基)(以下，環B設為b96)、
 (B3、丁炔氧基、胺基)(以下，環B設為b97)、
 (B3、丁炔氧基、胺甲醯基)(以下，環B設為b98)、
 (B3、氰基、氫)(以下，環B設為b99)、

- (B3、氰基、氨基)(以下，環B設為b100)、
 - (B3、氰基、氟基)(以下，環B設為b101)、
 - (B3、氰基、甲氧基)(以下，環B設為b102)、
 - (B3、氰基、丁炔氧基)(以下，環B設為b103)、
 - (B3、氰基、氰基)(以下，環B設為b104)、
 - (B3、氰基、胺基)(以下，環B設為b105)、
 - (B3、氰基、胺甲醯基)(以下，環B設為b106)、
 - (B3、胺基、氫)(以下，環B設為b107)、
 - (B3、胺基、氨基)(以下，環B設為b108)、
 - (B3、胺基、氟基)(以下，環B設為b109)、
 - (B3、胺基、甲氧基)(以下，環B設為b110)、
 - (B3、胺基、丁炔氧基)(以下，環B設為b111)、
 - (B3、胺基、氰基)(以下，環B設為b112)、
 - (B3、胺甲醯基、氫)(以下，環B設為b113)、
 - (B3、胺甲醯基、氨基)(以下，環B設為b114)、
 - (B3、胺甲醯基、氟基)(以下，環B設為b115)、
 - (B3、胺甲醯基、甲氧基)(以下，環B設為b116)、
 - (B3、胺甲醯基、丁炔氧基)(以下，環B設為b117)、
 - (B3、胺甲醯基、氰基)(以下，環B設為b118)、
- 環B及 R^{b1} 之組合(B、 R^{b1})各自為以下組合之化合物。
- (B2、氫)(以下，環B設為b119)、
 - (B2、氨基)(以下，環B設為b120)、
 - (B2、氟基)(以下，環B設為b121)、

- (B2、甲氧基)(以下，環B設為b122)、
- (B2、丁炔氧基)(以下，環B設為b123)、
- (B2、氰基)(以下，環B設為b124)、
- (B2、胺基)(以下，環B設為b125)、
- (B2、胺甲醯基)(以下，環B設為b126)、
- (B4、氫)(以下，環B設為b127)、
- (B4、氯基)(以下，環B設為b128)、
- (B4、氟基)(以下，環B設為b129)、
- (B4、甲氧基)(以下，環B設為b130)、
- (B4、丁炔氧基)(以下，環B設為b131)、
- (B4、氰基)(以下，環B設為b132)、
- (B4、胺基)(以下，環B設為b133)或
- (B4、胺甲醯基)(以下，環B設為b134)。

式(I)中，



、環A及環B之組合(r、A、b)為以下之化合物。

(r1, A1, b1), (r1, A1, b2), (r1, A1, b3), (r1, A1, b4), (r1, A1, b5), (r1, A1, b6), (r1, A1, b7), (r1, A1, b8), (r1, A1, b9), (r1, A1, b10), (r1, A1, b11), (r1, A1, b12), (r1, A1, b13), (r1, A1, b14), (r1, A1, b15), (r1, A1, b16), (r1, A1, b17), (r1, A1, b18), (r1, A1, b19), (r1, A1, b20), (r1, A1, b21), (r1, A1, b22), (r1, A1, b23), (r1, A1, b24), (r1, A1, b25), (r1, A1, b26), (r1,

A1, b27), (r1, A1, b28), (r1, A1, b29), (r1, A1, b30), (r1, A1, b31), (r1, A1, b32), (r1, A1, b33), (r1, A1, b34), (r1, A1, b35), (r1, A1, b36), (r1, A1, b37), (r1, A1, b38), (r1, A1, b39), (r1, A1, b40), (r1, A1, b41), (r1, A1, b42), (r1, A1, b43), (r1, A1, b44), (r1, A1, b45), (r1, A1, b46), (r1, A1, b47), (r1, A1, b48), (r1, A1, b49), (r1, A1, b50), (r1, A1, b51), (r1, A1, b52), (r1, A1, b53), (r1, A1, b54), (r1, A1, b55), (r1, A1, b56), (r1, A1, b57), (r1, A1, b58), (r1, A1, b59), (r1, A1, b60), (r1, A1, b61), (r1, A1, b62), (r1, A1, b63), (r1, A1, b64), (r1, A1, b65), (r1, A1, b66), (r1, A1, b67), (r1, A1, b68), (r1, A1, b69), (r1, A1, b70), (r1, A1, b71), (r1, A1, b72), (r1, A1, b73), (r1, A1, b74), (r1, A1, b75), (r1, A1, b76), (r1, A1, b77), (r1, A1, b78), (r1, A1, b79), (r1, A1, b80), (r1, A1, b81), (r1, A1, b82), (r1, A1, b83), (r1, A1, b84), (r1, A1, b85), (r1, A1, b86), (r1, A1, b87), (r1, A1, b88), (r1, A1, b89), (r1, A1, b90), (r1, A1, b91), (r1, A1, b92), (r1, A1, b93), (r1, A1, b94), (r1, A1, b95), (r1, A1, b96), (r1, A1, b97), (r1, A1, b98), (r1, A1, b99), (r1, A1, b100), (r1, A1, b101), (r1, A1, b102), (r1, A1, b103), (r1, A1, b104), (r1, A1, b105), (r1, A1, b106), (r1, A1, b107), (r1, A1, b108), (r1, A1, b109), (r1, A1, b110), (r1, A1, b111), (r1, A1, b112), (r1, A1, b113), (r1, A1, b114), (r1, A1, b115), (r1, A1, b116), (r1, A1, b117), (r1, A1, b118), (r1, A1, b119), (r1, A1, b120), (r1, A1, b121), (r1, A1, b122), (r1, A1, b123), (r1, A1, b124), (r1, A1, b125), (r1, A1, b126), (r1, A1, b127), (r1, A1, b128), (r1, A1, b129), (r1, A1, b130), (r1, A1, b131), (r1, A1, b132), (r1, A1, b133), (r1, A1, b134), (r1, A2, b1), (r1, A2, b2), (r1, A2, b3), (r1, A2, b4), (r1, A2, b5), (r1, A2, b6), (r1, A2, b7), (r1

, A2, b8), (r1, A2, b9), (r1, A2, b10), (r1, A2, b11), (r1, A2, b12), (r1, A2, b13), (r1, A2, b14), (r1, A2, b15), (r1, A2, b16), (r1, A2, b17), (r1, A2, b18), (r1, A2, b19), (r1, A2, b20), (r1, A2, b21), (r1, A2, b22), (r1, A2, b23), (r1, A2, b24), (r1, A2, b25), (r1, A2, b26), (r1, A2, b27), (r1, A2, b28), (r1, A2, b29), (r1, A2, b30), (r1, A2, b31), (r1, A2, b32), (r1, A2, b33), (r1, A2, b34), (r1, A2, b35), (r1, A2, b36), (r1, A2, b37), (r1, A2, b38), (r1, A2, b39), (r1, A2, b40), (r1, A2, b41), (r1, A2, b42), (r1, A2, b43), (r1, A2, b44), (r1, A2, b45), (r1, A2, b46), (r1, A2, b47), (r1, A2, b48), (r1, A2, b49), (r1, A2, b50), (r1, A2, b51), (r1, A2, b52), (r1, A2, b53), (r1, A2, b54), (r1, A2, b55), (r1, A2, b56), (r1, A2, b57), (r1, A2, b58), (r1, A2, b59), (r1, A2, b60), (r1, A2, b61), (r1, A2, b62), (r1, A2, b63), (r1, A2, b64), (r1, A2, b65), (r1, A2, b66), (r1, A2, b67), (r1, A2, b68), (r1, A2, b69), (r1, A2, b70), (r1, A2, b71), (r1, A2, b72), (r1, A2, b73), (r1, A2, b74), (r1, A2, b75), (r1, A2, b76), (r1, A2, b77), (r1, A2, b78), (r1, A2, b79), (r1, A2, b80), (r1, A2, b81), (r1, A2, b82), (r1, A2, b83), (r1, A2, b84), (r1, A2, b85), (r1, A2, b86), (r1, A2, b87), (r1, A2, b88), (r1, A2, b89), (r1, A2, b90), (r1, A2, b91), (r1, A2, b92), (r1, A2, b93), (r1, A2, b94), (r1, A2, b95), (r1, A2, b96), (r1, A2, b97), (r1, A2, b98), (r1, A2, b99), (r1, A2, b100), (r1, A2, b101), (r1, A2, b102), (r1, A2, b103), (r1, A2, b104), (r1, A2, b105), (r1, A2, b106), (r1, A2, b107), (r1, A2, b108), (r1, A2, b109), (r1, A2, b110), (r1, A2, b111), (r1, A2, b112), (r1, A2, b113), (r1, A2, b114), (r1, A2, b115), (r1, A2, b116), (r1, A2, b117), (r1, A2, b118), (r1, A2, b119), (r1, A2, b120), (r1, A2, b121), (r1, A2, b122),

(r1, A2, b123), (r1, A2, b124), (r1, A2, b125), (r1, A2, b126), (r1, A2, b127)
, (r1, A2, b128), (r1, A2, b129), (r1, A2, b130), (r1, A2, b131), (r1, A2,
b132), (r1, A2, b133), (r1, A2, b134), (r1, A3, b1), (r1, A3, b2), (r1, A3,
b3), (r1, A3, b4), (r1, A3, b5), (r1, A3, b6), (r1, A3, b7), (r1, A3, b8), (r1
, A3, b9), (r1, A3, b10), (r1, A3, b11), (r1, A3, b12), (r1, A3, b13), (r1,
A3, b14), (r1, A3, b15), (r1, A3, b16), (r1, A3, b17), (r1, A3, b18), (r1, A3
, b19), (r1, A3, b20), (r1, A3, b21), (r1, A3, b22), (r1, A3, b23), (r1, A3,
b24), (r1, A3, b25), (r1, A3, b26), (r1, A3, b27), (r1, A3, b28), (r1, A3,
b29), (r1, A3, b30), (r1, A3, b31), (r1, A3, b32), (r1, A3, b33), (r1, A3,
b34), (r1, A3, b35), (r1, A3, b36), (r1, A3, b37), (r1, A3, b38), (r1, A3,
b39), (r1, A3, b40), (r1, A3, b41), (r1, A3, b42), (r1, A3, b43), (r1, A3,
b44), (r1, A3, b45), (r1, A3, b46), (r1, A3, b47), (r1, A3, b48), (r1, A3,
b49), (r1, A3, b50), (r1, A3, b51), (r1, A3, b52), (r1, A3, b53), (r1, A3,
b54), (r1, A3, b55), (r1, A3, b56), (r1, A3, b57), (r1, A3, b58), (r1, A3,
b59), (r1, A3, b60), (r1, A3, b61), (r1, A3, b62), (r1, A3, b63), (r1, A3,
b64), (r1, A3, b65), (r1, A3, b66), (r1, A3, b67), (r1, A3, b68), (r1, A3,
b69), (r1, A3, b70), (r1, A3, b71), (r1, A3, b72), (r1, A3, b73), (r1, A3,
b74), (r1, A3, b75), (r1, A3, b76), (r1, A3, b77), (r1, A3, b78), (r1, A3,
b79), (r1, A3, b80), (r1, A3, b81), (r1, A3, b82), (r1, A3, b83), (r1, A3,
b84), (r1, A3, b85), (r1, A3, b86), (r1, A3, b87), (r1, A3, b88), (r1, A3,
b89), (r1, A3, b90), (r1, A3, b91), (r1, A3, b92), (r1, A3, b93), (r1, A3,
b94), (r1, A3, b95), (r1, A3, b96), (r1, A3, b97), (r1, A3, b98), (r1, A3,
b99), (r1, A3, b100), (r1, A3, b101), (r1, A3, b102), (r1, A3, b103), (r1, A3

, b104), (r1, A3, b105), (r1, A3, b106), (r1, A3, b107), (r1, A3, b108), (r1, A3, b109), (r1, A3, b110), (r1, A3, b111), (r1, A3, b112), (r1, A3, b113), (r1, A3, b114), (r1, A3, b115), (r1, A3, b116), (r1, A3, b117), (r1, A3, b118), (r1, A3, b119), (r1, A3, b120), (r1, A3, b121), (r1, A3, b122), (r1, A3, b123), (r1, A3, b124), (r1, A3, b125), (r1, A3, b126), (r1, A3, b127), (r1, A3, b128), (r1, A3, b129), (r1, A3, b130), (r1, A3, b131), (r1, A3, b132), (r1, A3, b133), (r1, A3, b134), (r1, A4, b1), (r1, A4, b2), (r1, A4, b3), (r1, A4, b4), (r1, A4, b5), (r1, A4, b6), (r1, A4, b7), (r1, A4, b8), (r1, A4, b9), (r1, A4, b10), (r1, A4, b11), (r1, A4, b12), (r1, A4, b13), (r1, A4, b14), (r1, A4, b15), (r1, A4, b16), (r1, A4, b17), (r1, A4, b18), (r1, A4, b19), (r1, A4, b20), (r1, A4, b21), (r1, A4, b22), (r1, A4, b23), (r1, A4, b24), (r1, A4, b25), (r1, A4, b26), (r1, A4, b27), (r1, A4, b28), (r1, A4, b29), (r1, A4, b30), (r1, A4, b31), (r1, A4, b32), (r1, A4, b33), (r1, A4, b34), (r1, A4, b35), (r1, A4, b36), (r1, A4, b37), (r1, A4, b38), (r1, A4, b39), (r1, A4, b40), (r1, A4, b41), (r1, A4, b42), (r1, A4, b43), (r1, A4, b44), (r1, A4, b45), (r1, A4, b46), (r1, A4, b47), (r1, A4, b48), (r1, A4, b49), (r1, A4, b50), (r1, A4, b51), (r1, A4, b52), (r1, A4, b53), (r1, A4, b54), (r1, A4, b55), (r1, A4, b56), (r1, A4, b57), (r1, A4, b58), (r1, A4, b59), (r1, A4, b60), (r1, A4, b61), (r1, A4, b62), (r1, A4, b63), (r1, A4, b64), (r1, A4, b65), (r1, A4, b66), (r1, A4, b67), (r1, A4, b68), (r1, A4, b69), (r1, A4, b70), (r1, A4, b71), (r1, A4, b72), (r1, A4, b73), (r1, A4, b74), (r1, A4, b75), (r1, A4, b76), (r1, A4, b77), (r1, A4, b78), (r1, A4, b79), (r1, A4, b80), (r1, A4, b81), (r1, A4, b82), (r1, A4, b83), (r1, A4, b84), (r1, A4,

b85), (r1, A4, b86), (r1, A4, b87), (r1, A4, b88), (r1, A4, b89), (r1, A4, b90), (r1, A4, b91), (r1, A4, b92), (r1, A4, b93), (r1, A4, b94), (r1, A4, b95), (r1, A4, b96), (r1, A4, b97), (r1, A4, b98), (r1, A4, b99), (r1, A4, b100), (r1, A4, b101), (r1, A4, b102), (r1, A4, b103), (r1, A4, b104), (r1, A4, b105), (r1, A4, b106), (r1, A4, b107), (r1, A4, b108), (r1, A4, b109), (r1, A4, b110), (r1, A4, b111), (r1, A4, b112), (r1, A4, b113), (r1, A4, b114), (r1, A4, b115), (r1, A4, b116), (r1, A4, b117), (r1, A4, b118), (r1, A4, b119), (r1, A4, b120), (r1, A4, b121), (r1, A4, b122), (r1, A4, b123), (r1, A4, b124), (r1, A4, b125), (r1, A4, b126), (r1, A4, b127), (r1, A4, b128), (r1, A4, b129), (r1, A4, b130), (r1, A4, b131), (r1, A4, b132), (r1, A4, b133), (r1, A4, b134),

(r2, A1, b1), (r2, A1, b2), (r2, A1, b3), (r2, A1, b4), (r2, A1, b5), (r2, A1, b6), (r2, A1, b7), (r2, A1, b8), (r2, A1, b9), (r2, A1, b10), (r2, A1, b11), (r2, A1, b12), (r2, A1, b13), (r2, A1, b14), (r2, A1, b15), (r2, A1, b16), (r2, A1, b17), (r2, A1, b18), (r2, A1, b19), (r2, A1, b20), (r2, A1, b21), (r2, A1, b22), (r2, A1, b23), (r2, A1, b24), (r2, A1, b25), (r2, A1, b26), (r2, A1, b27), (r2, A1, b28), (r2, A1, b29), (r2, A1, b30), (r2, A1, b31), (r2, A1, b32), (r2, A1, b33), (r2, A1, b34), (r2, A1, b35), (r2, A1, b36), (r2, A1, b37), (r2, A1, b38), (r2, A1, b39), (r2, A1, b40), (r2, A1, b41), (r2, A1, b42), (r2, A1, b43), (r2, A1, b44), (r2, A1, b45), (r2, A1, b46), (r2, A1, b47), (r2, A1, b48), (r2, A1, b49), (r2, A1, b50), (r2, A1, b51), (r2, A1, b52), (r2, A1, b53), (r2, A1, b54), (r2, A1, b55), (r2, A1, b56), (r2, A1, b57), (r2, A1, b58), (r2, A1, b59), (r2, A1, b60), (r2, A1, b61), (r2, A1,

b62), (r2, A1, b63), (r2, A1, b64), (r2, A1, b65), (r2, A1, b66), (r2, A1, b67), (r2, A1, b68), (r2, A1, b69), (r2, A1, b70), (r2, A1, b71), (r2, A1, b72), (r2, A1, b73), (r2, A1, b74), (r2, A1, b75), (r2, A1, b76), (r2, A1, b77), (r2, A1, b78), (r2, A1, b79), (r2, A1, b80), (r2, A1, b81), (r2, A1, b82), (r2, A1, b83), (r2, A1, b84), (r2, A1, b85), (r2, A1, b86), (r2, A1, b87), (r2, A1, b88), (r2, A1, b89), (r2, A1, b90), (r2, A1, b91), (r2, A1, b92), (r2, A1, b93), (r2, A1, b94), (r2, A1, b95), (r2, A1, b96), (r2, A1, b97), (r2, A1, b98), (r2, A1, b99), (r2, A1, b100), (r2, A1, b101), (r2, A1, b102), (r2, A1, b103), (r2, A1, b104), (r2, A1, b105), (r2, A1, b106), (r2, A1, b107), (r2, A1, b108), (r2, A1, b109), (r2, A1, b110), (r2, A1, b111), (r2, A1, b112), (r2, A1, b113), (r2, A1, b114), (r2, A1, b115), (r2, A1, b116), (r2, A1, b117), (r2, A1, b118), (r2, A1, b119), (r2, A1, b120), (r2, A1, b121), (r2, A1, b122), (r2, A1, b123), (r2, A1, b124), (r2, A1, b125), (r2, A1, b126), (r2, A1, b127), (r2, A1, b128), (r2, A1, b129), (r2, A1, b130), (r2, A1, b131), (r2, A1, b132), (r2, A1, b133), (r2, A1, b134), (r2, A2, b1), (r2, A2, b2), (r2, A2, b3), (r2, A2, b4), (r2, A2, b5), (r2, A2, b6), (r2, A2, b7), (r2, A2, b8), (r2, A2, b9), (r2, A2, b10), (r2, A2, b11), (r2, A2, b12), (r2, A2, b13), (r2, A2, b14), (r2, A2, b15), (r2, A2, b16), (r2, A2, b17), (r2, A2, b18), (r2, A2, b19), (r2, A2, b20), (r2, A2, b21), (r2, A2, b22), (r2, A2, b23), (r2, A2, b24), (r2, A2, b25), (r2, A2, b26), (r2, A2, b27), (r2, A2, b28), (r2, A2, b29), (r2, A2, b30), (r2, A2, b31), (r2, A2, b32), (r2, A2, b33), (r2, A2, b34), (r2, A2, b35), (r2, A2, b36), (r2, A2, b37), (r2, A2, b38), (r2, A2, b39), (r2, A2, b40), (r2, A2, b41), (r2, A2, b42), (r2, A2,

b43), (r2, A2, b44), (r2, A2, b45), (r2, A2, b46), (r2, A2, b47), (r2, A2, b48), (r2, A2, b49), (r2, A2, b50), (r2, A2, b51), (r2, A2, b52), (r2, A2, b53), (r2, A2, b54), (r2, A2, b55), (r2, A2, b56), (r2, A2, b57), (r2, A2, b58), (r2, A2, b59), (r2, A2, b60), (r2, A2, b61), (r2, A2, b62), (r2, A2, b63), (r2, A2, b64), (r2, A2, b65), (r2, A2, b66), (r2, A2, b67), (r2, A2, b68), (r2, A2, b69), (r2, A2, b70), (r2, A2, b71), (r2, A2, b72), (r2, A2, b73), (r2, A2, b74), (r2, A2, b75), (r2, A2, b76), (r2, A2, b77), (r2, A2, b78), (r2, A2, b79), (r2, A2, b80), (r2, A2, b81), (r2, A2, b82), (r2, A2, b83), (r2, A2, b84), (r2, A2, b85), (r2, A2, b86), (r2, A2, b87), (r2, A2, b88), (r2, A2, b89), (r2, A2, b90), (r2, A2, b91), (r2, A2, b92), (r2, A2, b93), (r2, A2, b94), (r2, A2, b95), (r2, A2, b96), (r2, A2, b97), (r2, A2, b98), (r2, A2, b99), (r2, A2, b100), (r2, A2, b101), (r2, A2, b102), (r2, A2, b103), (r2, A2, b104), (r2, A2, b105), (r2, A2, b106), (r2, A2, b107), (r2, A2, b108), (r2, A2, b109), (r2, A2, b110), (r2, A2, b111), (r2, A2, b112), (r2, A2, b113), (r2, A2, b114), (r2, A2, b115), (r2, A2, b116), (r2, A2, b117), (r2, A2, b118), (r2, A2, b119), (r2, A2, b120), (r2, A2, b121), (r2, A2, b122), (r2, A2, b123), (r2, A2, b124), (r2, A2, b125), (r2, A2, b126), (r2, A2, b127), (r2, A2, b128), (r2, A2, b129), (r2, A2, b130), (r2, A2, b131), (r2, A2, b132), (r2, A2, b133), (r2, A2, b134), (r2, A3, b1), (r2, A3, b2), (r2, A3, b3), (r2, A3, b4), (r2, A3, b5), (r2, A3, b6), (r2, A3, b7), (r2, A3, b8), (r2, A3, b9), (r2, A3, b10), (r2, A3, b11), (r2, A3, b12), (r2, A3, b13), (r2, A3, b14), (r2, A3, b15), (r2, A3, b16), (r2, A3, b17), (r2, A3, b18), (r2, A3, b19), (r2, A3, b20), (r2, A3, b21), (r2, A3, b22), (r2, A3, b23), (r2, A3,

b24), (r2, A3, b25), (r2, A3, b26), (r2, A3, b27), (r2, A3, b28), (r2, A3, b29), (r2, A3, b30), (r2, A3, b31), (r2, A3, b32), (r2, A3, b33), (r2, A3, b34), (r2, A3, b35), (r2, A3, b36), (r2, A3, b37), (r2, A3, b38), (r2, A3, b39), (r2, A3, b40), (r2, A3, b41), (r2, A3, b42), (r2, A3, b43), (r2, A3, b44), (r2, A3, b45), (r2, A3, b46), (r2, A3, b47), (r2, A3, b48), (r2, A3, b49), (r2, A3, b50), (r2, A3, b51), (r2, A3, b52), (r2, A3, b53), (r2, A3, b54), (r2, A3, b55), (r2, A3, b56), (r2, A3, b57), (r2, A3, b58), (r2, A3, b59), (r2, A3, b60), (r2, A3, b61), (r2, A3, b62), (r2, A3, b63), (r2, A3, b64), (r2, A3, b65), (r2, A3, b66), (r2, A3, b67), (r2, A3, b68), (r2, A3, b69), (r2, A3, b70), (r2, A3, b71), (r2, A3, b72), (r2, A3, b73), (r2, A3, b74), (r2, A3, b75), (r2, A3, b76), (r2, A3, b77), (r2, A3, b78), (r2, A3, b79), (r2, A3, b80), (r2, A3, b81), (r2, A3, b82), (r2, A3, b83), (r2, A3, b84), (r2, A3, b85), (r2, A3, b86), (r2, A3, b87), (r2, A3, b88), (r2, A3, b89), (r2, A3, b90), (r2, A3, b91), (r2, A3, b92), (r2, A3, b93), (r2, A3, b94), (r2, A3, b95), (r2, A3, b96), (r2, A3, b97), (r2, A3, b98), (r2, A3, b99), (r2, A3, b100), (r2, A3, b101), (r2, A3, b102), (r2, A3, b103), (r2, A3, b104), (r2, A3, b105), (r2, A3, b106), (r2, A3, b107), (r2, A3, b108), (r2, A3, b109), (r2, A3, b110), (r2, A3, b111), (r2, A3, b112), (r2, A3, b113), (r2, A3, b114), (r2, A3, b115), (r2, A3, b116), (r2, A3, b117), (r2, A3, b118), (r2, A3, b119), (r2, A3, b120), (r2, A3, b121), (r2, A3, b122), (r2, A3, b123), (r2, A3, b124), (r2, A3, b125), (r2, A3, b126), (r2, A3, b127), (r2, A3, b128), (r2, A3, b129), (r2, A3, b130), (r2, A3, b131), (r2, A3, b132), (r2, A3, b133), (r2, A3, b134), (r2, A4, b1), (r2, A4, b2), (r2, A4, b3), (r2, A4,

b4), (r2, A4, b5), (r2, A4, b6), (r2, A4, b7), (r2, A4, b8), (r2, A4, b9), (r2, A4, b10), (r2, A4, b11), (r2, A4, b12), (r2, A4, b13), (r2, A4, b14), (r2, A4, b15), (r2, A4, b16), (r2, A4, b17), (r2, A4, b18), (r2, A4, b19), (r2, A4, b20), (r2, A4, b21), (r2, A4, b22), (r2, A4, b23), (r2, A4, b24), (r2, A4, b25), (r2, A4, b26), (r2, A4, b27), (r2, A4, b28), (r2, A4, b29), (r2, A4, b30), (r2, A4, b31), (r2, A4, b32), (r2, A4, b33), (r2, A4, b34), (r2, A4, b35), (r2, A4, b36), (r2, A4, b37), (r2, A4, b38), (r2, A4, b39), (r2, A4, b40), (r2, A4, b41), (r2, A4, b42), (r2, A4, b43), (r2, A4, b44), (r2, A4, b45), (r2, A4, b46), (r2, A4, b47), (r2, A4, b48), (r2, A4, b49), (r2, A4, b50), (r2, A4, b51), (r2, A4, b52), (r2, A4, b53), (r2, A4, b54), (r2, A4, b55), (r2, A4, b56), (r2, A4, b57), (r2, A4, b58), (r2, A4, b59), (r2, A4, b60), (r2, A4, b61), (r2, A4, b62), (r2, A4, b63), (r2, A4, b64), (r2, A4, b65), (r2, A4, b66), (r2, A4, b67), (r2, A4, b68), (r2, A4, b69), (r2, A4, b70), (r2, A4, b71), (r2, A4, b72), (r2, A4, b73), (r2, A4, b74), (r2, A4, b75), (r2, A4, b76), (r2, A4, b77), (r2, A4, b78), (r2, A4, b79), (r2, A4, b80), (r2, A4, b81), (r2, A4, b82), (r2, A4, b83), (r2, A4, b84), (r2, A4, b85), (r2, A4, b86), (r2, A4, b87), (r2, A4, b88), (r2, A4, b89), (r2, A4, b90), (r2, A4, b91), (r2, A4, b92), (r2, A4, b93), (r2, A4, b94), (r2, A4, b95), (r2, A4, b96), (r2, A4, b97), (r2, A4, b98), (r2, A4, b99), (r2, A4, b100), (r2, A4, b101), (r2, A4, b102), (r2, A4, b103), (r2, A4, b104), (r2, A4, b105), (r2, A4, b106), (r2, A4, b107), (r2, A4, b108), (r2, A4, b109), (r2, A4, b110), (r2, A4, b111), (r2, A4, b112), (r2, A4, b113), (r2, A4, b114), (r2, A4, b115), (r2, A4, b116), (r2, A4, b117), (r2, A4, b118), (r2, A4, b119),

(r2, A4, b120), (r2, A4, b121), (r2, A4, b122), (r2, A4, b123), (r2, A4, b124)
 , (r2, A4, b125), (r2, A4, b126), (r2, A4, b127), (r2, A4, b128), (r2, A4,
 b129), (r2, A4, b130), (r2, A4, b131), (r2, A4, b132), (r2, A4, b133), (r2, A4
 , b134),

(r3, A1, b1), (r3, A1, b2), (r3, A1, b3), (r3, A1, b4), (r3, A1, b5), (r3, A1
 , b6), (r3, A1, b7), (r3, A1, b8), (r3, A1, b9), (r3, A1, b10), (r3, A1, b11)
 , (r3, A1, b12), (r3, A1, b13), (r3, A1, b14), (r3, A1, b15), (r3, A1, b16),
 (r3, A1, b17), (r3, A1, b18), (r3, A1, b19), (r3, A1, b20), (r3, A1, b21), (r3
 , A1, b22), (r3, A1, b23), (r3, A1, b24), (r3, A1, b25), (r3, A1, b26), (r3,
 A1, b27), (r3, A1, b28), (r3, A1, b29), (r3, A1, b30), (r3, A1, b31), (r3, A1
 , b32), (r3, A1, b33), (r3, A1, b34), (r3, A1, b35), (r3, A1, b36), (r3, A1,
 b37), (r3, A1, b38), (r3, A1, b39), (r3, A1, b40), (r3, A1, b41), (r3, A1,
 b42), (r3, A1, b43), (r3, A1, b44), (r3, A1, b45), (r3, A1, b46), (r3, A1,
 b47), (r3, A1, b48), (r3, A1, b49), (r3, A1, b50), (r3, A1, b51), (r3, A1,
 b52), (r3, A1, b53), (r3, A1, b54), (r3, A1, b55), (r3, A1, b56), (r3, A1,
 b57), (r3, A1, b58), (r3, A1, b59), (r3, A1, b60), (r3, A1, b61), (r3, A1,
 b62), (r3, A1, b63), (r3, A1, b64), (r3, A1, b65), (r3, A1, b66), (r3, A1,
 b67), (r3, A1, b68), (r3, A1, b69), (r3, A1, b70), (r3, A1, b71), (r3, A1,
 b72), (r3, A1, b73), (r3, A1, b74), (r3, A1, b75), (r3, A1, b76), (r3, A1,
 b77), (r3, A1, b78), (r3, A1, b79), (r3, A1, b80), (r3, A1, b81), (r3, A1,
 b82), (r3, A1, b83), (r3, A1, b84), (r3, A1, b85), (r3, A1, b86), (r3, A1,
 b87), (r3, A1, b88), (r3, A1, b89), (r3, A1, b90), (r3, A1, b91), (r3, A1,
 b92), (r3, A1, b93), (r3, A1, b94), (r3, A1, b95), (r3, A1, b96), (r3, A1,

b97), (r3, A1, b98), (r3, A1, b99), (r3, A1, b100), (r3, A1, b101), (r3, A1, b102), (r3, A1, b103), (r3, A1, b104), (r3, A1, b105), (r3, A1, b106), (r3, A1, b107), (r3, A1, b108), (r3, A1, b109), (r3, A1, b110), (r3, A1, b111), (r3, A1, b112), (r3, A1, b113), (r3, A1, b114), (r3, A1, b115), (r3, A1, b116), (r3, A1, b117), (r3, A1, b118), (r3, A1, b119), (r3, A1, b120), (r3, A1, b121), (r3, A1, b122), (r3, A1, b123), (r3, A1, b124), (r3, A1, b125), (r3, A1, b126), (r3, A1, b127), (r3, A1, b128), (r3, A1, b129), (r3, A1, b130), (r3, A1, b131), (r3, A1, b132), (r3, A1, b133), (r3, A1, b134), (r3, A2, b1), (r3, A2, b2), (r3, A2, b3), (r3, A2, b4), (r3, A2, b5), (r3, A2, b6), (r3, A2, b7), (r3, A2, b8), (r3, A2, b9), (r3, A2, b10), (r3, A2, b11), (r3, A2, b12), (r3, A2, b13), (r3, A2, b14), (r3, A2, b15), (r3, A2, b16), (r3, A2, b17), (r3, A2, b18), (r3, A2, b19), (r3, A2, b20), (r3, A2, b21), (r3, A2, b22), (r3, A2, b23), (r3, A2, b24), (r3, A2, b25), (r3, A2, b26), (r3, A2, b27), (r3, A2, b28), (r3, A2, b29), (r3, A2, b30), (r3, A2, b31), (r3, A2, b32), (r3, A2, b33), (r3, A2, b34), (r3, A2, b35), (r3, A2, b36), (r3, A2, b37), (r3, A2, b38), (r3, A2, b39), (r3, A2, b40), (r3, A2, b41), (r3, A2, b42), (r3, A2, b43), (r3, A2, b44), (r3, A2, b45), (r3, A2, b46), (r3, A2, b47), (r3, A2, b48), (r3, A2, b49), (r3, A2, b50), (r3, A2, b51), (r3, A2, b52), (r3, A2, b53), (r3, A2, b54), (r3, A2, b55), (r3, A2, b56), (r3, A2, b57), (r3, A2, b58), (r3, A2, b59), (r3, A2, b60), (r3, A2, b61), (r3, A2, b62), (r3, A2, b63), (r3, A2, b64), (r3, A2, b65), (r3, A2, b66), (r3, A2, b67), (r3, A2, b68), (r3, A2, b69), (r3, A2, b70), (r3, A2, b71), (r3, A2, b72), (r3, A2, b73), (r3, A2, b74), (r3, A2, b75), (r3, A2, b76), (r3, A2, b77), (r3, A2,

b78), (r3, A2, b79), (r3, A2, b80), (r3, A2, b81), (r3, A2, b82), (r3, A2, b83), (r3, A2, b84), (r3, A2, b85), (r3, A2, b86), (r3, A2, b87), (r3, A2, b88), (r3, A2, b89), (r3, A2, b90), (r3, A2, b91), (r3, A2, b92), (r3, A2, b93), (r3, A2, b94), (r3, A2, b95), (r3, A2, b96), (r3, A2, b97), (r3, A2, b98), (r3, A2, b99), (r3, A2, b100), (r3, A2, b101), (r3, A2, b102), (r3, A2, b103), (r3, A2, b104), (r3, A2, b105), (r3, A2, b106), (r3, A2, b107), (r3, A2, b108), (r3, A2, b109), (r3, A2, b110), (r3, A2, b111), (r3, A2, b112), (r3, A2, b113), (r3, A2, b114), (r3, A2, b115), (r3, A2, b116), (r3, A2, b117), (r3, A2, b118), (r3, A2, b119), (r3, A2, b120), (r3, A2, b121), (r3, A2, b122), (r3, A2, b123), (r3, A2, b124), (r3, A2, b125), (r3, A2, b126), (r3, A2, b127), (r3, A2, b128), (r3, A2, b129), (r3, A2, b130), (r3, A2, b131), (r3, A2, b132), (r3, A2, b133), (r3, A2, b134), (r3, A3, b1), (r3, A3, b2), (r3, A3, b3), (r3, A3, b4), (r3, A3, b5), (r3, A3, b6), (r3, A3, b7), (r3, A3, b8), (r3, A3, b9), (r3, A3, b10), (r3, A3, b11), (r3, A3, b12), (r3, A3, b13), (r3, A3, b14), (r3, A3, b15), (r3, A3, b16), (r3, A3, b17), (r3, A3, b18), (r3, A3, b19), (r3, A3, b20), (r3, A3, b21), (r3, A3, b22), (r3, A3, b23), (r3, A3, b24), (r3, A3, b25), (r3, A3, b26), (r3, A3, b27), (r3, A3, b28), (r3, A3, b29), (r3, A3, b30), (r3, A3, b31), (r3, A3, b32), (r3, A3, b33), (r3, A3, b34), (r3, A3, b35), (r3, A3, b36), (r3, A3, b37), (r3, A3, b38), (r3, A3, b39), (r3, A3, b40), (r3, A3, b41), (r3, A3, b42), (r3, A3, b43), (r3, A3, b44), (r3, A3, b45), (r3, A3, b46), (r3, A3, b47), (r3, A3, b48), (r3, A3, b49), (r3, A3, b50), (r3, A3, b51), (r3, A3, b52), (r3, A3, b53), (r3, A3, b54), (r3, A3, b55), (r3, A3, b56), (r3, A3, b57), (r3, A3, b58), (r3, A3,

b59), (r3, A3, b60), (r3, A3, b61), (r3, A3, b62), (r3, A3, b63), (r3, A3, b64), (r3, A3, b65), (r3, A3, b66), (r3, A3, b67), (r3, A3, b68), (r3, A3, b69), (r3, A3, b70), (r3, A3, b71), (r3, A3, b72), (r3, A3, b73), (r3, A3, b74), (r3, A3, b75), (r3, A3, b76), (r3, A3, b77), (r3, A3, b78), (r3, A3, b79), (r3, A3, b80), (r3, A3, b81), (r3, A3, b82), (r3, A3, b83), (r3, A3, b84), (r3, A3, b85), (r3, A3, b86), (r3, A3, b87), (r3, A3, b88), (r3, A3, b89), (r3, A3, b90), (r3, A3, b91), (r3, A3, b92), (r3, A3, b93), (r3, A3, b94), (r3, A3, b95), (r3, A3, b96), (r3, A3, b97), (r3, A3, b98), (r3, A3, b99), (r3, A3, b100), (r3, A3, b101), (r3, A3, b102), (r3, A3, b103), (r3, A3, b104), (r3, A3, b105), (r3, A3, b106), (r3, A3, b107), (r3, A3, b108), (r3, A3, b109), (r3, A3, b110), (r3, A3, b111), (r3, A3, b112), (r3, A3, b113), (r3, A3, b114), (r3, A3, b115), (r3, A3, b116), (r3, A3, b117), (r3, A3, b118), (r3, A3, b119), (r3, A3, b120), (r3, A3, b121), (r3, A3, b122), (r3, A3, b123), (r3, A3, b124), (r3, A3, b125), (r3, A3, b126), (r3, A3, b127), (r3, A3, b128), (r3, A3, b129), (r3, A3, b130), (r3, A3, b131), (r3, A3, b132), (r3, A3, b133), (r3, A3, b134), (r3, A4, b1), (r3, A4, b2), (r3, A4, b3), (r3, A4, b4), (r3, A4, b5), (r3, A4, b6), (r3, A4, b7), (r3, A4, b8), (r3, A4, b9), (r3, A4, b10), (r3, A4, b11), (r3, A4, b12), (r3, A4, b13), (r3, A4, b14), (r3, A4, b15), (r3, A4, b16), (r3, A4, b17), (r3, A4, b18), (r3, A4, b19), (r3, A4, b20), (r3, A4, b21), (r3, A4, b22), (r3, A4, b23), (r3, A4, b24), (r3, A4, b25), (r3, A4, b26), (r3, A4, b27), (r3, A4, b28), (r3, A4, b29), (r3, A4, b30), (r3, A4, b31), (r3, A4, b32), (r3, A4, b33), (r3, A4, b34), (r3, A4, b35), (r3, A4, b36), (r3, A4, b37), (r3, A4, b38), (r3, A4, b39), (r3, A4,

b40), (r3, A4, b41), (r3, A4, b42), (r3, A4, b43), (r3, A4, b44), (r3, A4, b45), (r3, A4, b46), (r3, A4, b47), (r3, A4, b48), (r3, A4, b49), (r3, A4, b50), (r3, A4, b51), (r3, A4, b52), (r3, A4, b53), (r3, A4, b54), (r3, A4, b55), (r3, A4, b56), (r3, A4, b57), (r3, A4, b58), (r3, A4, b59), (r3, A4, b60), (r3, A4, b61), (r3, A4, b62), (r3, A4, b63), (r3, A4, b64), (r3, A4, b65), (r3, A4, b66), (r3, A4, b67), (r3, A4, b68), (r3, A4, b69), (r3, A4, b70), (r3, A4, b71), (r3, A4, b72), (r3, A4, b73), (r3, A4, b74), (r3, A4, b75), (r3, A4, b76), (r3, A4, b77), (r3, A4, b78), (r3, A4, b79), (r3, A4, b80), (r3, A4, b81), (r3, A4, b82), (r3, A4, b83), (r3, A4, b84), (r3, A4, b85), (r3, A4, b86), (r3, A4, b87), (r3, A4, b88), (r3, A4, b89), (r3, A4, b90), (r3, A4, b91), (r3, A4, b92), (r3, A4, b93), (r3, A4, b94), (r3, A4, b95), (r3, A4, b96), (r3, A4, b97), (r3, A4, b98), (r3, A4, b99), (r3, A4, b100), (r3, A4, b101), (r3, A4, b102), (r3, A4, b103), (r3, A4, b104), (r3, A4, b105), (r3, A4, b106), (r3, A4, b107), (r3, A4, b108), (r3, A4, b109), (r3, A4, b110), (r3, A4, b111), (r3, A4, b112), (r3, A4, b113), (r3, A4, b114), (r3, A4, b115), (r3, A4, b116), (r3, A4, b117), (r3, A4, b118), (r3, A4, b119), (r3, A4, b120), (r3, A4, b121), (r3, A4, b122), (r3, A4, b123), (r3, A4, b124), (r3, A4, b125), (r3, A4, b126), (r3, A4, b127), (r3, A4, b128), (r3, A4, b129), (r3, A4, b130), (r3, A4, b131), (r3, A4, b132), (r3, A4, b133), (r3, A4, b134),

(r4, A1, b1), (r4, A1, b2), (r4, A1, b3), (r4, A1, b4), (r4, A1, b5), (r4, A1, b6), (r4, A1, b7), (r4, A1, b8), (r4, A1, b9), (r4, A1, b10), (r4, A1, b11), (r4, A1, b12), (r4, A1, b13), (r4, A1, b14), (r4, A1, b15), (r4, A1, b16),

(r4, A1, b17), (r4, A1, b18), (r4, A1, b19), (r4, A1, b20), (r4, A1, b21), (r4, A1, b22), (r4, A1, b23), (r4, A1, b24), (r4, A1, b25), (r4, A1, b26), (r4, A1, b27), (r4, A1, b28), (r4, A1, b29), (r4, A1, b30), (r4, A1, b31), (r4, A1, b32), (r4, A1, b33), (r4, A1, b34), (r4, A1, b35), (r4, A1, b36), (r4, A1, b37), (r4, A1, b38), (r4, A1, b39), (r4, A1, b40), (r4, A1, b41), (r4, A1, b42), (r4, A1, b43), (r4, A1, b44), (r4, A1, b45), (r4, A1, b46), (r4, A1, b47), (r4, A1, b48), (r4, A1, b49), (r4, A1, b50), (r4, A1, b51), (r4, A1, b52), (r4, A1, b53), (r4, A1, b54), (r4, A1, b55), (r4, A1, b56), (r4, A1, b57), (r4, A1, b58), (r4, A1, b59), (r4, A1, b60), (r4, A1, b61), (r4, A1, b62), (r4, A1, b63), (r4, A1, b64), (r4, A1, b65), (r4, A1, b66), (r4, A1, b67), (r4, A1, b68), (r4, A1, b69), (r4, A1, b70), (r4, A1, b71), (r4, A1, b72), (r4, A1, b73), (r4, A1, b74), (r4, A1, b75), (r4, A1, b76), (r4, A1, b77), (r4, A1, b78), (r4, A1, b79), (r4, A1, b80), (r4, A1, b81), (r4, A1, b82), (r4, A1, b83), (r4, A1, b84), (r4, A1, b85), (r4, A1, b86), (r4, A1, b87), (r4, A1, b88), (r4, A1, b89), (r4, A1, b90), (r4, A1, b91), (r4, A1, b92), (r4, A1, b93), (r4, A1, b94), (r4, A1, b95), (r4, A1, b96), (r4, A1, b97), (r4, A1, b98), (r4, A1, b99), (r4, A1, b100), (r4, A1, b101), (r4, A1, b102), (r4, A1, b103), (r4, A1, b104), (r4, A1, b105), (r4, A1, b106), (r4, A1, b107), (r4, A1, b108), (r4, A1, b109), (r4, A1, b110), (r4, A1, b111), (r4, A1, b112), (r4, A1, b113), (r4, A1, b114), (r4, A1, b115), (r4, A1, b116), (r4, A1, b117), (r4, A1, b118), (r4, A1, b119), (r4, A1, b120), (r4, A1, b121), (r4, A1, b122), (r4, A1, b123), (r4, A1, b124), (r4, A1, b125), (r4, A1, b126), (r4, A1, b127), (r4, A1, b128), (r4, A1, b129), (r4, A1, b130), (r4, A1,

b131), (r4, A1, b132), (r4, A1, b133), (r4, A1, b134), (r4, A2, b1), (r4, A2, b2), (r4, A2, b3), (r4, A2, b4), (r4, A2, b5), (r4, A2, b6), (r4, A2, b7), (r4, A2, b8), (r4, A2, b9), (r4, A2, b10), (r4, A2, b11), (r4, A2, b12), (r4, A2, b13), (r4, A2, b14), (r4, A2, b15), (r4, A2, b16), (r4, A2, b17), (r4, A2, b18), (r4, A2, b19), (r4, A2, b20), (r4, A2, b21), (r4, A2, b22), (r4, A2, b23), (r4, A2, b24), (r4, A2, b25), (r4, A2, b26), (r4, A2, b27), (r4, A2, b28), (r4, A2, b29), (r4, A2, b30), (r4, A2, b31), (r4, A2, b32), (r4, A2, b33), (r4, A2, b34), (r4, A2, b35), (r4, A2, b36), (r4, A2, b37), (r4, A2, b38), (r4, A2, b39), (r4, A2, b40), (r4, A2, b41), (r4, A2, b42), (r4, A2, b43), (r4, A2, b44), (r4, A2, b45), (r4, A2, b46), (r4, A2, b47), (r4, A2, b48), (r4, A2, b49), (r4, A2, b50), (r4, A2, b51), (r4, A2, b52), (r4, A2, b53), (r4, A2, b54), (r4, A2, b55), (r4, A2, b56), (r4, A2, b57), (r4, A2, b58), (r4, A2, b59), (r4, A2, b60), (r4, A2, b61), (r4, A2, b62), (r4, A2, b63), (r4, A2, b64), (r4, A2, b65), (r4, A2, b66), (r4, A2, b67), (r4, A2, b68), (r4, A2, b69), (r4, A2, b70), (r4, A2, b71), (r4, A2, b72), (r4, A2, b73), (r4, A2, b74), (r4, A2, b75), (r4, A2, b76), (r4, A2, b77), (r4, A2, b78), (r4, A2, b79), (r4, A2, b80), (r4, A2, b81), (r4, A2, b82), (r4, A2, b83), (r4, A2, b84), (r4, A2, b85), (r4, A2, b86), (r4, A2, b87), (r4, A2, b88), (r4, A2, b89), (r4, A2, b90), (r4, A2, b91), (r4, A2, b92), (r4, A2, b93), (r4, A2, b94), (r4, A2, b95), (r4, A2, b96), (r4, A2, b97), (r4, A2, b98), (r4, A2, b99), (r4, A2, b100), (r4, A2, b101), (r4, A2, b102), (r4, A2, b103), (r4, A2, b104), (r4, A2, b105), (r4, A2, b106), (r4, A2, b107), (r4, A2, b108), (r4, A2, b109), (r4, A2, b110), (r4, A2, b111), (r4, A2, b112), (r4,

A2, b113), (r4, A2, b114), (r4, A2, b115), (r4, A2, b116), (r4, A2, b117), (r4, A2, b118), (r4, A2, b119), (r4, A2, b120), (r4, A2, b121), (r4, A2, b122), (r4, A2, b123), (r4, A2, b124), (r4, A2, b125), (r4, A2, b126), (r4, A2, b127), (r4, A2, b128), (r4, A2, b129), (r4, A2, b130), (r4, A2, b131), (r4, A2, b132), (r4, A2, b133), (r4, A2, b134), (r4, A3, b1), (r4, A3, b2), (r4, A3, b3), (r4, A3, b4), (r4, A3, b5), (r4, A3, b6), (r4, A3, b7), (r4, A3, b8), (r4, A3, b9), (r4, A3, b10), (r4, A3, b11), (r4, A3, b12), (r4, A3, b13), (r4, A3, b14), (r4, A3, b15), (r4, A3, b16), (r4, A3, b17), (r4, A3, b18), (r4, A3, b19), (r4, A3, b20), (r4, A3, b21), (r4, A3, b22), (r4, A3, b23), (r4, A3, b24), (r4, A3, b25), (r4, A3, b26), (r4, A3, b27), (r4, A3, b28), (r4, A3, b29), (r4, A3, b30), (r4, A3, b31), (r4, A3, b32), (r4, A3, b33), (r4, A3, b34), (r4, A3, b35), (r4, A3, b36), (r4, A3, b37), (r4, A3, b38), (r4, A3, b39), (r4, A3, b40), (r4, A3, b41), (r4, A3, b42), (r4, A3, b43), (r4, A3, b44), (r4, A3, b45), (r4, A3, b46), (r4, A3, b47), (r4, A3, b48), (r4, A3, b49), (r4, A3, b50), (r4, A3, b51), (r4, A3, b52), (r4, A3, b53), (r4, A3, b54), (r4, A3, b55), (r4, A3, b56), (r4, A3, b57), (r4, A3, b58), (r4, A3, b59), (r4, A3, b60), (r4, A3, b61), (r4, A3, b62), (r4, A3, b63), (r4, A3, b64), (r4, A3, b65), (r4, A3, b66), (r4, A3, b67), (r4, A3, b68), (r4, A3, b69), (r4, A3, b70), (r4, A3, b71), (r4, A3, b72), (r4, A3, b73), (r4, A3, b74), (r4, A3, b75), (r4, A3, b76), (r4, A3, b77), (r4, A3, b78), (r4, A3, b79), (r4, A3, b80), (r4, A3, b81), (r4, A3, b82), (r4, A3, b83), (r4, A3, b84), (r4, A3, b85), (r4, A3, b86), (r4, A3, b87), (r4, A3, b88), (r4, A3, b89), (r4, A3, b90), (r4, A3, b91), (r4, A3, b92), (r4, A3, b93), (r4, A3,

b94), (r4, A3, b95), (r4, A3, b96), (r4, A3, b97), (r4, A3, b98), (r4, A3, b99), (r4, A3, b100), (r4, A3, b101), (r4, A3, b102), (r4, A3, b103), (r4, A3, b104), (r4, A3, b105), (r4, A3, b106), (r4, A3, b107), (r4, A3, b108), (r4, A3, b109), (r4, A3, b110), (r4, A3, b111), (r4, A3, b112), (r4, A3, b113), (r4, A3, b114), (r4, A3, b115), (r4, A3, b116), (r4, A3, b117), (r4, A3, b118), (r4, A3, b119), (r4, A3, b120), (r4, A3, b121), (r4, A3, b122), (r4, A3, b123), (r4, A3, b124), (r4, A3, b125), (r4, A3, b126), (r4, A3, b127), (r4, A3, b128), (r4, A3, b129), (r4, A3, b130), (r4, A3, b131), (r4, A3, b132), (r4, A3, b133), (r4, A3, b134), (r4, A4, b1), (r4, A4, b2), (r4, A4, b3), (r4, A4, b4), (r4, A4, b5), (r4, A4, b6), (r4, A4, b7), (r4, A4, b8), (r4, A4, b9), (r4, A4, b10), (r4, A4, b11), (r4, A4, b12), (r4, A4, b13), (r4, A4, b14), (r4, A4, b15), (r4, A4, b16), (r4, A4, b17), (r4, A4, b18), (r4, A4, b19), (r4, A4, b20), (r4, A4, b21), (r4, A4, b22), (r4, A4, b23), (r4, A4, b24), (r4, A4, b25), (r4, A4, b26), (r4, A4, b27), (r4, A4, b28), (r4, A4, b29), (r4, A4, b30), (r4, A4, b31), (r4, A4, b32), (r4, A4, b33), (r4, A4, b34), (r4, A4, b35), (r4, A4, b36), (r4, A4, b37), (r4, A4, b38), (r4, A4, b39), (r4, A4, b40), (r4, A4, b41), (r4, A4, b42), (r4, A4, b43), (r4, A4, b44), (r4, A4, b45), (r4, A4, b46), (r4, A4, b47), (r4, A4, b48), (r4, A4, b49), (r4, A4, b50), (r4, A4, b51), (r4, A4, b52), (r4, A4, b53), (r4, A4, b54), (r4, A4, b55), (r4, A4, b56), (r4, A4, b57), (r4, A4, b58), (r4, A4, b59), (r4, A4, b60), (r4, A4, b61), (r4, A4, b62), (r4, A4, b63), (r4, A4, b64), (r4, A4, b65), (r4, A4, b66), (r4, A4, b67), (r4, A4, b68), (r4, A4, b69), (r4, A4, b70), (r4, A4, b71), (r4, A4, b72), (r4, A4, b73), (r4, A4, b74), (r4, A4,

b75), (r4, A4, b76), (r4, A4, b77), (r4, A4, b78), (r4, A4, b79), (r4, A4, b80), (r4, A4, b81), (r4, A4, b82), (r4, A4, b83), (r4, A4, b84), (r4, A4, b85), (r4, A4, b86), (r4, A4, b87), (r4, A4, b88), (r4, A4, b89), (r4, A4, b90), (r4, A4, b91), (r4, A4, b92), (r4, A4, b93), (r4, A4, b94), (r4, A4, b95), (r4, A4, b96), (r4, A4, b97), (r4, A4, b98), (r4, A4, b99), (r4, A4, b100), (r4, A4, b101), (r4, A4, b102), (r4, A4, b103), (r4, A4, b104), (r4, A4, b105), (r4, A4, b106), (r4, A4, b107), (r4, A4, b108), (r4, A4, b109), (r4, A4, b110), (r4, A4, b111), (r4, A4, b112), (r4, A4, b113), (r4, A4, b114), (r4, A4, b115), (r4, A4, b116), (r4, A4, b117), (r4, A4, b118), (r4, A4, b119), (r4, A4, b120), (r4, A4, b121), (r4, A4, b122), (r4, A4, b123), (r4, A4, b124), (r4, A4, b125), (r4, A4, b126), (r4, A4, b127), (r4, A4, b128), (r4, A4, b129), (r4, A4, b130), (r4, A4, b131), (r4, A4, b132), (r4, A4, b133), (r4, A4, b134),

(r5, A1, b1), (r5, A1, b2), (r5, A1, b3), (r5, A1, b4), (r5, A1, b5), (r5, A1, b6), (r5, A1, b7), (r5, A1, b8), (r5, A1, b9), (r5, A1, b10), (r5, A1, b11), (r5, A1, b12), (r5, A1, b13), (r5, A1, b14), (r5, A1, b15), (r5, A1, b16), (r5, A1, b17), (r5, A1, b18), (r5, A1, b19), (r5, A1, b20), (r5, A1, b21), (r5, A1, b22), (r5, A1, b23), (r5, A1, b24), (r5, A1, b25), (r5, A1, b26), (r5, A1, b27), (r5, A1, b28), (r5, A1, b29), (r5, A1, b30), (r5, A1, b31), (r5, A1, b32), (r5, A1, b33), (r5, A1, b34), (r5, A1, b35), (r5, A1, b36), (r5, A1, b37), (r5, A1, b38), (r5, A1, b39), (r5, A1, b40), (r5, A1, b41), (r5, A1, b42), (r5, A1, b43), (r5, A1, b44), (r5, A1, b45), (r5, A1, b46), (r5, A1, b47), (r5, A1, b48), (r5, A1, b49), (r5, A1, b50), (r5, A1, b51), (r5, A1,

b52), (r5, A1, b53), (r5, A1, b54), (r5, A1, b55), (r5, A1, b56), (r5, A1, b57), (r5, A1, b58), (r5, A1, b59), (r5, A1, b60), (r5, A1, b61), (r5, A1, b62), (r5, A1, b63), (r5, A1, b64), (r5, A1, b65), (r5, A1, b66), (r5, A1, b67), (r5, A1, b68), (r5, A1, b69), (r5, A1, b70), (r5, A1, b71), (r5, A1, b72), (r5, A1, b73), (r5, A1, b74), (r5, A1, b75), (r5, A1, b76), (r5, A1, b77), (r5, A1, b78), (r5, A1, b79), (r5, A1, b80), (r5, A1, b81), (r5, A1, b82), (r5, A1, b83), (r5, A1, b84), (r5, A1, b85), (r5, A1, b86), (r5, A1, b87), (r5, A1, b88), (r5, A1, b89), (r5, A1, b90), (r5, A1, b91), (r5, A1, b92), (r5, A1, b93), (r5, A1, b94), (r5, A1, b95), (r5, A1, b96), (r5, A1, b97), (r5, A1, b98), (r5, A1, b99), (r5, A1, b100), (r5, A1, b101), (r5, A1, b102), (r5, A1, b103), (r5, A1, b104), (r5, A1, b105), (r5, A1, b106), (r5, A1, b107), (r5, A1, b108), (r5, A1, b109), (r5, A1, b110), (r5, A1, b111), (r5, A1, b112), (r5, A1, b113), (r5, A1, b114), (r5, A1, b115), (r5, A1, b116), (r5, A1, b117), (r5, A1, b118), (r5, A1, b119), (r5, A1, b120), (r5, A1, b121), (r5, A1, b122), (r5, A1, b123), (r5, A1, b124), (r5, A1, b125), (r5, A1, b126), (r5, A1, b127), (r5, A1, b128), (r5, A1, b129), (r5, A1, b130), (r5, A1, b131), (r5, A1, b132), (r5, A1, b133), (r5, A1, b134), (r5, A2, b1), (r5, A2, b2), (r5, A2, b3), (r5, A2, b4), (r5, A2, b5), (r5, A2, b6), (r5, A2, b7), (r5, A2, b8), (r5, A2, b9), (r5, A2, b10), (r5, A2, b11), (r5, A2, b12), (r5, A2, b13), (r5, A2, b14), (r5, A2, b15), (r5, A2, b16), (r5, A2, b17), (r5, A2, b18), (r5, A2, b19), (r5, A2, b20), (r5, A2, b21), (r5, A2, b22), (r5, A2, b23), (r5, A2, b24), (r5, A2, b25), (r5, A2, b26), (r5, A2, b27), (r5, A2, b28), (r5, A2, b29), (r5, A2, b30), (r5, A2, b31), (r5, A2, b32), (r5, A2,

b33), (r5, A2, b34), (r5, A2, b35), (r5, A2, b36), (r5, A2, b37), (r5, A2, b38), (r5, A2, b39), (r5, A2, b40), (r5, A2, b41), (r5, A2, b42), (r5, A2, b43), (r5, A2, b44), (r5, A2, b45), (r5, A2, b46), (r5, A2, b47), (r5, A2, b48), (r5, A2, b49), (r5, A2, b50), (r5, A2, b51), (r5, A2, b52), (r5, A2, b53), (r5, A2, b54), (r5, A2, b55), (r5, A2, b56), (r5, A2, b57), (r5, A2, b58), (r5, A2, b59), (r5, A2, b60), (r5, A2, b61), (r5, A2, b62), (r5, A2, b63), (r5, A2, b64), (r5, A2, b65), (r5, A2, b66), (r5, A2, b67), (r5, A2, b68), (r5, A2, b69), (r5, A2, b70), (r5, A2, b71), (r5, A2, b72), (r5, A2, b73), (r5, A2, b74), (r5, A2, b75), (r5, A2, b76), (r5, A2, b77), (r5, A2, b78), (r5, A2, b79), (r5, A2, b80), (r5, A2, b81), (r5, A2, b82), (r5, A2, b83), (r5, A2, b84), (r5, A2, b85), (r5, A2, b86), (r5, A2, b87), (r5, A2, b88), (r5, A2, b89), (r5, A2, b90), (r5, A2, b91), (r5, A2, b92), (r5, A2, b93), (r5, A2, b94), (r5, A2, b95), (r5, A2, b96), (r5, A2, b97), (r5, A2, b98), (r5, A2, b99), (r5, A2, b100), (r5, A2, b101), (r5, A2, b102), (r5, A2, b103), (r5, A2, b104), (r5, A2, b105), (r5, A2, b106), (r5, A2, b107), (r5, A2, b108), (r5, A2, b109), (r5, A2, b110), (r5, A2, b111), (r5, A2, b112), (r5, A2, b113), (r5, A2, b114), (r5, A2, b115), (r5, A2, b116), (r5, A2, b117), (r5, A2, b118), (r5, A2, b119), (r5, A2, b120), (r5, A2, b121), (r5, A2, b122), (r5, A2, b123), (r5, A2, b124), (r5, A2, b125), (r5, A2, b126), (r5, A2, b127), (r5, A2, b128), (r5, A2, b129), (r5, A2, b130), (r5, A2, b131), (r5, A2, b132), (r5, A2, b133), (r5, A2, b134), (r5, A3, b1), (r5, A3, b2), (r5, A3, b3), (r5, A3, b4), (r5, A3, b5), (r5, A3, b6), (r5, A3, b7), (r5, A3, b8), (r5, A3, b9), (r5, A3, b10), (r5, A3, b11), (r5, A3, b12), (r5, A3, b13), (r5,

A3, b14), (r5, A3, b15), (r5, A3, b16), (r5, A3, b17), (r5, A3, b18), (r5, A3, b19), (r5, A3, b20), (r5, A3, b21), (r5, A3, b22), (r5, A3, b23), (r5, A3, b24), (r5, A3, b25), (r5, A3, b26), (r5, A3, b27), (r5, A3, b28), (r5, A3, b29), (r5, A3, b30), (r5, A3, b31), (r5, A3, b32), (r5, A3, b33), (r5, A3, b34), (r5, A3, b35), (r5, A3, b36), (r5, A3, b37), (r5, A3, b38), (r5, A3, b39), (r5, A3, b40), (r5, A3, b41), (r5, A3, b42), (r5, A3, b43), (r5, A3, b44), (r5, A3, b45), (r5, A3, b46), (r5, A3, b47), (r5, A3, b48), (r5, A3, b49), (r5, A3, b50), (r5, A3, b51), (r5, A3, b52), (r5, A3, b53), (r5, A3, b54), (r5, A3, b55), (r5, A3, b56), (r5, A3, b57), (r5, A3, b58), (r5, A3, b59), (r5, A3, b60), (r5, A3, b61), (r5, A3, b62), (r5, A3, b63), (r5, A3, b64), (r5, A3, b65), (r5, A3, b66), (r5, A3, b67), (r5, A3, b68), (r5, A3, b69), (r5, A3, b70), (r5, A3, b71), (r5, A3, b72), (r5, A3, b73), (r5, A3, b74), (r5, A3, b75), (r5, A3, b76), (r5, A3, b77), (r5, A3, b78), (r5, A3, b79), (r5, A3, b80), (r5, A3, b81), (r5, A3, b82), (r5, A3, b83), (r5, A3, b84), (r5, A3, b85), (r5, A3, b86), (r5, A3, b87), (r5, A3, b88), (r5, A3, b89), (r5, A3, b90), (r5, A3, b91), (r5, A3, b92), (r5, A3, b93), (r5, A3, b94), (r5, A3, b95), (r5, A3, b96), (r5, A3, b97), (r5, A3, b98), (r5, A3, b99), (r5, A3, b100), (r5, A3, b101), (r5, A3, b102), (r5, A3, b103), (r5, A3, b104), (r5, A3, b105), (r5, A3, b106), (r5, A3, b107), (r5, A3, b108), (r5, A3, b109), (r5, A3, b110), (r5, A3, b111), (r5, A3, b112), (r5, A3, b113), (r5, A3, b114), (r5, A3, b115), (r5, A3, b116), (r5, A3, b117), (r5, A3, b118), (r5, A3, b119), (r5, A3, b120), (r5, A3, b121), (r5, A3, b122), (r5, A3, b123), (r5, A3, b124), (r5, A3, b125), (r5, A3, b126), (r5, A3, b127), (r5, A3,

b128), (r5, A3, b129), (r5, A3, b130), (r5, A3, b131), (r5, A3, b132), (r5, A3, b133), (r5, A3, b134), (r5, A4, b1), (r5, A4, b2), (r5, A4, b3), (r5, A4, b4), (r5, A4, b5), (r5, A4, b6), (r5, A4, b7), (r5, A4, b8), (r5, A4, b9), (r5, A4, b10), (r5, A4, b11), (r5, A4, b12), (r5, A4, b13), (r5, A4, b14), (r5, A4, b15), (r5, A4, b16), (r5, A4, b17), (r5, A4, b18), (r5, A4, b19), (r5, A4, b20), (r5, A4, b21), (r5, A4, b22), (r5, A4, b23), (r5, A4, b24), (r5, A4, b25), (r5, A4, b26), (r5, A4, b27), (r5, A4, b28), (r5, A4, b29), (r5, A4, b30), (r5, A4, b31), (r5, A4, b32), (r5, A4, b33), (r5, A4, b34), (r5, A4, b35), (r5, A4, b36), (r5, A4, b37), (r5, A4, b38), (r5, A4, b39), (r5, A4, b40), (r5, A4, b41), (r5, A4, b42), (r5, A4, b43), (r5, A4, b44), (r5, A4, b45), (r5, A4, b46), (r5, A4, b47), (r5, A4, b48), (r5, A4, b49), (r5, A4, b50), (r5, A4, b51), (r5, A4, b52), (r5, A4, b53), (r5, A4, b54), (r5, A4, b55), (r5, A4, b56), (r5, A4, b57), (r5, A4, b58), (r5, A4, b59), (r5, A4, b60), (r5, A4, b61), (r5, A4, b62), (r5, A4, b63), (r5, A4, b64), (r5, A4, b65), (r5, A4, b66), (r5, A4, b67), (r5, A4, b68), (r5, A4, b69), (r5, A4, b70), (r5, A4, b71), (r5, A4, b72), (r5, A4, b73), (r5, A4, b74), (r5, A4, b75), (r5, A4, b76), (r5, A4, b77), (r5, A4, b78), (r5, A4, b79), (r5, A4, b80), (r5, A4, b81), (r5, A4, b82), (r5, A4, b83), (r5, A4, b84), (r5, A4, b85), (r5, A4, b86), (r5, A4, b87), (r5, A4, b88), (r5, A4, b89), (r5, A4, b90), (r5, A4, b91), (r5, A4, b92), (r5, A4, b93), (r5, A4, b94), (r5, A4, b95), (r5, A4, b96), (r5, A4, b97), (r5, A4, b98), (r5, A4, b99), (r5, A4, b100), (r5, A4, b101), (r5, A4, b102), (r5, A4, b103), (r5, A4, b104), (r5, A4, b105), (r5, A4, b106), (r5, A4, b107), (r5, A4, b108), (r5, A4, b109), (r5,

A4, b110), (r5, A4, b111), (r5, A4, b112), (r5, A4, b113), (r5, A4, b114), (r5
 , A4, b115), (r5, A4, b116), (r5, A4, b117), (r5, A4, b118), (r5, A4, b119),
 (r5, A4, b120), (r5, A4, b121), (r5, A4, b122), (r5, A4, b123), (r5, A4, b124)
 , (r5, A4, b125), (r5, A4, b126), (r5, A4, b127), (r5, A4, b128), (r5, A4,
 b129), (r5, A4, b130), (r5, A4, b131), (r5, A4, b132), (r5, A4, b133), (r5, A4
 , b134),
 (r6, A1, b1), (r6, A1, b2), (r6, A1, b3), (r6, A1, b4), (r6, A1, b5), (r6, A1
 , b6), (r6, A1, b7), (r6, A1, b8), (r6, A1, b9), (r6, A1, b10), (r6, A1, b11)
 , (r6, A1, b12), (r6, A1, b13), (r6, A1, b14), (r6, A1, b15), (r6, A1, b16),
 (r6, A1, b17), (r6, A1, b18), (r6, A1, b19), (r6, A1, b20), (r6, A1, b21), (r6
 , A1, b22), (r6, A1, b23), (r6, A1, b24), (r6, A1, b25), (r6, A1, b26), (r6,
 A1, b27), (r6, A1, b28), (r6, A1, b29), (r6, A1, b30), (r6, A1, b31), (r6, A1
 , b32), (r6, A1, b33), (r6, A1, b34), (r6, A1, b35), (r6, A1, b36), (r6, A1,
 b37), (r6, A1, b38), (r6, A1, b39), (r6, A1, b40), (r6, A1, b41), (r6, A1,
 b42), (r6, A1, b43), (r6, A1, b44), (r6, A1, b45), (r6, A1, b46), (r6, A1,
 b47), (r6, A1, b48), (r6, A1, b49), (r6, A1, b50), (r6, A1, b51), (r6, A1,
 b52), (r6, A1, b53), (r6, A1, b54), (r6, A1, b55), (r6, A1, b56), (r6, A1,
 b57), (r6, A1, b58), (r6, A1, b59), (r6, A1, b60), (r6, A1, b61), (r6, A1,
 b62), (r6, A1, b63), (r6, A1, b64), (r6, A1, b65), (r6, A1, b66), (r6, A1,
 b67), (r6, A1, b68), (r6, A1, b69), (r6, A1, b70), (r6, A1, b71), (r6, A1,
 b72), (r6, A1, b73), (r6, A1, b74), (r6, A1, b75), (r6, A1, b76), (r6, A1,
 b77), (r6, A1, b78), (r6, A1, b79), (r6, A1, b80), (r6, A1, b81), (r6, A1,
 b82), (r6, A1, b83), (r6, A1, b84), (r6, A1, b85), (r6, A1, b86), (r6, A1,

b87), (r6, A1, b88), (r6, A1, b89), (r6, A1, b90), (r6, A1, b91), (r6, A1, b92), (r6, A1, b93), (r6, A1, b94), (r6, A1, b95), (r6, A1, b96), (r6, A1, b97), (r6, A1, b98), (r6, A1, b99), (r6, A1, b100), (r6, A1, b101), (r6, A1, b102), (r6, A1, b103), (r6, A1, b104), (r6, A1, b105), (r6, A1, b106), (r6, A1, b107), (r6, A1, b108), (r6, A1, b109), (r6, A1, b110), (r6, A1, b111), (r6, A1, b112), (r6, A1, b113), (r6, A1, b114), (r6, A1, b115), (r6, A1, b116), (r6, A1, b117), (r6, A1, b118), (r6, A1, b119), (r6, A1, b120), (r6, A1, b121), (r6, A1, b122), (r6, A1, b123), (r6, A1, b124), (r6, A1, b125), (r6, A1, b126), (r6, A1, b127), (r6, A1, b128), (r6, A1, b129), (r6, A1, b130), (r6, A1, b131), (r6, A1, b132), (r6, A1, b133), (r6, A1, b134), (r6, A2, b1), (r6, A2, b2), (r6, A2, b3), (r6, A2, b4), (r6, A2, b5), (r6, A2, b6), (r6, A2, b7), (r6, A2, b8), (r6, A2, b9), (r6, A2, b10), (r6, A2, b11), (r6, A2, b12), (r6, A2, b13), (r6, A2, b14), (r6, A2, b15), (r6, A2, b16), (r6, A2, b17), (r6, A2, b18), (r6, A2, b19), (r6, A2, b20), (r6, A2, b21), (r6, A2, b22), (r6, A2, b23), (r6, A2, b24), (r6, A2, b25), (r6, A2, b26), (r6, A2, b27), (r6, A2, b28), (r6, A2, b29), (r6, A2, b30), (r6, A2, b31), (r6, A2, b32), (r6, A2, b33), (r6, A2, b34), (r6, A2, b35), (r6, A2, b36), (r6, A2, b37), (r6, A2, b38), (r6, A2, b39), (r6, A2, b40), (r6, A2, b41), (r6, A2, b42), (r6, A2, b43), (r6, A2, b44), (r6, A2, b45), (r6, A2, b46), (r6, A2, b47), (r6, A2, b48), (r6, A2, b49), (r6, A2, b50), (r6, A2, b51), (r6, A2, b52), (r6, A2, b53), (r6, A2, b54), (r6, A2, b55), (r6, A2, b56), (r6, A2, b57), (r6, A2, b58), (r6, A2, b59), (r6, A2, b60), (r6, A2, b61), (r6, A2, b62), (r6, A2, b63), (r6, A2, b64), (r6, A2, b65), (r6, A2, b66), (r6, A2, b67), (r6, A2,

b68), (r6, A2, b69), (r6, A2, b70), (r6, A2, b71), (r6, A2, b72), (r6, A2, b73), (r6, A2, b74), (r6, A2, b75), (r6, A2, b76), (r6, A2, b77), (r6, A2, b78), (r6, A2, b79), (r6, A2, b80), (r6, A2, b81), (r6, A2, b82), (r6, A2, b83), (r6, A2, b84), (r6, A2, b85), (r6, A2, b86), (r6, A2, b87), (r6, A2, b88), (r6, A2, b89), (r6, A2, b90), (r6, A2, b91), (r6, A2, b92), (r6, A2, b93), (r6, A2, b94), (r6, A2, b95), (r6, A2, b96), (r6, A2, b97), (r6, A2, b98), (r6, A2, b99), (r6, A2, b100), (r6, A2, b101), (r6, A2, b102), (r6, A2, b103), (r6, A2, b104), (r6, A2, b105), (r6, A2, b106), (r6, A2, b107), (r6, A2, b108), (r6, A2, b109), (r6, A2, b110), (r6, A2, b111), (r6, A2, b112), (r6, A2, b113), (r6, A2, b114), (r6, A2, b115), (r6, A2, b116), (r6, A2, b117), (r6, A2, b118), (r6, A2, b119), (r6, A2, b120), (r6, A2, b121), (r6, A2, b122), (r6, A2, b123), (r6, A2, b124), (r6, A2, b125), (r6, A2, b126), (r6, A2, b127), (r6, A2, b128), (r6, A2, b129), (r6, A2, b130), (r6, A2, b131), (r6, A2, b132), (r6, A2, b133), (r6, A2, b134), (r6, A3, b1), (r6, A3, b2), (r6, A3, b3), (r6, A3, b4), (r6, A3, b5), (r6, A3, b6), (r6, A3, b7), (r6, A3, b8), (r6, A3, b9), (r6, A3, b10), (r6, A3, b11), (r6, A3, b12), (r6, A3, b13), (r6, A3, b14), (r6, A3, b15), (r6, A3, b16), (r6, A3, b17), (r6, A3, b18), (r6, A3, b19), (r6, A3, b20), (r6, A3, b21), (r6, A3, b22), (r6, A3, b23), (r6, A3, b24), (r6, A3, b25), (r6, A3, b26), (r6, A3, b27), (r6, A3, b28), (r6, A3, b29), (r6, A3, b30), (r6, A3, b31), (r6, A3, b32), (r6, A3, b33), (r6, A3, b34), (r6, A3, b35), (r6, A3, b36), (r6, A3, b37), (r6, A3, b38), (r6, A3, b39), (r6, A3, b40), (r6, A3, b41), (r6, A3, b42), (r6, A3, b43), (r6, A3, b44), (r6, A3, b45), (r6, A3, b46), (r6, A3, b47), (r6, A3, b48), (r6, A3,

b49), (r6, A3, b50), (r6, A3, b51), (r6, A3, b52), (r6, A3, b53), (r6, A3, b54), (r6, A3, b55), (r6, A3, b56), (r6, A3, b57), (r6, A3, b58), (r6, A3, b59), (r6, A3, b60), (r6, A3, b61), (r6, A3, b62), (r6, A3, b63), (r6, A3, b64), (r6, A3, b65), (r6, A3, b66), (r6, A3, b67), (r6, A3, b68), (r6, A3, b69), (r6, A3, b70), (r6, A3, b71), (r6, A3, b72), (r6, A3, b73), (r6, A3, b74), (r6, A3, b75), (r6, A3, b76), (r6, A3, b77), (r6, A3, b78), (r6, A3, b79), (r6, A3, b80), (r6, A3, b81), (r6, A3, b82), (r6, A3, b83), (r6, A3, b84), (r6, A3, b85), (r6, A3, b86), (r6, A3, b87), (r6, A3, b88), (r6, A3, b89), (r6, A3, b90), (r6, A3, b91), (r6, A3, b92), (r6, A3, b93), (r6, A3, b94), (r6, A3, b95), (r6, A3, b96), (r6, A3, b97), (r6, A3, b98), (r6, A3, b99), (r6, A3, b100), (r6, A3, b101), (r6, A3, b102), (r6, A3, b103), (r6, A3, b104), (r6, A3, b105), (r6, A3, b106), (r6, A3, b107), (r6, A3, b108), (r6, A3, b109), (r6, A3, b110), (r6, A3, b111), (r6, A3, b112), (r6, A3, b113), (r6, A3, b114), (r6, A3, b115), (r6, A3, b116), (r6, A3, b117), (r6, A3, b118), (r6, A3, b119), (r6, A3, b120), (r6, A3, b121), (r6, A3, b122), (r6, A3, b123), (r6, A3, b124), (r6, A3, b125), (r6, A3, b126), (r6, A3, b127), (r6, A3, b128), (r6, A3, b129), (r6, A3, b130), (r6, A3, b131), (r6, A3, b132), (r6, A3, b133), (r6, A3, b134), (r6, A4, b1), (r6, A4, b2), (r6, A4, b3), (r6, A4, b4), (r6, A4, b5), (r6, A4, b6), (r6, A4, b7), (r6, A4, b8), (r6, A4, b9), (r6, A4, b10), (r6, A4, b11), (r6, A4, b12), (r6, A4, b13), (r6, A4, b14), (r6, A4, b15), (r6, A4, b16), (r6, A4, b17), (r6, A4, b18), (r6, A4, b19), (r6, A4, b20), (r6, A4, b21), (r6, A4, b22), (r6, A4, b23), (r6, A4, b24), (r6, A4, b25), (r6, A4, b26), (r6, A4, b27), (r6, A4, b28), (r6, A4, b29), (r6, A4,

b30), (r6, A4, b31), (r6, A4, b32), (r6, A4, b33), (r6, A4, b34), (r6, A4, b35), (r6, A4, b36), (r6, A4, b37), (r6, A4, b38), (r6, A4, b39), (r6, A4, b40), (r6, A4, b41), (r6, A4, b42), (r6, A4, b43), (r6, A4, b44), (r6, A4, b45), (r6, A4, b46), (r6, A4, b47), (r6, A4, b48), (r6, A4, b49), (r6, A4, b50), (r6, A4, b51), (r6, A4, b52), (r6, A4, b53), (r6, A4, b54), (r6, A4, b55), (r6, A4, b56), (r6, A4, b57), (r6, A4, b58), (r6, A4, b59), (r6, A4, b60), (r6, A4, b61), (r6, A4, b62), (r6, A4, b63), (r6, A4, b64), (r6, A4, b65), (r6, A4, b66), (r6, A4, b67), (r6, A4, b68), (r6, A4, b69), (r6, A4, b70), (r6, A4, b71), (r6, A4, b72), (r6, A4, b73), (r6, A4, b74), (r6, A4, b75), (r6, A4, b76), (r6, A4, b77), (r6, A4, b78), (r6, A4, b79), (r6, A4, b80), (r6, A4, b81), (r6, A4, b82), (r6, A4, b83), (r6, A4, b84), (r6, A4, b85), (r6, A4, b86), (r6, A4, b87), (r6, A4, b88), (r6, A4, b89), (r6, A4, b90), (r6, A4, b91), (r6, A4, b92), (r6, A4, b93), (r6, A4, b94), (r6, A4, b95), (r6, A4, b96), (r6, A4, b97), (r6, A4, b98), (r6, A4, b99), (r6, A4, b100), (r6, A4, b101), (r6, A4, b102), (r6, A4, b103), (r6, A4, b104), (r6, A4, b105), (r6, A4, b106), (r6, A4, b107), (r6, A4, b108), (r6, A4, b109), (r6, A4, b110), (r6, A4, b111), (r6, A4, b112), (r6, A4, b113), (r6, A4, b114), (r6, A4, b115), (r6, A4, b116), (r6, A4, b117), (r6, A4, b118), (r6, A4, b119), (r6, A4, b120), (r6, A4, b121), (r6, A4, b122), (r6, A4, b123), (r6, A4, b124), (r6, A4, b125), (r6, A4, b126), (r6, A4, b127), (r6, A4, b128), (r6, A4, b129), (r6, A4, b130), (r6, A4, b131), (r6, A4, b132), (r6, A4, b133), (r6, A4, b134),

(r7, A1, b1), (r7, A1, b2), (r7, A1, b3), (r7, A1, b4), (r7, A1, b5), (r7, A1

, b6), (r7, A1, b7), (r7, A1, b8), (r7, A1, b9), (r7, A1, b10), (r7, A1, b11),
 (r7, A1, b12), (r7, A1, b13), (r7, A1, b14), (r7, A1, b15), (r7, A1, b16),
 (r7, A1, b17), (r7, A1, b18), (r7, A1, b19), (r7, A1, b20), (r7, A1, b21), (r7,
 A1, b22), (r7, A1, b23), (r7, A1, b24), (r7, A1, b25), (r7, A1, b26), (r7,
 A1, b27), (r7, A1, b28), (r7, A1, b29), (r7, A1, b30), (r7, A1, b31), (r7, A1,
 b32), (r7, A1, b33), (r7, A1, b34), (r7, A1, b35), (r7, A1, b36), (r7, A1,
 b37), (r7, A1, b38), (r7, A1, b39), (r7, A1, b40), (r7, A1, b41), (r7, A1,
 b42), (r7, A1, b43), (r7, A1, b44), (r7, A1, b45), (r7, A1, b46), (r7, A1,
 b47), (r7, A1, b48), (r7, A1, b49), (r7, A1, b50), (r7, A1, b51), (r7, A1,
 b52), (r7, A1, b53), (r7, A1, b54), (r7, A1, b55), (r7, A1, b56), (r7, A1,
 b57), (r7, A1, b58), (r7, A1, b59), (r7, A1, b60), (r7, A1, b61), (r7, A1,
 b62), (r7, A1, b63), (r7, A1, b64), (r7, A1, b65), (r7, A1, b66), (r7, A1,
 b67), (r7, A1, b68), (r7, A1, b69), (r7, A1, b70), (r7, A1, b71), (r7, A1,
 b72), (r7, A1, b73), (r7, A1, b74), (r7, A1, b75), (r7, A1, b76), (r7, A1,
 b77), (r7, A1, b78), (r7, A1, b79), (r7, A1, b80), (r7, A1, b81), (r7, A1,
 b82), (r7, A1, b83), (r7, A1, b84), (r7, A1, b85), (r7, A1, b86), (r7, A1,
 b87), (r7, A1, b88), (r7, A1, b89), (r7, A1, b90), (r7, A1, b91), (r7, A1,
 b92), (r7, A1, b93), (r7, A1, b94), (r7, A1, b95), (r7, A1, b96), (r7, A1,
 b97), (r7, A1, b98), (r7, A1, b99), (r7, A1, b100), (r7, A1, b101), (r7, A1,
 b102), (r7, A1, b103), (r7, A1, b104), (r7, A1, b105), (r7, A1, b106), (r7, A1,
 b107), (r7, A1, b108), (r7, A1, b109), (r7, A1, b110), (r7, A1, b111), (r7,
 A1, b112), (r7, A1, b113), (r7, A1, b114), (r7, A1, b115), (r7, A1, b116), (r7,
 A1, b117), (r7, A1, b118), (r7, A1, b119), (r7, A1, b120), (r7, A1, b121),

(r7, A1, b122), (r7, A1, b123), (r7, A1, b124), (r7, A1, b125), (r7, A1, b126),
(r7, A1, b127), (r7, A1, b128), (r7, A1, b129), (r7, A1, b130), (r7, A1, b131), (r7, A1, b132), (r7, A1, b133), (r7, A1, b134), (r7, A2, b1), (r7, A2, b2), (r7, A2, b3), (r7, A2, b4), (r7, A2, b5), (r7, A2, b6), (r7, A2, b7), (r7, A2, b8), (r7, A2, b9), (r7, A2, b10), (r7, A2, b11), (r7, A2, b12), (r7, A2, b13), (r7, A2, b14), (r7, A2, b15), (r7, A2, b16), (r7, A2, b17), (r7, A2, b18), (r7, A2, b19), (r7, A2, b20), (r7, A2, b21), (r7, A2, b22), (r7, A2, b23), (r7, A2, b24), (r7, A2, b25), (r7, A2, b26), (r7, A2, b27), (r7, A2, b28), (r7, A2, b29), (r7, A2, b30), (r7, A2, b31), (r7, A2, b32), (r7, A2, b33), (r7, A2, b34), (r7, A2, b35), (r7, A2, b36), (r7, A2, b37), (r7, A2, b38), (r7, A2, b39), (r7, A2, b40), (r7, A2, b41), (r7, A2, b42), (r7, A2, b43), (r7, A2, b44), (r7, A2, b45), (r7, A2, b46), (r7, A2, b47), (r7, A2, b48), (r7, A2, b49), (r7, A2, b50), (r7, A2, b51), (r7, A2, b52), (r7, A2, b53), (r7, A2, b54), (r7, A2, b55), (r7, A2, b56), (r7, A2, b57), (r7, A2, b58), (r7, A2, b59), (r7, A2, b60), (r7, A2, b61), (r7, A2, b62), (r7, A2, b63), (r7, A2, b64), (r7, A2, b65), (r7, A2, b66), (r7, A2, b67), (r7, A2, b68), (r7, A2, b69), (r7, A2, b70), (r7, A2, b71), (r7, A2, b72), (r7, A2, b73), (r7, A2, b74), (r7, A2, b75), (r7, A2, b76), (r7, A2, b77), (r7, A2, b78), (r7, A2, b79), (r7, A2, b80), (r7, A2, b81), (r7, A2, b82), (r7, A2, b83), (r7, A2, b84), (r7, A2, b85), (r7, A2, b86), (r7, A2, b87), (r7, A2, b88), (r7, A2, b89), (r7, A2, b90), (r7, A2, b91), (r7, A2, b92), (r7, A2, b93), (r7, A2, b94), (r7, A2, b95), (r7, A2, b96), (r7, A2, b97), (r7, A2, b98), (r7, A2, b99), (r7, A2, b100), (r7, A2, b101), (r7, A2, b102), (r7, A2,

b103), (r7, A2, b104), (r7, A2, b105), (r7, A2, b106), (r7, A2, b107), (r7, A2, b108), (r7, A2, b109), (r7, A2, b110), (r7, A2, b111), (r7, A2, b112), (r7, A2, b113), (r7, A2, b114), (r7, A2, b115), (r7, A2, b116), (r7, A2, b117), (r7, A2, b118), (r7, A2, b119), (r7, A2, b120), (r7, A2, b121), (r7, A2, b122), (r7, A2, b123), (r7, A2, b124), (r7, A2, b125), (r7, A2, b126), (r7, A2, b127), (r7, A2, b128), (r7, A2, b129), (r7, A2, b130), (r7, A2, b131), (r7, A2, b132), (r7, A2, b133), (r7, A2, b134), (r7, A3, b1), (r7, A3, b2), (r7, A3, b3), (r7, A3, b4), (r7, A3, b5), (r7, A3, b6), (r7, A3, b7), (r7, A3, b8), (r7, A3, b9), (r7, A3, b10), (r7, A3, b11), (r7, A3, b12), (r7, A3, b13), (r7, A3, b14), (r7, A3, b15), (r7, A3, b16), (r7, A3, b17), (r7, A3, b18), (r7, A3, b19), (r7, A3, b20), (r7, A3, b21), (r7, A3, b22), (r7, A3, b23), (r7, A3, b24), (r7, A3, b25), (r7, A3, b26), (r7, A3, b27), (r7, A3, b28), (r7, A3, b29), (r7, A3, b30), (r7, A3, b31), (r7, A3, b32), (r7, A3, b33), (r7, A3, b34), (r7, A3, b35), (r7, A3, b36), (r7, A3, b37), (r7, A3, b38), (r7, A3, b39), (r7, A3, b40), (r7, A3, b41), (r7, A3, b42), (r7, A3, b43), (r7, A3, b44), (r7, A3, b45), (r7, A3, b46), (r7, A3, b47), (r7, A3, b48), (r7, A3, b49), (r7, A3, b50), (r7, A3, b51), (r7, A3, b52), (r7, A3, b53), (r7, A3, b54), (r7, A3, b55), (r7, A3, b56), (r7, A3, b57), (r7, A3, b58), (r7, A3, b59), (r7, A3, b60), (r7, A3, b61), (r7, A3, b62), (r7, A3, b63), (r7, A3, b64), (r7, A3, b65), (r7, A3, b66), (r7, A3, b67), (r7, A3, b68), (r7, A3, b69), (r7, A3, b70), (r7, A3, b71), (r7, A3, b72), (r7, A3, b73), (r7, A3, b74), (r7, A3, b75), (r7, A3, b76), (r7, A3, b77), (r7, A3, b78), (r7, A3, b79), (r7, A3, b80), (r7, A3, b81), (r7, A3, b82), (r7, A3, b83), (r7, A3,

b84), (r7, A3, b85), (r7, A3, b86), (r7, A3, b87), (r7, A3, b88), (r7, A3, b89), (r7, A3, b90), (r7, A3, b91), (r7, A3, b92), (r7, A3, b93), (r7, A3, b94), (r7, A3, b95), (r7, A3, b96), (r7, A3, b97), (r7, A3, b98), (r7, A3, b99), (r7, A3, b100), (r7, A3, b101), (r7, A3, b102), (r7, A3, b103), (r7, A3, b104), (r7, A3, b105), (r7, A3, b106), (r7, A3, b107), (r7, A3, b108), (r7, A3, b109), (r7, A3, b110), (r7, A3, b111), (r7, A3, b112), (r7, A3, b113), (r7, A3, b114), (r7, A3, b115), (r7, A3, b116), (r7, A3, b117), (r7, A3, b118), (r7, A3, b119), (r7, A3, b120), (r7, A3, b121), (r7, A3, b122), (r7, A3, b123), (r7, A3, b124), (r7, A3, b125), (r7, A3, b126), (r7, A3, b127), (r7, A3, b128), (r7, A3, b129), (r7, A3, b130), (r7, A3, b131), (r7, A3, b132), (r7, A3, b133), (r7, A3, b134), (r7, A4, b1), (r7, A4, b2), (r7, A4, b3), (r7, A4, b4), (r7, A4, b5), (r7, A4, b6), (r7, A4, b7), (r7, A4, b8), (r7, A4, b9), (r7, A4, b10), (r7, A4, b11), (r7, A4, b12), (r7, A4, b13), (r7, A4, b14), (r7, A4, b15), (r7, A4, b16), (r7, A4, b17), (r7, A4, b18), (r7, A4, b19), (r7, A4, b20), (r7, A4, b21), (r7, A4, b22), (r7, A4, b23), (r7, A4, b24), (r7, A4, b25), (r7, A4, b26), (r7, A4, b27), (r7, A4, b28), (r7, A4, b29), (r7, A4, b30), (r7, A4, b31), (r7, A4, b32), (r7, A4, b33), (r7, A4, b34), (r7, A4, b35), (r7, A4, b36), (r7, A4, b37), (r7, A4, b38), (r7, A4, b39), (r7, A4, b40), (r7, A4, b41), (r7, A4, b42), (r7, A4, b43), (r7, A4, b44), (r7, A4, b45), (r7, A4, b46), (r7, A4, b47), (r7, A4, b48), (r7, A4, b49), (r7, A4, b50), (r7, A4, b51), (r7, A4, b52), (r7, A4, b53), (r7, A4, b54), (r7, A4, b55), (r7, A4, b56), (r7, A4, b57), (r7, A4, b58), (r7, A4, b59), (r7, A4, b60), (r7, A4, b61), (r7, A4, b62), (r7, A4, b63), (r7, A4, b64), (r7, A4,

b65), (r7, A4, b66), (r7, A4, b67), (r7, A4, b68), (r7, A4, b69), (r7, A4, b70), (r7, A4, b71), (r7, A4, b72), (r7, A4, b73), (r7, A4, b74), (r7, A4, b75), (r7, A4, b76), (r7, A4, b77), (r7, A4, b78), (r7, A4, b79), (r7, A4, b80), (r7, A4, b81), (r7, A4, b82), (r7, A4, b83), (r7, A4, b84), (r7, A4, b85), (r7, A4, b86), (r7, A4, b87), (r7, A4, b88), (r7, A4, b89), (r7, A4, b90), (r7, A4, b91), (r7, A4, b92), (r7, A4, b93), (r7, A4, b94), (r7, A4, b95), (r7, A4, b96), (r7, A4, b97), (r7, A4, b98), (r7, A4, b99), (r7, A4, b100), (r7, A4, b101), (r7, A4, b102), (r7, A4, b103), (r7, A4, b104), (r7, A4, b105), (r7, A4, b106), (r7, A4, b107), (r7, A4, b108), (r7, A4, b109), (r7, A4, b110), (r7, A4, b111), (r7, A4, b112), (r7, A4, b113), (r7, A4, b114), (r7, A4, b115), (r7, A4, b116), (r7, A4, b117), (r7, A4, b118), (r7, A4, b119), (r7, A4, b120), (r7, A4, b121), (r7, A4, b122), (r7, A4, b123), (r7, A4, b124), (r7, A4, b125), (r7, A4, b126), (r7, A4, b127), (r7, A4, b128), (r7, A4, b129), (r7, A4, b130), (r7, A4, b131), (r7, A4, b132), (r7, A4, b133), (r7, A4, b134),

(r8, A1, b1), (r8, A1, b2), (r8, A1, b3), (r8, A1, b4), (r8, A1, b5), (r8, A1, b6), (r8, A1, b7), (r8, A1, b8), (r8, A1, b9), (r8, A1, b10), (r8, A1, b11), (r8, A1, b12), (r8, A1, b13), (r8, A1, b14), (r8, A1, b15), (r8, A1, b16), (r8, A1, b17), (r8, A1, b18), (r8, A1, b19), (r8, A1, b20), (r8, A1, b21), (r8, A1, b22), (r8, A1, b23), (r8, A1, b24), (r8, A1, b25), (r8, A1, b26), (r8, A1, b27), (r8, A1, b28), (r8, A1, b29), (r8, A1, b30), (r8, A1, b31), (r8, A1, b32), (r8, A1, b33), (r8, A1, b34), (r8, A1, b35), (r8, A1, b36), (r8, A1, b37), (r8, A1, b38), (r8, A1, b39), (r8, A1, b40), (r8, A1, b41), (r8, A1,

b42), (r8, A1, b43), (r8, A1, b44), (r8, A1, b45), (r8, A1, b46), (r8, A1, b47), (r8, A1, b48), (r8, A1, b49), (r8, A1, b50), (r8, A1, b51), (r8, A1, b52), (r8, A1, b53), (r8, A1, b54), (r8, A1, b55), (r8, A1, b56), (r8, A1, b57), (r8, A1, b58), (r8, A1, b59), (r8, A1, b60), (r8, A1, b61), (r8, A1, b62), (r8, A1, b63), (r8, A1, b64), (r8, A1, b65), (r8, A1, b66), (r8, A1, b67), (r8, A1, b68), (r8, A1, b69), (r8, A1, b70), (r8, A1, b71), (r8, A1, b72), (r8, A1, b73), (r8, A1, b74), (r8, A1, b75), (r8, A1, b76), (r8, A1, b77), (r8, A1, b78), (r8, A1, b79), (r8, A1, b80), (r8, A1, b81), (r8, A1, b82), (r8, A1, b83), (r8, A1, b84), (r8, A1, b85), (r8, A1, b86), (r8, A1, b87), (r8, A1, b88), (r8, A1, b89), (r8, A1, b90), (r8, A1, b91), (r8, A1, b92), (r8, A1, b93), (r8, A1, b94), (r8, A1, b95), (r8, A1, b96), (r8, A1, b97), (r8, A1, b98), (r8, A1, b99), (r8, A1, b100), (r8, A1, b101), (r8, A1, b102), (r8, A1, b103), (r8, A1, b104), (r8, A1, b105), (r8, A1, b106), (r8, A1, b107), (r8, A1, b108), (r8, A1, b109), (r8, A1, b110), (r8, A1, b111), (r8, A1, b112), (r8, A1, b113), (r8, A1, b114), (r8, A1, b115), (r8, A1, b116), (r8, A1, b117), (r8, A1, b118), (r8, A1, b119), (r8, A1, b120), (r8, A1, b121), (r8, A1, b122), (r8, A1, b123), (r8, A1, b124), (r8, A1, b125), (r8, A1, b126), (r8, A1, b127), (r8, A1, b128), (r8, A1, b129), (r8, A1, b130), (r8, A1, b131), (r8, A1, b132), (r8, A1, b133), (r8, A1, b134), (r8, A2, b1), (r8, A2, b2), (r8, A2, b3), (r8, A2, b4), (r8, A2, b5), (r8, A2, b6), (r8, A2, b7), (r8, A2, b8), (r8, A2, b9), (r8, A2, b10), (r8, A2, b11), (r8, A2, b12), (r8, A2, b13), (r8, A2, b14), (r8, A2, b15), (r8, A2, b16), (r8, A2, b17), (r8, A2, b18), (r8, A2, b19), (r8, A2, b20), (r8, A2, b21), (r8, A2, b22), (r8, A2,

b23), (r8, A2, b24), (r8, A2, b25), (r8, A2, b26), (r8, A2, b27), (r8, A2, b28), (r8, A2, b29), (r8, A2, b30), (r8, A2, b31), (r8, A2, b32), (r8, A2, b33), (r8, A2, b34), (r8, A2, b35), (r8, A2, b36), (r8, A2, b37), (r8, A2, b38), (r8, A2, b39), (r8, A2, b40), (r8, A2, b41), (r8, A2, b42), (r8, A2, b43), (r8, A2, b44), (r8, A2, b45), (r8, A2, b46), (r8, A2, b47), (r8, A2, b48), (r8, A2, b49), (r8, A2, b50), (r8, A2, b51), (r8, A2, b52), (r8, A2, b53), (r8, A2, b54), (r8, A2, b55), (r8, A2, b56), (r8, A2, b57), (r8, A2, b58), (r8, A2, b59), (r8, A2, b60), (r8, A2, b61), (r8, A2, b62), (r8, A2, b63), (r8, A2, b64), (r8, A2, b65), (r8, A2, b66), (r8, A2, b67), (r8, A2, b68), (r8, A2, b69), (r8, A2, b70), (r8, A2, b71), (r8, A2, b72), (r8, A2, b73), (r8, A2, b74), (r8, A2, b75), (r8, A2, b76), (r8, A2, b77), (r8, A2, b78), (r8, A2, b79), (r8, A2, b80), (r8, A2, b81), (r8, A2, b82), (r8, A2, b83), (r8, A2, b84), (r8, A2, b85), (r8, A2, b86), (r8, A2, b87), (r8, A2, b88), (r8, A2, b89), (r8, A2, b90), (r8, A2, b91), (r8, A2, b92), (r8, A2, b93), (r8, A2, b94), (r8, A2, b95), (r8, A2, b96), (r8, A2, b97), (r8, A2, b98), (r8, A2, b99), (r8, A2, b100), (r8, A2, b101), (r8, A2, b102), (r8, A2, b103), (r8, A2, b104), (r8, A2, b105), (r8, A2, b106), (r8, A2, b107), (r8, A2, b108), (r8, A2, b109), (r8, A2, b110), (r8, A2, b111), (r8, A2, b112), (r8, A2, b113), (r8, A2, b114), (r8, A2, b115), (r8, A2, b116), (r8, A2, b117), (r8, A2, b118), (r8, A2, b119), (r8, A2, b120), (r8, A2, b121), (r8, A2, b122), (r8, A2, b123), (r8, A2, b124), (r8, A2, b125), (r8, A2, b126), (r8, A2, b127), (r8, A2, b128), (r8, A2, b129), (r8, A2, b130), (r8, A2, b131), (r8, A2, b132), (r8, A2, b133), (r8, A2, b134), (r8, A3, b1), (r8, A3, b2), (r8, A3,

b3), (r8, A3, b4), (r8, A3, b5), (r8, A3, b6), (r8, A3, b7), (r8, A3, b8), (r8, A3, b9), (r8, A3, b10), (r8, A3, b11), (r8, A3, b12), (r8, A3, b13), (r8, A3, b14), (r8, A3, b15), (r8, A3, b16), (r8, A3, b17), (r8, A3, b18), (r8, A3, b19), (r8, A3, b20), (r8, A3, b21), (r8, A3, b22), (r8, A3, b23), (r8, A3, b24), (r8, A3, b25), (r8, A3, b26), (r8, A3, b27), (r8, A3, b28), (r8, A3, b29), (r8, A3, b30), (r8, A3, b31), (r8, A3, b32), (r8, A3, b33), (r8, A3, b34), (r8, A3, b35), (r8, A3, b36), (r8, A3, b37), (r8, A3, b38), (r8, A3, b39), (r8, A3, b40), (r8, A3, b41), (r8, A3, b42), (r8, A3, b43), (r8, A3, b44), (r8, A3, b45), (r8, A3, b46), (r8, A3, b47), (r8, A3, b48), (r8, A3, b49), (r8, A3, b50), (r8, A3, b51), (r8, A3, b52), (r8, A3, b53), (r8, A3, b54), (r8, A3, b55), (r8, A3, b56), (r8, A3, b57), (r8, A3, b58), (r8, A3, b59), (r8, A3, b60), (r8, A3, b61), (r8, A3, b62), (r8, A3, b63), (r8, A3, b64), (r8, A3, b65), (r8, A3, b66), (r8, A3, b67), (r8, A3, b68), (r8, A3, b69), (r8, A3, b70), (r8, A3, b71), (r8, A3, b72), (r8, A3, b73), (r8, A3, b74), (r8, A3, b75), (r8, A3, b76), (r8, A3, b77), (r8, A3, b78), (r8, A3, b79), (r8, A3, b80), (r8, A3, b81), (r8, A3, b82), (r8, A3, b83), (r8, A3, b84), (r8, A3, b85), (r8, A3, b86), (r8, A3, b87), (r8, A3, b88), (r8, A3, b89), (r8, A3, b90), (r8, A3, b91), (r8, A3, b92), (r8, A3, b93), (r8, A3, b94), (r8, A3, b95), (r8, A3, b96), (r8, A3, b97), (r8, A3, b98), (r8, A3, b99), (r8, A3, b100), (r8, A3, b101), (r8, A3, b102), (r8, A3, b103), (r8, A3, b104), (r8, A3, b105), (r8, A3, b106), (r8, A3, b107), (r8, A3, b108), (r8, A3, b109), (r8, A3, b110), (r8, A3, b111), (r8, A3, b112), (r8, A3, b113), (r8, A3, b114), (r8, A3, b115), (r8, A3, b116), (r8, A3, b117), (r8, A3, b118),

(r8, A3, b119), (r8, A3, b120), (r8, A3, b121), (r8, A3, b122), (r8, A3, b123)
 , (r8, A3, b124), (r8, A3, b125), (r8, A3, b126), (r8, A3, b127), (r8, A3,
 b128), (r8, A3, b129), (r8, A3, b130), (r8, A3, b131), (r8, A3, b132), (r8, A3
 , b133), (r8, A3, b134), (r8, A4, b1), (r8, A4, b2), (r8, A4, b3), (r8, A4,
 b4), (r8, A4, b5), (r8, A4, b6), (r8, A4, b7), (r8, A4, b8), (r8, A4, b9), (r8
 , A4, b10), (r8, A4, b11), (r8, A4, b12), (r8, A4, b13), (r8, A4, b14), (r8,
 A4, b15), (r8, A4, b16), (r8, A4, b17), (r8, A4, b18), (r8, A4, b19), (r8, A4
 , b20), (r8, A4, b21), (r8, A4, b22), (r8, A4, b23), (r8, A4, b24), (r8, A4,
 b25), (r8, A4, b26), (r8, A4, b27), (r8, A4, b28), (r8, A4, b29), (r8, A4,
 b30), (r8, A4, b31), (r8, A4, b32), (r8, A4, b33), (r8, A4, b34), (r8, A4,
 b35), (r8, A4, b36), (r8, A4, b37), (r8, A4, b38), (r8, A4, b39), (r8, A4,
 b40), (r8, A4, b41), (r8, A4, b42), (r8, A4, b43), (r8, A4, b44), (r8, A4,
 b45), (r8, A4, b46), (r8, A4, b47), (r8, A4, b48), (r8, A4, b49), (r8, A4,
 b50), (r8, A4, b51), (r8, A4, b52), (r8, A4, b53), (r8, A4, b54), (r8, A4,
 b55), (r8, A4, b56), (r8, A4, b57), (r8, A4, b58), (r8, A4, b59), (r8, A4,
 b60), (r8, A4, b61), (r8, A4, b62), (r8, A4, b63), (r8, A4, b64), (r8, A4,
 b65), (r8, A4, b66), (r8, A4, b67), (r8, A4, b68), (r8, A4, b69), (r8, A4,
 b70), (r8, A4, b71), (r8, A4, b72), (r8, A4, b73), (r8, A4, b74), (r8, A4,
 b75), (r8, A4, b76), (r8, A4, b77), (r8, A4, b78), (r8, A4, b79), (r8, A4,
 b80), (r8, A4, b81), (r8, A4, b82), (r8, A4, b83), (r8, A4, b84), (r8, A4,
 b85), (r8, A4, b86), (r8, A4, b87), (r8, A4, b88), (r8, A4, b89), (r8, A4,
 b90), (r8, A4, b91), (r8, A4, b92), (r8, A4, b93), (r8, A4, b94), (r8, A4,
 b95), (r8, A4, b96), (r8, A4, b97), (r8, A4, b98), (r8, A4, b99), (r8, A4,

b100), (r8, A4, b101), (r8, A4, b102), (r8, A4, b103), (r8, A4, b104), (r8, A4, b105), (r8, A4, b106), (r8, A4, b107), (r8, A4, b108), (r8, A4, b109), (r8, A4, b110), (r8, A4, b111), (r8, A4, b112), (r8, A4, b113), (r8, A4, b114), (r8, A4, b115), (r8, A4, b116), (r8, A4, b117), (r8, A4, b118), (r8, A4, b119), (r8, A4, b120), (r8, A4, b121), (r8, A4, b122), (r8, A4, b123), (r8, A4, b124), (r8, A4, b125), (r8, A4, b126), (r8, A4, b127), (r8, A4, b128), (r8, A4, b129), (r8, A4, b130), (r8, A4, b131), (r8, A4, b132), (r8, A4, b133)或(r8, A4, b134)。

本發明化合物對類澱粉蛋白 β 蛋白質之產生、分泌或沈積所誘發之疾病極為有用，例如對於阿滋海默型癡呆(dementia)(阿滋海默症、阿滋海默型老年癡呆等)、唐氏症(Down's syndrome)、記憶障礙、尾波症(prion disease)(庫賈氏(Creutzfeldt-Jakob)病等)、輕度認知障礙(MCI)、荷蘭型遺傳性類澱粉蛋白性腦出血(Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, Dutch-type)、腦類澱粉蛋白血管障礙、其他退化性癡呆、血管性退化性混合型癡呆、伴隨帕金森病的癡呆、伴隨進行性核上麻痺(progressive supranuclear palsy)的癡呆、伴隨皮質基底核退化(corticobasal degeneration)症的癡呆、瀰漫性路易體(diffuse lewy body)阿滋海默病、增齡黃斑退化症、帕金森病、類澱粉蛋白血管病變(angiopathy)等之治療及/或預防、症狀改善極為有效。

在「阿滋海默症之治療」之情況，係包含MCI重症化之

預防、及家族性阿滋海默症之發病預防等。在「阿滋海默症治療用醫藥組成物」之情況，係包含用以預防MCI之重症化之醫藥組成物、及用以預防家族性阿滋海默症之發病之醫藥組成物等。

本發明化合物對BACE1的抑制活性高，及/或對其它酵素的選擇性高，故可製成副作用可被減輕的醫藥品。

再者，在細胞系之類澱粉蛋白 β 產生抑制效果高，尤其是因在腦內之類澱粉蛋白 β 產生抑制效果高，可成為優異醫藥品。又，藉由設成具有適切的立體化學的光學活性體，則可成為對副作用安全裕度更廣的醫藥品。又，本發明化合物代謝穩定性高、溶解度高、經口吸收性高、顯示良好的生物可用性，亦有良好的清除率、腦轉移性高、半衰期長、非蛋白結合率高、hERG途徑(channel)抑制低、CYP抑制低、CYP MBI(不可逆的抑制(mechanism-based inhibition))低、及/或具有Ames試驗為陰性等之優點。

在投予本發明化合物的情況，亦可併用其他之醫藥(例如乙醯膽鹼酯酶等其它阿滋海默症治療或預防劑等)。例如亦可與多奈哌齊(donepezil)鹽酸鹽、他克林(tacrine)、加蘭他敏(galantamine)、酒石酸卡巴拉汀(rivastigmine)、雜那陪靜(zanapezil)、美金剛(menantine)、長替西汀(vinpocetine)等之抗癡呆藥等併用。

在將本發明化合物投予人的情況，以散劑、顆粒劑、錠劑、膠囊劑、丸劑、液劑等方式經口投予，或以注射劑

、座劑、經皮吸收劑、吸入劑等方式非經口投予。又，對本化合物之有效量，可因應需要混合適於該劑型的賦形劑(vehicle)、結合劑、濕潤劑、崩壞劑、潤滑劑等之醫藥用添加劑，並製成醫藥製劑。

投予量因疾病之狀態、投予經路、患者年齡、或體重而不同，在予成人口服的情況，通常為 $0.1\mu\text{g}$ 至 $1\text{g}/\text{日}$ ，較佳為 0.01 至 $200\text{mg}/\text{日}$ ，在非經口投予的情況，通常為 $1\mu\text{g}$ 至 $10\text{g}/\text{日}$ 、較佳為 0.1 至 $2\text{g}/\text{日}$ 。

[實施例]

茲例舉實施例及試驗例進一步詳細說明本發明如下，不過本發明並非限定於該等。

又， $^1\text{H-NMR}$ 係在氘氯仿(CDCl_3)溶劑中，使四甲基矽烷作為內部標準予以測定。或者，在氘二甲基亞砜(DMSO-d_6)(deuterated DMSO)中測定。 δ 值係以ppm標記、鍵結常數(J)係以Hz標記。數據中、s為單態(singlet)、d為二重態(doublet)、t為三重態、m為多重態、br為寬廣線、brs為寬廣一重態之意。

此外，各簡稱具有以下所示意義。

Me	甲基
Bu	丁基
Bz	苯甲醯基
Boc	三級丁氧羰基
THF	四氫呋喃

DMF N,N-二甲基甲醯胺

EDC 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二醯亞胺

DIBAL 氫化二異丁基鋁

mCPBA 間氯過苯甲酸

本發明化合物之 LC/MS 數據，化合物 (I-1) 至 (I-54) 係以條件 A 測定、化合物 (I-55) 至 (I-67) 係以條件 B 測定，顯示保持時間及 $[M+H]^+$ 。

條件 A

管柱: Shim-pack XR-ODS ($2.2\ \mu\text{m}$ 、i.d. $50\times 3.0\text{mm}$)
(Shimadzu)

流速: $1.6\ \text{mL/分}$

管柱烘箱 (column oven): 50°C

UV 檢測波長: 254nm

移動相: [A] 係 0.1% 含甲酸水溶液、[B] 係 0.1% 含甲酸之乙腈溶液

梯度: 以 3 分鐘進行 10%-100% 溶劑 [B] 之線性梯度，維持 1 分鐘、100% 溶劑 [B]。

條件 B

管柱: XBridge(註冊商標) C18 ($5\ \mu\text{m}$ 、i.d. $4.6\times 50\text{mm}$) (Waters)

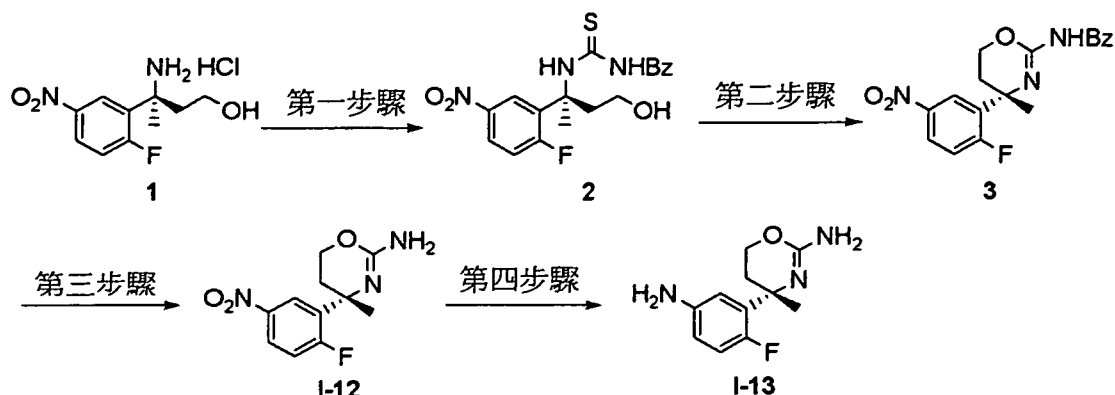
流速: $3\ \text{mL/分}$

UV 檢測波長: 254nm

移動相: [A] 為 0.1% 含甲酸水溶液、[B] 為 0.1% 含甲酸之乙腈溶液

梯度：以3分鐘進行10%-100%溶劑[B]之線性梯度，維持1分鐘、100%溶劑[B]。

實施例1 化合物(I-12)及(I-13)之合成



第一步驟

對化合物1(1.20g)，在丙酮(70ml)-水(40ml)溶液中於0℃添加異硫氰酸苯甲醯酯(0.82g)之丙酮(10ml)溶液，在室溫攪拌2小時。於減壓下餾除溶劑後，殘渣以管柱層析術精製，獲得化合物2(1.35g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.69(1H,t,J=4.7Hz), 2.14(3H,s), 2.21-2.31(1H,m), 2.73-2.83(1H,m), 3.78-3.98(2H,m), 7.15(1H,dd,J=11.1,9.1Hz), 7.48-7.55(2H,m), 7.60-7.67(1H,m), 7.85(2H,d,7.2Hz), 8.14-8.20(1H,m), 8.30-8.34(1H,m), 8.81(1H,s), 11.56(1H,s)。

第二步驟

在第一步驟所得化合物2(1.26g)之乙腈(5ml)溶液，添加碘甲烷(0.30ml)及二異丙基乙胺(0.84ml)，在室溫攪拌32小時、在40℃攪拌2小時。添加水，以乙酸乙酯萃取。以水、飽和食鹽水依順序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，在減

壓下餾除溶劑，殘渣以管柱層析術精製，獲得化合物 3(1.11g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.88(3H,s), 2.30-2.40(1H,m), 2.66-2.74(1H,m), 4.01-4.10(1H,m), 4.42-4.49(1H,m), 7.25-7.32(1H,m), 7.39-7.54(3H,m), 8.21-8.29(3H,m), 8.37(1H,dd, $J=7.1$, 2.9Hz), 11.90(1H,br)。

第三步驟

在第二步驟所獲得的化合物 3(1.10g)中添加濃硫酸(3.28ml)，在 80℃ 攪拌 1.5 小時。在冰冷下，添加反應液於飽和碳酸氫鈉蘇打水，以乙酸乙酯萃取。以水、飽和食鹽水依順序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，在減壓下餾除溶劑，殘渣以管柱層析術精製，獲得化合物 (I-12)(0.615g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.58(3H,s), 2.22(2H,t, $J=5.4\text{Hz}$), 3.86-3.94(1H,m), 4.15-4.25(3H,m), 7.14(1H,dd, $J=10.7, 8.9\text{Hz}$), 8.09-8.15(1H,m), 8.62(1H,dd, $J=7.0, 3.0\text{Hz}$)。

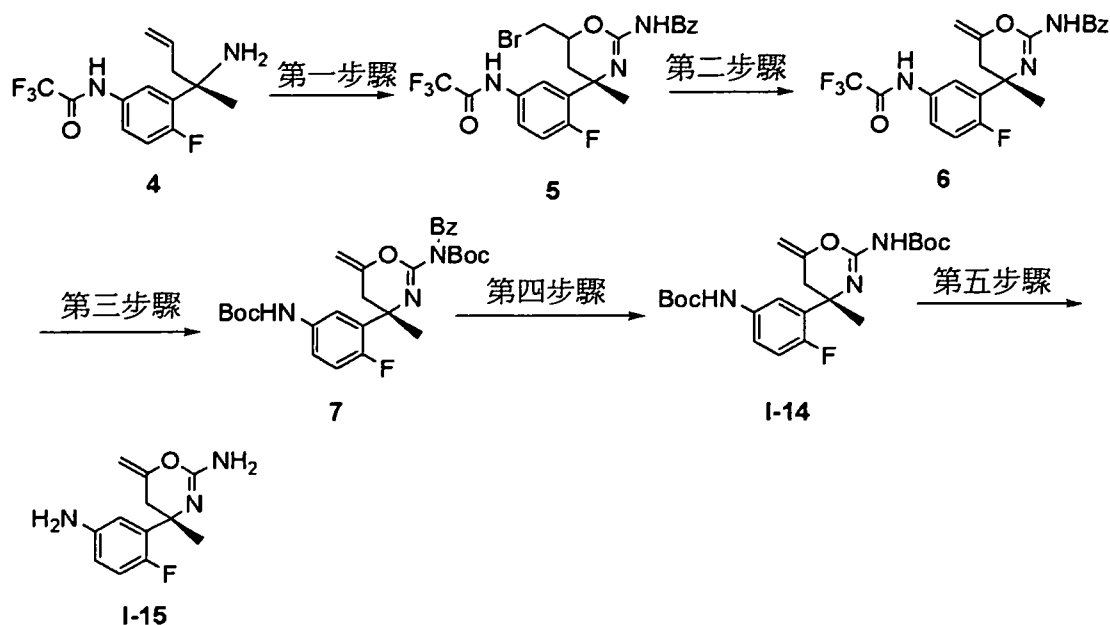
第四步驟

在第三步驟所獲得的化合物 (I-12)(614mg)之 THF(5ml)溶液中添加 10% 鈀-碳(120mg)，在氫氣體環境下攪拌 20 小時。使用矽藻土過濾反應液，將濾液減壓濃縮。所得之殘渣以管柱層析術精製，再者，以乙酸乙酯-己烷再結晶，獲得化合物 (I-13)(400mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.54(3H,s), 1.97-2.07(1H,m), 2.30-2.38(1H,m), 3.54(2H,brs), 3.83(1H,dt, $J=3.2, 10.6\text{Hz}$), 4.10(1H,ddd, 1

0.6, 4.7, 4.2 Hz), 6.48 (1H, ddd, 8.4, 3.7, 3.2 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 11.8, 8.4 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 6.9, 3.0 Hz)。

實施例 2 化合物 (I-14) 及 (I-15) 之合成



第一步驟

在後述參考例記載之方法所獲得化合物 (4) (1.1 g) 之四氫呋喃 (10 ml) 溶液中，於 0℃ 添加異氰酸苯甲醯酯 (854 μ l)，在室溫攪拌 30 分鐘。接著，添加 N-溴琥珀醯亞胺 (675 mg)，在室溫攪拌 30 分鐘。添加乙酸乙酯，以水及飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鎂乾燥。在減壓下餾除溶劑，獲得作為粗生成物之化合物 (5) (2.4 g)。

第二步驟

在第一步驟所獲得的化合物 (5) (2.4 g) 之四氫呋喃 (12 ml) 及二甲基硫醚 (12 ml) 溶液中，添加三級丁氧鈉，在室溫攪拌 2 小時。將反應液注入 1 mol/L 鹽酸，以乙酸乙酯萃取。將有機層以 1 mol/L 鹽酸水溶液、水及飽和食鹽水洗淨後，

以硫酸鎂乾燥。在減壓下餾除溶劑，獲得作為粗生成物之化合物(6)(2.1g)。

第三步驟

在第二步驟所獲得的化合物(6)(2.1g)之四氫呋喃(16ml)溶液中，添加二碳酸二-三級丁酯(1.8ml)與N,N-二甲基-4-胺基吡啶(9.2mg)，在室溫攪拌30分鐘。添加三乙胺(522 μ l)，進一步攪拌30分鐘。添加N,N-二甲基-4-胺基吡啶(460mg)及二碳酸二-三級丁酯(0.9ml)，在室溫攪拌20分鐘。添加2mol/L碳酸鉀水溶液，以乙酸乙酯萃取。將有機層以1mol/L檸檬酸水溶液及飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鎂乾燥。在減壓下餾除溶劑，所獲得之殘渣供予柱層析法，獲得化合物(7)(0.99g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.40(3H,s), 1.47(9H,s), 1.53(9H,s), 2.51(1H,d,J=14.0Hz), 2.88(1H,d,J=14.0Hz), 4.38(1H,s), 4.75(1H,s), 6.30(1H,s), 6.87(1H,br), 6.93(1H,dd,J=11.7,9.0Hz), 7.42-7.65(4H,m), 7.80-7.83(2H,m)。

第四步驟

在第三步驟所獲得的化合物(7)(914mg)之甲醇(3ml)及四氫呋喃(5ml)溶液中，在0℃添加1mol/L氫氧化鈉水溶液(1.7ml)，照原樣攪拌80分鐘。以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鎂乾燥。在減壓下餾除溶劑，所獲得之殘渣供予管柱層析術，獲得化合物(I-14)(695mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.52(9H,s), 1.54(9H,s), 1.75(3H,s), 2.70(

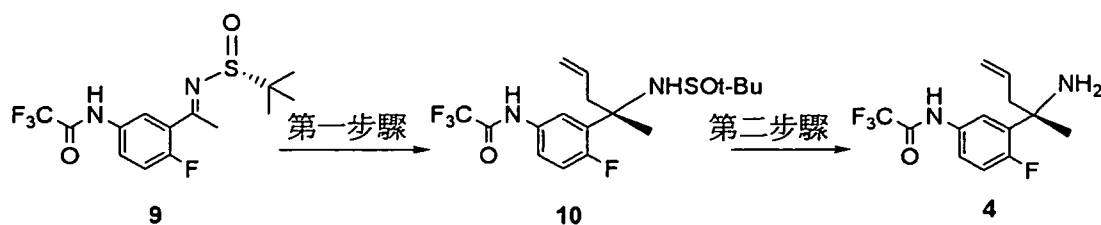
^1H , d, $J=14.0\text{Hz}$), 3.20(1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 4.25(1H, s), 4.66(1H, s), 6.48(1H, s), 6.96(1H, br), 7.02(1H, dd, $J=11.4, 9.0\text{Hz}$), 7.51(1H, m), 10.0(1H, s)。

第五步驟

在第四步驟所獲得的化合物(I-14)之二氯甲烷(2ml)溶液中，於 0°C 添加三氟乙酸(2ml)，在室溫攪拌80分鐘。在減壓下餾除溶劑，添加乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉水溶液予以激烈攪拌。以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鎂乾燥。在減壓下餾除溶劑，獲得作為粗生成物之化合物(I-15)(427mg)。

^1H -NMR(CDCl_3) δ : 1.63(3H, s), 2.69(1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 3.02(1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 3.58(2H, s), 4.28(1H, s), 4.60(1H, s), 6.51(1H, dd, $J=8.8, 3.2, 2.8\text{Hz}$), 6.72(1H, dd, $J=6.9, 2.8\text{Hz}$), 6.81(1H, dd, $J=11.7, 8.8\text{Hz}$)。

參考例



第一步驟

將化合物(9)(12g)溶解於四氫呋喃(240ml)，在攪拌下於 -78°C ，使1mol/L溴化烯丙基鎂/醚溶液經1小時滴下。在 -78°C ，進一步經1小時攪拌後，移至飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取，使有機層以無水硫酸鈉乾燥。濾出無

機物後，在減壓下餾除溶劑，使殘渣供予管柱層析術，獲得化合物(10)(9.7g)。

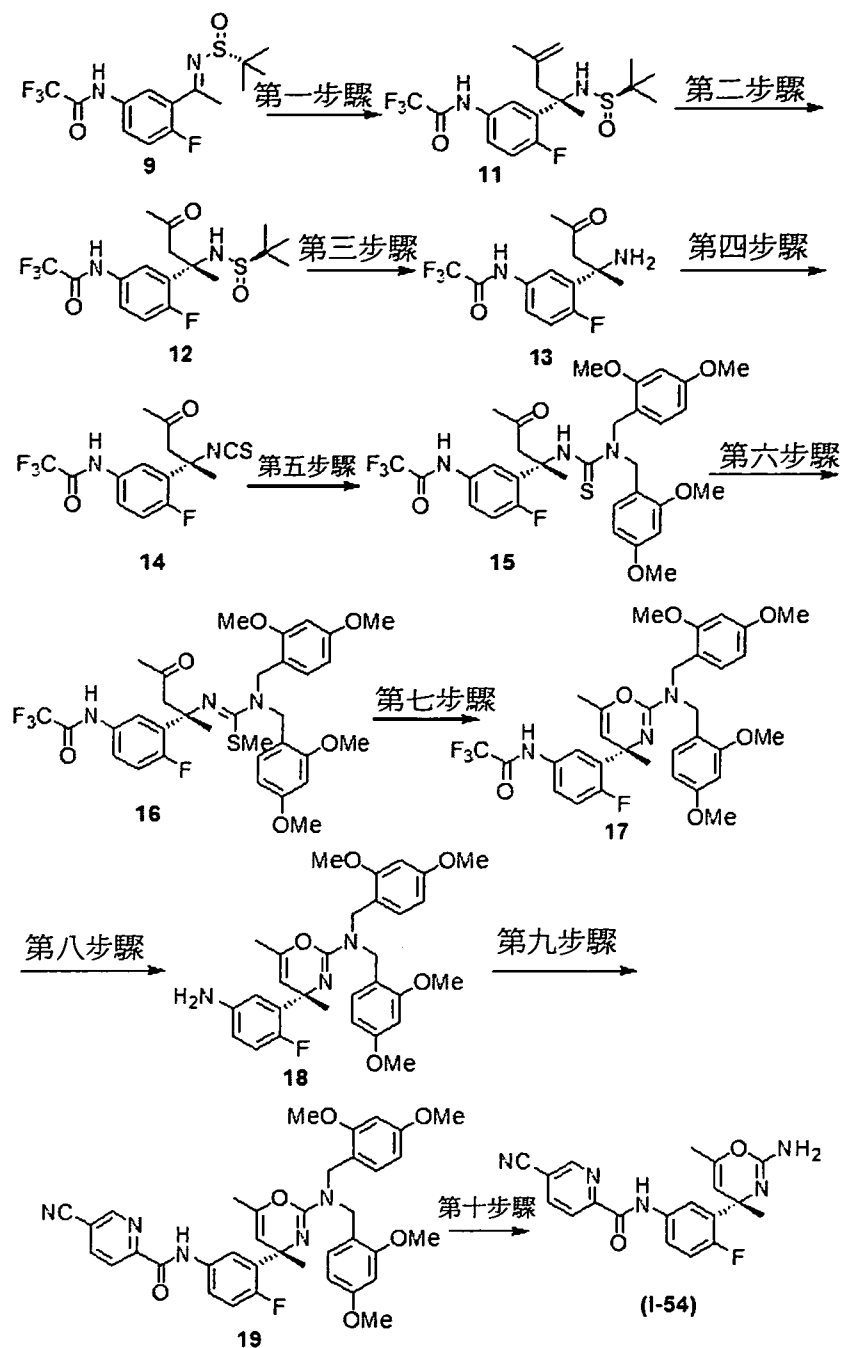
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.21(9H,s), 1.68(3H,s), 2.79(1H,dd, $J=13.4, 7.3\text{Hz}$), 2.92(1H,dd, $J=13.4, 6.8\text{Hz}$), 4.16(1H,s), 5.10(1H,d, $J=9.6\text{Hz}$), 5.13(1H,d, $J=17.2\text{Hz}$), 5.52-5.66(1H,m), 6.95(1H,dd, $J=10.6, 10.1\text{Hz}$), 7.55-7.62(1H,m), 7.67-7.72(1H,m), 9.96(1H,s)。

第二步驟

將化合物(10)(3.99g)溶解於乙醇(20ml)，在室溫攪拌下添加1mol/L鹽酸-乙醇溶液，在室溫攪拌1小時。在減壓下餾除溶劑後，以乙酸乙酯稀釋殘渣，以2mol/L鹽酸萃取。以碳酸鉀使所獲得之水層呈鹼性(pH=8至9)，並以乙酸乙酯萃取，有機層以無水硫酸鈉乾燥。濾出無機物後，在減壓下餾除溶劑，獲得化合物(4)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.51(3H,s), 1.75-1.89(2H,br), 2.47(1H,dd, $J=13.1, 8.1\text{Hz}$), 2.76(1H,dd, $J=13.1, 7.1\text{Hz}$), 5.03-5.11(2H,m), 5.46-5.58(1H,m), 7.01-7.08(1H,m), 7.52-7.60(2H,m), 8.25-8.36(1H,br)。

實施例3 化合物(I-54)之合成



第一步驟

在氮氣體環境下，將以 WO2009/151098 記載之方法所調製的化合物 (9) (3.00 g) 溶解於四氫呋喃 (30 ml)，以乾冰 - 丙酮浴加以冷卻。在 -78°C 滴下氯化 2-甲基烯丙基鎂 (0.5 mol/L THF 溶液、85.0 ml)，在 -78°C 攪拌 2 小時。在反應液中添加飽和氯化銨水溶液、水，以乙酸乙酯萃取後，依照

水、飽和食鹽水的順序洗淨。使有機層以無水硫酸鎂乾燥後，在減壓下餾除溶劑，所獲得之殘渣以管柱層析術精製，獲得化合物(11)(2.49 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (s, 9H), 1.38 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 2.84 (ABq, $J = 13.4$ Hz, 2H), 4.21 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.92 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 11.7, 8.7$ Hz, 1H), 7.45-7.51 (m, 1H), 7.74 (dd, $J = 6.8, 2.7$ Hz, 1H), 8.37 (brs, 1H).

第二步驟

將化合物(11)(4.17 g)之二氯甲烷(60 ml)溶液以乾冰-丙酮浴冷卻，在 -78°C 使臭氧氣體發泡。使反應液一著色成為藍色就停止發泡，並導入氮氣。在反應液中添加三乙胺(4.25 ml)，在 -78°C 攪拌1小時。添加水，以二氯甲烷萃取，將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下餾除溶劑，獲得化合物(12)(4.43 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (s, 9H), 1.73 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 3.35 (dd, $J = 18.6, 2.5$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 6.99 (dd, $J = 11.9, 8.7$ Hz, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.98 (dd, $J = 7.2, 2.7$ Hz, 1H).

第三步驟

在化合物(12)(4.19 g)之甲醇(30 ml)溶液中添加4 mol/L氯化氫-1, 4-二氧陸圓溶液(3.57 ml)，在室溫攪拌2小時。將溶劑減壓餾除，添加水於所獲得之殘渣，以二乙

醚萃取。將有機層以水洗淨，與水層一起，以飽和碳酸氫鈉蘇打水成爲鹼性後，以乙酸乙酯萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下餾除溶劑，獲得化合物(13)(3.00 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.18 (br, 2H), 2.86 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 11.7, 8.7$ Hz, 1H), 7.60-7.70 (m, 2H), 8.17 (br, 1H).

第四步驟

在化合物(13) (2.48 g) 之乙酸乙酯 (25 ml)-甲苯 (15 ml) 溶液中添加碳酸鉀 (2.24 g)、水 (20 ml)，在冰浴冷卻。添加硫光氣 (1.40 g) 之甲苯 (10 ml) 溶液，在 0°C 攪拌1小時。在反應液中添加水，以乙酸乙酯萃取，將有機層以水、飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鎂乾燥後，在減壓下餾除溶劑，獲得化合物(14) (2.82 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.90 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 3.34 (ABq, $J = 17.1$ Hz, 2H), 7.07 (dd, $J = 11.4, 8.9$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 6.9, 2.9$ Hz, 1H), 7.79-7.85 (m, 1H), 8.13 (br, 1H)。

第五步驟

在化合物(14)(2.82 g) 之 THF (40 ml) 溶液中添加雙(2,4-二甲氧基苄基)胺 (3.08 g)，在室溫攪拌16小時。在減壓下餾除溶劑，於殘渣中添加水、2mol/L鹽酸，以乙酸乙酯萃取。將有機層依照水、飽和碳酸氫鈉蘇打水、水、

飽和食鹽水的順序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下餾除溶劑，所獲得之殘渣以管柱層析術精製，獲得化合物 (15) (4.61 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.81 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 3.11 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.80 (s, 6H), 4.46 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.77 (br, 2H), 5.03 (br, 2H), 6.45-6.52 (m, 4H), 6.86 (brs, 1H), 7.00 (dd, J = 11.3, 8.7 Hz, 1H), 7.11-7.20 (m, 3H), 7.52-7.57 (m, 1H), 7.93 (br, 1H).

第六步驟

在化合物 (15) (4.61 g) 之乙腈 (20 ml) 溶液中，添加 N,N -二異丙基乙胺 (2.42 ml)、碘甲烷 (1.97 g)，在室溫攪拌 24 小時。在減壓下餾除溶劑，添加水於殘渣，以乙酸乙酯萃取。將有機層依照 1 mol/L 鹽酸、水、飽和碳酸氫鈉蘇打水、水、飽和食鹽水的順序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下餾除溶劑，獲得化合物 (16) (4.36 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 3.14 (s, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.80 (s, 6H), 4.52 (s, 4H), 6.40-6.49 (m, 4H), 7.00 (dd, J = 11.4, 8.9 Hz, 1H), 7.09-7.14 (m, 3H), 7.71-7.80 (m, 2H).

第七步驟

在化合物 (16) (4.36 g) 之乙腈 (20 ml) 溶液中添加 N,N -二異丙基乙胺 (3.36 ml)，進行 48 小時加熱回流。在反應液中添加水，以乙酸乙酯萃取，將有機層依照水、飽

和食鹽水的順序洗淨。以無水硫酸鎂乾燥後，在減壓下餾除溶劑，所獲得之殘渣以管柱層析術精製，獲得化合物(17) (820 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 3.79 (s, 6H), 4.29 (d, $J = 16.2$ Hz, 2H), 4.81 (d, $J = 16.2$ Hz, 2H), 5.30 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.43-6.47 (m, 4H), 6.98 (dd, $J = 11.1, 8.7$ Hz, 1H), 7.14-7.18 (m, 3H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.80-7.86 (m, 1H).

第八步驟

在化合物(17) (34 mg) 之甲醇 (1.5 ml) 溶液中，添加碳酸鉀 (22.3 mg)、THF (0.5 ml)、水 (0.5 ml)，在40℃攪拌20小時。在反應液中添加飽和碳酸氫鈉蘇打水、水，以乙酸乙酯萃取，將有機層以水、飽和食鹽水洗淨。在以無水硫酸鎂乾燥後，在減壓下餾除溶劑，所獲得之殘渣以管柱層析術精製，獲得化合物(18) (20.7 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.52 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 3.19 (br, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.80 (s, 6H), 4.31 (d, $J = 16.3$ Hz, 2H), 4.81 (d, $J = 16.3$ Hz, 2H), 5.27 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.34-6.39 (m, 1H), 6.44-6.50 (m, 4H), 6.60 (dd, $J = 6.7, 3.0$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 11.6, 8.6$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H).

第九步驟

在化合物(18) (86.3 mg) 之DMF (1 ml) 溶液中，添加

5-氰基吡啶(picoline)酸水合物 (34.8 mg) 及EDC鹽酸鹽 (40.2 mg), 在室溫攪拌 20 小時。追加 5-氰基吡啶(picoline)酸水合物 (53.5 mg)與EDC鹽酸鹽 (61.8 mg), 再者, 在室溫攪拌 3 小時。在反應液中添加飽和碳酸氫鈉蘇打水、水, 以乙酸乙酯萃取。將有機層以水、飽和食鹽水依順序洗淨後, 以無水硫酸鎂乾燥, 將溶劑減壓餾除。所獲得之殘渣以管柱層析術精製, 獲得化合物(19) (98.5 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 3.71 (s, 6H), 3.77 (s, 6H), 4.36 (d, $J = 16.1$ Hz, 2H), 4.78 (d, $J = 16.1$ Hz, 2H), 5.33 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.42-6.46 (m, 4H), 7.02 (dd, $J = 11.2, 8.7$ Hz, 1H), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.41 (dd, $J = 6.7, 2.9$ Hz, 1H), 8.05-8.11 (m, 1H), 8.18 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 9.50 (brs, 1H).

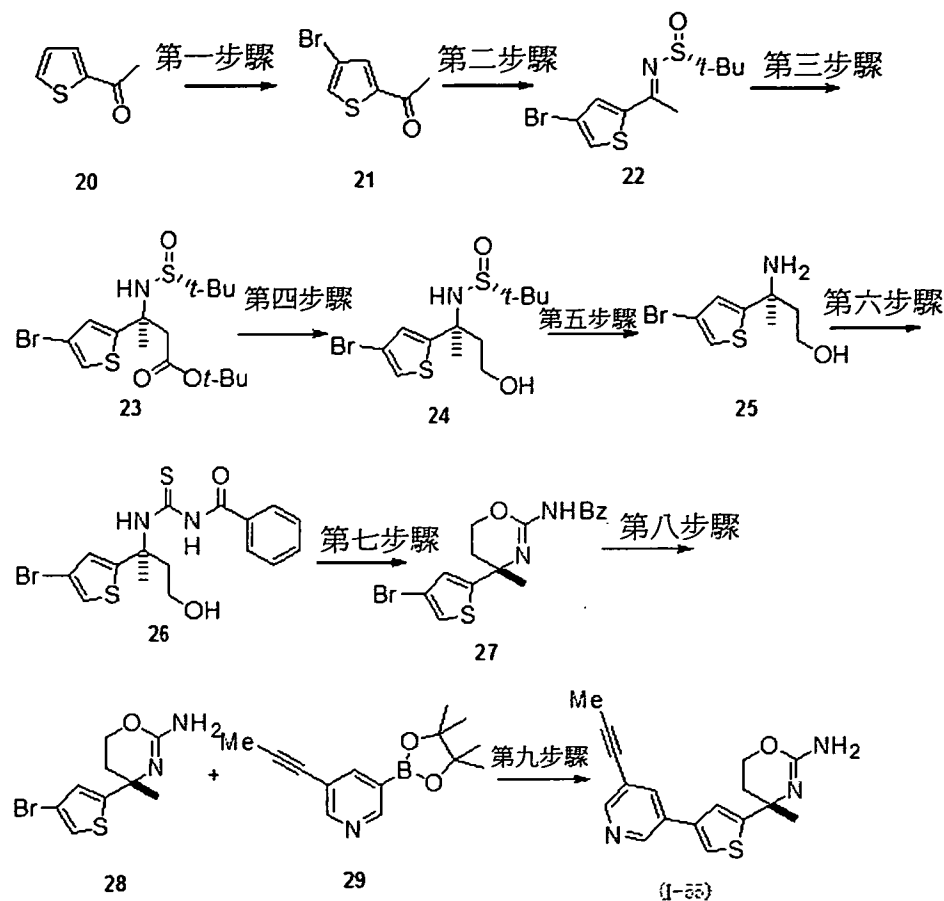
第十步驟

在化合物(19) (98.5 mg) 中添加苯甲醚 (0.11 ml) 及三氟乙酸 (10 ml), 在 80°C 攪拌 15 小時。在減壓下餾除溶劑, 在殘渣添加飽和碳酸氫鈉蘇打水、水, 以氯仿萃取。將有機層以無水硫酸鎂乾燥, 使溶劑減壓餾除。將所得之殘渣以管柱層析術精製, 獲得化合物(I-54)(25.9 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.61 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.38 (br, 2H), 5.27 (dd, $J = 2.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 11.4, 8.9$

Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 6.9, 2.9$ Hz, 1H), 7.86-7.92 (m, 1H), 8.17 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 9.81 (brs, 1H).

實施例 4 化合物 (I-55) 之合成



第一步驟

將化合物 (20) (30 g) 溶解於氯仿 (60 ml)，在 0℃ 添加三甲基鋁 (33.3 g) 與溴 (12.9 ml)，在室溫攪拌 1 小時。其後，升溫至 50℃，攪拌 2 小時，接著，追加三甲基鋁 (16.0 g)，攪拌 1 小時。使反應液之溫度回復至室溫後，添加乙酸鈉，進行矽藻土過濾。使其以氯仿萃取，以硫酸鈉乾燥。在減壓下餾除溶劑，以層析術精製所獲得之殘渣，獲得化合

物 (21)(40 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.56 (s, 3H), 7.53 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H).

第二步驟

將化合物 (21)(27 g) 溶解於四氫呋喃 (150 ml)，添加 (R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (sulfinamide)(20 g)、四乙氧基鈦 (38.6 ml)，在 70°C 攪拌 3.5 小時，其後在 90°C 攪拌 6 小時。添加飽和食鹽水，進行矽藻土過濾後，以乙酸乙酯萃取，以硫酸鈉乾燥。在減壓下餾除溶劑，所獲得之殘渣以層析術精製，獲得化合物 (22)(30.1 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (s, 9H), 2.71 (s, 3H), 7.39 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H).

第三步驟

在裝入四氫呋喃 (70 ml) 的茄形燒瓶中，於 -70 至 -60°C 之低溫下，添加二異丙基醯胺鋰 (100 ml, 2M)、乙酸三級丁酯 (26.4 ml)、氯化三異丙氧基鈦 (IV)(98 ml)，並攪拌 1 小時。其後，一起添加化合物 (22)(30.1 g) 與四氫呋喃 (80 ml)，在 -60 至 -50°C ，攪拌 1.5 小時。添加飽和氯化銨水溶液，以矽藻土過濾後，以硫酸鈉乾燥。在減壓下餾除溶劑，所獲得之殘渣以層析術精製，獲得化合物 (23)(13.4 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 1.79 (s, 3H), 2.89 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 2.99 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 1.4$ Hz,

1H).

第四步驟

將化合物(23)(13.4 g)溶解於甲苯(50 ml)，在-70℃之低溫下，添加DIBAL(158 ml，1M己烷溶液)。在0℃攪拌2小時後，添加乙酸乙酯與洛歇爾鹽(Rochelle)水溶液，予以萃取。在以水洗淨油層後，以硫酸鈉乾燥，在減壓下餾除溶劑，以層析術與再結晶精製所得之殘渣，獲得化合物(24)(2.62 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (s, 9H), 1.78 (s, 3H), 2.17 (ddd, $J = 15.1, 6.1, 3.4$ Hz, 1H), 2.30 (brddd, $J = 15.1, 8.5, 3.4$ Hz, 1H), 3.15 (brdd, $J = 7.5, 3.4$ Hz, 1H), 3.74 (dddd, $J = 11.8, 8.5, 7.5, 3.4$ Hz, 1H), 3.95 (dddd, $J = 11.8, 6.1, 3.4, 3.4$ Hz, 1H), 5.20 (brs, 1H), 6.77 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H).

第五步驟

將化合物(24)(1.0 g)溶解於甲醇(10 ml)，在0℃添加濃鹽酸(2 ml)，在0℃攪拌1小時，在室溫攪拌2小時。其後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液、乙酸乙酯，予以萃取，以硫酸鈉乾燥。在減壓下餾除溶劑，以層析術精製所獲得之殘渣，獲得化合物(25)(617 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (s, 3H), 1.94 (ddd, $J = 14.4, 6.5, 4.4$ Hz, 1H), 1.97 (ddd, $J = 14.4, 6.8, 4.4$ Hz, 1H), 2.47 (brs, 2H), 3.67 (ddd, $J = 11.5, 6.5, 4.4$ Hz, 1H), 3.82 (ddd,

$J = 11.5, 6.8, 4.4 \text{ Hz}, 1\text{H}), 6.83 \text{ (d, } J = 1.4 \text{ Hz, } 1\text{H}), 7.09 \text{ (d, } J = 1.4 \text{ Hz, } 1\text{H})$.

第六步驟

將化合物(25)(200 mg)溶解於四氫呋喃(2 ml)，在室溫下添加異硫氰酸苯甲醯酯($121 \mu\text{l}$)，攪拌30分鐘。其後，在減壓下餾除溶劑，獲得化合物(26)(280 mg, quant)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.07 (s, 3H), 2.33 (dt, $J = 13.5, 6.3 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 2.71 (dt, $J = 13.5, 6.3 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 3.82 (dt, $J = 11.2, 6.3 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 3.84 (dt, $J = 11.2, 6.3 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 6.90 (brs, 1H), 7.13 (brs, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.84 (m, 2H), 8.84 (s, 1H), 11.46 (s, 1H).

第七步驟

將化合物(26)(280 mg)溶解於二氯甲烷(4 ml)，在室溫添加 mCPBA(514 mg)，在室溫攪拌1小時。其後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液、乙酸乙酯，予以萃取，以硫酸鈉乾燥。在過濾不溶於二氯甲烷的固體物質後，在減壓下餾除溶劑，獲得化合物(27)(340 mg, quant)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.83 (s, 3H), 2.32 (dd, $J = 5.8, 4.0 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 2.33 (dd, $J = 8.1, 4.0 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 4.28 (ddd, $J = 11.8, 8.1, 5.8 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 4.45 (ddd, $J = 11.8, 4.0, 4.0 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 6.92 (d, $J = 1.4 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.18 (d, $J = 1.4 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.42 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 8.22 (m, 2H).

第八步驟

將化合物(27) (340 mg)溶解於乙醇(4 ml)，添加氫氧化鈉(320 mg)，在90℃攪拌2.5小時。其後，添加2mol/L鹽酸水溶液使其呈酸性，以乙酸乙酯進行逆萃取，除去雜質。接著，添加碳酸鈉，使水層呈鹼性，以乙酸乙酯將生成物萃取至油層，以硫酸鈉乾燥。在減壓下餾除溶劑，獲得化合物(28)(141 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54 (s, 3H), 2.04 (ddd, $J = 13.9, 8.9, 4.6$ Hz, 1H), 2.07 (ddd, $J = 13.9, 4.6, 4.2$ Hz, 1H), 4.01 (ddd, $J = 10.9, 8.9, 4.2$ Hz, 1H), 4.16 (ddd, $J = 10.9, 4.6, 4.6$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H).

第九步驟

採取化合物(28)(141 mg)、化合物(29)(149 mg)、肆(三苯基膦)鈹(0)錯合物(118 mg)、碳酸鈉(217 mg)於茄形燒瓶中，經氮取代後，添加二氧陸圓(5 ml)與水(0.2 ml)，在110℃攪拌7小時。在將反應液之溫度回復至室溫後，添加水與2mol/L鹽酸水溶液，使其呈酸性，以乙酸乙酯予以逆萃取除去雜質。其後，添加碳酸鉀，使水層呈鹼性，以乙酸乙酯使生成物萃取於油層，以矽藻土過濾後，以硫酸鈉乾燥。在減壓下餾除溶劑，以層析術與再結晶精製所獲得之殘渣，獲得化合物(I-55)(11.5 mg)。

與上述相同，合成以下之化合物。表中、RT表示保持時間(分鐘)，D表示氬。

表1-1

化合物	結構式	NMR(溶劑：移位值遞增次序)	MS [M+1]	LC/MS RT
I-1		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.55 (3H, s), 2.72 (1H, d, 14.4 Hz), 2.81 (1H, d, 14.4 Hz), 4.14 (2H, br), 4.20 (1H, s), 4.53 (1H, s), 7.06 (1H, dd, J = 11.5, 9.0 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 6.9, 3.0 Hz), 7.96 (1H, ddd, J = 9.0, 4.2, 3.0 Hz), 8.19 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 8.42 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.88 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.85 (1H, s)		
I-2		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.54 (3H, s), 2.71 (1H, d, J = 14.4 Hz), 2.80 (1H, d, J = 14.4 Hz), 4.15 (2H, br), 4.19 (1H, d, J = 0.9 Hz), 4.52 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 11.7, 8.8 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 6.9, 2.9 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.98 (1H, ddd, J = 8.8, 4.2, 2.9 Hz), 8.23 (1H, d, J = 8.4, 0.6 Hz), 8.55 (1H, d, J = 2.4, 0.6 Hz), 9.82 (1H, s)	375, 377	1.27
I-3		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.54 (3H, s), 2.71 (1H, d, J = 14.2 Hz), 2.80 (1H, d, J = 14.2 Hz), 4.06 (3H, s), 4.16 (2H, br), 4.19 (1H, d, J = 0.9 Hz), 4.52 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 11.6, 8.8 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 7.0, 2.8 Hz), 7.97 (1H, ddd, J = 8.8, 4.0, 2.8 Hz), 8.13 (1H, d, J = 1.4 Hz), 9.00 (1H, d, J = 1.4 Hz), 9.49 (1H, s)	372	1.13
I-4		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.53 (3H, s), 2.71 (1H, d, J = 14.1 Hz), 2.81 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.18 (2H, br), 4.20 (1H, s), 4.53 (1H, s), 7.03 (1H, dd, J = 11.6, 8.8 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 6.9, 2.6 Hz), 7.89 (1H, J = 2.1 Hz), 8.03 (1H, ddd, J = 8.8, 4.0, 2.6 Hz), 8.44 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.72 (1H, s)	409, 411	1.26
I-5		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.54 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.71 (1H, d, J = 14.4 Hz), 2.80 (1H, d, J = 14.4 Hz), 4.15 (2H, br), 4.20 (1H, d, J = 1.5 Hz), 4.52 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 11.6, 8.8 Hz), 7.38 (1H, ddd, J = 10.2, 8.4, 2.1 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 6.9, 2.8 Hz), 8.00 (1H, ddd, J = 8.8, 4.0, 2.8 Hz), 8.34 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.59 (1H, s)	377	1.12
I-6		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.59 (3H, d, J = 1.2 Hz), 2.14 (1H, ddd, J = 13.8, 9.6, 4.0 Hz), 2.38 (1H, ddd, J = 13.8, 5.4, 3.3 Hz), 3.89 (1H, ddd, J = 10.9, 9.6, 3.3 Hz), 4.19 (1H, ddd, J = 10.9, 5.4, 4.0 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 11.5, 8.8 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 7.0, 2.8 Hz), 8.03 (1H, ddd, J = 8.8, 4.0, 2.8 Hz), 8.19 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 8.42 (1H, dd, J = 8.2, 0.8 Hz), 8.89 (1H, dd, J = 2.0, 0.8 Hz), 9.86 (1H, s)		

表 1-2

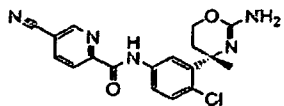
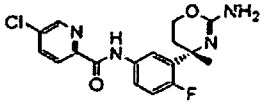
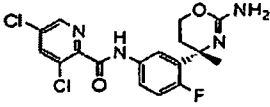
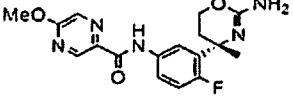
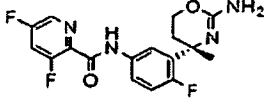
化合物	結構式	NMR(溶劑：移位值遞增次序)	MS [M+1]	LC/MS RT
I-7		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.70 (3H, s), 2.14 (1H, ddd, J = 13.8, 9.6, 4.0 Hz), 2.68 (1H, ddd, J = 14.2, 6.0, 3.4 Hz), 3.84 (1H, ddd, J = 11.6, 8.3, 2.5 Hz), 4.15 (1H, ddd, J = 10.9, 6.1, 4.0 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.77 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 8.19 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 8.42 (1H, dd, J = 8.1, 0.8 Hz), 8.89 (1H, dd, J = 2.0, 0.8 Hz), 9.89 (1H, s)		
I-8		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.59 (3H, d, J = 1.1 Hz), 2.12 (1H, ddd, J = 13.8, 9.6, 3.9 Hz), 2.36 (1H, ddd, J = 13.8, 5.4, 3.3 Hz), 3.87 (1H, ddd, J = 10.9, 9.6, 3.3 Hz), 4.17 (1H, ddd, J = 10.9, 5.4, 3.9 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 11.6, 8.7 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 6.9, 2.9 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 8.03 (1H, ddd, J = 8.7, 4.1, 2.9 Hz), 8.23 (1H, d, J = 8.4, 0.8 Hz), 8.55 (1H, d, J = 2.4, 0.8 Hz), 9.82 (1H, s)	363, 365	1.15
I-9		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.58 (3H, d, J = 1.1 Hz), 2.12 (1H, ddd, J = 14.4, 9.6, 3.9 Hz), 2.35 (1H, ddd, J = 14.4, 5.4, 3.3 Hz), 3.87 (1H, ddd, J = 11.1, 9.6, 3.3 Hz), 4.15 (1H, ddd, J = 11.1, 5.4, 3.9 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 6.9, 2.9 Hz), 7.89 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.10 (1H, ddd, J = 8.9, 4.1, 2.9 Hz), 8.47 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.72 (1H, s)	397, 399	1.19
I-10		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.60 (3H, d, J = 1.2 Hz), 2.12 (1H, ddd, J = 13.8, 9.6, 3.9 Hz), 2.36 (1H, ddd, J = 13.8, 5.4, 3.3 Hz), 3.87 (1H, ddd, J = 10.8, 9.6, 3.3 Hz), 4.06 (3H, s), 4.17 (1H, ddd, J = 10.8, 5.4, 3.9 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 11.7, 8.9 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 7.2, 2.8 Hz), 8.03 (1H, ddd, J = 8.9, 4.2, 2.8 Hz), 8.15 (1H, d, J = 1.3 Hz), 9.00 (1H, d, J = 1.3 Hz), 9.50 (1H, s)	360	1.06
I-11		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.62 (3H, d, J = 1.2 Hz), 2.14 (1H, ddd, J = 14.1, 9.9, 4.2 Hz), 2.39 (1H, ddd, J = 14.1, 5.4, 3.0 Hz), 3.90 (1H, ddd, J = 11.1, 9.9, 3.0 Hz), 4.19 (1H, ddd, J = 11.1, 5.4, 4.2 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 11.6, 8.7 Hz), 7.38 (1H, ddd, J = 10.2, 8.4, 2.1 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 7.0, 2.8 Hz), 8.07 (1H, ddd, J = 8.7, 4.1, 2.8 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.61 (1H, s)	365	1.00

表 1-3

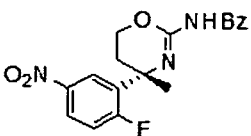
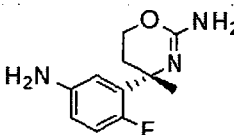
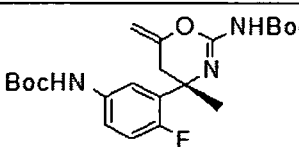
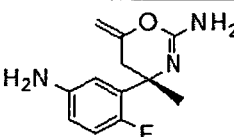
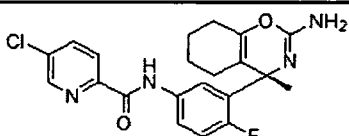
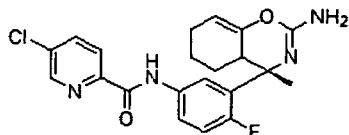
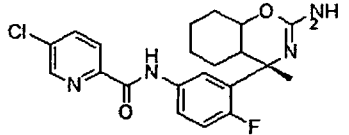
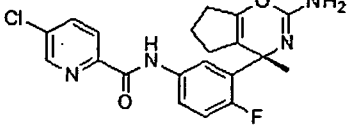
化合物	結構式	NMR(溶劑：移位值遞增次序)
I-12		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.58 (3H, s), 2.22 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.86-3.94 (1H, m), 4.15-4.25 (3H, m), 7.14 (1H, dd, J = 10.7, 8.9 Hz), 8.09-8.15 (1H, m), 8.62 (1H, dd, J = 7.0, 3.0 Hz).
I-13		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.54 (3H, s), 1.97-2.07 (1H, m), 2.30-2.38 (1H, m), 3.54 (2H, brs), 3.83 (1H, dt, J = 3.2, 10.6 Hz), 4.10 (1H, ddd, 10.6, 4.7, 4.2 Hz), 6.48 (1H, ddd, 8.4, 3.7, 3.2 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 11.8, 8.4 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 6.9, 3.0 Hz).
I-14		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.52 (9H, s), 1.54 (9H, s), 1.75 (3H, s), 2.70 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.20 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.25 (1H, s), 4.66 (1H, s), 6.48 (1H, s), 6.96 (1H, br), 7.02 (1H, dd, J = 11.4, 9.0 Hz), 7.51 (1H, m), 10.0 (1H, s).
I-15		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.63 (3H, s), 2.69 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.02 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.58 (2H, s), 4.28 (1H, s), 4.60 (1H, s), 6.51 (1H, ddd, J = 8.8, 3.2, 2.8 Hz), 6.72 (1H, dd, J = 6.9, 2.8 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 11.7, 8.8 Hz).
I-16		
I-17		
I-18		
I-19		

表 1-4

化合物	結構式	化合物	結構式
I-20		I-28	
I-21		I-29	
I-22		I-30	
I-23		I-31	
I-24		I-32	
I-25		I-33	
I-26		I-34	
I-27		I-35	

表 1-5

化合物	結構式	化合物	結構式
I-36		I-44	
I-37		I-45	
I-38		I-46	
I-39		I-47	
I-40		I-48	
I-41		I-49	
I-42		I-50	
I-43		I-51	

表 1-6

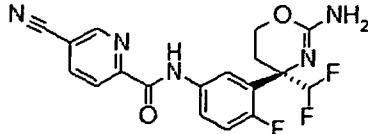
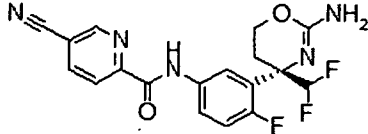
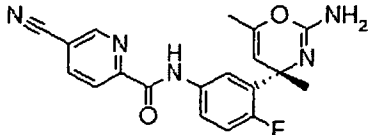
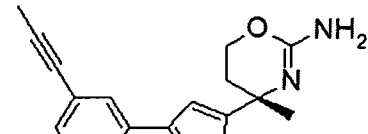
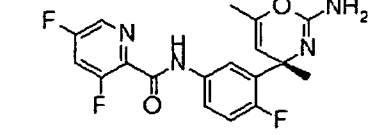
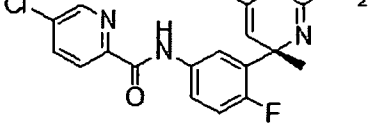
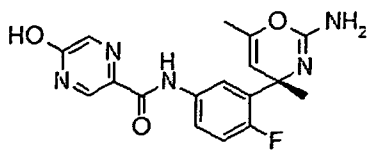
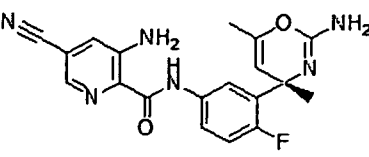
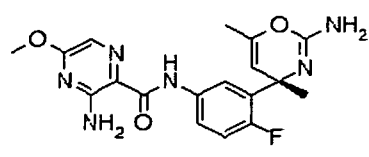
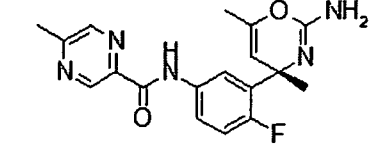
化合物	结构式	NMR(溶剂: 移位值递增次序)	MS [M+1]	LC/MS RT
I-52		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.37-2.46 (2H, m), 3.91 (1H, td, $J = 9.9, 3.9$ Hz), 4.21-4.31 (3H, m), 6.06 (1H, t, $J = 56.1$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 11.4, 8.9$ Hz), 7.70 (1H, $J = 6.9, 2.8$ Hz), 8.13 (1H, ddd, $J = 8.9, 4.2, 2.8$ Hz), 8.20 (1H, dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz), 8.42 (1H, dd, $J = 8.14, 0.9$ Hz), 8.89 (1H, dd, $J = 2.1, 0.9$ Hz), 9.89 (1H, s)	390	0.96
I-53		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.33-2.46 (2H, m), 3.91 (1H, td, $J = 10.5, 4.2$ Hz), 4.21-4.30 (3H, m), 6.06 (1H, t, $J = 55.1$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 11.4, 8.9$ Hz), 7.70 (1H, $J = 6.9, 2.7$ Hz), 8.12 (1H, ddd, $J = 8.9, 3.9, 2.7$ Hz), 8.20 (1H, dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz), 8.42 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.89 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 9.89 (1H, s)		
I-54		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.61 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.38 (br, 2H), 5.27 (dd, $J = 2.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 11.4, 8.9$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 6.9, 2.9$ Hz, 1H), 7.86-7.92 (m, 1H), 8.17 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 9.81 (brs, 1H)	366	0.99
I-55		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.63 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.11 (ddd, $J = 13.8, 9.7, 4.5$ Hz, 1H), 2.17 (ddd, $J = 13.8, 4.5, 3.7$ Hz, 1H), 4.08 (ddd, $J = 10.6, 9.7, 3.7$ Hz, 1H), 4.21 (ddd, $J = 10.6, 4.5, 4.5$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 2.1, 1.8$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H)	311	1.01
I-56		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (3H, d, $J = 0.9$ Hz), 1.79 (3H, d, $J = 0.9$ Hz), 5.24-5.25 (1H, m), 7.02 (1H, dd, $J = 11.4, 8.8$ Hz), 7.37 (1H, ddd, $J = 10.5, 8.1, 2.1$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J = 6.9, 2.9$ Hz), 7.93 (1H, ddd, $J = 8.8, 4.2, 2.9$ Hz), 8.33 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 9.57 (1H, s)	377	1.09
I-57		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.61 (3H, d, $J = 0.9$ Hz), 1.80 (3H, d, $J = 0.9$ Hz), 4.16 (2H, brs), 5.24-5.26 (1H, m), 7.03 (1H, dd, $J = 11.3, 8.7$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 7.0, 2.7$ Hz), 7.84-7.92 (2H, m), 8.23 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.54 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 9.80 (1H, s)	375	1.2

表 1-7

化合物	結構式	NMR(溶劑：移位值遞增次序)	MS [M+1]	LCMS RT
I-58		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.62 (3H, d, J = 1.2 Hz), 1.80 (3H, d, J = 1.1 Hz), 5.26-5.28 (1H, m), 7.03 (1H, dd, J = 11.4, 8.8 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 6.9, 2.8 Hz), 7.91 (1H, ddd, J = 8.8, 4.1, 2.8 Hz), 8.14 (1H, dd, J = 8.2, 1.6 Hz), 8.40 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.84-8.85 (1H, m), 9.90 (1H, s).	409	1.32
I-59		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.60 (3H, d, J = 0.9 Hz), 1.79 (3H, d, J = 1.1 Hz), 4.06 (3H, s), 5.24-5.25 (1H, m), 7.02 (1H, dd, J = 11.4, 8.8 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 6.9, 2.9 Hz), 7.89 (1H, ddd, J = 8.8, 4.1, 2.9 Hz), 8.12 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.99 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.47 (1H, s).	372	1.07
I-60		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.61 (3H, s), 1.80 (3H, s), 5.26 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 11.2, 8.8 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.87-7.95 (2H, m), 8.68-8.68 (1H, m), 9.62 (1H, s).	384	1.07
I-61		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.61 (3H, s), 1.80 (3H, s), 5.26-5.27 (1H, m), 7.03 (1H, dd, J = 11.2, 8.8 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 6.7, 2.4 Hz), 7.94 (1H, ddd, J = 8.8, 3.6, 2.4 Hz), 8.14-8.15 (1H, m), 8.73 (1H, d, J = 1.7 Hz), 9.68 (1H, br s).	400	1.15
I-62		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.67 (3H, s), 1.82 (3H, s), 5.27-5.28 (1H, m), 5.68 (2H, br s), 7.00 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 7.0, 2.6 Hz), 7.77 (1H, ddd, J = 8.8, 3.6, 2.6 Hz), 9.50 (1H, s).	390	1.25
I-63		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.60 (3H, s), 1.79 (3H, s), 5.25 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.50 (0H, t, J = 71.0 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 6.8, 2.9 Hz), 7.87 (1H, ddd, J = 8.8, 3.9, 2.9 Hz), 8.30 (1H, d, J = 1.1 Hz), 9.04 (1H, d, J = 0.9 Hz), 9.44 (1H, s).	407	1.27

表 1-8

化合物	結構式	NMR(溶劑：移位值遞增次序)	MS [M+H] ⁺	LC/MS RT
I-64		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.46 (3H, s), 1.75 (3H, s), 5.14 (1H, d, J = 1.5 Hz), 5.70-5.75 (2H, m), 7.04 (1H, dd, J = 11.7, 9.1 Hz), 7.62-7.70 (2H, m), 7.79 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.24 (1H, s), 9.85 (1H, s).	358	0.84
I-65		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.63 (3H, d, J = 0.9 Hz), 1.81 (3H, d, J = 1.1 Hz), 5.28-5.29 (1H, m), 6.54 (2H, br s), 7.01 (1H, dd, J = 11.3, 9.3 Hz), 7.29 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.65-7.69 (2H, m), 8.03 (1H, d, J = 1.7 Hz), 9.89 (1H, s).	381	1.24
I-66		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.68 (3H, s), 1.83 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.64 (2H, br s), 5.29 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 11.4, 8.8 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 7.0, 3.0 Hz), 7.78 (1H, ddd, J = 8.8, 4.0, 3.0 Hz), 9.50 (1H, s).	387	1.22
I-67		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.61 (3H, d, J = 1.2 Hz), 1.79 (3H, d, J = 1.1 Hz), 2.68 (3H, s), 5.25 (1H, dd, J = 2.7, 1.1 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 6.9, 2.8 Hz), 7.90 (1H, ddd, J = 8.8, 4.1, 2.8 Hz), 8.41 (1H, d, J = 1.1 Hz), 9.34 (1H, d, J = 1.4 Hz), 9.60 (1H, s).	356	0.96

本發明化合物之效果係以下數試驗例確認。

(試驗例 1: BACE1 抑制作用之測定)

在 96 井半區域平盤 (half area plate)(黑色平盤 ; Coaster 公司製)之各孔 (well) 中放入 $48.5 \mu\text{l}$ 之基質胜肽 (生物素-XSEVNLDAEFRHDSGC-Eu : X= ϵ -胺基-正己酸、Eu=鎔穴狀化合物 (cryptate)) 溶液，各自添加 $0.5 \mu\text{l}$ 之受驗化合物 (N,N'-二甲基甲醛溶液) 及 $1 \mu\text{l}$ 之重組 Hito BACE-1 (R&D 系統公司製) 後，於 30°C 反應 3 小時。基質胜肽係在生物素-XSEVNLDAEFRHDSGC (胜肽研究所製) 中，與穴狀化合物 TBPCOOH mono SMP (CIS bio international 公司製) 反應而合成。基質胜肽之最終濃度為 18 nmol/L ，重組 Hito BACE-1 之最終濃度為 7.4 nmol/L ，在反應緩衝液中使用乙酸鈉緩衝液 (50 毫莫耳/L 乙酸鈉 pH 5.0、 0.008% Triton X-100)。反應完成後，將溶解於磷酸緩衝液 (150 毫莫耳/L K_2HPO_4 - KH_2PO_4 pH 7.0、 0.008% Triton X-100、 0.8 mol/L KF) 之 $8.0 \mu\text{g/ml}$ 鏈黴抗生物素 (streptavidin)-XL665 (CIS bio international 公司製) 於各孔中每孔添加 $50 \mu\text{l}$ ，於 30°C 靜置 1 小時。之後，使用 Wallac 1420 多重標定冷光偵測技術儀 (Wallac 1420 Multi-label Counter) (Perkin Elmer life sciences 公司製) 測定螢光強度 (激發波長 320 nm ，測定波長 620 nm 及 665 nm)。酵素活性由各測定波長之計數率 ($10000 \times \text{計數 (count)} 665 / \text{計數 } 620$) 求得，計算 50% 抑制酵素活性的用量 (IC_{50})。

化合物 I-1:IC₅₀ 值 0.0473 μ mol/L

化合物 I-2:IC₅₀ 值 0.027 μ mol/L

化合物 I-6:IC₅₀ 值 0.054 μ mol/L

化合物 I-53:IC₅₀ 值 0.046 μ mol/L

化合物 I-54:IC₅₀ 值 0.097 μ mol/L

化合物 I-3、4、5、7 至 11、52、55 至 60 之 IC₅₀ 值亦為 30 μ mol/L 以下。

(試驗例 2:細胞中 β 類澱粉蛋白(A β)產生抑制作用之測定)

將使人野生型 β APP 過剩表現的神經芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞(SH/APPwt)調整於 8×10^5 細胞/mL，對每一孔各自 150 μ l 播種於 96 井培養盤(Falcon 公司製)，在 37°C，5%碳酸氣體培養箱內培養 2 小時。其後，預先將已添加懸浮的受驗化合物(DMSO：二甲亞砜溶液)的溶液添加於細胞液，以成為 2 μ l/50 μ l 培養基。亦即，使最終 DMSO 濃度為 1%，細胞培養液為 200 μ l。自受驗化合物的添加至經 24 小時培養後，將培養上清液每次回收 100 μ l，測定其中所含的 A β 量。

A β 量之測定方法，係在 384 孔半區域平盤(黑色平盤；Coaster 公司製)，使均勻系時間分解螢光(HTRF)測定試藥(類澱粉 β 1-40 胜肽；IBA Molecular Holding, S.A.)為 10 μ l 時，放入培養上清液 10 μ l，予以混合、遮光並在 4°C 靜置一晚。其後，螢光強度(激發波長 337nm，測定波

長 620nm 及 665nm)係以 Wallac 1420 多重標定冷光偵測技術儀(Perkin Elmer life sciences 公司製)測定。A β 量由各測定波長之計數率(10000x 計數 665/計數 620)求得，計算至少與 50%抑制 A β 產生的用量(IC₅₀)不同的 6 用量。

化合物 I-1:IC₅₀ 值 0.0155 μ mol/L

(試驗例 3 大鼠腦內 β 類澱粉減少作用)

調製受驗化合物成懸浮於 0.5%甲基纖維素，且最終濃度成為 2mg/mL，對於雄性 Crj:SD 大鼠(7~9 週齡)，以 10mg/kg 經口投予。基劑對照群係僅投予 0.5%甲基纖維素，以各群 3~8 隻實施投予試驗。投予 3 小時後摘出腦，單離大腦半球，測定重量後，快速地於液態氮中冷凍，在 -80℃ 保存至萃取日。將經冷凍的大腦半球在冰冷下移至鐵氟龍(註冊商標)製均質機，加入重量的 5 倍容量之萃取緩衝液(含有 1% CHAPS({3-[(3-氯醯胺丙基)二甲基銨基]-1-丙烷磺酸鹽})、20mmol/L Tris-HCl(pH8.0)、150mmol/L NaCl、Complete (Roche 公司製)蛋白酶抑制劑)，重覆上下震動 2 分鐘，予以均質化、而為可溶化。將懸浮液移至離心用管，於冰上放置 3 小時以上，之後，進行 100,000xg、4℃ 離心 20 分鐘。在離心後，將上清液移至 β 類澱粉 40 測定用 ELISA 平盤(和光純藥工業公司製，製品編號 294-62501)。ELISA 測定依據隨附之說明書進行。減少作用係計算對各試驗之基劑對照群的腦內 β 類澱粉 40 之比率。

(試驗例 4 CYP3A4 螢光 MBI 試驗)

CYP3A4 螢光 MBI 試驗係為調查因代謝反應所致化合物之 CYP3A4 抑制增強之試驗，酵素使用大腸菌表現 CYP3A4，使 7-苄氧基三氟甲基香豆素(7-BFC)被 CYP3A4 酵素脫苄基化，並以產生發出螢光的代謝物 7-羥基三氟甲基香豆素(HFC)的反應作為指標來進行。

反應條件如下：基質， $5.6\ \mu\text{M}$ 7-BFC；預反應時間：0 或 30 分鐘；反應時間：15 分鐘；反應溫度： 25°C (室溫)；CYP3A4 含量(大腸菌表現酵素)、預反應時 62.5pmol/mL ，反應時 6.25pmol/mL (10 倍稀釋時)；受驗藥物濃度、0.625、1.25、2.5、5、10、 $20\ \mu\text{mol/L}$ (6 點)。

預反應液係將 K-Pi 緩衝液(pH7.4)中之酵素、受驗藥物溶液依照上述預反應之組成加入 96 井平盤中，移出一部分至其他 96 井平盤中以使基質與 K-Pi 緩衝液進行 1/10 稀釋，添加屬輔酵素之 NADPH 而開始作為指標的反應(無預反應)，在規定之時間反應後，藉由加入乙腈/0.5mol/L Tris(參(羥胺基甲烷))=4/1 而使反應停止。又於殘餘的預反應液中亦添加 NADPH 而開始預反應(有預反應)，在規定時間預反應後，移出一部分至其他平盤，以使基質與 K-Pi 緩衝液進行 1/10 稀釋，開始作為指標之反應。在規定之時間反應後，藉由加入乙腈/0.5mol/L Tris(參(羥胺基甲烷))=4/1 而停止反應。以螢光平盤讀數機測定平盤中所進行各個指標反應的為代謝物之 7-HFC 的

螢光值。(Ex=420nm、Em=535nm)

以只添加溶解藥物用溶劑 DMSO 於反應系者作為對照組(100%)，計算添加受驗藥物溶液的各個濃度下之殘存活性(%)。使用濃度及抑制率，經由邏輯模式(logistic model)以逆推定計算 IC₅₀。IC₅₀ 值之差為 5 μM 以上之情形為 (+)，3 μM 以下之情形為 (-)。

化合物 I-52:(-)

(試驗例 5:CYP 抑制試驗)

使用市售之合集(pooled)人類肝臟微粒體，作為人類主要 CYP5 分子種類(CYP1A2、2C9、2C19、2D6、3A4)之典型基質代謝反應，該反應係以 7-乙氧基雷沙紫(resazurin)之 O-脫乙基化(CYP1A2)、甲苯磺丁脲(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)為指標，評價各別代謝物生成量經由受驗化合物抑制的程度。反應條件如下：基質、0.5 μmol/L、乙氧基雷沙紫(CYP1A2)、100 μmol/L 甲苯磺丁脲(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、合集人類肝臟微粒體 0.2mg 蛋白質/mL；受驗藥物濃度、1、5、10、20 μmol/L(4 點)。

在 96 井平盤中反應溶液係以上述組成添加各 5 種基質、人類肝臟微粒體、受驗藥物於 50mM Hepes 緩衝液中，並添加為輔酵素之 NADPH，開始作為指標之代謝反應，於 37℃ 反應 15 分鐘後，藉由添加甲醇/乙腈=1/1(v/v) 溶液而使反應停止。在 3000rpm、15 分鐘之離心操作後，以螢光多重標定偵測技術儀定量離心上清液中之雷沙紫 (CYP1A2 代謝物)，以 LC/MS/MS 定量甲苯磺胺丁脲氫氧化物 (CYP2C9 代謝物)、美芬妥英 4' 氫氧化物 (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)。

以只添加溶解藥物用溶劑 DMSO 於反應系者作為對照組 (100%)，計算添加了受驗藥物溶液的各別濃度下的殘存活性 (%)，使用濃度與抑制率，經由邏輯模式以逆推定計算 IC₅₀。

化合物 I-53:5 種 >20 μ M

(試驗例 6:FAT 試驗)

將 20 μ L 冷凍保存的沙門氏鼠傷寒桿菌 (*Salmonella typhimurium* TA98 株、TA100 株) 接種於 10 mL 液體營養培養基 (2.5% Oxoid nutrient broth No.2)，於 37℃ 振盪前培養 10 小時。TA98 株係將 9mL 之菌液離心 (2000×g、10 分鐘) 並除去培養液，將菌懸浮於 9mL 之 Micro F 緩衝液 (K₂HPO₄: 3.5g/L、KH₂PO₄: 1g/L、(NH₄)₂SO₄: 1g/L、檸檬酸三鈉二水合物: 0.25g/L、MgSO₄·7H₂O: 0.1g/L)，添加

於 110mL 之 Exposure 培養基(含生物素：8 μ g/mL、組胺酸：0.2 μ g/mL、葡萄糖：8 mg/mL 的 MicroF 緩衝液)，將 TA100 株添加至相對於 3.16mL 菌液之 Exposure 培養基 120mL 以調製試驗菌液。受驗物質 DMSO 溶液(從最高用量 50mg/mL 以 2 倍公比(common ratio)作 8 階段稀釋)，在作為陰性對照之 DMSO、作為陽性對照之非代謝活性化條件下，對 TA98 株為 50 μ g/mL 的 4-硝基喹啉-1-氧化物 DMSO 溶液，而對 TA100 株為 0.25 μ g/mL 的 2-(2-呋喃基)-3-(5-硝基-2-呋喃基)丙烯酸醯胺 DMSO 溶液，代謝活性化條件中，對 TA98 株為 40 μ g/mL 的 2-胺基蒽 DMSO 溶液，對 TA100 株為 20 μ g/mL 之 2-胺基蒽 DMSO 溶液各 12 μ L 與試驗菌液 588 μ L(在代謝活性化條件之試驗菌液 498 μ L 與 S9mix 90 μ L 之混合液)混合，在 37°C 振盪培養 90 分鐘。接觸受驗物質的菌液 460 μ L 與指示培養基(含生物素：8 μ g/mL、組胺酸：0.2 μ g/mL、葡萄糖：8mg/mL、溴甲酚紫：37.5 μ g/mL 之 Micro F 緩衝液)2300 μ L 混合，以各 50 μ L 用量分注於微量平盤 48 井，於 37°C，靜置培養 3 日。含有經由胺基酸(組胺酸)合成酵素基因的突變而獲得增殖能力之菌的井，因 pH 變化造成由紫色變成黃色，故計數每 1 用量之 48 孔中變成黃色的菌增殖井，與陰性對照群比較來評價。誘變性(mutagenicity)為陰性者以(-)表示，為陽性者以(+)表示。

(試驗例 7:溶解性試驗)

化合物之溶解度係在 1%DMSO 添加條件下決定。利用 DMSO 來調製 10mM 化合物溶液，將化合物溶液 $6\mu\text{L}$ 添加於 pH6.8 人工腸液(於 0.2mol/L 磷酸二氫鉀試液 250mL 中 添加 0.2mol/L NaOH 試液 118mL、水，製成 1000mL)594 μL 。在 25℃ 靜置 16 小時後，吸引過濾混合液。將濾液以 甲醇/水=1/1 稀釋 2 倍，依照絕對校正法，使用 HPLC 或 LC/MS/MS 測定濾液中濃度。

(試驗例 8:代謝穩定性試驗)

使用市售之合集的人類肝臟微粒體，使對象化合物反應一定時間，由反應樣品與未反應樣品之比較計算殘存率，評價被肝臟代謝的程度。

在含有人類肝臟微粒體 0.5mg 蛋白質/mL 的 0.2 mL 之緩衝液(50mmol/L tris-HCl pH7.4、150mmol/L 氯化鉀、10mmol/L 氯化鎂)中，於 1mmol/L NADPH 存在下，於 37℃ 反應 0 分鐘或 30 分鐘(氧化的反應)。反應後，在 甲醇/乙腈=1/1(v/v)溶液之 100 μL 中添加反應液 50 μL 、混合，以 3000rpm 離心 15 分鐘。以 LC/MS/MS 定量該離心上清液中之試驗化合物，以 0 分鐘反應時之化合物量作為 100% 計算反應後試驗化合物之殘存量。

化合物 I-53:100%

(試驗例 9:hERG 試驗)

以心電圖 QT 間隔延長的風險評價作為目的，使用表現 Herg(human ether-a-go-go related gene)通道的 HEK293

細胞，研討對在心室再極化過程扮演重要任務的延遲整流 K^+ 電流 (I_{Kr}) 的作用。

使用全自動膜片箝制系統(patch-clamp system) (Patch Xpress 7000A, Axon Instruments Inc.)，經由整個細胞膜片箝制法，保持細胞於 -80mV 之膜電位後，記錄給予 +40mV 之去極化刺激 2 秒，再給予 -50mV 的再極化刺激 2 秒時誘發的 I_{Kr} 。待產生之電流穩定後，在室溫條件下將以目的濃度溶解受驗物質之細胞外液 (NaCl:135 毫莫耳/L、KCl:5.4 毫莫耳/L、 NaH_2PO_4 :0.3 毫莫耳/L、 $CaCl_2 \cdot 2H_2O$:1.8 毫莫耳/L、 $MgCl_2 \cdot 6H_2O$:1 毫莫耳/L、葡萄糖:10 毫莫耳/L、HEPES(4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid、4-(2-羥乙基)-1-哌啶乙烷磺酸):10 毫莫耳/L、pH=7.4)，適用於細胞 10 分鐘。使用解析軟體(Data Xpress ver.1, Molecular Devices Corporation)，從所得 I_{Kr} ，以保持膜電位中電流值為基準，計測最大尾端電流的絕對值。再者，計算對受檢物質適用前之最大尾端電流之抑制率，使其與媒體適用組(0.1% 二甲亞砷溶液)比較，評價受檢物質對 I_{Kr} 之影響。

(試驗例 10:粉末溶解度試驗)

將檢體適量放入適當容器，各添加 200 μ L: JP-1 液(氯化鈉 2.0g，添加水於鹽酸 7.0mL 製成 1000mL)；JP-2 液(添加水 500mL 於 pH6.8 之磷酸鹽緩衝液 500mL)；20mmol/L TCA(牛膽酸(taurocholic acid)鈉)/JP-2 液(添加水

於 TCA1.08g 製成 100mL)。在試驗液添加後已溶解的情形，則適宜追加原粉末。予以密閉，在 37℃ 振動 1 小時。予以過濾，添加甲醇 100 μ L 於各濾液 100 μ L 進行 2 倍稀釋。稀釋倍率可因應需要變更。確認無氣泡及析出物，予以密閉並振動。以絕對校正法使用 HPLC 進行定量。

(試驗例 11:BA 試驗)

經口吸收性之研討實驗材料及方法

(1)使用動物：使用小鼠或大鼠

(2)飼育條件：使小鼠或大鼠自由攝取固體飼料及滅菌的自來水。

(3)投予量、分組的設定：以口服、靜脈內投予而投予預定投予量，設定如以下之群組。(在每一化合物投予量有所變更)

口服 1 ~ 30 mg/kg (n=2 ~ 3)

靜脈內投予 0.5 ~ 10 mg/kg (n=2 ~ 3)

(4)投予液之調製：口服係投予溶液或懸浮液。靜脈內投予係予以可溶化的投予。

(5)投予方法：口服係以經口探針(sonde)強制地投予胃內。靜脈內投予是以附有注射針的針筒從尾靜脈投予。

(6)評價項目：經時地採血，使用 LC/MS/MS 測定血漿中藥物濃度。

(7)統計解析：關於血漿中濃度轉變，係使用非線形最小二乘法程式 WinNonlin(登錄商標)，計算血漿中濃度 -

時間曲線下面積(AUC)，從口服組與靜脈內投予組的 AUC 算出生物利用率(BA)。

化合物 I-53:80.4%

(試驗例 12:腦轉移性試驗)

以 0.5mg/mL/kg 之用量對大鼠進行靜脈內投予，在 30 分鐘後於異氟醚(isoflurane)麻醉下，自下大動脈予以放血(exsanguination)使之放血至死。

其後，摘出(extirpate)腦，以蒸餾水調製 20-25%之均質物(homogenate)。

一方面，所得之血液在離心處理後，製成血漿。其後，在腦試樣中添加控制組血漿，而在血漿試樣中添加控制組腦，其係以 1:1 添加，使用 LC/MS/MS 測定各試樣。所獲得測定時面積比(腦/血漿)設為腦 K_p 值。

製劑例 1

製造含有以下成分之顆粒劑。

成分	式(I)所示之化合物	10mg
	乳糖	700mg
	玉米澱粉	274mg
	HPC-L	16mg
		1000mg

將式(I)所示化合物與乳糖通過 60 絲網(mesh)之篩。將玉米澱粉通過 120 絲網之篩。此等以 V 型混合機混合。混合粉末中加入 HPC-L(低黏度羥丙基纖維素)水溶液，進

行混練、造粒(擠壓造粒，孔徑 0.5~1mm)、乾燥步驟。所得之乾燥顆粒以振動過篩(12/60 絲網)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)所示之化合物	15mg
	乳糖	90mg
	玉米澱粉	42mg
	HPC-L	3mg
		150mg

將式(I)所示化合物、乳糖通過 60 絲網之篩。將玉米澱粉通過 120 絲網之篩。混合此等，在混合粉末中添加 HPC-L 溶液予以混練、造粒、乾燥。將所獲得之乾燥顆粒整粒後，將此 150mg 填充至 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)所示之化合物	10mg
	乳糖	90mg
	微結晶纖維素	30mg
	CMC- Na	15mg
	硬脂酸鎂	5mg
		150mg

將式(I)所示化合物、乳糖、微結晶纖維素、CMC-Na(羧甲基纖維素鈉鹽)通過 60 絲網之篩予以混合。混合

粉末與硬脂酸鎂混合，獲得製錠用混合粉末。將本混合粉末直接打錠，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)所示之化合物	3mg
	非離子界面活性劑	15mg
	注射用精製水	1ml

產業上可利用性

本發明化合物作為類澱粉蛋白 β 蛋白質之產生，分泌及 / 或沈積所誘發之疾病之治療劑或預防劑可得極為有用的醫藥品。

【圖式簡單說明】

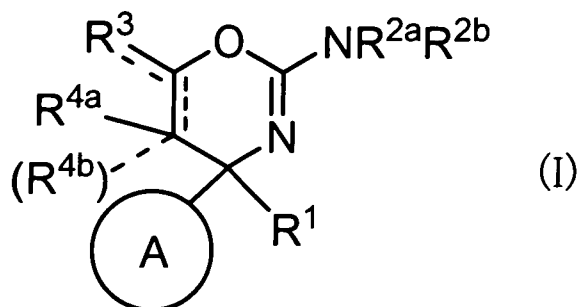
無。

【主要元件符號說明】

無。

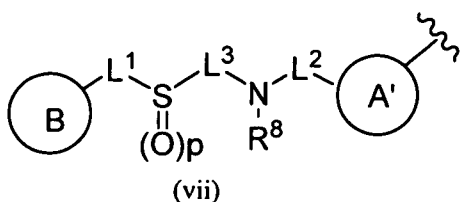
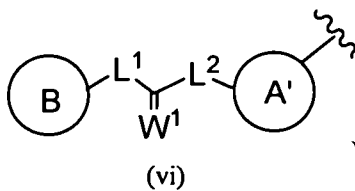
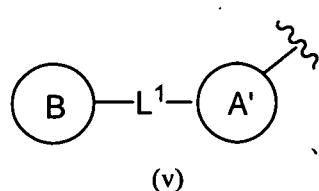
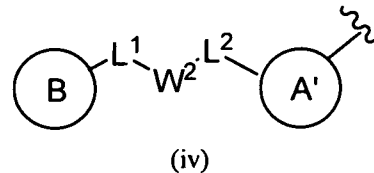
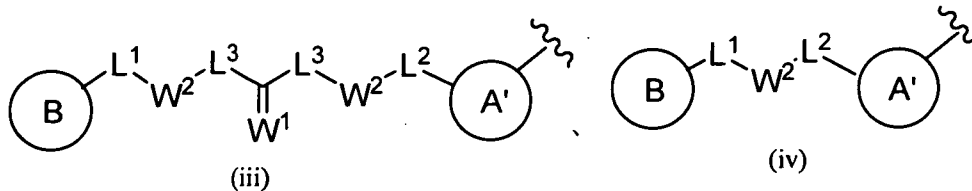
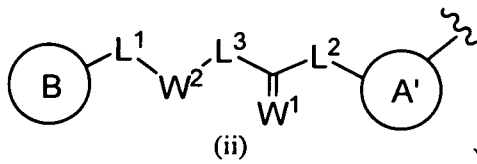
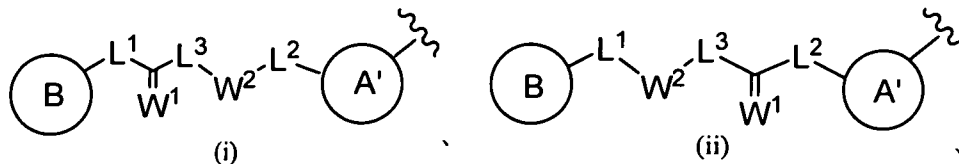
七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)所示之化合物或其製藥上可容許之鹽，

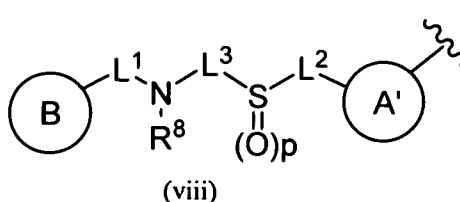


(式中，環 A 為：

(A)(i)至(viii)所示基之任一者：



或



， 或

(B)經取代之碳環、或經取代或未經取代之雜環；

其中環 A'及環 B 各自獨立為經取代或未經取代之碳環、或經取代或未經取代之雜環，

L¹、L² 及 L³ 各自獨立為單鍵、經取代或未經取代之伸烷基、經取代或未經取代之伸烯基、或經取代或未經取代之伸炔基，

$=W^1$ 爲 $=O$ 、 $=S$ 或 $=NR^9$ ，

W^2 爲 O 、 S 或 $N(R^8)$ ，

R^8 爲 氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、或經取代或未經取代之醯基，

R^9 爲 氫、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、或經取代或未經取代之醯基，

爲 (i) 之時， L^1 之構成碳原子與 L^2 之構成碳原子、或 L^1 之構成碳原子與 W^2 之 N 原子係可藉由經取代或未經取代之伸烷基而結合而形成環；

爲 (ii) 之時， L^1 之構成碳原子與 L^2 之構成碳原子、或 W^2 之 N 原子與 L^2 之構成碳原子可藉由經取代或未經取代之伸烷基而結合而形成環；

爲 (iii) 之時，2 個之 W^2 之 N 原子可藉由經取代或未經取代之伸烷基而結合而形成環；

爲 (vi) 之時， L^1 之構成碳原子與 L^2 之構成碳原子可藉由經取代或未經取代之伸烷基而結合而形成環；

p 爲 1 或 2；

複數之 L^3 、複數之 W^2 或複數之 R^9 存在的情形，各自可爲相異；

環 A 、環 A' 及環 B 中的「經取代之碳環」、「經取代或未經取代之碳環」及「經取代或未經取代之雜環」之取

代基係選自下列之一個以上的基：

選自取代基群 α 的基；

經選自取代基群 α 、羥基亞胺基及烷氧基亞胺基組成之群組的 1 個以上之基取代的烷基、或未經取代之烷基；

經選自取代基群 α 的 1 個以上之基取代的胺基烷基；

經選自取代基群 α 的 1 個以上之基取代的烯基、或未經取代之烯基；

經選自取代基群 α 的 1 個以上之基取代的炔基、或未經取代之炔基；

經選自取代基群 α 的 1 個以上之基取代的烷氧基；

經選自取代基群 α 的 1 個以上之基取代的烷氧基烷氧基；

經選自取代基群 α 的 1 個以上之基取代的烯氧基、或未經取代之烯氧基；

經選自取代基群 α 的 1 個以上之基取代的烷氧基烯基氧基；

經選自取代基群 α 的 1 個以上之基取代的炔氧基、或未經取代之炔氧基、經選自取代基群 α 的 1 個以上之基取代的烷氧基炔氧基；

經選自取代基群 α 的 1 個以上之基取代的烷硫基、或未經取代之烷硫基；

經選自取代基群 α 的 1 個以上之基取代的烯硫基、或未經取代之烯硫基；

經選自取代基群 α 的 1 個以上之基取代的炔硫基、或未經取之炔硫基；

經選自取代基群 α 的 1 個以上之基取代的烷基胺基；

經選自取代基群 α 的 1 個以上之基取代的烯基胺基；

經選自取代基群 α 的 1 個以上之基取代的炔基胺基；

經選自取代基群 α 及亞烷基的 1 個以上之基取代的胺基氧基、或未經取代之胺基氧基；

經選自取代基群 α 的 1 個以上之基取代的醯基；

經選自取代基群 α 的 1 個以上之基取代的烷基磺醯基、或未經取代之烷基磺醯基；

經選自取代基群 α 的 1 個以上之基取代的烷基亞磺醯基、或未經取代烷基亞磺醯基；

經選自取代基群 α 的 1 個以上之基取代的烷基胺磺醯基；

經選自取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵烷基組成之群組的 1 個以上之基取代的碳環式基；

經選自取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵烷基組成之群組的 1 個以上之基取代的雜環式基；

經選自取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵烷基組成之群組的 1 個以上之基取代的碳環烷基、或未經取代之碳環烷基；

經選自取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵烷基組成之群組的 1 個以上之基取代的雜環烷基、或未經取代之雜環烷

基；

經選自取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵烷基組成之群組的 1 個以上之基取代的碳環氧基、或未經取代之碳環氧基；

經選自取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵烷基組成之群組的 1 個以上之基取代的雜環氧基、或未經取代之雜環氧基；

經選自取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵烷基組成之群組的 1 個以上之基取代的碳環烷氧基、或未經取代之碳環烷氧基；

經選自取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵烷基組成之群組的 1 個以上之基取代的雜環烷氧基、或未經取代之雜環烷氧基；

經選自取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵烷基組成之群組的 1 個以上之基取代的碳環烷氧羰基、或未經取代之碳環烷氧羰基；

經選自取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵烷基組成之群組的 1 個以上之基取代的雜環烷氧羰基、或未經取代之雜環烷氧羰基；

經選自取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵烷基組成之群組的 1 個以上之基取代的碳環硫基、或未經取代之碳環硫基；

經選自取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵烷基組成之群組

的 1 個以上之基取代的雜環硫基、或未經取代之雜環硫基；

經選自取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵烷基組成之群組的 1 個以上之基取代的碳環胺基、或未經取代之碳環胺基；

經選自取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵烷基組成之群組的 1 個以上之基取代的雜環胺基、或未經取代之雜環胺基；

經選自取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵烷基組成之群組的 1 個以上之基取代的碳環烷基胺基、或未經取代之碳環烷基胺基；

經選自取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵烷基組成之群組的 1 個以上之基取代的雜環烷基胺基、或未經取代之雜環烷基胺基；

經選自取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵烷基組成之群組的 1 個以上之基取代的碳環胺磺醯基、或未經取代之碳環胺磺醯基；

經選自取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵烷基組成之群組的 1 個以上之基取代的雜環胺磺醯基、或未經取代之雜環胺磺醯基；

經選自取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵烷基組成之群組的 1 個以上之基取代的碳環磺醯基、或未經取代之碳環磺醯基；

經選自取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵烷基組成之群組的 1 個以上之基取代的雜環磺醯基、或未經取代之雜環磺醯基；

經選自取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵烷基組成之群組的 1 個以上之基取代的碳環胺甲醯基、或未經取代之碳環胺甲醯基；

經選自取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵烷基組成之群組的 1 個以上之基取代的雜環胺甲醯基、或未經取代之雜環胺甲醯基；

經選自取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵烷基組成之群組的 1 個以上之基取代的碳環烷基胺甲醯基、或未經取代之碳環烷基胺甲醯基；

經選自取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵烷基組成之群組的 1 個以上之基取代的雜環烷基胺甲醯基、或未經取代之雜環烷基胺甲醯基；

經選自取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵烷基組成之群組的 1 個以上之基取代的碳環氧基羰基、或未經取代之碳環氧基羰基；

經選自取代基群 α 、疊氮基、烷基及鹵烷基組成之群組的 1 個以上之基取代的雜環氧基羰基、或未經取代之雜環氧基羰基；

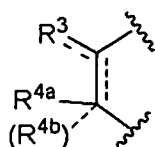
經鹵素取代的伸烷二氧基、或未經取代之伸烷二氧基；側氧基；及

疊氮基；

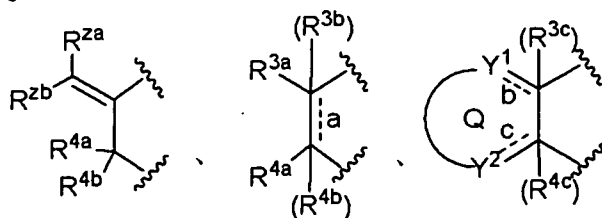
「經取代或未經取代之伸烷基」、「經取代或未經取代之伸烯基」、「經取代或未經取代之伸炔基」之取代基係選自取代基群 α 的取代基；

R^1 為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之醯基、氰基、羧基、經取代或未經取代之烷氧羰基、經取代或未經取代之烯氧羰基、經取代或未經取代之炔氧羰基、經取代或未經取代之胺甲醯基、經取代或未經取代之硫胺甲醯基、經取代或未經取代之碳環式基或經取代或未經取代之雜環式基；

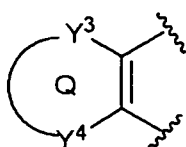
R^{2a} 及 R^{2b} 係各自獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之醯基、經取代或未經取代之烷氧羰基或經取代或未經取代之胺甲醯基；



為



或



R^{2a} 及 R^{2b} 係各自獨立地為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烯氧基、經取代或未經取代之炔氧基、經取代或未經取代之烷硫基、經取代或未經取代之烯硫基、經取代或未經取代之炔硫基、經取代或未經取代之醯基、羧基、經取代或未經取代之烷氧羰基、經取代或未經取代之烯氧羰基、經取代或未經取代之炔氧羰基、經取代或未經取代之胺基、經取代或未經取代之胺甲醯基、經取代或未經取代之硫胺甲醯基、經取代或未經取代之碳環式基、經取代或未經取代之碳環氧基、經取代或未經取代之碳環硫基、經取代或未經取代之碳環烷基、經取代或未經取代之碳環烷氧基、經取代或未經取代之碳環氧基羰基、經取代或未經取代之雜環式基、經取代或未經取代之雜環氧基、經取代或未經取代之雜環硫基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之雜環烷氧基或經取代或未經取代之雜環氧基羰基；或 R^{2a} 及 R^{2b} 可與此等鍵結之碳原子一起形成經取代或未經取代之非芳香族碳環或經取代或未經取代之非芳香族雜環，

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 及 R^{4c} 係各自獨立地為氫、鹵素、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烯氧基、經取代或未經

經取代之炔氧基、經取代或未經取代之烷硫基、經取代或未經取代之烯硫基、經取代或未經取代之炔硫基、經取代或未經取代之醯基、經取代或未經取代之醯氧基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷氧羰基、經取代或未經取代之烯氧羰基、經取代或未經取代之炔氧羰基、經取代或未經取代之胺基、經取代或未經取代之胺甲醯基、經取代或未經取代之硫胺甲醯基、經取代或未經取代之胺磺醯基、經取代或未經取代之烷基亞磺醯基、經取代或未經取代之烯基亞磺醯基、經取代或未經取代之炔基亞磺醯基、經取代或未經取代之烷基磺醯基、經取代或未經取代之烯基磺醯基、經取代或未經取代之炔基磺醯基、經取代或未經取代之碳環式基、經取代或未經取代之碳環氧基、經取代或未經取代之碳環硫基、經取代或未經取代之碳環烷基、經取代或未經取代之碳環烷氧基、經取代或未經取代之碳環氧基羰基、經取代或未經取代之碳環亞磺醯基、經取代或未經取代之碳環磺醯基、經取代或未經取代之雜環式基、經取代或未經取代之雜環氧基、經取代或未經取代之雜環硫基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之雜環烷氧基、經取代或未經取代之雜環氧羰基、經取代或未經取代之雜環亞磺醯基或經取代或未經取代之雜環磺醯基；

R^{3a} 及 R^{3b} 係可與該等鍵結之碳原子一起形成經取代或未

經取代之碳環或經取代或未經取代之雜環；

R^{4a} 及 R^{4b} 係可與該等鍵結之碳原子一起形成經取代或未經取代之碳環或經取代或未經取代之雜環；

環 Q 係經取代或未經取代之碳環或經取代或未經取代之雜環；

虛線 a、虛線 b 及虛線 c 係各自獨立表示鍵結之存在或不存在，

在虛線 a 表示鍵結之存在的情況，則 R^{3b} 及 R^{4b} 不存在，

在虛線 b 表示鍵結之存在的情況，則 R^{3c} 不存在，

在虛線 c 表示鍵結之存在的情況，則 R^{4c} 不存在，

Y^1 及 Y^2 係各自獨立地為 $-C(R^5)(R^6)-$ 、 $-C(R^5)=$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-N=$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-O-$ ；

Y^3 及 Y^4 係各自獨立地為 $-C(R^5)(R^6)-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-O-$ ；

R^5 及 R^6 係各自獨立地為氫、鹵素、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烯氧基、經取代或未經取代之炔氧基、經取代或未經取代之烷硫基、經取代或未經取代之烯硫基、經取代或未經取代之炔硫基、經取代或未經取代之醯基、經取代或未經取代之醯氧基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷氧羰基、經取代或未經取代之烯

氧羰基、經取代或未經取代之炔氧羰基、經取代或未經取代之胺基、經取代或未經取代之胺甲醯基、經取代或未經取代之硫胺甲醯基、經取代或未經取代之胺磺醯基、經取代或未經取代之烷基亞磺醯基、經取代或未經取代之烯基亞磺醯基、經取代或未經取代之炔基亞磺醯基、經取代或未經取代之烷基磺醯基、經取代或未經取代之烯基磺醯基、經取代或未經取代之炔基磺醯基、經取代或未經取代之碳環式基、經取代或未經取代之碳環氧基、經取代或未經取代之碳環硫基、經取代或未經取代之碳環烷基、經取代或未經取代之碳環烷氧基、經取代或未經取代之碳環氧基羰基、經取代或未經取代之碳環亞磺醯基、經取代或未經取代之碳環磺醯基、經取代或未經取代之雜環式基、經取代或未經取代之雜環氧基、經取代或未經取代之雜環硫基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之雜環烷氧基、經取代或未經取代之雜環氧羰基、經取代或未經取代之雜環亞磺醯基或經取代或未經取代之雜環磺醯基；

R^7 係氫、鹵素、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烯氧基、經取代或未經取代之炔氧基、經取代或未經取代之醯基、經取代或未經取代之醯氧基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷氧羰基、經取代或未經取代之烯

氧羰基、經取代或未經取代之炔氧羰基、經取代或未經取代之烷基亞磺醯基、經取代或未經取代之烯基亞磺醯基、經取代或未經取代之炔基亞磺醯基、經取代或未經取代之烷基磺醯基、經取代或未經取代之烯基磺醯基、經取代或未經取代之炔基磺醯基、經取代或未經取代之胺甲醯基、經取代或未經取代之硫胺甲醯基、經取代或未經取代之胺磺醯基、經取代或未經取代之胺基、經取代或未經取代之碳環式基、經取代或未經取代之碳環氧基、經取代或未經取代之碳環硫基、經取代或未經取代之碳環烷基、經取代或未經取代之碳環烷氧基、經取代或未經取代之碳環氧基羰基、經取代或未經取代之碳環亞磺醯基、經取代或未經取代之碳環磺醯基、經取代或未經取代之雜環式基、經取代或未經取代之雜環氧基、經取代或未經取代之雜環硫基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之雜環烷氧基、經取代或未經取代之雜環氧羰基、經取代或未經取代之雜環亞磺醯基或經取代或未經取代之雜環磺醯；

取代基群 α 係由鹵素、羥基、烷氧基、鹵化烷氧基、羥基烷氧基、烷氧基烷氧基、醯基、醯氧基、羧基、烷氧羰基、胺基、醯基胺基、烷基胺基、亞胺基、羥基亞胺基、烷氧基亞胺基、烷硫基、胺甲醯基、烷基胺甲醯基、羥基烷基胺甲醯基、胺磺醯基、烷基胺磺醯基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯胺基、烷基磺醯烷基胺基、烷基

磺醯亞胺基、烷基亞磺醯基胺基、烷基亞磺醯基烷基胺基、烷基亞磺醯基亞胺基、氰基、硝基、碳環式基及雜環式基(各自之碳環及雜環可被選自由鹵素、烷基、羥基及烷氧基所組成的群組中一種以上之基取代)所組成之群組，

「經取代或未經取代之烷基」之取代基為選自取代基群 α 之一種以上之基；

「經取代或未經取代之烷氧基」、「經取代或未經取代之烷氧羰基」、「經取代或未經取代之烷硫基」、「經取代或未經取代之烷基磺醯基」及「經取代或未經取代之烷基亞磺醯基」之取代基係選自上述取代基群 α 的 1 個以上之基；

「經取代或未經取代之烯基」、「經取代或未經取代之烯氧基」、「經取代或未經取代之烯氧羰基」、「經取代或未經取代之烯硫基」、「經取代或未經取代之烯基亞磺醯基」、「經取代或未經取代之烯基磺醯基」、「經取代或未經取代之炔基」、「經取代或未經取代之炔氧基」、「經取代或未經取代之炔硫基」、「經取代或未經取代之炔氧羰基」、「經取代或未經取代之炔基亞磺醯基」、及「經取代或未經取代之炔基磺醯基」之取代基係選自上述取代基群 α 的 1 個以上之基；

「經取代或未經取代之胺基」、「經取代或未經取代之胺甲磺醯基」、「經取代或未經取代之硫胺甲磺醯基」及

「經取代或未經取代之胺磺醯基」之取代基係選自烷基、醯基、羥基、烷氧基、烷氧羰基、碳環式基及雜環式基的 1 至 2 個之基；

「經取代或未經取代之醯基」及「經取代或未經取代之醯氧基」之取代基係選自取代基群 α 的 1 個以上之基；

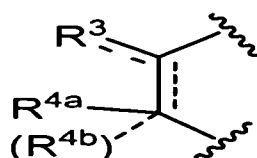
於環 A、環 A' 及環 B 以外，「經取代或未經取代之碳環式基」、「經取代或未經取代之碳環硫基」、「經取代或未經取代之碳環氧基羰基」、「經取代或未經取代之雜環式基」、「經取代或未經取代之碳環氧基」、「經取代或未經取代之碳環亞磺醯基」、「經取代或未經取代之碳環磺醯基」、「經取代或未經取代之碳環」、「

「經取代或未經取代之雜環式基」、「經取代或未經取代之雜環氧基」、「經取代或未經取代之雜環硫基」、「

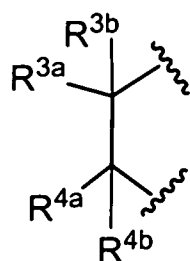
「經取代或未經取代之雜環氧基羰基」、「經取代或未經取代之雜環亞磺醯基」、「經取代或未經取代之雜環磺醯基」及「經取代或未經取代之雜環」之取代基係選自經選自取代基群 α 的 1 個以上之基取代的烷基、未經取代之烷基及取代基群 α 組成之群組的 1 個以上之基；

但是排除以下之化合物，

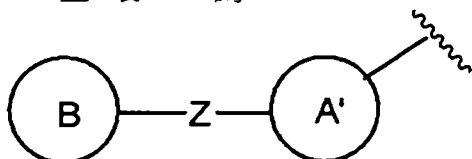
(a) 以下所示之化合物：



為



，且環 A 為



(式中，環 A' 及環 B 係各自獨立地為經取代或未經取代之碳環或經取代或未經取代之雜環，

Z 為 $-L^{1'}-N(R^8)-L^{2'}-$ ；

$L^{1'}$ 及 $L^{2'}$ 係各自獨立地為單鍵、經取代或未經取代之伸烷基、經取代或未經取代之伸烯基、或經取代或未經取代之伸炔基，

$L^{1'}$ 及 $L^{2'}$ 中「經取代或未經取代之伸烷基」、「經取代或未經取代之伸烯基」、或「經取代或未經取代之伸炔基」之取代基係選自由：鹵素、烷氧基、鹵化烷氧基、羥基烷氧基、烷氧基烷氧基、醯基、醯氧基、羧基、烷氧羰基、胺基、醯基胺基、烷基胺基、亞胺基、羥基亞胺基、烷氧基亞胺基、烷基硫基、胺甲醯基、烷基胺甲醯基、羥基烷基胺甲醯基、胺磺醯基、烷基胺磺醯基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯胺基、烷基磺醯烷基胺基、烷基磺醯基亞胺基、烷基亞磺醯基胺基、烷基亞磺醯基烷基胺基、烷基亞磺醯基亞胺基、氰基、硝基、碳環式基及雜環式基(各自之碳環及雜環可被選自由：鹵素、烷基、

羥基及烷氧基所構成的群組中一種以上之基取代)所構成的群組中一種以上之基；

R⁸ 係氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基或經取代或未經取代之醯基)的化合物；及

(b)選自以下之化合物：

3,5-二氯-吡啶-2-甲酸[3-((S)-2-胺基-4-甲基-5,6-二氯-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺、

5-氯-吡啶-2-甲酸[3-((S)-2-胺基-4-甲基-5,6-二氯-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺、

5-氟-吡啶-2-甲酸[3-((S)-2-胺基-4-甲基-5,6-二氯-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺、

吡啶-2-甲酸[3-((S)-2-胺基-4-甲基-5,6-二氯-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺、

5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸[3-((S)-2-胺基-4-甲基-5,6-二氯-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺、

3-氟-吡啶-2-甲酸[3-((S)-2-胺基-4-甲基-5,6-二氯-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺、

5-氟-噻吩-2-甲酸[3-((S)-2-胺基-4-甲基-5,6-二氯-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺、

2-甲基-嘔唑-4-甲酸[3-((S)-2-胺基-4-甲基-5,6-二氯-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺、

4-氯-吡啶-2-甲酸[3-((S)-2-胺基-4-甲基-5,6-二氯-4H-

[1,3] 嘮 咩 -4-基)-4-氟 -苯 基]-醯 胺 、

5- 氮 - 噻 吩 -2- 甲 酸 [3-((S)-2- 胺 基 -4- 甲 基 -5,6- 二 氮 -4H-

[1,3] 嘮 咩 -4-基)-4-氟 -苯 基]-醯 胺 、

噻 吩 并 [2,3-*c*] 吡 啶 -7- 甲 酸 [3-((S)-2- 胺 基 -4- 甲 基 -5,6- 二

氮 -4H-[1,3] 嘮 咩 -4-基)-4-氟 -苯 基]-醯 胺 、

3- 苯 基 -吡 啶 -2- 甲 酸 [3-((S)-2- 胺 基 -4- 甲 基 -5,6- 二 氮 -4H-

[1,3] 嘮 咩 -4-基)-4-氟 -苯 基]-醯 胺 、

苯 并 [b] 噻 吩 -2- 甲 酸 [3-((S)-2- 胺 基 -4- 甲 基 -5,6- 二 氮 -4H-

[1,3] 嘮 咩 -4-基)-4-氟 -苯 基]-醯 胺 、

5- 氮 - 吡 咩 -2- 甲 酸 [3-((S)-2- 胺 基 -4- 甲 基 -5,6- 二 氮 -4H-

[1,3] 嘮 咩 -4-基)-4-氟 -苯 基]-醯 胺 、

5- 甲 基 -吡 咩 -2- 甲 酸 [3-((S)-2- 胺 基 -4- 甲 基 -5,6- 二 氮 -4H-

[1,3] 嘮 咩 -4-基)-4-氟 -苯 基]-醯 胺 、

3- 三 氟 甲 基 -吡 咩 -2- 甲 酸 [3-((S)-2- 胺 基 -4- 甲 基 -5,6- 二

氮 -4H-[1,3] 嘮 咩 -4-基)-4-氟 -苯 基]-醯 胺 、

5- 甲 基 -噻 吩 -2- 甲 酸 [3-((S)-2- 胺 基 -4- 甲 基 -5,6- 二 氮 -4H-

[1,3] 嘮 咩 -4-基)-4-氟 -苯 基]-醯 胺 、

吡 咩 -2- 甲 酸 [3-((S)-2- 胺 基 -4- 乙 基 -5,6- 二 氮 -4H-

[1,3] 嘮 咩 -4-基)-4-氟 -苯 基]-醯 胺 、

5- 氮 - 吡 咩 -2- 甲 酸 [3-((S)-2- 胺 基 -4- 乙 基 -5,6- 二 氮 -4H-

[1,3] 嘮 咩 -4-基)-4-氟 -苯 基]-醯 胺 、

5- 甲 基 -噻 吩 -2- 甲 酸 [3-((S)-2- 胺 基 -4- 乙 基 -5,6- 二 氮 -4H-

[1,3] 嘮 咩 -4-基)-4-氟 -苯 基]-醯 胺 、

5-氯-噻吩-2-甲酸[3-((S)-2-胺基-4-乙基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺、

3,5-二氯-吡啶-2-甲酸[3-((S)-2-胺基-4-乙基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺、

5-氯-3-甲基-吡啶-2-甲酸[3-((S)-2-胺基-4-乙基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺、

2-甲基-噻唑-4-甲酸[3-((S)-2-胺基-4-乙基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺、

5-氟基-吡啶-2-甲酸[3-((S)-2-胺基-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺、

5-氯-3-甲基-吡啶-2-甲酸[3-((S)-2-胺基-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺、

3-甲氧基-吡啶-2-甲酸[3-((S)-2-胺基-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺、

2-甲基-噻唑-4-甲酸[3-((S)-2-胺基-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺、

1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸[3-((S)-2-胺基-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺、

5-甲氧基-吡啶-2-甲酸[3-((S)-2-胺基-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺、

3-氯-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸[3-((S)-2-胺基-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺、

6-氯-吡啶-2-甲酸[3-((S)-2-胺基-4-甲基-5,6-二氫-4H-

[1,3] 嘮 咩 -4-基)-4-氟 -苯 基]-醯 胺 、

3,5-二 氟 -吡 啶 -2-甲 酸 [3-((S)-2-胺 基 -4-甲 基 -5,6-二 氫 -

4H-[1,3] 嘮 咩 -4-基)-4-氟 -苯 基]-醯 胺 、

3-甲 基 -噻 吩 -2-甲 酸 [3-((S)-2-胺 基 -4-甲 基 -5,6-二 氫 -4H-

[1,3] 嘮 咩 -4-基)-4-氟 -苯 基]-醯 胺 、

3-氯 -5-氟 -吡 啶 -2-甲 酸 [3-((S)-2-胺 基 -4-甲 基 -5,6-二 氫 -

4H-[1,3] 嘮 咩 -4-基)-4-氟 -苯 基]-醯 胺 、

(S)-4-乙 基 -4-(2-氟 -5-硝 基 苯 基)-5,6-二 氫 -4H-1,3-嘮 咩 -

2-胺 、

(S)-第 三 丁 基 (4-甲 基 -4-(2-氟 -5-硝 基 苯 基)-5,6-二 氫 -4H-

1,3-嘮 咩 -2-基)胺 基 甲 酸 酯 、

(S)-第 三 丁 基 (4-乙 基 -4-(2-氟 -5-硝 基 苯 基)-5,6-二 氫 -4H-

1,3-嘮 咩 -2-基)胺 基 甲 酸 酯 、

(S)-第 三 丁 基 (4-(5-胺 基 -2-氟 苯 基)-4-甲 基 -5,6-二 氫 -4H-

1,3-嘮 咩 -2-基)胺 基 甲 酸 酯 、

(S)-第 三 丁 基 (4-(5-胺 基 -2-氟 苯 基)-4-乙 基 -5,6-二 氫 -4H-

1,3-嘮 咩 -2-基)胺 基 甲 酸 酯 、

(S)-N-(4-(2-氟 -5-硝 基 苯 基)-4-甲 基 -5,6-二 氫 -4H-1,3-

嘮 咩 -2-基)苯 甲 醯 胺 、

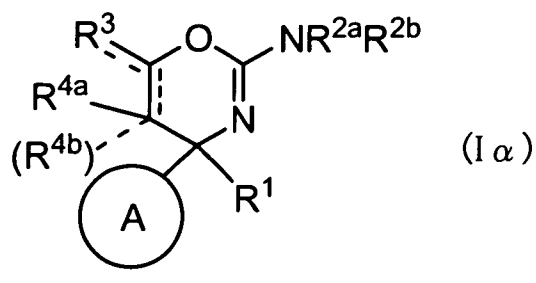
(S)-4-(2-氟 -5-硝 基 苯 基)-4-甲 基 -5,6-二 氫 -4H-1,3-嘮 咩 -

2-胺 、 及

(S)-4-(5-胺 基 -2-氟 苯 基)-4-甲 基 -5,6-二 氫 -4H-1,3-嘮 咩 -

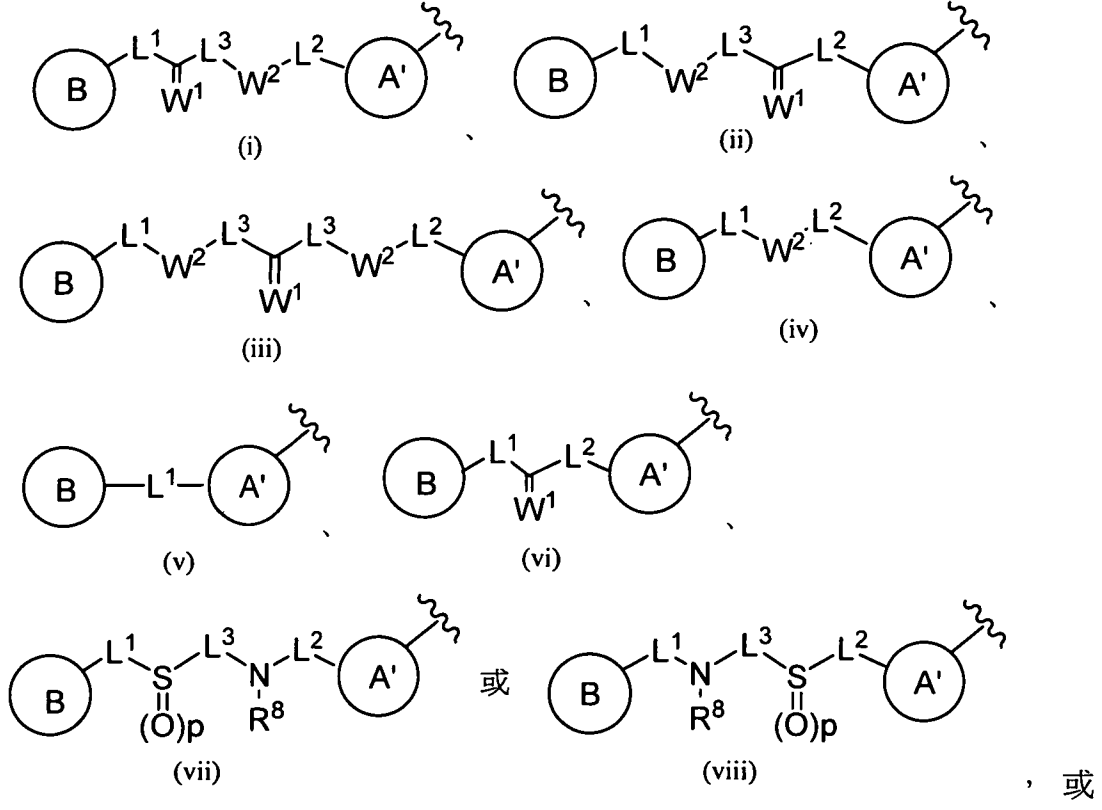
2-胺)。

2. 一種式 (I α) 所示化合物或其製藥上可容許之鹽，



(式中，環 A 為：

(A)(i)至(viii)所示基之任一者：



(B)經取代之碳環、或經取代或未經取代之雜環；
其中環 A'及環 B 各自獨立為經取代或未經取代之碳環、
或經取代或未經取代之雜環，
L¹、L² 及 L³ 各自獨立為單鍵、經取代或未經取代之伸
烷基、經取代或未經取代之伸烯基、或經取代或未經取
代之伸炔基，
=W¹ 為 =O、=S 或 =NR⁹，

W^2 為 O、S 或 $N(R^8)$ ，

R^8 為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、或經取代或未經取代之醯基，

R^9 為氫、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、或經取代或未經取代之醯基，

為 (i) 之時， L^1 之構成碳原子與 L^2 之構成碳原子、或 L^1 之構成碳原子與 W^2 之 N 原子係可藉由經取代或未經取代之伸烷基而結合而形成環；

為 (ii) 之時， L^1 之構成碳原子與 L^2 之構成碳原子、或 W^2 之 N 原子與 L^2 之構成碳原子可藉由經取代或未經取代之伸烷基而結合而形成環；

為 (iii) 之時，2 個之 W^2 之 N 原子可藉由經取代或未經取代之伸烷基而結合而形成環；

為 (vi) 之時， L^1 之構成碳原子與 L^2 之構成碳原子可藉由經取代或未經取代之伸烷基而結合而形成環；

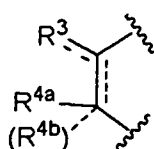
p 為 1 或 2；

複數之 L^3 、複數之 W^2 或複數之 R^9 存在的情形，各自可為相異；

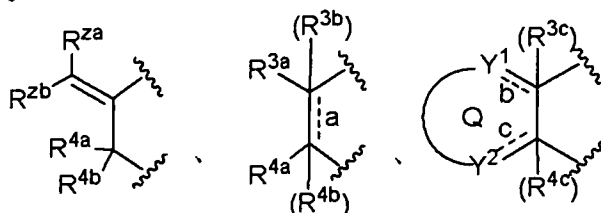
R^1 為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之醯基、氰基、羧基、經取代或未經取代之烷氧羰基、經取

代或未經取代之烯氧羰基、經取代或未經取代之炔氧羰基、經取代或未經取代之胺甲醯基、經取代或未經取代之硫胺甲醯基、經取代或未經取代之碳環式基或經取代或未經取代之雜環式基；

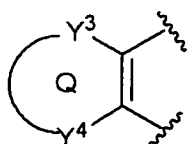
R^{2a} 及 R^{2b} 係各自獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之醯基、經取代或未經取代之烷氧羰基或經取代或未經取代之胺甲醯基；



為



或



R^{za} 及 R^{zb} 係各自獨立地為氫、鹵素、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烯氧基、經取代或未經取代之炔氧基、經取代或未經取代之烷硫基、經取代或未經取代之烯硫基、經取代或未經取代之炔硫基、經取代或未經取代之醯基、羧

基、經取代或未經取代之烷氧羰基、經取代或未經取代之烯氧羰基、經取代或未經取代之炔氧羰基、經取代或未經取代之胺基、經取代或未經取代之胺甲醯基、經取代或未經取代之硫胺甲醯基、經取代或未經取代之碳環式基、經取代或未經取代之碳環氧基、經取代或未經取代之碳環硫基、經取代或未經取代之碳環氧基羰基、經取代或未經取代之雜環式基、經取代或未經取代之雜環氧基、經取代或未經取代之雜環硫基、或經取代或未經取代之雜環氧基羰基；或 R^{za} 及 R^{zb} 可與此等鍵結之碳原子一起形成經取代或未經取代之碳環或經取代或未經取代之雜環，

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 及 R^{4c} 係各自獨立地為氫、鹵素、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烯氧基、經取代或未經取代之炔氧基、經取代或未經取代之烷硫基、經取代或未經取代之烯硫基、經取代或未經取代之炔硫基、經取代或未經取代之醯基、經取代或未經取代之醯氧基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷氧羰基、經取代或未經取代之烯氧羰基、經取代或未經取代之炔氧羰基、經取代或未經取代之胺基、經取代或未經取代之胺甲醯基、經取代或未經取代之硫胺甲醯基、經取代或未經取代之胺磺醯基、經取代或未經取代之烷基亞磺醯

基、經取代或未經取代之烯基亞磺醯基、經取代或未經取代之炔基亞磺醯基、經取代或未經取代之烷基磺醯基、經取代或未經取代之烯基磺醯基、經取代或未經取代之炔基磺醯基、經取代或未經取代之碳環式基、經取代或未經取代之碳環氧基、經取代或未經取代之碳環硫基、經取代或未經取代之碳環氧基羰基、經取代或未經取代之碳環亞磺醯基、經取代或未經取代之碳環磺醯基、經取代或未經取代之雜環式基、經取代或未經取代之雜環氧基、經取代或未經取代之雜環硫基、經取代或未經取代之雜環氧基羰基、經取代或未經取代之雜環亞磺醯基或經取代或未經取代之雜環磺醯基；

R^{3a} 及 R^{3b} 係可與該等鍵結之碳原子一起形成經取代或未經取代之碳環或經取代或未經取代之雜環；

R^{4a} 及 R^{4b} 係可與該等鍵結之碳原子一起形成經取代或未經取代之碳環或經取代或未經取代之雜環；

環 Q 係經取代或未經取代之碳環或經取代或未經取代之雜環；

虛線 a、虛線 b 及虛線 c 係各自獨立表示鍵結之存在或不存在，

在虛線 a 表示鍵結之存在的情況，則 R^{3b} 及 R^{4b} 不存在，

在虛線 b 表示鍵結之存在的情況，則 R^{3c} 不存在，

在虛線 c 表示鍵結之存在的情況，則 R^{4c} 不存在，

Y^1 及 Y^2 係各自獨立地為 $-C(R^5)(R^6)-$ 、 $-C(R^5)=$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-N=$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-O-$ ；

Y^3 及 Y^4 係各自獨立地為 $-C(R^5)(R^6)-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-O-$ ；

R^5 及 R^6 係各自獨立地為氫、鹵素、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烯氧基、經取代或未經取代之炔氧基、經取代或未經取代之烷硫基、經取代或未經取代之烯硫基、經取代或未經取代之炔硫基、經取代或未經取代之醯基、經取代或未經取代之醯氧基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷氧羰基、經取代或未經取代之烯氧羰基、經取代或未經取代之炔氧羰基、經取代或未經取代之胺基、經取代或未經取代之胺甲醯基、經取代或未經取代之硫胺甲醯基、經取代或未經取代之胺磺醯基、經取代或未經取代之烷基亞磺醯基、經取代或未經取代之烯基亞磺醯基、經取代或未經取代之炔基亞磺醯基、經取代或未經取代之烷基磺醯基、經取代或未經取代之烯基磺醯基、經取代或未經取代之炔基磺醯基、經取代或未經取代之碳環式基、經取代或未經取代之碳環氧基、經取代或未經取代之碳環硫基、經取代或未經取代之碳環氧基羰基、經取代或未經取代之碳環亞磺醯基、經取代或未經取代之碳環磺醯基、經取代或未經取

代之雜環式基、經取代或未經取代之雜環氧基、經取代或未經取代之雜環硫基、經取代或未經取代之雜環氧羰基、經取代或未經取代之雜環亞磺醯基或經取代或未經取代之雜環磺醯基；

R^7 係氫、鹵素、羥基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烯氧基、經取代或未經取代之炔氧基、經取代或未經取代之醯基、經取代或未經取代之醯氧基、氰基、硝基、羧基、經取代或未經取代之烷氧羰基、經取代或未經取代之烯氧羰基、經取代或未經取代之炔氧羰基、經取代或未經取代之烷基亞磺醯基、經取代或未經取代之烯基亞磺醯基、經取代或未經取代之炔基亞磺醯基、經取代或未經取代之烷基磺醯基、經取代或未經取代之烯基磺醯基、經取代或未經取代之炔基磺醯基、經取代或未經取代之胺甲醯基、經取代或未經取代之硫胺甲醯基、經取代或未經取代之胺磺醯基、經取代或未經取代之胺基、經取代或未經取代之碳環式基、經取代或未經取代之碳環氧基、經取代或未經取代之碳環氧基羰基、經取代或未經取代之碳環亞磺醯基、經取代或未經取代之碳環磺醯基、經取代或未經取代之雜環式基、經取代或未經取代之雜環氧基、經取代或未經取代之雜環氧羰基、經取代或未經取代之雜環亞磺醯基或經取代或未經取代之雜環

磺 醯 ；

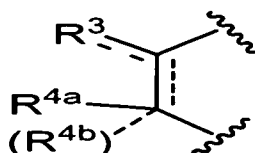
取代基群 α 、環 A、環 A'及環 B 中的「經取代之碳環」、「經取代或未經取代之碳環」及「經取代或未經取代之雜環」之取代基、

「經取代或未經取代之伸烷基」、「經取代或未經取代之伸烯基」、「經取代或未經取代之伸炔基」、「經取代或未經取代之烷基」、「經取代或未經取代之烷氧基」、「經取代或未經取代之烷氧羰基」、「經取代或未經取代之烷硫基」、「經取代或未經取代之烷基磺醯基」、「經取代或未經取代之烷基亞磺醯基」、「經取代或未經取代之烯基」、「經取代或未經取代之烯氧基」、「經取代或未經取代之烯氧羰基」、「經取代或未經取代之烯硫基」、「經取代或未經取代之烯基亞磺醯基」、「經取代或未經取代之烯基磺醯基」、「經取代或未經取代之炔基」、「經取代或未經取代之炔氧基」、「經取代或未經取代之炔硫基」、「經取代或未經取代之炔氧羰基」、「經取代或未經取代之炔基亞磺醯基」、「經取代或未經取代之炔基磺醯基」、「經取代或未經取代之胺基」、「經取代或未經取代之胺甲醯基」、「經取代或未經取代之硫胺甲醯基」、「經取代或未經取代之胺磺醯基」、「經取代或未經取代之醯基」及「經取代或未經取代之醯氧基」之取代基，以及於環 A、環 A'及環 B 以外，「經取代或未經取代之碳環

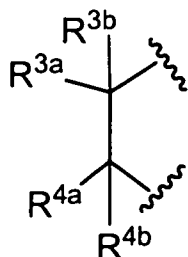
式基」、「經取代或未經取代之碳環硫基」、「經取代或未經取代之碳環氧基羰基」、「經取代或未經取代之雜環式基」、「經取代或未經取代之碳環氧基」、「經取代或未經取代之碳環亞磺醯基」、「經取代或未經取代之碳環磺醯基」、「經取代或未經取代之碳環」、「經取代或未經取代之雜環式基」、「經取代或未經取代之雜環氧基」、「經取代或未經取代之雜環硫基」、「經取代或未經取代之雜環氧基羰基」、「經取代或未經取代之雜環亞磺醯基」、「經取代或未經取代之雜環磺醯基」及「經取代或未經取代之雜環」之取代基係與申請專利範圍第 1 項同意義；

但是排除以下之化合物，

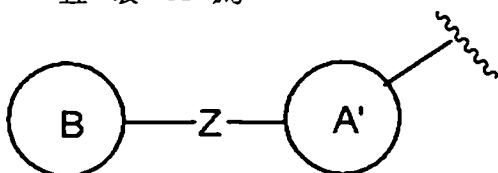
(a)以下所示之化合物：



為



，且環 A 為



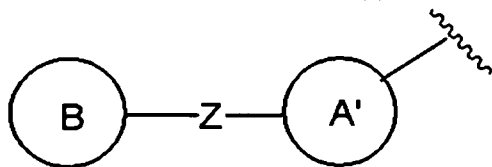
(式中，環 A' 及環 B 係各自獨立地為經取代或未經取代之碳環或經取代或未經取代之雜環，

Z 為 $-L^1-N(R^8)-L^2-$ ；

L^1 及 L^2 係各自獨立地為單鍵、經取代或未經取代之伸烷基、經取代或未經取代之伸烯基、或經取代或未經取代之伸炔基，

R^8 係氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基或經取代或未經取代之醯基)的化合物；及如申請專利範圍第 1 項之 (b) 所記載之化合物)。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或其製藥上可容許之鹽，其中環 A 係



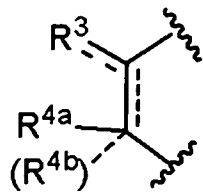
(式中，環 A' 及環 B 係各自獨立地為經取代或未經取代之碳環或經取代或未經取代之雜環，

Z 為 $-L^1-C(=O)N(R^8)-L^2-$ 、 $-L^1-N(R^8)C(=O)-L^2-$ 或 $-L^1-N(R^8)-L^2-$ ，

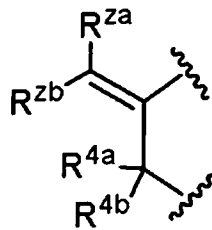
L^1 及 L^2 係各自獨立地為單鍵、經取代或未經取代之伸烷基、經取代或未經取代之伸烯基或經取代或未經取代之伸炔基；

R^8 係氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基或經取代或未經取代之醯基)。

4. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或其製藥上可容許之鹽，其中

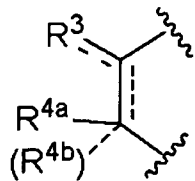


為

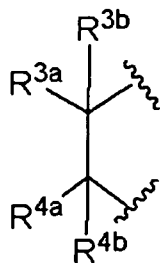


， R^{za} 及 R^{zb} 係各自獨立地為氫、鹵素或經取代或未經取代之烷基， R^{4a} 及 R^{4b} 係各自獨立地為氫或經取代或未經取代之烷基。

5. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或其製藥上可容許之鹽，其中



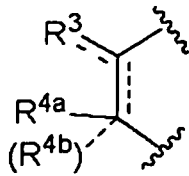
為



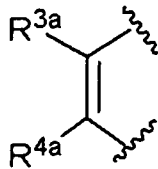
(式中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 及 R^{4b} 與申請專利範圍第 1 項同義)。

6. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或其製藥上可容許

之鹽，其中



為



(式中 R^{3a} 及 R^{4a} 與申請專利範圍第 1 項同義)。

7. 如申請專利範圍第 3 項之化合物或其製藥上可容許之鹽，

其中 Z 為 $-C(=O)N(R^8)-$ 。

8. 如申請專利範圍第 3 項之化合物或其製藥上可容許之

鹽，其中環 A' 為經取代或未經取代之雜環。

9. 如申請專利範圍第 3 項之化合物或其製藥上可容許之

鹽，其中環 A' 為經取代或未經取代之碳環或經取代或未經取代之雜環，該取代基為氯。

10. 如申請專利範圍第 3 項之化合物或其製藥上可容許之

鹽，其中環 A' 為經取代或未經取代之苯，環 B 為經取代或未經取代之吡啶、經取代或未經取代之嘧啶或經取代或未經取代之吡嘰。

11. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或其製藥上可容

許之鹽，其中 R^{4a} 及 R^{4b} 各自獨立為氫或鹵素。

12. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或其製藥上可容

許之鹽，其中 R^{4a} 為鹵素， R^{4b} 為氫。

13. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或其製藥上可容許之鹽，其中 R^{4a} 及 R^{4b} 均為氫。

14. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或其製藥上可容許之鹽，其中 R^1 為經取代之烷基。

15. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或其製藥上可容許之鹽，其中， R^1 為碳數 1 至 3 之未經取代之烷基。

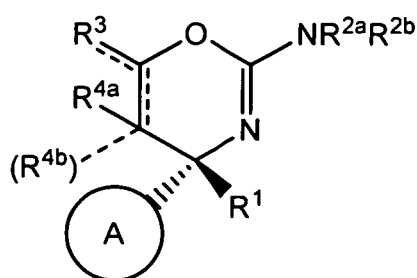
16. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或其製藥上可容許之鹽，其中 R^{2a} 及 R^{2b} 均為氫。

17. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或其製藥上可容許之鹽，其中 R^{3a} 及 R^{3b} 各自獨立為氫或經取代或未經取代之烷基。

18. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或其製藥上可容許之鹽，其中 R^{3a} 為經取代或未經取代之烷基， R^{3b} 為氫。

19. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或其製藥上可容許之鹽，其中 R^{3a} 及 R^{3b} 均為氫。

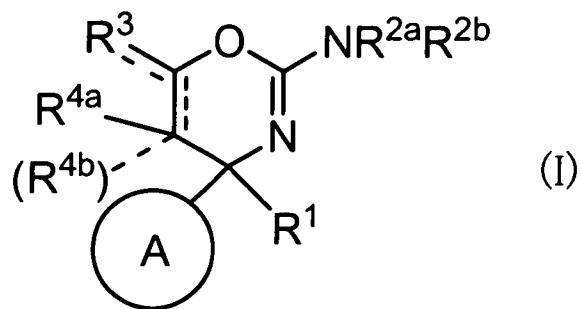
20. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或其製藥上可容許之鹽，其係下式之化合物：



21. 一種醫藥組成物，其特徵為將如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或其製藥上可容許之鹽作為有效成分。

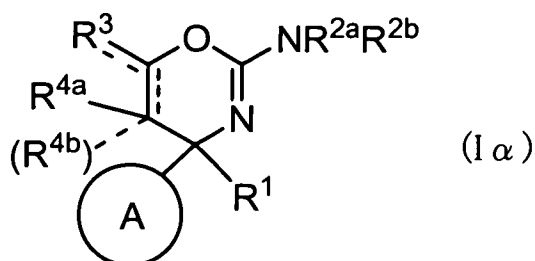
22. 一種具有 BACE1 抑制活性的醫藥組成物，其特徵為將如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或其製藥上可容許之鹽作為有效成分。

23. 一種式 (I) 所示化合物或其製藥上可容許之鹽之用途，其係用於製造用以抑制 BACE1 活性之醫藥，



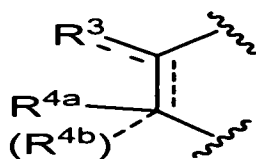
(式中，各記號與申請專利範圍第 1 項同義；惟，排除申請專利範圍第 1 項之 (a) 記載之化合物)。

24. 一種式 (I α) 所示化合物或其製藥上可容許之鹽之用途，其係用於製造用以抑制 BACE1 活性之醫藥，

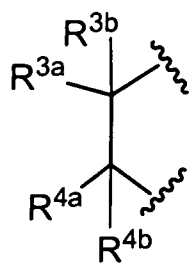


(式中，各記號與申請專利範圍第 2 項同義；惟排除申請專利範圍第 2 項之 (a) 記載之化合物)。

25. 如申請專利範圍第 23 或 24 項之化合物或其製藥上可容許之鹽之用途，其中

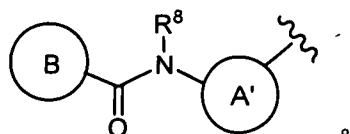


為



26. 如申請專利範圍第 23 或 24 項之化合物或其製藥上可容許之鹽之用途，其中

環 A 為



27. 如申請專利範圍第 26 項之化合物或其製藥上可容許之鹽之用途，其中環 A' 為經取代或未經取代之苯，環 B 為經取代或未經取代之吡啶、經取代或未經取代之嘧啶或經取代或未經取代之吡嘧。

28. 如申請專利範圍第 23 或 24 項之化合物或其製藥上可容許之鹽之用途，其中 R^{4a} 及 R^{4b} 各自獨立為氫或鹵素。

29. 如申請專利範圍第 23 或 24 項之化合物或其製藥上可容許之鹽之用途，其中 R^{4a} 及 R^{4b} 皆為氫。

30. 如申請專利範圍第 23 或 24 項之化合物或其製藥上可容許之鹽之用途，其中 R¹ 為經取代或未經取代之烷基。

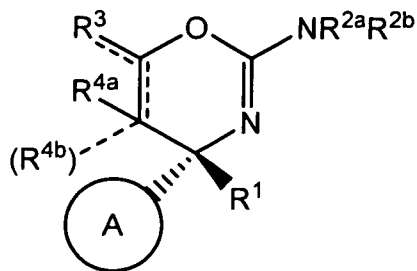
31. 如申請專利範圍第 23 或 24 項之化合物或其製藥上可容許之鹽之用途，其中 R¹ 為碳數 1 至 3 之未經取代之烷基。

32. 如申請專利範圍第 23 或 24 項之化合物或其製藥上可容許之鹽之用途，其中 R^{2a} 及 R^{2b} 皆為氫。

33. 如申請專利範圍第 23 或 24 項之化合物或其製藥上可容許之鹽之用途，其中 R^{3a} 及 R^{3b} 各自獨立為氫或經取代或未經取代之烷基。

34. 如申請專利範圍第 23 或 24 項之化合物或其製藥上可容許之鹽之用途，其中 R^{3a} 及 R^{3b} 皆為氫。

35. 如申請專利範圍第 23 或 24 項之化合物或其製藥上可容許之鹽之用途，其係以下之式所示之化合物：



36. 如申請專利範圍第 23 或 24 項之化合物或其製藥上可容許之鹽之用途，其係用於製造下列疾病之醫藥：

阿滋海默型癡呆 (dementia)、唐氏症 (Down's syndrome)、記憶障礙、尾波症 (prion disease)、輕度認知障礙 (MCI)、荷蘭型遺傳性類澱粉蛋白性腦出血 (Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, Dutch-type)、腦類澱粉蛋白血管障礙、其他退化性癡呆、血管性退化性混合型癡呆、伴隨帕金森病的癡呆、伴隨進行性核上麻痺 (progressive supranuclear palsy) 的癡呆、伴隨皮質基底核退化 (corticobasal degeneration) 症的癡呆、瀰漫性路易體 (diffuse lewy body) 阿滋海默

病、增齡黃斑退化症、帕金森病、及/或類澱粉蛋白血管病變(angiopathy)。

37.如申請專利範圍第 23 或 24 項之化合物或其製藥上可

容許之鹽之用途，其係用於製造下列疾病之醫藥：

阿滋海默型癡呆及/或輕度認知障礙。