



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201247635 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：101114679

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 04 月 25 日

(51)Int. Cl. : C07D265/06 (2006.01)

C07D413/12 (2006.01)

A61K31/535 (2006.01)

A61K31/5355(2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2011/04/26 日本

2011-098121

2011/06/07 日本

2011-127185

2011/12/15 日本

2011-274039

(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)；三岡恭典 MITSUOKA, YASUNORI (JP)；吉田周平 YOSHIDA, SHUHEI (JP)；日下部兼一 KUSAKABE, KEN-ICHI (JP)；小野寺君裕 ONODERA, NAOHIRO (JP)；黑瀨規之 KUROSE, NORIYUKI (JP)

(74)代理人：何金塗

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 166 頁

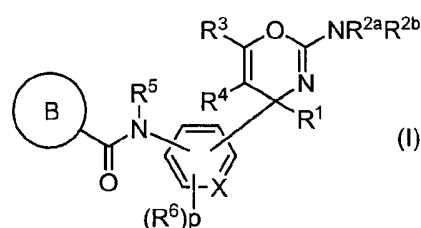
(54)名稱

噁唑啉衍生物及其含有之 BACE1 抑制劑

OXAZINE DERIVATIVES AND A PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR INHIBITING BACE1 CONTAINING THEM

(57)摘要

本發明提供一種化合物，其具有類澱粉  $\beta$  (amyloid  $\beta$ ) 產生抑制作用，尤其是 BACE1 抑制作用，有用於作為由於類澱粉  $\beta$  蛋白質之產生、分泌及/或沉積所誘發的疾病之治療或預防劑，例如式(I)所示之化合物或其製藥上可容許的鹽：



(式中，-X=為- $\text{CR}^7$ =或-N=，環 B 為經取代或非經取代之碳環或經取代或非經取代之雜環， $\text{R}^1$  為經取代或非經取代之烷基等， $\text{R}^{2a}$  及  $\text{R}^{2b}$  各自獨立為氫、經取代或非經取代之烷基等， $\text{R}^3$  及  $\text{R}^4$  各自獨立為氫、鹵素、經取代或非經取代之烷基等， $\text{R}^5$  為氫、經取代或非經取代之烷基等， $\text{R}^6$  各自獨立為鹵素、羥基、經取代或非經取代之烷基等， $\text{R}^7$  為氫、鹵素、羥基、經取代或非經取代之烷基等，p 為 0~3 之整數)。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201247635 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：101114679

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 04 月 25 日

(51)Int. Cl. : C07D265/06 (2006.01)

C07D413/12 (2006.01)

A61K31/535 (2006.01)

A61K31/5355(2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2011/04/26 日本

2011-098121

2011/06/07 日本

2011-127185

2011/12/15 日本

2011-274039

(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)；三岡恭典 MITSUOKA, YASUNORI (JP)；吉田周平 YOSHIDA, SHUHEI (JP)；日下部兼一 KUSAKABE, KEN-ICHI (JP)；小野寺君裕 ONODERA, NAOHIRO (JP)；黑瀨規之 KUROSE, NORIYUKI (JP)

(74)代理人：何金塗

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 166 頁

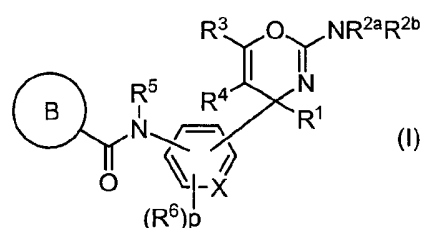
(54)名稱

噁唑啉衍生物及其含有之 BACE1 抑制劑

OXAZINE DERIVATIVES AND A PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR INHIBITING BACE1 CONTAINING THEM

(57)摘要

本發明提供一種化合物，其具有類澱粉  $\beta$  (amyloid  $\beta$ ) 產生抑制作用，尤其是 BACE1 抑制作用，有用於作為由於類澱粉  $\beta$  蛋白質之產生、分泌及/或沉積所誘發的疾病之治療或預防劑，例如式(I)所示之化合物或其製藥上可容許的鹽：



(式中，-X=為- $\text{CR}^7$ =或-N=，環 B 為經取代或非經取代之碳環或經取代或非經取代之雜環， $\text{R}^1$  為經取代或非經取代之烷基等， $\text{R}^{2a}$  及  $\text{R}^{2b}$  各自獨立為氫、經取代或非經取代之烷基等， $\text{R}^3$  及  $\text{R}^4$  各自獨立為氫、鹵素、經取代或非經取代之烷基等， $\text{R}^5$  為氫、經取代或非經取代之烷基等， $\text{R}^6$  各自獨立為鹵素、羥基、經取代或非經取代之烷基等， $\text{R}^7$  為氫、鹵素、羥基、經取代或非經取代之烷基等，p 為 0~3 之整數)。

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種化合物，其具有類澱粉 $\beta$  (amyloid  $\beta$ )產生抑制作用，而有用於作為由於類澱粉 $\beta$ 蛋白質之產生、分泌及/或沉積所誘發的疾病之治療或預防劑。

### 【先前技術】

阿茲海默氏症 (Alzheimer's disease) 患者之腦內，可廣泛地辨認出稱為類澱粉 $\beta$ 蛋白質之由約40個胺基酸而成的胜肽蓄積於神經細胞外的不溶性斑點 (老人斑)。一般認為此老人斑是由於神經細胞死亡而阿茲海默氏症會發作，類澱粉 $\beta$ 蛋白質之分解促進劑、類澱粉 $\beta$ 疫苗等正被研究作為阿茲海默氏症治療劑。

分泌酶 (secretase) 係於細胞內切斷稱為類澱粉前驅體蛋白質 (APP) 的蛋白質而使類澱粉 $\beta$ 蛋白質生成的酵素。掌管類澱粉 $\beta$ 蛋白質之N末端的生成的酵素稱為 $\beta$ 分泌酶 (beta位 APP裂解酶 1 (beta-site APP-cleaving enzyme 1), BACE1)，藉由抑制此酵素，類澱粉 $\beta$ 蛋白質生成會被抑制，一般認為有成為阿茲海默氏症治療或預防劑的可能。

專利文獻 1~19 已記載與本發明之構造類似的化合物，雖有記載可作為阿茲海默氏症、阿茲海默氏相關症狀或糖尿病之治療劑的意旨，但實質上所揭示的化合物任一者皆為具有與本發明化合物相異構造者。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

- [專利文獻1]國際公開第2007/049532號
- [專利文獻2]國際公開第2008/133273號
- [專利文獻3]國際公開第2008/133274號
- [專利文獻4]國際公開第2009/151098號
- [專利文獻5]國際公開第2010/047372號
- [專利文獻6]國際公開第2011/058763號
- [專利文獻7]國際公開第2010/128058號
- [專利文獻8]國際公開第2009/134617號
- [專利文獻9]國際公開第2011/009898號
- [專利文獻10]國際公開第2011/009943號
- [專利文獻11]國際公開第2011/020806號
- [專利文獻12]國際公開第2011/070029號
- [專利文獻13]國際公開第2011/069934號
- [專利文獻14]國際公開第2011/138293號
- [專利文獻15]國際公開第2007/58583號
- [專利文獻16]國際公開第2011/154431號
- [專利文獻17]國際公開第2011/071135號
- [專利文獻18]國際公開第2011/071057號
- [專利文獻19]國際公開第2011/070781號

## 【發明內容】

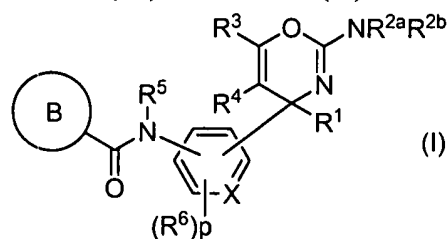
### [發明欲解決之課題]

本發明提供一種化合物，其具有類澱粉 $\beta$ 產生抑制作用，尤其是BACE1抑制作用，有用於作為類澱粉 $\beta$ 蛋白質之產生、分泌或沉積所誘發的疾病之治療或預防劑。

### [解決課題之手段]

本發明係關於以下各者。

(1)一種式(I)所示之化合物或其製藥上可容許的鹽：



(式中，

$-X=$  為  $-CR^7=$  或  $-N=$ ，

環 B 為經取代或非經取代之碳環或經取代或非經取代之雜環，

$R^1$  為經取代或非經取代之烷基、經取代或非經取代之烯基、經取代或非經取代之炔基、經取代或非經取代之醯基、氰基、羧基、經取代或非經取代之烷氧基羰基、經取代或非經取代之烯氧基羰基、經取代或非經取代之炔氧基羰基、經取代或非經取代之胺甲醯基、經取代或非經取代之硫胺甲醯基、經取代或非經取代之碳環式基或經取代或非經取代之雜環式基，

$R^{2a}$  及  $R^{2b}$  各自獨立為氫、經取代或非經取代之烷基、經取代或非經取代之醯基、經取代或非經取代之烷氧基羰基或經取代或非經取代之胺甲醯基，

$R^3$  及  $R^4$  各自獨立為：

氫、鹵素、羥基、經取代或非經取代之烷基、經取代或非經取代之烯基、經取代或非經取代之炔基、經取代或非經取代之烷氧基、經取代或非經取代之烯氧基、經取代或非經取代之炔氧基、經取代或非經取代之烷硫

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

$R^5$  為氫、經取代或非經取代之烷基、經取代或非經取代之烯基、經取代或非經取代之炔基或經取代或非經取代之醯基，

$R^6$  各自獨立為鹵素、羥基、經取代或非經取代之烷

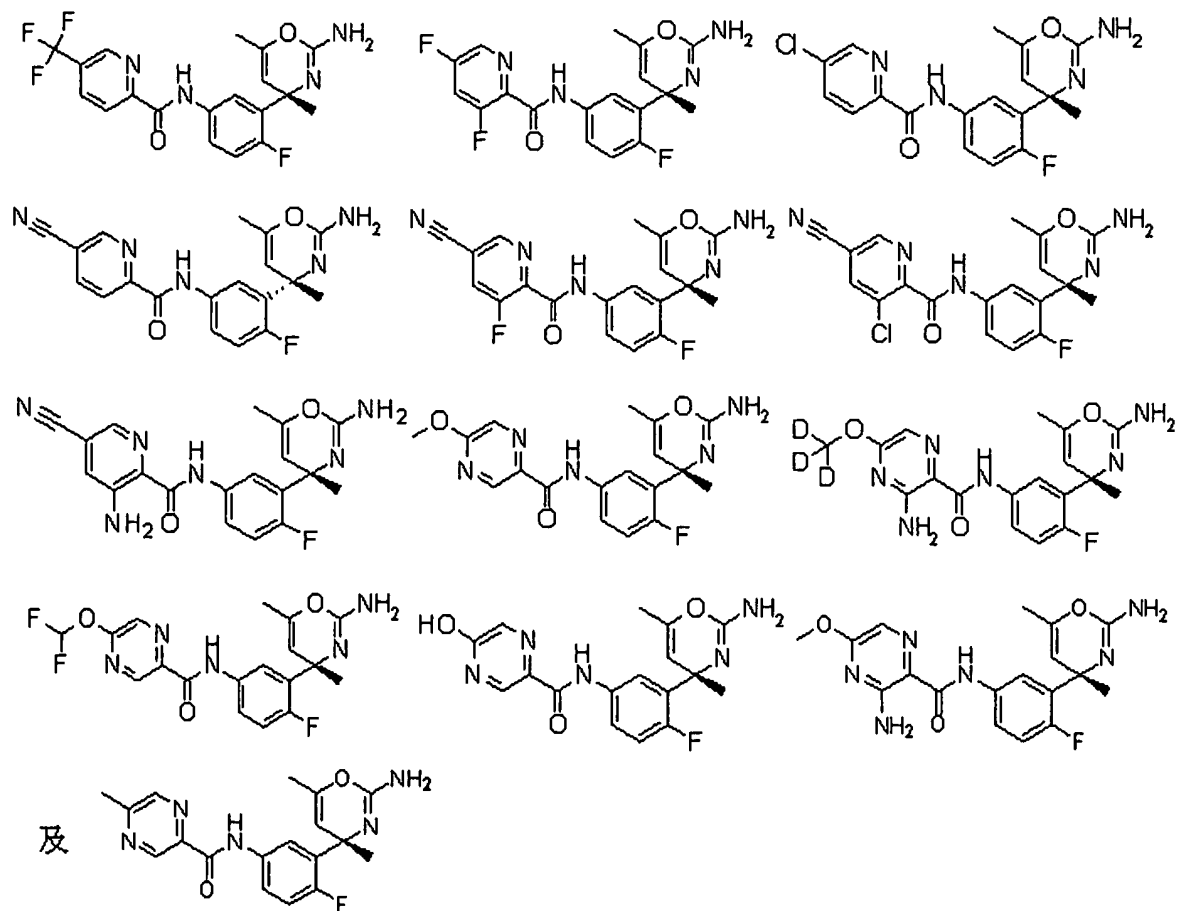
基、經取代或非經取代之烯基、經取代或非經取代之炔基、經取代或非經取代之烷氧基、經取代或非經取代之烯氧基、經取代或非經取代之炔氧基、經取代或非經取代之烷硫基、經取代或非經取代之烯硫基、經取代或非經取代之炔硫基、經取代或非經取代之鹼基、經取代或非經取代之鹼氧基、氰基、硝基、羧基、經取代或非經取代之烷氧基羧基、經取代或非經取代之烯氧基羧基、經取代或非經取代之炔氧基羧基、經取代或非經取代之胺基、經取代或非經取代之胺甲鹼基、經取代或非經取代之硫胺甲鹼基、經取代或非經取代之胺磺鹼基、經取代或非經取代之烷基亞磺鹼基、經取代或非經取代之烯基亞磺鹼基、經取代或非經取代之炔基亞磺鹼基、經取代或非經取代之烷基磺鹼基、經取代或非經取代之烯基磺鹼基或經取代或非經取代之炔基磺鹼基，

$R^7$  為氫、鹵素、羥基、經取代或非經取代之烷基、經取代或非經取代之烯基、經取代或非經取代之炔基、經取代或非經取代之烷氧基、經取代或非經取代之烯氧基、經取代或非經取代之炔氧基、經取代或非經取代之烷硫基、經取代或非經取代之烯硫基、經取代或非經取代之炔硫基、經取代或非經取代之鹼基、經取代或非經取代之鹼氧基、氰基、硝基、羧基、經取代或非經取代之烷氧基羧基、經取代或非經取代之烯氧基羧基、經取代或非經取代之炔氧基羧基、經取代或非經取代之胺基、經取代或非經取代之胺甲鹼基、經取代或非經取代之硫胺甲鹼基、經取代或非經取代之胺磺鹼基、經取代或

非經取代之烷基亞磺醯基、經取代或非經取代之烯基亞磺醯基、經取代或非經取代之炔基亞磺醯基、經取代或非經取代之烷基磺醯基、經取代或非經取代之烯基磺醯基或經取代或非經取代之炔基磺醯基，

p 為 0~3 之整數；

惟，以下之化合物除外：



(式中，D 為氫)。

(2) 如項目(1)記載之化合物或其製藥上可容許的鹽，其中  $R^3$  為氫、鹵素、或經取代之烷基。

(3) 如項目(1)記載之化合物或其製藥上可容許的鹽，其中  $R^3$  為經鹵素取代之烷基。

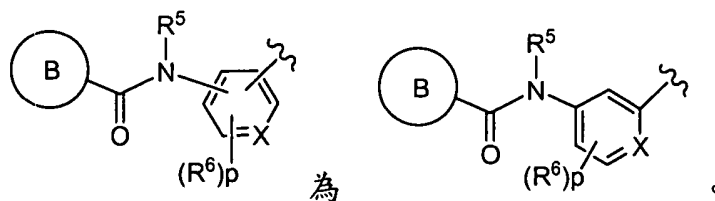
(4) 如項目(1)記載之化合物或其製藥上可容許的鹽

，其中  $R^3$  為甲基， $-X=$  為  $-CR^7=$ ， $p$  為 0，且滿足以下任一者之條件：

- 1)  $R^7$  為氟基、
- 2)  $R^7$  為氟基，且環 B 為經取代或非經取代之碳環，或
- 3)  $R^7$  為氟基，且環 B 為經取代之雜環，作為環 B 之取代基而言，具有至少 1 個之二鹵烷基、烯基、炔基、鹵乙氧基或單鹵甲氧基。

(4') 如項目 (1)~(4) 中任一項記載之化合物或其製藥上可容許的鹽，其中  $-X=$  為  $-N=$ 。

(5) 如項目 (1)~(4) 中任一項記載之化合物或其製藥上可容許的鹽，其中



(6) 如項目 (1)~(4)、(4') 及 (5) 中任一項記載之化合物或其製藥上可容許的鹽，其中  $R^1$  為經鹵素取代之碳數 1~3 之烷基。

(7) 如項目 (1)~(4)、(4')、(5) 及 (6) 中任一項記載之化合物或其製藥上可容許的鹽，其中  $R^1$  為碳數 1~3 之非經取代之烷基。

(8) 如項目 (1)~(4)、(4')、(5)~(7) 中任一項記載之化合物或其製藥上可容許的鹽，其中環 B 為經取代或非經取代之吡啶、經取代或非經取代之嘧啶、經取代或非經取代之吡嗪、經取代或非經取代之喹啉、經取代或非經取代之噻唑、經取代或非經取代之吡唑、經取代或非經取

代之苯、經取代或非經取代之苯并呋唑或經取代或非經取代之苯并噻唑。

(8')如項目(1)~(4)、(4')、(5)~(7)中任一項記載之化合物或其製藥上可容許的鹽，其中環B為經取代或非經取代之吡啶、經取代或非經取代之嘧啶、經取代或非經取代之吡嘧或經取代或非經取代之苯。

(9)如項目(1)~(4)、(4')、(5)~(8)及(8')中任一項記載之化合物或其製藥上可容許的鹽，其中環B為可經1個以上選自鹵素、氰基、羥基、硝基、經取代或非經取代之烷基、經取代或非經取代之烯基、經取代或非經取代之炔基、經取代或非經取代之烷氧基、經取代或非經取代之烯氧基、經取代或非經取代之炔氧基、經取代或非經取代之烷硫基、經取代或非經取代之烯硫基、經取代或非經取代之炔硫基、經取代或非經取代之胺基及經取代或非經取代之環烷基之基取代。

(9')如項目(1)~(4)、(4')、(5)~(8)及(8')中任一項記載之化合物或其製藥上可容許的鹽，其中環B為可經1個以上選自鹵素、氰基、羥基、硝基、經取代或非經取代之烷基、經取代或非經取代之烯基、經取代或非經取代之炔基、經取代或非經取代之烷氧基、經取代或非經取代之烯氧基、經取代或非經取代之炔氧基、經取代或非經取代之烷硫基、經取代或非經取代之烯硫基、經取代或非經取代之炔硫基及經取代或非經取代之胺基之基取代。

(10)如項目(1)~(4)、(4')、(5)~(8)、(8')(9)及(9')中

任一項記載之化合物或其製藥上可容許的鹽，其中 $R^4$ 為氫。

(11)如項目(1)~(4)、(4')、(5)~(8)、(8')(9)、(9')及(10)中任一項記載之化合物或其製藥上可容許的鹽，其中 $R^{2a}$ 及 $R^{2b}$ 皆為氫。

(12)一種醫藥組成物，其含有如項目(1)~(4)、(4')、(5)~(8)、(8')(9)、(9')、(10)及(11)中任一項記載之化合物或其製藥上可容許的鹽。

(13)一種具有BACE1抑制活性之醫藥組成物，其含有如項目(1)~(4)、(4')、(5)~(8)、(8')(9)、(9')、(10)及(11)中任一項記載之化合物或其製藥上可容許的鹽。

(14)一種抑制BACE1活性之方法，其特徵為投與如項目(1)~(4)、(4')、(5)~(8)、(8')(9)、(9')、(10)及(11)中任一項記載之化合物或其製藥上可容許的鹽。

(15)如項目(1)~(4)、(4')、(5)~(8)、(8')(9)、(9')、(10)及(11)中任一項記載之化合物或其製藥上可容許的鹽，其用於抑制BACE1活性。

(16)一種如項目(1)~(4)、(4')、(5)~(8)、(8')(9)、(9')、(10)及(11)中任一項記載之化合物或其製藥上可容許的鹽之用途，其用於製造抑制BACE1活性之醫藥。

(17)一種治療或預防由於類澱粉 $\beta$ 蛋白質之產生、分泌或沉積所誘發的疾病之方法，其特徵為投與如項目(1)~(4)、(4')、(5)~(8)、(8')(9)、(9')、(10)及(11)中任一項記載之化合物或其製藥上可容許的鹽。

(18)一種如項目(1)~(4)、(4')、(5)~(8)、(8')(9)、(9')

、(10)及(11)中任一項記載之化合物或其製藥上可容許的鹽之用途，其用於製造由於類澱粉 $\beta$ 蛋白質之產生、分泌或沉積所誘發的疾病之治療或預防用的醫藥。

(19)如項目(1)~(4)、(4')、(5)~(8)、(8')(9)、(9')、(10)及(11)中任一項記載之化合物或其製藥上可容許的鹽，其用於由於類澱粉 $\beta$ 蛋白質之產生、分泌或沉積所誘發的疾病之治療或預防。

(20)一種阿茲海默氏症之治療或預防方法，其特徵為投與如項目(1)~(4)、(4')、(5)~(8)、(8')(9)、(9')、(10)及(11)中任一項記載之化合物或其製藥上可容許的鹽。

(21)如項目(1)~(4)、(4')、(5)~(8)、(8')(9)、(9')、(10)及(11)中任一項記載之化合物或其製藥上可容許的鹽之用途，其用於製造阿茲海默氏症之治療或預防用之醫藥。

(22)如項目(1)~(4)、(4')、(5)~(8)、(8')(9)、(9')、(10)及(11)中任一項記載之化合物或其製藥上可容許的鹽，其用於阿茲海默氏症之治療或預防。

(23)一種方法、系統、裝置、套組等，其為製造如項目(1)~(4)、(4')、(5)~(8)、(8')(9)、(9')、(10)及(11)中任一項記載之化合物或其製藥上可容許的鹽者。

(24)一種方法、系統、裝置、套組等，其為調製如項目(1)~(4)、(4')、(5)~(8)、(8')(9)、(9')、(10)及(11)中任一項記載之化合物或其製藥上可容許的鹽者。

(25)一種方法、系統、裝置、套組等，其為使用如項目(1)~(4)、(4')、(5)~(8)、(8')(9)、(9')、(10)及(11)

中任一項記載之化合物或其製藥上可容許的鹽者。

(26)如項目(12)或(13)記載之醫藥組成物，其係用於類澱粉 $\beta$ 蛋白質之產生、分泌或沉積所誘發的疾病之治療或預防之醫藥。

(27)如項目(12)或(13)記載之醫藥組成物，其係用於阿茲海默氏症之治療或預防之醫藥。

[發明之效果]

與本發明有關之化合物係具有BACE1抑制活性，且有用於作為由於類澱粉 $\beta$ 蛋白質之產生、分泌或沉積所誘發的疾病(阿茲海默氏症等)等之治療劑及/或預防劑。

## 【實施方式】

[實施發明之形態]

以下說明本說明書所使用的各用語之意義。各用語只要未特別限定，不論是單獨使用的情形，或是與其他用語組合使用的情形，皆以相同意義被使用。

本說明書中，「鹵素」包含氟、氯、溴及碘。

「鹵烷基」、「二鹵烷基」、「鹵烷氧基」、「鹵乙氧基」及「單鹵甲氧基」之鹵素皆為相同。

本說明書中，「烷基」包含碳數1~15，例如，碳數1~10、例如，碳數1~6、例如，碳數1~3之直鏈或分枝狀之烷基，例如可舉例甲基、乙基、n-丙基、異丙基、n-丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、n-戊基、異戊基、新戊基、己基、異己基、n-庚基、異庚基、n-辛基、異辛基、n-壬基及n-癸基等。

「烷氧基」、「鹵烷基」、「羥基烷基」、「鹵烷

氧基」、「羥基烷氧基」、「烷氧基羰基」、「鹵烷氧基羰基」、「烷基胺基」、「胺基烷基」、「烷氧基烷氧基」、「烷氧基烯氧基」、「烷氧基炔氧基」、「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」、「烷基磺鹽基胺基」、「烷基磺鹽基烷基胺基」、「烷基磺鹽基亞胺基」、「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」、「碳環烷氧基羰基」、「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」、「環烷基烷氧基羰基」、「環烷基烷基胺甲鹽基」、「芳基烷基」、「芳基烷氧基」、「芳基烷基胺基」、「芳基烷氧基羰基」、「芳基烷基胺甲鹽基」、「雜環烷基」、「雜環烷氧基」、「雜環烷基胺基」、「雜環烷氧基羰基」、及「雜環烷基胺甲鹽基」之烷基部分與上述「烷基」相同。

「經取代或非經取代之烷基」、「經取代之烷基」可經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上的基取代。

其中取代基群 $\alpha$ 係指包含鹵素、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、羥基烷氧基、烷氧基烷氧基、鹽基、鹽氧基、羰基、烷氧基羰基、胺基、鹽基胺基、烷基胺基、亞胺基、羥基亞胺基、烷氧基亞胺基、烷硫基、胺甲鹽基、烷基胺甲鹽基、羥基烷基胺甲鹽基、胺磺鹽基、烷基胺磺鹽基、烷基亞磺鹽基、烷基磺鹽基、烷基磺鹽基胺基、

烷基磺醯基烷基胺基、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、氟基、硝基、碳環式基及雜環式基(各別之碳環及雜環可經1個以上選自鹵素、烷基、羥基及烷氧基之基取代)之群組。

就「經取代或非經取代之烷氧基」、「經取代或非經取代之烷氧基羰基」、「經取代或非經取代之烷硫基」、「經取代或非經取代之烷基磺醯基」及「經取代或非經取代之烷基亞磺醯基」之取代基而言，可舉例選自上述取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基。

就「鹵烷基」之態樣而言，可舉例單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、單氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、單氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、單氯乙基、二氯乙基及三氯乙基等。

就「二鹵烷基」之態樣而言，可舉例二氟甲基、二氟乙基、二氯甲基、二氯乙基等。

就「鹵烷氧基」之態樣而言，可舉例單氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、單氯甲氧基、二氯甲氧基、三氯甲氧基、單氟乙氧基、二氟乙氧基、三氟乙氧基、單氯乙氧基、二氯乙氧基及三氯乙氧基等。

就「鹵乙氧基」之態樣而言，可舉例單氟乙氧基、二氟乙氧基、三氟乙氧基、單氯乙氧基、二氯乙氧基及三氯乙氧基等。

就「單鹵甲氧基」之態樣而言，可舉例單氟甲氧基、單氯甲氧基等。

「亞烷基」包含上述「烷基」之2價基，例如亞甲基、亞乙基、亞丙基、異亞丙基、亞丁基、亞戊基及亞己基等。

「烯基」包含於任意位置具有1個以上之雙鍵的碳數2~15之直鏈或分枝狀之烯基，例如，碳數2~10、例如，碳數2~6、例如，碳數2~4。具體而言，包含乙烯基、烯丙基、丙烯基、異丙烯基、丁烯基、異丁烯基、異戊烯基、丁二烯基、戊烯基、異戊烯基、戊二烯基、己烯基、異己烯基、己二烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基、十一烯基、十二烯基、十三烯基、十四烯基及十五烯基等。

「烯氧基」、「烯氧基羰基」、「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」包含於任意位置上具有1個以上三鍵之碳數2~10之直鏈或分枝狀之炔基，例如，碳數2~8、例如，碳數3~6。具體而言，包含乙炔基、炔丙基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基及癸炔基等。此等基可進一步於任意位置具有雙鍵。

「炔氧基」、「炔氧基羰基」、「炔基羰基」、「烷氧基炔氧基」、「炔硫基」、「炔基亞磺醯基」、「炔基磺醯基」及「炔基胺基」之炔基部分與上述「炔基」相同。

就「經取代或非經取代之烯基」、「經取代或非經

取代之烯氧基」、「經取代或非經取代之烯氧基羰基」、「經取代或非經取代之烯硫基」、「經取代或非經取代之烯基亞磺醯基」、「經取代或非經取代之烯基磺醯基」、「經取代或非經取代之炔基」、「經取代或非經取代之炔氧基」、「經取代或非經取代之炔硫基」、「經取代或非經取代之炔氧基羰基」、「經取代或非經取代之炔基亞磺醯基」及「經取代或非經取代之炔基磺醯基」之取代基而言，可舉例選自上述取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基。

就「經取代或非經取代之胺基」、「經取代或非經取代之胺甲醯基」、「經取代或非經取代之硫胺甲醯基」及「經取代或非經取代之胺磺醯基」之取代基而言，可舉例選自烷基、醯基、羥基、烷氧基、烷氧基羰基、碳環式基及雜環式基等之1~2個之基。

「醯基」包含甲醯基、烷基羰基、烯基羰基、炔基羰基、碳環羰基及雜環羰基。具體而言，可列舉甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、三甲基乙醯基、己醯基、丙烯醯基、丙炔醯基、甲基丙烯醯基、巴豆醯基、苯甲醯基、環己烷羰基、吡啶羰基、呋喃羰基、噻吩羰基、苯并噻唑羰基、吡嗪羰基、哌啶羰基及硫味啉基等。

「醯氧基」、「醯基胺基」之醯基部分亦與上述「醯基」相同。

就「經取代或非經取代之醯基」及「經取代或非經取代之醯氧基」之取代基而言，可舉例選自取代基群 $\alpha$

之1個以上之基。又，碳環羰基及雜環羰基之環部分可為可經選自烷基、取代基群 $\alpha$ 及選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基所取代之烷基之1個以上之基所取代。

就「碳環式基」而言，包含環烷基、環烯基、芳基及非芳香族稠合碳環式基等。

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

「環烷」為碳數3~10之碳環，例如，碳數3~8、例如，碳數4~8，例如包含環丙烷、環丁烷、環戊烷、環己烷、環庚烷、環辛烷、環壬烷及環癸烷等。

「環烷基烷基」、「環烷基氧基」、「環烷基烷氧基」、「環烷硫基」、「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」、「環烷基烷氧基羰基」及「環烷基氧基羰基」之環烷基部分亦與上述「環烷」相同。

「環烯基」包含上述環烷基之環中之任意位置上具有1個以上雙鍵者，具體而言，可舉例環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、環辛烯基及環己二烯基等。

「環烯」包含上述環烷之環中之任意位置具有1個以上雙鍵者，具體而言，可舉例環丙烯、環丁烯、環戊烯、環己烯、環庚烯、環辛烯及環己二烯等。

「芳基」包含苯基、萘基、蒽基及菲基等，尤其可

舉例苯基。

「芳香族碳環」包含苯、萘、蒽及菲。

「非芳香族稠合碳環式基」為選自上述「環烷」、「環烯」及「芳香族碳環」的2個以上之環所稠合的非芳香族基，至少1個環為「環烷」或「環烯」。具體而言，可舉例二氫茛基、滿基、四氫萘基及萸基等。

「非芳香族碳環」之碳環部分與上述「環烷」、「環烯」或「非芳香族稠合碳環式基」之環部分相同，更具體而言，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、二氫茛、茛、四氫萘、萸等。

「碳環」、「碳環氧基」、「碳環烷基」、「碳環烷氧基」、「碳環烷氧基羰基」、「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」及「碳環亞磺醯基」之碳環部分亦與「碳環式基」相同。

「芳基烷基」、「芳基氧基」、「芳基氧基羰基」、「芳基烷氧基羰基」、「芳硫基」、「芳基胺基」、「芳基烷氧基」、「芳基烷基胺基」、「芳基磺醯基」、「芳基胺磺醯基」、「芳基胺甲醯基」及「芳基烷基胺甲醯基」之芳基部分亦與上述「芳基」相同。

就「雜環式基」而言，包含於環內具有1個以上任意選自O、S及N之相同或相異的雜原子之單環或2環以上之

雜環式基，具體而言為吡咯基、咪唑基、吡啶基、吡啶基、噻吩基、噻吩基、吡嗪基、三唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、噻吩基、異噻唑基、噻唑基、噻二唑基、異噻唑基、噻唑基及噻二唑基等之5~6員之雜芳基；

二噁烷基、硫化乙烯基、環氧乙烷基、氧雜環丁烷基、  
氧硫噻基、吡啶基、硫呔基、四氫噻唑基、吡咯  
基、吡咯嗪基、咪唑基、二氫咪唑基、吡唑基、  
吡唑基、哌啶基、哌嗪基、喹啉基、喹啉基、硫喹  
基、硫喹基、二氫吡啶基、四氫吡啶基、四氫呋喃基  
、四氫哌喃基、二氫噻唑基、四氫噻唑基、四氫異噻  
基、二氫噁基、六氫嘧啶基、六氫吡嗪基、四氫二  
吡基、四氫噻基、二氧戊環基、二噁基、吡丙基  
、二噁基、氧氮基、硫噻基、噻吩基及噻基等之  
非芳香族雜環式基；

引 噪 基、異 引 噪 基、引 唑 基、引 咩 基、引 噪 淋 基、  
異 引 噪 淋 基、喹 淋 基、異 喹 淋 基、啉 喹 淋 基、酞 咩 基、  
喹 唑 淋 基、蔡 啞 基、喹 啞 淋 基、噤 吟 基、噤 啞 基、苯 并  
哌 喃 基、苯 并 咪 唑 基、苯 并 三 唑 基、苯 并 異 噁 唑 基、苯  
并 噁 唑 基、苯 并 噁 二 唑 基、苯 并 異 噻 唑 基、苯 并 噻 唑 基  
、苯 并 噻 二 唑 基、苯 并 呋 喃 基、異 苯 并 呋 喃 基、苯 并 噻  
吩 基、苯 并 三 唑 基、噻 吩 并 吡 啞 基、噻 吩 并 吡 咯 基、噻  
吩 并 吡 唑 基、噻 吩 并 吡 咩 基、呋 喃 并 吡 咯 基、呋 喃 并 吡  
啞 基、噻 吩 并 噻 吩 基、咪 唑 并 吡 啞 基、咪 唑 并 吡 唑 基、  
吡 唑 并 吡 啞 基、吡 唑 并 吡 咩 基、噻 唑 并 吡 啞 基、噁 唑 并  
吡 啞 基、吡 唑 并 噤 啞 基、吡 唑 并 三 咩 基、噤 咩 并 吡 啞 基

、三唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、吡啶并噻吩基、二噻唑并嘧啶基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并咪唑基、四氫苯并噻吩基、四氫苯并呋喃基、苯并二氧雜環戊烯基、苯并二呋喃基、吡基、吡烯基、八氫吡烯基、二氫苯并二呋因基(benzodioxinyl)、二氫苯并呋喃基(oxezinyl)、二氫苯并二呋喃基及二噻吩二呋因基等之2環稠合雜環式基；

呋基、吡啶基、吡基、呋喃基、呋喃基、呋喃基、呋喃基、二苯并呋喃基、咪唑并噻吩基、四氫呋基等之3環稠合雜環式基等。例如，5~6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」、「雜環胺磺基」、「雜環磺基」、「雜環胺甲磺基」、「雜環氧基羰基」、「雜環烷基胺基」、「雜環烷氧基羰基」、「雜環烷基胺甲磺基」及「雜環亞磺基」之雜環部分亦與上述「雜環式基」相同。

「非芳香族雜環」之雜環部分與上述「非芳香族雜環式基」之雜環部分相同，更具體而言，包含二呋喃、乙烯硫化物(thiirane)、環氧乙烷(oxirane)、氧雜環丁烷(oxetane)、氧硫雜環戊烷(oxathiolane)、吡啶、硫雜環己烷(thian)、噻唑啉、吡咯啉、吡咯啉、咪唑啉、咪唑啉、吡啶、吡啶、吡啶、吡啶、吡啶、吡啶、二氫吡啶、四氫吡啶、四氫呋喃、四氫吡喃、二噻唑、

四氫噻唑、四氫異噻唑、二氫嘮咩、六氫氮呰、四氫二氮呰及四氫嗒咩等。

上述「雜環式基」之連接鍵可位於任一環。

「雜芳基」包含上述「雜環式基」中之芳香族環式基。

就環B中的「經取代或非經取代之碳環」、「經取代或非經取代之雜環」、「經取代或非經取代之苯」、「經取代或非經取代之吡啶」、「經取代或非經取代之嘧啶」、「經取代或非經取代之吡咩」、「經取代或非經取代之噻唑」、「經取代或非經取代之吡唑」、「經取代或非經取代之苯并噻唑」或「經取代或非經取代之苯并噻唑」之取代基而言，可舉例：

選自取代基群 $\alpha$ 之基(例如，鹵素、羥基、烷氧基、醯基、醯氧基、羧基、烷氧基羰基、胺甲醯基、胺基、氰基、烷基胺基及/或烷硫基等)；

經選自取代基群 $\alpha$ 、羥基亞胺基及烷氧基亞胺基之1個以上的基取代之烷基(其中作為取代基，例如，鹵素、羥基、烷氧基及/或烷氧基羰基等)、或非經取代之烷基；

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之胺基烷基(其中作為取代基，例如，醯基、烷基及/或烷氧基等)；

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之烯基(其中作為取代基，例如，烷氧基羰基、鹵素及/或鹵烷氧基羰基等)、或非經取代之烯基；

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之炔基(其中作為取代基,例如,烷氧基羰基等)、或非經取代之炔基;

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之烷氧基(其中作為取代基,例如,鹵素、胺甲鹽基、烷基胺甲鹽基及/或羥基烷基胺甲鹽基等);

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之烷氧基烷氧基;

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之烯氧基(其中作為取代基,例如,鹵素、羥基、胺基及/或烷基胺基等)、或非經取代之烯氧基;

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之烷氧基烯氧基;

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之炔氧基(其中作為取代基,例如,鹵素及/或羥基等)、或非經取代之炔氧基;

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之烷氧基炔氧基;

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之烷硫基、或非經取代之烷硫基;

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之烯硫基、或非經取代之烯硫基;

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之炔硫基、或非經取代之炔硫基;

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之烷基胺基;

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之烯基胺基；

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之炔基胺基；

經選自取代基群 $\alpha$ 及亞烷基之1個以上之基取代之胺基氧基、或非經取代之胺基氧基；

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之醯基；

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之烷基胺甲醯基；

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之烷氧基羰基；

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之烷基磺醯基、或非經取代之烷基磺醯基；

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之烷基亞磺醯基、或非經取代之烷基亞磺醯基；

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之烷基胺磺醯基；

經選自取代基群 $\alpha$ 、疊氮基、烷基及鹵烷基之1個以上之基取代之碳環式基(例如環烷基、芳基等)；

經選自取代基群 $\alpha$ 、疊氮基、烷基及鹵烷基之1個以上之基取代之雜環式基；

經選自取代基群 $\alpha$ 、疊氮基、烷基及鹵烷基之1個以上之基取代之碳環烷基(例如環烷基烷基、芳基烷基等)、或非經取代之碳環烷基；

經選自取代基群 $\alpha$ 、疊氮基、烷基及鹵烷基之1個以上之基取代之雜環烷基、或非經取代之雜環烷基；

經選自取代基群 $\alpha$ 、疊氮基、烷基及鹵烷基之1個以

上之基取代之碳環氧基(例如環烷基氧基、芳基氧基等)、或非經取代之碳環氧基(例如環烷基氧基、芳基氧基等);

經選自取代基群 $\alpha$ 、疊氮基、烷基及鹵烷基之1個以上之基取代之雜環氧基、或非經取代之雜環氧基;

經選自取代基群 $\alpha$ 、疊氮基、烷基及鹵烷基之1個以上之基取代之碳環烷氧基(例如環烷基烷氧基、芳基烷氧基等)、或非取代碳環烷氧基(例如環烷基烷氧基、芳基烷氧基等);

經選自取代基群 $\alpha$ 、疊氮基、烷基及鹵烷基之1個以上之基取代之雜環烷氧基、或非經取代之雜環烷氧基;

經選自取代基群 $\alpha$ 、疊氮基、烷基及鹵烷基之1個以上之基取代之碳環烷氧基羰基(例如環烷基烷氧基羰基、芳基烷氧基羰基等)、或非取代碳環烷氧基羰基(例如環烷基烷氧基羰基、芳基烷氧基羰基等);

經選自取代基群 $\alpha$ 、疊氮基、烷基及鹵烷基之1個以上之基取代之雜環烷氧基羰基、或非經取代之雜環烷氧基羰基;

經選自取代基群 $\alpha$ 、疊氮基、烷基及鹵烷基之1個以上之基取代之碳環硫基(例如環烷基硫基、芳基硫基等)、或非經取代之碳環硫基(例如環烷基硫基、芳基硫基等);

經選自取代基群 $\alpha$ 、疊氮基、烷基及鹵烷基之1個以上之基取代之雜環硫基、或非經取代之雜環硫基;

經選自取代基群 $\alpha$ 、疊氮基、烷基及鹵烷基之1個以上之基取代之碳環胺基(例如環烷基胺基、芳基胺基等)

、或非經取代之碳環胺基(例如環烷基胺基、芳基胺基等)；

經選自取代基群 $\alpha$ 、疊氮基、烷基及鹵烷基之1個以上之基取代之雜環胺基、或非經取代之雜環胺基；

經選自取代基群 $\alpha$ 、疊氮基、烷基及鹵烷基之1個以上之基取代之碳環烷基胺基(例如環烷基烷基胺基、芳基烷基胺基等)、或非經取代之碳環烷基胺基(例如環烷基烷基胺基、芳基烷基胺基等)；

經選自取代基群 $\alpha$ 、疊氮基、烷基及鹵烷基之1個以上之基取代之雜環烷基胺基、或非經取代之雜環烷基胺基；

經選自取代基群 $\alpha$ 、疊氮基、烷基及鹵烷基之1個以上之基取代之碳環胺磺醯基(例如環烷基胺磺醯基、芳基胺磺醯基等)、或非經取代之碳環胺磺醯基；

經選自取代基群 $\alpha$ 、疊氮基、烷基及鹵烷基之1個以上之基取代之雜環胺磺醯基、或非經取代之雜環胺磺醯基；

經選自取代基群 $\alpha$ 、疊氮基、烷基及鹵烷基之1個以上之基取代之碳環磺醯基(例如環烷基磺醯基、芳基磺醯基等)、或非經取代之碳環磺醯基(例如環烷基磺醯基、芳基磺醯基等)；

經選自取代基群 $\alpha$ 、疊氮基、烷基及鹵烷基之1個以上之基取代之雜環磺醯基、或非經取代之雜環磺醯基；

經選自取代基群 $\alpha$ 、疊氮基、烷基及鹵烷基之1個以上之基取代之碳環胺甲醯基(例如環烷基胺甲醯基、芳基

胺甲醯基等)、或非經取代之碳環胺甲醯基(例如環烷基胺甲醯基、芳基胺甲醯基等);

經選自取代基群 $\alpha$ 、疊氮基、烷基及鹵烷基之1個以上之基取代之雜環胺甲醯基、或非經取代之雜環胺甲醯基;

經選自取代基群 $\alpha$ 、疊氮基、烷基及鹵烷基之1個以上之基取代之碳環烷基胺甲醯基(例如環烷基烷基胺甲醯基、芳基烷基胺甲醯基)、或非經取代之碳環烷基胺甲醯基(例如環烷基烷基胺甲醯基、芳基烷基胺甲醯基);

經選自取代基群 $\alpha$ 、疊氮基、烷基及鹵烷基之1個以上之基取代之雜環烷基胺甲醯基、或非經取代之雜環烷基胺甲醯基;

經選自取代基群 $\alpha$ 、疊氮基、烷基及鹵烷基之1個以上之基取代之碳環氧基羰基(例如環烷基氧基羰基、芳基氧基羰基等)、或非經取代之碳環氧基羰基(例如環烷基氧基羰基、芳基氧基羰基等);

經選自取代基群 $\alpha$ 、疊氮基、烷基及鹵烷基之1個以上之基取代之雜環氧基羰基、或非經取代之雜環氧基羰基;

經鹵素取代之伸烷二氧基、或非經取代之伸烷二氧基;

側氧基;及

疊氮基等。環B中的上述環式基可經選自此等基之1個以上的基取代。

就環B中的「經取代或非經取代之碳環」、「經取代

或非經取代之苯」、「經取代或非經取代之雜環」、「經取代或非經取代之吡啶」、「經取代或非經取代之嘧啶」、「經取代或非經取代之吡嘰」、「經取代或非經取代之喹啉」、「經取代或非經取代之噻啉」、「經取代或非經取代之吡啉」、「經取代或非經取代之苯并喹啉」或「經取代或非經取代之苯并噻啉」之取代基而言，例如，可選自選自以下1個以上之基：

鹵素；

氰基；

羥基；

硝基；

羧基；

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之烷基；

非經取代之烷基；

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之烯基；

非經取代之烯基；

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之炔基；

非經取代之炔基；

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之烷氧基；

非經取代之烷氧基；

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之烯氧基；

非經取代之烯氧基；

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之炔氧基；

非經取代之炔氧基；

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之烷硫基；

非經取代之烷硫基；

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之烯硫基；

非經取代之烯硫基；

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之炔硫基；

非經取代之炔硫基；

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之胺基；

非經取代之胺基；

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之烷基胺基；

非經取代之烷基胺基；

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之環烷基胺基

；

非經取代之環烷基胺基；

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之胺甲鹽基；

非經取代之胺甲鹽基；

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之烷基胺甲鹽

基；

非經取代之烷基胺甲鹽基；

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之烷氧基羰基

；

非經取代之烷氧基羰基；

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之烷基、非經取代之烷基及經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之碳環式基；

非經取代之碳環式基；

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之烷基、非經

取代之烷基及經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之雜環式基；及

非經取代之雜環式基。

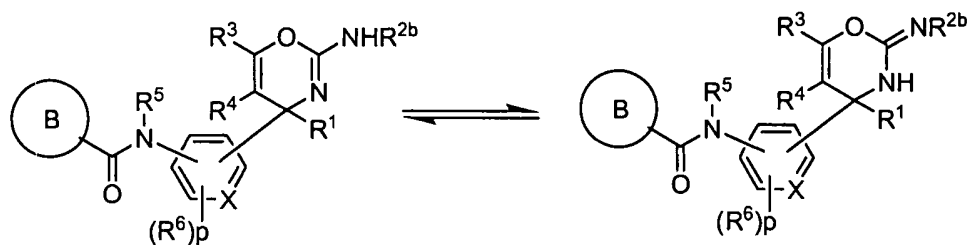
更具體而言，例如可舉例：

選自鹵素、氟基、羥基、烷基、鹵烷基、環烷基烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烷氧基烷氧基、氟基烷氧基、烯基、鹵烯基、炔基、鹵炔基、烯氧基、炔氧基、烷硫基、氟基烷硫基、胺基、烷基胺基、環烷基胺基及環烷基之1個以上之基。

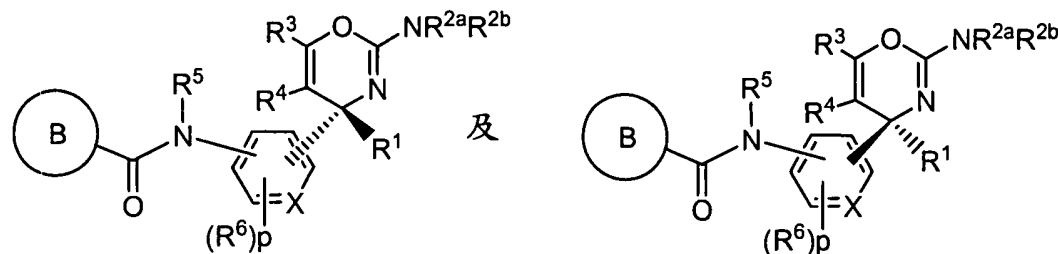
於上述之環B以外，就「經取代或非經取代之碳環式基」、「經取代或非經取代之碳環硫基」、「經取代或非經取代之碳環氧基羰基」、「經取代或非經取代之雜環式基」、「經取代或非經取代之碳環氧基」、「經取代或非經取代之碳環亞磺醯基」、「經取代或非經取代之碳環磺醯基」、「經取代或非經取代之碳環」、「經取代或非經取代之碳環烷基」、「經取代或非經取代之碳環烷氧基」、「經取代或非經取代之雜環式基」、「經取代或非經取代之雜環氧基」、「經取代或非經取代之雜環硫基」、「經取代或非經取代之雜環氧基羰基」、「經取代或非經取代之雜環亞磺醯基」、「經取代或非經取代之雜環磺醯基」、「經取代或非經取代之雜環」、「經取代或非經取代之雜環烷基」及「經取代或非經取代之雜環烷氧基」之取代基而言，可舉例經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之烷基、非經取代之烷基及選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基。

「伸烷二氧基」之伸烷基部分包含碳數1~10之直鏈狀或分枝狀之2價碳鏈，例如，碳數1~6、例如，碳數1~3。具體而言為亞甲二氧基及二亞甲二氧基等。

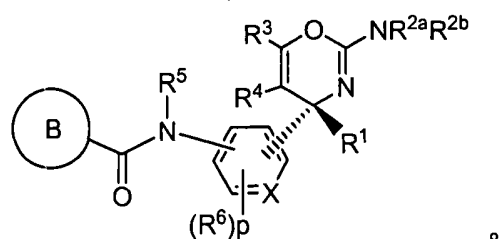
式(I)所示之化合物並未限定於特定異構物，而包含全部可能的異構物(例如，酮-烯醇異構物、亞胺-烯胺異構物、非鏡像異構物、光學異構物、回轉異構物等)、外消旋體或該之混合物。例如 $R^{2a}$ 為氫的式(I)所示之化合物，包含如以下之互變異構物。



又，式(I)所示之化合物具有不對稱碳原子，亦包含如以下之光學異構物之任一者。



較佳為



式(I)之化合物之光學異構物可藉由如掌性層析法、或由光學活性的酸或鹼之非鏡像異構物鹽之形成之已知技術而可獲得。

式(I)所示之化合物之一個以上的氫、碳及/或其他原子可各別以氫、碳及/或其他原子之同位素取代。就如此同位素之例而言，各別包含如 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{123}\text{I}$ 及 $^{36}\text{Cl}$ 之氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘及氯。式(I)所示之化合物亦包含經如此同位素取代之化合物。該經同位素取代之化合物亦有用於作為醫藥品，包含式(I)所示之化合物之全部放射性標識體。又用以製造該「放射性標識體」之「放射性標識化方法」亦包含於本發明，有用於作為代謝藥物動態研究、結合分析中的研究及/或診斷工具。

式(I)所示之化合物之放射性標識體可以本項技術領域周知之方法調製。例如，式(I)所示之氫標識化合物可藉由例如，使用氫的觸媒的脫鹵素化反應，將氫導入式(I)所示之特定之化合物。此方法包含於適當觸媒，例如Pd/C之存在下、鹼之存在下或非存在下，將式(I)所示之化合物與適當經鹵素取代之前驅體及氫氣反應。就用以調製其他氫標識化合物之適當方法而言，可參照文獻Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol.1, Labeled Compounds(Part A), Chapter 6(1987年)。 $^{14}\text{C}$ -標識化合物可藉由使用具有 $^{14}\text{C}$ 碳的原料來調製。

就式(I)所示之化合物之製藥上可容許的鹽，例如，可舉例式(I)所示之化合物與鹼金屬(例如，鋰、鈉、鉀等)、鹼土類金屬(例如，鈣、鋇等)、鎂、過渡金屬(例如，鋅、鐵等)、氮、有機鹼(例如，三甲基胺、三乙基胺、二環己基胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、葡甲胺

(meglumine)、二乙醇胺、乙二胺、吡啶、甲基吡啶、喹啉等)及胺基酸之鹽、或無機酸(例如，鹽酸、硫酸、硝酸、碳酸、溴化氫酸、磷酸、碘化氫酸等)、及有機酸(例如，甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、檸檬酸、乳酸、酒石酸、草酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、苦杏仁酸、戊二酸、蘋果酸、苯甲酸、酞酸、抗壞血酸、苯磺酸、p-甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸等)之鹽。尤其可舉例鹽酸、硫酸、磷酸、酒石酸、甲烷磺酸之鹽等。如此之鹽可藉由通常進行的方法而被形成。

本發明之式(I)所示之化合物或其製藥上可容許的鹽有形成溶媒合物(例如，水合物等)及/或結晶多形的情形，本發明亦包含如此各種之溶媒合物及結晶多形。「溶媒合物」係可對式(I)所示之化合物配位任意數目的溶媒分子(例如，水分子等)。藉由將式(I)所示之化合物或其製藥上可容許的鹽放置於大氣中，吸收水分，而有附著吸附水的情形，或形成水合物的情形。又，有將式(I)所示之化合物或其製藥上可容許的鹽再結晶而形成該等之結晶多形的情形。

本發明之式(I)所示之化合物或其製藥上可容許的鹽有形成前藥的情形，本發明亦包含如此各種之前藥。前藥係為具有化學上或代謝上可分解的基的本發明化合物之衍生物，藉由加溶媒分解或於生理學的條件下於活體內成為藥學活性的本發明化合物的化合物。前藥包含於活體內的生理條件下受到酵素氧化、還原、水解等而變換為式(I)所示之化合物的化合物、經胃酸等被水解而變

換為式(I)所示之化合物的化合物等。選擇及製造適當前藥衍生物的方法記載於例如 Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985。前藥有時本身具有活性。

式(I)所示之化合物或其製藥上可容許的鹽具有羥基的情形，例如可舉例藉由使具有羥基的化合物與適當醯基鹵化物、適當酸酐、適當磺醯基氯、適當磺醯基酐及混合酐反應或使用稠合劑反應而被製造的醯氧基衍生物或磺醯基氧基衍生物之類的前藥。例如可舉例  $\text{CH}_3\text{COO}-$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{COO}-$ 、 $\text{t-BuCOO}-$ 、 $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COO}-$ 、 $\text{PhCOO}-$ 、 $(\text{m-NaOOCPh})\text{COO}-$ 、 $\text{NaOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_3\text{SO}_3-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$ 、 $\text{CF}_3\text{SO}_3-$ 、 $\text{CH}_2\text{FSO}_3-$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$ 、 $\text{p-CH}_3\text{-O-PhSO}_3-$ 、 $\text{PhSO}_3-$ 、 $\text{p-CH}_3\text{PhSO}_3-$ 。

本發明之式(I)所示之化合物，例如，可藉由下述所示一般的合成法來製造。又，萃取、純化等可以進行有機化學實驗所進行的一般處理。

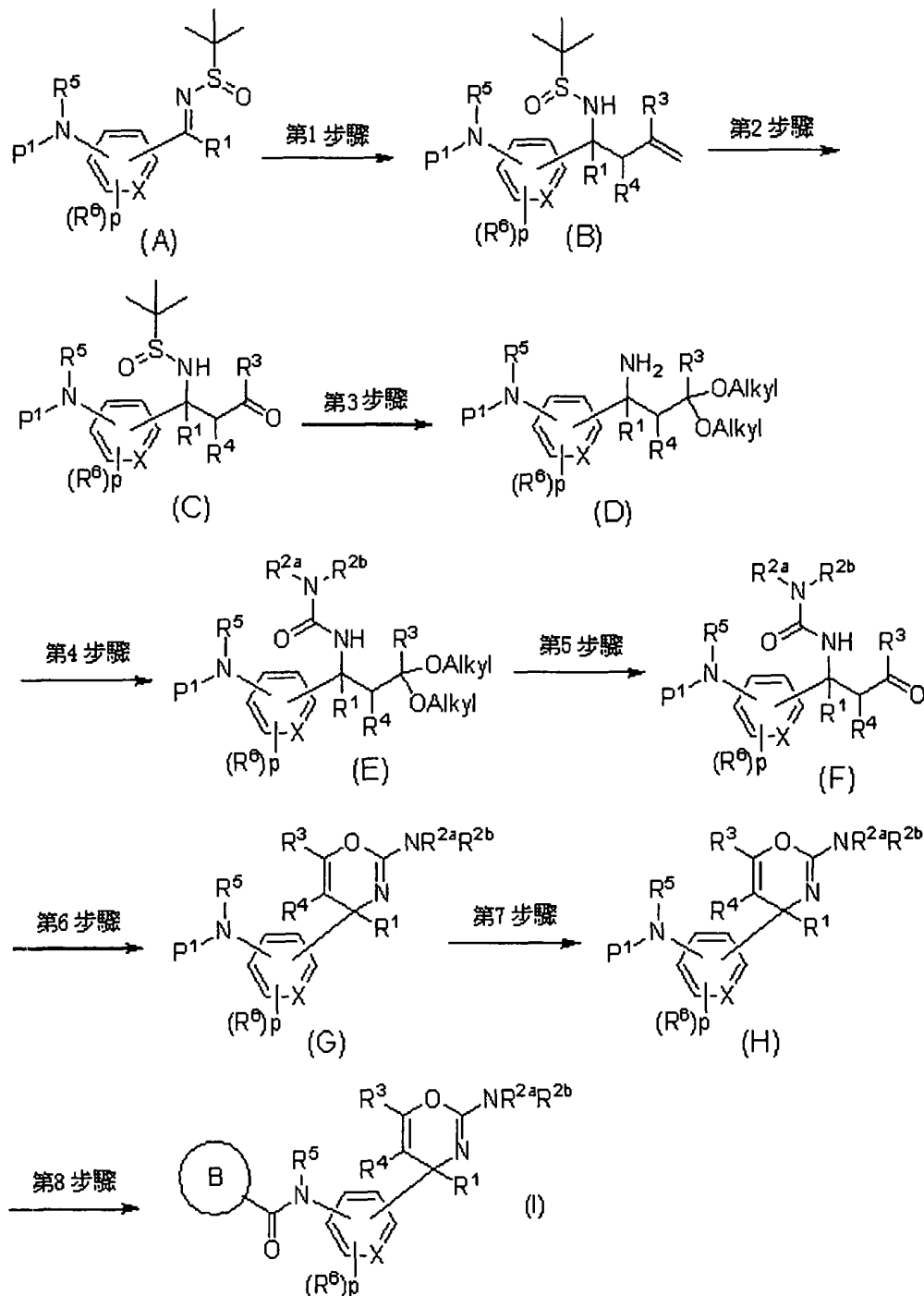
本發明之化合物之合成可一邊參照本項技術領域周知之手法一邊來實施。

於下述之步驟，於具有成為反應阻礙的取代基(例如，羥基、巰基、胺基、甲醯基、羰基、羧基等)的情形，可以 Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Greene(John Wiley & Sons)(以下稱為文獻A)等記載之方法來預先保護，而於所欲階段亦可去除此保護基。

又，於下述全部之步驟，實施步驟的順序可適當變更，亦可單離各中間體而於接下來的步驟來使用。反應

時間、反應溫度、溶媒、試藥、保護基等全部僅為例示，只要對反應無阻礙，並未特別限定。

(一般合成法1)



(式中， $P^1$ 為胺基保護基，Alkyl為烷基，其他各記號與前述同意義)。

一般合成法1係由周知化合物或以周知方法可合成

的原料(A)，而合成式(I)所示之化合物的方法。

第1步驟：

本步驟係藉由使原料(A)與烯丙基格任亞(Grignard)試藥衍生物反應，而獲得式(B)所示之化合物的步驟。胺基保護基可適宜使用三級丁基氧基羰基、乙烯氧基羰基、烯丙氧基羰基、2-碘化乙氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、苄氧基羰基、p-甲氧基苄氧基羰基、三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、三級丁基二甲基矽烷基等、乙醯基、苯甲醯基、甲烷磺醯基、甲苯磺醯基、4-三級丁基苯磺醯基等、文獻A等記載的已知物。

反應溶媒為四氫呋喃(THF)、二噁烷等醚系者為較佳。反應通常於約 $-80^{\circ}\text{C}$ ~約 $0^{\circ}\text{C}$ ，較佳為約 $-80^{\circ}\text{C}$ ~約 $-45^{\circ}\text{C}$ ，進行約0.1小時~約24小時，較佳為約30分鐘~約3小時。本反應即使使用於亞磺醯基亞胺使附加格任亞試藥的通常條件(例如 Chem. Rev. 2010, 110, 3600-3740.記載之方法)，亦可同樣地進行。

第2步驟：

本步驟係藉由自式(B)所示之化合物至臭氧的分解反應而獲得式(C)所示之化合物的步驟。就反應溶媒而言，通常可使用甲醇等之醇系溶媒、或二氯甲烷等之鹵素系溶媒，反應溫度為約 $-80^{\circ}\text{C}$ ~ $0^{\circ}\text{C}$ ，較佳為約 $-80^{\circ}\text{C}$ ~約 $-45^{\circ}\text{C}$ 。反應時間亦依存於臭氧的吹入量、或所使用的式(B)化合物之量，但通常約0.1小時~約24小時，較佳為約30分鐘~約2小時左右。

第3步驟：

本步驟係除去式(C)所示之化合物之亞磺醯基，並同時保護羰基而獲得式(D)所示之化合物的步驟。本反應可藉由於化合物(C)添加市售鹽酸/醇(甲醇等)溶液來實施。反應溫度為約 $-30^{\circ}\text{C}$ ~室溫左右，較佳為約 $0^{\circ}\text{C}$ ~室溫左右，反應時間通常約0.1小時~約24小時，較佳為約10分鐘~約2小時。

#### 第4步驟：

本步驟係將式(D)所示之化合物變換為異氰酸酯後，藉由使與式： $\text{NHR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 所示之胺反應，獲得式(E)所示之化合物的步驟。碳酸鉀等之無機鹼、或三乙基胺等之有機鹼存在下，於THF、乙酸乙酯、乙腈、或該等與水之混合溶媒中，藉由於式(D)所示之化合物添加三光氣而使反應，可獲得異氰酸酯。於所獲得的異氰酸酯中經由與式： $\text{NHR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 所示之胺反應，而獲得式(E)所示之化合物。反應溫度為約 $-30^{\circ}\text{C}$ ~室溫左右，較佳為約 $0^{\circ}\text{C}$ ~室溫左右，反應時間通常約0.1小時~約24小時，較佳為約30分鐘~約1小時。

#### 第5步驟：

本步驟係藉由將式(E)所示之乙縮醛、或縮酮脫保護而獲得式(F)所示之化合物的步驟。本反應為周知方法，例如可使用文獻A記載之方法等來實施。

#### 第6步驟：

本步驟係藉由將式(F)所示之化合物之分子內環化反應而獲得式(G)所示之化合物的步驟。本反應可使用周知的脫水劑，但較佳可舉例伯吉斯(Burgess)試藥、或五

氧化二磷。反應溶媒只要使用的脫水劑不會失活者即可，並未特別限定，但THF等之醚溶媒、乙酸乙酯、或乙腈等為較佳。使用伯吉斯試藥的情形，為了促進反應，可添加吡啶鎰-p-甲苯磺酸鹽等之酸。反應溫度可藉由反應之進行而適當調節，但通常約0℃~約150℃，較佳為室溫左右~約120℃。反應時間通常約0.1小時~約24小時，較佳為約4小時~約12小時。

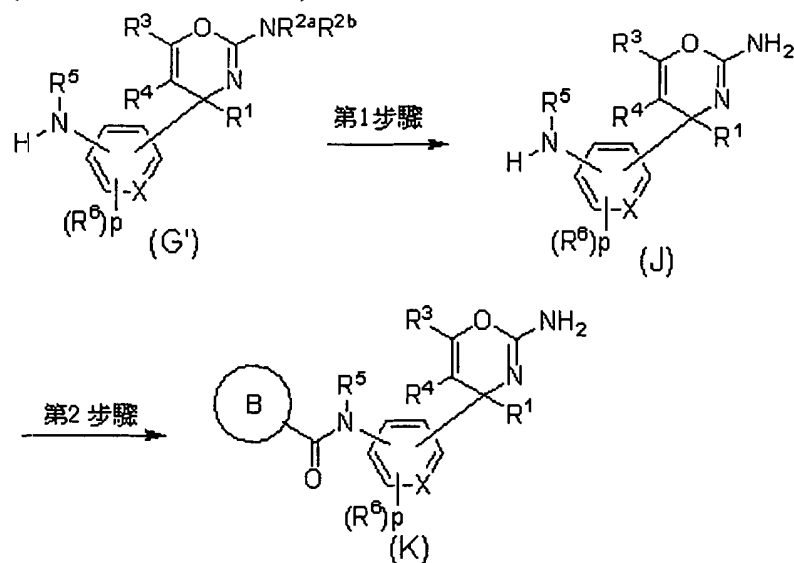
第7步驟：

本步驟係將式(G)所示之化合物之保護基P<sup>1</sup>脫保護，而獲得式(H)所示之化合物的步驟。胺基之保護基之脫保護可使用周知方法，例如文獻A記載之方法等來實施。

第8步驟：

本步驟係將式(H)所示之化合物與環B-CO<sub>2</sub>H或環B-COCl所示之化合物反應，而獲得式(I)所示之化合物的步驟。式(H)所示之胺與環B-CO<sub>2</sub>H或環B-COCl所示之羧酸、或酸氯化物之反應於周知條件下實施為宜。與環B-CO<sub>2</sub>H所示之羧酸之稠合反應的情形，作為稠合劑，較佳為1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(WSCD)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽(HATU)、及二苯基磷醯基氯化物等。又為了促進反應，亦可添加N,N-二甲基-4-胺基吡啶(DMAP)等之添加劑。反應通常約-30℃~室溫左右，較佳為約0℃~室溫左右下進行約0.1小時~約24小時，較佳為約30分鐘~約3小時。所獲得的式(I)之R<sup>2a</sup>及/或R<sup>2b</sup>為胺基的保護基的情形，例如亦可使用文獻A記載之方法等而適當除去。

## (一般合成法2)



(式中，各記號與前述同意義)。

一般合成法2係尤其 $R^{2a}$ 及 $R^{2b}$ 為氫的情形，將上述記載之式(G')所示之化合物作為起始原料，而合成式(K)所示之化合物的方法。

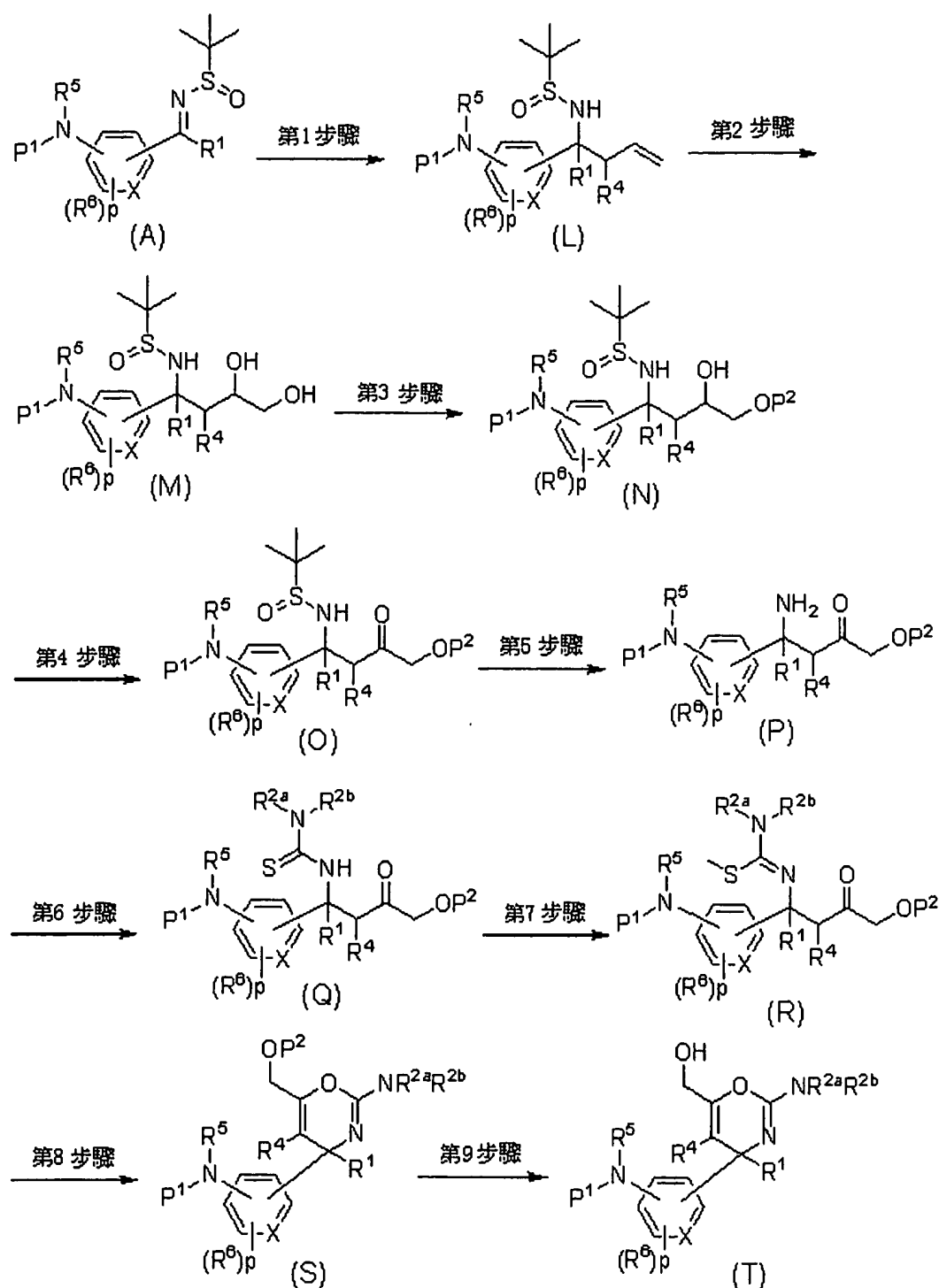
## 第1步驟：

本步驟係除去式(G')所示之化合物之 $R^{2a}$ 及 $R^{2b}$ ，而合成式(J)所示之化合物的方法。 $R^{2a}$ 及/或 $R^{2b}$ 為胺基之保護基的情形，亦可使用例如文獻A記載之方法等而適當地除去。本反應之際，使用酸的情形，亦可獲得呈式(J)所示之化合物之對應的鹽。

## 第2步驟：

本步驟係將式(J)所示之化合物變換為式(K)所示之化合物的步驟。本步驟可與一般合成法1之第8步驟同樣地實施。

## (一般合成法3)



(式中， $P^2$ 為羥基保護基，其他各記號與前述同意義)。

一般合成法3係將上述記載之式(A)所示化合物作為起始原料，而合成式(T)所示之中間體的方法。所獲得的中間體可依據一般合成法1記載之方法變換為式(I)所示之化合物。

## 第1步驟：

本步驟係將式(A)所示之化合物變換為式(L)所示之化合物的步驟。本步驟可與一般合成法1記載之方法同樣地實施。

## 第2步驟：

本步驟係將式(L)所示之化合物經由二羥基化而獲得式(M)所示之化合物的步驟。烯烴之二羥基化反應為已知方法，可依據文獻(例如 March's Advanced Organic Chemistry, Jerry March(John Wiley & Sons)(以下，稱為文獻B等)記載之方法來實施。使觸媒量之鉀鉻酸鹽2水合物與N-甲基咪啉-N-氧化物等之再氧化劑共存，使用作為反應溶媒之丙酮/水等之溶媒，亦可實施。反應通常於約 $-30^{\circ}\text{C}$ ~室溫左右、較佳為室溫左右進行約0.1小時~約24小時、較佳為約0.5小時~約2小時為宜。

## 第3步驟：

本步驟係將式(M)所示之化合物之羥基經由保護基 $\text{P}^2$ 加以保護，而獲得式(N)所示之化合物的步驟。本反應為已知方法，例如依據文獻A記載之條件來實施為宜。就保護基而言，例如使用三級丁基、三苯基甲基、苄基、三甲基矽烷基、三級丁基二甲基矽烷基、三級丁基二苯基矽烷基、三苄基矽烷基、甲氧基甲基、1-乙氧基乙基、四氫呋喃基、四氫硫呋喃基、苄氧基甲基、甲烷磺醯基、p-甲苯磺醯基或乙醯基等已知者為宜。

$\text{P}^2$ 例如為乙醯基的情形，使用吡啶等作為反應溶媒，因應必要於觸媒量之4,4-二甲基胺基吡啶存在下，於

約 0℃ ~ 室溫左右、較佳為室溫左右藉由添加乙酸酐可加以保護。反應時間通常約 0.1 小時 ~ 約 24 小時、較佳為約 10 分鐘 ~ 約 2 小時。

第 4 步驟：

本步驟係將式 (N) 所示之化合物之羥基氧化，而獲得式 (O) 所示之化合物的步驟。本反應為已知方法，例如依據文獻 B 記載之方法來實施為宜。本反應，例如，於戴斯-馬丁 (Dess-Martin) 試劑存在下，二氯甲烷等之溶媒中，進行約 0.1 小時 ~ 約 24 小時、較佳為約 0.5 小時 ~ 約 2 小時，於約 10℃ ~ 約 40℃、較佳為室溫左右進行為宜。

第 5 步驟：

本步驟係將式 (O) 所示之化合物之 t-丁基亞磺醯基脫保護，而獲得式 (P) 所示之化合物的步驟。本反應可與一般合成法 1 之第 3 步驟記載的方法同樣地實施。

第 6 步驟：

本步驟係將式 (P) 所示之化合物變換為硫異氰酸酯後，藉由使與式： $\text{NHR}^{2a}\text{R}^{2b}$  所示之胺反應，而獲得式 (Q) 所示之化合物的步驟。於碳酸鉀等之無機鹼、或三乙基胺等之有機鹼存在下，通常於 THF、乙酸乙酯、乙腈、或該等與水之混合溶媒中，藉由於式 (P) 所示之化合物中加入硫光氣而使反應，可獲得異氰酸酯。藉由使所獲得的異氰酸酯與式： $\text{NHR}^{2a}\text{R}^{2b}$  所示之胺反應，獲得式 (Q) 所示之化合物。反應溫度為約 -30℃ ~ 室溫左右，較佳為約 0℃ ~ 室溫左右，反應時間通常為約 0.1 小時 ~ 約 24 小時，較佳為約 30 分鐘 ~ 約 1 小時。反應溶媒只要為不與硫異

氰酸酯反應的溶媒即可，並未特別限定，但較佳為二氯甲烷、乙酸乙酯、及乙腈等。

第7步驟：

本步驟係藉由將式(Q)所示之化合物之硫羰基加以甲基化，而獲得式(R)所示之化合物的步驟。本反應為已知方法，可以各種文獻記載之方法來進行。通常於N,N-二異丙基乙基胺等有機鹼、或碳酸鉀等之無機鹼存在下，可經由使式(Q)所示之化合物與碘甲烷反應來實施。反應溶媒只要與基質不會反應即可，並未特別限定，但較佳為乙腈、THF等之醚系溶媒、或乙酸乙酯等。反應溫度通常為約0℃~100℃，較佳為室溫左右~約50℃，反應時間為約0.1小時~約24小時，較佳為約7小時~約24小時。

第8步驟：

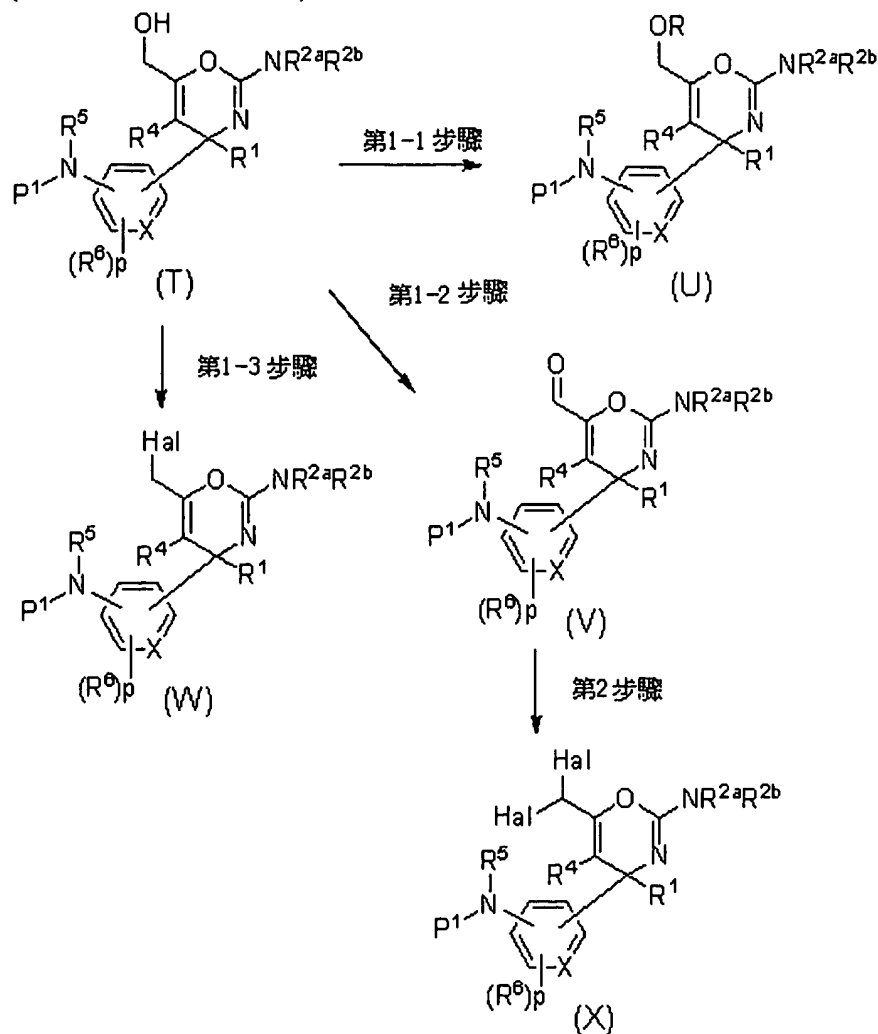
本步驟為藉由式(R)所示之化合物之分子內環化反應而獲得式(S)所示之化合物的步驟。本反應係於式(R)所示之化合物中添加乙酸或甲苯磺酸等之酸，於t-丁醇等之溶媒中，可經由於室溫左右~約100℃，較佳為約100℃下加溫來實施。反應時間為約10小時~50小時，較佳為約20小時~約40小時，依反應之進行作適當變更為宜。

第9步驟：

本反應係藉由將式(S)所示之化合物之保護基P<sup>2</sup>加以脫保護而獲得式(T)所示之化合物的步驟。本反應為已知方法，例如依據文獻A記載的條件來實施為宜。例如，

$P^2$ 為乙醯基的情形，通常可於式(S)所示之化合物之水/甲醇之混合溶液中添加碳酸鉀來實施。反應時間為約0.1小時~約24小時，較佳為約2小時~約6小時，反應溫度為約 $0^{\circ}\text{C}$ ~約 $50^{\circ}\text{C}$ ，較佳為室溫，但依反應之進行作適當變更更為宜。

(一般合成法4)



(式中，R為烷基、鹵烷基、羥基烷基、烷氧基烷基、醯氧基等，Hal為鹵素，其他各記號與前述同意義)。

一般合成法4係將上述記載之式(T)所示之化合物作為起始原料，而合成式(U)、(V)、(W)或(X)所示之中間體的方法。此等之中間體可依據一般合成法1記載之方法

而變換為式(I)所示之化合物。

第 1-1 步驟：

本步驟係於式(T)所示之化合物之羥基導入R基，而獲得式(U)所示之化合物的步驟。羥基與各種親電子劑之反應為已知方法，並未限定於特定親電子劑，例如可舉例烷基鹵化物、酸鹵化物、及芳基鹵化物等。反應條件係反應時間約0.1小時~約24小時，較佳為約1小時~約5小時，反應溫度為約0℃~約80℃，較佳為0℃~室溫左右，但依各種文獻，例如文獻B記載之方法來適當實施為宜。

又，於化合物(T)之羥基導入例如，甲烷磺醯基等之脫離基後，可與各種親核劑反應。就親核劑而言，可舉例金屬烷氧化物等，可藉由於對應的醇溶媒中，約0℃~約100℃，較佳為室溫左右~約50℃下使反應來實施。反應時間係反應時間為約0.1小時~約24小時，較佳為約0.5小時~約2小時，可依反應的進行作適當選擇。

第 1-2 步驟：

本步驟係藉由將式(T)所示之化合物之羥基氧化而變換為醛，而獲得式(V)所示之化合物的步驟。本反應為已知方法，例如依據文獻B記載之方法來實施為宜。本反應，例如，Dess-Martin試劑存在下，二氯甲烷等之溶媒中，約10℃~約40℃，較佳為室溫左右可加以實施。反應時間為約0.1小時~約24小時，較佳為約0.5小時~約4小時。

第 1-3 步驟：

本步驟係將式(T)所示之化合物之羥基加以鹵素化

，而獲得式(W)所示之化合物的步驟。鹵素為氟的情形，例如使用三氟化N,N-二乙基胺基硫(DAST)或雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫等，可以文獻(例如 Synthesis 2002, 2561)等記載之已知方法來實施。

第2步驟：

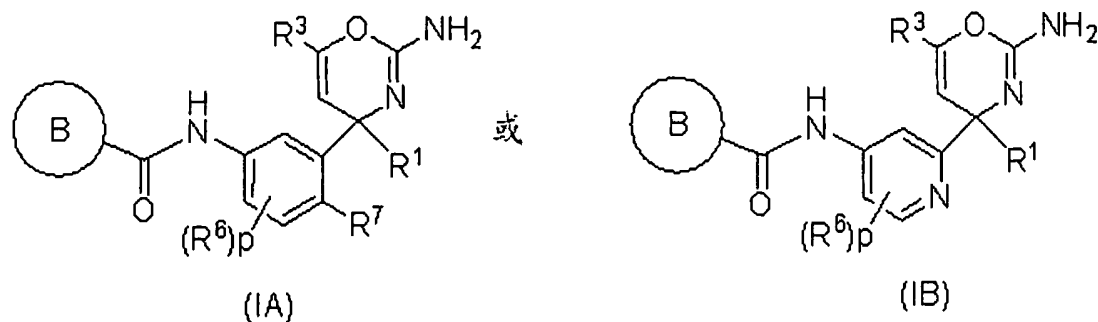
本步驟係藉由將式(V)所示之化合物之甲醯基加以鹵素化，而獲得式(X)所示之化合物的步驟。本反應可以與上述第1-3步驟相同的方法來實施。

於上述全部步驟，可適當變更實施的步驟的順序，亦可將各中間體單離而使用於下一步驟。

式(I)所示之化合物之光學活性體係使用光學活性的起始原料，於適當階段進行不對稱合成而獲得的光學活性中間體，或將為外消旋體的中間體或最終物於適當階段藉由光學分割而可製造。就光學分割的手法而言，有使用光學活性管柱而分離光學異構物的方法、利用酵素反應等的速度論的光學分割、使用對掌性酸、對掌性鹼之鹽形成得非鏡像異構物之晶析分割、優先晶出法等。

本發明之具體實施形態例示如下。

式(IA)或(IB)所示之化合物或其製藥上可容許的鹽：



(式中，各記號與前述同意義)。

以下，呈示環B、 $R^1$ 、 $R^3$ 及 $R^7$ 之具體例。就式(IA)及式(IB)所示之化合物而言，此等具體例之全部之組合被例示。

就環B而言，可舉例經取代或非經取代之碳環或經取代或非經取代之雜環。

就環B而言，例如經取代或非經取代之雜環。

就環B而言，例如經取代或非經取代之吡啶、經取代或非經取代之嘧啶、經取代或非經取代之吡嘰、經取代或非經取代之喹啉、經取代或非經取代之噻啉、經取代或非經取代之吡啉、經取代或非經取代之苯、經取代或非經取代之苯并喹啉或經取代或非經取代之苯并噻啉。

就環B而言，例如，為可各自經選自以下基之1個以上的基取代之吡啶、嘧啶、吡嘰、喹啉、噻啉、吡啉、苯、苯并喹啉或苯并噻啉。

鹵素；

氰基；

羥基；

硝基；

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之烷基；

非經取代之烷基；

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之烯基；

非經取代之烯基；

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之炔基；

非經取代之炔基；

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之烷氧基；

非經取代之烷氧基；

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之烯氧基；

非經取代之烯氧基；

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之炔氧基；

非經取代之炔氧基；

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之烷硫基；

非經取代之烷硫基；

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之烯硫基；

非經取代之烯硫基；

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之炔硫基；

非經取代之炔硫基；

非經取代之胺基；

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之烷基胺基；

非經取代之烷基胺基；

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之環烷基胺基

；

非經取代之環烷基胺基；

非經取代之胺甲鹽基；

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之烷基胺甲鹽基；

非經取代之烷基胺甲鹽基；

經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代之烷氧基羰基

；

非經取代之烷氧基羰基；

經選自取代基群 $\alpha$ 、烷基及鹵烷基之1個以上之基取

代之碳環式基；

非經取代之碳環式基；

經選自取代基群 $\alpha$ 、烷基及鹵烷基之1個以上之基取代之雜環式基；及

非經取代之雜環式基。

就環B而言，例如，為可各自經選自以下基之1個以上的基取代之吡啶、嘧啶、吡嗪、嘮唑、噻唑、吡唑、苯、苯并嘮唑或苯并噻唑。

鹵素、氰基、羥基、烷基、鹵烷基、環烷基烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烷氧基烷氧基、氰基烷氧基、烯基、鹵烯基、炔基、鹵炔基、烯氧基、炔氧基、烷硫基、氰基烷硫基、胺基、烷基胺基、環烷基胺基及環烷基。

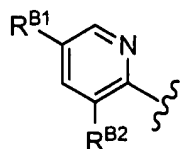
就環B而言，例如，為可各自經選自以下基之1個以上的基取代之吡啶、吡嗪、嘮唑、噻唑、吡唑、苯并嘮唑或苯并噻唑。

鹵素、氰基、羥基、烷基、鹵烷基、環烷基烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烯基、鹵烯基、炔基、鹵炔基、胺基、烷基胺基、環烷基胺基及環烷基。

就環B而言，例如，為可各自經選自以下基之1個以上的基取代之吡啶或吡嗪。

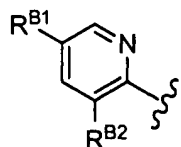
鹵素、氰基、羥基、烷基、鹵烷基、環烷基烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烯基、鹵烯基、炔基、鹵炔基、胺基、烷基胺基、環烷基胺基及環烷基。

就環B而言，例如，以下之式所示之基。



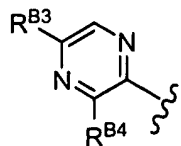
(式中， $R^{B1}$ 為氰基， $R^{B2}$ 為(i)羥基、(ii)可經選自取代基群 $\alpha$ 之1個以上之基取代的烷基、(iii)烷氧基、(iv)炔基、(v)烷基胺基、(vi)環烷基胺基或(vii)環烷基)

就環B而言，例如，以下之式所示之基。



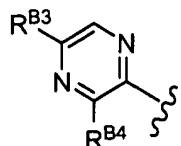
(式中， $R^{B1}$ 為氰基， $R^{B2}$ 為羥基、烷基、鹵烷基、環烷基、烷氧基、炔基、烷基胺基或環烷基)

就環B而言，例如，以下之式所示之基。



(式中， $R^{B3}$ 為烷基、鹵烷基或鹵烷氧基， $R^{B4}$ 為氫、羥基、胺基、烷基胺基或環烷基胺基)

就環B而言，例如，以下之式所示之基。



(式中， $R^{B3}$ 為烷基、鹵烷基或鹵烷氧基， $R^{B4}$ 為羥基、胺基、烷基胺基、環烷基胺基)

就 $R^3$ 而言，例如，氫、鹵素或經取代或非經取代之烷基。

就 $R^3$ 而言，例如，氫、鹵素或經取代之烷基。

就 $R^3$ 而言，例如，氫、鹵素、鹵烷基、羥基烷基、烷氧基烷基或鹵烷氧基烷基。

就  $R^3$  而言，例如，氫、鹵素、鹵烷基或鹵烷氧基烷基。

就  $R^3$  而言，例如，鹵素、鹵烷基或鹵烷氧基烷基。

就  $R^3$  而言，例如，鹵烷基。

就  $R^1$  而言，例如，甲基。

就  $R^1$  而言，例如，乙基。

就  $R^1$  而言，例如，鹵甲基。

就  $p$  而言，例如，0。

就  $p$  而言，例如，1，就  $R^6$  而言，例如鹵素、烷基或氟基。

就  $R^7$  而言，例如，氫。

就  $R^7$  而言，例如，鹵素。

就  $R^7$  而言，例如，氟基。

就  $R^7$  而言，例如，氯基。

就  $R^7$  而言，例如，氫基。

就  $R^7$  而言，例如，鹵甲基。

就  $R^7$  而言，例如，甲氧基甲基。

就式(IA)或式(IB)所示之化合物之取代基之較佳組合而言，可舉例以下之化合物。

1) 環B為經取代或非經取代之吡啶、經取代或非經取代之嘧啶、經取代或非經取代之吡嗪、經取代或非經取代之噻唑、經取代或非經取代之噁唑、經取代或非經取代之吡唑、經取代或非經取代之苯、經取代或非經取代之苯并噁唑或經取代或非經取代之苯并噻唑，

$R^3$  為氫、鹵素、烷基、鹵烷基、羥基烷基、烷氧基

烷基或鹵烷氧基烷基，

$R^1$  為甲基或鹵甲基，

$p$  為 1， $R^6$  為鹵素、烷基或氰基，且

於存在的情形， $R^7$  為氫或鹵素的化合物。

2) 環 B 為經取代或非經取代之吡啶、經取代或非經取代之嘧啶、經取代或非經取代之吡嗪、經取代或非經取代之噻唑、經取代或非經取代之吡唑、經取代或非經取代之苯、經取代或非經取代之苯并噻唑或經取代或非經取代之苯并噻唑，

$R^3$  為甲基或鹵甲基，

$R^1$  為甲基或鹵甲基，

$p$  為 1， $R^6$  為鹵素、烷基或氰基，且

於存在的情形， $R^7$  為氫或鹵素的化合物。

3) 環 B 為經取代或非經取代之吡啶、經取代或非經取代之嘧啶、經取代或非經取代之吡嗪、經取代或非經取代之噻唑、經取代或非經取代之吡唑、經取代或非經取代之苯、經取代或非經取代之苯并噻唑或經取代或非經取代之苯并噻唑，

$R^3$  為氫、鹵素、烷基、鹵烷基、羥基烷基、烷氧基烷基或鹵烷氧基烷基，

$R^1$  為甲基或鹵甲基，

$p$  為 0，且

於存在的情形， $R^7$  為氫或鹵素的化合物。

4) 環 B 為經取代或非經取代之吡啶、經取代或非經取代之嘧啶、經取代或非經取代之吡嗪、經取代或非經取代之噻唑、經取代或非經取代之吡唑、經取代或非經取代之苯、經取代或非經取代之苯并噻唑或經取代或非經取代之苯并噻唑，

代之嘮唑、經取代或非經取代之噻唑、經取代或非經取代之吡唑、經取代或非經取代之苯、經取代或非經取代之苯并嘮唑或經取代或非經取代之苯并噻唑，

$R^3$  為甲基或鹵甲基，

$R^1$  為甲基或鹵甲基，

$p$  為 0，

於存在的情形， $R^7$  為氫或鹵素的化合物。

5) 環 B 為經取代或非經取代之吡啶、經取代或非經取代之嘧啶、經取代或非經取代之吡嗪、經取代或非經取代之嘮唑、經取代或非經取代之噻唑、經取代或非經取代之吡唑、經取代或非經取代之苯、經取代或非經取代之苯并嘮唑或經取代或非經取代之苯并噻唑，

$R^3$  為甲基或鹵甲基，

$R^1$  為甲基或鹵甲基，

惟， $R^3$  及  $R^1$  同時不為甲基，

$p$  為 0，

於存在的情形， $R^7$  為氫或鹵素的化合物。

6) 環 B 為經取代或非經取代之吡啶或經取代或非經取代之吡嗪，

$R^3$  為甲基或鹵甲基，

$R^1$  為甲基或鹵甲基，

惟， $R^3$  及  $R^1$  不同時為甲基，

$p$  為 0，

於存在的情形， $R^7$  為氫或鹵素的化合物。

7) 環 B 為經取代或非經取代之吡啶或經取代或非經

取代之吡咩，

其中取代基為選自鹵素、氰基、羥基、烷基、鹵烷基、環烷基烷基、烷氧基、鹵烷氧基、炔基、胺基、烷基胺基、環烷基胺基及環烷基之1個以上之基，

$R^3$ 為甲基或鹵甲基，

$R^1$ 為甲基或鹵甲基，

惟， $R^3$ 及 $R^1$ 不同時為甲基，

$p$ 為0，

於存在的情形， $R^7$ 為氫或鹵素的化合物。

8)環B為經取代或非經取代之吡啶、經取代或非經取代之嘧啶、經取代或非經取代之吡咩、經取代或非經取代之嘮咩、經取代或非經取代之噻咩、經取代或非經取代之吡咩、經取代或非經取代之苯、經取代或非經取代之苯并嘮咩或經取代或非經取代之苯并噻咩，

$R^3$ 為鹵甲基，

$R^1$ 為甲基，

$p$ 為0，

於存在的情形， $R^7$ 為氫或鹵素的化合物。

9)環B為經取代或非經取代之吡啶或經取代或非經取代之吡咩，

$R^3$ 為鹵甲基，

$R^1$ 為甲基，

$p$ 為0，

於存在的情形， $R^7$ 為氫或鹵素的化合物。

10)環B為經取代或非經取代之吡啶或經取代或非經

取代之吡啶，

其中取代基為選自鹵素、氰基、羥基、烷基、鹵烷基、環烷基烷基、烷氧基、鹵烷氧基、炔基、胺基、烷基胺基、環烷基胺基及環烷基之1個以上之基，

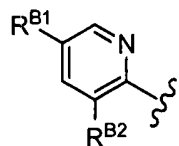
$R^3$  為鹵甲基，

$R^1$  為甲基，

$p$  為 0，

於存在的情形， $R^7$  為氫或鹵素的化合物。

11) 環 B 為



(式中， $R^{B1}$  為氰基， $R^{B2}$  為 (i) 羥基、(ii) 可經選自取代基群  $\alpha$  之 1 個以上之基取代的烷基、(iii) 烷氧基、(iv) 炔基、(v) 烷基胺基、(vi) 環烷基胺基或 (vii) 環烷基)，

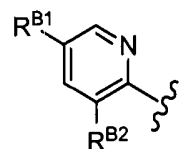
$R^3$  為氫、鹵素、烷基、鹵烷基、羥基烷基、烷氧基烷基或鹵烷氧基烷基，

$R^1$  為甲基或鹵甲基，

$p$  為 0，

於存在的情形， $R^7$  為氫或鹵素的化合物。

12) 環 B 為



(式中， $R^{B1}$  為氰基， $R^{B2}$  為羥基、烷基、鹵烷基、環烷基烷基、烷氧基、炔基、烷基胺基或環烷基)，

$R^3$  為氫、鹵素、烷基、鹵烷基、羥基烷基、烷氧基

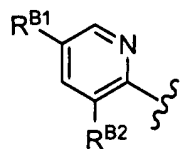
烷基或鹵烷基，

$R^1$  為甲基或鹵甲基，

$p$  為 0，

於存在的情形， $R^7$  為氫或鹵素的化合物。

13) 環 B 為



(式中， $R^{B1}$  為氰基， $R^{B2}$  為烷基、鹵烷基、環烷基烷基、炔基或環烷基)、

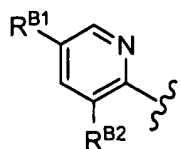
$R^3$  為氫、鹵素、烷基、鹵烷基、羥基烷基、烷氧基烷基或鹵烷氧基烷基，

$R^1$  為甲基或鹵甲基，

$p$  為 0，

於存在的情形， $R^7$  為氫或鹵素的化合物。

14) 環 B 為



(式中， $R^{B1}$  為氰基， $R^{B2}$  為 (i) 羥基、(ii) 可經選自取代基群  $\alpha$  之 1 個以上之基取代的烷基、(iii) 烷氧基、(iv) 炔基、(v) 烷基胺基、(vi) 環烷基胺基或 (vii) 環烷基)，

$R^3$  為甲基或鹵甲基，

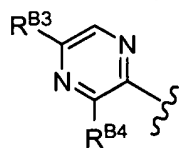
$R^1$  為甲基或鹵甲基，

惟， $R^3$  及  $R^1$  不同時為甲基，

$p$  為 0，

於存在的情形， $R^7$  為氫或鹵素的化合物。

15) 環 B 為



(式中， $R^{B3}$ 為烷基、鹵烷基或鹵烷氧基， $R^{B4}$ 為羥基、胺基、烷基胺基或環烷基胺基)

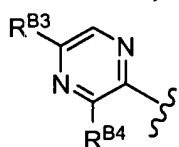
$R^3$ 為氫、鹵素、烷基、鹵烷基、羥基烷基、烷氧基烷基或鹵烷氧基烷基，

$R^1$ 為甲基或鹵甲基，

$p$ 為 0，

於存在的情形， $R^7$ 為氫或鹵素的化合物。

16) 環 B 為



(式中， $R^{B3}$ 為烷基、鹵烷基或鹵烷氧基， $R^{B4}$ 為羥基、胺基、烷基胺基或環烷基胺基)

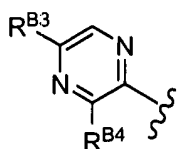
$R^3$ 為氫、鹵素、烷基、鹵烷基、羥基烷基、烷氧基烷基或鹵烷氧基烷基，

$R^1$ 為甲基或鹵甲基，

$p$ 為 0，

於存在的情形， $R^7$ 為氫或鹵素的化合物。

17) 環 B 為



(式中， $R^{B3}$ 為烷基、鹵烷基或鹵烷氧基， $R^{B4}$ 為氫、羥基、胺基、烷基胺基或環烷基胺基)

$R^3$  為 甲 基 或 鹵 甲 基，

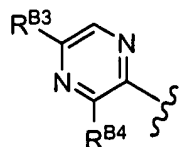
$R^1$  為 甲 基 或 鹵 甲 基，

惟， $R^3$  及  $R^1$  不 同 時 為 甲 基，

$p$  為 0，

於 存 在 的 情 形， $R^7$  為 氫 或 鹵 素 的 化 合 物。

18) 環 B 為



(式 中， $R^{B3}$  為 烷 基、鹵 烷 基 或 鹵 烷 氧 基， $R^{B4}$  為 羥 基、胺 基、烷 基 胺 基 或 環 烷 基 胺 基)

$R^3$  為 甲 基 或 鹵 甲 基，

$R^1$  為 甲 基 或 鹵 甲 基，

惟， $R^3$  及  $R^1$  不 同 時 為 甲 基，

$p$  為 0，

於 存 在 的 情 形， $R^7$  為 氫 或 鹵 素 的 化 合 物。

本發明化合物因具有 BACE1 抑制作用，而有用於作為由 於類澱粉 $\beta$ 蛋白質之產生、分泌或沉積所誘發的疾病之治療劑、預防劑及/或症狀改善劑，例如阿茲海默氏型認知症(阿茲海默氏症、阿茲海默氏型老年認知症等)、唐氏症(Down syndrome)、記憶障礙、普恩蛋白(prion)病(庫賈氏病，Creutzfeldt-Jakob disease等)、輕度認知障礙(MCI)、荷蘭型遺傳性類澱粉性腦出血、腦類澱粉血管障礙、其變性認知症、混合型認知症(例如阿茲海默氏症與血管性認知症之併發等)、伴隨帕金森氏病之認知症、伴隨進行性核上麻痺之認知症、伴隨皮質基底核變性症

之認知症、瀰漫性路易氏體(diffuse Lewy body)型阿茲海默氏病、老年黃斑變性症、帕金森氏病、類澱粉淋巴管病等之治療劑、預防劑及/或症狀改善劑。

所謂「阿茲海默氏症之治療」的情形，包含MCI之重症化之預防、及家族性阿茲海默氏症之發病預防等。所謂「阿茲海默氏症治療用醫藥組成物」的情形，包含用以預防MCI之重症化的醫藥組成物、及用以預防家族性阿茲海默氏症之發病的醫藥組成物等。

本發明化合物不僅具備BACE1抑制活性，亦具備作為醫藥之有用性，具有下述任一者或全部之優異特徵。

a)對CYP酵素(例如，CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4等)之抑制作用弱。

b)顯示高生物可利用率、適度的清除率等良好的藥物動態。

c)代謝安定性高。

d)對CYP酵素(例如，CYP3A4)於本說明書記載的測量條件之濃度範圍內不會顯示不可逆的抑制作用。

e)不具有變異原性。

f)心血管系統的風險低。

g)顯示高溶解性。

h)腦移行性高。

i)經口吸收性高。

j)半衰期長。

k)非蛋白質結合率高。

l)Ames試驗為陰性。

本發明化合物因對BACE1的抑制活性高、及/或對其他酵素的選擇性高，成為可減輕副作用的醫藥品。再者，於細胞系統內之類澱粉 $\beta$ 產生抑制效果高，尤其因於腦內之類澱粉 $\beta$ 產生抑制效果高，可成為優異的醫藥品。又，作為具有適當的立體化學的光學活性體，可成為對副作用之更安全的廣邊際範圍的醫藥品。

投與本發明之醫藥組成物之情形，可經口投與，亦可非經口投與之任一方法來投與。經口投與製劑係依據通常方法調製為錠劑、顆粒劑、散劑、膠囊劑等之通常使用的劑型為宜。非經口投與製劑以注射劑等之通常使用的任一種劑型亦可適當地投與。本發明有關之化合物因經口吸收性高，可適當地使用作為經口劑。

因應必要，本發明化合物之有效量可與適合其劑型的賦形劑、結合劑、崩解劑、潤滑劑等之各種醫藥用添加劑來混合，而作成醫藥組成物。

本發明之醫藥組成物之投與量係考慮患者之年齡、體重、疾病的種類或程度、投與路徑等來設定者為所欲的，成人於經口投與的情形，通常為0.05~100mg/kg/日，較佳為0.1~10mg/kg/日之範圍內。非經口投與的情形則依投與路徑而大不相同，通常為0.005~10mg/kg/日，較佳為0.01~1mg/kg/日之範圍內。其1日1次~分成數次投與為宜。

本發明化合物以該化合物之作用之增強或該化合物之投與量之減少等為目的，可與乙醯膽鹼酯酶抑制劑等其他阿茲海默氏症治療劑(以下，簡稱為併用藥劑)組合

來使用。此時，本發明化合物與併用藥劑之投與時期並未限定，可將此等對投與對象於同時投與，亦可以時間差來投與。再者，本發明化合物與併用藥劑可以含有各別活性成分的2種類之製劑被投與，亦可呈含有兩者之活性成分的單一製劑被投與。

併用藥劑之投與量可以臨床上使用的用量為基準加以適宜選擇。又，本發明化合物與併用藥劑之配合比可依投與對象、投與途徑、對象疾病、症狀、組合等加以適宜選擇。例如，投與對象為人類時，相對於本發明化合物1重量份，併用藥劑可使用0.01~100重量份。

就併用藥劑而言，例如，鹽酸多奈哌齊(donepezil)、他克林(tacrine)、加蘭他敏(galantamine)、卡巴拉汀(rivastigmine)、扎那哌齊(zanapezil)、美金剛(memantine)、長春西汀(vinpocetine)等。

#### [實施例]

以下舉例實施例及試驗例以進一步詳細說明本發明，但本發明並未限定於此等例。

又，本說明書中使用的縮寫表示以下意義。

Me 甲基

Boc 三級丁氧基羰基

Ms 甲磺醯基

Ac 乙醯基

TFA 三氟乙醯基

DMF N,N-二甲基甲醯胺

DMAP 4-二甲基胺基吡啶

DMSO 二甲基亞砜

EDC 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺

WSCD·HCl 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺  
鹽酸鹽

DAST (二乙基胺基)三氟化硫

HOBt 1-羥基苯并三唑

各實施例所獲得的NMR分析係以300MHz進行，使用DMSO-d<sub>6</sub>、CDCl<sub>3</sub>來測量。

又，<sup>1</sup>H-NMR係於重氯仿(CDCl<sub>3</sub>)溶媒，將四甲基矽烷作為內部標準來測量。或者，於重二甲基亞砜(DMSO-d<sub>6</sub>)中測量。δ值為ppm，結合常數(J)以Hz為標題。數據中，s意指單線、d意指雙線、t意指三重線、m意指多重線、br意指寬廣線、brs意指寬廣單線。

表中有RT的情形，表示LC/MS：液體層析法/質量分析中之停留時間，並以下列條件來測量。

條件A

管柱：XBridge(註冊商標)C18(5μm、i.d.4.6×50mm)  
(Waters)

流速：3 mL/分鐘

UV檢測波長：254nm

移動相：[A]為含有0.1%甲酸的水溶液、[B]為含有0.1%甲酸的乙腈溶液

梯度：於3分鐘進行10%-100%溶媒[B]之線性梯度，1分鐘維持100%溶媒[B]。

條件B

管 柱：Shim-pack XR-ODS(2.2 $\mu$ m、i.d.50 $\times$ 3.0mm)  
(Shimadzu)

流 速：1.6 mL/分鐘

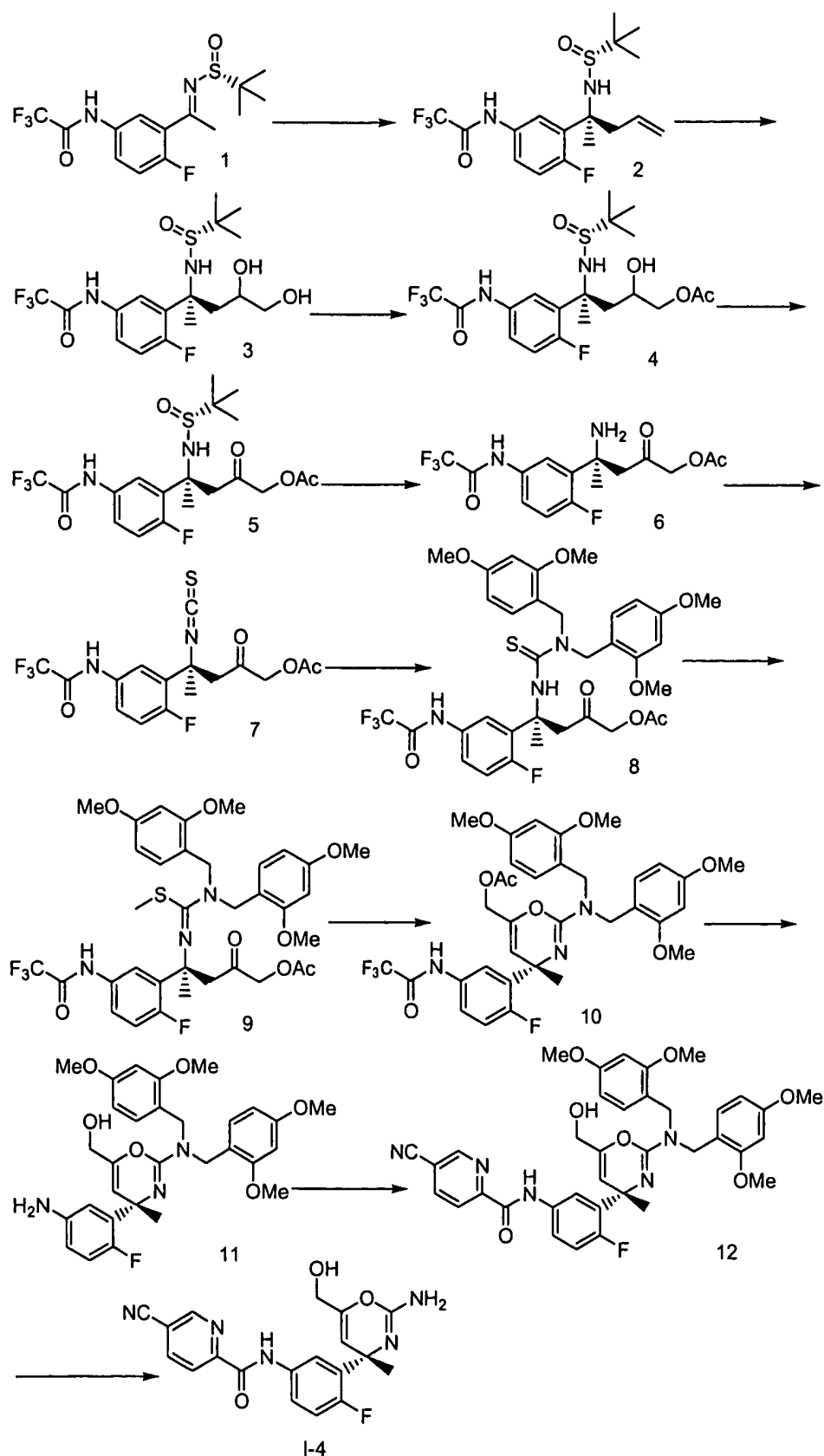
管柱烘箱：50 $^{\circ}$ C

UV檢測波長：254nm

移動相：[A]為含有0.1%甲酸的水溶液、[B]為含有0.1%  
甲酸的乙腈溶液

梯度：於3分鐘進行10%-100%溶媒[B]之線性梯度，1分  
鐘維持100%溶媒[B]。

實施例1 化合物(I-4)之合成



### 第一步驟

烯丙基溴化鎂(100 ml、1.0 M 醚溶液)以四氫呋喃

(100 ml)稀釋，於-78度添加化合物(1)(11.0 g)之四氫呋喃溶液(50 ml)，並攪拌45分鐘。於反應液中添加飽和氯化氨水、乙酸乙酯，以水及食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥，減壓下餾除溶媒。所獲得的殘渣以層析法純化，獲得化合物(2)(6.1 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.24(9H, s), 1.69(3H, s), 2.82(1H, dd,  $J=13.6, 7.1$  Hz), 2.97(1H, dd,  $J=13.6, 6.6$  Hz), 4.12(1H, s), 5.13-5.20(2H, m), 5.59-5.70(1H, m), 6.98(1H, dd,  $J=11.6, 9.1$  Hz), 7.55-7.63(2H, m), 9.20(1H, s).

### 第二步驟

將化合物(2)(6.52 g)溶解於丙酮(99 ml)及水(33 ml)，於室溫添加N-甲基咪啉-N-氧化物(4.65 g)及鉀鐵酸鹽二水合物(244 mg)，攪拌6.5小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液，其次加入乙酸乙酯，並以食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得非鏡像異構物混合物(3)(8.30 g)。

### 第三步驟

將鏡像異構物混合物(3)(8.30 g)溶解於二氯甲烷(105 ml)，於室溫添加4-二甲基氨基吡啶(202 mg)及吡啶(1.73 ml)，並攪拌10分鐘。於室溫，反應液中添加乙酸酐(1.72 ml)之二氯甲烷(7.0 ml)溶液，並攪拌40分鐘。之後，添加飽和氯化氨水、乙酸乙酯，並以10%檸檬酸水溶液、水及食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥，而於減壓下餾除溶媒。所獲得的殘渣以層析法純化，獲得非鏡像異構物混合物(4)(6.20 g)。

## 第四步驟

將 Dess-Martin 試劑 (5.71 g) 懸浮於二氯甲烷 (50 ml)，室溫下，添加非鏡像異構物混合物 (4) (5.28 g) 之二氯甲烷 (25 ml) 溶液，並攪拌 40 分鐘。之後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和硫代硫酸鈉水溶液、乙酸乙酯，以飽和碳酸氫鈉水溶液、水及食鹽水洗淨。以硫酸鈉乾燥，減壓下餾除溶媒，獲得粗生成物 (5) (5.13 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.29(9H, s), 1.79(3H, s), 2.12(3H, s), 3.35(1H, d,  $J = 18.2$  Hz), 3.54(1H, d,  $J = 18.2$  Hz), 4.54(1H, d,  $J = 16.2$  Hz), 4.74(1H, d,  $J = 16.2$  Hz), 5.15(1H, s), 7.01-7.06(1H, m), 7.54-7.55(1H, m), 7.63-7.65(1H, m), 8.49(1H, s).

## 第五步驟

將粗生成物 (5) (4.98 g) 溶解於甲醇 (30 ml)，於室溫添加 4.0M 鹽酸水溶液 (3.99 ml)，並攪拌 1 小時。減壓餾除溶媒，添加乙酸乙酯，並以水萃取。添加飽和碳酸氫鈉水溶液，並以氯仿萃取，以硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得粗生成物 (6) (2.62 g)。

## 第六步驟

將粗生成物 (6) (2.62 g) 溶解於乙酸乙酯 (40 ml)，於 0 度添加碳酸鉀 (1.99 g) 之水 (7.0 ml) 溶液及硫光氣 (827  $\mu\text{l}$ ) 之乙酸乙酯 (11 ml) 溶液，並攪拌 30 分鐘。於反應液中添加水，接著添加乙酸乙酯，以食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得粗生成物 (7) (2.96 g)。

## 第七步驟

將粗生成物(7)(2.96 g)溶解於二氯甲烷(40 ml)，室溫下，添加雙(2,4-二甲氧基苄基)胺(2.62 g)，並攪拌一晚。減壓餾除溶媒，所獲得的殘渣以層析法純化，獲得化合物(8)(2.50 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.79(3H, s), 2.18(3H, s), 3.34(1H, d,  $J=16.7$  Hz), 3.79-3.80(14H, m), 4.50(1H, d,  $J=16.7$  Hz), 4.66-4.78(4H, m), 6.46-6.50(4H, m), 6.74(1H, s), 6.97-7.04(2H, m), 7.12(2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.61(1H, d,  $J=7.6$  Hz), 8.19(1H, s).

#### 第八步驟

將化合物(8)(2.39 g)溶解於乙腈(17 ml)，於室溫添加N,N-二異丙基乙基胺(1.15 ml)及碘甲烷(413  $\mu\text{l}$ )，並攪拌20小時。再添加碘甲烷(413  $\mu\text{l}$ )，並攪拌7小時。於反應液中添加乙酸乙酯，以1.0 M鹽酸水溶液、飽和碳酸氫鈉水、水及食鹽水洗淨。以硫酸鈉乾燥，減壓下餾除溶媒，獲得粗生成物(9)(2.43 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.82(3H, s), 2.05(3H, s), 2.10(3H, s), 3.75-3.81(14H, m), 4.48-4.59(5H, m), 4.90(1H, d,  $J=17.7$  Hz), 6.45-6.48(4H, m), 6.99-7.10(4H, m), 7.74-7.75(1H, m), 8.20(1H, br s).

#### 第九步驟

將粗生成物(9)(4.50 g)溶解於t-丁醇(90 ml)，於室溫添加乙酸(6.98 ml)，並於90度攪拌2.5小時。之後，減壓餾除溶媒，添加飽和碳酸氫鈉水溶液，接著添加乙酸乙酯，並以水及食鹽水洗淨。以硫酸鈉乾燥，減壓下餾除

溶媒。所獲得的殘渣以層析法純化，獲得化合物(10)(2.34 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.58(3H, s), 1.92(3H, s), 3.76-3.79(12H, m), 4.31(2H, d,  $J=15.2$  Hz), 4.44(1H, d,  $J=13.1$  Hz), 4.53(1H, d,  $J=13.1$  Hz), 4.77(2H, d,  $J=15.2$  Hz), 5.68(1H, s), 6.44-6.46(4H, m), 6.97-7.02(1H, m), 7.14-7.18(3H, m), 7.48(1H, s), 7.82-7.84(1H, m).

#### 第十步驟

將化合物(10)(60.5 mg)溶解於四氫呋喃(0.6 ml)、甲醇(0.6 ml)及水(0.6 ml)，室溫下，添加碳酸鉀(48.5 mg)，並於50度攪拌3.5小時。其次，添加水、乙酸乙酯，並以食鹽水洗淨。以硫酸鈉乾燥，減壓下餾除溶媒。所獲得的殘渣以層析法純化，獲得化合物(11)(38.2 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.55(3H, s), 3.22(2H, br s), 3.77(6H, s), 3.80(6H, s), 3.97(2H, s), 4.32(2H, d,  $J=16.2$  Hz), 4.81(2H, d,  $J=16.2$  Hz), 5.58(1H, d,  $J=3.5$  Hz), 6.37(1H, dt,  $J=8.4, 3.5$  Hz), 6.45-6.49(4H, m), 6.58(1H, dd,  $J=6.8, 3.0$  Hz), 6.71(1H, dd,  $J=11.4, 8.4$  Hz), 7.19(2H, d,  $J=8.4$  Hz).

#### 第十一步驟

將5-氟基甲基吡啶酸一水合物(37.0 mg)溶解於甲醇(0.35 ml)，室溫下添加DMT-MM(24.8 mg)，並攪拌15分鐘。添加化合物(11)(35.0 mg)之甲醇(0.7 ml)溶液，並攪拌8小時。之後，添加水，接著添加乙酸乙酯，並以食鹽水洗淨。以硫酸鈉乾燥，減壓下餾除溶媒。所獲得的殘

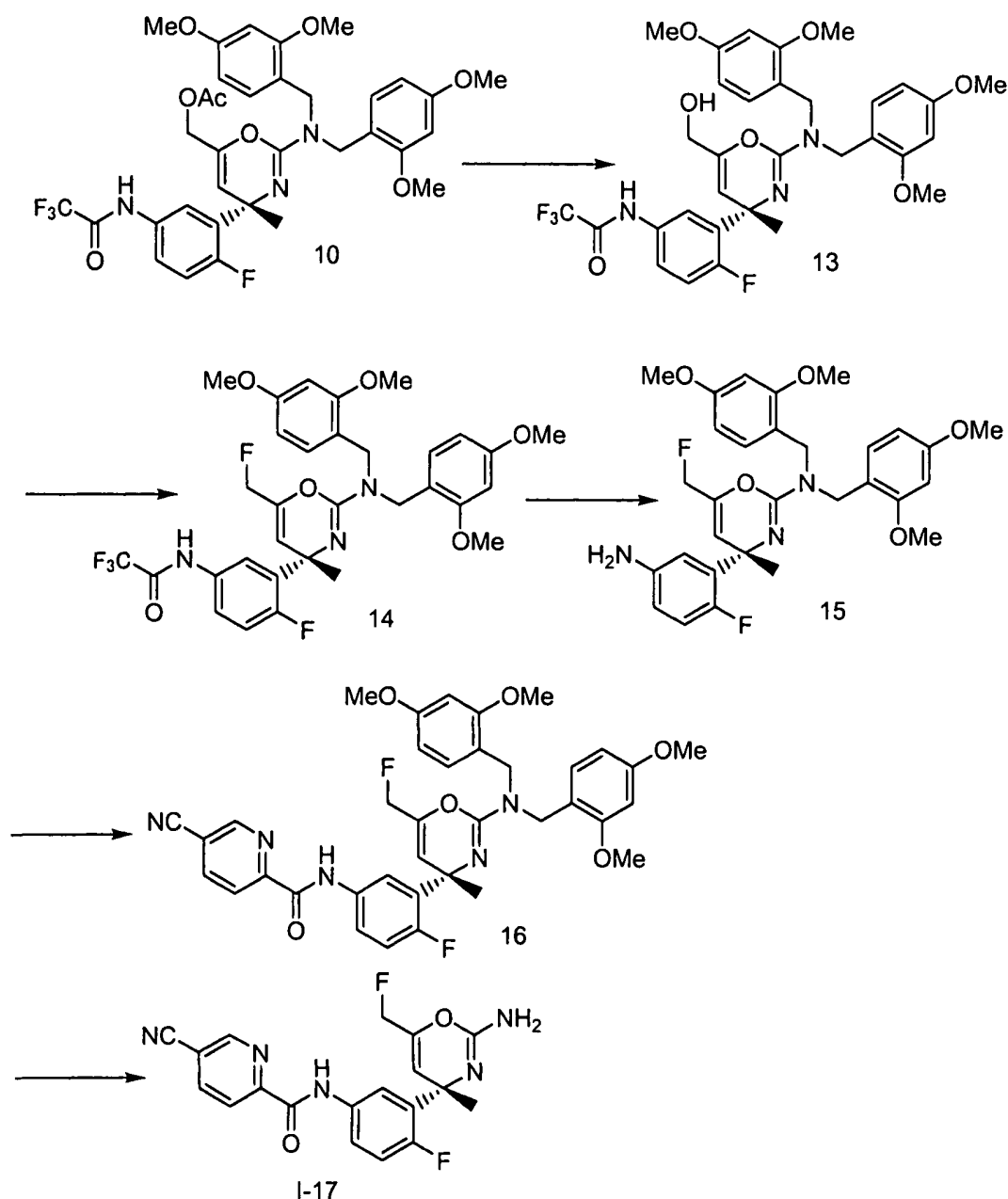
渣以層析法純化，獲得化合物(12)(20.9 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.61(3H, s), 3.71(6H, s), 3.78(6H, s), 3.99(2H, d,  $J = 5.5$  Hz), 4.37(2H, d,  $J = 16.0$  Hz), 4.78(2H, d,  $J = 16.0$  Hz), 5.63(1H, d,  $J = 3.1$  Hz), 6.42-6.45(4H, m), 7.02(1H, dd,  $J = 11.1, 8.8$  Hz), 7.20(2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.41(1H, dd,  $J = 6.7, 2.7$  Hz), 8.04-8.09(1H, m), 8.18(1H, dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz), 8.38(1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 8.90(1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 9.51(1H, s).

#### 第十二步驟

將化合物(12)(37.6 mg)溶解於三氟乙酸(1.1 ml)，於室溫添加苯甲醚(42  $\mu\text{l}$ )，並於80度攪拌19.5小時。之後，添加2.0M碳酸鈉水溶液(8.5 ml)，接著添加乙酸乙酯，並以食鹽水洗淨。以硫酸鈉乾燥，減壓下餾除溶媒。所獲得的殘渣以層析法純化後，以乙酸乙酯、n-己烷使固體析出而濾取，獲得化合物(I-4)(13.8 mg)。

#### 實施例2 化合物(I-17)之合成



### 第一步驟

將化合物(10)(1.27 g)溶解於甲醇(12.7 ml)，室溫下，添加甲醇鈉(1.8 ml、1.0 M 甲醇溶液)，並攪拌1.5小時。其次添加飽和氯化氫水、乙酸乙酯，並以食鹽水洗淨。以硫酸鈉乾燥，減壓下餾除溶媒。所獲得的殘渣以層析法純化，獲得化合物(13)(1.05 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.58(3H, s), 3.77-3.79(13H, m), 3.99(2H, s), 4.33(2H, d,  $J = 16.2$  Hz), 4.80(2H, d,  $J = 15.7$

Hz), 5.60(1H, s), 6.44-6.47(4H, m), 6.98(1H, t,  $J = 9.6$  Hz), 7.16-7.17(3H, m), 7.50(1H, s), 7.81-7.82(1H, m).

### 第二步驟

將化合物(13)(278 mg)溶解於二氯甲烷(4.2 ml)，於0度添加DAST(85  $\mu$ l)，並攪拌35分鐘。再添加DAST(57  $\mu$ l)，並於室溫攪拌2小時。之後，添加飽和碳酸氫鈉水、乙酸乙酯，並以水及食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥，而於減壓下餾除溶媒。所獲得的殘渣以層析法純化，獲得化合物(14)(113 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.58(3H, s), 3.76(6H, s), 3.79(6H, s), 4.34(2H, d,  $J = 16.2$  Hz), 4.64-4.81(4H, m), 5.77(1H, s), 6.44-6.46(4H, m), 6.99(1H, t,  $J = 9.1$  Hz), 7.14-7.16(3H, m), 7.46(1H, s), 7.84(1H, br s).

### 第三步驟

將化合物(14)(93.5 mg)溶解於四氫呋喃(0.9 ml)、甲醇(0.9 ml)及水(0.9 ml)，室溫下，添加碳酸鉀(39.8 mg)，並於50度攪拌5小時。其次，添加水、乙酸乙酯，並以水及食鹽水洗淨。以硫酸鈉乾燥，減壓下餾除溶媒。所獲得的殘渣以層析法純化，獲得化合物(15)(72.2 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.56(3H, s), 3.22(2H, s), 3.76(6H, s), 3.80(6H, s), 4.33(2H, d,  $J = 16.0$  Hz), 4.67(2H, d,  $J = 47.9$  Hz), 4.79(2H, d,  $J = 16.0$  Hz), 5.74(1H, dd,  $J = 4.7, 3.2$  Hz), 6.37(1H, dt,  $J = 8.5, 3.2$  Hz), 6.45-6.48(4H, m), 6.56(1H, dd,  $J = 6.9, 2.9$  Hz), 6.71(1H, dd,  $J = 11.6, 8.5$  Hz), 7.17(1H, s), 7.19(1H, s).

#### 第四步驟

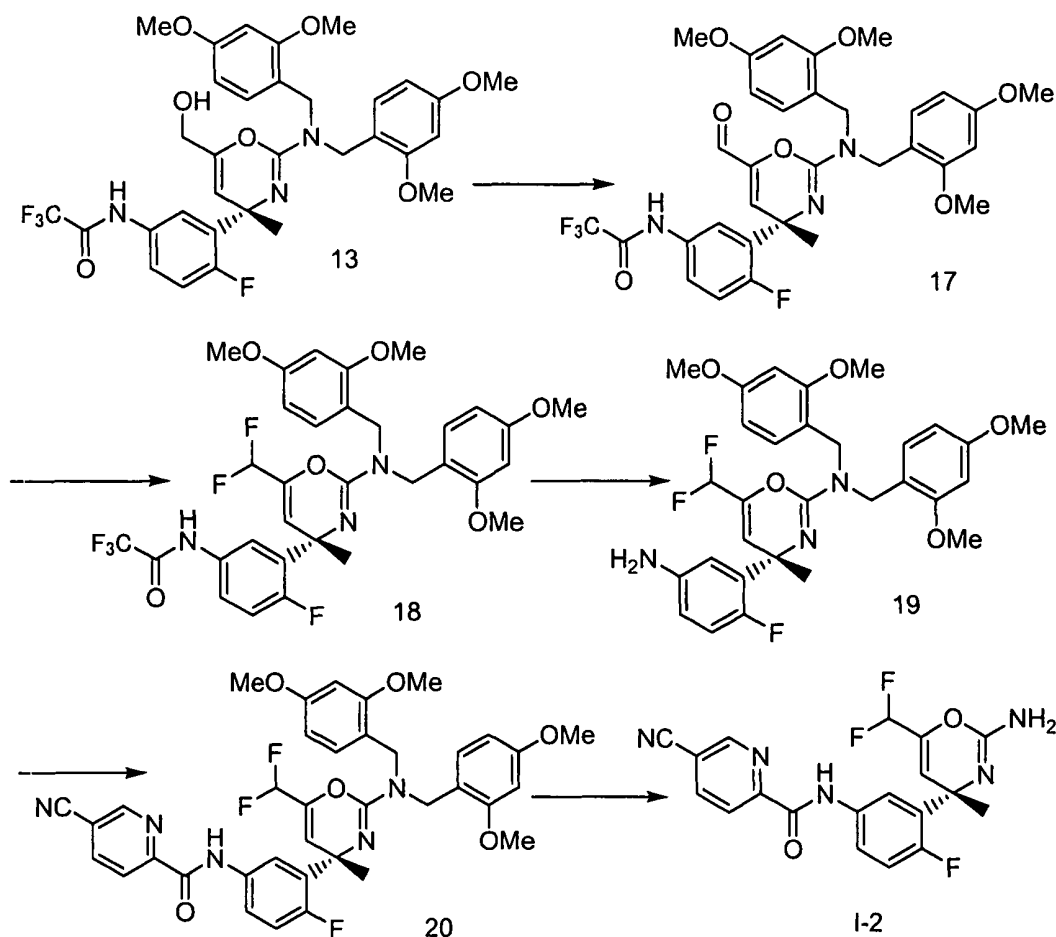
於化合物(15)(60.5 mg)之二甲基甲醯胺(1.0 ml)溶液中添加5-氰基甲基吡啶酸一水合物(21.8 mg)、1-羥基苯并三唑一水合物(20.1 mg)、4-二甲基氨基吡啶(1.3 mg)及WSCD·HCl(25.1 mg)，並攪拌50分鐘。之後，添加飽和碳酸氫鈉水，接著添加乙酸乙酯，並以水及食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥，減壓下餾除溶媒。所獲得的殘渣以層析法純化，獲得化合物(16)(72.9 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.62(3H, s), 3.71(6H, s), 3.77(6H, s), 4.39(2H, d,  $J = 16.0$  Hz), 4.70(4H, d,  $J = 48.1$  Hz), 4.77(4H, d,  $J = 16.0$  Hz), 5.80(1H, dd,  $J = 4.7, 3.1$  Hz), 6.41-6.44(4H, m), 7.02(1H, dd,  $J = 11.3, 8.8$  Hz), 7.18(2H, s), 7.21(2H, s), 7.41(1H, dd,  $J = 6.7, 2.9$  Hz), 8.06-8.11(1H, m), 8.18(1H, dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz), 8.38(1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.90(1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 9.50(1H, s).

#### 第五步驟

將化合物(16)(60.1 mg)溶解於三氟乙酸(1.8 ml)，於室溫添加苯甲醚(67  $\mu\text{l}$ )，並於80度攪拌14小時。之後，添加2.0M碳酸鈉水溶液(13.5 ml)，接著添加乙酸乙酯，並以水及食鹽水洗淨。以硫酸鈉乾燥，減壓下餾除溶媒。所獲得的殘渣以層析法純化後，以乙酸乙酯、n-己烷使固體析出而濾取，獲得化合物(I-17)(21.7 mg)。

#### 實施例3 化合物(I-2)之合成



### 第一步驟

將化合物(13)(296 mg)溶解於二氯甲烷(4.5 ml)，於室溫添加 Dess-Martin試劑(252 mg)，並攪拌1.5小時。再添加 Dess-Martin試劑(97 mg)，並攪拌2小時。再度，添加 Dess-Martin試劑(97 mg)，並攪拌30分鐘。之後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和硫代硫酸鈉水溶液、乙酸乙酯，並以飽和碳酸氫鈉水溶液、水及食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥，並於減壓下餾除溶媒。所獲得的殘渣以層析法純化，獲得化合物(17)(289 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.65(3H, s), 3.76(6H, s), 3.78(6H, s), 4.41(2H, d,  $J = 16.2$  Hz), 4.82(2H, d,  $J = 16.2$  Hz), 6.41-6.46(4H, m), 6.59(1H, s), 7.03(1H, t,  $J = 9.9$  Hz),

7.15-7.20(3H, m), 7.45(1H, s), 7.88(1H, d,  $J = 6.6$  Hz), 9.20(1H, s).

### 第二步驟

將化合物(17)(269 mg)溶解於二氯甲烷(4.0 ml)，於0度添加DAST(137  $\mu$ l)，並於室溫下攪拌2.5小時。再添加DAST(55  $\mu$ l)，於室溫攪拌2小時。之後，添加飽和碳酸氫鈉水、乙酸乙酯，並以水及食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥而於減壓下餾除溶媒。所獲得的殘渣以層析法純化，獲得化合物(18)(82 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.60(3H, s), 3.76(6H, s), 3.79(6H, s), 4.35(2H, d,  $J = 16.7$  Hz), 4.76(2H, d,  $J = 16.7$  Hz), 5.79-6.06(2H, m), 6.43-6.46(4H, m), 7.01(1H, t,  $J = 10.4$  Hz), 7.13(3H, s), 7.15(3H, s), 7.45(1H, s), 7.84(1H, s).

### 第三步驟

將化合物(18)(77.7 mg)溶解於四氫呋喃(0.8 ml)、甲醇(0.8 ml)及水(0.8 ml)，室溫下，添加碳酸鉀(32.2 mg)，並於50度攪拌5小時。其次，添加乙酸乙酯，以水及食鹽水洗淨。以硫酸鈉乾燥，減壓下餾除溶媒。所獲得的殘渣以層析法純化，獲得化合物(19)(63.3 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.56(3H, s), 3.22(2H, br s), 3.76(6H, s), 3.80(6H, s), 4.34(2H, d,  $J = 16.0$  Hz), 4.77(2H, d,  $J = 16.0$  Hz), 5.89(1H, t,  $J = 54.0$  Hz), 5.95-5.97(1H, m), 6.38(1H, dt,  $J = 8.4, 3.4$  Hz), 6.44-6.47(4H, m), 6.52(1H, dd,  $J = 6.8, 3.0$  Hz), 6.72(1H, dd,  $J = 11.4, 8.5$  Hz), 7.15(1H, s), 7.18(1H, s).

## 第四步驟

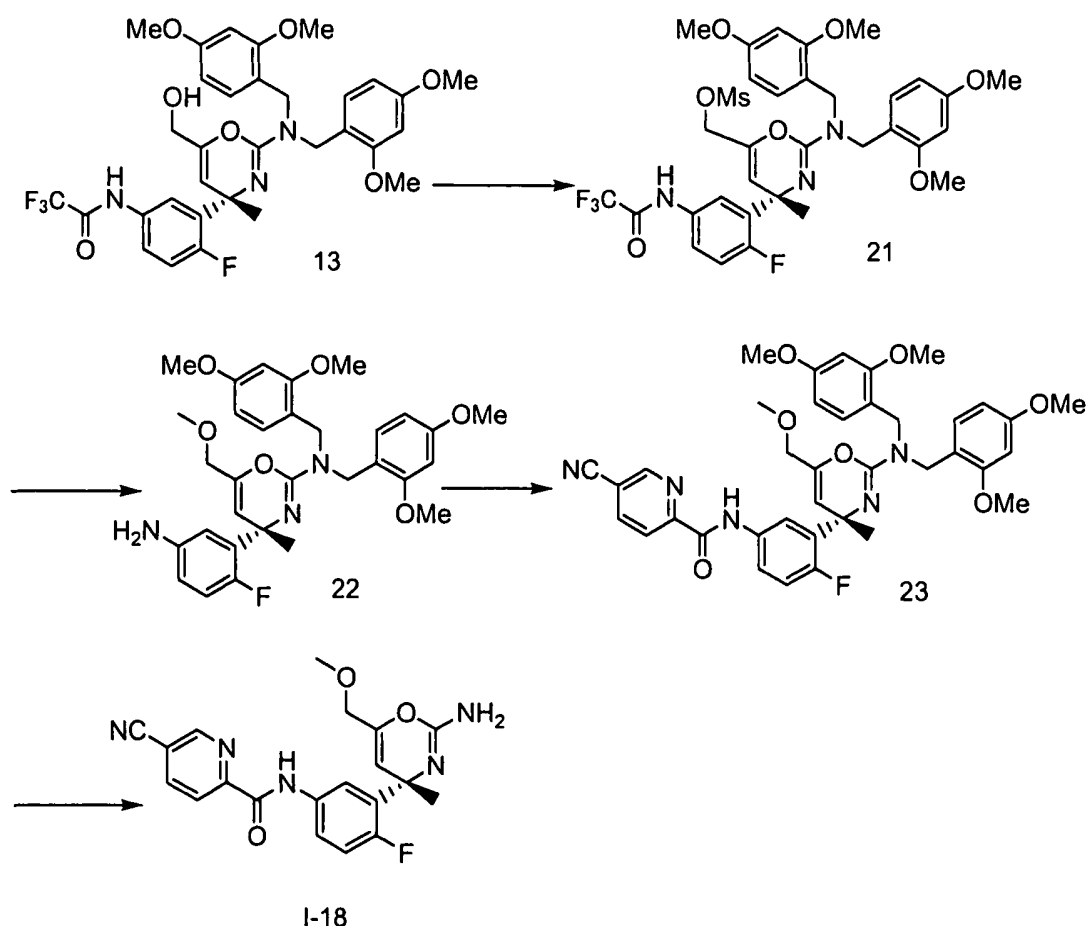
於化合物(19)(54.8 mg)之二甲基甲醯胺(0.82 ml)溶液中添加5-氰基甲基吡啶酸一水合物(19.1 mg)、1-羥基苯并三唑一水合物(17.6 mg)、4-二甲基胺基吡啶(1.2 mg)及WSCD·HCl(22.1 mg)，並攪拌40分鐘。之後，添加飽和碳酸氫鈉水，接著添加乙酸乙酯，並以水及食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥，減壓下餾除溶媒。所獲得的殘渣以層析法純化，獲得化合物(20)(59.0 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.63(3H, s), 3.71(6H, s), 3.77(6H, s), 4.40(2H, d,  $J = 15.9$  Hz), 4.74(2H, d,  $J = 15.9$  Hz), 5.92(1H, t,  $J = 54.0$  Hz), 6.01-6.02(1H, m), 6.41-6.44(4H, m), 7.04(1H, dd,  $J = 11.1, 8.8$  Hz), 7.17(1H, s), 7.19(1H, s), 7.41(1H, dd,  $J = 6.9, 2.7$  Hz), 8.06-8.12(1H, m), 8.18(1H, dd,  $J = 8.1, 2.0$  Hz), 8.38(1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 8.90(1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 9.51(1H, s).

## 第五步驟

將化合物(20)(50.8 mg)溶解於三氟乙酸(1.5 ml)，於室溫添加苯甲醚(55  $\mu\text{l}$ )，並於80度攪拌15小時。之後，添加2.0M碳酸鈉水溶液(11.3 ml)，接著添加乙酸乙酯，並以水及食鹽水洗淨。以硫酸鈉乾燥，減壓下餾除溶媒。所獲得的殘渣以層析法純化後，以乙酸乙酯、n-己烷使固體析出而濾取，獲得化合物(I-2)(17.6 mg)。

實施例4 化合物(I-18)之合成



### 第一步驟

將化合物(13)(246 mg)溶解於二氯甲烷(3.7 ml)，於室溫添加三乙基胺(79  $\mu$ l)及甲烷磺醯基氯(44  $\mu$ l)，並攪拌30分鐘。於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水、乙酸乙酯，並以水及食鹽水洗淨。以硫酸鈉乾燥，減壓下餾除溶媒，獲得粗生成物(21)(284 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.60(3H, s), 2.75(3H, s), 3.77(6H, s), 3.79(6H, s), 4.35(2H, d,  $J = 16.2$  Hz), 4.57(2H, s), 4.79(2H, d,  $J = 16.2$  Hz), 5.83(1H, s), 6.44-6.46(4H, m), 7.01(1H, t,  $J = 9.6$  Hz), 7.14-7.19(3H, m), 7.48(1H, s), 7.82(1H, d,  $J = 7.1$  Hz).

### 第二步驟

將化合物(21)(263 mg)溶解於甲醇(2.6 ml)，室溫下，添加甲醇鈉(710  $\mu$ l、1.0 M 甲醇溶液)，並於40度攪拌3小時。再添加甲醇鈉(1.1 ml、1.0 M 甲醇溶液)，於40度攪拌1.5小時。其次，添加四氫呋喃(2.6 ml)、水(2.6 ml)及碳酸鉀(100 mg)，並於50度攪拌6小時。於反應液中添加水、乙酸乙酯，並以水及食鹽水洗淨。以硫酸鈉乾燥，減壓下餾除溶媒。所獲得的殘渣以層析法純化，獲得化合物(22)(172 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.55(3H, s), 3.21(2H, br s), 3.26(3H, s), 3.75-3.81(14H, m), 4.33(2H, d,  $J=16.2$  Hz), 4.79(2H, d,  $J=16.2$  Hz), 5.59(1H, d,  $J=3.2$  Hz), 6.36(1H, dt,  $J=8.5, 3.2$  Hz), 6.43-6.47(4H, m), 6.58(1H, dd,  $J=6.9, 3.1$  Hz), 6.70(1H, dd,  $J=11.4, 8.5$  Hz), 7.18(1H, s), 7.21(1H, s).

### 第三步驟

於化合物(22)(142 mg)之二甲基甲醯胺(2.1 ml)溶液中添加5-氯基甲基吡啶酸一水合物(50.1 mg)、1-羥基苯并三唑一水合物(46.2 mg)、4-二甲基胺基吡啶(3.1 mg)及WSCD·HCl(57.8 mg)，並攪拌1.5小時。之後，添加飽和碳酸氫鈉水，接著添加乙酸乙酯，並以水及食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥，減壓下餾除溶媒。所獲得的殘渣以層析法純化，獲得化合物(23)(162 mg)。

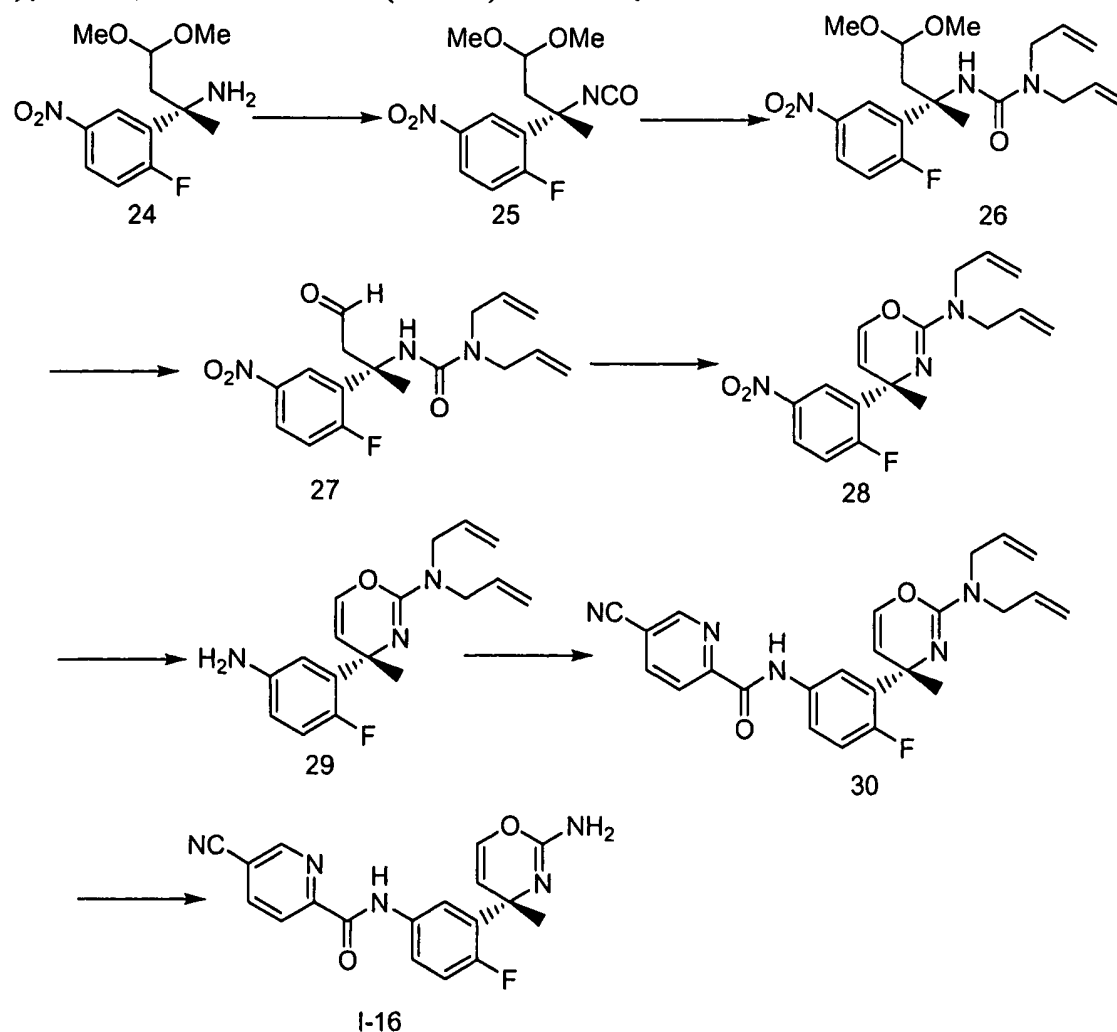
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.61(3H, s), 3.28(3H, s), 3.71(6H, s), 3.76(6H, s), 3.83(2H, s), 4.38(2H, d,  $J=16.0$  Hz), 4.77(2H, d,  $J=16.0$  Hz), 5.64(1H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.40-6.43(4H, m), 7.01(1H, dd,  $J=11.2, 8.8$  Hz), 7.19(1H,

s), 7.22(1H, s), 7.40(1H, dd,  $J = 6.7, 2.7$  Hz), 8.05-8.10(1H, m), 8.17(1H, dd,  $J = 8.2, 2.1$  Hz), 8.38(1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 8.89-8.90(1H, m), 9.49(1H, s).

#### 第四步驟

將化合物(23)(129 mg)溶解於三氟乙酸(3.8 ml)，於室溫添加苯甲醚(142  $\mu$ l)，並於80度攪拌14小時。之後，添加2.0M碳酸鈉水溶液(29 ml)，接著添加乙酸乙酯，並以水及食鹽水洗淨。以硫酸鈉乾燥，減壓下餾除溶媒。所獲得的殘渣以層析法純化後，以乙酸乙酯、n-己烷使固體析出而濾取，獲得化合物(I-18)(49.9 mg)。

#### 實施例5 化合物(I-16)之合成



### 第一步驟

將依據專利文獻 2 或 4 記載之方法所調製的化合物 (24)(441 mg) 溶解於乙酸乙酯 (8 ml)，添加碳酸鉀 (672 mg)、水 (4 ml)，並於冰浴中冷卻。添加三光氣 (481 mg) 之乙酸乙酯 (2 ml) 溶液，並於 0℃ 攪拌 2 小時。於反應液中添加水，並以乙酸乙酯萃取，有機層以水、飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下餾除溶媒，獲得化合物 (25)(481 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.87(s, 3H), 2.26(dd,  $J$ = 14.2, 4.5 Hz, 1H), 2.53(dd,  $J$ = 14.2, 6.1 Hz, 1H), 3.09(s, 3H), 3.30(s, 3H), 4.38(dd,  $J$ = 6.1, 4.5 Hz, 1H), 7.20(dd,  $J$ = 11.1, 9.1 Hz, 1H), 8.18-8.23(m, 1H), 8.52-8.55(m, 1H).

### 第二步驟

於化合物 (25)(480 mg) 之四氫呋喃 (10 ml) 溶液中添加二烯丙基胺 (188 mg)，並於室溫攪拌 15 小時。於反應液中添加水，以乙酸乙酯萃取。有機層依序以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。減壓下餾除溶媒，所獲得的殘渣以管柱層析法純化，獲得化合物 (26)(602 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.98(s, 3H), 2.05(dd,  $J$ = 14.7, 6.1 Hz, 1H), 2.25(dd,  $J$ = 14.7, 4.6 Hz, 1H), 3.27(s, 6H), 3.29(s, 6H), 3.82-3.94(m, 4H), 4.19(dd,  $J$ = 6.1, 4.6 Hz, 1H), 5.21-5.28(m, 4H), 5.78-5.88(m, 2H), 6.41(s, 1H), 7.14(dd,  $J$ = 11.2, 9.1 Hz, 1H), 8.09-8.14(m, 1H), 8.19-8.23(m, 1H).

## 第三步驟

於化合物(26)(400 mg)之丙酮(8 ml)溶液中添加 1 mol/L 硫酸(3.03 ml)並於室溫攪拌5小時。於反應液中添加水，並以乙酸乙酯萃取。有機層依序以飽和碳酸氫鈉水、水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。減壓下餾除溶媒而獲得化合物(27)(351 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 1.75(s, 3H), 3.06(d,  $J=16.2$  Hz, 1H), 3.70(d,  $J=16.2$  Hz, 1H), 3.83-3.94(m, 4H), 5.22-5.30(m, 5H), 5.79-5.89(m, 2H), 7.17(dd,  $J=11.2, 9.1$  Hz, 1H), 8.12-8.18(m, 1H), 8.22-8.28(m, 1H), 9.74(s, 1H).

## 第四步驟

於化合物(27)(263 mg)之乙腈(5 ml)溶液中添加五氧化二磷(1.60 g)，並回流2小時。於反應液中添加冰，以飽和碳酸氫鈉水將反應液作成鹼性。以乙酸乙酯萃取，有機層以水、飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下餾除溶媒，所獲得的殘渣以管柱層析法純化而獲得化合物(28)(51.8 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 1.59(s, 3H), 3.85(dd,  $J=15.7, 5.6$  Hz, 2H), 4.10(dd,  $J=15.7, 5.6$  Hz, 2H), 5.17-5.22(m, 4H), 5.54(dd,  $J=6.1, 3.5$  Hz, 1H), 5.84-5.95(m, 2H), 6.40(d,  $J=6.1$  Hz, 1H), 7.11(dd,  $J=10.6, 8.6$  Hz, 1H), 8.06-8.11(m, 1H), 8.63-8.66(m, 1H).

## 第五步驟

於化合物(28)(55 mg)之甲苯(5 ml)溶液中添加鐵粉(93 mg)、氯化銨(53.3 mg)、水(1 ml)，並於100℃攪拌18

小時。於反應液中添加水、碳酸鉀並作成鹼性後，使用矽藻土過濾，濾液以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，獲得化合物(29)(50.9 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 1.55(s, 3H), 3.49(br, 2H), 3.86(dd,  $J=15.7, 5.6$  Hz, 2H), 4.05(dd,  $J=15.7, 5.6$  Hz, 2H), 5.13-5.21(m, 4H), 5.55(dd,  $J=6.1, 3.0$  Hz, 1H), 5.81-5.92(m, 2H), 6.34(d,  $J=6.1$  Hz, 1H), 6.43-6.48(m, 1H), 6.77(dd,  $J=11.7, 8.6$  Hz, 1H), 6.98-7.01(m, 1H).

#### 第六步驟

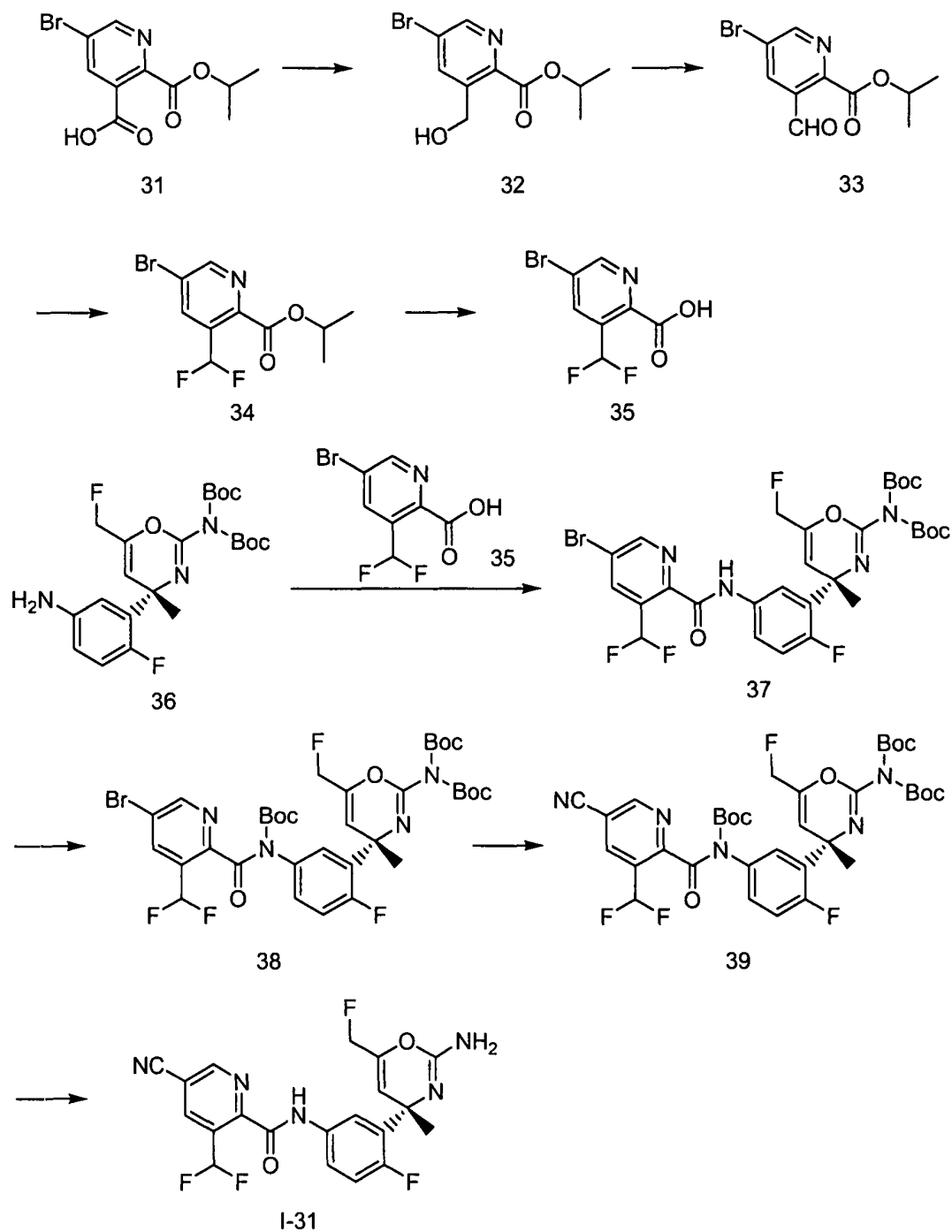
將化合物(29)(50.9 mg)、5-氟基甲基吡啶酸水合物(33.7 mg)、HOBt水合物(31.0 mg)、DMAP(2.1 mg)溶解於DMF(1 ml)。EDC鹽酸鹽(38.9 mg)與DMF(0.5 ml)一起加入，於室溫攪拌2小時。於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水，以乙酸乙酯萃取。有機層依序以水、飽和碳酸氫鈉水、水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓下餾除溶媒，所獲得的殘渣以管柱層析法純化而獲得化合物(30)(66.9 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 1.60(s, 3H), 3.85(dd,  $J=16.2, 5.6$  Hz, 2H), 4.15(dd,  $J=16.2, 5.6$  Hz, 2H), 5.20-5.26(m, 4H), 5.58(dd,  $J=6.1, 3.0$  Hz, 1H), 5.88-5.99(m, 2H), 6.38(d,  $J=6.1$  Hz, 1H), 7.03(dd,  $J=11.2, 8.6$  Hz, 1H), 7.74-7.77(m, 1H), 7.92-7.97(m, 1H), 8.20(dd,  $J=8.1, 2.0$  Hz, 1H), 8.43(dd,  $J=8.1, 1.0$  Hz, 1H), 8.90(d,  $J=1.0$  Hz, 1H), 9.79(brs, 1H).

## 第七步驟

於化合物 (30)(66.9 mg)、1,3-二甲基巴比妥酸 (barbituric acid)(145 mg)之二氯甲烷(1 ml)溶液中添加肆(三苯基膦)鈾(17.9 mg)，將系統內脫氣，並以氮取代。氮氣環境下，回流4小時。添加肆(三苯基膦)鈾(17.9 mg)，再回流2小時。於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水，以乙酸乙酯萃取，有機層依序以水、飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下餾除溶媒，所獲得的殘渣以管柱層析法純化，獲得化合物(I-16)(31.8 mg)。

實施例6 化合物(I-31)之合成



### 第一步驟

氮氣環境下，將化合物 31(參照 WO 2005077050)溶解於 (1.15g、3.99mmol) 四氫呋喃 (20mL)，冰冷下添加三乙基胺 (0.67mL、4.79mmol)、氯甲酸異丁酯 (0.63mL、4.79mmol)，並攪拌 30 分鐘。濾取析出的鹽，減壓餾除濾液。將殘渣溶解於四氫呋喃 (20mL)，於  $-10^{\circ}\text{C}$  歷經 5 分鐘

添加氫化硼鈉(317mg、8.38mmol)之水溶液(5mL)。於同溫度攪拌1小時後，將反應液注入冰水中，以乙酸乙酯萃取。有機層依序以水、飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。殘渣藉由交付矽膠層析法純化，收集以己烷/乙酸乙酯=1：1溶出的部分，獲得化合物32(763mg、產率70%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 1.44(d,  $J$ = 6.3 Hz, 6H), 3.37(t,  $J$ = 5.7 Hz, 1H), 4.83(d,  $J$ = 5.7 Hz, 2H), 5.33(q,  $J$ = 6.3 Hz, 1H), 8.08(dd,  $J$ = 0.3, 2.4 Hz, 1H), 8.71(dd,  $J$ = 0.3, 2.1 Hz, 1H).

### 第二步驟

將化合物32(763mg、2.78mmol)溶解於二氯甲烷(20mL)，添加二氧化錳(2.5g、27.8mmol)，並於室溫攪拌20小時。反應液以矽藻土過濾，減壓餾除濾液。殘渣藉由交付矽膠層析法純化，收集以己烷/乙酸乙酯=3：1溶出的部分，獲得化合物33(638mg、產率84%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 1.46(d,  $J$ = 6.3 Hz, 6H), 5.93(q,  $J$ = 6.3 Hz, 1H), 8.37(dd,  $J$ = 0.3, 1.8 Hz, 1H), 8.92(d,  $J$ = 2.4 Hz, 1H), 10.58(t,  $J$ = 0.3 Hz, 1H).

### 第三步驟

將化合物33(638mg、2.34mmol)溶解於二氯甲烷(5mL)，冰冷下添加雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫(1.73mL、9.37mmol)，並於室溫攪拌1小時。將反應液注入飽和碳酸氫鈉水溶液中，以乙酸乙酯萃取。有機層依序以水、飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。殘渣藉由交付矽膠層析法純化，收集以己

烷/乙酸乙酯=5：1溶出的部分，獲得化合物34(596mg、產率86%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 1.43(d,  $J$ = 6.3 Hz, 6H), 5.34(q, 6.3 Hz, 1H), 7.45(t,  $J$ = 54.9 Hz, 1H), 8.28(d,  $J$ = 1.8 Hz, 1H), 8.87(t,  $J$ = 0.9 Hz, 1H).

#### 第四步驟

將化合物34(596mg、2.02mmol)溶解於四氫呋喃/甲醇(9mL、10：1)，添加2mol/L之氫氧化鈉水溶液(4.05mL、8.10mol)，並於室溫攪拌4小時。反應液以2mol/L之鹽酸作成酸性，以氯仿萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後減壓濃縮，獲得化合物35(489mg、產率96%)。

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ : 7.49(t,  $J$ = 54.6 Hz, 1H), 8.43(s, 1H), 8.96(s, 1H).

#### 第五步驟

將化合物35(93mg、0.369mmol)及化合物36(152mg、0.335mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(1.5mL)，添加1-羥基苯并三唑(62mg、0.402mmol)、4-二甲基胺基吡啶(4.1mg、0.034mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(77mg、0.402mmol)，並於室溫攪拌4小時。將反應液注入水中，以乙酸乙酯萃取。有機層依序以水、飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。殘渣藉由交付矽膠層析法純化，收集以己烷/乙酸乙酯=3：1溶出的部分，而獲得化合物37(236mg、產率99%)。

MS:  $m/z$ = 688.9  $[(M+H)^+]$ .

## 第六步驟

將化合物 37(236mg、0.343mmol)溶解於二氯甲烷(3mL)，添加二-三級丁基二碳酸酯(0.1mL、0.412mmol)、4-二甲基氨基吡啶(4.1mg、0.034mmol)，並於室溫攪拌30分鐘。減壓濃縮反應液，殘渣藉由交付矽膠層析法純化，收集以己烷/乙酸乙酯=3：1溶出的部分，獲得化合物 38(259mg、產率 96%)。

MS:  $m/z = 788.4 [(M+H)^+]$ .

## 第七步驟

於氮氣環境下，將化合物 38(259mg、0.329mmol)及氯化鋅(58mg、0.494mmol)溶解於N-甲基吡咯啉酮(4mL)，添加鋅(12.9mg、0.198mmol)、雙(三-三級丁基膦)鈀(50.5mg、0.099mmol)，並於100℃攪拌1.5小時。將反應液注入水中，以乙酸乙酯萃取。有機層依序以水、飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。殘渣藉由交付矽膠層析法純化，收集以己烷/乙酸乙酯=3：1溶出的部分，獲得化合物 39(177mg、產率 73%)。

MS:  $m/z = 734.1 [(M+H)^+]$ .

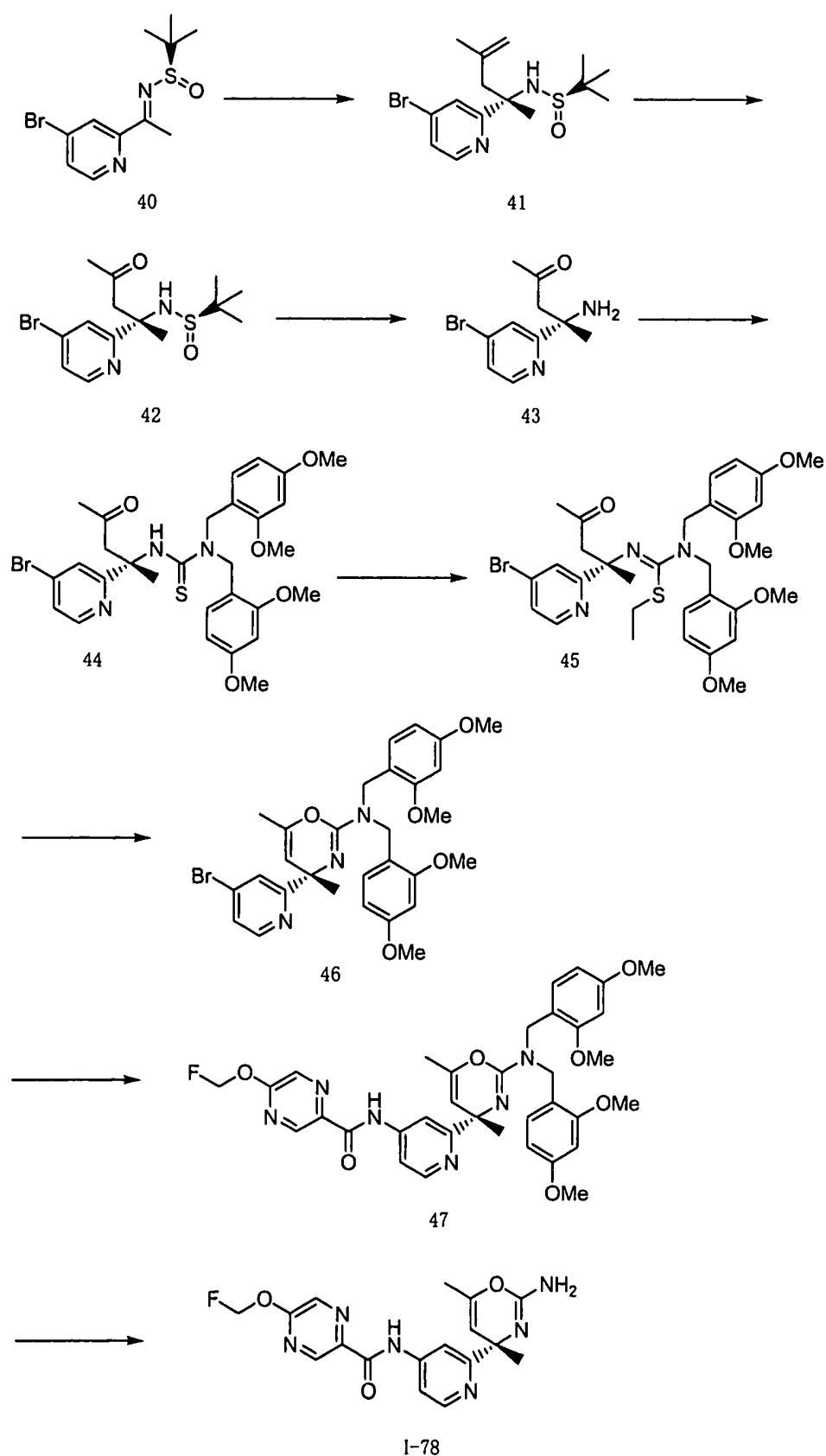
## 第八步驟

使化合物 39(177mg、0.241mmol)溶解於甲酸(0.92 mL)，於室溫攪拌16小時。將反應液於冰冷下注入飽和碳酸鈉水溶液中，以乙酸乙酯萃取。有機層依序以水、飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。於所獲得的殘渣中添加己烷-乙酸乙酯而使固體析出後，藉由濾取而獲得化合物 I-31(90.5mg、產率 87%)。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.52(3H, s), 4.83(2H, d,  $J = 47.7$  Hz), 5.71(1H, dd,  $J = 2.1, 5.1$  Hz), 5.94(2H, s), 7.15(1H, dd,  $J = 9.0, 11.7$  Hz), 7.70(1H, t,  $J = 54.6$  Hz), 7.72(1H, dd,  $J = 3.3, 5.7$  Hz), 7.89(1H, 2.7, 6.6 Hz), 8.85(1H, s), 9.31(1H, d,  $J = 0.9$  Hz), 10.95(1H, s).

MS:  $m/z = 434.3$   $[(M+H)^+]$ .

實施例 7 化合物(I-78)之合成



### 第一步驟

氮氣環境下，將 2-甲基烯丙基鎂氯化物 (200ml、

100mol)之四氫呋喃溶液以乾冰-丙酮冷卻至 $-50^{\circ}\text{C}$ 。於其中，將化合物40(9.41g、31.0mmol)溶解於四氫呋喃(38mL)而逐滴添加，於 $-50^{\circ}\text{C}$ 攪拌30分鐘。於飽和氯化銨水溶液中添加反應液，並以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓下餾除溶媒，所獲得的殘渣藉由使用矽膠管柱層析法純化(己烷-乙酸乙酯)而獲得化合物41(5.56g、產率50%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 1.26(s, 9H), 1.25(s, 3H) 1.82(s, 3H), 2.75(d,  $J=13.2\text{ Hz}$ , 1H), 2.95(d,  $J=13.2\text{ Hz}$ , 1H), 4.71(s, 2H), 4.90(s, 1H), 7.37(dd,  $J=5.2, 1.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.60(d,  $J=1.5\text{ Hz}$ , 1H), 8.43(d,  $J=5.2\text{ Hz}$ , 1H).

## 第二步驟

將化合物41(14.3g、39.7mmol)溶解於四氫呋喃(214mL)及水(143mL)之混合溶媒，冷卻至 $0^{\circ}\text{C}$ 。於其中依序添加過碘酸鈉(18.7g、87mmol)、及鐵(VI)酸鉀二水合物(732mg、1.99mmol)，並於 $0^{\circ}\text{C}$ 攪拌3小時。追加過碘酸鈉(2.55g、11.9mmol)，再於 $0^{\circ}\text{C}$ 攪拌30分鐘後，過濾除去析出的固體，濾液以水稀釋，以乙酸乙酯萃取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓下餾除溶媒，所獲得的殘渣藉由使用矽膠管柱層析法純化(己烷-乙酸乙酯)，獲得化合物42(11.7g、產率82%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 1.32(s, 9H), 1.58(s, 3H), 2.13(s, 3H), 3.22(d,  $J=17.8\text{ Hz}$ , 1H), 3.85(d,  $J=17.8\text{ Hz}$ , 1H), 5.51(s, 1H), 7.29(dd,  $J=5.3, 1.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.70(d,  $J=1.8\text{ Hz}$ , 1H), 8.23(d,  $J=5.3\text{ Hz}$ , 1H).

### 第三步驟

將化合物 42(11.7g、32.3mmol)溶解於甲醇(70mL)，添加 4mol/L 鹽酸甲醇溶液(64.7mL、129mmol)，並於室溫攪拌 1 小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取。有機層以水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，藉由減壓餾除溶媒而獲得化合物 43(8.37g、產率 94%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 1.40(s, 3H), 2.10(s, 3H), 2.82(d,  $J=17.3$  Hz, 1H), 3.53(d,  $J=17.0$  Hz, 1H), 7.30(dd,  $J=5.5, 1.8$  Hz, 1H), 7.87(d,  $J=1.8$  Hz, 1H), 8.30(d,  $J=5.5$  Hz, 1H).

### 第四步驟

將化合物 43(8.24g、32.0mmol)溶解於乙酸乙酯(82mL)，添加碳酸氫鈉(13.5g、160mmol)、水(80mL)，而於 0°C 激烈攪拌，逐滴添加硫代氯甲酸苄酯(5.19mL、38.5mmol)，於 0°C 攪拌 1 小時。於其中添加雙(2,4-二甲氧基苄基)胺(12.2g、38.5mmol)，於 0°C 攪拌 45 分鐘後，升溫至室溫並攪拌 15 分鐘。添加飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取，有機層以水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，所獲得的殘渣藉由使用矽膠管柱層析法純化(己烷-乙酸乙酯)，獲得化合物 44(14.9g、產率 76%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 1.71(s, 3H), 2.13(s, 3H), 3.80(s, 6H), 3.81(s, 6H), 4.02(s, 2H), 4.91(s, 4H), 6.44-6.56(m, 4H), 7.11-7.28(m, 3H), 7.45(s, 1H), 8.15(d,  $J=5.2$  Hz, 1H).

### 第五步驟

將化合物 44(14.9 g、24.1mmol)溶解於二甲基甲醯胺(170mL)，添加碳酸鉀(8.34g、60.3mmol)、碘乙烷(9.75mL、121mmol)，於 80℃ 攪拌 7 小時。添加水，以乙酸乙酯萃取，有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，所獲得的殘渣藉由使用矽膠管柱層析法純化(己烷-乙酸乙酯)，獲得化合物 45(13.7g、產率 88%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 0.93(t,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 3H), 1.75(s, 3H), 2.48-2.69(m, 1H), 3.05(d,  $J = 13.0 \text{ Hz}$ , 1H), 3.17(d,  $J = 13.0 \text{ Hz}$ , 1H), 3.77(s, 6H), 3.81(s, 6H), 4.49(d,  $J = 15.3 \text{ Hz}$ , 2H), 4.57(d,  $J = 15.3 \text{ Hz}$ , 2H), 6.45-6.49(m, 4H), 7.13(d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 2H), 7.18-7.22(m, 2H), 8.27-8.31(m, 1H).

#### 第六步驟

將化合物 45(13.7g、21.3mmol)溶解於 t-丁基醇(480mL)，添加乙酸(24.4mL、426mmol)並於 100℃ 攪拌 1 小時。將反應液減壓濃縮 2 倍，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓下餾除溶媒，所獲得的殘渣藉由使用矽膠管柱層析法純化(己烷-乙酸乙酯)，獲得化合物 46(5.56g、產率 45%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 1.54(s, 3H), 1.78(s, 3H), 3.78(s, 6H), 3.83(s, 6H), 4.46(d,  $J = 16.2 \text{ Hz}$ , 2H), 4.68(d,  $J = 16.2 \text{ Hz}$ , 2H), 5.25(s, 1H), 6.45-6.53(m, 4H), 7.17-7.29(m, 3H), 7.73(d,  $J = 1.4 \text{ Hz}$ , 1H), 8.33(d,  $J = 5.2 \text{ Hz}$ , 1H).

#### 第七步驟

將 4,5'-雙(二苯基膦)-9,9'-二甲基咕啉(120mg、0.208

mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈹(0)(63.4mg、0.069mmol)溶解於二噁烷(10mL)，脫氣後於室溫攪拌15分鐘，添加碳酸鈹(271mg、0.831mmol)，並將化合物46(429mg、0.692mmol)、及5-氟甲氧基吡啶-2-甲醯胺(118mg、0.692mmol)懸浮於二噁烷(5.0mL)，並於80℃攪拌3小時，於90℃攪拌7小時。藉由矽藻體過濾去除不溶固體，減壓下餾除濾液，所獲得的殘渣藉由使用矽膠管柱層析法純化(己烷-乙酸乙酯)而獲得化合物47(361g、產率78%)。

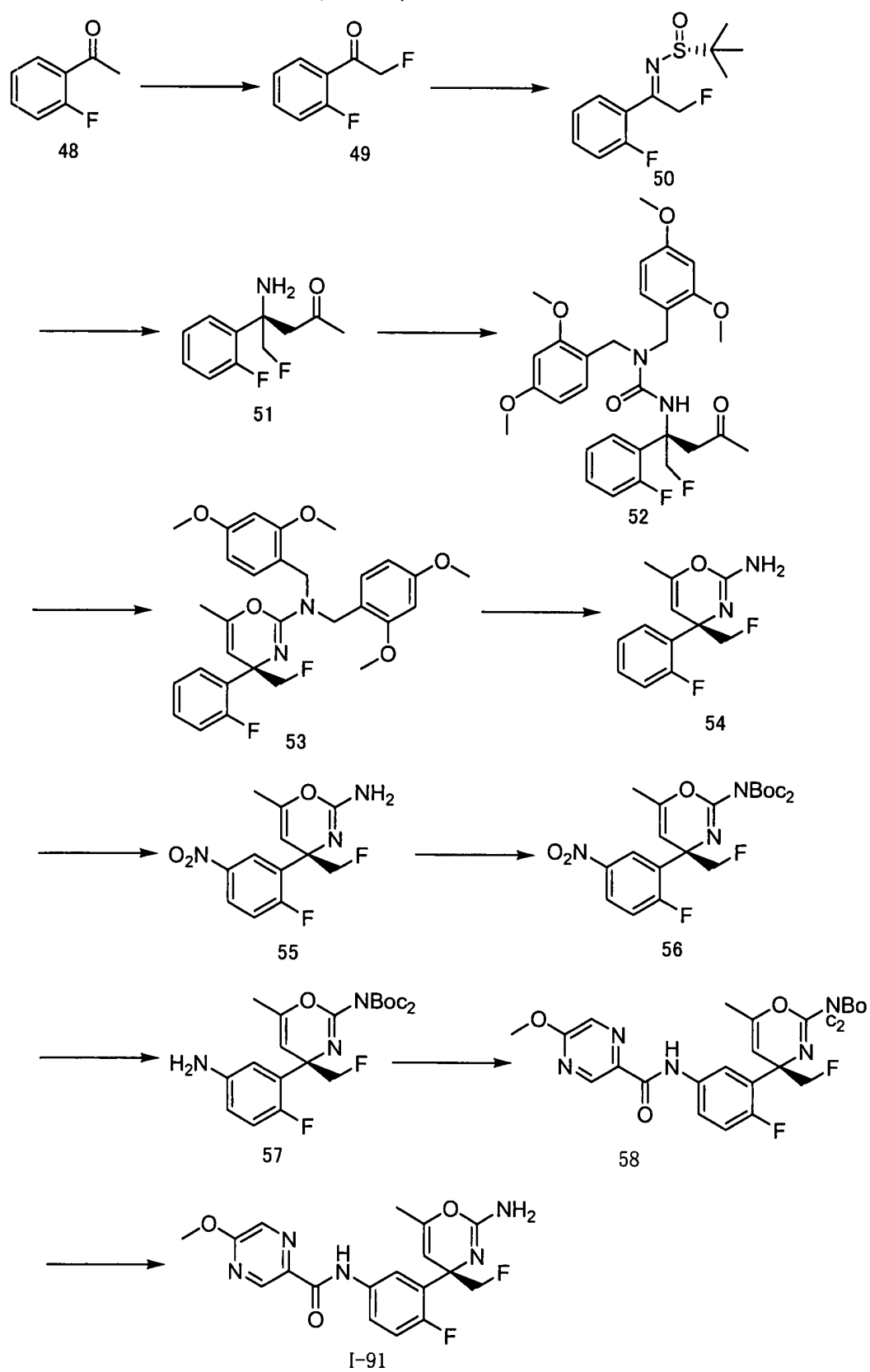
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 1.57(s, 3H), 1.80(s, 3H), 3.74(s, 6H), 3.80(s, 6H), 4.44(d,  $J = 16.1$  Hz, 2H), 4.76(d,  $J = 16.1$  Hz, 2H), 5.35(s, 1H), 6.08-6.15(m, 1H), 6.26-6.32(m, 1H), 6.44-6.52(m, 4H), 7.20-7.28(m, 2H), 7.30-7.33(m, 1H), 8.03-8.09(m, 1H), 8.39(s, 1H), 8.53(d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 9.09(s, 1H), 9.32(s, 1H).

#### 第八步驟

將化合物47(347mg、0.516mmol)溶解於三氟乙酸(11.9mL、154mmol)，添加苯甲醚(0.395mL、3.61mmol)並於80℃攪拌7小時。將反應液加到1mol/L氫氧化鈉水溶液，以氯仿萃取，以無水硫酸鎂乾燥。減壓下餾除溶媒，所獲得的殘渣藉由胺基矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯)純化，獲得化合物I-78(132mg、產率61%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 1.59(s, 3H), 1.82(s, 3H), 5.26(s, 1H), 6.16(d,  $J = 51.0$  Hz, 2H), 7.60(d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.83(dd,  $J = 5.4, 2.3$  Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 8.54(d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 9.09(s, 1H), 9.62(s, 1H).

## 實施例 8 化合物 (I-91) 之合成



第一步驟

氮氣環境下，於吡啶氫溴酸鹽高溴化物(pyridinium hydrobromide perbromide)(25.7g)中添加甲苯(60mL)，冰溫下攪拌10分鐘後，添加化合物48(10g)。於室溫攪拌3.5小時後，使用碳酸鈉水溶液來淬火(quench)。有機相以水、食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥。過濾萃取液後，減壓下餾除溶媒。將所獲得的殘渣溶解於乙腈(100mL)，添加氟化鉀(16.82g)、18-冠-醚(1.91g)，並於90℃攪拌12小時。再於100℃攪拌23小時後，減壓下餾除溶媒。於殘渣中添加水，並以乙酸乙酯萃取。有機相以食鹽水洗淨後，以硫酸鎂乾燥。過濾萃取液後，減壓下餾除溶媒。殘渣藉由矽膠層析法純化，獲得化合物49(3.80g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 5.36(1H, d,  $J = 3.7$  Hz), 5.51(1H, d,  $J = 3.7$  Hz), 7.17(1H, dd,  $J = 11.1, 8.3$  Hz), 7.30(1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.56-7.63(1H, m), 8.00-8.06(1H, m).

## 第二步驟

氮氣環境下，將化合物49(1.52g)溶解於甲苯(7.6mL)，添加(R)-2-甲基丙烷-2-磺醯胺(1.30g)、原鈦酸四乙酯(13.75mL)。於80℃攪拌70分鐘後，以乙腈稀釋。添加水(1.12mL)，以矽藻土過濾。減壓下濃縮濾液，以矽膠層析法純化而獲得化合物50(1.59g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ : 1.19(9H, s), 5.60(2H, dd,  $J = 129.8, 46.2$  Hz), 7.27-7.32(2H, m), 7.48-7.57(2H, m).

## 第三步驟

氮氣環境下，將二異丙基胺(15.02mL)溶解於四氫呋喃(80mL)，於-78℃攪拌10分鐘於於後，於同溫逐滴添加

n-丁基鋰己烷溶液(1.65mol/L、63.9mL)。於冰溫攪拌30分鐘後，再於-78℃攪拌10分鐘。於同溫逐滴添加乙醯乙酸t-丁基酯(8.6mL)之四氫呋喃(34mL)溶液，攪拌10分鐘。於同溫逐滴添加率氯鈦三異丙氧氯化物(34.3g)之四氫呋喃(33mL)溶液，並攪拌5分鐘。於同溫逐滴添加化合物50(6.83g)之四氫呋喃(33mL)溶液，並攪拌30分鐘。使用氯化銨水溶液淬火後，以乙酸乙酯萃取。有機相以水、食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥。過濾萃取液後，減壓下餾除溶媒，以矽膠層析法加以粗純化。將所獲得的粗純化物(8.75g)溶解於鹽酸1,4-二噁烷溶液(4mol/L、87mL)，於60℃攪拌50分鐘。減壓下餾除溶媒，將殘渣溶解於鹽酸水溶液(6mol/L、87mL)。於85℃攪拌105分鐘後，冰溫下使用氫氧化鈉水溶液、碳酸鈉水溶液加以中和。以乙酸乙酯萃取，有機相以食鹽水洗淨。以硫酸鎂乾燥後，過濾萃取液。減壓下餾除溶媒，以矽膠層析法純化而獲得化合物51(3.89g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 2.05(3H, s), 2.29(2H, s), 3.17(2H, dd,  $J=136.4, 17.2$  Hz), 4.55(2H, ddd,  $J=47.5, 41.5, 9.0$  Hz), 7.01(1H, dd,  $J=12.8, 8.1$  Hz), 7.17(1H, dd,  $J=7.5, 7.5$  Hz), 7.23-7.31(1H, m), 7.62-7.68(1H, m).

#### 第四步驟

將化合物51(3.69g)溶解於乙酸乙酯(64mL)，添加將碳酸氫鈉(5.08g)溶解於水(31mL)的水溶液。冰溫下添加氯甲酸4-硝基苯酯(3.83g)，並於同溫攪拌20分鐘。於同溫添加雙(2,4-二甲基苄基)胺(6.58g)，並攪拌20分鐘。再

於室溫攪拌50分鐘後，添加水。將分液的有機相以食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥，過濾萃取液。減壓下餾除濾液，以矽膠層析法純化，而獲得化合物52(9.75g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 2.04(3H, s), 3.17-3.66(2H, m), 3.74(6H, s), 3.80(6H, s), 4.41(4H, dd,  $J = 43.2, 16.2$  Hz), 5.11(2H, ddd,  $J = 47.2, 12.8, 9.1$  Hz), 6.31(1H, s), 6.44-6.47(4H, m), 6.97-7.15(4H, m), 7.20-7.33(2H, m).

#### 第五步驟

將化合物52(9.62g)溶解於四氫呋喃(192mL)，添加Burgess試劑(8.24g)。25分鐘回流攪拌後，於室溫添加冷水。以乙酸乙酯萃取，並以食鹽水洗淨。有機相以硫酸鎂乾燥，過濾萃取液。減壓下餾除濾液，以矽膠層析法純化，獲得化合物53(6.71g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 1.79(3H, s), 3.74(6H, d,  $J = 0.6$  Hz), 3.80(6H, d,  $J = 0.8$  Hz), 4.40(2H, ddd,  $J = 122.1, 48.0, 8.1$  Hz), 4.55(4H, dd,  $J = 54.9, 15.9$  Hz), 5.26-5.27(1H, m), 6.42-6.45(4H, m), 6.92-7.02(2H, m), 7.17(3H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.59(1H, t,  $J = 7.9$  Hz).

#### 第六步驟

將化合物53(6.71g)溶解於三氟乙酸(67mL)，並添加苯甲醚(9.52mL)。於80℃攪拌17小時後，使用碳酸鈉水溶液加以中和。以乙酸乙酯萃取，並以食鹽水洗淨。有機相以硫酸鎂乾燥，並過濾萃取液。減壓下餾除濾液，以矽膠層析法純化，獲得化合物54(2.89g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 1.84(3H, d,  $J = 0.9$  Hz), 4.22-4.72(4H,

m), 5.21-5.22(1H, m), 7.00(1H, ddd,  $J = 12.1, 8.1, 1.3$  Hz), 7.14(1H, td,  $J = 7.5, 1.3$  Hz), 7.20-7.27(1H, m), 7.63(1H, td,  $J = 7.8, 1.9$  Hz).

#### 第七步驟

冰溫下，將化合物 54(305mg) 溶解於三氟乙酸 (1.8mL)，於  $-18^{\circ}\text{C}$  攪拌 3 分鐘。於同溫各別逐滴添加濃硫酸 (0.45mL)、硝酸 (74 $\mu\text{L}$ )。於  $-13^{\circ}\text{C}$  攪拌 20 分鐘後，使用碳酸鈉水溶液加以中和。以乙酸乙酯萃取，並以食鹽水洗淨。有機相以硫酸鎂乾燥，過濾萃取液。減壓下餾除濾液，以矽膠層析法純化，獲得化合物 55(317mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 1.86(3H, s), 4.27-4.66(4H, m), 5.17-5.18(1H, m), 7.16(1H, dd,  $J = 10.2, 9.0$  Hz), 8.15(1H, ddd,  $J = 9.0, 4.0, 2.8$  Hz), 8.60(1H, dd,  $J = 6.5, 2.8$  Hz).

#### 第八步驟

將化合物 55(1.28g) 溶解於四氫呋喃 (12mL)，於室溫添加  $\text{Boc}_2\text{O}$  (2.62mL)、DMAP (55mg)。於同溫攪拌 20.5 小時後，減壓下餾除溶媒。所獲得的殘渣藉由矽膠層析法純化而獲得化合物 56(2.15g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 1.51(18H, s), 1.91(3H, s), 4.35-4.73(2H, m), 5.13-5.14(1H, m), 7.20(1H, dd,  $J = 9.8, 8.9$  Hz), 8.19(1H, ddd,  $J = 8.9, 3.6, 2.9$  Hz), 8.58(1H, dd,  $J = 6.6, 2.9$  Hz).

#### 第九步驟

將化合物 56(2.15g) 溶解於四氫呋喃 (10.5mL)，添加乙醇 (21mL)、還原鐵 (1.99g)。於其中添加將氯化銨

(2.85g)溶解於水(10.5mL)的水溶液，並於60℃攪拌95分鐘。過濾反應液，以乙酸乙酯萃取。有機相以食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥。過濾萃取液，減壓下餾除濾液。殘渣藉由矽膠層析法純化而獲得化合物57(1.53g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 1.50(18H, s), 1.88(3H, s), 3.54(2H, br s), 4.49(2H, ddd,  $J = 80.2, 47.7, 8.8$  Hz), 5.16-5.17(1H, m), 6.52(1H, dt,  $J = 8.5, 3.3$  Hz), 6.82(1H, dd,  $J = 11.4, 8.5$  Hz), 6.92(1H, dd,  $J = 6.3, 3.3$  Hz).

#### 第十步驟

將化合物57(110mg)溶解於二甲基甲醯胺(1.5mL)，於室溫添加5-甲氧基吡啶-2-羧酸醯胺(44.9mg)、HOBt一水合物(44.6mg)、DMAP(2.96mg)、EDC鹽酸鹽(55.8g)。於同溫攪拌40分鐘後，使用飽和碳酸氫鈉水淬火，以乙酸乙酯萃取。有機相以食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥。過濾萃取液，減壓下餾除濾液。殘渣藉由矽膠層析法純化而獲得化合物58(132mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 1.51(18H, s), 1.90(3H, s), 4.06(3H, s), 4.55(2H, ddd,  $J = 80.7, 47.4, 8.9$  Hz), 5.19-5.21(1H, m), 7.08(1H, dd,  $J = 11.1, 9.0$  Hz), 7.50(1H, dd,  $J = 6.5, 2.7$  Hz), 8.08-8.09(1H, m), 8.23(1H, ddd,  $J = 9.0, 4.2, 2.7$  Hz), 8.99(1H, s), 9.58(1H, s).

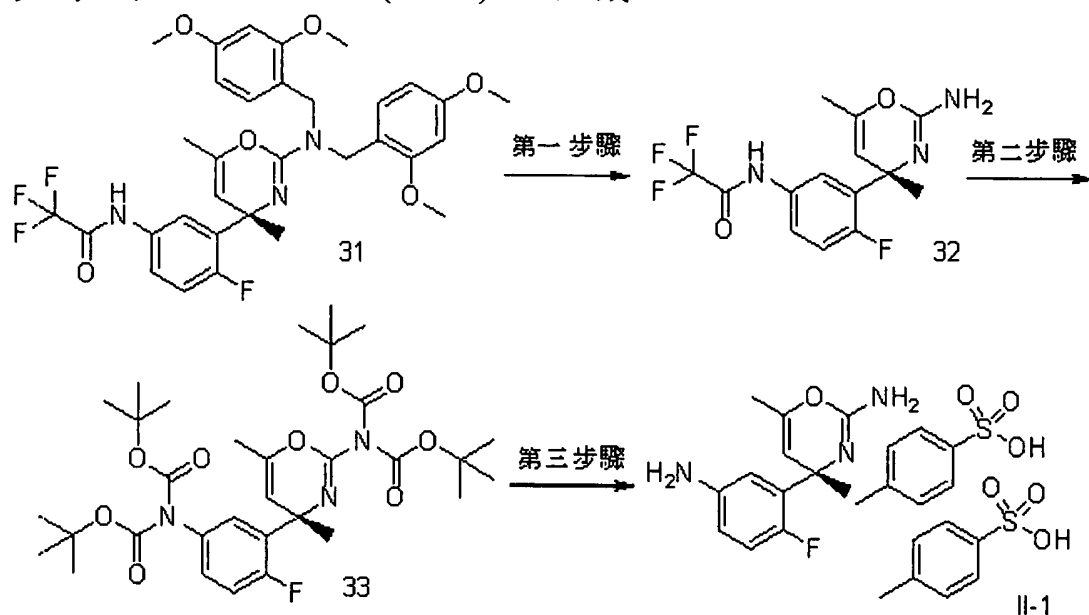
#### 第十一步驟

將化合物58(130mg)溶解於甲酸(847 $\mu\text{L}$ )，室溫下攪拌3.5小時。使用碳酸鈉水溶液加以中和後，以乙酸乙酯萃取。有機相以水、食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥。過濾

萃取液後，減壓下餾除溶媒，以層析法純化。所獲得的粗純化物使用己烷-乙酸乙酯溶液使固化而濾取。所獲得的白色固體以己烷-乙酸乙酯溶液洗淨，風乾後，經真空乾燥而獲得化合物 I-91(65mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 1.85(3H, s), 4.06(3H, s), 4.32(2H, br s), 4.47(2H, ddd,  $J = 89.7, 47.4, 8.2$  Hz), 5.22-5.23(1H, m), 7.04(1H, dd,  $J = 11.2, 8.8$  Hz), 7.65-7.69(1H, m), 7.97(1H, ddd,  $J = 8.8, 4.2, 3.0$  Hz), 8.12-8.15(1H, m), 8.99-9.00(1H, m), 9.50(1H, s).

#### 參考例 1 化合物 (II-1) 之合成



#### 第一步驟

將化合物 (31)(465 mg) 溶解於三氟乙酸(10 ml)，於室溫添加苯甲醚(557 mg)，並於 80°C 攪拌 14 小時。將反應液回到室溫，以碳酸鈉水溶液加以中和後，添加乙酸乙酯並以水、食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥。過濾萃取液後，減壓下餾除溶媒，以矽膠層析法純化而獲得化合物 (32)(187 mg)。

MS ; m/z 332 [ $M^+ + H$ ]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 1.57(3H, d,  $J = 1.1$  Hz), 1.79(3H, d,  $J = 1.1$  Hz), 5.24(1H, dd,  $J = 2.7, 1.2$  Hz), 7.03(1H, dd,  $J = 11.1, 8.7$  Hz), 7.53(1H, dd,  $J = 6.7, 2.9$  Hz), 7.66(1H, ddd,  $J = 8.7, 3.9, 2.9$  Hz).

## 第二步驟

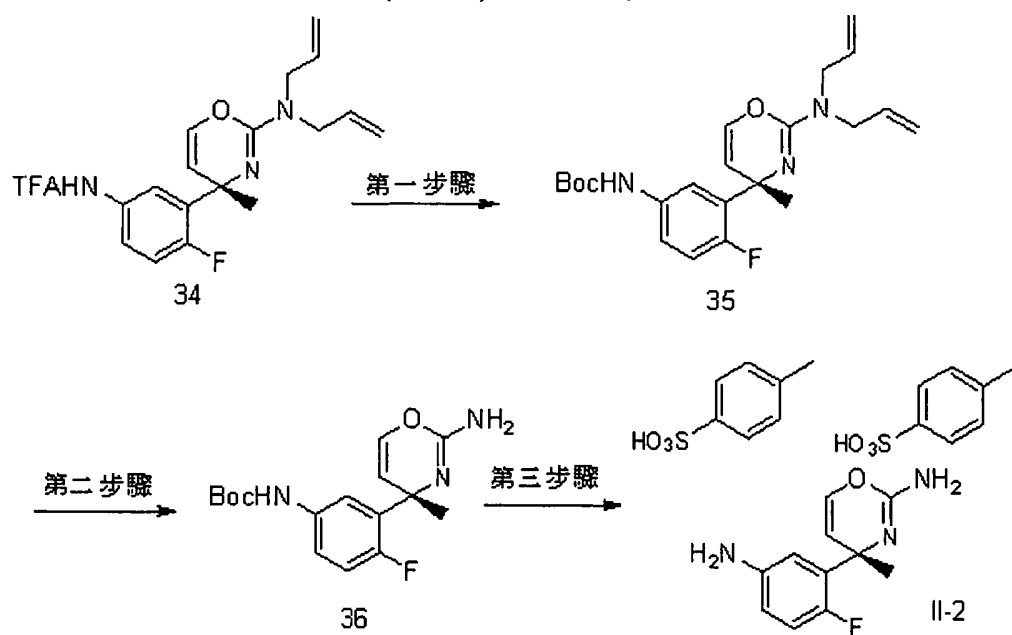
將化合物(32)(21 mg)溶解於四氫呋喃(0.50 ml)，於室溫添加二碳酸-三級丁酯(69 mg)、N,N-二甲基-4-胺基吡啶(4 mg)。於同溫攪拌3小時後，添加碳酸鉀(26 mg)、水(0.25 ml)，再攪拌2小時，並靜置一晚。於反應液中添加乙酸乙酯並以水、食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥。過濾萃取液後，減壓下餾除溶媒，將所獲得的殘渣溶解於四氫呋喃(0.50 ml)，於室溫添加二碳酸二-三級丁酯(69 mg)、N,N-二甲基-4-胺基吡啶(4 mg)。於同溫攪拌1小時後，減壓下餾除溶媒。所獲得的殘渣藉由矽膠層析法純化，獲得化合物(33)(37 mg)。

MS ; m/z 636.6 [ $M^+ + H$ ]

## 第三步驟

氮氣環境下，將化合物(33)(80 mg)溶解於乙酸乙酯(3 ml)，於室溫添加甲苯磺酸-1水合物(238 mg)，並於同溫攪拌2日。於反應液添加異丙基醚(3 ml)，去除上清液。殘渣以乙酸乙酯/異丙基醚(1/1)溶液(2 ml)洗淨2次後，溶解於二氯甲烷(1 ml)。添加異丙基醚(3 ml)，並去除上清液，藉由使殘渣於真空下乾燥，獲得化合物(II-1)(52 mg)。

## 參考例 2 化合物 (II-2) 之合成



## 第一步驟

將化合物 (34) (430mg) 溶解於四氫呋喃 (2ml)、甲醇 (2.5ml) 及水 (2.5ml)，室溫添加碳酸鉀 (359mg)，於 60 度加熱攪拌 4 小時。反應結束後，添加水 (10ml)，並以乙酸乙酯 (20ml×2) 萃取。以硫酸鎂乾燥，減壓濃縮溶媒，獲得油狀物質 (319mg)。所獲得的油狀物質不純化而直接使用於下一反應。

將所獲得的油狀物質 (319mg) 溶解於四氫呋喃 (5ml)，於室溫添加三乙基胺 (0.225ml) 及碳酸二三級丁酯 (0.301ml)，並攪拌 24 小時。反應結束後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液 (10ml)，並以乙酸乙酯 (20ml×2) 萃取。以硫酸鎂乾燥，減壓濃縮溶媒，獲得化合物 (35) (342mg)。

MS ;  $m/z$  402 [ $M^+ + H$ ]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 1.52(s, 9H), 1.57(s, 3H), 3.88(dd,  $J=18.0, 6.0$  Hz, 2H), 4.04(dd,  $J=15.0, 6.0$  Hz, 2H), 5.15(m,

2H), 5.20(d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 5.55(dd,  $J = 6.0, 3.0$  Hz, 1H), 5.91(m, 2H), 6.34(m, 1H), 6.35(m, 1H), 6.91(dd,  $J = 10.0, 9.0$  Hz, 1H), 7.42(m, 1H), 7.43(m, 1H).

## 第二步驟

將化合物(35)(334mg)溶解於二氯甲烷(5ml)，於室溫添加1,3-二甲基巴比妥酸(779mg)。再進行脫氣操作，並添加 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (96mg)，加熱回流4小時。反應結束後，減壓下除去溶媒，所獲得的殘渣以胺基管柱層析法及矽膠管柱層析法純化，獲得化合物(36)(180mg)。

MS ;  $m/z$  322 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 1.51(s, 9H), 1.62(s, 3H), 5.52(dd,  $J = 6.0, 3.0$  Hz, 1H), 6.34(d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 6.47(s, 1H), 6.95(dd,  $J = 12.0, 9.0$  Hz, 1H), 7.26(m, 1H), 7.44(br, 1H).

## 第三步驟

將化合物(36)(128mg)溶解於乙酸乙酯(3ml)，於室溫添加甲苯磺酸一水合物(379mg)，並攪拌20小時。反應結束後，添加二異丙基醚，所獲得的固體以乙酸乙酯洗淨，獲得化合物(II-2)(137mg)。

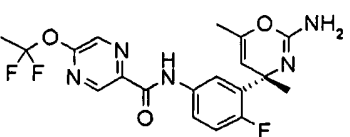
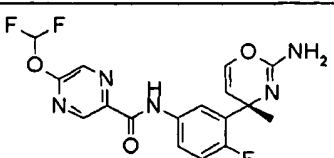
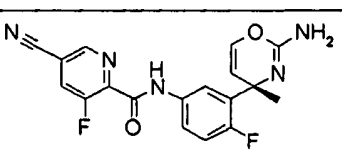
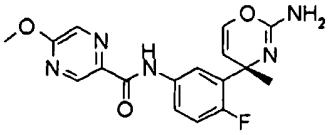
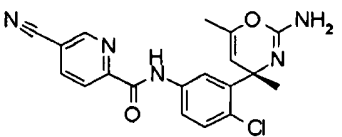
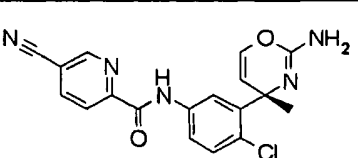
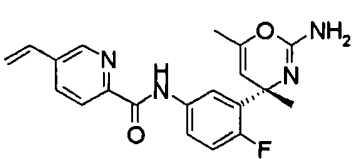
MS;  $m/z$  222 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ]

與上述同樣地合成以下之化合物。表中，RT表示保持時間(分鐘)。

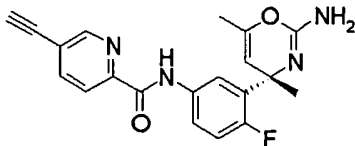
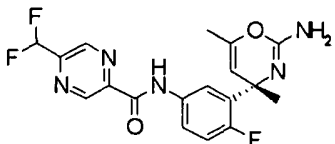
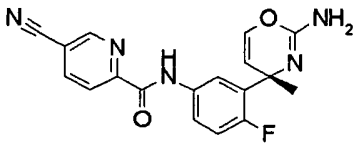
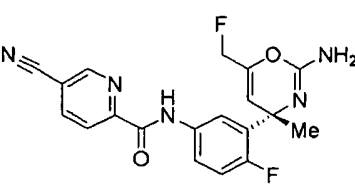
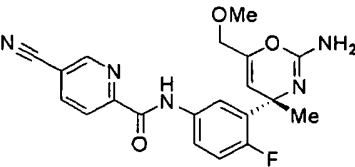
[表 1-1]

| 化合物編號 | 構造式 | NMR(溶媒：位移值上升順序)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | MS<br>[M+1] | LC/MS<br>RT | LC/MS<br>方法 |
|-------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| I-1   |     | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.61 (3H, s), 1.80 (3H, d, J = 0.6 Hz), 4.25 (2H, br s), 5.26 (1H, dd, J = 2.4, 1.1 Hz), 6.06 (1H, dd, J = 3.2, 2.0 Hz), 6.23 (1H, dd, J = 3.2, 2.0 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 11.3, 8.7 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 6.9, 2.9 Hz), 7.88 (1H, ddd, J = 8.7, 4.0, 2.9 Hz), 8.25 (1H, d, J = 0.9 Hz), 9.06 (1H, d, J = 0.9 Hz), 9.47 (1H, br s). | 390         | 1.14        | A           |
| I-2   |     | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.68 (3H, s), 4.34 (2H, br s), 5.95-5.96 (1H, m), 5.96 (1H, t, J = 53.8 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 11.2, 8.6 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.88-7.92 (1H, m), 8.20 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 8.42 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.88-8.89 (1H, m), 9.85 (1H, s).                                                                          | 402         | 1.35        | A           |
| I-3   |     | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.66 (3H, s), 4.26 (2H, br s), 4.74 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.74 (1H, dd, J = 5.1, 2.5 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 11.2, 9.1 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.89-7.93 (1H, m), 8.20 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 8.42 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.89 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.84 (1H, s).                                                      | 384         | 1.26        | A           |
| I-4   |     | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.50 (3H, s), 3.80-3.89 (2H, m), 5.09 (1H, t, J = 5.8 Hz), 5.37 (1H, d, J = 3.0 Hz), 5.78 (2H, s), 7.13 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.71-7.75 (1H, m), 7.97 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 8.28 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.58 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 9.19-9.20 (1H, m), 10.77 (1H, s).                                                 | 382         | 0.91        | A           |
| I-5   |     | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.61 (3H, d, J = 1.0 Hz), 1.80 (3H, d, J = 1.0 Hz), 4.17 (2H, br s), 5.26-5.26 (1H, m), 6.80 (1H, t, J = 55.5 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 11.2, 8.6 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.92-7.96 (1H, m), 8.05 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.39 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.75 (1H, s), 9.93 (1H, s).                                               | 391         | 1.22        | A           |
| I-6   |     | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.61 (3H, d, J = 1.0 Hz), 1.79 (3H, d, J = 1.0 Hz), 2.01 (3H, t, J = 13.4 Hz), 4.16 (2H, br s), 5.25-5.25 (1H, m), 7.02 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.69-7.71 (1H, m), 7.90-7.94 (1H, m), 8.28 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.45 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.83 (1H, s).                                          | 421         | 1.38        | A           |

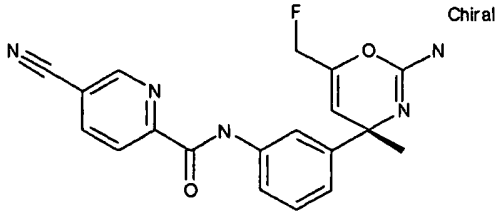
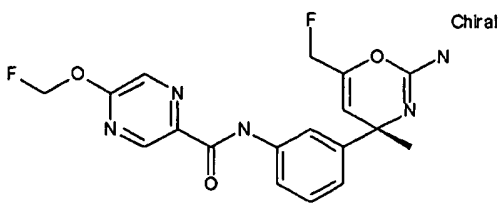
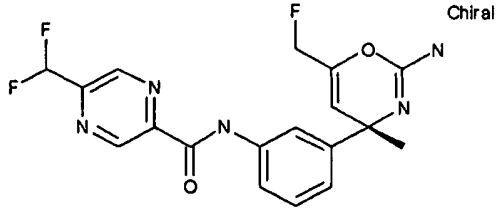
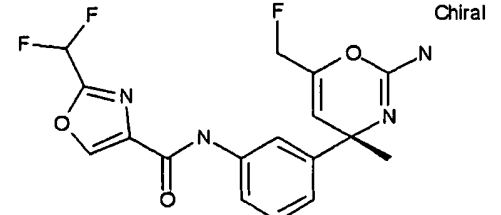
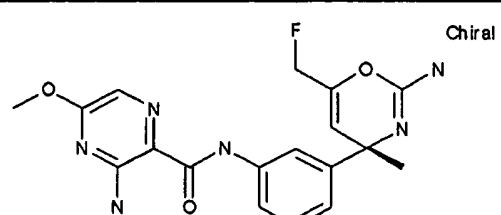
[表 1-2]

| 化合物<br>編號 | 構造式                                                                                 | NMR(溶媒: 位移值上升順序)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | MS<br>[M+1] | LC/MS<br>RT | LC/MS<br>方法 |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| I-7       |    | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.60 (3H, d, J = 1.0 Hz), 1.80 (3H, d, J = 1.0 Hz), 2.13 (3H, t, J = 14.2 Hz), 4.20 (2H, s), 5.25-5.26 (1H, m), 7.04 (1H, dd, J = 11.2, 8.6 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.88-7.92 (1H, m), 8.38 (1H, s), 9.15 (1H, s), 9.47 (1H, s).                                                          | 422         | 1.29        | A           |
| I-8       |    | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.65 (3H, s), 5.57 (1H, dd, J = 6.0Hz, 3.0Hz), 6.37 (1H, d, J = 6.0Hz), 7.03 (1H, dd, J = 10.0, 9.0 Hz), 7.50 (1H, t, J = 69.0Hz), 7.70 (1H, dd, J = 6.0Hz, 3.0Hz), 7.84 (1H, m), 8.27 (1H, s), 9.03 (1H, s), 9.45 (1H, s).                                                                            | 394         | 1.27        | B           |
| I-9       |    | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.65 (3H, s), 5.57 (1H, dd, J = 6.0Hz, 3.0Hz), 6.37 (1H, d, J = 6.0Hz), 7.06 (1H, dd, J = 12.0Hz, 9.0Hz), 7.64 (1H, dd, J = 9.0Hz, 3.0Hz), 7.91 (1H, m), 7.92 (1H, s), 8.69 (1H, s), 9.65 (1H, s).                                                                                                     | 370         | 0.99        | B           |
| I-10      |    | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.69 (3H, s), 4.15 (3H, s), 5.59 (1H, dd, J = 6.0Hz, 3.0Hz), 6.41 (1H, d, J = 6.0Hz), 7.08 (1H, J = 12.0Hz, 9.0Hz), 7.69 (1H, dd, J = 9.0Hz, 3.0Hz), 7.92 (1H, m), 8.18 (1H, s), 9.05 (1H, s), 9.53 (1H, s).                                                                                           | 358         | 1.1         | B           |
| I-11      |   | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.57 (3H, s), 1.76 (3H, s), 5.26 (1H, s), 5.68 (2H, s), 7.36 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.14 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.58 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.20 (1H, s), 10.82 (1H, s).                                                                                           | 382         | 1.26        | B           |
| I-12      |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.60 (3H, s), 5.54 (1H, d, J = 6.1 Hz), 5.71 (2H, s), 6.56 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.17 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.58 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.20 (1H, s), 10.83 (1H, s).                                                                   | 368         | 1.16        | B           |
| I-13      |  | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.69 (3H, s), 1.84 (3H, d, J = 1.0 Hz), 5.29 (1H, br s), 5.52 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.95 (1H, d, J = 17.7 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 17.7, 11.0 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 11.4, 8.7 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 7.0, 2.8 Hz), 7.90-7.95 (2H, m), 8.23 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.60 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.97 (1H, s). | 367         | 1.37        | A           |

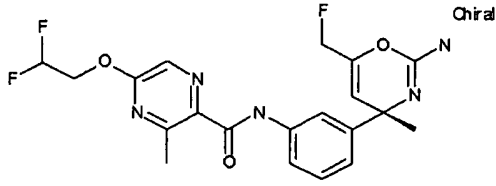
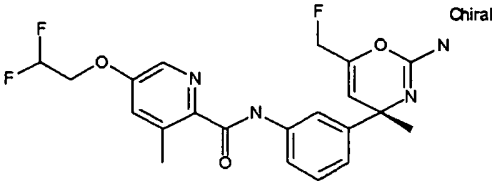
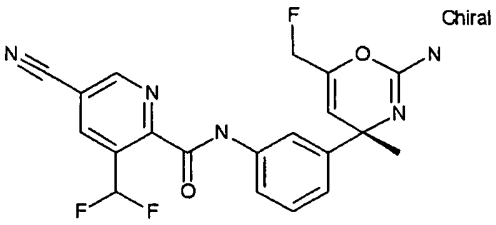
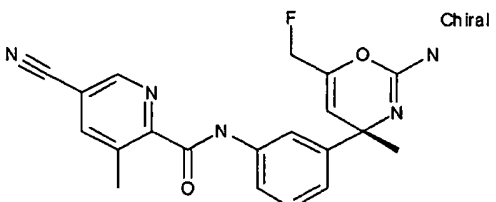
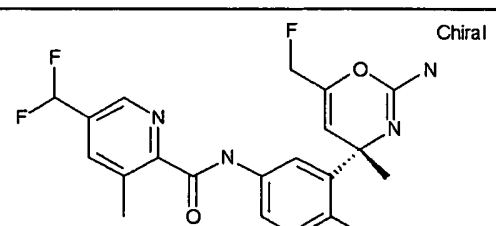
[表 1-3]

| 化合物編號 | 構造式                                                                                 | NMR(溶媒：位移值上升順序)                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | MS<br>[M+1] | LC/MS<br>RT | LC/MS<br>方法 |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| I-14  |    | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.64 (3H, d, J = 0.8 Hz), 1.81 (3H, d, J = 1.0 Hz), 3.37 (1H, s), 5.26-5.27 (1H, br m), 7.03 (1H, dd, J = 11.4, 8.8 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 7.0, 2.8 Hz), 7.91 (1H, ddd, J = 8.8, 4.1, 2.8 Hz), 7.94-7.98 (1H, m), 8.24 (1H, dd, J = 8.1, 0.8 Hz), 9.90 (1H, s).                 | 365         | 1.44        | A           |
| I-15  |    | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.63 (3H, s), 1.81 (3H, s), 5.28 (1H, br s), 6.78 (1H, t, J = 54.4 Hz), 7.01-7.10 (1H, m), 7.64-7.67 (1H, m), 7.90 (1H, dt, J = 8.6, 3.5 Hz), 8.89 (1H, s), 9.50 (1H, s), 9.62 (1H, s).                                                                                         |             |             |             |
| I-16  |    | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.56 (3H, brs), 4.11 (2H, br), 5.56 (1H, dd, J = 6.1, 2.5 Hz), 6.37 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 11.2, 8.6 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 4.1, 3.0 Hz), 7.91-7.95 (1H, m), 8.20 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 8.43 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.89 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.85 (1H, s).  | 352         | 1.04        | B           |
| I-17  |   | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.66 (3H, s), 4.26 (2H, br s), 4.74 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.74 (1H, dd, J = 5.1, 2.5 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 11.2, 9.1 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.89-7.93 (1H, m), 8.20 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 8.42 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.89 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.84 (1H, s). |             |             |             |
| I-18  |  | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.65 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.87 (2H, s), 4.24 (2H, br s), 5.59 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.90-7.94 (1H, m), 8.20 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 8.42 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.89 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.84 (1H, s).      | 396         | 1.26        | A           |

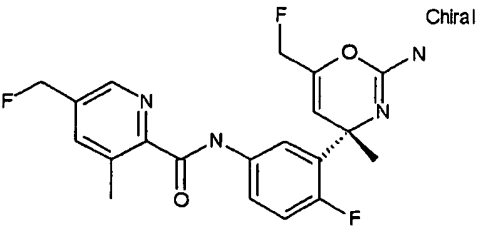
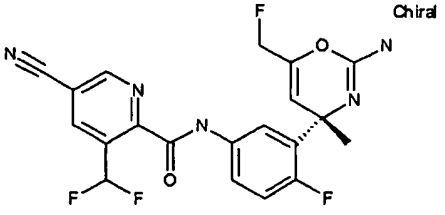
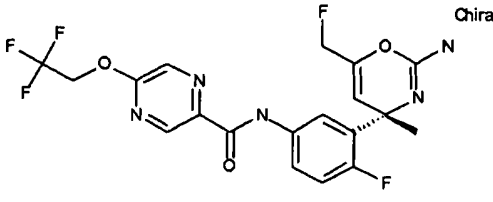
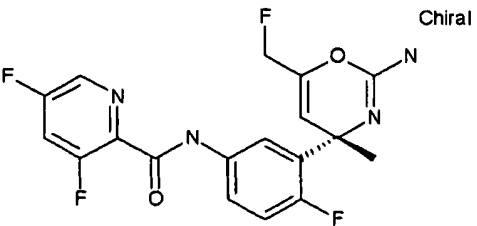
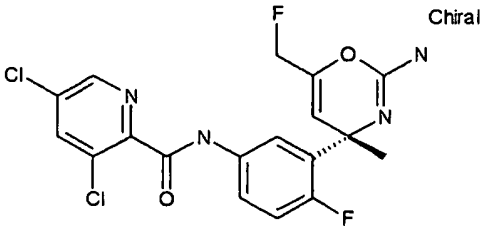
[表 1-4]

| 化合物編號 | 構造式                                                                                 | NMR(溶媒：位移值上升順序)                                                                                                                                                                                                                                          | MS [M+1] | LC/MS RT | LC/MS 條件 |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|----------|
| I-19  |    | 1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.69 (3H, s), 4.81 (2H, d, J = 47.4 Hz), 5.49 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.27 (1H, m), 7.43 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.78-7.90 (2H, m), 8.24 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.1, 0.9 Hz), 8.94 (1H, m), 9.91 (1H, m). | 366      | 1.04     | B        |
| I-21  |    | 1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.64 (3H, s), 4.81 (2H, d, J = 47.4 Hz), 5.45 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.15 (2H, d, J = 51 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.72 (2H, m), 8.29 (1H, s), 9.09 (1H, s), 9.51 (1H, s).                   | 390      | 1.08     | B        |
| I-22  |   | 1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.65 (3H, s), 4.82 (2H, d, J = 47.4 Hz), 5.47 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.79 (1H, t, J = 54.6 Hz), 7.24 (1H, m), 7.39 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.74 (2H, m), 8.92 (1H, s), 9.53 (1H, s), 9.66 (1H, s).                             | 392      | 1.08     | B        |
| I-23  |  | 1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.63 (3H, s), 4.75 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.43 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.70 (1H, t, J = 52.2 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.64 (2H, m), 8.39 (1H, s), 8.63 (1H, s).                                                         | 381      | 1.01     | B        |
| I-24  |  | 1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.63 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.75 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.44 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.46 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.54 (1H, s).                                            | 387      | 1.16     | B        |

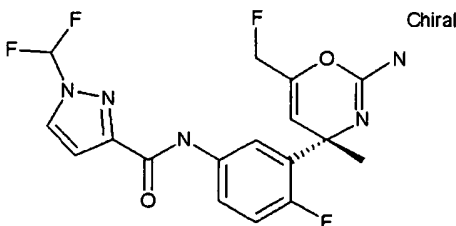
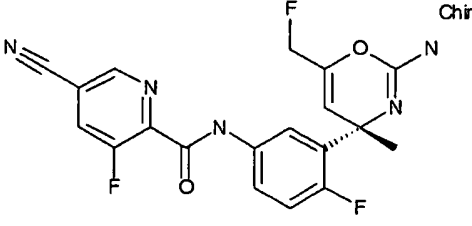
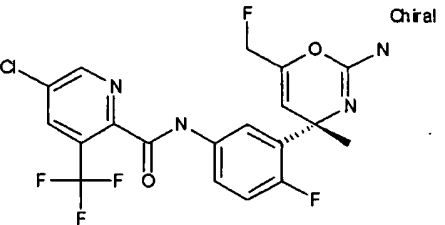
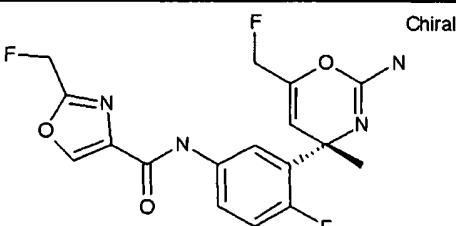
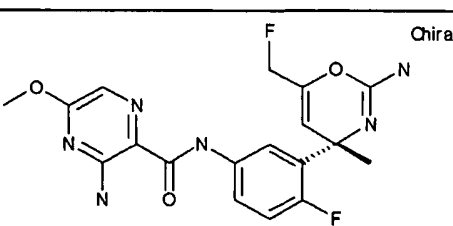
[表 1-5]

| 化合物編號 | 構造式                                                                                 | NMR(溶媒：位移值上升順序)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | MS<br>[M+1] | LC/MS<br>RT | LC/<br>MS<br>條件 |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-----------------|
| I-25  |    | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.63 (3H, s), 2.57 (3H, s), 4.65 (2H, td, J = 13.2, 3.9 Hz), 4.75 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.46 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.17 (1H, t, J = 55.2, 4.2 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.35 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.75 (1H, s), 8.84 (1H, s), 9.57 (1H, s).             | 436         | 1.34        | B               |
| I-26  |    | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.63 (3H, s), 2.81 (3H, s), 4.29 (2H, td, J = 12.9, 3.9 Hz), 4.75 (2H, d, J = 47.4 Hz), 5.46 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.13 (1H, t, J = 55.2, 4.2 Hz), 7.10 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.34 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.15 (1H, s), 10.0 (1H, s). | 435         | 1.27        | B               |
| I-27  |   | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.65 (3H, s), 4.77 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.47 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.38 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.68 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.03 (1H, t, J = 54.9 Hz), 8.54 (1H, s), 8.96 (1H, s), 10.00 (1H, s).                                                  | 416         | 1.18        | B               |
| I-28  |  | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.72 (3H, s), 2.86 (3H, s), 4.80 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.47 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.38 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.69 (1H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.93 (1H, s), 8.72 (1H, s), 10.06 (1H, s).                                                               | 380         | 1.1         | B               |
| I-29  |  | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.66 (3H, s), 2.80 (3H, s), 4.72 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.75-5.77 (1H, m), 6.72 (1H, t, J = 55.5 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.7, 11.1 Hz), 7.67-7.73 (2H, m), 7.79-7.84 (1H, m), 8.45 (1H, s).                                                                                             | 423         | 1.25        | B               |

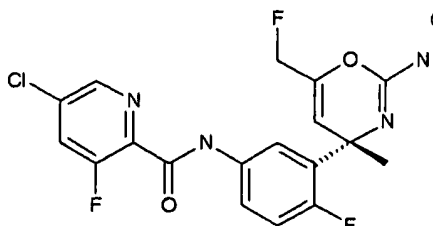
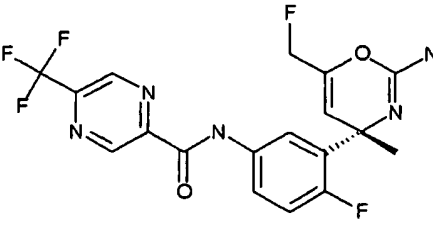
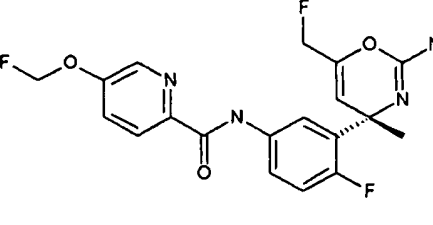
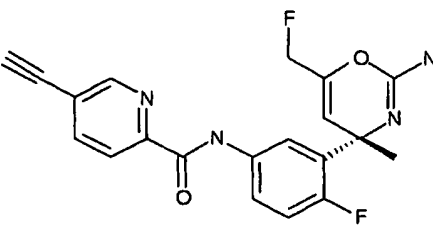
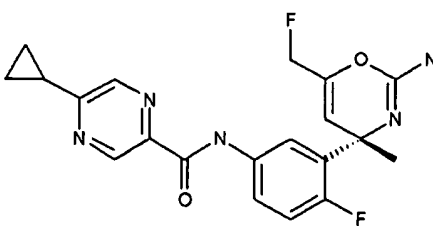
[表 1-6]

| 化合物編號 | 構造式                                                                                 | NMR(溶媒：位移值上升順序)                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | MS<br>[M+1] | LC/MS<br>RT | LC/<br>MS<br>條件 |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-----------------|
| I-30  |    | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.66 (3H, s), 2.80 (3H, s), 4.40 (2H, brs), 4.73 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.46 (2H, d, J = 46.8 Hz), 5.74 (1H, dd, J = 2.4, 4.8 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 2.4, 4.8 Hz), 7.62-7.65 (2H, m), 7.89 (1H, ddd, J = 1.5, 2.7, 8.7 Hz), 8.40 (1H, s), 10.16 (1H, s).                     | 405         | 1.17        | B               |
| I-31  |    | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.52 (3H, s), 4.83 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.71 (1H, dd, J = 2.1, 5.1 Hz), 5.94 (2H, s), 7.15 (1H, dd, J = 9.0, 11.7 Hz), 7.70 (1H, t, J = 54.6 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 3.3, 5.7 Hz), 7.89 (1H, d, J = 2.7, 6.6 Hz), 8.85 (1H, s), 9.31 (1H, d, J = 0.9 Hz), 10.95 (1H, s).    | 434         | 1.17        | B               |
| I-32  |   | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.66 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 47.6 Hz), 4.86 (2H, q, J = 8.3 Hz), 5.73 (1H, dd, J = 4.7, 2.4 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 11.4, 8.8 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 6.9, 2.7 Hz), 7.87 (1H, ddd, J = 8.7, 4.1, 2.9 Hz), 8.29 (1H, d, J = 1.4 Hz), 9.00 (1H, d, J = 1.4 Hz), 9.47 (1H, s). | 458.6       | 1.27        | B               |
| I-33  |  | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.65 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.72 (1H, dd, J = 4.9, 2.3 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 11.4, 8.8 Hz), 7.34-7.41 (1H, m), 7.60 (1H, dd, J = 6.9, 2.7 Hz), 7.91 (1H, ddd, J = 8.8, 4.2, 2.9 Hz), 8.33 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.58 (1H, s).                                  | 395.4       | 1           | B               |
| I-34  |  | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.65 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.73 (1H, dd, J = 4.9, 2.3 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 6.9, 2.8 Hz), 7.88 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.94 (1H, ddd, J = 8.7, 4.0, 3.0 Hz), 8.44 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.70 (1H, s).                           | 427.2       | 1.19        | B               |

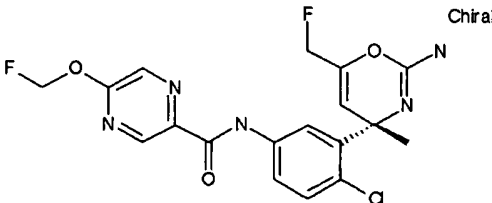
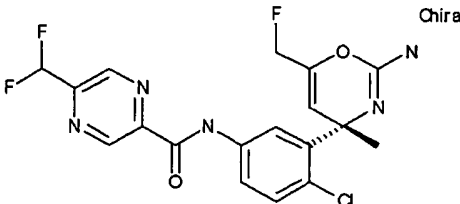
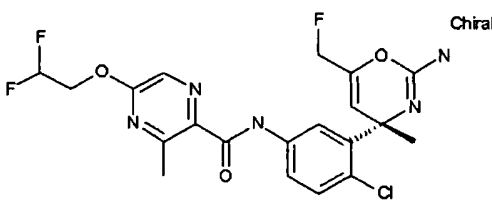
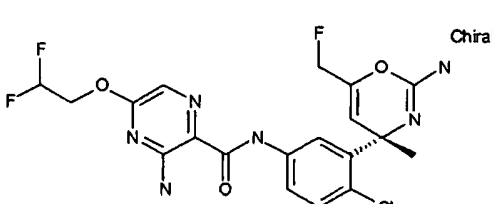
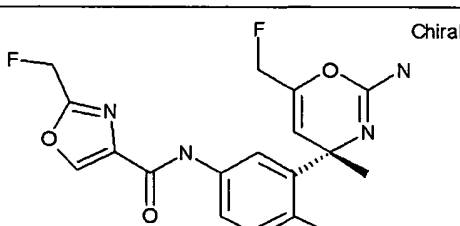
[表 1-7]

| 化合物<br>編號 | 構造式                                                                                 | NMR(溶媒：位移值上升順序)                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | MS<br>[M+1] | LC/MS<br>RT | LC/<br>MS<br>條件 |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-----------------|
| I-35      |    | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.66 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.72 (1H, dd, J = 4.4, 2.6 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.05 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.20 (1H, t, J = 60 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 6.6, 2.7 Hz), 7.80 (1H, ddd, J = 8.7, 4.0, 2.9 Hz), 7.86 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.62 (1H, s). | 398.5       | 1           | B               |
| I-36      |    | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.66 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.73 (1H, dd, J = 4.4, 2.4 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 11.1, 8.8 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 6.6, 2.8 Hz), 7.90 (1H, ddd, J = 9.2, 4.7, 2.2 Hz), 8.69 (1H, d, J = 1.5 Hz), 9.63 (1H, s).                                                    | 402.1       | 0.99        | B               |
| I-37      |   | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.65 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.74 (1H, dd, J = 4.7, 2.5 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 6.7, 2.7 Hz), 7.99 (1H, ddd, J = 8.7, 4.2, 2.2 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.69 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.64 (1H, s).                          | 461.1       | 1.27        | B               |
| I-38      |  | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.72 (3H, s), 4.75 (2H, d, J = 47.4 Hz), 5.41 (2H, d, J = 47.0 Hz), 5.75 (1H, dd, J = 4.5, 2.4 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 11.4, 8.8 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 7.0, 2.6 Hz), 7.78 (1H, ddd, J = 8.8, 4.1, 2.9 Hz), 8.31 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.69 (1H, s).                         | 381.4       | 0.92        | B               |
| I-39      |  | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.67 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.74 (2H, d, J = 48.1 Hz), 5.73 (1H, dd, J = 4.7, 2.7 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 11.4, 8.7 Hz), 7.46 (1H, s), 7.57 (1H, dd, J = 6.9, 3.0 Hz), 7.80 (1H, ddd, J = 9.1, 4.5, 3.2 Hz), 9.51 (1H, s).                                                  | 405.5       | 1.15        | B               |

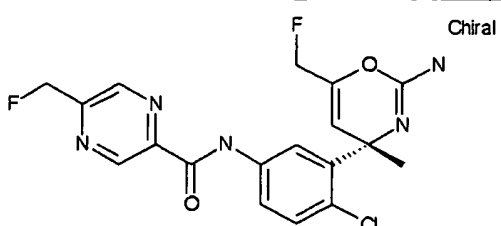
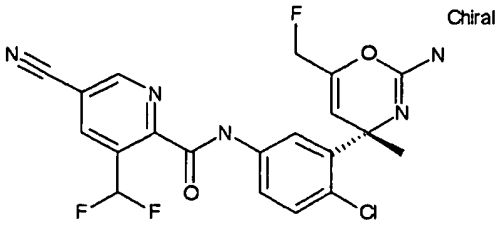
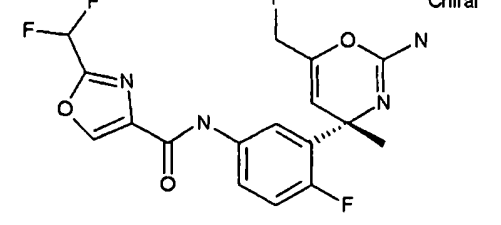
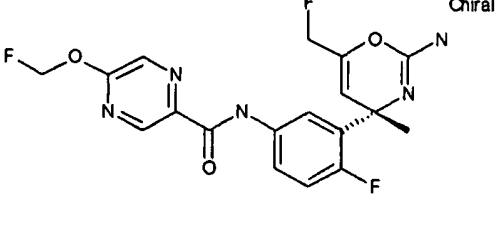
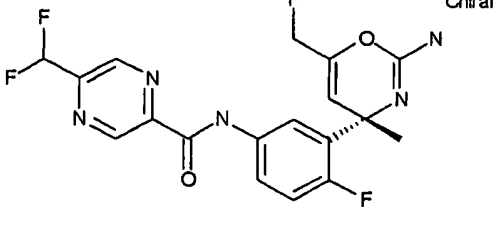
[表 1-8]

| 化合物編號 | 構造式                                                                                 | NMR(溶媒：位移值上升順序)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | MS<br>[M+1] | LC/MS<br>RT | LC/<br>MS<br>條件 |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-----------------|
| I-40  |    | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.66 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.72 (1H, dd, J = 4.7, 2.2 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 6.9, 2.7 Hz), 7.63 (1H, 10.1, 1.8 Hz), 7.90 (1H, ddd, J = 8.7, 4.0, 3.0 Hz), 9.62 (1H, s).                                                                                       | 411.1       | 1.12        | B               |
| I-41  |    | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.66 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.74 (1H, dd, J = 4.7, 2.6 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 6.9, 2.9 Hz), 7.88 (1H, ddd, J = 8.8, 4.0, 2.9 Hz), 8.93 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.58 (2H, s).                                                                                      | 428.5       | 1.2         | B               |
| I-42  |   | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.67 (3H, s), 4.74 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.74 (1H, dd, J = 4.7, 2.6 Hz), 5.80 (2H, d, J = 53.4 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 11.4, 8.8 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.6, 2.8 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 6.9, 2.8 Hz), 7.90 (1H, ddd, J = 8.8, 4.2, 2.8 Hz), 8.28 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.40 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.58 (1H, s). | 407.1       | 1.13        | B               |
| I-43  |  | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.66 (3H, s), 3.38 (1H, s), 4.75 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.75 (1H, dd, J = 4.5, 2.3 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 6.9, 2.6 Hz), 7.92 (1H, ddd, J = 8.8, 4.0, 2.9 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8.1, 1.9 Hz), 8.24 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.68 (1H, d, J = 1.3 Hz), 9.58 (1H, s).              | 383.1       | 1.16        | B               |
| I-44  |  | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.17-1.20 (4H, m), 1.66 (3H, s), 2.13-2.21 (1H, m), 4.73 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.73 (1H, dd, J = 4.7, 2.5 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 7.0, 2.8 Hz), 7.89 (1H, ddd, J = 8.7, 4.2, 2.9 Hz), 8.43 (1H, d, J = 1.3 Hz), 9.25 (1H, d, J = 1.3 Hz), 9.60 (1H, s).                      | 400         | 1.2         | B               |

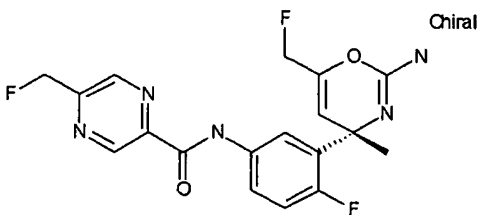
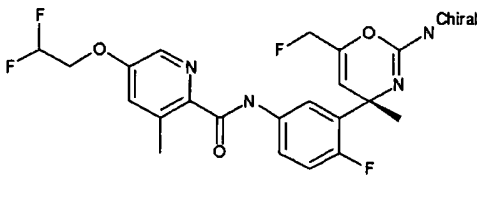
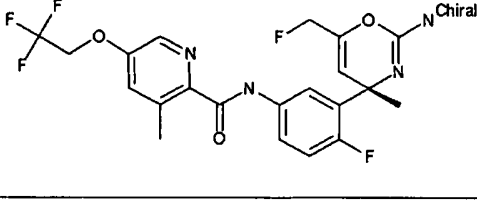
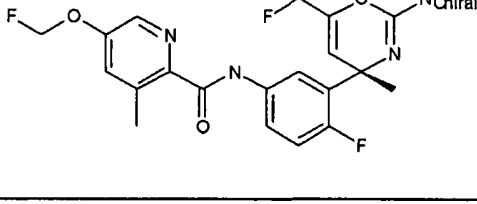
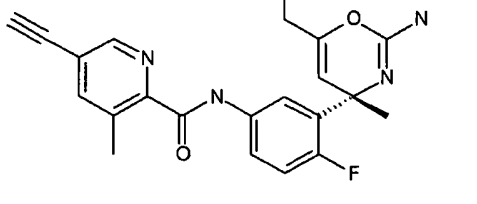
[表 1-9]

| 化合物編號 | 構造式                                                                                 | NMR(溶媒: 位移值上升順序)                                                                                                                                                                                                                                                      | MS [M+1] | LC/MS RT | LC/MS 條件 |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|----------|
| I-45  |    | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.79 (3H, s), 4.75 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.94 (1H, d, J = 4.7 Hz), 6.15 (2H, d, J = 51.1 Hz), 7.37 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.82-7.85 (2H, m), 8.28 (1H, s), 9.07 (1H, s), 9.52 (1H, s).                                       | 424      | 1.19     | B        |
| I-46  |    | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.78 (3H, s), 4.75 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.96 (1H, d, J = 4.7 Hz), 6.78 (1H, t, J = 54.4 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.83-7.90 (2H, m), 8.90 (1H, s), 9.51 (1H, s), 9.65 (1H, s).                                       | 426      | 1.17     | B        |
| I-47  |   | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.78 (3H, s), 2.58 (3H, s), 4.65 (3H, td, J = 13.3, 4.1 Hz), 4.75 (2H, d, J = 47.5 Hz), 5.96 (1H, d, J = 4.9 Hz), 6.17 (1H, t, J = 59.1, 3.9 Hz), 7.36 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.86-7.89 (2H, m), 8.83 (1H, s), 9.57 (1H, s). | 470.1    | 1.39     | B        |
| I-48  |  | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.76 (3H, s), 2.58 (3H, s), 4.52 (3H, td, J = 13.8, 4.1 Hz), 4.74 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.93 (1H, d, J = 4.7 Hz), 6.11 (1H, t, J = 54.8, 4.2 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.53 (1H, s), 7.75-7.78 (2H, m), 9.54 (1H, s). | 471.1    | 1.4      | B        |
| I-49  |  | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.76 (3H, s), 4.75 (2H, d, J = 47.8 Hz), 5.44 (2H, d, J = 47.2 Hz), 5.94 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.77-7.82 (2H, m), 8.34 (1H, s), 8.68 (1H, s).                                                     | 396.9    | 1.04     | B        |

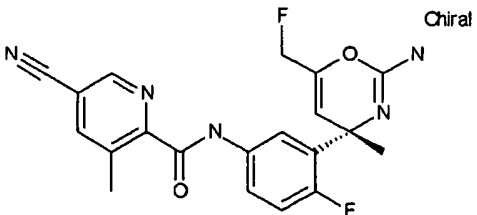
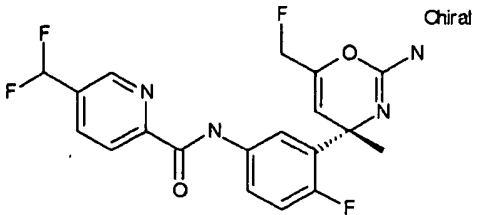
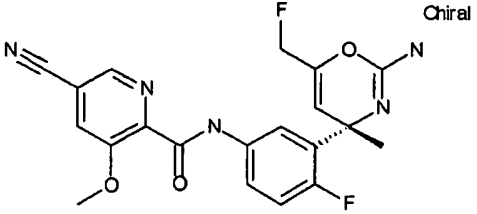
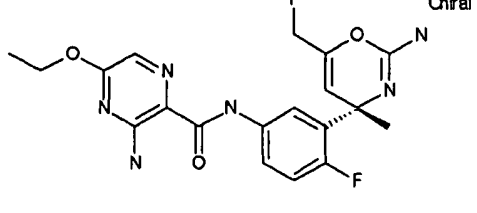
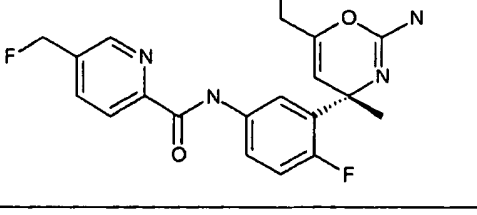
[表 1-10]

| 化合物編號 | 構造式                                                                                 | NMR(溶媒：位移值上升順序)                                                                                                                                                                                                                                                                                             | MS [M+1] | LC/MS RT | LC/MS 條件 |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|----------|
| I-50  |    | 1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.79 (3H, s), 4.76 (2H, d, J = 47.8 Hz), 5.66 (2H, d, J = 46.4 Hz), 5.96 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.85-7.90 (2H, m), 8.74 (1H, s), 9.43 (1H, s), 9.68 (1H, s).                                                                                         | 408      | 1.09     | B        |
| I-51  |    | 1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.77 (3H, s), 4.75 (2H, d, J = 47.5 Hz), 5.98 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.83-7.88 (2H, m), 8.01 (1H, t, J = 54.9 Hz), 8.55 (1H, s), 8.96 (1H, s), 10.00 (1H, s).                                                                                        | 450      | 1.33     | B        |
| I-52  |   | 1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.65 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.72 (1H, dd, J = 4.7, 2.7 Hz), 6.68 (1H, t, J = 52.4 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 11.3, 8.7 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.79 (1H, ddd, J = 8.8, 4.0, 3.2 Hz), 8.37 (1H, s), 8.61 (1H, s).                                       | 399.1    | 1.02     | B        |
| I-54  |  | 1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.66 (3H, s), 4.74 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.74 (1H, dd, J = 4.7, 2.4 Hz), 6.15 (2H, d, J = 51.0 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 11.4, 8.8 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 6.9, 2.7 Hz), 7.88 (1H, ddd, J = 8.8, 4.2, 2.9 Hz), 8.26 (1H, d, J = 1.4 Hz), 9.06 (1H, d, J = 1.4 Hz), 9.48 (1H, s). | 408.4    | 1.06     | A        |
| I-55  |  | 1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.67 (3H, s), 4.74 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.74 (1H, dd, J = 4.7, 2.6 Hz), 6.79 (1H, t, J = 54.4 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.89 (1H, ddd, J = 8.8, 4.2, 2.8 Hz), 8.90 (1H, s), 9.50 (1H, s), 9.62 (1H, s).                         | 410.1    | 1.08     | B        |

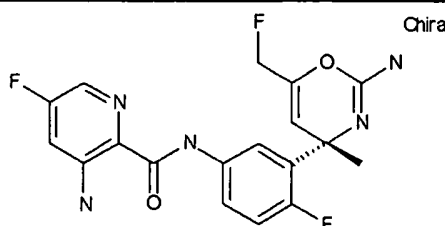
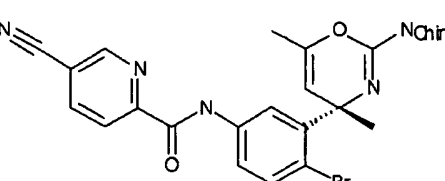
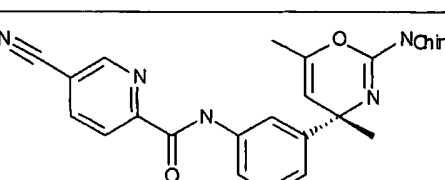
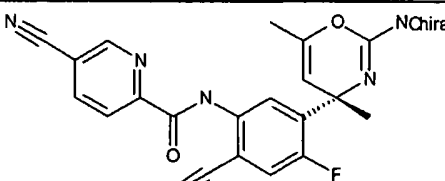
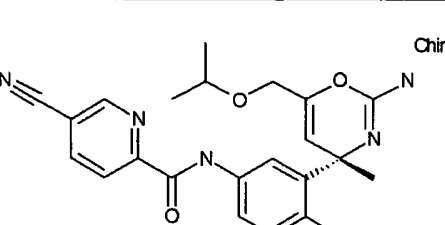
[表 1-11]

| 化合物編號 | 構造式                                                                                 | NMR(溶媒：位移值上升順序)                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | MS [M+1] | LC/MS RT | LC/MS 條件 |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|----------|
| I-56  |    | H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.66 (3H, s), 4.74 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.65 (2H, d, J = 46.2 Hz), 5.75 (1H, m), 7.04 (1H, dd, J = 11.4, 8.7 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 6.9, 2.7 Hz), 7.85 (1H, m), 8.69 (1H, s), 9.40 (1H, s), 9.65 (1H, brs).                                                                                | 392      | 1.01     | B        |
| I-57  |    | H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.65 (3H, s), 2.79 (3H, s), 4.29 (2H, td, J = 12.9, 3.9 Hz), 4.73 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.73 (1H, m), 6.13 (1H, tt, J = 54.6, 3.9 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 11.4, 8.7 Hz), 7.10 (1H, m), 7.57 (1H, dd, J = 6.9, 2.7 Hz), 7.89 (1H, m), 8.13 (1H, m), 10.01 (1H, brs).                          | 453      | 1.32     | B        |
| I-58  |   | H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.65 (3H, s), 2.79 (3H, s), 4.47 (2H, q, J = 7.8 Hz), 4.73 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.74 (1H, m), 7.02 (1H, dd, J = 11.4, 9.0 Hz), 7.13 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 6.9, 2.7 Hz), 7.90 (1H, m), 8.14 (1H, m), 10.00 (1H, brs).                                                      | 471      | 1.46     | B        |
| I-59  |  | H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.66 (3H, s), 2.80 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.74 (1H, m), 7.01 (1H, dd, J = 11.4, 9.0 Hz), 7.30 (1H, m), 7.58 (1H, dd, J = 6.9, 3.0 Hz), 7.90 (1H, ddd, J = 9.0, 4.2, 3.0 Hz), 8.22 (1H, m), 10.02 (1H, brs).                                                                    | 421      | 1.2      | B        |
| I-60  |  | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.66 (3H, s), 2.77 (3H, s), 3.33 (1H, s), 4.73 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.73 (1H, dd, J = 4.9, 2.4 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 11.4, 8.8 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 7.0, 2.7 Hz), 7.71 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.89 (1H, ddd, J = 8.8, 4.2, 2.8 Hz), 8.49 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.09 (1H, s). | 397      | 1.38     | A        |

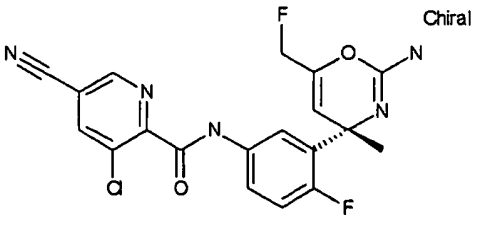
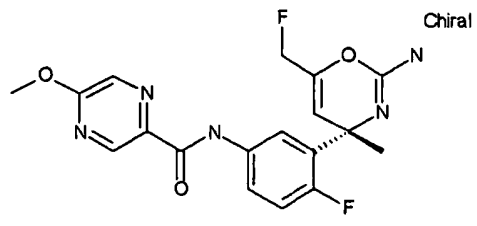
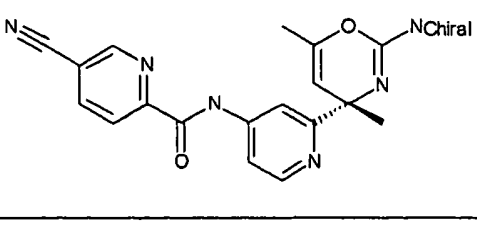
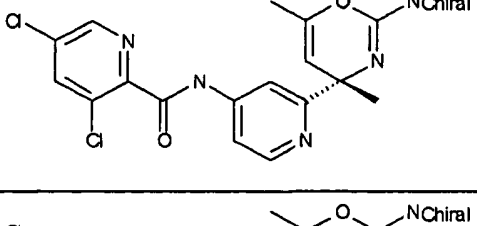
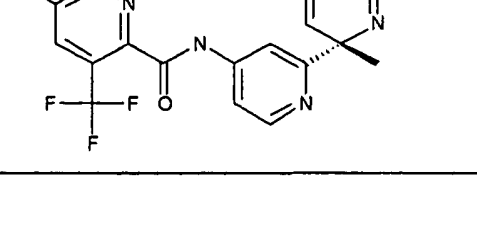
[表 1-12]

| 化合物<br>編號 | 構造式                                                                                 | NMR(溶媒：位移值上升順序)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | MS<br>[M+1] | LC/MS<br>RT | LC/<br>MS<br>條件 |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-----------------|
| I-61      |    | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.65 (3H, s), 2.81 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.75 (1H, dd, J = 4.8, 2.6 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 6.9, 2.7 Hz), 7.84 (1H, ddd, J = 8.8, 4.1, 2.9 Hz), 7.90 (1H, br s), 8.61 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.97 (1H, s).                                     | 398         | 1.19        | A               |
| I-62      |    | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.69 (3H, s), 4.75 (2H, d, J = 47.5 Hz), 5.75 (1H, dd, J = 4.7, 2.4 Hz), 6.80 (1H, t, J = 55.5 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 6.9, 2.7 Hz), 7.91 (1H, dt, J = 8.8, 3.4 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 8.1, 1.2 Hz), 8.37 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.74 (1H, s), 9.95 (1H, s). | 409         | 1.27        | A               |
| I-63      |   | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.80 (3H, s), 4.03 (4H, s), 4.79 (2H, d, J = 47.2 Hz), 5.79 (1H, dd, J = 4.3, 2.3 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.0, 2.8 Hz), 7.64 (1H, d, J = 1.3 Hz), 7.92 (1H, ddd, J = 8.9, 4.2, 2.8 Hz), 8.47 (1H, d, J = 1.5 Hz), 9.69 (1H, s).                            | 414         | 1.08        | A               |
| I-64      |  | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.40 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.66 (3H, s), 4.36 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.73 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.73 (1H, dd, J = 4.8, 2.4 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 11.5, 8.8 Hz), 7.42 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J = 7.1, 2.9 Hz), 7.78 (1H, ddd, J = 8.8, 4.2, 2.9 Hz), 9.50 (1H, s).                            | 419         | 1.4         | A               |
| I-65      |  | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.70 (3H, s), 4.75 (2H, d, J = 47.5 Hz), 5.52 (2H, d, J = 47.2 Hz), 5.75 (1H, dd, J = 4.6, 2.4 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 7.0, 2.8 Hz), 7.89-7.94 (2H, m), 8.31 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.61 (1H, s), 9.97 (1H, s).                                              | 391         | 1.26        | A               |

[表 1-13]

| 化合物編號 | 構造式                                                                                 | NMR(溶媒：位移值上升順序)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | MS [M+1] | LC/MS RT | LC/MS 條件 |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|----------|
| I-66  |    | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.67 (3H, s), 4.73 (2H, d, $J = 47.5$ Hz), 5.73 (1H, dd, $J = 4.7, 2.4$ Hz), 6.20 (2H, s), 6.71 (1H, dd, $J = 10.1, 2.4$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 11.3, 8.8$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 7.0, 2.8$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.79 (1H, ddd, $J = 8.7, 4.2, 2.9$ Hz), 9.81 (1H, s).                                                                | 392      | 1.27     | A        |
| I-67  |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 426      | 1.19     | B        |
| I-68  |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 348      | 1.11     | B        |
| I-69  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 391      | 1.16     | B        |
| I-70  |  | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.16 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.17 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.64 (3H, s), 3.60-3.69 (1H, m), 3.91 (2H, s), 4.23 (2H, br s), 5.57 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 11.4, 8.9$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J = 6.8, 2.8$ Hz), 7.89-7.93 (1H, m), 8.19 (1H, dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz), 8.42 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.88 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 9.83 (1H, s). | 424      | 1.36     | A        |

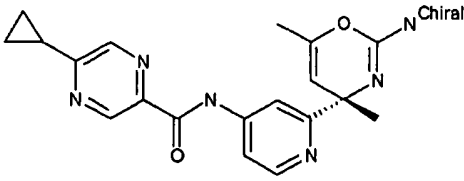
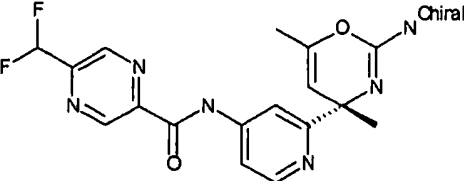
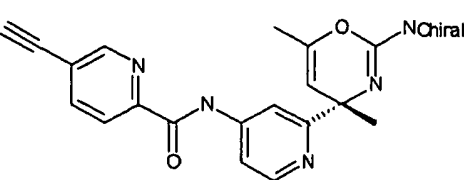
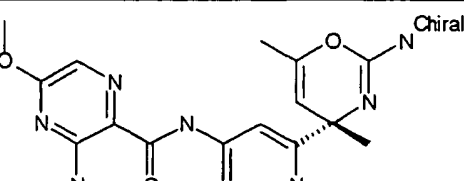
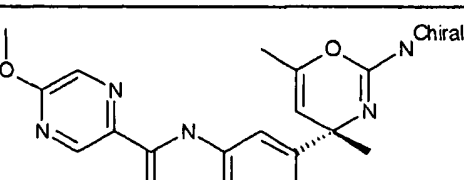
[表 1-14]

| 化合物編號 | 構造式                                                                                 | NMR(溶媒：位移值上升順序)                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | MS [M+1] | LC/MS RT | LC/MS 條件 |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|----------|
| I-71  |    | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.65 (3H, s), 4.23 (2H, br s), 4.73 (2H, d, $J = 47.7$ Hz), 5.73 (1H, dd, $J = 5.1, 2.5$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 11.4, 8.9$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J = 6.8, 2.8$ Hz), 7.91-7.95 (1H, m), 8.16 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.76 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 9.67 (1H, s).               | 418      | 1.16     | A        |
| I-72  |    | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.65 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.25 (2H, br s), 4.73 (2H, d, $J = 47.7$ Hz), 5.73 (1H, dd, $J = 4.8, 2.3$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J = 11.4, 8.9$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 6.8, 2.8$ Hz), 7.86-7.90 (1H, m), 8.14 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 9.01 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 9.49 (1H, s). | 390      | 1.17     | A        |
| I-73  |   | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.61 (3H, s), 1.84 (3H, s), 5.28 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.87 (1H, dd, $J = 5.6, 1.8$ Hz), 8.25 (1H, dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz), 8.46 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.58 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 8.94 (1H, s), 9.99 (1H, s).                                             | 349      | 0.9      | B        |
| I-74  |  | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.58 (3H, s), 1.82 (3H, s), 5.26 (1H, s), 7.53 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.88 (1H, dd, $J = 5.6, 1.9$ Hz), 7.92 (1H, dd, $J = 2.0, 0.8$ Hz), 8.50 (1H, dd, $J = 2.0, 0.8$ Hz), 8.51 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 9.90 (1H, s).                                                     | 392      | 1.08     | B        |
| I-75  |  | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.86 (3H, s), 2.01 (3H, s), 5.62 (1H, s), 7.66 (1H, s), 8.14 (1H, t, $J = 2.7$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 8.55 (1H, d, $J = 5.8$ Hz), 8.81 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 10.30 (1H, s).                                                                                    | 426      | 1.18     | B        |

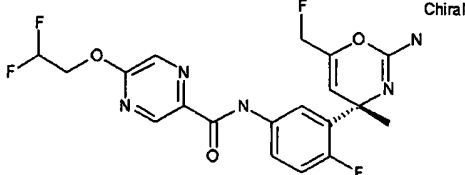
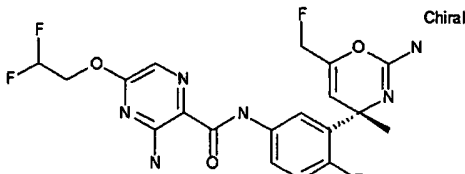
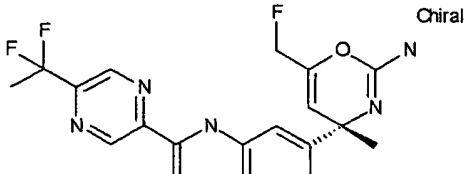
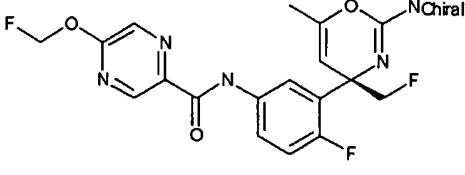
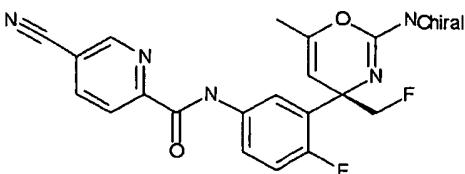
[表 1-15]

| 化合物編號 | 構造式 | NMR(溶媒: 位移值上升順序)                                                                                                                                                                                                                                                     | MS<br>[M+1] | LC/MS<br>RT | LC/<br>MS<br>條件 |
|-------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-----------------|
| I-76  |     | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.60 (3H, s), 1.84 (3H, s), 4.17 (1H, s), 5.28 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 10.2, 1.9 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 5.5, 1.9 Hz), 8.45 (1H, d, J = 1.1 Hz), 8.55 (1H, d, J = 5.5 Hz), 9.81 (1H, s).      | 376         | 1.17        | B               |
| I-77  |     | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.60 (3H, s), 1.84 (3H, s), 5.28 (1H, s), 7.40-7.47 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 5.5, 2.2 Hz), 8.39 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.55 (1H, d, J = 5.5 Hz), 9.78 (1H, s).                                  | 360         | 0.94        | B               |
| I-78  |     | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.59 (3H, s), 1.82 (3H, s), 5.26 (1H, s), 6.16 (2H, d, J = 51.0 Hz), 7.60 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 5.4, 2.3 Hz), 8.30 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 5.7 Hz), 9.09 (1H, s), 9.62 (1H, s).                        | 373         | 1.08        | B               |
| I-79  |     | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.85 (3H, s), 1.99 (3H, s), 5.57 (1H, s), 7.67 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.18 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.85 (1H, s), 10.43 (1H, s).                                                                    | 383         | 0.96        | B               |
| I-80  |     | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.40 (3H, s), 1.63 (3H, s), 4.69 (2H, q, J = 8.2 Hz), 5.07 (1H, s), 7.43 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 5.5, 2.2 Hz), 8.13 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.35 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.84 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.43 (1H, s). | 423         | 1.24        | B               |

[表 1-16]

| 化合物編號 | 構造式                                                                                 | NMR(溶媒：位移值上升順序)                                                                                                                                                                                                                                                                                            | MS [M+1] | LC/MS RT | LC/MS 條件 |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|----------|
| I-81  |    | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.14-1.24 (4H, m), 1.59 (3H, s), 1.82 (3H, s), 2.13-2.24 (1H, m), 5.25 (1H, s), 7.62 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 5.5, 2.1$ Hz), 8.44 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 8.52 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 9.25 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 9.74 (1H, s).            | 365      | 1.15     | B        |
| I-82  |    | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.59 (3H, s), 1.82 (3H, d, $J = 1.1$ Hz), 5.26 (1H, s), 6.80 (1H, t, $J = 54.3$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 5.6, 2.1$ Hz), 8.56 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 8.93 (1H, s), 9.52 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 9.75 (1H, br s).                  | 375      | 1.01     | B        |
| I-83  |    | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.59 (3H, s), 1.82 (3H, s), 3.40 (1H, s), 5.25 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.86 (1H, dd, $J = 5.5, 2.0$ Hz), 7.98 (1H, dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.53 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 8.69 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 10.04 (1H, s). | 348      | 1.06     | B        |
| I-84  |  | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.58 (3H, s), 1.82 (3H, s), 3.95 (3H, s), 5.25 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.51 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J = 5.6, 2.2$ Hz), 8.48 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 9.67 (1H, s).                                                                              | 370      | 1.02     | B        |
| I-85  |  | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.61 (3H, s), 1.84 (3H, s), 4.10 (3H, s), 5.28 (1H, s), 7.62 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.86 (1H, dd, $J = 5.5, 2.0$ Hz), 8.19 (1H, s), 8.55 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 9.05 (1H, s), 9.66 (1H, s).                                                                | 355      | 0.96     | B        |

[表 1-17]

| 化合物<br>編號 | 構造式                                                                                 | NMR(溶媒：位移值上升順序)                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | MS<br>[M+1] | LC/MS<br>RT | LC/<br>MS<br>條件 |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-----------------|
| I-86      |    | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.69 (3H, s), 4.69 (2H, td, J = 13.4, 3.4 Hz), 4.74 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.76 (1H, dd, J = 4.9, 2.3 Hz), 6.19 (1H, tt, J = 54.9, 4.3 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 6.3, 3.2 Hz), 7.90-7.97 (1H, m), 8.29 (1H, s), 9.04 (1H, s), 9.51 (1H, s). | 440         | 1.2         | B               |
| I-87      |    | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.67 (3H, s), 4.55 (2H, td, J = 13.3, 4.2 Hz), 4.76 (2H, d, J = 47.8 Hz), 5.73-5.78 (1H, m), 6.13 (1H, tt, J = 55.3, 4.2 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.53-7.65 (2H, m), 7.76-7.85 (1H, m), 9.52 (1H, s).                                                       | 455         | 1.32        | B               |
| I-88      |    | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.71 (3H, s), 2.14 (3H, t, J = 18.9 Hz), 4.78 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.78 (1H, dd, J = 4.9, 2.5 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 11.2, 8.7 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 6.9, 2.9 Hz), 7.95 (1H, ddd, J = 8.7, 4.2, 2.9 Hz), 8.96 (1H, d, J = 1.4 Hz), 9.53 (1H, s), 9.68 (1H, s).         |             |             |                 |
| I-89      |  | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.85 (3H, s), 4.30 (2H, br s), 4.47 (2H, ddd, J = 88.5, 47.6, 8.4 Hz), 5.22-5.23 (1H, m), 6.05-6.23 (2H, m), 7.05 (1H, dd, J = 11.1, 8.8 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 6.4, 2.3 Hz), 7.92-7.97 (1H, m), 8.26-8.28 (1H, m), 9.06-9.07 (1H, m), 9.50 (1H, s).                     | 408         | 1.29        | A               |
| I-90      |  | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.86 (3H, s), 4.32 (2H, br s), 4.47 (2H, ddd, J = 85.8, 47.5, 8.7 Hz), 5.23 (1H, s), 7.07 (1H, dd, J = 11.1, 8.8 Hz), 7.70-7.74 (1H, m), 7.97-8.02 (1H, m), 8.17-8.20 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.87-8.88 (1H, m), 9.85 (1H, s).                                | 384         | 1.16        | A               |

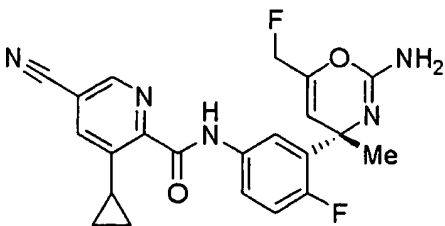
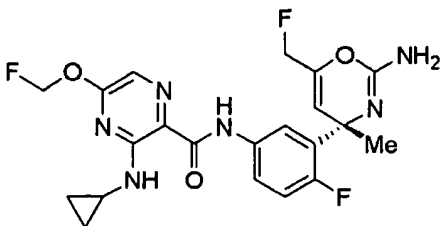
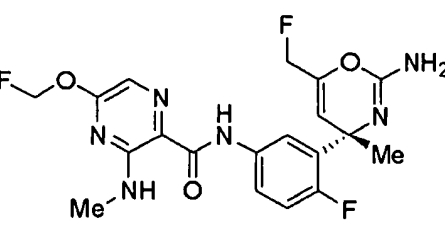
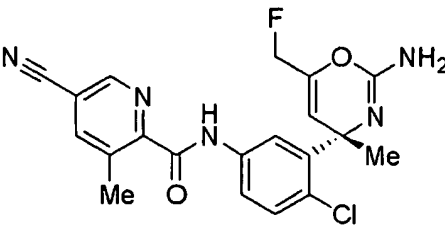
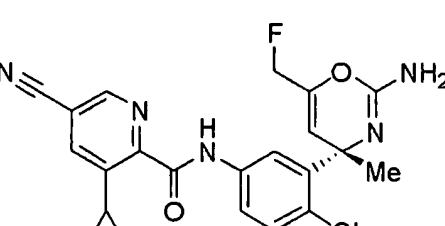
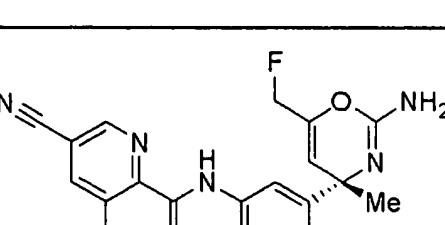
[表 1-18]

| 化合物編號 | 構造式 | NMR(溶媒: 位移值上升順序)                                                                                                                                                                                                                                                                                 | MS<br>[M+1] | LC/MS<br>RT | LC/<br>MS<br>條件 |
|-------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-----------------|
| I-91  |     | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.85 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.32 (2H, br s), 4.47 (2H, ddd, J = 89.7, 47.4, 8.2 Hz), 5.22-5.23 (1H, m), 7.04 (1H, dd, J = 11.2, 8.8 Hz), 7.65-7.69 (1H, m), 7.97 (1H, ddd, J = 8.8, 4.2, 3.0 Hz), 8.12-8.15 (1H, m), 8.99-9.00 (1H, m), 9.50 (1H, s). | 390         | 1.2         | A               |
| I-92  |     | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.85 (3H, s), 4.33 (2H, br s), 4.46 (2H, ddd, J = 88.2, 47.7, 8.6 Hz), 5.22-5.23 (1H, m), 6.98-7.40 (3H, m), 7.61-7.66 (1H, m), 7.85-7.92 (2H, m), 8.64 (1H, s).                                                                                      | 398         | 1.15        | A               |
| I-93  |     | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.85 (3H, s), 4.30 (2H, br s), 4.46 (2H, ddd, J = 88.1, 47.0, 8.5 Hz), 5.21-5.22 (1H, m), 5.34-5.51 (2H, m), 7.03 (1H, dd, J = 11.2, 8.8 Hz), 7.62-7.66 (1H, m), 7.89 (1H, ddd, J = 8.8, 4.2, 2.9 Hz), 8.31-8.32 (1H, m), 8.66 (1H, s).               | 381         | 1.05        | A               |
| I-94  |     | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.85 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.30 (2H, br s), 4.46 (2H, ddd, J = 92.5, 47.7, 8.5 Hz), 5.22-5.23 (1H, m), 7.01 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.44-7.45 (1H, m), 7.60-7.64 (1H, m), 7.87 (1H, ddd, J = 8.8, 4.3, 2.4 Hz), 9.51 (1H, s).                    | 405         | 1.31        | A               |
| I-95  |     | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.86 (3H, s), 4.48 (2H, ddd, J = 84.2, 47.6, 8.5 Hz), 5.23-5.24 (1H, m), 6.78 (1H, t, J = 54.4 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 11.2, 8.9 Hz), 7.72-7.76 (1H, m), 7.97 (1H, ddd, J = 8.9, 4.0, 3.0 Hz), 8.89-8.90 (1H, m), 9.50 (1H, s), 9.64 (1H, s).          | 410         | 1.2         | A               |
| I-96  |     | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.85 (3H, s), 3.37 (1H, s), 4.22-4.72 (4H, m), 5.23 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.69-7.72 (1H, m), 7.94-8.03 (2H, m), 8.23 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.67 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.91 (1H, s).                                     | 383         | 1.31        | A               |

[表 1-19]

| 化合物<br>編號 | 構造式 | NMR(溶媒：位移值上升順序)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | MS<br>[M+1] | LC/MS<br>RT | LC/<br>MS<br>條件 |
|-----------|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-----------------|
| I-97      |     | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 1.62 (3H, s), 4.94 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.78 (1H, d, J = 5.4 Hz), 5.91 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 8.7, 2.6 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.29 (1H, dd, J = 8.2, 0.8 Hz), 8.59 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 9.21 (1H, dd, J = 2.1, 0.8 Hz), 10.91 (1H, s). | 400         | 1.1         | B               |
| I-98      |     | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 1.66 (3H, s), 2.77 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 36 Hz), 5.75 (1H, t, J = 3 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 3, 9 Hz), 7.60-7.61 (1H, m), 7.62 (1H, d, J = 3 Hz), 7.86-7.88 (1H, m), 8.34 (1H, d, J = 3 Hz), 10.0 (1H, s).                                                                          | 407         | 1.49        | B               |
| I-99      |     | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 1.95 (3H, s), 3.46 (1H, s), 4.86 (2H, m), 5.88 (1H, dd, J = 3.8, 2.0 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 7.0, 2.5 Hz), 7.89 (1H, ddd, J = 8.8, 4.3, 2.5 Hz), 7.97 (1H, t, J = 55.0 Hz), 8.33 (1H, brs), 8.77 (1H, brs), 10.15 (1H, s).                            | 433         | 1.33        | B               |
| I-100     |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 403         | 1.14        | B               |
| I-101     |     | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 4.73 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.74 (1H, m), 6.02 (2H, d, J = 51.6 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 11.2, 8.8 Hz), 7.52 (1H, s), 7.63 (1H, m), 7.73 (1H, m), 9.50 (1H, s).                                                                                                                          | 423         | 1.16        | B               |
| I-102     |     | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 0.29 (2H, m), 0.56 (2H, m), 1.14 (1H, m), 3.36 (2H, dd, J = 6.8, 5.6 Hz), 3.96 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.72 (1H, m), 7.01 (1H, dd, J = 11.2, 8.8 Hz), 7.33 (1H, s), 7.52 (1H, m), 7.82 (1H, m), 8.79 (1H, m), 9.54 (1H, s).                                               | 459         | 1.62        | B               |

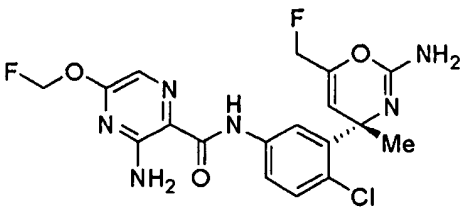
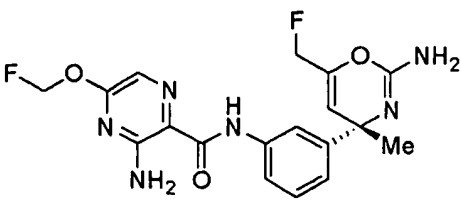
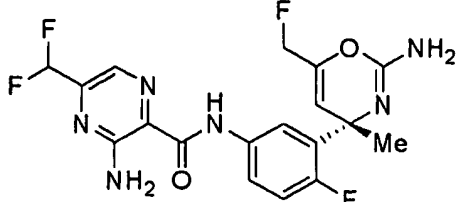
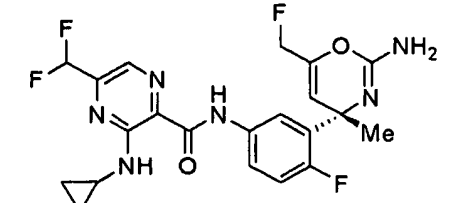
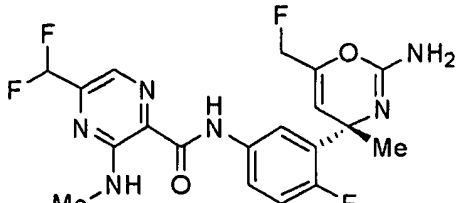
[表 1-20]

| 化合物編號 | 構造式                                                                                 | NMR(溶媒: 位移值上升順序)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | MS<br>[M+1] | LC/MS<br>RT | LC/<br>MS<br>條件 |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-----------------|
| I-103 |    | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.76 (2H, m), 1.20-1.22 (2H, m), 1.66 (3H, s), 3.45 (1H, m), 4.74 (2H, d, $J = 36$ Hz), 5.75 (1H, t, $J = 3$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 3, 9$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 3$ Hz), 7.68 (1H, m), 7.89 (1H, m), 8.58 (1H, d, $J = 3$ Hz), 9.96 (1H, s).                                                    | 424         | 1.18        | B               |
| I-104 |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |             |             |                 |
| I-105 |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |             |             |                 |
| I-106 |  | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.77 (3H, s), 2.86 (3H, s), 4.75 (2H, d, $J = 47.7$ Hz), 5.96 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.87 (1H, dd, 8.7, 2.4 Hz), 7.94 (1H, s), 8.69 (1H, s), 10.04 (1H, s).                                                                              | 414         | 1.17        | B               |
| I-107 |  | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.76-0.79 (2H, m), 1.21-1.25 (2H, m), 1.77 (3H, s), 3.44-3.49 (1H, m), 4.75 (2H, d, $J = 47.9$ Hz), 5.97 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.89 (1H, dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz), 8.60 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 10.01 (1H, s). | 440         | 1.2         | B               |
| I-108 |  | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.78 (2H, m), 1.25 (2H, m), 1.64 (3H, s), 3.51 (1H, m), 4.76 (2H, d, $J = 47.7$ Hz), 5.46 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.22 (1H, m), 7.38 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.65 (1H, brt, $J = 1.9$ Hz), 7.77 (1H, m), 8.64 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 9.99 (1H, s).                     | 406         | 1.14        | B               |

[表 1-21]

| 化合物<br>編號 | 構造式 | NMR(溶媒：位移值上升順序)                                                                                                                                                                                                                                            | MS<br>[M+1] | LC/MS<br>RT | LC/<br>MS<br>條件 |
|-----------|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-----------------|
| I-109     |     | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1.33 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.32 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.74 (2H, d, $J = 47.6$ Hz), 5.74 (1H, m), 7.05 (1H, dd, $J = 11.2, 8.8$ Hz), 7.58 (1H, m), 7.92 (1H, m), 7.97 (1H, s), 8.70 (1H, s), 10.01 (1H, s). | 412         | 1.2         | B               |
| I-110     |     |                                                                                                                                                                                                                                                            |             |             |                 |
| I-111     |     |                                                                                                                                                                                                                                                            |             |             |                 |
| I-112     |     |                                                                                                                                                                                                                                                            |             |             |                 |
| I-113     |     | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1.65 (3H, s), 4.74 (2H, d, $J = 36$ Hz), 5.75 (1H, m), 7.06 (1H, dd, $J = 3, 9$ Hz), 7.55-7.56 (1H, m), 7.97-7.99 (1H, m), 8.50 (1H, s), 9.02 (1H, s), 9.65 (1H, s).                                         | 452         | 1.14        | B               |

[表 1-22]

| 化合物編號 | 構造式                                                                                 | NMR(溶媒：位移值上升順序)                                                                                                                                                                                                                | MS<br>[M+1] | LC/MS<br>RT | LC/<br>MS<br>條件 |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-----------------|
| I-114 |    | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.76 (3H, s), 4.75 (2H, d, J = 48.0 Hz), 5.94 (1H, m), 6.02 (2H, d, J = 51.6 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.54 (1H, s), 7.75-7.80 (2H, m), 9.56 (1H, s)                           | 439         | 1.22        | B               |
| I-115 |    | <sup>1</sup> H-NMR: 1.63 (3H, s), 4.76 (2H, d, J = 48 Hz), 5.45 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.03 (2H, d, J = 52 Hz), 7.18 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.35 (1H, t, J = 4.0 Hz), 7.62 (1H, m), 7.67 (1H, d, J = 4.0 Hz), 9.57 (1H, s).        | 405         | 1.14        | B               |
| I-116 |    | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.65 (3H, s), 4.74 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.77 (1H, dd, J = 4.6, 2.6 Hz), 6.49 (1H, t, J = 54.8 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 11.2, 8.6 Hz), 7.67-7.72 (2H, m), 8.05 (1H, s), 9.71 (1H, s). | 425         | 1.16        | B               |
| I-117 |  |                                                                                                                                                                                                                                |             |             |                 |
| I-118 |  |                                                                                                                                                                                                                                |             |             |                 |

[表 1-23]

| 化合物<br>編號 | 構造式 | NMR(溶媒：位移值上升順序)                                                                                                                                                                                                                                                                    | MS<br>[M+1] | LC/MS<br>RT | LC/<br>MS<br>條件 |
|-----------|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-----------------|
| I-119     |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |             |             |                 |
| I-120     |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |             |             |                 |
| I-121     |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |             |             |                 |
| I-122     |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |             |             |                 |
| I-123     |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |             |             |                 |
| I-124     |     | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.65 (3H, s), 4.74 (2H, d, $J = 47.7$ Hz), 5.02 (2H, s), 5.74 (1H, dd, $J = 4.8, 2.4$ Hz), 6.09 (1H, dd, $J = 2.8, 1.7$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J = 11.3, 8.8$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J = 6.9, 2.8$ Hz), 7.87-7.91 (1H, m), 9.38 (1H, s). | 423         | 0.98        | B               |

[表 1-24]

| 化合物<br>編號 | 構造式 | NMR(溶媒：位移值上升順序)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | MS<br>[M+1] | LC/MS<br>RT | LC/<br>MS<br>條件 |
|-----------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-----------------|
| I-125     |     | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 3.04 (3H, d, $J = 4.8$ Hz), 3.99 (3H, s), 4.73 (2H, d, $J = 48.0$ Hz), 5.72 (1H, m), 7.01 (1H, dd, $J = 11.2, 8.8$ Hz), 7.31 (1H, s), 7.58 (1H, m), 7.77 (1H, m), 8.58 (1H, m), 9.52 (1H, s).                                                                                                                 | 419         | 1.38        | B               |
| I-126     |     | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1.29 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.98 (3H, s), 4.25 (1H, m), 4.73 (2H, d, $J = 47.6$ Hz), 5.72 (1H, m), 7.01 (1H, dd, $J = 11.2, 8.8$ Hz), 7.32 (1H, s), 7.50 (1H, m), 7.83 (1H, m), 8.58 (1H, m), 9.53 (1H, s).                                                                                                   | 447         | 1.56        | B               |
| I-127     |     | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1.67 (3H, s), 4.30 (2H, brs), 4.74 (2H, d, $J = 36$ Hz), 5.72 (1H, t, $J = 3$ Hz), 7.23-7.27 (2H, m), 7.27 (1H, s), 7.54 (1H, m), 8.33-8.38 (1H, m), 8.91 (1H, s), 9.95 (1H, s).                                                                                                                              | 418         | 0.92        | B               |
| I-128     |     | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1.65 (3H, s), 3.70 (1H, s), 4.82 (2H, d, $J = 36$ Hz), 5.73 (1H, t, $J = 3$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 3, 9$ Hz), 7.54-7.56 (1H, m), 7.98 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8.02-8.46 (1H, m), 8.46 (1H, d, $J = 3$ Hz), 9.81 (1H, s).                                                                                        | 417         | 1.21        | B               |
| I-129     |     | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1.66 (3H, s), 4.09 (3H, s), 4.74 (2H, d, $J = 36$ Hz), 5.75 (1H, m), 7.06 (1H, dd, $J = 3, 9$ Hz), 7.76-7.78 (1H, m), 7.83-7.86 (1H, m), 7.90 (1H, s), 8.62 (1H, s), 9.92 (1H, s).                                                                                                                            | 414         | 1.08        | B               |
| I-130     |     | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.66 (3H, s), 2.81 (3H, s), 4.74 (2H, d, $J = 47.7$ Hz), 5.74 (1H, dd, $J = 4.9, 2.4$ Hz), 6.62 (1H, t, $J = 72.2$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 11.3, 8.8$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J = 7.0, 2.8$ Hz), 7.90 (1H, ddd, $J = 8.7, 4.2, 2.8$ Hz), 8.28 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 10.01 (1H, s). | 439         | 1.24        | B               |

[表 1-25]

| 化合物編號 | 構造式 | NMR(溶媒：位移值上升順序)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | MS<br>[M+1] | LC/MS<br>RT | LC/<br>MS<br>條件 |
|-------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-----------------|
| I-131 |     | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.69 (2H, br s), 1.86 (3H, s), 2.84 (3H, s), 4.34 (1H, dd, J = 47.8, 8.7 Hz), 4.62 (1H, ddd, J = 47.8, 8.7, 1.4 Hz), 5.25 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.07 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.93 (1H, d, J = 1.0 Hz), 7.97 (1H, ddd, J = 8.8, 4.3, 2.8 Hz), 8.67 (1H, d, J = 1.5 Hz), 10.03 (1H, s). | 398         | 1.07        | B               |
| I-132 |     | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.68 (3H, s), 4.75 (2H, d, J = 36 Hz), 5.76 (1H, m), 6.07 (2H, d, J = 36 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 6, 6 Hz), 7.65-7.66 (1H, m), 7.79-7.81 (1H, m), 8.43 (1H, s), 8.78 (1H, s), 9.96 (1H, s).                                                                                                                                                   | 416         | 1.19        | B               |
| I-133 |     | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3.95 (3H, s), 4.76 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.93 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.48 (1H, s), 7.78-7.82 (2H, m), 9.58 (1H, s).                                                                                                                                                                                                 | 421         | 1.21        | B               |
| I-134 |     | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.80 (3H, s), 4.76 (2H, d, J = 36 Hz), 5.96 (1H, t, J = 3 Hz), 7.37 (1H, d, J = 6 Hz), 7.71 (1H, d, J = 3 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 3, 6 Hz), 8.51 (1H, s), 9.05 (1H, s), 9.73 (1H, s).                                                                                                                                                        | 468         | 1.22        | B               |
| I-135 |     | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.46 (3H, s), 4.83 (2H, d, J = 48 Hz), 5.63 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.87 (2H, m), 7.22 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.33 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.63 (2H, m), 9.06 (1H, s), 9.42 (1H, s), 10.86 (1H, s).                                                                                                                                               | 434         | 1.09        | B               |
| I-136 |     | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.64 (3H, s), 4.77 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.45 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.12 (2H, d, J = 48.4 Hz), 7.24 (1H, m), 7.38 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.64 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.45 (1H, s), 8.85 (1H, s), 10.01 (1H, s).                                                                                                                    | 398         | 1.14        | B               |

[表 1-26]

| 化合物編號 | 構造式 | NMR(溶媒：位移值上升順序)                                                                                                                                                                                                                                                                             | MS [M+1] | LC/MS RT | LC/MS 條件 |
|-------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|----------|
| I-142 |     | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1.66 (3H, s), 4.74 (2H, d, $J = 36\text{ Hz}$ ), 5.75 (1H, t, $J = 3\text{ Hz}$ ), 6.40 (2H, brs), 7.03 (1H, dd, $J = 3, 6\text{ Hz}$ ), 7.29 (1H, d, $J = 3\text{ Hz}$ ), 7.69-7.74 (2H, m), 8.05 (1H, d, $J = 3\text{ Hz}$ ), 9.91 (1H, s). | 399      | 1.07     | B        |
| I-143 |     | $^1\text{H-NMR}$ 1.67 (3H, s), 2.85 (3H, s), 5.96 (1H, s), 5.96 (1H, t, $J = 56\text{ Hz}$ ), 7.06 (1H, dd, $J = 12, 8.0\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, dd, $J = 4.0, 4.0\text{ Hz}$ ), 7.89 (1H, m), 7.94 (1H, s), 8.70 (1H, s), 10.01 (1H, s).                                                   | 416      | 1.14     | B        |
| I-144 |     | $^1\text{H-NMR}$ 1.67 (3H, s), 5.95 (1H, s), 5.95 (1H, t, $J = 56\text{ Hz}$ ), 6.02 (2H, d, $J = 52\text{ Hz}$ ), 7.04 (1H, dd, $J = 12, 8.0\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, s), 7.63 (1H, dd, $J = 8.0, 4.0\text{ Hz}$ ), 7.78 (1H, m), 9.52 (1H, s).                                             | 441      | 1.29     | B        |
| I-145 |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |          |          |          |
| I-146 |     | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.63 (3H, s), 4.76 (1H, d, $J = 48\text{ Hz}$ ), 5.45 (1H, d, $J = 4.0\text{ Hz}$ ), 6.03 (1H, d, $J = 52\text{ Hz}$ ), 7.18 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$ ), 7.35 (1H, t, $J = 8.0\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, s), 7.77 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$ ).    | 405      | 1.14     | B        |
| I-147 |     | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 4.75 (2H, d, $J = 48.0\text{ Hz}$ ), 5.94 (1H, m), 6.02 (2H, d, $J = 51.6\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, s), 7.75-7.80 (2H, m), 9.56 (1H, s).                                                                    | 439      | 1.22     | B        |

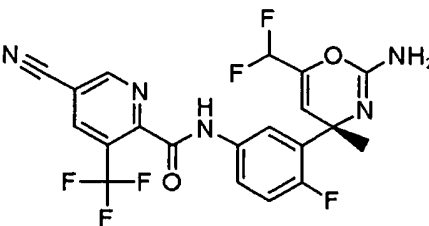
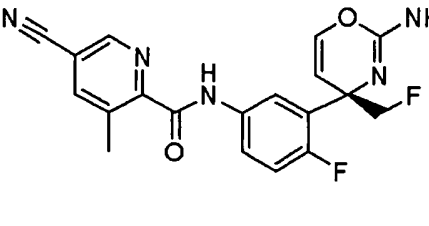
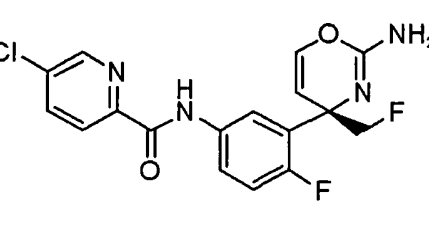
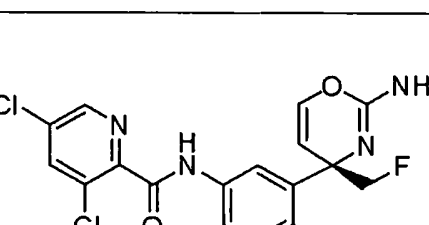
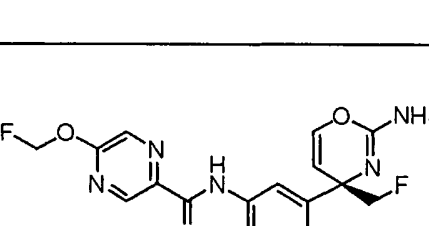
[表 1-27]

| 化合物<br>編號 | 構造式 | NMR(溶媒：位移值上升順序)                                                                                                                                                                                                                                                         | MS<br>[M+1] | LC/MS<br>RT | LC/<br>MS<br>條件 |
|-----------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-----------------|
| I-148     |     | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : 1.78 (3H, s), 4.76 (2H, d, J = 33 Hz), 6.01 (1H, t, J = 3 Hz), 6.08 (2H, d, J = 39 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 3, 9 Hz), 7.83 (1H, d, J = 3 Hz), 8.43 (1H, s), 8.76 (1H, s), 9.95 (1H, s).                                         | 432         | 1.19        | B               |
| I-149     |     | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : 1.67 (3H, s), 4.77 (1H, d, J = 48 Hz), 5.45 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.51 (1H, t, J = 56 Hz), 7.23 (1H, m), 7.37 (1H, m), 7.66 (2H, m), 8.14 (1H, s), 9.80 (1H, s).                                                               | 407         | 1.17        | B               |
| I-150     |     | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : 1.77 (3H, s), 4.8 (1H, d, J = 48 Hz), 5.98 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.51 (1H, t, J = 56 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.0, 4.0 Hz), 7.85 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.11 (1H, s), 9.79 (1H, s).                       | 441         | 1.21        | B               |
| I-151     |     | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) d: 1.86 (3H, s), 4.34 (1H, dd, J = 47.8, 8.7 Hz), 4.48 (2H, brs), 4.61 (1H, dd, J = 47.8, 8.7 Hz), 5.24 (1H, s), 6.09 (2H, d, J = 48.4 Hz), 7.07 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.91 (1H, m), 8.44 (1H, s), 8.81 (1H, m), 9.99 (1H, s). | 416         | 1.2         | B               |
| I-152     |     | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : 1.85 (3H, s), 4.32 (1H, dd, J = 48.0, 9.0 Hz), 4.63 (1H, ddd, J = 47.6, 9.0, 1.6 Hz), 5.24 (1H, m), 6.03 (2H, dq, J = 45.6, 2.0 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 11.2, 8.8 Hz), 7.56 (1H, s), 7.65 (1H, m), 7.87 (1H, m), 9.55 (1H, s). | 423         | 1.18        | B               |
| I-153     |     | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : 1.86 (3H, s), 4.34 (1H, dd, J = 48, 8.0 Hz), 4.64 (1H, dd, J = 44, 4.0 Hz), 5.24 (1H, s), 6.51 (1H, t, J = 56 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 8.2, 8.0 Hz), 7.70 (1H, m), 7.88 (1H, m), 8.12 (1H, s), 9.78 (1H, s).                    | 425         | 1.17        | B               |

[表 1-28]

| 化合物<br>編號 | 構造式 | NMR(溶媒: 位移值上升順序)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | MS<br>[M+1] | LC/MS<br>RT | LC/<br>MS<br>條件 |
|-----------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-----------------|
| I-154     |     | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9.90 (1.0H, s), 8.89 (1.0H, t, J = 0.9 Hz), 8.42 (1.0H, d, J = 8.1 Hz), 8.20 (1.0H, dd, J = 8.1, 1.9 Hz), 7.98 (1.0H, dd, J = 8.6, 2.5 Hz), 7.90 (1.0H, d, J = 2.5 Hz), 7.39 (1.0H, d, J = 8.6 Hz), 5.55 (1.0H, d, J = 1.0 Hz), 4.70 (2.0H, ddd, J = 170.0, 47.4, 8.7 Hz), 4.33 (2.0H, br s), 1.87 (3.0H, s).                                                                | 400         | 1.14        | B               |
| I-155     |     | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) d: 1.65 (3H, s), 2.94 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 48.0 Hz), 5.73 (1H, m), 7.03 (1H, dd, J = 11.2, 8.8 Hz), 7.56 (1H, m), 7.90 (1H, m), 7.99 (1H, s), 9.78 (1H, s).                                                                                                                                                                                                  | 404         | 1.21        | B               |
| I-156     |     | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) d: 4.32 (2H, brs), 4.32 (1H, ddd, J = 47.6, 8.5, 1.1 Hz), 4.66 (1H, ddd, J = 47.6, 8.5, 1.5 Hz), 5.56 (1H, dd, J = 6.3, 2.9 Hz), 6.56 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 11.3, 8.9 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 6.7, 2.8 Hz), 8.01 (1H, ddd, J = 8.9, 4.1, 2.8 Hz), 8.21 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 8.42 (1H, dd, J = 8.2, 0.9 Hz), 8.89 (1H, dd, J = 2.0, 0.9 Hz), 9.89 (1H, s). | 370         | 0.94        | B               |
| I-157     |     | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) d: 1.86 (3H, d, J = 0.9 Hz), 4.33 (1H, dd, J = 47.7, 8.5 Hz), 4.35 (2H, brs), 4.63 (1H, ddd, J = 47.7, 8.5, 1.6 Hz), 5.24 (1H, m), 7.06 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 6.8, 2.9 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.4, 2.3 Hz), 8.00 (1H, ddd, J = 8.8, 4.1, 2.9 Hz), 8.24 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.56 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.85 (1H, s).                                     | 393         | 1.19        | B               |
| I-158     |     | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) d: 1.57 (3H, s), 2.65 (2H, dt, J = 6, 12 Hz), 4.25 (2H, brs), 5.48 (1H, d, J = 3 Hz), 5.93 (1H, tt, J = 3, 42 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 6, 12 Hz), 7.68-7.71 (1H, m), 7.86-7.90 (1H, m), 8.20 (1H, dd, J = 3, 6 Hz), 8.41 (1H, d, J = 6 Hz), 8.87 (1H, d, J = 3 Hz), 9.84 (1H, s).                                                                                                 | 416         | 1.08        | B               |

[表 1-29]

| 化合物編號 | 構造式                                                                                 | NMR(溶媒：位移值上升順序)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | MS<br>[M+1] | LC/MS<br>RT | LC/<br>MS<br>條件 |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-----------------|
| I-159 |    | <sup>1</sup> H-NMR 1.67 (3H, s), 5.96 (1H, s), 5.96 (1H, t, J = 56 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 12, 8.0 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 4.0, 4.0 Hz), 7.95 (1H, m), 8.50 (1H, s), 9.01 (1H, s), 9.64 (1H, s).                                                                                                                                                                                                              | 470         | 1.19        | B               |
| I-160 |    | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) d: 2.86 (3H, s), 4.27 (2H, brs), 4.31 (1H, dd, J = 47.7, 8.5 Hz), 4.66 (1H, ddd, J = 47.7, 8.5, 1.3 Hz), 5.55 (1H, dd, J = 6.3, 3.0 Hz), 6.55 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 11.1, 8.8 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 6.5, 2.8 Hz), 7.94 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.00 (1H, ddd, J = 8.8, 4.2, 2.8 Hz), 8.71 (1H, d, J = 1.5 Hz), 10.05 (1H, s).                        | 384         | 1.01        | B               |
| I-161 |   | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) d: 4.26 (2H, brs), 4.31 (1H, ddd, J = 47.8, 8.7, 1.0 Hz), 4.67 (1H, ddd, J = 47.8, 8.7, 1.6 Hz), 5.55 (1H, dd, J = 6.4, 2.8 Hz), 6.56 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 11.3, 8.9 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 6.7, 2.8 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 8.01 (1H, ddd, J = 8.9, 4.3, 2.8 Hz), 8.25 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.57 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.86 (1H, s). | 379         | 1.08        | B               |
| I-162 |  | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) d: 4.29 (2H, brs), 4.31 (1H, dd, J = 47.7, 8.5 Hz), 4.66 (1H, ddd, J = 47.4, 8.5, 1.3 Hz), 5.55 (1H, dd, J = 6.3, 2.8 Hz), 6.55 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 6.5, 2.8 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.05 (1H, ddd, J = 8.8, 4.2, 2.8 Hz), 8.47 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.77 (1H, s).                                       | 413         | 1.18        | B               |
| I-163 |  | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) d: 4.30 (2H, brs), 4.32 (1H, dd, J = 47.7, 8.5 Hz), 4.66 (1H, ddd, J = 47.7, 8.5, 1.5 Hz), 5.55 (1H, dd, J = 6.3, 2.8 Hz), 6.09 (1H, m), 6.22 (1H, m), 6.55 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 6.5, 2.8 Hz), 7.98 (1H, ddd, J = 8.8, 4.1, 2.8 Hz), 8.29 (1H, d, J = 1.3 Hz), 9.08 (1H, d, J = 1.3 Hz), 9.52 (1H, s).           | 394         | 1.03        | B               |

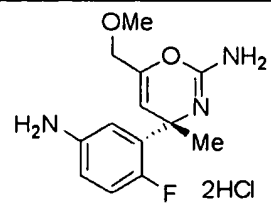
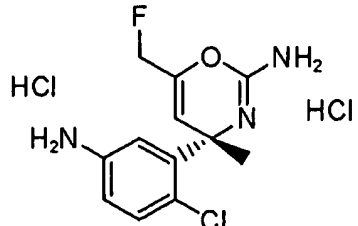
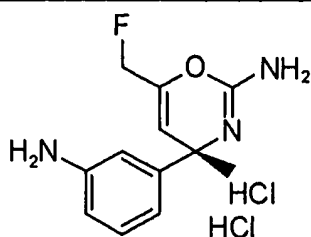
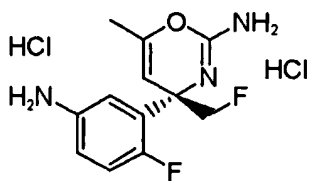
[表 1-30]

| 化合物編號 | 構造式 | NMR(溶媒：位移值上升順序)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | MS<br>[M+1] | LC/MS<br>RT | LC/<br>MS<br>條件 |
|-------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-----------------|
| I-164 |     | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 10.08 (1.0H, s), 8.69 (1.0H, d, J = 1.3 Hz), 7.98 (1.0H, dd, J = 8.7, 2.6 Hz), 7.94 (1.0H, d, J = 1.3 Hz), 7.82 (1.0H, d, J = 2.6 Hz), 7.36 (1.0H, d, J = 8.7 Hz), 5.56 (1.0H, d, J = 1.0 Hz), 4.70 (2.0H, ddd, J = 167.3, 47.5, 8.7 Hz), 4.41 (2.0H, br s), 2.85 (3.0H, s), 1.87 (3.0H, s).                           | 414         | 1.22        | B               |
| I-165 |     | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9.89 (1.0H, s), 8.56 (1.0H, d, J = 2.1 Hz), 8.24 (1.0H, d, J = 8.4 Hz), 7.98 (1.0H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 7.90-7.87 (2.0H, m), 7.37 (1.0H, d, J = 8.6 Hz), 5.55 (1.0H, d, J = 0.9 Hz), 4.70 (2.0H, ddd, J = 182.2, 47.5, 8.7 Hz), 4.33 (1.6H, br s), 1.87 (3.0H, s).                                                   | 409         | 1.33        | B               |
| I-166 |     | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9.55 (1.0H, s), 9.07 (1.0H, d, J = 1.1 Hz), 8.28 (1.0H, d, J = 1.1 Hz), 7.97 (1.0H, dd, J = 8.6, 2.6 Hz), 7.87 (1.0H, d, J = 2.6 Hz), 7.37 (1.0H, d, J = 8.6 Hz), 6.15 (2.0H, ddd, J = 51.1, 4.9, 1.9 Hz), 5.55 (1.0H, d, J = 0.9 Hz), 4.70 (2.0H, ddd, J = 175.5, 47.5, 8.7 Hz), 4.37 (2.0H, br s), 1.86 (3.0H, s).   | 424         | 1.17        | B               |
| I-167 |     | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) d: 4.28 (2H, brs), 4.31 (1H, ddd, J = 47.7, 8.6, 1.0 Hz), 4.66 (1H, ddd, J = 47.7, 8.6, 1.5 Hz), 5.55 (1H, dd, J = 6.3, 2.8 Hz), 5.96 (1H, m), 6.09 (1H, m), 6.55 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.56 (1H, s), 7.69 (1H, dd, J = 6.7, 2.9 Hz), 7.88 (1H, ddd, J = 8.8, 4.3, 2.9 Hz), 9.56 (1H, s). | 409         | 1.13        | B               |
| I-168 |     | <sup>1</sup> H-NMR 0.78 (2H, m), 1.23 (2H, m), 1.67 (3H, s), 3.48 (1H, m), 5.96 (1H, m), 5.96 (1H, t, J = 56 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 12, 8.0 Hz), 7.59 (1H, s), 7.65 (1H, dd, J = 8.0, 4.0 Hz), 7.91 (1H, m), 8.62 (1H, s), 9.97 (1H, s).                                                                                                                          | 442         | 1.31        | B               |

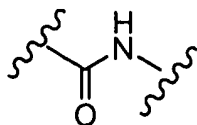
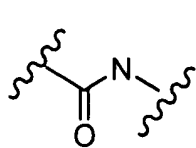
[表 1-31]

| 化合物<br>編號 | 構造式 | NMR(溶媒：位移值上升順序)                                                                                                                                                                                                                                                                       | MS<br>[M+1] | LC/MS<br>RT | LC/<br>MS<br>條件 |
|-----------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-----------------|
| I-169     |     | <sup>1</sup> H-NMR 1.67 (3H, s), 5.95 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.96 (1H, t, J = 56 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 12, 8.0 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 8.0, 4.0 Hz), 7.92 (1H, m), 8.45 (1H, s), 9.74 (1H, s).                                                                                          | 445         | 1.26        | B               |
| I-170     |     | <sup>1</sup> H-NMR 1.67 (3H, s), 5.95 (1H, m), 5.96 (1H, t, J = 56 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 8.0, 4.0 Hz), 7.73 (1H, m), 7.88 (1H, m), 8.24 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.55 (1H, d, J = 4.0 Hz), 9.83 (1H, s).                                                                                 | 411         | 1.3         | B               |
| II-1      |     | <sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ: 1.85 (3H, s), 2.01 (3H, d, J = 1.1 Hz), 2.36 (6H, s), 5.44 (1H, t, J = 1.0 Hz), 7.22 (4H, d, J = 8.2 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 11.4, 8.7 Hz), 7.46 (1H, ddd, J = 8.7, 4.2, 2.7 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 6.9, 2.7 Hz), 7.67 (4H, d, J = 8.2 Hz). | 236         | 0.45        | A               |
| II-2      |     | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.79 (s, 3H), 2.29 (s, 6H), 5.69 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.99 (d, 1H, J = 6.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 9.0 Hz, 4H), 7.21 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.47 (d, J = 9.0 Hz, 4H), 8.60 (br, 1H), 9.30 (br, 1H), 10.4 (br, 1H).                         |             |             |                 |
| II-3      |     | <sup>1</sup> H-NMR (MeOD) δ: 1.99 (3H, s), 5.02 (2H, d, J = 47.1 Hz), 6.04 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.49-7.53 (1H, m), 7.56 (1H, dd, J = 7.1, 2.5 Hz).                                                                                                   | 254         | 0.4         | A               |

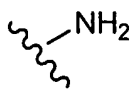
[表 1-32]

| 化合物編號 | 構造式                                                                                 | NMR(溶媒：位移值上升順序)                                                                                                                                                                                                                          | MS [M+1] | LC/MS RT | LC/MS 條件 |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|----------|
| II-4  |    | $^1\text{H-NMR}$ (MeOD) $\delta$ : 1.94 (3H, s), 3.38 (3H, s), 4.08 (2H, s), 5.79 (1H, s), 7.39 (1H, dd, $J = 11.7, 8.6$ Hz), 7.45-7.49 (1H, m), 7.53 (1H, dd, $J = 6.6, 2.5$ Hz).                                                       | 266      | 0.52     | A        |
| II-5  |    | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 1.85 (3H, s), 5.03 (2H, d, $J = 47.2$ Hz), 5.94 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.17 (1H, s), 7.32 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.67 (1H, br s), 9.42 (1H, br s), 10.74 (1H, s). | 270      | 0.7      | B        |
| II-6  |   | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 1.79 (3H, s), 5.05 (2H, d, $J = 47.2$ Hz), 6.15 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.20 (1H, m), 7.29-7.31 (2H, m), 7.46 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 8.88 (1H, br), 9.60 (1H, br), 11.2 (1H, br).              | 236      | 0.47     | B        |
| II-7  |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 2.00 (3H, s), 4.87 (2H, d, $J = 46.6$ Hz), 5.55 (1H, s), 7.28-7.40 (3H, m), 8.84 (1H, br s), 9.66 (1H, br s).                                                                                 | 254      | 0.4      | B        |

表中，

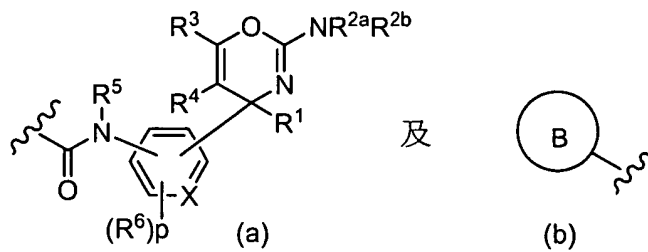


意指

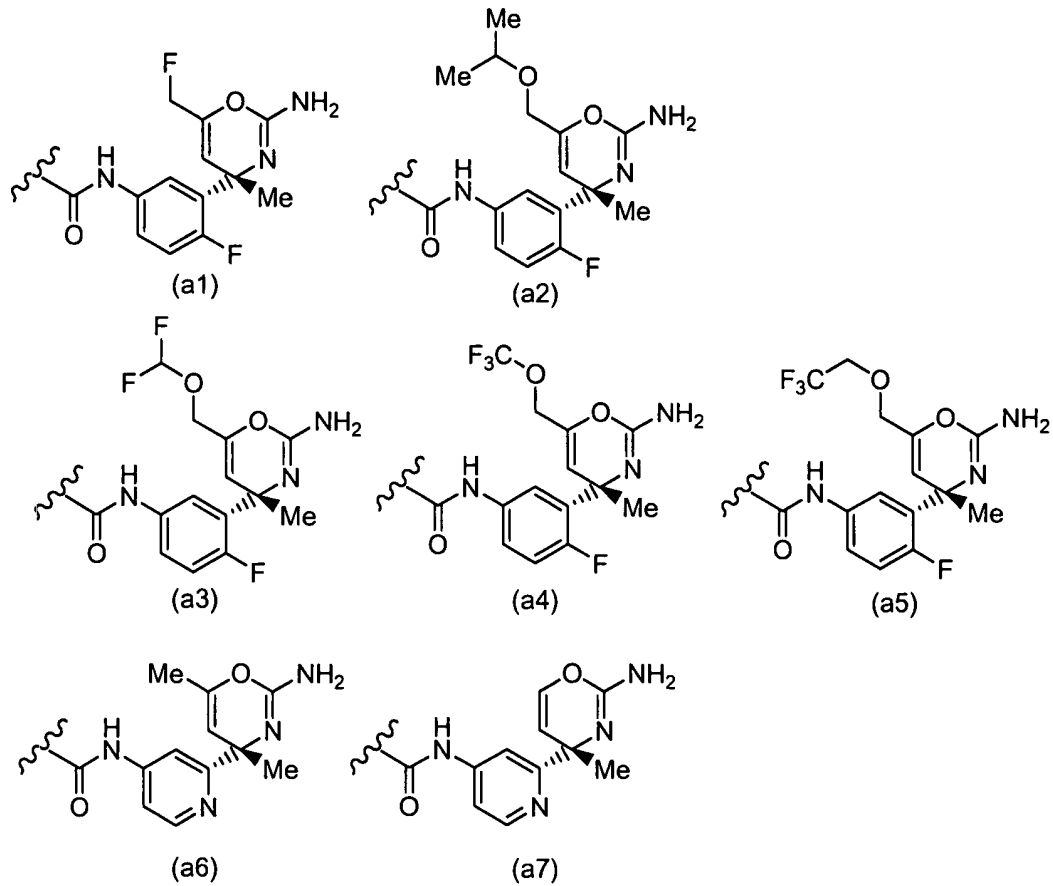


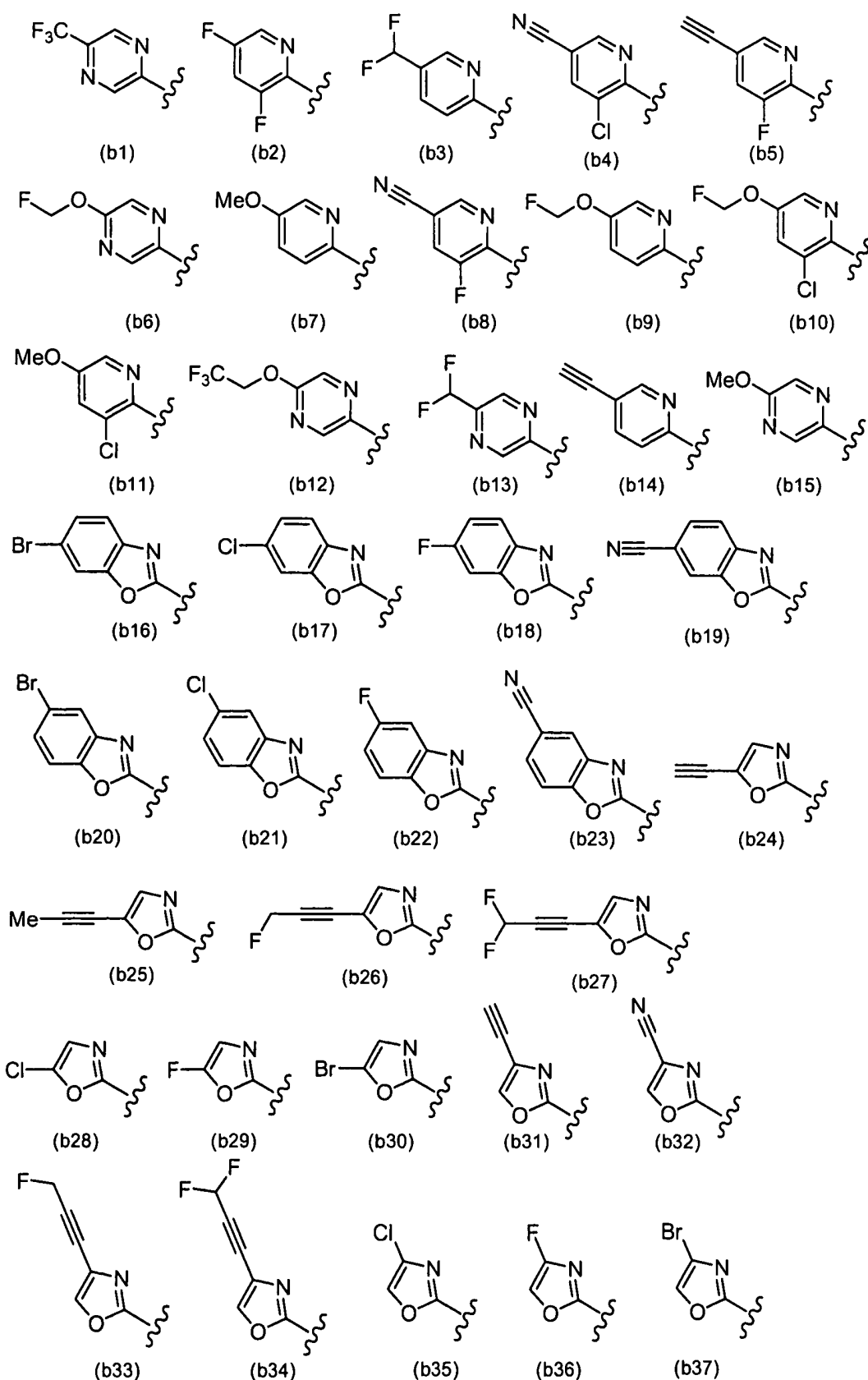
意指

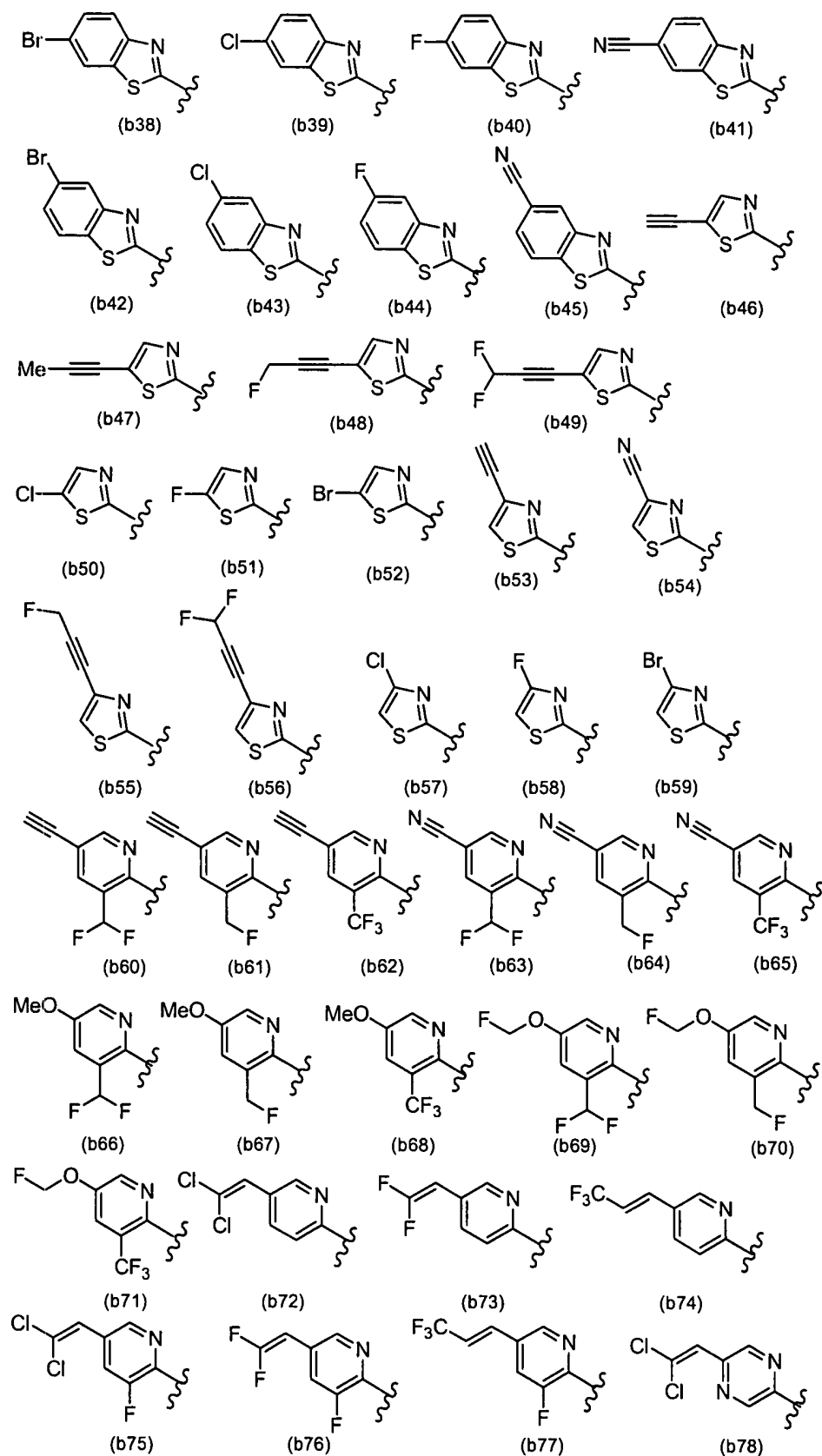
以下之化合物亦可同樣地合成。

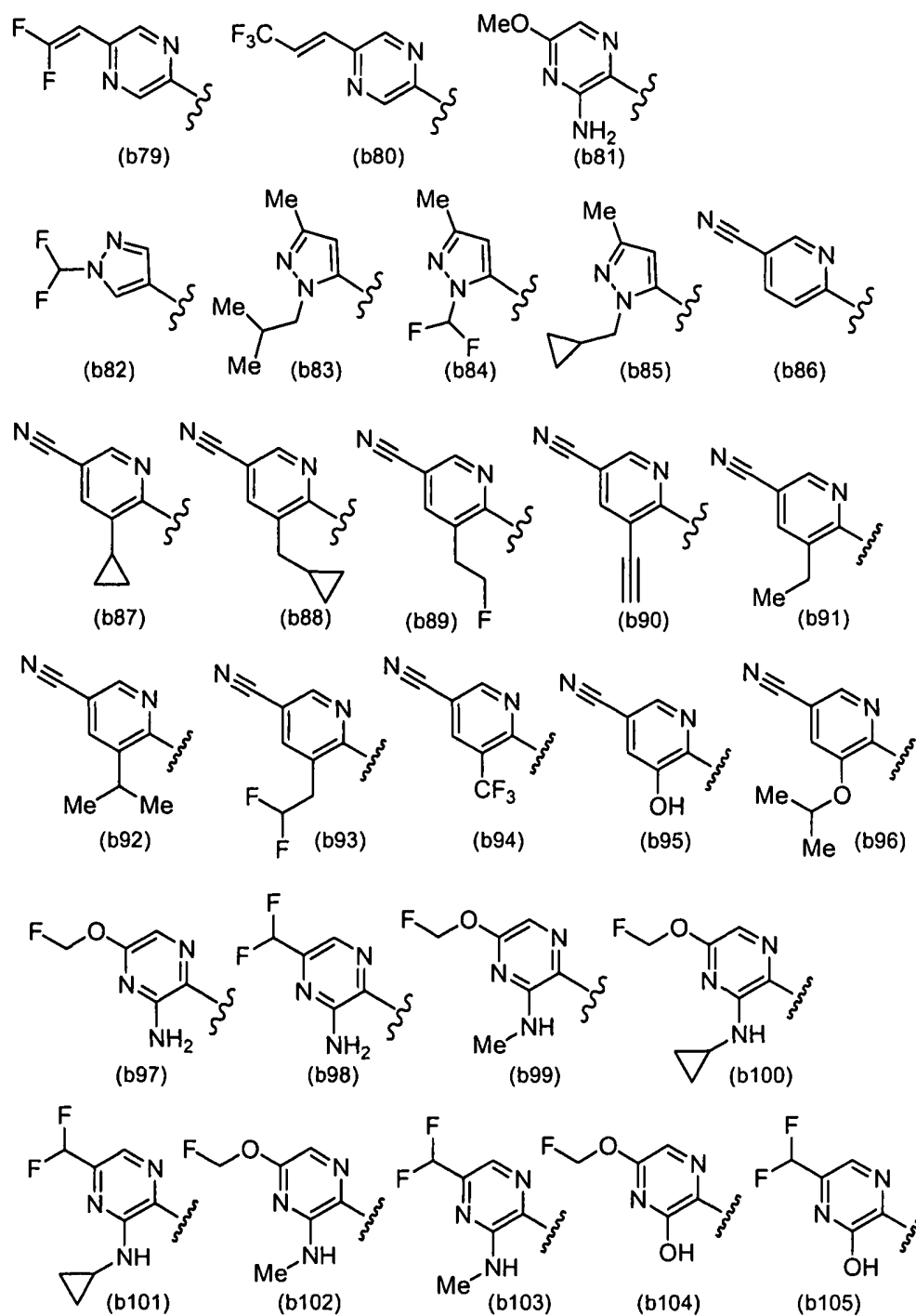


之組合(a, b)為以下任一者之化合物。惟, a1~a7及b1~b105為以下之基。









(a,b)=(a1,b1),(a1,b2),(a1,b3),(a1,b4),(a1,b5),(a1,b6),(a1,b7),(a1,b8),(a1,b9),(a1,b10),(a1,b11),(a1,b12),(a1,b13),(a1,b14),(a1,b15),(a1,b16),(a1,b17),(a1,b18),(a1,b19),(a1,b20),(a1,b21),(a1,b22),(a1,b23),(a1,b24),(a1,b25),(a1,b26),(a1,b27),(a1,b28),(a1,b29),(a1,b30),(a1,b31),(a1,b32),(a1,b33),(a1,b34),(a1,b35),(a1,b36),(a1,b37),(a1,b38)

, (a1, b39), (a1, b40), (a1, b41), (a1, b42), (a1, b43), (a1, b44), (a1, b45), (a1, b46), (a1, b47), (a1, b48), (a1, b49), (a1, b50), (a1, b51), (a1, b52), (a1, b53), (a1, b54), (a1, b55), (a1, b56), (a1, b57), (a1, b58), (a1, b59), (a1, b60), (a1, b61), (a1, b62), (a1, b63), (a1, b64), (a1, b65), (a1, b66), (a1, b67), (a1, b68), (a1, b69), (a1, b70), (a1, b71), (a1, b72), (a1, b73), (a1, b74), (a1, b75), (a1, b76), (a1, b77), (a1, b78), (a1, b79), (a1, b80), (a1, b81), (a1, b82), (a1, b83), (a1, b84), (a1, b85), (a1, b86), (a1, b87), (a1, b88), (a1, b89), (a1, b90), (a1, b91), (a1, b92), (a1, b93), (a1, b94), (a1, b95), (a1, b96), (a1, b97), (a1, b98), (a1, b99), (a1, b100), (a1, b101), (a1, b102), (a1, b103), (a1, b104), (a1, b105), (a2, b1), (a2, b2), (a2, b3), (a2, b4), (a2, b5), (a2, b6), (a2, b7), (a2, b8), (a2, b9), (a2, b10), (a2, b11), (a2, b12), (a2, b13), (a2, b14), (a2, b15), (a2, b16), (a2, b17), (a2, b18), (a2, b19), (a2, b20), (a2, b21), (a2, b22), (a2, b23), (a2, b24), (a2, b25), (a2, b26), (a2, b27), (a2, b28), (a2, b29), (a2, b30), (a2, b31), (a2, b32), (a2, b33), (a2, b34), (a2, b35), (a2, b36), (a2, b37), (a2, b38), (a2, b39), (a2, b40), (a2, b41), (a2, b42), (a2, b43), (a2, b44), (a2, b45), (a2, b46), (a2, b47), (a2, b48), (a2, b49), (a2, b50), (a2, b51), (a2, b52), (a2, b53), (a2, b54), (a2, b55), (a2, b56), (a2, b57), (a2, b58), (a2, b59), (a2, b60), (a2, b61), (a2, b62), (a2, b63), (a2, b64), (a2, b65), (a2, b66), (a2, b67), (a2, b68), (a2, b69), (a2, b70), (a2, b71), (a2, b72), (a2, b73), (a2, b74), (a2, b75), (a2, b76), (a2, b77), (a2, b78), (a2, b79), (a2, b80), (a2, b81), (a2, b82), (a2, b83), (a2, b84), (a2, b85), (a2, b86), (a2, b87), (a2, b88), (a2, b89), (a2

,b90),(a2,b91),(a2,b92),(a2,b93),(a2,b94),(a2,b95),(a2,b96),(a2,b97),(a2,b98),(a2,b99),(a2,b100),(a2,b101),(a2,b102),(a2,b103),(a2,b104),(a2,b105),(a3,b1),(a3,b2),(a3,b3),(a3,b4),(a3,b5),(a3,b6),(a3,b7),(a3,b8),(a3,b9),(a3,b10),(a3,b11),(a3,b12),(a3,b13),(a3,b14),(a3,b15),(a3,b16),(a3,b17),(a3,b18),(a3,b19),(a3,b20),(a3,b21),(a3,b22),(a3,b23),(a3,b24),(a3,b25),(a3,b26),(a3,b27),(a3,b28),(a3,b29),(a3,b30),(a3,b31),(a3,b32),(a3,b33),(a3,b34),(a3,b35),(a3,b36),(a3,b37),(a3,b38),(a3,b39),(a3,b40),(a3,b41),(a3,b42),(a3,b43),(a3,b44),(a3,b45),(a3,b46),(a3,b47),(a3,b48),(a3,b49),(a3,b50),(a3,b51),(a3,b52),(a3,b53),(a3,b54),(a3,b55),(a3,b56),(a3,b57),(a3,b58),(a3,b59),(a3,b60),(a3,b61),(a3,b62),(a3,b63),(a3,b64),(a3,b65),(a3,b66),(a3,b67),(a3,b68),(a3,b69),(a3,b70),(a3,b71),(a3,b72),(a3,b73),(a3,b74),(a3,b75),(a3,b76),(a3,b77),(a3,b78),(a3,b79),(a3,b80),(a3,b81),(a3,b82),(a3,b83),(a3,b84),(a3,b85),(a3,b86),(a3,b87),(a3,b88),(a3,b89),(a3,b90),(a3,b91),(a3,b92),(a3,b93),(a3,b94),(a3,b95),(a3,b96),(a3,b97),(a3,b98),(a3,b99),(a3,b100),(a3,b101),(a3,b102),(a3,b103),(a3,b104),(a3,b105),(a4,b1),(a4,b2),(a4,b3),(a4,b4),(a4,b5),(a4,b6),(a4,b7),(a4,b8),(a4,b9),(a4,b10),(a4,b11),(a4,b12),(a4,b13),(a4,b14),(a4,b15),(a4,b16),(a4,b17),(a4,b18),(a4,b19),(a4,b20),(a4,b21),(a4,b22),(a4,b23),(a4,b24),(a4,b25),(a4,b26),(a4,b27),(a4,b28),(a4,b29),(a4,b30),(a4,b31),(a4,b32),(a4,b33),(a4,b34),(a4,b35),(a4,b36),(

$a_4, b_{37}), (a_4, b_{38}), (a_4, b_{39}), (a_4, b_{40}), (a_4, b_{41}), (a_4, b_{42}), (a_4, b_{43}), (a_4, b_{44}), (a_4, b_{45}), (a_4, b_{46}), (a_4, b_{47}), (a_4, b_{48}), (a_4, b_{49}), (a_4, b_{50}), (a_4, b_{51}), (a_4, b_{52}), (a_4, b_{53}), (a_4, b_{54}), (a_4, b_{55}), (a_4, b_{56}), (a_4, b_{57}), (a_4, b_{58}), (a_4, b_{59}), (a_4, b_{60}), (a_4, b_{61}), (a_4, b_{62}), (a_4, b_{63}), (a_4, b_{64}), (a_4, b_{65}), (a_4, b_{66}), (a_4, b_{67}), (a_4, b_{68}), (a_4, b_{69}), (a_4, b_{70}), (a_4, b_{71}), (a_4, b_{72}), (a_4, b_{73}), (a_4, b_{74}), (a_4, b_{75}), (a_4, b_{76}), (a_4, b_{77}), (a_4, b_{78}), (a_4, b_{79}), (a_4, b_{80}), (a_4, b_{81}), (a_4, b_{82}), (a_4, b_{83}), (a_4, b_{84}), (a_4, b_{85}), (a_4, b_{86}), (a_4, b_{87}), (a_4, b_{88}), (a_4, b_{89}), (a_4, b_{90}), (a_4, b_{91}), (a_4, b_{92}), (a_4, b_{93}), (a_4, b_{94}), (a_4, b_{95}), (a_4, b_{96}), (a_4, b_{97}), (a_4, b_{98}), (a_4, b_{99}), (a_4, b_{100}), (a_4, b_{101}), (a_4, b_{102}), (a_4, b_{103}), (a_4, b_{104}), (a_4, b_{105}), (a_5, b_1), (a_5, b_2), (a_5, b_3), (a_5, b_4), (a_5, b_5), (a_5, b_6), (a_5, b_7), (a_5, b_8), (a_5, b_9), (a_5, b_{10}), (a_5, b_{11}), (a_5, b_{12}), (a_5, b_{13}), (a_5, b_{14}), (a_5, b_{15}), (a_5, b_{16}), (a_5, b_{17}), (a_5, b_{18}), (a_5, b_{19}), (a_5, b_{20}), (a_5, b_{21}), (a_5, b_{22}), (a_5, b_{23}), (a_5, b_{24}), (a_5, b_{25}), (a_5, b_{26}), (a_5, b_{27}), (a_5, b_{28}), (a_5, b_{29}), (a_5, b_{30}), (a_5, b_{31}), (a_5, b_{32}), (a_5, b_{33}), (a_5, b_{34}), (a_5, b_{35}), (a_5, b_{36}), (a_5, b_{37}), (a_5, b_{38}), (a_5, b_{39}), (a_5, b_{40}), (a_5, b_{41}), (a_5, b_{42}), (a_5, b_{43}), (a_5, b_{44}), (a_5, b_{45}), (a_5, b_{46}), (a_5, b_{47}), (a_5, b_{48}), (a_5, b_{49}), (a_5, b_{50}), (a_5, b_{51}), (a_5, b_{52}), (a_5, b_{53}), (a_5, b_{54}), (a_5, b_{55}), (a_5, b_{56}), (a_5, b_{57}), (a_5, b_{58}), (a_5, b_{59}), (a_5, b_{60}), (a_5, b_{61}), (a_5, b_{62}), (a_5, b_{63}), (a_5, b_{64}), (a_5, b_{65}), (a_5, b_{66}), (a_5, b_{67}), (a_5, b_{68}), (a_5, b_{69}), (a_5, b_{70}), (a_5, b_{71}), (a_5, b_{72}), (a_5, b_{73}), (a_5, b_{74}), (a_5, b_{75}), (a_5, b_{76}), (a_5, b_{77}), (a_5, b_{78}), (a_5, b_{79}), (a_5, b_{80}), (a_5, b_{81}), (a_5, b_{82}), (a_5, b_{83}), (a_5, b_{84}), (a_5, b_{85}), (a_5, b_{86}), (a_5, b_{87}), (a_5, b$

88),(a5,b89),(a5,b90),(a5,b91),(a5,b92),(a5,b93),(a5,b94),  
 (a5,b95),(a5,b96),(a5,b97),(a5,b98),(a5,b99),(a5,b100),  
 (a5,b101),(a5,b102),(a5,b103),(a5,b104),(a5,b105),(a6,  
 b1),(a6,b2),(a6,b3),(a6,b4),(a6,b5),(a6,b6),(a6,b7),(a6,b  
 8),(a6,b9),(a6,b10),(a6,b11),(a6,b12),(a6,b13),(a6,b14),(  
 a6,b15),(a6,b16),(a6,b17),(a6,b18),(a6,b19),(a6,b20),(a6  
 ,b21),(a6,b22),(a6,b23),(a6,b24),(a6,b25),(a6,b26),(a6,b  
 27),(a6,b28),(a6,b29),(a6,b30),(a6,b31),(a6,b32),(a6,b33  
 ),(a6,b34),(a6,b35),(a6,b36),(a6,b37),(a6,b38),(a6,b39),(  
 a6,b40),(a6,b41),(a6,b42),(a6,b43),(a6,b44),(a6,b45),(a6  
 ,b46),(a6,b47),(a6,b48),(a6,b49),(a6,b50),(a6,b51),(a6,b  
 52),(a6,b53),(a6,b54),(a6,b55),(a6,b56),(a6,b57),(a6,b58  
 ),(a6,b59),(a6,b60),(a6,b61),(a6,b62),(a6,b63),(a6,b64),(  
 a6,b65),(a6,b66),(a6,b67),(a6,b68),(a6,b69),(a6,b70),(a6  
 ,b71),(a6,b72),(a6,b73),(a6,b74),(a6,b75),(a6,b76),(a6,b  
 77),(a6,b78),(a6,b79),(a6,b80),(a6,b81),(a6,b82),(a6,b83  
 ),(a6,b84),(a6,b85),(a6,b86),(a6,b87),(a6,b88),(a6,b89),(  
 a6,b90),(a6,b91),(a6,b92),(a6,b93),(a6,b94),(a6,b95),(a6  
 ,b96),(a6,b97),(a6,b98),(a6,b99),(a6,b100),(a6,b101),(a6  
 ,b102),(a6,b103),(a6,b104),(a6,b105),(a7,b1),(a7,b2),(a7  
 ,b3),(a7,b4),(a7,b5),(a7,b6),(a7,b7),(a7,b8),(a7,b9),(a7,  
 b10),(a7,b11),(a7,b12),(a7,b13),(a7,b14),(a7,b15),(a7,b1  
 6),(a7,b17),(a7,b18),(a7,b19),(a7,b20),(a7,b21),(a7,b22)  
 ,(a7,b23),(a7,b24),(a7,b25),(a7,b26),(a7,b27),(a7,b28),(  
 a7,b29),(a7,b30),(a7,b31),(a7,b32),(a7,b33),(a7,b34),(a7

,b35),(a7,b36),(a7,b37),(a7,b38),(a7,b39),(a7,b40),(a7,b41),(a7,b42),(a7,b43),(a7,b44),(a7,b45),(a7,b46),(a7,b47),(a7,b48),(a7,b49),(a7,b50),(a7,b51),(a7,b52),(a7,b53),(a7,b54),(a7,b55),(a7,b56),(a7,b57),(a7,b58),(a7,b59),(a7,b60),(a7,b61),(a7,b62),(a7,b63),(a7,b64),(a7,b65),(a7,b66),(a7,b67),(a7,b68),(a7,b69),(a7,b70),(a7,b71),(a7,b72),(a7,b73),(a7,b74),(a7,b75),(a7,b76),(a7,b77),(a7,b78),(a7,b79),(a7,b80),(a7,b81),(a7,b82),(a7,b83),(a7,b84),(a7,b85),(a7,b86),(a7,b87),(a7,b88),(a7,b89),(a7,b90),(a7,b91),(a7,b92),(a7,b93),(a7,b94),(a7,b95),(a7,b96),(a7,b97),(a7,b98),(a7,b99),(a7,b100),(a7,b101),(a7,b102),(a7,b103),(a7,b104),(a7,b105)。

以下，記載本發明化合物之生物試驗例。

(試驗例1：BACE1抑制作用之測量)

於96孔Half area plate(黑色盤；Coaster公司製)之各孔中置入48.5 $\mu$ l之基質胜肽(生物素-XSEVNLDAEFRHDSGC-Eu：X= $\epsilon$ -胺基-n-己酸、Eu=鎔穴狀化合物(cryptate))溶液，各別添加0.5 $\mu$ l之本發明化合物((DMSO：二甲基亞砷溶液)及1 $\mu$ l之重組人類BACE1(R&D systems公司製)添加後，於30 $^{\circ}$ C使反應3.5小時。基質胜肽係藉由使生物素-XSEVNLDAEFRHDSGC(胜肽研究所製)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18nmol/L、重組人類BACE1之最終濃度為7.4nmol/L，反應緩衝液係使用乙酸鈉緩衝液(50mmol/L乙酸鈉

pH5.0、0.008% Triton X-100)。反應結束後，於各孔中各添加50 $\mu$ l之溶解於磷酸緩衝液(150mmol/L  $K_2HPO_4$ - $KH_2PO_4$  pH7.0、0.008 % Triton X-100、0.8mol/L KF)之8.0 $\mu$ g/ml之鏈黴抗生物素(streptavidin)-XL665(CIS bio international公司製)，於30 $^{\circ}$ C靜置45分鐘。之後，螢光強度(激發波長320nm、測量波長620nm及665nm)使用Wallac 1420 Multilabel Counter(Perkin Elmer life sciences公司製)來測量。酵素活性由各測量波長之計數率(10000 $\times$ 計數665/計數620)求得，算出抑制50%酵素活性的用量(IC<sub>50</sub>)。

化合物 I-2：IC<sub>50</sub>值 0.0053 $\mu$ mol/L

化合物 I-4：IC<sub>50</sub>值 0.0106 $\mu$ mol/L

化合物 I-8：IC<sub>50</sub>值 0.0103 $\mu$ mol/L

化合物 I-11：IC<sub>50</sub>值 0.064 $\mu$ mol/L

化合物 I-1、3、5、9~10、12~19、21~24、27~43、45、46、48~52、54~68、70~80、83~101、103、106~109、113、116、128、130~136、142、143、144及146~170亦IC<sub>50</sub>值為1 $\mu$ mol/L以下。

(試驗例2：細胞中的 $\beta$ 類澱粉(A $\beta$ )產生抑制作用之測量)

將使人類野生型 $\beta$ APP過度表現的神經母細胞瘤SH-SY5Y細胞(SH/APPwt)調製為 $8 \times 10^5$ 個細胞/mL，每1孔各接種150 $\mu$ l於96孔培養盤(Falcon公司製)，於37 $^{\circ}$ C，5%二氧化碳培養箱內培養2小時。之後，將事先添加。懸浮本發明化合物(DMSO：二甲基亞砷溶液)成為2 $\mu$ l/50 $\mu$ l培養基的溶液添加至細胞液。即，最終DMSO濃

度成為1%、細胞培養液成為200 $\mu$ l。由添加被驗化合物培養24小時後，各回收100 $\mu$ l之培養上清液，測量其中所含的A $\beta$ 量。

A $\beta$ 量之測量方法係於384孔Half area plate(黑色盤；Coaster公司製)中置入均一系時間分解螢光(HTRF)測量試劑(Amyloid $\beta$ 1-40胜肽；CIS bio international公司)10 $\mu$ l、及培養上清液10 $\mu$ l並混合，遮光而於4 $^{\circ}$ C靜置一晚。之後，螢光強度(激發波長337nm、測量波長620nm及665nm)使用螢光微量盤讀數儀(Microplate reader)(Artemis K-101；古野電氣公司)來測量。A $\beta$ 量係由各測量波長之計數率(10000 $\times$ 計數 665/計數 620)求得，由至少相異的6用量算出50%抑制A $\beta$ 產生的用量(IC<sub>50</sub>)。

以下之化合物係IC<sub>50</sub>值為1 $\mu$ mol/L以下。

I-6、7、26、44、81、82、125及129。

(試驗例3：大鼠腦內 $\beta$ 類澱粉減少作用)

使本發明化合物懸浮使於0.5%甲基纖維素，調製成最終濃度為2mg/mL，對雄性Crl：SD大鼠(7~9週齡)以成為10mg/kg的方式經口投與。基劑對照組僅投與0.5%甲基纖維素，以各組3~8隻實施投與試驗。投與3小時後將腦摘出，單離大腦半球，並測量重量後，快速地於液態氮中使冷凍，保存於-80 $^{\circ}$ C至萃取日。冷凍的大腦半球於冰冷下移至Teflon(註冊商標)製均質器，添加重量的4倍體積的萃取緩衝液(含有1%CHAPS({3-[(3-氯醯胺丙基)二甲基胺基]-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)，重複上下振動2分鐘均質化而可溶化。將懸浮液移至離心用試管，於冰上放置3小時以上，之後，於4℃，100,000×g下，離心20分鐘。離心後，將上清液移至β類澱粉40測量用之ELISA盤(和光純藥工業製：製品編號294-62501)。ELISA測量依據隨附之說明來進行。減少作用係相對於各試驗之基劑對照組之腦內β類澱粉40的比率而算出。

(試驗例4：CYP3A4螢光MBI試驗)

CYP3A4螢光MBI試驗係調查由於代謝反應之本發明化合物之CYP3A4抑制的增強的試驗。藉由CYP3A4酵素(大腸菌表現酵素)使7-苄氧基三氟甲基香豆素(7-BFC)脫苄基化，產生發出螢光的代謝物7-羥基三氟甲基香豆素(7-HFC)。將7-HFC生成反應作為指標來評價CYP3A4抑制。

反應條件如以下所示：基質 5.6μmol/L 7-BFC；預反應時間 0或30分鐘；反應時間 15分鐘；反應溫度 25℃(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)；本發明化合物濃度 0.625、1.25、2.5、5、10、20μmol/L(6點)。

於96孔盤中添加作為預反應液之於K-Pi緩衝液(pH7.4)中添加酵素、本發明化合物溶液之上述預反應組成，以基質及K-Pi緩衝液作1/10稀釋的方式將其一部份移至另一96孔盤中，添加輔酶NADPH作為指標而開始反應(無預反應)，指定時間反應後，藉由添加乙腈/0.5mol/L

Tris(三羥基胺基甲烷)=4/1(V/V)將反應停止。又於殘餘預反應液亦添加NADPH而開始預反應(有預反應)，指定時間預反應後，使基質及K-Pi緩衝液被稀釋為1/10的方式於另一盤中移置一部份而開始作為指標的反應。指定時間反應後，藉由添加乙腈/0.5mol/L Tris(三羥基胺基甲烷)=4/1(V/V)而停止反應。進行各別指標反應的盤以螢光盤讀數儀測量為代謝物的7-HFC之螢光值( $E_x=420\text{nm}$ 、 $E_m=535\text{nm}$ )。

將於反應系統中僅添加作為溶解本發明化合物的溶媒DMSO者作為對照組(100%)，算出添加本發明化合物溶液的各別濃度中的殘存活性(%)，使用濃度及抑制率，藉由分類評定模型(logistic model)之逆推定算出 $IC_{50}$ 。 $IC_{50}$ 值之差為 $5\mu\text{M}$ 以上的情形作為(+)， $3\mu\text{M}$ 以下的情形作為(-)。

化合物 I-1：(-)

(試驗例5：CYP抑制試驗)

使用市售之集合人類肝微粒體，作為人類主要CYP5分子種類(CYP1A2、2C9、2C19、2D6、3A4)之典型的基質代謝反應，將7-乙氧基試鹵靈(7-ethoxyresorufin)之O-脫乙基化(CYP1A2)、甲苯磺胺丁脲(tolbutamide)之甲基-氫氧化(CYP2C9)、美芬妥英(mephenytoin)之4'-氫氧化(CYP2C19)、右美沙芬(dextromethorphan)之O脫甲基化(CYP2D6)、特非那丁(terfenadine)之氫氧化(CYP3A4)作為指標，由各別的代謝物生成量評價由本發明化合物所抑制的程度。

反應條件如下：基質 0.5 $\mu$ mol/L 乙氧基試鹵靈 (CYP1A2)、100 $\mu$ mol/L 甲苯磺胺丁脲 (CYP2C9)、50 $\mu$ mol/L S-美芬妥英 (CYP2C19)、5 $\mu$ mol/L 右美沙芬 (CYP2D6)、1 $\mu$ mol/L 特非那丁 (CYP3A4)；反應時間 15 分鐘；反應溫度 37 $^{\circ}$ C；酵素 集合人類肝微粒體 0.2mg 蛋白質/mL；本發明化合物濃度 1、5、10、20 $\mu$ mol/L (4 點)。

於 96 孔盤中添加作為反應溶液之於 50mmol/L Hepes 緩衝液中添加上述組成之各 5 種基質、人類肝微粒體、本發明化合物、添加輔酶 NADPH，而開始作為指標的代謝反應。37 $^{\circ}$ C、反應 15 分鐘後，添加甲醇/乙腈=1/1(v/v) 溶液而停止反應。3000rpm、15 分鐘之離心操作後，以螢光盤讀數儀定量離心上清液中之試鹵靈 (CYP1A2 代謝物)，以 LC/MS/MS 定量羥基甲苯磺胺丁脲 (CYP2C9 代謝物)、4'-羥基美芬妥英 (CYP2C19 代謝物)、去甲右美沙芬 (dextrorphan) (CYP2D6 代謝物)、特非那丁醇代謝物 (CYP3A4 代謝物)。

於反應系統中僅添加溶解本發明化合物的溶媒 DMSO 者作為對照組 (100%)，算出添加本發明化合物溶液的各別濃度下的殘存活性 (%)，使用濃度及抑制率，藉由分類評定模型之逆推定算出 IC<sub>50</sub>。

化合物 I-9：5 種 > 20 $\mu$ M

(試驗例 6：波動 Ames 試驗 (Fluctuation Ames Test))

評價本發明化合物之變異原性。

將冷凍保存的鼠傷寒沙門桿菌 (Salmonella

typhimurium TA98株、TA100株)20 $\mu$ L接種於10 mL液體營養培養基(2.5% Oxoid nutrient broth No.2)，於37 $^{\circ}$ C振盪前培養10小時。TA98株係將9mL之菌液離心(2000 $\times$ g、10分鐘)而去除培養液。於9mL之Micro F緩衝液( $K_2HPO_4$  : 3.5g/L、 $KH_2PO_4$  : 1g/L、 $(NH_4)_2SO_4$  : 1g/L、檸檬酸三鈉二水合物 : 0.25g/L、 $MgSO_4 \cdot 7H_2O$  : 0.1g/L)中將菌懸浮，添加於110mL之Exposure培養基(含生物素 : 8 $\mu$ g/mL、組胺酸 : 0.2 $\mu$ g/mL、葡萄糖 : 8mg/mL的MicroF緩衝液)，TA100株係對3.16mL菌液添加Exposure培養基120mL而調製試驗菌液。本發明化合物DMSO溶液(由最高用量50mg/mL至2~3倍公比作數階段稀釋)，各別將12 $\mu$ L之作為陰性對照之DMSO、作為陽性對照之於非代謝活性化條件對TA98株為50 $\mu$ g/mL之4-硝基喹啉-1-氧化物DMSO溶液、對TA100株為0.25 $\mu$ g/mL之2-(2-呋喃基)-3-(5-硝基-2-呋喃基)丙烯醯胺DMSO溶液、於代謝活性化條件下對TA98株為40 $\mu$ g/mL之2-胺基蒽DMSO溶液、對TA100株為20 $\mu$ g/mL之2-胺基蒽DMSO溶液，與試驗菌液588 $\mu$ L(於代謝活性化條件係試驗菌液498 $\mu$ L與S9mix 90 $\mu$ L之混合液)混和，於37 $^{\circ}$ C振盪培養90分鐘。將暴露本發明化合物的菌液460 $\mu$ L與Indicator培養基(含生物素 : 8 $\mu$ g/mL、組胺酸 : 0.2 $\mu$ g/mL、葡萄糖 : 8mg/mL、溴甲酚紫(bromocresol purple): 37.5 $\mu$ g/mL的MicroF緩衝液)2300 $\mu$ L混和，各50 $\mu$ L分注微量盤48孔/用量，於37 $^{\circ}$ C靜置培養3日。含有因胺基酸(組胺酸)合成酵素基因突然變異而獲得增殖能力的菌的孔，因pH變化而由紫色變成黃色，計數每1用量之48

孔中的變成黃色的菌增殖孔，與陰性對照組比較來評價。變異原性為陰性者表示為(-)，陽性者表示為(+)。

(試驗例 7-1：溶解性試驗)

將本發明化合物之 10mM DMSO 溶液之 2 倍稀釋系列 (12 點) 添加至媒體 (JP-I、JP-II)(2%)，由 4 小時後之混濁度，將溶解性作 3 階段評價 (高： $> 40\mu\text{M}$ ，中： $3\sim 40\mu\text{M}$ ，低： $< 3\mu\text{M}$ )。

化合物 I-5：高 (JP-II)

(試驗例 7-2：溶解性試驗)

本發明化合物之溶解度係於添加 1%DMSO 之條件下來決定。以 DMSO 調製 10mmol/L 化合物溶液，將本發明化合物溶液  $6\mu\text{L}$  添加至 pH6.8 人工腸液 (於 0.2mol/L 磷酸二氫鉀試液 250mL 添加 0.2mol/L NaOH 試液 118mL、水而作成 1000mL)  $594\mu\text{L}$  中。於  $25^{\circ}\text{C}$  使靜置 16 小時後，吸引過濾混液。濾液以甲醇/水 = 1/1 (V/V) 作 2 倍稀釋，藉由絕對校正線法，使用 HPLC 或 LC/MS/MS 測量濾液中濃度。

(試驗例 8：代謝安定性試驗)

使市售之集合人類肝微粒體與本發明化合物反應一定時間，藉由比較反應樣品及未反應樣品而算出殘存率，評價本發明化合物經由肝臟被代謝的程度。

含人類肝微粒體 0.5mg 蛋白質/mL 的 0.2mL 之緩衝液 (50mmol/L Tris-HCl pH7.4、150mmol/L 氯化鉀、10mmol/L 氯化鎂) 中，於 1mmol/L NADPH 存在下使於  $37^{\circ}\text{C}$  反應 0 分鐘或 30 分鐘 (氧化反應)。反應後，於甲醇/乙腈 = 1/1 (v/v) 溶液之  $100\mu\text{L}$  中添加反應液  $50\mu\text{L}$ ，並混合，於 3000rpm 離

心15分鐘。此離心上清液中之本發明化合物以LC/MS/MS定量，反應後之本發明化合物之殘存量將0分鐘反應時之化合物量作為100%來計算。

化合物 I-8：99%

(試驗例9：hERG試驗)

以本發明化合物之心電圖QT間隔延長之風險評價為目的，使用使人類 ether-a-go-go 相關基因(hERG)通道表現的 HEK293 細胞，檢討本發明化合物對心室再極化過程中負擔重要任務的延遲整流  $K^+$  電流( $I_{Kr}$ )的作用。

全自動膜片鉗系統(patch clamp system)(PatchXpress 7000A, Axon Instruments Inc.)，以全細胞膜片鉗(whole-cell patch clamp)法，將細胞保持於-80mV之膜電位後，記錄+40mV之去極化刺激2秒鐘、再以-50mV之再極化刺激2秒鐘之際所誘發的  $I_{Kr}$ 。發生的電流安定後，室溫條件下，使本發明化合物以目的濃度溶解的細胞外液(NaCl：135mmol/L、KCl：5.4mmol/L、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ：0.3mmol/L、 $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ：1.8mmol/L、 $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ：1mmol/L、葡萄糖：10mmol/L、HEPES(4-(2-羥基乙基)-1-哌啶乙烷磺酸、4-(2-羥基乙基)-1-哌啶乙烷磺酸)：10mmol/L、pH=7.4)適用於細胞10分鐘。由所獲得的  $I_{Kr}$ ，使用解析軟體(DataXpress ver.1、Molecular Devices Corporation)，以保持膜電位中的電流值為基準來測量最大尾電流之絕對值。再者，算出對本發明化合物適用前之最大尾電流的抑制率，與媒體適用組(0.1%二甲基亞砷溶液)作比較，評價本發明化合物對  $I_{Kr}$  之影響。

## (試驗例 10：粉末溶解度試驗)

於適當容器內放入適量本發明化合物，於各容器中各添加 200 $\mu$ L 之溶出試驗第 1 液(將氯化鈉 2.0g 溶解於鹽酸 7.0mL 及水而作成 1000mL)、溶出試驗第 2 液(pH6.8 之磷酸鹽緩衝液 1 容量中添加水 1 容量)、20mmol/L 牛磺膽酸鈉(TCA)/溶出試驗第 2 液(於 TCA 1.08g 添加溶出試驗第 2 液作成 100mL)。試驗液添加後溶解的情形，適當地追加本發明化合物。密閉並於 37 $^{\circ}$ C 震盪 1 小時後過濾，於各濾液 100 $\mu$ L 中添加甲醇 100 $\mu$ L 進行 2 倍稀釋。稀釋倍率因應必要而變更。確認無氣泡及析出物，密閉並震盪。藉由絕對校正線法使用 HPLC 來定量本發明化合物。

## (試驗例 11：BA 試驗)

## 經口吸收性之檢討

## 實驗材料及方法

(1)使用動物：使用小鼠或 SD 大鼠。

(2)飼育條件：使小鼠或 SD 大鼠自由攝取固體飼料及滅菌自來水。

(3)投與量、分組之設定：經口投與、靜脈內投與以規定之投與量投與。如以下方式設定各組(每一化合物之投與量有變更)。

經口投與 1~30mg/kg(n=2~3)

靜脈內投與 0.5~10mg/kg(n=2~3)

(4)投與液之調製：經口投與係作成溶液或懸浮液來投與。靜脈內投與係作成可溶化而投與。

(5)投與方法：經口投與係藉由經口套管而強制地投

與至胃內。靜脈內投與係藉由附注射針的注射器由尾靜脈來投與。

(6)評價項目：經時採血，血漿中本發明化合物濃度使用LC/MS/MS來測量。

(7)統計解析：關於血漿中本發明化合物濃度推移，使用非線形最小二乘法程式WinNonlin(註冊商標)來算出血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)，由經口投與組及靜脈內投與組之AUC算出本發明化合物之生物可利用率(BA)。

化合物 I-16：98.3%

(試驗例 12：腦移行性試驗)

以 0.5mg/mL/kg 之用量靜脈內投與本發明化合物至大鼠，30 分鐘後於異氟烷(isoflurane)麻醉自大動脈全採血使放血而死。

之後，摘出腦，以蒸餾水調製 20-25% 之均質物。

另一方面，所獲得的血液經離心處理後成為血漿。之後，腦樣品係，將對照組血漿以 1：1 添加於血漿樣品

之後，以 1：1 添加對照組血漿於腦樣品，以 1：1 添加對照組腦於血漿樣品，使用 LC/MS/MS 測量各別之樣品。所獲得的測量時之區域比(腦/血漿)作為腦 K<sub>p</sub> 值。

(試驗例 13：Ames 試驗)

使用鼠傷寒沙門桿菌(*Salmonella typhimurium*) TA98、TA100、TA1535、TA1537 及大腸菌(*Escherichia coli*) WP2uvrA 作為試驗菌株，藉由預培養法於非代謝活性化條件下及代謝活性化條件下實施 Ames 試驗，調查本

發明化合物之基因突然變異誘發性之有無。

(試驗例14：P-gp基質試驗)

將人類MDR1表現細胞或親細胞作成單層培養的透明孔之單側添加本發明化合物，使反應一定時間。算出自頂側(Apical)至基底外側(Basolateral)方向(A→B)及自基底外側至頂側方向(B→A)之膜透過係數，算出MDR1表現細胞及親細胞之流出比(Efflux Ratio)(ER；B→A及A→B之膜透過係數之比)值後，比較MDR1表現細胞及親細胞之ER值，判斷本發明化合物是否為P-gp基質。

製劑例

以下所示製劑例不過為例示之用，並無意將本發明之範圍受限於此等任一例。

製劑例1 錠劑

|        |      |
|--------|------|
| 本發明化合物 | 15mg |
| 乳糖     | 15mg |
| 硬脂酸鈣   | 3mg  |

均一混合除硬脂酸鈣以外之上述成分，破碎造粒而乾燥，作成適當大小的顆粒劑。其次添加硬脂酸鈣而壓縮成形成錠劑。

製劑例2 膠囊劑

|        |      |
|--------|------|
| 本發明化合物 | 10mg |
| 硬脂酸鎂   | 10mg |
| 乳糖     | 80mg |

均一混合上列材料作成粉末或細粒狀之散劑。將其填充至膠囊容器作成膠囊劑。

製劑例3 顆粒劑

|        |       |
|--------|-------|
| 本發明化合物 | 30 g  |
| 乳糖     | 265 g |
| 硬脂酸鎂   | 5 g   |

充分混合上述材料，壓縮成型後，粉碎、整粒，過篩作成適當大小的顆粒劑。

[產業上之可利用性]

本發明化合物可成為有用於作為由類澱粉 $\beta$ 蛋白質之產生、分泌及/或沉積所誘發的疾病之治療或預防劑的醫藥。

【圖式簡單說明】

無。

【主要元件符號說明】

無。

## 發明專利說明書

PD1128827(7)

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101114679

C07D265/06 (2006.01)

※申請日：101.4.25

※IPC 分類：

C07D413/12 (2006.01)

A61K35/535 (2006.01)

A61K35/5355 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

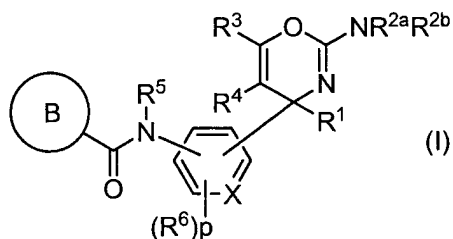
## 一、發明名稱：(中文/英文)

嘮咩衍生物及含有其之 BACE1 抑制劑

OXAZINE DERIVATIVES AND A PHARMACEUTICAL COMPOSITION  
FOR INHIBITING BACE1 CONTAINING THEM

## 二、中文發明摘要：

本發明提供一種化合物，其具有類澱粉 $\beta$ (amyloid  $\beta$ )產生抑制作用，尤其是BACE1抑制作用，有用於作為由於類澱粉 $\beta$ 蛋白質之產生、分泌及/或沉積所誘發的疾病之治療或預防劑，例如式(I)所示之化合物或其製藥上可容許的鹽：



(式中，

-X=為 -CR<sup>7</sup>= 或 -N=，

環B為經取代或非經取代之碳環或經取代或非經取代之雜環，

R<sup>1</sup>為經取代或非經取代之烷基等，

R<sup>2a</sup>及R<sup>2b</sup>各自獨立為氫、經取代或非經取代之烷基等，

$R^3$ 及 $R^4$ 各自獨立為氫、鹵素、經取代或非經取代之烷基等，

$R^5$ 為氫、經取代或非經取代之烷基等，

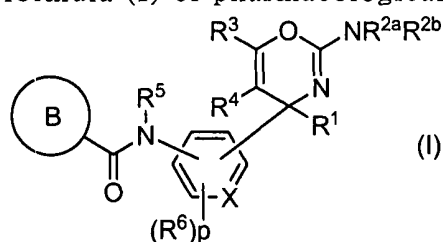
$R^6$ 各自獨立為鹵素、羥基、經取代或非經取代之烷基等，

$R^7$ 為氫、鹵素、羥基、經取代或非經取代之烷基等，

p為0~3之整數)。

## 三、英文發明摘要：

The present invention provides a compound having inhibition to the production of amyloid  $\beta$ , especially BACE1 inhibition, useful as a therapeutic or prophylactic agent for the disease induced by the production, secretion and/or deposition of amyloid  $\beta$ , for example, the compound represented by the following formula (I) or pharmacologically acceptable salt thereof,



[in formula,  $-X=$  is  $-CR^7=$  or  $-N=$ ,

ring  $B$  is a substituted or un-substituted carbocycle or a substituted or un-substituted heterocycle,

$R^1$  is a substituted or un-substituted alkyl,

$R^{2a}$  and  $R^{2b}$  are independently a hydrogen, substituted or un-substituted alkyl, and the like,

$R^3$  and  $R^4$  are independently a hydrogen, halogen, substituted or un-substituted alkyl, and the like,

$R^5$  is a hydrogen, substituted or un-substituted alkyl, and the like,

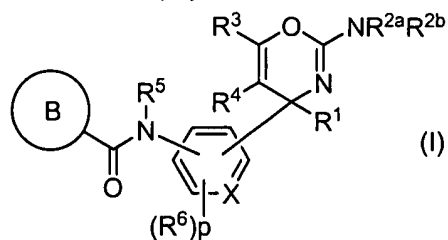
$R^6$  is independently a halogen, hydroxyl, substituted or un-substituted alkyl, and the like,

$R^7$  is a hydrogen, halogen, hydroxyl, substituted or un-substituted alkyl, and the like, and

$p$  is an integer of 0~3].

## 七、申請專利範圍：

1. 一種式 (I) 所示之化合物或其製藥上可容許的鹽，



(式中，

$-X=$  為  $-CR^7=$  或  $-N=$ ，

環 B 為經取代或非經取代之碳環或經取代或非經取代之雜環，

$R^1$  為經取代或非經取代之烷基、經取代或非經取代之烯基、經取代或非經取代之炔基、經取代或非經取代之醯基、氰基、羧基、經取代或非經取代之烷氧基羰基、經取代或非經取代之烯氧基羰基、經取代或非經取代之炔氧基羰基、經取代或非經取代之胺甲醯基、經取代或非經取代之硫胺甲醯基、經取代或非經取代之碳環式基或經取代或非經取代之雜環式基，

$R^{2a}$  及  $R^{2b}$  各自獨立為氫、經取代或非經取代之烷基、經取代或非經取代之醯基、經取代或非經取代之烷氧基羰基或經取代或非經取代之胺甲醯基，

$R^3$  及  $R^4$  各自獨立為：

氫、鹵素、羥基、經取代或非經取代之烷基、經取代或非經取代之烯基、經取代或非經取代之炔基、經取代或非經取代之烷氧基、經取代或非經取代之烯氧基、經取代或非經取代之炔氧基、經取代或非經取代之烷硫基、經取代或非經取代之烯硫基、經取代或

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

$R^5$  為氫、經取代或非經取代之烷基、經取代或非經取代之烯基、經取代或非經取代之炔基或經取代或非經取代之醯基，

$R^6$  各自獨立為：鹵素、羥基、經取代或非經取代

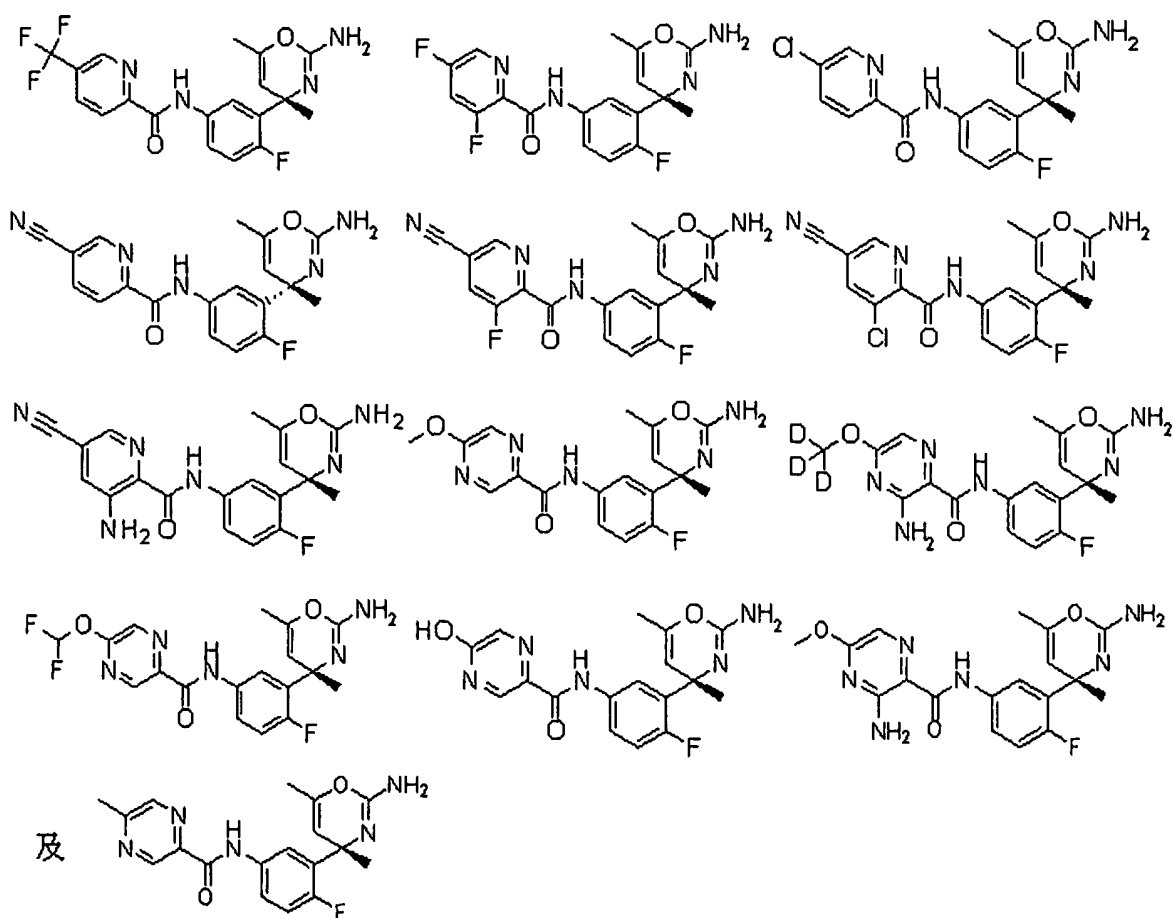
之烷基、經取代或非經取代之烯基、經取代或非經取代之炔基、經取代或非經取代之烷氧基、經取代或非經取代之烯氧基、經取代或非經取代之炔氧基、經取代或非經取代之烷硫基、經取代或非經取代之烯硫基、經取代或非經取代之炔硫基、經取代或非經取代之醯基、經取代或非經取代之醯氧基、氰基、硝基、羧基、經取代或非經取代之烷氧基羰基、經取代或非經取代之烯氧基羰基、經取代或非經取代之炔氧基羰基、經取代或非經取代之胺基、經取代或非經取代之胺甲醯基、經取代或非經取代之硫胺甲醯基、經取代或非經取代之胺磺醯基、經取代或非經取代之烷基亞磺醯基、經取代或非經取代之烯基亞磺醯基、經取代或非經取代之炔基亞磺醯基、經取代或非經取代之烷基磺醯基、經取代或非經取代之烯基磺醯基或經取代或非經取代之炔基磺醯基，

$R^7$  為氫、鹵素、羥基、經取代或非經取代之烷基、經取代或非經取代之烯基、經取代或非經取代之炔基、經取代或非經取代之烷氧基、經取代或非經取代之烯氧基、經取代或非經取代之炔氧基、經取代或非經取代之烷硫基、經取代或非經取代之烯硫基、經取代或非經取代之炔硫基、經取代或非經取代之醯基、經取代或非經取代之醯氧基、氰基、硝基、羧基、經取代或非經取代之烷氧基羰基、經取代或非經取代之烯氧基羰基、經取代或非經取代之炔氧基羰基、經取代或非經取代之胺基、經取代或非經取代之胺甲醯基

、經取代或非經取代之硫胺甲醯基、經取代或非經取代之胺磺醯基、經取代或非經取代之烷基亞磺醯基、經取代或非經取代之烯基亞磺醯基、經取代或非經取代之炔基亞磺醯基、經取代或非經取代之烷基磺醯基、經取代或非經取代之烯基磺醯基或經取代或非經取代之炔基磺醯基，

p 為 0~3 之整數；

惟，以下之化合物除外：



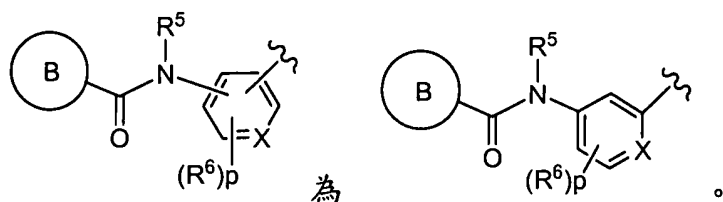
(式中，D 為氘)。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其製藥上可容許的鹽，其中  $R^3$  為氫、鹵素、或經取代之烷基。
3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其製藥上可容許的鹽，其中  $R^3$  為經鹵素取代之烷基。

4.如申請專利範圍第1項之化合物或其製藥上可容許的鹽，其中 $R^3$ 為甲基， $-X=$ 為 $-CR^7=$ ， $p$ 為0，且滿足以下任一者之條件：

- 1) $R^7$ 為氟基，
- 2) $R^7$ 為氟基，環B為經取代或非經取代之碳環，或
- 3) $R^7$ 為氟基，環B為經取代之雜環，作為環B之取代基而言，至少具有1個之二鹵烷基、烯基、炔基、鹵乙氧基或單鹵甲氧基。

5.如申請專利範圍第1至4項中任一項之化合物或其製藥上可容許的鹽，其中



6.如申請專利範圍第1至5項中任一項之化合物或其製藥上可容許的鹽，其中 $R^1$ 為經鹵素取代之碳數1~3之烷基。

7.如申請專利範圍第1至5項中任一項之化合物或其製藥上可容許的鹽，其中 $R^1$ 為碳數1~3之非經取代之烷基。

8.如申請專利範圍第1至7項中任一項之化合物或其製藥上可容許的鹽，其中環B為經取代或非經取代之吡啶、經取代或非經取代之嘧啶、經取代或非經取代之吡嘞、經取代或非經取代之噁唑、經取代或非經取代之吡唑、經取代或非經取代之苯、經取代或非經取代之苯并噁唑或經取代或非經取代之苯并噻唑。

- 9.如申請專利範圍第1至8項中任一項之化合物或其製藥上可容許的鹽，其中環B為可經1個以上選自鹵素、氰基、羥基、硝基、經取代或非經取代之烷基、經取代或非經取代之烯基、經取代或非經取代之炔基、經取代或非經取代之烷氧基、經取代或非經取代之烯氧基、經取代或非經取代之炔氧基、經取代或非經取代之烷硫基、經取代或非經取代之烯硫基、經取代或非經取代之炔硫基、經取代或非經取代之胺基及經取代或非經取代之環烷基之基所取代。
- 10.如申請專利範圍第1至9項中任一項之化合物或其製藥上可容許的鹽，其中 $R^4$ 為氫。
- 11.如申請專利範圍第1至10項中任一項之化合物或其製藥上可容許的鹽，其中 $R^{2a}$ 及 $R^{2b}$ 皆為氫。
- 12.一種醫藥組成物，其含有如申請專利範圍第1至11項中任一項之化合物或其製藥上可容許的鹽。
- 13.一種具有BACE1抑制活性之醫藥組成物，其含有如申請專利範圍第1至11項中任一項之化合物或其製藥上可容許的鹽。
- 14.一種抑制BACE1活性之方法，其特徵為投與如申請專利範圍第1至11項中任一項之化合物或其製藥上可容許的鹽。
- 15.如申請專利範圍第1至11項中任一項之化合物或其製藥上可容許的鹽，其用於抑制BACE1活性。

四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：無。

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：

無。

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

